

日本でのバルーン拡張型-経カテーテル  
大動脈弁導入後の適正使用に関する研究

**Study on proper use of balloon expandable  
transcatheter aortic valve  
after the introduction in Japan**

**2018 年 2 月**

山脇 理弘

**Masahiro YAMAWAKI**



日本でのバルーン拡張型-経カテーテル  
大動脈弁導入後の適正使用に関する研究

**Study on proper use of balloon expandable  
transcatheter aortic valve  
after the introduction in Japan**

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

山脇 理弘

Masahiro YAMAWAKI



# 目次

第1章 序章.....	1
1.1 研究背景.....	2
1.1.1 欧米及び本邦における認可導入の歴史 (バルーン拡張型経皮的動脈弁) .....	2
1.1.2 欧米及び本邦における認可導入の歴史 (自己拡張型経皮的動脈弁) .....	5
1.1.3 導入に際しての欧米と本邦の違い.....	6
(1) 性差.....	6
(2) 体格差の違い.....	7
(3) 動脈弁複合体及び血管サイズの違い.....	8
(4) 施設数/専門医数の違い.....	10
1.2 研究目的.....	12
1.3 研究の意義.....	14
1.4 本論文の構成.....	14
第2章 日本と海外の施設/術者基準、プロクタリング制度の調査.....	17
2.1 目的.....	18
2.2 方法.....	18
2.2.1 論文の検索.....	18
2.2.2 論文の抽出.....	18
2.3 結果.....	20
2.3.1 本邦と海外との術者基準.....	20
2.3.2 本邦と海外との施設基準.....	21
2.3.3 本邦と海外との施設認可後の施設基準維持目標.....	23
2.3.4 本邦と海外との教育及びプロクタリング制度.....	25
2.3.5 本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度.....	25
2.4 考察.....	26

2.5 小括 .....	27
第3章 本邦におけるプロクタリング制度がラーニングカーブに及ぼす影響 .....	29
3.1 目的.....	30
3.2 方法.....	30
3.2.1 データベース.....	30
3.2.2 日本における認可デバイスとプロクタリングシステム.....	30
3.2.3 研究対象.....	31
3.2.4 手技.....	33
3.2.5 エンドポイント.....	33
3.2.6 経時的推移.....	33
3.2.7 統計解析.....	34
3.3 結果.....	34
3.3.1 患者背景.....	35
3.3.2 術前の心臓超音波及びCT所見.....	34
3.3.3 手技背景.....	34
3.3.4 臨床成績.....	39
3.3.5 患者背景調整後の臨床成績.....	43
3.3.6 30日の早期安全複合エンドポイントの経時的推移.....	43
3.4 考察.....	46
3.4.1 患者背景、手技背景の経時的変化.....	47
3.4.2 経大腿動脈アプローチによるラーニングカーブ .....	48
3.4.3 経心尖部アプローチによるラーニングカーブ .....	48
3.4.4 プロクタリング制度.....	49
3.4.5 本研究の有用性.....	50
3.4.6 研究の限界.....	50
3.5 小括.....	51
第4章 拍動循環シミュレータを用いた「低充満拡張と必要時の後拡張」が 弁機能に及ぼす影響の検討.....	52

4.1 背景 .....	54
4.2. 目的.....	55
4.3 方法.....	55
4.3.1 患者選択.....	55
4.3.2 患者特性大動脈弁複合体モデルの構築 .....	56
(1) 患者実形状モデル.....	56
(2) 心臓の収縮・拡張に伴う弁輪断面積の変化の模擬.....	59
(3) 縮小モデル.....	60
4.3.3 モデルへの弁留置の手技 .....	61
4.3.4 拍動流下での循環動態の検討.....	63
4.3.5 モデルの妥当性検証.....	63
4.3.6 マイクロ CT による後拡張の弁非圧着減少率の計測.....	64
4.3.7 開閉時の弁尖挙動 .....	64
4.3.8 評価項目 .....	64
4.3.9 統計.....	65
4.4 結果 .....	65
4.4.1 弁ステントフレームの拡張性能.....	65
4.4.2 循環拍動流下における血行動態 .....	66
4.4.3 弁開閉時の挙動.....	67
4.4.4 後拡張による弁非圧着の改善機序.....	69
4.5 考察.....	70
4.5.1 経皮的弁の 3 次元プリンターモデル.....	71
4.5.2 バルーン拡張型弁の低充満拡張 .....	72
4.5.3 バルーン拡張型弁によるハイリスクな境界弁輪の治療.....	73
4.5.4 必要時の後拡張.....	73
4.5.5. 将来的な臨床的展望 .....	74
4.5.6 本研究の限界.....	75
4.6 小括.....	76
第 5 章 結論.....	77

5.1	本研究の提言.....	78
5.2	本研究の意義と展望.....	80
5.3	総括.....	81
参考文献.....		82
謝辞.....		93

## 図解目次

- 図 1 本邦、米国、欧州の経皮的動脈弁認可の歴史
- 図 2 経皮的動脈弁及び経心尖部アプローチ
- 図 3 日本、ドイツの 1 施設当たりの心臓外科手術症例数の分布
- 図 4 本研究の構成
- 図 5 各国の専門家コンセンサスレポート、立場声明の選択過程。
- 図 6 ハイブリッドカテーテル室
- 図 7 OCEAN-learning curve 研究の対象患者の流れ
- 図 8 A.B 30 日死亡率、生命を脅かす出血、早期安全性複合エンドポイント（一時評価項目）及び透視時間。
- 図 9 30 日の早期安全複合エンドポイントの経時的推移
- 図 10 対象患者(83 歳女性)の弁輪部の術前/術後 CT 及び経皮的動脈弁植え込み術所見
- 図 11 評価対象の患者 CT の選定
- 図 12 動脈弁複合体モデルの作製過程
- 図 13 経カテーテル動脈弁の拡張に伴う断面積の変化の模擬
- 図 14 心臓の収縮、拡張に伴う断面積の変化の模擬
- 図 15 低充満拡張と後拡張：手技プロトコール
- 図 16 拍動循環試験装置。右は試験条件
- 図 17 検討項目
- 図 18 マイクロ CT で計測したステントフレームの断面積
- 図 19 縮小及び患者実形状モデルにおける低充満拡張及び後拡張が弁機能に及ぼす影響
- 図 20 ハイスピードカメラによる弁閉鎖挙動の観察
- 図 21 有効弁口面積（左）及び弁閉鎖時間（右）
- 図 22 中間部の Sapien XT と弁閉鎖時間の関係(左)と有効弁口面積と心拍出量の関係(右)
- 図 23 後拡張がステントと弁輪の非圧着に及ぼす影響

## 表題目次

- 表 1 欧州、アジア患者の血管エコー及び経皮的大動脈弁置換術の術前 CT 所見の違い
- 表 2 ドイツと日本における心臓外科専門医年間執刀手術数（1 人当たり）
- 表 3 国内外の声明発表年、認可機関/関連学会、術者基準
- 表 4 国内外の施設基準の違い
- 表 5 国内外の施設認可後の維持基準目標
- 表 6 国内外のプロクタリング及びトレーニング
- 表 7 患者背景
- 表 8 術前 MDCT データ
- 表 9 手技背景
- 表 10 術後経過、手技時間/造影剤使用量、院内合併症、評価項目
- 表 11 患者背景(Propensity マッチング後)
- 表 12 手技時間/造影術後経過、剤使用量、院内合併症、評価項目 (Propensity マッチング後)

# 第 1 章

## 序章

## 1.1 研究背景

### 1.1.1 欧米及び本邦における認可導入の歴史(バルーン拡張型経皮的動脈弁)

バルーン拡張型経皮的動脈弁の歴史については図 1 に示す。2002 年にフランスの Cribier らは、世界で初めてバルーン拡張型-経皮的動脈弁を大腿静脈から心房中隔経由で施行した[1]。しかしこの順行性アプローチは複雑であり、以降は Hanzel (2005 年) [2]や Webb(2006 年)ら[3]により報告された経大腿動脈からの逆行性アプローチが主流となった(図 2)。経心尖部アプローチは Ye らにより 2006 年に報告され[4](図 2)、のちの経大動脈アプローチと並び、大腿動脈アプローチへの外科的代替アクセスルートとして普及した。2007 年 5 月から登録が始まった The Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) trial は、Edwards Sapien 弁 (Edwards Lifescience Inc.,CA,USA) (図 1) を使用した、最初のバルーン拡張型経皮的動脈弁に関する大規模無作為化試験である[5]。2010 年に報告されたコホート B では、外科的動脈弁置換術が不可能と判断された 358 患者を、経皮的動脈弁植え込み術とバルーン動脈弁拡張術を含む標準的内科治療に割り付けた。結果、主要脳卒中 (5.0% vs. 1.1%,  $P=0.06$ )と主要血管合併症(16.2% vs. 1.1%,  $P<0.001$ )が経皮的動脈弁植え込み術で多いものの、1 年の死亡率は経皮的動脈弁植え込み術が 30.7%と、標準治療の 50.7%に対して有意に低下を認めた[5]。2011 年に報告されたコホート A では外科的動脈弁置換術のハイリスク 699 患者を、経皮的動脈弁植え込み術と外科的動脈弁置換術を割り付けた。結果、経皮的動脈弁植え込み術で一年後の主要脳卒中 (5.1% vs. 2.4%,  $P=0.07$ ) と 30 日目の主要血管合併症 (11.0% vs. 3.2%,  $P<0.001$ ) が多かったが、出血 (9.3% vs. 19.5%,  $P<0.001$ ) と新規の心房細動出現 (8.6% vs. 16.0%,  $P=0.006$ ) は少なく、一年の死亡率が経皮的動脈弁植え込み術群で 24.2%、外科的動脈弁置換術群で 26.8%と、経皮的動脈弁植え込み術の外科的動脈弁置換術に対する非劣勢が証明された[6]。この結果を受け米国では 2011 年 11 月に FDA(Food and Drug Administration)により

Edwards Sapien 弁が認可された。

本邦においては、バルーン拡張型経皮的動脈弁である Sapien XT 弁（図 2）の臨床治験（PREVAIL JAPAN）が、PARTNER 登録から約 3 年後の 2010 年 4 月から始まった。計 64 例に、経大腿動脈と経心尖部アプローチから施行され、デバイス成功率は 91.9%、30 日及び 6 か月の死亡率はそれぞれ、8.1%と 11.3%であり、欧米での先行研究に比類する良好な成績が得られた[7,8]。これを基に、2013 年 10 月に本邦でも 23mm 及び 26mm 弁が厚生労働省から認可、保険償還され、2015 年 3 月からは 20mm 及び 29mm 弁が保険償還された。

14Fr まで挿入するシース径を縮小された Sapien-3 弁(図 1)は 2014 年 1 月に欧州で CE マークを取得、米国では 2015 年 6 月から使用が可能となり、それに続き 2016 年 5 月から本邦でも保険償還となった。

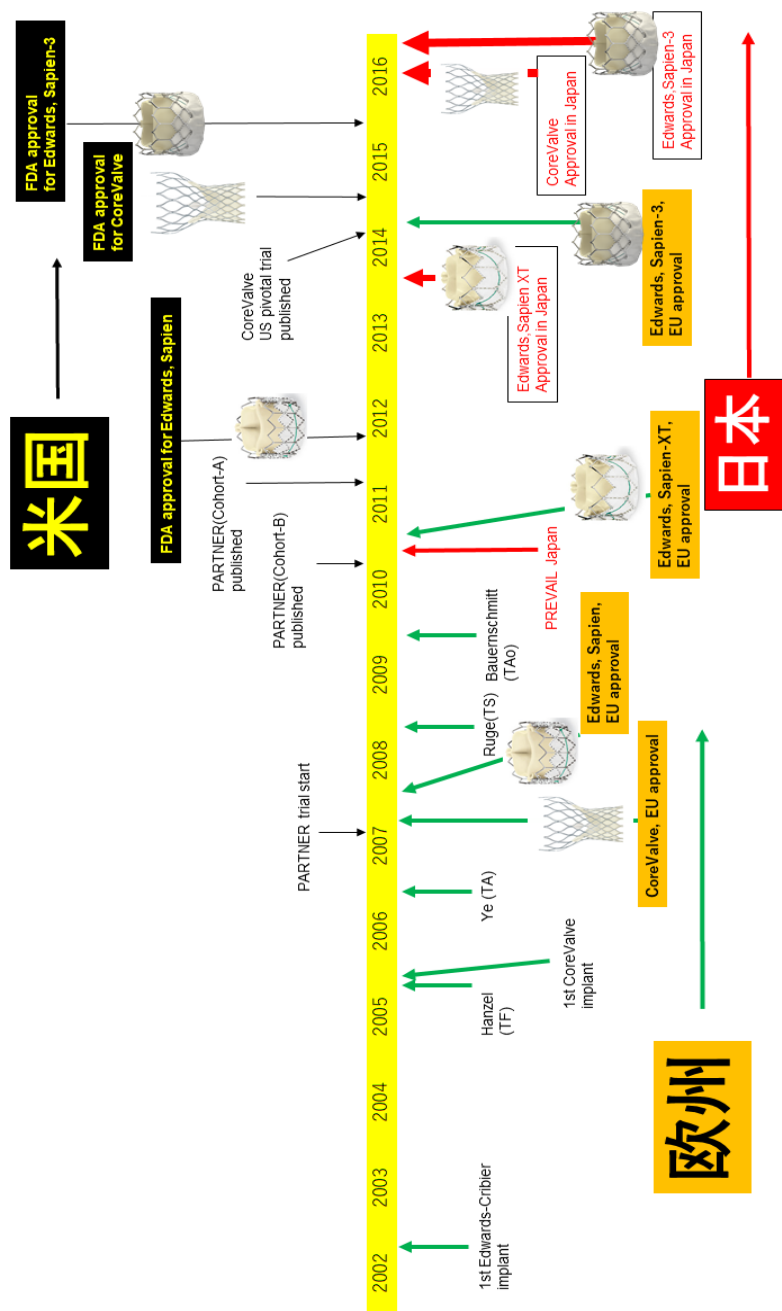
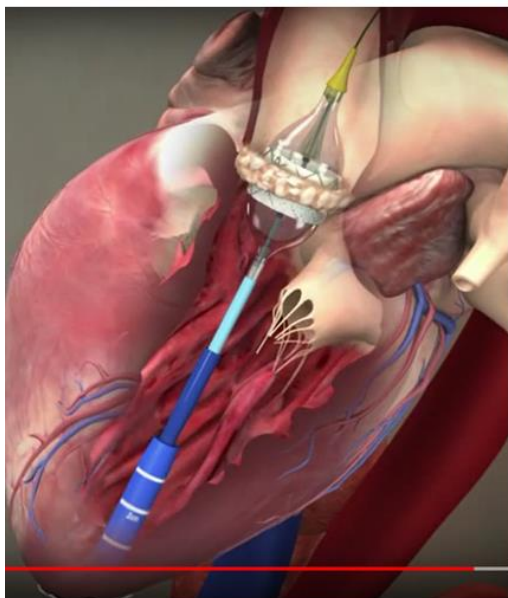


図 1. 本邦、米国、欧州の経皮的動脈弁認可の歴史. TF = Transfemoral approach (経大腿動脈アプローチ)、TA = Transapical approach (経心尖部アプローチ)、TS = Trans-subclavian approach (経鎖骨下動脈アプローチ)、Tao = Transaortic approach (経大動脈アプローチ)、FDA = Food and Drug Administration.

経心尖部アプローチ



経大腿動脈アプローチ

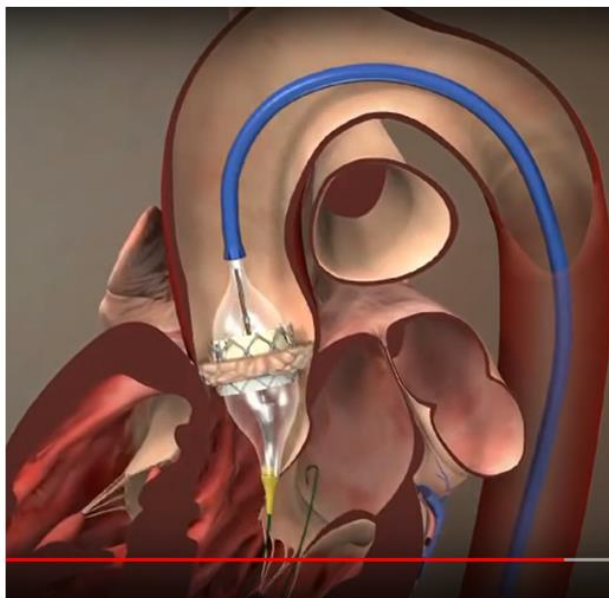


図 2. 経皮的動脈弁留置術のアプローチ部位

左：胸壁を外科的に小切開し、心尖部から血流の順行性にカテーテルを挿入する経心尖部アプローチ。通常は外科主導で行う。右：鼠径部の大腿動脈から血流に逆行性でカテーテルを挿入する経大腿動脈アプローチ。通常は内科が主導で行う。(Edwards lifescience 社から許可を得て掲載)

#### 1.1.2 欧米及び本邦における認可導入の歴史（自己拡張型経皮的動脈弁）

自己拡張型-経皮的動脈弁の歴史についても図 1 に示す。CoreValve (Medtronic Inc.,MN,USA) の最初の植え込みは Grube らにより 2006 年にドイツから報告された。25 例中 22 例で植え込みに成功し、平均動脈弁圧格差は  $44.2 \pm 10.8 \text{ mmHg}$  から  $12.4 \pm 3.03 \text{ mmHg}$  まで改善、30 日後も  $11.8 \pm 3.42 \text{ mmHg}$  と維持された[9]。2007 年に欧州での CE マーク取得後、欧州の多施設共同レジストリーで良好な治療成績が報告された。外科的な経大腿動脈への代替アプローチとして、2008 年に Ruge らが経鎖骨下動脈アプローチを[10]、2009 年に Bauernschmitt らが経大腿動脈アプローチを報告した[11]。

さらにその後、米国で 2011 年 2 月から CoreValve US pivotal trial の登録が始まり、2014 年 5 月に Adams DH らにより報告された。795 例の外科手術ハイリスク患者を経皮的動脈弁置換術(CoreValve)と外科的動脈弁置換術に割り付けした結果、一年後の死亡率は CoreValve の方が、外科的動脈弁に比較し、優勢及び非劣勢いずれにおいても有意であった。(14.2% vs. 19.1%) [12]。これを受け、CoreValve は FDA で 2014 年 6 月に認可された。本邦の臨床試験は CoreValve US pivotal trial の登録と同じ、2011 年から開始され、2016 年 1 月に本邦でも保険償還された。一方、他の自己拡張型・経皮的動脈弁に関しては、現在までに Maeda らにより、ACURATE neo 弁の植え込みが 15 例、単施設の経験から、30 日死亡 0%, 6 か月死亡 6.7%として報告されている[13]。LOTUS 弁も現在、本邦で臨床試験中である。[14]

### 1.1.3 導入に際しての欧米と本邦の違い

#### (1) 性差

経皮的動脈弁置換術を受ける患者の背景の違いについてはいくつか報告がある。

第一に、本邦では、女性の割合が比較的多いことが挙げられる。本邦の多施設共同研究である OCEAN-TAVI レジストリーと欧州の 1 施設コホートの比較では、日本人で女性の比率が 74.4%であり、欧州の 44.2%と比較して有意に高かった ( $p<0.01$ ) [15]。今まで本邦から報告された初期の他の報告でも、女性の比率は 65.6%~81.1%である[8, 15-17]。一方、欧米では無作為化試験である PARTNER-US trial[5]で、女性の割合は経皮的動脈弁置換術群で 54.2%, European PARTNER 研究で 55.4%[18]であった。他のレジストリー研究においては、UK-TAVI registry で 53.6%[19], FRANCE-2 で 49.0%[20], German TAVI registry で 55.8% [21]と、概ね 50%前後であった。経皮的動脈弁置換術の対象年齢は、外科的手術がハイリスクである 80 歳以上が多い。本邦の国勢調査における一般人口で、80 歳以上の高齢者のうち、女性の割合は約 65%である[22]。本邦では経皮的動脈弁置換術導入初期の女性の割合 (65.6%~81.1%) であり、それより

も高いのが特徴であった。

経皮的動脈弁置換術における性差は、臨床成績にも影響を及ぼすことが報告されている。一般的に外科的手術においては、女性の方が、急性期の手術ハイリスク群であることが広く知られている。また、Ribeiro らは、経皮的動脈弁置換術の体系的総説の中で、冠動脈閉塞を術中に起こした患者のうち、女性の割合は 83.3%であり、PARTNER コホート A,B のそれぞれ 42.8%, 53.6%と比較しても著しく高い ( $p < 0.001$ ) ことを示した[23]。Hayashida らの単施設の報告は、周術期の腸骨動脈の合併症(9.0% vs. 2.5%,  $p = 0.030$ )は女性で多いことが示した[24]。心臓手術既往、冠動脈疾患既往、手術リスクのスコアである Logistic EuroScore は女性で有意に低く、逆に一年後の女性の死亡率は、男性に比べ有意に低いことが分かった (65% vs. 76%) [24]。さらに男性は中期の死亡の危険因子(ハザード比: 1.62, 95%信頼区間: 1.03 to 2.53,  $p = 0.037$ )であると報告した[24]。

今後は、PARTNER-2 の中等度リスクに対する経皮的動脈弁置換術の外科手術への優位性から[25]、経皮的動脈弁置換術自体の、適応拡大が予測される。それにより以前より相対的に低年齢に対しても施行される機会が増えることが考えられる。欧米のように男性の割合は今後本邦でも増加してくるかどうか、臨床成績の変化が見られるかどうか、今後の本邦からのレジストリー研究結果が待たれる。

## (2) 体格差の違い

第二に、体格差があげられる。一般的に肥満は心血管イベントの危険因子であることが広く知られているが、外科的心臓手術では、以前から Body mass index (BMI)の高い患者の方が、低い患者に比べむしろ死亡率が低い、いわゆる「Obesity paradox」が報告されている[26]。本現象が経皮的動脈弁置換術において認められるかは議論のあるところである。Yamamoto らは FRANCE-2 のサブ解析で、正常体重(18.5 to 25 kg/m<sup>2</sup>)に比べ、過体重(BMI:25 to 30 kg/m<sup>2</sup>)と肥満(>30 kg/m<sup>2</sup>)の患者は経皮的動脈弁置換術施行一年後の死亡に抑制的に働

き(ハザード比:それぞれ 0.81 と 0.74,  $p=0.05$  と  $p=0.029$ )、低体重( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ )では逆に促進的に働く(ハザード比: 1.25,  $p=0.350$ ) ことを報告した[27]。一方で Van der Boon らは、肥満は 30 日死亡に抑制的に働くが、BMI 自体は退院後の死亡には影響しないと報告している[28]。本邦の経皮的動脈弁置換術患者における BMI の平均は 22~23 であり、26~28 の欧米に比べ患者の体格は明らかに小さいことが分かっている[8,16,27]。

### (3) 大動脈弁複合体及び血管サイズの違い

第三は、大動脈弁複合体(左室流出路-大動脈弁輪-大動脈弁尖-バルサルバ洞-上行大動脈)や大腿/腸骨動脈径が本邦及びアジアの患者では、欧州に比べ極端に小さいことである。表 1 に示すとおり、弁輪面積、左右の冠動脈の高さ、バルサルバ洞径、腸骨/大動脈径はいずれも日本及びアジアの患者で、欧米と比較し著しく小さい[29,30]。

経皮的動脈弁置換術中の弁輪破裂と冠動脈閉塞はそれぞれ、1.1 %及び 0.1~1.2%と低いが、30 日の死亡率は 25.8%と 8.3%といずれも高く、極めて重篤な合併症である[23,31]。冠動脈の高さが低いことは術中の冠動脈閉塞の危険因子と報告されている[32]。剖検及び CT による正常な心臓では、左主管部から弁輪部までの高さは、平均で 14.4mm, 15.6mm と報告されており、右冠動脈入口部から弁輪部までの高さと比較してより低い[23]。これは経皮的動脈弁置換術中の左主幹部閉塞の方が右冠動脈閉塞より頻度が高いという説明になっている。また、大動脈弁狭窄症患者の左主管部の高さは 13.4 から 14.0mm と報告されており、正常心に比べ低い[23]。経皮的動脈弁置換術中の冠動脈閉塞患者の平均の左主幹部の高さは平均 10.3mm とさらに低いことが分かっている[23]。表 1 のように、欧州に比較して本邦の患者の方が左主幹部の高さが低いということは、それだけ冠動脈閉塞のリスクが高いという懸念につながる。

