

重症大動脈弁狭窄症を有する慢性透析患者に 対する新たな治療戦略 Vol.2

2021年1月16日(土)
サピエン3透析適応拡大
—導入施設向けトレーニング—より

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、2021年1月16日に導入施設を対象としたトレーニングが開催されました。本冊子は、治験を実施した2施設による研修会の講演およびパネルディスカッションの内容を抜粋し、採録したものです。

司 会

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

ご講演 ・ パネリスト

島村 和男 先生 大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医療学

前田 孝一 先生 大阪警察病院 心臓血管外科

林田 健太郎 先生 慶應義塾大学医学部 循環器内科

本間 康一郎 先生 慶應義塾大学医学部 救急医学教室

猪原 拓 先生 慶應義塾大学医学部 循環器内科

目 次

ご講演より

本邦におけるTAVI導入の期待 —透析専門医の視点から— 2

本間 康一郎 先生(慶應義塾大学医学部 救急医学教室)

透析治験成績から考える適応患者像と大動脈弁狭窄症治療戦略 4

猪原 拓 先生(慶應義塾大学医学部 循環器内科)

透析患者特有のTAVIリスクについて 6

前田 孝一 先生(大阪警察病院 心臓血管外科)

パネルディスカッション 8



Edwards

【本邦における透析の現状】

■ 増加し続ける透析患者

本邦における慢性透析患者は年々増加を続けており、最新のデータでは35万人程度と報告されています。年齢別にみると、**図1**に示した通り70歳以上の透析患者が経時的に増加しています¹⁾。

新規に透析を導入する患者の原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症の順となっています¹⁾。近年、増加している腎硬化症の原因は高血圧に起因していることが多く、今後も透析導入の原因としてさらに重要なものになってくることが予想されます。

■ 慢性透析患者の転帰 — 予後規定因子と余命 —

透析患者における死因を見てみると、頻度が高い方から、心不全、感染症、悪性腫瘍の順となります¹⁾。心不全、心筋梗塞などの心血管死亡は約30%、それ以外の非心臓死が約70%と、たとえ重症ASを有していたとしても、それ以外の予後規定因子も多く存在するのが透析患者の特徴です。

さらに、少し古いデータにはなりますが平均余命で考えてみると、60歳以降の透析患者の平均余命は、非透析患者の約半分程度であることが分かります(**図2**)²⁾。この、予後規定因子と余命が、治療方法の決定方針において重要な位置づけになるものと考えます。

■ 透析患者特有の石灰化メカニズムは非透析患者とは異なる

一般的に弁、血管の石灰化には2つのメカニズムが存在します(**図3**)³⁾。1つはアテローム性動脈硬化であり、これはプラークが蓄積し、その内部が石灰化して発生するものです。もう1つはメンケベルグ型と呼ばれる血管の中膜の特異的石灰化です。透析患者においては、アテローム性の石灰化もさることながら、特にメンケベルグ型の石灰化が優位であることが明らかになっていますので、ASにおける大動脈弁石灰化も非透析患者とは性状含めて異なる可能性があることに留意が必要だと考えます。

