

人工弁 —最近の進歩

大分大学医学部心臓血管外科学講座

宮本 伸二

Shinji MIYAMOTO



1. はじめに

令和4年、日本の人工弁市場に激震が走った。機械弁の償還価格を段階的に下げ、令和6年4月には50%にするという材料価格基準の改定があったのである。関連学会には全く事前の相談もなく、まさに寝耳に水の改定であった。企業は軒並み機械弁の販売中止を決定。このままでは国内で使える機械弁がなくなるところであったが、1社のみ撤退を思いとどまってくれている状態である。人口の高齢化により、確かに機械弁の使用機会は減少した。しかし、だからと言って機械弁がなくなってもよいというわけではない。小児領域はむしろのこと、機械弁に利がある若い年代の弁疾患は確実に存在するからである。血栓をつくらぬ機械弁、壊れることのない生体弁のどちらかができれば、患者のQOL (quality of life) は著しく向上し、我々心臓外科医もストレスから解放される。人工弁の進歩とは、機械弁と生体弁の双方向からこの理想の弁に近づくことであったが、既にその開発には行き詰まり感があり、解決策を再生医療に求める動きが盛んである。また近年、低侵襲化(カテーテル治療)の目的として人工弁は進化している。

本稿ではこれらの進歩について述べ、それに寄与すべく我々が取り組んでいる研究について紹介する。

2. 機械弁

1960年代にボール弁として登場した機械弁は、その後70種類ほど現れたが、2023年10月現在使用されているのは6機種のみで、ほとんどが二葉弁である。Pyrolytic carbon

は強度と抗血栓性に秀でており、機械弁の性能を著しく向上させ、現在のすべての機械弁において耐用性は十分である。On-X弁が抗血栓性に優れているという程度証明され¹⁾、ワルファリンよりも安全で使用しやすいdirect oral anticoagulantsの機械弁への応用について大規模試験が進行しつつあるが²⁾、生涯にわたって抗凝固療法が必要なことには変わりはない。非常に高い抗血栓性を示すpoly-ether ether ketoneでできた三葉弁をもつ機械弁が開発途中であり³⁾、抗凝固療法の必要がない新しい機械弁の登場として期待されている。

3. 生体弁

グルタルアルデヒド(GA)により生体膜(ブタ弁、ウシ心膜)の抗原性を低下させることで成績が著しく向上し⁴⁾、生体弁が普及するようになった後も、いくつかの膜固定方法が研究されたが、ethylene glycol diglycidyl ether固定弁が一部の国で使用されている⁵⁾ほかは、現在もGA処理が基本であることに変わりはない。人類は、進化の過程で他の類人猿がもっている異種生体弁細胞外マトリクス(extracellular matrix, ECM)特有の糖鎖である α -Gal (galactose- α -1,3-galactoseと、NeuGc (N-glycolylneuraminic acid)を失った⁶⁾。GAはこれら糖鎖をマスクすることができず、生体弁における急性、慢性の拒絶反応の原因となっている⁷⁾。脱細胞化することで、これら糖鎖に対する抗体産生が抑えられることは証明されているが⁸⁾、臨床までは到達できていない。

一方、生体弁の石灰化は、膜内のリン脂質とカルシウムの結合や、GA処理で生じる不安定なアルデヒドとカルシウムの結合で生じることから、これらを防ぐXenoLogiX処理、ThermaFix処理が考案され⁹⁾、その処理を行った弁が現在使用可能である。不安定なアルデヒドをキャッピング処理し、さらに組織内の水分子をグリセリンに置換した

■ 著者連絡先

大分大学医学部心臓血管外科学講座

(〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ケ丘1-1)

