

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

論文題目

心原性脳塞栓症予防に用いる左心耳閉鎖デバイス  
に関する研究

Study on the Left Atrial Appendage Closure Devices for Prevention  
of Cardiogenic Cerebral Embolism

申請者

武田 慶一  
Keiichi TAKEDA

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2021年9月

心房細動が原因で起こる心原性脳塞栓症の予防にはワーファリン (Vitamin K Antagonist: VKA) や直接経口抗凝固薬 (Direct Oral Anticoagulants: DOAC) が使用されているが、抗凝固薬の長期服用が困難、もしくは禁忌となる患者が存在するため代替療法が必要である。本研究では、長期間にわたる抗凝固薬が服用困難な場合に代替として使用されるカテーテルで血管内から左心耳を閉鎖する治療機器 (Left Atrial Appendage Closure Device: LAACデバイス) に関して、死亡、脳卒中、大出血、デバイスに起因する血栓症の発生率を網羅的調査を基に分析し、薬剤と比較した治療デバイスの臨床成績と臨床試験における薬剤の併用状況を明らかにし、治療効果を向上させるための課題を明確にした。さらに、予防的に用いるLAACデバイスの欧州、米国、日本での承認取得までの審査過程について調査し、審議された内容を明らかにした。本論文は、5章で構成されている。

第1章では、心原性脳塞栓症の概要、社会的背景とLAACデバイス開発の過程について述べた。また、現在超高齢社会で発症率が高まる心房細動の患者数は80万人と推定されている。心房細動が主要因と考えられている心原性脳塞栓症は脳梗塞全体の21%を占め、年間約6万人が死亡しており、発症後の介護度合いも高いため、社会問題となっている。医学会では循環器病の予防や治療に対する体制整備を進めるため、2016年に日本脳卒中学会と日本循環器学会が連携して「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」が作成された。心房細動の早期治療は、血栓の発生を予防し、患者の生活の質の回復と維持に有効である。しかし、カテーテルアブレーションや長期の抗凝固薬服用による合併症などのリスクが存在するため、代替療法が必とされた。2001年欧州で世界初の心原性脳塞栓症予防のためのLAACデバイス、PLAATO (Appriva Medical社) が開発され、その後2021年までに11製品が開発された。その内CE Markingを取得した製品が9製品、米国食品医薬局 (The Food and Drug Administration: FDA) で承認された製品はWATCHMAN とWATCHMAN FLX (Boston Scientific社)、Amulet (Abbott Laboratory社) の3製品である。本邦では2019年にWATCHMANが承認され、2021年にWATCHMAN FLXが承認されている。WATCHMANは2005年CE Marking取得からFDA承認まで10年、本邦では2011年の開発前相談から薬事承認まで7年を要しており、各国で承認に至るまでのプロセスと年数が異なっていた。

第2章では、LACCデバイスの欧州、米国、日本でのWATCHMANの審査期間の内容を調査し、比較して審査期間中の審議内容と理由について明らかにした。方法としてはFDAの諮問委員会 (Panel) の議事録、FDAの審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) の審査報告書、Boston Scientific社のHome Pageの掲載記事および研究報告論文を用いて調査した。欧州でのCE Markingの取得については規制当局の審査がないため早期に販売することが可能である。しかし、米国FDAでは2009年、2013年、2014年と3回のPanelが開催されて審議されている。本章では承認取得までに時間を要した理由、会毎に投票数が別れた状況を調査分析して明らかにした。本邦で

は欧州と米国で蓄積された研究データと米国での審査を経て治験を行い、慎重に審査された後承認されているが、その間、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入検討会で選定されるなどがあり優先審査の対象となったことも明らかにした。

第3章では、LAACデバイスの有効性と安全性をDOACと比較して評価するため、文献検索による網羅的調査を実施した。抽出された有害事象の全死因死亡、脳卒中、大出血、LAACデバイスの血栓症（Device-related thrombus: DRT）の発生率データを抽出し、変量効果モデルを用いてメタ解析を行った。デバイス間では、抗血栓療法がDRTに与える影響を調査した。2015年から2020年に報告されたLAACデバイスとDOACの心房細動にする研究論文をPubMed(Medline)、Cochrane Library、EMBASE、Web of Scienceのデータベースを利用して調査し、設定した選定基準に合致した11報（LAACデバイス8報、内WATCHMAN 5報、Amulet 3報、DOAC rivaroxaban 3報、合計患者数24,055人）をメタ解析に使用した。その結果、有害事象の発生率は全死因死亡、脳卒中、大出血でWATCHMAN、Amulet、rivaroxabanのプールされた全死亡率は、1人年あたりそれぞれ0.06（95%信頼区間[CI]0.02;0.10）、0.04(95% CI: 0.00- 0.14)、0.03(95% CI: 0.01- 0.04)。脳卒中発生率は、それぞれ0.02（95% CI: 0.00- 0.04）、0、および0.01(95% CI: 0.01- 0.02)、大出血はそれぞれ0.04（95% CI: 0.02-0.06）、0.02（95% CI: 0.00-0.06）、および0.02（95% CI: 0.01-0.03）であり、LAACデバイス群とDOAC群に顕著な差は認められなかった。LAACデバイス群でのDRTの発生率は2.3%、合併症発生率は9%であった。DRT発生率は約3~7%と先行研究で報告されており、網羅的調査による本研究の結果は先行研究よりも低値であった。そこで、LAACデバイス植え込み後の抗血栓薬の投与状況を比較したところ、各臨床研究で抗血栓薬の種類や投与期間が異なっていた。WATCHMAN 群ではVKAとアスピリン（Acetylsalicylic Acid: ASA）併用、第1選択で45日間投与されており、Amulet 群ではASA単剤かクロピドグレルと併用の抗血小板薬2剤併用が3~6ヵ月間、その後ASAが永続的に投与される。DOACの使用率は全体で5%、6ヵ月後も3%と低かった。LAACデバイスの抗凝固薬は、脳神経内科などで心房細動患者の脳卒中予防のためにVKAの代替薬として第一選択で使用されDOACの使用率とは異なっていた。本研究から、LAACデバイスが植え込まれた心房細動患者への最適な抗血栓薬の投与方法を今後調査する必要があると考えられた。また、出血リスクが高く抗血栓薬の長期使用が困難、またはDOACが禁忌である患に対しては、LAAC デバイスは代替療法として有用であることが示唆された。

