

**経カテーテル的大動脈弁の安全な使用のための
患者モデルを用いた非臨床評価法に関する研究**

**Study on *in vitro* Testing Methodology of
Transcatheter Aortic Valve Using Patient-Specific
Model for Safe Use**

2018年2月

田中 穰

Yutaka TANAKA

**経カテーテル的大動脈弁の安全な使用のための
患者モデルを用いた非臨床評価法に関する研究**

**Study on *in vitro* Testing Methodology of
Transcatheter Aortic Valve Using Patient-Specific
Model for Safe Use**

2018 年 2 月

早稲田大学大学院先進理工学研究科
および
東京女子医科大学大学院医学研究科
共同先端生命医科学専攻
循環器医工学研究

田中 穰
Yutaka TANAKA

目次

第 1 章 序論 本研究の背景と目的	1
1.1 大動脈弁狭窄症の病因と病態	2
1.2 重症大動脈弁狭窄症の治療法	3
1.3 経カテーテル生体弁の欧米での普及	7
1.4 経カテーテル的大動脈弁留置術の課題	8
1.5 臨床データの蓄積によって判明した弁周囲逆流の長期予後に対する影響	9
1.6 本研究の目的及び意義	10
1.7 本論文の構成	11
第 2 章 経カテーテル生体弁 SAPIEN XT の使用成績および不具合報告と国際標準化機構ガイダンスの課題	12
2.1 背景	13
2.1.1 経カテーテル的大動脈弁留置術の国内導入	13
2.1.2 Japan TAVI Registry	14
2.2 目的	15
2.3 方法	15
2.3.1 日本国内における使用成績の調査	15
2.3.2 日本における市販後不具合報告の調査	15
2.3.3 米国における市販後不具合報告の調査	15
2.4 結果	16
2.4.1 日本国内における使用成績調査の結果	16
2.4.2 日本における市販後不具合報告の内容	17
2.4.3 米国における市販後不具合報告の内容	18

2.5	考察	19
2.5.1	ISO ガイダンスで記載されている非臨床試験と実臨床のギャップ	19
2.5.2	市販後不具合報告からの問題解決	22
2.6	小括	22
第 3 章 病変特性を具備した患者大動脈弁モデルの開発		24
3.1	背景	25
3.2	目的	25
3.3	方法	25
3.3.1	対象患者の選択	26
3.3.2	モデルの製作	26
3.3.3	モデルに対する TAVR の実施	31
3.3.4	SAPEN XT 留置後の Micro-CT 撮影	32
3.4	結果	33
3.4.1	モデルの対象となった患者の特徴	33
3.4.2	製作したモデル	34
3.4.3	モデルへの SAPIEN XT の留置	35
3.5	考察	37
3.6	小括	38
第 4 章 シミュレータを用いた経カテーテル生体弁の性能評価		40
4.1	背景	41
4.2	目的	41
4.3	方法	41
4.3.1	<i>in vitro</i> 拍動流試験による弁周囲逆流の計測とハイスピードカメラによる弁尖動態の観察	42
4.3.2	Micro-CT によるギャップ面積の計測	44
4.3.3	統計解析	44

4.4	結果	45
4.4.1	患者における逆流グレードと再現モデルで計測した逆流量との比較.....	45
4.4.2	心拍数と逆流量の関係.....	47
4.4.3	平均大動脈圧と逆流量の関係	48
4.4.4	各モデルにおける弁周囲非圧着形状.....	49
4.4.5	患者の弁周囲逆流と最小ギャップ部位の比較.....	50
4.4.6	実際の患者の臨床経過.....	52
4.5	考察	53
4.5.1	本実験で得られた結果の整理.....	53
4.5.2	本モデルの特徴	53
4.5.3	最小ギャップ面積と弁周囲逆流出現のメカニズム.....	54
4.5.4	本実験の意義.....	55
4.6	小括	56
第5章 結論		57
5.1	本研究の成果	58
5.2	本研究の提言	58
5.3	本研究の意義	59
参考・引用文献		60
謝辞		68
助成		69
研究業績		

図題目次

図 1	高齢の大動脈弁狭窄症患者における外科的治療の実施率	3
図 2	経カテーテル生体弁 Cribier-Edwards THV	4
図 3	有症候性大動脈弁狭窄症患者における TAVR もしくは SAVR の選択	5
図 4	重症大動脈弁狭窄症の管理	6
図 5	ドイツにおける TAVR 件数および院内死亡率の推移	7
図 6	TAVR 後の弁周囲逆流のイメージ	9
図 7	本論文の構成	11
図 8	日本国内における年ごとの TAVR 件数	16
図 9	大動脈弁輪部モデルの製作工程	28
図 10	胸腹部大動脈モデルの製作	30
図 11	拍動モデルの回路図	31
図 12	6 例の製作モデル	34
図 13	回路と留置された SAPIEN XT	35
図 14	SAPIEN XT 留置中のモニター画像	36
図 15	大動脈圧曲線および左室圧曲線	42
図 16	大動脈弁を通過する流速	42
図 17	一心拍におけるクロージングボリュームと弁周囲逆流ボリュームの定義	43
図 18	ギャップ面積の計測	44
図 19	生体代替拍動循環シミュレータ	45
図 20	SAPIEN XT の開放と閉鎖	46
図 21	拍動数の変化による各パラメータへの影響	47
図 22	平均大動脈圧の変化による各パラメータへの影響	48
図 23	大動脈弁と弁輪の間に存在するギャップ	49
図 24	最小ギャップ断面での術前後 CT 画像と経食道心エコー画像	50
図 25	患者大動脈弁逆流グレードとモデル弁周囲逆流量と最小ギャップ面積の関係	51

表題目次

表 1	大動脈弁狭窄症の重症度判定	2
表 2	エドワーズライフサイエンス社バルーン拡張型経カテーテル生体弁の変遷.....	5
表 3	TAVR の問題点	8
表 4	日本における SAPIEN XT の不具合症例報告	17
表 5	米国における SAPIEN XT の不具合症例報告	18
表 6	経カテーテル生体弁における弁逆流評価	19
表 7	TAVR を実施する患者に想定される生理学的パラメータ.....	20
表 8	ISO で定められている必要最低限のパフォーマンス性能.....	21
表 9	Micro-CT の撮像条件	32
表 10	作成したモデル患者の特徴	33
表 11	患者とモデルにおけるステントフレーム面積	37
表 12	大動脈弁逆流の比較.....	46
表 13	SAPIEN XT 留置後の最小ギャップ面積	49
表 14	患者の臨床経過.....	52

第1章 序論 本研究の背景と目的

- 1.1 大動脈弁狭窄症の病因と病態
- 1.2 重症大動脈弁狭窄症の治療法
- 1.3 経カテーテル生体弁の欧米での普及
- 1.4 経カテーテル的大動脈弁留置術の課題
- 1.5 臨床データの蓄積によって判明した弁周囲逆流の長期予後
に対する影響
- 1.6 本研究の目的及び意義
- 1.7 本論文の構成

1.1 大動脈弁狭窄症の病因と病態

大動脈弁狭窄症は、大動脈弁自体が種々の原因によって開放制限をうけることで、左心室から大動脈への血液の駆出が障害される疾患である。

病因は、先天性と後天性のものがあるが、後天性に分類される退行変性によるものが最も多い(1)。長期間無症状で経過するが、弁口面積が 1cm^2 以下になると、心不全・胸痛・失神などの自覚症状が出現するようになり、無治療での予後は極めて不良である(2, 3)。

大動脈弁の開放制限により、慢性的な左室内圧負荷が持続するため、求心性心肥大を起し、拡張不全および収縮不全を呈するようになる(4, 5)。また、左室肥大による酸素需要の増大、冠血流量予備能の低下、大動脈圧の低下から生じる冠灌流圧の低下などによって心筋虚血が生じる(6, 7)。

確定診断と重症判定は心エコー検査を用いたプラニメトリー法による直接的弁口面積の測定、連続ドプラ法による通過血流速度の測定、連続の式から弁口面積の測定などによって決定される(表 1)(8)。

表 1 大動脈弁狭窄症の重症度判定 ((8)を基に作成)

	軽度	中等度	高度
最高血流速度 = V_{\max} (m/sec)	2.0–2.9	3.0–3.9	≥ 4.0
平均圧較差 (mmHg)	< 20	20–39	≥ 40
弁口面積 (cm^2)	-	-	≤ 1.0
弁口面積係数 (cm^2/m^2)	-	-	≤ 0.6

重症度が高度となり、かつ心不全・狭心症・失神等の症状が出現するようになると、自然歴における生命予後は極めて不良であることが知られている。(9, 10)

1.2 重症大動脈弁狭窄症の治療法

大動脈弁疾患に対する外科的治療の歴史は 1950 年代までさかのぼる。もともとは大動脈弁閉鎖不全症に対して、大動脈弁には触れず胸部下行大動脈にボール弁を留置したものが最初とされ(11)、間もなく人工心肺装置が登場すると大動脈弁位での弁の置換ができるようになった。現在、外科的大動脈弁の種類には機械弁と生体弁が存在し、生体弁は機能的に生理的で抗凝固療法が不要である点で優れており、一方で機械弁はその耐用年数が長いという点では優れている。有効な根本的薬物治療が存在しないため、こうした外科的大動脈弁置換術(SAVR)が標準的治療法として確立したが、開心術不適應患者に対しては、手術そのもののリスクが高いため内科的治療にとどまらざるを得なかった。高齢の大動脈弁狭窄症患者では、約 4 割が外科的治療を受けていないと報告されている(図 1) (1, 12-14)。

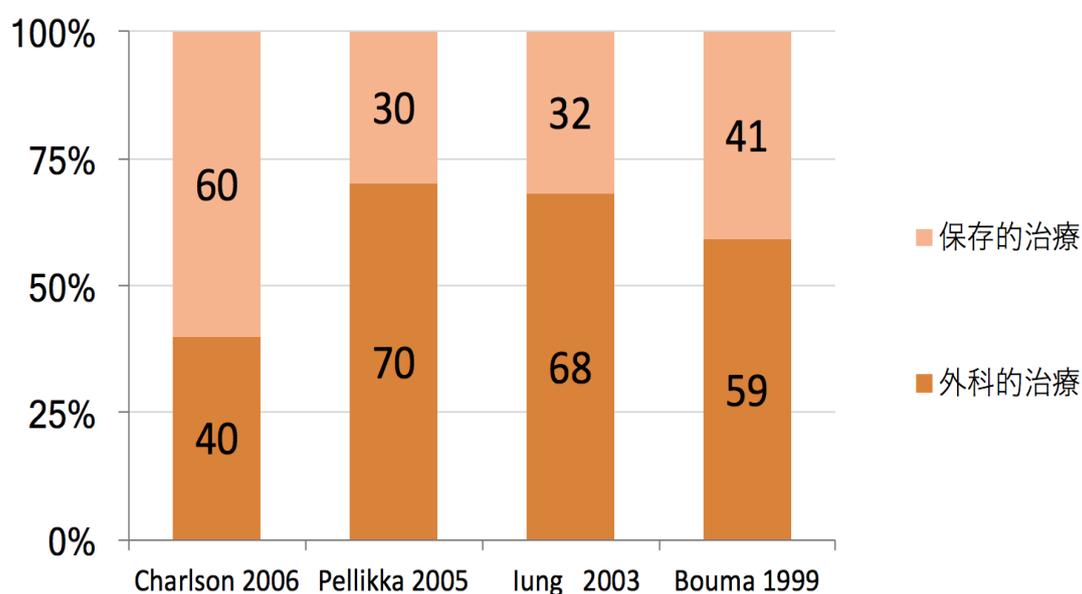


図 1 高齢の大動脈弁狭窄症患者における外科的治療の実施率

このような手術困難又はハイリスクな重症大動脈弁狭窄症患者に対する新たな治療法として経カテーテル大動脈弁置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement: TAVR)が開発された(図 2) (15, 16)。TAVR の最大の特徴はその低侵襲性である。カテーテルを用いて折りたたまれた人工弁を大動脈弁位まで持ち込み展開するというコンセプトは、胸骨切開することなく、そして人工心肺装置は使わず心拍動下での治療を可能とした(17)。



図 2 経カテーテル生体弁 Cribier-Edwards THV

表 2 にエドワーズライフサイエンス社バルーン拡張型経カテーテル生体弁のデザインの進化を示す(18)。世界初の経カテーテル生体弁 Cribier-Edwards THV はバルーン拡張型で、ステンレスフレームにウマ心のう膜で作製された弁尖が縫いつけられたものであった。当初は大腿静脈から 24F のシースを介して挿入し心房中隔穿刺によって左心系に進めて挿入する順行性アプローチが基本であったが、手技の複雑さと僧帽弁弁尖損傷をはじめとする合併症のリスクから、徐々に大腿動脈から挿入する逆行性アプローチが行われるようになった。第二世代の Edwards SAPIEN では、経大腿動脈アプローチもしくは心尖部アプローチで留置するシステムとなり、ウシ心のう膜でできた弁尖が採用され、より高いカフが施された。第三世代の SAPIEN XT では、薄くて強固なコバルトクロム合金がフレームに採用され、シースサイズは 24F から 16-18F eSheath へと細径化された。弁尖は低い閉鎖圧でも弁尖が閉鎖するように改良された。2018 年現在、使用されている SAPIEN 3 ではシースサイズがさらに 14-16F eSheath へと細径化されるとともに、Outer skirt と呼ばれる弁周囲逆流を予防するための工夫が施された。

表 2 エドワーズライフサイエンス社バルーン拡張型経カテーテル生体弁の変遷

	Cribier-Edwards	Edwards SAPIEN	SAPIEN XT	SAPIEN 3
				
弁尖	ウマ心のう膜	ウシ心のう膜	ウシ心のう膜	ウシ心のう膜
フレーム	ステンレス鋼	ステンレス鋼	コバルトクロム合金	コバルトクロム合金
直径 (mm)	23	23, 26	(20),23,26,(29)	20,23,26,29
生体弁用シース (F) (経大腿アプローチ)	24	24	16-18 eSheath	14-16 eSheath
生体弁用シース (F) (心尖アプローチ)	—	26	24	—
欧州での認証状況	2002年より臨床試験	2007年9月 TF 2007年12月 TA	2010年3月 TF 2010年7月 TA	2014年1月
米国での承認状況	未承認	2011年11月コホートB 2012年10月コホートA	2014年6月	2015年6月
日本での承認状況	未承認	未承認	2013年6月	2016年3月

TAVR の登場によって、これまで手術を断念せざるを得なかったリスクの高い患者に対する治療が可能となり、近年の欧米のガイドラインでは TAVR が治療の重要な選択肢として位置付けられている(図 3, 4)。(19, 20)

