

バスキュラーアクセス開存率を高める 薬剤コーティングバルーンを用いた VAIVT について

清水泰輔 金子 修 寺尾政昭 小川公己 佐野達郎 安部 望 肥田 徹 小川智也

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科，血液浄化センター

key words : Drug-Coated Balloon, DCB, Cephalic Arch Stenosis

要 旨

本稿では DCB (Drug-coated Balloon) および本邦で使用可能な IN.PACT AV[®] の使用成績，使用方法を概説し，加えて当院での使用成績を提示する。

方法・目的：IN.PACT AV Access 試験によって DCB を用いた VAIVT (Vascular Access Intervention Therapy) は有意に開存率が高く，その有用性が示された。当院では 2021 年 5 月より使用適正基準に則り，かつ医療倫理の概念から過去に 90 日未満で VAIVT 介入の既往がある症例を DCB 適応基準に追加して DCB 使用を開始した。2022 年 12 月までに 122 例に対して DCB を使用し，DCB 介入前の VAIVT (POBA) と DCB 介入後の標的病変開存期間を検討した。

結果：122 例全体の開存期間中央値は POBA 群：99 ± 2.2 日 vs. DCB 群：216 ± 18.4 日 (P < 0.01) と有意に開存期間が延長した。Peri-anast, Upper arm, cephalic arch stenosis の 3 カ所に分類した治療部位別成績では，DCB の介入によりいずれの部位においても有意に開存期間が延長した。DCB の介入後の開存期間を治療部位別に比較すると Peri-anast 群で有意に延長した。VA において特に難治性経過となる CAS (Cephalic Arch Stenosis) を Peri-anast と比較すると，開存期間中央値は Peri-anast 群：287 ± 29.7 日 vs. CAS 群：196 ± 11.3 日，P = 0.02 と CAS は劣勢を示し，Peri-anast において有意に延長した。多変量解析においては正常血管径，拡張後血管径，および CAS の有無が開存期間に与える影響因子であることが明らかとなった。

AVF の再発狭窄病変に対して DCB は開存期間の延長効果が得られるが，治療部位別においては一律な効果は得られず，CAS に対して有効性が低い可能性があり，文献的考察を含め報告する。

緒 言

慢性維持血液透析を支える要因の一つに，安定したバスキュラーアクセスの確保が可能になったことがあげられる。昨今ではバスキュラーアクセスの温存性と侵襲性からバスキュラーアクセス血管内治療 (Vascular Access Intervention Therapy; VAIVT) を第一選択とすることが推奨されているが，長期的開存が得られずに頻回治療を要する場合も少なくない。2020 年に本邦で初めて VAIVT で使用可能な薬剤コーティングバルーン (Drug-coated Balloon; DCB) である IN.PACT AV[®] が承認され，臨床現場においても一定の基準を満たした医師の使用が可能となった。

当院では近隣の慢性維持血液透析施設から患者を紹介されて治療することが主であるが，治療に難渋するアクセス機能不全症例も多く含まれている。治療後に短期間で機能不全を起こす頻回治療症例や，難治性病変部位である橈側皮静脈弓部狭窄 (Cephalic Arch Stenosis; CAS) も少なくない。これらの症例に対して，開存期間の延長を期待して DCB を使用したその成績を報告する。

1 Drug-coated Balloon (DCB) の概要

国際共同治験 (アメリカ，ニュージーランド，日本

が参加した多施設、単盲検、無作為化臨床試験)によって、AVF 狭窄症例に対する新規デバイスとして 2021 年 2 月に薬剤塗布バルーンカテーテル (IN.PACT AV[®]) が保険収載された。本製品はパクリタキセルがバルーンに塗布されており、バルーン拡張によって血管壁に浸透し、180 日以上にわたって検出可能な濃度で血管壁内に留まり、再狭窄を抑制することが期待されている。

IN.PACT AV Access 試験では標的病変、アクセス回路のそれぞれの結果による開存成績が示されたことが特徴の一つである。治療後 180 日における標的病変開存率 (Target Lesion Primary Patency; TLPP) は DCB 群: 86.1%, POBA 群: 68.9% であり、アクセス回路開存率 (Access-Circuit Primary Patency; ACPP) は DCB 群: 78.1%, POBA 群: 56.1% で、共に DCB 群で有意に開存率が高く、有用性が示された¹⁾。

