



STROKE2023

スポンサードセミナー1-7

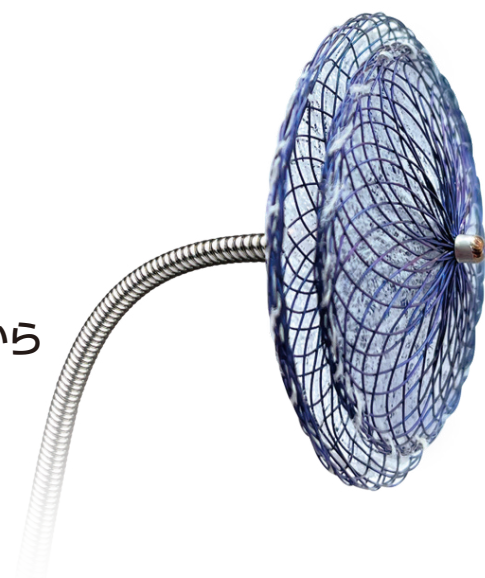
本邦における経皮的卵円孔開存閉鎖術の現状
～Amplatzer™ PFO Occluder 使用成績調査の結果から



座長：井口 保之 先生
(東京慈恵会医科大学)



演者：大木 宏一 先生
(東京都済生会中央病院)



総 論

- 本邦でのAmplatzer™ PFO Occluder使用成績調査は、53施設、500例を対象とした前向き多施設単一群調査であり、今回は2019年12月～2021年7月までのデータを用いた術後30日までの解析結果を発表した
- 本調査では、デバイス留置に関する高い成功率 (technical success 99.8%、procedural success 98.8%) が示された
- 術後30日までの期間における合併症発生は17例 (21件) /500例 (3.4%) であった。そのうち、あらかじめ定義されたprimary safety endpoint eventは1件 (0.2%; AF) であった。AFは8件/500例 (1.6%) に認め、すべて一過性であった (そのうちの1件がprimary safety endpoint eventとして報告されたAF)
- 今後の長期使用成績調査により、本治療の有効性 (脳卒中再発予防効果)、AFを含む合併症発生率、術後抗血栓療法 の実態等が明らかにされることが期待される

Amplatzer™ PFO Occluder 使用成績調査結果 (手技後30日まで)

Amplatzer™ PFO Occluder使用成績調査 (PFO Japan PMS) は、2019年12月～2021年7月に、国内53施設、500名の患者を登録したAmplatzer™ PFO Occluderの前向き単群使用成績調査である。今回は手技後30日までの早期成績を紹介する。

患者背景: 本PMSは年齢上限がなく、対象の平均年齢は海外で行われた試験 (RESPECT¹⁾) に比べ高かった (図1)。また、深部静脈血栓症 (DVT) および肺塞栓症 (PE) 合併率もRESPECTより高く、DVTとPEの合併例も5.6%にみられた (DVTのみ11%、PEのみ2.4%)。脳梗塞の危険因子は高血圧が最も多く、次いで喫煙、高コレステロール血症などの順であった (図2)。PFOの脳梗塞発症寄与度が高くないとされるRoPEスコア<7の患者は57.5%であったが、経胸壁心エコー (TTE) および/または経食道心エコー (TEE) にてlarge shuntといわれるGrade III/IVは81.0%であり、ハイリスクPFOの適切な患者選択が行われたと考えられる。PASCAL分類の内訳をみると、unlikelyは7.9%と少なく、Possible (56.3%) のうちRoPE $\geq$ 7でハイリスクPFO (心房中隔瘤および/またはシャント量増大 [エコーでの $\geq$ 20バブル]) でない患者は6.6%、RoPE<7でハイリスクPFOの患者は49.7%と多かった。Probableは35.8%だった。Possible以上の患者では薬物治療に比べ閉鎖栓の有効性が高いと報告されており²⁾、効果を期待できる症例が多く含まれた。対象のPFOの形態学的特徴は表1の通りで、心房中隔瘤 (ASA) 合併は25.7%であった。

抗血栓薬の使用状況: 退院時、約4割 (192/499例) が抗血小板薬のみの使用で、その8割 (157/192例) には抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) が行われていた。1ヵ月後に抗血小板薬の使用はやや増加したが、DAPTの比率は低下し99例となった。退院

