

閉塞性動脈硬化症の潰瘍治療における
吸着型血液浄化器に関する適正使用指針
第1版

2021年2月

一般社団法人 日本フットケア・足病医学会

日本フットケア・足病医学会策定
閉塞性動脈硬化症の潰瘍治療における吸着型血液浄化器に関する適正使用指針 第1版
2021年2月

適正使用指針作成委員会

委員長

小林 修三：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター

委員（五十音順）

大浦 紀彦：杏林大学医学部附属病院 形成外科・美容外科

佐藤 元美：新城市民病院 腎臓内科

田中 里佳：順天堂大学医学部附属順天堂医院 形成外科

宮下 裕介：長野赤十字病院 循環器内科

目次

1	はじめに（CLI 治療の現状と本指針策定の意義）	P4
2	本適正使用指針の対象となる製品等の概要	
2.1	対象となる製品名	P6
2.2	使用目的	P6
2.3	臨床成績	P6
2.4	その他（類似医療機器とその適用等の違いに関する解説）	P7
3	患者要件	
3.1	適用患者	P8
3.2	閉塞性動脈硬化症及び血行再建術不適応の判断基準	P8
4	使用方法など	
4.1	治療スケジュール	
4.1.1	治療時間など	P8
4.1.2	治療期間及び本品の使用本数	P8
4.2	実施上の注意	
4.2.1	医師及び診療科に関する注意	P9
4.2.2	実施上の注意	P9
4.2.3	重要な基本的注意	P9
4.2.4	併用禁忌（併用しないこと）	P9
4.2.5	併用注意（併用に注意すること）	P10
4.2.6	妊婦・産婦・授乳婦及び小児等への適用	P10
5	参考文献	P11
	参考資料（臨床成績）	P13

1 はじめに（CLI 治療の現状と本指針策定の意義）

この度、閉塞性動脈硬化症（ASO）のうち、特に重症下肢虚血（CLI）の治療のために新しい吸着型血液浄化器（以下、「本品」という。）の医療機器製造販売が承認（2020年8月）されたことより、本品を使用する際の留意事項を適正使用指針として取りまとめました。本品の使用に際しては、本指針について留意されるようお願いいたします。併せて、本品を含めてその他に使用する製品の添付文書も確認されるようお願いいたします。

なお、本指針の対象は吸着型血液浄化器であり、類似機能医療機器である吸着型血漿浄化器ではないことにご注意願います（2.4 その他（類似医療機器とその適用等の違いに関する解説）を参照）。

CLIはASOの20～30%程度を占めており^{1, 2, 3)}、その病態は下肢の安静時疼痛や組織欠損が少なくとも2週間持続し、改善せずに日常生活に多大な制限が生じるのみならず、感染の進行や全身性炎症反応を惹起するなど、短期間のうちに生命を脅かす重篤な疾患です。CLIはFontaine分類ではIII度とIV度、Rutherford分類ではII度4群、III度5群と6群に該当します。CLIの生存率は1年後で70～80%、5年後で30～40%^{1, 4)}と生命予後は極めて不良です。また、CLIにおける下肢切断レベルが、趾、中足骨、下腿、大腿へと中枢になる程、歩行機能が維持できず、ADLの低下を認めています^{5, 6)}。

CLIでは維持透析患者が40%程度、糖尿病が70%程度を占め⁷⁾、より末梢の動脈から狭窄・閉塞が進行し、下腿病変や多区域病変が多く、高度な動脈石灰化も認めます^{8, 9, 10)}。非透析患者の下肢切断後の生存率は、1年後で75%、5年後で42%であるのに対し、透析患者では52～57%、14～15%とより劣悪な状況にあります^{6, 11)}。

糖尿病患者に関しては、下腿や大腿での切断は糖尿病全体では54%に対して、透析を合併すると71%との報告があります¹²⁾。さらに、糖尿病全体での下肢切断後の生存率は1年後で78%、5年後で48%であるのに対し、透析合併では51%、17%とされています¹²⁾。2018年末の統計では、糖尿病性腎症が透析患者の原疾患の39%を占めています¹³⁾。

