

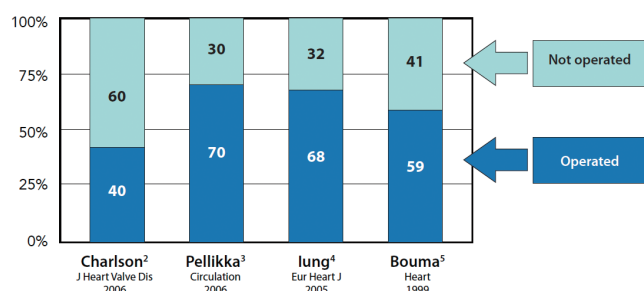
人工弁選択基準の変更



経皮的動脈弁置換術は、理想的治療法となるのでしょうか？

大動脈弁置換術の合併症や死亡のリスクは、高齢になるにしたがい増加します。そのため、高齢者に対して有効な、低侵襲治療を実現する製品の開発が進んでいます。現在治療中の高齢者向け治療のなかで、経皮的動脈弁置換術（PAVR: Percutaneous Aortic Valve Replacement, TAVR: Trans-Apical Aortic Valve Replacement）が注目されています。高齢の症候性患者の 30-60%において、手術に付随するリスクを理由に治療が行われていないことが報告されています。

グラフ 1. 治療を受けていない症候性大動脈弁狭窄症¹
Patients Not Treated for Symptomatic AV* Stenosis¹



2005 年：867,030 - 1,734,060 の症候性大動脈弁狭窄症症例が治療を受けていません。

治療を受けていない重篤な症候性大動脈弁狭窄症における非常に高い死亡率が、経皮的 AVR という新しい選択肢の必要性を高めています。

高齢者に対する治療の必要性の理解や、経皮的 AVR の導入を見越して、STS(the Society of Thoracic Surgeons), AATS(the American Association for Thoracic Surgeons), SCAI (the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) は、経皮的 AVR に関するステートメントを発表しました。概要は以下の通りです。

「経皮的 AVR は、将来有望な治療法と思われるが、まだ開発の初期段階にある。デバイスの耐久性や再手術時の合併症のリスクなど、重要な問題点の多くが答えのないままである。したがって、この実験的テクノロジーを、手術適応に関するガイドラインのない段階で、あるいは予防的治療という状況において使用することに妥当性があるとはいえない。今後、十分に検討された臨床試験において、安全性

及び有効性を実証すべきであり、有症状で既に長期生存の見込みが厳しい症例を試験の対象とすべきである。これにより、中期的耐久性データが集積され、デバイスに最も必要とされる臨床上の安全性及び有効性が明らかになる。本治療法の有効性は、前向き無作為化臨床試験の信頼性の高いエビデンスによって示される。そのような試験の実施なしには、有効でない（あるいは有害な）治療法が医療現場で受け入れられてしまう危険性がある。新しい低侵襲治療に対する大きな期待が、信頼性の高い臨床試験の検討という重要性から注意をそらしてしまうようなことがあってはならない。臨床試験の成功は、最終的には循環器内科と外科がいかに連携して取り組むことができるかにかかっている⁶。」

著名な心臓外科医やその研究チームが、この治療法の対象となる患者に焦点を当てた臨床試験の必要性を強調しています：

Guyton, et al.⁷

「年齢的な問題がなく、併存症も最少限の症例に対する標準的治療法は、合併症発生率や病院死亡率が低く、長期生存率も容認しうる範囲にある早期の外科的単独 AVR である。高齢で複数の併存症がある症例に対しては、合併症や死亡率に関してベネフィットが予測される経皮的 AVR が妥当といえるかもしれない。」

Galloway, et al.⁸

「経皮的 AVR は、併存症が原因で手術不可能とされてきた重篤な大動脈弁狭窄症患者に対する治療の新しい選択肢となることが期待されている。最近の臨床試験では、80%の留置成功と、19%の死亡率という累積データが報告されている。最も重要なのは、外科的 AVR との比較検討であるが、死亡率 19%というデータは、EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) による外科的単独 AVR を施行した高リスク症例の手術死亡率を大きく上回る。したがって、高リスク症例において、経皮的 AVR を標準的治療とする基準や、外科的手技と比較して生存率の面で有利であるとする基準は正確とはいえない。」

