

Outcome	1 Year			2 Years		
	Surgery (N=351)	TAVR (N=348)	P Value†	Surgery (N=351)	TAVR (N=348)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			<i>no. of patients (%)</i>		
Death						
From any cause	89 (26.8)	84 (24.3)	0.45	114 (35.0)	116 (33.9)	0.78
From cardiovascular causes	40 (13.0)	47 (14.3)	0.63	59 (20.5)	67 (21.4)	0.80
Repeat hospitalization‡	51 (17.7)	59 (18.6)	0.78	60 (21.7)	74 (24.7)	0.41
Death from any cause or repeat hospitalization‡	125 (37.7)	121 (34.9)	0.45	152 (46.5)	159 (46.6)	0.99
Stroke or TIA§						
All	13 (4.3)	28 (8.7)	0.03	18 (6.5)	34 (11.2)	0.05
Stroke	10 (3.2)	20 (6.0)	0.08	14 (4.9)	24 (7.7)	0.17
TIA	4 (1.5)	8 (2.6)	0.32	5 (2.0)	10 (3.6)	0.26
Death from any cause or stroke	95 (28.6)	95 (27.4)	0.74	119 (36.4)	127 (37.1)	0.85
Myocardial infarction	2 (0.6)	0	0.16	4 (1.5)	0	0.05
Major vascular complication¶	13 (3.8)	39 (11.3)	<0.001	13 (3.8)	40 (11.6)	<0.001
Major bleeding	88 (26.7)	52 (15.7)	<0.001	95 (29.5)	60 (19.0)	0.002
Endocarditis	3 (1.0)	2 (0.6)	0.63	3 (1.0)	4 (1.5)	0.61
Renal failure**	20 (6.5)	18 (5.4)	0.57	21 (6.9)	20 (6.2)	0.75
New pacemaker	16 (5.0)	21 (6.4)	0.44	19 (6.4)	23 (7.2)	0.69
SVD requiring surgical replacement	0	0		0	0	

* All percentages are Kaplan–Meier estimates at the specific time point and thus do not equal the number of patients divided by the total number in the study group. SVD denotes structural valve deterioration, TAVR transcatheter aortic valve replacement, and TIA transient ischemic attack.

† P values are for between-group comparisons of the frequency of the event at each time point.

‡ Repeat hospitalizations were included in the analysis if they were for symptoms of heart failure, angina, or syncope due to aortic-valve disease that required aortic-valve intervention or intensified medical management.

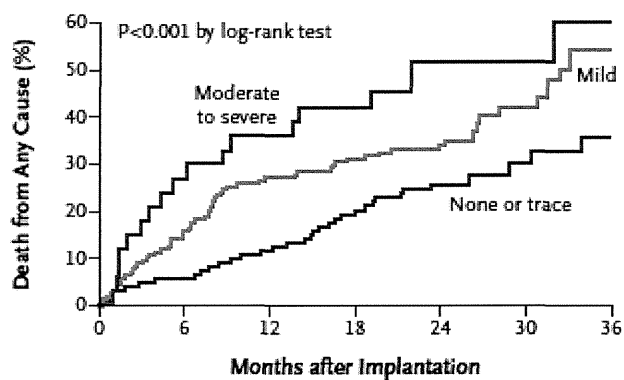
§ Stroke was defined as a neurologic deficit lasting more than 24 hours or lasting less than 24 hours with a brain-imaging study showing infarction.

¶ Major vascular complications were defined as thoracic aortic dissection; access-site or access-related vascular injury leading to death, the need for substantial blood transfusion (>3 units), or percutaneous or surgical intervention; and distal embolization (noncerebral) from a vascular source requiring surgery or amputation or resulting in irreversible end-organ damage.

|| Major bleeding was defined as any episode of major internal or external bleeding that caused death, hospitalization, or permanent injury or that necessitated the transfusion of at least 3 units of packed red cells or a pericardiocentesis procedure.

** Renal failure was defined as any condition requiring the initiation of any dialysis.

D Severity of Total Aortic Regurgitation: None or Trace, Mild, or Moderate to Severe



No. at Risk

None or trace	125	117	108	95	64	29	10
Mild	162	136	118	109	70	31	15
Moderate to severe	34	25	22	19	15	6	2

②Cohort B (外科手術不能群)

Cohort B では21施設 (米国 17施設)、総計 358 の外科手術不能と判定された症例がエントリーした。内科的加療群にはバルーン大動脈弁形成術を施行された患者も含まれた。

