人工弁の最近の進歩

昭和大学江東豊洲病院循環器センター心臓血管外科
山口 裕己
Hiroki YAMAGUCHI

1. はじめに

心臓弁膜症の治療において，自己弁の温存・修復ができない場合に，自己弁の開閉機能を代行するために用いられる人工弁は，1日に10万回以上の開閉に長期間耐えうる耐久性，頻脈や不整脈に応答する反応性，また血液に常に接触する部位に移植されるため，抗血栓性や血球成分を破壊しないことなど，さまざまな性能を要求される人工臓器である。

人工弁は機械弁と生体弁に大別され，外科的人工弁置換術においては機械弁と生体弁のそれぞれの長所と短所を比較し，その適応や長期成績を検討して，治療適応や人工弁の性能向上の研究が行われてきた。2002年にCribierらがハイリスク大動脈弁狭窄症患者に対して経カテーテル的大動脈弁植え込み術（transcatheter aortic valve implantation, TAVI）を報告して以降[1]，大動脈弁狭窄症に対する治療体系は大きく変容をはじめた。本邦でも2013年10月にEdwards Lifesciences社のSAPIEN XTが保険償還されてから，大動脈弁狭窄症治療は大きく変化した。僧帽弁閉鎖不全症に関しても，2018年4月にカテーテルによる経皮的僧帽弁接合不全修復術「MitraClip®（Abbott社）」が保険償還され，手術不能あるいは手術リスクの高い二次性の僧帽弁閉鎖不全症に対する治療数が増加してきている。MitraClipは今後の弁膜症治療の1つの選択肢になってくると思われるが，弁形成に用いられるデバイスのため，今回の人工弁の進歩という課題には含まない。本稿ではTAVI弁の進歩を含む，最近数年間の人工弁の進歩について述べる。

■ 著者連絡先
昭和大学江東豊洲病院循環器センター心臓血管外科
（〒135-8577　東京都江東区豊洲5-1-38）
E-mail. hyamaguchi@med.showa-u.ac.jp

2. 機械弁の進歩と最近の話題

人工弁の歴史は，まず機械弁から始まった。歴史上さまざまな機械弁が開発されたが，機械弁はその構造からボール弁，ディスク弁，傾斜型ディスク弁（一葉弁），傾斜型ディスク弁（二葉弁）に分類される。現在，本邦で市販されている機械弁はすべて傾斜型ディスク弁（二葉弁）であり，弁葉の材質はすべて耐久性と抗血栓性に優れたpyrolitic carbonが用いられている。傾斜型ディスク弁（二葉弁）は中心流が得られ，low profileで挿入しやすい。中心部分に少量の逆流が生じるように設計されており，血栓予防のためのwash out効果があると考えられている。機械弁の植え込みを受けた患者は全例，生涯にわたりワルファリンによる抗凝固療法が必要となる。ワルファリン投与の問題点は，年間1～3％程度に血栓塞栓症の合併が認められることであり，機械弁の最も重要な弱点である。至適な治療域のPT-INR値として，European Society of Cardiology/European Association for Cardio Thoracic Surgery（ESC/EACTS）ガイドラインでは現在主に使用されている傾斜型ディスク弁（二葉弁）においては大動脈弁位で2.5～3.0，僧帽弁位においては3.0を推奨している。しかしながら日本人は欧米人と比較して，出血合併症のリスクが高く，塞栓症のリスクは低いことが古くから知られており，本邦の最新のガイドラインでは，大動脈弁位に対してはINR 2.0～2.5，僧帽弁位および塞栓症リスクのある大動脈弁位に対してはINR 2.0～3.0を推奨し，抗血小板薬の併用は推奨していない。ただし，適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対しては，INRを2.5～3.5 にコントロールすることやアスピリンの併用を考慮してもよいとしている[2]。

