

大動脈狭窄症治療における新しい時代の到来 —経カテーテル的大動脈弁植え込み術の 現状とその将来—

倉谷 徹*

はじめに

大動脈弁狭窄症は、加齢とともにその頻度を増す疾患であり、75歳以上の4.6%に発症すると言われている。この疾患は、一度症状が出現すると、75%の患者は3年以内に死亡する急激に進行する予後不良の疾患である。

AHA guideline では、現在、大動脈弁置換術が大動脈弁狭窄症の治療における Golden standard であり、その成績は、30日以内死亡率は4%以下で、長期成績も良好である^{1,2)}。我々の施設でも2008年大阪大学関連施設統計で、総開心術が2,711例で、大動脈弁単独置換術が212例であった。手術死亡は4例、1.8%である。

しかし、高齢者、重篤な術前合併症を有する患者などは、その侵襲性により人工弁置換術を受けられない患者も少なくない。Bachらによれば、現在、人工弁置換術を受けている患者の同数程度の患者が、高齢、重篤な術前合併症、術後QOLの低下の不安などにより手術を受けていないのが現状である³⁾。つまり、低侵襲で術後QOLを低下させない術式が強く囑望されていた。そこで、経カテーテル的大動脈弁植え込み術(Transcatheter aortic valve implantation: TAVI)の登場である。TAVIは、2002年の臨床導入から、その低侵襲性により、症状を有する high-risk で、かつ手術不能症例に対して、積極的にその適応を広げてきた。現在、欧米を中心に症例数20,000以上の症例でこの術式が行われ、この術式に対する論文も100を超える^{4,5)}。

今回、経カテーテル的大動脈弁植え込み術の有用性とその限界を述べるとともに、今後、この術式の発展について新しいデバイスを踏まえて報告する。

現在のデバイス

現在、広く臨床応用されている TAVI におけるデバイスは、Edwards SAPIEN transcatheter heart valve (Edwards Lifesciences, USA) と、CoreValve ReValving System (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) である。まずこの2つのデバイスの説明から始めたい。この2つのデバイスの比較のため、表1を参照していただきたい。

A. Edwards SAPIEN (図1)

このデバイスはプロトタイプとして Cribier らが作成し、TAVI の成績としては最も長い6.5年の生存が確認されている。また、5年の良好な成績が既に論文として発表されている⁶⁾。SAPIEN は、Balloon expandable type のシステムで、デバイス挿入するときには、Rapid pacing を行い、心拍出を極めて減らす必要がある。デバイスサイズは23mmと26mmで大動脈弁の Annulus は18～25mmまでが対応範囲である。アプローチは、transfemoral と transapical がある。現在、日本ではこのデバイスの臨床治験が進行中であるが、この治験で transfemoral approach としては、最新のシステムである SAPIEN XT と18および19French sheath となった NovaFlex delivery system が用いられており、Corevalve の18French と十分に対応できるデリバリーシステムとなった。

*大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

表1 Edwards SAPIEN XT と Medtronic Corevalve の比較

	Edwards SAPIEN XT	Medtronic Corevalve
Frame	Cobalt chromium	Nitinol
Leaflets	Bovine pericardial	Porcine pericardial
Expansion	Balloon expandable	Self-expanding
Retrievable	No	Prior to release
Aorta stabilization	No	Yes
Diameter	23, 26 mm	26, 29 mm
Recommended annulus diameter	18~25 mm	20~27 mm
Length of device	15~17 mm	53~55 mm
Delivery system diameter	18, 19 Fr	18 Fr
Minimum arterial diameter	6 mm	6 mm

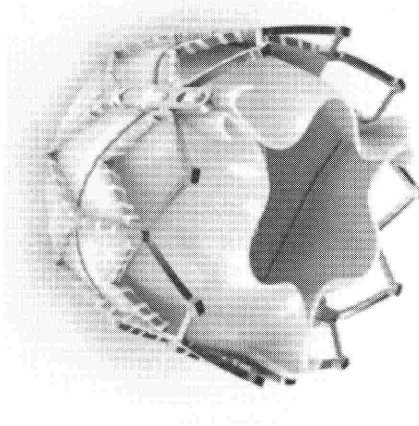


図1 Edwards SAPIEN transcatheter heart valve (Edwards Lifesciences, USA)