さらに冠動脈の高さだけでなく、(1)弁尖の大きな石灰化の存在や(2)弁留置により変位された石灰化を収納するスペースが小さい、つまり狭いバルサルバも冠動脈閉塞に関与している[23]。Ribeiro らによると冠動脈閉塞患者の平均バ

バルサルバ径は 27.8mm であった[23]。表 1 のように本邦及びアジアの患者のバルサルバ径は白人、フランス人に比較し、27.2mm, 30.2mm と有意に小さかった[29]。Yoon らは、左主管部の高さが 12mm 以下、バルサルバ径が 30mm 以下の冠動脈閉塞ハイリスク患者の割合は、アジア人で 35.6%存在し、欧州の 20.8%に比べ有意に高かったと報告している( $p=0.02$ )[29]。一方、弁尖の大きな石灰化の存在に関しては弁尖～左室流出路にかけての石灰化の体積を定量化した結果、アジアと欧州の患者で有意差がないことを示された[29]。弁輪部の石灰化は弁輪破裂だけでなく、長期予後にも影響を及ぼす術後の弁周囲逆流の危険因子と報告されている[33,34]。

一方、従来の Sapien 及び Sapien XT に関しては、弁輪面積に対して、ある程度の過拡張が弁輪破裂や弁周囲逆流の予防のためには有効と報告されている。面積拡張率 = (弁断面積 / 弁輪面積 - 1) × 100、(弁断面積 (Sapien XT): 23mm 弁=415mm<sup>2</sup>, 26mm 弁=531 mm<sup>2</sup>, 29mm 弁=660 mm<sup>2</sup>)と定義すると、20%以上で弁輪破裂[31]、10%以下で弁周囲逆流の危険因子[35]との報告がある。弁輪面積の小さいアジア人は、ラインナップの限られた弁サイズの前、相対的に大きな弁を植え込む頻度が高くなり、潜在的な弁輪破裂の危険因子を有していると考えられる。

体格と弁輪面積の関係はアジア、欧州ともに相関することが報告されている。Yoon らは身長、体重、BMI、体表面積の中で、弁輪面積、弁周囲径、弁平均径いずれにおいても、身長がもっと良い相関( $\gamma=0.64-0.65$ ,  $p<0.001$ )を示し、アジア、欧州いずれにおいてもこの関係は認められたと報告している[29]。

また主要血管合併症は、経皮的動脈弁置換術術後の生命予後に悪影響を及ぼす[36]。大腿動脈の最小血管径とシース外径との比率、つまりシースに対して相対的に細い最小血管径は、主要血管合併症の予測因子となることが報告されている[36]。Chiam の報告では、細い総大腿動脈及び腸骨動脈の独立した危険因子は女性、体格が小さいこと、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴であると報告しているが、アジアの患者は西欧の患者に比較して腸骨動脈径の平均最小血管径は 1-2mm, 総大腿動脈は 0.5-1.5mm 小さいと報告している[30]。

表 1. 欧州、アジア患者の血管エコー及び  
経皮的動脈弁置換術の術前 CT 所見の違い

	アジア系	白人	p-value
Yoon SH et al[29]	N=202	N=106	
弁輪面積, mm <sup>2</sup>	406.3 ± 69.8	430.0 ± 76.8	0.007
弁周囲長, mm	73.0 ± 6.2	75.1 ± 6.5	0.008
バルサルバ洞径 (左冠尖), mm	30.2 ± 3.2	31.1 ± 3.4	0.02
STJ の高さ (左冠尖), mm	16.3 ± 2.6	18.0 ± 2.8	< 0.001
平均 STJ 径, mm	27.2 ± 3.0	28.2 ± 3.5	0.007
左主管部の高さ, mm	12.0 ± 2.5	13.4 ± 3.4	< 0.001
右冠動脈の高さ, mm	16.8 ± 2.6	16.9 ± 3.6	0.82
総弁尖石灰化体積	367.2 ± 322.5	359.1 ± 325.7	0.84
総左室流出路石灰化体積	8.9 ± 23.4	10.1 ± 23.8	0.66
Watanabe Y et al[8]	日本人	フランス人	p-value
弁輪面積, mm <sup>2</sup>	376 (334-411)	473 (415-537)	<0.01
弁周囲長, mm	73.0 ± 5.0	80.4 ± 7.0	<0.01
バルサルバ洞径, mm	27.2 (25.6-29.5)	32.0 (29.7-34.0)	<0.01
STJ の高さ, mm	19.3±2.3	22.9±2.9	<0.01
左主管部の高さ, mm	13.6 (12.0-15)	15.1 (13.5-17.2)	< 0.01
右冠動脈の高さ, mm	15.9 (14.5-17.5)	17.7 (16.0-19.7)	<0.01
総大動脈弁石灰化体積, mm <sup>3</sup>	606.4 (378.0-923.3)	740.0 (448.0-1064.0)	0.07

CT=Computed tomography, STJ=Sino-tubular junction

#### (4) 施設数/専門医数の違い

施設数/専門医数の本邦と欧州の違いについて、心臓血管外科領域を例に挙げる。2002 年の報告によると、日本は年間 4 万件の手術を 533 ヲ所の心臓外科標榜医療機関で行い、一方のドイツでは日本の 3 倍である 12 万件の手術を 82 ヲ所で行っている[37]。1 施設あたりの症例数の割合を図 3 に示す。欧米では人

口比に対して必要な施設数は、100万人に対して1施設といわれているが、日本では3.6施設である。また心臓血管外科専門医に必要な一人当たりの症例数を表2に示す。以上から、明らかに本邦の施設数が多く、一施設当たり、専門医一人当たりの症例数が圧倒的に少なく、症例の地域での集約化がされていないということが分かる。施設の経験数と臨床成績の相関関係は今まで僧帽弁手術、経皮的冠動脈インターベンション及び経皮的動脈弁狭窄症において報告されている[38-41]。このため一施設当たりの症例数の少ない本邦で、一定水準の手術成績を維持することが重要な課題となっている。

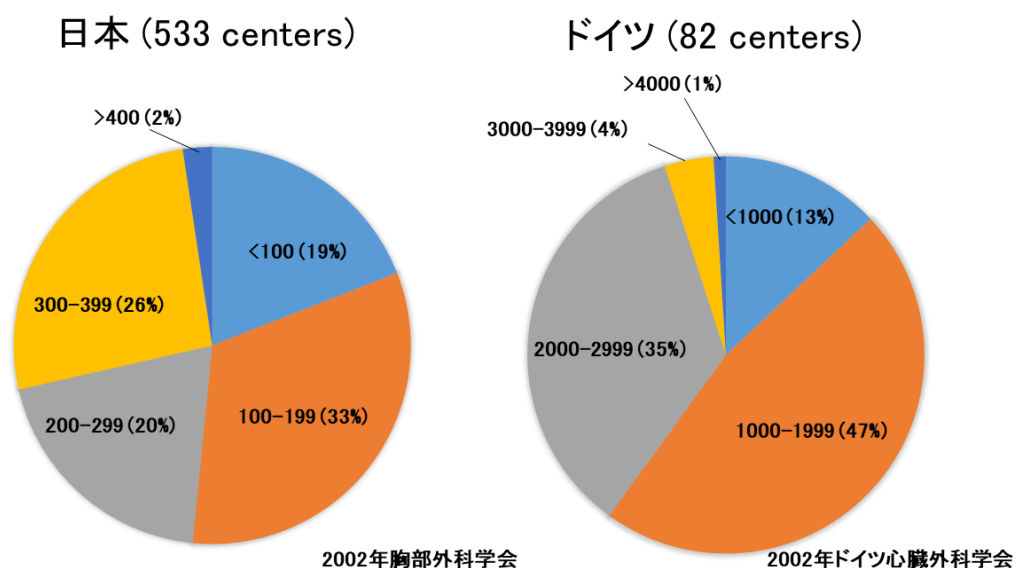


図 3. 日本、ドイツの1施設当たりの心臓外科手術症例数の分布（文献 37 から改変）

表 2. 米国、ドイツ及び日本における心臓外科専門医一人当たりの年間執刀手術件数

	米国	ドイツ	日本
先天性	20	200	20
後天性	75		
血管	100	100	
肺	50	(40)	
その他	150	200	
総手術件数	395	500	20

文献 37 から改変。

## 1.2 研究目的

### (1) 本邦と海外の施設/医師認可制度、教育制度の違い

以上のように、Low volume center が多く、医師一人当たりの経験数が少ない日本の医療環境において、経皮的動脈弁植え込み術を導入した場合、初期の有害事象が増加する懸念がある。本研究ではまず、海外の施設/医師認可制度、指導医（プロクター）を介した教育制度（プロクタリング制度）を本邦独自の制度と比較して、その違いを明らかにする。

### (2) 本邦独自のプロクタリング制度の検証

手術においても、学習曲線（ラーニングカーブ）は存在する。つまり成長率は当初は高く、手術成績の向上が認められる一方、不成功例も初期に集積し、それは経験を積み重ねることで克服される現象である。しかしそれはやがてプラトーに達し、手術成績も安定してくる。本研究では、多施設共同研究である OCEAN TAVI レジストリーのデータベースから、プロクタリング期間中と独立後に治療された患者の臨床成績の違いを比較した。そしてデバイス認可の付帯条件である本邦独自のプロクタリング制度が、導入初期の有害事象を抑制し、ラーニングカーブにどのように影響を及ぼしたか検証する。

### (3) 拍動流下循環シミュレーションを用いた「低充満留置及び必要時の後拵

## 張」の妥当性と限界

一方、アジア人患者へのバルーン拡張型大動脈弁植え込みは、欧米人と比較して、(1)女性、(2)体格の小さい患者、(3)狭小弁輪への相対的に大きいサイズの弁留置という理由から、経皮的動脈弁植え込み術導入前から初期には、急性期合併症が増えるのではないかという懸念があった[8,29]。これに対して 20mm サイズの弁も本邦で市販されるようにはなったが、十分な内腔が得られないことから術後に左室-大動脈の残存圧格差が生じる人工臓器-患者不適合の頻度が、23mm 弁より多いという報告もある(31.6% vs. 7.9%,  $p<0.01$ )[42]。また日本人の平均弁輪面積は  $327\text{mm}^2$  と 20mm,23mm の境界領域に近いことから[8]、日常臨床では 23mm サイズのバルーン拡張型弁を、患者の解剖に応じて植え込む頻度が高い[43]。「低充填留置法」は、規定される造影剤量 (23mm Sapien XT では 17cc) から 1cc または 2cc 減量して、植え込まれる弁のサイズを調整し、30 日死亡率 26%という致死的な弁輪破裂を低減する方法である[31,43]。手技後、重症の弁周囲逆流を残して手技を終えた場合は 120 日で約半数が死亡するという報告もあり、後拡張を必要時に行い、逆流を減少させることで、中期予後を改善させる可能性がある[44]。この「低充填留置及び必要時の後拡張」という方法は、初期の OCEAN レジストリーの報告では、日本人患者の 59%に使用されており、初期及び中期成績は良好であることが示されている[43]。しかし、3cc 以上の造影剤を減量する方法は臨床現場では推奨されておらず、Yashima らの OCEAN レジストリー研究でも 3 例しか登録されていないため、検討自体から除外されている[43,45]。したがって 23mm 弁の 3cc 以上の過度な低充填留置のデータは、臨床研究では明らかに不足している。また詳細な弁尖の挙動、後拡張による弁周囲逆流低減の機序は、臨床現場の画像診断を用いても検討することが困難である。

以上の背景から、本研究では、循環拍動流下において、患者実形状モデルを使用し、「低充填留置及び必要時の後拡張」を行った際の弁尖の挙動及びストラットの血管壁への圧着状態を観察し、本治療法の妥当性と限界を検討する。

### 1.3 研究の意義

先進的治療機器承認時の付帯条件の効果検証に関する研究はほとんど行われていない。本研究では、日本独自で実施したプロクター制度の意義をレジストリー研究において検証した。本研究から得られた結果は、今後の新医療機器導入際に企画される、教育、プロクター制度への参考になると考えられる。また臨床現場において医師が経験的指標に基づいて開発した技術を検証するためには、多くの症例数と追跡時間を要する。また、一般的に推奨されていない挑戦的な技術は医療倫理的には許されない。そこで、このような患者モデルを使用して治療法の妥当性と限界を検証し、得られた知見を、臨床現場へフィードバックする意義は高いと考えた。

### 1.4 本論文の構成

本論文の構成を図4に示す。第1章（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、経カテーテル大動脈弁に関する日本と海外の施設/術者基準、プロクタリング制度の調査を行った。第3章では本邦におけるプロクタリング制度が経皮的動脈弁植え込み術導入時の治療成績に及ぼす影響を検討した。第4章では拍動循環シミュレータを用いた「低充満拡張と必要時の後拡張」が弁機能に及ぼす影響を検証した。そして第5章において、本研究の成果をレギュラトリーサイエンス研究分野への貢献も含めて総括した。

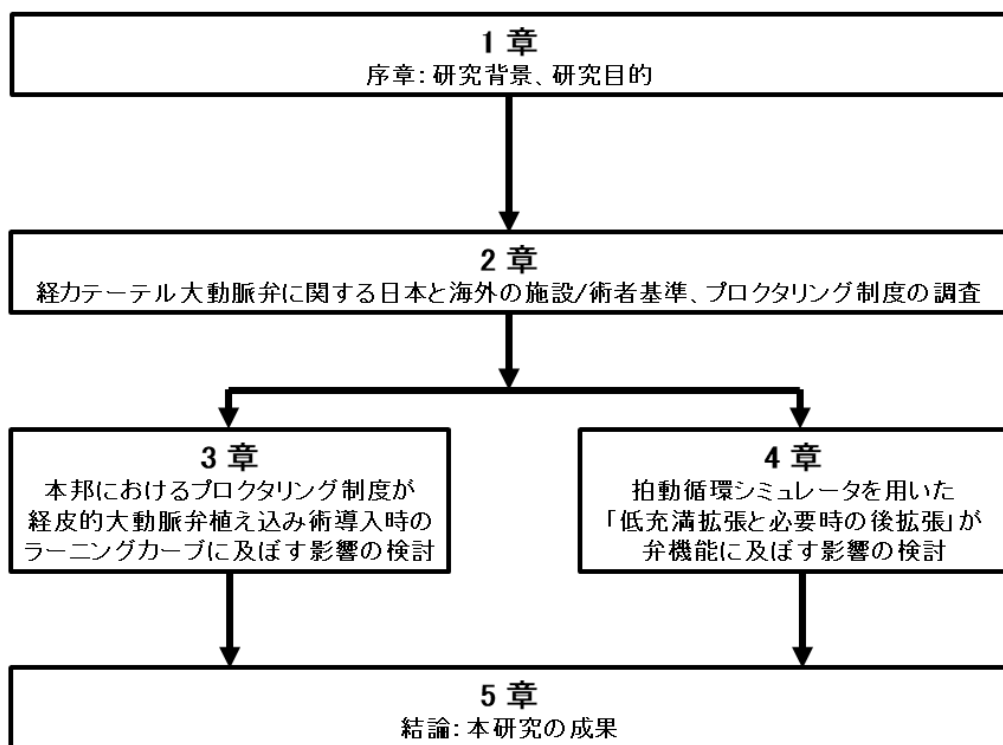


図 4. 本研究の構成



## 第 2 章

### 日本と海外の施設/術者基準、 プロクタリング制度の調査

## 2.1 目的

経皮的動脈弁植え込み術導入に際して、本邦独自のプロクタリング制度が構築された社会背景を理解し、本制度の有効性を検証するため、本章ではまず、データベースの電子検索を行い、海外における施設 / 術者基準、プロクタリング制度を、本邦のそれらと比較することを目的とした。

## 2.2 方法

### 2.2.1 論文の検索

論文検索は 2017 年 11 月 14 日までに公開されているもので、データベースとして MEDLINE (PubMed)、EMBASE, Web of Science, SCOPUS を用いて電子検索を実施した。検索キーワードは、論文タイトルまたは抄録に、「Transcatheter aortic valve implantation」に加えて、「expert consensus」または「position statement」を含む論文を検索した。

### 2.2.2 論文の抽出

上記キーワードでの抽出の結果、MEDLINE で 14 件、EMBASE で 36 件、Web of Science で 44 件、SCOPUS で 29 件が該当した。これらについて除外する基準として、(1) 新規及び既存の経皮的動脈弁置換術の施設/術者認定基準または年間施行件数/治療成績の具体的な数値目標の記載ない声明 76 件、(2) 経皮的動脈弁置換術以外の領域の論文または声明 5 件、(3) 英語以外の言語で記載された声明 5 件、(4) 異なった雑誌に記載されている同じ声明の重複 19 件、以上の合計 105 件を除外した。結果、図 5 のように、以下に示す 5 件の各国学会からの声明が得られた。

米国 : Multisociety (AATS, ACCF, SCAI, and STS) expert consensus statement: Operator and institutional requirements for Transcatheter valve repairer and replacement, Tommaso CL et al , JACC 2012[46]

カナダ : Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Canadian Cardiovascular Society Position Statement, Webb J Can.J.Cardiol 2012[47]

ポルトガル : Position statement on transcatheter aortic valve implantation in Portugal. Campate Teles R, Revista Port de Cardiologia 2013[48]

豪州 : Position sttement for the operator and institutual requirements for a transcatheter aortic valve program, Walters DL, Heart Lung and Circulation 2015[49]

ポーランド : Transcatheter aortic valve implantation. Expert Consensus of the Association of Cardiovascular Intervention of the Polish Cardiac Society and the Polish Socitety of Cardio-Thoracic Surgeons, approved by the Board of the Polish Cardiac Society, Parma R Kardiologia 2017[50]

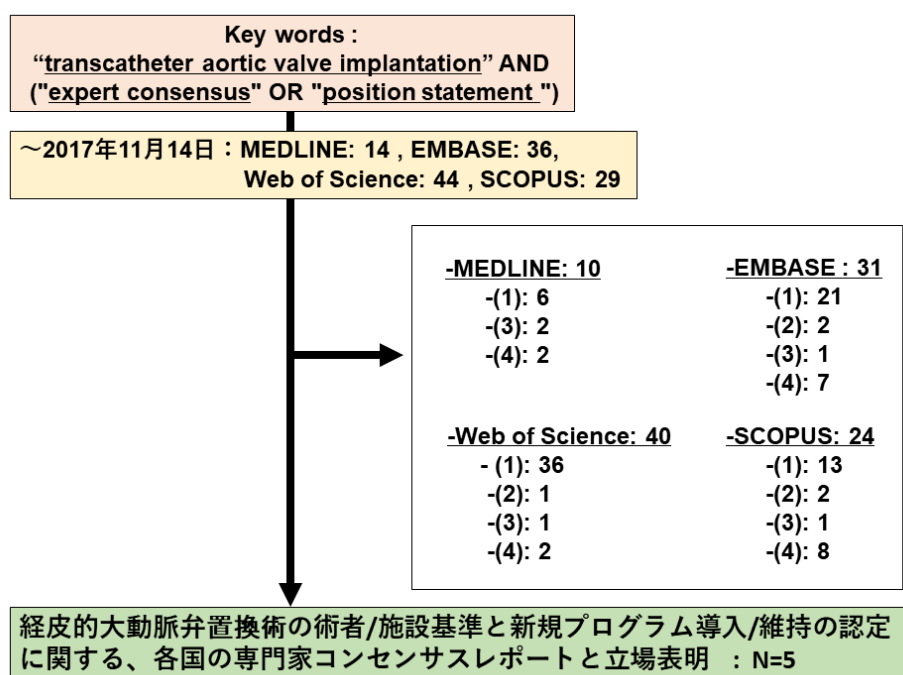


図 5. 各国の専門家コンセンサスレポート、立場声明の選択過程。除外基準は(1) 新規及び既存の経皮的動脈弁置換術の施設/術者認定基準または年間施行件数/治療成績の具体的な数値目標の記載ない声明、(2) 経皮的動脈弁置換術以外の領域の論文または声明、(3) 英語以外の言語で記載された声明、(4)異なった雑誌に記載されている同じ声明の重複、以上である。

上記に加えて、本邦からは 2013 年 5 月に声明として医薬食品局審査管理課/医療機器審査管理室から出された「審議結果報告書」と、2013 年 7 月 18 日に経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会により施行された実施施設基準を参照とし、これら海外からの声明を横断的に比較検討した[51,52]

## 2.3 結果

### 2.3.1 本邦と海外との術者基準

経皮的動脈弁植え込み術を開始するにあたり、術者の認可基準に関しての本邦及び各国の経験件数等を表 3 に示す。構造的な心臓病(SHD, Structure heart disease)は、先天的/後天的な原因による、心臓の非血管性の弁や心室/心房の欠損や異常と定義され、左心系 SHD への手技には、(1)胸部・腹部大動脈瘤へのステントグラフト、(2)大動脈弁バルーン形成術(BAV, balloon aortic valvuloplasty)、(3)僧帽弁または大動脈弁留置術後の弁周囲逆流に対する経皮的閉鎖術、(4)心室中隔欠損症と卵円孔開存を除いた、心室中隔欠損症に対する経皮的閉鎖術が含まれる[46]。カテーテル治療医に関して、米国及び豪州においては、経皮的動脈弁植え込み術を始める前までに、構造的な心臓病の治療を 100 例以上、または左心系の構造的な心臓病の治療を、米国では年間 30 例以上（うち 60%以上がバルーン大動脈弁拡張術）、豪州では年間 20 例以上（うち 10 例以上がバルーン大動脈弁拡張術）施行していなければならない。また、心臓外科医に関しては、米豪ともに、外科的大動脈弁置換術を生涯経験数で 100 例以上（うち 10 例以上はハイリスク）、または年間 25 例以上（2 年間で 50 例以上）経験が必要である。これに対して本邦では日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会の学会専門医であれば、具体的な構造的な心臓病や外科的大動脈弁置換術の経験数は問われないのが特徴であった。

表 3. 国内外の声明発表年、認可機関/関連学会、術者基準の比較

	日本	米国	豪州	ポーランド
声明発行年	2013	2012	2014	2017
カテーテル治療学会専門医	必須	必須	記載なし	必須
認可に要する経験数	記載なし	(1) SHD 100 例 (2) 左心系 SHD 30 例/年 (うち 60%が BAV)	(1) SHD 100 例 (2) 左心系 SHD 20 例/年 (うち 10 例が BAV)	記載なし
心臓外科学会専門医	必須	必須	記載なし	必須
認可に要する経験数	記載なし	AVR >100 例 (10 例はハイリスク) AVR >25 例/年 or AVR >50 例/2 年 AVR >25 例/年 (導入前年)	AVR >100 例 (10 例はハイリスク) AVR >25 例/年 or AVR >50 例/2 年 AVR >20 例/年 (導入前年)	外科的手術 >300 例 (>25 例の再手術含む)

AVR = 外科的大動脈弁置換術、SHD = Structure heart disease (構造的な心臓病)、BAV = balloon aortic valvuloplasty(バルーン大動脈弁形成術)、ポルトガル及びカナダは声明内に記載なし。

### 2.3.2 経皮的な大動脈弁留置術を実施するための本邦と海外との施設基準の比較

次に国内外の施設基準を表 4 に示す。米国、豪州、ポーランドとも一施設当たりの年間カテーテル総件数は 1000 件以上、経皮的冠動脈形成術は米国、豪州で年間 400 件以上、ポーランドでは年間 700 件以上求められているのに対して、本邦ではカテーテル総件数の記載はない。本邦では経皮的冠動脈形成術は年間 200 件以上（経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会により施行された実施施設基準では 100 件以上）となっており、海外の 1/4～1/7 の件数で認可されていることが分かった。一方、外科的大動脈弁置換術は、米国、豪州では年間 50 例以上（うち 10 例以上がハイリスク）、ポーランドでは年間 150 例以上（うち 15 例以上がハイリスク）に加え死亡率は 6%以下、再手術率は 10%以下の施設でないと認可はされていなかった。本邦では年間 20 例以上の外科的大動脈弁置換術（うち 5 例以上が緊急開胸/胸部大動脈手術）という基準であり、各国の中で最も少ない件数で認可されていた。一方、大動脈ステントグラフト手術は年間 10 例以上、経食道心エコーは年間 200 例以上の基準が設けられているのは本

邦のみであった。また、専門医数に関しては循環器内科医 3 名以上（うちカテーテル治療専門医 1 名以上）、心臓血管外科専門医 3 名以上の計 6 名以上が院内に必要であるのも本邦のみであった。手術室にハイブリッドカテーテル室の機能を兼ね備えたハイブリッドカテーテル室（またはハイブリッド手術室）は緊急開胸手術への移行が容易になる(図 6)。設備投資がかかるという点で、すべての施設に完備しているわけではない。海外の声明では、ハイブリッドカテーテル室の記載はあるものの、施設認可には必須条件ではなかった。一方、本邦ではハイブリッドカテーテル室か、それに準ずる設備は施設認可に際しては必須であった。

