

## TEVAR: 現状と展望

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科  
島村 和男

### 1) 本邦における TEVAR 開発の歴史とこれまでの展開

1994年にDakeらにより胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療(Thoracic Endovascular Aneurysm Repair; TEVAR)の臨床使用が報告されて以来(1)、TEVARはハイリスク症例に対する代替治療として広く認知されるようになった。本邦でも同時期に加藤らによってTEVARの基礎研究および臨床使用が始まり(スライド1)(2,3)、その後自作ステントグラフトによる治療が一部の施設にて行われていたが、企業製胸部デバイスの保険承認には2008年までの約15年を要した。この間、欧州では1998年に最初の企業製デバイスであるGore TAGが承認され、以後続々とfenestrated device, branch deviceを含めた新規デバイスが承認されている。また米国では2005年にTEVARデバイスに対しFDAの承認がなされ、以後各種の大規模臨床試験が行われエビデンスの蓄積が進んだ。本邦では2008年の承認以降、2013年にfenestrated device(Najuta)、2014年に急性B型解離に対する保険承認がおりたものの、依然として欧米とのデバイスラグが存在するのが現状である(スライド2)。

スライド3は本邦における胸部大動脈open repair数/TEVAR数および施行率の変遷(日本胸部外科学会annual reportより抜粋)を示したものである。2008年以降、open repair, TEVARの何れもが手術数の増加傾向を示しているが、両者の比率ではTEVARが経年的に増加し、2014年にはTEVARの占める割合は28%となっている。疾患別では、胸部真性瘤に対する治療の36%、B型解離においては61%がTEVARで行われており、既に治療の主体となりつつある(スライド4)。治療成績においては、TEVARでは2008年の承認以降、30日以内死亡率3-4%で安定して推移している。Open repairにおいても、治療対象群がTEVARと大きく異なるため単純比較は意味をなさないが、死亡率は経年的に成績が向上している(スライド5)。

### 2) TEVARの有効性根拠およびガイドライン

TEVARは大きな開胸創を要さず、体外循環を使用しないという原理的アドバンテージを有するこ

とから従来の開胸手術との比較において良好な成績が報告されている。腹部大動脈瘤とは異なり、胸部大動脈瘤に対する TEAVR 対 open repair の比較試験は両治療の侵襲性が異なりすぎることなどから randomized trial は未だ行われていない。しかしながら、2005 年に米国で企業性デバイスの承認が得られて以降、大規模研究によるエビデンスの蓄積が進み、2007 年に報告された米国 17 施設での前向き試験では(4)、TEVAR は open repair に比較し死亡率および合併症発生率（呼吸不全・腎不全・脊髄虚血）、ICU 滞在日数・在院日数で有意に低値を示すなど、良好な初期成績が報告された。また 2 年目までの生存率は両群で統計学的有意差は認めないものの、全期間において TEVAR 群が良好であったとも報告され、満足しうる中期遠隔期成績が示された（スライド 6）。さらに 2006 年・2007 年の全米データベースからの解析にて、TEVAR は合併症回避・自宅退院への寄与因子と示された（スライド 7）(5)。結果的に 2006 年以降、米国では胸部瘤治療での TEVAR 数が open repair を上回り(6)（スライド 8）、胸部下行大動脈疾患に対する治療の主流となった。

これらのエビデンスが積み重なり、現在の各種ガイドラインにおいては解剖学的適応を満たす限り下行大動脈瘤に対する治療として強く推奨されており、破裂例・外傷例では open repair を上回る推奨度となっている(7-9)。また本邦においては、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン 2011 年改訂版にて、外傷性大動脈損傷に対する TEVAR は class I, level B 推奨治療として記載されている。

