

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 南 本 祐 吾

横浜市立大学医学研究科 循環器内科学

審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科 外科治療学	主任教授	齋藤 綾
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科 法医学	主任教授	井濱 容子
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学	講師	三枝 祐輔

博士の学位論文審査結果の要旨

Feasibility and safety of transradial balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis
(重症大動脈弁狭窄症患者に対する経橈骨動脈大動脈弁拡張術の有用性と安全性)

1. 序論

大動脈弁拡張術 (balloon aortic valvuloplasty:BAV) は大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis:AS) に対する治療として開発され、1985年に初めて施行された (Cribier A et al., 1986)。BAV は施行後速やかに大動脈弁口面積や経大動脈圧較差を著明に改善する効果がある一方で、60%が6か月以内に再狭窄を来す (McKay RG, 1991)。一般的に BAV は局所麻酔下で大腿動脈から施行する。大腿動脈からのアクセスの場合、大口径シースを使用することによる出血性合併症を認める。経カテーテル大動脈弁置換術 (trans-catheter aortic valve replacement : TAVR) の適応となる重症 AS 患者の特徴として、高齢、フレイル、出血傾向が挙げられる。AS における出血傾向の機序として、高分子量マルチマーの von Willebrand 因子の欠乏による 2A 型 von Willebrand 症候群と関連があるといわれている (Warkentin TE et al., 1992)。そのため、BAV に伴う出血性合併症は 6-14%との報告もある (Ben-Dor I et al., 2010)。一方で急性冠症候群における経皮的冠動脈形成術において、橈骨動脈からのアクセスは大腿動脈と比較して血管合併症や大出血のリスクが低い (Rao SV et al., 2008; Jolly SS et al., 2011; Fujii T et al., 2019)。本研究の目的は経橈骨動脈大動脈弁拡張術の有用性、安全性を検証することである。

2. 方法

2017年3月から2021年9月の間、当施設で BAV を施行した有症候性重症 AS 患者 146 名のうち、橈骨動脈アプローチで施行した 124 名を後ろ向きに検証した。対象は外科的大動脈弁置換術に対する高リスク因子 (高齢、うっ血性心不全、低左心機能、フレイル等) を少なくとも 1 つ以上持つ患者とした。また、透析、心原性ショック、橈骨動脈の著明な蛇行を有する患者は除外とした。経胸壁心臓超音波検査にて術前後での左室駆出率 (ejection fraction : EF)、最大および平均圧較差、大動脈弁口面積、大動脈弁逆流 (aortic regurgitation : AR) を測定した。96%の症例で 3DCT を施行し、TAVR 術前のスクリーニングを行った。本研究は、横浜市立大学倫理委員会の審査を経て承認を得ている (承認番号 : B191200047)。

手技は全症例橈骨動脈に 7Fr Glidesheath Slender (Terumo 社) (Aminian A et al., 2017) を挿入し施行した。もう一方の橈骨動脈に 5Fr のシースを挿入し、5Fr

pigtail カテーテル (Goodman 社) を大動脈弁の直上に留置し大動脈圧を測定した。一時ペーシングリードは大腿静脈から右心室に留置した。すべてのシースが挿入された後にヘパリンを 4000 単位投与した。5Fr AL1.0 もしくは JR4.0 (Goodman 社) を用いてワイヤーで大動脈弁を通過させ、左心室にカテーテルを進め、左室および大動脈の圧較差を BAV 前後で測定した。Safari ワイヤー (Boston Scientific 社) を左心室に留置し、7Fr に対応している 16~20mm の VACS II バルーン (OSYPKA 社) を使用した。18mm のバルーンは 2020 年 12 月、20mm は 2021 年 7 月から使用可能となった。2020 年 12 月からバルーンのサイズ選択は 3DCT から求めた大動脈弁輪部の短径から 1mm を引いたものと定義した。180-200bpm の高頻拍ペーシングを行い、バルーン拡張を 1~3 回施行した。手技後にプロタミン硫酸塩を投与した。成功した BAV は、(1) 25% 以上の大動脈弁口面積の増加、(2) 手技後 7 日以内の死亡や外科的手術がないこと、と定義した。手技に伴う合併症として、AR の増悪、永久ペースメーカー植込み、穿刺部出血の有無を記録した。また主要イベントとして、3 か月以内の脳梗塞、心不全再入院、心血管死とした。

