

自己血管における透析バスキュラーアクセス狭窄に対する拡張圧が開存率に与える影響に関する多施設共同研究

正木崇生

広島大学病院腎臓内科

key words : 透析, 動静脈瘻, PTA, 低圧拡張, 高圧拡張

要 旨

近年, より高耐圧なバルーンが使用可能となり, 強固な狭窄も完全拡張を得ることができるようになった. 一方, 以前より完全拡張を得た症例と得られなかった症例を比較しても開存率に差はないといった報告や, 8気圧以下の低圧で拡張したほうが優れた開存率を示すとの報告があり, 依然として, 拡張圧が開存率に及ぼす影響は明らかではない. したがって本研究では, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) の標準的治療である完全拡張を目指す治療と, 8気圧までの加圧にとどめた場合における開存率に対する影響を明らかにすることを目的とした.

対象は, 自己血管吻合部から上腕静脈までの狭窄を有する初回 PTA 患者で, 20 歳以上の成人症例である. 造影剤アレルギーのある患者や重度の心不全があり, バスキュラーアクセスの機能改善により心不全の増悪をきたすことが予想される患者は検討から除外した. インフォームドコンセントは, 担当医が対象患者, 患者の家族, または代諾者 (患者の配偶者, 父母または成人している兄弟姉妹) に説明したうえで同意書に署名してもらうことで取得した. 同意書を取得した後, 性別, 年齢を考慮した乱数表を用いて, 30 気圧まで拡張する高圧拡張群と 8 気圧まで拡張する低圧拡張群に割付を行った. PTA の開存期間に加えて, PTA の成功率, 完全拡張率, 完全拡張に要する拡張圧, 合併症の有無を検討した.

緒 言

透析バスキュラーアクセスは, 「透析患者のアキレス腱」と称されるように, 長期に良好なバスキュラーアクセスを維持することは, 患者の生活の質のみならず, 生命予後をも左右する重要なファクターである. バスキュラーアクセスを管理する方法として, 従来は外科的再建術が施行されてきたが, 近年, 経皮的血管形成術 (PTA) が行われるようになった. その理由は, 透析患者の寿命が延長したことに伴い, アクセスの再建回数には限りがあるため, 作製したアクセスを可能な限り長期に使用することが求められているからである. つまり, PTA を施行する最大の意義は, アクセスを再建する機会を将来に温存することにあるといえる. しかしながら, PTA には強固な狭窄が多く, 従来のバルーンでは完全拡張を得ることが難しいことや, 開存期間が短いと頻回の治療を要するといった問題があり, これらを改善することが最も大きな課題である.

透析患者において, 良好なバスキュラーアクセスを維持することは, 透析治療自体の良し悪しを決定する重要な因子である. その一方で, バスキュラーアクセストラブルは, 最も頻度の高い合併症として知られている. バスキュラーアクセストラブルは, 脱血不良, 静脈圧の上昇, 穿刺困難など様々であるが, その多くはバスキュラーアクセスの狭窄が原因である. これに対する治療として PTA が広く施行されているが, いかんにして良好な開存率を得られるかについての日本国

内からのエビデンスレベルの高い研究は皆無である。

このような状況の中、バルーンカテーテルの開発が進み、より高圧拡張可能なバルーンが臨床使用可能となった¹⁾。これにより、これまでに完全拡張が不可能な症例に対して開存率の向上が期待されたが、これまでの研究で開存率に対する有用性を報告した研究は存在しない²⁾。その一方、8気圧までの拡張を行った場合には、20気圧までの拡張を行った場合と比較して、完全拡張を得られる症例は少ないが、開存率に差はないという報告が存在する³⁾。本研究では、標準的な橈骨動脈と橈側皮静脈の吻合によって作製されたバスキュラーアクセスを有する透析患者において、初回PTA時に現在の標準的治療である完全拡張を目指す治療と、狭窄が残存しても低圧拡張に留める治療との開存率を比較することを目的とする。

これまでに、30気圧までの高圧拡張と8気圧での低圧拡張の有用性について、多施設共同、無作為割付、前向き研究で検討した研究はなく、PTA時のバルーン拡張圧の開存率に対する影響を、質の高い研究で明らかにすることは大変意義深い。また、低圧拡張を行った場合、約半数の症例で狭窄が残存することが予想されるが、その場合の開存率の検討を行う点は、これまでにないものである。さらに、高圧拡張を行った症例では、初回PTA症例を完全拡張する場合に何気圧が必要か明らかにすることにより、今後のバルーン拡張に必要な圧を調査できる。

