



閉塞性動脈硬化症における薬物療法と理学療法

牧野恵理子¹⁾・林 久恵²⁾

はじめに

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans; ASO) は粥状動脈硬化による動脈内腔の狭窄・閉塞によって四肢末梢の循環障害を来す疾患であり、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) に含まれる。ASOは全身性動脈硬化の一部分症であるため、理学療法実施時には、虚血性心疾患や脳血管疾患などその他の動脈硬化性病変や、糖尿病、高血圧、喫煙といった危険因子を考慮する必要がある。ASOの治療では薬物療法と理学療法が同時に行われるが、双方の内容はASOの病期によって異なる。また、薬物療法は理学療法と併用することで、さらに高い治療効果を期待できる一方で、理学療法の阻害因子となる副作用を併せ持つため、両者を理解した上で適切な理学療法を行うことが望ましい。そこで本稿では、ASOの病期に応じた基本的な薬物療法と理学療法を紹介し、副作用を有する薬物投与下での理学療法実施上の注意点について述べる。

薬物療法と理学療法の実際

病期別の薬物療法・理学療法について、Fontaine IIの間歇性跛行肢と、Fontaine III・IVの重症虚血肢 (III；安静時疼痛，IV；潰瘍・壊疽) に分けて概説し、また、全病期を通して行われる薬物療法・理学療法について述べる。

1) 間歇性跛行肢に対する薬物療法・理学療法

間歇性跛行に対する基本的治療は薬物療法と運動療法である¹⁾。間歇性跛行とは、歩行などの運動

により主に腓腹部や大腿部、殿部の筋肉にだるさや痛みが生じるため、歩行が制限されることを言う。これは、下肢主幹動脈の狭窄・閉塞により運動時の筋血流量増加が制限されることで、酸素供給と筋での酸素代謝の不均衡が生じることによるものである。

④ 薬物療法

跛行症状改善を目的として使用される代表的な薬物はシロスタゾールである¹⁾。シロスタゾールは抗血小板薬であり、抗血小板作用とともに血流量増加作用、血管内皮機能改善・保護作用などもつ²⁾。シロスタゾールの長期服用の効果として、最大歩行距離 (MWD; maximal walking distance) 及び跛行出現距離 (PWD; pain-free walking distance) の延長と^{3, 4)}、それに伴うQOLの向上が報告されている^{4, 5)}。これらの効果はランダム化比較試験の結果に基づいており、シロスタゾールはエビデンスレベルAの薬物として推奨されている⁶⁾。副作用としては、頭痛、下痢、その他胃腸症状がある。また、安全性については、シロスタゾール投薬群とプラセボ群において、総死亡率、心血管イベントの発生及び死亡率に有意差はないことが報告されている⁷⁾。

⑤ 理学療法

理学療法では、運動療法として週3回の歩行トレーニングが推奨されている。歩行トレーニングにはトレッドミルを使用する。3～5分で痛みが生じる程度の速度・勾配とし、歩行による痛みが中等度となった時点で休息する。痛みが消失したのを確認し、再度中等度の痛みが生じるまで歩行を開始する。プログラム開始時は少なくとも35分、患者が慣れるにつれ50分まで延長することが望ましい。患者が中等度の跛行痛を生じることなく10

1) 名古屋共立病院リハビリテーション診療科

Eriko Makino, RPT

2) 名古屋大学医学部保健学科理学療法専攻

Hisae Hayashi, RPT, PhD

分以上歩けるようになったら、速度や勾配を増加し負荷量を調節する⁶⁾。また、自転車エルゴメータを用いた運動療法については、心肺運動負荷試験により得られた最大強度の70%で、1回につき30分間、週3日、6週間継続することにより、MWDが改善するとの報告があり⁷⁾、高齢で転倒リスクの高い患者や運動スペース確保が困難な場合などに有用な手段と考えられる。

2) 重症虚血肢に対する薬物療法・理学療法

重症虚血肢に対する治療は血行再建術が第一選択となる。血行再建術が技術的に不可能な場合や良好な開存が得られない場合も、薬物療法や理学療法を行い、末梢循環の灌流圧低下を可能な限り防ぐ必要がある。重症虚血では、慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍・壊疽などの虚血性皮膚病変を呈する。

