

# 2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン

JCS/JATS/JSVS/JSCS 2020 Guideline on the Management of Valvular Heart Disease

## 合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本心臓血管外科学会  
日本心エコー図学会 日本心血管インターベンション治療学会  
日本心臓病学会 日本心臓弁膜症学会 日本低侵襲心臓手術学会

### 班長

泉 知里  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

江石 清行  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
心臓血管外科学

### 班員

芦原 京美  
東京女子医科大学医学部  
循環器内科学講座

小宮 達彦  
倉敷中央病院  
心臓血管外科

高梨 秀一郎  
川崎幸病院  
心臓外科

西 宏之  
大阪急性期・総合医療センター  
心臓血管外科

山本 一博  
鳥取大学医学部  
病態情報内科学

有田 武史  
福岡和白病院  
循環器内科

柴田 利彦  
大阪市立大学大学院医学研究科  
心臓血管外科学

田中 啓之  
久留米大学医学部  
外科学

林田 健太郎  
慶應義塾大学医学部  
循環器内科

渡辺 弘之  
東京ベイ・浦安市川医療センター  
循環器内科

尾辻 豊  
産業医科大学病院

瀬尾 由広  
名古屋市立大学大学院医学研究科  
循環器内科学

中谷 敏  
大阪大学大学院医学系研究科  
機能診断科学

夜久 均  
京都府立医科大学大学院医学研究科  
心臓血管外科学

國原 孝  
東京慈恵会医科大学附属病院  
心臓外科

大門 雅夫  
東京大学医学部附属病院  
検査部 / 循環器内科

新浪 博士  
東京女子医科大学医学部  
心臓血管外科学講座

山口 淳一  
東京女子医科大学医学部  
循環器内科学講座

### 協力員

阿部 幸雄  
大阪市立総合医療センター  
循環器内科

田端 実  
東京ベイ・浦安市川医療センター  
心臓血管外科

渡邊 望  
宮崎市医師会病院  
検査科・循環器内科

天木 誠  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

三浦 崇  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
心臓血管外科学

天野 雅史  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

三宅 誠  
天理よろづ相談所病院  
循環器内科

尾長谷 喜久子  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
心臓血管外科学

村田 光繁  
東海大学医学部  
臨床検査学

外部評価委員

赤坂 隆史  
和歌山県立医科大学医学部  
循環器内科

大北 裕  
高槻病院  
心臓血管外科

木村 剛  
京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学

澤 芳樹  
大阪大学大学院医学系研究科  
心臓血管外科学

吉田 清  
心臓病センター神原病院  
循環器内科

(五十音順, 構成員の所属は 2020 年 3 月現在)

目次

|  |    |  |
|--|----|--|
| <b>改訂にあたって</b>                           |    | 10   |
| 1. 推奨クラスとエビデンスレベル                        | 11 | 表 1 推奨クラス分類 11<br>表 2 エビデンスレベル 11<br>表 3 本ガイドラインで取り上げた 5 つの CQ とその推奨 12  |
| <b>第 1 章 弁膜症の診断・評価法</b>                  |    | 12   |
| 1. 症状と身体所見・血液検査                          | 12 |  |
| 1.1 病歴                                   | 12 |  |
| 1.2 身体所見                                 | 13 |  |
| 1.3 生化学指標                                | 13 |  |
| 2. 心エコー図検査                               | 13 | 表 4 弁膜症の診療における心エコー図検査 13<br>表 5 無症候性弁膜症患者に対する心エコー図検査の<br>フォローアップの頻度の目安 13<br>図 1 PISA 法による EROA の計測方法 14<br>図 2 volumetric 法による MR 逆流量の計測方法 14<br>図 3 代表的な右室収縮機能評価法 15 |
| 2.1 逆流の評価                                | 13 |  |
| 2.2 狭窄の評価                                | 15 |  |
| 2.3 肺高血圧と右室機能の評価                         | 15 |  |
| 3. その他の非侵襲的画像診断                          | 16 |  |
| 3.1 負荷試験                                 | 16 | 表 6 弁膜症に対する負荷心エコー図検査 16  |
| 3.2 コンピュータ断層撮影 (CT)・磁気共鳴イ<br>メーキング (MRI) | 17 |  |
| 4. 侵襲的診断                                 | 17 | 表 7 弁膜症患者に対する侵襲的検査 17  |
| 5. リスク評価                                 | 18 |  |
| 5.1 JapanSCORE と総合評価                     | 18 | 図 4 外科手術適応のための総合的リスク評価 19  |
| 5.2 併存疾患、抗凝固薬・ステロイド内服例に<br>おける注意点        | 18 |  |
| 6. 高齢者への対応                               | 20 |  |
| 6.1 フレイルの評価                              | 20 |  |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 6.2 心臓手術における術前フレイルとアウトカム | 20 |
| 6.3 高齢者に対する治療方針の特殊性      | 21 |
| 7. 弁膜症チームでの議論の重要性について    | 21 |

|  |  |    |
|--|--|----|
| <b>第2章</b>   | <b>僧帽弁閉鎖不全症 / 僧帽弁逆流症 (MR)</b>            | 22 |
| 1. 分類と成因   |  | 22 |
| 1.1 一次性 (器質性) と二次性 (機能性)   |  | 22 |
|  | 表 8 MR の成因                               | 22 |
|  | 表 9 MR の分類と原因疾患                          | 23 |
|  | 図 5 MR の病理分類                             | 23 |
| 1.2 急性と慢性  |  | 24 |
| 2. 重症度分類   |  | 24 |
|  | 表 10 心エコー図検査による MR の重症度評価                | 25 |
| 3. 一次性 (器質性) MR  |  | 26 |
| 3.1 病態と自然歴   |  | 26 |
| 3.2 診断   |  | 26 |
| 3.3 外科治療   |  | 27 |
|  | 推奨・EL 表 11 一次性 MR に対する検査                 | 28 |
|  | 推奨・EL 表 12 慢性重症一次性 MR に対する手術適応           | 29 |
|  | 推奨 図 6 重症一次性 MR の手術適応                    | 30 |
| CQ1: 無症候性重症一次性 MR で LVESD < 40 mm かつ LVEF > 60%, 心房細動も肺高血圧もない症例の早期手術は推奨すべきか? |  | 31 |
| 3.4 内科治療とフォローアップ   |  | 32 |
| 4. 二次性 (機能性) MR: 左室収縮機能低下に伴う MR  |  | 32 |
| 4.1 病歴と自然歴   |  | 32 |
|  | 図 7 心筋梗塞慢性期の二次性 MR 例にみられる弁尖閉鎖位置異常        | 33 |
|  | 図 8 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR の機序                | 33 |
|  | 図 9 TTE によるテザリングの評価                      | 34 |
| 4.2 診断   |  | 33 |
|  | 推奨・EL 表 13 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR に対する検査      | 35 |
|  | 推奨・EL 表 14 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR に対する内科・外科治療 | 36 |
|  | 推奨 図 10 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR の手術適応          | 37 |
|  | 表 15 形成術後 MR 再発の予測心エコー指標                 | 37 |
| 4.4 内科治療とフォローアップ   |  | 38 |
| 5. 二次性 (機能性) MR: 心房性機能性 MR   |  | 38 |
| 5.1 病歴と自然歴, 機序   |  | 38 |
|  | 図 11 心房拡大による後尖のテザリングと hamstringing 現象    | 39 |
| 5.2 診断   |  | 39 |
| 5.3 内科治療   |  | 39 |
|  | 推奨・EL 表 16 心房性機能性 MR に対する治療              | 40 |
| 5.4 外科治療   |  | 40 |
| 6. カテーテル治療の適応  |  | 40 |
| 6.1 カテーテル治療の現状   |  | 40 |
| 6.2 適応とその評価法   |  | 40 |
|  | 表 17 MitraClip® 適用基準                     | 41 |

|  |    |  |    |
|--|----|--|----|
| <b>第3章</b>   |    | <b>僧帽弁狭窄症 (MS)</b>   | 42 |
| 1. 病因  | 42 |  |    |
| 2. 病態と自然歴  | 42 |  |    |
| 3. 重症度分類   | 43 | 表 18 MS の重症度評価   | 43 |
| 4. 診断  | 43 |  |    |
| 4.1 症状と身体所見  | 43 |  |    |
| 4.2 心エコー図検査  | 43 | 表 19 Wilkins スコア   | 44 |
| 4.3 心臓カテーテル検査  | 44 | <b>推奨・EL</b> 表 20 MS に対する検査  | 45 |
| 5. 外科治療とカテーテル治療  | 44 |  |    |
| 5.1 外科治療の術式と成績   | 44 |  |    |
| 5.2 PTMC の成績   | 46 |  |    |
| 5.3 外科治療とPTMC の適応と時期   | 46 | <b>推奨</b> 図 12 MS における外科手術 /PTMC の適応   | 47 |
|  |    | <b>推奨・EL</b> 表 21 MS に対する外科手術 /PTMC  | 47 |
|  |    | 表 22 PTMC か外科手術かを選択する際のマトリクス   | 48 |
|  |    | 表 23 PTMC 施行のための僧帽弁解剖スコアの比較  | 48 |
| 6. 内科治療とフォローアップ  | 48 |  |    |
| <b>第4章</b>   |    | <b>大動脈弁閉鎖不全症 / 大動脈弁逆流症 (AR)</b>  | 49 |
| 1. 分類と病因   | 49 |  |    |
| 1.1 弁性と基部拡大  | 49 | 表 24 AR の病因  | 50 |
| 1.2 急性と慢性  | 50 | 図 13 発生機序と手術方法からみた AR の機能分類  | 50 |
| 2. 病態と自然歴  | 51 |  |    |
| 3. 重症度分類   | 51 | 表 25 各種検査による AR 重症度の判定   | 52 |
| 4. 診断  | 51 |  |    |
| 4.1 症状と身体所見  | 51 |  |    |
| 4.2 心エコー図検査  | 52 | 図 14 弁形成術や自己弁温存基部置換術を考慮する AR 症例の geometric height (GH) と effective height (EH) の計測 | 53 |
| 4.3 心臓カテーテル検査  | 53 |  |    |
| 4.4 CT/MRI   | 54 | <b>推奨・EL</b> 表 26 AR に対する検査  | 54 |
| 5. 外科治療  | 54 |  |    |
| 5.1 術式と成績  | 54 |  |    |
| 5.2 外科治療の適応と時期   | 55 | <b>推奨・EL</b> 表 27 慢性 AR に対する手術適応   | 56 |
|  |    | <b>推奨</b> 図 15 慢性重症 AR の手術適応   | 56 |
| CQ2 : LVEF の保たれた ( $\geq 50\%$ ) 無症候性重症 AR に, LVESD index $> 25 \text{ mm/m}^2$ で大動脈弁手術を推奨すべきか? 57 |    |  |    |
| 6. 上行大動脈拡大・特殊例に対する手術適応 (マルファン症候群・二尖弁など)  | 58 | <b>推奨・EL</b> 表 28 上行大動脈拡大に対する手術適応  | 59 |
| 6.1 大動脈三尖弁   | 58 |  |    |
| 6.2 大動脈二尖弁   | 58 |  |    |
| 6.3 マルファン症候群   | 58 |  |    |
| 6.4 体格を考慮した判断  | 59 |  |    |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 7. 内科治療とフォローアップ | 60 |
| 7.1 内科治療        | 60 |
| 7.2 フォローアップ     | 60 |

|  |                     |  |
|--|---------------------|--|
| <b>第5章</b>                                 | <b>大動脈弁狭窄症 (AS)</b> | 61                                     |
| 1. 病因                                      | 61                  |  |
| 2. 病態と自然歴                                  | 61                  | 表 29 無症候性重症 AS 患者の予後に関する報告 62          |
| 3. 重症度分類                                   | 62                  | 表 30 心エコー検査による AS 重症度評価 63             |
| 4. 診断とフォローアップ                              | 62                  |  |
| 4.1 症状と身体所見                                | 62                  |  |
| 4.2 心エコー図検査                                | 63                  |  |
| 4.3 心臓カテーテル検査・CT・MRI                       | 64                  | 推奨・EL 表 31 AS に対する検査 64                |
| 4.4 低流量低圧較差 AS (low flow, low gradient AS) | 64                  | 図 16 AS の重症度評価 65                      |
| 5. 外科治療とカテーテル治療                            | 66                  |  |
| 5.1 外科治療の術式と成績                             | 66                  |  |
| 5.2 カテーテル治療の現状と成績                          | 67                  |  |
| 5.3 外科治療・カテーテル治療の適応と時期                     | 68                  | 推奨・EL 表 32 AS に対する手術適応 68              |
|  |                     | 推奨 図 17 重症 AS の手術適応 69                 |
|  |                     | 表 33 AS 患者の治療方針決定において弁膜症チームで協議すべき因子 69 |
| 6. 内科治療とフォローアップ                            | 71                  |  |
| CQ3 : LVEF の保たれた無症候性超重症 AS に早期手術は必要か?      | 71                  |  |

|                   |                               |                                     |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>第6章</b>        | <b>三尖弁閉鎖不全症 / 三尖弁逆流症 (TR)</b> | 72                                  |
| 1. 分類と病因          | 72                            |                                     |
| 1.1 一次性TR (器質性TR) | 72                            |                                     |
| 1.2 二次性TR (機能性TR) | 72                            |                                     |
| 2. 病態と自然歴         | 73                            |                                     |
| 2.1 血行動態と病態       | 73                            |                                     |
| 2.2 自然歴           | 73                            |                                     |
| 3. 重症度分類          | 73                            | 表 34 心エコー図検査による TR 重症度評価 74         |
| 4. 診断             | 73                            | 推奨・EL 表 35 TR に対する各検査 74            |
| 4.1 症状と身体所見       | 73                            |                                     |
| 4.2 心エコー図検査       | 74                            | 表 36 心エコー図検査による主な TR 評価項目の利点と注意点 75 |
| 4.3 心臓カテーテル検査     | 76                            |                                     |
| 4.4 その他の検査        | 76                            |                                     |
| 5. 外科治療           | 77                            |                                     |
| 5.1 術式と成績         | 77                            |                                     |
| 5.2 外科治療の適応の時期    | 78                            | 推奨・EL 表 37 一次性 TR に対する手術適応 78       |
|                   |                               | 推奨 図 18 重症一次性 TR の手術適応 78           |

|       |                                 |    |
|-------|---------------------------------|----|
| 推奨・EL | 表 38 左心系弁手術を行う際の二次性 TR に対する手術適応 | 79 |
| 推奨    | 図 19 左心系弁手術を行う際の二次性 TR に対する手術適応 | 79 |
| 推奨・EL | 表 39 単独二次性 TR に対する手術適応          | 80 |
| 推奨    | 図 20 単独二次性 TR に対する手術適応          | 80 |

CQ4：左心系弁手術の際、軽症のTRであっても弁輪拡大が高度（ $\geq 40$  mm もしくは  $\geq 21$  mm/m<sup>2</sup>）な場合は三尖弁形成を加えるべきか？…………… 81

|                 |    |
|-----------------|----|
| 6. 内科治療とフォローアップ | 83 |
| 6.1 内科治療        | 83 |
| 6.2 フォローアップ     | 83 |

## 第7章 三尖弁狭窄症 (TS) 83

|         |    |                  |    |
|---------|----|------------------|----|
| 1. 診断   | 83 | 表 40 重症 TS を示す指標 | 84 |
| 2. 外科治療 | 84 |                  |    |
| 3. 内科治療 | 84 |                  |    |

## 第8章 肺動脈弁閉鎖不全症 (PR) 84

|                  |    |                        |    |
|------------------|----|------------------------|----|
| 1. 診断            | 84 |                        |    |
| 1.1 原因           | 84 |                        |    |
| 1.2 心エコーによる重症度診断 | 85 | 図 21 PR の重症度評価         | 85 |
|                  |    | 表 41 PR の重症度評価の指標      | 85 |
| 1.3 心臓MRIによるPR評価 | 86 |                        |    |
| 1.4 PR重症度の総合的評価  | 86 |                        |    |
| 2. 外科治療          | 86 | 推奨・EL 表 42 PR に対する手術適応 | 86 |
| 3. 内科治療          | 86 |                        |    |

## 第9章 肺動脈弁狭窄症 (PS) 87

|                 |    |                                |    |
|-----------------|----|--------------------------------|----|
| 1. 診断           | 87 | 表 43 心エコー図検査による PS の重症度評価      | 87 |
| 2. 外科治療とカテーテル治療 | 87 | 推奨・EL 表 44 PS に対する手術適応         | 88 |
|                 |    | 推奨 図 22 PS に対する外科手術/カテーテル治療の適応 | 88 |
| 3. 内科治療         | 88 |                                |    |

## 第10章 連合弁膜症 89

|                                  |    |                        |    |
|----------------------------------|----|------------------------|----|
| 1. 連合弁膜症の問題点                     | 89 | 表 45 連合弁膜症診断における評価の注意点 | 89 |
| 2. 各論                            | 90 |                        |    |
| 2.1 大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症 (ASR)          | 90 |                        |    |
| 2.2 僧帽弁狭窄症兼閉鎖不全 (MSR)            | 90 |                        |    |
| 2.3 大動脈弁狭窄症 (AS)兼僧帽弁逆流症 (MR)     | 90 |                        |    |
| 2.4 大動脈弁閉鎖不全症 (AR)兼僧帽弁閉鎖不全症 (MR) | 91 |                        |    |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 2.5 大動脈弁狭窄症 (AS)兼僧帽弁狭窄症 (MS) ..... | 91 |
|------------------------------------|----|

## 第11章 人工弁置換術後 92

|                                  |    |  |
|----------------------------------|----|--|
| 1. 人工弁の種類と選択 .....               | 92 |  |
| 1.1 機械弁の種類と進歩 .....              | 92 |  |
| 1.2 生体弁の種類と進歩 .....              | 92 |  |
| 1.3 人工弁の選択 .....                 | 92 | 推奨・EL 表 46 人工弁の選択 93                       |
| 2. 人工弁置換術後症例の診断・治療・フォローアップ ..... | 93 |  |
| 2.1 人工弁機能の評価とフォローアップ ..          | 93 |  |
| 2.2 抗血栓療法 .....                  | 94 | 推奨・EL 表 47 人工弁例に対する抗血栓療法 94                |
|                                  |    | 推奨・EL 表 48 人工弁例における抗凝固薬過剰投与・出血合併症に対する治療 95 |
| 2.3 血栓弁の診断と治療 .....              | 95 | 推奨・EL 表 49 人工弁機能不全に対する治療 96                |
| 2.4 血栓弁以外の人工弁機能不全 (狭窄・逆流) .....  | 96 | 表 50 人工弁機能不全 狭窄病変の重症度指標 97                 |
|                                  |    | 表 51 人工弁機能不全 逆流病変の重症度指標 98                 |

## 第12章 弁形成術後 100


|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 1. 僧帽弁形成術 .....                   | 100 |
| 1.1 術後の評価とフォローアップ .....           | 100 |
| 1.2 再手術の適応 .....                  | 100 |
| 2. 大動脈弁形成術 (AVP)・自己弁温存基部置換術 ..... | 101 |
| 2.1 術後の評価とフォローアップ .....           | 101 |
| 2.2 再手術の適応 .....                  | 101 |

## 第13章 その他 102

|  |     |                                   |
|--|-----|-----------------------------------|
| 1. 合併する心房細動に対する治療 .....                    | 102 |                                   |
| 1.1 心房細動に対する抗血栓療法 .....                    | 102 |                                   |
| CQ5: 生体弁置換術後の心房細動にDOACは使用可能か? .....        | 102 |                                   |
| 1.2 心房細動を伴う弁膜症手術時のMaze手術・左心耳閉鎖/切除の適応 ..... | 103 | 推奨・EL 表 52 Maze手術・左心耳閉鎖/切除の適応 104 |
| 2. 冠動脈疾患合併弁膜症 .....                        | 104 |                                   |
| 2.1 概説 .....                               | 104 |                                   |
| 2.2 弁膜症手術時の冠動脈血行再建の適応 ..                   | 104 |                                   |
| 2.3 CABG施行時の弁膜症手術の適応 ..                    | 105 |                                   |
| 3. 妊娠と弁膜症 .....                            | 105 |                                   |
| 3.1 自己弁膜症 (マルファン症候群・ターナー症候群含む) .....       | 105 |                                   |
| 3.2 人工弁術後 .....                            | 107 |                                   |
| 4. 非心臓手術における評価 .....                       | 107 |                                   |
| 4.1 術前評価と術中モニタリング .....                    | 107 | 表 53 手術および手技による非心臓手術のリスク分類 108    |

|                           |     |                       |     |
|---------------------------|-----|-----------------------|-----|
| 4.2 各論                    | 107 | 図 23 重症 AS と非心臓手術の管理  | 108 |
| 5. IE の予防                 | 109 |                       |     |
| 6. リウマチ熱の予防               | 109 | 表 54 リウマチ熱に対する二次予防の期間 | 109 |
| 付表 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示 |     |                       | 110 |
| 文献                        |     |                       | 113 |

(無断転載を禁ずる)

 推奨-EI 推奨とエビデンスレベル

 推奨



## 略語一覧

|       |                   |  |
|-------|-------------------|--|
| ACC   | 米国心臓病学会           | American College of Cardiology                   |
| ACE   | アンジオテンシン変換酵素      | angiotensin-converting enzyme                    |
| AHA   | 米国心臓協会            | American Heart Association                       |
| AR    | 大動脈弁閉鎖不全症/大動脈弁逆流症 | aortic regurgitation                             |
| ARB   | アンジオテンシン受容体拮抗薬    | angiotensin II receptor blocker                  |
| AS    | 大動脈弁狭窄症           | aortic stenosis                                  |
| AVA   | 大動脈弁口面積           | aortic valve area                                |
| AVP   | 大動脈弁形成術           | aortic valvuloplasty                             |
| AVR   | 大動脈弁置換術           | aortic valve replacement                         |
| BNP   | 脳性ナトリウム利尿ペプチド     | brain natriuretic peptide                        |
| BSA   | 体表面積              | body surface area                                |
| CABG  | 冠動脈バイパス術          | coronary artery bypass grafting                  |
| CMC   | 非直視下僧帽弁交連切開術      | closed mitral commissurotomy                     |
| CQ    | クリニカルクエスション       | clinical question                                |
| CRT   | 心臓再同期療法           | cardiac resynchronization therapy                |
| CT    | コンピュータ断層撮影        | computed tomography                              |
| DOAC  | 直接経口抗凝固薬          | direct oral anticoagulant                        |
| EACTS | 欧州心臓胸部外科学会        | European Association for Cardio-Thoracic Surgery |
| EOA   | 有効弁口面積            | effective orifice area                           |
| EROA  | 有効逆流弁口面積          | effective regurgitant orifice area               |
| ESC   | 欧州心臓病学会           | European Society of Cardiology                   |
| FAC   | 右室面積変化率           | fractional area change                           |
| FED   |                   | fibroelastic deficiency                          |
| IE    | 感染性心内膜炎           | infective endocarditis                           |
| LVEDD | 左室拡張末期径           | left ventricular end-diastolic diameter          |
| LVEF  | 左室駆出率             | left ventricular ejection fraction               |
| LVESD | 左室収縮末期径           | left ventricular end-systolic diameter           |

|       |                   |  |
|-------|-------------------|--|
| mPG   | 平均圧較差             | mean pressure gradient                         |
| MR    | 僧帽弁閉鎖不全症/僧帽弁逆流症   | mitral regurgitation                           |
| MRI   | 磁気共鳴イメージング        | magnetic resonance imaging                     |
| MS    | 僧帽弁狭窄症            | mitral stenosis                                |
| MVA   | 僧帽弁口面積            | mitral valve area                              |
| MVR   | 僧帽弁置換術            | mitral valve replacement                       |
| OMC   | 直視下僧帽弁交連切開術       | open mitral commissurotomy                     |
| PCI   | 経皮的冠動脈インターベンション   | percutaneous coronary intervention             |
| PHT   | 圧半減時間             | pressure half time                             |
| PISA  | 近位部等流速表面          | proximal isovelocity surface area              |
| PPM   | 人工弁患者不適合          | prosthesis-patient mismatch                    |
| PR    | 肺動脈弁閉鎖不全症/肺動脈弁逆流症 | pulmonary regurgitation                        |
| PS    | 肺動脈弁狭窄症           | pulmonary stenosis                             |
| PTMC  | 経皮的僧帽交連切開術        | percutaneous transvenous mitral commissurotomy |
| SAM   | 収縮期前方運動           | systolic anterior motion                       |
| SAVR  | 外科的大動脈弁置換術        | surgical aortic valve replacement              |
| SVD   | 人工弁構造的劣化          | structural valve deterioration                 |
| SVi   | 一回心拍出量係数          | stroke volume index                            |
| TAPSE | 三尖弁輪収縮期移動距離       | tricuspid annular plane systolic excursion     |
| TAVI  | 経カテーテル的大動脈弁置換術    | transcatheter aortic valve implantation        |
| TEE   | 経食道心エコー図検査        | transesophageal echocardiography               |
| TR    | 三尖弁閉鎖不全症/三尖弁逆流症   | tricuspid regurgitation                        |
| TS    | 三尖弁狭窄症            | tricuspid stenosis                             |
| TTE   | 経胸壁心エコー図検査        | transthoracic echocardiography                 |
| 2D    | 二次元               | two-dimensional                                |
| 3D    | 三次元               | three-dimensional                              |

## 改訂にあたって

弁膜症に関するガイドラインは、「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン」として、2002年に初版、2007年に改訂版が刊行され、さらに2012年に一部改訂版が刊行されている。しかし、弁膜症の診断・治療に関してここ数年の進歩はめざましく、米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) ガイドラインは2014年に改訂版<sup>1)</sup>、2017年に一部アップデート版が作成され<sup>2)</sup>、同様に欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州心臓胸部外科学会 (EACTS) ガイドラインも2012年に引き続き、2017年にも改訂版が作成された<sup>3)</sup>。

2013年10月にカテーテルによる大動脈弁留置術が導入され、さらに2018年4月からは僧帽弁閉鎖不全症/僧帽弁逆流症 (MR) に対してもカテーテル治療が導入されるに至り、これらのカテーテル治療の成績が、最近相次いで発表されている。生体弁置換術後の弁機能不全に対して、valve-in-valveも2018年7月より保険適用となった。外科治療に関しても、より低侵襲手術の普及、大動脈弁閉鎖不全症/大動脈弁逆流症 (AR) や基部拡大例に対する形成術の普及、人工弁の改良による人工弁選択の変化など、この数年でめざましい進歩がみられている。また、低流量低圧較差重症大動脈弁狭窄症 (AS) の病態や予後、心房細動に伴ってみられるMRの概念、今まであまり注目されてこなかった三尖弁閉鎖不全症/三尖弁逆流症 (TR) の病態などに対する新しい知見も得られるようになった。左室機能低下に合併する弁膜症に関しては、心不全治療を同時に行うことが必須であり、その心不全治療においても、さまざまな進歩がみられている。

このように、弁膜症に関する治療法はより選択肢が増え、それに伴い、カテーテル治療を含めた手術の適応やその時期に関しても、それぞれの症例に応じた対処が必要となった。今まで以上に、チーム内で深く議論した上で治療方針を決定することが必要となり、今さらながらではあるが、「ハートチーム・弁膜症チーム」の重要性が強調されるようになった。

多様化する治療のなか、今回のガイドラインでは、診断や薬物治療も含めて弁膜症における診療全体に言及するとの意味から、「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイド

ライン」から「弁膜症治療のガイドライン」と名称を変え、内容も前回のものから大きく全面改訂するに至った。

本ガイドラインは、日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本心臓血管外科学会の合同作成で、参加学会については、従来の日本心臓病学会に加えて、日本心エコー図学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓弁膜症学会、日本低侵襲心臓手術学会にも参加いただき、多方面からの意見を取り入れて作成した。弁膜症の治療に関しては、ランダム化比較試験がきわめて少なく、手術の適応や時期に関する推奨もエビデンスレベルは高くない。近年、少しずつ日本人のデータも報告されてきているが、日本発のエビデンスの蓄積はまだ限定的である。特に手術時期の決定に際し重要な指標となる左室径に関しては、主に欧米患者のデータに基づくエビデンスによる基準が用いられてきたため、比較的体格の小さな日本人に当てはめる場合は体表面積 (BSA) 補正値の必要性なども考慮する必要がある。今回のガイドラインでは、今までの観察研究から得られてきた多くの知見と臨床経験をもとに、実際の臨床現場での診療と最新のデータをともに反映させる形で、現時点での診療指針を作成した。

さらに、従来のガイドラインに採用されているが実際にどの程度のエビデンスがあるのか疑問が残る項目や、いまだ議論が残る項目を、クリニカルクエスチョン (CQ) として取り上げ、エビデンスの収集法とその軽重評価に客観性をもたせてその回答を作成すべく、文献検索には日本図書館協会にご協力をいただいた。

弁膜症の新しい治療法が今後も次々と導入され、それに伴い多くのエビデンスが発信されることが予想される。本ガイドラインは、最新のデータでもその信憑性を判断しながら取り入れ、従来のエビデンスと合わせて、現時点で最も妥当と思われる診療指針を作成したものと理解していただきたい。

近年、臨床的に重要度が増してきている弁膜症に対し、このガイドラインの改訂版が臨床現場で適切に、また広く用いられ、わが国の循環器診療の発展に貢献できれば幸いである。なお、本ガイドラインは診断や治療方針決

定のための1つの資料に過ぎず、医師の裁量を否定するものではないことを追記しておく。

最後に、改訂にあたって多忙のなか参加し、尽力していただいた諸先生に深謝する。

## 1.

### 推奨クラスとエビデンスレベル

推奨クラスとエビデンスレベルの記載は、従来のガイドラインを踏襲し、ACC/AHAやESCのガイドラインと同様のものにした(表1, 2)。日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス事業 Minds (マインズ) では、『Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007』<sup>4)</sup>において推奨グレードとエビデンスレベルとして異なる記載を行っているが、わが国の循環器領域では、従来の推奨クラス分類とエビデンスレベルが広く普及しており、海外のガイドラインとの整合性も取りやすいことを重視したためである。これまでの国内外の公表論文に基づいて執筆者が判断し、最終的には班員および外部評価員の査読会議により決定したものである。

一方、ガイドラインの推奨を決定する際にはシステマティックレビューなどのより科学的な方法を用いることが推奨されてきている<sup>5)</sup>。今回のガイドラインでは、5つのCQを取り上げ、システマティックレビューを行った。CQにおけるシステマティックレビューについては、エビデンス総体を評価してMinds 2014の方法に則った推奨を作成した<sup>5)</sup>。

#### ■推奨の強さ

「1」：強く推奨する

「2」：弱く推奨する(提案する)

#### ■エビデンス総体の強さ

A(強)：効果の推定値に強く確信がある

B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である

D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

表3にシステマティックレビューを行った5つのCQとその推奨を示す。

表1 推奨クラス分類

|         |   |
|---------|---|
| クラス I   | 手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。         |
| クラス II  | 手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。               |
| クラス IIa | エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。                           |
| クラス IIb | エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。                     |
| クラス III | 手技・治療が有効・有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。 |

表2 エビデンスレベル

|       |  |
|-------|--|
| レベル A | 複数のランダム化介入臨床試験、またはメタ解析で実証されたもの。                |
| レベル B | 単一のランダム化介入臨床試験、または大規模なランダム化介入でない臨床試験で実証されたもの。  |
| レベル C | 専門家および/または小規模臨床試験(後ろ向き試験および登録研究を含む)で意見が一致したもの。 |

表3 本ガイドラインで取り上げた5つのCQとその推奨

|      |  | システマティックレビューによる評価 |            |
|------|--|-------------------|------------|
|      |  | 推奨の強さ             | エビデンス総体の強さ |
| CQ 1 | 無症候性重症一次性MRで左室収縮末期径 (LVESD) < 40 mmかつ左室駆出率 (LVEF) > 60%、心房細動も肺高血圧もない症例の早期手術は推奨すべきか？                                  |                   |            |
|      | 安全で耐久性のある形成術が可能な場合には早期手術が推奨される。  | 2                 | C          |
| CQ 2 | LVEFの保たれた (≥ 50%) 無症候性重症ARに、LVESD index > 25 mm/m <sup>2</sup> で大動脈弁手術を推奨すべきか？                                       |                   |            |
|      | LVEFの保たれた (≥ 50%) 無症候性重症ARはLVESD index > 25 mm/m <sup>2</sup> で大動脈弁手術を行ってもよい。  | 2                 | C          |
| CQ 3 | LVEFの保たれた無症候性超重症ASに早期手術は必要か？   |                   |            |
|      | 大動脈弁最大血流速度 ≥ 5.0 m/秒、平均圧較差 (mPG) ≥ 60 mmHg、大動脈弁口面積 (AVA) < 0.6 cm <sup>2</sup> の超重症ASには、無症状であっても手術リスクが低い場合には手術を推奨する。 | 2                 | B          |
| CQ 4 | 左心系弁手術の際、軽症のTRであっても弁輪拡大が高度 (> 40 mmもしくは> 21 mm/m <sup>2</sup> ) な場合は三尖弁形成を加えるべきか？                                    |                   |            |
|      | 左心系弁手術の際、軽症のTRであっても弁輪拡大が高度 (> 40 mmもしくは> 21 mm/m <sup>2</sup> ) な場合は、三尖弁形成を加えてもよい。                                   | 2                 | C          |
| CQ 5 | 生体弁置換術後の心房細動例に直接経口抗凝固薬 (DOAC) は使用可能か？  |                   |            |
|      | 生体弁置換術後の心房細動例にDOACは使用してもよい。  | 2                 | C          |

# 第1章 弁膜症の診断・評価法

## 1. 症状と身体所見・血液検査

### 1.1 病歴

弁膜症の治療方針は機序診断や定量評価に加え、症例ごとの臨床的な評価を総合して決定される。特に症状の有無は治療方針に大きく影響するため、病歴の聴取はきわめて重要である。一般的に慢性弁膜症は経過が緩徐で

あるため、無意識に症状が出るような活動を避けるようになり、患者が症状を自覚していないことがある。特に高齢者ではこのような傾向が強く、注意が必要である。このため、患者の主観的な症状による評価よりも、日常生活における緩徐な症状の進行を検出できる質問を行うなどの工夫が必要である。心不全の既往があり、それに対する治療を受けた状態で無症状の場合は有症状と判断すべきである。また、合併症や治療歴に関する病歴聴取は、症状の鑑別診断ならびに治療方針の決定において重要である。

## 1.2

## 身体所見

身体所見は弁膜症の診断と重症度の評価のために詳細に行う必要がある<sup>9)</sup>。心雑音を聴取した場合、時相、最強点、強さ、ピッチないし性状、呼吸の影響について検討する。各弁膜症にはそれぞれ特徴的な聴診所見があるが、心雑音の時相を最も厳密に検討すべきである。一方、心不全の症例では重症弁膜症でも、心雑音の強度が低い場合がある。また、視診・触診を併せて行うことは弁膜症の評価に有用である。視診では、心不全の評価に有用な頸静脈の観察と分析が重要である。触診では心尖拍動の位置や性状、頸動脈拍動の評価が弁膜症の診断に有用である。

## 1.3

## 生化学指標

血中の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値が弁膜症の重症度評価や予後予測に有用であるとの報告がある<sup>7,8)</sup>。特に無症候性弁膜症において治療介入の決定に有用である可能性がある<sup>3,9-11)</sup>。しかし、治療方針を決定する至適なカットオフ値は明らかになっていない<sup>3)</sup>。

## 2.

## 心エコー図検査 (表4・5)

断層法ならびにドプラ法を用いた経胸壁心エコー図検査 (TTE) は、弁膜症の確定診断、血行動態評価、そして治療方針の決定に必須の検査法であり、弁膜症が既知または弁膜症が疑われる全例に施行されるべきである (推奨クラス I)<sup>12-31)</sup>。評価項目として、弁膜症の機序、逆流・狭窄の定性ならびに定量的評価、心腔の大きさ、心機能、そして血行動態評価を含んだ総合的な検査を行うことが

推奨される。無症候性弁膜症では、定期的な心エコー図検査のフォローアップが推奨される (推奨クラス I)。重症度に合わせたフォローアップの頻度の目安を表5に示す<sup>32)</sup>。

TTEでの評価が不十分な場合や、さらに精査が必要な場合、経食道心エコー図検査 (TEE) による評価が推奨される (推奨クラス I)<sup>3,32-34)</sup>。僧帽弁や左心房の観察には特に有用である。各弁膜症における推奨に関しては各論で述べる。

## 2.1

## 逆流の評価

弁逆流は、弁尖穿孔や逸脱など弁装置の構造変化を伴った器質的弁逆流 (一次性逆流) と、弁装置そのものには器質的变化がないものの心室や心房のリモデリングによる構造変化によって生じる機能的逆流 (二次性逆流) の2つに分類される。逆流の機序ならびに重症度の評価法は、心エコー図検査が第一選択であり、断層法、パルスドプラ法、連続波ドプラ法、ならびにカラードプラ法を用いて総合的に行う。逆流の機序ならびに重症度の解釈

表4 弁膜症の診療における心エコー図検査の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 弁膜症が既知または疑われる症例の初期評価における TTE             | I     | B        |
| 弁膜症症例で、症状または身体所見になんらかの変化が認められる症例に対する TTE | I     | C        |
| 無症候性弁膜症症例に対する定期的な TTE                    | I     | C        |
| TTE での評価が不十分な場合や、さらに精査が必要な場合の TEE        | I     | B        |

表5 無症候性弁膜症患者に対する心エコー図検査のフォローアップの頻度の目安

|     | 弁膜症の種類   |                          |        |                          |
|-----|----------|--------------------------|--------|--------------------------|
|     | AS       | AR                       | MS     | MR                       |
| 軽症  | 3～5年ごと   | 3～5年ごと                   | 3～5年ごと | 3～5年ごと                   |
| 中等症 | 1～2年ごと   | 1～2年ごと                   | 1～2年ごと | 1～2年ごと                   |
| 重症  | 6～12ヵ月ごと | 6～12ヵ月ごと<br>左室拡大症例は、より頻回 | 1年ごと   | 6～12ヵ月ごと<br>左室拡大症例は、より頻回 |



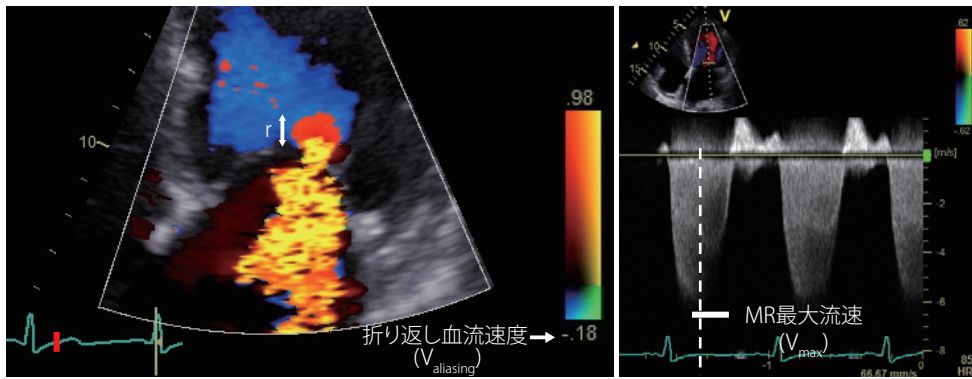
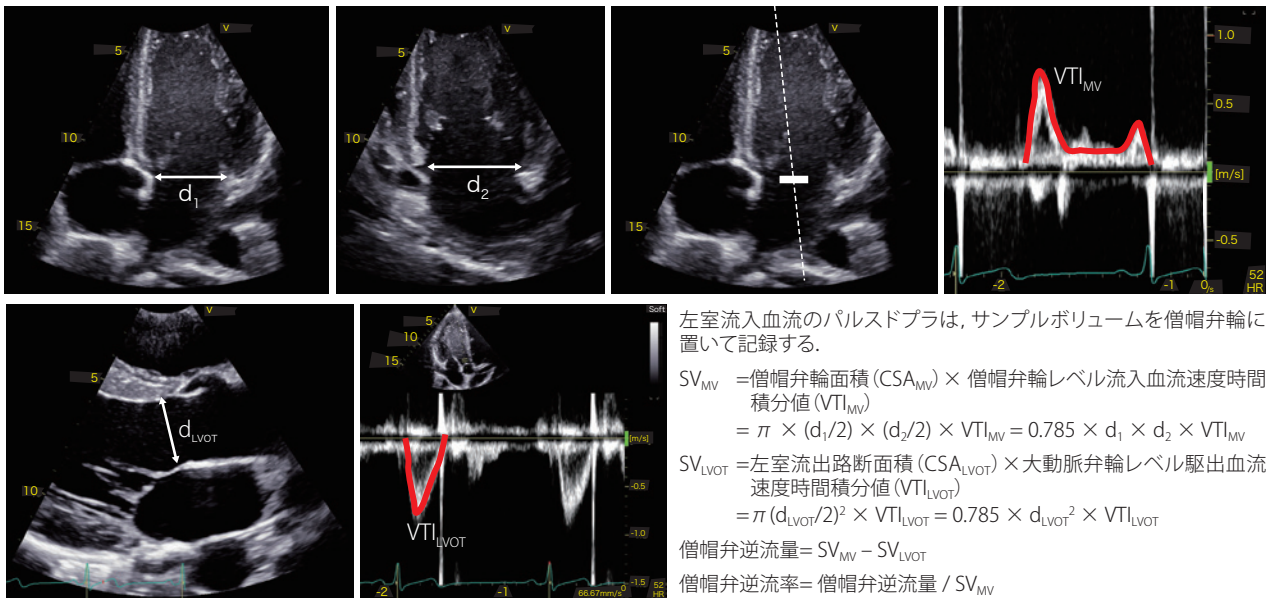


図1 PISA法によるEROAの計測方法

$$EROA = 2 \pi r^2 \times V_{\text{aliasing}} / V_{\text{max}}$$

PISA半径(r) 折返し血流速度( $V_{\text{aliasing}}$ ) MR最大流速 ( $V_{\text{max}}$ )



左室流入血流のパルスドプラは、サンプルボリュームを僧帽弁輪に置いて記録する。

$$SV_{MV} = \text{僧帽弁輪面積} (CSA_{MV}) \times \text{僧帽弁輪レベル流入血流速度時間積分値} (VTI_{MV})$$

$$= \pi \times (d_1/2) \times (d_2/2) \times VTI_{MV} = 0.785 \times d_1 \times d_2 \times VTI_{MV}$$

$$SV_{LVOT} = \text{左室流出路断面積} (CSA_{LVOT}) \times \text{大動脈弁輪レベル駆出血流速時間積分値} (VTI_{LVOT})$$

$$= \pi (d_{LVOT}/2)^2 \times VTI_{LVOT} = 0.785 \times d_{LVOT}^2 \times VTI_{LVOT}$$

$$\text{僧帽弁逆流量} = SV_{MV} - SV_{LVOT}$$

$$\text{僧帽弁逆流率} = \text{僧帽弁逆流量} / SV_{MV}$$

図2 volumetric法によるMR逆流量の計測方法

パルスドプラ法と断層法により、左室への流入血流量 ( $SV_{MV}$ ,  $\text{cm}^3$ ) と左室から大動脈への拍出量 ( $SV_{LVOT}$ ,  $\text{cm}^3$ ) から逆流を定量化する。

SV : 1回拍出量, VTI : velocity-time integral

を行う際、単独の指標や所見では正しく評価ができない可能性があるため、複数の所見や指標と組み合わせて行う<sup>3,32-34</sup>。とくにカラードプラ法は中心となる手法であり、逆流ジェットの発生部位と方向、重症度の評価に使用される。しかし、臨床でもっとも使用されている逆流ジェット面積による重症度評価にはさまざまな問題があり、注意が必要である。このため、機能的逆流弁口面積を推定可能な逆流ジェットの縮流部 (vena contracta) 幅の計測による半定量的評価や、有効逆流弁口面積 (EROA)、逆流量 (regurgitant volume, mL/beat)、および逆流率 (regurgitant fraction, %) による定量的評価が推奨される<sup>33,34</sup>。これら

の定量的指標には、近位部等流速表面 (PISA) 法 (図1)、およびドプラ法と断層法によって求められる volumetric法がある (図2)。ただし、おのおの方法には仮定や誤差を生む要因が複数あるため、計測値について慎重な解釈が必要である<sup>33,34</sup>。

逆流性弁膜症では、左室サイズと左室駆出率 (LVEF) が治療方針決定に重要である<sup>3,32</sup>。左室径の計測は、僧帽弁弁尖レベルで計測することが推奨されている<sup>35</sup>。また、LVEFは左室心尖二腔像と四腔像の2断面から修正シンプソン法により計測する。

## 2.2

## 狭窄の評価

高齢化によるASの増加、そして経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI) の急激な普及によって、心エコー図検査にはいっそう正確なASの診断が求められている。ASの診断にはAVAの推定が重要である。その方法には断層像でプランメトリ法によってトレースして求める方法と、ドプラ法を用いた連続の式によって求める方法がある<sup>36,37)</sup>。連続の式では大動脈弁通過血流が最も縮流となった機能的弁口の面積を推定し、プランメトリ法は解剖学的なAVAを計測する方法である。機能的弁口は解剖学的な弁口より大動脈側にあり、連続の式で計測されるAVAはプランメトリ法での計測よりも小さくなる。しかし、プランメトリ法は、高度な石灰化の影響や、適切な断面の描出ができないために、正確なトレースが困難なことが多く、特にTTEでの計測は推奨されない<sup>36,37)</sup>。一方、連続の式でも誤差を生じる可能性を念頭におく必要がある。ASでは、石灰化やS字状中隔、流出路が楕円形であることによる影響で左室流出路からの左室流出路断面積の計測に誤差が生じやすいこと、大動脈弁輪レベル駆出血流速波形のトレースラインを引く際に誤差が生じやすく、また駆出血流速の最大値が捉えられていない可能性があることなど、複数の要因によってAVA推定に誤差が生じる可能性を含んでいる。このため、AVA推定値と臨床所見に乖離がみられる際には、再測定やコンピュータ断層撮影 (CT) によるAVA測定を考慮すべきである。また、これらの指標は、大動脈圧や心拍出量などの負荷条件による影響を受けることから、個々の病態の多様性を踏まえ、慎重な病態の解釈が必要である<sup>36)</sup>。

僧帽弁狭窄症 (MS) では、連続波ドプラ法による僧帽弁平均圧較差 (mPG)、圧半減時間 (PHT) 法による狭窄

度評価が推奨される<sup>36)</sup>。大動脈弁同様にTTEでのプランメトリ法は誤差を生じる可能性がある。

逆流・狭窄の評価において、それぞれの測定法のピットフォールを知り、複数の指標で評価し、それらの結果が合致しない場合はその原因を探究し、状況に応じて他のモダリティでの評価も考慮する。

## 2.3

## 肺高血圧と右室機能の評価

左心系弁膜症では、左房圧の上昇から二次的な肺高血圧を合併することがある。特にASおよびMRでは安静時および運動時の肺高血圧が、症状や予後と関連することが知られている<sup>38-44)</sup>。このため、弁膜症では肺動脈収縮期圧の推定が行われるべきである。推定肺動脈収縮期圧は、TRの最大速度から簡易ベルヌーイ式で右室収縮期圧を求め、下大静脈最大径と呼吸性変動率によって推測される右房圧を加算して求めることができる<sup>13,45)</sup>。推定肺動脈収縮期圧が35 mmHg以上で肺高血圧を示唆する。ただし、TR波形が不明瞭な症例では、過大もしくは過小評価する可能性があるため注意が必要である。また、重症TRでは逆流が層流となり、簡易ベルヌーイ式による右室収縮期圧の推定が不正確になることにも注意が必要である。TRを認めない、またはTR波形が不明瞭な症例では、肺動脈血流加速時間、肺動脈弁逆流速度波形の最大速度から平均肺動脈圧を推定することができる<sup>45)</sup>。

肺高血圧ならびに三尖弁疾患や肺動脈弁疾患は右室機能低下を生じさせる。右室収縮機能は三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、組織ドプラ法による三尖弁輪収縮期速度 (S')、および右室面積変化率 (FAC) を組み合わせて評価することが推奨される (図3)<sup>45)</sup>。ただし、TR症例では、これらの指標では右室収縮機能を過大評価し、正しい右室収縮機能評価が困難な可能性がある。

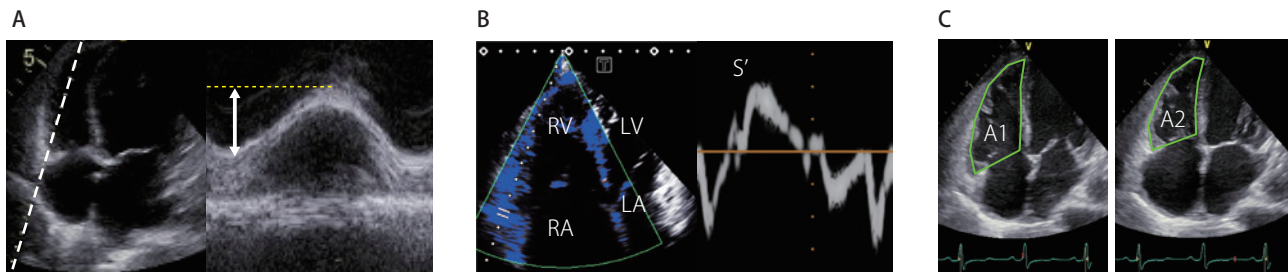


図3 代表的な右室収縮機能評価法

A TAPSE (mm) : 両矢印の距離に相当。正常は17 mm以上。

B 組織ドプラ法による三尖弁輪収縮期速度 (S', cm/秒)。正常は10 cm/秒以上。

C FAC: 拡張末期面積 (A1) と収縮末期面積 (A2) から、 $(A1-A2) \times 100/A1$  (%) で求める。正常は36%以上。

### 3.

## その他の非侵襲的画像診断

### 3.1

#### 負荷試験

弁膜症患者では、重症度と臨床症状や臨床所見が合致しないことがある。負荷試験を行う意義は、このような症例の治療介入の必要性を明らかにすることである。負荷方法には運動負荷と薬物負荷があるが、労作に伴う症状および血行動態変化を観察できる運動負荷試験が好ましい<sup>46-48)</sup>。運動負荷時の所見とともに、心機能および血行動態の評価が可能な負荷心エコー図検査の有用性に関するエビデンスが蓄積されてきている<sup>49-56)</sup>。運動負荷心エコー図検査には、運動負荷中の心エコー図の記録ができる臥位エルゴメーターを使用した手法が望ましい。薬物負荷心エコー図検査は、後述のごとく、おもに左室収縮不全を伴った低流量低圧較差ASに使用される<sup>57-60)</sup>。負荷心エコー図検査では、心室機能、狭窄弁での圧較差および逆流、肺動脈収縮期血圧を含む心臓血行動態、および心室容積などのさまざまな指標を評価できる。しかし、記録可能な指標をすべて負荷中に評価することは困難であり、個々の症例の

診断に必要な指標の記録を優先すべきである<sup>46-48)</sup>。表6に弁膜症に対する負荷心エコー図検査の推奨とエビデンスレベルを示す。

ASでは、無症候性重症ASに対して、無症状であることとの確認、運動時の血行動態反応の評価、またはその後の心事故のリスク層別化を目的とした運動負荷心エコー図検査が推奨される(推奨クラスIIa)<sup>3,32,49-52)</sup>。また、左室収縮不全を伴った低流量低圧較差ASでは、真の重症AS(true severe AS)と偽性重症AS(pseudo severe AS)との鑑別、および収縮予備能の確認を目的として、低容量ドブタミン負荷心エコー図検査が推奨される<sup>57-60)</sup>。

MRでは、重症だが無症状の慢性一次性MR、および有症状にも関わらず安静時心エコー図所見では重症弁膜症とは診断されないMRに対して負荷試験が推奨される(推奨クラスIIa)<sup>53,61,62)</sup>。二次性MRはダイナミックに変化するため、病態の把握および予後推定のために運動負荷心エコー図検査は有用である<sup>63)</sup>。しかし、治療方針の決定においては、いまだエビデンスが不十分であり、これまで前向きに行われた研究はRIME試験のみである<sup>64)</sup>。この研究結果に基づき、CABGを行う症例では、中等症のMRへの手術介入を決定するために、運動負荷試験による症状の出現、MRおよび肺高血圧の増悪について術前に評価することを推奨する。

運動負荷心エコー図検査では、負荷時の肺高血圧(≥

表6 弁膜症に対する負荷心エコー図検査の推奨とエビデンスレベル

|    |                    |  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|----|--------------------|--|-------|----------|
| MR | 慢性一次性MR            | 重症だが無症状の症例、または症状を有するもMRが重症とは診断されない中等症症例において、運動負荷時の症状の有無、収縮期肺動脈圧の変化、および左室機能の変化を評価する目的で行う運動負荷心エコー図検査               | IIa   | C        |
|    | 二次性MR              | 重症だが無症状の症例、または症状を有するもMRが重症とは診断されない中等症症例において、症状、労作誘発性MRの重症度、および収縮期肺動脈圧の上昇を評価し、病態把握および僧帽弁手術の適応を検討する目的での運動負荷心エコー図検査 | IIa   | C        |
| MS |                    | 安静時のドプラ心エコー所見と臨床症状との間に乖離がある場合、僧帽弁mPGおよび肺動脈圧の反応を評価する目的で行う運動負荷心エコー図検査  | IIa   | C        |
| AS | 無症候性重症AS           | 無症状であることとの確認、運動時の血行動態反応の評価、またはその後の心事故のリスク層別化を目的として行う運動負荷心エコー図検査  | IIa   | B        |
|    | LVEF<50%の低流量低圧較差AS | 1) 真の重症ASと偽性重症ASとの鑑別、および2) 収縮予備能の確認を目的として行う低容量ドブタミン負荷心エコー図検査   | IIa   | B        |
| AR |                    | 重症度と症状が乖離する場合の血行動態・左室収縮予備能の評価を目的として行う運動負荷心エコー図検査   | IIb   | C        |



60 mmHg) の出現が予後と関連するが、手術適応を決定するにはエビデンスが不十分である<sup>3,53)</sup>。

MSでは、安静時のドプラ心エコー所見と臨床症状との間に乖離がある場合、僧帽弁mPGおよび肺動脈圧の反応を評価する目的で運動負荷心エコー図検査が推奨される(推奨クラスIIa)<sup>54)</sup>。

ARでは、負荷による心拍数増加によって拡張期が短縮するため、負荷時に逆流量が減少する可能性がある。このため、ARの重症度の評価に負荷試験は推奨されない<sup>55)</sup>。また、エビデンスは少ないが、重症度と症状が乖離する場合の血行動態・左室収縮予備能の評価目的で用いられることがある(推奨クラスIIb)。

### 3.2

## コンピュータ断層撮影 (CT)・磁気共鳴イメージング (MRI)

弁膜症の形態学的、機能的評価は通常TTE、TEEで行われるが、近年、より精度の高い評価のためにCTやMRIも積極的に使用されている。

CTでは形態の評価に加え石灰化の評価に優れており、とくに近年急速に普及しているTAVIではCTによる術前スクリーニングと手技計画が安全で確実な手技施行に重要である<sup>65-68)</sup>。またCTは冠動脈病変評価における陰性適中率が高いため、弁膜症手術における術前の冠動脈疾患の除外にも有用である<sup>69)</sup>。また大動脈二尖弁の診断や上行大動脈径の評価にも有用である<sup>70)</sup>。

近年、CTで心周期における弁尖の可動性評価をより正確に行うことが可能となっており、外科的大動脈弁置換術(SAVR)、TAVI術後の弁血栓症の診断にも有用である<sup>71-73)</sup>。

MRIは弁や右室、左室機能などを含む心臓全体の形態的な評価に加え、特に心室容量や逆流量の定量評価、心筋の線維化など質的評価も可能である<sup>74,75)</sup>。特に機能性MRにおける病因の検索やTRにおける右室収縮、拡張能の評価にも有用である<sup>76)</sup>。

TTE、TEEとともに、これらのモダリティを駆使し組み合わせることにより、より正確な診断を行うことが重要である<sup>76)</sup>。

### 4.

## 侵襲的診断 (表7)

弁膜症の診断および重症度評価は、ほとんどの場合TTE、TEEにより可能であり、かならずしも侵襲的な心

臓カテーテル検査を必要としない。しかし、心エコー図検査での評価が困難な患者や、臨床症状と心エコー図所見に乖離があるような患者、あるいは心不全の程度についてより詳しい病態を把握したい場合は、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価が有用と考えられる(推奨クラスIIa)。

心臓カテーテル検査の項目は、左心系と右心系に分けられる。左心系検査では冠動脈造影に加え、左室造影により左室サイズおよび左室収縮能、壁運動異常、MRを評価する。また左室拡張末期圧測定による心負荷の評価や、大動脈左室圧較差測定によりASの評価も行う。大動脈造影ではARの評価と上行大動脈径の測定も重要である。逆流評価の詳細は各論に譲るが、MRでは左室造影による左房の造影度合い、ARでは大動脈造影による左室の造影度合いでそれぞれ4段階評価する。そのためにはピッグテールカテーテルを適切な位置に留置し、適切な造影剤量で撮影することが重要である。また心房細動を合併している場合は左房拡大を伴うことが多く、左房が十分に造影されないこともある。その場合は総合的に弁逆流を評価する。弁膜症における右心カテーテル検査では肺動脈圧、肺動脈楔入圧に特に注意する。MSでは重症度判定に、肺動脈楔入圧と左室圧の同時圧測定による圧較差や肺動脈圧測定を用い、場合によっては運動負荷も検討する。また肺動脈楔入圧のv波がMR重症度の1つの指標となることがある。

なお、冠動脈造影検査については、重症弁膜症患者で外科手術が検討される際に、冠動脈疾患の既往がある患者、心筋虚血が疑われる患者、左室機能障害のある患者、40歳以上の男性もしくは閉経後の女性、1つ以上の心血

表7 弁膜症患者に対する侵襲的検査の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 重症弁膜症で以下の項目のいずれかを有する患者に対する術前冠動脈造影検査<br>・冠動脈疾患の既往<br>・心筋虚血を示唆する何らかの検査所見<br>・左室機能障害<br>・40歳以上の男性<br>・閉経後の女性<br>・1つ以上の心血管危険因子 | I     | C        |
| 心エコー図検査での評価が困難な患者や、臨床症状と心エコー図所見に乖離があるような患者に対する心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価   | IIa   | C        |
| 中等症～重症二次性MRを有し虚血の関与が疑われる患者に対する冠動脈造影による精査   | IIa   | C        |

管危険因子を有する患者に対して推奨する（推奨クラスI）。また、中等症以上の機能性MRで虚血の関与が疑われる患者に対して推奨される（推奨クラスIIa）<sup>3)</sup>。

わが国では、2013年よりTAVIが、2018年には経皮的僧帽弁接合不全修復術が保険適用となり、今後これらの手技は施行件数が増加していくと考えられる。高齢者を含む手術高リスク患者が適応となるこれらの治療においては、事前の心臓カテーテル検査により得られる情報はより重要となる可能性もあるが、同時に検査の必要性を慎重に判断する必要がある。

## 5. リスク評価

### 5.1 JapanSCOREと総合評価

開心術前のリスク評価は、「手術のクオリティコントロール（心臓外科手術の質の改善と患者のための医療安全）」という意味で重要である<sup>77)</sup>。手術死亡率の予測は、既存のリスクカリキュレータを用いて簡便に計算できるようになっている<sup>78-80)</sup>。代表的なリスクカリキュレータは、JapanSCORE<sup>78)</sup>、EuroSCORE II<sup>79)</sup>、STS score<sup>80)</sup>である。経カテーテル弁膜症治療前のリスク評価は慣例的に海外のリスクカリキュレータ<sup>79, 80)</sup>で行われているが、わが国の臨床データによって作成されたJapanSCOREでの評価も行うべきである<sup>77, 81-83)</sup>。JapanSCORE 2では、30日手術死亡率に加えて7つの主要合併症の発生率も予測できるので、周術期管理においても有益である。主要合併症には脳卒中、出血再開胸、新規透析導入、縦隔炎、24時間以上の人工呼吸器管理、消化管合併症、長期ICU滞在（8日間以上）が含まれている。JapanSCORE 2はアプリ化され、スマートフォン経由で簡便に取得・利用できる。カリキュレータへの入力情報は多岐にわたるが、フレイル（6.高齢者への対応を参照のこと）、手技的難易度、アプローチ（たとえば右小開胸）が解析に含まれていないことに注意を要する。この点に関して2014年のACC/AHAガイドラインでは「総合的リスク評価」が提唱され、予測死亡率に加えて、フレイル、主要臓器障害、そして手技的難易度を考慮した評価法が推奨されている<sup>1)</sup>。**図4**<sup>84, 85)</sup>に本ガイドラインの「外科手術適応のための総合的リスク評価」を示した。実際のリスク評価で大切なことは「弁膜症チーム内で個々の患者さんを多角的に総合的に評価する」ことである。フレイルや認知機能の評価方法に絶対的なものはないことも知っておく必要がある。

## 5.2

### 併存疾患、抗凝固薬・ステロイド内服例における注意点

#### 5.2.1 認知機能障害合併例

超高齢社会の到来により認知機能障害を有する症例に対する開心術も経験されるようになってきている。術前認知機能障害の存在は術後せん妄のリスクである<sup>86-88)</sup>。開心術後のせん妄の発症率は10～20%以上であり<sup>89-91)</sup>、50%を超えるという報告もある<sup>90)</sup>。せん妄は術後死亡率を上昇させ<sup>91, 92)</sup>、入院期間を延長し<sup>86)</sup>、術後有害心イベントの発生リスクを高めることが報告されている<sup>89)</sup>。したがって、術前に認知機能を評価し、術後せん妄の予防に努めることは、高齢者手術の質向上という点できわめて重要である。手術時間の短縮、早期リハビリテーション、疼痛管理、良質な睡眠の確保がせん妄予防において重要である<sup>89, 93)</sup>。

#### 5.2.2 糖尿病合併例

縦隔炎などの創部感染に注意が必要である。周術期は低血糖を避け、血糖値を140～180 mg/dLで管理することが望ましい<sup>94)</sup>。HbA1c値の測定がリスク評価に有用であり、7.0%以上では縦隔炎のリスクが高まる<sup>95)</sup>。

#### 5.2.3 肝硬変合併例

手術侵襲が致命的な肝不全を招くことがあり、手術適応は慎重に判断する。ICG 15分停滞率25%以上、Child-Pugh分類B群・C群<sup>96-98)</sup>、MELD (Model for End-stage Liver Disease) Score 13以上<sup>98-100)</sup>、コリンエステラーゼ低値例<sup>101)</sup>の治療成績は不良である。

#### 5.2.4 血液疾患合併例

血小板数や凝固因子の低下に伴う周術期出血、感染症に注意が必要である。出血対策として、特発性血小板減少性紫斑病ではγグロブリン製剤<sup>102)</sup>、血友病Bでは第IX因子製剤<sup>103)</sup>の投与が行われる。γグロブリン使用時は血栓塞栓症や急性腎不全などの副作用に注意する。

#### 5.2.5 悪性腫瘍合併例

体外循環の使用による免疫能の変化と腫瘍の進行、癌細胞播種が懸念されてきたが<sup>104-107)</sup>、現時点では積極的に支持する報告はない<sup>108-110)</sup>。したがって、開心術は禁忌ではなく、余命や全身状態を考慮した上で、総合的に判断すべきである。血液腫瘍合併例では術後出血や感染症の発生率が23～57%と高い<sup>108, 111-114)</sup>。

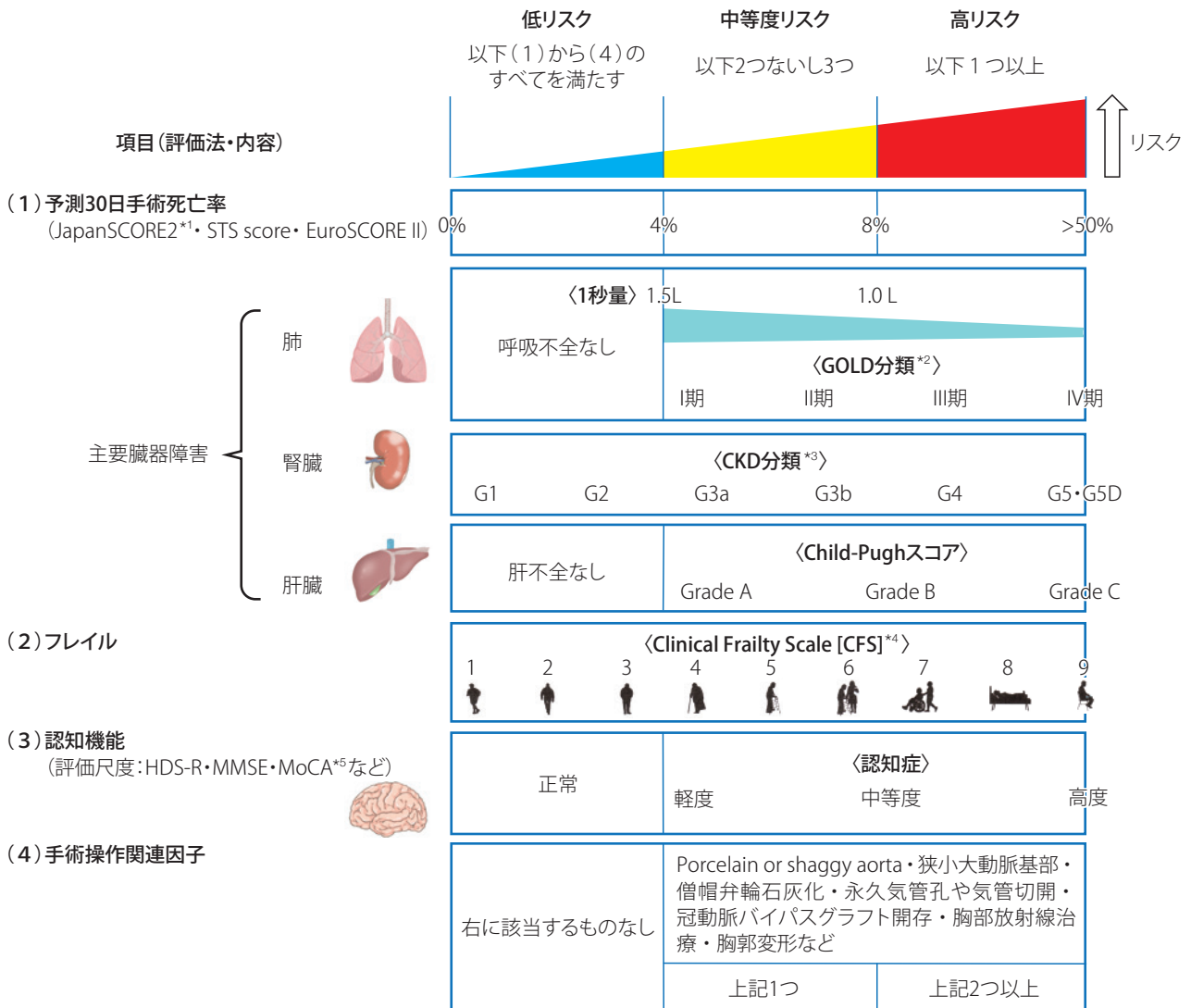


図4 外科手術適応のための総合的リスク評価

・弁膜症チーム内で個々の患者さんを多角的に総合的に評価する。

・フレイルや認知機能の評価法は代表的なものを示した。

\*1: 患者データには、年齢、BSA、性別、BMI、術前1ヵ月以内の喫煙歴、糖尿病の既往・治療、慢性透析、腎機能障害の既往、高血圧の既往、IE、慢性呼吸障害、頸動脈病変の既往、心臓外の血管病変、脳障害の既往、24時間以内の意識障害、弁手術の既往、冠動脈インターベンションの既往、心筋梗塞、うっ血性心不全、狭心症、心原性ショック、不整脈の既往、NYHA心機能分類、強心剤の使用、MS、AS、冠動脈病枝数、左室機能、弁逆流の部位と程度、手術の緊急度、CABGの同時施行、予期しなかった冠動脈手術、手術内容(弁置換・形成・基部置換など)、複合弁手術が含まれる。

\*2: I期 = 軽度の気流閉塞 (%FEV<sub>1</sub> ≥ 80%), II期 = 中等度の気流閉塞 (50% ≤ %FEV<sub>1</sub> < 80%), III期 = 高度の気流閉塞 (30% ≤ %FEV<sub>1</sub> < 50%), IV期 = きわめて高度の気流閉塞 (%FEV<sub>1</sub> < 30%)

\*3: CKD: 慢性腎臓病

推算糸球体濾過量 (eGFR) 区分 (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>): G1 = 正常または高値 (≥ 90), G2 = 正常または軽度低下 (60~89), G3a = 軽度~中等度低下 (45~59), G3b = 中等度~高度低下 (30~44), G4 = 高度低下 (15~29), G5 = 末期腎不全 (< 15), G5D = 維持透析

\*4: 1 = 非常に体調がよい, 2 = 健康, 3 = 健康管理されている, 4 = 虚弱への移行状態, 5 = 軽度虚弱, 6 = 中等度虚弱, 7 = 重度虚弱, 8 = 非常に重度の虚弱, 9 = 末期患者

(Geriatric Medicine Research.<sup>24)</sup> より抜粋)

©2009. Version 1.2\_EN. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.

