様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

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：19591641
研究課題名（和文）：　羊膜を用いたハイブリッド型人工血管、血管形成用パッチの開発

研究課題名（英文）：　Hybrid vessel and vascular patch using amniotic membrane

研究代表者
山岸　正明（YAMAGISHI　MASAAKI）
京都府立医大学・医学研究科・准教授
研究者番号：40182422

研究成果の概要：
肺動脈および右室流出路再建の代用素材として、材料強度の問題、耐用性の検討を行った。右室流出路はexpanded polytetrafluoroethylene(ePTFE)人工血管（ePTFE弁付）によるハイブリッド再建を行った。この検討では、肺血流は良好に保たれることが判明した。右室流出路に使用したePTFE弁は良好な機能を示した。羊膜ハイブリッド型人工血管の作成の基礎モデルとしての新鮮自己心膜は肺動脈、体静脈として生体適合性が良好で成長の可能性のある素材として有用性が示唆された。また羊膜と同等の薄さと強度を持つePTFE膜の肺動脈弁は右室流出路パッチに生体と同等のValsalva洞を作成することにより良好な弁機能を示すことが判明した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008 年度	1,000,000	0	1,000,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,600,000	780,000	4,380,000

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：右室流出路再建、polytetrafluoroehtylene

１．研究開始当初の背景

先天性心疾患において、先天的な血管の低形成に対し再建を要する症例が多く認められるが現在のところ成長の要素を持つ素材は見あたらない。

先天性心疾患では上下大静脈、肺動脈および右室流出路の奇形が数多く認められる。肺動脈狭窄または肺動脈閉鎖を伴う心室中隔

欠損症、ファロー四徴症などの肺血流低下型心疾患では肺動脈主幹部および左右肺動脈から肺内肺動脈にいたるまで血管低形成を認める。また肺動脈閉鎖を伴う心室中隔欠損症の一部では肺動脈自体が欠損し、肺血流は大動脈より起始する数本の主要体-肺動脈側副血行路により維持される場合がある。これらいずれの場合でも prostaglandin E1 投与により開存させた動脈管や主要体-肺動脈側副血行路のみが肺血流供給源となるが、安定した肺血流を維持することができず、低肺血流による低酸素血症を呈したり、反対に過大な肺血流による部分的な肺高血圧を呈したりする場合がある。

外科的修復としては、低形成肺動脈の拡大形成、側副血行路の統合化、安定した血流路作成、また右室-肺動脈の連続性を再建する場合には逆流防止弁が必須となる。

従来は glutaraldehyde 処理を施した異種心膜（ウマ心膜：Xenomedica®、ウシ心膜：TISSUE-GUARD®、ブタ心膜：Rigg®）、expanded polytetrafluoroethylene(Gore-Tex®) パッチなどがこれらの血管形成材料として用いられてきた。しかし、いずれの素材も人工材料のため成長の可能性がない。また異種心膜材料はいずれも遠隔期に著明な石灰化を起こすことが知られている。一方、欧米では肺動脈や大動脈の血管形成および右室-肺動脈の連続性再建に凍結保存ホモグラフトが用いられている。ホモグラフトは柔軟性があるため外科的に非常に扱いやすい素材であるが、成長の可能性がなく年少児に使用した場合には高頻度に早期石灰化を生じる可能性が指摘されている。また本邦ではホモグラフトの入手は非常に困難な状況にある。

一方、単心室症、三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心系形成症候群などの疾患に対しては現在、右心バイパス手術による機能的根治手術が一般的に行われている。本術式は上大静脈を直接肺動脈に吻合し、下大静脈からの血流も肺動脈に直接導くことで、体静脈血と肺静脈血の心内での混合を回避する。下大静脈から肺動脈への血流路作成については、心房内に隔壁を作成する方法と expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) 人工血管を用いて心外（心房外）経路で下大静脈-肺動脈血流路を作成する方法（extra-cardiac total cavopulmonary connection）が行われているが、現在では遠隔期不整脈の発生が少ない後者の方法が一般的である。しかしこの方法では心外導管が必要となる。現在では Gore-Tex® tube が一般的に使用されているが、Gore-Tex® tube には成長の可能性がないため、将来的に体重増加とともに導管径、導管長が問題となってくる。