表 4. 国内外の施設基準の違い

	日本	米国	豪州	ポーランド
カテーテル件数( / 年)	記載なし	>1000	>1000	>1000
経皮的冠動脈インターベンション( / 年)	>200 (100*)	>400	>400	>700
外科的大動脈弁置換術 ( / 年)	>20	>50	>50	>150
大動脈ステントグラフト ( / 年)	>10	記載なし	記載なし	記載なし
経食道エコー ( / 年)	>200	記載なし	記載なし	記載なし
循環器内科医 / 施設	3 名以上	記載なし	記載なし	2 人以上の
心臓外科医 / 施設	3 名以上	2 人以上	2 人以上	2 人以上
ハイブリッドカテーテル室	必須	必須ではない	必須ではない	必須ではない

ポルトガル及びカナダは声明内に記載なし。\* 経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会により施行された実施施設基準



図 6. ハイブリッドカテーテル室（済生会横浜市東部病院）

心血管外科手術及び透視下によるカテーテル治療の設備も完備しており、合併症発生時の緊急開胸手術への移行も可能である。

### 2.3.3 本邦と海外の施設認可後の施設基準維持目標

表 5 に本邦と海外の施設認可後の施設基準維持目標を示す。認可後の一施設あたりの経皮的動脈弁植え込み術の目標施行件数は、本邦及び米国、豪州では年間 20 件以上、カナダでは 25-50 件以上、ポーランドでは 40 件以上、ポルトガルでは 50 件以上が求められていた。一方、治療成績に関して具体的に設定している国もある。米国では、30 日死亡率を 15%以下、30 日脳卒中率を 15%以下、主要血管合併症を 15%以下に設定しているのに対し、豪州ではそれぞれ 10%以下、ポーランドではそれぞれ 5%以下、5%以下、3%以下と設定していた。一方、本邦はじめポルトガルとカナダでは目標設定の記載はなかった。

本邦はじめ各国で共通しているのはレジストリーへの登録である。特に治療後の追跡率は米国及び豪州では 90%以上の目標であったが、本邦では全症例(100%)の追跡が目標として設定されていた。一方、開始から 2 年間で 1 年生

存率の平均値目標は、米国で外科手術不能に対する経皮的動脈弁植え込み術施行患者の場合は 60%以上、豪州及びポーランドでは経皮的動脈弁植え込み患者全体で 80%以上の生存が目標として挙げられていたが、本邦及びカナダ、ポルトガルでは設定目標はなかった。

表 5. 国内外の施設認可後の維持基準目標

	日本	米国	豪州	ポーランド	ポルトガル	カナダ
経皮的動脈弁植え込み件数	>20 例/年*	>20 例/年 or >40 例/2 年	>20 例/年 or >40 例/2 年	>40 例/年	>50 例/年	>25-50 例/年
30 日死亡率	記載なし	< 15%	< 10%	< 5%	記載なし	記載なし
30 日脳卒中	記載なし	< 15%	< 10%	< 5%	記載なし	記載なし
主要血管合併症	記載なし	< 15%	< 10%	< 3%	記載なし	記載なし
病院追跡率	100%	> 90%	> 90%	記載なし	記載なし	記載なし
一年生存率 (開始 2 年)	記載なし	> 60% (外科手術不能例)	> 80%	> 80%	記載なし	記載なし

\* 施設認定 3 年後の更新時に経カテーテル的動脈弁置換術関連学会協議会により再評価

### 2.3.4 本邦と海外の教育及びプロクタリング制度

表 6 に本邦と海外のプロクタリング制度について示した。経験のある指導医（プロクター）立ち合いによる手技を現地プロクタリングとすると、調査したすべての国の声明でこれを推奨していた。特に具体的な一施設当たりの最低症例数については、米国では記載がないものの、豪州及びポーランドでは 10 例、ポルトガルでは 5-15 例、カナダでは 5-10 例であったのに対して、本邦では 16 例（経大腿動脈アプローチでは 8 例、経心尖部アプローチでは 8 例）と最も多い最低プロクタリング症例数が設定されていた。カナダでは 1 日以上の座学、シミュレーター訓練、続いて経験ある施設での手技の見学を 2-5 例行った後に、自施

設での現地プロクタリングに入るという記載が声明にあった。一方、ポーランドでは現地プロクタリング症例の後、第1または第2術者として20例施行すれば一時的な独立が認められ、年間10例以上、独立後に症例を維持継続すれば、50例終了時点で永久独立修了証が発行されるという段階的な制度もあった。一方本邦では、現地プロクタリングの他に、スクリーニングプロクタリング制度が設けられているのが特徴であった。

表6. 国内外のプロクタリング及びトレーニング

	日本	米国	豪州	ポーランド	ポルトガル	カナダ
現地プロクタリング 最低症例数	16  (TF=8例, Alternative =8例)	記載なし	10	10	5-15	5-10
その他	スクリーニング プロクター制度			その後、 第一、二術者 として >20例で 独立  50例終了 時点で永久独立 修了証が発行 される		座学1日以上 及び シミュレータ訓練 及び 立ち合い>2-5例

TF=Transfemoral approach (経大腿アプローチ)、Alternative approach = 外科的代替アプローチ (経心尖部、経鎖骨下、経大腿動脈)

### 2.3.5 本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度

本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度を示す。経皮的動脈弁植え込み術を開始する施設は、アプローチに限らず最初の連続25症例に関しては、第三者判定委員会による症例検討が義務つけられている。第三者判定委員会は、専門合同学会より選ばれた、外部の(1)心臓血管外科医 (2)循環器内科 (心臓カテーテル治療医) (3)心不全内科治療のエキスパートで構成される。各施設は、患者情報だけでなく検査画像等をインターネット上の Digital Imaging and

COmmunications in Medicine (DICOM) データとして登録する。このウェブサイトは新規デバイス(SAPIEN XT)の製造販売元である Edwards-lifescience 社 (Tokyo, Japan and CA, USA) によりデザインされ、データ管理会社により運営されている。すべてのデータは暗号化されて PACS (picture archiving and communication system)に保存される。

各エキスパートはインターネット上でそれらの情報を確認し、術中及び術後管理における注意点やアドバイスを施設代表医に送る。経皮的動脈弁植え込み術適応に関しては 3 部門のエキスパートの満場一致が求められた。フィードバックされたそれらの情報を元に、各施設はハートチーム内で再度話し合いを行い、治療プランを立て、治療当日は外部からの現地プロクターを加えて、最終的なカンファレンスを行い、現地プロクター指導の下、経皮的動脈弁植え込み術を行うという方法である。

## 2.4 考察

第 1 章で示したように、本邦は欧州と比較し、人口に対する医療機関数が多いため、患者が集約されておらず、医師/施設当たりの手術経験数が少ない。経皮的冠動脈インターベンション、末梢血管治療、外科的僧帽弁及び大動脈弁手術において、術者及び医療機関の手術の経験数と合併症率は、逆相関することが報告されている[14,38,40]。また最初に認可されたバルーン拡張型経皮的動脈弁である Sapien XT は、23mm, 26mm のみのラインナップであり、アプローチ部位（大腿動脈及び心尖部）も限られているため、患者の適切な選択が重要であった。しかも本邦の患者は、欧州と比較し、合併症が生じやすいハイリスクな解剖（狭小弁輪や境界弁輪）を有していることが多かった。

本邦で経皮的動脈弁置換術を導入するに際しては、このような社会的及び患者背景から、高い急性期合併症率が懸念され、施設認定に際してはいかに安全に導入していくかが重要なテーマとなったと考えられる。海外と比較し、本邦における認可の特徴は、構造的な心臓病へのカテーテル治療、外科的動脈弁植え込み術の経験の少ない医師/施設でも認可を与える一方、学会専門医の数が

多く在籍（内科と外科で 6 人以上）し、幅広い治療/検査(ステントグラフトや経食道エコー)を施行し、設備の完備した(ハイブリッドカテーテル室を備えた)施設を選定していることが分かった。一方、術者/施設の経験数の少なさを補うため、現地プロクター症例の最低件数を 16 例と最も多く設定している他、日本独自のスクリーニングプロクター制度が構築されていた。

仮に欧米の症例数の基準で施設認定を行った場合、認可される施設数は限定され、特に医療機関へのアクセスの悪い地方で、本治療が供給できない懸念がある。本治療を安全に全国に普及させるために考案されたのが、本邦特有のスクリーニングプロクタリング制度と考えられる。Minha らの PARTNER-1 試験の大腿動脈アプローチにおける検証では、安定して術後の有害事象を低減できる症例数は 26 例以降と報告している[53]。また彼らは患者選択の標準化とハートチーム全体の学習、知識の共有が新規治療法の迅速な習熟に寄与する可能性を強調している[53]。別の同試験の解析では、試験に後ほど参加した施設での初期の有害事象は低く、多くの先行施設での経験を共有することによって、試験初期から参加している **High volume center** よりもむしろ、安全な使用を促進できている可能性があると考えられている。以上の報告は、本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度が最初の 25 例の症例を必要とすることを支持するものである。経皮的動脈弁置換術においては、単に術者の手技だけでなく、適切な患者選択、CT や経食道エコー画像による適切なアプローチ、弁サイズの選択といった「術前評価、治療戦略」をハートチームで検討することは、合併症を抑制するために重要である。本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度が、この「術前評価、治療戦略の決定」を補助し、新規治療機器の本邦への導入による初期の有害事象の低減に寄与したかどうか検証していくことは、レギュラトリーサイエンスの観点から今後の新しいデバイスの認可の参考になる。これに関して次の第 3 章で本邦のレジストリーデータを用い、検証を行う。

## 2.5 小括

日本における経皮的動脈弁植え込み術の施設基準は、海外に比べて、少ない

外科、カテーテル治療症例数で認可されていた。6 人以上の学会専門医数の在籍、経食道エコーや大動脈ステントグラフトによる治療件数、ハイブリッドカテーテル室の配備は海外にない条件であった。一方、現地プロクタリング症例は 16 例と多く課せられていた。また最初の 25 例でインターネットを通じての外部委員会からの検証、助言という日本独自のスクリーニングプロクタリング制度が採用されていた。以上より、治療経験数の少ない日本の医療環境において、安全に経皮的動脈弁植え込み術を臨床導入していくための工夫が、行政、学会、企業で構築されていることが示された。

しかしこのような本邦独自の制度が、効果的に作用したかどうか検証した研究はない。第 3 章で本邦におけるプロクタリング制度がラーニングカーブに及ぼす影響について検証し、今後の新たな医療機器導入の参考とすることを目的とした。

一方、導入初期の教育制度の充実のみでは、狭小弁輪といったアジア人特有の解剖学な問題点は克服できない。先述の「低充満拡張及び必要時の後拡張」という方法は、そのような背景の元、医療現場から生み出された工夫である。これを本邦の各施設の少ない症例数で検証するには、第 3 章のような多施設レジストリーですら限界があり、医工学的な手法も用いることが有効と考えられる。第 4 章では拍動循環シミュレータを用いた「低充満拡張と必要時の後拡張」が弁機能に及ぼす影響を、患者実形状モデルを使用し検討を行った。

## 第 3 章

本邦におけるプロクタリング制度が  
ラーニングカーブに及ぼす影響

### 3.1 目的

本邦における経皮的動脈弁植え込み術導入時期において、プロクタリング期間中と独立後の2つの時期においての治療成績を比較検討することで、日本独自のプロクタリング制度が、ラーニングカーブに与える影響を検証した。

### 3.2 方法

#### 3.2.1 データベース

本研究では the Optimized CathEter vAlvular iNtervention-TAVI(OCEAN-TAVI)[15]に登録された、経皮的動脈弁植え込み術を受けた重症動脈弁狭窄症患者を対象とした。本レジストリーは現在も本邦で行われている進行中、前向き、多施設レジストリーである。本研究では2013年10月から2015年8月までのAll-comerの連続749例を解析対象とした。登録患者は動脈弁弁口面積 $\leq 1.0\text{cm}^2$ であり、手術に不适当またはハイリスクであると参加施設内のハートチームでコンセンサスが得られ、最終的に経皮的動脈弁植え込み術が選択された患者である。手術リスクに関しては、Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score (EuroSCORE)で評価された。そして患者背景、手技背景、心エコーやマルチスライス Computed tomography (CT)データ、合併症、死亡原因が前向きに調査された。死亡原因や有害事象に関しては、医療カルテの記載や患者/本人への直接の電話インタビューにより各施設で調査され、報告された。ヘルシンキ宣言にのっとり、すべての施設の医学倫理委員会でこの研究プロトコルは承認を受け、すべての患者からインフォームドコンセントを得た。

#### 3.2.2 日本における認可デバイスとプロクタリングシステム

本邦においては、経皮的動脈弁植え込み術は2013年10月に認可された。本研究期間中はバルーン拡張型弁(Edward lifesciences,Irvine,CA,USA)の23mm, 26mm 弁のみが使用でき、2015年3月からは20mm 及び29mm 弁が

承認された。導入に際しては市販後の安全対策として、日本独自のプロクタリングシステムが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と販売元の Edwards lifescience 社により構築され、厚生労働省によるデバイス認可の条件となった。日本独自のプロクタリング制度については第 2 章（2.3.5 本邦におけるスクリーニングプロクタリング制度）で示されたとおりである。本研究においては、「プロクター期間中に治療された患者」は、(1)現地プロクター立ち合いのもと治療された患者、及び/または、(2) インターネットによるスクリーニングプロクター登録を行った患者と定義した。それ以外をプロクタリング後の、「独立期間中に治療された患者」と定義した。

### 3.2.3 研究対象

対象患者の流れを図 7 に示す。経大腿動脈と経心尖部アプローチに分け、さらにそれぞれを「プロクター期間中に治療された患者」と「独立期間中に治療された患者」に分けて比較した。患者背景の違いを考慮し、Propensity マッチングスコアを用いて背景の調整を行った。

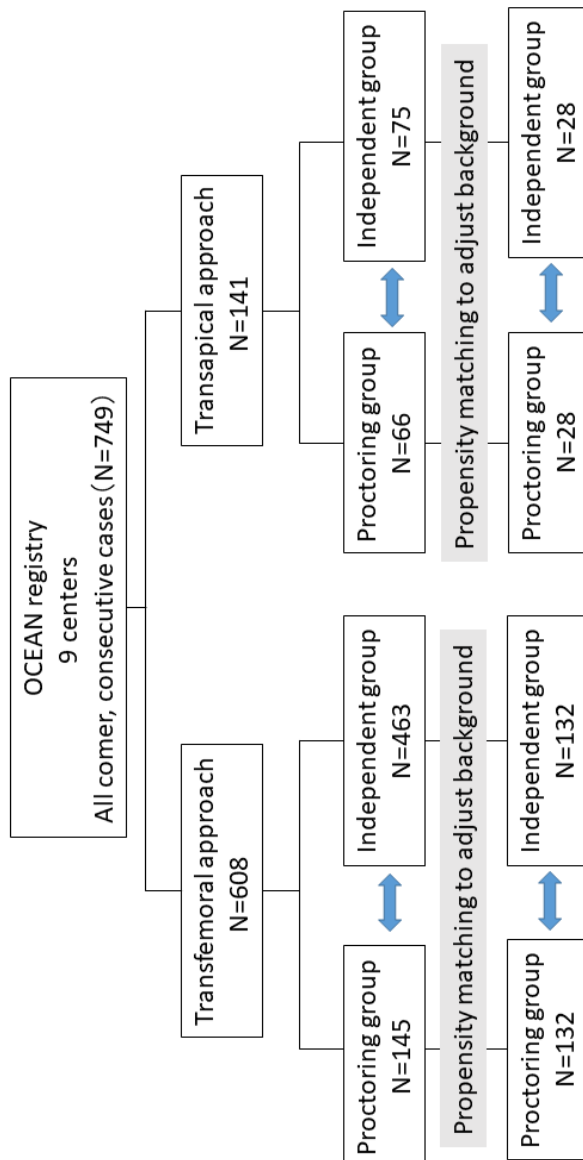


図 7. OCEAN-learning curve 研究の対象患者の流れ

経大腿動脈アプローチ(transfemoral approach)と経心尖部アプローチ(transapical approach)に分けて、それぞれで、プロクタリング期間中に治療された患者(Proctoring group)とプロクタリング終了し独立後に治療された患者(Independent group)を比較した。患者背景が異なるため、Propensity マッチングで背景の調整を行った。

### 3.2.4 手技

経皮的動脈弁植え込み術の手技内容に関しては既に詳細は説明されている[5]。劣化した外科生体弁と二尖弁を有する患者、透析患者への保険償還は、本研究期間中に認められておらず、研究から除外した。アプローチは経大腿及び経心尖部のみであり、各施設で術前のマルチスライスCTや血管エコーにおけるサイズ、石灰化、蛇行に基づいて、ハートチームによる議論の元、決定された。現地プロクター期間中（0～8例）は、全症例、全身麻酔下で外科的切開による手技が義務づけられ、腸骨動脈アプローチは大腿動脈アプローチに含み検討した。その後の経皮的穿刺、局所麻酔への移行、抗血小板薬レジメ、内服期間、集中治療室滞在日数、在院日数は各施設の判断に委ねた。レジストリー全体で、経大腿アプローチに関しては、プロクタリング期間中は7人、その後の独立期間中は12人のカテーテル治療医が、経心尖部アプローチに関しては、プロクタリング期間中は9人、その後の独立期間中も9人の心臓外科医が第1術者として手技を行った。

### 3.2.5 エンドポイント

本研究の一次エンドポイントは30日目の複合安全エンドポイントである[54]。これは、the valve academic research consortium (VARC)-2 criteriaに基づいて、①総死亡、②すべての脳卒中、③生命に関わる出血、④腎移植を含む急性腎障害、⑤カテーテルインターベンションを要する冠動脈閉塞、⑥主血管合併症、⑦バルーン動脈弁拡張術、経皮的動脈弁植え込み術、外科的動脈弁置換術を要する機能不全弁を含んでいる[54]。二次エンドポイントはVARC-2に基づく30日目のエンドポイント及び手技合併症、造影剤使用量、透視/手技時間、在院日数を設定した。

### 3.2.6 経時的推移

本邦では現地プロクタリングに連続8例を要することから、8例を1フェーズ

として、各施設の連続症例において、30日目の複合安全エンドポイントの発生率を経時的推移として、経大腿及び経心尖部アプローチに分けて検討した。

### 3.2.7 統計解析

連続変数は平均±標準偏差(SD)で、二値変数は数と%で表した。2群間のカテゴリ比較はピアソンの二変数検定、 $\chi^2$  二乗検定及びフィッシャー検定を用い、連続変数は Unpaired t 検定を用いた。Propensity スコアは以下の項目を含むロジスティックモデルを使用して計算した。すなわち年齢,性別,Body mass index (BMI), Log EuroScore, 脂質異常症, New York Heart Association (NYHA), バルーン大動脈弁拡張術の既往, 下肢閉塞性動脈硬化症,弁サイズ、である。P<0.05の値を有意差ありと判断した。すべての統計解析は SPSS ver. 21.0(Chicago,IL,USA)で行った。

## 3.3 結果

### 3.3.1 患者背景

患者背景を表 7 に示す。経大腿動脈アプローチにおいては、独立症例はプロクタリング症例に比べ、有意に Logistic EuroScore は低く ( $15.4 \pm 12.5$  vs.  $18.1 \pm 11.4$ ,  $p=0.021$ )、下肢閉塞性動脈硬化症の割合は低かった ( $8.0\%$  vs.  $14.5\%$ ,  $p=0.02$ )。また、脂質異常症の割合は低く ( $38.7\%$  vs.  $47.6\%$ ,  $p=0.056$ )、NYHA-Ⅲ,Ⅳ ( $p=0.052$ ) も少ない傾向があった。経心尖部アプローチにおいては、2群間で有意差は認めなかった。

### 3.3.2 術前の心臓超音波及び CT 所見

表 8 に術前の心臓超音波及び CT 所見を示す。両アプローチいずれにおいても、2群間で有意差を認めなかった。

### 3.3.3 手技背景

次に手技背景を検討した(表 9)。経大腿動脈アプローチにおいて、独立症例は、

プロクタリング症例に比べ、局所麻酔(4.8% vs. 0.7%,  $p=0.040$ )、経皮的穿刺(57.2% vs. 28.3%,  $p<0.001$ )の割合は有意に高かった。経皮的動脈弁植え込み直前のバルーン前拡張の割合は有意に低く (87.3% vs. 99.3%,  $p<0.001$ )、弁植え込み中の Rapid pacing 時間(右室をペーシングして心拍出量を極力低下させた状態で弁留置を行う時間)は、延長した( $28\pm 6$  sec vs.  $25\pm 6$  sec,  $p=0.001$ )。弁サイズは、29mm(3.2% vs. 0%)と 20mm サイズ(1.9% vs. 0%)の弁が独立後で多く使用される傾向にあった( $p=0.05$ )。一方、心尖部アプローチにおいては、表 9 に示す検討項目いずれにおいても、2 群間で有意差は認めなかった。

表7. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に経皮的動脈弁植え込み術を施行された患者の背景の違い。

	経大腿動脈アプローチ				経心尖部アプローチ			
	プロクタリング		独立後		プロクタリング		独立後	
	n = 145	n = 463	p-value		n = 66	n = 75	p-value	
年齢	84.3 ± 5.82	84.3 ± 5.12	0.998		83.7 ± 4.54	84.9 ± 4.95	0.149	
男性	54 (37.2)	142 (30.7)	0.140		30 (45.5)	27 (36.0)	0.254	
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.2 ± 3.43	22.3 ± 3.70	0.821		21.9 ± 3.36	21.3 ± 3.48	0.327	
Log EuroSCORE	18.1 ± 11.4	15.4 ± 12.5	0.021		20.6 ± 14.6	21.3 ± 16.7	0.793	
高血圧	110 (75.9)	344 (74.3)	0.706		51 (77.3)	61 (81.3)	0.552	
脂質異常	69 (47.6)	179 (38.7)	0.056		35 (53.0)	37 (49.3)	0.661	
インスリン依存性糖尿病	4 (2.8)	7 (1.5)	0.254		0	0	-	
NYHA class I	0	21 (4.5)			2 (3.0)	5 (6.6)		
II	67 (46.2)	222 (47.9)			34 (51.5)	34 (45.3)		
III	64 (44.1)	185 (40.0)			27 (40.9)	27 (36.0)		
IV	14 (9.7)	35 (7.6)	0.052		3 (4.5)	9 (12.0)	0.273	
心筋梗塞既往歴	11 (7.6)	38 (8.2)	0.811		8 (12.1)	7 (9.3)	0.592	
心臓バイパス手術歴	10 (6.9)	26 (5.6)	0.568		14 (21.2)	9 (12.0)	0.140	
PCI 歴	45 (31.0)	118 (25.5)	0.188		24 (36.4)	18 (24.0)	0.109	
脳血管障害歴	20 (13.8)	63 (13.6)	0.955		12 (18.2)	11 (14.6)	0.573	
下肢閉塞性動脈硬化症	21 (14.5)	37 (8.0)	0.020		28 (42.4)	33 (44.0)	0.851	
慢性閉塞性肺疾患	27 (18.6)	94 (20.3)	0.658		18 (27.3)	14 (18.6)	0.223	
慢性腎臓病	66 (45.5)	199 (43.0)	0.591		40 (60.6)	42 (56.0)	0.580	
心臓超音波検査結果								
左室弁口面積, cm <sup>2</sup>	0.61 ± 0.16	0.64 ± 0.16	0.099		0.62 ± 0.16	0.64 ± 0.17	0.580	
平均圧格差, mmHg	49.6 ± 18.0	51.5 ± 18.2	0.266		49.5 ± 20.3	48.6 ± 18.5	0.801	
収縮期肺動脈圧, mmHg	33.4 ± 11.7	31.6 ± 10.8	0.121		32.5 ± 10.8	33.1 ± 10.0	0.753	
EF, modified Simpson, %	59.3 ± 10.2	57.7 ± 12.2	0.165		58.6 ± 9.23	57.3 ± 13.6	0.562	
大動脈弁逆流症 grade (0–4)	1.66 ± 0.92	1.56 ± 0.82	0.196		1.86 ± 0.74	1.72 ± 0.85	0.144	
僧帽弁逆流症 grade (0–4)	1.64 ± 0.89	1.54 ± 0.80	0.213		1.61 ± 0.88	1.69 ± 0.90	0.561	

NYHA = New York Heart Association, PCI = percutaneous coronary intervention, EF = ejection fraction(%), n(%)

