

## 短期間に繰り返す透析シャント再狭窄に対する 薬剤溶出性バルーン (drug-coated balloon) の臨床効果

堀 田 祐 紀

心臓血管センター金沢循環器病院循環器内科

キーワード：透析シャント再狭窄，血管内治療 (PTA)，薬剤溶出性バルーン (DCB)

〈要旨〉

透析シャント狭窄に対する血管内治療(PTA)は第一選択の治療法とされるが高い再狭窄率が問題である。今回 PTA 後の短期間に繰り返す透析シャント狭窄に対して paclitaxel を塗布した薬剤溶出性バルーン (drug-coated balloon : DCB, SeQuent Please balloon) 治療を行った 5 症例 6 病変の成績を報告する。対象は自己動脈シャント狭窄 4 病変、人工血管内狭窄 1 病変、鎖骨下静脈ステント内再狭窄 1 病変であり、繰り返す PTA の平均開存期間は  $3.4 \pm 1.9$  か月であった。3~4.0 mm のバルーンにて前拡張を行い、3.5 mm または 4.0 mm 径 DCB にて 120 秒間の拡張を行った。2 病変は 7 および 16 か月後に血流障害で再度 PTA となったが DCB 拡張部位に再狭窄は認めず、新規病変が原因であった。ほかの 4 病変は血流障害を認めていない。DCB 後の開存期間は  $10.8 \pm 5.9$  か月であり、DCB 前の PTA 開存期間と比較し有意な延長を認めた ( $p < 0.0001$ )。

### Efficacy of drug-coated balloons for recurrent stenosis of vascular access vessels in chronic hemodialysis patients

Yuki Horita

Department of Cardiology, Kanazawa Cardiovascular Hospital

Keywords : restenosis of arteriovenous fistulas and grafts, percutaneous transluminal angioplasty (PTA), drug-coated balloon (DCB)

〈Abstract〉

The stenosis of arteriovenous fistulas (AVF) or arteriovenous grafts (AVG) in chronic hemodialysis patients is often treated with balloon-assisted percutaneous transluminal angioplasty (PTA), but short-term recurrent restenosis remains a problem. We treated recurrent restenosis in 6 vascular access vessel lesions in 5 patients using drug (paclitaxel)-coated balloons (DCB, SeQuent Please balloon). Four of the target lesions were located in AVF, one was located in an AVG, and the remaining lesion involved stent restenosis of the subclavian vein. All lesions were pre-dilated using a 3- or 4-mm-diameter balloon, and paclitaxel was delivered via a 3.5- or 4.0-mm-diameter DCB, which was inflated for 120 sec. Two lesions required re-PTA after 7 and 16 months, but the culprit lesions were not located at the DCB-treated sites; rather, they were new stenotic lesions. No flow disturbance was seen in the other 4 lesions. In comparison with their pre-DCB values, the patency periods of the treated vascular access vessels were significantly longer after the DCB treatment (pre-DCB vs. post-DCB :  $3.4 \pm 1.9$  vs.  $10.8 \pm 5.9$  months,  $p < 0.0001$ ). DCB angioplasty was very effective at maintaining good vascular access flow in recurrent restenotic lesions.

## 緒 言

透析シャント狭窄および閉塞に対する血管内治療 (percutaneous transluminal angioplasty: PTA) は第一選択の治療法とされ<sup>1)</sup>、患者に対する侵襲が少なく外来にて反復実施可能であり、外科的再建術のための血管を温存することが可能となることから、多くの施設で実施されている<sup>2~5)</sup>。しかし PTA 後の 12 か月の開存率は 50% 前後であり、高い再狭窄率が問題である<sup>6~8)</sup>。わが国においては 3 か月以内のバスキュラーアクセスに対する繰り返す PTA は保険償還が不能であり、長期血流維持の PTA が要求されるようになつた。長期血流維持の PTA 手技として、parallel wire technique<sup>9,10)</sup>、cutting balloon 拡張<sup>11~13)</sup>、AngioSculpt PTA balloon<sup>14)</sup>による開存期間の延長が報告され、さらに高耐圧バルーンでの完全拡張、長時間拡張、アンダーサイズバルーン拡張、低圧頻回拡張などさまざまな報告が散見されるが、いまだ有効な手段は確立されていない<sup>15~17)</sup>。

