7 MitraClip®と心臓リハビリテーション

MitraClip® and Cardiac Rehabilitation

小山照幸*

Teruyuki Koyama

Key words : 僧帽弁閉鎖不全／経カテーテル僧帽弁形成術／MitraClip®／多職種チーム

要旨

平均寿命の延長とともにフレイル高齢心不全患者が増加している。心不全の原因としては僧帽弁閉鎖不全によるものが著しく増加している。僧帽弁閉鎖不全に対して、経カテーテル的に僧帽弁の形成（transcatheter mitral valve repair : TMVRepair）を行う画期的な治療法が登場した。クリップとデリバリーシステムのセットで MitraClip® という登録商標であり、今後、飛躍的に増加していくと思われる。その治療と併行してリハビリテーション治療が重要となる。リハビリテーション関連職は、多職種チームの一員として、適応を決めるカンファレンスの段階から参加すべきである。低侵襲治療とはいえ、加齢とともに身体機能、精神機能は低下してきており、適応は総合的に検討するべきである。また、術後は、患者個々の状態に応じて運動療法を継続させることがきわめて重要である。

はじめに

MitraClip®とは、僧帽弁閉鎖不全に対して、経カテーテル的に僧帽弁の形成（transcatheter mitral valve repair : TMVRepair）を行うためのクリップとデリバリーシステムの登録商標名であり、本邦においては「経皮的僧帽弁接合不全修復システム MitraClip NT システム（医療機器承認番号：22900BZX00358000）」として承認されている。2018年4月1日より保険償還されている（K559-3 経皮僧帽弁クリップ術 34,930 点、MitraClip NT システム 2,210,000 円）。まだ承認された限られた施設

でしか実施されていないが、非常に低侵襲な治療法であり、今後、飛躍的に増加していくと思われる。本稿では、適応と特徴、それを実施するための多職種チームの取り組み、リハビリテーション治療での留意点について解説する。

僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁逆流症

僧帽弁膜症は、以前はリウマチ熱の合併症としての僧帽弁狭窄症が多かったが、リウマチ熱の減少に伴い激減した。近年は、高齢者の増加に伴って僧帽弁閉鎖不全症の患者数が増加している。Mayo Clinic の疫学調査では、65 歳から弁膜症の有病率が著明に増加し、中でも僧帽弁疾患の増加が著しい¹⁾。

僧帽弁逆流が軽度のときには症状はほとんどないが、逆流量が増加してくると徐々に、動悸、息切れ、呼吸困難、むくみなどの心不全症状が出現し、

* 亀田総合病院リハビリテーション科
【連絡先】〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929 亀田総合病院リハビリテーション科 小山照幸
E-mail : koyama.teruyuki@kameda.jp
DOI : 10.2490/jjrmc.56.1009

図1 Double-orifice technique

心エコー検査で診断されることが多い。普段は症状が出ない程度の活動量で、制限された生活を送るため、病期期間が長く、術前の ADL は低い症例が多い。しかし、腱索断裂による急性発症の僧帽弁閉鎖不全では、急激に心不全症状が出現する。

僧帽弁閉鎖不全 (mitral regurgitation: MR) は、僧帽弁とその周囲組織の変性や異常によって生じる器質性 MR と、左室拡大による腱索の牽引や弁接合不全によって発生する機能性 MR に分けられる。器質性 MR の中で最も多い僧帽弁逸脱は、エコー診断では 0.6~2.4% の有病率と報告されている^{2, 3)}。

器質性 MR の予後を考えるうえで重要な因子は、心不全症状と左室機能である。保存的治療を行った症例の予後規定因子は、心不全症状、左室駆出率低下、高齢であった⁴⁾。

外科手術を行った場合でも、術前の NYHA がⅢ度あるいはⅣ度の症例は、Ⅰ度やⅡ度の症例と比べ、術後の生存率は有意に低く、術前の心不全症状が術後の予後を大きく左右する⁵⁾。

