

DES 時代の内科側からみた CABG 適応：透析患者

井上 直人

Inoue N: **Coronary revascularization for patients with hemodialysis.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 225-230

I. はじめに

維持透析患者ならびに新規透析導入患者が高齢化し、また透析導入の原因疾患は1988年に糖尿病性腎症が糸球体腎炎を逆転し増加の一途をたどっている。これに伴い透析患者において脳血管障害、心筋梗塞、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患が合併症として重要な位置を占めるようになってきている。透析患者の予後は腎不全そのものより、合併症によって規定されているといっても過言ではない。Foleyら¹⁾によれば、透析患者における心血管死が一般住民の数倍から500倍になり特に、若年者になるほどその差は大きいことが報告されている(図1)。また、Lindner²⁾らは透析患者の死因を前向きに検討し、全死亡の50%が心血管死であり、心血管死のうちの80%は心臓死、20%は脳血管障害、末梢動脈疾患であると報告している(図2)。したがって、透析患者においては心血管病変を適切に管理して治療することが極めて重要である。

II. 透析患者の虚血性心疾患の特徴

CKD患者の中でも、透析患者における非透析患者と異なる虚血性心疾患の促進因子としては、間欠的透析による体液の変動ならびに過剰、カルシウム-リン代謝異常による動脈壁の石灰化、透析で除去できないような尿毒素などの影響が指摘されている。その他、低栄養、慢性炎症などもその促進因子と言われている。

1. 症状の発現

一般に透析患者においては症状の発現が遅い。透析そのものによって運動に制限が加わることが多く、さらには合併する糖尿病などにより疼痛に対する感受性が低下し、非透析患者に比し軽症で気づかれることが少ない。狭心症状ではなく、透析時の血圧低下や心不全で発見されることもある。さらに、Gradaus³⁾らは冠動脈造影で透析患者の経過を観察し、病変の進行が非常に速く新規病変の出現も多いことを報告している。

2. 病変の特徴

透析患者になると病変が石灰化してくる。症例によっては、造影剤を注入しなくても血管造影でその走行が確認できるほどである。Goldsmithら⁴⁾は透析導入時に動脈の石灰化が39%であったものが、16年後に観察すれば92%の症例に認められるようになり、かつ石灰化の程度は進行性であると報告している。また、しばしば糖尿病の合併により血管中膜を中心としたメンケベルグ型動脈硬化の影響も加わってくる。石灰化が高度であれば、PCIを行う際のワイヤーの通過性やバルーンに対する反応性が悪くなりさらにはステントの不十分拡張の原因となり、非透析患者と異なる戦略をとる必要に迫られる。石灰化のみならず血管が非常に屈曲している場合が多く、また糖尿病合併例では血管のnegative remodelingをきたし、瀰漫性に狭窄していることが多い。

III. 透析患者に対しては積極的に介入すべきか？

透析患者に積極的に介入治療を行って、予後を改善できるかについてのデータは多くない。Herzogら⁵⁾は米国の腎疾患のデータベースを分析し、CABGで適切に血行再建を行えば予後を改善できることを報告している。青木ら⁶⁾は冠動脈インターベンションかバイパス治療で積極的に完全血行再建を目指して管理した場合には、5年生存率は糖尿病群79%、非糖尿病群96%であり、以前に発表された米国や本邦の透析患者の予後よりも良好であることを報告している(図3)。われわれも積極的に透析患者において血行再建を行ってきた。それでは、血行再建術としてPCIかCABGのどちらが適しているのだろうか？

IV. 透析患者におけるPCIの問題点

1. PCI手技について

PCI手技は血管の屈曲、蛇行、石灰化などのために非透析患者に比して複雑になることが多い。特にステントのデリバリーに難渋することがしばしばである。また、ロータブレーターの使用を必要とする場合が多い。さらに血行動態が不安定な患者が多いことも手技を困難にしている。われわれは透析患者のPCI時の合併症を検討し

