

下肢閉塞性動脈疾患の薬物療法

〈保存的治療から術後管理までの完全実践ガイド〉



小倉記念病院循環器内科部長

曾我芳光

2000年高知医科大学卒業。京都大学附属病院内科を経て、2001年より小倉記念病院勤務。2014年より現職。日本内科学会指導医、日本循環器学会専門医、日本心血管インターベンション治療学会専門医として、日々、下肢閉塞性動脈硬化症患者の診療に携わっている。

1 はじめに	p02
2 診断方法：見逃さないためのポイント	p03
3 保存療法としての薬物療法	p04
4 血行再建術後の薬物療法：再発・再狭窄を防ぐために	p09
5 薬剤アドヒアランス不良例への対応	p15
6 運動療法との併用効果	p16
7 まとめ	p18

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することをご利用いただけます。

無料会員登録

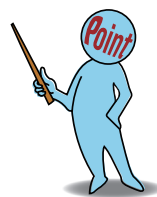
無料会員登録の手順の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツや関連書籍を検索できます。

私が伝えたいこと

- 下肢閉塞性動脈硬化症は、昔はASO、今はLEADと言う。
- 症候性、無症候性を問わず、LEAD患者に対する抗血小板療法と脂質低下療法は治療の重要な2本柱である。
- 血行再建術後のLEAD患者に対して、従来の抗血小板療法だけでなく、アスピリンと低用量の抗凝固薬を併用するDPI療法が確立した。
- 患者の血栓リスクと出血リスクを考慮して薬物療法を選択する。



1 はじめに

以前、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO) と呼ばれていた疾患は、より細分化され、2022年の「末梢動脈疾患ガイドライン」改訂に伴い、下肢の動脈硬化性疾患については下肢閉塞性動脈疾患 (lower extremity artery disease : LEAD) と呼ぶようになった¹⁾。LEADは、高齢化社会の進展とともに増加の一途をたどる疾患である。本疾患の薬物療法は、上記のガイドライン¹⁾において、その重要性が明確にされた。さらに、従来の抗血小板療法に加え、抗凝固療法の有用性が証明されたことにより²⁾³⁾、LEAD患者の薬物療法は大きな転換点を迎えた。2024年の米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) や欧州心臓病学会 (ESC) の末梢動脈疾患ガイドラインでは、dual pathway inhibition (DPI) 療法が Class I 推奨として位置づけられ⁴⁾⁵⁾、2025年の「JCS/JSVSガイドラインフォーカスアップデート版 末梢動脈疾患」でも日本における適応が明確化された⁶⁾。

図1¹⁾⁴⁾⁵⁾に示すように、LEADの有病率は年齢とともに急激に上昇し、80歳以上では約19%に達する。この疫学的背景をふまえ、本稿では最新のエビデンスレベルを明示しながら、保存的治療から血行再建術後管理まで、LEAD薬物療法の全体像を整理し、日常診療における実践的なポイントを解説する。



Link

2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン

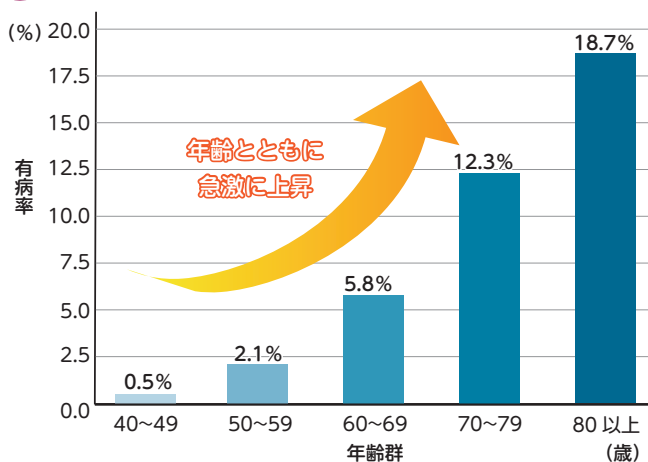


Link

2025年JCS/JSVSガイドライン フォーカスアップデート版 末梢動脈疾患



図1 LEADの年齢群別有病率 (文献1, 4, 5より作成)



2 診断方法：見逃さないためのポイント

1 基本的診断アプローチ

LEADの診断において最も重要なのは、症状の有無にかかわらず、動脈硬化のリスクファクターを有する患者に対する積極的なスクリーニングである。本邦に限らず欧米のガイドライン^{4)~8)}でも、下肢症状(跛行, 安静時疼痛, 治癒不良創傷)を有する患者だけでなく、65歳以上のすべての患者, 50歳以上で糖尿病または喫煙歴を有する患者, 異常な下肢脈拍所見を有する患者において、足関節上腕血圧比(ankle-brachial pressure index: ABI)の定期的な測定(年1回程度)が強く推奨されている。

