

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16087

研究課題名（和文）高頻脈ペーシングを伴わない大動脈弁頻回拡張法開発のための非臨床研究

研究課題名（英文）Non Clinical Study for Development of Multi-inflation Balloon Aortic Valvuloplasty Without Rapid Pacing

研究代表者

小西 明英（Konishi, Akihide）

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：90839888

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：頻回拡張型BAVを実現するために、心電図同期機能を有する駆動機及びバルーンの作製を行った。駆動機については、大動脈内バルーンパンピング術の拡張圧は0.2atm程度であったのに対して、大動脈狭窄弁を拡張するためには1～3atmの拡張圧が必要であった。一方本医療機器を用いたBAVにおける重篤な合併症として、バルーン破裂に伴う空気塞栓が挙げられる。そこでバルーンの膜を2重にすることで、空気の漏出の可能性を抑えた。2重膜バルーンと高圧駆動機の評価を行うために、非臨床試験を実施した結果、心電図同期BAVはバルーンの破裂を伴うことなく、高頻脈ペーシングなしで頻回拡張することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本医療機器の創出により、高頻脈ペーシングなしでも頻回拡張を実施できるため、患者の安全性が向上することに加えて、従来のBAVで問題であった手技の煩雑さを克服することが可能であるため、今まで治療できていなかった重度大動脈弁狭窄症患者に対して、広く治療を提供できる可能性がある。これにより、従来TAVIとBAVの治療には空白領域が存在していたが、本医療機器この空白領域を埋める新しい位置づけの治療法となりえる。

研究成果の概要（英文）：To accelerate the development of electrocardiogram-gated BAV, we made high-pressure driving machine which could inflate and deflate automatically without using rapid pacing to reduce cardiac output. The major complication of electrocardiogram-gated BAV is air embolism due to balloon rupture. Although the normal balloon is a single membrane, a electrocardiogram-gated BAV balloon requires a dual membrane to reduce the risk of air embolism. If the outer membrane ruptures, the driving machine is stopped due to the pressure change. At this time, air is not released because the inner membrane is not assumed to be injured. To evaluate the efficacy and safety of electrocardiogram-gated BAV including high-pressure driving machine and dual membrane balloon, a bench test was performed. The electrocardiogram-gated BAV device enabled multi-inflation stably without rapid pacing.

研究分野：循環器内科学分野

キーワード：心電図同期型 バルーン大動脈弁形成術 重度大動脈弁狭窄症 非臨床試験 高頻脈ペーシング

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

大動脈弁狭窄症は、大動脈弁の退行変性や先天性二尖大動脈弁、リウマチ・炎症性変化などによって大動脈弁の狭窄が生じる病態であり、症状が出現してからの高度大動脈弁狭窄症の予後は不良である。本邦における 60 歳以上の大動脈弁狭窄症の患者数は約 284 万人（10 人に 1 人の割合）、そのうち重度の患者数は約 10 万人に上ると推計される。大動脈弁狭窄症に対する治療は、特に高齢化が進む日本において重要な課題のひとつになっている。

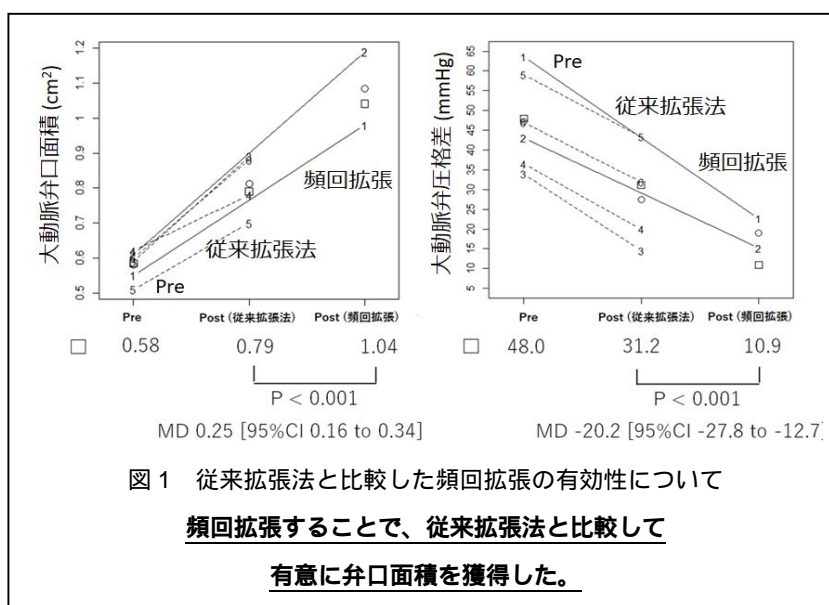
外科治療が困難な重度大動脈弁狭窄症の標準治療法として、経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation) が存在するが、厳しい施設基準が設けられており実施施設が現在全国で 200 以下と限定されるため、全ての患者に行われる手技ではない。

