

間歇性跛行肢に対する保存的治療法の早期成績 - エルゴメータ負荷外来運動療法の有効性 -

福島 洋行¹ 市橋 弘章¹ 高江 久仁¹ 榎村 進¹ 佐々木 司¹
四方 達郎¹ 長江 恒幸¹ 石丸 新¹ 村瀬 訓生² 勝村 俊仁²

要 旨：外来診療でも施行可能な簡易運動療法として導入したエルゴメータ負荷運動療法の有効性と各種保存的治療法の早期成績について検討した。【対象と方法】間歇性跛行を主訴とするASO 53例(男性48例,女性5例,平均年齢71歳)を対象とし,内服治療単独群(M群:25例),Lipo-PGE₁併用群(PG群:9例),エルゴメータ負荷運動療法併用群(EX群:10例),Lipo-PGE₁併用運動療法群(PG-EX群:9例)の4群に分けて,治療早期(3カ月)成績について前向きに検討した。【結果】自覚症状の改善率はM群68%,PG群55.6%,EX群60%,PG-EX群100%であった。ABPIの変化は改善傾向が7例(13.2%),悪化傾向が3例(5.7%)あったほかは著変なしであった。最大歩行距離は各群増加傾向(増加率:M群89%,PG群149%,EX群131%,PG-EX群192%)を示し,M群を除いては治療前後で有意に改善していた。近赤外線分光法による回復時間は各群改善傾向(短縮率:M群15.8%,PG群35.3%,EX群32.1%,PG-EX群29.8%)を示し,EX群では治療前後で有意差を認めた。総合改善率はM群36%,PG群77.8%,EX群80%,PG-EX群77.8%であり,M群に比べ他の併用療法群で有意に改善率が高かった。【結語】間歇性跛行肢に対する保存的治療法の早期成績が示され,エルゴメータ負荷外来運動療法やLipo-PGE₁療法などの併用療法の有効性が示唆された。(日血外会誌 12 : 535-540, 2003)

索引用語：閉塞性動脈硬化症,間歇性跛行,保存的治療,エルゴメータ負荷運動療法,Lipo-PGE₁

はじめに

閉塞性動脈硬化症(以下ASO)に対する治療法は,重症虚血肢に対しては外科的治療が選択される場合が多いが,間歇性跛行肢に対する治療法の選択については,施設による差異が大きい。

その理由の一つとして,本邦においてはASOに対する保存的治療の有効性や予後に関する検討が少なく¹⁻³⁾,外科的手術適応を決定する際の基準が十分確立

されていないことにあると考えられる。また,欧米では運動療法が間歇性跛行肢の第一選択治療として推奨されているが,本邦ではほとんど普及していないのが現状である。

以上のことから本邦においても,各種の保存的治療法の有効性について検討することの意義は大きく,薬物治療の他,運動療法の有効性を明らかにし,外来通院でも可能な治療方法を確立することが重要となってくる。

今回,簡便で一般外来診療でも施行可能な運動療法として導入したエルゴメータ負荷運動療法の有効性について検討したので報告する。

1 東京医科大学外科学第2講座(Tel: 03-3342-6111)

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

2 同 衛生学公衆衛生学

受付: 2003年5月27日

受理: 2003年8月1日

Table 1 Characteristics of patients in each group with conservative therapy

Group	M	PG	EX	PG-EX	Total
No. of patients	25	9	10	9	53
Male/Female	22 / 3	8 / 1	9 / 1	9 / 0	48 / 5
Age	69.1±7.6	70.6±6.3	73.0±5.1	75.0±3.8*	71.1±6.7
Hypertension (%)	80.0	77.8	70.0	77.8	77.4
Hyperlipidemia (%)	32.0	44.4	30.0	44.4	35.8
Diabetes (%)	40.0	33.3	50.0	22.2	37.7
Locations of the lesions					
Iliac	6	2	3	2	13
Femoro-popliteal	13	5	6	6	30
Combined	6	2	1	1	10
Initial symptom					
mild	9	2	2	0	13
moderate	11	5	5	6	27
severe	5	2	3	3	13
Initial ABPI	0.53±0.20	0.66±0.15	0.54±0.19	0.55±0.22	0.56±0.19

*p = 0.035 (vs group M)

対象と方法

1. 対象

間歇性跛行を主訴としたASOで、2001年6月以降当施設で保存的治療を開始または新たな治療法を選択した患者のうち、3カ月以上保存的治療を行い経過観察できた症例を対象とした。発症3カ月以内の急性期症例や急性増悪症例は除外するとともに、整形外科的原因や脳血管障害後遺症等による歩行障害例も除外した。

