

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390338

研究課題名(和文)新しいステントレス僧帽弁の開発：臨床応用に向けて

研究課題名(英文)Development of a new stentless mitral valve for clinical application

研究代表者

夜久 均(Yaku, Hitoshi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50295648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：1)動物実験：計8頭の家畜ブタを使った実験において術後急性期の心エコー評価を行った。急性期には僧帽弁の有意な逆流は認められず、また拡張期の僧帽弁平均圧較差は低く、良好な血行動態を示した。2)臨床応用：現在までに9例の臨床例を得た。すべての症例で術後経過は良好で、有意な逆流は認めなかった。遠隔期に関しては最長が約3年になろうとしているが、今のところ有意な逆流の再発はない。3)広報・普及活動：毎年ステントレス僧帽弁臨床研究会を行い、実験データ、臨床例の報告、適応に関するパネルディスカッションを行っている。症例登録制度を開始し、全国的なデータ蓄積のシステムを構築した。

研究成果の概要(英文)：1) Animal Experiment: We evaluated hemodynamic function of the stentless mitral valve with echocardiography in an acute phase using 8 pigs. No significant mitral regurgitation was found, and the mean mitral pressure gradient during diastole was low, which indicated excellent hemodynamic performance of the stentless mitral valve. 2) Clinical Trial: Nine patients underwent mitral surgery using the stentless mitral valve. All patients went well, and showed no significant mitral regurgitation. The mean mitral pressure gradient was reasonably low; however, it has a tendency towards increasing as time elapses. We continue to follow those patients carefully. 3) Advertisement and Propagation: We organize an annual meeting for stentless mitral valve to report our early and late surgical results and to discuss issues surrounding the stentless mitral valve. The registration system of patients undergoing the stentless valve was established.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：僧帽弁 僧帽弁形成術 自己心膜 僧帽弁置換術

1. 研究開始当初の背景

僧帽弁疾患に対する心臓手術として自己弁を温存する形成術が行われるようになってきたが、僧帽弁手術の 48% の患者 (年間約 4,400 人) には人工弁置換術がなされている。人工弁には耐久性、抗凝固、流入血行動態等、未だ問題点があり、耐久性に優れ、抗凝固を必要とせず、優れた血行動態特性を持つ人工弁の開発が望まれる。共同研究者 (H.K., M.U.) はそれらの条件を満たすステントレス僧帽弁を発案・開発し、優れた水力学的特性を循環シミュレータにて証明してきた。本研究の目的は、このステントレス僧帽弁を動物に実際に植え込み、生体内にてもその急性期血行動態が、既存の人工弁と比して有意なことを証明することにある。その後早期に臨床応用に繋げていく予定である。

2. 研究の目的

(1) 動物実験にて当ステントレス僧帽弁の急性期血行動態を心エコーにて測定し、逆流の程度、流入血流特性を実証する。またもし生体内に置ける問題点が生じた場合は、さらにそのデザイン等に改良を加えていく。

(2) ステントレス僧帽弁の臨床応用につなげていく。

3. 研究の方法

1) 大動物 (ブタ) を用いてステントレス僧帽弁の植え込み
弁尖作成用テンプレートを用いて前後弁尖を作成し、それらをフレキシブル・リングに縫着し、ステントレス僧帽弁をあらかじめ準備しておく。60 - 70 kg のブタを使用し、臨床での心臓手術と全く同様に、全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、心臓に到達。上行大動脈送血、上下大静脈脱血にて人工心肺を確立。上行大動脈遮断、順行性心筋保護液にて心停止を得る。上方両心房アプローチにて僧帽弁に到達する。僧帽弁を切除した後、前尖側フレキシブル・リングを弁輪に縫着。前後弁尖

の 2 対の脚部を前後乳頭筋に縫着。残りの後尖側フレキシブル・リングを弁輪に縫着し植え込み終了。人工心肺装置から離脱し、正常な血行動態下で心エコーを用いてステントレス僧帽弁の機能評価を行う。