術後 1 年での全死亡率は TAVR 群で 30.7%、内科的加療群で 50.7% ($p < 0.001$) であった。また死亡あるいは再入院となる率は TAVR 群で 42.5%、内科的加療群で 71.6% であった ($p < 0.001$)。術後 1 年の生存者を比べた場合、NYHA class III あるいは IV の心臓関連症状は、TAVR 群で有意に低かった (25.2% vs. 58.0%, $p < 0.001$)。術後 30 日の時点で、内科的加療群に比べ TAVR 群では、メジャーな脳卒中の発生率は高い傾向 (5.0% vs. 1.1%, $p = 0.06$) にあり、メジャーな血管合併症の発生率は有意に高かった (16.2% vs. 1.1%, $p < 0.001$)。またこの期間、心エコーで狭窄及び逆流が評価されたが、植込まれた生体弁の機能不全は認めなかった。

術後 2 年での死亡率は TAVR 群で 43.3%、内科的加療群で 68.0% ($p < 0.001$)、心臓関連死亡率はそれぞれ 31.0%、62.4% であった ($p < 0.001$)。術後 1 年の時点で TAVR 群の方が生存率は有意に高かったが、その後もその傾向は維持された ($p = 0.02$)。脳卒中の発症率は内科的加療群より TAVR 後で高く (13.8% vs. 5.5%, $p = 0.01$)、術後 30 日目までで、TAVR 群で虚血性イベントが多く発生した (6.7% vs. 1.7%, $p = 0.02$) こと、また術後 30 日以降は TAVR 群において脳出血の頻度が高い傾向にあった (2.2% vs. 0.6%, $p = 0.16$) ことが原因と考えられた。術後 2 年で再入院率は TAVR 群で 35.0%、内科的加療群で 72.5% であった ($p < 0.001$)。また内科的加療群と比べ、TAVR では心機能分類上もより改善を認めた ($p < 0.001$)。TAVR の死亡率改善効果は術前合併症を多く有する患者においては期待できない可能性があることも示唆された。心エコーの解析では大動脈弁口面積の改善及び大動脈弁位圧較差の減少は引き続き維持され、また弁周囲逆流の増悪は認めなかった。

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients and Echocardiographic Findings.*

Characteristic	TAVI (N=179)	Standard Therapy (N=179)	P Value
Age—yr	83.1±8.6	83.2±8.3	0.95
Male sex — no. (%)	82 (45.8)	84 (46.9)	0.92
STS score†	11.2±5.8	12.1±6.1	0.14
Logistic EuroSCORE‡	26.4±17.2	30.4±19.1	0.04
NYHA class — no. (%)			0.68
II	14 (7.8)	11 (6.1)	
III or IV	165 (92.2)	168 (93.9)	
Coronary artery disease — no. (%)	121 (67.6)	133 (74.3)	0.20
Previous myocardial infarction — no./total no. (%)	33/177 (18.6)	47/178 (26.4)	0.10
Previous intervention — no./total no. (%)			
CABG	58/155 (37.4)	73/160 (45.6)	0.17
PCI	47/154 (30.5)	39/157 (24.8)	0.31
Balloon aortic valvuloplasty	25/154 (16.2)	39/160 (24.4)	0.09
Cerebral vascular disease — no./total no. (%)	48/175 (27.4)	46/167 (27.5)	1.00
Peripheral vascular disease — no./total no. (%)	54/178 (30.3)	45/179 (25.1)	0.29
COPD — no. (%)			
Any	74 (41.3)	94 (52.5)	0.04
Oxygen-dependent	38 (21.2)	46 (25.7)	0.38
Creatinine >2 mg/dl (177 μmol/liter) — no./total no. (%)	10/178 (5.6)	17/178 (9.6)	0.23
Atrial fibrillation — no./total no. (%)	28/85 (32.9)	39/80 (48.8)	0.04
Permanent pacemaker — no./total no. (%)	35/153 (22.9)	31/159 (19.5)	0.49
Pulmonary hypertension — no./total no. (%)	50/118 (42.4)	53/121 (43.8)	0.90
Frailty — no./total no. (%)§	21/116 (18.1)	33/118 (28.0)	0.09
Extensively calcified aorta — no. (%)	34 (19.0)	20 (11.2)	0.05
Deleterious effects of chest-wall irradiation — no. (%)	16 (8.9)	15 (8.4)	1.00
Chest-wall deformity — no. (%)	15 (8.4)	9 (5.0)	0.29
Liver disease — no./total no. (%)	6/177 (3.4)	6/178 (3.4)	1.00
Echocardiographic findings			
Aortic-valve area — cm ²	0.6±0.2	0.6±0.2	0.97
Mean aortic-valve gradient — mm Hg	44.5±15.7	43.0±15.3	0.39
Mean LVEF — %	53.9±13.1	51.1±14.3	0.06
Moderate or severe mitral regurgitation — no./total no. (%)¶	38/171 (22.2)	38/165 (23.0)	0.90

* Plus-minus values are means ±SD. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, COPD chronic obstructive pulmonary disease, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA New York Heart Association, PCI percutaneous coronary intervention, and TAVI transcatheter aortic-valve implantation.

