

透析例の冠動脈疾患

—非透析例との相違—

伊莉裕二

東海大学医学部内科学系循環器内科学

key words : 冠動脈疾患, 冠動脈インターベンション, 動脈硬化, 薬剤溶出性ステント, 心筋梗塞

要 旨

冠動脈疾患の多くは動脈硬化である。動脈硬化はコレステロール蓄積からのプラークの形成が病理学的主体であるが、炎症も原因の一つである。

透析例では石灰化が非常に強い。透析例の石灰化はCTによるカルシウムスコアを測定すると桁違いに多い。もちろん動脈硬化病変における石灰化は古くから報告され、非透析例に石灰化はないわけではない。当然認められるがケタが違うのである。その原因は、透析の骨病変、リン代謝なども絡んでおり、病理的にも石灰化結節や Monckeberg 型などが特徴である。スタチンは、すべての試験で心筋梗塞や死亡を減少させる効果があるが、透析例ではスタチンの有効性はわずかである。これらのデータは、冠動脈疾患そのものの成り立ちが透析例ではずいぶん異なっていることが推察される。スタチンが有効ではないという群は透析例以外には見当たらない。

冠動脈治療における冠動脈インターベンション (PCI) は第二世代薬剤溶出性ステント (DES) の出現で大きく進歩した。金属ステントでは再狭窄が問題であった。第一世代 DES では、再狭窄は克服できたが、遅発性ステント血栓症が問題であった。しかし第二世代ステントではこれらの問題を克服し、良好な成績を収められている。よって抗血小板剤 2 剤 (DAPT) の期間も短縮する方向になってきている。

ところが、透析例においての第二世代 DES の成績は再狭窄、再治療も高く、死亡例も多い。なぜ透析例

でこれほど成績が悪いのか不明であったが、最近の病理の検討で明らかになってきた。通常の再狭窄は平滑筋細胞の増殖がその本体であり、平滑筋細胞の増殖を抑えるリムス系薬剤が有効なのである。ところが、透析例での再狭窄は石灰化結節 (calcified nodule) であり、細胞の増殖は関連がないのである。

急性心筋梗塞の診断のガイドラインは、典型的な胸痛を示す患者には来院後 10 分以内に心電図を行い、またトロポニン検査にて診断を確定する。診断を確定したら直ちに PCI による再灌流療法を行い、PCI は予後を劇的に改善する。

ところが、透析患者においては、多くが無痛性であり、また透析導入時にすでに重篤な肺水腫を経験していることから、心筋梗塞の胸痛をあまり大したことないと考える例も多い。心電図では透析例は高血圧性心疾患の合併により、もともと ST の変化があるうえ、日常的にカリウムの値が変化するため心電図の偽陽性が多い。さらにトロポニンは腎排泄のため心筋梗塞でなくても高くなっており、やはり偽陽性が多い。透析例の急性心筋梗塞を急性期に診断することそのものが困難であり、さらに急性期に PCI を施行できる症例はごくわずかなのである。

1 動脈硬化の病理

—透析例と非透析例の病理学的な相違

冠動脈疾患の多くは動脈硬化である。動脈硬化は内膜内に形成される壊死核 (necrotic core) が特徴的な所見である¹⁾。壊死核内にはコレステロール蓄積と細

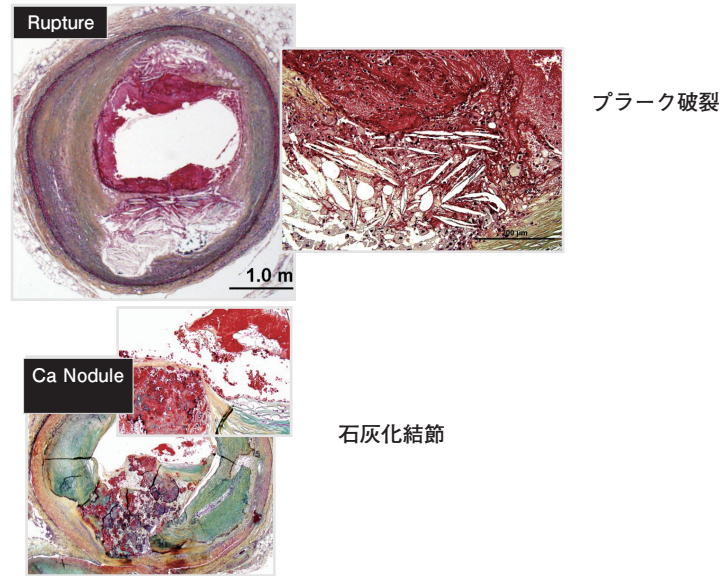


図1 急性心筋梗塞の冠動脈病変
(文献1より引用改変)

