

2012/5014A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的
大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

平成 24 年度 総括研究報告書

代表者 澤 芳樹

平成 25 (2013) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的
大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

平成 24 年度 総括研究報告書

代表者 澤 芳樹

平成 25 (2013) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書

ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

澤 芳樹 1

II. 分担研究報告

1. ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

中谷敏・鳥飼慶・溝手勇 11

2. ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

南都伸介・倉谷徹・鳥飼慶・島村和男・大門貴志 19

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 27

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書（平成24年度）

ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 澤 芳樹

研究要旨:

高度医療評価制度を通じ、未だ不明な本邦での経カテーテル的大動脈弁植込み術（TAVI あるいはTAVR）手技の安全性及び有効性を検討し、本治療の妥当性を評価することが本研究の目的である。また、主要TAVRデバイス間での比較検討に加え、治験対象外となっている透析や重度心不全合併などの超ハイリスクな患者や、大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対する本手技の臨床成績を蓄積し、TAVR適応範囲の拡大をめざす。平成23年度に引き続いて平成24年度も、複数の心臓血管外科医、循環器内科医他より構成されるハートチームにより適格性ありと判断されたハイリスク大動脈弁狭窄症患者25症例に対しTAVRを実施し、症例の臨床データを蓄積した。うち維持透析患者 4例、術前強心剤使用の低左心機能症 2例を含む。デバイスは高度医療評価制度認可のEdwards SAPIENを用いた。これらTAVR実施症例に対して術後早期及び中期成績の検討を行った。また対象患者の術前評価として行った各種画像データから、大動脈弁弁輪部周囲の形態学的・解剖学的検討を行った。平成25年度以降も、引き続きTAVRの実施と、術後早期及び遠隔期成績の検討を行う。また、リアルタイム・ナビゲーションによりTAVR手技をアシストするソフトを開発し、その実用化をめざす。

A. 研究目的

高度医療評価制度を通じ、未だ不明な本邦での経カテーテル的大動脈弁植込み術（TAVI あるいは TAVR）手技の安全性及び有効性を検討し、本治療の妥当性を評価する。また、主要 TAVI デバイス間での比較検討も行う。さらに治験対象外となる透析や重度心不全合併などの超ハイリスクな患者、大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対する本手技の臨床成績を蓄積し、TAVI 適応範囲の拡大をめざす。

B. 研究方法

平成23年度から開始された当該研究であるが、平成23年度は

1. TAVRの実施

2. 術後早期成績の検討

3. 大動脈弁狭窄症患者における大動脈弁弁輪部周囲の形態学的・解剖学的研究の3つが行われた。

平成23年度は11患者、12症例に対し、TAVRが施行された。

平成24年度の研究計画は以下の通りである。

1. TAVRの実施

適応:

弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄を有する患者。

大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者を含む

1.) Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve

使用方法等:

大腿部または心尖部より挿入したバルーンカ

テーテルを用いて、狭窄した大動脈弁を前拡張。本生体弁を装着したデリバリーシステムを大腿部または心尖部より挿入し、位置決めの後、バルーンを拡張させ植込む。

適 応：

弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄を有する患者。

予定症例数：

53症例 (NYHAクラス分類の改善率・悪化率から統計学的に算出。評価不能例5%を加味)

高度医療においては、植込み後6ヶ月間を観察期間としたが、本研究では研究期間全体にわたり術後の追跡調査を行う。

本研究では大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対してもTAVR手技を実施する。

予定症例数: 20症例 観察期間: 6か月以上

2.) Medtronic CoreValve ReValving System

Medtronic CoreValveを用いたTAVRを先進医療下で実施することを検討している。本邦においてEdwards SAPIENとの差異を明らかにする。

2. 術後早期成績の検討

TAVRの施行における術中の各因子 (手技的成功率、出血、使用サイズ等) についてを分析・検討するとともに、致命的となり得るものを含む術中合併症の発生率についてその成因とともに分析を行う。

また術後早期における死亡率及び合併症率についても検討する。

3. 術後中期成績の検討

TAVRの治療の歴史は比較的浅く、世界的にみても長期成績に関するデータの蓄積はおおきな意義がある。特に本邦の医療事情から、術後の患者であつても通院が容易でデータも得られやすいことから、このような研究において正確なデータを取

得することは重要である。特にTAVRの対象となる患者群においては、高齢であったり、開心術の適応が困難と判断される合併症を有しており、そのような患者へのTAVRによる治療効果がどのような形で社会へ影響を及ぼすかを理解するためにもこうした検討を行う必要がある。

具体的には中期・遠隔期での累積死亡率及び死亡原因、またそこから心関連死亡回避率を算出する。主要心関連事故回避率も検討し、中期・遠隔期における患者のQOLについても考察をくわえる。

4. TAVRナビゲーションソフトの開発及び手技の実践

致命的となり得る術中合併症を予防するため、また長期予後に大きく影響することが報告されている弁植込み後の弁周囲逆流を可及的に抑えるため、適切なサイズの人工弁を適切な位置に正確に植込むことが必要とされる。正確な植込みに関して当該研究ではTAVRナビゲーションソフトを開発し、ナビゲーションの信頼性を検討しながら、そのアシストによる実際の手技を行う。

術前CTや術中施行のDyna CTからデータを抽出し、実際の手技での透視装置やモニターに反映。リアルタイムでのナビゲーションという形で支援を行い、弁植込みの精度を高めることをめざす。またこれにより正確な植込みを可能にする透視角度 (Perpendicular view) の描出が容易となるため、手術時間の短縮や、造影回数 of 減少から造影剤の使用量を抑える効果も期待される。

平成25-27年度

1. TAVIの実施

2. 術後早期及び中期・遠隔期成績の検討

3. TAVIナビゲーションソフトの開発及び手技の実践

(倫理面への配慮)

高度医療の実施に際しては、研究計画書 (プロ

トコール) に関して医学部医学倫理委員会での承認を受け、医学系研究科長の責任のもと実施することとし、患者本人への十分な説明を施した後、患者本人の書面によるインフォームドコンセントを取得した場合のみを研究対象とする。

C. 研究結果

①対象

平成 24 年度も平成 23 年度に引き続、開心術の適応が困難とされるハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対し Edwards SAPIEN を用いた TAVR の実施を行った。本年度内に高度医療評価制度を通じて施行された TAVR 症例は 25 患者、25 症例であった。いずれの患者も術前に複数の循環器専門医、心臓血管外科専門医等によって構成されるハートチームによるカンファレンスで TAVR の適応が望ましいと判断された患者であった。本研究では大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対して、通常の再開胸による再弁置換がハイリスクと判断されれば TAVR 手技を実施 (Valve in valve) することも予定していたが、適応となる患者がいなかったこと、社会的環境が整わなかったこと等が理由で、実際施行した症例は今年度中にはなかった。また、もうひとつの major device である Medtronic CoreValve についても、先進医療下で TAVR を施行し、Edwards SAPIEN との差異を本邦において明らかにする予定であったが、こちらも先進医療申請の準備中であり、本年度中の施行例はなかった。

Edwards SAPIEN を使用した 25 症例であるが、平均年齢は 82.2 ± 4.9 歳で、年齢分布は 71-91 歳であった (前年度平均 81.8 ± 7.4 歳)。男性が 11 例 (44.0%)、女性が 14 例 (56.0%) であった。平均の体表面積は $1.42 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ であった ($1.45 \pm 0.16 \text{ cm}^2$)。

