

進化する生体弁

東京医科歯科大学心臓血管外科学分野

藤田 知之

Tomoyuki FUJITA



1. 生体弁の始まり

弁膜症に対する治療は1914年に始まった。当初は閉鎖式の術式(指や器具を使ったstenosisの解除)であったが、人工心肺装置の発達により開心術が発達し、最初の人工弁を用いた弁置換術は1960年に行われた。このときはcaged ball弁が使用された。最初の生体弁置換術は、米国のRossらによって1962年に死体から採取した同種弁(ホモグラフト)を用いて行われたり。これとほぼ同時期に、ニュージーランドのBarratt-Boyesらもホモグラフトを用いた大動脈弁を行い、良好な成績を示した²⁾。その後、自己の肺動脈弁を移植するRoss手術が広く行われるようになった。最近経カテーテル的大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)が高齢者を中心に標準化した一方で、若年者に対するRoss手術が、血行動態や長期耐久性にすぐれることから、再度注目を浴びるようになった^{3),4)}。

1965年、異種弁(ブタの大動脈弁)を用いた生体弁(ステントなし)が生まれ、1968年にFormaldehydeで固定されたステント付きブタ弁の移植が報告された。初期のブタ弁は右冠尖のブタ特有の筋肉の張り出し(muscle ridge)が内包されていたが、有効弁口面積の問題から取り除かれるようになった。1971年、ウシの心膜を加工した生体弁(ウシ心膜弁)が誕生した。生体弁の開発・改良は絶え間なく行われ、多くの臨床的な課題を解決するために新しい技術が導入・開発されてきた。

2. 生体弁の課題：耐久性の向上

生体弁の耐久性を考えると、生体弁そのもの(特に弁尖そのもの)が劣化するstructural valve deterioration (SVD)と、それ以外の感染性心内膜炎、弁周囲逆流とに分けられる。後者は機械弁でも同じような頻度で起こりうる。SVDには、機械的な断裂や、グルタルアルデヒドなどの化学修飾を受けることによる石灰化の2つの病態が考えられた。断裂が生じると閉鎖不全症が、石灰化が生じると狭窄症が起こる。

弁尖の長期耐久性を目指し、主に次の3つの課題が取り組まれた。それは、①tissue fixation、②anti-calcification、③reduce leaflet stressである。Tissue fixationにおいてはFormaldehyde固定からglutaraldehyde固定に変更され、high pressureでの固定からpressure freeへと変化した。化学修飾による石灰化の要因は大きく分けて2つが知られている。遊離のグルタルアルデヒド基がカルシウムイオンと結合して結晶化することと、細胞膜を構成するリン脂質がカルシウムイオンと結合して結晶化することである。このような2つのpathwayにより結晶化したカルシウムは、組織に沈着し硬化することで機能不全を引き起こす。つまり、anti-calcificationにおいては、遊離アルデヒド残基やリン脂質の除去が重要であった。また、leaflet stressが高いと物理的に弁尖が裂ける。初期には丈夫な素材でステントが作製されたが、その後は、ストレスを軽減するためにステントの素材を柔らかくしたり、leafletの前後と左右の張力に変化をもたせたりすることで力を分散させる工夫がされた。

3. ブタ弁とウシ心膜弁の長期成績

一般的にステント生体弁は、10年を超えるあたりで劣化

■ 著者連絡先

東京医科歯科大学心臓血管外科学分野
(〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45)
E-mail. tfujita.cvsg@tmd.ac.jp

が始まる。多くのメタアナリシスで、メーカーによる差は少しみられるもののウシ弁とブタ弁の長期成績には大きな差はないといわれてきた⁵⁾。ただ、ウシ弁では石灰化による狭窄がSVDの主要原因であるのに対して、ブタ弁では弁尖の断裂による閉鎖不全症がSVDの主要原因であったため、より対応の緊急性が高いブタ弁のSVDが好まれず、徐々にウシ弁の使用率が高まった。

重要なことは、患者が高齢であれば劣化が遅く、若年であれば速くなることである⁵⁾。そのため、若年者への生体弁の植え込みについては患者とよく議論するべきである。ただし、最新の弁はさらに耐久性が高められ、今データとして示されている長期成績よりも良いと期待される。特に、新しい抗石灰化処理を施したRESILIA tissueを用いたインスピリスRESILIA大動脈弁やマイトリスRESILIA生体弁(エドワーズライフサイエンス)と、AOA(aminooxyaceticacid)処理を施したAvalus大動脈弁(日本メドトロニック)は、中期成績も非常に良好で大きく期待されている。RESILIA tissueはその良好な結果により、TAVI弁にも使用されるようになった。

