

201409023A

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 27 (2015) 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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 27 (2015) 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—

鳥飼慶 倉谷徹 大門貴志 前田孝一----- 1 1

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—

中谷敏 溝手勇 大門貴志 阪本朋彦 四條崇之 木岡秀隆----- 1 9

III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別紙4）----- 2 7

### 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26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

先進医療を通じ、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慢性透析や重度心不全合併等の超ハイリスク患者や、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。前年度から引き続き、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 7症例に対しTAVIを実施した。サピエンXTの保険償還後、適応は慢性透析患者に限定している。デバイスは全例Edwards SAPIEN XTを使用した。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。累計で54症例となり、予定症例数76例の71%を達成している。うち慢性透析患者が16例 (30%) を占める。累計の手術死亡率は3.7%で、中期遠隔期成績は累積生存率で1年 88%、3年 84%であった。観察期間中に植込み弁の再狭窄をきたした症例を1例認めた (術後2年)。

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手技をアシスト可能なソフトの開発をめざす。

研究分担者

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 寄附講座助教 溝手勇  
兵庫医科大学医学部 准教授 大門貴志  
大阪大学医学部付属病院 特任助教 前田孝一  
大阪大学医学部付属病院 特任助教 阪本朋彦  
大阪大学医学系研究科 特任助教 四條崇之  
大阪大学医学系研究科 寄附講座助教 木岡秀隆

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 (TAVR あるいは 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。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23-25年度の進捗状況は以下の通りであった。

1. TAVI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23年度に12症例、平成24年度に25症例、平成25年度に10症例のTAVIを施行し、計47症例（うち慢性透析患者9例）を施行したかたちとなった。

平成26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

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が平成25年10月に保険償還されたことから、平成25年末より先進医療の Protokol 変更を行い、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23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TAVI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、使用サイズ等）について分析・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27年度 (予定)

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)

先進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 年度までに引き続いて、平成 26 年度も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 XT 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 TAVI 症例は 7 患者、7 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を含む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。

平成 26 年度、SAPIEN XT を使用した 7 症例において、平均年齢は  $78.6 \pm 4.4$  歳で、年齢分布は 71-85 歳であった。平成 23 年度から本年度までの平均で  $81.0 \pm 6.6$  歳であった。男性が 4 例 (57.1%)、女性が 3 例 (42.9%) であった。平均の体表面積は  $1.47 \pm 0.10 \text{ cm}^2$  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 2 例 (28.6%)、class III が 4 例 (57.1%)、class IV が 1 例 (14.3%) であった。

術前合併症として、糖尿病を 2 例 (28.6%) に認め、うち 1 例はインスリン使用例であった。冠動脈疾患合併は 4 例 (57.1%) であった。TAVI 術後 late migration にて高度の弁周囲逆流による心不全をきたした症例を 1 例認めた。本年度 TAVI 施行の 7 例には重篤な脳血管障害や呼吸器障害、肝硬変症例は認めなかった。頸動脈や下肢等の末梢血管疾患の合併は 2 例 (28.6%) で認めた。高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併を 1 例 (14.3%) で認めた。先進医療のプロトコル変更後より対象は慢性透析患者に限られているため、7 例いずれも透析導入患者であった。これで平成 23 年度からの通算で 16 例の慢性透析患者となり、先進医療での TAVI 実施全 54 症例に対する割合は 29.6%を占める。開心術既往は 4 例 (57.1%)で、そのうち 3 例は冠動脈バイパス術後であった。

全例慢性透析患者であるため、参考値ではある

が、平均の術前 BNP は  $1319 \pm 1137$  ng/dl であった。

## ②術前心機能

7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  $4.1 \pm 0.5$  m/s で、平均圧較差は  $41 \pm 14$  mmHg、大動脈弁口面積 (連続の式) は  $0.79 \pm 0.20$  cm<sup>2</sup> であった。左室の Ejection fraction は平均で  $59 \pm 14$  %で、うち1例 (14.3%) は EF 31%の moderate LV function 症例であった。術前大動脈弁逆流は moderate 3例、mild 3例、trivial 1例であった。

## 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 Predicted Risk of Mortality (STS-PROM)を使用した。本研究において、通常の開胸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、7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  $29.6 \pm 16.9$  % (最高 48.2%)、STS-PROM で  $16.1 \pm 6.2$  % (最高 26.4%)であった。

## ④手術

7例全例、全身麻酔下に TAVI 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。

全例で手技的成功が得られた。弁サイズは 23 mm使用が2例 (28.6%)、26 mm使用が5例 (71.4%)

であった。アプローチ部位は経大腿動脈が3例 (42.9%) で、残りの4例 (57.1%) が経心尖部アプローチであった。経心尖部アプローチの症例は全例で周術期疼痛管理目的で傍脊椎ブロック (Para-vertebral block) を併施した。

大動脈高度粥状硬化 (“shaggy aorta”) 合併の1例 (14.3%) では、TAVI カテーテル手技に伴う全身の血栓塞栓症のリスクが高いと考えられたため、アプローチは経心尖部を選択され、さらに右鎖骨下動脈からガイドワイヤを引出し、through and through wire を作成する Arch-non touch technique を採用した。ワイヤ操作は心尖部から上行大動脈、頸部分枝へといくため、弓部以遠の壁性状不良な大動脈を全く触らずに手技を終えることが可能であった。

術前大動脈基部 CT による計測で、TAVI 弁植込み後に、弁尖あるいはその周囲組織により冠動脈閉塞のリスクが高いと判断された1例 (14.3%) では、目的冠動脈に予めワイヤーを留置し、閉塞した場合にもカテーテル的に迅速な対応できるようにした。