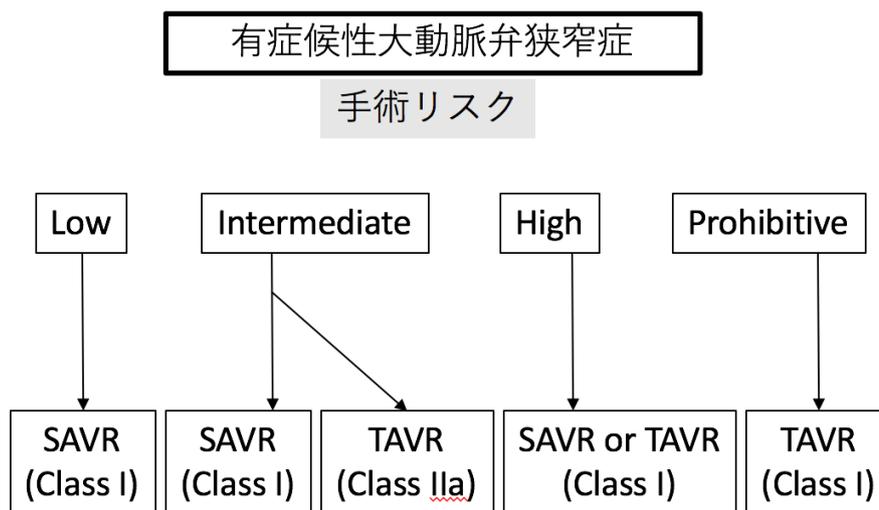
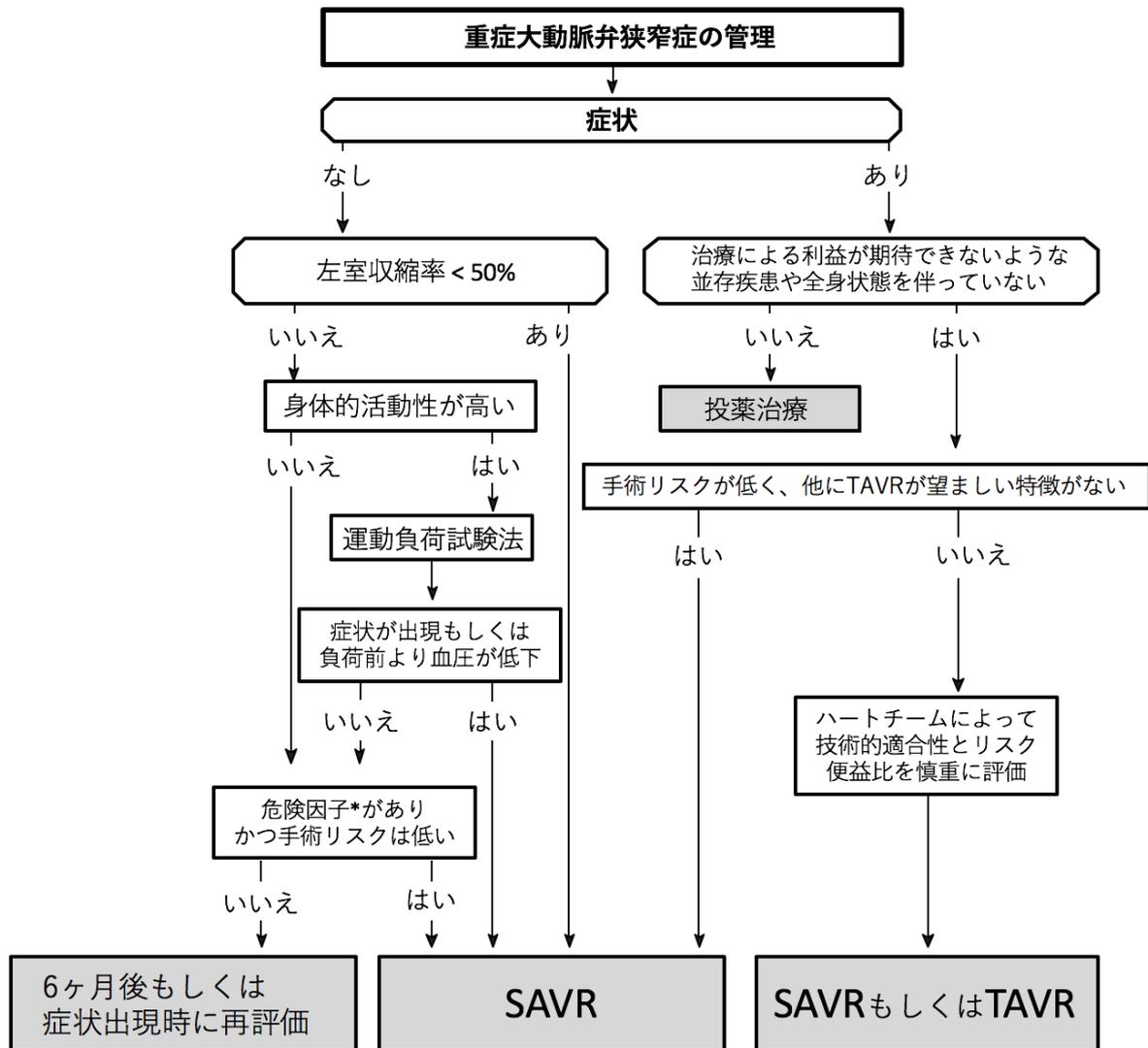


図 3 有症候性大動脈弁狭窄症患者における TAVR もしくは SAVR の選択 (米国心臓病学会/米国心臓協会 心臓弁膜症患者管理に関するガイドライン(19)より引用)



危険因子*: peak velocity > 5.5 m/s、severe valve calcification、peak velocity > 0.3m/s、markedly elevated neurohormones、あるいはsystolic pulmonary artery pressure > 60 mmHg

図 4 重症大動脈弁狭窄症の管理

(欧州心臓病学会/欧州胸部心臓外科学会 心臓弁膜症患者管理に関するガイドライン (20)より引用)

1.3 経カテーテル生体弁の欧米での普及

Cribier-Edwards は、2002 年から欧州にて臨床試験が開始された(15)。初期の手技成功率は 86%で、術後 30 日での総死亡率は 12%と満足いくものではなかったが、一方で手技が成功すれば有効弁口面積は 1 年が経過しても維持されることが示された(21)。その後、2007 年に Edwards SAPIEN が登場し、ヨーロッパの 32 施設が参加して行なわれた SOURCE Registry では、手技性効率は 93.8%で、術後 30 日での総死亡率は大腿動脈アプローチで 6.3%、心尖部アプローチで 10.3%、術後 1 年での総死亡率は大腿動脈アプローチで 18.9%、心尖部アプローチで 27.9%であった(22, 23)。これらの成績の下、ヨーロッパでは、外科的弁置換術のリスクが高く実施不可能と判断された患者を対象とし、重篤な合併症の出現をある程度は容認しつつ、治療経験の共有・画像診断技術の進歩・デバイス性能の改善などによって治療成績を徐々に改善させ、本治療を普及させていった(図 5) (24)。

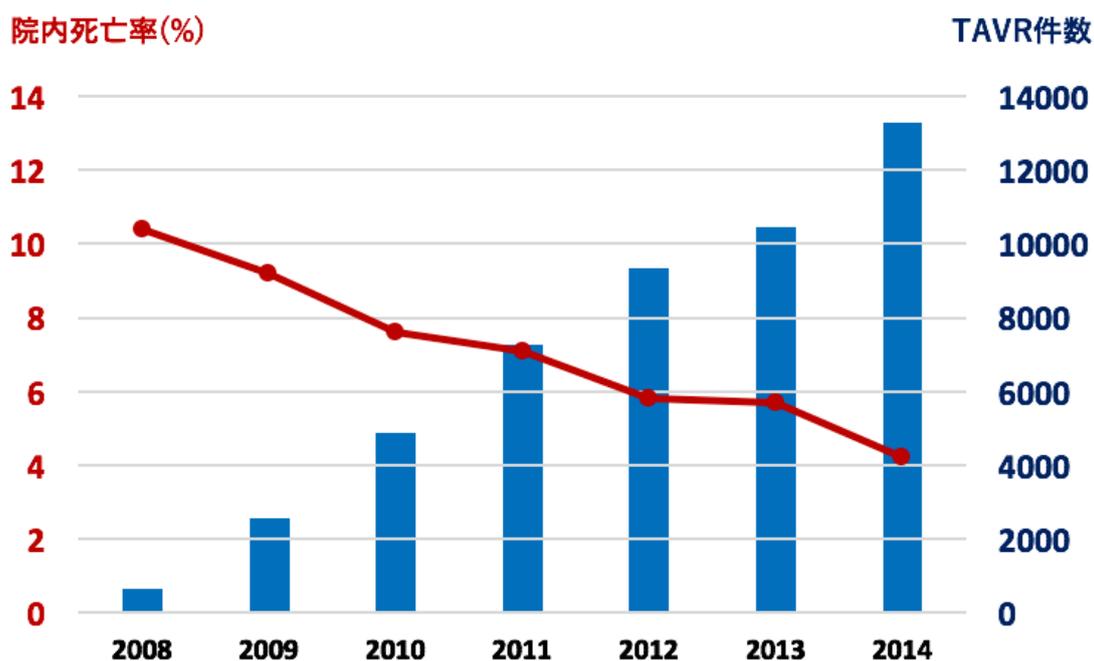


図 5 ドイツにおける TAVR 件数と院内死亡率の推移 ((24)を基に作成)

2010 年には、欧州において、第三世代経カテーテル生体弁である SAPIEN XT が使用可能となった。

一方、米国・カナダ・ドイツの施設が参加して重症大動脈弁狭窄症患者を対象に、SAPIEN を用いた TAVR の有用性を検証するため、TAVR 初の無作為化試験 PARTNER trial が実施された。Cohort A では従来であれば SAVR の適応であるが手術に対するリスクが高いと判断されたハイリスク群が対象とされ、SAVR 群と TAVR 群とで治療成績が比較された。結果、周術期合併症の頻度に違いはあるものの、術後 1 年までの総死亡率に有意差は認められなかった(24.2% vs. 26.8%, $P = 0.44$) (17)。

1.4 経カテーテル的大動脈弁留置術の課題

本来、個々の大動脈弁狭窄症患者における弁の形態や大動脈の走行などの解剖学的・病理学的特徴は極めて多様である。本治療法の特徴は、透視下で自己大動脈弁の内側に折り畳み式の生体弁を留置する点であり、その難易度は対象患者の解剖学的・病理学的特徴によって左右されるとともに、術者の高度な技術と判断力も要求される。TAVR の普及に伴い、急性期合併症やその後の弁機能不全は、TAVR のさらなる普及にとって重要な課題となった(表 3) (25, 26)。

表 3 TAVR の問題点

1. 患者の解剖学的・病理学的多様性 (27, 28)
大動脈弁の形態(弁輪部のサイズおよび楕円度・弁尖および弁輪部の石灰化分布・弁輪部から冠動脈入口部までの距離)および大動脈から腸骨大腿動脈までの形態(蛇行・狭窄・石灰化)
2. 限定された経カテーテル生体弁のサイズバリエーション (29, 30)
弁輪部面積の正確な測定と適切なサイズの選択
3. 手技の難しさ 非直視下(透視下)・自己弁内 固定
① 不適切位置への留置 (31)
マイグレーション: 留置後に弁が移動してしまうが弁輪部にとどまる
エンボライゼーション: 留置中もしくは留置後に弁が弁輪部から離れたところに移動する
② 冠動脈障害 (32)
弁によって冠動脈入口部に狭窄もしくは閉塞を起こす
③ 弁周囲逆流 (33)
弁の周囲に隙間が残る
④ 大動脈根破裂 (34)
弁拡張によって大動脈根部が破れてしまう
⑤ 房室ブロック (35)
弁によって房室伝導が障害される
4. 耐久性

1.5 臨床データの蓄積によって判明した弁周囲逆流の長期予後に対する影響

変性した大動脈弁を切除することなく、血管を通じてカテーテル手技によって人工弁を持ち込み、石灰化した弁輪部にステントフレームを拡げて固定するという、低侵襲なコンセプトは画期的であった。医療現場にもたらされたインパクトは極めて大きく、大動脈弁狭窄を解除できるという治療効果が重要視される一方で、術後に残ることが多かった弁周囲逆流（留置した経カテーテル生体弁と自己の弁輪部組織との間に存在する非圧着部が原因で出現する心室方向への逆流）（図 6）についてはデバイスのデザインコンセプトから生じる限界として容認され続けた。しかし、PARTNER trial は TAVR の有効性を証明した一方で、TAVR 後の弁周囲逆流は「軽度」が 42.8%、「中等度から重度」が 7.5%に認められ、2 年間のフォローアップで「軽度から重度」の弁周囲逆流があった群では「なし、もしくはごくわずか」の群に比べて、有意に総死亡リスクが高くなることを明らかにした（ハザード比, 2.11; 95% 信頼区間, 1.43 – 3.10; $P < 0.001$) (36)。この報告をきっかけにして、これまで容認されてきた TAVR 後の弁周囲逆流が TAVR における重大な課題の一つと認識されるようになった。

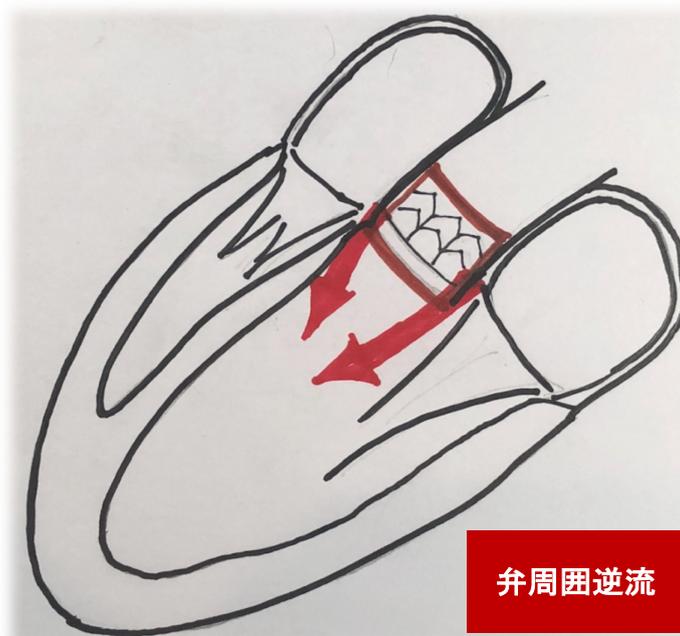


図 6 TAVR 後の弁周囲逆流のイメージ

その後、弁周囲逆流残存の原因について多くの臨床研究が報告された。具体的には弁輪部の石灰化分布(37-39)、弁輪の楕円形状(40)、デバイスサイズのアンダーサイズ(41)、弁の位置異常(42)などが指摘されてきたが、これらの要因は経カテーテル生体弁の性能のみならず患者側の背景や術者の判断および技術にも関連があると考えられ、複合的なものである。

1.6 本研究の目的及び意義

経カテーテル生体弁の性能は患者の解剖学的特徴や術者の技術によって影響をうけるため、開発・改良に時間を要し、いまだ解決されていない問題も多い。患者の解剖学的特徴や血行動態は、少なからず経カテーテル生体弁の機能に影響を及ぼすと考えられる。特に外科的人工弁置換術では石灰化した弁組織を除去してから形状が決まった丸形状の人工弁を縫合するが、経カテーテル生体弁では弁輪部の形、病変石灰化等の特徴と形態に依存してステントフレームの形状が決定される。

様々な問題が現実には患者の生命予後に対してどのような影響をあたえるかは臨床データの蓄積によって初めて明らかになる。しかし個々の問題の原因究明及び解決のためには、臨床に近い特性を兼ね備えた非臨床弁機能評価方法を用いる方が、より早期に問題の本質を明らかにできる可能性がある。

本論文では臨床現場の視点を踏まえて経カテーテル生体弁の非臨床機能評価法について検討し、より安全な使用のための弁機能評価の在り方について提言を行う。

1.7 本論文の構成

本論文の構成を図 7 に示す。第 1 章では(本章)では、本研究の背景、目的、意義、そして論文の構成をまとめた。第 2 章では、本邦での経カテーテル大動脈弁留置術の不具合報告を調査し、得られたデータと経カテーテル生体弁の国際標準化機構ガイダンスを対比分析し、その課題について考察した。第 3 章では病変特性を具備した患者大動脈弁モデルの開発について述べ、第 4 章では製作したモデルに経大腿動脈的に SAPIEN XT を留置し、拍動下で経カテーテル生体弁の性能評価を行い、弁周囲逆流が生じるメカニズムを、患者モデルを用いた実験で探索した。第 5 章において、経カテーテル生体弁に関する有効な評価法について医療現場の視点から提言をまとめた。

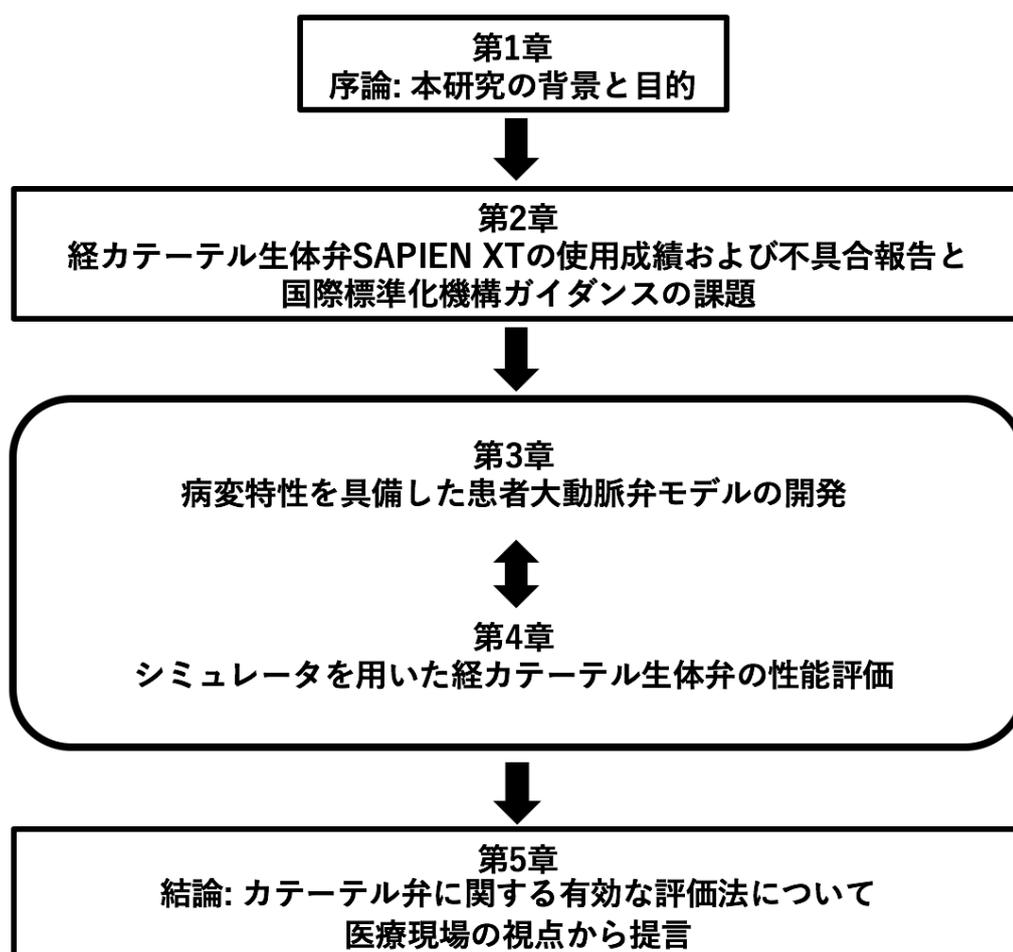


図 7 本論文の構成

第2章 経カテーテル生体弁 SAPIEN XT の使用成績および不具合報告と国際標準化機構ガイダンスの課題

2.1 背景

2.1.1 経カテーテル的大動脈弁留置術の国内導入

2.1.2 Japan TAVI Registry

2.2 目的

2.3 方法

2.3.1 日本国内における使用成績の調査

2.3.2 日本における市販後不具合報告の調査

2.3.3 米国における市販後不具合報告の調査

2.4 結果

2.4.1 日本国内における使用成績調査の結果

2.4.2 日本における市販後不具合報告の内容

2.4.3 米国における市販後不具合報告の内容

2.5 考察

2.5.1 国際標準化機構ガイダンスで記載されている非臨床試験と実臨床のギャップ

2.5.2 市販後不具合報告からの問題解決

2.6 小括

2.1 背景

2.1.1 経カテーテル的大動脈弁留置術の国内導入

日本国内に初めて導入された経カテーテル生体弁は、エドワーズライフサイエンス社の第三世代経カテーテル生体弁 SAPIEN XT であった。臨床治験は大阪大学医学部附属病院 心臓血管外科、倉敷中央病院 心臓病センター、榊原記念病院 循環器内科の3施設にて施行された(PREVAIL JAPAN Trial) (43, 44)。