上記のように、これまでは、高圧拡張によって完全拡張を得ることがPTAの最大の課題であったが、本研究により完全拡張の意義は180度転換する可能性が考えられる。また、本研究はメタ解析に次ぐエビデンスレベルを有しているため、本研究の結果はガイドラインに採用されることが考えられる。また、研究デザインにおいても、参加する患者を自己血管透析VAで吻合部から前腕部橈側皮静脈の狭窄で初回PTA患者を対象とし、拡張時に用いるバルーンを4mm径で統一している。さらに、患者割付には性別や糖尿病の有無を考慮することで、統計解析のさいに問題となる交絡因子を研究デザインの段階で調整していることも、本研究の特徴である。

1 対象・方法

研究デザインは、多施設・前向き・無作為割付・2群比較試験である。本研究には広島大学病院をはじめ、尾道クリニック、尾道総合病院、中央内科クリニック、呉共済病院、呉医療センター、博愛クリニック、県立広島病院、一陽会原田病院、広島西医療センター、あかね会土谷総合病院、静岡県立総合病院が参加することになっている。本研究の参加施設にて自己血管透析バスキュラーアクセスの吻合部から前腕部橈側皮静脈の狭窄で初回PTA症例を対象とした。

治療群の割り付けは、30気圧の高圧拡張（高圧拡張群）と8気圧の拡張（低圧拡張群）の2群を乱数表によりランダム化した。バルーンは一律に4mmのバルーン（YOROI）のみを使用した。研究のアウトカムとして、開存率、完全拡張率、初期成功率、合併症の有無を検討した。

インフォームドコンセントは倫理委員会で承認を得た資料を用いて、患者に説明を行った。同意書に署名してもらうことによって、同意を得たものとした。患者に十分な判断力がない場合には、家族の同意をもって同意を得たものとした。同意を得た後に事務局に連絡して割付を行った。患者情報は、匿名化を行ったうえで事務局に送付して、鍵のかかるボックス内に保管した。臨床試験への不参加の意思表示はどのタイミングでも可能であり、そのことによって不利益をうけることはない。

本研究は、臨床上明らかなバスキュラーアクセスの狭窄を認め、PTAを必要とする患者を対象としているため、PTAを施行することに対して倫理的な問題はない。PTAの適応は、日本透析医学会の「慢性透析用バスキュラーアクセスの作製と修復に関するガイドライン」中の、「何らかの狭窄に関連した症状を有し、画像上50%以上の狭窄を認めるもの」に準じている。拡張圧に関しても、高圧拡張と低圧拡張のいずれかが優れているということは明らかになっておらず、どちらの群になっても倫理上不利であるということはない。また、どちらかの群の優位性が中間解析で明らかになった場合には試験を中止し、解析結果をすみやかに公表することとした。

〈倫理面への配慮〉

この研究は広島大学病院の臨床研究部の監修のもと研究プロトコルを作製し、倫理委員会での審査を受け、承認を得た（承認番号：臨-285）。その後、臨床試験に参加するすべての施設は、それぞれの施設で倫理審査をうけて研究実施の承認をえている。また、Medical Information Network (UMIN) に登録しているため、研究内容は、事実上公開されている (UMIN000007365)。すべての参加者にはパンフレットを用いて研究の説明を行い、同意書に署名をする形で了解を得た。

2 結果

本研究参加の同意を得た 71 名を登録し、低圧拡張群 (n=34) と高圧拡張群 (n=37) のいずれかに割付を行った。図 1 に示すように、ガイドワイヤーは通過するもバルーンが通過せず、PTA を施行できなかった患者 2 名を除外した。最終的に低圧拡張群は 32 人、高圧拡張群は 37 人に対して解析を行った。低圧拡張群の 1 人は、末梢虚血にてバスキュラーアクセスの閉塞をきたした。また、低圧拡張群 2 人と高圧拡張群 3

