

植込型補助人工心臓後遠隔期の大動脈弁閉鎖不全症の治療

国立循環器病研究センター病院心臓外科

田所 直樹, 福嶋 五月

Naoki TADOKORO, Satsuki FUKUSHIMA



1. はじめに

2011年に植込型補助人工心臓が承認されて以来、12年が経過したが、重症心不全患者に対する外科的治療のスタンダードは補助人工心臓と心臓移植である。脳死ドナーの希少性が指摘されており、植込型補助人工心臓での待機期間が延長している。最近の心臓移植レジストリー報告によると、status 1の平均待機期間は1,719日となり、2012年の841日と比較して約2倍となっている。それに伴い、長期間のサポート中に徐々に増悪する大動脈弁閉鎖不全症 (aortic insufficiency, AI) が問題となっている。報告では1年以内に25~30%の患者に中程度以上のAIが発生するとされる^{1)~3)}。

本稿では、植込型補助人工心臓装着後遠隔期のAIに関して報告する。

2. AIの成因

現在の植込型補助人工心臓は定常流型 (CF-LVAD) である。そもそも拍動型と定常流型とを比較した場合、大動脈弁閉鎖の少ない定常流型で優位に *de novo* AI が発生するとされる^{4)~6)}。CF-LVADでは心周期を通して弁が閉鎖しているため、拡張期にも一定圧が継続してかかることとなる (図1)。そのため、大動脈弁に大きな圧負荷がかかるとともに、大動脈弁の大動脈側ならびに左室内側の両側で剪断応力 (シアストレス) のパターンが変化することとなる。それにより、弁の変性促進と心室側での血栓形成が交連部からの癒合を促し、さらに弁尖のリモデリングと退縮を引

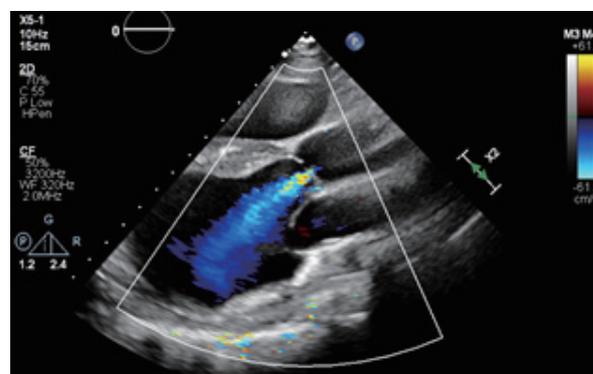


図1 AI

き起こして、AIが発症し増悪する^{7)~9)}。そのため、大動脈弁閉鎖が間欠的であっても大動脈弁を開口維持すればAI発生を遅らせることが可能とされる¹⁰⁾。

最近では、詳細な血流解析も盛んに行われるようになり、LVAD送血グラフト吻合位置と角度もAI発生に寄与するとされる^{11)~13)}。大動脈基部に近い位置に吻合した場合や、大動脈基部方向へ吻合した場合に大動脈基部の壁剪断応力が增大し、AIの発生に寄与する可能性が示唆されている。また、この高いシアストレスは、平滑筋細胞のアポトーシスを通じて大動脈弁の損傷とValsalva洞の拡張を引き起こし、AI増悪に寄与する可能性も報告されている^{14), 15)}。

近年では、術前のIMPELLA[®] (日本アビオメット社) 使用によるAI増悪も報告されている。CF-LVAD植込前のIMPELLA[®] 使用の有無による *de novo* AI発生率の比較では、軽度~中等度の *de novo* AIはIMPELLA[®] 群で優位に発生した (82% vs. 43%, $P = 0.038$) という報告¹⁶⁾ や、IMPELLA[®] を装着しただけで17.2%の患者でAIグレードの上昇が認められたという報告もある¹⁷⁾。したがって、CF-LVAD植込込み前にIMPELLA[®] を装着した場合、IMPELLA[®] による

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター病院心臓外科
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1)
E-mail. n.tadokoro@ncvc.go.jp

de novo AIを将来進行させないためには、VAD植え込み時はもちろん、IMPELLA®抜去後も大動脈弁の観察を慎重に行うことが必須である。

3. AIによる循環動態への影響

血行力学的には、CF-LVADが駆出した血流の一部がAIにより左室内に逆流し、再びLVADへと還流するため、いわゆる“ブラインドループ”を生じる。すなわち、有効な全身循環への血流が減少するとともに、左室径および左室拡張末期圧の上昇ならびに僧帽弁逆流(MR)の増悪を引き起こす。その結果として、心不全症状の再発を引き起こすこととなる。AIが軽度～中等度であればポンプスピードの調整で対応可能な場合が多く、LVADの拍動指数(pulsatility index)とポンプ流量は、ほとんどのケースで変化しない。AIが悪化し、有効拍出量が著しく低下した場合には、高い流量、高いポンプパワーと低拍動指数を示す。AIが高度となった場合には大動脈弁への介入が必要となってくる。