表 8. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に経皮的動脈弁植え込み術を施行された患者の術前 MDCT データの比較。

	経大腿動脈アプローチ			経心尖部アプローチ		
	プロクタリング		独立後	プロクタリング		独立後
	n = 145	n = 463	p-value	n = 66	n = 75	p-value
弁輪						
面積, mm <sup>2</sup>	386.1 ± 59.6	389.6 ± 67.3	0.571	386.5 ± 57.7	387.2 ± 71.2	0.943
周囲径, mm	71.1 ± 5.25	71.5 ± 5.81	0.443	71.4 ± 5.43	71.1 ± 6.45	0.756
最大径, mm	24.9 ± 2.03	25.1 ± 2.20	0.368	25.1 ± 2.51	25.4 ± 2.49	0.538
最小径, mm	19.5 ± 1.85	19.6 ± 2.04	0.657	19.4 ± 1.94	19.6 ± 2.09	0.652
面積から求めた径, mm	22.1 ± 1.69	22.2 ± 2.04	0.726	22.1 ± 1.65	22.1 ± 2.02	0.991
周囲径から求めた径, mm	22.6 ± 1.67	22.8 ± 1.85	0.467	22.7 ± 1.73	22.6 ± 2.05	0.771
左主管部高さ, mm	12.7 ± 1.86	12.7 ± 2.15	0.853	13.0 ± 1.86	12.7 ± 1.64	0.448
右冠動脈高さ, mm	11.9 ± 1.96	12.3 ± 2.06	0.074	12.6 ± 2.04	12.2 ± 2.66	0.465
バルサルバ径, mm	29.3 ± 3.08	29.3 ± 2.97	0.927	30.1 ± 3.53	30.0 ± 3.20	0.564
STJ 径, mm	26.4 ± 2.67	26.4 ± 2.85	0.936	26.9 ± 3.47	26.2 ± 3.20	0.291
最小血管径(右), mm	6.46 ± 1.05	6.29 ± 0.96	0.090	5.47 ± 1.37	5.10 ± 1.32	0.128
最小血管径(左), mm	6.31 ± 1.16	6.24 ± 1.02	0.502	5.02 ± 1.80	4.76 ± 1.36	0.362

MDCT = multi-detected computed tomography、STJ=Sinotubular junction(バルサルバ洞が上行大動脈に移行する部位)

表 9. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に経皮的動脈弁植え込み術を施行された患者の手技背景の比較。

	経大腿動脈アプローチ			経心尖部アプローチ		
	プロクタリング N=145	独立後 N=463	p-value	プロクタリング N=66	独立後 N=75	p-value
局所麻酔	1(0.7)	22(4.8)	0.040	-	-	-
経皮的穿刺	41(28.3)	265(57.2)	<0.001	-	-	-
カテーテルによる弁留置前の冠動脈保護	24(16.6)	60(13.0)	0.274	8(12.1)	12(16.0)	0.510
前拡張	144(99.3)	404(87.3)	<0.001	65(98.5)	73(97.3)	0.548
後拡張	38(26.2)	107(23.1)	0.445	18(27.3)	16(21.3)	0.411
シースサイズ	-	-	-	0(0)	4(5.3)	0.077
-26Fr(経心尖部)	-	-	-	66(100)	71(94.7)	0.077
-24Fr(経心尖部)	0(0)	13(2.8)	0.028	-	-	-
-20Fr(経大腿部)	56(38.6)	168(36.3)	0.611	-	-	-
-18Fr(経大腿部)	90(62.1)	279(60.3)	0.697	-	-	-
-16Fr(TF)	0(0)	15(3.2)	-	0(0)	4(5.3)	-
弁サイズ	45(31.0)	137(29.6)	0.050	23(34.8)	24(32.0)	0.075
-29mm	100(69.0)	302(65.2)	-	43(65.2)	47(62.7)	-
-26mm	0(0)	9(1.9)	-	-	-	-
-23mm						
-20mm						

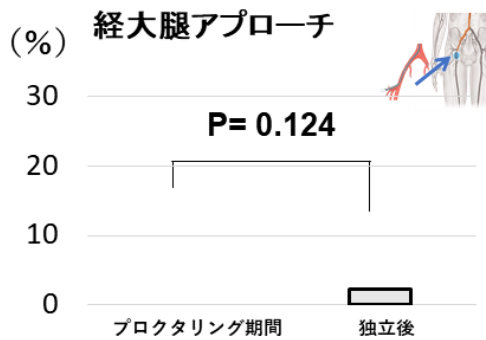
Fr=フレンチサイズ (挿入シースの太さを示す指標)

### 3.3.4 臨床成績

表 10 及び図 8A,B に、入院中の合併症及び臨床的なエンドポイントを示す。両アプローチいずれにおいても、独立症例はプロクタリング症例に比べ、手技時間(経大腿:  $86 \pm 44$  分 vs.  $102 \pm 36$  分,  $p < 0.001$ ; 経心尖:  $107 \pm 28$  分 vs.  $119 \pm 48$  分,  $p = 0.063$ )は有意に短縮された。透視時間も有意に短くなった(経大腿:  $22 \pm 9$  分 vs.  $25 \pm 7$  分,  $p < 0.001$ , 経心尖:  $15 \pm 8$  分 vs.  $18 \pm 7$  分,  $p = 0.042$ , 図 8)。独立後は、プロクタリング期間中に比べて、Valve malposition (所定の位置からずれたり、植え込み後に外れて遊離移動してしまう合併症)は少なくなったため( $0.4\%$  vs.  $2.8\%$ ,  $p = 0.031$ )、デバイス初期成功率は有意に上昇した( $90.5\%$  vs.  $81.8\%$ ,  $p = 0.005$ )。心尖部アプローチにおいては生命を脅かす出血の割合は、独立後で有意に低くなった( $9.3\%$  vs.  $22.7\%$ ,  $p = 0.029$ )。

一次エンドポイントである 30 日早期安全複合エンドポイントは、大腿部アプローチにおいて、有意差はなかったが( $13.1\%$  vs.  $16.8\%$ ,  $p = 0.283$ )、心尖部アプローチにおいては、独立症例はプロクタリング症例に比べ、有意に低い傾向にあった( $21.3\%$  vs.  $37.9\%$ ,  $p = 0.031$ , 表 10)。経大腿アプローチにおいてプロクタリング期間中の 30 日死亡は  $0\%$ であった。独立期間中( $1.94\%$ )はそれに比べ、高い傾向があった( $p = 0.085$ )が、心尖部アプローチにおいては、独立後はプロクタリング期間中に比べ、30 日死亡は低い傾向にあった( $1.3\%$  vs.  $7.6\%$ ,  $p = 0.078$ , 表 10)。

### (1) 30日 死亡率(調整後)



### (2) 30日 生命を脅かす出血(調整後)

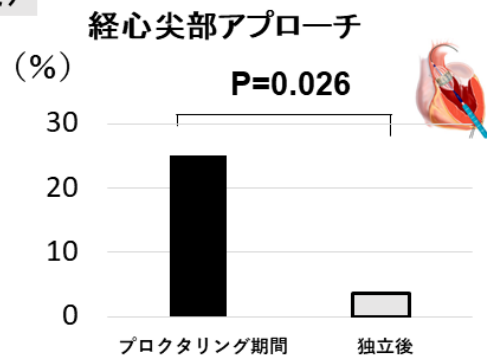
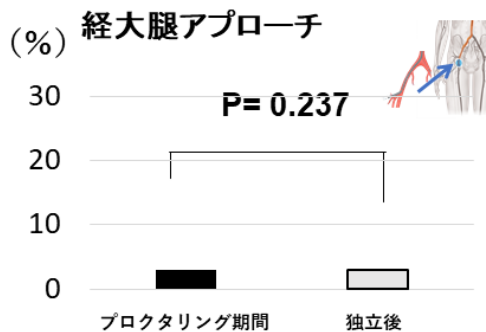


図 8 A. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチごとの、プロクタリング及び独立後に治療された症例（患者背景調整後）の(1)30 日死亡率、及び(2)30 日の生命を脅かす出血率の比較。調整後は、30 日死亡率に 2 群間に有意差は認めない。一方、30 日の生命を脅かす出血では、経大腿動脈アプローチでは有意差はないものの、経心尖部アプローチではプロクタリング期間が高かったが、独立後は有意に減少している。

### (3) 30日 早期安全性複合エンドポイント(一次評価項目、調整後)

= 全死亡+全脳卒中+生命に関わる出血+急性腎障害+冠動脈閉塞、  
+主要血管合併症+弁機能不全

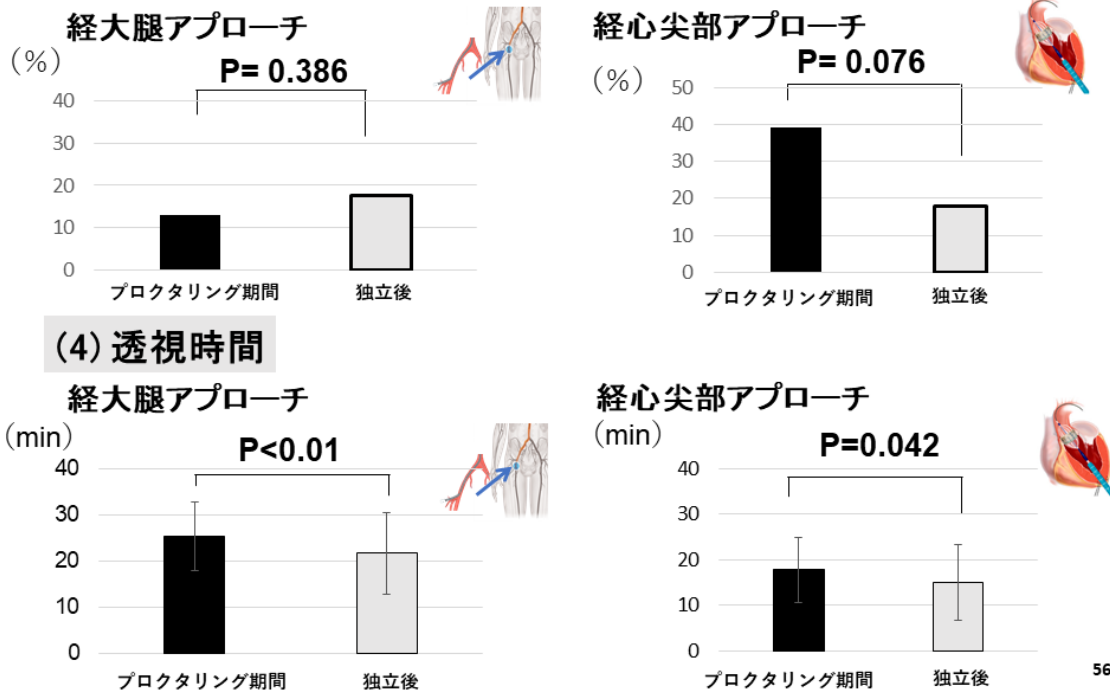


図 8 B. 患者背景・調整後の 30 日早期安全性複合エンドポイントと透視時間。30 日早期安全性複合エンドポイントは本研究の一次評価項目であり、VARC-2 基準で定義された合併症を含む複合有害事象である。経大腿動脈アプローチにおいて有意差はないが、経心尖部アプローチでは、独立後で低減できる傾向があった ( $p=0.076$ )。一方、透視時間に関しては両アプローチにおいていずれも、独立後で有意に短縮ができていた。

表 10. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に治療された患者の、術後経過、手技時間、造影剤使用量、院内合併症の比較。

	経大腿動脈アプローチ			経心尖部アプローチ		
	プロクタリング		p-value	プロクタリング		p-value
	N=145	独立後 N=463		N=66	独立後 N=75	
手技時間, 分	102±36	86±44	<0.001	119±48	107±28	0.063
造影剤, ml	136±67	142±65	0.308	128±79	109±48	0.098
術後評価項目						
デバイス成功	117/143(81.8)	409/452(90.5)	0.005	55 (83.3)	67 (89.3)	0.298
ICU 滞在, 日	2±2	2±2	0.096	5±8	2±2	0.017
30 日死亡	0 (0)	9 (1.94)	0.085	5 (7.6)	1 (1.3)	0.078
30 日早期安全複合エンドポイント	19 (13.1)	78 (16.8)	0.283	25 (37.9)	16 (21.3)	0.031
院内合併症						
虚血性脳卒中	3 (2.1)	10 (2.2)	0.623	1 (1.5)	2 (2.7)	0.548
急性腎障害 stage-III	0 (0)	8 (1.72)	0.111	5 (7.6)	3 (4.0)	0.291
主要血管合併症	6 (4.1)	32 (6.9)	0.229	6 (9.1)	5 (6.7)	0.592
生命を脅かす出血	8 (5.5)	22 (4.8)	0.426	15 (22.7)	7 (9.3)	0.029
ペースメーカー植え込み	9 (6.2)	25 (5.4)	0.685	2 (3.0)	1 (1.3)	0.452
Valve malposition	4 (2.8)	2 (0.4)	0.031	2 (3.0)	0 (0)	0.217
冠動脈閉塞	0 (0)	9 (1.9)	0.091	1 (1.5)	0 (0)	0.468
植え込み後大動脈弁逆流 ≥grade-3	1/145(0.7)	4/463(0.9)	0.734	1/63(1.6)	1/73(1.4)	0.714

ICU=Intensive care unit, Valve malposition=弁が所定の位置からずれたり、植え込み後に外れて遊離移動してしまう合併症

### 3.3.5 患者背景調整後の臨床成績

次に、Propensity スコアーマッチを行い患者背景の調整を行った。表 11 に大腿部及び心尖部アプローチについて調整後の患者背景を示す。2 群間で有意差は認められなかった。透視時間( $21 \pm 8$  分 vs.  $26 \pm 7$  分,  $p < 0.001$ )、手技時間( $88 \pm 43$  分 vs.  $102 \pm 36$  分,  $p = 0.004$ )は、独立後の症例の方が有意に短縮を認めた。30 日死亡率の差は認めなかった (図 8A)。生命を脅かす出血性合併症は、経大腿動脈アプローチでは差はなかったが、心尖部アプローチにおいては、独立症例で有意に低くなった ( $3.6\%$  vs.  $25.0\%$ ,  $p = 0.026$ , 図 8A)。30 日の早期安全複合エンドポイントは、経大腿アプローチにおいては、差は認めなかった ( $12.9\%$  vs.  $16.7\%$ ,  $p = 0.386$ , 図 8B)。一方、心尖部アプローチにおいては、プロクタリング中に比較し、独立後で低い傾向があった。( $17.8\%$  vs.  $39.3\%$ ,  $p = 0.076$ )。

### 3.3.6 30 日の早期安全複合エンドポイントの経時的推移

30 日の早期安全複合エンドポイントの経時的推移については図 9 に示した。経心尖部アプローチにおいては概ね横這いに推移した一方、心尖部アプローチにおいては現地プロクター症例 (各施設 1~8 例目までの症例) が最も高く、その後、漸減が認められた。

表 11. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に治療された患者背景の比較 (Propensity マッチング後)。

	経大腿動脈アプローチ				経心尖部アプローチ			
	プロクタリング		独立後		プロクタリング		独立後	
	n = 132	n = 132	n = 132	p-value	n = 28	n = 28	n = 28	p-value
年齢	84.2 ± 5.98	85.2 ± 4.94		0.146	84.4 ± 3.44	85.0 ± 4.78		0.610
男性	47 (35.6)	50 (37.9)		0.702	10 (35.7)	14 (50.0)		0.280
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.2 ± 3.51	21.8 ± 3.76		0.375	21.2 ± 3.04	21.9 ± 3.81		0.408
Log EuroSCORE	16.9 ± 10.4	16.7 ± 12.6		0.911	20.4 ± 14.5	22.3 ± 19.5		0.690
高血圧	98 (74.2)	92 (69.7)		0.411	24 (85.7)	24 (85.7)		1.000
脂質異常	59 (44.7)	59 (44.7)		1.000	11 (39.3)	13 (46.4)		0.589
インスリン依存性糖尿病	3 (2.3)	1 (0.80)		0.311	0 (0)	0 (0)		-
NYHA class I	0 (0)	0 (0)			0 (0)	2 (7.1)		
II	61 (46.2)	69 (52.3)			17 (60.7)	15 (53.6)		
III	58 (43.9)	54 (40.9)			10 (35.7)	10 (35.7)		
IV	13 (9.8)	9 (6.8)		0.506	1 (3.6)	1 (3.6)		0.547
心筋梗塞既往歴	9 (6.8)	11 (8.3)		0.642	3 (10.7)	1 (3.6)		0.305
心臓バイパス手術歴	9 (6.8)	5 (3.8)		0.272	5 (17.9)	4 (14.3)		0.500
PCI 歴	37 (28.0)	33 (25.0)		0.338	9 (32.1)	4 (14.3)		0.114
脳血管障害歴	16 (12.1)	17 (12.9)		0.852	6 (21.4)	3 (10.7)		0.234
下肢閉塞性動脈硬化症	13 (9.8)	13 (9.8)		1.000	10 (35.7)	9 (32.1)		0.778
慢性閉塞性肺疾患	25 (18.9)	27 (20.5)		0.757	6 (21.4)	6 (21.4)		1.000
慢性腎臓病	58 (43.9)	63 (47.7)		0.537	17 (60.7)	19 (67.9)		0.577

NYHA = New York Heart Association, PCI = percutaneous coronary intervention,

表 12. 経大腿動脈及び経心尖部アプローチそれぞれにおける、プロクタリング及び独立後に治療された患者の、手技時間、造影剤使用量、術後経過、院内合併症の比較 (Propensity マッチング後)

	経大腿動脈アプローチ				経心尖部アプローチ			
	プロクタリング		独立後		プロクタリング		独立後	
	N=132	N=132	N=132	p-value	N=28	N=28	N=28	p-value
手技時間, 分	102±36		88±43	0.004	122.3±52.1		106.9±26.9	0.169
造影剤, ml	138.1±68.2		135.8±58.3	0.761	126.3±92.8		113.2±48.3	0.510
術後評価項目								
デバイス成功	115(87.1)		119 (90.2)	0.438	20 (71.4)		23 (82.1)	0.342
ICU 滞在, 日	2±2		2±3	0.355	6±9		3±2	0.139
30 日死亡	0 (0)		3 (2.3)	0.124	1 (3.6)		0 (0)	0.500
30 日早期安全複合エンドポイント	17 (12.9)		22 (16.7)	0.386	11 (39.3)		5 (17.8)	0.076
院内合併症								
虚血性脳卒中	3 (2.3)		2 (1.5)	0.500	1 (3.6)		0 (0)	0.500
急性腎障害 stage-III	0 (0)		0 (0)	-	2 (7.1)		1 (3.6)	0.500
主要血管合併症	5 (3.8)		11 (8.3)	0.122	3 (10.7)		1 (3.6)	0.305
生命を脅かす出血	4 (3.0)		4 (3.0)	0.237	7 (25.0)		1 (3.6)	0.026
ペースメーカー植え込み	9 (6.82)		7 (5.34)	0.617	1 (3.6)		0 (0)	0.500
Valve malposition	3 (2.3)		0 (0)	0.124	1 (3.6)		0 (0)	0.500
冠動脈閉塞	0 (0)		1 (0.8)	0.124	0 (0)		0 (0)	-
植え込み後大動脈弁逆流	1/131 (0.76)		1/127 (0.78)	0.256	1 (3.6)		0 (0)	0.481
≥ grade-3								

ICU=Intensive care unit、Valve malposition=弁が所定の位置からずれたり、植え込み後に外れて遊離移動してしまう合併症

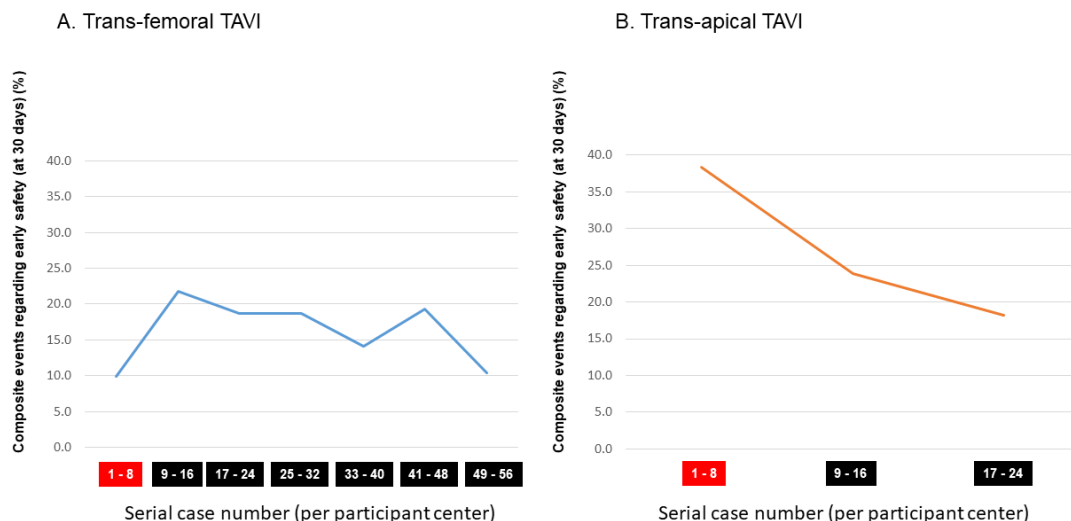


図 9. 30 日の早期安全複合エンドポイントの経時的推移。Transfemoral TAVI= 大腿動脈アプローチ（左）、Trans-apical TAVI=経心尖部アプローチ（右）。症例は各施設からの連続登録順に 8 例ごとに区切っており、赤は第 1 例～第 8 例までを示しており現地プロクタリング期間中に治療された症例である。縦軸は一時エンドポイントである 30 日の早期安全性複合エンドポイント、横軸は各施設の連続症例である。

### 3.4 考察

本研究は、日本で導入されたバルーン拡張型経皮的動脈弁：Sapient XT について、プロクタリング独立後の日常臨床での治療成績を、初期のプロクタリング時期と比較検討し、以下のことが分かった。独立症例は、プロクタリング症例に比較し、(1)経大腿動脈アプローチでは、より低リスクの患者が治療されており、手技自体の簡便化（局所麻酔と大腿動脈穿刺の増加、前拡張の割合の低下）が試みられた。(2) 両アプローチいずれにおいても、手技時間の短縮が認められた。(3) 経大腿動脈と経心尖部アプローチにおいて、30 日早期安全複合エンドポイントの発生率は異なった時間的推移を示した。(4) 経心尖部アプローチでは生命

にかかる出血の割合が減少し、明らかな 30 日早期安全複合エンドポイントの改善が認められたのに対し、経大腿動脈アプローチでは差は認めなかった。

### 3.4.1 患者背景、手技背景の経時的変化

経皮的動脈弁植え込み術は重症動脈弁狭窄症における代替療法として、その低侵襲性から、急速に受け入れられ確立されつつある治療法である[55]。手術が不適当またはハイリスクの患者に対する、外科的動脈弁置換術との無作為化試験の成功に伴い[5]、最近の研究では、より中等度リスクでの外科的動脈弁置換術との比較を検討している[25,56]。以前のラーニングカーブの報告では、経皮的動脈弁植え込み術の導入以降の連続症例を、前半期間と後半期間に分けて、患者背景を比較すると、後半で治療された患者の方が EuroScore は低い傾向が認められた[55,57]。今回の我々の研究でもより低リスクの患者が独立後に治療される傾向があった。

本研究では、経大腿動脈アプローチにおいては、局所麻酔、経皮的穿刺の割合は独立後で有意に高くなった。初期のプロクタリング時期は、全身麻酔とシースの挿入は外科的切開が推奨されていたためである。しかし France-2 及び UK-TAVI レジストリーでは、局所麻酔の施行率はそれぞれ 40.8%, 13.3%, 経皮的穿刺は 76%, 80.4%施行されている[19,20]。局所麻酔と全身麻酔の比較では、局所麻酔から全身麻酔への移行が 4.6%認められるものの、手技成功と 30 日死亡率は有意差がなく、在院日数は局所麻酔のほうが短いという報告がある[58]。一方、外科的穿刺と経皮的穿刺の比較の報告では、30 日と一年の臨床成績に有意差はない[59]。このような報告から局所麻酔と経皮的穿刺への移行は、今後本邦でも増加していくと考えられる。また本研究では経大腿アプローチにおいて、独立後に Valve malposition 率の低下が認められた(0.4% vs. 2.8%,  $p=0.031$ )。同時に、Rapid pacing 時間の延長を認めた。これはステップ留置（造影剤を少し入れてバルーンの挙動を確認後、ペーシング時間が長くなってもよりゆっくり造影剤を注入して留置することで、弁輪部からのずれを低減する方法）の普及によると考えられる[60]。