そのため、心不全症状が発現する前から、MR に対する早期介入が重要である。

1. 外科的治療、手術術式

僧帽弁逆流に対しては、まずは僧帽弁の形成が

試みられる。初期の僧帽弁置換術では、乳頭筋に付着する腱索も含めて弁を切除していたため、術後の左室収縮能は低下していた。近年は、心機能を温存するために、可能な限り、逸脱弁尖の部分切除や縫合、人工腱索を用いての自己弁を温存した弁形成術を行うようになってきている。弁尖をすべて温存できない場合でも、後尖の温存や腱索をできるだけ温存し、人工弁を弁輪に縫着する場合もある。それでも術後に心機能が低下する症例があり、リハビリテーション治療を行う際には注意が必要である。また、術直後は問題なくても、数日してから心機能が低下してくることもあり、ICU を退出してからでも気を緩めずに慎重に観察する必要がある。

2. 人工弁

弁形成術が困難な場合は弁置換術となり、年齢、心房細動の有無により人工弁を選択するが、耐久性が改良された、生体弁を使用することが多くなっている。また、心房細動合併例では、メイズ手術など不整脈に対する手術が積極的に追加されている。

20 年生存率は僧帽弁置換術より、僧帽弁形成術のほうが良好であった⁶⁾ (46% vs 23%)。

経カテーテル僧帽弁形成術 (MitraClip[®]) とは

1. 経皮的僧帽弁接合不全修復

システム MitraClip NT システム

僧帽弁接合術は、1991 年にイタリアの心臓外科医の Alfieri らは、変性 MR (degenerative MR : DMR) の患者に対し、double-orifice technique という 2 つの弁尖を縫い合わせるという単純な外科的手法を報告した (図 1)⁷⁾。260 例の MR 患者に実施し、病院死亡率 0.7%、5 年生存率 94.4%、再手術 13 例 (早期再手術 2 例)、5 年非手術率 90.0% であった。早期再手術の理由は、僧帽弁逆流の遺残と僧帽弁狭窄がそれぞれ 1 例ずつであった。

図2 MitraClip®の弁尖接合の模式図

a: 経食道エコーガイド下に弁尖をクリップ内に収める。b: クリップを閉じて両弁尖を接合させる。c: 左房側からみた拡張期の状態。弁の中央で前尖と後尖が接合している。

この前後の弁尖の先端同士を縫い合わせる方法 (edge-to-edge repair) をカテーテルで行う方法が MitraClip® のコンセプトである。経食道エコーガイド下に経大腿静脈・経心房中隔アプローチで、僧帽弁前尖と後尖をクリップで挟み、逆流を軽減させるという手技であり、2003年に臨床で行われ、今までに世界で5万人以上の患者の治療実績がある。基本的な概念を図で示した (図2)。

2. 経カテーテル僧帽弁形成術 (MitraClip®) の適応

実施においては、日本心不全学会、日本心臓病学会、日本心エコー図学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会、日本循環器学会の6学会が共同で、「弁尖間クリッピング式の経皮的僧帽弁接合不全修復システムに関する適正使用指針」を出している。

1) 対象疾患

対象疾患などとして、「慢性期 (急性期を脱した状態含む) で、心不全を専門とする医師により最新のガイドラインに準じた十分な内科的治療を行っているにもかかわらず心不全症状を有する高度僧帽弁閉鎖不全 (MR) (MRの重症度は安静時、負荷時を問わない) 患者のうち、MRの改善により症

候が軽快することが期待されるにもかかわらず、外科手術が困難、かつ経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた施術に適した僧帽弁の形態である患者」としている。

2) 選択基準

「全般的選択基準」として、①症候性慢性MR (安静時ないし負荷時に $MR \geq 3+$) を有し、経皮的僧帽弁接合不全修復システムによるMRの改善により症候が軽快することが期待される患者、②外科手術が困難な症例であること、③手術リスクは、心不全を専門とする医師や心臓血管外科専門医を含む循環器内科医と心臓血管外科医で構成されるハートチームで評価すること、④大腿静脈アプローチおよび経心房中隔穿刺法が適用可能な患者、としている。

MitraClip®の使用目的は、左室駆出率30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全 (クラス3+または4+) を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。ただし、以下の場合を除く。①本邦のガイドラインに準じた至適薬物療법이十分に行われていない機能性僧帽弁閉鎖不全患者、②急性増悪、③強心薬 (カテコラミン) 依存患者、④補助循環を使用している患者、とされている。

表 1 わが国の MitraClip® 治験 (AVJ-514) での患者適応基準 (文献 8 より)

①症候性 (NYHA ≥ II)
②器質性または機能性 MR
③高度 MR (≥ 3+)
④ LVEF ≥ 30%
⑤解剖学的適合
⑥手術ハイリスク
・ STS risk score ≥ 8%
・ 手術不能症例 (Porcelain aorta, CABG 既往, 縦隔変形, 肝硬変, 縦隔の放射線治療後)

本邦では治験 (AVJ-514) が行われ, 良好な初期成績を取めた. 適応を表 1⁸⁾ に示した.