† The Society of Thoracic Surgeons (STS) score measures patient risk at the time of cardiovascular surgery on a scale that ranges from 0% to 100%, with higher numbers indicating greater risk. An STS score higher than 10% indicates very high surgical risk.

‡ The logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), which measures patient risk at the time of cardiovascular surgery, is calculated with the use of a logistic-regression equation. Scores range from 0% to 100%, with higher scores indicating greater risk. A logistic EuroSCORE higher than 20% indicates very high surgical risk.

§ Frailty was determined by the surgeons according to prespecified criteria.

¶ Moderate or severe mitral regurgitation was defined as regurgitation of grade 3+ or higher.

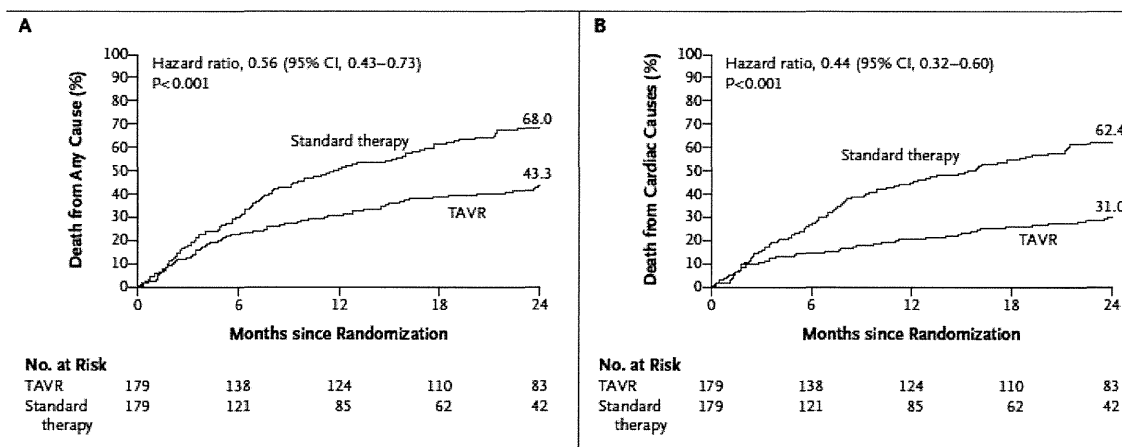


Table 1. Outcomes at 1 and 2 Years in the Intention-to-Treat Population.*

Outcome	1 Year			2 Years		
	TAVR (N=179)	Standard Therapy (N=179)	P Value	TAVR (N=179)	Standard Therapy (N=179)	P Value
All-cause mortality — no. (%)	55 (30.7)	89 (50.7)	<0.001	77 (43.3)	117 (68.0)	<0.001
Stroke — no. (%)	19 (11.2)	8 (5.5)	0.06	22 (13.8)	8 (5.5)	0.01
Rehospitalization — no. (%)	43 (27.0)	79 (53.9)	<0.001	53 (35.0)	95 (72.5)	<0.001
Death or rehospitalization — no. (%)	79 (44.1)	126 (71.6)	<0.001	101 (56.7)	153 (87.9)	<0.001
Death or stroke — no. (%)	63 (35.2)	90 (51.3)	0.002	82 (46.1)	117 (68.0)	<0.001
Cardiac death — no. (%)	35 (20.5)	75 (44.6)	<0.001	50 (31.0)	100 (62.4)	<0.001
NYHA class III or IV — no./total no. (%)	28/118 (23.7)	48/79 (60.8)	<0.001	16/95 (16.8)	23/40 (57.5)	<0.001
Myocardial infarction — no. (%)	1 (0.8)	1 (0.7)	0.91	2 (1.6)	2 (2.5)	0.69
Creatinine >3 mg/dl — no. (%)	2 (1.1)	5 (2.8)	0.45	2 (1.1)	5 (2.8)	0.45
Renal failure — no. (%) †	4 (2.3)	7 (4.7)	0.26	5 (3.2)	9 (7.6)	0.15
Major bleeding — no. (%)	42 (24.2)	21 (14.9)	0.04	48 (28.9)	25 (20.1)	0.09
Balloon aortic valvuloplasty — no. (%)	2 (1.1)	138 (82.3)	<0.001	4 (2.8)	140 (85.3)	<0.001
Aortic-valve replacement — no. (%)	0	10 (7.6)	0.002	1 (0.9)	11 (8.9)	0.005
Endocarditis — no. (%)	2 (1.4)	1 (0.8)	0.62	3 (2.3)	1 (0.8)	0.32
New pacemaker — no. (%)	8 (4.7)	14 (8.6)	0.15	10 (6.4)	14 (8.6)	0.47

* Percentages shown are Kaplan–Meier estimates, and P values are point-in-time analyses, with the exception of the percentages for creatinine >3 mg/dl (265 μmol/liter) and for New York Heart Association (NYHA) class III or IV, which are straight frequencies, with P values calculated with the use of Fisher's exact test. All events in this table were adjudicated by an independent clinical events committee. Disparities with values in our previous report² are due to updated data, based on new reports. TAVR denotes transcatheter aortic-valve replacement.

