Clinical Update Number Twenty-seven

生体弁植込み症例の生存率が低くなる要因

機械弁植込み症例の生存率が有利であることを、最近発表された３つの論文が示唆しています。

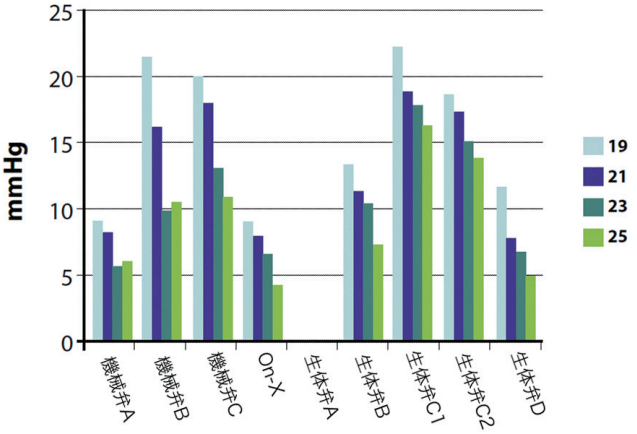
2008 年に、3 つの異なる施設が、機械弁植込み症例における生存率の優位性に関する論文を発表しました。
Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA), Second University Clinic (Naples, Italy), San Donato Hospital (Milan, Italy) の 3 つの施設で実施された研究において、低い病院死亡率や高い長期生存率といった機械弁の優位性が共通して認められました [1-3]。長期生存率に関しては、全ての研究で有意差が認められました。これらの成績の概要を表 1 に示します [1-3]。

生存率の比較

3 つの研究共に、生体弁植込み症例と機械弁植込み症例の 2 群間で、最も一般的とされる危険因子を一致させた matched study です。うち 2 つの研究は、80 歳代の症例を対象にしており、高齢化が進む人口において、生体弁を植込んだ高齢者が直面する生存率の低下という問題を強調しています（表 1）[2-3]。

生体弁群と機械弁群の生存率に差異が認められる理由としては、高齢の患者さんは生体弁が劣化しても再手術を望まないこと [4]、より健康な症例を機械弁の適応とする傾向にあること（この理由は matched study により除外されます）、などが考えられます。Mayo clinic の著者は、機械弁の血行動態の優位性を考えうる理由の一つとして挙げていますが、米国 FDA に提出された治験成績を比較すると、生体弁と機械弁の血行動態性能に有意差は認められません（グラフ 1）。

グラフ 1. 平均圧較差（mmHg）―過去 15 年の FDA 提出データ*。有効性及び安全性に関する資料概要、又は使用説明書より引用。*入手不可能



血行動態と臨床成績の比較―この二つの組み合わせによる影響が生存率の差異の要因？

狭小弁輪における血行動態は、生体弁と第一世代の機械式二葉弁においては不十分な結果が認められています（グラフ 1）[5-13]。一方で、FDA 治験成績において、最新の機械弁は、生体弁と比較して血行動態的に優位であることが示唆されています（グラフ 1）[5-13]。

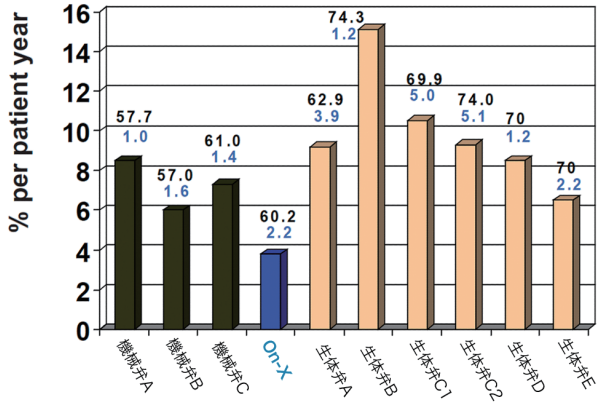
単独施設における市販後の研究結果は、FDA 治験成績ほど徹底的なレビューが行われていないことが考えられ、また、研究毎に経過観察期間も異なります。多施設で実施される FDA の治験では、同様のプロトコールに準拠した患者管理が実施され、同様の期間で得られた経過観察結果は、厳正な監査の対象となります。そのため、血行動態や有害事象発生率および死亡率を比較するには、FDA 治験成績の参照が妥当であると考えられます。
FDA 治験成績の比較検討により、生体弁の方が有害事象発生率および死亡率共に高いことが示唆されました。また、On-X 人工心臓弁は、従来の機械弁や生体弁と比較して、血行動態および有害事象発生率の面で有利であることが示唆されました（グラフ 1,2,3）[5-13]。On-X 人工心臓弁は、最近の FDA 治験のうちで最も優れた成績を示しています。

表 1. 3 つの matched study における生体弁植込み症例と機械弁植込み症例の生存率の比較 [1-3]

