

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

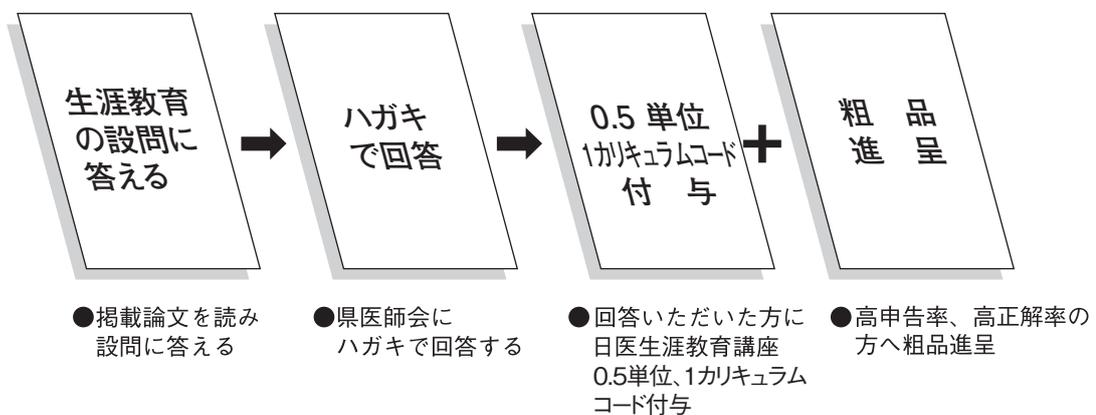
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



心血管カテーテル治療の最新の話題： 高度大動脈弁狭窄の治療 「経カテーテル的大動脈弁置換術（Transcatheter Aortic Valve Replacement：TAVR）」 － 内科医の立場から －

琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学 岩淵 成志

【要旨】

大動脈弁狭窄症は何らかの原因で、大動脈弁の開放が制限される病態で従来多かったリウマチ性弁膜症は、現在は少なくなり、大動脈弁狭窄症の多くが動脈硬化性のものである。延命可能な治療法は大動脈弁置換術であるが、動脈硬化性大動脈弁狭窄症がほとんどである現在では、高齢、虚血性心疾患、閉塞性呼吸器疾患、腎機能障害など合併などにより手術不能例、手術ハイリスク症例もめずらしくない時代となった。このような症例に対して開胸せずに大動脈弁位に生体弁を留置する治療法である経カテーテル的大動脈弁置換術が開発され、2002年に欧州ではじまり、現在まで施行されたのは世界中で6万件を超える。米国でのPartner試験、本邦でのサピエンバルブの臨床治験が行われ、本邦でも2013年10月1日より保険償還された。しかし合併症を少なからず伴う治療であるため、手術での大動脈弁置換術の適応や、経カテーテル的大動脈弁置換術の適応もふくめて、心臓内科医師、心血管外科医師、などから構成されるハートチームでの症例検討、議論、それに基づくチーム医療がかかせない治療法である。

大動脈弁は心臓の左心室から送り出される血液が流れ込む大動脈の入り口にあり、半月形の3枚の弁からなる三尖弁の形態であり、大動脈に駆出された血液の左室への逆流を防いでいる。大動脈弁狭窄症は何らかの原因で、大動脈弁の開放が制限される病態で、その原因は、リウマチ性、先天性（二尖弁など）、炎症や放射線障害によるもの、加齢による動脈硬化性変化によるものなどであるが、従来多かったリウマチ性弁膜症は、現在は少なくなり、大動脈弁狭窄症の多くが動脈硬化性のものである。動脈硬化性大動脈弁は加齢による変化で、大動脈弁が厚く硬くなり石灰化を伴うようになり、弁の開口

制限が生じるものである。病態が進行すると大動脈弁の開放制限により大動脈弁部に圧較差を生じるようになり、慢性的な左室後負荷が持続し、求心的左室肥大、左室拡張末期圧上昇、心拍出量の低下、左室収縮機能障害などが生ずる。

