

平成 21年 6月 11日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591640

研究課題名（和文） Bulging sinus 付右室流出路パッチの開発

研究課題名（英文） Valved patch with bulging sinus in the right ventricular outflow tract reconstruction

研究代表者

宮崎 隆子 (MIYAZAKI TAKAKO)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：90405291

研究成果の概要：

先天性心疾患の外科治療において、肺動脈弁の代用弁を必要とする症例が多い。しかし、現状では、満足のいく代用弁は入手困難である。そこで、生体適合性が優れている Expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE) が素材として最適であると考え、代用弁を手作りしてきた。しかし、長期的な弁機能には問題を有していた。そこで、生体の弁本来がもつ血管壁のふくらみ(bulging sinus)の中の渦上の血流が弁の動きに重要な役割を有することに着目し、EPTFE に bulging sinus を形成しその有用性を実証した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,380,000	780,000	3,880,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	4,380,000	1,080,000	5,180,000

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：心臓血管外科学、右室流出路パッチ

1. 研究開始当初の背景

ファロー四徴症を代表的疾患とする肺動脈狭窄や肺動脈閉鎖を伴う肺血流減少性先天

性心疾患の外科治療においてはパッチを用いて右室流出路を拡大することが多い。また、手術成績向上のためには確実な肺動脈狭窄の解除が肝要であるため肺動脈弁輪狭小例

では弁輪を越えた transannular patch が必要となっている。これらに用いられる弁付きパッチの弁尖の材質には従来より自己心膜やグルタルアルデヒド処理異種心膜が用いられてきたが血栓形成や石灰化をはじめとする退行性変性により比較的早期から弁尖可動性の低下を来し肺動脈弁逆流が発生するとの報告がなされている。

これに対し Expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE) 弁付きパッチは近年、自己心膜やグルタルアルデヒド処理異種心膜に比べて血栓形成や石灰化による弁尖の可動性低下やまた、これらに伴う肺動脈弁狭窄または逆流の発生が少なく、安定した弁尖機能が維持されるとの報告があり広く用いられているが、中、長期遠隔には弁尖可動性の低下が発生するとの報告もなされている。

この動脈弁尖の開閉運動については古来、Leonardo da Vinci の頃より大動脈弁の開閉における Valsalva 洞の重要性が指摘されており、1970 年代の Bellhouse の検討でも収縮期に弁尖と Valsalva 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 Valsalva 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が証明されている。

そこで、EPTFE に sinus を形成することを考案した。

2. 研究の目的

我々は、半月弁が本来有する sinus valsalva 内の血流が弁機能に重要な役割を果たしていることに着目し、expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) を用いた

handmade valve に bulging sinus の作成を考案した。当研究では sinus が存在することが弁機能に有用であること、かつどのような sinus の形状が弁機能に最も効果的かを、流体力学的に証明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE) パッチ熱固定、変形用器材の考案・試作

EPTFE が熱により変形固定されることを利用してパッチ熱固定、変形用ステンレス器材を考案し、試作した。この特殊な機材を用いて EPTFE パッチに Bulging sinus を作成し、さらに 0.1mm 厚 EPTFE を用いた弁尖を縫着して弁付パッチを完成させる。

(2) 動物実験

体重 10kg 前後のビーグル犬を用い、作成した Bulging sinus 付き EPTFE パッチ（弁付き）を右室流出路に縫着した後、以下の項目について検討する。

血行動態：右房圧、右室圧、肺動脈圧、右室 stroke work、左室圧

血行動態観察後、閉鎖し 1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後の時点で心エコー検査を行い、bulging sinus の形状および弁尖可動性、弁狭窄、弁逆流の評価を行い犠牲死させたのち縫着した右室流出路パッチを摘出して直視下に bulging sinus の形状、弁尖およびパッチの変性の有無、血栓形成の有無を検索する。

(3) EPTFE パッチ熱固定、変形用ステンレス器材の改良

前年度の検討の結果から、より良好な弁尖開閉を得られる至適な sinus の形状（直径、深さ）を検討し EPTFE パッチ熱固定、変形用ステンレス器材および熱固定方法（温度、時間）の更なる改良を目指す。