機械弁の最近の進歩としては，血栓形成性の低いOn-X弁

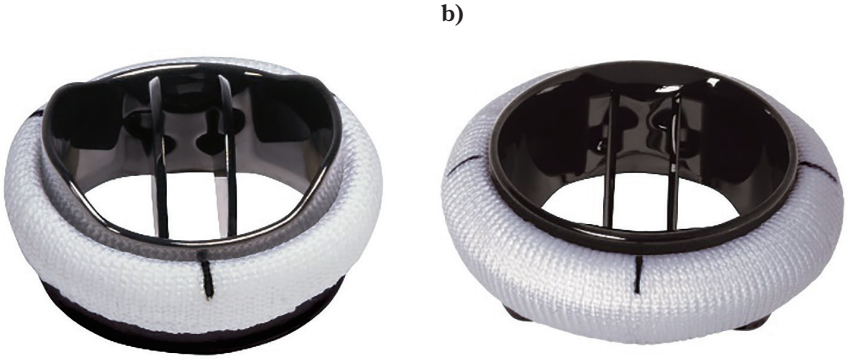

図1　代表的な機械弁：傾斜型ディスク弁（二葉弁）On-X弁
a) On-X aortic standard，b) On-X mitral

（On-X Life Technologies社）（**図1a, 図1b**）における低用量ワルファリン治療が挙げられる。2013年に行われたProspective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial（PROACT）では，大動脈弁位におけるINRを1.5～2.0でコントロールする低用量ワルファリン療法は，ガイドラインで推奨されているINRを2.0～3.0でコントロールする標準的ワルファリン療法に比較し，塞栓症のリスクを上げることなく出血合併症を有意に低下させることが報告された[3]。その後行われた血栓塞栓症リスクの低い患者群における，2剤抗血小板療法（アスピリン325 mg＋クロピドグレル75 mg）と標準ワルファリンのランダム化比較試験（RCT）では，2剤抗血小板療法群で血栓塞栓症と人工弁血栓の発生率が高かったため，試験は中止された[4]。2020年11月現在，On-X弁による大動脈弁置換術を行った患者を対象として，標準的ワルファリン療法（INR 2.0～3.0）の代わりに直接経口抗凝固薬（DOAC）の1つであるアピキサバン（エリキュース®）を用いて，出血や脳梗塞などの塞栓症を低下させることができるかを検討する新たな臨床治験（PROACT Xa試験）がFood and Drug Administration（FDA）に承認され研究が始まっており，その結果が待たれる。

3.　生体弁の進歩と最近の話題

生体弁にはウシ心膜弁とブタ弁がある。1968年にグルタールアルデヒド処理を行ったブタ大動脈弁が開発され，1971年より市販されるようになった。生体弁は抗血栓性に優れているが耐久性に問題があり，より長期の耐久性を得るために，組織の処理方法やデザインに改良が加えられた。現在用いられている生体弁としては，ブタ弁にはMosaic弁（Medtronic社）やEpic弁（Abbott社）などがある（**図2a**）。ウシ心膜弁には，ステントポストの内側に心膜がついている通常の内巻き弁と，ステントポストの外側に心膜がついている外巻き弁がある。代表的な内巻きウシ心膜弁にはINSPIRIS RESILIA弁（Edwards Lifesciences社）（**図2b**），Avalus弁（Medtronic社）（**図2c**）などがあり，外巻きウシ心膜弁にはTrifecta弁（Abbott社）（**図2d**），Mitroflo弁（LivaNova社）などがある。外巻き弁の特徴はその血行動態の優位性である[5]が，10年以上の長期成績を示す報告はほとんどない。これに対し，内巻きウシ心膜弁生体弁は長期予後が明らかになっており，20年以上の耐久性も示されている。また，外巻き弁に対してTAVIでvalve-in-valveを行う場合は，その構造上，冠動脈口閉塞のリスクは内巻き弁より高いと考えられ，施行においては冠動脈口の弁輪からの距離やバルサルバ洞の大きさなどを考慮することが重要である[6]。

ウシ心膜弁とブタ弁の血行動態に関しては，総じてウシ心膜弁がブタ弁に比し人工弁の圧較差が小さく，有効弁口面積が大きいと報告されている。しかしながら，両者で左室心筋重量の減少度や10年生存率は同等であった。

