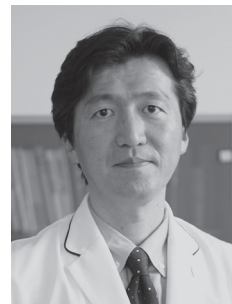


## 人工弁 — この10年の進歩

兵庫医科大学心臓血管外科

坂口 太一

Taichi SAKAGUCHI



### 1. はじめに

2013年に経カテーテル的大動脈弁植込み術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) が我が国で保険償還されて約10年が経つ。また、2018年には胸骨切開をしない肋間開胸の低侵襲心臓手術 (minimally invasive cardiac surgery, MICS) と、僧帽弁閉鎖不全症に対するカテーテル治療 (MitraClip, Abbott社) が保険償還され、弁膜症の治療体系が大きく変容しようとしている。弁膜症外科治療の主役である人工弁は、長年にわたり種々の開発がなされ、安定した長期成績が報告されてきたが、機械弁の抗血栓性や生体弁の耐久性など、解決すべき問題も残されている。本稿では、最近の人工弁の進歩と今後の展望について述べたい。

### 2. 機械弁の最近の話題

現在、わが国で市販されている機械弁は、全て二葉弁で、半永久的な耐久性を獲得している。素材としては、チタン製ハウジングとパイロライトカーボン製の弁葉およびPTFE (polytetrafluoroethylene) 製ソーイングカフなどでは、ほぼ共通しているが、その他の部位の素材に若干の違いがある。ニッケル、コバルト、クロムなどは金属アレルギーの原因になることが多いので、金属アレルギーをもつ患者に人工弁置換術を行う場合は注意が必要である<sup>1),2)</sup>。代表的な人工弁の金属含有内容を表1に示す。

抗血栓療法に関しては、「弁膜症治療のガイドライン」によると、ワルファリンによる抗凝固療法の目標PT-INR値

は大動脈弁位で2.0~2.5、大動脈弁位で塞栓症のリスクのある症例または僧帽弁位で2.0~3.0となっている<sup>3)</sup>。近年の話題としては、抗血栓性に優れたOn-X弁 (CryoLife) に対する低用量ワルファリン (PT-INR 1.5~2.0) とアスピリンの併用療法が、2017年の米国 (American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC) のガイドラインに記載された (クラスII b)<sup>4)</sup>。これは、2013年に発表されたPROACT (Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial) 試験において、標準的ワルファリン療法 (INR 2.0~3.0) と比較し、INR 1.5~2.0と低めに管理した低容量ワルファリン療法が、塞栓症の発生率を上げることなく出血合併症を有意に低下させた結果に基づいている<sup>5)</sup>。機械弁に対するワルファリンとアスピリンとの併用は、欧米のガイドラインでは推奨されているが、日本人は欧米人より出血合併症が多いことから、日本のガイドラインでは適切な抗凝固療法をしていても塞栓症を発症した患者に対してのみ、クラスII bの推奨となっている<sup>3)</sup>。

機械弁に対する直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant, DOAC) の使用は、ダビガトラン (プラザキサ<sup>®</sup>) の安全性を検討するRE-ALIGN試験において、血栓塞栓症および出血合併症の両方を増加させたため<sup>6)</sup>、途中で試験が中止され、推奨されていない (クラスIII)<sup>3)</sup>。現在On-X弁を用いた大動脈置換術において、アピキサバン (エリキュース<sup>®</sup>) による抗凝固療法の安全性と有効性を検証するPROACT Xa試験が進行中であり、その結果が待たれる。

### 3. 生体弁の最近の話題

生体弁には、ウシ心膜弁とブタ大動脈弁の2種類がある。代表的な生体弁を図1に示す。大動脈弁位においては、構造的劣化 (structural valve deterioration, SVD) による15年

#### ■ 著者連絡先

兵庫医科大学心臓血管外科

(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1)

E-mail. tsakaguchi@hyo-med.ac.jp

表1 人工弁の含有金属(文献2より改変)

	人工弁	含有金属
機械弁	SJM Regent/Masters	Ni/Co alloy, W
	ATS AP 360	Ti alloy, Ni/Co alloy
	ATS Standard	Ti alloy
	On-X	Ti alloy, W
生体弁	Inspiris/Magna EASE	Co, Cr, Ni, Mo, Mn, Be, Fe
	St. Jude Medical Epic	Stainless steel (Ni, Co, Mo, Mn)
	Avalus	None
	Mosaic	Co, Cr, Ni
	CROWN	W

Be, beryllium; Co, cobalt; Cr, chromium; Fe, iron; Mn, manganese; Mo, molybdenum; Ni, nickel; Ti, titanium; W, tungsten.

