

心大血管のIntervention

■ 1. Aortic Stent-Valveの開発

鳥取県立厚生病院 放射線科
橋本政幸

Department of Radiology, Tottori Prefectural Kousei Hospital
Masayuki Hashimoto

Abstract

Development of Aortic Stent-Valve

Since the 1960s, several trials have described the implantation of aortic valves using transcatheter techniques. Since 1992, with the development of metallic stents, the combination of balloon-expandable metallic stent and pericardial valve (stent-valve) has become a potentially groundbreaking approach. The first implantation of an aortic stent-valve in a patient with severe calcific aortic stenosis was demonstrated in 2002. Since then, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been under active investigation. Since 1996, we also have been trying to develop a novel aortic stent-valve using our original metallic stent. In this feature article, knowledge obtained through our preliminary experiments was described.

はじめに

カテーテルを用いた人工大動脈弁の留置に関するアイデアは1960年代より報告されていたがいずれも臨床応用からはほど遠いものであった¹⁻³⁾。1992年にballoon expandable stentと弁(心膜弁)を組み合わせた現在のstent-valveの原型ともいえるアイデアがAndersenらにより考案されたが、その動物実験の結果は臨床応用を躊躇させるものであった⁴⁾。一般に、冠動脈血流を保つため弁は冠動脈入口部より左室側(sub-coronary portion)に置かれる必要があるが、左心室の拍動の影響をダイレクトに受ける大動脈弁輪部にballoon expandable stentをmm単位の正確さで留置することは困難であり、stent-valveが高い位置にずれると冠動脈の閉塞、左室側にずれると僧帽弁に干渉し閉鎖不全が生じる。Boudjemlineらはこの問題を解決するため、stent-valveの外側に、先行して拡張する自己拡張型のアンカーを装着し、留置の成功率を高めるアイデアを2002年に報告した⁵⁾。奇しくも同じ2002年に、Cribierらによる世界初の臨床例の成功が報告されたが⁶⁾、このstent-valveには安定した留置を保証する特別な機構が見当たらない。Cribierらは、その記念すべきcase reportの中で、事前に行われた自らの基礎

研究に言及しているが、健康な大動脈弁をもつ動物への留置では、彼らのstent-valveもやはりsub-coronary portionへの留置は困難で、高頻度にmigrateしたと述べている。ところが、高度に石灰化したヒトの大動脈弁狭窄症では、stent-valveは弁輪部で安定し、冠動脈の閉塞や僧帽弁への干渉も起きないことを“personal unpublished autopsy observations”を通じて確信し、臨床使用に踏み切った⁶⁾。臨床応用までの過程はどうあれ、結果としてこの成功がbreakthroughとなり、Transcatheter Aortic Valve Implantation(以下TAVI)は循環器領域で現在最もhotなtopicとなっている。もしCribierらが彼らの動物実験の結果に失望し、臨床応用をためらっていたら現在のTAVIの隆盛はなかったであろう。

一方、国内では、おそらく我々が唯一この分野に取り組んでいたグループであったと思われるが、海外での上記のような取り組みとは無関係に、独自のアプローチで1996年よりstent-valveの開発を行ってきた⁷⁻⁹⁾。今回は、過去の我々の取り組みのサマリーを紹介したい。

Double Helical Stentの考案

我々が使用したstentは、もともとはstent-graft、特に大動脈解離に応用する目的で独自に考案したものである。大動脈弓部のように屈曲した管腔にfitするにはラセン構造が適していると考えたが、単純なラセンでは公衆電話のコードのように捻じれが生じるため、捻じれを打ち消すために反対方向に巻いたラセンを組み

Key words

- Stent-valve
- Aortic valve disease
- Animal experiment

合わせた。これらのラセンの各交点を1本のワイヤー(以下long wire)上に固定し、movable core guide wireのcoreを引き抜く要領で、手でstentを拡張する。このように2本のラセンが基本骨格であるためDouble Helical Stent(以下DH stent)と命名した。Long wireの本数が2本になるとFig.1のように2次元方向の変形を用的に行うことができる。また、ワイヤー操作により拡張の程度をある程度制御できるため、一度留置した後でも位置が不適當であれば少し縮小させて位置修正が可能である。

