

<特集「心臓カテーテル治療の最前線」>

# 経カテーテル的大動脈弁置換術と 経皮的僧帽弁接合不全修復術の現状 ～京都府立医科大学附属病院における臨床成績をふまえて～

全 完\*, 的場 聖明

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

## Current Status of Transcatheter Aortic-valve Replacement and Percutaneous Repair for Mitral Regurgitation

Kan Zen and Satoaki Matoba

*Department of Cardiovascular Medicine,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）は2013年10月に本邦で保険適用され現在に至っており大動脈弁狭窄症に対する低侵襲かつ有効な手段として広まっている。今後は手術低リスク患者や外科的人工弁機能不全症例に対しても積極的に行われることが予想される。経皮的僧帽弁接合不全修復術（MitraClip）も同様に低侵襲な僧帽弁閉鎖不全症（MR）に対するカテーテル手術であるが現状では開胸手術リスクの高い変性性MRと心不全コントロールに難渋する機能性MRに対して行われる。両方を用いることでこれまで助からなかったハイリスク症例が治療可能となり強力な治療手段になり得ることが証明されている。今後は低リスク症例に対しても適応が広がっていくであろう。

キーワード：経カテーテル的大動脈弁置換術，経皮的僧帽弁接合不全修復術，心臓弁膜症。

### Abstract

Transcatheter aortic-valve replacement has started October 2013 in Japan. It has been applied to the surgical high risk patient from the beginning and is also going to be applied to the surgical low risk patient. Percutaneous repair of mitral regurgitation has also started April 2018 in Japan. It is applied to the surgical high risk patient with degenerative mitral valve regurgitation and to the patient who is refractory to the optimal medical therapy with functional mitral valve regurgitation. Using these treatment methods, a large number of patients who are considered to be inoperable have been cured. These less invasive catheter based intervention for the structure heart disease will open the new ground of valvular heart operation into the both higher and lower surgical risk patient.

**Key Words:** Transcatheter aortic-valve replacement, Percutaneous repair of mitral regurgitation, Structural heart disease.

令和2年2月25日受付 令和2年2月26日受理

\*連絡先 全 完 〒604-0963 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

k-zen@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.04.275

## はじめに

2013年10月に本邦で保険適用された経カテーテル的大動脈弁置換術 (Transcatheter aortic valve replacement: TAVR) は、すでに高齢者や開胸術高リスク大動脈弁狭窄症 (Aortic valve stenosis: AS) 患者に対してなくてはならないものになっている。症候性 AS 患者に対する TAVR は手術高リスクあるいは手術不適応患者に対しては ACC/AHA ガイドライン上 Class I で推奨されているが、Partner 2 trial の結果を受けて手術リスクが中等度の患者においても Class IIa で推奨されている。その Partner 2 trial<sup>1)</sup> では手術リスクが中等度の重症 AS 患者においては2年の観察期間で総死亡+持続障害性脳卒中発症率で開胸術 (Surgical aortic valve replacement: AVR) に比し非劣勢が証明された。2019年5月には手術低リスク患者に対するランダム化臨床比較試験 (Partner 3)<sup>2)</sup> の結果が発表され、TAVR が AVR に対して総死亡+脳卒中+心不全入院の複合エンドポイントにおいてその優位性が証明された。これらの Partner 試験はすべてバルーン拡張型人工弁である Sapien シリーズ (図1左: Edwards 社) によるが、自己拡張型人工弁である CoreValve/Evolut (図1右: Medtronic 社) シリーズでもほぼ同様の報告がなされている。今後は人工弁の耐久年数が明らかになるにつれてこの傾向が続くものと思われ、大動脈弁置換術に占める

低侵襲な TAVR の割合は増加するであろう。

## TAVR の実臨床データ

最新の TAVR デバイスの実臨床データである SOURCE3<sup>3)</sup> は Edwards 社のバルーン拡張型バルブであるサピエンシリーズによるものである。欧州全体で1946患者が登録され平均年齢は  $81.6 \pm 6.7$  歳、Logistic EuroScore は trans-femoral アクセスで平均 13.96%, non-trans-femoral アクセスで 17.83% であった。1年間の観察期間で全死亡が 12.6%, 心血管死亡が 8.0%, 脳卒中 3.1%, 永久ペースメーカー留置率が 13.2% であった。FORWARD study<sup>4)</sup> は Medtronic 社の最新自己拡張型バルブである EvolutR の実臨床データである。全世界で 1058 患者が登録され平均年齢は  $81.8 \pm 6.2$  歳、STS スコアは平均 5.5%, 介助要の ADL である患者は 15.4% 含まれていた。術後 30 日で全死亡が 1.9%, 脳卒中は 2.8%, 永久ペースメーカー留置率は 17.5% であった。

