

大動脈弁閉鎖不全症に対する 経カテーテル的治療デバイス：現状と展望

千葉大学大学院医学研究院心臓血管外科

松浦 馨

Kaoru MATSUURA



1. はじめに

大動脈弁閉鎖不全症 (aortic regurgitation, AR) は、慢性和進行することが多く、左室の容積負荷を背景に心室リモデリングを引き起こし、心不全症状へと進展する。軽度であれば無症候性で経過することもあるが、中等度以上では左室の機能障害を伴いやすく、早期の治療介入が必要となる。ARは全弁膜症患者の8～13%を占めるとされるが、心機能が高度に低下してから治療検討となることも多く、重症例では外科手術が忌避されることも多い。重症AR患者のうち、左室駆出率 (LVEF) 30～50%の患者で手術を受けるのはわずか20%、LVEF 30%未満では3%に過ぎないとの報告もある^{1)～3)}。未治療の場合、1年死亡率は20%を超えるといわれている^{1)～3)} (図1)。

ARに対しては、いまだに外科的大動脈弁置換術 (SAVR) が標準治療であるが、患者の高齢化や併存疾患の増加、あるいは低心機能の患者の増加のため、低侵襲な治療法の開発が強く求められている。経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) は大動脈弁狭窄症 (AS) に対して確立された治療法であるが、AR症例では弁輪の石灰化が乏しい場合が多いため、既存のTAVRデバイスではデバイスのアンカリングが困難で安定した固定が難しく、弁の脱落や位置ずれといったデバイス逸脱や弁周囲逆流 (paravalvular leak, PVL) などの合併症が頻発する^{4)～13)}。また、AR患者は弁輪径が大きく橢円形であることが多いことから、デバイスサイズの適合やシーリングにも困難が伴う^{4)～13)}。このような背景から、ARに対応できる新規デバイスの開発と臨床応

用が求められてきた。

本稿では、既存のTAVRデバイスによるAR治療の成績と課題を整理し、AR対応デバイスについて、最近特に注目を集めているJenaValve Trilogy system (JenaValve Technology) の臨床成績と今後の展望について詳述する^{14), 15)}。

2. 既存のデバイスの成績

Wendtらは2014年に、自己拡張型ACURATE TA (Symetis) を用いた心尖アプローチによるTAVRの臨床経験を報告している⁷⁾。8例全例で留置は成功し、術中合併症は認めず、術後のARは全例でグレードI以下に抑えられ、30日以内の死亡・脳卒中は0例という良好な初期成績が示された⁷⁾。しかし、心尖アプローチの侵襲性の高さ、デバイスサイズの制約、弁固定の難しさ、また症例数が少ない点から、標準治療として広く普及するには至らなかった。また、Royらの多施設レジストリではCoreValve (Medtronic) を用いて43例の重症pure AR患者に対してTAVRを施行し、デバイス成功率97.7%、2個目のデバイス追加18.6%、30日死亡率9.3%、1年死亡率21.4%と報告している。特に、石灰化のない症例では2個目のデバイス追加率が高く、残存ARや逸脱のリスクが高いことが示された⁹⁾。SchoferらによるDirect Flow Medical (DFM) TAVI弁を用いた報告では、11例全例でデバイス成功、1例でデバイス逸脱による再手術が必要であったが、他は良好な弁機能と低いPVL率を示した¹³⁾。

Yousefらの報告では、2002年～2016年の31報・175例のpure ARに対するTAVR症例が解析され、デバイス成功率は全体で86.3%、第1世代デバイスでは78.4%、第2世代では96.2%と有意な差が認められた⁸⁾。PVL (AR $\geq 3+$) は4.6%、デバイス逸脱や位置不良が3.4%、2個目のデバイス追加が11.3%であった。また、手技関連死亡0%、30日脳卒中1.5%、ペースメーカー植込み10.7%、急性腎障害

■著者連絡先

千葉大学大学院医学研究院心臓血管外科

(〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1)

E-mail. km4717jp@yahoo.co.jp

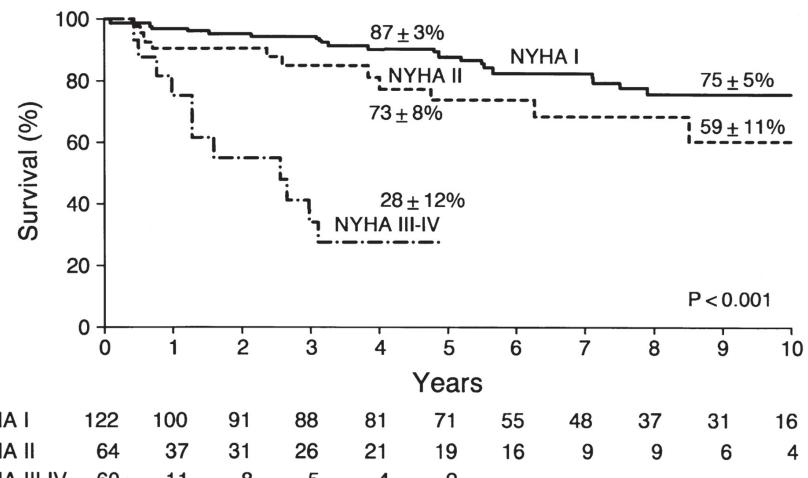


図1 重症AR患者のNYHA分類別の死亡率(文献2より改変)
NYHA, New York Heart Association.