なお、4本のlong wireと4対のラセンでmain bodyをつくり、これにlegを付加することでPower Linkのようなワンピース型のstent-graft骨格を作製することも可能である¹⁰⁾(Fig.2)。

我々がstent-valveの骨格として使用したのは3本のlong wireを用いたFig.3のタイプであり、DH stent単体であれば3~4cm径のものを6Frシーsthroughして挿入することが可能である。DH stentは目的部位にlandingするまで何度でも繰り返し留置操作を行うことができ、また留置に際して左室流出路を塞がないた

め、stent-valveの留置に際してrapid right ventricular pacingなどのoutflowの制御は不要である。また、強固な外膜を持つ上行大動脈に固定することで、stent-valveのmigrationのリスクを低減できると考えた。

Stent-valveの構造の変遷

第1世代；Type 1 stent-valve

弁の素材は加工の容易なポリウレタン膜を用いた。弁の形状は、拍動流モデルを用いて様々な形状を試した結果、生体弁を模した3枚弁の外周にスカート状の折り返しを持つ構造とし、これをDH stentの先端に装着した。この弁の構造は、偶然Cribierらが臨床に用いた構造とほぼ同じ形状であった。なお、弁が円形に開くように、stentの先端部に3本のサブフレームを装着した(Fig.4)。

耐久性試験の後、満を持してビーグル犬での動物実験に移ったが、stent-valveを大動脈弁輪部で展開しようとしたとたんに心停止となった。Stentを収縮すると心拍が再開したが、その後何度か展開をこころみると心停止となり、結果としてstent-valveを留置

