

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462141

研究課題名(和文)先天性心疾患外科治療におけるポリテトラフルオロエチレン製肺動脈代用弁の研究

研究課題名(英文) Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart defects

研究代表者

宮崎 隆子 (Miyazaki, Takako)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90405291

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)：我々が考案した器具でPTFE人工血管に膨らみ(sinus)を形成。内側にPTFEシートを扇形状とした弁葉を縫合し滅菌しておく。人工血管径としては6～24mmの2mm間隔で作成。右室流出路再建術時に至適な大きさの弁を肺動脈代用弁として使用。本邦65施設で使用された881個の弁を、各施設において弁逆流、弁の可動性および弁位部や吻合部狭窄の有無、再手術や生命予後について評価し解析した。弁逆流は臨床的問題ないmild以下が95.5%。弁位部圧格差は 13.0 ± 12.0 mmHgと低値。弁再置換術症例は31例で、弁全体の再手術回避率は5年で96.1%、10年で94.3%と良好な成績を得た。

研究成果の概要(英文)：We have developed a fan-shaped Expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) valve and an ePTFE valved conduit (diameter 6-24mm) with bulging sinuses with the aim of enhancing the long-term valve function. 881 patients had conduits with a fan-shaped ePTFE valves implanted for right ventricular outflow tract (RVOT) reconstruction at 65 Japanese institutes. Pulmonary insufficiency was mild or nonexistent in 95.5%. The pressure gradient between the right ventricle and the pulmonary artery was 13.0 ± 12.0 mmHg. Freedom from reoperation at 5 years was 96.1% and 10 years 95.3%. So fan-shaped ePTFE valved conduits with bulging sinuses have a high freedom from reoperation and prevent pulmonary insufficiency. They represent a promising material for RVOT reconstruction.

研究分野：小児心臓血管外科

キーワード：先天性心疾患 右室流出路再建 ePTFE

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患の外科治療の特徴として、肺動脈弁に代用弁（右室流出路再建術）を要する疾患群が多岐にわたる。加えて、対象患者は新生児から成人までであり、必要とされる肺動脈弁のサイズは様々である。

代用肺動脈弁の素材については、本邦では欧米で一般的であるホモグラフトやコンテグラ（牛の頸静脈）などの生体弁は入手が非常に困難であり、小口径の人工弁は既成されていないのが現状である。そこで、良好な組織適合性を有するポリテトラフルオロエチレン (PTFE) を用いた各施設における手作り弁が一般的に使用されてきた。

一方で、近年になり、右室流出路再建術後の長期遠隔期成績が判明してきたが、再手術回避率はホモグラフトでは5年で64~90%、10年で15~70%とされ、生体人工弁では5年で15~100%、コンテグラでは5年で85~91%であり、特に小児に対するその長期成績は残念ながら満足のものではない。先天性心疾患の外科治療においては、長期に維持される弁機能の獲得が最重要課題である。

我々は、弁逆流防止を目的として弁尖を扇形とする事で接合部を大きくした PTFE 製弁を開発、臨床応用してきた。しかしながら、弁尖が開放位つまり血管壁に接触したまま固定する症例が認められた。そこで、長期の良好な弁機能保持を目的とし、弁本来がもつバルサルバ洞の働き、つまり、収縮期に弁尖とバルサルバ洞との間に渦流が生じることで、弁尖が開放する時に動脈壁と接触することを防ぎ、収縮末期には弁尖が閉鎖し、さらにはバルサルバ洞の膨らみにより拡張期の閉鎖時の弁尖へのストレスを分散させることに着目し、2001年にバルサルバ洞様の膨らみ (sinus) の作成を考案した。PTFE が熱により変形固定されることを利用して、我々は ePTFE に吸引、加熱処理を施すことにより膨らみを形成し、これに PTFE で作成した扇形の弁尖を縫着してきた。