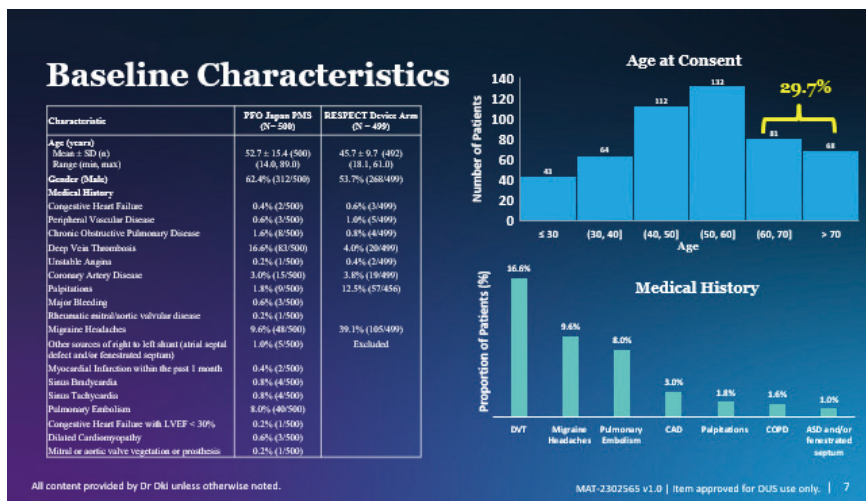


図1

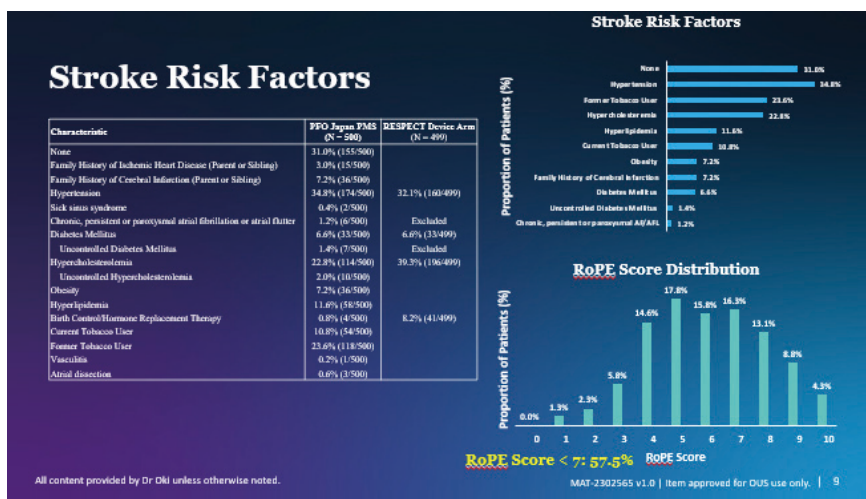


図2

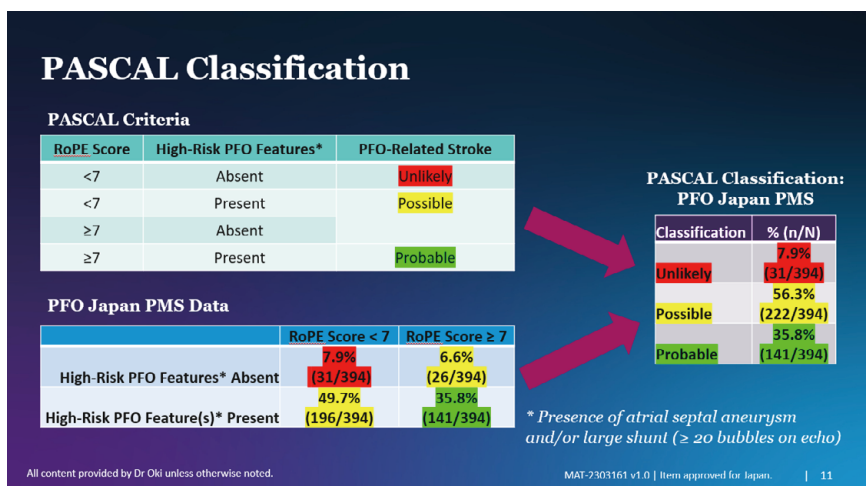


表1

時に抗凝固療法を行っていた患者は約2割（105/499例）で、1ヵ月後には131例に増加した。抗血小板薬＋抗凝固薬の併用患者は退院時197例で、1ヵ月後には148例に減少しており、抗血小板薬のみ、または抗凝固薬のみに移行したと考えられる（図3）。ただし、個々の症例における使用薬剤の経時的变化の解析は未施行のため、詳細は今後の解析が待たれる。

手技成功率：Technical success（デバイスの挿入および留置成功）は99.8%（499/500例）と高く、procedural success（手技後1日以内に重篤な有害事象 [SAE] が報告されていないデバイスの留置成功）も98.8%（494/500例）と比較的高いと考えられる。留置成功例のうち手技から1日以内にSAEを発現した5例の内訳は、空気塞栓、下咽頭裂孔、排尿障害、心房細動（AF）、動静脈瘻が各1例であった（表2）。