また、海外の大規模研究やレジストリのデータから、TAVI 術後の弁周囲逆流を中心とした大動脈弁逆流の程度が高度であるほど、予後が不良であることが示されたことから、本年度は積極的に術中に弁周囲逆流をコントロールする方針とした。具体的には、TAVI 弁植込み後に mild 以上の有意な弁周囲逆流を認めた場合、弁輪部周囲解剖に bulky な石灰化等認めなければ、後拡張 post-dilatation を施行し、弁周囲逆流が減じるよう努めた。術中に後拡張を施行した症例は2例 (28.6%) であった。

## ⑤術中合併症

平成26年度施行の7例においては冠動脈閉塞や弁輪部破裂等の致命的な術中合併症の発生は認めなかった。また、大動脈弁置換術への移行を要した症例もなかった。

1 例 (14.3%) で経心尖部アプローチの心尖部シース挿入箇所からの major bleeding を認めた。症例は 71 歳の脆弱な (frail) 女性で、通常の TAVI 手技を終え、心尖部のシースを抜去、型通り同部位の巾着縫合を結紮閉鎖したが、心筋組織は全体に脆弱で、結紮した糸による組織の損傷 (cutting) をきたし、大きな出血となった。大量輸血により循環を維持し、適宜止血剤を使用しながらの圧迫止血により最終的に止血が得られた。

また、1 例 (14.3%) で大動脈弁周囲にヒラヒラ状のエコー所見を認めた。症例は 81 歳、女性で、冠動脈バイパス術後であった。経大腿動脈アプローチを選択、型通り前拡張を施行した後に、それまで認めていなかった大動脈基部内に TEE でヒラヒラ見える物体を確認。大動脈弓部の造影で、頸部 3 分枝血管に塞栓所見はなく、そのまま TAVI を施行。弁植込み後にはヒラヒラ状のエコー所見は確認されず。再度頸部分枝、腹部分枝を造影にて確認するも intact であった (術後も明らかな塞栓症状認めず)。

先述の心尖部シース挿入箇所からの major bleeding の 1 例の他には、術中アクセス関連トラブルはなかった。

7 例全例とも、手術室で人工呼吸器からの離脱を果たした。

#### ⑥術後早期成績

平成 26 年度に施行の 7 例に関しては、術後 30 日内の死亡症例はなく、手術死亡率は 0%であった。術後比較的早期に自宅に退院され、在院死亡も認めず。平成 23 年以降の累計で計算すると、先進医療下での TAVI 施行全 54 例に対し、手術死亡は平成 24 年度 1 例 (弁輪部破裂)、25 年度 1 例 (急性冠動脈症候群) の計 2 例で、3.7%であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は認めず (0%)。平成 26 年度までの累計でも 1.9% (1/54) となった。術後心不全をきたした症例も認めず (0%)。術後新規にペースメーカー植込みを要した症例は

本年度はなく (0%)、累計で 7.4% (4/54) となっている。アクセス関連・血管系合併症は 1 例 (14.3%) で認めた。術中合併症の項で述べた心尖部シース挿入箇所からの major bleeding を合併した症例であった。アクセス関連・血管系合併症の発生率は累計で 9.3% (5/54) であった。

術後、自覚症状は全例で改善し ( $p < 0.0001$ )、また全例で術翌日より維持透析の施行が可能であった。術後エコーでは、大動脈弁弁口面積は  $1.75 \pm 0.42 \text{ cm}^2$  に改善 ( $p < 0.001$ )、平均圧較差も  $7.9 \pm 4.3 \text{ mmHg}$  に改善 ( $p < 0.0001$ ) した。術後の大動脈弁逆流に関しては、trivial が 2 例、mild が 5 例であった。累計でみた場合、moderate 以上の逆流を認めたのは、平成 23 年度に施行の late migration をきたし valve in valve を要した 1 例と、平成 25 年度に施行の術後遠隔期に植込み弁の migration (左室側へ) から、高度の弁周囲逆流をきたし心不全を発症した 1 例の計 2 例 (3.4%) となっている。7 例全例 (100%) が独歩で自宅に退院され、累計の自宅退院は耐術された全 52 症例中 49 症例で、94.2%であった。術後の平均在院日数は  $8.0 \pm 0.8$  日であった。

#### ⑦中期遠隔期成績

退院後の遠隔期死亡は、平成 25 年度までの 3 例に加え、新たに 3 例認めた。死因としては、敗血症、突然死、不明が各 1 例であった。Kaplan-Meire 法を用いた累積生存率では、1 年 88%、2 年 84%、3 年 84%となっている。心臓関連死亡 (突然死、死因不明含む) 回避率は 1 年 94%、2 年 92%、3 年 92%となっている。

有意な弁周囲逆流 ( $AR \geq \text{moderate}$ ) を 1 例で認めた。平成 25 年度に施行の術後遠隔期に植込み弁の migration (左室側へ) から、高度の弁周囲逆流をきたし心不全を発症した。

観察期間中に植込み弁の機能不全を 1 例に認めた。症例は 76 歳の男性で、慢性透析患者で通常の開胸術の適応が困難とハートチームにより判断さ

れ、TAVI が適応された。経大腿動脈アプローチにより平成 24 年 4 月 11 日に 23mm のサピエン THV-9000 が植込まれた。術直後に軽度呂律困難あり、脳血管合併症の発生を見たが、症状は経時的に改善し、自宅退院された。術前認めていた労作時胸痛等も消失し、経過は良好であったが、平成 26 年年始頃より労作時胸痛を認めるようになり、心エコー検査でも Vmax 5 m/s 以上の圧較差を認めるようになり、CT でも植込み弁の弁尖の性状変化 (CT 値上昇により石灰化等が疑われた) もあり、植込み弁の再狭窄が疑われた。その後同年 3 月 2 日に意識消失発作出現。搬送先の病院で心肺停止状態となり、蘇生処置の後、当院へ転医。IABP、ECMO 装着状態で辛うじて維持された循環動態であった。最終的には AVR を施行された。本患者は慢性透析患者であったが、この経過中リン・カルシウム代謝に関しては通常の診療通り厳密に管理されていた。

