

遠隔期耐用性の向上：現状と展望

大阪大学心臓血管外科

前田 孝一

Koichi MAEDA



1. はじめに

これまで重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis, AS) に対する外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement, SAVR) は、ASに対するゴールドスタンダード治療として重要な役割を担ってきており、特に機械弁、人工弁の耐久性も含めて非常に良好な長期予後が得られている^{1), 2)}。一方で、2002年に低侵襲大動脈弁治療の1つとして経カテーテルの大動脈弁置換術 (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) もしくはtranscatheter aortic valve implantation, TAVI) が開発された。当初、その適応は高齢者などの高リスク症例に限定されていたが、低リスク患者におけるTAVRとSAVRのrandomized controlled trial (RCT)^{3), 4)}の結果をもとに、現在低リスク患者にも適応が広がった。このように、TAVRの適応が低リスク患者もしくは若年層へと拡大する中で、長期耐久性の確保は喫緊の課題である。本稿では、2025年10月現在までの耐用年数に関するエビデンスや生体弁機能不全 (bioprosthetic valve dysfunction, BVD) について、外科的生体弁と経カテーテル的生体弁との比較や将来の展望を述べる。

2. 大動脈弁位人工弁

大動脈弁位人工弁は一般に機械弁、生体弁に分けられ、生体弁はさらに外科的生体弁と経カテーテル的生体弁に分けられる。

1) 機械弁

以前はボール弁、ディスク弁などが使用されていたが、

現在使用されている機械弁はいわゆる二葉弁である。耐久性の面では生体弁と比較し、半永久的に優れているとされるが、一生涯抗凝固療法が必要であることが最大の欠点であり、一定の出血と血栓塞栓のリスクが伴う。この出血と血栓塞栓については、様々なRCTが行われてきた。例えば機械弁の1つであるON-X弁 (泉工医科工業社) については、低用量ワルファリン [国際標準比 (INR) 1.5~2.0でコントロール] で出血性合併症が少なく、脳梗塞、死亡率は通常量と変化なかった⁵⁾。一方で、抗血小板療法や直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) については推奨されていない [推奨クラスⅢ (一部Ⅱbもあり)]。特に、本邦のAS患者には高出血リスク群が多いとされるため⁶⁾、術後の抗凝固療法については非常に頭を悩ませる問題である。

2) 生体弁

①外科的生体弁

ウシやブタの組織から作製された生体弁は、現在使用される人工弁のほとんどを占める。生体弁は機械弁と比較し、半永久とまではいかないが、20年近く耐久性が示されている¹⁾。現在も良好な耐久性が維持されるべく、抗石灰化処理についての様々な研究や、弁尖に負荷の少ないフレームデザインのモデルチェンジなどが行われており、現在使用できる新しい外科的生体弁 (図1a~c) についてはその効果を判定中ではあるが^{7), 8)}、より長期の耐久性が期待される。

生体弁植込み後、3~6ヶ月以内は血栓塞栓症のリスクが高いとされるため^{9), 10)}、「弁膜症治療のガイドライン」¹¹⁾ではSAVR術後最低3ヶ月、出血リスクが高くない患者であれば6ヶ月の抗凝固療法を行うことが推奨されている (推奨クラスⅡa)。その後は、血栓塞栓症のリスクがない患者であれば抗凝固療法はfreeとなるように、外科的生体弁は機械弁と比較して抗凝固療法の制限が少ないことが挙げられる。

