

慢性維持透患者の冠動脈疾患に対する治療の変遷

遠藤 由樹¹, 倉田 篤¹, 中川 博文¹, 武藤 康司¹,
奥山 浩¹, 小坂 眞一², 南淵 明宏¹

Endo Y, Kurata A, Nakagawa H, Mutou Y, Okuyama H, Osaka S, Nabuchi A: **The transition of coronary artery bypass grafting in dialysis-dependent patients with end-stage renal failure.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 252-256

I. はじめに

昨今、薬剤溶出ステント (drug eluting stent; DES) の出現と冠動脈疾患を有する患者の高齢化から、外科的血管再建を要する患者の重症化が進んでいる。なかでも維持透析が導入され、生存率が向上することによって冠動脈疾患の発生が増加し、治療が必要になるケースが増加している。かかる症例では透析導入後の異所性石灰化による大動脈弁狭窄症などの二次的疾患の発生に対する治療戦略は必要不可欠であるが、今回は維持透析患者の冠動脈疾患に対する外科的治療に的を絞って論ずることとする。

II. 心拍動下冠動脈バイパス術の登場

人工心肺を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術 off-pump CABG (OPCAB) の登場は、全身に石灰化を伴う透析患者への外科的治療として、場合によっては上行大動脈への侵襲を一切さけて手術を完結できる方法として、画期的な治療進歩をもたらしたといえる。OPCAB は一般に on-pump CABG と比較し出血量や脳神経合併症、臓器虚血の発生が低いことが知られている。OPCAB は上行大動脈を遮断せずに行えるため、血栓塞栓症の発生率が低下し、また人工心肺使用による全身性炎症が惹起されないことが知られており、とくに維持透析患者にとってはその差が如実に現れるようである。

Tugtekin らの報告¹⁾によれば OPCAB の院内死亡率に関して透析患者と非透析患者とを比較したところ、同等の成績が得られたそうである。また透析患者の低心機能や末梢病変が手術後の短期予後に影響を与えることはなく、むしろ中期予後に心事故に影響しているとも述べている。

その一方で Dewey らの透析患者の報告²⁾では on-pump

CABG 群の患者の手術死亡率は 17.2% であり、OPCAB 群は 1.7% と低いのに対し、長期予後ではその逆で on-pump の方が予後良好だったそうである。この結果は急性期では人工心肺の使用が危険因子のひとつであるということはいわなくてはならない。また長期成績の解釈として OPCAB 群では吻合箇所が限られるために完全血管再建が困難な例が含まれており、そのような患者が長期予後低下に影響している可能性があると思われる。また一方で on-pump CABG 群、つまり大動脈が遮断できる患者群は、その時点で全身の石灰化がそれほど強くなく術直後の急性期にトラブルが発生しない限りは長期にわたって生存が期待できると考察できるのではないだろうか。

III. 動脈グラフトの使用

In situ による動脈グラフトの良好な開存性はいまや周知の事実である。したがって動脈グラフトの適切な使用は冠動脈の血管再建においてとても重要である。

1974 年に Menzoian らの報告³⁾によって初めて維持透析患者の冠動脈バイパス術に関する症例報告がなされた。一方 1986 年 Loop ら⁴⁾によって左内胸動脈使用による冠動脈バイパス術が大伏在静脈のみで行う血管再建をするよりも 10 年後の生存率を改善させる報告が初めてなされた。これは内胸動脈の長期開存が期待され、左前下行枝のトラブルによる心事故が減少するということが証明されていると考えられる。

当初左内胸動脈を前下行枝に吻合し、その他のグラフトには静脈グラフトを使用する方法が標準術式であったが、最近では両側の内胸動脈の使用の方が術後成績がよいという文献報告もされている。Lytle らの報告⁵⁾では 8123 例の内胸動脈 1 本群と 2001 例の内胸動脈 2 本群とを比較している。その結果術後 15 年生存率に関して 2 本群は遠隔期死亡、再手術、カテーテル追加治療の可能性が 1 本群に比し低いと報告した。

後述するが内胸動脈を片側で使用するか両側使用するかは議論ははまだ平行線状態で、易感染性の高い透析患

¹ 大和成和病院心臓血管外科 (〒 242-0006 神奈川県大和市南林間 9-8-2), ² 国際医療福祉大学心臓血管外科

者にとって特に両側内胸動脈を使用することは術後縦隔炎や胸骨感染の危険性が高まるという意見も根強く、必ずしも両側内胸動脈の使用が世界中で支持されているとはいえない。

