

1-3 経カテーテル的大動脈弁の構造及び特徴

本邦において臨床治験が行われた Edwards 社 SAPIEN XT 及び Medtronic 社 CoreValve ReValving System の 2 つについて述べる。

① Edwards SAPIEN XT (以下 SAPIEN XT)

本機器は、狭窄した大動脈弁に植込まれる生体弁とそれを適正な位置まで送達するデリバリーシステム他で構成される。

(a) SAPIEN XT 生体弁

(b) 経大腿システム

- デリバリーシステム
- イントロデューサーシースセット
- ダイレータキット
- バルーンカテーテル
- クリンピングアクセサリ

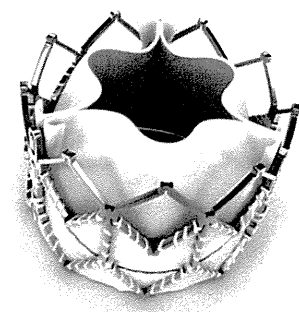
(C) 経心尖システム

- デリバリーシステム
- イントロデューサーシースセット
- バルーンカテーテル

(d) その他

- クリンパ
- インデフレーター

(a) SAPIEN XT 生体弁



本生体弁はバルーン拡張型ステントと生体弁の技術を組み合わせた機器である。重度の大動脈弁狭窄を有する患者に各アプローチ法にて植込み可能なように設計されている。SAPIEN XT 生体弁はX線不透のコバルトクロム製拡張型支持構造 (フレーム) に、流れを一方向に保つ三葉組織弁ポリエチレンテレフタレート (PET) 布カフを取り付けた構造である。弁組織は柔軟性と強度を維持しつつ、組織を架橋させるために低濃度の緩衝化グルタルアルデヒド溶液中で保存されたウシ心嚢膜片を、

3枚の同様な弁尖に成形したものである。

バルーン拡張型のデバイスであることが特徴で、植え込み用のバルーンカテーテルにデバイスをかしめた（クリンピング）後、適正な箇所ではバルーンを拡張させ植込む。生体弁自体は患者の大動脈弁輪部組織に固定される。本邦導入予定の弁サイズは20 mm、23 mm、26 mm（欧米では31 mmも使用）となっており、16-25 mmの弁輪径に対応する。アプローチ法としては経大腿動脈、経腸骨動脈の他に、唯一の順行性アプローチとなる経心尖部がある。また直接大動脈アプローチも最近CEマークを取得した。文献的には鎖骨下動脈経由の方法も報告されている。

(b) 経大腿システム

- デリバリーシステム（経大腿アプローチ）

デリバリーカテーテルは生体弁をシースからガイドワイヤに沿って生体内へ挿入し、大動脈弓を通過させるために用いる。フレックスホイールによりカテーテルの遠位端を弯曲させることができ、フレックスインジケータにより弯曲時の角度を知ることができる。カテーテル先端のテーパチップは自己弁の通過を容易にし、バルーンは生体弁の展開に使用する。生体弁はクリンプ部位に装着し、弁位置調整ホイールを用いて正確な部位に移動する。

- イントロデューサーシースセット（経大腿アプローチ）

イントロデューサーシースセットは、シース、イントロデューサ、ローダから構成される。シースはX線透視下におけるシース先端位置の可視化のため、遠位部に熱溶着したX線不透過マーカを有する。ローダは、シースを通してデリバリーシステムにマウントされた生体弁を挿入するために使用される。

- ダイレータキット（経大腿アプローチ）

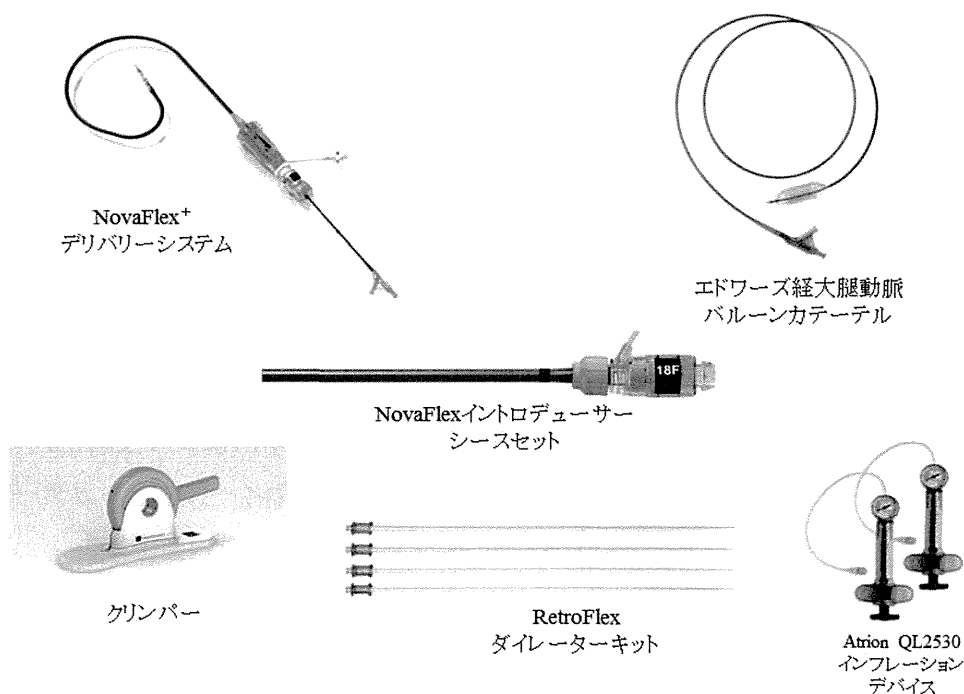
ダイレータキットは、カテーテル手技中にアクセス血管を徐々に拡張し、生体弁植込み用のシースを収納するために用いるダイレータのセットが入っている。

- バルーンカテーテル（経大腿アプローチ）

バルーンカテーテルは生体弁が石灰化した自己の弁を通過するのを容易にするための前拡張に用いる。バルーンはX線不透過マーカを有し、X線透視下で視認することができる。

- クリンピングアクセサリ（経大腿アプローチ）

クリンピングアクセサリは生体弁をかしめる際、弁尖を保護するために用いる。生体弁のサイズに対応したタイプと生体弁のサイズに依存しないタイプがある。



(C) 経心尖システム

- デリバリーシステム (経心尖アプローチ)

