

## PADに対するLipo PGE<sub>1</sub>の臨床効果の検討 —短期静注療法における諸因子の解析—

林田 直樹<sup>1</sup> 中島 伸之<sup>2</sup> 増田 政久<sup>3</sup> 石田 厚<sup>4</sup> 芝入 正雄<sup>5</sup> 上村 重明<sup>6</sup>  
安野 憲一<sup>7</sup> 高原 善治<sup>8</sup> 中谷 充<sup>9</sup> 渡辺 裕之<sup>10</sup> 浮田 英生<sup>11</sup>

**要 旨：**下肢閉塞性動脈硬化症患者に対してLipo PGE<sub>1</sub>の短期静注療法の有用性を患者の背景因子、ankle brachial pressure index (ABPI)、血管造影所見との関連性、症状の重症度の4点から検討した。有用性に相関のある因子は重症度 (Fontaine分類) のみであった。ABPIと有用性は関係がなかった。血管造影所見と有用性はほとんど関係がなかった。症状別ではFontaine IV度がFontaine II度、III度に比べ有用率が低かった。このことはFontaine IV度がFontaine II、III度に比べ多リスク群が多いことが関与していると考えられた。Fontaine II度の有用率が83.3%と高く、Fontaine II度に対するLipo PGE<sub>1</sub>の短期静注療法が期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 213-220)

**Key words:** peripheral arterial disease (PAD), Lipo PGE<sub>1</sub>, intravenous administration, clinical assessment, Fontaine classification

### はじめに

最近では、下肢慢性動脈閉塞症の薬物療法として血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有するprostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)を用いることが多い。その中でもPGE<sub>1</sub>をlipid microsphereに封入したLipo PGE<sub>1</sub>製剤は肺で不活化されにくく、作用時間も長く、局所の刺激が少ないため血管痛や静脈炎などの副作用が少ないこと、また、動脈硬化性病変や炎症病変へ集積することなどから、従来のPGE<sub>1</sub>製剤より優れていると報告されている<sup>1-3)</sup>。今

回われわれは、下肢閉塞性動脈硬化症 (peripheral arterial disease: PAD) 患者に対してLipo PGE<sub>1</sub>の短期静注療法の有用性を①患者の背景因子、②ankle brachial pressure index (ABPI)、③血管造影所見、④症状の重症度の4項目に分けて検討した。

### 対 象

2000年1月より2006年2月までに千葉プロスタグランディン症例検討会に参加した施設においてPADと診断された患者79例を対象とした。平均年齢は74.2±8.76 (51~92)歳で、男女比は7:3であった。Fontaine分類ではII度 (間歇性跛行) が18例、III度 (安静時疼痛) が30例、IV度 (潰瘍・壊死) が31例であった。Fontaine III度の2例とIV度の2例は維持透析患者であった (この臨床研究については患者に口頭で説明のうえ、同意を得、そのことをカルテに記載した)。

### 薬剤投与プロトコール

薬剤は原則として、Lipo PGE<sub>1</sub> (パルクス®注) 10μgを1日1回ワンショット静注 (13例) または点滴静注 (66

<sup>1</sup>千葉県循環器病センター心臓血管外科

<sup>2</sup>鹿島労災病院

<sup>3</sup>千葉医療センター心臓血管外科

<sup>4</sup>千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科

<sup>5</sup>松戸市立病院心臓血管外科

<sup>6</sup>栃木県厚生連下都賀総合病院心臓血管外科

<sup>7</sup>小田原市立病院心臓血管外科

<sup>8</sup>船橋市立医療センター心臓血管外科

<sup>9</sup>千葉市立海浜病院心臓血管外科

<sup>10</sup>深谷赤十字病院心臓血管外科

<sup>11</sup>君津中央病院心臓血管外科

(千葉プロスタグランディン症例検討会)

2007年10月23日受付 2008年3月30日受理

例、輸液または生理食塩水100mlに溶かして30分かけて)にて連日投与した。投与期間は10日以上14日までとした(10～13日:8例, 14日:71例)。ほとんどは入院してこの薬剤を投与されたが、8例は外来投与であった。また、同効の経口併用薬については以前から服用しているものについては本薬剤投与中も継続した(47例)。本薬剤投与中の新たな経口薬の開始や中止はなかった。