■ 著者連絡先

大阪大学心臓血管外科

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

E-mail. maeda.kouichi.med@osaka-u.ac.jp

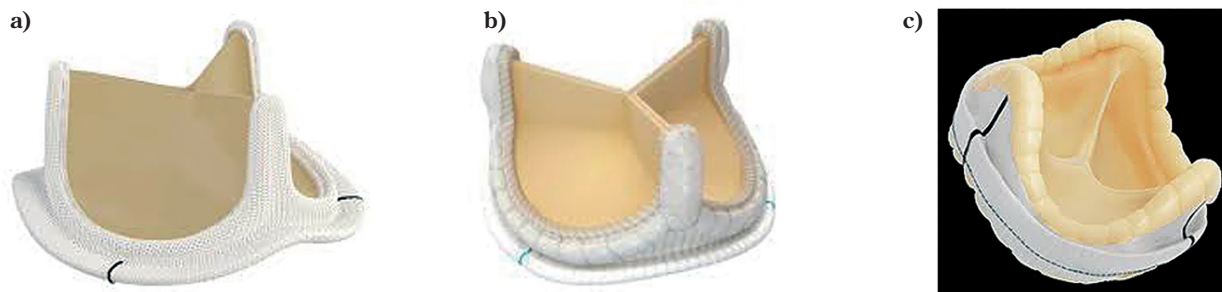


図1 本邦で販売されている主な大動脈弁位外科的生体弁

a)INSPIRIS RESILIA (Edwards Lifesciences社)は、RESILIA心膜(ウシ心膜)を採用することによりさらに石灰化抑制効果が向上した。また将来のvalve-in-valveを考慮し、一定の圧で弁座が外周方向に均一に拡張するよう設計されている(VFitテクノロジー)。
b)Avalus Ultra™ (Medtronic社)はウシ心膜を採用しており、従来の α アミノオレイン酸処理により石灰化を抑制している。また、若干固く構造された弁座が正円性を保つことで耐久性を獲得する一方で、ステントポストの骨格は弁座と独立しているため、柔軟性を併せ持つとされる。
c)Epic™ Max (Abbott社)は弁尖にプタ弁、骨格周囲にウシ心膜を採用している弁である。プタ弁特有の良好な血行動態に加え、他社製品よりステントポストの高さが低いのも特徴である。

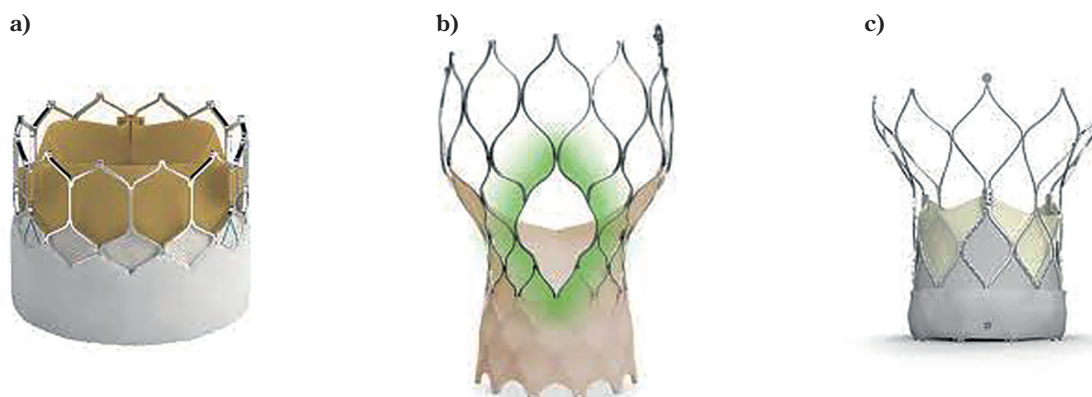


図2 本邦で販売されている主な大動脈弁位経カテーテル的生体弁

a)SAPIEN3 Ultra RESILIA (Edwards Lifesciences社)は、本邦で市販されている唯一のバルーン拡張型カテーテル弁である。外科的生体弁で採用されていたRESILIA心膜(ウシ心膜)を採用することにより、さらに石灰化抑制効果が向上した。
b)Evolut™ FX+ (Medtronic社)は、すべての生体弁で唯一プタ心膜を採用している自己拡張型カテーテル弁である。また、唯一のsupra-annularデザインであり、外科的生体弁で採用されている α アミノオレイン酸処理により石灰化を抑制している。さらに留置後の冠動脈アクセスのため、大きなwindowが作製された。
c)Navitor™ VISION (Abbott社)は、ウシ心膜を採用しているintra-annularデザインの自己拡張型カテーテル弁である。2 mm刻みの弁サイズ選択が可能で、intra-annularデザインのため、留置時の血行動態の影響を受けにくいといった特徴がある。

②経カテーテル的生体弁

経カテーテル的生体弁(図2a～c)は、各企業が外科的生体弁の開発で培ったノウハウを活かして開発された〔図1の本邦で販売されている主な大動脈弁位外科生体弁(sutureless弁は除く)〕。