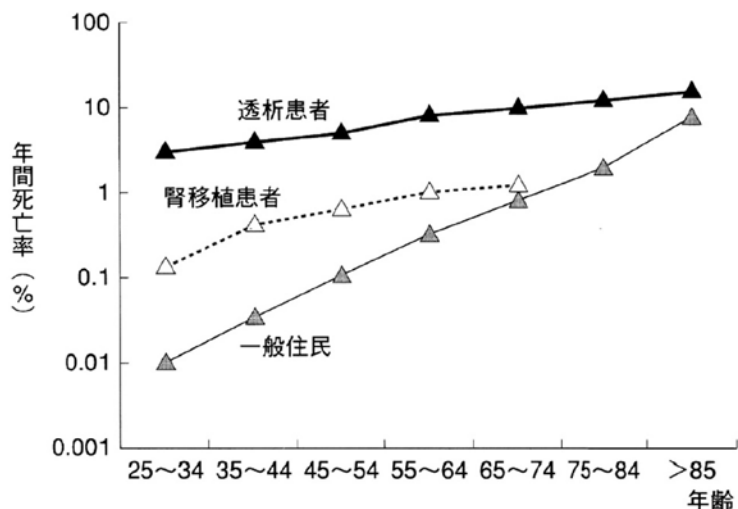


図1 慢性腎不全患者の心血管疾患による死亡率の比較

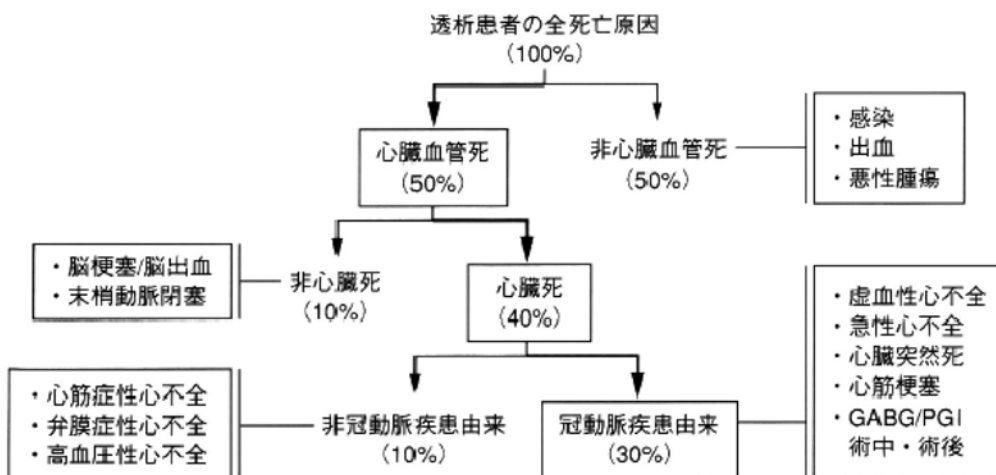


図2 透析患者の死亡原因²⁾

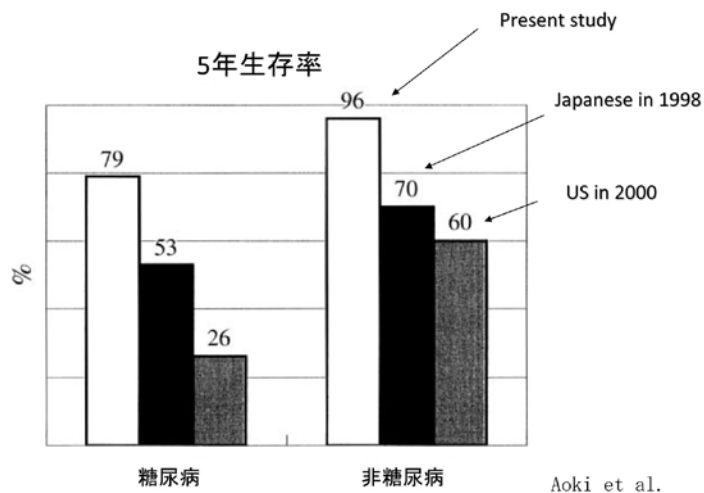


図3 末期腎不全患者に対する血行再建術の効果

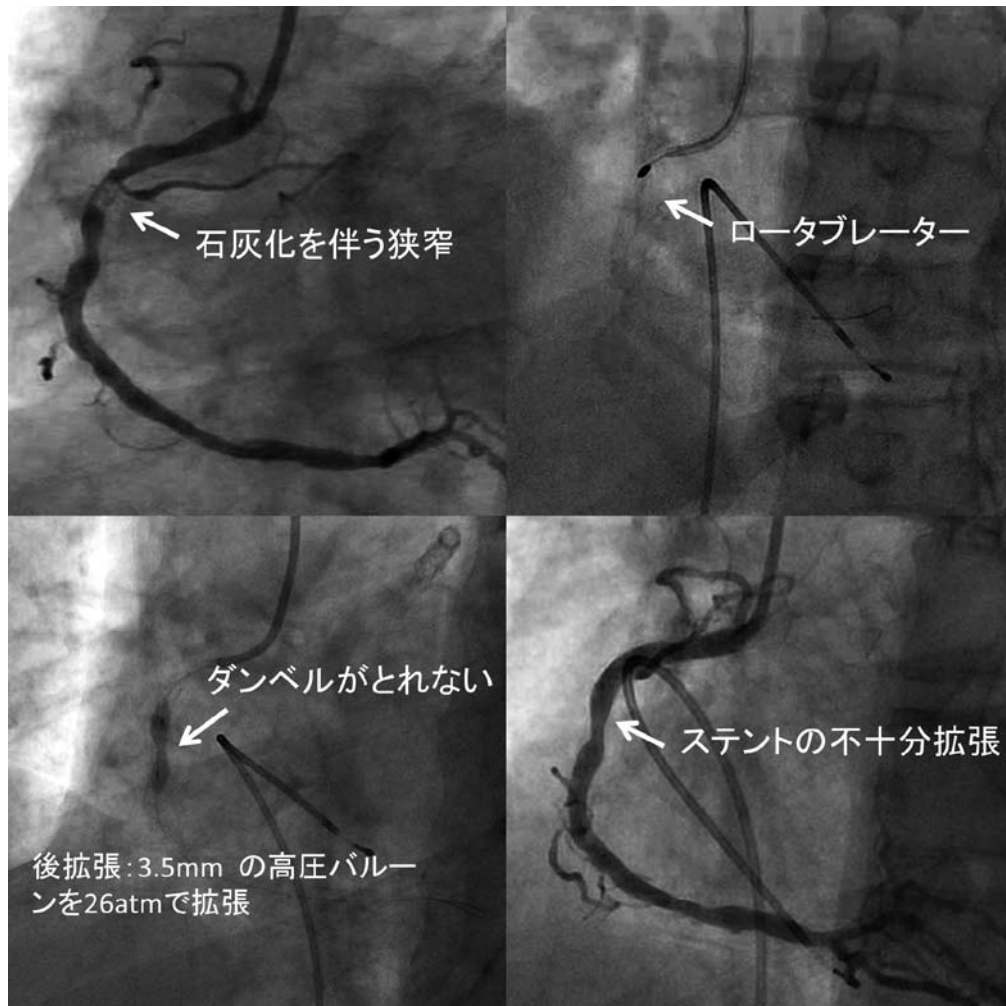


図4 右冠動脈のステント不十分拡張症例

たが、手技中に何らかのイベントを生じた群では、有意に透析期間が長く、CCS(カナダ心臓病協会)狭心症重症度分類でクラス III, IV の重症な狭心症ならびに急性冠症候群が多く、ステントデリバリーが困難な症例であったことが示された。

ロータブレーター症例を図4に示すが、造影剤を注入しなくても冠動脈の位置がわかるほど石灰化が強く、ロータブレーターを使用して高圧でバルーンを拡張してもなおステントの拡張が不十分であった。また、透析症例は元々血行動態が不安定であり、わずかのPCIによる血流障害であっても血行動態の破たんをきたすことがある。筆者らも蛇行した右冠動脈の狭窄に対してPCIを施行したが、ワイヤーによって冠動脈が延ばされた結果血流が低下して、ショック状態になり経皮的心肺補助(PCPS)が必要であった症例を経験した。したがって透析症例に対しては、一般の症例以上にストラテジーを十分に検討して、ステントが通過しなかった場合の処置、血行動態が悪くなった場合の処置などを十分に検討した後