#### ⑧慢性透析患者

平成 25 年末のプロトコル変更により、本研究の対象は、通常の保険償還下では TAVI の適応とならない慢性透析患者に絞っている。本年度も 7 例の慢性透析患者に対して TAVI を施行し、平成 23 年度からの累計で 16 症例となった。

平均年齢は 77.6 ±4.1 歳で、71-85 歳までの分布であった。男性が 10 例 (62.5%)、女性が 6 例 (37.5%) であった。

術前合併症として、糖尿病を 4 例 (25.0%)、脂質代謝異常を 11 例 (68.8%)、冠動脈疾患を 8 例 (50.0%)、呼吸機能障害を 1 例 (6.3%)、頸動脈や下肢等の末梢血管疾患の合併は 5 例 (31.3%) で認められた。開心術既往は 6 例 (37.5%) であり、そのうち 5 例は冠動脈バイパス術後であった。

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 4.3 ±0.6 m/s で、平均圧較差は 46 ±14 mmHg、大動脈弁口面積 (連続の式) は 0.79 ±0.19

cm<sup>2</sup>であった。左室の Ejection fraction は平均で 60 ±12 %で、うち 2 例 (12.5%) は EF 50%以下の moderate LV function 症例であった。術前大動脈弁逆流は moderate 3 例、mild 12 例、trivial 1 例であった。

術前リスク評価に関して、AVR を施行した場合の 30 日内の死亡率は、Logistic EuroSCORE で 23.9 ±13.4 % (7.8-48.2%)、STS-PROM で 13.2 ±6.1 % (5.8-26.4%)であった。

TAVI アプローチは経大腿動脈アプローチが 6 例 (37.5%)、経心尖部アプローチが 10 例 (62.5%) であった。全例で手技的成功が得られた。使用弁サイズは 23mm が 6 例 (37.5%)、26mm が 10 例 (62.5%) であった。16 例全例が術当日に (15 例は手術室で) 人工呼吸器から離脱を果たした。

術後早期成績であるが、30 日以内・在院死亡ともなし。術後合併症として、脳血管合併症を 1 例で認めた。経大腿動脈アプローチの症例で、手術手技は問題なく終えたが、術直後より軽度呂律困難があり、経時的に症状は改善した。心不全の発症はなし。新規ペースメーカー植込みを要した症例も認めなかった。Major bleeding は 2 例で認め、1 例は経大腿動脈アプローチ症例で、鼠径部からの出血を認めた。もう一例は経心尖部アプローチの症例で、心尖部シース挿入箇所からの出血を認めた。16 例全例で自覚症状が改善し、自宅退院された。

中期遠隔期の成績であるが、遠隔期死亡は 1 例で、術後 6 ヶ月目に死亡 (死因不明)。Kaplan-Meire 法による累積生存率は 1 年 92%、2 年 92%で、心関連死亡回避率も同様であった。Major stroke が 1 例 (6.3%) あり。中期遠隔期成績の項で述べた structural valve deterioration の症例および、late valve migration から高度の弁周囲逆流をきたし心不全を発症した症例をそれぞれ 1 例 (6.3%) 認めた。

#### D. 考察

サピエン XT の保険償還を受けて、平成 26 年 1 月からは慢性透析患者に限っての先進医療へとプロトコルを変更したが、対象となる患者の平均年齢は例年より若年化したものの、冠動脈疾患の合併率は高く、冠動脈バイパス術の既往をもつ患者も多く含まれ、EuroSCORE、STS score をみても対象患者のハイリスク化がすすんだかたちとなった。性別の割合としては男性が多い傾向であったが、体表面積は 1.47 cm<sup>2</sup> と、欧米の対象患者が平均 1.7 cm<sup>2</sup> 程度であることを考慮すると、本邦の透析患者層においても人種差が影響してか、小柄な患者が対象となるようである。

また慢性透析患者での合併が心配される、末梢動脈疾患や大動脈疾患であるが、前者は 2 例 (28.6%)、後者は shaggy aorta 症例 1 例 (14.3%) を認め、最終的なアプローチは経心尖部を選択されたものが 4 例 (57.1%) と多い傾向にあった。非透析患者と比し、血管性状が不良である症例が多い慢性透析患者を対象に、術後脳血管合併症の発症は本年度は認めなかった。

TAVI 手技的な面では、高度粥状硬化性病変を有する患者に対しては、昨年度同様、大動脈弓部以遠でのカテーテル操作を行わない Arch-non touch technique を積極的に導入し、脳血管合併症の予防に努めた。また本年度より術後弁周囲逆流に対する管理法は変更になった。海外のエビデンスから弁周囲逆流は可及的に減じた方が長期予後が良好であることがわかり、本研究の対象患者でも積極的に弁周囲逆流のコントロールにとりかかった。Post-dilatation を弁植込み時より大きなサイズのバルーンカテーテルを用いて行うことにより、大動脈弁逆流の程度が多くとも mild 以下でおさまるように努力した。本年度の 7 例中 2 例で有意な弁周囲逆流を原因に post-dilatation を行った。これにより逆流は軽減した。こうしたアプローチにより trivial 2 例、mild 5 例で手術を終えた。

