

## Freestyle 生体弁による大動脈弁置換術後に両側冠動脈狭窄をきたした1例

## Bilateral Coronary Ostial Stenosis After Aortic Valve Replacement With Freestyle Stentless Bioprosthesis: A Case Report

築地美和子  
赤阪 隆史  
和田 希美  
岡橋 典子  
久米 輝善  
芳谷 英俊  
根石 陽二  
渡 邊 望  
吉 田 清

Miwako TSUKIJI, MD  
Takashi AKASAKA, MD, FJCC  
Nozomi WADA, MD  
Noriko OKAHASHI, MD  
Teruyoshi KUME, MD  
Hidetoshi YOSHITANI, MD  
Yoji NEISHI, MD  
Nozomi WATANABE, MD  
Kiyoshi YOSHIDA, MD, FJCC

### Abstract

An 80-year-old woman underwent aortic valve replacement with Freestyle stentless prosthetic valve for the stenosis. Four months later, she was admitted with myocardial ischemia. Coronary angiography revealed severe stenosis in the ostium of both right and left coronary arteries. Coronary artery bypass grafting was performed. One year later, percutaneous coronary intervention was carried out for the bilateral coronary arteries because of unstable angina. Intravascular ultrasonography demonstrated localized, membranous, homogeneous, and severe stenoses in the ostium of the right and left coronary arteries. Histological examination of a specimen taken by directional coronary atherectomy showed intimal hypertrophy, mucinous degeneration, and hyaline degeneration without reactive change. There were no findings of atherosclerosis. These clinical, angiographical histological and intravascular ultrasonography findings suggest that the immunological reaction to the heterograft was the mechanism of the bilateral ostial coronary arteries stenoses in the present case. The possibility of immunological reaction after aortic valve replacement with heterograft should be considered. There have been no report on intravascular echocardiographic and histological findings.

J Cardiol 2004 Nov; 4( 5 ): 207 - 213

### Key Words

■Aortic valve stenosis      ■Heart valve prosthesis      ■Unstable angina  
■Intravascular ultrasound/Doppler

### はじめに

大動脈弁ホモグラフトは、理想的な大動脈弁として大動脈弁置換術に用いられ、良好な成績が認められているが、既存の人工弁に比較して至適サイズがなかなか入手しにくいなどの問題があった。近年開発された

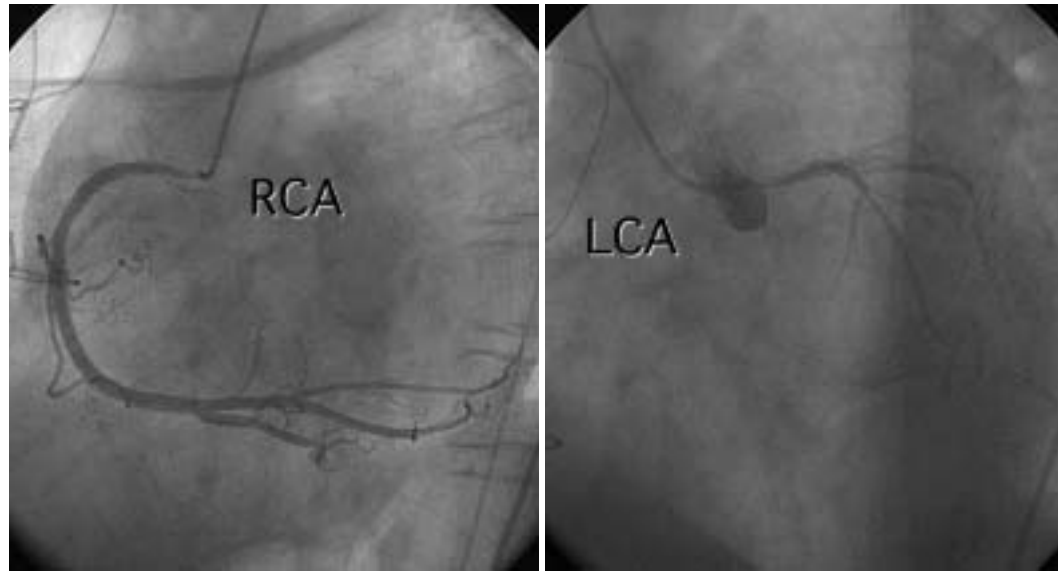
Freestyle<sup>μ</sup>生体弁はブタ大動脈由来の異種生体人工弁であり、大動脈基部と冠動脈口をそのまま残したフルルートデザインであるため、ホモグラフトと同じように弁をトリミングして用いることができる。その結果、Freestyle 生体弁はステント付き生体弁に比べ2サイズ程度大きい人工弁の血行動態が期待でき、狭小弁輪に