4. 有効弁口面積とステントレス弁と外巻き弁

人工弁の問題の1つとして有効弁口面積があげられる。患者の体格に比べて小さな人工弁を植え込むと、patient-prosthesis mismatch (PPM) が起こり、予後が不良となることが指摘された。そこで、1990年頃からステントレス弁が開発された。弁のところだけをくり抜いて弁置換に用いるinclusion法(sub-coronary法)と基部置換術に使用できるfull root法とで使用することができた。良好な血行動態や長期成績が期待されたが、耐久性はステント弁と同等か少し劣る可能性が指摘され、最近ではあまり使われなくなった。

有効弁口面積を拡大するためにステントポストの外側にウシ心膜を装着した外巻き弁も開発された。しかし、ステントポスト周囲の心膜にストレスがかかるため、弁尖の断裂が起きやすく、また、「劣化した生体弁にTAVIを施行するTAV in SAV」を施行した場合、外巻きの弁尖が冠動脈を閉塞させる恐れがあるため、患者のlife time managementの観点から徐々に使用頻度は下がってきている。

現在は将来のTAV in SAVを見据えて、PPMを予防するための弁輪拡大術式について熱く議論されている⁶⁾。

5. TAVI弁の開発

2000年から始まったTAVIは、今や世界中のstandardとなっている。手術不適応患者、ハイリスク患者、中リスク

患者、低リスク患者へと順にランダム化比較試験を行うことによって、エビデンスを構築してきた。TAVI弁は、形状記憶合金を使用した自己拡張型とバルーン拡張型とに分かれる。低リスク患者に対してTAVIは外科的大動脈弁置換術(aortic valve replacement, AVR)に劣らないとの報告もあり、TAVIがさらに拡大する可能性もある。ただし、TAVI後の再治療はTAVI in TAVIでもTAVI摘出でも冠動脈閉塞や手術侵襲の高さなどの問題があるため、若年者へのTAVIは躊躇される⁷⁾。

TAVI弁では当初の問題であったPVL、刺激伝導路障害による完全房室ブロック、弁輪破裂などを技術の改良により次々と解決してきた。2023年4月現在、3社から日本への導入があり、今後ますます発展していくと考えられる。一方、TAVIの技術を応用した外科弁として、バルーン拡張するrapid deploy valve、自己拡張するsutureless valveも登場した。これらは糸の結紮を省略し、ハイリスク患者を対象に手術時間の短縮を狙ったものである。房室ブロックのリスクが少し高いため、今後の市場の反応次第で生き残れるかが決まるであろう。

6. 今後の予測

僧帽弁治療は弁形成術が第一選択であると思われてきたが、2003年に生まれた経カテーテルのedge to edge repairが今や外科的形成術に並ぶ標準治療となり、僧帽弁、肺動脈弁、三尖弁それぞれに合わせた経カテーテルの弁置換術デバイスが登場した。弁膜症治療は閉鎖式の手術から開心術へ、そして再び閉鎖式へと歴史は動いている。

虚血性心疾患に対する治療は当初は冠動脈バイパス術のみであったが、その後ステント治療が席卷し、現在のように冠動脈バイパス術と共存するようになった。冠動脈は導管であるが弁は複雑な機能をもつ。そのため、自己の弁を温存する形成術はいつまでも第一選択であろうが、弁置換術においては経カテーテル手技が席卷する可能性がある。さまざまな問題、例えば耐久性などについては技術革新が解決していくと思われる。問題は、TAVI弁を摘出しなければならないときに安全にレスキューできるように、外科医が十分に鍛えられているか、である。最近では、siloxane-based polyurethane-ureaなどの新素材の開発もあり、今後ますます生体弁は進歩していくと思われる⁸⁾。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) Ross DN: Homograft replacement of the aortic valve. Lancet

- 2: 487, 1962
- 2) Barratt-Boyes BG: Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax* **19**: 131-50, 1964
 - 3) Mazine A, David TE, Stoklosa K, et al: Improved Outcomes Following the Ross Procedure Compared With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* **79**: 993-1005, 2022
 - 4) El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S, et al: Propensity-Matched Comparison of the Ross Procedure and Prosthetic Aortic Valve Replacement in Adults. *Am Coll Cardiol* **79**: 805-15, 2022
 - 5) Wang M, Furnary AP, Li HF, et al: Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *Ann Thorac Surg* **104**: 1080-7, 2017
 - 6) Yang B: A novel simple technique to enlarge the aortic annulus by two valve sizes. *JTCVS Tech* **5**: 13-6, 2021
 - 7) Percy ED, Harloff MT, Hirji S, et al: Nationally Representative Repeat Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: Report From the Centers for Medicare and Medicaid Services. *JACC Cardiovasc Interv* **14**: 1717-26, 2021
 - 8) Kereiakes DJ, Answini GA, Yakubov SJ, et al: Preliminary Evaluation of a Novel Polymeric Valve Following Surgical Implantation for Symptomatic Aortic Valve Disease. *JACC Cardiovasc Interv* **14**: 2754-6, 2021