## 方 法

### (1)有用性の評価方法

両下肢に症状を有する例ではどちらか一方の下肢(原則として症状の重い方)を対象下肢と決めて、その下肢についての症状を評価した。投与最終日に有効性と副作用の有無から有用性を評価した。有用性は1)極めて有用、2)有用、3)不変、4)増悪、5)判定不能とし、1)、2)を有用とし、3)～5)を無効と判断した。それぞれの群における本薬剤の有用であった患者の比率を有用率(%)として評価した。

### (2)患者背景因子の検討

病歴から高血圧症、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、脳血管障害の有無および喫煙歴(タバコスコア;本数/日×年数)を聴取した。これらの因子に年齢、性別、Fontaine分類を加え、薬剤の有用性との相関を単変量または多変量解析にて検討した。

### (3)ABPI

ABPIは60例に投与前後で測定された。Fontaine分類別ではII度が18例、III度が19例、IV度が23例であった。ただし血管の石灰化が強いFontaine III度3例、IV度3例ではABPIが異常高値を示したため解析から除外した。

### (4)血管造影所見

血管造影は62例において薬剤投与前に施行した。病変部位を腸骨動脈領域(Segment I)、大腿・膝窩動脈領域(Segment II)、下腿3分枝領域(Segment III)と3つの領域に分け<sup>4)</sup>、病変の有無と側副血行路の有無を3人の医師による合議で評価し、薬剤の有用性との関連性を検討した。なお、「病変あり」は75%以上狭窄と定義した。

### (5)症状の評価方法

症状は重症度(Fontaine分類)別に評価した。

Fontaine II度では最大歩行距離が延長したものを有用とした。最大歩行距離の測定は、投与前と投与2週間後にトレッドミル(負荷条件は傾斜12%, 速度2.4km/hr)を施行した症例が14例、平地歩行が4例であった。

Fontaine III度では安静時疼痛を1)痛みはまったくなく、2)痛みはあるが鎮痛剤を必要としない、3)時々鎮痛剤が必要である、4)常時鎮痛剤が必要である、の4段階に分けて評価した。

Fontaine IV度では壊死を合併した例でも潰瘍のみを対象とし、長径×短径(mm<sup>2</sup>)の平方根で大きさを表し、原則として大きさが少しでも縮小したものを有用と評価した。ただし、肉芽の性状も考慮した。

## 統計解析

すべてのデータは平均±標準偏差(SD)、または比率(%)で示した。最大歩行距離の投与前後の比較はWilcoxon符号付順位和検定もしくはpaired-T検定で、有用率の比較は状況に応じてFisher直接確率または $\chi^2$ 検定で行った。

有用性に関与する因子の相関についてはSpearmanの相関分析、Pearsonの相関分析、ロジスティック回帰分析を用いた。

データは $p < 0.05$ で統計的に有意差ありとした。

## 結 果

### (1)患者背景因子と有用性

喫煙については過去に喫煙歴のあるものを含めると42例53.2%に喫煙を認めた。

高血圧症についてはその治療薬を服用しているか、あるいは血圧が収縮期140mmHg以上または拡張期90mmHg以上あれば高血圧症と考え、51例64.6%が高血圧症と診断された。

高脂血症についてはその治療薬を服用しているか、あるいは血中総コレステロールが220mg/dl以上を高脂血症とすると、17例21.5%が高脂血症と診断された。

糖尿病はその治療薬を服用しているか、空腹時血糖110mg/dl以上か、あるいはHbA<sub>1c</sub>6.0%以上とすると、34例43.0%が糖尿病と診断された。

Spearmanの相関分析およびPearsonの相関分析を試みた結果、有用性と有意な相関のあった因子はFontaine

分類(相関係数0.4078)と高血圧症(相関係数0.2536)であった。

相関分析で有用性と相関係数が0.1以上の6因子(Fontaine分類, 高血圧症, タバコスコア, 冠動脈疾患, 糖尿病, 性別)についてロジスティック回帰分析を行ったところ, 有用性に影響するのはFontaine分類のみであった(回帰係数-0.9369,  $p = 0.0111$ , オッズ比0.3920)。