施設によってはその他右胃大網動脈や橈骨動脈を使用し、すべて動脈グラフトによる血行再建が試みられているが、その使用については長期の開存性を含めて議論の余地が多く残されている。透析患者の多枝動脈グラフトバイパスに関する報告はNakayamaら⁶⁾が行ったものがあるものの報告は限られている。

IV. Continuous hemodiafiltration; CHDF の登場

以前の慢性透析患者に対する心臓手術では、術後透析は腹膜透析もしくは血液透析の開始時期を待たなければならず、開始後も除水量の調節をはじめとした透析管理は時間や経験そして労力を要した。しかし術後管理における持続的血液透析濾過装置(continuous hemodiafiltration; CHDF)の登場は、心臓外科手術領域における慢性透析患者の周術期管理を画期的に変革させた。週3回4時間程度の血液透析や血液透析濾過を施行する維持透析(慢性血液浄化)とは異なり、術後心不全状態にある患者に対しても可及的速やかに透析濾過を目的として開始することが可能である。透析用ブラッドアクセスを静脈内へ挿入しさえすれば、水分管理は数字上管理者の思うようにできる。術後急性期の患者は各種サイトカインが過剰産生されており、高サイトカイン血症の状態が持続するほど多臓器不全(MOF)へと進展し予後不良となることが報告されている^{7,8)}。PMMA(polymethyl methacrylate)膜を使ったCHDFではそうしたサイトカインの吸着を行うことが可能であり、同時に術中プラスとなった水分バランスの補正を手術終了と同時に開始することができる。このことは患者の術後における異常な水分バランス状態、炎症細胞にさらされている状態をはやく離脱でき、早期離床が可能のためICU滞在時間も短時間で済み、術後呼吸不全をはじめとした二次的合併症の予防ができる。

V. 遠隔期成績と術後合併症について

透析患者の死亡原因は心不全、心筋梗塞などの心疾患が第一位を占めており⁹⁾、血行再建による予後の改善が期待されている。

いままでの維持透析患者の術後遠隔期成績の報告では、非透析症例と比較して明らかに不良であることがいわれていた¹⁰⁻¹²⁾。しかし最近の米国における多施設283例のCABG術後の遠隔期検討では¹³⁾透析症例全体の術後5年生存率は55.8%であった。さらに糖尿病や末梢動脈病変の有無について比較検討を行った結果、両者のどちらかを有する症例の5年生存率は42.2%とさらに悪化している。どちらの疾患もない透析患者では5年生存率が78.5%と良好で、非透析症例に比して遠隔期生存率に差は

認められなかった。これは血行再建を行うことが少なくとも透析患者の予後を縮めることにはなっておらず非透析患者の予後改善と同等の治療が施されていると評価してよいのではないだろうか。

術後合併症として憂慮しなければならないのは急性呼吸不全、急性動脈閉塞などの末梢循環不全、脳梗塞、腹部臓器虚血などである。これらは非透析患者でももちろん注意して観察しなければならない事項であるが、透析患者は異所性石灰化や高サイトカイン血症を有していることがあり、より高率に合併症を生じる可能性があることを忘れてはならない。急性呼吸不全は全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害として発症するとともに術後のオーバーボリュームによる肺水腫と併し重篤な症状を示すことがある。また異所性石灰化による末梢循環不全や脳梗塞、腹部臓器虚血の発生は、術中あるいは術直後の体内水分バランスの不均衡、血圧の激しい変動などが影響しているものと考えられる。忘れてはならないのは術後もさることながら術中にすでにその傾向が現れている可能性があるということである。術中に採取される血液ガス分析や血行動態の変化により、通常ありえないアシドーシスへの変化や低血圧などの兆候を見逃さないことであり、手術開始よりそうした変化を未然に防ぐことへの努力を惜しまないことが重要である。

VI. 当院における慢性透析症例に対する冠動脈血行再建術

当院では術前の検査にて頭頸部MRI、頭部、胸腹部CT検査および経胸壁心臓超音波検査を施行し基本的な手術方法を決定する。上行大動脈の石灰化の有無、心機能、僧房弁をはじめとした心臓弁の狭窄あるいは閉鎖不全の有無、冠動脈病変の重症度、年齢などを総合的に判断し基本的にはOPCABで可能なものは行うが、複合手術が必要な場合、低心機能患者、心拍動下では吻合が困難な箇所冠動脈病変が存在する場合などには、上行大動脈の性状を考えて躊躇なくon-pump CABGを選択している。

