

透析患者の冠動脈疾患治療の実際

伊莉裕二

東海大学医学部循環器内科

key words : 冠動脈インターベンション, 冠動脈バイパス術, 薬剤溶出性ステント, 完全血行再建, 血管石灰化

要 旨

透析患者の冠動脈疾患の特徴は多枝病変と石灰化病変である。治療としては、冠動脈バイパス術が多枝病変を同時に治療でき、石灰化の先にバイパスするため第一選択であり長期成績も良好である。しかし、人工心肺を使用したバイパス術は急性期の死亡率、合併症が多いのが問題である。ハイリスク症例には off-pump バイパス術または冠動脈インターベンションが選択されるが、完全血行再建ができればいずれの方法でも予後は改善する。

はじめに

透析患者の死因の約 40% は心疾患に由来している。その死因の大多数は心不全である。心不全の原因として、冠動脈疾患、弁膜症（大動脈弁狭窄など）、拡張型心筋症、アミロイドーシスなどの変性疾患などがある。中でも、近年の透析患者の高齢化や糖尿病性腎症による導入患者の増加に伴い冠動脈疾患（虚血性心臓病）の占める割合も増加し、その治療の重要性も増してきている。すべての透析患者に冠動脈造影を施行することは困難であるが、冠動脈疾患を疑われて施行された多くの例では冠動脈造影上、狭窄や閉塞が認められる。よって、正確な数字は明らかではないものの、冠動脈疾患は維持透析例に合併する致死的疾患として無視できないと思われる。

1 維持透析患者の冠動脈疾患の特徴

透析患者の冠動脈病変は、石灰化と多枝病変が最大の特徴である。この二つの特徴のために治療に難渋する症例が多い。したがって、この特徴についてまず明らかにしたい。

1) 多枝病変

冠動脈疾患の重症度を表す方法として、冠動脈病変の存在する本数で行うものがある。3本ある冠動脈の1本が病変を伴うとき1枝病変という。2本のときには2枝病変、3本のときには3枝病変という。2枝病変と3枝病変を合わせて多枝病変と呼ぶ。左主幹部という前下行枝と回旋枝の分岐前の病変は非常に領域が広いため1カ所の病変でも左主幹部病変と呼び、多枝病変として扱う。従来の冠動脈疾患の検討では、多枝病変では1枝病変と比較し、心臓病による死亡率が高く予後不良であることが知られている（図1）。

透析患者の動脈硬化は多発していることが多く、冠動脈の1枝病変であることは少ない。したがって多枝病変は透析例の特徴として位置付けられる。従来の検討と照らし合わせると、透析患者は冠動脈疾患による死亡率が高いと考えられる。