全例有症状の大動脈弁狭窄症患者であり、術前の NYHA 心機能分類は class IV が 5 例 (20.0%)、class III が 18 例 (72.0%)、class IV が 2 例 (8.0%) であった。

術前合併症として、糖尿病が 5 例 (20.0%) で、1 例はインスリン使用中、2 例は経口血糖降下剤使用例であった。脳血管障害は 6 例 (24.0%)、頸動脈狭窄が 6 例 (24.0%) であった。冠動脈疾患合併は 15 例 (60.0%) であった。呼吸機能障害は 13 例 (52%) あり、severe 1 例、moderate 3 例、mild 9 例であった。25 例全例が腎機能障害を有しており、severe な慢性腎疾患が 9 例 (36.0%)、維持透析症例が 4 例 (16.0%) を占めた。血清クレアチニン値は平均で $1.76 \pm 1.93 \text{ mg/dl}$ で、推定の GFR 値は $43.6 \pm 20.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。肝機能障害例は 2 例 (8.0%) であった。末梢動脈疾患は 13 例 (52.0%)、動脈瘤合併症例は 1 例 (4.0%)、大動脈術後は 2 例 (8.0%)、高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併症例は 4 例 (16.0%)、Porcelain aorta が 5 例 (20.0%) であった。開心術後は 10 例 (40.0%) あり、7 例 (28.0%) は冠動脈バイパス術後であった。他にステロイド使用が 3 例 (12.0%)、ペースメーカー植込み後 3 例 (12.0%) であった。

平均の血清 Hb 値は $11.1 \pm 1.7 \text{ g/dl}$ 、BNP は $651 \pm 1017 \text{ ng/dl}$ であった。

②術前心機能

25 例全例が重度の大動脈弁狭窄症で、術前の心臓超音波検査では、大動脈弁位での最高血流速度は $4.8 \pm 0.5 \text{ m/s}$ で、平均圧較差は $56 \pm 13 \text{ mmHg}$ 、大動脈弁口面積 (連続の式) は $0.61 \pm 0.17 \text{ cm}^2$ であった (昨年度 $0.63 \pm 0.20 \text{ cm}^2$)。左室の Ejection fraction は平均で $59 \pm 13 \%$ で、EF 30%以下の poor LV function 症例は 2 例 (8.0%) で、ともに術前より強心剤を投与されていた症例であった。Moderate function (EF 30-50%) は 5 例 (20.0%) であった。三尖弁位での圧較差は $30 \pm 10 \text{ mmHg}$ で、18 例 (72%) は肺高血圧を合併していた。経胸壁エコーにより大動脈弁輪径は平均で $20.6 \pm 2.4 \text{ mm}$ であった。術前大動脈弁逆流は mild 以下が 21 例 (84.0%)、moderate 以上が 4 例 (16.0%) であった。僧帽弁に関しては、2 例 (8.0%) を除き全例で

mild 以下の逆流であった。狭窄に関しても有意なものではなく、moderate の症例を 2 例 (8.0%) 認めるのみであった。

③術前リスク評価

総合的な術前リスク評価として全世界的には Logistic EuroSCORE や EuroSCORE II、また STS risk score が有用なものとして使用される場合が多い。本研究においても通常の開心術による大動脈弁置換を行うと仮定した場合のリスクが計算され、25 症例の平均は以下の通りであった。手術死亡率 (30 日内死亡率) は Logistic EuroSCORE で $31.53 \pm 18.5 \%$ (最高 77.68%)、EuroSCORE II で $12.47 \pm 13.8 \%$ (最高 54.95%)、STS risk score で $11.92\% \pm 7.00 \%$ (最高 31.307%) であった。また、30 日内死亡あるいは major な合併症が起こる確率が STS risk score で計算され $37.40 \pm 13.65 \%$ であった。昨年度の 12 症例における手術死亡率は Logistic EuroSCORE で $28.41 \pm 22.83 \%$ (最高 88.88%)、STS risk score で $11.1 \pm 8.2 \%$ であった。

④手術

25 例全例、全身麻酔下に TAVR を施行した。まず術中の経食道エコー検査 (TEE) にて大動脈弁輪径を計測、術前 CT による計測や弁輪部周囲の石灰化等総合的に判断して使用する弁のサイズを決定した。アプローチ部位より、ワイヤーガイド下にイントロデューサーシースを挿入。アンダーサイズのバルーンカテーテルを用いて前拡張 (Pre-dilatation) を rapid pacing 下に施行後、カテーテル弁を充填したデリバリーカテーテルをすすめ、適宜造影にて大動脈弁輪の位置を確認しながら、植込みを行った。植込み後大動脈造影及び TEE にて大動脈弁周囲逆流、冠動脈血流、心機能の評価を行った。

全例 (100%) で手技的成功を得た。弁のサイズは 23 mm 使用が 18 例 (72.0%)、26 mm 使用が 7 例 (28.0%) であった (昨年度の 23/26 mm の比率

は 73%/27%)。アプローチ部位は経大腿動脈が 6 例 (24.0%)、経腸骨動脈が 6 例 (24.0%)、経心尖部が 13 例 (52.0%) であった。低左心機能であった 3 例 (12.0%) に対しては PCPS 補助下に TAVR を施行した。また大動脈高度粥状硬化 (“shaggy aorta”) の 4 症例 (16.0%) では、TAVR 手技に伴う全身的な血栓塞栓症のリスクが高いと考えられ、アプローチは経心尖部が選択され、さらに大動脈弓頸部分枝から心尖部のワイヤーを引き出しガイドワイヤーを作成する Cervical pull-thorough 法 (CPT 法) を導入した。ワイヤー操作は心から上行大動脈、頸部分枝へといくため、弓部以遠の病変に対してはさわることなく手技を終えることが可能となる。また、術前心臓 CT による計測で、右冠尖・左冠尖の長さが、それぞれ右冠動脈・左冠動脈入口部の弁輪部からの距離より長い場合、弁植込み後に冠動脈入口部を閉塞させる危険が高いと判断されるため手技の前半であらかじめ閉塞の危険のある冠動脈にワイヤーを留置し、閉塞時にカテーテル的に迅速に対応できるようにしている。このような症例は今回対象となった 25 例の中 2 例 (8.0%) で経験した。

手術時間は平均で 120 ± 32 分、出血量は 538 ± 403 ml であった。また、使用した造影剤の量は 100 ± 28 ml であった。ナビゲーションシステムは全 25 例中、19 例 (76.0%) で使用された。ナビゲーションシステム使用群 19 例と非使用群 6 例とを比較すると、手術時間においては使用群:非使用群=123 分:113 分で有意差はなかったものの、造影剤の使用量においては、使用群:非使用群=77 ml:103 ml で有意差をもってナビゲーションシステム使用群で少なかった ($p<0.03$)。

治療が必要であった腹部大動脈瘤・腸骨動脈瘤を合併した 1 症例では TAVR 施行の翌日に腹部大動脈経カテーテル的ステントグラフト内挿術が施行された。

⑤術中合併症

術中合併症として、大動脈弁置換術への移行を要した症例は認めなかったが、術翌日弁輪部破裂をきたした症例を 1 例 (4.0%) で認めた。経心尖部アプローチで TAVR を施行した。人工弁植込み後の TEE にて弁輪部破裂が疑われた、再開胸症例でかつ出血が弁輪部周囲に狭い範囲で限局していたため保存的に経過を観察していた。しかし、翌日に左血胸を伴う形で大出血をきたし緊急手術を施行した。再開胸下に大動脈基部置換術を施行したが、術後 22 日目に死亡となった。

