

当院における大動脈弁位 Mitroflow の中期遠隔成績

山内 正信 花田 智樹 金築 一摩 上平 聡

概 要：患者の高齢化と抗凝固療法に伴う食事制限や出血リスク回避のため、大動脈弁置換術における生体弁の使用は、増加している。当科では通常使用している生体弁が挿入できない狭小弁輪に対し、Mitroflow 弁を限定して使用してきたが、Mitroflow 弁の耐久性について問題視する報告があり、当科でのMitroflow 弁の遠隔成績を調査した。対象は2013年12月から2022年8月までのMitroflow 弁を使用した大動脈弁置換術15例で、平均年齢は 77.5 ± 5.6 才、全例女性で、平均体表面積は $1.3 \pm 0.1\text{m}^2$ 、使用弁サイズはすべて19mmであった。1例を術後早期に縦隔炎で失ったが、他は軽快退院した。術後、観察期間 4.5 ± 2.8 年で、1例が術後2.7年に人工弁機能不全（SVD）のため、再大動脈弁置換術を行った。もう1例は術後5.6年で急速にMitroflow 弁の狭窄（SVD）が進行した。遠隔期死亡は3例（術後7.5年心不全、術後4年急性心筋梗塞、術後3.8年老衰）で、Kaplan-Meier法による心臓関連死亡回避率は、1年、3年100%、5年、7年88%、全死亡回避率は、1年、3年93%、5年、7年72%であった。再手術及びSVD回避率は1年100%、3年、5年90%、7年77%であった。当科での19mmのMitroflow 弁15例中2例で早期SVDがあり、Mitroflow 弁の適応及び術後経過観察について厳格化が必要と思われた。

索引用語：Mitroflow 弁、大動脈弁置換術、人工弁機能不全、再手術

Department of Cardiovascular Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital

Masanobu YAMAUCHI Tomoki HANADA
Kazuma KANETSUKI and Satoshi KAMIHIRA

Abstract : The use of bioprosthetic valves in aortic valve replacement surgery is increasing due to the aging of patients, dietary restrictions associated with anticoagulation therapy, and avoidance of bleeding risks. However, some reports have raised concerns about the durability of the Mitroflow valve, and we investigated the remote results of the Mitroflow valve in our department. The subjects were 15 patients who underwent aortic valve replacement using the Mitroflow valve from December 2013 to August 2022. The mean age was 77.5 ± 5.6 years, all were female, the mean body surface area was $1.3 \pm 0.1\text{m}^2$, and all valve sizes were 19mm. One patient was lost to mediastinitis in the early postoperative period, but the others were discharged from the hospital without any complications. One patient underwent aortic valve replacement due to structural valve deterioration at 2.7 years postoperatively. Another patient had rapidly progressive stenosis of the Mitroflow valve (SVD) at 5.6 years postoperatively. There were 3 remote deaths (heart failure at 7.5 years postoperatively, acute myocardial infarction at 4 years postoperatively, and senility at 3.8 years postoperatively). By the Kaplan-Meier method, the cardiac associated mortality free rates were 100% at 1 and 3 years, 88% at 5 and 7 years, and the all-cause mortality free rates were 93% at 1 and 3 years, and 72% at 5 and 7 years. Reoperation and SVD free rates were 100% at 1 year, 90% at 3 and 5 years, and 77% at 7 years. Two of 15 patients with 19mm Mitroflow valves in our department had early SVD, suggesting the need for stricter indication and postoperative follow-up for Mitroflow valves.

Key words : Mitroflow, aortic valve replacement, structural valve deterioration, reoperation

【はじめに】

患者の高齢化と抗凝固療法に伴う食事制限や出血リスク回避のため、大動脈弁置換術における生体弁の使用は、この10年間で大幅に増加した。日本胸部外科学会のannual reportでは、単独大動脈弁置換術における生体弁の使用は2007年の59%から2017年には79%に増加している¹⁾。生体弁の長所は、抗凝固療法の回避と将来の再手術時に経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）によるvalve-in-valveが可能なる点である。一方、生体弁の短所は、機械弁に比べ有効弁口面積が小さいため、patient prosthesis mismatchを来しやすい点と耐久性に限界がある点である。Mitroflow弁（LivaNova, London, UK）は、縫合弁輪を薄く、小さくし、1枚のウシ心膜をステントポストの外側に据え付けることで、最大限の弁口が得られるように作られている。その特徴を生かし、当科では通常使用しているCarpentier-Edwards弁（Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA）が挿入できない狭小弁輪に対し、限定して使用してきた。最近、Mitroflow弁の早期人工弁機能不全（SVD, structural valve deterioration）の報告が散見され、特に19mmと21mmの小さな弁で、術後5年以後に増加すると報告されている^{2~7)}。今回、当科で使用したMitroflow弁の遠隔成績を調査した。