† Renal failure was defined by the need for dialysis for any length of time.

4. 諸外国における承認状況及び使用ガイドライン

4-1 欧州での承認状況

CE マークの取得状況はデバイス別に以下の通りである。

① Edwards SAPIEN

2007年	9月	SAPIEN THV-9000 (経大腿アプローチ)
2007年	12月	SAPIEN THV-9000 (経心尖アプローチ)
2010年	3月	SAPIEN XT (経大腿アプローチ、23/26 mm)
2010年	7月	SAPIEN XT (経心尖アプローチ、23/26 mm)
2011年	2月	SAPIEN XT 29 mm (経心尖アプローチ)
2011年	5月	SAPIEN XT 20 mm (経大腿アプローチ)
2012年	5月	SAPIEN XT 29mm (経大腿アプローチ)
2012年	6月	SAPIEN XT (経大動脈アプローチも追加)

② Medtronic CoreValve

2007年	5月	CoreValve 腸骨/大腿動脈アプローチ (26/29 mm)
2010年	12月	CoreValve 鎖骨下動脈アプローチ (26/29 mm)
2011年	8月	CoreValve 31 mm (腸骨/大腿動脈、鎖骨下動脈アプローチ)
2011年	11月	CoreValve 直接大動脈アプローチ (26/29/31 mm)
2012年	9月	CoreValve 23 mm (腸骨/大腿動脈、鎖骨下、大動脈アプローチ)

4-2 欧州での使用ガイドライン

前述の各大規模研究・レジストリ及び、米国での PARTNER Trial の結果をもとに、2012年にヨーロッパ心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) 及びヨーロッパ胸部心臓外科学会 (European Association for Cardio-Thoracic Surgery: EACTS) から弁膜疾患治療に関するガイドラインが発表された。TAVR の推奨及び禁忌については以下の通りとなっている。[20]

経カテーテル的大動脈弁置換術の推奨

	クラス	レベル
経カテーテル的大動脈弁置換術は、循環器医、心臓外科医、要すれば他の専門家をから構成される多角的な視野をもつ“ハートチーム”によってのみ行われるべきである。	I	C
経カテーテル的大動脈弁置換術は心臓外科医が常駐する病院でのみ行われるべきである。	I	C
経カテーテル的大動脈弁置換術は、“ハートチーム”の評価により AVR が適さないと判断され、治療により生活の質の向上が見込まれ、併存合併症を考慮しても 1 年以上の生命予後が期待できる、有症状の重度 AS 患者に適応される。	I	B
経カテーテル的大動脈弁置換術は開胸手術の適応は可能かもしれないが、手術リスクや解剖学的要件から、“ハートチーム”によって経カテーテル的大動脈弁置換術の方が望ましいと判断された、有症状のハイリスク AS 患者で検討されるべきである。	IIa	B

経カテーテル的大動脈弁置換術の禁忌

絶対的禁忌

- “ハートチーム”が存在しない、心臓外科医が常駐していない
- AVR の代替治療として TAVR が適切かを”ハートチーム”によって検討されていない
- 臨床的要因
 - 生命予後が 1 年未満
 - TAVR を施行しても合併症等により生活の質の改善が期待できない
 - 他の心臓弁に有症状の重度の原発性疾患を有し、開胸手術でしか治療し得ない症例
- 解剖学的要因
 - 不適當な大動脈弁輪径
 - 左室内血栓
 - 活動性の心内膜炎
 - 冠動脈入口部閉塞の可能性が高い (不均一な弁石灰化、弁輪-冠動脈入口部の距離が短い、バルサルバ洞が小さい)
 - 上行・弓部大動脈に浮動性血栓を伴うプラークが存在する
 - 経大腿動脈あるいは経鎖骨下動脈アプローチの場合、不適當なアクセス (血管径、石灰化、蛇行)

相対的禁忌

- 二尖弁あるいは弁に石灰化を伴わない
- 血行再建を要するが治療されていない冠動脈病変を有する
- 血行動態が不安定
- LVEF が 20%未満
- 経心尖部アプローチの場合、重度の肺病変を有する、あるいは左室心尖にアプローチできない

その他、フランス及びイギリスでの TAVR 施行にあたってのガイドラインの参照元を記す。

・フランス 保険償還基準

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/assessment_of_tavi_-_summary_vdef.pdf

・イギリス Position statement

<http://www.bcis.org.uk/resources/documents/BCIS%20SCTS%20position%20statement.pdf>