川崎医科大学 循環器内科: 〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Okayama

Address for correspondence: TSUKIJI M, MD, Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Matsushima 577, Kurashiki, Okayama 701-0192

Manuscript received March 3, 2004; revised May 24, 2004; accepted May 24, 2004



**Fig. 1** Angiograms of the right (right) and left (left) coronary arteries of the patient following aortic valve replacement with a Freestyle aortic bioprosthesis. Severe stenoses are demonstrated in the ostium of the left and right coronary arteries. RCA = right coronary artery; LCA = left coronary artery.

有効とされ使用されてきている。しかし、この弁は異種生体弁であるため、さまざまな免疫反応や種々の処理薬品に対する生体反応が危惧される。

今回、術後に両側冠動脈入口部狭窄をきたし、血管内エコー法による観察と方向性冠動脈粥腫切除術 (directional coronary atherectomy: DCA) によりその病理組織を検討したので報告する。

### 症 例

症 例 80歳，女性

主 訴：呼吸困難。

現病歴：2001年8月，心不全を伴う大動脈弁狭窄症に対し，大動脈弁置換術 (Freestyle 19mm) を施行した。術後経過は順調で，日常生活では症状はなかった。同年12月，安静時にも持続する胸部不快を自覚し近医を受診した。心電図により急性心筋梗塞を疑われ当科へ搬送された。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長145cm，体重50kg。血圧150/90mmHg，脈拍118/min，整。頸静脈怒張を認めず。呼吸音は正常。音を聴取。心雑音を聴取せず。腹部に異常所見なし。

血液検査所見：LDH 1,180IU/l，GOT 82IU/l，CRP 5.8mg/dl，CK 402IU/l，CK-MB 36IU/lと高値であった。ほかは正常範囲内であった。