人は、12 カ月の追跡ができなかった。参加者の患者背景について表 1 に示す。

低圧拡張群と高圧拡張群の開存率を Kaplan-Meier 法および log-rank 検定で比較したところ、開存率に有意差を認めなかった (P=0.87) (図 2)。Cox 比例ハザードモデルでは、狭窄径 (P=0.001) および狭窄の長さ (P=0.066)、糖尿病の有無 (P=0.018) が 12 カ月の開存率との関係に有意差を示した (表 2)。低圧拡張群において、完全拡張症例 17 人と残存狭窄症例 15 人における 12 カ月開存率を、Kaplan-Meier 法および log-rank 検定で検討したが、完全拡張例と残存狭窄例の間に開存率の差を認めなかった (P=0.95) (図 3)。高圧拡張群において完全拡張に要する圧力について調査したところ、30 気圧で拡張した場合は 97%、20 気圧では 76%、15 気圧では 49% に完全拡張を認めた (表 3)。

3 考察

本研究では、半分程度狭窄が残存しても 8 気圧の拡張に留める治療と、高圧で完全拡張を目指す治療の開存率に差はないことが示唆された。PTA による血管

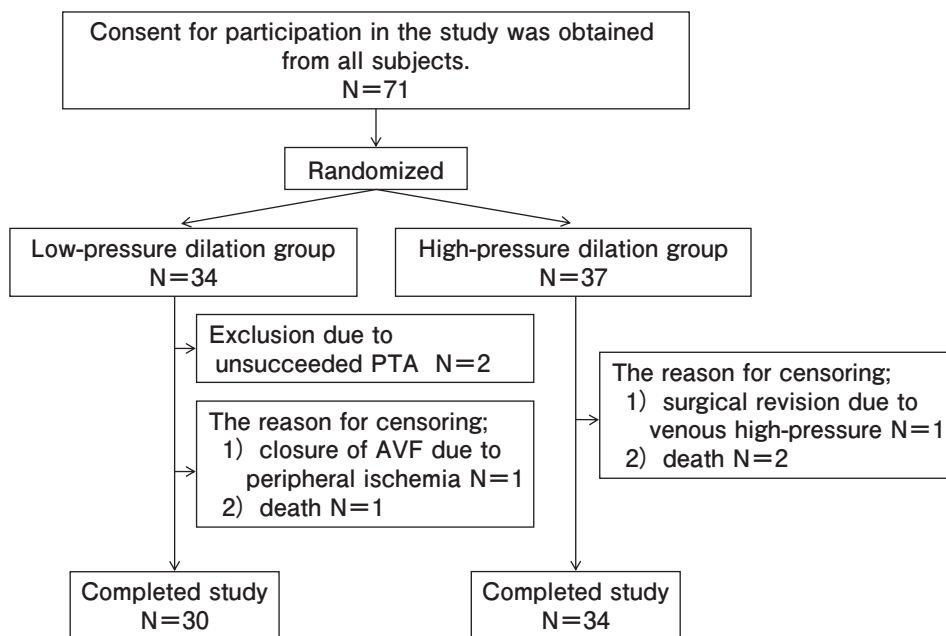


図 1 AM 1 無作為割付のフロー図

Written informed consent for participation in the study was obtained from 71 patients. After randomization, 34 patients were allocated to the low-pressure group and 37 to the high-pressure group. Two patients in the low-pressure group underwent unsuccessful percutaneous transluminal angioplasty. Two patients in the low-pressure group and three patients in the high-pressure group dropped out of the study. Finally, 30 patients in the low-pressure group and 34 patients in the high-pressure group were assessed.

AM 1 : Because all information is provided in the figure legends, the notes under the figures were omitted. Angela Morben, 2017/03/29

表 1 患者背景

	Low-pressure dilation group N = 34	High-pressure dilation group N = 37	P value
Age (years)	71 ± 13	69 ± 10	0.56
Gender : male (%)	20 (59)	23 (62)	0.81
female (%)	14 (41)	14 (38)	
Underlying disease :			0.81
non-diabetic (%)	17 (50)	17 (46)	
Diabetes mellitus (%)	17 (50)	20 (54)	0.47
Site of anastomosis (%)	18 (53)	16 (43)	
Near the site of anastomosis (%)	15 (44)	20 (54)	
Outflow route (%)	1 (3)	1 (3)	0.63
Stenosis diameter proximal (mm)	4.5 ± 1.3	4.8 ± 2.6	
Distal (mm)	4.2 ± 1.1	4.4 ± 1.8	
site of stenosis (mm)	1.8 ± 1.0	1.7 ± 0.6	0.60
Stenosis length (mm)	12 ± 14	13 ± 12	0.67
Residual stenosis none (%)	17 (50)	36 (97)	<0.0001
present (%)	17 (50)	1 (3)	
Period to first stenosis (days)	229 (91~401)	159 (98~589)	0.97

Data are expressed as number (%) for categorical variables and mean ± standard deviation or median (25th~75th percentiles) for continuous variables.

