

## 人工弁の進歩 2024

国立循環器病研究センター心臓外科

福嶋 五月

Satsuki FUKUSHIMA



### 1. はじめに

高齢化社会が進むとともに心臓弁膜症患者は増え続けている。心臓弁膜症治療の非薬物療法には、経カテーテル的手術と外科的直達手術があり、また弁形成術と弁置換術がある。それらのうち、本稿においては弁置換術に用いる人工弁について、大動脈弁疾患、僧帽弁疾患、三尖弁疾患、肺動脈弁疾患に分けて、それぞれ最新の知見を中心に解説する。

### 2. 大動脈弁疾患における人工弁

大動脈弁疾患は大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis, AS) と大動脈弁閉鎖不全症 (aortic valve regurgitation, AR) に大別されるが、非薬物治療の対象となるのはASが多い。ASに対する治療が、約20年前に経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) の開発により大きく変化したことは周知のとおりである。TAVRは益々発展し、従来は外科的大動脈弁置換術 (SAVR) の適応であった症例にまで大きく適応を広げており、その中でSAVRを見直す動きが活発化している。大動脈弁疾患におけるlifetime managementとして初回interventionの方法は重要であり、弁輪拡大を伴うSAVRの報告が増えている。一方、ARに対するTAVRは開発途上であり、SAVRもしくは弁形成術・弁温存術が治療の中心である。それぞれについて解説する。

#### 1) ASに対するTAVR

TAVRは開発以来、数多くのハイクオリティな大規模研究が行われてきた。近年のトピックは、①low-risk例への

適応拡大の是非、②それに伴うTAVRの長期遠隔成績の検証、③中等度ASへの介入の是非、であるが、2023年にはlow risk例のTAVRとSAVRを比較した重要な論文が2編公表された。1つは、PARTNER 3研究の5年成績である<sup>1)</sup>。これはバルーン拡張型人工弁の成績であるが、5年後の全死亡・脳卒中・再入院をすべて合わせたcomposite outcomesは、TAVRがSAVRを上回るものの、その差は徐々に狭まる傾向にあり、全死亡のみを取り上げるとTAVRとSAVRの成績は3年を目途に逆転するという現象が見られた。また、脳卒中に関しては、SAVRが術直後に多いのに対して、TAVRは徐々に増加傾向にあり、5年成績はほぼ同等と言えるまでその差が縮まった。

もう1つはEvolut Low Risk研究であるが、これは自己拡張型人工弁の3年成績である。3年後の全死亡と脳卒中を合わせたcomposite outcomesは、TAVRがSAVRを上回りその差は時間経過とともに徐々にではあるが拡大する傾向が見られた<sup>2)</sup>。これらの相反する結果に対して、多くのサブ解析や考察が行われているが一定の見解は得られてはいない。本邦からは、Maedaらが自験例を術後5年まで後向きに検討し報告した。特にlow-risk症例においては、SAVR後の生存率が年齢と性別をマッチさせた一般健康人との間に有意差を認めなかったのに対して、TAVR後は有意に生存率が低いことが示された<sup>3)</sup>。現状ではエビデンスとして、low risk症例に対するTAVRが無条件に認められることはないものと結論づけられる。しかしながらリアルワールドでは、特に米国の65歳未満の患者において50%以上がTAVRを選択され増加傾向にある<sup>4)</sup>など、TAVR指向の勢力は止まらない。low risk例へのTAVR vs. SAVRの議論は、より多くのデータを収集し多角的な視点から評価することが求められている。

一方、TAVRにおけるバルーン拡張型あるいは自己拡張

#### ■ 著者連絡先

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

型人工弁の比較において、短期成績はエビデンスとリアルワールドを考慮すると、有意差はないものと結論づけられる。それぞれの特徴を理解し、症例ごとに選択するのが望ましいと考えられる。長期成績については、各国のレジストリから検討されてはいるものの、現時点では有意差を証明された報告はなく、結論が出ていない。また、TAV-in-TAVが本邦において保険償還されるようになったのは2023年の大きなトピックである。この方法を用いることで、本邦においてもASに対しては20年を超える経カテーテル的治療が現実的になってきたと言える。