【対 象】

対象は、2013年12月から2022年8月まで大動脈弁置換術でMitroflow弁を使用した連続15例で、平均年齢は77.5 ± 5.6才（平均 ± 標準偏差，71~86才）、全例女性で、平均体表面積は1.3 ± 0.1m²であった。基礎疾患は、脂質異常症11例（73%）、高血圧10例（67%）、慢性腎臓病7例（47%）、糖尿病6例（40%）、喫煙3例（20%）で、合併疾患は、冠動脈疾患5例（33%）、発作性心房細動4例（27%）、脳出血後、末梢動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、各1例（6.7%）であった（表1）。

【結 果】

術前NYHA分類は、2.8 ± 0.3で、大動脈弁狭窄13例（87%）、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全2例（13%）であった。術前心エコー所見では、平均左室駆出率（LVEF）66 ± 13%、LVEF50%未満が3例（20%）、平均大動脈弁圧較差47 ± 19mmHg、平均大動脈弁口面

積0.7 ± 0.1cm²であった。併施手術は、冠動脈バイパス術（CABG）5例（33%）、肺静脈隔離術（PVI）3例（20%）であった。使用弁サイズはすべて19mmで、弁モデルは、A12 7例（47%）、CAN（crown PRT）8例（53%）であった。Mitroflow弁の有効弁口面積を患者体表面積で除した値は、0.85cm²/m²BSA以上5例（33%）、0.65~0.85cm²/m²BSA10例（67%）で、0.65cm²/m²BSA未満の高度patient prosthesis mismatchはなかった（表2）。1例を術後早期に縦隔炎で失ったが、他は軽快退院した。術後、平均観察期間は4.5 ± 2.8年（0.07~8.5年）であった。遠隔期の心臓関連合併症は、新規心房細動4例（27%）、永久ペースメーカー植え込み2例（13%）で、1例（弁モデルA12、提示症例）が術後2.7年に高度大動脈弁狭窄と中等度の大動脈弁閉鎖不全のため、再大動脈弁置換術を行った。もう1例（弁モデルcrown PRT）は術後4.6年の平均弁圧較差19mmHgが、術後5.6年に36mmHg、術後6.5年に46mmHgと急速にMitroflow弁の狭窄が進行した（表3）。心エコーでの平均弁圧較差の経時的な推移は、退院時20.9 ± 6.6mmHg（n=15）、術後1.0 ± 0.3年：23.2 ± 12.0mmHg（n=9）、術後2.1 ± 0.3年：17.0 ± 4.7mmHg（n=7）、術後2.8 ± 0.3年：19.6 ± 10.0mmHg（n=8）、術後3.7 ± 0.2年：17.0 ± 4.8mmHg（n=5）、術後4.6 ± 0年：15.0 ± 5.7mmHg（n=2）、術後5.9

表1 患者背景①

臨床データ	
女性	15(100%)
年齢	77.5 ± 5.6
体表面積（m ² ）	1.3 ± 0.1
基礎疾患	
脂質異常	11(73%)
高血圧	10(67%)
慢性腎臓疾患	7(47%)
糖尿病	6(40%)
喫煙	3(20%)
合併疾患	
冠動脈疾患	5(33%)
発作性心房細動	4(27%)
脳出血後	1(6.7%)
末梢動脈疾患	1(6.7%)
慢性閉塞性肺疾患	1(6.7%)

± 0.4年：20.0 ± 11.0mmHg (n=4), 術後6.9 ± 0.3年：29.7 ± 14.8mmHg (n=3)であった。各検査時点での観察患者数のばらつきと遠隔期にSVDを呈した症例の影響を考慮すると経時的な圧較差増大は認められなかった。遠隔期死亡は3例で、1例は前壁心筋梗塞後、心房細動、永久ペースメーカー植え込み後で術後7.5年に心不全で、1例は術後4年に急性心筋梗塞による心原性ショックで、1例は術後3.8年に老衰で死亡した(表3)。Kaplan-Meier法による心臓関連死亡回避率は、1年、3年100%、5年、7年88%で、全死亡回避率は、1年、3年93%、5年、7年72%であった(図1)。3例とも平均弁圧較差30mmHg以上もしくは大動脈弁閉鎖不全3度以上のSVDを認めなかった。再手術及びSVD回避率は1年100%、3年、5年90%、7年77%であった(図2)。