また, 動脈硬化の危険因子(高血圧症, 高脂血症, 糖尿病)を複数有する多リスク群( $n = 28$ )と危険因子を有さないもしくは1つ有する少リスク群( $n = 47$ )に分けて有用性を検討すると, 前者では有用率39.3%, 後者では63.8%と多リスク群の方が有用率は低かった(**Fig. 1**) ( $p < 0.05$ )。Fontaine分類別に多リスク群の比率をみると, II, III, IV度でそれぞれ21.4%, 23.3%, 58.1%であった。II度とIV度( $p < 0.05$ ), III度とIV度( $p < 0.01$ )の間に差を認めた(**Fig. 2**)。Fontaine IV度はII, III度に比べ多リスク群が多いことが示された。

## (2) ABPIと有用性

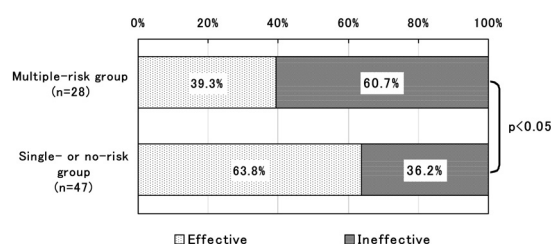
Fontaine分類別ABPIの投与前の平均値はII度 $0.57 \pm 0.22$ , III度 $0.31 \pm 0.31$ , IV度 $0.36 \pm 0.24$ であった。Fontaine II度のABPIはIII度( $p < 0.05$ ), IV度( $p < 0.01$ )に比べ高かった。全症例において有用群と無効群のABPIはそれぞれ $0.42 \pm 0.27$ ,  $0.44 \pm 0.29$ と差はなかった。

Fontaine II度の投与前ABPIは有用群 $0.55 \pm 0.23$ , 無効群 $0.68 \pm 0.04$ であった。Fontaine III度では投与前ABPIはそれぞれ $0.24 \pm 0.26$ ,  $0.41 \pm 0.37$ , Fontaine IV度ではそれぞれ $0.38 \pm 0.26$ ,  $0.35 \pm 0.25$ であった。Fontaine II, III度では有用群の投与前ABPIが無効群のそれより低かったが, Fontaine IV度ではほぼ同じであった。ただし, これらの差には有意差はなかった。

薬物投与後のABPIはFontaine II, III, IVでそれぞれ $0.60 \pm 0.17$ ,  $0.45 \pm 0.29$ ,  $0.46 \pm 0.23$ と軽度の上昇をみたが, 統計学的には差はなかった。

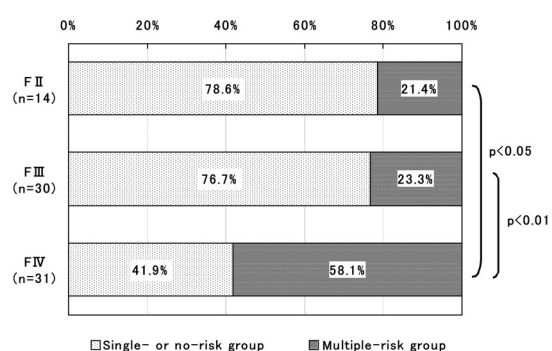
また, ABPIと血管造影所見を検討したが, 単独病変では $0.44 \pm 0.24$ , 複合病変では $0.34 \pm 0.33$ と複合病変の方が低かったが統計学的には差はなかった。

さらに多リスク群と少リスク群のABPIを検討したが, それぞれ $0.45 \pm 0.29$ ,  $0.38 \pm 0.28$ であり多リスク群が高かったが有意差はなかった。



**Figure 1** Risk factors\* affecting treatment, compared with the multiple-risk group vs. the single- or no-risk group ( $n=75$ ).

