

TAVI/TAVRとは？

人口の高齢化とともに急増する大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis ; AS) であるが、ハイリスクを理由に未治療のまま経過観察されている重度のAS患者は相当数存在すると報告されている¹⁻³⁾。こうしたハイリスクAS患者に対する低侵襲治療として登場したのがTAVI、別名TAVRである。2002年の初の臨床応用以来、爆発的に広まり、2013年までにすでに90,000以上のTAVIが全世界で施行された⁴⁾。わが国においてもバルーン拡張型デバイスであるエドワーズライフサイエンス社のサピエンXT(図1)と自己拡張型であるメドトロニック社のCoreValve ReValving[®] System (CoreValve[®], 図2)の治験が進められ、2013年10月に

はサピエンXTが保険収載された。

TAVIは小切開あるいは経皮的手技によりカテーテルを用いて、大動脈弁位に生体弁を植え込む手技である。大動脈弁置換術 (aortic valve replacement ; AVR) が胸骨正中切開によるアプローチや、人工心肺の装着、心停止を要するのに対し、TAVIでは鼠径部や左前胸部の小切開や経皮的なアプローチで手技を遂行可能で、人工心肺は要せず、心室のrapid pacingを必要とすることはあるものの、心停止は必要としない点において、理論上AVRより低侵襲な術式といえる。

アプローチ法はデバイスごとに異なるが、サピエンXTでは順行性アプローチとなる経心尖部アプローチ (transapical approach ; TA, 図3) と、逆行性アプローチとなる経大腿動脈

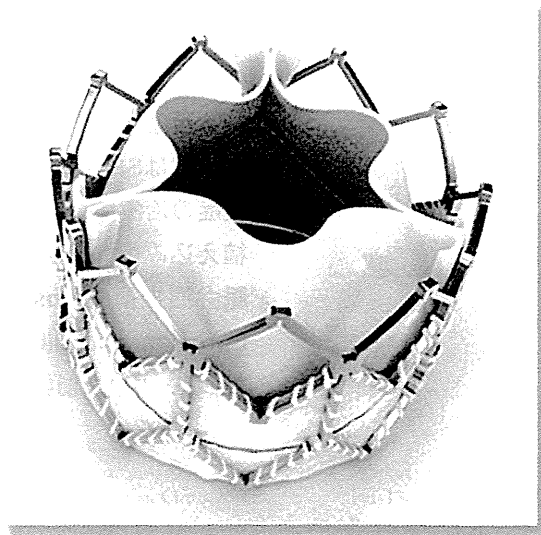


図1 エドワーズライフサイエンス社 サピエンXT(エドワーズライフサイエンス社より提供)

(腸骨動脈) アプローチ (transfemoral approach; TF, 図4) が主となる。TFは低侵襲であるが、デリバリーシステムが通過する大動脈および腸骨-大腿動脈が一定の解剖学的条件を満たす必要がある。一方TAは、小開胸を有するためTFと比べると手術侵襲が大きくなることに加え、呼吸機能不良症例や左肺の癒着が予想される症例では適応が難しい場合があるが、順行性であるためカテーテル手技が比較的容易で、カテーテルの操作距離も短いことからよりコントロール性に優れるという利点がある。直接大動脈アプローチも2012年にCEマークを取得した。一方、CoreValve®ではTFのほか、鎖骨下動脈や直接大動脈アプローチがあるが、逆行性アプローチしか存在しない。

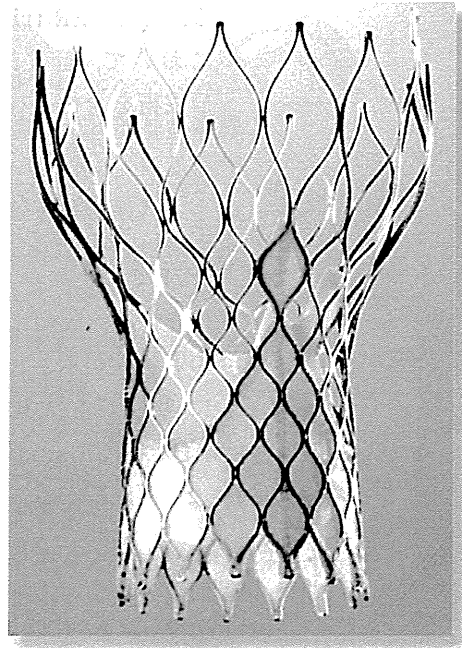


図2 メドトロニック社 CoreValve ReValving® System (メドトロニック社より提供)

