

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462135

研究課題名(和文) 温度応答性ポリマーを用いた心室中隔穿孔修復術の開発

研究課題名(英文) Development of repairing procedure using temperature responsive polymer for post-infarction ventricular septal perforation

研究代表者

大島 英揮 (Oshima, Hideki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40378188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞後心室中隔穿孔をより確実にパッチ修復するために温度応答性ポリマーを用いた手術法を開発した。中隔穿孔を生じた梗塞心筋は非常に脆弱で有りパッチを縫合しても断裂する可能性が高い。本研究では梗塞心筋に温度応答性ポリマーを注入することによってその脆弱性を改善し縫合に耐える組織強度を回復させた。in-vitro試験では、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAM)ポリマーを注入することによって3倍の組織強度が得られることが判明し、ラット梗塞心筋へ同ポリマーを注入しePTFEパッチを縫合すると縫合ラインでの経時的な組織の菲薄化や断裂損傷が抑制された。

研究成果の概要(英文)：We developed the surgical method using the temperature-responsive polymer to repair post MI ventricular septal perforation more surely. We sew a patch to repair VSP, but it is likely that suture-lines will be ruptured because infarction cardiac muscle is very fragile tissue. In this study, we restored the tissue intensity by injecting a temperature-responsive polymer into infarction cardiac muscle, and improved the durability of damaged tissue against the stress of surgical suturing. In the in-vitro study, it became clear that tissue intensity of 3 times was obtained by injecting poly (N-isopropyl acrylic amide) (PNIPAM) polymer. In the rat MI model, thinning and tear injury of the cardiac tissue over time at the patch-suture sites were inhibited when we injected the polymer and sewed a ePTFE patch to rat infarction cardiac muscle.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心筋梗塞 心室中隔穿孔 温度応答性ポリマー

### 1. 研究開始当初の背景

心室中隔穿孔は急性心筋梗塞の急性期に発症する重篤な合併症であり、急性心筋梗塞の1~3%に発症すると報告されている。梗塞を来した心室中隔心筋が破裂し穿孔が生じると急性心筋梗塞に伴う心機能不全に肺血流増大が伴うため重篤な心不全の病態に陥り、IABPでは対応できず、PCPSを要する病態となる。穿孔を来した心室中隔を手術で再建することが唯一の治療法であるが、急性心筋梗塞にともなう脆弱な心筋組織を手術するため、手術操作が困難であるとともに、手術成績は不良である。

心室中隔穿孔に対する外科治療成績は日本胸部外科学会学術集計により示されている。2008年の成績は、心室中隔穿孔に対する緊急手術は252例で入院死亡は35%と前年度と比較しても何ら改善がなく、依然として極めて不良である。同年の待機的冠動脈バイパス術の入院死亡率が1.2%であることからみても、心室中隔穿孔の緊急手術成績は悲惨な現状にある。

また、日本における心筋梗塞による死亡数は年間約15万人と統計調査されている。心室中隔穿孔が急性心筋梗塞の約1%に発症すると想定すると、心室中隔穿孔の発症数は年間約1500例と算出される。心室中隔穿孔の推定発症数に対して手術数が少ない原因は、外科治療に至らない症例が多く存在する事を示唆している。

これまでに数多くの手術術式が発表されてきているが、古典的なDagget法やパッチ修復法では梗塞領域には高圧の左室内圧がかかるため再断裂・破裂を来す可能性があり、事実シャントの遺残を認めることが多かった。それを改良すべく発表された術式がKomeda-David法である。発想を転換した画期的な術式であり、パッチを健常心筋に縫着し梗塞部位を覆う(除外する)術式である。しかし、それでもパッチの縫合線が破断することもあるため、GRFグルー(ゼラチン、レゾルシン、ホルムアルデヒド)を利用した方法も数多く発表されているが、いまだ画一された手技はなく、それぞれの外科医が個々に工夫を施している。また、GRFグルーはホルマリンを含有するため組織毒性が強い点も問題点として指摘されている。

