シンポジウム

1 2 3

循環器領域におけるCatheter based therapyの現状

2) 大動脈弁狭窄症に対する TAVIの現状と課題

桃原 哲也¹⁾ 高山 守正¹⁾ 高梨 秀一郎²⁾

Key words 大動脈弁狭窄症, TAVI

はじめに

2002年4月、重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) に対し、TAVIのfirst in manがAlain Cribierらによって施行された。そこから、経カテーテル大動脈弁植込術 (transcatheter aortic valve implantation: TAVI) が始まった。本邦でも2010年4月に治験が開始され、その成績をもって2013年10月から保険償還され、現在に至っている。

PARTNER試験において、外科的大動脈弁置換術 (aortic valve replacement: AVR) とTAVIの非劣性が証明された。2008年にはEU (European Union) でCEマークを取得するに至った。多種職のハートチームで適応等を検討することが求められている。TAVIはその概念とともに瞬く間に世界に広がっていった。

今回は、TAVIの現状及び課題について述べる。

1. 大動脈弁狭窄症の重症度と予後

重症ASは、弁通過速度4 m/秒以上、平均圧較差40 mmHg以上、弁口面積1.0 cm²以下とガイドラインにおいて定義されている。治療を行う場合、症状があることがClass Iの条件である。ASの自然歴は、症状が出現すると極めて不良である。Braunwaldらによると、予測生存率は、狭心症が出現した場合、2年後に50%、5年後に0%、心不全が出現した場合、1年後50%、2年後0%、失神が出現した場合、3年後に0%である。さらに、重症ASの予後に関して、弁口面積と弁口血流速からみた心事故回避曲線を示した (図1)¹⁾。

¹⁾公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院循環器内科, ²⁾公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院心臓血管外科
115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 2. Current status of catheter based therapy in cardiology;

2) Current Status and Issues of TAVI for aortic valve stenosis. Tetsuya Tobaru¹⁾, Morimasa Takayama¹⁾ and Shuichiro Takanashi²⁾; ¹⁾Department of Cardiology, Sakakibara Heart Institute, Japan and ²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Sakakibara Heart Institute, Japan.

本講演は、平成30年4月14日 (土) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

2. 経カテーテル大動脈弁植込術 (TAVI) を始めるきっかけになった報告

5,001例を対象にヨーロッパ25カ国、92施設で行われた前向き試験では、31.8%の患者がNYHA class IIIもしくはIVであるにもかかわらず、外科的治療を受けていないという報告がなされた。外科的治療を受けていない理由としては、「治療後に症状が改善した」(45%)、「end-

stageと判断された」(30%)であった。心臓外の理由としては、「高齢であるという年齢の問題」(27%)、「合併症」(27%)、「患者が希望しない」(16%)であった²⁾。

3. 世界初のTAVI

2002年4月にフランスのAlain Cribierが行った臨床報告が、世界初の報告である。手技としては、経中隔的に順行性に植え込まれた。これを契機に、ヨーロッパでは、2008年にCEマークを取得し認可された後、広くTAVIが施行されるようになった³⁾(図2)。

4. PERTNER trial

重症ASに対する無作為化割り付け研究である。手術不能例に対する経大腿動脈によるTAVIの有用性が示された研究である。重症ASが対象で、TAVI群179例、標準治療群(経皮的バルーン形成術を含む)179例で行われた。平均年齢は各群83歳で、NYHA(New York Heart Association) III/IVが90%以上含まれている。各群の弁口面積の平均は $0.6 \pm 0.2 \text{ cm}^2$ である。高齢の重症例がエントリーされている。結果は、総死

図1 心事故回避曲線(大動脈弁の血流速度別)
(文献1より引用, 改変)

図2 使用した弁とバルーン (文献3より引用, 改変)

A: 上方から見た TAVI 弁, B: バルーンに乗った TAVI 弁, C: バルーン拡張後

図3 30-day mortality

(経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会提供資料)

亡率，心血管疾患に由来する死亡率，脳梗塞の発生率，再入院率等がTAVI群で有意に低く，予後良好であることが示された．また，弁植込み後に残存する弁周囲もしくは弁からの逆流についても，1年間の経過では悪化がないことが示された．しかし，TAVI群のみの検討では，アクセス部位の合併症例や脳梗塞例では，予後不良であることが示された⁴⁾．

脳梗塞，機能障害を残さない程度も含めて2.4%に起きており，大きな課題である．緊急で開胸術を施行したのは5例（1%）であった．冠動脈の不完全閉塞が6例に起こり，全てステントを植え込み，治療は無事終了している（表1～4）．また，大動脈弁に対する外科的治療成績（TAVIを含む）を図4*に提示した．全体の30日予後が1.4%まで低下していることがわかる．

5. 国内の状況

2018年6月6日現在，139施設でTAVIが施行されている．総数11,160症例で施行され，平均年齢が85歳，30日予後が1.3%と，諸外国のデータと比較してもかなり低いことが示された（図3）*．また，脳梗塞の発生率は1.4%，180日予後は5.2%であった．

6. 当院の成績

2018年2月末時点で，当院では503例にTAVIが施行された．平均年齢は84歳，30日予後が0.8%であった．在宅復帰できた割合は92%で，低侵襲の治療であることがわかる．手技関連の

7. TAVI自体の諸問題

1) 弁血栓症

植え込まれた生体弁に血栓が付着することが問題となっている．ワルファリンによって消失することが証明されているが，ステント植込み術のように2種類の抗血小板薬がよいのか，短期間のワルファリンがよいのかという点については，議論の余地があると思われる．