従来の PTFE で作成した弁



扇形の弁尖 弁尖を人工血管内に縫着 バルサルバ洞様の膨らみ

上記の図のごとく、当初は人工血管を切り開いて膨らみ (sinus) を作成していたが、再度筒状としたときに人工血管に変形が生じるため、2010年からは人工血管を筒状としたまま膨らみを作成する事に成功した。加えて、扇形の弁尖の扇形部分が大きく、抵抗となる事が考えられたので、扇形部を小さくする事とした。

改良した PTFE で作成した弁



膨らみを作成した人工血管 弁尖を内面に縫着

本弁の有用性については、積極的に国内・国際学会および論文発表してきており、再手術回避率は10年で95.4%と他の弁に比較して良好であった。研究開始当初、本邦56施設で本弁が採用されていた。

2. 研究の目的

さらなる良好な弁機能の獲得を目的とし、最適な膨らみ (sinus) の大きさと深さ、扇状弁の形態について研究を進める。

3. 研究の方法

我々が考案した器具を用いて、PTFE が熱により変形固定されることを利用して、PTFE 人工血管に膨らみ (sinus) を形成。内側に0.1mm厚さのPTFEシートを扇形状とした弁葉を縫合し(以上は手作業)滅菌しておく。人工血管径としては6~24mmの2mm間隔で作成。临床上では右室流出路再建術時に至適な大きさの弁を肺動脈代用弁として使用する。本邦における本弁使用施設にアンケート形式で、心エコーもしくは心カテーテルによる弁逆流、弁の可動性および弁部位狭窄の有無および再手術や生命予後について評価する。

4. 研究成果

本邦65施設で使用された旧型および新型の弁881個の弁を、各施設において心エコー、心カテーテル、MRIによる弁逆流、弁の可動性および弁位部や吻合部狭窄の有無、再手術や生命予後について評価いただき、アンケート形式で回答を得て解析を行った。弁逆流は临床上問題とされない mild 以下が95.5%であった。弁位部圧格差は 13.0 ± 12.0 mmHg と低値であった。弁再置換術を必要とした症例は31例であり、径が16mm以下の症例が83.9%と小口径の弁が多数であり、成長に伴う相対的弁狭窄により再手術を余儀なくされていた。弁全体の再手術回避率は5年で96.1%、10年で94.3%であった。弁の口径で再手術回避率を評価すると18mm以上の大口径では5年で99.4%、10年で97.6%であり、16mm以下の小口径では5年で92.1%、10年で90.2%であった。いずれにせよ良好な成績を示した。

また、再手術を要した弁の組織学的評価では

弁尖の石灰化を認める症例は少数であり、弁が可動性を保つことが石灰化予防につながる可能性が示唆された。さらに弁尖が大きいと弁の可動性が悪化することが示唆され、弁尖のデザインを変更した。

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 6 件)

Eijiro Yamashita, Masaaki Yamagishi, Takako Miyazaki, Yoshinobu Maeda, Smaller-Sized Expanded Polytetrafluoroethylene Conduits With a Fan-Shaped Valve and Bulging Sinuses for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction, The Annals of Thoracic Surgery, 査読有、Published online: May 9 2016, DOI: <http://dx.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.027>

Takeshi Shinkawa, Takako Miyazaki, Masaaki Yamagishi, Valved Polytetrafluoroethylene Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction, The Annals of Thoracic Surgery, 査読有、Vol. 100, Issue 1, 2015, p129-137, DOI: <http://dx.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.114>

Yusuke Yamamoto, Masaaki Yamagishi, Takako Miyazaki, Current status of right ventricular outflow tract reconstruction: complete translation of a review, General Thorac Cardiovasc Surgery, 査読有、63 巻、2015、131-141 DOI: 10.1007/s11748-014-0500-0

前田吉宣、山岸正明、宮崎隆子、左心低形成症候群に対する治療戦略と成績、胸部外科、査読なし、67 巻、2014、305-309
山本祐介、山岸正明、右室流出路再建術、胸部外科、査読なし、67 巻、2014、65-77
宮崎隆子、山岸正明、再右室流出路再建術、胸部外科、査読なし、66 巻、2013、670-673

[学会発表](計 15 件)