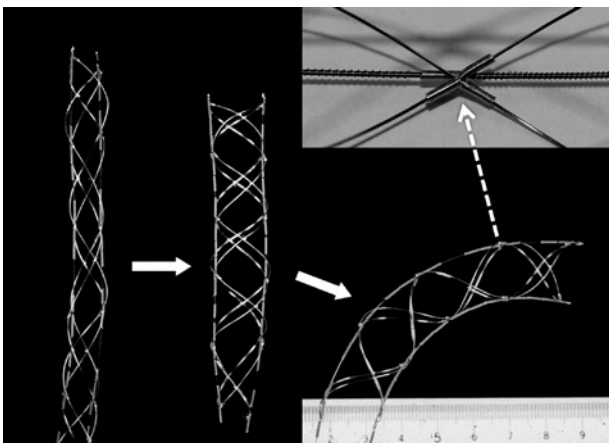


Fig.1 Double helical stent with two long wires

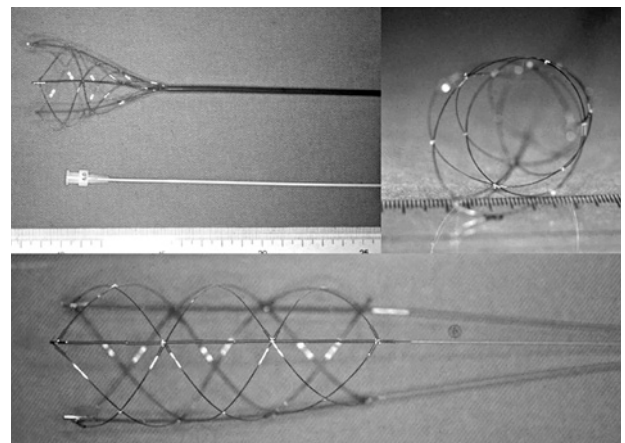


Fig.3 Double helical stent with three long wires

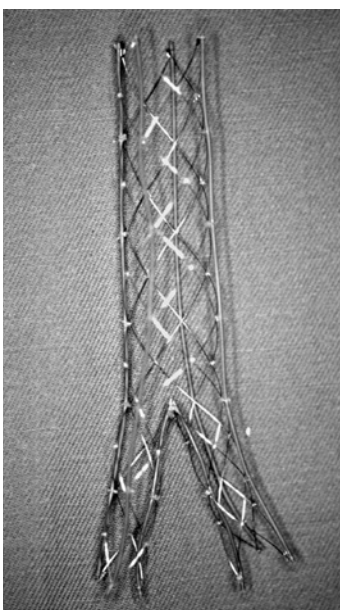


Fig.2
Bifurcated double
helical stent

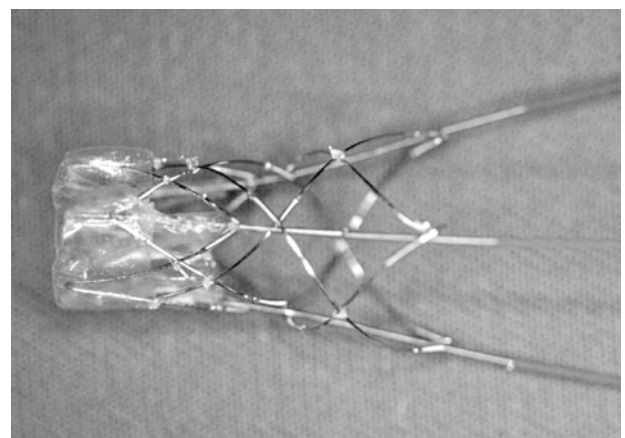


Fig.4 Type 1 stent-valve

A tri-leaflet polyurethane valve with skirt was mounted at the tip of the double helical stent. Three sets of stainless steel sub-frames were added to support the valve.

できずに実験を終了せざるを得なかった。心電図を検証すると呼吸で期外収縮が頻発していたこともわかった。心停止の原因について心臓血管外科医や循環器内科医にコメントを求めたが、多くは右冠動脈の血流低下の可能性を指摘した。しかし、valveが完全展開される前のイベントであり、また、展開操作の開始に引き続き瞬時に心停止となることから血流低下が主因とは信じられなかった。他の原因を探すうちに、大動脈弁直下の中隔側には刺激伝導系のleft bundle branchが走行していることに気づき、stent先端部の物理的な接触という単純な理由ではないかという考察に至った。

Stent-valveの構造を決定するためには、大動脈弁輪部の解剖、心拍や呼吸による可動性などを良く知る必要があると考え、ボランティアを募りMRIでの検討を行った¹¹⁾。その結果、大動脈弁直下の中隔は収縮期に内腔側に膨隆し、わずかでもstent-valveが左室側に深く位置していると伝導系に接触する可能性が高いことが分かった(Fig.5)。さらには、深吸気、深呼気で、想像以上に上行大動脈の最初の屈曲部の角度が変化す

ることもわかった(Fig.6)。

HD stentは細径シースでの留置が可能な半面、リリース直後は前後に長く、また、ある程度展開しないと用手的に先端の方向を変化させることが難しい。結果として左室内から上行大動脈にかけて長く横たわったstentの先端が、呼吸運動による大動脈の屈曲に伴って心内膜に接触、さらに拡張操作によりstentの強度が増し、心停止に至る強い圧迫となったと考察された。

第2世代；Type 2 stent-valve

第1世代の失敗から、先端が中隔に接触しにくいようにstent-valveの先端を角のない先細り構造に変更した。さらにX線透視で先端の接触が目視できるように先端にflexible tipを装着した。これらの構造変更に伴いポリウレタン弁も円錐型に変更した(Fig.7)。この形状変更は功を奏し、ブタを用いた動物実験で安定したstent-valveの留置が実現した(Fig.8)。しかし、1時間という短時間の留置実験にもかかわらず、取り出した円錐型のポリウレタン弁内には、容易に膜から遊離

