

同種大動脈弁移植

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：木村忠司教授）

森 渥視・岡本好史・三木成仁・伴 敏彦
杉谷 章・鯉江久昭・城谷 均・日笠頼則

京都大学医学部内科学教室第3講座（指導：高安正夫教授）

若 林 章・野 原 義 次

京都大学結核胸部疾患研究所病理部

森 川 茂
浜 島 義 博*

〔原稿受付：昭和43年5月10日〕

Homotransplantation of the Aortic Valve

by

ATSUMI MORI, YOSHIHUMI OKAMOTO, SHIGEHITO MIKI, TOSHIHIKO BAN,
AKIRA SUGITANI, HISAAKI KOIE, HITOSHI SHIROTANI
and YORINORI HIKASA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University School of Medicine
(Director : Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

AKIRA WAKABAYASHI, and YOSHIJI NOHARA

From the 3rd Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine
(Director : Prof. Dr. MASAO TAKAYASU)

SHIGERU MORIKAWA

From the Department of Pathology, Chest Diseases Research Institute, Kyoto University

YOSHIHIRO HAMASHIMA*

In 1964, the authors started the experimental pulmonic single-cusp replacements and aortic single-cusp replacements with homologous aortic valve, using mongrel dogs, for the purpose of eliminating various disadvantages of the artificial prosthetic valve.

Six cases in each experimental group survived for the periods from one week to two years. Three kinds of homologous aortic valves were transplanted; (1) sterile fresh valves, (2) valves preserved in Hanks' solution at 4°C after sterilization by beta propiolactone, (3) valves kept in a vacuum glass tube at room temperature after freeze-drying under the sterile fresh conditions.

Two years after the operation, all the valves, which were heterotopically transplanted to the pulmonic valve area, had become thickened and rigid leaving no pliability. On the

* 現在，日本大学医学部病理学教室教授

* His present address is Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan.

contrary, all kinds of the valves which were orthotopically transplanted to the subcoronary position of the aortic valve, remained pliable and thin almost as normal except at the site of suturing of the graft. The histological examination revealed the transplanted valves to be acellular and homogenous with H. E. stain, because of the degeneration of collagen fibers, however elastic fibers of the graft remained still intact.

Since the immune reaction after the homotransplantation of the aortic valve is one of the important problems, the authors studied on the antigenicity of the canine and human aortic valves with fluorescent antibody technique. Any valve-specific antigen in the canine aortic valve could not be demonstrated except some antigenic components of the serum proteins. It was also found that some collagen fibers, chiefly on the left ventricular side of the valve, showed strong fluorescens with fluorescein labelled anti-dog whole serum rabbit antibody. On the human aortic valve, there was no specific fluorescens for albumin, but gamma globulin-specific fluorescens was found in some collagen fibers among the elastic fibers on the left ventricular side of the valve.

On these experimental ground, the authors decided to use the homograft, rather than heterograft, for clinical aortic valve replacement, in order to avoid the immune reaction. Besides, the homografts were treated with beta propiolactone for sterilization and preserved in Hanks' solution, because the antigens in the aortic valve are denatured by 1% beta propiolactone solution.

After these thorough fundamental experiments, we performed total replacement of the aortic valve with homograft on four clinical cases. The first case, 18-year-old male, who had severe aortic valve incompetence, expired on the third postoperative day by acute renal insufficiency. But the other three cases which are one with AI and two with ASI, took uneventful post-operative courses and two cases were already discharged in excellent condition. We performed these operations mostly according to the Barratt-Boyes' technique, except for suturing the lower line of the graft with the interrupted mattress sutures. No patient had diastolic murmur after surgery.

We believe this operation has lots of excellent advantages and is worth trying for the aortic valvular diseases.

I. 結 言

近年いろいろの優秀な人工弁が開発され、その手術成績も徐々に良好となつては来ているが、なお血栓形成の報告がしばしば見られ、また術後2ないし3年で ball あるいは disc の変形、損壊が、ことに aortic root に移植された場合には問題となり、さらに血行力学的不完全性は初期より指摘されているところである。

このような人工弁そのものの有する根本的欠点を解決するため、1962年より Ross¹⁾²⁾、あるいは Barratt-Boyes³⁾により開発された、同所性同種大動脈弁移植が注目され、すでに数百例の報告がある。われわれも1964年より同種大動脈弁移植に着目し、特に文献的報告のみを盲信することなく、実際に犬を使用して従来文献的に全く欠けている同所性移植に関する基礎的実験的研究をおこない、さらに重要な問題点である免疫学的