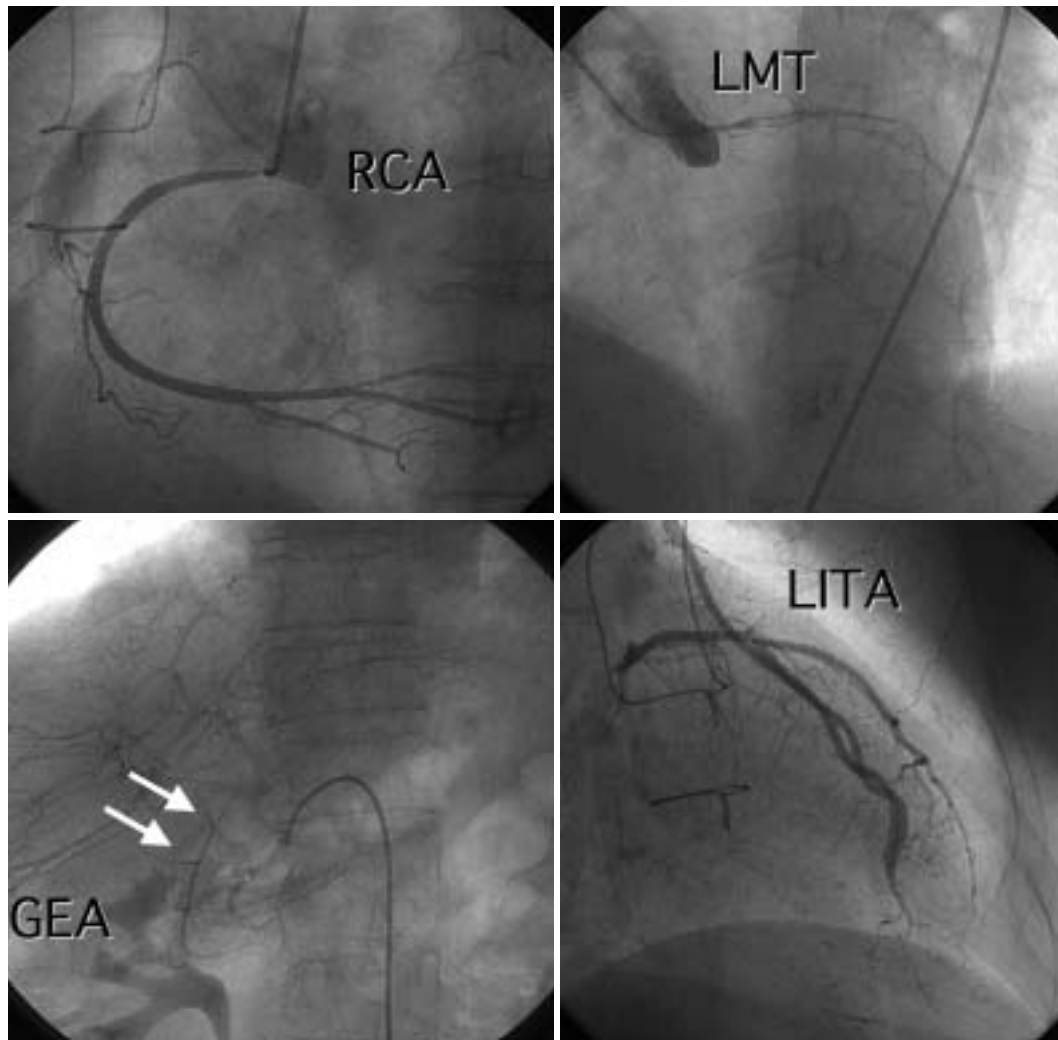
胸部X線写真所見：明らかな肺うっ血を認めず。

心電図所見： $I$ - $IV$ においてST上昇， $II$ ， $III$ ， $aF$ ， $V_5$ - $V_6$ においてST低下。

経胸壁心エコー図所見：左室前壁中隔のみ軽度の壁運動低下。

冠動脈造影所見 (Fig. 1)：大動脈弁置換術前には明らかな有意狭窄は認められなかったが，今回の造影では右冠動脈入口部に90%狭窄が認められ，5Fの造影用カテーテルが楔入された。左主幹部冠動脈入口部は99%狭窄であった。

経過：両側冠動脈入口部に高度狭窄をきたしており，緊急の冠動脈バイパス術を施行した。Off-pumpにより左内胸動脈グラフトを左前下行枝分節8に，右胃大網動脈グラフトを右冠動脈分節3に吻合した。術中所見では，上行大動脈周囲の癒着は非常に強固で，置換した大動脈弁周囲の観察は不可能な状態であった。術後の確認造影では，左主幹部冠動脈グラフトは開存していたが，右冠動脈はnative flowのほうが有意であり，右胃大網動脈グラフトはno-flow patencyの状態であった。術後経過は順調であり，外来で経過観察



