

〈原著論文〉

重症下肢阻血肢を持った血液透析患者における背景因子の検討

大城 義之, 依光 大祐

川崎医科大学総合内科学 3

抄録 透析患者における末梢動脈疾患 (PAD) の悪化は, 生命も脅かすリスクである。外科的治療目的の PAD による重症下肢虚血 (CLI) の背景について検討を行った。維持透析を行っている CLI 患者 32 名および PAD 既往のない患者 23 人を対照 (C) 群とした。CLI (P) 群は 19 名の糖尿病患者と 13 名の非糖尿病患者に分けられた。評価項目は, P 群は入院後初回の血液透析施行時の年齢, 透析歴, 性別, 糖尿病 (DM) の有無, 身長, ドライウエイト, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, Hb, 血清 Alb, 血清 Cr, CRP, HDL-C, non HDL-C, 血清 P, 血清補正 Ca (CCa), グリコアルブミン, HbA1C, BNP, intact PTH とした。対照群は 2018 年 1 月の第 1 週の血液透析開始時のデータを用いた (研究 1)。CLI 加療目的にて受診した 32 名について DM 群と非 DM 群とで再検討を行った (研究 2)。拡張期血圧 (mmHg) (P 群 66.7, C 群 75.6), Hb (g/dL) (P 群 9.38, C 群 10.91), 血清 Alb (g/dL) (P 群 2.95, C 群 3.62), 血清 Cr (mg/dL) (P 群 8.05, C 群 9.61), CRP (mg/dL) (P 群 3.97, C 群 0.12), HDL-C (mg/dL) (P 群 36.1, C 群 47.6) に有意差を認めた。P 群を DM の有無で検討した結果は, 平均年齢 (歳) (DM 有 67.7, 無 76.0), 平均透析歴 (年) (DM 有 8.5, 無 19.4) と年齢, 透析歴ともに DM 有の方が若く短かった。CLI 発症時の患者背景としては, 感染症を含む炎症状態および Hb 低値, Alb 低値といった低栄養状態, HDL-C 低値, 拡張期血圧低値といった動脈硬化の存在が強く関与していると考え, 糖尿病 CLI 患者ではより若年で, かつ透析歴が短期間で発症していたことからより積極的な関与が重要と考えた。

doi:10.11482/KMJ-J202450077 (令和 6 年 10 月 20 日受理)

キーワード: 慢性腎不全, 重症下肢阻血, 糖尿病

緒言

透析患者は, 心血管疾患の頻度が非透析患者と比較し高値であるが, 下肢末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) の頻度も高く¹⁾, PAD の存在は下肢切断のみならず, 生命予後とも関連する重要な因子である。この中でも重症下肢阻血 (critical limb ischemia: CLI) に至ると生命予後は著しく悪化する^{2, 3)} ため, CLI の存在は透析患者において大変重要な問題と考える。現在まで PAD のリスク因子から PAD に至った症例の検討は多くなされてきた。今回我々は

CLI に至った患者がどのような臨床像を呈しているかについて後ろ向きに検討し, 臨床的な特徴を捉えることにより, CLI にはどのような因子が関与しているかを把握することで今後の PAD 治療に生かせるのではないかと考え検討を行った。

対象と方法

対象

当院へ外科的治療を目的として 2015 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の間に入院となった

別刷請求先

大城 義之

〒700-8505 岡山市北区中山下 2-6-1

川崎医科大学総合内科学 3

電話: 086 (225) 2111

ファックス: 086 (232) 8343

Eメール: y-oshiro@med.kawasaki-m.ac.jp

PADによるCLI患者（P群）32名。外科的治療の定義は下肢切断，バイパス術，血管内治療（主には percutaneous transluminal angioplasty: PTA）とした。対照群は川崎医科大学総合医療センター，透析センターへ2018年1月1日現在外来維持透析のために通院加療中であり，下肢切断の既往がなく，直近一年間シャント閉塞以外で入院歴がない臨床的にPADを示唆する所見がないすなわちFontaine分類重症度Iに該当する通院透析患者（C群）とした。

方法

評価項目は，P群は川崎医科大学総合医療センター入院後初回の血液透析施行時の年齢，透析歴（年），性別，糖尿病の有無，BMI，収縮期血圧，拡張期血圧，Hb値，血清Alb値，血清Cr値，CRP値，HDL-C値，non HDL-C値，血清P値，血清補正Ca（CCa）値，グリコアルブミン（GA）値，HbA1c値，BNP値，intact PTH（iPTH）値とした。対照群は2018年1月の第1週の血液透析開始時のデータを用いた。なおBMIは身長とドライウエイトから算出した（研究1）。CLIを来す危険因子として糖尿病の存在は最も重要な因子であり，CLI患者（P群）について糖尿病群と非糖尿病群とで同様の項目について再検討を行った（研究2）。