CFSの詳細については、Clinical Frailty Scale: CFS Version 1.2\_EN (<https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html>) を参照

\*5: HDS-R = revised Hasegawa dementia scale, MMSE = Mini-Mental State Examination, MoCA = Montreal Cognitive Assessment

## 5.2.6

### ステロイド内服例

易感染性、創傷治癒不全、消化管潰瘍、高血糖、急性副腎不全に注意する<sup>115)</sup>。術前のステロイド内服量は、原疾患のコントロールが維持されることを前提に、可能な範囲で減量することが望ましい。術後早期から内服再開が困難な症例ではステロイドカバーを行う。

## 5.2.7

### 抗凝固薬内服例

抗凝固薬は術前に中止する<sup>116-118)</sup>。ワルファリンは術前3～5日までに中止し、必要に応じてヘパリンへの置換を考慮する。特に血栓塞栓症のリスクが高い症例（機械弁、脳梗塞の既往、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 2点以上）では置換を前提に術前管理することが望ましい<sup>1, 119, 120)</sup>。ヘパリンの投与量は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常対照値の1.5～2.5倍に延長するように調整するが、出血には注意が必要である。ヘパリンは手術の4～6時間前に中止する。なお、緊急手術など早急にPT-INRを是正する必要がある場合は、ビタミンKや第IX因子複合体製剤、新鮮凍結血漿を投与する。ダビガトランは、クレアチンクリアランスが50 mL/分以上であれば1～2日間、30～49 mL/分であれば2～4日間投与を中止する。中止12時間後から必要に応じてヘパリン置換を行う。アピキサバンは手術の48時間以上前に、エドキサバンは24時間前には中止して、ヘパリン置換を考慮する。リバーロキサバンは手術の24時間以上前には休薬する。

## 5.2.8

### 透析例

感染症、低心拍出量症候群、そして、肺合併症が3大死因であり<sup>121)</sup>、感染コントロール、緩徐な除水、リハビリテーションを含む呼吸管理が重要である。重篤な合併症の1つに非閉塞性腸管虚血があり<sup>122-124)</sup>、血管収縮剤であるノルエピネフリンの投与量には注意を要する<sup>123, 124)</sup>。

## 6.

### 高齢者への対応

近年の健康意識、生活習慣の改善、さらには医療水準の向上に伴い、わが国の平均寿命はますます延びている。2017年の厚生労働省統計によると、女性は87.26歳、男性は81.09歳であり<sup>125)</sup>、男女共に世界トップレベルである。また、2016年発表による健康寿命は女性74.79歳、男性72.14歳であり、こちらも年々延びている。健康寿命の延伸に伴い、高齢者に対する治療選択が変化している。

高齢者を単に年齢で一括りにするのではなく、フレイルや認知機能等の評価が必要である。

## 6.1

### フレイルの評価

日本老年医学会によると、フレイルとは、「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態で、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念」とされている<sup>126)</sup>。この定義にもあるように、フレイルには身体的要因、精神的要因、社会的要因があるとされているが、実臨床では身体的要因の評価に偏っていることが多い。

フレイルの評価方法についてはさまざまな方法が提唱されており、現在のところ統一された方法はない<sup>127, 128)</sup>。ほとんどの評価方法は次の2つに分類される。ひとつはFriedら<sup>129)</sup>によるCardiovascular Health Study Index（CHS基準）に代表される「表現型モデル」である。CHS基準では、「歩行速度低下、握力低下、意図しない体重減少、アンケートによる身体的活動度低下、疲労感」のうち3つ以上該当するとフレイルと判定している。もうひとつはRookwoodら<sup>130)</sup>によるFrailty Index（FI）に代表される「障害蓄積モデル」である。FIでは、70ものさまざまな障害指標（身体所見、症状、異常検査結果など）を加算してスコア化する。これは死亡との高い相関が示されているが<sup>131)</sup>、煩雑で実臨床では使いづらいという欠点がある。Afilaloらが提唱したEssential Frailty Toolset（EFT）は、下肢筋力低下、認知機能低下、貧血、低アルブミン血症の4項目のみを評価し、ポイントを加算していくフレイル指標である<sup>132)</sup>。

のちにRockwoodらは、より実臨床で使いやすいClinical Frailty Scale（CFS）を提唱した<sup>84)</sup>。CFS（**図4**）は、表現型でも障害蓄積モデルでもなく、臨床的判断に基づきフレイルを半定量的に評価する方法である。CFSはFIと相関すること、死亡と相関することが示されており<sup>85)</sup>、その簡易性から循環器領域の実臨床で用いられることが多い。

## 6.2

### 心臓手術における術前フレイルとアウトカム

開心術施行の137人において、術前CFSと術後アウトカムの関連を検討した研究（年齢中央値78歳、冠動脈バ



イパス術 [CABG] と弁手術を含む) では、CFS 5以上のフレイルが13% 含まれ、術後6ヵ月死亡と主要合併症の発生率は、フレイルなし(スケール2以下)で5.6%と15.8%、プレフレイル(スケール3と4)で8.6%と32.3%、そして、フレイルあり(スケール5以上)で16.7%と50.0%という結果であり、フレイルと心臓手術アウトカムの関連が示唆された<sup>133)</sup>。

TAVI施行の374人とSAVR施行の646人の計1,020人において、CHS基準、CFS、EFTを含む複数のフレイル評価とアウトカムを検討した研究(年齢中央値82歳)では、フレイルが死亡や機能障害の危険因子であること、複数のフレイル評価方法のなかでEFTが30日死亡率、1年死亡率の最も強い予測因子であったことが示された<sup>132)</sup>。

おのおの異なるフレイル評価方法を用いた6つの研究のシステマティックレビュー(TAVIを含む心臓手術症例4,756人)では、すべての研究において、フレイルと死亡や合併症などの不良なアウトカムとの有意な関連が示されていた。その関連は高齢者ほど強いことも示唆された<sup>134)</sup>。

### 6.3

#### 高齢者に対する治療方針の特殊性

高齢者においては、年齢や併存疾患だけでなく、フレイル評価が治療成績の予測に不可欠である。高齢者は、若年者と異なり余命が短いため、長期成績は不明だが短期成績は良好であることが示されている新しい低侵襲治療は、高齢者にとって有益であることが多い。しかし、概してそのような治療は高額であり、余命の短い高齢者においては費用対効果を考慮した治療選択も重要である。また、しばしば弁膜症以外の疾患を併発していることも高齢者の特徴である。その場合、どの疾患が予後を規定するか、予後規定疾患に介入できるのかを検討し、複数疾患に介入するのであれば優先順位をつけることが必要である。単純に高齢であることだけを理由に必要な侵襲的治療を躊躇すべきではない。同時に緩和治療という選択肢も忘れるべきではない。高齢者に対する治療方針については患者ごとにフレイルや認知機能、併存疾患、余命規定因子、そして患者自身の意思などを詳細に評価したうえで、ハートチーム(弁膜症チーム)において十分な議論を重ねるべきである。

### 7.

#### 弁膜症チームでの議論の重要性について

いかに優秀な心臓専門医であっても、時に弁膜症の治

療選択に迷うことがある。特に無症候性の重症弁膜症や手術リスクが高い患者には経カテーテル治療を含めた治療選択において難しい判断が必要になることがある。自身の専門に偏った判断に陥る危険性もある。

そのような複雑な重症弁膜症患者の治療適応決定は、循環器内科医と心臓外科医で構成される弁膜症チームで行われるべきである。疾患によっては循環器内科医、インターベンション専門医、心臓イメージング専門医、心臓外科医、麻酔医、看護師、ソノグラファー、放射線科医師/技師を含む広義の弁膜症チームが必要になる。弁膜症チームの役割は、さまざまな治療方法におけるリスクとベネフィットを考慮したうえで、専門性に偏らない、最適な治療方法を決定することである。たとえば高齢のAS患者に対する手術適応、あるいはTAVIかSAVRかの治療法選択では、重症度、年齢、フレイル、認知機能、併存疾患などから考えられる手術リスク、治療効果、予後などを弁膜症チームで協議し、その結果を患者とその家族に対し十分説明をすることが求められる。

弁膜症チームは複数の分野から、専門知識をもった経験豊富なバランスのとれたメンバーで構成され、ガイドラインを基本に、十分な協議の下に治療方針を決定する。専門性の高い内科治療、経カテーテル治療、外科治療などを、時期を逸することなく提供することが必要である。また、症例を集積し、全国規模でのデータベースを作ること、治療効果やそれに伴うリスクの、統計学的評価を可能にする。これらの情報は今後の治療方針の決定に有用であり、良質な医療の提供につながるため、診療結果を日本心臓血管外科手術データベース(Japan Cardiovascular Surgery Database: JCVSD)などに登録することも重要な仕事である。さらに、弁膜症チームの中で、心臓外科医やインターベンション専門医、心臓イメージング専門医養成のための体系的なトレーニングプログラムをもっていることが望ましい。

なお、一般的には「ハートチーム」という言葉が使用されることが多いが、「ハートチーム」という言葉は、冠動脈疾患領域でCABGとカテーテルインターベンションの選択を心臓外科医・循環器内科医で議論するべきところから生まれたものである。弁膜症に関しては、弁膜症の重症度や弁の形態、手術の適応や術式の選択まで含めて議論を行い、上述のごとく複数の分野から、専門知識をもった経験豊富なバランスのとれたメンバーが集まって議論することがより重要である。このことから、本ガイドラインでは、欧米のガイドラインにおける“Heart Valve Team”と同様、弁膜症の知識と経験をもった専門家集団という意味で、「弁膜症チーム」とした。

## 第2章 僧帽弁閉鎖不全症 / 僧帽弁逆流症 (MR)

### 1. 分類と成因

#### 1.1 一次性 (器質性) と二次性 (機能性)

報告されているMRの有病率は、報告ごとに母集団や定義が異なるため一定はしていない。しかし、先進国において、MRはASと1, 2を争うほど有病率の高い弁膜症であることは共通している<sup>135,136</sup>。加齢により増加し、米国では75歳以上の9.3%が中等症以上のMRを有すると報告されている<sup>136</sup>。僧帽弁は、左室および乳頭筋、腱索、弁尖、弁輪、左房によってその機能が決定され、これらは総称して僧帽弁複合体あるいは僧帽弁装置とよばれる。これらのいずれの部分に障害があってもMRが生じる(表8)。これらのうち、弁尖または腱索、乳頭筋の器質的異常によって生じるMRは一次性MR(器質性MR)とよばれ、degenerative(変性性)MR(DMR)やリウマチ性MR等を含む。左室や左房の拡大または機能不全に伴って生じるMRは二次性MR(機能性MR)とよば

れる。MRの原因疾患を表9にあげた。

器質性MRは、発展途上国ではリウマチ性のものが多い。しかし先進国ではリウマチ熱が減少したことからリウマチ性MRの頻度が著減し、僧帽弁逸脱症、高齢者や透析患者における弁尖・弁輪の硬化・石灰化に伴うものなど、リウマチ性以外の器質性MRの頻度が高くなっている<sup>136</sup>。僧帽弁逸脱症の素地となるのは、弁尖や腱索へのムコ多糖の蓄積による粘液腫様変性である。マルファン症候群などの結合織異常をきたす疾患に伴うこともあるが、多くの場合は特発性である。弁尖の変化が少なく断裂・延長などの腱索の問題が主である場合と、弁尖自体の粘液腫様変性が主である場合とに大別できる。腱索の変性による断裂または延長が主成因で弁尖自体の変性が乏しい場合には、逸脱およびMRの逆流弁口が比較的限局的であることが多い。病理的分類ではこのような異常をfibroelastic deficiency (FED)とよぶ(図5)。一方、弁尖の粘液腫様変性が主である場合には、弁尖が肥厚・拡大して余剰となり、弁腹が収縮期に左房側へ膨らむbillowingとよばれる異常が出現する。重症の場合はbillowingが広範囲に至る。弁先端の逸脱部位も複数となりMRジェットが複数存在することが多い。このような例をBarlow's diseaseとよび、前述したFEDと区別され

表8 MRの成因

| 部位    | 原因                                       | 弁尖に生じる現象                                     | Carpentier分類            |
|-------|--|--|-------------------------|
| 左室    | 左室の拡大や収縮能低下によるテザリング <sup>*1</sup>        | 可動性の低下による接合不全                                | Ⅲ b                     |
| 乳頭筋   | 心筋梗塞による断裂                                | 逸脱   | Ⅱ                       |
| 腱索    | 変性による延長または断裂(FED)                        | 逸脱   | Ⅱ                       |
|       | IEによる断裂                                  | 逸脱   | Ⅱ                       |
| 弁尖    | 粘液腫様変性(肥厚および拡大, Barlow's disease)        | 逸脱   | Ⅱ                       |
|       | IE                                       | 穿孔   | I                       |
| 弁尖+腱索 | 加齢性やリウマチ性の硬化                             | 可動性の低下による接合不全                                | Ⅲ a                     |
| 左房+弁輪 | 左房拡大とそれに伴う弁輪拡大(おもに心房細動に伴う) <sup>*1</sup> | 弁輪の拡大による前後尖の接合不全(+後尖のみのテザリング <sup>*2</sup> ) | I (+Ⅲ b <sup>*2</sup> ) |

\*1 は二次性(機能性)MR、その他は一次性(器質性)MR

\*2 心房性機能性MRの機序として後尖のテザリング(Carpentier Ⅲ b)も混合しているとする報告がある<sup>137-139</sup>。

る(図5)。これらの中間的な例も多く、forme fruste(フランス語で不完全型の意)とよばれる<sup>140)</sup>。逸脱(prolapse)の定義は弁尖の先端が収縮期に僧帽弁輪面を越えることとされ、billowingと逸脱が伴う場合(billowing with prolapse)と伴わない場合(billowing without prolapse)がある点に注意が必要である。

機能性MRでは、左室の拡大や収縮不全に起因する僧帽弁尖のテザリングによるものがよく知られている<sup>141-145)</sup>。テザリングの原因となる左室全体あるいは局所の収縮異常が存在することが前提である。急性心筋梗塞や陈旧性心筋梗塞に伴う機能性MRを虚血性MRとよぶこともあ

る。しかし、虚血性MRという用語は、機能性MRのみならず急性心筋梗塞に伴う乳頭筋断裂によるMRを含む場合があるので注意が必要である。また、心房細動に伴う左房拡大例では、明らかな左室収縮不全がないにもかかわらず機能性MRが生じることが報告され、心房性機能性MR(atrial functional MR)と呼ばれるもう1つの機能性MRとして注目されている<sup>137-139, 146-148)</sup>。その機序について複数の報告があるが、まだ確立はされていない。しかし、心房拡大と弁輪拡大を伴うことについては共通している。

一方、MRの成因を弁尖の動きによって分類したものに、Carpentierの分類がある<sup>149)</sup>。弁尖の動きは正常だが感染性心内膜炎(IE)に伴う弁穿孔や心房細動に伴う弁輪拡大によってMRが生じる場合をI型、弁尖の動きが過剰で逸脱によってMRが生じるものをII型、弁尖の動きが小さく閉鎖が不十分でMRが生じるものをIII型という。III型は、加齢性やリウマチ性などで、収縮期・拡張期ともに可動性制限が認められるもの(III a)と、テザリングによって収縮期のみの可動性制限が認められるもの(III b)とに分けられる(表8)。

経過の長い症例や高齢者では、弁尖の変化や弁輪拡大、LVEFの低下など、複数の要素を合併している症例もみられる。

表9 MRの分類と原因疾患

| 一次性(器質性)   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>僧帽弁逸脱症<br/>特発性、マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群、Loeys-Dietz症候群、外傷</li> <li>リウマチ性</li> <li>弁尖や弁輪の硬化・石灰化</li> <li>IE</li> <li>心筋梗塞における乳頭筋断裂</li> <li>先天性<br/>僧帽弁裂隙(クレフト)、パラシュート僧帽弁</li> <li>自己免疫疾患<br/>全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群(リプマン・ザックス心内膜炎)</li> <li>薬剤性</li> </ul> |
| 二次性(機能性)   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>左室機能不全(心筋梗塞、拡張型心筋症など)</li> <li>心房細動</li> </ul>  |

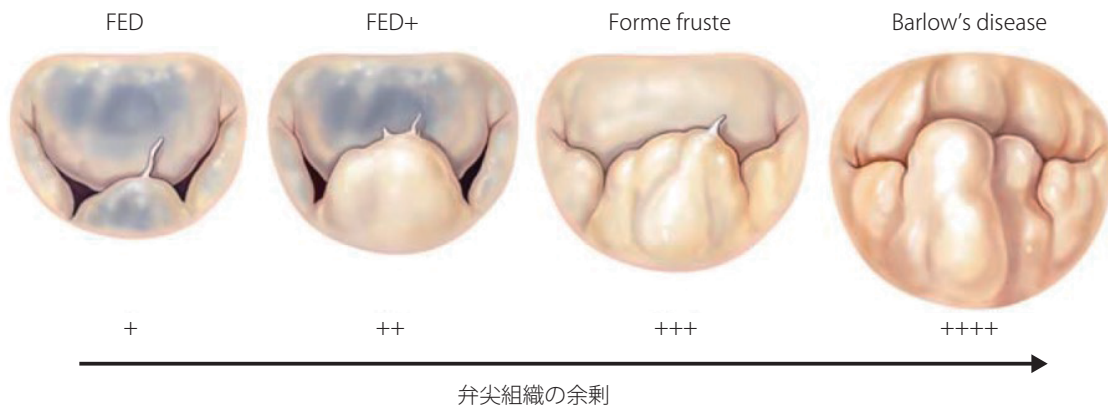


図5 MRの病理分類

(Adams DH, et al. 2010<sup>140)</sup>より改変)

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. ©The Author 2010.

## 1.2

## 急性と慢性

急性MRの成因としては、特発性あるいはIE、外傷性による腱索断裂、急性心筋梗塞に伴う乳頭筋断裂あるいは急性の機能性MR等があげられる。重症MRが急性に生じた際には、左室の前向き一回拍出量の減少を代償するために左室が過収縮となるが、十分な代償は行えない場合には低心拍出量と肺うっ血を生じ、ショック状態に陥る。

一方、慢性MRでは、左室が拡大することによって総一回拍出量が増えて前向き一回拍出量の減少が代償され、低心拍出量や肺うっ血をきたさず無症状で経過する。低圧系の左房に逆流血流を駆出することによって、左室にとっての後負荷は低く、LVEFは正常以上に維持される。したがって、LVEFが正常であっても正常下限近くまで低下している際にはすでに心筋障害が進行していると考えてよい。長年の経過を経て非代償期になるとLVEFが低下して前向き一回拍出量が減少し、慢性心不全の状態となる。また、慢性的な左房圧の上昇によって、左房が拡大して心房細動が生じやすくなる。

## 2.

## 重症度分類

おもにTTEを用いて、軽症 (mild)、中等症 (moderate)、重症 (severe) の3段階に分類する (表10)<sup>33)</sup>。指標間で結果が異なる場合、または心房細動例等において心拍間で結果が異なる等の理由で隣り合う重症度分類のいずれにも属する可能性があると判断された場合には、軽症～中等症、中等症～重症といった曖昧な分類を使わざるを得ない。しかし、断定的に診断できた際には上記の3つのいずれかにはっきりと分類したほうがよい。重症度分類のためには種々の定性および定量評価の方法が提唱されているが、それぞれに長所と短所がある。症例によっても適した方法が異なる。したがって、各症例に適した方法をその長所と短所を理解した上で適用し、重症度を総合評価する必要がある。

定性評価で頻用されるのは、カラードブラ法でMRジェットの大きさ (左房面積に対する占有面積) を評価する方法である。簡便で使いやすいが、カラードブラ法におけるMRジェットの大きさは、断面設定やMRの成因、ジェットの向きによって異なる<sup>150)</sup>。また、左房壁に沿うような偏向性ジェットでは、真の逆流量にくらべてカラー

ドブラ法によるジェットが小さく描出されるため (Coanda効果)、MRを過小評価してしまう<sup>151)</sup>。その他、カラーゲインや繰り返し周波数 (速度レンジ) など機器設定の影響を大きく受けることもカラードブラ法の欠点としてあげられる。定量評価法には、PISA法と、ドブラ法によるvolumetric法がある。PISA法は、逆流の上流吸い込み血流が半球形であると仮定し、半球の表面における瞬時血流量と有効逆流弁口における瞬時血流量が等しいことから、EROAおよび逆流量を計算する定量法である。一方、volumetric法とは、ドブラ法を用いて左室一回流入量と左室一回拍出量を求め、MR量はその差として、MR率は逆流量の左室一回流入量に対する比率として、それぞれ計算する定量法である。器質性MRで、逆流弁口が局限している場合にはPISA法を使うほうがよい。しかし、複数のMRジェットがある場合には、どれかひとつの上流吸い込み血流を用いて計算するだけではEROAを過小評価してしまうため、PISA法は不向きである。また、PISA法の計算過程にはMRの速度の計測が含まれるので、MRジェットが偏在性でどのような角度からも適切に速度計測ができない場合にも、PISA法は不向きである。一方、機能性MRでは、前後尖の接合部に沿って横長に生じた間隙が逆流弁口となる<sup>152)</sup>。したがって、逆流の上流吸い込み血流が半球形であると仮定して計算されるPISA法によるEROAの定量は不正確になることが多い。典型的には、横長の上流吸い込み血流を縦に横断した断面で評価してしまい、EROAを過小評価する。また、機能性MRにおけるEROAは、収縮早期から収縮中期、収縮末期にかけて、時相ごとに劇的に変化する (典型例では収縮中期にいったん小さくなる)<sup>153)</sup>。このこともPISA法による機能性MRの定量評価が不正確となる原因のひとつである。したがって、機能性MRにおける逆流の定量にはvolumetric法を用いるほうがよい。低心機能例では、逆流量が小さいにもかかわらず前向き拍出量も小さいために逆流率は大きいという、逆流量と逆流率の乖離がしばしば生じることに注意が必要である。volumetric法の欠点としては、MRにARを合併すると不正確となる点があげられる。



表 10 心エコー図検査による MR の重症度評価

|                                 | 軽症                           | 中等症       | 重症                       | 備考  |
|---------------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|---|
| 心腔の大きさ                          |                              |           |                          |   |
| 左室や左房の大きさ                       | 正常                           | —         | 拡大                       | 急性 MR では、MR が重症でも左室や左房の拡大を伴わないことが多い<br>機能的 MR よりも慢性器質性 MR の重症度評価に向く |
| 定性評価                            |                              |           |                          |   |
| カラードブラ法の下流ジェット面積                | 小さく細いセントラルジェット、かつ/または持続時間が短い | —         | 大きなセントラルジェット (>左房面積の50%) | 偏位して左房壁に沿う場合、ジェット面積からは重症度を過小評価しやすい                                  |
| カラードブラ法の上流吸い込み血流                | みえない、短時間、または小さい              | —         | 収縮期を通して大きい               |   |
| 連続波ドブラ波形                        | 短時間、または薄い                    | —         | 収縮期を通して濃い                |   |
| 半定量評価                           |                              |           |                          |   |
| 縮流部幅 (cm)                       | < 0.3                        | 0.3~0.69  | ≥ 0.7                    | 単断面で計測した本指標は機能的 MR の評価には向かない  |
| 肺静脈血流                           | —                            | —         | 収縮期陽性波がない、または、収縮期逆流波がある  |   |
| 左室流入血流速波形                       | —                            | —         | E波の増高 (> 1.2 m/秒)        |   |
| 定量評価                            |                              |           |                          |   |
| PISA法によるEROA (cm <sup>2</sup> ) | < 0.20                       | 0.20~0.39 | ≥ 0.40                   | 機能的 MR の評価には向かない (過小評価しやすい)   |
| 逆流流量 (mL)                       | < 30                         | 30~59     | ≥ 60                     | 左室一回拍出量が少ない機能的 MR 例では逆流率が大きくても逆流量は少なくなり、本指標からは重症度を過小評価しやすい          |
| 逆流率 (%)                         | < 30                         | 30~49     | ≥ 50                     | 有意な AR 合併例での評価には向かない  |

(Zoghbi WA, et al. 2017<sup>33</sup>)を参考に作表)

## 3.

## 一次性（器質性）MR

## 3.1

## 病態と自然歴

僧帽弁弁尖や腱索の構造的異常によるMRは一次性（器質性）MRとよばれ、僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）、僧帽弁腱索断裂、リウマチ性MR、僧帽弁穿孔や僧帽弁輪石灰化によるMRが相当する。なお、僧帽弁逸脱の主な原因は degenerative（変性性）で、FED から Barlow's disease まで含まれる<sup>33, 154-158</sup>。僧帽弁輪石灰化は、弁輪部分を中心とした連続的な石灰化で、三次元（3D）的な広がりをもつ。高齢者に多い傾向を認めるが、その頻度は明らかではない。この病態が単独でMRを生じるか否かは不明で、多くはそのほかの弁膜症などにもなって診断される。高度に広がった僧帽弁輪石灰化は外科治療を困難にすることがあるため、臨床的には注意が必要である。

一次性MRの基本病態は、左室の容量負荷と左房への逆流による左室後負荷の減少である。そのため、左室は過収縮となる。逆流により左房圧は上昇するが、慢性MRでは左房拡大により左房圧の上昇は緩和される。左室の拡大により、心拍出量は維持され、また左室拡張期圧を正常にとどめる。

しかし、一定期間が経過し逆流量がさらに増大すると代償機転は破綻する。代償されない左室拡大は収縮期の壁ストレスを増悪させ、LVEFは低下し、心拍出量は低下する。左房圧の上昇から肺うっ血、肺高血圧をきたす。この時期になると、拡大した左室が僧帽弁複合体の構造に影響を与え、さらに逆流量が増えることにつながる。そして、この左室拡大と左室収縮能低下の非代償期には左室の線維化が進み、心機能低下が不可逆になる<sup>159</sup>。重症MRは無症候性でも予後が不良で、EROAが $0.4\text{ cm}^2$ を超える無症候性重症MRの追跡研究では、10年で90%が外科治療を受けるか死亡していることが報告されている。また、手術死亡率はNYHA心機能分類I～II度群のほうがIII～IV度群より低く、LVEF 60%未満の群では術後10年生存率は低いことが報告されている。同様に、LVESDが40 mm以上であれば、予後不良である<sup>160</sup>。さらに、心房細動を合併すると予後に影響を与える。洞調律、一過性心房細動、持続性心房細動の10年生存率は、それぞれ74%、59%、46%である<sup>161</sup>。このような病態の

悪化は自覚症状の悪化よりも早く進行しうることに留意が必要である。

## 3.2

## 診断

## 3.2.1

## 症状

急性重症MRはほとんどの場合、左房拡大による代償機転が働かず、左房圧の上昇に伴って肺水腫を引き起こす。代表的な症状は、強い息切れ、起坐呼吸、浮腫と呼吸困難である。一方、慢性MRの場合には初期は症状を欠くが、病状の進行に伴って肺うっ血による労作時息切れを訴える。重症になると発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を呈する。また、低心拍出量に基づく易疲労感等を訴えることもある。心房細動を合併した場合は、動悸症状を招くだけでなく、頻拍になると急速に心機能を低下させ血行動態を悪化させる。ただし、これらの症状が出現する時期は、かならずしも病態の悪化と一致せず、心機能はかなり低下するまで無症候のまま経過する症例もあることに注意が必要である<sup>158</sup>。

## 3.2.2

## 身体所見

視診と触診では、左室拡大に伴って心尖拍動が左下方に偏位する。聴診では全収縮期雑音とIII音が特徴的である。全収縮期雑音は左室左房圧較差で生じる特徴的な収縮期雑音である。この雑音はプラトーとは限らず、急性の重症例ではダイヤモンド型を呈する。その他にも収縮後期に逆流が増大する僧帽弁逸脱例は、収縮後期に強くなる全収縮期雑音や収縮後期雑音を呈する。また収縮期クリックは僧帽弁逸脱の特徴的所見である。これらの全収縮期雑音で鑑別すべき疾患には、TRや心室中隔欠損症がある。TRはRivero-Carvalho徴候で鑑別できるが、心室中隔欠損症との鑑別には心エコー図検査が必要である。また、広く収縮期雑音として、ASや閉塞性肥大型心筋症との鑑別が必要であり、それらの鑑別に頸動脈拍動が役立つ。ASではAnacrotic pulseとシャダーが特徴的であり、閉塞性肥大型心筋症では二峰性の頸動脈拍動がある。これらの所見はMRでは認められない。

MRではこれらの収縮期の所見だけでなく拡張期の所見にも特徴がある。III音は、心尖部に聴取できる低調な過剰心音であり、軽症例以外で拡張早期に現れる。この心音は若年正常例で聴取する高調成分に富んだ音とは異なり、40歳を超えて聴取する鈍い音で、MRで生じた僧帽弁血流の異常な増大を反映している。さらに重症MRでは拡張中期ランブル（Carey Coombs雑音）が出現する。

雑音最強点は心尖部であることが多いが、後尖逸脱例では心尖部から胸骨左縁にかけて聴取される。さらに僧帽弁逸脱や腱索断裂例の中には胸骨左縁から心尖部まで広範な領域に雑音を聴取し、最強点を同定できない場合もある。

### 3.2.3 心エコー図検査

身体所見でMRが疑われた場合、次に必要な検査はTTE (推奨クラスI) である。TTEを適用すれば、MRのメカニズム同定、重症度の定量的評価、心機能や血行動態の評価と僧帽弁形成が可能かどうかを診断することができる。

MRのメカニズム評価ではCarpentier分類が用いられる。Carpentier分類のタイプIは弁尖のサイズや動きは正常で弁穿孔や先天性のクレフト、弁輪拡大によるもの、タイプIIは弁尖の動きが過剰なもので逸脱や腱索断裂を指し、タイプIIIは弁尖の動きが制限されたもので収縮期も拡張期も制限されるIIIaと収縮期だけ制限されるIIIbがある。一次性MRはタイプIとII、IIIaが相当する<sup>149)</sup>。このようなメカニズム診断は外科治療法の選択に深く関わっている。特にタイプIIでは逸脱あるいは腱索断裂の部位を同定することが重要である。

タイプIIの逆流診断では傍胸骨長軸像、短軸像と心尖部交連部像を組み合わせて逸脱部位診断ができる。傍胸骨長軸像はA2とP2のいずれが左房に落ち込むか、あるいは両者が落ち込むかを診断できる。A2やP2以外のA1、P1やA3、P3逸脱は交連部像で落ち込む部位を明確にする。逸脱部位診断ではカラードプラ法の逆流シグナルの方向も重要な情報である。原則として逆流ジェットは逸脱部位の反対側に向かう。たとえばA2逸脱は左房後方に向かい、P1逸脱は左房の中隔方向に向かう。カラードプラシグナルの方向を同定するためには、加速血流と逆流ジェットの両者が確認できる断面を選択することが重要である<sup>33, 162)</sup>。

重症度評価(表10)にはドプラ法を用いたEROA (cm<sup>2</sup>)、逆流量、逆流率が用いられる。同時に半定量評価としてカラードプラ法による逆流ジェットの縮流部幅、逆流ジェットの左房面積に対する比を用い、定量評価との整合性を確かめる必要がある。また、特に逆流ジェットが偏位し、その持続が収縮末期だけの場合には、静止画での逆流ジェット評価には限界があるため、特にその持続時間に注目すべきである<sup>33)</sup>。

中等症～重症MRで、もしTTEで診断に耐えうる画像が記録できなければ、TEEが有用である(推奨クラスI)。TEEはTTEと同様の断面を得ることが可能で、画質は

TTEより優れており、TTEだけでは観察困難な音響陰影に隠れた部位を明瞭に描出することも可能である。詳細かつ全体的、系統的に記録された画像は逆流のメカニズム診断、部位診断と弁形成術の可能性を推定するために必須の情報を提供する。特に3D TEEによる3Dデータは、近年の技術的進歩で時間分解能が向上し、左房から僧帽弁全体を観察するSurgeon's view (またはEn face view) は外科的弁形成の術前検査として、より多くの情報を提供しうる(推奨クラスIIa)<sup>34, 163, 164)</sup>。

ただし、TEE施行時の鎮静剤による血行動態の変化は、逆流重症度を過小評価する傾向にあることに注意が必要である。たとえば術中エコーでは、全身麻酔の影響や術中ポンプによる血流量低下は逆流量を減らすため、逆流重症度評価には不適切である<sup>165)</sup>。

また、運動負荷心エコー図検査は、労作性の症状があっても安静時心エコー図検査では重症MRではない場合や、重症MRで症状が不明確な場合に用いられる(推奨クラスIIa)。そのほか労作による血行動態の変化や予後推定に有用である<sup>53, 56, 166, 167)</sup>。

### 3.2.4 その他

近年では、心臓MRIを用いれば左室や右室のサイズと収縮性、MRの重症度を評価することができるため、TTEで不十分な記録しか得られない場合に有用である(推奨クラスIIb)。ただし、解剖学的変化から逆流メカニズムを明らかにすることには限界がある<sup>168-170)</sup>。

心臓カテーテル検査は、侵襲的で、弁膜症に合併した冠動脈疾患の有無を診断する目的で行われることが多いが、系統的に行われる種々の圧測定には重要な価値がある。肺動脈楔入圧の上昇、特にv波の増高は息切れ症状と密接に関連し、血行動態の点から重症度を推定できる。左室造影は左房サイズなどの影響で重症度を的確に反映しない場合があるが、参考となる。非侵襲的検査の結果が合致しない時にはこれら侵襲的検査による血行動態・重症度の評価が推奨される(推奨クラスIIa)。

なお、心臓CTは僧帽弁輪石灰化の診断に役立つ可能性がある。現在のところ、有効性や精度に関する明らかなデータはない。

一次性MRに対する各種検査の推奨度を表11に示す。

## 3.3 外科治療

僧帽弁形成術では自己の僧帽弁構造が一体として温存されるため、人工弁置換術に比して、長期間の抗凝固療法やその他の人工弁に関連した合併症(血栓塞栓症、抗

表 11 一次性 MR に対する検査の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|--|-----------|--------------|
| 一次性 MR が疑われる症例の、MR 重症度・病因、左室サイズ/機能、左房サイズ、肺高血圧の程度などを評価するための TTE   | I         | B            |
| 中等症～重症 MR で、MR 重症度や病因に関する十分な情報が TTE では得られない場合の TEE               | I         | B            |
| 無症候性重症 MR で、手術時期を決定するための定期的な TTE                                 | I         | B            |
| 無症候性重症 MR で、症状の有無を確認するための運動負荷検査                                  | IIa       | C            |
| 無症候性重症 MR または有症候性中等症 MR における負荷時の血行動態把握のための運動負荷心エコー図検査            | IIa       | B            |
| TTE での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に乖離があるような症例における心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価 | IIa       | C            |
| 僧帽弁逸脱症例における 3DTEE による正確な逸脱の評価                                    | IIa       | C            |
| TTE で十分な情報が得られない場合の、左室サイズ・機能評価のための心臓 MRI                         | IIb       | C            |

凝固療法関連出血、弁機能不全、人工弁感染症など) のリスクを回避でき、左室機能が良好に維持され、術後遠隔期の生存率が良好となる<sup>171, 172)</sup>。したがって、耐久性のある逆流制御が可能であれば形成術が第一選択となる<sup>172-174)</sup>。形成術が困難な場合は人工弁置換術が選択される。2016年の日本胸部外科学会の学術調査結果では、単独手術の約7割に形成術が行われており、術後30日死亡率は形成術が1.0%、弁置換が4.2%であった<sup>175)</sup>。

### 3.3.1 僧帽弁形成術

#### a. 手技

逸脱弁尖の矯正は、余剰弁尖を切除し再縫合を行う方法と<sup>176)</sup>、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 糸で腱索を再建する方法<sup>177)</sup>が主流である。大きな台形切除や延長した腱索の短縮術の成績は不良である<sup>178)</sup>。広範囲に変性の強い組織を残したままの逸脱矯正は再発のリスクが残る。遠隔期の耐久性のために、人工弁輪を用いた弁輪形成術が推奨される<sup>178-180)</sup>。収縮期の弁輪拡大による収縮後期逸脱 (late systolic prolapse) に対しては弁輪形成術が一定の効果がある<sup>181, 182)</sup>。

#### b. 人工弁輪の選択

人工弁輪には柔軟性の点から、リジッドリング、フレキシブルリング、フレキシブルバンドがある<sup>183-185)</sup>。その柔軟性は製品により異なる。全周性人工弁輪 (Total Ring) は僧帽弁の前後径を確実にリモデリングし遠隔期の逆流制御に有効で、特に弁輪拡大の強い症例に推奨される。一方、前尖弁輪の生理的な動きを制限してしまう欠点がある。後尖弁輪部の人工弁輪 (partial ring/band) は前後径のリモデリング効果が少ない一方、前尖弁輪の生理的動きが維持され、収縮期前方運動 (SAM) のリスクも軽減できる<sup>186)</sup>。逸脱矯正により十分な接合が得られている場合には partial ring/band が望ましい。

#### c. 形成術に適した病変

逸脱病変は形成術の良い適応で、特に後尖の1つの scallop に限局している場合、成功率が高く遠隔成績も良好である。前尖逸脱の遠隔成績は後尖にくらべやや不良である<sup>171, 176, 177, 180, 187)</sup>。複数の弁尖に病変を認めると難易度が高くなり、技術的に困難な場合がある<sup>188, 189)</sup>。弁の硬化や弁輪の石灰化がある場合や、リウマチ性の病変では不完全修復となるリスクが高い。

#### d. 成績

再手術は術後1～3年以内の比較的早期に集中し、早期再手術率は4%前後が一般的である<sup>180, 187)</sup>。その後は安定し10年後の再手術回避率は90%前後で、中等度以上の逆流再発回避率は80%前後である<sup>171, 173, 174, 176, 177, 180, 187)</sup>。形成術は外科医の技術に依存するところが多く、弁膜症チームがよく機能している施設の成績は良好である<sup>180, 190)</sup>。

#### e. 再手術の危険因子と要因

再手術の危険因子として、1) 前尖逸脱、2) 人工弁輪の非使用、3) 腱索短縮術、4) 不完全修復 (手術終了時の軽度以上の逆流) があげられる<sup>177, 178, 180, 187, 191, 192)</sup>。また、再手術時の所見から手技関連の要因として1) 弁尖縫合部位の離開、2) 人工弁輪の脱離、3) 溶血、4) SAM、5) 短縮された腱索の不具合、6) 不完全修復部位の増悪、また弁関連の要因として1) 新たな変性病変の進行、2) IEが挙げられる<sup>193, 194)</sup>。術中、SAMは4～9%の割合で起こり、長い弁尖、左室過収縮、小さな左室、肥大型心筋症やS字状中隔のように左室流出路に圧較差を有する症例などが危険因子として報告されている<sup>186, 195-198)</sup>。強心剤の中止、容量負荷、β遮断薬の投与などで改善することが多い<sup>186, 196)</sup>。

#### f. 右小開胸僧帽弁形成術

右小開胸アプローチは MICS (minimally invasive cardiac surgery: 低侵襲心臓手術) の1つで、美容的に優れ、早期回復・早期社会復帰が可能であるという利点がある。



ある。2018年度に診療報酬の新規手術に記載され、適応が広がりつつある。MICSでは、正中切開と比較して、手術時間、体外循環時間、大動脈遮断時間は延長するが、人工呼吸器時間、ICU滞在時間、在院日数は短く、手術死亡、遠隔成績には差がないことが示されている<sup>199,200</sup>。

### 3.3.2

#### 僧帽弁人工弁置換術 (MVR)

MVRの主な対象は、形成術が技術的に困難な症例や、硬化の強いリウマチ性、弁輪石灰化の強い透析例である。

##### a. 人工弁の選択

人工弁には生体弁と機械弁がある(詳細は、「第11章人工弁置換術後」を参照のこと)。僧帽弁位の生体弁は、大動脈弁位と比較し閉鎖時の負荷圧が高く、耐久性で劣る<sup>201</sup>。また、透析患者での生体弁は抗凝固療法が回避できる一方、弁の硬化、石灰化が非透析患者に比し早い<sup>202</sup>。

##### b. 腱索温存MVR

弁置換術では、乳頭筋・腱索・弁輪のつながりを維持する腱索温存法が推奨される<sup>203,204</sup>。特に後尖腱索を温存することは致死合併症である左室破裂の予防に有効であり、後尖弁輪部の石灰化が強い場合を除いて後尖腱索は可及的に温存すべきである<sup>204</sup>。腱索温存法は遠隔期の左室の拡大予防が期待できる<sup>204-206</sup>。腱索を温存する場合、特に前尖では、遺残弁尖が人工弁と干渉しないよう注意が必要である。

### 3.3.3

#### 適応と時期 (表12, 図6)

重症一次性MRの手術適応と時期は、逆流の成因や発症機転を考慮し、個々の症例で判断する必要がある。左室容量負荷による左室機能低下は無症状のまま進行することが多く、長期化することにより不可逆的な心筋ダメージを引き起こす。左室拡大、左室収縮能低下例では術後の予後が悪いため、僧帽弁形成術は左室機能低下が進行する前に行うことが望ましい。その他、術後の予後に影響するさまざまな因子が報告されており、適切な手術のタイミングを逃さないために、問診や心電図所見、胸部X線写真に加え心エコー図検査で慎重に評価することが必要である。

##### a. 慢性一次性MR

症状の有無により治療方針が大きく変わるため、慎重な判断が必要である。症状の有無や、症状がMRに起因するものであるかの判断が難しい場合には、運動負荷検査などで客観的に評価することも考慮する。負荷の種類としては、各施設の環境に応じて決定されるが、症状と同時に心内圧や逆流の程度も評価できる運動負荷心エコー図検査が推奨される。

表12 慢性重症一次性MRに対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 僧帽弁形成が可能と考えられる症例での僧帽弁形成術の選択   | I     | B        |
| 他の疾患に対して開心術が施行される場合の同時僧帽弁手術   | I     | C        |
| 有症候性で、LVEF > 30%の症例に対する僧帽弁手術  | I     | B        |
| 有症候性で、LVEF ≤ 30%であるが、弁膜症チームによる協議により僧帽弁手術によって症状の改善が期待されると判断された場合の僧帽弁手術   | IIa   | C        |
| 無症候性で、LVEF ≤ 60%またはLVESD ≥ 40 mm (LVESDI ≥ 24 mm/m <sup>2</sup> )の症例に対する僧帽弁手術   | I     | B        |
| 無症候性で、LVEF > 60%かつLVESD < 40 mm (LVESDI < 24 mm/m <sup>2</sup> )であるが、心房細動を発症または安静時PASP > 50 mmHgである症例に対する僧帽弁手術  | IIa   | B        |
| 無症候性で、LVEF > 60%かつLVESD < 40 mm (LVESDI < 24 mm/m <sup>2</sup> )であり、心房細動の発症もなく安静時PASP ≤ 50 mmHgであるが、耐久性のある僧帽弁形成が安全に施行可能と考えられる症例に対する僧帽弁形成術   | IIa   | C        |
| 無症候性で、LVEF > 60%かつLVESD < 40 mm (LVESDI < 24 mm/m <sup>2</sup> )であり、心房細動の発症もなく安静時PASP ≤ 50 mmHgであるが、<br>・経時的に左心機能低下が進行する症例、または<br>・運動負荷時PASP > 60 mmHgとなる症例、または<br>・左房拡大(左房容量係数 ≥ 60 mL/m <sup>2</sup> )のある症例<br>に対して、弁形成が可能と考えられる場合の僧帽弁形成術 | IIb   | C        |

LVESDI: LVESD index (= LVESD/BSA), PASP: 肺動脈収縮期圧

##### i 有症候性MRに対する手術適応

重症MRによる心不全症状を伴いLVEFが30%を超えていれば、僧帽弁形成術または置換術の適応となる(推奨クラスI)<sup>207,208</sup>。LVEF ≤ 30%の重症左室機能低下例においては、十分な内科治療で症状の改善が得られず僧帽弁手術によって症状の改善が期待される場合に僧帽弁手術を考慮する(推奨クラスIIa)。手術リスクの高い症例で、形態的な要件を満たした場合は、経カテーテル的僧帽弁

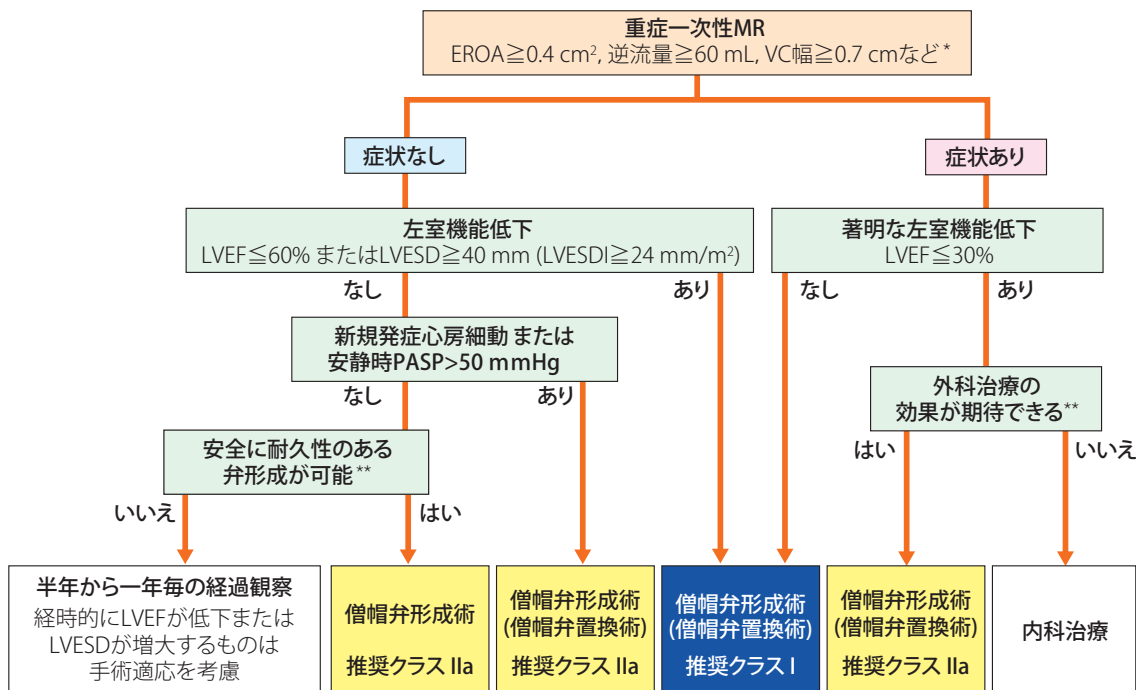


図6 重症一次MRの手術適応

\*重症度評価については本文参照, \*\*弁膜症チームの協議により判断する  
 LVESDI: LVESD index (= LVESD/BSA), PASP: 肺動脈収縮期圧, VC: 縮流部

形成術の適応となる場合もあり、重症左室機能低下例の手術適応については特に弁膜症チームでの慎重な議論が必要である。

ii 無症候性MRに対する手術適応

僧帽弁逸脱による重症MRに対しては、近年の僧帽弁形成術の普及と技術向上および良好な治療成績を反映し、無症状の症例に対してより積極的に形成術を行う方向となってきた。無症候性MRの手術適応を考慮する際には、術後の予後に関与するとされるいくつかの因子について正確に評価した上で、弁膜症チームによる慎重な判断が必要である。

① LVEFとLVESD

LVEF ≤ 60%の収縮能低下またはLVESD ≥ 40 mmの左室拡大を呈する場合には術後の予後が不良になることが示されており、早期介入した場合の予後が良好であることから、これらの左室機能低下兆候を来たした場合には、僧帽弁形成術または置換術の適応となる(推奨クラスI)<sup>21,209,210</sup>。これらの手術時期の決定に際し重要な指標となるLVEFやLVESDに関しては、おもに欧米患者データに基づくエビデンスによる基準が用いられてきたため、比較的体格の小さな日本人に当てはめる場合はBSA補正

値の必要性なども考慮する必要がある。よって、今回のガイドラインではBSA ≤ 1.7m<sup>2</sup>の症例では、左室拡大の指標とされるLVESD ≥ 40 mmに対応してBSA補正值であるLVESD index ≥ 24 mm/m<sup>2</sup>を参考値として提示している。エビデンスは多くないが、断層法での計測にくらべ3Dエコーで計測した収縮末期容量係数40mL/m<sup>2</sup>の方がより術後の予後を反映するという報告もある<sup>211</sup>。また、LVEF ≤ 60%またはLVESD ≥ 40 mmの基準に達していない範囲であっても、経時的な変化で左室機能低下が進行する場合にも手術の適応を考慮する(推奨クラスIIb)。

② 肺高血圧・心房細動

左室機能が保持されている症例でも、新規に心房細動が発症した場合や安静時の肺高血圧(肺動脈収縮期圧 > 50 mmHg)を呈する症例は僧帽弁手術の適応となる(推奨クラスIIa)<sup>43,212,213</sup>。心房細動に関しては、発症時期が明らかでない場合もあるが、重症MRの診断時に心房細動を認め、MRの主因がflail leafletなど明らかに一次MRであり、手術により予後の改善が期待できると判断された場合には手術適応を考慮する。

### ③上記所見のみられない早期手術

僧帽弁逸脱に伴う無症候性慢性重症MRに対し、左室機能低下なし・心房細動なし・肺高血圧なしの症例を早期手術の適応とするかについては、現時点では議論が定まらないところである。高度逆流の存在は、心機能が保持されていても予後を悪化させるという長期フォローアップの結果から、重症MRに対する早期の手術介入を推奨する考えもある<sup>20)</sup>。一方、無症候性重症MRで、LVEF > 60%、LVESD < 40 mm、肺高血圧なしで洞調律が維持されている場合、定期的なフォローアップにより症状や左室機能低下、肺高血圧、心房細動などの所見が出現したタイミングで手術をした場合にも予後に影響はないとの報告もある<sup>214,215)</sup>。しかし、最近のコホート研究では、有症候性になってからの手術は、無症候性での早期手術例よりも予後が劣ることが示され、現時点では、安全に耐久性のある形成術が可能である場合には無症候性であっても早期手術を推奨する方向となっている<sup>209,216-218)</sup>。現在、形成術の手技はある程度確立され、その成功率や耐久性の向上に伴い、弁逸脱ではほとんどの症例で形成術が施行されるようになってきている。ただし、Barlow's diseaseのような広範逸脱や両尖逸脱などの複雑病変に対する弁形成は難易度が高くなるため、早期手術を考慮する場合は特に、おのおの施設での手術成績も踏まえた上で個々の症例に対する手術適応・タイミングの判断をすることが必要である。よって、無症候性で左室機能が保持され、心房細動や肺高血圧などがみられない症例に対しては、弁膜症治療に精通した弁膜症チームによる術前の十分なディスカッションにより、安全で確実な、耐久性のある形成術が可能であると判断された場合に限り僧帽弁形成術を考慮する(推奨クラスIIa)。複雑病変である場合や、その他の理由で早期手術を見送った場合には、半年から一年ごとに症状・心エコー図所見などによる経過観察とし、変化がある場合にはあらためて手術適応を考慮する<sup>214,215,219)</sup>。無症候性重症MRに対する早期手術に関しては、CQ1も参照されたい。

### ④その他の参考となる指標

無症候性重症MRでは病態把握のため運動負荷心エコー図検査が有用である。無症候性重症MRで安静時肺高血圧のない症例に対し運動負荷心エコー図検査を行い、負荷時の推定肺動脈収縮期圧 > 60 mmHgの症例は早期手術を考慮する目安となる<sup>53)</sup>(推奨クラスIIb)。ただし、運動負荷時の肺動脈圧は年齢や拡張機能など他の因子による影響も考慮し判断する必要がある。また、無症候性MRにおけるBNP高値は予後を予測するという報告もある。現時点ではエビデンスは十分ではないが、逆流に伴う症状の有無が不確実な場合や、早期手術の適応がボー

ダーラインである場合には参考となると考えられる<sup>9)</sup>。また、左房拡大( $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ )を呈している症例では無症候性であっても予後不良であるという報告があり、手術適応の際の参考となる(推奨クラスIIb)<sup>220)</sup>。

他の開心術を行う際、重症MRがあれば同時に僧帽弁に対して手術を行う(推奨クラスI)。また、中等症MRで形成術が可能であれば同時に僧帽弁に対して手術を行う(推奨クラスIIa)が、形成術が困難である場合は、弁膜症チームで議論して慎重に適応を決定する。

### b. 急性MR

急性MRでは、慢性MRと異なり、コンプライアンスの低い小さな左房に対し急激な容量負荷となるため、急激な左房圧上昇を招き急性心不全となる。同じ重症度の逆流でも、慢性例にくらべ急性発症の重症MRでは心不全の内科的コントロールが困難であり、その場合は原則手術適応となる。成因によっては急速な血行動態の破綻により緊急を要する場合も少なくないため、発症後迅速な心エコー図による成因診断・重症度診断が必要となる。

#### CQ 1

**無症候性重症一次性MRでLVESD < 40 mmかつLVEF > 60%、心房細動も肺高血圧もない症例の早期手術は推奨すべきか？**

耐久性のある形成術が安全に施行可能な場合には早期手術が推奨される。

推奨の強さ 2：弱く推奨する(提案する)

エビデンス総体の強さ C(弱)

#### 解説

重症MRでは、無症状で心機能が良好であっても、診断されてから6年から10年の間には症状の出現、左室機能の低下、心房細動、肺高血圧の出現(トリガー出現)などにより、高率に手術の適応となる<sup>20,214,215,221,222)</sup>。定期的な観察を行って、トリガー出現をとらえ、遅れることなく形成術を行うことができれば、術後の経過は健康人の予測生存曲線と差はないとする報告がある<sup>214,215)</sup>。一方、トリガー出現前の早期に手術を行うことで予後が改善するとする報告が多い<sup>210,217,218)</sup>。術式は人工弁置換術に対して形成術の優位性は広く認識されており<sup>171,172,223,224)</sup>、早期手術を選択するにあたっては、耐久性のある形成術が安全に施行可能であることが前提となる。形成術の成功率は病変によって異なり、早期手術の場合は人工弁置換になる可能性のある複雑な病変は



避けるべきであり、後尖の一つの scallop に限局した病変等がよい適応となる。無症状でトリガーのない症例に対する早期形成術について、AHA/ACC のガイドラインでは確実な形成の成功率が95%以上で手術死亡率が1%以下の経験豊富な施設で行うこととしている<sup>32)</sup>。すなわち、形成術の成績は弁膜症チームの経験、特に外科医の技術に依存することを認識しておく必要がある<sup>188, 225)</sup>。

## エビデンス

トリガー出現以前の早期手術を支持するいくつかの報告がある。

- ①無症状の重症 MR 症例で、早期手術群（トリガーなし、すなわち LVEDD < 40 mm かつ LVEF > 60%、心房細動なし、肺高血圧なし）とトリガー出現後に手術を行った群の2群、それぞれ207人の比較を行った研究では、早期手術群で有意に心臓関連死亡（12年でそれぞれ1%、6%、 $P = 0.010$ ）および心臓関連イベントの発生率（同様にそれぞれ4%、19%、 $P = 0.001$ ）が低かったと報告している<sup>218)</sup>。年齢を考慮したサブ解析では、早期手術は特に50才以上の症例で有益であろうとしている。
- ②4カ国、6施設からの flail leaflet による重症 MR のレジストリーからの研究では、そのサブ解析のなかで、早期手術群とトリガー出現まで内科治療を行った群の2群（計790人）で比較を行っている<sup>217)</sup>。診断されてから10年での生存率は、それぞれ、87% および 82% ( $P = 0.04$ )、心不全発症率は5% および 20% ( $P < 0.001$ ) で、早期手術が予後を改善させたことが示されている。
- ③心不全症状があり、LVEDD  $\geq 40$  mm かつ LVEF < 60% をクラス I のトリガー、心房細動および肺高血圧をクラス II のトリガーとして、クラス I トリガーが出現するタイミングで手術を行った群、クラス II のトリガーで手術を行った群、形成術が確実に可能な病変でトリガーなしで早期手術を行った群の比較を行った研究では、術後の入院期間は早期手術群が最も短く、術後15年での生存率はそれぞれ 42%、53%、70%、心不全の発症率は35%、27%、15% であり、早期手術を支持する結果が得られている<sup>210)</sup>。

## 注意点

前述の通り、早期手術の適応は耐久性のある形成術を安全に施行できることが前提であり、形成術が不成功となり逆流の再発があれば予後は不良となるため<sup>180)</sup>、適応は慎重に決定すべきである。MR の重症

度は重症であることも前提であり、重症であることが不確かな場合や、種々の条件から早期手術選択に苦慮する場合は、左房の大きさ<sup>220, 226, 227)</sup>、運動負荷心エコー図検査による肺高血圧の変化<sup>228)</sup>、心肺運動負荷試験による運動耐容能<sup>62, 229)</sup>や、心筋ストレイン<sup>230, 231)</sup>、BNP 値<sup>9)</sup>、経時的な左室機能低下の有無なども参考にする。

また、手術時期の決定の指標として用いられる左室径は、欧米のエビデンスに基づくため、比較的体格の小さな日本人に用いる場合は体格に応じた補正値を参考にする必要がある。今回のガイドラインでは BSA  $\leq 1.7 \text{ m}^2$  の症例では、左室拡大の指標とされる LVEDD  $\geq 40 \text{ mm}$  に対応して、BSA 補正値である LVEDD index  $\geq 24 \text{ mm/m}^2$  を提示している。

## 3.4

### 内科治療とフォローアップ

血行動態の不安定な急性 MR 患者においては、内科的薬物療法による血管拡張薬や利尿薬を用いた前負荷・後負荷の軽減に加え、必要に応じて強心薬投与・大動脈バルーンポンピングや経皮的心肺補助装置などのサポートによる救命・集中治療を行い、血行動態が改善した後の外科手術につなげる。

慢性 MR 患者で、全身状態などから外科手術による治療が困難である場合には利尿薬、血圧が保持されている場合には血管拡張薬などによる内科治療での長期フォローアップが必要となる。左室拡大や収縮能低下をきたしている外科手術困難例や、術後に心機能改善なく慢性心不全が遷延する場合には、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) や  $\beta$  ブロッカーの長期投与を考慮する<sup>232-234)</sup>。

手術適応にならない無症候性重症 MR 患者では半年から1年に1回の TTE によるフォローアップ、中等症 MR 患者では1~2年に1回の TTE によるフォローアップを行う。

## 4.

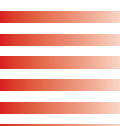
### 二次性（機能性）MR： 左室収縮機能低下に伴う MR

#### 4.1

#### 病歴と自然歴

二次性（機能性）MR は拡張型心筋症、心サルコイドーシス等の疾患に認められる。虚血性心疾患（おもに心筋梗塞の急性期および慢性期）でも発症し、虚血性 MR と





よばれるが、両者は基本的に同様の病態である。心不全症例の半数以上にみられ、心筋梗塞の20~40%にみられる<sup>235-237</sup>。この弁膜症は左室遠心性リモデリング(拡大)をきたす心筋疾患(梗塞を含む)にみられ、一次性的僧帽弁尖異常に起因するものではないことから、二次性MRとよばれる。二次性MRを呈する症例では、心不全や心臓死が増加する。二次性MRは予後悪化の独立した危険因子である。二次性MRでは、重症MRはもちろんのこと、軽症MRであっても有意に予後を悪化させることは特筆すべきことである<sup>236</sup>。二次性MRの重症度はダイナミックに変動し、安静時の逆流重症度のみならず、運動時の逆流重症度は予後と密接に関連する<sup>238</sup>。運動負荷心エコー図検査による逆流重症度評価は重要である。

二次性(機能性)MRでは、僧帽弁尖の収縮期閉鎖位置が弁輪よりも心尖方向に変位している(図7)。この所見は1979年に心エコーを用いて発見され<sup>239,240</sup>、「弁尖テザリング」として理解されている。「左室拡大により外側へ変位した乳頭筋が弁尖を異常に強く牽引しその可動性を低下させ(テザリング)、弁尖閉鎖不全をきたす」という概念である(図8)<sup>141</sup>。乳頭筋機能不全が虚血性(二次性)MRをきたすとも言われていたが<sup>241</sup>、現在ではあまり支持されていない<sup>242</sup>。むしろ、乳頭筋機能不全は乳頭筋の基部から先端までの距離を長くさせ、乳頭筋先端を弁尖・弁輪に近づけるために、テザリングによるMRを軽減させると考えられている<sup>243,244</sup>。また弁輪拡大に関しては、弁輪拡大があまり重要でないという考え<sup>144,245</sup>と、弁輪拡大によりMRが重症化するという考え<sup>147,246</sup>と両方ある。

弁輪形成術により弁輪を十分に縮小しても、左室が拡大すると有意なMRが再発する<sup>247,248</sup>。

## 4.2 診断

### 4.2.1 症状と身体所見

慢性二次性(機能性)MRは、基本的には左室機能低下に起因する逆流であるため、患者の症状は一般的な慢性心不全症状と同様である。息切れや顔面・下腿浮腫などの左心不全・右心不全症状に加え、重症例では低血圧や

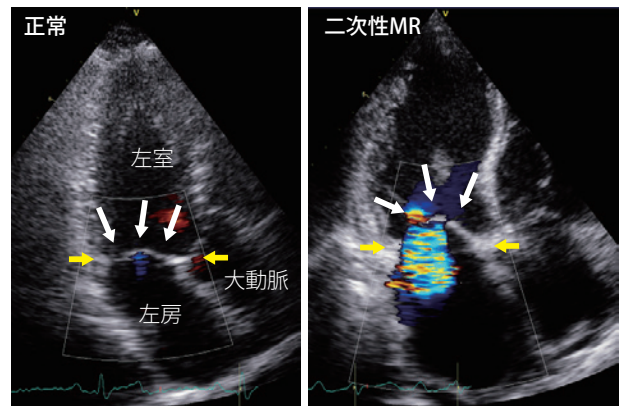


図7 心筋梗塞慢性期の二次性MR例にみられる弁尖閉鎖位置異常

左の正常例では弁尖(白矢印)は弁輪(黄矢印)レベルで閉鎖する。しかし、右の二次性MR例では、弁尖(白矢印)は弁輪レベル(黄矢印)で閉鎖できず、心尖方向に偏った位置で閉鎖している。

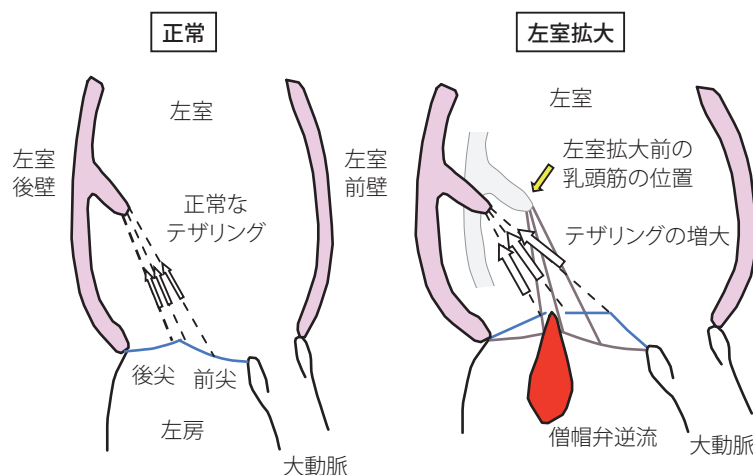


図8 左室収縮機能低下に伴う二次性MRの機序

左室拡大により外側へ変位した乳頭筋が僧帽弁尖を異常に牽引し、その可動性を低下させ(テザリング)、閉鎖を阻害し、弁逆流が出現する。

ショックなど低心拍出に伴う症状を呈する。心不全悪化に伴い二次性（機能的）MRは悪化し、MRがさらに左心不全を助長するため、心不全入院時には重症MRを伴う重症心不全として搬送される場合が多い。薬物療法による肺うっ血や浮腫などの心不全兆候の改善とともにMRも軽減することがしばしばある。心不全時には、肺ラ音の聴取とともに心尖部領域での汎収縮期雑音およびIII音、ときにIV音を伴うギャロップ音が聴取される。陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などによる慢性心不全患者の増悪時には、機能的MRの出現・増悪を念頭に診察し、各種検査を行う必要がある。

#### 4.2.2 心エコー図検査

病歴・身体所見・心電図・胸部X線写真などから心不全が疑われる場合には、TTEによるスクリーニングを行う。カラードプラ法にてMRを認めるにもかかわらず、逆流の成因となる弁の器質的変化が認められない場合には二次性（機能的）MRの可能性を考える。TTEでは、局所またはびまん性の左室収縮能低下と左室拡大の程度を評価し、長軸断面・四腔断面・二腔断面で、弁のテザリングの有無と程度を観察する（推奨クラスI）。多断面にて、弁自体の器質的異常がないことを確認する。テザリングの程度は、断層心エコー図ではテンティング面積、テンティング高（長）を計測するのが一般的である（図9）。断面によって僧帽弁輪の高さが異なるため、同一症例では同じ断面での経時的計測を行う。計測部位については現時点ではっきりとした決まりはないが、通常は傍胸骨長軸断面で慎重に弁輪の中央部を通る断面で、収縮中期で計測する<sup>249)</sup>。テザリングの著明な症例ほど逆流は大きくなり<sup>142)</sup>、人工弁輪を用いた弁輪形成術後の再発にも関

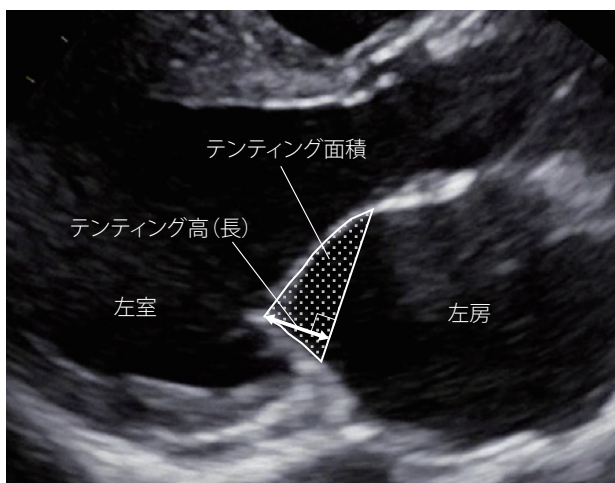


図9 TTEによるテザリングの評価

連するため、テザリングの強さの目安として計測するとよい。二次性MRの成因である左室機能低下の成因・程度が多様性であるため、術後再発を予測するための基準値の設定は困難である<sup>250-252)</sup>。

カラードプラでは、長軸断面では左房中央や後壁方向へ向かう逆流ジェットが観察される。また通常交連間にわたる弁接合部からの幅広いジェットであり、心尖部からの観察では、交連-交連を結ぶ断面（四腔断面と二腔断面の間で描出される）で最も幅広く観察される。

TEEは、弁の性状と逆流部位の詳細な観察に有用である。特にカテーテル治療の適応となりうる症例では3Dエコーを用いた観察が重要であり、TEEでの多断面を駆使した診断が大きな役割を担う。TEEによる術中モニタリングは必須である（推奨クラスI）。

また、安静時には軽度の機能的逆流であっても、労作時に逆流が増加し症状出現につながる症例もあるため、負荷心エコー図検査を施行し、労作時の逆流増加の有無や推定右室圧上昇の有無を診断する（推奨クラスIIa）<sup>63,253)</sup>。虚血性MRに対し再灌流療法を考慮する場合には、薬物負荷心エコー図検査による心筋バイアビリティ評価が有用であるとの報告もある。

#### 4.2.3 その他

心臓MRIによる、左室や右室のサイズと収縮性、MRの重症度評価は、心エコー図検査での評価が十分でない場合に有用である（推奨クラスIIb）。機能的MRでは、左室心筋の障害の程度を評価するため、遅延造影による評価を行うこともある。

心筋血流シンチなどで、心筋バイアビリティの評価を行うことは有用である。

冠動脈造影検査は虚血性心疾患の診断のために必要な検査であるが、冠動脈疾患の危険因子が少なく、冠動脈CT検査にて冠動脈病変が否定的な場合は必須ではない。逆流の程度や血行動態の評価は、心エコー図ドプラ法で診断されるため、右心カテーテル検査や、逆流評価を目的とした左室造影はかならずしも行う必要はないが、非侵襲的検査の結果が合致しない時にはこれら侵襲的検査による血行動態・重症度の評価が推奨される（推奨クラスIIa）。

左室収縮機能低下に伴う二次性MRに対する各種検査の推奨度を表13に示す。

表 13 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR に対する検査の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 二次性 MR が疑われる症例の、MR 重症度・病因、左室サイズ/機能/壁運動、左房や弁輪サイズ、肺高血圧の程度などを評価するための TTE   | I     | C        |
| 僧帽弁カテーテル治療時の TEE によるモニタリング  | I     | C        |
| 中等症～重症二次性 MR の原因検索のための、冠動脈評価/心筋バイアビリティーの評価 (負荷シンチ/負荷心エコー図、冠動脈 CT、冠動脈造影) | IIa   | C        |
| 有症候性中等症 MR の負荷時の血行動態把握のための運動負荷心エコー図検査                                   | IIa   | C        |
| TTE での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に乖離があるような症例の心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価           | IIa   | C        |
| TTE で十分な情報が得られない場合の、左室サイズ・機能、心筋障害の程度の評価のための心臓MRI                        | IIb   | C        |

### 4.3

## 外科治療

### 4.3.1

#### 術式と成績

##### a. 弁輪形成術

テザリングの軽度な症例では、二次性 MR に対する弁形成術は小さなサイズの人工弁輪 (1 もしくは 2 サイズダウン) を用いた undersized mitral annuloplasty (MAP) が行われるのが一般的である。テザリングの強い症例では、本来左室の疾患である二次性 MR に対して弁輪のみにアプローチする undersized MAP では再発率が高いことが問題とされており<sup>250, 254, 255)</sup>、人工弁輪による特に後尖のテザリングの悪化や、術後左室のリモデリングの進行が再発の要因となる。小さなサイズの人工弁輪を用いることによる機能性 MS も報告されている<sup>256)</sup>。

##### b. 両尖弁下温存 (腱索温存) MVR

二次性 MR では弁尖や弁下には一次性病変を認めないため、両尖弁下温存の MVR が可能である。左室と僧帽弁の連続性を温存することで MVR 後の心機能低下を最小限に抑えうる。二次性 MR に対する人工弁輪のみを用いた僧帽弁形成術と MVR のランダム化比較試験では、MVR で有意に再発率が低かった<sup>255)</sup>。このように、二次

性 MR においては、逆流の制御という観点からは前述の undersized MAP よりも確実な手技であるが、全死亡率や左室のリバースリモデリングにおいては両者で有意差を認めていない<sup>255)</sup>。MVR では、人工弁関連の合併症も考慮する必要がある。

##### c. 弁下への追加手技

病態の本質であるテザリングそのものを矯正することを目的とする手技である。弁下への追加手技に関しては、弁形成時のみでなく MVR 時に乳頭筋接合術 (approximation) と乳頭筋の僧帽弁前尖弁輪方向への吊り上げを行う方法も考案され、有効性が報告されている<sup>257)</sup>。また、弁下手技とは定義が異なるが、undersized MAP への追加手技として edge-to-edge repair や leaflet augmentation もあげられる。弁下手技の代表的なものを以下にあげる。

##### i. 乳頭筋接合術

前後の乳頭筋をプレジェット付きの糸や ePTFE の人工血管で引きよせて乳頭筋間距離を縮めることでテザリングを矯正する方法である<sup>258, 259)</sup>。弁下手技に関しては唯一ランダム化比較試験が施行された術式であり<sup>255)</sup>、乳頭筋接合術を追加した群で、中等症以上の MR 再発は有意に少なく、術後リバースリモデリングは有意な改善を認めた。

##### ii. 乳頭筋吊り上げ術

後乳頭筋もしくは両側の乳頭筋を弁輪に吊り上げてテザリングを矯正する方法である。乳頭筋を吊り上げる位置は後方 trigone<sup>260)</sup>、前尖弁輪中央<sup>261)</sup>のほか、それぞれの乳頭筋を同側の trigone へ吊り上げる手技も報告されている<sup>262)</sup>。

##### iii. Chordal cutting

僧帽弁前尖の二次腱索を切断することで僧帽弁前尖が収縮期に左室方向へ牽引されるのを軽減させる術式である<sup>263)</sup>。

上記の追加手技は、いずれも生命予後の改善には至っておらず、高度心機能低下、リモデリングを伴う症例について、undersized MAP の問題をすべて解決できるものではない。しかし、それぞれ MR の再発の抑制や左室のリバースリモデリングを改善するなど、ある程度有効性が報告されており、undersized MAP の成績を向上させる手技である。

##### d. 左室形成術

STICH 試験<sup>264)</sup>では虚血性心筋症に対して CABG に左室形成術を追加することによる予後改善効果を認めなかった。しかし、STICH 試験の左室形成術は、心尖部瘤切除がメインであり、弁下部テザリング軽減も意図されず、また左室形態を長楕円体に近づける意図もなかった



ため、左室形成術全般の効果がないと解釈するべきではない。観察研究においては左室形成術の有用性は多数報告されており<sup>265)</sup>、わが国におけるSURVIVEレジストリーの解析では、左室形成術後の左室収縮末期容積係数が40～80 mL/m<sup>2</sup>の間となる症例ではCABGに左室形成術を追加することで生命予後が改善すると報告した<sup>266)</sup>。小さい左室には形成術の追加による効果は少なく、また高度に拡大した左室に対する形成術は予後不良と報告される<sup>267,268)</sup>。よって、左室形成術の適応については限定的であり、今後さらなる検討が必要だが、予後改善効果は得られる可能性があると考えられる。非虚血性心筋症においては左室形成術の有用性は確立されていない。

### 4.3.2

#### 外科治療の適応と時期 (表14, 図10)

本症は心室の疾患であり、左室に病変の本体があるため、MRを止めることがかならずしも本質的な疾患の治療になるわけではない。心不全に対する十分な内科治療が大前提となる(推奨クラスI)<sup>269,270)</sup>。外科治療においては、血行再建を同時に行うことにより左室心機能の改善が期待できる虚血性心筋症と、MRのみを制御する非虚血性心筋症は分けて考える必要がある。血行再建の余地がない虚血性心筋症のMRに関しては、非虚血性心筋症と同様のストラテジーで手術適応を考える。

虚血性の場合、虚血解除の方法として経皮的冠動脈インターベンション(PCI)とCABGがあるが、PCIとCABGの違いは、CABGでは虚血解除に加え弁輪形成術・その他の外科手技ができることである。CABGかPCIかの選択は、同時に僧帽弁に対する手術をする必要があるか、また僧帽弁手術をしない場合でも、低心機能に対する第一選択の血行再建としてCABGが可能かどうかで決定される。CABGが患者リスク等で不適の場合は、心筋虚血の解除目的またMRの改善効果も含めてPCIの選択になる。さらに必要であればMitraClip<sup>®</sup>も考慮される。症例ごとの議論が必要である。

#### a. 重症MR

##### i. CABGによる血行再建を行う場合

左室後下壁にバイアビリティがある場合は、単独CABGでも左室機能を改善し、MRを軽減できる可能性はあるが、重症MRの場合は通常CABGのみではMRの改善は不十分な場合が多い。二次性MRは軽症、中等症でも心筋梗塞後の生命予後を悪化させることが報告されている<sup>236)</sup>。したがって、CABG後にMRが残存する可能性の高い重症MRに対しては、LVEF>30%で体外循環を使用するリスクが高くなければ、僧帽弁への手術介入が推奨される(推奨クラスI)。LVEF≤30%であっても、

左室のバイアビリティ、体外循環を使用することのリスク、MRが心不全にどの程度関わっているかなどを加味し、僧帽弁への介入を慎重に考慮する(推奨クラスI**ib**)。

僧帽弁手術に関しては、MR再発リスクの高い症例(表15)<sup>248,272-277)</sup>は弁置換術もしくは弁下への追加手技を加えた弁輪形成術を、再発リスクの高くない症例は弁輪形成術を選択する。

##### ii. CABGによる血行再建を行わない場合

無症候性の場合には注意深い定期観察とする。厳密な内科的治療、適応があれば心臓再同期療法(CRT)を行ったうえ(推奨クラスI)で心不全のコントロールが困難な場合、LVEF>30%であればMRへの介入を考慮する(推奨クラスI**ib**)<sup>278)</sup>。患者の全身状態や左室機能<sup>279)</sup>を考慮してカテーテル治療を行うか手術を行うかを弁膜症チームで相談する。LVEF≤30%の場合、内科治療と比較して生命予後を改善しないという報告もあり<sup>280)</sup>、患者の年齢や全身状態を評価したうえで、左室補助装置や心移植治療、僧帽弁への介入(カテーテル治療もしくは手術)、もしくは厳密な内科治療の継続を行うかを弁膜症チームで決定する。

