右室流出路再建

—Fan-shaped ePTFE valve と bulging sinus 付き ePTFE conduit の有用性—

山本 裕介, 山岸 正明, 宮崎 隆子

京都府立医科大学小児医療センター小児心臓血管外科

Key words:

right ventricular outflow tract reconstruction, expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) conduit, fan-shaped ePTFE valve, bulging sinus

**Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction
—rationale for the advantage of expanded polytetrafluoroethylene conduit with bulging
sinuses and fan-shaped valves—**

Yusuke Yamamoto, Masaaki Yamagishi, Takako Miyazaki

Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Children's Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Currently, various materials are used for the right ventricular outflow tract reconstruction (RVOTR) in the treatment of congenital heart disease; however, from the view point of longevity, none of them yield satisfactory results. We have originally developed a tri-valved conduit made of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) for RVOTR. This valved conduit consists of an ePTFE graft with bulging sinuses; to the inside of the graft are attached fan-shaped valves made of 0.1 mm thick ePTFE membrane. This valved conduit has been supplied for 52 institutes in Japan, where 325 patients (aged 15 days to 56.8 years old) received the implantation of this conduit between February 2002 and January 2011. Notably, an improved reoperation-free survival (95.4% at 10 years) and preventative effects on pulmonary insufficiency (moderate 4.7%, severe 0.3%) was observed in the mean follow-up of 3.6 years. This improved outcome may partly be attributable to the excellent biocompatibility and low antigenicity of ePTFE, which is expected to prevent calcification and immunological rejection, both of which are the main causes of graft degeneration in homografts and xenografts. Moreover, our experimental study using pediatric right heart circulation model showed that bulging sinuses and fan-shaped leaflets produced two important fluidynamical properties; that is, vortex flow in the sinus and laminar flow in the conduit, which might also have contributed to the better function of the valves. In conclusion, excellent biocompatibility of ePTFE and fluidynamical properties provided by bulging sinuses and fan-shaped leaflets are the rationale for the excellent clinical results of our valved conduit.

要 旨

2002 年より当教室が右室流出路再建用の人工弁として開発・臨床応用してきた expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 製 3 弁付き conduit は、特に逆流の制御において長期にわたり良好な弁機能を維持するとともに、その再手術回避率は種々の人工弁と比較して優れていることが、国内多施設共同臨床研究によって示された。この背景として、石灰化や免疫拒絶反応を回避する ePTFE 素材の高い生体適合性があり、免疫活性の高い乳幼児への適用においては特に有利であると考えられただけでなく、大動脈のバルサルバ洞を模した bulging sinus と、半月弁の弁尖形状に倣って扇型 (fan-shape) にトリミングされた弁尖の、それぞれの流体力学的効果が良好な弁機能に寄与することが、小児右心系模擬回路を用いた実験的検討によって示され、上記の臨床成績を理論的に裏打ちするものと考えられた。

2012 年 8 月 21 日受付 別刷請求先：〒 602-8566 京都府京都市上京区梶井町 465

2012 年 9 月 6 日受理 京都府立医科大学小児医療センター小児心臓血管外科 山本 裕介

はじめに

Fallot 四徴症を代表とする肺動脈弁狭窄疾患群および、肺動脈閉鎖症や総動脈管症、Ross 手術の対象となる大動脈弁疾患を含む肺動脈弁欠損疾患群のように、右室流出路再建を要する先天性心疾患は多岐にわたる。これらの外科治療においては大半で弁置換が必要となるが、この際に用いる人工弁の選択については依然として議論が尽きない。欧米諸国においては、ホモグラフト・Contegra (グルタールアルデヒド処理加ウシ頸静脈グラフト)・生体弁が主流であるほか、近年では機械弁の使用も一般的となりつつある。一方、ホモグラフトや Contegra の入手が困難なわが国においては、expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) を用いた手製の valved patch/conduit が用いられることが多い。

本稿ではまず、これらの人工弁の特徴と臨床成績を概観する。その上で、当教室が開発・作製する ePTFE valved conduit について、わが国における多施設間共同研究の結果と、右心系模擬回路を用いた流体力学的実験の結果を紹介し、その優位性について検討したい。

右室流出路再建に用いられる人工弁

1. ホモグラフト

右室流出路再建におけるホモグラフトの利用は、グラフトの viability を維持した保存処理である凍結保存法の開発を契機に一般化した。以後、グラフト-レシピエント間の ABO 血液型の不一致がグラフトの繊維化・石灰化の増悪因子となること¹⁾や、大動脈弁グラフトは肺動脈弁グラフトに比して膠原組織が豊富で、

カルシウム沈着による石灰化が進行しやすいため長期成績が劣ること²⁾などが明らかにされるとともに成績の改善が進み、近年の報告によればグラフト不全による再手術の回避率は術後 10 年でおおむね 80% 台半ばとされている (Table 1)。