E-mail. smiyamot@oita-u.ac.jp

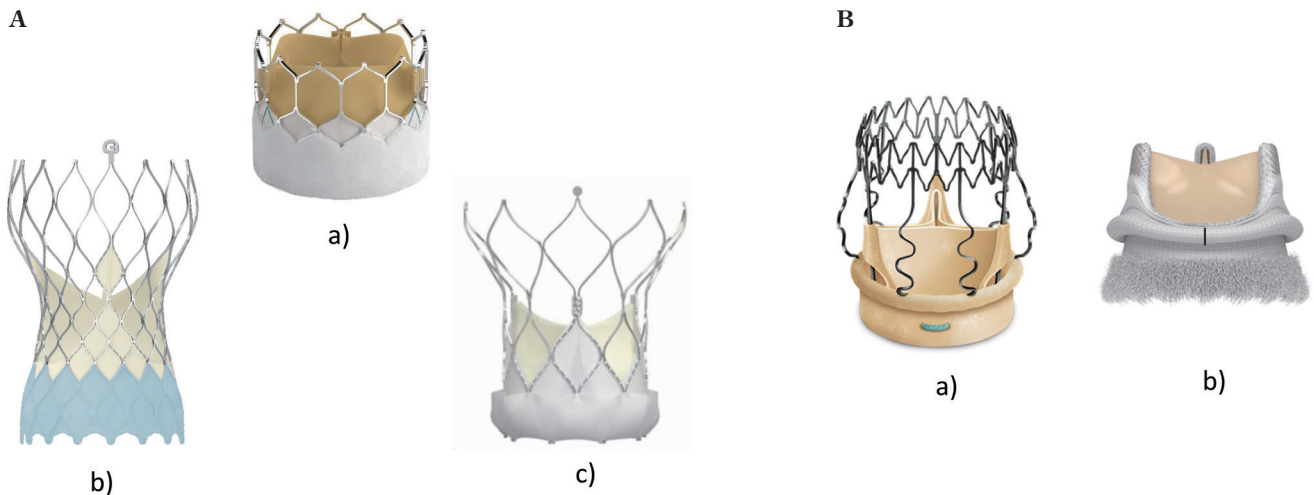


図1 代表的な経カテーテル移植弁と代表的なスーチャーレス (sutureless) 弁

A : a) サピエン3 Ultra RESILIA (画像提供：エドワードライフサイエンス株式会社), b) Evolute™ PRO+システム (画像提供：日本メドトロニック株式会社), c) Navitor (画像提供：アボットメディカルジャパン合同会社), B : a) Perceval (リヴァノヴァ株式会社), b) Intuity Elite (エドワーズライフサイエンス株式会社)

RESILIA心膜を搭載した生体弁〔インスピリス RESILIA大動脈弁(エドワーズライフサイエンス株式会社), マイトリス RESILIA生体弁(エドワーズライフサイエンス株式会社)〕も登場した。これらの弁は、ドライでshippingされるという点が画期的で、これを用いることで人工血管に生体弁を縫着した既成composite弁を作製できる可能性もあり、期待が高まる。

4. 経カテーテル移植弁

2022年にCribierらが大動脈弁狭窄症(AS)患者に緊急で経カテーテル的に人工弁を挿入して¹⁰⁾以来、急速に経カテーテル的弁膜症治療(transcatheter valve therapies, TVT)が発展してきた。まずはASに対してのTVTいわゆるTAVI(transcatheter aortic valve implantation)が臨床に導入され、数々の心臓再同期療法(CRT)を経て、現在では外科的置換術とほぼ同等、もしくは対象患者によってはより優れた治療法となっている。特に、生体弁の劣化による再手術例ではその利点が顕著で、多くの患者に福音となった。用いられる弁は生体弁と同じものであるが、細いシース内にloadingされる際の挿入時の損傷・ストレス、また、弁を支える構造上の違いから、通常の生体弁よりも耐久年数は劣り、約8年といわれる¹¹⁾。現在、本邦で使用できるTVT弁はEvolut PRO+システム(自己拡張型, ブタ弁), サピエン3(バルーン拡張型, ウシ心膜)とNavitor経カテーテル生体弁システム(自己拡張型, ウシ心膜)の3機種である(図1A)。サピエン3 Ultra RESILIAは、2023年よりRESILIA心膜を採用したモデルとなった。構造の進化は、主にparavalvular leakage(PVL)を防ぐためのものであり、