生体弁の弁尖にはstructural valve deterioration（SVD）を防ぐためにさまざまな抗石灰化処理を施してあるが，最近市販されるようになったウシ心膜弁であるINSPIRIS RESILIA弁やAvalus弁には，さらに改良された優れた抗石灰化処理を施した心膜が用いられている。INSPIRIS RESILIA弁には，キャッピング処理と呼ばれる優れた抗石灰化処理を施した心膜が用いられている。心膜は固定処理時並びに保存時に不安定なアルデヒドにさらされるが，それが体内でカルシウムと結合してしまう。キャッピング処理とはその不安定なアルデヒドを恒久的にブロックする手法であり，動物実験で優れた抗石灰化効果が認められている[7]。Avalus弁においては，ブタ弁であるMosaic弁に用いられていたAOA（αアミノオレイン酸）処理を施したウシ心膜が用いられている。AOA処理とは，αアミノオレイ

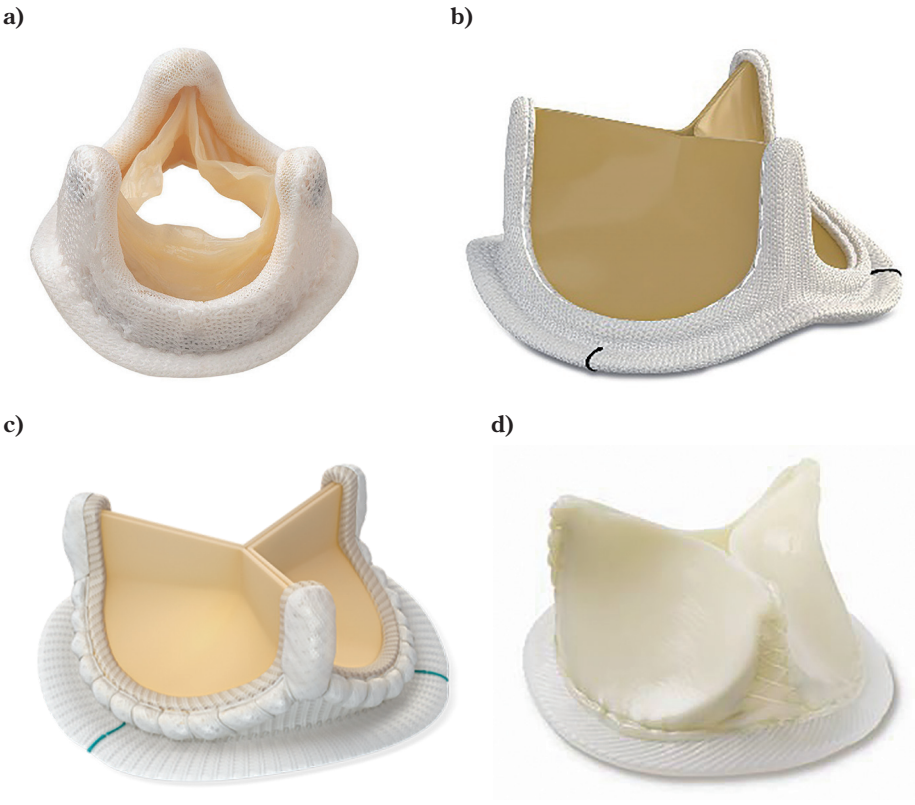

図2　代表的な生体弁
a）ブタ弁：Mosaic弁，b）ウシ心膜弁（内巻き生体弁）：INSPIRIS RESILIA弁，c）ウシ心膜弁（内巻き生体弁）：Avalus弁，d）ウシ心膜弁（外巻き生体弁）：Trifecta弁

ン酸が組織を固定するときに発生する遊離のアルデヒド基に結合し，カルシウムイオンの結合を妨げるもので，優れた抗石灰化能が示されている[8),9)]。共に臨床での成績はまだ少ないが，すでに長期の成績が示されている従来の生体弁を改良したものであり，更に優れた長期成績，特に若年者における構造的弁劣化（SVD）回避効果が期待される。