Robicsek⁹

「論理上、また現時点のデータ上では、長期成績は外科的 AVR と比較して著しく劣ることが予測される。」

経皮的 AVR に関する臨床試験の対象症例は？

A 社が開発する経皮的 AVR のデバイスは、欧州では 2007 年に CE マークを取得し市販されています。米国では、PARTNER 試験の臨床成績を根拠資料として FDA の承認審査が行われます。PARTNER 試験における患者の適格 / 除外基準は、下記の通りです。経皮的 AVR の適応が、「高リスク症候性大動脈弁狭窄症」であることは明白です。

表 1. Partner US Pivotal Trial 適格 / 除外基準¹⁰

適格基準 (A 群)
● 予測手術死亡率 15% で STS score ≥ 10
● 循環器内科と外科の連携による診断
● 退行変性 AS で平均圧較差 $> 40\text{mmHg}$ 及び / 又は ジェット流速 $> 4\text{m/s}$, 又は AVA $< 0.8\text{cm}^2$
● NYHA 心機能分類 II, III, IV
● 患者同意書
● 術後経過観察の協力への理解
適格基準 (B 群)
● 上記 A 群基準への適合
● 健康状態が悪く手術不可能、死亡または重篤な不可逆的 不随のリスクが 50% 超
除外基準
● AMI 既往 ≤ 1 ヶ月
● 先天性一尖弁 or 二尖弁 or 非石灰化大動脈弁
● 狭窄症兼閉鎖不全症 (AR $> 3+$)
● BAV 以外の、侵襲的心臓治療術施行後 30 日以内、 DES 留置後 6 ヶ月以内。
● LVEF $< 20\%$
● 治療を受けていない再血行再建を要する重篤な CAD
● 早期閉塞性肥大型心筋症で、自己大動脈径 $< 16\text{mm}$ or $> 24\text{mm}$ (estimated by LVOT on baseline echo)
AMI = acute myocardial infarction BAV = balloon aortic valvuloplasty

A 社臨床試験の対象及び成績¹¹⁻¹³

対象

- 平均年齢 81.7 歳
- 平均圧較差 53.2mmHg
- NYHA 心機能分類 I : 1.4%, II : 19.6%, III : 62.2%, IV : 16.8%

臨床成績

- 留置成功 96%
- 30 日生存率 92%
- 術後人工弁圧較差、弁口面積、NYHA 心機能分類の改善
- 6 ヶ月生存率 90%

不利な点

- 永久ペースメーカー植込み 8.5–18%
- 血管合併症 6–7%
- その他合併症 2% (心タンポナーデ、弁塞栓症)
- 術後僧帽弁機能不全
- 二尖弁の禁忌
- 高額な費用 (外科的 AVR の \$ 20,000 増)
- 新たに必要となる人件費の予測が困難

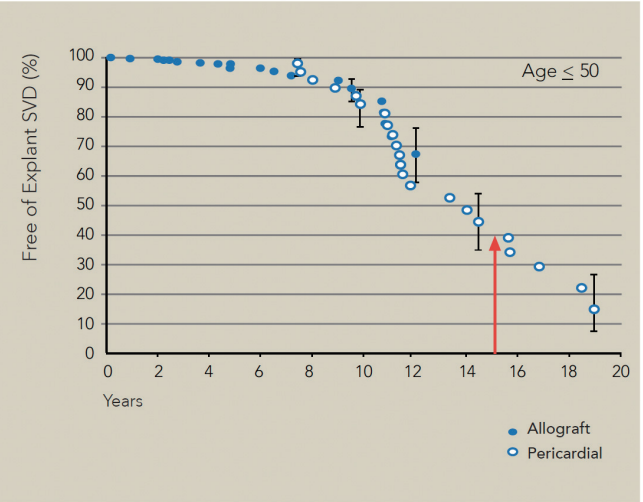
現時点の臨床成績概要

Kalia¹³

「欧州の SOURCE 試験では、303 例に経大腿動脈的に大動脈弁置換術を施行した。複数の併存症を有する高リスク症例の 30 日生存率は、94% であった。対象症例において、外科的手技を施行した場合の予測死亡率は $> 10\%$ であった。PARTNER EU 試験では、経大腿動脈アプローチ群の 30 日生存率は 96.3%、6 ヶ月生存率は 90% であった。術後 6 ヶ月目では、弁圧較差、弁口面積、NYHA 心機能分類における改善が認められた。EuroSCORE の平均は、25.3% であった。胸部小切開を要する経心尖アプローチ群は、より高リスクで、EuroSCORE の平均は 33.5% であり、6 ヶ月生存率は 55% であった。