両群間の解析は，Wilcoxonの符号付順位検定を用いて行った。統計解析はJMP10を使用し，p値0.05未満を統計学的に有意とした。本研究については川崎医科大学の倫理委員会の承認（承認番号3412）を得，川崎医科大学総合医療センターのホームページにも研究内容を掲示し，患者側からの申し出があれば研究対象から除外することも記載した。

結果 研究1

まず，P群とC群とをPADに関わる古典的因子として年齢，性別，糖尿病の有無，収縮期血圧，拡張期血圧，HDL-C値，non-HDL-C値，GA値，HbA1c値について比較検討を行った。P群はC群とでは，平均値で拡張期血圧は

66.6 mmHgと75.6 mmHgでP群の方が低く，HDL-Cは36.1 mg/dLと47.6 mg/dLでP群が低いことにおいて有意差を認めた（表1）。古典的危険因子以外の項目では，P群とC群では平均値で透析歴が12.9年と9.35年でP群の方が長く，Hb値は平均で9.38 g/dLと10.91 g/dLでP群が低く，血清Alb値は2.95 g/dLと3.62 g/dLでP群の方が低く，血清Cr値は8.05 mg/dLと9.61 mg/dLでP群の方が低く，CRP値は3.97 mg/dLと0.12 mg/dLでP群の方が高いことにおいて有意差を認めた（表2）。比較した両群間では，平均年齢はP群71.1歳に対し，C群71.0歳と有意差を認めなかったことから，両群間における加齢の影響は除外できると考えた。この上でこれらの有意差を認めた項目については，P群の方が透析歴が長いこと，拡張期血圧が低いこと，HDL-Cが低いことは動脈硬化の進展に関与していると考えられ，Hb値が低いこと，血清Alb値が低いこと，血清Cr値が低いことは，低栄養を反映していると考えられ，CRP高値は慢性炎症や感染症の存在などを反映していると考えられた。これら表1と表2のP群においてPADの古典的危険因子について考えてみると脂質異常症の指標とされるものの平均値はnon HDL-C 102.5mg/dL，収縮期血圧 137.5 mmHg，拡張期血圧 66.6 mmHg，糖尿病コントロールの指標であるGA 21.52%，HbA1c 6.14%でありGAの値が少し高値である以外は，管理目標値から大きく逸脱しているものは，認められなかった。表1と表2に示した有意差があるものについて多変量解析を行った結果，CRPが最も影響していたとしたが，低栄養の指標としての低アルブミン血症，炎症の指標としてのCRPの上昇，そして重症の閉塞性動脈硬化症の結果としてのCLIはそれぞれが影響しあって成り立っており，これらの指標としての検査データはそれぞれが解析の交絡因子となりえると考えられる。また，動脈硬化や心血管イベントにつながると考えられる，Ca，P，iPTH値も両群間では有意差はないものの，P群では，平均値で血清P値4.83 mg/dL，血清CCa値9.21

表1 古典的危険因子の検討

	重症下肢阻血		P 値
	有り	無し	
年齢 (年)	71.1 ± 10.2	71.0 ± 8.59	N.S.
男性・女性	男性23名: 女性9名	男性13名: 女性10名	N.S.
糖尿病の有無	糖尿病19名, 非糖尿病13名	糖尿病11名, 非糖尿病12名	N.S.
収縮期血圧 (mmHg)	137.5 ± 29.9	150.0 ± 17.8	N.S.
拡張期血圧 (mmHg)	66.6 ± 14.4	75.6 ± 11.4	<0.05
HDL-C (mg/dL)	36.1 ± 13.3	47.6 ± 13.8	<0.01
Non HDL (mg/dL)	102.5 ± 25.4	102.0 ± 37.3	N.S.
GA (%)	19.38 ± 4.60	17.25 ± 3.40	N.S.
HbA1c (%)	5.72 ± 0.91	5.37 ± 0.58	N.S.