研究をかさね、充分な基礎的研究を経たのち(基礎的研究開始当初、われわれはこの研究に対してナンセンスなりとの酷評さえも当時敢て甘受した)、その臨床的応用にさきだつて、確実にも確実を期する意味で、著者等の中の二人は Barratt-Boyes のもとに赴き、つぶさにその御好意ある臨床的御指導を受けた上、初めて1967年10月より臨床応用を4例についておこなつたので、その経験を報告し、われわれの基礎的研究の結果とあわせて考察を加える。

II. 同種移植大動脈弁の作製

死後18時間以内に死者より unsteril に大動脈弁を採取し、大動脈弁の変形、狭窄、閉鎖不全がなく、また atheroma 変性が弁葉はもちろん、弁基部にも肉眼的にないもののみを移植弁として使用した。ただし、黄疸の強い死者、また Wasserman 反応陽性のもの、および

敗血症が主死因であつたものの大動脈弁は除外した。弁輪部の内径を計測し、滅菌は1% beta propiolactone 重曹食塩緩衝液中にて3時間、37°Cでおこなつた。滅菌後冷生理的食塩水にて3回洗浄し、Hanks 氏液中に4°Cで保存する。なお Hanks 氏液250ml に対して、penicillin 2万単位、streptomycin 20mg, tetracyclin 10mgを加えた。滅菌後の細菌検査は滅菌に使用した1% beta propiolactone 溶液、洗浄したあとの生理的食塩水、保存に使用する Hanks 氏液および移植弁の心筋と大動脈壁の一部を thioglycollate 培地にて2週間37°Cで培養をおこない検査した。移植大動脈弁の保存は6週間とし、それ以上経過したものは放棄した。実際に臨床例に使用した移植弁はすべて、保存30日以内で、40才以下の死者の大動脈弁であつた。

III. 手術適応

大動脈弁置換手術の適応となる患者、すべてが適応となるが、連合弁膜症で3弁同時に弁置換手術（大動脈弁は同種弁で、他の2弁は人工弁で）の必要のある患者は現在のところ、体外循環時間の制約があるため、適応より除外している。

IV. 手術手技

Pemco 社製 NIH 型人工心肺を使用し、30°C前後の中等度低温下におこなつた。到達方法は胸骨縦切開であるが僧帽弁の直視下手術も必要な患者では右第4肋間前側方開胸もつけくわえる。大動脈切開は reversed hockey-stick-type でおこない、non-coronary cusp の中

尖部に向かつて、弁附着部まで切開を加える（図1）。冠脈流は体外循環の血液と同温度の血液で左右両側冠動脈に持続的におこなつた。患者大動脈弁を基部まで完全に切除したのち、弁輪部の内径を厳密に計測し、これより2mm小さい内径の移植弁を使用した。もし患者の弁輪部内径が大きすぎて適当な移植弁がない場合には、Barratt-Boyes⁴⁾らの、non-coronary cusp の弁輪部へ切り込み、左冠動脈弁寄りの弁輪部および大動脈壁の一部を切除して縫縮するいわゆる tailoring おこなつた（図2）。移植弁の作製は図3のごとくおこない、心筋は出来るだけ切除し、弁附着部最下端より約7mmをのこし、大動脈壁は弁附着部より約3mmをのこして切除した。大動脈壁を多く残すと冠動脈口が多少異常部位に開口している場合、これをふさぐ恐れがあり、また少なすぎると上縁の縫合に際し不便である。

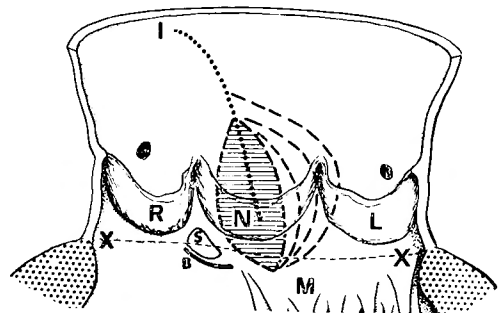


図2 B: His 氏束, S: 心室中隔膜様部. X: 移植弁下縁縫合線, M: 僧帽弁, R および L: right and left coronary cusp, N: non-coronary cusp.

