

### 重症ASを有する慢性透析患者に対する治療戦略

ASを有する慢性透析患者に対してTAVIをどのように適応するかについては、今後発表されるであろうTAVIの長期成績に基づいて検討する必要がありますが、患者年齢と余命、各手術の解剖学的な適応、透析患者における弁の耐久性などから治療方針を決定することが現状における基本的な考え方であると思います。

若年患者では、機械弁を使用、もしくは外科的生体弁を使用して、機能不全が生じ再治療が必要となった際にTAV in SAV (経カテーテル的に外科的生体弁の機能を回復する治療方法)を実施するという考え方もあるかと思えます。いずれにしても、今後、TAVIの遠隔成績の蓄積とともに、透析患者に対するTAVIを用いた治療戦略が徐々に明らかになってくると考えています。



### 慢性透析患者に対するAS治療では紹介元施設との連携が一層重要に

本邦では慢性透析患者の管理が高水準であるため、欧米に比べて患者の余命が長く、その結果ASを伴う患者も増加しています。そこで当科では透析施設との連携を重視する方針でAS治療に臨んでいます。すなわち、合併症が発現しないうちに早めに治療施設に紹介いただき、適切にASを治療して、透析の良好な環境を維持することが連携の基本であると思います。

また、透析患者ではTAVI施行後、急速な弁機能不全が進行するリスクもあることから、6ヵ月～1年ごとにフォローアップを実施するとともに、透析施設でも患者の状態をチェックしていただくことが重要です。

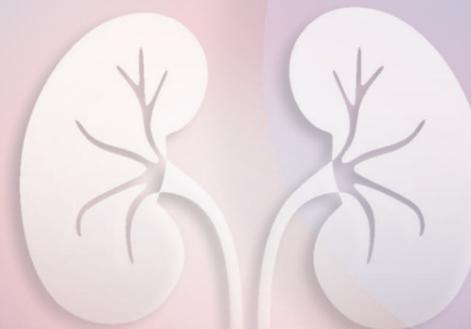
## 重症大動脈弁狭窄症を有する慢性透析患者に対する新たな治療選択肢

2021年1月、経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)用バルーン拡張型人工心臓弁であるサピエン3が、重症大動脈弁狭窄症(AS)を有する外科的手術を施行することができない慢性透析患者に対する追加の承認を取得しました。

2013年の本邦へのTAVI導入以降、ASの治療が必要とされている患者さんにとって、TAVIは新たな治療の選択肢として役立てられてきましたが、慢性透析患者は、適応外とされました。

しかし、大阪大学で先進医療として慢性透析の患者さんに対するTAVIを行ったところ、良好な成績が示されました<sup>1)</sup>。それをきっかけに2016年9月、日本国内での治験がスタートし、あらためて安全性・有効性が示されたことから、今回の承認取得に至りました。

そこで今回、国内治験について、治験を主導した大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授の澤 芳樹先生に解説いただきました。



監修

澤 芳樹 先生

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座  
心臓血管外科学 教授

1) Maeda K, et al. Circ J. 2015;79:2713-9.  
2) エドワーズライフサイエンス株式会社社内資料. 承認時評価資料.  
3) Okada N, et al. Ann Thorac Surg. 2015;99:1524-31.  
4) Maeda K, et al. Circ J. 2019;83:1600-6.

# 国内治験では重症ASを有する慢性透析患者を対象にサピエン3の安全性および有効性を検討しました

## ● 国内治験の概要

症候性の重症ASを有する慢性透析患者28例を対象に、SAVR(外科的大動脈弁置換術)に対するTAVIの非劣性を検証する国内治験が実施されました<sup>2)</sup>。

