

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592033

研究課題名(和文)心室中隔穿孔に対するカテーテル治療の開発

研究課題名(英文)Development of Catheter therapy for ventricular septal perforation

研究代表者

碓氷 章彦 (Usui, Akihiko)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30283443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：心室中隔穿孔をカテーテル治療により治療するために左心室内に留置可能なステントグラフトの開発を行った。金属糸を編み込んだネット状ステントグラフトを作成し、初期モデルとして左室心尖部から挿入固定する円錐状のステントグラフトを作成したが乳頭筋部位の留置が困難なためステントグラフトを改良しグラフト装着部位は中隔側だけに留め心尖部のみを被覆するものとした。しかし中隔心基部側の圧着力が弱いことが判明したため中隔側の圧着性を高めるデザイン変更を進めている。またステントグラフトを左室内留置するためにdelivery sheathを作成しpeel offしながらdeployする挿入方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We developed a catheter therapy for ventricular septum perforation (VSP) by using a stent-graft placed in the left ventricle. we adapt a net type stent which is knitted by a Nitinol thread. As an initial model, we made a cone-shaped stent-graft but it did not fit with papillary muscles. We changed the design of the stent-graft as a dissymetry. It covered only with the septum but a pressure power of the septum side particularly the septum base side was weak even with the improved model. We made delivery sheath for direct insertion via the apex and developed an insertion method by using peel off system. We insert a stent-graft into a rubber heart model by using this delivery system. The stent graft can be inserted via the left ventricle apex and has it as a design preserving the directionality by fixing it in the apex. The design decision of the stent-graft which does not affect cardiac function is difficult and remains in the completion of a trial

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：心筋梗塞 心室中隔穿孔 カテーテル治療

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、肺血流が増大し肺高血圧の進行を来し、急死心不全に陥る。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、重篤な心不全病態での手術であるため、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。2007年の成績は、心室中隔穿孔に対する緊急手術は225例で入院死亡は33.3%、発症2週間以降の待機手術は37例で入院死亡は10.8%であった。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。

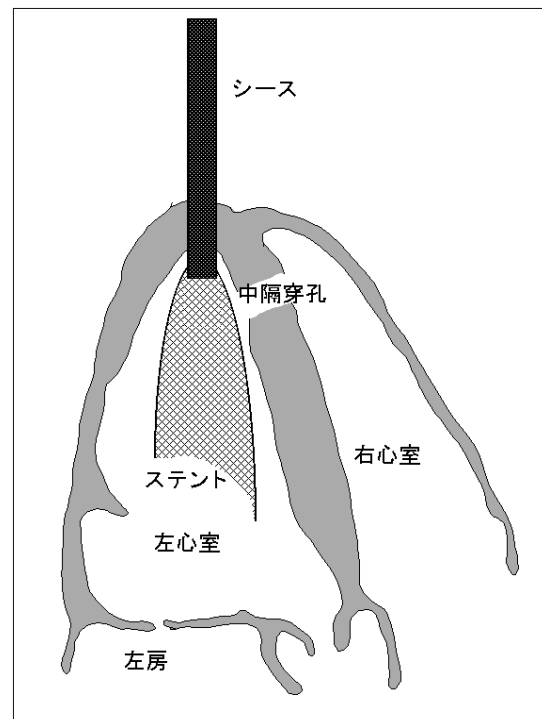
近年、心房中隔欠損症を対象に、カテーテル操作により欠損孔に閉鎖用デバイスを留置し、心房中隔欠損閉鎖を行うカテーテル治療が開発されている。急性心筋梗塞に合併する心室中隔穿孔では、穿孔した中隔を閉鎖することにより心不全の進行を治療できるため、心房中隔欠損症に用いられるデバイスを用いて心室穿孔を閉鎖するカテーテル治療が極めて試験的な試みとして試行されている。しかし、急性心筋梗塞に合併する心室中隔穿孔では心室中隔心筋が脆弱であるため、デバイスにより心筋の損傷をきたし、心臓破裂や、さらに大きな中隔穿孔を合併したりして、致死性病態に陥ることが多く、心室中隔穿孔に対するカテーテル治療は満足する成績を示すには至っていない。