表2 透析患者特有の病態を含めた古典的危険因子以外の検討

	重症下肢阻血		P 値
	有り	無し	
透析歴 (年)	12.9 ± 10.1	9.35 ± 2.25	<0.05
BMI	20.3 ± 3.63	21.9 ± 4.35	N.S.
Hb (g/dL)	9.38 ± 1.74	10.91 ± 1.00	<0.005
Alb (g/dL)	2.95 ± 0.56	3.62 ± 0.39	<0.001
Cr (mg/dL)	8.05 ± 2.48	9.61 ± 1.67	<0.005
CRP (mg/dL)	3.97 ± 1.00	0.12 ± 0.13	<0.0001
P (mg/dl)	4.83 ± 1.57	5.09 ± 1.27	N.S.
CCa (mg/dL)	9.21 ± 0.91	8.89 ± 0.11	N.S.
BNP (pg/mL)	805.8 ± 949.5	490.6 ± 454.4	N.S.
iPTH (pg/mL)	295.0 ± 188.0	109.4 ± 77.3	N.S.

表3 CLIにおける糖尿病, 非糖尿病での検討

	DM 群 (19名)	Non DM 群 (13名)	P 値
年齢 (年)	67.68 ± 10.18	76.00 ± 8.14	<0.05
透析歴 (年)	8.53 ± 4.11	19.38 ± 12.74	<0.05
男性・女性	男性15名, 女性4名	男性8名, 女性5名	NS
BMI	20.76 ± 4.17	19.58 ± 2.64	NS
収縮期血圧 (mmHg)	139.53 ± 26.82	134.62 ± 34.82	NS
拡張期血圧 (mmHg)	69.11 ± 14.80	63.00 ± 13.62	NS
Hb (g/dL)	9.13 ± 1.71	9.74 ± 1.79	NS
Alb (g/dL)	2.97 ± 0.61	2.92 ± 0.49	NS
CRP (mg/dL)	4.03 ± 6.09	3.89 ± 5.12	NS
HDL-C (mg/dL)	33.05 ± 11.40	40.54 ± 14.99	NS
Non HDL-C (mg/dL)	102.63 ± 28.23	102.31 ± 22.00	NS
P (mg/dL)	4.87 ± 1.97	3.89 ± 5.12	NS
CCa (mg/dL)	9.42 ± 0.91	8.90 ± 0.86	NS
GA (%)	21.52 ± 4.47	16.27 ± 2.64	<0.001
HbA1c (%)	6.14 ± 0.87	5.11 ± 0.15	<0.005
BNP (pg/mL)	943.83 ± 1,107.62	604.09 ± 643.67	NS
iPTH (pg/mL)	185.05 ± 228.27	305.54 ± 370.55	NS

mg/dL, iPTH 値295.0 pg/mL と iPTH 値のみが JSOT の管理目標値を少し逸脱しているのみであり, P, Ca 値は管理目標値内であった。

結果 研究2

DM 群と non DM 群で有意差を認めたものは, 平均年齢67.7歳と76.0歳, 平均透析歴8.53年と19.38年であり, DM 群の方がより若い年

齢で透析導入後より早期に CLI を呈していると言える。当然ながら GA 値と HbA1c 値は糖尿病群の方が高値であったが, 平均 GA 値 21.52% と決して高値とは言えない値であった。HbA1c 値については透析患者では実際の血糖値よりも低く出ると考えられるため, 6.14% とより基準値に近い値であった (表3)。

考 察

2019年12月31日現在我が国の透析患者は約34万5,000人³⁾とされている。透析患者のうち下肢切断に至った患者は年々増加し2012年末には3.5%となっている⁴⁾ため、2019年末では推定で1万2,000人程度いることが推察される。また下肢切断後の1年生存率は51.9%、5年生存率は14.4%と著しく低い⁵⁾。透析患者のPADの危険因子は、高齢、男性、糖尿病、喫煙、脂質異常といった古典的因子に加え、透析患者特有の病態である透析期間、低栄養、エンドトキシン、体液量の増加、感染、カルシウム・リン代謝異常中心とした血管の石灰化、酸化ストレス、慢性炎症、アレルギー反応などの危険因子が加わっているとされている^{6, 7, 8)}。本研究はCLIに至った患者についてその関与を後ろ向きにとらえた研究である。古典的な動脈硬化にかかわる因子として当然透析歴が長い方が動脈硬化の進展に関与することは既知の事実であり、動脈硬化の進展として脈圧の拡大、すなわち拡張期血圧の低下が今回のCLIを呈した患者群にも関係していたと考える。CLIを伴った群では透析歴が平均12.9年と長く、このことは、CLIに至った時には、リン、カルシウム、PTHはほとんど管理目標値内ではあったが、長年透析治療を行っている間にこれらの異常が蓄積された結果、透析患者特有の危険因子であるカルシウム、リン代謝異常による中膜の石灰化などが進展した可能性も示唆される。また一般的には慢性腎臓病患者では130/80 mmHg未満の降圧を目指す、透析患者では透析前血圧が高い方が予後は良いとされており、収縮期血圧で120 mmHgを下回ったあたりから死亡リスクが増加する⁹⁾との報告もある。本研究では有意差はないもののCLI群の方が収縮期血圧は低めであり平均値では137.5 mmHgと収縮期血圧としてはコントロール群と比較し、有意差はないものの慢性腎臓病患者の基準値である、130 mmHg未満に近い値であった。一方、拡張期血圧は有意差をもってCLI群で低下していた。このことは長期間にわたった様々な動脈硬

