

平成30年6月26日現在

機関番号：72672

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10227

研究課題名(和文) 大動脈弁温存基部置換術の各種術式によるValsalva洞と弁機能評価

研究課題名(英文) Evaluation of aortic root geometry and aortic valve function following various valve-preserving root replacements

研究代表者

國原 孝 (Kunihara, Takashi)

公益財団法人心臓血管研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：80725268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工弁関連合併症を回避する弁形成術が注目されているが、至適術式は確立していない。弁温存基部置換術であるreimplantation法とremodeling法には一長一短あり、血行動態も未知である。今回静的圧負荷モデルではreimplantationと比較し拡張するremodelingの弁輪部はバルサルバ洞、sino-tubular junctionとともに弁輪形成により有効に抑制できた。拍動循環モデルではremodeling単独では逆流制御に不利だが弁輪形成によりreimplantationと同等の効果を得、18mmでは圧較差が高く、22mmでは逆流制御不十分で、その中間が最適と推測された。

研究成果の概要(英文)：Aortic valve repair has gained increasing attention to eliminate prosthesis-related adverse events, however, optimal operative approach has not been established. Two valve-preserving root replacements: reimplantation and remodeling have both advantages and disadvantages and postoperative hemodynamics is unclear. In our hydrostatic pressure model, dilatation of aortic annulus, Valsalva sinus, and sino-tubular junction after remodeling compared with those after reimplantation was effectively prevented by annuloplasty. In pulsatile circulation model, remodeling alone is ineffective to control aortic regurgitation, however, additional annuloplasty can control it as same as reimplantation. Annuloplasty with annulus size of 18mm is associated with higher transvalvular pressure gradient and that of 22mm can not control aortic regurgitation effectively, thus the middle of them seems mostly appropriate.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：弁温存基部置換術 大動脈弁形成術 大動脈基部 大動脈弁 血行動態 生理機能 バルサルバ洞 拍動流

## 1. 研究開始当初の背景

大動脈基部拡張を伴う大動脈弁逆流症に対し、従来は人工弁を用いた基部置換術が行われてきた[1]。しかし 1992 年に David が aortic valve reimplantation 法[2]を、1993 年に Yacoub が aortic root remodeling 法[3]を発表して以来、大動脈弁温存基部置換術は近年急速に発展してきた。両者にはそれぞれ長所と短所があり、前者は弁輪のサポートが確実である反面、valsalva 洞消失に伴う血行動態の悪化、縫合部位が多いことによる心筋虚血時間の延長といった短所を有する。一方後者は弁輪のサポートが弱いものの、valsalva 洞や弁輪の可動性が維持されることにより良好な血行動態を提供し、少ない縫合部位により心筋虚血時間が短いといった長所を有する[4-6]。

近年、それぞれの短所を補うような術式が工夫され、valsalva 洞を有する人工血管 (valsalva グラフト)を用いた aortic valve reimplantation 法や[7]、弁輪補強を追加した aortic root remodeling 法が施行されてきた[8, 9]。しかし、これらの新しい術式がどのような血行動態を提供するのか、未知の部分がほとんどである。そのため、臨床レベルにおいても remodeling 法と reimplantation 法の選択は術者の好みで決定されることがほとんどであり、そのアウトカムの科学的な実証はされてこなかったのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究は種々の改良型の大動脈弁温存基部置換術の血行動態を実験的に明らかにし、最適な術式を模索していくことを目的とする。具体的には初年度は静的圧負荷モデルを用いてブタ心臓を用いて作成した各種弁温存基部置換術の形態を観察する。次年度以降は Mock 回路を応用した拍動循環シミュレーターと micro CT を用いてそれらの血行動態

を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 静的圧負荷モデル

静的負荷試験の実験概略図を図 1 に示す。作製したモデルにチューブを装着し、大動脈側に定常水圧 80mmHg と 120mmHg がかかる条件のもと、basal ring(BR)径、Valsalva 洞径、sinotubular junction(STJ)径を心エコー機器を用いて測定した。また、伸縮率、楕円率も同時に測定した。

実験対象モデルは Remodeling モデル (以下 RM)、Reimplantation-straight graft モデル (以下 RI-S)、Remodeling+anuloplasty モデル (以下 RM-AP)、Reimplantation-Valsalva graft モデル (以下 RI-V) の 4 種類を各 5 個準備して実験を施行した。

