

201309004A

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 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 26 (2014) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

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・竹田泰治・大門貴志----- 8

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・溝手勇・前田孝一・大門貴志----- 13

III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別紙4）----- 20

IV. 研究成果の別刷

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(臨床研究・治験推進研究事業)）
総括研究報告書（平成25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 教授 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) 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TAVI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24年度までに引き続き、平成25年度も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10症例に対しTAVIを実施し、症例の臨床データを蓄積した。サピエンXTの保険償還により先進医療もプロトコルを変更し、適応は慢性透析患者に限ることとなった。結果、維持透析患者5例、術前強心剤使用の低左心機能症1例を含むかたちとなった。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TAVI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、大動脈弁輪部周囲の形態学的・解剖学的検討を行った。平成26年度以降も、引き続きTAVI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TAVI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。

研究分担者

大阪大学医学系研究科 寄附講座教授 南都伸介
大阪大学医学系研究科 教授 中谷敏
大阪大学医学系研究科 寄附講座教授 倉谷徹
大阪大学医学系研究科 助教 鳥飼慶
大阪大学医学系研究科 特任助教 竹田泰治
大阪大学医学系研究科 寄附講座助教 溝手勇
大阪大学医学部 附属病院 特任助教 前田孝一
兵庫医科大学医学部 准教授 大門貴志

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・24年度の進捗状況は以下の通りであった。

1. TAVRの実施
2. 術後早期及び中期遠隔期成績の検討

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

4. TAVIナビゲーションシステムの開発・実践

の4つが行われた。平成24年度に12症例、平成25年度に25症例のTAVIを施行し、計37症例を施行したかたちとなった。

平成25年度の研究計画は以下の通りである。

1. 高度先進医療制度 (先進医療) 下でのTAVI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

平成25年度開始当初は上記適応であったが、平成25年10月にこれまで先進医療で使用していたEdwards SAPIEN THV-9000の改良版サピエンXTが保険償還されたことから、平成25年末より先進医療のprotocols変更を行った。これにより先進医療下でTAVIの実施が可能なのは慢性透析患者に限ることとなった。

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:

平成25年度開始当初は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)を予定していたが、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。

予定症例数に関しても平成25年末の先進医療のprotocols変更に伴い、76症例に変更となり、実施期間も計8年に延長となった。

また、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 CoreValveReValving System

Medtronic CoreValveを用いたTAVI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

TAVI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

TAVI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TAVI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TAVI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. TAVI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TAVI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、造影回数の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26・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、システムの改良
4. TAVI手技に伴うバイオマーカーの推移

(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 25 年度も平成 23・24 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 TAVI の実施した。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 10 患者、10 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 TAVI 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 10 症例において、平均年齢は 78.8 ± 9.7 歳で、年齢分布は 58-91 歳であった。平成 23 年度から本年度までの平均で 81.4 ± 6.8 歳であった。男性が 5 例 (50.0%)、女性が 5 例 (50.0%) であった。平均の体表面積は $1.44 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ であった。

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 II が 5 例 (50.0%)、class III が 4 例 (40.0%)、class IV が 1 例 (10.0%) であった。

術前合併症として、糖尿病が 2 例 (20.02%) で、その 2 例ともインスリン使用例であった。脳血管障害は 1 例 (10.0%) であり、もやもや病で人工心肺の適応が困難な症例であった。頸動脈狭窄が 4 例 (40.0%) であった。冠動脈疾患合併は 7 例 (70.0%) であった。呼吸機能障害は 6 例 (60.0%) あり、moderate 2 例、mild 4 例であった。10 例全例が腎機能障害を有しており、severe な慢性腎疾患が 8 例 (80.0%)、うち慢性透析症例が 5 例 (50.0%) を占めた。肝機能障害例は 1 例 (10.0%、Child-Pugh 分類 B) で認めた。末梢動脈疾患は 5 例 (50.0%)、動脈瘤合併症例は 2 例 (20.0%)、大動脈術後は 2 例 (20.0%)、高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併症例は 2 例 (20.0%)、Porcelain aorta が 1 例 (10.0%) であった。開心術後は 2 例 (20.0%) あり、1 例 (10.0%) は冠動脈バイパス術後であった。低心機能にて術前より強心剤を投与