胞壊死が所見であり、マクロファージの壊死から組織因子などの凝固を開始する因子も含まれている。壊死核表面が薄い皮になっているものを thin cap fibro atheroma (TCFA) とよび、プラーク破裂から心筋梗塞に至るのである(図1)。プラークの形成が病理学的主体であるが、単なるコレステロール蓄積のみではなく、炎症が原因になっていることも想定されている。

一方、透析例では石灰化が非常に強い。透析例の石灰化はCTによるカルシウムスコアを測定すると桁違いに多い。非透析例においては400以上を重度とするが、透析例の場合は1,000以上はごく普通にみられ、ときに10,000以上の症例も経験する。もちろん動脈硬化病変における石灰化は古くから報告され、非透析例に石灰化はないわけではない。当然認められるがケタが違うのである。その原因は、透析の骨病変、リン代謝なども絡んでおり未だ詳細は明らかではなく、今後の検討課題であろう。

スタチンは、すべての試験で心筋梗塞や死亡を減少させる効果があり、今やスタチンを使わない心筋梗塞の試験は倫理的に問題があるとして、プラセボコントロールを置くことが許されない時代である。ところが、透析例ではスタチンの有効性はわずかか、認められない試験もある²⁾。これらのデータは、冠動脈疾患そのものの成り立ちが透析例ではずいぶん異なっていることが推察される。スタチンが有効ではないという群は透析例以外には見当たらない。透析例においては、上

記のプラーク形成がその主体ではなく、石灰化と石灰化結節による病変であるとするれば、コレステロールとはあまり関係がなく、スタチンがきかないとしても納得できる結果である。

2 薬剤溶出性ステント

—透析例と非透析例の相違

冠動脈治療における冠動脈インターベンション(PCI)は、第二世代薬剤溶出性ステント(DES)の出現で大きく進歩した。金属ステントでは再狭窄が問題であった。第一世代DESでは、再狭窄は克服できたが、遅発性ステント血栓症が問題であった。しかし第二世代ステントではこれらの問題をすべて克服し、再狭窄も少なく、遅発性血栓症も少なく、良好な成績を収めている³⁾。よって、抗血小板剤2剤(DAPT)の期間も短縮する方向になってきている。現在では出血リスクが低い例で6カ月、高い例で1~3カ月が推奨されている⁴⁾。

ところが、透析例における第二世代DESの成績は、ある意味で悲惨である(図2,3)。再狭窄、再治療も高く、死亡例も多い^{5~7)}。非透析例に対する金属ステントとあまり変わらない。非透析例で大きな進歩を遂げた第二世代ステントが、なぜ透析例でこれほど成績が悪いのか不明であった。しかし、最近の病理の検討で多少明らかになってきた。通常の再狭窄は平滑筋細胞の増殖がその本体であり、平滑筋細胞の増殖を