Edwards SAPIEN生体弁を用いた

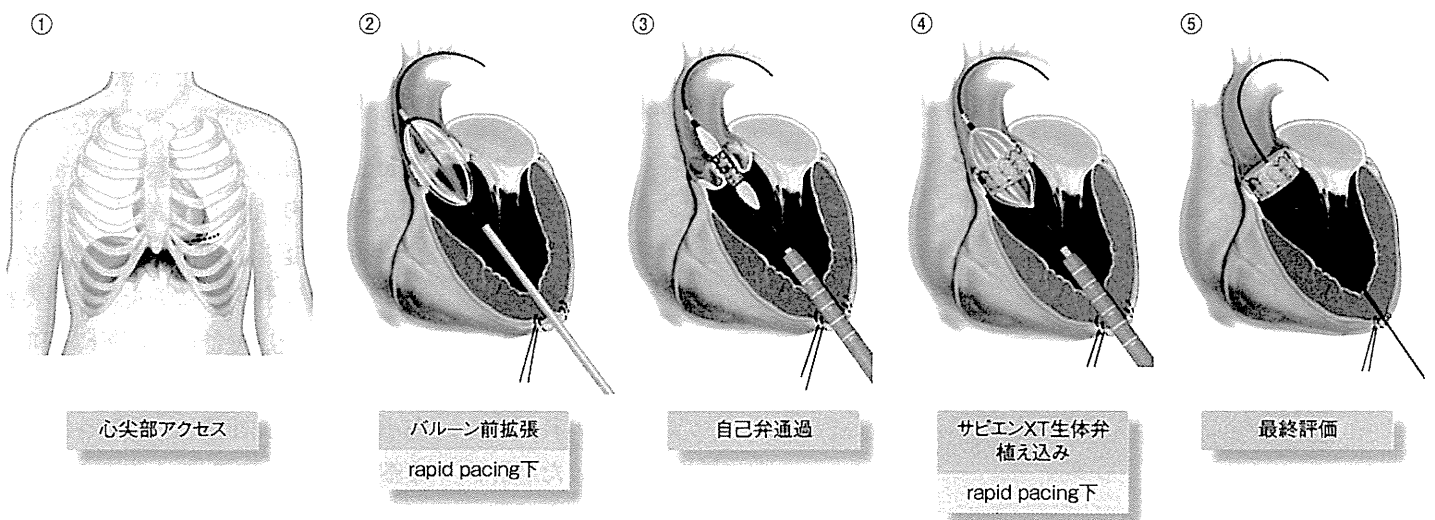


図3 経心尖部アプローチ：サピエンXT(エドワーズライフサイエンス社より提供)

前向き無作為化大規模臨床試験であるPARTNER trialでは、手術不能群において、経皮的バルーン大動脈弁形成術を含む保存的加療よりもTAVIを行ったほうが予後が良好なことが示された。また手術ハイリスク群においても、アプローチに限らず、TAVIとAVRでは術後早期の脳血管関連合併症を除き、成績に差を認めず、TAVIの非劣性が示された⁵⁻⁸⁾。CoreValve[®]に関しても大規模臨床試験であるADVANCE studyをはじめ、良好な術後早期成績が示された⁹⁾。

ハートチームとハイブリッド手術室

TAVIの実施においては重要な要素が2つある。それはハートチームの確立とハイブリッド手術室である。

TAVIは大動脈弁に対する新たな治療技術であるだけでなく、後述するように患者の選択も慎重に判断しなければならない。内科、外科、どちらかの意見に偏ることなく、真にハイリスクな患者にのみ適応されるべき手技である。また、周術期合併症の頻度や、その多様性から、TAVI治療のいずれの場面においても総合的かつ多角的に判断、対応することが求められることが多い。循環器内科、心臓血管外科医のほかにも、心臓血管麻酔に長けた麻酔科医、術中リアルタイムに心臓を評価する超音波専門医、看護師、臨床工学技士、放射線技師、理学療法士、ケース

