

腎障害患者への PCI から腎臓を守る予防的治療： 冠静脈造影剤吸着療法の可能性

道下 一朗

Michishita I: Prophylactic treatment for patients with renal failure undergoing percutaneous coronary intervention: A novel contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column. J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 231-235

I. はじめに

この薬剤溶出性ステント時代では、経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)は冠動脈疾患の第一線治療となった。急性期および慢性期治療成績は、冠動脈バイパス手術と比べてPCI治療が同等であることが証明されつつある¹⁾。最近のPCI治療では、慢性完全閉塞病変、左主幹部病変、多枝病変など、より複雑な病変を治療する必要性が増えてきている。そのような複雑なPCIでは、以前より、多くの造影剤を使用する傾向が強い。最近ではmulti-slice computed tomography (MSCT)が、急速に広まり、患者一人一人に対してもMSCTでスクリーニングし、冠動脈造影(coronary angiography; CAG)をして、その後PCIと、造影剤を繰り返し短期間に多量に使用する。またMSCTを冠動脈疾患のスクリーニングに使用するため、人口全体に対しても造影剤の使用量は増加しつつある。

一方、先進国を中心に栄養過剰、運動不足から糖尿病、メタボリックシンドロームが増加し、日本人では、特にインスリン分泌能が欧米人(Caucasian)に対して元来低いことから糖尿病の罹患率が高いことが指摘されている。また、日本人は欧米人に比較して、もともと人種的に腎機能が弱く、このことも相まって、糖尿病性腎症、腎不全が社会的問題となってきている。長期的に冠動脈疾患患者の生命予後を決定する因子として、腎機能は重要であるが、特に糖尿病合併者では長期予後は不良である。1575例のPCI治療を受けた糖尿病患者予後研究では、1年後の死亡率は腎障害を有する患者(chronic kidney disease; CKD)では16%、透析患者では44%、一方、腎機能正常患者では5%であり、急性期造影剤腎症(contrast-induced nephropathy; CIN)発症の有無が1年後の死亡率の独立した予測因子であった²⁾。このように、造影剤の使

用機会および使用量の増大、腎障害を起こしやすい患者の増大にもかかわらず、PCI施行後の造影剤腎症(CIN)の発症を予防する有効な方法は開発されていない。

この造影剤腎症を予防する治療法として、われわれは冠静脈洞脱血造影剤吸着療法を開発した。冠静脈は心筋からの静脈血流の主な排出路であり、冠動脈に注入された造影剤のほとんどは冠静脈に排出される。造影剤による腎障害は、造影剤が腎動脈に最初に通過するファーストパスの段階で生じることが明らかにされており、造影剤腎症を確実に予防するためには、腎動脈に造影剤が到達する前の段階で造影剤を除去する方法が必要であると考える。冠静脈洞から脱血して造影剤を除去する実験系を作成した。

II. 冠静脈洞脱血持続的血液濾過法

ブタで実験を開始した。当初は心臓手術時の心筋保護液を注入する17Fカテーテルを頸静脈より挿入し、冠静脈洞に留置、そこから脱血し大腿静脈に返血するシステムを構築した。この実験では、持続的血液濾過法(continuous hemofiltration; CHF)の有効性が報告されていたため³⁾、造影剤の除去はCHFを用いて行った。同時に、冠動脈にカテーテルを留置し造影剤を持続的に注入した。本システムでは、CHFを行うためにポンプが2台必要になるなど比較的大きな装置が必要になった。CHF前の冠静脈洞中の造影剤濃度は20 mg/ml以上と非常に高値であったが、CHFを行うことによって造影剤濃度は低下し、脱血カテーテルで採取した血液中の最大約50%の造影剤濃度にまで低下させた(図1)。しかしながら、末梢血液中の造影剤除去率は25.9%であった。末梢の造影剤濃度は経時的に上昇し9 mg/mlまで増加した。

III. 冠静脈洞脱血造影剤吸着療法

このように、CHFを用いた実験系により冠静脈の血液の中から造影剤を除去することができることは確認されたが、造影剤除去率は約25%と低く、このままでは臨床応

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院循環器内科
(〒247-8581 横浜市栄区桂町132)