多枝病変が多いということは、動脈硬化の程度が強いということである。糖尿病例が多く含まれることのほかに、透析を行うこと自体が動脈硬化の悪化要因である可能性がある。

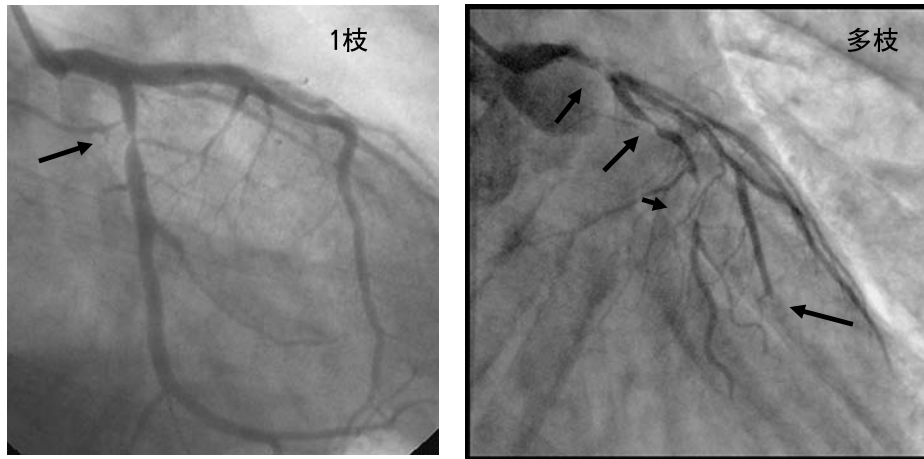


図1 1枝病変と多枝病変

1枝病変のほうが軽症で，多枝病変のほうが重症の冠動脈疾患である。

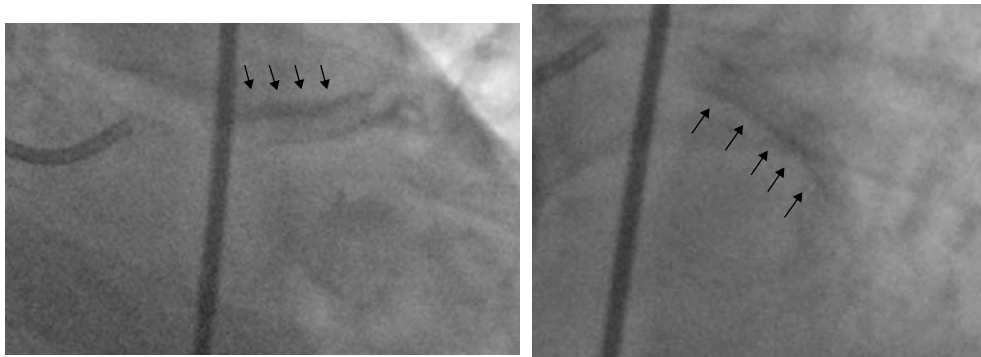


図2 透析例における冠動脈の石灰化

透視画像において血管の縁取りのように見える。両側に見えるため，古典的には重度の石灰化と診断できる。

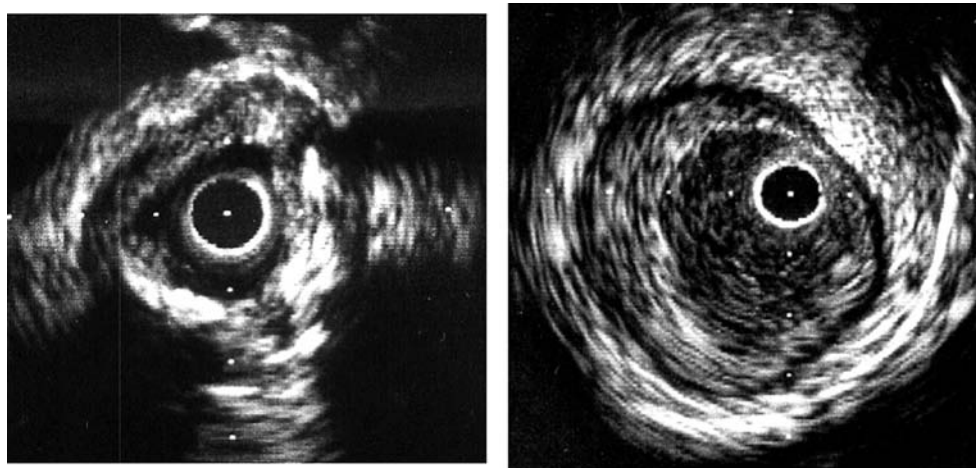


図3 石灰化を伴う冠動脈（左）と正常冠動脈（右）の血管内超音波像

石灰化は高エコーで音響陰影を伴う。超音波法は石灰化の検出に高感度であるが，音響陰影のため石灰化の厚みを定量することは不可能である。

2) 血管石灰化

透析患者の血管石灰化は，全身の血管に発症する。大動脈からその分枝，さらに冠動脈などの直径3mm程度のサイズの血管にまで見られる。その程度は全体

に著しく，単純X線写真で血管の輪郭が認められるような高度の症例もある。

血管石灰化のメカニズムは現在のところ確立されていない。しかし，様々な仮説が想定されている。その

1つとして、高リン血症がその原因である仮説を紹介する。

細胞外液中のリンは細胞膜上のリセプターを介し、血管平滑筋内に入る。血管平滑筋内のリンは、細胞を骨芽細胞に分化誘導し平滑筋が骨蛋白である osteopontin や osteoprotegerin などを作り、さらに血管壁の骨化や軟骨化を促進する。この仮説のそれぞれのステップは、*in vitro*においてすでに証明されており、血管平滑筋の骨芽細胞への分化は突拍子もない話ではない。実際、透析患者の橈骨動脈において血管の骨化および軟骨化が病理学的に証明されている。