ワーカーなどの協力が不可欠である。

また、TAVIはカテーテル治療ではあるが、人工物を大動脈弁位に植え込むという点においてはAVRとほぼ同義の治療である。植え込み精度を上げるためにも手技に使用される透視装置は据え置き型であることが望ましく、治療環境も当然、AVRと同等の清潔度(class II)が求められる。その結果ハイブリッド手術室での施行が推奨される(図5)¹⁰⁾。

TAVR/TAVIの実際

現在国内で使用可能なサピエンXTを例にあげる(図3, 4)。

サピエンXTは、下2/3程度をポリエチレンテレフタレート(polyethylene terephthalate; PET)製カフに覆われたコバルト・クロム合金のステント状フレームに、ウシ心膜からなる弁組織がマウントされている、バルーン拡張型の経カテーテル生体弁である。術前CTおよび術中の経食道心エコー(transesophageal echocardiography; TEE)により大動脈弁輪径を計測し、弁サイズを選択。別テーブルでデリバリー用のカテーテルに弁をかしめる操作(crimping)を行う。麻酔下にTFでは大腿動脈を、TAでは左室心尖部を左小開胸下に露出する。

ヘパリン投与後にメインシースを挿入し、ガイディングとなるステイフワイヤーを適当な位置に留置。大動脈基部の造影を行い、弁輪を水平

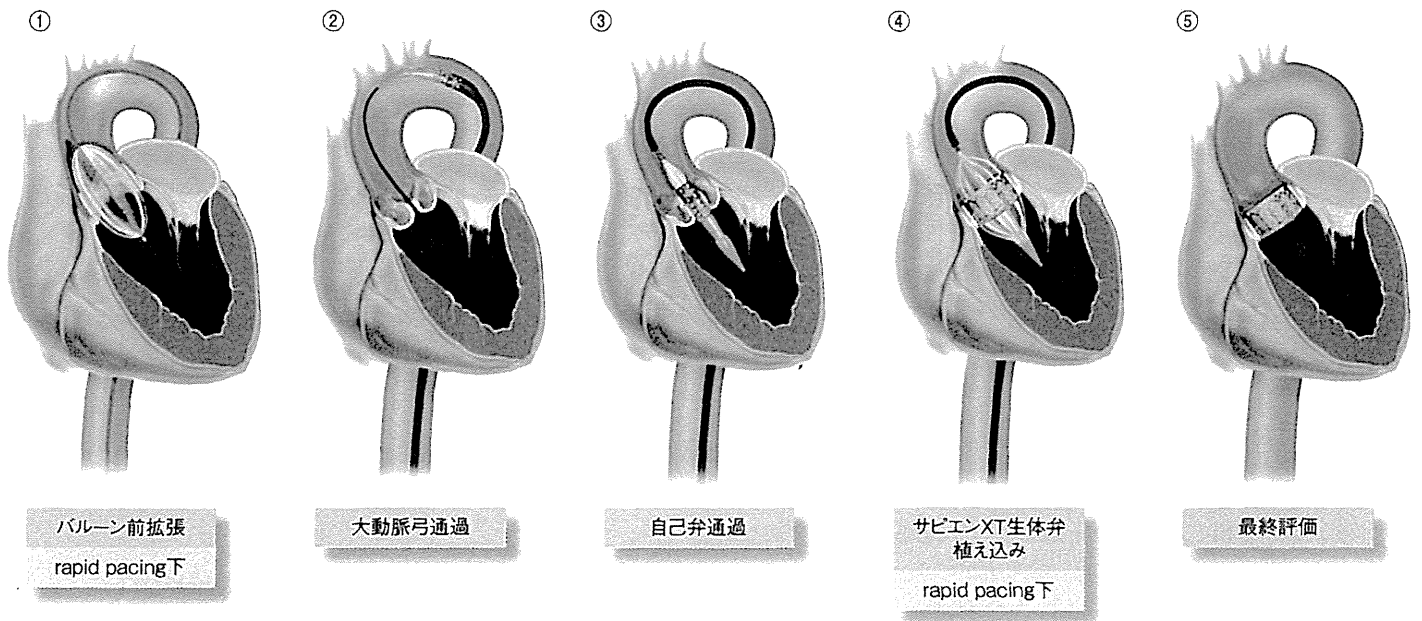


図4 経大腿動脈アプローチ：サピエンXT(エドワーズライフサイエンス社より提供)