4-3 米国での承認状況

FDA の承認状況はデバイス別に以下の通りである。

① Edwards SAPIEN

2011 年 11 月 SAPIEN THV-9000 (経大腿アプローチ)

2012 年 12 月 SAPIEN THV-9000 (経心尖アプローチ)

米国では SAPIEN XT の治験が終わったところで、今後承認の申請が行われる予定である。よって現時点では未承認となっている。

② Medtronic CoreValve

現在治験進行中であり、よって現時点では未承認となっている。

4-4 米国での使用ガイドライン

The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) は TAVR の保険償還に以下の条件をあげている (Decision Memo for Transcatheter Aortic Valve Replacement からの抜粋、リンク先:

[。](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-tracking-sheet.aspx?NCAId=257&ver=1&NcaName=Transcatheter+Aortic+Valve+Replacement+(TAVR)&bc=ACAAAAAIAAA&)

TAVR は症候性の大動脈弁狭窄症を治療するために FDA (連邦食品医薬品局) が承認した適応に従い、更に以下の条件に合致した症例のみ保険償還される。

1. 手技が市販前 FDA 承認 (PMA) を得た完全な大動脈弁および留置システムを使用して FDA が承認した適応に対し施行されていること。
2. 2 名の心臓血管外科医がそれぞれ独立して患者本人に対面し、外科的大動脈弁置換術 (AVR) が可能かどうか評価を行い、2 名ともがそれぞれの臨床的判断の根拠を文書化し、その文書がハートチームに共有されていること。
3. (術前および術後に) 患者が団結した多職種 of 医療専門家から成るチームであるハートチームによって治療されていること。: ハートチームというコンセプトは患者中心の治療体制を敷く協働と献身を具現化するものである。

TAVR は以下を含むが、それに留まらない適切な設備を備えた病院にて施行されるものとする:

- a. 施設内に心臓弁膜症外科治療プログラムがあること、
- b. フラットパネル型の据え付け式透視装置を備え、質の高いイメージングを可能にする心臓カテーテル治療室またはハイブリッド手術室/ハイブリッドカテーテル室、
- c. 心エコー、血管超音波、CT、MRI などの非侵襲的画像診断が可能であること、
- d. 術中合併症のありなしに関わらず、必要な設備および装置を清潔下で使用できる十分なスペースがあること、
- e. 開胸手術における患者ケアの経験豊富なスタッフを備えた術後の集中治療設備、
- f. 以下の該当する資格ごとに適切な症例数を経験していること
資格要件には 2 種類ある; 最初に概略説明されているのは今までに当該施設およびハートチームに TAVR の経験がない場合、そして次に以前 TAVR の経験がある施設およびハートチームに対する資格要件である。

過去に TAVR の経験がない施設に対する資格要件:

当該施設は以下を満たさなければならない:

- a. TAVR プログラム開始前年度の AVR 症例数 \geq 50、うちハイリスク AVR 症例数 \geq 10、および
- b. \geq 2 名以上の心臓血管外科専門医、および
- c. 心臓カテーテル検査数が年間 \geq 1000 症例、うち年間 \geq 400 症例以上の経皮的冠動脈インターベンション (PCI)

過去に TAVR の経験がないハートチームに対する資格要件:

当該ハートチームは以下を満たさなければならない:

心臓血管外科医:

- i. AVR 経験症例数 \geq 100、うちハイリスク AVR 症例 \geq 10、または
- ii. 1 年間の AVR 症例数 \geq 25、または

iii. 2年間のAVR症例数 \geq 50、うちTAVR開始前年度のAVR症例数最低20例、
及び

インターベンショナルカーディオロジスト:

ストラクチャーハートインターベンションの生涯経験症例数100例、または
左心系ストラクチャーハートインターベンション症例数年間30例でかつその60%が大動脈弁バルーン形成術(BAV)であること。心房中隔欠損(ASD)閉鎖術および卵円孔開存(PFO)閉鎖術は左心系インターベンションとはみなされない。

及び、

心エコー医、画像診断専門家、心不全専門医、心臓麻酔医、集中治療専門医、看護師、ソーシャルワーカーなどの追加メンバー、
及び、

医療機器メーカーが指定する、それぞれのデバイスに特化したトレーニングを受講すること

過去にTAVRの経験がある施設に対する資格要件:

当該施設は以下を満たさなければならない:

年間AVR症例数 \geq 20または2年間のAVR症例数 \geq 40、

及び、

2名以上の心臓血管外科専門医、

及び、

心臓カテーテル検査数が年間 \geq 1000症例、うち年間 \geq 400症例以上の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)

過去にTAVRの経験があるハートチームに対する資格要件:

当該ハートチームは以下を満たさなければならない:

心臓血管外科医およびインターベンショナルカーディオロジスト各 1 名の合計経験症例数が以下を維持していること:

前年度の TAVR 症例数 ≥ 20 、または

過去 2 年間の TAVR 症例数が ≥ 40 、

及び

心エコー医、画像診断専門家、心不全専門医、心臓麻酔医、集中治療専門医、看護師、ソーシャルワーカーなどの追加メンバー

ハートチームのインターベンショナルカーディオロジストおよび心臓血管外科医は、双方ともに TAVR の術中における技術的側面から参加すること(双方が手技現場にいること)

ハートチームおよび施設は監査済みの前向き連邦(全国)レジストリに: 1) 連続症例登録を行い、2) すべての製造医療機器を受け入れ、3) 最低 1 年間患者のフォローアップを行い、4) 臨床研究における被験者保護のための関連法規に準拠すること。フォローアップの転帰については、レジストリにて記録、トラッキングされなければならない、そのレジストリは以下に列挙する転帰を予測する変量解析のために、被験者、医師、施設レベルの識別および解析を許容できるように設計されていること:

- i. 脳卒中、
- ii. 全死因死亡、
- iii. 一過性脳虚血発作(TIA)、
- iv. 重篤血管合併症、
- v. 急性腎機能障害、
- vi. 追加的大動脈弁治療手技、
- vii. クオリティ・オブ・ライフ(生活の質満足度、QoL)

レジストリは必要なすべてのデータを収集するものとする。

5. 対象疾患における本邦での治療方法

AS に対する一般的な治療法については、米国の心臓病学会 (ACC/AHA) によるガイドラインを参考に、本邦でも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) が策定された。[21] AS の治療方針に関する要点は以下の通りである。

一般に AS の自然予後は不良とされ、心不全・狭心症・失神などの症状出現後の平均生存期間は数年とされる。β 遮断薬、ACE-inhibitor/ARB、利尿薬などの内服加療にも限界があり、標準的治療法は大動脈弁置換術 (Aortic Valve Replacement: AVR) とされる。AVR の適応に関しては、症状の有無や AS の重症度がポイントとなる。

心エコードプラ検査により AS の重症度を評価するが、高度 (重度) AS に関しては、我が国における研究報告が少なく、米国のガイドラインに従って弁口面積 1.0 cm^2 以下、または弁口面積係数 $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下としている。体格が小さい患者が多い本邦ではこの基準が妥当かについては今後科学的に検証を行う必要があるだろう。

大動脈弁狭窄症の重症度

	軽度	中等度	高度
連続波ドプラ法による最大血流速度 (m/秒)	< 3.0	3.0 - 4.0	≥ 4.0
簡易ベルヌーイ式による収縮期平均圧較差 (mmHg)	< 25	25-40	≥ 40
弁口面積 (cm^2)	> 1.5	1.0 - 1.5	≤ 1.0
弁口面積係数 (cm^2/m^2)	-	-	< 0.6

以下に AS に対する AVR の推奨をまとめたものを記載する。有症状あるいは心機能低下の重度 AS 及び他疾患にて心臓血管手術を行う重度 AS 合併症例でクラス I の推奨となっている。

大動脈弁狭窄症に対する AVR の推奨

クラス I

1. 症状を伴う高度 (重度) AS
2. CABG を行う患者で高度 AS を伴うもの
3. 大血管または弁膜症にて手術を行う患者で高度 AS を伴うもの
4. 高度 AS で左室機能が EF で 50%以下の症例

クラス IIa

1. CABG、上行大動脈や弁膜症の手術を行う患者で中等度 AS を伴うもの

クラス IIb

1. 高度 AS で無症状であるが、運動負荷に対し症状出現や血圧低下をきたす症例
2. 高度 AS で無症状、年齢・石灰化・冠動脈病変の進行が予想される場合、手術が症状の発現を遅らせると判断される場合
3. 軽度な AS を持った CABG 症例に対しては、弁の石灰化が中等度から重度で進行が速い場合
4. 無症状でかつ弁口面積 $< 0.6 \text{ cm}^2$ 、平均大動脈-左室圧較差 $> 60 \text{ mmHg}$ 、大動脈弁通過血流速度 $> 5.0 \text{ m/秒}$

クラス III

1. 上記のクラス IIa 及び IIb にあげられている項目も認めない無症状の AS において、突然死の予防目的の AVR

また、以前より本邦でも試みられている経皮経カテーテル的大動脈弁交連切開術 (Percutaneous transluminal Aortic commissurotomy: PTAC)、別名バルーン大動脈弁形成術 (Balloon aortic valvuloplasty: BAV) であるが、現在では AVR の適応が困難なハイリスク AS 患者への姑息的な使用や、AVR へのブリッジとして適応される場合に限られる。術中合併症として大動脈弁逆流や重篤な低血圧があげられる他、術後も大動脈弁狭窄の再発率が高く、長期での安定した成績が見込めないことがその理由である。米国における大規模な前向き無作為臨床試験である PARTNER Trial では、手術不能と判定された患者群 (コホート B) を、さらに TAVR 群と内科的治療群 (経過中 84%の患者で PTAC が施行された) の 2 群に分け、成績が比較・検討されたが、

