

大動脈弁狭窄症の 診断と治療

大動脈弁狭窄症の最新治療TAVIのご紹介

【監修】林田 健太郎先生 / 慶應義塾大学医学部 循環器内科



Edw

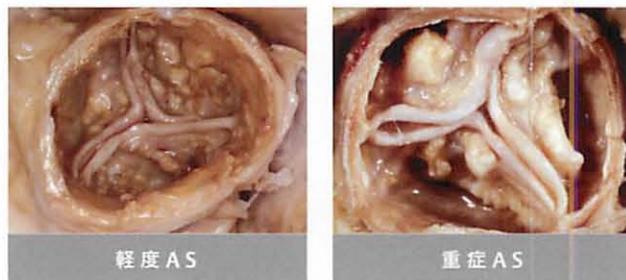
大動脈弁狭窄症とは？

弁膜症の代表的な疾患である大動脈弁狭窄症 (Aortic Stenosis, 以下AS) は、特に、高齢化が進む先進国において広がりを見せています。65歳以上の罹患率は2~4%¹で日本における潜在患者数は70~140万人と推定されます^{1,2}。年々増加する傾向にあるASに対する治療は、世界に先駆けて急速に高齢化が進む日本において、重要な課題となっています。



成人におけるASの原因

ASの原因には、加齢性、先天的要因、リウマチ熱の主に3つがあげられます³。以前はリウマチ熱によりASが発症するケースが多くみられましたが、リウマチ熱に対する治療が確立されたため、最近では加齢が最も多い原因であると言われています。右写真の通り、大動脈弁への石灰化が進行することにより、弁の開きが悪くなり狭窄が生じるというメカニズムです。



画像提供: Renu Virmani, M.D. (CV Path Institute)

[AS の 原因]



2 ASの症状

自覚しにくい症状の進行

ASは徐々に進行するため、症状が現れても「高齢のせい」と考える方が多く、自覚しにくいのが特徴です。

自覚症状が現れる頃には既に重症化している場合があるので、注意が必要です。重症化するにつれて、息切れや動悸、疲れやすさなどの症状が徐々に現れ、さらに進行すると、胸痛や失神などの重い症状が出たり、場合によっては突然死の可能性もあります。

軽度のうち



自覚症状がほとんどない

症状が進むと



軽い息切れ



めまい・疲れやすさ



動悸

重症化すると



強い息切れ



胸痛



失神

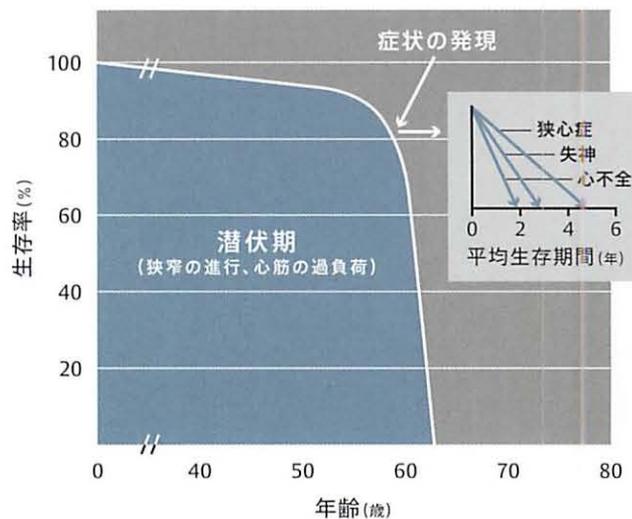
※ 症状には個人差があります。 ※ 症状がなくても、重症の場合があるので、注意が必要です。