の再手術回避率は約85%であるが、60歳未満では約70%に低下する<sup>7),8)</sup>。再手術に至らなくても10 mmHg以上の平均圧較差の上昇、あるいは中等度～重度の逆流を認めるsubclinical SVDは約30%に起こるといふ報告もあり、エコーによる定期的なフォローが重要である<sup>9)</sup>。僧帽弁位での生体弁の耐久性は大動脈弁位よりもやや劣る。近年、新たな抗石灰化処理がなされたウシ生体弁が登場した。インスピリスRESILIA大動脈弁(エドワーズライフサイエンス)、マイトリスRESILIA生体弁(エドワーズライフサイエンス)は、石灰化の原因となるグルタルアルデヒドを除去するために特殊な処理をされたRESILIA心膜が使用されている。Avalus大動脈弁(日本メドトロニック)では、ブタ弁において優れた抗石灰化効果をもつAOA( $\alpha$ アミノオレイン酸)処理を施したウシ心膜が使用されている。いずれも動物実験では良好な結果が得られており、実臨床における長期成績の結果が期待される。また、将来のViVを見越した生体弁(インスピリスRESILIA大動脈弁、図2)には、将来のTAVIによるvalve in valve (ViV)の際、逢着弁輪が設定範囲内に拡張するバンド拡張機能が内蔵されている。

通常生体弁はステントの内側に弁尖があるが、より大きな弁口面積を得るために、ステントの外側に弁尖を配置した外巻き弁が、2012年より我が国でも使用されはじめた。外巻き弁は血行動態に優れるとされ、狭小弁輪症例に使用されることが多いが、耐久性において内巻き弁より劣るといふ結果が最近報告されている<sup>10),11)</sup>。また、ViVの際に弁尖がバルサルバ洞や冠動脈口に干渉するリスクが高いといわれており、注意が必要である。

#### 4. ステントレス生体弁

1990～2000年代に狭小弁輪症例に対して、Freestyleステントレス生体弁(Medtronic)による大動脈基部置換術が

多く施行されたが、手術手技の煩雑さや血行動態に優れたステント付き生体弁の出現により、近年はその使用は大動脈基部破壊を伴う感染性心内膜炎などに限局されている。Freestyle弁の大動脈壁の経時的変性により遠隔期に仮性瘤を生じることが報告されており、弁機能不全だけでなくバルサルバ洞拡大の可能性も念頭におき、必要であればCTを施行するなどの注意が必要である<sup>12)</sup>。第2世代のステントレス弁として2017年に我が国に導入されたSolo Smartステントレス弁(Corsym)は、2枚のウシ心膜シートによって構成されており、内側のシートは弁尖の機能を持ち、外側のシートは大動脈壁部として患者の大動脈壁へ縫合するようになっている(図3)。優れた血行動態と中期成績が報告されているが、10年以上の長期耐久性に関しては、まだ十分なデータはない。

#### 5. Rapid deployment弁の導入

植え込みに際して結紮がほとんど不要なrapid deployment弁が、2019年より使用可能になった。Perceval生体弁(Corcym Japan)は、ウシ心膜弁を自己拡張型ナイチノールフレームに内挿したもので、コラプス(折りたたみ)して大動脈弁輪に配置することが可能である。弁は弁輪とバルサルバ洞で固定され、縫合糸は一切不要なスーチャーレス弁である。そのため、狭小弁輪やMICSなどの限定された視野での留置が容易とされる。EDWARDS INTUITY Eliteバルブシステム(エドワーズライフサイエンス)は、すでに優れた耐久性実績があるMagna EASEウシ心のう膜弁と同一弁の下部にバルーン拡張型のステントスカートを付けたもので、3本のガイディングスーチャーの結紮だけで留置可能である。これらのrapid deployment弁は、植え込み時間の短縮と左室流出路のステント確保による優れた血行動態が報告されているが、弁周囲逆流と房室ブロックの発生率