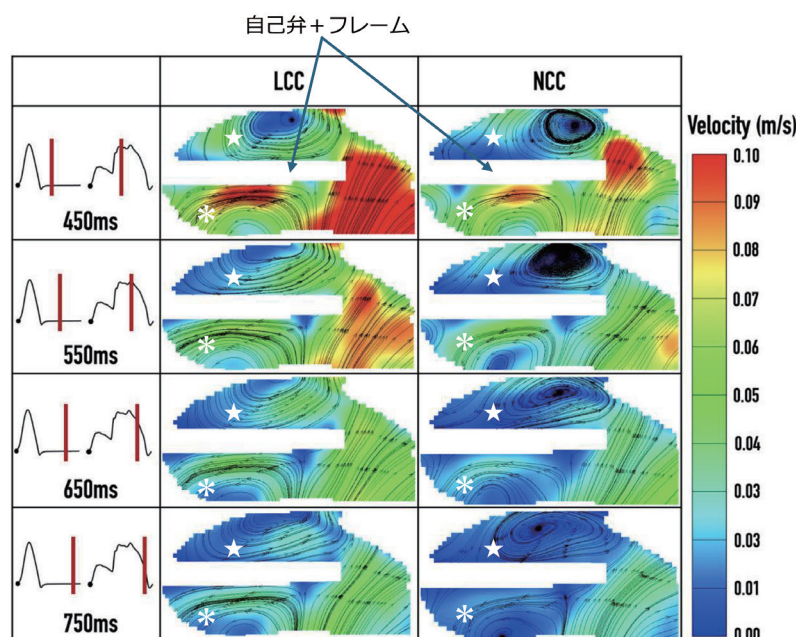
素材としては、外科的生体弁で用いられているウシ心膜弁が主であるが、外科的生体弁では使用されていないプタ心膜弁が使用されている機器もある。TAVR後の抗血小板療法や抗凝固療法については様々な試験が行われているが、最終的な結果に至っているものは少なく、現在のところ確かなエビデンスはない^{12)～14)}。そのため現在の「弁膜症治療のガイドライン」では、TAVR開始となったRCTのプロトコルに順じて、術後半年は2剤の抗血小板療法を開始し、最終的に1剤に減量することが推奨されているが、

実際は欧米のガイドラインのように、特に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後でない限り、当初より1剤の抗血小板剤の使用で経過をみていることが多いようである。

3. 外科的生体弁と経カテーテル的生体弁の耐久性

耐久性に影響する因子としては、①抗石灰化処理、②弁尖にかかる血行力学的な負荷、③血栓弁の3つが挙げられる。①抗石灰化処理については前述の通り、外科的生体弁で開発・進歩してきたものだが、現在多く使用されている経カテーテル的生体弁についてもその技術が応用されている。②弁尖にかかる血行力学的な負荷については、ステントポストの高さや柔軟性、さらには弁座の硬さ(正円性の担保の必要性)など外科的生体弁で長年研究され、耐久性試験を行うなど試行錯誤を繰り返し開発されてきた。その

a) intra-annular デザイン



b) supra-annular デザイン

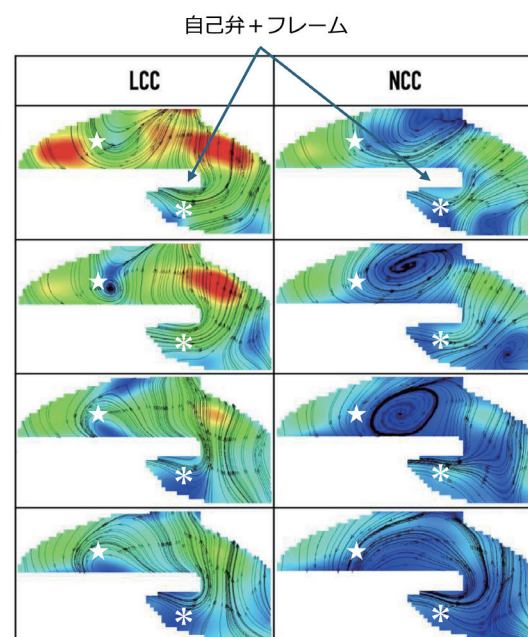


図3 経カテーテル的生体弁留置後のバルサルバ洞および生体弁内血流の関係 (文献15を一部改変)

自己弁とバルサルバ洞 (☆印)、自己弁と生体弁弁腹 (*印) における血流について、intra-annular デザイン (a) の方が終始血流速度が遅いことが確認できる。
LCC, left coronary cusp; NCC, non-coronary cusp.

