

「慢性透析症例での心血管疾患をいかに治療するか？」

透析症例に有効な薬剤溶出性ステントはいずれか？：4種類のステントの臨床成績およびQCAデータの比較

牧野 信彦^{*1} 西野 雅巳¹ 加藤 大志¹ 井出本 明子¹ 坂谷 彰哉¹ 大西 裕之¹ 石山 絢野¹ 田中 彰博¹
 岡本 直高¹ 森 直己¹ 李 泰治¹ 吉村 貴裕¹ 中村 大輔¹ 谷池 正行¹ 加藤 弘康¹ 江神 康之¹ 習田 龍¹
 森田 久樹² 田内 潤¹ 山田 義夫¹

Nobuhiko MAKINO, MD, PhD^{*1}, Masami NISHINO, MD, PhD, FJCC¹, Taishi KATO, MD¹, Akiko IDEMOTO, MD¹,
 Akiya SAKATANI, MD¹, Hiroyuki OHNISHI, MD¹, Ayano ISHIYAMA, MD¹, Akihiro TANAKA, MD¹,
 Naotaka OKAMOTO, MD¹, Naoki MORI, MD¹, Yasuharu LEE, MD¹, Takahiro YOSHIMURA, MD¹,
 Daisuke NAKAMURA, MD¹, Masayuki TANIIE, MD, PhD¹, Hiroyasu KATO, MD¹, Yasuyuki EGAMI, MD¹,
 Ryu SHUTTA, MD¹, Hisaki MORITA, MD, PhD, FJCC², Jun TANOUCHI, MD, PhD, FJCC¹, Yoshio YAMADA, MD, PhD, FJCC¹
¹大阪労災病院循環器内科, ²同 救急部

要約

目的 透析症例は石灰化病変が多く、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄率や再治療率が非透析症例に比し高率で、薬剤溶出性ステントによる治療成績の改善が期待されるが、透析症例での有用性については明らかではない。われわれは、シロリムス溶出性ステント (SES)、パクリタキセル溶出性ステント (PES)、ゾタロリムス溶出性ステント (ZES)、エベロリムス溶出性ステント (EES) の治療成績を透析患者において比較検討した。

方法 当院でSES, PES, ZES, EESを用いて治療した透析患者連続50症例, 88病変 (SES 33病変, PES 26病変, ZES 12病変, EES 17病変) の臨床成績と定量的冠動脈造影データを比較検討した。フォローアップ冠動脈造影検査を6~8カ月後に施行し, late lumen loss, target lesion revascularization (TLR) を評価した。

結果 透析症例ではPES, EESに比しSESでのTLR率が有意に高かった ($p < 0.05$)。ZESは有意ではないもののTLR率はやや高かった。

結語 透析患者ではPES, EESはSESに比較し有用である可能性が示唆された。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント
透析

再狭窄
貧血

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 280 – 284

はじめに

透析症例は石灰化を伴う病変が多く、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) を施行したとしても再狭窄率や再治療率が非透析症例に比し高率であり¹⁾、薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) による治療成績の改善が期待されているところである。しかしながらその効果については、透析症例がさまざまな大規模臨床試験において対象から除外されているため、いまだ明らかでは

ない。

そこでわれわれは、透析患者において4種類のDESの有用性について比較検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は2006年7月から2010年12月に当院でシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent: SES)、パクリタキセル溶出性ステント (paclitaxel-eluting stent: PES)、ゾタロリムス溶出性ステント (zotarolimus-eluting stent: ZES)、エベロリムス溶出性ステント (everolimus-eluting stent: EES) を

*大阪労災病院循環器内科
591-8025 堺市北区長曾根町1179-3
E-mail: makinonobu@orh.go.jp

表1 患者背景および投薬内容.