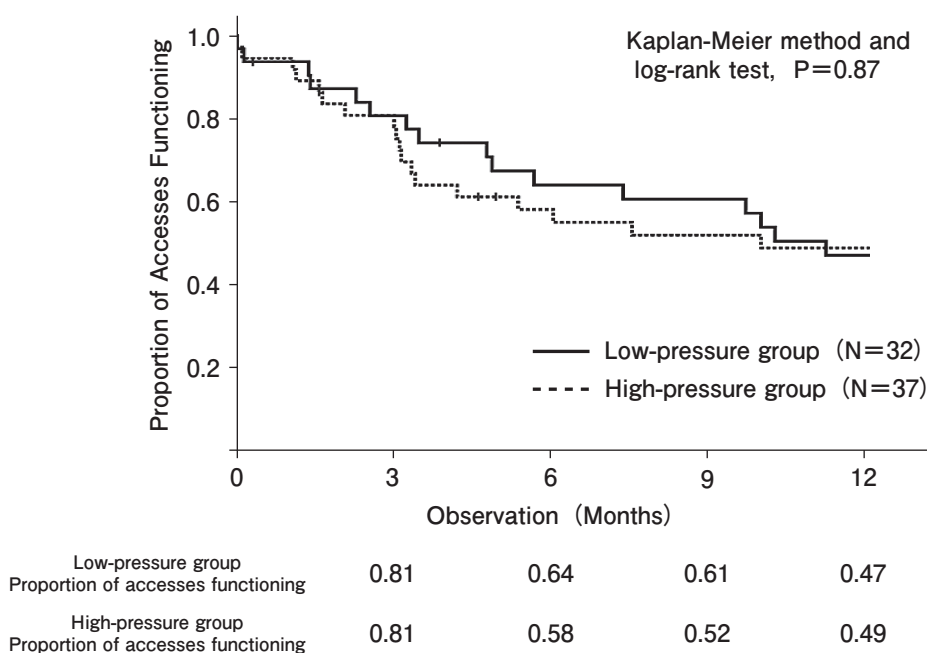


図 2 低圧群と高圧群の 12 カ月開存率の比較

Comparison between the two groups was carried out using the Kaplan-Meier method and log-rank test. The black line indicates the low-pressure group, and the dotted line indicates the high-pressure group. The short bar below the lines indicates censoring. No significant difference was observed in the 12-month patency rates between the two groups (P=0.87).

損傷後の血管リモデリングが再狭窄の発生に大きく関与していることは、過去の研究で示されている。低圧拡張は高圧拡張に比べて血管損傷が少ないと考えられるが、今回の結果からは、損傷の程度は開存率に影響

