

## ノルモ弁の歩みと展望

国際医療福祉大学三田病院心臓外科

加瀬川 均

Hitoshi KASEGAWA



### 1. はじめに

東京都新宿区新大久保駅から徒歩10分ほど、明治通り沿いにあった早稲田大学理工学部の並びに、シルマンホールというビルがありました。その4階にあった早稲田大学理工学部機械工学科梅津研究室の実験室で、2002年にノルモ弁は誕生しました。

当時、新宿にあった榊原記念病院の心臓血管外科主任部長という肩書で日々心臓手術を行う中、「弁形成できない患者さんをなんとかしたい」という思いから生まれたこの弁は、9年に亘る非臨床研究を経て2011年にヒトの体内で歩み始めました。そして臨床研究遂行という場では悩みもがきながらも、成人患者第1例目の心臓の中でこの弁がワルファリン服用なしで合併症も起こさず10年になろうとしている現在、考案者としてこれまでの長い道のりを振り返り、ご協力いただいた方々への感謝、そして次世代を担う若い研究者に向けてメッセージを発信したいと考えた次第です。

それは「この弁は異種生体弁や機械弁よりもよい」という結論を目指すものではなく、この治療法を後世に引き継いでほしいという思いから、「この弁を必要とする患者さんのために是非とも研究を続けversion upを図ってほしい」と広くお願いすることを目的としたものです。

なお、非臨床研究、臨床研究とも多くの皆様にご協力・ご支援をいただきましたが、この随想的論文の中で述べられるのはあくまで考案者・加瀬川個人の考察、見解であることをつけ加えさせていただきます。

#### ■ 著者連絡先

国際医療福祉大学三田病院心臓外科  
(〒108-8329 東京都港区三田1-4-3)  
E-mail. h-kasegawa@iuhw.ac.jp

### 2. 動機というもの

なぜこのようなことを思いついたのか、ステントレス僧帽弁を作ろうとなぜ考えたのか。イノベーション、何か奇抜なこと、世にないものを発明してやろう、そのような考えから画期的なものが生まれることは少ないのではないのでしょうか。

「これはおかしいのではないか、このままでいいのだろうか」

「おかしいと思うこと」、それが動機の始まりであると思っています。そして、それが実際の患者さんに現実となって現れたとき「なんとかしなければ」となってきます。

本来僧帽弁輪は円形ではなく、また心周期の中で拡張収縮運動をしているのに、このような円形の固いものをはめ込んで固定してしまってもよいのだろうか。沢山の索状構造物で左心室の壁と繋がっている僧帽弁を取り去って、シンプルな板の開閉にしてしまってもよいのだろうか。特に大動脈弁と違って、左心室の内部構造である僧帽弁に対するこだわりの精神は、1992年の「Club Mitrale」という会でCarpentier先生から強く吹き込まれました。このような思いがあったからこそ、「なんとか弁置換でなく弁形成をしよう」と頑張っていたのは1990年代のことでした。

### 3. ノルモ弁の誕生と非臨床研究

2004年のことです。9歳の利発そうな女兒が私の前に現れました。「とても聡明なよいお嬢さんなんです」と高名な心臓外科の大先輩から電話があり、先天性僧帽弁閉鎖不全(MR)で幼児期から感染を繰り返し、弁が硬化変形し形成が難しそうなので、なんとかここまでみてきたが手術が必要、なんとか形成してもらえないか、ということでした。硬く変形した前尖をくりぬいて大きく自己心膜をあて、弁

輪形成をしてなんとか逆流を止め、経過は順調に思えました。しかし、数日後に発熱し逆流が発生、再手術すると自己心膜と周辺が赤くただれていたため、局所の修復で終わる予定を変更し、感染したと思われる弁組織を切除郭清、ご両親の強い希望により挿入可能な大動脈弁用21 mmの生体弁を移植しました。ご両親は生下時からMRと診断されたこのお嬢さんにふつうの女性としての人生を送らせたいと、将来の取り換えの時も妊娠出産可能な生体弁を強く希望されていました。このことが、私のステントレス生体弁開発に対するモチベーションを加速させました。ノルモ弁はすでに誕生していました。しかし、なんとかその時までに間に合わせたい、この少女の再手術の時に使えるようにという思いは叶いませんでした。異種生体弁は成長とともにみるみる石灰化し5年しかもたず、2010年には機械弁による再弁置換になってしまいました。

ノルモ弁は2002年に私の掌の中で生まれました。ゴアテックスシートを材料に手術器具と針糸を使って、頭の中で考えたものを机の上で作るのはそれほど難しいことはありませんでした。役に立ったのは、当時日々僧帽弁形成術を数多く経験していたこと、さらにブタの正常僧帽弁を使った弁形成の実験研究を繰り返していたことです。そして、正常僧帽弁のイメージを常に頭におきながら、「大きな前尖が収縮期に正常僧帽弁輪を埋め尽くすステントレス弁、交連部は縫合線のない折り畳み構造」というコンセプトをフレキシブルリングを使って掌の中で実現させ、指で開閉させたとき、「これでいい、これでいける」と実感しました。これは凄いアイデアでも、たまたま運良くでもなく、必然と思っています。