【症 例】

75才、女性。軽度の左室流出路狭窄(20mmHg)と

表2 患者背景②

術前NYHA分類	2.8 ± 0.3
術前心エコー所見	
左室駆出率(%)	66 ± 13
左室駆出率<50%	3(20%)
平均大動脈弁圧較差(mmHg)	47 ± 19
大動脈弁口面積(cm ²)	0.7 ± 0.1
大動脈弁狭窄	13(87%)
大動脈弁狭窄・閉鎖不全	2(13%)
併施手術	
CABG	5(33%)
PVI	3(20%)
Mitroflow 弁サイズ	
19mm	15(100%)
Mitroflow 弁モデル	
A12	7(47%)
CAN(crown PRT)	8(53%)
patient-prosthesis mismatch	
>0.85 cm ² /m ² BSA	5(33%)
0.65-0.85 cm ² /m ² BSA	10(67%)
<0.65 cm ² /m ² BSA	0

NYHA：New York Heart Association 心機能分類,
CABG：冠動脈バイパス術,
PVI：肺静脈隔離術,
BSA：体表面積

発作性心房細動を伴った大動脈弁狭窄症に対し、大動脈弁置換術(Mitroflow 19mm)とPVI及び左心耳閉鎖術を行った。術直後から、左室流出路及び大動脈弁の圧較差(73mmHg)と軽度の人工弁周囲逆流を認めた。翌年、洞機能不全症候群に対し、永久ペースメーカー植え込み術(DDD)を行った。77才時、急性腎盂腎炎を契機に感染性心内膜炎、ペースメーカーリード感染をきたし、再大動脈弁置換術(SJM-Regent 17mm, Abbott, Chicago, USA)と感染ペースメーカーリードおよびジェネレーター抜去、心外膜電極ペースメーカー植え込み術を行った。術前のCTでは、Mitroflow弁尖の肥厚(図3A, 矢印)と人工弁輪の変形(図3B, 矢印)を認めた。手術所見ではMitroflow弁は、右冠尖弁輪部が約5mmはずれ、弁が反対方向に傾いていた。3弁尖とも肥厚し、交連部の一つが裂開し、半閉鎖の状態となっていた(図4A)。また、左室側の交連部にフィブリン塊の付着を認めた(図4B)。さらに摘出したMitroflow弁座は変形していた(図4C)。

【考 察】

最も代表的なウシ心膜生体弁であるCarpentier-Edwards Perimount弁の良好な遠隔成績に基づき⁸⁾、最近のガイドラインでは65才以上の大動脈弁置換術患者に生体弁選択を推奨している(推奨クラスIIa。エビデンスレベルC)⁹⁾。生体弁の長所は、抗凝固療法の回避と将来の再手術時に経カテーテルの大動脈弁置換術(TAVI)によるvalve-in-valveが可能な点である。一方、生体弁の短所は、機械弁に比べ有効弁口面

表3 遠隔成績

心臓イベント	
新規心房細動	4(27%)
永久ペースメーカー植え込み	2(13%)
再手術(SVD、PVE)	1(7%)
SVD(重症AS)	1(7%)
死亡	
うっ血性心不全	1(7%)
心原性ショック	1(7%)
縦隔炎	1(7%)
老衰	1(7%)

