

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 大 畝

横浜市立大学大学院医学研究科 外科治療学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	救急医学	教授	竹内 一郎
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	循環制御医学	准教授	梅村 将就
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	循環器・腎臓・高血圧内科学	准教授	菅野 晃靖

博士の学位論文審査結果の要旨

Long-term clinical outcomes of the Toronto stentless porcine valve: 15-year results from dual centers

(トロント ステントレスブタ生体弁の長期成績：2施設から 15 年間の成績発表)

大動脈弁生体弁置換術後に有効弁口面積が広い方が、生体弁劣化が起きにくいという報告がある。これより、ステントレス生体弁は有効弁口面積が広いため、ステント弁と比較して耐久性が高い可能性がある。この研究では、ステントレス生体弁を代表する弁であるトロントステントレスブタ生体弁 (St Jude Medical, Minneapolis, MN)による大動脈弁置換術後に着目して、500 例以上 15 年間の大規模な長期耐久性の検討を報告した。開発元であるトロント大学の附属病院 2 施設にてトロントステントレスブタ生体弁を用いて大動脈弁置換術が行われた 515 症例を対象とした。大動脈弁再手術の累積発生率は 10 年 11.1%, 15 年 34.4% であった。劣化の内訳として、大動脈弁逆流型が主体で 82% を占めた。トロントステントレスブタ生体弁は逆流型の生体弁劣化が術後 10 年を超えると増加し、それに伴い再手術が増えていた。今回示した耐久性は既存のステント生体弁と比較すると劣っていた。トロントステントレス生体弁では、狭窄型劣化は発症しにくかったが裂傷型劣化が起きやすく、耐久性向上には至らなかった。

上記論文の研究内容の発表に続き、以下のような質疑応答がなされた。

まず、梅村副査から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. ステントレス生体弁を使用することにより大動脈基部径が拡大することはあるのか？

ステントレス生体弁使用により拡張するという報告はない。先天性 2 尖弁の大動脈弁に対して大動脈弁置換術を行った場合には遠隔期に大動脈基部あるいは上行大動脈の拡張を認める。これは、先天性 2 尖弁では大動脈線維組織の脆弱性が併発するためである。ステントレス生体弁縫着後に大動脈基部あるいは上行大動脈が拡張した場合には、大動脈弁の接合が浅くなり大動脈弁閉鎖不全症が続発する。

2. 人工弁感染はステントレス弁には多いのか？

ステントレス弁に人工弁感染が多いということは無く、ステント弁もステントレス弁も有意差は無い。

3. トロントステントレス生体弁に抗石灰化処理を行わなかった理由はあるの

か？

トロントステントレスブタ生体弁を設計した心臓外科医 2 名（今回の学位論文の co-author にも入っている）に直接聞いても抗石灰化処理を行わなかった明確な回答はなかった。あり得ることとして、設計された 1980 年ごろは抗石灰化処理の効果が明確には分かっていなかったことが挙げられる。

4. ステントレス生体弁の裂創は部位によつての裂けやすさなどもあると思うがそこはどうなのか？

今回の study 内では裂創部位の詳細な記録は無い。

（審査後に以下内容の追加提出があった。）過去の報告内ではトロントステントレスブタ生体弁を含むステントレスブタ生体弁全てにおいて、局所的な石灰化に裂創を伴うことが報告されており特に交連部が多いということが分かっている。これは拡張期に一番圧負荷を受ける場所であり圧負荷が大きい故に石灰化も起きやすくそこが石灰化後に裂けやすい。

次に、菅野副査から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. トロントステントレスブタ生体弁と他論文のステント弁との耐久性比較において、ここに挙げられた複数論文内に EOAI (Effective Orifice Area Index: 有効弁口面積) の記載はないのか？あれば同時に比較するべきである。

ステント生体弁の耐久性に焦点をあてた study では EOAI の報告はほとんどされていない。ここに挙げた論文内では、Hancock II 生体弁 (Medtronic, Minneapolis, MN) のみ EOAI が報告されている (Eur J Cardiothorac Surg 2014 46: 825-30.)。これによると、Hancock II ステント生体弁における mean EOAI は $0.77\text{cm}^2/\text{m}^2$ であり、今回のトロントステントレス生体弁では mean EOAI は $1.09\text{cm}^2/\text{m}^2$ のため、明らかにステントレス生体弁が大きい耐久性はトロントステントレス弁の方が悪かった。