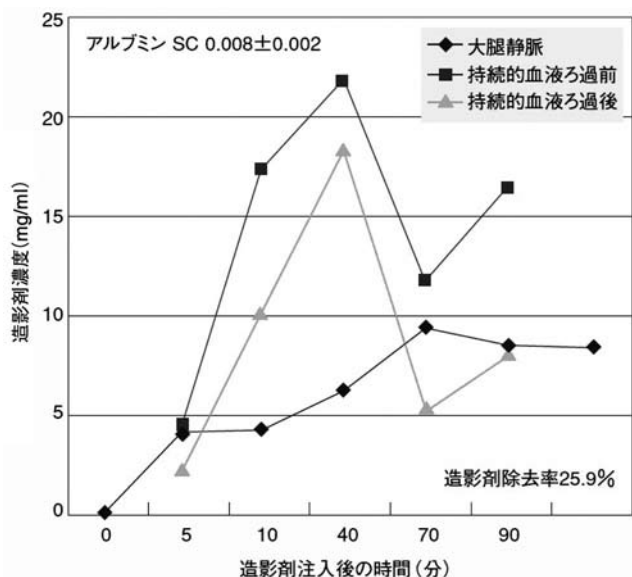


図1 持続的血液濾過法による造影剤除去
血液濾過前の冠静脈造影剤濃度は最大 20 mg/ml を超え、濾過後は最大で 50% 減少した。末梢血(大腿静脈)の造影剤濃度は経時的に増加し最大 9 mg/ml に達した。全体での造影剤除去率は 25.9% であった。

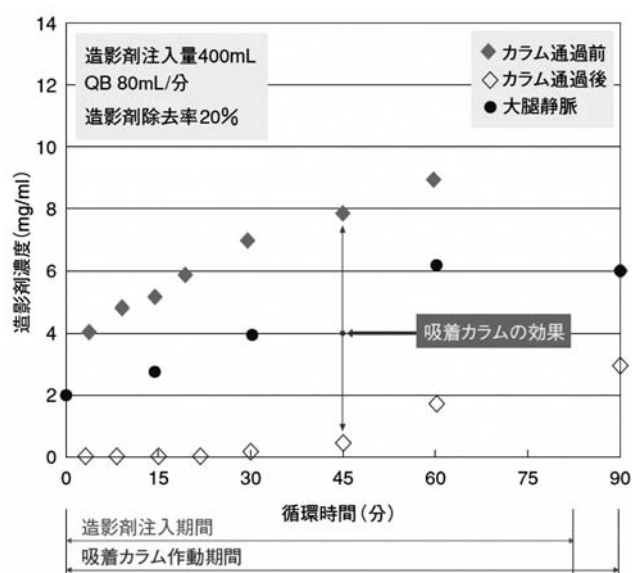


図2 造影剤吸着カラムによる造影剤除去
造影剤吸着カラム前の冠静脈造影剤濃度は最大 8 mg/ml であり、吸着カラム後は最初 0 mg/ml、時間経過とともにカラムが飽和し次第に造影剤濃度が上昇した。全体での造影剤除去率は 20% であった。造影剤は左冠動脈主幹部に 2.5 ml/分 で選択的に注入。ブロッキングバルーンは冠静脈洞の近位および遠位に留置。

用は難しいと考えられた。そのため、選択的に造影剤を吸着する特殊なカラムを用いた新しい実験系を開発して、冠静脈洞から造影剤を効率的に除去する方法を試みた。筆者は 1980 年代に、金沢大学でコレステロールの研究室に所属し、その治療法の研究に関与したことがあった。特に家族性高コレステロール血症のホモ接合体や重症ヘテロ接合体では 10～20 歳代より虚血性心疾患を発病し死亡する。薬物の効果も限定的で、早期の血漿交換療法導入が試みられていた。血漿交換は血漿輸血の問題、感染対策など問題が多く、次に導入されたのが CHF のようにホロファイバー(中空糸)による体外循環治療であった。特に分子量の差で LDL-コレステロールを除去する二重膜濾過プラズマフェレーシス(double-filtration plasmapheresis; DFPP)は秀逸であった³⁾。しかし、ある会社が突然 LDL-コレステロールを特異的に吸着するカラムを製作し臨床治験を大学と共同研究で開始したのである。当初は懐疑的であったが治療してみるとこの吸着カラムは優秀で、ほぼ 100% の LDL-コレステロールを除去しアルブミンや免疫グロブリン、HDL-コレステロールなどは一切喪失することなく治療できたのである(LDL-apheresis)。この治療は瞬く間に、世界中の家族性高コレステロール血症患者のスタンダード治療となった。私もその臨床研究、開発に関与していた⁴⁾。この会社は吸着の技術には長けており今回の造影剤吸着カラムもこの会社と共同開発したものである。