3 ASの予後と生存率

ASの予後

症状が発現した後の予後は極めて悪く、狭心症が発現すると5年、失神が発現すると3年、心不全が発現すると2年といわれています⁴⁻⁶。

そのため早期発見、早期治療が大切です。

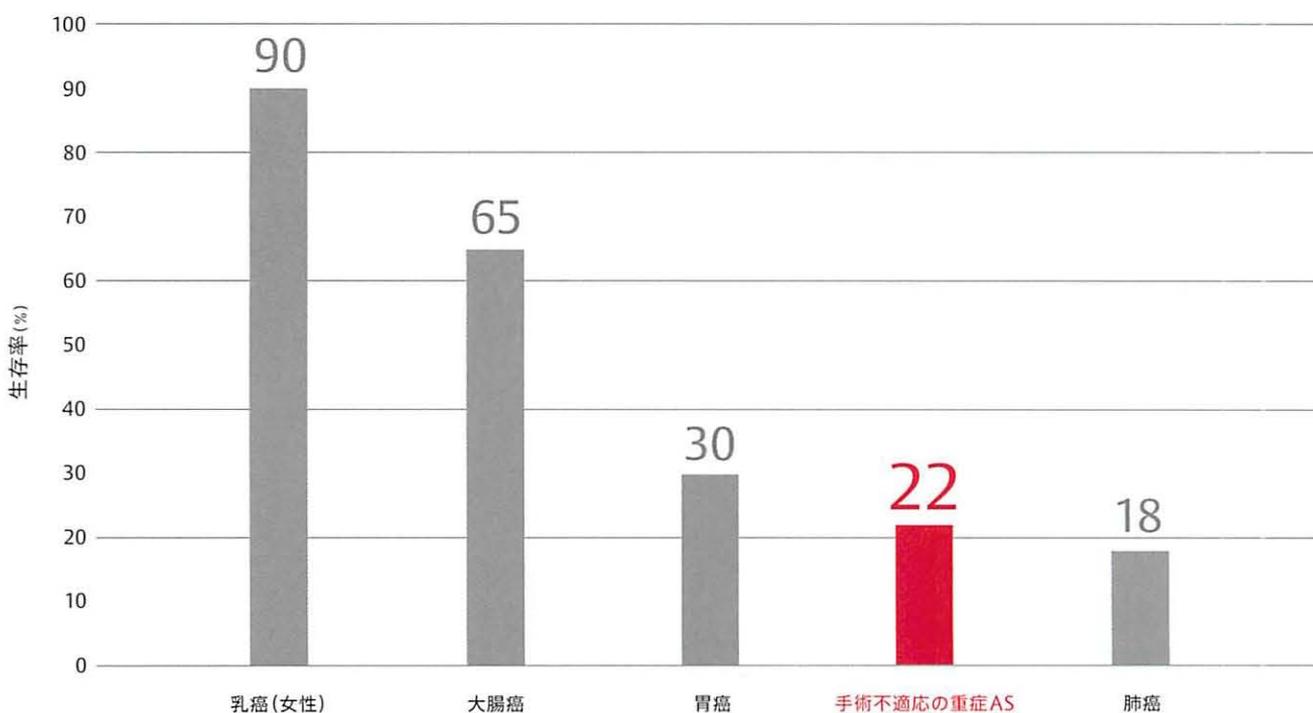


主な癌疾患の5年生存率との比較

手術不適応の重症ASの5年生存率は22%となっており、主な癌疾患と比べても決して高くはありません。

軽微な症状が発現した段階から、迅速に適切な治療の介入が求められます。

[5 年 生 存 率 ^{7,8}]



4 ASの診断

ASの聴診

ASのスクリーニング検査として最も有効かつ簡便なのが聴診です。

- 収縮期駆出性雑音
- II音が小さいか、または聴こえない。

他に頸動脈波の立ち上がりが遅い等の身体所見があります。

上記がASの特徴的な所見ですが、心雑音が認められ、少しでもASが疑われる場合は、心エコーでの検査を行うことが重要です。



ASの心エコー診断

以下の場合、重症ASと判定します。

- 弁口面積 $\leq 1.0\text{cm}^2$ (AVAi $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$)
- 圧較差 $\geq 40\text{mmHg}$
または 最高血流速度 $\geq 4.0\text{m/s}$

ただし、これらの基準を満たさなくても重症と判定される例 (low-flow low-gradient ASなど) があるため、専門医へご相談ください。

弁膜症 診断役立ちツール

エドワーズライフサイエンスのコーポレートサイトでは、デジタル記録した実際の症例の心音を聞きながら、聴診時のポイントをご確認いただける「聴診でわかる心臓弁膜症」と、心臓弁膜症の実際のエコー図画像とともに診断のポイントをご確認いただける「エコーでわかる心臓弁膜症」のソフトウェアをダウンロードいただけます。

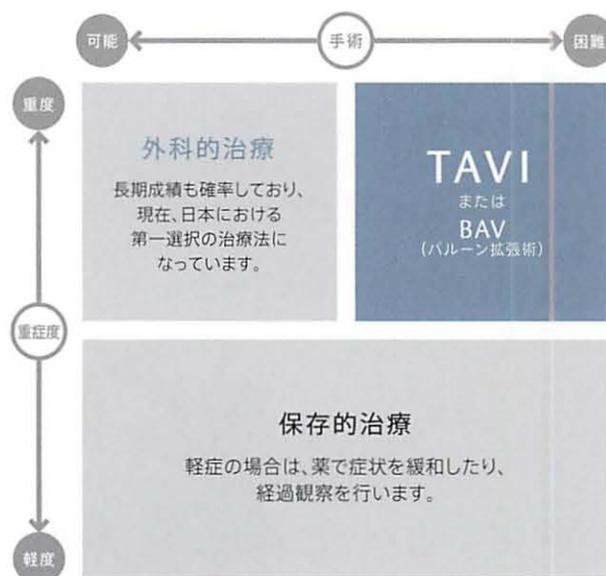


<http://www.edwards.com/jp/professionals/education/>

5 TAVI (経カテーテル大動脈弁治療) について

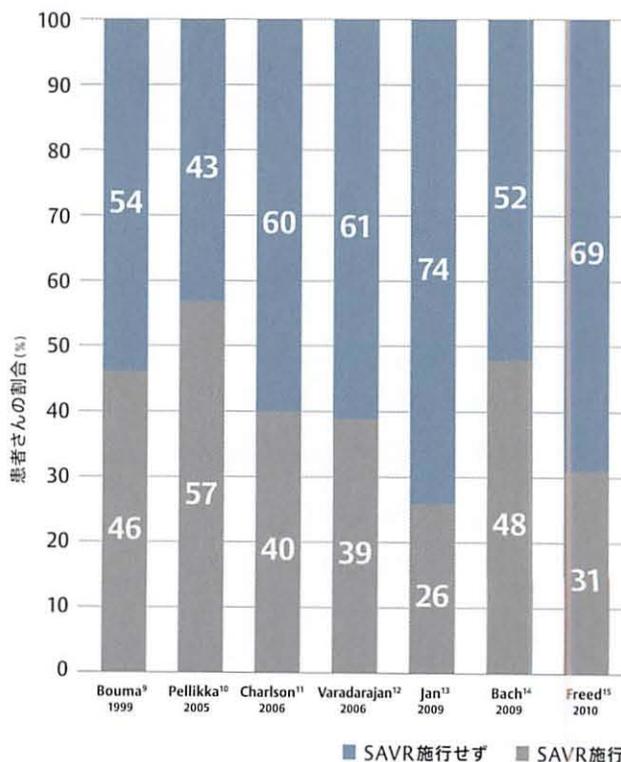
ASの治療法

ASに対する治療法は症状の進行度によって変わってきます。軽症の場合は、薬による保存的治療が選択されますが、狭窄した弁の根本的治療になるわけではありません。従って、重症ASにおいては従来、外科的大動脈弁置換術（以下、SAVR）がゴールドスタンダードとされてきましたが、SAVRの施行が困難な患者さんに対して新しい治療法である、TAVI（経カテーテル大動脈弁治療）が2013年10月より日本でも開始されました。（TAVIとは、Transcatheter Aortic Valve Implantationの略です。）