また、超高齢・重篤な合併症などsuper high risk症例へのTAVRも重要なトピックであり、ここでの外科医の貢献が期待されている。すなわち、開胸による経大動脈アプローチによるTAVRや開胸下にTAVRと同時に実施する冠動脈バイパスである。本邦のMizoteらより、透析患者に対するTAVRの成績が公表された<sup>5)</sup>。自験例101例の透析患者と494例の非透析患者の5年成績の比較では、短期成績では有意差がないものの、透析患者の生存率は低く、構造的弁劣化(SVD)の発生頻度が高いという結果であった。従来より、生体弁機能不全は透析患者においてより早期に出現すると言われているが、TAVRにおける知見はほとんどなく、さらなる結果の報告が待たれる。

## 2) SAVR

現在の主なSAVRの適応は、若年者AS・TAVR非適応の高齢者AS・ARである。SAVRに用いられる人工弁は機械弁と生体弁に大別され、主に年齢により選択が決定される。生体弁の耐用年数が10～15年であるため、生体弁を使用された場合に2度以上の再手術が予想される60歳未満の患者には機械弁を選択され、2度以上の再手術の可能性が低い65歳以上は生体弁が選択される。60～65歳の患者には患者の背景や基礎疾患、生活習慣や希望などを総合的に考慮して判断される<sup>6)</sup>。

まず機械弁であるが、使用症例数が年々減少していることが知られている。この原因はリウマチ性弁膜症の減少、大動脈弁形成やRoss手術など人工弁を使用しない手術の増加、再手術への信頼性の向上から生体弁選択の増加、などが考えられる。一方で、60歳未満に対する機械弁AVR後の遠隔成績が近年報告されている。年齢・性別をマッチさせた一般健康人と比較したところ、有意に生存率が低く、特に塞栓や出血性合併症の多いことが指摘される一方、再手術率が低いことが改めて確認された<sup>7)</sup>。現状からは機械弁が増加する状況は想像できないものの、ワルファリンによる抗凝固療法を変えられるような新規薬剤もしくは新規機械弁が開発されれば、機械弁がリバイバルして使用され

ることがあるかもしれない。

次に、ほとんどのSAVRに用いられる生体弁であるが、従来からウシ由来の心膜弁とブタ大動脈弁がある。いずれも10～20年程度を目処にアップグレードされてきた。長期成績を比較すると、最新のものでなく一世代前の生体弁の比較となることが多い。その中で、ウシ由来とブタ由来の生体弁の長期成績の差は明確には結論がないと言える<sup>8)</sup>。したがって、生体弁の種類は外科医の好みもしくは病院の方針などで決定されているものと考えられるが、特に比較的若年者においては生体弁の種類やサイズを選択する上で、将来的な機能不全に陥った外科生体弁に対するTAVI(TAV-in-SAV)を念頭に入れざるを得ない。TAV-in-SAVが適切に実施できるように、CTスキンのイメージからシミュレーションするなどの工夫が行われている。特に、TAV-in-SAVにおけるprosthesis-patient mismatch(PPM)を回避するために考案された、初回手術時のY-Incisionにより大動脈弁輪およびValsalva洞を拡大し、より大きな生体弁を用いるSAVRは記憶に新しく<sup>9)</sup>、この方法が特に体格の小さなアジア人に対するlife-time managementに果たす役割が積極的に議論されている。

ARは、現時点では経カテーテル的アプローチは困難であり、SAVRもしくは大動脈弁形成術が非薬物療法となる。本邦のKuboらはARに対する大動脈弁形成術の自験例268例の成績を2023年に公表した<sup>10)</sup>。ここで示された良好な遠隔期成績は、大動脈弁形成術を推進するのに十分な理論的根拠となりうる。しかしながら、本邦においてARに対する弁形成術は一般的に行われているとは言えない状況である。むしろ、ARに対しては右小開胸もしくは鏡視下手技を発展させた低侵襲AVRが良い選択肢となっている。従来からの生体弁とは少し異なるrapid deployment aortic valveの販売が始まり、5年以上が経過している。2種類が販売されているが、いずれもimplantabilityの向上とそれに伴う心停止時間の減少が報告されている。特に、右小開胸もしくは鏡視下手技を発展させた低侵襲(MICS)AVRが多くの施設で実施されるようになったが、rapid deployment aortic valveはMICS AVRにおいて特に有用であることが知られている。本邦のHosobaらは、216例の完全鏡視下AVRを行い良好な成績を公表しており<sup>11)</sup>、MICS AVRはますます増加するものと予想され、その中でrapid deployment aortic valveは特にMICS AVRの推進に拍車をかけるものと考えられる。