機械弁と生体弁の選択に関しては，2020年に改訂された本邦の「弁膜症治療のガイドライン」において，大動脈弁では65歳以上で生体弁，60歳未満で機械弁，僧帽弁では70歳以上で生体弁，65歳未満で機械弁を推奨している（推奨クラスⅡa）。医師はそれぞれの人工弁の長所・欠点を熟知したうえで，年齢だけでなく，患者の希望（スポーツ希望などのライフスタイル，妊娠出産など），患者の合併疾患（出血性疾患，血栓塞栓症など），病院へのアクセス，服薬コンプライアンスなどを考慮することが強調されている[2)]。

4.　Sutureless弁（Rapid deployment弁を含む）の進歩

外科的大動脈弁置換術（Surgical Aortic valve replacement, SAVR）をより低侵襲化するには，手術時間を短縮し，小切開手術に対応できるデバイスが求められる。INTUITY Elite弁やPERCEVAL弁は，これらの要求に応える新しい生体弁である。INTUITY Elite弁（**図3a，図3b**）に用いられている人工弁はMAGNA EASE弁と同一であるために，人工弁の耐久性については実績がある。左室流出路をステントによって確保するため，人工弁を介する圧較差が小さく血行動態に優れるとの報告がされている[10)]。課題は弁周囲逆流と房室ブロックに対するペースメーカー植え込みの問題であり，初期成績の報告ではMild以上の弁周囲逆流の発生が0.6～3.0％，ペースメーカー植え込み率が1.7～14.1％であったと報告されている[11)]。

5.　TAVI弁の進歩

SAVRが不可能もしくは高リスクな患者に対し，従来はバルーン大動脈弁形成術が行われてきたが[12)]，一時的な症状の改善は認めるものの再狭窄率が高く，生命予後を改善しないことが知られていた。TAVIはそのような患者群に対し根治が可能な低侵襲カテーテル治療として2002年にフランスで第一例が施行され[1)]，以降世界中に普及してい