また 2 例 (8.0%) で術中重度の低血圧を認めた。ともに生体弁を植込み直後、rapid pacing をオフとするも、血圧が回復せず。麻酔医により保存的対処法を行うも早期に回復をみななかったため、PCPS を挿入した。2 例とも PCPS 導入後ただちに血行動態は改善、造影にて人工弁植込み位置に関して問題はなく、冠血流も保たれていた。TEE でも最終的には壁運動の異常なく回復するため、人工弁植込みによる急激な後負荷の軽減や、rapid pacing 等による広範囲な心筋虚血の影響が原因と推測された。2 例とも、手術終了前に PCPS から離脱可能であった。

冠動脈狭窄は 1 例 (4.0%) で認めた。術前の CT にて左冠尖の長さが、左冠動脈の弁輪部からの高さより長い症例で、人工弁植込みにより冠動脈血流が阻害される可能性が高いと判断されていたため、あらかじめマイクロカテーテルを用いてワイヤーが左冠動脈に留置されていた。人工弁の植込み終了後、血行動態は問題なかったが、造影検査にて左冠動脈入口部で高度の狭窄あり、PCI が必要と判断した。あらかじめ挿入のガイドワイヤーを用い、問題なく intervention 終了、ステント留置にて対応した。

昨年度認めた術中のアクセストラブルは、今年度は認めなかった。

全 25 例中 18 例 (72.0%) は、手術室で人工呼吸器からの離脱をはたした。残りの 6 例も術後 24 時

間以内に人工呼吸器から離脱している。

⑥術後早期成績

手術死亡として弁輪部破裂による 1 例を認め、手術死亡率は本年度のみを母数とすると 4.0%、昨年度も合わせた累計で計算すると 2.7% (1/37) となる。在院死亡は手術死亡であげた弁輪部破裂症例の 1 例のみで、本年度のみ計算では 4.0%、合計では 2.7%であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は 1 例 (以下本年度までの累積の症例 37 症例を母数とする比率) で 2.7%であった。透析患者に対して経大腿動脈アプローチにて TAVR を施行したが、術後軽度の呂律困難を認めた。徐々に症状は改善し、退院期間の延長もなく経過。術後 1 年の現在後遺症はなくなっている。本年度における術後心不全の発症はなく、昨年認めた 1 例 (late valve migration が原因) を含め、2.7%で認めた。術後新規にペースメーカー植込みを要した症例は本年度に 1 例あった。術後数日してからの完全房室ブロックの出現が原因であった。昨年度の Sick sinus syndrome 増悪によりペースメーカー植込みを行った 1 例と合わせ、新規ペースメーカー植込みの率は 5.4% (2/37) であった。また術後外科的処置を要した major な出血を認めた症例が 3 例あった。1 例は経大腿動脈アプローチでアプローチ血管である大腿動脈で出血を認めた。最終的には同血管に感染をきたしたため、extra-anatomical bypass にて右下肢の血行再建を行った。もう 1 例は腸骨動脈アプローチで、シース挿入のアプローチ血管から出血を認め、再開創下止血術を要した。残りの 1 例は術後傾眠傾向遷延から頭部 CT を撮影したところ、両側の硬膜下血腫を指摘され、穿頭ドレナージ術を要した。その後意識は回復している。昨年 major な出血系合併症はなく、8.1% (3/37) となっている。

その他 minor な術後合併症として、縫合糸膿瘍を 1 例 (2.7%)、創部痛による再挿管を 2 例 (5.4%、いずれも経心尖部アプローチ) 認めた。

術後の自覚症状としては、手術死亡の 1 例を除き全例を自覚症状は改善した ($p<0.0001$)。また退院時の心エコーによる評価では、大動脈弁位での平均圧較差は 10.6 ± 3.8 mmHg ($p<0.0001$)、大動脈弁口面積は 1.64 ± 0.28 cm² ($p<0.0001$) と、ともに有意に改善した。左室駆出率 (EF) は 0.61 ± 0.11 で変化なし。術後の大動脈弁逆流に関しては、多くは弁周囲からのもので、trivial 以下は 11 例 (44.0%)、mild は 13 例 (52.0%) で、moderate 以上の症例は認めなかった。昨年度の症例と合わせても、moderate 以上の逆流を認めたのは late valve migration をきたし valve in valve を要した 1 例 (2.7%) のみであった。

耐術の 24 症例において、自宅退院可能であったのは 23 例 (95.8%) であった。残りの 1 例も両側硬膜外血腫術後、リハビリ目的で転院された症例であった。昨年度からの累計でも自宅退院は耐術された全 36 症例中 33 症例で、その率は 91.7% であった。

⑦術後中期成績

以下、昨年度施行の 12 症例を合わせた、全 37 症例における術後中期の成績である。全症例追跡可能であった。手術死亡例 1 例の他に、2013 年 5 月の時点で退院後の遠隔期死亡を 2 例で認めた。累積生存率は 6 ヶ月で 97.3%、12 ヶ月で、87.3% であった。遠隔期死亡 2 例の死因は、誤嚥により窒息死と、消化器感染症に起因する敗血症であった。手術死亡となった弁輪部破裂の症例を除き、心血管関連死亡はなく、その回避率はいずれの期間においても 97.3% であった。また観察期間中に主要心関連事故は 4 症例で認め、先述の弁輪部破裂、late valve migration の他に、完全房室ブロックを 1 例と、心不全を 1 例で認めた。前者は術前より完全房室ブロックの既往を認めていた症例で、ペースメーカー植込みにより改善している。また、後者は中等度の僧帽弁狭窄を合併していた症例で、内科的加療にて改善している。主要心関連事故の

回避率は 6 ヶ月、12 ヶ月とも 88.9% であった。

また、観察期間中心エコー検査にて弁周囲逆流が増悪した症例は 1 例のみで、退院時に認めていなかった trans-valvular leakage が trivial 以下から mild に増加したものだが、心不全症状は認めず、経過観察中である。その他、明らかな弁機能不全を呈した症例はなかった。

D. 考察

複数の心臓血管・循環器専門医の判断の下、通常の大動脈弁置換術の適応が困難と判断されたハイリスク大動脈弁狭窄症患者 25 例に対し TAVR が施行された。昨年度の施行症例 12 症例と合わせ、累計で 37 症例となっている。本年度施行の 25 症例における平均年齢は 82.2 歳で、昨年度に引き続き、超高齢の患者が大半であった (最高齢は 91 歳)。