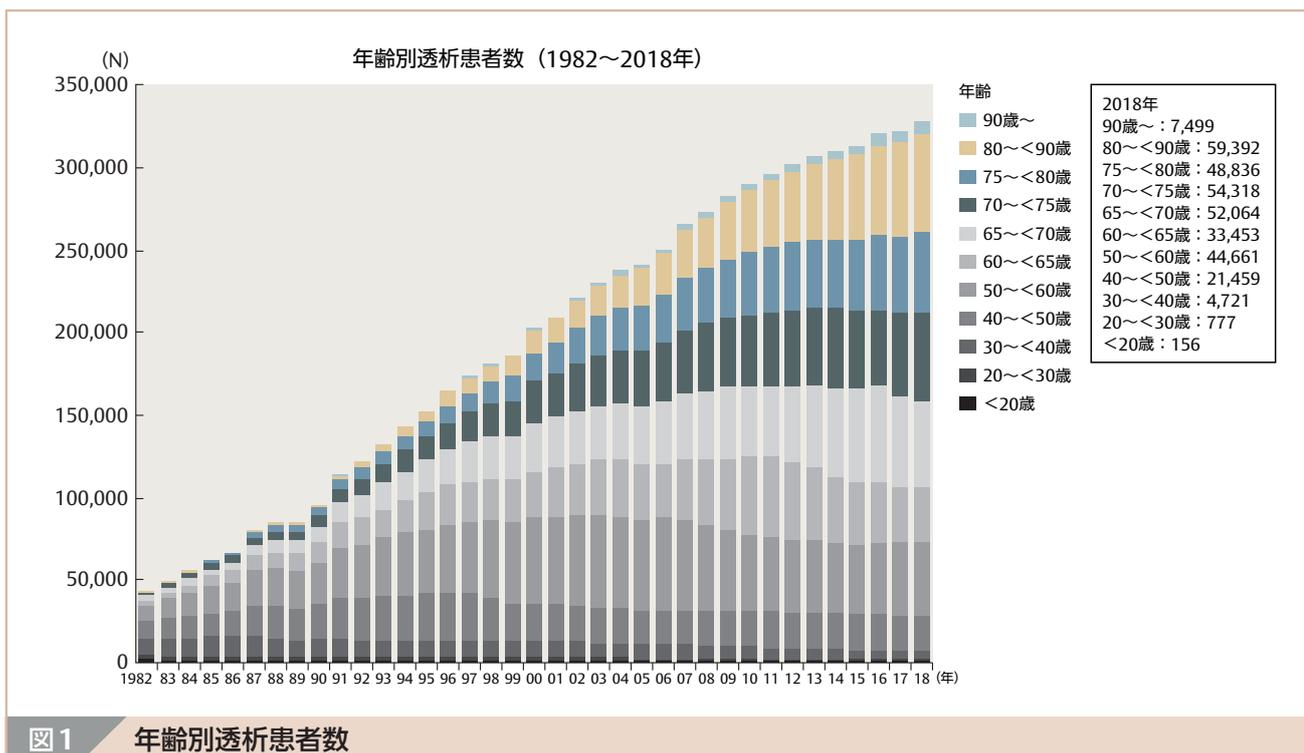


図1 年齢別透析患者数

慢性透析患者におけるAS治療の必要性和TAVIへの期待

先に述べた石灰化のメカニズムの違いも影響してか、透析患者においてはASの有病率が高く、かつ進行速度も早いことが報告されています⁴⁾。透析専門医として日常臨床で困るのは、ASを有する患者の突然死です。TAVIの国内治験成績は非常に良好でしたので、透析患者に対する画期的な治療オプションになることを期待しています。

一方で、治療の恩恵を考えるだけでなく、適切な患者の適応を見極めて治療を行うことも我々の責務だと感じています。ASが除水困難・低血圧を引き起こすほど進行してしまうと予後が悪化するので、聴診、心エコーでASの存在を早期に発見し、TAVI実施施設の先生方と連携のうえで治療を行うことが重要と考えています。

1) Nitta K, et al. Renal Replacement Therapy. 2020; 6:41.
 2) 日本透析医学会 統計調査委員会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在)」
 3) 藤井秀毅, 日腎会誌.2018; 60: 133-8.
 4) Ohara T, et al. Circ J. 2005; 69:1535-39.

