

氏名 (本籍)	にしだ こういちろう 西田 耕一郎 (東京都)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	甲第 51 号
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項該当
学位論文題名	イヌの僧帽弁置換術に関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 貢 (副査) 教授 鈴木 立雄 教授 江口 保暢

### 論文内容の要旨

心臓内における各弁膜の機能は、単に血液の逆流を防止するだけのものではなく、心臓の収縮性にも大きく関与している。したがってその機能障害は、前負荷の増大のみならず、すべての心機能に直接的な影響を与えるものと考えられる。多くの心疾患のうち僧帽弁閉鎖不全症 (MI) は、セトおよびイヌの弁疾患としては最も発生頻度が高い疾患であり、この意味から獣医臨床領域においても極めて重要な位置を占めている。MI の治療は、従来より強心利尿薬を中心とした内科的療法が行われているが、弁膜の心機能に果たしている役割を考慮した場合、このような内科的療法よりも、外科的に弁の機能を回復させる方法が、より理論的な治療法であると考えられる。医学領域においては、MI に対する外科的療法として弁そのものを修復する弁再建術および人工弁で代償させる僧帽弁置換術 (MVR) が行われている。一方、獣医学領域においては、MI の症例が多いにもかかわらずこのような外科的療法は全く確立されておらず、ごく一部で大型犬に対して、ヒト用の人工弁を応用して実験的に MVR が行われているに過ぎない。しかしながら、実際の臨床で多く認められる MI は小型犬がほとんどであることから考えれば、小型犬に適用できる MVR の確立が強く望まれる。以上の背景をもとに、著者は、小型犬に対する MVR の確立を目的として、僧帽弁の基本的形態を再検討するとともに、得られたデータから MVR に必要な人工弁を作製してその機能を確認すると同時に、作製した同種人工弁を用いて実際に MVR を実施した結果、小型犬に可能な MVR の方法を確立することができた。

#### 1. イヌの正常僧帽弁の形態学的検索

イヌ用人工弁の開発、あるいは実際に MVR を実施する場合に必要なイヌの僧帽弁に関する正常形態の把握を目的として、正常心に対して形態学的な検索を実施した。この場合、実際の MI における僧帽弁の形態学的特徴から、僧帽弁輪周囲長 (MVac) と体重 (BW) の関係および MI の主要病変を形成すると思われる腱索ならびに弁尖の形態について検討を行った。その結果、MVac と BW には正の相関関係 ( $r = 0.76$ ) が認められ、MVac は BW の増加にともない増加する傾向が認められた。しかしながら、MVac/BW と BW は逆に負の相関 ( $r = -0.83$ ) が認められ、単位体重あたりの MVac は体重の増加にともない減少することが判明した。そこで、114 例のイヌを各体重群に分類し、MVac および弁輪部の直径 (MVad) の平均値を算出した結果、体重 5~10kg のイヌでは、MVad はおおむね 15~22mm の範囲にあった。この成績は、実際に人工弁の移植を行う際に必要な患畜の弁輪部の直径を知るための指標となるとともに、人工弁作製の資

料として有用であるものと考えられた。腱索および弁尖の形態学的観察では、イヌの僧帽弁の弁尖に付着する腱索の乳頭筋からの起始数はヒトと比較して少なく、前尖（中隔尖）で平均2本、後尖（壁側尖）で平均9本の腱索が起始していた。交連部の形態はかなり特徴的であったが、Lamら（1970）、Ranganathanら（1970）の定義に準じた場合、前後の交連部でその定義を満たした例は12%、前交連部のみ満たした例45%、後交連部のみ満たした例は5%に過ぎず、イヌの交連部の形態は画一的ではないことが判明した。また、交連部腱索に注目した場合、その主軸が前尖方向に転移している例が前交連部で51%、後交連部で29%認められ、このような例では、本来の交連部が比較的細い腱索で支持されていた。したがってこの部位は、物理的な負荷に対して比較的脆弱であることが推察され、実際のMIが交連部に多発することから考えあわせた場合、興味深い所見であると考えられた。以上の成績は、イヌのMIが、形態学的にも交連部に限局する可能性があるとするれば、外科手術としては弁の再建術よりもむしろMVRが有効であると推察された。