以上の治療対象患者を、内服治療単独群(M群: 25例)、PGE₁併用群(PG群: 9例)、運動療法併用群(EX群: 10例)、PGE₁および運動療法併用群(PG-EX群: 9例)の4群に分類した。病変部位は75%以上狭窄を有意病変とした場合、腸骨動脈領域を主病変とするものが13例、大腿・膝窩動脈を主とするものが30例、両方合併しているものが10例であった。これらには過去に血行再建術が行われたものも含まれる。

検討症例は53例(男性48例、女性5例)であり、平均年齢は71.1歳であった。

間歇性跛行の程度を患者申告による最大歩行距離によって、軽度(500m以上)、中等度(100~500m)、重度(100m以下)と定義すると、軽度13例、中等度27例、高度13例であった(Table 1)。

2. 治療法の選択基準

当施設における間歇性跛行肢に対する治療方針の原則は、早期手術を希望する患者を除いては、まず抗血小板剤を中心とした内服治療を3~6ヶ月行い、その治療結果を基に手術適応を決定している。すなわち、治療効果のなかった症例またはある程度の効果は認めたがその結果に十分満足できなかった症例については外科的治療を勧めている。

また症状の比較的強い患者や頻回に通院可能な患者については、内服治療に加えLipo-PGE₁静注治療を併用する場合もある。

今回の検討ではインフォームドコンセントの上で、患者にまず運動療法の希望の有無を確認し、希望した症例は無作為にEX群とPG-EX群に分類した。運動療法を希望しなかった症例のうちLipo-PGE₁静注のための通院が可能で希望した症例をPG群とし、その他の症例をM群として分類した。

3. 各種の保存的治療方法

1) 内服治療

各群の全例で、抗血小板剤であるCilostazol(200mg/日)の内服を基本とし、副作用その他の理由で使用困難な場合にはBeraprost Sodium(120μg/日)を代用とした。また前記以外の抗血小板剤やワルファリンを既に服用中の場合にはその併用を特に禁止しなかったが、観察

期間中の変更はできるだけ避けるようにした。

2) Lipo-PGE₁併用療法

前記内服治療に加え、週 2 ~ 3 回のLipo-PGE₁ (10 μ g / 日) 静注を計18回行った。

3) エルゴメータ負荷外来運動療法

エルゴメータ負荷は予めエルゴメータramp負荷(10W ~ 70W)を試験を行い最大運動耐容能を測定した。その70%負荷量(10 ~ 70W)を初期負荷量としたエルゴメータ定量負荷運動30分間(休憩を除く)を一回とし、週 3 回、計 18 回行った。負荷量は30分間連続走行可能となった場合に次回負荷量を10W毎増加して行った。

その他に非監視下運動療法として毎日30分以上の自己歩行運動を義務づけた。

4) Lipo-PGE₁併用運動療法

前記運動療法に加え、運動療法前(30 ~ 60分)にLipo-PGE₁静注を行う方法を取り、前述と同様に全18回行った。

以上のLipo-PGE₁やエルゴメータ運動の併用治療予定(計18回)終了後は各群内服治療のみ継続として観察した。

4. 検討方法

各群に分類後、治療前、治療後早期(治療開始3カ月後)における自覚症状や他覚的所見の変化について前向きに観察することとし、以下の項目で評価、検討した。

1) 自覚症状の変化：患者申告による最大歩行距離を指標とし、50%以上の変化を有意とした。

2) 足関節血圧比(ABPI)の変化：0.15以上の変化を有意とした。

3) treadmill負荷試験：近赤外線分光法(NIRS測定器OM-220, 島津製作所)を用いたtreadmill負荷(傾斜12%, 時速2.4km)100m歩行後の下腿腓腹筋の回復時間(RT)を測定し、25%以上の変化を有意とした。

また同様のtreadmill負荷による最大歩行距離(MWD)を測定し、50%以上を有意変化とした。

4) 総合改善率：前記4項目のうち2項目以上改善した症例を治療効果有りと判断し、改善症例とした。

統計学的検討は、数値は平均値 \pm 標準偏差で表し、治療前後の比較はpaired t-testで、群間の比較はunpaired t-testまたは λ^2 -testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

Table 2 The percentages of improvement on the symptoms in each group

M	17 / 25	68.0%
PG	5 / 9	55.6%
EX	6 / 10	60.0%
PG-EX	9 / 9	100%*
Total	37 / 53	69.8%

* $p = 0.023$ (vs PG), $p = 0.033$ (vs EX)