2) 循環シミュレーション、動物実験データに基づき、上記臨床実施施設の IRB に申請し、許可を得た後に臨床に応用する。

対象患者を下記の条件を満たす者とする。

原則的にワーファリン服用禁忌 (妊娠出産希望患者、出血性疾患罹患患者) または生体弁を特に希望する患者であること。従来のステント付き異種生体弁を使用した場合、十分な効果が得られない (十分な有効弁口面積が得られない) と主治医が判断した症例であること。

「ステントレス僧帽弁の将来展開に関する検討会 (本研究の代表研究者、分担研究者を中心に 2010 年 8 月 14 日に設立)」において、適応について検討、承認を得ていること。

4. 研究成果

1) 動物実験

心エコーでの測定項目

僧帽弁前後径、僧帽弁 - 乳頭筋間距離、僧帽弁逆流程度、僧帽弁平均圧較差

結果

僧帽弁前後径 : 17.5 - 24.0 (21.6 ± 1.0) mm

僧帽弁輪 - 前外側乳頭筋間距離 : 17.3 - 24.4 (21.8 ± 2.3) mm

僧帽弁輪 - 後内側乳頭筋間距離 : 17.5 - 25.1 (21.5 ± 2.6) mm

僧帽弁逆流程度 : 1 例を除いて前例 trivial 以下

僧帽弁拡張期平均圧較差 : 0.93 - 3.25 (1.8 ± 0.4) mmHg

結語

ステントレス僧帽弁による弁形成術を正常

ブタに対して 8 例施行した。

僧帽弁逆流程度は、テクニカルエラーによる中等度の弁逆流を 1 例に認めたが、適切に弁が移植された 7 例では弁逆流は trivial 以下に制御されていた。

僧帽弁拡張期平均圧較差は十分低値であり、血行動態的に有意な狭窄は認められなかった。

ステントレス僧帽弁を用いた僧帽弁形成術により、術後急性期において良好な弁機能ならびに血行動態が得られた。

2) 臨床応用

現在までに 9 例の僧帽弁疾患患者にステントレス僧帽弁を用いて手術を行った。その一覧を表 1 に示す。

症例	年齢	性別	施設	手術日	追跡月数	前回僧帽弁手術	手術時間 (分)	リングサイズ (mm)	術後合併症
1	11	M	柳原記念	2011/6/22	33.8	—	313	25	胸水
2	43	F	柳原記念	2011/7/27	32.6	2002/4/21	520	29	—
3	30	M	柳原記念	2011/12/27	27.6	—	340	29	LOS、腎不全
4	58	F	柳原記念	2012/1/18	26.9	—	553	29	—
5	35	F	京府医大	2012/2/20	25.8	2009/2/24	626	25	—
6	29	F	柳原記念	2012/10/13	18.1	1998/3/13	613	29	—
7	28	F	柳原記念	2013/2/13	14.1	2007/10/31	522	25	—
8	15	F	柳原記念	2013/10/4	6.4	2013/4/23	390	29	発熱
9	65	M	金沢大	2013/10/13	6.0	2006/1/23	532	29	横隔神経麻痺

表 1. 患者背景

年齢は 11 歳から 58 歳、中央値は 30 歳と若年層が対象になっていた。また 6 例が女性であり、妊娠出産を希望する女性に使用する傾向であった。また 6 例に過去の僧帽弁手術の既往があり、自己弁を残す僧帽弁形成術は困難な症例が多くを占めた。術後の経過はすべての症例で概ね良好であった。ステントレス僧帽弁の心エコーを用いた機能評価は術直後、6 ヶ月、1 年、2 年で行った。評価項目は僧帽弁拡張期平均圧較差 (Mean PG)、左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、左室駆出率 (LVEF)、僧帽弁逆流の程度 (MR) であった。その推移を表 2 に示す。僧帽弁逆流は最大でも軽度 (mild) であり、さらに逆流の程度は時間の経過とともに減弱する傾向を示した。左室駆出率もすべての症例で良好に保たれ、また心拡大を呈する症例も認めなかった。ただ拡張期平均圧較差が直後にや