一方、冠動脈形成術においては薬剤溶出性バルーン (drug-coated balloon: DCB, SeQuent Please balloon, NIPRO CO.) 使用によるステント内再狭窄の低減が報告されている<sup>18~20)</sup>。Drug-coated balloon は paclitaxel coated balloon であり、冠動脈ステント内再狭窄に対しては通常の balloon などにて前拡張を行つた後に約 30 秒間の病変拡張にて薬剤の 80% がバルーン表面から放出され、10~20% の薬剤が血管壁に取り込まれる。

今回、繰り返す透析シャント再狭窄 5 症例 6 病変に対して再狭窄抑制および長期開存を目的とし、薬剤溶出性バルーン (DCB) を使用した PTA 治療を行つたので長期成績と合わせて報告する。

## I. 対象および方法

短期間に繰り返すバスキュラーアクセス血流不全で紹介され PTA が必要と判断された 5 症例 6 病変を対象とした。自己静脈再狭窄 4 病変、鎖骨下静脈ステント内再狭窄 1 病変、人工血管内再狭窄 1 病変であった。

バスキュラーアクセス血管拡張および薬剤溶出性バルーンの使用方法は、シャント静脈から 6F シースを挿入し、ヘパリン 3,000 単位を注入した。次に血管造影を施行し狭窄病変を確認し、0.014-guide wire にて対照病変を通過した。前拡張はバルーン拡張を 2 気圧 30 秒から開始し、1 気圧/30 秒の徐々な加圧を行い

balloon indentation が解除されるまで、または rated burst pressure まで加圧し、その加圧を 120 秒間維持した。この後に再度血管造影を施行し、大きな血管解離などがないことを確認した。

薬剤溶出性バルーンは、シースから直接挿入するとシースの逆流防止弁にてバルーン表面に塗布の薬剤が脱落する可能性がある。したがって、逆流防止弁が脱着可能であれば Y-コネクターへ変更し、逆止弁全開とし薬剤溶出性バルーン挿入が必要である。また、逆流防止弁が脱着不能であれば 6F-guiding catheter を用いて Y-コネクターを装着し、薬剤溶出性バルーンの挿入が必要である。今回は 6F-guiding catheter (Autobahn 6F-ST 55 cm, NIPRO CO.) を 6F-sheath から病変近傍に挿入し、Y-コネクターを接続した (図 1)。この後に Y-コネクターを全開として薬剤溶出性バルーンを病変に挿入した。薬剤溶出性バルーンは 8~12 気圧で 120 秒間の拡張を行つた。対照血管径の大きな病変では、さらに大きな径のバルーンで低圧からの追加拡張を行つた。この後に最終の血管造影を施行し病変拡張を確認した。

血管造影像は cine-angiography として収録し、同時に撮影された scale により拡張前後の病変評価を行つた。記録画像の解析 (quantitative vessel analysis) は、cardiovascular angiography analysis system (CAAS-II)<sup>21)</sup>を用いて行い、対照血管径 (reference diameter: RD)、最小血管径 (minimum lumen diameter: MLD)、病変長 (lesion length: LL)、狭窄率 (%diameter stenosis: %DS) を拡張前後で計測した。

本臨床研究は、心臓血管センター金沢循環器病院倫理審査委員会 (16000023) の承認を得て行い、患者に説明後、その承諾内容をカルテに記載した。

## II. 結 果

対象患者 5 症例の平均年齢は  $68.4 \pm 10.0$  歳で、男性 3 例女性 2 例で、透析導入の原疾患は、慢性糸球体腎炎 4 例、糖尿病性腎症 1 例であった。症例 1 は右前腕自己動脈端側吻合シャントで吻合部近傍静脈病変を認め病変長が長く PTA を 5 回繰り返していた。症例 2 は左上腕部での人工血管端側吻合シャントで人工血管内の頻回再狭窄病変であった。症例 3 は左鎖骨下静脈慢性完全閉塞の再灌流病変で SMART stent (Cardinal Health Japan CO.) 留置病変であり、その後に繰り返す再狭窄を認めた。症例 4 は左前腕自己動脈端側吻合シャントの前腕部静脈慢性完全閉塞の再灌流病変で 1.5 か月ごと 2 度の再狭窄病変である。また症例 5