結 果

1. 各群の患者背景

PG-EX群で年齢が高い傾向とPG群で初期ABPIが高い傾向があったほかは、各群間で大きな差はなかった(Table 1)。

2. 自覚症状の変化

治療開始3カ月後において、治療開始前に比べ、有意な症状改善がみられたものは全体では37例(69.8%)あり、悪化傾向は3例(5.7%)のみであった。各群の症状改善率は、M群68.0%、PG群55.6%、EX群60.0%、PG-EX群100%であった(Table 2)。

3. ABPIの変化

全体で、ABPIの有意変化がみられたものは増加が7例(13.2%)、低下が3例(5.7%)のみであったが、各群の平均値は治療前後でやや増加傾向を示しており、M群では有意差を認めた(Fig. 1)。

4. 最大歩行距離(MWD)の変化

各群の治療前後の平均MWDはそれぞれM群：218 \pm 193, 306 \pm 221m, PG群：194 \pm 199, 360 \pm 291m, EX群：214 \pm 193, 392 \pm 327m, PG-EX群：193 \pm 129, 394 \pm 256mであり、各群増加傾向を示し、M群を除いては治療前後で有意差を認めた(Fig. 2)。また治療前後の変化率の平均を各群で比較すると、M群に比較し他の群で増加率が大きい傾向がみられたが各群間での有意差はなかった(Table 3)。

5. 近赤外線分光法(NIRS)の変化

回復時間(NIRS-RT)は各群改善傾向を示し、EX群では治療前後で有意差を認めた(Fig. 3)。また各群間の平均変化率を比較すると、M群で短縮率がやや少ない傾向がみられたが各群間での有意差はなかった(Table 3)。

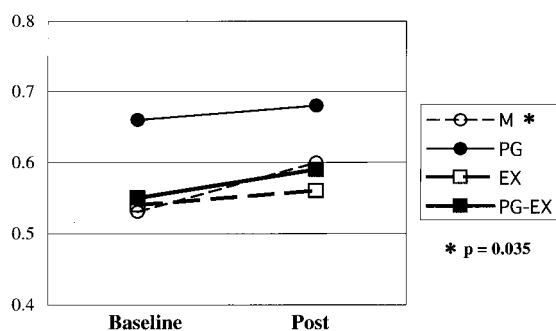


Fig. 1 ABPI at baseline and post-treatment

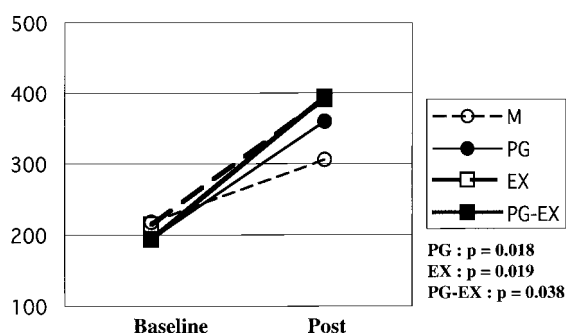


Fig. 2 Maximum walking distance at baseline and post-treatment

Table 3 The changed rates of the data on MWD and NIRS-RT in each group

Mean percentage of the changes (\pm SD)

	MWD	NIRS-RT
M	+89 (\pm 182) %	-15.8 (\pm 49.1) %
PG	+149 (\pm 198) %	-35.3 (\pm 33.3) %
EX	+131 (\pm 168) %	-32.1 (\pm 24.5) %
PG-EX	+192 (\pm 329) %	-29.8 (\pm 35.1) %

MWD: maximum walking distance on treadmill test
NIRS-RT: recovery time of near infrared spectroscopy

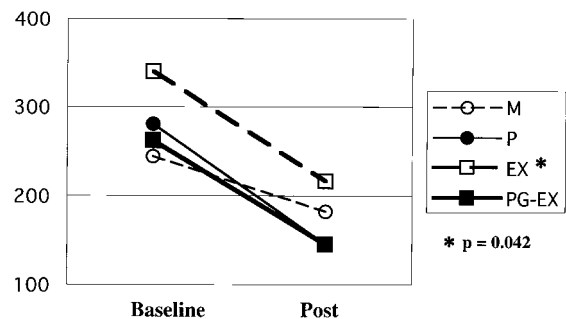


Fig. 3 Recovery time of NIRS at baseline and post-treatment

6. 総合改善率

各群の総合改善率はM群36.0%, PG群77.8%, EX群80.0%, PG-EX群77.8%であり, M群に比較し他群では有意に改善率が高かった(Table 4).