**目的** 症候性の重症ASを有する慢性透析患者において、SAVRに対するTAVIの非劣性を検証する。

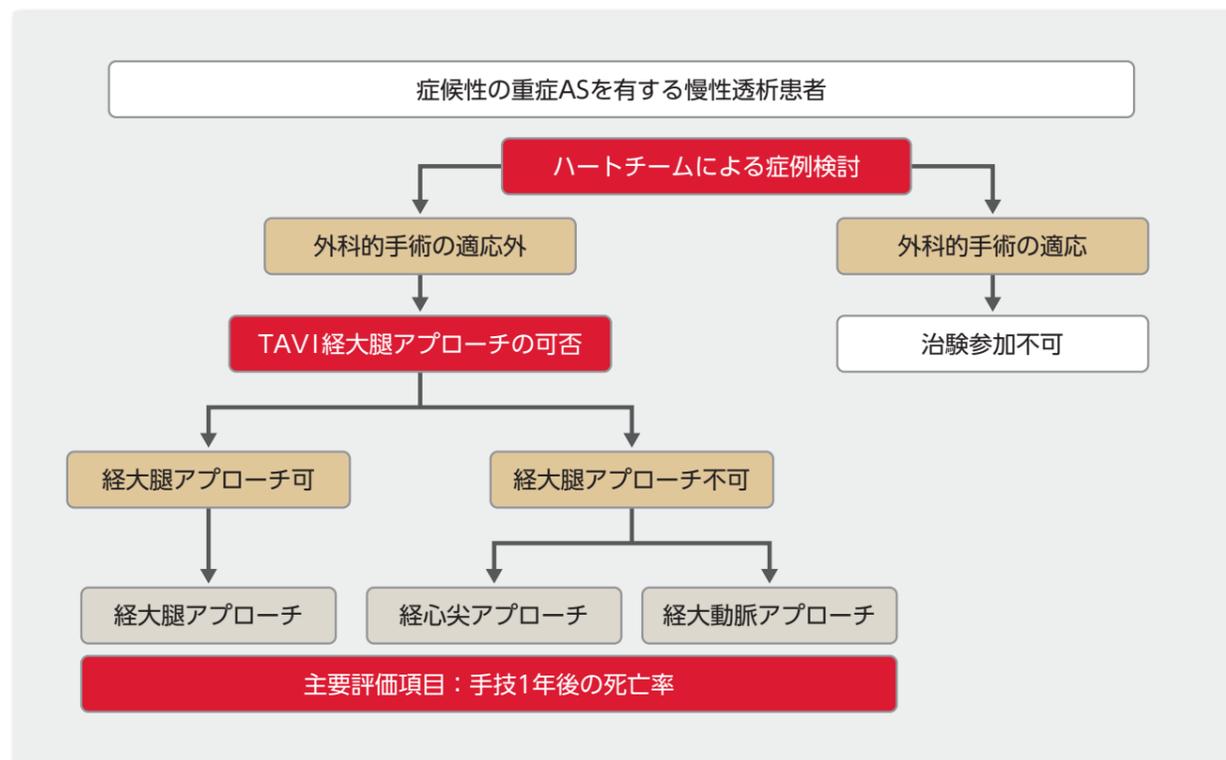
**試験デザイン** 前向き、オープン、非無作為化、多施設共同、単群臨床試験

**対象** 症候性の重症ASを有する慢性透析患者28例

**治験実施施設** 大阪大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院

**主要評価項目** 手技1年後の全死亡率

**解析方法** 主要評価項目である手技1年後の死亡率に関して、サピエン3を用いた本治験成績を、慢性透析患者を対象としたSAVRの国内臨床研究成績から設定したパフォーマンスゴール(PG)と比較した。手技1年後の死亡率の95%信頼区間(CI)上限値がPG(45%)を下回った場合にサピエン3を用いた治療のSAVRに対する非劣性が示されるとした。



承認時評価資料

## 主たる患者選択基準

- 下記の基準を満たす重症ASを有し、かつNYHA心機能分類II度以上の患者
  - 平均圧較差 $\geq 40$ mmHg、弁通過血流速度 $\geq 4.0$ m/s、大動脈弁弁口面積 $\leq 1.0$ cm<sup>2</sup>、大動脈弁口面積係数 $\leq 0.6$ cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>
- 外科的手術を安全に施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であるとハートチームが判断した患者
- 導入後3ヵ月以上経過した安定期の維持透析患者(血液透析/腹膜透析)

承認時評価資料

## 主たる除外基準

- 単尖弁、あるいは二尖弁である患者、あるいは大動脈弁が石灰化を呈していない患者
- 重度の大動脈弁閉鎖不全症、あるいは僧帽弁逆流を合併している患者
- 血清アルブミン値が3.0g/dL未満\*またはBMIが18未満の患者
- 左室駆出率が20%未満の重度心機能不全を有する患者
- 抗凝固療法および抗血小板療法の適切な実施ができない患者
- 非心臓関連の術前合併症(癌、慢性肝疾患等)によって余命が12ヵ月未満の患者