CLI治療においては、非侵襲的な血流検査による下肢動脈の狭窄/閉塞の評価が重要であることに加え¹⁴⁾、多診療科の連携が不可欠とされています。その治療目標は、虚血性疼痛の軽減、虚血性潰瘍の治癒、肢切断の予防、患者の機能と生活の質の改善及び生存期間の延長であり、現在、この治療法として血管内治療（EVT）や血管バイパス術が主に選択されています。これらの治療6ヶ月後において、潰瘍治癒率は70%、大切断率は5%、死亡率は10%と報告されています^{15, 16)}。しかしながら、EVTは患者負担が小さいですが、狭窄部位、狭窄の長さ、高度石灰化、股関節拘縮などにより適応できない、侵襲性が高いバイパス術は患者負担が大きいことなどにより適応できない、あ

るいは、これらの実施のみでは治療目標を達成できない難治症例も多く認められています。このような患者には、薬物や潰瘍処置・管理などの保存的治療が中心とならざるを得ず、「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）」¹⁷⁾では、薬物治療のみでは6ヶ月以内に40%が下肢切断に至り、20%が死亡するという解析が示されています。CLI患者の予後はこのような状況にあるために、新たな治療戦略の確立は社会的・医学的に急務と言えます。

このように医療ニーズが高い血行再建術が不適応、不応答な下肢潰瘍を有する CLI 患者（FontaineⅣ度）を対象として、本品の検証的治験が我が国で実施されました。この治験では、臨床的意義があるとされる潰瘍治癒（完全閉鎖）や潰瘍サイズの縮小が評価されました。その結果、薬物での保存的治療に比べて、高い下肢潰瘍治癒（完全閉鎖）効果、及び大切断率と死亡率の低減が認められています（2.3 臨床成績を参照）。本品は、治療法が No option である CLI 患者の患肢予後を向上させ、ひいては生命予後の向上が期待できる臨床的メリットを有していると考えられることから、本品を適正に使用し、その有効性と安全性を担保するために本指針を策定することといたしました。

2 本適正使用指針の対象となる製品の概要

2.1 対象となる製品

患者の血管から取り出された血液を本品に直接灌流させる血液浄化器であって、デキストラン硫酸とトリプトファンをリガンドとし、血液中より LDL-C とフィブリノゲンを選択的に吸着除去する吸着型血液浄化器。

該当製品は、以下のとおり。(2020年8月現在)

・販売名：「レオカーナ」

(製造販売承認番号：30200BZX00250000、製造販売業者：株式会社カネカ)

2.2 使用目的

血行再建術が不適応な ASO における潰瘍の改善を目的に使用する。

2.3 臨床成績

2.1 に示す既承認医療機器である「レオカーナ」で実施された検証的治験 (UMIN 000020336) では、血行再建術不適応である ASO 患者 (フォンテイン分類IV度の CLI 患者に相当) を対象とし、透析 82%、糖尿病 79% の患者集団において、その治療成績は治療開始 6 ヶ月後の潰瘍治癒 (完全閉鎖; 滲出液がなく皮膚欠損がない状態) 率が 46% (28 症例/全 61 症例)、80% 以上の肉芽形成を含めると 54% (33 症例/全 61 症例)、12 ヶ月後では各々が 52% (32 症例/全 61 症例)、56% (34 症例/全 61 症例) でした。

CLI 患者における治療開始 6 ヶ月後の潰瘍治療成績は、血行再建術を実施した場合では約 70%^{15, 16)}、血行再建術不適応である患者に保存的治療を実施した場合では約 29%¹⁸⁾ の潰瘍治癒率であることを考慮すると、本品の有効性は十分にあると考えます。また、本品は潰瘍非治癒症例においても、潰瘍サイズに依存しない経時的な縮小や肉芽形成も認められ、ヨーロッパ創傷管理学会¹⁹⁾ で推奨されている潰瘍改善の指標である「潰瘍面積 50% 以上の縮小」が認められた例は、9 症例/非治癒 33 症例でした。本品の使用により、植皮、皮弁、局所陰圧閉鎖療法、薬剤処置などの他治療の効果発揮も期待できます。

前述した治療ガイドライン¹⁷⁾ では、血行再建が不可能か失敗した症例については、薬物治療のみでは 6 ヶ月以内に 40% が下肢切断に至り、20% 近くが死亡するとの記載があります。当該治験では 6 ヶ月以内の下肢大切断率は 8% (5 症例/全 61 症例)、死亡率は 7% (4 症例/全 61 症例)、潰瘍の再発率は 7% (2 症例/28 症例) であったことから、本品による治療は血行再建術不適用の患者の患肢予後と生命予後の向上が期待できる臨床的メリットを有しています。