6.0%, 30日死亡率9.6%, 1年死亡率20.0%であった⁸⁾。第2世代デバイスは第1世代よりも明らかに良好な成績を示し、特にPVLや2個目のデバイス追加、死亡率の低減に寄与した⁸⁾。

米国のNationwide Readmissions Databaseを用いた後ろ向き解析では、2016～2017年にTAVRを行った81,542例で、AR患者とAS患者の成績を比較している⁶⁾。これによると、Pure AR症例は1,222例(1.5%)であり、AR群はAS群より若年者・男性が多く、入院死亡率2.4% (AS 1.4%)、急性腎障害16.8% (AS 9.8%)、surgical bailout 1.4% (AS 0.4%)がAR群で高値であった⁶⁾。また、ペースメーカー留置率に差はなかった(AR 9.9%, AS 10.2%)⁶⁾。多変量解析では、AR群はAS群に比べて急性腎障害(AKI) (OR = 1.64)、心タンポナーデ(OR = 1.98)、入院期間延長(OR = 1.59)が有意に多かったが、死亡率には有意差がなかった⁶⁾。

最近の報告では、PolettiらがPANCHEON registryとして201例のAR患者に対するバルーン拡張型、自己拡張型両方の既存のデバイスを使用したTAVRの成績を報告しているが、手技成功率は83.6%であり、バルーン拡張型と自己拡張型で差は認められなかった¹⁰⁾。デバイス逸脱がバルーン拡張型の16.1%、自己拡張型の14.6%に発生しており、moderate以上のARもそれぞれ10.2% (バルーン拡張型)、9.2% (自己拡張型)と、いまだに課題が残る結果であった¹⁰⁾。

以上のように、既存のデバイスによるARに対するTAVRはデバイスの改善と留置技術の向上により、合併症発生率やデバイス成功率は改善傾向にあるものの、依然としてデバイス逸脱やPVL、2個目のデバイス追加などの課題が残

存しており、既存のデバイスでのARの治療の限界を示している^{4)～13)}。

3. AR対応型デバイスの成績

近年、JenaValve Trilogy system (JenaValve Technology) やJ-Valve (Jiecheng Medical Technology)など、AR対応型デバイスを用いたTAVIの成績が報告されている^{14)～18)}。特にJenaValve Technologyは欧州でCE markを取得し、2025年7月現在、米国でも承認に向けて準備が進んでいる。JenaValve Trilogy systemは、3つの独自ロケーターがネイティブ弁尖をクリップし、石灰化の有無に依存しない確実なアンカリングを実現している。この機構により、非石灰化弁においても安定した固定が可能となり、PVLの低減や弁脱落リスクの回避が期待できる^{14), 15)}(図2)。また、弁尖をシール機構に組み込むことでPVLを大幅に低減し、大きなセル構造で冠動脈アクセスも容易としている^{14), 15)}。

Baumbachらによる英国での初期12例の報告では、全例で技術的成功が得られ、30日死亡率0%、新規ペースメーカー植込み率17%、退院時の中等度以上のARは0%であった¹⁴⁾。

2024年に発表されたALIGN-AR試験は、JenaValve Trilogy systemを用いたtrans-femoral TAVRの有効性と安全性を評価した前向き多施設共同試験であり、180例[平均年齢75.5歳、NYHA III / IV 68%、STS-PROMSTS (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of mortality) 4.1%]のAR患者が登録された¹⁵⁾。この研究の除外項目は、先天性一尖弁あるいは二尖弁、生体弁不全、上行大動脈の直線部位が55 mm以下、大動脈弁輪の角度が70度以下、駆出率(EF) < 25%であったことから、二尖弁以外のAR患者の多