<患者選択基準>

- (1) 外科的手術を安全に施行することが困難な患者。具体的なりスクフクターは下記。高度石灰化上行大動脈, 過去に縦隔への放射線治療歴, 縦隔炎の既往, 著しい胸郭変形, 過去に開心術歴あるいは冠動脈バイパス術歴, 慢性閉塞性肺疾患 等
- (2) エコーにより平均圧較差が 40 mmHg 超あるいは血流速度が 4.0m/sec 以上あるいはベースライン時の大動脈弁弁口面積(AVA)が 0.8 cm²/m² 未満 (あるいは EOA 指数が 0.5 cm²/m² 未満)である加齢変性性大動脈弁狭窄を有する患者
- (3) 大動脈弁狭窄に起因する NYHA クラス分類 II 度以上の症候を有する患者

自覚症状を伴う大動脈弁狭窄症患者 64 人が参加し、主要エンドポイントは 6 ヶ月時点での弁口面積と NYHA の改善とされた。デバイス成功率は 91.9%で、6 ヶ月時点での総死亡率は 11.3%であった。弁口面積は 0.54 ± 0.13 cm² から 1.50 ± 0.26 cm² に有意に改善がみられ、NYHA も 87.9%の患者で改善が確認された。米国の成績を参考に日本人での成績も確認され、下記の使用目的及び承認条件のもとに 2013 年 6 月 21 日付けで承認され、同年 10 月から保険適用の下で使用可能となった。本邦における使用目的と承認条件を原文通り記載する。以下、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 サピエン XT 審査報告書より引用した(45)。

使用目的：

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ウシ心のう膜弁)システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

承認条件：

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

2.1.2 Japan TAVI Registry

日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会)の4学会から成る経カテーテル的大動脈弁置換術協議会によって、厚生労働省のオブザーブの下、外科と内科で議論を重ね、弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドラインで施設基準が設定された。経カテーテル的大動脈弁置換術を適切且つ安全に普及させるために、実施施設には独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)によって Japan TAVI Registry への全例登録が義務づけられた。これを介して使用成績調査がモニタリングされることとなったが、残念ながらレジストリーデータは公表されておらず、詳細な内容にアクセスできない。一方、(独)医薬品医療機器総合機構ではホームページ上で、「不具合が疑われる症例報告」を公開しており、大まかではあるがデバイスにどのような問題が生じているのかを知ることができる。

2.2 目的

日本における経カテーテル生体弁 SAPIEN XT の使用成績および不具合報告を調査し、経カテーテル生体弁における課題について国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) ガイダンスと対比させながら、臨床現場の視点から経カテーテル生体弁の非臨床評価試験法について考察し、潜在的な問題点や課題を明らかにする。

2.3 方法

2.3.1 日本国内における使用成績の調査

エドワーズライフサイエンス社の運営するホームページ (<http://tavi-web.com/professionals/registry/index.html#>) で公開されている SAPIEN XT 使用成績調査結果(2013年6月～2015年8月までに国内30施設で登録された症例)を確認した。

2.3.2 日本における市販後不具合報告の調査

本邦における経カテーテル生体弁(SAPIEN XT)の不具合報告について、(独)医薬品医療機器総合機構が公開している「不具合が疑われる症例報告」を用いて調査した。なお、期間は2013年10月から2015年3月までに報告された不具合症例報告を対象とした。具体的な情報の記載がないもの(低血圧80件・損傷61件・不整脈37件・心不全15件)や明らかに全身状態に伴う周術期合併症に関する記載の混在(例: 肺炎7件)は除外した。

2.3.3 米国における市販後不具合報告の調査

Food and Drug Administration (FDA)が公開している MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience)を用いて、SAPIEN XT に関する市販後不具合報告を調査した。なお、期間は2014年3月から2015年12月までに報告された不具合症例報告を対象とした。適応外使用に伴って起きた事象の報告や記載の重複、欠損などにより不明確な報告は、集計から除外した。

2.4 結果

2.4.1 日本国内における使用成績調査の結果

国内において2013年10月以降から2016年3月までに、TAVIの実施設は94施設まで増加し、3,182例のTAVIが施行された(図8)。

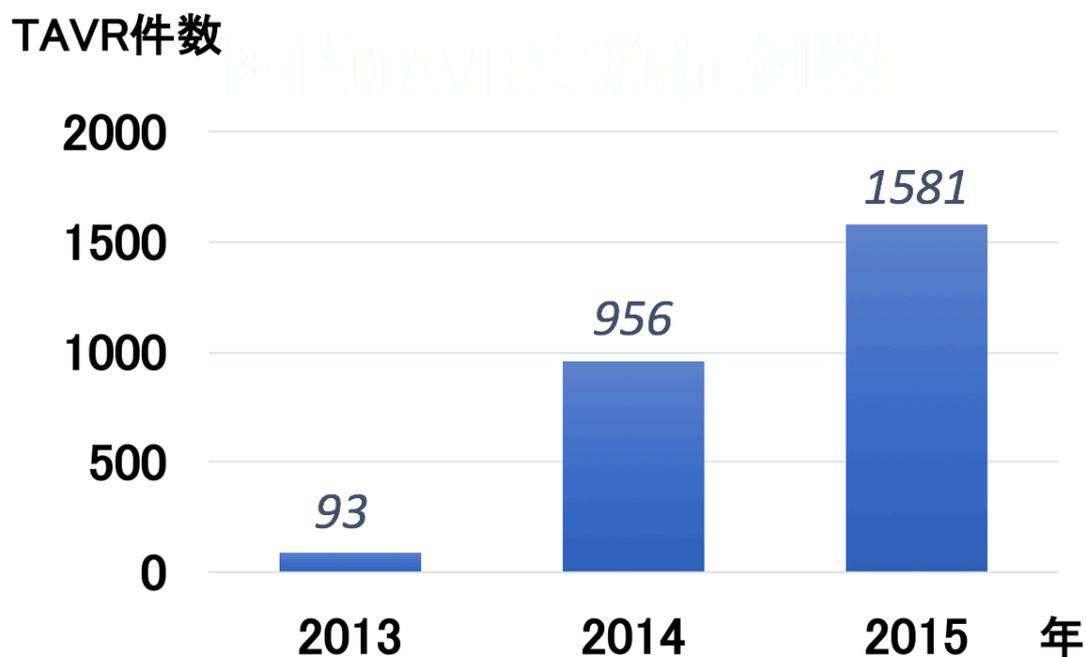


図8 日本国内における年ごとのTAVR件数

SAPIEN XT 使用成績調査の結果では、594例(経大腿アプローチ:460例、経心尖/経大動脈アプローチ:134例)が登録され、術後死亡率としては、30日の1.2%、1年の死亡率は11.3%であった。経大腿動脈アプローチで治療された患者における術後生存率は30日後0.9%で1年後8.3%であった。経心尖部アプローチで治療された患者における術後生存率は30日後2.2%で1年後21.1%であった。日本においても、欧米のデータに遜色ない良好な導入が実現している。

2.4.2 日本における市販後不具合報告の内容

SAPIEN XT の市販後不具合症例報告件数は計 497 件あった。分類可能であった 445 例の内訳を表 4 に示す。この中で最も多かったのは、伝導障害であり、次に大動脈弁逆流、アクセスルートの合併症であった。

伝導障害に対するペースメーカー移植術の実施件数については、記載がないため不明であった。また、大動脈弁逆流についてはその重症度に関する情報は記載がなく不明であった。アクセスルートについても、径腸骨大腿動脈アプローチなのか径心尖部アプローチなのか、記載がないため区別できなかった。その他、心タンポナーデの発生原因についても、デバイスの植え込みに際した左心系の穿孔によるものか、一時的ペースメーカー電極留置に際した右心系の穿孔によるものかなど、記載がないため不明であった。

表 4 日本における SAPIEN XT の不具合症例報告

事象	件数	%
伝導障害	109	24.5
大動脈弁逆流	96	21.6
アクセスルートの合併症	80	18.0
塞栓症(脳梗塞含む)	35	7.9
心タンポナーデ	35	7.9
異所留置	26	5.8
心室損傷(穿孔含む)	21	4.7
冠動脈障害	20	4.4
大動脈根破裂	15	3.4
弁塞栓	8	1.8

2.4.3 米国における市販後不具合報告の内容

SAPIEN XT の市販後不具合症例報告件で、分類可能であった 952 件の内訳を表 5 に示す。この中で最も多かったのは、Valve malpositioning であり、次に Paravalvular leak、Valve embolization、AV block or bundle branch block と続いた。なお、ここで除外したものの中には生体弁を使用した僧帽弁置換術後の弁機能不全などへの適応外使用に伴って起きた事象が 29 件含まれていた。

表 5 米国における SAPIEN XT の不具合症例報告

Event	n	%
Valve malpositioning	301	31.6
Paravalvular leak	216	22.7
Valve embolization	108	11.3
AV block or bundle branch block	97	10.2
Aortic root rupture	66	7.0
Coronary obstruction	56	6.0
Stroke	45	4.7
Central aortic insufficiency	25	2.6
Vascular access site and access-related comp.	15	1.6
Ventricular perforation/ rupture	9	0.9
Mitral valve damage	5	0.5
Cardiac tamponade	5	0.5
Ventricular septal perforation	3	0.3
Valve thrombosis	1	0.1

2.5 考察

2.5.1 ISO ガイダンスで記載されている非臨床試験と実臨床のギャップ

TAVR 後における弁逆流の評価は、Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) criteria によってその重症度は表 6 のとおり定義されている(46, 47)。本研究では、そもそも弁膜症の治療のための人工弁であるにも関わらず、弁機能を妨げ、予後改善の妨げになりうる”弁周囲逆流”に着目した。

表 6 経カテーテル生体弁における弁逆流評価 (文献 46,47 をもとに作成)

	人工弁における大動脈弁逆流		
	軽度	中等度	重度
<u>半定量的パラメーター</u>			
下行大動脈 拡張期フローリバーサル 弁周囲逆流の円周方向の広がり (%)	無もしくは わずか、拡張早期 < 10%	中間 10-29%	著しい、全拡張期 > 30%
<u>定量的パラメーター</u>			
逆流量 (mL/beat)	< 30 ml	30-59 ml	> 60 ml
逆流率 (%)	< 30%	30-49%	> 50%
有効逆流面積 (cm ²)	0.10 cm ²	0.10-0.29 cm ²	>0.30 cm ²

ISO は、2013 年 3 月 1 日に経カテーテル生体弁に関するガイダンスを発行している (5840-3, First edition) (48)。

ISO 5840-3 (Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses – Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques)では、カテーテルを用いて植込む心臓人工弁を対象としており、市場投入前に行われるべき評価項目を明確にして、試験の種類、方法と、試験装置に関する必要な条件を明記している。

ISO 5840-3 には人工弁の必要事項として、次の 8 項目が明記されており、”弁周囲逆流

を含め、弁逆流を十分に防止できること”も盛り込まれている。

- a) 一貫して正確かつ安全にデリバリーシステムにローディングできること。
- b) 一貫して正確かつ安全に留置できること。
- c) (可能であれば)留置した弁を回収したり位置を変えたりできること。
- d) 留置目標部位内に確実に固定できること。
- e) 弁の耐用年数の間は構造的にも機能的にも性能を確保できること。
- f) 留置位置における解剖学的構造と適合できること。
- g) 留置後の圧較差が十分に少なくなること。
- h) 弁周囲逆流を含め、弁逆流を十分に防止できること。

ISO 5840-3 では、TAVR を実施する患者の生理学的環境として、様々な血行動態(心拍数、心拍出量、血圧)を想定している(表 7)。

表 7 TAVR を実施する患者に想定される生理学的パラメータ (文献(48)を基に作成)

パラメーター	コンディション		
使用環境	ひと心臓 / ひと血液		
温度	34 ° C から 42 ° C		
心拍数	30 bpm から 200 bpm		
心拍出量	3 l/min から 15 l/min		
血圧と圧負荷	動脈内ピーク収縮期血圧 mmHg	動脈内ピーク拡張期血圧 mmHg	*大動脈弁閉鎖時 ピーク圧較差 mmHg
正常血圧条件	120	80	100
低血圧条件	60	40	50
高血圧条件			
軽度	140 to 159	90 to 99	115 to 129
中等度	160 to 179	100 to 109	130 to 144
重度	180 to 209	110 to 119	145 to 164
かなり重度	≥ 210	≥ 120	≥ 165

*大動脈弁閉鎖時ピーク圧較差 = 拡張末期動脈圧 + 1/2 (ピーク収縮期動脈圧 - 拡張末期動脈圧)

ISO 5840-3 では hydrodynamic performance の確認のため、定常流に加えて拍動流による試験を求めている。試験手技としては、試験は、それぞれの弁が本来の位置に留置された状態で行われ、質的かつ量的評価が必要とされる。逆流量については、正常心拍出量(例えば 5 l/min)の下、3つの異なる大動脈圧(例えば 80, 120, 160 mmHg)、3つの心拍数(例えば 45, 70, 120 cycles/min)の条件のもと、動的逆流量と弁周囲逆流のそれぞれを含めて計測するよう定めている。

そして、逆流量に関する必要最低限の性能条件として、拍動流条件: 拍動数 = 70 回/min、心拍出量 = 5.0 L/min、平均大動脈圧 = 100 mmHg、収縮期間 = 35%のもと、表 8 のとおりが定められている。例えば、23 mm の人工弁に対しては、弁口逆流割合として 10%、総逆流割合として 20%までを許容としている(表 8)。

表 8 ISO で定められている必要最低限のパフォーマンス性能(文献(48)を基に作成)

パラメーター		留置部位での人工弁の径 (mm)							
		17	19	21	23	25	27	29	31
有効弁口面積 (cm ²)	≥	0.7	0.85	1.05	1.25	1.45	1.70	1.95	2.25
弁口逆流割合 (順流に対する%)	≤	10	10	10	10	15	15	20	20
総逆流割合 (順流に対する%)	≤	15	15	20	20	20	20	25	25

ISO-5840-3 は、SAPIEN XT が登場した後に発行されたガイドンスであり、総逆流割合の基準は、ガイドラインでの軽度の範囲に相当する。しかし、ISO はあくまで医療機器の試験に関して国際調和された規格であり、大動脈弁逆流について定めている必要最低限の性能条件は、弁が理想的に留置された場合を想定したものである。実際に患者に留置する場合には、デバイスの留置位置(高さ・角度)、サイズを選択、大動脈弁の石灰化分布などの影響を考慮していない。したがって、実臨床でのパフォーマンスとの間には乖離が生じる可能性がある。

2.5.2 市販後不具合報告からの問題解決

不具合報告の有用な点は、全ての問題が報告されるとは限らないものの、起きた時点で速やかに問題の存在が明らかになりやすいことである。このデータを生かしていかに効率よく速やかに問題解決に持っていけるかは重要な課題である。臨床データの蓄積によって弁周囲逆流の存在が TAVR による長期生命予後の改善効果を減弱させることが判明すると、その要因を解明するための臨床研究が多く実施された。しかし、臨床データの蓄積には、時間を要する。さらに実臨床での心エコー評価には限界があり、逆流量を正確に定量することが難しいという点も問題の明確化を遅らせた可能性がある。Cribier-Edwards の登場から約 12 年が経過し、2014 年 1 月にヨーロッパにおいて弁周囲逆流を軽減する工夫が新たに施された SAPIEN 3 が認証された。この SAPIEN 3 では、Outer skirt (逆流方向の血液が小さな隙間から入り込みパラシュート状に膨らむ構造)を採用しており、この弁の登場によって弁周囲逆流は著明に減少したが、いまだに完全な予防には至っていない。