SVD：Structural Valve Deterioration,
PVE：Prosthetic Valve Endocarditis,
AS：大動脈弁狭窄

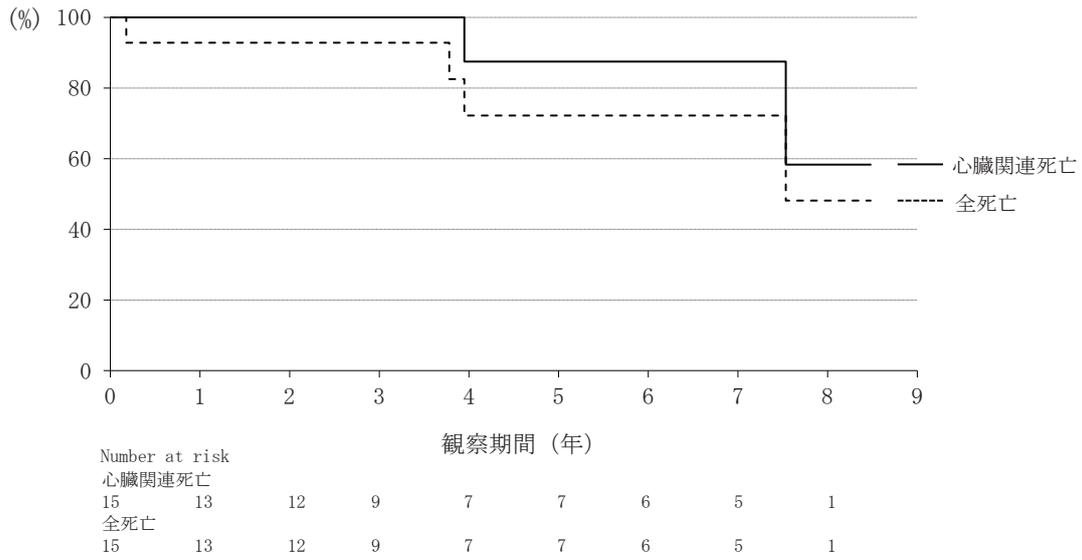


図1 全死亡及び心臓関連死亡回避曲線

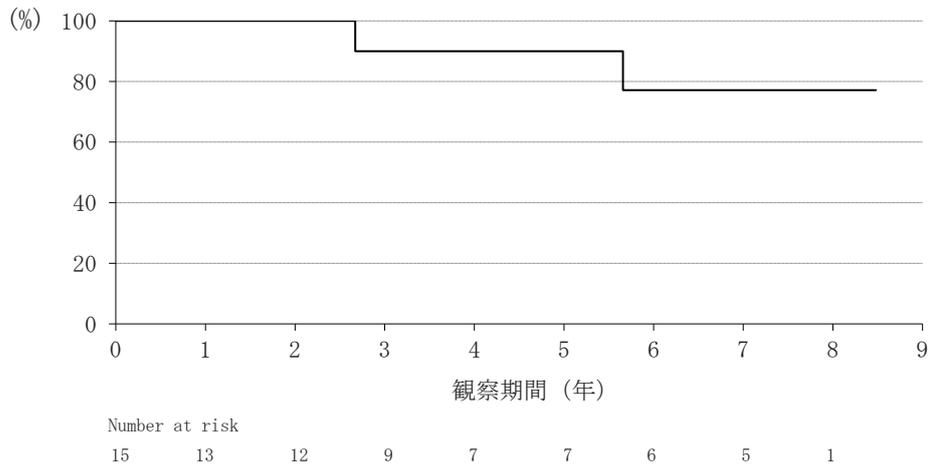


図2 再手術及びSVD回避曲線
SVD：Structural Valve Deterioration

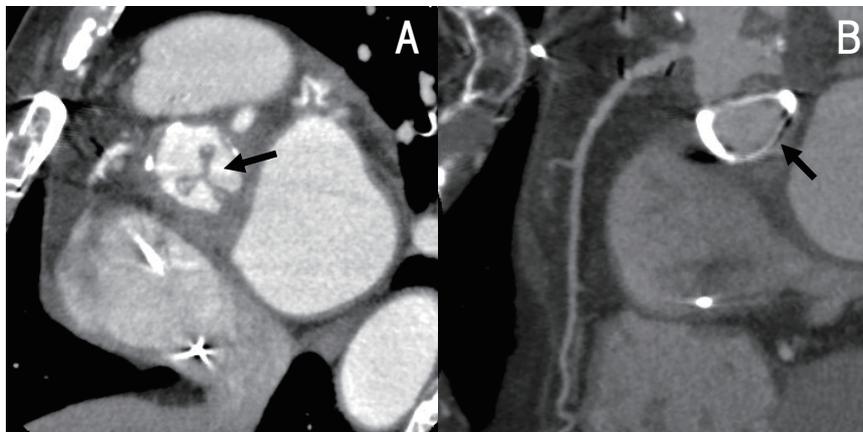


図3 術前CT
Mitroflow 弁尖の肥厚（図3A, 矢印）と人工弁輪の変形（図3B, 矢印）を認めた。

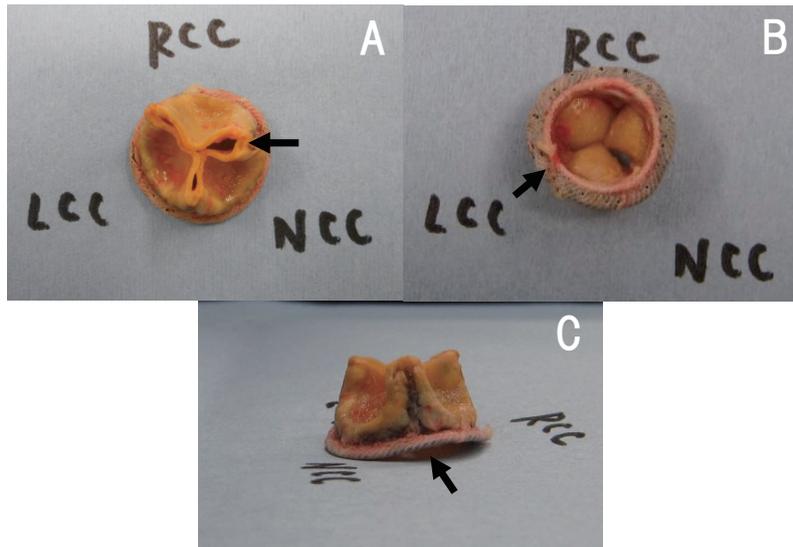


図4 摘出人工弁

Mitroflow弁は、右冠尖弁輪部が約5mmはずれ、弁が反対方向に傾いていた。3弁尖とも肥厚し、交連部の一つが裂開し、半閉鎖の状態となっていた(図4A)。また、左室側の交連部にフィブリン塊の付着を認めた(図4B)。さらに摘出したMitroflow弁座は変形していた(図4C)。

RCC : Right Coronary Cusp,
LCC : Left Coronary Cusp,
NCC : Non Coronary Cusp

積が小さいため、patient prosthesis mismatchを来しや
すい点と耐久性に限界がある点である。生体弁にはウ
シ心膜弁とブタ大動脈弁があるが、両者の遠隔成績
については差がないとされている⁹⁾。ウシ心膜生体弁
には、Carpentier-Edwards弁のようにステントポスト
の内側に心膜を据え付けている内巻き弁とMitroflow
弁のように外側に心膜を据え付けている外巻き弁が
あり、外巻き弁の特徴はより大きな弁口面積が得ら
れる点である。19mmのCarpentier-Edwards弁と19mm
のMitroflow弁の弁内径は各々18mmと15.3mmである
が、有効弁口面積は各々1.2cm²と1.1cm²であり(FDA