一方、グラフト不全を来して摘出されたホモグラフトの免疫生化学的分析からは、特に小児において、高度な免疫拒絶反応の存在が示されており⁷⁾、ホモグラフトの劣化との関連が強く疑われている。脱細胞化処理を施すことで免疫拒絶反応を回避し、長期耐用性の改善を狙ったホモグラフト製品 (SynerGraft; Cryolife, Kennesaw, GA) が開発され、臨床応用が開始されているが⁸⁾、その長期成績については今後の研究結果が待たれる。

ホモグラフトは優れた血行動態特性を示し、抗凝固療法も不要であるなど有用な人工弁であることは論を俟たないが、その使用に際しては、グラフトの劣化による再手術の可能性が前提となる。また、成人先天性心疾患の漸増による需要の増加から相対的な供給不足に陥った現在では、入手の困難性も問題となっている。

2. Contegra (グルタールアルデヒド処理加ウシ頸静脈グラフト)

Contegra は、グルタールアルデヒドによる抗原の不活性化処理を施したウシの頸静脈グラフトで、内腔に 3 葉の弁と sinus 様の構造を有する。優れた血行動態特性を示し、抗凝固療法も不要であるほか、柔軟性に富み手術操作が容易なことや、グラフト径が 12 mm から 22 mm まで 2 mm 刻みで製品化されていて入手がしやすいことなど、利点は多い。

1999 年に臨床応用が開始された当初は、新生内膜

Table 1 Comparison of long term results of Homograft, Contegra, Bioprosthetic valves in RVOTR

	Reference	year	n	size	f/u	Freedom from conduit explantation
Homograft	Niwaya K, et al. ³⁾	1999	331	22.4 ± 4.1	3.8 (median)	82% / 8years
	Gerestein CG, et al. ⁴⁾	2001	316	22 ± 5	4 ± 3	86% / 8years
	Urso S, et al. ⁵⁾	2011	293	21.4 ± 4.1	5.9	81.4 ± 3.4% / 10years
	Christenson JT, et al. ⁶⁾	2010	66 (ABO iso) 54 (ABO non-iso)	19	9.6	85.7% / 9years 63.0% / 9years
Contegra	Sekarski N, et al. ¹⁴⁾	2007	133	*	2.6 (median)	91% / 5years
	Urso S, et al. ⁵⁾	2010	57	18.6 ± 4.0	5.9	63.5 ± 7.2% / 10years
	Schoenhoff FS, et al. ¹⁵⁾	2011	43	16.0	4.8 ± 3.3	60% / 10years †
	Dave H, et al. ¹⁶⁾	2011	170	*	5.4 (median)	68 ± 6% / 8years
Bioprosthetic valve	Lee C, et al. ¹⁹⁾	2011	181	23 (median)	7.3 ± 2.9	51.7 ± 8.6 / 10years
	Zubairi R, et al. ²⁰⁾	2011	113	*	8 (median)	73% / 10years

Values are expressed as mean ± SD, †=data was speculated from figures in the article, *=data was not available from the article, year=published year of the article, n=number of patients, size=diameters of the conduit (mm), f/u=follow up period (years), PR=pulmonary regurgitation, PG=pressure gradient (mmHg)

の増生による遠位側吻合部の膜様狭窄⁹⁾や、狭窄部近位側の瘤状変化¹⁰⁾、血栓形成・血栓弁化¹¹⁾などの有害事象の報告が相次ぎ、その安全性に疑問が呈されたが、手術手技上の改良^{12,13)}が重ねられた結果、近年ではグラフト不全に起因する再手術回避率は5年で80%程度まで改善されている (Table 1)。しかし、遠位側吻合部付近の内膜増生による狭窄は、最新の報告でも再手術の要因の約60%を占めるとされる⁵⁾。狭窄組織の病理学的検討では、肉芽腫を伴う慢性の炎症やリンパ球・マクロファージの浸潤を認め^{9,15)}、Contegraの移植後に末梢血中のB細胞数やT細胞活性が増加すること¹⁷⁾や、グルタールアルデヒド処理では異種組織の抗原性は遺残し、免疫拒絶反応が起こり得ること¹⁸⁾などを考慮すると、狭窄形成の主要因は、Contegraに対する免疫拒絶反応である可能性が高い。

このほか、小中径(12～16 mm)のグラフトは比較的安全とされるオーストラリア産のウシから採取されるのに対し、大径(18 mm以上)のものはアメリカ産のウシのみから採取可能であり、BSE(Bovine Spongiform Encephalopathy)感染の危険性にも注意を要する。

3. 生体弁

現在、わが国において入手可能な生体弁は、ウシ心膜弁・ブタ大動脈弁・ステントレス生体弁の3種に大別される。いずれも比較的良好な血行動態特性を示し、抗凝固療法も不要とされているが、中長期的には高率に石灰化を生じるため、術後10年での再手術回避率は50～70%程度にとどまる (Table 1)。

一般に、異種グラフトの石灰化には、表面のアルデヒド基と血中カルシウムイオンの結合による化学的な要因²¹⁾のほかに、グルタールアルデヒド処理後も遺残した抗原性に対する拒絶反応の結果としての免疫学的な要因¹⁸⁾が関与するとされる。さまざまな抗石灰化処理²¹⁾により前者の予防に関する研究は進歩している反面、後者についての有効な対策は見出されていない。