なお、「レオカーナ」の検証的治験における症例については、有効性の評価対象とした潰瘍の特徴は以下のとおりでした。

- 評価対象潰瘍を有する肢の中足骨に骨髓炎が及んでいる又はリスフラン関節を超えて中枢に拡がっている潰瘍や壊疽がある被検者は組み入れられていない。
- 初回治療前の潰瘍の平均直径が 40mm 以上において、1 クール(12 週間以内)の治療では 24 週間以内に治癒した症例はなかったが、50%以上の面積縮小を認めた症例があった。

症例	有効性の評価対象とした潰瘍の平均直径	
	平均±標準偏差	範囲
全症例 (61 例)	22.2 ± 17.4 mm	2~87 mm
治癒症例 (28 例)	13.4 ± 9.6 mm	2~39 mm
非治癒症例 (12 例) 及び 中止症例 (21 例)	29.8 ± 19.0 mm	5~87 mm

2.4 その他（類似医療機器とその適用等の違いに関する解説）

本品との類似機能医療機器（体外循環治療機器）としては、血中 LDL-C を選択的に吸着除去する吸着型血漿浄化器（販売名：「リポソーバー」；製造販売承認番号：16100BZZ00108000、製造販売業者：株式会社カネカ）があります²⁰⁾。これは、血漿分離方式による LDL アフェレシスであり、対象患者（適応症）は難治性高コレステロール血症患者であって、その使用目的は当該患者の LDL-C を吸着することにあります。保険適用は併発する Fontaine 分類Ⅱ度以上の ASO 患者です。

これに対し、本品は血流に影響を及ぼすと考えられる血中 LDL-C とフィブリノゲンの双方を選択的に吸着除去する直接血液灌流型の吸着型血液浄化器であり、高コレステロール血症を併発しない患者にも使用できます。また、専用装置や血漿分離器を必要としません。本品は、潰瘍を有する FontaineⅣ度の ASO (CLI) 患者の潰瘍治療を目的に使用できます。

3 患者要件

3.1 適用患者

血行再建術不適応な潰瘍を有する閉塞性動脈硬化症患者（フォンテイン分類Ⅳ度）

3.2 閉塞性動脈硬化症及び血行再建術不適応な患者の判断基準

下肢潰瘍を有し、血行再建術ができない（不適応）、もしくは、実施しても術が不成功や再狭窄などで潰瘍が改善しない（不応答）ASO患者。不適応・不応答の例を以下に示すが、これらのみに限定されない。

- 解剖学的困難
- 血行再建術が手技的に不成功
- 血行再建術が臨床的に不成功
- その他の理由

4 使用方法など

以下に記載される条件等で実施されることが望ましい。併せて、使用する製品の添付文書もよく確認されるようお願いいたします。

4.1 治療スケジュール

4.1.1 治療時間など

- 治療時間：1回の治療は約2時間とする。
- 治療頻度：週2回の実施を基本とする。
- 治療間隔：中1日以上空ける。
- 抗凝固薬：原則ヘパリン（非分画）とする。
- 血液流速：最高200mL/分とするが、患者の状態を観察しながら、段階的に上昇させる。

4.1.2 治療期間並びに本品の使用本数

- 当該治療の実施は、週2回の実施を基本として、12週間（24回）を1クールとする。
- 潰瘍の治癒（滲出液がなく皮膚欠損がない状態）が確認されたら、1クール終了前であっても当該治療を終了すること。
- 1クール終了後における潰瘍治療の選択は、以下に留意すること。
 - 創傷に関する専門医師が潰瘍の状態を評価し、他の潰瘍治療（植皮、皮弁、局所陰圧閉鎖療法等）の選択の可否を検討すること。
 - 本品での治療で潰瘍状態の改善が認められており、他の潰瘍治療の選択が

不適または困難と判断される場合には、本品の継続使用を可能とする。

- この継続使用の場合においても、本品での治療継続を必要最小限とするために、創傷に関する専門医師により、潰瘍の状態の評価並びに他の治療の選択可否について随時検討を行い、本品の継続治療の可否を判断すること。