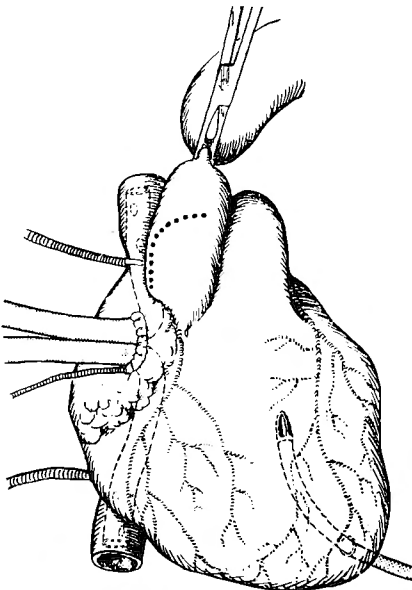


図 1

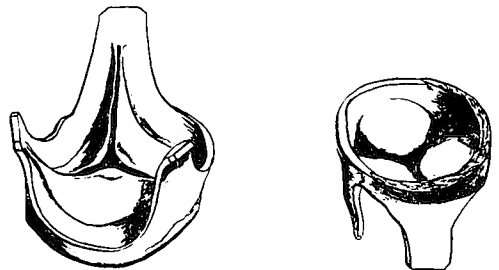


図 3

移植弁は正常の位置より120度逆時計方向に回転した位置で移植することにより、縫合の確実性を増し、さらに刺激伝導系の損傷をさせている（図4）。下縁縫合は本来の弁附着部より下方に1本1本の mattress suture にて縫合しているが、この際 non-coronary cusp と right coronary cusp の間で心室中隔膜様部下方を走る前述の刺激伝導系を損傷しないよう、これよりやや上方でしかも平行に糸をかけるようにしている。下縁

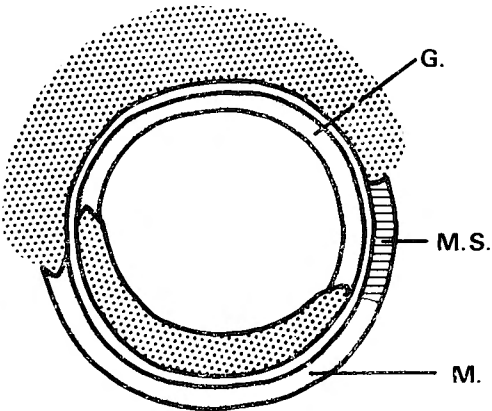


図4 G：移植弁，M.S.：心室中隔膜様部，M：僧帽弁附着部。

の固定を終了したのち、翻転して左心室内に入っていた移植弁を引き出し、上縁縫合にうつるか、その前に3個所の交連部の直下に vertical mattress suture をおき移植弁と大動脈壁との間の間隙をなくし、組織化を良好とすることにより leak あるいは detachment をふせぎ、移植の確実性を期するように努めているのが、

われわれの手術術式の特徴である(図5)。上縁は連続縫合をおこなうが、これは非常にこまかく縫合し、縫合終了後も leak の恐れのある個所には補強をおこなっている(図6)。