現在、経皮的 AVR のデバイスは、欧州で市販されているものの、米国ではまだ PARTNER 試験実施中であり、2011 年に承認予定である。外科的手技が標準的治療法であることに変わりはないが、経皮的手技が高リスク症例に対する有効な治療法となることを新しいデータが示唆している。」

グラフ 2.



Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, et al. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:558-64

経皮的 AVR に関して考慮すべき点

- すべてのデバイスが生物由来である。
- 推測される耐久性は長くてもステント付生体弁と同等 – 65 歳以下の症例では、弁機能不全は術後 5 - 7 年で始まり、15 年ではほぼ 50% に達する¹⁴。（グラフ 2）
- 実際の耐久性は不明⁶。
- 特に、小さいサイズの弁が劣化した場合の再弁置換法の開発が必要。

まとめ

経皮的 AVR は、外科的手術を受けた場合のリスク及び治療を受けない場合の死亡率が高いと予測される後期高齢患者に対し、ある程度の要件を満たす選択肢となることが証明されつつあります。

比較的若く健康な症例に対する治療法としての有効性及び妥当性、高額な費用の合理性は、該当する患者群を対象とした臨床試験の結果が得られない限りわかりません。

On-X 人工心臓弁は、大動脈弁、僧帽弁共に FDA の承認を取得しています。

1. Mohr F. Aortic valve disease 2020, a surgeon's view. Presented at Dallas-Leipzig International Valve Congress. Dallas, Texas USA, April 23-25, 2009.
2. Charlson E, Legedza ATR, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. J Heart Valve Dis 2006;15:312-21
3. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation 2005;111:3290-95
4. 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. European Heart J 2003;24:1231-43
5. Bouma BJ, van den Brink RBA, van der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. Heart 1999;82:143
6. American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the American Heart Association (AHA), Thomas A. Vassiliades, Jr, Peter C. Block, Lawrence H. Cohn, David H. Adams, Jeffrey S. Borer, Ted Feldman, David R. Holmes, Warren K. Laskey, Bruce W. Lyte, Michael J. Mack, and David O. Williams. The clinical development of percutaneous heart valve technology: A position statement of the Society of Thoracic Surgeons (STS), the American Association for Thoracic Surgery (AATS), and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:970-76
7. Thourani VH, Myung R, Kilgo P, et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: A modern perspective. Ann Thorac Surg 2008;86:1458-65
8. Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, et al. High-risk aortic valve replacement: Are the outcomes as bad as predicted? Ann Thorac Surg 2008;85:102-07
9. Robicsek F (editorial). Will the use of percutaneous aortic valves remain compassionate? Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:9-10
10. Partner Trial: Placement of aortic transcatheter valve trial. Sponsored by Edwards Lifesciences. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530894>
11. Cohn LH. In 10 years all aortic stenosis will be treated with a catheter. Presented at Dallas-Leipzig International Valve Congress. Dallas, Texas USA, April 23-25, 2009
12. Makkar RR, Fontana G. Why is Edwards-Sapiens THV a better valve? Presented at Dallas-Leipzig International Valve Congress. Dallas, Texas USA, April 23-25, 2009
13. Kalish S. Percutaneous heart valves, is it time yet? SMH Capital, Houston, Texas, 2009;49
14. Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, et al. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:558-64

販売業者

 **泉工医科工業株式会社**

選任製造販売業者

泉工医科貿易株式会社 〒113-0034 東京都文京区湯島3-20-12
TEL.03-3836-9031

外国特許承認取得者  **ON-X Life Technologies, Inc.**