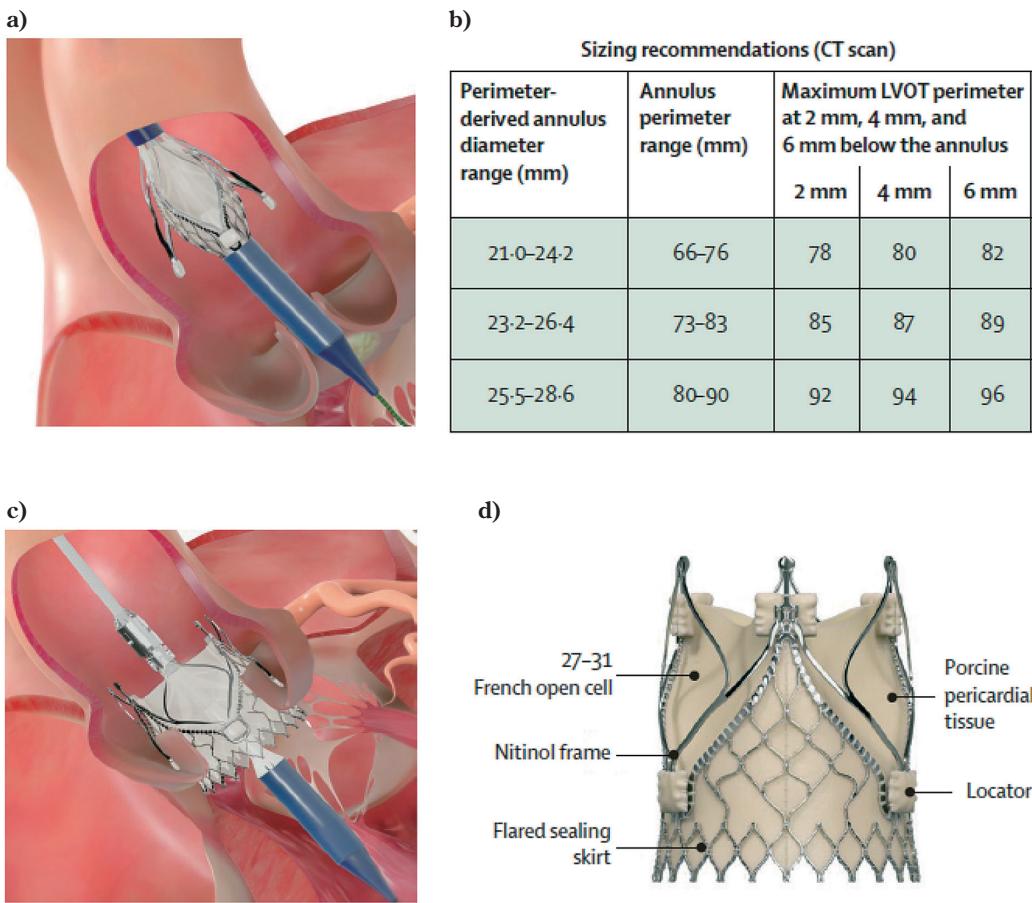


図2 The JenaValve Trilogy transcatheter heart valve (文献15より改変)
 a) ロケーターのアライメントとポジショニング, b) サイズングチャート, c) 自己弁へのアンカリングとシーリング, d) JenaValve Trilogy systemの特徴。
 LVOT, left ventricular outflow tract.

くが適応になることが期待できる¹⁵⁾。なお、技術的成功率95%, 30日死亡率2%, 30日脳卒中2%, 新規ペースメーカー植込み24%, 主要安全複合エンドポイント27%, 1年全死亡率7.8%であった¹⁵⁾。これは従来のTAVIデバイスによるAR治療成績(技術的成功率74~86%, PVL 9~10%, 死亡率7~14%)と比べて明らかに良好であり、JenaValve Trilogy systemの設計がARに対するTAVRの課題を克服したことを見ている¹⁵⁾。

PVLは1年後、中等度以上は1例(<1%)で、92%はno or trace, 8%はmildであった。既存のデバイスを使用したARに対するTAVRでは、moderate以上のARが9.5%であったことと比較すると非常に良好である¹⁰⁾。既存のデバイスを使用したARに対するTAVRでは、30日後のNYHA class Iの患者は20%以下だという報告があるが、今回の試験では6分間歩行試験やKCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) スコアも有意に改善し、左室リモデリングの指標も良好な変化を示したことから、ARによる左室リモデリングの抑制に大きく貢献できることが

示唆された⁵⁾。

ペースメーカー植込み率は24%と高率であったが、既存デバイスを用いたARに対するTAVRで報告された割合(22.3%)と同程度であり、ARに対するSAVRで報告された割合と比較すると高かった^{10), 12)}。しかし、このペースメーカーの留置率は、サイズ選択や留置深度の工夫により後半症例では14%まで低下した¹⁵⁾。この原因として、2つの要素が関与していると考えられる。第1に、初期のサイジングアルゴリズムを経験的に縮小することで、over sizing率を試験の後半では低くさせたことである。第2に、当初は3つのロケーターすべてが冠尖の直下に達するまでデリバリーシステムを前進させたが、試験の後半では、シーリングリングを大動脈輪の約5 mm下に合わせることにより、植込み深さを浅くさせたことである。これらの変更とランニングカーブとが関係して、ペースメーカーの新規植込み率は、試験登録患者の残り3分の1で低下した¹⁵⁾。

