

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10736

研究課題名（和文）製品化ポリテトラフルオロエチレン肺動脈弁付き導管の開発

研究課題名（英文）Development and product planning of polytetrafluoroethylene pulmonary valved conduit

研究代表者

山岸 正明（Yamagishi, Masaaki）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：40182422

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：米国Gore社と共同でポリテトラフルオロエチレンを用いた肺動脈弁と導管の開発を行った。弁尖デザインの改良と導管形状を決定し、動物実験を経た後、米国食品医療局の承認下に米国において市販品の早期実現可能性試験（弁付き導管植え込み）を臨床で15例で施行した。また本邦では京都府立医科大学にて作成したポリテトラフルオロエチレン弁付き導管を全国65施設で臨床使用し、その長期遠隔成績を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈狭窄あるいは肺動脈閉鎖を合併した先天性心奇形の治療には肺動脈導管は必須である。しかし、現在臨床使用されているホモグラフトやウシ頸静脈弁付き導管の遠隔成績は不良である。われわれが開発したポリテトラフルオロエチレン製の肺動脈弁付き導管は良好な長期遠隔成績を示している。この臨床成績を基にして市販品を開発することにより多くの心臓病の患者の治療成績向上に寄与できると思われる。

研究成果の概要（英文）：We have developed a pulmonary valved conduit using an expanded polytetrafluoroethylene membrane and graft. Early feasibility study was performed at United States under permission of Food and Drug Administration of US. A commercial model was implanted to 15 patients. Also, we investigated long term results of the hand-made expanded polytetrafluoroethylene pulmonary valved conduit equipped with fan-shaped valve and bulging sinus in Japanese 65 hospitals.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：ポリテトラフルオロエチレン 右室肺動脈導管 肺動脈狭窄 肺動脈閉鎖 ファロー四徴症 ラステリ手術

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患の多くの症例では右室肺動脈の連続性が断たれている疾患があり、これに対して従来のホモグラフトや異種導管などは遠隔成績が非常に悪かった。これに対して、われわれは手作りのポリテトラフルオロエチレン肺動脈弁付き人工血管を開発し、基礎研究を臨床応用を行って来た。

2. 研究の目的

現在までに開発したポリテトラフルオロエチレン肺動脈弁付き人工血管の製品化に向けて臨床ならびに基礎的研究を行う。

3. 研究の方法

十分な長さの coaptation margin、および十分な深さの effective height や geometric height を獲得すべく、0.1 mm 厚 ePTFE シート (W. L. Gore & Associates, Inc, Flagstaff, AZ) を扇型 (fan-shape) にデザインし、弁尖に使用。更に、導管の外側には大動脈のバルサルバ洞を模して 3 つの bulging sinus を作成した。bulging sinus 内には渦流が形成され、弁尖の閉鎖運動に寄与すると考えている。この bulging sinus は独自の機械を用いて加熱条件下に導管を圧出形成して作成。この手法で ePTFE の微細構造が破壊されることはない。全ての行程は手術室にて滅菌下に完遂され、協力施設に供給した。

この研究は他施設共同研究であり、各施設の診療記録、手術記録、超音波レポート、心臓カテーテルレポートを後ろ向きに調査する事によって行われた。

導管狭窄の程度は導管通過血流の最大流速によって、3m/s 以下 (右室肺動脈間最大圧格差 36mmHg 以下) が mild、3m/s 以上 4m/s 以下 (右室肺動脈間最大圧格差 36mmHg 以上 64mmHg 以下) が moderate、4m/s 以上 (右室肺動脈間最大圧格差 64mmHg 以上) が severe と定義した。逆流の程度は超音波検査で計測された逆流 jet の程度によって none、trivial、mild、moderate、severe の 5 段階に分類した。文献中の Z-score は、文献を基に導管径から算出したものである。統計解析は StatMate V version 5.01 (Atoms, Tokyo, Japan) を用いて施行した。導管交換、または中心肺動脈再建、中心肺動脈に対するカテーテル治療、ないしその両方を導管関連の再介入として定義した。生存率、導管交換回避率、導管再介入回避率、moderate/severe 導管逆流および moderate/severe 狭窄回避率を Kaplan-Meier 曲線にて算出した。

2001 年 1 月から 2020 年 2 月までに導管を使用した症例について、各施設よ合計 1941 例の回答を得た。回収率は 95.8% (1941/2026) であった。今回は、姑息術に使用された 165 例を除いた 1776 例について検討を行なった。解剖的診断は、肺動脈狭窄および閉鎖を伴うファロー四徴症が 874 例 (49.2%)、肺動脈狭窄および閉鎖を伴う両大血管右室起始症が 163 例 (9.2%)、肺動脈弁欠損を伴うファロー四徴症が 76 例 (4.3%)、肺動脈狭窄を伴う完全大血管転位症が 112 例 (6.3%)、肺動脈狭窄を伴う修正大血管転位症が 63 例 (3.5%)、総動脈管症が 187 例 (10.5%)、大動脈弁狭窄および逆流が 202 例 (11.4%)、左心低形成症候群類縁疾患が 11 例 (0.6%)、その他が 69 例 (3.9%) であった。術式としては右室 (左室) 流出路再建が 1619 例 (91.2%)、Ross 手術に伴う右室流出路再建が 146 例 (8.2%)、左心低形成症候群類縁疾患の二心室修復 (Norwood-Rastelli operation) が 11 例 (0.6%) という内訳であった。