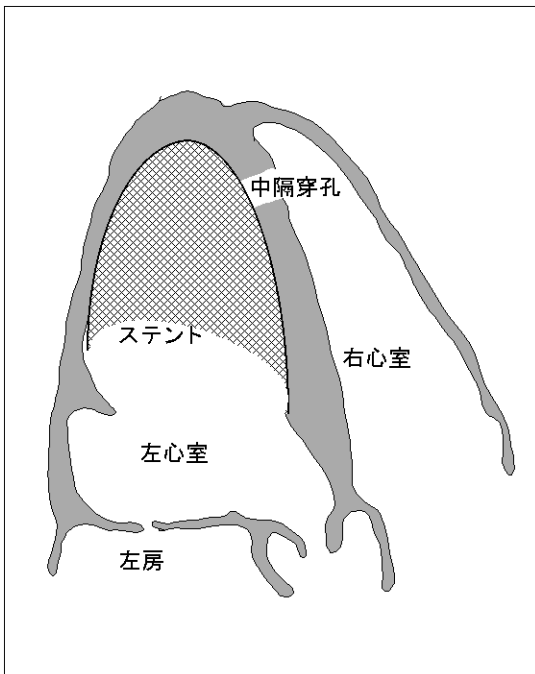
本研究ではカテーテル操作でステントグラフトを左心室内に留置し、心室中隔穿孔を閉鎖する術式を想定している。本来、ステントグラフトは大動脈瘤をシールドするために開発されたため、薄い人工血管を硬い金属製ステントで大動脈内壁に圧着させる構造となっている。しかし、硬い金属製ステントは脆弱な心筋梗塞心筋を損傷するとともに、心室性不整脈の原因ともなるため、左心室内留置には不適格である。われ

われは金属糸を編み込んだネット状ステントを採用する。このステントは柔軟性に富む構造で、複雑な腔面への圧着性にも優れており、心拍に伴う変形にも高い追従性を示している。このため、複雑な左心室内腔に沿った整形が可能であり、心拍動に伴う左室心腔内の変形に対しても高い追従性が期待でき、柔軟性に富む構造であるため圧着にともなう心筋損傷の危険性が少なく、心拍動を障害して心機能を低下させることなく、不整脈の招来も予防できる構造と考えている。

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。本研究では心筋梗塞を起こした左心室内腔に、カテーテル操作でステントグラフトを留置して、心筋梗塞で脆弱になった心筋をカバーすることにより手術を行う事なく、心室中隔穿孔を治療する新術式を開発した。ステントグラフトは左心室内に留置されるため心機能への障害が想定される。われわれはステント構造を心機能に障害を与えない金属糸を編み込んだネット状の形態とし、動物実験でステントグラフトの圧着性・安全性を評価する事を目的とした。





3. 研究の方法

(1) 左心室内留置ステントグラフトの試作を行う

左心室内ステントグラフトを試作する。左心室の中隔側半周は肉柱組織に乏しく、平坦な組織であり、ステントグラフトの圧着に適しているが、自由壁半周には乳頭筋組織があり、ステントグラフト留置には障害となる。また、心拍により大きく弛緩収縮を繰り返す左心室内にステントグラフトを留置することにより、心機能障害および不整脈性が大きな問題点となる。われわれは金属糸を編み込んだネット状ステントを採用し、複雑な形態を示す左室腔内にもフィットするステントグラフトを開発する。ネット状ステントは収縮弛緩を繰り返す左室腔内の動きに追従し、心機能を障害することなく、常に高い圧着性を示し、確実な心室中隔のシールドが期待している。

(2) 左心室内ステントグラフトの圧着性と安全性を評価する

ブタ心を用い、左心室内ステントグラフトの心室中隔への挿入性・圧着性を評価する。左心室の中隔側半周は肉柱組織に乏しく、平坦な組織であるが、自由壁半周には乳頭筋組織があり、ステントグラフト留置には障害となるため、ブタ心への挿入実験、心内でも圧着性評価を行う。

(3) 左心室内ステントグラフトの装着術式の開発

左心室内ステントグラフトの装着術式は、大腿動脈からのカテーテル操作を最終手技とするが、現実的な術式として左前方小開胸により左心室内ステントグラフトの留置が貫徹できるように手術支援システムを構築する。心尖部は左開胸創の直下にあり露

出は容易であり、ステントグラフトを左心室心尖部から容易に挿入することができる。また、挿入したステントグラフトを回転させることも容易であり、非対称な形態の左室内ステントグラフトを心室中膜面に機能的に圧着させることが可能である。作成したステントグラフトを左室内留置する delivery system を開発する。心尖部からの直接挿入のための delivery sheath を作成し、peel off しながら deploy する挿入方法を用い、ラバー心モデルで挿入テストを施行する。

(4) 左心室内ステントグラフトの装着手術の実施

開発した左心室内ステントグラフトおよび装着のための delivery system を用い、動物実験を施行する。全身麻酔ブタを用い、左開胸で心臓を露出し、開発した左心室内ステントグラフトを左室心尖部から左室腔内に留置する。左心室内ステントグラフトの挿入・固定を安全に、再現性をもって施行するために、手術支援システムの改良・改善を行う。また、左心室内ステントグラフトの留置に伴う心機能への影響を評価する。

4. 研究成果

(1) 左心室内留置ステントグラフトの初期モデルの試作

われわれは金属糸を編み込んだネット状ステントグラフトを用い、左心室心尖部へのステント付き導管を作成し、「人工心肺を使用しない心尖部-下行大動脈導管術」の開発を、科学研究費を元に開発した経緯がある。金属糸によるネット状ステントグラフトの技術をさらに改良し、左心室内に留置できるステントグラフトを作成した。

