

平成 30 年 5 月 12 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462080

研究課題名(和文)カテーテルで挿入する僧帽弁位人工弁の開発

研究課題名(英文)A new concept sutureless mitral valve implantable by catheter

研究代表者

皆川 正仁 (Masahito, Minakawa)

弘前大学・医学研究科・講師

研究者番号：50374830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、心臓弁膜症に対する人工心肺装置を使用しない低侵襲手術として、カテーテル植込み式の人工弁の発展が著しい。しかしながら、僧帽弁用に使用可能なカテーテル植込み式の人工弁の開発は途中段階である。これまでに報告されている僧帽弁用の人工弁は、ステント骨格に付いたフックによって僧帽弁や弁下組織に引っ掛かって拡張することで、弁輪への固定性を保持するような構造となっている。一方、本研究では、僧帽弁を弁下と弁上で挟み込むような構造のステント骨格を考案し、植込み性の改善や弁下組織への損傷の軽減をはかった。

研究成果の概要(英文)：A technology of trans-catheter heart valve implantation has been advancing in worldwide as a minimally invasive cardiac surgery. Trans-catheter aortic valve implantation has been performed as a standardized operation in many institutions, while mitral prosthesis implantable using catheter has not well developed. Previously reported mitral stent valve possess stent structures of hooks to hold mitral apparatus to prevent displacement after implantation. In this study, we developed new concept sutureless mitral valve that has circular stent structure to hold mitral leaflet near the mitral annulus both from atrial and ventricular side to reduce injury of subvalvular apparatus after deployment.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：僧帽弁 カテーテル 人工弁

1. 研究開始当初の背景

心臓手術全般において手術成績は向上しており、近年の課題として手術の低侵襲化が試みられている。とりわけ、カテーテルを使用した大動脈弁置換術 (TAVI: Trans-catheter aortic valve implantation) は国外では定型的な手術として確立されつつあり、遠隔成績に関する報告が散見される。従来、心臓弁膜症に対する人工弁置換術は、人工心肺を使用して心拍動を停止した状態で人工弁を縫着するが、TAVI の出現により心臓を停止させることなく、人工心肺も使用することなく、数 cm の皮膚切開口から大動脈弁置換術が可能となった。この技術は、合併症を有する高齢者においては有用とされ、現在まで数万例の手術が施行されている。一方、僧帽弁位に対する植え込みに関しては、医学的な需要が多いにもかかわらず、カテーテルを使用して留置可能な人工弁は無い。これは弁輪に対して固定性と密着性に優れた構造の僧帽弁位人工弁が開発されていないためであり、動物実験での報告が数件あるのみである。

2. 研究の目的

僧帽弁は左心室と左心房の間にある逆流防止弁であるが、弁周囲の構造は、円筒状の血管内や大動脈弁周囲とは異なり、動く (拍動する) 柔らかい組織である。僧帽弁は弁輪という線維組織を介して付着しており、さらに、腱索というパラシュート状の構造物を介して左心室の心筋から支えられているという点で、大動脈弁周囲とは構造がまったく異なる。現在市販されている TAVI 大動脈弁用の人工弁は、血管内や弁輪に圧着留置するような形状をとることで人工弁周囲からの血液の漏れや、留置部位の大動脈弁輪からの脱落を防ぐ構造となっている。

仮に、このタイプの人工弁を僧帽弁位に挿入した場合、左心室の収縮によって生じる血圧 (血流) によって人工弁が左心房側に容易

に脱落する。また、ステント (網目状のフレーム部分) 周囲の隙間から左心房へ血液の逆流が生じる。これら、弁輪への固定性と弁輪への密着性の両要素備えるステント構造をいかに造り上げるかが、僧房弁位人工弁開発を難しくしているところであり、現時点で安全に臨床使用が可能な人工弁の修験を見ない要因である。

本研究では、血管内操作のみによる低侵襲心臓手術を可能にすべく、TAVI のようにカテーテルを介する植込みが可能となる、縫着が不要な僧帽弁位人工弁を開発することである。

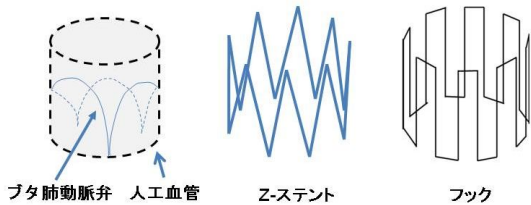
3. 研究の方法

人工弁の構造は、弁尖とそれを固定するステントというフレームから構成される。ステントは構造的に、内部に弁を縫合するための鞘になる部分と、ステントが弁輪の位置に固定、密着するためのフックになる部分が必要である。鞘になる部分は直径 1 cm ほどのカテーテルの中に縮めて収納できる構造である必要があり、この材料には市販の Z-stent (Z-ステント) を使用する。Z-stent は現在臨床使用されている医療用材料であるが、狭窄をきたした気管や血管を拡張させて内腔を広げるために使用されている。これは、自己拡張性にすぐれ、細いカテーテル内に縮めて収納が可能である。材質はステンレススチールである。この内部にブタ心臓から切り取った肺動脈弁を縫着する。