\*大阪大学で行われた透析患者に対する先進医療の結果において、血清アルブミン値3.0g/dL未満は全死亡の独立した予測因子であったことが報告されています。

承認時評価資料

## ベースラインにおける患者背景

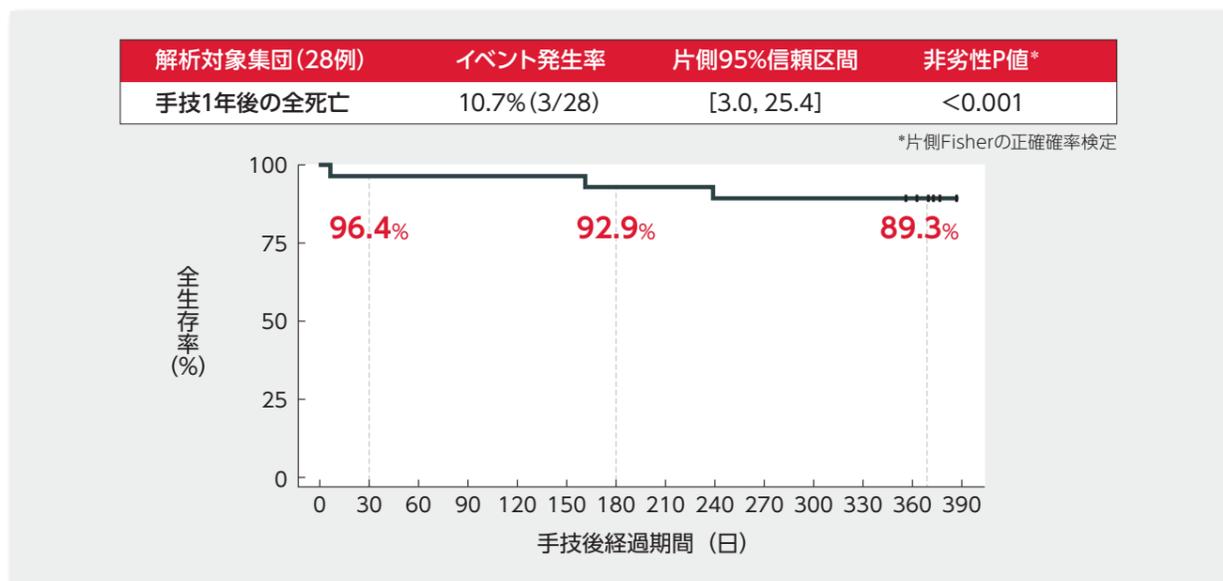
	解析対象 (N=28)	[最小値, 最大値]
年齢(歳)	79.2 ± 5.2 (28)	[66, 88]
男性	67.9% (19/28)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.45 ± 2.44 (28)	[18.0, 26.4]
BSA (m <sup>2</sup> )	1.51 ± 0.15 (28)	[1.2, 1.8]
血液透析患者の割合	100.0% (28/28)	
透析導入に至った原疾患		
慢性糸球体腎炎	32.1% (9/28)	
糖尿病性腎症	32.1% (9/28)	
透析期間(年)	11.52 ± 10.47 (28)	[0.3, 40.2]
STS Score (%)	14.34 ± 6.23 (28)	[5.0, 28.5]
Logistic EuroSCORE (%)	23.67 ± 13.06 (28)	[6.1, 68.6]
NYHA心機能分類 クラス III/IV	32.1% (9/28)	

承認時評価資料

# 1年後成績

## ● 主要評価項目：全死亡率は10.7%

- 手技1年後の全死亡率は10.7%、95%CIの上限値は25.4%であり、この上限値は、外科手術の目標値として設定した45%を下回る良好な成績を示しました。
- これにより、症候性の重症ASを有する慢性透析患者において、SAVRに対するTAVIの非劣性が示されました。