治療法としては、内科的薬物療法での予後改善効果のエビデンスはなく、延命可能な治療法は手術的な大動脈弁置換術である。重症大動脈弁狭窄症の自然経過は不良であり、狭心症状を伴う場合は予後5年、失神をともなう場合は予後3年、心不全を伴う場合は予後2年といわれている（図1）。

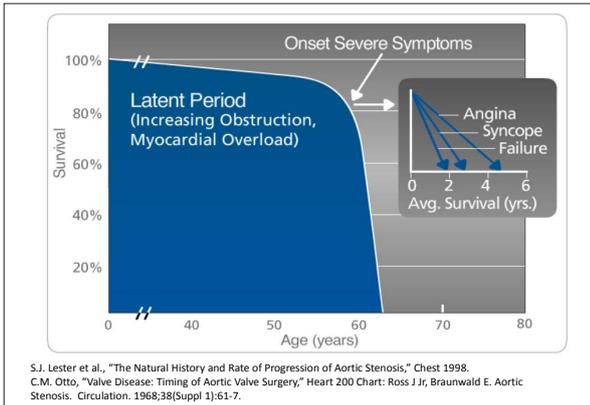


図1 大動脈弁狭窄症の自然予後

高度大動脈弁狭窄症は心エコーなどの検査で、1) 大動脈弁弁口面積 1.0cm^2 以下 (または大動脈弁弁口面積係数 $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$)、大動脈弁部ジェット流速 $4\text{m}/\text{秒}$ 以上、平均大動脈弁圧較差 40mmHg 以上と定義される。高度大動脈弁狭窄症の手術適応は、クラス I 適応としては、1) 症状を伴う高度大動脈狭窄症、2) 冠動脈バイパス術を行う患者で高度大動脈狭窄を伴うもの、3) 大血管または弁膜症にて手術を行う患者で高度大動脈狭窄を伴うもの、4) 高度大動脈狭窄で左室機能が左室駆出率 50% 以下の症例となっている。そのほか運動負荷で血圧低下や自覚症状がでるものや急速な大動脈狭窄の進行などもクラス II 適応となる。(表 1)。高度大動脈狭窄症の定義に合致しても全く自覚症状がなく、安定した症例で、運動負荷で血圧低下や自覚症状の出現がなく、弁狭窄の急速な進行のないものなどは定期的な検査 (心エコー、臨床症状など) により慎重に経過観察する。

無症状の高度大動脈弁狭窄症の自然予後については、Rosenhek らの報告¹⁾がある。この

報告は 1994 年の 1 年間に、無症候性の重症大動脈弁狭窄症であることが確認された連続した 128 例の患者を同定し前向きに予後調査を 1998 年までしたものである。この研究の結果、Rosenhek らは、大動脈弁狭窄症の無症状の患者では、手術を症状が発現するまで延期しても比較的安全であるが、その転帰は患者によって大きく異なり、中等度または高度の大動脈弁の石灰化の存在と、大動脈弁部のジェット血流速度の急速な上昇により、予後が非常に不良な患者を鑑別できる。したがってこれらの患者に対しては、症状が発現するまで手術を延ばすよりは、むしろ、早期に人工弁置換術を実施することを検討すべきであると結論している。

大動脈弁置換術は確立された治療法であり、手術成績はきわめて良好である。リウマチ性大動脈狭窄症が多かった時代では、症状出現するのが 60 才代の壮年期であるため、弁膜症以外の合併疾患も少なく、左室駆出率は正常のものが多かったが、動脈硬化性大動脈狭窄症がほとんどである現在では、症状出現するのは 80 才頃と高齢であり、虚血性心疾患、閉塞性呼吸器疾患、糖尿病、腎機能障害など合併疾患を有する症例が少なからずあり、左室駆出率も低下している症例も認める。後述する Partner 試験²⁾の手術不適応症例における手術不能原因は、陶器様大動脈 (Porcelain Aorta)、胸部放射線照射後、慢性呼吸器疾患、胸郭変形、Frailty (いわゆる患者の弱さ) であるが (図 2)、高齢者特有の要素であることが報告されており、世界で最も高齢者の多い本邦ではその傾向がづよい可能性があると思われる。