で、PCIにとりかかるべきであると考えている。

2. 穿刺部位の合併症

透析患者の場合には、橈骨動脈は透析のシャントで使用されるために基本的に大腿動脈からのアプローチとなる。また、大腿動脈も石灰化していることが多く、アンギオシールやクローザーなどの止血デバイスの使用も困難なことが多い。Hajj-Ali らによれば穿刺部位の合併症の頻度は、非透析患者では0.3%であるのに対して、透析患者では6.3%と高率であることが指摘されている。

3. 慢性期の成績について

a. ステント血栓症について

DES時代になり晩期(30日以降、1年以内)ならびに超晩期(1年以降)ステント血栓症が大きな問題となった。本邦のJ-Cypherステントレジストリーでは、シロリムス溶出性ステントであるCypherステントにおける、晩期ならびに超晩期ステント血栓症の予測因子を多変量解析したところ透析患者が最も強い予測因子であった(HR 6.86, 95% CI 3.05-15.45)⁷⁾。したがって、たとえPCIの手技が

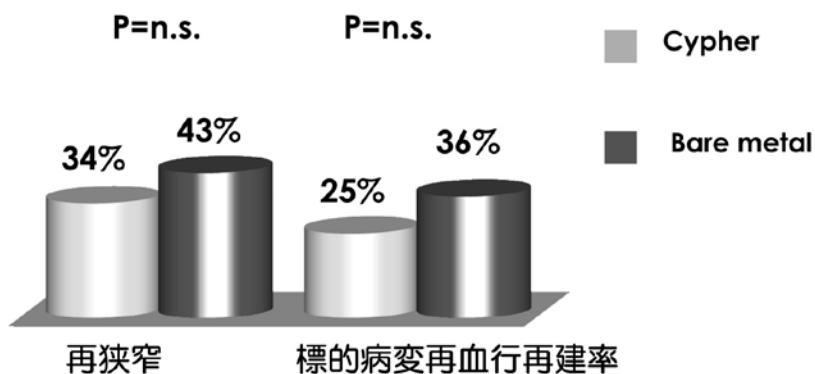


図5 透析患者に対するCypherステントの成績

成功したとしても血栓症に対する十分な注意が必要になる。

b. 再血行再建について

DESはBMSに比し慢性期の再狭窄、標的病変再血行再建率(TLR: target lesion revascularization)を著明に減少させた。Daemonら⁸⁾の成績では、10人の透析患者(内訳は5人が人工透析で、他の5人は腹膜透析)において、18病変に平均1.9個のCypherステントが植え込まれたが、403日の平均観察期間において、死亡、心筋梗塞、TLRは認めなかった。少数例の報告ではあったが、Cypherステントは透析患者においても非透析患者と同等の効果が期待された。しかし、実際はDESの透析患者に対する効果は十分なものではなかった。われわれの検討では⁹⁾Cypherステントの透析患者に対する成績は、再狭窄率34%、TLR 25%であり、ベアメタルステントと差がなく非透析患者ほどの効果がないことが明らかになった(図5)。透析患者に対してはCypherステントの効果は非透析患者に比べて十分ではないというのが、実臨床では実感されることである。2010年にAbdel-Latifら¹⁰⁾の透析患者に対するDESの効果を検討したメタアナリシスが発表された。採用された7つの研究の内4つが本邦からのものであり、本邦においていかに透析患者に対するPCIが問題であることがわかる。結果としては、全体ではTLRおよび標的血管再血行再建率(TVR: target vessel revascularization)においてOR 0.55; CI 0.39-0.79でベアメタルステントに対してDESにおいて良好であったが、本邦の成績ではOR 0.72; CI 0.48-1.07でDESのTLR/TVRは高かった(図6)。これは本邦において慢性期の冠動脈造影が行われていることも関連していると思われるが、患者背景が異なる可能性も考えられる。