に観察できる角度 (perpendicular view)を確認。バルーンカテーテルを用いて右室rapid pacing下にballoon valvuloplastyを施行する。生体弁を充填したデリバリーカテーテルをメインシースより挿入し、大動脈弁位まで進める。造影にて適切な位置を確認しながら、再度rapid pacing下に弁を植え込む。造影およびTEEにて植え込み後の弁機能や冠動脈血流を評価。カテーテル・シース類を抜去し、プロタミン中和後、止血を行う。TAでは胸腔ドレーンを留置し、閉創する。

図6では植え込み時の実際の造影画像を示しているが、perpendicular viewで造影を行い、弁輪部レベルの確認を行った後、植え込みを行う。植え

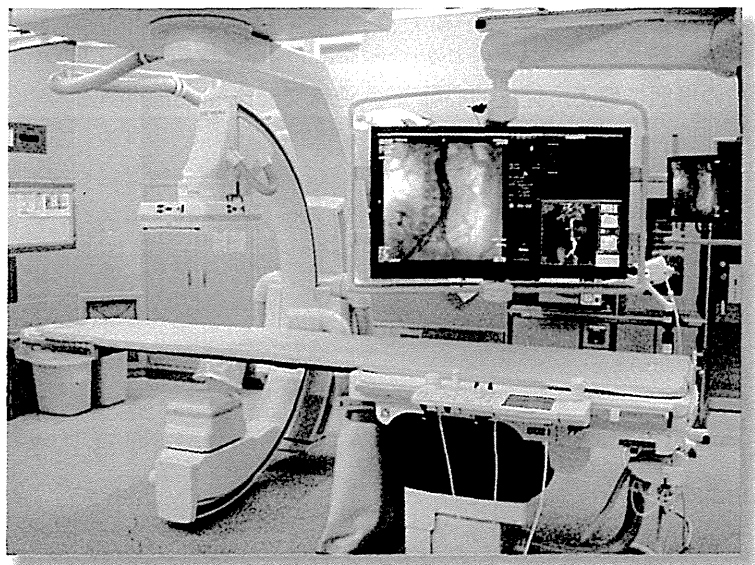
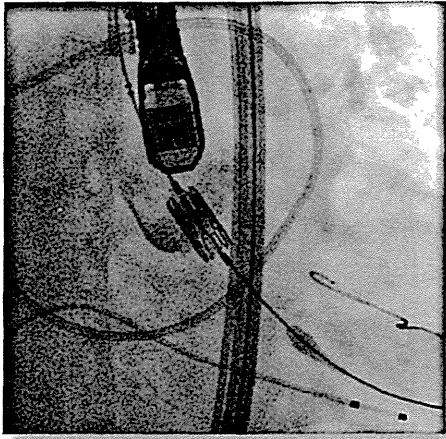
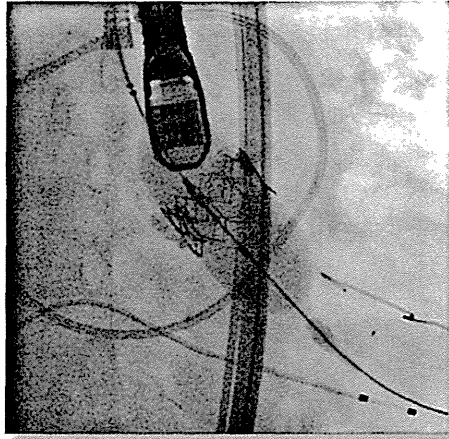


図5 ハイブリッド手術室

a: 植え込み前



b: 植え込み



c: 最終造影

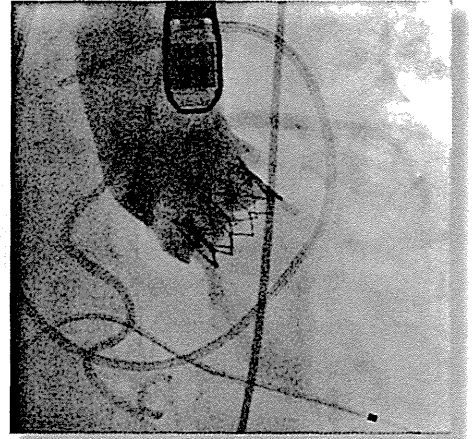


図6 サビエンXTを用いたTAVI(経大腿動脈アプローチ)