## 2. イヌ同種人工弁の作製ならびにin vitroにおける弁機能評価

MVRに必要な人工弁の作製を目的として、イヌの僧帽弁の形態学的検索より得られたデータに基づき、イヌ用同種人工弁の作製を試みるとともに、その開閉機能をin vitroにおける実験で確認した。同種人工弁作製の材料は、機能的な柔軟性および抗血栓性を重視し、イヌ大動脈弁を用いた。大動脈弁は、4℃ハンクス液に約2時間浸漬し、さらに40℃メタ過ヨウ素酸ナトリウム溶液に24時間浸漬した。次いで1%エチレングリコールで約1時間にわたりメタ過ヨウ素酸ナトリウムの中和を行ったのち、0.05%グルタルアルデヒドで1週間以上固定を行った。固定の終了した大動脈弁を、抗血栓材料で被覆した補助枠で支持することにより同種人工弁を作製した。完成した同種人工弁を拍動ポンプを利用した循環回路内の僧帽弁位に装着し、拍動流下で開閉状態を観察した。この場合、開閉機能のパラメーターとして左室、左房レベルにおける圧曲線および拍出量を測定し、同種人工弁の開鎖不全および狭窄の状態について比較検討を行った。その結果、開鎖不全弁では圧曲線の平坦化、左室レベルの収縮期圧および拍出量の低下、また、狭窄弁では拡張期における左室レベルの圧較差の増大が認められ、左室レベルへの流入障害の所見が得られた。これに対し、正常弁では、極めて良好な開閉運動が観察されたと同時に圧曲線の形状も比較的生体に近似した波形であったことから、著者の作製した同種人工弁はin vitroにおいて、極めて良好な機能を有し、逆流および狭窄の可能性が少ないことが確認された。特に、完成した同種人工弁の弁口面積と、これまで実施した僧帽弁と体重との形態学的な所見とを考えあわせれば、同じ程度の体重のイヌの大動脈弁を利用すれば、十分に弁口面積が確保できることが判明し、生体応用の可能性が強く示唆された。

## 3. 交差循環法によるイヌ同種人工弁を用いた実験的僧帽弁置換術

作製した同種人工弁が生体内においても十分に機能し、心機能を維持することが可能であるか否かを知ると同時に、手術手技の確立を検討する目的で体重10kg以下の比較的小型な正常犬を対象として、交差循環下で開心術を行い、同種人工弁を僧帽弁口部へ置換し、小型犬における交差循環法を用いたMVRの可能性を追及した。すなわち、胸骨縦切開法によって開胸したのち交差循環法を用いて心肺機能を代用しながら左房横切開を行い、僧帽弁を露出した。置換した人工弁の弁輪部への縫着は単純連続縫合で行い、左房縫合ののち、心拍再開を行った。心拍は全例で1回の除細動で再開し、心機能が安定した時点で交差循環から離脱させ閉胸した。術後は、経時的に観察を行うと同時に血圧および左室造影、心拍出量、心電図および心音図の記録ならびに血液および血液ガス検査を実施し、置換した弁の機能、心機能ならびにそのほかの生体機能に

ついて総合的に検討を加えた。その結果、心拍出量は術後低下し、置換前の約70%で推移したものの、血圧は極めて安定して経過し、全経過を通して大動脈収縮期圧 (Aos) で80 mmHg 以上を維持することができた。また、前負荷の指標として用いた平均左房圧 (LAm) および左室拡張終期圧 (LVEDP) は術後やや上昇する傾向が認められたが、その変動は生理的範囲内の変動であった。心電図においても術後重篤な不整脈は出現せず、また左室造影所見では2例においてわずかな逆流が認められたものの、他の5例では全く逆流は認められなかった。その他、MVRを含めた開心術後に合併することが多いといわれている溶血性貧血、腎機能不全あるいは呼吸機能不全が疑われた例はなかった。術後8時間後における剖検時に、心臓および人工弁を肉眼的ならびに走査型電子顕微鏡により検査したが、左房内および置換した人工弁表面の血栓形成はほとんど認められなかった。これらの所見から、作製したイヌ同種人工弁は生体内においても十分にその機能を維持していることが確認されたと同時に、同種人工弁置換による心機能およびその他の生体機能に与える影響は少ないものと判断された。

以上、これまで実施されていなかった、10kg以下の小型犬を対象としたMVRを交差循環法ならびに著者の作製したイヌ同種人工弁を用いて比較的容易に、かつ安全に実施することができた。このことは、実際の臨床で多発しているMIに対する外科療法の可能性を大きく推進するものと思われ、獣医心臓外科の分野に大きく貢献するものと考えられる。とくに著者の仮定したように、同程度の体重のイヌならばその大動脈弁を僧帽弁位に置換することが可能であることが示唆されたことは、今後におけるMVR実施時の指標として重要であると考えられた。しかしながら、実際の臨床例においては、いくつかの問題を有する可能性も考えられる。特に実際の臨床ではかなり長期間の人工弁置換が必要であることからすれば、今後は長期的な抗血栓性および同種人工弁の耐久性などについて、検討を加える必要があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

