

維持血液透析患者の末梢動脈疾患に対する サルポグレラート塩酸塩 (sarpogrelate hydrochloride) の 効果についての検討

大澤 豊¹・大塚 忠司¹
保川 亮太¹・小柳 明久²
後藤 眞³・霜鳥 孝¹
成田 一衛³

はじめに

我が国において慢性腎疾患 (chronic kidney disease, 以下CKD) 患者が多いことが言われて久しいが, CKD患者に動脈硬化性疾患の合併が多いことが知られている¹⁾。また, 生活習慣の欧米化に伴い糖尿病, 高血圧, 脂質異常症などの動脈硬化性のリスクファクターを有する患者が年々増加し, それに伴う動脈硬化性疾患も問題視されている。こうした状況下, 下肢の動脈硬化性疾患である末梢動脈疾患 (peripheral arterial occlusive disease, 以下PAD) の患者も増加している。

特に, 透析患者には様々なリスクが集積しているために非透析患者に比べてPADの発症率が高く, 下肢切断から生命予後をも脅かす重症例に至ることが多いため注意すべき重要

な疾患と言われている。2009年末までの我が国における透析患者数は29万人を超え, 年間2.8万人が死亡している。その死因は, 第1位心不全 (23.9%), 第2位感染症 (20.8%), 第3位悪性腫瘍 (9.4%), 第4位脳血管障害 (8.4%) であり, PAD患者の死亡が, 併存する心脳血管障害や潰瘍壊死部からの感染症によるものが多いことから, 透析患者のPADは, 生命予後にかかわる重要な問題であり, その診断も正確性が求められている²⁾。

しかし一方では, 我が国においては透析導入年齢の高齢化および, 長期透析患者の増加が進み, ADLの低下に伴い患者側から症状の訴えが出にくくなっている可能性も考えられる³⁾。

また, 他覚所見に関しても, 透析患者の血管には, 血管内皮障害を起因とする慢性の微小炎症が認められることが多く, これに血管

1 : 新潟臨港病院内科 〒950-0051 新潟市東区桃山町1丁目114番地3

2 : 新潟医療センター内科 3 : 新潟大学医歯学総合病院第二内科

の中膜の石灰化が加わった血管不全に陥りやすいという特徴がある。このため、マッシュェットで動脈を十分に圧迫することができず、重症虚血肢 (critical limb ischemia : CLI) であるにもかかわらず、足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index : ABI) が1.3以上の高値となっている場合もあり、診断基準値0.9未満をあてはめにくいことが知られている⁴⁾。そのため、近年では、非侵襲的な機能評価としてレーザードブラ法を利用した皮膚組織灌流圧 (skin perfusion pressure, 以下SPP) 測定が応用されている⁵⁾。これは、皮膚組織レベルの微小循環を計測することで虚血重症度の評価を行い、予後の予測にも応用可能との報告⁶⁾もされている。

PADの薬物治療に関しては、抗血小板薬を用いるが、週3回の透析直前の溢水状態は前心不全状態とも言え、抗血小板薬の中には心不全に禁忌の薬剤もあるため注意深い薬剤の選択と観察が必要である。

そこで、今回、維持血液透析患者の動脈硬化をSPPにより評価し、脈拍や血圧に影響を与えることなく、末梢循環状態を改善したと報告⁷⁾されている選択的5-HT_{2A} (セロトニン) 受容体拮抗薬であるサルボグレラート塩酸塩 (以下サルボグレラート) を用いて維持血液透析患者の動脈硬化に対する影響を検討するとともに、その治療効果に影響を与える因子を検討した。

I 患者および方法

今回、Fontaine分類I (しびれ・冷感) 以上で、かつ、皮膚灌流圧測定器 (SensiLase™ PAD3000, カネカメディックス社製) を用いて両足底のSPPの測定によりPADの合併が疑われた維持血液透析施行中の14例を対象とした。これらの症例に対し、サルボグレラートを1日300mg、8週間経口投与し、諸症状に対する影響を検討した。SPP値が投与8週後両側50mmHg以上、あるいは投与前に両側とも

50mmHg未満であった場合は、片側でも50mmHg以上に数値の改善が認められれば効果ありと判定した。

II 結 果

対象の14例中10例において、サルボグレラート投与後、SPP値上は効果ありと判定された。また、14例中、過去にシロスタゾールが投与されたが副作用が発現し同薬剤の投与中止に至った6例 (動悸2例および透析中の血圧下降4例) も含まれていたが (表1)、全例において、サルボグレラートによる投与中止に至る副作用は認められなかった。サルボグレラートの効果が認められた群 (改善群) と認められなかった群 (不変群) では、年齢、透析年数、性別、糖尿病の合併、生化学データに有意差はなかった (表2)。