**Fig. 2** Angiograms after coronary artery bypass grafting

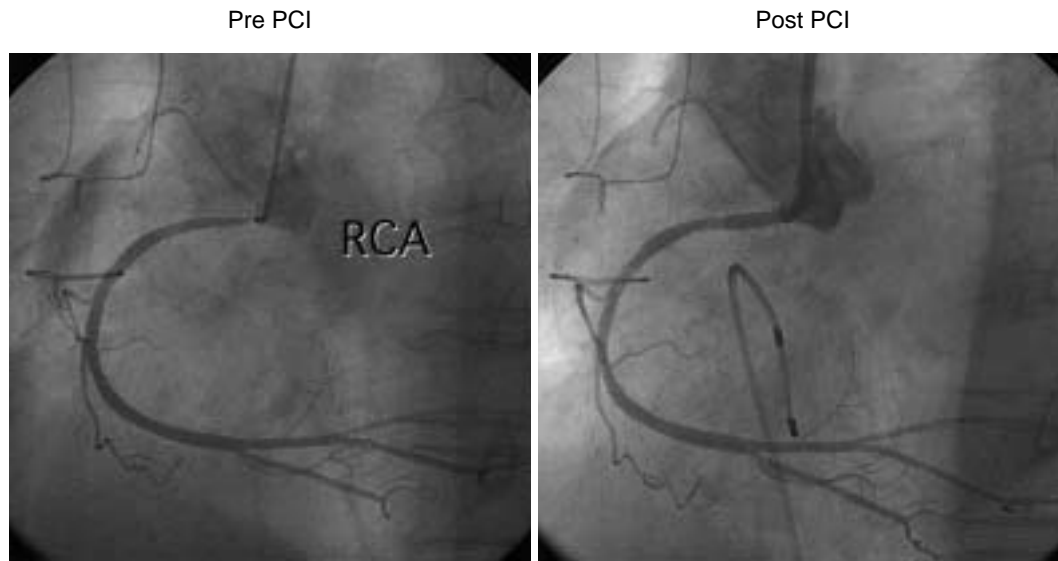
Angiograms reveal severe stenoses in the ostium of the bilateral coronary arteries (upper left and right). The left internal thoracic artery graft (lower right) is patent, but the gastroepiploic artery graft (lower left) seems to be occluded (arrows).

GEA = gastroepiploic artery; LMT = left main coronary trunk; LITA = left internal thoracic artery. Other abbreviation as in Fig. 1.

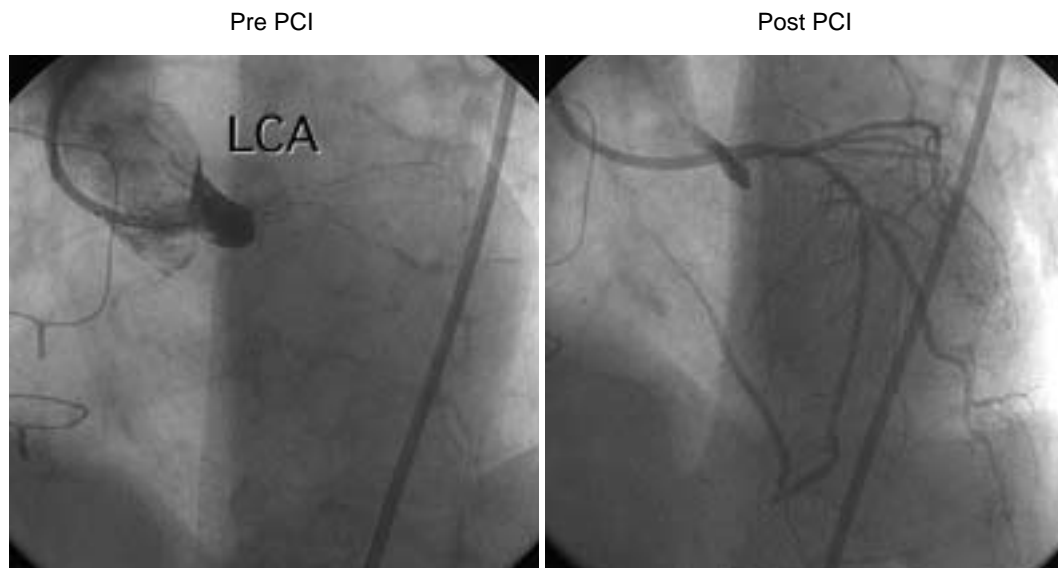
していた。約1年後の2002年12月3日、安静時にも持続する胸部不快を自覚し来院した。冠動脈造影 (Fig. 2)では、右冠動脈入口部に90%狭窄、左主幹部冠動脈入口部に99%狭窄を認めた。左主幹部冠動脈入口部の狭窄は前回と比較し進行していた。左内胸動脈グラフトは開存していたが、右胃大網動脈グラフトは閉塞していた。このため右冠動脈に対する冠動脈インターベンションを行った (Fig. 3)。DCAにより右冠動脈入口部頭側を中心に狭窄組織を切除した。その後、3.0 mmのcutting balloonにより追加拡張し、最終的にはステント (Tristar $\mu$ 3.5  $\times$  13 mm)を留置した。血管内