現在、本邦での VAIIT 領域において使用可能な DCB は IN.PACT AV[®] のみである。その使用方法は標準型バルーンにて前拡張を行い、十分に狭窄部を解除できた際に IN.PACT AV[®] の使用が可能かを判断する。血管拡張率や狭窄病変長等を検討して、適合バルーンを選択する。現在上市されている IN.PACT AV[®] はバルーン径: 4~12mm, バルーン有効長: 40~120 mm (有効長 120 mm はバルーン径 4, 5, 6 mm のみ) が選択可能である。標的病変の遠位側血管内径に合わせ選択し、バルーン長は近位端および遠位端が病変長より約 1 cm 長くなるように選択する。このため有効長の長いデバイスは対応病変の許容範囲が広いことから、主病変のみならず、副病変においても薬剤塗布が可能

となる。バルーンに塗布された薬剤は水溶性であり、使用準備を行う際はカテーテル塗布部を生食等で濡らさず、接触しないように愛護的に扱う。シース内に挿入後、速やかに病変部まで送達させ、バルーン拡張を最低 180 秒間行う。

(注釈: 本製品は日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT), 日本 IVR 学会, 日本血管外科学会, 日本透析医学会, 日本透析アクセス医学会の関連 5 学会が策定した「シャント DCB 適正使用指針」より適応や術者基準および施設基準を遵守する必要がある。なお、現在は透析 VAIIT 医学会の 6 学会で協議が行われている。)

2 検討 1 当院での DCB 使用成績

2021 年 5 月~2022 年 12 月において、AVF の再発狭窄病変に対して過去に 90 日未満で VAIIT 介入の既往がある 122 名を対象に IN.PACT AV[®] による治療介入を行い、開存期間を検討した。DCB 使用の前回 VAIIT 介入を POBA 群とし、DCB 使用回を DCB 群とした。統計解析はカプランマイヤー法、多変量解析として Cox 比例ハザードを用い検討した。各開存期間は標的病変における TLPP を評価した。

2-1 患者、背景

年齢は 72.7 ± 1.0 歳、女性 47 例 (38.5%), 原疾患は糖尿病腎症 49 例 (40.1%), 腎硬化症 23 例 (18.9%), 腎炎・ネフローゼ症候群 30 例 (24.6%), 透析期間は 138.3 ± 25.9 カ月であった。VA については、作製後期間 112.5 ± 25.7 カ月、左上肢が 86 例 (70.4%),

表 1 患者背景

		Total n=122	
性別 (女性: %)	47 (38.5%)	Radiocephalic	117 (95.9%)
年齢	72.7 ± 1.0	Recurrent lesion	122 (100%)
原因疾患		開存日数 (day)	109 ± 4.52
糖尿病性腎症	49 (40.1%)	mean FV (mL/min)	308 ± 15.4
腎硬化症	23 (18.9%)	RI	0.73 ± 0.16
腎炎・ネフローゼ症候群	30 (24.6%)	狭窄径	1.78 ± 0.53
その他・不明	20 (16.4%)	正常血管径	5.82 ± 0.13
Duration of RRT (month)	138.3 ± 25.9	病変長	61.1 ± 2.51
Age of VA (month)	112.5 ± 25.7	拡張後血管径	4.42 ± 0.08
VA side (Left: %)	86 (70.4%)	完全拡張圧	19.7 ± 0.75
VA type (AVF: %)	122 (100%)	最大拡張圧	24.5 ± 0.59
Brachiocephalic	5 (4.1%)	完全拡張率	120 (98.3%)

解析対象となった 112 例の患者背景を示した。VA については、全例が自己血管内シャント (AVF) で手関節近傍の Radiocephalic-AVF が 95.9% を占めた。全例が再発病変であり、直近の VAIIT 間である POBA 群平均開存期間は 109 ± 4.52 日であった。
(著者作成)

全例が自己血管内シャント (AVF), 大多数が手関節近傍の Radiocephalic-AV F (95.9%) であった. 全例が再発病変であり, 直近の VAIVT 間である POBA 群平均開存期間は 109 ± 4.52 日, VA 超音波検査による機能評価は, mean FV 308 ± 15.4 (mL/min), RI 0.73 ± 0.16 であった. その他の VAIVT 時における結果については表 1 に示した.