リングの工学的実験の時も、正常僧帽弁輪の形をしたリジッドリングのオブチュレータを使いましたが、これを用いて前述のコンセプトに基づいて設計すれば、誰がやってもほぼ同じものができたであろうと思っています。

その日、他の僧帽弁形成の実験を行っていたシミュレーターに、急遽この弁を設置して拍動させると、思った通り正常ブタ弁とほぼ同じ開閉を見せてくれました。それからの実験は水力学的評価とエコー評価、そしてもちろんデザインを少し変化させては評価、材質を変えては評価の繰り返しでした(図1)。

工学的実験は、結果的に「最初に掌の中で生まれたノルモ弁のデザインが、弁の機能としてはよい」ということを立証する形になりました<sup>2)</sup>。国産人工弁開発の話もあったため学会で発表してよいものかもわからず、結果を初めて学会で発表したのは2009年ですから、8年間様々な角度からこの弁の非臨床評価をじっと繰り返していたことにな



図1 シミュレーターで確認されたノルモ弁の良好な挙動  
左) 収縮期(弁閉鎖時) 右) 拡張期(弁開放時)

ります。

午前中病院で仕事をし、午後から実験ということが多かったのですが、自分で弁を作製し、シミュレータの心臓に植え込んでから評価するというのは、1つの心臓手術と同じくらい時間がかかりました。同じ日に2回実験することもありました。シミュレータでのノルモ弁の手術は、年に20例ほどは行っていたと思います。しかし、ノルモ弁の臨床が始まってからは手術中に抱いた疑問点をすぐに研究所に来て実験をして解決し、臨床にフィードバックすることができた時、この医工学連携は素晴らしいと改めて思いました。国立循環器病センターと一緒に働いた梅津光生教授(早稲田大学理工学部機械工学科)と再会し、僧帽弁形成術の研究を一緒にやろうと共同研究を開始したのは1996年頃ですが、このような場を与えてくださった共同研究者の梅津教授には深く感謝しています。

#### 4. 臨床応用への長い道のり

掌の中で作られたゴアテックスシート製僧帽弁が「使える」と実感し、2009年に非臨床データを学会発表するまでの間、ただ黙々と評価実験を繰り返していたのかというと、もちろんそうではなく、どのように臨床応用するかについては、梅津教授と相談を繰り返していました。生体弁開発も視野にあり、デザインについて日米の特許も取得しました。もちろん厚生労働省にも、繰り返し相談に行きました。国内外の企業にも相談しました。しかしなかなか前に進めず、臨床応用前に必要とされる大動物植え込み実験については、急性実験以外は国内では困難であることがわかり、一時海外での実施も検討されました。一方、早稲田大学の岩崎清隆教授(当時准教授)らの脱細胞化心膜の研究は着々と進み、自己心膜に代わる将来の一選択肢として期待が高まりました。

このような間々とした日々の中で2010年、少女の機械弁置換手術という事態が起きたのです。私の無念な気持ちは梅津教授に伝わりました。「こんなことをしてはだ

めだ」という梅津先生の言葉はよく覚えています。すぐに大阪大学の澤芳樹教授と3人で会い、多数の専門家による「ステントレス僧帽弁の将来展開を検討する会」が結成され、「従来の僧帽弁人工弁置換術では治療効果が不十分と考えられる症例に対する心膜を用いた新しい僧帽弁手術」の多施設共同臨床研究が立ち上げられました。まさに電光石火でした。それから半年の間に大動物植え込み実験に2度成功、榊原記念病院で倫理委員会の承認を得て臨床第1例目が小児に行われ成功したのは1年後でした。この会の中に適応判定委員会が設けられ、通常の弁形成が困難かどうか1例1例慎重に吟味して進められたため、約4年(2011年6月～2015年4月)の間の手術実施件数は3施設で14例のみでありました<sup>3),4)</sup>。その間1年ごとに変わる4人の厚生労働省医政局研究開発振興課担当官と議論を重ね、指導を受けながらプロトコルを作成し、2015年12月に「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究」は先進医療臨床試験の実施が承認され、2016年1月から開始されました。

プロトコルでは登録期間3年、目標症例数25例でしたが、2018年6月にまだ6例しか実施できていない状況で、独立モニタリング委員会から「高齢再手術例」でイベント発生率が高いため、弁形成後のMR再発患者を中心とした対象患者の見直しとプロトコル改定は必須、との指摘を受けました。これを受けて、対象変更を核としたプロトコル変更申請書を厚生労働省に提案しましたが、対象の大きな変更には難色を示されました。さらに、弁置換術には薬事未承認の弁形成用人工リングを使用していることから、2018年4月より施行された臨床研究法への移行を指示されたため、協議の上、2019年の3月をもって先進医療臨床試験を取り下げることを決定しました。