基部のスカートを変化させPVLの減少を実現している^{12), 13)}。また、Evolute™ Fxでは、マーカの搭載により視認性が高まった。大動脈弁閉鎖不全(AR)のTVTは、AS用デバイスを用いた初期成績は不良であったがAR専用デバイスにより改善している¹⁴⁾。肺動脈弁に対するTVT用弁として、Harmony経カテーテル肺動脈弁システムTPV, サピエン3が本邦でも使用可能である。僧帽弁, 三尖弁に対しては、まずクリップによる治療が先行し、人工弁を用いたTVTは、現在欧州を中心に盛んに臨床試験が行われている段階である。

5. スーチャーレス(sutureless)弁

スーチャーレス弁はrapid deployment弁とも呼ばれ、弁輪との縫着を要せず、ステントの拡張力により人工弁を固定し、ASに対する外科的大動脈弁置換に用いられている弁。2019年からPerceval生体弁(リヴァノヴァ株式会社), Intuity弁(エドワーズライフサイエンス株式会社)(図1B)が本邦にも導入された。細径のシースに格納するTAVI弁に比し、挿入時の弁損傷が少ないとされる。心停止時間を短縮することができ、多弁手術、複合手術での低侵襲化を図る目的で使用されている。小切開心臓手術においても有用で、良好な中期成績が報告されている^{15), 16)}。

6. 高分子弁(polymeric heart valves, PHV)

最近のPHVの研究では、ePTFE(延伸ポリテトラフルオロエチレン)のような以前のポリマー技術に比べ、*in vivo*試験において血栓形成や石灰化が減少し、良好な流体力学特性と耐久性が実証されている¹⁷⁾。微細構造の障害を起こさ

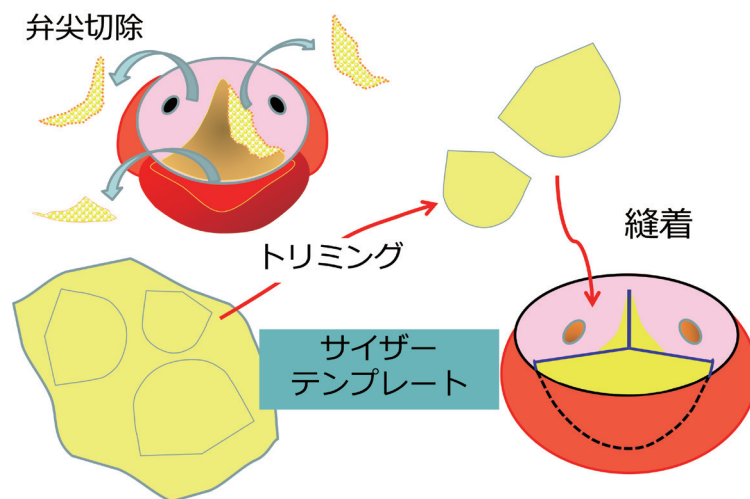


図2 Aortic valve neocuspidization (尾崎法)

ず小さな口径に圧縮可能なPHVは、TVTへの応用が期待されるが、まだ長期間の*in vivo*での耐久性が検証されていない。2019年から行われたsiloxane-based polyurethane-ureaで作られたTria LP弁の臨床治験では生体弁と同等の結果が得られており¹⁸⁾、より大規模で長期の治験が待たれる。

7. 再生医療・遺伝子工学的人工弁開発

ECMとしてpolyglycolic acidなどの生(体内)分解性エラストマーを弁形状に成形して弁位に移植し、自己細胞の侵入を図り、最終的に自己弁化させる研究がなされている。その多くは、骨髄から採取した幹細胞、上皮細胞などをseedingすることで自己組織化を促進しようとしている^{19),20)}。強度(耐圧)の問題と小児の心疾患をターゲットにしているため、ほとんどが肺動脈弁置換用として開発されているが、現在まだ臨床で使用できるものはない。