\*Risk factors: diabetes, hypertension, hyperlipidemia



**Figure 2** Ratio of single- or no-risk and multiple-risk groups according to the Fontaine classification ( $n=75$ ).

## (3) 血管造影所見と有用性

下肢血管造影で病変がみられたのはSegment I, II, IIIがそれぞれ15例, 40例, 28例であった。また, 単独病変としてはSegment I, II, IIIがそれぞれ7例, 20例, 15例にみられた。複合領域に病変を有するものは20例あり, Segment I + II, I + III, II + III, I + II + IIIがそれぞれ7例, 0例, 12例, 1例であった。血管造影所見上の重症度を単独病変と複合病変とに分けてFontaine分類との相関性を検討したが, 差を認めなかった(**Table 1**)。

単独病変例でのSegment I, II, IIIの有用率はそれぞれ71.4%, 70.0%, 46.7%で差はなかった。また, 単独病変群と複合病変群の間でも有用率はそれぞれ61.9%, 50.0%で差はなかった。

複合病変群におけるFontaine分類別の有用率はII度, III度, IV度でそれぞれ100.0%, 66.7%, 12.5%であった。Fontaine II度とIV度( $p < 0.05$ ), Fontaine III度とIV度( $p < 0.05$ )の間に差を認めた。

**Table 1** Correlation of angiographic findings and Fontaine classification (n=62)

| Angiographic finding | Fontaine classification |     |    |       |
|----------------------|-------------------------|-----|----|-------|
|                      | II                      | III | IV | Total |
| Discrete lesion      | 14                      | 15  | 13 | 42    |
| Compound lesion      | 3                       | 9   | 8  | 20    |

単独病変の病変部位と重症例の割合には差がなく、単独病変と複合病変の比較でも重症例の割合に差はなかった。

側副血行路を含めた病変部位別の有用率について差はなかったが、Segment I + IIの複合病変で「側副血行路あり」では100.0%、「側副血行路なし」では20.0%の有用率であった。統計的に選択すべきFisher直接確率では有意差がなかったが、この症例数では統計的に不適である $\chi^2$ 検定では有意差があったことから、側副血行路のある方が有用である傾向はみられたと考える。

#### (4) 症状別の有用性

Fontaine II度の間歇性跛行例の中でトレッドミルを施行した14例については最大歩行距離が $119.8 \pm 40.4\text{m}$ から $196.9 \pm 96.4\text{m}$ と延長した(**Fig. 3**) ( $p < 0.01$ )。また、投与前の歩行距離に対する比率(%)で検討すると投与後が $178.7 \pm 107.3\%$ で明らかに上昇した(**Fig. 3**) ( $p < 0.05$ )。平地歩行4例では最大歩行距離の平均が $316.7 \pm 419.3\text{m}$ から $450.0 \pm 477.0\text{m}$ に延長した。

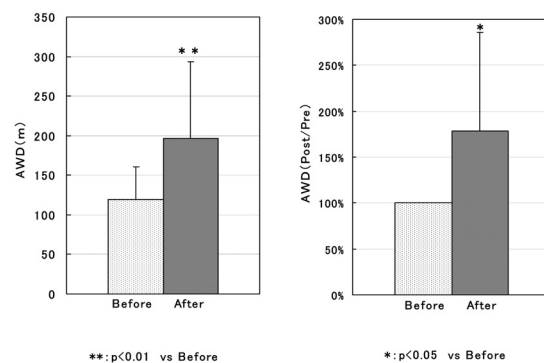
Fontaine III度では**Table 2**のごとく改善がみられた。

Fontaine IV度の改善度は**Table 3**のごとくであり、有用群の潰瘍縮小率は $55.3 \pm 39.1\%$ であった。

症状別の有用率はFontaine II, III, IV度でそれぞれ83.3%, 63.3%, 32.3%であった。Fontaine II度とIV度( $p < 0.001$ )、III度とIV度( $p < 0.05$ )の間には差を認めた(**Fig. 4**)。

#### (5) 有害事象

有害事象は2例にみられた。1例は投与直後に悪心がみられ、本剤との関連性が疑われた。もう1例には下肢の急性動脈閉塞をみたが、本薬剤投与との因果関係は不明であった。



**Figure 3** Absolute walking distance (AWD) before and after treatment in Fontaine II patients (n=14).

#### (6) 小括

1) 背景因子の検討の中で有用性と有意な相関を示したのはFontaine分類のみであった。

2) Fontaine IV度がII度, III度に比べ有用率が低かった。

3) 多リスク群の有用率が少リスク群のそれより低かった。Fontaine IV度がII度, III度に比べ多リスク群が多かった。

4) 血管造影所見のSegment I + IIでは側副血行路のある方が有用率の高い傾向にあった。

## 考 察

Lipo PGE<sub>1</sub>はPADの治療薬として約20年前から用いられてきた薬剤であり、その臨床効果についてはすでに数多くの報告がある。今回、われわれ千葉プロスタグランディン症例検討会では①有用性に影響を与える患者背景因子、②ABPIと有用性の関連性、③血管造影所見と有用性の関連性、④症状別の有用性の比較、について検討した。