安全性：安全性重点評価項目（手技後30日以内に発現した、調査機器または調査手技に関連する予め定義されたSAE）に該当した事象はデバイス関連のAF 1例（0.2%）のみであった。本事象は手技後26日に発生し、追加処置の実施はなかったものの、術者により重篤な有害事象として判断された。安全性重点評価項目以外の手技後30日までの有害事象は、AF 7例、心房粗動2例、空気塞栓症、一過性虚血性脳卒中、動静脈瘻、血管アクセス部位の合併症が各1例、その他5例で、合計16例（3.2%）であった（表3）。手技後30日以内のAFは安全性重点評価項目に該当した1例を含む8例に認め、発現時期は手技後0～26日、持続期間はいずれも24時間未満または発作性であり、電氣的除細動は1例のみに行われていた。6例が本PMSの平均年齢より高齢で、AFはより高齢で発生し易いと推察された。若年患者2例はいずれも手技直後の発現で、何らかの刺激によるものと考えられる。時間が経過した後には発現するAFと手技・デバイスとの関連については明らかでない部分も多く、今後の検討が待たれる。

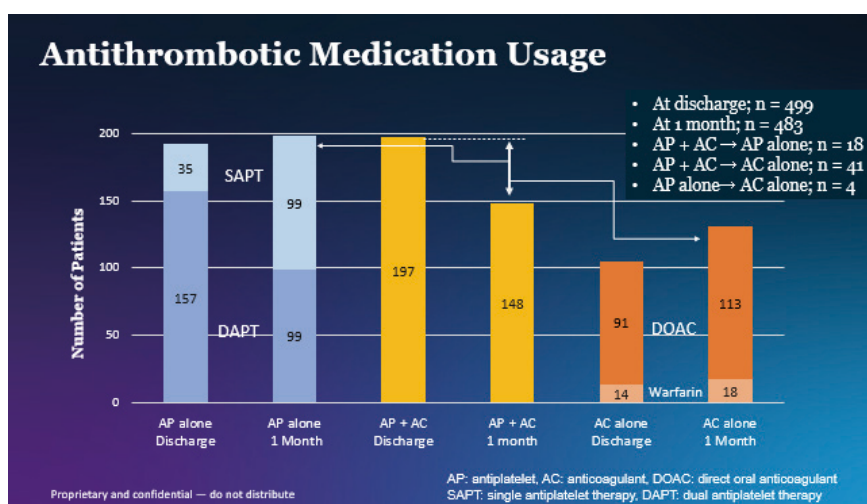


図3

Technical/Procedural Success

Endpoint	Definition	Rate (%)
Technical Success	Successful delivery and release of occluder	99.8% (499/500)
Procedural Success	Successful implantation of occluder with no reported SAEs within 1 day of procedure	98.8% (494/500)

SAEs within 1 day of Procedure (Successful Implants)

Adverse Event	Days from Procedure	Procedure Related	Device Related
Air Embolism	0	Possibly	Not related
Hypo-pharyngeal Perforation	0	Possibly	Not related
Urination Disorder	0	Not related	Not related
Atrial Fibrillation	1	Not related	Unknown
Vasc AV Fistula	1	Possibly	Not related

All content provided by Dr. Oki unless otherwise noted. MAT-2302565 v1.0 | Item approved for DUS use only | 14

表2

Non-Endpoint AEs Through 30 Days

Non-Endpoint Adverse Event	Subjects with events n/N* (%)	Events	Procedure Related	Device Related
Air Embolism	1/500 (0.2%)	1	1	0
Atrial Fibrillation	7/500 (1.4%)	7	3	4
Atrial Flutter	2/500 (0.4%)	2	0	1
TIA (DWI negative)	1/500 (0.2%)	1	0	0
Vasc AV Fistula	1/500 (0.2%)	1	1	0
Vascular Access Site Complications	1/500 (0.2%)	1	1	0
Other**	5/500 (1.0%)	7	1***	0
Total	16/500 (3.2%)	20	7	5

* Subjects may have had more than one event
** Other events: subcutaneous hematoma, hypo-pharyngeal perforation, ischemic enteritis, periparturition, radicular cyst, subcutaneous hematoma, urination disorder
*** This event was hypo-pharyngeal perforation