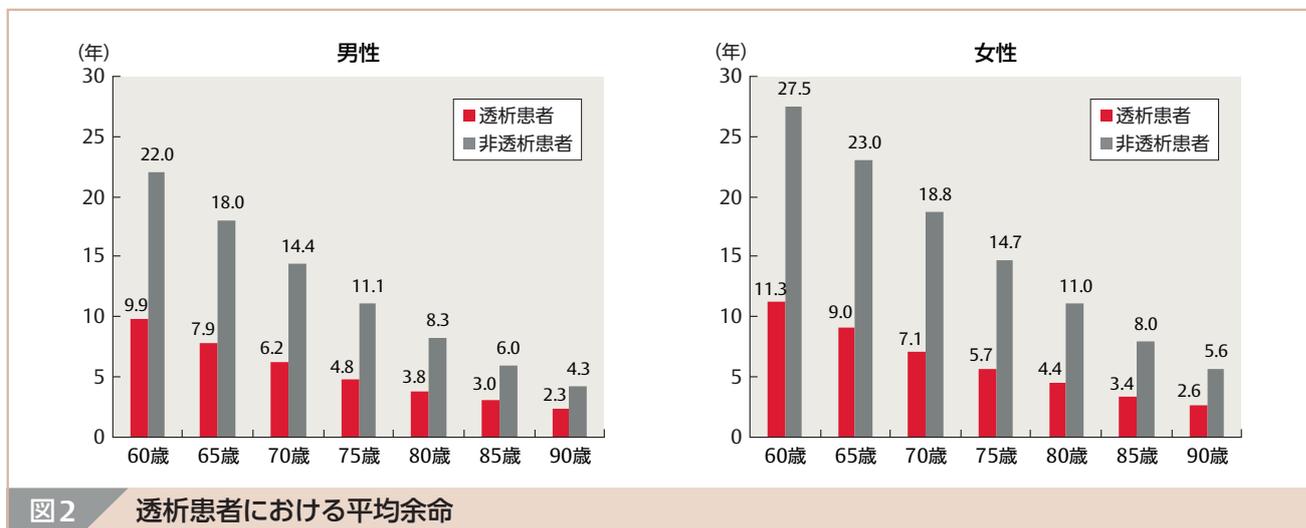


図2 透析患者における平均余命

日本透析医学会 統計調査委員会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在)」より作成.

CKD、透析における心血管疾患で重要な病態が石灰化であり、主に血管石灰化、弁石灰化があげられる。

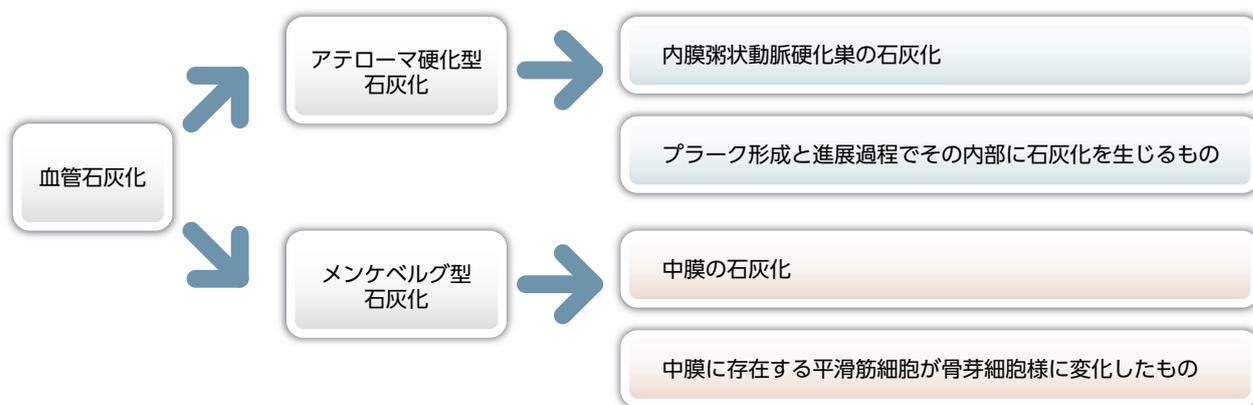


図3 透析患者における血管石灰化の機序

藤井秀毅, 日腎会誌.2018;60:133-8.

慢性透析患者のAS治療におけるTAVI治療の位置づけ

米国のMedicareデータに基づき、慢性透析患者における大動脈弁狭窄症(AS)治療について調査した研究では、全8,107例のうち約半数でTAVIが実施されており¹⁾、成績としては保存的治療に比べて予後が良好なこと、SAVRと比べて遜色ないこと、早期の回復が可能であったことが示されました。ただし、この研究におけるTAVI患者群の平均年齢は64.9歳と、日本の透析治療参加者の平均年齢79.2歳とは10歳以上の差があり²⁾、本邦におけるデータが重要となります。国内治療では、透析患者に対するTAVIは、手技1年後の全死亡率が10.7%と、本邦におけるSAVR成績に基づいて設定した目標値(45%)を下回る良好な結果が得られています(表1)。TAVIは透析患者のASに対する治療戦略において重要な位置づけになると考えられます。

適切な患者選択のためのスクリーニング —血清アルブミン値・平均余命・認知機能・フレイル—

透析患者へのTAVI治療において重要になるのは、治療の恩恵を受けられる患者選択を行うためのスクリーニングです。表2の日本の透析治療における主な除外基準に血清アルブミン値3.0g/dL未満があります。大阪大学の報告(AMT研究)³⁾で、TAVIを行った透析患者の中でアルブミン低値だった群の予後が不良であったことから、この血清アルブミン値は、予後の層別化にとって有用なマーカーではないかと考えます。また、透析患者の平均余命が年代を問わず一般的な集団の半分程度と短いこと⁴⁾、透析患者の死因の約7割が非心臓死であること⁵⁾も考慮する必要があります。