#### (1) 有用性に影響を与える患者背景因子

有用性に影響を与える因子はFontaine分類であった。

**Table 2** Effectiveness of treatment for patients with pain at rest

| At the start of examination                     |                       | Level-3<br>improvement | Level-2<br>improvement | Level-1<br>improvement | Unchanged | Aggravated | Improvement<br>(%) |
|-------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------|------------|--------------------|
| Severity of<br>symptom                          | Number of<br>patients |                        |                        |                        |           |            |                    |
| Pain controlled<br>without sedative             | 14                    | 0                      | 0                      | 8                      | 3         | 3          | 57.1               |
| Pain required occasional<br>intake of sedatives | 9                     | 0                      | 3                      | 5                      | 1         | 0          | 88.9               |
| Pain required constant<br>intake of sedatives   | 7                     | 1                      | 2                      | 2                      | 2         | 0          | 71.4               |
| Total                                           | 30                    | 1                      | 5                      | 15                     | 6         | 3          | 70.0               |

Improvement: Percentage of patients in whom more than 1 level was improved

**Table 3** Outcome of ulcer after treatment

| Number of<br>patients | Healed | Reduced in<br>size | Unchanged | Aggravated | Improvement |
|-----------------------|--------|--------------------|-----------|------------|-------------|
| 31                    | 3      | 6                  | 16        | 6          | 29.0%       |

Improvement: Ulcers healed or reduced in size

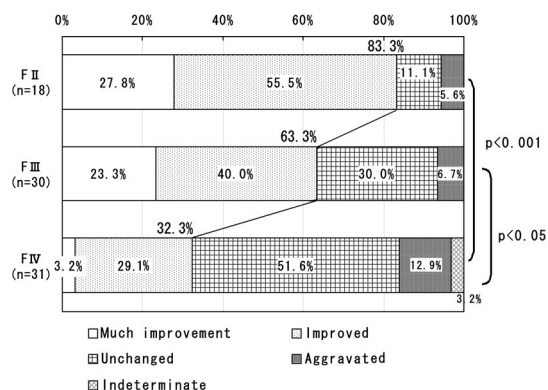
有用性がやや主観的な判断に基づくものであり、有用性の判定方法も重症度によって異なるのでFontaine分類別の有用率の比較が可能かどうかの疑問は残るが、結果はFontaine分類が唯一の有用性に影響を与える因子であった。これは後に述べる症状別の比較検討でも差が出ていることから立証される。

## (2) ABPIと有用性

投与前のABPIはFontaine II度が高く、Fontaine III, IV度が低かった。これは善甫らの報告<sup>5)</sup>と同様であった。全体として有用群のABPIは $0.42 \pm 0.27$ で無効群では $0.44 \pm 0.29$ と差はなかった。また、Fontaine II, III度ではABPIが低い方が効いている印象を得たが統計学的には差はなかった。さらにこの薬剤投与後のABPIについては、透析患者でABPIを改善させたとの報告もある<sup>6)</sup>が、一般的には変化がないという報告<sup>7,8)</sup>が多く、本研究でも変化はなかった。

## (3) 血管造影所見と有用性

病変部位 (Segment I, II, III) 別では有用性との関連性はなかった。また、単独病変と複合病変の重症例の

**Figure 4** Effectiveness of treatment according to the Fontaine classification (n=79).

Effective: Much improvement + Improvement

Ineffective: Unchanged + Aggravated + Indeterminate

割合も差はなかった。また、側副血行路については Segment I + II では側副血行路ありの方が有用率が高い傾向にあった。このような領域別での有用性についてはこれまでに差はなかったとする報告がある<sup>9)</sup>。血管造影所見と症状の重症度 (Fontaine 分類) が相関しなかったことから、重症度には血管造影では顕せない微小血

