

透析患者のリン値を厳格にコントロールすることは大動脈弁置換術後の構造弁劣化を減少させる可能性がある

呉 晟名

はじめに

血液透析を長期に継続した患者では大動脈弁狭窄症の合併が多く、大動脈弁置換術 (AVR) が必要となる透析患者が増えている。AVR に使用できる人工弁には生体弁と機械弁の2種類あるが、それぞれに長所と短所があるためどちらがより透析患者に適しているかはまだ分かっていない。生体弁の主な問題点は早期に現れる弁構造的な劣化 (SVD) である。近年、劣化した生体弁に対して経カテーテル大動脈弁移植術 (TAVI) を行うことが可能になったが、AVR で生体弁を選ばなければこの低侵襲治療を受けられなくなる。本研究の目的は、AVR を施行した血液透析患者における生体人工弁の治療成績を検討し、SVD リスクを減少させる治療戦略を明らかにすることである。

対象

2010年2月から2019年11月の間、土谷総合病院では血液透析患者68名に対し生体弁AVRを施行した。弁選択は現在の非透析患者ガイドラインに従い、65歳以上の患者に生体弁を選択した。狭小弁輪患者や機械弁希望患者には機械弁を使用した。68名の患者には冠動脈手術や僧帽弁同時手術を行った患者も含まれている。僧帽弁の種類選択がアウトカムに影響する可能性があるため、僧帽弁置換術を施行した7名を対象から除外した。残りの61名の患者情報を表1に示す。生体弁の種類とサイズを表2に示す。

この後ろ向き臨床研究はあかね会土谷総合病院の病院倫理委員会の承認を得ており (E191216-5)、各患者にインフォームドコンセントを提供した。

表1 患者情報

	生体弁 (%) n=61
年齢 (歳)	73.3 ± 6.6
性別	
男性	38 (62.3)
女性	23 (37.7)
透析データ	
透析年数 (年)	8.34 ± 5.2
術前副甲状腺ホルモン濃度 (mg/dl)	95.6 ± 54.7
術前カルシウム濃度 (mg/dl)	9.23 ± 0.61
術前リン濃度 (mg/dl)	4.71 ± 0.95

合併疾患	
高血圧	51 (83.6)
糖尿病	26 (42.6)
高脂血症	11 (18.0)
脳血管障害	11 (18.0)
NYHA 3 or 4	28 (45.9)
原因疾患	
大動脈弁狭窄症	55 (90.2)
大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症	2 (3.3)
大動脈弁閉鎖不全症	4 (6.6)
心内膜炎	0
合併手術	
冠動脈バイパス術	18 (29.5)
僧帽弁形成術	3 (4.9)
リスク (Japan score)	
予想 30 日死亡率	19.2 ± 9.7

表 2 生体弁の種類とサイズ

生体弁種類 (%) n=61		生体弁サイズ (%) n=61	
Trifecta	35 (57.5%)	17 mm	0
CEP Magna	11 (18.0%)	19 mm	12 (19.7)
INSPIRIS	6 (9.8%)	21 mm	27 (44.2)
Epic	3 (4.9%)	23 mm	17(27.9)
Crown	5 (8.2%)	25 mm	4(6.6)
Avalus	1 (1.6%)	27 mm	1 (1.6)

研究方法

データ収集

患者情報・手術情報を可能な限りカルテから収集した。必要な場合は患者と書面や電話でやり取りして追加情報を得た。

イベントと SVD の定義

術後イベントの定義は Society of Thoracic Surgeons が発表した『心臓弁膜症後の死亡率または罹患率の報告に関するガイドライン』に基づいたものとした[1]。非致命的イベントは初回発生のみをカウントした。SVD の定義は大動脈弁狭窄症（弁尖速度が 4m/s 以上で、直近の 2 回の心エコー評価の間に 1m/s 以上の進行）または中程度～重度の経弁的逆流が存在するものとした。この定義は EACTS ガイドラインで提案されている SVD の定義に

基づくものである[2]。

統計解析

カテゴリー変数は数値とパーセンテージで示し、 χ^2 検定またはフィッシャー検定で評価した。連続変数は平均値および標準偏差で示し、スチューデントの t 検定で評価した。イベントの累積発生率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、その差は log-rank 検定で評価した。ハザード比は Cox 回帰モデルに従って算出した。p 値はすべて両側で、p 値 < 0.05 を有意とした。すべての統計解析は、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.5.2) の GUI である EZR (埼玉医療センター、自治医科大学、日本、バージョン 1.40) で行った。EZR は生物統計学で頻繁に使用される統計関数を追加するために設計された R commander の修正版である[3]。