込み後、再度造影を施行し、弁周囲逆流や冠血流を評価する。

Rapid pacingの使用や術中に重篤な合併症を起こす可能性を考慮し、実際の手技は全身麻酔下で行われることが多い。不測の事態に備え、経皮的心肺装置などの補助循環のスタンバイは不可欠である。

TAVI/TAVRの問題点

経カテーテル生体弁の耐久性を含め長期予後が不明である点から、現時点では開心術を施行可能なリスクの低い患者や、若年者への適応は避けるべきで、また医療経済的な観点、倫理的な観点から、リスクが高すぎる患者や、年齢的適応を無視してよいということにはならない。最終的なTAVIの適応

に関しては、ハートチームにより総合的に判断されるべきである。

TAVI関連合併症も多岐にわたる。冠動脈入口部閉塞、脳梗塞、生体弁の malposition および人工弁塞栓、弁周囲逆流 (perivalvular leak)、心伝導障害 (房室ブロック、左脚ブロックなど)、出血 (弁輪部破裂、血管損傷、心タンポナーデ)、血栓およびコレステリン結晶塞栓症などがあげられる。TAVIは発展途上の治療であり、決して少ない確率で術中合併症が起こることが報告されている^{5-8,11-13)}。

わが国におけるTAVIに限れば、人種的な差異から、体格ひいては大動脈基部解剖が欧米人に比べ小さいことが指摘され始めており、冠動脈関連合併症が高率に起こる可能性があり、注意が必要である。またアプローチに関しても血管径が細いことに加え、日本人

では大動脈疾患や変性が多く、逆行性アプローチの適応も慎重に行っていかなければならない。

MitraClip®を用いた僧帽弁修復

TAVIだけにとどまらず、僧帽弁に対しても経カテーテル的 low-invasive 治療が行われ始めている。米国では、僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation; MR) で治療が必要と診断された患者の2割程度しか弁置換術や弁形成術のような外科的介入を受けていないと報告がされており、低侵襲心臓手術 (minimally invasive cardiac surgery; MICS) などの小切開による低侵襲手術の試みも一部では行われているが、外科手術へのハードル

が高い一方で、内科的加療では対症療法しか見込めないのが現状であった¹⁴⁾。こうした背景の下開発されたのが、MitraClip[®](図7)で、大腿静脈からのカテーテル挿入後に、心房中隔を経

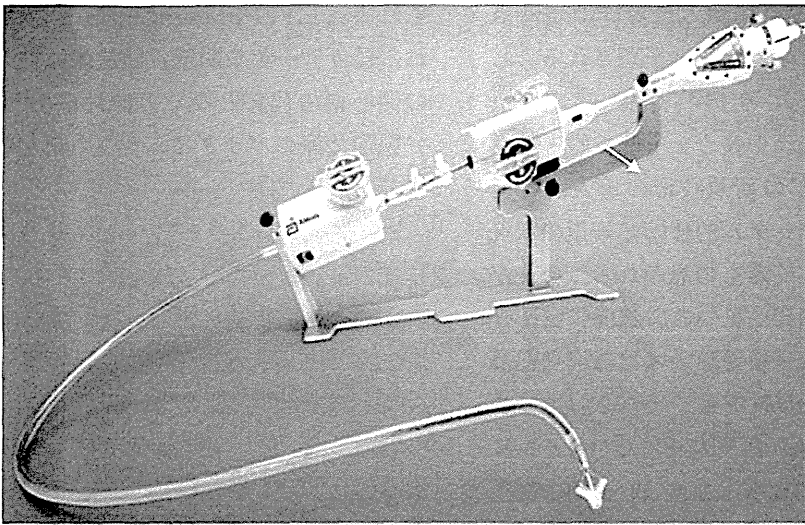
由して、僧帽前尖と後尖をクリップによって結合するというもので、すでにCEマークを取得している。

2010年の米国心臓病学会と米国心血管造影インターベンション学会の合

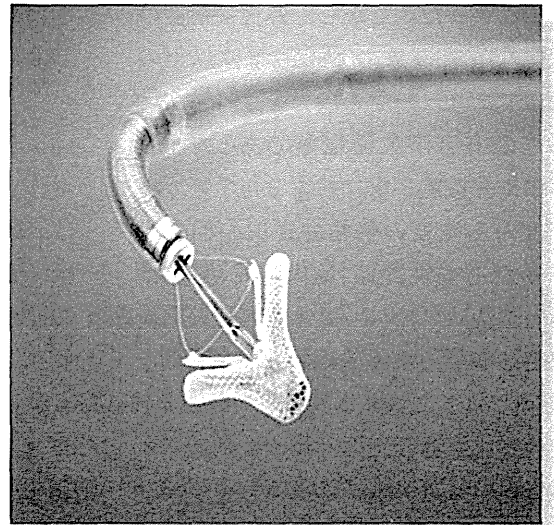
同学術集会において、MRに対するカテーテル治療が1つの治療オプションとなりうることが示された。