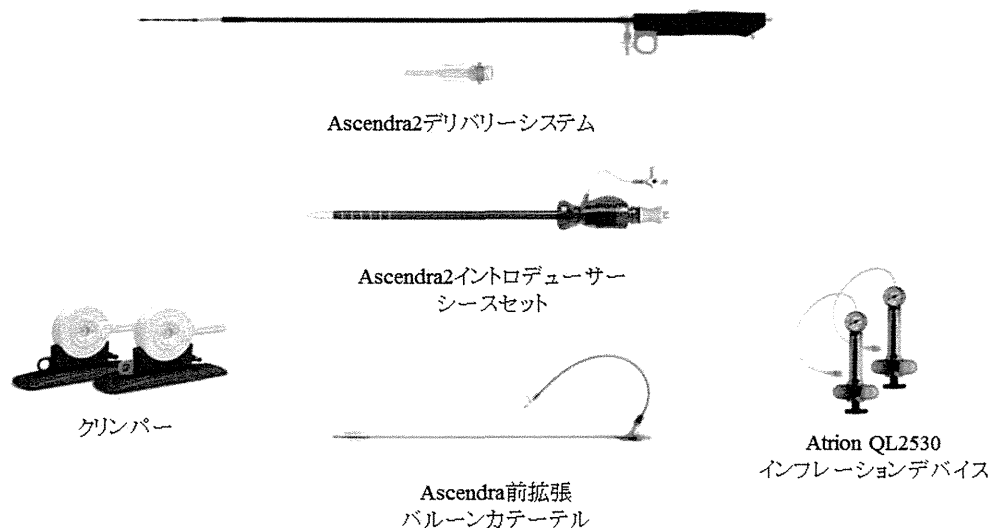
デリバリーシステムはデリバリーカテーテル及びローダから構成される。バルーン部には2つのX線不透過マーカがあり、バルーンの可視化だけでなくクリンピング中にも生体弁の位置を確認可能なようインジケータとしての役割を担っている。カテーテルにはバルーンの位置決めのため弯曲する機構が配してある。ローダはデリバリーシステムの一構成部品であり、シースイントロデューサに配してある止血弁を通してデリバリーカテーテルに装着された弁を通過できることを意図している。

- イントロデューサシースセット (経心尖アプローチ)

シースはシース先端の視認のため X 線不透過マーカがある。シースの近位部にはサイドポート及び止血弁が配してある。イントロデューサはシースと共に供給され、遠位部のテーパとなっている部分に X 線不透過マーカがある。

- バルーンカテーテル (経心尖アプローチ)

バルーンカテーテルは生体弁が石灰化した自己の弁を通過するのを容易にするための前拡張に用いる。バルーンはX線不透過マーカを有し、X線透視下で視認することができる。



(d) その他

- クリンパー (経大腿・経心尖アプローチ共通)

クリンパーは、患者に背食しない単回使用の機器で、弁の全周を対称的に拡張サイズから装着サイズに縮小し、デリバリーバルーンカテーテルに治験弁を効果的に装着させる圧縮装置である。クリンパーはハウジング及びハンドルを用いてアパチャを閉じる圧縮機構から構成される。生体弁はクリンパー及び可動式ストップパを用いて適切に圧縮される。また、以下の測定ゲージが備わっており、測定ゲージの寸法により2種類のクリンパーがある。

- インデフレーター (経大腿・経心尖アプローチ共通)

インデフレーターは前拡張及び治験弁の展開時にバルーンを拡張・収縮するために使用する。ゲージの有無により2種類のインデフレーターがある。

② Medtronic CoreValve ReValving System (以下 CoreValve)

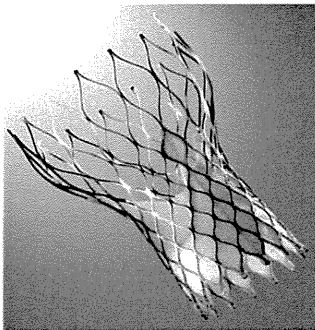
本機器は、経カテーテル的生体弁とそれを適正な位置までデリバリーするカテーテルシステム他で構成される。

(a) CoreValve 経皮的動脈生体弁

(b) デリバリーカテーテルシステム

(C) 圧縮装填システム

(a) CoreValve 経皮的動脈生体弁



本生体弁は単層のブタ心嚢膜から作られており、弁尖とスカート部とを縫合した三尖弁構造となっている。自己拡張型、特殊形状のマルチレベルフレームはナイチノール製で、X線不透過性である。

SAPIEN XTとは異なり、自己拡張型のデバイスで、収納されているデリバリーカテーテルの外筒を引くことでデバイスが徐々に拡張していき植込みが行われる。生体弁自体は患者の大動脈弁輪部組織と上行大動脈の2点で支持される。本邦導入予定の弁サイズは23 mm、26 mm、29 mmの3サイズ(欧米では31 mmも存在)で、18-26 mmの弁輪径に対応する。アプローチ法としては経大腿動脈、経腸骨動脈の他に経鎖骨下動脈、直接大動脈がある。

(b) デリバリーカテーテルシステム

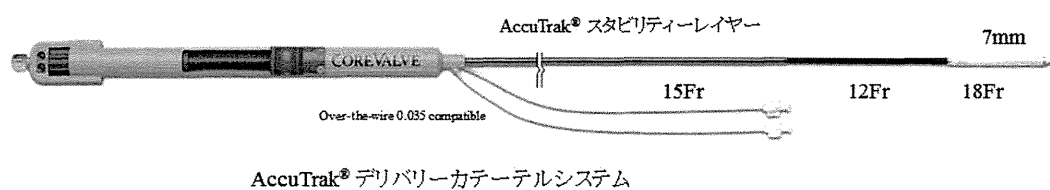
デリバリーカテーテルシステムは0.035インチのガイドワイヤーに適合する。同システムの遠位端は非外傷性でX線不透過性のチップとなっている。保護シースはCoreValve生体弁を収納し、折りたたんだ状態に保つ。ハンドルはカテーテルの近位端にあり、生体弁を装填し、展開するのに用いる。ハンドルには、スライドさせ、カプセルを開閉するマクロコントロール及びノブを回すことにより生体弁を正確に植込むためのマイクロコントロールノブがある。マイクロコントロールノブを反時計回りに回して生体弁を装填し、時計回りに回して生体弁を展開する。