手術不適合の割合と判定

患者さんが重症ASと診断された場合、早期にSAVRを施行されることが望ましいのですが、全ての患者さんにSAVRが適応できるわけではありません。右のデータが示しているように、重症ASの少なくとも約40%の患者さんはSAVRを受けられていません。このような手術不適合の患者さんにとって、TAVIは新たな選択肢の1つとなります。



TAVIとは？

- 重症ASに対する新しい治療法で、開胸することなく、また心臓も止めることなく、カテーテルを使って人工弁を患者さんの心臓に留置します。
- 低侵襲に加えて、人工心肺を使用しなくて済むことから、患者さんの体への負担が少なく、入院期間も短いのが特徴です。
- 高齢のために体力が低下している患者さんや、他の疾患のリスクを持つ患者さん等が対象となる治療法です。合併症が生じると、重篤な状態となる可能性が高まります。

TAVIの適応

様々な要因を考慮してハートチームで総合的に判断します。

[SAVR or TAVI?]

| SAVR |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 虚弱ではない ■ 左室流出路に伸びる石灰化 ■ 低い冠動脈入口部 ■ 僧帽弁逆流 / 僧帽弁狭窄 ■ 透析患者 ■ 石灰化を伴わない重症AS |
| など |

| TAVI |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 虚弱 ■ COPD (慢性閉塞性肺疾患) ■ 頸部動脈狭窄 ■ 冠動脈バイパス術後 ■ 狭小弁論 ■ 胸壁奇形 ■ Porcelain Aorta (全周性の大動脈石灰化) |
| など |



STSスコアやEuroスコア等の周術期リスクスコアも参考にしながら総合的に判断します。

同じSTSスコアで
虚弱度の異なる患者事例



Porcelain Aorta
(全周性の大動脈石灰化)の事例



注記: エドワーズライフサイエンス(株) サビエンXT 添付文書には、使用目的、効能又は効果については下記のように記載されています。

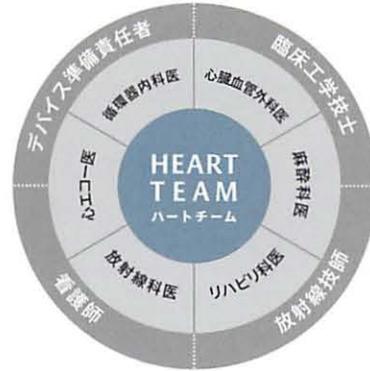
【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ワシ心のう膜弁)システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

6 TAVIの適応診断プロセス

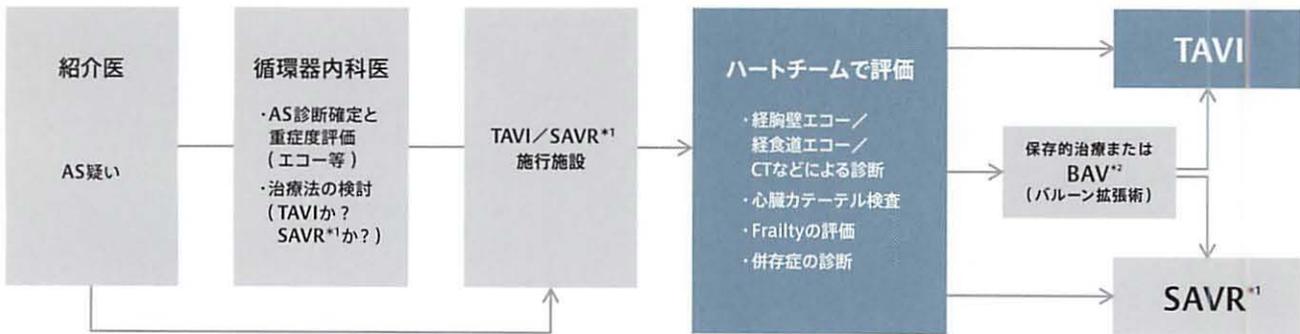
ハートチームによる治療体制

TAVIを行うにあたって、循環器内科医、心臓血管外科医、麻酔科医、心エコー医、放射線科医、リハビリ科医、コメディカルが協力して治療にあたる「ハートチーム」が結成されます。診療科の垣根を越えて、それぞれの専門分野の知識や経験を駆使し、患者さんに一番良い治療を選択し、術後管理までの全てのプロセスを「ハートチーム」で行います。



適応診断プロセス

患者さんの紹介後、TAVIハートチームが下記のプロセスで詳細な評価を行います。



BAV適応の患者 心原性ショック/低心機能/認知症/感染/非常に虚弱/弁輪径の計測/非心臓手術前のリスク低減

TAVIのプロセス



注記: 上記は患者さんのTAVIの推奨プロセスです。スクリーニング検査の順序は患者さんのプロフィールによって異なるため、実際はハートチームの判断で決定されています。

