
透析患者における末梢動脈疾患

～早期発見と治療戦略～

小林修三

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）は最も多い末梢動脈疾患（PAD）である。糖尿病は言うまでもないが、慢性腎臓病（CKD）も糖尿病の有無に関わらずPADの独立した危険因子であることをまず強調したい。CKDにおけるPADの特徴はその病変が下肢のより末梢にあり、また高度の石灰化を特徴とすることからその発見が遅れ治療に難渋する点にある。本稿では早期発見と総合的な治療戦略について透析導入以前から導入以後の両者について解説したい。一般慢性腎臓病の病態に触れ、もっとも治療に難渋する糖尿病透析患者のASOについて解説し、保存期（腎代替療法導入以前）のASO患者について説明を行いたい。

慢性腎臓病における動脈硬化とPAD

慢性腎臓病（CKD）における心血管障害（CVD）はおおむね糸球体濾過値（GFR）が60ml/min/1.73m²を下回ると、動脈硬化の重要な病態として考えられる、内皮機能障害をもたらすインスリン抵抗性や酸化ストレスの出現などによって加速されることが知られている¹⁾²⁾³⁾。したがって、透析導入以前にCVDにより死亡する患者が透析導入される患者数より多いとも報告されている⁴⁾。とくに、石灰化の病態はCKDに特徴的であり、冠動脈についてのわれわれの知見は多くの示唆を与えてくれた³⁾。GFR60ml/min/1.73m²、とくに50ml/min/1.73m²を下回ると急速に冠動脈の石灰化が出現してくることがわかる。ここに、従来のカルシウム・リンという石灰化の受動的な要因のみならず血管内皮機能マーカーADMA（asymmetric dimethyl arginine）とインスリン抵抗性が関与していることを明らかにした。さらに、糖尿病と非糖尿病に分けて考えた場合、糖尿病では炎症（hsCRP）が冠動脈石灰化に関与することが判明している。

このようなCKDにおいて当初は冠動脈疾患のみが注目され多くの報告がなされた。事実、われわれの報告でも⁵⁾、透析導入時には仮に無症状であってもすでに約半数（53.3%）のCKD患者が有意な冠動脈狭窄を持っていることを示した。糖尿病患者に限ると実に83.3%のCKD患者が冠動脈疾患を持つことを示し、世界の注目を浴びた。これらに反し、末梢動脈疾患PADはこれまで注目されることはなく、糖尿病合併症としての位置づけのみで語られてきた。Leskinenらが保存期CKD患者でも一般住民に比しPADの有病率が有意に多いと報告し⁶⁾、O'Hareは、CKDがPADの独立した危険因子であることを報告している⁷⁾。また、われわれの報告の中でも⁵⁾、冠動脈の狭窄のある例はない例に比しABIが有意に低値であったことを示している。

なにより、PADがCKD患者で注目を浴びた理由は透析患者において治療に難渋するという事実

であり、一般非透析患者では見られないFontaine分類のⅡ度、Ⅲ度を飛び越えたⅣ度での急な発症形態である。

透析患者の末梢動脈疾患

透析患者の下肢末梢血管障害（peripheral artery disease: PAD）を理解する重要な理由は、その高い発症率と下肢切断を介し生命予後をも脅かす可能性が高いことにある。

透析患者の下肢切断率は年々増加傾向にある。下肢切断率は、わが国では2000年末には透析患者全体の1.6%であったが2005年末には2.6%と増加し（24万人中4,755人）、その70%は糖尿病透析患者である⁸⁾。

また、透析患者の死亡原因は、第1位心不全（25.8%）、第2位感染症（19.2%）、そして第3位脳血管障害（9.8%）であるが、PAD患者の死亡は、併存する心脳血管障害や低栄養、潰瘍壊死部からの感染症によるものが多く、上記第1位から第3位のいずれかに登録されている可能性が高い。死亡の原疾患としてのPADは見逃されやすいが、透析患者の下肢切断術後の生命予後を検討すると、心筋梗塞に劣らずその予後が著しく不良である事が理解できる⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。透析患者の死亡原因の年次推移を見ると心筋梗塞による死亡は年々減少しているが、一方感染症による死亡は増加してきている。この感染症による死亡原因に足の壊疽からの感染・敗血症が大きな役割を果たしている可能性が考えられる。