2-2 手技内容

前回 VAIVT である POBA 群は隣接する正常血管径に一致させたバルーン選択 (super non-compliant balloon : 58 例, semi-compliant balloon : 42 例, scoring & cutting balloon : 22 例) され血管拡張を行った. DCB 群における前拡張については, 標的病変に対してすべて標準型バルーン (super non-compliant balloon : 101 例, semi-compliant balloon : 21 例) による血管拡張を施行した. 各群ともに拡張時間は 30~90 秒, 拡張回数は 2~3 回と術者裁量の判断とした. 後拡張では IN.PACT AV[®] を使用し, バルーン径は可能な限り前拡張時バルーンと同サイズを選択し, バル-

ン長は病変部近位と遠位で各 1 cm のオーバーラップするように選択した. 後拡張時間は 180 秒と固定した.

2-3 結果

DCB 群全 122 症例の TLPP を図 1 に示す. DCB の前回介入である POBA 群開存期間中央値は 99 ± 2.2 日で, DCB 群開存期間中央値の 216 ± 18.4 日と比較して, DCB 群で有意に開存期間が延長された.

治療部位別成績を検討するため, 吻合部から前腕中央以遠の病変部を含めた Peri-anast と肘窩から上腕の病変部を含めた Upper arm, cephalic arch stenosis (CAS) の 3 カ所に分類し, 各 DCB 使用前後の開存期間を比較し, 図 2 に示した. Peri-anast において開存期間中央値は DCB 群 : 287 ± 29.7 日に対して POBA 群は 99 ± 3.3 , Upper arm において開存期間中央値は DCB 群 : 182 ± 21.9 日に対して POBA 群は 105 ± 4.0 , CAS において開存期間中央値は DCB 群 : 196 ± 11.3 日に対して POBA 群は 98 ± 8.4 と各病変部において DCB 使用前の VAIVT 介入よりも有意に開存期間の延長を認めた. 180 日における開存率は Peri-anast にお