エコー法では右冠動脈入口部に限局した膜様の病変が観察された。また、DCAによる病理組織により内膜の肥厚および線維芽細胞の増加と硝子様変性、ムチン変性が認められ、通常の動脈硬化の所見はまったく認められなかった。

冠動脈インターベンション後の経過は良好であり、外来で経過観察していたが、約2ヵ月後の2003年2月に不安定狭心症により再び救急搬送された。冠動脈造影では、右冠動脈のステント留置部に再狭窄は認められなかったが、左主幹部冠動脈の入口部狭窄は前回と比較して進行が認められた。左内胸動脈グラフトは開



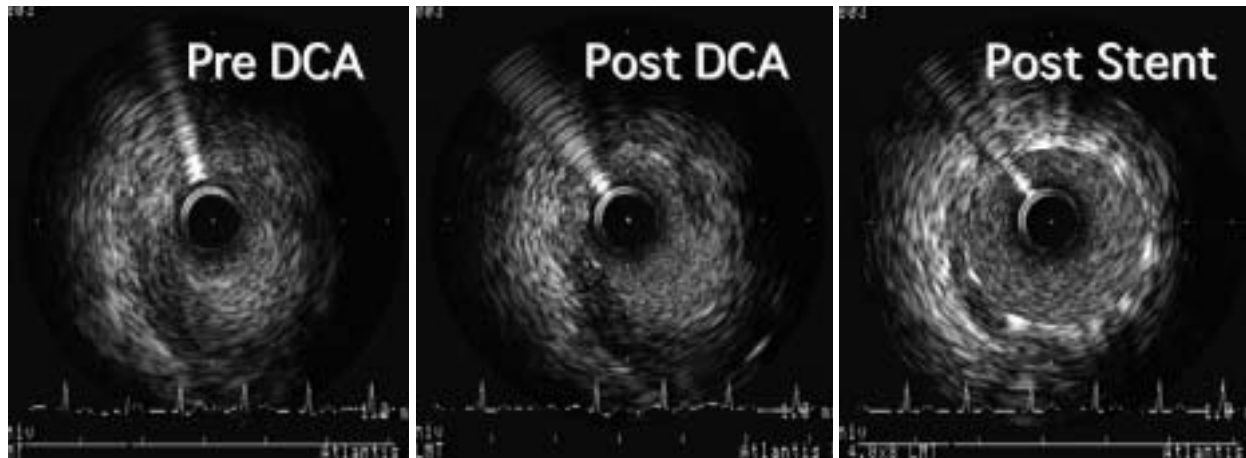
**Fig. 3 Angiograms of the right coronary artery**  
Before (pre-) and after (post-) percutaneous coronary intervention with directional coronary atherectomy. The stenosis in the right coronary artery ostium disappeared after percutaneous coronary intervention. PCI = percutaneous coronary intervention. Other abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 4 Angiograms of the left coronary artery before (pre-) and after (post-) percutaneous coronary intervention**  
The ostial stenosis disappeared after percutaneous coronary intervention. Abbreviations as in Figs. 1, 3.