## 京都府立医科大学における TAVR 成績

京都府立医科大学は 2016 年 5 月 9 日に TAVR1 例目を行い、TAVR 症例が積み重ねられるにつれて右肩上がりに紹介数は増加している。2019 年 11 月 24 日までの約 3.5 年間で 300 例に対して TAVR が行われ平均観察期間  $360.4 \pm 324.5$  日における臨床データを提示する。平均年齢は

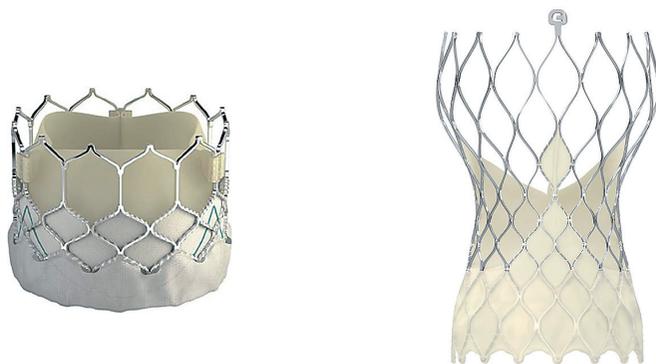


図1 左: SAPIEN 3 右: EVOLUT PRO

\* オンライン版はカラー掲載

86.0±4.9 歳, STS スコアは平均 7.57, Logistic EuroScore は平均 15.16, clinical frailty score が 6 点である moderately frail 以上の患者は 44.0%, NYHA 心機能分類 3 以上は 37.3% に達した. これは前述の海外におけるリアルワールドデータと比較しても明らかに悪条件であると言える. 併存疾患と既往症では高血圧症 67.6%, 糖尿病 21.0%, 慢性閉塞性肺疾患 11.3%, 慢性心房細動 25.6%, 冠動脈疾患 32.0%, 脳卒中 15.3%, 末梢動脈疾患 21.0% であり, 予後が特に悪い末梢動脈疾患の併存も高率であった. 平均 BNP 値は 461.99 pg/ml と高値であった. Low flow low gradient severe AS が 6.7% で二尖弁は 1.8% であった. 心エコーでは平均圧較差が 53.4±17.7mmHg, EF50% 以下の症例が 18.1% 含まれ 2 度以上の僧帽弁逆流症は 13.3% であった. バルーン拡張型バルブが 50.1%, 自己拡張型バルブが 49.8% に使用されており, 大腿動脈アプローチが 96.3% で試みられた. 代替アプローチの左鎖骨下動脈が 1.6%, 直接上行大動脈アプローチが 2.0% であった. 手技成功率は 98.6% であり, 緊急 TAVR は 0.9%, 98.3% の症例が全身麻酔による管理下で行われた. 合併症については弁輪破裂 0.3%, 冠動脈閉塞 1.0%, 大動脈解離 1.3%, 左室穿孔 0.6% であり開胸術による対応が左室穿孔と弁輪破裂の 2 例に対してのみ行われたが両例ともに独歩退院可能であった. 1 例のみ 2nd バルブ留置が必要であった. 30 日全死亡率は 2.3% で心血管死亡率は 2.0%, 永久ペースメーカー留置率は 7.7% (バルーン拡張型 5.6%, 自己拡張型 9.9%), 術後 1 年間の全死亡率および心血管死亡率はそれぞれ 10.0%, 3.9%. 心不全入院率は 8.7%, 脳卒中は 5.1% であった. 血清 BNP 値は術後平均 115.1 pg/ml へ劇的に改善し, EF (60.4% → 64.8%) や左心室サイズ (EDV 75.1→65.5 ml, ESV 31.5→24.0 ml), 平均圧較差 (53.7 →10.6mmHg) も経時的に著名な改善傾向が認められた. NYHA 心機能分類でも著名な改善傾向を認め, 予後に悪影響であることが知られている中等度以上の perivalvular leakage は 2.9% と低値であった. 術前に認められていた 3

度以上の僧帽弁逆流は経時的に消失した. 明らかにリアルワールドデータよりも悪条件であるにも関わらず, 当院における TAVR の臨床成績は前述のものと比較して同等以上であることが示された.