された患者 1 例(10.0%) を含む。

平均の血清 Hb 値は 11.0 ± 1.8 g/dl、BNP は 709.8 ± 977.1 ng/dl であった。

②術前心機能

11 例全例が重度の大動脈弁狭窄症と診断された。術前の心エコー検査では、大動脈弁位での最高血流速度は 4.7 ± 1.0 m/s で、平均圧較差は 53 ± 21 mmHg、大動脈弁口面積 (連続の式) は 0.57 ± 0.12 cm² であった。左室の Ejection fraction は平均で 49 ± 20 %で、EF 30%以下の poor LV function 症例を 1 例 (10.0%) 認め、術前より強心剤を投与した。経胸壁エコーにより大動脈弁輪径は平均で 22.9 ± 2.1 mm であった。術前大動脈弁逆流は全例 mild 以下であった。

③術前リスク評価

総合的な術前リスク評価として Logistic EuroSCORE 及び STS risk score を使用した。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、11 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 44.3 ± 29.8 % (最高 91.7%)、STS risk score で $17.9\% \pm 16.6\%$ (最高 54.6%) 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 50.5 ± 28.3 % であった。

④手術

10 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。

全例で手技的成功を得た。弁のサイズは 23 mm 使用が 5 例 (50.0%)、26 mm 使用が 5 例 (50.0%) であった。アプローチ部位は経大腿動脈はなく、経腸骨動脈が 2 例 (20.0%) で、残りの 8 例 (80.0%) が経心尖部アプローチであった。低左心機能であった 1 例 (10.0%)、及び術前 CT にて sino-tubular junction が狭い症例 1 例 (10.0%) では、予め PCPS 補助下に TAVI を施行した。また別の 1 例では前拡張後に血行動態の破綻を来し、緊急的に PCPS のサポートを要した。また大動脈高度粥状硬化 (“shaggy aorta”) の 1 例 (10.0%) では、TAVI 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 Arch-non touch technique 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 10 例のうち 2 例 (20.0%) で施行し、うち 1 例はデバイス植込み後に右冠動脈入口部の高度狭窄をきたし、PCI を要した。

治療が必要であった腸骨動脈瘤を合併した 1 症例では TAVI 施行後に経カテーテル的ステントグラフト内挿術を施行した。

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。術前より低心機能をきたした症例ではPCPS補助下でTAVIを施行したが、PCPSを離脱もIABPによる循環動態補助の状態(ICU)へ帰室となっている。この症例はその後急性冠動脈症候群に付随した心室頻拍により血行動態の破綻を来し、低心拍出量症候群により術後23日目に死亡となった。

また1例(10.0%)で術中重度の低血圧を認めた。前拡張後、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かったため、PCPSを導入し循環動態をサポートした。PCPS導入後ただちに血行動態は改善し、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した。手術終了前にPCPSから離脱可能であった。

右冠動脈狭窄を1例(10.0%)で認めた。術前のCTにて右冠動脈分岐の高さが低く、右冠尖の長さから察するに、人工弁植込みにより右冠動脈入口部の閉塞をきたす可能性が高いと判断されていたため、あらかじめワイヤーを右冠動脈に留置した。人工弁の植込み終了後、血行動態は問題なかったが、造影検査にて右冠動脈入口部で高度狭窄を認め、PCIが必要と判断された。あらかじめ挿入のガイドワイヤーを用い、問題なくPCI施行可能であった。

術中のアクセストラブルなし。

全10例中9例(90.0%)は、手術室で人工呼吸器からの離脱をはたした。抜管できなかった1例は手術死亡となった低心拍出量症候群の症例である。

⑥術後早期成績

手術死亡として急性冠動脈症候群に伴う低心拍出量症候群による1例を認め、手術死亡率は本年度のみを母数とすると10.0%、昨年度までを合わせた累計で計算すると4.3%(2/47)となる。在院死

亡は手術死亡で述べた急性冠動脈症候群の1例のみで、本年度のみ計算では10.0%、累計では4.3%であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は認めず、累計で2.1%となった。本年度術後心不全は急性冠動脈症候群を来した症例で機械的補助、強心剤投与を要する状態であった(10.0%)。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2例(20.0%)あり、累計で8.5%となっている。術後完全房室ブロック及び、術前より合併していたSick sinus syndromeの増悪が原因であった。また本年度は術後に急性下肢動脈閉塞を来した症例を1例(10.0%)認めた。術前より心房細動を合併していた症例で、同合併症に対し緊急的にFogarty血栓除去術を施行し、その後の経過は良好である。その他のアクセス関連・血管系合併症は認めず。累計での発生率は8.5%(4/47)となっている。