④ 薬物療法

現状において、重症虚血肢に対しプロスタグランジン製剤以外に推奨できる薬物療法はないとされている¹⁾。プロスタグランジンの非経口投与により、少数の症例に限ってではあるが虚血性疼痛が軽減され、潰瘍治癒が促進される効果が示されている(エビデンスレベルA)。一方で、経口投与においては切断及び死亡リスクを減少させる効果は認められていない(エビデンスレベルB)⁶⁾。プロスタグランジン製剤は血管拡張薬に分類され、血小板活性化と白血球活性化を阻害し、血管内皮を保護する。重症虚血肢に対し安定型プロスタグランジン I_2 を使用することで、潰瘍の治癒が促進されることを示唆する報告がある^{9, 10)}。一方、プロスタグランジン E_1 については有意な潰瘍治癒効果を得られないとする報告も存在する¹¹⁾。副作用として、低血圧、顔面紅潮、悪心などが報告されている^{9, 10, 12)}。代表的なプロスタグランジン製剤を表1に示す。重症虚血肢に対する薬物療法は、足病変が形成される直前まで無症候であった患者や、灌流圧が境界域まで低下している患者では成功する可能性が高いとされている¹⁾。

⑥ 理学療法

現在、重症虚血肢に対する理学療法についてのエビデンスは確立されていない。重症虚血肢に対する治療の第一選択は血行再建術であり、下肢動脈の血流が十分確保された後に適切な運動療法を開始すべきと考えられる。一般的には、虚血筋の酸素需要を高めるような運動療法は禁忌とされ、

表1. 代表的なプロスタグランジン製剤

薬剤名	特徴	投与方法	主な副作用	
アルプロスタジル アルファデクス	重症虚血肢に使用	持続動注 (20 μ g)	注射部疼痛, 腫脹, 発赤, 発熱	
		点滴静注 (20 μ g)	頻脈, 浮腫, 発赤, 低Na血症, 低Cl血症, CRP上昇, 血管痛, 悪心・嘔吐, 頭痛・頭重	
		点滴静注 (500 μ g)	心電図異常, 頻脈, 低血圧, 静脈炎, PaO ₂ 低下	
アルプロスタジル (リボPGE1)	バルクス® リプル® プリンク®	ターゲット イ ン グ 療 法. PGE ₂ を脂肪乳剤化したことにより病巣部に薬剤を高濃度に集中でき副作用も軽減.	点滴静注 持続静注	血圧降下, 胸部絞扼感, 血管痛, 下痢, 腹部膨満感・ 不快感, 頭痛, 発熱, 熱感, 発疹・掻痒感
リマプロスタ アルファデクス	オパルモン® プロレナル®	軽・中等症虚血肢に使用	経口	発疹, 掻痒感, 下痢, 悪心, 腹部不快感, 腹痛, 食欲不振, 胸やけ, 肝機能異常, 心悸亢進, 頭痛, 潮紅, ほてり, めまい
ベラプロ ストナト リウム	ドルナー® プロサイ リン® ケアロー ドLA® ベラサス LA®	PGI ₂ 誘導体. 抗血小板作用(血小板凝集能・粘着能抑制)が強い.	経口	過敏症, 頭痛, 嘔気, 潮紅, 動悸, TG上昇

先発・代表薬剤のみ記載

参考図書：文献2)

拘縮・変形予防を目的とした関節可動域運動やストレッチ、非虚血筋に対する筋力トレーニングなどが行われている。一方、物理療法では人工炭酸泉足浴治療、間歇的圧迫治療などの有用性が報告されている。当院で導入している人工炭酸泉足浴治療は、皮膚微小循環改善効果^{13, 14)}、潰瘍の縮小・治癒効果¹⁵⁾、血行再建術後の潰瘍悪化・新規形成予防効果¹⁶⁾等が報告されており、有用な介入手段と考えられる。また、炭酸泉は液質が弱酸性(Ph4.5~4.7)であり、弱い殺菌効果を有するため、潰瘍の保清(軟膏の除去・周辺組織の洗浄)といったケアの観点からも重要な位置づけを持つ¹⁷⁾。人工炭酸泉足浴治療の詳細は後述する。

3) 全病期を通して行われる薬物療法・理学療法

① 薬物療法

上記1), 2) で示した薬物以外に, PAD患者に対して使用頻度の高い抗血小板薬, 血管拡張薬を表2, 表3に示す. 抗血小板薬は心血管イベントのリスク減少に効果を有するため, PADの長期治療において一般的に用いられる¹⁾. また, 血管拡張薬は心機能や血圧, 呼吸への影響が少なく拡張作用も弱いため, 長期連用されることが多い一方で, 血液が正常に灌流している組織において血管を拡張するため, 閉塞動脈から供給を受けている筋以外の血液分布に変化が生じ, 盗血現象を引き起こすことがあるとの指摘もある¹⁾.