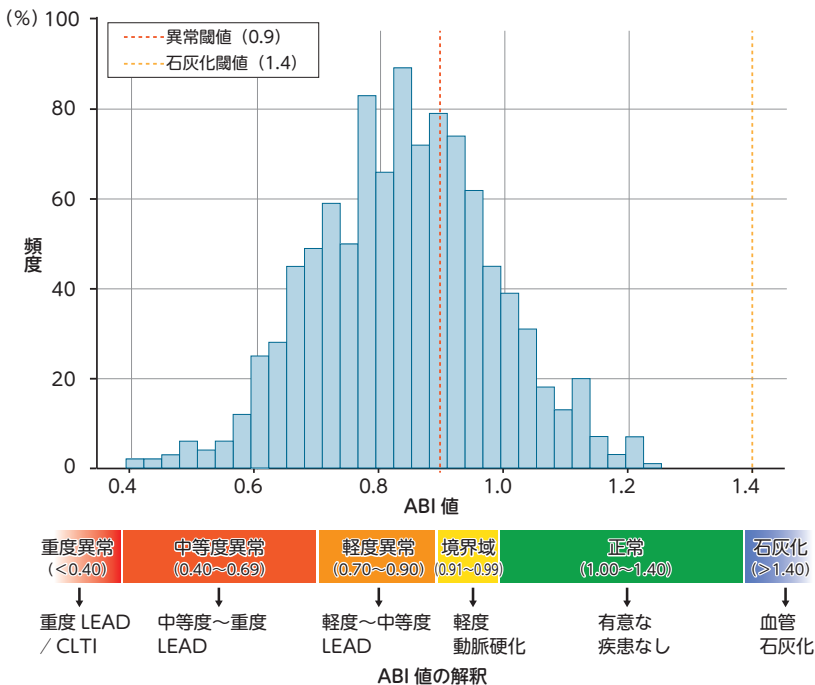
スクリーニング対象患者

- 下肢症状(跛行, 安静時疼痛, 治癒不良創傷)を有する患者
- 65歳以上のすべての患者
- 50歳以上で糖尿病または喫煙歴を有する患者
- 異常な下肢脈拍所見を有する患者

2 ABIの活用

図2¹⁾⁴⁾⁵⁾に示すABI値の解釈は、LEAD診断の基本となる。ABI 0.90以下でLEADと診断されるが、透析患者や糖尿病患者では血管石灰化により偽高値を示すことがあるため、足趾上腕血圧比(toe-brachial pressure index: TBI)との併用が推奨される。

図2 LEAD患者におけるABIの分布と重症度カテゴリー



CLTI: chronic limb-threatening ischemia, 包括的高度慢性性下肢虚血

(文献1, 4, 5より作成)

3 重症度評価の重要性

図3¹⁾⁴⁾⁵⁾に示すFontaine分類は、下肢症状を4段階で評価する指標である。LEADの重症度評価と治療方針決定の基準となる。各ステージの予後を理解することで、適切な治療強度を選択できる。特にⅢ度以上では1年以内の切断率が15%以上と高く、積極的な血行再建と強力な薬物療法が必要となる。

図3 Fontaine分類によるLEADの重症度評価と進行・予後の予測



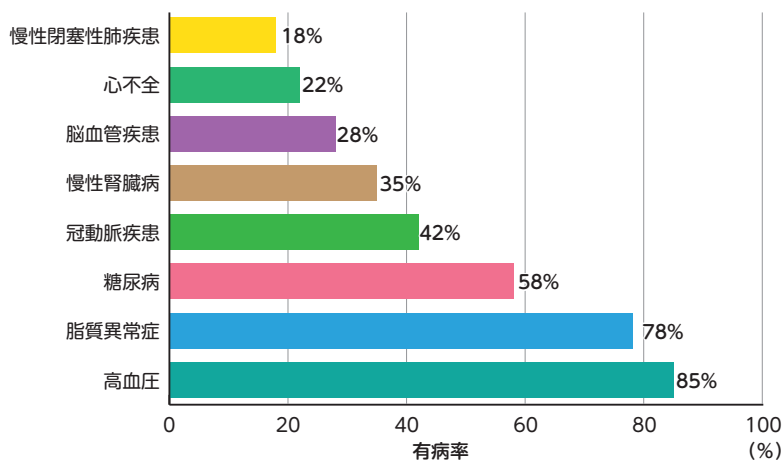
3 保存療法としての薬物療法

1 抗血小板療法の基本

LEADに対する抗血小板療法は、症状改善と心血管イベント抑制の両方を目的とする。本邦や欧米のガイドライン¹⁾⁴⁾⁵⁾では、症状を有するLEAD患者に対してアスピリン75~100mg、またはクロピドグレル75mgの単剤療法が強く推奨されている。

