

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 8 月 30 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23780329

研究課題名（和文） イヌの僧帽弁閉鎖不全症に対する外科的治療

研究課題名（英文） Surgical reconstruction for mitral regurgitation in dogs

研究代表者

青木 卓磨（AOKI TAKUMA）

麻布大学・獣医学部・助教

研究者番号：70582815

研究成果の概要（和文）：犬の僧帽弁閉鎖不全症に対する外科的根治術は経験に基づく主観的な方法であり、そのことが本治療の普及の妨げとなっていた。今回我々は、より客観的かつ容易に実施可能で、さらに手術時間を短縮しうる腱索再建術および弁輪縫縮術を開発した。

研究成果の概要（英文）：We developed easier and more objective techniques of mitral valve reconstruction for dogs with mitral regurgitation. Modified loop technique for chordal reconstruction and modified Kay-Reed method for mitral annuloplasty were applicable even to dogs with spontaneous mitral regurgitation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学

キーワード：弁輪縫縮術、腱索再建術、僧帽弁閉鎖不全症、体外循環、犬、僧帽弁形成術

1. 研究開始当初の背景

イヌの慢性弁膜症（CVHD）は、特に僧帽弁ならびに腱索が粘液腫様変性に冒されることで、弁尖の肥厚や腱索の伸展あるいは断裂を起し、結果として僧帽弁逆流（MR）が生じる心疾患であり、イヌにおいて最も多い後天性心疾患である。本疾患は、進行性であり、発咳等の軽微な臨床徴候から始まり、最終的には肺水腫などの重篤な左心不全を発症し、終には死亡する。ヒトでは体外循環による外科的治療により完治あるいは延命が得られるが、動物では費用や技術的な問題から外科的治療が適用されることは少なく、循環器を専門とする少数の施設において、経験則に基づいた治療が行われているのが現状である。

2. 研究の目的

MRに対する外科的治療の主幹である腱

索再建術と弁輪縫縮術を中心に狭小な術野においても簡便かつ迅速に実施可能で、術後合併症の少ない手技を詳細に記述することで外科的治療の普及を目指す。

3. 研究の方法

（平成 23 年）腱索再建術および弁輪縫縮術を簡便化する目的で、人においてそれぞれ比較的簡便に実施可能とされる loop Technique および Kay-Reed 法から、犬特有の狭小な術野においても使用できるように改良した変法を考案した。これらを正常犬および MR ビーグル犬に対して実際に使用し、聴診を含む一般身体検査、胸部 X 線検査、心臓超音波検査およびカテーテル検査により評価した。体外循環は本学プロトコールに基づいて、modified loop technique (MLT) には軽度の自然発症 MR 犬 3 頭を、modified Kay-Reed 法（MKR 法）には正常犬 4 頭を用いて、人

工心肺装置（泉工医科工業株式会社,東京）を用いた開心術の下、各手技を実施した。体位は、右側横臥位とし、鎮痛および非動化にはフェンタニル（導入時;10 μ g/kg, IV, 維持;5-20 μ g/kg/hr, CRI）を使用した。抗生物質としてセファメジン(22mg/kg, IV)を術前、術中（2時間毎）に静脈投与した。麻酔導入は、アセプロマジン

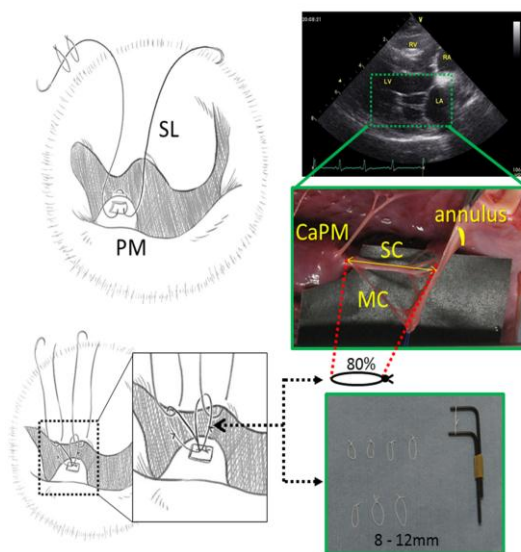
(0.05mg/kg, SC)およびアトロピン(0.025mg/kg, SC)の前投与後に、プロポフォール(6-8mg/kg, IV)により行い、体外循環を実施するまでの間は維持麻酔としてイソフルランを用いた。術中および術後の呼吸管理はサーボ・ベンチレータ（サーボ・ベンチレータ 900C, シーメンス・ジャパン株式会社, 東京）を使用し、術中の呼吸停止には臭化パンクロニウム(0.04mg/kg, IV)を使用した。左側総頸動脈および外頸静脈に、それぞれ送血カニューレと脱血カニューレとを挿入する目的露出した。また、大腿動脈および大腿静脈は、それぞれ収縮期動脈圧と中心静脈圧の測定のために使用した。僧帽弁へのアプローチは、左側5肋間の開胸により行い、心膜 TENT を設置後、左房を露出し、行った。なお、上行大動脈は心停止液を注入する目的で露出し、ルート・カニューレを設置した。