存しており著変はなかったが、ペルサンチン負荷Tl心筋シンチグラフィでは、左前下行枝領域の虚血を認めた。左冠動脈領域すべての血流を左内胸動脈グラフト1本で供給することが困難であると判断し、左主幹部冠動脈に対する冠動脈インターベンションを選択

した。DCAにより左主幹部冠動脈頭側を中心に入部狭窄組織を切除し、その後、4.0mmのcutting balloonにより左主幹部冠動脈を追加拡張し、最終的にはステント(Tristar 4.0 × 8mm)を留置した(Fig. 4)。血管内エコー法(Fig. 5)では、左主幹部冠動脈入口部に限



**Fig. 5 Intravascular ultrasonography images before (pre-) and after (post-) percutaneous coronary intervention with directional coronary atherectomy following stent implantation**

Homogenous echogenic findings are demonstrated in the ostium of the left coronary artery before percutaneous coronary intervention (*left*). Those tissues were resected by directional coronary atherectomy, and the lumen of the ostium clearly increased, especially during negative contrast injection (*middle*). Further lumen enlargement is seen after stent implantation (*right*).

DCA = directional coronary atherectomy.

局した膜様の病変が認められた。DCAにより採取された病理組織標本 (Fig. 6) では、内膜の肥厚、線維芽細胞の増加と硝子様変性、ムチン変性が認められた。いわゆる動脈硬化の所見はまったくみられなかった。

### 考 察

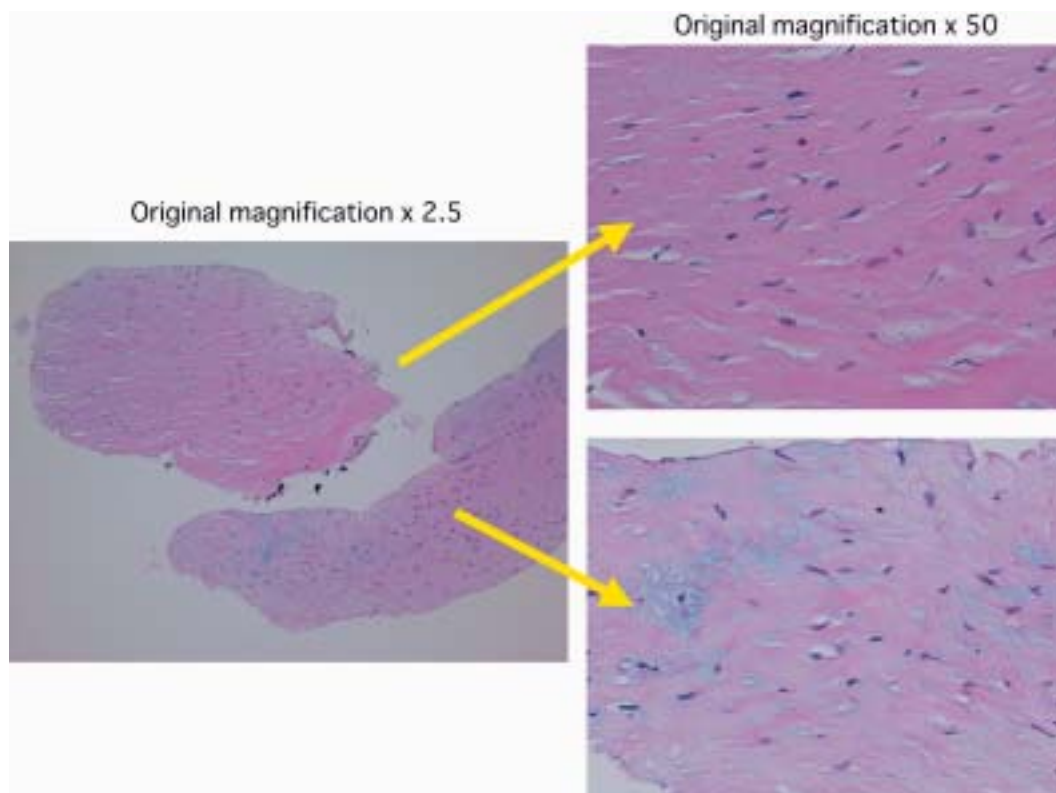
大動脈弁狭窄症に対し Freestyle 生体弁を用いて弁置換術を施行し、術後に両側冠動脈入口部狭窄をきたした症例について報告した。最終的に本例に対して DCA を用いて狭窄組織を切除した。切除標本の組織学的検討では炎症に伴う反応性増殖組織の治癒過程と思われる所見を認め、異種生体弁に対する免疫反応が原因と考えられるまれな症例と思われた。