初期モデルは直径 40mm、高さ 30mm で、1本の細い番手のナイチノール糸で網状に円筒を作成し、先端部を放射線状に編み込み丸い籠状の形態に作成した。外側には薄いダクロンを縫製したグラフトを縫着しステントグラフトを作成した。

ステントグラフトの前後方向の変形は容易であったが、円周方向への変形には力を要し、心拍動に対する追従性には問題を認めた。

ラバー心臓モデルへの装着実験を施行したが、初期モデルは心尖部への圧着性が弱く、挿入した心尖部に牽引固定する事により、心尖部の被覆は可能であったが、中隔部位の被覆には適していなかった。



(2) 左心室内留置ステントグラフトの改良型モデルの試作

左心室内腔の解剖は中隔側は平坦でステントグラフトの圧着に適しているが、自由壁半周には乳頭筋組織があり、ステントグラフト留置が困難な構造である事が判明し、ステントグラフトのデザインを変更した。改良型は左右非対称のステントグラフトとし、グラフト装着部位は中隔側だけに留め、自由壁側は心尖部のみを被覆するものとした。

改良モデルは直径 40mm の円錐状とし、



ナイチノールで網状に円筒を作成し、心尖部は放射線状の編み込みで被覆し、中隔側は長さ 50mm、自由壁側は長さ 20mm の非対称型とした。

ステントグラフトの前後方向の変形は容易であり、円周方向への変形は、非対称型のため容易であり、心拍による左室腔内の変形に対しての追従性は向上していた。

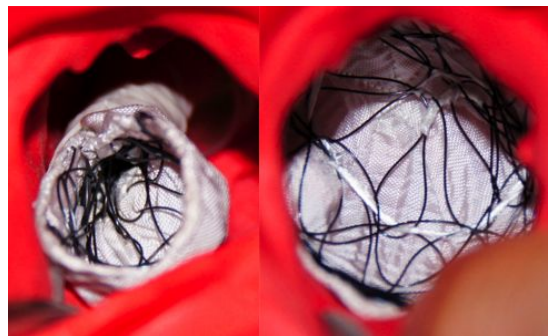


(3) 左心室内ステントグラフトの圧着性の評価

改良モデルをラバー製心臓モデルに挿入し、ステントグラフトの固定性、圧着性を確認した。改良型では中隔側、特に中隔心基部側の圧着力が弱いことが判明した。改良モデルは左室心尖部から挿入し、心尖部に固定することにより、左右非対称モデルであっても長さ 50mm の中隔側パートで中隔を被覆するように固定性を保つことが可能であった。また、心尖部を固定し、心尖部への圧着性を保つデザインとしているので、中隔心尖側の圧着性は優れているが、中隔心基部側の圧着性が低く、大きな心室中隔穿孔を被覆するには不確実なデザインである事が判明した。現在、金属系ステントのみを自由壁側に配置し、自由壁側を支えとして中隔側の圧着性を高めるデザイン変更を進めている。

(4) 左心室内ステントグラフト装着のための手術支援システムの開発

本研究では左前方小開胸により左心室内ステントグラフトの留置が貫徹できるように手術支援システムを構築した。心尖部は左開胸創の直下にあり露出は容易であり、ステントグラフトを左心室心尖部から容易に挿入することができる。また、挿入したステントグラフトを回転させることも容易であり、非対称な形態の左室内ステントグラフトを心室中膜面に機能的に圧着させることが可能である。作成したステントグラフトを左室内留置するイントロデュサーシステムとして、delivery sheath を開発した。心尖部からの直接挿入のための delivery sheath を使い、ステントグラフトは sheath 内に収納し、peel off しながら deploy する挿入方法を用いた。



(5) 左心室内ステントグラフトの装着手術の実施

開発した左心室内ステントグラフトおよび装着のための delivery system を用い、ラバー心モデルで挿入テストを施行した。心尖部に delivery sheath を挿入し、sheath 内に収納したステントグラフトを方向性を保ちながら peel off しながら deploy した。左室腔内への圧着性および delivery の際の方向性を確認し、delivery system の有用性を確認した。

しかし、拍動しているブタ心への挿入実験には、ステントグラフトおよび delivery system とともに完成されておらず、システムの改良を継続している。

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)

[学会発表](計1件)

1. 碓氷章彦

心臓・血管吻合に必要な新しいデバイスの開発

医療現場での開発・研究課題の実例 メディカルデバイス研究会

名古屋市

名古屋商工会議所ビル

2012.2.17

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

大島 英揮 (OSHIMA, Hideki)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40378188

荒木 善盛 (ARAKI, Yoshimori)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：70434010

六鹿 雅登 (MUTSUGA, Masato)

名古屋大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：80447820

徳田順之 (TOKUDA, Yoshiyuki)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：30467302

(H24-25)

上田裕一 (UEDA, Yuichi)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80314011

(H23-H24)

岡田正穂 (OKADA, Masaho)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20566989

(H23-H24)

(3) 連携研究者なし