スタビリティレイヤーは、ハンドル部に固定され、カテーテルシャフトの外側91 cmまで伸びている。これによりデリバリーカテーテル後退時、シースイントロデューサ及び、血管壁との間にバリアーを提供して摩擦を軽減し、カテーテルを自由に後退し、展開するための安定したプラットフォームを提供する。デリバリーカテーテルシステムのシャフト外径は、15Fr(スタビリティレイヤー部分)及び12Frであり、カプセル部分は18Frである。

(C) 圧縮装填システム

圧縮装填システムはCoreValve生体弁を圧縮してデリバリーカテーテルシステム内に装填する。圧縮装填システムは以下の部品で構成される。

- 流入部コーン
- 流入部チューブ (ストレート)
- 流出部キャップ
- 流出部コーン
- 流出部チューブ (フレア)



また、欧州やカナダを中心に上記 2 つの機器の改良版や、植込み方法、デザインコンセプトの全く異なる次世代のデバイスが既に開発されており、これらも今後の臨床応用が期待されている。

2. 経カテーテル的大動脈弁の治療対象となる疾患

経カテーテル的大動脈弁の治療対象となる疾患は、現在までのところ弁尖の硬化変性に起因する重度の AS である。本医療機器の長期成績が不明であることから、全身状態として外科的な大動脈弁置換術が適応可能な AS や若年の患者に対してはそちらが優先されるべきである。弁尖・弁輪部に硬化変性を伴う、大動脈弁狭窄に合併する大動脈弁閉鎖不全も当該医療機器で対応可能と考えられるが、大動脈弁弁尖・弁輪部の変性変化が少ない pure な大動脈弁閉鎖不全症に対しては、現存のデバイスでは対応困難と判断される。

一方、経カテーテル的大動脈弁は大動脈弁位生体弁機能不全症例への応用（いわゆる”Valve in valve”）も期待されているが、最近報告された海外のレジストリデータからは、通常の TAVR と比較して冠動脈血流を障害するケースが多いとされ、[7] バルサルバ洞の解剖が欧米人と比して小さいことが判明しつつある本邦においては、人種的解剖学的差異という点からも、Valve in valve での使用に関しては、その適応から、デバイスの種類選択・サイズ選択、いずれの段階においても慎重な判断が要求されるであろう。

また、最近欧米において僧帽弁を含む他心臓弁へ経カテーテル的大動脈弁を適応し治療しているケースの報告が散見されるが、[8-10] 当該医療機器は本来、弁尖の硬化性病変を有した AS を対象としてデザインされたものであることから、現時点では積極的に使用されるべきではない。

経カテーテル的大動脈弁の選択基準や除外基準等、適応基準の概要については後述する。

3. 諸外国での使用状況

3-1 欧州における臨床試験の概要

【SOURCE Registry】

本試験は2007年にEdwards SAPIEN THV-9000がCEマーク認証を受けて、同年11月より開始された市販後レジストリ試験である。本試験の目的は、重度石灰化加齢性変性性大動脈弁狭窄症患者における当該機器の安全性及び有効性を証明することによって臨床における性能及び転帰に関する情報を得ることである。2008年9月の時点で欧州34施設において598例（経大腿アプローチ303例、経心尖アプローチ295例）が登録された。

ベースライン時の平均年齢及びLogistic EuroSCOREは次の表に示す通り、経大腿アプローチでそれぞれ81.8歳及び26.4%、経心尖アプローチで80.7歳、29.4%であった。デバイス成功は経大腿アプローチ及び経心尖アプローチでそれぞれ94.7% (287/303) 及び94.5% (277/293) で得られている。

ベースライン

	経大腿 (n=303)	経心尖 (n=295)
平均年齢 (歳)	81.8	80.7
Logistic EuroSCORE (%)	26.4	29.4

手技の状況

	経大腿	経心尖
デバイス成功*	287 / 303 (94.7%)	277 / 293 (94.5%)

*弁のデリバリー及び展開、デリバリーシステムの回収に成功し、大動脈弁口面積が0.9 cm²より大きく大動脈弁逆流が2+またはより軽度であること。

有効性評価項目に関して、経大腿アプローチでベースライン時のNYHAクラス分類I及びIIがそれぞれ1.4%、19.4%であったのが、手技後30日時にはそれぞれ5.1%及び50.5%に増加した。同様に、経心尖アプローチではベースライン時にそれぞれ5.1%及び16.3%であったのが、手技後30日時にはそれぞれ38.2%及び56.4%に増加した。有効弁口面積は経大腿アプローチで23mm弁を植込んだ群でベースライン時から手技後30日で0.54 cm²から1.59 cm²、26mm弁を植込んだ群では0.65 cm²

から 1.86 cm² へと増加した。また、経心尖アプローチでは 23mm 弁を植込んだ群で 0.58 cm² から 1.82 cm²、26 mm 弁の群で 0.62 cm² から 1.87 cm² へと増加した。平均圧較差は経大腿アプローチで 23 mm 弁を植込んだ群でベースライン時から手技後 30 日で 54.9 mmHg から 3.7 mmHg、26 mm を植込んだ群では 52.2 mmHg から 4.2 mmHg へと減少した。また、経心尖アプローチでは 23 mm 弁植込んだ群で 53.9 mmHg から 10.2 mmHg、26 mm 弁を植込んだ群で 50.7 mmHg から 4.8 mmHg へと減少した。

		経大腿アプローチ		経心尖アプローチ	
		手技前 (ベースライン)	手技後 30 日	手技前 (ベースライン)	手技後 30 日
NYHA クラス分類					
I		1.4 %	39.4 %	5.1 %	38.2 %
II		19.4 %	50.5 %	16.3 %	56.4 %
III		61.9 %	9.1 %	61.2 %	5.5 %
IV		17.3 %	1.0 %	17.3 %	0 %
有効弁口面積 (cm ²)	23 mm	0.54	1.59	0.58	1.82
	26 mm	0.65	1.86	0.62	1.87
平均圧較差 (mmHg)	23 mm	54.9	3.7	53.9	10.2
	26 mm	52.2	4.2	50.7	4.8