TAVR 群の中期遠隔期成績は内科的治療群よりも有意差をもって良好であった。手術ハイリスクあるいは不能患者における TAVR を前提としたブリッジとして再考の必要があるだろう。以下に、現時点での PTAC の推奨を記載する。

成人大動脈弁狭窄症患者に対する PTAC の推奨

クラス IIb

1. AVR のリスクが高い血行動態的に不安定な患者において、AVR を前提としたブリッジの役割としての PTAC
2. 重大な病的状況を合併している患者における一時しのぎとしての PTAC

クラス III

1. AVR に対する代替

AS 治療における TAVR の位置付けについては次項で述べる。

6. 経カテーテル的大動脈弁導入における治療上の位置付け

現在、AS に対する標準的治療が AVR であることに変わりはない。我が国の単独 AVR の成績は 2009 年の胸部外科学会の報告では 30 日死亡率は 2.5%、病院死亡率は 3.5%であった。[22] 米国の STS のデータベースによると、2010 年の単独 AVR の 30 日内死亡率は 3.3%であり、CABG を伴う場合には 4.4%であった。[23] また 80 歳以上の単独 AVR 手術例において、1 年及び 2 年の生存率はそれぞれ 87%、78%、手術拒否症例で 1 年及び 2 年の生存率は 52%、40%となっている。[24]

しかし問題なのは、AVR は 1) 胸骨正中切開を行い、2) 体外循環を用いて、3) 心停止下に、人工弁置換を行う手技であり、手技全体としてみた場合少なからぬ手術侵襲を伴うこととなる。年齢や併存合併症を理由にこの手術侵襲を受け入れ難いと判断され、手術を行わず経過観察されている重度 AS 患者は相当数いると推測されており、海外での報告では全体の 3-5 割程度にも及ぶとされる。また、従来の AVR の成績は高齢者においても良好と上述したが、これは術後 30 日内の死亡率をみたものであって、離床開始までの時間や、退院時の活動度、あるいは自宅退院可能であったかなど、術後の患者の生活の質 “Quality of life” を評価したものでなく、その点において AVR が満足いく成績を残しているか否かについては不明である。

そうした AVR の適応が困難あるいは不可能とされてきたハイリスク患者に対する新たな治療法として出現したのが TAVR である。人工弁をカテーテル的に植込む TAVR では、胸骨正中切開の代わりにカテーテルのアプローチ箇所として鼠径部切開や左小開胸、胸骨正中部分切開などを要するが、いずれも胸骨正中切開より侵襲は少ないと考えられ、何よりも体外循環及び心停止を必要とせず手技を行うことが可能で、手技自体の低侵襲性は明らかである。Edwards SAPIEN、Medtronic CoreValve を用いた TAVR では、良好な早期・中期成績が報告されつつあり、ハイリスク AS 患者に対する低侵襲治療としてきわめて有用なオプションであることは間違いないが、逆に問題点も多く指摘されている。

1. 術中に致命的な合併症が起り得る

弁輪部周囲の解剖学的スケールからすると、本来ならミリメートル単位の精度で植込みが可能であってしかるべき TAVR であるが、現在の経カテーテル的大動脈弁及び、デリバリーシステムにおいては植込み精度は完全ではなく、

若干の植込み位置のずれから大きく大動脈側、左室側に動く場合も考えられ、人工弁塞栓、冠動脈閉塞、弁周囲逆流、AVR への移行などにつながる。またこの他にも大動脈弁輪部破裂、左室損傷、アクセス損傷など致命的となり得る重篤な術中合併症を発症し得る。

2. 術後不整脈

デバイスによりその発生頻度は異なるものの、完全房室ブロックなどの徐脈性不整脈の出現においては永久的ペースメーカー植込みの適応となる。[12, 13]

3. 長期成績が不明

植込み後最長のデータでも 10 年未満の新しい治療であり、長期成績については依然不明であり、若年患者への使用は控えるべきである。また最近では TAVR 後の弁周囲逆流の程度と予後に相関があるとの報告が相次ぎ、弁周囲逆流の予防がトピックとなっている。

4. 本邦における大動脈弁周囲の解剖学的特徴

これまでの経験から、邦人は欧米人と比しバルサルバ洞のサイズが小さい傾向にある可能性が指摘されている。その場合欧米のデータよりも冠動脈閉塞が起こる可能性が高くなると推測される。