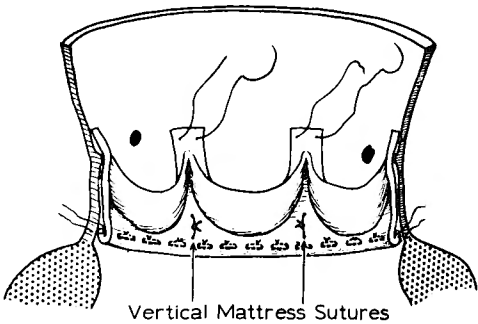


図 5

V. 臨床例

前述のごとき手術手技により4例の平均総体外循環時間は3時間42分であり、平均冠環流時間は2時間46分である(表1)。

症例1 17才，男子，工員。運動時心悸亢進を主訴

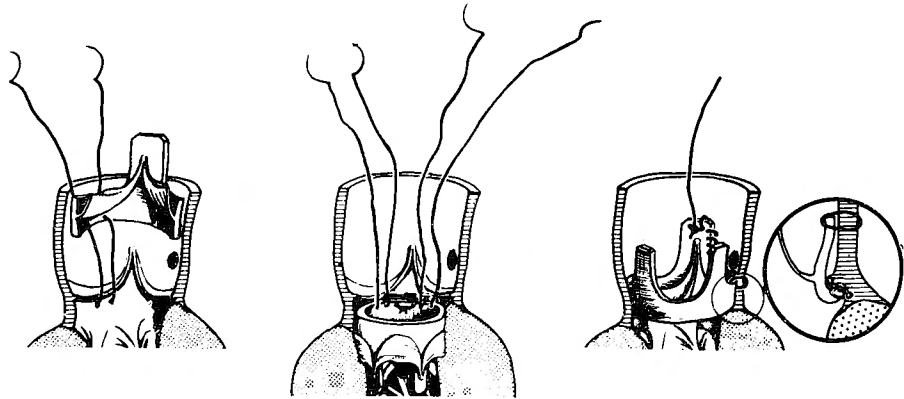


図 6

表1 同種大動脈弁移植症例

症 例	氏 名	年 令	性	術 前 診 断	総 体 外 循 環 時 間	冠 環 流 時 間	予 後	備 考
1	K. K.	17	♂	AI	4° 8'	2° 50'	死 亡	術後3日目急性腎不全
2	Y. O.	24	♂	AI+MI	3° 10'	3° 10'	治癒良好	相対的 MI で術後消失
3	T. T.	29	♂	ASI+MS	3° 40'	2° 25'	治癒良好	MS には交連切開術
4	T. Y.	22	♂	AI+(AS)	3° 20'	2° 40'	良 好	Tailoring

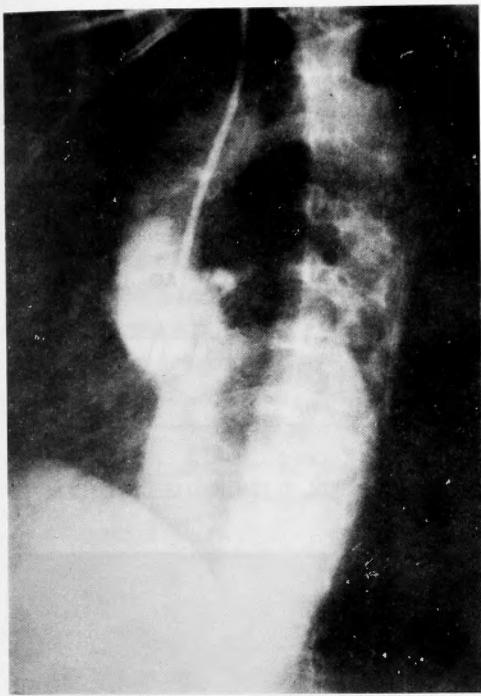
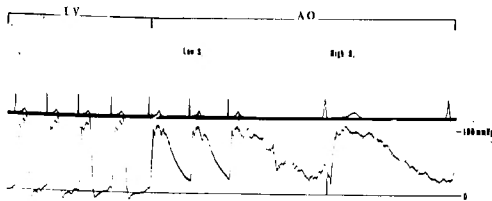


図 7

として来院した。9才および10才の時、約40℃前後の発熱があり、リウマチ熱の診断のもとにそれぞれ1ヵ月および1ヵ月間入院治療を受けた。以後運動時の心悸亢進は次第に増強し、最近では走ることはもちろん、2階へ階段を登るには数回休まなければのぼれなくなつた。聴診所見では大動脈弁口部に最強点を有するLevine 3度の収縮期および全拡張期にわたる雑音を聴取した。心電図では著明な左室肥大をみると、大動脈基部の血管撮影では左室への高度の逆流をみとめた(図7)。NYHA分類第3度の重症大動脈弁閉鎖不全症の



(1)

図8 症例1, 17才. 男子 (1)は術前の左室より上行大動脈への引抜き圧曲線, (2)は術後の左室および腹部大動脈の同時圧記録。

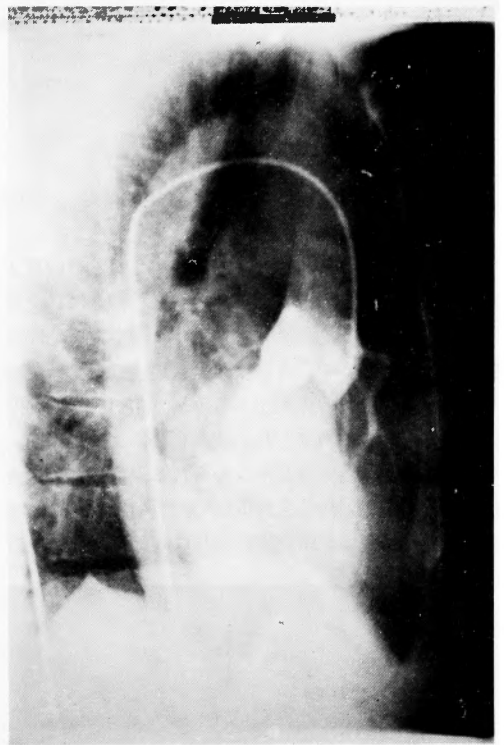
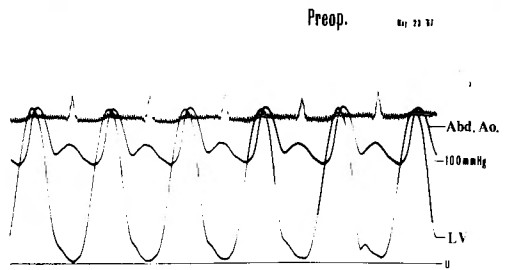