### 3.4.2 経大腿動脈アプローチによるラーニングカーブ

経大腿動脈アプローチのラーニングカーブの検討では、30 日死亡率に関して、導入以降の連続症例を比較した報告がある。Gurvitch らは経皮的動脈弁置換術の第 1 例目～135 例目までが 10.7%、第 136 例目～270 例目までが 4.7%であったと報告した。また、Arai らは 2006 年 10 月～2013 年 10 月のバルーン拡張型経皮的動脈弁、第 1 例目～86 例目までが 17%、第 87 例目～226 例目までが 7%であり、有意に 30 日死亡率を低減できたと報告している[55,57]。今回の我々の研究では、プロクタリング期間の 30 日死亡率は 0%であり、むしろ独立後の 1.94%の方が高い傾向があった( $p=0.085$ )。しかし以前の報告に比べて、有害事象はいずれも低く、経皮的動脈弁植え込み術導入時期としては、極めて良好な結果を示したといえる。この成績は、Sapien-3 や他の種類の TAVI 弁が使用できる最近の欧州の経験豊富な施設の成績 (0.6%) [15]や中等度リスクに対して施行された PARTNER-2 試験の 3.9%[25]と比較しても、遜色はないと思われる。本研究では 30 日早期安全複合エンドポイントに関しては、プロクタリング期間と独立後と比較して有意差はなく、Propensity マッチング後も有意差はなかった。最近の欧州の成績は 16%[55]であり、我々の成績は初期から同等の成績を示していた。以上から、本邦において、プロクター制度は初期の医療機器導入期における有害事象の抑制に寄与したものと考えられる。また背景を調整後は入院期間の差は消失し、造影剤使用量と手技時間のみ短縮が認められた。この手技における改善は、以前の報告と一致した結果である[61]。手技時間の短縮の要因は医師の習熟度の他に、経皮的穿刺、局所麻酔、前拡張の省略等、手技の簡素化も影響していると考えられる。

### 3.4.3 経心尖部アプローチによるラーニングカーブ

経心尖部アプローチにおけるラーニングカーブにおいても、導入以降の連続症例で臨床成績が比較検討されている。30 日死亡率に関して、Gurvitch R らは経皮的動脈弁置換術の第 1 例目～135 例目までが 17.6%、第 136 例目から 270

例目までが 7.8%[57]まで低減できたと報告している。中等度リスクの患者において、外科的大動脈弁置換術と比較した最近の PARTNER-2 試験の報告でも、経皮的動脈弁留置術の 30 日死亡は 6.8%であった[25]。OCEAN TAVI レジストリーのプロクタリング期間中の 30 日死亡は 7.6%であり、導入初期の段階で最近の海外の成績と同等な治療成績を残せたといえる。さらに独立後は 1.3%まで低下することができた。また、図 9 のフェーズごとの時間的推移をみても、各施設の連続で 17 例～24 例目が登録されたフェーズ 3 においては、30 日早期安全複合エンドポイントは 18%であり、2008 年～2011 年のイタリアのレジストリーの 21.7%に比類する結果となっている。生命を脅かす出血に関して、患者背景を調節してもプロクタリング中は 22.7%であったのに対し、独立後は 9.3%まで低減した( $p=0.029$ )。我々の研究結果から、外科的な心筋の穿刺、縫合は初期に出血が多く、プロクター制度下においても習熟を要することが示唆された。結果、大腿動脈アプローチで認められなかった、独立後の有害事象の低減も、経心尖部アプローチでは、有意に認められた。

#### 3.4.4 プロクタリング制度

経皮的動脈弁置換術の導入に際してのプロクタリングシステムは各地域、施設で異なる。第 2 章で示したように、豪州では外科医、カテーテル治療医にそれぞれ最低 10 例の現地プロクタリングが推奨されている[49]。欧州では地域により異なるが、ドイツの Pasic M らは心尖部アプローチにおいて、院内プロクタリングシステムを構築し、連続 500 例を順次 5 人の外科医で施行し臨床成績の評価を行った結果、死亡率に差がないことを報告している[62]。

興味深いことに 30 日目の早期安全性複合エンドポイントの時間的推移は、心尖部アプローチでは経時的な漸減が認められたのに対し、経大腿アプローチでは横ばいを示した。心尖部アプローチによる経皮的動脈弁植え込み術は通常の心臓外科手術と異なった手技であるため、経大腿動脈アプローチよりも長いラーニングカーブを要すると報告されている[63]。Webb らはラーニングカーブの様式が、経大腿動脈と経心尖のアプローチで違いがあり、経大腿動脈アプロー

チのほうが 30 日死亡率の改善が良好であると報告している[64]。以上から本邦のプロクタリングシステムは経大腿動脈アプローチにおいて、より有効に初期の有害事象の抑制に寄与したと考えられた。また本研究の経心尖部アプローチにおいても、短期間のうちに臨床症状を欧州並みに改善できた理由は、8 例という海外よりも多い症例数が現地プロクタリングに課せられていること、スクリーニングプロクタリングにより初期の段階から画像診断による適切な弁の選択や周術期管理の注意点をハートチーム全体で学ぶことができ、それらを後に生かすことができた可能性があり、プロクタリング制度は有効に機能したと考えられた。

#### 3.4.5 本研究の有用性

本研究は本邦独自のプロクタリングシステムの補助により、導入初期の段階でも許容できる臨床成績が残せることを示している。これは導入時期の本邦と、フランスの経験のある施設の、最近の成績を比較した報告とも一致する[15]。同時に、両アプローチとも、入院日数や透視時間など、技術的な改善点も認められた。特にインターネットを通じて、画像や患者情報を基に第三者機関からの助言をもらい、満場一致で適応を決める制度を経皮的動脈弁留置術導入期において採用している国は本邦以外にはない。日本のプロクタリング制度は、(1)導入初期段階での適切な症例選択と、(2)経験医師からの助言をハートチームで共有できる社会的学習、(3)画像診断による適切な弁の選択等に寄与したと推察された。そして経験の浅い導入初期においても、治療成績の向上に寄与したものと考えられた。先進的治療機器承認時の付帯条件の効果検証に関する研究はほとんどない。我々の研究結果は、将来新しく認可される医療機器の市販後において参考になり、安全な普及を目指すうえで重要な知見をもたらすことが期待される。

#### 3.4.6 研究の限界

第一に、本研究の症例数が限られていることである。しかし我々の研究は、日常臨床現場で経皮的動脈弁植え込み術を施行した日本人患者のレジストリーと

しては最大規模のものである。第二は、各施設からの登録症例の選択バイアスの問題である。本邦では、経皮的動脈弁植え込み術の導入時期において、バルーン拡張型弁の Sapien XT のみ使用できた。また、プロクタリング期間中は 23mm, 26mm のみの認可であった。欧米では他に、自己拡張型経皮的動脈弁や新しいタイプの経皮的動脈弁も使用されている。このような限られた認可デバイスによる患者選択が生じた可能性がある。また 25 例という長期のプロクタリング制度期間中に各施設が相対的に低リスクの患者を選択して登録した可能性も否定できない。しかし患者背景をみると特に経大腿動脈アプローチで、独立後のほうが相対的にリスクの低い患者が登録されており、経皮的動脈弁置換術の良好な臨床成績が学会、論文で発表される中で、ハートチーム内での経皮的動脈弁置換術の適応拡大が生じた可能性も示唆される。第三はプロクタリングの有効性を示すには、コントロール群の設定が不可欠である。しかしプロクタリング制度は国家的制度であり、国内でコントロールを設定することができない。それゆえに我々は欧州の成績との比較を行った。第四にラーニングカーブやプロクタリング制度以外の多くの因子が治療成績の改善に寄与している可能性が示唆される。しかし本研究はプロクタリング期間とその後の成績を、本邦の医療環境で比較した初めての研究であり、今後の新医療機器導入において、重要な知見となると考えられる。

### 3.5 小括

独立後は、プロクタリング期間に比較し、両アプローチとも手技時間の短縮が認められた。経大腿動脈と経心尖部アプローチにおいて、30 日早期安全複合エンドポイントの発生率は異なった時間的推移を示した。すなわち経心尖部アプローチでは生命にかかる出血の割合が独立後急激に減少し、明らかな 30 日早期安全複合エンドポイントの改善が認められた。一方、経大腿動脈アプローチでは、期間を通じて、差は認めなかった。日本独自のプロクタリング制度は、初期の有害事象を低く抑えつつ、経皮的動脈弁留置術を導入することに寄与したと考えられた。



## 第 4 章

拍動循環シミュレータを用いた  
「低充満拡張と必要時の後拡張」が  
弁機能に及ぼす影響の検討

#### 4.1 背景

経皮的動脈弁留置術は中等度及び外科的ハイリスク患者に対する代替治療として登場した[5]。バルーン拡張型経皮的動脈弁の植え込み技術は成熟し、中期成績は良好であるが、患者弁輪面積に対して不十分な拡張は弁周囲逆流を呈し、一方で過拡張は冠動脈閉塞や弁輪破裂といった致命的な合併症を引き起こすことが知られている[31,35,65]。CT は弁の至適サイズの選択や、引いては合併症の低減の助けになるが、弁輪面積の狭小化や弁サイズの点からの境界の弁輪面積、石灰化した弁輪を有する患者は、現行の限られた弁のサイズのラインナップを使用すると、合併症の潜在的な危険性を有している[31,35,45]。したがってこれらの特殊なハイリスクな解剖への適切な弁サイズに関する知見が必要となってくる。さらに第 1 章で述べたように、アジアの患者は欧米と比べ、体格、弁輪径、バルサルバ洞径が小さく、さらに女性の頻度が高い、いわゆるハイリスクな特徴がある[8]。

これに対して 20mm サイズの弁も本邦で市販されるようにはなったが、十分な内腔が得られないことから術後に左室-大動脈の残存圧格差が生じる人工臓器-患者不適合の頻度が、23mm 弁より多いという報告もある(20mm 弁 vs. 23mm 弁; 31.6% vs. 7.9%,  $p<0.01$ )[42]。また日本人の平均弁輪面積は 327mm<sup>2</sup> と 20mm,23mm の境界領域に近いことから[8]、日常臨床でバルーン拡張型弁を使用する際には、23mm サイズ弁を、患者の解剖に応じて植え込むことが少なくない[43]。この点において、1cc~2cc の造影剤を減量して弁を拡張するいわゆる「低充填留置と必要時の後拡張」という植え込み方法は、このような弁輪に対しての弁の適合を改善するのに使用される[45]。本邦の初期の OCEAN レジストリにおいては、Sapien XT を用いて 59%の頻度でこのテクニックは使用されている[43]。しかし、この「低充填留置と後拡張」が弁ステントフレームの弁輪への圧着や拍動下での弁の挙動、血行動態にどのような影響を与えるか調べた研究はない。

## 4.2. 目的

本研究では、患者の CT データをもとに患者実形状の大動脈弁モデルを構築した。拍動循環シミュレータを用いて、低充満留置と後拡張が、弁ステントフレームの弁輪への圧着や弁尖挙動、血行動態へ与える影響について調べた。本研究により、狭小かつ境界域で石灰化を有する小柄な患者への本テクニックの知見を得ることを目的とした。

## 4.3 方法

### 4.3.1 患者選択

患者実形状モデルを構築するために、以下のように患者選択を行った。2014 年 2 月から 2015 年 9 月まで、済生会横浜市東部病院で Sapien XT による経皮的動脈弁置換術を施行された 53 例の重症大動脈弁狭窄症患者のうち、(1) 23mm 弁の「低充満留置と必要時の後拡張」を施行され、(2)画像構築に耐えられる術前 / 術直後の造影 CT データが存在し、(3)日本人の平均弁輪面積 ( $376\text{mm}^2$ ) に最も近い、86 歳の女性を 1 名選択した。「低充満留置と必要時の後拡張」の適応は、以下のように Barbanti の基準を用いた。すなわち面積弁輪比が 20%以上の過拡張となる患者、またはハイリスクな大動脈弁複合体(左室流出路の石灰化、狭小化バルサルバ洞、高齢、女性、体格が小さく、胸部の放射線既往)を有するため面積弁輪比が 10%以上の過拡張となる症例である。

弁輪に対する面積拡張率は、以下の計算式で算出された

$$: \text{面積拡張率} = 100 \times (\text{弁ステントフレーム面積} / \text{収縮期最大弁輪面積} - 1)$$

本患者の術前の収縮期の最大弁輪面積は  $367\text{mm}^2$ 、拡張期の最小弁輪面積は  $348\text{mm}^2$  であった。無冠尖から突出する左室流出路の石灰化、冠動脈閉塞の危険因子になる 30mm 以下の狭小化バルサルバ洞径(27mm)[32]、高齢(86 歳)、女性、小柄な体格(BMI=20.3)といったハイリスクの大動脈複合体形態を有し、23mm 弁は 13%の面積拡張率となるため 1cc の低充満(合計 16cc)拡張と必要時

の後拡張で治療された。術中の所見を図 10 に示す。-1cc の低充満拡張(合計 16cc)にて留置後、術中経食道エコーにて弁周囲逆流を認めたため、さらに 1cc 加えた規定量 (0cc 低充満、合計 17cc) で後拡張を行い、軽度の弁周囲逆流のため終了した。本研究は済生会横浜市東部病院 (管理番号 2014066) 及び早稲田大学 (承認番号 2016-209) の倫理委員会の承認を得て施行した。

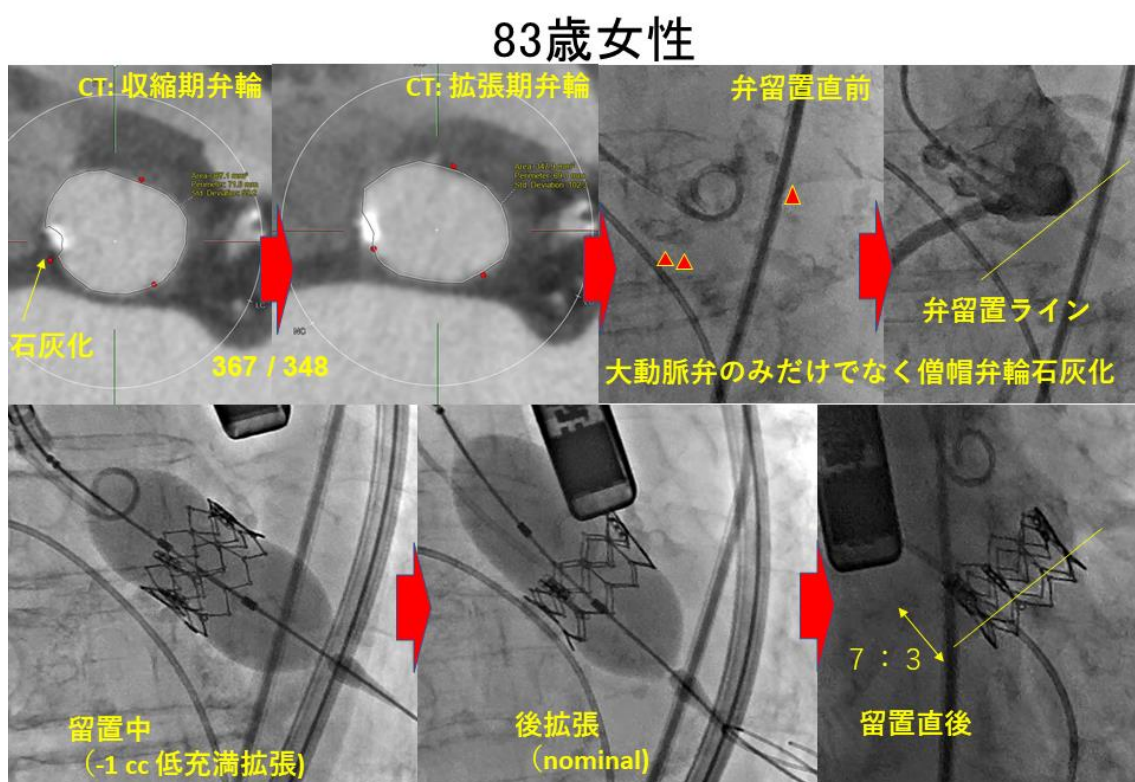


図 10. 対象患者(83 歳女性)の弁輪部の術前/術後 CT 及び経皮的動脈弁植え込み術所見。Nominal は規定量の造影剤での拡張を示す。

#### 4.3.2 患者特性大動脈弁複合体モデルの構築

##### (1) 患者実形状モデル

弁輪面積は拍動流モデルにおいては拡張期に最小になるため、大動脈弁複合体モデルの構築に際して、術前 CT 拡張期の最小弁輪面積を選択し、そのデータを利用した。拡張期 DICOM データをセグメンテーションソフト (Mimics,

Materialise, Leuven, Belgium) を用いて 3 次元構築し、患者の解剖形状を再構築した (図 11)。まず、臨床で撮影された CT の石灰化弁尖の解像度は弁尖を特定するには不十分なため、CT データから構築する際は除外した。石灰化病変部位を除外した大動脈弁の内腔モデルを 3D-プリンタ (Objet 500 Connex Printer, Stratasys, Valencia, CA, USA) を使用し、15 $\mu$ m の高分解層で複製した (図 12 Intravascular model)。さらに石灰化を伴う形状の外側のモールドも作成した。2 つのモールド間の石灰化病変はシリコン (KE-1603, Shin-Etsu Chemical, Tokyo, Japan) を使用し、石灰化病変の弾性は既に報告されているヒト血管の石灰化病変の値 ( $12.6 \pm 0.1$  MPa) に調整した [66]。さらに血管壁の厚さを 2mm とし、血管壁外側のモールドを作成した。石灰化モデル及び内腔モールドと、上記の血管壁外側モールドの間をシリコンで満たして血管壁部を作成した (図 12(4) vessel model)。血管壁部は最大弾性率:  $3.6 \pm 0.1$  MPa のシリコンを使用することで、モデルでのステント面積を患者 CT と一致させることを実現できた (図 13)。

最後に、シリコンを用いて厚さ 0.3mm で作成した弁尖を内側から取り付けた (図 12 AV complex model)。

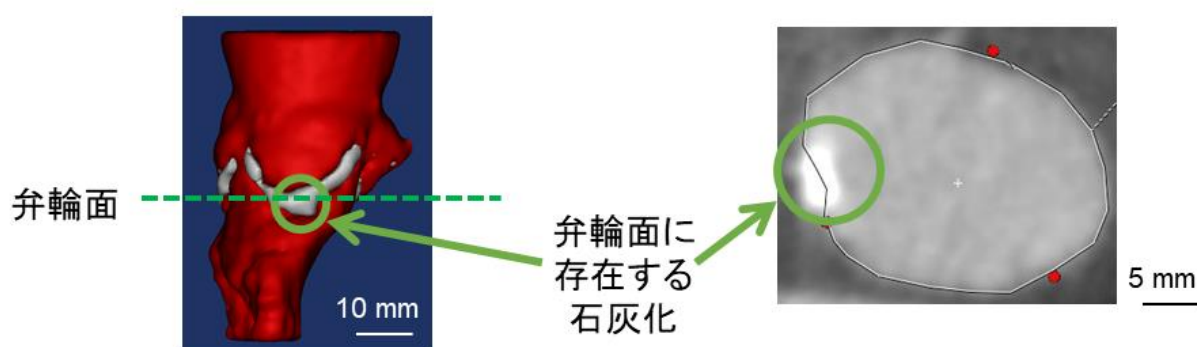


図 11. 評価対象の患者 CT の選定

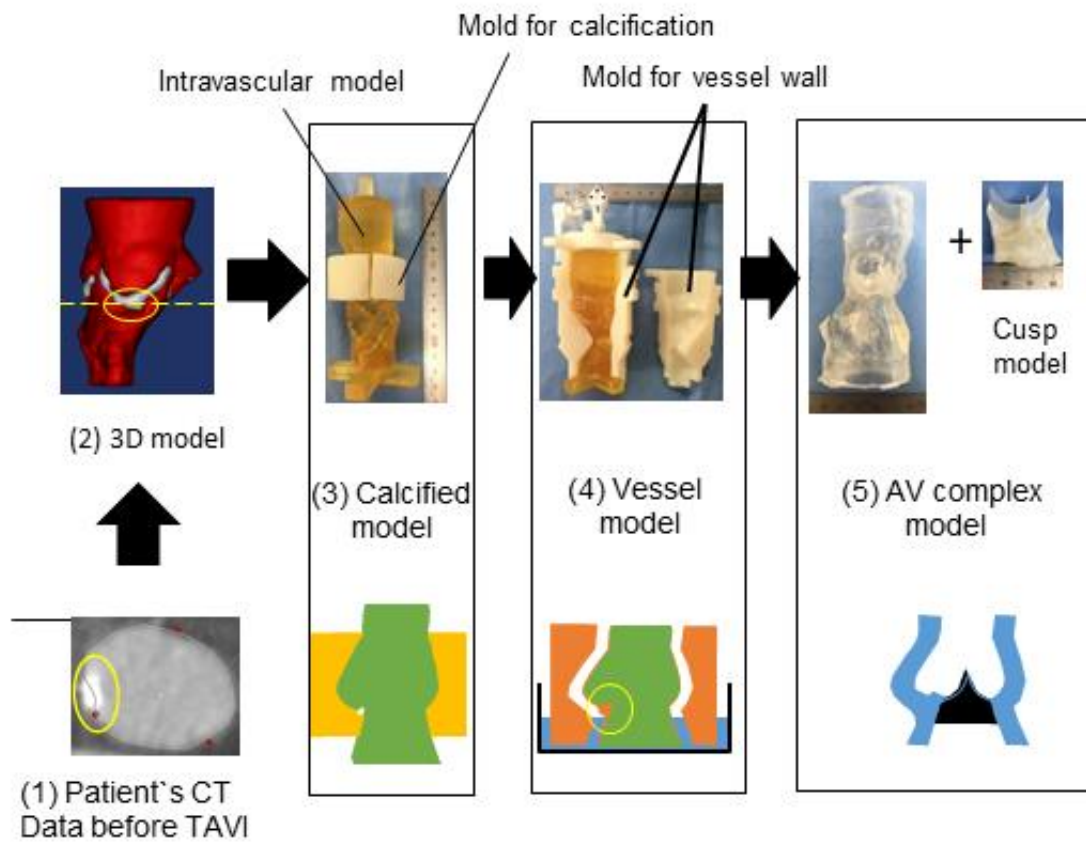


図 12. 大動脈弁複合体モデルの作製過程

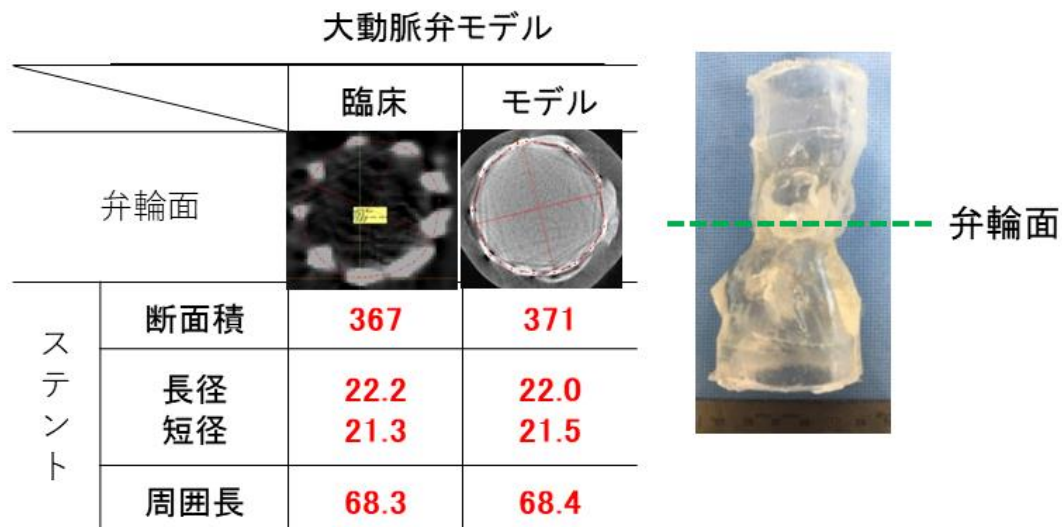


図 13. 経カテーテル大動脈弁の拡張に伴う断面積の変化の模擬。最大弾性率： $3.6 \pm 0.1$  MPa のシリコンで血管壁モデルを製作することで留置後の弁の断面積を模擬。Sapien XT 23mm を臨床と同じように-1cc 低充満拡張後、続いて通常量で後拡張した。