② 理学療法

先述したように, 運動療法は, 病期別に歩行トレーニングや関節可動域運動, 非虚血筋を対象とした筋力トレーニング等が行われている. ここでは, 全病期を通して適応となる物理療法, 日常生活動作練習, 免荷指導について概説する.

物理療法である人工炭酸泉足浴は, 重症虚血肢だけでなく, 無症状期, 間歇性跛行期にも適応がある. 間歇性跛行肢に対しては, PWDの延長が報告されている¹⁸⁾. 一般的な治療条件は, 湯温37度, 二酸化炭素濃度1000ppm, 1日1回15分である¹⁹⁾. 一方, 温熱刺激が組織の酸素需要を促すことから, 虚血が重篤な場合は相対的禁忌となることがあるので注意する. 治療中に疼痛の増強や足部の皮膚色変化(チアノーゼの増強)等が確認された場合は, 34~35度の不感温度まで湯温を下げて治療を試みるが, 症状が改善されない場合は中止する. このような症例は炭酸泉足浴の適応がない. また, 感染創や外科的処置後の開放創, 抜糸前の閉鎖創に対しては禁忌である.

ASO患者の中には, 重度の虚血症状や, 心疾患・脳血管疾患等の重篤な併存疾患により, 日常生活動作能力が低下している症例も少なくない. 理学療法では, このような症例に対する移乗・移動を中心とした日常生活動作練習と, 各動作に必要な下肢運動機能の獲得を図る必要もある. この際, 足部に潰瘍や開放創, 抜糸前の閉鎖創等を有する症例においては, 移乗・移動練習時の除圧・免荷調整を行う. 胼胝や鶏眼などの非虚血性皮膚病変を有する場合でも, 末梢循環障害や末梢神経障害を合併する場合は免荷装具・整形靴を用いることが望ましい. 糖尿病を有する場合や虚血が重度の場合には, 創の難治性, 易感染性の点から, 患者の足部の扱いは慎重に行うべきであり, 看護師や

表2. 抗血小板薬

薬剤名		特徴	主な副作用
チクロピジン塩酸塩	パナルジン®	血小板cAMP産生を高め血小板凝集能・放出能を抑制する.	注射部疼痛, 腫脹, 発赤, 発熱
硫酸クロピドグレル	プラビックス®	同じチエノピリジン骨格を有するチクロピジン塩酸塩と同等の血管性イベント抑制効果と安全性において優越性あり.	皮下出血, 紫斑, 鼻出血, Hb・WBC減少, AST上昇, 消化器不快感, 腹痛, 下痢, 眼充血, 発熱
イコサペントエチル(EPA)	エパデール エパデールS ソルミラン®	高純度EPA製剤. 血小板凝集抑制, 血清脂質低下, 動脈の伸展性保持作用を併せ持つ.	発疹, 痒痒感, 貧血, 悪心, 腹部不快感, 下痢, 腹痛, 胸焼け, 肝機能障害, CK上昇
サルボグレラート塩酸塩	アンブラーグ®	5-HT ₂ 遮断薬. 血小板凝集の抑制作用, 血管収縮抑制作用を有する.	発疹, 嘔気, 心悸亢進, 頭痛, 蛋白尿, 尿潜血, 貧血, 血清中性脂肪の上昇
アスピリン	バイアスピリン® バファリン®	COX-1阻害によりTXA ₂ の合成を阻害, 血小板凝集抑制作用.	過敏症, 結膜炎

すべて経口投与。

先発・代表薬剤のみ記載

参考図書：文献2)

表3. 血管拡張薬

薬剤名			特徴	投与方法	主な副作用
ニコチン酸系薬	ヘプロニカート	メグリル®	スイッチOTC薬	経口	発赤, 熱感, 胃腸障害, 頭痛
β刺激薬	イソクスブリン塩酸塩	ズファジラン®	血液粘度低下, 血管拡張作用, 子宮筋弛緩作用	経口 筋肉注射	心悸亢進, 悪心, めまい, 頭痛, 発汗
α遮断薬	塩酸トラゾリン	イミダリル®	抗アドレナリン作用	皮下注射 静注・持続静注	潮紅, 心悸亢進, 頻脈, 起立性低血圧, 発汗, 頭痛, めまい, 食欲不振, 胃痛, 結膜充血, 発疹, 悪寒

参考図書：文献2)