2. 抗石灰化処理に関して Freestyle ステントレス生体弁 (Medtronic, Minneapolis, MN) は抗石灰化処理されているのか？

Freestyle ステントレス生体弁では、Alpha-amino oleic acid (AOA) にて抗石灰化処理が行われている。

3. 他のステントレス弁である Freestyle 弁の耐久性はもっと良いが、トロントステントレス弁との劣化に関しての差は何が原因なのか？

抗石灰化処理の有無と植え込み法の違いが原因としてあり得る。

（審査後に以下内容の追加提出があった。）Freestyle 弁の方が耐久性が良い理由は抗石灰化処理が主な要因である。Freestyle 弁とトロントステントレス弁

を比較すると、両者ともにブタ大動脈弁をグルタールアルデヒド固定しており、違いとしては抗石灰化処理の有無と植え込み法の違いがある。抗石灰化処理は、動物実験でも臨床報告でも効果が強く、裂創型劣化に先立つ局所的な石灰化の抑制効果もあると考えられる。一方、Full-root 法と Sub-coronary 法の植え込み法の違いでも Full-root 法の方が耐久性が良いことが報告されている。

同じ手技 (Sub-coronary 法) で縫着した Freestyle 弁とトロントステントレス弁の成績を比較しても Freestyle 弁の方が圧倒的に耐久性がよいこと、Freestyle 弁を全症例 Sub-coronary 法で縫着した study と 25% Full-root 法 + 75% Sub-coronary 法で縫着した study を比較した場合には耐久性に差がほぼ無いこと、~~—~~から、植え込み法による耐久性への影響は抗石灰化処理の有無による影響と比較すると小さいと考える。すなわち、抗石灰化処理の差がトロントステントレス弁と Freestyle 弁の耐久性の差の主要因である。

最後に、竹内主査から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. 学位審査の場におけるプレゼンテーションとしては、口演に近く、アニメーションなど使用せずもっと理論的に根拠を示しながら行うべきである。特にトロント生体弁劣化の詳細についてメカニズムを踏まえた方がよい。

プレゼンテーションに関して、改善の余地があり今後留意すべきところと考える。(審査後に後日、アニメーション使用など避けた形式で、すべての記載に可能な限り引用元を明記し、生体弁劣化メカニズムについての考察が追加されたスライドの再提出があった。)

2. この study における contribution は何か。

手術やフォローアップに直接は関係していない。2010 年—2012 年に行った Sunnybrook 病院でのフォローアップのうち 3 分の 1 程度を施行、その他のこととして、2 施設のデータ統合、全症例のデータ管理、データ解析、論文執筆を行った。

3. ステントレス生体弁の耐久性について 15 年報告はほとんど無いのか？

100 例を超える study で 15 年以上の耐久性を報告しているものは、ステントレス弁であれば Freestyle 弁のみ 2 本論文として発表されている。トロントステントレス弁では今回の study 以外には無い。

4. この study の結果を持って臨床の場はどう feedback するのか？ また、ステントレス生体弁の使用は考えられないのか？

トロントステントレス生体弁は耐久性が悪く使用は考えられない。

(審査後に以下内容の追加提出があった。) 抗石灰化処理された Freestyle 弁の

耐久性は他のステント弁と比較して遜色ない。それを考慮した上で、ステントレス弁はステント弁と総合的に比較して、手術時間が長くなること、劣化した際の再治療が困難でリスクが高いこと、EOAI は大きくなるが術後中長期生存率に差が無いこと、耐久性は同等であること、を総合的に考えると、耐久性の安定している Freestyle 弁であってもステントレス生体弁の積極的な使用は考えにくい。

今回の学位研究を通して、生体弁劣化における抗石灰化処理の効果があらためてよくわかった。臨床医として最新の抗石灰化処理を行った Inspiris ステント生体弁 (Edwards Lifesciences, Irvine CA) を使用して、植え込み時にはできるだけ大きなステント生体弁を植え込むように注意する。

今後の研究テーマとしては、Freestyle 弁とステント弁の長期耐久性を比較検討することを挙げたい。ステントレス生体弁の形態自体はステント弁よりも EOAI が大きくなりやすく、同等の抗石灰化処理を行ったステント生体弁と比較すれば耐久性が有意に良くなる可能性がある。しかしながら、統計学的に比較した study は今のところ発表されていない。大きな study として統計的に差を比較するために、学会主導の国内データベースのデータを使用する、あるいは関連病院の症例を集めて多施設研究として行うことを検討したい。

その他、いくつかの質問がなされたがいずれに対しても適切な回答がなされ、申請者がこの領域において深く正確に理解していることが伺えた。

よって主査・副査で協議の結果

本研究は学術的かつ臨床的に高く評価できる内容であり、

博士（医学）の学位を授与するに値すると総合的に判断された。