4.2 実施上の注意

4.2.1 医師及び診療科に関する注意

- 患者の状態により本品の治療効果が十分に得られない可能性を考慮し、本指針を遵守した上で、血液浄化療法に関する十分な知識・治療経験を有する医師と、閉塞性動脈硬化症の治療及び創傷管理を行う医師らによる複数診療科（循環器内科と血管外科を含む複数診療科。施設内外問わない。）の連携のもと患者を選択すること。また、本品による治療効果を慎重に評価し、本品の使用の継続又は中止を判断すること。

4.2.2 実施上の注意

使用する製品の添付文書に記載される事項の他、次の場合や患者には慎重に使用すること。

- 骨もしくは腱の露出を伴う潰瘍には、本品を慎重に適用すること。
- 治療対象とする潰瘍に関連する血行再建術が6か月以内に複数回実施されている患者には、本品を慎重に適用すること。
- 下肢の主幹動脈に狭窄/閉塞を現に認めた、または疑われる場合は、血行再建術の適用を検討すること。
- 本治療による血流改善により感染が広範囲に広がる可能性が否定できないため、感染の管理に注意すること。

4.2.3 重要な基本的注意

使用する製品の添付文書に記載される事項の他、次の場合や患者には慎重に使用すること。

- 他の体外循環療法と同様に本品使用中に血圧低下が発生することがある。本品では、治療開始後、概ね15～30分に血圧低下が発生する患者がみとめられている。その場合は、可能な限り下肢挙上や補液などを行うこと。

4.2.4 併用禁忌（併用しないこと）

使用する製品の添付文書に記載される事項の他、次の薬剤等の併用は行わないこと。

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用中の患者は本品使用中にショック症状を起こすことがある。

4.2.5 併用注意（併用に注意すること）

使用する製品の添付文書に記載される事項の他、次の場合や患者には慎重に使用すること。

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬以外の降圧薬服用中の患者でも、本治療中に血圧が低下することがあるので、慎重に観察すること。
- 本治療の際には抗凝固剤を使用するので、抗凝固作用、抗血小板作用を有する薬剤を併用する場合には、出血助長や止血不良に注意すること。
- 本治療の日には、趾切断、抜歯、デブリードメントなどは、可能な限り避けること。

4.2.6 妊婦・産婦・授乳婦及び小児等への適用

使用する製品の添付文書を参照のこと。

5 参考文献

- 1) Kumakura H, et al : The influence of the obesity paradox and chronic kidney disease on long-term survival in a Japanese cohort with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 52 : 110-117, 2010.
- 2) 木下千春ら : 透析患者の ASO の実態調査 – 全国腎疾患管理懇話会加盟施設へのアンケート結果から – . 透析会誌, 43 : 177-182, 2010.
- 3) Kumakura H, et al : Sex-related differences in Japanese patients with peripheral arterial disease . *Atherosclerosis*, 219 : 846-850, 2011.
- 4) 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, 東京, 2007.
- 5) 辻依子ら : 重症下肢虚血患者における下肢切断レベルによる歩行機能への影響. 日形会誌, 30 : 670-677, 2010.
- 6) Serizawa F, et al : Mortality rates and walking ability transition after lower limb major amputation in hemodialysis patients. *J Vasc Surg*, 64 : 1018-1025, 2016.
- 7) 日本血管外科学会 JCLIMB 委員会、NCD JCLIMB 分析チーム : 2016 年 JAPAN Critical Limb Ischemia Database (JCLIMB) 年次報告. 日本血管外科学会雑誌, 28 : 1-27, 2019.
- 8) 小林修三 : 日本における PAD に対する取り組み. 臨牀透析, 36 : 643-650, 2020.
- 9) 日高寿美 : 透析医療現場におけるフットケア. *Medicament News*, 2176 : 11-12, 2014.
- 10) Kobayashi S, : Cardiovascular events in hemodialysis patients : challenging against vascular calcification. *Ann Vasc Dis*, 10 : 1-7, 2017.
- 11) 社団法人日本透析医学会 : 「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」. 透析会誌, 44 : 337-425, 2011.
- 12) Lavery LA, et al : Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 33 : 2365-2369, 2010.
- 13) 新田孝作ら : わが国の慢性透析療法の現況 (2018 年 12 月 31 日現在) . 透析会誌, 51 : 699-766, 2019.
- 14) Okamoto 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*, 48 : 269-276, 2006.
- 15) Iida O, et al : Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective, multicenter study in Japan with 12-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv*, 6 : 68-76, 2013.
- 16) Iida O et al : Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). *Circ Cardiovasc Interv*, 10 : 1-10, 2017.

