特集

「カテーテル治療全盛期の心臓血管外科の目指す方向性」

大動脈弁狭窄症のカテーテル治療 (TAVI) と手術治療の
それぞれの特徴と適応について

和久井真司 田中 正史

日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野

Characteristics and Adaptation of Catheter and Surgical Treatments
for Aortic Valve Stenosis

Shinji WAKUI and Masashi TANAKA

Department of Cardiovascular Surgery, Nihon University School of Medicine

The number of patients with aortic valve stenosis has increased with the aging of the population. Until recently, aortic valve replacement surgery has not been performed for high-risk cases. However, the technology for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been developed and the treatment range of aortic valve stenosis has also increased. Thus, although the number of cases treated with TAVI has increased rapidly, the number of aortic valve replacement surgeries has not decreased significantly to date. Hereafter, surgical aortic valve replacement (SAVR) is expected to evolve using minimally-invasive cardiac surgery (MICS) technology, including TAVI for younger patients.

Key words: aortic valve stenosis (AS), transcatheter aortic valve implantation (TAVI), surgical aortic valve replacement (SAVR), minimally-invasive cardiac surgery aortic valve replacement (MICS-AVR)
大動脈弁狭窄症, 経カテーテル的大動脈置換術, 大動脈弁置換術

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2017; 76 (3): 131–134)

要旨 大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis: AS) は、人口の高齢化に伴い増加している。

近年まで外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement: SAVR) が適応にならなかったハイリスクな症例に対して、経カテーテル的大動脈弁置換術 (transcatheter aortic valve replacement: TAVR, または transcatheter aortic valve implantation: TAVI) が行われるようになり、AS の治療範囲が拡大している。そのため、TAVI の症例は急激に増加しているが、現時点では、SAVR の数はそれほど減少していない。今後、SAVR は MICS (minimum invasive cardiac surgery) などの技術が、TAVI に関しては、より若年患者のために進化していくと予想される。

背景

症候性の重度 AS 患者のうち、加齢などによる frailty や左室機能障害、その他さまざまな合併症のため、外科手術のリスクが高い患者では、大動脈弁置換術が行われないことがしばしばであった。このような高リスク大動脈弁狭窄患者に対する低侵襲性の新治療法として、TAVI が登場し、SAVR と同等もしくはそれ以上の成績が報告されようとしている。

大動脈弁狭窄症

大動脈弁狭窄症は、日本における 65 歳以上の 2–3%

が罹患しており¹⁾、潜在患者数は 65 万–100 万人と推定され、最もよくみられる弁膜疾患であり、年々増加傾向にある大動脈弁狭窄症に対する治療は、高齢化が進む日本において、重要な課題となっている。

大動脈弁狭窄症は、いったん症状が発現すると急速に進行する²⁾と言われており、狭心症、失神、心不全などの症状発現後の 2 年生存率は 50% である³⁾との報告もある恐ろしい疾患である。

大動脈弁狭窄症に対する治療

大動脈弁置換術

1960 年に Harken らにより機械弁による大動脈弁置換術が施行され、その後人工弁は機械弁のほかに 1962 年には Ross らによりホモグラフトによる手術が施行され、生体弁も利用されるようになり、21 世紀の現在においても機械弁 vs. 生体弁の様々な検討が行われている。

従来の SAVR は、胸骨正中切開を基本とし、体外循環下に上行大動脈を遮断し、大動脈を切開し弁置換を行うもので、現在でも多くの施設で行われている。しかしながら、このような手術侵襲に耐えうるのは 70 代から 80 代前半が限度であることが多く、80 代後半の患者の多くや、手術前の frailty などにより手術不適当とされる症例が少なくない^{4–7)}。

Fig. 1 Balloon expandable device Edwards SAPIEN®

Fig. 2 SAPIEN® 2 approach

低侵襲大動脈弁置換術 (minimum invasive cardiac surgery aortic valve replacement: MICS AVR)

従来の胸骨正中切開による大動脈弁置換術に対して、小切開による肋間アプローチに加えて、2~3箇所の内視鏡操作などのためのポート切開のみで行われる低侵襲手術であり、90年代後半から行われるようになった。海外では肋間アプローチではなく、胸骨部分切開によるMICSを標準術式としている施設が多い。前述の通常のSAVRの適応とならないような症例に対しても行われていく可能性を秘めており、さらに sutureless aortic valve replacement (SUAVR) と呼ばれる弁輪に2~3針のみの縫合で手術可能な新しい人工弁も登場しており、このSUAVRとMICSを併用することで、TAVIの代替となりうるとの報告⁸⁾もある。