3年に亘り多数の専門家のご指導を受けながらプロトコル作成に携わったものとして、正直な感想を述べさせていただきますと、2つの反省点があります。1つは最も大切な対象の設定です。Historical controlを僧帽弁置換術群でなく僧帽弁形成術群として、それに対して明らかに優れた有効性を示せる対象群は何か、との設定された命題に対し、形成の成績の悪いものはこれしかないということで「形成後のMR再発群」と「IEによる両弁破壊例」を選んでしまったこと。これによって先進医療6例中5例で癒着した心膜を使うことになってしまった、これが最大の反省点です。そしてもう1つは、ただでさえ少ない弁形成後の高度MR再発例、それをさらに少なくし、症例リクルートの困難さを表面化させてしまった高度MRの定義、逆流の定量評価に体格の大きな西欧人を基準として定められた米国心臓学会

(ACC) /米国心臓協会(AHA)ガイドラインの定義を引用してしまったことが2つ目の反省点です。臨床試験開始後に高度MRの定義変更を申請しましたが、認められませんでした。

透明な道筋の中で科学的評価を受け、承認されることが大事であるという考えから先進医療臨床試験という道を選択しましたが、プロトコル作成の難しさ、制度の複雑さを思い知らされました。

## 5. ノルモ手術の結果

本稿は、ノルモ手術の成績の詳細を述べることを目的としたものではありません。この手術をシンプルかつわかりやすく評価するためには、手術の結果、経過に影響を与える様々な因子をできるだけ除外することが必要と考えました。

そのため、ここでは私自身が弁を作製し、植え込みに参加し、さらに極めて重要な急性期の「afterload reduction」を徹底するため、手術後の患者管理に加わった患者さん、2011年7月から2017年2月の間に施行した前記の条件を満たす20歳以上の成人患者13例(拡大弁形成術8例、先進医療の先行研究2例、先進医療3例)のみを対象とし、分析を行うことにしました。

これら13例の手術中のTEE評価は、全例でMR0またはtrivialでありました。これは早稲田大学研究施設での循環シミュレータを用いた計200回を超える実験の結果と一致するものであり、ノルモ弁のデザインがMRの制御という点において特に優れていることを示すものでした。通常の僧帽弁形成術において、13例連続で手術中の評価がMR0またはtrivialというのは優れた成績と評価されると思いますが、ここでの13例は、うち10例が一般的に僧帽弁形成が試みられない、あるいは成績不良とされている「弁形成後再手術例」<sup>5)</sup>に施行されていることを考えると、耐久性は別として少なくとも急性期のMR制御については、この弁は信頼できるといえると思います。

13例中入院死亡はなく、重篤な合併症の発生もありませんでした。手術中植え込みを終えた後、TEEでノルモ弁をみていると通常の弁形成後の僧帽弁と非常によく似ています。また、経過も多くの場合「複雑で時間のかかる弁形成後」と似ています。侵襲度は人工弁置換より弁形成に近い印象があります。

入院死亡はなかったのですが、13例中1例の遠隔死亡(非心臓死)があります。高齢(手術時72歳)の1例、合併症なく退院し、術後1年の心エコー検査ではMR trivialで通常の生活をしていましたが、手術1年9か月後に急性腹症

表1 Failure群の術後MRの推移(外来心エコー検査)

症例	年代	退院前	3M	6M	12M	24M	36M	48M	最新
1	50	0	trivial	0	0	0	0	trivial	trivial (86M)
2	20	mild	trivial	trivial	trivial	-	trivial	0	severe (61M)
3	40	trivial	mild	mild	mild	mild	mild	mod	mod (57M)
4	60	trivial	mild	mild	mild-mod	mild-mod			mod (36M)
5	60	trivial	mod	mod	mod	mod-sev			mod-sev (24M)
6	60	mild	mild	mild-mod	mod				mod (12M)

M, month; mild-mod, mild to moderate; mod, moderate; mod-sev, moderate to severe.

表2 non-Failure群の術後MRの推移(外来心エコー検査)

症例	年代	退院前	3M	6M	12M	24M	36M	48M	最新
7	40	0	0	0	0	0	0	0	0 (114M)
8	30	trivial	trivial	trivial	trivial	mild	mild	mild	mild-mod (110M)
9	20	0	0	0	0	0	trivial	trivial	mild (91M)
10	50	trivial	mild (78M)						
11	40	trivial	trivial	0	0	0	0	0	0 (76M)
12	20	trivial (48M)							

M, month; mild-mod, mild to moderate,

(腸閉塞)が発症、2度の緊急開腹手術後に多臓器不全で死亡されました。この症例は先進医療の1例で、たまたまイベント発生の直前に行われた定期心エコー検査でもMRはmild、解剖も行われ第三者委員からなる独立モニタリング委員会では「ノルモ弁と死亡の因果関係はなし」と結論が出されました。この1例を除き12例について、植え込まれたノルモ弁の長期耐久性を検討することにします。

## 6. ノルモ弁の長期耐久性

表1, 表2に示すように、12例はMRまたは僧帽弁狭窄症(MS) (1例のみ)の発生によって再手術〔僧帽弁置換術(MVR)〕が必要となったFailure群6例(表1)と、最長9年9か月再手術適応となるような弁機能不全を起こしていないnon-Failure群6例(表2)に分かれます。よいものと悪いものにはっきり分かれるのです。

Failure群6例は4年目以降に再手術となったL-Failure群3例と、退院後比較的早期にmild以上のMRが発生し、3年以内に再手術となったE-Failure群3例に分けられます。