表 1 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 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 50% 以下の症例

クラス II a
 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 II b
 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測される場合、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早い場合
 4 無症状かつ弁口面積 $<0.6\text{cm}^2$ 、平均大動脈 - 左室圧格差 $>60\text{mmHg}$ 、大動脈弁通過血流速度 $>5.0\text{m}/\text{sec}$

クラス III
 1 上記の Class II a 及び II b に上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 AVR

弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2007 年改訂版)
 Guidelines for Surgical and Interventional Treatment of Valvular Heart Disease (JCS 2007)

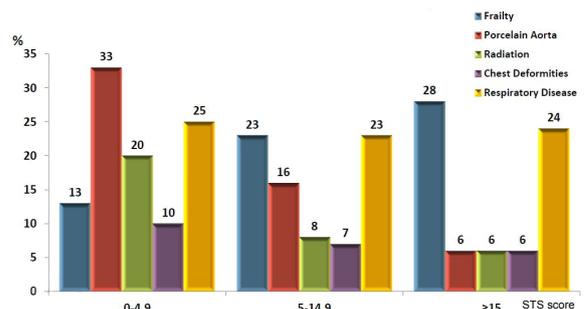


図 2 Partner2 試験での STS スコアごとの手術不能理由

このような手術不能症例や手術ハイリスク症例に対して開胸せずに大動脈弁位に生体弁を留置する治療法である経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) が開発された。これは大腿動脈あるいは心尖部から施行するカテーテル治療であり (図 3)、手術での大動脈弁置換術より患者さんに対する負担が少ない低侵襲治療であることが特徴である。この治療法はヨーロッパで 2002 年に始まり、現在ヨーロッパ、北米を中心に、世界で 6 万人以上に施行されている。本邦でも臨床治験が 2010 年からはじまり 2012 年 9 月に終了、2013 年 10 月より保険償還された。

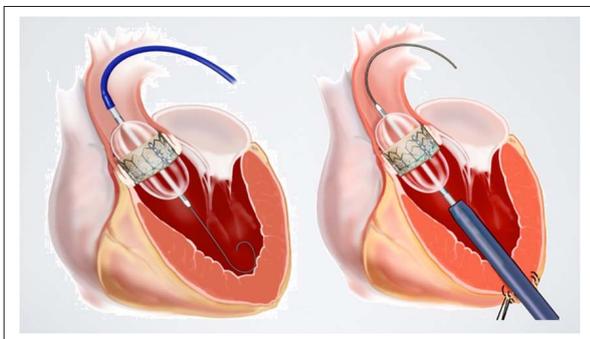


図 3 経カテーテル的大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Replacement : TAVR)

著者が以前勤務していた小倉記念病院では、Sapien XT 20mm の臨床治験に参加していたが、その治験以前に生命倫理委員会の申請し数例に Sapien XT valve を留置した。その 1 例目の症例を紹介する。症例は 80 才代女性。2008 年、NYHA II の症状を有する重症大動脈弁狭窄症と診断され、外科的大動脈弁置換術をすすめられるも本人が拒否。2012 年 4 月労作時呼吸困難の増悪および夜間起坐呼吸出現。慢性心不全急性増悪の診断にて小倉記念病院緊急入院。心エコーでは左室拡張末期径 46mm、完全左脚ブロックがあり左室駆出率は 35%。大動脈弁弁公面積 0.48cm²、平均大動脈弁圧較差 56mmHg、大動脈弁逆流経度、僧帽弁逆流なし。心エコーでは高度大動脈弁狭窄症であった。STS スコア 6.33% であり、心不全を伴う高度大動脈弁狭窄症であるため再度心血管外科にコンサルトしたところ胸部 CT で陶器様大動脈 (Porcelain Aorta) (図 4) を認めたため手術不能と判断された。患者、家族の了承を