AIと臨床転帰との因果関係は明らかになっていない。AIと生存率低下の報告がいくつかある。INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) レジストリ解析によると、CF-LVAD装着直後に中等度～重度のAIを有する症例において、中等度～重度のAIでは、左室拡張末期径の有意な増大、心拍出量の減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の高値との関連が示された。また、軽度以下のAI症例と比較して、2年後の再入院率(32.1% vs. 26.6%, $P=0.015$) および死亡率(77.2% vs. 71.4%, $P=0.005$)の上昇と関連することが示された¹⁾。一方、Holleyらは、237人の患者を5年間追跡調査した結果、少なくとも中等度のARの有病率は15.2%であり、生存率に影響はなかったとしている¹⁸⁾。

4. CF-LVAD装着後の新規AI(*de novo* AI)のリスク因子

大動脈弁が閉鎖したままであること、および装着サポート期間が長いことが、CF-LVAD下での*de novo* AIの発症や悪化に関連する主な要因である²⁾。また、体表面積が小さいこと(体表面積 $<2\text{ m}^2$)、女性であること、高齢であること(>60 歳)、CF-LVAD装着時の軽度AIも中等度以上のAIの発生と有意に関連していた¹⁾。さらに、全身性高血圧¹⁹⁾、中等度以上の機能性僧帽弁閉鎖不全症²⁰⁾といった要因も指摘されている。

そのため、「2020年AATS/ISHLTガイドライン」によると、CF-LVAD装着手術時点で軽度(mild)以上のAIが存在する場合、大動脈弁への介入を行うべきであるとされる

(Class I, level of evidence : B²¹)。しかし、trivial ARには明確な推奨はない。現在の日本の待機期間の長期化を鑑みた場合、AI発生のリスクファクターがある場合やDT(destination therapy)症例では積極的な大動脈弁への介入が検討される場合が多いが、trivial AIに関してはエビデンスに乏しく、各施設で症例ごとに慎重に評価・判断する必要がある。

5. AIに対する外科的介入法

CF-LVAD装着時のAIへの介入法としては、大動脈弁尖のアランチウス体のPark縫合(central coaptation repair, central aortic oversewing)による修復、大動脈弁の完全縫合閉鎖、心室-大動脈接合部のパッチ閉鎖、生体弁による大動脈弁置換など、いくつかの方法がある。しかし、その第一選択は未だ定まっていない。

Park縫合は、3枚の各大動脈弁先端にあるアランチウス結節を1本の糸で縫合し、中央からの逆流を制御するものである。簡便な方法かつ耐久性も比較的良好であり、一般的な修復法の1つである²²⁾。弁尖の外側縁は可動性が維持されるため、心機能が維持されている症例では大動脈弁がクローバー状に解放されるとともに、大動脈基部の血流うっ滞や血栓の形成が抑制されるメリットを有する(図2)。この方法は大動脈二尖弁や生体弁にも適応可能である。

大動脈弁閉鎖は、大動脈弁の自由端の全長にわたって縫合閉鎖する方法である。また、心室-大動脈接合部や大動脈弁輪に心膜などによるパッチ閉鎖方法がとられる場合もあり、確実なAI制御が可能である²³⁾。しかし、自己心の拍出が不可能となるため、CF-LVADの装置の故障、血栓形成、停止は致命的な出来事となる可能性が高い。さらに、心機能が回復する可能性のある患者にはこの方法を避けるべきであり、AIに対して大動脈弁閉鎖術を第一選択としないほうが無難であると考えられる。

IMACS (International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) レジストリの解析では、大動脈弁置換術の併用はそれ自体が早期死亡率(HR 1.23, 95% CI 1.04~1.45) および後期死亡率(HR 1.48, 95% CI 1.15~1.89)の予測因子であることが示された。しかし、中等度～重度のAIを有する患者のみの場合、大動脈弁手術は死亡の独立した予測因子ではなかった²⁴⁾。また、CF-LVAD植え込み時の大動脈弁手術の併用は、出血イベントのリスク上昇(HR 1.158, 95% CI 1.018~1.317, $P=0.026$)と関連するが、血栓塞栓イベントとは関連しないことが示されている²⁵⁾。