本年度に先進医療下に施行した TAVI 7 症例の

手術成績は、手術死亡、在院死亡ともなく、手術死亡率は平成 23 年度からの累計で 3.7%であった。症例数は多くないものの、この死亡率は平均年齢 78.6 歳、また種々の術前合併症から、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が Logistic EuroSCORE で 29.6%, STS-PROM で 16.1%の慢性透析患者を対象としたものであることを考慮すると、TAVI は良好な術後早期成績を示したと考えられる。

本年度の主要術後合併症としては経心尖部アプローチ症例で、心尖部シース挿入箇所からの大量出血を 1 例認めた。71 歳の全体に脆弱な女性で、原因としては手術手技的なところが多いと判断される。7 例全例が手術室抜管を果たし、術後も自覚症状が改善。心エコーでも大動脈弁口面積、平均圧較差とも有意に改善を認めた。その結果、平均在院日数は 8.0 日と短期で、自宅に独歩他院されており、当該治療は術後早期において QOL を維持可能な有効な治療法と考えられた。

本研究も研究開始より 4 年目となり、中期・遠隔期の成績についても検討を行った。今回の観察期間中に新たに 3 名の遠隔死亡があり、うち 2 例が心臓関連死亡であった (突然死 1 名、死因不明 1 名)。累積生存率は 1 年 88%、2 年以降 84%、心臓関連死亡回避率は 1 年 94%、2 年以降 92%を示し、リスクスコアから判断するに、海外と同程度のハイリスク患者を対象としながら、比較的良好的な術後早期成績に加え、比較的良好的な中期・遠隔期成績を示している。

遠隔期合併症としては、valve migration による弁周囲逆流、心不全を来した症例を経験した。Retrospective に検討すると、弁の植込み位置が当初より比較的低位 (左室側への植込み)、植込み弁の上ののるかたちであった患者の cusp の動きにより、徐々に左室側へと migration したメカニズムが推測された。植込み精度の向上、あるいは術後の弁機能評価、植込み弁位置の評価が重要と考えられた。また遠隔期の植込み弁機能不全

structural valve deterioration (SVD) を 1 例認め  
た。経過からは植込み弁の弁尖硬化による再狭窄  
が疑われた。術後 2 年と比較的早期であったこと  
から、その成因が注目されるが、現時点では詳細  
は不明である。

今年度は心機能不良症例は 1 例のみで、  
moderate LV function であった。術後経過は良好  
であり、昨年度までと合わせ、心機能不良症例に  
おいても、心機能良好の症例と同等の有効性が確  
認された。

本年度までで計 16 例の慢性透析患者に対して  
TAVI を施行した。本邦では良好な透析管理の下、  
維持透析導入後も比較的良好な長期予後が期待で  
きるのが、諸外国と大きく異なるところである。  
しかしながら、慢性透析患者の主要死因として心  
血管疾患があげられており、冠動脈疾患や大動脈  
弁狭窄症がそこに含まれる。こうした社会的背景  
の中、通常の開胸術の成績も非透析患者より不良  
な透析患者においては、大動脈弁狭窄症を合併し  
た場合本来なら低侵襲治療である TAVI の選択を  
十分に検討すべきである。現在、慢性透析患者に  
対する TAVI の有効性に関しては世界的にもエビ  
デンスに乏しいため、保険償還下でのデバイスの  
使用は認められていないが、本研究ではこの  
unmet needs をかなえるべく、その臨床成績を檢  
討している。

当施設では 70 歳以上のハイリスク慢性透析患  
者に対して先進医療下での TAVI を積極的に導入  
している。その結果比較若年（平均年齢 77.6  
歳）の対象となり、術前心機能も比較的保たれて  
いる症例が多かったが、術前に算出されたリス  
クスコは Logistic EuroSCORE で 23.9%、  
STS-PROM で 13.2%と高かった。冠動脈バイパス  
術を含む開胸術既往が 38%にあった。当施設の基  
準による厳密なアプローチ選択の下、施行された  
TAVI の成績は、16 例全例が術当日に人工呼吸器  
より離脱可能で、30 日内・在院とも死亡症例を認  
めず、自宅に独歩退院されており、良好な術後早

期成績を示した。脳血管合併症を 1 例 (6.3%) で  
認めたが、non-disabling で、退院時には症状はほ  
ぼ消失していた。観察期間は短いものの、中期成  
績でも術後 2 年での心関連死亡回避率が 92%と良  
好であった。

ただし、先述の術後 2 年で SVD をきたした症例  
も慢性透析患者であり、詳細な成因は不明である  
が、透析患者における外科的生体弁の早期劣化の  
報告もあり、組織の石灰化等、透析患者独特の代  
謝環境が影響している可能性は否定できない。今  
後のデータの蓄積が待たれる。

これら概ね良好な術後早期および中期成績から、  
さらなるデータの蓄積が必要なのは確実だが、本  
邦の慢性透析患者の予後改善のため、TAVI の適応  
拡大をめざすことも視野に入れている。本研究の  
データを詳細に解析し、今後の薬事戦略に役立て  
ていく方針である。

## E. 結論

平成26年度まで、高度医療評価制度および先進  
医療を通じ、治験では適応外となる低心機能患者  
あるいは慢性透析患者を含む計54例の患者にTAVI  
を施行し、良好な術後早期および中期遠隔期成績  
を得た。平成25年末のプロトコル変更後、本研究  
は慢性透析患者を対象としているが、引き続きデ  
ータを蓄積し、同患者においても患者の術後QOL  
を維持し得る有効な治療オプションであることを  
示せるか、さらなるデータの蓄積の下研究をすす  
める方針である。大動脈弁狭窄症合併慢性透析患  
者のunmet needsをかなえるべく、TAVIの適応拡大  
も視野に入れていく。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 鳥飼慶. TAVI の現状と将来 -新しいデバイス