安全性評価項目に関しては、手技後 30 日における生存率は経大腿アプローチで 93.6%、経心尖アプローチで 89.6%であった。心筋梗塞、脳卒中、血管損傷は経大腿アプローチでそれぞれ 1.0%、3.4%、7.4%、経心尖アプローチでそれぞれ 1.2%、0.6%、0.6%発生している。[11]

手技後 30 日成績

	経大腿 (n=204)	経心尖 (n=173)
30 日生存率	93.6 %	89.6 %
心筋梗塞	1.0 %	1.2 %
脳卒中	3.4 %	0.6 %
血管損傷	7.4 %	0.6 %

手技後 30 日死因

	経大腿 (n=204)	経心尖 (n=173)
心臓死	3 例 (1.5 %)	13 例 (7.5 %)
心原性ショック	1	2
心筋梗塞	1	1
心不全	1	7
不整脈	0	2
突然死	0	1
非心臓死	11 例 (5.4 %)	13 例 (7.5%)
多臓器不全	0	4
腎不全	1	0
脳卒中	1	0
大動脈弓部解離	1	0
大動脈弓部穿孔	0	1
出血性ショック	1	0
呼吸器不全	1	0
敗血症	1	1
腸骨動脈解離・出血	1	1
不明	4	6

手技中の有害事象

	経大腿 (n=303)	経心尖 (n=295)
手技の中止	2.3 %	1.0 %
不適切な位置への植込み	0.3 %	0.7 %
外科手術への移行	0.0 %	2.0 %
Valve in valve (bail out)	0.7 %	2.4 %
不整脈	0.9 %	2.7 %
心タンポナーデ	0.7 %	0.3 %
出血	0.3 %	0.3 %
冠動脈インターベンション	0.7 %	0.3 %
血管合併症	7.3 %	1.0 %
アクセス部位損傷	4.3 %	0.0 %
止血デバイス関連	2.0 %	0.0 %
大動脈解離 / 穿孔	0.9 %	1.0 %
神経学的合併症	0.3 %	0.0 %
補助循環	2.0 %	3.7 %
手技中の死亡	0.3 %	1.7 %

【FRANCE II Registry】

フランス国内で行われた全 TAVR 症例のレジストリ試験である。2010 年 1 月から 2011 年 10 月の期間にフランス内の 34 施設で行われた TAVR 3195 症例が登録された。登録症例数の規模はこれまでの報告の中では最大である。

患者の平均年齢は 82.7 ± 7.2 歳で、49%が女性であった。全例症状の厳しい、AVR の手術リスクが高い患者であった。使用されたデバイスは 66.9%が Edwards SAPIEN で、33.1%が Medtronic CoreValve であった。アプローチは経動脈（大腿動脈 74.6%、鎖骨下動脈 5.8%、他 1.8%）か経心尖（17.8%）であった。

手技的成功は 96.9%で得られた。術後 30 日及び 1 年での死亡率はそれぞれ 9.7%、24.0%であった。術後 1 年の時点での脳卒中の発生率は 4.1%であった。また弁周囲逆流の発生率は 64.5%であった。多変量解析では、EuroSCORE 高値、NYHA クラス分類 III あるいは IV、経心尖アプローチ、及び弁周囲逆流の量が多いもので有意に生存率が低かった。[12]

【UK TAVI Registry】

英国内で施行された全 TAVR 症例のレジストリ試験である。2009 年 12 月までに 870 人の患者に 877 の TAVR が施行され、追跡調査も 2010 年 12 月までの段階で 100% 行われた。これまでの試験の中でも症例数は多く、追跡調査率の高さからも”Real world”での TAVR の成績と考えられた。

生存率は術後 30 日、1 年、2 年でそれぞれ 92.9%、78.6%、73.7%であった。単変量解析では、腎機能障害、冠動脈疾患の存在、経大腿動脈以外のアプローチと生存率に有意な関連を認めた。一方多変量解析では、EF30%未満、中等度以上の大動脈弁逆流、慢性閉塞性肺疾患が死亡率に関連する因子であった。[13]

【COR 2006-02 試験】

本試験は、Medtronic CoreValve ReValving system を用い欧州及びカナダの 9 施設で実施された前向き、多施設共同、シングルアーム試験である。126 症例が登録され、TAVR の有効性及び安全性評価及び、術後 30 日での急性期の便益性の評価を目的とした。試験期間は 2006 年 5 月から 2009 年の 3 月までで、2012 年 12 月までフォローアップが行われた。

患者の平均年齢は 82 歳であり、そのうち 43%が男性、Logistic EuroSCORE の平均値は 23 であった。術前状態から被験者をリスク別に、中等度リスク群と高リスク群の 2 つに分け、さらに高リスク群を標準的な AVR が可能、又は不可能の 2 つのサブグループに分類した。

有効性に関しては、高リスク群は中程度リスク群と比較して技術的成功率は同程度であった(施設報告:84.7% vs. 84.6%、判定:84.7% vs. 80.8%)。手技成功率では高リスク群は中程度リスク群と比較して低いものであった(69.4% vs. 76.9%)。

リスク評価の分類による有効性の評価結果

結果	高リスク			中程度リスク	合計
	手術可能 (N=51)	手術不可能 (N=21)	合計 (N=72)	(N=54)	(N=126)
医師による評価					
弁の装填性能	100.0%(51/51)	100.0%(21/21)	100.0%(72/72)	98.1%(51/52)	99.2%(123/124)
大動脈弁へのアクセス性能	100.0%(51/51)	100.0%(21/21)	100.0%(72/72)	100.0%(52/52)	100%(124/124)
弁を正確に留置する性能	92.2%(47/51)	95.2%(20/21)	93.1%(67/72)	90.4%(47/52)	91.9%(114/124)
デリバリーシステムの抜去性能	96.1%(49/51)	100.0%(21/21)	97.2%(70/72)	96.2%(51/53)	96.8%(121/125)
施設報告					
機器の不良/不具合	9.8%(5/51)	9.5%(2/21)	9.7%(7/72)	9.6%(5/52)	9.7%(12/124)
技術的成功	82.4%(42/51)	90.5%(19/21)	84.7%(61/72)	84.6%(44/52)	84.7%(105/124)
判定					
機器の不良/不具合	7.8%(4/51)	14.3%(3/21)	9.7%(7/72)	14.8%(8/54)	11.9%(15/126)
技術的成功	84.3%(43/51)	85.7%(18/21)	84.7%(61/72)	80.8%(42/52)	83.1%(103/124)
手技成功	70.6%(36/51)	66.7%(14/21)	69.4%(50/72)	76.9%(40/52)	72.6%(90/124)