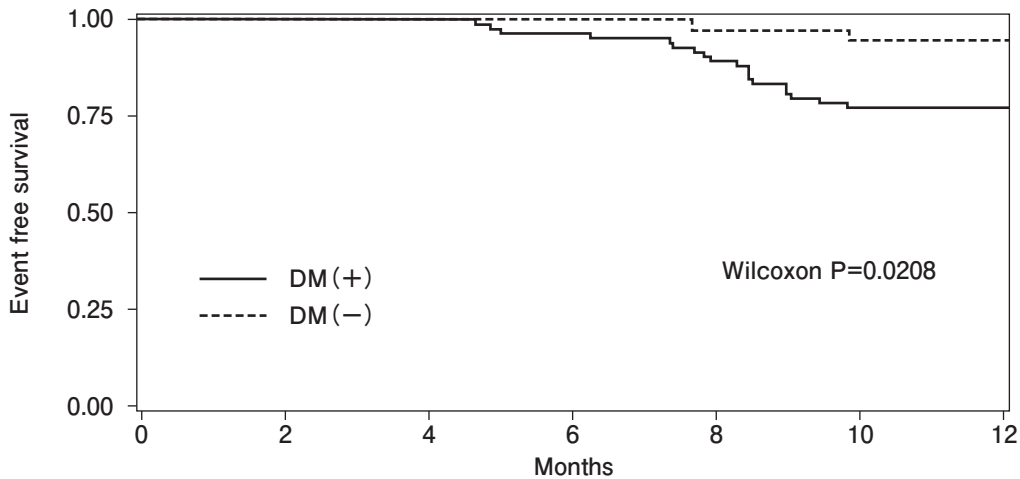


図2 透析例に対する Everolimus-Eluting Stent の成績
TVF (Target Vessel Failure) 18% at 1 year, 再狭窄率 10%.
(文献5より)

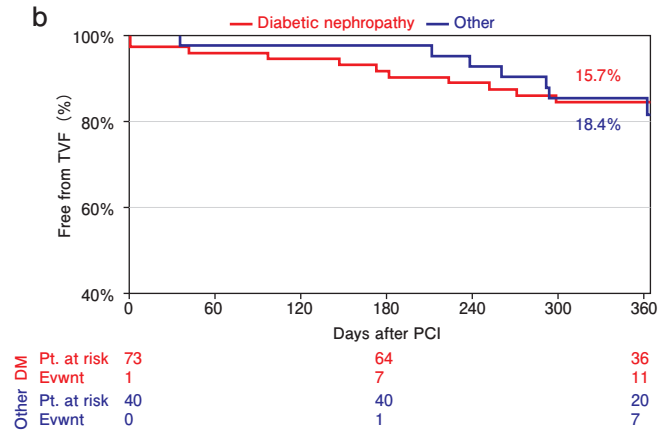
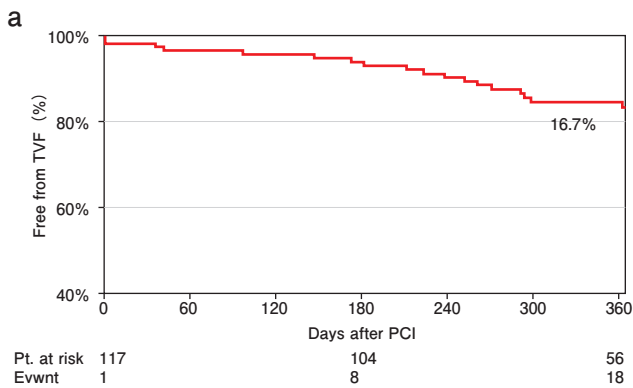


図3 透析例に対する Paclitaxel-Eluting Stent の成績
TVF (Target Vessel Failure) 16.7% at 1 year, 再狭窄率 9.1%.
(文献7より)

抑えるリムス系薬剤がDESの主力であり、有効なのである。ところが、透析例での再狭窄は石灰化結節 (calcified nodule) であり、細胞の増殖は関連がないのである。したがって、細胞増殖抑制作用で有効性を発揮した第二世代薬剤溶出性ステントにまったく効果がないとしてもうなづけるのである。

3 急性心筋梗塞

—透析例と非透析例の相違

3-1 日本人の心筋梗塞の傾向と特徴 (非透析例)

日本人の死因の第1位は癌である。ところが、死亡原因の1位が癌である国は国際的にはごくわずかで、圧倒的第1位は心疾患、特に心筋梗塞なのである。日本では心筋梗塞の発症数が欧米に比べて圧倒的に少ないのである。この原因はよくわかっていないが、フラ

ンスも同様で、French paradoxという言葉は有名であるが、実はフランスと日本パラドックスなのである。

発症数は少ないものの、入院死亡率は決してよくない。諸外国と比べても院内死亡率は高く、再発率も悪く、長期生存率も外国と同程度である。心筋梗塞の治療に携わる者としてはなにか変えないといけないが、Primary PCIの施行率が72%程度であり⁸⁾、28%の症例はPrimary PCIを受けられていない現状こそまずなんとかしなければいけないであろう (図4)。