3. 結果

対象患者の平均年齢は 84.7 歳で 36% が男性だった。STS スコアは $8.9 \pm 6.3\%$ で、平均大動脈弁輪部面積は 408.1 mm^2 だった。99% の症例が橈骨動脈から施行することができた。16mm、18mm、20mm のバルーンを使用したのはそれぞれ 106、13、4 名だった。BAV 施行後、カテーテルでの平均圧較差は有意に改善した ($54.5 \pm 22.9 - 42.6 \pm 18.9 \text{ mmHg}$; $p < 0.0001$)。BAV 術前と比較して経胸壁心臓超音波検査での大動脈弁口面積は $0.62 \pm 0.22 \text{ cm}^2$ から $0.74 \pm 0.20 \text{ cm}^2$ に拡大し、平均圧較差は有意に低下 ($49.7 \pm 21.5 - 42.5 \pm 17.6 \text{ mmHg}$; $p < 0.0001$) した。左室駆出率は有意に改善し ($61.1 \pm 16.1 - 64.0 \pm 14.0\%$; $p = 0.019$)、術後 7 日以内の死亡や外科的手術への移行は 1 例もなかった。アクセス部位の出血はなく、非アクセス部位の出血は 6 例 (4%) だった。BAV を施行した橈骨動脈の閉塞は 14 例 (11%) で認められた。1 例が BAV1 か月後に敗血症で死亡し、3 例が BAV2、3 か月後に突然死した。4 例で心不全による再入院を認めた。

4. 考察

本研究において有症候性重症 AS 患者に対する経橈骨動脈での 16 - 20mm のバルーンの使用を評価した。当施設で BAV を施行した AS 患者の 84% において経橈骨動脈での 16 - 20mm のバルーンを使用した BAV が可能であった。また、橈骨動脈穿刺した症例のうち 99% が BAV を施行することができた。経橈骨動脈大動脈弁拡張術は血行動態や臨床症状を改善し、アクセス部位の合併症のリスクも減らすことができた。BAV は重症 AS 患者の生命予後を改善する治療ではないことが知られている (Lieberman EB et al., 1995)。急性心不全に対する緊急 BAV 後に手術をした場合予後は比較的良好であり (Eugene M et al., 2018)、冠動脈疾患合併症例に対する PCI

の際に BAV を行うことで血行動態を安定させることができた。BAV 単独では、6 カ月以内に再狭窄すると言われている (Davidson CJ et al., 1989; Feldman T et al., 1993) が、本研究では BAV 後 3 カ月以内に TAVR を施行していることから、TAVR までの橋渡しの治療として BAV は有効であると考えられる。以前の経橈骨動脈 BAV の報告では 9Fr シースを使用しており、橈骨動脈閉塞の発生率も高かった (Tumscitz C et al., 2017) が、本邦に見られる小さい体格の症例には不適であり、本研究で使用した 7Fr Glidesheath での橈骨動脈閉塞率も低かった。BAV は術中死や脳梗塞、急性大動脈逆流、血管性合併症等の重篤なイベントが起こることが報告されている (Ben-Dor I et al., 2010)。本研究ではアクセス部位以外の出血は 4% であり、いずれも体外循環のバックアップのため的大腿動脈からの出血であった。2018 年 8 月から大腿動脈は穿刺せずに手技を行うことで、アクセス部位以外の出血は 1 例もなかった。急性冠症候群患者において、橈骨動脈アプローチは大腿動脈アプローチよりも出血が少ないことが言われている (Romagnoli E et al., 2012; Valgimigli M et al., 2015)。AS 患者は出血傾向の原因となる凝固異常と関連している (Vincentelli A et al., 2003) ことから、経橈骨動脈 BAV は合併症が少なく安全であることが本研究で証明された。

審査にあたり上記内容について説明が行われた後に以下の質疑応答がなされた。

井濱副査からの質疑応答

1. 本研究の目的を簡潔に説明するとどのようなものか。

回答

大動脈弁狭窄症患者は手術前に血行動態が不安定化したり、死亡してしまうリスクがある。また、冠動脈疾患を合併している症例で TAVR 術前に PCI を安全に行うために BAV を検討するが、大腿動脈からアプローチの場合、出血性合併症が多いことから、安全にかつ有効な BAV が橈骨動脈から施行できるのかを検証するために本研究を開始した。