## TAVR in SAVR

外科的生体弁置換術後の機能不全 (SVD: structural valve deterioration) に対する TAVR を TAVR in SAVR と呼び本邦でも限定施設下で保険適応となった. US-EUS (227 例, レジストリー研究)によると平均年齢は 76.7±10.8 歳, 平均 STS スコア 9.0, NYHA 心機能分類 3/4 が 86.8% 含まれる患者群における TAVR in SAVR の全死亡率は 1 年の観察期間中に 14.6%, 心血管死亡率は 7.7% と良好であった. 米国の全 TAVR 症例中, 約 6% が TAVR in SAVR であり今後は本邦においても本治療が広まるであろう.

## 今後の展望 TAVR

TAVR の現状は前述の如く, デバイスの進化に伴いようやく本邦においても身近な治療になりつつある. 今後は開胸術高度および中等度リスク患者のみならず, 低リスク患者への適応も視野に入れた発展が期待されるが, 低リスク患者であることと若年患者であることを区別して適応を考慮する必要がある. TAVR で使用される人工弁の耐久性に関しては AVR で使用される人工弁に比べて明らかに問題となる報告はないが, 明確な耐久年限に関してはさらなるデータ収集解析が必要になる. また, TAVR の弱点である高い永久ペースメーカー留置率の改善も必要である. 手術低リスク患者は若年傾向にあるため, デバイス留置後の感染リスク上昇は問題となろう. 手術低リスク患者における TAVR 後の脳梗塞発症率は低いが, 発症リスクが事前に高いと見込まれる症例に関しては予防デバイス (未承認) の使用等追加処置が必要になり得る. 若年手術低リスク患者には二尖弁も多く含まれることが想定され, patient prothesis mismatch 等慎重に検討されるべき問題も多い. しかしながら, さらなる TAVR デイバ

イスの進化や臨床知見の積み重ねによって重症大動脈弁狭窄症患者に対する治療はより低侵襲な方向へ移行していくことが予想される。

### 経皮的僧帽弁接合不全修復術

2018年4月から本邦で治療が開始された経皮的僧帽弁接合不全修復術 (MitraClip) は僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対するカテーテル治療である。総大腿静脈よりアプローチを行い、心房中隔を経由して左心房へアクセス後に MitraClip (図2左) を用いて僧帽弁前尖と後尖を把持し逆流を制御する (図2右)。心停止や開胸の必要がなく極めて低侵襲に僧帽弁逆流の制御が可能となり、機能性および変性性 MR に対して適応がある。

### MitraClip のエビデンス

2011年に報告された Randomized control trial (RCT) である EVEREST II<sup>5)</sup> 試験では外科的な僧帽弁形成術 (MVP) と比べて12ヶ月後の生存率、NYHA心機能分類の改善、左室機能の改善は同等であることが示され、術後30日の合併症率は MVP に比べて低かったが再手術率が圧倒的に高かった。また、75%は変性性 MR 患者であった。根治が期待できる変性

性 MR に対する外科的手術に MitraClip がとってかわれるわけではなく、開胸術高リスク患者に対する適応が基本となる。また、本試験のサブグループ解析では高齢、機能性 MR、低左室収縮能症例では MitraClip が優位な可能性が示された。2018年8~9月には機能性 MR に対する MitraClip の相反する大規模臨床試験 (RCT) が報告されることになった。MITRA-FR<sup>6)</sup> では低左室収縮能症例で左室リモデリングが進行した MR 症例を対象にしているが、強化内服群と比べて1年後の総死亡+心不全入院の複合エンドポイントで MitraClip と差が認められなかったネガティブな結果が示された。ほぼ同時に COPAT 試験<sup>7)</sup> では逆にポジティブな結果が示され、強化内服群と比べて MitraClip は累積心不全入院イベントを有意に抑制した (観察期間2年)。また、総死亡率においても有意に MitraClip 後の改善が認められた (29.1% vs 46.1%,  $p < 0.001$ )。この二つの相反する結果の理由は、強化内服の厳格さに違いがあった、MITRA-FR のほうがより進行した重症な患者が多く含まれていた、手術そのものの質の違い等が指摘されているがいずれにせよ MitraClip 手技そのものの不確実性や未成熟さ、症例選択の難しさが浮き彫りにされた印象である。