3-2 心筋梗塞の診断—透析例と非透析例の相違—

急性心筋梗塞の診断のガイドラインは、典型的な胸痛を示す患者には来院後10分以内に心電図を行い、またトロポニン検査にて診断を確定する。診断を確定したら直ちにPCIによる再灌流療法を行い、PCIは予

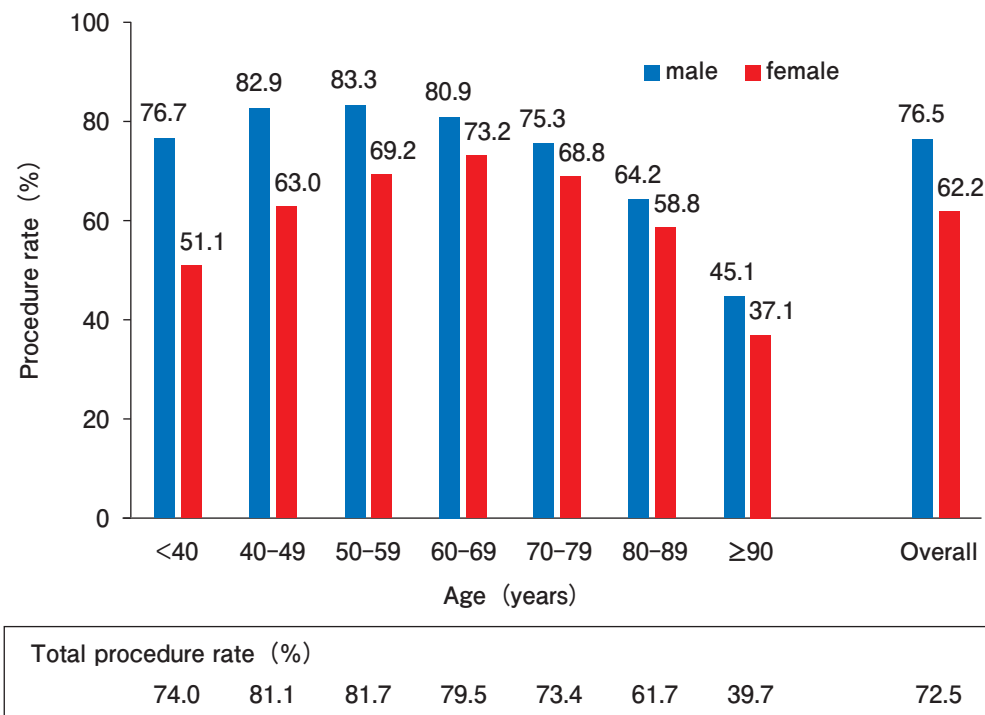


図4 日本の Primary PCI 施行率の現状
72.5% でしか施行されず、女性で少なく、高齢者で少ない。
(文献8より)

後を劇的に改善する。

ところが、透析患者においては、多くが無痛性であり、また透析導入時にすでに重篤な肺水腫を経験していることから、心筋梗塞の胸痛をあまり大したことはないと考えられる例も多い。心電図では透析例は高血圧性心

疾患の合併により、もともと ST の変化があるうえ、日常的にカリウムの値が変化するため心電図の偽陽性が多い。さらにトロポニンは腎排泄のため心筋梗塞でなくても高くなっており、やはり偽陽性が多い。透析例の急性心筋梗塞を急性期に診断することそのものが