術前合併症としては、対象としているコホートの影響もあり、冠動脈疾患 (60%)、呼吸機能障害 (52%)、慢性腎疾患 (100%) など主要臓器の合併症を高率に認めた。治験では対象外となっていた高度腎機能障害患者あるいは維持透析患者については本年度 4 症例に対し TAVR を施行した。海外諸国においては、透析症例の自然予後は不良で、大動脈弁狭窄を併発しても TAVR による加療が適応となることは少なく、そのため TAVR の有効性に関する報告はほとんどない。一方、本邦では特有の医療事情から慢性維持透析の管理においても長期予後が期待できる背景があり、冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症などの心合併症の存在が予後に大きく影響を及ぼす。高度医療下で透析症例に対する TAVR の臨床データを蓄積することは、全世界的にも重要なものとなり得る。低心機能症例に関しては、本年度も術前より強心剤投与を要した症例を 2 症例経験した。昨年度からの累計は 5 例で、後述する PCPS 補助下での TAVR 施行で良好な成績を得ている。冠動脈バイパス術後 7 例を含め、開心術既往の症例は 10 例 (40%) あり、TAVR により再開胸のリスクを回避する傾向を認めた。ま

た外科的に大動脈遮断が困難な Porcelain aorta は 5 例 (20%) で認めた。

本年度の手術成績は、手術死亡、在院死亡とも弁輪部破裂による 1 例のみで、その率は 4.0% (累計で 2.7%) であった。通常の開心術による大動脈弁置換を行った場合の手術リスクは Logistic EuroSCORE で 31.53%, STS risk score で 11.92% であったことから、ハイリスクな患者を対象に TAVR は良好な術後早期成績を呈したと言える。

本年度の患者群において、高度の粥状硬化性病変を有する大動脈を合併していたのは 4 例 (16%) と比較的高率であった。いわゆる”shaggy aorta”合併症例においては、通常の TAVR 手技における pre-dilatation や人工弁植込み以外に、カテーテル操作やデリバリーカテーテル挿入時における全身性の塞栓症のリスクが高くなることが推測される。この中には当然術後早期における脳神経合併症も含まれる。こうした患者において全身性の塞栓症のリスクを軽減させる目的で、Cervical pull-through 法 (CPT 法) を考案した。これは当科オリジナルの手術テクニックで、経心尖部アプローチによるガイドワイヤーの先端を頸部分枝から導出し、pull-through guide wire を作成し、TAVR 手技を行うもので、ワイヤー操作が大動脈弓部以遠に及ばないことから、少なくとも上行大動脈及び一部の頸部分枝の性状が良好であれば施行可能である。これを”shaggy aorta”を合併する 4 症例に対し施行し、術後脳梗塞を含む塞栓イベントの発生を認めず、良好な成績を得た。高度粥状硬化性病変を有する大動脈を合併する症例に対して有効な治療オプションと考えられた。

低心機能症例に対しては積極的に PCPS 補助下での TAVR 施行を選択した。当科では低心機能症例に対し TAVR を施行し、バルーンカテーテルによる前拡張を施行後、血行動態が不安定化し、準緊急的に PCPS 導入を行った経験がある (治験症例につきデータの公表不可)。以後 LVEF 40 未満の症例や、冠動脈閉塞が懸念される症例において

は前拡張及び人工弁植込み時の短期間のみ PCPS で血行動態をサポートし、手技を安全に終わるようにしている。実際に本年度の 2 例も手技中血行動態のふらつきはなく、大きなトラブルなく手技を終えることが可能であった。PCPS 送・脱血管のアクセス血管確保や、PCPS 装着に伴う全身的な影響というデメリットはあるものの、PCPS の稼働時間は 15 分程度であり、その影響は最小限と考えられ、その一方で血圧や冠血流を最低限確保し得る本方法は、低心機能症例に対して安全に TAVR 手技を行うためのたいへん有用な治療オプションと考えられた。今後も症例を蓄積していく予定である。

本年度は治験対象外であった透析症例 4 症例に対して TAVR を施行した。経心尖部アプローチ 2 例、経大腿動脈アプローチ 2 例である。術後に minor stroke (後遺症なし) や、大腿動脈からの出血をきたした症例もあったが、手術死亡及び在院死亡はなく、概ね良好な経過であった。一般的な開心術における透析患者のリスクを考慮すれば、比較的満足のいく結果であった。今後の症例のさらなる蓄積が望まれる。

本研究の対象は有症状の重度大動脈弁狭窄症であり、心エコーのデータ上は大動脈弁位での最大血流速度、平均圧較差、弁口面積とも重度の条件を満たしていた。術中経食道エコー及び術前心臓 CT による計測、さらには大動脈弁輪部の石灰化の分布状況、前拡張時の同時造影所見などを総合的に判断し、実際に用いる弁サイズを決定している。最近の報告で、TEE による計測データは症例によっては undersizing となる可能性があることが指摘されており、心臓 CT による計測が重要視される傾向となっている。そのトレンドに従い、当科でも心臓 CT で計測された大動脈弁輪径のわずかに oversize を目標に人工弁植込み時のバルーンカテーテルの inflation volume を調節しており、石灰化病変等が強い場合には少ない volume で inflation させることが多いが、目標通りの volume

で inflation 可能であった場合にはほとんどの症例で術後の弁周囲逆流は trivial 以下にコントロール可能であった。本年度においては弁周囲逆流 moderate 以上の症例は認めなかった。弁口面積及び大動脈弁位での圧較差も有意差を持って改善した。有効弁口面積指数も 23mm、26mm いずれのサイズの弁とも 0.85 以上を示し、patient-prosthesis mismatch を示す症例はなかった。また左室駆出率も術前と同様であった。中期遠隔期においても、valve dysfunction を示す症例はなかったが、1 例のみ術直後より trans-valvular leak が増加 (none→mild) した症例があり、慎重な経過観察が必要である。

本年度の症例の中には valve の cusp の長さが、冠動脈入口部の弁輪部からの高さより長い症例が 2 例あった。いずれも術前心臓 CT からの計測である。その 2 例において、人工弁植込み前より閉塞の可能性のある冠動脈にワイヤーを留置しておいた。そのうちの 1 例では予見通り、人工弁植込み後の造影で、左冠動脈入口部の高度狭窄を認め、DES を用いた PCI を直ちに施行し、術を終えた。術後も冠動脈イベントも含め、合併症なく経過経過した。もう一例では冠動脈の閉塞及び狭窄は起こらず。念のため、弁植込み後に IVUS を用いて入口部付近を検査したが、血流を障害するような障害物の存在は指摘できなかった。本邦の対象患者は、人種的にも体格が小さく、このことは平均の BSA が 1.4 m² 台と欧米の研究での 1.8 前後と比し、極端に小さいことがわかる。このことは大動脈基部の独特な解剖にも反映されているようで、大動脈弁輪径も当然のことながら小さい (欧米に比し 23 mm のサイズが高率) が、それ以上に冠動脈入口部と弁輪部までの距離が短く、バルサルバ洞自体のスペースも小さい傾向にある。このことは大動脈弁弁尖が場合により冠動脈入口部をふさぐあるいは、バルサルバ洞自体をふさぐ形となり、冠血流を妨げる可能性があることを示している。欧米での冠動脈閉塞のリスクは 1% を割る少ない

ものであるのに対し、本邦ではそれよりも有意に高いことが予想され、今後本邦で TAVR を普及させていく上で、十分に理解しておかねばならない術中合併症の一つであると考えられた。