手術前日に透析を行い貧血著しい場合にはここで透析中に輸血を行う。Hb 10.0 g/dl以上の数値を基本的に目標としている。グラフトの選択は年齢と全身状態を考え、少なくとも片側の内胸動脈は使用する。基本的に右胃大網動脈、橈骨動脈は使用しない。これは非透析患者に対しても同様である。手術終了後止血と36.0℃以上の復温をまって直ちにCHDFを開始する。前述のように高サイトカイン血症の状態になっている可能性がある患者は可及的速やかにサイトカインの除去を開始しMOFの発生を予防するとともに術中にプラスになった量の除水を目的とする。しかしながら開始後の急速な除水は末梢循環不全、そして腹部臓器虚血や脳梗塞などの合併症の原因となるため数時間は除水なしで経過し、循環動態が安定化したところで除水を開始する。除水の開始が遅すぎて

表1 Patient background (n=93)

Factors	CCABG	midCAB	OPCAB
Male/Female	16/3	10/2	47/15
Age (yrs)	59.1±9.4	64.5±9.2	65.1±9.0
Diabetes (%)	9/14 (64)	7/10 (70)	31/56 (55)
HD duration (yrs)	4.9±4.6	7.2±7.6	8.0±7.9
Emergency (%)	2/19 (11)	0/12 (0)	2/62 (3)
Blood transfusion (%)	19/19 (100)	5/12 (42)	36/62 (58)
LVEF (%)	46.1±11.1	63.1±9.1	51.0±13.8
Distal anastomoses	3.7±1.2	1.1±0.3	2.6±0.8
Water balance	4243±2840	890±347	1906±1200

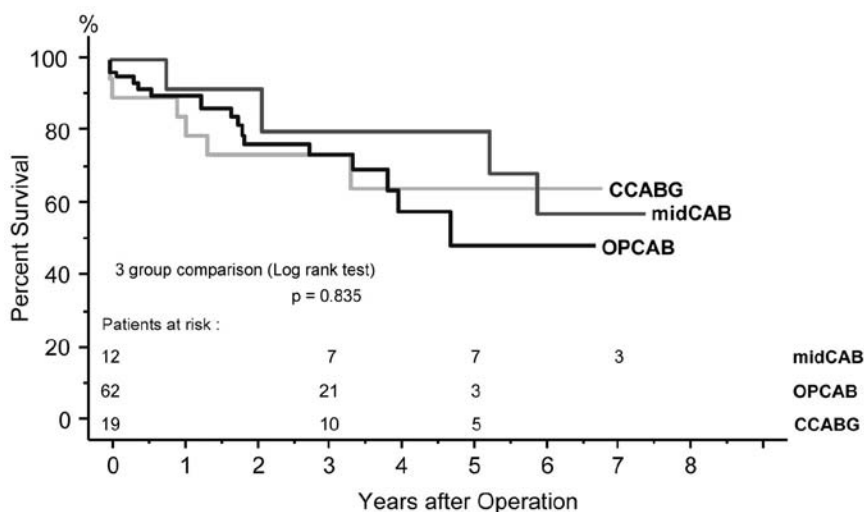


図1 当院での術式別5年生存率

も肺水腫などの呼吸不全を引き起こす可能性があるもので、胸部レントゲンなどを参照しその適切な時期を総合的に判断しなければならない。平均して当院では手術後6時間以内にはCHDFを開始している。入室時のデータを参照し、適宜輸血を行い全身状態の改善に全力を注ぐ。手術翌日もしくは翌々日までには除水は完了するため、その時点で一般病棟へ転棟し以降週2もしくは3回の維持透析に移行する。グラフトの確認は透析患者でも基本的に冠動脈造影CT検査にて行い、CT後ただちに透析を行う。

以下、当院における手術成績を報告する。2001年7月から2008年6月までの7年間に大和成和病院心臓血管外科にて行われた慢性透析患者に対して単独冠動脈バイパス術を施行した93例を対象とした。

12例をmidCAB、62例をOPCAB、19例をon-pump CABGにて行った。

平均年齢はon-pump CABG 59.1±9.4歳、midCAB

64.5±9.2歳、OPCAB 65.1±9.0歳。糖尿病率はon-pump CABG 64%、midCAB 70%、OPCAB 55%。平均透析期間はon-pump CABG 4.9±4.6年、midCAB 7.2±7.6年、OPCAB 8.0±7.9年。平均のejection fraction(EF)はon-pump CABG 46.1±11.1%、midCAB 63.1±9.1%、OPCAB 51.0±13.8%でいずれも患者背景に差は認められなかった(表1)。