小動物臨床における後天性心疾患のうち、僧帽弁閉鎖不全症 (mitral insufficiency) は極めて重要な心疾患であり、臨床的にはその根治療法が強く望まれている。

弁疾患の治療には、内科的に心機能を介助する対症療法と、外科的に弁または腱索の補綴あるいは人工弁または生体弁の置換による根治療法が行われる。これらの療法は、弁の機能的な障害または器質的な障害によってそれぞれ対策が異なる。すなわち、弁または腱索に器質的な障害のみられない機能的閉鎖不全症などでは、内科的療法によって心機能を改善するか、または外科的に腱索の調整を行って閉鎖不全を改善する。しかしながら、弁または腱索が器質的に障害を受けている場合は、内科的治療または姑息的な外科的治療では致命し得ないことから、弁再建術あるいは弁置換術が適応される。

イヌの僧帽弁閉鎖不全症にあつては、左室拡張または僧帽弁腱索の伸長あるいは僧帽弁の逸脱によって機能的僧帽弁閉鎖不全症を発現する。また、僧帽弁の線維症、石灰化、炎症性弁膜症あるいは弁または腱索の断裂などによって器質的僧帽弁閉鎖不全症を発現する。このような僧帽弁閉鎖不全症に対する内科的治療法については心筋収縮力の増強、血管拡張療法その他の対症療法が行われてきた。しかしながら、僧帽弁の器質的な障害による閉鎖不全症においては、大型犬に対して人体用の人工弁を適応した報告例以外の根治療法についてはあまり見当たらない。とくに人体用の人工弁を活用し得ない小型のイヌに対する外科的根治療法に

関する報告はほとんどみられない。

著者は、イヌの器質的僧帽弁閉鎖不全症に対する外科的根治療法として、イヌの大動脈弁を利用した人工弁を考案作製し、その同種人工弁をもって、僧帽弁置換術 (mitral valve replacement) を試み、臨床的な活用性について検討を重ね、以下のごとき研究成果を挙げた。

#### (1) 正常な僧帽弁の形態的検索

僧帽弁置換術を行うには、正常な僧帽弁に関する形態的な基礎資料が必要であることから、体重と心臓重量、僧帽弁輪周囲の長さ、弁輪の直径などを計測すると同時に僧帽弁腱索の起始パターンについても検討を加えた。

その結果、全心臓重量と体重は、正の相関関係 ( $r = 0.87$ ) を示し、全心臓重量/体重比は体重に関係なくほぼ一定値を示した。僧帽弁輪周囲の長さとは正の相関関係 ( $r = 0.76$ ) を示したが、僧帽弁輪周囲の長さ/体重比と体重の関係では負の相関が認められたことから、僧帽弁輪周囲の長さは体重の増加に比例して長くなるが、単位体重あたりの弁輪周囲の長さは減少することになる。また、各体重群の僧帽弁輪部直径の平均値を算出してみると、体重 5~10kg のイヌに置換可能な人工弁の直径は、ほぼ 15~22mm であることがわかった。

さらに僧帽弁の形態は、基本的にヒトと同様に前尖 (中隔尖)、後尖 (壁側尖) ならびに交連部に分類することが可能であるが、後交連部腱索でその主軸が前尖方向に転移している例や前尖に挿入する腱索の分岐としてみられるものがあり、この部分の物理的な弱さが僧帽弁閉鎖不全の発症と何らかの関係があるのではないかと推察される。

#### (2) 同種人工弁の作製ならびに in vitro における機能評価

イヌの大動脈弁を利用して、僧帽弁の機能を代償させるための同種人工弁を作製した。同種人工弁の作製には、抗血栓性に優れ、機能的に柔軟性があり、価格的に臨床応用が期待できる材料として、著者はイヌの大動脈弁の活用に着目した。大動脈弁は三つの半月弁から成るが、その耐圧強度はほぼ僧帽弁に匹敵することから、その本質的な機能を損なわず、永久埋込みが可能ないように人工的に加工を加えて同種人工弁を作製した。