結果

術後 30 日以内に 4 名 (6.6%) が死亡し、他の 1 名は入院中に死亡した。死因は虚血性大腸炎 3 名、感染症 1 名、急性肝不全 1 名であった (表 3)。残りの 56 名は自宅退院した。狭小弁輪患者には機械弁を使用して小さい生体弁は選択しなかったため、人工弁と患者体格のミスマッチはなかった。

表 3 早期合併症と 30 日死亡

合併症	n=61 (%)
脳梗塞	0
感染	3 (4.9)
虚血性腸炎	3 (4.9)
低心拍出量症候群	0
その他	1 (1.6)
30 日死亡	4 (6.6)

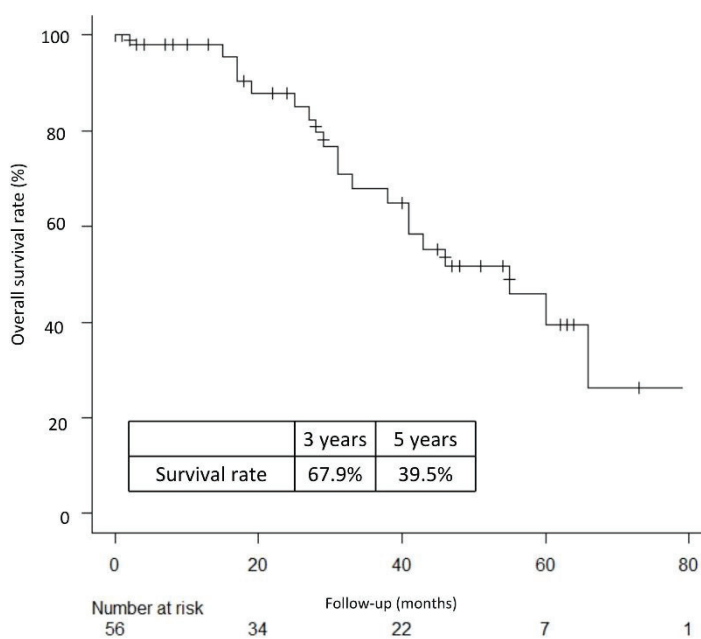
これら 56 例の平均追跡期間は 29.7 ± 18.98 ヶ月 (1~80 ヶ月) であった。『大動脈弁の臨床研究のための最新のエンドポイント定義』[4]に基づいた遠隔成績を表 4 に示す。生体弁に関連した脳卒中イベント 6 件 (10.7%)、SVD イベント 6 件 (10.7%) であった。これらの患者さんにおける遠隔死亡の主な要因は呼吸器疾患 (14.3%) であった。図 1 が示すように、生存率は 3 年で 67.9%、5 年で 39.5% であった。

表 4 退院後患者の遠隔成績

治療成績	n=56 (%)
死亡	21 (37.5)
心血管関連死	0
弁関連死	2 (3.6)
非心血管関連死	19 (33.9)

悪性新生物	1 (1.8)
消化管疾患	2 (3.2)
呼吸器疾患	8 (14.3)
感染症	3 (5.4)
その他	5 (5.4)
脳神経イベント	6 (10.7)
血管・アクセス関連死	0
心構造合併症	0
その他の弁関連合併症	0
新規合併症や不整脈	
伝導障害	3 (5.4)
永久ペースメーカー植込	1(1.8)
心房細動	17 (30.4)
急性腎不全	-
心筋梗塞	0
生体弁機能不全	
弁構造異常 (SVD)	6 (10.7)
非弁構造異常 (NSVD)	0
心内膜炎	0
弁尖運動障害	0
弁血栓症	0

図 1



すべてのSVD症例の誘因は人工弁の狭窄症であった。6例のうち3例に再手術を行った。残りの3例にも再手術を検討したが手術待機中に肺炎や敗血症で死亡した。再手術を行った3名のうち、1名は再手術の半年後に肺炎で死亡し、2名は現在も生存している。AVRからSVD発現までの平均間隔は41.5ヶ月であった。図2が示すように、SVD回避率は3年で88.6%、5年で65.3%であった。