平均の Logistic EuroSCORE が 30% を超える患者群に対して TAVR を施行し、30 日内及び在院死亡は 1 例のみと良好な成績を示した。昨年同様、低心機能症例に対する術中の PCPS サポートに加え、的確なアプローチ選択もその成績に大きく寄与すると考えられた。今回の 25 例においても、経心尖部アプローチが 13 例 (52%) と半数以上を占め、通常の TAVR でのアプローチ比率からすると多い結果となった。本研究で使用する SAPIEN THV-9000 のデバイスでは経大腿動脈アプローチは 22 ないし 24Fr であり、体格の小さい本邦の患者では血管・出血系合併症を懸念すれば経心尖部アプローチの選択が増えることが予想される。また脳梗塞を含む手技に伴う全身塞栓症を防ぐ上で、術前大動脈 CT による大動脈性状の評価が極めて重要であり、“shaggy aorta” 症例はもちろんのこと、大腿動脈アプローチの適応が困難と判断された症例では当然積極的に経心尖部アプローチが選択されることとなる。CPT 法を含む経心尖部アプローチでは、いまだ脳神経系合併症なく経過している。

本術式では、高齢かつハイリスクな患者を多く扱っていたにもかかわらず、良好な術後早期成績及び、中期遠隔期成績を示した。本年度も自宅退院率は 95.8% で、累計にして 91.7% であった。また、ほとんどの患者が術後自覚症状の改善をみとめており、当該手術において術後 QOL が確保される可能性はきわめて高いことが示唆された。

E. 結論

高度医療評価制度を通じ、平成 24 年度内に治験では適応外となる低心機能患者 2 例、維持透析患者 4 例を含む 25 例の患者に TAVR を施行し、良好な術後早期成績を得た。また昨年度 TAVR 施行の患者と合わせ、中期遠隔期では海外と同等以上の良好な

成績が示された。術中の冠動脈閉塞など本邦特有の合併症に注意すべきではあるが、本術式はハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対して、術後QOLを維持可能な極めて有用な治療法であると考えられた。今後もフォローアップを続け、遠隔期の成績を検討するとともに、他デバイスとの比較検討を行い、本邦での同術式の有効性・妥当性の評価を継続していく。

F. 健康危険情報

なし。

ただし、本年度は手術死亡 1 例を認め、死因は弁輪部破裂であった。既知の死因であることから健康危険情報として情報はあげず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan. *Circulation Journal* 2012;77:359-62
2. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement using Dyna CT. *J Card Surg* 2012;27:551-3
3. 鳥飼慶, 澤芳樹, 倉谷徹. ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁置換術. *循環器専門医* 2012;20:205-13
4. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. On-pump transcatheter aortic valve replacement in patients with poor left ventricular function. *J Card Surg* 2013;27:686-8
5. 澤芳樹監修. Transcatheter aortic valve implantation –Tips and tricks to avoid failure 2013
2. 学会発表
【国内学会】
 1. 鳥飼慶. 経カテーテル的大動脈弁置換術の手術成績. 大阪ハートクラブ循環器学術セミナー 大阪 2012.5.17.
 2. 鳥飼慶. Edwards SAPIEN 社 SAPIEN の現状. 心臓血管外科医と経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) のあり方 大阪 2012.6.23.
 3. 澤芳樹. TAVR の概要/外科医のあり方. 心臓血管外科医と経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) のあり方 大阪 2012.6.23.
 4. Kei TORIKAI, Toru KURATANI, Kazuo SHIMAMURA, Yasuharu TAKEDA, Isamu MIZOTE, Satoshi NAKATANI, Shinsuke Nanto, Yoshiki SAWA, et al. Experience of TAVR with CoreValve –CoreValve Champion case-. 第 1 回 TREND Tokyo valves 東京 2012.7.8.
 5. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. AAA を合併した AS 症例に対し, TAVR と EVAR を施行し治療し得た一例. 第 3 回 Transcatheter Cardiovascular Therapy Symposium 東京 2012.7.28.
 6. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. 経カテーテル的大動脈弁置換術の初期成績 –Edwards SAPIEN を用いた 36 例の検討-. 第 65 回日本胸部外科学会 福岡 2012.10.18.
 7. 鳥飼慶. 外科医による経大腿及びその他のアプローチ. TAVR イブニングセミナー 福岡 2012.10.19.
 8. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. 超高齢者大動脈弁狭窄症に対する低侵襲治療 –経カテーテル的大動脈弁置換術-. 第 43 回日本心臓血管外科学会 東京 2013.2.25.

【国際学会】

(EuroPCR 2013 に TAVR に関して 3 演題発表予定。)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁植込み術の有用性の評価
—日本における大動脈弁狭窄症に対する総括的治療戦略の構築—

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科 中谷敏、鳥飼慶、溝手勇

研究要旨

高度医療評価制度を通じ、未だ不明な本邦での経カテーテル的大動脈弁植込み術（TAVI あるいはTAVR）手技の安全性及び有効性を検討し、本治療の妥当性を評価することが本研究の目的である。また、主要TAVRデバイス間での比較検討に加え、治験対象外となっている透析や重度心不全合併などの超ハイリスクな患者や、大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対する本手技の臨床成績を蓄積し、TAVR適応範囲の拡大をめざす。平成23年度に引き続いて平成24年度も、複数の心臓血管外科医、循環器内科医他より構成されるハートチームにより適格性ありと判断されたハイリスク大動脈弁狭窄症患者25症例に対しTAVRを実施し、症例の臨床データを蓄積した。うち維持透析患者 4例、術前強心剤使用の低左心機能症 2例を含む。デバイスは高度医療評価制度認可のEdwards SAPIENを用いた。これらTAVR実施症例に対して術後早期及び中期成績の検討を行った。また対象患者の術前評価として行った各種画像データから、大動脈弁弁輪部周囲の形態学的・解剖学的検討を行った。平成25年度以降も、引き続きTAVRの実施と、術後早期及び遠隔期成績の検討を行う。また、リアルタイム・ナビゲーションによりTAVR手技をアシストするソフトを開発し、その実用化をめざす。

A. 研究目的

高度医療評価制度を通じ、未だ不明な本邦での経カテーテル的大動脈弁植込み術（TAVI あるいはTAVR）手技の安全性及び有効性を検討し、本治療の妥当性を評価する。また、主要 TAVI デバイス間での比較検討も行う。さらに治験対象外となる透析や重度心不全合併などの超ハイリスクな患者、大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対する本手技の臨床成績を蓄積し、TAVI 適応範囲の拡大をめざす。

B. 研究方法

平成23年度から開始された当該研究であるが、平成23年度は

1. TAVRの実施

2. 術後早期成績の検討

3. 大動脈弁狭窄症患者における大動脈弁弁輪部周囲の形態学的・解剖学的研究

の3つが行われた。平成23年度は11患者、12症例に対し、TAVRが施行された。

平成24年度の研究計画は以下の通りである。

1. TAVRの実施

適応:

弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄を有する患者。

大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者を含む

1.) Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve

使用方法等：

大腿部または心尖部より挿入したバルーンカテーテルを用いて、狭窄した大動脈弁を前拡張。本生体弁を装着したデリバリーシステムを大腿部または心尖部より挿入し、位置決めの後、バルーンを拡張させ植込む。

適 応：

弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄を有する患者。

予定症例数：

53症例 (NYHAクラス分類の改善率・悪化率から統計学的に算出。評価不能例5%を加味)