体外循環のために、ヘパリン（200IU/kg, IV）による抗凝固処理を行い、活性化凝固時間（ACT）が400秒を超えた段階で、送血および脱血カニューレを設置し、部分体外循環を実施した。低体温および心停止液の投与による左室の過伸展に備え、左室心尖部にペント・カニューレを挿入した。体外循環中は、血液ガスおよび電解質を測定し、 α スタット法により pH の調整を行った。

部分体外循環により食道温が32 $^{\circ}$ Cまで低下した段階で、ヘパネル鉗子により大動脈を遮断し、直後にルート・カニューレから、晶質性心停止液として25mEqにカリウムを調整し、4 $^{\circ}$ Cに冷却したミオテクター[®]（持田製薬株式会社, 東京）を20ml/kgで投与し、心停止させ、その後ミオテクター[®]を20分ごとに10ml/kgで間欠的に投与した。術中体温は食道温で28 $^{\circ}$ Cとした。その後、左房切開を行い、MLT および MKR 法による弁輪縫縮術を実施した。

MLT では、人工腱索をゴアテックス[®]糸（expanded polytetrafluoroethylene）を用いて各種サイズをループ状に作成・滅菌しておき、術中に必要なサイズを選択し、人工腱索として適用した。ループは乳頭筋にプレジエクトを用いたゴアテックス[®]糸により double-armed 縫合を行い固定し、その後、ループ対側を弁尖に対して同じくゴアテックス[®]糸を用いて単純結紮にて固定した。ルー

プサイズの選択は、伸展した腱索の近傍にある strut chordae（二次腱索）を基準に、そ



の約80%の長さのループを選択した（図1）。
図1. Modified loop technique 法。 SL, 中隔尖; PM, 乳頭筋; CaPM, 後乳頭筋; SC, strut chordae（二次腱索）。

MKR 法においては、中隔尖および壁側尖の middle scallop 以外の弁尖をポリプロピレン糸による水平マットレス変法にて閉鎖した。水平マットレス変法は体側にある縫合糸を組み合わせたものであるが、これは弁輪に対して double-armed 縫合したそれぞれの糸を牽引することで、僧帽弁装置を良好に可視化するものである。この方法は腱索再建の際に有効となる可能性がある。

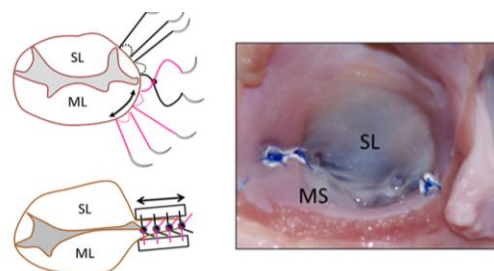


図2. Modified Kay-Reed 法。 SL, 中隔尖; MS, 壁側尖。

それぞれの手技が終了した段階で左房を縫合後、左室から十分に空気を除去し、大動脈遮断を解除した。自己拍動が戻らない場合は、電氣的除細動を行った。その後、必要があれば、ドブタミンを投与し、食道温が36 $^{\circ}$ C以上でかつ心機能が十分に改善した段階で、人工心肺装置から離脱した。最後にプロタミン（ヘパリン総量の1/4量を30分かけてCRI）投与後、胸腔ドレーンを設置し、定法通り閉胸した。

術後の呼吸管理はサーボ・ベンチレータに

より行い、自発呼吸が戻り次第、定法通り離脱した。術後24時間は引き続きフェンタニルによる疼痛管理を行い、抗凝固療法としてダルテパリン(100IU/kg, SC)を1ヶ月間投与した。

手技の効果の判定は、MLTに関しては心雑音の有無、心エコー検査及びX線検査によりMRの改善程度を評価した。心雑音が聴診器により聴取されず、カラードプラ心エコーでMRが軽微もしくはほぼ確認されない場合、MLTは有効であったと判断した。各種検査は、術前、1か月後および1年後に測定した。

MKR法は、最初にMLTと同様の方法を用いてMRを人為的に発症させない事を確認した。その後、MKR法では弁輪部を縫縮することで、僧帽弁狭窄(MS)を発症する可能性があった事から、ドプラ心エコー検査を用いて僧帽弁流入波形を評価した。すなわち、E波の最大血流速度および圧半減時間(PHT)を測定し、術前および術後1年で比較した。さらに左房圧を推定する目的で、スワンガンツ・カテーテルを外頸静脈から肺動脈に挿入し、肺動脈楔入圧(PCWP)を測定した。

(平成24年)平成23年の結果から、心サイズが既に拡大した自然発症MR症例1例に対して、MLTおよびMKR法を実施した。評価方法は(平成23年)のMLT法と方法に準じて実施した。

4. 研究成果 (平成23年)

MLT法において3頭の自然発症MR犬を用いたが、2頭(No.1, No.2)は中隔尖のみの逸脱であり、MLT法による腱索再建術は奏功し、1か月後および1年後の双方でMRの完全な消失が認められた。No.3に関しては中隔尖のみならず、壁側尖の逸脱もあったが、術前に検出できず、中隔尖のみが再建された。そのことから、術後1か月後の時点ではMRは大幅に改善していたものの、1年後には腱索再建を行わなかった壁側尖の逸脱により、MRが再発した(図3)。