冠動脈の石灰化はどのように診断されるであろうか？実際の臨床の場合においては、冠動脈造影の透視上も画像で診断する。古典的には、冠動脈造影の透視上で血管断面の一側に見えると軽度、両側に見えると重度と判定されてきた(図2)。しかし、この方法では透視機械の性能により容易に誤りを生じるため定量性には問題があるとされている。冠動脈カテーテル検査の際に行う、血管内超音波法は石灰化の検出に優れている。しかし、感度は良いものの定量性には問題がある(図3)。石灰化の定量には、電子ビームCTやマルチスライスCTなどが定量性に優れ、最近では使用されるようになってきている。

以上より透析例における石灰化は、非透析例と比較すると考えられないほど強い症例が多い。

2 透析患者の冠動脈疾患の治療

冠動脈疾患の治療には内科的な薬物治療と血行再建術がある。血行再建術はカテーテルによるインターベンション(PCI)と冠動脈バイパス術(CABG)がある。

PCIの利点は局所麻酔による治療であるため侵襲が小さく、傷も数ミリ程度であるため入院期間が短く、非透析例では1泊程度で施行できるし、通常透析患者においても1週間以内の入院で治療が可能であることである。欠点としては、再狭窄が起こり再治療が必要になる場合が多いこと、放射線ガイドで行うため、繰り返し長時間行うと放射性皮膚炎を合併する可能性があること、デバイスが高額であるため病変の数が少なければCABGより安価であるが、多い場合CABGよりも高額になる可能性があること、内科的治療と比較し、術者の技術に依存するため結果のばらつきが存在

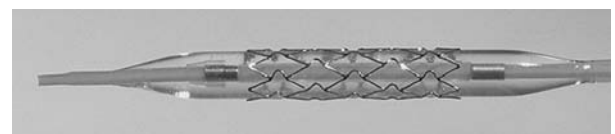
することなどである。

CABGの利点は、多枝病変に対し一度に多くの血管を再建することができるため完全血行再建率が高いこと、石灰化の頻度の高い冠動脈の近位部を触ることなく末梢に吻合を行えばよいため、石灰化を削ったりするPCIと比べ透析患者には向いていることなどがある。CABGの欠点としては、全身麻酔の手術であり侵襲がPCIと比べ大きいこと、人工心肺を使用する場合人工心肺による合併症、すなわち免疫力の低下や脳血管合併症などがあり、急性期死亡率が高いことがある。静脈グラフトの場合、長期開存に問題があることなどであろう。もともと抵抗力の弱い透析患者であり術後の縦隔炎などの感染症、脳血管合併症などのため入院期間も長く、非透析患者と比べると死亡率も高いことが報告されている。

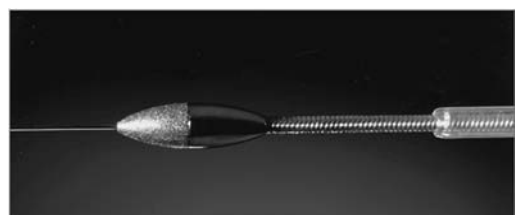
1) PCIによる透析患者の冠動脈疾患の治療

PCIによる透析症例の冠動脈疾患の治療には、ステント植え込み(金属製の枠を植え込む)とダイヤモンドで切削するrotational atherectomyなどが中心である(図4)。

透析患者の問題点は、前項に示したように多枝病変と石灰化である。石灰化に対しては、PCIを施行する場合には大きな問題となる。すなわち、バルーンの拡張では十分に拡張せず、ステントを植え込んでも不十分拡張となり亜急性冠閉塞のリスクが高まることである。亜急性冠閉塞は時に致命的な合併症となるため避



ステント



ロータブレード

図4 PCIに使用される器具

ステントは金属製の網で風船を拡張することにより、血管に圧着させ植え込まれる。ロータブレードは先端にダイヤモンドを散りばめたドリルで、17万回転/分の高速で回転切除する。