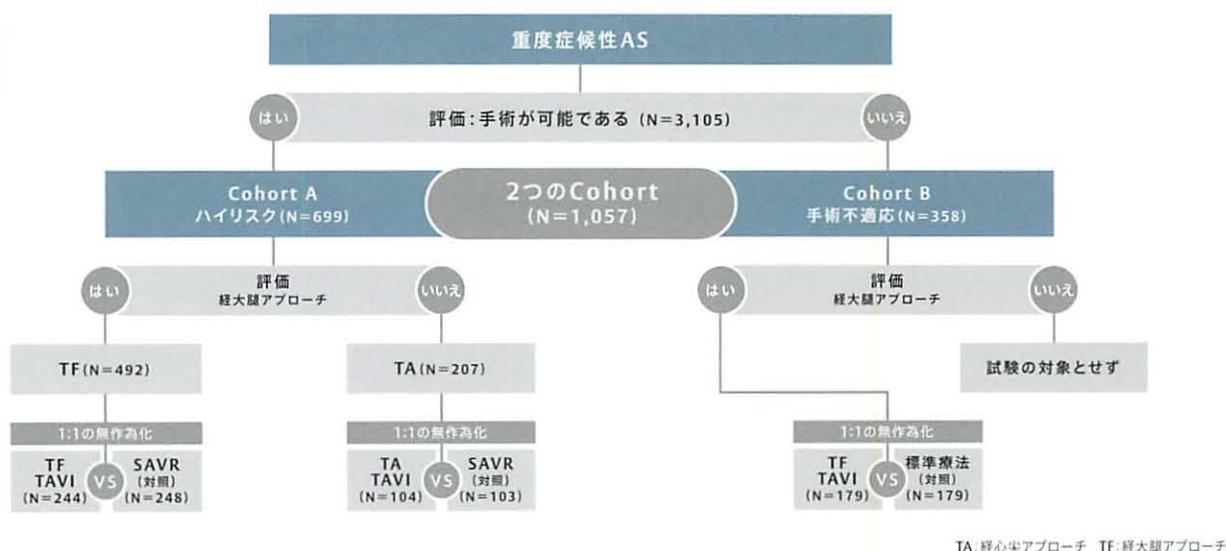
7

臨床成績

PARTNER Trial^{16,17}

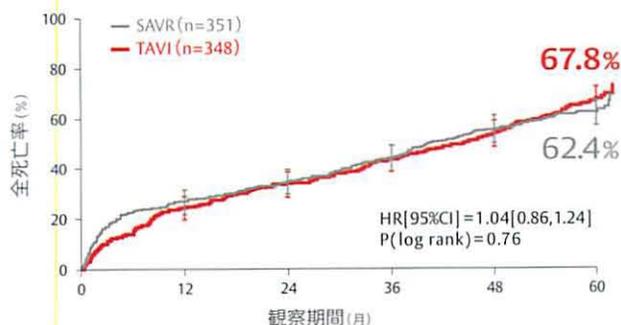
重症AS患者を対象に、TAVIの有用性を検証するために行われたランダム化比較試験です。手術のリスクが高いと判断されたハイリスク群において、経大腿アプローチ (TF) 群と経心尖アプローチ (TA) 群をそれぞれSAVRと比較したコホートAと、手術が不可能と判断された手術不適応群においてTF群と従来の標準治療群を比較したコホートBの2つのコホートで構成されたデザインとなります。

[PARTNER Trial プロトコール]



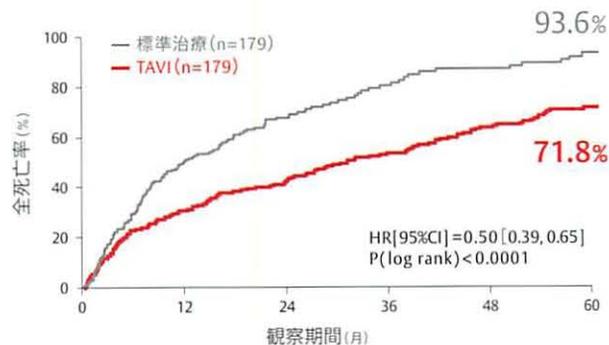
結果：全死亡率^{16,17}

TAVIおよびSAVRにおける5年後の全死亡率(コホートA)



| Number at risk | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| SAVR | 351 | 236 | 210 | 174 | 131 | 64 |
| TAVI | 348 | 262 | 228 | 191 | 154 | 61 |

TAVIおよび標準治療における5年後の全死亡率(コホートB)



| Number at risk | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|----|----|----|
| 標準治療 | 179 | 85 | 46 | 19 | 11 | 3 |
| TAVI | 179 | 124 | 101 | 81 | 63 | 35 |

* In an age and gender matched US population without comorbidities, the mortality at 5 years is 40.5%.

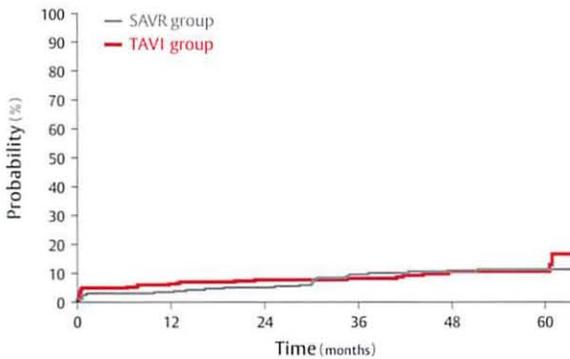
両コホートにおいて5年後の結果が報告されています。

AS治療のスタンダードであるSAVRと比較したコホートAにおける全死亡率は、SAVR群62.4%に対してTAVI群67.8%と同程度の結果となりました。

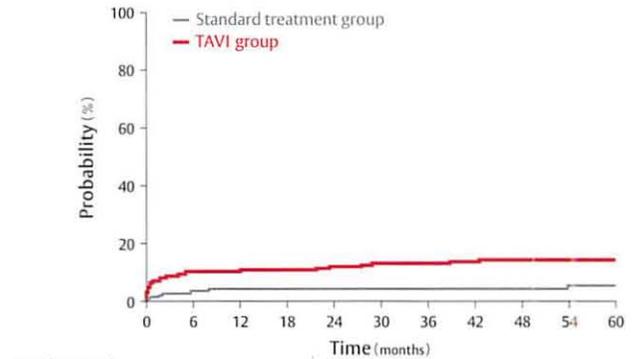
また、手術不可能であり根本的治療が行えない場合に選択される標準治療と比較したコホートBにおいては、5年後の全死亡率が標準治療群93.6%に対してTAVI群71.8%と有意に低い結果となりました。

■ 結果：脳卒中または一過性脳虚血発作^{16,17}

TAVIおよびSAVRにおける5年後の脳梗塞
または一過性脳虚血発作(コホートA)