EVEREST II trialでは、アメリカ心臓病学会/アメリカ心臓協会

a: デリバリーシステム



b: デバイス



c: 手術手技 (edge to edge mitral valve repair)

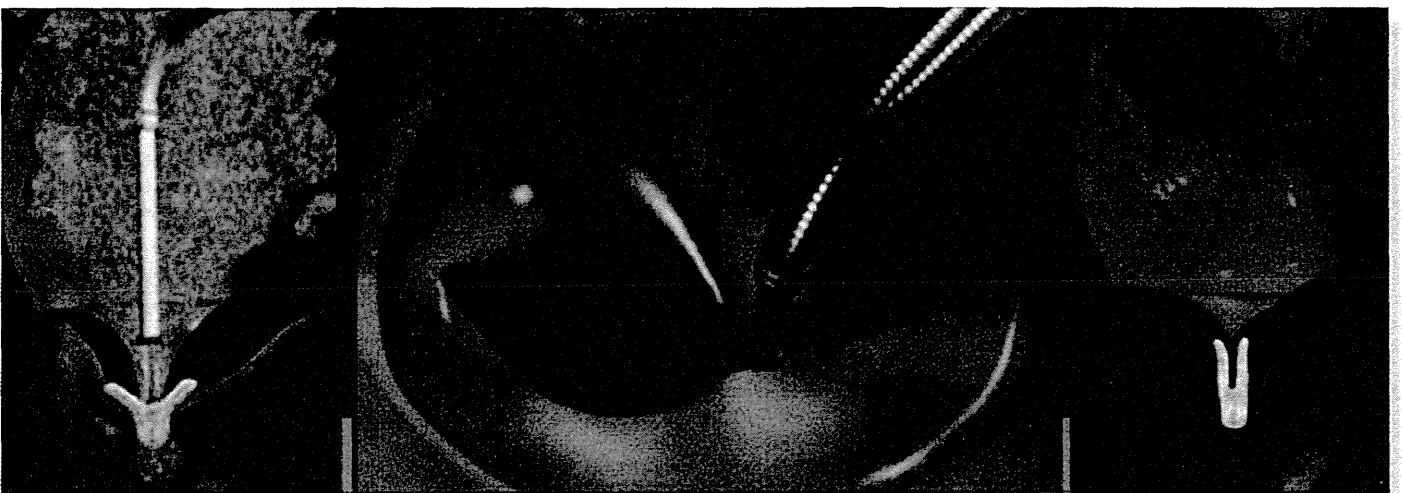


図7 アボットバスキュラー社 MitraClip Percutaneous Mitral Valve Repair System[®]
(アボットバスキュラー社より提供)

(American College of Cardiology/American Heart Association; ACC/AHA) ガイドラインで僧帽弁手術の適応のある患者279人が登録され、MitraClip[®]群と弁形成術または弁置換術群に2:1で割り付けられた。重篤な有害事象はMitraClip[®]群9.6%に対し、外科手術群57%とMitraClip[®]群で有意に少なかった。しかし、外科手術群の重篤な有害事象の3/4が2単位以上の輸血であり、輸血の項目を除外すると同等の有害事象発生率であった。生存率や弁機能不全に対する再手術、中等度から重度の僧帽弁逆流の回避率をみた有効性評価(臨床的成功率)はMitraClip[®]群72.4%に対して外科手術

群 87.8%と外科手術群で高かった。逆流の回避には外科手術のほうが確実にあることが示された^{14,15)}。

これまでの報告をみる限り、MitraClip[®]による僧帽弁修復の適応は、耐術能を有さない患者に限定されるべきで、僧帽弁手術の成績が良好なわが国において、積極的にMitraClip[®]を使用して治療する患者群は現時点ではさほど多くないと予想される。しかし、今後の症例の蓄積や、direct annuloplastyや経カテーテルの人工腱索作成などの新規技術の導入が叶えば、経カテーテル的僧帽弁修復の状況は一変してくるものと思われる。今後が期待される。