一方、Fontaine分類上の自覚症状の改善は5例において認められたが、うち1例はSPP値上は効果なしの判定であった。自覚症状で改善の認められなかった9例にはADLの低下が強い症例と投与前の自覚症状がより重症な症例が多く含まれている傾向があった。

III 考 察

セロトニン (5-HT) は、血液・循環系において血小板の活性化に伴い血漿中に放出され、血小板凝集、血管収縮、血管平滑筋の増殖に関与し動脈硬化を進展させる。末梢循環障害患者や糖尿病患者においては、血漿中の5-HT濃度が上昇していることが報告⁸⁾されている。

選択的5-HT_{2A}受容体拮抗薬であるサルボグレラートは、我が国で開発され、慢性動脈閉塞症に対する抗血小板薬として1993年に発売されている。その主な薬理的特徴としては、血小板凝集抑制作用⁹⁾、血管収縮抑制作用¹⁰⁾、血管平滑筋増殖抑制作用¹¹⁾のほか、近年、血管内皮機能改善作用¹²⁾をはじめとする多面的な作用が報告されている。

一方、我が国の透析患者は導入年齢の高齢

表1 患者背景

症例	年齢 (歳)	性	透析歴 (年)	原疾患	喫煙の有無		ADL (barthel indexの抜粋)			
					(検査時)	(過去)	車いす移乗	平地歩行	階段昇降	合計
1	86	F	5.1	BNS	なし	なし	10	5	0	15
2	87	F	3.1	CGN	なし	なし	10	0	0	10
3	72	M	2.4	DMN	なし	なし	15	15	10	40
4	49	M	7.6	DMN	喫煙中	あり	15	15	10	40
5	88	M	3.5	RPGN	なし	あり(30年前)	15	15	0	30
6	74	F	2.0	DMN	なし	なし	15	10	5	30
7	94	M	3.3	CGN	なし	あり(3年前)	15	15	5	35
8	62	M	0.8	DMN	なし	あり(17年前)	15	15	10	40
9	75	M	3.7	DMN	なし	なし	15	15	10	40
10	82	F	0.9	BNS	なし	なし	15	15	10	40
11	82	F	4.8	DMN	なし	なし	10	0	0	10
12	83	F	15.2	BNS	なし	なし	5	5	0	10
13	79	M	3.5	Hydro	なし	あり(30年前)	10	15	0	25
14	58	M	1.9	DMN	喫煙中	あり	15	15	10	40

BNS: 腎硬化症 CGN: 慢性糸球体腎炎 DMN: 糖尿病性腎症
 RPGN: 急性進行性糸球体腎炎 Hydro: 水腎症 0: 症状なし

表2 改善群と不変群の比較

	改善群 (n=10)	不変群 (n=4)	全体 (n=14)
年齢(歳)	77.4±4.3	75.8±5.9	77.0±3.4
透析期間(年)	3.2±0.6	6.4±3.0	4.1±1.0
性(F/M)	(4/6)	(2/2)	(6/8)
糖尿病合併	5/10	2/4	7/14
BMI(kg/m ²)	22.4±1.0	20.0±1.8	21.7±0.9
Hb値(g/dL)	10.4±0.5	10.6±0.5	10.5±0.4
血清Alb値(g/dL)	3.5±0.1	3.3±0.2	3.4±0.1
sCr値(mg/dL)	8.4±1.0	6.5±0.9	7.9±0.8
透析効率(KT/V)	1.10±0.05	1.26±0.18	1.14±0.6
ADLの平均値	18.0±2.9	11.3±5.5	16.1±2.6
右SPP値平均	43±6/73±9 (P<0.01)	48±5/48±16 (n.s.)	44±4/66±8 (P<0.05)
左SPP値平均	43±4/77±8 (P<0.01)	62±6/50±10 (n.s.)	48±4/69±7 (P<0.05)
Fontaine分類投与前(0.I.II.III)	(0.7.1.2)	(0.4.0.0)	(0.11.1.2)
Fontaine分類投与8週後(0.I.II.III)	(4.3.1.2)	(2.2.0.0)	(6.5.1.2)