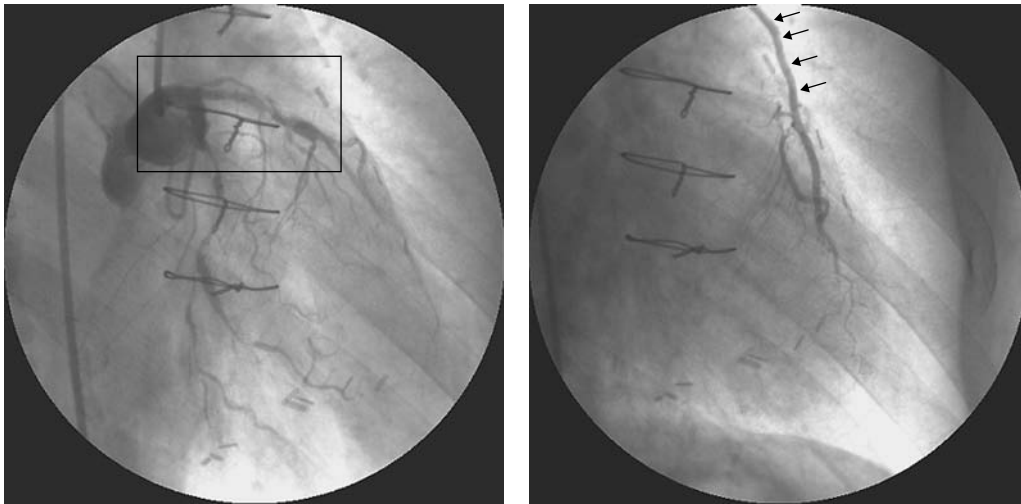


図5 冠動脈バイパス術による治療例

左：左前下行枝には石灰化を伴う狭窄がある。右：その末梢に内胸動脈バイパスが吻合されている。

けるべきものである。

そこで、まず行われるのが高圧拡張である。通常のバルーンでは、14気圧程度が推奨圧であることが多いが、高圧拡張用のバルーンを用いると20気圧まで可能である。14気圧で拡張できないのに、20気圧で石灰化にクラックが入り拡張可能な病変もしばしば認められる。高圧拡張にても十分に拡張できない場合にはロータブレーターの適応である。

ロータブレーター（図4）は、ダイヤモンドを散りばめたラグビーボール型のburrを15万から20万回転/分の高速回転をさせるため、いかなる硬い物質でも穴を開けることが可能である。しかしながら、冠動脈穿孔や末梢塞栓などの合併症のリスクがある。安全に用いるためにはトレーニングを受けることが必要であり、外科手術のバックアップのある施設でしか使用することはできない。

再狭窄対策としては、近年使用可能となった薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent; DES）がある。非透析例においては著しく再狭窄率を低下させるため透析例においてもその効果が期待されている。現在のところ大規模な成績の報告はないが、再狭窄率は10%から30%程度の間ではないかと考えられる。

2) CABGによる透析患者の冠動脈疾患の治療

CABGは閉塞した血管の先にバイパス血管を吻合するため、冠動脈近位部に好発する著しい石灰化には直接手を下さずに治療を完了でき、理論的には透析例

には最適の治療法である（図5）。

内胸動脈グラフトなどの動脈グラフトは長期成績も良好であり第一選択となるグラフトである。そのほかの動脈グラフトとしては、胃大網動脈グラフト、橈骨動脈のフリーグラフトなどがある。透析例における特異的な問題として、橈骨動脈はシャントに必要な血管であり、バイパスに使用することは禁忌であると考えられる。また、シャントと同側の内胸動脈グラフトはsteal現象を起こして虚血となる可能性があるため若干注意を要する。その他静脈グラフトが使用される場合があるが、数年で閉塞するリスクが高いため、最近では使われなくなっている。

CABGは全身麻酔の手術であり侵襲が大きいいため、術前に手術リスクについての十分な評価が必要である。アメリカ心臓病学会（AHA）から冠動脈バイパスに関するリスク評価についての報告があるので参照されたい（図6）。

従来的人工心肺を用いたバイパス術は急性期死亡率が高く、人工心肺を使用しないoff-pumpバイパス術が行われるようになり、急性期死亡率が改善している。最近の報告では、人工心肺を使用したバイパス術は急性期死亡率17%であったが、人工心肺を使用しないoff-pumpバイパス術で1.7%と、明らかに急性期死亡を改善した¹⁾。しかし、長期成績は急性期死亡率が圧倒的に低いoff-pumpのほうで悪かった（図7）。短期的には10分の1の死亡率にもかかわらず、経過中に予後が悪い理由として、完全血行再建が十分に達