## (2) 心臓の収縮・拡張に伴う弁輪断面積の変化の模擬

次に術前の CT での拡張期の最小弁輪面積と収縮期の最大弁輪面積を循環拍動流下で再現した。このモデル内外の圧力差を拡張期 0 mmHg, 収縮期 10 mmHg に調整可能な機構を開発することで、心臓の収縮・拡張に伴う断面積の変化の模擬を実現できた (図 14)。以上から完成したモデルを「患者実形状モデル」とした。

-1cc の低充満拡張におけるバルーン径、0cc の通常量のバルーン径をモデル外で計測し、患者実形状モデルにおける収縮期最大弁輪面積を用いて、以下の式から、それぞれの面積拡張率を算出した。結果は、-1cc 低充満拡張の場合は 7%, 通常量の場合は 14%であった。

$$\text{面積拡張率} = 100 \times (\text{バルーン面積} / \text{収縮期最大弁輪面積} - 1)$$

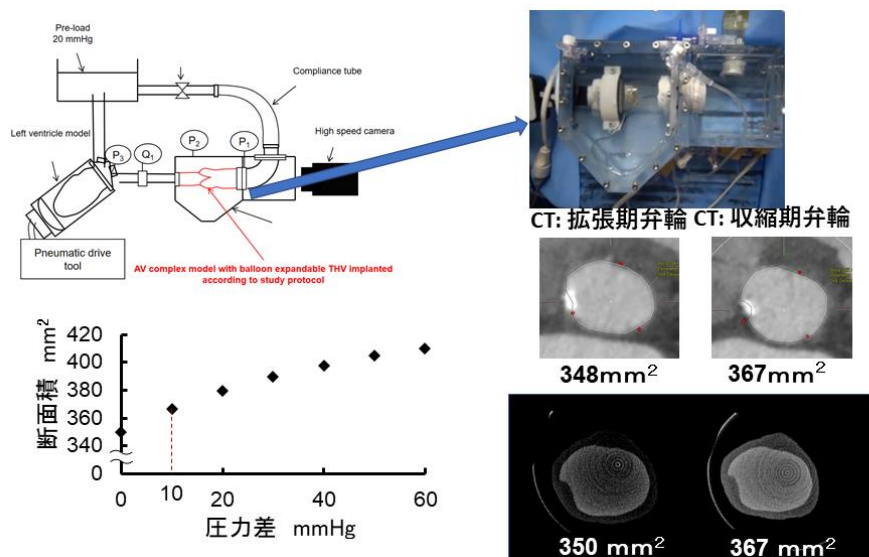


図 14. 心臓の収縮、拡張に伴う断面積の変化の模擬。写真(上)は患者大動脈弁モデルを外側の圧力を調整できるチャンバに取り付けた様子。モデル内外の圧力差を拡張期 0mmHg, 収縮期 10mmHg に調整可能なチャンバにより、心臓の収縮/拡張に伴う断面積の変化の模擬を実現。写真(中): 臨床での術前 CT における収縮期及び拡張期の弁輪断面、写真(下)モデルにおける収縮期及び拡張期の弁輪断面。患者とモデルで収縮期及び拡張期の弁輪面積の一致を実現。

### (3) 縮小モデル

23mm Sapien XT の適応になりうる、最下限に近い弁輪面積を有する患者に対して、-3cc, -2cc といった過度の低充満拡張を行う際の弁機能に及ぼす影響を調べるために、「縮小モデル」を作成した。まず-3cc 及び-2cc の低充満拡張におけるバルーン径をモデル外で計測し、それぞれのバルーン面積を求めた。-3cc, -2cc 低充満拡張した際の、面積拡張率をそれぞれ約 7%, 14%に調整するために、3D-プリンターにより実形状モデルに対して 93%の縮小モデルを作成した (図 15)。

### 4.3.3 モデルへの弁留置の手技

23mm Sapien XT は、(1)縮小モデルに対して、-3cc 低充滿拡張で留置後、-2cc の低充滿拡張で後拡張、(2)患者実形状モデルに対して、-1cc 低充滿拡張してから通常量(0cc と定義)での後拡張、さらに同じ通常量でのバルーンで再度 2 回目の後拡張(0cc#と定義)を行った(図 15)。Sapien XT の高さは、大動脈側へ存在するステントの割合で定義するが、臨床では 70%(大動脈側:左室側=7:3)であり(図 10)、モデルでも一致して留置した。








	患者実形状モデル	縮小モデル
モデル [収縮期の弁輪面積 mm <sup>2</sup> ]	 {弁輪面積367mm <sup>2</sup> }	 {弁輪面積320 mm <sup>2</sup> }
最初の植え込み (弁輪面積の過拡張率: 約 7 %)	 -1 cc 低充滿	 -3 cc 低充滿
後拡張 (弁輪面積の過拡張率: 約 14 %)	 通常量造影剤量  通常量造影剤量 繰り返し	 -2 cc 低充滿

図 15. 低充滿拡張と後拡張：手技プロトコール

患者自身の大動脈弁接合部、Sapien XT の弁接合部、弁輪部の最大石灰化病変の位置関係は、それぞれのプロトコールで一致させた。図 16 に示すように、それぞれ以下の 3 つの角度のパターンが考えられるが、臨床では術者はこれを

コントロールできない。本実験ではすべて同じ条件を設定するため、以下の角度 A から C の場合の、平均値を求めて比較検討した。

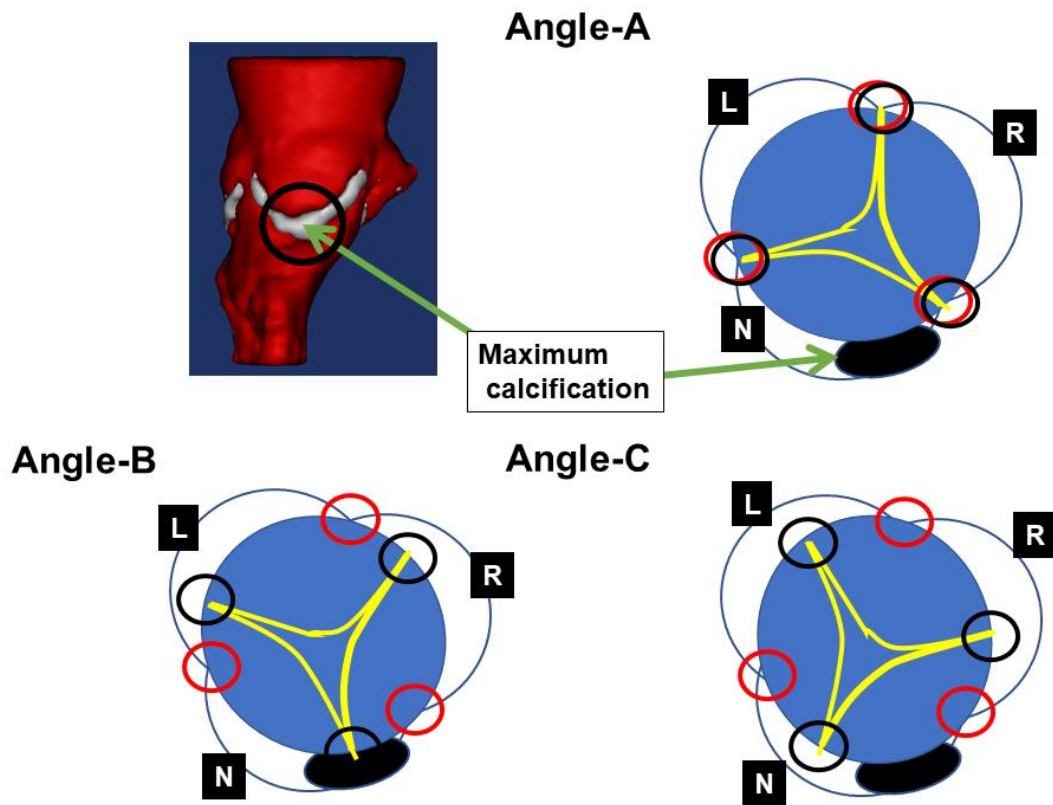


図 16. SapienXT と患者の弁尖接合部の関係

R=右冠尖、N=無冠尖、L=左冠尖、赤丸は患者の弁尖接合部、黒丸は Sapien XT の弁尖接合部。黒塗りの円は最大石灰化、青塗りの円は Sapien XT のフレームで黄色い線は Sapien XT の弁尖を示す。

角度-A ; SapienXT の弁接合部が患者自身の大動脈弁接合部に一致する。

角度-B ; SapienXT の弁接合部が弁輪部の最大石灰化病変に一致する。

角度-C ; SapienXT の弁接合部が弁輪部の最大石灰化病変にも患者自身の大動脈弁接合部にも一致しない。

#### 4.3.4 拍動流下での循環動態の検討

Sapien XT が正しい位置に留置できたことを確認した後、循環拍動流下で血行動態を計測した。同機構は、シリコン製の左室モデル、Sapien XT を植え込まれた大動脈弁輪モデル、調整された末梢血管抵抗からなる（図 17）。手技後にカテーテル室内で計測したドップラーエコーデータから算出した心拍出量は 3.3 L/min、血圧(123/60mmHg)、心拍数(61/min)であったため、拍動循環シミュレーターに Sapien XT を留置した状態で、拍出量と血圧、拍動数を調整した。縮小モデルでは、弁輪の面積比から心拍出量を求めた。弁閉鎖時動的逆流量(ml)、弁周囲逆流量(ml)、一回拍出量(ml)を計測し、心拍出量に対しての弁閉鎖時動的逆流率(%)及び弁周囲逆流率(%)を算出した。



試験条件		
	患者実形状 モデル	縮小モデル
拍動数 Bpm	61	
大動脈圧 mmHg	123 / 60	
拍出流量 L/min	3.3	2.9
作動流体	グリセリン水溶液 (37℃, 屈折率1.410±0.002, 粘度: 5.24 mPa・s)	

図 17. 拍動循環試験装置と試験条件。

#### 4.3.5 モデルの妥当性検証

患者実形状モデルを用い、臨床と同様の手技（-1cc 低充满後に規定量で後拡張）を Sapien XT の弁輪に対する留置の高さを 70%として施行した。循環拍動モデル内では逆流率は 26%であり、カテーテル室のカラードップラーエコーにて求められた軽度大動脈弁逆流(逆流率<30%)と同様の傾向を示した。

#### 4.3.6 マイクロ CT による後拡張の弁非圧着面積減少率の計測

まず、Sapien XT の拡張性能を調べるため、ステントフレーム面積を先端(Top)、中間(Middle)、底(Bottom)で求めた。大動脈側を先端(Top)と定義した。後拡張による弁周囲逆流現象の機序を探るため、弁輪と弁ステントフレームの弁非圧着面積減少率を計算し、弁輪部における最大石灰化領域がある同側と反対側で比較した。非圧着面積は、弁輪部と弁輪部から大動脈側に 1mm, 2mm の 3 か所の部位を患者実形状モデルで計測した。縮小モデルにおいては、実形状モデルに該当する部位は弁輪部及び弁輪部から大動脈側に 0.933mm, 1.867mm であり、その 3 か所を計測した。弁非圧着減少率は次の式から算出した。

#### 弁非圧着減少率

= (後拡張後の非圧着面積 / 最初の低充満拡張後の非圧着面積) × 100 (%)

#### 4.3.7 開閉時の弁尖挙動

ハイスピードカメラを用いて、Sapien XT 弁開閉時の弁尖挙動を調べた。弁尖の Coaptation の形状を観察し、また有効弁口面積率(%)及び弁閉鎖時間(msec)を求めた。有効弁口面積率(%)は有効弁口面積(mm<sup>2</sup>) / 収縮時の弁輪面積(mm<sup>2</sup>)で計算した。

#### 4.3.8 評価項目

本研究では、以下の項目を検討した。(図 18)

## 評価項目

### (1) 血行動態

- 心拍出量 (L/min)
- 弁閉鎖時動的逆流量 (%)
- 弁周囲逆流 (%)

### (2) Stent と弁輪の 非圧着面積減少率 (石灰化の同側と反対側との比較)

### (3) - 弁開閉挙動

- 弁閉鎖時間 (msec)
- 有効弁口面積率 (%)

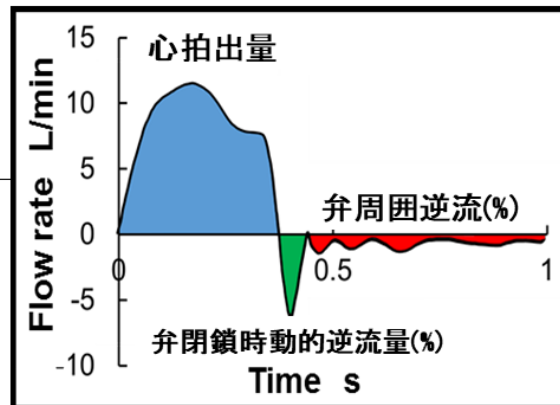


図 18. 経カテーテル弁の性能に関する評価項目

#### 4.3.9 統計

連続変数は平均±標準偏差(SD)で、弁非圧着減少率の計測に関しては、Unpaired t 検定を用いた。P<0.05 の値を有意差ありと判断した。統計解析は SPSS ver. 21.0(Chicago,IL,USA)で行った。

#### 4.4 結果

##### 4.4.1 弁ステントフレームの拡張性能

弁ステントフレームの拡張性能を図 19 に示す。縮小モデルにおいては、-3cc で最初に留置した低充満拡張は他の植え込みに比べて、弁ステントフレーム面積は顕著に小さかった。低充満拡張-2cc 及び通常量(0cc)の後拡張は、それぞれ最初の、-3cc 及び -1cc 低充満拡張のステントフレームの拡張に、いずれも効果的であった。患者実形状モデルでは、通常量(0cc)の繰り返す後拡張であっても

最初の後拡張後より、弁ステントフレームの拡張が認められた。計測した 3 つの部位の中では-3cc 低充満拡張以外は、弁の先端(Top)部分の断面積が最も拡張が得られた。

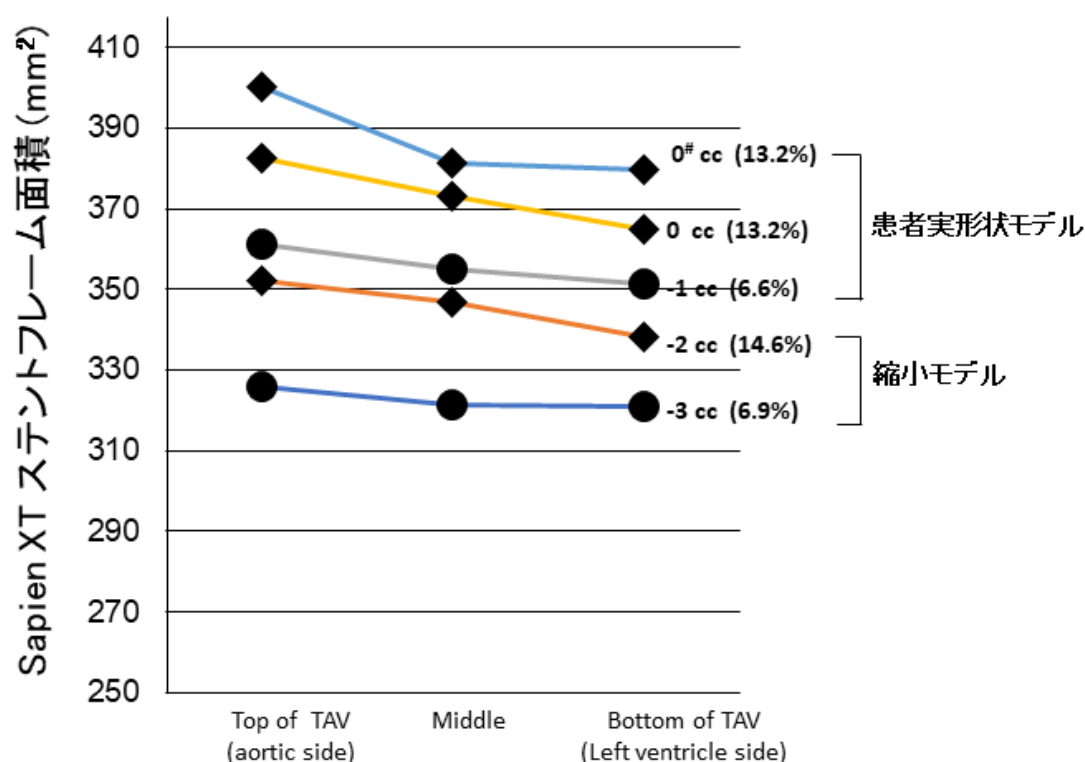


図 19. マイクロ CT で計測したステントフレームの断面積

0#は造影剤通常量での繰り返しの後拡張。(%)は各モデルに対する面積拡張率を示す。

#### 4.4.2 循環拍動流下における血行動態

縮小及び患者実形状モデルにおける低充満拡張及び後拡張が弁機能に及ぼす影響を図 20 に示す。弁周囲逆流率は、縮小モデルの-3cc 低充満拡張で  $18.5 \pm 4.5\%$ 、患者実形状モデルの-1cc 低充満で  $22.9 \pm 3.9\%$  となったが、後拡張によりそれぞれ  $16.3 \pm 3.0\%$  (-2cc 低充満拡張、縮小モデル)、 $20.7 \pm 3.5\%$  (通常量拡張、患者実形状モデル) と減少した。患者実形状モデルでの 2 回目の通常量での後拡張(0#cc)では、1 回目と比べ若干の弁周囲逆流率が減少したが、血行動態的の点

では軽微であった( $19.8 \pm 3.7\%$ )。

-3cc の低充満拡張において、心拍出量は最も低かった。しかし、それ以外では大きな差はなかった (図 19)。弁閉鎖時動的逆流率はすべての手技において顕著な差はなかった。

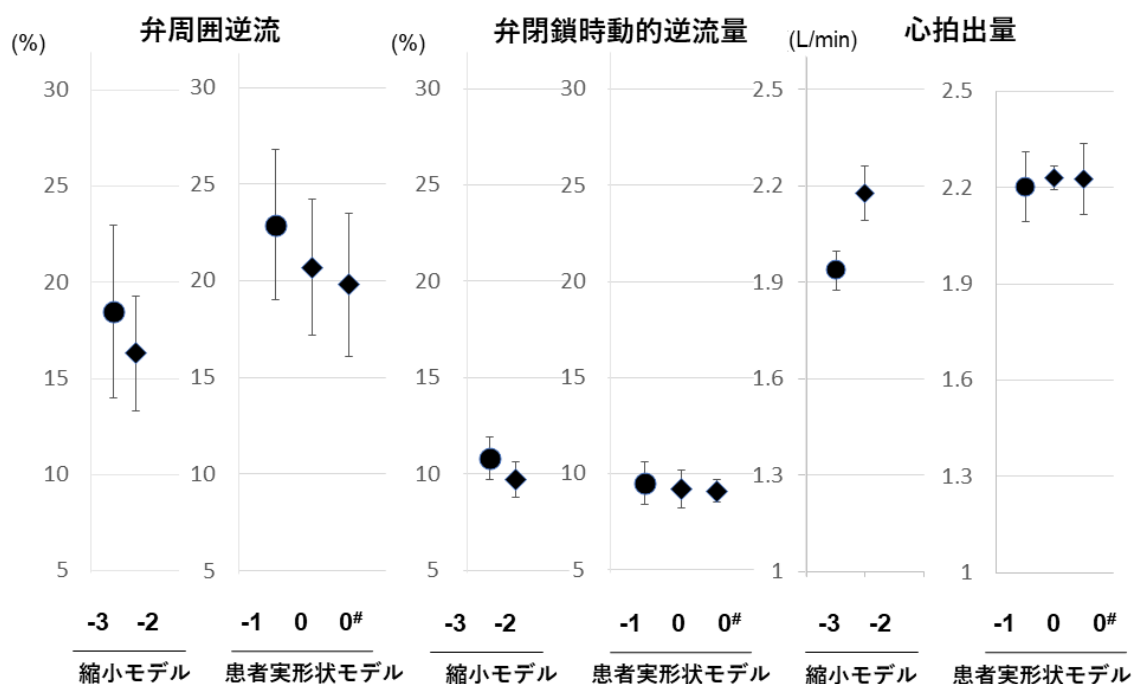


図 20. 縮小及び患者実形状モデルにおける低充満拡張及び後拡張が弁機能に及ぼす影響。-3cc 低充満拡張では心拍出量の低下が顕著であった。0#は造影剤通常量での繰り返しの後拡張を示す。

#### 4.4.3 弁開閉時の挙動

ハイスピードカメラで弁閉鎖時の弁尖挙動を観察したところ、低充満拡張された弁尖に屈曲、反転が生じ、通常量拡張に比較すると弁閉鎖時間は長かった (図 21)。低充満拡張で植え込まれた弁において、弁尖とステントフレームとの接触はしなかった。有効弁口面積及び弁閉鎖時間を図 22 に示す。低充満拡張は、後拡張に比べて、有効弁口面積は小さく、弁閉鎖時間は長かった。この傾向は-3cc の低充満留置で顕著であった。後拡張により、有効弁口面積の拡大と弁閉鎖時間の短縮が得られたが、2 回目の通常量の後拡張は、1 回目の通常量による後

拡張後に比べて、有効弁口面積率の拡大と弁閉鎖時間の短縮にはつながらなかった。中間部(Middle)の弁ステントフレームの断面積は弁閉鎖時間と逆相関を示した( $R^2=0.7487$ , 図 23 左)。つまり、拡張していない弁ステントフレームほど、弁閉鎖に時間がかかった。一方心拍出量と有効弁口面積率は正の相関を示した( $R^2=0.6644$ , 図 23 右)。つまり、有効弁口面積が小さいほど心拍出量は少なかった。

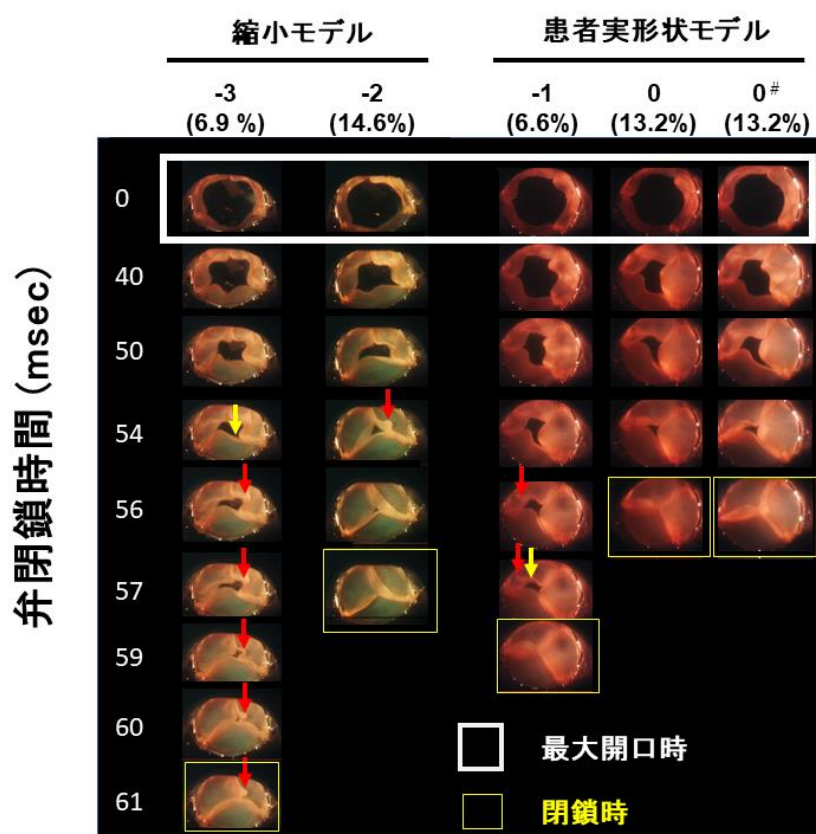


図 21. ハイスピードカメラによる弁閉鎖挙動の観察。赤印は弁尖の屈曲、黄色印は反転を示し、低充満拡張での留置で多くみられる。-3cc 低充満拡張が最も閉鎖に時間がかかっている。0#は造影剤通常量での繰り返しの後拡張、白の四角は最大開口時、黄色い四角は閉鎖時を示す。( )はモデルに対する弁ステントフレームの面積拡張率を示す。

有効弁口面積(%)

弁閉鎖時間(msec)