承認時評価資料

## ● 安全性に関する評価項目

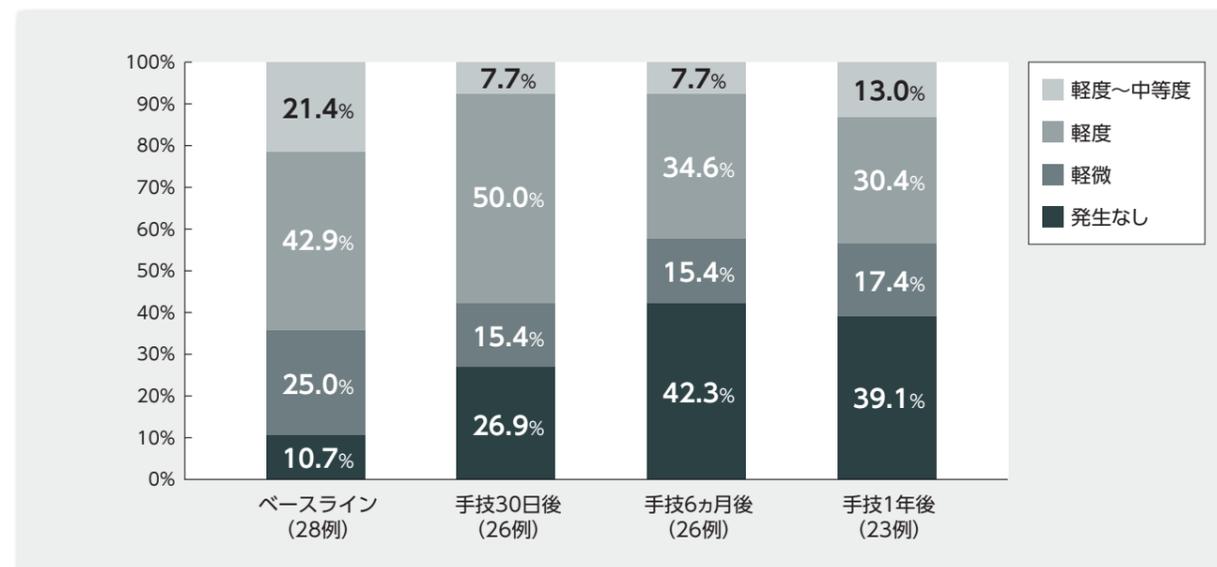
- 手技1年後のKaplan-Meier解析による脳卒中発生率は11.6%と高率だったものの、デバイスや手技との因果関係は認められず、もともと有していた大動脈弓部や頸部、頭部の動脈硬化に起因した可能性が高いと考えられました。

解析対象 (N=28)	30日後	6ヵ月後	1年後
複合エンドポイント(全死亡 / 脳卒中)	3.6%	14.3%	21.4%
全死亡	3.6%	7.1%	10.7%
心血管死亡	3.6%	3.6%	7.3%
全脳卒中	0.0%	7.6%	11.6%
機能障害を伴う脳卒中	0.0%	3.7%	7.7%
心筋梗塞	0.0%	0.0%	0.0%
生命を脅かす出血	0.0%	3.7%	8.5%
重度の血管合併症	0.0%	0.0%	0.0%
新規ペースメーカー留置	7.1%	7.1%	7.1%
感染性心内膜炎	0.0%	0.0%	0.0%
SVD	0.0%	0.0%	0.0%

承認時評価資料

## ● 大動脈弁逆流：中等度以上の大動脈弁逆流は発生なし

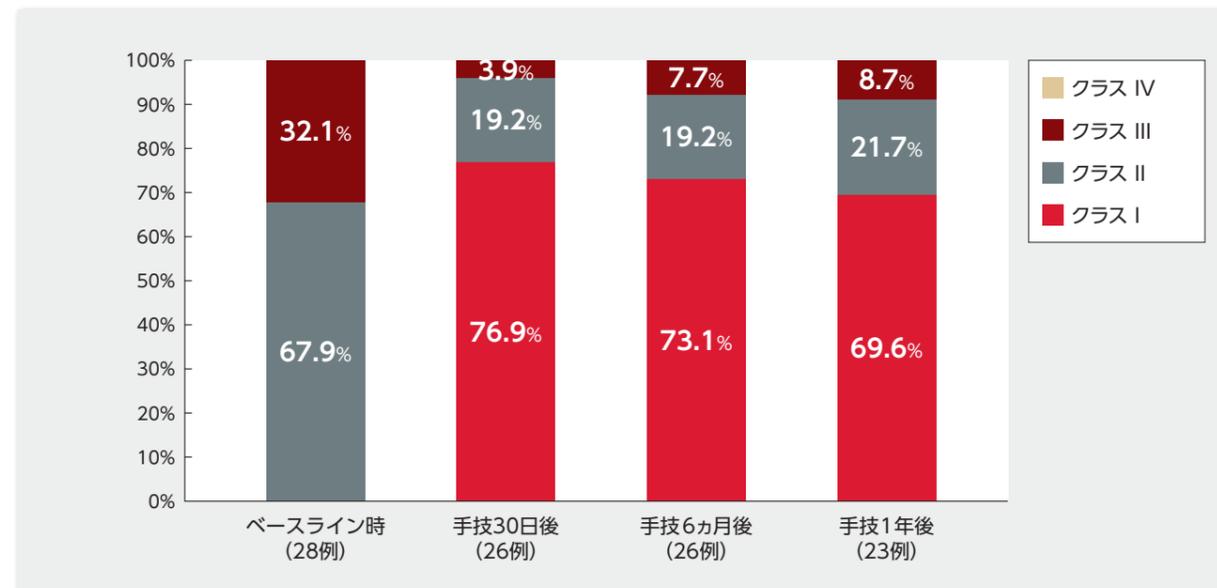
- 手技1年後の大動脈弁逆流発生率は、発生なしが39.1%、軽微が17.4%、軽度が30.4%、軽度～中等度が13.0%であり、中等度以上の患者を認めませんでした。