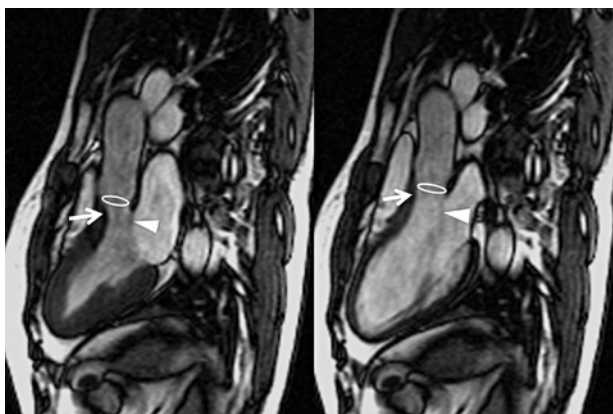


Fig.5 Oblique cine-MR images in healthy volunteer
Just beneath the native aortic valve, dynamic configuration change can be seen. (Left; in systole, Right; in diastole. Arrow; left bundle branch. Arrow-head; mitral valve. Circle; aortic root.)

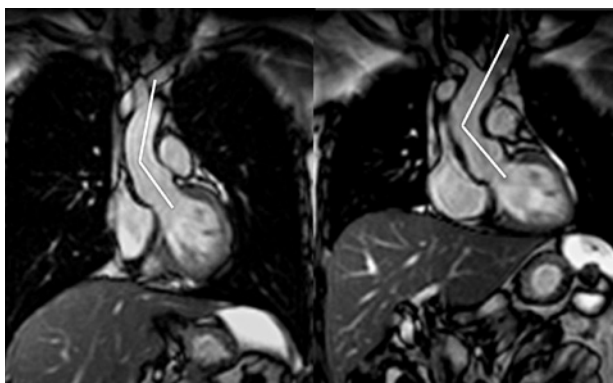


Fig.6 Coronal cine-MR images in healthy volunteer
At the first curve of the ascending aorta the angle is dynamically changed with respiration. (Left; Deep inspiration. Right; Deep expiration.)

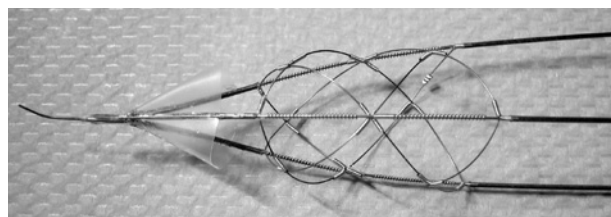


Fig.7 Type 2 stent-valve
A corn-shape polyurethane valve was attached to the tip of the double helical stent. A flexible wire is also added.



Fig.8 Aortography obtained immediately after Type 2 stent-valve implantation. No severe aortic regurgitation is apparent.

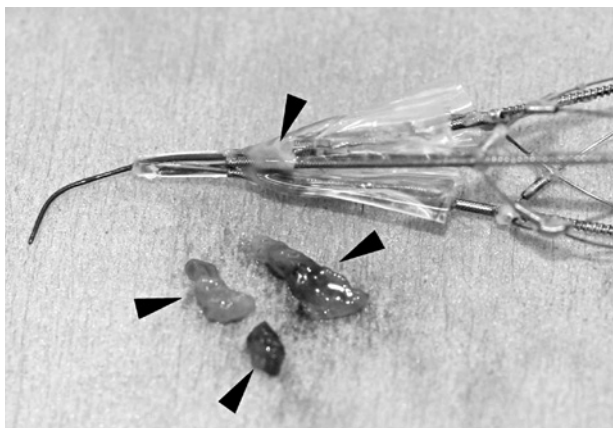


Fig.9 Free-floating thrombi were noted inside the polyurethane valve (arrow-heads).