次に安全性に関して記載する。安全性の主要評価項目は、治験実施計画書における主要な有害事象 (MAE) 及び再解析のために定義を変更した主要な心臓血管及び脳血管事象 (MACCE) によって臨床的転帰を評価した。退院時における MAE 発現率は、高リスク群-手術可能群が高リスク群-手術不可能群と比較して低かった (37.3% vs. 57.1%)。退院時での MAE 率を以下に示す。

リスク評価の分類による退院時での MAE 解析

患者特性	高リスク			中程度リスク	合計
	手術可能 (N=51)	手術不可能 (N=21)	合計 (N=72)	(N=54)	(N=126)
MACCE	23.5%(12/51)	33.3%(7/21)	26.4%(19/72)	24.1%(13/54)	25.4%(32/126)
MAE	37.3%(19/51)	57.1%(12/21)	43.1%(31/72)	48.1%(26/54)	45.2%(57/126)
死亡	15.7%(8/51)	23.8%(5/21)	18.1%(13/72)	11.1%(6/54)	15.1%(19/126)
心臓死	7.8%(4/51)	19.0%(4/21)	11.1%(8/72)	9.3%(5/54)	10.3%(13/126)
非心臓死	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	0.0%(0/54)	1.6%(2/126)
血管死	3.9%(2/51)	4.8%(1/21)	4.2%(3/72)	1.9%(1/54)	3.2%(4/126)
突然死	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
心筋梗塞 ¹	3.9%(2/51)	9.5%(2/21)	5.6%(4/72)	5.6%(3/54)	5.6%(7/126)
Q波心筋梗塞	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	0.0%(0/54)	1.6%(2/126)
非Q波心筋梗塞	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	3.7%(2/54)	3.2%(4/126)

患者特性	高リスク			中程度リスク	合計
	手術可能 (N=51)	手術不可能 (N=21)	合計 (N=72)	(N=54)	(N=126)
構造的弁劣化	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
非構造的弁機能障害	7.8%(4/51)	9.5%(2/21)	8.3%(6/72)	13.0%(7/54)	10.3%(13/126)
2個目の弁植込み	7.8%(4/51)	14.3%(3/21)	9.7%(7/72)	7.4%(4/54)	8.7%(11/126)
弁血栓	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
塞栓症	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
弁移動	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	1.9%(1/54)	2.4%(3/126)
機器の不具合	7.8%(4/51)	14.3%(3/21)	9.7%(7/72)	14.8%(8/54)	11.9%(15/126)
機器の摘出	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	5.6%(3/54)	4.0%(5/126)
手技中	2.0%(1/51)	0.0%(0/21)	1.4%(1/72)	3.7%(2/54)	2.4%(3/126)
手技後	2.0%(1/51)	0.0%(0/21)	1.4%(1/72)	1.9%(1/54)	1.6%(2/126)
弁心内膜炎	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
大動脈弁逆流	13.7%(7/51)	19.0%(4/21)	15.3%(11/72)	9.3%(5/54)	12.7%(16/126)
緊急の心臓再インターベンション	5.9%(3/51)	9.5%(2/21)	6.9%(5/72)	9.3%(5/54)	7.9%(10/126)
経皮的	2.0%(1/51)	9.5%(2/21)	4.2%(3/72)	0.0%(0/54)	2.4%(3/126)
外科的	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	9.3%(5/54)	5.6%(7/126)
主要な血管損傷	13.7%(7/51)	23.8%(5/21)	16.7%(12/72)	11.1%(6/54)	14.3%(18/126)
経皮的処置	3.9%(2/51)	9.5%(2/21)	5.6%(4/72)	1.9%(1/54)	4.0%(5/126)
外科的処置	5.9%(3/51)	9.5%(2/21)	6.9%(5/72)	7.4%(4/54)	7.1%(9/126)
大動脈解離	2.0%(1/51)	0.0%(0/21)	1.4%(1/72)	3.7%(2/54)	2.4%(3/126)
急性血管閉塞	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
アクセス部位血管解離	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	1.9%(1/54)	0.8%(1/126)
冠動脈血管閉塞	0.0%(0/51)	4.8%(1/21)	1.4%(1/72)	0.0%(0/54)	0.8%(1/126)
血管穿孔	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	0.0%(0/54)	1.6%(2/126)
血管合併症	5.9%(3/51)	9.5%(2/21)	6.9%(5/72)	13.0%(7/54)	9.5%(12/126)
動静脈瘻	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	1.9%(1/54)	0.8%(1/126)
腸管虚血	0.0%(0/51)	4.8%(1/21)	1.4%(1/72)	1.9%(1/54)	1.6%(2/126)
血腫	2.0%(1/51)	0.0%(0/21)	1.4%(1/72)	5.6%(3/54)	3.2%(4/126)
仮性動脈瘤	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	1.9%(1/54)	2.4%(3/126)
後腹膜出血	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	3.7%(2/54)	3.2%(4/126)
急性腎不全	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	1.9%(1/54)	2.4%(3/126)
心タンポナーデ	5.9%(3/51)	0.0%(0/21)	4.2%(3/72)	11.1%(6/54)	7.1%(9/126)
心原性ショック	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	7.4%(4/54)	3.2%(4/126)
大量出血	21.6%(11/51)	19.0%(4/21)	20.8%(15/72)	27.8%(15/54)	23.8%(30/126)
ペースメーカーの植込み	23.5%(12/51)	38.1%(8/21)	27.8%(20/72)	24.1%(13/54)	26.2%(33/126)
伝導障害	29.4%(15/51)	47.6%(10/21)	34.7%(25/72)	31.5%(17/54)	33.3%(42/126)
新規発現: AVブロック	21.6%(11/51)	23.8%(5/21)	22.2%(16/72)	16.7%(9/54)	19.8%(25/126)
新規発現: LBBB	9.8%(5/51)	23.8%(5/21)	13.9%(10/72)	18.5%(10/54)	15.9%(20/126)
心停止	2.0%(1/51)	14.3%(3/21)	5.6%(4/72)	3.7%(2/54)	4.8%(6/126)
新規発現: 心室間非特異的	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
新規発現: 他	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)
不明	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/54)	0.0%(0/126)