手術時の年齢・体重の中央値は 4.1 歳 (3 日-67.1 歳)・13.3kg (1.8kg-91.3kg) であった。手術時年齢 1 歳以下が 265 例 (14.9%)、1-6 歳が 735 例 (41.4%)、6-25 歳が 659 例 (37.1%)、25 歳以上が 116 例 (6.5%) であった。

導管径は 2mm 毎に 8mm から 24mm の 9 種類であり、中央値は 18mm であった。留置時の Z-value の中央値は 1.1 (-3.8-5.0) であった。

抗凝固療法は基本的に術後 6 ヶ月の aspirin 投与のみであり、中口径・大口径導管の患者において術後 6 ヶ月以降は全ての抗凝固薬は中止可能とした。8mm 径導管を使用している患者のみ INR 1.5-2.0 を目安としてワーファリンを追加した。

4. 研究成果

(**死亡率**) 経過観察期間の中央値は 3.3 年 (最大 16.2 年) であった。30 日以内の早期死亡を 27 例 (1.5%) に認めた。うち、導管関連死亡は 1 例 (0.1%) のみであった。早期死亡の最も多い死因としては、低拍出症候群/循環不全が最多で 15 例 (0.8%) であった。90 日死亡を含む全死亡は 61 例 (3.4%) 認め、うち導管関連死亡は 9 例 (0.5%) のみであった。61 例のうち、22 例 (1.2%) を低拍出症候群/循環不全で失った。13 例 (0.7%) を敗血症で失ったが、いずれも導管非関連による感染が原因であった。この研究では Akins らによる基準を参考にしたが、9 例の導管関連死亡はいずれも突然死や原因不明の死亡であり、真に死因に導管が関連していたかどうかは懐疑的である。Kaplan-Meier 曲線による 5 年/10 年/15 年生存率はそれぞれ 96.5%/

95.2%/95.2%であった。小口径・中口径・大口径導管の5年/10年生存率はそれぞれ88.4%/88.4%・97.0%/96.1%・98.0%/95.7%であった。各グループでの生存率に有意な差はなく、全てのグループで5年/10年生存率が90%以上であった。

(肺動脈導管交換)合計283例(15.9%)で再介入を必要とした。うち、190例(10.7%)で導管交換、93例(5.2%)でカテーテル治療を施行した。導管関連の再介入は159例(9.0%)、導管非関連の再介入は124例(7.0%)であった。75例(4.2%)が成長による相対的導管狭窄によって導管交換を行い、導管交換の原因として最多のものであった。次点として、導管の弁性狭窄による導管交換が51例(2.9%)に施行された。うち多くの患者で弁尖の石灰化および開放位ないし半閉鎖位での弁尖固定を認めた。感染による導管交換は12例(0.7%)に施行されたが、明らかな導管の感染性心内膜炎を発症していたものは8例(0.5%)のみであった。39例(2.2%)が導管自体には問題ないものの合併手術に伴って導管交換を必要とした。

カテーテル治療の理由としては71例(4.0%)で末梢肺動脈へのカテーテル治療が行われたものが最多であった。導管の中枢側、遠位側、弁に対しカテーテル介入を行ったのはわずかに4例(0.2%)、4例(0.2%)、10例(0.6%)であった。全導管の5年/10年再介入回避率はそれぞれ86.7%、61.5%であった。当然ではあるが、成長およびそれによる相対的導管狭窄のため、新生児および乳児の再介入回避率は幼児、成人のものに劣る。小口径・中口径・大口径導管の5年/10年再介入回避率はそれぞれ54.8%/14.9%・86.8%/59.0%・96.4%/87.4%であった。小口径導管においては留置後5年以上経過した段階での再介入回避率は50%を下回る。これは体格の成長とそれによる体重増加が導管交換の最も重要な因子であることを示唆している。

一方で、中口径導管の再介入回避率は10年で60%程度を維持しており、更に大口径導管では10年で85%以上を保っている。これによって、小児に特有の体重増加という因子を除けば、等導管は非常に高い耐久性を持つことが示唆される。

全導管の交換回避率は5年/10年で93.0%/69.1%であった。同様に、1歳以下での群で導管交換回避率が低いのは体重増加による相対的導管狭窄によるものと思われる。6-25歳、および25歳以上の群では10年導管交換回避率で80%以上を保っている。