### 3) 弓部大動脈に対する適応

下行大動脈疾患に対する治療として臨床導入された TEVAR であるが、非解剖学的分枝バイパス術との併用にて分枝領域への適応拡大が進められた。当初は左鎖骨下動脈を被覆する際にバイパスにて再建する方法として報告されたが(10)、その後この手技は分枝 2 本、3 本をバイパスする debranch TEVAR として発展することとなった。Melissano らの 2007 年の報告では(11)、TEVAR 178 例中 64 例に弓部分枝バイパスを併用し、technical success 85.9%、30 日死亡 6.3%、脳梗塞 3.1%、エンドリーク発生率 12.5%との成績が示された（スライド 9）。我々のグループでは 1997 年より debranch TEVAR を開始し、2007 年までに行った自作ステントグラフトを用いての 51 例において technical success 100%、30 日死亡 1.9%、脳梗塞 1.9%、エンドリーク 3.9%との成績であった。さらに 2008 年に企業性デバイスを導入以後、より解剖学的困難例にも適応を拡大し、良好な初期・中期遠隔期成績を報告している(12, 13)（スライド 10）。近年ではこれら debranch TEVAR と open repair の比較研究も行われ、Iba らは Hybrid 手術 50 例対 open repair 143 例の比較にて、hybrid 群が有意にハイリスク・高齢であったにもかかわらず死亡率・脳梗塞発生率は同等であり ICU 滞在日数は短かったと報告している(14)。また Preventza らも同様に、ハイリスク症例を対象とした hybrid 手術症例 45 例は open repair 274 例との比較において同

等の死亡率・合併症発生率であったと報告している(15) (スライド 11)。胸部デバイスの改良が進むにつれ更なる成績の向上が期待されることから、今後の弓部治療において hybrid 手術のはたす役割は増加するものと思われる。

#### 4) TEVAR の成績向上・適応拡大のために

TEVAR の成績向上・適応拡大において今後取り組むべき課題は様々であるが、エンドリークの克服、shaggy aorta に対する塞栓症の予防、そして分枝領域での完全血管内治療の導入は主要なトピックスである。

Type 1 エンドリークの制御は TEVAR の成否を規定する最も重要な課題である。TEVAR における Type 1 エンドリークに関与する因子は様々報告されており、シーリング長・大動脈口径・瘤形態などが要因とされている他(16, 17)、弓部などの屈曲部においてはステントグラフト小湾側の浮きあがり (Bird beak) がエンドリークを規定する重要な因子として着目されている(18, 19)。我々が行った弓部 TEVAR 症例の検討では、留置時に bird beak を形成しなかった症例では遠隔期の type 1a エンドリーク回避率が 100%/5 年であったのに対し、留置時に bird beak を形成した症例では 79.7%/5 年 ( $p=0.007$ ) と有意に不良であった (スライド 13)。また留置時 bird beak 形成症例ではその後の bird beak 進展が認められ、その速度は 2.1mm/年であった(19)。また bird beak 形成の危険因子解析では大動脈屈曲率・シーリング長などの解剖学的要件の他、ステントグラフトの種類が因子として同定され、ステントグラフトの選択・改良により bird beak が克服できる可能性が示唆された。

次に shaggy aorta への取り組みとしては、各種画像媒体を用いた塞栓症発症のリスク評価がなされており、CT 画像によるプラーク形状・プラーク厚からの判定や(20)、大動脈内へのプラーク突出度の積算値 (shagginess score) による判定などが報告されている(21)。また shaggy 症例における塞栓症予防として、我々は弓部領域の TEVAR においてバルーンカテーテルを用いた弓部分枝のプロテクションが脳梗塞発症予防に有効であることを報告しており(12) (スライド 14)、今後のさらなる塞栓症予防法の開発が期待される。

分枝領域での完全血管内治療は未だ耐用性・確実性を備えた治療法としては確立されていないが、すでに様々なデバイス・術式が考案され臨床使用がなされている。小口径の Tube type stent graft にて分枝血流を温存する方法(chimney 法)は既存のデバイスを用いて治療が可能となる点は非常に魅力的であるが、原理上ガターからの endoleak のリスクが常につきまとう点が問題となっている。また fenestrated device としては Najuta システムが本邦にて承認されており、一定の有効性が報告されている(22)が、やはり fenestration からの endoleak が原理的なリスクとして存在する。一方分枝型デバイスは理論上最も endoleak を制御可能であり、すでに欧米からは弓部・胸腹部領域での臨床治験の結果が報告されるなど日常臨床への導入が進んでいる