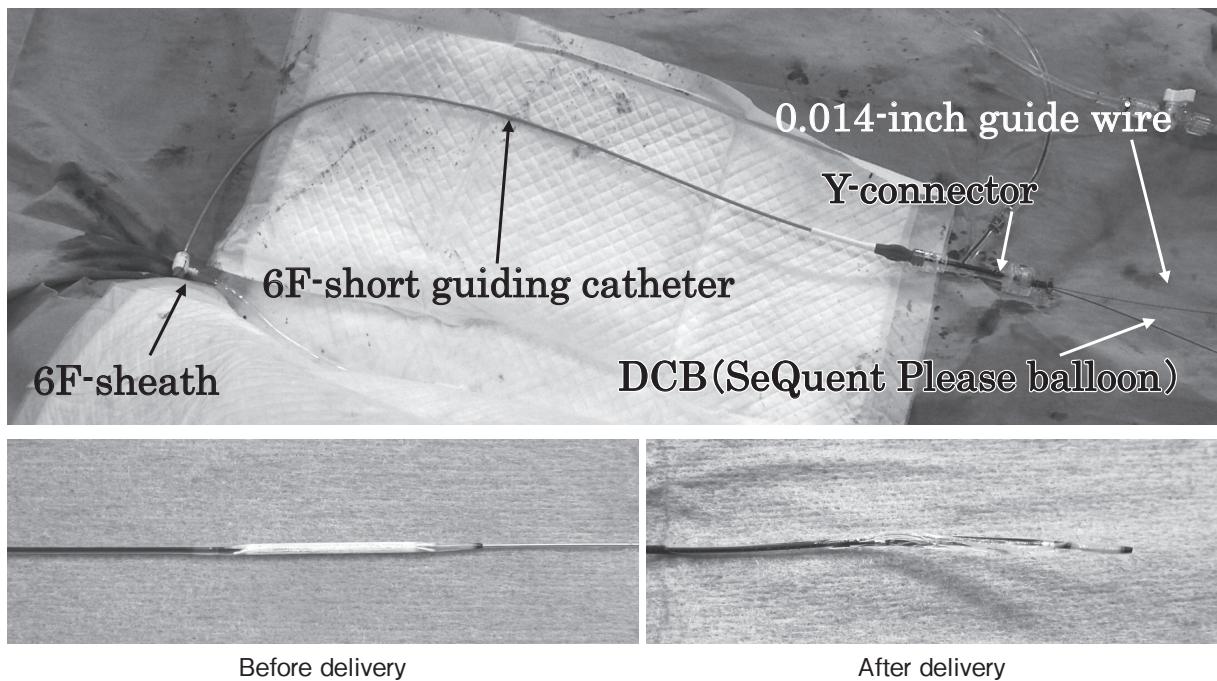


図 1 Catheter system of drug-coated balloon and appearances before and after drug delivery

表 1 Patient characteristics and interval of recurrent PTA

Case	Age (y. o.)	Sex	Disease	Access	Target lesion	Recurrent PTA	
						Frequency	Interval (months)
Case 1	71	Female	CGN	AVF	Access vein	5	4.5±3.1
Case 2	70	Female	CGN	AVG	Access graft	6	3.5±0.3
Case 3	76	Male	DN	AVF	Subclavian vein	3	2.3±1.1
Case 4	74	Male	CGN	AVF	Access vein	2	1.5
Case 5	51	Male	CGN	AVF	Access vein	4	3.6±2.1
Average ± SD	68.4±10.0					4.0±1.6	3.4±1.9

AVF: arteriovenous fistula, AVG: arteriovenous graft, CGN: chronic glomerulonephritis, DN: diabetic nephropathy

は右前腕自己動脈端側吻合シャントの吻合部近傍靜脈の繰り返す2箇所の狭窄病変であった。これらの5症例6病変に対する過去のシャントPTA回数の平均は4.0±1.6回であり、繰り返すPTA期間の平均は3.4±1.9か月であった(表1)。

今回施行したPTA6病変にする前拡張バルーンは、NSE balloon(NIPRO CO.), AngioSclupt PTA balloon(Volcano CO.)およびSterling balloon(Boston Scientific Japan CO.)を使用し、各々12~18気圧の拡張を行い全例でballoon indentationは解除し得た。症例1では病変長が45.6mmと長く2本のDCBを使用し、また症例4は病変長24mmであることから3.5mm径30mm長のDCBを使用した。その他の症例では4.0mm径20mm長のDCBを使用し8~14気圧の拡張を