EuroPCR 2009, 2010 で発表された European Outcome Registry (SOURCE) for Edwards SAPIEN Valve では、Transfemoral (TF) 463 例、Transapical (TA) 575 例の早期成績と 1 年成績が報告されている⁴⁾。術前状態として Logistic EuroSCORE は、TF/TA: 25.8/29.0 と有意に TA が高かった。術後 30 日以内の成績では、死亡率、脳梗塞、透析および Pacer-maker 植え込みが TF/TA: 6.3/10.8%, 2.6/2.4%, 1.3/7.0%, 6.0/7.75% と TF が良好な成績であった。ただ術中および術後急性期の Vascular complication は TF では 17.9% と非常に高かった。しかし Vascular complication は太いシースで大動脈からのアプローチにこだわったため、ステントグラフト手術同様に後腹膜からの腸骨動脈アプローチを用いれば、極めて改善できるデータと思われる。

また新しい手術術式が開拓されつつある。Valve in valve technique という術式である。つまり Transapical approach を用いて、以前に手術を行った生体

弁が機能不全となり、再手術が必要な場合、Valve in valve technique を行い⁸⁾、極めて低侵襲化に治療することが可能となり、この治療が流布することによって、生体弁使用年齢がさらに下げることができる。

B. Corevalve (図2)

このデバイスは、Self-expanding type で、人工弁のサイズは 26mm と 29mm があり、20mm から 27mm の annulus に対応できる(表1)。デリバリーシステムは、改良され現状では、18Fr まで low-profile 化された。次世代のデリバリーシステムにおいても、Self-expanding type が主流となっており、今後このデバイスが、その先駆的な役割を果たすことは、明らかである^{9,10)}。アクセスとしては、transfemoral approach のみで、臨床応用が進んできたが、最近ヨーロッパ中心に鎖骨下動脈からのアプローチがクローズアップされ、成績も良好である¹¹⁾。

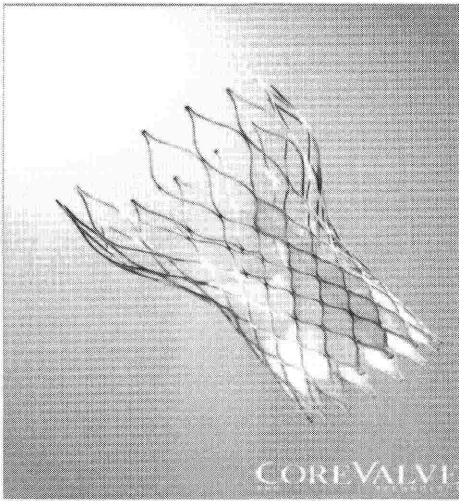


図2 CoreValve ReValving System
(Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)

ただ、術後ペースメーカー挿入率が高いのが問題となっている。デバイスの中核側が左室流出路付近の刺激伝導系を傷害するとの推測がなされているが、明らかなエビデンスは未だない。またこのデバイスは Low-profile を進める上で、Porcine (豚) pericardium を使用している。Surgical valve において、豚の素材を用いた弁の長期遠隔期成績に不良であったことから、Corevalve の遠隔期成績には、十分な検討が必要かと考える。

C. 次世代の TAVI デバイス

現在、欧米を中心に次世代の TAVI デバイスが、

既に臨床応用されている。

今後のデバイス事情を見ると、Self-expanding type が主流となり、low profile 化は進行すると考えられる。たとえば Lotus (Boston Scientific Inc., USA), Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., USA) および HLT valve (Heart Leaflet Technologies Inc., USA) などである。また冠動脈上で2つ目の固定場所を持つデバイスとして、Acculate (Symetis, CH) や St jude valve (St Jude Medical Inc., USA) などが既に臨床応用されている。さらに Jena Clip (JenaValve Inc., Germany) も非常に有望視されている。それぞれの新しいデバイスは、通常デリバリーシステム開発の困難さから Transapical approach から先に導入される。しかし High risk の患者を対象としている現在、Transfemoral approach のデバイスの開発は不可欠である。

TAVI を行うための準備

A. 新しいチーム作り

患者選択も踏まえて、この手技を行うためには、新しいチームを形成することが非常に大切である。チームとしては心臓血管外科医、循環器内科医(カテーテルおよび超音波検査の専門医)、麻酔科医、さらに Co-medical として、放射線技師、工学技士、体外循環技師、心臓血管外科専門看護師が必要である。