新しい実験系においても 17F の脱血カテーテルを用い

頸静脈を介して冠静脈洞に留置した。左冠動脈主幹部から造影剤を注入し、冠静脈洞から採取した血液を選択的造影剤吸着カラム(500 ml)に通し、カラムを通過した血液は大腿静脈からブタ体内に還流させた。造影剤の注入量は 400 ml で、5 ml/min で持続注入した。この実験系では、直接血液吸着が可能で、ポンプは 1 台となり、装置は小型化することができた。

冠静脈洞中の造影剤の最高濃度は 8 mg/ml であったが、造影剤吸着カラムを用いたため、カラムに通した血液中の造影剤はほぼ 100% 除去することができ、カラム通過後の血液の造影剤濃度は最初 0 mg/ml で造影剤はほとんど含まれていなかった(図 2)。しかし、大腿静脈血中の造影剤の最高濃度は 6 mg/ml で、造影剤捕捉率は約 23%、造影剤除去率は約 20% と、その成績は不十分であった。

IV. 造影剤除去率の改善

また当初はバルーン付のカテーテルで冠静脈洞に留置固定し造影剤を含んだ血液すべてを脱血する予定であった。そのため、脱血のスピードが重要で、引きすぎれば溶血、足らなければ青股症(phlegmasia cerulea dolens)と同様の病態で、心電図上の ST が上昇し心筋梗塞になるはずであった。そこでバルーンを膨らませカテーテルから脱血せず放置したが何も起こらなかった。それでブタの冠動脈造影をもう一度よく見てみた。まず冠動脈が造影されしばらく間合いを置いて冠静脈が造影されてくる。その造影剤は集まって冠静脈洞から右心房に排出され

る。何回も見ているうちにはたと気がついた。冠静脈の造影剤は一部、心臓の外に造影され下肢の方向に流れていた。それは下大静脈に流れ込んでいたのである。これで二つの謎が一度に解けた。このシャントがあれば、冠静脈洞部分でバルーンブロックしても、心筋梗塞にはならないし、また除去効率もここから造影剤が逃げているため増加しない。動物の解剖学の本を紐解くと四足歩行する動物では、冠静脈の一部は発達の過程で残った奇静脈を介して下大静脈へ流入すると書かれている⁵⁾。

さらに、造影剤除去率を向上させるために、冠静脈洞へのバルーン留置、マイクロカテーテルによる造影剤の選択的注入を行い、造影剤の体循環への漏出を防ぐように工夫した。また造影剤の漏出を防ぐために冠静脈洞の遠位端と近位端にブロッキングバルーンを留置して血液の流出を阻止した(図3)。また、ブタでは左冠動脈主幹部が短く、注入した造影剤が大動脈に漏出する可能性があるため、マイクロカテーテルを用いて、造影剤を左冠動脈に選択的に注入するようにした。

V. 脱血カテーテルの改良

次に考えたのは脱血カテーテルの改善であった。大腿静脈からのアプローチでは、冠静脈洞に脱血カテーテルを留置することはなかなか大変であり、このために造影剤を使ってしまうと、何のための装置かわからなくなる。このため造影剤を使用せず、透視下での操作だけで何とか留置できるように工夫した。冠静脈洞に頸静脈からカテーテルを挿入するのは容易であるが、大腿静脈から挿入するのは難しい。なぜなら、冠静脈洞の入り口には冠状静脈洞弁と呼ばれる壁があるためである。そこで、カテーテル先端をガイドワイヤーで操作して、カテーテルの先端部の形状を変化させ、冠静脈洞に造影剤を使わずに脱血カテーテルを留置できるようにした。これにより本カテーテルにはside-holed distal coaxialカテーテルがマウントされた。