経カテーテル生体弁のようなデバイスの場合、その性能は(1)治験機器そのものの性能、(2)患者の解剖/病理学的特徴、(3)手技・使用方法などの要因によって影響され、総合的な結果が治療成績として現れるため、真の原因究明が難しく、開発・改良に時間を要すると考えられる。実臨床の前には治験が行われるが、そこでは(2)および(3)を厳格に規定して行われるため、必ずしも実臨床での患者像をしているとは言えない。このような複合的な要因を除去できないデバイスの機能を評価していくためにはやはり実臨床の現場での一例一例の不具合報告を吟味し、より実臨床の環境に近づけた(患者の解剖を反映させた)評価系で精査していく体制が不可欠と考えられる。このような工夫と努力によって、より短期間で効率的に問題を解決できる可能性がある。

2.6 小括

手術リスクが高いために弁に対する手術を諦めざるをえなかった大動脈弁狭窄症患者に対し、低侵襲な手法で人工弁を留置する TAVR は、弁膜症の治療を大きく変える衝撃的なインパクトをもって患者および現場の医療従事者に迎えられた。しかし、斬新なコンセプトからなる新規のデバイスであり、その性質からも実臨床でなければ分かり得ない問題点が

多く、止むを得ず実践的治療が実施されてきた。

経カテーテル生体弁の性能は患者の解剖学的特徴や術者の技術によっても大きく左右される性質のものである。ISO-5840-3 は、あくまで市販前において医療機器が満たすべき性能に関して国際調和された規格であり、臨床現場で医師が直面する課題との間には乖離がある。

術後の大動脈弁逆流(弁周囲逆流)残存は、TAVR による狭窄解除の絶大な治療効果に埋もれ、外科弁時代から弁機能の本質に関わる問題としてある程度認識されながら、容認されてきた。この背景のひとつとして、経カテーテル生体弁留置後の隙間からもれる三次元的に偏った弁周囲逆流を正確に定量することの難しさなどがあげられる。

このようなギャップを埋めるためには、ISO5840-3 に加え、使用模擬試験として患者患者の解剖/病理学的特徴を反映させた評価系の開発が望まれる。さらに、市販後不具合報告に基づいて、適宜モデルによる評価系を活用することによって、判明してからより短期間のうちに効率的に問題を解決できる可能性がある。

第 3 章 病変特性を具備した患者大動脈弁モデルの開発

3.1 背景

3.2 目的

3.3 方法

3.3.1 対象患者の選択

3.3.2 モデルの製作

3.3.3 モデルに対する TAVR の実施

3.3.4 SAPEN XT 留置後の Micro-CT 撮影

3.4 結果

3.4.1 モデルの対象となった患者の特徴

3.4.2 製作したモデル

3.4.3 モデルへの SAPIEN XT の留置

3.5 考察

3.6 小括

3.1 背景

TAVR 後の大動脈弁逆流は、治験機器そのものの性能だけではなく、患者の解剖/病理学的特徴や手技・使用方法などの要因によっても大きく影響される。現行のISOガイダンスおよび臨床データの蓄積のみでは、その解決に時間を要するため、より実臨床に環境を近づけた(患者の解剖を反映させた)評価系が求められる。

3.2 目的

より臨床に近づけた評価系の構築のため、患者の病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを開発する。

次の5点を基本構想とした。

- (1) 病変特性を具備した三次元実体モデルであること。
- (2) 留置されたカテーテル生体弁を外部から観察できる透明な構造であること。
- (3) 実臨床と同様に留置手技を再現できるモデルであること。
- (4) 経カテーテル生体弁留置後の大動脈弁輪部の拡張挙動を模擬していること。
- (5) 拍動流試験で経カテーテル生体弁の機能を評価できること。

3.3 方法

実際にTAVRを実施された患者の術前CTデータを解析して大動脈弁及び胸腹部大動脈を一体化させた三次元実体モデルを再現構築する。本研究は湘南鎌倉総合病院及び早稲田大学の倫理委員会の承認を得て行われた。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第5章第12の1(2)イ」の規定に従って、院内ポスター掲示及びホームページにて研究内容を研究対象者等に告知し、個人データ使用の拒否を希望された場合にはそれを受け入れ、拒否された場合にも患者が不利益を受けないものとすることで実施された。

3.3.1 対象患者の選択

重症大動脈弁狭窄症を有し、2013年10月1日から2014年7月31日にTAVRを実施された患者40人のうち、23 mm SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)が留置され、術後に比較的逆流量が多く観察された6人(平均年齢 81.8 歳、男性 5 人、平均身長 150.2 cm、平均体重 47.8kg)をモデル作製の対象とした。

3.3.2 モデルの製作

石灰化付き大動脈根モデル・胸部大動脈モデル・腹部大動脈モデルをそれぞれ作製し、最後に接合して大動脈一体型モデルとした。

以下にその具体的な方法を示す。

(1) 石灰化付き大動脈根モデル

① 患者 CT データの解析と三次元構築

TAVR 術前評価として心電図同期 320 列マルチスライス CT Aquilion ONE (東芝メディカルシステムズ株式会社)で撮影された大動脈根の DICOM 形式画像データを使用した。拡張末期(RR間隔の 75-95%区間)の画像データを三次元構築ソフト Mimics (Materialise, Leuven, Belgium)に取り込み、弁輪部周辺の内腔形状と石灰化の三次元モデルを構築した。構築範囲は大動脈根(弁輪部および Valsalva 洞)から左室流出路 20 mm までとした。

② 光造形モデルの製作

構築した三次元モデルを STL ファイル化し、三次元光造形機 Objet 500 Connex Printer (Stratasys, Valencia, CA)および材料 FullCure720 を用い、解像度 15 μm で弁輪部周辺の雄型大動脈弁光造形モデルを製作した。弁輪下 2 mm から大動脈側は大動脈の血管壁の厚みを模擬して 2 mm とし、弁輪下 2 mm よりも左心室側は左心室の壁厚を模擬して 10 mm となるように雌型大動脈弁光造形モデルを作製した。

③ 石灰化モデルの製作

製作した雄型大動脈弁光造形モデルの患者の石灰化と同じ箇所に、ヒトの

石灰化病変の弾性率に合わせたシリコーンを付加して石灰化部位を作製した(12.6 ± 0.1 MPa) (49)。

④ シリコーンモデルの製作

石灰化のついた雄型大動脈弁光造形モデルを雌型大動脈弁光造形モデルで密閉し、左心室側からシリコーンを吸い上げることによってシリコーンで間を満たした。血管壁のスティフネスパラメータはブタ大動脈弁輪部のスティフネスパラメータ $\beta = 6.02 \pm 0.07$ を模擬した。

⑤ 弁尖の付加

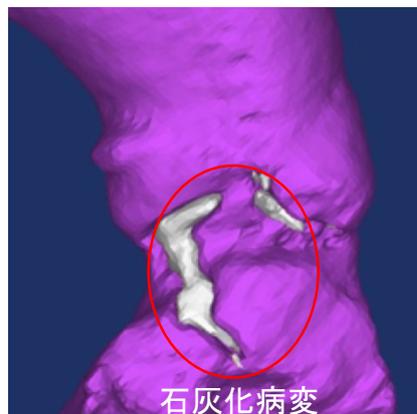
型を用いて 0.3 mm の厚みで作製した 3 枚の弁尖を大動脈根内に装着した。

⑥ 弁輪部バンドの装着

弁輪部の外層に polyamide 66 のバンドを巻き、経カテーテル生体弁留置後の大動脈弁輪部の拡張挙動を模擬した。

代表例として、患者 NO.1 のモデル製作過程を示す（図 9）。

患者 CT 画像から構築した三次元モデル



三次元光造形機で作製した光造形モデル

石灰化病変を有する大動脈弁モデル



図 9 大動脈弁輪部モデルの製作工程

(2) 胸部大動脈モデルおよび腹部大動脈モデル

① 患者 CT データの三次元構築

大動脈根モデルと同一患者の CT データから胸部大動脈モデルおよび腹部大動脈モデルの三次元構築を行った。

② 光造形モデルの製作

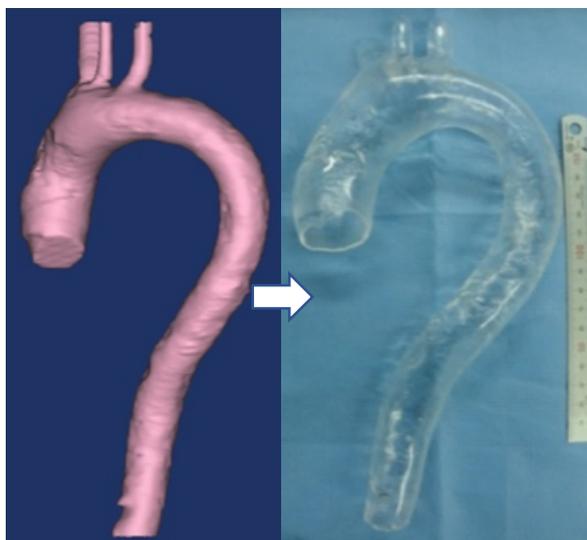
構築した三次元モデルを STL ファイル化し、三次元光造形機を用いて光造形モデルを製作した。

③ シリコンモデルの製作

光造形モデルにシリコンを塗布した。血管モデルの弾性率はヒト大動脈の弾性率を模擬して製作した(2.07 ± 0.16 MPa) (50)。

代表例として、患者 NO.1 のモデル製作過程を示す (図 10)。

胸部大動脈モデル



腹部大動脈モデル

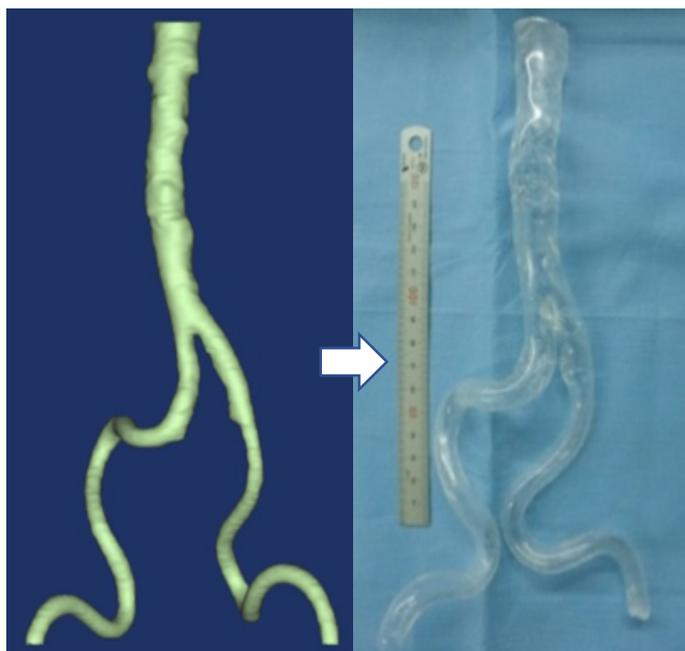


図 10 胸腹部大動脈モデルの製作

(3) 血管モデルの組み立て

6 例の患者モデルはそれぞれ、大動脈根モデルと胸部大動脈モデルを接合し、腹部大動脈モデルとともに拍動回路に接続して大動脈一体型モデルとした（図 11）。

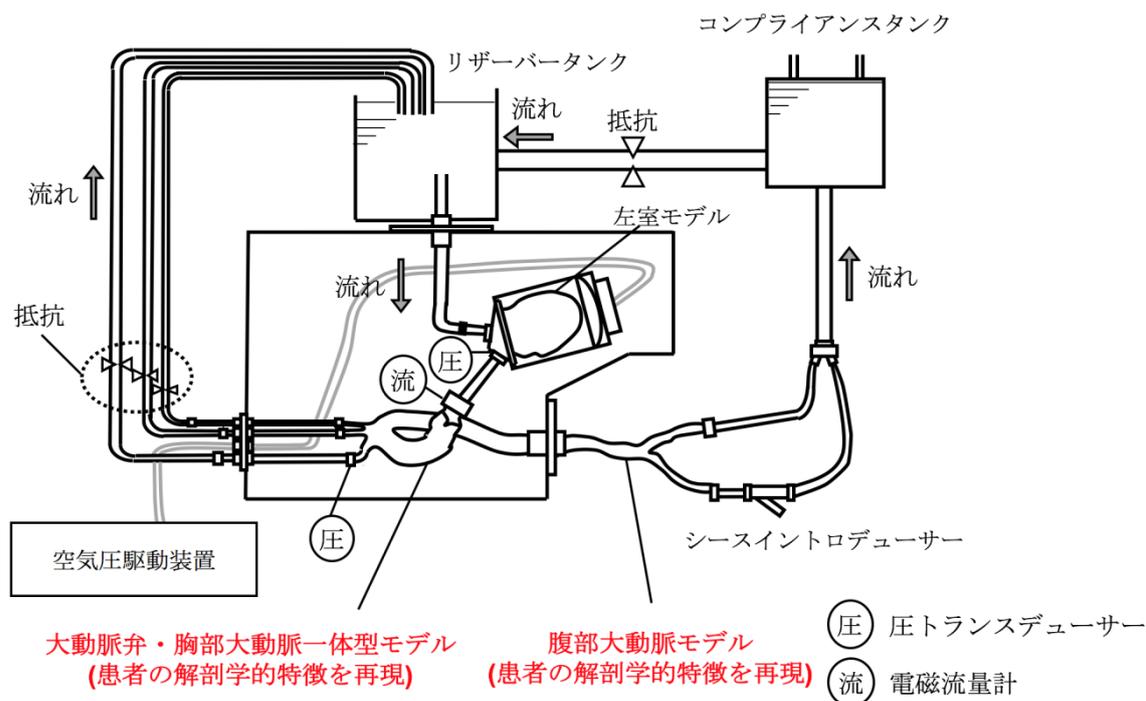


図 11 拍動モデルの回路図

外部からのモデル内を観察できるように、モデルの内部及び外部の溶液は、モデル本体の屈折率に合わせた屈折率 1.48 を有するグリセリン水溶液でみたした。そして、装置の上にビデオカメラを設置し、正面のモニター画面にライブ画像が写しただされるようにした。

3.3.3 モデルに対する TAVR の実施

患者の解剖学的特徴を具備した 6 例のモデルに対して、実臨床と同じ経大腿動脈アプローチで、臨床現場での透視画像にかわるものとして正面に設置したモニター画面を見ながら、それぞれに SAPIEN XT 23mm を留置した。具体的には、まず大腿動脈部位に SAPIEN XT 23 mm 用のシースイントロデューサーである eSheath (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) を挿入した。その後、Radifocus wire を用いて 4F の冠動脈造影カテーテルを左室内ま

で進め、Safari guidewire (Boston Scientific, Boston, MA)に置き換えた。次に NovaFlex+ delivery system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)に SAPIEN XT 23 mm をクリンプし、eSheath から挿入、下行大動脈内で弁をマウントし、大動脈弁輪部に留置した。SAPIEN XT 留置用バルーンを拡張する際の希釈造影剤量は実臨床と同じとした。後拡張も臨床で実施したとおり再現することとし、モデル N0.2 と No.6 で施行した。具体的にはモデル No.2 ではデリバリーシステムのバルーンに希釈造影剤を 2ml 追加して後拡張を施行、モデル No.6 では SAPIEN XT 留置用バルーンを抜去した後に後拡張の実施を決めたため、23 mm Z-MED バルーン(NuMED Inc., Hopkinton, NY, USA)で後拡張した。

3.3.4 SAPIEN XT 留置後の Micro-CT 撮影

SAPIEN XT が留置されている大動脈根を取り出して、Micro-CT にて撮像した (表 9)。ステントフレームの拡張面積を測定し、実臨床でのステントフレームの拡張面積と比較した。

表 9 Micro-CT の撮像条件

使用機器	3D Measuring X-ray CT Scanner (ヤマト科学)
型番	TDM 1300-IS
ボクセルサイズ (μm)	91.5 × 91.5 × 91.5
電圧 (kV)	85
電流 (μA)	19

3.4 結果

3.4.1 モデルの対象となった患者の特徴

モデル作成の対象となった患者 6 人の特徴を表 10 に示す。

年齢は中央値（四分位範囲）84（80.5–86.8）歳で、6 人中 5 人が女性であった。身長は中央値（四分位範囲）148（145–155.5）cm と小柄で、体重も中央値（四分位範囲）44.5（41–48.8）kg であった。弁輪面積の中央値（四分位範囲）は、379.5（364.8–386）cm² で、6 例とも SAPIEN XT 23 mm が留置された。

表 10 作成したモデル患者の特徴

患者特徴	1	2	3	4	5	6
年齢（歳）	80	68	88	87	82	86
性別	男性	女性	女性	女性	女性	女性
身長（cm）	165	138	151	145	145	157
体重（kg）	70	45	44	38	40	50
弁輪面積（mm ² ）	386	362	373	386	357	394
弁輪周囲長（mm）	70.6	70.3	70.3	71.2	69.2	74.1
弁輪径（mm）	24.9×20.3	23.9×19.1	25.5×19.5	25.6×20.0	25.4×18.3	26.6×19.6
Eccentricity index	0.18	0.2	0.24	0.22	0.28	0.26
SAPIEN XT（mm）	23	23	23	23	23	23
後拡張	なし	+2ml	なし	なし	なし	23-mm Z-MED II
大動脈弁逆流 グレード	中等度–重度	軽度	軽度	中等度	軽度	軽度–中等度