最近、パクリタキセルを塗布したTAXUSステントのほうが透析患者に対しては効果があるとの報告がなされている。透析患者に対する成績をCypherステントとTAXUSステントで比較すると、TLRはそれぞれ38% vs 14% (横内ら)、36% vs 17% (東谷ら)で有意にTAXUS

ステントで低かったことが示されている(図7)。今後、無作為化された試験が必要ではあるが、透析患者に対してはTAXUSステントを積極的に使用するべきであるかもしれない。これらは少数例での検討であるが、現在透析患者にTAXUSステントを使用した多施設研究が進行中であり結果が待たれる。

以上まとめると、透析患者に対するPCIは手技そのものが難しく、optimalな結果を得るのが困難であり、DESを使用しても慢性期の成績が不良であることがわかる。

V. CABGとPCIの比較

Herzogら¹¹⁾は米国において初回の冠血行再建術を受けた透析患者について報告している。CABG患者6,668人、バルーン形成術患者4,836人、ステント留置患者4,280人に対して、それぞれ院内死亡は8.6%、6.4%、4.1%で初期成績はPCIで良好であった。しかし2年後の生存率はCABG 56.4%、バルーン形成術 48.2%、ステント留置術 48.4%であり、有意にCABGで良好であった($P<0.0001$)。さらに術前合併症による補正後のCABGのステント留置術に対する相対危険度は、全死亡については0.94($P=0.03$)、心臓死については0.92($P=0.04$)であり、ステントを使用してもCABGに優位性があった。さて、DES時代においてはどうかだろうか? 前述したように透析患者においてはDESの成績は十分ではなくいまだCABGに優位性があるのは明らかであろう。無作為研究ではないが、DESを使用したManabeら¹²⁾の成績では、2年後のMACE free survivalはCABGで有意に高かった(CABG 85.9% vs PCI 37.1%, $P=0.001$)。また、Sunagawaら¹³⁾のCABGでは主にoff-pumpバイパスを、PCIではDESを使用した成績では、2年後の生存率、MACE free率はそれぞれCABG 84.0%、PCI 67.6% ($P=0.0271$)、CABG 75.8%、PCI 31.5% ($P<0.0001$)で有意にCABGが良好であった。