(23, 24) (スライド 15)。我々の施設においては開胸手術が困難な症例に対し、Bolton 社の dual branch system を用いた完全血管内治療の臨床研究を行っているが、chimney 法/fenestrated device を用いた症例との比較において、より重症度が高い対象群であるにもかかわらず良好な初期成績が得られている (スライド 17, 18)。

#### 5) 急性大動脈解離治療における TEVAR の有効性と特有の合併症

大動脈解離に対するステントグラフトを用いたエントリー閉鎖術は本邦において開発され、Kato らにより初めて報告された(2)。特に合併症をもつ急性 B 型解離(=complicated acute type B dissection)においては従来の外科的治療の成績が不良であったことから、低侵襲治療として TEVAR の有効性が認知されるにつれ広く受け入れられるようになった。その結果、近年のガイドラインでは TEVAR は complicated type B aortic dissection に対する Class I 推奨治療とされ、fenestration や分枝血管へのステント留置も Class IIa とされるなど、血管内治療は B 型大動脈解離に対する治療において不可欠な手技となりつつある。また薬事法上、ステントグラフトは大動脈解離に対する適応が得られていなかったのが問題であったが、2014 年 11 月に COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム、2015 年 4 月に Gore CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステムがそれぞれ大動脈解離に対する薬事承認を得て、使用環境が整備されてきている。

一方、大動脈解離に対する TEVAR において真性大動脈瘤とは異なる特有の合併症が報告されており、慎重な対応が必要である点も認識されるようになった。特有の合併症としては逆行性 A 型解離(retrograde type A aortic dissection; RTAD) (25)およびステントグラフト末梢による再解離 (Stent graft induced new entry; SINE) が挙げられる (スライド 18) (26)。RTAD については慢性期より急性期大動脈解離に対する TEVAR で起こりやすく、またステントグラフト中枢の oversize、さらにはステントグラフト先端の形状により発生頻度が異なることが報告されている(25, 27)。また SINE についてもやはりステントグラフトの過大な oversize が要因となっており(28)、さらにステントグラフト末梢の大動脈に対する角度やデバイス種類(29)もリスク因子として指摘されている。このような背景から、我々の施設では 1) ステントグラフト中枢は原則的に非解離部に留置し、oversize は 10-20%、2) ステントグラフト末梢は下行大動脈直線部に留置し、oversize 率は真腔トレースによる算出口径の 10%以下とすること の 2 点を原則としている (スライド 19)。

#### 5) 慢性大動脈解離に対する TEVAR の有効性

ステントグラフトによるエントリー閉鎖にて、血流が真腔に再誘導されることで急性期合併症 (malperfusion、rupture) に対する治療効果が得られるのみならず、遠隔期には偽腔の血栓化が起こり偽腔縮小・真腔拡大 (=大動脈リモデリング: スライド 20) が得られることが明らかとなった。慢性解離に対する TEAVR と薬物治療を比較した randomized trial である INSTEAD trial では TEVAR の遠隔期生命予後改善効果が示されたが(30, 31)、TEVAR 群では 79.2%に大動脈リモデリングが認められ、これが遠隔期成績向上に寄与していると考えられた。大動脈リモデリングの生命予後改善効果は他の研究においても報告されており、その背景には大動脈イベント抑制効果があることを我々は示した(32) (スライド 21)。

さらに大動脈リモデリングは解離発症後からの治療介入時期が早期になるほど得られやすいことが報告されており、これまでの急性期 (発症 2 週間以内) ・慢性期 (発症 2 週間以降) という分類を改め、効果的な TEVAR 治療介入時期を考慮に入れた亜急性期という概念が提唱されている(33, 34)。亜急性期の定義は発症 1 ヶ月から 3 ヶ月と諸家により様々に提唱されているが、我々の研究では発症後約 6 ヶ月を境界に生命予後・大動脈イベント発生率が有意に不良となることから (スライド 22, 23)、およそ 6 ヶ月以内が大動脈の可塑性からみた亜急性期の範囲となると考えている。これらの結果から、早期治療介入 (エントリー閉鎖) による大動脈リモデリング誘導・大動脈瘤化予防が今後推奨される流れとなっていくと考えられる。

1. Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 1994 Dec 29;331(26):1729-34.
2. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Imagawa H, Ueda T, Kuratani T, et al. Development of an expandable intra-aortic prosthesis for experimental aortic dissection. *ASAIO J.* 1993 Jul;39(3):M758-61.
3. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Ueda T, Kishi D, Mizushima T, et al. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation.* 1996 Nov 1;94(9 Suppl):II188-93.
4. Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, Verter J, Yu Z-F, Mitchell RS, et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms

- in low-risk patients: a multicenter comparative trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007 Feb;133(2):369-77.
5. Gopaldas RR, Huh J, Dao TK, LeMaire SA, Chu D, Bakaeen FG, et al. Superior nationwide outcomes of endovascular versus open repair for isolated descending thoracic aortic aneurysm in 11,669 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010 Nov;140(5):1001-10.
  6. Kilic A, Shah AS, Black JH, Whitman GJR, Yuh DD, Cameron DE, et al. Trends in repair of intact and ruptured descending thoracic aortic aneurysms in the United States: a population-based analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Jun;147(6):1855-60.
  7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, *European Heart Journal*. 2014. pp. 2873-926.
  8. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Vol. 121, *Circulation*. 2010. pp. e266-369.
  9. Writing Committee, Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, et al. Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Jan;53(1):4-52.

10. Shigemura N, Kato M, Kuratani T, Funakoshi Y, Kaneko M. New operative method for acute type B dissection: left carotid artery-left subclavian artery bypass combined with endovascular stent-graft implantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000 Aug;120(2):406-8.
11. Melissano G, Civilini E, Bertoglio L, Calliari F, Setacci F, Calori G, et al. Results of endografting of the aortic arch in different landing zones. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*. 2007 May;33(5):561-6.
12. Shijo T, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sakamoto T, Kudo T, et al. Thoracic endovascular aortic repair for degenerative distal arch aneurysm can be used as a standard procedure in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug;50(2):257-63.
13. Shirakawa Y, Kuratani T, Shimamura K, Torikai K, Sakamoto T, Shijo T, et al. The efficacy and short-term results of hybrid thoracic endovascular repair into the ascending aorta for aortic arch pathologies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb;45(2):298-304-discussion304.
14. Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Oda T, et al. How should aortic arch aneurysms be treated in the endovascular aortic repair era? A risk-adjusted comparison between open and hybrid arch repair using propensity score-matching analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. Oxford University Press; 2014 Jul;46(1):32-9.
15. Preventza O, Garcia A, Cooley DA, Haywood-Watson RJL, Simpson K, Bakaeen FG, et al. Total aortic arch replacement: A comparative study of zone 0 hybrid arch exclusion versus traditional open repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015 Dec;150(6):1591-8-discussion1598-600.
16. Boufi M, Aouini F, Guivier-Curien C, Dona B, Loundou AD, Deplano V, et al. Examination of factors in type I endoleak development after thoracic endovascular repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2015 Feb;61(2):317-23.

