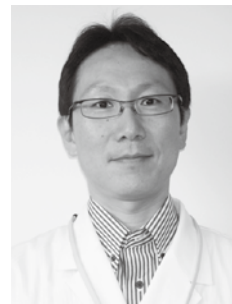


経カテーテル的人工弁 (transcatheter heart valve: THV) — TAVI (transcatheter aortic valve implantation) 用人工弁について

名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学

大島 英揮

Hideki OSHIMA



1. はじめに

経カテーテル的に留置するための人工弁 (transcatheter heart valve: THV) の進歩には目を見張るものがある¹⁾。最近では、経カテーテル大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation: TAVI) に限らず、僧帽弁にまで開発は進んでおり、transcatheter mitral valve implantation (TMVI) の臨床試験が始められている。開胸による外科的人工弁置換術に使用される人工弁にも、これらの技術が応用され sutureless valve が開発され臨床に用いられている。本稿では THV、とくに TAVI 用人工弁に焦点を絞り最近の進歩を概説する。

2. Two type of THVs for TAVI : balloon-expandable vs. self-expandable (図1, 表1)

2002年にCribierが初めてTAVIを施行して以来、これまでに世界中で100,000人以上の患者がTAVIを施行されている²⁾。そして、それらの症例のうち大多数にはSAPIEN (Edwards Lifesciences) もしくはCoreValve (Medtronic) が移植されている。

欧州では、十数種類の弁がCE markを取得し臨床使用されている。一方、米国ではSAPIEN XTとCoreValveのみがFDA (Food and Drug Administration) の承認を得ているのみであったが、ようやく2015年6月にSAPIEN IIIとCoreValve Evolut Rが認可を獲得した。

本邦では2013年6月にSAPIEN XT、2015年3月にCoreValveがPMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices

Agency) の承認を受け使用可能となっている。大阪大学では2013~2014年にかけて臨床治験としてACURATE Neo/TFを15例の症例に施行し良好な成績を報告しており、今後も第二世代のTHVが本邦でも使用可能となることを期待せざるを得ない³⁾。

現在臨床で使用されている、あるいは臨床試験中にあるTAVI用THVのleafletはすべて生体弁である。そのleafletをおさめるフレームには様々な工夫を凝らした開発がなされている。構造的には大きく2つに分類される。1つはballoon-expandable valve (BEV)、もう1つはself-expandable valve (SEV) である。BEVはradial strength (弁輪に保持する力) が強い分、過剰なoversizingがなされれば基部破裂を引き起こす恐れがあり、逆にundersizingは弁周囲逆流 (paravalvular leak: PVL) や弁の逸脱・遊走につながる。また、native aortic annulusは楕円形 (oval shape) であるにもかかわらず正円形に拡がろうとすると若干の無理が生ずる。SEVはそのradial-forceによって弁輪部に接着するのでBEVのように強制的に弁輪部に圧力がかかることはなくnative aortic annulusの形に追従し基部破裂のリスクは低いと考えられる。しかし、現在最も植え込まれているCoreValveはその構造上positioningが適切でなければ房室ブロックを引き起こしやすく、また圧着力がBEVに比して弱いため植え込み早期にはPVLが出やすいという弱点を有する⁴⁾。これまでに唯一行われたBEV (Edwards SAPIEN XT) とSEV (Medtronic CoreValve) を比較した前向き試験がCHOICE trial⁵⁾ である。一次エンドポイントとして“device success”としており、これには中等度以上のPVLがないことも含まれる。そのため、早期のPVLが比較的認められやすいSEVにおいてはdevice success rateが下がってしまい、BEV 95.9% vs. SEV 77.5%という有意差が認められる形となった。事実、PVLについては術直後18.3%で

■ 著者連絡先

名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学
(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65)
E-mail. hoshima@med.nagoya-u.ac.jp