2つの表をじっくりとみていると、あることがわかってきます。循環シミュレータの実験<sup>2)</sup>でも動物実験<sup>6)</sup>でも示され

たように、この弁のデザインはMR制御が非常に良好なはずで、実際半分の症例(non-Failure群)では非常に安定しているのに、Failure群、特に症例4, 5, 6(E-Failure群)は術後早期にmild以上のMRが発生し、短期間に増強して再手術となっています。これについて少し詳述します。

Failure群6例中5例は手術の既往がある症例(弁形成後)でした。初回手術例でFailureによる再手術となった1例(症例1)にはMRの発生はなく、MSで再手術適応となりました。

心臓手術の既往例は心表面と癒着した自己心膜の剥離操作から手術が始まります。癒着自体による心膜の変性もあるでしょう。剥離摘出した心膜表面をみると、一様ではなく肥厚した部分と薄い部分があり、なるべく正常に近く見える部分を使用したつもりでも、早期にMRが発生したE-Failure群の1例(症例6)では、延長した脚部に使用された心膜(後尖内側脚部)が薄かったことが、画像として記録されていました(図2)。

ノルモ弁作製に必要な心膜面積はあまり余裕がなく、再手術時は良好と思える部分だけ採取するわけにもいかず、自己心膜を使用するこの手術の大きな欠点であります。心

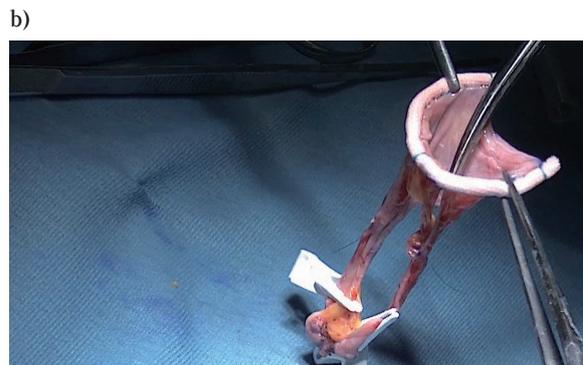
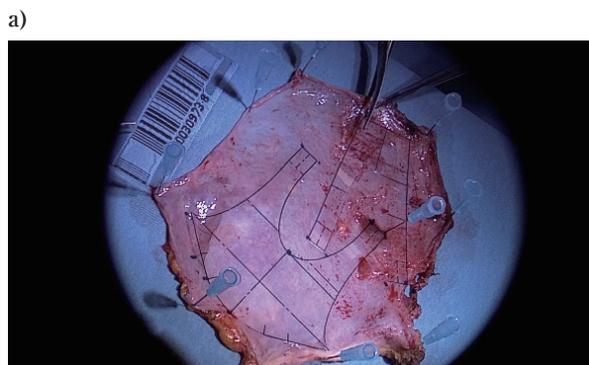


図2 早期 Failure 例 (症例6) の手術時所見  
 a) 採取後の自己心膜。後尖内側脚に使用された部分に発赤が見られる  
 b) 作成後のノルモ弁。内側脚は細い

臓手術の既往が、MR発生リスクを高める因子になることは間違いないと思います。

ノルモ手術後早期に再手術が必要となったE-Failure群3例(症例4, 5, 6)は、再手術時所見から心膜の強度に問題があったと推測されます。この3例についてさらに詳しく考えてみましょう。

症例4：退院時エコーのMRはtrivial, 術後2か月MRはmild, 術後6か月MR mild, 2年後の再手術時前尖側弁輪近くの心膜弁葉に小さい亀裂が拡大したと思われるperforationが2か所認められました。手術動画のでき上がりのcompetentな弁の拡大画像をみても心膜の明らかな傷などは認められませんが、剥離操作中あるいは弁作製操作中に脆弱部に微小な傷を生じた、などが考えられます。non-Failure群症例11(表2)では弁作製中に前尖弁葉部分に小さな傷を発見し、注意深く7-0 polypropylene糸で修復しています。

症例5：この症例は弁形成後のMR再発に対し2度目の弁形成を行い、再度のMR再発に対しノルモ手術が行われました。つまり3度目の開心術ですが、当時は再手術がMR発生リスクになるという認識がなかったために適応としてしまいました。適応外にすべきであったと反省させられます。弁葉部分にperforationは生じませんでした。後尖と前尖の接合部分(正常僧帽弁のP2-P3間)の裂開によるMRで、同部には通常2針の単結節縫合を置いてMR発生を防止します。おそらくこの針孔が強い緊張によって拡大裂開したのでしょう。やはり同部に用いられた心膜の脆弱さと、必要とする面積に余裕がなかったため後尖の膨らみが足りず、緊張が強かったことが背景にあったのではないかと推測されます。

症例6：手術動画にFailure(後尖脚部の腱索延長)の原因と思われる画像が明瞭に記録されていた症例です(図2)。

ちょうど後尖脚部にあたる部分が薄かったことが図2a, 図2bを併せてみるとよくわかります。

手術中TEEのMRはtrivial, 退院時はmild, MRは退院後徐々に増え、6か月後にはmild-moderate, その後心不全となって手術1年後にMVRを行いました。その際の手術画像(図3)をご覧ください。