管の病変が関与している可能性が示唆された。

#### (4) 症状別の有用性の比較

Fontaine分類別の有用率はII度 83.3%、III度 63.3%、IV度 32.3%であり、Fontaine II度 > Fontaine III度 > Fontaine IV度と重症になるほど低くなる傾向を示した。Fontaine II度とFontaine III度の有用率には有意差は認められなかったが、Lipo PGE<sub>1</sub>の有用性は重症度に逆相関していた。Fontaine IV度の有用率がFontaine II、III度に比べ低かったことは、重症のPAD患者の方がLipo PGE<sub>1</sub>が効きにくいことを示す。しかし、症状の重症度と血管造影所見上の重症度が必ずしも一致せず、Fontaine IV度に複合病変が多い、あるいは血管造影上の所見も重症であるとは言えなかった。さらに、PAD発症の危険因子を複数有する多リスク群の比率がFontaine IV度においてFontaine II、III度に比べ多かった。このことからFontaine IV度でLipo PGE<sub>1</sub>が効きにくいことは多リスク群が多いためである可能性が示唆された。実際、全症例を多リスク群と少リスク群に分けて有用率を比較すると、それぞれ39.3%、63.8%であり多リスク群の方が有用率は低かった( $p < 0.05$ )。これらのことからFontaine IV度で有用率が低かったのは有用率の低い多リスク群の比率が多いことによるものと考えられる。ただし、多リスク群の有用率が低かった理由は不明であるが、動脈硬化の危険因子を複数有する多リスク群は重症化する傾向があり、薬剤に対する血管の反応性が低下している可能性は示唆された。

Fontaine II度でLipo PGE<sub>1</sub>投与後、明らかに最大歩行距離が延長したことは客観的事実であった。Lipo PGE<sub>1</sub>の投与期間の違いやトレッドミルの条件の違いはあるものの、佐久田ら<sup>10)</sup>は最大歩行距離が100mから107mへ延長し、秋山ら<sup>11)</sup>は最大歩行距離が244mから533mへ延長したと報告した。佐久田ら<sup>10)</sup>は脛骨動脈の血流増加や近赤外分光法による回復時間や回復・総運動時間比の短縮も認めたとしている。また、秋山ら<sup>11)</sup>は経皮酸素分圧の上昇がみられたことから、Lipo PGE<sub>1</sub>の微小循環改善が筋肉内でもみられたのではないかと推論している。今回の検討では投与前のトレッドミル検査時に、練習や複数回実施して平均を取るなどしていないので、投与後の結果に練習効果が含まれる可能性は否定できない。また、対照も設けていないので、最大歩行距離の延長が100% Lipo PGE<sub>1</sub>の効果であるとは言え

ない。しかし、その可能性はあり、運動療法との併用などを含め今後さらに検討する余地は十分にあるものと推察された。

また、今回の結果は、従来のプロスタグランディンは皮膚血流を増加するので安静時疼痛や潰瘍・壊死には有効であるが、間歇性跛行には効きにくいという報告<sup>12,13)</sup>とは相反する結果となった。従来の主観的な評価が用いられたと推察される対馬ら<sup>12)</sup>や養田ら<sup>13)</sup>の報告では、間歇性跛行の改善率はそれぞれ25%、33%であった。これに対して平地歩行の距離を示した草川ら<sup>14)</sup>の報告では間歇性跛行の改善率は63%であった。今回の検討では間歇性跛行例では83%と高い有用率を認めたがトレッドミルを用いた例が多く、より客観的に歩行距離の延長を記録できたためと考える。さらに従来の安静時疼痛や潰瘍・壊死に効いたとの報告と本研究の結果の違いは、本研究での投与期間が短かった(10~14日)ために潰瘍・壊死例に不変(16例)が多くみられたことも一因と考える。

Fontaine II度、III度では60%以上に効果がみられたことから、これらの治療にLipo PGE<sub>1</sub>を積極的に投与してもよいと考える。また、Fontaine IV度では統計的な観点から外れて考えると、潰瘍・壊死の難治症例の1/3に効果がみられたことから、他の治療法が適応とならない症例にはLipo PGE<sub>1</sub>の投与を試みてもよいだろう。