（４）臨床応用における有用性の確立

前述の検討で得られた結果を国内、国外学会で発表し、その際に指摘される問題について追加実験、検討を行い臨床応用における有用性を確立する。

４．研究成果

我々は、半月弁が本来有する sinus valsalva 内の血流が弁機能に重要な役割を果たしていることに着目し、右室流出路再建時に使用する expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)を用いた handmade valve に bulging sinus の作成を考案した。まず、シート状の ePTFE に弁を作成するほうが容易であるため、シート状に加工した弁を作成し、これを筒状に加工して導管として使用したところ、全例で弁逆流は mild 以下であり、右室-肺動脈間圧格差は中央値で 14.0mmHg であった。両群ともに右室-肺動脈間圧格差が 30mmHg 以上を呈する症例はなく、狭窄例を認めなかった。加えて、全例で ePTFE 弁は良好に可動していた。また、加工による弁尖およびパッチの変性は認められず、血栓形成や peel formation も認められなかった。このように、当弁の弁機能および心機能は良好に保たれていた。ただ、導管として用いた場合、シート状に加工した弁を筒状に加工するため、加工部で血流の変化が起こることが判明し、より正常に近い血行動態を得るためには最初から筒状で弁を作成することが必要であると考えた。弁

作製器を改良し、引き続き検討した結果、筒状加工の方が抵抗が少なく、スムーズな血流を得られることが判明した。また、Sinus の有用性を判断するために、sinus 有無につき弁機能を評価したところ、sinus を有する導管の方が弁解放面積が大きく、損失エネルギーは低値であった。

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 3 件）

① T Miyazaki, M Yamagishi, A Nakashima, K Fukae, T Nakano, H Yaku, H Kado, Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 134, 327-32, 2007、査読あり

② Miyazaki T, Yamagishi M, Shuntoh K, Yaku H. , An expanded polytetrafluoroethylene-autologous aortic hybrid valve for right ventricular outflow tract reconstruction in the Ross procedure, Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 6, 163-66, 2007、査読あり

③ 宮崎隆子、山岸正明、右室流出路再建術、Heart View、12、112-16、2008、査読なし

〔学会発表〕（計 8 件）

① Miyazaki T , Expanded polytetrafluoroethylene valved patch with

bulging sinuses and the fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction in cases of tetralogy of Fallot, The World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery, Washington DC, U. S. A.

②宮崎隆子、右室流出路再建時の工夫—多施設共同研究によるBulging sinus付きePTFE patchとfan-shaped ePTFE valveの検討、第60回日本胸部外科学会、2007年10月17日-20日、仙台

③宮崎隆子、Fallot四徴症に対する右室流出路再建術—fan-shaped ePTFE valveの有用性、第43回日本小児循環器学会、2007年7月4日-6日、東京

④宮崎隆子、右室流出路再建におけるePTFE valved graftの至適サイズの検討、日本心臓血管外科学会総会、2007年2月20日、福岡

⑤前田吉宣、右室流出路再建時の工夫—Bulging sinus 付き ePTFE Patch と fan-shaped ePTFE valveの検討、第53回近畿心臓外科研究会、2007年6月9日、大阪

⑥宮崎隆子、姑息的右室流出路再建における至適流出路徑の検討、第44回日本小児循環器学会、2008年7月2日-4日、福島

⑦Miyazaki T、The Optimal Size of Expanded Polytetrafluoroethylene Valved Conduit in Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction, The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 2008年5月27日-30日、Jeje, Korea

⑧Maeda Y.、Midterm Pulmonary Autograft Function in the Ross Procedure, The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 2008年5月27日-30日、Jeje, Korea

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・医学研究科・助教
研究者番号：90405291

(2) 研究分担者

山岸 正明 (YAMAGISHI MASAOKI)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号：40182422

前田 吉宣 (MAEDA YOSHINOBU)
京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医
研究者番号：20438203