また、平均予後1年未満の患者群はTAVIを施行しても平均予後の延長は期待できません

表1 欧米諸国との成績の比較

実施国	登録期間	症例数	平均年齢	リスクスコア	30日死亡率	1年死亡率	TF/TA* (%)
日本治療	2016~17	28人	79.2歳	STS 14.3%	3.6%	10.7%	89.3/10.7
米国 Medicare ¹⁾	2015~17	4,130人	64.9歳	N/A	4.6%	28.1%	N/A
米国TVT Registry ²⁾	2011~16	3,053人	76歳	STS 13.5%	5.1%	36.8%	76.4/23.6
米国 Medicare ³⁾	2011~12	224人	79.2歳	N/A	13%	N/A	83/17
ドイツ ⁴⁾	2008~15	56人	76.6歳	LogEuro 32.8%	21.4%	42.9%	53.6/43.4

*TF/TA: 経大腿/経心尖

1: Mentias A, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2020; 13:e009252.

2: Szerlip M, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73:2806-15.

3: Kobrin DM, et al. Ann Thorac Surg. 2015; 100:1230-7.

4: Schymik G, et al. Am J Cardiol. 2019; 123:315-22.

大動脈弁狭窄症治療戦略

し、認知機能低下のある場合も平均予後が非常に不良であることがわかっています⁶⁾。

もう1つ、透析患者にTAVIの適応を考える上で非常に重要な概念にフレイルがあります。OCEAN-TAVIレジストリのデータからも、非透析患者のデータになりますが、重度のフレイル患者は生命予後が非常に不良であることがわかっていますから⁷⁾、チームとして患者のフレイル状態をしっかりと評価することで、不適切な治療介入を避けることができるものと考えています。

■ 透析患者におけるTAVI弁の耐久性

透析患者におけるTAVI弁の耐久性を検討したAMT研究のデータでは、TAVI施行3年後の重度の構造的弁劣化(SVD)の回避率は85.9%でした³⁾。SVD発生率は、非透析患者と比べ透析患者で高いことから⁸⁾、TAVI弁の耐久性を踏

まえて患者選択を行うことも非常に重要です。

■ 弁膜症チームの総合力が試される

透析患者へのTAVIが承認され、我々としては治療の選択肢が増えた状況ですが、2020年改訂版の日本の弁膜症治療のガイドラインでは、透析患者に対する人工弁の選択について、生体弁では石灰化によるSVD、機械弁では出血性の合併症が懸念されるため個々の症例で話し合っ

て決定すると記載されています⁹⁾。適切な患者選択という意味では、平均余命や認知症、フレイル、他の原疾患などの観点から厳密なスクリーニングが求められます。さらに、年齢や患者個々の背景を十分考慮する必要があり、弁膜症チームとして総合力が試される患者群だと考えます。

1) Mentias A, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2020;13:e009252.

2) エドワーズライフサイエンス株式会社 承認時評価資料

3) Maeda K, et al. Circ J. 2019;83:1600-6.

4) 日本透析医学会 統計調査委員会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在)」

5) Nitta K, et al. Renal Replacement Therapy. 2020;6:41-

6) Yanagisawa R, et al. Am J Cardiol. 2018; 122:844-50.

7) Shimura T, et al. Circulation. 2017; 135:2013-24.

8) Okada N, et al. Ann Thorac Surg. 2015; 99:1524-31.

9) 日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン. 2020年改訂版弁膜症治療のガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf (2021年2月閲覧)

表2 国内治験における主たる除外基準

- 大動脈弁が先天的に単尖弁、または二尖弁である患者
- 重度の大動脈弁閉鎖不全症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
- 重症の大動脈弁逆流、または僧帽弁逆流を合併する患者
- 左室駆出率が20%未満の重度心機能不全を有する患者
- 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
- 心臓血管外科医及び循環器内科医が当該治験の対象として不適切と判断した患者

