

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10719

研究課題名(和文)熱可塑性樹脂と熱伝導部材を用いた術中変形可能な新しい人工弁輪の開発

研究課題名(英文)A new thermally deformable mitral valve annuloplasty ring

研究代表者

松居 喜郎 (Matsui, Yoshiro)

北海道大学・医学研究院・名誉教授

研究者番号：90219379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：熱可塑性人工弁輪に使用したポリカプロラク톤は人工弁輪としての硬度は十分であると考えられた。人工弁輪加熱において、弁輪被覆材は温度測定、サーモグラフィーにて40度以下であり、連続10回の熱変形時においてもブタ心臓組織への熱損傷所見を認めず、安全に使用可能と考えられた。人工弁輪の変形にて実際にブタ僧帽弁の接合様式を調整できた。弁尖接合距離の延長により僧帽弁形成術後の長期安定性を高められる。僧帽弁形成術後に修正が必要な場合に人工弁輪を変形させることで僧帽弁への追加手技や人工弁輪の変更を行わずに弁尖の接合を改善できる。症例ごとに術前評価によってオーダーメイド人工弁輪を作成することもできる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに世界で40種類以上の人工弁輪が開発されてきたが、自在に何度でも変形できる人工弁輪はなかった。本研究で開発した熱可塑性人工弁輪をもちいることによって、僧帽弁形成術後に僧帽弁への追加手技や人工弁輪の変更を行わずに弁尖の接合を改善させられる可能性がある。さらに、術前の僧帽弁の評価に応じたかたちに人工弁輪をオーダーメイド化するなどのアイデアにもつながる。本研究で開発した熱可塑性人工弁輪は僧帽弁形成術の治療の選択肢をひろげる有用な方法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel thermally deformable mitral annuloplasty ring to address the problems in mitral valve surgery. We assessed the ring's mechanical properties and its effect on the mitral valve anatomy. This ring was made of polycaprolactone. In the mechanical tests, the ring's yield point was greater than the deformation force of the annulus in humans. In pigs with deformation from "4:3" to "4:2", the coaptation length was significantly increased in each mitral valve part. Asymmetrical ring deformation increased the coaptation length only at the deformed area. In conclusion, this new thermally deformable mitral annuloplasty ring could be "order-made" to effectively change the coaptation length in all parts of the mitral valve post-deformation via intraoperative heating.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：熱可塑性人工弁輪 僧帽弁形成術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral Regurgitation: MR) に対する治療は自己の弁尖を温存する弁形成術 (Mitral Valve Plasty: MVP) が主体となっている。MVP を施行する場合、修復を要する僧帽弁の構造は僧帽弁輪、僧帽弁尖、弁下組織 (腱索・乳頭筋、左心室) であるが、近年経食道エコーの精度の向上や三次元構造への再構築などにより弁の異常部分をより正確に把握できるようになった。弁輪拡大による MR に対しては、人工弁輪を用いて拡大した弁輪形態を正常の形 (横縦径比 = 4:3) に修復し前後尖の接合を深くする。逸脱病変や、機能性の MR に対しても MVP が施行されるが、形成後の安定性を保つために人工弁輪を縫着することが多い。MR がうまく制御できない場合には人工弁輪のサイズ変更や種類変更が行われる場合がある。つまり、僧帽弁前尖収縮期前方運動 (SAM) や弁尖の接合距離が不足している場合である。SAM の場合は弁尖を切除し変形させる術式も報告されているが、人工弁輪の前後径が大きいものに変更し弁尖接合部と中隔までの距離を延長することで改善できる場合がある。また、逆流の原因が前後弁尖の接合距離の不足の場合は前後径の小さい人工弁輪に変更することで逆流を制御できる場合がある。この際、人工弁輪を変更するためには、一度縫着した人工弁輪を外し、再度違う人工弁輪を縫着する必要がある。これにより手術時間の延長、人工心肺時間の延長、再度の人工弁輪縫着による自己組織の損傷など患者への侵襲は増加する。また新規人工弁輪のコストも発生する。本研究は一度縫着したのちも人工弁輪を取り外すことなく、加熱によって変形する素材を用いて何度でも自在に変形できる人工弁輪を開発し、熱可塑性人工弁輪の臨床応用における有用性を検討するものである。

