

# 虚血性心疾患と心臓弁膜症のカテーテル治療

安藤博彦\* 天野哲也\*

## 内容紹介

心疾患は日本人の死亡原因の第2位であり、その中でも虚血性心疾患と弁膜症は頻度が高く、より積極的な治療介入が必要な疾患である。本稿では虚血性心疾患および大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療の概略を述べるとともに最新のエビデンスを紹介し、これらの治療法の意義と有効性について検討する。

## はじめに

超高齢化社会を迎えるにあたり、低侵襲な治療法の重要性はますます高まってきている。循環器領域においても虚血性心疾患に対するカテーテル治療は長年中心的な役割を担ってきた。また最近日本でも施行可能となった経カテーテル大動脈弁置換術も、今後適応がますます拡大されて、弁膜症治療の主流となることが期待されている。

## I. 虚血性心疾患のカテーテル治療

冠動脈インターベンション(PCI)は、1977年にGrüntzigがバルーンによる経皮的冠動脈形成術を報告したことに始まり、すでに40年以上が経過した。この40年の間、先人たちのたゆまぬ努力によってインターベンション技術の向上とステントをはじめと

した各種デバイスの進歩を導き、PCIの成績は著しく改善してきた。そして現在、PCIは成熟期を迎えたと称されている。聡明期には狭心症という症状を解消するために行われる治療法であったが、現在では症状のみならず長期予後を改善させるための手段としてPCIが選択されるようになってきている。

### 1. 症状改善のためのPCI

本来冠動脈の血行再建は、狭心症症状を解消し、QOL (quality of life)を高めることを目的として始まった治療法である。1984年に報告されたCASS trialでは、薬物療法と比較して冠動脈バイパス術(CABG)による症状改善効果について評価された<sup>1,2)</sup>。無症候患者の割合は、ベースラインでは薬物療法群、CABG群ともに22%であったが、1年後では薬物療法群が30%であったのに対して、CABG群では66%と著明な症状改善効果を示している。また、2004年に報告されたMASS-IIではPCIの症状改善効果について検討されているが、治療介入1年後の無症候患者の割合は、薬物療法群では36%であったのに対してPCI群では59%と、CASS trialと同様に血行再建の症状改善効果を示した<sup>3)</sup>。

一方、2007年に報告されたCOURAGE trialは、至適薬物治療(OMT)群とPCI群とを比較したランダム化比較試験である<sup>4,5)</sup>。1年後の無症状患者の割合はOMT群が50%であったのに対してPCI群は57%と、ここでも有意差をもってPCI群の症状改善効果が示されたが、これまでの報告に比べて両群間の差は小さくなってきている(図1)。さらに3年後の無症候患者

— Key words —

虚血性心疾患, PCI, 至適薬物治療, FFR, TAVI

\* Hirohiko Ando, Tetsuya Amano : 愛知医科大学循環器内科

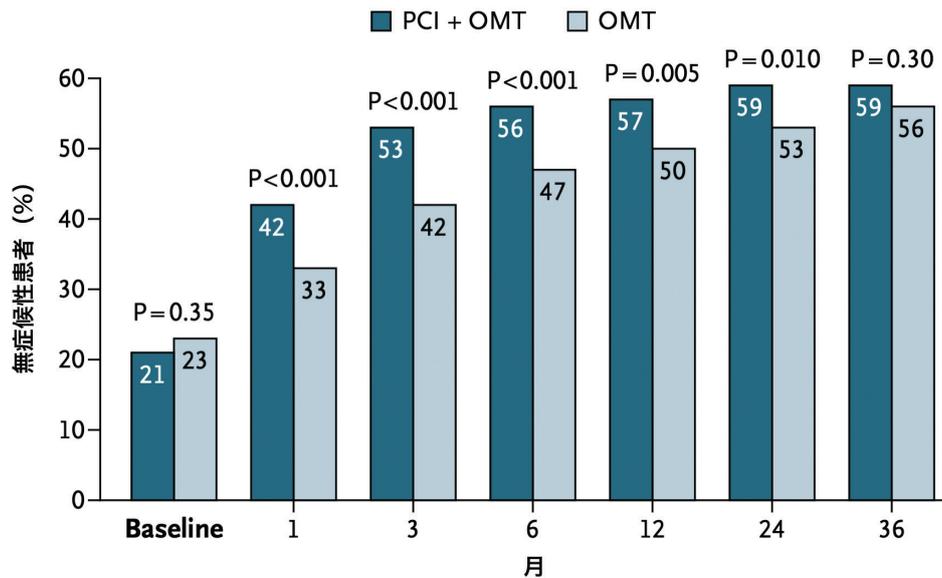


図1 介入後の無症候性患者の割合

(文献5より引用改変)

の割合はそれぞれ56%と59%であり、統計学的にも両群間の差は消失している。これより、OMT群における治療効果は従来よりも改善していると考えられることができる。β遮断薬や血管拡張薬などの経口薬を適切に使うことも重要であるが、これに併せて、運動療法、栄養指導、禁煙指導などを加えて包括的なOMTを行うことが有効であることを示している。