術後の自覚症状としては、手術死亡の1例を除き全例自覚症状は改善した($p<0.0001$)。術後の大動脈弁逆流に関しては、全例mild以下であった。累計でも、moderate以上の逆流を認めたのは平成23年度にlate valve migrationをきたしvalve in valveを要した1例(2.1%)のみとなっている。

耐術の9症例において、自宅退院可能であったのは9例全例(100%)で、累計でも自宅退院は耐術された全45症例中42症例で、その率は89.37%であった。

⑦中期遠隔期成績

退院後の遠隔期死亡としてはこれまでに3例を認めた。死因として誤嚥による窒息死、消化器感染症による敗血症、他疾患処置中の出血死である。いずれも心臓死ではなかった。また観察期間中、植込んだ弁の機能不全は認めなかった。

D. 考察

本年度の手術成績は、手術死亡、在院死亡とも

急性大動脈症候群による 1 例のみで、その率は 10.0% (累計で 4.3%) 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 44.3%, STS risk score で 17.9%であったことから、ハイリスクな患者を対象に TAVI は本年度も良好な術後早期成績を示した。

サピエン XT の保険償還を受けて、本年度後半に先進医療のプロトコルを変更。それに伴い平成 26 年 1 月からは慢性透析患者に限って先進医療を施行することとなった。当施設では 70 歳以上の重度 AS 患者は TAVI を優先して適応していく方針としており、通常の TAVI の患者群にしては比較的若年の患者群を扱うこととなった。慢性透析患者 5 例においては、やはり血管性状の悪さを反映してか、経腸骨動脈アプローチが 1 例、経心尖部アプローチが 4 例と、大腿動脈からのアクセスで TAVI 手技が可能な症例は本年度はなかった。術後の成績は良好で、術中も大きな合併症なく経過。術後も major な合併症を認めることなく、全例軽快退院をはたした。観察期間中で植込んだデバイスの機能不全をきたした症例も認めていない。

本年度は治験対象外であった慢性透析症例 5 例の他に、低心機能・強心剤補助下の患者 1 例に対しても TAVI を施行した。結果的に急性冠動脈症候群を合併し、手術死亡となったが、TAVI の手技自体は PCPS 補助下に比較的安全に行うことができ、今後も同様な患者に対する治療オプションとして有用と考えられた。しかしながら手術死亡となった背景には術前の冠動脈評価法など検討すべき余地があり、さらなる成績向上のため術前検査プロトコルを大きく変更した。引き続きデータの蓄積が重要と考えられた。

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 1 例あった。特に右冠動脈が障害を受けるケースは世界的にも報告がなく、人種的に解剖学制限が存在している可能性があり、今後注意が必要であ

る。本症例では術前より右冠動脈閉塞のリスクが高いと判断され、同血管に経カテーテル弁植込み前にワイヤーが留置され、弁植込み後造影及び IVUS にて右冠動脈入口部の病変を多角的に評価。高度狭窄ありと診断され、PCI を施行した。こうした治療を行うことで、大きなトラブルなく冠動脈閉塞・狭窄の合併症に対応可能である。本邦の TAVI 対象患者は、体格的にも BSA の平均が 1.4 m²程度と極端に小さく、それに比例するように小さくいびつな大動脈基部解剖を念頭におきながら当該治療を行うことが極めて重要である。

E. 結論

高度医療評価制度を通じ、平成25年度内に治験では適応外となる低心機能患者1例、維持透析患者5例を含む10例 (累計47例) の患者にTAVIを施行し、良好な術後早期成績を得た。引き続きデータの蓄積が必要なものの、現時点でまでで弁の耐久性に問題はなく、患者のQOLを維持し得る有効な治療オプションであることが示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鳥飼慶.機器とその手技-Edwards SAPIEN XT-. Coronary Intervention (メディアルファ) 2013;9
- 2) 鳥飼慶, 澤芳樹. TAVI. CIRCULATION Up-to-Date メディカ出版. 2013;8:111-4
- 3)鳥飼慶, 澤芳樹.目でみる経カテーテル的大動脈弁植込み術 (TAVI). Angiology Frontier (メディカルレビュー社) 2013;12:1-5
- 4) 鳥飼慶, 澤芳樹, 倉谷徹.弁膜症に対するカテーテル治療-TAVI/TAVR と MitraClip-. Heart

View (MEDICAL VIEW 社) 2013;18:87-94

5) 鳥飼慶, 澤芳樹. 胸部外科の指針-討論-. 胸部外科(南江堂) 2013;67

2. 学会発表

【国内学会】

1) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 白川幸俊, 竹田泰治, 溝手勇, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. ナビゲーションシステムを用いた経カテーテル的大動脈弁置換術. 第 113 回日本外科学会福岡 2013.4.11.