Preoperative Estimation of Risk of Mortality, Cerebrovascular Accident, and Mediastinitis				Perioperative Risk			
For use only in isolated CABG surgery				Total Score	Mortality %	CVA %	Mediastinitis %
Directions: Locate outcome of interest, eg, mortality. Use the score in that column for each relevant preoperative variable, then sum these scores to get the total score. Take the total score and look up the approximate preoperative risk in the table below.							
Patient or Disease Characteristic	Mortality Score	CVA Score	Mediastinitis Score				
Age 60-69	2	3.5		0	0.4	0.3	0.4
Age 70-79	3	5		1	0.5	0.4	0.5
Age ≥80	5	6		2	0.7	0.7	0.6
Female sex	1.5			3	0.9	0.9	0.7
EF<40%	1.5	1.5	2	4	1.3	1.1	1.1
Urgent surgery	2	1.5	1.5	5	1.7	1.5	1.5
Emergency surgery	5	2	3.5	6	2.2	1.9	1.9
Prior CABG	5	1.5		7	3.3	2.8	3.0
PVD	2	2		8	3.9	3.5	3.5
Diabetes			1.5	9	6.1	4.5	5.8
Dialysis or creatinine ≥2	4	2	2.5	10	7.7	≥6.5	≥6.5
COPD	1.5		3.5	11	10.6		
Obesity (BMI 31-36)			2.5	12	13.7		
Severe obesity (BMI ≥37)			3.5	13	17.7		
Total Score				14	≥28.3		

図6 ACC/AHAによるCABGリスクスコア⁵⁾

70代(3), 透析患者(4), 末梢血管の閉塞(2)があるEF<40%の低心機能(1.5)例では, 左表より mortality score 10.5となる. すると, 周術期死亡率は右表より Total score 11より10.6%と判定される.

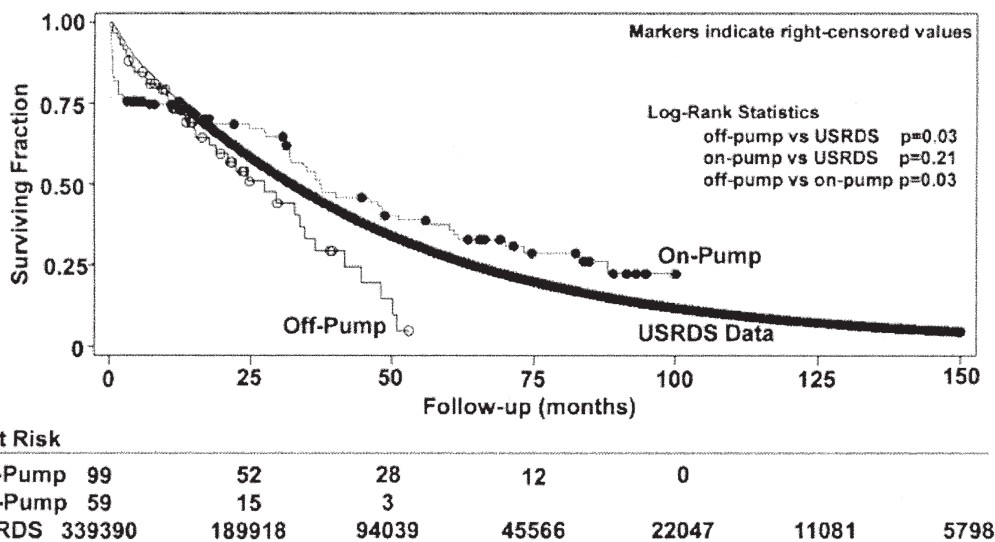


図7 On-Pump バイパスと Off-Pump バイパスの長期予後

off-pump バイパスは, 急性期死亡率1.7%であるが, 長期成績に問題がある.
on-pump バイパスは急性期死亡率17%と高いが, 長期成績は良い。(文献1より引用)