2. 本研究では結果として何がよかったのか。

回答

橈骨動脈アプローチでは出血性合併症がなかった。本来であればランダム化比較試験を行い、大腿動脈アプローチと橈骨動脈アプローチでの比較を行った上で有用性や安全性を評価するのがよいと思われるが、本研究では橈骨動脈アプローチだけの検証となった。こちらに関しては今後の研究課題としたい。

3. TAVR 前に BAV をした症例としなかった症例での比較検討をする必要があるのでは。どのような症例が術前に BAV を行ったほうがよいのか。

回答

BAV を先行したほうが良い症例は超重症の大動脈弁狭窄症を有していたり、冠動脈疾患を合併して PCI を施行する症例、また本研究には含まれていないが心原性ショックや心不全治療に難渋する症例と思われる。

4. TAVR のアクセス部位はどこか。橈骨動脈から施行できないのか。

回答

大部分が大腿動脈から施行する。橈骨動脈は血管径が小さいため現時点では橈骨動脈からは TAVR は施行不可能である。

三枝副査からの質疑応答

1. BAV の弱点であった部分が本研究のようにアプローチ部位を橈骨動脈にすることによって克服できたのか。

回答

BAV は根治術ではなく、再狭窄するリスクがあるため BAV だけで治療を完結させることは難しい。今回 TAVR という予後を改善する治療ができるようになったので、TAVR を安全に行う上で BAV を先行して血行動態を安定化させるという目的で再度 BAV が行われるようになった。

2. 本研究では BAV 後の再狭窄が起こらないということが言えるのか。

回答

以前の報告では 6 か月以内に再狭窄すると言われているが、本研究では BAV 後 3 か月以内に TAVR を施行しているため、再狭窄の有無は検証できなかった。少なくとも TAVR までの間では再狭窄は認められなかった。

3. データ収集と解析は筆者本人が行ったのか。

回答

データ収集および解析は自ら行った。

齋藤主査からの質疑応答

1. Low flow low gradient の重症大動脈弁狭窄症の評価にあたり、心房細動や頻脈に影響されると思われるが、術前の心拍数やリズムはどうだったか。

回答

本研究ではリズムや心拍数のデータは収集していなかった。また術前の重症度評価も心不全の急性期ではなく、安定期のデータを抽出した。全般的に low flow low gradient の重症大動脈弁狭窄症患者はいずれも左室駆出率が 40%以下の低

左心機能であった。

2. Hyde 症候群のような凝固異常があると感じた症例はどのくらいいたか。

回答

本研究では von Willebrand 因子を検証していなかったため、具体的な数はわからない。現在は TAVR 患者の術前および術後の von Willebrand 因子を測定しているため、評価できるのではと考えている。今後の研究課題としたい。

3. 医療経済面において、BAV、SAVR、TAVR のすみ分けはどのように考えるか。どのような意識でカテーテル治療を行っているのか。

回答

大動脈弁狭窄症患者は心不全を発症することが多く、心不全による再入院を防ぐ必要がある。再入院を防ぐ意味で手術は必要であると考え。その中で安全に手術までつなげるための橋渡し治療として BAV を行うことは有用なのではと考える。また、短期間の入院で治療ができるという意味では低侵襲の治療のほうが望ましい。TAVR の場合は約 1 週間程度の短い入院期間であり、その後も心不全の再入院を防ぐことができるので TAVR は有用である。またその TAVR を安全に行う上での橋渡し治療として BAV が必要な症例もあると考える。

本研究は比較研究ではない後ろ向き臨床研究であり、BAV の有用性を客観的に裏付ける説明が弱い点が指摘された。また、この研究を通じて大動脈弁狭窄症に対する侵襲を伴う治療全体を俯瞰した上での BAV の位置づけが明確に説明しきれていないことが審査員により指摘された。考察事項が今回の研究結果を受けての問題提起によるものであったかやや不明であった。一方で今後の大動脈弁狭窄症におけるカテーテル治療をより精度の高い治療に完成させるうえで BAV を仲介することの意義は十分に説明されていた。従って今回の研究成果は博士（医学）の学位授与に値すると判断された。