その方法はイヌの死体から大動脈弁を摘出し、周囲組織を整理したのち、4°C ハンクス液に約 2 時間浸漬する。さらに 40°C のメタ過ヨウ素酸ナトリウム溶液に 24 時間浸漬する。その後 1% エチレングリコール液で約 1 時間にわたりメタ過ヨウ素酸ナトリウムを中和し、次いで 0.05% グルタルアルデヒドで 1 週間以上固定する。一方、ポリプロピレン製の円筒を王冠状に整理して stent とし、それにマーカー用のワイヤを縫着したのち、ゴアテックスを帯状に接着してさらにテフロンまたはゴアテックスで被覆した。これに固定の終わった大動脈弁を、交連部が脚部となるように stent の内側に縫着して完成させた。同種人工弁は各種サイズのものを作製し、つねに 0.05% グルタルアルデヒド溶液に浸漬して保存し、必要に応じて僧帽弁置換術に利用した。

作製した同種人工弁の開閉機能については in vitro で拍動ポンプを用いた循環回路をつくり、回路内の僧帽弁位置に人工弁を固定して、室内圧ならびに拍出量をパラメーターとして観察した結果、同種人工弁は極めて良好な開閉状態を示し、逆流および弁口面積の狭小化はみられなかったことから、生体応用の可能性が確認された。

### (3) 交差循環法による同種人工弁の実験的僧帽弁置換術

大動脈弁を利用した各種サイズの同種人工弁を作製し、in vitroでの機能評価によって生体応用が可能となったことから、生体における僧帽弁置換術を試みた。

人工弁の置換には開心術が必要とされることから、著者は交差循環法を用いて開心術を行い、同種人工弁の置換術を行った。

同種人工弁の置換術には健康な7例のイヌを用い、あらかじめ超音波断層心エコー図を用い、拡張期における僧帽弁前尖および後尖付着部を直線的に測定し人工弁の適合を図った。使用した同種人工弁はテフロン被覆4例、ゴアテックス被覆3例である。

同種人工弁の置換法は4例に対しては左房横切開を行って開心したのち、僧帽弁に付着する腱索を乳頭筋上の起始部より切断し、全弁尖を弁輪部をわずかに残して切除した状態で、そのサイズに適合した同種人工弁を縫着した。他の3例では前尖の一部およびその部分に付着する腱索のみを切除し、残りの弁尖および腱索は温存した状態で同種人工弁を縫着した。人工弁縫着後は開心ならびに開胸術を行って麻酔の回復を図った。術後は全例ともに比較的良好な回復をした。この場合の手術時間は交差循環時間が平均104分、そのうち心停止時間が平均76分、同種人工弁縫着時間が平均26分であった。

術後は危険な不整脈はみられず、血液検査所見から術後出血もほとんどないものと思われた。また、同種人工弁置換後の評価は左室造影法による逆流血行の確認、心音図による弁の開閉異常音、血圧ならびに左房波形の変動による血行動態の観察などを行った結果、5例では全く逆流血行が認められず、左室機能ならびに中心静脈圧などにも異常が認められなかった。また、置換した同種人工弁は、生体内において僧帽弁機能を実に代償していることが確認された。他の2例については、わずかな逆流血行が認められ置換人工弁の開閉異常がみられた。

人工弁置換術を行い、心拍再開後8時間を経過した時点で全例安楽死を行い剖検によって心臓ならびに置換した同種人工弁の状態を観察した結果、人工弁縫合部位は良好に弁輪組織と縫着され、左房内および置換人工弁には血栓が認められなかった。また、走査電顕による観察では流入または流出路に血小板およびフィブリンの付着は認められず人工弁の血栓抑制能は低下しなかった。このような所見から置換した同種人工弁の生体内適合性はかなり良好であるとみられた。

以上の実験成績のごとく、著者はイヌにおける僧帽弁閉鎖不全症の外科的根治療法として、イヌの大動脈弁を利用した同種人工弁を作製し、僧帽弁置換術を行った。本研究の成果は、1) 正常犬における僧帽弁の形態学的な指標を提示して、今後の僧帽弁置換術または僧帽弁異常の診断に供した。2) イヌの大動脈弁を利用して僧帽弁の機能を代償し得る同種人工弁を開発作製したことは極めて重要な新知見である。また、3) 開発した同種人工弁を僧帽弁置換術に応用し、この臨床的活用性を確認したことは、今後の小動物臨床における心臓外科学の発展に多大な貢献を示すものと考えられる。よって本論文は獣医学博士の学位を授与するに値する業績と認める。