Proprietary and confidential — do not distribute

表3

使用成績調査結果の解釈と今後の展望

①閉鎖術を施行した症例の特徴

本PMSでは29.7%が60歳以上であり、60歳以下を対象としたRESPECTの患者群より高齢である。また、RoPEスコア<7の割合が57.5%と、PFO閉鎖術が有効でないと考えられる患者の割合が高かったが、PASCAL分類でのunlikelyは7.9%のみであり、患者が適切に選択されている。ただし、PASCAL分類は主に60歳以下の患者群を用いて開発された分類であり、60歳以上の症例での妥当性は定まっていない。65歳以上では、PFOのない患者に比べPFOのある患者で脳梗塞再発率が高いこと、その理由として、加齢による①静脈血栓の増加、②肺の構造変化による右心系の圧上昇、③PFOサイズ増大があるとの報告があり³⁾、高齢患者のPFOに関連した脳梗塞リスクも小さくないと考えられる。しかし高齢者ではPFO以外に脳梗塞の原因となる因子も増加しており、薬物治療の方がトータルメリットが大きい可能性もあるため、議論が分かれるところである。60歳以上（ハイリスクPFOのみ）でのPFO閉鎖術の有効性を示した報告もあり⁴⁾、本PMSの長期予後に注目したい。

②閉鎖術後の抗血栓療法

退院時に抗血小板薬のみを使用していた患者のうち、1ヵ月後にDAPTから抗血小板薬単剤療法(SAPT)に移行したと思われる症例がみられた。ただ、個々の症例の経時的変化の解析は行っておらず、DAPTの至適期間についても明らかではないため、今後の解析が待たれる。

退院時、抗凝固薬を含む抗血栓療法は60.9%に行われていた。本PMSで静脈血栓塞栓症VTE(PEおよび/またはDVT)を発症した19.0%の全例に抗凝固療法を施行したと仮定すると、VTEを認めないが抗凝固薬を処方された患者は全体の約4割となる。

よって、VTEを認めない場合も抗凝固療法が選択されるケースがあったと解釈できる。脳卒中治療ガイドライン2021では、PFO(+)VTE(+)の場合に抗凝固療法が推奨され(推奨度A)、PFO(+)VTE(-)の場合は「抗血小板療法より抗凝固療法を考慮してもよい(推奨度C)」と記載されている⁵⁾。これに関する論文をみると、PFOを有する塞栓源不明の脳塞栓症に対する抗血栓療法を検討したPICSS⁶⁾、CLOSE⁷⁾、NAVIGATE ESUS⁸⁾では抗血小板薬と抗凝固薬の治療効果は同等であった。この3試験のメタアナリシスでは抗凝固薬が優れる結果であったが(OR 0.48, 95%CI 0.24-0.96)⁸⁾、単一試験ではないため結果の解釈には注意が必要である。他のメタアナリシスでも脳卒中再発に有意差はなかったが(抗凝固薬が優れる傾向)、大出血に有意差はなく(抗凝固療法で多い傾向)、RoPE高スコア群(OR 0.22, 95%CI 0.06-0.80)、ASAのある群(OR 0.16, 95%CI 0.03-0.98)では、抗凝固療法で脳卒中再発は有意に少なかった⁹⁾。実際の診療においても、PFOが関与する脳梗塞では抗凝固療法の方が有効という印象である。

閉鎖術後の長期抗血栓療法では、中止による他の病型再発の可能性や、継続による出血リスク上昇、若年者でのアドヒアランス低下やdrop outといった課題があり、PMSの長期観察結果が注目される。

③AF

499例中でAFを認めた8例は、いずれも一過性(1例は電氣的除細動施行)であった。この一過性のAFと将来の脳梗塞発症との関連については明らかでなく、長期経過観察が必要である。

References

- 1) Saver JL, et al. N Engl J Med. 2017;377 (11) :1022-1032.
- 2) Kent DM, et al. JAMA. 2021; 326 (22) : 2277-2286.
- 3) Mazzucco S, et al. JAMA Neurol. 2020;77 (10) :1279-1287.
- 4) Lee PH, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71 (20) :2335-2342.
- 5) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 編：脳卒中治療ガイドライン 2021. 協和企画，東京，2021.
- 6) Homma S, et al. Circulation. 2002;105 (22) :2625-2631.
- 7) Mas JL, et al. N Engl J Med. 2017;377 (11) :1011-1021.
- 8) Kasner SE, et al. Lancet Neurol. 2018;17 (12) :1053-1060.
- 9) Romoli M, et al. Neurol Sci. 2020;41 (10) :2819-2824.

アボットメディカルジャパン合同会社

〒105-7115 東京都港区東新橋一丁目5番2号 汐留シティセンター
Tel:03-6255-5980 Fax:03-6255-5981

販売名：AMPLATZER PFOオクcluder 承認番号：30100BZX00024000

※本品のご使用に際しては、添付文書を必ずお読みください。

©2023 Abbott. All rights reserved. MAT-2307135 v1.0 | Item approved for Japan use only.