提出データ)、Mitroflow弁は、縫合弁輪を薄く、小さ
くし、1枚のウシ心膜をステントポストの外側に据え
付けることで、最大限の弁口が得られるように作られ
ている。欧米人に比較して体格が小さい日本人の高齢
女性の狭小弁輪に対しては、現時点で使用可能な最
小サイズのMitroflow弁は機械弁や弁輪拡大術、さら
にpatient prosthesis mismatchを回避する上で特に適し
ている。このように外巻き弁であるMitroflow弁の術
後早期の血行動態の優位性は明らかであるが、最近、
Mitroflow弁の耐久性については、問題視する報告が
見られるようになった²⁻⁷⁾。生体弁のSVDは、最もス

トレスのかかるステント縫着部のtearと弁尖の変性
による硬化と石灰化であるが、当科の15例中7例で使
用したMitroflowモデルA12は抗石灰化処理がなされて
おらず、早期に弁尖の硬化と石灰化がおこり、SVDの
原因となると指摘されている²⁻⁷⁾。当科で術後2.7年
に高度大動脈弁狭窄と中等度の大動脈弁閉鎖不全のた
め、再大動脈弁置換術を行った症例も、著明な弁の肥
厚・硬化と弁尖頂上部のtearを認めた。LivaNova社は、
2011年から抗石灰化処理を施したMitroflow弁Crown
PRTにモデル変更しているが、当科でCrown PRTを
移植した8例中1例で術後4.6年の弁圧較差19mmHg
が、術後5.6年に36mmHg、6.5年に46mmHgと急速に
Mitroflow弁の狭窄が進行しており、今後の注意深い
経過観察が必要である。Senagaら²⁾は、Mitroflowモ
デル12AとマイナーチェンジのモデルLXの617例の大
動脈弁置換術の検討で、エコー上平均大動脈弁圧較差
30mmHg以上、有効弁口面積1cm²以下、3度以上の大
動脈弁閉鎖不全をSVDと定義し、39例にSVDを認め、
36例92%が弁の石灰化によるものであったと報告し
ている。さらにSVD累積発生率は、1年0.2%、2年0.8%、
5年8.4%と1年以後に増加し、19mm弁と21mm弁の
SVD累積発生率は5年で各々20%、5%と小さな弁で、