この技術は実はTYPE-M シースレスカテーテルや3F TYPE-M 診断カテーテルにも使われている^{6,7)}。先端形状を可変にすることで、今まで不可能であったuniversalなカテーテル、1本で、右も左も可能なカテーテルというコンセプトを打ち出した。

VI. 脱血カテーテルのスレンダー化(ダウンサイジング)

当初、脱血カテーテルは17Fの太さであった。あまりに太すぎるためダウンサイジング化に取りかかった。これには、まず冠静脈の流量を知る必要があった。文献を探してみると、1980年代の南都博士の文献がみつかり、人間の冠静脈流量をまさに測定していた。その流量は100 ml/minとされており、さまざまな薬物負荷が行われていた。ブタの報告はなかったため、実際に測定する必要性が生じた。測定方法は南都博士の方法を踏襲した。しかし

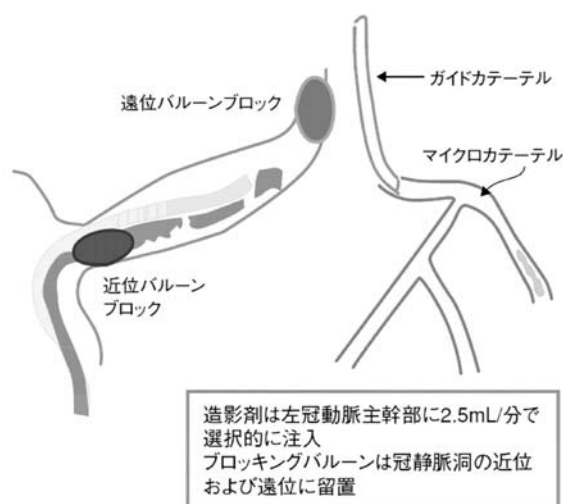


図3 造影剤捕捉率を向上させる工夫
冠静脈洞の近位および遠位ブロック、造影剤の選択的注入を行って造影剤捕捉率を向上させた。一番有効なのは、冠静脈洞遠位ブロックによる冠静脈-奇静脈-下大静脈の交通を遮断したことであった。

ながらその当時使用していた観血的流量測定計 Webster カテーテルはそのまま改善されることもなく、製造中止となっていた。もちろん今使われている flow wire は、流量の点でも使用不可であった。すぐにこの流量計を探してもらった。なんとその会社の倉庫に、専用測定機器1台と流量計が2本だけ残っているという。すぐに取り寄せ、使い方を教えてもらった。この流量計は、今使われている flow wire などとは比較にならないくらい太く扱いにくいもので、使用方法も複雑であり、事前のキャリブレーションも不安定で厄介であった。やっと測定が可能になり計てみると、ブタの冠静脈流量はほぼ人と同じ100 ml/minであった。いろいろ薬物付加を行うと南都博士の文献通りで、この値をもとに計算をして脱血カテーテルのサイズを決定した。8~10Fが物理学的に適当とのことで脱血カテーテルを製作しブタで実験を再度行い、有効性を確認した。

VII. 最終型冠静脈洞脱血造影剤吸着療法

こうした様々な工夫により、本実験系における造影剤捕捉率は70~80%、造影剤除去率は50%に向上した(図4)⁸⁻¹⁰⁾。吸着カラムの造影剤吸着能は、飽和により次第に低下するが、これを改善することができれば、造影剤除去率は最大80%にまで向上することが示された。複数のブタモデルを用いて、造影剤吸着カラム群と非装着群(対照群)における本実験系の造影剤除去能を検討したところ、対照群に比べて造影剤吸着カラム群の造影剤捕捉率は72%、造影剤除去率は49%であった(図5)。大腿静脈中の造影剤の最高濃度は吸着カラム群2.7 mg/dl、対照群6 mg/dlと、造影剤注入後の造影剤の血中濃度は有意に抑制