前述のごとく、透析患者では下肢切断後の生命予後が著しく不良となるため、少しでも早期に疾患を診断し適切な治療を行なう事が重要である。

保存期慢性腎臓病・糖尿病患者のPAD有病率

数少ない腎疾患患者のPAD有病率に関する報告を調べてみると、2004年O'Hareらが閉経後女性での新規PAD発症をbaselineの腎機能で評価した報告がある⁷⁾。彼らは2,763人の冠動脈疾患を有する閉経後女性を8年間にわたり前向き追跡調査し新規PAD発症率（新規の下肢切断、下肢動脈形成術、下肢動脈バイパス術をoutcomeとした場合）を検討した。その結果、クレアチニンクリアランス（Ccr）30ml/min/1.73m²未満の腎障害患者での年間新規PAD発症率は2.73%で、Ccr 60ml/min/1.73m²以上の患者の0.55%と比較し有意に多いこと、CCr60ml/min/1.73m²以上の患者群と対比した場合のPAD発症ハザード比が3.24であること、腎機能障害がその後の新規PAD発症の独立危険因子であることを報告した。さらに、O'Hareらは¹²⁾、40歳以上の住民でeGFR>60ml/min/1.73m²ではABI<0.9を呈する人の割合は3.7%であったのにたいして、60ml/min/1.73m²未満では24%とすでにPADと考えられる患者が多く存在すると思われることを報告した。また、GFR低下はABI<0.9に対して、糖尿病・高血圧・年齢・冠動脈疾患の有無とは無関係に独立した危険因子であった。さらに、他の研究者も¹³⁾、クレアチニンクリアランスで平均35±12（6-59）ml/minの102人を対象にABI<0.9の頻度を調べると32%であり、このうち30%にしか間歇性跛行は存在しなかったと報告している。このうち、糖尿病は26%に存在していたが、糖尿病でなくともPADのリスクを持つことを示している。これらの研究は症状の有無にかかわらず、またDMの有無にか

かわらず、少なくとも下肢末梢循環での障害が存在することを示したと考えられる。事実、DM・喫煙などとともに腎機能障害がPADの危険因子であることがAHAガイドラインに記述されている。

当院の調べでも、透析導入期に比し維持期（透析歴平均7年）のほうがABI<0.9の頻度が11.7%から16.7%に増加していることがわかる。

血液透析患者を対象とし、血液透析導入期PAD有病率ならびに透析導入後の新規PAD発症率を検討したKochらの検討によると¹⁰⁾、6年間で新規に血液透析に導入された322人中、血管造影検査で有意狭窄を少なくとも1ヶ所以上認め下腿壊死を有するCLIは、血液透析導入期に34人（10.5%）に認められ、更に、血液透析導入後5年間の追跡調査で、新規CLI発症が約8%の患者で認めらたと報告している。

維持血液透析患者140名（年齢67.4±10.2歳、透析期間7.1±4.7年）を対象にABI（ankle-brachial pressure index：足関節上腕血圧比）ならびにSPP（skin perfusion pressure：皮膚灌流圧）を横断的に検討した我々の施設での結果¹⁴⁾¹⁵⁾では、ABI<0.9が16.7%、SPP50mmHg未満が41.4%の下肢に認められた。SPPの診断感度・特異度から血液透析患者の37.2%にPADを有することが示された。注目すべき事実はこのうち約半数が無症状という点である。

血液透析患者におけるPAD有病率をABI0.9未満として検討した過去の報告^{14)–19)}ではその有病率が高いことが（16.6～38.3%）わかる。

糖尿病透析患者のPADスクリーニングのための無侵襲検査法

PAD診断のための無侵襲検査法としては、ABI、TBI(toe-brachial pressure index:), TcPO₂ (transcutaneous oxygen pressure: 経皮酸素分圧) などが上げられるが、現在まで最も広く行なわれているのはABIである。1997年にはCastronuovoら²⁰⁾が新たにPAD診断におけるSPPの有用性を検討し、非透析患者では80%近いPAD検出率を報告している。しかし、透析患者におけるこれら非侵襲的検査法の有用性を比較検討した報告は今までないため、我々の施設で検討を行なった¹⁴⁾¹⁵⁾。維持血液透析患者（36名72肢）を対象とし64列multidetector-row CTを用いて下肢動脈3DCTを施行し有意狭窄の有無を評価し、同時にABI/TBI、SPP、tcPo₂を測定しCT所見とこれら無侵襲検査法の結果を比較した。その結果を表1に示す。透析患者でABI0.9をカットオフとした場合、ABI0.9未満ではPAD検出特異度は100%であるが、感度は30.0%しかなく、ABIをスクリーニングとして用いる場合、0.9のカットオフ値では、透析患者では偽陰性が多いことが問題である。各種検査法の比較からはSPPが感度得意度とも優れ、最も有用であった。SPP50mmHgをカットオフ値とした場合、感度84.9%、特異度76.6%であり、しかも治療効果判定にも応用できるため、可能であればSPPをスクリーニングとして第一に測定すべきと考えられた。しかしながら、一般透析施設においてはSPP測定装置の普及率はいまだ低く、現在でも一般的にはABIがスクリーニングとして用いられている。ABIすら計られていない事実を考慮するとまずはABIを定期的に測定することが重要であると言えよう。注目すべき重要な事実は、石灰化の程度や頻度が多い故ABIの透析患者の正常値が1.02～1.42と一般非透析患者の0.9～1.3に比し右にシフトしているという点で