	SES (n=33)	PES (n=26)	ZES (n=12)	EES (n=17)	P
年齢	65.5 ± 7.4	63.8 ± 9.5	69.7 ± 5.8	66.0 ± 6.0	0.20
男性	16 (49%)	18 (69%)	9 (75%)	13 (77%)	0.14
糖尿病	25 (76%)	16 (62%)	10 (83%)	15 (88%)	0.21
高血圧	29 (88%)	22 (85%)	10 (83%)	13 (77%)	0.78
脂質異常症	15 (46%)	11 (42%)	5 (42%)	6 (35%)	0.92
喫煙歴	12 (36%)	12 (46%)	5 (42%)	10 (59%)	0.50
透析期間 (年)	6.5 ± 5.4	7.9 ± 6.4	7.0 ± 5.1	4.7 ± 4.8	0.30
抗血小板薬2剤併用	32 (97%)	26 (100%)	12 (100%)	17 (100%)	0.64
β遮断薬	13 (39%)	17 (65%)	3 (25%)	8 (47%)	0.08
カルシウム拮抗薬	20 (61%)	11 (42%)	6 (50%)	7 (41%)	0.45
スタチン	12 (36%)	9 (35%)	6 (50%)	8 (47%)	0.72
ACE阻害薬/ARB	23 (70%)	17 (65%)	2 (17%)	14 (82%)	0.002
プロトンポンプ阻害薬	16 (49%)	16 (62%)	7 (58%)	7 (41%)	0.55
リン吸着剤	20 (61%)	16 (62%)	7 (58%)	12 (71%)	0.89
Vit.D製剤	4 (12%)	5 (19%)	1 (8%)	5 (29%)	0.37

留置した維持透析患者50症例, 88病変である (SES: 33病変, PES: 26病変, ZES: 12病変, EES: 17病変).

2. 方法

各DES 4群間で年齢, 性別, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症の罹患率, 喫煙歴, 透析期間および標的病変性状 (標的血管, ACC/AHA病変分類), PCI手技内容 (ステント個数, ステント径, ステント長, ロータブレーター使用率) を比較した.

ステント植え込み後6~8カ月後にフォローアップ冠動脈造影検査を施行し, 主要心血管イベントとして標的病変再治療 (target lesion revascularization: TLR) 率, ステント血栓症, 死亡を定義し, 病変ごとに評価し, 4種類のDES間で比較した. また, 冠動脈造影の定量的評価としてはquantitative coronary angiography (QCA) を用いて, reference diameter, minimum lumen diameter, diameter stenosis, late lumen loss, 再狭窄 (QCA > 50%狭窄) 率, 再狭窄部位を評価し, フォローアップ時の血液検査所見として血色素量 (g/dl), CRP (mg/dl), 血清カルシウム (mg/dl), 血清リン (mg/dl), カルシウム・リン積, 総コレステロール (mg/dl), LDLコ

レステロール (mg/dl), LDLコレステロール/HDLコレステロール (L/H) 比を測定し4種類のDES間で比較した. また, 透析症例のTLR危険因子を検討するためにTLR群と非TLR群とで患者背景, 病変性状, 手技内容につき比較し, そのなかで有意傾向を示した因子につき多変量解析を用いて検討した.

結果

年齢, 性別, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症の罹患率, 喫煙歴, 透析期間については, 4つのステント間に有意な差は認めなかった. SES留置病変における1例を除く全例に抗血小板薬2剤併用療法を施行した. ACE阻害薬またはARBの内服率はZES留置病変において有意に低率であったが, それ以外の薬物療法については4つのステント間で有意差を認めなかった (表1). フォローアップ時の血液所見には4つのステント間に有意差を認めなかった (表2). 標的血管は4つのステント間に有意な差は認めなかった. ACC/AHA病変分類は4つのステント間で有意な差は認めなかったが, 透析症例であるためか, B2/C病変の割合が非常に高くなっていた. ま

表2 フォローアップ時血液検査所見.

	SES (n=33)	PES (n=26)	ZES (n=12)	EES (n=17)	p
Hb (g/dl)	11.1 ± 1.2	10.8 ± 1.2	11.1 ± 1.6	11.8 ± 1.4	0.10
CRP (mg/dl)	1.07 ± 1.41	1.26 ± 3.88	1.75 ± 1.72	1.50 ± 4.71	0.92
Ca (mg/dl)	9.4 ± 0.9	9.3 ± 0.9	9.6 ± 2.1	9.0 ± 0.5	0.53
IP (mg/dl)	5.2 ± 1.2	4.8 ± 1.5	4.9 ± 1.4	5.0 ± 1.5	0.81
Ca × IP	48.2 ± 12.2	44.3 ± 14.2	48.9 ± 26.6	44.5 ± 11.9	0.68
T-cho (mg/dl)	164 ± 54	168 ± 42	158 ± 45	150 ± 30	0.20
LDL-C (mg/dl)	89 ± 47	91 ± 32	84 ± 30	81 ± 26	0.82
L/H	2.4 ± 1.6	2.4 ± 1.0	1.9 ± 0.8	1.9 ± 0.5	0.34

表3 インターベンション指標.