## 3. 僧帽弁疾患に対する人工弁

僧帽弁疾患に対する人工弁の使用は減少傾向が著しい。

その原因として、まずリウマチ性弁膜症が大幅に減少したことが挙げられる。次に、Type 2 僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する形成術の比率が上昇したことが挙げられる。さらに症例数は少ないものの、Type 1 MRやType 3b MRなど MVRが推奨されていた病態に対して、近年は経カテーテルの僧帽弁形成術 (MTEER) が一般的になってきたことが挙げられる。

僧帽弁疾患に対する人工弁は、大動脈弁と同じく機械弁とウシ心膜、もしくはブタ大動脈弁を用いた生体弁が販売されている。経カテーテル的MVRは開発途上であり<sup>12)</sup>、主な原因は僧帽弁前尖の左室流出路への干渉など解剖学的な要因と考えられる。これに対して、前尖を経カテーテル的に切開した上で経皮的僧帽弁接合不全修復術 (TMVr) を行うという方法も報告されている<sup>13)</sup>。一方、僧帽弁位生体弁の機能不全に対するTAVR弁の僧帽弁位への挿入は技術的には可能であるものの<sup>14)</sup>、現時点では保険診療になっていない。また SAVRに用いられる rapid deployment aortic valveは僧帽弁には開発されていない、というのが大動脈弁疾患に対する人工弁との違いである。したがって、MVRにおける人工弁選択はAVRとは異なり、SAVRよりも高齢まで機械弁が推奨される<sup>15)</sup>。

一方で、僧帽弁位の機械弁は大動脈弁位に比べて血栓弁や塞栓症の発症頻度が高いことが知られていることから、より高いPT-INRでワルファリン投与量が調整されており、したがって出血性合併症の発生頻度も高いとされる。これが、人工弁をより回避し、できる限り形成術を行うとする動機にもなっている。僧帽弁位の生体弁の長期成績は、大動脈弁より若干劣るといふ報告が多い<sup>16), 17)</sup>。ウシ心膜弁とブタ大動脈弁の違いは明らかではないことから、生体弁の選択は外科医に委ねられている。

#### 4. 三尖弁疾患に対する人工弁

三尖弁疾患も三尖弁狭窄症 (TS) と三尖弁閉鎖不全症 (TR) に分類されるが、それに対する非薬物治療は、僧帽弁疾患や大動脈弁疾患に比べて発展が遅れ、特に外科的三尖弁単独手術後の成績は短期・長期ともに不良であることが知られている<sup>18)</sup>。TSに対しては人工弁による置換術が第一選択となるのに対して、TRに対してはまず形成術が第一選択とされ、人工弁を用いた置換術は形成不能の場合に限られる。使用される人工弁は僧帽弁位に用いられるものであるが、機械弁もしくは生体弁の選択については結論が出ておらず<sup>19)</sup>、ガイドラインにおいても記載がない。機械弁において血栓弁が問題視されているが、人工弁を通過する血流速度に関連したものと考えられている。三尖弁位生

体弁の耐久性についてはまとまった報告がない<sup>20)</sup>。また、経カテーテル的三尖弁置換術 (TTVR) もTMVrと同様にTAVRまでの発展は見せていないが、研究が進められている<sup>21)</sup>。経カテーテル治療の発展とともに多くの研究成果が報告され、三尖弁疾患への非薬物治療が発展することが期待される。

#### 5. 肺動脈弁疾患に対する人工弁

肺動脈弁疾患は、心臓弁膜症のうち最も頻度が少なく、その多くは先天性心疾患に関連したものである。肺動脈弁狭窄症 (PS) と肺動脈弁閉鎖不全症 (PR) があり、いずれも形成術より人工弁による置換術が一般的であり、大動脈弁位に用いられる人工弁が使用されるが、ここでも機械弁と生体弁の優位性や選択に関しては明確な結論が得られておらず、ガイドラインにおいても記載がないのが現状である。一方、経カテーテル的肺動脈弁置換術 (TPVR) は、TPVR専用の人工弁が開発され、本邦において保険診療となっている<sup>22)</sup>一方、TAVRに用いられる人工弁を用いてTPVRが行われたという報告も散見される<sup>23)</sup>。

#### 6. おわりに

心臓弁膜症に対する人工弁の使用に関する近年の特徴として、生体弁使用の頻度が益々増加しており機械弁の使用頻度が減少している。これは経カテーテル的に生体弁により置換する技術が爆発的に発展していることと関連していると考えられる。生体弁の耐久性はいずれの報告からも10～20年程度であり、それを超える耐久性を有する生体弁はいまだに開発されていない。今後は、経カテーテル的弁置換術の技術的な発展を推し進める研究とともに、生体弁の耐久性を向上させる研究が推進されることが期待されている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