3.4.2 製作したモデル

製作した6例の患者モデルを図12に示す。

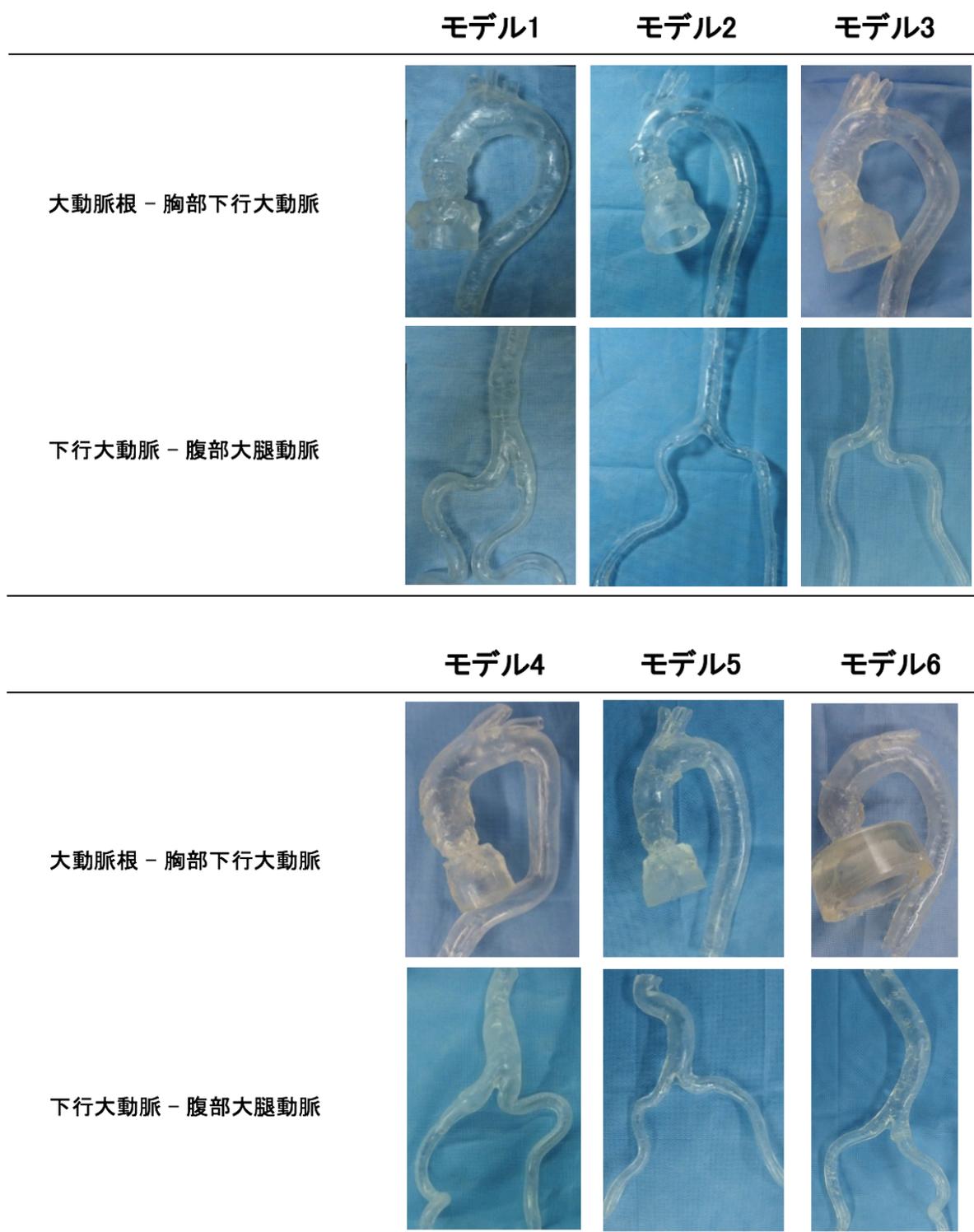


図12 6例の製作モデル

3.4.3 モデルへの SAPIEN XT の留置

6つのモデルに対して臨床と同じく経大腿動脈アプローチにて SAPIEN XT 23 mm が留置された(図 13, 14)。



大動脈弁・胸部大動脈
一体型モデル

腹部大動脈モデル

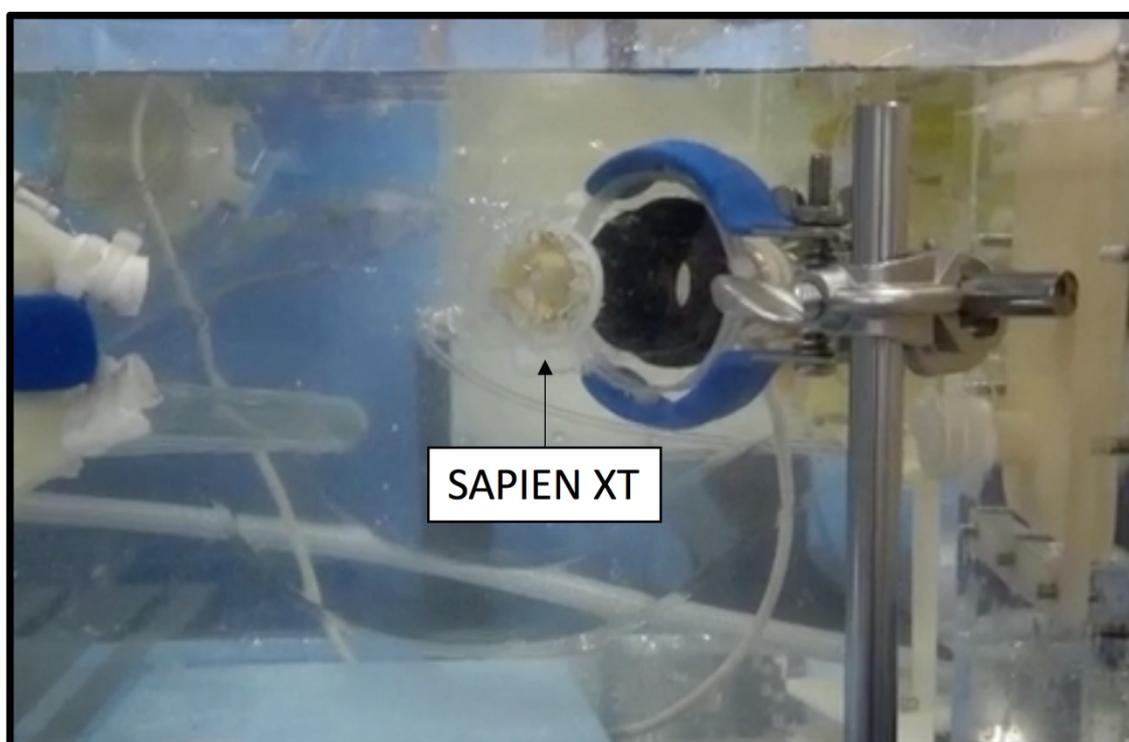


図 13 回路と留置された SAPIEN XT

図 14 に、バルーン拡張させて SAPIEN XT を留置する際のモニター画像を示す。

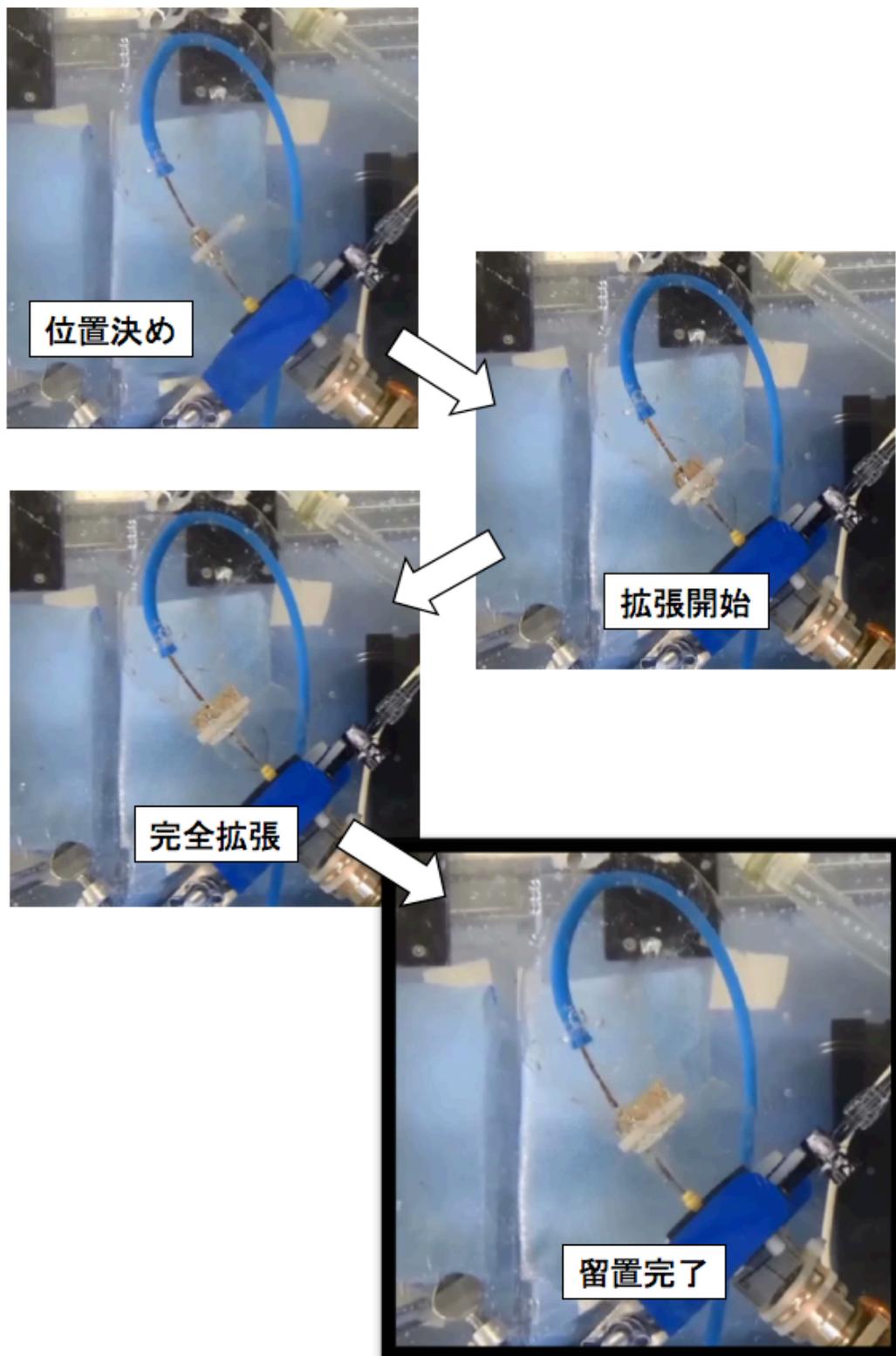


図 14 SAPIEN XT 留置中のモニター画像

留置後に Micro-CT を用いて SAPIEN XT のフレーム面積を計測した結果を表 11 に示す。各患者の留置後の CT で計測したステントフレーム面積と比較して、ほぼ同等の拡張面積が得られた。

表 11 患者とモデルにおけるステントフレーム面積

患者	1	2	3	4	5	6
ステントフレーム面積 (mm ²)	364	372	347	361	356	370
モデル	1	2	3	4	5	6
ステントフレーム面積 (mm ²)	365	373	346	361	356	352

3.5 考察

病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを開発した。その主な特徴は次の 5 点である。

1. 患者 CT データをもとにして、石灰化付き大動脈根モデル・胸部大動脈モデル・腹部大動脈モデルの三次元モデルを構築した。
2. モデルは透明な構造とし、留置された弁を外部から観察できるようにした。
3. 実臨床と同様に経大腿動脈アプローチにてモニター画面を見ながら径カテーテル生体弁を留置できるようにした。
4. 弁輪部の外層に polyamide 66 製のバンドを巻き、経カテーテル生体弁留置後の大動脈弁輪部の拡張挙動を模擬したモデルに仕上げた。
5. 拍動流試験で経カテーテル生体弁の機能を評価できるようにした。

TAVRに関連した合併症やイベントを予防するため、有限要素法を用いたステント留置過程のコンピューターシミュレーションの報告がある(51, 52)。コンピューターシミュレーションを用いた手法では、術者が経カテーテル生体弁を仮想体験することができるが、留置後の弁機能評価まで行うことはできない。一方、いくつかの研究で CT データから 3D プリンターを使用した大動脈根部の三次元モデルの製作が報告されている(53, 54)。しかしながら、これらのモデルも大動脈および腸骨大腿動脈を含んでいない。本モデル作成において大動脈根のみならず大動脈から腸骨大腿動脈の解剖及び性状を再現した理由は次の 2 点である。(1) 経カテーテル生体弁の留置手技を実臨床と同様に大腿動脈から実施することによって、解剖学的特徴によって左右される弁のおさまり方(留置位置)まで模擬できる可能性がある。(2)大動脈のコンプライアンス、末梢血管抵抗、波の反射など大動脈弁逆流に影響を与える要素まで再現できる可能性がある。

SAPIEN XT ではバルーン拡張によって過大な壁応力がかかるため、シリコーン単独ではひずみを生じステントフレームの拡張を再現することができない。本モデルはもっともシンプルな発想で、弁輪部の外側に polyamide 66 製のバンドを巻くことによって、弾性に富んだ内層と伸びにくい外層の二重構造とし、弁輪部の拡張挙動を再現することに成功した。

なお、我々のモデルにはいくつかの限界点がある。まず、臨床 CT 画像の解像度は限られているため、自己の石灰化を伴った弁尖は再現できていない。したがってモデルに対する TAVR 手技で前拡張は行なっていない。大動脈弁逆流に影響を与えられ左室拡張能については検討していない。また、TAVR の術者として手技の感触を実臨床と比較すると、モデル内でのデリバリーシステムを進める際の摩擦抵抗が強く、改良の余地があると考えられた。しかしながら、本研究のデータは患者特異的解剖モデルが TAVR 手技の模擬および留置後の逆流を評価し精査するために有用である可能性を示している。

3.6 小括

本章では、実際に TAVR を受けた重症大動脈弁狭窄症患者の CT から石灰化の力学的特性を有する大動脈弁モデルを開発し、胸部大動脈モデルおよび腹部大動脈モデルと一体化した実臨床と同様の血管アクセス経路を有する拍動循環シミュレータを開発することに

成功した。本循環シミュレータは、臨床と同様に拍動循環環境下でモニター画面を見ながら弁を留置することができるこれまでにない特徴を有するシミュレータである。次章では、本循環シミュレータを用いて経カテーテル弁を留置する実験を行い、弁機能、とりわけ弁周囲逆流に影響を及ぼす因子について検討していく。

第4章 シミュレータを用いた経カテーテル生体弁の性能評価

4.1 背景

4.2 目的

4.3 方法

4.3.1 *in vitro* 拍動流試験による弁周囲逆流及びクロージングボリュームの計測とハイスピードカメラによる弁尖動態の観察

4.3.2 Micro-CTによるギャップ面積の計測

4.3.3 統計解析

4.4 結果

4.4.1 患者における逆流グレードと再現モデルで計測した逆流量との比較

4.4.2 心拍数と逆流量の関係

4.4.3 平均大動脈圧と逆流量の関係

4.4.4 各モデルにおける弁周囲非圧着形状

4.4.5 患者の弁周囲逆流と最小ギャップ部位の比較

4.4.6 実際の患者の臨床経過

4.5 考察

4.5.1 本実験で得られた結果の整理

4.5.2 本モデルの特徴

4.5.3 最小ギャップ面積と弁周囲逆流出現のメカニズム

4.5.4 本実験の意義

4.6 小括

4.1 背景

第3章において病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを開発し、臨床と同じく経大腿動脈アプローチにて SAPIEN XT 23 mm を留置した。ガイドラインでは弁周囲逆流を評価する上で、心エコーによる半定量的および定量的パラメータを定めているが(46, 47)。実臨床の現場では、定量的評価方法には限界がある。

4.2 目的

病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを用い、弁周囲逆流に関与する経カテーテル生体弁の流体力学的性能、とりわけ弁周囲逆流を定量的に評価し、合わせて弁周囲逆流を規定する因子について検討することを目的とする。3章で製作した 23 mm SAPIEN XT を用いて治療され術後に比較的逆流量が多く観察された6人の弁モデルを対象として、ハイスピードカメラによる弁尖動態の分析および Mirco-CT によるカテーテル弁と大動脈弁輪の間のギャップの定量的解析を行い、患者の解剖/病理学的特徴を反映させた評価系が果たしうる可能性について探索する。

4.3 方法

拍動モデルの回路は、製作した患者モデルと拍動循環システム(空気圧駆動装置が接続された左室モデル、血管抵抗ユニット、静脈リザーバータンク)で構成されており、かつ全モデルに第3章のとおり 23 mm の SAPIEN XT が留置された状態である。これを用いて拍動流試験を実施した(図 11)。