終わりに

SHDに対するカテーテル治療は、この数年の間画期的スピードで全世界に普及した。今後のデータの蓄積を待たねばならないが、さらなるデバイスの進化、low profile化が進むのは必至で、適応はさらに拡大していくものと推測される。TAVIやMitraClip[®]に代表される経カテーテル的低侵襲治療は従来の開心術の代替となる可能性があり、弁膜症治療のパラダイムシフトを起こすであろう。

文献

- 1) Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111: 3290-3295, 2005.
- 2) Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, et al: To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 82: 143-148, 1999.
- 3) Bach DS, Cimino N, Deeb GM: Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 50: 2018-2019, 2007.
- 4) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106: 3006-3008, 2002.
- 5) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al: Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363: 1597-1607, 2010.
- 6) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al: Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364: 2187-2198, 2011.
- 7) Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al: Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 366: 1686-1695, 2012.
- 8) Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al: Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 366: 1696-1704, 2012.
- 9) Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al: Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 4: 242-249, 2008.
- 10) 経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会 実施施設基準, 2013. <http://j-tavr.com/guideline.html>
- 11) Thomas M, Schymik G, Walther T, et al: Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 122: 62-69, 2010.
- 12) Gilard M, Eltchaninoff H, Jung B, et al: Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 366: 1705-1715, 2012.
- 13) Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al: Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 58: 2130-2138, 2011.
- 14) Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al: Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 54: 686-694, 2009.
- 15) Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al: 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* 59: 130-139, 2012.

ease) ; endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118 : e523-e661, 2008

5) Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al : Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364 : 2187-2198, 2011

討論 2.

鳥飼 慶 澤 芳樹*

人口の高齢化に伴い急増する AS であるが、高齢や併存合併症などを理由に通常の開心術の適応が困難あるいはハイリスクであると判断される患者群に対して、経カテーテル的に大動脈弁位に新しい弁を植込むという、低侵襲治療として登場したのが TAVI である。2002 年にはじめて臨床応用されて以降¹⁾、全世界的に普及していき、現在では 80,000 例以上の症例で TAVI が施行された。国内でもバルーン拡張型デバイスである Edwards Lifesciences 社 (Irvine) のサピエン XT が 2013 年 10 月から保険償還され、また自己拡張型デバイスである Medtronic 社 (Irvine) の CoreValve ReValving System も、現在治験がすすめられているところである。

AS に対する標準的治療が AVR である一方、それまでも保存的治療として存在していた PTAV、別名経皮的バルーン大動脈弁形成術 (balloon aortic valvuloplasty : BAV) は、内田氏らも述べているように、一般的には数ヶ月以内に AS が再発することが多く、長期成績において予後の改善が期待できないことから、あくまでもその後の根治的治療を前提としたブリッジとしての役割、あるいは根治的治療の適応が困難な患者に対する姑息的治療として位置づけられるものであり、そのことは日本循環器学会が提示する弁膜疾患ガイドラインでもうたわれている²⁾。

AS に対する低侵襲治療として TAVI が導入されたことにより、PTAV という手技自体がたいへん注目を集めており、今後 PTAV が臨床医にとってより一般的なものとなり、またバルーンカテーテルの改良や技術的な見直しなどにより PTAV 自体の成績が向上してくるであろうことは、容易に想像される。Sakata ら³⁾の報告のよう

に PTAV は根治的治療になりうるとの報告もあるが、一般的な治療レベルではこの域に達しているとはいいがたく^{4,5)}、今後の PTAV 例の蓄積、あるいはさらなる成績の向上をまたなければならないであろう。