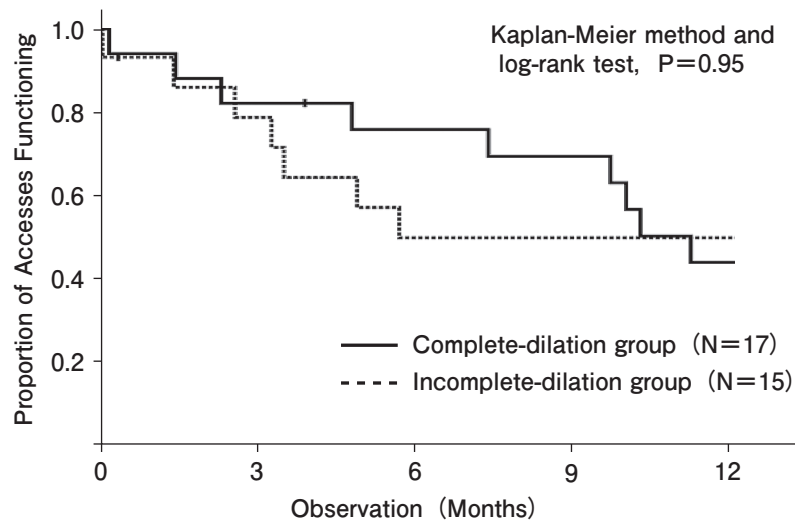
しないと考えられた。

また、より高圧拡張が可能なバルーンの開発が進んでいたが、高圧拡張が開存率の向上に寄与しないという結果が得られた。高圧拡張を行うことは、より確実

表2 12カ月開存に関連する臨床因子

	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age, 1 year	0.96 (0.92~1.01)	0.11
Treatment, Low-pressure dilation group	1.23 (0.57~2.68)	0.60
Stenosis diameter, 1 mm	0.36 (0.19~0.69)	0.002
Stenosis length, 1 mm	1.03 (1.01~1.06)	0.043
Period to first stenosis, 1 year	0.66 (0.41~1.06)	0.085
Diabetes mellitus	0.38 (0.16~0.92)	0.033

95% CI = confidence interval



Complete-dilation group	0.82	0.76	0.70	0.44
Incomplete-dilation group	0.79	0.50	0.50	0.50

図3 低圧群における完全拡張と非完全拡張の12カ月開存率の比較

Comparison between the two groups was carried out using the Kaplan-Meier method and log-rank test. The black line indicates the complete dilation group, and the dotted line indicates the incomplete dilation group. The short bar below the lines indicates censoring. No significant difference was observed in the 12-month patency rate between the two groups ($P = 0.95$).

表3 高圧群における拡張圧と頻度

Atmospheric pressure (atm)	≤5	≤10	≤15	≤20	≤25	≤30	>31
Accumulative Number	2	15	18	28	29	36	1
Proportion of complete expansion (%)	5	41	49	76	78	97	100

にバスキュラーアクセスの機能を回復させるという点では有効な方法であるが、開存率の改善に有効な方法ではないと考えられた。一方、低圧拡張を行うことで狭窄が残存し、透析時に十分な血流が確保できない可能性もある。したがって、十分な拡張が得られなかった場合には、血流量の評価は必須であると考えられる。反対に、低圧拡張には疼痛や血管破裂などの発生が軽減できるという利点はある。

表2の結果から、高度な狭窄例ではPTA後の開存

率は低下することを示した。さらに、糖尿病の影響については、糖尿病を有するほうが良好な開存率を得るという結果となった。今回の結果を支持する文献もあるが、糖尿病の存在は開存率に影響するという報告としないという報告がある。PTA開存率に関する糖尿病の関与については、依然として一定した見解に至っていない。

4 結論

本研究において30気圧と高圧にもかかわらず、合併症である血管破裂は認めなかった。これは、初回PTA症例に直径4mmバルーンを用いると、血管破裂を引き起こしにくい可能性が考えられる。また、過去の研究において、自己血管バスキュラーアクセス患者に30気圧までの拡張を行ったさい、完全拡張した症例は94%であったが、完全拡張に要する拡張圧は本研究においても異なる結果を示した。

また、低圧拡張群と高圧拡張群の12カ月開存率に有意差を認めず、拡張圧や完全拡張の有無は開存率に影響しないことを示した。本研究成果は、今後のバスキュラーアクセス管理におけるPTA拡張圧を決定していくうえで、一つの指標となると判断される。

平成29年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として『The Journal of Vascular Access』に投稿したため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。なお原著論文「Comparing the 12-month patency of low-

versus high-pressure dilation in failing arteriovenous fistulae : A prospective multicenter trial (YOROI study)」は2018年9月に公表された。

利益相反

正木崇生 (大塚製薬 (株)・キッセイ薬品工業 (株)・中外製薬 (株)・小野薬品工業 (株)・(株)ジェイ・エム・エス・武田薬品工業 (株)・協和キリン (株)・田辺三菱製薬 (株)・バクスター (株) : 研究費助成金) 但し、この研究に対して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Trerotola SO, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg R, et al. : Hemodialysis-related venous stenosis : treatment with ultrahigh-pressure angioplasty balloons. *Radiology* 2004; 231(1) : 259-262.
- 2) Rajan DK, Platzker T, Lok CE, et al. : Ultrahigh-pressure versus high-pressure angioplasty for treatment of venous anastomotic stenosis in hemodialysis grafts : is there a difference in patency? *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(6) : 709-714.
- 3) 池田 潔 : 再狭窄を防ぐPTAのテクニック. 腎と透析, 2009; 66(別冊アクセス2009) : 16-18.