図2 左：MitraClip 右：Edge-to-Edge repair

\* オンライン版はカラー掲載

## 本邦における MitraClip の臨床データ

MitraClip は全例調査が義務付けられており結果が報告されている。2018年4月1日～2020年2月3日現在、本邦総登録例数は500例で変性性MRが142例、機能性MRが374例であった。退院時に91.3%の症例でMRの重症度が心エコー上2+以下であった。2%の症例でSingle leaflet device attachment (SLDA:クリップがはずれる)を生じた。全観察期間中の総死亡率は13%であり、MitraClipとの因果関係が否定できない症例は3.6%であった。術後30日総死亡率は2.4%であった。当院では累計30数例にMitraClipを施行しているが手技成功率は100%で術期および遠隔期ともにSLDAは認めていない。緊急開胸術および術後症候性脳梗塞も皆無である。

### 今後の展望 MitraClip

MitraClipの適応は変性性MRと機能性MRに分けて論じる必要がある。変性性MRは外科的MVPで根治が期待できるため、手術高リスクやそれに準じる高フレイル、高齢者、porcelain aorta等の症例でMitraClipは考慮されるべきである。EVEREST II試験での再手術率の高さは技術的未成熟によるものであり、本試験でも半年経過できたMitraClip後の経過は良好である。当院でも変性性MRに対するMitraClip後の経過は良好で、患者満足度も極めて高い印象がある。また、変性性MRを制御することは直接血行動態に良い影響を速やかに与えるため術後の経過もpredictableである。MitraClipは手術が躊躇われる変性性MRに対する非常に有効な治療手段であり重要な治療オプションになり得る。機能性MRに対しては外科的な

介入における有効なエビデンスに乏しいためMitraClipの適応はより拡大されていくと思われる。しかしながらリモデリングが進み、収縮能が極端に低下した場合にどこまで安全にかつ有効に治療が行えるかは今後の検討課題である。当院においてもMitraClip後の臨床経過が芳しくない症例は存在し、明らかなresponderとnon-responderが存在する印象である。機能性MR症例はMRの重症度が経時的に大きく変化するためMRそのものに目を奪われていると治療時期を逸する可能性が指摘されている。心不全発症時期の重度MRをもとにある程度早いタイミングでの治療が遠隔期の予後改善に寄与するのではないかと考えている。今後はデバイスの改善や経皮的僧帽弁輪縫縮デバイスの登場も待たれるためデバイスの発展が本領域の治療を劇的に変化させる可能性がある。

### ま と め

TAVRやMitraClipでこれまで治療をあきらめざるを得なかった症例が独歩退院していくのを見て隔世の感がある。心臓弁膜症治療を低侵襲に行うメリットは大きく、今後も発展していく分野であろう。当院ではこういった治療症例は例外なく多職種(循環器内科、心臓血管外科、看護師、リハビリテーションスタッフ、放射線技師、臨床工学士等)からなるハートカンファレンスで適応が議論される。本邦は世界でも稀な超高齢者社会に突入しておりこういった低侵襲治療の恩恵をうける患者も多くその適応を的確に判断し発展させ世界に発信していく義務があると思われる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

1) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto

WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2

- Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374: 1609-1620, 2016.
- 2) Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380: 1695-1705, 2019.
  - 3) Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann FJ, Tarantini G, Zamorano JL, Vahanian A. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J*, 38: 2717-2726, 2017.
  - 4) Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, Linke A, Scholtz W, Tchétché D, Finkelstein A, Trillo R, Fiorina C, Walton A, Malkin CJ, Oh JK, Qiao H, Windecker S; FORWARD Study Investigators. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol*, 70: 845-853, 2017.
  - 5) Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364: 1395-1406, 2011.
  - 6) Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnet C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 379: 2297-2306, 2018.
  - 7) Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 379: 2307-2318, 2018.