行った。症例3,4および症例5の病変2では、さらに大きな径のバルーンによる追加拡張を行った(表2,3)。いずれの症例も薬剤塗布に伴うアレルギー反応などは認めず、また、薬剤塗布後の血流障害、血管穿孔なども認めなかった。DCB使用後の抗血小板剤あるいは抗凝固薬剤の投与は行っていない。

PTA前の対照血管径5.56±1.17mm、最小血管径1.68±0.69mmであり、病変長26.9±12.0mmであった。PTA後は最小血管径4.12±1.15mmに拡張された。症例1,4,5はその後の血流障害は認めておらず、症例2,3はDCB拡張部位とは異なる狭窄病変の進行で再度PTAとなつたが、いずれもDCB部位には高度狭窄は認めなかった(表3)。

全症例での繰り返す再狭窄に対する延べ20回の平

表 2 PTA procedures of balloon-angioplasty and DCB

Case	Pre-dilatation balloon		Drug-coated balloon		Post-dilatation balloon	
	Size & length	Max. inflation pressure	Size & length	Max. inflation pressure	Size & length	Max. inflation pressure
Case 1	NES balloon 4 mm × 40 mm	12 atm.	SeQuent Please balloon 4 mm × 20 mm × 2	14 atm.		none
Case 2	NES balloon 4 mm × 40 mm	18 atm.	SeQuent Please balloon 4 mm × 20 mm	14 atm.		none
Case 3	AngioSculpt balloon 4 mm × 40 mm	14 atm.	SeQuent Please balloon 4 mm × 20 mm	12 atm.	Mustang balloon 8 mm × 40 mm	12 atm.
Case 4	Sterling balloon 3 mm × 40 mm	14 atm.	SeQuent Please balloon 3.5 mm × 30 mm	12 atm.	AngioSculpt balloon 5 mm × 40 mm	10 atm.
Case 5 (Lesion-1)	Sterling balloon 4 mm × 40 mm	14 atm.	SeQuent Please balloon 4 mm × 20 mm	8 atm.		none
Case 5 (Lesion-2)	Sterling balloon 4 mm × 40 mm	14 atm.	SeQuent Please balloon 4 mm × 20 mm	8 atm.	NES balloon 5 mm × 40 mm	12 atm.

表 3 Quantitative vessel analysis and patent periods

Case	Pre-PTA			Post-PTA			Periods of access patency (months)
	RD (mm)	MLD (mm)	%DS (%)	MLD (mm)	%DS (%)		
Case 1	5.43	1.64	69.8	45.6	3.91	28.0	20 No flow-disturbance
Case 2	5.82	2.52	56.7	23.5	4.30	26.1	16 Re-PTA by other lesions
Case 3	7.39	2.25	69.6	36.9	5.96	19.4	7 Re-PTA by other lesions
Case 4	4.85	1.07	77.9	23.6	3.38	30.3	10 No flow-disturbance
Case 5 (Lesion-1)	4.31	0.71	83.5	17.4	3.01	30.4	6 No flow-disturbance
Case 5 (Lesion-2)	4.75	1.86	60.8	14.5	4.18	23.9	6 No flow-disturbance
Average ± SD	5.56 ± 1.17	1.68 ± 0.69	71.5 ± 10.1	26.9 ± 12.0	4.12 ± 1.15	26.8 ± 4.52	10.8 ± 5.9

RD : reference diameter, MLD : minimum lumen diameter, %DS : % diameter stenosis, LL : lesion length

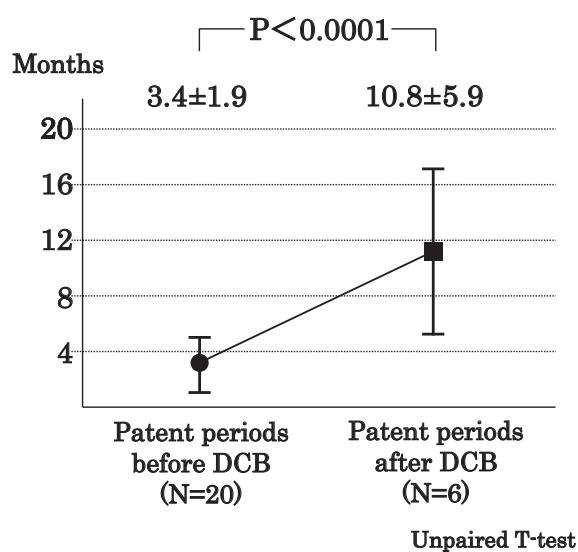


図 2 Comparison of patent periods in access between before and after PTA with drug-coated balloon