### 2. 研究の目的

- (1) 熱可塑性樹脂であるポリカプロラクトンの人工弁輪としての物性を引っ張り試験、曲げ試験にて検討する。
- (2) 変形前、変形後の人工弁輪の心臓収縮サイクルにおける応力を Finite element analysis 法にて測定し変形後も人工弁輪としての耐久性が保たれることを確認する。
- (3) プタ心を用いて熱可塑性人工弁輪の変形によって人工弁輪の変形により僧帽弁弁尖接合距離長を各セグメント (Carpentier 分類: A1-P1, A2-P2, A3-P3) にて調整できること、僧帽弁接合部 心室中隔の距離 (C-sept) の関係を明らかにすること。
- (4) 熱可塑性人工弁輪の加熱変形時の自己僧帽弁組織への障害の程度を明らかにすること。

### 3. 研究の方法

人工弁輪のデザイン: ポリカプロラクトン (融点 56-65 度) を人工弁輪として使用した。変形するための加熱方法として Nickel-chromium 線を中心部に入れ、通電して加熱することとした (図 1)。ポリカプロラクトンの厚みは Carpentier の報告によって 3mm とした。ポリカプロラクトンは生分解性プラスチックであり、分解を避けるためにポリ塩化ビニルにより被覆した。その外側に自己組織に縫い付けるための部分であるカフをポリエステルで作成した。

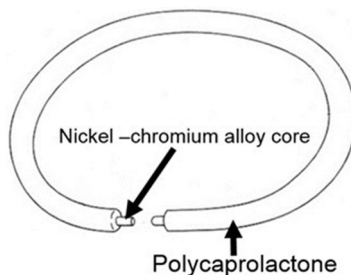


図 1: 人工弁輪のデザイン

#### (1) 人工弁輪の物性試験

人工弁輪の物性を検証するために北海道大学大学院工学院人間機械システムデザイン部門マイクロバイオメカニクス研究室に協力を得て、Instron 3365 (Instron, Norwood, MA, USA) にて引っ張り試験を行った。引っ張り強度は 1N から 速度は 5 mm/min で試行した。3つのリングで試験を行い、ヤング率を計算した。曲げ試験ではポリカプロラクトンを厚さ 17mm、幅 10.5 mm、長さ 40 mm に形成し三点法にて測定した。曲げ強度は 0.1N から開始した変形並びに拡張速度は各 3 mm/min、5 mm/min でおこなった。一般的な僧帽弁の収縮期における変位を 3mm とし、3mm 変位に要する人工弁輪への外力を測定し過去に報告されている Physio ring のデータと比較した。

#### (2) Finite element analysis 法による生体内での耐久性評価

北海道大学大学院工学研究院 人間機械システムデザイン部門教室の協力を得て、ANSYS Release 15.0 software (Canonsburg, PA, USA) を用いて心臓サイクルにおける、人工弁輪の応力を検討した。22145 の要素 (メッシュ) に人工弁輪を分け (図 2)、心臓サイクルにおける上述の

弁輪変形の際の応力を検討した。デザインは 28 mm の Physio ring (Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA) と同様とし、リングの厚みは 3 mm とした。物性試験からヤング率は 0.35 GPa、ポアソン比は 0.42 とした。僧帽弁輪の収縮力を 0.1357 MPa とした。弁輪の収縮方向は中心に向かう向きと仮定した。Finite element analysis 法にてミーゼス応力を求めた。また収縮末期、拡張末期の弁輪の移動部分をシミュレーションした。