表14 左室収縮機能低下に伴う二次性MRに対する内科・外科治療の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス       | エビデンスレベル |
|--|-------------|----------|
| 心不全に対する十分な薬物治療(ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬) <sup>269,270)</sup>     | I           | A        |
| 適応があれば(急性・慢性心不全診療ガイドライン[2017年改訂版] <sup>271)</sup> 参照)、CRTによる心不全治療        | I           | A        |
| CABGによる血行再建術の適応がある重症MRで、LVEF>30%の症例に対する僧帽弁手術                             | I           | C        |
| CABGによる血行再建術の適応がある重症MRで、LVEF≤30%の症例に対する僧帽弁手術                             | I <b>ib</b> | C        |
| CABGによる血行再建術の適応がある中等症MRで、後下壁領域にバイアビリティがない症例に対する僧帽弁手術                     | I <b>ib</b> | C        |
| CABGによる血行再建術の適応がある中等症MRで、後下壁領域にバイアビリティがある症例に対する僧帽弁手術を伴わないCABG            | I <b>ib</b> | B        |
| CABGによる血行再建術の適応がない重症MRで、心不全症状が持続するLVEF>30%の症例に対する外科的またはカテーテルによる僧帽弁に対する介入 | I <b>ib</b> | B        |

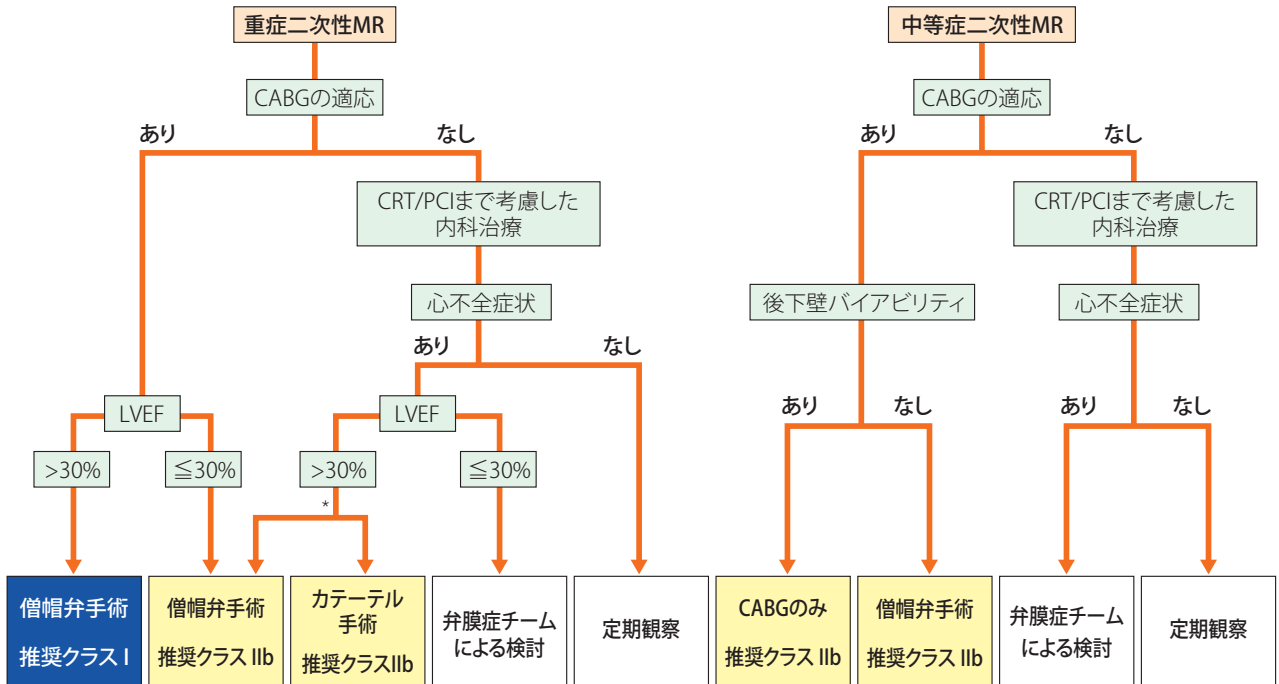


図 10 左室収縮機能低下に伴う二次性 MR の手術適応

\*年齢, 手術リスクに基づいて弁膜症チームで決定する

表 15 形成術後 MR 再発の予測心エコー指標

|        | 指標        | 像      | 時相   | 再発高リスクの指標             | 感度 (%) | 特異度 (%) | 文献  |
|--------|-----------|--------|------|-----------------------|--------|---------|-----|
| TTE 指標 | テンティング面積  | 心尖四腔像  | 収縮中期 | ≥ 2.5 cm <sup>2</sup> | 64     | 95      | 272 |
|        | テンティング高   | 心尖四腔像  | 収縮中期 | ≥ 1 cm                | 64     | 90      | 272 |
|        | テザリング角度   | 心尖四腔像  | 収縮中期 | ≥ 45°                 | 100    | 95      | 272 |
|        | 前尖テザリング角度 | 傍胸骨長軸像 | 収縮中期 | ≥ 39.5°               | 98     | 97      | 273 |
|        | 末梢前尖角度    | 傍胸骨長軸像 | 収縮中期 | > 25°                 | 88     | 94      | 274 |
|        | 乳頭筋間距離    | 傍胸骨短軸像 | 収縮末期 | > 20 mm               | 95.7   | 97.2    | 275 |
|        | MR重症度     |        |      | 高度                    |        |         | 248 |
|        | 収縮期球形度    | 心尖部像   | 収縮末期 | ≥ 0.7                 | 100    | 100     | 276 |
| TEE 指標 | 僧帽弁輪径     | 四腔像    | 収縮期  | ≥ 37 mm               | 84     | 76      | 277 |
|        | テンティング面積  | 長軸像    | 収縮期  | ≥ 1.6 cm <sup>2</sup> | 80     | 54      | 277 |
|        | MR重症度     |        | 収縮期  | ≥ 3.5                 | 42     | 81      | 277 |

**b. 中等症 MR**

**i. CABGによる血行再建を行う場合**

中等症 MR に関しては、後下壁領域にバイアビリティを有する症例や dyssynchrony を認めない症例では単独 CABG のみでも MR を改善する可能性が高い<sup>281, 282)</sup>。僧帽弁手術を加える場合は弁輪形成が第一選択となるが、弁輪形成を行うことで前述の機能性 MS の問題や、また神経学的合併症や上室不整脈の発生率が高くなることか

ら<sup>282)</sup>、比較的心機能が保たれていて後下壁領域にバイアビリティがあり、血行再建のみで MR が改善する可能性が高い症例では CABG による血行再建を第一選択とする (推奨クラス IIb)<sup>281, 282)</sup>。

後下壁にバイアビリティを有さない症例、バイアビリティがあっても右冠動脈や左回旋枝にバイパス可能な血管を有さない場合<sup>282, 283)</sup>では、人工心肺のリスクが高くなければ CABG の際に僧帽弁輪形成術を考慮する (推奨ク

ラス IIb), <sup>281, 282, 284)</sup>

## ii. CABGによる血行再建を行わない場合

CABGによる血行再建を行わない場合、心不全症状がなければ注意深い定期観察と内科治療が第一選択となる。内科治療にて心不全のコントロールがつかない場合、特に運動負荷心エコー図検査などで運動時に肺高血圧やMRの増悪をきたす場合、弁膜症チームカンファレンスで討議のうえ、治療方針を決定する。

### 4.4

## 内科治療とフォローアップ

### 4.4.1

#### 手術非施行例

二次性MRに特異的な内科治療やフォローアップ法はない。一般の心不全・遠心性リモデリングに対する治療やフォローアップが行われる。神経体液性因子に対する治療が基本となる。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の阻害薬やβ遮断薬は早期から使用する(推奨クラスI)(表14)<sup>269, 270)</sup>。急性増悪時には早期に利尿薬を使用し、心不全軽減に努める<sup>285)</sup>。SGLT2阻害薬は心不全に効果があり糖尿病合併例では効果が見込める<sup>286)</sup>。CRTの適応となる症例では、CRTを施行する(推奨クラスI)(表14)。CRTにより、リバーシリモデリングが起こると、MRが改善する可能性がある。心臓リハビリテーションが有効であり、積極的に行う<sup>287)</sup>。左室収縮能指標(収縮末期弾性[*end-systolic elastance: Ees*])低下例で後負荷(血圧)が増大すると左室が高度に拡大し、MRも重症化する。血圧を低めに保つことは左室収縮能正常例に比べより重要である<sup>288)</sup>。

ドブラ心エコー図による僧帽弁流入血流速度波形のE波減速時間は心不全例の予後と密接に関連するため<sup>289)</sup>、フォローアップ心エコー図検査の際の、1つの指標となる。心エコー図検査は、症状悪化時はもちろん、悪化がなくても重症MRでは6～12ヵ月ごとに施行する。

### 4.4.2

#### 術後フォローアップ

形成術後の残存または再発MRが30%前後の症例で出現する<sup>248)</sup>。弁輪形成術による、後尖テザリングの悪化がMR再発の機序の1つである<sup>247)</sup>。また、弁輪形成術を行うと前尖・後尖間の距離が短縮する。術前から前尖は拡張期テザリングにより解放が制限されており、これらが組み合わさることにより術後30～50%の症例で機能性MSが弁尖先端レベルに出現する<sup>290)</sup>。MR再発も機能性MSも心不全の原因となる。術後心エコー図検査ではこれらのポイントに注意を払う。これらの基本機序は左室拡

大によるテザリングであるため、治療は左室拡大を抑制することである。

MitraClip<sup>®</sup>による治療後の評価は、一回心拍出量・左室容量・LVEF、MRとMSの程度を評価する。MitraClip<sup>®</sup>による治療後は2つの弁口のためにMRの定量化は困難であり、定性的に評価しているのが現状である<sup>291)</sup>。MSの評価では、心エコードプラ法による圧較差を用いる<sup>292)</sup>。一般にmPG $\geq$ 5 mmHgが予後不良の所見とされ<sup>293)</sup>、連続の式による僧帽弁口面積(MVA)の意義は不明である。

## 5.

## 二次性(機能性)MR： 心房性機能性MR

### 5.1

#### 病歴と自然歴、機序

持続性心房細動に心房拡大、僧帽弁輪や三尖弁輪の拡大を伴えば、左室収縮能低下を伴わない例においても有意な機能性MRや機能性TRが生じ得ることがわかってきた。経験的には知られていた事実であるにもかかわらず系統的な研究が少なく、このようなMRやTR、特にMRに関してはほとんど知見がなかった。しかし、持続性心房細動例における心房拡大に起因するMRについての研究が最近になってようやく進み、心房性機能性MRとよばれて注目されている<sup>137-139, 146-148, 294-302)</sup>。本病態に関してはわが国からの報告も多く、疾患概念の確立にわが国は大きく寄与している。英語では、atrial functional MRあるいは簡単にatrial MRとよばれ、前者が頻用される。また、本症と区別するために、従来から知られている左室不全に伴う機能性MRを心室性機能性MR(ventricular functional MR)とよぶこともある。また稀ではあるが、心房細動を有さない洞調律例においても、心房拡大を伴えば心房性機能性MRが生じ得る。

心房細動例における中等症以上の心房性機能性MRの頻度は、母集団によってばらつきがあるが決して高くはない(2.8～15%)<sup>138, 146-148, 300)</sup>。一方、10年以上の長期持続性心房細動例では10年未満の例とくらべて高率(28%)に中等症以上の心房性機能性MRが認められたとの報告がある<sup>148)</sup>。本報告において、心エコー図検査時の心房性機能性MRとTRの重症度はいずれも心イベントの独立した予測因子であり、特に中等症以上のMRとTRが合併した際にはイベント回避率が低かった(平均観察期間の24ヵ月における心臓死または心不全入院の回避率が27%)。また、心不全入院した心房細動例では、薬物療法



後の退院時にさらに高率 (37~44%) に中等症以上の心房性機能性MRが合併し、退院後の心不全再入院に関連するという報告もある<sup>301, 302)</sup>。

心房性機能性MRの機序に関する検討は複数存在する<sup>138, 139, 146, 147, 294, 297-300)</sup>。左房と僧帽弁輪の拡大を伴う前後尖の接合不全が主病態であることはいずれの研究でも共通している。さらに、僧帽弁輪の saddle shapeの消失<sup>138, 299, 300)</sup>、後尖のテザリング<sup>138)</sup>、あるいは、テザリングを受けて左室後壁方向へ屈曲して接合に関与できなくなる後尖の hamstringing とよばれる現象 (図11)<sup>139)</sup>、僧帽弁輪拡大を代償するために弁葉面積が大きくなる弁葉リモデリングが不足していること<sup>147, 299, 300)</sup>、これらが心房性機能性MRの機序として提唱されている。しかし、すべての心房性機能性MR例にこれらの特徴が揃っているわけではない。また、これらの因子にどのような相互関係があるかについて明確には判明していない。

## 5.2

### 診断

心室性機能性MRの原因となるような左室の局所壁運動異常や全体の収縮能低下がなく、心房拡大が明らかであり、弁尖や腱索に器質的異常が乏しいにもかかわらず生じているMRを心房性機能性MRとよぶ。LVEFについては50%以上と定義することが多い。また、厳密に心房性と定義するために左室拡大を伴う例を除外することもある<sup>137, 138, 147, 294, 297-299)</sup>。しかし、心房性機能性MRにおいても長く経過すると軽度の左室拡大や左室収縮能低下が出現するため、これらを伴っていてもその起源や主病態が心房拡大であれば心房性機能性MRとよんでよい。前述したとおり、心房性機能性MRのほとんどは心房細動例で認められ、特に長期持続性心房細動例に生じやすい<sup>148)</sup>。後尖のテザリングあるいは hamstringing 現象がある場合には、前後尖の接合にずれが生じ、前尖の先端が後尖の先端より心房側に位置するようになって<sup>138, 139)</sup>、わずかに弁輪面を越えることもある<sup>137)</sup>。この現象は、元来心室性機能性MRにおいて前尖の pseudoprolapse<sup>303, 304)</sup> あるいは overriding<sup>305)</sup> として報告されていたが、心房性機能性MRでもみられる。

## 5.3

### 内科治療 (表16)

有症候性の心房性機能性MRを伴う例では、まず心房細動を合併する心不全に対する薬物療法を十分に行う必要がある (推奨クラスI)。薬物療法によっても心不全症状および有意な機能性MR、機能性TRが併存すれば侵襲的

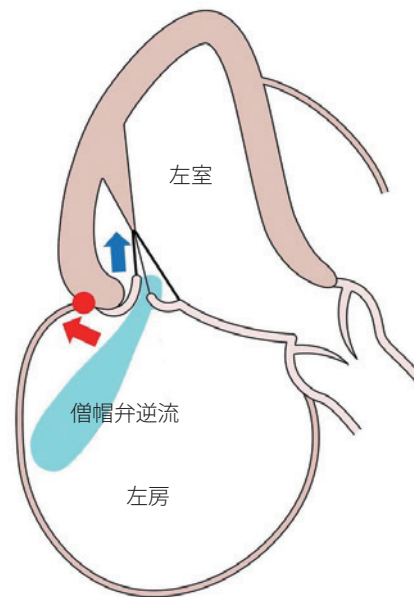


図11 心房拡大による後尖のテザリングと hamstringing 現象

左房拡大が著明になると、左房が左室後壁の後ろに潜り込むような拡大を呈するようになり、後尖側の僧帽弁輪 (赤丸) は後方 (赤矢印) に偏位する。一方、左室後壁は前方に折れ曲がるようになり、後尖の先端は後方に位置する左室乳頭筋に引っ張られる (後尖のテザリング) (青矢印)。その結果、後尖は折れ曲がったまま可動性を失って前尖と接合できなくなる。このような後尖に生じる機能制限を後尖の hamstringing 現象とよぶ。全例に本現象を伴うわけではないが、心房性機能性MRの原因となる典型的な僧帽弁形態のひとつである<sup>137, 139)</sup>。後尖の hamstringing 現象には、前尖の先端が後尖の先端より心房側にずれて接合する前尖の pseudoprolapse あるいは overriding とよばれる現象も伴うことが多い。図のように逆流が左房後壁方向へ偏位する原因となる。

治療も考慮しなければならない。心房拡大が高度ではない症例では洞調律化を図るのがひとつの方法である。カテーテル・アブレーション後に洞調律を維持できた群では、できなかった群と比べて、左房サイズおよび僧帽弁輪の縮小の程度が大きく、心房性機能性MRが有意に改善したとの報告がある<sup>146)</sup>。したがって、アブレーションによる洞調律維持が心房性機能性MRに対する有効な治療のひとつであると考えられる (推奨クラスIIa)。一方で、左房拡大が明らかで、カテーテル・アブレーション治療によっても洞調律を維持することが難しいと判断される心房性機能性MR例も少なくない。その場合には外科治療を考慮する。しかし、両治療の適応を分ける適切な左房サイズのカットオフ値はまだわかっていない。

## 5.4

### 外科治療

#### 5.4.1 術式と成績

本疾患への外科治療介入の有用性を示す論文はまだ少ないのが現状である<sup>137,295,306-308)</sup>。MRが生じる機序が弁輪拡大に伴う接合不全であるため、弁輪拡大を矯正するために人工弁輪による弁輪縫縮が基本術式となる。心房細動に対するMaze手術や左心耳閉鎖、左房縫縮が同時手術として行われることがあるが、長期持続性心房細動を有してMaze手術の適応外となる場合も多い。弁輪形成術によってNYHA心機能分類が改善し、MRの改善に伴って左房が縮小<sup>137,295)</sup>することが報告されている。永続性心房細動における巨大左房例では著明な弁輪拡大のために前後尖の接合が不良になる。そのような症例に、両弁尖の接合を大きくすることを目的として自己心膜による後尖のパッチ拡大を行う術式も報告されている<sup>307)</sup>。高齢者では複雑な弁形成ではなく生体弁でのMVRも選択される。

持続性心房細動例の心不全の発生には心房性機能性MRそのものだけでなく、高率に合併する心房性機能性TRが大きく関与することが示されている<sup>148)</sup>。したがって、心房性機能性MRとTRをそれぞれ単一の病態としてではなく、心房と弁輪の拡大による両心の房室弁逆流を伴う複合病態と捉えて治療を考えるべきだと思われる。

#### 5.4.2 手術適応および至適時期 (表16)

心室性機能性MRに関する従来の治療ガイドラインを、まったく病態が異なる心房性機能性MRに適用することはできない。治療を選択する根拠となるデータがまだ乏しく、外科手術を考慮するためには現時点では少なくとも心不全症状がある症例に限られるべきと思われる。洞調律化が考慮されない永続性心房細動例において、利尿薬による体液量調節や頻脈対策が行われているにもかかわらず心不全症状を繰り返し、重症心房性機能性MRを有する際には手術治療を考慮する(推奨クラスIIa)。また、同様な状態で心房性機能性MRが重症でなく中等症である場合にも、心不全の増悪時や運動負荷時にMRが重症となり、MRが心不全に関与していると考えられる場合には手術治療を考慮する(推奨クラスIIa)。ただし、保存的治療と外科的介入のどちらがイベント回避に優れているかを明らかにするためにはエビデンスの蓄積が必要である。本病態における手術適応および至適時期に関する論議は今後の臨床研究に委ねられる。

表 16 心房性機能性 MR に対する治療の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 有症候性心房性機能性 MR の心不全に対する十分な薬物療法                       | I     | C        |
| 有症候性心房性機能性 MR のカテーテル・アブレーションによる心房細動の洞調律化治療 (注 1)    | IIa   | C        |
| 薬物治療によっても心不全症状を繰り返す重症心房性機能性 MR に対する僧帽弁手術 (注 2, 注 3) | IIa   | C        |

注1：心房細動の持続期間や左房サイズ等から推測される治療後の洞調律維持率も考慮して適応を考える。

注2：安静時MRが中等症であっても、心不全増悪時や運動負荷時に重症に悪化する場合を含む。

注3：TR合併に対しては積極的に三尖弁手術の同時手術を考慮する。

## 6.

### カテーテル治療の適応

#### 6.1

##### カテーテル治療の現状

MRの治療の第一選択は外科手術だが、手術適応があるMR患者でも一次性MRの約半数、二次性MRの約8割の患者が手術に至っていないと報告されている<sup>309)</sup>。経皮的カテーテル僧帽弁修復術は、手術不能または手術リスクの高いMR患者への治療として開発された。現在もっとも普及しているのがMitraClip<sup>®</sup>である。MitraClip<sup>®</sup>はAlfieriが考案した外科的僧帽弁修復術 edge-to-edge repairをカテーテル的に行うデバイスである。2008年に欧州で一次性・二次性MRに、2013年に米国で一次性MRに対して承認され、わが国でも一次性および二次性MRの両方に対して2018年4月から保険適用となった。また、2019年3月には、後述する多施設共同ランダム化比較試験の結果を受けて、米国でも二次性MRに対して追加承認された。

#### 6.2

##### 適応とその評価法

##### 6.2.1

###### 一次性MR

MitraClip<sup>®</sup>治療と従来の外科手術を比較した多施設共



同ランダム化試験であるEVEREST II試験<sup>310)</sup>では、おもに一次性有症候性重症MR患者を対象に行われ、生存率に差異は認められなかったが、再発・残存による1年以内のMR外科手術施行率はMitraClip®治療群が20%で、手術の2%に比して有意に高値であった。一次性MRに対しては、周術期リスクが低い患者では手術が第一選択となり、MitraClip®治療は手術に変わる治療にはなりえない。一方、手術の高リスク患者ではMitraClip®が適応となりうる。その適応に関しては手術リスクやTRなどの合併病変の有無などを考慮し、弁膜症チームで十分な議論がされたうえで決定されるべきである。

### 6.2.2 二次性MR

MitraClip®治療は心不全に併発する二次性MRに対する期待が大きい。事実、欧州の実臨床で約7割が二次性MR患者に行われている<sup>311)</sup>。手術の高リスク患者で主に二次性MR (59%) を対象としたMitraClip®と薬物療法の比較試験であるEVEREST IIの高リスクコホートでは、MitraClip®群の生存率は薬物治療群に比して良好で、年

間心不全再発率も有意に低値であった<sup>312)</sup>。左室収縮機能低下を伴う二次性MRのみを対象として、従来の薬物療法群と薬物療法にMitraClip®治療を加えた群を比較した2つの前向き多施設ランダム化比較試験、COAPT試験<sup>313)</sup>とMITRA-FR試験<sup>314)</sup>が発表された。COAPT試験ではMitraClip®群で心不全発症抑制のみならず、死亡率まで低下させる効果を認めたが、MITRA-FR試験では、心不全抑制ならびに予後を改善しないと報告された。この相反する2つの試験の結果は、対象患者のMR重症度や左室機能の違いや、薬物による心不全治療がMITRA-FR試験で不十分であることが原因ではないかと考えられている。以上より、MitraClip®治療はガイドラインに準じた十分な薬物治療ないしはCRTなど既存の治療を行っても心不全症状が残存する重症MRの患者において考慮されるべき治療である。前述のごとく、二次性MRは負荷の状態により重症度が変化するため、負荷心エコー図などで評価することも重要である。適応は、弁膜症チームで十分に議論されたうえで、決定されるべきである。

表 17 MitraClip® 適用基準

|         |   |   |
|---------|---|---|
| 適応となる症例 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\geq</math> 30%で重症一次性ならびに重症二次性MR患者 (MRの重症度は安静時・負荷時を問わない) のうち、外科的開心術が困難な症例</li> <li>• MRの改善により症候軽快が期待される症例</li> <li>• MitraClip®を用いた施術に適した僧帽弁の形態</li> </ul>  |   |
|         | ただし、右の場合を除く   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• わが国のガイドラインに準じた至適薬物療法が十分に行われていない二次性MR</li> <li>• 心不全の急性増悪</li> <li>• 強心薬 (カテコラミン) に依存している状態</li> <li>• 補助循環を使用している症例</li> </ul> |
| 不適当な症例  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 大腿静脈にシース挿入困難、あるいは同側に深部静脈血栓症が存在</li> <li>• 弁尖の解剖学的特徴により、機器の操作・留置が困難 (例としては以下を含む) <ul style="list-style-type: none"> <li>– MitraClip®留置予定部位の石灰化</li> <li>– MitraClip®留置予定部位の顕著な裂隙</li> <li>– 2カ所以上で高度なMRを認め、施術によっても病態の改善を望めない</li> <li>– リウマチ性僧帽弁疾患など施術により弁尖の動きが著しく制限され僧帽弁狭窄をきたす可能性が高い</li> <li>– 後尖 &lt; 7 mm または重度の可動制限</li> <li>– MVA &lt; 3.0 cm<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• 僧帽弁に活動性IE等の活動を有する変性病変が存在</li> <li>• 僧帽弁位人工弁置換術後</li> <li>• 心臓内腫瘍、心臓内血栓、心臓内疣腫 (vegetation) の存在</li> <li>• 食道疾患などによりTEEの実施が不可能</li> <li>• 非心臓性併発疾患があり、余命が1年未満と推定される症例</li> <li>• 抗血小板療法または抗凝固療法が禁忌の症例</li> </ul> |   |

(日本心不全学会, 他, <sup>316)</sup> を参考に作表)

### 6.2.3

#### わが国での適応基準

わが国でも有症候性重症MR患者へのMitraClip®治療の安全性・有効性を確認する多施設共同治験が行われ、30日の成績が発表された<sup>315)</sup>。対象は、一次性、二次性(LVEF $\geq$ 30%)を含み、弁膜症チームによる判断で外科的開心術が困難とされた患者である。平均年齢80歳で、約半数が二次性MRであった。MitraClip®治療後87%で

MR $\leq$ 2+となり、30日後の主要有害イベントおよびデバイス合併症は0%であった。この結果を受け、わが国では一次性ならびに二次性MRが適用となった(表17)<sup>316)</sup>。適用基準における欧米との違いは、LVEFの下限は欧州で15%、北米では20%だが、わが国では30%であることである。COAPT試験の結果を受けて、今後わが国でもLVEFの下限が30%から引き下げられる可能性もあるが、現時点では不明である。

## 第3章 僧帽弁狭窄症 (MS)

### 1.

#### 病因

リウマチ性MSの発生率は先進国においては大幅に減少している<sup>317)</sup>。一方で、高齢者では弁輪石灰化などの変性によるMSが増加しているが<sup>318)</sup>、重症化することは稀である<sup>319)</sup>。また、稀ではあるが未分化乳頭筋、パラシュート僧帽弁、mitral arcade、重複僧帽弁口などの先天性僧帽弁異常に伴うものもあり、通常、大部分が幼児期または小児期に診断される。

### 2.

#### 病態と自然歴

MSの主病態は弁狭窄に伴う左房から左室への血液流入障害である。左房圧が上昇することにより肺静脈圧も上昇し、呼吸困難を主とする症状が出現する。通常、運動、妊娠、甲状腺機能亢進症、貧血、感染および心房細動などによる頻脈で初めて症状を認めることが多い。病状の進展とともに心拍出量は低下し、また肺高血圧のために右心系の拡大を来す。右心系の拡大はTRを生じ、肝腫大をはじめとした右心不全症状を引き起こすことに

なる。左房は拡大し心房細動が起これ、しばしば心房内に血栓形成を見る。左室機能は通常保たれているが、時に機能が低下している症例があり<sup>320)</sup>、リウマチ性心筋炎の後遺症<sup>321)</sup>または硬化した僧帽弁複合体の関与<sup>322, 323)</sup>などが考えられている。

リウマチ熱に罹患した後、およそ15~20年の無症状の時期を経て45~65歳で症状を発現することが多い。未治療のMSに関する自然予後の研究によれば、MSは緩徐ながらも持続的に進行する疾患であり、10年生存率は全体として50~60%である<sup>324, 325)</sup>。生存率は初診時の症状に依存し、NYHA心機能分類III度では5年生存率は62%と比較的良好であるが、NYHA心機能分類IV度では15%と低い<sup>326)</sup>。現在では、外科手術やカテーテル治療後の予後は著明に改善してきたが、いずれにしろ進行性の疾患であることには間違いない。進行速度についてはきわめて個人差が大きくその予測は困難であるが、MVAは年間平均約0.09 cm<sup>2</sup>程度縮小し、軽症MS例で進行が速い傾向にあり<sup>327)</sup>、3分の1の患者では年間平均約0.1 cm<sup>2</sup>以上の縮小がみられたとの報告がある<sup>317)</sup>。

## 3.

## 重症度分類

重症度分類は、治療法選択や予後の観点から重要であり、弁膜症に対する介入は、通常重症例に行うのが原則である。しかし、MSの場合、経皮的僧帽交連切開術 (PTMC) に適した弁形態で有症候性であれば、中等症 (MVA 1.0~1.5 cm<sup>2</sup>) であっても PTMC の適応とされてきた。MS 以外の弁膜症は通常、重症でないとは症状の発現を認めないが、MS の症状は心拍数に強く依存するため、MVA 1.0~1.5 cm<sup>2</sup> でも頻脈下では症状発現がみられるためである。

そこで、2014年AHA/ACCガイドライン<sup>233)</sup>では、重症MSを「症状が出現し、介入により症状が改善する重症度」と定義し、MVA 1.0~1.5 cm<sup>2</sup>を重症MS、MVA < 1.0 cm<sup>2</sup>を超重症MSと新たに定義している。一方、2017年ESC/EACTSガイドライン<sup>3)</sup>では、中等症から重症MS (MVA ≤ 1.5 cm<sup>2</sup>) を“clinically significant MS”と再定義して介入適応の目安としたものの、従来の分類を引き続き用いている。

本ガイドラインでは、従来どおり、MVA < 1.0 cm<sup>2</sup>を重症MS、MVA 1.0~1.5 cm<sup>2</sup>を中等症MSと定義した(表18)。

なお、mPGや拡張期PHTは、弁血流量、左房左室コンプライアンスや心拍数に大きく影響を受けるため、参考程度に用いることが妥当と思われる。

## 4.

## 診断

## 4.1

## 症状と身体所見

最もよくみられる初発症状は労作時呼吸困難である。時には左房内血栓に基づく全身塞栓症で発症することも

ある。これは心房細動例にみられることが多いが、時に洞調律例においてもみられる。

聴診でI音の亢進、僧帽弁開放音、心尖部拡張中期ランブル等を聴取する。重症化が進むと弁の可動性が低下し、僧帽弁開放音が消失する (mute MS)。右心不全例では肝腫大、末梢浮腫等を認める。

## 4.2

## 心エコー図検査

心エコー図検査は、MSの診断、重症度評価(表18)、および血行動態評価に有用で、症状や身体所見が変化した際にはTTEを行うことが推奨される(推奨クラスI)。軽症MSでは3~5年ごとに、中等症MSでは1~2年ごとに、重症MSでは1年ごとにTTEを行うことが推奨される<sup>233)</sup>。断層心エコー図で僧帽弁尖開放の低下と弁尖肥厚を認めればMSと判断される。特にリウマチ性では前尖の特徴的ドーム形成や、交連部の癒合、腱索の短縮や癒合など弁下組織の変化を認める<sup>328)</sup>。僧帽弁レベルの短軸像で弁口をトレースすることによりMVAを計測する(プランメトリ法)。連続波ドプラ法ではmPGやPHTを測定する。PHTからMVAを算出することができるが、リウマチ性に限られること、この方法は圧較差を評価しておりMS以外の左室圧や左房圧を修飾する病態の影響を受けること、およびPTMC直後の評価には使用できないことなどに注意が必要である。MVAはプランメトリ法を基準測定法とするが、測定断面のずれにより過大評価するため、PHT法の結果と乖離がある場合は連続の式やPISA法を用いた測定法も参考にする。下大静脈の拡張の程度から右房圧を予測し、TRがある場合には簡易ベルヌイ式を用いて肺動脈圧を推定できる。

TTEはPTMCに適した僧帽弁形態かどうかの判断に有用である。PTMCは交連部を裂開する手技であるためリウマチ性MSが適応となることがほとんどである。石灰化が強い交連部は裂開が難しく、弁尖や弁下部肥厚が強い場合は交連部に圧力がかかりにくいため十分なMVA増加を得ることが難しいとされている。一方、PTMCによりMRが増悪する可能性があるため、術前に有意なMR

表 18 MS の重症度評価

|         | 軽症                      | 中等症                     | 重症                    |
|---------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| MVA     | 1.5~2.0 cm <sup>2</sup> | 1.0~1.5 cm <sup>2</sup> | < 1.0 cm <sup>2</sup> |
| mPG*    | < 5 mmHg                | 5~10 mmHg               | > 10 mmHg             |
| 拡張期PHT* | < 150 ミリ秒               | 150~220 ミリ秒             | > 220 ミリ秒             |

\* mPGおよび拡張期PHTは血行動態の影響を受けるため、参考程度とする。

が存在する場合は避けるべきである。僧帽弁形態がPTMCに適しているかを客観的に評価する方法としてWilkinsスコア(表19)<sup>329)</sup>が知られており、合計8点以下であればPTMCに適していると判断する。しかし、Wilkinsスコアには交連部の情報がないという問題点があり、また8点以上の症例がかならずしもPTMCができないというわけではない。

弁の形態や重症度評価を行う目的では、通常はTTEで十分であり、TEEをルーチンに行う必要はない。ただし、心房細動合併例やPTMC前など左房内血栓の有無を確認しなければならないときに適応となる(推奨クラスI)。

負荷心エコー図検査は、中等症以上のMSにおける症状の有無の確認や、弁狭窄が軽度であるにもかかわらず労作時呼吸困難を訴える場合に行う(推奨クラスIIa)。後者は運動時に著明に僧帽弁圧較差が増大し、左房圧・肺動脈楔入圧が上昇し肺高血圧を来している可能性が考えられる。これを確かめる手段として、運動負荷心エコー図検査が用いられる。エルゴメータ施行後にドプラ検査により肺動脈圧の異常上昇を認めたときには何らかの侵襲的治療が必要である。

### 4.3

## 心臓カテーテル検査

MSの診断および重症度評価のための、僧帽弁圧較差、MVA、血行動態、左室機能のほとんどはTTEで評価、推定することができるため、近年は本疾患における心臓カテーテル検査の意義は減少しつつある。しかし、TTEでの評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に乖離があるような症例においては、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価が有用となる(推奨クラスIIa)。僧帽弁圧較差は、理想的には左房圧と左室圧の同時計測により評価されるが、侵襲度や簡便性を考慮し左房圧を肺動脈楔入圧に代替して用いることは許容される。MVA

は、熱希釈法(重症TRや心内シャントがない場合)もしくはFick法を用いた心拍出量、拡張期流入時間等の測定をしたうえで下記のGorlinの式により算出される。僧帽弁圧較差は総僧帽弁口血流により生じ、MRを合併する場合には順行心拍出量に逆行血流が加わることとなる。したがって、上記の心拍出量測定値を用いるとMVAが過小評価されることになり注意が必要である。また、労作時の症状と安静時の圧較差が一致しない場合には、運動負荷前後のカテーテルによる血行動態測定が有用な場合がある。

$$MVA = CO / (DFP \times HR) / 37.7 \sqrt{MVG}$$

CO:心拍出量(mL/分), HR:心拍数(beat/分), DFP:拡張期流入時間(秒/beat), MVG:平均左房-左室圧較差

MSに対する検査の推奨とエビデンスレベルを表20に示す。

## 5.

## 外科治療とカテーテル治療

### 5.1

## 外科治療の術式と成績

#### 5.1.1

### 歴史的背景

#### a. 非直視下僧帽弁交連切開術(CMC)

MSに対する外科治療の最初の成功例は1923年にCutlerとLevineによって報告された<sup>330)</sup>。その後しばらくCMCは日の目をみることはなかったが、1948年にBaileyら、Harkenら、Brockらが立て続けに左心耳からCMC

表19 Wilkinsスコア

| グレード | 弁尖可動性                 | 弁尖肥厚          | 石灰化      | 弁下組織の肥厚           |
|------|-----------------------|---------------|----------|-------------------|
| 1    | 弁尖先端部のみ制限されているが良好な可動性 | ほぼ正常          | わずかに一部のみ | 弁直下腱索のみ           |
| 2    | 弁尖可動性不良、弁中部～基部正常      | 弁中央は正常、弁辺縁は肥厚 | 弁辺縁に散在   | 腱索の1/3            |
| 3    | 弁基部のみ可動性あり            | 弁全体に肥厚        | 弁中央部まで及ぶ | 腱索の2/3            |
| 4    | ほとんど可能性なし             | 弁全体の著明な肥厚     | 弁全体に著明   | 乳頭筋まで及ぶ腱索全体の肥厚・短縮 |

(Wilkins GT, et al. 1988<sup>329)</sup>より改変)

©1988 BMJ Publishing Group Ltd. & British Cardiovascular Society



表 20 MS に対する検査の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|---|-----------|--------------|
| MS が疑われる症例の、重症度、僧帽弁の形態、左室・左房サイズ/機能、肺高血圧の程度、他の弁膜症合併の有無などを評価するための TTE | I         | B            |
| PTMC を考えている症例での、左房血栓の評価のための TEE                                     | I         | B            |
| 臨床症状と心エコーによる重症度に乖離があるような症例の、負荷時の血行動態把握のための運動負荷心エコー図検査               | IIa       | B            |
| 心エコー図検査での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に乖離があるような症例の、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価   | IIa       | C            |

を成功させて以降、CMCが標準術式として広く行われるようになった<sup>331-333</sup>。直視下僧帽弁交連切開術(OMC)やMVRの良好な成績が確立してからは、先進国ではCMCはほとんど行われなくなった。現在、CMCの適応となるような症例はPTMCに取って代わられている。

### b. OMC

1953年に人工心肺が初めて臨床応用され、1957年にLilleheiがMRに対する弁輪形成を施行して以来<sup>334</sup>、交連切開も心停止下に直視下に行う方法にシフトしていった。直視下では交連切開に加えて、病変に応じて腱索切開や乳頭筋切開、石灰化部分の除去などを行うことができるため、当然成績も安定してきた。OMCは現在でも若年MS症例において機械弁MVRを回避する有力な方法として施行され続けている。

### c. MVR

MVRはOMCと時を同じく1960年にBraunwaldによって世界で初めて行われた<sup>335</sup>。同じ年に最初に植え込まれたStarrとEdwardsのボール弁は、以後数十年間世界中で使用され続けた<sup>336</sup>。その後機械弁の主流は有効弁口面積(EOA)の広い二葉弁に移行し、耐久性の向上した生体弁とともに良好な遠隔予後が見込まれるようになり現在に至る。

#### 5.1.2 手術危険率

##### a. OMC

死亡率は2%以下であり<sup>337,338</sup>、PTMCとのランダム化比較試験へ登録されるような低リスク症例では死亡症例なしと報告されている<sup>339-341</sup>。

### b. MVR

MVRの対象となる症例はOMCと比較して重症度が高く手術時間も延長するため、死亡率は高くなる。単独MVRの在院死亡率は、2016年の日本胸部外科学会の集計では6.3% (30日死亡率は4.2%)<sup>175</sup>、2006～2008年のEACTSによる欧州29カ国の集計では4.3%であった<sup>342</sup>。緊急手術や再手術を除外した単独待機的初回MVRの手術死亡としては、2011～2016年のSTSの集計で3.7%である<sup>343</sup>。MSとMRを別々に評価した報告では、双方の成績に差はなかった<sup>344,345</sup>。

### c. 危険因子

リスク解析により、高齢、NYHA心機能分類IV度以上の心不全、CCS4度の狭心症、低左心機能、緊急・salvage手術、低体重、左主幹部病変、心外大動脈病変、腎不全などが、在院死10%を超える危険因子として報告されている<sup>342</sup>。その他、中等度以上の肺高血圧を有するMSに対する僧帽弁手術後の30日死亡率は11.7%に上昇すると報告されている<sup>346</sup>。メタ解析では弁下組織を温存したMVR後の30日死亡率は2.6%で、温存しなかった場合の12.1%と比較して有意に低下していた<sup>204</sup>。両尖温存は後尖温存と比較して死亡率が低い傾向にあり、左室容量負荷や機能は明らかに前者の方が良好で、可能であれば両尖温存が望ましい。しかしMSでは弁下組織の変性が強く温存困難な症例が多く、温存した場合の左心機能に対する効果に関してはいまだ統一した見解は得られていない。上記危険因子を考慮した上で個々の症例に応じた適切な術式の選択を検討することが重要である。

#### 5.1.3

#### 遠隔予後

##### a. OMC

OMC後の10年生存率はおおむね90%以上と良好であり、CMCやMVRと大差はみられない<sup>337,347-349</sup>。NYHA心機能分類、高齢、術後遺残MR、肺血管抵抗高値、弁尖石灰化、左室拡大などが遠隔死亡の危険因子と報告されている<sup>347,350</sup>。

##### b. MVR

MVR後の遠隔予後は1)人工弁の耐久性、2)人工弁関連合併症、すなわちIEや抗凝固療法に関連する出血・血栓塞栓症、3)MS関連血行動態異常、すなわち肺高血圧症、左房拡大、心房細動、右心不全、TRなどに大きく依存する。MS単独の機械弁MVRに限ると7～10年生存率はおおむね93%前後で<sup>346,351</sup>、MRと比較して良好と言われている。詳細な弁種別の予後に関しては成書を参照されたい<sup>352</sup>。MR、MS問わず生命予後に影響を及ぼす因子として、高齢、NYHA心機能分類III度以上の心不全、虚

血性心疾患、心房細動、ショック、腎不全などが報告されている<sup>353-356</sup>。

### 5.1.4 再手術回避率

#### a. OMC

OMCの再手術回避率は、7年で93～96%<sup>340,351</sup>、10年で87～89%<sup>337,338,357</sup>と報告されている。再発のリスクとしては高度弁下組織病変の存在<sup>338</sup>や術後遺残MSもしくはMR<sup>347</sup>が挙げられている。PTMCやCMCと同等<sup>339-341,357</sup>あるいは優れていると報告されているが<sup>340,347,351</sup>、人工心肺のリスク、放射線曝露の可否、コストなど、さまざまな要素を考慮して適切な術式を選択すべきである。

#### b. MVR

機械弁に関しては構造劣化がないため、10年再手術回避率はMSに限っても95%を凌駕しており<sup>346,358</sup>、近年報告されたMRも含めた30年の成績でも85%を下らない<sup>356,359</sup>。諸報告によると生体弁では15年を過ぎると再手術回避率は75%を切り、65歳以下では50%を下回る<sup>360</sup>。予測耐久年数は70歳以上で19.4年であるのに対し、60歳以下では11.4年に過ぎない<sup>361</sup>。したがって、患者背景を考慮し、人工弁の耐久性と抗凝固療法やIEのリスク・ベネフィットをよく吟味して人工弁を選択すべきである。

## 5.2 PTMCの成績

PTMCの施行件数は近年減少傾向にあり、周術期の治療成績については古い文献からの報告が主となる。米国の国立心肺血液研究所による738人の全国集計によれば、重症MRが3%、塞栓症が3%、心タンポナーデが4%、死亡率が3%といずれも高めであるが、25人以上の経験を有する施設では合併症の発生が少ないと報告されており、施設や術者の熟練度が合併症発生低減に重要である<sup>362,363</sup>。熟練した術者が施行する場合、PTMCの技術的成功率は98%以上であり、これにより平均左房左室間圧較差は術前12～13 mmHgから術後3～6 mmHgに、MVAは1.0～1.1 cm<sup>2</sup>から1.9～2.0 cm<sup>2</sup>に増大する。また通常、心拍出量も1割程度増加する<sup>364</sup>。

PTMCに伴う合併症に関しては、死亡率は0～3%であり、主な死因は左室穿孔である<sup>365-373</sup>。その他の手技に伴う合併症としては血性心嚢液貯留(0.5～12%)、塞栓症(0.5～12%)、高度MRの発生(2～19%)、心房中隔欠損残存(10～90%)と報告されている。心房中隔欠損残存はほとんどの場合、軽症であり、また大半の例で次第に縮小していくことが知られている<sup>374</sup>。

PTMC直後の成否の予測因子に関する検討では、僧帽

弁形態のほかに年齢、外科的交連切開術の既往、NYHA心機能分類、高度狭窄、MR、肺高血圧、高度TR、バルーンサイズなどの報告がある<sup>375,376</sup>。また、PTMC施行後3年から5年程度の長期成績については、弁形態やNYHA心機能分類、年齢、開大後MVAなどに依存し、生存率は5年で93%と良好であるとの報告や<sup>363</sup>、弁に石灰化を有する例や、弁尖の肥厚が強い例、弁下組織の変化が強い例では再狭窄発生率が高くなるとの報告がある<sup>377</sup>。また予後不良の予測因子は、術前Wilkinsスコアが8点以上、高齢、外科的交連切開術後、NYHA心機能分類IV度、術後肺高血圧、術前MR2度以上、術後MR3度以上などが報告されている<sup>366</sup>。さらに長期にわたってPTMC後の成績を観察した研究では、PTMC後20年の心事故回避率は30%程度であったとの報告がある<sup>378</sup>。PTMCの際に用いるバルーンの違い(イノウエバルーンカテーテルとダブルバルーンカテーテル)に関して、長期予後に有意差はみられなかった<sup>379</sup>。

## 5.3 外科治療とPTMCの適応と時期

### 5.3.1 治療適応の基準(図12, 表21)

MSに対する介入基準は、自覚症状とMVAによって規定される。一般的には薬物治療を行っても労作時呼吸困難の臨床症状がありMVA $\leq$ 1.5 cm<sup>2</sup>の場合(中等症および重症MS)には、治療介入(外科手術またはPTMC)が推奨クラスIの適応と考えられるが<sup>340,380,381</sup>、MVA $>$ 1.5 cm<sup>2</sup>(軽症MS)の場合にも症状があり、運動負荷などによる一定の要件を満たせば治療介入を考慮してもよい(推奨クラスIIb)<sup>382</sup>。

中等症以上のMSで無症状の場合も、新規発症心房細動や適切な抗凝固療法下で塞栓症を繰り返す場合は治療介入が推奨される(推奨クラスIIb)。MSは進行がきわめてゆっくりであるため、自然と活動度を制限していることが多い。そのため一見、無症状であることもしばしば認められるため、介入の適応決定には、運動負荷心エコー図検査が有用である。安静時に無症状である中等症以上のMSにおいて、運動負荷にて自覚症状出現、僧帽弁圧較差15 mmHg以上、または肺動脈収縮期圧60 mmHg以上となれば治療介入を検討する<sup>383</sup>(推奨クラスIIa)。また、外科的介入が高リスクで手術適応にならないが、臨床症状が強い場合は、PTMCに適した形態でなくても、PTMCを試みる場合がある<sup>384</sup>。CABGやその他の弁膜症などで開心術が行われる場合は僧帽弁に対する同時介入も検討する。(重症MS: 推奨クラスI, 中等症MS: 推奨ク

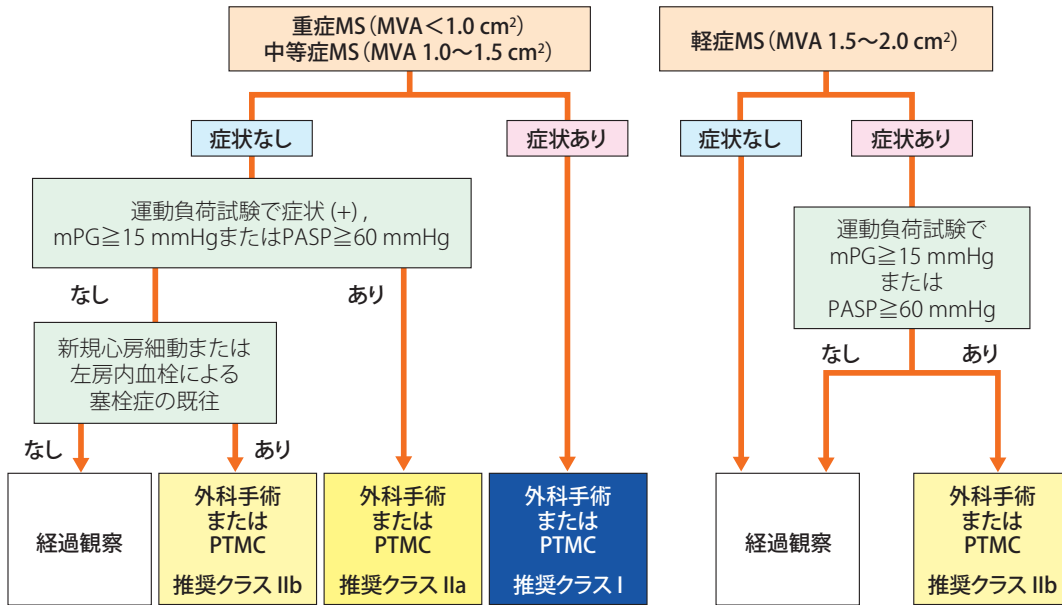


図 12 MS における外科手術 /PTMC の適応  
PASP: 肺動脈収縮期圧

表 21 MS に対する外科手術/PTMC の推奨と  
エビデンスレベル

|  | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|--|-----------|--------------|
| 有症候性重症・中等症 MS で、弁の形態が PTMC に適している症例に対する PTMC   | I         | B            |
| 有症候性重症・中等症 MS で PTMC の禁忌または望ましくない解剖要件があり、外科手術が高リスクでない場合の外科手術                                     | I         | B            |
| 他の心臓手術を行う際の、重症 MS に対する同時僧帽弁手術  | I         | C            |
| 無症候性重症・中等症 MS で、運動負荷で有症状または運動負荷時に mPG > 15 mmHg または肺動脈収縮期圧 > 60 mmHg の肺高血圧を合併する場合の PTMC あるいは外科手術 | IIa       | B            |
| 他の心臓手術を行う際の、中等症 MS に対する同時僧帽弁手術   | IIa       | C            |
| 無症候性重症・中等症 MS で、新規発症心房細動、塞栓症の既往がある症例に対する PTMC あるいは外科手術   | IIb       | C            |
| 有症候性軽症 MS で運動負荷心エコー図検査で mPG > 15 mmHg または SPAP > 60 mmHg の症例に対する PTMC あるいは外科手術                   | IIb       | C            |
| 他の心臓手術を行う際の、軽症 MS に対する同時僧帽弁手術  | IIb       | C            |

ラス IIa, 軽症 MS: 推奨クラス IIb)

MS のほとんどはリウマチ性であるが、高齢者または透析患者においては弁尖全体の加齢性石灰化による非リウマチ性 MS が認められる<sup>319)</sup>。この場合、交連部の癒合なしで MS をきたすため、PTMC は不適応であることが多い。非リウマチ性 MS の場合、通常のリウマチ性 MS と異なり、より進行が緩徐であるという報告もあるが<sup>319)</sup>、定まっていない。

### 5.3.2 PTMC と外科治療の選択基準

PTMC は比較的 low 侵襲であり、いくつかのランダム化比較試験により OMC と遜色ない結果を示している。逆にいえば、PTMC の適応を有する症例は、OMC のよい適応であるともいえる。中等症以上の MR があれば OMC を選択する考えもあるが、術者の経験に依存する。PTMC、あるいは OMC が不適切と思われる症例は MVR の適応となる。PTMC か外科治療かの選択は、PTMC に適した解剖要件と手術リスクとの複合的な判断により決定される(表 22)。

PTMC の成否を決定する最も大きな要因は弁形態であり、TTE などを用いて詳細に観察する必要がある。弁形態の評価は Wilkins スコア<sup>329)</sup> が有名であるが、Iung スコアなど他のスコアを参考にして PTMC 実施の可否を決定する(表 23)<sup>378)</sup>。バルーンによる狭窄弁口開大の機序はリウマチ性変化により癒合した交連部の裂開と弁口全体のストレッチと考えられている。両側の癒合が高度の場合

表 22 PTMC か外科手術かを選択する際のマトリクス

|           | PTMC |             |                     |
|-----------|------|-------------|---------------------|
|           | 適切   | 可能          | 不適                  |
| 低リスク      | PTMC | 外科手術またはPTMC | 外科手術                |
| 中リスク      | PTMC | PTMCまたは外科手術 | 外科手術                |
| 高リスク～手術不能 | PTMC | PTMC        | 外科手術, PTMC, または薬物療法 |

- ・ PTMCか外科手術かは弁膜症チームでの議論により決定される。
- ・ PTMCが適切かどうかは、Wilkinsスコア、lungスコア、左房/左心耳内血栓の存在、2度以上のMRの存在などを複合的に考慮して判断する。
- ・ 外科手術：MVRかOMCかは術者の経験や臨床背景により選択する。

表 23 PTMC 施行のための僧帽弁解剖スコアの比較

| Wilkins スコア                        | lung スコア, および Cormier スコア                              |
|------------------------------------|--|
| 弁尖の可動性 (グレード1～4) *                 | グループ1: 可動性に富んだ石灰化の少ない僧帽弁前尖, 軽度弁下部病変, 腱索は薄く 腱索長10 mm以上  |
| 弁尖の肥厚 (グレード1～4) *                  | グループ2: 可動性に富んだ石灰化の少ない僧帽弁前尖, 高度弁下部病変, 腱索は肥厚し 腱索長10 mm未満 |
| 弁下部病変 (グレード1～4) *                  | グループ3: 弁下部病変を問わず透視でわかる高度僧帽弁石灰化がある                      |
| 弁尖の石灰化 (グレード1～4) *                 |  |
| 合計8点以下 : PTMC適切<br>合計12点以上: PTMC不適 | グループ1: PTMC適切<br>グループ3: PTMC不適                         |

\* 表19参照  
(Wilkins GT, et al. 1988<sup>329)</sup>, Bouletti C, et al. 2012<sup>378)</sup> より作表)

合や、癒合が片側に偏っている場合は適切な効果が得られず望ましくない裂開につながる場合がある。リウマチ性の変化により弁腹部の可動性が良好でない例や、弁下組織の変化が高度である例では、弁口開大の効果は柔軟な弁に比較して劣る。

PTMCが不適応と考えられる病態は、①心房内血栓、②3度以上のMR、③高度または両交連部の石灰沈着、とされている。左房内に血栓がある例では術中に血栓を遊離させる可能性がありPTMCの絶対的禁忌である。左心耳に局限する血栓はカテーテル操作が適切に行われれば術中に遊離させる可能性が低く、かならずしも絶対的禁忌ではないとの意見もあるが、通常は1～3カ月の抗凝固療法により血栓消失したことを確認した後にPTMCを行う。3度以上のMRの合併はPTMCによりさらに増悪する可能性もあり、外科治療の対象となる。

前述の非リウマチ性MSにおいては、ほとんどの場合が解剖学的要件からPTMCの適応とならないが、症例によってはリウマチ性MSと非リウマチ性MSの要素が混在していることがあり、手術のリスクと照らし合わせて治

療方針を決定する<sup>384)</sup>。

### 5.3.3 PTMC後再狭窄に対する治療選択

PTMCやOMC/CMC後の交連部癒合によるMS再発の場合も前述した解剖要件を満たせばPTMCを検討する<sup>384)</sup>。通常このような場合、交連部は石灰化が顕著になっていることが多く、前回のPTMCのときよりもリスクが上昇していることが多い。そのような場合は通常はMVRが選択されるが、同時に患者は高齢化・多病化していることが多く、治療適応は手術リスク・解剖要件を総合的に勘案して決定されるべきである。

## 6. 内科治療とフォローアップ

手術あるいはPTMCの適応外と判断された有症候性重症MSに対しては、利尿薬、ジギタリス製剤・β遮断薬をはじめとした心不全に対する対症療法を行う。



MSは高率に心房細動を伴い、その場合は抗凝固療法が必須である。抗凝固療法は主にワルファリンで行い、INR 2~3を目標としてコントロールを行う。高齢の日本人においては、INR 1.6~2.6が至適レベルであるとする報告もある。中等症以上のMSに伴う心房細動に対して、いわゆるDOACを用いることのエビデンスはいまだ限定的であり推奨されない。洞調律を維持している場合も、塞栓症を繰り返している場合や左房内に血栓を認める場合は抗凝固薬の適応である。TEEにていわゆるもやもやエコーを認める場合や、左房径が50 mm以上あるいは左房容積係数が60 mL/m<sup>2</sup>以上である場合にも抗凝固薬の使用を検討してもよい<sup>385, 386)</sup>。

重症MSがある状態では電氣的除細動の洞調律維持の効果は薄く、推奨されない。一方で、PTMCにより有効な弁口開大が得られ、心房細動が比較的最近の発症である場合や、左房径がそれほど大きくはない場合は、洞調律維持が期待できるため除細動を試みてもよい。

無症状の重症MSは年1回程度、中等症MSは1~2年に1回、軽症MSは3~5年に1回程度の頻度で定期的に心エコーによるフォローを行う。PTMC後の患者は症状が改善していれば、症状の再発あるいは僧帽弁再狭窄の所見がない限り、無症状MS患者と同様の頻度でフォローを行う。PTMC不成功の場合は、禁忌がない限り、可及的すみやかに外科手術を選択すべきである。

## 第4章 大動脈弁閉鎖不全症 / 大動脈弁逆流症 (AR)

### 1. 分類と病因

#### 1.1 弁性と基部拡大

ARは先天性または後天性の何らかの異常により、大動脈弁尖間の接合が障害されて逆流が生じる状態である。その機序としてはリウマチ性や加齢変性のように弁自体に器質的変化をきたしている場合と、弁そのものに変化がなくても上行大動脈が拡大しているために弁尖間の接合が浅くなって逆流を生じる場合がある(表24)<sup>33)</sup>。心室中隔欠損症に伴うARは、漏斗部心室中隔欠損症で生下時に大動脈弁に異常がなくても次第に右冠尖が欠損孔に嵌入し、その結果、弁尖が逸脱して閉鎖不全症を生じるものを指す。漏斗部心室中隔欠損症は東洋人に多いとされ、ARの原因として知っておく必要がある。頻度は低いが、膜様部心室中隔欠損症でもみられる。弁尖逸脱は先天性二尖弁で認められるが、それ以外に粘液腫様変性、大動脈弁尖辺縁部にある窓様欠損孔(fenestration)の支

持組織の断裂に伴うもの、弁尖と大動脈の間にまれに認められる支持組織(fibrous strand)の断裂に伴うもの、限局性大動脈解離による後天的なものがあるため、これを後天性弁尖逸脱とした。なお fenestration rupture も fibrous strand rupture に含めている文献もある<sup>387)</sup>。

MRでは機能的弁複合体という考えに基づいた Carpentier の分類が知られているが、それにならってARでも type I から type III に分類したものが提唱されている<sup>388, 389)</sup>(図13)。Type I は弁尖の動きは正常であるが、大動脈基部拡大または弁尖穿孔により逆流が生じたもので、さらにバルサルバ洞-上行大動脈移行部(sino-tubular junction: ST junction)より遠位部が拡大した type Ia、バルサルバ洞とST junctionが拡大している type Ib、弁輪が拡張した type Ic、弁尖が穿孔した type Id に分けられる。Type Ia は動脈硬化病変でしばしば認められ、type Ib はマルファン症候群など、type Ic は動脈硬化や大動脈弁輪部拡張症(annuloaortic ectasia)、type Id はIEや外傷などで認められる。Type II は弁尖逸脱に伴うもの、type III は先天的要因や変性などのため弁尖の肥厚、線維化、石灰化が生じ動きが制限されているものである。これらの分類は手術術式を想定して外科医によって作られたものである。詳細は5.外科治療の項「5.1 術式と成績」を参照されたい。

表 24 AR の病因

| 機序   |         | 病因   |
|------|---------|--|
| 弁異常  | 先天性     | 二尖弁, 一尖弁, 四尖弁  |
|      | 後天性     | 加齢変性<br>IE<br>リウマチ性<br>弁尖逸脱<br>心室中隔欠損症に伴う弁の嵌入による変性<br>放射線<br>薬剤性, カルチノイド<br>外傷             |
| 基部拡大 | 先天性/遺伝性 | 大動脈弁輪部拡張症<br>結合織疾患: Loeys Dietz 症候群, エーラス・ダンロス症候群, マルファン症候群, 骨形成不全症                        |
|      | 後天性     | 特発性基部拡大症<br>高血圧<br>自己免疫疾患: 全身性エリテマトーデス, 強直性脊椎炎, ライター症候群<br>大動脈炎: 梅毒性, 高安動脈炎<br>大動脈解離<br>外傷 |

(Zoghbi WA, et al. 2017<sup>33</sup>) より作表)

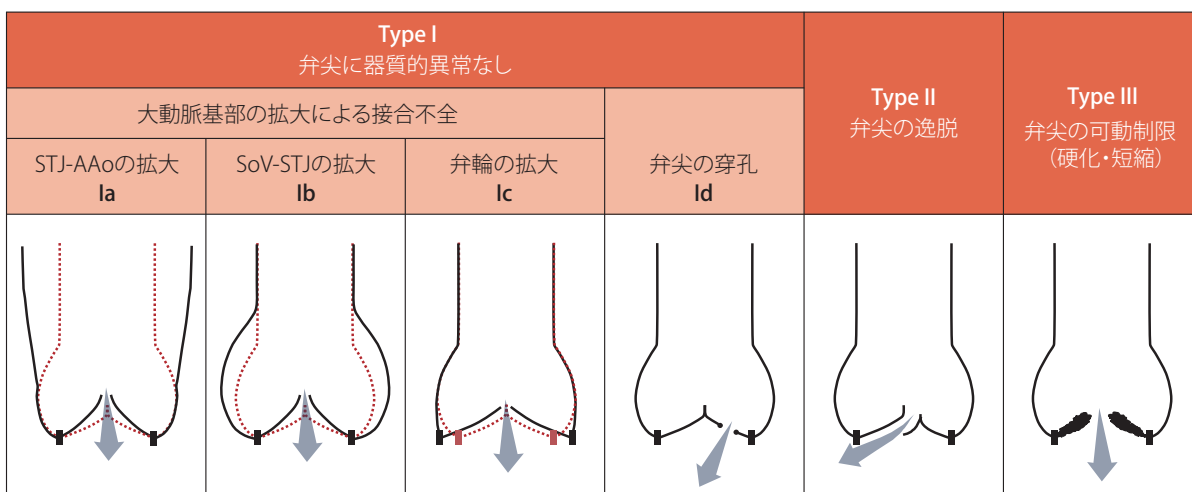


図 13 発生機序と手術方法からみた AR の機能分類

STJ: sino-tubular junction, AAo: 上行大動脈, SoV: バルサルバ洞

(Boodhwani M, et al. 2009<sup>389</sup>) より改変)

Copyright (2009) by The American Association for Thoracic Surgery, with permission from Elsevier.