宮崎隆子、「MAPCA に対する一期的 UF 時の心膜口ロールによる中心肺動脈形成と姑息的右室流出路再建」、第 46 回日本心臓血管外科学会学術総会、2016 年 2 月 16 日、「名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)」

Yamashita E, Yamagishi M, Miyazaki T, 「Smaller-sized expanded polytetrafluoroethylene conduits with a fan-shaped valve and bulging

sinuses for right ventricular outflow tract reconstruction」, STS/STSA: STS 2016, 2016 年 1 月、Phoenix, AZ, USA

Miyazaki T, 「PTFE patch for outflow tract reconstruction - Fan-shaped valve and bulging sinus -」, WSPCHS 2015, 2015 年 11 月 27 日、「The Westin Miyako (Kyoto・Kyoto)」

加藤信康、山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣、「PA/VSD/MAPCA に対する段階的手術時の肺血流供給源の比較検討：姑息的右室流出路再建術と体肺動脈短絡術」、第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会、2015 年 10 月 19 日、「神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)」

山本祐介、山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣、「延伸加工による薄型 ePTFE シートを弁尖に用いた新型 fan-shaped ePTFE valved conduit の有効性に関する検討」、第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会 2015 年 10 月 19 日、「神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)」

宮崎隆子、「純型肺動脈閉鎖症に対する外科的治療戦略」、第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2015 年 7 月 18 日、「ホテル日航東京(東京都)」

山本祐介、山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣、「fan-shaped ePTFE valved conduit with bulging sinus のさらなる進化を目指して-新型導管の有効性に関する検討-」、第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、7 月 18 日、「ホテル日航東京(東京都)」

宮崎隆子、「MAPCA 形態分類による PA/VSD/MAPCA に対する治療戦略」、第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会、2015 年 2 月 17 日、「京都国際会議場(京都府・京都市)」

Miyazaki T, 「Surgical strategy for PA/VSD/MAPCA with absent or hypoplastic central pulmonary artery」、The Society of Thoracic Surgeons (STS) 51st Annual Meeting、2015 年 1 月、San Diego, California, USA

Miyazaki T, 「Mid-term results of new technique (vertical transference of the posterior left atrial wall) for cardiac type TAPVR」、第 8 回日独中 international joint meeting、2014 年 11 月、Xiemen, China

宮崎隆子、「中心肺動脈欠損もしくは高度低形成を伴う PA/VSD/MAPCA に対する治療戦略」、第 67 回日本胸部学会総会、2014 年 10 月 2 日、「福岡国際会議場(福岡県・福岡市)」

宮崎隆子、「Fan-shaped ePTFE valve と bulging sinus ePTFE conduit/patch を用いた右室流出路再建術の遠隔成績

- 本邦 63 施設共同研究 - 」、第 50 回日本小児循環器学会総会、2014 年 7 月 4 日、「岡山コンベンションセンター（岡山県・岡山市）」

宮崎隆子、「Fallot 四徴症に対する治療戦略」、第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会、2013 年 10 月 17 日、「仙台国際センター（宮城県・仙台市）」

宮崎隆子、「心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖の治療戦略」、第 49 回日本小児循環器学会総会 2013 年 7 月 11 日、「国立オリンピック記念青少年総合センター（東京都）」

宮崎隆子「EXPANDED POLYTETRAFLUOROETHYLENE VALVED CONDUITS AND PATCHES WITH BULGING SINUSES AND FAN-SHAPED VALVES IN RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT RECONSTRUCTION」、the 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery、2013 年 4 月 5 日、「Kobe Portopia Hotel(Hyogo・Kobe)」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮崎 隆子 (MIYAZAKI, Takako)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究員)・助教
研究者番号：90405291

(2) 研究分担者

山岸 正明 (YAMAGISHI, Masaaki)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究員)・准教授
研究者番号：40182422

前田 吉宣 (MAEDA, Yoshinobu)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究員)・助教
研究者番号：20438203

谷口 智史 (TANIGUCHI Satoshi)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究員)・専攻医
研究者番号：80438209 (2013 年 4 月 1 日～10 月 31 日)