図 9



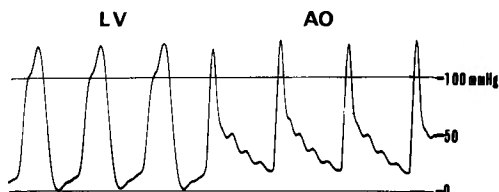
(2)

19才の時より軽作業に従事していたが、約2年前より体動時の心悸亢進、呼吸促進、胸部苦悶感が著明となり、最近では階段をほとんどのぼれなくなった。右心および左心カテーテル検査および血管造影(図9)により、高度の大動脈弁閉鎖不全症および軽度の僧帽

しているが、拡張期雑音はまったく聴取していない。

症例3 27才、男子、自動車運転手。生来自覚症状はなかったが14才の時はじめて身体検査にて心臓弁膜症を指摘された。18才の頃よりしだいに仕事で全身倦怠感、呼吸促進、心悸亢進が強くなり、25才の時には

Y.O. 24y. ♂ Preop.



(1)

Y.O. 24y. ♂ Postop.



(2)

図10 症例2, 24才男子 (1)は術前の左室より上行大動脈への引抜圧曲線, (2)は術後の左室および上行大動脈の圧曲線。

弁閉鎖不全症の診断のもとに昭和43年3月5日同種大動脈弁移植手術を施行した。使用した移植弁は19才男子の4週間保存せる大動脈弁である。術中左房切開をおこない、僧帽弁を精査したが、弁葉、腱索ともに異常なく、ただ弁輪の拡大があるのみで相対的僧帽弁閉鎖不全と思われるのでこれを放置した。図10は術前、術後の圧曲線で著明な改善がみられる。術後経過はきわめて順調で4月10日全治退院した。術後約2ヵ月の現在、大動脈弁口部に軽度のsoftな収縮期雑音は聴取

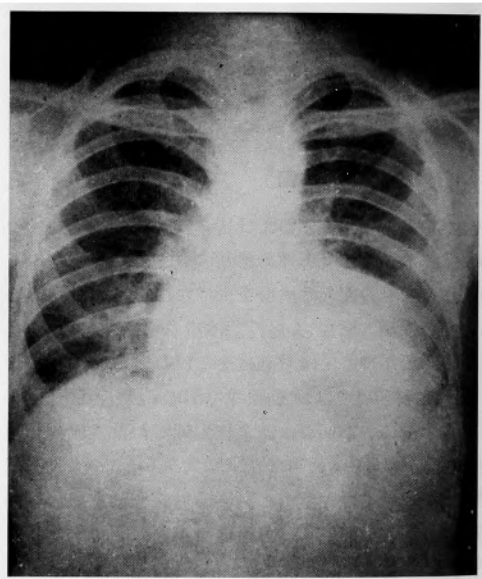


図 12

咳嗽強く、血痰も見られるようになり、約1年間入院治療を受けた。また本年3月2日および10日の2回にわたり突然左手および舌のしびれ感をきたし、酸素吸入約4時間で軽快したこともある。

各種検査の結果、大動脈弁狭窄症兼大動脈弁閉鎖不全症(図11)および中等度僧帽弁狭窄症と診断し、昭和43年4月2日手術を施行した。大動脈弁には同種大動脈弁移植術、僧帽弁には経左心的に拡大器により交連切開術をおこなった。この例でも術後経過はきわめて良好で、拡張期雑音もまったく聴取していない。