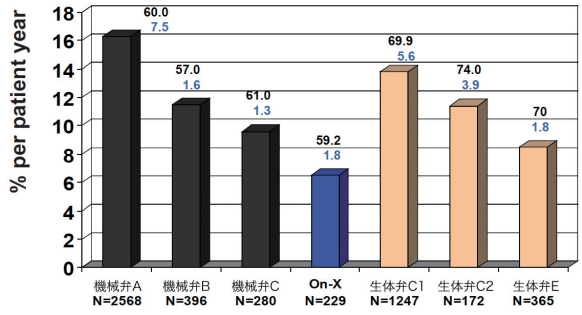
Study	Mean Age		Number of Patients		Mean Follow-up (years)		Hospital Mortality (percent deaths)		5years survival Kaplan-Meyer (percent surviving)		8 to 10 years Survival Kaplan-Meyer (percent surviving)	
	Mechanical Valve	Biologic Valve	MP	BP	MP	BP	MP	BP	MP	BP	MP	BP
Brown, et al.	65.7	66.6	220	220	8.6	6.3	1.8	5.5	87	72	68	50
Vicchi, et al.	81.8	82.9	92	68	3.4	3.4	7.6	10.3	82	58	70	47
De Vincentiis, et al.	82	82	145	200	3.3 *	3.3 *	6.2	7.5	70 *	55 *	40 *	30 *

＊ Values are estimates based on available data
MP=Mechanical prosetheses; BP=Biologic prostheses

単独施設における市販後の研究結果は、FDA 治験成績ほど徹底的なレビューが行われていないことが考えられ、また、研究毎に経過観察期間も異なります。多施設で実施されるFDA の治験では、同様のプロトコールに準拠した患者管理が実施され、同様の期間で得られた経過観察結果は、厳正な監査の対象となります。そのため、血行動態や有害事象発生率および死亡率を比較するには、FDA 治験成績の参照が妥当であると考えられます。
FDA 治験成績の比較検討により、生体弁の方が有害事象発生率および死亡率共に高いことが示唆されました。また、On-X 人工心臓弁は、従来の機械弁や生体弁と比較して、血行動態および有害事象発生率の面で有利であることが示唆されました（グラフ 1,2,3）[5-13]。On-X 人工心臓弁は、最近の FDA 治験のうちで最も優れた成績を示しています。



グラフ 2. 大動脈弁：linearized rate（%/ 患者年）の総計（棒グラフ）は過去 15 年の FDA 提出データ。有効性及び安全性に関する資料概要、又は使用説明書より引用。黒い数字は平均年齢、青い数字は平均観察期間。年齢には推定データも含まれる[5-13]。



グラフ 3. 僧帽弁：linearized rate（%/ 患者年）の総計（棒グラフ）は過去15年のFDA提出データ。有効性及び安全性に関する資料概要、又は使用説明書より引用。黒い数字は平均年齢、青い数字は平均観察期間。年齢には推定データも含まれる[5-13]。*FDA データによる発生率の算出不可能、必須項目を含む単独施設データにより算出[14]。

結果：
FDA 治験成績の比較検討結果：

- 機械弁植込み症例と比較して、生体弁植込み症例の生存率は低い。
- 臨床成績や血行動態のデータにおいて、生体弁は、機械弁に劣ることが示唆される。
- 過去 15 年間に提出された全ての FDA 治験成績を比較した結果、On-X 人工心臓弁は、臨床成績および血行動態性能の面で最も優れている。

On-X® 人工心臓弁を使って、より良好な生存率、優れた血行動態、最も低い合併症発生率を患者さんに提供しましょう。

References:

1. Brown ML, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: Improved outcome with mechanical versus biological prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:878-84
2. Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, et al. Tissue versus mechanical prostheses: Quality of life in octogenarians. Ann Thorac Surg 2008;85:1290-95
3. de Vincentiis C, Kunki AB, Trimarchi S, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: Is biologic valve the unique solution? Ann Thorac Surg 2008;85:1296-1301
4. Jancin B for Elsevier Global Medical News. Consider mechanical valve, anticoagulation in elderly. Thoracic Surgery News, the official newspaper of the American Association for Thoracic Surgery. Jan/Feb 2006, page 17
5. SJM Regent® Valve. Clinical Study Summary (package insert)
6. CarboMedics® Prosthetic Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P900060. Approval data April 13, 1993
7. ATS Open Pivot® Bileaflet Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P990046. Approval data October 13, 2000
8. On-X® Prosthetic Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P000037. Approval date May 30, 2001 and October 11, 2002
9. Edwards Life Sciences Carpentier-Edwards Perimount Magna Pericardial Bioprosthesis. Instruction for Use. Copyright 2003
10. Mitroflow Aortic Pericardial Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P060038. Approval date October 23, 2007
11. SJM Biocor® valve and SJM Biocor® Supra Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P040021. Approval date August 5, 2005
12. Medtronic Freestyle® Aortic Root Prosthesis. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P970031. Approval date November 26, 1997
13. Mosaic Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P990064. Approval date July 14, 2000
14. Emery RW, et al. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: A 25-year experience with single valve replacement. Ann Thorac Surg 2005;79:776-83

On-X 人工心臓弁は、大動脈弁、僧帽弁共に FDA の承認を取得しています。

販売業者
MERA 泉工医科工業株式会社
選任製造販売業者
泉工医科貿易株式会社 〒113-0034 東京都文京区湯島3-20-12
TEL.03-3836-9031

外国特例承認取得者 On-X life technologies, inc.™
ON-X Life Technologies, Inc.