ノウハウを経カテーテル的生体弁でも活かしているわけだが、少し外科的生体弁とは異なる考える。

外科的生体弁は自己弁尖が切除されることにより、弁置換後のバルサルバ洞内の血流はほぼ置換前と同様であるとえられる。一方で、経カテーテル的生体弁では自己弁は生体弁の周りを覆うように残存することから、置換前と異なった血流が生じることとなる。特に、intra-annular デザインの生体弁弁腹には急峻な立ち上がりとなることから、ストレス負荷が予想される (図3)¹⁵⁾。ただし、supra-annular デザインの経カテーテル的生体弁は、より上方に生体弁が存在するため、前者ほど急峻な立ち上がりとはならないことが見込まれる。

さらに③血栓弁について、実際に経カテーテル的生体弁 (特に intra-annular デザイン) の血栓弁発生率が外科的生体弁よりも高値なのは¹⁶⁾、この急峻な立ち上がりも影響しているのかもしれない。

これらの耐久性については、外科的生体弁で行われた前向きレジストリ研究はほとんど行われていない。その理由として、当初は予後がそれほど長くないハイリスク患者を中心に使用されていたためと考えられる。その後、中リスク患者、低リスク患者へと適応を拡大する中で、近年耐久性について本格的に議論されるようになった。経カテーテル的生体弁の耐久性として有名なデータは、NOTION

(Nordic Aortic Valve Intervention) trialが挙げられよう¹⁷⁾。本trialは、70歳以上の患者のうち、TAVRもしくはSAVRが施行可能なAS患者についてのRCTであり (平均すると low risk であったが、いわゆる low risk trial ではない)、TAVR で使用された経カテーテル的生体弁はMedtronic社のCoreValve™で、外科的生体弁は当時使用できた複数の生体弁が使用された。こちら10年の結果では生存率は全く同等であったことが示されたが、同時に外科的生体弁と経カテーテル的生体弁の耐久性についての比較も検討された¹⁸⁾。後に、Valve Academic Research Consortium-3 (VARC-3) で定義付けられることとなる指標で生体弁機能不全 (BVF) を評価したが¹⁹⁾、いわゆる BVF 中の人工弁構造的劣化 (structural valve deterioration, SVD) の発生率については、外科的生体弁が劣っていた結果となった (図4a)¹⁸⁾。ただし、SVD の定義では弁周囲逆流は含まれておらず (non-SVD に含まれている)、いわゆる実臨床で問題となる BVF の発生率について差は認めなかった (図4b)¹⁸⁾。本研究で使用された外科的生体弁は、現在耐久性の問題から市販が中止となった機器が4割近く使用されている一方で、経カテーテル的生体弁についてはCoreValve™のみが使用されていたなど、現在の実臨床を反映していない部分も考えられるものの、経カテーテル的生体弁の耐久性については想像以上に良好であると考えられる。