- の導入と将来-. 月刊心臓 (日本医学出版) 2014; vol. 46 No. 4: 439-445
2. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. Structural Heart Diseaseへのハートチーム・インターベンション治療 -経心尖部・経大動脈からのTAVIの有用性とその将来-. CARDIAC PRACTICE (メディカルレビュー社). 2014; Vol. 25 No. 3 67(231)-77(235)
  3. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. 心臓弁膜症のニューパラダイム 治療法の進歩 -TAVI (経カテーテル的大動脈弁植込み術)-. 成人病と生活習慣病 (東京医学社) 2014; 44 巻 7 号 830-835
2. 学会発表
- 【国内学会】
1. 鳥飼慶. 新たな低侵襲心臓血管手術と体外循環サポート. 第 31 回日本医工学治療学会 体外循環技術認定士セミナー 1 広島 2015. 3. 29.
  2. 鳥飼慶. 次世代 TAVI デバイス Symetis Acurate の有用性. JET 2015 大阪 2015. 2. 22.
  3. 鳥飼慶. TAVR の現状とレジストリ. 第 45 回日本心臓血管外科学会 JACVSD データマネージャー会議 京都 2015. 2. 16.
  4. 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 大西俊成, 大藪丈太, 市堀泰裕, 島村和男, 阪本朋彦, 四條崇之, 渡辺芳樹, 入嵩西毅, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 坂田泰史, 澤芳樹. ハイリスク AS 患者に対する TAVI の臨床成績. 第 45 回日本心臓血管外科学会 京都 2015. 2. 16.
  5. 鳥飼慶. 反省した症例を通じて学んだこと. TREND meets KAMAKURA LIVE 横浜 2014. 12. 21.
  6. 鳥飼慶. 日本における TAVI 導入システムと成績. 第 5 回日本心臓弁膜症学会 東京品川 2014. 12. 6.
  7. 鳥飼慶. 関連学会協議会の立場から. ARIA 福岡 2014. 11. 22.
  8. 鳥飼慶. 安全な TA を施行するために -心尖部処理を中心に-. ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション 2014 東京 2014. 11. 8.
  9. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. Trans-iliac approach. CCT Surgical 2014 神戸 2014. 10. 31.
  10. 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 溝手勇, 大西俊成, 大藪丈太, 市堀泰裕, 入嵩西毅, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 坂田泰史, 澤芳樹. 経カテーテル的大動脈弁植込み術の臨床成績. 第 52 回日本人工臓器学会 札幌 2014. 10. 18.
  11. 鳥飼慶. ハイリスク AS 患者に対する低侵襲治療 -TAVI-. 第 18 回日本心不全学会 大阪 2014. 10. 12.
  12. Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Mizote I, Ohnishi T, Oyabu J, Ichibori Y, Iritakenishi T, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sakata Y, Sawa Y. TAVI with balloon-expandable devices for AS patients at high-surgical risk in Japan. 第 18 回日本心不全学会 大阪 2014. 10. 10.
  13. Torikai K, Kuratani T, Toda K, Maeda K, Mizote I, Ohnishi T, Oyabu J, Ichibori Y,

- Iritakenishi T, Yoshioka D, Ueno T, Nakatani S, Nanto S, Sakata Y, Sawa Y. Minimally invasive surgery for high-surgical risk AS patients complicated with coronary artery disease - TAVI+MICS-CABG-. 第 67 回日本胸部外科学会福岡 2014. 10. 2.
14. Torikai K, Sawa Y. Japan TAVI Registry: Surgeon's View. CVIT 2014 名古屋 2014. 7. 26.
15. Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Mizote I, Ohnishi T, Ichibori Y, Iritakenishi T, Nakatani S, Nanto S, Sakata Y, Sawa Y. Early clinical outcomes of TAVI for AS patients on hemodialysis. CVIT 2014 名古屋 2014. 7. 26.
16. 鳥飼慶. 心臓大血管疾患に対する低侵襲治療の将来展望と臨床工学技士の関わり -経カテーテル的大動脈弁植込み術と大動脈血管内治療-. 第 30 回日本人工臓器学会教育セミナー 東京新宿 2014. 7. 20.
17. 鳥飼慶. 至適弁サイズの決定. 第 2 回 Structural Heart Disease 診療のための心エコー図研修会 東京品川 2014. 6. 1.
18. 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 溝手勇, 大西俊成, 市堀泰裕, 入嵩西毅, 中谷敏, 南都伸介, 坂田泰史, 澤芳樹. 術前心不全合併に対し ECMO 補助下 TAVI にて治療し得た AS 症例. 豊橋ライブデモンストレーション 2014 豊橋 2014. 5. 30.
- TAVR registry in Japan. CRT2015 Washington D.C. 2015. 2. 23.
2. Torikai K. TAVI after previous mitral valve surgery. AsiaPCR 2015 Singapore 2015. 1. 23.
3. Torikai K. TAVI after previous mitral valve surgery. PCR London Valves 2014 London 2014. 9. 30.
4. Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Takeda Y, Mizote I, Ichibori Y, Shirakawa Y, Sakamoto T, Shijo T, Kanetsuki K, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sakata Y, Sawa Y. TAVI using "Arch-Non Touch" Technique for Patients with Shaggy Aorta. ESCVS 2014 Nice 2014. 4. 26.