我々は、生体内組織形成術(in-body tissue architecture, iBTA)で作製したシート(biosheet)をECMとして用いると、高耐圧を必要とする大動脈弁置換が可能かについての研究を行っている。iBTAは、生体内に異物が侵入した際に周囲をコラーゲンのカプセルが覆う生体反応を利用しており、皮下に特殊な鋳型を埋植しその中に純コラーゲン組織を得る技術である²¹⁾。ヤギの皮下に鋳型を2カ月間埋植し、形成されたbiosheetを用いて同ヤギにaortic valve neocuspidization(尾崎法)(図2)を行った。6カ月が経過すると自己組織化が進み、弁は内皮細胞に覆われ、 α -SMA(α -smooth muscle actin)陽性細胞が大動脈壁から侵入し、心室側には弾性線維が形成されていた(図3)。1年経過しても石灰化は全くみられなかった。一方、グルタルアルデヒド固定自己心膜では、細胞侵入は全くみられず、著明な石

灰沈着を示した²²⁾(図4)。交連部に裂隙を生じたものもあり、強度の点ではまだ問題はあるが、iBTAは厚さを自由にデザインできるため、より強度のあるbiosheetを作製し交連部に使用することで対応可能ではないかと考えている。

遺伝子工学の弁への応用として α -Gal[GGTA1-/-] and NeuGc[CMAH-/-] 遺伝子をノックアウトしたブタ、もしくはウシから生体弁材料を採取する方法が確立されつつある⁶⁾。しかし、大動物に対して遺伝子操作を行うためのコストを考えると、当分の間、商業製品として普及することはないと思われる。

8. まとめ

臨床においては、機械弁および生体弁で大きな進歩はしばらくの間はみられていない。TVTの急激な普及に伴う人工弁やデリバリーシステムは急速に進化を遂げ、さらに適応範囲を広げている。再生医療、遺伝子工学は革命的な変化をもたらす可能性を秘めているが、まだ道半ばである。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Bouhout I, El-Hamamsy I: The Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial (PROACT): Lower is better, but is it good enough?. *Glob Cardiol Sci Pract* **2019**; **2**, 2019
- 2) Langenaeken T, Vanoppen A, Janssens F, et al: DOACs in the Anticoagulation of Mechanical Valves: A Systematic Review and Future Perspectives. *J Clin Med* **12**: 4984, 2023
- 3) Schaller T, Scharfschwerdt M, Schubert K, et al: Aortic valve replacement in sheep with a novel trileaflet mechanical heart valve prosthesis without anticoagulation. *JTCVS Open* **7**: 76-88, 2021

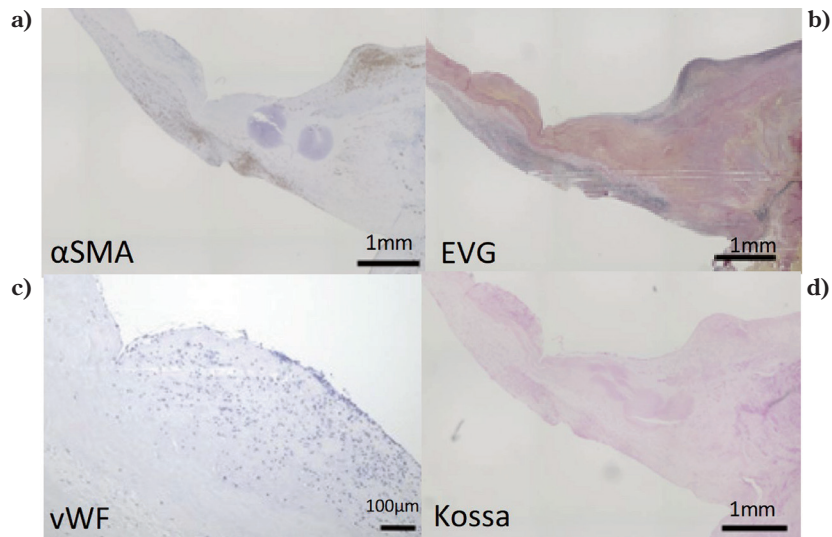


図3 術後6カ月 biosheet組織像

- a) 3カ月モデルに比べ、 α -SMA陽性細胞が弁尖まで浸潤している。
- b) 左室流出路側に新たに弾性線維が出現している。
- c) Biosheet表面にvWF陽性細胞を認め、それにより内皮細胞で覆われている。
- d) Kossa染色では明らかな石灰化は認めない。