図2

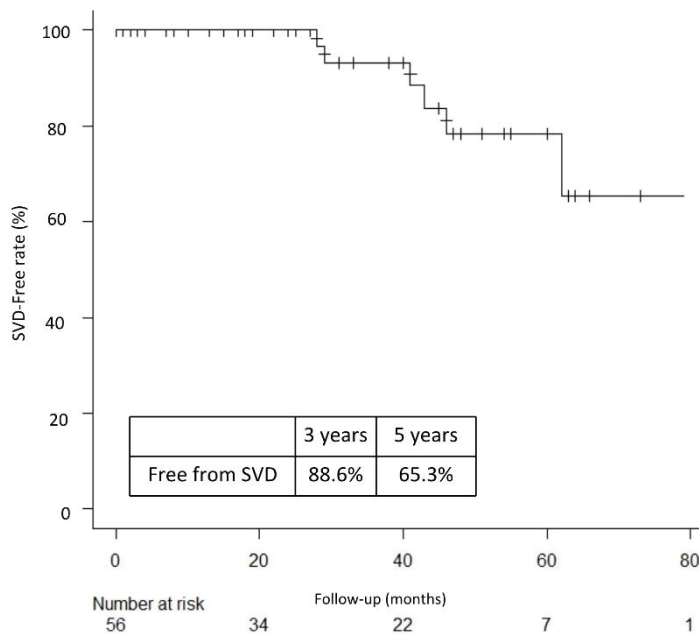


表5はSVDを発症した患者としなかった患者の患者背景を示したものの。患者年齢はSVD発症群で有意に低かった。また、術前リン濃度はSVD発症群で有意に高かった。

表5 SVD発症群とSVD非発症群の患者背景

	SVD(-) (%) n=50	SVD(+) (%) n=6	P value
年齢(歳)	74.6 ± 6.1	63.7 ± 5.8	P=0.002
性別			
男性	29 (58.0)	4 (66.7)	p=0.683
女性	21 (42.0)	2 (33.3)	
透析データ			
透析年数 (年)	8.43 ± 5.4	6.2 ± 2.6	p=0.545
術前副甲状腺ホルモン濃度 (mg/dl)	95.6 ± 56.1	97.6 ± 45.6	p=0.956
術前カルシウム濃度 (mg/dl)	9.24 ± 0.64	9.53 ± 0.4	p=0.411
術前リン濃度 (mg/dl)	4.47 ± 0.79	7.13 ± 1.03	P=1.46x10⁻⁷

合併疾患			
高血圧	40 (80.0)	6 (100)	p=0.227
糖尿病	20 (40.0)	3 (50.0)	p=0.638
高脂血症	9 (18.0)	1 (16.7)	p=0.936
脳血管障害	10 (20.0)	0(0)	p=0.227
原因疾患			
大動脈弁狭窄症	45 (90.0)	5 (83.3)	
大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症	2 (4.0)	0	
大動脈弁閉鎖不全症	3 (6.0)	1 (16.7)	
合併手術			
冠動脈バイパス術	13 (26.0)	3 (50.0)	p=0.219
僧帽弁形成術	2 (4.0)	1 (16.7)	p=0.193
リスク (Japan score)			
予想 30 日死亡率	19.8±9.6	14.8±10.0	p=0.353

56 人の生存者の SVD 予測ハザード比を表 6 に示す。患者背景から潜在的な危険因子を特定し、単変量解析および多変量解析を行った。その結果、術前リン濃度が高いことが SVD の発症リスクであることが分かった。そのカットオフ値は 5.2mg/dl であった (図 3)。

表 6 SVD 危険因子の単変量・多変量解析

単変量解析			
	HR	(95% CI)	p value
65 歳以上	0.57	(0.10-3.20)	0.53
高脂血症	0.77	(0.09-6.59)	0.81
糖尿病	1.22	(0.24-6.10)	0.81
術前甲状腺ホルモン濃度	1.00	(0.99-1.01)	0.95
術前カルシウム濃度	0.92	(0.34-2.50)	0.87
術前リン濃度	4.09	(1.61-10.39)	<0.05
生体弁サイズ	1.15	(0.66-2.02)	0.62
多変量解析			
	HR	(95% CI)	p value
65 歳以上	0.17	(0.01-6.53)	0.34
生体弁サイズ	1.83	(0.81-4.14)	0.15
術前リン濃度	10.4	(1.14-95.5)	0.04