や高い傾向にあり、時間の経過とともにやや増加する傾向が認められた。今後はこの点について注意深く観察する必要がある、また運動負荷試験も心エコー時に行っていく必要があると考える。

症例	心エコー評価	術前	術直後	術後6ヵ月	術後1年	術後2年
1	Mean PG (mmHg)	0.76	6.0	13.0	9.0	7.8
	LVDd (mm)	50	42	51	52	54
	LVDs (mm)	33	30	36	38	38
	LVEF (%)	62	55	59	52	57
	MR		Mild	0	0	0
2	Mean PG (mmHg)	9.9	3.7	7.9	5.8	4.4
	LVDd (mm)	50	44	45	46	45
	LVDs (mm)	33	29	32	30	29
	LVEF (%)	63	64	65	62	65
	MR		0	0	0	0
3	Mean PG (mmHg)		3.3	6.0	6.3	
	LVDd (mm)	64	61	48	48	
	LVDs (mm)	46	52	35	35	
	LVEF (%)	53	27	54	53	
	MR		Trivial	Trivial	Trivial	
4	Mean PG (mmHg)	4.5	5.7	7.8	8.9	
	LVDd (mm)	52	57	52	53	
	LVDs (mm)	36	35	35	33	
	LVEF (%)	51	62	69	69	
	MR		0	0	0	
5	Mean PG (mmHg)	10	2.1	4.5	4.3	
	LVDd (mm)	48	45	46	47	
	LVDs (mm)	28	32	2.5	29	
	LVEF (%)		56	77	56	
	MR		Trivial	0	0	
6	Mean PG (mmHg)	8.5	5.8	3.0		
	LVDd (mm)	56	50	49		
	LVDs (mm)	38	35	32		
	LVEF (%)	65	64	56		
	MR		Mild	Trivial		
7	Mean PG (mmHg)	7.4	5.1	8.0		
	LVDd (mm)	61	50	53		
	LVDs (mm)	44	32	36		
	LVEF (%)	60	65	65		
	MR		0	0		
8	Mean PG (mmHg)	7.6	2.9			
	LVDd (mm)	54	48			
	LVDs (mm)	35	35			
	LVEF (%)	64	52			
	MR		Trivial			
9	Mean PG (mmHg)		4.0			
	LVDd (mm)	53	43			
	LVDs (mm)	31	32			
	LVEF (%)	73	51			
	MR		trivial			

表 2. ステントレス僧帽弁の機能評価

3) 広報・普及活動：過去 2 回ステントレス僧帽弁臨床研究会を行い、実験データ、臨床例の報告、また適応に関するパネルディスカッションを行った。今年も第 3 回研究会を予定している。また症例登録制度を開始し、広く参加施設を募集するとともに、手術手技の指導のためにウェットラボを年 2 回開催している。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

Yaku H, Doi K, Okawa K. Surgical management of ischemic mitral

regurgitation: indications, procedures, and future prospects. Gen Thorac Cardiovasc Surg、査読有り、61(9), 2013, 497-503.

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、査読無し、66, 2013, 637-643.

加瀬川 均. 弁形成困難例に対する自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術. 外科的弁形成術の最新動向 2014、査読あり、心臓、8, 2014, 印刷中.

Kainuma S, Sawa Y. Mitral valve repair for medically refractory functional mitral regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. Circulation、査読有り、126 (11 Suppl 1), 2012, S205.

Shudo Y, Sawa Y. Left ventricular mechanics following restrictive mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: two-dimensional speckle tracking echocardiographic study. Echocardiography、査読有り、29(4), 2012, 445-450.

眞鍋 晋、加瀬川 均、岩崎清隆、笠貫宏、梅津光生. 新しいステントレス僧帽弁(Normo 弁)の In-vitro 血行動態評価. 人工臓器. 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集、査読有り、41(2), 2012, S-171.