得て TAVR 施行とした。経皮的アプローチとしたが、両側大腿動脈が 6mm 台と細径であるため、左総腸骨動脈をカットダウンしてアプローチした。マルチスライス CT で評価した大動脈弁輪径 21.8mm であり、使用した生体弁は Sapien XT 23mm (図 5) を選択した。全身麻酔下で手技は順調にすすみ合併症なく終了。同日抜管、翌日歩行可能であり、術後約 2 週間で退院となった。

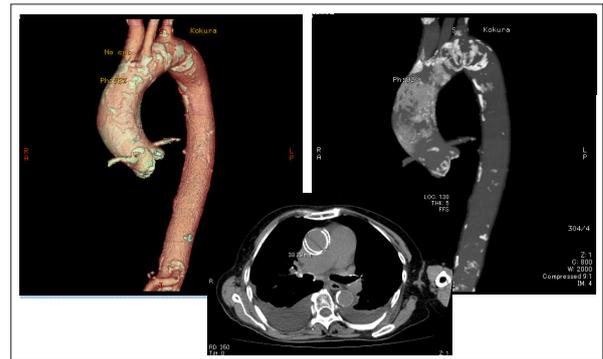


図 4 胸部 CT で陶器用大動脈 (Porcelain Aorta) を認める。



図 5 Sapien XT 23mm バルブ留置術中

FDA の認可の契機となった米国の臨床研究である PARTNER 試験²⁾は、症候性重症大動脈狭窄症患者に対して、手術的大動脈弁置換術の実施ができない症例、または手術的大動脈弁置換術がハイリスクな症例を対象に、TAVR の安全性・有効性を検討することを目的に実施されたものである。手術的大動脈弁置換術の実施ができない 358 症例では、従来の内科的治療群 (Convention therapy : CT 群) と TAVR 群それぞれ 179 例にランダムに振り分けられた。



平均年齢 CT 群 83.2 ± 8.3 才、TAVR 群 83.1 ± 8.6 才、周術期死亡率を推測する STS スコアは CT 群 12.1 ± 6.1、TAVR 群 11.2 ± 5.8 と手術を施行したならば周術期死亡は 10% 以上と推測される症例であった。主要評価項目である 1 年後の総死亡は CT 群 50.7%、TAVR 群 30.7% (P < 0.0001) と TAVR 群で有意に低率であった。(図 6) 1 年後の心不全などによる再入院は、CT 群 53.9%、TAVR 群 27.0% (P < 0.0001) とこれも有意に TAVR 群が定率であった。ただし、1 年以内の脳血管疾患の発生は CT 群 5.5%、TAVR 群 11.2% (p = 0.009) と TAVR 群が有意に高率であった。

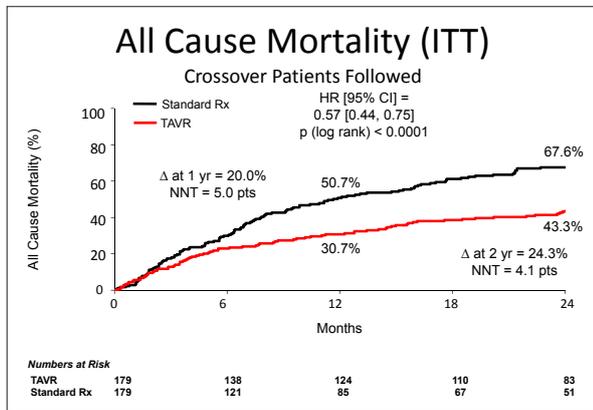


図 6 Partner 試験 手術不能例の総死亡率 (TAVR 群と Standard 治療群)