一方、INTERMACSレジストリの解析では、CF-LVAD植



図2 Park縫合後の大動脈弁
Park縫合後はクローバー状に弁が開放される。

え込み後の1年生存率は大動脈弁閉鎖術を併用した症例で有意に低く(大動脈弁閉鎖術 vs. AV修復術 vs. 弁置換術, 63.2% vs. 76.8% vs. 71.8%, $P = 0.0003$), また, 装着後6~12ヶ月のAI再発率(中等度~重度)は大動脈弁修復群で最も高い(5% vs. 19% vs. 9%, $P < 0.0001$)ことが示された²⁶⁾。

このような結果から, 各施設ともに術中の大動脈弁の性状と形態により術式を決定していることが多いと考えられる。生体弁を用いた大動脈弁置換術には, 虚血時間の延長, 血栓弁, 大動脈遮断時間延長に伴う右心不全といったデメリットがある一方, 将来的にAIを再発する可能性が低い。そのため, 大動脈弁の菲薄化や逸脱といった強い変性所見がある場合には弁置換が選択され, そうでなければ弁修復が選択されていることが多い。

6. CF-LVAD装着下での新規AI (*de novo* AI) のマネジメント

CF-LVADサポート下で *de novo* AI が発生した患者の管理は, 徐々に困難となる。LVADの回転数を増やすことは, 完全な大動脈弁の閉鎖を引き起こし, AIをさらに悪化させる。そのため, 症状のない患者について理論的には, 少なくとも間欠的な大動脈弁開口が維持可能なポンプ速度を目標にすることが適切と考えられる。しかしながら, ポンプ速度を下げると低出力状態に陥る危険性があり, 同時に左室拡張末期圧 (LVEDP) が上昇して心不全症状が出現する可能性がある。また, 有症状患者ではLVADの速度を上げざるを得ない。その結果, 左室アンロードの改善, LVEDPの低下により心不全症状の改善が得られるが, 一方で, 完全な大動脈弁閉鎖ならびに左室アンローディングにより大動脈-左室内圧勾配が増大することでAIの重症度が増加するという悪循環になる。

現在でも, CF-LVAD 植え込み後の有意な *de novo* AI について介入するかについての明確なコンセンサスは得られていない。一般的には, 中等度以上かつ有症状の患者に対して介入が考慮されている。術式に関しては前述の通りだが, AIによる長期間の心不全状態は患者の状態を悪化させ, 介入時の治療成績を悪化させる。欧米では, このような外科手術がハイリスクな患者には, 経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) や Amplatzer[®] Occluder デバイス (Abbott) などを用いた治療法が施行されている。しかし, TAVRでは1年生存率が25%~56%^{27), 28)}で, Amplatzer[®] Occluder デバイスでは6ヶ月生存率が30%²⁹⁾であり, 満足のいくものではない。