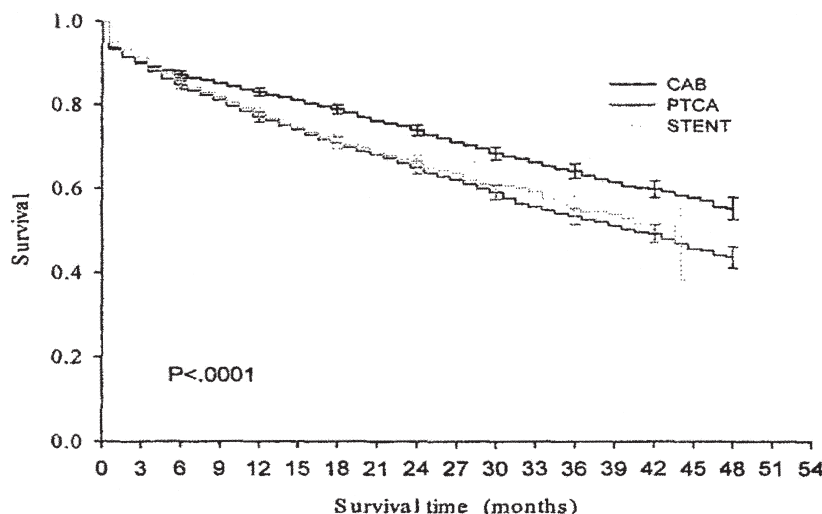
成されていない可能性が指摘されている。

3) PCIとCABGの成績の比較

成績の比較は, Herzogらが米国における成績をまとめているのでこれを紹介したい²⁾.

2年生存率はCABG群で56%, PTCA群で48%,

ステント群で48%であり, 有意にCABG群で良好であった ($p<0.0001$). この研究の結果としてCABGは院内死亡率はやや高い傾向があるものの, 一旦成功し退院できた症例では2年生存率はCABGのほうが良好であった(図8). これは前向き研究ではないが, 現在引用できる最も大規模のデータと考えられる. わ



No. at risk: CAB	6,668	3,912	2,018	839	166
No. at risk: PTCA	4,836	2,797	1,599	703	189
No. at risk: STENT	4,280	2,030	641	139	

図8 米国における大規模後ろ向き試験

透析例では、長期成績は冠動脈バイパス術が優れていた。(文献2より引用)

れわれも後ろ向きに検討すると同様の結果が導き出せる。CABGが一旦成功し退院できた症例では長期成績が望める^{3,4)}。長期成績は完全血行再建と関連があるようであった。しかし術前評価にてリスクの少ない症例のみが選択されているにもかかわらず、CABGは非心臓合併症が多く入院期間も長い。

透析例では、PCIとCABGとどちらが良いかというよりも、いずれの方法においても著しく成績が悪いことは考慮に入れなければならない。唯一長期成績を上げるのは完全血行再建の達成である。したがって、PCIとCABGいずれの方法を組み合わせ用いても完全血行再建の努力をするべきである。

4) 透析例の冠動脈疾患の今後の展望

CABGでは、スタビライザーなどの器具の進歩により人工心肺を使用しないoff-pump CABGによる成績が今後明らかになるであろう。また、PCIでは、DESの成績が明らかになってくると思われる。これらを組み合わせ完全血行再建をした症例の長期成績も今後明らかになるであろう。

3 透析例における急性心筋梗塞

透析例の急性心筋梗塞ははたして、多いのか少ないのかという議論がある。非透析例では当たり前のことなのに、実は結果が出ていない難しい問題である。透

析例の狭心症例は非常に多いと考えられる。透析後半の胸苦しさは多くは狭心症である。しかしながら、統計的にみると急性心筋梗塞は非常に少ない。これは非透析例のデータと比べると考えられない乖離である。

最近、しばしば透析患者の心筋梗塞を見かけるようになってきているのも事実である。透析クリニックからの紹介状では、「徐脈」「意識消失」などの精査依頼が実は心筋梗塞であることがある。突然患者が変調をきたし重症感を伴う場合には、是非急性心筋梗塞を疑っていただきたい。

自宅で突然死した透析例は心不全として処理されるが、きちんと病理解剖してみないと本当の急性心筋梗塞の発生率はわからないのではないかとと思われる。

まとめ

透析例における冠動脈疾患の特徴と治療、今後の問題点などについて論じた。高齢者の透析例など日本において今後も増加すると予測される。冠動脈疾患の治療に関してはますます重要性が増すと考えられる。

文 献

- 1) Dewey TM, Herbert MA, Prince SL, et al.: Does coronary artery bypass graft surgery improve survival among patients with end-stage renal disease? Ann Thorac Surg, 81; 591-598, 2006.
- 2) 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*, 106; 2207-2211, 2002.
- 3) Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al.: Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Circ J*, 66; 595-599, 2002.
 - 4) Aoki J, Ikari Y, Sugimoto T, et al.: Clinical outcome of percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy in patients with end-stage renal disease. *Circ J*, 67; 617-621, 2003.
 - 5) Eagle KA, Guyton RA, et al.: ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass surgery. *JA Coll Cardiol*, e 213-e 311, 2004.