経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI/TAVR)

TAVIは経カテーテル的に大動脈弁を留置する新しい方法であり、胸骨切開や大動脈遮断、大動脈切開、人工心肺を必要としない極めて低侵襲な方法である。

1989年にHenning Andersen氏による動物実験成功を経て、2002年Alain Cribier氏により初めて臨床応用された。2007年EUで保険適応となり、2011年にはUSAで、2013年には日本でも保険適応となった。

アプローチの方法は経大腿アプローチ (Transfemoral:

Fig. 3 Self-expanding device Medtronic Core Valve®

TF)、経心尖アプローチ (Transapical: TA) が一般的で、経上行大動脈でのアプローチも行われることがある (Fig. 1-4)。このうちTFが最も低侵襲性が高く、今後デバイスの改善はTFを中心に行われていくことが予想される。

しかしながら、手技の確実性、デバイスの安定性に関しては、40年近く前から積み重ね進化してきたSAVRを完全に凌駕するには至っていないのが現状であり、また、弁周囲逆流 (Paravalvular leak: PVL) や脳梗塞、AVブロックなどの合併症が散見されることもあり、現時点においてTAVIの適応は、基本的にはハイリスク症例に限られて推奨されている。

TAVIとSAVRの比較とTAVIの進化

2012年のPARTNER⁹⁾は、コホートA:手術リスクが高いにもかかわらず手術適応と判断されたハイリスクAS患者、コホートB:手術不適応のハイリスクAS患者を比較した最初のトライアルであり、以下のような結果であった。

25施設で、ハイリスクの重症AS患者699例を、SAVRとTAVR群に無作為に割り付け、全例を最短2年間追跡し、全死因死亡率はTAVR群とSAVR群で同程度であり、追跡調査期間中のすべての脳卒中の発生頻度には、群間で有意差は認められなかったが、30日の時点では、脳卒中の頻度はTAVR群のほうがSAVR群よりも高かった。弁周囲逆流の頻度はTAVR群のほうが高く ($P<0.001$)、軽度の逆流であっても遠隔期死亡率の上昇に関連していた ($P<0.001$)。

PARTNER試験に参加した患者の2年間の追跡調査から、TAVRは、高リスク患者に対する手術の代替法となることが支持された。

しかしながら、TAVIの利益が持続するかどうかを明らかにするためには、長期追跡調査が必要であるとされており、その後、様々な新しいデバイスの登場とともに

Fig. 4
Core Valve® 3 approach

に、次の追跡トライアルが行われている。

2016年のPARTNER2¹⁰⁾においては、ハイリスクASではなく、中等度リスクの患者に、SAVRとTAVR2つの手技を評価する無作為化試験が行われた。57施設において、中等度リスクの重症AS患者2,032例を、TAVRを施行する群とSAVRを施行する群に無作為に割り付け、全死因死亡または障害を伴う脳卒中の発生率は、TAVR群とSAVR群とで同程度であった($P=0.001$)。経大腿動脈アプローチコホートでは、TAVRのほうが、SAVRよりも死亡または障害を伴う脳卒中の発生率が低かったが、経胸腔アプローチコホートでは同程度であった。TAVRでは、SAVRよりも大動脈弁口面積が大きく、また、急性腎障害、重度の出血、新規心房細動の発生率が低かった。SAVRでは、TAVRよりも重大な血管合併症と大動脈弁周囲逆流が少なかった。

これらの試験により、重症ASに対するSAPIEN(Edwards社)が第一世代から第三世代へと進化し、周術期の脳卒中や弁周囲逆流の程度が低下し、ハイリスク例だけでなく中等度リスク例にもSAVRと同等に十分適応可能となったことが示された。

30日後の死亡率は第一世代では5%であったが、今回1-2%と低下したが、恐らく、手技に伴う血管合併症や脳卒中頻度(6%から3%へ)の低下や、デバイスが細く(14-16Fr)なり、経大腿アプローチが87%の例で可能になっていることも関連していると考えられる。弁周囲逆流に関しては、SAPIEN2はアウトースカートがデザインされ、24.2%から2.5%に劇的に改善しているが、SAPIEN3ではステントフレームが延長され、ペースメーカー植込み頻度が10-13%と以前より増加している。しかしながら、今後ステントの挿入部位を変えることでペースメーカー植込み頻度は低下すると予想される。