高度医療においては、植込み後6ヶ月間を観察期間としたが、本研究では研究期間全体にわたり術後の追跡調査を行う。

本研究では大動脈弁置換術後の生体弁機能不全患者に対してもTAVR手技を実施する。

予定症例数: 20症例 観察期間: 6か月以上

2.) Medtronic CoreValve ReValving System

Medtronic CoreValveを用いたTAVRを先進医療下で実施することを検討している。本邦においてEdwards SAPIENとの差異を明らかにする。

2. 術後早期成績の検討

TAVRの施行における術中の各因子 (手技的成功率、出血、使用サイズ等) についてを分析・検討するとともに、致命的となり得るものを含む術中合併症の発生率についてその成因とともに分析を行う。

また術後早期における死亡率及び合併症率についても検討する。

3. 術後中期成績の検討

TAVRの治療の歴史は比較的浅く、世界的にみても長期成績に関するデータの蓄積はおおきな意義がある。特に本邦の医療事情から、術後の患者で

あっても通院が容易でデータも得られやすいことから、このような研究において正確なデータを取得することは重要である。特にTAVRの対象となる患者群においては、高齢であったり、開心術の適応が困難と判断される合併症を有しており、そのような患者へのTAVRによる治療効果がどのような形で社会へ影響を及ぼすかを理解するためにもこうした検討を行う必要がある。

具体的には中期・遠隔期での累積死亡率及び死亡原因、またそこから心関連死亡回避率を算出する。主要心関連事故回避率も検討し、中期・遠隔期における患者のQOLについても考察をくわえる。

4. TAVRナビゲーションソフトの開発及び手技の実践

致命的となり得る術中合併症を予防するため、また長期予後に大きく影響することが報告されている弁植込み後の弁周囲逆流を可及的に抑えるため、適切なサイズの人工弁を適切な位置に正確に植込むことが必要とされる。正確な植込みに関して当該研究ではTAVRナビゲーションソフトを開発し、ナビゲーションの信頼性を検討しながら、そのアシストによる実際の手技を行う。

術前CTや術中施行のDyna CTからデータを抽出し、実際の手技での透視装置やモニターに反映。リアルタイムでのナビゲーションという形で支援を行い、弁植込みの精度を高めることをめざす。またこれにより正確な植込みを可能にする透視角度 (Perpendicular view) の描出が容易となるため、手術時間の短縮や、造影回数・造影剤の使用量を抑える効果も期待される。

平成25-27年度

1. TAVIの実施

2. 術後早期及び中期・遠隔期成績の検討

3. TAVIナビゲーションソフトの開発及び手技の実践

(倫理面への配慮)

高度医療の実施に際しては、研究計画書（プロトコール）に関して医学部医学倫理委員会での承認を受け、医学系研究科長の責任のもと実施することとし、患者本人への十分な説明を施した後、患者本人の書面によるインフォームドコンセントを取得した場合のみを研究対象とする。

C. 研究結果

①対象

平成 24 年度も平成 23 年度に引き続、開心術の適応が困難とされるハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対し Edwards SAPIEN を用いた TAVR の実施を行った。本年度内に高度医療評価制度を通じて施行された TAVR 症例は 25 患者、25 症例であった。いずれの患者も術前に複数の循環器専門医、心臓血管外科専門医等によって構成されるハートチームによるカンファレンスで TAVR の適応が望ましいと判断された患者であった。

Edwards SAPIEN を使用した 25 症例であるが、平均年齢は 82.2 ± 4.9 歳で、年齢分布は 71-91 歳であった（前年度平均 81.8 ± 7.4 歳）。男性が 11 例 (44.0%)、女性が 14 例 (56.0%) であった。平均の体表面積は $1.42 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ であった ($1.45 \pm 0.16 \text{ cm}^2$)。

全例有症状の大動脈弁狭窄症患者であり、術前の NYHA 心機能分類は class IV が 5 例 (20.0%)、class III が 18 例 (72.0%)、class IV が 2 例 (8.0%) であった。

術前合併症として、糖尿病が 5 例 (20.0%) で、1 例はインスリン使用中、2 例は経口血糖降下剤使用例であった。脳血管障害は 6 例 (24.0%)、頸動脈狭窄が 6 例 (24.0%) であった。冠動脈疾患合併は 15 例 (60.0%) であった。呼吸機能障害は 13 例 (52%) あり、severe 1 例、moderate 3 例、mild 9 例であった。25 例全例が腎機能障害を有しており、severe な慢性腎疾患が 9 例 (36.0%)、維持透析症例が 4 例 (16.0%) を占めた。血清クレアチニン値は

平均で $1.76 \pm 1.93 \text{ mg/dl}$ で、推定の GFR 値は $43.6 \pm 20.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。肝機能障害例は 2 例 (8.0%) であった。末梢動脈疾患は 13 例 (52.0%)、動脈瘤合併症例は 1 例 (4.0%)、大動脈術後は 2 例 (8.0%)、高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併症例は 4 例 (16.0%)、Porcelain aorta が 5 例 (20.0%) であった。開心術後は 10 例 (40.0%) あり、7 例 (28.0%) は冠動脈バイパス術後であった。他にステロイド使用が 3 例 (12.0%)、ペースメーカー植込み後 3 例 (12.0%) であった。

平均の血清 Hb 値は $11.1 \pm 1.7 \text{ g/dl}$ 、BNP は $651 \pm 1017 \text{ ng/dl}$ であった。

②術前心機能

25 例全例が重度の大動脈弁狭窄症で、術前の心臓超音波検査では、大動脈弁位での最高血流速度は $4.8 \pm 0.5 \text{ m/s}$ で、平均圧較差は $56 \pm 13 \text{ mmHg}$ 、大動脈弁口面積 (連続の式) は $0.61 \pm 0.17 \text{ cm}^2$ であった (昨年度 $0.63 \pm 0.20 \text{ cm}^2$)。左室の Ejection fraction は平均で $59 \pm 13 \%$ で、EF 30%以下の poor LV function 症例は 2 例 (8.0%) で、ともに術前より強心剤を投与されていた症例であった。Moderate function (EF 30-50%) は 5 例 (20.0%) であった。三尖弁位での圧較差は $30 \pm 10 \text{ mmHg}$ で、18 例 (72%) は肺高血圧を合併していた。経胸壁エコーにより大動脈弁輪径は平均で $20.6 \pm 2.4 \text{ mm}$ であった。術前大動脈弁逆流は mild 以下が 21 例 (84.0%)、moderate 以上が 4 例 (16.0%) であった。僧帽弁に関しては、2 例 (8.0%) を除き全例で mild 以下の逆流であった。狭窄に関しても有意なものはなく、moderate の症例を 2 例 (8.0%) 認めるのみであった。

③術前リスク評価

総合的な術前リスク評価として全世界的には Logistic EuroSCORE や EuroSCORE II、また STS risk score が有用なものとして使用される場合が多い。本研究においても通常の開心術による大動脈弁置

換を行うと仮定した場合のリスクが計算され、25 症例の平均は以下の通りであった。手術死亡率 (30 日内死亡率) は Logistic EuroSCORE で $31.53 \pm 18.5 \%$ (最高 77.68%)、EuroSCORE II で $12.47 \pm 13.8 \%$ (最高 54.95%)、STS risk score で $11.92\% \pm 7.00 \%$ (最高 31.307%) であった。また、30 日内死亡あるいは major な合併症が起こる確率が STS risk score で計算され $37.40 \pm 13.65 \%$ であった。昨年度の 12 症例における手術死亡率は Logistic EuroSCORE で $28.41 \pm 22.83 \%$ (最高 88.88%)、STS risk score で $11.1 \pm 8.2 \%$ であった。