しかしながら、ホモグラフトやContegraの使用が

事実上不可能であるわが国においては、挙児希望の女性患者など、ある一定の期間に抗凝固療法を回避したい症例に対して、将来的な再手術の可能性を念頭に適用されることが少なくないのが現状である。

4. 機械弁

ホモグラフトやContegra、生体弁と比較すると、機械弁は、有効弁口面積に劣りエネルギー損失も大きいなど血行動態特性に劣る反面、適切な抗凝固療法下であれば優れた長期耐用性を発揮する。

従来、肺動脈弁位における機械弁の使用は、血栓の形成から早期に弁機能不全に至る危険性が高いとされ^{22,23)}、右心系のような低圧系では閉鎖運動が不十分となる可能性を指摘した実験結果²⁴⁾もみられるなど、否定的な見解が一般的であった。しかし、これらの報告を詳細に検討すると、血栓性の合併症を来した症例の多くが抗凝固療法を行っておらず、また、大半が1980年代の報告で、現行の機械弁と比較して設計が旧式であるなど、現状にそぐわない側面がある。近年になり、機械弁を用いた右室流出路再建術後の遠隔期成績について、適正な抗凝固療法下であれば、血栓形成などによる弁機能不全とそのための再手術を長期にわたって良好に回避し得るとする報告が相次いでいる (Table 2)。抗凝固療法が許容されるならば、すでに複数回の手術を経た症例でさらなる再手術の回避が望ましい場合など、機械弁の使用は十分検討に値するといえる。

Fan-shaped ePTFE valve と bulging sinus 付き ePTFE conduit

1. 概要

ePTFEは、フッ素を主成分とする化学的安定性の高い樹脂素材で、微細な多孔質構造が細胞成分の浸潤を妨げるため石灰化や周辺組織との癒着を生じにくく、また、表面が陰性に荷電しており、同じ陰性に荷電し

Table 2 Recently published results of RVOTR with mechanical valves

Author	year	n	f/u	age	size	targeted value of PT-INR	valve failure
Haas F, et al. ²⁵⁾	2005	14	2.9 ± 1.8	10-38 (24.8 ± 9.2)	23.7 ± 1.9	3.0-4.5	0
Waterbolk TJ, et al. ²⁶⁾	2006	28	5.5 (mean)	6-65 (median 33)	23.7 ± 1.7	2.5-4.0	1*
Stulak JM, et al. ²⁷⁾	2010	54	2.2 (median)	5-66 (median 30)	21-33 (median 25)	2.0-3.0	0
Dos L, et al. ²⁸⁾	2011	25	7.7 ± 7.7	14-50 (32 ± 11)	23.3 ± 1.6	2.5-3.5	3†

Values are expressed as mean ± SD, *=due to pannus formation, †=all valves were stucked by thrombus formation due to withdrawal of anticoagulation therapy, year=published year of the article, n=number of patients, f/u=follow up period (years), age=age of patient at the time of operation (years), size=diameters of the valve (mm), PT-INR=prothrombin time-international normalized ratio

ている血小板と電氣的に反発することで抗血栓性を發揮するものと考えられている。摘出標本の分析²⁹⁾によると、生体内で長期間血流に接触した ePTFE の材料表面は線維芽細胞を主体とした薄い繊維膠原組織によって被覆され、いわば新しい内皮によってコーティングされた状態に至ることで優れた生体適合性を獲得するものと推測される。なお、この組織内には、炎症細胞の存在など ePTFE に対する免疫拒絶反応を示唆する所見は認めず、ePTFE の低い抗原性が確認されている。

一方で、生体適合性に優れた ePTFE を用いて作製された人工弁であっても、パルナス形成による弁尖運動の低下が起り得ることが示されている³⁰⁾。パルナス形成には弁尖付近に生じた乱流の関与が示唆されていること³¹⁾を勘案すると、長期にわたり弁機能を維持するためには、流体力学的に優れた弁構造によって内

部に乱流を発生させないことが不可欠と考えられる。

当教室では 2002 年より、右室流出路再建に用いる人工弁として、大動脈のバルサルバ洞を摸して bulging sinus を形成した ePTFE グラフトの内面に、半月弁の弁尖形状に倣って扇型 (fan-shape) にトリミングした 0.1 mm 厚 ePTFE シート製の弁尖を縫着した 3 弁付き conduit を開発・臨床応用するとともに、国内諸施設への供給を行ってきた。

2002 年から 2009 年までは、ePTFE グラフトを長軸方向に切開してシート状とし、加熱条件下での陰圧吸引によって bulging sinus を形成、弁尖を縫着してから切開部を閉じて再び conduit とする製法を用いていたが、2010 年より、グラフトを切り開くことなく加熱条件下に bulging sinus を圧出形成し、弁尖を縫着する製法に変更している。いずれの製法についても、電子顕微鏡走査を含む各種の性能試験において、加工前と