TAVI が実施できない患者においては、バルーン大動脈弁形成術 (BAV : balloon aortic valvotomy) が行われている。BAV は TAVI と比較してカテーテル径が細いため、血管合併症の頻度が少ないこと、また施設基準が設けられていないため、経皮的冠動脈形成術同様広く普及できる可能性があること、また、低額で実施可能であるメリットが挙げられる。一方、従来の BAV ではバルーン拡張時にバルーンが移動し、それに伴う重篤な合併症を生じる可能性がある。バルーンの移動を防ぐ目的で、心拍出量を低下させる高頻拍ペースティングの併用が必須で、**高頻拍ペースティングの併用により手技の煩雑さを伴うこととなることに加え、高頻拍ペースティングが短期および長期予後を悪化させる報告もある**（一年死亡率：1 回ペースティング群 11% vs. 2 回ペースティング群 7.7% vs. 3 回以上ペースティング群 18%, $p=0.015$) (J Am Heart Assoc 2018;7(14):e009038)。さらに超高齢者では心機能が低下し高頻拍ペースティングに耐えられない患者も一定数存在する。

以上に述べた通り、従来の BAV は開胸手術や TAVI の様な根治治療法ではなく、一時的な効果しか得られないブリッジ治療としての位置付けが定着しており、BAV が本来有するメリットにも関わらず普及は進んでいない。**どの様にすれば BAV における高頻拍ペースティングの使用を不要にできるかは、本研究課題の「学術的な問い」であり、循環器医療の臨床においても長年の課題であった。**

2. 研究の目的

本研究では、上記の学術的な問いに対し、心臓の血行力学的観点から心拍動に合わせバルーンを拡張・収縮させることで、高頻拍ペースティングを不要とし、かつ頻回拡張を可能とする BAV を開発することを目的とした。



これまで研究代表者は統計学的解析により、BAVにおいて頻回に大動脈弁を拡張(頻回拡張:最低6回以上拡張)することで、従来の拡張法(1~3回拡張)と比較して有意に弁口面積を獲得できることを明らかにした(図1: Konishi A, Heart and Vessels 2020, 35, 1557-1562.)。すなわち、一時的な効果しか得られないというBAVの位置付けは頻回拡張が可能になれば大きく変化し、重度大動脈狭窄症の治療法の有力な選択肢の一つとなる可能性がある(図2)。

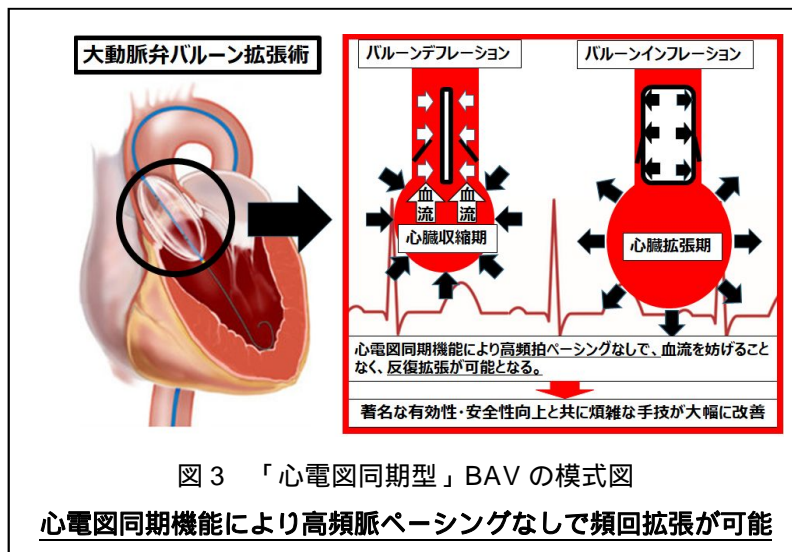
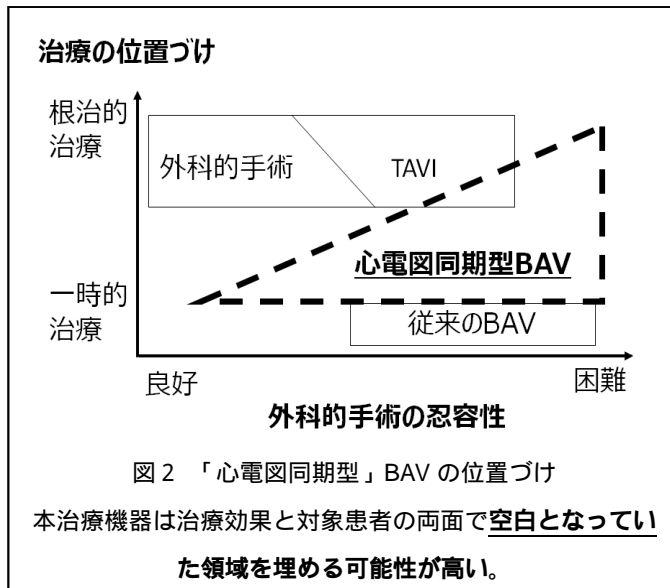
しかし、現状BAVでは高頻拍ペースングなしで、頻回拡張を行うことは困難である。そこで研究代表者は拍動に合わせてバルーンを拡張・収縮させる「心電図同期型」BAVを新たに着想した(図3)。