図4¹⁾⁴⁾⁵⁾に示すように、LEAD患者は多くの併存疾患を有するため、薬剤選択時には相互作用や禁忌事項の確認が重要である。

図4 LEAD患者の併存疾患 (文献1, 4, 5より作成)



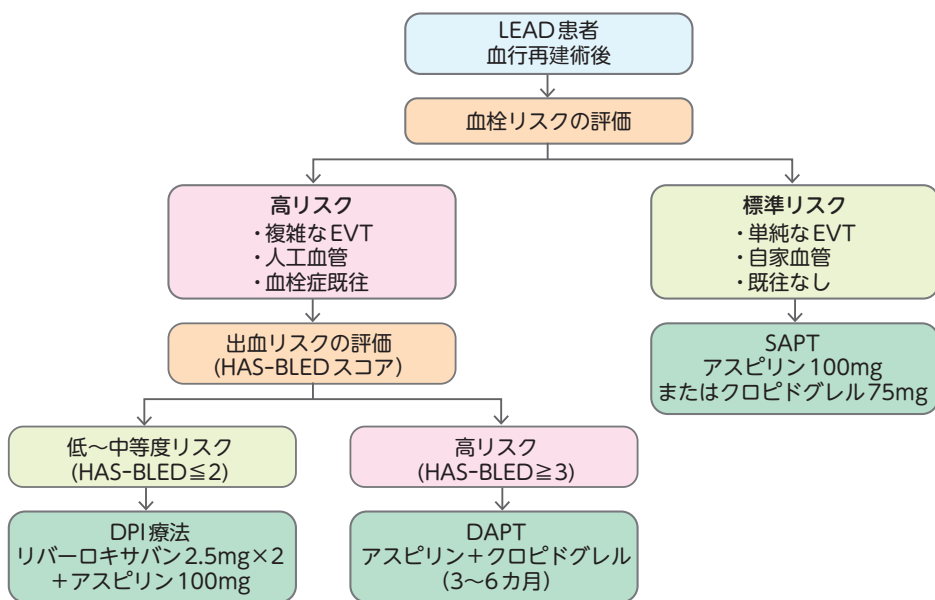
血糖・血圧に加え、脂質管理 (LDL-C < 55mg/dL を目標)、禁煙指導、運動療法、抗血小板療法を統合的に実施することが、下肢切断および MACE 抑制に最も寄与する。

4 血行再建術後の薬物療法：再発・再狭窄を防ぐために

1 血行再建術後の抗血栓療法

血行再建術後の抗血栓療法は、手術手技、使用デバイス、患者の血栓・出血リスクを総合的に評価して決定する。2024年のACC/AHAガイドライン⁴⁾では、**図6**¹⁾⁴⁾⁵⁾に示すアルゴリズムに従い、血栓リスクと出血リスクのバランスを考慮した治療選択を行うことが推奨されている。

図6 血行再建術後のLEAD患者の抗血栓療法アルゴリズム



EVT: endovascular therapy, 血管内治療

DAPT: dual anti-platelet therapy, 抗血小板薬2剤併用療法

SAPT: single anti-platelet therapy, 抗血小板薬単剤療法

(文献1, 4, 5より作成)

2 VOYAGER PAD 試験の詳細解析

VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of Acetyl Salicylic Acid Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease) 試験²⁾は、LEAD 血行再建術後におけるリバーロキサバン1回2.5mg 1日2回とアスピリンの

表2 VOYAGER PAD試験におけるリバーロキサバン2.5mgの詳細情報

項目	内容
適応症	LEAD血行再建術後の血栓性心血管イベント抑制
用法・用量	1回2.5mg 1日2回, アスピリンと併用
投与期間	個別判断(試験では中央値28カ月)
禁忌	活動性出血, 重篤な腎機能障害(Ccr < 15mL/分)
慎重投与	eGFR 15~49mL/分/1.73m ² , 75歳以上

併用療法(DPI療法)の有効性と安全性を評価した, 大規模な国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である(表2)。この試験の主要な結果を概説する。

試験デザインと概要

VOYAGER PAD試験²⁾の対象患者は, 下肢の血行再建術(EVT, または外科的バイパス手術)を受けた症候性LEAD患者6564例であった。内訳は, EVT施行例が4570例, 外科手術施行例が1994例となっており, 患者はリバーロキサバン1回2.5mg 1日2回とアスピリン, またはプラセボとアスピリンに無作為に割りつけられた。追跡期間は中央値が28カ月で, 長期的なアウトカムが評価された。主要評価項目は, 急性肢虚血(acute limb ischemia: ALI), 大切断(major amputation), 心筋梗塞(myocardial infarction: MI), 虚血性脳卒中(ischemic stroke), および心血管死(cardiovascular (CV) death)の複合イベントと定義された。

