

| | |
|---------|---|
| 氏名(本籍) | 水野 壮 司 (東京都) |
| 学位の種類 | 博士 (獣医学) |
| 学位記番号 | 乙第 432 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 27 年 6 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 3 条第 3 項該当 |
| 学位論文題名 | 犬の僧帽弁閉鎖不全症に対する既存の根治療法の評価と新規治療デバイスの開発 (Evaluation of the existing treatment and development of a novel treatment device for canine chronic mitral valve disease) |
| 論文審査委員 | (主査) 藤 井 洋 子 (副査) 折 戸 謙 介 久 末 正 晴 |

論 文 内 容 の 要 旨

僧帽弁閉鎖不全症は犬で最も多く認められる心疾患で、重症化すると内科治療では管理が困難となり、重度僧帽弁閉鎖不全症罹患犬の中央生存期間は 6 ヶ月から 7 ヶ月程度と報告されている。一方で、医療において重度僧帽弁閉鎖不全症に対しては僧帽弁修復術や僧帽弁置換術などの外科的治療が施されており、良好な結果が得られている。獣医療においては僧帽弁閉鎖不全症に対する外科治療は一部の施設で行われているのみでいまだ一般的ではなく、その長期的な効果は不明である。また合併症などの手術に関連する問題点も明らかとなっていない。

そこで本研究では、まず重度僧帽弁閉鎖不全症に罹患し肺水腫を複数回繰返した症例に対して僧帽弁修復術を実施し長期経過を追跡できた 3 頭の術後経過を調査し僧帽弁修復術の効果と術式の問題点を検討した。

長期経過を追跡できた 3 頭は手術前に肺水腫を繰返していたにも関わらず全頭術後 3 年間は生存し、2 例は 5 年以上生存した。これらは内科的治療による生存中央期間を大きく上回っていることから、僧帽弁閉鎖不全症に対する外科的治療は犬においても有用な治療になりうると考えられた。また本調査の 3 例に対して弁輪縫縮法として DeVega 法を採用したが、弁輪から糸が外れてしまい、結果として重度僧帽弁逆流を再発し肺水腫を発症した症例があり、弁輪縫縮法の再考が必要であると考えられた。伸張あるいは断裂した腱索の代わりとしてゴアテックス糸を用いた腱索再建術を行っているが、ゴアテックス糸は断裂することなく、剖検時の所見においても自己の腱索と見分けがつかないほどであり、ゴアテックス糸は生体適合性が高く腱索再建用縫合糸として有用であると考えられた。僧帽弁修復術が慢性僧帽弁疾患罹患犬の予後を延長しうることがわかったが、入院中の死亡率は 10%程度あり、安全な手術とは言えない。僧帽弁修復術の術中術後合併症と死因を把握することで術後生存率

を向上させる対策をねることができると考え、僧帽弁修復術を受けた犬の術後合併症について調査した。調査期間中に僧帽弁修復術を受けた犬は 47 例であり、これらの犬では術後合併症として血栓や炎症に関連する合併症が多く発生していることがわかった。

次に僧帽弁修復術実施時に使用する人工心肺装置が術後全身性の炎症反応症候群を起こすと医療では言われている。先の研究でも炎症に関連する合併症が多く認められたことから、犬の臨床例においても僧帽弁修復術実施時に人工心肺装置を用いることが炎症反応を引き起こすことが予想される。そこで人工心肺装置を用いることが全身性の炎症反応を起こすかどうか確認するために、僧帽弁修復術を受けた犬 11 例の周術期の白血球数、C 反応性タンパク濃度、血中サイトカイン濃度 (IL-6, IL-10, TNF- α) を測定した。その結果、他の手術 (卵巣子宮摘出術) と比較し人工心肺装置を用いた僧帽弁修復術の方が、術後に高サイトカイン血症を引き起こすことが確認された。