2018年に大きな話題を集めたのがORBITA trialである<sup>6)</sup>。本試験では、有症候性の狭心症患者を対象にPCIの症状改善効果および運動耐容能改善効果を検証している。本試験で特筆すべきは、コントロールのOMT群にはPCIの代わりに偽手技(sham-procedure)が用いられていることである。さらに試験デザインは二重盲検試験を取っており、患者のみならず主治医にも治療内容を盲検化(主治医とは異なる治療グループがPCIを施行)した上で、PCIの真の効果について評価が行われた。結果は驚くべきもので、両群間に症状(質問票)や運動耐容能(負荷試験)での統計学的差異は認められなかった。すなわち、『PCIのフリ』でもPCIと同等の症状改善効果・運動耐容能改善効果があるという結果であった。PCIの症状改善効果についての結論は、ORBITA trialの長期フォローアップや他の試験によってさらに検証されていくべきである。

## 2. 予後改善のためのPCI

現在、症状の訴えがない無症候性心筋虚血症例に対してもPCIが行われることは稀ではない。その理由は、PCIによる心血管イベント抑制効果を期待しているからである。PCIの予後改善効果については、こ

れまで多くの臨床研究によって検証されてきたが、その中でも代表的な試験が圧倒的な症例数で行われたCOURAGE trialである<sup>4)</sup>。COURAGE trialは安定狭心症患者約2,200人を対象に、OMT群とOMT+PCI群にランダム化し、5年間の主要評価項目としてハードイベント(死亡、心筋梗塞)を追ったものである。結果は、両群で同等のイベント発生率であり、PCIの予後改善効果は示されなかった。なお、本試験はのちに15年間のフォローアップの結果も発表されているが、ここでもやはりPCIの有用性は示されていない<sup>7)</sup>。その後も、日本人を対象にしたJ-SAP試験<sup>8)</sup>や、糖尿病患者を対象にしたBARI-2D試験<sup>9)</sup>など、対象患者を変えて様々な試験が行われたが、いずれの試験においても一貫してPCIの有用性を示すことはできなかった。

冠動脈造影検査のみでは真の冠動脈狭窄病変を抽出することができないとの懸念の下、冠内圧を測定できるプレッシャーワイヤーを用いて、冠血流予備能比(Fractional Flow Reserve: FFR)を測定する生理学的診断法が広く行われるようになってきている(図2)。FAME試験では複数の多枝病変を有する患者を対象に、従来の造影検査をガイドにPCIを行う群と、FFRをガイドに虚血が証明された病変のみにPCIを行う群にランダム化し、主要心血管イベント(死亡、心筋梗塞、再血行再建術)の発生率を評価した<sup>10)</sup>。結果はFFRガイド群で有意に主要心血管イベントの発生率の低下を示し、FFRを用いて冠動脈狭窄を生理学的に評価することの重要性が示された。そしてFAME 2試験では、



図2 プレッシャーワイヤー

FFR で生理学的虚血が証明された病変を対象に、PCI 群と OMT 群にランダム化し主要心血管イベント(死亡、心筋梗塞、緊急血行再建術)を比較した<sup>11)</sup>。ここでも PCI 群において有意に主要心血管イベント発生率の低下が示され、FFR で生理学的虚血が証明された病変においては、初めて PCI の有用性が示されることとなった。

心筋梗塞などの急性冠症候群の症例に対して PCI を行う有用性は十分に証明されているが、安定狭心症の症例に対しては、心筋虚血が存在することを確認した上で PCI を行うことが推奨されている。

## II. 心臓弁膜症のカテーテル治療：大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療(TAVI)

大動脈弁狭窄症は、大動脈弁の解放制限により左室後負荷の増大や心肥大をきたし、胸痛、失神、心不全、突然死などを引き起こす疾患である。現在、大動脈弁狭窄症に対する治療としては、外科的な大動脈弁置換術(surgical aortic valve replacement: SAVR)が gold standard である一方で、本疾患は高齢者や並存疾患を有する患者が多いことから、侵襲性の高い SAVR は手術リスクが高すぎるのが問題となっていた。このような問題に立ち向かうために経カテーテル大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve implantation: TAVI)が開発され、2002年にフランスで Alain Cribier によって第一例が施行された。現在では全世界で 30 万人以上が治療を受けるまでに発展している。日本でも 2013 年に保険償還されるようになり、2019 年 3 月現在、TAVR 関連学会協議会で認定された 150 以上の認定施設で実施されている。現在日本では、バルーン拡張型ステント生体弁である Edwards Lifescience 社『SAPIEN』シリーズと、自