- 17) 宮田哲郎ら : 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版) .
- 18) Urabe G, et al : Skin perfusion pressure is a useful tool for evaluating outcome of ischemic foot ulcers with conservative therapy. *Ann Vasc Dis*, 2 : 21-26, 2009.
- 19) A EWMA patients outcome group document : Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds. *J Wound Care*, 19 : 237-268, 2010.
- 20) Kobayashi S. : Applications of LDL-apheresis in nephrology. *Clin Exp Nephrol*, 12 : 9-15, 2008.

参考資料（臨床成績）

➤ 患者背景

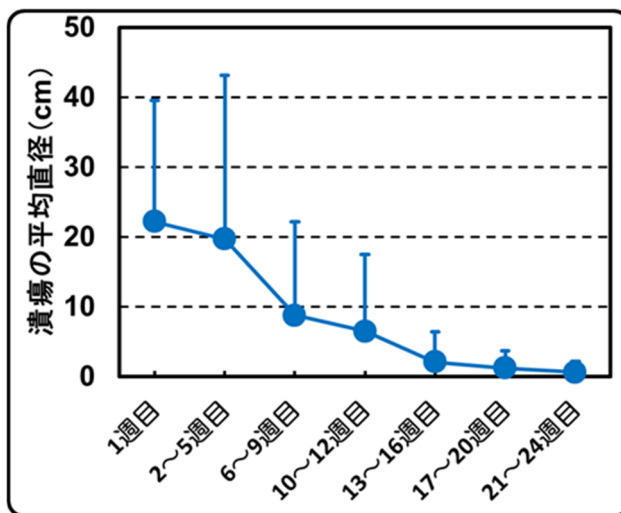
	61 症例中	割合/範囲
男性	42 症例	69 %
年齢	72 ± 8 歳	46 – 85 歳
体重	58 ± 11 kg	41 – 103 kg
糖尿病	48 症例	79 %
高血圧	49 症例	80 %
高脂血症	32 症例	53 %
透析	50 症例	82 %
透析歴	10.2 ± 9.4 年	1 – 43 年
心疾患	47 症例	77 %
脳疾患	17 症例	28 %
LCL-C mg/dL	68 ± 26	30 – 134
フィブリノゲン mg/dL	369 ± 124	171 – 923
アルブミン mg/dL	3.1 ± 0.6	1.4 – 4.4
CRP mg/dL	2.2 ± 3.9	0.01 – 19.85
足背部 SPP mmHg	45 ± 18	3 – 98
足底部 SPP mmHg	40 ± 18	11 – 81
潰瘍平均直径 mm	22.2 ± 17.4	2 – 87

➤ 治療成績

潰瘍治癒率、再発率など

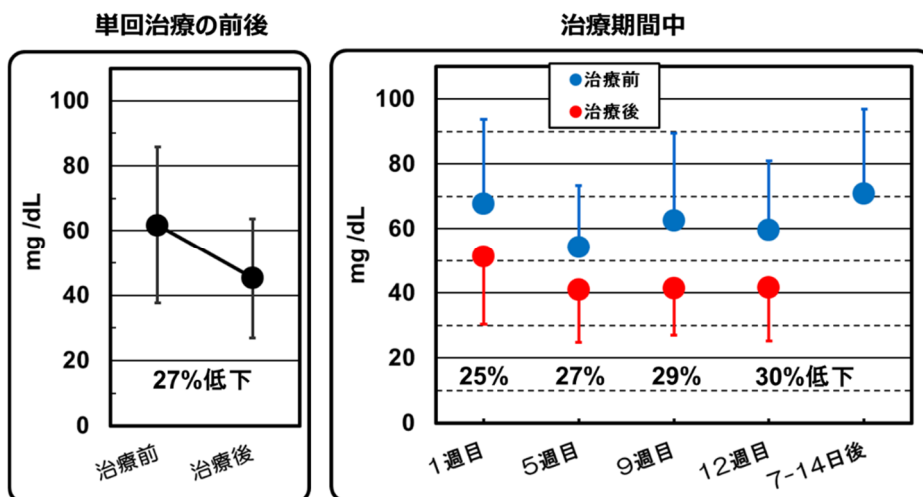
全 61 症例	24 週間以内	48 週間以内
潰瘍治癒率	45.9%(28/61 症例)	52.5%(32/61 症例)
肉芽形成 80%以上 を含む潰瘍治癒率	54.1%(33/61 症例)	55.7%(34/61 症例)
潰瘍再発率	7.1%(2/28 症例)	15.6%(5/32 症例)
大切断率	8.2%(5/61 症例)	11.5%(7/61 症例)
死亡率	6.6%(4/61 症例)	11.5%(7/61 症例)