現在のガイドラインでは PTAV の使用目的の一つに根治的治療を前提としたブリッジが示されているが、ガイドラインでも明記されているように根治的治療とは AVR を想定してのものである。今後 TAVI 時代を迎えるにあたり、PTAV の位置づけもかわってくるものと思われる。本論文で述べられているように、実臨床においては、重症 AS の患者で併存合併症の複雑性から治療方針の決定に苦慮するという場面は多い。しかしながら、ハイリスクで開心術の適応が困難という理由から PTAV を施行された症例は、解剖学的問題さえクリアされれば当然 TAVI の適応患者となるわけで、今後 TAVI という選択肢が増えた場合、本論文で論じられているハイリスク患者群の中のいくつかの症例は PTAV で終わることなく、一次的あるいは二期的に TAVI が適応されることになるであろう。TAVI に関する大規模、前向き、多施設、無作為化試験である PARTNER trial では、開心術の適応が不可能な患者群を、Edwards Lifesciences 社の SAPIEN THV-9000 を用いた TAVI を施行した群と、84% の患者で PTAV が施行された保存的加療を行った群の 2 群に分けて比較を行っているが、追跡期間 2 年において有意差をもって TAVI 群のほうが良好な長期予後を示すこととなった⁶⁾。このことは一般的な PTAV 技術しか有さない施設においては、TAVI の施行が可能な患者に対して PTAV で経過を観察するよりも、TAVI を施行したほ

*K. Torikai (講師), Y. Sawa (教授) : 大阪大学心臓血管外科.

うが有意に良好な長期成績が得られることを提示している。

しかし血行動態が不安定で、緊急的な治療介入を要する症例や、ハイリスクではあるがTAVIの施行がためらわれる症例では、保存的加療あるいはPTAVを施行し経過観察を行う必要が出てくる。現時点でTAVIは緊急に行われるべき性質の治療ではない。デバイスの耐久性も含め長期予後がいまだ不明で、医療経済的な観点からも不安視されているTAVIをあえて適切な治療法として選択するには、ハートチーム内での綿密な議論が必須であり、またTAVIデバイスの現状の利便性からも、緊急での施行は避けるべきである。一方、ハイリスクではあるがTAVIの施行がためらわれる症例とは、①若年例、②感染合併例、③担癌患者などで予後が不明な患者、④冠状動脈入口部が低いなどTAVI不適当な解剖学的理由を有する患者、⑤TAVIの施行ですらハイリスクな患者などがあげられる。僧帽弁逆流などを合併した症例でASの解除だけでは状態の改善が疑問視される症例などで、試験的治療としてPTAVが選択される可能性もある。こうしたTAVIも適応とならず、やむなくPTAVが施行される症例においては、根治的治療へのブリッジとしての役割は大きく、全身状態を安定化、あるいは時間的猶予から患者の詳細な検討を行った後に、もっとも適切な治療法を選択することが許される。

本論文での結語同様、今後AVRやTAVIなどのASに対する根治的治療へのブリッジとし

て、PTAVがこれまで以上に重要な役割を担うことは間違いなく、技術的にもさらなる発展を遂げることになると考えられる。

文 献

- 1) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al : Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis ; first human case description. *Circulation* **106** : 3006-3008, 2002
- 2) 大北 裕, 岡田行功, 尾辻 豊ほか : 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_d.pdf> [Accessed 10 December 2013]
- 3) Sakata Y, Syed Z, Salinger MH et al : Percutaneous balloon aortic valvuloplasty ; antegrade transseptal vs. conventional retrograde transarterial approach. *Catheter Cardiovasc Interv* **64** : 314-321, 2005
- 4) Saia F, Marrozzini C, Ciuca C et al : Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* **8** : 1388-1397, 2013
- 5) Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF et al : Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *J Am Coll Cardiol Intv* **3** : 1150-1156, 2010
- 6) Leon MB, Smith CR, Mack M et al : Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* **363** : 1597-1607, 2010

*

*

*

胸部外科

2012年4月号 (Vol.65 No.4)

定価2,835円(税込)

南江堂

TEL:03-3811-7239 (営業)

《特集》弁形成術の工夫と手術成績

特集「弁形成術の工夫と手術成績」によせて
僧帽弁形成術の考え方—遠隔成績に基づく術式の評価と工夫

普遍的な弁形成術をめざして

僧帽弁前尖逸脱による僧帽弁閉鎖不全症に対する人工腱索再建術の長期遠隔成績

粘液変性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術—弁尖切除の早期・遠隔成績の検討
非虚血性僧帽弁閉鎖不全症の手術と治療成績

人工腱索再建を軸にした僧帽弁形成戦略
活動性感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術の成績

三尖弁位感染性心内膜炎に対する自己心膜を用いた完全弁再建法

先天性大動脈二尖弁に対する弁形成術

自己弁温存大動脈基部置換術における手術手技の均一化と再現性確立の試み

自己弁温存大動脈基部置換術の工夫