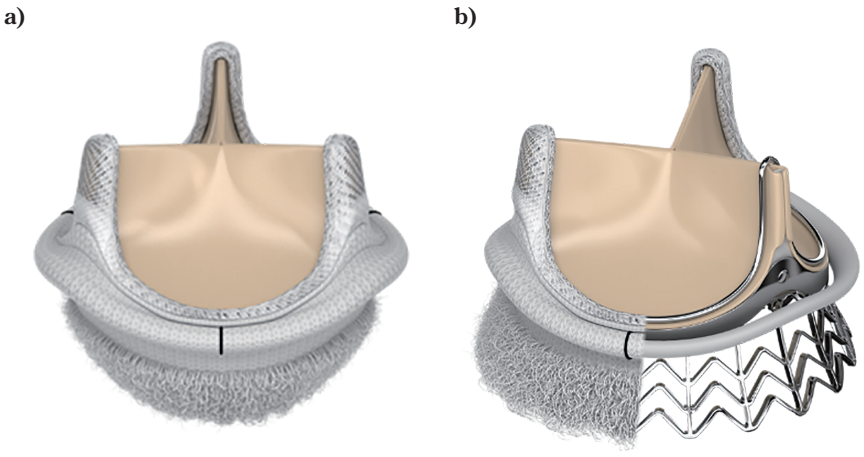

図3　代表的なSutureless弁
a）INTUITY Elite弁，b）INTUITY Elite弁（弁下のフレームが拡張した状態）

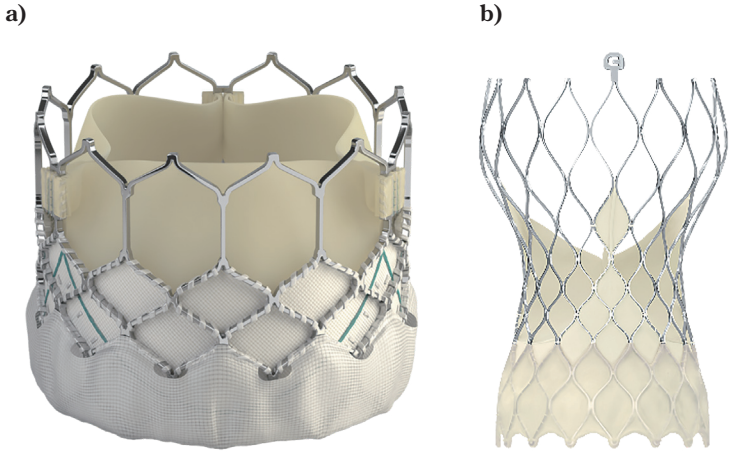

図4　代表的なTAVI弁
a）SAPIEN 3，b）Evolut™ PRO

る。

弁の種類は大別してバルーン拡張型と自己拡張型があり，それぞれ初代のデバイスから改良が重ねられている。デバイス径も14～16 Frと低プロファイル化され，また最新のデバイスにはTAVI施行後の長期成績を悪化させる重要な因子である弁周囲逆流を軽減する機構が加えられている。留置経路としては，最も低侵襲な経大腿アプローチが第一選択であり多くの症例で使用されているが，血管アクセスに問題がある場合は経心尖，経鎖骨下，経大動脈アプローチなども用いられる。当初，TAVIの適応は外科手術が不可能な患者，もしくは高リスク患者であったが，中等度の外科周術期リスクに対するTAVIとSAVRのRCTが複数発表された。経大腿アプローチを使用したTAVIはSAVRに比べ死亡，脳梗塞ともに有意に低かった[13),14)]。また，短期成績においてはTAVIのSAVRに対する非劣性が示された[15)]。低リスク患者に対するRCTも複数存在し，最近PARTNER 3試験[16)]とEvolut low risk試験[17)]が発表された。術後1～2年の予後に関して，TAVIはSAVRに対して優位[15)]または非劣性であることが証明された[16)]。SAVR弁はすでに10年以上の良好な耐久性を示している[18)]が，近年，TAVI弁の耐久性についてもいくつか報告があり[19)～21)]，10年以下の耐久性はSAVR弁と遜色ないという報告もある。しかしながら現時点では，TAVI弁の耐久性の問題が明らかになるまで，若年者にまでTAVIの適応を拡げることについては慎重であるべきと考える。

1）SAPIEN 3

SAPIEN 3（図4a）は，2013年10月に本邦で最初に保険償還されたSAPIEN XTの後継デバイスである。これはバ

ルーン拡張型人工心臓弁システムであり，弁尖にはウシ心のう膜が用いられている。SAPIEN 3は，自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し，かつ外科的手術を施行することができず，本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することとされており，慢性透析患者には使用できない。デリバリーカテーテルは，23 mm，26 mm弁では14 Fr，29 mm弁では16 Frとlow profile化した。さらに，カテーテル自体の改良により植え込み時の位置の微調整が可能となっている。弁尖には弁尖の石灰化リスクを軽減するため，ThermaFix抗石灰化処理を施したウシ心膜が用いられている。また，弁下部は弁輪部とステントの隙間をなくし，弁周囲逆流を軽減するためのアウタースカートデザインとなっている。

2）CoreValve Evolut™ RおよびEvolut™ PRO（Medtronic社）

CoreValve Evolut™ Rは，2016年に保険償還された自己拡張型カテーテル弁「CoreValve」が改良された後継デバイスである。留置位置を再調整するリキャプチャーとリポジッションが最大3回まで可能であり，カテーテルもInLineシースを通じてさらにlow profile化し，外径18 Frとなった。Evolut™ Rを用いた最初の多施設Pivotal試験において，30日以内の死亡率は0%，脳梗塞0%，また当初問題となっていた新規ペースメーカー留置率も11.7%にまで改善された。さらに，このデバイスはいわゆるSupra-annular positionに人工弁尖が存在するために良好な弁口面積を得ることができる。Valve-in-valveと呼ばれる機能不全に陥った外科的人工弁に対する経カテーテル的治療のデバイスとして，本邦では唯一CoreValve Evolut™ Rが承認されている。加えて，治療後の生命予後に大きく影響することが示されている弁周囲逆流を減少させるために，弁下部にアウタースカートを装着し接触面積を増加させ，シーリング性能を改善したEvolut™PRO（図4b）へと進化している。