Asanuma T, Nakatani S. Assessment of myocardial ischemic memory using speckle tracking echocardiography. J Am Coll Cardiol Img、査読有り、5, 2012, 1-11.

坂本吉正、橋本和弘. 特集：弁形成術の工夫と手術成績：粘液変性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術 - 弁尖切除の早期・遠隔成績の検討. 胸部外科、査読無し、65, 2012, 280-286.

Kasegawa H, Iwasaki K, Umezu M. Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral valve simulator. J Heart Valve Dis、査読有り、21, 2012, 71-75.

Nakayama Y, Yahata Y, Yamanami M,

Tajikawa T, Ohba K, Kanda K, Yaku H. A completely autologous valved conduit prepared in the open form of trileaflets (type VI biovalve): mold design and valve function in vitro. J Biomed Mater Res B Appl Biomater、査読有り、99(1), 2011, 135-141.

〔学会発表〕(計 5 件)

Kasegawa H, et al. A new type of mitral valve operation using autologous pericardium and a flexible ring. The 26th European Association for Cardio Thoracic Surgery、October 2012, Barcelona.

Kasegawa H, et al. A new type of mitral valve repair for complicated pathology. Symposium: New concept of valvular surgery. The 21th Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery、2013 年 4 月 4 日 ~ 4 月 7 日、Kobe, Japan. Susumu M, Kasegawa H, Sojung M, Okada T, doi T, Iwasaki Y, Fujimoto T, Umezu M, Arai H. In-vitro hemodynamic assessment of newly developed stentless mitral valve (NORMO valve). ISMICS annual scientific meeting、2013 年 6 月 12 日 ~ 6 月 15 日、Prague.

梅津光生、岩崎清隆、加瀬川 均、笠貫宏、澤 芳樹、高梨秀一郎、夜久 均、田端 実. 国産人工弁(ステントレス僧帽弁)の実用化への挑戦. 日本機械学会、2014 年 1 月 11 日 ~ 1 月 12 日、仙台.

Yaku H. Mitral valve plasty for ischemic mitral regurgitation: feasibility and limitation. The 7th International Joint Meeting: Meet the Experts、2012 年 5 月 23 日 ~ 5 月 25 日、Hamburg, Germany.

〔図書〕(計 1 件)

夜久 均、文光堂、虚血性僧帽弁逆流・外科、冠動脈疾患の手術適応と至適時期、2011, 198.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：ステントレス人工僧帽弁及び人工弁葉
発明者：梅津光生、加瀬川均
権利者：学校法人早稲田大学（早大管理番号 879）
種類：特願
番号：2008 - 239230
出願年月日：平成 20 年 12 月 25 日
国内外の別： 国内

取得状況（計 1 件）

名称：ステントレス人工僧帽弁及び人工弁葉
発明者：梅津光生、加瀬川均
権利者：学校法人早稲田大学（早大管理番号 879）
種類：特許
番号：第 5392539 号
取得年月日：平成 25 年 10 月 25 日
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

ステントレス僧帽弁臨床研究会

<http://www.visitech.co.jp/ssmv/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

夜久 均 (YAKU, Hitoshi)

京都府立医科大学・学研究科・教授

研究者番号：5 0 2 9 5 6 4 8

(2) 研究分担者

澤 芳樹 (SAWA, Yoshiki)

大阪大学・医学研究科・教授

研究者番号：0 0 2 4 3 2 2 0

梅津 光生 (UMEZU, Mitsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：9 0 1 3 2 9 2 7

中谷 敏 (NAKATANI, Satoshi)

大阪大学・医学研究科・教授

研究者番号：8 0 3 9 3 2 2 1

橋本 和弘 (HASHIMOTO Kazuhiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：3 0 1 7 2 8 6 0

(3) 研究協力者

加瀬川 均 (KASEGAWA, Hitoshi)

榊原記念病院・心臓血管外科・部長