Table 3 Results of the multi-center study in Japan

Demographic data			January 2002 - January 2011
Period			325 (from 54 institutes)
Numbers of patients			
Age	range		15 days - 56.8 years
	median		4.8 years
	< 2 years		81 (24.9%)
Body weight	range		2.1 kg - 87.0 kg
	median		13.5 kg
Surgical procedure	Rastelli type operation		269
		TOF/DORV/VSD + PA	150
		TOF/DORV + PS	36
		TOF + APV	12
		PA + IVS	4
		TGA + PS	9
		cTGA + PA	4
		cTGA + PS	8
		Truncus arteriosus	21
		Others	25
	Ross procedure		56
		AS	19
		ASR	23
		AR	14
Clinical results			
Freedom from reoperation	5 years		100%
	10 years		95.4%
RV-PA pressure gradient			14.0 ± 13.2 mmHg
Pulmonary regurgitation	severe		1 (0.3%)
	moderate		14 (4.7%)
	mild		80 (26.9%)
	trivial		134 (45.2%)
	none		68 (22.9%)

TOF = Tetralogy of Fallot, DORV = double outlet right ventricle, VSD = ventricular septal defect, PA = pulmonary atresia, PS = pulmonary stenosis, APV = absent pulmonary valve, IVS = intact ventricular septum, TGA = transposition of the great arteries, cTGA = corrected transposition of the great arteries, RV = right ventricle, PA = pulmonary artery, AS = aortic stenosis, ASR = aortic stenosis and regurgitation, AR = aortic regurgitation.

同等の材料特性を示すことが確認されており、安全性に問題はないものと考えられる。

2. 多施設間共同研究

当施設、および供給先である国内諸施設から提供を受けた診療データをもとに行われた、ePTFE valved conduit の臨床成績に関する多施設間共同研究³²⁾の概要を Table 3 に示す。これは、2002 年 1 月から 2011 年 1 月までに当施設を含む国内 54 施設において、ePTFE valved conduit を用いて右室流出路再建術を施行した 325 症例に対する後方視的調査で、平均観察期間は 3.6 ± 2.2 年 (1.1 カ月～10.0 年)、追跡率は 100% であった。

早期死亡を 3 例、遠隔期死亡を 5 例認めたが、いずれも弁に関連しない要因によるものであった。グラフト不全による再手術の回避率は、5 年で 100%、10 年で 95.4% であった。再手術を要した症例は 2 例 (0.6%) で、いずれも 12 mm の小口径 conduit を用いた症例であり、それぞれ術後 5.7 年、5.8 年で成長に伴う相対的な肺動脈弁狭窄から手術適応となっている。術後の弁逆流は 95% が mild 以下に留まり、severe PR を示した症例は 1 例 (0.3%) であった。また、右室－主肺動脈間の平均圧較差は 14.0 ± 13.2 mmHg であり、逆流・狭窄のいずれについても、長期にわたり良好に制御されていることが確認された。すべての症例において、術後急性期を除き抗凝固療法・抗血小板療法は行っ

ていないが、弁尖の可動性はほぼ全例で維持されている。これらの症例では弁尖の広範な石灰化やパンヌス形成などを認めていない。Fig. 1 に姑息的右室流出路形成術時に使用し、根治手術時に摘出した conduit の病理標本を示す。固定処理により bulging sinus の膨らみは少なくなっているが、弁尖への内膜侵入や石灰化は認めず、可動性は良好であった。

なお、本研究中 2 症例において出産 (うち 1 例は正常経膈分娩) を経験した。いずれの症例も特別な抗凝固療法は不要であっただけでなく、周産期の血圧上昇に際しても弁の機能や構造に異常はみられず、一定の耐圧性能が確認されたものと考えている。

3. そのほかの hand-made ePTFE valved conduit との比較

わが国では、当教室の以外にも、設計・製法の異なる ePTFE valved conduit に関する臨床成績が複数の施設より報告^{33, 34)}されており、これらとの比較を Table 4 に示す。再手術回避率や圧較差の進行に関しては大きな差はみられないものの、弁逆流の制御に関しては、当教室の valved conduit が優れた傾向を示している。

右室流出路再建術後の長期予後については、主に Fallot 四徴症の遠隔期成績に関する研究から、肺動脈弁逆流の残存が予後の規定因子として最も重要であることが明らかにされている³⁵⁾。肺動脈弁逆流の遺残や増悪による右心系の拡大は、運動耐容能の低下から患

Fig. 1 Histopathological finding of ePTFE valved conduit used for palliative RVOTR (resected at final definitive operation)

者 QOL を損なう³⁶⁾だけでなく、心室間相互作用により左心室機能の低下を来すこと³⁷⁾や、心室頻拍などの不整脈による突然死の要因となること³⁸⁾などが指摘されており、右室流出路再建に用いる人工弁に要求される最も重要な特性が長期間にわたる逆流の制御であることは論を俟たない。