前尖は正常僧帽弁前尖のような顔つきに変貌し、後尖内側が脚延長によって逸脱していましたが、植え込み時には板(ストリップ)状であった脚部は棒(ロール)状に変わっていました。このような興味深い自己細胞による修復・リモデリングについては後述します。

## 7. Failureが高率に発生するから駄目か

先進医療のプロトコル作りが大変であったことは述べましたが、「弁形成後のMR再発例」を対象としたことは前述のように重篤な有害事象(構造的弁機能不全)を高率に発生させることに繋がってしまいました。前回手術後の癒着による変質、その剥離操作に関連した微小損傷、これらがFailureの原因になっていることに気づき、対象変更申請しようとしたのですが認められませんでした。では、このノルモ弁という治療選択肢自体が駄目ということになるのでしょうか。

10年に亘って、研究施設で循環シミュレータを用い、繰り返し行った医工学実験では、ノルモ弁の閉鎖・拡張特性はいずれも良好でした<sup>2)</sup>。また、大阪大学で行われた大動物実験のデータも極めて良好でした<sup>6)</sup>。この2つの非臨床実験データをベースにして行われた多施設共同臨床試験(自己心膜を用いた拡大弁形成術)の良好な結果をもとに、先進医療B臨床試験が開始されたわけですが、そのプロトコル作成時に対象を弁形成の成績が不良であるグループとして、①弁形成後のMR再発例②活動期感染性心内膜炎と

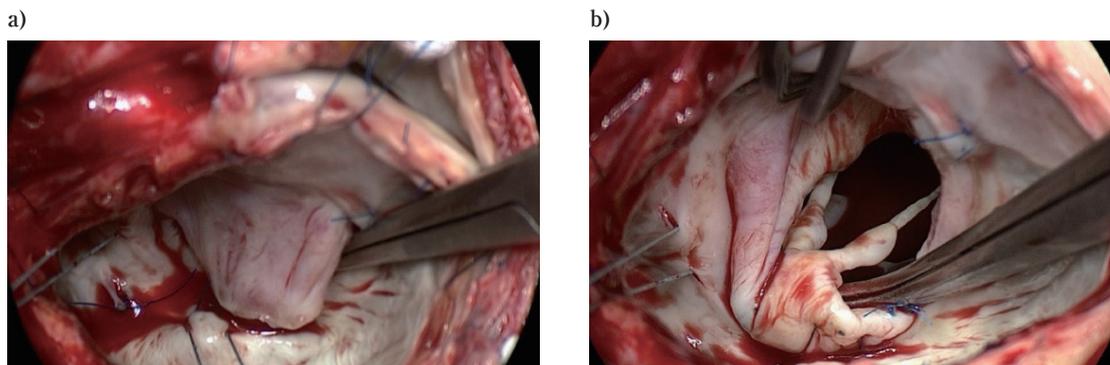


図3 同一症例(症例6)の再手術時所見

- a) 前尖所見。弁作製時(図2b)と違って正常僧帽弁と似た構造に変化している。  
 b) 後尖所見。薄い膜状であった脚部はロール状に変化し内側脚が延長し細くなっている。

することになりました。その結果①も②も症例数が少ないために3年間25例という目標を満たせず、①は再手術症例の自己心膜にFailureリスクがあることがわかり、そのために先進医療の取り下げを余儀なくされたわけで、これは弁のデザインや機能の有効性が否定されたというわけではありません。

先進医療臨床試験施行6例中、心臓手術既往のない症例は1例のみで、弁形成不可能な活動期IEの20歳台女性でした。ノルモ手術によって異種生体弁や機械弁植え込みを回避しすでに4年半経過していますが、MRはtrivial、ワルファリンはもちろん、drug freeで症状なく会社勤務をしています。この治療法の有効性が示された1例です。

表2にnon-Failure6例のMRの推移を示します。症例8のMRはtrivialからmildのleakが2か所あり合計mild to moderate MRの評価ですが、弁尖逸脱などないためこの所見は過去3年間変わらず安定しています。心房頻拍に対しカテーテルアブレーションを行って洞調律に復帰し、現在無症状です。また、術前は強い心不全で術直後はlow EFでしたが現在は改善しています。症例9は、小児期と20歳時に2度弁形成を受け、3回目の手術としてノルモ手術を受けて8年経過しています。狭小弁輪で弁形成時は23 mmのリング、ノルモ手術では25 mmのリングを用いられたことが、再手術心膜であることと併せて術後PG高値の主たる原因と思われます。興味深いのは、フルリングでなくバンドを用いた症例10, 11においてmean PGが低いことです(ともに2.8 mmHg)。これは早稲田大学におけるリングとバンドを比較した静的実験データ<sup>7)</sup>と一致します。