術前 解剖学的なTAVIリスクのスクリーニング

【大動脈弁評価】

慢性透析患者においては、総じて弁の石灰化が強い印象があり、これは脳卒中、そして弁輪破裂のリスクになり得るものと考えています。

まず脳卒中に関して、今回の治験ではデバイスや手技との因果関係のあるものは認めませんが、治験に先立って行ったAMT研究では機能障害を伴う脳卒中の発現率は4.0%¹⁾でした。一方、非透析患者の集団として日本経カテーテル心臓弁治療学会(J-TVT)の調査では、虚血性脳卒中が1.3%²⁾と報告されていることから、少し発生頻度が高くなる可能性があります。また、弁輪破裂に関して今回の治験では1例発生しています。右冠尖の石灰化がバルサルバ洞に一部、突出が認められ、これが原因となっていました(図1)。弁輪破裂はこの1例だけですが、発生率は3.6%(1/28)とこちらもJ-TVTの年間発生率0.4%²⁾と比べて高くなっていました。本間先生からもお話があったように透析患者特有の大動脈弁石灰化の存在も考えられますので、普段、非透析症例で問題なく治療できている石灰化の程度であっても、透析患者においてはより慎重に治療を行うことが重要ではないかと考えています。

【アクセス血管】

透析患者においては、動脈硬化および末梢血管疾患の頻度が高く、TFアプローチが困難となることが想定されます。実際、国内治験においては約

10%が非TFアプローチで行われていました(表1)³⁾。このことから、TFのみならず非TFアプローチにも適切に対応できるハートチームが重要と考えます。

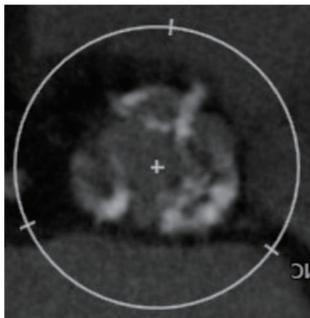
術後 フォローアップ時の注意点

透析患者の死因となりうる疾患に留意する

今回の透析治験では、手技1年後の全死亡率は10.7%で、そのうち心血管死亡が7.3%、1年後の機能障害を伴う脳卒中の発症は7.7%、生命を脅かす出血は8.5%でした³⁾。これらに加えて、本邦における透析患者の死因が多いものから心血管関連、感染症、がん、脳梗塞・脳卒中であることにも留意することが大切です。実際、国内治験において、脳卒中は手技後30日時点では一例も認めませんでした。その後のフォロー期間で発生していたことから、たとえAS治療が成功したとしても併存疾患によるイベントが発生しうることを念頭においておく必要があります。

弁の耐久性とフォローアップ頻度

透析患者ではSVD回避率が3年で85.9%まで低下します(図2)¹⁾。透析治験でのフォローアップは手技後、1ヵ月、半年、1年、2年となっていますが、1年後の時点で経過が良好であっても、2年後のフォローアップ前に弁尖の高度石灰化による人工弁機能不全(severe AS)で心停止をきたした方を経験しました。当院ではこの経験から透析TAVIにおいては可能な限りフォローアップを半年毎に行うことにしました。



解剖学的スクリーニング(アクセス、基部評価)

TAVRで治療を行った日本人透析患者(N=28)

年齢(歳)	79.2 ± 5.2
STSスコア(%)	14.3 ± 6.2
院内死亡率 例数(%)	1(3.6)
弁輪破裂	1(3.6)

図1 大動脈弁複合体のリスク

抗血小板剤および抗凝固剤の使用

今回の透析治療で、消化管からの出血イベントを多く経験したものの、透析患者におけるTAVI後の抗血小板剤、抗凝固剤使用に関する明らかなエビデンスは得られていないのが現状です。表2のように、日本循環器学会の弁膜症治療のガイドライン⁴⁾では、日本人は欧米人よりも出血イベントが多いため、人工弁、生体弁に対して抗凝固剤を追加する判断は慎重にすべきであると記されております。また、日本透析医学会のガイドライン⁵⁾では術後3ヵ月間は塞栓症のリスクが高いため、専門医によるワルファリンコントロール(低めを維持)が望ましいと記載さ

れています。

本邦における透析患者TAVI術後の至適抗凝固療法のヒントとして、例えば透析患者における心房細動に対する日本透析医学会のガイドライン⁵⁾では「心房細動に対する安易なワルファリン治療は行わないことが望ましいが、ワルファリン治療が有益と判断した場合にはPT-INR<2.0に維持する」とあまり積極的でない印象で記載されています。いずれにせよ術後の抗血小板剤、抗凝固剤の使用については、今後の市販後調査(PMS)を用いてデータを集積し、基本レジメンを作成していく必要があると考えます。

1) Maeda K, et al. Circ J.2019; 83:1600-6.