流体力学的実験による性能評価

1. 概要

当教室が開発・作製する ePTFE valved conduit は、bulging sinus と fan-shaped valve という 2 つの特徴的な構造を持つ。これらが弁機能に及ぼす効果を評価する目的で、東北大学加齢医学研究所の協力のもと、小児右心系模擬回路を用いた流体力学的実験を行った³⁹⁾。

小児右心系模擬回路は、空気圧駆動式のダイヤフラム式ポンプを用い、拍動数 120 bpm、回路平均圧 10 mmHg 前後、平均流量 0.95 ± 0.02 L/min と、体重 10 kg 前後の小児の右心系循環にほぼ相当する設定とした。また、fan-shaped valve と bulging sinus の効果を独立に検討するため、conduit としては bulging sinus を持つものと持たないもの(straight type)の 2 種類を、弁尖としては fan-shaped type と recutangular type の 2 種類をそれぞれ用意し、これらを組み合わせて計 4 通りの valved conduit を作製した。これを模擬回路に接続し、前後に設置した圧センサと後方に設置した流量計

を用いて順行性流量・逆行性流量・圧較差を測定、これらの測定値をもとに逆流率・エネルギー損失・有効弁口面積・Reynolds 数を理論式より算出した。また、高速度カメラを用いた弁開放運動の撮影と、超音波ドプラ法による conduit 内血流パターンの解析を行った。

2. 実験結果

各測定値・計算値を Table 5 に示す。逆流率・圧較差については、bulging sinus の有無が同条件であれば弁尖が fan-shape であることが、また、弁尖の形状が同条件であれば bulging sinus を持つことが、それぞれ低い値につながることを示された。エネルギー損失・有効弁口面積については、いずれも bulging sinus を持つ conduit が優れた値を示した。Reynolds 数は、bulging sinus を持つものが 1,668、持たないものが 2,454 となった。一般に、円筒内での流れについては、Reynolds 数が 2,000 以下の場合には層流が、2,000 を超える場合には乱流が形成されることが考えられることから、straight conduit の内部では乱流の形成が見込まれたのに対し、bulging sinus を持つ conduit の場合は層流が保たれていることが示唆された。

弁を通過する血流量と圧較差の時間推移を記録したグラフ(Fig. 2)では、bulging sinus を持つこと、または弁尖が fan-shape であることで、弁開放初期に圧較差曲線の立ち上がりが穏やかで最高値も低くなることから、bulging sinus と fan-shaped valve がそれぞれ、弁開

Table 4 Comparison of several ePTFE handmade valved conduits in Japan

	year	n	Size of conduit		f/u	Freedom from reoperation		Significant PR	Mean PG
			diameter	Z-value (% of nomal)		5 years	10 years		
Miyazaki T, et al. ³²⁾	2011	325	17.6 ± 3.2	1.7 ± 1.4 (138 ± 17)	3.6 ± 2.2	100	95.4	5%	14.0 ± 13.2
Koh M, et al. ³³⁾	2005	47	21.1 ± 3.1	(147.4 ± 21.4)	3.1 ± 0.3	100	*	30.9%	*
				0.5 ± 0.8 : > 15 years					
Ando M, et al. ³⁴⁾	2009	127	21 ± 3.8	1.2 ± 0.7 : 5-15 years	2.7 ± 2.4	93.5 ± 4.4	88.0 ± 6.8	25%	19.6 ± 11.9
				2.4 ± 0.5 : < 5 years					

Values are expressed as mean ± SD, *=data was not available from the published article, year=published year, n=number of patients, f/u=follow up period (years), PR=pulmonary regurgitation, PG=pressure gradient (mmHg)

Table 5 Results of the experimental study about hemodynamic parameters

	Fan-shaped leaflet		Rectangular leaflet	
	Bulging sinus (+)	Bulging sinus (-)	Bulging sinus (+)	Bulging sinus (-)
Mean pressure gradient (mmHg)	1.25 ± 0.10	6.42 ± 0.06	3.64 ± 0.06	7.13 ± 0.08
Regurgitant fraction (%)	5.1	7.3	9.3	12.9
Energy loss (J) *	0.20 ± 0.02	6.04 ± 0.07	—	—
Effective orifice area (cm ²)	1.002	0.406	—	—
Reynolds number	1668	2454	—	—

Values are presented as means ± standard deviations. *p<0.05: bulging sinus (+) versus bulging sinus (-).