チームとして、十分なトレーニングが必要で、

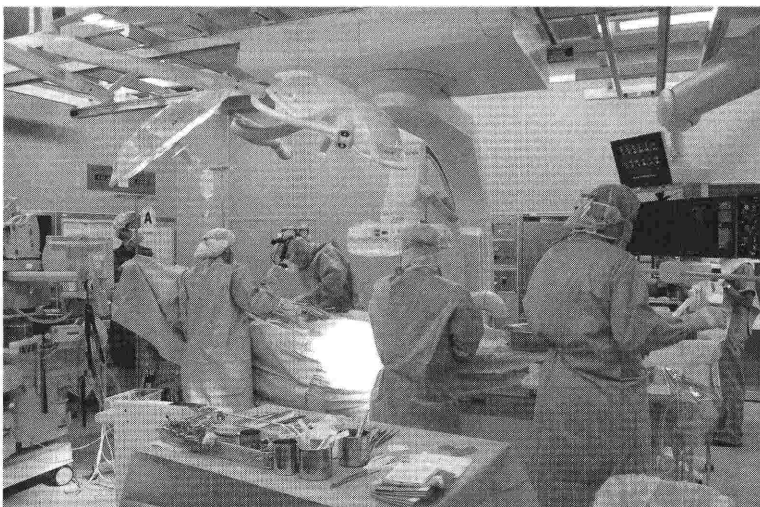


図3 当院のハイブリッド手術室(手術風景)

可能であれば、出来るだけひとつのチーム全体でトレーニングを受けることが望ましいと思う。

B. ハイブリッド手術室

ハード面としてカテーテル室相当の改造能力のある透視装置を、手術室に導入し、通常手術の手術台として十分対応できる透視可能な手術台を完備した、いわゆるハイブリッド手術室を導入する必要があると考える(図3)。すなわち、緊急時、体外循環を用いた通常手術を行う必要も発生するため、手術室に上記のようなハイブリッド手術室を作ることが肝要である。さらに、このハイブリッド手術室の清潔度は、極めて重要と思われる。つまり、人工弁という極めて清潔度を必要とするデバイスを用いる手術であるため、今後のTAVIの施設導入のガイドラインにもこのようなハイブリッド手術室の手術室環境への導入が、組み込まれる可能性は高いと思われる。

C. TAVIを行うための精査

術前における患者の評価は、この治療を成功させる上で重要な因子であることは、言うまでもない。最も重要な検査は、手術適応も含めて心臓超音波検査であろう。現在の臨床治験を行っているEdwards SAPIEN valveでは、弁輪径が18~25mmであり、Corevalveでは20~27mmである。まず、弁輪径を測定し、どのデバイスが使用可能か検討する必要がある。そのためにも、日本にも多様なTAVI用のデバイスが導入されることを期待する。さらに超音波検査により、心機能、僧帽弁を含むその他の弁の性状、逆流の程度を検討する。また心内形態的診断(中隔肥厚など)としても心超音波検査は極めて重要である。

次に検査として不可欠なのが、CT検査である。Transfemoral approachで行うことが可能かを決定する血管の性状をCTにて確認する。術前CT検査は、かならず胸部、腹部、大腿動脈領域までの骨盤領域の連続CTが必要である。Transfemoral approachの可能性を検討するのに、大腿動脈の径が重要である。現在、外径18~19 Frenchサイズのデリバリーシステムであるため、血管径では、7mm以上は必要である。さらに血管の石灰化の程度は重要な因子である。径はあっても血管自体が堅く石灰化が強い場合、後述するが通過してもシース抜去時に血管損傷を来すことが多い。この

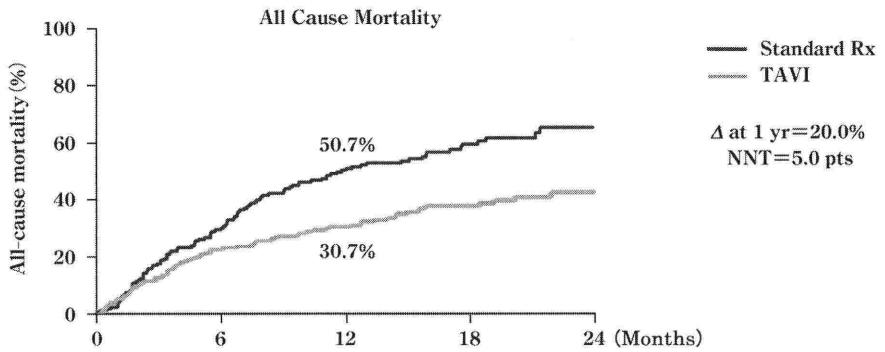
ような場合、我々は、迷わず後腹膜アプローチにより総腸骨動脈よりシースを挿入するtrans-iliac approachを行っている。腹部から弓部大動脈までの瘤変化、血栓の付着を確認する必要がある。私心としては、瘤があってもそこに血栓の付着が多くなければ、ステントグラフト治療においてもShower emboliは、発生頻度は極めて低いので問題にならないと思う。