非常に高かったと報告している。彼らは多変量解析でSVDが遠隔期死亡の一番の因子（Hazard Ratio 7.7）であるとし、平均大動脈弁圧較差が30mmHg以上になれば、最低でも6か月毎の心エコー検査を推奨している。DePaulisら³⁾もMitroflow19mm弁と21mm弁205例の検討で23例にSVDを認め、平均46か月で10例に再手術を行い、累積SVD回避率は、5年95%、9年77%であったと報告し、SVDは術後5年以後に増加するので、70才以上の高齢者であっても余命が8年以上見込まれる場合にはMitroflow弁使用は慎重であるべきとしている。また、今回、当科で再手術を行った症例の摘出人工弁弁輪の変形を認めたが、Gennariら¹⁰⁾も同様の指摘をしており、Mitroflow弁の弁輪はフレキシブルなDelrin製なので、他の生体弁に比べ変形しやすく、弁輪への運針や結紮操作に注意が必要と思われる。

【結 語】

当科でのMitroflow弁を使用した大動脈弁置換術15例の遠隔成績を調査した。平均年齢は77.5才、全例女性で、平均体表面積は1.3m²、弁サイズはすべて19mmであった。術後、観察期間は平均4.5年で、1例が術後2.7年にSVDのため、再大動脈弁置換術を行った。もう1例は術後5.6年で急速にMitroflow弁の狭窄が進行した。当科でのMitroflow弁15例中2例で早期SVDがあり、Mitroflow弁の適応及び術後経過観察について厳格化が必要と思われた。

【倫理委員会承認】

許可委員会名：

島根県立中央病院 臨床研究・治験審査委員会

研究許可年月日：

令和4年11月9日

許可番号：

中臨 R22-027

研究演題名：

当院における大動脈弁位Mitroflowの中期遠隔成績

【参考文献】

- 1) Shimizu H, Okada M, Tangoku A, et al: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020; 68: 414-449
- 2) Senage T, Le Tourneau T, Foucher Y, et al: Early Structural Valve Deterioration of Mitroflow Aortic Bioprosthesis. Mode, Incidence, and Impact on Outcome in a Large Cohort of Patients. *Circulation*, 2014; 130: 2012-2020
- 3) De Paulis R, D' Aleo S, Bellisario A, et al: The fate of small-size pericardial heart valve prostheses in an older patient population. *J Thorac CardioVasc Surg*, 2017; 153: 31-9
- 4) Issa IF, Poulsen SH, Pedersen CT, et al: Structural valve deterioration in the Mitroflow biological heart valve prosthesis. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2018; 53: 136-142
- 5) Waziri F, Karunanithi Z, Logstrup BB, et al: Influence of Mitroflow bioprosthesis structural valve deterioration on cardiac morbidity. *J Cardiothorac Surg*, 2019; 14: 62 <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0875-1> 【2022-09-30】
- 6) Bassano C, Gislao V, Bovio E, et al: An Unexpected Risk Factor for Early Structural Deterioration of Biological Aortic Valve Prostheses. *Ann Thorac Surg*, 2018; 105: 521-7
- 7) Lam KY, Koene B, Timmermans N, et al: Reintervention After Aortic Valve Replacement: Comparison of 3 Aortic Bioprostheses. *Ann Thorac Surg*, 2020; 110: 615-21
- 8) 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*, 2015; 99: 831-7
- 9) 泉 千里, 江石清行, 芦原京美, 他: 2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン. 第11章 人工弁置換術後. 1.2 生体弁の種類と進歩. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf 【2022-09-30】
- 10) Gennari M, Polvani G, Rubino M, et al: Undiagnosed mitroflow bioprosthesis deformation causing early structural valve deterioration. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018; 66: 543-545