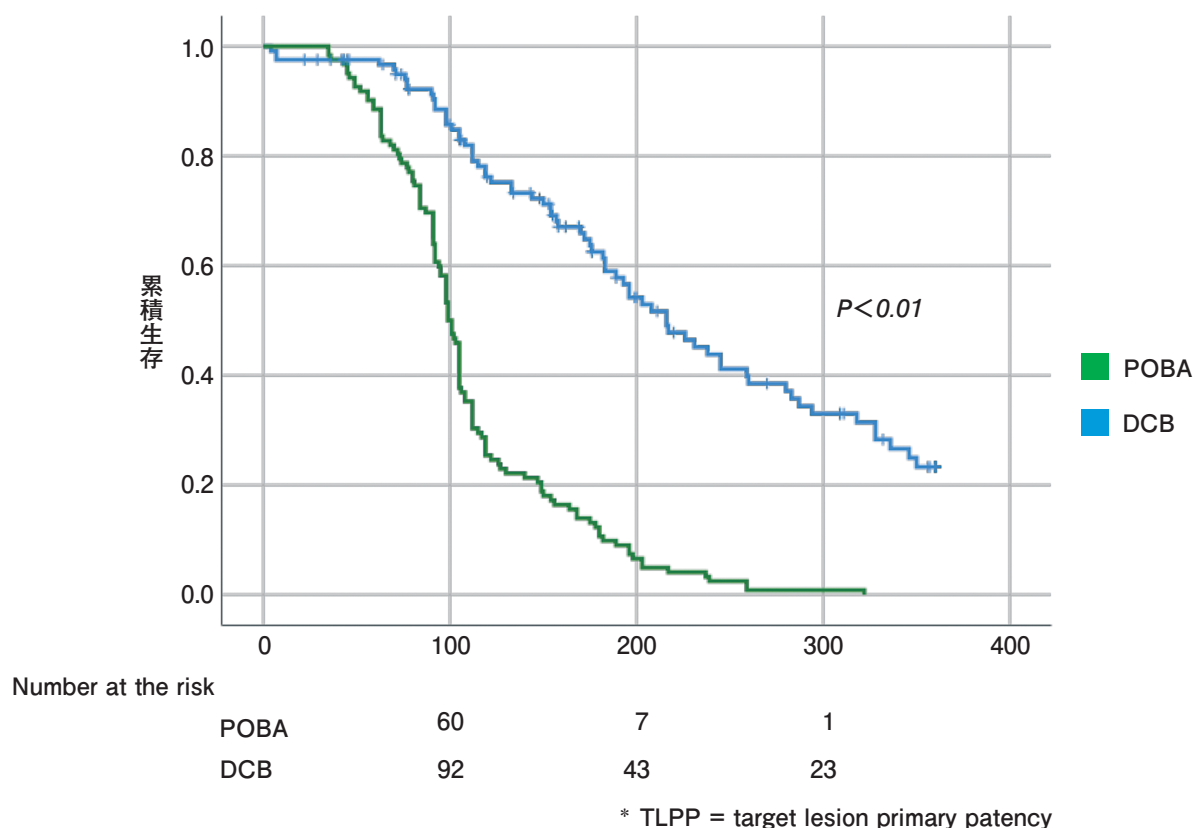


図 1 標的病変開存率 (全症例)

DCB の前回介入である POBA 群開存期間中央値は 99 ± 2.2 日で, DCB 群開存期間中央値の 216 ± 18.4 日と比較して, DCB 群で有意に開存期間が延長された.

(著者作成)