考察

血液透析患者の生命予後が不良であることはよく知られている。日本では2013年時点での透析患者5年生存率は59.8%、10年生存率36.2%、15年生存率23.6%である[5]。血液透析患者は全身動脈硬化を早期に発症する傾向があり、大動脈弁疾患を引き起こす可能性がある[6]。しかし、非透析患者に比べて血液透析患者は周術期死亡のリスクが高いため、AVRの対象から外れることもある。一部の外科医は血液透析患者のAVR死亡率が非血液透析患者の2倍に上ることを報告している[7]。我々の施設では血液透析患者のAVR後生存率は3年で67.9%、5年で39.5%であった。これは中津先生が報告した3年58.5%、5年39.3%と同程度の数字である[8]。これらの数字(39.3~39.5%)は透析患者全体の死亡率の59.8%より低いものであるが、手術により大動脈弁の症状が消失してQOLが向上することを考えると、この低下は許容できるものである。

血液透析患者のSVDは術後早期に発生しうるため生体弁の使用を避ける外科医もいる。実際、5年間SVD回避率は血液透析患者(82%)の方が非透析患者(97.8%)より低い[9][10]。我々の研究でも同様な結果となり、5年SVD回避率は65.3%であった。そのため透析患者には機械弁が望ましいと結論づける外科医もいる[11]。しかし、生体弁の大きな利点はSVDが発生した場合にTAVIができることである。透析患者の5年生存率が59.8%しかないことを考えると、生きている間にTAVIが必要になる可能性があることは許容できるものである。そのため生体弁は有用であり、SVD発生率を下げる試みには価値がある。

我々の研究はSVDの最も重要な危険因子は術前リン濃度であった。リン酸塩と心血管系疾患の関連は以前から指摘されている。Linefskyは高齢者コホート研究で血清リン酸値が正常範囲の上限にあることが弁膜症および環状石灰化のリスクを高めることを報告している[12]。生体弁に対する高い血清リン値の影響にも石灰化が関与しているかもしれない。

我々の研究から、AVRを施行した透析患者において、術前リン値を5.2mg/dl以下に抑えることでSVDのリスクを低減できる可能性が示された。これは日本透析医学会が作成したガイドライン[13](リン濃度目標範囲は3.5~6.0mg/dl)よりやや厳しい数値である。TAVIでは同様の生体弁が使用されるため、リン濃度の厳格な管理はTAVIの治療成績も向上させることもできるかもしれない。

本研究ではSVDリスクに術前のリン濃度が影響することを明らかにした。術前のリン濃度コントロールが悪い患者は術後のリン濃度コントロールも悪いと考えられるので、SVDリスクと術後リン濃度にも相関があるかもしれない。今後、術後リン値とSVDの相関を探るさらなる研究が必要である。

制約

この研究にはいくつかの制約がある。まず、今回のデータは単独施設から得られたものであり、サンプルサイズが小さい。次に、平均追跡期間が短いため中期のデータしか得られて

おらず、長期成績に関するデータは不十分である。透析患者の寿命が延び続けているため、さらなる研究が必要であろう。

References

- [1] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 1490-1495.
- [2] Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the EAPCI endorsed by the ESC and the EACTS. *European Heart Journal.* 2017; 38: 3382-3390
- [3] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48: 452-458.
- [4] VARC-3 WRITING COMMITTEE, Philippe G, Nicolo P, Maria CA, Tamim N, Rebecca TH, Philippe P, et al. Valve academic research consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. 2021; 77: 2717-2746
- [5] Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2013). *Ther Apher Dial.* 2015; 19: 540-574.
- [6] Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circ J.* 2005; 69: 1535-1539.
- [7] Aljohani S, Alqahtani F, Almustafa A, Boobes K, Modi S, Alkhouli M. Trends and outcomes of aortic valve replacement in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1626-1632.
- [8] Nakatsu T, Minakata K, Tanaka S, Minatoya K. Intermediate-term outcomes of aortic valve replacement with bioprosthetic or mechanical valves in patients on hemodialysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157: 2177-2186.
- [9] Okada N, Tajima K, Takami Y, Kato W, Fujii K, Hibino M et al. Valve selection for the aortic position in dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99: 1524-1531.
- [10] Anselmi A, Flecher E, Chabanne C, Ruggieri VG, Langanay T, Corbineau H, et al. Long-term follow-up of bioprosthetic aortic valve replacement in patients aged ≤ 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 154: 1534-1541.
- [11] Chan PG, Sultan I, Gleason TG, Navid F, Kilic A. Mechanical versus bioprosthetic valves in patients on dialysis. *J Thorac Dis.* 2019; 11(5): 1996-2005.
- [12] Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, Boer LH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 291-297.
- [13] Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al. Clinical practice

guideline for the management of chronic kidney disease -Mineral and bone disorder. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2013; 17: 247-288.