	自己心膜 POD2	自己心膜 POY1	Biosheet POY1
Macro			
XP			
CT			

図4 心臓XP(マンモグラフィ)・CT[最大値投影法(MIP)で再構成]との比較

グルタルアルデヒド固定自己心膜に著明な石灰沈着がみられるが、biosheet弁には1年後も石灰沈着は全くみられない。

- 4) Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, et al: Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* **58**: 467-83, 1969
- 5) van Wachem PB, Brouwer LA, Zeeman R, et al: In vivo behavior of epoxy-crosslinked porcine heart valve cusps and walls. *J Biomed Mater Res* **53**: 18-27, 2000
- 6) Perota A, Lagutina I, Duchi R, et al: Generation of cattle knockout for galactose- α 1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation* **26**: e12524, 2019
- 7) Nair V, Law KB, Li AY, et al: Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc Pathol* **21**: 158-68, 2012
- 8) Hawkins RB, Frischtkat HL, Kron IL, et al: Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with

- Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose. *J Card Surg* **31**: 446-8, 2016
- 9) De La Fuente AB, Wright GA, Olin JM, et al: Advanced Integrity Preservation Technology Reduces Bioprosthesis Calcification While Preserving Performance and Safety. *J Heart Valve Dis* **24**: 101-9, 2015
 - 10) 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
 - 11) Martin C, Sun W: Comparison of transcatheter aortic valve and surgical bioprosthetic valve durability: A fatigue simulation study. *J Biomech* **48**: 3026-34, 2015
 - 12) Nazif TM, Cahill TJ, Daniels D, et al: Real-World Experience With the SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve: A Propensity-Matched Analysis From the United States. *Circ Cardiovasc Interv* **14**: e010543, 2021
 - 13) Rao G, Sheth S, Donnelly J, et al: Early Real-World Experience with CoreValve Evolut PRO and R Systems for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Interv Cardiol* **2019**: 1906814, 2019
 - 14) Costanzo P, Bamborough P, Peterson M, et al: Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Pure Aortic Regurgitation With Dedicated Devices. *Interv Cardiol* **17**: e11, 2022
 - 15) Baran C, Durdu MS, Gumus F, et al: Sutureless aortic valve replacement with concomitant valvular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **155**: 2414-22, 2018
 - 16) Niinami H, Sawa Y, Shimokawa T, et al: 1-year outcomes of patients implanted with the Perceval sutureless valve: the Japanese post-marketing surveillance study. *Heart Vessels* **38**: 949-56, 2023
 - 17) Singh SK, Kachel M, Castillero E, et al: Polymeric prosthetic heart valves: A review of current technologies and future directions. *Front Cardiovasc Med* **10**: 1137827, 2023
 - 18) 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
 - 19) Driessen-Mol A, Emmert MY, Dijkman PE, et al: Transcatheter implantation of homologous "off-the-shelf" tissue-engineered heart valves with self-repair capacity: long-term functionality and rapid in vivo remodeling in sheep. *J Am Coll Cardiol* **63**: 1320-9, 2014
 - 20) Shinoka T, Breuer CK, Tanel RE, et al: Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg* **60**: S513-6, 1995
 - 21) Nakayama Y, Tsujinaka T: Acceleration of robust "biotube" vascular graft fabrication by in-body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **102**: 231-8, 2014
 - 22) Kawashima T, Umeno T, Terazawa T, et al: Aortic valve neocuspidization with in-body tissue-engineered autologous membranes: preliminary results in a long-term goat model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **32**: 969-77, 2021