

## 【12】

氏 名	関 雅 浩
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第843号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (心臓・血管外科学)
学位論文題目	<b>Comparison of hemodynamics and root configurations between remodeling and reimplantation methods for valve-sparing aortic root replacement: A pulsatile flow study</b> (自己弁温存基部置換術：remodeling法およびreimplantation法 拍動流実験における血行動態および形態的比較検討)
論文審査委員	(主査) 教授 高野 弘 志 (副査) 教授 豊田 茂 教授 山口 重 樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

自己弁温存大動脈基部置換術：aortic root remodeling法（remodeling法）およびaortic valve reimplantation法（reimplantation法）は近年の報告に伴い其々の特徴が明らかになってきた。弁輪拡大のリスクを孕んでいるremodeling法では弁輪縫縮を併施することが近年では一般的となった。ストレートグラフトでもneo-Valsalva洞の作成が容易であり血行動態はより生理的である。一方、弁輪拡大のリスクは低いがneo-Valsalva洞をストレートグラフトで作成するのが困難なreimplantation法では、Valsalva グラフトを用いることで血行動態における欠点を克服してきた経緯がある。実際臨床の場で近年用いられている、弁輪縫縮を加えたremodeling法とValsalvaグラフトを用いたreimplantation法における血行動態およびその形態的差異は依然明らかではない。

#### 【目 的】

拍動流回路を用い、弁輪縫縮を加えたremodeling法（RM）とValsalvaグラフトを用いたreimplantation法（RI）における血行動態、並びにmicro-CT scanを用いた大動脈基部の形態的差異を観察し其々の特徴を明らかにする。

#### 【対象と方法】

屠畜場から手配した食肉用の豚の大動脈基部を用いたRMおよびRIモデルを6体作成。実臨床においては体表面積に応じて人工血管を選択するが、RIでは26mm径の人工血管を（通常-4 mmの22mm

に大動脈弁輪径 (VAJ) が縫縮される)、RMでは24mm径人工血管 (VAJ20-22mmを目標に縫縮術を追加) を使用することが多いが、豚弁を使用していることを考慮し24mmの人工血管で統一し、RIにおける目標VAJは20mmに設定した。RIモデルではGelweave™ Valsalvaグラフト24mm径のプロポーションを参考にJ-graft SHIELD NEO® 人工血管24mm径を使用し、縦横の溝を組み合わせることでValsalvaグラフトを作成した。1<sup>st</sup> row sutureは2-0ポリエステル糸で6針 (交連下3針、弁nadir 3針)、2<sup>nd</sup> row sutureは5-0ポリプロピレン糸で連続運針にて施行した。RMでも同様にJ-graft SHIELD NEO® 人工血管24mm径を使用しSchäfers HJ等の方法に準じて、5-0ポリプロピレン糸の連続運針にてRMモデルを作成。その後CV-0ゴアテックス糸を使用しSchneider等の方法に準じてexternal suture annuloplasty法 (ESA) にて弁輪縫縮を加えた。ESAの効果を明確にするために弁輪縫縮径は4mmの間隔を設け、22mmに縫縮したモデル (RM-AP22) および18mmに縫縮したモデル (RM-AP18) を追加作成した。流量5L/分、血圧120/80 (100) mmHg、脈拍70回/分に調整した拍動流回路を用いて各々の豚弁モデルの血行動態 (順行性流量、逆流量 (弁閉鎖中の逆流と定義)、漏出量 (弁閉鎖後の逆流と定義)、逆流率 ((逆流量+漏出量)/平均順行性流量×100と定義)、弁閉鎖時間、最大および平均圧格差 ( $\frac{\int \Delta Pd t}{T}$  (T=弁開放時間) と定義)) を超音波流量センサー (ME-PXN ME19PXN325; Transonic, NY, USA)、圧変換器 (UK-801; Baxter, CA, USA)、並びに1000fpsハイスピードカメラ (Keyence Co. Ltd., Osaka, Japan) を用いて計測し比較検討した。その後80mmHgの空気圧を各モデルに負荷し拡張末期の大動脈基部を模倣した状態で、Micro-CT (Yamato Scientific Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いてVAJ、Valsalva洞径 (Valsalva)、Sino-tubular-junction径 (STJ) を計測し形態を比較検討した。