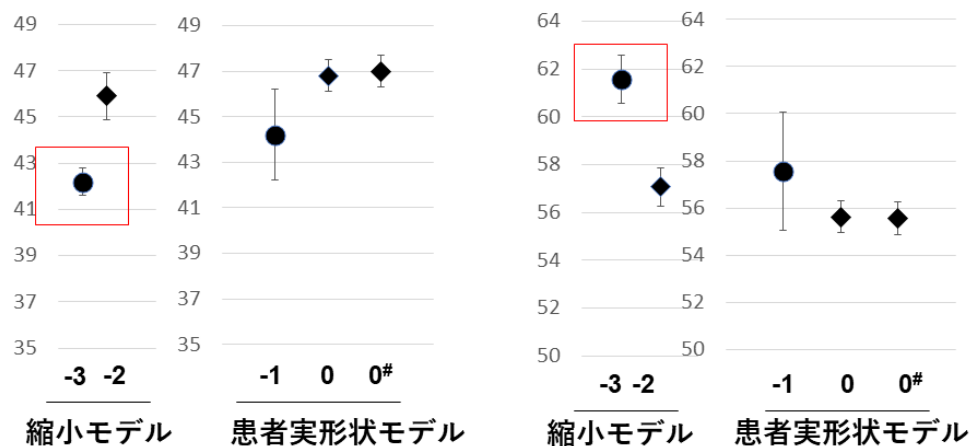


図 22. 有効弁口面積 (左) 及び弁閉鎖時間 (右)。低充満拡張による留置は後拡張と比較して、有効弁口面積が小さく、弁閉鎖時間は長かった。これらの傾向は特に-3cc 低充満拡張では顕著であった (赤四角)。0#は造影剤通常量での繰り返しの後拡張を示す。

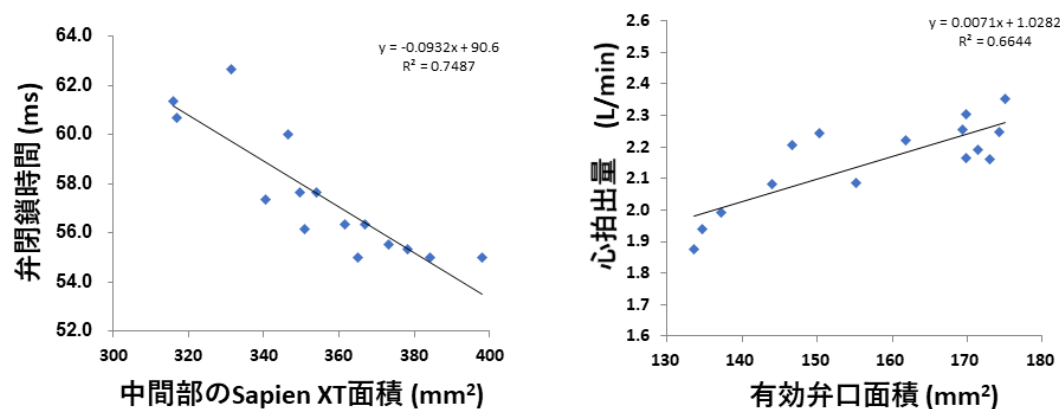


図 23. 中間部の Sapien XT と弁閉鎖時間の関係(左)と有効弁口面積と心拍出量の関係(右)

#### 4.4.4 後拡張による弁非圧着領域の改善機序

後拡張による弁非圧着減少率を、最大石灰化部位の反対側と同側とで比較した (図 24)。両モデルとも、弁非圧着減少率は、弁輪部の最大石灰化部位の同側

と比較し、反対側で有意に低かった( $40.1 \pm 33.8\%$  vs.  $84.4 \pm 11.3\%$ ,  $p < 0.001$ , 縮小モデル;  $63.3 \pm 49.4\%$  vs.  $101.4 \pm 17.8\%$ ,  $p = 0.054$  患者実形状モデル)。繰り返す 2 回目の通常量の後拡張により反対側の弁非圧着減少率は改善しなかったが、同側の弁非圧着は若干減少した。典型的な例を図 23 の左に示す。黄色い円は弁輪部の最大石灰化の位置である。青い部分はそれと同側に存在する非圧着領域である。ピンク色の部分は反対側の非圧着領域である。-2cc 及び-1cc 後拡張いずれにおいても、ピンク色の石灰化と反対側の非圧着領域が減少しているのが分かった。

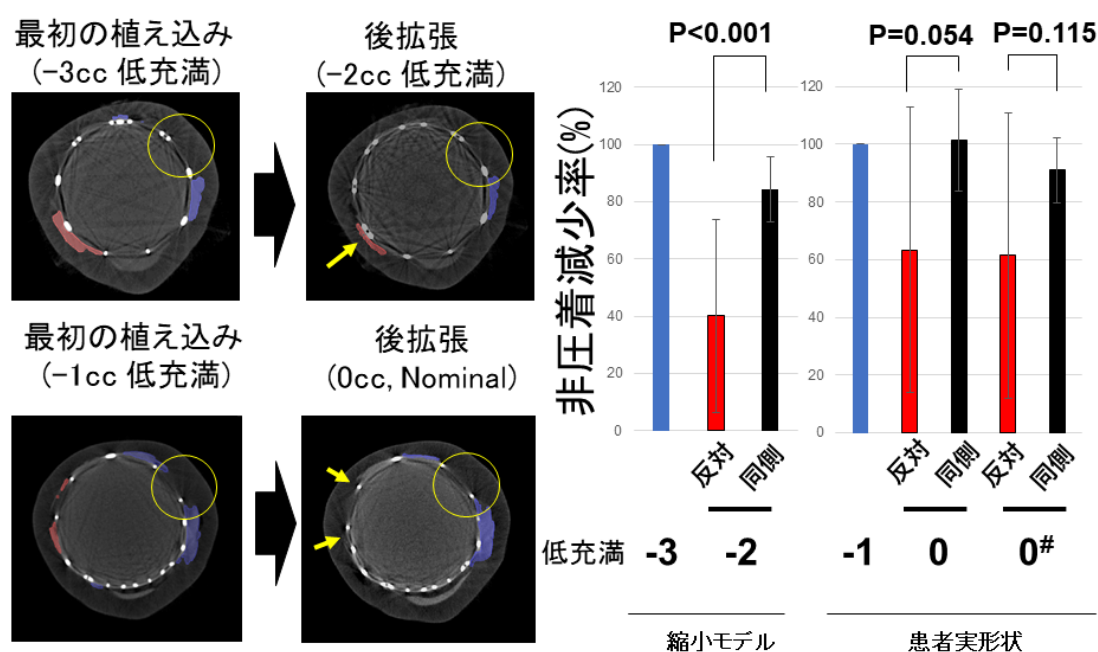


図 24. 後拡張がステントと弁輪の非圧着領域に及ぼす影響

Nominal と 0cc は同義であり、通常量(17cc)での拡張を示す。0#は繰り返す通常量での後拡張を示す。後拡張により、石灰化の同側の非圧着は変化しないが、その反対側の非圧着は有意に減少した（左写真：黄色い矢印）

#### 4.5 考察

本研究において次のことが明らかになった。(1) -2 cc までの低充填拡張留置は血行動態に影響を及ぼさなかった。(2)患者形状モデル及び縮小モデルを用い

た低充満拡張後の弁において、弁閉鎖期の弁尖に屈曲、反転が生じ、弁閉鎖時間が延長し、特に-3cc の低充満拡張において顕著であった。(3)低充満留置後の必要時の後拡張はステントフレームを効果的に拡張した。繰り返す通常量の後拡張はステントフレームの更なる拡張を得られるが、弁周囲逆流の低下は軽微であった。(4)後拡張による弁周囲逆流減少の機序は弁輪部の最大石灰化部位と反対側の非圧着領域の減少であった。

#### 4.5.1 経皮的弁の3次元プリンターモデル

Maragiannis は患者特異的な 3D プリントモデルを構築し、重症大動脈弁狭窄症の解剖学的、生理学的性質を複製できることを報告した[67]。重症大動脈弁の治療に関しては、3D プリントを用い術前に *ex-vivo* でシミュレーションを行うことは、経皮的な大動脈弁留置術術後の弁周囲逆流やペースメーカ植え込み術を予測するのに有用と報告されている[68,69]。しかし以前の報告は、経皮的な大動脈弁植え込み術の拡張を検討するうえで重要となる弁輪部の弾性を考慮していない。シリコーンで作成した単純な大動脈弁複合体モデルはヒトと全く異なった弾性係数を有している。この課題を克服するために、本研究では、(1)血管内腔、石灰化（ヒト石灰化病変と同じ弾性率）及び弁尖を別々に構築してから結合させる方法で患者大動脈弁モデルを作成した。また、(2)モデルの外側の圧力を調整できる拍動循環シミュレータを用いて、拍動流下で心臓の収縮、拡張の弁輪面積の変化を患者と一致させる機構を実現した。さらに、(3)シリコーンの弾性を変化させることで Sapien XT 留置後のステント面積を、手技後の患者 CT と一致させた。このように拍動循環流下で、患者弁輪の力学的特性に合う大動脈弁輪モデルを構築するで、低充満拡張法のステントフレームの拡張や非圧着領域、弁尖の挙動の評価をはじめてできると考えている。さらに、三次元構築ソフトを使用して、半径方向にモデルの縮小を行うことで、モデル間で同じ面積拡張率（最初の留置で 7%、後拡張で 14%）の条件となる大動脈弁モデルを作成することができた。

#### 4.5.2 バルーン拡張型弁の低充満拡張

今までの臨床研究では、低充満拡張は、通常量の拡張と比較し、有害事象が増加したという報告はない[43,45]。しかし、欧米の先行研究では、23mm弁の低充満拡張は7例しか登録されていない[45]。これは欧米のコホートでは相対的に体格の大きい患者が多く登録されているためと思われる[43]。体格の比較的小さな患者層が多く含まれる日本の OCEAN-TAVI レジストリーにおける、23mm弁の低充満拡張の CT を用いた研究でも56例しか検討されておらず[43]、長期予後や弁の耐久性を評価する上では、統計的にパワー不足である。さらに23mm弁の-3ccの低充満拡張に対する臨床成績の報告は今まではない[43,45]。Barbanti らは造影剤の規定量に対する10%以下の減量（23mm弁では1cc低充満拡張に相当）は臨床的に行うことが多く、-3cc、-4ccの低充満拡張は勧めないと報告している[45]。彼らは通常量から10%以下の低充満留置を *in vitro* で施行すると、バルーン拡張型弁の血行動態的变化は軽度であるとしている[45]。しかしその論文では実験データの提示はなく、今までの報告でも、患者解剖を模したモデルを用いた拍動循環での評価はなく、循環状態に基づいたベンチテストや臨床試験のデータも存在しない。

この点において、我々の試験で23mm弁を使用した-3ccの低充満拡張の検証を行ったことは意義があるものと考ええる。本研究は、「低充満留置と必要時の後拡張」の効果と限界点を大動脈弁輪の拡張特性を患者と合わせた患者モデルで検証した最初の研究である。-3ccの低充満拡張は不十分なステントフレームの拡張と、そして不十分な弁有効弁口面積、ひいては心拍出量の低下につながった。バルーン拡張型弁のバルーンは通常量の造影剤中においてノンコンプライアントバルーンの性質を持っている。23mm弁で3cc以上（規定量より17.6%以上）の造影剤の減量は、ストラットを介して弁輪部を十分押し広げることができず、弁口面積の低下につながったと考えられた。一方で、-1cc、-2ccの低充満拡張は、通常量よりも有効弁口面積は若干低下したが、心拍出量は臨床的観点からは許容できるものであった。

したがって、低充満拡張は急性期の合併症を避けるという意味で、ハイリスク

の解剖に対しては、最初の植え込みとしては受け入れられると考えられる。一方で、低充満拡張すべてにおいて弁尖の屈曲や反転が認められ、将来的な弁の変性や耐久性の低下が懸念される。外科弁の検討においては年齢の若い患者ほど、弁の変性が生じやすいという報告もある[70]。したがって低充満拡張法はより長い生命予後が見込める患者に対しては避けたほうがよい可能性があると考えられた。

#### 4.5.3 バルーン拡張型弁によるハイリスクな境界弁輪の治療

今回我々が検証した、弁サイズの選択の点からの境界弁輪への、バルーン拡張型-経皮的動脈弁留置術はいまだ挑戦的な手技である。Sapien-3 が認可された後、合併症は減少しているが、いまだに弁輪破裂を完全に予防することはできない[65]。Shivaraju らは弁輪破裂の予防のため、小さい弁を選択し、23mmの+2ccの高充満拡張であれば妥当性があると報告している[71]。しかし最近、Midha らはバルーン拡張型弁の過拡張は弁の血栓症の危険があると報告している[72]。彼らは、不十分な弁拡張はむしろ、(1)高い血液の噴射速度と(2)neo-sinus（経皮的動脈弁留置により新しく形成されたバルサルバ洞）のスペースが小さくなり、結果的に血液の neo-sinus 内の洗い出し効果(Wash-out)が可能となっているからではないかと推察している[72]。大きなサイズの弁を低充満で入れても弁輪破裂、患者-生体弁不適合（圧格差が残って左室の負担がかかり、長期予後が不良になる現象）、また本研究で明らかになったように弁尖の屈曲や反転による弁耐久性の低下への影響が考えられる。一方で小さいサイズの弁を過拡張で入れても弁周囲逆流の残存や、拡張すぎると弁中央からの弁逆流の増加、そして将来的には弁の血栓症の懸念がある。本研究の成果を活用して、新しい経皮的動脈弁を用いたさらなる検証が有用であると考えられる。また今後の大規模な臨床研究も必要と思われる。

#### 4.5.4 必要時の後拡張

新しい経皮的動脈弁は弁周囲逆流を低下させることが報告されている[65]。

しかし、いまだ後拡張は弁周囲逆流が生じた際、次に行う選択肢の一つである。一方、弁周囲逆流の正確な定量化は、臨床的にはいまだ確立されたものはない[73]。本研究では循環拍動モデルにより、直接、弁周囲逆流、フレームの面積と非圧着面積を計測し、後拡張による効果の機序を明らかにした。Carl Schultz RR-O らはベンチモデルでの非圧着のシミュレーションは経皮的動脈弁留置後に生じた弁周囲逆流と関連することを報告した[74]。

本研究では、2 回目の定常量の後拡張を施行すると、ステントフレームのさらなる拡張が得られた。また軽度であるが、弁周囲逆流の低下を認めた。複数回、同じ圧でバルーン拡張を行うことで冠動脈の内腔は徐々に増大することがベンチテストで検証されている[75]。本研究から、もし 1cc 増量した場合、弁輪破裂の懸念がある際は、安全性という意味で、繰り返す同じ造影剤量での後拡張は一つの選択肢となると考えられる。さらに後拡張後にバルーンが石灰化を起点に、反対側にシフトし、石灰化の近傍に存在する非圧着部位ではなくその反対側の非圧着領域の減少に寄与することが分かった。Fujita らは大規模レジストリにおいて、術前 CT で同定された左冠尖の著名な石灰化は、経皮的動脈弁植え込み後に起こるペースメーカー植え込み術の一つの予測因子になることを報告した[69]。さらに彼らは、3 D プリンタで作成した動脈弁モデルを用いて、左冠尖の石灰化にバルーンが押されて、右及び無冠尖の接合部方向へシフトし、房室結節を損傷するという機序を報告した[69]。本研究で患者モデルを用いて実施した研究成果は、術前の CT における石灰化の分布の重要性を示唆する。例えば、突出した石灰化の反対側 180° に、もし巨大な石灰化がもう一つ存在するのであれば、弁留置後に生じた弁周囲逆流を完全に低減するのは困難で、過拡張は弁輪破裂を生じるリスクが上がる可能性があることが推測された。

#### 4.5.5. 将来的な臨床的展望

今回の予備研究にはいくつかの将来的な展望が期待される。動脈弁モデルは拡大縮小ができるため、さまざまな解剖、体型に即したシミュレーションが行なえる。また今回使用した通常の CT だけではなく、4D-CT や 3 次元経食道

心エコー、MRI といった画像診断を利用し、多くの症例の画像を蓄積することで、弁尖の石灰化や左室流出路の形状および硬さもシミュレーションできれると思われる。それにより大動脈弁モデルと患者との類似性が高まると期待される。

レギュラトリーサイエンスの観点から、新医療機器の First-in-man 施行前の安全評価、新規医療機器の認可に際しては、患者数と時間、コストのかかる臨床治験の症例数を減らすことも可能かもしれない。医療機器の認可後においては、手技の訓練や教育、デバイスの適切な選択、術前の患者解剖に合わせたテーラーメイドな治療も将来的に活用されるかもしれない。また稀な解剖、例えば二尖弁や、左室流出路狭窄の合併例などでの、いくつかの新しい弁や、多くの新しい種類の経皮的動脈弁留置のシミュレーションが可能となる。また本研究で明らかとなったように、-3cc の低充満拡張のような臨床ではあまり行わない手技、他より挑戦的な手技の妥当性と安全性の検証も行える。また今回示された後拡張による非圧着領域の評価や弁尖の詳細な挙動等は臨床現場ではわかり得ないため、医工学的な観点から正確に検証することも可能である。

#### 4.5.6 本研究の限界

今回の我々の研究においては、いくつか限界がある。第一に、本研究は、一例のみでモデルを構築し、弁の挙動を検証した点である。術前、術後の CT データを今後蓄積することで、より多くの解剖に即したモデルを、しかも弁輪の硬さを再現したモデルで試すことができる。第二に、術前/術後の CT データが前向きに撮影されたものではなく、後ろ向きに得られたものである。画像はモデル構築に十分な解像度があるものの、さらに詳細な画像診断を組み合わせれば、より精巧なモデルが構築できる可能性がある。第三に、今回の研究では MDCT のデータからは、石灰化を伴わない弁尖がはっきりと同定できなかったため、弁についての複製ができなかった点があげられる。第四に、弁輪の拡張を患者と合わせるために弁輪部の 1 断面のみを使用している点である。経皮的動脈弁は弁輪以外の部位にも拡張性能の影響を受けるため、将来的には弁輪部だけでなく、左室

流出路や石灰化弁尖においても行うと、より弁性能の正確な評価が可能となる。しかしこれらの部分は潜在的に異なった弾性を有した複合体であり、ヒト組織の力学的特性に関する研究が必要である。

#### 4.6 小括

低充満拡張時において、弁尖の閉鎖時に屈曲や反転が生じることが明らかになった。 $-3\text{cc}$  低充満拡張においては、他の植え込み方法に比べ、十分な有効弁口面積が得られず心拍出量が低下し、血行動態的にも不十分な効果であった。さらにバルーン拡張型弁による後拡張で弁周囲逆流が減少する機序を、患者モデルを使用することで解明し得た。

## 第 5 章

### 結論

## 5.1 本研究の提言

### (1) 本邦と海外の施設/医師認可制度、教育制度の違い

本研究は、日本でのバルーン拡張型-経カテーテル大動脈弁導入後の適正使用について検討している。日本における経皮的動脈弁植え込み術の術者施設基準は、海外に比べて少ない外科及びカテーテル手術件数で認可される一方、学会専門医数の院内在籍数、経食道エコーや大動脈ステントグラフトによる基準が含まれており、ハイブリッドカテーテル室の配備が必須であった。海外に比べ本邦では、多彩な検査治療を、多くの専門医と充実した設備で行っている医療機関が認可されている傾向があった。一方で日本独自のスクリーニングプロクタリング制度が導入されており、海外よりも多くの現地プロクタリング数が必要で、初期教育に重点が置かれているのが特徴であった。日本では専門医数、医療機関数が多いため、患者の集約化が海外と比べて進んでおらず、治療経験数の少ない医療環境で新規医療機器を導入しなければならない。安全に新規医療機器を臨床導入していくための工夫が、行政、学会、企業で構築されていることが示された。

### (2) 本邦独自のプロクタリング制度の検証

一方、プロクタリング制度という本邦での認可の付帯条件として認められた制度が、新規医療機器導入の際に、有害事象の抑制に寄与したかどうかの研究はない。本研究では、プロクタリング中と独立後の臨床成績を、国内レジストリ研究で比較した結果、日本独自のプロクタリング制度は、初期の有害事象を低く抑え、経皮的動脈弁留置術を安全に導入することに寄与したことが分かった。また本制度の下、プロクタリング期間に比較し、独立後で手技時間の短縮が認められ、ハートチームの習熟度の向上が明らかになった。一方、経大腿動脈と経心尖部アプローチにおいて、有害事象の発生率は異なった時間的推移を示すことが分かった。すなわち経心尖部アプローチでは生命にかかる出血の割合が独立後急激に減少し、明らかな有害事象の改善が認められた。一方、経大腿動脈アプローチでは、期間を通じて、発生頻度に差は認めなかった。本研究から、同じ制度

下であっても、手技的な違いにより、有害事象の発生のプロセスは異なっていることが明らかになった。

今回得られた知見を今後導入される新規の医療機器におけるプロクタリング制度に活用すべきである。第一に、新規医療機器と類似する手術が、以前から日本の臨床現場で行われているかどうか、導入前に調査し、早期に起こりうる合併症の頻度を予測することが重要と考えられる。そして第二に、早期の合併症を抑制するために、本研究で有用性が明らかになったような画像診断をインターネット上で第三者専門医委員会と共有し、議論できるスクリーニングプロクタリング制度を普及させるべきである。一方、現地プロクターによる症例数は、海外の制度、医療環境と比較し、現実的に設定していく必要がある。さらに第三に、制度自体を定期的にレジストリーで評価し、プロクタリング制度を改良していくシステムを構築すべきである。臨床成績を評価しながら、制度の維持にかかる費用対効果についても今後、検証すべきである。また、院内ハートチームの決定と外部の専門家委員会による修正点を、後から振り返られるよう、制度の構築の前段階で評価項目を決定し、データとして記録しておく必要がある。それにより内部と外部の治療方針の齟齬、ギャップが少なくなる時期が把握でき、プロクタリングに要する適切な症例数の決定にも役立つであろう。

### **(3) 拍動流下循環シミュレーションを用いた「低充満留置及び必要時の後拡張」の妥当性と限界**

初期の OCEAN レジストリーにより、日本人には狭小かつバルーン拡張型弁サイズの選択の上で 20mm と 23mm 弁の境界弁輪患者が多く含まれ、本来であればメーカー側からは推奨されていない低充満拡張留置法の頻度が高く、十分なデータがないまま臨床現場で使用されている現状が報告された[43]。

さらに本研究では、患者実形状モデルを作製して、拍動循環シミュレータを用い、「低充満拡張留置法及び必要時の後拡張」の弁機能を評価し、狭小弁輪患者の治療手技の工夫の効果と限界点を検証できた。低充満拡張時における弁尖の閉鎖時の反転、屈曲が明らかになり、弁の耐久性が懸念された。弁尖の閉鎖時の反転、屈曲は-3cc 低充満拡張において顕著であり、十分な有効弁口面積が得ら

れず心拍出量が低下し、血行動態的にも不十分な効果が得られた。一方、バルーン拡張型弁による後拡張で弁周囲逆流を減少させる機序も解明し得た。実臨床で行われるオフラベルの技術や挑戦的な手技を、患者特性モデルを用いたシミュレーションを用いて詳細に検討することで、手技の妥当性とデバイスの限界点を知ることができた。さらに、起こりうる合併症の理解が可能となった。このような知見を臨床現場にフィードバックし、場合によっては安全性喚起や添付文章への記載を行うことも今後検討すべきであると考えられた。

## 5.2 本研究の意義と展望

本研究の意義は2つある。つまり(1) 認可に際する付帯条件（プロクタリング制度）の検証と(2) プロクタリング後に判明した、現場における挑戦的な手技の安全性、妥当性を、患者実形状モデルシミュレーションで検証したことである。先進的治療機器承認時の付帯条件の効果の検証に関する研究はほとんどなく、本研究で実施したプロクター制度の実臨床での評価研究は、今後の新医療機器導入際に参考となると考えられる。

本研究は、レギュラトリーサイエンスの観点からは、機器承認後の研究である。プロクター制度における患者のアウトカムに関しては OCEAN レジストリーでの検証が可能であった。しかしプロクタリングという教育プログラムには組み込まれていないが、臨床現場から生み出された挑戦的な手技の妥当性、安全性に関しては、症例数が少なく、今後の前向きな研究でも時間とコスト、さらには倫理面も含め、臨床研究での検証は困難である。その点において、本研究で開発した患者実形状大動脈弁モデルを用いた拍動循環シミュレーションを構築することは意義があるものと考えられる。将来的に、新しい弁開発や、新医療機器の First-in-man を行う前の安全評価、前向きの臨床試験デザインを組む際の収集すべき Surrogate endpoint の設定に活用が期待できると考えられる。

今回使用した通常の CT だけではなく、4D-CT や 3 次元経食道心エコー、MRI といった画像診断を利用し、多くの症例の画像を蓄積することで、弁尖の石灰化や左室流出路の形状および硬さもシミュレーションできると思われる。それに