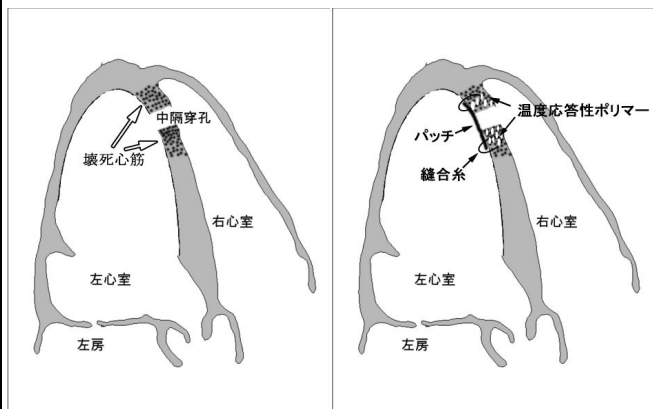
一方、経皮的経カテーテル的にVSPを閉鎖する試みがなされている。近年、Amplatzer Post Myocardial Infarction(P.I.) Muscular VSD Occluder deviceが開発され15mm以下のVSPに対して施行した結果、比較的良好な成績が得られた事が報告されている。しかし、別の報告では左室破裂やデバイス塞栓などの重篤な合併症も指摘されており、いまだ開発途上の状態である。

我々はこれまでにネット状ステントによる心室中隔穿孔のカテーテル治療の開発を研究してきたが、すべての症例に応用することは不可能であり、依然として開心術による外

科的修復の必要性はなくなる。いかに安定して脆弱な組織を修復してリークを消失させるかが外科的修復におけるキーポイントである。そこで、われわれは温度応答性ポリマーを穿孔部周辺の梗塞心筋に注入し、脆弱な組織を強固な状態にし、その縫合力を高め縫合系によるカッピングや心拍動に伴う更なる穿孔・筋断裂を防ぐことができるのではないかと考え、その研究を進めている。温度応答性ポリマーは低温(32度以下)では液状であり注射針を用いた組織への注入が可能である。いったん、組織へ注入されたポリマーは生体温度36-37度の状態におかれるとゲル化が始まり組織内に固定される。ポリマーはGRFグルーとは異なり粘性と弾性を有するため組織を破損することなく、心拍動に追従することが可能である。このゲル化したポリマーによって組織の弾性が回復すればパッチの縫合性は著しく改善し、縫合系によるカッピングはなくなり遺残リークは消失すると考えられる。

### 2. 研究の目的

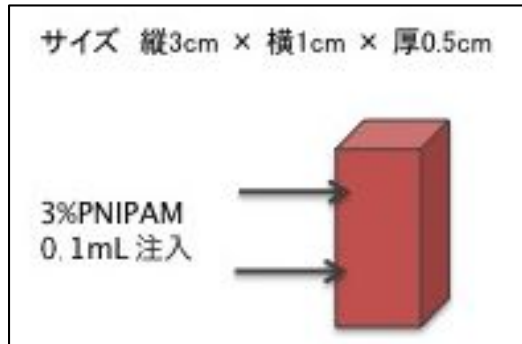
急性心筋梗塞では梗塞部位の心筋が脆弱なため、心室中隔穿孔が1-3%に発生し、死亡につながる。緊急手術が唯一の治療法であるが、手術死亡率は30-40%で手術成績は良好ではない。手術成績が不良である原因のひとつに穿孔部位の遺残リークが挙げられる。これは梗塞心筋のために縫合部が極めて脆弱であるため心拍動中に縫合系による組織のカッピングが生じるからである。われわれは心室中隔穿孔を生じた梗塞心筋内に温度応答性ポリマーを注入することによって組織の縫合力を回復させる方法を開発している。ポリマーは生体非吸収性のものと生体吸収性のものと2種類を用意し、ポリマー注入後の組織の力学的特性を評価すると同時に、その組織適合性や安全性とを評価する。



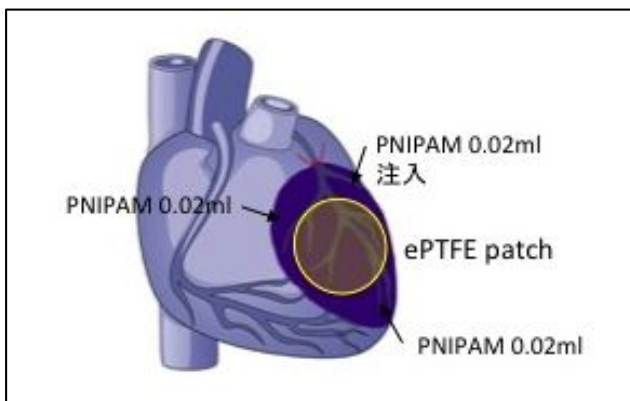
### 3. 研究の方法

(1) 温度応答性ポリマー注入心筋のin-vitro引張り試験による力学的特性評価: ウシ食用心筋を切断し、高さ3cm x 幅1cm x 厚さ0.5cmの直方体を作成。23-25度室温の

ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)ポリマーを 0.1ml ずつ 37 度に温めたウシ心筋片の 2 カ所 (高さ 1cm と 2cm のポイント) へ注入。ポリマー注入心筋片 5 個とポリマーを注入していない心筋片 5 個に引張り試験を施行した。



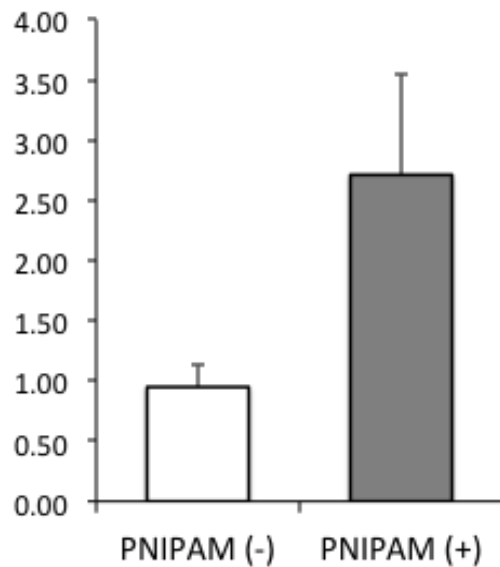
(2) 心筋梗塞モデル実験：当初は大動物で前壁中隔梗塞、心室中隔穿孔モデルを作成する計画であったが、時間的制約のため小動物モデルへ計画を変更した。ラット心臓の左冠動脈前下行枝を結紮し、前壁～心尖部心筋梗塞を作成した。梗塞部に PNIPAM ポリマーを 0.02ml ずつ 3 カ所に注入し、梗塞部より大きくない 4mm 円形の 0.4mm 厚 GoreTex ePTFE パッチを梗塞心尖部に縫着した。対照群としてポリマーを注入せずに同型の ePTFE パッチを縫着したものを作成した。術後 5 週間後に心エコーにて心機能評価と左室形態評価を行った後に犠牲死させ組織学的評価を行った。



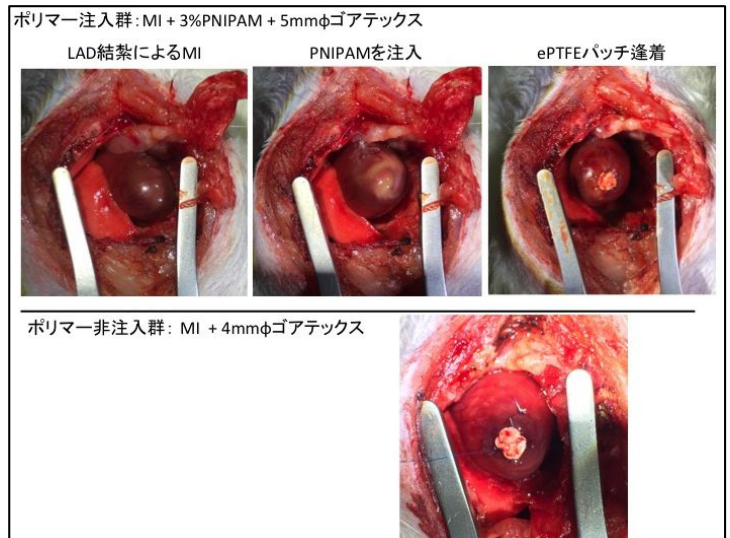
#### 4. 研究成果

##### (1) 引張り試験

ポリマー注入心筋 (PNIPAM(+)) vs. ポリマー非注入心筋 (PNIPAM(-))  $2.71 \pm 0.83(N)$  vs.  $0.95 \pm 0.18(N)$ ,  $p=0.008$  と有意にポリマー注入心筋の強度が高かった。



##### (2) 心筋梗塞モデル実験： (手術所見)



手術時の所見では、ポリマー注入群で明らかに縫合系による組織損傷は少なく、また suture-hole からの出血も明らかに少なかった。

##### (心エコー評価)

術後 5 週での評価では、左室機能においては両群間に差を認めなかった。

	ポリマー注入群	ポリマー非注入群	p値
LVESV (ml)	$0.22 \pm 0.02$	$0.19 \pm 0.03$	0.75
LVEF (%)	$41.5 \pm 5.3$	$41.6 \pm 6.8$	0.96