	SES (n=33)	PES (n=26)	ZES (n=12)	EES (n=17)	p
標的血管					0.69
左前下降枝	15 (46%)	12 (46%)	4 (33%)	6 (35%)	
左回旋枝	9 (27%)	6 (23%)	2 (17%)	3 (18%)	
右冠動脈	9 (27%)	7 (27%)	5 (42%)	7 (41%)	
左冠動脈主幹部	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (6%)	
バイパスグラフト	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
ACC/AHA 病変分類					0.60
A	3 (9%)	4 (15%)	3 (25%)	2 (12%)	
B1	5 (15%)	3 (12%)	1 (8%)	6 (35%)	
B2	7 (21%)	6 (23%)	2 (17%)	2 (12%)	
C	18 (55%)	13 (50%)	6 (50%)	7 (41%)	
ステント個数	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.08
ステント径 (mm)	3.00 ± 0.30	2.90 ± 0.31	3.10 ± 0.33	2.77 ± 0.22	0.04
ステント長 (mm)	26.4 ± 12.9	33.1 ± 15.9	28.7 ± 14.4	21.4 ± 11.9	0.06
ロータブレーター	8 (24%)	8 (31%)	2 (17%)	2 (12%)	0.49

た, 1病変あたりのステントの使用個数, ステント総延長, ロー
タブレーターの使用頻度についても4つのステント間に有意差
を認めなかった(表3). EES留置病変に比しSES, ZES留置
病変は有意に大きいステント径を選択していた. それに伴い,
QCAでのreference diameter, minimum lumen diameter
はZES, SES留置病変に比しEES, PES留置病変において大

きかった(表4).

フォローアップのQCAデータ(表4)では, late lumen loss
は4つのステント間に有意な差は認めなかった. また, 血管
造影上の再狭窄(QCA 50%以上狭窄)率は4つのステント間
で有意な差は認めなかったものの, SES留置病変で高率で
EES留置病変で低率であった. 再狭窄部位はSES留置病変

表4 定量的冠動脈造影 (QCA) データ.

	SES (n = 33)	PES (n = 26)	ZES (n = 12)	EES (n = 17)	p
手技終了時QCAデータ					
Reference diameter (mm)	2.90 ± 0.47	2.86 ± 0.43	3.21 ± 0.70	2.50 ± 0.46	0.003
Minimum lumen diameter (mm)	2.42 ± 0.49	2.37 ± 0.44	2.74 ± 0.53	2.07 ± 0.43	0.003
フォローアップ時QCAデータ					
Minimal lumen diameter (mm)	1.55 ± 0.96	1.63 ± 0.84	1.67 ± 0.87	1.52 ± 0.75	0.96
Diameter stenosis (%)	45.7 ± 30.2	42.9 ± 27.9	42.4 ± 28.3	35.5 ± 31.6	0.72
Late lumen loss (mm)	0.92 ± 0.87	0.75 ± 0.60	1.07 ± 0.73	0.55 ± 0.85	0.25
Angiographic binary restenosis (QCA diameter stenosis > 50%)					
Proximal	6 (18%)	3 (12%)	2 (17%)	1 (6%)	0.65
In-stent	9 (27%)	7 (27%)	2 (17%)	2 (12%)	0.56
Distal	4 (12%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0.22
Total segment	17 (52%)	9 (35%)	4 (33%)	3 (18%)	0.12

表5 主要心血管イベント.

	SES (n = 33)	PES (n = 26)	ZES (n = 12)	EES (n = 17)	p
Target-lesion revascularization	15 (46%)	5 (19%)	3 (25%)	3 (18%)	0.08
ステント血栓症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—
死亡	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—

表6 TLRの危険因子の検討.