4.3.1 *in vitro* 拍動流試験による弁周囲逆流の計測とハイスピードカメラによる弁尖動態の観察

各患者の基本血行動態(心拍出量と心拍数)の条件は TAVR 後に実施された心エコー時のデータを用いた。大動脈弁圧較差は圧トランスデューサー(UK-801, Baxter, CA, USA)を用いて測定した。代表的な圧波形を図 15 に示す。

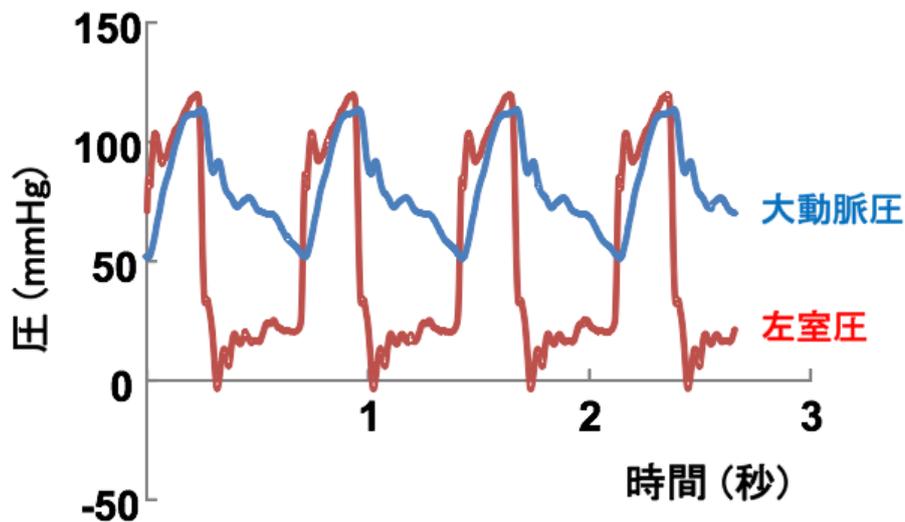


図 15 大動脈圧波形および左室圧波形

大動脈弁を通過する順流と逆流の流量を、弁の近位 5cm のところに設置した電磁流量計(FF-180,122 Nihon Kohden, Tokyo, Japan)で計測した。代表的な流量波形を図 16 に示す。

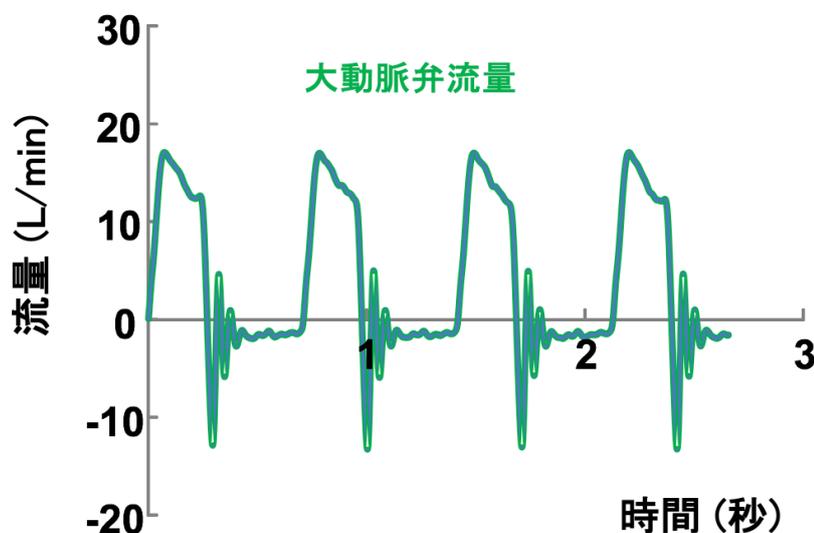


図 16 大動脈弁を通過する流量波形

クロージングボリューム(弁閉鎖の過程で生じる動的逆流)および弁周囲逆流ボリューム(弁閉鎖後も持続して生じる静的逆流)を図 17 の通り定義し、総逆流量はそれらの和とした。逆流割合は”逆流/順流”として計算した(48)。

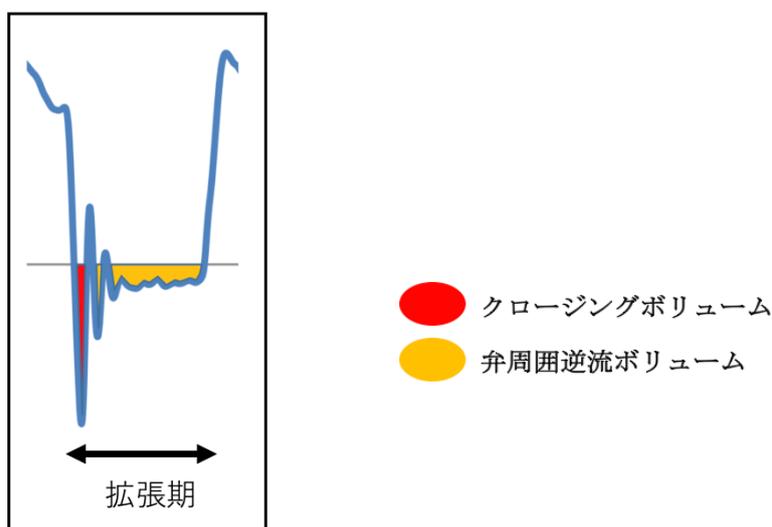


図 17 一心拍におけるクロージングボリュームと弁周囲逆流ボリュームの定義

各患者の基本血行動態に加えて、心拍数のみを 50 bpm から 90 bpm まで変動、あるいは平均大動脈圧を 60 mmHg から 100 mmHg まで変動させ、弁周囲逆流、クロージングボリューム、総逆流量がどのように変化しうるか調べた。実験に際して、経カテーテル生体弁の弁尖動態をハイスピードカメラ (FASTCAM-1024PCI, Photron, Tokyo, Japan)を用いて 1,000 frames/s で撮像した。

4.3.2 Micro-CT によるギャップ面積の計測

SAPIEN XT が留置されている大動脈根部を撮像した Micro-CT のデータを用いて、大動脈弁輪部とステントフレームとの間に存在する縦方向に隙間を計測し、さらに弁輪面に平行となる断面の高さ(Z mm)と最小ギャップ面積を計測した(図 18)。さらに、その面積を、心拍数 70 bpm、平均大動脈圧 80 mmHg の条件で計測した逆流量と比較した。



図 18 ギャップ面積の計測

4.3.3 統計解析

二つの変数間の相関関係について、ピアソンの線形相関係数(r)をもちいて解析した。回帰直線及びその 95%信頼区間を求めた。P 値 0.05 未満であることを統計学的有意とした。統計ソフトウェアは JMP Pro 11.2.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

4.4 結果

実際の生体代替拍動循環シミュレータを図 19 に示す。図の右上部にモニター画面があり、大動脈弁輪部に対する垂直画像が映し出されている。

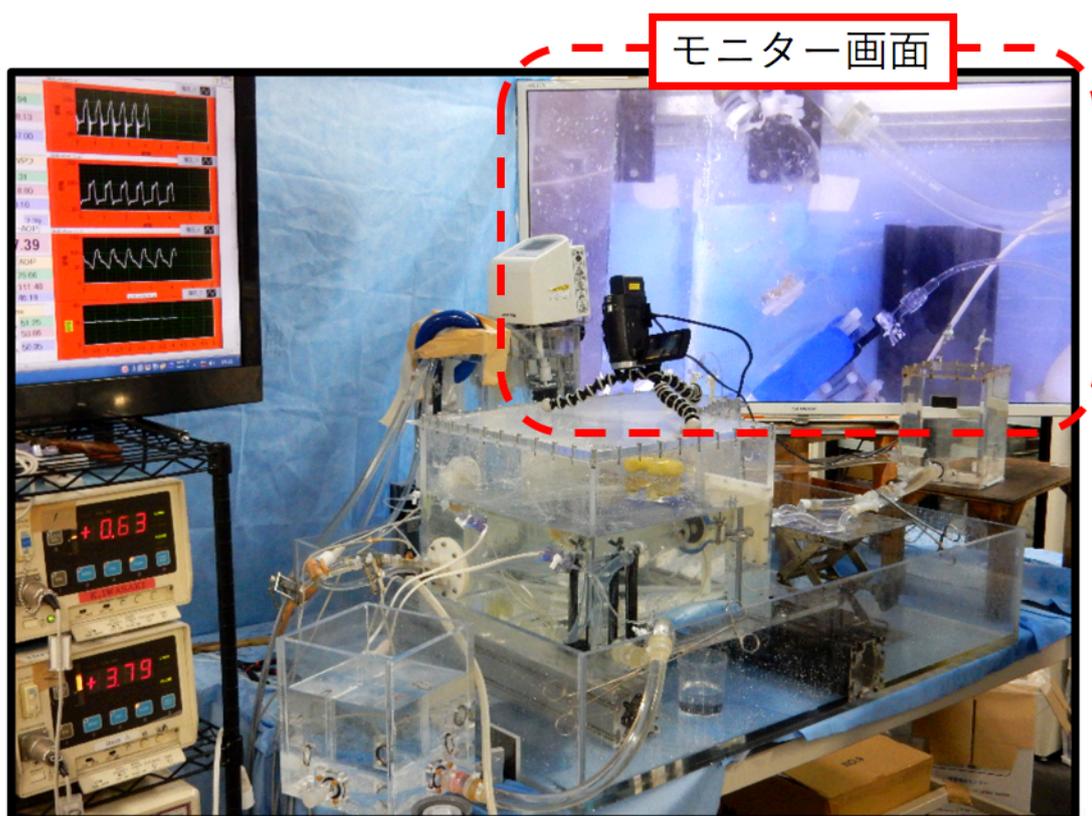


図 19 生体代替拍動循環シミュレータ

4.4.1 患者における逆流グレードと再現モデルで計測した逆流量との比較

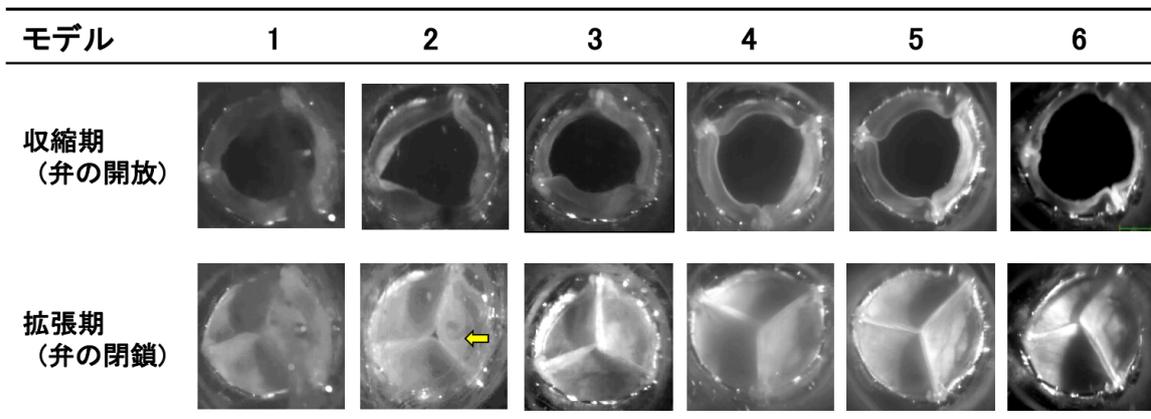
臨床評価での大動脈弁逆流グレードと、各再現モデルで計測された弁周囲逆流、クロージングボリューム、総逆流量を表 12 に示す。大動脈弁逆流グレードが軽度であった患者と比べて、それ以上のグレードがみとめられた患者では、再現モデルにおいても弁周囲逆流および総逆流量が多い傾向が見られた。

表 12 大動脈弁逆流の比較

(患者における経食道心エコーと再現モデルにおける計測結果)

患者	1	2	3	4	5	6
心拍数 (beats/min)	85	70	87	75	75	50
心拍出量 (L/min)	4.8	2.9	3	2.8	2.7	4.6
大動脈弁逆流グレード	中等度-重度	軽度	軽度	中等度	軽度	軽度-中等度
モデル	1	2	3	4	5	6
拍動数 (cycles/min)	85	70	87	75	75	50
順流 (L/min)	4.8	2.9	3	2.8	2.7	4.6
弁周囲逆流量 (L/min)	0.76	0.24	0.18	0.35	0.13	0.59
クロージングボリューム (L/min)	0.42	0.44	0.46	0.47	0.32	0.31
総逆流量 (L/min)	1.18	0.67	0.63	0.81	0.45	0.9

ハイスピードカメラで撮影した SAPIEN XT の開閉時の様子を図 20 に示す。全てのモデルにおいて、収縮期には良好に開放しており、拡張期にはモデル 2 以外で完全に閉鎖していた。SAPIEN XT 留置用バルーンで後拡張を実施したモデル 2 だけは、閉鎖時に弁中央の接合不良が見られた(黄色矢印)。



* 黄色矢印は弁尖接合不良

図 20 SAPIEN XT の開放と閉鎖

4.4.2 心拍数と逆流量の関係

図 21 (A-E)は、6つのモデルで、拍動数を変化させた時の1分間あたりの順流、逆流(弁周囲逆流、クロージングボリューム、総逆流)と%逆流率を調べた結果である。

拍動回数の増加に伴い、総逆流量及び総逆流割合は全体に微増傾向を示した(B, C)。逆流の分画をみると、拍動数増加に比例してクロージングボリュームは増加したが、弁周囲逆流はほとんど変化しなかった(D, E)。

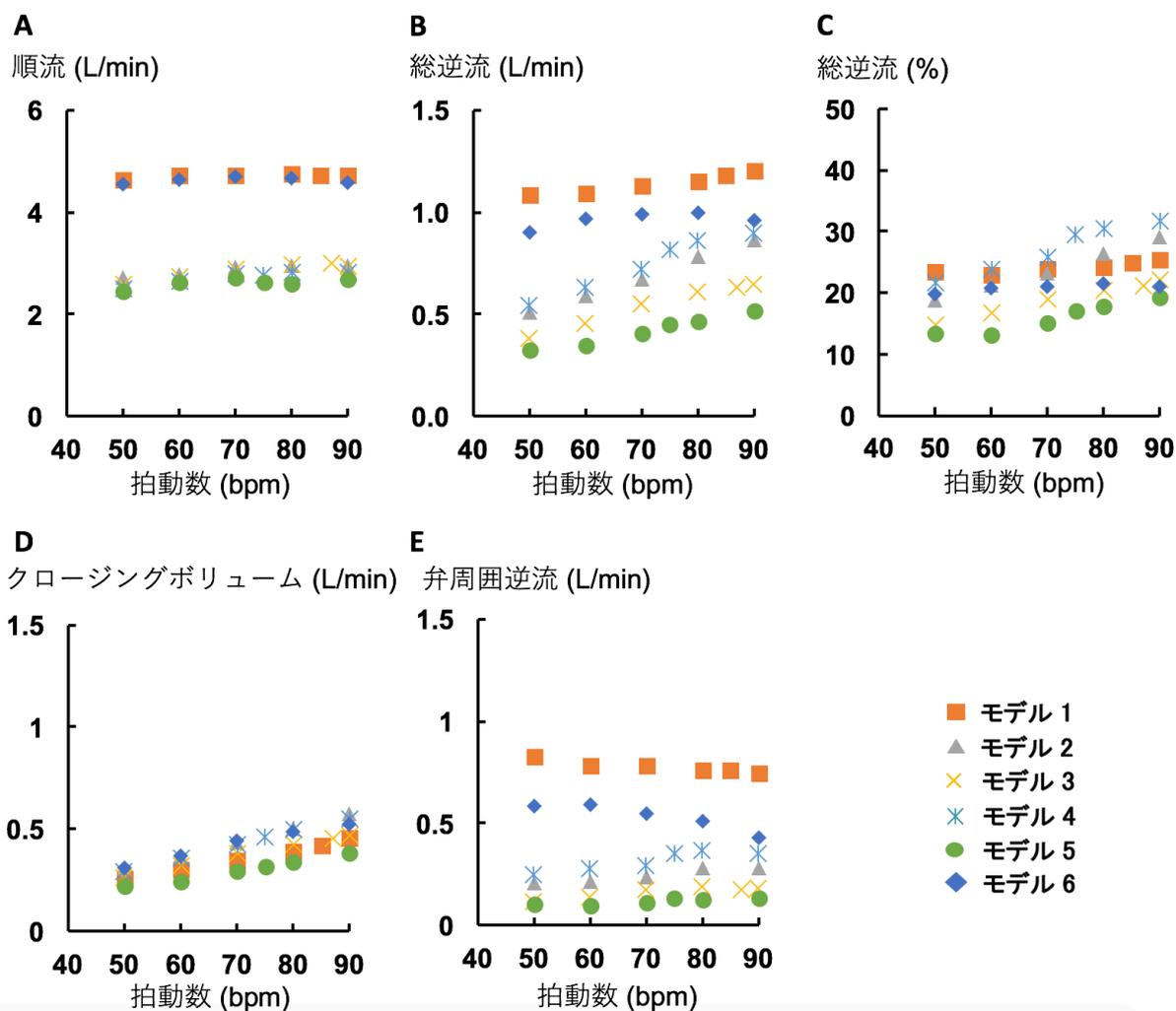


図 21 拍動数の変化による各パラメータへの影響

4.4.3 平均大動脈圧と逆流量の関係

図 22 (A-E)は、6 つのモデルで、平均大動脈圧を変化させた時の 1 分間あたりの順流、逆流(弁周囲逆流、クロージングボリューム、総逆流)と%逆流率を調べた結果である。