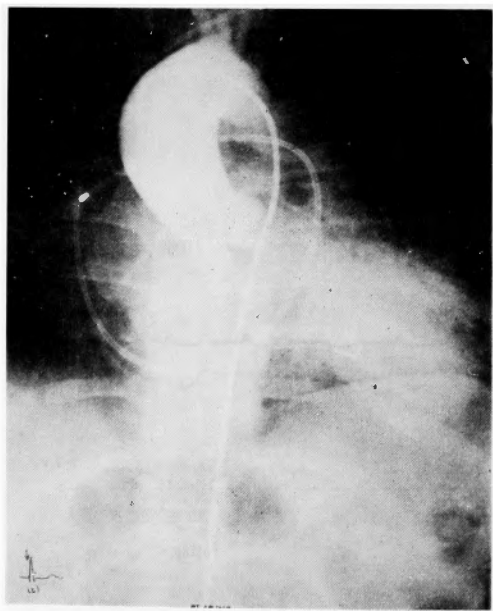


図 11

症例4 22才，男子，電電公社員。昭和40年12月突然発熱があり，昭和41年1月より5月まで亜急性細菌性心内膜炎の診断で某病院にて入院治療をうけた。昭和42年9月まで事務仕事に従事していたが次第に体動時呼吸困難をきたすようになった。昭和43年4月20日本院に入院したが，5月2日より左心不全徴候が著明となり，各種強心剤によるコントロールも困難をきわめ，手術当日まで酸素 TENT に収容しなければならなかった。各種検査の結果（図12, 13, 14）軽度狭窄をともなう重症大動脈弁閉鎖不全症と診断し，昭和43年5月16日同大動脈弁移植術を施行した。

大動脈弁は bicuspid valve で，弁の肥厚，硬化，短縮が強く，さらに1弁には弁中央に直径5mmの穿孔もみとめた。また右冠状動脈は痕跡のみでほぼ欠除していた。本例では患者の大動脈弁輪の内径が大きすぎて適当な移植弁がなかつたので，前述の，いわゆる

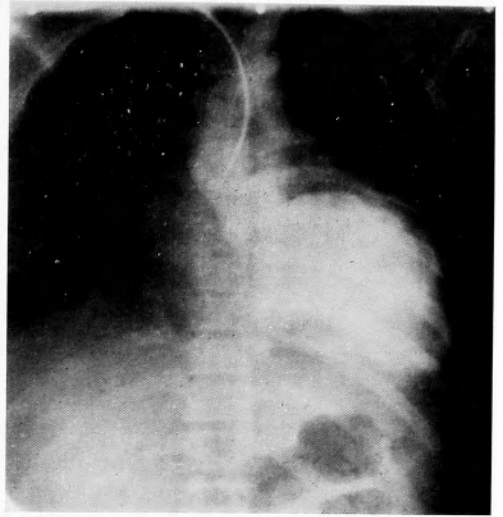


図 13

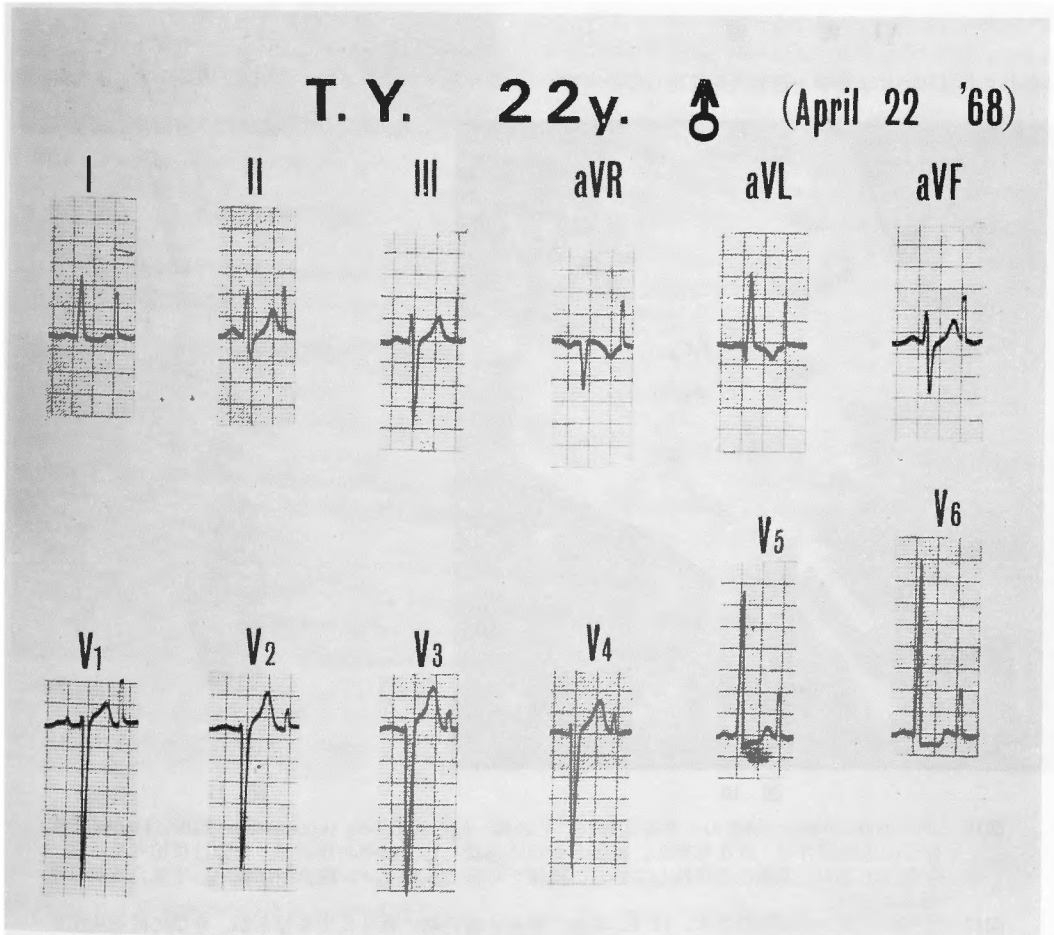
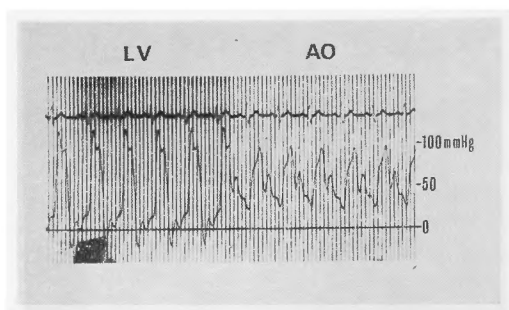