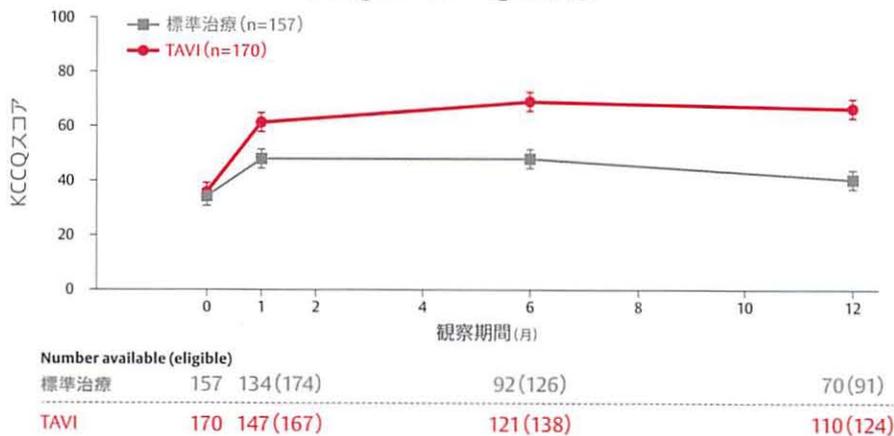
TAVIおよび標準治療における5年後の脳梗塞
または一過性脳虚血発作(コホートB)



5年後の脳卒中または一過性脳虚血発作の発症率は、コホートAにおいてはSAVR群14.7%に対しTAVI群15.9%、コホートBにおいては標準治療群18.2%に対しTAVI群16.0%と、どちらのコホートにおいても有意差は認められませんでした。

■ 結果：Quality of Life (QOL)¹⁸

KCCQスコアによるQOLの評価



TAVIによる治療では、生存期間の延長だけではなく生活の質の向上が期待されます。

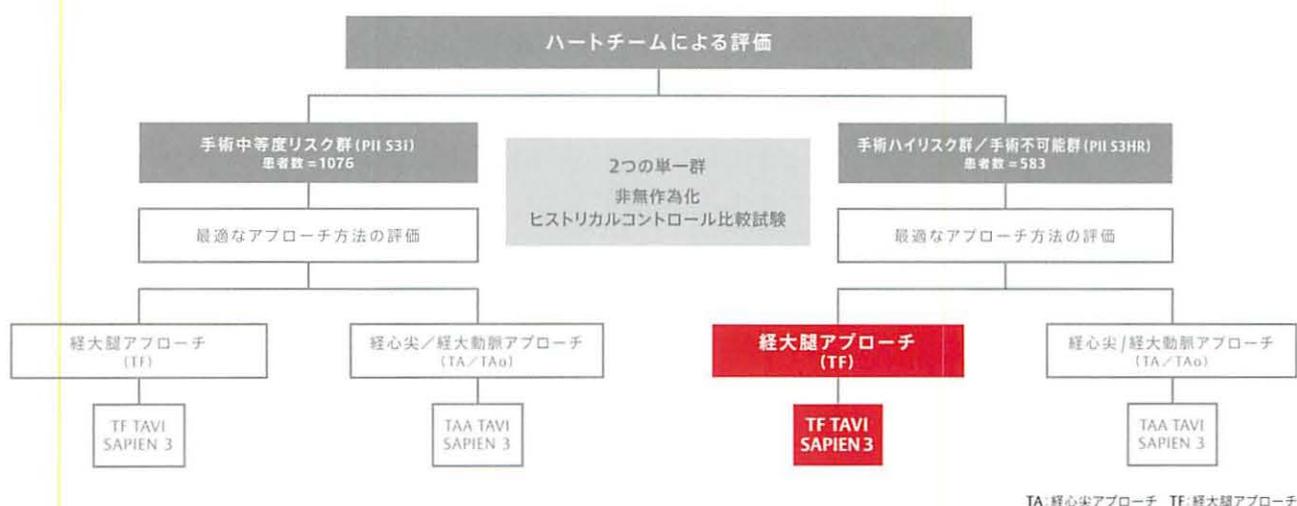
質問票により患者さんの健康状態(身体活動制限、症状、QOL、社会的制限など)を評価した結果、標準治療群に比べ30日、6か月、1年時における総合的な生活の質の改善が見られました。

従来、根本的な治療の選択肢がなかった手術不適応の重症AS患者さんに対して、生命予後が改善され、QOLの向上が望めるTAVIという新しい治療の選択肢を提供するため、PARTNER試験が行われ、有用性が示されました。TAVIは低侵襲治療であるため、手術負担が軽減され、早期の退院および社会復帰が可能になり、特に高齢の患者さんにとって有効性の高い治療であると言えます。

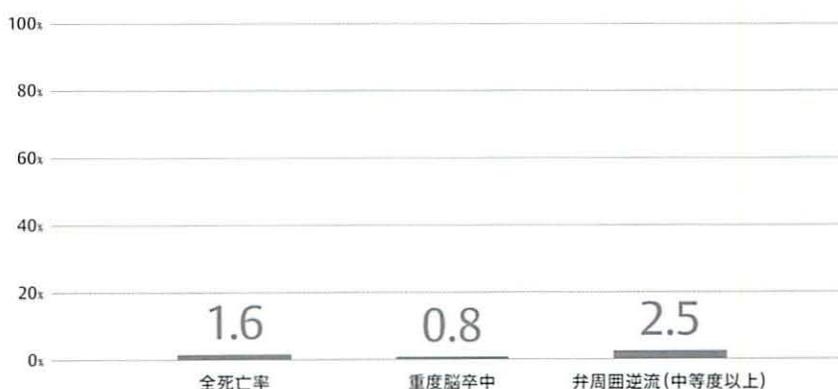
PARTNER II Trial S3 Cohort¹⁹

TAVIにおいて従来のデバイスによる蓄積された種々の知見をもとに、さらなる改良を重ねた次世代デバイスであるサビエン3の有用性を検証するために行われた臨床試験です。重症AS患者を対象に、手術ハイリスク群／手術不可能群と手術中等度リスク群の二つの群で構成された非無作為化ヒストリカルコントロール比較試験です。ここでは本邦で承認されている、手術ハイリスク群／手術不可能群における経大腿(TF)アプローチの成績を紹介します。

[PARTNER II Trial S3 Cohort プロトコール]



■ 結果：全死亡率・重度脳卒中・PVL (中等度以上)¹⁹



手術ハイリスク群／手術不可能群のうち、経大腿アプローチ (TF) を行った群における30日後の全死亡率は1.6%、重度脳卒中は0.8%であり、中等度以上の術後弁周囲逆流は2.5%と良好な成績が得られております。