2) 鳥飼慶. CT による弁輪計測. 第 4 回 Transcatheter Cardiovascular Therapy 岡山 2013.8.3.

3) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 当院における TAVR の治療成績 -術中合併症を中心に-. 第 61 回日本心臓病学会熊本 2013.9.20.

4) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 経カテーテル的大動脈弁置換術の術中合併症に関する検討. 第 66 回日本胸部外科学会仙台 2013.10.19.

5) 鳥飼慶. 至適弁サイズの決定. 第 1 回 Structural Heart Disease 診療のための心エコー図研修会大阪 2013.12.1.

【国際学会】

1) Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Takeda Y, Mizote I, Ichibori Y, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. TAVI using Subclavian Artery Pull-through Technique for Patients with “Shaggy” Aorta. EuroPCR 2013 Paris 2013.5.23.

2) Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Takeda Y, Mizote I, Ichibori Y, Ueno T, Toda K, Nakatani S,

Nanto S, Sawa Y. TAVI using Cervial Pull-through Technique for Patients with “Shaggy” Aorta. PCR London Valves 2013 London 2013.9.16.

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。

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(臨床研究・治験推進研究事業)）

分担研究報告書

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—

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科 教授 中谷 敏

特任助教 竹田 泰治

兵庫医科大学医学部准教授 大門 貴志

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) 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TAVI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24年度までに引き続き、平成25年度も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10症例に対しTAVIを実施し、症例の臨床データを蓄積した。サピエンXTの保険償還により先進医療もプロトコルを変更し、適応は慢性透析患者に限ることとなった。結果、維持透析患者5例、術前強心剤使用の低左心機能症1例を含むかたちとなった。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TAVI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26年度以降も、引き続きTAVI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TAVI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・24年度の進捗状況は以下の通りであった。

1. TAVRの実施
2. 術後早期及び中期遠隔期成績の検討
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
4. TAVIナビゲーションシステムの開発・実践

の4つが行われた。平成24年度に12症例、平成25年度に25症例のTAVIを施行し、計37症例を施行したかたちとなった。

平成25年度の研究計画は以下の通りである。

予定症例数: 20症例 観察期間: 6か月以上

1. 高度先進医療制度 (先進医療) 下でのTAVI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

平成25年度開始当初は上記適応であったが、平成25年10月にこれまで先進医療で使用していたEdwards SAPIEN THV-9000の改良版サピエンXTが保険償還されたことから、平成25年末より先進医療の Protokol 変更を行った。これにより先進医療下でTAVIの実施が可能なのは慢性透析患者に限ることとなった。

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:

平成25年度開始当初は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)を予定していたが、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。

予定症例数に関しても平成25年末の先進医療の Protokol 変更に伴い、76症例に変更となり、実施期間も計8年に延長となった。

また、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もTAVR手技を実施する。

2.) Medtronic CoreValve ReValving System

Medtronic CoreValveを用いたTAVI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

TAVI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

TAVI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TAVI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TAVI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. TAVI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TAVI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、造影回数の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26・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、システムの改良
4. TAVI手技に伴うバイオマーカーの推移

(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 25 年度も平成 23・24 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 TAVI の実施した。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 10 患者、10 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 TAVI 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 10 症例において、平均年齢は 78.8 ± 9.7 歳で、年齢分布は 58-91 歳であった。平成 23 年度から本年度までの平均で 81.4 ± 6.8 歳であった。男性が 5 例 (50.0%)、女性が 5 例 (50.0%) であった。平均の体表面積は $1.44 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ であった。

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 II が 5 例 (50.0%)、class III が 4 例 (40.0%)、class IV が 1 例 (10.0%) であった。

②術前心機能

11 例全例が重度の大動脈弁狭窄症と診断された。術前の心エコー検査では、大動脈弁位での最高血流速度は $4.7 \pm 1.0 \text{ m/s}$ で、平均圧較差は $53 \pm 21 \text{ mmHg}$ 、大動脈弁口面積 (連続の式) は $0.57 \pm 0.12 \text{ cm}^2$ であった。左室の Ejection fraction は平均で $49 \pm 20 \%$ で、EF 30%以下の poor LV function 症例を 1 例 (10.0%) 認め、術前より強心剤を投与した。経胸壁エコーにより大動脈弁輪径は平均で $22.9 \pm 2.1 \text{ mm}$ であった。術前大動脈弁逆流は全例 mild 以下であった。