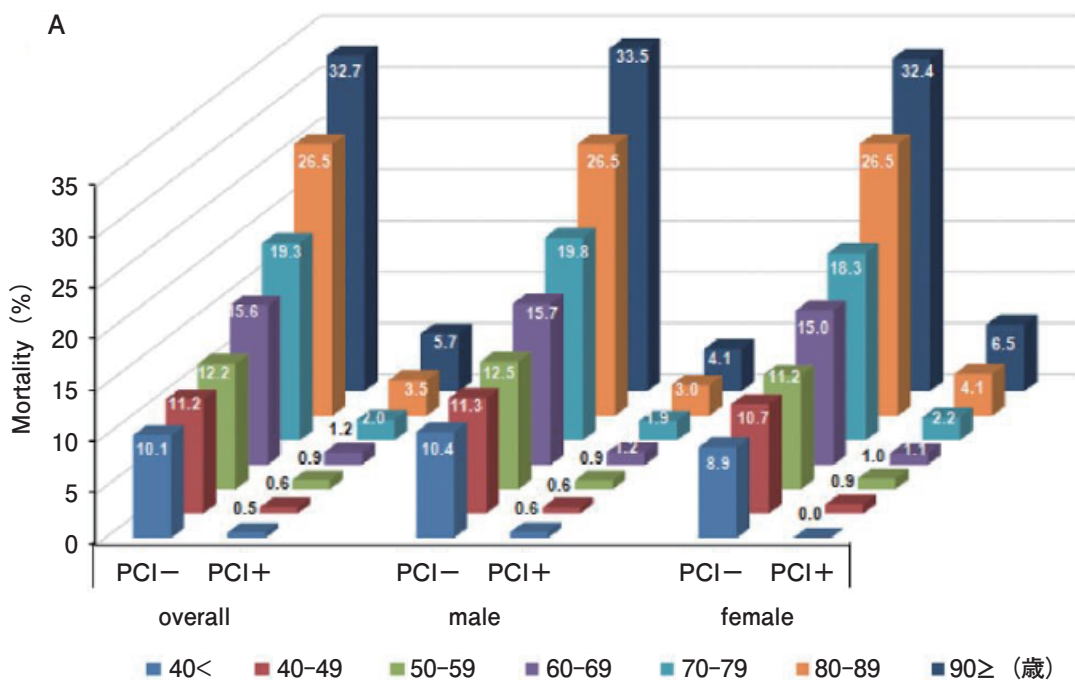


図5 Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction—An Analysis From a Japanese Nationwide Claim-Based Database—
(文献8より)

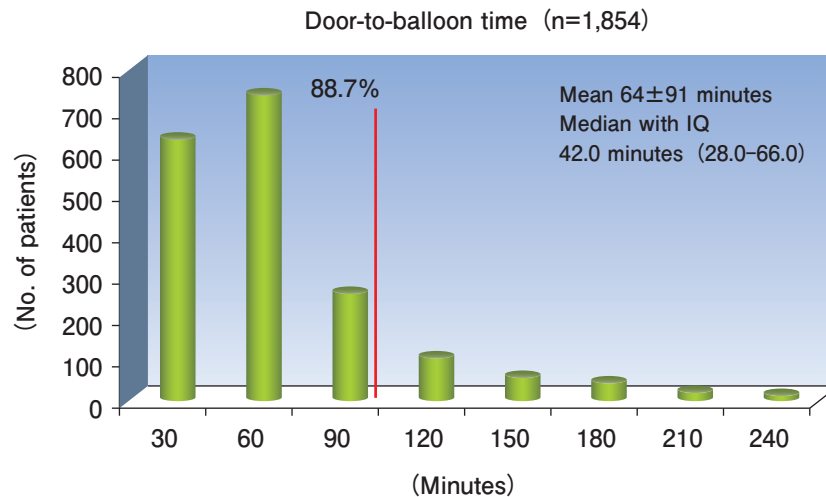


図6 日本における door-to-balloon 時間
(文献9より)

困難であり、さらに急性期にPCIを施行できる症例はごくわずかなのである。

3-3 心筋梗塞の治療

心筋梗塞の治療は急性期に冠動脈インターベンション (PCI) を行うのが有効である。その効果は劇的である (図5)。いったんPCI施設に来院すると、来院時から再灌流までのいわゆる door-to-balloon 時間90分以内の目標は高い確率で達成されている⁹⁾(図6)。非透析例においては明らかなことである。DPCデータをもとにした研究において、どの年代においても、男性でも女性でも心筋梗塞にPCIを行うと死亡率は約10分の1に低下できる劇的な効果を持ったきわめて有効な治療法であることが示されている⁸⁾。しかしながら日本では28%の症例がこれを受けられていない⁸⁾。様々な原因があるが、診断の遅れも一つの原因であろう。

透析例においては比較試験が行われていないが、経験的にはきちんと診断してPCIを施行することで非透析例と同様に救命できていると考えられる。しかしながら上記に述べたように、透析例の心筋梗塞の診断はきわめて困難であり、見逃されている例が多いのではないだろうか。