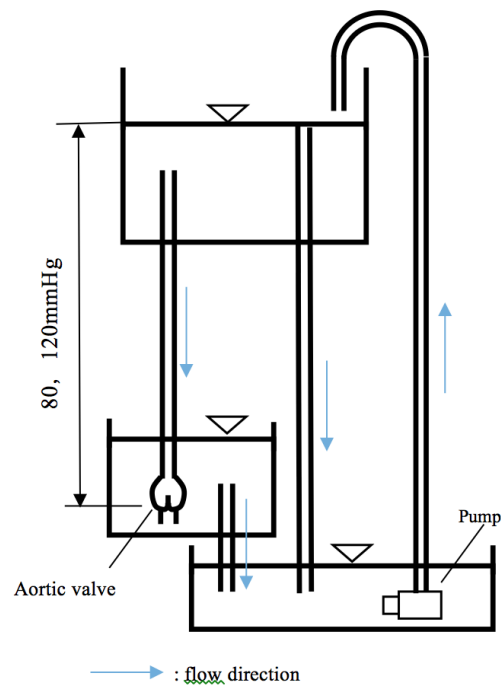


図 1: 静的負荷試験の実験概略図

### (2) 拍動循環モデル

独自に作成した拍動循環シミュレータを図 2 に示す。空気圧駆動装置によりダイヤフラムを介して左心室モデルを拍動させ、大動脈基部モデルを通り大動脈圧を模擬した弓部モデル付きの圧力負荷ボックスに入る。こ

これから末梢抵抗のピンチコックを通り、オーバーフロータンクへと入り左心室モデルへと帰る回路である。この拍動循環シミュレータに大動脈基部モデルを取り付け拍動試験を行った。拍動の際の実験条件はドライブプレッシャー210mmHg、吸引圧-15mmHg、心拍数70/分、収縮期35%であり、本実験の目標値を平均流量5.0 L/min、大動脈圧120/80 mmHgとした。

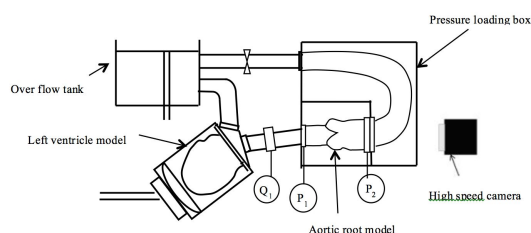


図2: 拍動循環シミュレータ

使用した実験対象モデルは control、RM、RM + 18mm annuloplasty (AP18)、RM + 22mm annuloplasty (AP22)、RI-V の5種類を各6個準備し、実験を施行した。

測定項目は流量波形、各流量、大動脈左心室平均圧較差であるが、図3に示すごとく大動脈弁流量波形を 流入量(Forward flow)、

動的逆流流量(Regurgitation)、 静的逆流流量(Leakage)に分割し、それぞれ6波形分の平均値を算出した。

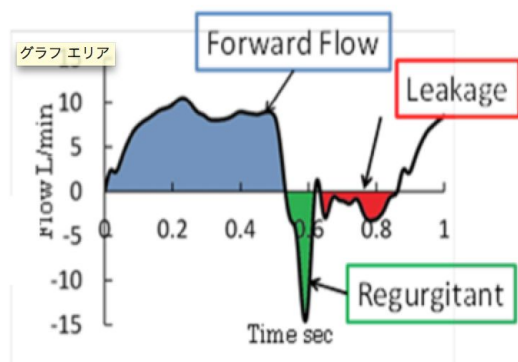


図3: 大動脈弁流量波形を 流入量(Forward flow)、 動的逆流流量(Regurgitation)、 静的逆流流量(Leakage)に分割

また拍動試験後に大動脈弁の弁閉鎖形状

を観察するために、Micro-CT を用いて大動脈基部モデルをそれぞれ撮像した。撮像方法は 大動脈側から空気圧 80 mmHg をかけて弁形状を観察し、撮像した CT データを基にボリュームレンダリングソフトを用いて大動脈基部の形状 (sino-tubular junction(STJ)、Valsalva 洞、aorto-ventricular junction(AVJ)、接合長)の計測を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 静的圧負荷モデル

RM, RM-AP, RI-S, RI-V の比較ではこの順で80mmHgにおけるBR径は25.95mm, 21.33mm, 20.68mm, 20.95mmでRMが最も大きかった。同様に Valsalva 洞径は 28.4mm, 25.8mm, 23.61mm, 30.4mm、Valsalva/BRの比は1.14, 1.24, 1.15, 1.47とRI-Vが最も大きかった。STJ径はRM-APで22.4mmで、RMの24.8mmよりも小さかった。