潰瘍サイズ（平均直径）の推移

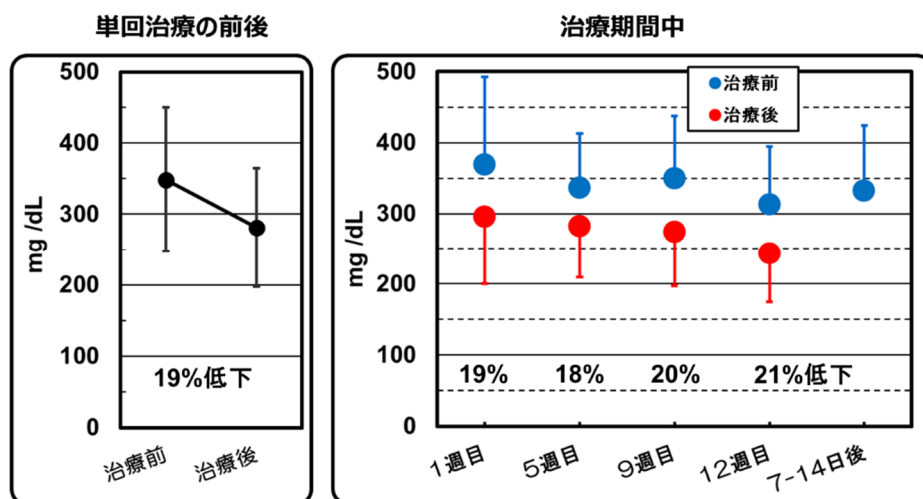


➤ 吸着性能

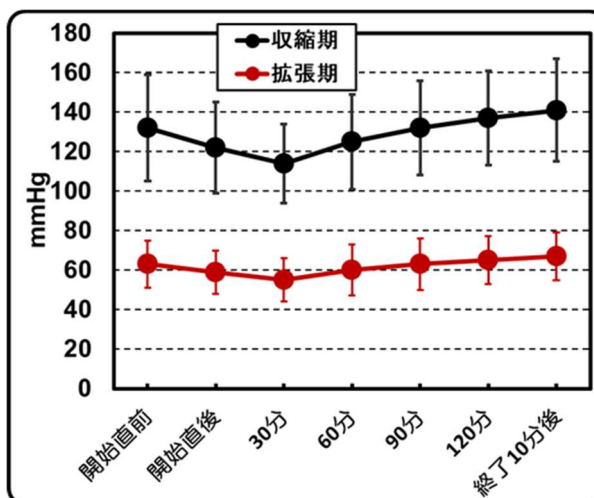
本品での治療前後及び治療期間中の血液中 LDL-コレステロール濃度



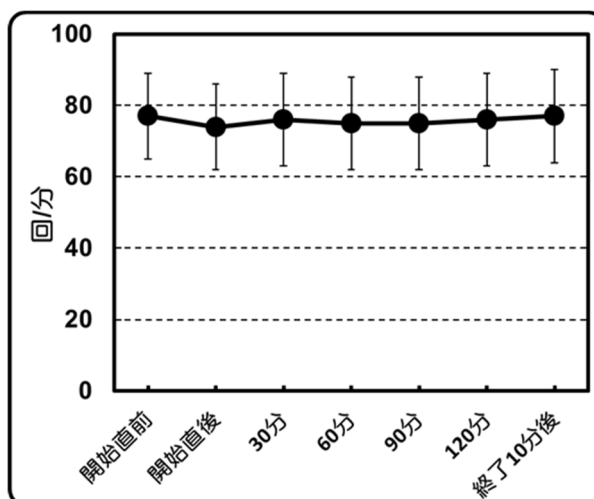
本品での治療前後及び治療期間中の血液中フィブリノゲン濃度



➤ 治療時の血圧、心拍
本品での治療中の血圧



本品での治療中の心拍



以上