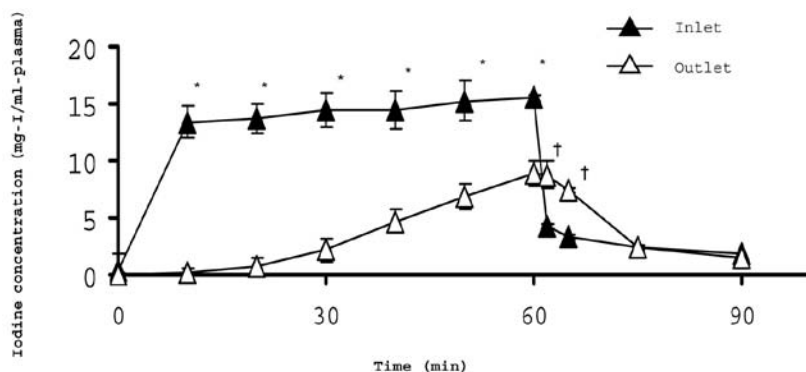


図4 吸着カラム前後での造影剤濃度の変化

カラム前の造影剤濃度は有意にカラム通過後低下し、有効に吸着された。

Reprinted from J Am Coll Cardiol, 47, Michishita I, et al, A novel contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column during coronary angiography in a porcine model, 1866-1870, 2006, with permission from Elsevier.

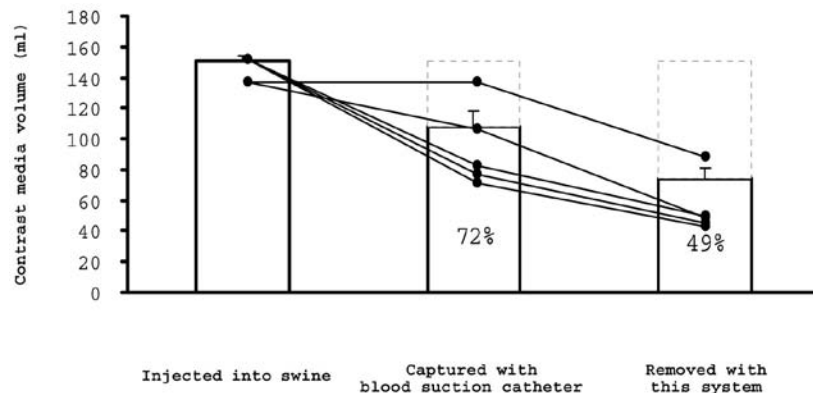


図5 造影剤吸着カラムの造影剤除去能

この実験での脱血カテーテルによる造影剤捕捉率は平均72%、全体での造影剤除去率は平均49%であった。

Reprinted from J Am Coll Cardiol, 47, Michishita I, et al, A novel contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column during coronary angiography in a porcine model, 1866-1870, 2006, with permission from Elsevier.

されることが示された(図6)。このことから、注入した造影剤150 mlのうちの72%を脱血カテーテルで捕捉することができ、さらに49%を吸着カラムで吸着、すなわち体外に除去できると示された(図5)。大腿静脈中の造影剤の時間-濃度曲線下面積(AUC)を比較すると、造影剤吸着カラム群では対照群に比べて約60%低下した。

また、吸着カラム処理の前後で血液生化学所見を比較したところ、有意な変動は認められなかった。さらに、処理後の吸着カラムをX線で観察すると黒く描出されることから、カラムが造影剤を吸着していることが確認された。

成績をまとめると、8Fの脱血カテーテルを大腿静脈から冠静脈洞に留置した本実験系における造影剤捕捉率は72%、造影剤吸着カラムによる造影剤除去率は49%であること、大腿静脈における造影剤の最高濃度は対照群6.0

mg/ml、吸着カラム群2.7 mg/mlと吸着カラム群で有意に低下すること、大腿静脈における造影剤のAUCを比較すると、吸着カラム群では対照群に比べて約60%低下することが示された。

VIII. その他の将来の治療

1) Flow Medica 腎動脈カテーテルによる腎動脈選択的薬剤注入法：Fenoldpamを使用し全身投与群(IV)と比較したところ、腎動脈投与群では血圧低下が少なく糸球体濾過率、腎血漿流量がIVに比べて増加したと報告されている¹¹⁾。

2) Coronary sinus sucker：スタンフォード大学で開発された方法で冠静脈洞に脱血カテーテルを留置し、得られた血液を遠心分離し血液を回収する。脱血カテーテルの先端にレーザーセンサーが装備されており、造影剤を