人工心肺を使用した僧帽弁修復術では高サイトカイン血症を引き起こすことがわかった。故に人工心肺を使用する僧帽弁修復術は有用であるものの侵襲度の高い治療といえる。ここでヒトの大動脈弁疾患では人工心肺を使用しない経カテーテル的弁置換術が行われるようになってきており、僧帽弁についても経カテーテル的弁置換術を行うためのデバイスが開発されてきている。犬の僧帽弁閉鎖不全症に対しても経カテーテル的僧帽弁置換術が可能となれば、人工心肺を使用した僧帽弁修復術時に認められるような炎症反応や合併症を回避でき、より安全で低侵襲な治療が可能となる。

しかし、犬、特に小型犬の心臓に適用できるような経カテーテル的弁置換用デバイスはない。そこで経カテーテル的僧帽弁置換術を行うことを最終目的とし、まずは犬用のステント一体型心臓弁の開発を行うこととした。ここで、我々は生体内組織形成術を用いて得られる心臓弁 (バイオバルブ) と自己拡張性ステントを一体化させたステント付きバイオバルブを作成し、ビーグル犬肺動脈への移植に成功してきた。しかしビーグル犬では弁葉が脆弱な場合があることが問題であった。そこでステント付きバイオバルブの新たな作製法を開発し、*in vitro* 評価を行った。

従来方法では円柱状アクリル製基材にステントをマウントさせ、円柱基材に間隙を設けることで弁葉を形成させていた。本研究ではステント外周に形成される組織を弁葉として使用した。まず、円柱基材にステントをマウントし、外側にアクリル製カバー基材をかぶせてビーグル犬皮下に埋入した。一ヵ月後の基材摘出時には基材は完全に自己組織により覆われていた。両端の組織を切除しアクリル製基材を引き抜いた後にステントを氷で冷却、表裏反転させるとステント内腔に強固に結合した三葉弁が形成された。補助人工心臓用耐久試験装置を用いて *in vitro* 機能評価を行った。平均流量 5L/min、平均血圧 100mmHg に設定し、拍動数 70 から 120 回でそれぞれの拍動数における逆流率、弁開口率を評価した。

逆流率はどの拍動数においても 4%前後で、開口率は 89%と良好な結果であった。本方法は従来法よりも効率よくステント付きバイオバルブを作成することが可能であり、機能も良好であった。

最期に前述した方法を応用し経カテーテル的僧帽弁置換用ステント付きバイオバルブの作製を試みた。僧帽弁の形状に合わせるためステントを 2 個連結させたステント付きバイオバルブを作製した。

ビーグル犬をイソフルランにて麻酔後挿管し第5肋間開胸、左心耳切開し透視下にて自作のデリバリーシースを用いて経カテーテル的にステント付きバイオバルブを挿入した。シースの挿入およびステントの展開はスムーズに実施可能であった。透視にて僧帽弁位へのステント付きバイオバルブの留置を確認後閉胸した。閉胸後エコーにて僧帽弁位のバイオバルブの良好な開閉を確認した。ステント付きバイオバルブは僧帽弁位で良好な開閉挙動を示したことからバイオバルブは僧帽弁として使用できると考えられました。

ステント付きバイオバルブを用いた経カテーテル的僧帽弁置換術に要した手術時間は60分程度で、体外循環下僧帽弁修復術よりもはるかに短い時間で終わることができた。また本法による僧帽弁置換術には体外循環を必要としないため、体外循環下で行う僧帽弁修復術よりも合併症の発症を低減させることができると考えられる。本法で作製した経カテーテル的僧帽弁置換用ステント付きバイオバルブは慢性僧帽弁疾患に対する新規治療デバイスとなりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

僧帽弁閉鎖不全症は、犬の心疾患のうち最もよく認められ、病態や治療に関する研究が最もなされている疾患でもある。にもかかわらず、うっ血性心不全に至るような重度な僧帽弁閉鎖不全症の予後は決してよくないのが現状である。ヒト医療において本疾患は外科疾患であり、犬と比較すると格段に良好な成績が得られている。獣医療において本疾患に対する外科療法は一部の施設でしか行われておらず、その成績や予後は不明である。