化の影響と考えられる。CLI群での血清Alb値の低下や血清Cr値の低下は筋肉量の低下を含む低栄養状態を反映し、Hb値の低下は低栄養やCRP上昇に伴う炎症反応の上昇によるESA抵抗性を表しているとも考えられる。CLIを呈した患者では、長期間にわたる動脈硬化や低栄養、慢性炎症などが複雑に絡み合って形成されることが推察される。このような状態はMIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis) 症候群として報告され、透析患者の低栄養、炎症、動脈硬化はそれぞれの因子に相関関係が認められることも報告されており、また、MIA症候群を呈した症例は、生命予後が悪いことも知られている⁹⁾。その結果それぞれの因子の改善については、栄養士を中心とした栄養状態の改善や医師を中心とした感染などの炎症の改善、看護師を中心としたフットケアに努めることが重要であり、CLIの予防や治療は多職種で取り組むことが重要であると考えられる。それ以外にもHDL-Cの低下については、一般的に40 mg/dL未満の場合には狭心症心筋梗塞といった冠動脈疾患を含む動脈硬化発症のリスクと考えられており、本検討でも対照群のHDL-C値の平均値は47.6 mg/dLと40 mg/dL以上を保っていたが、CLI群では平均値では36.1 mg/dLと40 mg/dL未満でありHDL-C低値が動脈硬化に影響している可能性も示唆されるが、non-HDL-C値では両群間に有意差はなく、non-HDL-Cへは栄養状態の低下により、全体的に脂質が改善した可能性も示唆される結果と考えた。

糖尿病群は非糖病群と比較しCLI発症時の年齢が若いことや、発症までの透析期間が短いことが示された。このことは糖尿病自体がPADに対して、腎不全の有無に関わらず重要な危険因子であることを表しており、糖尿病発症から腎不全へ至るまでの間に、PADも進行することを表していると言える。糖尿病群は、当然のことながらGA値やHbA1c値は非糖病群より高値であるが、糖尿病のコントロールについては、平均値でGA 21.52%、HbA1c 6.14%と決してコントロール不良といえる値で

はなかった。透析患者における心血管系の危険因子としては、reverse epidemiology という概念が2003年に提唱された。これによると透析患者はBMIは低いほど生命予後が悪く、また透析開始時の血圧についても低値群ほど生命予後が悪く、脂質についても総コレステロールが低値であるほど生命予後が悪いことがすでに報告されている¹⁰⁾。本研究がこの概念をどの程度支持しているかは疑問であるが、一部本研究結果が示したMIA症候群と重複する部分を反映していたと考えられる。脂質の改善については、2型糖尿病のある透析患者においてアトルバスタチン投与によりLDL-Cを著明に低下させても、心血管イベントの発生率に有意差がなかったこと¹¹⁾や透析患者に対してロスバスタチンを用いてLDL-Cを著明に低下させても心血管イベントの発生率に有意差がなかったこと¹²⁾からも、CLI群と対照群とでnon HDL-Cの値に有意差が認められなかったことを支持している結果といえる。本研究は観察研究であり、CLI病変と関連していた因子の因果関係については、どちらが原因でどちらが結果であるとは言えないが、今後内科的には、これらのリスク因子について改善することは大変重要なことと考え、フットケアにより創部を清潔に保つことや感染のコントロール、栄養の改善については積極的に取り組む必要があると考えられた。