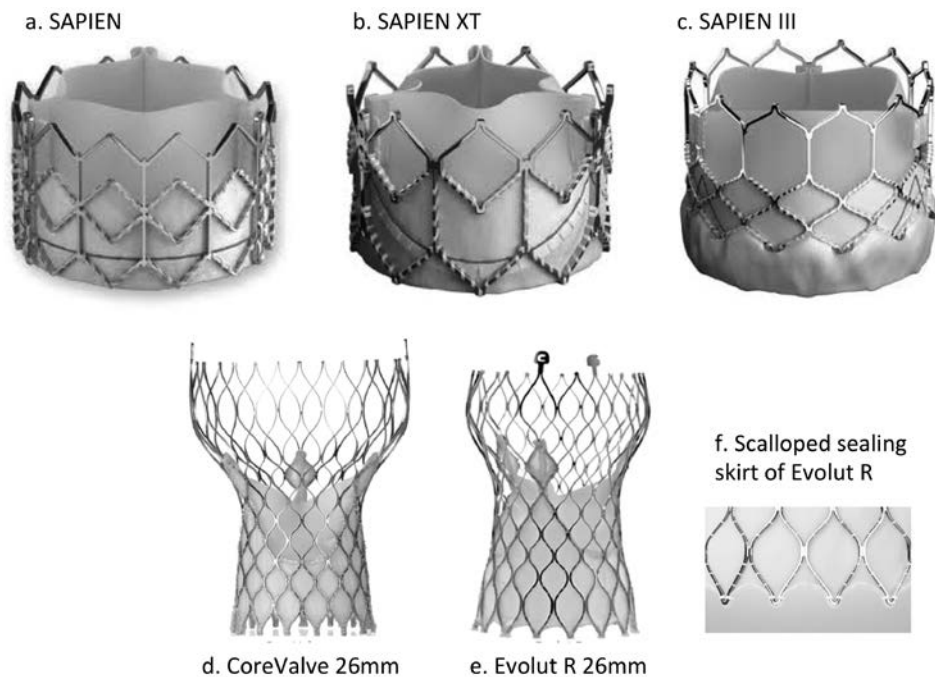


図1 SAPIEN vs. CoreValve

a : SAPIEN, b : SAPIEN XT, c : SAPIEN III, d : CoreValve, e : CoreValve Evolut R, f : Evolut R scalloped sealing skirt. cはBourantas CV, Serruys PW: Evolution of transcatheter aortic valve replacement. Circ Res 114: 1037-51, 2014より転載。 [写真提供 a, b : エドワーズライフサイエンス (株), d, e, f : 日本メドトロニック (株)]

あったものが術後30日では7.2%に減弱している。この頻度はAdamsらによって発表されたものと同等ではあるが⁶⁾, BEVの術直後4.1%, 術後30日0.0%と比べれば明らかに劣る結果である。今後, CHOICE trialの長期成績の結果が待たれるところである。もう1つ問題な点があり, ペースメーカー移植率もBEV 17.3%に対してSEV 37.6%と異常に高く, この数値はAdamsら⁶⁾の19.8%に比し倍近い発生頻度であり何らかのtechnical failureがあったのではないかと疑問が残る。

BEV, SEVの双方に長所, 短所があり, 一概にどちらか一方が優れているという訳ではなく, case-by-caseで選択される必要がある。事実, 数種類のTHVが使用可能なEU諸国では, 患者の解剖学的特性に合わせて最もfittingに優れると考えられるvalveを選択している。その際には当然, access rootやcomorbidityも同時に考慮に入れる必要がある。そのため, TAVIが成功につながる最も重要な因子は術者の経験値であると考えられる。

3. Next generation THVs for TAVI (表1, 図2)

TAVI用のTHVに求められる課題には以下の点が挙げられる。

- ①PVLがないこと
- ②Accurate positioning (reposition), retrieve (recapture)

が可能なこと

- ③伝導障害が少ないこと
- ④細いシースでのdeliveryが可能
- ⑤Lower profile

TAVI後の中等度以上のPVLは長期予後を不良にする大きな因子である^{7),8)}。PVLの生じるメカニズムには, ①人工弁のundersize, ②不適切なpositioning, ③aorta-LVOT (left ventricular outflow tract) angle (特にSEVで重要) が考えられる。SAPIEN XTやCoreValveに続いて開発されたTHVはPVLを減らすべく様々な技術が施されている。以下, 代表的なものを概説する。

Edwards SAPIEN III (図1c) : PVLを軽減するためにskirtを有していることが従来のSAPIEN valveと大きく異なる。また, repositioningやretrievingができない代わりに正確な位置に移植できるようdistal flex mechanismやfine positioning control systemが備わっている。2015年3月に米国心臓病学会で報告された成績によれば, high-risk群であっても30日全死亡はわずか2.2%であり, 全症例における中等度以上のPVLも3.8%であった。

CoreValve Evolut R (図1e, f) : CoreValveの改良型であり, 適切な位置への移植を可能にするrepositioningとretrieving機能を有している。また, 貝殻形状のsealing skirtを延長し, 一貫したradial forceを提供できるフレーム