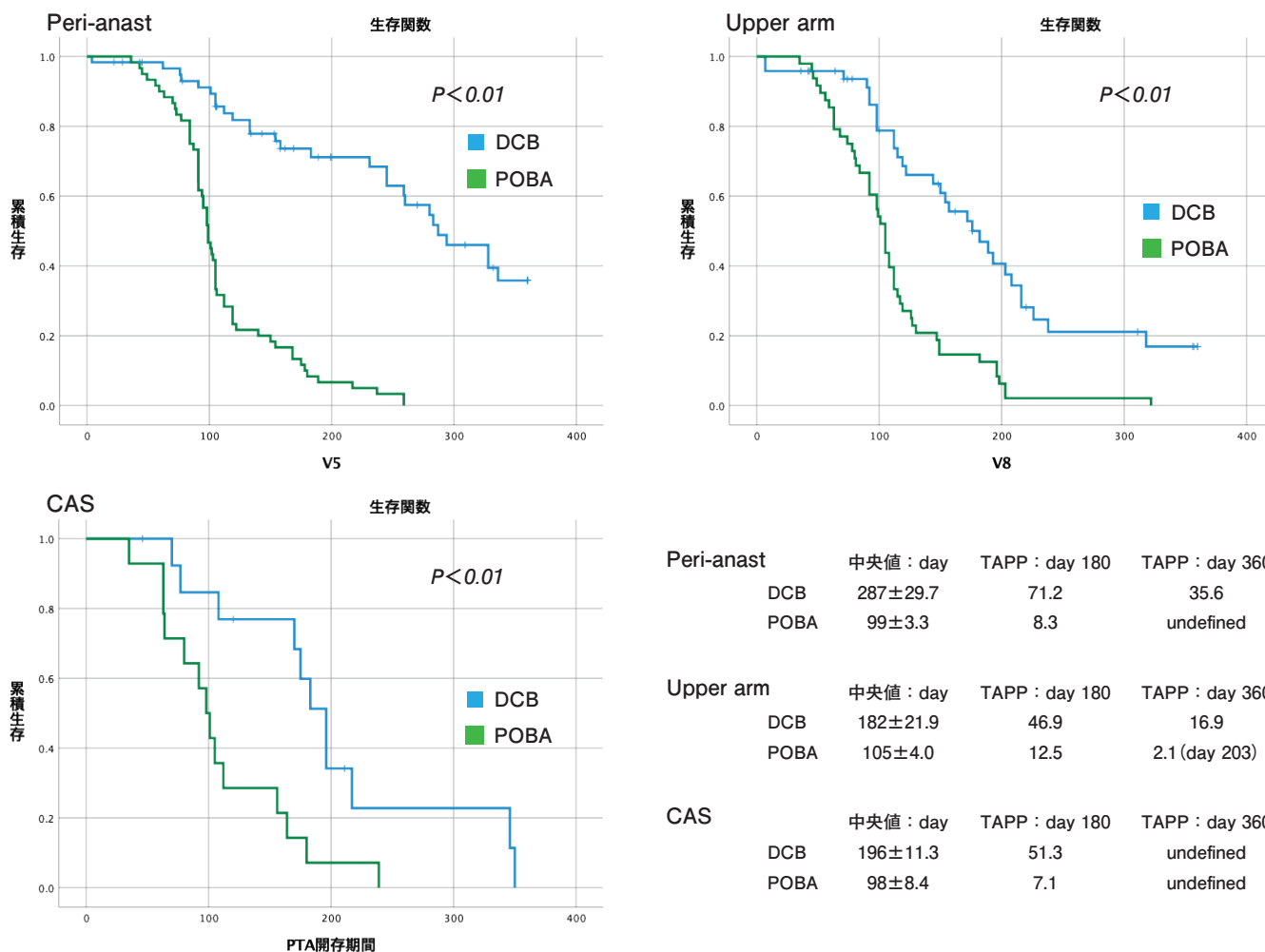


図2 治療部位別の標的病変開存率

治療部位別成績を検討するため、吻合部から前腕中央以遠の病変部を含めた Peri-anast と肘窩から上腕の病変部を含めた Upper arm, cephalic arch stenosis (CAS) の3カ所に分類し、DCB 使用前後の開存期間を示した。いずれの部位においても DCB を用いることで有意に開存期間の延長を認めた。
(著者作成)

いて8.3%が71.2%, Upper arm において12.5%が46.9%, CAS において7.1%が51.3%まで改善を認めた。また DCB 群の各病変部別開存期間中央値は Peri-anast 群: 287 ± 29.7 vs. CAS 群: 196 ± 11.3 , $P = 0.02$, Peri-anast 群: 287 ± 29.7 vs. Upper arm 群: 182 ± 21.9 , $P = 0.005$ と Peri-anast 群において有意に高い結果であった (図3)。

2-4 小 括

過去に3カ月未満のVAIVT介入を要した再狭窄症例に対して、DCBは有意な開存期間延長効果が確認された。また使用部位別においても一様に延長効果が得られた。特に吻合部から前腕中央以遠(末梢側)の病変部において、より延長効果が得られる結果であった。

一方で、Upper arm 群や CAS 群においては、開存期間延長効果の劣勢が示された。

3 検討2 cephalic arch stenosis (CAS) での成績

CAS において、従来の POBA での VAIVT では十分な成果が上げられず、難治性の経過に至ることが多い。DCB の登場により、その延長効果および治療成績については強く関心を持っている。CAS は内膜過形成以外にも鎖骨胸筋三角部による外因性圧迫や High flow および弓状に伴う乱流、腋窩静脈接合部の角度、静脈弁数などの多因子が難治性の狭窄である由縁とされる。一方で動静脈圧格差を強く伴い shear stress の影響を強く受ける吻合部近傍においては、内膜過形成型の狭窄病変が多いとされ、再狭窄に対する DCB の有効性