#### 文 献

- 1) Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al; PARTNER 3 Investigators: Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med* **389**: 1949-60, 2023
- 2) Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, et al; Low Risk Trial Investigators: 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **81**: 1663-74, 2023
- 3) Maeda S, Toda K, Shimamura K, et al: Long-term survival after surgical or transcatheter aortic valve replacement for low or intermediate surgical risk aortic stenosis: Comparison with general population. *J Cardiol* **81**: 68-75, 2023

- 4) Colombo A, Leone PP: Adoption of TAVR in Europe vs the United States: Is it Deja-Vù?. *J Am Coll Cardiol* **82**: 1903-5, 2023
- 5) Mizote I, Nakamura D, Maeda K, et al: Five-Year Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes in Chronic Hemodialysis vs. Non-Hemodialysis Patients Using Balloon-Expandable Devices. *Circ J* **11**: 2024 [Epub ahead of print]
- 6) 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
- 7) El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S, et al: Propensity-Matched Comparison of the Ross Procedure and Prosthetic Aortic Valve Replacement in Adults. *J Am Coll Cardiol* **79**: 805-15, 2022
- 8) Hickey GL, Grant SW, Bridgewater B, et al: A comparison of outcomes between bovine pericardial and porcine valves in 38,040 patients in England and Wales over 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* **47**: 1067-74, 2015
- 9) Yang B, Ghita C, Makkinejad A, et al: Early outcomes of the Y-incision technique to enlarge the aortic annulus 3 to 4 valve sizes. *J Thorac Cardiovasc Surg* **167**: 1196-205.e2, 2024
- 10) Kubo S, Tanaka A, Omura A, et al: Long-term Results of Valve-Sparing Aortic Root Replacement and Aortic Cusp Repair. *Ann Thorac Surg* **117**: 78-85, 2024
- 11) Hosoba S, Ito T, Mori M, et al: Endoscopic Aortic Valve Replacement: Initial Outcomes of Isolated and Concomitant Surgery. *Ann Thorac Surg* **116**: 744-9, 2023
- 12) Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, et al: 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* **78**: 1847-59, 2021
- 13) Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al: 5-Year Outcomes of Anterior Mitral Leaflet Laceration to Prevent Outflow Obstruction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024
- 14) Yamashita K, Fukushima S, Shimahara Y, et al: Early outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprosthesis in Japanese (MITRAL VIV study): a four-case series. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **68**: 1-8, 2020
- 15) Fialka NM, Watkins AR, Alam A, et al: Tissue versus mechanical mitral valve replacement in patients aged 50-70: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* **66**: ezae283, 2024
- 16) Wiechmann RJ, Lee LY, Yu Y, et al: Ten-year outcomes of surgical aortic valve replacement with a contemporary supra-annular porcine valve in a Medicare population. *JTCVS Open* **12**: 84-102, 2022
- 17) Rodriguez E, Smith R, Castro L, et al: Ten-Year Follow-Up of Mitral Valve Replacement With the Epic Porcine Valve in a Medicare Population. *Ann Thorac Surg*, 2024
- 18) Dreyfus J, Juarez-Casso F, Sala A, et al; TRIGISTRY investigators: Benefit of isolated surgical valve repair or replacement for functional tricuspid regurgitation and long-term outcomes stratified by the TRI-SCORE. *Eur Heart J*, 2024
- 19) Liu P, Qiao WH, Sun FQ, et al: Should a Mechanical or Biological Prosthesis Be Used for a Tricuspid Valve Replacement? A Meta-Analysis. *J Card Surg* **31**: 294-302, 2016
- 20) Sá MP, Iyanna N, Tabrizi NS, et al: Long-Term Outcomes of Tricuspid Valve Replacement With Mechanical Versus Tissue Valves: Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. *Am J Cardiol* **225**: 89-97, 2024
- 21) Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, et al: Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* **14**: 501-11, 2021
- 22) Fujimoto K, Kitano M, Sakaguchi H, et al: Morphological changes and number of candidates for transcatheter pulmonary valve implantation in conduits involving heterograft and artificial material. *Heart Vessels* **36**: 1384-91, 2021
- 23) Houeijeh A, Batteux C, Karsenty C, et al: Long-term outcomes of transcatheter pulmonary valve implantation with melody and SAPIEN valves. *Int J Cardiol* **370**: 156-66, 2023