その結果OPCABの5年生存率はon-pump CABG 64.5±12.3%、midCAB 80.2±33.9%、OPCAB 48.6±20.8%であった(図1)。さらにmidCABをOPCAB群に含めてもon-pump CABG 63.2±28.0%、OPCAB 59.5±26.6%で両群に有意差は認められなかった(図2)。

また心臓死を検証した結果、5年心臓死回避率はmidCAB 91.7±21.2%、OPCAB 62.9±24.9%、on-pump CABG 68.1±28.0%であった(図3)。midCABをOPCAB群に含めた場合でもon-pump CABG 66.9±28.4%、OPCAB 74.9±28.5%となるが、有意差は認められなかった(図4)。

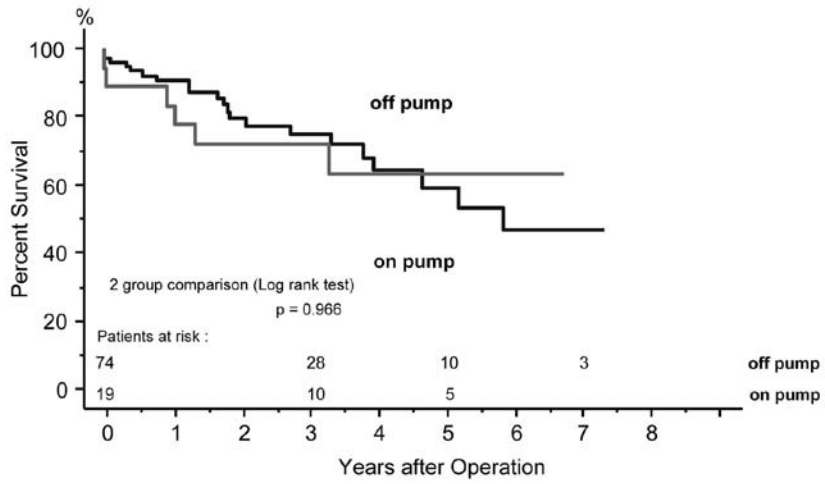


図2 当院での on pump/off pump 別生存率

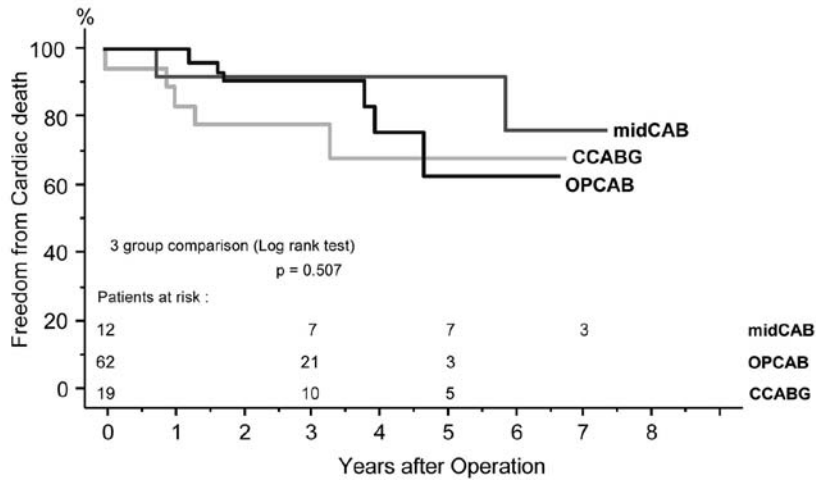


図3 当院での術式別心臓死回避率

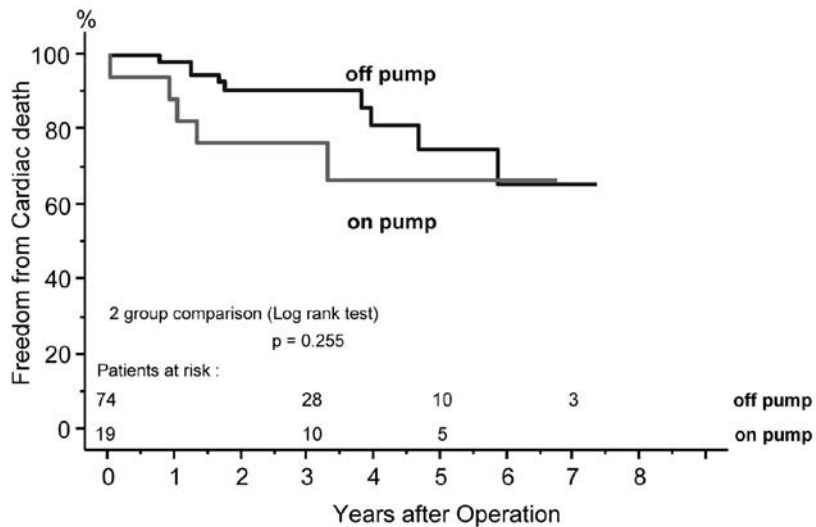


図4 当院での on pump/off pump 別心臓死回避率

表2 Results (n=93)

Factors	CCABG	midCAB	OPCAB
Patient	19	12	62
Death (%)	6/19 (32)	4/12 (33)	17/62 (27)
Cardiac death (%)	5/19 (26)	2/12 (17)	7/62 (11)
Septicemia (%)	1/19 (5)	1/12 (8)	8/62 (13)
Revascularization (%)	2/19 (11)	3/12 (25)	8/62 (13)
Follow-up duration (yrs)	3.2±2.3	4.3±2.8	2.4±1.6
Total follow-up (patient-yrs)	61.6	51.5	147.4

文 献

以上の考察の結果、3群間に統計学的な有意差は認められなかった(表2)。midCABは左肋間開胸にて左内胸動脈を左前下行枝に吻合する、もしくは剣状突起下正中切開にて右胃大網動脈を右冠動脈へ吻合する方法であり、最重要ポイントの冠動脈だけにバイパス血管を吻合し短時間で終了する。他の群と術後成績に差が認められないのは低侵襲、短時間の冠動脈血行再建であるためと解釈できる。完全血行再建を目指し on-pump にて行わなければならない症例や、OPCABにて可能なかぎりの血行再建が必要な場合もあるが、透析患者では長時間手術、過度の侵襲的手術はかえって予後を悪くする可能性もある。冠動脈バイパス術を施行したために予後を悪くするような結果になってはならないので、どこで妥協点を見出すか、術前の検査と患者の全身状態を総合的に勘案し患者ごとに適切な術式を検討する必要があるであろう。

当院ではmidCABから両側内胸動脈使用による on-pump CABGまで幅広く術式を採用している。ある一定の術式に固執せず患者の状態に応じて、それぞれの術者が患者に最も安全で、かつ有益と思われる術式を選択している結果であると思われる。今回過去7年の成績による報告を行ったわけであるが、今後より長期の成績が判明してくるとともに臨機応変に現在の術式を再考し、つねに新たな可能性を模索し続ける姿勢が必要であると考えられる。

- 1) Tugtekin S, Kappert U, Jarny K, Knaut M, Cichon R, Alexiou K, Matschke K: Coronary surgery in dialysis-dependent patients with end-stage renal failure with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **55**: 84-88