SAPIEN3では、生体弁にスカート状の改良を施すことにより、予後に密接に関連する弁周囲逆流の発生率を抑えることが可能となりました。また、システムの低プロファイル化も血管合併症の発生率低下等に寄与していると考えられます。サビエン3においてもPARTNER試験と同様に、長期成績における同等以上の成績が期待されます。

8 使用成績調査

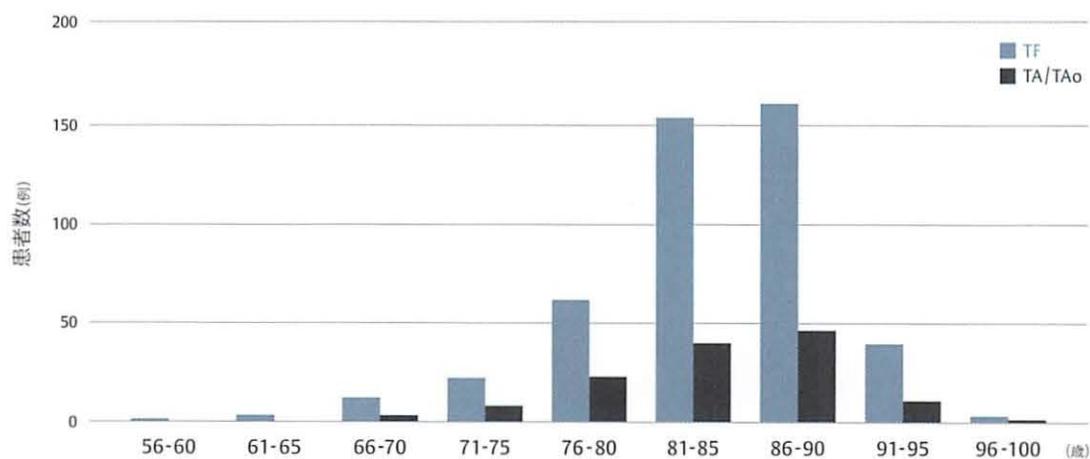
調査概要

- 調査対象医療機器販売名：サビエンXT(サイズ23、26mm)
- 調査期間：2013年6月～2015年8月
- 調査対象施設数：30施設
- 登録症例数：594例(経大腿アプローチ：460例、経心尖／経大動脈*アプローチ：134例)

※ 経大動脈アプローチは適応外使用となります。

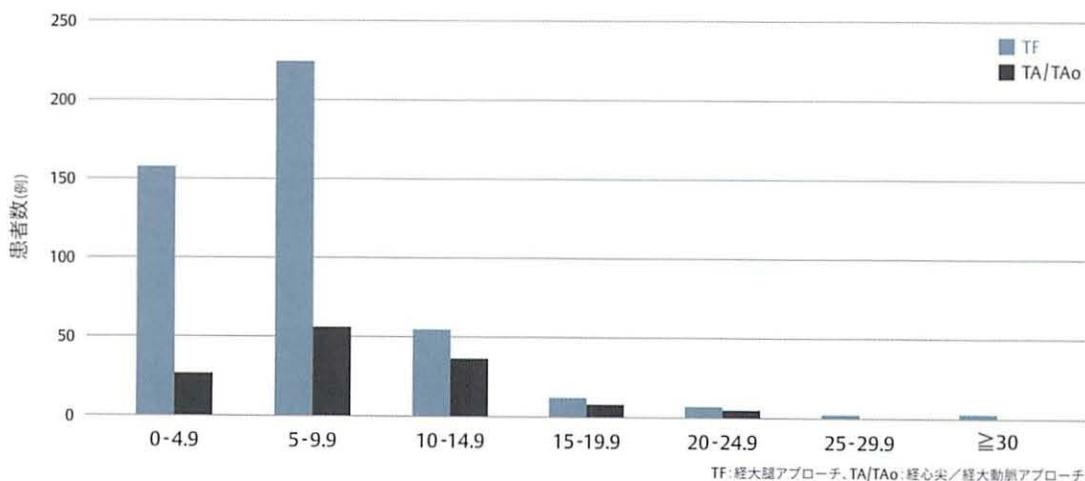
結果

■ アプローチ別にみた患者年齢



※ TAVI Registryに登録されたデータのうち、サビエンXT使用成績調査対象データについてエドワーズライフサイエンス株式会社が解析を実施。

■ アプローチ別にみたSTSスコア

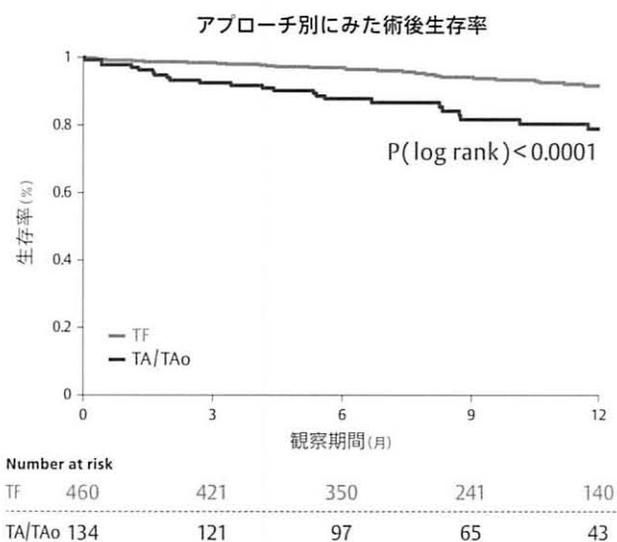
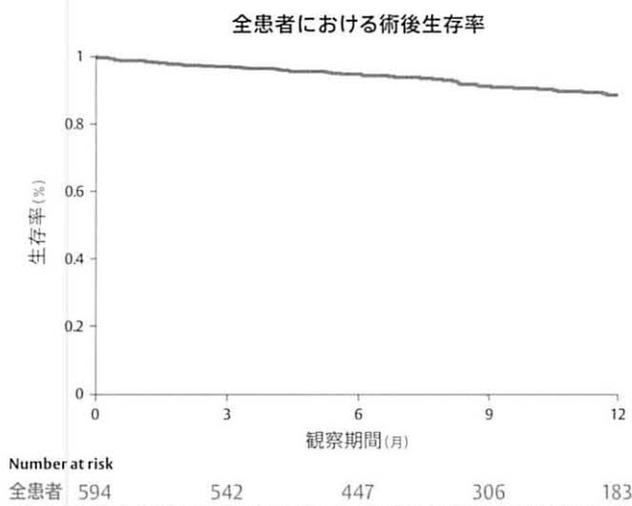


