

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Medicament News (1993.02) 1993号:10～11.

慢性動脈閉塞症と薬物療法

久保良彦

# トピックス

## 慢性動脈閉塞症と薬物療法

●慢性動脈閉塞症の特徴 ●薬物療法の位置づけ ●薬物療法の適応 ●薬物療法の実際



旭川医科大学第一外科教授 **くぼ よしこ** 久保 良彦

### 1 慢性動脈閉塞症の特徴

最近慢性動脈閉塞症で外来を訪れる患者の90%は下肢の閉塞性動脈硬化症(ASO)で、バージャー病も少なくなかった以前に比べ患者構成に明らかな様変わりがみられている。さらにその症例数の増加が著しく、高齢者で病変進行例の比率が高いことも特徴としてあげることができる。このことは近年のわが国の高齢化を反映するものであろうが、同時に高齢者がよりよい quality

of lifeを維持するために不可欠な「自立歩行」という面から慢性動脈閉塞症への対応を積極的に考慮しなければならない状況になってきていることを示唆している。各種疾患による慢性動脈閉塞症の治療は共通する部分が多いので、以下、下肢ASOの薬物療法を中心に述べる。

### 2 薬物療法の位置づけ

慢性動脈閉塞症の治療法は保存療法と外科療法に大別できるが、薬物療法

は保存療法の中心となって阻血症状(間欠跛行・阻血性潰瘍)の緩解・治癒の促進、病変進行(動脈硬化)の抑止、さらに血栓・塞栓症などその合併症の予防を目指す。最近、より効果的薬剤が次々と開発されるようになってその比重は増大している。

他方、外科療法でも血行再建手術成績に著しい向上がみられるようになった。すなわち、適応の選択が適切であれば、薬物療法によって手術侵襲を回避することができる一方、血行再建術

によりきわめて高い確率で甚しく低下した患肢の運動能あるいは壊死に至る高度な阻血を速やかに回復させることができる時代になった。さらに血行再建に用いられたグラフトの開存性の維持と基礎病変の進行抑止という共通する目的から術後に薬物療法が適用され、その遠隔成績の向上に対しても期待が持たれるようになってきた(図1)。

このようにごく短期間から生涯に及ぶような長期にわたる薬物療法が行われる趨勢になってきている。それぞれに複雑な慢性動脈閉塞の病態に適合するように薬剤の有効性と限界をわきまえた選択あるいは副作用出現の防止に十分な配慮が必要となる。

### 3 薬物療法の適応

前述のように基礎疾患の進行抑止まで広く捉えると、ほとんどすべての慢性動脈閉塞症は何らかの薬物療法の対象となる。慢性動脈閉塞症の薬物療法で最も留意すべき点は、重症阻血例の取扱いで、血行再建のタイミングを逸すると肢を失うことに直結する。

慢性動脈閉塞による阻血の程度は通

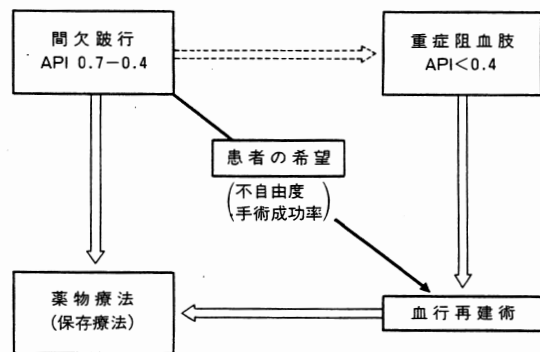


図1 慢性動脈閉塞症に対する治療法の選択

常 Fontaine の重症度分類に従って表わされるが、そのⅢ、Ⅳ度の重症阻血例では見かけ上と実際の重症度にくい違いが生じやすい。すなわち、疼痛は自覚症状であるので様々に訴えられる。しかし、いわゆるⅢ度の安静時疼痛はベッドから足を下垂させてその緩解をうる、あるいは起坐位で睡眠をとるといような持続疼痛である。また、潰瘍がみられると普通 Fontaine Ⅳ度に分類されるが、同Ⅱ度の症例でも睡眠時自重がかなりやすい外踝、あるいは靴ずれ、外傷をきっかけに容易に潰瘍を形成する。同じく阻血性壊死でも乾性壊死は阻血が改善された結果と見なすことができる一方、湿性のは持続疼痛を伴い、阻血領域の拡大・進行と全身感染の危険をはらむ重症阻血で、Ⅲ度の重症安静時痛同様、むしろ血行再建を急がねばならない。

このような Fontaine 重症度分類の pit-fall に対処するため、最近は簡便

に患肢動脈灌流の指標となる ankle/arm pressure index (API) が併用される。API 0.7以上ではほぼ無症状で、症状があってもごく軽く、fontaine Ⅰ度に相当する。Fontaine Ⅱ度では API は 0.7~0.4 の範囲を示し、潰瘍があっても 0.5以上であれば安静臥床と局所療法を含む薬物療法で多くは治癒に向かう。Fontaine Ⅲ、Ⅳ度の重症阻血になると API は 0.4未満で、特に 0.2以下で安静時痛が強ければ急速に壊死に進展する危険がある(表1)。

慢性動脈閉塞症の薬物療法にあたっては、その阻血重症度をできるだけ正確に把握することが、十分な薬効をうる上で欠かせない前提条件となる。

**4 薬物療法の実際**

薬物療法は多くの場合、患者の初療から始められる。その場合、喫煙や感染などの増悪因子は極力排除されなければならない。

**1. 経口剤(表2)**

動脈硬化性病変の進行を抑止する目的で薬物療法を行う場合、一般に API 0.5以上の軽症阻血例あるいは血行再建術後症例など比較的広範囲の患者が対象となる。抗血小板剤が基本薬として投与されるが、脂質代謝改善剤の併用も長期的に有効と思われる。その使