する新鮮血栓が形成されていた (Fig.9)。

第3世代； Type 3 stent-valve

拍動流モデルで円錐型ポリウレタン弁の形状変化を観察したところ、収縮期に弁は紡錘形となっていることがわかった。収縮期の弁周囲の早い血流のため、膜を外方に膨らませる陰圧が発生し、結果として完全にcollapseしなかったものと考察された。結果として円錐内には血流の停滞部ができ、これが血栓形成の原因と考えられた。この問題を解決するため、弁をポリウレタンから高有孔性のポリエステルメッシュに変更した (Fig.10)。メッシュを透過する (臨床的に問題ない程度の) 逆流を許すことで円錐弁内の血流停滞を回避するのが目的であった。しかし、動物実験を行ってみるとstent-valve留置5分程度でメッシュを透過した造影剤の逆流は消失した (Fig.11)。実際、摘出したメッシュはフィブリンによりおおむね目詰まりしていたが、ヘパリンを使用しない実験であったにもかかわらず、メッシュ弁の内腔には血栓がほとんど形成されていなかった (Fig.12)。円錐内の先端付近にわずかに付着していた血栓もメッシュにこびりついた形で固着しており、ピンセットを用いても剥離できなかった。つまり、メッシュを用いた円錐弁は留置後早期にフィブリンの付着により膜状化するものの、血流停滞により弁内に形成されたフィブリン血栓はメッシュの繊維に根を張っており、遊離して塞栓症を起こす可能性は低いと想像された。さらに、ポリウレタン膜で作成した弁より細径シースへの収納性に優れ、ヒトへの応用を想定したサイズの試作品は9Frシースを通過した。一方、この弁の欠点としては、留置が長期化すると編み構造の変化が生じることであり、実際、摘出したメッシュが円錐型からタコつぼ状に変形していたものもみられた。さらには血管壁に常時接する部分があると、そこを起点としてメッシュ間隙に線維芽細胞が侵入し、弁が硬化する可能性も想像される。もっと大きな問題としては、(もしかすると弁素材として有望かもしれないが)、動物実験もふくめ過去に使用実績が無い

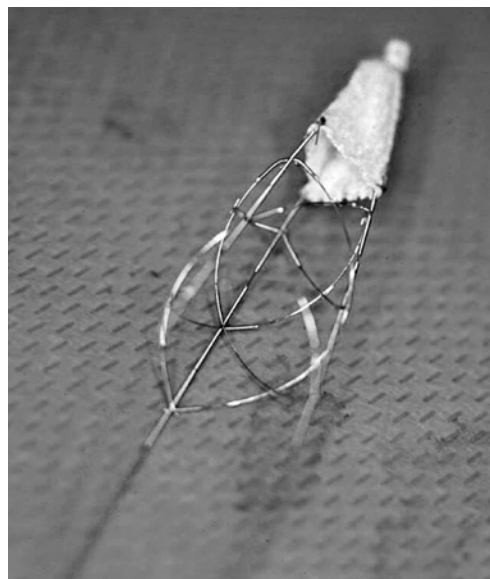


Fig.10 Type 3 stent-valve

Highly porous polyester mesh was attached at the tip of the double helical stent.

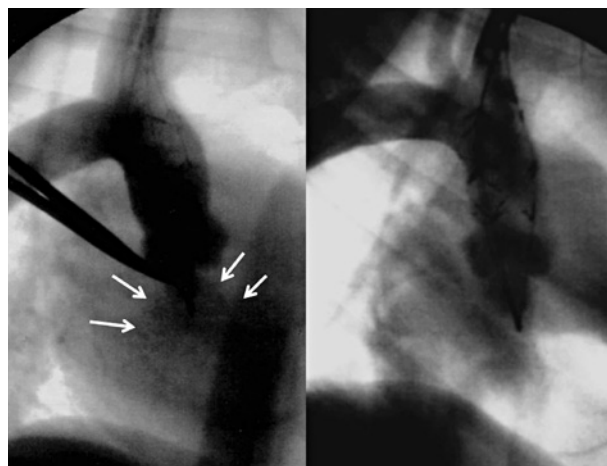


Fig.11 Although slight regurgitation (arrows) was noted immediately after the Type 3 stent-valve implantation, it disappeared within a few minutes.