## 著者プロフィール



## 全 完 Kan Zen

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・講師  
 略 歴：H 9 年 京都府立医科大学卒業  
 H11年 朝日大学歯学部附属村上記念病院 循環器科 助手  
 H13年 京都府立医科大学大学院 循環器病態制御学講座入学  
 H17年 博士号学位取得  
 H17年 4月 近江八幡市立総合医療センター（旧 市民病院）循環器科  
 医長→部長  
 H27年 4月 京都府立医科大学臨床准教授。  
 H28年 6月 京都府立医科大学循環器内科 学内講師  
 R 2 年 4月 京都府立医科大学循環器内科 講師  
 日本内科学会認定医，総合内科専門医，日本循環器学会  
 専門医，日本心血管カテーテル治療学会（CVIT）指導医，日  
 本経カテーテル心臓弁治療学会認定 TAVR 指導医，CVIT  
 Editorial Board，日本心臓核医学会評議員，CVIT 代議員，CVIT  
 近畿地方会幹事，近畿心血管治療ジョイントライブ世話人，  
 Endovascular Asia course director，日本循環器学会近畿地方  
 会評議員

専門分野：循環器内科

- 主な業績：1. Wakana N, Zen K, Kambayashi D, Kadoya Y, Kuwabara K, Kato T, Tsubakimoto Y, Nakagami T, Ozaki M, Yamaguchi S, Yakabe K, Yanishi K, Nakanishi N, Nakamura T, Matoba S. A newly designed 0.018-in. -compatible inner dilator as a novel option for endovascular therapy with the crossover approach. *Cardiovasc Interv Ther*, 2019.
2. Kadoya Y, Zen K, Tamaki N, Ito N, Kuwabara K, Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Matsushima S, Oka K, Numata S, Yaku H, Matoba S. Early effects of transcatheter aortic valve replacement on cardiac sympathetic nervous function assessed by (123) I metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with severe aortic valve stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019.
3. Sugimoto T, Zen K, Matsumuro A, Matoba S. A rare case of interventricular septal haematoma following retrograde intervention for total occlusion of the left anterior descending coronary artery managed conservatively. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20: 1318, 2019.
4. Kadoya Y, Zen K, Kuwabara K, Ito N, Yamano T, Nakamura T, Matoba S. Pinhole Balloon Rupture During Valve Alignment in TAVR Using SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv*, 12: 1188-1189, 2019.
5. Kadoya Y, Zen K, Kato T, Wada N, Wakana N, Yanishi K, Nakanishi N, Nakamura T, Matoba S. Feasibility and Safety of Reverse Catheterization Technique of the Superficial Femoral Artery in Single-Stage Endovascular Treatment of Bilateral Infrainguinal Diseases. *Vasc Endovascular Surg*, 53: 206-211, 2019.
6. Kadoya Y, Zen K, Matoba S. Intraluminal Fibrous Webs in Brachial Artery Fibromuscular Dysplasia. *JACC Cardiovasc Interv*, 10: 1801-1802, 2017.
7. Kadoya Y, Zen K, Oda Y, Matoba S. Newly Designed Side-Grooved Guiding Sheath for the Endovascular Treatment of Superficial Femoral Artery Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*, 10: e151-e152, 2017.
8. Zen K, Takahara M, Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Nanto S, Yokoi H, Matoba S; ZEPHYR Investigators. Drug-eluting stenting for femoropopliteal lesions, followed by cilostazol treatment, reduces stent restenosis in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*, 65: 720-725, 2017.
9. Zen K, Tamaki N, Nishimura M, Nakatani E, Moroi M, Nishimura T, Hasebe N, Kikuchi K. Cardiac event risk stratification in patients with end-stage renal disease: Sub-analysis of the B-SAFE study. *Int J Cardiol*, 202: 694-700, 2016.
10. Zen K, Okigaki M, Hosokawa Y, Adachi Y, Nozawa Y, Takamiya M, Tatsumi T, Urao N, Tateishi K, Takahashi T, Matsubara H. Myocardium-targeted delivery of endothelial progenitor cells by ultrasound-mediated microbubble destruction improves cardiac function via an angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol*, 40: 799-809, 2006.
11. Zen K, Irie H, Doue T, Takamiya M, Yamano T, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J*, 46: 231-244, 2005.