承認時評価資料

## ● NYHA心機能分類

- ベースライン時のNYHA心機能分類は67.9%がクラスII、32.1%がクラスIIIであったのに対し、手技30日後で96.1%、手技1年後で91.3%の被験者がクラスI又はIIでした。
- 手技30日後で84.6%、手技1年後で73.9%の被験者にNYHA心機能分類I度以上の改善を認めました。



承認時評価資料

## ● 術後経過

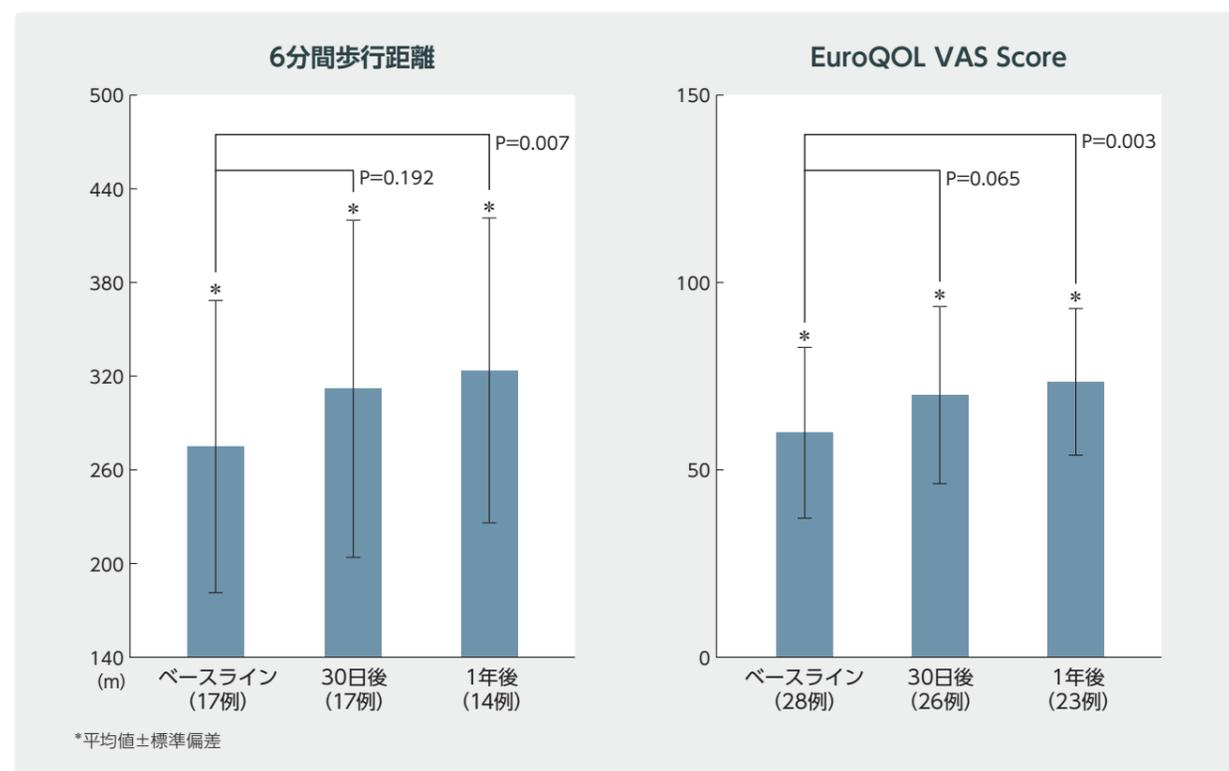
- TAVI施行後のICU滞在日数は1.4日、術後在院日数は6.3日と早期退院が可能でした。
- 全例が術後翌日までに透析を再開しました。