2) 合併症

前述した当院のデータでも，6例で冠動脈の不完全閉塞が起きている．ステントを用いた治療が可能な場合においても，日本人は，欧米人

表 1 patient characteristics

Characteristics	Overall (n=503)
Age, yrs	84±5
Female	350 (70%)
BSA, m ²	1.4±0.2
Clinical Frailty Scale	4.3±1.1
STS-PROM, %	6.8±4.4
Logistic Euro, %	16.2±11.0
NYHA III/IV	242 (48%)
Residual CAD	149 (30%)
Previous MI	33 (6.9%)
Prior PCI	86 (17%)
Prior CABG	40 (8.0%)
Prior BAV	32 (6.4%)
Previous stroke	49 (9.7%)
PAD	74 (15%)
Post PM/ICD	30 (6.0%)
Pulmonary dysfunction	213 (42%)
COPD	21 (4.2%)
AF/AFL	124 (25%)
LC	12 (2.4%)
Cancer	94 (19%)
Renal dialysis	0 (0%)
eGFR, ml/min	52±18
NT pro-BNP, ng/ml	3,302±5,483
Alb, g/l	3.8±0.4

と比較し、解剖学的に大動脈弁周辺の大きさが小さいことから、冠動脈閉塞の危惧がある。また、以前と比較して、シースの径が小さくなったために、下肢動脈の損傷の頻度も少なくなつたものの、今後も引き続き、合併症に対する注意が必要である。PARTNER試験でも示されたように、低侵襲治療であるTAVIの成否は、合併症をいかになくすかという点にかかっている。

8. TAVIの今後

中等度リスクの症例に関しても、欧米で治療等が進行し、AVRとTAVIの非劣性が証明されている。今後は、国内でもその傾向が強まると考

表 2 procedural data

Characteristics	Overall (n=503)
Procedure status Emergent or urgent/ Elective	16 (3.2%)/ 487 (97%)
Heart team approach	503 (100%)
General anesthesia	272 (54%)
Balloon predilatation	446 (89%)
Access site TA/TF/TAo/TSc	61 (12%)/ 432 (86%)/ 7 (1.4%)/ 3 (0.6%)
Access method for transfemoral proce- dures Percutaneous/Cut-down (TF)	385 (89%)/ 49 (11%)
Size of SAPIEN XT (Edwards Lifesciences)	193 (38%)
Lotus (Boston Scientific)	11 (2.2%)
CoreValve (Medtronic)	28 (5.6%)
SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences)	198 (39%)
Evolut R (Medtronic)	70 (14%)
Post-dilatation	125 (25%)
Pre-mean transaortic gradient, mmHg	46±18
Post-mean transaortic gradient, mmHg	7.9±4.1
Transfusion	106 (21%)
CCU stay, days*	1.8±3.4 *入室日を Day1とする

えられる。また、AVR施行後の劣化した弁に対するvalve-in-valveは有効であり、国内でも使用できるようになることが期待されている。さらに、低リスクの症例に対しても国内で治療が始まり、その結果次第ではTAVIの適応が拡大されることが予想される。

9. TAVIを取り巻く諸問題

認知症の問題、frail（フレイル、弱々しさ）の問題、コストの問題等を抱えながら進行しているのが現状であり、今後解決すべき問題は未だ多い。

まとめ

- ・TAVIは、ハートチームの概念とともに、瞬く

表3 procedural complications

complications	overall (n=503)
device success	479 (95%)
coronary occlusion	6 (1.2%) (complete 0/partial 6)
cardiac tamponade	8 (1.6%)
valve migration/embolization	2 (0.4%)
vascular complication (major)	17 (3.4%)
conversion to open surgery	5 (1.0%)
implantation of two valves	5 (1.0%)
stroke	12 (2.4%)
ventricular perforation	1 (0.2%)
mitral valve apparatus damage or dysfunction	1 (0.2%)

表4 30-day outcomes

outcomes	overall (n=503)
all-cause mortality	4 (0.8%)
all stroke (non-disabling&disabling)	14 (3.1%)
life-threatening bleeding	11 (2.5%)
AKI (AKIN stage 2 or 3)	8 (1.8%)
coronary artery obstruction requiring intervention	6 (1.3%)
major vascular complication	17 (3.8%)
valve-related dysfunction requiring repeat procedures	3 (0.7%)
early safety endpoints	41 (9.2%)

2017年：AVR184例，TAVI184例，その他形成など

図4 30 days mortality of Aortic Valve Surgery (TAVIを含む)

(当院循環器内科 樋口亮介先生，心臓血管外科 清水篤先生ご作成)

間に世界に拡大した。

- ・本邦における治療成績は世界トップクラスであり，安全に施行されている現状がある。
- ・しかし，認知症やfrailが重度である方への適応等，問題は山積している。
- ・超高齢社会を迎えた本邦では，高齢者に対する低侵襲の治療には多くのニーズがあると考えられる。
- ・その一方で，社会が背負うコストは大きな問

題である。

- ・TAVIの施行を検討する際には，上記の事項も考慮し，適応を決定する必要がある，専門医には，その能力・役割が求められていると考える。

著者のCOI (Conflicts of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Rosenhek R, et al : Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 121 : 151–156, 2010.
- 2) Iung B, et al : A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 24 : 1231–1243, 2003.
- 3) Cribier A, et al : Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis : First Human Case Description. *Circulation* 106 : 3006–3008, 2002.
- 4) Leon MB, et al : Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Eng J Med* 363 : 1597–1607, 2010.