③術前リスク評価

総合的な術前リスク評価として Logistic EuroSCORE 及び STS risk score を使用した。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、11 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 $44.3 \pm 29.8 \%$ (最高 91.7%)、STS risk score で $17.9 \pm 16.6 \%$ (最高 54.6%) 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 $50.5 \pm 28.3 \%$ であった。

④手術

10 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。

全例で手技的成功を得た。弁のサイズは 23 mm 使用が 5 例 (50.0%)、26 mm 使用が 5 例 (50.0%) であった。

⑤術後早期成績

手術死亡として急性冠動脈症候群に伴う低心拍出量症候群による 1 例を認め、手術死亡率は本年度のみを母数とすると 10.0%、昨年度までを合わせた累計で計算すると 4.3% (2/47) となる。在院死亡は手術死亡で述べた急性冠動脈症候群の 1 例のみで、本年度のみ計算では 10.0%、累計では 4.3% であった。

術後の自覚症状としては、手術死亡の 1 例を除き全例自覚症状は改善した ($p < 0.0001$)。術後の大動脈弁逆流に関しては、全例 mild 以下であった。累計でも、moderate 以上の逆流を認めたのは平成 23 年度に late valve migration をきたし valve in valve を要した 1 例 (2.1%) のみとなっている。

耐術の 9 症例において、自宅退院可能であったのは 9 例全例 (100%) で、累計でも自宅退院は耐術された全 45 症例中 42 症例で、その率は 89.37% であった。

⑦術後中期成績

観察期間中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、在院死亡とも急性大動脈症候群による 1 例のみで、その率は 10.0% (累計で 4.3%) 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 44.3%、STS risk score で 17.9% であったことから、ハイリスクな患者を対象に TAVI は本年度も良好な術後早期成績を示した。

サピエン XT の保険償還を受けて、本年度後半に先進医療のプロトコルを変更。それに伴い平成 26 年 1 月からは慢性透析患者に限って先進医療を施行することとなった。本年度は治験対象外であった慢性透析症例 5 例の他に、低心機能・強心剤補助下の患者 1 例に対しても TAVI を施行した。結果的に急性冠動脈症候群を合併し、手術死亡となったが、TAVI の手技自体は PCPS 補助下に比較的安全に行うことができ、今後も同様な患者に対する治療オプションとして有用と考えられた。しかしながら手術死亡となった背景には術前の冠動脈評価法など検討すべき余地があり、さらなる成績向上のため術前検査プロトコルを大きく変更した。引き続きデータの蓄積が重要と考えられた。

E. 結論

高度医療評価制度を通じ、平成 25 年度内に治験では適応外となる低心機能患者 1 例、維持透析患者 5 例を含む 10 例 (累計 47 例) の患者に TAVI を施行し、良好な術後早期成績を得た。心エコーによる評価においても全例で弁機能が改善しており、現時点における経カテーテル弁の耐久性は問題なかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鳥飼慶. 機器とその手技—Edwards SAPIEN XT. Coronary Intervention (メディアルファ) 2013;9
- 2) 鳥飼慶, 澤芳樹.TAVI. CIRCULATION Up-to-Date メディカ出版. 2013;8:111-4
- 3) 鳥飼慶, 澤芳樹. 目でみる経カテーテル的大動脈弁植込み術 (TAVI). Angiology Frontier (メディカルレビュー社) 2013;12:1-5
- 4) 鳥飼慶, 澤芳樹, 倉谷徹. 弁膜症に対するカテーテル治療—TAVI/TAVR と MitraClip—. Heart View (MEDICAL VIEW 社) 2013;18:87-94
- 5) 鳥飼慶, 澤芳樹. 胸部外科の指針—討論—胸部外科(南江堂) 2013;67

2. 学会発表

【国内学会】

- 1) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 白川幸俊, 竹田泰治, 溝手勇, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. ナビゲーションシステムを用いた経カテーテル的大動脈弁置換術. 第 113 回日本外科学会福岡 2013.4.11.
- 2) 鳥飼慶. CT による弁輪計測. 第 4 回 Transcatheter Cardiovascular Therapy 岡山 2013.8.3.
- 3) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 当院における TAVR の治療成績—術中合併症を中心に—. 第 61 回日本心臓病学会熊本 2013.9.20.
- 4) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 経カテーテル的大動脈弁置換術の術中合併症に関する検討. 第 66 回日本胸部外科学会仙台 2013.10.19.

