

Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation (RESHAPE-HF2)

経皮的僧帽弁修復術 (M-TEER), 第3の大規模ランダム化比較試験

Anker, Stefan D., Tim Friede, Ralph-Stephan von Bardeleben, Javed Butler, Muhammad-Shahzeb Khan, Monika Diek, Jutta Heinrich, et al.

The New England Journal of Medicine, 2024 Aug 31.

背景

有症候性心不全を合併した機能性僧帽弁閉鎖不全症 (FMR) の標準治療は、至適薬物療法や心臓再同期療法である。これらの治療で十分改善しない場合に外科的治療が考慮されるが、手術リスクが高いため適応とならないことも多く、そうした患者には経皮的僧帽弁修復術(M-TEER)が代替治療として検討される。しかしながら、これまで、MitraClip による M-TEER が機能性僧帽弁閉鎖不全症と心不全を持つ患者の予後を改善するか統一的な見解は得られていない。

目的

MitraClip が中等度から重度の機能性僧帽弁閉鎖不全症患者のアウトカムを改善するかを評価すること

方法

本研究は、9カ国の30施設による多施設ランダム化比較試験である。対象患者は、至適薬物治療下でも心不全症状が持続する、中等度から重度のFMRを伴う患者とした。505名の患者がランダムにMitraClip群と薬物療法のみを対照群に1:1の比率で割り当てられた。主要評価項目は、24ヶ月時点の心血管死および心不全による初回または再入院率の複合アウトカム、24ヶ月時点の心不全による初回または再入院率、そして12ヶ月時点でのカンザスシティ心筋症質問票 (KCCQ) スコアの変化とした。

結果

2015年3月から2023年10月までの期間に505名の患者が試験に組み込まれた。そのうち250名がMitraClip群に、255名が標準治療群に割り当てられた。MitraClip群では98.4%で手技が成功した。主要評価項目である、24ヶ月後の心血管系死亡または心不全による再入院の発生率は、MitraClip群では100患者年あたり37.0件、対照群では58.9件と、MitraClip群で有意に低下していた (リスク比: 0.64, 95%信頼区間 [CI]: 0.48–0.85, $p=0.002$)。また、心不全による再入院率は、MitraClip群で100患者年あたり26.9件、対照群では46.6件と大幅に減少した (リスク比: 0.59, 95% CI: 0.42–0.82, $p=0.002$)。KCCQスコアは、MitraClip群で平均21.6ポイント改善し、対照群の8.0ポイントと比較して有意な差が認められた (平均の差: 10.9ポイント, 95% CI: 6.8–15.0, $p<0.001$)。

結論

本研究は、至適薬物治療下での症状が持続する中等度から重度のFMRを有する心不全患者において、経皮的僧帽弁修復術 (MitraClip) が心血管死または心不全による入院のリスク、心不全入院のリスク、および患者のQOL (生活の質) を改善する効果があることを示した。

コメント

欧州で 2008 年に MitraClip が使用開始されてから約 15 年が経過する(当邦は 2018 年から使用開始)が、機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する MitraClip の有効性はいまだに確立されていない。

これまで行われた大規模ランダム化比較試験には、ともに New England Journal of Medicine で報告された COAPT (Stone GW, et al. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2307-18.), Mitra-FR (Obadia JF, et al. N Engl J Med 2018;379:2297-2306) の 2 つの試験がある。COAPT は中等度-高度の機能性僧帽弁閉鎖不全症患者 614 例を MitraClip 群と対照群に分け、2 年後の心不全入院率を主要評価項目とした。Mitra-FR は 304 例を同じく 2 群に分けて 1 年後の心不全による入院と死亡の複合エンドポイントを主要評価項目とした。COAPT では、主要評価項目である心不全入院のほか、副次評価項目の全死亡も MitraClip 群で有意に低下していた。一方、Mitra-FR では、主要評価項目である心不全入院と死亡の複合エンドポイントのみならず、全死亡・QOL の改善といった副次評価項目でも有意差を認めなかった。これら二つの RCT の結果が正反対となった理由としては、以下の理由が挙げられる。

① Mitra-FR では、COAPT に比べて MR が比較的軽度で左心機能障害が高度の症例群だったため、MitraClip による MR 改善をもたらす効果が限定的だった。② COAPT では試験前に十分な至適薬物治療が行われていたが、Mitra-FR では不十分であり試験期間中の薬物治療強化が両群に影響を与えた。

これら正反対の結果は、MitraClip の有用性の解釈を困難にしてきた。この 1:1 の「tie-break」状態を崩し、MitraClip の有用性（または無効）を決定づける試験として期待されていたのが本試験である。本試験は欧州心臓病学会 2024 で公表され、同日 New England Journal of Medicine に掲載された。

本試験の特徴は、中等度の MR が多く含まれることである。MR の有効逆流面積(当邦ガイドラインでは、0.4cm² 以上が重症 MR)は、下記の通りこれまでの試験に比べて明らかに低かった(RESHAPE HF-2 : median 0.23 cm² (IQR 0.20-0.30 cm²), Mitra-FR : mean ± SD 0.32 ± 0.1 cm², COAPT 0.41 ± 0.15 cm²)。 それにも関わらず、主要評価項目である心不全死と心不全入院の複合エンドポイント、心不全入院、および KCCQ スコア全てにおいて MitraClip 群は標準治療群に比べて有意に結果を改善した。試験結果を単純に解釈すると、薬物療法後も中等度以上の MR をもつ有症候性心不全患者は MitraClip が有効であり、積極的にすべきということになるが、本試験には以下のような問題点も指摘されている。試験期間の延長や primary endpoint の変更を含むプロトコルの変更があったこと、副次評価項目ではあるが全死亡を改善させなかったこと。JACC 誌には COAPT の著者らから本研究を後押しする letter が、Mitra-FR の著者らから本研究の解釈を慎重にすべきという letter が投稿され、議論は続いている。

今回の試験結果からは、安静時に中等度だったとしても、FMR に対して MitraClip が有用である可能性が示唆された。これは、FMR が負荷に応じて dynamic に増加し得るからだと思われる。適切な患者選択（左室障害が進行しすぎている）をすれば FMR 患者にとって MitraClip は有効な治療法と言えそうだが、本試験の結果はまだ様々な議論があることも考慮しなければならない。また、本治療は侵襲的治療であり負荷エコーや経食道心エコー、臨床背景などをふまえて総合的に適応を判断する必要があるのは変わらない。これらの試験結果を知識として持った上で、患者個別の判断をしていく必要がある。