弁膜症患者に対する人工弁による弁置換術は、1960年代の D. E. Harken, A. Starr らによるシリコンボール弁に始まる。約40年を経て手術成績および術後遠隔成績は安定し、人工弁による弁置換術は確立された治療法として定着してきている。現在、臨床で使用されている機械弁は二葉弁であり、以前用いられていたボール弁、ディスク弁と比較すると、弁の開閉に要するエネルギーが少なくなり弁前後の圧較差が改善した。

しかし、機械弁の機能は健常な本来の弁には及ばず、また抗凝固療法を一生必要とする。本例で用いられ

た Freestyle 生体弁は、従来の生体弁とは異なり支持枠を有さない stentless valve の一つである。この生体弁は最大の有効弁口面積を確保できるため、従来の生体弁と比較して2サイズ程度大きい人工弁の血行動態が期待でき、血行動態、心筋リモデリングの点からその有用性が報告されている<sup>1)</sup>。このため、Freestyle 生体弁はとくに狭小大動脈弁輪症例に有用とされる。Freestyle 生体弁による大動脈弁置換術の成績は、Yun ら<sup>2)</sup>によると平均年齢75歳、104例の母集団において手術死亡率は3%、5年生存率は79 ± 4%と報告されている。また、Kon ら<sup>3)</sup>による平均年齢75歳、95例の母集団の検討では、手術死亡率は3.9%、8年生存率は59.8%であったと報告されている。一方、通常の Carpentier-Edwards 生体弁の成績は、Le Tourneau ら<sup>4)</sup>によると平均年齢70歳、81例の母集団で手術死亡率は6.2%、5年生存率は63 ± 5%であり、Freestyle 生体弁の手術成績は従来の生体弁と同等以上に良好である。

大動脈弁置換術後の冠動脈入口部狭窄に関してはすでにいくつかの報告があり、その機序の一つとして術中に心筋保護の目的で挿入されるカニューレシオンデバイスによる機械的損傷が考えられている<sup>5,6)</sup>。挿入カニューレは、従来用いられていた硬性のものから軟性のものへ変更され、その後、術後の冠動脈入口部狭



**Fig. 6 Photomicrographs of the specimen resected from the stenotic lesion of the left coronary artery ostium, stained by hematoxylin-eosin**  
Intimal hypertrophy, mucinous degeneration, and hyaline degeneration without reactive change are observed. There are no findings of atherosclerosis.

窄の報告は減少した。本症例でも軟性の挿入カニューレを用いており、また両側の冠動脈入口部に高度狭窄をきたしたことから、冠動脈バイパス術を行った際に上行大動脈周囲に著しい炎症所見が認められたことから、カニューレによる冠動脈内の局所的な機械的損傷とは異なる機序が示唆された。

一方、生体弁は移植後5・10年で退行性変化が現れ、ついには機能低下、機能不全に陥るとされている。この生体弁の変化に関しては、弁置換術後の生体弁について免疫化学的に分析した報告がWilhelmiら<sup>7)</sup>によりなされている。移植された生体弁において炎症反応過程において重要な役割を果たすELAM-1(セレクトインファミリー)、ICAM-1、-2(インテグリンファミリー)、class I heavy chain proteins(免疫グロブリンスーパーファミリー)、CD34、CD44(コンプリメンタリー接着分子)が正常弁と比較し著しく増加しており、生体弁の変性に免疫反応の関与が示唆されている。本例においてもこれと同様に、人工弁置換術後の冠動脈狭窄に