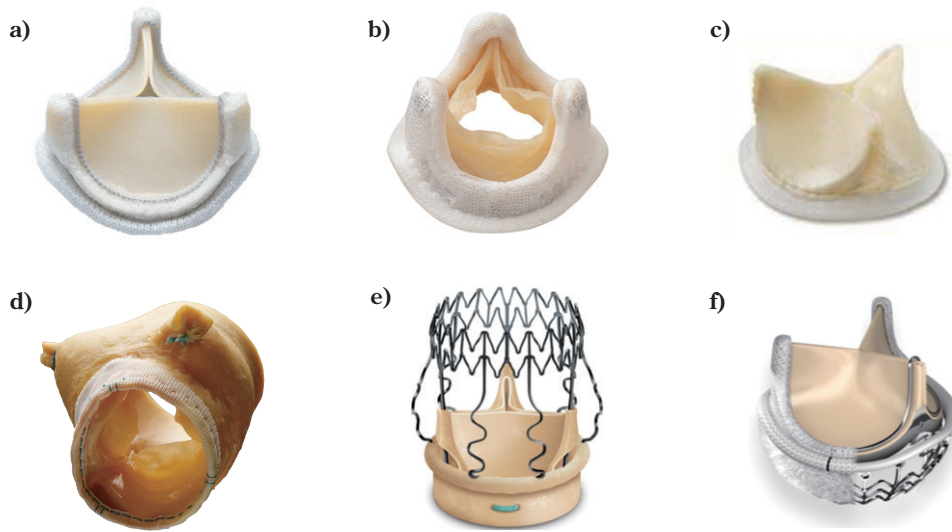


図1 代表的な生体弁

a) ウシ心膜弁, b) フタ大動脈弁, c) 外巻き弁, d) ステントレス弁, e), f) rapid deployment 弁。

(a, f: エドワーズライフサイエンス社, b, d: 日本メドトロニック株式会社, c, e: CORCYM Japan より提供)

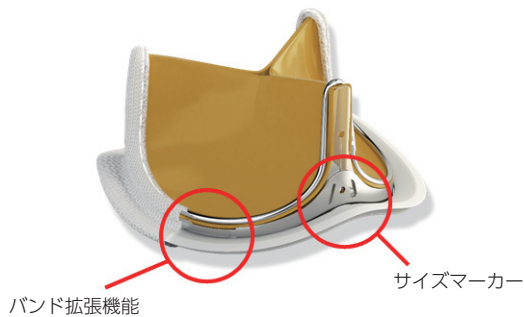


図2 インスピリス RESILIA 大動脈弁  
(エドワーズライフサイエンス社ホームページ)

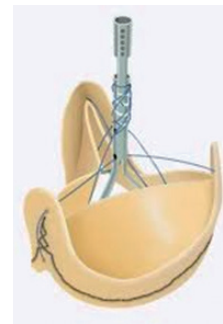


図3 Solo Smart ステントレス弁  
(CORCYM Japan ホームページ)

が従来弁と比較して高いとされる。最近の報告では、サイジングや留置位置の工夫により、それらの発生率は低下傾向にある。我が国での成績としては、INTUITY 弁の単独施設からの95例の報告では、ペースメーカー植込み率は3%で、mild以上の弁周囲逆流は13%であった<sup>13)</sup>。Perceval 弁の市販後調査204例の報告では moderate 以上の弁周囲逆流は認めず、ペースメーカー植込み率は4.4%であった。中等度リスク〔予測手術リスクスコア (STSスコア) 4~8%〕の患者に対するスーチャーレス弁とTAVI 弁の傾向スコア分析による比較研究では、5年までの全死亡率、心関連死、ペースメーカー植込み率、弁周囲逆流発生率においてスーチャーレス弁が有意に優れていたと報告されている<sup>14)</sup>。

## 6. 生体弁に対する抗血栓療法

2020年の「弁膜症治療のガイドライン」改訂において、出血リスクの低い患者の生体弁置換後の抗凝固推奨期間

が、それまでの3ヶ月から6ヶ月に延長され、目標PT-INR値は2.0~3.0から2.0~2.5と低めに変更された<sup>3)</sup>。また、心房細動を合併する患者の生体弁置換術後のDOACの使用については、ワルファリンと遜色がないという報告がなされ<sup>15),16)</sup>、弁置換術後3ヶ月以降は非弁膜症性心房細動の扱いとして、クラスIIとなっている<sup>3)</sup>。近年、TAVI後の無症候性人工弁血栓症が注目されているが、頻度はやや低いものの外科的大動脈弁置換術後にも発生することが報告されており<sup>17)</sup>、今後エビデンスの蓄積によりこれらの推奨が変化していく可能性がある。

## 7. 人工弁の選択

2012年の「弁膜症治療のガイドライン」では、血栓塞栓症の危険因子をもたない65歳以上の患者に対する生体弁使用がクラスIで推奨されていたが、生体弁の長期成績の向上やTAVIの普及によって、人工弁の推奨年齢が変化し