3. MitraClip® の合併症

主な合併症は 5 つあり, 術後 30 日以内の周術期合併症は 15~19% と報告されている^{9, 10)}. 早期の合併症は, 穿刺部からの出血による貧血に対する輸血が最も多く, 晩期の合併症は, 心不全や既存合併症に関連するものである.

1) 心嚢液貯留・心タンポナーデ

最も重大な合併症で 1~2% の発生率である. 原因は, 心房中隔穿刺時あるいはデバイスを左房に進める際に, ガイドワイヤーが左心耳に入り, 穿孔させることで発生する.

2) 大腿静脈穿刺部出血

大腿静脈穿刺のシースは 24 Fr と大口径であるので, 手技終了後, 穿刺部の止血を十分に確認し, 創部を経時的に観察する. 発生率は, EVEREST II 試験および EVEREST II high-risk 試験では 13~18% で, 2 単位以上の輸血が行われ^{9, 11)}, 欧州のレジストリーでは 1~10% と報告されている¹¹⁻¹⁴⁾.

3) 心房中隔穿刺孔遺残

心房中隔は Brockenbrough 法で穿刺し, 22 Fr のデバイスを通過させるため, 手技終了後, 医原性に心房中隔穿刺部の孔が残存してしまう症例がある. その後, 左右シャントにより右心不全をきた

し, 心不全が悪化した場合にはアンブラッター閉塞栓を留置することも考慮される.

4) Single leaflet device attachment (SLDA)

クリップが僧帽弁前尖・後尖から完全に脱落し, 塞栓を起こすことはまれであるが, 628 例中 4 例 (0.6%) 報告されている¹²⁾. クリップが前尖あるいは後尖のいずれかから脱落する single leaflet device attachment (SLDA) はしばしば起こる. EVEREST II 試験での SLDA の発生頻度は 12 カ月以内に 5%, その他のレジストリーでも 5% 程度であった. SLDA では, 脱落した側の弁尖を傷つけることとなり, MR が術前より悪くなることもある. SLDA を合併し心不全が改善しない場合には, MitraClip® による追加手術を検討する.

5) 僧帽弁狭窄

MitraClip® により MR の逆流は減るが, 逆に僧帽弁の狭窄状態となる. クリップを留置する直前に, 僧帽弁圧較差を測定し, 5 mmHg 以上ある場合は, 医原性僧帽弁狭窄症といえる. クリップは一度 deploy したら, 外科的に摘出するしか方法はないので注意が必要である.

リハビリテーション治療

1. カンファレンスへの参加

リハビリテーション科医, 理学療法士, 作業療法士, 言語聴覚士もハートチームの一員として, 手術適応決定のカンファレンスから参加すべきである. MitraClip® は, フレイルの高齢心不全患者に対して, 手術手技的にも麻酔管理的にも, 低侵襲で安全に実施できるが, 適応となるような高齢者の多くは, 骨関節疾患や脳血管疾患, 認知機能低下などを抱えた重複障害者であることが多い. したがって, 現在の ADL の低下が, MR による心不全によるものだけであるのか, その他の疾患によるものなのか, しっかり評価, 検討する必要がある. 例えば,

骨関節疾患による ADL 低下の場合は、MR による心不全症状が改善したとしても、膝痛や腰痛が活動制限となって、心不全改善のための運動耐容能を向上させるための運動療法すらできない人もいる。また、認知機能低下のために、意欲や自発性が低い人もいる。そういった日常生活場面での身体機能の低下などを総合的に評価したうえで適応を判断するべきである。

また、外科手術適応も含めて、MR による心不全の現在の適応は、NYHA Ⅲ度であるが、そこまで心不全が進行すると生命予後は不良となるため、もっと早期に手術治療を行ったほうがよいと考えられる。