また、手術が可能だがハイリスク症例を対象にした 699 症例³⁾では、TAVR 群 348 例 (大腿動脈穿刺 244 例、心尖部穿刺 104 例) と従来の大動脈弁置換術 (Aortic Valve Replacement: AVR) 群 351 例の 2 群にランダムに分け治療効果を比較したものである。NYHA III または IV の心不全症状のあるものが 9 割以上など、手術に対してハイリスクと判断された症例であった。主要評価項目である 1 年後の総死亡は TAVR 群では 24.2 ± %、AVR 群 26.8 ± % で、両群間に有意差はみられず (ハザード比 = 0.93 [95% CI: 0.71 ~ 1.22]、P 値 = 0.62) 非劣性を示した。(図 7)

サブグループ解析では、大腿動脈穿刺で

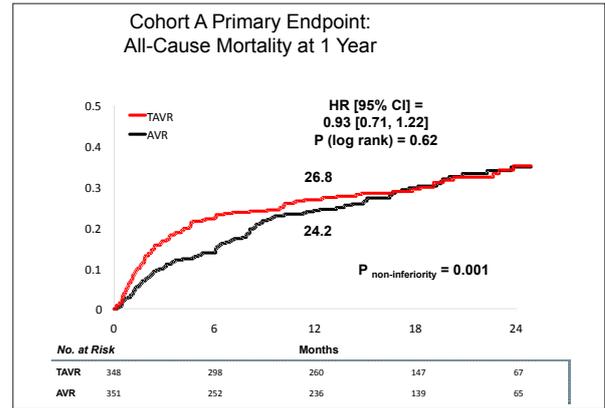


図 7 Partner 試験 手術ハイリスク例の総死亡率 (TAVR 群と AVR 群)

TAVR を行った際の AVR への非劣性も示された (P 値 = 0.0002)。30 日後の死亡率は、TAVR で 3.4%、AVR は 6.5% で以前の TAVR の報告から予想された 11.8% よりかなり低率であった。術後 1 年後での合併症の解析では、脳血管障害は TAVR 群 3.8%、AVR 群 2.1% (P = 0.20)、大血管合併症は TAVR 群 11.0%、AVR 群 3.2% (P < 0.001)、大出血は TAVR 群 9.3%、AVR 群 19.5% (P < 0.001)、心房細動の発症は TAVR 群 8.6%、AVR 群 16.0% であり、脳血管障害、大血管合併症は TAVR 群に多く、大出血、心房細動の発症は AVR 群に多く、それぞれの治療法の特徴を示すものであった。

日本では、Sapien valve 単群の臨床治験である Premier Japan²⁾ が 2010 年から始まり 2012 年 9 月に終了した。この研究にエントリーした症例は 1) 大動脈弁平均圧較差 40mmHg 以上、または大動脈弁部ジェット流速 4.0m/s 以上、または大動脈弁弁口面積 0.8cm² 未満 (または大動脈弁弁口面積係数 0.5cm²/m² 未満) を満たす高度大動脈弁狭窄患者、2) NYHA II 以上の心不全症状を有する症例、3) 手術による大動脈弁置換術がハイリスクであることを術者以外の 1 人以上の心血管外科医と 1 人以上の循環器内科医師が認めた症例である。除外基準は 2 尖弁や非石灰化大動脈弁、大動脈弁輪径が 18mm 未満あるいは 25mm より大きい症例 (Sapien 弁が 23mm と 26mm のみのため)、大動脈解離症例、大腿動脈—総腸骨動脈に安全にシースを挿入できない症例、左室駆出率 20% 未満の高