おいて、免疫反応が関与している可能性が考えられる。

本例では、血管内エコー法により冠動脈入口部に限局した膜様の病変が観察され、またDCAによる病理組織で内膜の肥厚および線維芽細胞の増加と硝子様変性、ムチン変性が認められ、通常の動脈硬化の所見はまったく認められなかった。冠動脈狭窄をきたした初期の段階では炎症細胞浸潤が認められた可能性があるが、今回得られた病理組織は術後約1年のものであり、慢性期の像を呈している可能性が考えられた。弁置換術後冠動脈狭窄をきたし冠動脈バイパス術を行った際の手術所見では、顕著な炎症所見が上行大動脈周囲に認められたことや、DCA施行時に有意な炎症所見がみられなかったことから、今回の組織所見は免疫反応による炎症組織の慢性期像として矛盾しないものと思われた。

人工弁置換術後、冠動脈入口部狭窄をきたす症例が存在し、術後のフォローアップに際し注意が必要と考

えられる。また、このような症例に対する冠動脈インターベンションにおける長期予後の報告はなく、今後外来での経過観察が必要と思われた。これまでに大動脈弁置換術後の冠動脈入口部狭窄における血管内工

コー法による観察、およびDCAによる同部位の組織学的な検討がなされた報告はなく、貴重な症例と考え報告した。

### 要 約

症例は80歳の女性で、大動脈弁狭窄症に対し大動脈弁置換術(Freestyle $\mu$ 19mm)を施行した。約4ヵ月後、両側冠動脈入口部に高度狭窄をきたし緊急冠動脈バイパス術を行った。その後、不安定狭心症を繰り返し、1年後、両側冠動脈入口部狭窄に対してインターベンションを行った。血管内エコー法では入口部に限局した膜様病変が観察された。方向性冠動脈粥腫切除術による病理組織では、通常の動脈硬化所見は認められなかった。人工弁置換術後、冠動脈入口部狭窄をきたす症例が存在し、異種生体弁に対する免疫反応がその原因の一つと思われた。このような症例に対し血管内エコー法による観察や組織学的な検討がなされた報告はなく、貴重な症例と考えられた。

*J Cardiol* 2004 Nov; 44(5): 207 - 213

### 文 献

- 1) DelRizzo DF: Persistent left ventricular hypertrophy influences survival following AVR in patients with the Medtronic Freestyle stentless bioprosthesis. American Association Thoracic of Surgery. 80th Annual Meeting. 2000; pp 46 - 47
- 2) Yun KL, Sintek CF, Fletcher AD, Pfeffer TA, Kochamba GS, Hyde MR, Torpoco JO, Khonsari S: Aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis: Five-year experience. *Circulation* 1999; **100**( Suppl ): 17 - 23
- 3) Kon ND, Riley RD, Adair SM, Kitzman DW, Cordell AR: Eight-year results of aortic root replacement with the freestyle stentless porcine aortic root bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1817 - 1821
- 4) Le Tourneau T, Savoye C, McFadden EP, Grandmougin D, Carton HF, Hennequin JL, Dubar A, Fayad G, Warembourg H: Mid-term comparative follow-up after aortic valve replacement with Carpentier-Edwards and Pericarbon pericardial prostheses. *Circulation* 1999; **100** ( Suppl ): 11 - 16
- 5) Trimble AS, Bigelow WG, Wigle ED, Silver MD: Coronary ostial stenosis: A late complication of coronary perfusion in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; **57**: 792 - 795
- 6) 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳俊哉, 福島靖典, 橋本明政, 小柳 仁: 大動脈弁置換術後のintrogenetic coronary ostial stenosis症例の検討. *日心臓血管外会誌* 1990; **20**: 144 - 145
- 7) Wilhelmi M, Fischer S, Mertsching H, Leyh R, Karck M, Haverich A: Is chronic graft rejection the reason for degenerative changes in allogeneic and xenogeneic heart valve prostheses: Immunohistochemical evaluation of inflammatory factors. *Z Kardiol* 2002; **91**: 825 - 832