## 8. Fresh自己心膜で作製した弁に起こる自己修復過程

もう一度図3をご覧ください。手術中ノルモ弁植え込み

後のTEEではMRがtrivialであったE-Failure(早期Failure群)症例6(表1)が、ノルモ手術1年後に再手術をした際の術中写真です。前述のように、自己心膜のやや薄い部分を用いられた後尖の内側の脚が徐々に伸び、MRの増大に繋がったのであろうと考えています(図3b)。もしこの部分の心膜が薄く脆弱でなかったら、おそらくもう1本の脚のようにしっかりとロール状になっていたのではないのでしょうか。図3aをみると、前尖はまるで正常の僧帽弁前尖のようです。手術中これをみて我々も驚きました。作製したときは薄い心膜でそのままストリップ状の膜として乳頭筋に繋がっていたものが、前尖はrough zoneのような構造を持ち、clear zoneは補強されているものの厚過ぎずpliableで、脚部はしっかりと太く補強されているが硬化はしていない。自己の細胞によって丁度よく修復されているのです。Speculationですが、手術後1~2か月の間に無処理fresh自己心膜の表面を自己細胞が修復するプロセスが起きるのではないかと考えています。この1~2か月という期間の根拠は、小児例で術後1か月という早期に再手術を行った際の術中弁所見です。すでに人工腱索の術後のように、新生内膜で覆われたロール状の脚や綺麗な弁尖を確認することができました。

正常の僧帽弁と違って脚(腱索)が2対しかないノルモ弁は、4本の脚にストレスが集中するため、この修復過程が完成するまでの少なくとも1~2か月は、十分な負荷軽減(afterload reduction)と安静が、長期耐久性を獲得するため極めて重要と考えています。ちなみにE-Failure群の3例(症例4, 5, 6)はいずれも高血圧があり、また症例4, 6は入院中から頻脈があり、早期にMRが発生しました(それぞれ弁尖の針孔拡大、前後尖接合部離開、脚延長)。自己細胞による修復過程が完成する前、弱い状態での後負荷増大や頻拍持続は、Failureのリスクになると考えられます。

## 9. 何が問題か

結論から申し上げますとマテリアルです。それはノルモ弁の弁葉および脚の素材となる部分のことです。この最も大切で長期予後に関係する構成素材が無処理fresh自己心膜であることが間違っているのかということ、そうではありません。臨床経験によってよいものは異種生体弁に近い耐久性を有することがわかりました。ただよいものとそうでないものを手術中に識別することが困難であることが問題なのです。先進医療開始後、心臓手術中に自己心膜を採取し研究施設でその強度を年齢別に調べたところ、高齢者では強度が劣ることがわかりました。したがって、この手術は理想的なマテリアルが開発されるまで高齢者は対象外とすべきかもしれません。

これまでの経験から得られた情報を整理すると、多くの非臨床データから動物の無処理心膜、脱細胞化心膜やゴアテックスシートとフレキシブルリングあるいは動物の腱、靭帯(バンドとして)などで作製されたノルモ弁の急性期「収縮・拡張特性」は良好です。

長期耐久性実験は検討されましたが、様々な技術的問題があり実施しませんでした。一方、臨床データからは13例全例において手術中TEE評価でMRはtrivial以下であり、この弁の良好な収縮期特性は非臨床データと一致します。拡張特性をmean PGで見ると症例によってばらつきはありますが、リングサイズと心膜の性状、特に再手術症例での厚みが影響因子であることは容易に推察されます。再手術例にもかかわらずmean PG 2.8 mmHgと良好な症例11は、フルリングでなくバンドであり、かつサイズが33 mmと大きかったことが理由と考えられます。反対に、初回手術にもかかわらずmean PG 5 mmHgとやや高値の症例12は、フルリングでサイズ29 mmであったことが影響している可能性があります。

長期耐久性試験を非臨床試験において行わなかった理由は技術的問題以外にもあります。むしろそちらのほうが重要なのですが、シミュレータ内に置かれたノルモ弁は薄い膜、特に脚部に集中するストレスによって耐久性が劣るといった結果が予想されます。しかし、生体内に植え込まれたこの弁は、自己細胞によって短期間に修復補強されることがわかったのです。この弁は植えられたばかりのノルモ弁とは性格の異なるものであり、植え込まれたばかりの弁に対する耐久性試験の意義は少ない、というのがその理由です。

## 10. 術後経過は3つのグループに分かれる

術後経過は、Failureを起こさず良好に経過するもの、5年前後にFailureを起こし再手術になるもの、早期にFailureを起こし再手術になるもの、この3つのグループに分かれます。

### 1) 経過良好なグループ

表2のnon-Failure群に示された6例がこれにあたります。実は、ある程度経験を重ねるなかで、「この症例はこのグループに属すであろう」と予測できるようになってきました。症例が少ないため統計解析はできませんが、再手術既往、高血圧、心房頻拍発作、高齢がリスク因子となる印象があります。

症例7～12のnon-Failure群6例に高齢者はおらず、全例60歳未満です。MR制御に関しては実に安定しており、唯一mild-moderateと評価されている症例8も2つのleakageを併せた定量評価であり、術後9年4か月経過した現在安定しています。これら6例は全て弁形成困難例であることを考えると、本手術の存在意義が感じられます。

再手術例は全て除外すべきかということ、成人例第1例目で9年9か月を経過した症例7は実は再手術例です。リウマチ性の狭窄兼閉鎖不全症(MSR)で初回手術時MVRの適応と思われましたが、拳児希望が強く、生体弁も挿入困難が予想されたため弁形成を施行した症例です。再手術時(40歳代)弁形成に用いた自己心膜の性状が許容範囲内であったと考えられます。