均 PTA 開存期間は  $3.4 \pm 1.9$  か月であったが、DCB 後は現時点で  $10.8 \pm 5.9$  か月であり、再 PTA までの期間の有意な延長を認めた ( $p < 0.0001$ 、図 2)。

### III. 考 案

冠動脈ステント内再狭窄病変では DCB 治療により有意な再々狭窄軽減効果が報告され<sup>18~20)</sup>、冠動脈治療に際しての DCB 使用は一般的な治療方法となっている。一方、Lai ら<sup>22)</sup>は透析シャント狭窄に対する paclitaxel coated balloon (PCB) の再狭窄軽減効果について報告し、再 PTA までの期間が PCB 使用群  $251.2 \pm 123.0$  日、非使用群  $103.2 \pm 29.3$  日 ( $p < 0.01$ ) と有意な延長を認めたとしている。また 6 か月の開存率は使用群 70%、非使用群 0% ( $p < 0.01$ ) と PCB 使用群で優れていたが、12 か月の開存率は PCB 使用群 20%、非使用群 0% ( $p > 0.05$ ) で有意差がなかったとしている。

る。われわれも繰り返すバスキュラーアクセス再狭窄病変にDCBを使用した2症例を報告し<sup>23,24)</sup>、いずれの症例も6か月以上の開存を確認している。今回、再狭窄を繰り返すバスキュラーアクセス5症例6病変にDCBを使用し、DCB使用前の平均PTA期間3.4か月であったが、DCB使用にて10.8か月の有意な開存維持が可能であった。3症例4病変では再PTA施行せずに経過観察中であり、また16および7か月で再PTAとなった2症例では、DCA部位に再狭窄は認めずほかの部位の狭窄進行が血流障害の原因であった。これらの結果から、短期間に繰り返すバスキュラーアクセス再狭窄病変に対してはpaclitaxel-coated balloonであるDCBの使用により開存期間を延長する可能性が示唆された。また3~4か月ごとに繰り返す再狭窄病変では、DCB使用により年1回のPTA施行となることで、医療経済的にも利点があると考えられる。

DCB使用に際しては、シースから直接挿入するとシースの逆流防止弁にてバルーン表面に塗布の薬剤が脱落する可能性がある。シースの逆流防止弁が脱着可能であればY-コネクターへ変更し、逆流防止弁が脱着不能であれば6F-guiding catheterを用いてY-コネクターを装着し、Y-コネクターの逆流防止弁を全開としてDCBの挿入が必要である点に注意が必要である。またDCBの病変拡張時間について、冠動脈ステント内再狭窄病変ではDCB約30秒間の拡張にて薬剤の80%がバルーン表面から放出され、10~20%の薬剤が血管壁に取り込まれることから、30秒拡張が基本である。Laiらのバスキュラーアクセス病変に対するpaclitaxel-coated balloonの報告<sup>22)</sup>では60秒拡張を行っているが、われわれは今回~~120秒~~拡張を行った。冠動脈病変拡張では胸部症状の出現のため長時間拡張は困難であるが、バスキュラーアクセス病変に対してはDCBの長時間拡張が可能である点が優位であると判断される。

しかしDCBは、わが国においては冠動脈小血管病変（対照血管径3mm以下）およびステント内再狭窄での使用のみに保険償還が限定されている点に注意が必要であり、今回の検討はDCBについて十分な説明を行い、全例本人の了解を得て使用した。バスキュラーアクセスの長期維持は透析患者にとって重要な課題であり、DCBを含め長期間の血流維持が可能となるPTA手技あるいはデバイスの開発を期待したいと考える。

## まとめ

薬剤溶出性バルーン（DCB；SeQuent Please balloon）により透析シャント再狭窄までの期間を延長し得る可能性があり、今後症例を増やしての検討が期待される。また、著者および共著者の利益相反に関して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