平均大動脈圧の上昇に伴い、順流は低下するとともに、総逆流量及び総逆流割合は全体に増加傾向を示した(A-C)。逆流の分画をみると、平均大動脈圧が増加してもクロージングボリュームは一定であったのに対して、弁周囲逆流は増加する傾向を示し、特にモデル 1 及び 6 で顕著であった(D, E)。

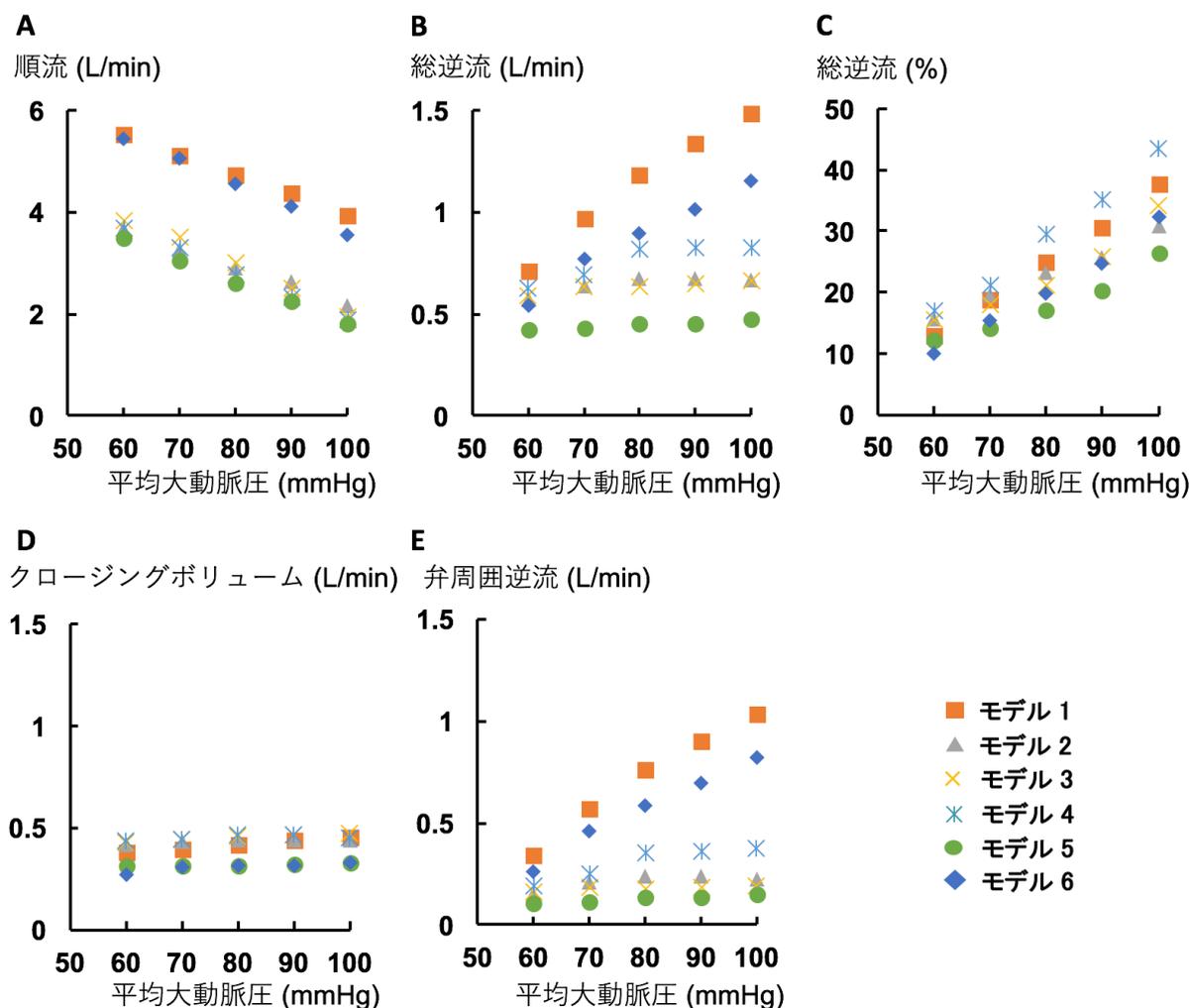


図 22 平均大動脈圧の変化による各パラメータへの影響

4.4.4 各モデルにおける弁周囲非圧着形状

SAPIEN XT を留置後の大動脈根部を撮像した Micro-CT の画像を図 23 に示す。大動脈側から左心室側まで連続した、大動脈弁輪部とステントフレームとの間に存在する隙間(ギャップ)を赤く表示した。SAPIEN XT のフレーム外側に存在する非圧着部位は一様ではなく不均一な形態をなしていた。

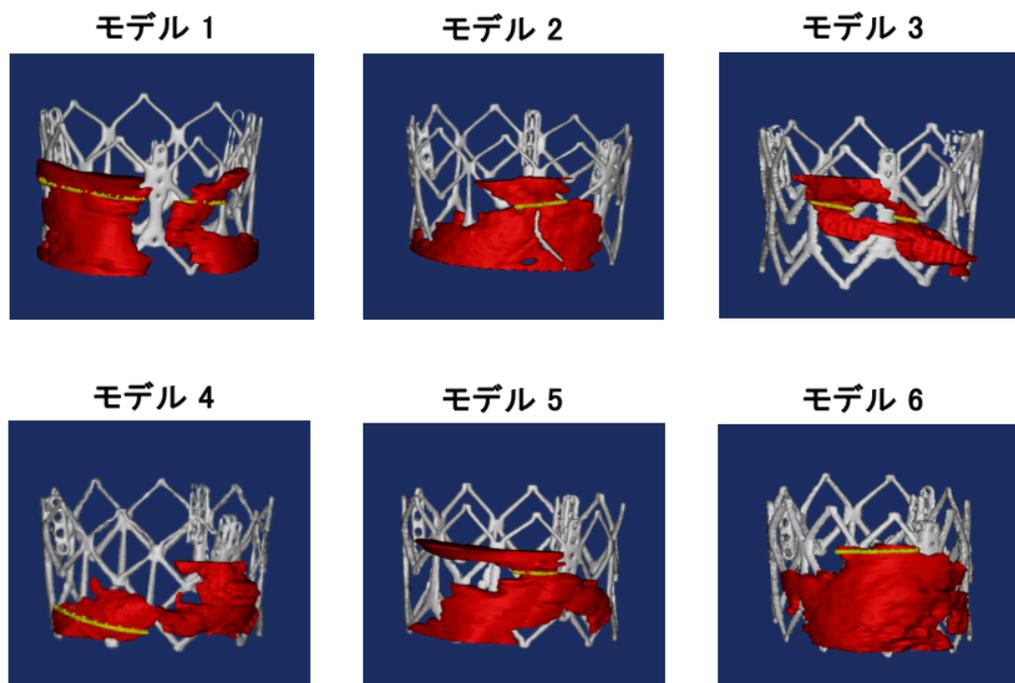


図 23 SAPIEN XT と弁輪の間に存在するギャップ（赤色部分）

大動脈弁輪面と平行な平面で最もギャップの面積が小さくなっている部位(黄色の線)に着目し、その部分の大動脈弁輪部からの距離と断面積(最小ギャップ面積)を求めた(表 13)。6 例中 5 例で最小ギャップ面積は弁輪面から大動脈側 2-3 mm のところに存在していたが、モデル 4 のみ左心室側に存在していた。最小ギャップ面積の広さはモデル 1 > 6 > 4 > 3 > 5 > 2 の順であった。

表 13 SAPIEN XT 留置後の最小ギャップ面積

モデル	1	2	3	4	5	6
Z (mm)	2.7	2.5	2.4	-1.7	2.7	2.4
最小ギャップ面積 (mm ²)	9.2	1.4	3.4	6.0	2.5	7.7

4.4.5 患者の弁周囲逆流と最小ギャップ部位の比較

患者の術後経食道心エコーをみると、モデルでの最小ギャップ面積の部位に一致して逆流が確認された(赤矢印)(図 24)。患者 2 では、ごくわずかに弁口逆流もみられた(青矢印)。最小ギャップ面積に相当する部位を患者の CT で確認すると、症例 4 以外では、弁尖と弁尖の交連部付近に石灰化結節と隣り合わせて生じている傾向が見られた。

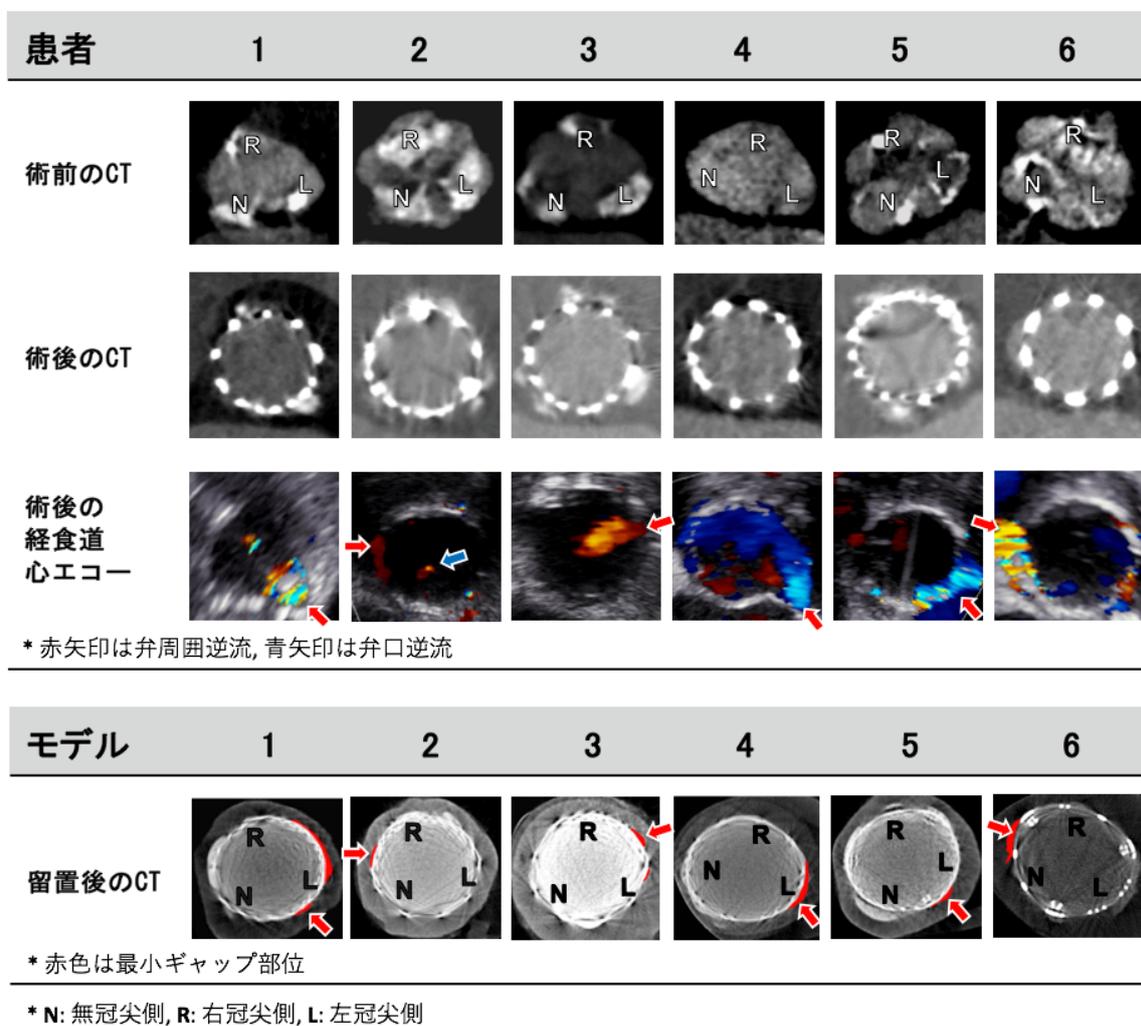


図 24 最小ギャップ面積断面での術前後 CT 画像と経食道心エコー画像

Micro-CT を用いて計測した最小ギャップ面積は、弁周囲逆流量と有意な正の相関関係 ($r = 0.89$, $p = 0.02$)を示すことが明らかとなった(図 25)。一方、モデル 4 の結果が回帰直線からやや乖離しており、患者 4 の大動脈弁逆流グレードの割に最小ギャップ面積が小さかった。また、モデル 2 では最小ギャップ面積がもっとも小さいにも関わらずモデル逆流量が多かった。

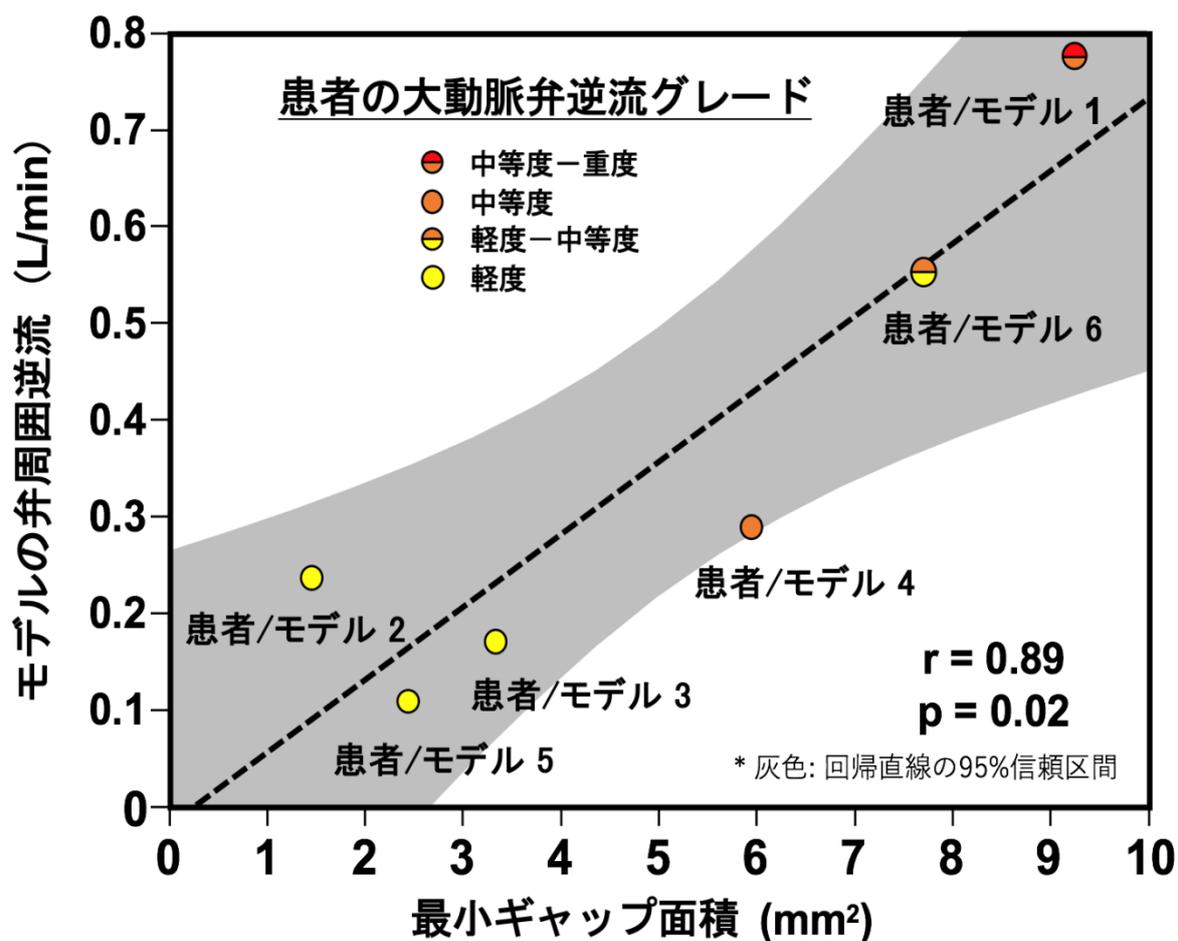


図 25 患者大動脈弁逆流グレードとモデル弁周囲逆流量と最小ギャップ面積の関係

(拍動設定条件: 拍動数 70bpm, 平均大動脈圧 80mmHg)

4.4.6 実際の患者の臨床経過

実際の患者の留置から3年までの臨床経過を表14に示す。最小ギャップ面積が大きかった患者6及び患者1では、実際の患者においても臨床転帰が不良であった。患者6は術後1年4ヶ月で突然死した。患者1は術後1週間で心不全入院したが利尿剤の追加のみで病状は軽快した。