度左室収縮機能障害症例、血行再建術が必要な未治療の冠動疾患症例、高度大動脈弁閉鎖不全あるいは僧房弁閉鎖不全合併例であった。合計64症例がエントリーし、TAVRは37例で大動脈経路 (Trans femoral: TF)、27例で心尖部経路 (Trans apical: TA) で施行された。平均年齢は84.3 ± 6.1才、男性34.4%、STSスコア8.96 ± 0.14%、医師によるNYHA分類ではII度56.3%、IIIまたはIV度43.8%であり、術前6か月以前に大動脈弁狭窄症による入院が必要であった症例が56.3%であった。合併した疾患は冠動脈疾患28.1%、冠動脈バイパス術の既往9.4%、冠動脈形成術31.3%、呼吸器疾患26.6%、閉塞性肺疾患23.4%、胸壁への放射線治療の既往7.8%、肝臓疾患32.8%、陶器用大動脈 (Porcelain Aorta) 17.2%であった。平均大動脈弁口面積はTF群0.53 ± 0.15cm²、TA群0.58 ± 0.11cm²、大動脈弁口面積係数はTF群0.37 ± 0.10cm²/m²、TA群0.42 ± 0.09cm²/m²、平均大動脈弁圧較差はTF群58.7 ± 21.8mmHg、TA群60.7 ± 23.3mmHg、平均左室駆出率はTF群60.0 ± 8.9%、TA群58.7 ± 11.4%、中等度～高度の大動脈弁逆流はTF群13.5%、TA群3.7%であった。大動脈弁輪径は20.9 ± 1.62mmであり、使用した弁サイズはTF群では23mmを71.9%に26mmを28.1%に使用した。手術結果 (術後24時間以内) では5例が解剖学的理由 (弁輪径が18mm未満または25mmより大きい、冠動脈位置が弁輪部より近接しているなど) でTAVRが施行できなかった。TAVR施行した59例中、1例がバルサルバ部の破裂で死亡、1例が留置に使用したガイドワイヤーが僧房弁腱索に引っかかりTAVRを断念し手術的なAVRを施行し成功した。1例が術中に冠動脈の左主幹部閉塞をおこし緊急冠動脈形成術施行し軽快した。2例で留置バルブの大動脈への位置移動があり、そのうち1例は1つ目のバルブを移動した大動脈にそのまま留置し2つ目のバルブを留置し成功。もう1例は1つ目のバルブを大動脈に留置し大動脈弁狭窄症はバルーン拡張術で終了した。術後7日以内のデータでは7例で頭部CTで脳梗塞を認めたがいずれも

無症状であった。術後30日での周術期結果は、5人 (7.8%) 死亡。そのうち4人が心血管関連死であり、1例が急性副腎不全症候群で死亡した。1例 (1.6%) があらたな症候性脳梗塞を発症した。7例 (10.9%) が新たな房室ブロックのために永久ペースメーカーの留置がなされた。臨床的予後は総死亡は30日後7.8%、6か月後10.9%、再入院30日後7.8%、6か月後28.1%、症候性脳梗塞は30日後1.6%、6か月後3.1%、心筋梗塞合併は認めなかった。(図8) これらの臨床結果はPartner試験から推測した結果より良好であり、本邦でのTAVRの結果は諸外国に比しても十分受け入れられるものであった。

Outcome	Clinical Outcomes					
	30 days			6 months		
	n=37	n=27	n=64	n=37	n=27	n=64
Death						
All (%)	5.4	11.1	7.8	5.4	18.5	10.9
Cardiovascular (%)	5.4	7.4	6.3	5.4	14.8	9.4
Repeat hospitalization (%)	2.7	14.8	7.8	16.2	44.4	28.1
All death or repeat hosp (%)	8.1	25.9	15.6	21.6	59.3	37.5
Stroke or TIA						
All (%)	5.4	14.8	9.4	5.4	18.5	10.9
Silent stroke by CT (%)	2.7	14.8	7.8	2.7	14.8	7.8
TIA (%)	0	0	0	0	0	0
Minor stroke (%)	0	0	0	0	0	0
Major stroke (%)	2.7	0.0	1.6	2.7	3.7	3.1
All death or major stroke (%)	8.1	11.1	9.4	8.1	22.2	14.1
Myocardial infarction						
All (%)	0	0	0	0	0	0
Peri-procedural (%)	0	0	0	0	0	0