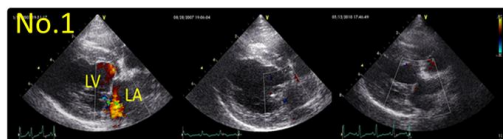
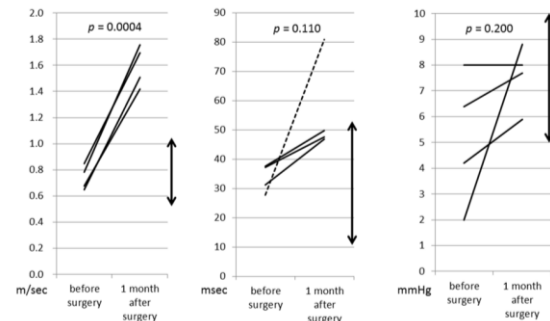


図3. MLTによる腱索再建術の結果。LA, 左房; LV, 左室。

MKR法において、水平マットレス変法を採用することで、従来の術式と同程度に僧帽弁装置を可視化すると同時に、簡便に弁輪縫縮術が実施可能であった。しかしながら、懸念していた通り、弁輪部の過剰な縫縮による左房圧の上昇が示唆された。しかしながら、これらの動物に臨床徴候はなく、MKR法の有効性を否定するものではなかった。

図4. MKR法による弁輪縫縮術の結果。左から



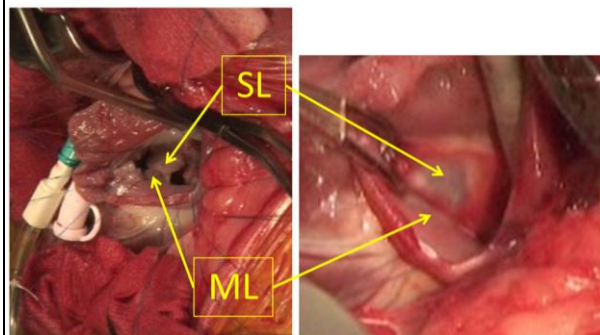
E波の最大血流速度、圧半減時間および肺動脈楔入圧。両矢印は正常範囲を示している。

(平成24年)

症例は術前の心エコー検査において、標準化された拡張末期左室内径指標(LVIDd-index, 1.82; 正常範囲, 1.27-1.85)において軽度に高値を示した。ただし、左房サイズは正常範囲を逸脱し、拡大していた。(左房/大動脈比, 1.65; 正常範囲, <1.6)。

NLTおよびMKR法を実施したが、僧帽弁装置は良好に可視化され(図5)、かつ、完全体外循環時間は68分であった。本学における従来の術式での完全体外循環時間は100分程度を要していたことから、本術式では明らかな短縮が認められた。

図5. 術中所見。左図はMKR法における水平マットレス変法により得られた良好な視野展



開を示している。右図は再建後に僧帽弁であり、水漏れ試験の結果、良好な弁の閉鎖が得られたことを示している。SL, 中隔尖; ML, 壁側尖。

術後1か月の検査では明らかな心サイズの縮小が認められた(図6;LVIDD-index, 1.51;左房/大動脈比, 1.36)。ただし、MKR法による弁輪分の過剰な縫縮から、臨床徴候は認められなかったものの、心エコー検査においてE波の圧半減時間の上昇が認められた(31.8 ms vs. 48.5 ms)。

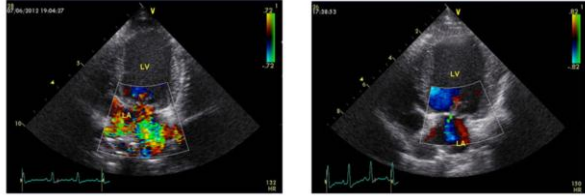


図6. 術前および術後の心エコー検査。左図は左傍胸骨四腔断面像であり、顕著なMRが認められるが、術後1か月後の左図ではほぼ消失している。LA, 左房; LV, 左室。

これらの手技は従来の手技よりも簡便で客観性があり、さらに迅速に実施可能であった。ただし、MKR法は、弁輪部を過剰に縫縮する可能性があることから、僧帽弁狭窄症を発症させる可能性があるものと思われる。ただし、1年と言う長期的な経過観察においても臨床徴候を発症することはなかった。

これらの問題に対して統計学的に検討するにはより多くのサンプル・サイズが必要であり、現在症例を蓄積中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Modified loop technique in three dogs with mitral regurgitation. Aoki T, Fujii Y, Sunahara H, Takano H, Wakao Y. J Vet Med Sci. 2013 Jan 31;75(1):107-11.

[学会発表] (計1件)

SIMPLE AND EASY MITRAL VALVE REPAIR IN DOGS. Takuma Aoki. American College of Veterinary Internal Medicine Forum (2013年6月発表確定). シアトル

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

青木卓磨 (AOKI TAKUMA)

麻布大学・獣医学部・助教

研究者番号：70582815

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：