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。

【国際学会】

1. Torikai K, Sawa Y. Current situation of

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（平成26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—

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科	助教 鳥飼慶
大阪大学大学院医学系研究科	寄附講座教授 倉谷徹
兵庫医科大学	准教授 大門貴志
大阪大学医学部附属病院	特任助教 前田孝一

研究要旨

先進医療を通じ、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慢性透析や重度心不全合併等の超ハイリスク患者や、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。前年度から引き続き、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 7症例に対しTAVIを実施した。サピエンXTの保険償還後、適応は慢性透析患者に限定している。デバイスは全例Edwards SAPIEN XTを使用した。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。累計で54症例となり、予定症例数76例の71%を達成している。うち慢性透析患者が16例 (30%) を占める。累計の手術死亡率は3.7%で、中期遠隔期成績は累積生存率で1年 88%、3年 84%であった。観察期間中に植込み弁の再狭窄をきたした症例を1例認めた (術後2年)。

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手技をアシスト可能なソフトの開発をめざす。

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 (TAVR あるいは 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。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

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23-25年度の進捗状況は以下の通りであった。

1. TAVI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23年度に12症例、平成24年度に25症例、平成25年度に10症例のTAVIを施行し、計47症例（うち慢性透析患者9例）を施行したかたちとなった。

平成26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

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が平成25年10月に保険償還されたことから、平成25年末より先進医療のprotocols変更を行い、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23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TAVI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、使用サイズ等）について分析・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27年度 (予定)

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)

先進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

本研究分担者は、主に TAVI の実施および術後

臨床成績の解析を行った。

##### ①対象

平成 25 年度までに引き続いて、平成 26 年度も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 XT 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 TAVI 症例は 7 患者、7 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を含む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。

平成 26 年度、SAPIEN XT を使用した 7 症例において、平均年齢は  $78.6 \pm 4.4$  歳で、年齢分布は 71-85 歳であった。平成 23 年度から本年度までの平均で  $81.0 \pm 6.6$  歳であった。男性が 4 例 (57.1%)、女性が 3 例 (42.9%) であった。平均の体表面積は  $1.47 \pm 0.10 \text{ cm}^2$  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 2 例 (28.6%)、class III が 4 例 (57.1%)、class IV が 1 例 (14.3%) であった。

術前合併症として、糖尿病を 2 例 (28.6%) に認め、うち 1 例はインスリン使用例であった。冠動脈疾患合併は 4 例 (57.1%) であった。TAVI 術後 late migration にて高度の弁周囲逆流による心不全をきたした症例を 1 例認めた。本年度 TAVI 施行の 7 例には重篤な脳血管障害や呼吸器障害、肝硬変症例は認めなかった。頸動脈や下肢等の末梢血管疾患の合併は 2 例 (28.6%) で認めた。高度粥状硬化大動脈 (shaggy aorta) 合併を 1 例 (14.3%) で認めた。先進医療のプロトコル変更後より対象は慢性透析患者に限られているため、7 例いずれも透析導入患者であった。これで平成 23 年度からの通算で 16 例の慢性透析患者となり、先進医療での TAVI 実施全 54 症例に対する割合は 29.6%を占める。開心術既往は 4 例 (57.1%)で、そのうち 3 例は冠動脈バイパス術後であった。

全例慢性透析患者であるため、参考値ではある

が、平均の術前 BNP は 1319 ±1137 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 Predicted Risk of Mortality (STS-PROM)を使用した。本研究において、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、7 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 29.6 ±16.9 % (最高 48.2%)、STS-PROM で 16.1 ±6.2 % (最高 26.4%)であった。

## ③手術

7 例全例、全身麻酔下に TAVI 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。

全例で手技的成功が得られた。弁サイズは 23 mm 使用が 2 例 (28.6%)、26 mm 使用が 5 例 (71.4%) であった。アプローチ部位は経大腿動脈が 3 例 (42.9%) で、残りの 4 例 (57.1%) が経心尖部アプローチであった。経心尖部アプローチの症例は全例で周術期疼痛管理目的で傍脊椎ブロック (Para-vertebral block) を併施した。

大動脈高度粥状硬化 (“shaggy aorta”) 合併の 1 例 (14.3%) では、TAVI カテーテル手技に伴う全身の血栓塞栓症のリスクが高いと考えられたため、アプローチは経心尖部を選択され、さらに右鎖骨下動脈からガイドワイヤーを引出し、through and through wire を作成する Arch-non touch technique を

採用した。ワイヤー操作は心尖部から上行大動脈、頸部分枝へといくため、弓部以遠の壁性状不良な大動脈を全く触らずに手技を終えることが可能であった。

術前大動脈基部 CT による計測で、TAVI 弁植込み後に、弁尖あるいはその周囲組織により冠動脈閉塞のリスクが高いと判断された 1 例 (14.3%) では、目的冠動脈に予めワイヤーを留置し、閉塞した場合にもカテーテル的に迅速な対応できるようにした。

また、海外の大規模研究やレジストリのデータから、TAVI 術後の弁周囲逆流を中心とした大動脈弁逆流の程度が高度であるほど、予後が不良であることが示されたことから、本年度は積極的に術中に弁周囲逆流をコントロールする方針とした。具体的には、TAVI 弁植込み後に mild 以上の有意な弁周囲逆流を認めた場合、弁輪部周囲解剖に bulky な石灰化等認めなければ、後拡張 post-dilatation を施行し、弁周囲逆流が減じるよう努めた。術中に後拡張を施行した症例は 2 例 (28.6%) であった。

## ④術中合併症

平成 26 年度施行の 7 例においては冠動脈閉塞や弁輪部破裂等の致死的な術中合併症の発生は認めなかった。また、大動脈弁置換術への移行を要した症例もなかった。

1 例 (14.3%) で経心尖部アプローチの心尖部シース挿入箇所からの major bleeding を認めた。症例は 71 歳の脆弱な (frail) 女性で、通常の TAVI 手技を終え、心尖部のシースを抜去、型通り同部位の巾着縫合を結紮閉鎖したが、心筋組織は全体に脆弱で、結紮した糸による組織の損傷 (cutting) をきたし、大きな出血となった。大量輸血により循環を維持し、適宜止血剤を使用しながらの圧迫止血により最終的に止血が得られた。