ある¹⁴⁾。

tcPo₂はマンシェットを巻く必要が無く、かつ同時に4か所それぞれの皮膚直下の微小循環が把握できる。TASCIIのガイドラインにはSPPは掲載されていないが、tcPo₂は掲載されている。tcPo₂ 50mmHgでカットオフすると感度61%、特異度70%でありかなり優れている。TBI<0.6は特異度100%であり、感度は45%とABIに比して感度も上がるがやはり特異度は落ちる。

K/DOQI clinical practice guidelinesでは、ABIやTBIは偽陰性が多いと言及しているが、低侵襲性や検査の簡便性からこれらをスクリーニング法として推奨している²¹⁾。

このほか、スクリーニングには下肢血流エコーも有用である。

感度と特異度 (ROC analysis)

	Cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ABI	0.9	29.9	100.0
TBI	0.6	45.2	100.0
tcPO₂	50	61.1	70.0
SPP	50	84.9	76.6
SPP	45	78.6	91.6

Okamoto K, Kobayashi S, et al AJKD 48 269, 2006

糖尿病透析患者PADの足治療

各種検査法によりPADと診断された場合、PADの段階に応じてさまざまな治療が単独あるいは複数併用で行なわれる。運動療法や薬物療法は最も基本的な治療で全例に行なわれる。特に、抗血小板薬による治療は大変重要である。シロスタゾル、サルポグレラート、プロスタサイクリンは内皮機能改善作用もあり継続して使用されるべきである。透析患者では心不全の危険もあり特に、シロスタゾルはこの点注意して用いるべきである。安静時疼痛や潰瘍壊死を合併しCritical Limb Ischemia (CLI重症虚血肢)に至った透析患者では、放置すれば感染、下肢切断、そして最終的には死亡に至る重篤な病態であるため、救肢 (limb salvage) や生命予後を考慮し、創傷ケア以外に、バイパス手術や血管内治療、LDL吸着療法²²⁾ や骨髄²³⁾ あるいは末梢血²⁴⁾ 幹細胞移植などが行なわれている。

LDL吸着の効果発現のメカニズムは、単にLDLを除去しているためではなく、レオロジーの改善、VEGFの増加、抗炎症が重要であると報告されている²²⁾。とくに、透析糖尿病患者のASOでは、必要となるブラッドアクセスもすでに存在するので利用しやすい。Fontaine IV度でのみ利用するのでなく早めの治療が有効例を得やすい。

LDL吸着療法や幹細胞移植が側副血行路の発達や血管新生作用により徐々に血流増加を図るの

に対し、血管内治療やバイパス手術は狭窄あるいは閉塞血管を直接拡張または迂回することで末梢側に十分な血流を急速に供給することを行なうことができる。このため、急速に進行悪化するCLI病変に対しては、血管内治療やバイパス術が選択される。しかしながら、もっとも重要なことは常に継続されるマッサージや炭酸泉浴を含めたフットケアと禁煙である。

透析患者に対するインターベンションの適応と問題点

1995年以降報告された透析患者CLIに対する血管内治療とバイパス手術の治療成績を検討すると^{9), 25)–32)}、バイパス術あるいは血管内治療を要した理由は安静時疼痛あるいは潰瘍／壊死を認めるCLIである。透析患者においては膝下末梢動脈の狭窄や閉塞を伴うマルチレベルの病変の頻度が高いため、報告の中にはdistal bypass surgeryやbelow-the-knee angioplasty (BTK-A)を対象としたものも含まれている。