0: 症状なし

ならびに結果

過去の抗血小板薬の 中止理由	投与前のSPP値		投与8週後のSPP値		評価	投与前後の Fontaine分類
	右足	左足	右足	左足		
透析中血圧下降	31	27	44	82	改善	I → I
	20	47	49	57	改善	III → III
	20	54	58	51	改善	I → 0
	54	25	75	72	改善	I → 0
透析中血圧下降	42	38	146	132	改善	I → I
	45	40	59	44	改善	II → II
透析中血圧下降 動悸	51	43	76	95	改善	III → III
	49	48	74	75	改善	I → I
	36	63	65	72	改善	I → 0
透析中血圧下降 動悸・狭心症様症状	81	44	87	88	改善	I → 0
	41	61	18	52	不変	I → I
	44	62	79	28	不変	I → I
	63	48	73	44	不変	I → 0
	43	77	21	77	不変	I → I

化や糖尿病性腎症からの導入患者の増加に伴い、導入時からの加齢性動脈硬化の合併や心機能低下、自律性神経障害による血圧維持困難、更には透析間の体重増加から、透析時低血圧などの透析の相対的な困難症をきたしやすくなっている¹³⁾。今回、当院の超高齢者を含むPAD合併症が疑われた維持血液透析患者14例において、サルボグレラートが透析困難症を誘発することなく、1例も副作用による中止を認めなかったことは特筆すべきことと考えられる。この理由として、サルボグレラートの薬理作用が血管拡張ではなく収縮抑制作用である点、病変部において活性化された血小板から放出されたセロトニンの作用をブロックすることで病変部選択的に作用した点が推察される。また、今回の解析ではSPP値による他覚所見とFontaine分類による自覚症状の改善に乖離が認められたが、原因の1つとして、ADLの低下によって症状がマスクされ

ていることが考えられた。また、喫煙習慣の存在も自覚症状の悪化に影響している可能性も否定できなかった。

今回の検討で、維持血液透析患者のPADに対するサルボグレラートの有効性および安全性が確認された。PADを合併する維持血液透析患者のPAD治療において、サルボグレラートは有用な薬剤の1つであると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Locatelli F, et al. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Suppl. 7) : vii2.
- 2) Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral artery disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994; 74 : 64-65.

- 3) McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease : associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 ; 286 : 1599-1606.
- 4) Kondo Y, Muto A, Dardik A, Nishibe M, Nishibe T. Laser Doppler skin perfusion pressure in diagnosis of limb ischemia in patients with diabetes mellitus and/or hemodialysis. *Int Angiol*. 2007 ; 26 : 258-261.
- 5) Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis*. 2006 ; 48 : 269-276.
- 6) Castronuovo JJ, Adera HM, Smiell JM, Price RM. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 1997 ; 26 : 629-637.
- 7) 瀬寄良三, 中嶋 貴, 杉浦泰浩. 閉塞性動脈硬化症を合併した維持透析患者におけるCilostazolとSarpogrelateの心拍数に及ぼす影響. *Med Postgrad*. 2005 ; 43 : 178-181.
- 8) Barradas MA, Gill DS, Fonseca VA, Mikhailidis DP, Dandona P. Intraplatelet serotonin in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Eur J Clin Invest*. 1988 ; 18 : 399-404.
- 9) 磯貝行秀, 横瀬琢男, 池本 卓, 前田俊彦, 秋山雅昭. 健康人における塩酸サルボグレレート (MCI-9042) の血小板凝集抑制作用. *臨床医薬* 1991 ; 7 : 1227-1233.
- 10) Nishihira K, Yamashita A, Tanaka N, et al. Serotonin induces vasoconstriction of smooth muscle cell-rich neointima through 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor in rabbit femoral arteries. *J Thromb Haemost*. 2008 ; 6 : 1207-1214.
- 11) Sharma SK, Zahradka P, Chapman D, et al. Inhibition of serotonin-induced vascular smooth muscle cell proliferation by sarpogrelate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 ; 290 : 1475-1481.
- 12) Higashi Y, Miyazaki M, Goto C, et al. Sarpogrelate hydrochloride, a selective 5-hydroxytryptamine_{2A} antagonist, augments autologous bone marrow mononuclear cell implantation-induced improvement in endothelium-dependent vasodilatation in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010 ; 55 : 56-61.
- 13) Yamamoto K, Kobayashi N, Matsunaga A, Saitoh M, Yonezawa R, et al. Analysis of the mechanisms underlying excessive decrease in blood pressure during maintenance hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther*. 2007 ; 40 : 897-906.