高血圧に関しても、症例10は難治性高血圧患者ですが十分な降圧剤投与と生活指導によって急性期を乗り切り、復職後も安定しているため、厳重に管理すれば高血圧例も適応可能かもしれません。

### 2) 晩期(5年前後)にFailureを起こすグループ

表1の症例1～3がこれにあたります。

症例1はMSによるPHで、心不全により術後8年目に再手術(MVR)となりました。Failure群の中では唯一初回手術症例です。術後比較的早期からmoderate MSでしたが、その原因としては、症例1にのみ行った手術手技が原因ではないかと考えています。この症例は弁輪が著しく大きく、あらかじめ作製してあった29 mmのノルモ弁にあわせるため、後尖側弁輪(ノルモ弁の前尖の折りたたみ部分より後ろ側の弁輪)に多数のマットレス縫合(compression suture)をおいて弁輪縫縮を行ったのです。これが原因で複数のparavalvular leakageが生じたため、消失させ溶血も予防する目的で広範囲に大きな心膜をノルモ弁のリング越しにあててリング部分を被覆するようにしました。この影

響でノルモ弁の後ろ側の弁尖に強い緊張が加わり早期の開放制限、晩期の硬化変性をもたらしたのではないかと考えています。再手術時の手術所見では、前尖は軟らかく肥厚していませんでしたが、両交連より後ろ側の弁葉は硬くなっていました。

症例2は、小児期に受けた弁形成術のMR再発に対し、挙児希望で本手術を希望された症例です。術後4年11か月までMRが殆どなく、drug freeで妊娠しノルモ弁で出産第一号になる予定でしたが、妊娠中IEとなり弁輪部にvegetation付着—MR発生し、緊急MVRとなってしまいました。幸い生体弁置換後無事出産できましたが、大変残念でした。

症例3は3年目の定期検査までMR mildでしたが、術後3か月の早期にすでにmild MRが認められています。通常の弁形成術後でも、術後早期のmild MRの発生は比較的短期間にMRが増強し再手術に繋がる人が多いようですが、この傾向はノルモ弁ではより顕著といえます。再手術所見は、やはり弁輪近くの弁葉の穿孔でした。

### 3) 早期にFailureを起こすグループ

症例4は3年後、症例5は2年後、症例6は1年後に再手術になっています。それぞれ弁葉の穿孔、前尖後尖接合部(正常構造のP2-P3間)の離開、脚の延長、と構造的不具合の機序は違いますが、共通しているのはいずれも手術時はtrivial以下の評価であったMRが、3か月目の定期検査でmild以上になっていることです。

晩期にFailureを起こすグループの症例3にもあてはまりますが、前述の術後早期に起きる自己細胞による修復プロセスが完了しないうちに、何らかの構造的不具合が生じると再手術に繋がると考えられます。

逆の言い方をすれば「修復が完了し術後3か月の検査でmild MRが発生しなければ長持ちする」ということで、non-Failure群の6例はこの法則を見事に満たしています。

私が13例の術後経過を見守りながら学んだこと、それは術後早期は「減負荷、安静」という修復プロセスにとって必要な環境を何より優先する、ということでした。早期Failure群の3例は、それが十分にできていなかったと反省される症例であったともいえます。

## 11. 次世代の研究者へのお願い

この弁は正常僧帽弁と同じではありませんが、どこまでも「正常」を目指す、リスペクトするという思いから「ノルモ弁」と名付けました。最大の長所は植え込まれたあとの弁の挙動が「正常の僧帽弁と似ている」ということで、このことが内在する大きな可能性を感じさせます。

ノルモ弁は表2をじっとみつめればわかるように、非常に困難な状況に置かれた患者さんの人生を救っているのです。

形成不可能で、この手術がなければ若いという理由で機械弁を勧められワルファリンを服用する生活をしていただろう人たちに、普通の生活を提供できているのです。皆さん喜んでいきます。

12分の6は50%、そのような低い成功率の治療法は認められない、と却下してしてしまつてよいのでしょうか。

12例全例手術中のTEE評価はMR trivial以下という結果も特筆すべきことです。前述のように、Failure群の6例中早期にMRが生じた3例(症例4, 5, 6)は高血圧と頻拍の問題がありました。もし大事な自己修復の時期をもっと嚴重に管理できていたら、そして何より再手術の心膜でなく、何かよいマテリアルであつたらどうだったか、手術中と同じようにtrivial以下でずっといけたのではないかと、このように考えられないでしょうか。

もし十分な強度を持ったマテリアルが使えたら、心膜採取の必要がなくなり、弁作製を手術開始前からスタートさせることもできます。これが実現すれば大幅な手術侵襲低減をもたらします。異種心膜の欠点をなくすため抗原性のないもの、そして体内で綺麗に内皮細胞にカバーされ、かつ柔軟性を維持できるもの、吸収性を持ったもの、いろいろな可能性があると思います。