各報告により患肢の重症度やバイパス部位、血管内治療部位にはvariationが認められるため慎重に判断すべきであるが、バイパス術と血管内治療各々で治療後の救肢率、生存率を平均して比較すると、1年救肢率はバイパス術、血管内治療でそれぞれ72.0%、76.3%、生存率はバイパス術および血管内治療でそれぞれバイパス手術（1年65.8%、2年43.6%）、血管内治療（1年77.7%、2年54.8%）であった。治療後30日以内の死亡率は、バイパス術と血管内治療でそれぞれ10.9%、7.0%であり、バイパス術施行例の方が30日以内の死亡率が多かった。バイパス術での周術期死亡が多い事が1年後2年後の各治療での生存率の差に関与している可能性が考えられる。バイパス術施行症例では、オペ後の安静臥床期間やリハビリ期間が血管内治療より長いこと、および術後感染症や長期入院に伴う低栄養が周術期死亡に関与するものと考えられた。また、CLIを有する透析患者は、冠動脈疾患や脳血管障害などの重症合併症を有する頻度が高いことも術後生存率に影響していることが考えられる。現在まで、透析患者CLIを対象とした外科的バイパス術と血管内治療の治療成績比較に関するcontrol studyはないが、一般人を対象とした多施設前向きランダムイズ研究ではバイパス手術とカテーテル治療の2年の下肢切断に至らない生存率は同等であったと報告されている (BASIL study)³³⁾。また、Veterans Affairs Cooperative Studyでは³⁴⁾、患者の年間死亡率はバイパス術で13.1%、血管内治療で8.4%と外科的バイパス術での死亡が多く認められたと報告されている。

特に透析患者では、膝下末梢動脈3分枝（前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈）の高度な多発病変を伴ったCLIが多く見られる。この場合、腸骨動脈や浅大腿動脈の治療のみでは救肢は困難で、これら末梢動脈領域の血行再建があわせて必要となる。下腿動脈治療は、下腿3本の血管のうち、少なくとも1本のone-straight-line flowを確保することによって救肢することを目的に行なわれる。従来これら細径血管の治療は困難であったが、最近では冠動脈形成術 (PCI) 用デバイスを用いた積極的血管内治療が増加している。この治療は、侵襲度が低い、合併症が少ない、繰り返し行なうなどの点で今後さらに増加すると考えられるが、再狭窄率の高さ (50%以上) や更に末梢領域であるpedal archやplantar archの高度病変への対応には現時点で限界があるなどまだまだ今後の課題の多い部分である。

CLIを有する透析患者では、救肢のためバイパスや血管内治療など積極的治療を行なった場合においても、現状では2年生存率は約50%と低い。ただし、下肢大切断に至った透析患者の1年生存率が約50%である¹¹⁾ことを考えると、これら救肢を目的としたCLIに対する積極的治療介入が、透析患者の生命予後改善に寄与していることがわかる。

早期発見・早期介入の重要性～当科での検討

透析患者は非常に高率にPADを合併し、CLIとなった場合、外科的バイパス術や血管内治療、LDL吸着療法や幹細胞移植などさまざまな治療介入がなされる。ただし、現時点では、これら積極的治療を行なっても患者の生命予後は不良である。したがって、なにより重要なことは無症状の時期を含めて早期に発見することが重要である。

透析患者がPADを高率に有する事実およびCLIに至った場合の予後不良を理解し早期発見に努め、早期から薬物療法や運動療法を含めた治療介入をすべきである。透析患者がCLIに至らぬようABI/TBIやSPP、tcPO₂などの無侵襲検査法による積極的スクリーニングと、透析患者の足の観察が何よりも重要である。

Fontaine II度の患者とCLIの患者の予後を比較したところ明らかにFontaine II度の患者の予後は良い。当然のことではあるがいかに早期介入が重要かがわかる。

病態について

慢性腎臓病とりわけ透析患者では血小板と単球の複合体形成の割合が極めて多くこれらと頸動脈内膜中膜複合体厚や大動脈stiffnessと関連しているなど動脈硬化と関係があり、さらに下肢閉塞性動脈硬化のある患者は無い患者に比して有意に多くなっていることを明らかにされている³⁵⁾。

石灰化についてもOhtakeらはMDCTで捉えた下肢の石灰化の程度が重症度と関連しhsCRPで示される慢性微小炎症が関与する事を報告している³⁶⁾。

文 献

1. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, and Ikeda T: Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45 : 275-280, 2004.
2. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, and Kumagai H : Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 44 : 35-41, 2004.
3. Kobayashi S, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Hidekazu M, Ohtake T: Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1289-1295, 2008.
4. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and