患者特性	高リスク			中程度リスク	合計
	手術可能 (N=51)	手術不可能 (N=21)	合計 (N=72)	(N=54)	(N=126)
脳卒中	7.8%(4/51)	9.5%(2/21)	8.3%(6/72)	11.1%(6/54)	9.5%(12/126)
TIA	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	1.9%(1/54)	2.4%(3/126)
その他事象	2.0%(1/51)	9.5%(2/21)	4.2%(3/72)	3.7%(2/54)	4.0%(5/126)

MACCE=主要な心血管及び脳血管事象;MAE=主要な有害事象;MI=心筋梗塞

A-V=房室;LBBB=左脚ブロック

¹ 1例が心筋梗塞と判定されたが、Q波又は非Q波心筋梗塞として分類不能であった。

術後37日時点でのMACCE発現率は26.4%であり、死亡は15.2%(心臓死は10.4%)、心筋梗塞は5.6%であった。死亡率は、高リスク群が中程度リスク群と比較して高かった(18.1% vs. 11.3%)。心疾患による死亡率は、心筋梗塞の発生率(9.5% vs. 3.9%)と同様に、高リスク群-手術不可能群が高リスク-手術可能群と比較して高かった(19.0% vs. 7.8%)。

リスク評価分類による植込み後 37 日での MACCE 分析

結果 ¹	高リスク			中程度リスク	合計
	手術可能 (N=51)	手術不可能 (N=21)	合計 (N=72)	(N=54)	(N=126)
MACCE	25.5%(13/51)	33.3%(7/21)	27.8%(20/72)	24.5%(13/53)	26.4%(33/125)
死亡	15.7%(8/51)	23.8%(5/21)	18.1%(13/72)	11.3%(6/53)	15.2%(19/125)
心臓死	7.8%(4/51)	19.0%(4/21)	11.1%(8/72)	9.4%(5/53)	10.4%(13/125)
非心臓死	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	0.0%(0/53)	1.6%(2/125)
血管死	3.9%(2/51)	4.8%(1/21)	4.2%(3/72)	1.9%(1/53)	3.2%(4/125)
突然死	0.0%(0/51)	0.0%(0/21)	0.0%(0/72)	0.0%(0/53)	0.0%(0/125)
心筋梗塞 ²	3.9%(2/51)	9.5%(2/21)	5.6%(4/72)	5.7%(3/53)	5.6%(7/125)
Q 波心筋梗塞	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	0.0%(0/53)	1.6%(2/125)
非 Q 波心筋梗塞	2.0%(1/51)	4.8%(1/21)	2.8%(2/72)	3.8%(2/53)	3.2%(4/125)
緊急の心臓再インターベンション	7.8%(4/51)	9.5%(2/21)	8.3%(6/72)	9.4%(5/53)	8.8%(11/125)
経皮的	3.9%(2/51)	9.5%(2/21)	5.6%(4/72)	0.0%(0/53)	3.2%(4/125)
外科的	3.9%(2/51)	0.0%(0/21)	2.8%(2/72)	9.4%(5/53)	5.6%(7/125)
脳卒中	7.8%(4/51)	9.5%(2/21)	8.3%(6/72)	11.3%(6/53)	9.6%(12/125)

MACCE=主要な心血管及び脳血管事象；MI=心筋梗塞

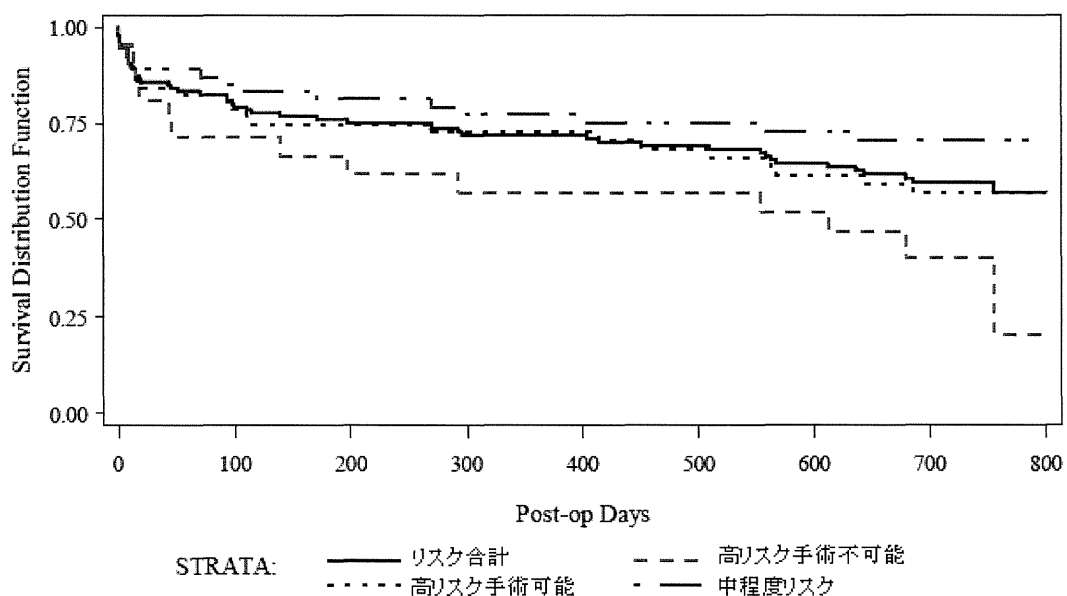
¹ 入院中の事象及び退院後 37 日以内の事象全てを含む。

² 1 例が心筋梗塞と判定されたが、Q 波又は非 Q 波心筋梗塞として分類不能であった。

また以下に術後長期 (2 年) フォローアップの成績を記す。本研究では、術後 37 日以降は CRF による判定がないデータに基づいて解析が行われた。[14, 15]