表1 各種人工弁

Currently available valve in JAPAN											
Valve	Company	Valve material	Stent material	Valve size (mm)	Access	Deliverly catheter size (Fr)	Expansion	Reposition-able	Retrievable	CE mark	FDA
Edwards SAPIEN	Edwards Lifesciences	Bovine pericardium	Stainless	23, 26	TE, TA	22, 24 (TF) 26 (TA)	Balloon expandable	No	No	Yes	Yes
Edwards SAPIEN XT	Edwards Lifesciences	Bovine pericardium	Cobalt chromium	20, 23, 26, 29	TF, TA	16, 18 (TF) 24 (TA)	Balloon expandable	No	No	Yes	Yes
CoreValve	Medtronic	Porcine pericardium	Nitinol	23, 26, 29, 31	TF, TAO SCL	18	Self-expandable	No	No	Yes	Yes
Next Generation											
Valve	Company	Valve material	Stent material	Valve size (mm)	Access	Deliverly catheter size (Fr)	Expansion	Reposition-able	Retrievable	CE mark	FDA
Edwards SAPIEN III	Edwards Lifesciences	Bovine pericardium	Cobalt chromium	23, 26, 29	TF, TA, TAO	14, 16 (TF) 18, 21 (TA)	Balloon expandable	No	No	Yes	Yes
Edwards CENTERA	Edwards Lifesciences	Bovine pericardium	Nitinol	23, 26	TF	14 eSheath	Self-expandable	Yes	Yes	No	No
CoreValve Evolut R	Medtronic	Porcine pericardium	Nitinol	23, 26, 29, 31	TF, TAO SCL	18	Self-expandable	Yes	No	Yes	Yes
Engager	Medtronic	Bovine pericardium	Nitinol	23, 26	TA	29	Self-expandable	Yes	No	Yes	No
Direct Flow Medical Valve	Direct Flow Medical	Bovine pericardium	No stent (polyester fabric cuff)	23, 25, 27, 29	TF, SCL	18	Inflation of ring balloons by a polymer	Yes	Yes	Yes	No
JenaValve	JenaValve Technology	Porcine native aortic valve	Nitinol	23, 25, 27	TA	32	Self-expandable	Yes	Yes	Yes	No
Sadra Lotus Medical	Boston Scientific	Bovine pericardium	Nitinol	23, 27	TF	18	Self-expandable	Yes	Yes	Yes	No
Portico valve	St. Jude Medical	Porcine pericardium	Nitinol	23, 25	TF	18	Self-expandable	Yes	No	Yes	No
Symetis Acurate	Symetis	Porcine native aortic valve	Nitinol	23, 25, 27	TF, TA	18 (TF), 28 (TA)	Self-expandable	Yes	No	Yes	No
Trinity	Transcatheter Technologies	Bovine pericardium	Nitinol	20	TA, TF	30	Self-expandable	Yes	Yes	No	No
Heart Leaflet Technologies	Heart Leaflet Technologies	Porcine pericardium	Nitinol	21, 23	TF	18	Self-expandable	Yes	Yes	No	No
Colibri Heart Valve	Colibri Heart Valve	Porcine pericardium	Stainless		TF	14	Balloon expandable	No	No	No	No

TA, transapical; TAO, transaortic; TF, transfemoral; SCL, subclavian.