4 安定狭心症

— 透析例と非透析例の相違

4-1 安定狭心症の診断

安定狭心症は、冠動脈狭窄が原因で、労作時に胸が

締め付けられるような症状が発生し、数分で改善する症状をさす。心筋梗塞の前兆である症例もあり、診断し治療することが必要である。

診断は、まず運動負荷心電図が可能であれば施行し、その後冠CTもしくは負荷心筋シンチにより精査し、必要があれば心臓カテーテル検査を施行する (図7)。ところが、透析例の大半が糖尿病であり、無痛性虚血が多く、透析例では自覚のない例が多い。また運動習慣のない例が多く、労作性狭心症が労作をしないために自覚していない症例も多い。透析そのものが透析例の最も大きな身体負荷で、透析後半の除水が苦しいというのが労作性狭心症のこともある。また、心不全となり、心不全症状にて狭心症を発症する例も多い。非特異的な症状例が多いため、本人にも医療者にも安定狭心症が気づかれることは少ない。

いったん安定狭心症を疑っても、運動ができない症例が多く、運動負荷心電図は施行困難なことが多い。石灰化のためにCTを行っても判定困難なこともあるため、負荷心筋シンチが最も信頼できる外来検査であろう¹⁰⁾(図8)。心臓カテーテル検査をすれば診断ができるが、透析例に、冠動脈疾患の診断のために、心臓カテーテル検査までたどり着ける例は比較的少ないかもしれない。

4-2 安定狭心症の血行再建

非透析例において、安定狭心症の血行再建方法としてPCIと冠動脈バイパス術 (CABG) がある。PCIは冠動脈病変の複雑さに長期予後が左右されるため、複

2019年4月10日更新
2019年3月29日発行

2017-2018 年度活動

慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版)

JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases

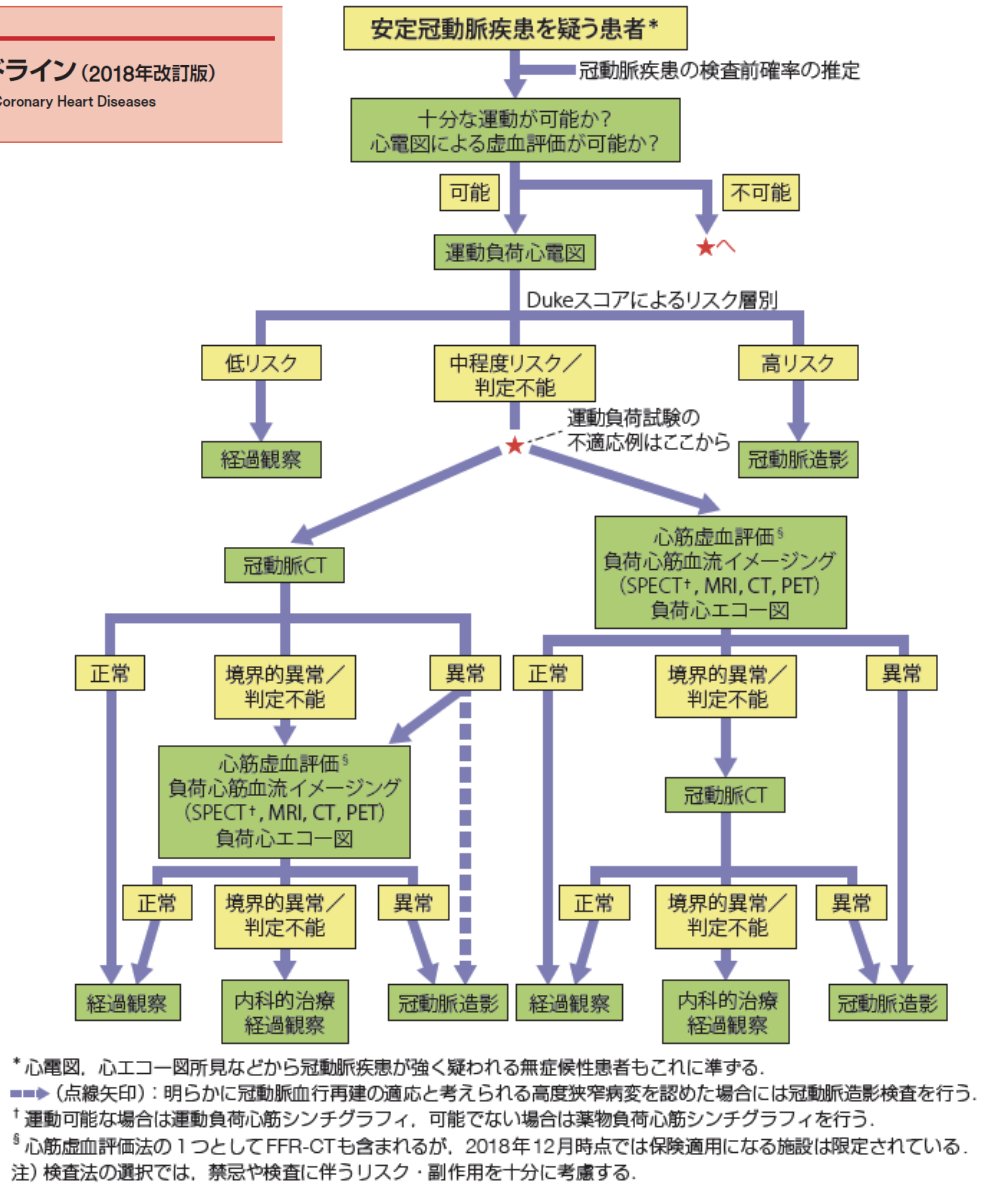


図7 心筋虚血の診断アルゴリズム

雑さの指標である SYNTAX スコアから適応を考慮することができる。すなわち SYNTAX スコアが低い (冠動脈病変が単純) な場合には, PCI が適切であり, SYNTAX スコアが高い (冠動脈病変が複雑) な場合には CABG が適切である¹¹⁾。一方, CABG は全身状態に成績が左右されるため, STS スコアや Euro スコアなど全身状態の把握を行い, これらが低い全身状態が良好な場合には CABG が適切であり, これらが低い全身状態が不良な場合には PCI が適切と考える。これらの基本には第二世代薬剤溶出性ステントの成績が非常に良好になってきたことがある。

一方, 透析例においては, 上記で述べたように, 第二世代薬剤溶出性ステントでも成績が不良であり, 透

析例は現代的な考え方ではなく, 金属ステント時代の 1990 年代の考え方で臨むしかなく, 1 枝病変は PCI, 多枝病変は CABG という考え方でよいであろう (図 9)¹²⁾。

まとめ

非透析例における冠動脈疾患の診断, 治療についてはこの 10 年でずいぶんと変遷したが, 透析例ではその枠に入らず, 病因から異なる可能性が示唆されている。一方, Primary PCI の有効性は透析例でも活用できるため, 胸痛症例では心電図の ST 上昇を見落とさず PCI に送ることも重要である。