Fig. 2 Comparison of the profile of flow and pressure pattern within one cardiac cycle

Fig. 3 Change of valve opening area within one cardiac cycle

放における抵抗値の軽減に寄与することが示唆された。

1 サイクルにおける弁有効開口面積の時間変化のグラフ (Fig. 3) では、bulging sinus を持つものがより大きな最大開口面積を示すとともに、開口運動・閉鎖運動のいずれもが速やかに行われていることが示され、bulging sinus の存在が優れた弁尖運動の応答性につながるものと考えられた。

超音波ドプラ検査による弁付近の血流パターン解析では、bulging sinus を持つ conduit の場合は層流が、

straight conduit の場合は乱流が観測されており、Reynolds 数から推測された結果を裏付けている。また、sinus 内部に順行性血流と逆向きの血流を認め、岩手医科大学との共同研究であるベクトルフローマッピング法を用いた超音波ドプラ検査の解析結果 (Fig. 4) とあわせて、bulging sinus が存在することで sinus 内部に渦流が形成されるものと考えられた。

Fig. 4 Formation of vortex flow during diastolic phase-visualized by the ultrasonic vector flowmapping technique

考 察

1. ePTFE の素材としての優位性

今日の先天性心疾患治療において右室流出路再建に用いられる人工弁素材には、長期耐用性と抗凝固療法の必要性という2つの問題が残されており、患者の年齢や社会的背景を考慮しつつその影響が最小限になるような選択がなされてきた。

ホモグラフトや Contegra, 生体弁は、抗凝固療法を必要としない反面、長期耐用性は満足のいくものではなく、小児期にこれらを用いて右室流出路再建を行った場合、将来的には高率に再手術が見込まれる。弁劣化の要因として、ホモグラフトおよび生体弁については石灰化が、Contegra については内膜増生による狭窄病変の進行がそれぞれ問題となるが、いずれにおいても免疫拒絶反応が主な役割を果たしているものと推測される^{7,9,15,18)}。また、いずれの弁についても、患者年齢が低いほどグラフト不全のリスクが高まること^{3,40)}が知られている。従来は成長に伴うグラフトの相対的な狭小化や、小児の活発なカルシウム代謝が要因として説明されることが多かったが、術後の成長を見越して手術時点での正常肺動脈弁輪径を上回るサイズのグラフトを用いても成績は改善しないこと⁴¹⁾が示され、低年齢患者は成人と比較して免疫活性が高いことを考

え併せれば、より強い免疫拒絶反応にさらされることがグラフトの劣化を促進していると考えるのが妥当だろう。

一方、機械弁については、左心系への使用経験からは数十年程度の耐久性が確認されており、右心系の使用に関しても相応の成績が期待される一方で、抗凝固療法に伴う種々の生活制限を考慮すると、小児および青年期症例への適応は限定的とならざるを得ない。

これらに対し ePTFE は、抗凝固療法を必要としないため幅広い年齢層に対する使用が可能であり、また、抗原性がほぼ皆無で免疫拒絶反応による弁の劣化が理論的に起こり得ないことから、免疫活性の高い低年齢患者への使用において特に有利であることが推測される。当教室の ePTFE valved conduit は、現時点で少なくともホモグラフトや Contegra, 生体弁を上回る耐久性が確認されているが、これには、ePTFE の高い抗血栓性低い抗原性という人工弁素材として理想的な性質が寄与しているものと考えられる。

2. fan-shaped valve と bulging sinus がもたらす優れた流体力学的特性

小児右心系模擬回路における実験結果より、まず fan-shaped valve については、rectangular valve と比較して低い圧較差・低い逆流率に寄与することが示され

た。これは、fan-shaped valve のしなやかな弁尖運動が流体抵抗の軽減に寄与したこと、および、完全閉鎖状態での十分な coaptation zone が特に弁閉鎖後の逆流（静的逆流量）を有効に制御したことの結果と考えられる。一方、bulging sinus については、低い圧較差・低い逆流率・低いエネルギー損失・大きな有効弁口面積・良好な弁尖運動に寄与するほか、sinus 内の渦流形成と conduit 中心部の層流形成をもたらすことも示された。有効弁口面積の増加とそれに伴う圧較差の低減は、bulging sinus のくぼみによる弁尖可動域拡大の結果として説明される。また、straight conduit の場合、弁の閉鎖運動は拡張期早期に生じた逆行性の血流によってもたらされるのに対し、bulging sinus を持つ conduit の場合は、sinus 内に生じた渦流によって収縮期末期にはすでに弁尖の閉鎖運動が開始しており、結果的に速いタイミングで完全閉鎖に至るため、特に弁閉鎖までの逆流量（動的逆流量）が抑制されるものと考えられる。エネルギー損失の減少については、conduit 内の血流が層流を形成した結果と推定される。

大動脈基部におけるバルサルバ洞の役割については、従来より知られた上記の効果の他、近年では大型計算機を用いた有限要素法によるシミュレーションから、sinus の存在によりその内部に形成された渦流が弁尖にかかるストレスを軽減すること⁴²⁾などが示されている。われわれの実験結果においても確認された sinus 内の渦流形成は、良好な弁機能を獲得するための鍵の一つと考えられる。