そこで本研究は本疾患に対する治療方法の改良を目的とし、まず外科治療を試み、その成績および合併症について検討した。

研究1：僧帽弁修復術の長期生存例の予後および術後合併症の調査

研究1では、獣医療では一般的な治療ではなかった僧帽弁疾患に対する外科療法を試み、生存した症例について追跡調査を行った。方法は、体外循環下で僧帽弁形成術（DeVega法による弁輪縫縮術およびゴアテックス糸による腱索再建）を行った。長期生存した3例について調査したところ、術後心陰影の縮小と臨床徴候の改善が認められ内科治療による平均余命を上回ったものの、弁輪縫縮した糸が外れる、腱索再建しなかった部位の逆流が悪化する、などが観察された。このことから弁輪縫縮法と腱索再建術に今後改善が必要であることがわかった。さらに、日本大学動物病医療センターに来院し僧帽弁形成術を受けた63症例の合併症について調査したところ、術後合併症として血栓あるいは炎症に関連する合併症が多く発生していることが明らかとなった。このことから、これらの合併症を予防あるいは軽減することが外科療法の予後改善につながると考えられた。そこで体外循環法の使用自体に合併症の引き金になる原因があるのではないかと仮説を立て、本術式を用いることによる高サイトカイン血症が生じるかどうかを検証することを目的とし研究2を行った。

研究2：体外循環に対する炎症反応の評価

研究1の結果、体外循環を用いた手術後の合併症として血栓と炎症反応に関連するものが多く認め

られたことから、研究 2 では体外循環下開心術を行うことで高サイトカイン血症が引き起こされるかどうかを評価した。僧帽弁修復術を受けた犬 11 例の周術期の白血球数、C 反応性タンパク濃度、血中サイトカイン濃度 (IL-6, IL-10, TNF- α) を測定したところ、人工心肺装置使用後に高サイトカイン血症が引き起こされていることが確認された。外科療法では人工心肺装置は不可欠であり、したがって外科療法による合併症はある程度回避できない問題であることがわかった。

人工心肺装置の使用が問題点として挙げられたことから、人工心肺を使用しない治療法を行うことで上記の合併症を回避しさらなる治療の向上につながるのではないかと考え、研究 3 では新規の治療法の提案を行った。

研究 3 : 慢性僧帽弁疾患に対する新規治療デバイスの開発

経カテーテル的僧帽弁置換術が可能となれば、人工心肺を使用した開心術時に認められるような炎症反応や合併症を回避でき、より低侵襲な治療が可能となる。そこで研究 3 では経カテーテル的僧帽弁置換術を最終目的とし、まずは犬用のステント一体型心臓弁の開発を行った。従来の生体内組織形成術を用いて作出される心臓弁 (バイオバルブ) は弁葉が脆弱であり、作成時間も長期間であるといった問題があった。そこで本研究ではステント外周に形成される組織を弁葉として使用し、作成方法も工夫を加えたところ強固に結合した三葉弁が形成された。in vitro の機能評価においても、良好な結果が得られた。

この作成したバルブを経カテーテル的にデリバリーするために、僧帽弁の形状に合わせたステントを 2 個連結させ、ステント付きバイオバルブを作製した。これをビーグル犬に対し経カテーテル的挿入したところ、移植は可能であり術後も僧帽弁位のバイオバルブの良好な開閉が確認された。本法では僧帽弁置換術には体外循環を必要としないため、体外循環下で行う僧帽弁修復術よりも合併症の発生を低減させることができる可能性が示された。

以上、特に研究 3 はさらに例数を重ねて今後の継続研究が望まれるものの、本研究の成果はこれまで獣医学領域において検討されてこなかった分野を開拓し、獣医心臓病学に大きく貢献するものである。このことから、博士 (獣医学) の学位を授与するのにふさわしい業績であると判定した。