LIMITATION

本研究は後ろ向き研究でありかつ横断研究であること、そして単施設でサンプルサイズが小さいこと、対照群についても一定の期間での検討であり選択バイアスとなることなども考慮するとCLIの有無で有意差を認めたものに関しても、直接的な因果関係を論じるには無理があるためCLIを持った患者について入院時にどのような傾向があるかを示す程度であると考えられる。この傾向についてはさらなる症例数の蓄積や積極的な治療介入により今回有意差を認めた項目が意義のある項目であるかなどさらなる検討が必要と考える。

結 語

透析患者ではCLIに至った時点では、動脈硬化病変に関与が強いとされている古典的リスク因子より、炎症反応の上昇や低栄養の方がより重要な因子として示された。また糖尿病の存在も重要な要因であり、より早期にPADに対する関与が望まれる。

利益相反

申告すべきものなし

引用文献

- 1) Ohtake T, Oka M, Ikee R, Mochida Y, Ishioka K, Moriya H, Hidaka S, Kobayashi S: Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg* 2011; 53: 678-683.
- 2) Koch M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B: Critical limb ischemia as a main cause of death in patients with end-stage renal disease: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2547-2552.
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). *透析会誌* 2020; 53: 579-632.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2012年12月31日現在). *透析会誌* 2014; 40: 1-30.
- 5) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, Campbell DR, Scovell SD, LoGerfo FW, Pomposelli Jr FB: Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg* 2004; 19: 2547-2552.
- 6) O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL: Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* : 2002; 13: 497-503.
- 7) Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA: Chronic inflammation and coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiorenal Med*: 2012; 2: 117-124.
- 8) Arinze NV, Gregory A, Francis JM, Farber A, Chitalia VC: Unique aspects of peripheral artery disease. *Vasc Med*: 2019; 24: 251-260.
- 9) Toyoda K, Kuragano T, Kawada H, Taniguchi T, Nakanishi T: Effect of progression in malnutrition and

- inflammatory conditions on adverse events and mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Blood Purif*: 2019; 47(Suppl 2): 3-11.
- 10) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*: 2003; 63: 793-808.
- 11) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, Ritz E and German Diabetes and Dialysis Study Investigation: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*: 2005; July 21: 238-248.
- 12) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE *et al.*: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*: 2009; April 2: 1395-1407.

〈Regular Article〉

Examination of background factors in patients with severe lower limb ischemia undergoing hemodialysis

Yoshiyuki OSHIRO, Daisuke YORIMITSU

Department of General Internal Medicine 3, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Introduction: Deterioration of peripheral arterial disease (PAD) in patients undergoing hemodialysis may lead to leg amputation, which can pose a life-threatening risk. The characteristics of patients with and without diabetes mellitus (DM) and critical limb ischemia (CLI) caused by PAD, who were scheduled to undergo surgical treatment were investigated.

Methods: Thirty-two patients with CLI who were referred to our hospital for surgery were examined. The control group comprised 23 patients without a history of CLI who were undergoing outpatient maintenance dialysis. In the CLI (P) group, 19 patients had DM, and 13 did not.

Results and discussion: There were significant differences between group for the mean values of diastolic blood pressure (P group 66.7 mmHg, C group 75.6 mmHg), hemoglobin (P group 9.38 g/dL, C group 10.91 g/dL), serum albumin (P group 2.95 g/dL, C group 3.62 g/dL), serum creatinine (P group 8.05 mg/dL, C group 9.61 g/dL), C-reactive protein (CRP) (P group 3.97 mg/dL, C group 0.12 mg/dL), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (P group 36.1 mg/dL, C group 47.6 mg dL). In the P group the mean age of the DM subgroup was 67.7 years and 76.0 years for the non-DM subgroup. The mean dialysis vintage was 8.5 years in the DM group, and 19.4 years in the non-DM group. The phosphate, calcium and intact PTH levels were within the control target values established in Japan.

We believe that an increased CRP level resulting from increased inflammatory responses, including infection; hypoalbuminemia reflecting malnutrition; and decreased HDL-C and diastolic blood pressure, which are involved in the progression of arteriosclerosis, are important factors in CLI. In addition, we believe that active intervention at an earlier stage is important for the onset of CLI in younger patients with DM and a short history. *(Accepted on October 20, 2024)*

Key words : **Chronic renal failure, Critical limb ischemia, Diabetes mellitus**

Corresponding author

Yoshiyuki Oshiro

Department of General Internal Medicine 3, Kawasaki
Medical School, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku Okayama
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 1111

Fax : 81 86 232 8343

E-mail : y-oshiro@med.kawasaki-m.ac.jp