## 現在日本で使用されているTAVI弁

Edwards Sapien 3



Medtronic CoreValve

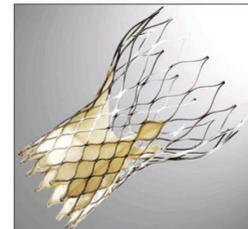


図3 現在日本で使用可能な TAVI 弁

己拡張型ステント生体弁の Medtronic 社『CoreValve』シリーズが使用可能である(図3)。留置経路は最も低侵襲である経大腿アプローチが第一選択となり、経大腿アプローチが不適切な場合に、経心尖部アプローチなどの代替アクセスが選択される。

### 1. TAVI の適応

現在日本では、手術リスクが高い、もしくは手術が不可能な患者が TAVI の適応となっている。高度大動脈石灰化、開胸手術既往、放射線治療後、肺機能低下、肝機能低下などが手術リスクが高いと判断される。そして、循環器内科医、心臓血管外科医、心エコー医、麻酔科医およびコメディカルで構成される「ハートチーム」によって治療方針について議論されたのちに、TAVI の適応について総合的に判断される。適応判断には手術リスクのみならず、年齢や虚弱性(Frailty)を評価することが重要とされる。一方、TAVI の適応とならないのは、大動脈弁複合体が解剖学的に TAVI に適さない症例、併存疾患の予後が 1 年未満、高度の認知症、寝たきりなどである。また現在のところ、血液透析患者については適応外となっているが、治験は進行中である。

### 2. TAVI のエビデンス

OCEAN-TAVI registry は、2013 年から 2016 年まで、国内の 14 施設が登録した registry であり、日本における TAVI の成績が報告された。1,613 例が登録された中間成績では、TAVI 施行後 1 カ月の死亡率は 1.7% と報告され、欧米からの報告と比較しても非常に良好な成績であった(<http://ocean-shd.com/performance/>)。

日本では現在のところ、手術リスクの高い症例のみが TAVI の適応となっているが、手術リスクが中等度の症例に対する有用性について、SAVR と TAVI (SAPIEN XT) を比較検討したのが PARTNER 2A 試

験である。2年間の全死亡において、SAVR群18.0%、TAVI群16.7%とTAVIの非劣性が示された<sup>12)</sup>。これを受けて2017年のESC/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio Thoracic Surgery) ガイドラインでは、中等度以上の手術リスクの症例に対してハートチームによる検討を経てTAVIを選択することはClass Iとされた。

さらに、2019年3月に開催されたACC2019において、手術リスクが軽度の症例に対してSAVRとTAVI (SAPIEN3) を比較検討したPARTNER3試験の結果が発表された<sup>13)</sup>。ここでは一次エンドポイント(全死亡、脳卒中、再入院の複合エンドポイント)において、SAVR群15.1%、TAVI群8.5%とTAVIの非劣性のみならず優位性も示され、TAVIのさらなる適応拡大の可能性が期待される。

### 3. 今後の展望と課題

PARTNER 3試験をはじめとした新たなエビデンスが報告されるたびにTAVIの適応が広がり、今後ますます症例数が増加してくることが予想される。また、現時点ではエビデンスが乏しく懸念材料となっているのが弁の耐久性である。現在8年間の耐久性については外科弁と同等であることが証明されているが、今後さらに長期間のデータが求められるようになってくるであろう。また、抗血小板療法は現在2剤併用療法が標準治療となっているが、出血リスクの高い患者に対する至適な抗血小板療法のあり方や、さらには抗凝固療法の必要性や役割についても議論の余地が残っている。

## おわりに

以上、虚血性心疾患と心臓弁膜症のカテーテル治療について概説した。これらカテーテル治療の最大のメリットはその低侵襲性にある。しかしながら、その低侵襲性がゆえのover indicationがしばしば問題となる。ともすると我々インターベンシヨナリストは近視眼的にテクニカルな議論に執着しがちであるが、あくまでも患者本位の治療を目指すべく、適応、QOL、長期予後改善効果等を確認することを忘れてはならない。

## 文献

- 1) Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984 ; **310** (12) : 750-758.
- 2) Rogers WJ, et al : Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. *The Coronary Artery Surgery Study (CASS)*. *Circulation* 1990 ; **82** (5) : 1647-1658.
- 3) Hueb W, et al : The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II) : a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease : one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; **43** (10) : 1743-1751.
- 4) Boden WE, et al : Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007 ; **356** (15) : 1503-1516.
- 5) Weintraub WS, et al : Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2008 ; **359** (7) : 677-687.
- 6) Al-Lamee R, et al : Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA) : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018 ; **391** (10115) : 31-40.
- 7) Sedlis SP, et al : Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015 ; **373** (20) : 1937-1946.
- 8) Nishigaki K, et al : Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovascular interventions* 2008 ; **1** (5) : 469-479.
- 9) Frye RL, et al : A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ; **360** (24) : 2503-2515.
- 10) Tonino PA, et al : Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 ; **360** (3) : 213-224.
- 11) De Bruyne B, et al : Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014 ; **371** (13) : 1208-1217.
- 12) Leon MB, et al : Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016 ; **374** (17) : 1609-1620.
- 13) Mack MJ, et al : Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019 ; **380** : 1695-1705.