ARにおいては、石灰化が乏しいことによりTAVR弁留置後の弁の血行動態も良好である。そもそもroot complexが

大きいため、患者の58%に最も大きな弁が留置されているが、弁留置後の平均圧較差はすべての弁サイズで同程度であり、優れた血行動態は単にサイズの大きい弁を留置したからではなく、弁のデザインによるものが大きいことを示唆している¹⁵⁾。

一方で、JenaValve Trilogy systemの添付文書上で示される弁輪perimeterのレンジは66～90 mmと狭く、AR患者によくみられる大きい弁に対応できないという問題がある。この点から考えると、もう1つのAR対応型デバイスであるJ-Valveは57～102 mmと大きいサイズの弁にも対応できるのが特徴である^{15),17)}。

4. 今後の展望

ARは低心機能で手術を躊躇する症例も多いため、TAVR治療の成績向上は多くの患者に恩恵を与える可能性がある。ARに対するTAVRは、従来デバイスではvalve emboli, PVL, 高い再治療率, 死亡率など課題が多かったが、JenaValve Trilogy systemをはじめとするAR対応型デバイスの登場により、技術的成功率や安全性が大きく向上しAR治療のパラダイムシフトをもたらした。今後は、ペースメーカー留置率の低減や長期成績の蓄積、より広範な患者層への適応拡大、他のデバイスとの比較・ランダム化比較試験による真のベンチマーク確立などが課題となる。Jena ValveTrilogy systemをはじめとするAR対応型TAVIデバイスは、AR治療の新たなオプションとなる可能性が高く、今後の発展が期待される。

利益相反の開示

松浦 馨：【講演料など】エドワーズライフサイエンス合同会社、日本メドトロニック株式会社

文 献

- 1) Singh JP, Evans JC, Levy D, et al: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* **83**: 897-902, 1999
- 2) Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al: Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* **99**: 1851-7, 1999
- 3) Jung B, Baron G, Butchart EG, et al: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* **24**: 1231-43, 2003
- 4) Rawasia WF, Khan MS, Usman MS, et al: Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement for native aortic valve regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* **93**: 345-53, 2019
- 5) Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, et al: Safety and Efficacy of Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Treatment of Pure Aortic Regurgitation in Native Valves and Failing Surgical Bioprostheses: Results From an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv* **10**: 1048-56, 2017
- 6) Isogai T, Saad AM, Ahuja KR, et al: Short-term outcomes of transcatheter aortic valve replacement for pure native aortic regurgitation in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* **97**: 477-85, 2021
- 7) Wendt D, Kahlert P, Pasa S, et al: Transapical transcatheter aortic valve for severe aortic regurgitation: expanding the limits. *JACC Cardiovasc Interv* **7**: 1159-67, 2014
- 8) Yousef A, MacDonald Z, Simard T, et al: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Native Aortic Valve Regurgitation - A Systematic Review. *Circ J* **82**: 895-902, 2018
- 9) Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al: Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* **61**: 1577-84, 2013
- 10) Poletti E, De Backer O, Scotti A, et al: Transcatheter Aortic Valve Replacement for Pure Native Aortic Valve Regurgitation: The PANTHEON International Project. *JACC Cardiovasc Interv* **16**: 1974-85, 2023
- 11) Haddad A, Arwani R, Altayar O, et al: Transcatheter aortic valve replacement in patients with pure native aortic valve regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* **42**: 159-66, 2019
- 12) Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al: Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* **70**: 2752-63, 2017
- 13) Schofer J, Nietlispach F, Bijuklic K, et al: Transfemoral Implantation of a Fully Repositionable and Retrievable Transcatheter Valve for Noncalcified Pure Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* **8**: 1842-9, 2015
- 14) Baumbach A, Patel KP, Kennon S, et al: A heart valve dedicated for aortic regurgitation: Review of technology and early clinical experience with the transfemoral Trilogy system. *Catheter Cardiovasc Interv* **102**: 766-71, 2023
- 15) Vahl TP, Thourani VH, Makkar RR, et al: Transcatheter aortic valve implantation in patients with high-risk symptomatic native aortic regurgitation (ALIGN-AR): a prospective, multicentre, single-arm study. *Lancet* **403**: 1451-9, 2024
- 16) Ranard LS, Vahl TP: Current and Future TAVR Devices for aortic insufficiency. *Cardiac Interventions Today* **18**: 40-4, 2024
- 17) Liu L, Chen S, Shi J, et al: Transcatheter Aortic Valve Replacement in Aortic Regurgitation. *Ann Thorac Surg* **110**: 1959-65, 2020
- 18) Vora AN, Sreenivasan J, Forrest JK: Progressing Forward in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Pure Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* **16**: 1986-9, 2023