図8 Sapienバルブ治療の臨床結果

SapienバルブによるTAVRは2013年10月1日に保険償還され、本邦でも本格的なTAVR時代にはいった。高度大動脈弁狭窄症患者の手術不能例またはハイリスク例にとってはより低侵襲な治療で延命またはQOLの改善につながる可能性があり、期待される治療である。しかしながら合併症を少なからず伴う治療であるため、手術での大動脈弁置換術の適応や、TAVRの適応もふくめて、心臓内科医師、心血管外科医、放射線専門医、心エコー専門医、老年医療医、心臓リハビリ専門医、心臓病棟、手術室、カテーテル室のコメディカルなどから構成されるハートチームでの症例検討、議論、それに基づくチーム医療が欠かせない治療法である。



【引用文献】

1. R.Rosenhek et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000 ; 343 : 611-7
2. R.Makkar et.al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1696-704
3. Gilard et.al.Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients.N Engl J Med 2012 ; 366 : 1705-1723

【追記】

SapienXT バルブは 2013 年 10 月 1 日に保険償還され本邦での実施可能となった。しかし、TAVR は厳格な施設基準があり、この基準を満たした施設で施行が開始された。施設基準の主なものは、ハイブリット手術室の設置、日本循環器学会、日本心血管外科学会、日本心カテーテル治療学会の関連施設および専門医の常勤、年間の大動脈弁置換術、大動脈ステント術、冠動脈形成術などの症例数などである。現時点

では沖縄県にすべての施設基準を満たす病院はない。ハイブリット手術室は手術室内にシネアンギオ装置を備えたものであるが設置に多額の予算が必要といわれている。いままで基準に合致したハイブリット手術室は沖縄県内になかったが、琉球大学附属病院にハイブリット手術室が新設され2013年10月1日より稼働中である。TAVR という高度先進医療は大学病院などの中核施設がになうべきものであり、現在琉大第三内科と第二外科との合同ハートチームで準備をしているところであるが、現時点では、数ある施設基準の中で一つだけ満たしていないものがあり施設申請にいたっていない。それは冠動脈形成術施行年間 100 例以上（先行導入施設は 200 例以上）という基準である。著者が 2013 年 7 月に琉球大学附属病院に赴任してから、冠動脈形成術数は徐々に増加しているが未だ基準を満たすところには達しておらず今後とも基準を満たすため努力を重ねている。





Q QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（73.慢性疾患・複合疾患の管理）を付与いたします。

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 現在、大動脈弁狭窄症の原因で最も多いのはリウマチ性のものである。
- 問 2. 重症大動脈弁狭窄症で心不全状態にある症例の予後はおよそ 2 年といわれている。
- 問 3. 大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の不能症例やハイリスク症例に対する経カテーテル的大動脈弁置換術が 2013 年 10 月に保険償還された。
- 問 4. PARTNER 試験では大動脈弁置換術不能症例で経カテーテル的大動脈弁置換術群と内科的治療群を比較しているが、1 年後の総死亡率は同等であった。
- 問 5. PARTNER 試験では大動脈弁置換術ハイリスク症例で経カテーテル的大動脈弁置換術群と大動脈弁置換手術群を比較しているが、1 年後の総死亡率は同等であった。

C ORRECT ANSWER!

10 月号 (Vol.49) の正解

くも膜下出血に対する脳動脈瘤コイル塞栓術－膨潤型コイル Hydrocoil の使用経験－

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 脳動脈瘤コイル塞栓術は、開頭クリッピング術と比較し予後が悪い。
- 問 2. 脳深部にある動脈瘤は、コイル塞栓術の良い適応である。
- 問 3. 破裂脳動脈瘤例には、コイル塞栓術の適応はない。
- 問 4. 破裂脳動脈瘤例では、密なコイル塞栓は再破裂の危険があるため禁忌である。
- 問 5. Hydro Gel coils を用いた塞栓術では、迅速な止血と密な塞栓が得られる。

正解 1.× 2.○ 3.× 4.× 5.○