PARTNER試験はEdwards社のバルーン拡張型デバイスSAPIENに関するものであり、その他、自己拡張型のデバイスであるMedtronic社のCoreValveに関しては、

ハイリスク重症大動脈弁狭窄症患者において、自己拡張型経カテーテル大動脈生体弁を用いたTAVRが、SAVRと比較して、1年生存率が有意に高い¹¹⁾との報告がある。

SAVRとTAVIの住み分け

ハイリスク症例においては、TAVRは死亡率や弁周囲逆流・血管合併症頻度が非常に低いので、class I適応と考えられる。さらに中等度リスク例でも今後の追加報告で長期予後が問題なければ、TAVRはSAVRと同等であると考えられていくであろう。今後、手術リスクがより低い例でのTAVRの評価が問われるはずである。

TAVIは現時点では国内においては、透析患者には適応がないが、海外ではすでに施行されている。また、先天性二尖弁に関しても推奨はされていないが、症例の報告は散見されている。

SAVRに関しても前述のごとく低侵襲化を目指して小切開によるMICSが行われており、今後、より小さな傷で、SUAVRを併用することで、TAVIに匹敵する低侵襲と成績の改善が期待される。

TAVIが全世界で施行されるようになり、すでに10年が経過しているが、その反面、SAVRの数は減少しているかという点、そうでもないという報告¹²⁾がある。

ドイツで、2007-13年に単独で実施されたすべてのTAVRおよびSAVRについて、全体で、TAVRは32,581件、SAVRは55,992件実施されており、TAVRは2007年には144件であったが、2013年には9,147件に増加している。しかしながら、SAVRの件数は8,622件から7,048件へとわずかに減少したのみであった。TAVRを受けた患者は外科的大動脈弁置換術を受けた患者よりも年齢が高く、手術リスクが高かった。院内死亡率は両群とも低下したが、TAVR群のほうが低下が大きかった。との興味深い報告である。これは、いままでハイリスクでSAVRの適応とならなかった症例が主にTAVIの症例となっているということであるが、今後TAVIの適応の低リスク化や、デバイスの改善にともない、この分布が

Fig. 5

Forecast of future surgical procedure

逆転していく可能性が高いが、AS の症例全体が増えることにより、さらに AS という疾患が注目され、いままで見過ごされていた AS 症例が救われることを期待したい。

日本大学心臓血管外科の方針

今後改善されていくと予想されるが、現時点で TAVI デバイスの耐久性は 5 から 7 年と考えられ、それから逆算する場合、解剖学的に適応があれば、男性 80 歳以上、女性 85 歳以上が妥当な適応年齢と考えられる。これは、人工心肺下 SAVR が可能な低リスク症例に関しても、今後デバイスの改善とともに対象となると考えられる。また逆に、若年でハイリスクな場合も TAVI が妥当となる可能性があるが、若年の場合、TAVI 弁の耐久性を考慮して、将来 Valve in Valve となることを見据えてデバイスを選択すべきであると考え (Fig. 5)。

文 献

- 1) 島本 健. <弁膜症に関するトピックス—臨床現場で実際どのように管理するのか?> 高齢者の弁膜疾患—とくに気をつけること. 内科 2006; **97**: 507–512.
- 2) Lester SJ, Heilbron B, Dodek A, et al. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 1998; **113**: 1109–1114.
- 3) Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart* 2000; **84**: 211–218.
- 4) Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: The decision and its consequences. *Heart* 1999; **82**: 143–148.
- 5) Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; **111**: 3290–3295.
- 6) Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; **15**: 312–321.
- 7) Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: The potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; **2**: 533–539.
- 8) Wang N, Tsai Y-C, Niles N, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus sutureless aortic valve replacement (SAVR) for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *J Thorac Dis* 2016; **8** (11): 3283–3293.
- 9) Kadali SK, Williams MR, Smith CR, et al., for the PARTNER Trial Investigators. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1686–1695.
- 10) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al., for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1609–1620.
- 11) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al., for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Trans catheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1790–1798.
- 12) Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, et al. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2438–2447.