- 5) 鳥飼慶. 至適弁サイズの決定. 第 1 回 Structural Heart Disease 診療のための心エコー図研修会大阪 2013.12.1.

【国際学会】

- 1) Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Takeda Y, Mizote I, Ichibori Y, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. TAVI using Subclavian Artery Pull-through Technique for Patients with “Shaggy” Aorta. EuroPCR 2013 Paris 2013.5.23.
- 2) Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Takeda Y, Mizote I, Ichibori Y, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. TAVI using Cervial Pull-through Technique for Patients with “Shaggy” Aorta. PCR London Valves 2013 London 2013.9.16.

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。

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(臨床研究・治験推進研究事業)）
分担研究報告書

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—

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 南都 伸介
寄附講座教授 倉谷 徹
助教 鳥飼 慶
寄附講座助教 溝手 勇
大阪大学医学部付属病院 特任助教 前田 孝一
兵庫医科大学医学部 准教授 大門 貴志

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) 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TAVI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24年度までに引き続き、平成25年度も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10症例に対しTAVIを実施し、症例の臨床データを蓄積した。サピエンXTの保険償還により先進医療もプロトコルを変更し、適応は慢性透析患者に限ることとなった。結果、維持透析患者5例、術前強心剤使用の低左心機能症1例を含むかたちとなった。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TAVI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26年度以降も、引き続きTAVI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TAVI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・24年度の進捗状況は以下の通りであった。

1. TAVRの実施
2. 術後早期及び中期遠隔期成績の検討
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

4. TAVIナビゲーションシステムの開発・実践

の4つが行われた。平成24年度に12症例、平成25年度に25症例のTAVIを施行し、計37症例を施行したかたちとなった。

平成25年度の研究計画は以下の通りである。

1. 高度先進医療制度 (先進医療) 下でのTAVI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

平成25年度開始当初は上記適応であったが、平成25年10月にこれまで先進医療で使用していたEdwards SAPIEN THV-9000の改良版サピエンXTが保険償還されたことから、平成25年末より先進医療のprotocols変更を行った。これにより先進医療下でTAVIの実施が可能なのは慢性透析患者に限ることとなった。

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:

平成25年度開始当初は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)を予定していたが、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。

予定症例数に関しても平成25年末の先進医療のprotocols変更に伴い、76症例に変更となり、実施期間も計8年に延長となった。

また、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TAVI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

TAVI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

TAVI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TAVI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TAVI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. TAVI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TAVI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、造影回数の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26・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、システムの改良
4. TAVI手技に伴うバイオマーカーの推移

(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 25 年度も平成 23・24 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 TAVI を実施した。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 10 患者、10 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 TAVI 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 10 症例において、平均年齢は 78.8 ± 9.7 歳で、年齢分布は 58-91 歳であった。平成 23 年度から本年度までの平均で 81.4 ± 6.8 歳であった。男性が 5 例 (50.0%)、女性が 5 例 (50.0%) であった。平均の体表面積は $1.44 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ であった。

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 II が 5 例 (50.0%)、class III が 4 例 (40.0%)、class IV が 1 例 (10.0%) であった。

術前合併症として、糖尿病が 2 例 (20.02%) で、その 2 例ともインスリン使用例であった。脳血管障害は 1 例 (10.0%) であり、もやもや病で人工心肺の適応が困難な症例であった。頸動脈狭窄が 4 例 (40.0%) であった。冠動脈疾患合併は 7 例 (70.0%) であった。呼吸機能障害は 6 例 (60.0%) あり、moderate 2 例、mild 4 例であった。10 例全例が腎機能障害を有しており、severe な慢性腎疾患が 8 例 (80.0%)、うち慢性透析症例が 5 例 (50.0%) を占めた。肝機能障害例は 1 例 (10.0%)、Child-Pugh 分類 B) で認めた。末梢動脈疾患は 5 例 (50.0%)、動脈瘤合併症例は 2 例 (20.0%)、大動脈術後は 2 例 (20.0%)、高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併症例は 2 例 (20.0%)、Porcelain aorta が 1 例 (10.0%) であった。開心術後は 2 例 (20.0%) あり、1 例 (10.0%) は冠動脈バイパス術後であった。低心機能にて術前より強心剤を投与された患者 1 例 (10.0%) を含む。

平均の血清 Hb 値は $11.0 \pm 1.8 \text{ g/dl}$ 、BNP は $709.8 \pm 977.1 \text{ ng/dl}$ であった。