しかし、形態的には明らかにポリマー注入群の方で心尖部形状が紡錘形に維持されており、非注入群ではパッチ縫合部で菲薄と横方向への拡張が認められ心尖部が瓢箪型を呈していた。

くパッチが安定して梗塞部位に縫着されていることが証明された。

## 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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大島 英揮 (OSHIMA, Hideki)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 40378188

### (2) 研究分担者

碓氷 章彦 (USUI, Akihiko)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 30283443

成田 裕司 (NARITA, Yuji)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 60378221

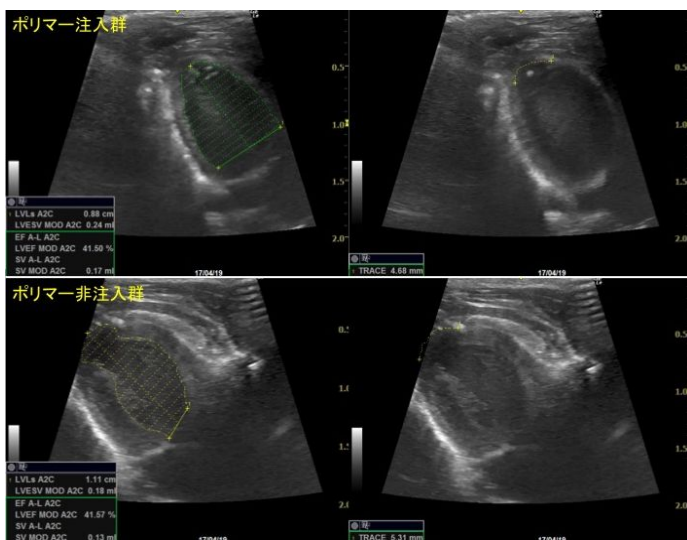
藤本 和朗 (FUJIMOTO, Kazuro)  
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師  
研究者番号: 70644665

緒方 藍歌 (Yamawaki-Ogata, Aika)  
名古屋大学・医学系研究科・研究員  
研究者番号: 70718311

岡田 正穂 (OKADA, Masaho)  
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教  
研究者番号: 20566989  
(H25.4月-H25.10月)

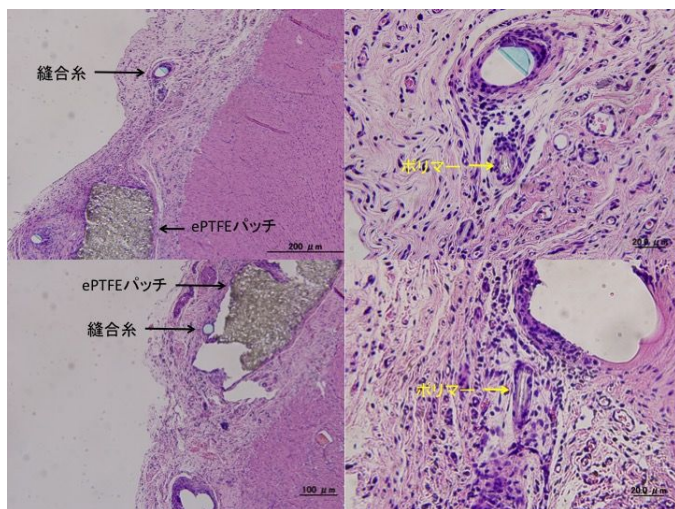
八神 啓  
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教  
研究者番号: 60721818  
(H25.10月-H27.6月)

末永 啓人  
名古屋大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号: 80718312  
(H27.6月-H28.6月)



(組織学的評価) 5週間後には ePTFE パッチは繊維芽細胞にて被覆されており、その周囲には炎症細胞浸潤を両群で認めた。ポリマー注入群では、ePTFE パッチの縫合系周囲に炎症細胞で被覆された微小なポリマー片の散在を認めた。ポリマーは非吸収性であるが経時的な炎症反応によって破断されたと考えられた。また、ポリマー注入群では縫合系周囲の繊維化が明らかに強く、パッチ縫合手術時の縫合強度が増したために菲薄繊維化が起きなかったと推測された。

<ポリマー注入群の組織像>



【総括】温度応答性ポリマーを液状にして梗塞心筋に注入することにより注入後は同部位でゲル化し脆弱化した壊死心筋の組織強度を改善し、縫合手術手技の質を改善した。また、中期フォローにおいては有害事象はな