また、1 例 (14.3%) で大動脈弁周囲にヒラヒラ状のエコー所見を認めた。症例は 81 歳、女性で、

冠動脈バイパス術後であった。経大腿動脈アプローチを選択、型通り前拡張を施行した後に、それまで認めていなかった大動脈基部内に TEE でヒラヒラ見える物体を確認。大動脈弓部の造影で、頸部 3 分枝血管に塞栓所見はなく、そのまま TAVI を施行。弁植込み後にはヒラヒラ状のエコー所見は確認されず。再度頸部分枝、腹部分枝を造影にて確認するも intact であった (術後も明らかな塞栓症状認めず)。

先述の心尖部シース挿入箇所からの major bleeding の 1 例の他には、術中アクセス関連トラブルはなかった。

7 例全例とも、手術室で人工呼吸器からの離脱を果たした。

#### ⑤術後早期成績

平成 26 年度に施行の 7 例に関しては、術後 30 日内の死亡症例はなく、手術死亡率は 0% であった。術後比較的早期に自宅に退院され、在院死亡も認めず。平成 23 年以降の累計で計算すると、先進医療下での TAVI 施行全 54 例に対し、手術死亡は平成 24 年度 1 例 (弁輪部破裂)、25 年度 1 例 (急性冠動脈症候群) の計 2 例で、3.7% であった。

術後合併症として、脳神経系合併症は認めず (0%)。平成 26 年度までの累計でも 1.9% (1/54) となった。術後心不全をきたした症例も認めず (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はなく (0%)、累計で 7.4% (4/54) となっている。アクセス関連・血管系合併症は 1 例 (14.3%) で認めた。術中合併症の項で述べた心尖部シース挿入箇所からの major bleeding を合併した症例であった。アクセス関連・血管系合併症の発生率は累計で 9.3% (5/54) であった。

術後、自覚症状は全例で改善し ( $p < 0.0001$ )、また全例で術翌日より維持透析の施行が可能であった。7 例全例 (100%) が独歩で自宅に退院され、累計の自宅退院は耐術された全 52 症例中 49 症例で、94.2% であった。術後の平均在院日数は 8.0 ±

0.8 日であった。

#### ⑥中期遠隔期成績

退院後の遠隔期死亡は、平成 25 年度までの 3 例に加え、新たに 3 例認めた。死因としては、敗血症、突然死、不明が各 1 例であった。Kaplan-Meire 法を用いた累積生存率では、1 年 88%、2 年 84%、3 年 84% となっている。心臓関連死亡 (突然死、死因不明含む) 回避率は 1 年 94%、2 年 92%、3 年 92% となっている。

観察期間中に植込み弁の機能不全を 1 例に認めた。症例は 76 歳の男性で、慢性透析患者で通常の開心術の適応が困難とハートチームにより判断され、TAVI が適応された。経大腿動脈アプローチにより平成 24 年 4 月 11 日に 23mm のサピエン THV-9000 が植込まれた。術直後に軽度呂律困難あり、脳血管合併症の発生を見たが、症状は経時的に改善し、自宅退院された。術前認めていた労作時胸痛等も消失し、経過は良好であったが、平成 26 年年始頃より労作時胸痛を認めるようになり、心エコー検査でも Vmax 5 m/s 以上の圧較差を認めるようになり、CT でも植込み弁の弁尖の性状変化 (CT 値上昇により石灰化等が疑われた) もあり、植込み弁の再狭窄が疑われた。その後同年 3 月 2 日に意識消失発作出現。搬送先の病院で心肺停止状態となり、蘇生処置の後、当院へ転医。IABP、ECMO 装着状態で辛うじて維持された循環動態であった。最終的には AVR を施行された。本患者は慢性透析患者であったが、この経過中リン・カルシウム代謝に関しては通常の診療通り厳密に管理されていた。

#### D. 考察

サピエン XT の保険償還を受けて、平成 26 年 1 月からは慢性透析患者に限っての先進医療へとプロトコルを変更したが、対象となる患者の平均年齢は例年より若年化したものの、冠動脈疾患の合併率は高く、冠動脈バイパス術の既往をもつ患者

も多く含まれ、EuroSCORE、STS score をみても対象患者のハイリスク化がすすんだかたちとなった。性別の割合としては男性が多い傾向であったが、体表面積は 1.47 cm<sup>2</sup> と、欧米の対象患者が平均 1.7 cm<sup>2</sup> 程度であることを考慮すると、本邦の透析患者層においても人種差が影響してか、小柄な患者が対象となるようである。

また慢性透析患者での合併が心配される、末梢動脈疾患や大動脈疾患であるが、前者は 2 例 (28.6%)、後者は shaggy aorta 症例 1 例 (14.3%) を認め、最終的なアプローチは経心尖部を選択されたものが 4 例 (57.1%) と多い傾向にあった。非透析患者と比し、血管性状が不良である症例が多い慢性透析患者を対象に、術後脳血管合併症の発症は本年度は認めなかった。