②術前リスク評価

総合的な術前リスク評価として Logistic EuroSCORE 及び STS risk score を使用した。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、11 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 $44.3 \pm 29.8\%$ (最高 91.7%)、STS risk score で $17.9\% \pm 16.6\%$ (最高 54.6%) 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 $50.5 \pm 28.3\%$ であった。

③手術

10 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。

全例で手技的成功を得た。弁のサイズは 23 mm 使用が 5 例 (50.0%)、26 mm 使用が 5 例 (50.0%) であった。アプローチ部位は経大腿動脈はなく、経腸骨動脈が 2 例 (20.0%) で、残りの 8 例 (80.0%) が経心尖部アプローチであった。低左心機能であった 1 例 (10.0%)、及び術前 CT にて sino-tubular junction が狭い症例 1 例 (10.0%) では、予め PCPS 補助下に TAVI を施行した。また別の 1 例では前拡張後に血行動態の破綻を来し、緊急的に PCPS のサポートを要した。また大動脈高度粥状硬化 (“shaggy aorta”) の 1 例 (10.0%) では、TAVI 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製する Arch-non touch technique 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 10 例のうち 2 例 (20.0%) で施行し、うち 1 例はデバイス植込み後に右冠動脈入口部の高度狭窄をきたし、PCI を要した。

治療が必要であった腸骨動脈瘤を合併した 1 症例では TAVI 施行後に経カテーテル的ステントグラフト内挿術を施行した。

④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。術前より低心機能をきたした症例では PCPS 補助下で TAVI を施行したが、PCPS を離脱も IABP による循環動態補助の状態 ICU へ帰室となっている。この症例はその後急性冠動脈症候群に付随した心室頻拍により血行動態の破綻を来し、低心拍出量症候群により術後 23 日目に死亡となった。

また 1 例 (10.0%) で術中重度の低血圧を認めた。前拡張後、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かったため、PCPS を導入し循環動態をサポートした。PCPS 導入後ただちに血行動態は改善し、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した。手術終了前に PCPS から離脱可能であった。

右冠動脈狭窄を 1 例 (10.0%) で認めた。術前の CT にて右冠動脈分岐の高さが低く、右冠尖の長さから察するに、人工弁植込みにより右冠動脈入口部の閉塞をきたす可能性が高いと判断されていたため、あらかじめワイヤーを右冠動脈に留置した。人工弁の植込み終了後、血行動態は問題なかったが、造影検査にて右冠動脈入口部で高度狭窄を認め、PCI が必要と判断された。あらかじめ挿入のガイドワイヤーを用い、問題なく PCI 施行可能であった。

術中のアクセストラブルなし。

全 10 例中 9 例 (90.0%) は、手術室で人工呼吸器からの離脱をはたした。抜管できなかった 1 例は手術死亡となった低心拍出量症候群の症例である。

⑤術後早期成績

手術死亡として急性冠動脈症候群に伴う低心拍出量症候群による 1 例を認め、手術死亡率は本年度のみを母数とすると 10.0%、昨年度までを合わせた累計で計算すると 4.3% (2/47) となる。在院死亡は手術死亡で述べた急性冠動脈症候群の 1 例のみで、本年度のみ計算では 10.0%、累計では 4.3% であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は認めず、累計で 2.1% となった。本年度術後心不全は急性冠動脈症候群を来した症例で機械的補助、強心剤投与を要する状態であった (10.0%)。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 2 例 (20.0%) あり、累計で 8.5% となっている。術後完全房室ブロック及び、術前より合併していた Sick sinus syndrome の増悪が原因であった。また本年度は術後に急性下肢動脈閉塞を来した症例を 1 例 (10.0%) 認めた。術前より心房細動を合併していた症例で、同合併症に対し緊急的に Fogarty 血栓除去術を施行し、その後の経過は良好である。その

他のアクセス関連・血管系合併症は認めず。累計での発生率は 8.5% (4/47) となっている。

術後の自覚症状としては、手術死亡の 1 例を除き全例自覚症状は改善した ($p<0.0001$)。術後の大動脈弁逆流に関しては、全例 mild 以下であった。累計でも、moderate 以上の逆流を認めたのは平成 23 年度に late valve migration をきたし valve in valve を要した 1 例 (2.1%) のみとなっている。

耐術の 9 症例において、自宅退院可能であったのは 9 例全例 (100%) で、累計でも自宅退院は耐術された全 45 症例中 42 症例で、その率は 89.37% であった。