7. おわりに

AIはCF-LVADを使用している患者において進行性であり, これらの患者の血行動態, 他臓器, そして最終的には生存に影響を与え得る。そのため, LVAD 植え込み時に軽度以上のAIがある場合, 弁の性状や形態に応じて弁修復術ないしは弁置換術を行うべきである。待機期間が延長している本邦では, CF-LVAD 装着時の trivial AI に対しても患者の併存疾患, 手術リスク, 右室機能, 大動脈弁形態などを考慮し, 大動脈弁への介入の検討が重要である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Truby LK, Garan AR, Givens RC, et al: Aortic Insufficiency During Contemporary Left Ventricular Assist Device Support: Analysis of the INTERMACS Registry. *JACC Heart Fail* **6**: 951-60, 2018
- 2) Cowger J, Pagani FD, Haft JW, et al: The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. *Circ Heart Fail* **3**: 668-74, 2010
- 3) Cowger J, Rao V, Massey T, et al: Comprehensive review and suggested strategies for the detection and management of aortic insufficiency in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **34**: 149-57, 2015
- 4) Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, et al: Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. *Circ J* **75**: 1147-55, 2011
- 5) Pak SW, Uriel N, Takayama H, et al: Prevalence of *de novo* aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* **29**: 1172-6, 2010
- 6) Rajagopal K, Daneshmand MA, Patel CB, et al: Natural history and clinical effect of aortic valve regurgitation after left ventricular assist device implantation. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg **145**: 1373-9, 2013
- 7) Ambardekar AV, Hunter KS, Babu AN, et al: Changes in Aortic Wall Structure, Composition, and Stiffness With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: A Pilot Study. *Circ Heart Fail* **8**: 944-52, 2015
 - 8) Rose AG, Park SJ, Bank AJ, et al: Partial aortic valve fusion induced by left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* **70**: 1270-4, 2000
 - 9) Mudd JO, Cuda JD, Halushka M, et al: Fusion of aortic valve commissures in patients supported by a continuous axial flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **27**: 1269-74, 2008
 - 10) da Rocha E Silva JG, Meyer AL, Eifert S, et al: Influence of aortic valve opening in patients with aortic insufficiency after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* **49**: 784-7, 2016
 - 11) Kasinpila P, Kong S, Fong R, et al: Use of patient-specific computational models for optimization of aortic insufficiency after implantation of left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* **162**: 1556-63, 2021
 - 12) May-Newman K, Hillen B, Dembitsky W: Effect of left ventricular assist device outflow conduit anastomosis location on flow patterns in the native aorta. *ASAIO J* **52**: 132-9, 2006
 - 13) Callington A, Long Q, Mohite P, et al: Computational fluid dynamic study of hemodynamic effects on aortic root blood flow of systematically varied left ventricular assist device graft anastomosis design. *J Thorac Cardiovasc Surg* **150**: 696-704, 2015
 - 14) Westaby S, Bertoni GB, Clelland C, et al: Circulatory support with attenuated pulse pressure alters human aortic wall morphology. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133**: 575-6, 2007
 - 15) Tuzun E, Rutten M, Dat M, et al: Continuous-flow cardiac assistance: effects on aortic valve function in a mock loop. *J Surg Res* **171**: 443-7, 2011
 - 16) Rao SD, Johnson B, Olia SE, et al: Treatment With Impella Increases the Risk of De Novo Aortic Insufficiency Post Left Ventricular Assist Device Implant. *J Card Fail* **26**: 870-5, 2020
 - 17) Hironaka CE, Ortoleva J, Zhan Y, et al: The Effects of Percutaneous Left Ventricular Assist Device Placement on Native Valve Competency. *ASAIO J* **68**: 541-6, 2022
 - 18) Holley CT, Fitzpatrick M, Roy SS, et al: Aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device support patients is common but does not impact long-term mortality. *J Heart Lung Transplant* **36**: 91-6, 2017
 - 19) Patil NP, Mohite PN, Sabashnikov A, et al: Does postoperative blood pressure influence development of aortic regurgitation following continuous-flow left ventricular assist device implantation?. *Eur J Cardiothorac Surg* **49**: 788-94, 2016
 - 20) Toda K, Fujita T, Domae K, et al: Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* **92**: 929-34, 2011
 - 21) Atluri P, Arabia FA, Cheung A, et al: American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* **39**: 187-219, 2020
 - 22) McKellar SH, Deo S, Daly RC, et al: Durability of central aortic valve closure in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* **147**: 344-8, 2014
 - 23) Adamson RM, Dembitsky WP, Baradarian S, et al: Aortic valve closure associated with HeartMate left ventricular device support: technical considerations and long-term results. *J Heart Lung Transplant* **30**: 576-82, 2011
 - 24) Veenis JF, Yalcin YC, Brugts JJ, et al: Survival following a concomitant aortic valve procedure during left ventricular assist device surgery: an ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support (IMACS) Registry analysis. *Eur J Heart Fail* **22**: 1878-87, 2020
 - 25) Yalcin YC, Veenis JF, Brugts JJ, et al: Rate of thromboembolic and bleeding events in patients undergoing concomitant aortic valve surgery with left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol* **359**: 39-45, 2022
 - 26) Robertson JO, Naftel DC, Myers SL, et al: Concomitant aortic valve procedures in patients undergoing implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: An INTERMACS database analysis. *J Heart Lung Transplant* **34**: 797-805, 2015
 - 27) Dhillon AS, Jones BM, Hodson RW, et al: Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Regurgitation in Patients With a Left Ventricular Assist Device. *J Invasive Cardiol* **34**: E369-E373, 2022
 - 28) Yehya A, Rajagopal V, Meduri C, et al: Short-term results with transcatheter aortic valve replacement for treatment of left ventricular assist device patients with symptomatic aortic insufficiency. *J Heart Lung Transplant* **38**: 920-6, 2019
 - 29) Retzer EM, Sayer GT, Fedson SE, et al: Predictors of survival following trans-catheter aortic valve closure for left ventricular assist device associated aortic insufficiency. *Catheter Cardiovasc Interv* **87**: 971-9, 2016