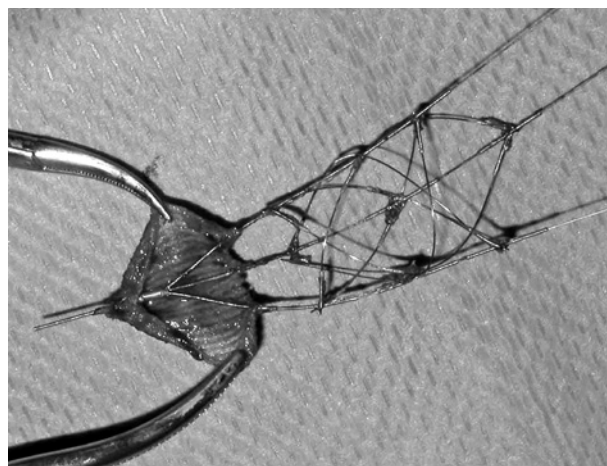


Fig.12 In Type 3 stent-valve, there was no free floating thrombus inside the polyester mesh.

ため、臨床応用には数多くのハードルを越えなければならない。

なお、今回紹介した複数の動物実験は、いずれも施設基準に準拠し、全身麻酔下に苦痛なく行われた。

終わりに

今回紹介した我々のstent-valveは拡張力に乏しいため、硬く狭窄した大動脈弁を自力で拡張することは不可能である。従って、大動脈弁狭窄症に応用するとすれば先行して十分なvalvuloplastyが必要である。また、先に述べた弁の問題などもあり、現時点では永久留置型として製品化の可能性はない。一方、重症の急性大動脈弁閉鎖不全症や、大動脈弁閉鎖不全症に合併した急性心不全などでIABPを導入したい場面などでは、細径introducerでの挿入可能な特徴を生かし、temporary reliefとして役立つ可能性は考えられる。

今回紹介したように、我々は実験を通じてstent-valveに求められるいくつかの条件に気付くことができた。CribierらによるTAVI成功のポイントは、硬く肥厚した大動脈弁にstentを固定するという、動物実験の延長では到達できないアイデアにつき私は理解している。結果としてstentは本来の弁輪の径まで拡張せず、metallic stentの先端は弁輪直下の心内膜や僧帽弁に接触しにくい。また、呼吸などで形状が変化しやすい上行大動脈にlanding zoneを持たないため、呼吸や体位の変化に強いと想像される。

今後TAVIが適応を拡大してゆくであろうことはstent-graftの例を見ても想像に難くないが、狭窄を伴わない大動脈弁閉鎖不全症、たとえばA型急性解離に続発した急性大動脈弁閉鎖不全症などでは、弁輪径いっぱいまで拡張されたstentによる伝導系や僧帽弁への干渉など、動物実験で解決されていない古い問題点があったため我々の前に立ちはだかるかもしれない。

【文献】

- 1) Davies H: Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet* 1: 250, 1965.
- 2) Mouloupoulos S, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, et al: Catheter-mounted aortic valves. *Ann Thorac Surg* 11: 423-430, 1971.
- 3) Pavcnik D, Wright KC, Wallace S: Development and initial experimental evaluation of prosthetic aortic valve for transcatheter placement. Work in progress. *Radiology* 183: 151-154, 1992.
- 4) Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM: Transluminal implantation of artificial heart valves: description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pig. *Eur Heart J* 13: 704-708, 1992.
- 5) Boudjemline Y, Bonhoeffer P: Step toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 105: 775-778, 2002.
- 6) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. first human case description. *Circulation* 106: 3006-3008, 2002.
- 7) Hashimoto M, Ohuchi Y, Nakamura K, et al: Development of temporary aortic stent-valve: a preliminary study. *Radiology (Supple)* 221: 202, 2001.
- 8) Hashimoto M, Kaminou T, Haage P, et al: In-vivo transcatheter implantation of a new aortic stent-valve for the temporary relief of acute aortic insufficiency. *Euro Radiol (Supple)* 14: 455, 2004.
- 9) Hashimoto M, Kaminou T, Ohuchi Y, et al: Development of a re-positionable aortic stent-valve: a preliminary study in swine. *J Interv Cardiol.* 21: 432-440, 2008.
- 10) Hashimoto M, Sawada S, Ogawa T: Luminal endoprosthesis. Japanese Patent 2008; JP4087951.
- 11) Hashimoto M, Kaminou T, Ohuchi Y, et al: An anatomical consideration around the aortic root to design a better aortic stent-valve. *ISIR & JSAIR* 2005.