- 2) Dewey TM, Herbert MA, Prince SL, Robbins CL, Worley CM, Magee MJ, Mack MJ: Does coronary artery bypass graft surgery improve survival among patients with end-stage renal disease? *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 591-598
- 3) Menzoian JO, Davis RC, Idelson BA, Mannick JA, Berger RL: Coronary artery bypass surgery and renal transplantation: a case report. *Ann Surg* 1974; **179**: 63-64
- 4) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC: Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1-6
- 5) Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM: Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 855-872
- 6) Nakayama Y, Sakata R, Ura M: Coronary artery bypass grafting for dialysis patients: usefulness of multiarterial bypass. *Artif Organs* 2001; **25**: 248-251
- 7) Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; **348**: 138-150
- 8) Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K: Endotoxin adsorption or hemodiafiltration in the treatment of multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2000; **6**: 421-425
- 9) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日)
- 10) Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Miyamoto TA: Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 1257-1261
- 11) Nishida H, Uchikawa S, Chikazawa G, Kurihara H, Kihara S, Uwabe K, Tomizawa Y, Endo M, Koyanagi H: Coronary artery bypass grafting in 105 patients with hemodialysis-dependent renal failure. *Artif Organs* 2001; **25**: 268-272
- 12) Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM: Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1135-1139
- 13) Dacey LJ, Liu JY, Braxton JH, Weintraub RM, DeSimone J, Charlesworth DC, Lahey SJ, Ross CS, Hernandez F Jr, Leavitt BJ, O'Connor GT: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Long-term survival of dialysis patients after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 458-462