17. Kanaoka Y, Ohki T, Maeda K, Baba T. Analysis of Risk Factors for Early Type I Endoleaks After Thoracic Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2017 Feb;24(1):89-96.
18. Ueda T, Fleischmann D, Dake MD, Rubin GD, Sze DY. Incomplete Endograft Apposition to the Aortic Arch: Bird-Beak Configuration Increases Risk of Endoleak Formation after Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Radiology.* 2010 May;255(2):645-52.
19. Kudo T, Kuratani T, Shimamura K, Sakamoto T, Kin K, Masada K, et al. Type Ia endoleak following Zone 1 and Zone 2 thoracic endovascular aortic repair: effect of bird-beak configuration †. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Aug 9;52(4):718-24.
20. Ko Y, Park J-H, Yang MH, Ko S-B, Choi SI, Chun EJ, et al. Significance of aortic atherosclerotic disease in possibly embolic stroke: 64-multidetector row computed tomography study. *J Neurol.* 2010 May;257(5):699-705.
21. Hosaka A, Kato M, Motoki M, Sugai H, Okubo N. Quantified Aortic Luminal Irregularity as a Predictor of Complications and Prognosis After Endovascular Aneurysm Repair. *Medicine.* 2016 Mar;95(9):e2863-7.
22. Kawaguchi S, Yokoi Y, Shimazaki T, Koide K, Matsumoto M, Shigematsu H. Thoracic endovascular aneurysm repair in Japan: Experience with fenestrated stent grafts in the treatment of distal arch aneurysms. *Journal of Vascular Surgery.* 2008 Dec;48(6 Suppl):24S-29S-discussion29S.
23. Haulon S, Greenberg RK, Spear R, Eagleton M, Abraham C, Lioupis C, et al. Global experience with an inner branched arch endograft. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014 Oct;148(4):1709-16.
24. Patel HJ, Dake MD, Bavaria JE, Singh MJ, Filingier M, Fischbein MP, et al. Branched Endovascular Therapy of the Distal Aortic Arch: Preliminary Results of the Feasibility Multicenter Trial of the Gore Thoracic Branch Endoprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016 Oct;102(4):1190-8.

25. Chen Y, Zhang S, Liu L, Lu Q, Zhang T, Jing Z. Retrograde Type A Aortic Dissection After Thoracic Endovascular Aortic Repair: A Systematic Review and Meta - Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017 Sep 22;6(9):e004649-12.
26. Manning BJ, Dias N, Ohrlander T, Malina M, Sonesson B, Resch T, et al. Endovascular treatment for chronic type B dissection: limitations of short stent-grafts revealed at midterm follow-up. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2009 Oct;16(5):590-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842718>
27. Canaud L, Ozdemir BA, Patterson BO, Holt PJE, Loftus IM, Thompson MM. Retrograde Aortic Dissection After Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Annals of Surgery.* 2014 Aug;260(2):389-95.
28. Feng J, Lu Q, Zhao Z, Bao J, Feng X, Qu L, et al. Restrictive bare stent for prevention of stent graft-induced distal redissection after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection. *Journal of Vascular Surgery.* 2013 Feb;57(2 Suppl):44S-52S.
29. Masada K, Shimamura K, Sakamoto T, Kudo T, Shijo T, Maeda K, et al. A novel method for prevention of stent graft-induced distal re-dissection after thoracic endovascular aortic repair for Type B aortic dissection. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2018 Jan 1;26(1):91-7.
30. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, Kische S, Fattori R, Rehders TC, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation* [Internet]. 2009 Dec 22;120(25):2519-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996018>
31. Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, Eggebrecht H, Rehders TC, Kundt G, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013 Aug;6(4):407-16.

32. Watanabe Y, Shimamura K, Yoshida T, Daimon T, Shirakawa Y, Torikai K, et al. Aortic remodeling as a prognostic factor for late aortic events after thoracic endovascular aortic repair in type B aortic dissection with patent false lumen. *J Endovasc Ther.* SAGE Publications; 2014 Aug;21(4):517-25.
33. Investigators TVR. Mid-term Outcomes and Aortic Remodelling After Thoracic Endovascular Repair for Acute, Subacute, and Chronic Aortic Dissection: The VIRTUE Registry. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery.* Elsevier Ltd; 2014 Oct 1;48(4):363-71.
34. Dake MD, Thompson M, van Sambeek M, Vermassen F, Morales JP, Investigators TD. DISSECT: A New Mnemonic-based Approach to the Categorization of Aortic Dissection. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery.* Elsevier Ltd; 2013 Aug 1;46(2):175-90.