2. 手術前まで

生理機能、身体機能、精神機能の再評価、術式の確認を行う。全身麻酔下を実施するため、術前、術後のリハビリテーション進行のオリエンテーションを行う。心不全によるフレイルや ADL の低下をきたしていることが多いので、短期間の入院でも身体機能が低下することがある。主治医と相談のうえ、状態に応じて術前から運動療法を含めたりリハビリテーション治療を検討する。

3. 術後

術後のリハビリテーション治療は、開心術より早めにステップアップさせる。ステップアップにおいては自覚症状、心エコー所見（表 2）を参考にして進める。また、術前の心不全が重度で、ADL が低かった患者には、起居動作練習から始め、歩行練習や筋力強化練習など家庭での ADL を向上させることを目標とするなど、個々の状態に合わせてリハビリテーション治療メニューを考える。また、高齢者が多く、認知機能低下による理解力の低下もあるので、患者、家族揃っているところで、各専門職による疾病管理指導、生活指導、薬剤指導、栄

表 2 術後の心エコー検査によるチェックポイント

術前と比較した左室収縮能や左室径、右室圧の変化
左房への逆流が減少し、左室径が縮小する。左室収縮能の低下
MR があると、アウトプットを稼ぐために心収縮能が保たれることによる
MR が消失すると、左室収縮能は低下するが、左室前方への心拍出量は変わらない
残存逆流の有無と程度
僧帽弁狭窄の程度

養指導を行う。介護保険サービスを利用する場合には、ソーシャルワーカーの協力を得て、地域包括支援員やケアマネジャーとの連絡も必要である。TMVRepair により解剖学的、生理的僧帽弁逆流が減少するので、心不全は改善するはずであるから、運動療法の継続が重要となる。

4. 外来通院リハビリテーション治療

術後の心臓リハビリテーションの有用性は認められている。しかし、在院期間が短いため、患者教育に十分な時間を取ることができず、また十分なりハビリテーション治療もできない。患者は自覚症状が軽減すると、それだけで満足してしまい、積極的に運動を続けることは多くない。運動療法の重要性について十分に説明し、理解してもらうことが重要である。いかに運動を実施し、継続させるかが課題である。その 1 つの方法として、個別のプログラム作成とその実施記録を記帳してもらうことである。そして、外来診察時に、手帳をみながら評価し、激励をすることと、定期的に身体能力を客観的に評価し、患者に目に見える形でフィードバックすることである。

回復する可能性が大いにある運動耐容能を、運動療法を継続することにより、回復、向上させていくことがきわめて重要である。

文献

- 1) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M : Burden of valvular heart diseases : a population-based study. *Lancet* 2006 ; **368** : 1005-1011
- 2) Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, Gidding SS, Manolio TA, Jacobs DR Jr : Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults : the CARDIA study. *Am Heart J* 1999 ; **138** : 486-492
- 3) Freed LA1, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ : Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999 ; **341** : 1-7
- 4) Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL : Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 1417-1423
- 5) Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL : Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation : rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999 ; **99** : 400-405
- 6) Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, de Meester C, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel MA, Szymanski C, Enriquez-Sarano M : MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators : Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation : Analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation* 2017 ; **135** : 410-422
- 7) Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G : The double-orifice technique in mitral valve repair : a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; **122** : 674-681
- 8) Hayashida K, Yasuda S, Matsumoto T, Amaki M, Mizuno S, Tobaru T, Jujo K, Ootomo T, Yamaguchi J, Fukuda K, Saito S, Foster E, Qasim A, Kitakaze M, Yozu R, Takayama M : AVJ-514 Trial : Baseline Characteristics and 30-Day Outcomes Following MitraClip® Treatment in a Japanese Cohort. *Circ J* 2017 ; **81** : 1116-1122
- 9) Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L : EVEREST II Investigators : Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 1395-1406
- 10) Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T : Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients : results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; **64** : 172-181
- 11) Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S : EVEREST II Investigators : Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair : the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; **59** : 130-139
- 12) Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W : Percutaneous mitral valve interventions in the real world : early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; **62** : 1052-1061
- 13) Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Ettori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C : Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology : Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair : in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; **64** : 875-884
- 14) Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Mangiafico S, Barbanti M, Ministeri M, Cagggi A, Pistritto AM, Giaquinta S, Farruggio S, Chiarandà M, Ronsivalle G, Schnell A, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C : Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria : 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015 ; **8** : 74-82