以上のような問題のために、先天性心疾患の外科治療に際しては成長の可能性を持った適切な肺動脈（肺動脈弁を含む）や体静脈再建素材を開発することが急務である。

２．研究の目的

良好な生体適合性を有し、成長の可能性のある補填物の開発が求められている。このため、組織再生修復時の羊膜の特殊性を利用して、羊膜を血管再生の足場として用い、これに自己細胞を植え付けて体内で血管を再生させることを目的とする。羊膜は非常に脆弱な組織であり、単独で体静脈および肺動脈再建に用いた場合には瘤形成を来す危険性がある。このため、初期検討として羊膜と同様の強度を有すると思われる自己心膜を用いて血管形成を行い、瘤形成の有無、狭窄病変の有無などの遠隔成績を検討し、羊膜使用による血管形成の可能性を探る。また現在血管形成の主要材料として広く用いられている polytetrafluoroethylene を用いて血管形成を行い、要求される耐用強度を検討する。また、および羊膜と同等の薄さ（0.1mm）を持つ polytetrafluoroethylene 膜を用いて肺動脈弁を作成し、そのデザイン、弁機能、耐用性を検討し、羊膜使用による肺動脈弁開発の可能性を探る。

３．研究の方法

肺動脈および右室流出路再建、体静脈再建素材としての材料強度の問題、耐用性の問題、合併症の問題、また肺動脈弁デザイン、弁機能、遠隔期逆流の有無を検討した。

(1) 低形成肺動脈に対して羊膜と同等の薄さ、強度を持つと考えられる新鮮自己心膜パッチを用いて肺動脈拡大形成を行い、肺動脈圧下における強度、壁変化について検討した。
(2) 羊膜と同等の厚さ、強度を想定した新鮮自己心膜をロール状に形成し、肺動脈indexを正常径よりもやや大きめである250ー300mm^2/m^{2}BSAとし、正常形態とほぼ同じY字状の肺動脈を作成。これを右室から expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) 人工血管と連続させてある程度の内圧をかけてその強度、壁変化などを検討した。
(3) 羊膜による肺動脈弁再建の可能性を検討するため、expanded polytetrafluoro-ethylene(Gore-Tex®) membrane を用いた fan-shaped valve を作成し、そのデザインと弁機能、逆流の有無について検討した。
(4) ハイブリッド型右室流出路羊膜パッチの形態を設計・検討するために、血行動態的に有用とされている Valsalva 洞を作成した expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) パッチを作成、その有用性を検討した。

４．研究成果

羊膜と同等の薄さと強度を持つ新鮮自己心膜は非常に扱いやすく、肺動脈との順応性も良好であった。また吻合部からの出血も非常に少量であった。

径 5mm 程度の肺動脈を縦切開し、約 10mm ×20mm 程度の新鮮自己心膜を用いて肺動脈の拡大形成を行ったが、充分な血流量が得られる条件下で狭窄病変、瘤形成を来した例はなかった。遠隔期には退縮を来す例があり、そのような症例では心膜にて拡大した血管部分の壁肥厚を認めた。羊膜と同等の薄さと強度を持つ心膜による肺動脈の部分的拡大は妥当な方法であると考えられた。羊膜を使用した場合には壁肥厚による遠隔期狭窄病変の発生対策が必要であると思われた。

新鮮自己心膜を径約 8mm〜12mm 程度のロール状にして Y 字状の肺動脈を作成した場合では、遠隔期にわたっても良好な血管径が得られた。成長に伴う血管径の増大も認められた。通過血流および血管内圧を調節するために血流供給源として細めの expanded polytetrafluoroethylene(Gore-Tex®) 人工血管からの血流を用いたが、血管内腔での乱流形成による心膜膨隆が生じ、結果的に Y 字状肺動脈全体にわたって狭窄後拡張による血管径の過度の拡張、瘤形成を来した例が認められた。血管内で乱流を生じるような部位での羊膜使用には適切な素材による外壁補強が必要であると考えられた。血管拡張や瘤形成を来さなかった例での遠隔期（約１年後）の検討では、Y 字状血管の壁は著明に肥厚していた。内壁は非常にスムースであったが正常な内膜形成がなされているかは今後の検討を要した。また正常血管に認められるような平滑筋による中膜形成は認められなかった。