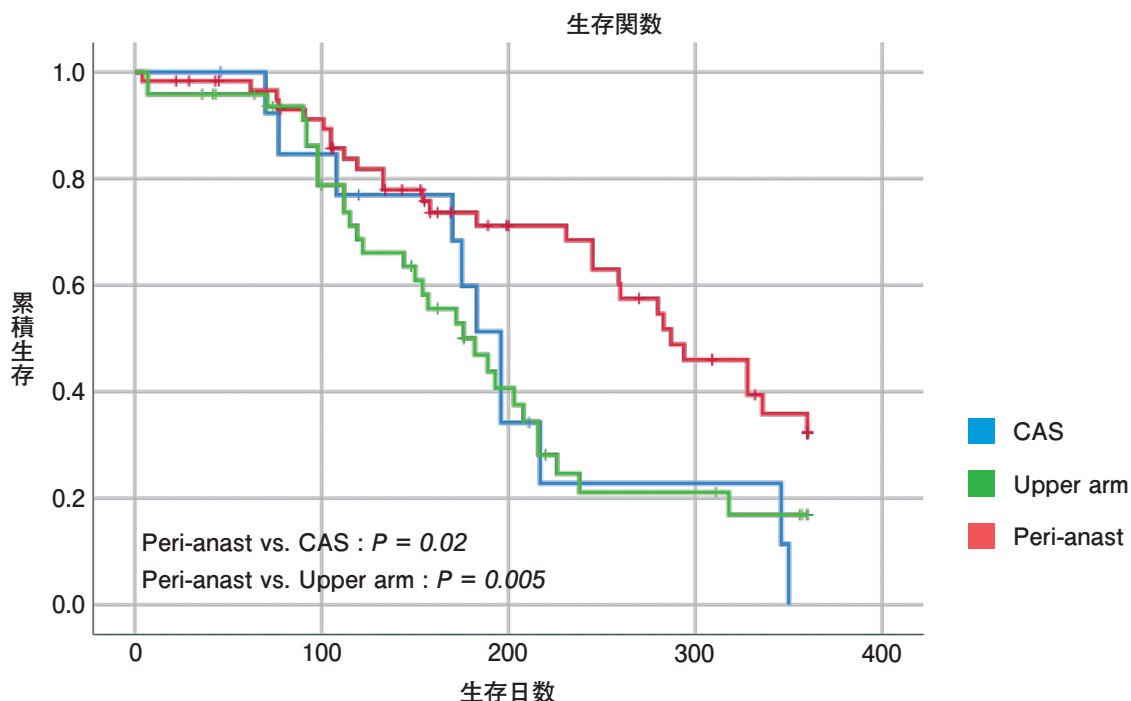


図3 DCB 使用下の治療部位別の標的病変開存率

DCB 使用後の Peri-anast, Upper arm, CAS の3カ所における標的病変開存率を比較した。Peri-anast 群が有意に標的病変開存率が高かった。
(著者作成)

が得られやすいと推察される。

先の結果にも示したが、DCB 使用した Peri-anast と CAS を比較した開存期間中央値においては Peri-anast 群： 287 ± 29.7 vs. CAS 群： 196 ± 11.3 , $P = 0.02$ と有意

に Peri-anast 群において延長効果が得られている (図3)。DCB の効果に対する影響因子を Peri-anast および CAS 症例において検討すると、多変量解析においては正常血管径 (共変量平均値： $>5.66\text{mm}$, ハザード比

表2 多変量解析 (cox 比例ハザード)

強制投入法	Hazard Ratio	95%CI	P value
女性	0.425	0.142 to 1.268	0.125
年齢	1.0	0.967 to 1.046	0.99
DM	0.409	0.063 to 2.64	0.347
腎硬化症	0.556	0.077 to 4.025	0.561
腎炎・ネフローゼ	2.522	0.298 to 21.31	0.396
duration of RRT	0.997	0.992 to 1.003	0.329
age of VA	1.0	0.998 to 1.002	0.897
DCB 径 $>5\text{ mm}$	2.473	0.796 to 1.002	0.117
DCB 長 $>6\text{ mm}$	3.792	0.848 to 16.947	0.081
最大拡張圧	1.003	0.925 to 1.087	0.949
FV 増加量 $>279\text{ mL/min}$ (中央値)	0.925	0.354 to 2.422	0.875
RI 低下量 <-0.14 (中央値)	1.028	0.393 to 2.692	0.955
Pre DCB interval <100 日 (中央値)	0.474	0.174 to 1.292	0.145
狭窄径 (mm)	0.837	0.336 to 2.086	0.703
病変長 (cm)	1.017	0.995 to 1.04	0.13
正常血管径 (mm)	0.61	0.375 to 0.993	<0.05
拡張後血管径 (mm)	2.138	1.027 to 4.45	<0.05
吻合部周囲病変	0.076	0.02 to 0.286	<0.001

DCB 使用した Peri-anast 群と CAS 群における開存期間に与える影響因子を cox 比例ハザードを用いて多変量解析の結果を示した。正常血管径、拡張後血管径および CAS 存在が開存期間に与える影響因子であると示された。
(著者作成)

0.610), 拡張後血管径 (<4.43mm, ハザード比 2.138), および吻合部周囲病変 (吻合部周囲病変あり: ハザード比 0.076) が影響因子であることが明らかとなった (表 2)。