図 14



(1)



(2)

図15 症例4, 22才, 男子.

(1) 術前の左室より上行大動脈への引抜圧曲線. (2) 術後の左室および腹部大動脈の同時圧記録曲線.

tailoring をおこない、内径で約4mm縫縮した。現在のところ、術後経過はきわめて良好である(図15)。他の2例の成功例と同様、本例でも術後、拡張期雑音は聴取していない。

VI. 考 案

われわれは1964年よりの一連の犬を使用しての実験

により、同所性に冠動脈下に移植した同種大動脈弁は、rejection されることなく、かならず生着し、しかも軽度の肥厚のみで柔軟性はうしなわれないことを確認した(図16および17)。しかし組織学的には弁葉はacellular となり、H. E. 染色で膠原線維が eosin に均質性に染色されるようになることも確認した⁵⁾。また蛍光抗体法による検索の結果、免疫学的には犬大動脈



図 16



図 17

図16 犬の non-coronary cusp の一弁を切除し、その部へ他の犬の beta propiolactone 処理、Hanks 氏液保存の大動脈弁の一弁を移植し、術後2年目に屠殺した実験例の移植弁。矢印は移植弁を示し、弁葉は半透明で柔軟性を維持している。術後2年目でもナイロン縫合糸は露出して見えるが血栓形成はない。

図17 図16の移植弁の顕微鏡標本、H. E. 染色。移植弁縫合部に軟骨化生を見るが、弁葉には石灰沈着はなく、ほとんど肥厚もない。

弁は特異的な抗原は存在せず、犬血清蛋白の一部が存在して、これが抗原になりうることを、さらに人間の大動脈弁では抗人 albumin による特異蛍光はほとんど見られず (図18), 抗人 gamma globulin により特異蛍光を発する線維が弁葉の左心室側弾性線維の間に存在することを立証した (図19)⁵⁾。移植された同種大動脈弁が recipient の組織と置換されるかどうかは大きな問題点である。蛍光抗体法による検索では、家兎抗犬全血漿抗体 conjugate でほとんど蛍光を発しなくなった 1% beta propiolactone 処理による犬大動脈移植弁

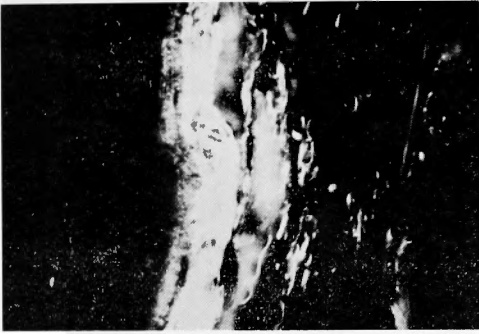


図18 家兎抗人 albumin 抗体 conjugate でほとんど蛍光を発しない人大動脈弁(左心室側)。明るく見える部分は弾性線維の非特異蛍光である。
資料は死後2時間の新鮮人大動脈弁のパラフィン包埋切片。