冠動脈病変は、術前に十分に精査する必要があるが、心臓CTを併用してもいいが、今回の治験ではcoronary artery angiographyを行っている。冠動脈病変のチェックは当然、必要であるが、それにもまして、現在のSAPIENでは冠動脈始起の位置を確認することが不可欠である。大動脈弁輪から冠動脈口までの距離が1cm程度は必要であり、それより低位(大動脈弁輪に近い)なら、SAPIENデバイスにて冠動脈を閉塞する危険性が極めて高いため、禁忌となる。また冠動脈口周囲に石灰化がある場合、デバイスをDeployすることにより、その石灰化した大動脈壁の一部が、動き、冠動脈閉塞が起こる可能性があり、そのようなリスクもCTで術前に確認する必要がある。

さらに、血液学的検査による臓器障害の検査、MRI、頸部ドップラーなどによる脳、頸部血管検査が必要である。現時点では、低侵襲治療とはいえ、まだ確立されていない術式であり、術前検査は十分に行う必要があると思う。今後、それを簡略化して行くには、もう少し、TAVI術後の成績も踏まえ、術後合併症のデータが必要と思われる。

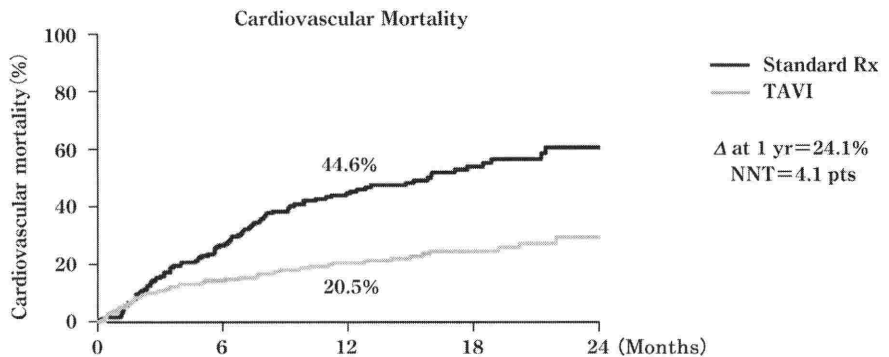
TAVIの成績

SAPIENでもCorevalveでも、最新のデータでは、手技成功率は95%以上で¹²⁾、これまでの82の論文での2,356名のSAPIENとCorevalveの成績では30日以内生存率が89%で両デバイスとも同等の成績であった。さらに最近の論文では術後30日以内生存率が93~95%までさらに改善している^{4,6)}。1年生存率は69~85%程度であり、PARTNER Cohort B trialではbest medical treatment(BAVを含む)とTAVIのprospective randomized trialでAll cause mortality(図4)は1年でMedical 50%、TAVI 30%、Cardiovascular Mortality(図5)はMedical 45%、TAVI 21%と大きな差を認め、High riskの患者がい



Numbers at Risk					
TAVI	179	138	122	67	26
Standard Rx	179	121	83	41	12

図4 All cause mortality (PARTNER Cohort B trial)⁷⁾



Numbers at Risk					
TAVI	179	138	122	67	26
Standard Rx	179	121	83	41	12

図5 Cardiovascular Mortality (PARTNER Cohort B trial)⁷⁾

た場合、TAVIをすべきであるとの結果である⁷⁾。デバイスおよびデリバリーシステムの改良により、早期成績はさらに改善することと期待できる。またNYHAは、劇的に改善する⁷⁾。特に Transfemoral approach の場合、ほとんどの症例で手術室にて抜管され、病室に帰室する。そのため多くの患者が手術翌日には食事、歩行が可能となる。