2) 小宮達彦. JTVT Registryに関する報告. 第84回日本循環器学会学術集会. 2020年

3) エドワーズライフサイエンス株式会社 承認時評価資料.

4) 日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン. 2020年改訂版弁膜症治療のガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/CS2020_Izumi_Eishi.pdf (2021年2月閲覧).

5) 日本透析医学会. 透析会誌. 2011; 44: 337-425.

表1 国内治療における手技アプローチ方法

手技情報	(N = 28)
アプローチ法	
経大腿	25/28 (89.3%)
経心尖	3/28 (10.7%)
経大動脈	0/28 (0.0%)

エドワーズライフサイエンス株式会社 承認時評価資料.

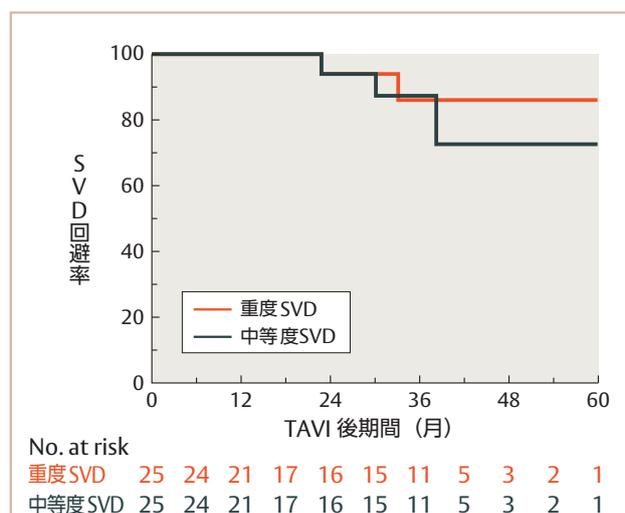


図2 透析患者におけるTAVI弁のSVD回避率

Maeda K, et al. Circ J. 2019; 83:1600-6.

表2 人工弁例に対する抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
機械弁		
ワルファリンによる持続的な抗凝固療法 (ワルファリンコントロールのINRの目安 ・大動脈弁位: INR 2.0~2.5 ・大動脈弁位かつ塞栓症リスク有り: INR 2.0~3.0 ・僧帽弁位: INR 2.0~3.0)	I	B
適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対する、INR 2.5~3.5を目標としたワルファリン投与	IIa	C
適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対する、アスピリンの併用	IIb	C
アスピリン単独投与	III	B
DOACの使用	III	B
生体弁		
術後3ヵ月未満の症例に対する、INR 2.0~2.5でのワルファリンによる抗凝固療法	IIa	B
TAVI後6ヵ月未満におけるアスピリン75~100mg + クロピドグレル75mgの併用投与後、アスピリンまたはクロピドグレル単剤投与の続行	IIa	C

日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会.

2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン.

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/CS2020_Izumi_Eishi.pdf

(2021年2月閲覧)

司会 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)
パネリスト (発言順) 林田 健太郎 先生 (慶應義塾大学医学部 循環器内科)
前田 孝一 先生 (大阪警察病院 心臓血管外科)
猪原 拓 先生 (慶應義塾大学医学部 循環器内科)
島村 和男 先生 (大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医療学)

*以降発言者の敬称略

TAVI適応患者の適切なスクリーニング

【澤】透析患者へのTAVIの適応は、通常のTAVI患者と何が違うのでしょうか。

【林田】当院では透析治療に20例登録していますが、透析患者では高度石灰化の頻度が高く、TAVIを安全に行える割合が非透析患者に比べ低くなります。しかし、しっかりスクリーニングを行えば、それほど手技上のリスクは上昇しないという印象があります。また、今回の透析治療で、1年後の成績が海外に比べて良好であったのは、治療プロトコルにおける除外基準が要因の可能性があります。特にフレイルの強い患者では、大動脈弁だけ治療しても予後を改善できない可能性があり、適応は慎重に考えた方がよいと思います。最終的には治療の除外基準を参考にしながら弁膜症チームで決定するのがよいと思います。