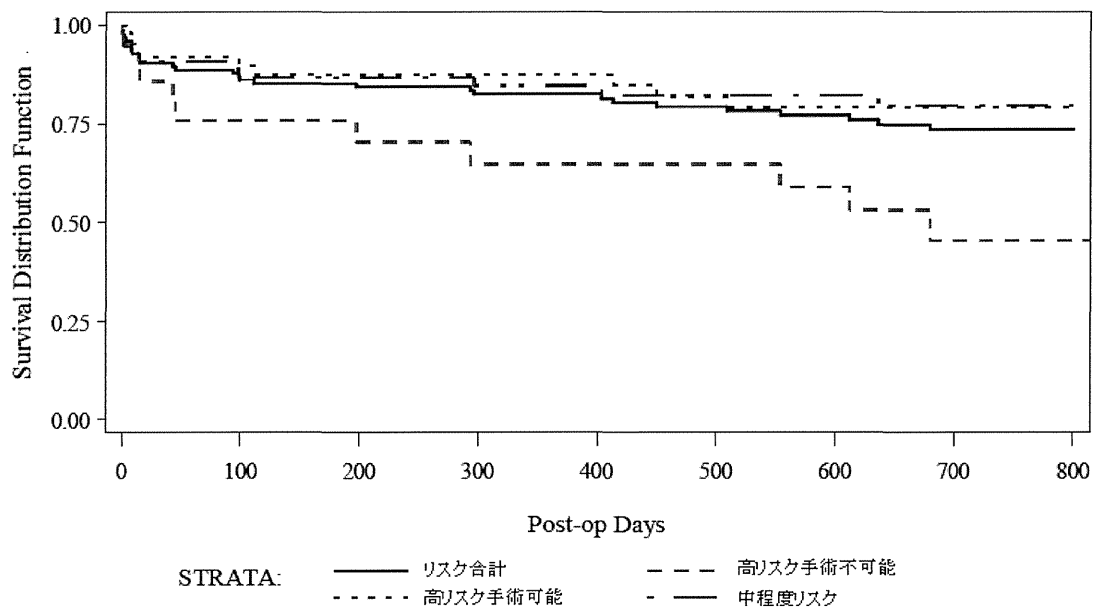
①累積生存率

Kaplan-Meier Estimates of Survival Function



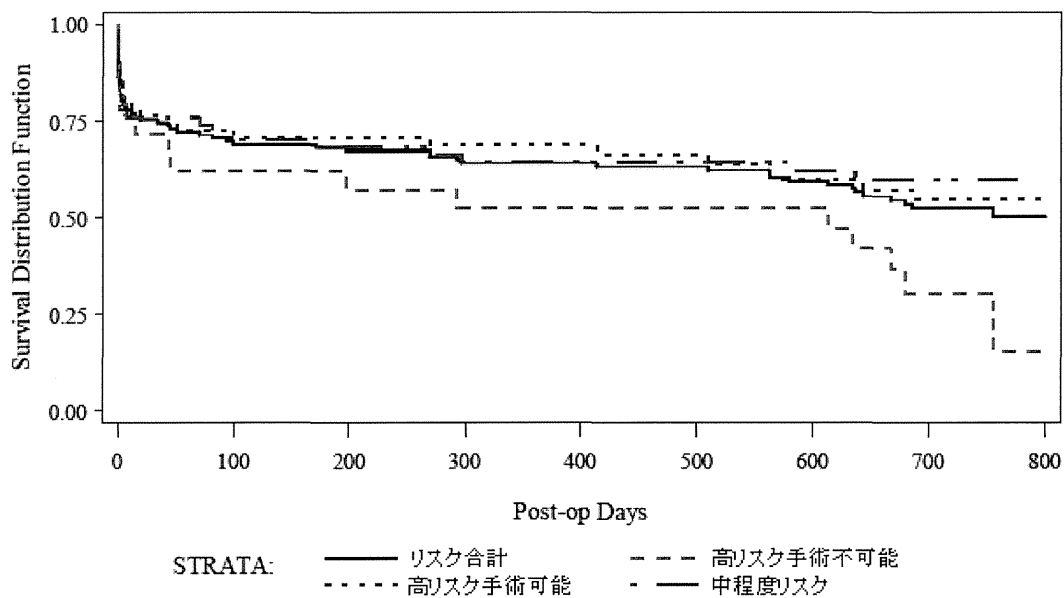
②心臓死回避率

Kaplan-Meier Estimates of Freedom from Cardiac Death



③MACCE 回避率

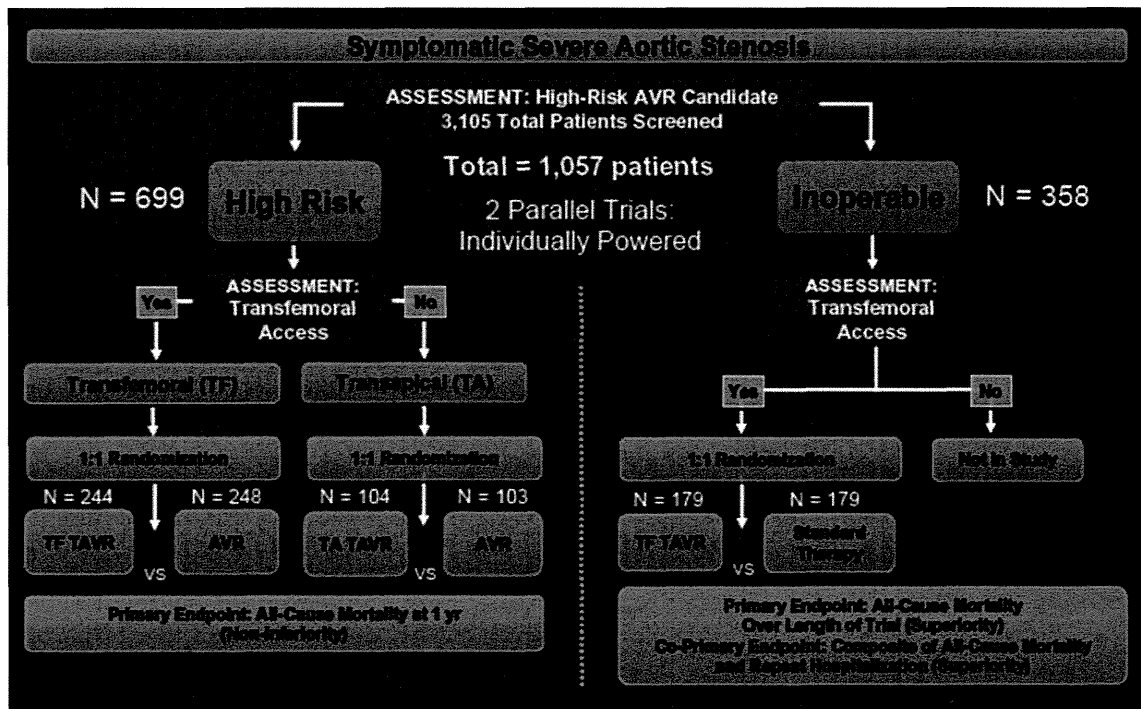
Kaplan-Meier Estimates of Freedom from MACCE