## 【結 果】

RM群間の血行動態比較では逆流量、漏出量、逆流率は弁輪縫縮を加えることで漸減した (逆流量: RM,  $0.48 \pm 0.04$  L/min vs. RM-AP18,  $0.31 \pm 0.05$  L/min [ $p < 0.05$ ] 及び RM-AP22,  $0.41 \pm 0.07$  L/min [ $p = 0.50$ ]; 漏出量: RM,  $0.28 \pm 0.02$  L/min vs. RM-AP18,  $0.17 \pm 0.02$  L/min [ $p < 0.01$ ] 及び RM-AP22,  $0.23 \pm 0.02$  L/min [ $p = 0.18$ ]; 逆流率: RM,  $12.64\% \pm 0.79\%$  vs. RM-AP18,  $8.54\% \pm 0.89\%$  [ $p < 0.01$ ] 及び RM-AP22,  $11.01\% \pm 0.43\%$  [ $p = 0.33$ ])。しかしながら、RM-AP18ではRM及びRM-AP22と比較し圧格差の上昇を認めた (最大圧格差: RM-AP18,  $14.5 \pm 1.3$  mmHg vs. RM,  $5.1 \pm 1.3$  mmHg [ $p < 0.01$ ] 及び RM-AP22,  $9.0 \pm 0.5$  mmHg [ $p < 0.01$ ]; 平均圧格差: RM-AP18,  $9.5 \pm 1.2$  mmHg vs. RM,  $3.2 \pm 0.8$  mmHg [ $p < 0.01$ ] 及び RM-AP22,  $5.4 \pm 0.4$  mmHg [ $p < 0.01$ ])。

RM群とRIの血行動態比較では逆流率はRMで有意に大きかった (逆流率: RI,  $8.56\% \pm 0.38\%$  vs. RM,  $12.64\% \pm 0.79\%$  [ $p < 0.01$ ]) が、弁輪縫縮を加えたRM-AP22及びRM-AP18では順行性流量、逆流量、逆流率、最大圧格差、弁閉鎖時間においてRIと有意差を認めなかった。Micro-CT における形態比較では、RIと比して全RM群でValsalvaの有意な拡大を認めた (Valsalva: RI,  $26.79 \pm 0.39$  mm vs. RM,  $31.90 \pm 0.77$  mm [ $p < 0.01$ ]; RM-AP22,  $31.70 \pm 0.53$  mm [ $p < 0.01$ ]; 及び RM-AP18,  $31.42 \pm 0.90$  mm [ $p < 0.01$ ])。また、Valsalva/VAJの比率では弁輪縫縮を加えたRM群で漸増した (Valsalva/VAJ: RM,  $135.82 \pm 0.03\%$ ; RM-AP22,  $149.48\% \pm 0.37\%$ ; RM-AP18,  $170.13 \pm 0.83\%$ ; RI,  $132.86 \pm 0.05\%$ )。

STJ/VAJの比率でも弁輪縫縮を加えたRM群で同様に漸増した (RM, 130.85 ± 0.03%; RM-AP22, 144.50 ± 0.02%, RM-AP18, 169.70 ± 0.08%; RI, 130.52 ± 0.04%)。

#### 【考 察】

弁輪縫縮を追加しなかったRMモデルではRIモデルと比して大動脈弁輪の拡大並びに逆流率の増加が観察された。弁輪縫縮を加えたRMモデルとRIでは血行動態は近似したがRM-AP18モデルでは圧格差の上昇も観察され24mmグラフトに対する18mmの弁輪縫縮は過剰である可能性が示唆された。弁閉鎖時間に関しては各モデル、手技にて有意差は認めなかったが各弁尖の移動距離は計測し得なかったことから、弁尖の開閉速度に関する評価は不能であった。Valsalva洞の拡大はRM群で有意に大きくinterleaflet triangleの残存並びに運針の際の手技的差異が関与したと考察する。Valsalva/VAJの比率に関してはRM-AP18以外のモデルでは健常人の比率とされる140-150%に概ね沿う結果となった。STJ/VAJの比率に関しては、健常人の110-120%から全モデルで超過し、特に弁輪縫縮を加えたRM群において高い比率であった。