試験の結果, リバーロキサバン併用療法群は, プラセボ群と比較して主要評価項目の発生率を有意に低下させた(リバーロキサバン群 vs. プラセボ群: 15.5% vs. 17.8%, ハザード比(HR): 0.85, 95%信頼区間(CI): 0.76~0.96, $P=0.009$)。この結果は, アスピリンとリバーロキサバン併用療法が, 血行再建術後のLEAD患者における虚血性イベントの再発リスクを相対的に約15%低下させることを示した。このイベント予防効果に基づき算出された治療必要数(number needed to treat: NNT)は43例であり, これは約2年間治療を行うことで, 1例の主要虚血性イベントを予防できることを意味する。事前に規定されたサブグループ解析により, リバーロキサバンの効果は特定の患者集団で一貫していることが確認された。

血行再建術の種類別では, EVT施行群でHR: 0.86, 95% CI: 0.76~0.97, 外科的バイパス手術施行群でHR: 0.83, 95% CI: 0.66~1.04であり, 両群間で有意な効果の差はなく, 血行再建術の種類によらずリバーロキサバンの有益性が示唆された。併存疾患別では, 糖尿病例でHR: 0.81, 95% CI: 0.69~0.95, CKD例でHR: 0.78, 95% CI: 0.62~0.98であり, 糖尿病やCKDといったハイリスクな併存疾患を有する患者群において, 虚血性イベントのより大きな減少効果が観察された。

リバーロキサバンの選択的阻害

- 標的: 活性化第Xa因子の選択的阻害
- 薬物動態: 経口バイオアベイラビリティ80~100%
- 代謝: CYP3A4/2J2による代謝(66%), 腎排泄(33%)
- 新知見: PAR-1/PAR-2経路への影響

◆

VOYAGER PAD試験は、下肢血行再建術後のLEAD患者において、リバーロキサバン(1回2.5mg 1日2回)とアスピリンの併用療法が、主要な心血管および下肢関連の虚血性イベントを有意に減少させることを初めて実証した。特に、糖尿病やCKDを合併するハイリスク患者において、その有効性が確認されており、これらの結果は、血行再建術後のLEAD患者の予後改善に向けた治療戦略の重要な進展を示すものである。

3 DPI療法の適応患者選択

DPI療法(低用量抗凝固薬+抗血小板薬併用療法)は、LEADにおけるMACEおよび主要有害下肢事故(major adverse limb event: MALE)の抑制効果が大規模臨床試験(COMPASS, VOYAGER PAD)により確立されている。しかし、適応の可否は血栓リスクと出血リスクのバランス評価に基づき、個別に決定する必要がある。

高血栓リスク患者(DPI療法適応例)

DPI療法の最大の恩恵を受けるのは、再狭窄・再閉塞、血栓症再発のリスクが高い患者群である。以下のいずれかに該当する場合、禁忌がなければ積極的にDPI療法を考慮する。

1. 複雑病変へのEVT施行例(TASC II C/D病変, 慢性完全閉塞, 多発病変, poor runoff, ステントグラフト使用例)
2. 人工血管グラフト使用例(特に膝下領域や遠位バイパス症例)
3. 血栓症既往例(同側または対側再発例を含む)
4. 糖尿病合併例(微小血管障害・高凝固状態を背景とする)
5. CKD合併例(eGFR低下に伴う血栓傾向・血管障害の進展)
6. 重症虚血肢(Fontaine分類Ⅲ~Ⅳ度)

これらの患者群では、DPI療法が、血行再建術後の血栓閉塞予防およびMACE抑制の双方に寄与することが示されている。

4 DPI療法の治療期間設定

現時点では、DPI療法の至適投与期間に関する明確なエビデンスは確立していない。ただし、臨床試験結果および実臨床データから、血栓リスク・出血リスク・治療反応・患者意向を総合的に考慮した期間設定が推奨される。

投与期間の決定因子(表3)

- ・**血栓リスク**: 高リスク症例ほど長期投与が望ましい。再閉塞例や重症虚血肢では36カ月以上を検討。
- ・**出血リスク**: 低リスク症例では長期継続が可能だが、高リスク症例では短期終了も選択肢となる。

DPI療法の理論的根拠

1. 血小板活性化経路の阻害: アスピリンによるTXA₂産生抑制
2. 凝固カスケードの阻害: リバーロキサバンによる活性化第Xa因子の阻害
3. 相乗効果: 異なる経路の同時阻害による強力な抗血栓効果