一方、MRI による血流パターン分析から、大動脈基部置換手術において、人工血管に sinus 様の構造を設けることで中心部の血流が層流となること⁴³⁾が示されており、これは straight type では乱流であった conduit 内の血流が、bulging sinus を設けることで層流になったとするわれわれの実験結果と一致する。血管内における乱流が血栓の形成を促進することは *in vivo* の実験において示されている⁴⁴⁾ほか、乱流による血小板の活性化や血管内皮障害がパルス形成に深く関与することも示唆されており³¹⁾、conduit 内に乱流を作らないことは、弁の長期耐用性を高めるもう一つの鍵といえるだろう。また、血流中の血球成分には、粘性による剪断応力 (viscous shear stress) と、乱流による剪断応力 (Reynolds shear stress) という 2 種類の物理的ストレスが作用して溶血が引き起こされる⁴⁵⁾が、その程度は層流よりも乱流において有意に高度となる⁴⁶⁾。溶血によって生じた遊離ヘモグロビンは、内因性の一酸化窒素に対する scavenger として作用することで強力な血管収縮作用を生じ、腸管虚血や急性腎障害の発生

に関与する⁴⁷⁻⁴⁹⁾ほか、肺高血圧症の要因ともなり得る⁵⁰⁾。人工弁によって生じた乱流が生む溶血の定量的評価についてはさらなる検証を要するが、その程度如何によっては術後の血行動態に悪影響を及ぼす可能性も懸念されるため、乱流の発生は可能な限り回避することが望ましい。

健常半月弁と同様に sinus 内に渦流が、conduit 中心部に層流が形成されることは数多くの利点をもたらす。人工弁にとって極めて重要な性質と考えられる。臨床研究によって示された ePTFE valved conduit の長期耐用性や抗血栓性は、単に ePTFE の優れた生体適合性によるものだけではなく、これらの流体力学的特性が寄与しているものと推測される。

まとめ

多施設共同研究の結果、当教室が開発・作製する ePTFE valved conduit は、長期にわたり良好な弁機能を維持することが示され、その再手術回避率は、種々の人工弁と比較しても優れたものであった。これは、石灰化や免疫拒絶反応を回避する ePTFE の優れた生体適合性と、bulging sinus および fan-shaped valve という特徴的な構造がもたらす優れた流体力学的特性に裏打ちされたものと考えられた。

今後は、小口径グラフトの適応症例および成人先天性心疾患症例の増加に伴う需要増に対応すべく、より迅速に多量の作製を可能にする供給体制の確立を急ぐとともに、実験的検討をふまえた弁構造の改良を継続し、よりよい人工弁の開発を継続していくことが肝要である。また、供給体制さえ確立されれば、わが国においてのみならず欧米諸国においても、右室流出路再建における有力な選択肢となり得るものと考えられる。

参考文献

- 1) Christenson JT, Vala D, Sierra J, et al: Blood Group Incompatibility and Accelerated Homograft Fibrocalcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 242-250
- 2) Livi U, Abdulla AK, Ross DN, et al: Viability and morphology of aortic and pulmonary homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **93**: 755-760
- 3) Niwaya K, Knott-Craig CJ, Lane MM, et al: Cryopreserved homograft valves in the pulmonary position: Risk analysis for intermediate-term failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 141-147