考 察

ASO に対する治療は, 保存的治療と外科的治療に大別され, 外科的治療のなかには血管内治療も含まれる. 一般的に軽症例に対しては, 保存的治療が優先され, 重症虚血肢に対しては外科的血行再建術が選択される場合が多い. しかし本邦においては, 施設により手術適応も異なり, 軽症例に対しても血管内治療を含めた血行再建手術がしばしば行われるなど治療戦略が一定していない.

その理由として本邦においては, ASO に対する外科的治療成績の報告は比較的多いが, 保存的治療成績に関する報告は少なく, 各種治療法の比較検討が十分行われていないことに一因があると考えられる.

特に間歇性跛行肢に対しては, 欧米では一般的に保存的治療が選択され, 運動療法が第一選択として推奨され, その有効性も認められている⁴⁻⁷⁾. しかし本邦では運動療法を行っている施設は限られており^{2,8)}, 一般的には普及していないのが現状である. その最大の理由は, 推奨される運動療法のほとんどが入院治療や長期間(3~6カ月)を要したり煩雑であるなど, 患者および医療者側の時間的かつ経済的負担が大きく, 一般外来診療では現実的に不可能であることにあると考えられる.

そこで外来通院治療でも可能な簡便かつ短期間で行える, より現実的な運動療法の導入が必要である. 多くの運動療法ではトレッドミルを使用しているが, 安全性, 簡便性および経済性などの点から今回はエルゴメータの導入を試み, その有効性について検討した.

簡便かつ短時間で施行する目的で一回のエルゴメータ総運動時間を30分間とし週3回, 計18回(6週間)を1クールとする最小限の方法をとった. しかしそれだけ

Table 4 The general improvement rate in each group

M	9 / 25	36.0%
PG	7 / 9	77.8%*
EX	8 / 10	80.0%**
PG-EX	7 / 9	77.8%*
Total	31 / 53	58.5%

*p = 0.031 (vs M group), **p = 0.019 (vs M group)

では運動療法としては不十分である可能性が高いと考え、非監視下運動療法という形で、毎日30分以上の自己歩行運動を義務づけた。

このエルゴメータ負荷運動療法の有効性を評価するためと、さらにこの最小限の運動療法でも十分な効果を期待する目的でPGE₁を併用した運動療法の是非についても検討するため、4群に分けた保存的治療群を前向きに比較検討した。

まず内服治療単独のM群についてであるが、自覚症状では68%に症状の改善が得られたほか、ABPIの増加傾向もみられた。しかしMWDやNIRS-RTでは治療前後の有意差はみられず、総合改善率は36%に止まっていた。しかし今回の結果は治療開始3カ月後という短期間であることを考慮すると比較的良好な結果であるともいえ、一般的に有効性の認められている抗血小板剤^{9,10)}を中心とする薬物療法が間歇性跛行肢に対する基本的かつ最低限の治療法として意味があることを示唆していると考えられた。

また基本的な内服治療に加えLipo-PGE₁静注療法を併用することで、MWDが有意に増加したことや総合改善率が高くなったことなどから、Lipo-PGE₁の間歇性跛行肢に対する有効性が示唆された。

次に今回導入したエルゴメータを使用した外来運動療法の有効性についてであるが、エルゴメータ運動負荷は腓腹筋群に比べ大腿筋群により大きな負荷がかかるため、運動療法的手段としてはトレッドミル運動負荷に劣ると考えられる。その反面、より長時間の連続運動が可能になることや、今回の主な目的である簡便で安全であるという利点もあり、非監視下在宅運動療法としても応用できる可能性もある。今回の検討では、このような短時間かつ短期間の方法が運動療法として意味があるのか疑問であるとはいえ、内服治療単独に比べより高い有効性が示された。このことから、

毎日の自己歩行運動の有効性も大きいと考えられる。すなわち患者の運動療法に対する認識と積極性を高めることが運動療法の大きな意義であると考えている。

またPGE₁が間歇性跛行肢の改善に有効であったとする報告¹¹⁾や運動療法との併用でより高い改善率が得られたとする報告¹²⁾もあることから、今回の運動療法とLipo-PGE₁併用の有効性も検討したが、明らかな相加的効果は見られなかった。その理由としては、併用群の平均年齢が高齢であったことや症例数が少ないため十分な有意差として現れなかったと考えられる。