解析対象 (N=28)		解析対象 (N=28)	
ICU滞在(日)	1.4*	2つ以上のTHV留置 (THV-in-THV)	0.0% (0/28)
術後在院日数(日)	6.3*	院内死亡	3.6% (1/28)
術後の透析再開(日)		重症の周術期合併症	7.1% (2/28)
Day 0	2/28 (7.1%)	大動脈弁輪破裂	3.6% (1/28)
Day 1	26/28 (92.9%)	完全房室ブロック	3.6% (1/28)
外科手術への移行	0.0% (0/28)		

\*中央値 承認時評価資料

## ● ADL、QOL：ベースラインに比べ有意に改善

- 6分間歩行距離は、ベースラインの274.9±93.6mから手技1年後には323.7±97.6mとなり、有意な改善が認められました (P=0.007、1標本t検定)。
- EuroQOL VAS Scoreに基づく患者QOLは、ベースラインの59.89±22.79点から手技1年後には73.48±19.57点となり、有意な改善が認められました (P=0.003、1標本t検定)。



## 熟練した弁膜症チームによる適応の決定および治療の遂行が重要

本邦におけるTAVIの早期の治療成績は非常に良好でした。しかし慢性透析患者では、一般的に併存疾患の合併により患者背景が悪く、かつフレイルを伴うことも多いため、非透析患者に比べ余命は短いといわれています。患者によってはTAVIによる治療の恩恵を受けられない可能性があります。そのため、透析患者に対するTAVI適応の決定には、年齢、併存疾患を加味した熟練した弁膜症チームによる決定が重要です。

この度の適応拡大は、市販後調査とそのフォローアップが終了するまでは、一定の基準を満たした全国約30施設に導入されます。その後、市販後のリアルワールドデータの充実とともに、施設数が拡大される予定です。

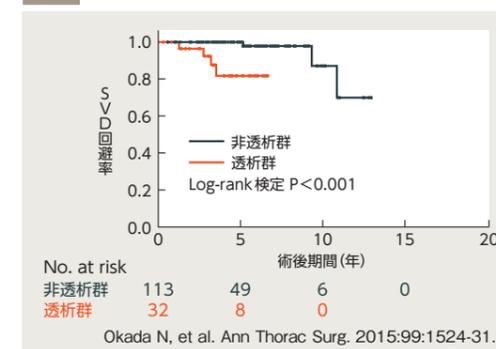
## 透析患者では構造的弁劣化(SVD)の頻度が高いことから、TAVI施行後においても厳重なフォローアップが必要

慢性透析患者では、生体弁のSVDの発生率が高いことが報告されています。

**外科的生体弁**

生体弁を用いてSAVRを施行した透析群89例、非透析群317例を対象に、生存率、SVD等に関する比較が後向きに行われました。患者背景は平均年齢が透析群66歳、非透析群67歳、男性の割合が透析群で67.4%、非透析群で55.2%でした。SAVR施行5年後のSVD回避率は透析群82%、非透析群100%と非透析群で有意に高いという結果が示されました(図1、P<0.001、Log-rank検定)<sup>3)</sup>。

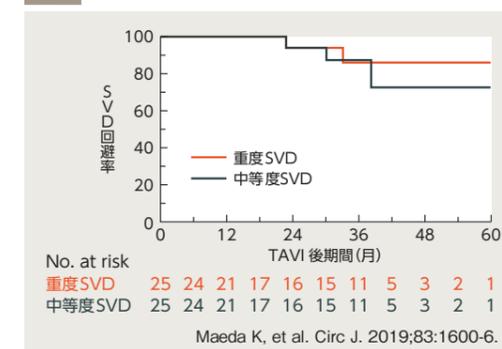
図1 外科的生体弁のSVD回避率



**TAVI弁**

大阪大学では先進医療として、ASを有するTAVI施行慢性透析患者25例を対象とした研究を行いました(組み入れ期間：2012年4月～2016年1月)。患者背景は平均年齢76.5歳、平均STS Score14.7%、男性60.0%、全例にSAPIEN<sup>®</sup>1またはSAPIEN XT<sup>®</sup>2が植え込まれました。TAVI施行3年後の重度のSVD回避率は85.9%という結果でした(図2)<sup>4)</sup>。

図2 透析患者におけるTAVI弁のSVD回避率



\*1本邦未承認品、\*2承認整理済み

このように、透析患者では非透析患者と比較し、SVDの発生頻度が高いことから、TAVI施行後においても6ヵ月ごとのエコー実施による厳重なフォローアップが必要と考えられます。