## 1.2

### 急性と慢性

急性ARはIE, 大動脈解離, 外傷, カテーテルインターベンション後などの急性病態に伴って弁閉鎖が障害されることで発生する。しばしば高度の逆流を生じる。左室容量負荷のため左室拡張末期圧が急激に上昇して肺うっ

血を呈するとともに, 前方駆出が低下して低心拍出状態を呈するため, 迅速な診断と治療が必要である。一方, 慢性ARでは病態の進行が緩徐のため, 左室は容量負荷に対して肥大および拡大などの代償機転を取ることができ, 急性ARと異なって症状の発現も緩やかであるため手術時期を逃さないようにしなければならない。

## 2.

## 病態と自然歴

慢性ARの特徴は、「左室に対する持続的な容量負荷」である。この慢性的な容量負荷に対して、左室は①拡張末期容量を増加させる、②左室コンプライアンスを増加させる（左室充満圧を増加させることなく容量負荷に対応するため）ことと呼応する。さらに、心拍出量の一部が低圧の左房に送られるMRとは対照的に、ARでは一回心拍出量のすべてが大動脈に駆出される。よって、容量負荷による一回心拍出量の増加に伴い、収縮期大動脈圧および平均大動脈圧が上昇するため、左室に対する後負荷（圧負荷）も増大する。この左室に対する「容量」ならびに「圧」負荷が同時に生じることが、慢性ARにおける血行動態の特徴である。すなわち、慢性AR患者は拡張末期容量ならびに収縮末期容量がともに増加する。さらに、後負荷の増加に伴い左室収縮期圧が上昇するが、左室壁も代償性に肥厚するため、左室にかかる収縮末期壁応力の上昇は軽減される（壁応力 [wall stress]  $\propto$  壁張力 [内圧 (圧負荷)]  $\times$  半径 (容量負荷) / 壁厚)。このため、長期間LVEFが保持される。したがって、これらの機序で血行動態が代償される間、慢性AR患者の大多数は「無症状」であり、この無症状の期間が長期に持続することが慢性ARの自然歴における特徴である。

しかし、代償期の間は「過剰な後負荷」、「前負荷に対する予備力」、「心筋肥大」のバランスの中で血行動態を維持しているが、長期間ARが続くことで、後負荷・前負荷に対する予備力が破綻し、後負荷不適合 (afterload mismatch) によりLVEFの低下が始まる。慢性ARの自然歴において、この時点で初めて「症状」を自覚する患者が多いとされている。さらに進行すると、心筋障害が進行し、左室機能低下が不可逆性になる。

一方、急性ARの場合、慢性ARと異なり、拡張末期容量の増加（左室拡大）や左室コンプライアンスの増加を認めない段階で急激に逆流が生じるため、左室拡張末期圧は急速に上昇する。この結果、拡張期半ばで左室圧は左房圧を凌駕し、僧帽弁早期閉鎖やそれに続く拡張期MRを生じ、さらに著しい心拍出量低下を伴い、急激な重症肺水腫・心原性ショックを呈する。

## 3.

## 重症度分類

ARの重症度は、軽症・中等症・重症に分類され、主にTTEを用いて評価される。TTEの中でも「定性」「半定量」「定量」評価があり、それぞれの結果を組み合わせる最終的に重症度を決定する。一方、指標間で結果が異なり、TTE単独での重症度決定が難しい場合は、TEE・心臓MRI・心臓カテーテル検査などの他のモダリティを組み合わせる総合的に判断する（表25）。

TTEにおいて、最も頻用されるのは、ARジェットの大きさ（左室におけるジェット到達距離、ARジェットの幅）をカラードプラ法で評価する方法である。簡便で使いやすいが、偏位性ジェットの場合は評価が難しく過小評価する傾向にある。さらに、左室到達距離に関しては、拡張期血圧の影響を受けやすく一貫した評価が難しい。一方、半定量評価として、ARジェットの縮流部幅の計測が有用である。さらに、左室流出路の幅や面積と比較する方法もあるが、偏位性ジェットやジェットが複数ある場合は評価が難しい。定量評価法には、PISA法とvolumetric法がある。ARにおけるPISA法は、複数ジェットだけでなく、大動脈弁の石灰化が強い症例などでは計測が難しいことが多い。一方、volumetric法もMRの存在や弁輪径の計測誤差により結果が大きく変わるため、各指標単独で重症度評価を決定することは望ましくない。

TTEの結果を捕足するために、他のモダリティの結果を組み合わせる重症度評価を決定することも重要である。TEEは、基本的には逆流の評価よりも大動脈弁形態を評価することに優れているが、ARの重症度に関しても3D画像を使用して縮流部幅/面積を計測することが可能である。さらに、心臓MRIにおける位相コントラスト (phase-contrast) 法を使用することで、逆流率を算出できる。心臓カテーテル検査において大動脈造影を施行した際のSellers分類も、重症度決定に重要な所見となる。

## 4.

## 診断

## 4.1

## 症状と身体所見

慢性の重症ARでは拡張期雑音と心尖拍動の外側変位、

表 25 各種検査による AR 重症度の判定

|           |         |  | 軽症                | 中等症       | 重症                                      |       |
|-----------|---------|--|-------------------|-----------|---|-------|
| TTE       | 構造的評価   | 大動脈弁葉形態                                | 正常または軽度異常         | 正常または軽度異常 | 異常/fail, または幅広い接合不良                     |       |
|           |         | 左室サイズ                                  | 正常                | 正常または拡大   | 拡大(急性ARは除く)                             |       |
|           | 定性評価    | ARジェット幅(カラー Doppler 法)                 | 幅が狭いセントラルジェット     | 中間        | 幅が広いセントラルジェット(偏位ジェットの場合, 幅が狭くても重症の場合あり) |       |
|           |         | ARジェットの吸い込み血流(カラー Doppler 法)           | 無し, または非常に小さい     | 中間        | 大きい                                     |       |
|           |         | ジェット密度(連続波 Doppler 法)                  | 薄い                | 濃い        |   |       |
|           |         | ジェット PHT(連続波 Doppler 法), PHT(ミリ秒)      | > 500             | 500~200   | < 200                                   |       |
|           |         | 拡張期逆行波(下行大動脈)(パルス Doppler 法)           | わずかな拡張早期逆行のみ      | 中間        | 明らかな全拡張期逆行                              |       |
|           | 半定量評価   | 縮流部幅(cm)                               | < 0.3             | 0.3~0.6   | > 0.6                                   |       |
|           |         | ジェット幅/左室流出路径(%) (セントラルジェットの場合のみ)       | < 25              | 25~64     | ≥ 65                                    |       |
|           |         | ジェット面積/左室流出路面積(短軸)(%) (セントラルジェットの場合のみ) | < 5               | 5~59      | ≥ 60                                    |       |
|           | 定量評価    | 逆流率(mL/beat):volumetricまたはPISA法        | < 30              | 30~59     | ≥ 60                                    |       |
|           |         | 逆流率(%) :volumetric法                    | < 30              | 30~49     | ≥ 50                                    |       |
|           |         | EROA(cm <sup>2</sup> ):PISA法           | < 0.10            | 0.10~0.29 | ≥ 0.30                                  |       |
|           | TEE     | 半定量評価                                  | 縮流部幅(cm)          | < 0.3     | 0.3~0.6                                 | > 0.6 |
|           | 心臓MRI検査 |  | 逆流率(%) :位相コントラスト法 | < 30      | 30~49                                   | ≥ 50  |
| 心臓カテーテル検査 | 大動脈造影検査 | Sellers分類                              | I                 | II        | III~IV                                  |       |

二峰性頸動脈波, 脈圧の増大と, これによる末梢での特徴的所見(ドミュセー徴候, コリガン脈, トラウベ徴候, クインケ徴候など)が観察される。Ⅲ音もしばしば聞かれるが, かならずしも心不全を示すものではない。心尖部で聴取されるオースチン・フリントランブルは, 重症 AR の特徴的所見である。前述のように長期間無症状で経過し非代償期となると心不全症状が出現する。

急性 AR は頻脈を呈し, 著明な末梢血管の収縮によりチアノーゼを伴い重篤感が強いものの, 慢性 AR でみられる特徴的理学的所見に乏しく, AR の重症度を過小評価する可能性がある。慢性 AR で特徴的な拡張期雑音も急性 AR では短く, 音も小さい。左室は, 正常大の可能

性があり, 胸部 X 線写真で肺うっ血を認めても初期には心拡大はかならずしも指摘できない。

## 4.2 心エコー図検査

AR が疑われる症例の逆流の重症度・病因, 左室サイズ/機能などを評価し, 治療介入の時期を決定するために第一に行われる検査は TTE である(推奨クラス I)。

### 4.2.1 急性 AR

急性 AR では早急に重症度と原因を確認する必要があるが, 重症な AR でもカラー Doppler 法による逆流シグナル



が小さく、左室拡大がないことも多いため、重症度の診断が難しい。連続波ドプラARシグナルのPHTの短縮(300ミリ秒以下)、僧帽弁血流速E波の減速時間の短縮(150ミリ秒以下)、僧帽弁の早期閉鎖やそれに続く拡張期MR等の所見により、左室拡張末期圧の著明な上昇を推定する<sup>390)</sup>。TRがあれば肺高血圧の程度が予測できる。急性ARの原因であるIE、大動脈解離などのARの原疾患の検索を行い、TTEでの診断が困難な場合はTEEの施行を考慮する。

#### 4.2.2 慢性AR

大動脈弁および基部の形態とARの原因、重症度および左室の大きさ、心機能を評価する。TTEでの主要な評価項目を表25に示す。TTEで十分な情報が得られれば経過観察に他の検査は不要であるが、長期間無症状で経過する慢性ARでは症状の出現をとらえることが難しい。潜在性心機能低下や症状の評価には運動負荷心エコー図検査が有用である<sup>31, 48, 391, 392)</sup>。運動負荷心エコー図検査では左室収縮予備能の評価が可能であり、左室収縮予備能の低下が外科治療後の左室機能低下を予測するとの報告もある<sup>393)</sup>。また、ARの重症度と症状が乖離している場合の運動負荷心エコー図検査は虚血性心疾患や機能性MR、左室拡張不全、肺高血圧などの症状の原因となる病態の検出に有用である<sup>48)</sup>。

TTEは診断の中心となる検査であるが、詳細な弁尖、逆流弁口や大動脈基部形態の評価にはTEEが用いられる(推奨クラスI)<sup>394)</sup>。とくに大動脈弁形成や自己弁温存基部置換術が考慮される症例では逆流の成因を明らかにし、手術適応の判断、さらに術式デザイン、用いるリングや人工血管のサイズの決定などのために詳細な計測が必要

となる。術前の最も重要な計測項目は弁尖の長さ(geometric height)であり、geometric heightが不十分なものは弁形成の適応とならない<sup>395)</sup>。Effective heightは弁閉鎖時の弁輪面から弁尖先端までの垂直距離で、弁尖逸脱およびテザリングの指標となる<sup>396)</sup>(図14)。このほか弁輪径、バルサルバ洞径、ST junction径を計測する。弁輪は正円でないことから周囲長や面積を計測し、これらより径を算出する。Geometric height, effective heightや基部の計測は二次元(2D)アプローチでは計測断面を描出することが不可能であることがあり、3Dアプローチを用いて至適な断面を抽出して計測を行う。これらの計測は、3D TEEに比較し解像度の高い心臓CTが有用である(推奨クラスIIa)<sup>397)</sup>。

#### 4.3 心臓カテーテル検査

心エコー図検査での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー図所見に乖離があるような症例では、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価が有用である(推奨クラスIIa)。

血行動態上の特徴は大きな脈圧である。重症ARでは左室拡張期圧は急速に上昇し、拡張末期には左室圧と大動脈圧はほぼ等しくなる。大動脈造影では逆流の程度を確認し、重症度はSellers分類で評価する。左室造影ではLVEFの計測が可能であり、他の画像診断法では適切な情報が得られない場合に有用である。冠動脈造影では冠動脈病変の評価を行うが、冠動脈疾患の危険因子が少なく、冠動脈CT検査にて冠動脈病変が否定的な場合は、かならずしも必須ではない。

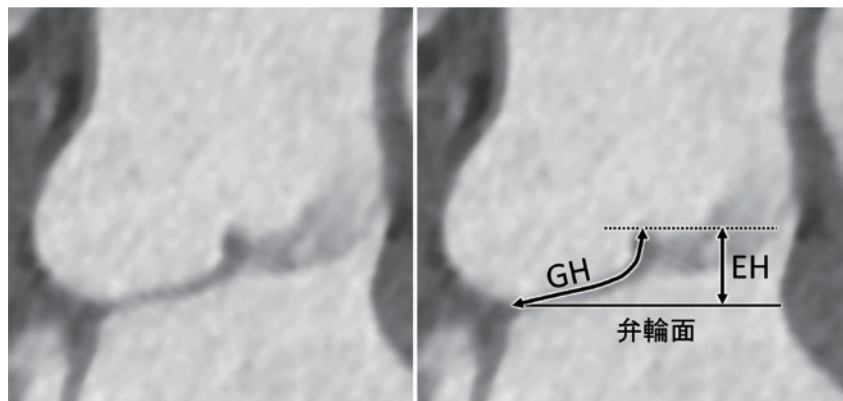


図14 弁形成術や自己弁温存基部置換術を考慮するAR症例のgeometric height (GH)とeffective height (EH)の計測

#### 4.4

### CT/MRI

大動脈基部から上行大動脈径の評価のみであれば単純CTでも可能であるが、弁尖および大動脈基部の詳細な形態評価では造影剤の使用が必要となる。Multidetector-row CTの登場により、心臓CTの空間および時間分解能は著しく向上しており、冠動脈や心機能の評価も可能である。シネMRI (steady-state free precession: SSFP法)では造影剤を用いることなく、血液-心筋コントラストの高い動画像を得ることができる<sup>398)</sup>。これにより、左室の大きさやLVEFの正確な計測が可能である<sup>399)</sup>。また、位相コントラスト法を用いて大動脈基部の通過血流を測定することで逆流量と逆流率が算出できる。このように、MRIは心エコー図での逆流の重症度、左室サイズや機能などの評価が困難な症例に対して有用な画像診断法である(推奨クラスIIa)。ガドリニウムを用いた遅延造影MRIは心筋線維化を検出する方法として確立されている。遅延造影MRIを用いて定量した心筋線維化が強いほど、大動脈弁術後の予後が不良であったとの報告もあるが<sup>400)</sup>、エビデンスは十分ではない。ARに対する検査の推奨とエビデンスレベルを表26に示す。

## 5.

### 外科治療

#### 5.1

### 術式と成績

##### 5.1.1

#### 術式

ARに対する外科治療としては大動脈弁置換術(AVR)がすでに確立されているが、近年、大動脈弁形成術(AVP)も選択肢の一つとなった。特に機械弁置換の適応となる若年者においては、抗凝固療法を回避できる大きなメリットがある。弁形成術の方法については、後天性の変性によるものと、二尖弁のような先天尖の異常ではアプローチが異なる。後天性の変性については、Boodhwaniらの分類がある(図13)。この分類のタイプIaからタイプIcまでは基部拡大によるARであり、タイプIa、Ibには、弁付き人工血管置換術(パントール手術)の適応となるものが含まれる。弁形成の場合は、拡大部位によって術式がそれぞれ異なってくる<sup>389)</sup>。タイプIaではST junctionまでの上行大動脈を人工血管で置換する方法が一般的で、

表 26 AR に対する検査の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|---|-----------|--------------|
| AR が疑われる症例の逆流の重症度・病因、左室サイズ/機能などを評価し、治療介入の時期を決定するための TTE                     | I         | B            |
| バルサルバ洞拡大、上行大動脈拡大、大動脈二尖弁などがみられる症例で、AR の有無や重症度を評価するための TTE                    | I         | B            |
| 中等症または重症 AR 症例で、AR の重症度や病因について十分な情報が TTE では得られない場合に行う TEE                   | I         | B            |
| 大動脈二尖弁の症例について、弁尖形態、AS・AR の程度、大動脈基部形態/サイズを評価し、今後の臨床経過の予測、治療介入の時期決定をするための TTE | I         | B            |
| 大動脈二尖弁の症例において、TTE のみでは正確な大動脈基部や上行大動脈の形態/サイズの評価が困難な場合に行う心臓 MRI および心臓 CT      | I         | C            |
| 中等症または重症 AR 症例のうち、TTE では逆流の重症度、左室サイズ/機能などの評価が困難な症例に対する心臓 MRI                | IIa       | B            |
| TTE での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に乖離があるような症例における、重症度・血行動態評価のための心臓カテーテル検査          | IIa       | C            |
| 大動脈弁形成を考慮している症例における大動脈弁、大動脈基部の評価のための心臓 CT                                   | IIa       | C            |

タイプIbは拡大したバルサルバ洞を人工血管で置換する目的で、大動脈弁を人工血管内に縫着する術式(reimplantation)と、外科的弁輪部に人工血管を直接縫合する術式(リモデリング)がある。タイプIcでは基部弁輪の縫縮が必要で、人工弁輪が各種開発されており、心臓内の左室流出路に縫着する方法と心臓外に縫着する方法があるが、まだ確立されたものはない。タイプIIに分類される逸脱病変の修復方法として、弁尖自由縁をPTFEを用いて連続縫合で縫縮する術式、および弁尖縁中央部分を縫縮するcentral plicationがよく用いられている。交連部近傍の弁尖に大きな穴を伴い逸脱している場合は、小さな心膜パッチを用いて修復する場合もある。心膜パッチはタイプIdの弁尖穿孔にも有用であるが、タイプIIIの弁可動制限に対して弁尖拡大目的で用いる場合は、やや成績が不良である<sup>401)</sup>。

二尖弁には癒合した2つの弁尖が逸脱している Sievers

分類のタイプ1が多い<sup>402)</sup>。三尖の弁と同様に逸脱している癒合側弁尖辺縁を中央部で縫縮する方法が基本だが、縫縮する範囲が広がるため、三角切除を要する場合がある。また、非癒合弁尖も逸脱している場合があり、その場合は両弁尖の縫縮が必要である。接合をより深めようとして縫縮を強化するとAVAが小さくなることにも注意が必要である。さらに癒合部分が石灰化している場合には、切除して心膜パッチでの補填が必要な場合もある。二尖弁の弁輪拡大に対する手術方法の考え方は基本的に三尖と同じであるが、最近では積極的に基部を置換して、交連部の位置を180度方向に作り直してタイプ0、すなわち完全な二尖形態をめざすべきだという考え方も支持されている<sup>403)</sup>。Sievers分類タイプ2はいわゆる一尖弁だが、弁尖の肥厚や石灰化が強くなり、正常な弁尖を温存して、心膜パッチを用いて二尖弁化する方法が提唱されている<sup>404)</sup>。

### 5.1.2 手術成績

現在のところ、AVRとAVPを比較したランダム化比較試験はない。傾向スコアを用いたAVR(生体弁含む)とAVPの比較についての少数例での検討では、生存率はAVPで良好だが、再手術回避率は差がなかったと報告されている<sup>405)</sup>。症例数の多いクリーブランドクリニック(平均年齢50歳、二尖弁60%)<sup>406)</sup>やメイヨークリニック(平均年齢53歳、二尖弁40%)<sup>407)</sup>からの報告では、AVPの10年生存率は80%以上、再手術回避率は80%程度であった。術前の重症ARおよび退院時の軽度以上のAR残存が、重症AR再発および再手術の危険因子であると報告されている<sup>406,407)</sup>。一方、60歳以下の生体弁置換術例では、人工弁機能不全発生率は15年で33%、20年で63%、再手術回避率は15年で70%、20年で38%と報告されている<sup>408)</sup>。この年代の患者群で大動脈弁位での機械弁と生体弁の生存率の比較では、20年生存率は生体弁で66%、機械弁で52%と差はなかった<sup>409)</sup>。以上から、AVPは生体弁でのAVRと同等の再手術回避率が期待できるといえるが、AVPの成績はあくまで症例数の多い施設の報告であることは十分認識しておくべきである。ARに対する治療方法の選択には、患者のライフスタイルを考慮した配慮が必要である。

大動脈基部の拡大に対しては、人工弁付き人工血管で置換するベントール手術が以前より行われ、成績に関して多くの報告がある。わが国からの機械弁を使用したベントール手術(平均年齢50歳)の報告では、20年の弁関連死亡回避率は85%、再手術回避率は96%である<sup>410)</sup>。近年、年齢が若い場合など人工弁の使用を回避したい症例

に対して、自己弁温存大動脈基部置換術が普及してきた。Reimplantation手術考案者であるDavidらの報告では、333人の手術症例(平均年齢46歳)で15年生存率は78%、再手術回避率は97%、中等度以上のAR回避率は96%、血栓塞栓回避率は93%ときわめて良好な成績である。良好な成績は、弁変性の強い場合は適応から外されていることを反映しており、重症ARを伴う症例は全体の20%と少ない<sup>411)</sup>。リモデリング手術は、高齢でST junction拡大を伴う上行大動脈瘤に対しての成績は良好だが<sup>412)</sup>、若年者の基部弁輪拡大に対してはAR再発が多い<sup>413)</sup>。そこでリモデリング手術の欠点である遠隔期の基部弁輪拡大に対して、基部縫縮を加えることで7~10年の再手術回避率は90%と改善している<sup>414,415)</sup>。どちらの術式においても、どの程度の弁尖変化に自己弁温存手術が適応されるかは確立されていない。軽度の逸脱病変は修復可能であるが、パッチが必要となるほどの弁の変化が強ければAR再発が多くなる<sup>414)</sup>。自己弁温存手術とベントール手術を比較した場合、機械弁ベントールとの比較では生存率および再手術回避率は同等だが、生体弁ベントールは、再手術が多くなる傾向がある。また出血塞栓イベント発生率は自己弁温存手術で低く、基部拡大に対する自己弁温存手術は確立されてきた<sup>416-418)</sup>。しかし、術者の経験によって手術成績が左右される要因が大きい<sup>419)</sup>ということも十分認識しておくべきである。

## 5.2

### 外科治療の適応と時期

#### 5.2.1 急性AR

急性ARは、その原因(IE、大動脈解離、外傷による弁破壊など)から考えても、内科的にコントロールが困難な場合が多く、外科治療の適応について早急に検討する必要がある。急性中等症または重症ARでは、左室拡張末期圧が急激に上昇し心エコー図検査における逆流ジェットが重症にみえない場合があるため、PHTの短縮やE/e'の上昇、僧帽弁早期閉鎖(心房収縮期に左室圧が左房圧より高くなるため)とそれに続く拡張期MRなどの心エコー図所見をもとに左室拡張末期圧の上昇を診断する。

#### 5.2.2 慢性AR

慢性ARにおける手術適応は、「症状」、「LVEF低下」、「左室拡大」、さらに「他の開心術施行」の有無に規定される(表27、図15)。

##### a. 症状

重症ARによる「症状」が出現すれば、手術リスクが高

表 27 慢性 AR に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 有症候性重症 AR に対する大動脈弁手術  | I     | B        |
| 無症候性重症 AR で、左室機能低下(LVEF < 50%) を認めた場合の大動脈弁手術  | I     | B        |
| 上行大動脈拡大・CABG・僧帽弁手術など他の開心術を行う場合の、重症 AR に対する同時大動脈弁手術  | I     | C        |
| 無症候性重症 AR で、LVEF ≥ 50% であるが、LVESD > 45 mm の症例に対する大動脈弁手術                                   | IIa   | B        |
| 上行大動脈拡大・CABG・僧帽弁手術など他の開心術を行う場合の、中等症 AR に対する同時大動脈弁手術                                       | IIa   | C        |
| 無症候性重症 AR で LVEF ≥ 50% であるが、LVEDD > 65 mm の症例に対する大動脈弁手術                                   | IIb   | C        |
| 無症候性重症 AR で LVEF ≥ 50% であるが、LVESDI > 25 mm/m <sup>2</sup> の症例に対して、細やかなフォローアップを行った上で大動脈弁手術 | IIb   | C        |

く禁忌である症例を除いて、左室機能・拡大の有無に関わらず大動脈弁手術が推奨される(推奨クラス I)<sup>30,420</sup>。術前に高度左室機能低下を伴う場合でも、術前に投薬を行ったうえで手術を施行することを推奨する<sup>421-424</sup>。

**b. 左室機能低下 (LVEF < 50%)**

重症 AR で左室機能低下 (LVEF < 50%) を認める場合、冠動脈疾患などの他の左室機能低下を来しうる原因を除外できる場合において、早期の大動脈弁手術が推奨される(推奨クラス I)。一度 AR による左室機能低下を来した場合、症状の出現や左室拡大の進行を待つよりも手術介入を行う方が術後予後良好である<sup>421,422,425-427</sup>。一方で、前述のように左室機能低下が AR によるものかどうかという点を考慮する必要があり、他の原因の除外がこの基準を使用する上で重要な点となる。高度心機能低下例 (LVEF < 30%) では、手術リスク、心筋障害の程度、今までの経過などを加味して、症例ごとに適応を決定する。

**c. LVESD (> 45 mm), LVEDD (> 65 mm)**

無症候性重症 AR で左室機能が保たれている (LVEF ≥ 50%) 場合の手術適応においては、LVESDの方がLVEDDよりも重要な指標である。これは、慢性重症 AR では前負荷増大だけでなく後負荷増大も左室機能低下・

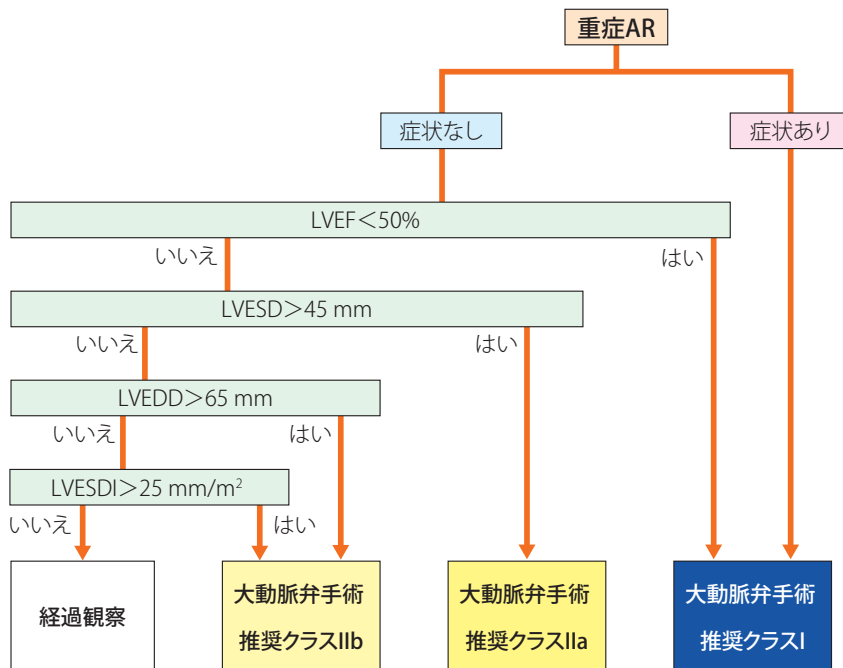


図 15 慢性重症 AR の手術適応

LVESDI: LVESD index



左室拡大の因子として関わっているためである。LVESD に関しては、欧米では術後予後を考慮すると LVESD 50 mm が妥当なカットオフ値であるという報告が多いが<sup>428-430)</sup>、わが国のデータでは 50 mm 未満をカットオフとする報告があり<sup>425, 431)</sup>、欧米人との体格差を考慮し LVESD > 45 mm を推奨クラス IIa での手術適応とすることが妥当と考えられる。一方、欧米のガイドラインで使用されている BSA 補正をかけた LVESD に関しては、わが国の AR に関するデータにおける BSA はおおむね 1.6 m<sup>2</sup> であり<sup>425, 431)</sup>、LVESD のカットオフ値 45 mm にあてはめると、LVESD index 28 mm/m<sup>2</sup> に相当し、欧米のガイドラインで使用されている LVESD index 25 mm/m<sup>2</sup> とは相違がみられる。わが国の報告としては、Saisho らが、術後の左室機能を考慮した LVESD index のカットオフ値を算出し、LVESD index 26.7 mm/m<sup>2</sup> を術後の左室収縮不全出現におけるカットオフ値としている<sup>431)</sup>。しかし、CQ 2 で取り上げているように、LVESD index 25 mm/m<sup>2</sup> に関する複数の報告を考慮し<sup>30, 432-434)</sup>、わが国における LVESD index > 25 mm/m<sup>2</sup> は、より細やかなフォローアップを必要とする警告基準とし、手術適応に関しては推奨クラス IIa ではなく、推奨クラス IIb とした。

LVEDD に関しては、根拠となるデータが少なく、わが国のデータでも術後の予後との関連は認めないという報告がある<sup>425)</sup>。よって、過去の欧米のデータと日本人との体格差を考慮し、LVEDD > 65 mm を推奨クラス IIb での手術適応とした<sup>425, 430, 435)</sup>。

#### d. 上行大動脈置換術・CABG・僧帽弁手術など他の開心術が適応

上行大動脈置換術・CABG・僧帽弁手術など他の開心術が適応となる場合、周術期の AR による血行動態の破綻を予防することと、近い将来 AR に対して再度開心術を施行することを回避するという観点から、重症 AR の場合は推奨クラス I、中等症 AR の場合でも推奨クラス IIa で大動脈弁手術の施行を推奨する。特に、上行大動脈拡大に関しては、大動脈二尖弁やマルファン症候群に伴う AR の場合は、AR 自体の手術適応のみならず上行大動脈径にも着目してフォローアップする必要がある。上行大動脈・大動脈基部拡大が主体である場合の手術適応に関しては次項に記載する。

### CQ 2

**LVEF の保たれた (≥ 50%) 無症候性重症 AR に、LVESD index > 25 mm/m<sup>2</sup> で大動脈弁手術を推奨すべきか？**

LVEF の保たれた (≥ 50%) 無症候性重症 AR は LVESD index > 25 mm/m<sup>2</sup> で大動脈弁手術を行ってもよい。

推奨の強さ 2：弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の強さ C (弱)

### 論拠

無症候性重症 AR (ACC/AHA 分類における stage C) においては、LVEF < 50% であれば推奨クラス I、LVEF ≥ 50% であっても高度に左室拡大がみられる場合においては推奨クラス IIa で外科手術の適応とされる<sup>1, 386)</sup>。

LVESD の絶対値よりも BSA 補正した LVESD index が予後予測に重要であるとする論文は以前より散見される<sup>30, 432)</sup>。Dujardin ら<sup>30)</sup>は無症状の患者であっても LVEF < 55% (年間 5.8% のリスク) あるいは LVESD index > 25 mm/m<sup>2</sup> (年間 7.8% のリスク) があれば予後不良と報告した。また Sambola ら<sup>432)</sup>は、重症 AR 患者の予後予測において BSA < 1.68 m<sup>2</sup> の小柄な集団においてのみ BSA 補正することの意義が認められたと報告した。Sambola らの患者群では 23% のみ無症状であるが、Dujardin らの患者群では 50% が無症状である。

AHA/ACC の 2014 年のガイドライン<sup>1)</sup>では、LVESD > 50 mm で推奨クラス IIa の適応、LVEDD > 65 mm で推奨クラス IIb の適応との記載があるが、「女性または小柄な患者においては BSA で補正した数値を考慮することは適切である」と記載されている。一方、ESC/EACTS の 2017 年のガイドライン<sup>386)</sup>では、LVEDD > 70 mm または LVESD > 50 mm の場合に推奨クラス IIa の適応と記載があり、また BSA < 1.68 m<sup>2</sup> の小柄な患者においては LVESD index > 25 mm/m<sup>2</sup> で、やはり同様に推奨クラス IIa で適応ありとの記載がある。

Mentias ら<sup>433)</sup>はクリーブランドクリニックのデータを用いて、LVEF 正常の重症 AR 患者の、AVR 施行群 933 人と、保存的治療群 484 人を比較した。87% が無症状であった。従来の閾値より低い LVESD index 20 ~ 25 mm/m<sup>2</sup> の患者で、AVR 施行群の方が保存的治療

群より長期生存率が良好であった。対象患者は50代後半、75%が男性、BSAは平均2.0 m<sup>2</sup>程度あり、やや体格が大きい患者群であることに注意すべきであるが、むしろ $\leq 25 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ の患者群でも手術したほうが予後良好であることを示した初めての論文である。またYangら<sup>434)</sup>はメイヨークリニックの重症AR患者を361人のAVR施行群と387人の保存的治療群とで比較した。58%が無症状であった。多変量解析では、推奨クラスIの適応基準の次にLVESD index  $> 25 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ が予後と関連していた。またMaedaら<sup>436)</sup>はAVR施行の重症AR患者268人のうち、無症状の患者162人を解析し、LVESD index  $\leq 25 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ かつLVEDD  $\leq 65 \text{ mm}$ の患者群(61人)はLVESD index  $> 25 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ またはLVEDD  $> 65 \text{ mm}$ の患者群(101人)と比較して、10年までの予後には差がないものの、10年以降の予後が優れていたと報告した。これは日本人の観察研究であり、患者年齢は50代後半、男性70~80%、平均BSAは1.63 m<sup>2</sup>であった。

重症ARでLVEF正常、左室拡大ありで無症状の患者に対して早期手術介入と保存的治療を比較したランダム化比較試験は存在せず、観察研究も少ない。また、カットオフ値25 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>が最適であるためなのか、より大きい、または小さい値を比較した研究はない。存在する論文はすべて後ろ向き解析ではあるが、前述の論文の結果をふまえて、推奨の強さを2、エビデンス総体の強さをCとした。

手術適応の推奨度に関しては、他の項目ともあわせて、本文(5.2.2慢性AR)を参照されたい。

## 6.

### 上行大動脈拡大・特殊例に対する手術適応(マルファン症候群・二尖弁など)(表28)

#### 6.1

#### 大動脈三尖弁

##### 6.1.1

##### 単独では手術適応がないAR + 上行大動脈拡大

ARの重症度や大動脈弁形態に関わらず、上行大動脈径 $\geq 55 \text{ mm}$ の場合は予防的に上行大動脈置換術を施行することが妥当と考えられる<sup>437,438)</sup>(推奨クラスIIa)。また、大動脈径の拡大が $> 5 \text{ mm}/\text{年}$ で進行する場合も、たとえ

上行大動脈径 $< 55 \text{ mm}$ であったとしても予防的に上行大動脈置換術を施行することが妥当と考えられる(推奨クラスIIa)。さらにARの重症度が中等症以上であれば同時に大動脈弁手術を施行することが妥当と考えられる(推奨クラスIIa)。

##### 6.1.2

##### 手術適応の重症AR + 上行大動脈拡大

重症ARに対する手術適応がある場合、上行大動脈径 $\geq 50 \text{ mm}$ であれば、同時に上行大動脈に対する手術を考慮することは妥当と考えられる(推奨クラスIIa)。ただし、高齢でありかつ他の弁膜症またはCABGなどの手技が加わり、手術全体の侵襲性が高く、リスクが高いと判断した場合は、上行大動脈置換術の施行は弁膜症チームで議論して決める。

#### 6.2

#### 大動脈二尖弁

##### 6.2.1

##### 単独では手術適応がないAR + 上行大動脈拡大

若年、危険因子が併存または大動脈縮窄症を合併している場合は、上行大動脈径 $\geq 50 \text{ mm}$ で上行大動脈置換術を施行することを推奨する(推奨クラスIIa)<sup>439)</sup>。危険因子とは、大動脈解離の家族歴・血管解離の既往歴・重症ARまたはMR・妊娠希望・高血圧症・大動脈径の経時的拡大( $> 3 \text{ mm}/\text{年}$ )を指す。危険因子または大動脈縮窄症の合併を認めない場合は、上行大動脈径 $\geq 55 \text{ mm}$ で上行大動脈置換術を施行することを推奨する(推奨クラスIIa)。さらに、ARの重症度が中等症以上であれば同時に大動脈弁手術を施行することが妥当である(推奨クラスIIa)。

##### 6.2.2

##### 手術適応の重症AR + 上行大動脈拡大

重症ARに対する手術適応がある場合、上行大動脈径 $\geq 45 \text{ mm}$ であれば、同時に上行大動脈に対する手術を推奨する(推奨クラスIIa)。

#### 6.3

#### マルファン症候群

##### 6.3.1

##### 単独では手術適応がないAR + 上行大動脈拡大

マルファン症候群と診断された場合、背景疾患の有無に関わらず上行大動脈径 $\geq 50 \text{ mm}$ であれば予防的に上行大動脈置換術を施行することを推奨する(推奨クラスI)<sup>440)</sup>。上行大動脈径 $\geq 45 \text{ mm}$ で危険因子の併存またはLoeys-Dietz症候群に代表される遺伝子変異を認める場

表 28 上行大動脈拡大に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|                           |  | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|---------------------------|--|-----------|--------------|
| <b>大動脈三尖弁</b>             |  |           |              |
| AR 単独では手術<br>適応がない場合      | ARの重症度や大動脈弁形態に関わらず、上行大動脈径 $\geq 55$ mmの症例に対する予防的<br>上行大動脈置換術   | IIa       | B            |
|                           | 上行大動脈径 $< 55$ mmであっても、大動脈径の拡大が $> 5$ mm/年<br>で進行する症例に対する予防的<br>上行大動脈置換術  | IIa       | C            |
| 重症ARに対する<br>手術適応が<br>ある場合 | 上行大動脈径 $\geq 50$ mmの症例に対する、AVR 施行時の上行大<br>動脈置換術  | IIa       | C            |
| <b>大動脈二尖弁</b>             |  |           |              |
| AR 単独では手術<br>適応がない場合      | 若年、危険因子*が併存または大動脈縮窄症を合併している場合<br>の、上行大動脈径 $\geq 50$ mmの症例に対する上行大動脈置換<br>術  | IIa       | C            |
|                           | 危険因子*の併存または大動脈縮窄症の合併を認めない場合の、<br>上行大動脈径 $\geq 55$ mmの症例に対する上行大動脈置換術  | IIa       | C            |
| 重症ARに対する<br>手術適応が<br>ある場合 | 上行大動脈径 $\geq 45$ mmの症例に対するAVR 施行時の上行大動<br>脈置換術   | IIa       | C            |
| <b>マルファン症候群</b>           |  |           |              |
| AR 単独では手術<br>適応がない場合      | 背景疾患の有無に関わらず、上行大動脈径 $\geq 50$ mmの症例に<br>対する予防的<br>上行大動脈置換術   | I         | C            |
|                           | 危険因子*が併存またはLoeys-Dietz 症候群に代表される遺伝子<br>変異 ( <i>TGFBR 1</i> または <i>TGFBR 2</i> )を合併している場合の、上行<br>大動脈径 $\geq 45$ mmの症例に対する<br>上行大動脈置換術 | IIa       | C            |
| 重症ARに対する<br>手術適応が<br>ある場合 | 上行大動脈径 $\geq 45$ mmの症例に対するAVR 施行時の上行大動<br>脈置換術   | I         | C            |

\* 危険因子とは、大動脈解離の家族歴・血管解離の既往歴・重症ARまたはMR・妊娠希望・高血圧症・大動脈径の経時的拡大 ( $> 3$  mm/年)を指す。

合は、上行大動脈置換術を施行することが妥当と考えられる (推奨クラス IIa)<sup>441)</sup>。危険因子とは、大動脈解離の家族歴・血管解離の既往歴・重症ARまたはMR・妊娠希望・高血圧症・大動脈径の経時的拡大 ( $> 3$  mm/年)を指す。さらに、小柄な女性、*TGFBR2* 遺伝子変異をもつ (家族性胸部大動脈瘤または解離に関連) または重症の血管外病変を合併している場合は、上行大動脈径 $\geq 40$  mmでの上行大動脈置換術を考慮してもよい (推奨クラス IIb)<sup>441, 442)</sup>。ARの重症度が中等症以上であれば同時に大動脈弁手術を施行することが妥当と考えられる (推奨クラス IIa)。

### 6.3.2 手術適応の重症AR + 上行大動脈拡大

重症ARに対する手術適応がある場合、上行大動脈径

$\geq 45$  mmであれば同時に上行大動脈に対する手術を推奨する (推奨クラス I)。さらに、小柄な女性、*TGFBR2* 遺伝子変異をもつ (家族性胸部大動脈瘤または解離に関連) または重症の血管外病変を合併している場合は、上行大動脈径 $\geq 40$  mmでの上行大動脈に対する手術を考慮してもよい (推奨クラス IIb)<sup>441, 442)</sup>。

## 6.4 体格を考慮した判断

体格の小さな症例においては、上記基準よりも少し早めの手術を考慮する。その際には、大動脈径が経時的に拡大傾向であるかどうかも考慮に入れる。ただし、その基準値に関してはエビデンスがなく、本ガイドラインでは明記しない。

## 7. 内科治療とフォローアップ

### 7.1 内科治療

#### 7.1.1 非手術適応慢性重症または中等症 AR

慢性 AR 患者における内科治療において重要なことは、血圧コントロール（収縮期血圧 < 140 mmHg）である。血管拡張作用をもつ内服薬（ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬 / ARB）を用いて、収縮期血圧を下げることに有効である。一方、β 遮断薬に関しては、心拍数低下作用により一回心拍出量が増加し、逆に収縮期血圧を上昇させるおそれがあるため、非手術適応段階での有効性は低い<sup>443, 444</sup>。また、心拍数低下作用により、拡張期時間が延長することにより、AR が増悪し、心不全を引き起こす可能性がある。中等症 AR に対して、内科治療による予後改善に関するデータはない。

#### 7.1.2 手術適応慢性重症 AR

症状出現や左室機能不全を認めるも、併存疾患や患者背景のため手術が施行できない場合は、ACE 阻害薬 / ARB 投与が推奨される<sup>445</sup>。これは、症状緩和だけでなく、投与により左室機能改善が見込まれ手術施行可能となる症例もあるためである。β 遮断薬に関しては、容量・圧負荷に伴う左室機能不全に対して有益であるという報告もあり<sup>446, 447</sup>、投与を考慮してもよいが、上述のごとく心拍数低下による負の面があるため十分注意を要する。投与する場合でも、徐脈作用の弱いものを選択する方がよい。

#### 7.1.3 マルファン症候群・上行大動脈拡大を伴う二尖弁 + 慢性 AR

マルファン症候群における上行大動脈拡大において、β 遮断薬と ARB の使用が推奨される。両者で拡大抑制に関する効果に差は認めなかった<sup>448</sup>。エビデンスはないが、上行大動脈拡大を伴う二尖弁例における拡大抑制に関しては、マルファン症候群と同様に β 遮断薬または ARB を使用することが妥当と考えられる。

### 7.2 フォローアップ

重症 AR かつ左室機能が正常である場合、6 ヶ月から 1 年に 1 回の TTE でのフォローアップが望ましい。血圧コントロールが必要である場合は、3 ヶ月ごとに内服コントロールを行う。一方、初回診断時や左室拡大・LVEF 低下が進行している場合は、3～6 ヶ月間隔で TTE をフォローアップすることが望ましい。逆流が中等症の場合は 1～2 年、軽症の場合は 3～5 年間隔で TTE によるフォローアップを行う。二尖弁では AR が有意でない場合でも、今後有意な AR/AS/ 上行大動脈拡大を認める可能性が高いため、1～2 年間隔で TTE を施行することが望ましい。

40 mm 以上の上行大動脈拡大を伴う場合は、単純 CT でよいので、上行大動脈径のフォローアップを行うことが望ましい。TTE では、上行大動脈において描出不能部位があるため、特に進行例や拡大の程度が強い症例では CT による評価が望ましい。



# 第5章 大動脈弁狭窄症 (AS)

## 1. 病因

ASの主たる病因は地域や時代によって大きく異なる。平均寿命が長いわが国をはじめとする先進国では、加齢に伴う大動脈弁尖の変性に基づくASの占める割合が最も大きく、手術を要する重症ASの80%以上を占める<sup>135)</sup>。かつて大多数を占めていたリウマチ性は、小児期にリウマチ熱に対する適切な治療が行われるようになったため、近年ではほとんど認められなくなっている。このように先進国では加齢に伴うASが主となるため、ASの頻度は加齢とともに上昇し、70歳未満における重症ASは1%未満であるのに対し、80歳以上では報告によりばらつきが大きいと7%程度と思われる<sup>136, 449, 450)</sup>。一方、加齢性、リウマチ性以外の原因としては先天性があり、一尖弁、二尖弁、四尖弁がよく知られている。この中では二尖弁が最も多く、有病率は全人口の0.5~2%で、男女比は3:1で男性に多い<sup>451)</sup>。70歳未満でAVRを受けた患者の中では、大動脈弁が三尖の患者数より二尖の患者数のほうが多いとも報告されている<sup>452)</sup>。一尖弁の割合は二尖弁の1/10~1/30程度とされ<sup>452, 453)</sup>、四尖弁はきわめて稀である<sup>454)</sup>。

## 2. 病態と自然歴

ASの病態は、左室流出路にある大動脈弁の狭窄に伴う慢性的な左室への圧負荷である。圧負荷により増大する左室壁応力(ストレス)を軽減するための代償機転として左室肥大が起きるが、神経体液性因子の活性化なども加わり、左室肥大の進行、左室線維化の亢進などが生じる。その結果として左室機能障害を生じ、最終的には血行動態の破綻に至る。近年の観察研究において、LVEF<50%を伴う重症ASとなるまでの経過をみると、3年程度前でまだ重症ASには至っていない段階からLVEFが低下

し始め、直前の1年間で急速に低下する傾向にあることが報告されている<sup>455)</sup>。つまり、左室機能障害は中等症以下のASによる圧負荷でも生じうると認識しなければならない。

大動脈弁の経時的な変化をみると、当初は弁狭窄を伴わない大動脈弁硬化であるが、無症状のうちに次第に進行して大動脈弁尖の肥厚、線維化、石灰化が生じ、ASに至る。この大動脈弁尖の変性は、機械的刺激、内皮機能障害、酸化ストレス、炎症反応、弁尖の出血など多因子が関与して進行するとされているが、厳密には機序は明らかではない<sup>456, 457)</sup>。臨床的な因子の中で変性によるASの進行に寄与するものとして、加齢、男性、高LDL血症、高血圧、喫煙など動脈硬化促進因子と共通する因子をあげる研究報告がある一方で、高血圧、喫煙、高LDL血症はASの促進因子とはならないとする報告もあり、一定の見解を得ていない<sup>24, 456, 458-462)</sup>。また動脈硬化と密接に関連する糖尿病もASの促進因子とはならないとされている。さらに、虚血性心疾患に有効なスタチンはASの進行を止めることはできないとする介入研究の結果も複数報告されている<sup>463-465)</sup>。したがって、現段階では動脈硬化とASを同一の病態としてみるのは誤りと思われる<sup>456)</sup>。そのような中で、リポ蛋白(a)の遺伝子変異とASの進行との間に関連があるとする研究結果が複数報告されている<sup>466)</sup>。

AS患者の自然歴としては、1968年に出された論文をもとに、心不全、失神、胸痛などの自覚症状が出現すると平均余命は2~3年というデータが有名である<sup>467)</sup>。有症状となった後の重症AS患者の予後は手術を拒否した患者でしか評価できないため限られたデータしかないが、平均余命は、狭心痛出現後が45ヵ月、失神後が27ヵ月、心不全後が11ヵ月というデータもその後に報告されており<sup>468)</sup>、有症候性重症AS患者の予後が不良であることは、変わりない事実と考えられる。一方、無症候性であっても、全体的にみると重症AS患者の予後は不良である(表29)<sup>28, 469-473)</sup>。ただし、突然死のリスクは年1%程度とされ、無症状のままAVRを受けることなく経過をみることができた場合の5年生存率は93%と報告されている<sup>28)</sup>。無症候性重症ASの中でも弁狭窄の程度が特に強い患者、

表 29 無症候性重症 AS 患者の予後に関する報告

|  | 対象 AS 重症度  | 症例数 (人) | 男性 (%) | 平均年齢 (歳)   | アウトカム      | イベント回避率 (%) |        |        |        |      |        |    |        |
|--|--|---------|--------|------------|------------|-------------|--------|--------|--------|------|--------|----|--------|
|  |  |         |        |            |            | 1年          | 2年     | 3年     | 4年     | 5年   | 6年     | 7年 | 8年     |
| N Engl J Med. 2000 <sup>469)</sup>     | Vmax ≥ 4 m/秒   | 128     | 53.9   | 60 ± 18    | 全死亡または AVR | 67 ± 5      | 56 ± 5 |        | 33 ± 5 |      |        |    |        |
| Circulation. 2005 <sup>28)</sup>       | Vmax ≥ 4 m/秒   | 622     | 61.7   | 72 ± 11    | 心臓死または AVR | 80          | 63     |        |        | 25   |        |    |        |
| Circulation. 2010 <sup>470)</sup>      | Vmax ≥ 5 m/秒   | 116     | 50.9   | 67 ± 15    | 心臓死または AVR | 64 ± 4      | 36 ± 5 | 25 ± 4 | 12 ± 4 |      | 3 ± 10 |    |        |
| Circulation 2010 <sup>472)</sup>       | AVA ≤ 0.75 cm <sup>2</sup> でかつ、Vmax ≥ 4.5 m/秒 または mPG ≥ 50 mm Hg | 95      | 46.3   | 63 ± 12    | 心臓死または AVR |             | 71 ± 5 |        | 47 ± 5 |      | 28 ± 6 |    |        |
| JAMA Cardiol 2018 <sup>471)</sup>      | AVA < 1.0 cm <sup>2</sup>  | 861     | 57.7   | 72 ± 12    | 全死亡または AVR |             | 54 ± 2 |        | 32 ± 3 |      |        |    | 12 ± 3 |
| J Am Coll Cardiol 2015 <sup>473)</sup> | AVA < 1.0 cm <sup>2</sup> または Vmax > 4.0 m/秒 または mPG > 40 mm Hg  | 1,517   | 39.8   | 77.8 ± 9.4 | 全死亡        | 87.7        |        | 72.4   |        | 58.3 |        |    |        |

Vmax：大動脈弁最大血流速度

短期間で進行している患者，LVEFが低下傾向にある患者ではイベント発生率が高いとされている<sup>24, 28, 469, 470, 474)</sup>。

一尖弁，二尖弁，四尖弁は大動脈拡大や大動脈解離を伴う確率が高いとされているが<sup>451, 453, 454, 475, 476)</sup>，一方でこれを否定するデータもある<sup>477)</sup>。さらに致死的事件発生率の絶対値は高くないので，長期的な生存率は決して悪いわけではない<sup>454, 476)</sup>。

### 3. 重症度分類 (表30)

大動脈弁に開放制限を認めるも，AVA ≥ 1.0 cm<sup>2</sup>であれば軽症ないし中等症ASに該当する。軽症と中等症は大動脈弁最大血流速度ないし mPG で定義する。AVA が < 1.0 cm<sup>2</sup> ないし BSA で AVA を補正した値が < 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> BSA であれば重症ASに該当する。AVA < 1.0 cm<sup>2</sup> の重症ASは，大動脈弁最大血流速度 ≥ 4.0 m/秒ないし mPG ≥ 40 mmHg となる高圧較差と，大動脈弁最大血流速度 < 4.0 m/秒ないし mPG < 40 mmHg となる低圧較差に大きく分けられる。低流量のために低圧較差を示す重症ASは，さらに，LVEFが低下して一回拍出量が低下してい

る病態と，LVEFは保持されているが左室容積が小さいために一回拍出量が低下している病態に分けられる。低流量低圧較差重症ASは，偽性重症ASとの鑑別が重要で，それについては後述する (4.4 低流量低圧較差 AS [low flow, low gradient AS] を参照のこと)。

このような客観的なデータに加え，重症ASの患者は心不全症状，胸痛，失神など，ASに基づくと考えられる自覚症状を有するか否かで，症候性と無症候性に分類される。自然歴に記述したように，症候性の場合，無症候性以上に予後不良であるので，疾患としての重症度がより高いと判断する。

### 4. 診断とフォローアップ

#### 4.1 症状と身体所見

ASに特異的な症状はない。ASに伴う症状は，労作時息切れなどの心不全症状，胸痛，失神などである。なお自覚症状を聴取する場合は，階段を2階まで上った際に

表 30 心エコー検査による AS 重症度評価

|   | 大動脈弁硬化 | 軽症 AS   | 中等症 AS    | 重症 AS  | 超重症 AS |
|---|--------|---------|-----------|--------|--------|
| Vmax (m/秒)                              | ≤ 2.5  | 2.6~2.9 | 3.0~3.9   | ≥ 4.0  | ≥ 5.0  |
| mPG (mmHg)                              | —      | < 20    | 20~39     | ≥ 40   | ≥ 60   |
| AVA (cm <sup>2</sup> )                  | —      | > 1.5   | 1.0~1.5   | < 1.0  | < 0.6  |
| AVAI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | —      | > 0.85  | 0.60~0.85 | < 0.6  | —      |
| Velocity ratio                          | —      | > 0.50  | 0.25~0.50 | < 0.25 | —      |

AVAI : AVA index, Vmax : 大動脈弁最大血流速度, Velocity ratio : 左室流出路血流速度と弁通過血流速度の比

息切れを自覚するかなど、具体的に問いかけることが必要である。患者はしんどくならないように無意識に活動を制限していることが少なくない。その場合は「自覚症状無し」との返答になる可能性があり、有症候性の患者を無症候性と誤って判断することになるので注意を要する。

身体所見では頸部に放散する収縮期の駆出性雑音を聴取することが特徴的である。ただし心雑音の最強点は胸骨右縁第2肋間から心尖部まで、患者によって大きく異なる。II音の奇異性分裂、脈波の立ち上がりが遅い遅脈や鶏冠状の頸動脈波なども認める。なお、ASが進行して左室機能障害をきたし一回拍出量が低下すると収縮期雑音は小さくなるので、収縮期雑音の強弱で病態の重症度を判断するのは誤りである。

## 4.2

### 心エコー図検査

ASの診断と重症度評価は主に心エコー図検査で行う。TTEで弁の形態（弁尖の数、交連部癒着の有無）、輝度上昇、石灰化の有無・分布・程度、開放程度を観察し、ASを示唆する所見があると考えられたら、ドプラ法を併用して重症度評価を行う（推奨クラスI）。連続波ドプラ法によって大動脈弁最大血流速度、最大圧較差、mPGを求め、さらにパルスドプラ法により求めた左室流出路血流速度も用いて連続の式によりAVAを計測する。弁通過血流速度や圧較差は簡便ではあるが血行動態の影響を受けて変化するので、重症度評価にはAVAもあわせて求める。弁口をトレースしてAVAを算出することもできるが、多くの場合石灰沈着のために正確なトレースは困難である。正確な流速の評価にはドプラビームが血流の方向と一致することが必要である。そのために心尖部アプローチ以外にも傍胸骨右縁アプローチ、上位肋間アプローチ、肋骨上窩アプローチなどを試み、最大流速が記録できるアプローチを選ぶ。特にS状中隔などのように上行大動脈と左室長軸の成す角が比較的鋭角（115度以下）の場合には、

傍胸骨右縁アプローチで最大流速を記録できることが多い<sup>478)</sup>。左室機能、壁肥厚、大動脈近位部の拡大、合併弁疾患、肺高血圧の有無も確認する。二尖弁では大動脈病変（拡大、瘤、解離）を伴うことがあるので、可視範囲で大動脈の観察を行う。重症度評価を表30に示す<sup>37)</sup>。これ以外にも valvulo-arterial impedance や aortic valve resistanceなどの指標もあるが、ルーチンで計測されているわけではなく、ここでは詳細には触れない<sup>37)</sup>。

連続の式に基づいて求められたAVAはカテーテル法で求められたAVAよりも小さくなる傾向にあり、この理由のひとつに圧回復現象（pressure recovery phenomenon）があるとされている。圧回復現象は狭窄部より遠位部で静水圧が回復する現象であり、理論的には弁口形態がオリフィス型でない場合や上行大動脈が小さく（30 mm未満）遠位部における乱流が著しくない場合に認められる。しかしASの大半を占める加齢変性によるASでは通常、弁口はオリフィス型と考えられ、かつ乱流も著しく圧回復現象の影響は少ない。圧回復現象を補正する式も提唱されており<sup>37)</sup>、先天性ASの場合や、大動脈径が小さくドプラ法でのAVAが臨床病態を説明しがたいと考えられる場合に考慮するとよい。TTEの画質が不良で十分な評価ができない場合にはTEEが行われる（推奨クラスIIa）。弁尖の枚数、弁形態、石灰沈着の分布、上行大動脈の拡大の評価などで有用である。

安静時の心エコー図指標のみでは重症度の評価が不十分な場合には負荷心エコー図検査を行う（推奨クラスIIa）。運動負荷は症状の有無が不明確な重症ASに対し、症状の顕性化を意図して行われる。さらにmPGの上昇が20 mmHgを超える場合や肺高血圧（収縮期肺動脈圧60 mmHg超）が生じた場合には、その後の心血管イベントが多いと報告されている<sup>479)</sup>。ドパミン負荷心エコー図検査は、一回拍出量の低下のためAVAが小さいにもかかわらず有意な圧較差が発生しない病態（low flow, low gradient AS）において、それが真の重症ASに基づくもの

か、それとも中等症ASだが、一回拍出量が低下した状態では弁口が十分に開かないという偽性重症ASに基づくものかの鑑別を行う際に用いられる（推奨クラスIIa）。詳細は4.4低流量低圧較差AS（low flow, low gradient AS）で述べる。

### 4.3

## 心臓カテーテル検査・CT・MRI

心臓カテーテル検査はAS治療における術前診断において重要である。ASに併存する冠動脈疾患は治療方針を決定する上でも十分な評価が必要であり、冠動脈造影は標準的に行われている診断法である<sup>480)</sup>。冠動脈造影で狭窄が認められたAS患者において、心筋虚血の有無を評価することは重要であるが、左室肥大を伴うため解釈に注意が必要である<sup>481)</sup>。冠血流予備比の測定は、使用薬剤による血圧低下の懸念から、AS患者においては使用しにくい場合があり、近年、薬剤を使用しない方法の有用性も報告されている<sup>482)</sup>。また、高齢者や冠動脈造影のリスクが高い場合は、冠動脈CT検査のほうがより安全に施行でき、陰性適中率も高いため<sup>69)</sup>、冠動脈CTで有意な病変が指摘されず胸部症状もなければ、かならずしも術前に冠動脈造影を施行する必要はない。

近年、低流量低圧較差重症ASの概念も提唱されており、AS治療適応決定において正確な重症度評価が重要である。心エコー図検査で重症度の判別がつきにくい場合は、右心カテーテルによる血行動態評価と大動脈左室同時圧測定が有用である場合がある（推奨クラスIIa）。心臓CTによる石灰化スコアも重症度判断には有用である<sup>65, 483)</sup>。

心電図同期下の心臓CTは、正確な弁形態評価（特に二尖弁など）に有用である（推奨クラスIIa）<sup>70)</sup>。また大動脈弁複合体の評価はTAVIの手技リスク評価や生体弁の種類、サイズ選択、留置経路決定に重要である（推奨クラスIIa）<sup>66-68)</sup>。

心臓MRIは心筋の線維化の検知と定量に有用である可能性がある<sup>400)</sup>。CTは術後SAVR、TAVI後の弁血栓症の検知や血管合併症の検知に有用である<sup>71-73, 484)</sup>。

ASに対する各検査の推奨度を表31に示す。

### 4.4

## 低流量低圧較差AS（low flow, low gradient AS）

ASの重症度評価は一般にAVA（ $< 1.0 \text{ cm}^2$ ）とmPG（ $\geq 40 \text{ mmHg}$ ）、大動脈弁最大血流速度（ $\geq 4.0 \text{ m/秒}$ ）で行われている（表30）。この3つの基準が合致すれば正しい評価である可能性が高いと言えるが、しばしば合致しな

表 31 AS に対する検査の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| ASが疑われる症例の、ASの重症度・病因、左室サイズ/機能などを評価するためのTTE                            | I     | B        |
| 中等症ASにおけるAS進行の評価や、無症候性重症ASにおける手術時期を決定するための定期的なTTE                     | I     | B        |
| TAVIを考慮している症例における大動脈弁、大動脈基部の評価のための心臓CT                                | I     | C        |
| LVEFの低下した低流量低圧較差重症ASに対する偽性重症ASと真の重症ASの鑑別や収縮予備能評価のための低用量ドブタミン負荷心エコー図検査 | IIa   | B        |
| 無症候性重症ASにおける症状の有無を確認するための運動負荷検査                                       | IIa   | C        |
| 無症候性重症ASまたは有症候性中等症ASにおける、負荷時の症状・血行動態把握のための運動負荷心エコー図検査                 | IIa   | C        |
| 心エコー図検査での評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー図所見に乖離があるような症例における、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価 | IIa   | C        |
| TTEが画像不良で評価が不十分な場合の大動脈弁・大動脈基部の評価のためのTEE                               | IIa   | C        |
| LVEFの保たれた低流量低圧較差重症ASにおける、大動脈石灰化評価のための心臓CT                             | IIa   | C        |

い<sup>485)</sup>。これには計測誤差の可能性以外に、弁通過血流速度や圧較差の血行動態依存性がある。そのため、重症ASでも一回拍出量が低下している場合には圧較差は増大しない。このような病態を低流量低圧較差AS（low flow, low gradient AS）という。低流量を示す病態として、後負荷不整合や心筋障害、合併心疾患のためにLVEFが50%未満に低下している場合と、LVEFは50%以上に保たれているが、心室が小さいために一回拍出量が低下している場合（paradoxical AS）がある。

### 4.4.1

#### LVEF低下例（ $< 50\%$ ）

低心機能のため一回拍出量が低下し、AVAが $1.0 \text{ cm}^2$ 未満と算出された場合、これが真の重症ASなのか、中等症ASであるにもかかわらず一回拍出量が低下しているために弁口が十分に開かないことにより、AVAが小さく算出される偽性重症ASなのかの鑑別には、ドブタミン負荷心エコー図検査を用いる<sup>486)</sup>。ドブタミン負荷（最大投与



量 20 μg/kg/分) によって一回心拍出量を20%以上増加させた際に、AVAが1.0 cm<sup>2</sup>を超えず、大動脈弁最大血流速度が4.0 m/秒以上またはmPGが30~40 mmHg以上になる場合は真の重症ASと診断され、AVAが1.0 cm<sup>2</sup>を超える場合には偽性重症ASと診断される。ドブタミン投与後も一回拍出量が20%以上増えない場合は収縮予備能の低下を意味し、鑑別は困難である。CTを用いて求められる石灰化スコアが鑑別の参考になるが<sup>487)</sup>、この群ではAVRを行っても予後は良好ではないとされてきた。しかし、最近 TAVI後の予後に収縮予備能の有無は関連しない、との報告がみられる<sup>488)</sup>。収縮予備能低下群の手術適応についてはさらなる検討が必要である。

**4.4.2 LVEF正常例 (≥ 50%) (奇異性低流量重症AS)**

奇異性低流量重症ASの特徴は、LVEFが50%以上あるにもかかわらず、壁が厚く、左室が小さく、一回心拍出量係数 (SVi) 35 mL/m<sup>2</sup>未満、AVA 1.0 cm<sup>2</sup>未満、大動

脈弁最大血流速度4.0 m/秒未満、mPG 40 mmHg未満である。この疾患の予後に関しては、報告により異なるため、議論のあるところである<sup>489-492)</sup>。左心室が小さい場合、左室流出経路が小さく、SViが低く、AVAが小さく算出される可能性がある。LVEFの保たれた低圧較差症例では、SViが保たれているか低下しているかにより予後が大きく異なる<sup>493)</sup>。したがって、この奇異性低流量重症ASと診断するにはSViとAVAの計測に誤差要因がないかしっかり確認する必要がある。多くの場合、高血圧の既往を有する。誤差要因がないことを、必要に応じて他のモダリティでも確認した上で、CTによる石灰化スコア<sup>65)</sup>、左室肥大の程度<sup>494)</sup>、mPGが比較的高値 (30~40 mmHg)、AVAが小さいこと (<0.8 cm<sup>2</sup>) などから、真の重症ASかどうか、総合的に判断する。

図16にASの重症度評価のフローチャートを示す。

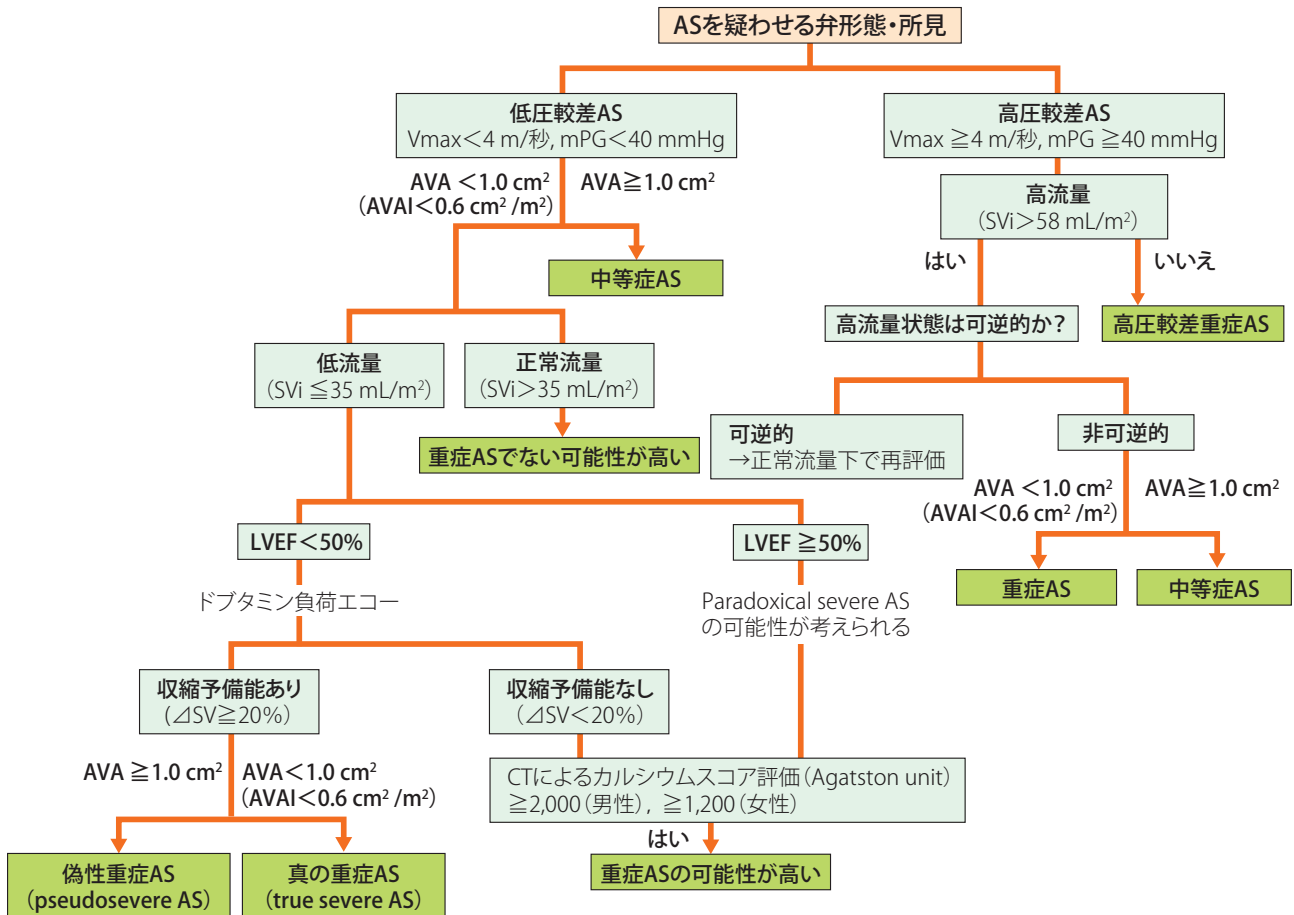


図16 ASの重症度評価

AVA I : AVA index, Vmax : 大動脈弁最大血流速度, SV : 一回拍出量

**5.****外科治療とカテーテル治療****5.1****外科治療の術式と成績**

狭心症、心不全による呼吸困難、失神発作などを伴う有症候性の重症AS、左室機能低下を伴う一部の無症候性重症ASは、SAVRによって症状や生命予後の改善が期待できる。

**5.1.1****縫着術式**

ASに対するSAVRでは人工弁を挿入する弁口が狭い場合も多く、必要に応じて大きな人工弁を植え込むための術式の工夫がなされる。弁輪と人工弁が縫着される部分の位置関係から、sub-valvular, para-valvular, supra-valvular implantationなどの縫着方法がある。

**a. Sub-valvular implantation**

大動脈側から弁輪の左心室側にU字 (mattress縫合) で縫合針を抜く方法で、人工弁は弁輪の下に縫着される (everting-mattress縫合)。術者が縫合糸を確認しやすいというメリットがある一方、弁口に対してやや小さめの人工弁を選択せざるを得ないというデメリットがある。

**b. Para-valvular implantation**

人工弁が弁輪上下に自由度をもって縫着される方法で、縫合糸を一本ずつ弁輪の上下に通し、心室側に出た針を人工弁輪の下から上に通して結紮する (単結節縫合)。理論的に人工弁は弁輪と同じ高さに縫着されるが、やや大きめの弁を選択した場合には弁輪の上 (supra-valvular position) に縫着することができる。結紮の本数が多いのがデメリットである。

**c. Supra-valvular implantation**

奥の左心室側から弁輪の大動脈側にU字 (mattress縫合) で縫合針を抜く方法で、人工弁が弁輪の上へ縫着される (non-everting-mattress縫合) ため、大きめの弁を選択することができる。しかし、縫着された人工弁の左室側に弁輪組織の一部が張り出すことを懸念する報告もあり、この場合には実際のEOAが予測されたものよりも小さくなる可能性がある<sup>495)</sup>。

**5.1.2****人工弁患者不適合 (PPM) と弁輪拡大術**

人工弁のサイズは、使用する人工弁のEOAをBSAで除したEOA index (EOAI) をもとに決定する。EOAIが

0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> 未満のものはPPMと定義され<sup>496)</sup>、選択した人工弁のEOAが体格に比して不十分な可能性がある。PPMが発生すると十分な後負荷の軽減が得られず、冠血流予備能が低下し、運動時の不整脈や反復性心不全の原因となる<sup>497)</sup>。さらにPPMを有する症例は生体弁の石灰化が速く、早期に人工弁構造的劣化 (structural valve deterioration: SVD) をきたしやすい<sup>497)</sup>。PPMの発生と長期予後の関連性についてはこれまで5つのメタ解析によって報告されており、重症PPM (EOAI < 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) は遠隔期死亡率や心不全入院の頻度を有意に上昇させることが明らかとなった<sup>498-501)</sup>。中等症PPM (EOAI 0.65 ~ 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) は心予備能が回復していない術後早期の死亡率や、低左心機能症例、若年者における遠隔期死亡率を上昇させる<sup>499,500)</sup>。PPMを回避するためには患者のBSAと人工弁のEOAを考慮する必要がある。現在広く使用されている第三世代ステント生体弁 (ウシ心膜弁) の場合には、BSA 1.6 m<sup>2</sup> 未満の症例で19 mm以上、1.6 m<sup>2</sup> 以上1.8 m<sup>2</sup> 未満で21 mm以上、1.8 m<sup>2</sup> 以上で23 mm以上のサイズの人工弁が必要となり<sup>502)</sup>、十分なサイズの人工弁縫着が困難な狭小弁輪症例に対しては弁輪拡大術が考慮される。弁輪拡大術は大動脈切開線の一部を無冠尖弁輪まで延長し、切り込んだ部分の弁輪をパッチで拡大するものである<sup>503,504)</sup>。解剖学的に僧帽弁輪と近接しているため拡大の程度が制限され、縫合線を僧帽弁輪よりも高くするための工夫が必要となる。症例によってはサイズアップされた人工弁のステント部分によって冠血流障害が生じる可能性もあり、このような場合にはパッチによる拡大を大動脈弁輪の直上まで延長することにより安全を期することができる。

TAVIではソーイングカフをもたないlow profileの人工弁が用いられるため、SAVRとくらべてPPMの発生率が低い。狭小弁輪を有する高リスク症例において、TAVIはより安全で治療効果の高い選択肢となり得る<sup>175,505)</sup>。

**5.1.3****手術成績と予後**

2016年に日本胸部外科学会より報告されたわが国における大動脈弁単弁置換の周術期死亡率は、CABG併施症例を含めて3.1%であった<sup>175)</sup>。2012年に成人心臓血管外科データベースをもとに算出された大動脈弁単弁置換の周術期死亡率は3.0% (SAVR単独2.4%、SAVR+CABG5.4%) であった。同データベースにおける80歳以上の高齢者に対する大動脈弁単弁置換の周術期死亡率は5.2% (SAVR単独4.6%、SAVR+CABG7.1%) で、年齢に関係なく、透析、緊急手術、呼吸機能障害、術前のショックや不整脈、多枝冠動脈病変の合併などが

主な危険予測因子であった<sup>506)</sup>。ただし、この論文の時代にはTAVIが認可されておらず、高リスクな症例も含まれていることに留意する必要がある。2018年にわが国のOsaka Cardiovascular Surgery Research group (OSCAR)より報告された高齢者に対する大動脈弁単弁置換の術後5年生存率は、CABG併施症例を含めて46.9%、心臓関連死回避率は56.7%であった<sup>507)</sup>。

ASに対する機械弁置換術では、EOAの大きいモデルの開発により、多くの狭小弁輪症例で弁輪拡大術を行わずにSAVRを行うことが可能となった。わが国における二葉機械弁を用いたSAVR後の長期成績は、人工弁関連死回避率が10年90~95%、20年85~90%、再手術回避率10年98%、20年95%と報告されており、米国における成績とほぼ同等であった<sup>359,508)</sup>。適切な抗凝固療法下における二葉機械弁植込み後20年の血栓塞栓症回避率は、わが国で78.5~95%、米国で82%、出血イベント回避率はそれぞれ80~95%、76%であった<sup>359,508)</sup>。一方、生体弁を用いたSAVRのSVD回避率は手術時の年齢によって異なり、若年であるほどリスクが高い。近年の報告では、ウシ心膜弁を用いたSAVRにおいて、手術時の年齢が60歳未満の症例のSVD回避率は、術後15年で66~70%、20年で30~37%、60~69歳では15年で70~77%、20年で40~53%、70歳以上では15年で91~100%、20年で70%であった<sup>408,509)</sup>。

もう一つの生体弁であるブタ大動脈弁の耐久性は、ウシ心膜弁と同等か<sup>510-512)</sup>、やや劣ると報告されている<sup>513,514)</sup>。

## 5.2

### カテーテル治療の現状と成績

SAVRが不可能もしくは高リスクな患者に対し、従来はバルーン大動脈弁形成術が行われてきたが<sup>515)</sup>、一時的な症状の改善は認めるものの予後を改善しないことが知られていた。TAVIはそのような患者群に対し根治が可能な低侵襲カテーテル治療として2002年にフランスで第一例が施行され<sup>516)</sup>、以降世界中に普及している。

弁の種類は大別してバルーン拡張型と自己拡張型があり、それぞれ初代のデバイスから改良が重ねられている。デバイス径も14-16Fと低プロファイル化され、また弁周囲逆流を防止する機構が備わっているデバイスもある。

留置経路としては最も低侵襲な経大腿アプローチが第一選択であり、多くの症例で使用されているが、血管アクセスに問題がある場合は経心尖、経鎖骨下、経大動脈アプローチなどが使用される。

当初TAVIの適応は外科手術が不可能な患者、もしくは高リスク患者が対象であったが、中等度の外科周術期

リスクに対するTAVIとSAVRのランダム化比較試験(RCT)が複数発表された。経大腿アプローチを使用したTAVIはSAVRにくらべ死亡、脳梗塞ともに有意に低かった<sup>517,518)</sup>。またTAVIのSAVRに対する非劣性が示された<sup>519)</sup>。これらの複数のRCTの結果に基づき、中等度リスク患者に対するTAVIはAHA/ACCガイドラインにおいて推奨クラスIIa<sup>234)</sup>、ESC/EACTSガイドラインにおいて推奨クラスIの適応となっている<sup>3)</sup>。

低リスク患者に対するRCTも複数存在し、最近PARTNER 3試験<sup>520)</sup>とEvolut low risk試験<sup>521)</sup>が発表された。術後1~2年の予後に関して、TAVIはSAVRに対して優位<sup>520)</sup>または非劣性であることが証明された<sup>521)</sup>。また、これらの試験に共通し、30日時点での死亡、脳梗塞の複合エンドポイントはSAVRにくらべTAVIの方が有意に低いことが示された。その他、NOTION試験ではすでに5年成績が出ており、低リスク患者に対するTAVIのSAVRに対する非劣性が示されている<sup>522)</sup>。つまり低リスク患者に対し、TAVIはSAVRにくらべ、長期予後のデータはないが、中期成績においては同等かより良好、短期成績ではより良好であることが複数のRCTによって示されている。以上のデータより、2019年、低リスク患者に対するTAVIについて、米国では米国食品医薬品局、欧州ではCEマークの承認を受けている。

わが国でも2013年より保険適用となり、30日死亡率は2%以下と、海外とくらべ良好な成績を挙げている<sup>523,524)</sup>。

今後の課題としてはまず弁の血栓症と抗血栓療法が挙げられる。2015年に初めて無症候性の血栓弁が造影CTによりTAVI弁、SAVR弁ともに報告された<sup>71)</sup>。この現象はSAVR弁にくらべTAVI弁に多くみられ、一過性脳虚血発作との関連が示唆され、また抗凝固療法がリスクを低下させることが示唆されたが<sup>72)</sup>、TAVI適応患者は高齢である場合が多く、出血性合併症のリスクを鑑み抗凝固療法については適応を慎重に検討すべきである。わが国でも同様の現象が報告されており<sup>73)</sup>、今後の検討が必要である。

次に生体弁の耐久性について、SAVR弁は10年以上の良好な耐久性を示している<sup>408)</sup>。近年、TAVI弁の耐久性についてもいくつか報告があり<sup>525-527)</sup>、10年以下の耐久性はSAVR弁と遜色ない結果を示しているが、10年以上のデータについてはいまだ乏しい。いくつかのSVDの定義が提唱されており<sup>528,529)</sup>、今後統一した定義による評価が必要である。この耐久性の問題から、現時点では若年者にまでTAVIの適応を拡げるべきではない。

また、自己拡張型弁によるTAVIはSAVRよりも伝導障害をきたしやすく、ペースメーカー留置率が高い。適応を決める際に考慮すべき点である<sup>521)</sup>。



5.3

外科治療・カテーテル治療の適応と時期 (表32, 図17)

5.3.1

有症候性重症ASに対する適応

重症ASと診断され、症状のある症例に対しては、臨床的手術禁忌をもつ場合や予測予後が1年未満でなければ、手術が推奨される(推奨クラスI)。狭心症、呼吸困難、失神を呈するAS症例の生命予後は不良であり<sup>530)</sup>、手術介入により症状や生命予後、運動耐容能の改善が見込まれる<sup>356, 408, 530, 531)</sup>。また、LVEF低下の原因は後負荷上昇であり、狭窄解除により改善が期待できる。後負荷上昇が原因でないLVEF低下症例でも、手術介入により生命予後の改善は期待できる<sup>531)</sup>。有症候性ASは突然死のリスク

もあり、症状出現時はすみやかな手術介入が必要である。

重症ASに対するSAVRは、治療のゴールドスタンダードであり、手術リスクの低い若年の症例には第一選択で、良好な長期予後も報告されている<sup>356, 408)</sup>。一方で2002年からのTAVIの臨床応用に伴い、SAVRとTAVIのどちらを選択するかについても考慮する必要がでてきた。当初は高齢の高リスク症例に限定されていたが、デバイスの改良や手技の成熟とともに年々適応が広がっている<sup>3, 234, 530)</sup>。2016～2017年には中等度リスク患者におけるTAVIとSAVRのランダム化比較試験が2つのデバイスで発表され、生命予後においてTAVIのSAVRに対する優越性、もしくは非劣性が証明された<sup>517-519)</sup>。

2019年には低リスク患者におけるTAVIとSAVRのRCTがやはり2つのデバイスで発表され、死亡、脳梗塞、心不全再入院などの複合エンドポイントにおいて、TAVIのSAVRに対する優越性、もしくは非劣性が証明された<sup>520, 521)</sup>。わが国における単独SAVRの30日死亡率は1.9%、再手術群では5.0%と大変良好な成績が得られている<sup>175)</sup>。また、わが国ではTAVIは、より高齢で、再手術の患者などを含むリスクの高い患者を対象に行われているにも関わらず、30日死亡率2%以下とさらに良好な成績が報告されている<sup>523, 524)</sup>。

一方、現在のTAVIにおける課題は、10年を超える生体弁の耐久性データが不足していることであり、それに基づきESC/EACTSガイドラインでは適応年齢の目安を75歳としている。また、前述の低リスク患者における2つの試験では平均年齢は73～74歳となっている。わが国では欧米とくらべ、平均寿命が3～5歳長く、また75歳以上の高齢者の平均余命は1～2歳長いことが知られている。

SAVRかTAVIかの選択は、年齢、個々の外科弁・TAVI弁の耐久性データ、SAVR手技リスク(STS score, EuroSCORE, Japan SCOREなど)、TAVI手技リスク、解剖学的特徴、併存疾患、フレイル<sup>408, 530, 518)</sup>、同時に必要な手技を鑑み(表33)、すべてのAS患者に対しSAVR、TAVI両方の治療について十分な最新の情報に基づく正しいインフォームドコンセントがなされた上で、個々の患者の価値観や希望も加味した上で<sup>3)</sup>、最終的には弁膜症チームでの議論を経て決定されるべきである。非常に多くの考慮すべき要素があり、かつ確固たるエビデンスが現時点ではないため、今回のガイドラインでは、TAVIかSAVRかの明確な年齢基準は決定しなかったが、優先的に考慮するおおまかな目安として、80歳以上はTAVI、75歳未満はSAVRとした。この領域はエビデンスが年々更新されるため、本ガイドラインにおいても適宜 focused update を行っていく必要がある。

表 32 AS に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 有症候性重症AS患者に対する手術介入  | I     | B        |
| 無症候性重症ASを有し、心機能低下(LVEF < 50%)を認める患者に対する手術介入   | I     | C        |
| 無症候性重症ASを有し、他の開心術を施行する患者に対するSAVR  | I     | C        |
| 無症候性重症ASを有し、運動負荷試験で症状を呈する患者に対する手術介入   | I     | C        |
| 無症候性重症ASを有し、運動負荷試験で有意な血圧低下を呈する患者に対する手術介入  | IIa   | C        |
| 無症候性超重症AS (Vmax ≥ 5m/秒, mPG ≥ 60 mmHg, またはAVA < 0.6 cm <sup>2</sup> )を有し、低手術リスク*の患者に対する手術介入 | IIa   | B        |
| 無症候性重症ASを有し、ASによる著明な肺高血圧(収縮期血圧60 mmHg以上)を認め、低手術リスク*の患者に対する手術介入                              | IIa   | C        |
| 無症候性重症ASを有し、急速に進行(Vmax年0.3 m/秒以上増加)する低手術リスク*の患者に対する手術介入                                     | IIb   | C        |
| 無症候性中等症ASを有し、他の開心術を施行する患者に対するSAVR**   | IIa   | C        |