羊膜と同等の薄さとしなやかさを持つと考えられる 0.1mm 厚 expanded polytetrafluoroethylene(Gore-Tex®)membrane を扇型(fan-shape)に切り取り、自然な膨らみを持つように左右両辺を平行に expanded polytetrafluoroethylene(Gore-Tex®) patch に縫着して右室流出路拡大再建に用いた検討では、fan-shaped 肺動脈弁は良好な機能を示し、石灰化、狭窄病変、閉鎖位での固定を示した例は認めなかった。しかし一部の例では開放位での固定を示した例があり、これらの症例では中等度以上の逆流を呈した。これらの結果より羊膜を用いた肺動脈弁のデザインとしては fan-shape（扇型）弁は有用であると考えられた。しかし開放位固定の可能性を排除することが必要であると思われた。

羊膜肺動脈弁開放位固定の問題を解決するために生体の肺動脈に存在する弁直上の膨瘤（Valsalva 洞）を作成した右室流出路 patch を作成した。素材としては通常壁厚を持つ expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) 人工血管を用いた。ステンレス製の金型を作成して、この金型に切り開いた expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) 人工血管を挟み込み、片側より真空ポンプにて吸引して膨らみを作成し、同時に対側より工業用ドライヤーにて摂氏 330 度で加熱することにより形態を維持するようにした。このようにして作成した Valsalva 洞付 expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) 人工血管に fan-shaped（扇型）弁を逢着した。この検討では閉鎖位固定を示す弁は認められず、ほとんどの例で逆流は軽度に抑えられた。また開放位固定を示す例もなく狭窄病変を呈した例はなかった。Valsalva 洞を右室流出路に作成した patch を用いた場合には、expanded polytetrafluoroethylene (Gore- Tex®)と同等の薄さを持つ羊膜による fan-shaped（扇型）弁の有用性が大いに示唆された。

羊膜使用によるハイブリッド型人工血管の作成の基礎モデルとしての新鮮自己心膜や expanded polytetrafluoroethylene の肺動脈壁、静脈壁としての有効性についてであるが、一般的に良好な形態、血行動態を維持できることが判明した。しかし血流量が充分でない場合や、周囲組織からの圧迫を受けた部位では遠隔期に内膜増殖、内腔への突出による血管径狭窄が生じる懸念が残された。Expanded polytetrafluoroethylene を血管内壁として使用した場合には軽度の擬性内膜の増殖、血管内腔の狭小化を認めるため、羊膜や自己心膜などの拒絶反応を示さない内壁構造が必要であることが必要である可能性が示唆された。しかし羊膜と同等の薄さと強度を持つ新鮮自己心膜では良好な結果を得たことから、羊膜は血管形成素材として有用であることが示唆された。心膜、expanded polytetrafluoroethylene の結果から、肺動脈に使用するためには羊膜自体の強度的問題を解決する必要性が示唆された。

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）

〔学会発表〕（計　６　件）

①宮崎隆子、山岸正明、他　The optimal size of polytetrafluoroethylene valved conduit in right ventricular outflow tract reconstruction. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008.5.29 Jeju, Korea

②山岸正明、宮崎隆子、他 Fan-shaped Gore-Tex membrane valve and Gore-Tex patch/conduit with bulging sinus for RVOT reconstruction. Late results. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008.5.29 Jeju, Korea

③宮崎隆子、山岸正明、他 姑息的右室流出路再建における至適流出路径の検討 第 44 回日本小児循環器学会 2008.7.4 郡山

④宮崎隆子、山岸正明、他 形態評価に基づいたMAPCA治療戦略 第 61 回日本胸部外科学会定期学術総会 2008.10.14 福岡

⑤山岸正明 Right ventricular outflow tract selection: the superiority of the fan-shaped Gore-Tex membrane valve and Gore-Tex patch/conduit with bulging sinus. The 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery 2009.3.6 Taipei

⑥宮崎隆子、山岸正明、他 乳児期右室流出路再建の治療戦略 第 39 回日本心臓血管外科学会総会 2009.4.24 富山

〔図書〕（計 1 件）
①山岸正明 CIRCULATION VISUAL BEST 心臓血管外科テクニック メディカ出版 2009

６．研究組織

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

(2)研究分担者
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

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