小口径・中口径・大口径導管の5年/10年導管交換回避率はそれぞれ65.5%/21.9%・95.1%/68.1%・98.0%/90.5%であった。18mm径以上の導管では10年で80%以上の導管交換回避率である。

(血栓塞栓症)明らかな症候性の血栓塞栓症および導管内血栓症は認めなかった。3例(0.2%)で出血による早期死亡を認めたが、いずれも導管には非関連のものであった。

(弁逆流、閉鎖不全)導管の逆流および狭窄は直近の超音波検査、および心臓カテーテル検査にて評価を行った。逆流に関しては合計1569例(88.3%)で測定され、noneが245例(15.6%)、trivialが559例(35.6%)、mildが583例(37.2%)、moderateが169例(10.8%)、severeが13例(0.8%)であり、1387例(88.4%)でmild以下と良好な結果であった。小口径・中口径・大口径導管の5年/10年 moderate/severe 導管逆流回避率はそれぞれ71.0%/60.5%・91.0%/73.8%・94.5%/81.7%であった。全体的に良好な値ではあるが、径が大きいほど none および trivial が占める割合が増加しており、moderate/severe 導管逆流回避率も高いという結果であった。

狭窄に関しては1608例(90.5%)において測定され、mild以下が1269例(78.9%)、moderateが234例(14.6%)、severeが105例(6.5%)であった。小口径・中口径・大口径導管の5年/10年 moderate/severe 導管狭窄回避率はそれぞれ47.9%/28.2%・82.7%/38.9%・90.0%/72.6%であった。22mmおよび24mm径での10年 moderate/severe 導管狭窄回避率はそれぞれ73.5%および89.1%と良好な値であった。

直近の心臓カテーテル検査(留置からの期間の中央値は1.0年であった)では、導管においての右室肺動脈間圧格差は 15.7 ± 15.9 mmHgであった。

導管自体には石灰化およびその誘因となる内膜増殖による狭窄を認めず、Contegra や homograft のように導管壁自体の石灰化は認めなかった。

(まとめ)以上の臨床結果を基にして、FDAの承認の下で製品版ポリテトラフルオロエチレン肺動脈弁付き人工血管の最終デザインを決定し、現在、本邦での臨床使用を検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yashima M, Yamagishi M, Yaku H	4. 巻 10
2. 論文標題 Long-Term Results of Bay Window Technique for Coronary Translocation in the Arterial Switch Operation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Pediatr Congenit Heart Surg	6. 最初と最後の頁 151-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2150135118817302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hongu H, Yamagishi M, Miyazaki T, Maeda Y, Taniguchi S, Asada S, Fujita S, Yaku H	4. 巻 106
2. 論文標題 Late Results of Half-Turned Truncal Switch Operation for Transposition of the Great Arteries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 1421-1428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.06.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asada S, Yamagishi M, Nishida K, Okazaki S, Nakayama Y, Monta O, Tsutsumi Y, Ohashi H	4. 巻 107
2. 論文標題 Anomalous Origin of Left Coronary Artery From Aortic Arch Associated With Hypoplastic Left Heart Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 e51-e53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.05.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Y, Yamagishi M, Miyazaki T, Asada S, Maeda Y, Yaku H, Kado H	4. 巻 156
2. 論文標題 Modification of expanded polytetrafluoroethylene valved conduit using the thin-type leaflets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1629-1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.04.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, Taniguchi S, Fujita S, Hongu H, Yaku H	4. 巻 155
2. 論文標題 Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 2567-2576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2017.12.137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hongu H, Yamagishi M
2. 発表標題 Fluid dynamic analysis of half-turned truncal switch and Rastelli operations for the transposition of the great arteries with left ventricular outflow obstruction
3. 学会等名 99th Annual Meeting of Association for Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸正明
2. 発表標題 Long-Term Outcomes of Expanded Polytetrafluoroethylene Conduits with Bulging Sinus and a Fan-Shaped Valve in Right Ventricular Outflow Reconstruction
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamagishi M, Maeda Y, Asada S, Hongu H, Fujita S, Nakatsuji H, Fu H, Itatani K
2. 発表標題 Right Ventricular Outflow Reconstruction using ePTFE Conduit with Bulging Sinus and Fan-shaped ePTFE Valve
3. 学会等名 Asia Pacific Society for ACHD symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Pulmonary valve replacement by surgery. ePTFE conduit with bulging sinus and fan-shaped ePTFE valve
3. 学会等名 7 th World Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Optimal pulmonary valve prosthesis in teenagers and young adults. ePTFE conduit with bulging sinus bearing fan-shaped ePTFE valve
3. 学会等名 7 th World Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	板谷 慶一 (Itatani Keiichi) (70458777)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	宮崎 隆子 (Miyazaki Takako) (90405291)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師 (24303)	