\*ここでの「低手術リスク」とは、解剖学的/患者背景をふまえて、その手技(SAVR・TAVI含む)が低リスクであることを意味する

\*\*年齢や手術リスクを考慮して、弁膜症チームで議論した上で決定  
Vmax: 大動脈弁最大血流速度



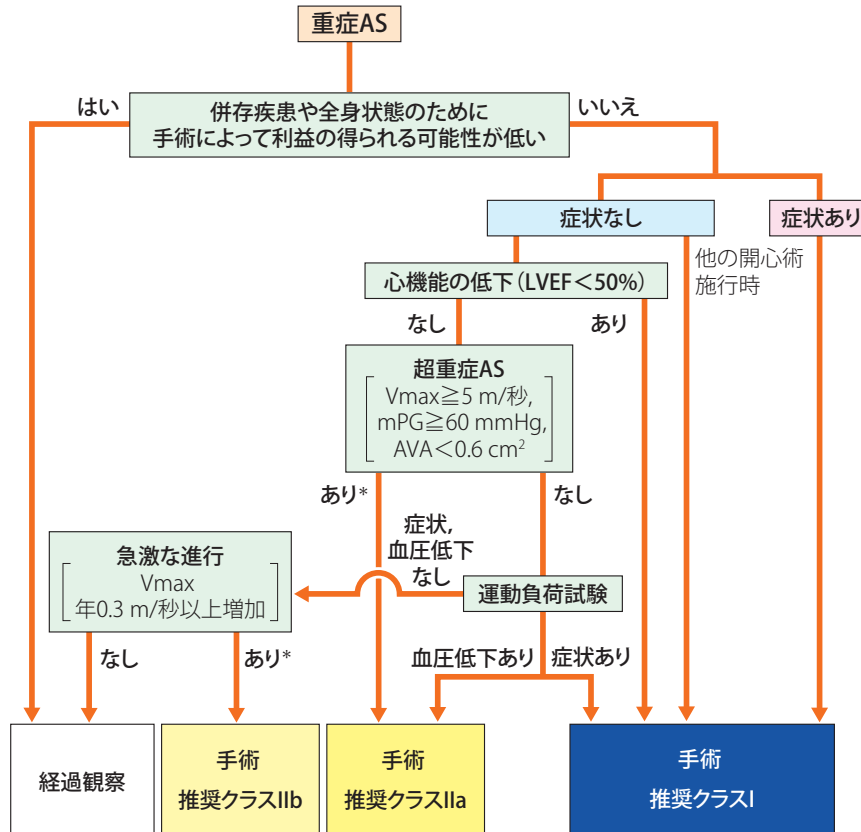


図 17 重症 AS の手術適応

\* 手術リスクが低い場合（解剖学的／患者背景をふまえて、その手技 [SAVR・TAVI含めて] が低リスクである場合）

Vmax: 大動脈弁最大血流速度

表 33 AS 患者の治療方針決定において弁膜症チームで協議すべき因子

|                      | SAVR を考慮する因子   | TAVI を考慮する因子   |
|----------------------|--|--|
| 患者背景に関する因子           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 若年</li> <li>・ IE の疑い</li> <li>・ 開胸手術が必要な他の疾患が存在する<br/>CABGが必要な重症冠動脈疾患<br/>外科的に治療可能な重症の器質的僧帽弁疾患<br/>重症 TR<br/>手術が必要な上行大動脈瘤<br/>心筋切除術が必要な中隔肥大<br/>など</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高齢</li> <li>・ フレイル</li> <li>・ 全身状態不良</li> <li>・ 開胸手術が困難な心臓以外の疾患・病態が存在する<br/>肝硬変<br/>呼吸器疾患<br/>閉塞性肺障害（おおむね1秒量&lt;1L）<br/>間質性肺炎（急性増悪の可能性）<br/>出血傾向</li> </ul>                                     |
| SAVR, TAVI の手技に関する因子 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ TAVIのアクセスが不良<br/>アクセス血管の高度石灰化、蛇行、狭窄、閉塞</li> <li>・ TAVI時の冠動脈閉塞リスクが高い<br/>冠動脈起始部が低位・弁尖が長い・バルサルバ洞が小さいなど</li> <li>・ TAVI時の弁輪破裂リスクが高い<br/>左室流出路の高度石灰化があるなど</li> <li>・ 弁の形態、サイズがTAVIに適さない</li> <li>・ 左室内に血栓がある</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ TF-TAVIに適した血管アクセス</li> <li>・ 術野への外科的アプローチが困難<br/>胸部への放射線治療の既往（縦隔内組織の癒着）<br/>開心術の既往<br/>胸骨下に開存するバイパスグラフトの存在<br/>著しい胸郭変形や側弯</li> <li>・ 大動脈遮断が困難（石灰化上行大動脈）</li> <li>・ PPMが避けられないような狭小弁輪</li> </ul> |

SAVR/TAVIの治療の選択は患者の希望も十分に考慮して行う

またSAVR, TAVI両方において手技は年々安全になっているが、特に超高齢者においては予後改善効果が小さく、ADLの改善も限定的である。また寝たきりや認知症患者に対する侵襲的手技は予後も悪く<sup>532,533</sup>、これらの症例に対する安易な介入は厳に慎むべきである。したがって、倫理的かつ医療経済的観点も十分に考慮して、弁膜症チームで慎重に協議したうえで適応を決定する。

重症ASに対する手術適応があり、上行大動脈の拡大を認める場合は、三尖弁では上行大動脈径 $\geq 50$  mm、二尖弁では上行大動脈径 $\geq 45$  mmであれば、同時手術を考慮することは妥当と考えられる。詳細についてはARの項を参照されたい。

### 5.3.2

#### 無症候性重症ASに対する適応

無症候性重症ASに対して早期に手術介入を行うべきか否かは、古くから論争的であるが、依然として明確な結論は出ていない。無症候性重症ASの患者に早期手術を推奨するためには、突然死や不可逆的左室心筋障害の回避など、早期手術により得られる利益が、手術リスクや人工弁に関連する合併症など、早期手術により被る不利益を上回らなければならない。これまでの観察研究には、保存的治療を受けた患者では予後不良であるため<sup>28,534</sup>、早期手術を支持するというものがいくつかある<sup>472,473,535,536</sup>。ランダム化比較試験には、注意深い経過観察 (watchful waiting) と早期AVRを比較したAVATAR試験<sup>537</sup>やRECOVERY試験などが現在進行中である。また、無症候性重症AS患者に対するwatchful waitingと早期TAVIを比較したランダム化比較試験も進行中 (EARLY TAVR試験)、または計画中である (EVE-TAVI試験)<sup>538</sup>。これらの試験の結果が出るまでは、個々の患者の状態をふまえて、弁膜症チームで十分に議論し、治療方針を決定することが望ましい。

しかし、ある特定の患者群においては早期手術が推奨される。LVEFが低下した (<50%) 患者や<sup>534-536</sup>、運動負荷検査で症状が出現した患者においては<sup>49,50,539</sup>、保存的に管理された場合、それらの所見を認めない患者と比較して明らかに予後不良であるため、早期手術が推奨される (推奨クラスI)。LVEFに関しては、50%未満が予後不良とされているが、最近では60%未満でも予後が不良とする報告もでてきている<sup>455,471,540-542</sup>。運動負荷検査で血圧低下を認めた症例に対しても、早期手術が妥当である<sup>49,50</sup> (推奨クラスIIa)。また、無症候性重症ASのなかでも、大動脈弁最大血流速度がより増大している患者 (超重症AS) においては、保存的に管理されれば予後不良である<sup>470,472,543</sup>。大動脈弁最大血流速度が5.0m/秒以上の患

者を保存的に経過観察した場合、5.0 m/秒未満の患者と比較して明らかに予後不良と報告されており、大動脈弁最大血流速度が5.0m/秒以上の患者においては早期手術が妥当である<sup>472,543</sup> (推奨クラスIIa) (CQ3参照)。大動脈弁最大血流速度の急速な増大も予後規定因子の一つであるとされており<sup>24,469,544</sup>、年0.3 m/秒以上の急速な進行を認める場合は早期手術を考慮してもよい (推奨クラスIIb)。大動脈弁最大血流速度以外の指標に関しては、mPGが60 mmHg以上の患者や<sup>545</sup>、AVAが $0.6$  cm<sup>2</sup>以下の患者においても<sup>546</sup>、保存的に管理されれば予後不良であるため、早期手術が妥当である (推奨クラスIIa)。また、ASが原因の著明な肺高血圧 (収縮期肺動脈圧60 mmHg以上) を認める場合には、早期手術が妥当である<sup>38,547</sup> (推奨クラスIIa)。

バイオマーカーであるBNPは、無症候性重症ASにおける症状出現や心血管イベントを予測しうる<sup>11,548-550</sup>。BNPは簡便で安価な検査であり、外来で繰り返し行えるため、フォローアップにも適している。その値の経時的変化も予後予測に有用であると報告されている<sup>551</sup>。したがって、BNP上昇例においては早期手術を考慮してもよいが、用いられているカットオフ値は報告によりさまざまであり、現時点では十分なコンセンサスが得られているとは言いがたいため、手術適応の基準となる具体的なBNP値を明示することは難しい。

手術を決定する際は、ASの重症度に加えて、手術リスクの評価が重要である。特に適応の推奨度がクラスIIの場合、手術のリスクが低い症例 (STSスコア、EuroSCORE、Japan SCOREやカテーテル治療の手技リスクを用いて決定する) では手術を考慮してよいが、リスクが高い患者では慎重に検討し、経過観察を継続するという選択肢も考慮されるべきである。

手術介入が必要と判断された症例に対してSAVRかTAVIのどちらを選択すべきかは、前項の有症候性ASの項で述べられている判断基準に準じて決定する必要がある。ACC/AHA、ESCのガイドラインでは、有症候性ASのみをTAVIの適応としているが、高齢であるがゆえに症状の判断が難しく、また有症状の定義が不明確であり、本ガイドラインではTAVIの現状も鑑み、無症候性ASの治療適応決定の際にもTAVIを含め、弁膜症チームによる術式決定を必要とした。

CABG、上行大動脈手術、あるいは他の弁膜症の手術を受ける無症候性重症AS患者においては同時AVRが推奨される (推奨クラスI)。また、これまでの報告からは、中等症AS患者においても、70歳未満であるか、もしくは70歳以上であっても同時手術のリスクが高くないと予想さ

れば、同時AVRが妥当である(推奨クラスIIa)。<sup>552,553)</sup>

## 6.

### 内科治療とフォローアップ

脂質低下療法がASの進行を抑制するのではないかという仮説の下に、ランダム化比較試験が行われたが、ASの進行を抑制する効果は認められなかった<sup>464,465)</sup>。ASに対する直接的な内科治療はないが、高血圧を合併する場合はその治療が重要である。上記のランダム化比較試験の1つにおいて、高血圧のAS患者は正常血圧のAS患者と比較して、経過観察中の虚血性心血管イベント発生率は56%も高く、死亡率は2倍にも達すると報告されている<sup>554)</sup>。手術適応がなく経過観察中のAS患者においては、症状出現の有無やASの重症度のみならず、血圧コントロールにも十分注意が払われるべきである。しかし、過度な血圧低下を招かないように、降圧薬は低用量から開始し、漸増する必要がある。

ASの至適フォローアップ間隔に関するエビデンスはないが、欧米のガイドラインに準じ<sup>3,233)</sup>、年齢や併存疾患など患者固有の要素も考慮した上で、通常は重症ASであれば6ヵ月から1年毎、中等症ASであれば1年から2年毎、軽症ASであれば3年から5年毎のフォローアップを推奨する。問診により症状出現の有無を確認し、必要に応じて運動負荷検査を行う。心エコー図では、AS進行の程度、左室収縮能、AS以外の弁膜症などを評価し、可能な限りBNPを測定することが望ましい。

#### CQ 3

#### LVEFの保たれた無症候性超重症ASに早期手術は必要か？

大動脈弁最大血流速度 (Vmax)  $\geq 5.0$  m/秒, mPG  $\geq 60$  mmHg, AVA  $< 0.6$  cm<sup>2</sup>の超重症ASには、無症状であっても手術リスクが低い場合には手術を推奨する。

推奨の強さ 2: 弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の強さ B (中)

現行の欧米のガイドラインでは、AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup>, Vmax  $\geq 4.0$  m/秒, mPG  $\geq 40$  mmHgで規定される重症ASでは、症状があるか、またはLVEFが低下しているときに手術適応を考慮することを推奨している。言い換えると、LVEFが保たれていて無症状であれば

重症ASというだけでは手術適応とはならない。これは重症ASであっても突然死発生率は年間1%程度であり、注意深く観察されていれば無症状の期間の生存率は健常人と同様とされているからである<sup>555)</sup>。

では、無症状であっても、より重症のAS(超重症AS)の場合はどうであろうか。RosenhekらはVmaxが5.0 m/秒以上の無症候性ASの連続患者116人をVmax 5.5 m/秒未満と5.5 m/秒以上の2群に分けて前向きに検討したところ、5.5 m/秒以上群で有意に予後不良であったと報告している。さらに6ヵ月ごとに経過を観察されていたにもかかわらず6人が心臓死(突然死1人、心不全4人、心筋梗塞1人)をきたしたという<sup>470)</sup>。このことは超重症ASでは無症候であっても心臓死をきたすことがあるということを示す。KangらはLVEFの保たれた無症候性超重症AS患者(AVA  $\leq 0.75$  cm<sup>2</sup>,かつVmax  $\geq 4.5$  m/秒またはmPG  $\geq 50$  mmHg)連続197人を、早期手術群と従来治療群に分けて検討し、早期手術群が予後良好であること、そして従来治療群において心臓死に関連する独立した因子は、Vmax 5.0 m/秒以上であることを示した<sup>472)</sup>。mPGで群別した研究では、LVEFが保たれており無症状ないし極軽度の症状にとどまるAS 559人において、mPGが60 mmHg以上の群が未満の群にくらべて4年生存率が有意に低値であった<sup>545)</sup>。AVAについては、無症状であってもAVAが小さくなるほど4年間の心事故回避率が低下し(AVAが0.8~1.0 cm<sup>2</sup>で34%, 0.6~0.8 cm<sup>2</sup>で26%, 0.6 cm<sup>2</sup>以下で11%),特に0.6 cm<sup>2</sup>以下では0.6 cm<sup>2</sup>超にくらべて有意に死亡率が高いと報告されている<sup>546)</sup>。わが国からの報告もいくつかある。166人の重症AS(Vmax  $\geq 4.0$  m/秒, mPG  $\geq 40$  mmHg, AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup>)と58人の超重症AS(Vmax  $\geq 5.0$  m/秒, mPG  $\geq 50$  mmHg, AVA  $< 0.6$  cm<sup>2</sup>)の予後を比較した単一施設での後ろ向き検討では、症状のある超重症ASの予後が最も悪く、無症候性の超重症ASと症候性の重症AS患者の予後が同等で、無症候性重症AS患者の予後は他群と比較すると良好であった<sup>543)</sup>。このことはわが国においても、無症候性の超重症ASであれば早期手術を考慮した方がいいことを示唆する。またわが国の多施設共同研究であるCURRENT ASレジストリーでは、1,808人の無症候性重症ASのうち、診断後早期に手術を実施した291人と保存的に経過を観察した1,517人とを比較し、早期手術群の方が予後が良好であったと示しているが、この結果には、早期手術群のうち114人が超重症AS(Vmax  $\geq 5.0$  m/秒)であったことも関係しているかもしれない<sup>473)</sup>。このように超

重症 AS では無症状で LVEF が保たれていても早期手術を行った方が予後が良好であるという報告が多い<sup>556, 557)</sup>。

これらの報告をふまえて AHA/ACC ガイドラインでは Vmax 5.0 m/秒以上、mPG 60 mmHg 以上で手術リスクが低い症例に対して推奨クラス IIa で手術を勧めており<sup>1)</sup>、ESC/EACTS ガイドラインでは Vmax 5.5 m/秒超、弁の石灰化が顕著で Vmax の年間進行度が 0.3 m/秒以上、BNP が顕著に上昇している例 (ただしカットオフ値は確立されていない)、肺動脈収縮期圧が 60 mmHg 以上の肺高血圧例で手術リスクが低い症例に対しては推奨クラス IIa で手術を勧めている<sup>3)</sup>。なお AHA/ACC ガイドラインでは Vmax の年間進行度が 0.3 m/秒以上は推奨クラス IIb に分類され、肺動脈収縮期圧が 60 mmHg 以上の肺高血圧例については推奨の記載がない。

また欧米のガイドラインでは超重症 AS の基準が異なっており、AHA/ACC ガイドラインでは Vmax 5.0 m/秒以上<sup>1)</sup>、ESC/EACTS ガイドラインでは Vmax 5.5 m/秒超となっている<sup>3)</sup>。Bohbot らは Vmax が 4.0 m/秒以上、LVEF が 50% 以上の無症状ないし極軽度の症状にとどまる 558 人を検討し、Vmax が 5.0 m/秒未満群と 5.0 m/秒以上群では生存率に有意な差を認めたと、Vmax が 5.0～5.49 m/秒群と 5.5 m/秒以上群の間には差を認めなかったと報告している<sup>558)</sup>。

以上より、わが国での検討も加味して、本ガイドラインでは Vmax  $\geq$  5.0 m/秒、mPG  $\geq$  60 mmHg、AVA  $<$  0.6 cm<sup>2</sup> を超重症 AS とし、これらのいずれかを満たし手術リスクが低い場合には無症状であっても手術を勧めるものとする。

## 第6章 三尖弁閉鎖不全症 / 三尖弁逆流症 (TR)

あらゆる心疾患において、TR は予後規定因子となることが報告されており<sup>559-561)</sup>、TR を評価することの重要性は増している。

### 1. 分類と病因

TR は、一次性 (器質性) と二次性 (機能性) に分けられ、二次性 TR が 70～90% を占める<sup>562-566)</sup>。

#### 1.1 一次性 TR (器質性 TR)

三尖弁尖および弁下組織自体の変化による TR である。病因としては、IE、外傷性、医原性 (ペースメーカー/植込み型除細動器植込み後、右室心筋生検後など)、リウマチ性、粘液腫変化による逸脱、エプスタイン病などの先天性三尖弁病変、カルチノイド、放射線照射などが挙げられる。

#### 1.2 二次性 TR (機能性 TR)

右室に対する圧負荷または容量負荷による右室拡大、心房細動による右房の拡大、または右室心筋自体の障害などで、三尖弁輪拡大や三尖弁のテザリングが生じ、その結果、三尖弁尖の接合 (coaptation) が悪くなることにより生じる。

右室に対する圧負荷を生じる疾患としては、左心系心疾患に伴う肺高血圧 (post-capillary PH) が最も多く、肺動脈性肺高血圧や肺性心 (pre-capillary PH) でも生じる。右室に対する容量負荷を生じる代表疾患としては、心房中隔欠損症が挙げられる。高齢化に伴い心房細動の患者が増加する中で、心房細動による弁輪拡大が二次性 TR の重要な原因となっている<sup>562, 567-569)</sup>。左心系弁膜症手術後 (主には僧帽弁) 慢性期に、左心系弁膜症には問題がないにもかかわらず、TR のみが出現または増悪する病態が知られており、心房細動や術前の血行動態が関与していると考えられている<sup>570-573)</sup>。



三尖弁尖の接合不全が生じる機序として、肺高血圧を伴うTRではテザリングが強く、心房細動によるTRなど肺高血圧を伴わないTRではテザリングよりも弁輪拡大が主体であるが<sup>564,565</sup>、長期に経過し右室機能低下が進行するとテザリングが生じる。これら弁の形態や右室機能は<sup>574,575</sup>、手術適応、術式、予後に大きく関わるため、個々の症例で評価する必要がある。

## 2.

### 病態と自然歴

#### 2.1

##### 血行動態と病態

TRにより、右房、右室に容量負荷がかかり、静脈圧が上昇、心拍出量は低下する。TRによる容量負荷により右室・三尖弁輪が拡大し、そのためにさらにTRが増悪するという悪循環に陥る。原疾患による右室に対する圧負荷/容量負荷や、長期に経過した重症TRによる容量負荷により、右室機能低下をきたす。右室拡大、右室機能低下による右室拡張期圧の上昇から、心室中隔が左室側に偏位し、左室右室相互作用により左室拡張不全が生じることもある。

#### 2.2

##### 自然歴

重症TRであっても、長期にわたって症状に乏しく、低圧系のため心雑音も聴取することが少ないので、心エコー図検査で偶然発見されることも多い。

重症TRによる静脈圧上昇のため全身臓器のうっ血をきたし、下腿浮腫、胸水貯留による呼吸困難、食思不振、腹部膨満感などの症状を引き起こす。全身臓器のうっ血・低心拍出状態が長期に及ぶと、多臓器不全を引き起こす。うっ血肝が進行して肝硬変になると汎血球減少や胆道系酵素の上昇、低アルブミン血症などを生じ、予後不良となる<sup>563</sup>。

しかし、右心不全症状が主体であるため自覚症状に乏しく、また右室機能評価も左室機能に比して定まっていない。大動脈弁疾患や僧帽弁疾患に比してTRの自然歴に関するデータはきわめて少ない。そのため、手術時期の決定にはいまだ問題点が多いのが現状である。

## 3.

### 重症度分類

重症度評価は主に心エコー指標により決定される。しかし、TRの重症度評価には以下にあげるいくつかの問題点がある<sup>33,34,576</sup>。心不全治療など容量/圧負荷の状態により、TRの重症度が大きく変化するが、どの時点での重症度をもって手術適応を決定するのか定まっていない。複数の逆流ジェットの症例が多く、逆流弁口も円形ではない。心房細動例が多く、呼吸性変動も大きいいため、TRの定量評価は難しい。右心系の形態がいびつであるため、右室容積・右房容積の定量評価も2Dエコーでは難しい。右室容積の評価には、心臓MRIでより正確な評価が可能である。

重症度指標を表34に示す<sup>33,34</sup>。複数の指標で総合的に評価して重症度を決定する。

## 4.

### 診断

TRの治療方針決定には、症状や身体所見の確認のほか、画像診断が重要になる(表35)。画像診断としては、TTEが中心となるが、必要に応じてTEEや運動負荷心エコー図検査、心臓MRIを用いる<sup>577</sup>。

#### 4.1

##### 症状と身体所見

右心不全は、肺うっ血を生じる左心不全にくらべて自覚症状が乏しいことが多い。そのため、重症TRであっても、明らかな自覚症状を有しないことがある。しかしTRの増悪あるいは右心機能の低下により右心不全が増悪すると、次第に自覚症状が出現するようになる。TRによる自覚症状は主に2つの機序に分けられる。1つは右室前方への心拍出量の減少による息切れや易疲労感、倦怠感である。もう1つは右室後方の静脈うっ血による全身の浮腫と食思不振、臓器うっ血随伴症状、腹水などである。臓器うっ血は全身のさまざまな臓器に影響し、肝うっ血による肝腫大や肝機能低下、腎うっ血による心腎症候群、消化管のうっ血による消化不良、脾機能亢進による汎血球減少などを引き起こす。こうした右心不全が進行すると最終的には心臓性悪液質(cardiac cachexia)に至る。

身体所見としては、頸静脈の怒張や前胸部における全

表 34 心エコー図検査による TR 重症度評価

|                                 | 軽症    | 中等症      | 重症                         |
|---------------------------------|-------|----------|----------------------------|
| 定性的                             |       |          |                            |
| カラードブラ TR シグナル                  | 1+    | 2+       | 3+                         |
| 連続波ドブラ波形                        |       |          | 収縮早期ピーク (triangular shape) |
| 半定量的                            |       |          |                            |
| カラーシグナル面積 (cm <sup>2</sup> )    | < 5   | 5~10     | > 10                       |
| カラーシグナル/右房面積比 (%)               |       |          | ≥ 50                       |
| 縮流部幅 (cm)                       | < 0.3 | 0.3~0.69 | ≥ 0.7                      |
| PISA半径 (cm)                     | < 0.6 | 0.6~0.9  | > 0.9                      |
| 肝静脈血流波形                         |       |          | 収縮期逆行波                     |
| 定量的                             |       |          |                            |
| EROA (cm <sup>2</sup> ) (PISA法) | < 0.2 | 0.2~0.39 | ≥ 0.4                      |
| 逆流量 (mL)                        | < 30  | 30~44    | ≥ 45                       |

表 35 TR に対する各検査の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|--|-----------|--------------|
| TRの重症度、病態、右室および右房、推定肺動脈収縮期圧、推定右房圧、併存する左心系疾患の評価における TTE | I         | C            |
| 臨床所見と非侵襲的評価の結果に乖離がある場合の肺動脈圧や肺血管抵抗、右房圧の評価のための侵襲的カテーテル検査 | IIa       | C            |
| TTE で十分な評価ができない場合の TEE                                 | IIb       | C            |
| 右室容積や収縮能を評価するための心臓 MRI あるいは 3D 心エコー図検査                 | IIb       | C            |
| 重症 TR にもかかわらず、症状が不明瞭な場合の運動負荷心エコー図検査または心肺運動負荷試験         | IIb       | C            |

収縮期雑音の聴取、浮腫、肝腫大などが挙げられる。特に頸静脈の怒張は TR の診断に重要である。外来患者で、下腿浮腫とともに座位で頸静脈怒張が明瞭に観察される場合には、TR の存在を疑うべきである。頸静脈の拍動パターンは TR の重症化に伴い変化する。TR が中等度以上になると v 波の増高や早期出現、x 谷が浅くなる現象がみられるようになり、重症化すると収縮期陽性波が観察される。さらに重症化すると頸静脈波形は右室波形化し、収縮期に頸静脈怒張の増強が観察される。前胸部に

おける全収縮期雑音の聴診も TR の診断に重要であり、吸気時に雑音が増強する Rivero-Carvalho 徴候がみられることが知られている。しかし、聴診による TR の診断にあたっては、いくつか知っておくべき注意点がある。一つ目は、v 波が増高して右室-右房圧較差が収縮後期に急に小さくなる場合は、駆出性雑音と類似した漸減性の心雑音を呈することがある。二つ目は、TR が重症化して右室-右房圧較差が小さくなると、全収縮期雑音が小さくなることである。特に TR 波形が層流化するほどの重症 TR では、TR による心雑音をまったく聴取しないことも珍しくない。

## 4.2 心エコー図検査

心エコー図検査は TR の重症度と病態評価として第一に行うべき検査である (推奨クラス I)。多くは TTE のみの評価で十分であるが、必要に応じて TEE を行う (推奨クラス IIb)。

### 4.2.1 TTE

TR 症例における TTE 評価の主なポイントは、TR の原因および重症度評価、圧較差、右室サイズおよび右室収縮能、右房圧の推定である。二次性 TR の場合は、左心系疾患や肺高血圧症など、その原因についても評価を行う。これらの評価は、基本的に米国心エコー図学会 (ASE) による弁膜症評価ガイドライン<sup>33)</sup>、心腔計測ガイ

ドライン<sup>35)</sup>ならびに右心評価ガイドライン<sup>45)</sup>に従う。

最初に行うべきことは、三尖弁の器質的異常の有無に注意して、一次性なのか二次性なのか判断することである。多方向から三尖弁を観察して、エプスタイン奇形など弁の器質的变化、弁輪拡大の有無、弁のテザリングの有無などを注意深く評価する。

TRの重症度評価法としては、カラードブラ法による逆流ジェット的面積をみる方法が広く使われている。しかしながら、TRの逆流弁口は複雑な形態を呈し、かつ複数存在することが多いため逆流ジェット面積の使用には限界がある。さらに、TRが重症化して右房圧が上昇すると右室-右房圧較差が小さくなって逆流ジェット面積の広がり小さくなってしまふ。このため、TRジェットの縮流部幅を計測する方法が、半定量的方法としてよく

用いられる。さらに連続波ドプラを用いる方法やPISA法などの定量的方法もTR重症度評価法として知られている。しかし、いずれの指標も限界があるため(表36)、特に中等症以上のTRが疑われる例では、複数の指標を組み合わせて包括的に重症度評価を行う必要がある(表34)<sup>33)</sup>。

TRの治療方針を決める上で、右室拡大ならびに収縮能の評価は必須である。心エコー図検査による右室の収縮能や容積の定量評価が難しい主な理由は、右室が複雑な形態をしているためである。右室収縮能の一般的な評価法として知られているのは、右室面積変化率(FAC)とTAPSE。右室自由壁組織ドプラ波形における収縮期波s'波である<sup>45)</sup>。このうちTAPSEと右室自由壁組織ドプラs'波は、右室では長軸方向の運動が心拍出量と相関するこ

表 36 心エコー図検査による主な TR 評価項目の利点と注意点

| 心エコーパラメータ | 利点   | 注意点  |
|-----------|--|--|
| カラードブラ法   |  |  |
| 吸い込み血流    | ・ 迅速な定性的評価   | ・ 複数のジェットが存在する際は評価が難しい<br>・ 半球とならない  |
| 縮流部幅      | ・ 逆流弁口径の代替<br>・ 通過血流速度および駆動圧に影響されない<br>・ 技術的な要素に影響されない<br>・ 重症のTRを特定するのに良い | ・ 複数のジェットが存在する際は評価が難しい<br>・ 測定の際に、縮流部位をきれいに描出する必要あり                                |
| ジェット面積    | ・ 定性的  | ・ 駆動圧とジェットの方向に依存する<br>・ ジェットの方向および形状は、ジェット面積を過大評価または過小評価する可能性がある                   |
| パルスドブラ法   |  |  |
| 肝静脈血流の反転  | ・ 単純で補助的な重症TRの徴候<br>・ TTEおよびTEEの両方で計測可能                                    | ・ 右房のコンプライアンスに依存する<br>・ 心房細動、逆行性心房伝導を伴うペーシングリズムの患者では信頼性がない                         |
| 連続波ドブラ法   |  |  |
| 逆流ジェットの濃度 | ・ 簡便<br>・ 淡い、または不完全なジェットは軽症TRと判断できる  | ・ 定性的<br>・ 完全なセントラルジェットの場合、重症度の高い偏在性ジェットよりも濃く見えることがある<br>・ 中等症TRと重症TRの鑑別が困難        |
| 逆流ジェットの輪郭 | ・ 簡便<br>・ 低速で早期にピークを有する密度が高いTRジェットは、右房圧と右室圧が均等化することを示し、重症TRに特徴的            | ・ 定性的<br>・ 右室圧と右房圧の変化による影響を受ける   |
| 定量的方法     |  |  |
| PISA法     | ・ EROAや逆流量、逆流分画などを定量的に評価できる  | ・ 複数のジェットの場合は使用できない<br>・ 偏在性ジェットでは不正確<br>・ エビデンスが乏しい<br>・ PISAの輪郭がより平坦化して過小評価してしまう |

(Zoghbi WA, et al. 2017<sup>33)</sup>を参考に作表)

とを利用したパラメータであるが<sup>578)</sup>、中等度以上のTRを有する例では三尖弁輪部が長軸方向に過剰運動をしてしまうために右室収縮能を過大評価してしまうことがある<sup>579)</sup>。このため、有意なTRを有する例では右室収縮能として右室FACを用いることが多い。しかしながら、LVEFとMRの関係のごとく、有意なTRを有する例では低圧の右房に逆流が生じるため、実際の右室収縮能以上に見かけの右室FACは高くなることを認識しておく必要がある。右室拡大の評価としては、心尖四腔像で右室径や右室面積の測定を行うが<sup>35)</sup>、短軸像で右室拡大による左室の圧排所見の有無を確認することも重要である。また、複雑な形態の右室容積や駆出率をより正確に測定するには、3D心エコー図が有用である<sup>35,580)</sup>。現在、右室容積評価法として心臓MRIが主流となっているが、3D心エコー図を用いてもよい(推奨クラスII b)。さらに、最近では、2Dスペックルトラッキング法による右室自由壁の長軸方向ストレインが従来の心エコー指標にくらべて、より正確な右室収縮能評価法として用いられている<sup>45)</sup>。

とくに二次性TRの治療方針決定には、三尖弁輪径の計測が重要である。AHA/ACC<sup>165)</sup>ならびにESCガイドライン<sup>3)</sup>では、三尖弁輪拡大の基準をTTEによる心尖四腔像、拡張末期に計測した三尖弁輪径40 mmもしくは21 mm/m<sup>2</sup>以上としている。しかしながら、体格の異なる日本人においてこの値が妥当か否かについては、今後の検討が必要である。

二次性TRでは三尖弁のテザリングについても評価する。三尖弁テザリングの評価は心尖四腔像で収縮期中期に三尖弁が最も閉じた時相で行う。この断面では、右室自由壁側に前尖(20%の症例では後尖)、中隔側に中隔尖が描出される。右室拡大が進行して心尖方向へ三尖弁の弁尖が牽引され、明らかに弁の接合が不良となっていればテザリングが生じていると判断できる。Fukudaらは、三尖弁輪から弁尖接合部位までの高さが8 mmを超える例では、三尖弁形成術後のTR再発が有意に多くなることを報告している<sup>581)</sup>。

#### 4.2.2 TEE

三尖弁の評価においては、TEEはTTEにくらべて描出できる断面が限られていること、プローベから三尖弁までの距離が大きいことなど限界がある。このため、TEEはかならずしもTRの評価に必要ではない<sup>33)</sup>。しかしながら、TTEで良好な画像が得られない例では、TEEが有効である(推奨クラスII b)。また、3D心エコー図検査では、3つの弁尖を同時に描出して接合や逆流を評価したり、

3次元的な三尖弁輪周囲長を正確に計測したりすることが可能である<sup>163)</sup>。このため、必要に応じてTEEの適応を検討する。

#### 4.2.3 運動負荷心エコー図検査

重症一次性TRにもかかわらず症状が明らかでない場合には、治療方針決定に運動負荷心エコー図検査が有効な場合がある(推奨クラスII b)。負荷中の症状や運動耐容能とTR重症度の関連について検討する。エプスタイン奇形における検討で、重症TRでは負荷中の右室からの心拍出量が低下しており、これが手術によって改善されることが報告されている<sup>582)</sup>。

### 4.3 心臓カテーテル検査

心エコー図検査による肺動脈圧や肺血管抵抗、右房圧の推定には限界が多い。このため、TRの手術適応を決める上で、右心カテーテルはこれらの評価に有用であり推奨される(推奨クラスII a)。右室造影はTRの重症度や右室拡大の評価に有用であるが、多くの例で心エコー図と心臓MRIでこれらの評価は十分可能である。このため、TR評価のためにルーチンで右室造影を行うことは勧められない。しかし、他の画像診断でTRの重症度が十分に決められないときには右室造影が有用な場合がある。また、重症TR例では、熱希釈法による心拍出量は不正確になるため、Fick法での測定を行う。

### 4.4 その他の検査

心臓MRIは右室容積や収縮能評価を正確に行うことが可能であり、現在のゴールドスタンダードである<sup>580)</sup>。また、定量的なTR重症度、三尖弁テザリング、肺血管抵抗などの血行動態の評価に関しても報告されている<sup>577)</sup>。TR重症度評価のためにならざるも心臓MRIを行う必要はないが、施行可能な施設では必要に応じて施行してもよい(推奨クラスII b)。また、TRの臨床的重症度としては臓器うっ血の評価が重要である。肝機能低下は周術期の死亡リスクであり、不可逆性の肝硬変は手術禁忌となる<sup>583)</sup>。また、脾機能亢進による汎血球減少は、易感染性や出血のリスクとなり、手術適応を考える上でその評価は重要である。TRの手術適応を考える上で、症状が明らかでない例では心肺運動負荷試験が自覚症状ならびに運動耐容能の評価に有用である<sup>582)</sup>(推奨クラスII b)。



## 5. 外科治療

### 5.1 術式と成績

TRに対する外科治療は弁形成術もしくは人工弁置換術である。TRの病因の多くは二次性TRであり、その病態は①三尖弁輪が後尖・前尖を中心に外側に拡大すること、②三尖弁の立体的な構造が平坦化すること、③右室拡大に伴う三尖弁テザリングが発生することである。したがって、多くの症例は三尖弁輪縫縮術で対応可能である。しかしながら弁尖の変形や破壊が著明な症例や、右室拡大が顕著で高度な弁輪拡大・高度テザリングを有する症例においては、症例に応じて弁形成術または人工弁置換術が選択される<sup>584)</sup>。日本胸部外科学会の2016年1年間の全国心臓手術統計によれば<sup>175)</sup>、後天性弁膜症に対する総手術19,820人中、三尖弁に対する手術は5,512人(23.7%)に施行された。内訳は単独三尖弁手術が303人(形成術：240, 弁置換：63)、左心系手術と同時施行された三尖弁手術が5,209人(形成術：5,160, 弁置換：49)であった。三尖弁単独手術では79.2%の症例に弁輪縫縮術を含む弁形成術が施行され、左心系手術時に施行された三尖弁手術では99.0%の症例に弁輪縫縮術を含む弁形成術が行われた。

#### 5.1.1 三尖弁輪縫縮術

歴史的には後尖すべてを縫縮して前尖と中隔尖の二尖化を図るKay法に代表されるannular plication<sup>585)</sup>や後尖と前尖の弁輪を巾着縫合して縫縮するDeVega法に代表されるsemicircular annuloplasty<sup>586)</sup>などのsuture annuloplastyが行われてきた。suture annuloplastyは容易であり短時間で行えるが再発率が高いとする報告が多く<sup>587-589)</sup>、近年では弁輪形態の安定化・弁輪縫縮を目的に人工リングを弁輪に縫着するring annuloplastyが三尖弁輪縫縮術の主体である。人工リングは三尖弁輪を生理的な収縮期立体構造へ近づけるセミリジッドのpartial ringと三尖弁輪の生理的な構造と心周期に応じた弁輪変形への追従性を保持するflexible bandが用いられる。立体構造を有するセミリジッドのpartial ringには弁輪縫縮効果に加え弁輪の収縮期3D構造維持効果が期待されることからflexible bandとくらべ信頼性が高いとの報告もあるが<sup>588)</sup>、大規模な報告は存在しない。一方、flexible bandは人工リング離開や破壊が少ないとの利点を有すると報

告されている<sup>590, 591)</sup>。

Ring annuloplastyの術後、中等症以上のTR再発率は5年で約10%と報告されており、suture annuloplastyによる発症率20~35%と比較して良好な結果である<sup>588, 589, 592, 593)</sup>。15編の研究論文を用いたメタ解析においては、生命予後に有意差は認めなかったが、中等症以上のTR回避率は15年でring annuloplastyは78.9%、suture annuloplastyは60.0%であった<sup>594)</sup>。また、術後遠隔期TR発症の危険因子として、術前TRの重症度、大きな三尖弁輪径、10mm以上の高度テザリング、心房細動、MVR、低左室機能、経静脈ペースメーカーリードが報告されている<sup>588, 589, 595)</sup>。

#### 5.1.2 三尖弁形成術

高度テザリングを有する症例や、弁尖の接合がまったく得られていないような症例では、右室拡大、機能低下を合併する症例が多く、弁輪縫縮術のみでは術後再発のリスクが高い。そのような症例に対し、弁輪縫縮術に加え自己心膜や異種心膜にて弁尖をパッチ拡大することにより弁尖の可動性を維持して弁接合を改善させるleaflet augmentation<sup>596, 597)</sup>や、3つの弁尖端の中央を縫合することで三弁口化するClover technique (edge-to-edge法)<sup>598, 599)</sup>などの弁形成術の有用性が報告されている。また、右室拡大、高度テザリングを有する症例に対して、人工弁輪縫着時にテザリングの改善を目的とした右室乳頭筋や弁下組織に対する追加手術手技としてSpiral suspension法<sup>600)</sup>、乳頭筋接合術<sup>601)</sup>などの有用性も報告されている。しかしながら、いずれの術式も個々の症例を応じて施行されており、その長期成績や耐久性についてはいまだ不明である。

#### 5.1.3 三尖弁置換術

人工弁置換術が行われた症例は、三尖弁輪縫縮術症例よりも右室機能の回復が悪く予後不良と報告されており<sup>602)</sup>、TR制御のための安易な人工弁置換術の選択は推奨されないものの、人工弁置換術と三尖弁輪縫縮術の早期・遠隔期成績に差はなく同等であったとする文献もみられる<sup>603)</sup>。三尖弁形成術では逆流の遺残が予測される症例や、弁尖の高度変性、破壊のある症例では、弁置換術の適応となる。人工弁選択において一般的に機械弁では血栓弁と抗凝固療法による出血リスクが、生体弁では長期耐久性が問題となる。わが国では機械弁のリスク回避から生体弁が選択される傾向にあり、2016年の統計では三尖弁置換術112人中100人(89.2%)に生体弁が用いられているが<sup>175)</sup>、早期および遠隔期予後から優劣はつけら

れず議論の余地を残している<sup>604</sup>。今後は生体弁であれば将来的に valve-in-valve の可能性があることを視野に入れた人工弁選択が必要となる。

### 5.1.4 TR に対する経カテーテル治療

TR に対する治療における低侵襲治療には大きな関心が寄せられており、左心系手術後の TR に対する外科治療のような大きなリスクを伴う症例では経カテーテル治療が期待されている。欧米ではすでに、MitraClip<sup>®</sup> の三尖弁への使用、数種類の経カテーテルによる新規デバイスの三尖弁形成の臨床使用も開始され、それらの良好な早期臨床成績についても報告されてきており<sup>605</sup>、今後のさらなる発展が期待される。

## 5.2 外科治療の適応の時期

TR 症例は年々増加しており、それに合わせて外科治療を必要とする症例も増えている<sup>566</sup>。しかしながら、TR に対する外科治療の適応と至適時期については常に議論の対象になっており、十分なコンセンサスが得られていない部分も多い。その主な理由は、TR の原因が多岐にわたりさまざまな臨床因子がその病態や予後に関係していることと、TR に対する外科治療は有効だが<sup>606</sup>、その適応に関しては臨床エビデンスが不足していることである。一方で、重症 TR への手術介入の遅れは、不可逆性の右心機能低下<sup>607</sup>に加え、右心不全による肝機能障害や腎機能障害、カヘキシアなど全身状態の悪化を招き<sup>583</sup>、予後不良となる<sup>608</sup>。最近、孤立性 TR の外科治療が内科治療と比べて予後を改善しないという後ろ向き観察研究が発表されたが、この研究ではさまざまな病態の TR が含まれているうえ、手術時の右心機能や右室サイズ、症状などの情報がなく、手術タイミングが適切であったかについても疑問が残るため、TR に対する外科治療の有効性を否定するものではない<sup>609</sup>。ここでは、限られた臨床のエビデンスに加えて、多くの専門家の意見ならびに AHA/ACC ガイドライン<sup>165</sup>、ESC ガイドライン<sup>3</sup> を考慮した上で、TR の外科治療の適応時期について述べる。

### 5.2.1 一次性 TR (表 37, 図 18)

ここでは、三尖弁逸脱、IE、エプスタイン奇形、外傷性など弁に器質的変性を認める一次性 TR に関する手術適応について述べ、心房細動に伴う機能性 TR については別項で扱う。

僧帽弁手術をはじめとする左心系手術の遠隔期に TR が増悪し、予後不良因子となることが知られている<sup>573, 610-612</sup>。

表 37 一次性 TR に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 無症状だが、左心系弁手術を行う重症 TR に対する三尖弁形成術（不可能な場合は置換術）                                | I     | B        |
| 内科治療にもかかわらず、右心不全症状を繰り返す（または明らかに内科治療抵抗性と予想される）重症 TR に対する三尖弁形成術（不可能な場合は置換術）* | I     | C        |
| 内科治療下では無症状であるが、進行性の右心機能低下、右室拡大を認める重症 TR に対する三尖弁形成術（不可能な場合は置換術）             | IIa   | C        |
| 左心系弁手術を行う中等症 TR に対する三尖弁形成術   | IIa   | C        |

\* 既に高度な右室機能低下をきたしている例は除く

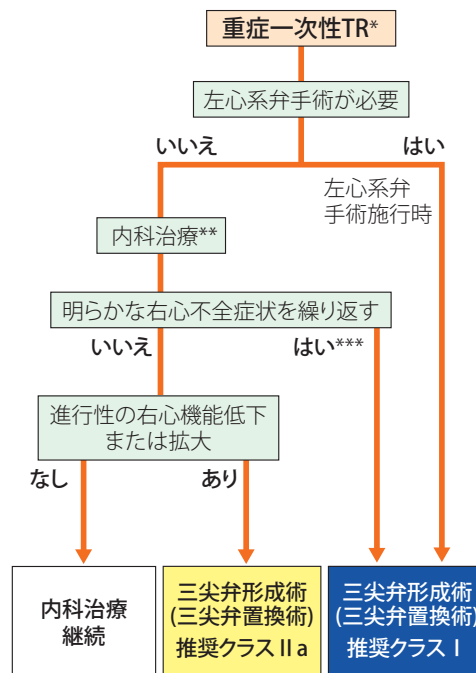


図 18 重症一次性 TR の手術適応

\* 外傷性、エプスタイン奇形、IE、三尖弁逸脱などを含み、心房細動に伴う機能性 TR は含めない。

\*\* 明らかに内科治療は困難と思われる場合は、内科治療を行うことなく外科治療の適応を検討する。

\*\*\* 高度な右心機能低下を生じていない場合。

また、左心系手術後遠隔期における TR への外科的介入は、手術リスクが高いことが知られている<sup>613</sup>。このため、左心系手術を行う際に重症一次性 TR を認める症例では、

無症状であってもTRへの積極的な手術介入を推奨する(推奨クラスI)。三尖弁形成術は置換術にくらべて術後の予後が良好という報告が多く<sup>614-616</sup>、可能な限り三尖弁形成術を行うことが望ましい。また、中等症一次性TRについては左心系弁手術後遠隔期に増悪するリスクがあり、左心系弁手術を行う際に三尖弁形成術が可能であれば、積極的に考慮する(推奨クラスIIa)。

一方で、TRによる右心不全は薬物治療によく反応することが知られている。このため、左心系手術を行う予定のない高度一次性TRに対しては、まずは内科治療を試みる。内科治療にもかかわらず右心不全が持続する例、あるいはあらかじめ内科治療では右心不全の治療が困難と予想される例では、三尖弁形成術(または置換術)を推奨する(推奨クラスI)。ただし、すでに高度な右心機能低下を来している例では手術リスクも高く、三尖弁手術によるベネフィットが得られない可能性があり、手術適応を慎重に検討する必要がある。また、同じ理由で、術前に高度な右心機能低下を来した例では術後の予後が不良となるため<sup>559,607,617,618</sup>、無症状であっても右室拡大や右心機能低下が進行する例では、三尖弁形成術(または置換術)を考慮する(推奨クラスIIa)。しかしながら、現時点で右室拡大や右心機能低下の具体的なカットオフ値は明らかではない。

5.2.2

左心系弁手術を行う際の二次性TR (表38, 図19)

左心不全に伴う二次性TRの重症度は血行動態によってしばしば変化し、左心不全の改善に伴ってTRも改善す

ることがある。一方で、左心系手術後、特に僧帽弁手術後遠隔期にTRが増悪して予後不良因子となる例があることは多くの臨床研究が示している<sup>573,611,612,619-622</sup>。これに対し、左心系弁手術時に三尖弁形成術を追加しても手術リスクが上がらないこと<sup>623</sup>などから、左心系弁手術を行う際に二次性TRを合併している場合には、その手術適応を検討する必要がある。

左心系弁手術を行う際に、重症二次性TRを認める場合は、一次性TRと同様に積極的な手術介入を推奨する(推奨クラスI)。中等症二次性TRに関して、三尖弁輪径や右心不全症状の有無にかかわらず、同時三尖弁形成術の施行を考慮すべきである(推奨クラスIIa)。この理由として、同時三尖弁形成術が周術期リスクを上げない<sup>623,624</sup>ことに

表38 左心系弁手術を行う際の二次性TRに対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 重症二次性TRに対する同時三尖弁形成術(または置換術)                              | I     | C        |
| 中等症二次性TRに対する同時三尖弁形成術                                     | IIa   | C        |
| 三尖弁輪拡大を伴う(>40mmまたは21mm/m <sup>2</sup> ) 軽症TRに対する同時三尖弁形成術 | IIb   | C        |
| 持続性心房細動を伴う軽症TRに対する同時三尖弁形成術                               | IIb   | C        |

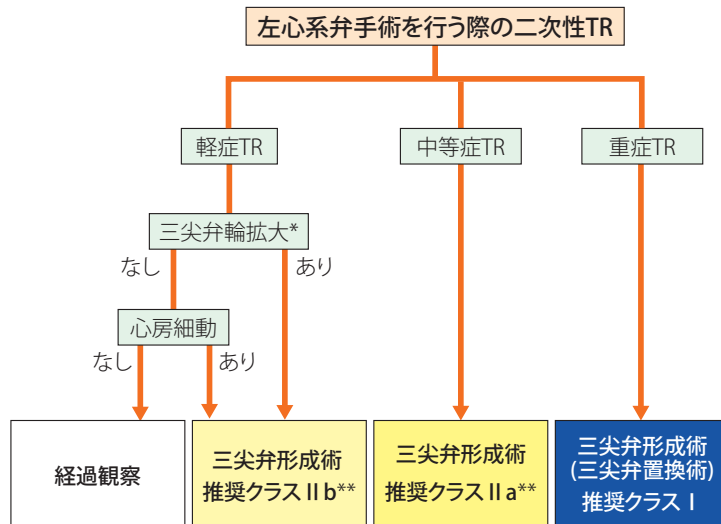


図19 左心系弁手術を行う際の二次性TRに対する手術適応

\* TTE四腔断面での計測で>40mmまたは>21mm/m<sup>2</sup>

\*\* 軽症/中等症TRに三尖弁置換術は推奨しない

加えて、三尖弁輪拡大を認めない中等度二次性TRでも左心系手術後にTRが増悪する例があるためである<sup>620-622</sup>。

AHA/ACC<sup>165)</sup>とESCガイドライン<sup>3)</sup>では、外科的介入を考慮すべき基準として三尖弁輪拡大<sup>592, 625)</sup>を挙げ、そのカットオフ値については、心エコー図心尖四腔像で計測した40 mmもしくは21 mm/m<sup>2</sup>としている。しかしながら、この値の妥当性を検討したランダム化比較試験は現在まで一つのみであり<sup>626)</sup>、本ガイドラインでは中等症二次性TRについては三尖弁輪径という基準は採択しなかった。この理由については**CQ4**で詳しく検討しているので参照されたい。

軽症二次性TRに関するエビデンスはさらに限られている。しかし、軽症二次性TRであっても弁輪拡大を認める場合には術後にTRが増悪することがあるため<sup>592)</sup>、三尖弁形成術を考慮しても良い(推奨クラスIIb)。その弁輪径拡大の基準については、明確なエビデンスがないため、本ガイドラインではAHA/ACC<sup>165)</sup>とESC<sup>3)</sup>のガイドラインに従って>40 mmもしくは>21 mm/m<sup>2</sup>とする。また、近年、心房細動の持続が左心系弁手術後遠隔期におけるTR増悪と関連することが報告されている<sup>571, 573, 619)</sup>。このため、心房細動が持続する例では、軽症TRに対して同時の三尖弁形成術を検討してもよい(推奨クラスIIb)。なお、軽症または中等症二次性TRに関する三尖弁置換術のベネフィットは証明されておらず、本ガイドラインでは推奨しない。

5.2.3

単独二次性TR (表39, 図20)

二次性TRは内科治療で重症度が改善することが多い。このため、二次性TRではまず内科治療を試みるべきである。しかし、いったん内科治療で改善しても、再び重症化して右心不全を繰り返すことが多いのも二次性TRの特徴である。こうした二次性TRでは、適切な手術時期を逃

表39 単独二次性TRに対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 心臓手術後の単独二次性TR  |       |          |
| 内科治療にもかかわらず右心不全を繰り返す、高度な右心機能低下、不可逆性の高度肺高血圧または肝機能障害をきたしていない重症TRに対する三尖弁形成術(または置換術) | IIa   | C        |
| 心房細動に伴う単独二次性TR   |       |          |
| 内科治療にもかかわらず右心不全を繰り返す重症TRに対する三尖弁形成術(または置換術)                                       | IIa   | C        |
| 無症状だが、内科治療にもかかわらず、進行性の右心機能低下、右室拡大を認める重症TRに対する三尖弁形成術                              | IIb   | C        |

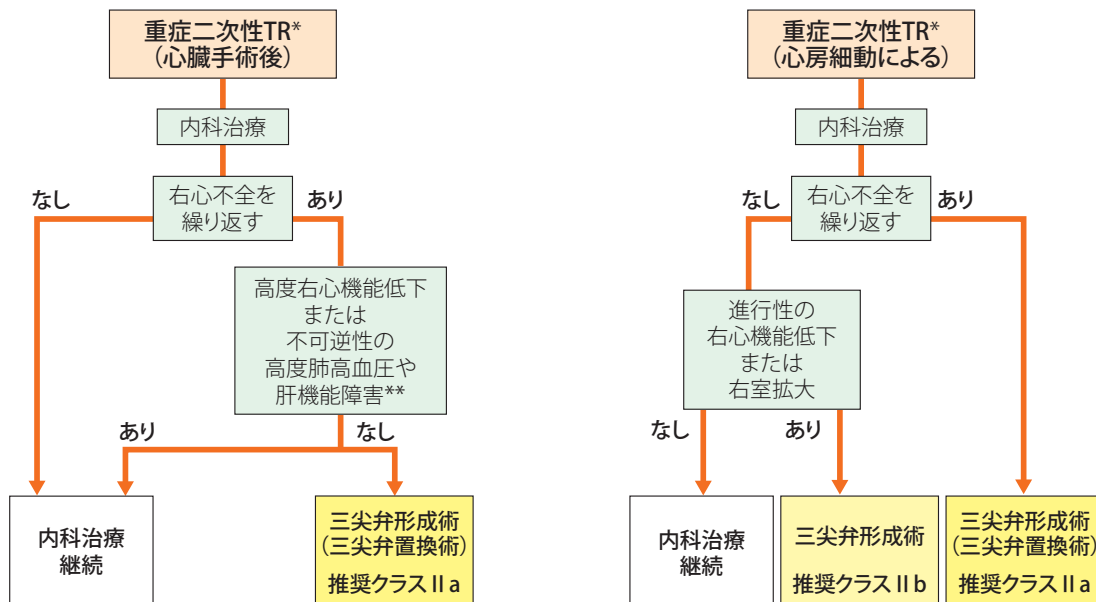


図20 単独二次性TRに対する手術適応

\* TR重症度評価は心不全増悪時

\*\* 再手術はリスクが高いため、右心機能低下や肺高血圧、肝機能を考慮する



すとうっ血による肝腎機能の低下が進行して周術期リスクが上昇したり<sup>583)</sup>、右室拡大進行による三尖弁のテザリングが生じて三尖弁形成術が困難となったりすることがある<sup>581)</sup>。このため、Latibらの報告<sup>627)</sup>にあるように、二次性TRでは内科治療への反応をみながら適切な時期に手術適応を検討することが重要である。しかし、この内科治療と外科的介入の時期については確立されたものではなく、今後根拠となるエビデンスの蓄積が必要ということとは認識しておくべきである。

二次性TRにおいて特に最近問題となっているのは、僧帽弁疾患など心臓手術後患者の二次性TRと心房細動を伴う高齢者の二次性TRである。本ガイドラインでは、これら2つの単独二次性TRの手術適応について治療指針を述べる。肺高血圧症による二次性TRについては、TRよりも肺高血圧症そのものが予後規定因子となるため、肺高血圧症の治療を優先する。重症度が変化しやすい二次性TRの手術適応については、右心不全増悪時のTR重症度を基準に考える。

#### a. 心臓手術後の二次性TR

左心系弁手術後遠隔期に二次性TRが増悪するリスクについては多くの研究が示してきたが<sup>573, 611, 612, 619-622)</sup>、この左心系弁手術後遠隔期の二次性TRに対する手術介入は、従来は高い周術期死亡率を伴うと考えられてきた。しかしながら、近年はこの高い周術期死亡率は手術時期の遅延による全身状態の悪化や右心機能低下が主な原因であることが知られるようになり<sup>617, 618)</sup>、適切な時期にTRに対する手術を受けることが予後改善に必要と考えられている。一方で、心臓手術後の重症二次性TRは内科治療に反応することが多いことから、まずは内科治療を試みる。内科治療にもかかわらず、右心不全を繰り返す場合は外科治療を検討する。右心機能低下をきたしていても手術により回復が見込まれ、かつ不可逆性の高度肺高血圧や肝機能障害を来していない例では、外科手術を考慮すべきである(推奨クラスIIa)。右心機能が高度に低下した例では、術後成績が不良である<sup>617, 618, 628)</sup>。すでに不可逆性の高度肺高血圧や肝機能障害を来している例、あるいは手術を行っても右心機能の改善が見込めない例などは、総合的に手術リスクとベネフィットのバランスを検討し、ベネフィットが上回る見込みがない場合には保存的治療を選択する。TR手術適応検討にあたっての肝機能評価としては、ICG試験、Child-Pugh分類、MELDスコア(the Model for End-stage Liver Disease)など<sup>583)</sup>が知られているが、まだ十分に確立されていない。

#### b. 心房細動に伴う二次性TR

心房細動は弁輪拡大を来し、TRの原因となる<sup>565)</sup>。

心房細動に伴う重症TRにおいても、まずは内科治療を試みる。内科治療にもかかわらず右心不全を繰り返す場合は外科手術を考慮すべきである(推奨クラスIIa)。右心機能低下や右室拡大が進行した例では術後の予後が不良となる<sup>617, 618)</sup>ため、右心不全を発症していなくても、内科治療にもかかわらず進行性の右心機能低下、右室拡大を認める高度TRでは外科的介入を考慮してもよい(推奨クラスIIb)。また、肺高血圧や肝機能障害がすでに生じている例では、心臓手術後の二次性TRと同様に、手術によるリスクとベネフィットのバランスを考慮して手術適応を決定する。

#### c. 今後の方向性

現在わが国でTRに対して可能な侵襲的治療は、開心術による外科治療のみである。一方、近年さまざまな方法による低侵襲のカテーテルによるTR治療が報告されている<sup>627, 629)</sup>。わが国でも施行可能となれば、TRに対する侵襲的治療の適応はより積極的なものになる可能性がある。

#### CQ 4

**左心系弁手術の際、軽症のTRであっても弁輪拡大が高度(> 40 mmもしくは> 21 mm/m<sup>2</sup>)な場合は三尖弁形成を加えるべきか?**

左心系弁手術の際、軽症のTRであっても弁輪拡大が高度(> 40 mmもしくは> 21 mm/m<sup>2</sup>)な場合は、三尖弁形成を加えても良い。

推奨の強さ 2: 弱く推奨する(提案する)

エビデンス総体の強さ C(弱)

#### 解説

僧帽弁や大動脈弁など左心系手術を行う際に、TRが軽症であっても、術後遠隔期にTRが中等症以上に増悪し、予後不良となる例があることは、これまで多くの観察研究が示している<sup>559, 571, 573, 611, 612, 619, 630-633)</sup>。その一方で、左心系手術により左心不全が改善すれば、かならずしも軽症のTRが術後に増悪するとは限らない<sup>634)</sup>。したがって、左心系手術を行う際には、TRが軽症である例の中から術後TRが増悪するリスクの高い例を適切に選別し、予防的な同時三尖弁形成術を行う必要がある。これまで、左心系弁膜症手術後のTR増悪因子としては、三尖弁輪拡大や右心機能低下、心房細動の合併、左房拡大などが報告されている<sup>571, 573, 611, 612, 619, 630-633)</sup>。現在のAHA/ACC<sup>165)</sup>およびESC/

EACTSの弁膜症ガイドライン<sup>3)</sup>では、軽度TRであっても三尖弁輪径40 mm以上もしくは体表面積で補正した21 mm/m<sup>2</sup>以上の弁輪拡大のある例では、左心系手術を行う時に同時に行う三尖弁形成術を推奨クラスIIaとしている。三尖弁輪径は心エコー図心尖四腔像で計測するとされ、この計測値は三尖弁輪周囲長と良好な相関があることが示されている<sup>635)</sup>。この三尖弁輪径のカットオフ値を最初に示したのは2007年ESC弁膜症ガイドライン<sup>636)</sup>であるが、そこでは2つの論文がその根拠として示されている。1つ目は、僧帽弁手術を行う50人を対象に、TR重症度に関わらず21 mm/m<sup>2</sup>以上の三尖弁輪拡大を認める例に対してDeVega法による三尖弁形成術を行ったColomboらの論文である<sup>625)</sup>。遠隔期に重症TRを生じた例はなく、比較的臨床経過も良好であったが、この研究は対照群もなく臨床エビデンスとしては限界が多い。2つ目は、僧帽弁形成術を行った311人を対象に、三尖弁輪径と術後TRの進行について後ろ向き解析を行ったDreyfusらの研究である<sup>592)</sup>。術中の直接測定で三尖弁輪径が正常の2倍となる70 mm以上に拡大していれば、TRの重症度にかかわらず弁輪形成術を行った方が将来的なTR増悪を防ぐことができると結論付けている。この研究では、心エコー図による弁輪径については検討されていない。

一方で、この三尖弁輪径40 mmもしくは21 mm/m<sup>2</sup>というカットオフ値の妥当性について検討したランダム化比較試験はごく限られている。Benedettoらは、中等症未満(≤2+)のTRかつ三尖弁輪径>40 mmを有し、かつ僧帽弁手術を行った44人を対象に、三尖弁形成術を行う群と行わなかった群の2群に割り付けて、前向き観察研究を行った<sup>626)</sup>。12ヵ月後のTR(-)症例は三尖弁形成術施行群で71%、非施行群で19%であり、中等症以上のTRは、三尖弁形成術施行群0%、非施行群28%に認められた(P<0.05)。NYHA心機能分類の改善度には差はないが、6分間歩行は三尖弁形成術施行群で改善度は高く、右室リバーシモデリングも有意に多く認められた。44人中33人(75%)が術前TR(1+)またはTR(-)の群であった。すなわち、左心系弁膜症手術と同時に三尖弁形成術の適応を欧米のガイドライン通りに行えば、12ヵ月という短期間では予後や症状改善効果は期待できないが、右心機能改善は有意に得られるため、長期的な予後あるいは症状改善効果は期待できるかもしれないと解釈できる。Shiらは、中等症以下のTRを有し、かつ僧帽弁手術を行った167人を、三尖弁形成術施行群70人と非

施行群97人に割り付けた<sup>637)</sup>。三尖弁輪径≤21 mm/m<sup>2</sup>では遠隔期のTR重症度に有意差は認めず、>21 mm/m<sup>2</sup>では施行例で有意にTR重症度が抑制されていた。この研究では対象の多くが軽症以下のTRであったが中等症TRも一定数含んでおり、さらに割付けが不均一で両群の手術時期が異なっているなど、症例の選択に何らかのバイアスがあった可能性は否定できない。このため、本CQを結論付けるためのエビデンスとしては、この論文の信頼性は限定的であると考えられる。

弁輪径のカットオフ値についてはいくつかの観察研究の結果も報告されている<sup>593, 610, 630, 638, 639)</sup>。たとえば、Van de Veireらの報告<sup>593)</sup>によれば、僧帽弁形成術を行う症例で、三尖弁輪径が40 mm以上の例では、軽症TRでも三尖弁形成術を行った方が、遠隔期のTR増悪や右室リモデリングを有意に予防できた。一方で、Davidらは三尖弁形成術を行わずに僧帽弁形成術を行った312人の中で、遠隔期に中等症以上のTRを生じる因子を検討したが、三尖弁輪径40 mmはその予測因子とならなかったと報告している<sup>639)</sup>。しかし、これらの研究もすべて後ろ向き研究であり、術式の違いなどさまざまなバイアスを含むことに注意しなくてはならない。さらに、≤40 mmの弁輪径でも三尖弁形成術を行わなければ、軽症TR(≤1+)が遠隔期に中等症以上に増悪する例があるという報告<sup>630)</sup>や、遠隔期TRの重症化群と非重症化群では、術前の三尖弁輪径に有意差はないとする報告<sup>619)</sup>、TRの進行における弁輪拡大の寄与はわずかであるとの報告もあり<sup>611)</sup>、三尖弁輪径のみで同時三尖弁形成術の適応を決定することには限界があると考えられる。

また、術後のTR増悪に関して、僧帽弁置換術は僧帽弁形成術よりも術後TR増悪のリスクが高いことを示す報告も多く、左心系の手術を一律同じように考えられない可能性もある。たとえば、僧帽弁置換術例においては、弁輪拡大があると高い確率で術後にTRが増悪することや<sup>631)</sup>、僧帽弁置換術そのものがTRの増悪因子となることが示されている<sup>622)</sup>。僧帽弁置換術症例であれば、軽度TRには弁輪径に関係なく一律三尖弁形成術を同時施行したほうが、周術期リスクを増加させることなく遠隔期のTR増悪を防ぐことができる可能性も傾向スコアマッチングで示されている<sup>623)</sup>。

以上のように、左心系術後遠隔期にTRが中等症以上に増悪して予後不良となること、弁輪径が術後TRの増悪に関連していることは十分示されているが、弁輪径のみで三尖弁形成術の適応を一様に考えるにはエビデンスが不十分と考えられ、「弱く推奨する」とした。

## 6.

## 内科治療とフォローアップ

TRに対する内科治療やフォローアップの頻度に関するエビデンスは乏しい。二次性TRでは内科治療でTR重症度が改善することがあるため、侵襲的治療を考慮する前に内科治療を優先して行うことが推奨される。内科治療にもかかわらず右心不全症状が持続する場合には、時期を逃すことなく侵襲的治療を検討する<sup>627)</sup>。

## 6.1

## 内科治療

下腿浮腫や臓器うっ血、腹水などの右心不全症状に対しては、血管内容量軽減目的で利尿薬を用いる（推奨クラスIIa）。ただし、血管内容量の過度な減少は、心拍出量の低下や脱水症状を引き起こすことがあるため、利尿薬の使用量については注意する。利尿薬としては、ループ利尿剤が有効であることが多く、頻用される。アルドステロン拮抗薬は、肝うっ血による高アルドステロン血症に対する効果も期待できる。これらの利尿薬の効果が不十分な時は、バソプレッシンV2受容体拮抗薬が有効な場合がある。バソプレッシンV2受容体拮抗薬は、電解質に大きな影響を与えずに、心不全患者の血管内容量減少

作用を発揮することがいくつかの臨床研究で報告されている<sup>640,641)</sup>。

左心不全に伴う二次性TRであれば、左心不全の原因に対する治療を第一に考え、それぞれ病態に応じた侵襲的治療あるいは最大限の内科治療を行う<sup>271)</sup>。肺動脈性肺高血圧を合併している例では、肺動脈圧や肺血管抵抗の減少がTR改善に有効な場合があるため、肺高血圧症に対する内科治療を行う<sup>642)</sup>。心不全や肺高血圧に関する内科治療については、それぞれの日本循環器病学会ガイドラインを参照されたい。

## 6.2

## フォローアップ

軽症TRは健常者にも認めることがあり、多くは生理的な逆流の範囲内であるため、基本的にフォローアップは不要である。左心系心疾患や肺高血圧症など、TRの増悪因子を有する場合には、これら原疾患の病態に応じたフォローアップを行う。中等度以上のTRについては、有効なフォローアップ間隔に関するエビデンスは明らかでない。右心不全に対する薬物治療を行っている場合には、右心不全の重症度に応じた頻度で外来診療を行い、自覚症状や臨床所見の変化に応じて心エコー図検査を行う。無症候性重症TRの場合には、基本的に年1回程度の心エコー図検査を行い、自覚症状や臨床所見の増悪があった場合に適宜追加の検査や診察を行うことが望ましい。

## 第7章 三尖弁狭窄症 (TS)

## 1.

## 診断

TSの原因のほとんどはリウマチ性である。単独のTSは稀であり多くは連合弁膜症として発症するが、特にMSと合併することが多い。その他の原因としては、先天性やカルチノイド症候群、薬剤性によるものがある。TSの

ほとんどは、重症度に差はあるもののTRを合併している。また、TSにより引き起こされる病態は、TRと同様に右室充満低下による心拍出量の低下と静脈圧上昇による臓器うっ血である。

TSの診断としてもっとも推奨されるのは、心エコー図検査である（推奨クラスI）。三尖弁の硬化と可動性低下、ドーミングなどを認めるが、TSは稀な疾患なため三尖弁を注意深く観察しないと見落とされることがある。一般に三尖弁 mPG 5 mmHg 以上が有意なTSとされるが<sup>643)</sup>、

単独TS重症度と予後との関連を明らかにしたエビデンスは乏しく、確立されたTS重症度分類はない。表40に、重症TSで見られる心エコー図所見を示す<sup>643)</sup>。三尖弁の弁口面積の測定は、心拍出量を連続波ドプラによる三尖弁通過血流の速度時間積分値で徐して求める連続の式、あるいは3D心エコー図検査によるプランメトリ法で求めることができる。TSの重症度評価のみを目的としてルーチンで心臓カテーテル検査を行うことは推奨されない。MSなどの他の弁膜症の精査目的で心臓カテーテル検査を行う際や心エコーによる重症度評価と臨床的重症度が一致しない場合に、TS重症度評価のために右室-右房圧較差を行ってもよい(推奨クラスIIb)。

## 2. 外科治療

重症TSに対する外科治療を要する症例はきわめてまれ

で、それに関する報告もほとんどない。有症状重症TSには外科治療が推奨される。多くの場合弁膜は高度に障害されているために三尖弁形成は困難なことが多く、三尖弁置換術が必要となる。TRの外科治療の項でも述べたように、人工弁選択に明確な基準はなく、個々の症例に応じて選択される。

## 3. 内科治療

TSに対する内科治療のエビデンスはきわめて乏しい。TRと同様に、右心不全症状を認める症例では、症状改善目的で利尿薬を用いる。この際、血管内容量低下による低心拍出症候群に注意する。利尿薬の効果が不十分な時は、バソプレッシンV2受容体拮抗薬を使用しても良い。

表 40 重症 TS を示す指標

| 弁の解剖学的変化          | 心エコードプラ指標  | その他の示唆する所見  |
|-------------------|--|-------------|
| ・三尖弁の硬化、石灰化、可動性制限 | ・PHT $\geq$ 190ミリ秒<br>・弁口面積 $\leq$ 1.0 cm <sup>2</sup><br>・三尖弁 mPG $\geq$ 5 mmHg<br>・三尖弁 VTI > 60 cm | ・右房、下大静脈の拡大 |

弁口面積測定は連続の式、あるいは3D心エコーによるプランメトリ法で行う。  
VTI: velocity-time integral

# 第8章 肺動脈弁閉鎖不全症 (PR)

## 1. 診断

### 1.1 原因

軽度のPRは、正常な肺動脈弁においても頻繁に認めら

れるが、高度PRは稀な弁膜症である<sup>644,645)</sup>。重症PRを生じる肺動脈弁の器質的異常では、四尖弁、二尖弁、および低形成などの先天的異常が多い。一方、ファロー四徴症では肺動脈弁形成術後にPRが頻繁に認められ、PRによる右室機能不全が予後に影響する。その他、IE、カルチノイド症候群、リウマチ性心疾患、およびドパミンD1、D2作動性パーキンソン病治療剤ペルゴリドが原因となることがある。稀だが胸部鈍的外傷によって肺動脈弁逸脱や弁破砕を生じPRを発症することがある。肺動脈



弁に明らかな異常のない二次性PR原因としては肺高血圧症が挙げられる。

1.2

心エコーによる重症度診断

心エコーによるPRの重症度評価にはエビデンスが少なく、有用性は限定的である<sup>33,34)</sup>。右室の拡大はPR重症度を反映するが、肺高血圧では圧負荷に依存して右室拡大、右室機能低下が認められるため、PRの重症度を反映しにくい。また、急性PRでは右室の拡大は生じにくい。このように右室拡大によるPR重症度評価には制限があるが、ファロー四徴症における右室拡大基準として心尖部四腔像の右室基部径42 mm以上、右室中部径35 mm以上が提唱されている<sup>646)</sup>。PRの右室機能評価では、TAPSEや組織ドプラ法の有用性が認められていない<sup>33,34,646)</sup>。3D心エ

コー図による右室容量や右室駆出率の計測が期待されているが、エビデンスの蓄積が必要である。PR重症度評価には右室流出路でのカラードプラ法、パルスドプラ法および連続波ドプラ法が一般的である。最も信頼できるPR評価法は逆流ジェット幅と肺動脈弁輪径の比で評価する方法で、重症は0.7以上である(図21)<sup>647)</sup>。重症PRの連続波ドプラ波形はシグナル濃度が高く、急激に減速し早期終了するなどの所見が認められる(図21)。それを反映してPR波形のPHTが短縮する。PHT 100ミリ秒未満で重症PRに関連するが、PHTは肺動脈と右室間の圧較差に依存するため右室拡張期圧上昇時には特異度が低下する<sup>648)</sup>。またPR持続時間の拡張期時間に対する割合であるPR indexという指標があり、PR index 0.77未満で中等度以上のPRを示唆する(表41)<sup>33,34)</sup>。肺動脈弁は食道から遠位にあるためにTEEの有用性は限定的である。