※ TAVI Registryに登録されたデータのうち、サビエンXT使用成績調査対象データについてエドワーズライフサイエンス株式会社が解析を実施。

■ 術後生存率

2015年8月までに報告された30日後および1年後の生存率は下記の通りであった。

- 全患者における術後生存率は、30日後98.8%、1年後88.7%であった。
- TAVIのアプローチ別にみたら、TF患者における術後生存率は、30日後99.1%、1年後91.7%、TA患者における術後生存率は、30日後97.8%、1年後78.9%であった。



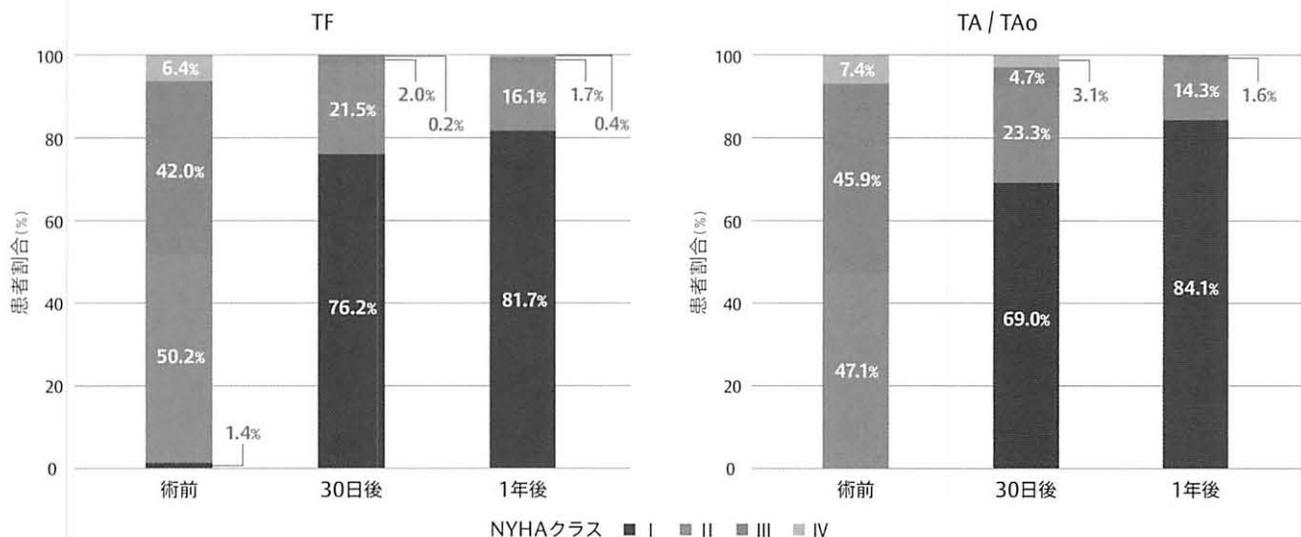
TF: 経大腿アプローチ、TA/TAo: 経心尖/経大動脈アプローチ

※ TAVI Registryに登録されたデータのうち、サビエンXT使用成績調査対象データについてエドワーズライフサイエンス株式会社が解析を実施。

■ アプローチ別にみたNYHA心機能分類

2015年8月までに報告された術前、30日後、1年後のNYHA心機能分類は下記の通りであった。

(術前および各フォローアップで判定可能であった症例)

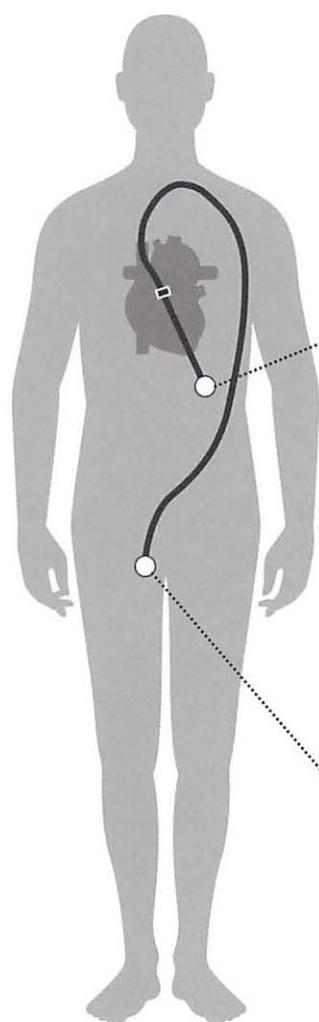


※ TAVI Registryに登録されたデータのうち、サビエンXT使用成績調査対象データについてエドワーズライフサイエンス株式会社が解析を実施。

9 TAVIのアプローチ法および使用製品

TAVIのアプローチ法

TAVIには、二つのアプローチがあります。一つは、大腿動脈から逆行性にカテーテルを進めるTransfemoral(経大腿)アプローチです。もう一つは、血管径や蛇行などの評価により適切な血管アクセスが確保できない場合、肋骨の小切開により心尖部から順行性にカテーテルを進めるTransapical(経心尖)アプローチです。患者さんの状態に適した方法をハートチームが決定しますが、どちらのアプローチにしても、身体的な負担が少なく大動脈弁を治療することができます。