- 4) Gerestein CG, Takkenberg JJM, Oei FBS, et al: Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction With an Allograft Conduit. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 991-998
- 5) Urso S, Rega F, Meuris B, et al: The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; **40**: 603-609
- 6) Christenson JT, Sierra J, Colina Manzano NE, et al: Homografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2010; **90**: 1287-1293
- 7) Vogt PR, Stallmach T, Niederhauser, et al: Explanted cryopreserved allografts- a morphological and immunohistochemical comparison between arterial allografts and allograft heart valves from infants and adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **15**: 639-645
- 8) Konuma T, Devaney EJ, Bove EL, et al: Performance of CryoValve SG decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 849-854; discussion 554-555
- 9) Gober V, Berdat P, Pavlovic M, et al: Adverse mid-term outcome following RVOT reconstruction using the Contegra valved bovine jugular vein. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 625-631
- 10) Boudjemline Y, Bonnet D, Agnoletti, et al: Aneurysm of the right ventricular outflow following bovine valved venous conduit insertion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **23**: 122-124
- 11) Andreas RT, Jorg SS, Ulrich R, et al: Right ventricular outflow tract reconstruction with the Contegra bovine juglar vein conduit: A word of caution. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 2151-2156
- 12) Protopoulos AD, Athanasiou T: Contegra conduit for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a review of published early and mid-time results. *J Cardiothorac Surg* 2008; **3**: 62
- 13) Dave H, Dodge-Khatami A, Kadner A: Modified technique for heterotopic implantation of a right ventricular outflow tract conduit. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 2321-2323
- 14) Sekarski N, van Meir H, Rijlaarsdam ME, et al: Right ventricular outflow tract reconstruction with the bovine jugular vein graft: 5 years' experience with 133 patients. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 599-605
- 15) Schoenhoff FS, Loup O, Gahl B, et al: The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonic porcine graft for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 654-661
- 16) Dave H, Mueggler O, Comber M, et al: Risk factor analysis of 170 single-institutional contegra implantations in pulmonary position. *Ann Thorac Surg* 2011; **91**: 195-302; discussion 202-203
- 17) Wojtalik M, Mrowczynski W, Eromski J, et al: Does contegra xenograft implantation evoke cellular immunity in children? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; **2**: 273-278
- 18) Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, et al: Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation* 2006; **114**: 318-327
- 19) Lee C, Park CS, Lee CH, et al: Durability of bioprosthetic valves in the pulmonary position: long-term follow-up of 181 implants in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 351-358
- 20) Zubairi R, Malik S, Jaquiss RD, et al: Risk factors for prosthesis failure in pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2011; **91**: 561-565
- 21) Connolly JM, Bakay MA, Alferiev IS, et al: Triglycidyl amine crosslinking combined with ethanol inhibits bioprosthetic heart valve calcification. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 858-865
- 22) Ilbawi MN, Lockhart CG, Idriss FS, et al: Experience with St. Jude Medical valve prosthesis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **93**: 73-79
- 23) Fleming WH, Sarafian LB, Moulton AL, et al: Valve Replacement in the Right Side of the Heart in Children: Long-Term Follow-up. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 404-408
- 24) Kiyota Y, Shiroyama T, Akamatsu T, et al: In vitro closing behavior of the St. Jude Medical heart valve in the pulmonary position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **104**: 779-785
- 25) Haas F, Schreiber C, Horer J, et al: Is there a role for mechanical valved conduits in the pulmonary position? *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 1662-1667; discussion 1667-1668
- 26) Waterbolk TW, Hoendermis ES, den Hamer IJ, et al: Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis. Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **30**: 28-32
- 27) Stulak JM, Dearani JA, Burkhart HM, et al: The increasing use of mechanical pulmonary valve replacement over a 40-year period. *Ann Thorac Surg* 2010; **90**: 2009-2014
- 28) Dos L, Munoz-Guijosa C, Mendez AB, et al: Long term outcome of mechanical valve prosthesis in the pulmonary position. *International journal of cardiology*. 2011; **150**: 173-176
- 29) Turrentine MW, McCarthy RP, Vijay P, et al: PTFE monocusp valve reconstruction of the right ventricular outflow tract. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 871-879; discussion 879-880
- 30) Izutani H, Gundry SR, Vricella LA, et al: Right ventricular outflow tract reconstruction using a Goretex membrane monocusp valve in infant animals. *ASAIO J* 2000; **46**: 553-555
- 31) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, et al: Prevalence of pannus formation after aortic valve replacement: clinical aspects and surgical management. *J Artif Organs* 2006; **9**: 199-202
- 32) Miyazaki T, Yamagishi M, Yamamoto Y, et al: Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction: Multicenter study in Japan. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg 2011; **142**: 1122-1129
- 33) Koh M, Yagihara T, Uemura H, et al: Long-term outcome of right ventricular outflow tract reconstruction using a handmade tri-leaflet conduit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 807-814
 - 34) Ando M, Takahashi Y: Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 124-131
 - 35) Davlouros PA, Karatza AA, Gatzoulis MA, et al: Timing and Type of Surgery for Severe Pulmonary Regurgitation after Repair of Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2004; **97** (Suppl 1): 91-101
 - 36) Wessel HU, Paul MH: Exercise Studies in Tetralogy of Fallot: A Review. *Pediatr Cardiol* 1999; **20**: 39-47
 - 37) Schamberger MS, Hurwitz RA: Course of Right and Left Ventricular Function in Patients with Pulmonary Insufficiency after Repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000; **21**: 244-248
 - 38) Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al: Risk Factors for Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Late after Repair of Tetralogy of Fallot: A Multicentre Study. *The Lancet* 2000; **356**: 975-981
 - 39) Suzuki I, Shiraishi Y, Yabe S, et al: Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. *J Artif Organs* 2012; **15**: 49-56
 - 40) Prior N, Alphonso N, Corno AF, et al: Bovine juglar vein valved conduit: Up to 10 years follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 983-987
 - 41) Karamlou T, Ungerleider RM, Shen I, et al: Oversizing pulmonary graft conduits does not significantly decrease allograft failure in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 548-553
 - 42) Katayama S, Umetani N, Sugiura S, et al: The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **136**: 1528-1535
 - 43) Liu X, Weale P, Reiter G, et al: Breathhold time-resolved three-directional MR velocity mapping of aortic flow in patients after aortic valve-sparing surgery. *J Magn Reson Imaging* 2009; **29**: 569-575
 - 44) Stein PD, Sabbah HN: Measured Turbulence and Its Effect on Thrombus Formation. *Circ Res* 1974; **35**: 608-614
 - 45) Suter SP: Flow-Induced Trauma to Blood Cell. *Circ Res* 1977; **41**: 2-8
 - 46) Kamenewa MV, Burgreen GW, Kono K, et al: Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computational analysis. *ASAIO J* 2004; **50**: 418-423
 - 47) Vermeulen Windsant IC, Hanssen SJ, Buurman WA, et al: Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 1-11
 - 48) Hanssen SJ, Lubbers T, Hodin CM, et al: Hemolysis results in impaired intestinal microcirculation and intestinal epithelial cell injury. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 213-218
 - 49) Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, et al: Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney international* 2010; **77**: 913-920
 - 50) Machado RF, Gladwin MT: Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; **137**(6 Suppl): 30S-38S