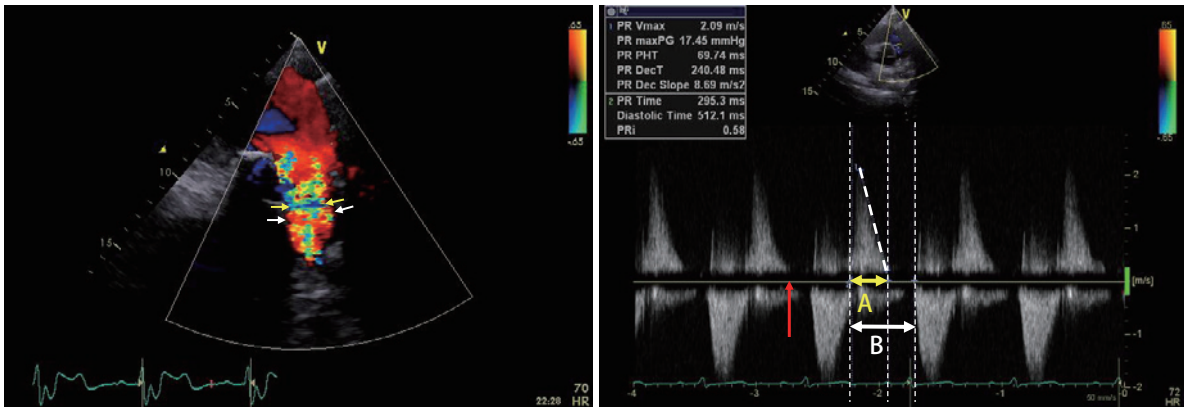


図 21 PRの重症度評価

カラードプラ法(左図)では逆流ジェット幅(黄矢印)と肺動脈弁輪径(白矢印)の比を求める。0.7以上で重症PRを示唆する。右室流出路における連続波ドプラ波形(右図)では、PRのシグナルが急峻な減速を示し早期終了する(赤矢印)。PR持続時間(黄色矢印)の拡張期時間(白矢印)に対する割合をPR indexという。

表 41 PRの重症度評価の指標

|                        | 軽症      | 中等症     | 重症                                       |
|------------------------|---------|---------|--|
| 右室の大きさ                 | 正常      |         | 拡大<br>右室流入部基部で42 mm以上<br>右室流入部中部で35 mm以上 |
| PRジェット幅と肺動脈弁輪径の比       |         |         | > 0.7                                    |
| PR連続波ドプラ波形             | シグナルが薄い | シグナルが濃い | シグナルが濃く、早期終了                             |
| PR波形のPHT               |         |         | < 100ミリ秒                                 |
| PR index               |         | < 0.77  | < 0.77                                   |
| 肺動脈主幹部または分枝における拡張期逆流波形 |         |         | 著明                                       |
| 左室流出路VTIに対する肺動脈収縮期VTI  | わずかに増加  | 中等度増加   | 大きく増加                                    |
| MRIによるPR逆流率            | < 20%   | 20~40%  | > 40%                                    |

VTI: velocity-time integral  
(Zoghbi WA, et al. 2017<sup>33)</sup>を参考に作表)

## 1.3

## 心臓MRIによるPR評価

心臓MRI検査は、最も優れたPRの定量評価法であり、心エコー図検査によりPR評価が困難な場合にはMRIによるPR評価が有用である。MRIでは肺動脈弁上での位相コントラスト法により拍出量と逆流量を計測し、逆流率を求めることができる。逆流率 $>40\%$ を重症、20から40%が中等症、および20%未満が軽症に分類されている(表41)<sup>649</sup>。また、ファロー四徴症例の肺動脈弁再手術の適応決定にMRIで測定した右室駆出率や右室容量が参考所見として用いられている。

## 1.4

## PR重症度の総合的評価

心エコー図検査によるPRの定量法が確立されていないため、複数の指標により総合的な評価が行われるべきである(表41)。重症の基準をすべて満たす場合に重症PRと診断することは妥当である<sup>33,34</sup>。しかし、心エコー図検査によって重症と評価できない場合や評価が不確実な場合、特にPRが問題となるファロー四徴症の肺動脈弁修復術後遠隔期では、MRIによるPRの重症度、および右室機能評価を行うべきである<sup>33,34,646,649,650-652</sup>。

## 2.

## 外科治療 (表42)

有症候性PRは外科治療の適応となる。PSに対するカテーテル治療や外科治療後の中等症以上の有症候性PRに対して、肺動脈弁置換は推奨される(推奨クラスI)<sup>653</sup>。無症状でも中等症～重症の右室拡大や右室機能低下を呈する場合も手術は妥当である(推奨クラスIIa)。心室性頻脈性不整脈が出現した場合、手術を考慮しても良い。(推奨クラスIIb) その場合、外科的アプローチも考慮する。右室拡大による中等症以上のTRの出現も、手術を考慮してもいいと考えられる。右室拡張末期容積係数 $170\text{ mL/m}^2$ 、右室収縮末期容積係数 $80\text{ mL/m}^2$ を越えないうちに肺動脈

表 42 PR に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 中等症または重症PRを有し、かつ、それ以外では説明できないような心不全症状を呈する症例に対する肺動脈弁置換術 | I     | C        |
| 無症状の中等症または重症PRを有し、右心室拡大や右心室機能低下を認める患者に対する肺動脈弁置換術       | IIa   | C        |
| 無症状の中等症または重症PRを有し、心室性頻脈性不整脈を認める患者に対する肺動脈弁置換術           | IIb   | C        |

弁置換術を推奨する施設もあるが<sup>654</sup>、現時点では明らかな数値的な右室サイズの基準は定まっていない。

肺動脈弁置換術に用いられる人工弁としては、同種弁の優位性が示されているが<sup>655</sup>、わが国ではほとんど使用されていない。最近の生体弁の耐久性は向上しており、抗凝固療法が不要で、機械弁より遠隔成績が良好とする報告もあれば<sup>656,657</sup>、機械弁でも抗凝固療法を確実に行えばその再手術率は同種弁よりよいとする報告もある<sup>658</sup>。わが国では生体弁が使用されている場合が多い<sup>659</sup>。肺動脈弁置換術により、症状の改善、右室拡張末期容積や収縮末期容積の減少、運動耐容能の改善、心室頻拍の減少が期待され、適切な時期に施行する必要がある<sup>660,661</sup>。

## 3.

## 内科治療

PRによって右心不全を生じた場合、利尿薬は症状や鬱血の改善に有用であるが、予後の改善を含めた長期的な効果については明らかにされていない。また、PRに対するACE阻害薬、ARB、および $\beta$ 遮断薬の効果についても明らかになっていない。一方、ファロー四徴症に対する肺動脈弁修復術後PRの症例の中で、右室の拘束性障害を有する症例においてACE阻害薬が両心室機能を改善したという報告がある<sup>662</sup>。

# 第9章 肺動脈弁狭窄症 (PS)

## 1. 診断

右室流出路狭窄の病態には、狭窄の位置により、PS、肺動脈弁下狭窄、肺動脈弁上狭窄に分類される。ほとんどが先天性異常によるものであり、全先天性心疾患の8%を占め<sup>663)</sup>、弁性狭窄がその8~9割を占める<sup>664)</sup>。孤立性PSとして認めることが最も多いが、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、あるいは動脈管開存症などの他の先天性心疾患と合併することもしばしばある。また、ファロー四徴症でみられる弁性狭窄と弁下狭窄のように、複数の狭窄病変を併せもつこともある。

発症年齢や症状は、他の合併疾患がなければ狭窄の程度に規定され、新生児期に発症する重症例から、生涯を通じて治療しなくても無症状で経過する軽症例までさまざまである。軽症から中等症までの狭窄では多くが無症状であり、通常は心雑音を契機に心エコー図検査で診断される。

TTEでは、断層エコー法により収縮期にドーム状を呈する肥厚した弁尖を確認し、ドプラ法により加速した弁通過血流を確認すればPSの診断となる。しかしながら、実際の成人例では、弁性狭窄と弁下狭窄、または弁上狭窄を鑑別するのが難しいことがしばしばある。そのため、カラドプラ法を用いてモザイク血流の発生部位を注意深く観察したり、パルスドプラ法を用いて加速血流の存在する部位を評価したりすることが狭窄部位を同定することに有用である。心窩部アプローチは弁性狭窄と弁下狭窄の鑑別にしばしば役に立つが、成人例では描出不良例も少なくない。TTEで狭窄レベルを正確に診断できないことがあるが、その場合は、心臓MRI、心臓CT、あるいは心臓カテーテル検査が必要となる。重症度評価に関しては、ドプラ法による狭窄部の最大圧較差が、36 mmHg未滿(最大流速<3.0 m/秒)であれば軽症、36 mmHgから64 mmHgまで(最大流速3.0~4.0 m/秒)で中等症、>64 mmHg(最大流速>4.0 m/秒)で重症と分類する(表43)<sup>653,664)</sup>。なお、TR最大流速を用いた右室収縮期圧の推定をおこな

表 43 心エコー図検査によるPSの重症度評価

|                 | 軽症  | 中等症   | 重症  |
|-----------------|-----|-------|-----|
| 最大ドプラ圧較差 (mmHg) | <36 | 36~64 | >64 |
| 最大ドプラ流速 (m/秒)   | <3  | 3~4   | >4  |

い、狭窄部圧較差と大きな乖離がないか確認する必要がある。特に複数の狭窄部位が存在する場合には、狭窄部の圧較差の推定は不正確になる恐れがあるため、TR最大流速から求めた右室圧を用いて重症度評価を行うことが重要である<sup>36)</sup>。

## 2. 外科治療とカテーテル治療

エビデンスの乏しい領域であり明確な基準を設けるのは難しい。既出のガイドラインにより多少異なるが、これらを総合すると、重症PS(有症候性:推奨クラスI, 無症候性:推奨クラスIIa)または症状を有する中等症PS(推奨クラスIIa)では治療を推奨する。PSに対する手術の推奨を表44、図22に示す。

1948年に初めて閉鎖式肺動脈弁交連切開術が行われて以来、長い間、PSは唯一外科手術により治療されてきた。しかし、1982年にPSに対する最初のカテーテル治療が施行されて以来、カテーテル治療は急速に普及し、外科治療から取って代わるようになった。弁輪の低形成や弁尖の異形成が強い症例、あるいは重症PRを合併する症例を除けば、多くはカテーテル治療が可能であり、外科手術の適応となるのは、カテーテル治療が困難あるいは不成功に終わった症例や手術適応のある他の先天性疾患を合併する症例などに限られる。

カテーテル治療の安全性は確立されており、死亡および重大な合併症は両者あわせて1%未滿である<sup>665,666)</sup>。有効性に関しては、小児例に限らず、成人例を対象とした治療でも、高い治療効果が報告されている<sup>667-669)</sup>。合併症としては、カテーテル治療後のPRに注意が必要である。

なお、漏斗部狭窄（弁下狭窄）合併例においては、急激な右室後負荷軽減により術後に漏斗部狭窄が一過性に増悪することがあるが、数ヵ月後以降には多くは改善する<sup>667,669</sup>。外科手術の適応となった場合には、直視下交連切開術、あるいは弁置換術がおこなわれる。特に成人例においては石灰化などの器質的変化をきたしていることがあり、しばしば弁置換術が必要となる。弁の選択に関しては、一般的に耐久性の優れているとされている機械弁は、抗凝固療法を確実に行えば良好である一方で<sup>658</sup>、抗凝固療法が不要な生体弁の成績は、低圧系の肺動脈弁位に留置された場合は良好であるとする報告<sup>657</sup>や、弁の種類は関係ないとする報告もある<sup>670</sup>。外科治療、およびカテーテル治療における術後20年の再手術回避率は、それぞれ88%、84%であり、いずれも長期成績は良好である<sup>671</sup>。

表 44 PS に対する手術適応の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 重症 PS で、心不全症状、右左短絡によるチアノーゼ、あるいは運動耐容能低下を伴う患者に対するバルーン形成術、バルーン形成術が施行困難または不成功となった患者に対する外科手術 | I     | C        |
| 中等症 PS で、心不全症状、右左短絡によるチアノーゼ、あるいは運動耐容能低下を伴う患者に対する外科手術またはバルーン形成術                          | IIa   | C        |
| 無症候性重症 PS 患者に対する外科手術またはバルーン形成術  | IIa   | C        |

### 3.

## 内科治療

前述の手術適応を満たさない症例は、基本的には保存的に経過観察される。成人例のほとんどは、臨床的に有意でない軽症の狭窄か、あるいは小児期に受けた手術の残存狭窄または術後に進行した狭窄である。前者の場合、通常は進行することはない。PSの自然歴を調べた研究では、心臓カテーテル検査における、peak to peakの圧較差が25 mmHgまでのPSは25年生存率が96%ときわめて予後は良好である。圧較差が25～49 mmHgのPSも、25年生存率は77%と良好であるが、経過観察中に20%の症例が手術を受けている<sup>672</sup>。フォローアップの間隔は、狭窄の重症度に依存する。軽症PSであれば、3～5年毎の診察および検査、中等症以上のPSであれば1年毎の診察および検査を受けることが推奨される<sup>653</sup>。

運動に関しては、心エコー図検査による最大圧較差が40 mmHg未満であれば、すべての競技スポーツに参加可能であるが、最大圧較差が40 mmHg以上の場合には、運動強度が高い競技スポーツへの参加は控えることや、もしくは治療を受けてから参加することを考慮してもよい<sup>673</sup>。

PSにおけるIEの発症率は、他の弁膜症と比較してきわめて低く<sup>674</sup>、一般人口におけるIEの発症率をわずかに上回るにすぎない<sup>675</sup>。予防的抗菌薬投与の根拠は乏しく、IEの既往のある患者や人工弁の存在する患者以外では勧められない。

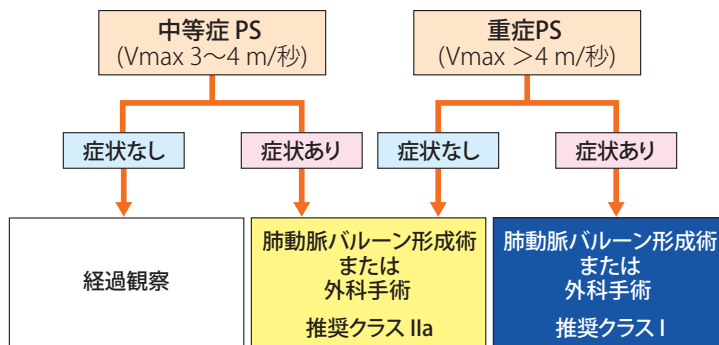


図 22 PS に対する外科手術 / カテーテル治療の適応

Vmax：肺動脈弁最大血流速度



# 第10章 連合弁膜症

## 1.

### 連合弁膜症の問題点

2016年の日本胸部外科学会 annual reportによれば、弁膜症手術のうち連合弁膜症の手術が28.2%に行われている<sup>175)</sup>。連合弁膜症手術のうち最も多いのが僧帽弁と三尖弁に対する手術で55.8%、そして大動脈弁と僧帽弁が20.6%、15.9%に僧帽弁、大動脈弁、三尖弁の3弁に対する手術が行われている<sup>175)</sup>。三尖弁と左心系弁膜症との組み合わせが多く、連合弁膜症手術の79.4%を占める。

このように連合弁膜症は少ないが、多数の病態の組み合わせがあるため、その診断および治療法に関するエビ

デンスは不足している。

特に大動脈弁と僧帽弁の連合弁膜症では弁病変間の血行力学的な相互作用によって、各病変による臨床所見の出現を促進または増悪させる可能性と、逆に抑制する可能性がある。このため、単一弁疾患で検証されている身体所見、画像検査およびカテーテル検査による診断法は、連合弁膜症において正確な情報を提供しない可能性があり、各病変の組み合わせにおけるピットフォールに留意する必要がある(表45)<sup>676,677)</sup>。

重症弁膜症と中等症弁膜症の組み合わせに加え、中等症の弁膜症を複数有する連合弁膜症においても、運動耐用量の低下、心不全症状、左室の拡大や機能障害、および肺高血圧症を引き起こす可能性がある。個々が中等症の弁膜症であるため治療方針に関するエビデンスはない

表 45 連合弁膜症診断における評価の注意点

横欄の弁膜症に対する縦欄の弁膜症の影響

|    | AS  | AR   | MR                         | MS  |
|----|---|--|----------------------------|---|
| AS |   | ・ PHT測定が不正確になる可能性あり                              | ・ MR量の増加<br>・ EROAへの影響は少ない | ・ PHT測定が不正確になる可能性あり<br>・ 低流量低圧較差MSを生じる可能性あり |
| AR | ・ 左室流出路の血流速度が増加している場合、簡易ベルヌーイ式は適用できない可能性あり<br>・ 熱希釈法を用いた Gorlin の式は無効<br>・ 連続の式は適用可能<br>・ 大動脈弁最大速度は狭窄と逆流両方の重症度を反映 |  | ・ ドブラ法による volumetric 法は無効  | ・ AR 血流を僧帽弁狭窄血流と見間違ふ可能性あり<br>・ 連続の式は不正確     |
| MR | ・ 低流量低圧較差ASが一般的になる<br>・ MR 血流を大動脈弁狭窄血流と見間違ふ可能性あり  | ・ ドブラ法による volumetric 法は無効<br>・ PHT測定が不正確になる可能性あり |                            | ・ 連続の式は不正確<br>・ PHT測定が不正確になる可能性あり           |
| MS | ・ 低流量低圧較差ASが一般的になる  | ・ ARによる脈圧上昇を抑制する可能性あり                            | ・ 石灰化により MR面積の過小評価の可能性あり   |   |
| TR | ・ 熱希釈法を用いた Gorlin の式は無効   | ・ 影響はない  | ・ 影響はない                    | ・ 熱希釈法を用いた Gorlin の式は無効                     |

(Unger P, et al. 2011<sup>676)</sup>, 2016<sup>677)</sup> より改変)

©2011 BMJ Publishing Group Ltd. & British Cardiovascular Society ©2016 Springer Nature. <https://www.nature.com/nrcardio/>

が、すべての病変の全体的な影響をもとに手術適応を判断されるべきである。従って、運動耐用能や最大酸素摂取量、安静および運動負荷時の心室機能や肺高血圧の評価、BNP値などが治療方針決定に有用である可能性がある<sup>678, 679)</sup>。

## 2. 各論

### 2.1 大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症 (ASR)

単独のASまたはARにおいては、重症度分類に基づいた手術適応基準が各ガイドラインにおいて提唱されているのに対して、ASRに関する研究は少なく治療ガイドラインは明らかにされていない。このため、より重症な弁膜症の治療ガイドラインに基づいた管理および治療方針の決定が行われていると想定される。しかし、ASRは単独ASまたは単独ARとは異なる臨床経過をたどる可能性がある。過去の研究によれば、ASとARがともに中等症のASRであっても、その予後は重症ASと変わらないと報告されている<sup>680-682)</sup>。ASRの特徴であるASによる圧負荷とARによる容量負荷が、中等度であっても複合的に予後へ影響する病態を生じるためと考えられる。ASRではASの圧負荷によって求心性肥大が生じ、ARの容量負荷によって遠心性肥大を生じるため、単独ASおよび単独ARに比較して心筋重量が増大する<sup>680-682)</sup>。従来から心筋重量の増加は心疾患の予後と関連することが知られており、心筋重量の増大がASRの複合的な病態の重症度を反映している<sup>683, 684)</sup>。高度心肥大は左室拡張機能を低下させるが、ARによる容量負荷によって左室拡張期圧を急激に増加させ、心不全症状を顕性化させる<sup>685)</sup>。ASRでは弁膜症の進行がなくても症状が認められるようになることがあり、弁疾患よりも拡張機能障害の進行が原因であると考えられる<sup>680-682)</sup>。このように、従来のASもしくはARのガイドラインではASR患者の管理には不十分である。ASRでは弁膜症の重症度評価に加えて心筋重量や拡張機能評価を行い、中等症弁膜症ではなく重症ASに相当するより厳密な経過観察が推奨される。

### 2.2 僧帽弁狭窄症兼閉鎖不全 (MSR)

MSとMRが合併するメカニズムにはリウマチ性変化と高齢化による僧帽弁輪部の石灰化を含めた変性によるもの

のなどが知られている。これらのメカニズムを同定することが重要である。それが重症度評価とともに外科治療の選択肢にも影響する。リウマチ性の特徴は、交連部や時に弁下部組織に至る癒合と石灰化であり、変性性の特徴は弁輪の石灰化で、交連部の癒合を起こすことは少ない。しかし高齢者では、僧帽弁複合体の石灰化が高度になるため、鑑別が困難な場合がある。石灰化の分布をよりの確に診断するためには、心エコー図検査だけでなくCT検査を使う試みもなされている。

両者の合併は、ドプラ法による重症度評価に影響を与える。MRは左室への流入血流量を増やし拡張期の僧帽弁圧較差を増大させ、MS重症度は過大評価される。重症度診断には、単一のドプラ指標によるのではなく、自覚症状も含めて総合的に診断するように注意が必要である。心エコー図検査による心内圧推定だけでなく、心カテーテル検査による侵襲的な圧測定が重症度評価に役立つ場合がある。連合弁膜症は血行動態の評価も複雑だが、手術至適時期についてエビデンスが少ない。至適手術時期の検討には弁膜症チームによる多角的な視点が求められる。

また手術方法の選択にも慎重な検討が必要である。リウマチ性MSが主な病態で中等症以下のMRが合併している場合には、PTMCで治療可能だが、合併しているMRが重症の場合はPTMCは禁忌である。さらにリウマチ性の病変に弁形成術を考慮する場合には、高度な技術が必要なことに十分な注意が必要である。逆に高度MRに中等度なMSが合併している場合に、弁形成術でたとえ逆流は停止しても狭窄を悪化させると術後の自覚症状に影響を与える。術前評価だけでなく、術中TEEによる評価が求められる。

### 2.3 大動脈弁狭窄症 (AS) 兼僧帽弁逆流症 (MR)

#### 2.3.1 病態生理

近年、重症AS患者に対してSAVRに加え、TAVIが可能となったが、合併する中等症以上のMRの存在がSAVRかTAVIかの選択に大きく関わる<sup>686)</sup>。この連合弁膜症の病態としては、「ASは過小評価」し「MRは過大評価」する傾向にあることを念頭において評価することが重要である。ASにより左室収縮期圧が上昇するためMRは増悪・過大評価し、逆にMRにより大動脈弁通過血流量が減少するためASは過小評価する<sup>687)</sup>。

### 2.3.2

## 診断・手術適応

病態生理を念頭においた上で、ASの重症度はCTでの大動脈弁石灰化の程度なども考慮に入れて評価すべきである。ただし、ASが僧帽弁に対する介入のみで改善することはないが、MRは大動脈弁に介入することで改善する場合があるため、この連合弁膜症では特にMRの評価に注意を払う必要がある。つまり重症MRに対して手術適応がある場合は、ASが中等症以上であれば二弁置換術を行うことが推奨されるが、重症ASの場合は、MR（特に中等症の場合）に対して外科的介入が必要かどうかは、大動脈弁置換のみでMRの改善がどの程度期待できるかによって決定される<sup>686, 688, 689</sup>。MRの原因に関しては、ASによる左室機能不全に伴う二次性MRの他、弁逸脱や弁尖の変性、弁輪石灰化に伴う一次性MRも認める。重症ASによる左室機能低下を伴っている場合は、MRは二次性（機能的）の要素が強く、術後に左室機能が改善することでMRが改善することがある。一方、弁尖の器質的変化が強い場合や僧帽弁輪拡大・心房細動を伴う症例では術後のMRが改善しにくいいため、心エコー図検査で術前の僧帽弁形態評価を入念に行うことが重要である<sup>690, 691</sup>。

## 2.4

## 大動脈弁閉鎖不全症（AR）兼僧帽弁閉鎖不全症（MR）

### 2.4.1

#### 病態生理

この連合弁膜症では両病変ともに左室に容量負荷が生じるため左室拡大を来す。圧負荷の程度に関しては、どちらの弁膜症が主体かによって異なる。

### 2.4.2

#### 診断・手術適応

逆流の重症度評価に関して、心エコー図検査におけるvolumetric法は使用できず、AR・MR共にPISA法で評価する方が良い。ARに関しては心臓MRIの位相コントラスト法を利用するとより正確に求めることができる。

無症候性ARと無症候性MRとでは、手術の適応となる左室サイズやLVEFの基準が異なるため、手術適応はより重症である弁膜症に合わせて考える。ARとMRの重症度を慎重に判断することが重要であるが、重症度が同程度の場合は判断が難しい。重症MRで手術適応がある場合、中等症以上のARに対しては同時手術が推奨される。一方、重症ARで手術適応がある場合、中等症のMRに関しては、AS + MRの場合と同様、MRが一次性（器

質的）か二次性（機能的）かを見分けることも術式選択の際に重要である。重症ARによる左室拡大に起因した二次性（機能的）MRの場合は、ARが修復されるとMRも改善することが期待されるからである。術式に関しては、MRに対して僧帽弁形成術が可能かどうかをTEEを用いて判断する必要がある。

## 2.5

## 大動脈弁狭窄症（AS）兼僧帽弁狭窄症（MS）

### 2.5.1

#### 病態生理

ASとMSの合併は、原因のほとんどがリウマチ性であったが、近年の高齢化に伴い退行性・変性AS + MSの数が増加している。この連合弁膜症では、MSにより左室充満は低下し、AS単独よりも大動脈弁通過血流量が減少するため「ASを過小評価」する傾向にある。また、MSに関しても重症ASにより左室拡張末期圧が上昇すると、左房-左室圧較差を過小評価するため、「MSを過小評価」する傾向にある。

### 2.5.2

#### 診断・手術適応

MSの重症度評価に関しては、圧較差のみならず2D/3D心エコー図検査を駆使した連続の式やトレース法からMVAを求めることが重要である。ASに関しては、過小評価するため、CTでの大動脈弁石灰化の程度なども考慮に入れて評価すべきである。また、左室肥大の程度もASの重症度評価の一助となる。

治療介入に関しては、リウマチ性の場合、ASが軽度で僧帽弁がPTMCに適する場合はPTMCをまず考慮すべきである。PTMCでMSが軽減したのちにASを再評価する。

一方、退行性・変性の場合は、僧帽弁は弁尖よりも弁輪の高度石灰化を伴う。高度弁輪石灰化例では、人工弁の縫合が難しく、手術リスクが高くなる。MSの重症度を慎重に評価し、高齢でMSが中等症以下の場合は、ASに対する介入のみを行うことも考慮される。その場合、TAVIも選択肢となる。MSが重症の場合はASに対する介入のみでは予後不良となる<sup>692</sup>。

# 第11章 人工弁置換術後

## 1.

### 人工弁の種類と選択

人工弁には機械弁、生体弁がある。機械弁は耐久性に優れているが、生涯にわたり抗凝固療法が必須である。それに対して生体弁は抗凝固療法が必須ではない反面、耐久性の問題がある。耐久性は手術時の年齢に依存する。ただそれぞれの欠点を補うように進歩があり、また弁膜症に対するカテーテル弁置換術の出現と普及、さらにはわが国における高齢化、長寿化といった社会的状況もあり、人工弁の選択はよりさまざまな因子を考慮する必要があり、それらの情報を患者と共有しながら最終的には患者の意思にゆだねられる必要がある<sup>2,3)</sup>。

## 1.1

### 機械弁の種類と進歩

歴史的にはボール弁、傾斜ディスク弁などが使用されてきたが、現在使用されている機械弁はすべて2葉弁である。耐久性の面では生体弁に比し格段に優れている。しかしながら機械弁では一生抗凝固療法を続けられないということが最大の欠点である。そのため、ある一定の出血と血栓塞栓のリスクが伴い、その頻度は生体弁より高い。

機械弁の近年における進歩としては、血栓形成性の低いOn-X弁が挙げられる。血栓塞栓症のリスクが高い症例群における低用量 (INR: 1.5~2.0) と標準 (INR: 2.0~3.0) ワルファリン群のランダム比較試験では<sup>693)</sup>、低用量群で有意に出血性合併症が少なく、一方、脳梗塞、死亡率は両群で同等であった。また、血栓塞栓症リスクの低い患者群における、2剤抗血小板療法と標準ワルファリンのランダム比較試験では、2剤抗血小板療法群で、血栓塞栓症と人工弁血栓の発生率が高かったため試験は中止された<sup>694)</sup>。

## 1.2

### 生体弁の種類と進歩

生体弁にはウシ心膜弁とブタ弁がある。生体弁の長期予後に関する報告では<sup>408)</sup>、60歳以上の症例において20年以上の耐久性が示された。ウシ心膜弁とブタ弁の血行動態を比較した研究は多くあり、その結果は総じてウシ心膜弁がブタ弁に比し、人工弁の圧較差が小さく、EOAが大きいの<sup>695)</sup>。しかしながら両者で左室心筋重量の減少度に差があることを示した研究は少なく、10年生存率も同等であった<sup>696)</sup>。

ウシ心膜弁にはステントポストの内側に心膜がついている通常の内巻き弁と外側に心膜がついている外巻き弁がある。外巻き弁の特徴はその血行動態の優位性であるが<sup>697)</sup>、10年以上の長期成績を示す報告はほとんどなく今後の研究がまたれる。また外巻き弁に対してTAVIでvalve-in-valveを行う場合は、その構造上、冠動脈口閉塞のリスクは内巻き弁より高いと考えられ、施行においては冠動脈口の弁輪からの距離や、バルサルバ洞の大きさ等を考慮することが重要である<sup>698)</sup>。

生体弁の弁尖には、SVDを防ぐためさまざまな抗石灰化処理を施してあるが、最近、ウシ心膜弁に特殊な心膜を用いた生体弁が使用可能となった。心膜は固定処理時ならびに保存時に不安定なアルデヒドにさらされるが、それが体内でカルシウムと結合してしまう。その不安定なアルデヒドをキャッピング処理により恒久的にブロックする手法であり、動物実験では優れた抗石灰化効果が認められた<sup>699)</sup>。臨床での成績はまだ少ないが<sup>700)</sup>、特に若年者のSVD回避効果が期待される。

## 1.3

### 人工弁の選択 (表46)

AVRにおける機械弁と生体弁の長期予後を比較した研究は複数みられる。若年者 (報告により55歳以下~65歳以下) では、機械弁で有意に生存率が高いという結果がある<sup>701-703)</sup>。一方、どの年齢層においても生存率に差はなかったとの報告もある<sup>704,705)</sup>。再手術は生体弁で多く、出



表 46 人工弁の選択に関する推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 機械弁および生体弁の長所・欠点を患者に十分説明したうえで、患者による最終的な人工弁選択                    | I     | C        |
| ワルファリンが禁忌、またはワルファリンコントロールが十分に行える状況にない(服薬コンプライアンス、遠隔地)場合の生体弁の選択 | I     | C        |
| 妊娠出産を希望する女性に対する生体弁の選択  | IIa   | C        |
| 大動脈弁位では60歳未満、僧帽弁位では65歳未満に対する機械弁の選択                             | IIa   | C        |
| 大動脈弁位では65歳以上、僧帽弁位では70歳以上に対する生体弁の選択                             | IIa   | C        |
| 十分な抗凝固療法のコントロール下で生じた、機械弁血栓に対する再手術における生体弁の選択                    | IIa   | C        |

血や梗塞イベントは機械弁で多いと報告されている。

実際の使用状況に関しては、年齢が高くなるに伴い生体弁の割合が高くなり、また近年、生体弁の割合が増えていることが英国から報告されている<sup>706)</sup>。わが国においても2013～2014年JCVSDからのデータでは、50歳代では生体弁の割合が2割、60歳代では6割、70歳を超えると9割以上であった<sup>707)</sup>。

2017年のAHA/ACCガイドラインのアップデートでは<sup>2)</sup>、50歳以下を機械弁の選択、70歳以上を生体弁の選択としており、その間の年齢の患者に対しては個々に決定することとしている。一方2017年のESC/EACTSガイドラインでは、機械弁の選択を大動脈弁では60歳以下、僧帽弁では65歳以下、生体弁の選択を大動脈弁では65歳以上、僧帽弁では70歳以上としている。当ガイドラインはESC/EACTSと同様、大動脈弁では65歳以上で生体弁、60歳未満で機械弁、僧帽弁では70歳以上で生体弁、65歳未満で機械弁を推奨する(推奨クラスIIa)。医師はそれぞれの人工弁の長所・欠点を熟知したうえで年齢だけでなく、患者の希望(スポーツ希望等のライフスタイル、妊娠出産等)、患者の合併疾患(出血性疾患、血栓塞栓症等)、病院へのアクセス、服薬コンプライアンス等を考慮する。ワルファリンコントロールが十分に行える状況にない患者(服薬コンプライアンス、遠隔地)(推奨クラスI)、妊娠出産希望の女性(推奨クラスIIa)には生体弁を推奨する。他の弁にすでに機械弁が用いられている場合は、機械弁を選択することが多いが、患者の年齢な

ども考えて最終的に判断する。また、十分なワルファリンコントロール下でも血栓弁を生じた機械弁患者の再手術には生体弁を推奨する(推奨クラスIIa)。どの場合も、十分に患者に情報提供を行い、患者・家族・医師で話し合い、最終的には患者の判断にゆだねる(推奨クラスI)<sup>2)</sup>。今後TAVI弁の長期の耐久性、若年者に対する生体弁の耐久性の改善、また機械弁の長期の抗血栓性のデータが明らかになるに従い、人工弁の年齢カットオフは変化していく可能性がある。若年者に生体弁を選択したときには、第二、第三の介入をどのように行うのかについてある程度の予測を患者に伝えておくことも重要である。

透析患者に対する人工弁の選択は議論のあるところである。2006年ACC/AHAガイドライン<sup>708)</sup>では、人工弁耐久性に注意する疾患として腎機能障害、特に維持透析下にある症例に対する弁置換術に言及している。生体弁では石灰化によるSVDが、機械弁では出血合併症が多いことが知られているが、最近の研究<sup>709,710)</sup>では、両者の成績に差はなく、維持透析症例に生体弁を避ける必要はないとも報告されており、まだ結論は出ていない。個々の症例で話し合っ決めてしかなく、今回のガイドラインでは、どちらかの弁を推奨するというはしない。

大動脈弁位の生体弁置換術後のSVDに対するカテーテル治療(valve-in-valve)が行われるようになり、今後、生体弁選択の時期がより若年化する可能性もある。また将来のvalve-in-valveの可能性をふまえて、初回SAVR時における弁の選択(サイズや種類)が重要になってくる。

## 2.

### 人工弁置換術後症例の診断・治療・フォローアップ

#### 2.1

#### 人工弁機能の評価とフォローアップ

人工弁置換を行うということは、新たに人工弁置換という病的状態になるということであり、定期的なフォローアップを必要とする。

##### 2.1.1

##### 基本的経過観察

すべての人工弁置換後症例は生涯にわたり経過観察され、人工弁機能不全や心機能低下、他の自己弁病変の進行を早期発見できるようにフォローする必要がある。したがって、症状がなくても、定期的なTTEによるフォローは必要である。術後フォローアップTTEは約30日以内にそして術後1年、その後は1年ごとに検査を行う<sup>528)</sup>。

特に、術後10年以上経過した症例では、心エコー図検査による弁の劣化に関するフォローアップは重要である。新規症状が出現した場合にはその原因を究明するために、ただちにTTEを行う。

人工弁機能不全やIEが疑われる症例ではTEEを行う<sup>711,712</sup>。人工弁の血栓やパルス形成による狭窄弁が疑われた場合には弁透視や心臓CTが有用である<sup>712</sup>。

### 2.1.2 血栓弁が疑われた場合

新たに息切れを訴える症例で血栓による狭窄弁が疑われた場合にはTTE、TEE、弁透視、心臓CTを行い迅速に診断を確定する。血栓弁は多くの場合機械弁で問題となるが、生体弁での報告もある<sup>713,714</sup>。臨床的に症状のない生体弁の血栓はCTで指摘されることも多く<sup>71</sup>、近年TAVIで多く報告されている。血栓が経弁圧差の上昇をもたらす<sup>715</sup>。

### 2.1.3 溶血と弁周囲逆流

人工弁置換術後症例で溶血が疑われた場合には、TTEで弁周囲逆流が指摘されなくてもTEEを行うべきである。弁周囲逆流の原因がIEによる場合、または繰り返し輸血を必要とする貧血や症状を有する場合には再手術を考慮する。

## 2.2 抗血栓療法

### 2.2.1 機械弁例における抗血栓薬の選択とコントロール (表47)

機械弁置換術後患者では全例にワルファリンによる抗凝固療法が必要となる。(推奨クラスI)しかし、ワルファリン投与下においても年間1~3%程度に血栓塞栓症の合併が認められる<sup>716</sup>。欧米のガイドライン<sup>234,386</sup>では現在、第二世代二葉弁(Carbomedics弁、ATS弁やSt. Jude Medical弁など)では大動脈弁位でINR 2.5 (2.0~3.0)、僧帽弁位でINR 3.0 (2.5~3.5)を推奨している。塞栓症既往、心房細動、MSおよびLVEF<35%の場合は塞栓症のリスクと判断し、INRは通常より0.5ほど高値で設定される。また、ボール弁などは米国で3.0 (2.5~3.5)または欧州で3.5 (3.0~4.0)が推奨されている。さらにワルファリンに加えてアスピリン75~100 mgの併用が推奨されている。しかし、日本人は欧米人と比較して、出血合併症のリスクが高く塞栓症のリスクは低いことが古くから知られており、ワルファリンの至適治療域や抗血小板薬の併用に関しては、欧米のデータをそのまま流用す

表 47 人工弁例に対する抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| <b>機械弁</b>   |       |          |
| ワルファリンによる永続的な抗凝固療法<br>(ワルファリンコントロールのINRの目安)<br>・大動脈弁位：INR 2.0~2.5<br>・大動脈弁位かつ塞栓症リスク有り：INR 2.0~3.0<br>・僧帽弁位：INR 2.0~3.0 | I     | B        |
| 適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対する、INR 2.5~3.5を目標としたワルファリン投与   | IIa   | C        |
| 適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対する、アスピリンの併用  | IIb   | C        |
| アスピリン単独投与  | III   | B        |
| DOACの使用  | III   | B        |
| <b>生体弁</b>   |       |          |
| 術後3ヵ月未満の症例に対する、INR 2.0~2.5でのワルファリンによる抗凝固療法   | IIa   | B        |
| TAVI後6ヵ月未満におけるアスピリン75~100 mg + クロピドグレル75 mgの併用投与後、アスピリンまたはクロピドグレル単剤投与の続行   | IIa   | C        |

ることはできないと考えられる。出血性合併症の多い日本人においては全例に推奨されるのではなく、個々の症例で検討すべきである。また、コーティングやヒンジ部分が改良されたOn-X機械弁では、大動脈弁位においてワルファリン低用量INR 1.5~2.0と常用量のランダム化比較試験(PROACT試験)<sup>693</sup>で低用量でも塞栓症のイベント発生率は上昇せず出血イベントを抑制したとの成績もみられる。本ガイドラインでは、大動脈弁位に対してはINR 2.0~2.5、僧帽弁位および塞栓症リスクのある大動脈弁位に対してはINR 2.0~3.0を推奨し、抗血小板薬の併用は推奨しない。適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した患者に対しては、INRを2.5~3.5にコントロールする(推奨クラスIIa)ことやアスピリンの併用を考慮してもよい(推奨クラスIIb)。

人工弁に対するDOACの使用については、機械弁術後症例に対するワルファリンとDOACのランダム化比較試

験<sup>718)</sup>において、塞栓症、出血イベントともDOACで有意に多く、機械弁患者に対するDOACは推奨できない(推奨クラスIII)。

### 2.2.2

#### 生体弁における抗血栓薬の適応と選択(表47)

生体弁植込み後、3～6ヵ月以内は血栓塞栓症のリスクが高いとされている<sup>719-721)</sup>。3ヵ月間よりも6ヵ月間の抗凝固療法の方がより脳梗塞発症や死亡が少ないという報告<sup>719)</sup>もあり、最低3ヵ月、出血のリスクがなければ6ヵ月のワルファリンによる抗凝固療法(PT-INR 2.0～2.5)が推奨される(推奨クラスIIa)。それ以降は、危険因子を持たない症例では抗凝固療法を行わないが、血栓塞栓症の危険因子を合併する場合には抗凝固療法(PT-INR 2.0～2.5)を継続することを考慮する。ASの治療においては、低侵襲なカテーテルによるTAVIの普及がめざましい。TAVI術後は従来6ヵ月の抗血小板薬2剤投与、その後一生抗血小板薬単剤投与が推奨される(推奨クラスIIa)。近年、TAVI術後人工弁血栓症が7～40%で認められると報告され<sup>715, 722, 723)</sup>、うち18%に顕在化した弁開放制限を来すとされている<sup>723)</sup>。これを受けて2017年AHA/ACCガイドラインでは、出血のリスクが低い患者において術後3ヵ月の抗凝固療法を推奨している<sup>234)</sup>。一方で、わが国からもTAVI患者の9.3%で30日以内の人工弁血栓症を認めたという報告があるが、その後の長期予後は抗凝固療法を追加せずとも人工弁血栓症を認めなかった群と差を認めなかったと報告されている<sup>73)</sup>。高齢者では転倒のリスクも高く、欧米人よりも出血イベントが多いわが国では術後抗凝固を追加する判断は慎重にすべきであり、現時点では従来どおり、6ヵ月の抗血小板薬2剤投与、その後一生抗血小板薬単剤投与を推奨する(推奨クラスIIa)。この推奨は、今後、エビデンスの蓄積により変化していく可能性がある。

### 2.2.3

#### 過剰投与時・出血合併例に対する治療(表48)

ワルファリン投与時にINRが4.5を超えると出血のリスクが上昇する。さらにINRが6.0を超えると急激にリスクが上昇するため、急速な中和を考慮する。INRが4.5～6で出血を認めなければ、まずはワルファリンの中止またはビタミンKの投与を出血のリスクを見極めながら行う。重篤な出血を認めた場合、ビタミンKやプロトロンビン複合体製剤の静注を考慮する<sup>724)</sup>。本ガイドラインでも「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)」<sup>116)</sup>に準じて記載する。抗凝固療法の再開時期については、出血イベントの部位、止血手技や出血の背景因子により決定されるべきである<sup>725)</sup>。

表48 人工弁例における抗凝固薬過剰投与・出血合併症に対する治療の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|---|-------|----------|
| 出血性合併症に対する一般の救急処置                               | I     | C        |
| 出血性合併症の重症度に応じたワルファリン減量または中止と必要に応じたビタミンK投与       | I     | C        |
| ヘパリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたヘパリン減量や中止、および硫酸プロタミンによる中和 | I     | C        |
| 早急にワルファリンの作用を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿の投与              | IIa   | C        |

### 2.2.4

#### 観血的処置時の抗血栓薬の中止

抜歯などの歯科治療においてはワルファリン休業により、血栓性・塞栓性疾患発症のリスクが上昇するとされる<sup>726)</sup>。PT-INR 2.0～4.0であればワルファリン継続下でも重篤な出血性合併症を伴わずに抜歯できることが前向き研究で示されており<sup>727, 728)</sup>、INR 2.5以下での抜歯を勧める報告もある<sup>729)</sup>。本ガイドラインでも「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」と同様に至適治療域にPT-INRをコントロールした上での、ワルファリン内服継続下での抜歯を推奨する。

非心臓手術を実施する患者に対する抗血栓薬の中止については、抗血小板療法は1週間前に中止する。抗凝固療法においては、大きな外科手術を実施する場合にはワルファリンを72時間前までには中止し、INRが1.5以下になったことを確認する必要がある。基本的には、周術期には、INRが2.0未満の期間にヘパリンの持続投与が推奨される。ヘパリンの投与量はAPTTが55～70秒に維持されるように調節し、術前4～6時間前に中止する。術後は活動性の出血がないことを確認の後、可及的すみやかにヘパリン投与を再開し、ワルファリンに移行する。消化管内視鏡による観察時には、抗凝固療法や抗血小板療法を継続する。生検などの低リスク手技時もポリペクトミーなどの高リスク手技時も、ワルファリンを3～4日中止ないし減量しPT-INRを1.5以下に調整する。血栓症や塞栓症のリスクの高い症例ではヘパリンによる代替療法を考慮する。

## 2.3

### 血栓弁の診断と治療

機械弁における血栓弁は弁狭窄/閉塞による心不全や



ショックなどの重篤な状況を生じうる。程度により無症状で、聴診での収縮期雑音や機械弁閉鎖音の鈍化、TTEでの弁開放制限やドプラ所見の異常で発見されることもある。診断はTTEでの圧較差増大および可動性の腫瘤を認めること、弁透視やCTなどでの弁葉の可動性低下などから、総合的に行う。血栓弁と同様に開放制限をきたす病態として、パルサスがあげられる。血栓弁は抗凝固療法の治療経過が不良の場合、術後発症までの期間が短い場合、発症が比較的急激な場合などに疑われるが、血栓とパルサスが合併することもあり両者の鑑別は難しい場合がある。

左心系機械弁における血栓弁の予後は不良であるため、血栓弁による症状が出現した場合の治療は、緊急の初期対応が求められる。低用量血栓溶解療法または緊急手術が選択される(推奨クラスI;表49)。緊急手術の30日死亡率は全体で10~15%と高値であるが、NYHA心機能分類I/II度の患者に限れば<5%であった<sup>730-734)</sup>。2012年までの閉塞性の左心系機械弁血栓溶解療法の30日死亡率は8%で血行動態的成功は70%に認めたとが、塞栓症・出血合併症は14%と高値であった<sup>733)</sup>。一方、近年エコーガイド下での緩徐静注プロトコルを使用した低用量血栓溶解療法に関する研究が発表され、死亡率は2%未満で成功率は90%以上に認め、塞栓症・出血合併症ともに2%未満と報告された<sup>735,736)</sup>。またこのプロトコルでは、NYHA心機能分類III度の症状の強い症例や大きな血栓でも良好な結果であったとされた。ただし、手術か溶解療法にするべきかどうかは患者や施設ごとに判断されるべきである。低手術リスク例、

血栓溶解の禁忌例、大きな血栓(>0.8 cm<sup>2</sup>や>10 mmなどの基準が用いられている)、重症例(血行動態が不安定、NYHA心機能分類IV度)、他の心臓手術を要する症例などでは手術が推奨される。一方、熟練した外科医がすぐに手術を行えない場合や、小さな血栓、血行動態の安定している症例などでは、血栓溶解療法が考慮される。

## 2.4

### 血栓弁以外の人工弁機能不全(狭窄・逆流)

#### 2.4.1

##### 人工弁機能不全の定義と病態

従来、各種人工弁間の構造的相異に加えて、“人工弁機能不全”の定義そのものが報告ごとに異なっていたため、その頻度についても報告によりまちまちであった。このような状況を鑑み、人工弁不全の定義を共有する必要性が高まり、欧米より複数の声明が発表された<sup>528,529,712)</sup>。いずれの定義でもSVD(Structural Valve Deterioration)はIE、弁周囲逆流、PPMとは明確に区別され、あくまでもSVDは人工弁弁尖の構造的異常を指すとされた。大動脈弁位生体弁機能不全に関しては欧州3学会共同声明<sup>528)</sup>の中で、SVDに加え、IE、血栓弁、人工弁周囲逆流などの非構造的な人工弁変性などをまとめて人工弁機能障害(dysfunction)とし、そのうち臨床的影響をもつものを人工弁機能不全(failure)と定義した。

新しい定義では主に心エコーを中心とした狭窄・逆流の重症度分類を正しく評価すること、および症状の有無が重要となる。

機械弁はほぼ永久的に機能するが、時折血栓やパルサス形成による弁機能不全が起こる。パルサス形成は人工弁に用いられている材質に対してのさまざまな炎症反応が原因とされるが、パルサスが足場となって血栓形成が惹起されることも報告されている。生体弁については、通常植込み後5~7年より弁尖の変性や石灰化による弁変性が始まる。その詳細な機序は明らかにされておらず、現時点で生体弁変性を予防する有用な薬物療法は確立されていない。生体弁の弁機能不全(劣化)の表現型としては、狭窄、閉鎖不全、両者の合併がそれぞれ1/3程度と報告されている。僧帽弁のほうがより早期に弁変性が起こりやすい傾向にある。

生体弁にはブタ大動脈弁の弁尖を使用したもの(CE弁、Mosaic弁、EPIC弁)とウシ心膜を使用したもの(Carpentier Edwards Perimount Magna弁)が主に用いられる。いわゆる外巻き弁であるTrifecta、Mitroflow、ステントレス弁のSOLO smart、sutureless弁のPerceval弁、

表 49 人工弁機能不全に対する治療の推奨とエビデンスレベル

|   | 推奨<br>クラス | エビデンス<br>レベル |
|---|-----------|--------------|
| <b>血栓弁</b>  |           |              |
| 左心系機械弁の血栓弁による症状が出現した場合の低用量血栓溶解療法または緊急手術                                   | I         | C            |
| <b>弁狭窄・弁逆流</b>  |           |              |
| 心不全症状のある重症人工弁狭窄症に対する外科的再弁置換術  | I         | C            |
| 心不全症状あるいは溶血をきたす重症人工弁逆流に対する外科的再弁置換術  | I         | C            |
| 手術リスクの高い症例で、有症候性の重症大動脈弁位生体弁狭窄または重症大動脈弁位生体弁経弁逆流に対するカテーテル的 valve-in-valve 術 | IIa       | C            |



Intuity弁などは比較的新しい弁であり、他の外科的生体弁と同様の結果を期待できるかどうかは不明である。特に外巻き弁特有のステント周囲弁尖裂傷の発症については注意を要する<sup>737)</sup>。

現在用いられている経カテーテル生体弁はわが国においては大動脈弁位に限定されるが、ウシ心膜弁 (Sapien弁) ブタ心膜弁 (CoreValve, Evolute) のいずれの弁もクリンプに伴う潜在的な弁尖へのダメージや、非対称性の拡張、弁尖とフレームの相互作用などにより人工弁機能不全の早期発症が危惧されている<sup>738)</sup>。

また、機械弁でも生体弁でも、弁周囲逆流はしばしば術後に認められる合併症である。IE、縫合不全、機械的ストレスなどにより発生する。人工弁周囲逆流は、AVR後5～10%程度、MVR後の10～20%程度認める合併症であるが、その多くは無症候性である。人工弁周囲逆流を有する患者の10%に弁逆流による心不全症状や溶血性貧血を認める<sup>739)</sup>。

#### 2.4.2 人工弁機能不全の診断

人工弁機能障害の診断は心エコー図検査が中心となるが、ときにCTやMRIが有用である。CTは血栓とパンスの鑑別や、人工弁周囲逆流の把握に有用である<sup>740)</sup>。

MRIを用いた人工弁逆流流量定量は、特に肺動脈弁位人工弁閉鎖不全の診断に重要である<sup>741)</sup>。

透視画像による構造の把握は、機械弁の弁葉の動きの評価、生体弁のステントストラット形態、人工弁周囲の石灰化を評価するときに有用である<sup>742)</sup>。開放および閉鎖角については各人工弁で正常値が規定されており、Carbomedics弁などの二葉機械弁は75～90度が正常開放角である。また弁輪の過剰な動き(>15度)は離開(dehiscence)として認識され、通常、高度弁周囲逆流を伴う。原因が感染であるかどうかを評価するためにはガリウムシンチやPET CTが有用である<sup>743)</sup>。

#### a. 人工弁狭窄の診断

人工弁開放の程度は主に心エコー図検査や心臓MRIを用いてEOAを求めるが、左室流出路の正確な測定が困難な場合はDVI (Doppler velocity index) などを用いて狭窄の有無、程度を評価する。EOAはそれぞれのサイズの弁において正常値が発表されており、それより-1SD以下の場合を中等症人工弁狭窄、-2SD以下の場合を重症人工弁狭窄という<sup>712)</sup>。または大動脈弁位人工弁では、最大流速4 m/秒以上、EOA 0.8 cm<sup>2</sup>以下、僧帽弁位人工弁では、最大流速2.5 m/秒以上、EOA 1.0 cm<sup>2</sup>以下で重症人工弁狭窄と診断する(表50)。

表50 人工弁機能不全 狭窄病変の重症度指標

|  | 正常               | 狭窄の可能性あり           | 有意狭窄               |
|--|------------------|--------------------|--------------------|
| <b>大動脈弁位人工弁</b>                              |                  |                    |                    |
| 加速時間 (ミリ秒)                                   | < 80             | 80～99              | ≥ 100              |
| 最大血流速度 (m/秒)                                 | < 3.0            | 3.0～3.9            | ≥ 4.0              |
| mPG (mmHg)                                   | < 20             | 20～34              | ≥ 35               |
| フォローアップ中のmPG上昇 (mmHg)                        | < 10             | 10～19              | ≥ 20               |
| EOA (cm <sup>2</sup> )                       | > 1.1            | 0.8～1.1            | < 0.8              |
| 計測したEOAと各人工弁における正常AVAの比較                     | reference ± 1 SD | < reference - 1 SD | < reference - 2 SD |
| DVI (VT <sub>LVOT</sub> /VT <sub>AV</sub> )  | > 0.30           | 0.25～0.30          | < 0.25             |
| <b>僧帽弁位人工弁</b>                               |                  |                    |                    |
| ジェットPHT (連続波ドブラ法) (ミリ秒)                      | < 130            | 130～200            | > 200              |
| 最大血流速度 (m/秒)                                 | < 1.9            | 1.9～2.5            | > 2.5              |
| mPG (mmHg)                                   | ≤ 5              | 6～10               | > 10               |
| フォローアップ中のmPG上昇 (mmHg)                        | < 5              | 5～12               | > 12               |
| EOA (cm <sup>2</sup> )                       | > 2.0            | 1.0～2.0            | < 1.0              |
| 計測したEOAと各人工弁における正常MVAの比較                     | reference ± 1 SD | < reference - 1 SD | < reference - 2 SD |
| DVI (VT <sub>PMV</sub> /VT <sub>LVOT</sub> ) | < 2.2            | 2.2～2.5            | > 2.5              |

DVI: Doppler velocity index, VTI: velocity-time integral

PPMは人工弁の機能不全そのものではなく、体格に比較して小さなEOAしか取れない弁が移植された場合に診断する。よって術後早期に比較的高い圧較差が記録されるような場合にはPPMを疑う。中等症PPMは比較的良好(20~70%) 遭遇するが、重症PPMはまれ(2~10%) とされる。重症PPMは大動脈弁位でEOA index < 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), < 0.55 cm<sup>2</sup> (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), 僧帽弁位でEOA index < 0.90 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), < 0.75 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) の時に診断する。

### b. 人工弁逆流の診断

機械弁においては回旋軸 (pivot) の部位や周縁 (rim) 内側から少量の生理的逆流ジェットを認めるが、パンヌスや血栓、疣腫などにより病的経弁逆流を認めることがある。また生体弁においても少量であれば生理的逆流を弁中央から認めることがあるが、弁尖の変性が進めば病的逆流へと進行する。

機械弁においても生体弁においても表51に示すように同一の基準で重症度を決定する<sup>711,712)</sup>。また近年のTAVIの症例数の増加によりTAVI後弁周囲逆流については独立した診断基準が提唱されている<sup>291)</sup>。人工弁周囲逆流についてはその局在を大動脈弁-僧帽弁線維性連続の中央

を12時として、大動脈弁・僧帽弁とも時計方向に時刻をつけていく。

重症度判断基準は主に心エコー図検査によって行われるが、人工弁に用いられる金属構造に起因する音響陰影によってTTEのみでは評価しにくいこともしばしばあり、そのような場合、TEEが有用である。特に僧帽弁位人工弁周囲逆流の診断には、TEEでのみ正しい診断が可能となる。一方、大動脈弁位人工弁逆流は部位によってはTTEのほうが正確に逆流を検出できることがある。TTEおよびTEEを用いても人工弁逆流の定量化は難しいことが多く、しばしばMRIを用いた血流定量評価が重症度判定に役立つ。

### 2.4.3

#### 人工弁機能不全に対する外科的またはカテーテル的治療の適応

重症の人工弁狭窄症/人工弁逆流は、心不全および溶血を引き起こす。これらの症状がみられた場合、外科的またはカテーテル的治療の適応を考慮する。

#### a. 外科治療とカテーテル治療

弁周囲逆流を含む重症人工弁機能不全に対しては、外科的再手術が唯一の治療法であったが、近年カテーテル

表 51 人工弁機能不全 逆流病変の重症度指標

|   | 軽症     | 中等症       | 重症     |
|---|--------|-----------|--------|
| 大動脈弁位人工弁                                      |        |           |        |
| ARジェット幅 (カラードブラ法)                             | 狭い     | 中間        | 広い     |
| ジェットPHT (連続波ドブラ法) (ミリ秒)                       | > 500  | 200~500   | < 200  |
| 弁周囲径に対する弁周囲逆流の割合 (%)                          | < 10   | 10~29     | ≥ 30   |
| 縮流部幅 (cm)                                     | < 0.3  | 0.3~0.6   | > 0.6  |
| EROA (cm <sup>2</sup> , PISA法)                | < 0.10 | 0.10~0.29 | ≥ 0.30 |
| 逆流流量 (mL/beat, volumetricまたはPISA法)            | < 30   | 30~59     | ≥ 60   |
| 僧帽弁位人工弁                                       |        |           |        |
| MRカラージェット (カラードブラ法)                           | 少ない    | 中間        | 多い     |
| 肺静脈血流   | 収縮期優位  | 収縮波減高     | 逆行性収縮波 |
| 僧帽弁流入血流速 (m/秒)                                | —      | —         | ≥ 1.9  |
| DVI (VTI <sub>PMV</sub> /VTI <sub>LVO</sub> ) | < 2.2  | 2.2~2.5   | > 2.5  |
| 縮流部幅 (cm)                                     | < 0.3  | 0.3~0.59  | ≥ 0.6  |
| 弁周囲径に対する弁周囲逆流の割合 (%)                          | < 10   | 10~29     | ≥ 30   |
| EROA (cm <sup>2</sup> , PISA法)                | < 0.20 | 0.20~0.39 | ≥ 0.40 |
| 逆流流量 (mL/beat, volumetricまたはPISA法)            | < 30   | 30~59     | ≥ 60   |

DVI: Doppler velocity index, VTI: velocity-time integral

治療のオプションが登場した。カテーテル治療には生体弁の狭窄症、弁周囲を除く逆流症に対する valve-in-valve や機械弁・生体弁両方の弁周囲逆流に対するカテーテル的閉鎖術などがある。

大動脈弁位の外科的再置換術は良好な成績が示されているものの<sup>744, 745)</sup>、初回 AVR にくらべると手術死亡率が高いという報告もある<sup>746)</sup>。Valve-in-Valve International Data Registry の報告では、手術リスクの高い症例に対する valve-in-valve 459 人の手術死亡率は STS スコアによる予測死亡率よりも低かったことが示されている<sup>747)</sup>。一方で、再 AVR と valve-in-valve の成績が同等であるという報告もある<sup>748, 749)</sup>。また、小さな外科生体弁や、もともと PPM のある症例に valve-in-valve を行うと予後が悪いという報告もある<sup>747, 750)</sup>。外科的再置換術か valve-in-valve かの選択は、弁膜症チームで外科的生体弁のサイズ・種類、バルサルバ洞の解剖学的適合性、手術リスク等を考慮して、症例ごとに決定されるべきである。

僧帽弁位の劣化した生体弁内にカテーテル弁を植え込む mitral valve-in-valve は、2020年3月現在わが国では承認されていないが、海外の後ろ向き観察研究で再 MVR と比較して、対象がより高リスクであったにも関わらず外科手術と同様の1年生存率を示したという報告がある<sup>751)</sup>。

弁周囲逆流に対する外科的手術には、再弁置換術とパッチなどを用いた部分的修復術があり、患者の手術リスクや、リークの範囲などを考慮して選択する。弁周囲逆流に対する外科的手術を施行した190人の長期フォローアップ研究では、手術死亡率が7%、10年生存率が56%、10年弁周囲逆流再発率は32%であった<sup>752)</sup>。122人の長期フォローアップ報告では、30日死亡率が10.7%、12年生存率が39%であった<sup>753)</sup>。いずれの研究でも術前に2回以上の心臓手術を行っていることが危険因子であった。一方、カテーテル的弁周囲逆流閉鎖術は、長期成績がまだ示されていないが、良好な短期成績が報告されている。308人の報告では、91%で閉鎖デバイス留置に成功し、在院死亡率は3.9%であった。フォローアップ期間の中央値は110日で、最終フォローアップ時に25.3%の患者で中等症以上の弁周囲逆流が認められた<sup>754)</sup>。カテーテル的弁周囲逆流閉鎖術は、2020年3月現在わが国では承認されていない。

## b. 人工弁機能不全による狭窄・逆流に対する治療適応 (表49)

心不全症状のある重症の人工弁狭窄症・人工弁逆流に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI)。重度の溶血をきたす人工弁逆流(多くは弁周囲逆流)に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI)。また、手術リスクの高い、有症候性の重症大動脈弁位人工弁狭窄症または重症大動脈弁位経弁逆流に対して、カテーテル的 valve-in-valve 術を行う(推奨クラスIIa)。

無症状重症人工弁狭窄症/人工弁逆流に対しては、自己弁の際の適応を参考にしながら、再手術であるというリスクも考慮に入れ、適応を弁膜症チームで慎重に決定する。

### 2.4.4. 内科治療

PPMあるいはSVDに起因する狭窄や、人工弁周囲逆流およびSVDに起因する逆流の場合、程度が中等度であれば利尿薬や降圧薬を中心とした一般的な心不全薬物療法にて管理することが可能である。

一方、人工弁周囲逆流では、機械的溶血に起因する重症貧血を呈することがある<sup>739)</sup>。溶血性貧血は重症であれば外科治療を検討するが、しばしば再手術が難しい。そのような場合は輸血で対処するしかないが、頻回の輸血はヘモクロマトーシスの発症、不規則抗体の発現などのリスクがある。溶血性貧血の場合、造血能は増幅されていることが通常であるが、エリスロポエチンや鉄剤の投与が有効であることがしばしばある。また溶血は人工弁と生体組織の間の僅かな間隙を血液が通過する際に起こるため、血球の受けるストレスを軽減させるためにβ遮断薬の投与が有効であることもある<sup>755)</sup>。β遮断薬の投与により徐脈となる場合は、ペースメーカー挿入が必要となることもある。

人工弁IEに対する治療はIEの治療の項(第13章5. IEの予防)に詳細は譲るが、弁輪部膿瘍の存在、人工組織への感染などから通常の抗生物質では治療に難渋することが多い。

## 第12章 弁形成術後

### 1. 僧帽弁形成術

#### 1.1 術後の評価とフォローアップ

僧帽弁形成術後の評価には心エコー図検査が用いられる。評価の際は術前の心機能と病変の部位および病態、それに加えられた手術手技とその時期を理解して行う。

##### 1.1.1 手術室でのTEE

大動脈遮断解除後、循環動態が安定した後に評価を行う。軽度でも残存逆流を認める例では、完全に逆流の制御された例と比較して、再手術率が高いと報告されている<sup>171)</sup>ことから、逆流は完全に制御されることが望ましい。再度心停止として修復をする指標としてカラードプラ法で描出された残存逆流ジェット最大面積 $\geq 2\text{ cm}^2$ があるが<sup>756)</sup>、ジェット面積は血圧やエコー装置の設定などの影響を受けることに注意が必要である。縮流部幅 $\geq 3\text{ mm}$ は中等症以上の逆流<sup>33)</sup>を示し、再修復の指標となる<sup>757)</sup>。軽症を超える逆流がある場合や、軽症以下の逆流であっても、流速の速い逆流ジェットが人工弁輪に強く当たるなど、溶血の原因となる可能性が高い場合、MSが疑われる場合(左房-左室mPG $\geq 7\text{ mmHg}$ または最大圧較差 $\geq 17\text{ mmHg}$ が指標<sup>758)</sup>)は再度心停止として再形成もしくはMVRを考慮する。収縮期の前尖の前方移動(SAM)は左室流出路の狭窄とMRの原因となる。左室の容量負荷、陽性変力作用薬の減量、中止、 $\beta$ 遮断薬の開始などを行いSAMの消失を図るが、効果のない場合は再度心停止として修復を行う<sup>196)</sup>。

##### 1.1.2 術後のフォローアップ

TTEでは心機能の変化と逆流の再発や狭窄の有無を観察する。形成術後の逆流再発や形成術に伴う合併症は手術手技によるものと弁尖自体の要因によるものに分けら

れる<sup>193,759)</sup>。手術手技によるものとしては弁尖や弁輪の縫合の離開、人工腱索のトラブル、SAM、不完全修復などがあげられ、弁尖自体に関連するものとしては弁変性の進行、IE、弁尖の硬化などが挙げられる。手術手技に関連する逆流再発や溶血は、ほとんどが術後1~2年以内に出現し、その後減少するが、弁尖に関連するものは1~2年を過ぎたのちでも一定の頻度で見られるという傾向にある<sup>180,193,759-761)</sup>。よって、TTEによる観察は退院時、退院後1~3ヵ月、その後6ヵ月間隔で実施し、2年を過ぎたのちは、症状の出現がなく、エコー図所見にも変化がなければ2~3年に一度とする。残存逆流のあるものや、MSの疑いのある場合は引き続き症状および聴診所見を確認しながら年に一度のTTEで経過を観察する。経過観察の頻度に明確な基準はなく、上述の頻度は目安である。検査の間隔は必要に応じて調節を行う。

#### 1.2 再手術の適応

重症の逆流がみられる場合、溶血の所見があり貧血の進行がみられる場合、重症MSを認める場合は再手術の適応となる。中等症以上であるが重症には満たない逆流の場合でも、労作時の息切れなど症状のみみられる場合や、経時的に左室、左房の拡大が見られる場合、肺高血圧の進行、心房細動の出現をみる場合は逆流を過小評価している可能性があり、慎重に評価を行い、再手術の適応を考慮する。TTEのみでは逆流や狭窄の成因を明らかにできない症例ではTEEを施行し詳細な評価を行う。症状と心エコー図所見に乖離があり、手術適応の判断が困難な場合、運動負荷心エコー図検査を施行して症状や肺動脈圧の変化を観察することは治療方針の決定に有用である。機能性MRに対する形成術後など、左心機能の著明に低下した症例についての再手術の適応については弁膜症チームで相談をして方針を決定する。



## 2.

大動脈弁形成術 (AVP)・  
自己弁温存基部置換術

## 2.1

## 術後の評価とフォローアップ

AVPの評価は心エコー図での評価が中心である。術前の心機能とARの成因、それに対する術式とその後の経過を理解して観察を行う。

## 2.1.1

## 手術室でのTEE

大動脈遮断解除後、循環動態が安定した状態で評価を行う。遠隔期のAR再発回避のための良好な接合の指標として形成術後の計測で  $\text{coaptation length} \geq 4 \text{ mm}^{762}$ ,  $\text{effective height} \geq 9 \text{ mm}^{414}$  が報告されている (effective heightはBSAと相関するため<sup>763</sup>)、これらの海外からの数値を参考とする場合、日本人では体格を考慮する必要がある)。これらの他、術後AR再発の予測因子としては、形成後の弁尖が左室側に張り出し、弁輪面よりも左室側で接合していること、残存ARがあることなどが報告されている<sup>762</sup>。軽症の残存逆流でもAR再発のリスクとなる<sup>762</sup>との報告もあるが、弁尖の接合が良好で、長軸方向に観察される軽症以下 (縮流部幅 $< 3 \text{ mm}$ ) のセントラルジェットであれば許容できる。中等症以上の逆流や軽症の逆流でも偏在性に弁尖に沿うように観察されるものは、不完全修復や弁尖逸脱の残存が考えられ、再度心停止として修復を行う。弁輪縫縮を施行された場合は弁輪径を計測し、計画通りに縫縮されていることを確認する。また過度な弁尖、基部の縫縮は狭窄の原因となり、中等症以上のAS ( $\text{AVA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$ ) が考えられる場合は再修復を考慮する。冠動脈血行再建を行った場合は起始部の血流および左室壁運動異常の有無を確認するほか、基部の深い剥離を行った際はバルサルバ洞と心房、心室間の交通がないことを確認する。

## 2.1.2

## 術後のフォローアップ

脈圧の変化や拡張期雑音の出現に注意しながら経過を観察し、術後1週間から退院までの間にTTEで左室機能と逆流、狭窄の評価を行う。上行大動脈周囲の血腫はTTEのみでは評価困難なこともあり、退院前にCTで評価を行う。冠動脈血行再建を行った場合は心臓CTを施行し、吻合部の評価を行うことが望ましい。この際は同時に弁尖や基部の評価もあわせて行うとよい。術後1~2年にはプラトーとなる僧帽弁形成術後のMR再発率と異なり、AVP後のAR再発は経時的に一定してみられる傾向にある。縫合の離開、形成部の穿孔などに起因するAR再発では、経過中、逆流量に大きく変化がみられる。TTEのフォローアップの頻度については明確に示された基準はないが、目安として退院時、退院後1~3ヵ月、その後6ヵ月ごととし、経過をみて1年ごとのフォローとすることが望ましい。

## 2.2

## 再手術の適応

AR再発の原因は手術手技によって異なり、頻度も施設によってさまざまである。弁尖逸脱の残存や進行、縫合の離開、形成部の穿孔、弁尖の癒着化や石灰化、弁輪の再拡大、IE、大動脈解離などが報告されている<sup>403, 405, 407, 762</sup>。AR再発に対する再手術については形成可能な例はごくわずかであり、弁置換が選択されることがほとんどである。再手術の適応については弁置換を前提として、ARの初回手術のガイドラインに準じて決定する。また、症状を伴う重症ASがある場合は再手術の適応となる。重症には至らないが中等症以上のARがあり症状を伴っている場合、もしくは経時的に左室拡大やLVEF低下がみられる場合はARの重症度を過小評価している可能性も考えて慎重に評価し再手術の適応を検討する。BNPの経時的変化も参考となる。TTEのみでは逆流の重症度や成因を明らかにできない症例ではTEEを考慮するが、人工血管などによるアーチファクトのため弁尖の観察が困難な場合は心臓CTを用いて評価を行う。症状と画像所見に乖離がある場合、運動負荷心エコー図検査を行って症状と循環動態の変化を確認することは再手術適応の判断に有用である<sup>48</sup>。

## 第13章 その他

### 1.

## 合併する心房細動に対する治療

### 1.1

## 心房細動に対する抗血栓療法

### 1.1.1

### 心房細動における脳梗塞発症のリスク評価

非弁膜症性心房細動では、脳梗塞のリスク評価を行ったうえで適切な抗血栓療法を選択することが奨励されるが、弁膜症性心房細動では評価に限界がある。従来の日本循環器病学会の心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)<sup>764)</sup>では、人工弁置換(機械弁、生体弁とも)とリウマチ性僧帽弁膜症(おもに狭窄症)を「弁膜症性」としていた。しかし、最近欧米で発表されたガイドラインやその改訂版では、中等症以上のMSと機械弁を弁膜症性とし、その他の弁膜症や生体弁は非弁膜症性と同様の対応を求めている。確立したエビデンスとまでは言えないが、心房細動に対するDOACの前向きレジストリーには弁膜症患者を含んでおり、中等症以上のMSと機械弁以外の患者では、有効性・安全性に関して他の非弁膜症性心房細動と同等であったことが根拠になっている。そこで本ガイドラインでも「弁膜症性」を中等症以上のMSと機械弁と定義する。

非弁膜症性心房細動症例ではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアで脳梗塞リスクを評価するが、弁膜症性心房細動ではこのスコアに関するデータが不足しており臨床的に用いることができない。

### 1.1.2

### 心房細動に対する薬物治療

弁膜症性心房細動の基本的抗血栓療法はワルファリンである。特に塞栓症のリスクが高いため、PT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法が推奨される(推奨クラスI)。注意すべきは弁膜症性心房細動にはDOACの適応はない(推奨クラスIII)ことである。なお、非弁膜症性心房細動

は、非弁膜症性心房細動のガイドラインに従う(生体弁置換術後3ヵ月に関しては除く「第11章人工弁置換術後2.2抗血栓療法 参照」)。

生体弁置換術後3ヵ月以上経過した心房細動患者に対するDOAC使用の是非については、**CQ5**を参照されたい。

### CQ 5

生体弁置換術後の心房細動にDOACは使用可能か？

生体弁置換術後の心房細動にDOACは使用しても良い

推奨の強さ 2：弱く推奨する(提案する)

エビデンス総体の強さ C(弱)

従来、使用可能な経口抗凝固薬はワルファリンのみであったが、2011年から、血液凝固カスケードの1つであるトロンビンまたは第Xa因子を直接かつ選択的に阻害するDOACが非弁膜症性心房細動に使用可能となった。DOACはワルファリンに比較して血栓塞栓症の点で同等であり、出血性合併症に関してはより良好な結果であった。