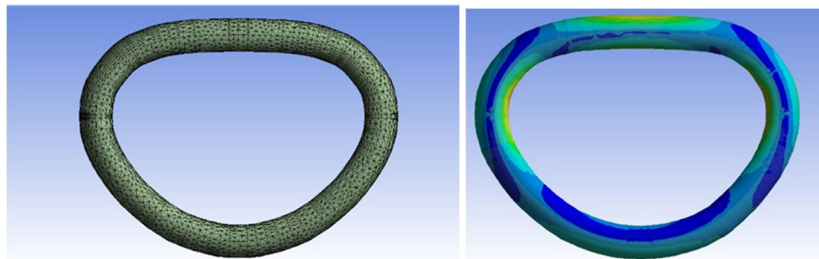


図 2 Finite Element Analysis 法のシエーマ

### (3) 人工弁輪変形による僧帽弁接合様式への影響の評価

僧帽弁に縫着した人工弁輪変形により、僧帽弁の接合様式への影響を検討した。僧帽弁圧負荷モデルを作成し、僧帽弁に 100 mmHg の水圧をかけ、人工弁輪変更前後の各弁尖の弁尖接合距離をエコーにて測定した。対象は成ブタ 10 匹の心臓を用いた。エコーは Aloka SSD-2000 ultrasound machine (Aloka Co., Ltd., Wallingford, CT, USA) を用い、プローベは 7.5-MHz ultrasound probe を使用した。

### (4) 人工弁輪加熱による周囲組織への影響の評価

人工弁輪を加熱することで変形ができるようになるがその熱はポリカプロラクトン部分のみを加熱し、周囲組織である僧帽弁輪に影響がないかを検証した。加熱した熱が自己組織へ伝わらないように前述の通り、塩化ビニルとポリエステルで被覆してある。人工弁輪のポリカプロラクトン部分、被覆部分の温度を digital multimeter Sanwa-CD772 (Sanwa Electric Instrument Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて測定した。周囲組織へのリング加熱の影響を観察するために、10% ホルマリン固定した僧帽弁組織をパラフィン固定し 5  $\mu$ g 厚さに切って、hematoxylin-eosin (HE) 染色、Masson trichrome 染色にて顕微鏡にて観察した。

## 4. 研究成果

### (1) 人工弁輪の物性試験

人工弁輪の外力と変位の関係を図 3 に示す。一般的な僧帽弁の収縮期の変位距離は 3 mm であるが、その際の弾性は市販されている Physio ring の結果と比較し約 10 倍の弾性を示した。

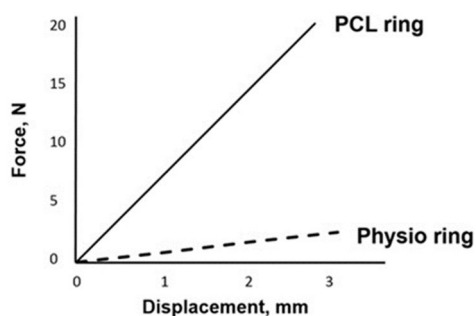


図 3 人工弁輪への外力と変位の関係

### (2) Finite element analysis 法による生体内での耐久性評価

Finite element analysis 法を用いた人工弁輪変形時の人工弁輪にかかるミーゼス応力を評価した。それぞれの変形における応力の最強点は交連部分にあることが示された。変形前の最大応力は 5.6 MPa、各種変形後の最大応力は 11.7 MPa であった。心収縮サイクルにおける、人工弁輪の変位シミュレーションでは横方向 0.1 mm、縦方向 0.2 mm の変位を認めた。

### (3) 人工弁輪変形による僧帽弁接合様式への影響の評価

前後径を短縮した変形では各弁尖部分の接合距離の増加と C-sept の低下が認められた。前後径を延長した変形では各弁尖部分の接合距離の低下と C-sept の延長が認められた。A1-P1 部分のみの変形では同部位のみの弁尖接合距離の延長をきたし、C-sept は変化がなかった。

### (4) 人工弁輪加熱による周囲組織への影響の評価

人工弁輪は 3.0V の直流電流を通电すると 75 秒で変形可能な状態になった。加熱時の人工弁輪の各部分の温度を図 4 に示す。ポリカプロラク톤は 63.0、塩化ビニル(Polyvinyl chloride) 部分は 39.1、ポリエステル(polyester sewing cuff) 部分は 36.1 であった