Fresh無処理自己心膜でなくグルタルアルデヒド処理にしたら? それでは現在の異種心膜製生体弁や唯一のステントレス生体弁Quattro valve<sup>®</sup> [ST. JUDE MEDICAL社(現ABBOTT社)]を超えられないでしょう。

この手術法は、手術中に心臓が動いている間に自分の組織で弁を作製しそれを植え込むというところに、これまでにない新規性がありましたが、時間がかかることをはじめ多くの欠点を持っています。しかし、その欠点はすべて克服できると信じています。この手術で若い患者さんを救おうと思う次世代の皆様方の情熱によって。それが私からのお願いです。

## 12. おわりに

2015年には横浜市立大学次世代臨床研究センターとの第1回会議、先進医療協力医療機関(大阪大学医学部附属病院、ほか5施設)との第1回会議を開催し、研究体制の整備に努めました。また、第三者委員からなるイベント評価委員会、MR判定委員会、独立モニタリング委員会を設立し、各委員会の手順の確認を行うなど、先進医療を実施するための準備、環境づくりが進められました。さらに、この間

同時進行で早稲田大学研究施設における循環シミュレータを用いた実験、千葉県成田市にある動物実験施設における大動物への植え込み実験も進められ、良好な非臨床データが蓄積されました(図4)。手術実施数が少ないため海外の主要雑誌への投稿はかないませんでした。ビデオ発表は2012年の欧州心臓・胸部外科学会議(EACTS)、2015年の米国胸部外科学会(STS)、2018年の米国胸部外科学会議(AATS)と主要学会に採択され、発表時大きな反響がありました。

2015年4月に先進医療Bの申請が行われ、同年12月には先進医療会議の審査で承認され、2016年1月に臨床試験第1例目を実施されました。

登録期間3年25例の目標に対し、2年半でわずか6例の実施、有害事象多発という状況で、仮に対象変更および登録期間延長の申請が認められ試験継続し得たとしても、試験終了後、観察期間5年を経て最終報告、保険収載を申請し、承認から保険収載となるまでに何年かかるか、その間人工弁置換に対し薬事未承認の人工リングの安全性有効性を示す臨床治験を求められる、あるいは臨床研究法への移行によってプロトコルからやり直し、という気の遠くなるような長いプロセスを考えると、協議の上先進医療取り下げという道を選択したのは、この治療法を必要とする患者さんのためには正しかったと考えています。

先進医療臨床試験「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究」では、人工リングを用いてノルモ弁を作製し植え込む、という手順がプロトコルに設定されていました。

今後はこれと違う手順、人工リングを使わずに弁を作製し植え込むという新たな手順による拡大弁形成術として、この治療法を継続させていくことが、先進医療取り下げの協議の際に確認され、多数の専門家からなる世話人会で確認・承認されました。

人工リングの代わりに心膜や動物の靭帯、腱などのロールを用いて弁を作製し植え込むという方法はすでにシミュレータや大動物で多数実験を行い、有効性を確認しています。この方法では、最後に大きいリングを弁輪の補強(弁輪形成)を目的として弁輪の外側に縫い付けます。

弁形成困難な若年者に対する1つの治療選択肢としてこの手術が後世に伝えられていくこと、そして理想的なマテリアルが開発され使われる日が来ることを願ってやみません。



図4 2006年日本心臓血管外科学会(盛岡)にて展示されたシミュレータについて、僧帽弁形成術のバイオニアでありMentorでもあるA.Carpentier教授のアドバイスを受ける。

ここまで19年という長い年月の間に様々な形でご指導いただいた多くの専門家、研究者の方々、ご支援いただいたすべての皆様に心より御礼申し上げます。

本稿の著者には規定されたCOIはありません。

## 文 献

- 1) Arita M, Tono S, Kasegawa H, et al: Multiple purpose simulator using natural porcine valve. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* **12**: 350-6, 2004
- 2) Kasegawa H, Iwasaki K, Kusunose S, et al: Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral valve simulator. *J Heart Valve Dis* **21**: 71-5, 2012
- 3) 加瀬川均, 他: 新しい僧帽弁位ステントレス生体弁 Normoの開発. *人工臓器* **21**: 71-5, 2012
- 4) Kasegawa H, Tabata M, Shimizu A, et al: A New Type of Mitral Valve Operation Using a Novel Stentless Mitral Valve made from Autologous Pericardium for Unreparable Valve. *J Heart Valve Dis* **24**:53-6, 2015
- 5) 加瀬川均: 「僧帽弁再形成術」 胸部外科領域における再手術—最近の動向. *胸部外科* **66**: 637-43, 2013
- 6) Kainuma S, Kasegawa H, Miyagawa S, et al: Committee of the Japanese Society of Stentless Mitral Valve: In vivo assessment of novel stentless valve in the mitral position. *Circ J* **79**: 553-9, 2015
- 7) Arita M, Kasegawa H, Umezumi M, et al. Static analysis of annuloplasty sutured on an annulus model of the mitral valve: comparison between the Duran ring and the Carpentier Classic ring. *J Artif Organs* **7**: 30-6, 2004
- 8) Hofmann B, Cichon R, Knaut M, et al: Early experience with a quadrileaflet stentless mitral valve. *Ann Thorac Surg* **71** (5 Suppl): S323-6, 2001