義肢装具士などの他職種との連携も不可欠である。

理学療法施行時に注意すべき薬物の影響

理学療法施行時には使用薬物の副作用を考慮する必要がある。臨床においては、抗血小板薬や血管拡張薬の副作用による頻脈、低血圧が運動療法や日常生活動作練習の妨げとなる場合がある。看護記録などからバイタルサインの日内変動を把握することで、出現している頻脈や低血圧が薬物の副作用によるものか、生体の機能によるものかの判別が可能である。薬物の副作用による頻脈や低血圧を認める症例に対しては、薬物投与時間を考慮して理学療法の実施時間帯を設定する。また、抗血小板薬を使用している症例では出血傾向となるため、運動療法中に急激な血圧上昇を認める場合には運動療法を一時中断する。

また、炭酸泉による自律機能への影響として血圧低下が報告されている¹⁹⁾。これは全身浴での報告であり、足浴に関しての詳細は不明だが、臨床においてはごく稀に炭酸泉足浴中に血圧低下を認める症例を経験する。人工炭酸泉足浴は安静座位で行うため、薬物の副作用が問題となることは少ないものの、副作用として低血圧を認める症例においては、症状の出現時間と炭酸泉足浴実施時間が重ならないような配慮が必要と考える。

また、ASOは全身性動脈硬化の一部分症であるため、虚血性心疾患などその他の動脈硬化性病変や、糖尿病、高血圧、高脂血症など動脈硬化の危険因子を複数持つ患者も多い。そのような症例は、病態に応じ様々な薬物を使用しており、それらの作用・副作用を考慮した上で理学療法を行う必要がある。

おわりに

本稿では、病期に分けてASOの基本的な薬物療法と理学療法を紹介し、副作用を有する薬物投与下での理学療法実施上の注意点について述べた。理学療法実施時に特に注意すべき副作用は、頻脈や低血圧など、全身の血行動態に影響を及ぼす症状である。このような症状を呈す症例においては、理学療法実施前後、実施中におけるバイタルサインの確認が必須であり、適切な管理のもと、安全に理学療法を実施できるような配慮が必要と考える。

【引用文献】

- 1) 日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ，株式会社メディカルトリビューン，2007.
- 2) 水島裕編：今日の治療薬 解説と便覧，南江堂，2009.
- 3) David LD, Bruce S, et al: Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 98: 678-686, 1998.
- 4) Hugh GB, David LD, et al: A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 159: 2041-2050, 1999.
- 5) Money SR, Herd JA, et al: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 27: 267-274, 1998.
- 6) Hirsch AT, Haskal ZJ, et al: ACC/AHA guidelines for the management of PAD. *JACC* 47: 1239-1312, 2006.
- 7) Craig MP: Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 87: 28D-33D, 2001.
- 8) 村瀬訓生, 市村志朗 他: 閉塞性動脈硬化症患者に対する自転車エルゴメータによる通院型運動療法の効果. *脈管学* 43: 339-344, 2003.
- 9) Brock FE, Abri O, et al: Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr* 120: 1477-1482, 1990.
- 10) Diehm C, Abri O, et al: Iloprost, a stable prostacyclin derivative, in stage 4 arterial occlusive disease. A placebo-controlled multicenter study. *Dtsch Med Wochenschr* 114: 783-788, 1989.
- 11) Schuler JJ, Flanigan DP, et al: Efficacy of prostaglandin E1 in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. Result of a prospective randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 1:160-170, 1984.
- 12) Miyauchi Y: Treatment of the peripheral vascular disease with prostaglandin. *Nippon Rinsho* 52: 2182-2186, 1994.
- 13) Hartmann BR, Bassenge E, et al: Effect of carbon dioxide-enriched water and fresh water on the cutaneous microcirculation and oxygen tension in the skin of the foot. *Angiology* 48: 337-343, 1997.
- 14) 林久恵, 山田純生 他: 虚血肢に対する高濃度人工炭酸泉足浴時の経皮的酸素分圧の変化に関する研究. *脈管学* 46: 411-416, 2006.

1) 日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ，株式会社メディカルトリビューン，

- 15) Hisae H., Yoshitaka K, et al: Immersing feet in CO₂-rich water-bath improves ulcer healing on ischemic limb after infrainguinal bypass surgery. *Circulation* 118: S_1053, 2008.
- 16) Hisae H., Sumio Y., et al: Immersing feet in carbon dioxide-enriched water prevents expansion and formation of ischemic ulcers after surgical revascularization in diabetic patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis* 1: 111-117, 2008.
- 17) 林久恵：虚血性潰瘍に対する物理療法．理学療法ジャーナル 40: 1007-1013, 2006.
- 18) Hartmann BR, Bassenge E, et al: Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: results of a controlled trial. *Angiology* 48: 957-963, 1997.
- 19) 入來正躬：（人工）高濃度炭酸泉の基礎と臨床．炭酸泉誌 4: 39-48,2003.