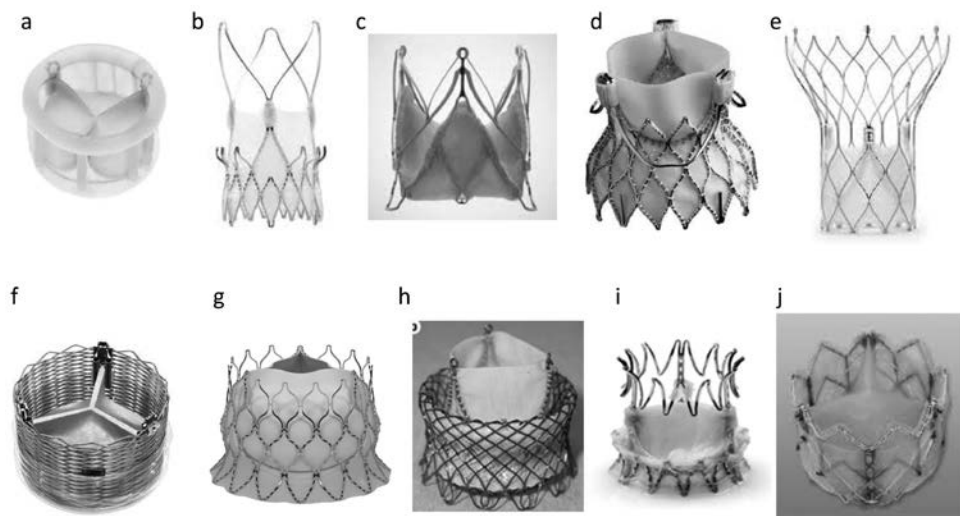


図2 New generation THVs

a : Direct Flow Medical, b : Symetis ACURATE, c : JenaValve, d : Engager, e : Portico, f : Sadra Lotus Medical, g : CENTERA, h : Heart Leaflet Technologies, i : Trinity, j : Colibri Heart Valve.

a, c, g~jは Bourantas CV, Serruys PW: Evolution of transcatheter aortic valve replacement. *Circ Res* 114: 1037-51, 2014より転載。

bは Maeda K, Kuratani T, Torikai K, et al: New Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Device for Transfemoral Implantation- Early Results of the First-in-Asia Implantation of the ACURATE Neo/TF(TM) System. *Circ J* 79: 1037-43, 2015より転載。

e : Portico and St. Jude Medical are trademarks of St. Jude Medical, Inc. or its related companies. Reprinted with permission of St. Jude Medical, ©2015. All rights reserved.

[写真提供 d : 日本メドトロニック (株), e : セント・ジュード・メディカル (株), f : ボストン・サイエンティフィック ジャパン (株)]

を開発しPVLの軽減を図っている。フレーム高の縮小によってaorta-LVOT angleが大きい症例であっても良好なfittingが得られるようにデザインされている。

Direct Flow Medical (図2a) : 極めてユニークな発想から開発されたTHVである。他のTHVは何らかの金属をフレームに採用しているが、Direct Flow Medical valveはdouble polyester cuffを採用している。そのcuff内に生理食塩水を注入しcuffを膨らませたり、逆に吸引しcuffを縮ませたりすることが可能で、そのために繰り返してpositioningをとることが可能であり正確な位置決めが可能となっている。適切な位置に弁が誘導できた後にcuff内の生理食塩水を急速に硬化するpolymerに置換し弁を固定する。Schoferらによって報告された多施設共同研究では、“device success” 93%, 全死亡1.3%, 中等度以上のPVL 1.4%と極めて良好な成績であった⁹⁾。

Symetis ACURATE (図2b) : Stabilization arches, upper crown, inner and outer anti-PVL skirtsから構成されている。2ステップで弁は展開されるが、第一段階でupper crownが石灰化大動脈弁を押し広げ、広げた大動脈弁尖をupper crownが覆いかぶさるようにして左室側に押し下げ、このメカニズムによって冠動脈閉塞を防ぐ構造になっている。そして開放されたstabilization archによって大動脈壁に固定される。第二段階では、delivery sheathから人工弁を解放するが、そのときに弁自体が適切な位置に自動的に

positioningされる“self-seating”とPVLを防ぐ“self-sealing”構造を有しているのが特徴である。最近、欧州の多施設で実施されたACURATE TAのregistryの結果が報告されたが、success rate 98%, 全死亡6.8%, 中等度以上PVL 2.3%と良好な成績であった¹⁰⁾。

JenaValve (図2c) : この弁も2ステップによって展開される。最初に弁の上部が展開される。弁の上部には3つのfeeler (触覚) という構造物があり、これが開くことによって人工弁はバルサルバ洞に固定される。この際、人工弁の交連部とnative valveの交連部がぴったり一致するようにpositioningされるように作られている。この後に弁の下部を開放する。弁下部にはJenaClipというanchoring systemが備わっており、このJenaClipが展開すると先に開いているfeelerとJenaClipとの間でnative valveの弁尖が挟み込まれ人工弁が固定される (“paper clip mechanism”)。Native valveの位置に正しく固定されるため弁の遊走やPVLが防げる。JUPITER registryの中間報告でも、術直後のPVLは1例もなかったと報告¹¹⁾されている。

Engager¹²⁾ (図2d) : Medtronicが開発したBEVである。デザインとコンセプトはJenaValveに類似する点がある。フレームはmain frameとsupport frameの2つから構成されている。先に上部にあるsupport frameが展開されnative aortic leafletを把持する (JenaValveのfeelerに類似する)。次に弁下部のpolyester sleeveに逢着されたmain frameが