## 文献

- 1) 日本透析医学会. 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作成および修復に関するガイドライン. 透析会誌 2005; 38: 1491-551.
- 2) 佐藤隆, 古賀伸彦. 経皮的血管形成術(PTA)によるシャント狭窄部拡張法. 臨牀透析 1993; 9: 1197-202.
- 3) Gaux JC, Bourquelot P, Raynaud A, Seurot M, Cattan S. Percutaneous transluminal angioplasty of stenotic lesions in dialysis vascular accesses. Eur J Radiol 1983; 3: 189-93.
- 4) Spinowitz BS, Carsen G, Meissell R, Charytan C. Percutaneous transluminal dilatation for vascular access. Nephron 1983; 35: 201-4.
- 5) 天野泉. ブラッドアクセス合併症に対するインターベンション治療. 臨牀透析 1997; 13: 1021-8.
- 6) Windus DW. Permanent vascular access: a nephrologist's view. Am J Kidney Dis 1993; 21: 457-71.
- 7) Glanz S, Gordon DH, Butt KM, Hong J, Lipkowitz GS. The role of percutaneous angioplasty in the management of chronic hemodialysis fistulas. Ann Surg 1987; 206: 777-81.
- 8) Gmelin E, Winterhoff R, Rinast E. Insufficient hemodialysis access fistulas: late results of treatment with percutaneous balloon angioplasty. Radiology 1989; 171: 657-60.
- 9) 堀田祐紀, 田口富雄, 伊藤秀樹, 斎藤靖人, 坂本和英, 石川勲. シャント狭窄のPTAに際しParallel wire techniqueが有用であった2症例. 透析会誌 1998; 31: 1031-7.
- 10) 山谷秀喜, 堀田祐紀, 中澤哲也, 田口富雄, 斎藤靖人, 石川勲. 内シャント狭窄に対するparallel wire techniqueの有用性についての検討. 透析会誌 2000; 33: 127-31.
- 11) Wu CC, Lin MC, Pu SY, Tsai KC, Wen SC. Comparison of cutting balloon versus high-pressure balloon angioplasty for resistant venous stenoses of native hemodialysis fistulas. J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 877-83.
- 12) Bhat R, McBride K, Chakraverty S, Vikram R, Severn A. Primary cutting balloon angioplasty for treatment of venous stenosis in native hemodialysis fistulas: long-term results from three centers. Cardiovasc

- Intervent Radiol 2007; 30: 1166-70.
- 13) 池田潔. 再狭窄を防ぐPTAのテクニック. アクセス 2009. 腎と透析 2009; 66: 16-8.
  - 14) 堀田祐紀, 覚地康志, 片野健一. 第3章バスキュラーアクセスの今後の方向, 透析シャントPTAでの内膜損傷の評価～再狭窄軽減への手がかり～, 全人力・科学力・透析力 for the people 透析医学. 平方秀樹監修, 大阪: 医薬ジャーナル社, 2014; 244-50.
  - 15) 井上浩伸, 副島一晃, 木村亜由美, 他. 頻回再発例における拡張時間が与えるPTAの治療効果. アクセス 2013, 腎と透析 2013; 74: 46-8.
  - 16) 村上雅章, 川口佑, 渡邊沙也花, 他. Under size balloonによるPTAの試み. アクセス 2010, 腎と透析 2010; 69: 210-2.
  - 17) 川合徹, 山内崇宏, 山下秀樹, 土井盛博. Conventional balloonによるVAIVTで6ヶ月開存しない症例に対するperipheral cutting balloonの効果. アクセス 2014, 腎と透析 2014; 77: 208-10.
  - 18) Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. N Engl J Med 2006; 355: 2113-24.
  - 19) Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. Circulation 2009; 119: 2986-94.
  - 20) Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 149-54.
  - 21) Gronenschild E, Janssen J, Tijdens F, CAAS. II: A second generation system for off-line and on-line quantitative coronary angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 33: 61-75.
  - 22) Lai CC, Fang HC, Tseng CJ, Liu CP, Mar GY. Percutaneous angioplasty using a paclitaxel-coated balloon improves target lesion restenosis on inflow lesions of autogenous radiocephalic fistulas: a pilot study. J Vasc Interv Radiol 2014; 25: 535-41.
  - 23) 堀田祐紀. 薬剤溶出性バルーンとその効用. 臨牀透析 2016; 32: 903-5.
  - 24) 堀田祐紀, 名村正伸, 池田正寿, 他. 繰り返す透析シャント再狭窄に対して薬剤溶出性バルーン(SeQuent Please, drug-coated balloon)を使用した2症例. 腎と透析 アクセス 2016; 81: 140-4.