【前田】我々は今回の透析治療と比較し除外基準がそれほど厳格ではない先進医療 (AMT研究) と、厳密な除外基準のある透析治療という2つの異なる形態で、透析患者の治療を行ってきました。特に治療の場合は、アルブミンが3.0g/dL、BMI18を基準としたいわゆるフレイル患者が除外されたことで優れた1年生存率が得られたと考えています。一方、AMT研究では我々のハートチームがスクリーニングを行いました。フレイルのため今回の透析治療には登録できないような方も参加しており、結果3年生存率は55.7%でした。そのため、透析患者さんへの適応を考える上で、このアルブミン3.0g/dL、BMI18が今後の臨床でも参考になる印象を受けました。

【猪原】我々の弁膜症チームでは、医師だけではなく看護師や医療従事者も症例毎にスクリーニングを行い、患者背景や家族背景などを含めて評価するようにしています。多方面からアプローチすることによってスクリーニングの精度が上がります。より適切な患者像を選択していけるとと思います。

合併症に関する考え方

【澤】島村先生、弁輪破裂について大阪大学における症例経験から振り返っていただけませんか？

【島村】弁輪破裂に至った2例は比較的小さなバルサルバ洞を有しており、相対的に大動脈基部の石灰化量が多かったと考えています。さらに長年の透析によって組織が脆弱となり、血管のコンプライアンスが低下していた可能性があったと思います。両症例とも破裂部位は弁輪部ではなくバルサルバ洞であり、生体弁拡張時の石灰化病変の挙動予測と弁輪・

バルサルバ洞の位置関係を事前に厳密に把握する必要があります。また、破裂時に開胸手術を選択肢として考えるかということも患者・家族に事前にお伝えしておくことも大切であると考えます。

【澤】急激に悪化したTAVI後のAS症例に関して、HALT (hypo attenuated leaflet thrombosis)、すなわち弁血栓は関係なかったのでしょうか。

【前田】実際に当院での50～60例でも術後のCTでHALTは1例もありませんでした。当院腎臓内科の先生に聞くと、透析患者は2日に1回ヘパリンを投与するので、弁に血栓はできにくいのではないかという見解です。

【島村】当施設で経験した遠隔期SVD例においては心電図同期CT/経食道エコーを必ず施行しているのですが、すべて血栓性病変ではなく石灰化に伴うSVDでした。そのため、透析患者特有の代謝異常・石灰化機序がSVD発生に関与していると考えるのが自然であると思います。

生体弁の耐久性

【澤】透析患者における生体弁の耐久性についてはどのようにお考えですか。

【猪原】透析患者はSVD発生率も高いですが、平均余命が一般集団より不良であることから、耐久性及び平均余命をどのように考えるかということもあると思います。

【林田】平均余命の観点から、現在のTAVI弁の耐久性データでカバーできるかと思いますが、外科弁も非透析患者よりは耐久性が短くなるため、次の一手を今後検討していく必要があります。

【前田】平均余命に基づいて考えざるを得ないと思います。現在、大阪大学病院の腎臓内科と共同でリスク因子を調べているのですが、まだそのエビデンスは出せていません。今後はPMSを活用してデータを蓄積し、マスタデータから解明していく必要があると考えています。

【澤】本日は多岐にわたるポイントについてディスカッションいたしました。通常のTAVIと同様にはいかないという感覚ですが、透析患者に対しても積極的に治療すべきということには間違いはないと思います。

日本は世界的にも優れた透析環境であり、その中にTAVIを導入していくわけですから、さまざまな疑問や論点を払拭していくためにも、今後のPMSを含め、透析におけるTAVIのデータを蓄積してエビデンスを構築し、日本のTAVI技術が世界を先導していくようになっていけたらと祈念しています。

販売名/承認番号:エドワーズ サピエン3/22800BZX00094000

Edwards, エドワーズ, Edwards Lifesciences, エドワーズライフサイエンス, 定型化されたEロゴ, Edwards SAPIEN, Edwards SAPIEN 3, SAPIEN, SAPIEN3およびサピエン3は、Edwards Lifesciences Corporationまたはその関係会社の商標です。その他のすべての商標はそれぞれの商標権者に帰属します。

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. EW2021081_0_10000

エドワーズ ライフサイエンス株式会社

本社: 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号 Tel.03-6894-0500 edwards.com/jp



Edwards