D. 考察

本年度の手術成績は、手術死亡、在院死亡とも急性大動脈症候群による 1 例のみで、その率は 10.0% (累計で 4.3%) であった。通常の開胸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 44.3%、STS risk score で 17.9% であったことから、ハイリスクな患者を対象に TAVI は本年度も良好な術後早期成績を示した。

サピエン XT の保険償還を受けて、本年度後半に先進医療のプロトコルを変更。それに伴い平成 26 年 1 月からは慢性透析患者に限って先進医療を施行することとなった。当施設では 70 歳以上の重度 AS 患者は TAVI を優先して適応していく方針としており、通常 TAVI の患者群にしては比較的若年の患者群を扱うこととなった。慢性透析患者 5 例においては、やはり血管性状の悪さを反映してか、経腸骨動脈アプローチが 1 例、経心尖部アプローチが 4 例と、大腿動脈からのアクセスで TAVI 手技が可能な症例は本年度はなかった。術後の成績は良好で、術中も大きな合併症なく経過。術後も major な合併症を認めることなく、全例軽快退院をはたした。観察期間中で植込んだデバイスの機能不全をきたした症例も認めていない。

本年度は治験対象外であった慢性透析症例 5 例の他に、低心機能・強心剤補助下の患者 1 例に対しても TAVI を施行した。結果的に急性冠動脈症候群を合併し、手術死亡となったが、TAVI の手技自体は PCPS 補助下に比較的安全に行うことができ、今後も同様な患者に対する治療オプションとして有用と考えられた。しかしながら手術死亡となった背景には術前の冠動脈評価法など検討すべき余地があり、さらなる成績向上のため術前検査プロトコルを大きく変更した。引き続きデータの蓄積が重要と考えられた。

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 1 例あった。特に右冠動脈が障害を受けるケースは世界的にも報告がなく、人種的に解剖学制限が存在している可能性があり、今後注意が必要である。本症例では術前より右冠動脈閉塞のリスクが高いと判断され、同血管に経カテーテル弁植込み前にワイヤーが留置され、弁植込み後造影及び IVUS にて右冠動脈入口部の病変を多角的に評価。高度狭窄ありと診断され、PCI を施行した。こうした治療を行うことで、大きなトラブルなく冠動脈閉塞・狭窄の合併症に対応可能である。本邦の TAVI 対象患者は、体格的にも BSA の平均が 1.4 m²程度と極端に小さく、それに比例するように小さくいびつな大動脈基部解剖を念頭におきながら当該治療を行うことが極めて重要である。

E. 結論

高度医療評価制度を通じ、平成25年度内に治験では適応外となる低心機能患者1例、維持透析患者5例を含む10例（累計47例）の患者にTAVIを施行し、良好な術後早期成績を得た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鳥飼慶. 機器とその手技-Edwards SAPIEN XT-. Coronary Intervention (メディアルファ) 2013;9
- 2) 鳥飼慶, 澤芳樹. TAVI. CIRCULATION Up-to-Date メディカ出版. 2013;8:111-4
- 3) 鳥飼慶, 澤芳樹. 目でみる経カテーテル的大動脈弁植込み術 (TAVI). Angiology Frontier (メディカルレビュー社) 2013;12:1-5
- 4) 鳥飼慶, 澤芳樹, 倉谷徹. 弁膜症に対するカテーテル治療-TAVI/TAVR と MitraClip-. Heart View (MEDICAL VIEW 社) 2013;18:87-94
- 5) 鳥飼慶, 澤芳樹. 胸部外科の指針-討論- 胸部外科(南江堂) 2013;67

2. 学会発表

【国内学会】

- 1) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 白川幸俊, 竹田泰治, 溝手勇, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. ナビゲーションシステムを用いた経カテーテル的大動脈弁置換術. 第 113 回日本外科学会福岡 2013.4.11.
- 2) 鳥飼慶. CT による弁輪計測. 第 4 回 Transcatheter Cardiovascular Therapy 岡山 2013.8.3.
- 3) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 当院における TAVR の治療成績 -術中合併症を中心に-. 第 61 回日本心臓病学会熊本 2013.9.20.
- 4) 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 竹田泰治, 溝手勇, 市堀泰裕, 白川幸俊, 阪本朋彦, 四條崇之, 金築一摩, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 南都伸介, 澤芳樹. 経カテーテル的大動脈弁置換術の術中合併症に関する検討. 第 66 回日本胸部外科学会仙台 2013.10.19.