TAVI 手技的な面では、高度粥状硬化性病変を有する患者に対しては、昨年度同様、大動脈弓部以遠でのカテーテル操作を行わない Arch-non touch technique を積極的に導入し、脳血管合併症の予防に努めた。また本年度より術後弁周囲逆流に対する管理法は変更になった。海外のエビデンスから弁周囲逆流は可及的に減じた方が長期予後が良好であることがわかり、本研究の対象患者でも積極的に弁周囲逆流のコントロールにとりかかった。Post-dilatation を弁植込み時より大きなサイズのバルーンカテーテルを用いて行うことにより、大動脈弁逆流の程度が多くとも mild 以下でおさまるように努力した。本年度の 7 例中 2 例で有意な弁周囲逆流を原因に post-dilatation を行った。これにより逆流は軽減した。こうしたアプローチにより trivial 2 例、mild 5 例で手術を終えた。

本年度に先進医療下に施行した TAVI 7 症例の手術成績は、手術死亡、在院死亡ともなく、手術死亡率は平成 23 年度からの累計で 3.7%であった。症例数は多くないものの、この死亡率は平均年齢 78.6 歳、また種々の術前合併症から、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が Logistic EuroSCORE で 29.6%、STS-PROM で

16.1%の慢性透析患者を対象としたものであることを考慮すると、TAVI は良好な術後早期成績を示したと考えられる。

本年度の主要術後合併症としては経心尖部アプローチ症例で、心尖部シース挿入箇所からの大量出血を 1 例認めた。71 歳の全体に脆弱な女性で、原因としては手術手技的なところが多いと判断される。7 例全例が手術室抜管を果たし、術後も自覚症状が改善。心エコーでも大動脈弁口面積、平均圧較差とも有意に改善を認めた。その結果、平均在院日数は 8.0 日と短期で、自宅に独歩他院されており、当該治療は術後早期において QOL を維持可能な有効な治療法と考えられた。

本研究も研究開始より 4 年目となり、中期・遠隔期の成績についても検討を行った。今回の観察期間中に新たに 3 名の遠隔死亡があり、うち 2 例が心臓関連死亡であった (突然死 1 名、死因不明 1 名)。累積生存率は 1 年 88%、2 年以降 84%、心臓関連死亡回避率は 1 年 94%、2 年以降 92% を示し、リスクスコアから判断するに、海外と同程度のハイリスク患者を対象としながら、比較的良好な術後早期成績に加え、比較的良好な中期・遠隔期成績を示している。

## E. 結論

平成26年度まで、高度医療評価制度および先進医療を通じ、治験では適応外となる低心機能患者あるいは慢性透析患者を含む計54例の患者にTAVIを施行した。平成25年末のプロトコル変更後、本研究は慢性透析患者を対象としているが、昨年度から引き続き良好な術後早期および中期遠隔期成績が得られ、同患者においても患者の術後QOLを維持し得る有効な治療オプションであることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 鳥飼慶. TAVI の現状と将来 -新しいデバイスの導入と将来-. 月刊心臓 (日本医学出版) 2014; vol.46 No.4: 439-445
2. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. Structural Heart Diseaseへのハートチーム・インターベンション治療 -経心尖部・経大動脈からのTAVIの有用性とその将来-. CARDIAC PRACTICE (メディカルレビュー社). 2014; Vol.25 No.3 67(231)-77(235)
3. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. 心臓弁膜症のニューパラダイム 治療法の進歩 -TAVI (経カテーテル的大動脈弁植込み術)-. 成人病と生活習慣病 (東京医学社) 2014; 44 巻7号 830-835
5. 鳥飼慶. 反省した症例を通じて学んだこと. TREND meets KAMAKURA LIVE 横浜 2014.12.21.
6. 鳥飼慶. 日本における TAVI 導入システムと成績. 第5回日本心臓弁膜症学会 東京品川 2014.12.6.
7. 鳥飼慶. 関連学会協議会の立場から. ARIA 福岡 2014.11.22.
8. 鳥飼慶. 安全な TA を施行するために -心尖部処理を中心に-. ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション2014 東京 2014.11.8.
9. 鳥飼慶, 倉谷徹, 澤芳樹. Trans-iliac approach. CCT Surgical 2014 神戸 2014.10.31.
10. 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 溝手勇, 大西俊成, 大藪丈太, 市堀泰裕, 入嵩西毅, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 坂田泰史, 澤芳樹. 経カテーテル的大動脈弁植込み術の臨床成績. 第52回日本人工臓器学会 札幌 2014.10.18.
11. 鳥飼慶. ハイリスク AS 患者に対する低侵襲治療 -TAVI-. 第18回日本心不全学会 大阪 2014.10.12.
12. Torikai K, Kuratani T, Maeda K, Mizote I, Ohnishi T, Oyabu J, Ichibori Y, Iritakenishi T, Ueno T, Toda K, Nakatani S, Nanto S, Sakata Y, Sawa Y. TAVI with balloon-expandable devices for AS patients at high-surgical risk in Japan. 第18回日本心不全学会 大阪 2014.10.10.

### 2. 学会発表

#### 【国内学会】

1. 鳥飼慶. 新たな低侵襲心臓血管手術と体外循環サポート. 第31回日本医工学治療学会 体外循環技術認定士セミナー1 広島 2015.3.29.
2. 鳥飼慶. 次世代 TAVI デバイス Symetis Acurate の有用性. JET 2015 大阪 2015.2.22.
3. 鳥飼慶. TAVR の現状とレジストリ. 第45回日本心臓血管外科学会 JACVSD データマネージャー会議 京都 2015.2.16.
4. 鳥飼慶, 倉谷徹, 前田孝一, 大西俊成, 大藪丈太, 市堀泰裕, 島村和男, 阪本朋彦, 四條崇之, 渡辺芳樹, 入嵩西毅, 上野高義, 戸田宏一, 中谷敏, 坂田泰史, 澤芳樹. ハイリスク AS 患者に対する TAVI の臨床成績. 第45回日本心臓血管外科学会 京都 2015.2.16.