以上から、簡便な外来運動療法としてのエルゴメータ負荷法の可能性と有効性が示唆され、同時にLipo-PGE₁静注法の有効性も示された。

しかし今回の検討では、症例数が少ないこと、Lipo-PGE₁併用の是非に関しての検討がまだ不十分であることなど、間歇性跛行肢に対する運動療法として確立、普及させるためには、症例数の増加や遠隔期の追跡も行うなど、今後のさらなる検討が必要であると考えている。

結 語

間歇性跛行肢に対する簡便な運動療法として導入したエルゴメータ負荷外来運動療法の有効性と可能性が示唆されたとともに、Lipo-PGE₁静注療法の有効性が示された。

文 献

- 1) 土田博光, 市橋弘章, 高江久仁, 他: 間歇性跛行に対する保存療法の評価. 脈管学, **41**: 327-331, 2001.
- 2) 杉本郁夫, 太田 敬, 竹内典之, 他: 間歇性跛行に対する運動療法の成績と遠隔期QOLについて. 脈管学, **41**: 333-336, 2001.
- 3) 福島洋行, 高江久仁, 楨村 進, 他: 保存的治療症例における動脈硬化性大腿・膝窩動脈病変の予後. 日血外会誌, **11**: 485-490, 2002.
- 4) Gardner, A. W. and Poehlman, E. T.: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. JAMA, **274**: 975-980, 1995.
- 5) Regensteiner, J. G., Steiner, J. F. and Hiatt, W. R.: Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. J. Vasc. Surg., **23**: 104-115, 1996.
- 6) Patterson, R. B., Pinto, B., Marcus, B. et al.: Value of a

- supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J. Vasc. Surg.*, **25**: 312-319, 1997.
- 7) TASC working group: Management of peripheral arterial disease (PAD): TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg. (Supplement)*, **31**: S77-S89, 2000.
- 8) 林富貴雄：間歇性跛行肢に対する運動療法の長期成績。脈管学，**42**：103-109，2002。
- 9) Dawson, D. L., Cutler, B. S., Meissner, M. H., et al.: Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation*, **98**: 678-686, 1998.
- 10) Lièvre, M., Morand, S., Besse, B. et al.: Oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation*, **102**: 426-431, 2000.
- 11) Diehm, C., Balzer, K., Bisler, H., et al.: Efficacy of a new prostaglandin E₁ regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J. Vasc. Surg.*, **25**: 537-544, 1997.
- 12) Scheffler, P., de la Hamette, D., Gross, J., et al.: Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E₁ or intravenous pentoxifylline during training. *Circulation*, **90**: 818-822, 1994.

The Effects of Bicycle Ergometer Training in Outpatients with Arteriosclerosis Obliterans with Intermittent Claudication

Hiroyuki Fukushima¹, Hiroaki Ichihashi¹, Hisahito Takae¹, Susumu Makimura¹, Tsukasa Sasaki¹, Tatsuro Yomo¹, Tsuneyuki Nagae¹, Shin Ishimaru¹, Norio Murase² and Toshihito Katsumura²

¹ Department of Surgery II, Tokyo Medical University

² Department of Preventive Medicine and Public Health, Tokyo Medical University

Key words: Arteriosclerosis obliterans, Intermittent claudication, Conservative therapy, Bicycle ergometer training, Lipo-PGE₁

Early results of conservative therapy for arteriosclerosis obliterans with intermittent claudication were studied prospectively, in order to evaluate the efficacy of bicycle ergometer training in outpatients.

The subjects consisted of 48 men and 5 women with a mean age of 71 years, and they were divided into four groups: group M (medication alone: 25), group PG (medication with Lipo-PGE₁: 9), group EX (medication with bicycle ergometer training: 10) and group PG-EX (medication with Lipo-PGE₁ and bicycle ergometer training: 9).

An improvement of symptoms was obtained in 68% in group M, 55.6% in PG, 60% in EX and 100% in PG-EX at the time of evaluation three months later. In all patients, improvement or deterioration in ankle brachial pressure index was found in 7 cases (13.2%) and 3 cases (5.7%), respectively. Significant increase of maximum walking distance was found in group PG (149%), EX (131%) and PG-EX (192%), while group M showed an increase of only 89% over baseline. Significant improvement in recovery time of near infrared spectroscopy was found in group EX (shortening of 32%) in relation to baseline.

The percentage of general improvement in each group was 36% in group M, 77.8% in PG, 80% in EX and 77.8% in PG-EX, respectively.

Significant efficacy was found in patients who were treated with bicycle ergometer training or Lipo-PGE₁ injection. This program of bicycle ergometer training was considered convenient and effective for the treatment of intermittent claudication. (*Jpn. J. Vasc. Surg.*, **12**: 535-540, 2003)