以上の点を考慮すると、AVR を施行されたときのリスクが高くない場合には、現時点では AVR が適応されるべきで、TAVR の適応はハイリスクな AS 患者に限られる。患者の術前リスク評価の方法として世界的に有名なものに Logistic EuroSCORE、EuroSCORE II、STS risk score 等があげられるが、ハイリスク患者の選定は慎重に行う必要がある。現在の術前リスク評価法では、邦人に多くみられる肝硬変などの肝機能障害は反映されない。その他にも開心術操作を困難にする porcelain aorta の存在や、患者自身の脆弱さ (frailty) も最近注目されているが、上述のリスク評価法では対応しきれないのが実状である。術前リスクスコアも重要な検討項目の一つであるが、それだけにとらわれない、また診療科の都合に判断されない患者優先の臨床的判断がとられるべきで、循環器診療に関し知識・経験の豊富な複数名の循環器専門医、心臓血管外科専門医を主体としたハートチームによる多角的かつ総合的な適応判断が求められる。

また今後検討すべき課題として、どこまでハイリスクな AS 症例に対して TAVR を適応

していくかという問題がある。ハイリスクであれば当然 AVR よりも TAVR の選択の方が望ましいが、ハイリスク過ぎる場合にはたとえ TAVR を施行しても生命予後の改善は期待できない可能性があり、米国の大規模前向き無作為化試験である PARTNER-US で一部結果が報告されている。[18] 経カテーテル的大動脈弁を含む TAVR の治療自体が決して安価なものでないだけに、どこまでハイリスクな患者を対象とするかについては、医療経済的な観点からも考える必要があり、今後のデータの蓄積が待たれる。

7. 経カテーテル的大動脈弁置換術の実際

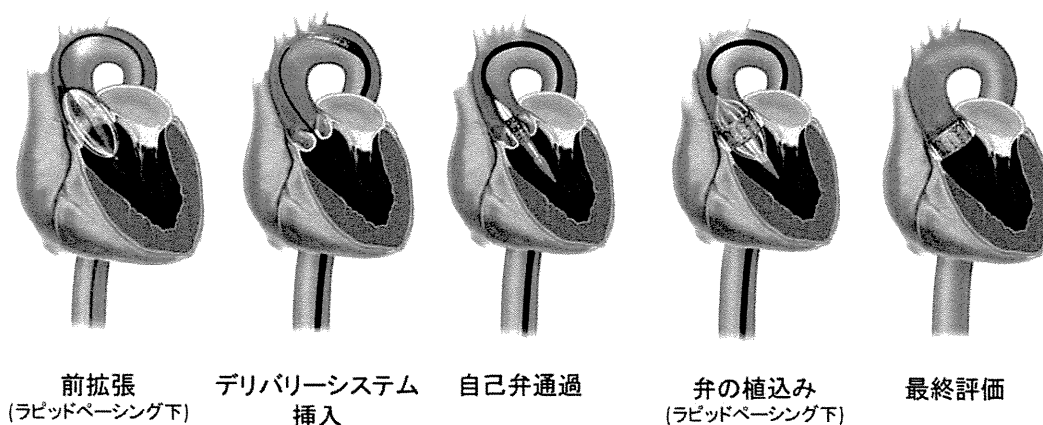
7-1 経カテーテル的大動脈弁置換術の手順

以下実際の手技であるが、本邦で治験が行われた 2 つのデバイスについて記載する。

【SAPIEN XT】

①経大腿動脈アプローチ (Trans-femoral approach: TF)

経食道エコー (以下 TEE) を挿入し、大動脈弁輪径を計測。使用する経カテーテル的生体弁のサイズを決定する。全身麻酔下あるいは鎮静・局所麻酔下に鼠径部を切開し、大腿動脈を露出。ヘパリン投与後イントロデューサーシース (18/19 Fr) を挿入し、スティフワイヤーを左室まで進める。別ルートから造影用カテーテルを大動脈基部まですすめ、大動脈弁輪部が水平に見える角度 (perpendicular view) で造影。前拡張用のバルーンカテーテルを挿入し、右室ラピッドペーシング (180-200/分) 下に狭窄した大動脈弁弁口部を広げる。バルーンカテーテル抜去。また別テーブルにて経カテーテル的大動脈弁を洗浄後、専用のクリンパを用いてバルーンカテーテル上でクリンピングを行い、装着。このデリバリーシステムをイントロデューサーシースから挿入し、大動脈弁まで進める。造影及び TEE にて弁の位置を確認後、ラピッドペーシング下に弁を植込む。TEE 及び造影にて植込み後の弁や冠動脈血流を評価する。カテーテル・シース等を抜去後、止血確認を行い、閉創する。



②経心尖部アプローチ (Trans-apical approach: TA)

術前 CT やエコー等で心尖部位置を確認し、適切なアプローチ肋間を選択。同肋間を