術後合併症として、最も重篤であるのが、脳梗塞である。StrokeはPartner trial Cohort Bで5.0%以下であるが⁷⁾、やはりデリバリーシースを逆行性に行上大動脈まで進めるにおいて、そのテクニックによる問題はあり得ると考える。さらに今後、Distal emboli の Protection device の普及が急務と思われる。

続いての問題点は、アクセストラブルである。欧米のデータはかなり高値であり、SOURCE trial⁴⁾

で17.9%、PARTNER trial⁷⁾で16.2%であり、またCorevalveでも2~17%とも言われている。現在18~19 Frenchのデバイスで、これほど高頻度にアクセストラブルがあるのは、手技の問題も多くあると思われるが、ハイリスク患者で高齢でもあり、動脈硬化による血管の石灰化が進み、損傷しやすいと考えられる。このような血管からアプローチする場合、trans-iliac approachは侵襲度も低く、かつ容易に行うことができる。我々は、後腹膜アプローチにて総腸骨動脈を露出し、巾着縫合をかけて、直接シースを挿入する方法を行っている。これによりアクセストラブルは極めて減少することができる。

その他の合併症としては、術後腎機能障害である。やはり造影剤による腎障害と shower emboli が考えられるが、急性腎不全の発生率は12~28%と

報告されている¹³⁾。またペースメーカーが術後必要となった患者は Corevalve で 9~36%, SAPIEN で 3~13%と報告されており¹⁴⁾、Corevalveの方が、3倍近くその比率は高い。Corevalveの場合、デバイスが心臓側に突出する部分が長く、左室流出路でのデバイスの接触が問題であるのではとされている。今後、デバイスの改良が待たれるところである。

当教室での成績

当教室では、2009年10月より22例の患者にTAVIを行った(臨床研究4例、臨床治験18例)。その内訳はTransfemoral approachが16例(その内Transiliac approachが2例)、Transapical approachが6例である。現在、臨床治験が進行中であるため、これに関する成績は、現在公表することができない。そのため、臨床研究の4例で検討を行う。平均年齢は84.8歳で、術前NYHAは2.67であった。術前状態の評価としてLogistic EuroSCOREは22.4と高値であった。大動脈弁圧格差はPeak: 108.7mmHg, Mean: 63.3mmHgで、AVAは0.56cm²であった。Transfemoral approachでは平均手術時間92分、出血量は平均188mlと低侵襲で手術を終了できている。術中に起因する合併症は認めず、特にtransfemoral approachの3例は、血管損傷を1例も認めず、全員が手術室で抜管できている。また早期成績としてはTransapical approachの症例に術後心不全に対してカテコラミンの長期使用およびペースメーカーの植え込み、消化管出血を認めしたが、Transfemoral approachには術後合併症を認めていない。また術後、全例で弁圧格差を認めず、弁逆流は3例がmildのみで経過している。NYHAも3例がI度まで回復しており、極めて良好なQOLを示している。

おわりに

経カテーテル的大動脈弁植え込み術(transcatheter aortic valve implantation: TAVI)は、この数年の間に、低侵襲術式としては、画期的に流布してきた。今後、数年の間にデバイスのLow profile化とデリバリーシステムの改良が進むと考えられる。長期成績が良好に得ることができれば、Open surgeryに代わる術式としてその地位を確立する可能

性は十分にあるのではないかと、これからの10年に期待している。

文 献

- 1) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: e84-231.
- 2) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
- 3) Bach DS, Cimino N, Deeb GM: Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2018-9
- 4) Thomas MR, Schymik G, Walther T, et al: 30 day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIENTM valve. *Circulation* 2010; 122: 62-9.
- 5) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al: Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 69-76.
- 6) Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, et al: Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122: 1319-27.
- 7) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; Ph.D. for the PARTNER Trial Investigators: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
- 8) Webb JG, Wood DA, Ye J, et al: Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010; 121: 1848-57.
- 9) Grube E, Laborde JC, Gerckens U: Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114: 1616-24.
- 10) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al: Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 69-76.
- 11) Modine T, Obadia JF, Choukroun E, et al: Transcutane-

- ous aortic valve implantation using the axillary/subclavian access: feasibility and early clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 487-91.
- 12) Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, et al: Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1519-28.
- 13) Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al: Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 865-74.
- 14) Coeytaux RR, Williams JW Jr, Gray RN, et al: Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence. *Ann Intern Med* 2010; 153: 314-24.