第4章では、低侵襲治療技術の開発が進んできている心臓外科と循環器内科で代替療法として使用されている左心耳閉鎖・切除デバイスについて、文献検索による網羅的調査を行い、左心耳閉鎖・切除デバイスの種類、安全性と有効性、抗血栓療法について分析、評価し、課題を明らかにした。方法としては、2011年から2021年までの期間に行われた外科と内科で使用された左心耳閉鎖・切除デバイスの臨床床試験に関する報告をPubMed(Medline)、Web of Science、Cochrane Library

で調査し、選定基準に合致した19報、内Stapler:3報、Clip:8報、Ligation:8報から得た有害事象の発生率と抗血栓療法の情報を分析した。その結果、デバイスに関係する手技成功率はStapler群:99%、Clip群:99%、Ligation群:95%、有害事象はStapler群:0、Clip群:0、Ligation群:4%であり、Ligation群で手技成功率が他群と比較して低く、有害事象の発生が多い傾向にあった。また術後の抗血栓療法はデバイス全体でVKA:9.7%、DOAC:3%、経口抗凝固薬（Oral Anticoagulants: DOAC）:30%、なし:23%で、術後抗血栓療法を行わない比率はLAACデバイスと比較して高かった。特にLigation群では、抗凝固療法（29%）よりも抗血小板療法（61%）が多く使用されており、LAACデバイスのAmulet群と投与傾向が類似していた。現在、左心耳閉鎖・切除は冠動脈バイパス術や弁置換術などの開胸を伴う心臓外科手術と併施されるだけでなく、胸腔鏡や低侵襲心臓手術（Minimally Invasive Cardiac Surgery: MICS）でも使用されていることがわかった。LAACデバイスと異なる点は、術後の抗血栓療法を行わないか、短い期間で中止され、遠隔期の脳梗塞などの合併症も低い傾向にある。左心耳閉鎖・切除デバイスを開胸して手術する場合は、低侵襲度が大きいいため、左心耳単体の手術だけでは選択し難いと考えられる。MICSや胸腔鏡手術は、小切開や胸腔鏡を挿入するために切開が数カ所必要となるため、術後に手術痕や肋間痛が残ることもある。また、左心耳閉鎖または切除後に切り株状の残存組織が出来て血栓が付着する、または、内科の結紮デバイスでは再灌流するなど術中・術後の合併症が発生することもあるため、患者背景を考慮して慎重にデバイスを選択する必要があると考えられた。

第5章では、本研究を総括した。本研究の成果は、1) 欧州、米国、日本において予防デバイスであるLAACデバイス導入のために行われる審査内容に違いがあること。米国で3回行われたFDA Panelで審議されていた内容とその理由について、また、本邦でも承認までは時間を要したが、米国承認後に欧州と米国で蓄積されたデータや審議された内容を踏まえ、慎重に審査されていたこと、さらに早期ニーズによって優先審査を受けて承認されたことが明らかになったこと、2) 予防デバイスであるLAACデバイスがDOACと比較して有効性と安全性に顕著な差はなく、出血リスクが高く抗凝固薬の長期使用が困難、または禁忌である患者に対しては有用であることをメタ解析で示したこと、2) LAACデバイスは最適な抗血栓療法を今後評価していくことで更に安全性が高まり得ることを網羅的文献調査に基づく評価によって提示したこと、3) 外科と内科で使用される左心耳閉鎖・切除デバイスの臨床成績をもとに利点や課題が明らかになったことである。心原性脳塞栓症の予防は、超高齢社会において極めて重要な問題であり、本研究の成果は、今後新たに開発される予防デバイスの評価に活用されることが期待される。

## 早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 武田慶一 印

(2022年2月現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	○1. Latest outcomes of transcatheter left atrial appendage closure devices and direct oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation over the past five years: A systematic review and meta-analysis, Cardiovascular Intervention and Therapeutics, January 2022, <a href="https://doi.org/10.1007/s12928-022-00839-1">https://doi.org/10.1007/s12928-022-00839-1</a> , Keiichi Takeda, Yusuke Tsuboko, Kiyotaka Iwasaki,
発表	1. COVID-19 感染症拡大下における大動脈瘤治療の症例数推移と今後望まれる体制づくり, 第22回レギュラトリーサイエンス研究会, 東京 2021年8月21日 武田慶一, 岩崎清隆
発表	2. COVID-19 発生後のクラス IV 医療機器の安全使用に対する現状と課題, 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 2020年9月11日 武田慶一, 岩崎清隆
発表	3. 新規予防デバイスの本邦導入について, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 2019年9月7日 武田慶一
発表	4. TAVR 市場への参入, 第57回日本人工臓器学会学術大会, 大阪 2019年11月15日 武田慶一