続いて、重要な構造はこのステント付き人工弁が弁輪からズれることがなく、しかも弁輪に隙間なく密着することが出来るためのフックである。フックの形状としては弁尖や腱索を全周にわたって抱え込む形状で、かつ、左室流出路と流入路の形状に適合した形状としたい。もしくは、僧帽弁を挟み込む形状のものを作成して、心臓が拍動したときの固定性や弁輪周囲への密着性に優れるプロト

タイプを作成する。

下図左は薄い材質の人工血管内部にブタ肺動脈弁を縫合した状態を示す。人工血管は房室弁輪径よりやや大きめのサイズのものを選択する。下図中央は Z-ステントであり、この内部に左図で作成した弁付き人工血管



を縫着する。この、ステント付き人工血管は直径 1 cm 程カテーテル内に充填することが出来る。上図右は弁尖や弁下組織に引っかかるようにするための支持構造である。これは、形状記憶合金である径 1.00mm のナイチノール鋼線を加工して作成する。このフックは Z-ステントの外側を覆うように下端を Z-ステントと接着させる。Z-ステントとフックとは、上方では開放された状態にあり、この隙間に弁尖や腱索が挟まれるように留置することで、人工弁は弁輪からズレることを防止する。また、Z-ステントもフックも自己拡張能を有するため弁輪と密着し、人工弁周囲からの血液の逆流を防ぐことが出来る。

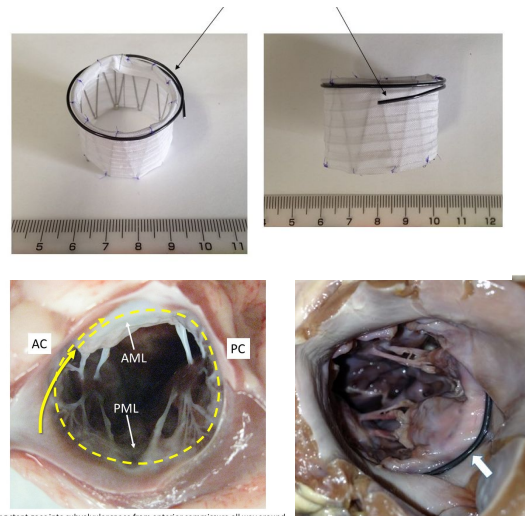
市販のブタ摘出心を用いて植え込み試験を行う。フックは弁下で弁尖を挟み込むように引っかかる。次にステントをカテーテルからリリースすると、弁輪でステントが拡張する。心室に生理食塩水を注入して内圧を高め、弁周囲から逆流が無い、弁が弁輪の位置でズレなく留まっているか、について評価する。

4. 研究成果

種々のフック型構造をもつ人工弁の植え込み評価を行った結果、フックが心室壁を内側から radial force によって圧迫することで心室壁を心拍ごとに損傷する可能性が危惧された。加えて、腱索や僧帽弁尖を抱え込む形状となるために、腱索の断裂や弁尖の損傷を慢性期に来しうるために人工弁が脱落す

る可能性も考えられた。結果的に早期には固定性や密着性が良いが、遠隔期には脱落や心室損傷の危険性があると考えられた。

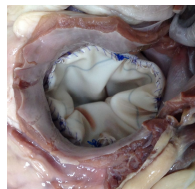
このため、フック構造を以下のように変更を加えて評価した。らせんリング状の支持構造を僧帽弁の交連部から回転するように弁輪を 1 周するように挿入する。このらせん状のリングは弁輪 2 周分の長さを有するために、僧帽弁の前尖と後尖を左心房側と左心室側から挟み込むように留置される（下図）。さらに、radial force によって弁輪に対して密着するために僧帽弁の構造で最も強い組織に対して密着固定される（白矢印）。内張されている人工血管に人工弁尖を縫合した



Fixing stent goes into subvalvular space from anterior commissure all way around the mitral annulus.

ものを僧帽弁位に植込み、大動脈弁越しに大動脈を閉鎖した状態で左心室内に生食を注入して圧をかけて植込み評価を行った。

この結果、弁輪への密着性および固定性は満足できる結果であった。今後の改良点としては軽微な弁周囲逆流を防ぐために左心房側への傘状の構造物を付加することが必要と考えられ、今後の課題となった。



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)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

皆川 正仁 (MINAKAWA Masahito)
弘前大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：50374830

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()