一例として、バルーン拡張時にリング状(中央が空洞)になることで、

血流を遮断しないタイプの非閉鎖式バルーンに関する開発が海外を中心に行われている(例えば Weich et al, Cardiovasc Eng Technol 2020, 11:59-66)。当該デバイスを用いたヤギの実験では、高頻拍ペースングなしで長時間拡張したにも関わらず、心拍出量を低下させなかった結果が報告されているが、16Frという非常に太いカテーテルを留置しなくてはならない。これは現在使用されているBAVバルーンのカテーテル径の約2倍の太さであるため、特に高齢者を対象とする本治療領域においては、本デバイスによる血管合併症が許容されないことが危惧されている。本研究は、主に駆動機側を改良する世界初となる試みであり、従来のBAVと同様に6Fr~8Frの従来型のバルーンを用いるため、カテーテル径が大きくなることなく、高頻拍ペースングなしで、頻回拡張を行うことが可能となるデバイスである。単に従来研究とは異なる方式というだけでなく、BAVの本来のメリットである低侵襲性も活かすことと、臨床での手技の簡易化を考慮した。

3. 研究の方法

心電図に同期した駆動システム(駆動機及びこれに接続可能なバルーン)の試作品を作成する。まず駆動機については、予備検討で用いたIABPのバルーンカテーテルの拡張圧は0.2atm程度



であったが、狭窄弁を拡張するためにはより高圧の1~3 atmの拡張圧を満たす駆動機が必要である。高圧で駆出が可能で、また、心電図同期能を備えた駆動機を試作する。

一方で、バルーン破裂に伴う空気塞栓が本治療機器の重篤な合併症であるため、万が一バルーンが破裂した際に最小限の空気塞栓となる工夫についても検討する。特に本研究においては、二重構造のバルーンを作成し、評価を行う。

4. 研究成果

拍動に合わせてバルーンを拡張・収縮させる頻回拡張システムについて、バルーンと駆動機、それぞれに必要な要件について検討した。具体的には、重度大動脈弁狭窄症に必要な拡張圧について検討し、適切な出力の駆動機を試作を行った。

駆動機については、予備検討で用いた大動脈内バルーンポンピング術(IABP:intra-aortic balloon pumping)のバルーンカテーテルの拡張圧は0.2atm程度であったのに対して、大動脈狭窄弁を拡張するためには1~3atmの拡張圧を満たす駆動機が必要であった。このことから、1~3atmの拡張圧を有する高圧駆動機を試作を行った(図4)。



本医療機器(心電図同期 BAV)における最も重篤な合併症として、バルーン破裂に伴う空気塞栓(脳梗塞)が挙げられる。本医療機器を実用化するためには、本リスクを限りなくゼロにする必要がある。バルーンの膜を2重にすることで、仮に外側の膜が破裂したとしても、内側の膜が保たれていれば、大量の空気が血液中に漏出する可能性は極めて低くなるため、2重膜バルーンの作製を行った。

2重膜バルーンと高圧駆動機からなる試作システムの評価を行うために、非臨床試験を実施した。その結果、心電図同期 BAV は、試験系のモデル拍動に合わせ、バルーンが移動せずに、安定して頻回拡張が可能であった。従来の BAV はバルーン移動の恐れから多くても3回程度の拡張しか実施できなかったが、今回、簡便な操作で頻回拡張が可能であるというコンセプトが確認できた。また、今回の試験の範囲では、バルーン(内側・外側)の破裂は観察されていない。今後、駆動機の作動回数や駆動圧、時間を変化させ、臨床の想定よりも十分に厳しい条件での機器の安全性を確認する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小西明英
2. 発表標題 1. アカデミアから見た革新的医療機器開発と隘路
3. 学会等名 人工臓器学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小西明英
2. 発表標題 重度大動脈弁狭窄症を治療する新規大動脈弁拡張システムの事業化を見据えた研究開発について
3. 学会等名 人工臓器学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 バルーンカテーテル及び大動脈弁狭窄症治療装置	発明者 小西 明英、八木 隆 浩	権利者 国立大学法人神 戸大学、東レ株 式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-188608	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 二重膜バルーンカテーテル	発明者 小西 明英、八木 隆 浩	権利者 国立大学法人神 戸大学、東レ株 式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/010980	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------