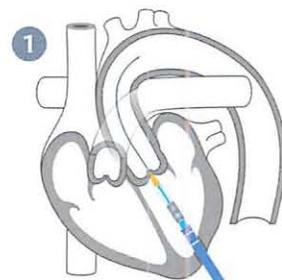


TA TRANSAPICAL

けいしんせん
経心尖アプローチ

TF TRANSFEMORAL

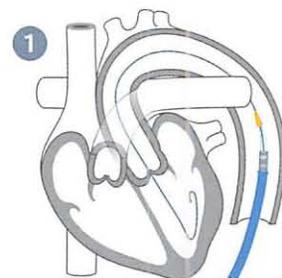
けいだいたい
経大腿アプローチ



肋骨の間を小さく切開し(6~7cm)、そこから折りたたまれた生体弁を装着したカテーテルを心臓の先端(心尖部)を通じて挿入します。



折りたたまれた生体弁を装着したときのカテーテル

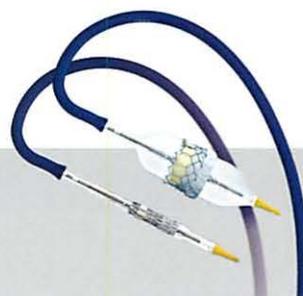


鉛筆ほどの太さに折りたたまれた生体弁を装着したカテーテルを、1cm弱の小さな穴から太ももの付け根にある大腿動脈に入れて、心臓まで運びます。

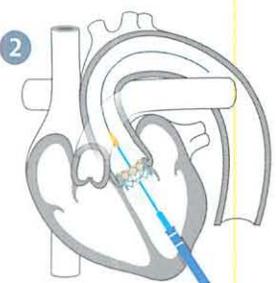
TAVIに使用される主な製品



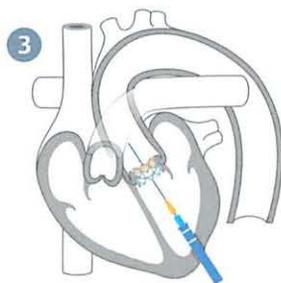
経カテーテル生体弁



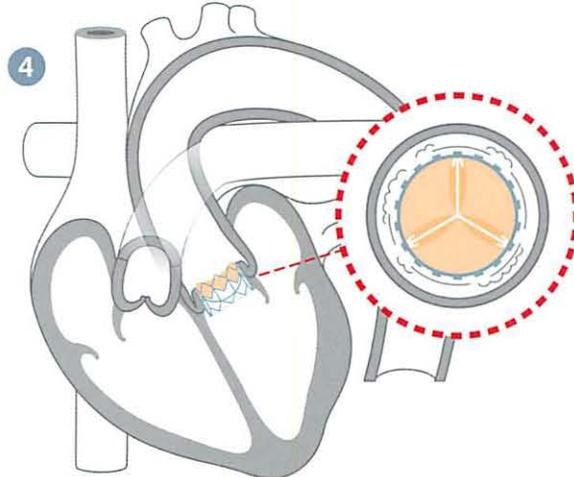
デリバリーシステム



生体弁が大動脈弁の位置に到達したらバルーンを拡張し、生体弁を広げ、留置します。



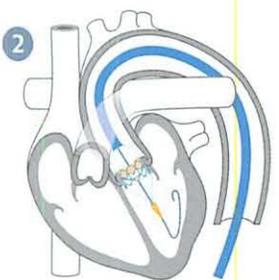
生体弁を留置した後は、カテーテルを抜き取ります。



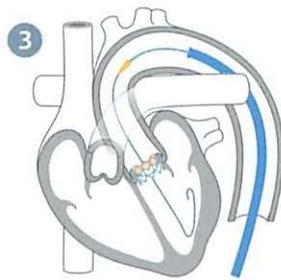
生体弁は留置された直後から、患者さんの新たな弁として機能します。



バルーンを拡張したときの生体弁



生体弁が大動脈弁の位置に到達したらバルーンを拡張し、生体弁を広げ、留置します。



生体弁を留置した後は、カテーテルを抜き取ります。





医療従事者向け TAVIの情報サイトがOPENしました

サイト監修: 林田健太郎 先生 / 慶應義塾大学医学部 循環器内科 専任講師

主なコンテンツ

大動脈弁狭窄症の
病態と診断

TAVIの
適応

TAVIの
臨床成績

使用成績
調査

ビデオ
ライブラリー



TAVIに関する資料のご請求や診療に役立つツール等のダウンロードもできます。
<http://tavi-web.com/professionals/>

www.TAVI-web.com
(一般向けTAVIの情報サイト)にも
本サイトのリンクをご用意しています。

1. 「TAVI」で検索

TAVI

2. 「www.TAVI-web.com
(一般向けTAVIの情報サイト)」

右上に「医療従事者向けサイト」の
リンクがあります。



References:

- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
- 総務省人口推計 (平成28年1月1日現在) Available from <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201606.pdf> (アクセス日, 2016年6月28日).
- Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, et al. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993;24: 1330-8.
- Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-7.
- Lester SJ, Heilbron B, Gin K, et al. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*. 1998;113:1109-14.
- Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart*. 2000;84:211-8.
- National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. Cancer stat fact sheets - <http://seer.cancer.gov/statfacts/> (Cited 2016 Jun 2).
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:722-7.
- Bouma BJ, Van Den Brink RB, Van Der Meulen JH, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82:143-8.
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-5.
- Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:312-21.
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2111-5.
- Jan F, Andreev M, Mori N, et al. Unoperated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:S753.
- Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:533-9.
- Freed BH, Sugeng L, Furlong K, et al. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol*. 2010;105:1339-42.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477-84.
- Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2485-91.
- Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124:1964-72.
- Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016 Mar 31. [Epub ahead of print]

販売名/承認番号 サビエンXT/22500BZX00270
販売名/承認番号 エドワーズ サビエン3/22800BZX00094

エドワーズ ライフサイエンス株式会社

本社: 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号 Tel.03-6894-0500 edwards.com/jp

© 2016 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2016059 1608_1_30000