VI. 実際の血行再建術をどのように選択するか

SYNTAX試験¹⁴⁾においては、SYNTAXスコアで病

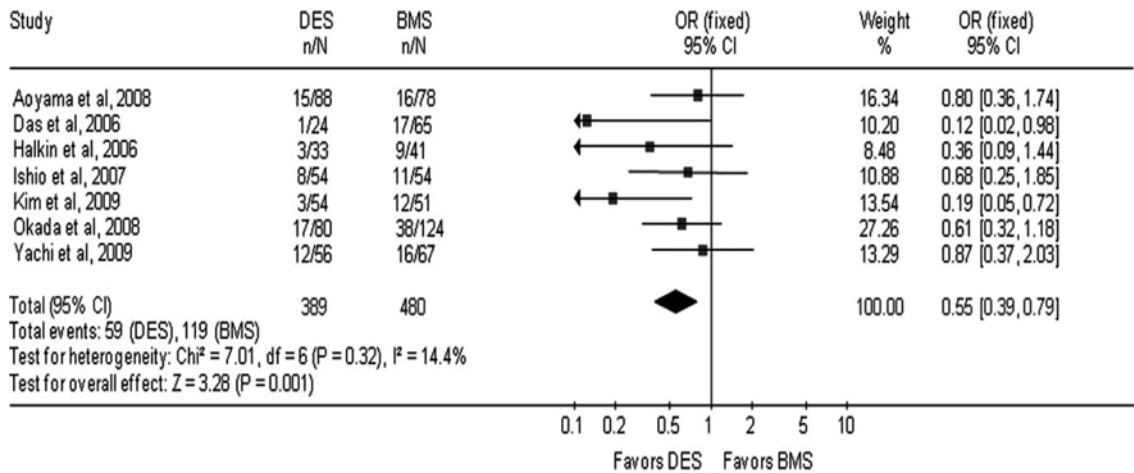


図6 透析患者に対する TLR/TVR における DES の効果

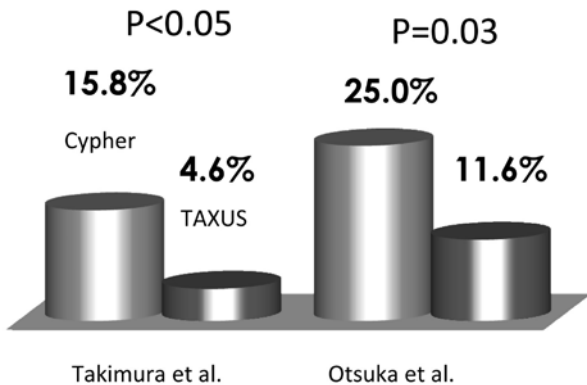


図7 透析患者に対する Cypher ステンントと TAXUS ステンントの TLR

変の複雑性が評価され、SYNTAX スコアが高い症例では CABG の成績が有意に良好であった。われわれの透析症例の検討では、多枝病変、石灰化病変が約 70%、ACC/AHA 分類で type B2、C 病変が 90% であり、基本的に SYNTAX スコアが高い症例が多い。必然的に慢性期の成績においては CABG に優位性があることになる。また、前述したように DES の TLR/TVR は透析症例において高く、さらに CABG との差は拡大することになる。さらに、Gradaus ら³⁾の指摘するように冠動脈病変の進行が一般患者に比して早いことを考えれば、局所治療である PCI は不利になる。したがって、透析患者におけるわれわれの DES を使用した PCI の適応は、病変が近位部に存在し屈曲が少なく、石灰化を伴う場合にはロータブレードを施行可能で、確実にステントを留置可能な症例を対象としており、PCI に固執することのない選択を行っている。一方、CABG を施行する場合にも患者の背景を十分に考慮する必要がある。一般的に手術周術期

のリスクは CABG で高く、透析患者では合併する疾患も多くさらにリスクが高くなることが予想される。リスクを下げるために off-pump バイパス術を積極的に導入することも考慮される必要がある。したがって、血行再建術の選択は周術期のリスクと慢性期の成績を総合して判断される必要がある。

文 献

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: S112-S119
- 2) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; **290**: 697-701
- 3) Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, Strauer BE: Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 1198-1202
- 4) Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P: Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; **77**: 37-43
- 5) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; **56**: 324-332
- 6) Aoki J, Ikari Y, Sugimoto T, Fukuda S, Hara K: Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Circ J* 2002; **66**: 595-599
- 7) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K: j-Cypher Registry Investigators: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*

- 2009; **119**: 987–995
- 8) Daemon J, Lemo P, Aoki J, Arampatzis C, Hoye A, McFadden E, Serruys P: Treatment of coronary artery disease in dialysis patients with Sirolimus-eluting stents: 1-year clinical follow-up of a consecutive series of cases. *J Invasive Cardiol* 2004; **16**: 685–687
 - 9) 鈴木健之, 井上直人, 松尾あき子, 塩野泰紹, 中西直彦, 大概悠美, 西堀祥晴, 井上啓司, 田中哲也, 藤田 博, 北村 誠, 西村真人, シロリムス溶出性ステントの有効性の限界: 慢性透析例での検討. *J Cardiol* 2007; **49**: 331–336
 - 10) Abdel-Latif A, Mukherjee D, Mesgarzadeh P, Ziada KM: Drug-eluting stents in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis and systematic review of the literature *Catheter Cardiovasc Interv* 2010 Mar 26. [Epub ahead of print]
 - 11) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; **106**: 2207–2211
 - 12) Manabe S, Shimokawa T, Fukui T, Fumimoto KU, Ozawa N, Seki H, Takanashi S: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary artery intervention in patients on chronic hemodialysis: does a drug-eluting stent have an impact on clinical outcome? *J Card Surg* 2009; **24**: 234–239
 - 13) Sunagawa G, Komiya T, Tamura N, Sakaguchi G, Kobayashi T, Murashita T: Coronary artery bypass surgery is superior to percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 1896–1900; discussion 1900.
 - 14) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–972