つつある。2020年の同ガイドラインの改訂では65歳以上で生体弁、60歳未満で機械弁を推奨し、60～65歳は患者の希望、合併疾患、服薬コンプライアンスなどを考慮して、患者・家族と話し合っ て決めることが推奨された<sup>3)</sup>。これは2017年の欧州のガイドラインと同様であるが、同年の米国(AHA/ACC)ガイドラインでは、70歳以上で生体弁、50歳未満で機械弁が推奨され、50～70歳に対しては個々に決定するとされている<sup>4)</sup>。米国のガイドラインは2020年にさらに改訂され、大動脈弁位と僧帽弁位とで推奨が分けられている。前者では66歳以上で生体弁、50歳未満で機械弁が推奨され、50～65歳は個々に決定するとなり、後者では65歳以上が生体弁、それ未満が機械弁推奨となった<sup>18)</sup>。生体弁の構造的劣化に対するViVが、2017年の米国のガイドラインでクラスIIa推奨となったことで、生体弁の適応拡大がさらに進んだものと思われる。ViVの長期成績が明らかになれば、今後さらに推奨年齢が変化していくことが予想される。

## 8. まとめ

この10年で心臓弁膜症手術の低侵襲化が急速に進み、人工弁もそれに合わせて発展してきた。TAVIはガイドライン上80歳以上の患者に対する第一選択手技となり、ViVや透析患者に対しての使用が開始されるなど、大動脈弁狭窄症に対する外科治療の主流となっている。また、rapid deployment弁の出現は手術時間の短縮やMICSの推進に寄与しており、長期成績が明らかになればさらなる普及が期待される。言うまでもなく、機械弁における抗血栓性、生体弁における長期耐久性は最も重要な課題であり、未だ改善の余地は大きい。さらなる人工弁の開発と手術手技の改良により、個々の弁膜症患者に対して最善の選択肢を提供することが、ますます可能になってくるとと思われる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) 瀧本真也, 羽生道弥, 新井善雄, 他: 多種類の金属アレルギー患者に胸骨正中切開で大動脈弁人工弁置換術を施行した1例. 日心外会誌 **42**: 466-70, 2013
- 2) 永富脩二, 松本和久, 今田 涼, 他: 全身型金属アレルギー患者に対する心臓外科手術の1例. 日心外会誌 **49**: 349-53, 2020
- 3) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン, 2020
- 4) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A

- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **70**: 252-89, 2017
- 5) 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
  - 6) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* **369**: 1206-14, 2013
  - 7) Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, et al: Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann Thorac Surg* **96**: 486-93, 2013
  - 8) Rieß FC, Fradet G, Lavoie A, et al: Long-Term Outcomes of the Mosaic Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* **105**: 763-69, 2018
  - 9) Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Dagenais F, et al: Long-Term Outcomes Following Surgical Aortic Bioprosthesis Implantation. *J Am Coll Cardiol* **71**: 1401-12, 2018
  - 10) Persson M, Glaser N, Nilsson J, et al: Comparison of Long-term Performance of Bioprosthetic Aortic Valves in Sweden From 2003 to 2018. *JAMA Netw Open* **5**: e220962, 2022
  - 11) Yongue C, Lopez DC, Soltesz EG, et al: Durability and Performance of 2298 Trifecta Aortic Valve Prostheses: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg* **111**: 1198-205, 2021
  - 12) Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, et al: Rupture of valsalva sinus after aortic root replacement with freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* **95**: 1074-6, 2013
  - 13) Ono Y, Yajima S, Kainuma S, et al: Early Outcomes of Intuity Rapid Deployment Aortic Valve Replacement Compared With Conventional Biological Valves in Japanese Patients. *Circ J* **14**, 2022
  - 14) Muneretto C, Solinas M, Folliguet T, et al: Sutureless versus transcatheter aortic valves in elderly patients with aortic stenosis at intermediate risk: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **163**: 925-35.e5, 2022
  - 15) Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* **135**: 1273-5, 2017
  - 16) Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, et al: Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol* **42**: 568-71, 2019
  - 17) Blanke P, Leipsic JA, Popma JJ, et al; Evolut Low Risk LTI Substudy Investigators: Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thickening in the Evolut Low Risk Sub-Study. *J Am Coll Cardiol* **75**: 2430-42, 2020
  - 18) Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al: 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **143**: e35-e71, 2021