④手術

25 例全例、全身麻酔下に TAVR を施行した。まず術中の経食道エコー検査 (TEE) にて大動脈弁輪径を計測、術前 CT による計測や弁輪部周囲の石灰化等総合的に判断して使用する弁のサイズを決定した。アプローチ部位より、ワイヤーガイド下にイントロデューサーシースを挿入。アンダーサイズのバルーンカテーテルを用いて前拡張 (Pre-dilatation) を rapid pacing 下に施行後、カテーテル弁を充填したデリバリーカテーテルをすすめ、適宜造影にて大動脈弁輪の位置を確認しながら、植込みを行った。植込み後大動脈造影及び TEE にて大動脈弁周囲逆流、冠動脈血流、心機能の評価を行った。

全例 (100%) で手技的成功を得た。弁のサイズは 23 mm 使用が 18 例 (72.0%)、26 mm 使用が 7 例 (28.0%) であった (昨年度の 23/26 mm の比率は 73%/27%)。低左心機能であった 3 例 (12.0%) に対しては PCPS 補助下に TAVR を施行した。

術前心臓 CT による計測で、右冠尖・左冠尖の長さが、それぞれ右冠動脈・左冠動脈入口部の弁輪部からの距離より長い場合、弁植込み後に冠動脈入口部を閉塞させる危険が高いと判断されるため手技の前半であらかじめ閉塞の危険のある冠動脈にワイヤーを留置し、閉塞時にカテーテル的に迅速に対応できるようにしている。このような症

例は今回対象となった 25 例の中 2 例 (8.0%) で経験した。

⑤術中合併症

術中合併症として、大動脈弁置換術への移行を要した症例は認めなかったが、術翌日弁輪部破裂をきたした症例を 1 例 (4.0%) で認めた。経心尖部アプローチで TAVR を施行した。人工弁植込み後の TEE にて弁輪部破裂が疑われた、再開胸症例でかつ出血が弁輪部周囲に狭い範囲で限局していたため保存的に経過を観察していた。しかし、翌日に左血胸を伴う形で大出血をきたし緊急手術を施行した。再開胸下に大動脈基部置換術を施行したが、術後 22 日目に死亡となった。

また 2 例 (8.0%) で術中重度の低血圧を認めた。2 例とも PCPS 導入後ただちに血行動態は改善、造影にて人工弁植込み位置に関して問題はなく、冠血流も保たれていた。TEE でも最終的には壁運動の異常なく回復するため、人工弁植込みによる急激な後負荷の軽減や、rapid pacing 等による広範囲な心筋虚血の影響が原因と推測された。

冠動脈狭窄は 1 例 (4.0%) で認めた。あらかじめ挿入のガイドワイヤーを用い、問題なく intervention 終了、ステント留置にて対応した。

全 25 例中 18 例 (72.0%) は、手術室で人工呼吸器からの離脱をはたした。残りの 6 例も術後 24 時間以内に人工呼吸器から離脱している。

⑥術後早期成績

手術死亡として弁輪部破裂による 1 例を認め、手術死亡率は本年度のみを母数とすると 4.0%、昨年度も合わせた累計で計算すると 2.7% (1/37) となる。在院死亡は手術死亡であげた弁輪部破裂症例の 1 例のみで、本年度のみ計算では 4.0%、合計では 2.7% であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は 1 例 (以下本年度までの累積の症例 37 症例を母数とする比率) で 2.7% であった。透析患者に対して経大腿

動脈アプローチにて TAVR を施行したが、術後軽度の呂律困難を認めた。徐々に症状は改善し、退院期間の延長もなく経過。術後 1 年の現在後遺症はなくなっている。本年度における術後心不全の発症はなく、昨年認めた 1 例 (late valve migration が原因) を含め、2.7% で認めた。術後新規にペースメーカー植込みを要した症例は本年度に 1 例あった。術後数日してからの完全房室ブロックの出現が原因であった。昨年度の Sick sinus syndrome 増悪によりペースメーカー植込みを行った 1 例と合わせ、新規ペースメーカー植込みの率は 5.4% (2/37) であった。また術後外科的処置を要した major な出血を認めた症例が 3 例あった。1 例は経大腿動脈アプローチでアプローチ血管である大腿動脈で出血を認めた。最終的には同血管に感染をきたしたため、extra-anatomical bypass にて右下肢の血行再建を行った。もう 1 例は腸骨動脈アプローチで、シース挿入のアプローチ血管から出血を認め、再開創下止血術を要した。残りの 1 例は術後傾眠傾向遷延から頭部 CT を撮影したところ、両側の硬膜下血腫を指摘され、穿頭ドレナージ術を要した。その後意識は回復している。昨年 major な出血系合併症はなく、8.1% (3/37) となっている。

その他 minor な術後合併症として、縫合糸膿瘍を 1 例 (2.7%)、創部痛による再挿管を 2 例 (5.4%)、いずれも経心尖部アプローチ) 認めた。

術後の自覚症状としては、手術死亡の 1 例を除き全例を自覚症状は改善した ($p<0.0001$)。また退院時の心エコーによる評価では、大動脈弁位での平均圧較差は 10.6 ± 3.8 mmHg ($p<0.0001$)、大動脈弁口面積は 1.64 ± 0.28 cm² ($p<0.0001$) と、ともに有意に改善した。左室駆出率 (EF) は 0.61 ± 0.11 で変化なし。術後の大動脈弁逆流に関しては、多くは弁周囲からのもので、trivial 以下は 11 例 (44.0%)、mild は 13 例 (52.0%) で、moderate 以上の症例は認めなかった。昨年度の症例と合わせても、moderate 以上の逆流を認めたのは late valve migration をきたし valve in valve を要した 1 例

(2.7%) のみであった。

⑦術後中期成績

以下、昨年度施行の 12 症例を合わせた、全 37 症例における術後中期の成績である。全症例追跡可能であった。手術死亡例 1 例の他に、2013 年 5 月の時点で退院後の遠隔期死亡を 2 例で認めた。累積生存率は 6 ヶ月で 97.3%、12 ヶ月で、87.3% であった。手術死亡となった弁輪部破裂の症例を除き、心血管関連死亡はなく、その回避率はいずれの期間においても 97.3% であった。また観察期間中に主要心関連事故は 4 症例で認め、先述の弁輪部破裂、late valve migration の他に、完全房室ブロックを 1 例と、心不全を 1 例で認めた。主要心関連事故の回避率は 6 ヶ月、12 ヶ月とも 88.9% であった。

また、観察期間中心エコー検査にて弁周囲逆流が増悪した症例は 1 例のみで、退院時に認めていなかった trans-valvular leakage が trivial 以下から mild に増加したものだが、心不全症状は認めず、経過観察中である。その他、明らかな弁機能不全を呈した症例はなかった。

D. 考察

本年度の手術成績は、手術死亡、在院死亡とも弁輪部破裂による 1 例のみで、その率は 4.0% (累計で 2.7%) であった。通常の開心術による大動脈弁置換を行った場合の手術リスクは Logistic EuroSCORE で 31.53%、STS risk score で 11.92% であったことから、ハイリスクな患者を対象に TAVR は良好な術後早期成績を呈したと言える。