表 14 患者の臨床経過

患者	大動脈弁逆流グレード		再現モデルでの最小 ギャップ面積 (mm ²)	留置後のイベント
	退院時	留置から2年後		
1	中等度－重度	軽度－中等度	7.3	心不全入院
2	軽度	軽度	1.9	なし
3	軽度	軽度	4.2	なし
4	中等度	軽度－中等度	6	なし
5	軽度	なし	2.8	なし
6	軽度－中等度	-	9.8	突然死(1年4ヶ月)

4.5 考察

4.5.1 本実験で得られた結果の整理

4.4の結果を元に以下の4つの知見が得られた。

- ① (血行動態を臨床評価時の条件に一致させたときの)各モデルにおける大動脈弁逆流量及び弁周囲逆流量は、患者における逆流グレードと比較して概ね合致する結果が得られた。
- ② 大動脈弁逆流量は血行動態によって変動し、平均大動脈圧が高くなるほど弁周囲逆流量が増加する傾向がみられた。その傾向は、特に最小ギャップ面積が大きいモデルで顕著であった。
- ③ モデルで描出された最小ギャップ面積の部位は、経食道心エコーで指摘された患者の弁周囲逆流の部位とほぼ合致しており、弁尖と弁尖の交連部付近に石灰化結節と隣り合わせて生じていた。
- ④ Micro-CTで計測した最小ギャップ面積と弁周囲逆流量との間には、良好な相関関係がみとめられ、最小ギャップ面積こそが弁周囲逆流量を規定している因子であると考えられた。

4.5.2 本モデルの特徴

ガイドラインでは弁周囲逆流評価法として、心エコーによる半定量的および定量的パラメータを定めている(46, 47)。また、その他にもシネアンジオグラフィー、AR index、心臓 MRIなどの方法が挙げられるが、いずれの評価方法にも限界がある(55)。本研究では、実際の患者の解剖/病理学的特徴、血行動態を再現して弁周囲逆流を測定し、実際の患者と比較してその評価方法としての有効性を示した。拍動循環シミュレータの特長として、循環動態をある程度自由に設定できる点が挙げられる。弁周囲逆流量が血行動態によって変動しうることが示され、最小ギャップ面積が大きいモデルでは平均大動脈圧の上昇につれて弁周囲逆流量も増加し続ける傾向がみられたが、最小ギャップ面積が小さいモデルでは弁周囲逆流の増加に上限がみられ、その影響は限定的であった。このことは、ギャップ面積が大きいほど大動脈弁逆流量が血圧条件の影響を受けて変化しうることを示唆してい

る。患者 6 において利尿剤の投与で病状が改善したのは、血管内水分量の減少に伴う大動脈圧低下によって逆流量の減少がもたらさせたことによると、本研究の実験結果からも推察される。このように最小ギャップ面積の大きさに平均大動脈圧の条件が加わって逆流量が決定されることが、臨床において逆流量の定量評価を複雑にしている要員のひとつと考えられた。また、実臨床において TAVR 後の至適な血圧管理は明らかとなっていないが、仮説として、最小ギャップ面積が大きい患者に限っては平均大動脈圧の管理が弁周囲逆流量の増減を介して生命予後に影響する可能性があると考えられた。

モデル 2 では 6 例中最も小さな最小ギャップ面積であったにも関わらず弁周囲逆流は比較的多く測定されたが、この乖離は測定システムの定義上、弁口逆流が弁周囲逆流として測定されていることに起因していると考えられる。ハイスピードカメラによる解析では、モデル 2 において、弁口閉鎖不全が確認された。この結果から、弁口逆流が想定以上に総逆流量に寄与している可能性を示している。この弁口逆流は患者 2 の心エコーでもわずかに確認されており、患者およびモデルに共通した現象であった。原因の一旦として希釈造影剤を 2ml 追加して行った後拡張(過拡張)が弁尖の接合不全に関与した可能性がある。

4.5.3 最小ギャップ面積と弁周囲逆流出現のメカニズム

本研究は、最小ギャップ面積こそが血行動態に影響されることのない絶対的な逆流量を規定因子であり、最小ギャップ面積の減少が重要な改善のターゲットとなりうることを示した。弁周囲逆流残存のメカニズムに関しては、これまでの臨床観察研究において、人工弁サイズ不適合、不完全ステント拡張、大動脈根石灰化の存在などが報告されてきた(56-58)。また最近になって、大きな弁輪サイズもしくは楕円形状の弁輪が非対称な弁尖石灰化とあいまって弁周囲逆流の原因となりうるとする報告がある(40)。本研究では、最小ギャップ面積が自己弁交連部下方で石灰化結節と隣り合わせた部分に起こりやすいことが示され、自己弁交連部付近の弁尖接合部に付着する石灰化結節がステントの非圧着を引き起こすと考えられた。ただし、モデル 4 においては、最小ギャップ面積部位は交連部と無関係に左心室側に存在していて、周囲には石灰化も認められなかった。この原因としては、左室流出路の形状(突出)が影響した可能性がある。モデル 4 で再現した弁周囲逆流量は患者 4 の逆流量グレードとの間に乖離を生じており、左室流出路のモデル化についてさら

なる検討が重要と考えられた。

4.5.4 本実験の意義

本研究では重症大動脈弁狭窄症患者の病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを用い、実際に弁周囲逆流を測定するとともに弁周囲のギャップ面積を同定し、その両者に極めて有意な相関関係があることを明らかにした。これらのデータは TAVR 後の弁周囲逆流の発生機序や重症度評価に対する理解を深めるとともに、弁周囲逆流をさらに減少させるためのデバイスの開発に役立つものと思われる。

4.6 小括

病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを用いて、6 例の患者モデルに留置された SAPIEN XT の機能を評価し、弁周囲逆流に関与する経カテーテル生体弁の生理的性能(流体力学的性能)に関する試験に焦点を当てて、潜在的な問題を探索した。Micro-CT で弁周囲に出現するギャップを定量的に明らかにするとともに、その最小面積と弁周囲逆流重症度との関係には強い相関があることを明らかにした。また、ギャップの最小面積が大きい症例では、平均大動脈圧を高くすると、弁周囲逆流が顕著に大きくなることが明らかとなった。これらの結果は、決して臨床データのみでは解明できない性質のものであり、患者の解剖/病理学的特徴を反映させた評価系が果たしうる可能性を示したと考える。

第 5 章 結論

5.1 本研究の成果

5.2 本研究の提言

5.3 本研究の意義

5.1 本研究の成果

本研究は、本邦における経カテーテル的大動脈弁留置術の使用成績と不具合報告の分析、経カテーテル生体弁の ISO ガイダンスとの対比分析、患者モデルを用いた経カテーテル的大動脈弁の性能評価シミュレータによる研究を行い、臨床現場の視点を含めた経カテーテル生体弁のより有効な機能評価法について考察したものである。

経カテーテル的大動脈弁留置術は実践的治療の蓄積によって普及してきたが、その治療成績は、患者の解剖/病理学的特徴、術者の手技と使用方法によっても大きく影響を受けるゆえ、デバイスそのものの問題点を明確にすることが難しく、改善に時間を要してきた。中でも、人工弁の性能そのものを低下させる不具合である弁周囲逆流は、臨床現場の視点からも、複合的な要因を単純化できない上に、逆流量そのものを正確に定量できないことから、解決困難な問題の一つとされてきた。

本研究の独創的な点は、実際に経カテーテル的大動脈弁留置術を受けた患者の術前 CT データをもとにして、病変特性を具備した大動脈根部から大腿動脈部までの透明なモデルを三次元構築し、カテーテル生体弁の留置手技そのものを再現して、拍動流試験で弁の性能評価試験を行ったことである。開発した評価系では血行動態が弁機能に及ぼす影響を独立に評価可能であり、平均大動脈圧によって逆流量が変化することを示し、逆流の重症度を評価することの複雑性を明らかにした。さらに、弁周囲に存在するギャップ形態の複雑性を視覚化し、その最小ギャップ面積こそが逆流量を規定していることを明らかにした。これらの結果は、臨床データのみでは決して解明できない性質のものであり、患者の解剖/病理学的特徴を反映させた評価系が果たしうる可能性を示唆している。

5.2 本研究の提言

患者の病変特性を具備した拍動循環シミュレータでの弁機能評価試験は、より臨床に近い弁機能評価を可能にするため、多くの臨床データの蓄積を待つことなく迅速に問題点を予測し、解明することへの寄与が期待できる。具体的には、市販後の不具合報告について、

このようなシミュレーションの活用はより早い原因究明や対策立案の一助となり得る。そして、デバイスのより安全な使用法の確認など、デバイスの健全な普及に役立つと考えられる。さらに将来の展望として、デバイスの適応拡大、新しい留置テクニックの検証、より有効なデバイスの開発改良にも役立つ可能性がある。

本研究は、経カテーテル生体弁の不具合から、経カテーテル生体弁の機能評価の課題を明確にした研究である。経カテーテル的大動脈弁置換術の健全な開発と普及に寄与するものであり、医療現場術者らのデバイスの性能を最大限に発揮するための理解を深めることにもつながると期待される。

5.3 本研究の意義

本研究は、経カテーテル生体弁の不具合から、経カテーテル生体弁の機能評価の課題を明確にしたレギュラトリーサイエンスの研究である。TAVR の健全な開発と普及に寄与するものであり、医療現場術者らの理解を深めることにもつながると期待される。本研究の方法論はその他の弁に対するカテーテル治療法開発にも応用できると考える。

参考文献

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
2. Wood P. Aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1958;1(5):553-71.
3. Abelmann WH, Ellis LB. Severe aortic stenosis in adults: evaluation by clinical and physiologic criteria, and results of surgical treatment. *Ann Intern Med*. 1959;51:449-60.
4. Villari B, Hess OM, Kaufmann P, Krogmann ON, Grimm J, Krayenbuehl HP. Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function. *Am J Cardiol*. 1992;69(9):927-34.
5. Lund O, Flo C, Jensen FT, Emmertsen K, Nielsen TT, Rasmussen BS, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1977-87.
6. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1395-8.
7. Boudoulas H, Gravanis MB. Valvular heart disease. In: Gravanis MB, editor. *Cardiovascular Disorders: Pathogenesis and Pathophysiology*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 64.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185.

9. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis : Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262-70.
10. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-6.
11. Hufnagel CA. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown Univ Med Cent*. 1951;4(5):128-30.
12. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(3):312-21.
13. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
14. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82(2):143-8.
15. Cribier A. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
16. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
17. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
18. Webb JG, Binder RK. Transcatheter aortic valve implantation: the evolution of prostheses, delivery systems and approaches. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(3):153-9.

19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):252-89.
20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91.
21. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116(7):755-63.
22. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2010;122(1):62-9.
23. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011;124(4):425-33.
24. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention.* 2016;11(9):1029-33.
25. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(9):811-20.
26. Fassa AA, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(12):685-95.

27. Leipsic J, Gurvitch R, Labounty TM, Min JK, Wood D, Johnson M, et al. Multidetector computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4(4):416-29.
28. Delgado V, Ng AC, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1114-23.
29. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1275-86.
30. Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, Amaki M, Hahn RT, Kastrati A, et al. Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6(2):249-62.
31. Makkar RR, Jilaihawi H, Chakravarty T, Fontana GP, Kapadia S, Babaliaros V, et al. Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):418-30.
32. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1552-62.
33. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1585-95.

34. Barbanti M, Yang TH, Rodes Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2013;128(3):244-53.
35. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):129-40.
36. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-95.
37. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmén M, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1470-7.
38. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, et al. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):1234-40; discussion 40-1.
39. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Gunther RW, Autschbach R, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011;150(2):142-5.
40. Unbehaun A, Pasic M, Dreysse S, Drews T, Kukucka M, Mladenow A, et al. Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):211-21.
41. Detaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B, et al.

- Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(9):821-7.
42. Block PC. Leaks and the "great ship" TAVI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(6):873-4.
 43. Sawa Y, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, Komiya T, et al. Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: the PREVAIL JAPAN trial. *Surg Today.* 2015;45(1):34-43.
 44. Sawa Y, Takayama M, Goto T, Takanashi S, Komiya T, Tobaru T, et al. Five-Year Outcomes of the First Pivotal Clinical Trial of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan (PREVAIL JAPAN). *Circ J.* 2017;81(8):1102-7.
 45. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. サピエン XT 審査報告書. 2013.
 46. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):253-69.
 47. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1438-54.
 48. ISO 5840-3, 2013. Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses – Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter technique. ISO 5840-3: 2013. ISO, Geneva, Switzerland.
 49. Holzapfel GA, Sommer G, Regitnig P. Anisotropic Mechanical Properties of Tissue Components in Human Atherosclerotic Plaques. *Journal of Biomechanical Engineering.* 2004;126(5):657.

50. Duprey A, Khanafer K, Schlicht M, Avril S, Williams D, Berguer R. In vitro characterisation of physiological and maximum elastic modulus of ascending thoracic aortic aneurysms using uniaxial tensile testing. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(6):700-7.
51. Wang Q, Primiano C, McKay R, Kodali S, Sun W. CT image-based engineering analysis of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7(5):526-8.
52. Morganti S, Conti M, Aiello M, Valentini A, Mazzola A, Reali A, et al. Simulation of transcatheter aortic valve implantation through patient-specific finite element analysis: two clinical cases. *J Biomech.* 2014;47(11):2547-55.
53. Maragiannis D, Jackson MS, Igo SR, Schutt RC, Connell P, Grande-Allen J, et al. Replicating Patient-Specific Severe Aortic Valve Stenosis With Functional 3D Modeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(10).
54. Ripley B, Kelil T, Cheezum MK, Goncalves A, Di Carli MF, Rybicki FJ, et al. 3D printing based on cardiac CT assists anatomic visualization prior to transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(1):28-36.
55. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8(3):340-60.
56. Genereux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(11):1125-36.
57. Watanabe Y, Lefevre T, Arai T, Hayashida K, Bouvier E, Hovasse T, et al. Can we predict postprocedural paravalvular leak after Edwards SAPIEN transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(1):144-51.

58. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2014;7(8):885-94.

謝辞

本論文は筆者が早稲田大学大学院先進理工学研究科博士後期課程および東京女子医科大学大学院医学研究科博士後期課程 共同先端生命医科学専攻に在籍中の研究成果をまとめたものです。

同専攻教授 岩崎清隆先生には指導教員として本研究の実施の機会を与えて頂き、その遂行にあたりレギュラトリーサイエンスおよび工学的思考について懇切丁寧なご指導を賜りました。特に著者が研究を断念しかけた時も、継続的に暖かい御指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

同専攻教授 梅津光生先生には副査としてレギュラトリーサイエンスの本質をご指導賜りました。ここに深謝の意を表します。

同専攻特命教授 笠貫宏先生、並びに、同専攻客員教授 正宗賢先生には副査として本論文の細部にわたり御指導賜りました。ここに深謝の意を表します。

同専攻教授 伊関洋先生、武岡真司先生、有賀淳先生、大和雅之先生、ならびに准教授 南部恭二郎先生、特命教授 池田康夫先生には、多くの示唆に富む御指導と激励を賜りました。ここに深謝の意を表します。

早稲田大学理工学術院助教 軽部裕代先生には日頃より暖かい御助言御指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

早稲田大学理工学術院 院生および学部生 流石朗子氏、高橋東氏、小浜和人氏、青山祐介氏、福山大貴氏には、モデルの製作と実験において多大なる協力を頂きました。ここに深謝の意を表します。

共同先端生命医科学専攻 第 5 期生の山脇理弘氏、齋藤正美氏、山家弘雄氏、平野朝士氏、関根信幸氏、久保田恒平氏、大形竜也氏、角真智子氏、松田卓磨氏とは、学生生活を通じて切磋琢磨しながらお互いを高め合うことができました。ここに深謝の意を表します。

最後に、湘南鎌倉総合病院 総長 循環器内科主任部長 齋藤滋先生には、本研究実施の機会を与えて頂き、暖かい御指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

助成

本研究の一部は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の医薬品等規制調和・評価研究事業(17mk0102042h0003)の助成を受けたものである。

研究業績

本研究の一部は、以下において発表された。

論文

- 1) Y. Tanaka, S. Saito, S. Sasuga, A. Takahashi, Y. Aoyama, K. Obama, M. Umezu, K. Iwasaki. Quantitative assessment of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve replacement using a patient-specific pulsatile flow model. *International Journal of Cardiology* (in press).

発表

- 1) 田中穰, 青山祐介, 小浜和人, 流石朗子, 高橋東, 梅津光生, 齋藤滋, 岩崎清隆.
患者の解剖学的特徴及び病変特性を具備した拍動循環シミュレータでのカテーテル弁性能評価. 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2016.9. 東京
- 2) Y. Tanaka, S. Sasuga, A. Takahashi, Y. Aoyama, K. Obama, M. Umezu, S. Saito, K. Iwasaki. Simulation of transcatheter aortic valve replacement and assessment of regurgitation in in-vitro pulsatile model with patient-specific anatomy. American Heart Association's Scientific Sessions 2016, November 13.