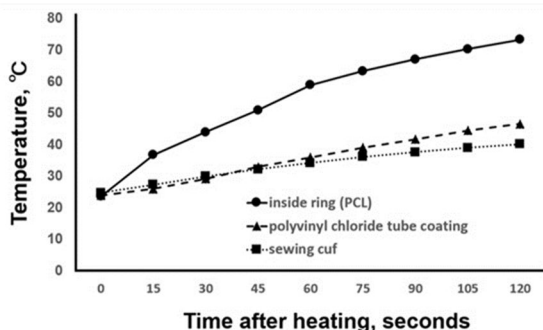


図 4 加熱時における人工弁輪各部位の温度

(5) まとめ：本研究で作成した熱可塑性人工弁輪は術中に自在に何度でも変形が可能である。自己組織に縫着した後に変形できる人工弁輪は過去に報告があるが、前後径の変化や、円周を縮めることによる縫縮であり、自在に変形できる弁輪は報告がない。自在な変形を可能にするために熱可塑性樹脂であるポリカプロラク톤を用いて人工弁輪を作成した。ポリカプロラク톤は分子量 40000-80000、Young 率 0.12-0.44GPa、引張強度 4-785MPa、融点 56-65 である。Gorst らはポリカプロラク톤の降伏点を 14.68MPa と報告しており、本研究で各 Type への変形後も最高の応力が 11.7MPa であったことから、心収縮サイクルにおける人工弁の硬度は十分耐久性をもつと考えられた。各加熱サイクルにおいて、人工弁輪被覆材は温度測定、サーモグラフィにて 40 度以下であり、連続 10 回の熱変形時においても心臓組織への影響がないことを病理組織にて確認した。

MVP では長期耐久性を得るために弁尖接合距離が 7-9 mm あることが望ましく、2 mm 以下では逆流の再発が多いと報告されている。本研究では人工弁輪の変形にて僧帽弁の接合様式を調整できることを示した。弁尖接合距離の延長により MVP の長期安定性を高められる可能性が示唆された。

SAM は強心剤の減量や前負荷・後負荷の調整といった内科的加療で改善する場合もある。しかしながら改善しない場合は外科的な介入が必要となる。後尖の高さを減じる手技や人工腱索にて後尖を折りたたむ手技などが報告されているが、人工弁輪のサイズを大きくする方法や人工弁輪の種類を SAM の予防に特化したものに変更する方法もある。今回我々は人工弁輪の変形によって SAM のリスク因子と報告されている C-sept を変化(延長)させ得ることを確認し、SAM 発生時には人工弁輪の変形にて対応できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Seki T, Jimuro K, Shingu Y, Wakasa S, Katoh H, Ooka T, Tachibana T, Kubota S, Ohashi T, Matsui Y.	4. 巻 OnlineISSN1619-0904
2. 論文標題 Mechanical properties of a new thermally deformable mitral valve annuloplasty ring and its effects on the mitral valve	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 ISSN1434-7229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-018-1084-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関 達也、新宮 康栄、松居 喜郎
2. 発表標題 加熱により変形可能な僧帽弁人工弁輪の開発と臨床応用の検討
3. 学会等名 第48回日本心臓血管外科学会学術総会（三重）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関 達也、新宮 康栄、松居 喜郎
2. 発表標題 僧帽弁逸脱に対する最適な人工弁輪の検討 3Dエコー解析ソフトMVQを用いた検討
3. 学会等名 第49回日本心臓血管外科学会学術集会（岡山）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関達也、新宮康栄、大岡智学、橘剛、久保田卓、松居喜郎
2. 発表標題 ブタ心を用いた熱可塑性人工弁輪の変形にともなう僧帽弁接合様式の検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関達也、宇室勝善、大橋俊朗、新宮康栄、大岡智学、橘剛、久保田卓、松居喜郎
2. 発表標題 加熱により変形可能な僧帽弁人工弁輪の開発と臨床応用の検討
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	橘 剛 (Tachibana Tsuyoshi)  (60374360)	北海道大学・北海道大学病院・講師  (10101)	
研究分担者	若狭 哲 (Wakasa Satoru)  (10374365)	北海道大学・大学病院・講師  (10101)	
研究分担者	新宮 康栄 (Shingu Yasushige)  (30617064)	北海道大学・医学研究院・講師  (10101)	
研究分担者	久保田 卓 (Kubota Suguru)  (70455640)	北海道大学・大学病院・講師  (10101)	
研究分担者	大岡 智学 (Ooka Tomonori)  (60507573)	北海道大学・大学病院・助教  (10101)	