#### 【結 論】

RMに弁輪縫縮を加えたことで逆流は制御された。適度な弁輪縫縮を加えたremodeling法及びValsalvaグラフトを用いたreimplantation法の血行動態は近似し、手技間の優位性は認めなかった。弁輪縫縮を加えたremodeling法においてSTJ/VAJ比率は上昇し健常人の比率からは逸脱したが、Valsalva洞径はreimplantation法と比して弁輪縫縮を加えたremodeling法で拡大した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

自己弁温存大動脈基部置換術：aortic root remodeling法 (remodeling) およびaortic valve reimplantation法 (reimplantation) は近年の報告に伴い其々の特徴が明らかになってきた。弁輪拡大のリスクを孕んでいるremodeling法では弁輪縫縮を併施することが近年では一般的となり、ストレートグラフトでもneo-Valsalva洞の作成が容易であり血行動態はより生理的である。一方、弁輪拡大のリスクは低いがneo-Valsalva洞をストレートグラフトで作成するのが困難なreimplantation法では、Valsalva グラフトを用いることで血行動態における欠点を克服してきた経緯がある。実際臨床の場で近年用いられている、弁輪縫縮を加えたremodelingとValsalvaグラフトを用いたreimplantationにおける血行動態およびその形態的差異は依然明らかではない。申請論文の目的は、拍動流実験回路を用いた血行動態並びにMicro-CTを用いた形態的比較を豚弁モデルを作成した上で比較検討し、其々の特徴を明確にすることである。共に24mmの人工血管を用いてモデルを作成し、remodelingでは臨床と同様に弁輪縫縮術を併施。22mm及び18mmに弁輪縫縮を加えることでその効果も検討している。血行動態の項目としては順行性流量、逆流量、漏出量、逆流率、圧格差、弁閉鎖時間を計測。形態的比較では80mmHgの空気圧をかけた状態で拡張末期の大動脈基部を想定しMicro-CTを用いて大動脈弁輪径 (VAJ)、Valsalva洞径 (Valsalva)、sino-tubular junction径 (STJ) を計測している。結果では、弁輪縫縮を加えていないremodelingではreimplantationと比して逆流量、率共に上昇し、形態的にも弁輪径の拡大を有意差を

持って認めた。弁輪縫縮を加えたremodelingでは逆流は制御されreimplantationの血行動態と近似したが、18mm縫縮群では圧格差がreimplantationと比して上昇した。形態的には全remodeling群においてValsalvaはreimplantationと比してより大きい結果であったが、STJ/VAJの理想的比率からは弁輪縫縮を加えたremodeling群で大きく逸脱した。筆者は適度な弁輪縫縮を加えたremodelingとreimplantationの血行動態は近似、Valsalva洞径の拡大はremodelingにおいて大きいと結論づけている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では拍動流実験回路及びmicro-CT検査という客観性の高い装置を用いて実験を行い解析している。人体とは異なる豚弁を用いての実験ではあるが、手術方法の比較という研究テーマを考慮するとシミュレーションとしての妥当性は高い。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

弁輪縫縮を併施したremodeling法とValsalvaグラフトを用いたreimplantation法の比較は画像比較やシミュレーション、静的な圧実験による報告は認めるが、拍動流実験による血行動態並びにmicro-CTを用いた形態的な比較検討した報告は認めない。また弁輪縫縮の効果及び其々の形態的特徴も明らかにしており、この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、remodeling単独では弁輪サポートの脆弱性を認めること、弁輪縫縮によりremodelingの逆流が制御され、neo-Valsalva洞を有する二つの方法では血行動態は近似することを示した。この結論は既存の論文報告と矛盾するものではなく妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文で示した結論は、血行動態に関しては既存の報告と沿うものである。弁輪縫縮を加えたremodelingの特徴的な形態が及ぼす弁尖運動への影響に関しては、さらなる研究を要するが、手術手技を標準化するという目的に大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床心臓血管外科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

Surgery Today

(53 : 845-854, 2023)