伸縮率は Valsalva 洞径が大きいほど大きく、RM-APで最も小さかった。楕円率には各群間で大差なかった。

従って remodeling 単独では弁輪固定に乏しく、逆流制御における annuloplasty の重要性が示唆された。弁輪固定の点では reimplantation が有利だが、Valsalva graft を用いることにより、より生理的な基部形状を再現できることが示唆された。

##### (2) 拍動循環モデル

Control, RM, AP22, AP18 の比較では圧較差がこの順に  $3.75 \pm 1.39$  mmHg,  $3.18 \pm 1.75$  mmHg,  $5.40 \pm 0.97$  mmHg,  $9.47 \pm 2.59$  mmHg と上昇するものの、弁尖の接合長は  $4.57 \pm 1.23$  mm,  $3.61 \pm 0.55$  mm,  $4.98 \pm 0.88$  mm,  $6.58 \pm 1.04$  mm と改善することにより逆流率は  $15.17 \pm 0.74\%$ ,  $12.63 \pm 1.76\%$ ,  $11.01 \pm 0.97\%$ ,  $8.54 \pm 1.98\%$  と減少することが判明した。

Control と RI-V の比較では、圧較差が各々  $3.81 \pm 0.60$  mmHg,  $6.18 \pm 1.23$  mmHg と後者で

上昇するが、弁尖の接合長は  $4.60 \pm 0.65$  mm ,  $5.73 \pm 1.48$  mm と改善することにより逆流率は  $11.35 \pm 1.70\%$  ,  $8.56 \pm 0.85\%$  と減少することが判明した。

以上より remodeling 単独では逆流制御には不利だが annuloplasty を加えることにより reimplantation と同等の効果を得ることができた。その程度は 18mm では圧較差が高く、22mm では逆流制御に不十分で、その中間が最適ではないかと推測された。今後は Valsalva 機能を備えた reimplantation 法や他の annuloplasty などを用いた remodeling の比較も視野に入れている。

#### <引用文献>

- [1] Gott VL, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:536-544.
- [2] David TE, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:617-621.
- [3] Sarsam MA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:435-438.
- [4] Graeter TP, et al. J Heart Valve Dis. 2006;15:329-35.
- [5] Fries R, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:32-7.
- [6] Leyh RG, et al. Circulation. 1999;100:2153-60.
- [7] De Paulis R, et al. Ann Thorac Surg 2002; 74:53-57.
- [8] Lansac E, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38:147-154.
- [9] Aicher D, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:S30-4.

#### 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12件)

- 1) Schäfers HJ, Kunihara T, et al. Reexamining remodeling. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149:S30-6.
- 2) Kunihara T. Annular management during aortic valve repair: a systematic review. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64:63-71
- 3) Kunihara T, et al. Aortic root remodeling leads to good valve stability in acute aortic dissection and preexistent root dilatation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;152:430-436.
- 4) Kunihara T. Anatomy of the aortic root: implications for aortic root reconstruction. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65:488-99
- 5) Arimura S, Kunihara T, et al. A nationwide survey of aortic valve surgery in Japan: current status of valve preservation in cases with aortic regurgitation. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65:429-34.
- 6) Kunihara T, et al. Long-term outcome of aortic root remodeling for patients with and without acute aortic dissection. Circ J. 2017;81:1824-31.
- 7) Kunihara T. Valve-Sparing Aortic Root Surgery CON: Remodeling. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66:179-81
- 8) Kunihara T, et al. Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:885-94.
- 9) 國原 孝. 5. 進歩する外科手術 b. 大動脈弁は形成できる? 月刊「Heart View」特集「内科に必要な心臓外科手術の知識」. 東京:メジカルビュー社, 2015, vol 19, No. 10: 82-89

- 10) 國原 孝. 大動脈基部置換術・自己弁温存基部置換術. Intensivist 特集「心臓血管外科 前編」. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2015, vol 28, 793-803
- 11) 國原 孝. 大動脈弁形成術の適応とは. 心臓 vol. 48 特別号. 東京: 日本医学出版, 2016, vol. 48, 72-83
- 12) 國原 孝. 手術の tips and pitfalls. Aortic root remodeling 法. 日外会誌. 2016;117:332-336.