-
- outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164 : 659-663, 2004.
5. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, and Saito S : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy. An angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1141-1148, 2005.
 6. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimaki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnosis. *Am J Kidney Dis* 40 : 472-479, 2002.
 7. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, et al. : Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS). *J Am Soc Nephrol* 15 : 1046-1051, 2004.
 8. 図説わが国の慢性透析療法の現況2005年12月31日現在 日本透析医学会
 9. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, et al. : Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65 : 613-620, 2004.
 10. Koch M, Trapp R, Kulas W, et al. : Critical limb ischemia as a main cause of death in patients with end-stage renal disease: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 2547-2552, 2004.
 11. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al. : Major lower extremity amputation. *Arch Surg* 139 : 395-399, 2004.
 12. O'Hare A, Glidden DV, Fox CS, Hsu C: High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 109 : 320-323, 2004.
 13. Garcia DE, Vinuesa S, Ortega M, Martinez P, et al. : Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors. *Kidney Int* 67 (Suppl 93) : S44-S47, 2005.
 14. Okamoto T, 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 Kid Dis* 48 : 269-276, 2006.
 15. 岡本好司、岡真知子、真栄里恭子ほか：透析患者における下肢閉塞性動脈硬化症—無侵襲診断法について— *脈管学* 46 : 829-835、2006.
 16. Fishbane S, Youn S, Flaster E, et al. : Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 27 : 668-672, 1996.
 17. Al Zahrani HA, Al Bar HMS, Bahnassi A, et al. : The distribution of peripheral artery disease in a defined population of elderly high-risk Saudi Patients. *Int Angiol* 16 :

-
- 123-128, 1997.
18. Ono K, Yano S, Nojima Y: Ankle-arm blood pressure index as a marker of atherosclerosis in hemodialysis patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 11: A1535, 2000.
 19. Testa A, Ottavioli JN: Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91 : 963-965, 1998.
 20. Castronuovo JJ Jr, Adera HM, Smiell JM, et al. : Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 26 : 629-637, 1997.
 21. K/DOQI Workgroup: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45(4 suppl 3) : S1-S153, 2005.
 22. Kobayashi S.: Application of LDL-apheresis in Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 12 : 9-15, 2008.
 23. Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, et al. : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral artery disease using assessment of neovascularization by ^{99m}Tc-tetrofosmin(TF) perfusion scintigraphy. *Cell Transplant* 13 : 429-437, 2004.
 24. Kawamura A, Horie T, Tsuda I, et al. : Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. *Ther Apher Dial* 9 : 59-63, 2005.
 25. Baele HR, Piotrowski JJ, Yuhas J, et al. : Infrainguinal bypass in patients with end-stage renal disease. *Surgery* 117: 319-324, 1995.
 26. Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, et al. : Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg* 22 : 280-286, 1995.
 27. Simsir SA, Cabellon A, Kohlman-Trigoboff D, et al. : Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. *Am J Surg* 170 : 113-117, 1995.
 28. Leers SA, Reifsnnyder T, Delmonte R, et al. : Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 28 : 976-980, 1998.
 29. Harpavat M, Gahtan V, Ierardi R, et al. : Does renal failure influence infrainguinal bypass graft outcome? *Am Surg* 64 : 155-159, 1998.
 30. Brosi P, Baumgartner I, Silvestro A, et al. : Below-the-knee angioplasty in patients with end-stage renal failure. *J Endovasc Ther* 12 : 704-713, 2005.
 31. Aulivola B, Garguilo M, Bessoni M, et al. : Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure: Do results justify its use? *Ann Vasc Surg* 19 : 762-

-
- 768, 2005.
32. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. : Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1144-1149, 2007.
 33. Adam DJ, Beard JD, Clevent T, et al. : Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 366 : 1925-1934, 2005.
 34. Bergan JJ, Wilson SE, Wolf G, et al. : Unexpected, late cardiovascular effects of surgery for peripheral artery disease. *Arch Surg* 127 : 1119-1123, 1992.
 35. Kobayashi S, Moriya H, Ohtake T, et al. : Important role of blood rheology in atherosclerosis of patients with hemodialysis. *Hemodial Int* 9 : 268-274, 2005.
 36. Ohtake T, Kobayashi S, et al. : Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vas Surg* 53 : 676-683, 2011.