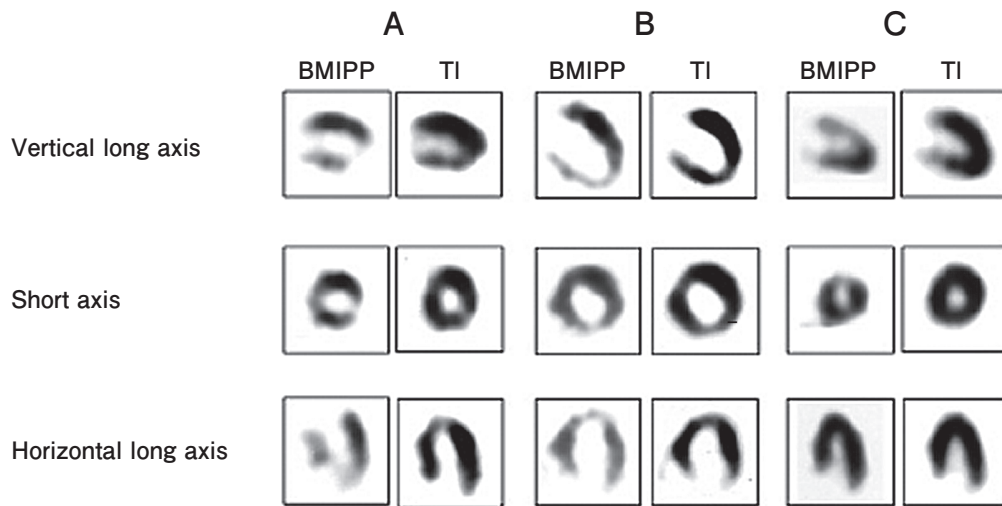


図8 透析例の心臓核医学検査

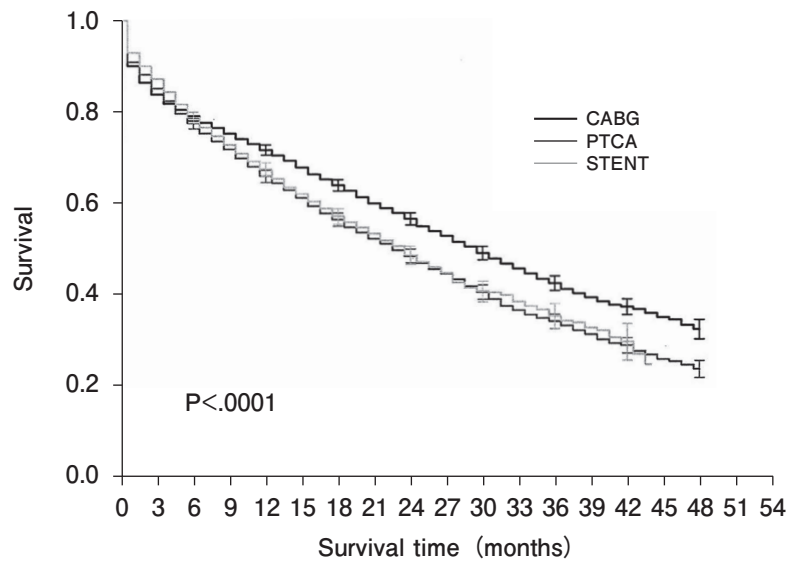
BMIPP と TI の領域の差が虚血を示す。

A：回旋枝領域の虚血例

B：右冠動脈領域の虚血例

C：左前下行枝領域の虚血例

(文献 10 より)



No. at risk : CABG	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9 米国での大規模 STUDY (PTCA vs STENT vs CABG)

(文献 12 より)

COI：本文献に報告すべき COI はありません。

文 献

1) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. : Lessons from sudden coronary death : a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 : 1262-1275.

2) Wanner C, Krane V, Marz W, et al. : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 : 238-248.

3) Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. : Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents : results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6 : 1267-1274.

- 4) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. : 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS : The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39 : 213–260.
- 5) Ikari Y, Kyono H, Isshiki T, et al. : Usefulness of Everolimus-Eluting Coronary Stent Implantation in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Am J Cardiol* 2015; 116 : 872–876.
- 6) Ikari Y, Tanabe K, Koyama Y, et al. : Sirolimus eluting coronary stent implantation in patients on maintenance hemodialysis : the OUCH study (outcome of cypher stent in hemodialysis patients). *Circ J* 2012; 76 : 1856–1863.
- 7) Kozuma K, Otsuka M, Ikari Y, et al. : Clinical and angiographic outcomes of paclitaxel-eluting coronary stent implantation in hemodialysis patients : A prospective multicenter registry : The OUCH-TL study (outcome in hemodialysis of TAXUS Liberte). *J Cardiol* 2015; 66 : 502–508.
- 8) Uemura S, Okamoto H, Nakai M, et al. : Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction—An Analysis From a Japanese Nationwide Claim-Based Database. *Circ J* 2019; 83 : 1229–1238.
- 9) Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. : Current treatment of ST elevation acute myocardial infarction in Japan : door-to-balloon time and total ischemic time from the J-AMI registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28 : 30–36.
- 10) Nishimura M, Tsukamoto K, Hasebe N, et al. : Prediction of cardiac death in hemodialysis patients by myocardial fatty acid imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 : 139–145.
- 11) Lee TH, Hillis LD, Nabel EG : CABG vs. stenting—clinical implications of the SYNTAX trial. *N Engl J Med* 2009; 360 : e10.
- 12) 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.