より大動脈弁モデルと患者との類似性が高まると期待される。患者との類似性が高まれば、時間とコストがかかる臨床治験を省略し、患者特性モデルを用いた評価により新規医療機器を認可する制度も将来的には構築できるかもしれない。さらに、新規医療機器認可後においては、臨床研究では検証できない、低頻度の解剖を有する症例（例えば肥大型心筋症の合併した大動脈弁狭窄症や二尖弁といった先天性疾患の合併例）のテーラード治療やその評価にも活用できると考えられる。

### 5.3 総括

本邦で経皮的動脈弁植え込み術を導入するに際し、狭小弁輪や高齢女性といったような、欧米に比べ合併症が生じやすい、ハイリスクな患者が多いことが問題であった。また、医療機関と専門医数が多い日本の医療環境においては、患者の集約化が遅れており、患者治療経験数の少ない医療機関が多かった。これに対して、本邦独自のプロクタリング制度が行政、企業、学会で構築された。本研究では、国内のレジストリーデータから、日本独自のプロクティング制度が、初期の有害事象の低減に寄与することを明らかにした。一方、経皮的動脈弁植え込み術が認可された後、基礎及び臨床データのない中、狭小弁輪や弁サイズ選択における境界弁輪患者に対して、「低充満拡張留置法及び必要時の後拡張」が多く施行されていることが報告された。本研究では、患者実形状モデルを作製して拍動循環シミュレータを用い、「低充満拡張留置法及び必要時の後拡張」の弁機能の評価し、狭小弁輪患者の治療手技の工夫の効果と限界点を検証できた。

## 参考文献

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB(2002)Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106:3006-3008.
2. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW(2005)Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 64:322-326.
3. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S(2006)Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 113:842-850.
4. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, Thompson CR, Pasupati S, Webb JG(2006)Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:1194-1196.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S(2010)Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363:1597-1607.
6. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT(2011)Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364:2187-2198.
7. Sawa Y(2015)Transcatheter aortic valve implantation. *Surg Today* 45:527-536.
8. Watanabe Y, Hayashida K, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, Komiya T, Kuratani T, Tobaru T, Goto T, Lefevre T, Sawa Y, Morice MC(2015)First direct comparison of clinical outcomes

- between European and Asian cohorts in transcatheter aortic valve implantation: the Massy study group vs. the PREVAIL JAPAN trial. *J Cardiol* 65:112-116.
9. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW(2006)Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 114:1616-1624.
  10. Ruge H, Lange R, Bleiziffer S, Hutter A, Mazzitelli D, Will A, Schreiber C, Laborde JC, Bauernschmitt R(2008)First successful aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via right subclavian artery access: a case report. *Heart Surg Forum* 11:E323-324.
  11. Bauernschmitt R, Schreiber C, Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Hutter A, Tassani P, Lange R(2009)Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta: an alternative option for no-access patients. *Heart Surg Forum* 12:E63-64.
  12. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK(2014)Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 370:1790-1798.
  13. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Mizote I, Ichibori Y, Onishi T, Nakatani S, Sakata Y, Toda K, Sawa Y(2015)New Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Device for Transfemoral Implantation- Early Results of the First-in-Asia Implantation of the ACURATE Neo/TF(TM) System. *Circ J* 79:1037-1043.
  14. Arora S, Panaich SS, Patel N, Patel N, Lahewala S, Solanki S, Patel P, Patel A, Manvar S, Savani C, Tripathi B, Thakkar B, Jhamnani S, Singh V, Patel S, Patel J, Bhimani R, Mohamad T, Remetz MS, Curtis JP, Attaran RR, Grines C, Mena CI, Cleman M, Forrest J, Badheka AO(2015)Impact of Hospital Volume on Outcomes of Lower Extremity Endovascular Interventions (Insights from the Nationwide Inpatient Sample [2006 to 2011]). *Am J Cardiol* 116:791-800.
  15. Inohara T, Hayashida K, Watanabe Y, Yamamoto M, Takagi K,

- Yashima F, Arai T, Shimizu H, Chevalier B, Lefevre T, Fukuda K, Morice MC(2016)Streamlining the learning process for TAVI: Insight from a comparative analysis of the OCEAN-TAVI and the massy registries. *Catheter Cardiovasc Interv* 87:963-970.
16. Fuku Y, Goto T, Komiya T, Sakaguchi G, Shimamoto T, Maruo T, Hasegawa D, Otsuru S, Saito N, Hyodo Y, Ueno G, Kadota K, Mitsudo K(2014)Thirty-day outcome of transcatheter aortic valve implantation with the edwards SAPIEN XT prosthesis via the transiliofemoral approach. *Circ J* 78:1357-1363.
  17. Sawa Y, Saito S, Kobayashi J, Niinami H, Kuratani T, Maeda K, Kanzaki H, Komiyama N, Tanaka Y, Boyle A, Zhang A, Moore BJ, de Medeiros R(2014)First clinical trial of a self-expandable transcatheter heart valve in Japan in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circ J* 78:1083-1090.
  18. Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, De Bruyne B, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D, Romano M, Serruys P, Wimmer-Greinecker G(2011)One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 32:148-157.
  19. Ludman PF, Moat N, de Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, MacCarthy PA, Cunningham D, Wendler O, Marlee D, Hildick-Smith D, Young CP, Kovac J, Uren NG, Spyrt T, Trivedi U, Howell J, Gray H(2015)Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 131:1181-1190.
  20. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M(2012)Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 366:1705-1715.
  21. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H,

- Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J(2011)Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 32:198-204.
22. 総務省統計局 (2017.12.16) 年齢 3 区分別人口及び割合  
<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi901.htm>.
  23. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, Mok M, Pasian S, Doyle D, DeLarochelliere R, Cote M, Laflamme L, DeLarochelliere H, Allende R, Dumont E, Rodes-Cabau J(2013)Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv* 6:452-461.
  24. Hayashida K, Morice MC, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Lefevre T(2012)Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 59:566-571.
  25. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG(2016)Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*
  26. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN(2014)Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 63:1345-1354.
  27. Yamamoto M, Mouillet G, Oguri A, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, Fajadet J, Iung B, Donzeau-Gouge P, Leprince P, Leuguerrier A, Prat A, Lievre M, Chevreul K, Dubois-Rande JL, Teiger E, Investigators FR(2013)Effect of body mass index on 30- and 365-day complication and survival rates of transcatheter aortic valve implantation (from the FRENCH Aortic National CoreValve and Edwards 2 [FRANCE 2] registry). *Am J Cardiol* 112:1932-1937.
  28. van der Boon RM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Van Mieghem NM, Buchanan GL, Vahdat O, Marcheix B, Serruys PW, Fajadet J, Colombo A, Carrie D, van Domburg RT, de Jaegere PP, Researchers

- PR-P(2013)Effect of body mass index on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 111:231-236.
29. Yoon SH, Ohno Y, Araki M, Barbanti M, Lin MS, Ahn JM, Yang DH, Kim YH, Imme S, Gulino S, Tamburino CI, Sgroi C, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Muramatsu T, Kao HL, Tamburino C, Park SJ(2015)Comparison of aortic root anatomy and calcification distribution between Asian and Caucasian patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 116:1566-1573.
  30. Chiam PT, Koh AS, Ewe SH, Sin YK, Chao VT, Ng CK, Lee CY, Lim YP, Su JW, Lim SL, Tan TE, Lim CH, Tan SY, Lim ST, Chua TS, Koh TH, Chua YL(2013)Iliofemoral anatomy among Asians: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 167:1373-1379.
  31. Barbanti M, Yang TH, Rodes Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, Blanke P, Makkar RR, Latib A, Colombo A, Tarantini G, Raju R, Binder RK, Nguyen G, Freeman M, Ribeiro HB, Kapadia S, Min J, Feuchtner G, Gurtvich R, Alqoofi F, Pelletier M, Ussia GP, Napodano M, de Brito FS, Jr., Kodali S, Norgaard BL, Hansson NC, Pache G, Canovas SJ, Zhang H, Leon MB, Webb JG, Leipsic J(2013)Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 128:244-253.
  32. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, Tamburino C, Barbanti M, Chakravarty T, Jilaihawi H, Paradis JM, de Brito FS, Jr., Canovas SJ, Cheema AN, de Jaegere PP, del Valle R, Chiam PT, Moreno R, Pradas G, Ruel M, Salgado-Fernandez J, Sarmiento-Leite R, Toeg HD, Velianou JL, Zajarias A, Babaliaros V, Cura F, Dager AE, Manoharan G, Lerakis S, Pichard AD, Radhakrishnan S, Perin MA, Dumont E, Larose E, Pasian SG, Nombela-Franco L, Urena M, Tuzcu EM, Leon MB, Amat-Santos IJ, Leipsic J, Rodes-Cabau J(2013)Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 62:1552-1562.
  33. Yang TH, Webb JG, Blanke P, Dvir D, Hansson NC, Norgaard BL, Thompson CR, Thomas M, Wendler O, Vahanian A, Himbert D, Kodali

- SK, Hahn RT, Thourani VH, Schymik G, Precious B, Berger A, Wood DA, Pibarot P, Rodes-Cabau J, Jaber WA, Leon MB, Walther T, Leipsic J(2015)Incidence and severity of paravalvular aortic regurgitation with multidetector computed tomography nominal area oversizing or undersizing after transcatheter heart valve replacement with the Sapien 3: a comparison with the Sapien XT. *JACC Cardiovasc Interv* 8:462-471.
34. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Bouvier E, Farge A, Donzeau-Gouge P, Cormier B, Morice MC(2012)Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 5:1247-1256.
  35. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, Thompson C, Min JK, Gurvitch R, Norgaard BL, Hague CJ, Toggweiler S, Binder R, Freeman M, Poulter R, Poulsen S, Wood DA, Leipsic J(2012)3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 59:1287-1294.
  36. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Mylotte D, Uribe J, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice MC(2011)Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 4:851-858.
  37. 南和友(2007年3月14日)メディカルシンポジウム「医療の未来、日本の未来」. 東京顕微鏡院 記録集
  38. Badheka AO, Panaich SS, Arora S, Patel N, Patel NJ, Savani C, Deshmukh A, Cohen MG(2016)Percutaneous Coronary Intervention: Relationship Between Procedural Volume and Outcomes. *Curr Cardiol Rep* 18:39.
  39. Badheka AO, Patel NJ, Panaich SS, Patel SV, Jhamnani S, Singh V, Pant S, Patel N, Patel N, Arora S, Thakkar B, Manvar S, Dhoble A, Patel A, Savani C, Patel J, Chothani A, Savani GT, Deshmukh A, Grines CL, Curtis J, Mangi AA, Cleman M, Forrest JK(2015)Effect of Hospital Volume on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 116:587-594.
  40. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Baumgartner WA, Yuh DD(2013)Operative

- outcomes in mitral valve surgery: combined effect of surgeon and hospital volume in a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:638-646.
41. McPhee JT, Robinson WP, 3rd, Eslami MH, Arous EJ, Messina LM, Schanzer A(2011)Surgeon case volume, not institution case volume, is the primary determinant of in-hospital mortality after elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 53:591-599.e592.
  42. Yashima F, Yamamoto M, Tanaka M, Yanagisawa R, Arai T, Shimizu H, Fukuda K, Watanabe Y, Naganuma T, Shirai S, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Hayashida K(2017)Transcatheter aortic valve implantation in patients with an extremely small native aortic annulus: The OCEAN-TAVI registry. *Int J Cardiol* 240:126-131.
  43. Yashima F, Yamamoto M, Watanabe Y, Takagi K, Yamada Y, Inohara T, Yanagisawa R, Tanaka M, Arai T, Shimizu H, Jinzaki M, Kozuma K, Fukuda K, Suzuki T, Hayashida K(2016)Impact of underfilling and overfilling in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation assessed by multidetector computed tomography: Insights from the Optimized CathEter vAlvular iNtervention (OCEAN-TAVI) registry. *Int J Cardiol* 222:738-744.
  44. Vasa-Nicotera M, Sinning JM, Chin D, Lim TK, Spyrt T, Jilaihawi H, Grube E, Werner N, Nickenig G, Kovac J(2012)Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 5:858-865.
  45. Barbanti M, Leipsic J, Binder R, Dvir D, Tan J, Freeman M, Norgaard B, Hansson N, Cheung A, Ye J, Yang TH, Maryniak K, Raju R, Thompson A, Blanke P, Lauck S, Wood D, Webb J(2014)Underexpansion and ad hoc post-dilation in selected patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 63:976-981.
  46. Tommaso CL, Bolman RM, 3rd, Feldman T, Bavaria J, Acker MA, Aldea G, Cameron DE, Dean LS, Fullerton D, Hijazi ZM, Horlick E, Miller DC, Moon MR, Ringel R, Ruiz CE, Trento A, Weiner BH, Zahn EM(2012)Multisociety (AATS, ACCF, SCAI, and STS) expert consensus statement: operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement, part 1: transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 59:2028-2042.

47. Webb J, Rodes-Cabau J, Fremes S, Pibarot P, Ruel M, Ibrahim R, Welsh R, Feindel C, Lichtenstein S(2012)Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 28:520-528.
48. Campante Teles R, Gama Ribeiro V, Patricio L, Neves JP, Vouga L, Fragata J, Almeida M, Braga P, Cacela D, Abecasis M, Canas da Silva P, Pereira H(2013)Position statement on transcatheter aortic valve implantation in Portugal. *Rev Port Cardiol* 32:801-805.
49. Walters DL, Webster M, Pasupati S, Walton A, Muller D, Stewart J, Williams M, MacIsaac A, Scalia G, Wilson M, El Gamel A, Clarke A, Bennetts J, Bannon P(2015)Position statement for the operator and institutional requirements for a transcatheter aortic valve implantation (TAVI) program. *Heart Lung Circ* 24:219-223.
50. Parma R, Zembala MO, Dabrowski M, Jagielak D, Witkowski A, Suwalski P, Dudek D, Olszowka P, Wojakowski W, Przybylski R, Gil R, Kusmierczyk M, Lesiak M, Sadowski J, Dobrzycki S, Ochala A, Hoffman P, Kapelak B, Kazmierczak J, Jasinski M, Stepinska J, Szymanski P, Hryniewiecki T, Kochman J, Grygier M, Zembala M, Legutko J, Rozanski J(2017)Transcatheter aortic valve implantation. Expert Consensus of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society and the Polish Society of Cardio-Thoracic Surgeons, approved by the Board of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol* 75:937-964.
51. 医薬食品局審査管理課/医療機器審査管理室(平成 25 年 5 月)審議結果報告書.
52. 経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会ホームページ(<http://j-tavr.com/guideline.html>)
53. Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, Mack M, Svensson LG, Rajeswaran J, Blackstone EH, Tuzcu EM, Thourani VH, Makkar R, Ehrlinger J, Lowry AM, Suri RM, Greason KL, Leon MB, Holmes DR, Pichard AD(2016)Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv* 87:165-175.
54. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau

- J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB(2012)Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 60:1438-1454.
55. Arai T, Lefevre T, Hovasse T, Hayashida K, Watanabe Y, O'Connor SA, Benamer H, Garot P, Cormier B, Bouvier E, Morice MC, Chevalier B(2016)Evaluation of the learning curve for transcatheter aortic valve implantation via the transfemoral approach. *Int J Cardiol* 203:491-497.
  56. Jensen HA, Condado JF, Devireddy C, Binongo J, Leshnower BG, Babaliaros V, Sarin EL, Lerakis S, Guyton RA, Stewart JP, Syed AQ, Mavromatis K, Kaebnick B, Rajaei MH, Tsai LL, Rahman A, Simone A, Keegan P, Block PC, Thourani VH(2015)Minimalist transcatheter aortic valve replacement: The new standard for surgeons and cardiologists using transfemoral access? *J Thorac Cardiovasc Surg* 150:833-839.
  57. Gurvitch R, Tay EL, Wijesinghe N, Ye J, Nietlispach F, Wood DA, Lichtenstein S, Cheung A, Webb JG(2011)Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the learning curve of the first 270 high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 78:977-984.
  58. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin JL, Lim P, Dubois-Rande JL, Teiger E(2013)Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 111:94-99.
  59. Bernardi FL, Gomes WF, de Brito FS, Jr., Mangione JA, Sarmento-Leite R, Siqueira D, Carvalho LA, Tumelero R, Guerios EE, Lemos PA(2015)Surgical cutdown versus percutaneous access in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Insights from the Brazilian TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 86:501-505.
  60. Kempfert J, Rastan A, Holzhey D, Linke A, Schuler G, Mohr FW, Walther T(2012)The learning curve associated with transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg* 1:165-171.
  61. Alli OO, Booker JD, Lennon RJ, Greason KL, Rihal CS, Holmes DR, Jr.(2012)Transcatheter aortic valve implantation: assessing the learning curve. *JACC Cardiovasc Interv* 5:72-79.
  62. Pasic M, Unbehaun A, Dreyse S, Buz S, Drews T, Kukucka M,

- Mladenow A, D'Ancona G, Hetzer R, Seifert B(2013)Introducing transapical aortic valve implantation (part 1): effect of a structured training program on clinical outcome in a series of 500 procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:911-918.
63. Pasic M, Unbehaun A, Dreyse S, Drews T, Buz S, Kukucka M, Mladenow A, Gromann T, Hetzer R(2010)Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients: excellent outcome in very high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 56:813-820.
  64. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, Masson JB, Thompson C, Moss R, Carere R, Munt B, Nietlispach F, Humphries K(2009)Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 119:3009-3016.
  65. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG(2016)Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 374:1609-1620.
  66. Holzapfel GA, Sommer G, Regitnig P(2004)Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. *J Biomech Eng* 126:657-665.
  67. Maragiannis D, Jackson MS, Igo SR, Chang SM, Zoghbi WA, Little SH(2014)Functional 3D printed patient-specific modeling of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 64:1066-1068.
  68. Fujita B, Kutting M, Scholtz S, Utzenrath M, Hakim-Meibodi K, Paluszkiwicz L, Schmitz C, Borgermann J, Gummert J, Steinseifer U, Ensminger S(2015)Development of an algorithm to plan and simulate a new interventional procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 21:87-95.
  69. Fujita B, Kutting M, Seiffert M, Scholtz S, Egron S, Prashovikj E, Borgermann J, Schafer T, Scholtz W, Preuss R, Gummert J, Steinseifer U, Ensminger SM(2016)Calcium distribution patterns of the aortic valve as a risk factor for the need of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart*

- J Cardiovasc Imaging 17:1385-1393.
70. Grunkemeier GL, Jamieson WR, Miller DC, Starr A(1994)Actuarial versus actual risk of porcine structural valve deterioration. J Thorac Cardiovasc Surg 108:709-718.
  71. Shivaraju A, Kodali S, Thilo C, Ott I, Schunkert H, von Scheidt W, Leon MB, Kastrati A, Kasel AM(2015)Overexpansion of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve: A Feasibility Study. JACC Cardiovasc Interv 8:2041-2043.
  72. Midha PA, Raghav V, Sharma R, Condado JF, Okafor IU, Rami T, Kumar G, Thourani VH, Jilaihawi H, Babaliaros V, Makkar RR, Yoganathan AP(2017)The Fluid Mechanics of Transcatheter Heart Valve Leaflet Thrombosis in the Neo-Sinus. Circulation
  73. Abdelghani M, Soliman OI, Schultz C, Vahanian A, Serruys PW(2016)Adjudicating paravalvular leaks of transcatheter aortic valves: a critical appraisal. Eur Heart J 37:2627-2644.
  74. Schultz C, Rodriguez-Olivares R, Bosmans J, Lefevre T, De Santis G, Bruining N, Collas V, Dezutter T, Bosmans B, Rahhab Z, El Faquir N, Watanabe Y, Segers P, Verhegghe B, Chevalier B, van Mieghem N, De Beule M, Mortier P, de Jaegere P(2016)Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. EuroIntervention 11:1044-1052.
  75. Hikichi Y, Umezu M, Node K, Iwasaki K(2017)Reduction in incomplete stent apposition area caused by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary artery model. Cardiovasc Interv Ther 32:12-17.

## 謝辞

本研究を完成させるに際し、多くのご指導を頂きました指導教官である早稲田大学教授の岩崎清隆先生に心から感謝申し上げます。私の留学先であったアムステルダムへも来て頂き、本大学院へ入学するきっかけを作ってくくださっただけでなく、ご多忙中にも関わらず、休日返上で幾多にもご指導いただいたこと、厚く御礼申し上げます。これからも長く、循環器、レギュラトリーサイエンス、他の領域にわたって、ご指導いただけると幸甚です。

専攻長であり、本論文の副査でもある早稲田大学教授の梅津光生先生にも感謝申し上げます。日常臨床の合間を縫って大学院へ通い、レギュラトリーサイエンスを学ぶことの大切さを教えて頂きました。卒業を諦めようと何度も考えましたが、先生の励ましは自分にとっての動機付けになりました。

同じく副査である、早稲田大学特命教授、笠貫宏先生にも、厚く御礼を申しあげます。本研究について、レギュラトリーサイエンスの観点から理論構成のご指導賜りました。先生は私と同じ循環器内科医であり、先生から学ぶ機会を得られたことに感謝を致します。

同じく副査である、正宗 賢先生にも感謝申し上げます。未来医療や夏合宿ではイノベーションについて熱く語って頂けたこと、また医療現場とは異なっていた切り口からの考察を教えて頂きました。

親身なご指導を賜りました早稲田大学助教の軽部裕代先生、数々の非礼お許しください。先生の厳しくも暖かい指導に励まされました。東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻を修了された多くの諸先輩方、研究を進めるうえでのアドバイスだけでなく、学生生活の注意点などご教授いただきありがとうございました。

済生会横浜市東部病院心臓血管センター長である伊藤良明先生、循環器部長である平野敬典先生、現在、東京総合病院へ異動された私のカテーテル治療のメンターである村松俊哉先生、塚原玲子先生 にも厚くお礼申し上げます。この4人の先生方の理解と支援がなければ、本専攻を修了することはできませんでし

た。 また私が職場を開けている間に、快くサポートしてくれた済生会横浜市東部病院の同僚と後輩たちにも感謝したいと思います。

本研究への協力を二つ返事で引き受けてくれた多施設共同研究 OCEAN TAVI レジストリーの仲間達にも深く感謝いたします。彼らは欧州留学時代の友人たちであり、施設は違ってもお互い、切磋琢磨して、今後とも日本からの多くのエビデンスを発信できればと思います。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の第五期生として有意義な時間を共に過ごした、久保田恒平氏、田中譲氏、平野朝士氏、山家弘雄氏、齋藤正美氏、大形竜也氏、角真知子氏、関根信幸氏、松田卓磨氏に深く感謝いたします。お互い多忙な日常業務と勉学の両立を励ましあいながら、時にはお酒を飲みながら、本専攻をともに過ごせたこと、感謝いたします。これからもレギュラトリーサイエンスの研究で意見交換が継続できることを願っています。

最後に、本大学院への入学、研究生活への理解と協力、あらゆる面で支えてくれた妻の昌子、そして長女の結心と長男の志仁にも感謝します。ありがとう。

2018 年 2 月

東京女子医科大学.早稲田大学共同大学院

共同先端生命医科学専攻

山脇 理弘

## 研究業績

種 類 別	題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者（申請者含む）
○論文	<u>Masahiro Yamawaki</u> , Kiyotaka Iwasaki, Motoharu Araki, Tsutomu Ito, Yoshiaki Ito, MD, Norio Tada, Kensuke Takagi, Futoshi Yamanaka, Yusuke Watanabe, Masanori Yamamoto, Shinichi Shirai, and Kentaro Hayashida on behalf of the OCEAN-TAVI registry. A proctoring system to manage the learning curve associated with the introduction of transcatheter aortic valve implantation in Japan. Heart Vessels 2017 Dec.11 (Epub ahead of print)
口演(1)	本邦の経皮的大動脈弁植え込み術導入期におけるラーニングカーブ 第6回レギュラトリーサイエンス学会、2016年9月9日 <u>山脇 理弘</u> 、岩崎 清隆、 梅津 光生、荒木 基晴、伊藤 努、伊藤 良明、多田 憲生、高木 健 督、山中 太、 渡邊 雄介、山本 真功、白井 伸一、林田 健太郎
口演(2)	Learning Curve Process in Heart Team under the Unique Proctoring System for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Japan 第81回日本循環器病学会総会 シンポジウム18 (ハートチームの現状と展望) 2017年3月19日、 <u>山脇 理弘</u> 、荒木 基晴、伊藤 努、伊藤 良明、 多田 憲生、高木 健督、山中 太、渡邊 雄介、山本 真功、 白井 伸一、林田 健太郎