[学会発表](計 78 件)

- 1) 國原 孝. Remodeling with annuloplasty: simple and effective technique. ビデオシンポジウム 4, 第 43 回日本血管外科学会学術総会. 東京. 2015.6.5
- 2) 國原 孝. Aortic valve plasty in Japan. ランチョンセミナー5. 第 58 回関西胸部外科学会学術集会
- 3) 國原 孝. 大動脈弁形成術. Surgical live demonstration 2, Complex cardiovascular therapeutics. 神戸. 2015.10.31
- 4) 國原 孝. Remodeling+annuloplasty 手術. 第 6 回日本心臓弁膜症学会. 東京. 2015.12.4
- 5) Kunihara T, et al. Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. AATS Aortic Symposium 2016. New York. 2016.5.12
- 6) Kunihara T, et al. Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. Aortic Valve repair Summit. Brussels. 2016.7.1
- 7) Kunihara T, et al. Tricuspidization of the incomplete fusion type bicuspid aortic valve. Aortic Valve repair Summit. Brussels. 2016.7.2
- 8) 國原 孝, ほか. Type III AR に対する自己心膜を用いた大動脈形成術の tips and pitfalls. 第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山. 2016.9.30
- 9) 國原 孝, ほか. 大動脈弁形成術における external suture annuloplasty の有用性. 第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山. 2016.10.1
- 10) 國原 孝. 基部置換を含めた形成術のスタンダード化. 第 7 回日本心臓弁膜症学会. 札幌. 2016.10.21
- 11) Kunihara T, et al. External suture aortic annuloplasty: less invasive approach to the aortic root and valve pathology. International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery 2016 Winter Workshop. 京都. 2016.10.28
- 12) 國原 孝. 大動脈基部再建を念頭に置いた大動脈基部解剖. 第 47 回日本心臓血管外科学会学術総会卒後教育セミナー. 東京. 2017.2.26
- 13) 國原 孝, ほか. LV reverse remodeling よりみた大動脈弁閉鎖不全症に対する弁形成術の意義. 第 47 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京. 2017.2.28
- 14) Kunihara T, et al. Impact of Aortic Valvuloplasty for Aortic Regurgitation with regard to LV Reverse Remodeling and Transvalvular Hemodynamics. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 金沢. 2017.3.19
- 15) 國原 孝. 弁温存基部置換術成功への鍵. 第 45 回日本血管外科学会学術総会ビデオシンポジウム. 広島. 2017.4.20
- 16) Kunihara T, et al, on behalf of aortic valve academy. Lessons learned from Japanese registry of valve-preserving

- root replacement. Aortic valve repair summit. Ottawa. 2017.6.23
- 17) 國原 孝. 弁温存基部置換術と annuloplasty の標準化へ向けて. 第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会. 札幌. 2017.9.27
- 18) Kunihara T, et al. Aortic regurgitation -Threshold for surgical intervention-. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Meet the ESC in Japan-2. 2018.3.23 Osaka
- 19) 國原 孝. Aortic root remodeling の標準化. 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会. 教育ビデオ「後天性」. 2018.2.20 津
- (その他省略)
- [図書](計7件)
- 1) 國原 孝. remodeling 法の変遷, 方法, 成績. 國原 孝, 高梨秀一郎編. 大動脈弁形成術のすべて. 東京: 文光堂, 2015:59-65
- 2) 國原 孝. annuloplasty の種類, 成績. 國原 孝, 高梨秀一郎編. 大動脈弁形成術のすべて. 東京: 文光堂, 2015:69-76
- 3) 國原 孝. 大動脈弁閉鎖不全症に対する大動脈弁形成術. 國原 孝 編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 東京: Medical view 社, 2017:260-271
- 4) 國原 孝. 大動脈基部置換術・自己弁温存基部置換術. 國原 孝 編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 東京: Medical view 社, 2017:447-457
- 5) 國原 孝. 大動脈弁形成術: 三尖弁. 磯村 正、小宮達彦、國原 孝 編. 心臓弁形成手術書. 東京: 南江堂, 2017:60-79
- 6) 國原 孝. 大動脈弁形成術: 二尖弁. 磯

- 村 正、小宮達彦、國原 孝 編. 心臓弁形成手術書. 東京: 南江堂, 2017:80-93
- 7) 國原 孝. 自己弁温存基部置換術: remodeling (Yacoub)法. 磯村 正、小宮達彦、國原 孝 編. 心臓弁形成手術書. 東京: 南江堂, 2017:94-107

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<https://www.avp-jp.com>

「大動脈弁温存を目指して」

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

國原 孝 (KUNIHARA Takashi)

公益財団法人心臓血管研究所・心臓血管外科・部長

研究者番号: 80725268

### (2)研究分担者

岩崎 清隆 (IWASAKI Kiyotaka)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 0339691

### (3)連携研究者

加瀬川 均 (KASEGAWA Hitoshi)

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会・外科・非常勤医師

研究者番号: 60535467

### (4)研究協力者

佐々木 健一 (SASAKI Kenichi)

関 雅浩 (SEKI Masahiro)

有村 聡士 (ARIMURA Satoshi)

関 宏 (SEKI Hiroshi)