展開され、先に開いている support frame との間で native leaflet を挟み込みながら THV が移植される。Seiffert らの Engager, Jena Valve, Symetis を比較した報告によれば、PVL はそれぞれ 4.0%, 5.7%, 0.0%, ペースメーカー移植率は、30.0%, 14.8%, 21.0% であり、PVL 制御についてはかなり良好な成績であった¹³⁾。

Edwards CENTERA¹⁴⁾ (図 2g) : Edwards Lifesciences が開発した SEV であり、未だ臨床試験中の状態である。CENTERA は同社の BEV である SAPIEN と共通点が多いが、大きな違いはフレームに他社同様 nitinol stent を用いていることである (SAPIEN は cobalt chromium)。SAPIEN に比して radial force が減弱し楕円形の弁輪への追従性が高まっている。さらに、valve deployment 時に起きてしまう若干のズレを克服するために motorized system を採用している。これまでの manual unsheathing 操作による deployment にはどうしても力を要するため、unsheathing している間に THV の位置がわずかにズレてしまう傾向があった。この操作を電動化することで正確な positioning が得られるようになっている。

Sadra Lotus Medical (図 2f) : 他の THV と異なる点は、完全に deploy (展開) はされるが release (遊離) する前に弁の位置と逆流の程度を評価できる点である。正確な positioning の後に release するため、成績を安定させることが可能となる。フレームは nitinol 製であるが、その下部外側には adaptive seal が施され凸凹した弁輪部に追従して接着する構造となっている。Gooley らの報告では、PVL は CoreValve 16.7% に比し Lotus 4% と少なかったが、ペースメーカー移植は 28% と決して満足のいく成績ではなかった¹⁵⁾。

4. 終わりに

数年前までは人工弁の開発は、①耐久性、②優れた血行動態、③抗血栓性を中心に進められてきていたが、2002 年の epoch-making な TAVI の登場によって新たな局面に突入したと思われる。はじめに述べたように TAVI で得られた情報と技術が外科用人工弁にも応用され sutureless valve が登場している。本稿では述べることができなかったが、TMVI の進歩にも目覚ましいものがあり、今後も目を離すことはできない状況である。現在のところ、これらの THV はすべて海外製である。今後は本邦においても THV の開発がなされることを切に期待する。

本稿の著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Bourantas CV, Serruys PW: Evolution of transcatheter aortic valve replacement. *Circ Res* **114**: 1037-51, 2014
- 2) Agarwal S, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, et al: Transcatheter aortic valve replacement: current perspectives and future implications. *Heart* **101**: 169-77, 2015
- 3) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, et al: New Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Device for Transfemoral Implantation- Early Results of the First-in-Asia Implantation of the ACURATE Neo/TF(TM) System. *Circ J* **79**: 1037-43, 2015
- 4) Barbanti M, Leipsic J, Binder R, et al: Underexpansion and ad hoc post-dilation in selected patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* **63**: 976-81, 2014
- 5) Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al: CHOICE investigators: Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* **311**: 1503-14, 2014
- 6) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* **370**: 1790-8, 2014
- 7) G n reux P, Head SJ, Hahn R, et al: Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol* **61**: 1125-36, 2013
- 8) Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al; PARTNER 1 trial investigators: 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* **385**: 2477-84, 2015
- 9) Schofer J, Colombo A, Klugmann S, et al: Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* **63**: 763-8, 2014
- 10) Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S, et al: First registry results from the newly approved ACURATE TA™ TAVI system †. *Eur J Cardiothorac Surg* **48**: 137-41, 2015
- 11) Wendler O, Kappert U, Ensminger S, et al: The JUPITER registry: thirty-day primary endpoint results of a second generation transapical TAVI system. *EuroPCR* 2014
- 12) S ndermann SH, Holzhey D, Bleiziffer S, et al: Medtronic Engager™ bioprosthesis for transapical transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* **9** Suppl: S97-100, 2013
- 13) Seiffert M, Conradi L, Kloth B, et al: Single-centre experience with next-generation devices for transapical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* **47**: 39-45, 2015
- 14) Binder RK, Sch fer U, Kuck KH, et al: Transcatheter aortic valve replacement with a new self-expanding transcatheter heart valve and motorized delivery system. *JACC Cardiovasc Interv* **6**: 301-7, 2013
- 15) Gooley RP, Talman AH, Cameron JD, et al: Comparison of Self-Expanding and Mechanically Expanded Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *JACC Cardiovasc Interv* **8**: 962-71, 2015