Lipo PGE<sub>1</sub>の作用点について文献的に考察した。国原ら<sup>7)</sup>は近赤外分光法とABPIが相関しないことからLipo PGE<sub>1</sub>が太い動脈レベルより末梢の微小循環を改善させることを示唆した。このことは血管造影所見とLipo PGE<sub>1</sub>の有用性が相関しなかったことと類似した結果と考える。一方、Schefflerらは間歇性跛行患者でLipo PGE<sub>1</sub>投与群で総大腿動脈の安静時血流量の増加と最大歩行距離の延長を認め、その両者に相関がみられたと報告した<sup>15)</sup>。すなわち、大腿動脈レベルの血流を増加させる可能性も示唆された。Lipo PGE<sub>1</sub>が皮膚の微小循環を改善するとの報告<sup>16,17)</sup>や、筋枝レベル以下の微小循環を改善するとの報告<sup>8)</sup>があり、間歇性跛行に効いたのは筋での微小循環を改善したためと考える。Lipo PGE<sub>1</sub>は従来皮膚の微小循環を改善すると言われてきたが、今回Fontaine IV度に効きにくかったのはFontaine IV度の症例に多リスク群が多く、血管の薬剤に対する反応性が悪かったことが原因と推察された。

## まとめ

(1) PAD患者に対するLipo PGE<sub>1</sub>の短期静注療法の有用性に影響を与える患者背景因子は症状の重症度(Fontaine分類)であった。

(2) 高血圧症, 高脂血症, 糖尿病といった動脈硬化の危険因子を複数有する多リスク群とそうでない少リスク群に分けると, 多リスク群の方がLipo PGE<sub>1</sub>の有用性が低く, またFontaine分類ではFontaine IV度がFontaine II, III度に比べ多リスク群が多かった。

以上から, Fontaine IV度でLipo PGE<sub>1</sub>の有用性が低かったことが, 多リスク群が多かったことに関連している可能性が示唆された。

(3) 投与前ABPIはLipo PGE<sub>1</sub>の有用性とは関係なかった。また, Lipo PGE<sub>1</sub>投与はABPIを改善させなかった。

(4) 血管造影所見上の病変部位別および血流, 血行の障害度とLipo PGE<sub>1</sub>の有用性に関連性はなかった。

(5) Lipo PGE<sub>1</sub>の有用率はFontaine IV度では32.3%であり, Fontaine II度の83.3%, Fontaine III度の63.3%に比べ低かった。