3-1 小 括

DCB 分においては, 正常血管径が十分に保たれ, 前拡張にて十分な血管拡張を得ることが開存期間延長に寄与する可能性が示され, また吻合部周囲病変の存在は開存期間延長に寄与し, 間接的に CAS は開存期間短縮に繋がるリスク因子として捉えることができた。

4 考 察

過去に 90 日未満で VAIPT 介入の既往がある AVF の再発狭窄病変に対して, DCB を用いることにより有意に開存期間延長が確認された。また DCB 使用部位別成績でも CAS を含めたすべての部位において, 通常 POBA と比較して開存期間延長の効果が得られた。しかしながら, すべての病変部位において一律な効果が得られたわけではなく, 本検討では吻合部周囲を中心とした Peri-anast 群で最も改善効果が得られ, 肘窩から中枢側である Upper arm 群や CAS 群は劣勢であった。IN.PACT AV Access 試験の 12 カ月後の報告²⁾では venous outflow, peri-anastmotic 群において CAS と比して TLPP 延長に寄与するとされ, 本検討における Upper arm 群に相当する venous outflow 群の結果と相違を認めた結果であった。本検討においては Radiocephalic AV が 95.9%, Brachiocephalic AVF が 4.1% と本邦の特徴的である手関節周囲の吻合が主体である一方で, IN.PACT AV Access 試験では Radiocephalic AVF は 50.3%, Brachiocephalic AVF が 36.4% と少なく, 吻合位置と venous outflow に設定される部位に差異が影響したと考える。

CAS においては IN.PACT AV Access 試験の 12 カ月後の報告では明らかな優位性は示されず, 間接的に劣勢が示されている²⁾。また CAS 91 症例に対する DCB の検討においては POBA と比して DCB の優位性が示されない結果であったと報告されている³⁾。本検討においては通常の POBA に比して DCB の使用において開存期間が延長した。DCB 使用における開存期間の影響因子として吻合周囲病変の存在は開存期間延長に寄与し, CAS の存在は間接的に開存期間の短縮に影響

する可能性が示唆され, 病変部位を問わず一律的な DCB の開存期間延長の効果が得られない可能性が考えられる。海外においては CAS に対してベアメタルステントやカバードステントにより短期的な効果が報告^{4,5)}されているが, 留置後に生じてくる内膜過形成のため単独では解決策になっていない。本邦においてはベアメタルステントやカバードステントなどの保険適応は認められていないものの, ベアメタルステントやカバードステントなどの構造的補強を用い, 留置後 6~12 カ月程度で生じてくる内膜過形成に対して DCB を併用することが今後の CAS における方向性であると考え。

なお, 本検討では単一施設のため他の患者集団に一般化できない可能性, 後方視的研究のため, 潜在的な交絡因子, 選択バイアスの可能性がある。またサンプルサイズが小さいため, type2 error を除外することはできない。

結 語

AVF の再発狭窄病変に対して DCB は一定の効果が得られるが, CAS に対して有効性が低い可能性がある。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- 1) Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. : Drug-coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas. *N Engl J Med* 2020; 383 : 733-742.
- 2) Andrew Holden, Hiroaki Haruguchi, Kotaro Suemitsu, et al. : IN.PACT AV Access Randomized Trial : 12-Month Clinical Results Demonstrating the Sustained Treatment Effect of Drug-Coated Balloons. *J Vasc Interv Radiol* 2022; 33 : 884-894.
- 3) Ren Kwang A. Tng, Ru Yu Tan, Shereen X Y Soon, et al. : Treatment of cephalic arch stenosis in dysfunctional arteriovenous fistulas with paclitaxel-coated versus conventional balloon angioplasty. *CVIR Endovascular*. 2021; 4 : 80.
- 4) Shemesh D, Goldin I, Zaghal I, et al. : Angioplasty with stent graft versus bare stent for recurrent cephalic arch stenosis in autogenous arteriovenous access for hemodialysis : a prospective randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2008; 48 (6) : 1524-1531.
- 5) D'cruz RT, Leong SW, Syn N, et al. : Endovascular treatment of cephalic arch stenosis in brachiocephalic arteriovenous fistulas : a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* 2019; 20 (4) : 345-355s.