	TLR (+) (n = 26)	TLR (-) (n = 62)	p
SES使用 (n (%))	15 (58)	18 (29)	0.011
透析期間 (年)	8.1 ± 6.5	6.0 ± 5.1	0.12
糖尿病 (n (%))	21 (81)	45 (73)	0.42
Hb (g/dl)	11.8 ± 1.2	10.9 ± 1.3	0.005
Ca × IP	48.1 ± 14.0	45.7 ± 15.8	0.51
CRP (mg/dl)	1.09 ± 1.42	1.39 ± 3.57	0.68
Post procedural reference diameter (mm)	2.79 ± 0.38	2.88 ± 0.58	0.47
ステント総延長 (mm)	27.6 ± 14.5	27.8 ± 14.3	0.97

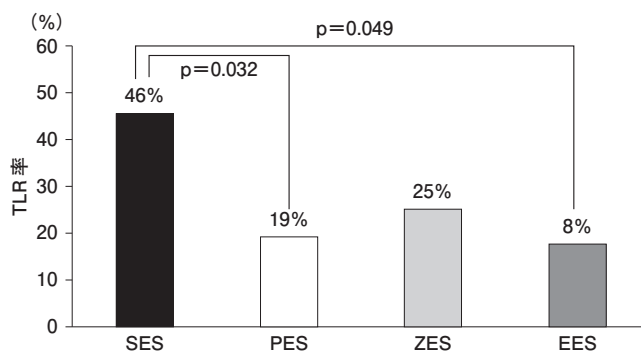


図1 TLR率.

以外ではそのほとんどがステント内またはステント近位部に生じ、SES留置病変ではステント遠位部にも生じていた。

主要心血管イベントについて表5, 図1に示す。SES留置病変ではPES, EES留置病変に比し有意にTLR率が高かった。

ステント血栓症はすべての病変で認めなかった。

TLRの危険因子については、糖尿病罹患率、カルシウム・リン積、CRPはTLR群、非TLR群の間で有意差を認めなかった。手技終了時の血管内腔やステント総延長にも有意な差は認めなかった(表6)。透析期間は有意ではないもののTLR群で長期間であった。SES使用率はTLR群にて有意に高率であった(58% vs. 29%, p = 0.01)。フォローアップ時の血液データではTLR群で有意に血色素量(Hb)が高値であった(11.8 ± 1.2 vs. 10.9 ± 1.3, p = 0.005)。そこで、有意差を認めていたSES使用率、フォローアップ時Hb値とその傾向を認

表7 TLRの危険因子 (多変量解析).

	オッズ比	95%信頼区間	p
SES使用 (n (%))	4.72	1.58-14.09	0.0054
Hb (g/dl)	1.91	1.24-2.95	0.0035
HD期間 (年)	3.33	1.287-8.635	0.0649

めた透析期間について、多変量解析を行った結果を表7に示す。SES使用、Hbが有意な危険因子で、SES使用によりTLR率は4.72倍に、Hbが1 g/dl上昇するごとにTLR率が1.91倍上昇した。

考 察

本研究では透析症例においてSESはPES、EESに比し有意にTLR率が高く、ZESに対しても有意差はないもののTLR率が高い傾向を認めた。SESが透析症例において有用でないという報告^{2,3)}は散見されるが、その原因は不明である。TLR率に関与している因子としては、薬剤、ポリマーの相違のみならず、ステントストラット厚さの相違も考えられる。SES (0.0055インチ) に比しPES (0.0038インチ)、ZES (0.0036インチ)、EES (0.0032インチ) はストラットが薄い。金属ステント (bare-metal stent) においてはストラットが薄いと再狭窄率が低い⁴⁾という報告もあり、薬剤溶出性ステントにおいてもストラットの厚みが再狭窄に影響を与えている可能性が考えられる。

透析症例におけるTLRの危険因子としてSES使用に加えフォローアップ時のHb高値が認められた。慢性腎不全患者では腎性貧血に対してエリスロポエチン補充療法が施行されているが、過剰な貧血改善療法は予後を悪化させる⁵⁾という

報告もあり、過剰な貧血改善療法に伴うHb上昇がTLR率上昇に関与している可能性も考えられた。

結 語

透析症例ではPES、EESはSESに比較し有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H, Brant R, Norris CM, Taub KJ, Knudtson ML. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 64-72.
- 2) Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, Amano T, Uetani T, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J* 2008; 72: 56-60.
- 3) Otsuka Y, Ishiwata S, Inada T, Kanno H, Kyo E, Hayashi Y, Fujita H, Michishita I. Comparison of haemodialysis patients and non-haemodialysis patients with respect to clinical characteristics and 3-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: insights from the Japan multi-centre post-marketing surveillance registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 829-837.
- 4) Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattlerberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1283-1288.
- 5) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.