低心機能症例に対しては積極的に PCPS 補助下での TAVR 施行を選択した。当科では低心機能症例に対し TAVR を施行し、バルーンカテーテルによる前拡張を施行後、血行動態が不安定化し、準緊急的に PCPS 導入を行った経験がある (治験症例につきデータの公表不可)。以後 LVEF 40 未満の症例や、冠動脈閉塞が懸念される症例において

は前拡張及び人工弁植込み時の短期間のみ PCPS で血行動態をサポートし、手技を安全に終わるようにしている。実際に本年度の 2 例も手技中血行動態のふらつきはなく、大きなトラブルなく手技を終えることが可能であった。PCPS 送・脱血管のアクセス血管確保や、PCPS 装着に伴う全身的な影響というデメリットはあるものの、PCPS の稼働時間は 15 分程度であり、その影響は最小限と考えられ、その一方で血圧や冠血流を最低限確保し得る本方法は、低心機能症例に対して安全に TAVR 手技を行うためのたいへん有用な治療オプションと考えられた。今後も症例を蓄積していく予定である。

本年度は治験対象外であった透析症例 4 症例に対して TAVR を施行した。経心尖部アプローチ 2 例、経大腿動脈アプローチ 2 例である。術後に minor stroke (後遺症なし) や、大腿動脈からの出血をきたした症例もあったが、手術死亡及び在院死亡はなく、概ね良好な経過であった。一般的な開心術における透析患者のリスクを考慮すれば、比較的満足のいく結果であった。今後の症例のさらなる蓄積が望まれる。

本研究の対象は有症状の重度大動脈弁狭窄症であり、心エコーのデータ上は大動脈弁位での最大血流速度、平均圧較差、弁口面積とも重度の条件を満たしていた。術中経食道エコー及び術前心臓 CT による計測、さらには大動脈弁輪部の石灰化の分布状況、前拡張時の同時造影所見などを総合的に判断し、実際に用いる弁サイズを決定している。最近の報告で、TEE による計測データは症例によっては undersizing となる可能性があることが指摘されており、心臓 CT による計測が重要視される傾向となっている。そのトレンドに従い、当科でも心臓 CT で計測された大動脈弁輪径のわずかに oversize を目標に人工弁植込み時のバルーンカテーテルの inflation volume を調節しており、石灰化病変等が強い場合には少ない volume で inflation させることが多いが、目標通りの volume

で inflation 可能であった場合にはほとんどの症例で術後の弁周囲逆流は trivial 以下にコントロール可能であった。本年度においては弁周囲逆流 moderate 以上の症例は認めなかった。弁口面積及び大動脈弁位での圧較差も有意差を持って改善した。有効弁口面積指数も 23mm、26mm いずれのサイズの弁とも 0.85 以上を示し、patient-prosthesis mismatch を示す症例はなかった。また左室駆出率も術前と同様であった。中期遠隔期においても、valve dysfunction を示す症例はなかったが、1 例のみ術直後より trans-valvular leak が増加 (none→mild) した症例があり、慎重な経過観察が必要である。

本年度の症例の中には valve の cusp の長さが、冠動脈入口部の弁輪部からの高さより長い症例が 2 例あった。いずれも術前心臓 CT からの計測である。その 2 例において、人工弁植込み前より閉塞の可能性のある冠動脈にワイヤーを留置しておいた。そのうちの 1 例では予見通り、人工弁植込み後の造影で、左冠動脈入口部の高度狭窄を認め、DES を用いた PCI を直ちに施行し、術を終えた。術後も冠動脈イベントも含め、合併症なく経過経過した。もう一例では冠動脈の閉塞及び狭窄は起こらず。念のため、弁植込み後に IVUS を用いて入口部付近を検査したが、血流を障害するような障害物の存在は指摘できなかった。本邦の対象患者は、人種的にも体格が小さく、このことは平均の BSA が 1.4 m² 台と欧米の研究での 1.8 前後と比し、極端に小さいことがわかる。このことは大動脈基部の独特な解剖にも反映されているようで、大動脈弁輪径も当然のことながら小さい (欧米に比し 23 mm のサイズが高率) が、それ以上に冠動脈入口部と弁輪部までの距離が短く、バルサルバ洞自体のスペースも小さい傾向にある。このことは大動脈弁弁尖が場合により冠動脈入口部をふさぐあるいは、バルサルバ洞自体をふさぐ形となり、冠血流を妨げる可能性があることを示している。欧米での冠動脈閉塞のリスクは 1%を割る少ない

ものであるのに対し、本邦ではそれよりも有意に高いことが予想され、今後本邦で TAVR を普及させていく上で、十分に理解しておかねばならない術中合併症の一つであると考えられた。

本術式では、高齢かつハイリスクな患者を多く扱っていたにもかかわらず、良好な術後早期成績及び、中期遠隔期成績を示した。ほとんどの患者が術後自覚症状の改善をみとめており、当該手術において術後 QOL が確保される可能性はきわめて高いことが示唆された。

E. 結論

高度医療評価制度を通じ、平成24年度内に治験では適応外となる低心機能患者2例、維持透析患者4例を含む25例の患者にTAVRを施行し、良好な術後早期成績を得た。心エコーによる心機能評価でも同様に良好な結果を得ている。引き続き遠隔期も含め、今後のデータの蓄積が必要である。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S,, Sawa Y. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan. Circulation Journal 2012;77:359-62
2. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement using Dyna CT. J Card Sur 2012;27:551-3
3. 鳥飼慶, 澤芳樹, 倉谷徹. ハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁置換術. 循環器専門医 2012;20:205-13
- 4.Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. On-pump transcatheter aortic valve

replacement in patients with poor left ventricular function. J Card Surg 2013;27:686-8
5. 澤芳樹監修. Transcatheter aortic valve implantation –Tips and tricks to avoid failure 2013

2. 学会発表

【国内学会】

1. 鳥飼慶. 経カテーテル的大動脈弁置換術の手術成績.大阪ハートクラブ循環器学術セミナー 大阪 2012.5.17.
2. 鳥飼慶. Edwards SAPIEN 社 SAPIEN の現状. 心臓血管外科医と経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) のあり方 大阪 2012.6.23.
3. 澤芳樹. TAVR の概要/外科医のあり方. 心臓血管外科医と経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) のあり方 大阪 2012.6.23.
4. Kei TORIKAI, Toru KURATANI, Kazuo SHIMAMURA, Yasuharu TAKEDA, Isamu MIZOTE, Satoshi NAKATANI, Shinsuke Nanto, Yoshiki SAWA, et al. Experience of TAVR with CoreValve –CoreValve Champion case-. 第1回 TREND Tokyo valves 東京 2012.7.8.
5. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. AAA を合併した AS 症例に対し, TAVR と EVAR を施行し治療し得た一例. 第3回 Transcatheter Cardiovascular Therapy Symposium 東京 2012.7.28.
6. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. 経カテーテル的大動脈弁置換術の初期成績 –Edwards SAPIEN を用いた 36 例の検討-. 第65回日本胸部外科学会 福岡 2012.10.18.
7. 鳥飼慶. 外科医による経大腿及びその他のアプローチ. TAVR イブニングセミナー 福岡 2012.10.19
8. 鳥飼慶, 倉谷徹, 島村和男, 竹田泰治, 溝手勇, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹他. 超高齢者大動脈弁