3-2 米国における臨床試験の概要

【PARTNER-US】

2007年4月より Edwards SAPIEN THV-9000 (経大腿アプローチ・経心尖アプローチ) の安全性及び有効性を評価するため、外科手術ハイリスク (Cohort A、試験群: 経大腿アプローチまたは経心尖アプローチ、対照群: AVR) または外科手術適応外 (Cohort B、試験群: 経大腿アプローチ、対照群: 内科的加療) で重度 AS を有する患者に対して、米国・カナダ・欧州における最大 30 施設において前向き、無作為化比較試験が実施された。[16-19]



②Cohort A (外科手術ハイリスク群)

Cohort A では 25 施設、総計 699 の外科手術ハイリスクと判定された症例がエントリーした。

術後 30 日での全死亡率は TAVR 群で 3.4%、AVR 群 6.5 %で (p=0.07)、1 年目で TAVR 群、AVR 群それぞれ 24.2%、26.8%であった (p=0.04)。術後 30 日におけるメジャーな脳卒中の発生率は TAVR 群で 3.8%、AVR 群で 2.1% (p=0.20)、術後 1 年目で TAVR 群、AVR 群それぞれ 5.1%、2.4%であった (p=0.07)。術後 30 日におけるメジャーな血管関連合併症の発生率は TAVR 群で有意に高かった (11.0% vs. 3.2%、p<

0.001)。AVR 後に多い有害事象としてはメジャーな出血 (9.3% vs. 19.5%、 $P < 0.001$) と新規の心房細動 (8.6% vs. 16.0%、 $p = 0.006$) であった。術後 30 日においては TAVR 群で症状の改善が得られた患者が多かったが、術後 1 年では両群間の差はなかった。

術後 2 年において、TAVR 群と AVR 群の全死亡率は同程度であった (33.9% vs. 35.0%、 $p = 0.78$)。経過中、全脳卒中の頻度は 2 群間で有意差はなかった ($p = 0.52$)。術後 30 日における脳卒中の発生率は有意差はないものの TAVR 群で多く (4.6% vs. 2.4%、 $p = 0.12$)、その後も TAVR 群で 8 例、AVR 群で 12 例の脳卒中を認めた。弁口面積の改善は TAVR 群、AVR 群とも同程度で、術後 2 年まで維持された。弁周囲逆流は TAVR 群で多く ($p < 0.001$)、mild 程度の弁周囲逆流でも死亡率を増加させる ($p < 0.001$)。

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Transcatheter Replacement (N=348)	Surgical Replacement (N=351)	P Value
Age — yr	83.6±6.8	84.5±6.4	0.07
Male sex — no./total no. (%)	201/348 (57.8)	198/349 (56.7)	0.82
Society of Thoracic Surgeons score†	11.8±3.3	11.7±3.5	0.61
Logistic EuroSCORE†	29.3±16.5	29.2±15.6	0.93
New York Heart Association class — no./total no. (%)			0.79
II	20/348 (5.7)	21/349 (6.0)	
III or IV	328/348 (94.3)	328/349 (94.0)	
Coronary artery disease — no./total no. (%)	260/347 (74.9)	266/346 (76.9)	0.59
Previous myocardial infarction — no./total no. (%)	92/343 (26.8)	103/343 (30.0)	0.40
Previous CABG — no./total no. (%)	147/345 (42.6)	152/344 (44.2)	0.70
Previous PCI — no./total no. (%)	116/341 (34.0)	110/338 (32.5)	0.68
Previous balloon aortic valvuloplasty — no./total no. (%)	46/344 (13.4)	35/344 (10.2)	0.24
Cerebral vascular disease — no./total no. (%)	95/324 (29.3)	87/317 (27.4)	0.60
Peripheral vascular disease — no./total no. (%)	148/344 (43.0)	142/341 (41.6)	0.76
COPD — no./total no. (%)			
Any	151/348 (43.4)	151/351 (43.0)	0.94
Oxygen-dependent	32/348 (9.2)	25/351 (7.1)	0.34
Creatinine level >2 mg/dl (177 μmol/liter) — no./total no. (%)	38/343 (11.1)	24/344 (7.0)	0.06
Atrial fibrillation — no./total no. (%)	80/196 (40.8)	73/171 (42.7)	0.75
Permanent pacemaker — no./total no. (%)	69/345 (20.0)	76/347 (21.9)	0.58
Pulmonary hypertension — no./total no. (%)	125/295 (42.4)	110/302 (36.4)	0.15
Frail condition — no./total no. (%)	46/295 (15.6)	53/301 (17.6)	0.58
Extensively calcified aorta — no./total no. (%)	2/348 (0.6)	4/351 (1.1)	0.69
Deleterious effects of chest-wall irradiation — no./total no. (%)	3/348 (0.9)	3/351 (0.9)	1.00
Chest-wall deformity — no./total no. (%)	0	1/351 (0.3)	1.00
Liver disease — no./total no. (%)	7/344 (2.0)	9/346 (2.6)	0.80
Aortic-valve area — cm ²	0.7±0.2	0.6±0.2	0.13
Aortic-valve gradient — mm Hg	42.7±14.6	43.5±14.3	0.45
Left ventricular ejection fraction — %	52.5±13.5	53.3±12.8	0.45
Moderate or severe mitral regurgitation — no./total no. (%)	66/334 (19.8)	71/333 (21.3)	0.63

* Plus–minus values are means ±SD. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, COPD chronic obstructive pulmonary disease, and PCI percutaneous coronary intervention.

† Scores on the risk model of the Society of Thoracic Surgeons (STS) and scores on the logistic EuroSCORE scale are algorithms that are based on the presence of coexisting illnesses in order to predict the 30-day operative mortality. The STS score equals the predicted mortality expressed as a percentage. Less than 5% of patients in the population on which the STS algorithm is based had a predicted operative mortality (risk score) of more than 10%. The EuroSCORE algorithm generates a score that is typically two to three times the STS score for the same patient.