ここで、弁膜症性心房細動の定義が問題となる。欧州不整脈学会のガイドライン<sup>765)</sup>ではMS以外の自己弁、弁形成術後、生体弁置換術後は非弁膜症性として扱っていると明記している。ESCの心房細動ガイドライン<sup>766)</sup>ではMSと機械弁を弁膜症性として扱っていると記載がある。ESC/EACTSの弁膜症ガイドライン<sup>3)</sup>では明確なエビデンスはないが生体弁にはDOACを用いてよいという立場をとっている。

心房細動におけるDOACとワルファリンの大規模臨床試験では、弁膜症として記載があるものが13～26%あり、また心エコー所見上60%に何らかの弁膜症のある症例が含まれている<sup>767-770)</sup>。ENGAGE AF-TIMI 48試験<sup>771)</sup>では13%の症例に中～重症弁膜症の既往があり、最多はMRで、弁手術の既往がある症例なども含まれている。

生体弁置換術後の心房細動患者へのDOACに関する論

文は限られている。前述の大規模臨床試験の中で、ENGAGE AF-TIMI48では、生体弁置換術後症例のみのサブ解析が行われ<sup>772)</sup>、DOACでワルファリンと同等、またはワルファリンより良好な結果であった。生体弁置換術後と弁形成術後を対象としたARISTOTLEのサブ解析<sup>773)</sup>でも、DOACのワルファリンに対する非劣性が示された。生体弁術後心房細動73人にDOAC(ダビガトラン44人、リバーロキサバン25人、アピキサバン4人)を使用した単施設後ろ向き研究<sup>774)</sup>では、有意な血栓塞栓症はなかった。大多数(72.6%)がアスピリンを同時服用していたが、一過性脳虚血発作1人(1.4%)、大出血5人(6.9%)、小出血6人(8.2%)であり、DOACは生体弁心房細動症例に効果がある可能性がある<sup>775)</sup>と結論づけている。日本人の生体弁置換術後心房細動患者における抗血栓療法に関しては、さらにデータが限定的であるが、DOACの有効性が示されている<sup>775)</sup>。

一方、機械弁においてはダビガトランを使用した研究<sup>718)</sup>で血栓塞栓症の予防効果はワルファリンに劣り、出血性イベントは増加した。したがって、機械弁にはDOACを使用すべきではない。

非弁膜症性心房細動では心内血栓は9割が左心耳に形成されるのに対し<sup>776)</sup>、生体弁の血栓は生体弁の縫着部分などに形成され、弁の機能不全を有する場合に多く発生することが知られている<sup>71,713)</sup>。最近、TAVI後のCTで発見される血栓弁に関する報告が散見される。SAVR、またはTAVI後でCT解析可能な症例(890人)のうち、106人(12%)で血栓弁がみられ、TAVIで多く(TAVI 13%、SAVR 4%)、抗凝固療法が発生率を低下させることが示された(抗血小板薬2剤併用15%、ワルファリン4%、DOAC 3%)。いずれも臨床的塞栓症状の出現はなく、抗凝固薬の投与で全例消失し、弁葉の可動制限の有無と臨床的経過に変わりはないと報告されている<sup>72)</sup>。TAVI後の血栓弁の発生率は2.8%で、バルーン拡張型弁、valve-in-valve、抗血小板薬のみの使用がリスクになるとの報告がある<sup>777)</sup>。以上から、弁組織の障害がある場合には血栓形成のリスクとはなるものの、臨床的塞栓症状にはつながっておらず、また生体弁の血栓形成率は、ワルファリンとDOACに差はない。

以上より、生体弁置換術後の心房細動症例に対してDOAC使用は可能と考える。ただし、エビデンスは不十分であり、「弱く推奨する」とした。

## 1.2

### 心房細動を伴う弁膜症手術時のMaze手術・左心耳閉鎖/切除の適応

#### 1.2.1

##### 概説

心房細動を伴う弁膜症に対して、弁膜症手術を行う際にMaze手術や左心耳閉鎖または切除を行うかどうかは、Maze手術による洞調律化がどれほど見込めるか、左心耳切除によって血栓塞栓症をどれほど予防できるか、それらの手技によってどれほど手術リスクが増えるか、ということ considering して症例ごとに検討する必要がある。心房細動に対する外科的リズムコントロール治療の方法は多様であり、Maze手術はその手技のひとつであるが、便宜上本章では心房細動に対する外科的リズムコントロール治療の総称としてMaze手術を用いて、その手技の詳細についての議論は省略する。また、文献の引用部分はMaze手術ではなく、各研究の表現を使用する。

#### 1.2.2

##### 僧帽弁手術時のMaze手術の適応(表52)

Gillinovらによるランダム化比較試験では、持続性心房細動を伴っている僧帽弁手術を要する患者260人を、同時に外科的アブレーションを行う群(両心房Mazeまたは肺静脈隔離術)とアブレーションを行わない群に分けて、12ヵ月後の心房細動回避率を比較した。アブレーション群は非アブレーション群よりも有意に心房細動回避率が高い(63% vs 29%)という結果であった。一方、ペースメーカー植込み率は有意に高かった(21.5% vs 8.1%)。1年死亡、脳梗塞、心不全による再入院などはいずれも有意差がみられなかった<sup>778)</sup>。Maze手術の方法は報告によってさまざまであるが、他のランダム化試験や観察研究でも、僧帽弁手術と同時に外科的アブレーションを行うと僧帽弁手術単独にくらべて術後の洞調律化が有意に高いという結果が示されている<sup>779-784)</sup>。いずれの報告においても一定の患者選択がなされているものの、Maze手術を加えることによる手術死亡や重大な合併症を増加させることは示されていない。短期的には僧帽弁手術と同時にMaze手術は、手術リスクを増加させずに洞調律化を高める治療といえる。以上より、僧帽弁手術時に、慢性/持続性心房細動に対してMaze手術を考慮する(推奨クラスIIa)、発作性心房細動に対しても、Maze手術または肺静脈隔離術を考慮してもよい(推奨クラスIIb)

高齢、左房サイズが大きいこと、心房細動の期間が長いことは、Maze手術後の洞調律化不成功の予測因子として知られている<sup>785,786)</sup>。これらの基準は明確ではなく、弁



膜症チーム内で十分に検討し、Maze手術の適応を決定する。僧帽弁手術と同時にMaze手術を行うことが、長期生存率を改善するかどうかについては、研究によって結果が異なり、議論の残るところである<sup>787-791</sup>。

### 1.2.3 大動脈弁手術時のMaze手術の適応 (表52)

僧帽弁手術にくらべて大動脈弁手術時のMaze手術を対象とした研究は少ない。単施設における2つの観察研究では、AVRと同時にMaze手術を行った群は、Maze手術なしの群よりも洞調律率が有意に高く、死亡率や合併症率は変わらなかったという結果であった<sup>792, 793</sup>。僧帽弁手術における場合と同様に、左房サイズが洞調律化不成功の予測因子であることが示されており<sup>794, 795</sup>、大動脈弁手術症例においては僧帽弁手術症例より左房が大きくない症例が多いことが、少なくとも僧帽弁手術時と同等の洞調律化効果がある理由かもしれない<sup>795</sup>。以上より、大動脈弁手術時に慢性/持続性心房細動に対してMaze手術を考慮する(推奨クラスIIa)。長期生存に対する効果は僧帽弁手術同様に明らかではない。

### 1.2.4 弁膜症手術時の左心耳閉鎖・切除術の適応 (表52)

非弁膜症性心房細動に対する左心耳閉鎖は、抗凝固療法と同等の塞栓症予防効果であり、出血イベントや死亡は抗凝固療法よりも少ないことが示されている<sup>796</sup>。ただし、弁膜症手術における外科的左心耳閉鎖・切除術の効果を評価した大規模ランダム化比較試験はない。観察研究において、外科的左心耳閉鎖・切除術が、術後塞栓症イベント抑制に関与しているという報告もあれば、否定的な結果を示す研究もある<sup>797-799</sup>。心房細動を伴う症例で弁膜症手術時に左心耳閉鎖または切除術を考慮する(推奨クラスIIa)。

表 52 Maze 手術・左心耳閉鎖/切除の適応に対する推奨とエビデンスレベル

|  | 推奨クラス | エビデンスレベル |
|--|-------|----------|
| 僧帽弁手術時における慢性/持続性心房細動に対する Maze 手術       | IIa   | B        |
| 僧帽弁手術時における発作性心房細動に対する Maze 手術または肺静脈隔離術 | IIb   | C        |
| 大動脈弁手術時における慢性/持続性心房細動に対する Maze 手術      | IIa   | C        |
| 弁膜症手術時における心房細動を伴う症例に対する左心耳閉鎖または切除術     | IIa   | C        |

## 2. 冠動脈疾患合併弁膜症

### 2.1 概説

心疾患患者の高齢化に伴い、冠動脈疾患を合併する弁膜症患者は増加している。日本胸部外科学会の学術調査<sup>800-803</sup>によると、弁膜症手術例におけるCABG同時手術は、1999年9.7%、2009年には19.8%と増加している。近年に入りその割合は横ばいであるが、弁膜症手術件数の増加に伴い、CABG同時手術件数は今後も増加していくことが予想される。

近年、TAVIは急速に増加しており、さらに経皮的僧帽弁接合不全修復術も開始された現在、これら弁膜症に対するカテーテル治療とPCIとの併用も増加していくことが予想される<sup>804</sup>。今後、患者の社会的、臨床的背景もさらに複雑になっていると考えられ、個々の症例について、それぞれの病態の評価と治療法の選択がより重要になってくるものと思われる。

### 2.2 弁膜症手術時の冠動脈血行再建の適応

わが国における心臓手術成績は年々向上しており、全弁膜症手術の死亡率は2.1%、待機的CABGは0.9%ときわめて良好である<sup>175</sup>。同時手術では大動脈遮断時間、体外循環時間が延長するが、周術期管理、特に術中の心筋保護法が進歩した現在では、低心機能例でなければ大きな問題にはならない。

冠動脈疾患を合併する弁膜症の中ではASと虚血性MRが多い。虚血性MRについては、前項(第2章4.二次性MR:左室収縮機能低下に伴うMR)にあるため、ここでは大動脈弁膜症について記載する。

#### 2.2.1 大動脈弁手術とCABGの同時手術について

SAVRの適応症例が、有意な冠動脈疾患を合併している場合は、CABGをあわせて施行する(推奨クラスI)。SAVRで、合併する冠動脈疾患を放置した場合の術後早期および遠隔期成績は、同時手術を施行した場合より不良であることが知られている<sup>805-808</sup>。同時手術としての冠動脈血行再建が不完全であると術後左室機能に悪影響をもたらすことも報告されており、有意狭窄を有する冠動脈は可能な限りすべて血行再建の対象とすることが推奨される<sup>809, 810</sup>。



完全冠血行再建が困難な場合には、左前下行枝や支配領域の大きい冠動脈のCABGを優先して行うべきである。

### 2.2.2

#### TAVI施行患者における冠動脈血行再建の適応

ASに対してTAVI適応となる症例が開胸手術の高リスク群であることを考慮すると、冠動脈血行再建法としてはPCIが第一選択となると考えられる(推奨クラスIIa)。PCIをTAVI施行前に施行するべきかに関しては、冠動脈狭窄部位、狭窄度、冠動脈と自己弁との位置関係を評価した上で、完全血行再建を目指すかも含めて弁膜症チームでの議論が必要である<sup>811-816</sup>。なお、左主幹部あるいは左前下行枝近位部病変を合併した症例で、左前下行枝のみの血行再建を目指す場合には、低侵襲の小切開CABGとTAVIの同時施行も選択肢となると考えられる。

### 2.3

#### CABG施行時の弁膜症手術の適応

CABGを必要とする患者が、それ単独で手術適応となる重症弁膜症を合併している場合は、同時に弁置換術あるいは弁形成術を行うべきである(推奨クラスI)。中等症弁膜症合併例も多くの場合、弁膜症に対する手術を同時に行うことが推奨される(推奨クラスIIa)が、弁膜症によっては同時弁膜症手術が推奨クラスIIbのものや、逆にCABGのみが推奨クラスIIbのものもあり、詳しくは各弁膜症の項を参照されたい。

高度大動脈石灰化、低心機能、脳灌流低下例など、人工心肺下でのCABGが高リスクの場合は、弁膜症チームで議論の上、オフポンプCABGを選択し、あえて弁膜症に対しては同時手術をしないという選択もあり得る。

今後、重症ASに対するTAVIや重症MRに対する経カテーテル治療の普及により、弁膜症を合併しているCABG施行予定患者の治療戦略に変化をもたらす可能性はあり、今後の経験の蓄積とともに、この領域の治療ガイドラインについては適宜アップデートしていくことが必要である。

## 3.

### 妊娠と弁膜症

妊娠分娩時は循環に影響を与える生理的変化が認められ、妊娠各時期によりその変化は違いをみせる。特に大きな変化は循環血流量の増加で、心臓に対しては前負荷の増大となる。この変化に心臓が耐え切れない場合には心血管合併症の発生につながる。

妊娠における血行動態の変化については日本循環器学会による心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理に関するガイドライン(2019年)<sup>817</sup>があるので、ここでは要点のみを示す。

### 3.1

#### 自己弁膜症(マルファン症候群・ターナー症候群含む)

左心系の狭窄病変は妊娠中の心拍出量増加に適応できないため母体の罹病死亡の重要な危険因子である。MSはリウマチ性、ASは先天性が多い。一方、逆流性疾患では妊娠中の後負荷低下により症状はむしろ改善傾向を示す。弁膜症においては右心より左心、逆流より狭窄症がより大きなリスクとなる。

#### 3.1.1

##### 狭窄病変

狭窄病変においては心拍出量の増加は心内圧較差上昇をまねき、母体および胎児双方のリスク上昇をきたす。

##### a. MS

重症から中等症のMSでは頰脈や心拍出量の増大、弁狭窄による拡張期血流の障害による左房圧の上昇と心拍出量の低下のため、重症MSでは母体、胎児ともに合併症発生率が高い<sup>818-821</sup>。

MSでは妊娠の負荷によって妊娠中に初めて症状が明らかになることが多い。診断はTTEでなされるが、PHTから求めたMVAでは過小評価になるため、プラニメトリ法が推奨される<sup>36</sup>。妊娠中は僧帽弁較差よりもMVAのほうがMSの重症度として信頼度が高い。

内科治療では心拍数を下げ左室流入時間を長くすることが重要であり、β遮断薬が推奨される。心房細動が出現した場合には低分子ヘパリン投与下での洞調律化が推奨される。β遮断薬には母体の血圧低下、胎児の胎児発育不全、胎児徐脈、出生後の低血糖などの副作用の報告もあるが、ランダム化試験などのデータがなく議論のあるところである<sup>822, 823</sup>。

内科治療下でNYHA心機能分類III～IV度の心不全を呈するMVA<1.5 cm<sup>2</sup>の中等症以上のMSでは、僧帽弁に対する介入を考慮する。弁の形態がカテーテル治療に適していればPTMCが適応となる。PTMCに適さない中等症以上のMSで心不全がコントロールできない場合、MVRが必要となるが、MVRでは母体死や胎児死亡のリスクが高くなる<sup>824, 825</sup>。

中等症以上のMSに関しては、妊娠前に、妊娠が高リスクになることについてアドバイスする必要がある。中等症以上のMSにおいては妊娠前にPTMCや外科手術について検討する。

## b. AS

MSと比較すると、ASは一般的に妊娠耐容性があるとはされるが<sup>818)</sup>、重症ASでは、母体、胎児ともに合併症発生率が高い<sup>826, 827)</sup>。

内科治療としては、β遮断薬と利尿薬、母体の安静による心内圧の正常化である<sup>828)</sup>。

心不全コントロールが困難な場合、血行動態が不安定な場合には弁形成や弁置換が考慮される。AVR時の人工心肺使用による胎児死亡率は30～40%と高い。

妊娠中に問題となる重症ASの多くは、妊娠前から有症状であったり、左室機能低下例であり、十分な教育と妊娠前に適切な治療を行うことが推奨される。

## c. PS

PS合併妊婦は、PS単独またはファロー四徴症やNoonan症候群の一部分症として認められる<sup>829)</sup>。PSは重症であっても左心系の狭窄病変に比較して母体の症状は少なく、妊娠中に症状が出現する重症PSは、右室機能低下がすでに進行していた場合である<sup>830)</sup>。カテーテル治療は重症PS（最大圧較差64 mmHg以上）で症状が強い場合に考慮される<sup>817)</sup>。

### 3.1.2 逆流病変

#### a. MR

妊娠中のMRの原因は僧帽弁逸脱によるものが最も多く、左室機能の正常なMRでの妊娠耐容性はよい<sup>831)</sup>が、左室拡大や左室機能の低下したMRでは循環血症量の増加により心不全を発症する可能性がある。したがって、心合併症は、循環血症量がピークに達する妊娠第3期に多く発生する<sup>832)</sup>。妊娠中に有症状化したMRでは安静や利尿薬により負荷の軽減を図る。内科治療下でNYHA心機能分類IV度の心不全を呈する症例では、妊娠中に僧帽弁手術を考慮する。妊娠前から、有症候性重症MRでは、ガイドラインに準じて、妊娠前に手術を行うことを勧める。

#### b. AR

若い女性のARの原因は先天性二尖弁が多い。他の原因としてはIEの既往や、心室中隔欠損症に伴うもの、大動脈基部拡大による接合不良によるARが挙げられる。ARでは、左室機能が保たれていれば重症度にかかわらず良好な妊娠耐容性であることが多い。しかし左室機能の低下したARでは、心不全や不整脈のリスクが高い<sup>832)</sup>。妊娠中に症状が出現した症例では、安静と利尿薬にて負荷の軽減を図る。内科治療下でNYHA心機能分類IV度の心不全を呈する症例では、妊娠中に大動脈弁手術を考慮する。妊娠前から有症候性の重症ARでは、ガイドラインに準じて、妊娠前に手術を行うことを勧める。

## c. TR

若年女性で認められるTRはエプスタイン病やリウマチ性弁膜症、IEの既往を有する症例である<sup>833)</sup>。TRの妊娠耐容性はエプスタイン病も含め良好である<sup>834)</sup>。しかしエプスタイン病では低体重児や胎児死亡のリスクが高く、特に母体がチアノーゼを有する症例でリスクが高い<sup>835)</sup>。

## d. PR

PR合併妊婦は、多くは先天性心疾患で認められ、ファロー四徴症術後の経年変化として認められる<sup>22)</sup>。しかし重症PRによる妊娠中の心血管合併症は稀で胎児死亡率も少ない<sup>836)</sup>。妊娠中の症状出現のリスクを上昇させるのは、妊娠前の右室収縮能異常または右室肥大である<sup>837)</sup>。入院中症状の出現したPRには内科治療が選択される。

### 3.1.3 特殊な場合

#### a. マルファン症候群

マルファン症候群やLoeys-Dietz症候群、エーラス・ダンロス症候群などの全身性の結合組織異常を有する疾患群では、妊娠のため大動脈解離のリスクが高まり、母体と胎児に致命的病態をもたらす危険がある。もともと大動脈中膜の脆弱性を有し、妊娠による循環血症量の増加、心拍数の増加、血圧の上昇によって血管壁に対する負荷が増大しており、さらに妊娠中エストロゲン濃度の上昇により、大動脈解離のリスクが高まると考えられている。マルファン症候群では正常血管径であっても1%の大動脈解離リスクがあるが、妊娠関連の心血管リスクは大動脈起始部直径40 mmを閾値とする報告が多い<sup>838, 839)</sup>。40 mm以下での解離の可能性がないわけではないが、40 mm以上で妊娠関連リスクは急激に増大すると報告されている。大動脈径45 mm以上での妊娠のデータは乏しく、妊娠は推奨されない。40～45 mmの症例で解離のリスク（解離の家族歴、急激な拡大）のある症例では妊娠前の手術を考慮する。しかしこれらの報告の多くは欧米のものであり、日本人を含むアジア人では、より低い値を基準としたほうがよい可能性がある<sup>840)</sup>。

#### b. ターナー症候群

ターナー症候群では25～50%に心疾患を合併する<sup>841)</sup>。ターナー症候群の妊娠例に対する正確なエビデンスはない。しかし、一般の妊娠に比し、大動脈二尖弁や大動脈縮窄症の合併や高血圧症の合併により、大動脈解離の相対的リスクは高くなると考えられる。大動脈合併症は妊娠中の母体死亡リスクを11%以上に引き上げ、多くはスタンフォードA型大動脈解離で発症する。これらのリスクを低下させるには、高血圧のコントロールが重要であり、とりわけ妊娠中には重要といえる。

## 3.2

## 人工弁術後

妊娠を希望する若年女性に対しては人工弁手術の際に生体弁を選択する。生体弁であれば、弁機能不全や左室機能障害がなければ妊娠分娩に伴うリスクは低い。生体弁劣化により狭窄・逆流などの人工弁機能不全を有する症例ではリスクが高くなる<sup>817, 825, 842, 843</sup>。30歳以下での生体弁置換は弁の構造異常を生じる率が高く、妊娠は弁構造の変性を早めるという報告もある<sup>844, 845</sup>。

妊娠を希望し生体弁を選択した女性は、その生涯において弁機能不全からくる複数回の再弁置換のリスクを受け入れなければならない。

一方、機械弁置換術後の妊娠においては、母体死亡は1～4%、重篤な事象の出現は40%以上とされる<sup>825</sup>。妊娠中には凝固機能が充進すること、ワルファリンには催奇形性があることから機械弁の血栓付着、母体出血、胎児奇形リスクがそれぞれ高いため、一般的には妊娠は勧められない。機械弁置換術後患者が妊娠した場合、抗凝固療法をどのように行うかが最大の問題となる。すべての抗凝固薬は流産を増加させ、胎盤出血とそれに伴う早産や死産を含めた出血性合併症の可能性を有する。ワルファリンは胎盤通過性を有し0.6～10%の症例で胎児の異常を生じる<sup>846-848</sup>。一日のワルファリン量が5 mg以下での胎児異常は2.6%と低いのにに対し、5 mg以上では8%であり、催奇形は用量依存性とされている<sup>849</sup>。一方未分画ヘパリンや低分子ヘパリンでは胎盤通過性はなく、胎児の異常は生じないが、血栓弁の予防という点からはワルファリンに劣る。妊娠中に母体が血栓弁を起こす頻度、および母体死亡のリスク（多くは機械弁血栓と関連）はともに、妊娠全期間に未分画ヘパリンを使用した場合>初期妊娠中に未分画ヘパリンを使用し中期以降を経口抗凝固薬とした場合>妊娠全期間で経口抗凝固薬を内服した場合の順で高かった<sup>850, 851</sup>。ワルファリンを使用中の経膈分娩は、致死的頭蓋内出血のリスクがあるため禁忌である。

米国<sup>852</sup>や欧州<sup>842</sup>のガイドラインでは妊娠中の抗凝固薬使用について記載があるが、わが国では保険適用に制限もあり、適切な管理法が確立されていない。詳しくは日本循環器学会/日本産科婦人科学会合同ガイドライン（2018年改訂版）<sup>817</sup>を参照されたい。

分娩時のIEは発生率は少ない（1～10%）ものの、ひとたび発生すれば予後不良であり低リスク以外の症例での予防を否定するものではない<sup>853</sup>。

## 4.

## 非心臓手術における評価

## 4.1

## 術前評価と術中モニタリング

弁膜症患者では、非心臓手術周術期の心血管系のリスクが高い。これまで弁膜症の既往がない患者においても慎重に聴診を行い心雑音の有無を確認すべきである。一般的には機能的雑音がLevine III/VI度以上となることはきわめてまれであるが、雑音の大きさは体格などの影響も大きく、心雑音が小さくても器質的心雑音を完全に否定するものではない。よって、弁膜症患者はもちろん、心雑音を有する患者は術前にTTEを行い、弁膜症の有無、重症度や左室機能を評価すべきである。非心臓手術に先行して弁膜症に対する介入が必要か否かは、自覚症状、重症度、非心臓手術のリスク（表53）<sup>854</sup>を考慮して決定する。

非心臓手術周術期管理は、特にMSでは心拍数コントロールが、ASでは慎重な輸液管理が重要である<sup>233</sup>。また術中はTEEによるモニタリングも考慮すべきである。体血管抵抗の急激な低下は、拡張期圧や冠動脈血流が減少し心筋虚血を来たしうるため、虚血性心疾患や末梢血管病変合併例では注意が必要である。よって、麻酔管理は、低血圧を避けるように麻酔薬の投与方法と種類を選択すべきである。後負荷増加を来たしうる喉頭鏡、気管挿管または外科的刺激などの麻酔手技の有害な影響を考慮しておくべきである。フェニレフリンまたはノルエピネフリンは左室収縮機能や拡張機能低下をきたし難いことから、昇圧に使用可能である。全身性高血圧症の場合は、ニトログリセリンなどの前負荷軽減薬ではなく、短時間作用型カルシウムチャネル拮抗薬などの動脈拡張薬を優先的に使用する。

## 4.2

## 各論

## 4.2.1

## AS

AS患者では慢性的な圧負荷により左室コンプライアンスが低下しており、左室充満には前負荷と心房収縮が必要である。よって正常洞調律を維持することが重要である。上室頻拍や心房細動により血圧低下をきたした際はすみやかに電氣的除細動を行う。輸液は、左房圧が過度に上昇することなく心拍出量が保たれる程度に行う。



重症AS患者の緊急非心臓手術は、心臓麻酔科医による侵襲的な血行動態またはTEEを用いた管理下で行うべきである。一方で、待機的な非心臓手術の管理は症状の有無と手術の種類によって決まる<sup>3)</sup>。有症候性重症ASでは、非心臓手術に先行してSAVR/TAVIを施行すべきである<sup>855, 856)</sup>。SAVRかTAVIかに関しては、第5章5.3(外科治療・カテーテル治療の適応と時期)を参照されたい。SAVR/TAVIが解剖学的要素・患者背景などからリスク高い症例では、経皮的バルーン大動脈弁形成術を検討する(図23)<sup>386)</sup>。無症候性重症ASの場合は、心不全増悪のリスクはあるものの、待機的な非心臓手術は安全に行うことが可能である。ただし、無症状でも循環血液量の大きな変化を伴う高リスク非心臓手術では、SAVR/TAVIを先に

行うことを考慮する。

**4.2.2 MS**

MSの管理はASと同様、前負荷と正常洞調律の維持である。特に、左房圧を上げないような輸液投与に注意する。軽症MS(MVA > 1.5 cm<sup>2</sup>)、MSの重症度に関わらず無症状および肺動脈収縮期圧 < 50 mmHgでは、安全に非心臓手術を行うことが可能である。有症状や肺動脈収縮期圧 > 50 mmHgの患者では、非心臓手術が高リスク手術の場合、術前にPTMCを考慮する<sup>3)</sup>。

**4.2.3 AR/MR**

いずれの疾患も、後負荷を下げることで心拍出量は増

表 53 手術および手技による非心臓手術のリスク分類\*

| 低リスク : < 1%   | 中等度リスク : 1~5%  | 高リスク : > 5%   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>表在外科手術</li> <li>乳腺手術</li> <li>歯科手術</li> <li>内分泌手術：甲状腺</li> <li>眼科手術</li> <li>再建手術</li> <li>無症候性頸動脈手術 (CEAまたはCAS)</li> <li>婦人科小手術</li> <li>整形外科小手術</li> <li>泌尿器科小手術 (経尿道的前立腺切除術)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>腹腔内手術：脾摘、裂孔ヘルニア修復、胆のう摘出</li> <li>症候性頸動脈手術 (CEAまたはCAS)</li> <li>末梢動脈形成術</li> <li>動脈瘤血管内修復術</li> <li>頭頸部手術</li> <li>神経外科/整形外科大手術 (股関節、脊椎)</li> <li>泌尿器科/婦人科大手術</li> <li>腎移植</li> <li>胸腔内非大手術</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>大動脈・主幹血管手術</li> <li>下肢血行再建術または切断術または血栓塞栓摘除術</li> <li>十二指腸一瞬臓手術</li> <li>肝臓切除術、胆道手術</li> <li>食道切除術</li> <li>腸管穿孔修復術</li> <li>膀胱全摘術</li> <li>肺切除術</li> <li>肺または肝移植術</li> </ul> |

CAS: 頸動脈ステント, CEA: 頸動脈内膜摘除術

\* ここでの手術リスクは、特定の手術介入に対する一般的な「心血管死および心筋梗塞の30日リスク」を示すものであり、患者の併存疾患での調整は行っていない

(Kristensen SD, et al. 2014<sup>854)</sup> より [Ann Surg 2012; 255: 696-702より作表])

Reprinted and translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

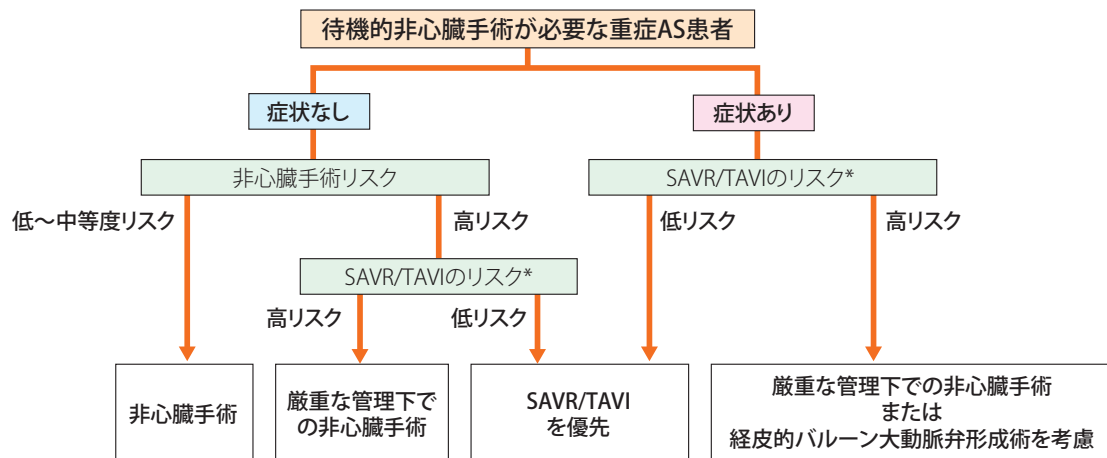


図 23 重症 AS と非心臓手術の管理

\* 解剖学的/患者背景をふまえた、その手技のリスク (SAVRかTAVIかの選択については 第5章 ASを参照)



加し、逆流は減少する。一方、慢性逆流症例では左室拡大や拡張期左室コンプライアンス増加のため、前負荷は維持すべきである。観血的カテーテルや心エコー図を用いて、中心静脈圧、肺動脈圧および左室サイズや機能をモニタリングするべきである<sup>3)</sup>。

無症候性重症AR・無症候性重症MRは、左室機能が保たれていれば非心臓手術を安全に行うことが可能である。有症状または低左心機能症例では弁膜症手術を考慮すべきであるが、内科治療で心不全がコントロールされていれば、非心臓手術に先行して弁膜症手術を必要とすることはほとんどない。左室機能障害が高度(LVEF<30%)の場合、心不全に対して最適な内科治療を行なった後、非心臓手術が特に必要な場合に限り行うべきである。

## 5. IEの予防

日本循環器学会によるIEの予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版)<sup>857)</sup>があるのでここでは要点のみを示す。

人工弁や弁形成術のための人工物(人工弁輪など)を心内に有する例は、IEに罹患するリスクが高く<sup>858, 859)</sup>、これにはTAVIやホモグラフト(同種移植弁)も含まれる。これらが高リスク群となる。逆流を伴わないMSではIEのリスクは低いが、ほとんどの後天性弁膜症は中等度リスク群に含まれる。したがって、弁膜症および人工弁置換術後症例に関して、手技前の予防的抗菌薬投与は行うべきと考えられる。過去にIEの既往を有する症例は既往のない例に比し明らかにIEの罹患リスクが高いため高リスク群になる<sup>860, 861)</sup>。

予防的抗菌薬投与を行うことが強く推奨される手技には、歯石除去を含む観血的歯科処置(抜歯など)と扁桃・アデノイド摘出、ペースメーカーや植え込み型除細動器の植え込み手術などがある<sup>857)</sup>。膿瘍ドレナージや経尿道的の前立腺切除術などでも予防的投与が推奨される。しかし気管

支鏡・喉頭鏡検査、気管内挿管(経鼻・経口)鼓室穿孔チューブ挿入術、TEE、食道・胃・十二指腸内視鏡検査(生検やポリープ切除を含む)、尿道カテーテル挿入、経尿道的内視鏡(膀胱尿道鏡・腎盂尿道鏡)、中心静脈カテーテル挿入には予防的抗菌薬投与は推奨されない。食道静脈瘤硬化療法や食道狭窄拡張術、大腸内視鏡による粘膜生検やポリープ切除術、胆道手術、尿道拡張術、経膈分娩や治療的流産などや、心臓カテーテル検査や経皮的血管内カテーテル治療、手術に伴う皮膚切開(特にアトピー皮膚炎症例)は、菌血症をきたす可能性があるため、高リスク群である人工弁置換後症例やIEの既往のある症例には予防的抗菌薬投与を行うことが推奨される。

弁膜症患者、特に人工弁置換術後患者には、IEに関する教育を十分に行うことが重要である。

## 6. リウマチ熱の予防

リウマチ熱は弁膜症の重要な原因であり、リウマチ性心疾患の予防は、急性リウマチ熱の一次予防に他ならない。

A群溶連菌の検出キットの発達により早期発見が可能となり、A群溶連菌扁桃炎に対する抗菌薬治療の早期開始が一次予防の鍵となる<sup>862)</sup>。リウマチ性心疾患の患者では、繰り返すリウマチ熱により増悪することが知られており、リウマチ熱に対する長期間にわたる二次予防が推奨される。A群溶連菌感染は再発する際にならざるも症状があるとは限らず、症状が治まった後でもリウマチ熱が再発することがある。リウマチ熱の二次予防はわれわれが考えている以上に長期間の抗菌剤投与や急性A群溶連菌扁桃炎に対する治療が必要である。すでに弁膜症、特にMS患者では二次予防が重要であり、リウマチ熱の予防は10年間または40歳になるまでの、どちらか長い期間行う必要がある(表54)。弁膜症の重症度やA群溶連菌感染から考えて高リスクな患者においては一生涯にわたる予防も考慮すべきである<sup>863, 864)</sup>。

表54 リウマチ熱に対する二次予防の期間

| タイプ                        | 最後の罹患からの期間                    |
|----------------------------|-------------------------------|
| 心筋炎および残存心疾患(弁膜症*)を伴うリウマチ熱  | 10年間または40歳になるまでの期間のうち、長いほうの期間 |
| 心筋炎を伴うが残存心疾患(弁膜症*)がないリウマチ熱 | 10年間または21歳になるまでの期間のうち、長いほうの期間 |
| 心筋炎を伴わないリウマチ熱              | 5年間または21歳になるまでの期間のうち、長いほうの期間  |

\* 弁膜症は臨床所見または心エコーで確認されていること  
(Gerber MA, et al. 2009<sup>862)</sup> より抜粋)

付表 弁膜症治療のガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2017年1月1日～2019年12月31日）

| 氏名            | 参加者自身の申告事項   |       |       |   |     |                          |  |      |     | 配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項 |   |    | 所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合） |       |
|---------------|--|-------|-------|---|-----|--------------------------|--|------|-----|----------------------------------|---|----|---|-------|
|               | 顧問   | 株保有利益 | 特許使用料 | 講演料   | 原稿料 | 研究費                      | 奨学寄附金  | 寄附講座 | その他 | 顧問                               | 株 | 特許 | 研究費   | 奨学寄附金 |
| 班長：<br>泉 知里   |  |       |       | 第一三共<br>大塚製薬  |     | 第一三共                     |  |      |     |                                  |   |    | 第一三共  |       |
| 班員：<br>有田 武史  | エド<br>ワーズ<br>ライフ<br>サイエ<br>ンス                            |       |       | エドワーズライフ<br>サイエンス   |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>尾辻 豊   |  |       |       |   |     | フクダライフ<br>テック            | MSD<br>アステラス製薬<br>アボット バスキュ<br>ラー ジャパン<br>ノバルティス<br>ファーマ<br>ひびきクリニック<br>第一三共<br>萩原中央病院<br>武田薬品工業 |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>小宮 達彦  |  |       |       | 日本ライフライン  |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>柴田 利彦  |  |       |       | 第一三共  |     |                          | エドワーズライフ<br>サイエンス<br>セント・ジュード・<br>メディカル  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>瀬尾 由広  |  |       |       | 日本ベーリンガー<br>インゲルハイム<br>大塚製薬<br>第一三共<br>田辺三菱製薬<br>東芝メディカルシ<br>ステムズ   |     | 大塚製薬<br>東芝メディカ<br>ルシステムズ | 大塚製薬<br>第一三共<br>MSD  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>高梨 秀一郎 | エド<br>ワーズ<br>ライフ<br>サイエ<br>ンス<br>日本ラ<br>イフラ<br>イン<br>テルモ |       |       | アボットジャパン<br>アボットメディカ<br>ルジャパン<br>エドワーズライフ<br>サイエンス<br>日本メドトロニック<br>日本ライフライン                                   |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>田中 啓之  |  |       |       | エドワーズライフ<br>サイエンス<br>センチュリーメ<br>ディカル<br>セント・ジュード・<br>メディカル<br>テルモ<br>九州メディカル<br>サービス<br>日本メドトロニック<br>日本ライフライン |     |                          | 日本メドトロニッ<br>ク<br>アボットジャパン<br>エドワーズライフ<br>サイエンス<br>日本ライフライン                                       |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>中谷 敏   |  |       |       | エドワーズライフ<br>サイエンス   |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>新浪 博士  | コスモ<br>テック<br>ジェイ・<br>エム・<br>エス<br>日本ラ<br>イフラ<br>イン      |       |       | セント・ジュード・<br>メディカル  |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |
| 班員：<br>西 宏之   |  |       |       | 大塚製薬  |     |                          |  |      |     |                                  |   |    |   |       |

| 氏名            | 参加者自身の申告事項  |       |       |   |               |        |  |   |     | 配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項 |   |    | 所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合） |               |
|---------------|---|-------|-------|---|---------------|--------|--|---|-----|----------------------------------|---|----|---|---------------|
|               | 顧問  | 株所有利益 | 特許使用料 | 講演料   | 原稿料           | 研究費    | 奨学寄附金  | 寄附講座  | その他 | 顧問                               | 株 | 特許 | 研究費   | 奨学寄附金         |
| 班員：<br>林田 健太郎 | エドワーズライフサイエンス                                     |       |       |   |               |        | エドワーズライフサイエンス  |   |     |                                  |   |    |   |               |
| 班員：<br>夜久 均   |   |       |       | 日本メドトロニック<br>アボットメディカルジャパン  |               |        | コスモテック<br>第一三共   |   |     |                                  |   |    |   |               |
| 班員：<br>山口 淳一  |   |       |       | アボットジャパン<br>アボットバスキュラー<br>ジャパン<br>テルモ<br>バイエル薬品<br>プリストル・マイヤーズ<br>スクイブ<br>ボストン・サイエンティフィック<br>ジャパン<br>第一三共 |               |        |  | アボットジャパン<br>ボストン・サイエンティフィック<br>ジャパン<br>日本メドトロニック<br>テルモ |     |                                  |   |    |   |               |
| 班員：<br>山本 一博  |   |       |       | ファイザー<br>小野薬品工業<br>大塚製薬<br>田辺三菱製薬<br>日本ベーリンガーインゲルハイム  |               |        | アボットメディカル<br>ジャパン<br>ジョンソン・エンド・ジョンソン<br>ノバルティス<br>ファーマ<br>バイオトロニック<br>ジャパン<br>フクダ電子<br>ボストン・サイエンティフィック<br>ジャパン<br>LifeScan Japan<br>興和創薬<br>小野薬品工業<br>大塚製薬<br>第一三共<br>帝人ファーマ<br>田辺三菱製薬<br>日本ライフライン<br>日本光電工業<br>武田薬品工業 |   |     |                                  |   |    |   |               |
| 班員：<br>渡辺 弘之  |   |       |       | エドワーズライフサイエンス   | エドワーズライフサイエンス |        | アボットメディカル<br>ジャパン<br>ボストン・サイエンティフィック<br>ジャパン<br>武田薬品工業   | アボットメディカル<br>ジャパン<br>セント・ジュード・メディカル<br>バイオトロニック<br>ジャパン |     |                                  |   |    |   |               |
| 協力員：<br>天木 誠  |   |       |       | アボットバスキュラー<br>ジャパン  |               |        |  |   |     |                                  |   |    |   |               |
| 協力員：<br>田端 実  | エドワーズライフサイエンス<br>センチュリー<br>メモリアル<br>テルモ<br>リヴァノヴァ |       |       | エドワーズライフサイエンス<br>アボットメディカル<br>ジャパン<br>日本メドトロニック   |               |        |  |   |     |                                  |   |    |   | エドワーズライフサイエンス |
| 協力員：<br>村田 光繁 |   |       |       |   |               | バイエル薬品 |  |   |     |                                  |   |    |   |               |

| 氏名               | 参加者自身の申告事項 |       |       |  |     |   |  |   |     | 配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項 |   |    | 所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）                                       |       |
|------------------|------------|-------|-------|--|-----|---|--|---|-----|----------------------------------|---|----|---|-------|
|                  | 顧問         | 株保有利益 | 特許使用料 | 講演料  | 原稿料 | 研究費   | 奨学寄附金  | 寄附講座  | その他 | 顧問                               | 株 | 特許 | 研究費   | 奨学寄附金 |
| 協力員：<br>渡邊 望     |            |       |       |  |     |   |  |   |     |                                  |   |    | IQVIA<br>サービス<br>ジャパン   |       |
| 外部評価委員：<br>赤坂 隆史 |            |       |       | アステラス・アムジェン・バイオファーマ<br>アボット バスキュラー ジャパン<br>セント・ジュード・メディカル<br>第一三共<br>日本ベーリンガーインゲルハイム   |     | Infraredx<br>第一三共                               | アシスト・ジャパン<br>アステラス製薬<br>セント・ジュード・メディカル<br>ハートフロー・ジャパン<br>バイエル薬品<br>ファイザー<br>第一三共 | アボット<br>バスキュラー ジャパン<br>グッドマン<br>セント・ジュード・メディカル<br>テルモ<br>ニプロ<br>ポストン・サイエンティフィック<br>ジャパン |     |                                  |   |    | 健康加齢<br>医学振興<br>財団<br>日本心臓<br>財団  |       |
| 外部評価委員：<br>大北 裕  |            |       |       |  |     |   | ジェイ・エム・エス<br>アボットジャパン<br>エドワーズライフサイエンス<br>テルモ<br>日本メドトロニック<br>泉工医科工業<br>日本ライフライン |   |     |                                  |   |    |   |       |
| 外部評価委員：<br>木村 剛  |            |       |       | アステラス・アムジェン・バイオファーマ<br>アボット バスキュラー ジャパン<br>サノフィ<br>ブリistol・マイヤーズスクイブ<br>ポストン・サイエンティフィック<br>ジャパン<br>興和創薬<br>第一三共<br>日本ベーリンガーインゲルハイム |     | ニプロ<br>EPクルーズ<br>エドワーズライフサイエンス<br>第一三共<br>ファイザー | アステラス製薬<br>大塚製薬<br>第一三共<br>田辺三菱製薬<br>日本ベーリンガーインゲルハイム<br>武田薬品工業                   |   |     |                                  |   |    |   |       |
| 外部評価委員：<br>澤 芳樹  |            | クオリプス | テルモ   | エドワーズライフサイエンス<br>セント・ジュード・メディカル<br>テルモ<br>第一三共<br>第一三共ヘルスケア<br>日本メドトロニック   |     |   |  |   |     |                                  |   |    | エドワーズライフサイエンス<br>マイオリッジ<br>小西医療器<br>大塚製薬<br>日本アピオ<br>メッド<br>小野薬品<br>工業<br>日本メドトロニック |       |

\* 法人表記は省略

\* 以下の構成員については特に申告事項なし

班 長：江石 清行  
 班 員：芦原 京美  
 班 員：國原 孝  
 班 員：大門 雅夫  
 協力員：阿部 幸雄  
 協力員：天野 雅史  
 協力員：尾長谷 喜久子  
 協力員：三浦 崇  
 協力員：三宅 誠  
 外部評価委員：吉田 清



## 文献

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: e521-e643. PMID: [24589853](#)
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159-e1195. PMID: [28298458](#)
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791. PMID: [28886619](#)
4. Minds診療ガイドライン選定部会 監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人, 編. Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
5. 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院 2014.
6. 吉川純一. 循環器フィジカルイグザミネーションの実際. 文光堂 2005.
7. Steadman CD, Ray S, Ng LL, et al. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2034-2048. PMID: [20447526](#)
8. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1027-1034. PMID: [25151285](#)
9. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1099-1106. PMID: [19744620](#)
10. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1705-1714. PMID: [21982316](#)
11. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2016-2025. PMID: [24657652](#)
12. Carabello BA, Williams H, Gash AK, et al. Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement. *Circulation* 1986; 74: 1309-1316. PMID: [3779916](#)
13. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 750-756. PMID: [4031289](#)
14. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71: 1162-1169. PMID: [3995710](#)
15. Rokey R, Sterling LL, Zoghbi WA, et al. Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1273-1278. PMID: [3711483](#)
16. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984; 70: 425-431. PMID: [6744546](#)
17. Mascherbauer J, Rosenhek R, Bittner B, et al. Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation severity by measurement of the vena contracta: an in vitro validation study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 999-1006. PMID: [16198875](#)
18. Enriquez-Sarano M, Miller FA Jr, Hayes SN, et al. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 703-709. PMID: [7860917](#)
19. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, et al. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1032-1039. PMID: [9768729](#)
20. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-883. PMID: [15745978](#)
21. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1536-1543. PMID: [7930287](#)
22. Nishimura RA, Rihal CS, Tajik AJ, et al. Accurate measurement of the transmitral gradient in patients with mitral stenosis: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 152-158. PMID: [8006259](#)
23. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR Jr, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1227-1234. PMID: [3366997](#)
24. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-2270. PMID: [9142003](#)
25. Otto CM, Nishimura RA, Davis KB, et al. Doppler echocardiographic findings in adults with severe symptomatic valvular aortic stenosis. Balloon Valvuloplasty Registry Echocardiographers. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1477-1484. PMID: [1746430](#)
26. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, et al. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 509-517. PMID: [3950230](#)
27. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545-550. PMID: [2918158](#)
28. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111: 3290-3295. PMID: [15956131](#)
29. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 235-242. PMID: [6693615](#)
30. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999; 99: 1851-1857. PMID: [10199882](#)
31. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84: 1625-1635. PMID: [1914102](#)
32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: 2440-2492. PMID: [24589852](#)
33. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Non-invasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 303-371. PMID: [28314623](#)
34. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611-644. PMID: [23733442](#)
35. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14. PMID: [25559473](#)
36. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 1-25. PMID: [19065003](#)
37. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 372-392. PMID: [28385280](#)
38. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical

- profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 789-795. PMID: [12204512](#)
39. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1424-1430. PMID: [21596173](#)
40. Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012; 126: 851-859. PMID: [22832784](#)
41. Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 240-247. PMID: [24569597](#)
42. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, et al. ; Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 2011; 32: 751-759. PMID: [20829213](#)
43. Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR, et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1439-1452. PMID: [21962906](#)
44. Miller WL, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Quantitative Doppler-echocardiographic imaging and clinical outcomes with left ventricular systolic dysfunction: independent effect of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 330-336. PMID: [24488981](#)
45. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713. PMID: [20620859](#)
46. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1021-1041. PMID: [17765820](#)
47. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. ; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 415-437. PMID: [18579481](#)
48. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 101-138. PMID: [28164802](#)
49. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-1313. PMID: [15820999](#)
50. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I377-I382. PMID: [16159850](#)
51. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, et al. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1160-1167. PMID: [1401617](#)
52. Rafique AM, Biner S, Ray I, et al. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 972-977. PMID: [19766766](#)
53. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 122: 33-41. PMID: [20566950](#)
54. Aviles RJ, Nishimura RA, Pellikka PA, et al. Utility of stress Doppler echocardiography in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 676-681. PMID: [11447412](#)
55. Garbi M, Chambers J, Vannan MA, et al. Valve Stress Echocardiography: A Practical Guide for Referral, Procedure, Reporting, and Clinical Implementation of Results From the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 724-736. PMID: [26068289](#)
56. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2251-2260. PMID: [19958961](#)
57. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, et al. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. *Am Heart J* 1998; 136: 1010-1016. PMID: [9842014](#)
58. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016; 37: 2645-2657. PMID: [27190103](#)
59. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319-324. PMID: [12835219](#)
60. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1466-1472. PMID: [18402902](#)
61. Lancellotti P, Gérard PL, Piérard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005; 26: 1528-1532. PMID: [15814566](#)
62. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2521-2527. PMID: [16781383](#)
63. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, et al. Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Circulation* 2017; 135: 297-314. PMID: [28093494](#)
64. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, et al. RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation* 2012; 126: 2502-2510. PMID: [23136163](#)
65. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2329-2338. PMID: [24076528](#)
66. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 546-555. PMID: [22995080](#)
67. Jilaihawi H, Doctor N, Kashif M, et al. Aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement using cross-sectional 3-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 908-916. PMID: [23449425](#)
68. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Transfemoral aortic valve implantation: new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 851-858. PMID: [21851897](#)
69. Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, et al. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1059-1070. PMID: [27344418](#)
70. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, et al. Transcatheter aortic valve implantation for patients with severe bicuspid aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 284-291. PMID: [23756698](#)
71. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 2015; 373: 2015-2024. PMID: [26436963](#)
72. 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* 2017; 389: 2383-2392. PMID: [28330690](#)
73. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, et al. Early and Late Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007349. PMID: [30732472](#)
74. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, et al. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 503-507. PMID: [16755839](#)
75. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, et al. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 48-57. PMID: [23212272](#)
76. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2614-2662. PMID: [20513610](#)
77. 高本眞一, 本村昇, 宮田裕章, 他. 本邦における2013, 2014年の心臓血管外科手術の現状: 日本心臓血管外科手術データベース (JCVSD) からの報告. *JCVSDの理念と歴史. 日本心臓血管外科学会雑誌* 2017; 46: 187-190.
78. 日本心臓血管外科手術データベース. Japan SCORE. <https://jcvsd.org/JapanSCORE/>
79. EuroSCORE Study Group. EuroSCORE II. <http://euroscore.org/calc.html>
80. The Society of Thoracic Surgeons (STS). Online STS Adult Cardiac

- Surgery Risk Calculator. <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>
81. Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Risk model of valve surgery in Japan using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 684-691. PMID: [21214090](#)
  82. Kurazumi H, Mikamo A, Fukamitsu G, et al. Validation of the JapanSCORE versus the logistic EuroSCORE for predicting operative mortality of cardiovascular surgery in Yamaguchi University Hospital. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 599-604. PMID: [22231786](#)
  83. 梅原伸大, 齊藤聡, 津久井宏行, 他. JapanSCORE の有用性の検討—Logistic EuroSCORE との比較を含めて. *日本心臓血管外科学会雑誌* 2013; 42: 94-102.
  84. Geriatric Medicine Research. Dalhousie University. Clinical Frailty Scale: CFS Version 1.2. EN. <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html>
  85. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495. PMID: [16129869](#)
  86. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 2011; 112: 1202-1211. PMID: [21474660](#)
  87. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-922. PMID: [23992774](#)
  88. Racine AM, Fong TG, Gou Y, et al. Clinical outcomes in older surgical patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 590-600. PMID: [29190460](#)
  89. Ogawa M, Izawa KP, Satomi-Kobayashi S, et al. Impact of delirium on postoperative frailty and long term cardiovascular events after cardiac surgery. *PLoS One* 2017; 12: e0190359. PMID: [29287124](#)
  90. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 117-122. PMID: [24514034](#)
  91. Koster S, Hensens AG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1469-1474. PMID: [19379886](#)
  92. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010; 67: 338-344. PMID: [20373345](#)
  93. 春日健作, 池内健. 認知症への対応. *整形外科* 2014; 65: 895-901.
  94. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-669. PMID: [19161815](#)
  95. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 631-640. PMID: [18805264](#)
  96. Jacob KA, Hjortnaes J, Kranenburg G, et al. Mortality after cardiac surgery in patients with liver cirrhosis classified by the Child-Pugh score. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 520-530. PMID: [25612743](#)
  97. Arif R, Seppelt P, Schwill S, et al. Predictive risk factors for patients with cirrhosis undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1947-1952. PMID: [22921237](#)
  98. Modi A, Vohra HA, Barlow CW. Do patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11: 630-634. PMID: [20739405](#)
  99. Morimoto N, Okada K, Okita Y. The model for end-stage liver disease (MELD) predicts early and late outcomes of cardiovascular operations in patients with liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1672-1678. PMID: [23987897](#)
  100. Morisaki A, Hosono M, Sasaki Y, et al. Risk factor analysis in patients with liver cirrhosis undergoing cardiovascular operations. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 811-817. PMID: [20172135](#)
  101. Hirata N, Sawa Y, Matsuda H. Predictive value of preoperative serum cholinesterase concentration in patients with liver dysfunction undergoing cardiac surgery. *J Card Surg* 1999; 14: 172-177. PMID: [10789703](#)
  102. 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 他. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究: ITP治療の参照ガイド作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版. *臨床血液* 2012; 53: 433-442. PMID: [22687977](#)
  103. 松下正, 天野景裕, 瀧正志, 他. 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビターのない血友病患者の急性出血. 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. *日本血栓止血学会誌* 2008; 19: 510-519.
  104. Akchurin RS, Davidov MI, Partigulov SA, et al. Cardiopulmonary bypass and cell-saver technique in combined oncologic and cardiovascular surgery. *Artif Organs* 1997; 21: 763-765. PMID: [9212954](#)
  105. Markewitz A, Faist E, Lang S, et al. An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 61-67. PMID: [8776187](#)
  106. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, et al. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$  in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 763-768. PMID: [9151050](#)
  107. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102 Suppl: Iii-95-Iii-100. PMID: [11082370](#)
  108. Plumereau F, Pinaud F, Roch A, et al. Do patients with haematological malignancy who need cardiopulmonary bypass have a short-term higher mortality or a higher chance of disease progression? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 474-478. PMID: [24920761](#)
  109. Carrascal Y, Gualis J, Arévalo A, et al. Cardiac surgery with extracorporeal circulation in cancer patients: influence on surgical morbidity and mortality and on survival. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 369-375. PMID: [18405517](#)
  110. Chan J, Rosenfeldt F, Chaudhuri K, et al. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 255-259. PMID: [22386614](#)
  111. Finck SJ, Cockerill KJ, Jeter JE, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1192-1196. PMID: [7684218](#)
  112. Samuels LE, Kaufman MS, Morris RJ, et al. Open heart surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 1999; 23: 71-75. PMID: [9933138](#)
  113. Fecher AM, Birdas TJ, Haybron D, et al. Cardiac operations in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 537-540. PMID: [15037268](#)
  114. Ghosh P, Carroll I, Kanhere A, et al. Cardiac operations in patients with low-grade small lymphocytic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1033-1037. PMID: [10595975](#)
  115. 植山和秀. ステロイド使用患者の周術期管理. *臨床泌尿器科* 2012; 66: 316-319.
  116. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告): 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)
  117. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告): 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_inoue\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf)
  118. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012-2013年度合同研究班報告): 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2014年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014\\_kyo\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_kyo_h.pdf)
  119. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1-76. PMID: [24685669](#)
  120. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al.; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833. PMID: [26095867](#)
  121. Takeda K, Miyata H, Motomura N, et al. Contemporary perioperative results of heart valve replacement in dialysis patients: analysis of 1,616 patients from the Japan adult cardiovascular surgery database. *J Heart Valve Dis* 2013; 22: 850-858. PMID: [24597409](#)
  122. Klotz S, Vestring T, Rötter J, et al. Diagnosis and treatment of non-occlusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1583-1586. PMID: [11722048](#)
  123. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S, et al. Risk factors for non-occlusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1603-1610. PMID: [23219496](#)
  124. Bomberg H, Groesdonk HV, Raffel M, et al. Vasopressin as Therapy During Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 813-819. PMID: [27173069](#)
  125. 厚生労働省. 厚生労働統計一覽. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/>
  126. 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513\\_01\\_01.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf)
  127. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med* 2016; 31: 3-10. PMID: [27039014](#)
  128. Dent E, Lien C, Lim WS, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 564-575. PMID: [28648901](#)
  129. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study



- Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156. PMID: [11253156](#)
130. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; 353: 205-206. PMID: [9923878](#)
131. Rockwood K, Mitnitski AB, MacKnight C. Some mathematical models of frailty and their clinical implications. *Rev Clin Gerontol* 2002; 12: 109-117.
132. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 689-700. PMID: [28693934](#)
133. Miguelena-Hycka J, Lopez-Menendez J, Prada PC, et al. Influence of Preoperative Frailty on Health-Related Quality of Life After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 23-29. PMID: [30682356](#)
134. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 3110-3117. PMID: [25199821](#)
135. Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243. PMID: [12831818](#)
136. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011. PMID: [16980116](#)
137. Takahashi Y, Abe Y, Sasaki Y, et al. Mitral valve repair for atrial functional mitral regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 163-168. PMID: [25980774](#)
138. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Novel Mechanistic Insights Into Atrial Functional Mitral Regurgitation - 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ J* 2016; 80: 2240-2248. PMID: [27535338](#)
139. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol* 2017; 70: 584-590. PMID: [28527865](#)
140. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010; 31: 1958-1966. PMID: [20624767](#)
141. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999-2008. PMID: [9323092](#)
142. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation* 2000; 102: 1400-1406. PMID: [10993859](#)
143. Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 641-648. PMID: [11216991](#)
144. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1651-1656. PMID: [12020493](#)
145. Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation* 2003; 107: 1135-1140. PMID: [12615791](#)
146. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1474-1481. PMID: [21939832](#)
147. Kagiyama N, Hayashida A, Toki M, et al. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005451. PMID: [28289019](#)
148. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Functional Mitral and Tricuspid Regurgitation Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Atrial Fibrillation Patients. *Circ J* 2018; 82: 1451-1458. PMID: [29553091](#)
149. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 323-337. PMID: [6887954](#)
150. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1211-1219. PMID: [8459079](#)
151. Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE, et al. Adjacent solid boundaries alter the size of regurgitant jets on Doppler color flow maps. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1094-1102. PMID: [2007708](#)
152. Matsumura Y, Fukuda S, Tran H, et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J* 2008; 155: 231-238. PMID: [18215591](#)
153. Schwammenthal E, Popescu AC, Popescu BA, et al. Mechanism of mitral regurgitation in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 306-309. PMID: [12127618](#)
154. Niu Z, Chan V, Mesana T, et al. The evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis* 2016; 8: E827-E828. PMID: [27620164](#)
155. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 90-96. PMID: [17870001](#)
156. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 1305-1309. PMID: [4058522](#)
157. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 338-348. PMID: [7354634](#)
158. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 628-643. PMID: [29622181](#)
159. Ahmed MI, Gladden JD, Litovsky SH, et al. Increased oxidative stress and cardiomyocyte myofibrillar degeneration in patients with chronic isolated mitral regurgitation and ejection fraction >60%. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 671-679. PMID: [20170794](#)
160. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2078-2085. PMID: [10588227](#)
161. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, et al. MIDA Investigators. Long-Term Implications of Atrial Fibrillation in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 264-274. PMID: [30678755](#)
162. Yoshida K, Yoshikawa J, Yamaura Y, et al. Value of acceleration flows and regurgitant jet direction by color Doppler flow mapping in the evaluation of mitral valve prolapse. *Circulation* 1990; 81: 879-885. PMID: [2306838](#)
163. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 3-46. PMID: [22183020](#)
164. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 307-332. PMID: [20435783](#)
165. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-2488. PMID: [24603192](#)
166. Naji P, Griffin BP, Asfahan F, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography. *Circulation* 2014; 129: 1310-1319. PMID: [24396041](#)
167. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 300-309. PMID: [20633822](#)
168. Myerson SG, Francis JM, Neubauer S. Direct and indirect quantification of mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance, and the effect of heart rate variability. *MAGMA* 2010; 23: 243-249. PMID: [20632070](#)
169. Uretsky S, Gillam L, Lang R, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1078-1088. PMID: [25790878](#)
170. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation* 2012; 125: 2138-2150. PMID: [22547754](#)
171. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001; 104 Suppl: I1-I7. PMID: [11568020](#)
172. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective,



- Multicenter, International Registry. *Circulation* 2017; 135: 410-422. PMID: [27899396](#)
173. Okada Y, Nasu M, Koyama T, et al. Outcomes of mitral valve repair for bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 Suppl: S21-S23. PMID: [22169451](#)
  174. Gillinov AM, Blackstone EH, Alalouqi A, et al. Outcomes after repair of the anterior mitral leaflet for degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 708-717. PMID: [18721551](#)
  175. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67: 377-411. PMID: [30877649](#)
  176. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001; 104 Suppl: I8-I11. PMID: [11568021](#)
  177. David TE, Armstrong S, Ivanov J. Chordal replacement with polytetrafluoroethylene sutures for mitral valve repair: A 25-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1563-1569. PMID: [22713304](#)
  178. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, et al. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 274-282. PMID: [18242250](#)
  179. Gillinov AM, Tantiwongkosri K, Blackstone EH, et al. Is prosthetic anuloplasty necessary for durable mitral valve repair? *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 76-82. PMID: [19559197](#)
  180. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 488-498. PMID: [26846946](#)
  181. Lawrie GM, Earle EA, Earle NR. Nonresectional repair of the barlow mitral valve: importance of dynamic annular evaluation. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1191-1196. PMID: [19766806](#)
  182. Ben Zekry S, Spiegelstein D, Sternik L, et al. Simple repair approach for mitral regurgitation in Barlow disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 1071-1077.e1. PMID: [26384751](#)
  183. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve anuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1177-1186. PMID: [8526596](#)
  184. Gillinov AM, Cosgrove DM 3rd, Shiota T, et al. Cosgrove-Edwards Annuloplasty System: midterm results. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 717-721. PMID: [10750749](#)
  185. Okada Y, Shomura T, Yamaura Y, et al. Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 658-663. PMID: [7887707](#)
  186. Loulmet DF, Yaffee DW, Ursomanno PA, et al. Systolic anterior motion of the mitral valve: A 30-year perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2787-2793. PMID: [25212050](#)
  187. Tatum JM, Bowdish ME, Mack WJ, et al. Outcomes after mitral valve repair: A single-center 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 822-830.e2. PMID: [28283230](#)
  188. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, et al. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1904-1912. PMID: [21095334](#)
  189. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, et al. Relation of Mitral Valve Surgery Volume to Repair Rate, Durability, and Survival. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2397-2406. PMID: [28476349](#)
  190. LaPar DJ, Ailawadi G, Isbell JM, et al. Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Mitral valve repair rates correlate with surgeon and institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 995-1004. PMID: [25048633](#)
  191. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 734-743. PMID: [9806380](#)
  192. Kawano H, Mizoguchi T, Aoyagi S. Intraoperative transesophageal echocardiography for evaluation of mitral valve repair. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 287-293. PMID: [10399663](#)
  193. Dumont E, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Reoperation after mitral valve repair for degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 444-450. PMID: [17643613](#)
  194. Shimokawa T, Kasegawa H, Katayama Y, et al. Mechanisms of recurrent regurgitation after valve repair for prolapsed mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1433-1439. PMID: [21435629](#)
  195. Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, et al. Predicting systolic anterior motion after mitral valve reconstruction: using intraoperative transesophageal echocardiography to identify those at greatest risk. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 132-138. PMID: [23657548](#)
  196. Crescenzi G, Landoni G, Zangrillo A, et al. Management and decision-making strategy for systolic anterior motion after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 320-325. PMID: [19185145](#)
  197. Civelek A, Szalay Z, Roth M, et al. Post-mitral valve repair systolic anterior motion produced by non-obstructive septal bulge. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 857-861. PMID: [14643800](#)
  198. 福田信夫, 浅井幹夫, 富永俊彦, 他. S字状中隔による左室流出路狭窄の出現に関する一考察. *J Cardiogr* 1984; 14: 445-457. PMID: [6152631](#)
  199. Falk V, Cheng DC, Martin J, et al. Minimally invasive versus open mitral valve surgery: a consensus statement of the international society of minimally invasive coronary surgery (ISMICS) 2010. *Innovations (Phila)* 2011; 6: 66-76. PMID: [22437890](#)
  200. Borger MA, Kaeding AF, Seeburger J, et al. Minimally invasive mitral valve repair in Barlow's disease: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1379-1385. PMID: [24412257](#)
  201. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 268-277. PMID: [11174732](#)
  202. Takemura H. Selection of artificial valve for the patients on hemodialysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 314-319. PMID: [23224684](#)
  203. Lillehei CW. Value of preserving chordal integrity. Both experimental and clinical data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 494-495.
  204. Athanasiou T, Chow A, Rao C, et al. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 391-401. PMID: [18249001](#)
  205. Yun KL, Sintek CF, Miller DC, et al. Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular volume and function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 707-714. PMID: [11986599](#)
  206. Chowdhury UK, Kumar AS, Airan B, et al. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in a rheumatic population: serial echocardiographic assessment of left ventricular size and function. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1926-1933. PMID: [15919286](#)
  207. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999; 99: 400-405. PMID: [9918527](#)
  208. Gillinov AM, Mihaljevic T, Blackstone EH, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 481-488. PMID: [20667334](#)
  209. Kitai T, Okada Y, Shomura Y, et al. Early surgery for asymptomatic mitral regurgitation: importance of atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis* 2012; 21: 61-70. PMID: [22474744](#)
  210. Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel MA, et al. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 50-58. PMID: [25986494](#)
  211. Yingchoncharoen T, Negishi T, Stanton T, et al. Incremental value of three-dimensional echocardiography in the evaluation of left ventricular size in mitral regurgitation: a follow-up study after mitral valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 608-615. PMID: [24679742](#)
  212. Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, et al. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 548-556. PMID: [25564214](#)
  213. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 434-443. PMID: [17643612](#)
  214. Rosenhek R, Rader F, Klaat U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113: 2238-2244. PMID: [16651470](#)
  215. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, et al. Long-Term Outcome of Active Surveillance in Severe But Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1213-1221. PMID: [30031699](#)
  216. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: Implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1143-1152. PMID: [12771888](#)
  217. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013; 310: 609-616. PMID: [23942679](#)
  218. Kang DH, Park SJ, Sun BJ, et al. Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe mitral regurgitation: a propensity analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2398-2407. PMID: [24694528](#)
  219. De Bonis M, Bolling SF. Mitral valve surgery: wait and see vs. early operation. *Eur Heart J* 2013; 34: 13-19. PMID: [22933568](#)

220. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, et al. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 570-578. PMID: [20688212](#)
221. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996; 335: 1417-1423. PMID: [8875918](#)
222. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1994; 74: 374-380. PMID: [8059701](#)
223. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 819-826. PMID: [16928491](#)
224. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin JS, et al. Mitral valve repair for degenerative disease: A 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1828-1837. PMID: [19932244](#)
225. Kilic A, Shah AS, Conte JV, et al. Operative outcomes in mitral valve surgery: combined effect of surgeon and hospital volume in a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 638-646. PMID: [22914251](#)
226. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Investigators. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 473-481. PMID: [21737598](#)
227. Arias A, Pizarro R, Oberti P, et al. Prognostic value of left atrial volume in asymptomatic organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 699-705. PMID: [23623592](#)
228. Magne J, Donal E, Mahjoub H, et al. Impact of exercise pulmonary hypertension on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart* 2015; 101: 391-396. PMID: [25326443](#)
229. Naji P, Griffin BP, Barr T, et al. Importance of exercise capacity in predicting outcomes and determining optimal timing of surgery in significant primary mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001010. PMID: [25213567](#)
230. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 69-76. PMID: [22848021](#)
231. Mentias A, Naji P, Gillinov AM, et al. Strain Echocardiography and Functional Capacity in Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1974-1986. PMID: [27591831](#)
232. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018; 71: 110. PMID: [29425605](#)
233. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-185. PMID: [24603191](#)
234. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-289. PMID: [28315732](#)
235. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-529. PMID: [12228791](#)
236. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-1764. PMID: [11282907](#)
237. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, et al. The Course of Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: From Emergency Room to Long-Term Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004841. PMID: [27516478](#)
238. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1713-1717. PMID: [12975251](#)
239. Ogawa S, Hubbard FE, Mardelli TJ, et al. Cross-sectional echocardiographic spectrum of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J* 1979; 97: 312-321. PMID: [420070](#)
240. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, et al. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1981; 63: 565-571. PMID: [7460242](#)
241. Burch GE, De Pasquale NP, Phillips JH. Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction. *Arch Intern Med* 1963; 112: 112-117. PMID: [14016880](#)
242. 松崎益徳, 米沢文雄, 塔間陽一, 他. 虚血性乳頭筋機能不全による僧帽弁逆流に関する実験的検討. *J Cardiol Suppl* 1988; 18: 121-126. PMID: [3256603](#)
243. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al. Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation* 2001; 104: 1952-1957. PMID: [11602500](#)
244. Uemura T, Otsuji Y, Nakashiki K, et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 113-119. PMID: [15992644](#)
245. Bulkley BH, Roberts WC. Dilatation of the mitral anulus. A rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med* 1975; 59: 457-463. PMID: [1172652](#)
246. Boltwood CM, Tei C, Wong M, et al. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation* 1983; 68: 498-508. PMID: [6872163](#)
247. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation* 2005; 112 Suppl: 1396-1401. PMID: [16159853](#)
248. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 916-924. PMID: [15573077](#)
249. Lancellotti P, Lebrun F, Piérard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1921-1928. PMID: [14662253](#)
250. Kron IL, Hung J, Overbey JR, et al. CTSN Investigators. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 752-761. PMID: [25500293](#)
251. Hung J, Mihos C. Toward a better repair for ischemic mitral regurgitation: Thinking outside the ring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 1256-1257. PMID: [28711330](#)
252. Lee LS, Kwon MH, Cevasco M, et al. Postoperative recurrence of mitral regurgitation after annuloplasty for functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1211-1217. PMID: [22727322](#)
253. Dulgheru R, Magne J, Lancellotti P, et al. Dynamic Ischaemic Mitral Regurgitation and the Role of Stress Echocardiography. *J Cardiovasc Echogr* 2013; 23: 10-17. PMID: [28465878](#)
254. Wang X, Zhang B, Zhang J, et al. Repair or replacement for severe ischemic mitral regurgitation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11546. PMID: [30075522](#)
255. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijs AC, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 344-353. PMID: [26550689](#)
256. Magne J, Sénéchal M, Mathieu P, et al. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1692-1701. PMID: [18436122](#)
257. 新宮康栄, 大岡智学, 橋剛, 他. 重症非虚血性拡張型心筋症に対する外科治療選択. *胸部外科* 2018; 71: 484-487. PMID: [30042251](#)
258. Nappi F, Lusini M, Spadaccio C, et al. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2334-2346. PMID: [27199056](#)
259. Rama A, Nappi F, Prashker BG, et al. Papillary muscle approximation for ischemic mitral valve regurgitation. *J Card Surg* 2008; 23: 733-735. PMID: [19017002](#)
260. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 600-601. PMID: [12173864](#)
261. Langer F, Kunihara T, Hell K, et al. RING+STRING: Successful repair technique for ischemic mitral regurgitation with severe leaflet tethering. *Circulation* 2009; 120 Suppl: S85-S91. PMID: [19752391](#)
262. Fattouch K, Lancellotti P, Castrovinci S, et al. Papillary muscle relocation in conjunction with valve annuloplasty improve repair results in severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1352-1355. PMID: [22050990](#)
263. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al. Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2001; 104: 1958-1963. PMID: [11602501](#)
264. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. STICH Hypothesis 2 In-

- investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-1717. PMID: [19329820](#)
265. Menicanti L, Castelvécchio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433-441. PMID: [17662785](#)
266. Wakasa S, Matsui Y, Kobayashi J, et al. Estimating postoperative left ventricular volume: Identification of responders to surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 2088-2096. e3. PMID: [30195600](#)
267. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular reconstruction in ischaemic cardiomyopathy: impacts on neurohormonal activation, reverse left ventricular remodelling and survival. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 189-200. PMID: [24464828](#)
268. Yamazaki S, Doi K, Numata S, et al. Ventricular volume and myocardial viability, evaluated using cardiac magnetic resonance imaging, affect long-term results after surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 704-712. PMID: [27354255](#)
269. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435. PMID: [2883575](#)
270. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330. PMID: [14760332](#)
271. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
272. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, et al. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2007; 115: 782-791. PMID: [17283262](#)
273. Gelsomino S, Lorusso R, Cacioli S, et al. Insights on left ventricular and valvular mechanisms of recurrent ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 507-518. PMID: [18692665](#)
274. Lee AP, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation* 2009; 119: 2606-2614. PMID: [19414639](#)
275. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefina MA, et al. A prospective study of predicting factors in ischemic mitral regurgitation recurrence after ring annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 745-749. PMID: [17720370](#)
276. Gelsomino S, Lorusso R, De Cicco G, et al. Five-year echocardiographic results of combined oversized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2008; 29: 231-240. PMID: [17989079](#)
277. Kongsarepong V, Shiota M, Gillinov AM, et al. Echocardiographic predictors of successful versus unsuccessful mitral valve repair in ischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 504-508. PMID: [16893706](#)
278. Chung H, Amaki M, Takashio S, et al. Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation. *Circ J* 2017; 82: 131-140. PMID: [28740056](#)
279. Grayburn PA, Carabello B, Hung J, et al. Defining "severe" secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2792-2801. PMID: [25541133](#)
280. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 381-387. PMID: [15680716](#)
281. Penicka M, Linkova H, Lang O, et al. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009; 120: 1474-1481. PMID: [19786637](#)
282. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 1932-1941. PMID: [27040451](#)
283. Michler RE. Surgical management of moderate ischemic mitral regurgitation at the time of coronary artery bypass grafting remains controversial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1498-1500. PMID: [29958669](#)
284. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012; 125: 2639-2648. PMID: [22553307](#)
285. Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 3042-3051. PMID: [28641794](#)
286. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. PMID: [30415602](#)
287. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189. PMID: [14729656](#)
288. Keren G, Katz S, Gage J, et al. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 973-979. PMID: [2816708](#)
289. Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-1597. PMID: [9626839](#)
290. Kubota K, Otsuji Y, Ueno T, et al. Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 617-623. PMID: [20122701](#)
291. Zoghbi WA, Asch FM, Bruce C, et al. Guidelines for the Evaluation of Valvular Regurgitation After Percutaneous Valve Repair or Replacement: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 431-475. PMID: [30797660](#)
292. Maisano F, Redaelli A, Pennati G, et al. The hemodynamic effects of double-orifice valve repair for mitral regurgitation: a 3D computational model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 419-425. PMID: [10371115](#)
293. Neuss M, Schau T, Isotani A, et al. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 931-939. PMID: [28473116](#)
294. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, et al. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography* 2009; 26: 885-889. PMID: [19552671](#)
295. Vohra HA, Whistance RN, Magan A, et al. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 634-637. PMID: [22323495](#)
296. Ring L, Dutka DP, Wells FC, et al. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 500-508. PMID: [24145456](#)
297. van Rosendaal PJ, Katsanos S, Kamperidis V, et al. New insights on Carpentier I mitral regurgitation from multidetector row computed tomography. *Am J Cardiol* 2014; 114: 763-768. PMID: [25037679](#)
298. Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, et al. Distant Position of Chordae from Coaptation Causes Mitral Regurgitation in Patients with Atrial Fibrillation. *J Heart Valve Dis* 2016; 25: 323-331. PMID: [27989043](#)
299. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, et al. Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation: Insights Into the Mechanism of Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 665-677. PMID: [29248661](#)
300. Cong T, Gu J, Lee AP, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in atrial functional mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography atrial functional mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound* 2018; 16: 13. PMID: [30126422](#)
301. Saito C, Minami Y, Arai K, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of atrial functional mitral regurgitation in hospitalized heart failure patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018; 72: 292-299. PMID: [29752195](#)
302. Ito K, Abe Y, Watanabe H, et al. Prognostic significance of residual functional mitral regurgitation in hospitalized heart failure patients with chronic atrial fibrillation and preserved ejection fraction after medical therapies. *J Echocardiogr* 2019; 17: 197-205. PMID: [30569445](#)
303. Hashim SW, Youssef SJ, Ayyash B, et al. Pseudoprolapse of the anterior leaflet in chronic ischemic mitral regurgitation: identification and repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 Suppl: S33-S37. PMID: [22050989](#)
304. Berdejo J, Shiota M, Mihara H, et al. Vena contracta analysis by color Doppler three-dimensional transesophageal echocardiography shows geometrical differences between prolapse and pseudoprolapse in eccentric mitral regurgitation. *Echocardiography* 2017; 34: 683-689. PMID: [28317206](#)
305. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC Expert Con-



- sensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2421-2449. PMID: [29055505](#)
306. Kilic A, Schwartzman DS, Subramaniam K, et al. Severe functional mitral regurgitation arising from isolated annular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1343-1345. PMID: [20868842](#)
307. Takahashi Y, Shibata T, Hattori K, et al. Extended posterior leaflet extension for mitral regurgitation in giant left atrium. *J Heart Valve Dis* 2014; 23: 88-90. PMID: [24779333](#)
308. Anyanwu AC. Mitral valve repair for atrial functional mitral valve regurgitation due to atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 638-639. PMID: [22766962](#)
309. Bach DS, Awais M, Gurm HS, et al. Failure of guideline adherence for intervention in patients with severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 860-865. PMID: [19695468](#)
310. Mauri L, Foster E, Glowder DD, et al. EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 317-328. PMID: [23665364](#)
311. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1052-1061. PMID: [23747789](#)
312. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. EVEREST II Investigators. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 130-139. PMID: [22222076](#)
313. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-2318. PMID: [30280640](#)
314. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297-2306. PMID: [30145927](#)
315. Hayashida K, Yasuda S, Matsumoto T, et al. AVJ-514 Trial - Baseline Characteristics and 30-Day Outcomes Following MitraClip® Treatment in a Japanese Cohort. *Circ J* 2017; 81: 1116-1122. PMID: [28321004](#)
316. 日本心不全学会, 日本心臓病学会, 日本心エコー学会, 他. 尖閣クリッピング式の経皮的僧帽弁接合不全修復システムに関する適正使用指針. [http://www.j-circ.or.jp/MitraClip/tekisei\\_shishin.pdf](http://www.j-circ.or.jp/MitraClip/tekisei_shishin.pdf)
317. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014; 30: 962-970. PMID: [24986049](#)
318. Abramowitz Y, Jilalawi H, Chakravarty T, et al. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1934-1941. PMID: [26493666](#)
319. Akram MR, Chan T, McAuliffe S, et al. Non-rheumatic annular mitral stenosis: prevalence and characteristics. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 103-105. PMID: [18579487](#)
320. Gash AK, Carabello BA, Cepin D, et al. Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1983; 67: 148-154. PMID: [6847794](#)
321. Sunamori M, Suzuki A, Harrison CE. Relationship between left ventricular morphology and postoperative cardiac function following valve replacement for mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 727-732. PMID: [6843153](#)
322. Heller SJ, Carleton RA. Abnormal left ventricular contraction in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1970; 42: 1099-1110. PMID: [5492542](#)
323. Liu CP, Ting CT, Yang TM, et al. Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation* 1992; 85: 1447-1456. PMID: [1555285](#)
324. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962; 24: 349-357. PMID: [14481743](#)
325. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, et al. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-749. PMID: [14439687](#)
326. Mann DL, Zipes DP, Libby P et al, editors. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine, 10th edn. Saunders Publishers, 2014: 1469-1479.
327. Sagie A, Freitas N, Padial LR, et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 472-479. PMID: [8800128](#)
328. Tsang W, Freed BH, Lang RM. Three-dimensional anatomy of the aortic and mitral valves. In: Otto CM, Bonow RO, editors. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 4th edn. Saunders Publishers, 2013: 14-29.
329. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60: 299-308. PMID: [3190958](#)
330. Cutler EC, Levine SA. Cardiomy and valvulotomy for mitral stenosis: experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *Boston Med Surg J* 1923; 188: 1023-1027.
331. Bailey CP. The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). *Dis Chest* 1949; 15: 377-397. PMID: [18114648](#)
332. Harken DE, Ellis LB, Ware PF, et al. The surgical treatment of mitral stenosis; valvuloplasty. *N Engl J Med* 1948; 239: 801-809. PMID: [18890600](#)
333. Baker C, Brock RC, Campbell M. Valvulotomy for mitral stenosis; report of six successful cases. *Br Med J* 1950; 1: 1283-1293. PMID: [15420459](#)
334. Lillehei CW, Gott VL, DeWall RA, et al. Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. *J Lancet* 1957; 77: 446-449. PMID: [13476052](#)
335. Braunwald NS, Cooper T, Morrow AG. Complete replacement of the mitral valve. Successful clinical application of a flexible polyurethane prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 1-11. PMID: [13804040](#)
336. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg* 1961; 154: 726-740. PMID: [13916361](#)
337. Cotrufo M, Renzulli A, Vitale N, et al. Long-term follow-up of open commissurotomy versus bileaflet valve replacement for rheumatic mitral stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 335-340. PMID: [9332907](#)
338. Choudhary SK, Dhareshwar J, Govil A, et al. Open mitral commissurotomy in the current era: indications, technique, and results. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 41-46. PMID: [12537190](#)
339. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 961-967. PMID: [8084354](#)
340. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation* 1998; 97: 245-250. PMID: [9462525](#)
341. Cardoso LF, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Comparison of open commissurotomy and balloon valvuloplasty in mitral stenosis. A five-year follow-up. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 248-252. PMID: [15375474](#)
342. Bridgewater B, Gummert J. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. The 4th EACTS Adult Cardiac Surgical Database Report 2010. Dendrite Clinical Systems, 2010.
343. Gammie JS, Chikwe J, Badhwar V, et al. Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 716-727. PMID: [30032907](#)
344. Bridgewater B, Keogh B. The Society of Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland. The 6th national adult cardiac surgical database report 2008. Dendrite Clinical Systems, 2009.
345. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group and the Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1966-1977. PMID: [15172248](#)
346. Yang B, DeBenedictis C, Watt T, et al. The impact of concomitant pulmonary hypertension on early and late outcomes following surgery for mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 394-400.e1. PMID: [27045044](#)
347. Dettler C, Fischlein T, Feldmeier C, et al. Mitral commissurotomy, a technique outdated? Long-term follow-up over a period of 35 years. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2112-2118. PMID: [10616986](#)
348. Souza LR, Pomerantzeff PM, de Almeida Brandão CM, et al. Late evolution of mitral commissurotomy in patients with low echocardiographic score. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 640-645. PMID: [15302063](#)
349. Herrera JM, Vega JL, Bernal JM, et al. Open mitral commissurotomy: fourteen- to eighteen-year follow-up clinical study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 641-645. PMID: [8452426](#)
350. Hickey MS, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. Outcome probabilities and life history after surgical mitral commissurotomy: implications for balloon commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 29-42. PMID: [1987238](#)
351. Ismeno G, Renzulli A, De Feo M, et al. Surgery of rheumatic mitral stenosis: comparison of different techniques. *Acta Cardiol* 2001; 56:



- 155-161. PMID: [11471928](#)
352. Gudbjartsson T, Absi T, Aranki S. Mitral Valve Replacement. In: Cohn LH. Cardiac surgery in the adult, 3rd edn. McGraw-Hill, 2008: 1052-1053.
353. Nakazato T, Hata H, Toda K, et al. Midterm Clinical Outcomes of the St Jude Medical Epic Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position. *Circ J* 2018; 83: 110-116. PMID: [30369546](#)
354. Loor G, Schuster A, Cruz V, et al. The Carpentier-Edwards Perimount Magna mitral valve bioprosthesis: intermediate-term efficacy and durability. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11: 20. PMID: [26818795](#)
355. Bourguignon T, Espitalier F, Pantaleon C, et al. Bioprosthetic mitral valve replacement in patients aged 65 years or younger: long-term outcomes with the Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 302-309. PMID: [29444229](#)
356. Johnson S, Stroud MR, Kratz JM, et al. Thirty-year experience with a bileaflet mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 213-222. PMID: [30342758](#)
357. Reichart DT, Sodian R, Zenker R, et al. Long-term ( $\leq 50$  years) results of patients after mitral valve commissurotomy--a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 Suppl: S96-S98. PMID: [22047683](#)
358. Glower DD, Landolfo KP, Davis RD, et al. Comparison of open mitral commissurotomy with mitral valve replacement with or without chordal preservation in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1998; 98 Suppl: III120-III123. PMID: [9852892](#)
359. Saito S, Tsukui H, Iwasa S, et al. Bileaflet mechanical valve replacement: an assessment of outcomes with 30 years of follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23: 599-607. PMID: [27341829](#)
360. Mykén PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 76-81. PMID: [19154907](#)
361. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Loardi C, et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2004-2011.e1. PMID: [24667021](#)
362. Multicenter experience with balloon mitral commissurotomy. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Report on immediate and 30-day follow-up results. The National Heart, Lung, and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry Participants. *Circulation* 1992; 85: 448-461. PMID: [1735143](#)
363. Alec S, Vahanian A. Percutaneous Valve Dilatations. In: Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1316-1327.
364. Vahanian A, Himbert D, Brochet E, et al. Mitral Valvuloplasty. In: Topol EJ, Terstein PS. *Textbook of Interventional Cardiology*, 7th edn. Elsevier Health Sciences, 2016: 788-797.
365. Iung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, et al. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. *Eur Heart J* 2004; 25: 701-707. PMID: [15084376](#)
366. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, et al. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation* 2002; 105: 1465-1471. PMID: [11914256](#)
367. Messika-Zeitoun D, Brochet E, Holmin C, et al. Three-dimensional evaluation of the mitral valve area and commissural opening before and after percutaneous mitral commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 72-79. PMID: [16935871](#)
368. Arora R, Kalra GS, Singh S, et al. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy: immediate and long-term follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 450-456. PMID: [11948890](#)
369. Chen CR, Cheng TO. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: a multicenter study of 4832 patients in China. *Am Heart J* 1995; 129: 1197-1203. PMID: [7754954](#)
370. Ben-Farhat M, Betbout F, Gamra H, et al. Predictors of long-term event-free survival and of freedom from restenosis after percutaneous balloon mitral commissurotomy. *Am Heart J* 2001; 142: 1072-1079. PMID: [11717614](#)
371. Varma PK, Theodore S, Neema PK, et al. Emergency surgery after percutaneous transmitral commissurotomy: operative versus echocardiographic findings, mechanisms of complications, and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 772-776. PMID: [16153927](#)
372. Zimmet AD, Almeida AA, Harper RW, et al. Predictors of surgery after percutaneous mitral valvuloplasty. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 828-833. PMID: [16928493](#)
373. Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, et al. Impact of pre- and postprocedural mitral regurgitation on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1122-1127. PMID: [19801035](#)
374. Cequier A, Bonan R, Serra A, et al. Left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty. Incidence and long-term hemodynamic follow-up. *Circulation* 1990; 81: 1190-1197. PMID: [2317902](#)
375. Cohen DJ, Kuntz RE, Gordon SP, et al. Predictors of long-term outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *N Engl J Med* 1992; 327: 1329-1335. PMID: [1406834](#)
376. Orrange SE, Kawanishi DT, Lopez BM, et al. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1997; 95: 382-389. PMID: [9008453](#)
377. Fatkin D, Roy P, Morgan JJ, et al. Percutaneous balloon mitral valvotomy with the Inoue single-balloon catheter: commissural morphology as a determinant of outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 390-397. PMID: [8426003](#)
378. Bouleti C, Iung B, Laouénan C, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation* 2012; 125: 2119-2127. PMID: [22456478](#)
379. Lee S, Kang DH, Kim DH, et al. Late outcome of percutaneous mitral commissurotomy: Randomized comparison of Inoue versus double-balloon technique. *Am Heart J* 2017; 194: 1-8. PMID: [29223427](#)
380. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. A prospective, randomized trial. *Circulation* 1991; 83: 1179-1185. PMID: [2013139](#)
381. Arora R, Nair M, Kalra GS, et al. Immediate and long-term results of balloon and surgical closed mitral valvotomy: a randomized comparative study. *Am Heart J* 1993; 125: 1091-1094. PMID: [8465732](#)
382. Otto CM, Davis KB, Reid CL, et al. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 874-878. PMID: [8456774](#)
383. Cheriex EC, Pieters FA, Janssen JH, et al. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1994; 45: 219-226. PMID: [7960267](#)
384. Bouleti C, Iung B, Himbert D, et al. Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 381-389. PMID: [24782197](#)
385. Keenan NG, Cuffe C, Cimadevilla C, et al. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1152-1156. PMID: [20920656](#)
386. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 616-664. PMID: [29156023](#)
387. Ishige A, Uejima T, Kamnatsuse K, et al. Giant fenestration and fibrous strand rupture of aortic valve without massive regurgitation. *J Cardiol Cases* 2012; 5: e163-e165. PMID: [30532930](#)
388. El Khoury G, Glineur D, Rubay J, et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 115-121. PMID: [15711197](#)
389. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 286-294. PMID: [19185138](#)
390. Hamirani YS, Dietl CA, Voyles W, et al. Acute aortic regurgitation. *Circulation* 2012; 126: 1121-1126. PMID: [22927474](#)
391. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998; 97: 525-534. PMID: [9494022](#)
392. Siemieniczuk D, Greenberg B, Morris C, et al. Chronic aortic insufficiency: factors associated with progression to aortic valve replacement. *Ann Intern Med* 1989; 110: 587-592. PMID: [2930091](#)
393. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, et al. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart* 2000; 84: 606-614. PMID: [11083736](#)
394. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007; 116 Suppl: I264-I269. PMID: [17846315](#)
395. Schäfers HJ, Schmied W, Marom G, et al. Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 269-274. PMID: [22853942](#)
396. Schäfers HJ, Bierbach B, Aicher D. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 436-438. PMID: [16872982](#)
397. Komiya T, Shimamoto T, Nonaka M, et al. Is small cusp size a limitation for aortic valve repair? †. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56:

- 497-502. PMID: [30824918](#)
398. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, et al. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001; 219: 828-834. PMID: [11376278](#)
399. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 35. PMID: [23634753](#)
400. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 278-287. PMID: [20633819](#)
401. Komiya T. Aortic valve repair update. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 309-319. PMID: [25652725](#)
402. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1226-1233. PMID: [17467434](#)
403. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, et al. Valve sparing-root replacement with the reimplantation technique to increase the durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1430-1438. PMID: [21955470](#)
404. Schäfers HJ, Aicher D, Riodionycheva S, et al. Bicuspidization of the unicuspid aortic valve: a new reconstructive approach. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 2012-2018. PMID: [18498811](#)
405. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1913-1920. PMID: [24656668](#)
406. Zeeshan A, Idrees JJ, Johnston DR, et al. Durability of Aortic Valve Cusp Repair With and Without Annular Support. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 739-748. PMID: [29273323](#)
407. Sharma V, Suri RM, Dearani JA, et al. Expanding relevance of aortic valve repair-is earlier operation indicated? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 100-107. PMID: [24084289](#)
408. 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: 831-837. PMID: [25583467](#)
409. Ruel M, Chan V, Bédard P, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation* 2007; 116 Suppl: I294-I300. PMID: [17846320](#)
410. Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, et al. More than 20-year experience of Bentall operation with mechanical prostheses for chronic aortic root aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 78-85. PMID: [24919533](#)
411. David TE, David CM, Feindel CM, et al. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 232-238. PMID: [27923487](#)
412. Urbanski PP, Zhan X, Hijazi H, et al. Valve-sparing aortic root repair without down-sizing of the annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 294-302. PMID: [22104685](#)
413. David TE. Aortic Valve Repair in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 654-664. PMID: [27491910](#)
414. Kuniyama T, Aicher D, Riodionycheva S, et al. Preoperative aortic root geometry and postoperative cusp configuration primarily determine long-term outcome after valve-preserving aortic root repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1389-1395. PMID: [21855091](#)
415. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, et al. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1033-1042. PMID: [28187973](#)
416. Price J, Magruder JT, Young A, et al. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: A comparison of Bentall versus aortic valve-sparing procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 330-336. PMID: [26704057](#)
417. Vallabhajosyula P, Szeto WY, Habrathauer A, et al. Bicuspid Aortic Insufficiency With Aortic Root Aneurysm: Root Reimplantation Versus Bentall Root Replacement. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1221-1228. PMID: [27261086](#)
418. Ouzounian M, Rao V, Manlihot C, et al. Valve-Sparing Root Replacement Compared With Composite Valve Graft Procedures in Patients With Aortic Root Dilatation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1838-1847. PMID: [27765186](#)
419. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, et al. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 14-23. PMID: [30635185](#)
420. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 746-752. PMID: [9283535](#)
421. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1465-1471. PMID: [17397676](#)
422. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002; 106: 2687-2693. PMID: [12438294](#)
423. Fioretti P, Roelandt J, Bos RJ, et al. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55 mm? *Circulation* 1983; 67: 216-221. PMID: [6847800](#)
424. Daniel WG, Hood WP Jr, Siart A, et al. Chronic aortic regurgitation: reassessment of the prognostic value of preoperative left ventricular end-systolic dimension and fractional shortening. *Circulation* 1985; 71: 669-680. PMID: [3156010](#)
425. Amamo M, Izumi C, Imamura S, et al. Pre- and Postoperative Predictors of Long-Term Prognosis After Aortic Valve Replacement for Severe Chronic Aortic Regurgitation. *Circ J* 2016; 80: 2460-2467. PMID: [27829587](#)
426. Forman R, Firth BG, Barnard MS. Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1120-1125. PMID: [7377109](#)
427. Greves J, Rahimtoola SH, McAnulty JH, et al. Preoperative criteria predictive of late survival following valve replacement for severe aortic regurgitation. *Am Heart J* 1981; 101: 300-308. PMID: [6451163](#)
428. Tornos MP, Olona M, Permyer-Miralda G, et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. *Am Heart J* 1995; 130: 333-339. PMID: [7631617](#)
429. Turk R, Varadarajan P, Kamath A, et al. Survival benefit of aortic valve replacement in older patients with asymptomatic chronic severe aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 731-737. PMID: [20172118](#)
430. Tornos P, Sambola A, Permyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1012-1017. PMID: [16516086](#)
431. Saisho H, Arinaga K, Kikusaki S, et al. Long term results and predictors of left ventricular function recovery after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21: 388-395. PMID: [25740455](#)
432. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, et al. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008; 155: 1114-1120. PMID: [18513527](#)
433. Mentias A, Feng K, Alashi A, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2144-2153. PMID: [27855803](#)
434. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, et al. Outcomes in Chronic Hemodynamically Significant Aortic Regurgitation and Limitations of Current Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1741-1752. PMID: [30846339](#)
435. Wang Y, Jiang W, Liu J, et al. Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe aortic regurgitation with normal ejection fraction and left ventricular dilatation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 118-124. PMID: [28329360](#)
436. Maeda S, Taniguchi K, Toda K, et al.; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Outcomes After Aortic Valve Replacement for Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation and Normal Ejection Fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 31: 763-770. PMID: [30731192](#)
437. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 677-683. PMID: [15514594](#)
438. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 Suppl: S1-41. PMID: [18083364](#)
439. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008; 300: 1317-1325. PMID: [18799444](#)
440. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012; 125: 226-232. PMID: [22133496](#)
441. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, et al. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9:

- 548-558. PMID: [27879313](#)
442. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- $\beta$  receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788-798. PMID: [16928994](#)
443. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994; 331: 689-694. PMID: [8058074](#)
444. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1342-1349. PMID: [16192479](#)
445. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2084-2091. PMID: [22051330](#)
446. Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, et al. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 207-213. PMID: [21216836](#)
447. Sampat U, Varadarajan P, Turk R, et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 452-457. PMID: [19628121](#)
448. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1613-1618. PMID: [30261963](#)
449. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013; 99: 396-400. PMID: [22942293](#)
450. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, et al. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavik study. *Int J Cardiol* 2014; 176: 916-922. PMID: [25171970](#)
451. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2789-2800. PMID: [20579534](#)
452. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 920-925. PMID: [15710758](#)
453. Krepp JM, Roman MJ, Devereux RB, et al. GenTAC Investigators. Bicuspid and unicuspid aortic valves: Different phenotypes of the same disease? Insight from the GenTAC Registry. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 740-745. PMID: [28805011](#)
454. Tsang MY, Abudiyab MM, Ammash NM, et al. Quadricuspid Aortic Valve: Characteristics, Associated Structural Cardiovascular Abnormalities, and Clinical Outcomes. *Circulation* 2016; 133: 312-319. PMID: [26635401](#)
455. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1313-1321. PMID: [29566814](#)
456. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1854-1863. PMID: [23062541](#)
457. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 888-896. PMID: [21193435](#)
458. Yamamoto K, Yamamoto H, Takeuchi M, et al. Risk Factors for Progression of Degenerative Aortic Valve Disease in the Japanese- The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Prospective Analysis. *Circ J* 2015; 79: 2050-2057. PMID: [26134576](#)
459. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1992-1998. PMID: [17996566](#)
460. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 99-101. PMID: [12505585](#)
461. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 514-522. PMID: [15039132](#)
462. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634. PMID: [9060903](#)
463. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-2397. PMID: [15944423](#)
464. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-1356. PMID: [18765433](#)
465. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121: 306-314. PMID: [20048204](#)
466. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, et al. A Replicated, Genome-Wide Significant Association of Aortic Stenosis With a Genetic Variant for Lipoprotein(a): Meta-Analysis of Published and Novel Data. *Circulation* 2017; 135: 1181-1183. PMID: [28320808](#)
467. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 Suppl: 61-67. PMID: [4894151](#)
468. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl: 57-64. PMID: [3042404](#)
469. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-617. PMID: [10965007](#)
470. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 151-156. PMID: [20026771](#)
471. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 1060-1068. PMID: [30285058](#)
472. Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 1502-1509. PMID: [20308614](#)
473. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomoto H, et al. CURRENT AS Registry Investigators. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2827-2838. PMID: [26477634](#)
474. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, et al. Relationship Between Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality in Asymptomatic and Minimally Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 38-48. PMID: [30448114](#)
475. Noly PE, Basmadjian L, Bouhout I, et al. New Insights Into Unicuspid Aortic Valve Disease in Adults: Not Just a Subtype of Bicuspid Aortic Valves. *Can J Cardiol* 2016; 32: 110-116. PMID: [26724514](#)
476. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. BAVCon Investigators. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation* 2014; 129: 2691-2704. PMID: [24958752](#)
477. Kwon MH, Sundt TM. Bicuspid Aortic Valvulopathy and Associated Aortopathy: a Review of Contemporary Studies Relevant to Clinical Decision-Making. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19: 68. PMID: [28780662](#)
478. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, et al. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 780-785. PMID: [25857547](#)
479. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 188-199. PMID: [24524744](#)
480. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2014; 35: 2530-2540. PMID: [24682843](#)
481. Davies JE, Piek JJ. Time for caution interpreting coronary physiology in aortic stenosis? *EuroIntervention* 2018; 14: 132-134. PMID: [29937425](#)
482. Yamanaka F, Shishido K, Ochiai T, et al. Instantaneous Wave-Free Ratio for the Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: Comparison With Myocardial Perfusion Scintigraphy. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2032-2040. PMID: [30154064](#)
483. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1202-1213. PMID: [25236511](#)
484. Kakefuda Y, Hayashida K, Yamada Y, et al. Impact of Subclinical Vascular Complications Detected by Systematic Postprocedural Multidetector Computed Tomography After Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Balloon-Expandable Edwards SAPIEN XT Heart Valve. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1100-1105. PMID: [28162223](#)
485. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1043-1048. PMID: [18156619](#)



486. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002; 106: 809-813. PMID: [12176952](#)
487. Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011; 97: 721-726. PMID: [20720250](#)
488. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1297-1308. PMID: [29566812](#)
489. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115: 2856-2864. PMID: [17533183](#)
490. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 123: 887-895. PMID: [21321152](#)
491. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 55-66. PMID: [25572511](#)
492. Yamashita E, Takeuchi M, Seo Y, et al. Prognostic value of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis in Japan: Japanese Multicenter Aortic Stenosis Study, Retrospective (JUST-R) Registry. *J Cardiol* 2015; 65: 360-368. PMID: [25687368](#)
493. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 2013; 128: 1781-1789. PMID: [24048203](#)
494. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1906-1914. PMID: [23533186](#)
495. Tabata M, Shibayama K, Watanabe H, et al. Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 321-325. PMID: [23228405](#)
496. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1131-1141. PMID: [11028462](#)
497. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012; 33: 1518-1529. PMID: [22408037](#)
498. Jamieson WR, Ye J, Higgins J, et al. Effect of prosthesis-patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 51-59. PMID: [20103205](#)
499. Koch CG, Khandwala F, Estafanos FG, et al. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation* 2005; 111: 3221-3229. PMID: [15956129](#)
500. Moon MR, Pasque MK, Munfakh NA, et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 481-489. PMID: [16427836](#)
501. Moon MR, Lawton JS, Moazami N, et al. POINT: Prosthesis-patient mismatch does not affect survival for patients greater than 70 years of age undergoing bioprosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 278-283. PMID: [19185136](#)
502. Cohen RG, Bourne ET. Industry-generated charts for the selection of stented aortic valve prostheses: clinical tool or marketing ploy? *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1001-1002. PMID: [21440115](#)
503. St Rammos K, Ketikoglou DG, Koullias GJ, et al. The Nicks-Nunez posterior enlargement in the small aortic annulus: immediate-intermediate results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 749-753. PMID: [17670704](#)
504. Grubb KJ. Aortic Root Enlargement During Aortic Valve Replacement: Nicks and Manouguian Techniques. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 20: 206-218.
505. Penta de Peppo A, Zeitani J, Nardi P, et al. Small "functional" size after mechanical aortic valve replacement: no risk in young to middle-age patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1915-1920. PMID: [15919284](#)
506. Handa N, Miyata H, Motomura N, et al. Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Procedure- and age-specific risk stratification of single aortic valve replacement in elderly patients based on Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J* 2012; 76: 356-364. PMID: [22112860](#)
507. Yamauchi T, Hiroshi T, Toda K, et al. Osaka Cardiovascular Surgery Research Group (OSCAR). Surgical Aortic Valve Replacement in Octogenarians in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ J* 2018; 82: 1592-1597. PMID: [29669969](#)
508. Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, et al. Twenty-year outcome of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical valves in Japanese patients. *Circ J* 2015; 79: 2380-2388. PMID: [26346033](#)
509. Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, et al. Long-term results of aortic valve replacement with mechanical prosthesis or carpentier-edwards perimount bioprosthesis in Japanese patients according to age. *Circ J* 2014; 78: 2688-2695. PMID: [25262964](#)
510. Birla R, Twine G, Unsworth-White J. Randomized trial of carpentier-edwards supraannular prosthesis versus mosaic aortic prosthesis: 6 year results. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 831-837. PMID: [23201103](#)
511. Chaudhry MA, Raco L, Muriithi EW, et al. Porcine versus pericardial bioprostheses: eleven-year follow up of a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 429-437. PMID: [10888102](#)
512. Andreas M, Wallner S, Ruetzler K, et al. Comparable long-term results for porcine and pericardial prostheses after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 557-561. PMID: [25527170](#)
513. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2413-2426. PMID: [20510209](#)
514. Webb J, Parkin D, Tøndel K, et al. A comparison of early redo surgery rates in Mosaic porcine and Perimount bovine pericardial valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 724-728. PMID: [29579171](#)
515. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 327: 63-67. PMID: [2867315](#)
516. 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* 2002; 106: 3006-3008. PMID: [12473543](#)
517. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-1620. PMID: [27040324](#)
518. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387: 2218-2225. PMID: [27053442](#)
519. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-1331. PMID: [28304219](#)
520. 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* 2019; 380: 1695-1705. PMID: [30883058](#)
521. 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* 2019; 380: 1706-1715. PMID: [30883053](#)
522. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation* 2019; 139: 2714-2723. PMID: [30704298](#)
523. Handa N, Kumamaru H, Torikai K, et al. Japanese TAVR Registry Participants. Learning Curve for Transcatheter Aortic Valve Implantation Under a Controlled Introduction System - Initial Analysis of a Japanese Nationwide Registry. *Circ J* 2018; 82: 1951-1958. PMID: [29794375](#)
524. Yamamoto M, Watanabe Y, Tada N, et al. OCEAN-TAVI investigators. Transcatheter aortic valve replacement outcomes in Japan: Optimized Catheter vAlvular iNtervention (OCEAN) Japanese multicenter registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 843-851. PMID: [30553819](#)
525. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 537-545. PMID: [30732706](#)
526. 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* 2019; 73: 546-553. PMID: [30732707](#)
527. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* 2018; 14: 41-49. PMID: [29581084](#)



528. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 3382-3390. PMID: [29020344](#)
529. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation* 2018; 137: 388-399. PMID: [29358344](#)
530. Turina J, Hess O, Sepulcri F, et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 471-483. PMID: [3609042](#)
531. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-1363. PMID: [11955855](#)
532. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al. OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017; 135: 2013-2024. PMID: [28302751](#)
533. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, et al. Frequency and Consequences of Cognitive Impairment in Patients Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2018; 122: 844-850. PMID: [30072128](#)
534. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, et al. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2116-2122. PMID: [17126122](#)
535. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, et al. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-1017. PMID: [2312954](#)
536. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 308-315. PMID: [18242258](#)
537. Banovic M, Lung B, Bartunek J, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replacement versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J* 2016; 174: 147-153. PMID: [26995381](#)
538. Ledwoch J, Thiele H. Treatment of asymptomatic aortic valve stenosis: Watchful waiting or early intervention? *Herz* 2017; 42: 528-535. PMID: [28593422](#)
539. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-386. PMID: [11559673](#)
540. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002917. PMID: [25852129](#)
541. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. CURRENT AS Registry Investigators. Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 145-157. PMID: [29289632](#)
542. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 550-563. PMID: [31345430](#)
543. Kitai T, Honda S, Okada Y, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97: 2029-2032. PMID: [21954228](#)
544. Nistri S, Faggiano P, Olivetto I, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol* 2012; 109: 718-723. PMID: [22154322](#)
545. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, et al. Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005850. PMID: [28572283](#)
546. Maréchaux S, Ringle A, Rusinaru D, et al. Prognostic Value of Aortic Valve Area by Doppler Echocardiography in Patients With Severe Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003146. PMID: [27143354](#)
547. Pai RG, Varadarajan P, Kapoor N, et al. Aortic valve replacement improves survival in severe aortic stenosis associated with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 80-85. PMID: [17588389](#)
548. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-2308. PMID: [15117847](#)
549. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010; 105: 383-388. PMID: [20102953](#)
550. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, et al. CURRENT AS Registry Investigators. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2019; 105: 384-390. PMID: [30530820](#)
551. Henri C, Dulgheru R, Magne J, et al. Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 183-189. PMID: [26371385](#)
552. Smith WT 4th, Ferguson TB Jr, Ryan T, et al. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1241-1247. PMID: [15364326](#)
553. Dagenais F, Mathieu P, Doyle D, et al. Moderate aortic stenosis in coronary artery bypass grafting patients more than 70 years of age: to replace or not to replace? *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1495-1500. PMID: [20971247](#)
554. Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension* 2012; 60: 90-97. PMID: [22647889](#)
555. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J, et al. Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. *Eur Heart J* 2012; 33: 2377-2387. PMID: [22766580](#)
556. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, et al. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 43-50. PMID: [27639763](#)
557. Izumi C. Asymptomatic severe aortic stenosis: challenges in diagnosis and management. *Heart* 2016; 102: 1168-1176. PMID: [27091844](#)
558. Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, et al. Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e006760. PMID: [29021260](#)
559. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 405-409. PMID: [15013122](#)
560. Behm CZ, Nath J, Foster E. Clinical correlates and mortality of hemodynamically significant tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 784-789. PMID: [15473480](#)
561. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1185-1194. PMID: [25440592](#)
562. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, et al. Actual management and prognosis of severe isolated tricuspid regurgitation associated with atrial fibrillation without structural heart disease. *Int J Cardiol* 2017; 243: 251-257. PMID: [28536002](#)
563. Lee JW, Song JM, Park JP, et al. Long-term prognosis of isolated significant tricuspid regurgitation. *Circ J* 2010; 74: 375-380. PMID: [20009355](#)
564. Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 314-323. PMID: [22447806](#)
565. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, et al. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e004897. PMID: [28073806](#)
566. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 433-442. PMID: [30121261](#)
567. Najib MQ, Vinales KL, Vittala SS, et al. Predictors for the development of severe tricuspid regurgitation with anatomically normal valve in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography* 2012; 29: 140-146. PMID: [22067002](#)
568. Yamasaki N, Kondo F, Kubo T, et al. Severe tricuspid regurgitation in the aged: atrial remodeling associated with long-standing atrial fibrillation. *J Cardiol* 2006; 48: 315-323. PMID: [17243626](#)
569. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J* 2002; 66: 913-916. PMID: [12381084](#)
570. Izumi C, Iga K, Konishi T. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 353-356. PMID: [12056726](#)
571. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, et al. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1826-1828. PMID: [12822623](#)
572. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, et al. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J* 2008;

- 155: 732-737. PMID: [18371484](#)
573. Izumi C, Miyake M, Takahashi S, et al. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery. Clinical features and mechanisms. *Circ J* 2011; 75: 2902-2907. PMID: [21946358](#)
574. Kammerlander AA, Marzluf BA, Graf A, et al. Right ventricular dysfunction, but not tricuspid regurgitation, is associated with outcome late after left heart valve procedure. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2633-2642. PMID: [25524343](#)
575. Subbotina I, Girdauskas E, Bernhardt AM, et al. Comparison of Outcomes of Tricuspid Valve Surgery in Patients with Reduced and Normal Right Ventricular Function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 617-625. PMID: [28841733](#)
576. Song JM, Jang MK, Choi YS, et al. The vena contracta in functional tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional color Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 663-670. PMID: [21324644](#)
577. Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK, et al. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 469-490. PMID: [30846122](#)
578. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436-1448. PMID: [18347220](#)
579. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, et al. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 902-910. PMID: [16825000](#)
580. Park JB, Lee SP, Lee JH, et al. Quantification of Right Ventricular Volume and Function Using Single-Beat Three-Dimensional Echocardiography: A Validation Study with Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 392-401. PMID: [26969137](#)
581. Fukuda S, Song JM, Gillinov AM, et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation* 2005; 111: 975-979. PMID: [15710756](#)
582. Kühn A, De Pasquale Meyer G, Müller J, et al. Tricuspid valve surgery improves cardiac output and exercise performance in patients with Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 2013; 166: 494-498. PMID: [22204848](#)
583. Chen Y, Liu YX, Seto WK, et al. Prognostic Value of Hepatorenal Function By Modified Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score in Patients Undergoing Tricuspid Annuloplasty. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009020. PMID: [30006492](#)
584. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, et al. Tricuspid Regurgitation: Predicting the Need for Intervention, Procedural Success, and Recurrence of Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 605-621. PMID: [30947904](#)
585. Kay JH, Maselli-Campagna G, Tsuji KK. Surgical treatment of tricuspid insufficiency. *Ann Surg* 1965; 162: 53-58. PMID: [14313519](#)
586. De Vega NG, De Rábago G, Castillón L, et al. A new tricuspid repair. Short-term clinical results in 23 cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1973; Spec No: 384-386. PMID: [4806877](#)
587. Tang GH, David TE, Singh SK, et al. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation* 2006; 114 Suppl: 1577-1581. PMID: [16820641](#)
588. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 674-685. PMID: [15001895](#)
589. Navia JL, Nowicki ER, Blackstone EH, et al. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1473-1482. e5. PMID: [20394950](#)
590. Pfannmüller B, Doenst T, Eberhardt K, et al. Increased risk of dehiscence after tricuspid valve repair with rigid annuloplasty rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1050-1055. PMID: [21798563](#)
591. Galiñanes M, Duarte J, de Caleyá DF, et al. Fracture of the Carpentier-Edwards ring in tricuspid position: a report of three cases. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 74-76. PMID: [3729619](#)
592. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 127-132. PMID: [15620928](#)
593. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1431-1439. PMID: [20832082](#)
594. Parolari A, Barili F, Pilozzi A, et al. Ring or suture annuloplasty for tricuspid regurgitation? A meta-analysis review. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 2255-2263. PMID: [25443026](#)
595. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, et al. Echocardiographic follow-up of tricuspid annuloplasty with a new three-dimensional ring in patients with functional tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1236-1242. PMID: [17588715](#)
596. Murashita T, Okada Y, Nasu M, et al. Tricuspid leaflet augmentation with an autologous pericardial patch for recurrent severe tricuspid regurgitation that occurred after suture annuloplasty. *Surg Today* 2013; 43: 341-344. PMID: [22797965](#)
597. Pettinari M, Bertrand P, Van Kerrebroeck C, et al. Mid-term results of leaflet augmentation in severe tricuspid functional tethering. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 504-508. PMID: [26922815](#)
598. Lapenna E, De Bonis M, Verzini A, et al. The clover technique for the treatment of complex tricuspid valve insufficiency: midterm clinical and echocardiographic results in 66 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1297-1303. PMID: [20117940](#)
599. De Bonis M, Lapenna E, Di Sanzo S, et al. Long-term results (up to 14 years) of the clover technique for the treatment of complex tricuspid valve regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 125-130. PMID: [28329369](#)
600. Eishi K, Miura T, Matsumaru I, et al. Spiral suspension, a novel repair technique for severe functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 649-652. PMID: [29530578](#)
601. Matsumiya G, Kohno H, Matsuura K, et al. Right ventricular papillary muscle approximation for functional tricuspid regurgitation associated with severe leaflet tethering. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26: 700-702. PMID: [29253202](#)
602. Hwang HY, Kim KH, Kim KB, et al. Treatment for severe functional tricuspid regurgitation: annuloplasty versus valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: e21-e27. PMID: [24917649](#)
603. Chang HW, Jeong DS, Cho YH, et al. Tricuspid Valve Replacement vs. Repair in Severe Tricuspid Regurgitation. *Circ J* 2017; 81: 330-338. PMID: [28025464](#)
604. Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, et al. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1607-1614. PMID: [15111151](#)
605. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, et al. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 155-165. PMID: [30594510](#)
606. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M, et al. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 296-302. PMID: [15282468](#)
607. Kim JH, Kim HK, Lee SP, et al. Right ventricular reverse remodeling, but not subjective clinical amelioration, predicts long-term outcome after surgery for isolated severe tricuspid regurgitation. *Circ J* 2014; 78: 385-392. PMID: [24225337](#)
608. Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, et al. Timing of Referral of Patients With Severe Isolated Tricuspid Valve Regurgitation to Surgeons (from a French Nationwide Database). *Am J Cardiol* 2018; 122: 323-326. PMID: [29747858](#)
609. Axtell AL, Bhabhani V, Moonsamy P, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 715-725. PMID: [31071413](#)
610. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, et al. Impact of Concomitant Tricuspid Annuloplasty on Tricuspid Regurgitation, Right Ventricular Function, and Pulmonary Artery Hypertension After Repair of Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1931-1938. PMID: [25936265](#)
611. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018; 39: 3574-3581. PMID: [30010848](#)
612. Yajima S, Yoshioka D, Toda K, et al. Definitive Determinant of Late Significant Tricuspid Regurgitation After Aortic Valve Replacement. *Circ J* 2018; 82: 886-894. PMID: [29238013](#)
613. Staab ME, Nishimura RA, Dearani JA. Isolated tricuspid valve surgery for severe tricuspid regurgitation following prior left heart valve surgery: analysis of outcome in 34 patients. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 567-574. PMID: [10517400](#)
614. Jang JY, Heo R, Lee S, et al. Comparison of Results of Tricuspid Valve Repair Versus Replacement for Severe Functional Tricuspid Regurgitation. *Am J Cardiol* 2017; 119: 905-910. PMID: [28214000](#)
615. Choi JW, Jang MJ, Kim KH, et al. Repair versus replacement for the surgical correction of tricuspid regurgitation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 748-755. PMID: [29228165](#)
616. Alkhouli M, Berzinci C, Kowatli A, et al. Comparative early outcomes of tricuspid valve repair versus replacement for secondary tricuspid regurgitation. *Open Heart* 2018; 5: e000878. PMID: [30228911](#)
617. Park K, Kim HK, Kim YJ, et al. Incremental prognostic value of early postoperative right ventricular systolic function in patients undergoing surgery for isolated severe tricuspid regurgitation. *Heart* 2011;

- 97: 1319-1325. PMID: [21628722](#)
618. Kim YJ, Kwon DA, Kim HK, et al. Determinants of surgical outcome in patients with isolated tricuspid regurgitation. *Circulation* 2009; 120: 1672-1678. PMID: [19822809](#)
619. Song H, Kim MJ, Chung CH, et al. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart* 2009; 95: 931-936. PMID: [19321491](#)
620. Wang J, Han J, Li Y, et al. Preoperative risk factors of medium-term mitral valve repair outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 946-954. PMID: [25217622](#)
621. Jeong DS, Shim MS, Sung K, et al. Prophylactic Tricuspid Annuloplasty in Patients Undergoing Double Valve Replacement. *J Heart Valve Dis* 2015; 24: 508-515. PMID: [26897825](#)
622. Navia JL, Brozzi NA, Klein AL, et al. Moderate tricuspid regurgitation with left-sided degenerative heart valve disease: to repair or not to repair? *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 59-69. PMID: [22093694](#)
623. Lee H, Sung K, Kim WS, et al. Clinical and hemodynamic influences of prophylactic tricuspid annuloplasty in mechanical mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 788-795. PMID: [26778212](#)
624. Badhwar V, Rankin JS, He M, et al. Performing Concomitant Tricuspid Valve Repair at the Time of Mitral Valve Operations Is Not Associated With Increased Operative Mortality. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 587-593. PMID: [27570159](#)
625. Colombo T, Russo C, Ciliberto GR, et al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 369-377. PMID: [11420162](#)
626. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, et al. Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 632-638. PMID: [22244561](#)
627. Latib A, Grigioni F, Hahn RT. Tricuspid regurgitation: what is the real clinical impact and how often should it be treated? *EuroIntervention* 2018; 14 Suppl: AB101-AB111. PMID: [30158090](#)
628. Kwon DA, Park JS, Chang HJ, et al. Prediction of outcome in patients undergoing surgery for severe tricuspid regurgitation following mitral valve surgery and role of tricuspid annular systolic velocity. *Am J Cardiol* 2006; 98: 659-661. PMID: [16923456](#)
629. Asmarats L, Dagenais F, Bédard E, et al. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Treating Severe Tricuspid Regurgitation: Initial Experience With the NaviGate Bioprosthesis. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1370.e5-1370.e7. PMID: [30269838](#)
630. Calafiore AM, Iacò AL, Romeo A, et al. Echocardiographic-based treatment of functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 308-313. PMID: [21163499](#)
631. Tager R, Skudicky D, Mueller U, et al. Long-term follow-up of rheumatic patients undergoing left-sided valve replacement with tricuspid annuloplasty--validity of preoperative echocardiographic criteria in the decision to perform tricuspid annuloplasty. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1013-1016. PMID: [9576162](#)
632. Goldstone AB, Howard JL, Cohen JE, et al. Natural history of coexistent tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral valve disease: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2802-2810. PMID: [25218532](#)
633. Pagnesi M, Montalto C, Mangieri A, et al. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: A study-level meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 240: 138-144. PMID: [28499671](#)
634. Sordelli C, Lancellotti P, Carlomagno G, et al. Tricuspid Annular Size and Regurgitation Progression After Surgical Repair for Degenerative Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 2016; 118: 424-431. PMID: [27287061](#)
635. Dreyfus J, Durand-Viel G, Raffoul R, et al. Comparison of 2-Dimensional, 3-Dimensional, and Surgical Measurements of the Tricuspid Annulus Size: Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003241. PMID: [26156015](#)
636. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268. PMID: [17259184](#)
637. Shi KH, Xuan HY, Zhang F, et al. Evolution of tricuspid regurgitation after mitral valve surgery for patients with moderate-or-less functional tricuspid regurgitation. *Heart Surg Forum* 2012; 15: E121-E126. PMID: [22698597](#)
638. Meng H, Pan SW, Hu SS, et al. Surgical Treatment of Secondary Tricuspid Regurgitation: Insight Derived From Annulus Sizes and Tethering Distances. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1238-1244. PMID: [26276055](#)
639. David TE, David CM, Manlihot C. Tricuspid annulus diameter does not predict the development of tricuspid regurgitation after mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2429-2436. PMID: [29478744](#)
640. Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F273-F278. PMID: [16189291](#)
641. Watanabe K, Dohi K, Sugimoto T, et al. Short-term effects of low-dose tolvaptan on hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 462-469. PMID: [23068288](#)
642. 日本循環器病学会. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_fukuda\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf)
643. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1-23. PMID: [19130998](#)
644. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J* 2005; 26: 433-439. PMID: [15640261](#)
645. Takao S, Miyatake K, Izumi S, et al. Clinical implications of pulmonary regurgitation in healthy individuals: detection by cross sectional pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1988; 59: 542-550. PMID: [3382565](#)
646. Valente AM, Cook S, Festa P, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 111-141. PMID: [24468055](#)
647. Puchalski MD, Askovich B, Sower CT, et al. Pulmonary regurgitation: determining severity by echocardiography and magnetic resonance imaging. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 168-175. PMID: [18557879](#)
648. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, et al. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1057-1062. PMID: [14566299](#)
649. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, et al. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 637-643. PMID: [22869820](#)
650. Davlourous PA, Kilner PJ, Hornung TS, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2044-2052. PMID: [12475468](#)
651. van Straten A, Vliegen HW, Hazekamp MG, et al. Right ventricular function late after total repair of tetralogy of Fallot. *Eur Radiol* 2005; 15: 702-707. PMID: [15726380](#)
652. Oosterhof T, Mulder BJ, Vliegen HW, et al. Cardiovascular magnetic resonance in the follow-up of patients with corrected tetralogy of Fallot: a review. *Am Heart J* 2006; 151: 265-272. PMID: [16442887](#)
653. Stout KK, Daniels CJ, Abulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e698-e800. PMID: [30586767](#)
654. Ferraz Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2227-2243. PMID: [24080109](#)
655. Abbas JR, Hoschtitzky JA. Which is the best tissue valve used in the pulmonary position, late after previous repair of tetralogy of Fallot? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 854-860. PMID: [23929900](#)
656. van der Hulst AE, Roest AA, Holman ER, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: segmental analysis of the right ventricle in patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1183-1190. PMID: [21906911](#)
657. Fukada J, Morishita K, Komatsu K, et al. Influence of pulmonic position on durability of bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1678-1680. PMID: [9436554](#)
658. Waterbolk TW, Hoendermis ES, den Hamer IJ, et al. Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis. Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 28-32. PMID: [16730181](#)
659. Kido T, Ueno T, Taira M, et al. Stroke Volume Ratio Predicts Redilatation of the Right Ventricle After Pulmonary Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 698-703. PMID: [28347541](#)



660. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, et al. Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of fallot. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1066-1071. PMID: [14529986](#)
661. Dave HH, Buechel ER, Dodge-Khatami A, et al. Early insertion of a pulmonary valve for chronic regurgitation helps restoration of ventricular dimensions. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1615-1621. PMID: [16242426](#)
662. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, et al. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol* 2012; 154: 299-305. PMID: [20970202](#)
663. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241-2247. PMID: [22078432](#)
664. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-2957. PMID: [20801927](#)
665. Pepine CJ, Gessner IH, Feldman RL. Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonic valve stenosis in the adult. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1442-1445. PMID: [6216808](#)
666. Stanger P, Cassidy SC, Girod DA, et al. Balloon pulmonary valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol* 1990; 65: 775-783. PMID: [2316460](#)
667. Sievert H, Kober G, Bussman WD, et al. Long-term results of percutaneous pulmonary valvuloplasty in adults. *Eur Heart J* 1989; 10: 712-717. PMID: [2792113](#)
668. Kaul UA, Singh B, Tyagi S, et al. Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty in adults. *Am Heart J* 1993; 126: 1152-1155. PMID: [8237759](#)
669. Fawzy ME, Hassan W, Fadel BM, et al. Long-term results (up to 17 years) of pulmonary balloon valvuloplasty in adults and its effects on concomitant severe infundibular stenosis and tricuspid regurgitation. *Am Heart J* 2007; 153: 433-438. PMID: [17307424](#)
670. Chen PC, Sager MS, Zurakowski D, et al. Younger age and valve oversizing are predictors of structural valve deterioration after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 352-360. PMID: [22153723](#)
671. Voet A, Rega F, de Bruaene AV, et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol* 2012; 156: 11-15. PMID: [21078529](#)
672. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87 Suppl: I28-I37. PMID: [8425320](#)
673. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015; 132: e281-e291. PMID: [26621645](#)
674. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 Suppl: I121-I126. PMID: [8425318](#)
675. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, et al. Infective endocarditis. Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. *JAMA* 1985; 254: 1199-1202. PMID: [4021062](#)
676. Unger P, Rosenhek R, Dedobbeleer C, et al. Management of multiple valve disease. *Heart* 2011; 97: 272-277. PMID: [21156677](#)
677. Unger P, Clavel MA, Lindman BR, et al. Pathophysiology and management of multivalvular disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 429-440. PMID: [27121305](#)
678. Bissessor N, Shanahan L, Wee YS, et al. The role of natriuretic peptides in patients with chronic complex (mixed or multiple) heart valve disease. *Congest Heart Fail* ; 16: 50-54. PMID: [20412468](#)
679. Bissessor N, Stewart R, Wee YS, et al. Complex valve disease: pre-surgical functional capacity evaluation using peak oxygen consumption. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 554-561. PMID: [20099697](#)
680. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, et al. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1489-1495. PMID: [23500223](#)
681. Rashedi N, Popović ZB, Stewart WJ, et al. Outcomes of asymptomatic adults with combined aortic stenosis and regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 829-837. PMID: [24874975](#)
682. Egbe AC, Luis SA, Padang R, et al. Outcomes in Moderate Mixed Aortic Valve Disease: Is it Time for a Paradigm Shift? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2321-2329. PMID: [27199054](#)
683. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566. PMID: [2139921](#)
684. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-1459. PMID: [9809962](#)
685. Honda S, Kitai T, Okada Y, et al. Impact of aortic regurgitation on the prognosis of severe aortic stenosis. *Heart* 2012; 98: 1591-1594. PMID: [22888162](#)
686. Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: diagnosis and management. *Heart* 2018; 104: 16-22. PMID: [28903993](#)
687. Schattenberg TT, Titus JL, Parkin TW. Clinical findings in acquired aortic valve stenosis: effect of disease of other valves. *Am Heart J* 1967; 73: 322-325. PMID: [6019193](#)
688. Unger P, Plein D, Van Camp G, et al. Effects of valve replacement for aortic stenosis on mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1378-1382. PMID: [18993159](#)
689. Ruel M, Kapila V, Price J, et al. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 2006; 114 Suppl: I541-I546. PMID: [16820634](#)
690. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2068-2074. PMID: [22483326](#)
691. Cortés C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, et al. Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1603-1614. PMID: [27491611](#)
692. Sannino A, Potluri S, Pollock B, et al. Impact of Mitral Stenosis on Survival in Patients Undergoing Isolated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2019; 123: 1314-1320. PMID: [30704670](#)
693. 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* 2014; 147: 1202-1211. PMID: [24512654](#)
694. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, et al. PROACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2717-2726. PMID: [29903344](#)
695. Suri RM, Zehr KJ, Sundt TM 3rd, et al. Left ventricular mass regression after porcine versus bovine aortic valve replacement: a randomized comparison. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1232-1237. PMID: [19766812](#)
696. 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* 2015; 47: 1067-1074. PMID: [25189704](#)
697. Fouquet O, Flecher E, Nzomvuama A, et al. Haemodynamic performance of the small supra-annular Trifecta bioprosthesis: results from a French multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 439-444. PMID: [27002012](#)
698. Cheung AW, Ye J, Dvir D, et al. Aortic Valve-in-Valve in Externally Mounted Bioprosthesis: A Safe Treatment Option for Bioprosthetic Structural Valve Dysfunction. *Innovations (Phila)* 2018; 13: 171-176. PMID: [29912738](#)
699. Flameng W, Hermans H, Verbeken E, et al. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 340-345. PMID: [25439467](#)
700. Puskas JD, Bavaria JE, Svensson LG, et al. COMMENCE Trial Investigators. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 432-439. PMID: [28605428](#)
701. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, et al. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J* 2016; 37: 2658-2667. PMID: [26559386](#)
702. Zhao DF, Seco M, Wu JJ, et al. Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 315-327. PMID: [26794881](#)
703. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2017; 377: 1847-1857. PMID: [29117490](#)



704. Minakata K, Tanaka S, Tamura N, et al. Comparison of the Long-Term Outcomes of Mechanical and Bioprosthetic Aortic Valves - A Propensity Score Analysis. *Circ J* 2017; 81: 1198-1206. PMID: [28413185](#)
705. Schnittman SR, Adams DH, Itagaki S, et al. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 539-547.e9. PMID: [29110948](#)
706. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2183-2191. PMID: [28444168](#)
707. Nakano K, Hirahara N, Motomura N, et al. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 4. Valvular heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 13-18. PMID: [29134537](#)
708. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231. PMID: [16880336](#)
709. Williams ML, Bavaria JE, Acker MA, et al. Valve Selection in End-Stage Renal Disease: Should It Always Be Biological? *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1531-1535. PMID: [27544289](#)
710. Phan K, Zhao DF, Zhou JJ, et al. Bioprosthetic versus mechanical prostheses for valve replacement in end-stage renal disease patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016; 8: 769-777. PMID: [27162649](#)
711. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 975-1014. PMID: [19733789](#)
712. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 589-590. PMID: [27143783](#)
713. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, et al. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 108-111. PMID: [21864857](#)
714. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2015; 36: 1306-1327. PMID: [25265974](#)
715. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016; 37: 2263-2271. PMID: [26446193](#)
716. Turpie AG. Safer anticoagulant therapy after heart valve replacement. Recommendations for less intense regimens. *Postgrad Med* 1997; 101: 85-94. PMID: [9074552](#)
717. Acar J, Iung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2107-2112. PMID: [8901659](#)
718. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214. PMID: [23991661](#)
719. 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* 2012; 308: 2118-2125. PMID: [23188028](#)
720. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-1119. PMID: [7897124](#)
721. Egbe AC, Pislaru SV, Pelliikka PA, et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2285-2294. PMID: [26610876](#)
722. Makkar RR, Fontana G, Sondergaard L. Possible Subclinical Aortic Valve Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 2016; 374: 1591-1592. PMID: [27096589](#)
723. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2059-2069. PMID: [27580689](#)
724. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, et al. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010; 126: e167-e174. PMID: [20630568](#)
725. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1455-1462. PMID: [27789570](#)
726. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-1616. PMID: [9701094](#)
727. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 107-111. PMID: [9643595](#)
728. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-252. PMID: [12054719](#)
729. Loeliger EA, Broekmans AW. Optimal therapeutic anticoagulation. *Haemostasis* 1985; 15: 283-292. PMID: [4043830](#)
730. Keuleers S, Herijgers P, Herregods MC, et al. Comparison of thrombolysis versus surgery as a first line therapy for prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2011; 107: 275-279. PMID: [21211605](#)
731. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, et al. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 646-650. PMID: [1993782](#)
732. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 269-277. PMID: [19427604](#)
733. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, et al. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1731-1736. PMID: [23994405](#)
734. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, et al. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013; 34: 1557-1566. PMID: [23329151](#)
735. Özkan M, Çakal B, Karakoyun S, et al. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013; 128: 532-540. PMID: [23812180](#)
736. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the predictors of outcome. The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015; 170: 409-418. PMID: [26299240](#)
737. Hamamoto M, Kobayashi T, Ozawa M, et al. Pure Cusp Tear of Trifecta Bioprostheses 2 Years after Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 157-160. PMID: [27980283](#)
738. Kiefer P, Gruenwald F, Kempfert J, et al. Crimping may affect the durability of transcatheter valves: an experimental analysis. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 155-160. PMID: [21718842](#)
739. Giblett JP, Rana BS, Shapiro LM, et al. Percutaneous management of paravalvular leaks. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 275-285. PMID: [30659248](#)
740. Tanis W, Habets J, van den Brink RB, et al. Differentiation of thrombus from pannus as the cause of acquired mechanical prosthetic heart valve obstruction by non-invasive imaging: a review of the literature. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 119-129. PMID: [23913330](#)
741. Beurskens NEG, Gorter TM, Pieper PG, et al. Diagnostic value of Doppler echocardiography for identifying hemodynamic significant pulmonary valve regurgitation in tetralogy of Fallot: comparison with cardiac MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1723-1730. PMID: [28567705](#)
742. Shapira Y, Herz I, Sagie A. Fluoroscopy of prosthetic heart valves: does it have a place in the echocardiography era? *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 594-599. PMID: [10947055](#)
743. Cartledge TRG, Doris MK, Sellers SL, et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1107-1119. PMID: [30871693](#)
744. Potter DD, Sundt TM 3rd, Zehr KJ, et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 94-103. PMID: [15632830](#)

745. Shaikhrezai K, Tasca G, Amrani M, et al. Third-time aortic valve replacement: patient characteristics and operative outcome. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 479-483. PMID: [20103324](#)
746. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1298-1304. PMID: [26209480](#)
747. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312: 162-170. PMID: [25005653](#)
748. Sedek AF, Greason KL, Sandhu GS, et al. Transcatheter Valve-in-Valve Vs Surgical Replacement of Failing Stented Aortic Biological Valves. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 424-430. PMID: [31055036](#)
749. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, et al. SIRIO-TAVI group. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 495-504. PMID: [29029105](#)
750. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, et al. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 133-141. PMID: [29348008](#)
751. Kamioka N, Babaliaros V, Morse MA, et al. Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1131-1138. PMID: [29929633](#)
752. Bouhout I, Mazine A, Ghoneim A, et al. Long-term results after surgical treatment of paravalvular leak in the aortic and mitral position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1260-1266.e1. PMID: [26774168](#)
753. Taramasso M, Maisano F, Denti P, et al. Surgical treatment of paravalvular leak: Long-term results in a single-center experience (up to 14 years). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1270-1275. PMID: [25648478](#)
754. Calvert PA, Northridge DB, Malik IS, et al. Percutaneous Device Closure of Paravalvular Leak: Combined Experience From the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2016; 134: 934-944. PMID: [27587432](#)
755. Aoyagi S, Fukunaga S, Tayama E, et al. Benefits of a beta-blocker for intractable hemolysis due to paraprosthetic leakage. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: 441-443. PMID: [17911077](#)
756. Saiki Y, Kasegawa H, Kawase M, et al. Intraoperative TEE during mitral valve repair: does it predict early and late postoperative mitral valve dysfunction? *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1277-1281. PMID: [9800820](#)
757. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 345-366. PMID: [24534653](#)
758. Riegel AK, Busch R, Segal S, et al. Evaluation of transmitral pressure gradients in the intraoperative echocardiographic diagnosis of mitral stenosis after mitral valve repair. *PLoS One* 2011; 6: e26559. PMID: [22087230](#)
759. Gillinov AM, Cosgrove DM, Lytle BW, et al. Reoperation for failure of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 467-475. PMID: [9081091](#)
760. Cerfolio RJ, Orzulak TA, Pluth JR, et al. Reoperation after valve repair for mitral regurgitation: early and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1177-1184. PMID: [8642818](#)
761. Nishida H, Fukui T, Kasegawa H, et al. Causes of repair failure for degenerative mitral valve disease and reoperation outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 1244-1250. PMID: [29309559](#)
762. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Robert A, et al. Mechanisms of recurrent aortic regurgitation after aortic valve repair: predictive value of intraoperative transesophageal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 931-939. PMID: [19679280](#)
763. Bierbach BO, Aicher D, Issa OA, et al. Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 400-406. PMID: [20219388](#)
764. JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78: 1997-2021. PMID: [24965079](#)
765. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507. PMID: [26324838](#)
766. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
767. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992. PMID: [21870978](#)
768. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. PMID: [19717844](#)
769. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104. PMID: [24251359](#)
770. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891. PMID: [21830957](#)
771. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372-1382. PMID: [28302288](#)
772. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* 2017; 135: 1273-1275. PMID: [28209729](#)
773. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol* 2019; 42: 568-571. PMID: [30907005](#)
774. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 268-272. PMID: [26384981](#)
775. Izumi C, Miyake M, Amano M, et al. Registry of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with bioprosthetic valves: a retrospective observational study. *J Cardiol* 2020 in press
776. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-759. PMID: [8572814](#)
777. Jose J, Sulimov DS, El-Mawardy M, et al. Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 686-697. PMID: [28385406](#)
778. Gillinov AM, Gelijs AC, Parides MK, et al. CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 1399-1409. PMID: [25853744](#)
779. Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2323-2329. PMID: [16278360](#)
780. Blomström-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, et al. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDISH Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007; 28: 2902-2908. PMID: [17984136](#)
781. Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw JJ, et al. A randomized study of combining maze surgery for atrial fibrillation with mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44: 9-18. PMID: [12627066](#)
782. Saint LL, Damiano RJ, Cuculich PS, et al. Incremental risk of the Cox-maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1072-1077. PMID: [23998785](#)
783. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 769-775. PMID: [19944393](#)
784. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I20-I25. PMID: [16159816](#)
785. Ad N, Holmes SD, Shuman DJ, et al. Impact of Atrial Fibrillation Duration on the Success of First-Time Concomitant Cox Maze Procedures. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1613-1619. PMID: [26212511](#)
786. Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 881-887. PMID: [25043863](#)
787. Iribarne A, DiScipio AW, McCullough JN, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Surgical Atrial Fibrillation Ablation Improves Long-Term Survival: A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 135-142. PMID: [30300644](#)
788. Lee R, McCarthy PM, Wang EC, et al. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1341-1351. PMID: [22465031](#)

789. Attaran S, Saleh HZ, Shaw M, et al. Does the outcome improve after radiofrequency ablation for atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery? A propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 806-811. PMID: [22219413](#)
790. Louagie Y, Buche M, Eucher P, et al. Improved patient survival with concomitant Cox Maze III procedure compared with heart surgery alone. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 440-446. PMID: [19161756](#)
791. McCarthy PM, Manjunath A, Kruse J, et al. Should paroxysmal atrial fibrillation be treated during cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 810-823. PMID: [23890981](#)
792. Yoo JS, Kim JB, Ro SK, et al. Impact of concomitant surgical atrial fibrillation ablation in patients undergoing aortic valve replacement. *Circ J* 2014; 78: 1364-1371. PMID: [24670879](#)
793. Malaisrie SC, Lee R, Kruse J, et al. Atrial fibrillation ablation in patients undergoing aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2012; 21: 350-357. PMID: [22808837](#)
794. Kainuma S, Mitsuno M, Toda K, et al. Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Dilated left atrium as a predictor of late outcome after pulmonary vein isolation concomitant with aortic valve replacement and/or coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 765-777. PMID: [25612746](#)
795. Geidel S, Ostermeyer J, Lass M, et al. Permanent atrial fibrillation ablation surgery in CABG and aortic valve patients is at least as effective as in mitral valve disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 91-95. PMID: [16541348](#)
796. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964-2975. PMID: [29103847](#)
797. Lee CH, Kim JB, Jung SH, et al. Left atrial appendage resection versus preservation during the surgical ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 124-132. PMID: [24075500](#)
798. García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1253-1258. PMID: [14522491](#)
799. Melduni RM, Schaff HV, Lee HC, et al. Impact of Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery on the Occurrence of Early Postoperative Atrial Fibrillation, Stroke, and Mortality: A Propensity Score-Matched Analysis of 10633 Patients. *Circulation* 2017; 135: 366-378. PMID: [27903589](#)
800. Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 1999. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 528-541. PMID: [11552283](#)
801. Kazui T, Osada H, Fujita H. Japanese Association for Thoracic Surgery Committee for Scientific Affairs. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2004. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 363-385. PMID: [16972646](#)
802. Sakata R, Fujii Y, Kuwano H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 636-667. PMID: [22231795](#)
803. Masuda M, Okumura M, Doki Y, et al. The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 665-697. PMID: [27590348](#)
804. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165. PMID: [30165437](#)
805. Czer LS, Gray RJ, Stewart ME, et al. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 390-401. PMID: [3343849](#)
806. Jung B, Drissi MF, Michel PL, et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 430-439. PMID: [8269146](#)
807. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK, et al. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 327-337. PMID: [2391969](#)
808. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, et al. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 66-72. PMID: [3496372](#)
809. Hwang MH, Hammermeister KE, Oprian C, et al. Preoperative identification of patients likely to have left ventricular dysfunction after aortic valve replacement. Participants in the Veterans Administration Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation* 1989; 80: 165-176. PMID: [2670330](#)
810. Otto CM, Pearlman AS, Amsler LC. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 313-316. PMID: [2521539](#)
811. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011; 7: 541-548. PMID: [21930453](#)
812. Penkalla A, Pasic M, Drews T, et al. Transcatheter aortic valve implantation combined with elective coronary artery stenting: a simultaneous approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 1083-1089. PMID: [25217500](#)
813. Griese DP, Reents W, Tóth A, et al. Concomitant coronary intervention is associated with poorer early and late clinical outcomes in selected elderly patients receiving transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: e1-e7. PMID: [24819362](#)
814. Van Mieghem NM, van der Boon RM, Faqiri E, et al. Complete revascularization is not a prerequisite for success in current transcatheter aortic valve implantation practice. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 867-875. PMID: [23871511](#)
815. Gasparetto V, Fraccaro C, Tarantini G, et al. Safety and effectiveness of a selective strategy for coronary artery revascularization before transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 376-383. PMID: [22461314](#)
816. Kotronias RA, Kwok CS, George S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Percutaneous Coronary Artery Revascularization Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005960. PMID: [28655733](#)
817. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_akagi\\_ikeda.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_akagi_ikeda.pdf)
818. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1382-1385. PMID: [12767443](#)
819. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003; 26: 135-142. PMID: [12685620](#)
820. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, et al. ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 657-665. PMID: [22968232](#)
821. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 893-899. PMID: [11693767](#)
822. Ersbøll AS, Hedegaard M, Søndergaard L, et al. Treatment with oral beta-blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG* 2014; 121: 618-626. PMID: [24400736](#)
823. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2016; 80: 2221-2226. PMID: [27593227](#)
824. de Souza JA, Martinez EE Jr, Ambrose JA, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 900-903. PMID: [11693768](#)
825. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015; 132: 132-142. PMID: [26100109](#)
826. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, et al. ROPAC Investigators. Risk of Pregnancy in Moderate and Severe Aortic Stenosis: From the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1727-1737. PMID: [27737738](#)
827. Black A, Yang Q, Wu Wen S, et al. Contraceptive use among Canadian women of reproductive age: results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 627-640. PMID: [19761636](#)
828. Myerson SG, Mitchell AR, Ormerod OJ, et al. What is the role of balloon dilatation for severe aortic stenosis during pregnancy? *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 147-150. PMID: [15792172](#)
829. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 223-230. PMID: [16022946](#)
830. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. ZAHARA investigators. Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 2006; 92: 1838-1843. PMID: [16818485](#)
831. Reimold SC, Rutherford JD. Clinical practice. Valvular heart disease



- in pregnancy. *N Engl J Med* 2003; 349: 52-59. PMID: [12840093](#)
832. Leśniak-Sobelga A, Tracz W, KostKiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases--maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004; 94: 15-23. PMID: [14996469](#)
833. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 502-516. PMID: [27443948](#)
834. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1194-1198. PMID: [8144788](#)
835. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008; 118: e714-e833. PMID: [18997169](#)
836. Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W, et al. Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2005; 91: 801-805. PMID: [15894783](#)
837. Greutmann M, Von Klempener K, Brooks R, et al. Pregnancy outcome in women with congenital heart disease and residual haemodynamic lesions of the right ventricular outflow tract. *Eur Heart J* 2010; 31: 1764-1770. PMID: [20511325](#)
838. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 309-314. PMID: [12842575](#)
839. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035-1084. PMID: [12868424](#)
840. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 169-177. PMID: [16368358](#)
841. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1663-1670. PMID: [17875973](#)
842. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241. PMID: [30165544](#)
843. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2463-2471. PMID: [16103039](#)
844. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 403-410. PMID: [16053950](#)
845. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, et al. ZAHARA investigators. Outcome of pregnancy in women after pulmonary autograft valve replacement for congenital aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 398-403. PMID: [17702365](#)
846. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949-957. PMID: [16732373](#)
847. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-1641. PMID: [10334435](#)
848. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66: 127-140. PMID: [12210474](#)
849. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1509-1516. PMID: [28329059](#)
850. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191-196. PMID: [10647757](#)
851. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009; 124: 262-267. PMID: [19162303](#)
852. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: e1-e132. PMID: [24939033](#)
853. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 216-221. PMID: [22614667](#)
854. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-2431. PMID: [25086026](#)
855. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, et al. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1159-1163. PMID: [20381670](#)
856. Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J* 2014; 35: 2372-2381. PMID: [24553722](#)
857. 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf)
858. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 665-670. PMID: [16244853](#)
859. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 365-368. PMID: [16767483](#)
860. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E522-E530. PMID: [23077981](#)
861. Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, et al. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1104-1111. PMID: [15541970](#)
862. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551. PMID: [19246689](#)
863. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, et al. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953-964. PMID: [22405798](#)
864. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, et al. World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 284-292. PMID: [23546444](#)