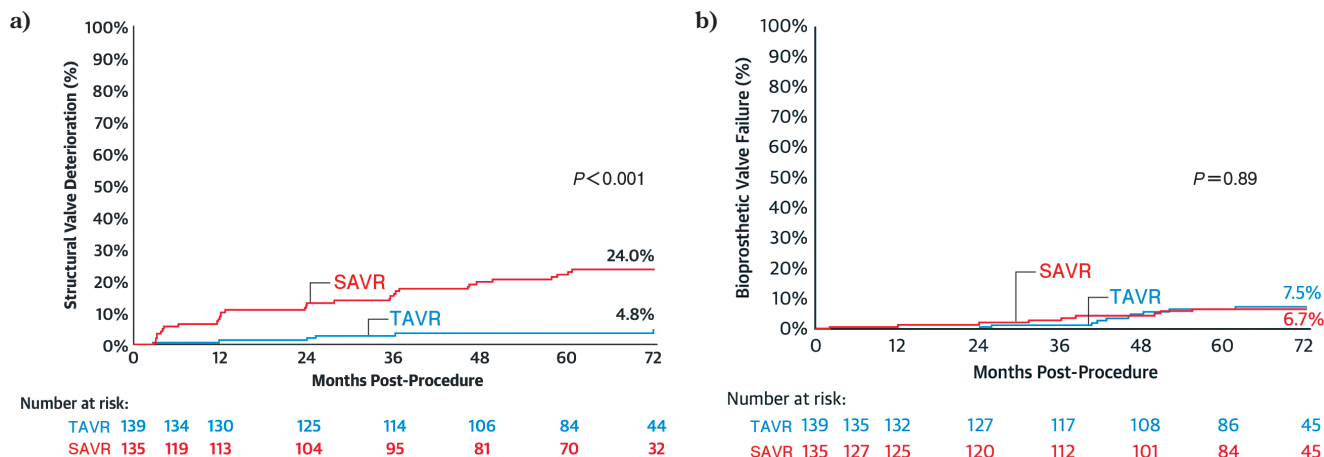


図4 生体弁構造劣化 (SVD) 発生率 (a), 人工弁機能不全 (BVF) 発生率 (b) (文献18より引用)
TAVRはSAVRと比較し、SVD発生率は有意に低率であったがBVF発生率は同等であった。

4. おわりに

外科的生体弁、経カテーテル的生体弁ともにその血行動態や耐久性について日々研究されている。前述の通り、未だはっきり両者を比較したエビデンスはない。しかし、耐久性がベストなのは自己弁と同様の血行動態であること、つまり、解剖学的にできるだけ治療前と同様の「かたち」であることが重要と考え、僅差ではあるが超長期のデータのある外科的生体弁に軍配が上がるのではないかと考える。一方で経カテーテル的生体弁の欠点は自己弁が残存していることと考えるが、昨今からの経カテーテル技術は目を見張るものがあることから、カテーテル技術を用いてリスクなく自己弁を切除し、TAVRを行う結果、SAVRと何ら変わらないような時代が早晩くるかもしれない。

利益相反の開示

前田孝一：【講演料など】【研究費・寄附金】日本メドトロニック株式会社、エドワーズライフサイエンス合同会社

文 献

- 1) Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al: Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* **99**: 831-7, 2015
- 2) Johnson S, Stroud MR, Kratz JM, et al: Thirty-year experience with a bileaflet mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **157**: 213-22, 2019
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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**: 1202-1210; discussion 1210-1, 2014
- 6) Mizutani K, Nakazawa G, Yamaguchi T, et al; Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria associated with 2-year bleeding events and mortality after transcatheter aortic valve replacement discharge: a Japanese Multicentre Prospective OCEAN-TAVI Registry Study. *Eur Heart J Open* **1**: oeab036, 2021
- 7) Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, et al; COMMENCE Trial Investigators: Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. *Ann Thorac Surg* **115**: 1429-36, 2023
- 8) Sabik JF 3rd, Rao V, Dagenais F, et al; PERIGON Investigators: Seven-year outcomes after surgical aortic valve replacement with a stented bovine pericardial bioprosthesis in over 1100 patients: a prospective multicentre analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* **67**: ezae414, 2024
- 9) Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, et al: Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* **308**: 2118-25, 2012
- 10) Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al: High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* **25**: 1111-9, 1995
- 11) 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
- 12) Collet JP, Van Belle E, Thiele H, et al; ATLANTIS Investigators of the ACTION Group: Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J* **43**: 2783-97, 2022
- 13) Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al: Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve

- Implantation. *N Engl J Med* **382**: 1696-707, 2020
- 14) Dangas GD, De Backer O, Windecker S: A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. Reply. *N Engl J Med* **383**: e8, 2020
 - 15) Madukauwa-David ID, Sadri V, Midha PA, et al: An Evaluation of the Influence of Coronary Flow on Transcatheter Heart Valve Neo-Sinus Flow Stasis. *Ann Biomed Eng* **48**: 169-80, 2020
 - 16) Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al; RESOLVE; SAVORY Investigators: Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* **389**: 2383-92, 2017
 - 17) Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, et al: Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J* **45**: 1116-24, 2024
 - 18) 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
 - 19) VARC-3 WRITING COMMITTEE; Gènéreux P, Piazza N, Alu MC, et al: Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* **42**: 1825-57, 2021