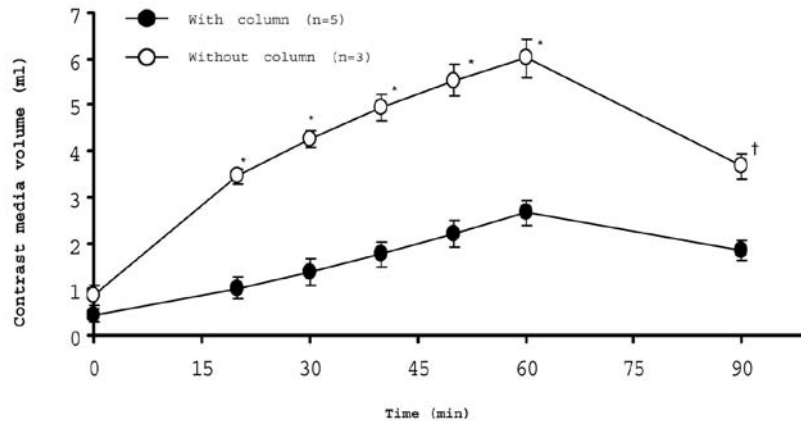


図6 吸着カラム使用群，非使用群の末梢血中造影剤濃度変化
カラム使用群では，末梢造影剤血中濃度は非使用群に比べて有意に低値であった。
Reprinted from J Am Coll Cardiol, 47, Michishita I, et al, A novel contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column during coronary angiography in a porcine model, 1866-1870, 2006, with permission from Elsevier.

含む血液が冠静脈に戻ってきた時のみ脱血を行う。回収率は約70%と報告されている。欠点はカテーテルが太くなること，冠静脈に留置することが難しい，また，遠心分離では，選択的除去ではないため，血漿その他の成分が失われる可能性がある。

3) Renal guard：生理食塩水を強制的に静注し，少量のプロセミドを追加し時間尿を500～1000 mlとして腎機能を温存する。治療前，治療中施行。現在大規模な治験がイタリアで進行中。日本に導入される可能性も検討されている。

IX. まとめ

冠静脈洞から脱血カテーテルを用いて血液を採取し，造影剤吸着カラムを通して造影剤を特異的に吸着するシステムは，ブタの冠血管造影における造影剤の除去システムとして有効であった。造影剤の捕捉率，除去率も改善しつつあり，本システムをさらに改良して，腎障害を合併した患者におけるPCI後の造影剤腎症の予防を目的に臨床導入したいと考えている。

文 献

- 1) Serruys PW, Ong ATL, Morice ML: Arterial revascularization therapies study part II-sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005; **1**: 147-156
- 2) Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas GD: Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; **94**: 300-305
- 3) Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M,

Campodonico J, Trabattini D, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1333-1340

- 4) Mabuchi H, Michishita I, Sakai T, Sakai Y, Watanabe A, Wakasugi T, Takeda R: Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. *Atherosclerosis* 1986; **61**: 135-140
- 5) Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, Fujita H, Koizumi J, Takeda R, Takada S, Oonishi M: A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987; **68**: 19-25
- 6) 道下一朗：Slender PCI ガイドカテーテル：TYPE-M(ガイド)カテーテル。循環器科 2009；**65**：30-35
- 7) Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I: Initial experiences of 3 french catheters for diagnostic coronary angiography with a power injection system: comparison with 4french catheters. *Jpn J Interv Cardiol* 2008; **23**: 105-109
- 8) Michishita I: Contrast removal from coronary sinus using various extracorporeal systems during coronary angiography in a porcine model. *Am J Cardiol* 2005; **96**: Suppl 116H
- 9) Michishita I, Fujii Z: A novel contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column during coronary angiography in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1866-1870
- 10) Michishita I: A contrast removal system from the coronary sinus using an adsorbing column during coronary angiography in swine. in *Recent Advances in Cardiovascular Disease*, ed by Kimchi A, Medimond S.r.l., Bologna, 2007, 191-194
- 11) Price MJ, Madyoon H, Mathur VS: Effects of targeted renal delivery of fenoldipam on renal function and systemic blood pressure in patients undergoing cardiac catheterization: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Cardiol* 2005; **96**: Suppl 117H