(6) Fontaine II度ではLipo PGE<sub>1</sub>の短期静注療法が有用であると考えられる。

## 文 献

- Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K: Prostaglandin E<sub>1</sub> is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man. *J Pharm Pharmacol*, 1983, **35**: 666–667.
- 水島 裕, 星 恵子, 柳川 明 他: リピッドマイクロスフェアによるDDS(リポ療法). *最新医学*, 1985, **40**: 1806–1813.
- 清川重人, 五十嵐理恵, 岩山高志 他: 99mTc標識lipid microsphere(LM)を用いたLMのtargeting効果の検討と画像診断への応用. *炎症*, 1987, **7**: 551–557.
- 中島伸之: 閉塞性動脈硬化症(ASO)とリスクファクター—虚血性心疾患を中心として—. *Therapeutic Research*, 1999, **20**: 55–66.
- 善甫宣哉, 古谷 彰, 秋山紀雄 他: 下肢動脈閉塞症におけるFontaine分類の再評価. *日臨外医学会誌*, 1991, **52**: 1772–1775.
- 堀川和裕, 稲葉直之: 維持透析患者における末梢循環障害とLipo PGE<sub>1</sub>. *診断と新薬*, 1998, **35**: 201–204.
- 国原 孝, 明神一宏, 佐久間まこと 他: 近赤外分光法によるLipo PGE<sub>1</sub>の薬効評価. *脈管学*, 1996, **36**: 35–41.
- 川上健吾: 近赤外分光法を臨床応用した虚血性間歇性跛行肢の無侵襲的評価法の確立. *金沢大学十全医学会雑誌*, 1999, **108**: 360–370.
- 瀬山厚司, 古谷 彰, 竹中博昭 他: 間歇性跛行症状評価に対するトレッドミル運動負荷法の有用性—Lipo PGE<sub>1</sub> one shot静注の効果—. *日心外会誌*, 1992, **21**: 54–58.
- 佐久田 斉, 松原 忍, 鎌田義彦 他: 薬効評価を目的とした間歇性跛行肢に対するトレッドミル運動条件の検討. *脈管学*, 1999, **39**: 441–449.
- 秋山紀雄, 藤田雄司, 豊田秀二 他: 間歇性跛行に対するLipo PGE<sub>1</sub>の効果—跛行距離と微小循環—. *外科診療*, 1996, **38**: 997–1001.
- 対馬信子, 中山 龍, 加藤 忠 他: Lipo PGE<sub>1</sub>の慢性動脈閉塞症に対するOne Shot静注療法の効果について. *基礎と臨床*, 1986, **20**: 5225–5229.
- 養田俊之, 氏家 久, 梅沢和正 他: 末梢循環障害に対するLipo PGE<sub>1</sub>シヨット静注療法の検討. *循環器科*, 1986, **20**: 159–167.
- 草川 均, 磯島明徳, 滝川喜一 他: 慢性動脈閉塞症におけるLipo PGE<sub>1</sub>の臨床効果の検討. *外科診療*, 1994, **36**: 1461–1467.
- Scheffler P, Gross J, Markwirth T et al: Progress in the prostaglandin E<sub>1</sub>-therapy of the intermittent claudication by means of bolus injections of LIPO-prostaglandin E<sub>1</sub>(LIPO-PGE<sub>1</sub>). *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, **51**: 235–239.
- 三宅 隆: 下肢慢性動脈閉塞症の微小循環に及ぼすLipo Prostaglandin E<sub>1</sub>の影響. *脈管学*, 1994, **34**: 49–54.
- 鹿野由紀子, 前田 学, 森 俊二 他: 膠原病に伴う皮膚潰瘍・壊疽に対するLipo PGE<sub>1</sub>の治療経験. *皮膚*, **32**: 853–859.

## Clinical Effectiveness of Short-term Lipo PGE<sub>1</sub> Intravenous Therapy in Patients with Peripheral Arterial Disease

Naoki Hayashida,<sup>1</sup> Nobuyuki Nakajima,<sup>2</sup> Masahisa Masuda,<sup>3</sup> Atsushi Ishida,<sup>4</sup> Masao Shibairi,<sup>5</sup> Shigeaki Uemura,<sup>6</sup> Kenichi Yasuno,<sup>7</sup> Yoshiharu Takahara,<sup>8</sup> Mitsuru Nakaya,<sup>9</sup> Hiroyuki Watanabe,<sup>10</sup> and Hideo Ukita<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Kashima Rosai Hospital, Ibaraki, Japan

<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Organization, Chiba Medical Center, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of General Surgery, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Matsudo City Hospital, Chiba, Japan

<sup>6</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Shimotsuga General Hospital, Tochigi, Japan

<sup>7</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Odawara Municipal Hospital, Kanagawa, Japan

<sup>8</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Funabashi Municipal Medical Center, Chiba, Japan

<sup>9</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Chiba Municipal Kaihin Hospital, Chiba, Japan

<sup>10</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Fukaya Red Cross Hospital, Saitama, Japan

<sup>11</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kimitsu Chuou Hospital, Chiba, Japan

---

**Key words:** peripheral arterial disease (PAD), Lipo PGE<sub>1</sub>, intravenous administration, clinical assessment, Fontaine classification

The effectiveness of short-term intravenous administration of Lipo PGE<sub>1</sub> for the treatment of peripheral arterial disease (PAD) was examined in relation to patient background, ankle brachial pressure index, angiographic findings, and the severity of symptoms. The findings showed that effectiveness was correlated only with symptoms (Fontaine classification) and was poorly correlated with angiographic findings. The effectiveness of treatment was significantly lower in the Fontaine IV group than in the Fontaine II and III groups. The poor result in the Fontaine IV group might be attributable to the fact that many more patients in the Fontaine IV group were classified in the multiple-risk group as compared with those in the Fontaine II and III groups, which were designated as single- or no-risk groups. The effectiveness of short-term intravenous administration of Lipo PGE<sub>1</sub> was high (83.3%) in the Fontaine II group, suggesting that this drug would most likely be applicable for patients with intermittent claudication. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 213–220)