用目的からほとんど生涯服用が考えられるので、特に副作用の発現に留意しなければならない。また、現時点でこれらの薬剤の短期間使用による直接的効果は明らかでない。したがって間欠跛行や阻血性潰瘍自体の治療目的には血管拡張剤や末梢性循環改善剤などの併用が必要になる。

間欠跛行に有効性が認められているのはペントキシフィリンのみであるが、血管拡張剤の投与でも確かに有効例はみられる。阻血性潰瘍には血管拡張作用の強い薬剤を選択して迅速な潰瘍の治癒を目指す。感染の合併には局所療法で対応する。

**2. 静注剤(表3)**

静注療法では血管拡張作用による直接的で明らかな効果が得られる一方、副作用も強くなるので、一般に阻血性潰瘍以外は投与を避ける。PGE<sub>1</sub>が中心となるが、急速な悪化を来した重症

阻血例ではヘパリン、トロンビン拮抗剤(血栓拡大防止)、ウロキナーゼ(線溶療法)、デキストラン(微小循環改善)などを適宜併用する。

最近教室では自家静脈を用いた下肢血行再建患者に術後2週間 PGE<sub>1</sub>を静注投与すること、非投与例に比べ修復手術を要するような内膜肥厚の発生率が有意に低下するという興味深い結果が得られた(表4)。その機作は不明であるが、血行再建術後薬物療法の意義を示唆するものと思われる。

**3. 外用剤**

阻血性潰瘍に対して、壊死組織の除去と感染対策が重要である。患者にアプノール軟膏とゲンタシン軟膏の混合剤が使用される。鎮痛にはアネステジン軟膏が、糖尿病症例の阻血性潰瘍にはインスリン軟膏が有効である。

**表1 Fontaine 重症度分類と API**

Fontaine 重症度分類	API
I. 無症状(冷感・しびれ感)	>0.7
II. 間欠跛行	0.7~0.4
III. 安静時痛	0.4>
IV. 壊死	

**表2 四肢閉塞性動脈硬化症に対する経口剤適応**

経口剤	商品名	剤形・投与法	主な適応
抗血小板剤			A
イコベン酸エチル	エバデル	300mgT, 1800mg/day	
チクロピジン	パナルジン	100mgT, 300mg/day	
アスピリン	小児用バファリン	81mgT/day or 2day	
抗血小板作用+血管拡張作用			
トラピジル	ロコルナル	100mgT, 300mg/day	A
シロスタゾール	プレタル	100mgT, 200mg/day	B, C, D
リマプロスト	オバルモン	5μgT, 30μg/day	B, C, D
	プロレナル		
ベラプロスト*	プロサイリン	20μgT, 120μg/day	B, C, D
	ドルナー		
赤血球変形能賦活剤			
ペントキシフィリン	トレンタール	100, 300mgT, 300mg/day	B
脂質代謝改善剤			A
ニコモール	コレキサミン	200mgT, 600~1200mg/day	
ニセリトール	ベリシット	250mgT, 750mg/day	
エラスターゼ ES	エラスチーム	1800μT, 3~6T/day	

A: 閉塞性動脈硬化症の進行予防(API>0.5), B: 間欠性跛行(API>0.5), C: 軽症阻血性潰瘍(API>0.5), D: 中等症阻血性潰瘍(API<0.5), B~Dの薬剤は一定期間投与後Aに変更されるべきである。\*: PGI<sub>2</sub>誘導体。

**表3 四肢閉塞性動脈硬化症に対する経口剤適応**

注 射 剤	商品名	剤形・投与法	主な適応
血管拡張, 抗血小板剤			C, D, E
リボ PGE <sub>1</sub>	リブル	5, 10μgA	
	バルクス	5~10μg/day, iv	
エボプロステノール*		5ng/kg/min	
PGE <sub>1</sub>	プロスタジン	20μg/A, 1μg/kg/回, 1~2回/day, Div	
抗凝固薬			D, E
ヘパリン Na	ヘパリン	50mg(5000U)A, 1mg/kg, 2回/day	
アルガトロバン	ノバスタン	10mgA, 2回/day, 2~3時間 Div/回	
線溶療法剤			D, E
ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	6万UV, 6万 iv+30万/6~8時間 Div/day, 3日間	
	ウロナーゼ		
組織培養	カルトキナーゼ		
	アボキナーゼ		
t-PA	治験中		
血液粘性改善剤			D, E
デキストラン	デキストラン-L	250mlB/day, 3日間	
ヒドロキシエチルデンプン	ヘスバンダー	500mlB/day, 1~3day	

C: 軽症阻血性潰瘍(API>0.5), D: 中等症阻血性潰瘍(API<0.5), E: 安静時疼痛, PGE<sub>1</sub>: アロプロスタジル, \*: PAI<sub>2</sub>誘導体

**表4 大腿一下腿動脈バイパスにおける PGE<sub>1</sub> 投与の有無と内膜肥厚発生率**

	内膜肥厚(+)	内膜肥厚(-)	計
PGE <sub>1</sub> (+)	3 (4.7%)	61	64
PGE <sub>1</sub> (-)	6 (25.0%)	18	24
計	9 (10.2%)	79	88

\* P<0.05