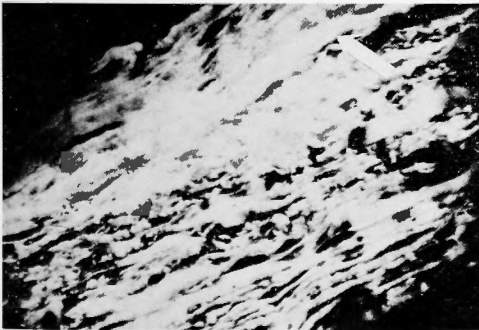


図19 家兎抗人 gamma globulin 抗体 conjugate で蛍光を発する左心室側人大動脈弁。左上方が左心室側。矢印の自家蛍光を発する弾性線維以外はほとんど特異蛍光を発する線維である。
資料は図18のものと同じ。

が、冠動脈下に同所性同種移植後2年目には、同じ conjugate により移植弁の基部から中央部附近まで、その構成線維の大部分が強い蛍光を発するようになる

⁵⁾。この事実は徐々にではあるが、移植弁に recipient の組織か、あるいは recipient の血清蛋白成分の一部が弁基部より侵入していくことをしめしている。

今日一般に移植大動脈弁の滅菌方法としては、1% beta propiolactone 溶液³⁾、4% buffered acid formaldehyde 溶液⁶⁾、高エネルギー電子線照射⁷⁾、ethylene oxide vapour²⁾などがあり、保存方法としては凍結保存⁷⁾、凍結乾燥⁸⁾、4℃の組織培養液保存⁸⁾などがある。われわれは移植大動脈弁の抗原性を低下させ、さらに線維構造の断裂破壊、抗張力の低下を最小限にするため、beta propiolactone 処理、Hanks 氏液 4℃保存の方法をとっている。また異種大動脈弁でもその蛋白は formalin あるいは beta propiolactone により抗原性は低下するが、この変性した異種抗原がふたたび抗原とならないとは断言出来ない。したがって現在われわれは移植弁には同種弁を採用している。

同種大動脈弁移植に成功するには患者の大動脈弁輪部の内径を厳密に測定してこれに適合した移植弁をえらぶこと、移植弁の縫合に便利なように必要かつ充分なだけの心筋および大動脈壁を残すこと、左室への leak を残さないように移植弁の上縁縫合は厳密におこなうこと、vertical mattress suture をおくこと、冠環流を充分におこない、心筋の保護につとめること、以上の5点である。

今後の問題として、移植弁の線維構造を出来るだけ保存して抗張力を低下させず、しかも抗原性を低下させて、さらに半永久的保存の出来る滅菌および保存の方法を発見することであろう。

VII. 要 約

われわれの1例の同種大動脈弁移植の手術手技とその経験をのべるとともに、臨床応用の基礎となつた犬を使用しての同所性同種大動脈弁移植の結果と、移植にかならずともなう免疫学的問題の検索についても言及し、現在のところ beta propiolactone 処理、Hanks 氏液保存の同種大動脈弁を使用していることを報告した。

附記: Mr. B. G. Barratt-Boyes の御好意に感謝する。

REFERENCES

- 1) Ross, D. N.: Homograft replacement of the aortic valve, *Lancet* **2**: 487, 1962.
- 2) Ross, D. N.: Homotransplantation of the aor-

- tic valve in the subcoronary position, *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.* **47** : 713, 1964.
- 3) Barratt-Boyes, B. G. : Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis, *Thorax* **19** : 131, 1964.
- 4) Barratt-Boyes, B. G. : Valve homotransplantation - technical considerations and problems, in the Press 1968.
- 5) Mori, A. : Studies on an experimental and clinical homotransplantation of the aortic valve and antigenicity of an aortic valve by immunofluorescent technique, *Archiv für Japanische Chirurgie*, in the Press 1968.
- 6) O'Brien, M. F. : Heterograft aortic valves for human use, *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.* **53** : 392, 1967.
- 7) Malm, J. R., Bowman, F. O., Harris, P. D., and Kowalik, A. T. W. : An evaluation of aortic valve homografts sterilized by electron beam energy, *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.* **54** : 471, 1967.
- 8) Barratt-Boyes, B. G. : A Method for preparing and inserting a homograft aortic valve, *British J. Surgery* **52** : 847, 1965.