6. まとめ

人工弁が開発され，心臓弁膜症の治療に用いられるようになってから70年になろうとしている。機械弁と生体弁が開発され，その各々の長所を活かし，弱点を補うための改良が続けられてきた。この数年間にも，耐久性に優れた機械弁においては，その問題点である抗凝固療法による合併症を軽減するために，On-X弁における低用量ワルファリン治療の安全性が示された。抗血栓性に優れた生体弁は，その問題点である耐久性をさらに向上させるために弁尖の処理を進歩させ，最新の生体弁においてはその耐久性が20年に達することが期待されている。SAVRをより低侵襲化するためにSutureless弁（Rapid deployment弁を含む）も登場し，手術時間の短縮や小切開手術の推進に寄与している。ここ10年ほどの間に急速にデバイスの進化が進んでいるTAVI弁は，大動脈弁狭窄症の治療としてその存在が確立されてきている。これら各分野における最新情報をアップデートしながら，ハートチームにおいて一人ひとりの患者に最善の選択肢が提供できるよう丁寧な議論と最善の治療を提供していくことが大切であると思われる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文　献

1) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation **106**: 3006-8, 2002
2) 日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本血管外科学会，他：2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン，2020
3) Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, et al; PROACT Investigators: Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. J Thorac Cardiovasc Surg **147**: 1202-10, 2014
4) Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, et al; PROACT Investigators: Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol **71**: 2717-26, 2018
5) Fouquet O, Flecher E, Nzomvuama A, et al: Haemodynamic performance of the small supra-annular Trifecta bioprosthesis: results from a French multicentre study. Interact Cardiovasc Thorac Surg **22**: 439-44, 2016
6) Cheung AW, Ye J, Dvir D, et al: Aortic Valve-in-Valve in Externally Mounted Bioprosthesis: A Safe Treatment Option for Bioprosthetic Structural Valve Dysfunction. Innovations (Phila) **13**: 171-6, 2018
7) Flameng W, Hermans H, Verbeken E, et al: A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. J Thorac Cardiovasc Surg **149**: 340-5, 2015
8) Weber PA, Jouan J, Matsunaga A, et al: Evidence of mitigated calcification of the Mosaic versus Hancock Standard valve xenograft in mitral position of young sheep. J Thorac Cardiovasc Surg **132**: 1137-43, 2006
9) Flameng W, Hermans H, Verbeken E, et al: A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. J Thorac Cardiovasc Surg **149**: 340-5, 2015
10) Andreas M, Wallner S, Habertheuer A, et al: Conventional versus rapid-deployment aortic valve replacement: a single-centre comparison between the Edwards Magna valve and its rapid- deployment successor. Interact Cardiovasc Thorac Surg **22**: 799-805, 2016

11) Ensminger S, Fujita B, Bauer T, et al: Rapid deployment versus conventional bioprosthetic valve replacement for aortic stenosis. J Am Coll Cardiol **71**: 1417-28, 2018
12) Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al: Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?. Lancet **1**: 63-7, 1986
13) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al; PARTNER 2 Investigators: Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med **374**: 1609-20, 2016
14) Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al: Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. Lancet **387**: 2218-25, 2016
15) Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al; SURTAVI Investigators: Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med **376**: 1321-31, 2017
16) Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al; PARTNER 3 Investigators: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med **380**: 1695-705, 2019
17) Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al; Evolut Low Risk Trial Investigators: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med **380**: 1706-15, 2019
18) Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al: Very longterm outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg **99**: 831-7, 2015
19) Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al: Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. J Am Coll Cardiol **73**: 537-45, 2019
20) Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al: Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. J Am Coll Cardiol **73**: 546-53, 2019
21) Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, et al: Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. EuroIntervention **14**: 41-9, 2018