

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462140

研究課題名(和文)ポリテトラフルオロエチレン超薄型肺動脈弁と洞付き人工血管の開発

研究課題名(英文)Thin expanded polytetrafluoroethylene pulmonary valve and polytetrafluoroethylene conduit with bulging sinus

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：超薄型ePTFE膜を用いたfan-shaped valve(3尖弁)を縫着したbulging sinusを有するePTFE導管を作成し、先天性心疾患の右室流出路再建での臨床使用を行った。使用導管径は 16.4 ± 4.0 mm。

大口径群(18mm以上)では 13.2 ± 8.6 mmHg、小口径群(16mm以下)では 16.3 ± 10.4 mmHgと両群ともに従来型よりも圧較差は軽減された。超薄型ePTFE膜を用いた弁尖は弁口径が小さいほど狭窄予防効果があることが示唆された。肺動脈弁逆流に関しては、大口径(22, 24mm)導管においてやや逆流が増加したが、臨床的に問題は生じなかった。

研究成果の概要(英文)：We performed clinical use of newly developed tricuspid fan-shaped pulmonary valve using the ultra-thin ePTFE membrane and ePTFE conduit with bulging sinus for right ventricular outflow reconstruction. The diameter of the conduit was 16.4 ± 4.0 mm. The pressure gradient was 13.2 ± 8.6 mmHg in the large-diameter group (more than 18mm) and 16.3 ± 10.4 mmHg in the small diameter group (16mm or less). It was suggested that the ultra-thin ePTFE membrane valve effective technology for preventing stenosis. Pulmonary regurgitation significantly increased in a large-diameter (22, 24mm) conduit.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：肺動脈弁 右室流出路形成 ePTFE 人工血管

1. 研究開始当初の背景

肺動脈狭窄もしくは肺動脈閉鎖を伴うファロー四徴症や完全大血管転位症などの先天性心疾患の外科治療において、右室-肺動脈血流路を再建するための弁付き patch もしくは弁付き導管は必須である。手術成績ならびに遠隔成績向上のためには信頼できる肺動脈弁・導管の開発が急務となっているが、ヒト由来のホモグラフトは入手が困難な上、小児での早期機能不全が報告されている。また近年ウシ頸静脈弁 (Contegra) が本邦でも承認されたが、欧米での報告と同様に早期機能不全や血栓症などにより、その遠隔成績は惨憺たるものである。

これに対してわれわれは expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) を用いた肺動脈弁と導管・patch を開発してきた。開発した肺動脈弁と導管の特徴は弁デザインを fan-shape とし、弁の effective height と geometric height を大きくした点である。また導管 (patch) の sinus にあたる部分に膨らみ (bulging sinus) を持たせ、渦流 (vortex flow) による弁運動改善を試みてきた。

従来の研究において、この fan-shaped ePTFE 弁と bulging sinus 付き patch、導管は良好な基礎成績ならびに臨床成績をのこしてきた。しかし、従来 0.1mm 厚 ePTFE 膜は肺動脈弁尖としてはやや厚く、弁運動に問題がある可能性が示唆された。

また、小児例における導管デザインは心形態と自己肺動脈形態に大きく左右されるために、適切な導管形態を同定する必要がある。

2. 研究の目的

ePTFE 膜の更なる非薄化を行い、臨床試験において弁機能 (狭窄、逆流) を検討すること。大口径 (18mm 以上)、小口径 (16mm 以下) それぞれの導管における弁機能も検討する。

CT から収集したデータを 3D モデルに構築して、より良い弁機能を得るための bulging sinus 形状、導管形態を決定する。

3. 研究の方法

Gore-Tex 社と協同開発した ePTFE 膜延伸機を用いて ePTFE 膜の非薄化 (330 加熱処理と同時に ePTFE matrix を 360° 方向に伸展) を施行。

非薄化 ePTFE 膜の微細構造 (matrix 破壊の有無、劣化、均一性) の検討を行う。

作成した超薄型 ePTFE 膜による fan-shaped valve を bulging sinus を作成した ePTFE 人工血管に縫着して、臨床試験を行う (多施設共同研究)。

CT データから 3D モデルを作成し、導管形状の最適化シミュレーションを行う。

4. 研究成果

電子顕微鏡を用いた検討では、非薄化 ePTFE 膜の微細構造の異常は認めなかった。

また、強度試験でも異常を認めなかった。

超薄型 ePTFE 膜を用いた fan-shaped valve (3 尖弁) を縫着した bulging sinus を有する ePTFE 導管を作成し、先天性心疾患の右室流出路再建での臨床使用を行った。対象患者は 94 例。手術時年齢は 4.6 ± 5.3 歳。術式は Ross 手術 8 例、Rastelli 手術 86 例であった。使用導管径は 16.4 ± 4.0 mm であった。

0.1mm (通常厚) ePTFE 膜を用いた 54 例 (5.2 ± 5.3 歳、導管径 16.7 ± 4.1 mm、Ross 手術 13 例、Rastelli 手術 41 例) を対象群とした。

圧較差は薄型群 15.3 ± 9.8 mmHg、対照群 22.3 ± 14.9 mmHg ($p=0.0052$) と薄型弁では有意に圧較差軽減効果が得られた。特に Rastelli 手術例では、薄型群 16.2 ± 9.8 mmHg、対照群 25.0 ± 15.0 mmHg ($p=0.0021$) と軽減効果が顕著であった。

大口径群 (18mm 以上) では薄型群 13.2 ± 8.6 mmHg、対照群 19.2 ± 16.0 mmHg (ns) と有意差が認められなかったが、小口径群 (16mm 以下) では薄型群 16.3 ± 10.4 mmHg、対照群 22.6 ± 13.7 mmHg ($p=0.03$) と有意に圧較差軽減効果が認められた。超薄型 ePTFE 膜を用いた弁尖は弁口径が小さいほど有効に狭窄予防効果を発揮するのものと考えられた。

肺動脈弁逆流は全症例で両群に有意な差を認めなかった。口径別の検討 (8-14mm、16-20mm、22-24mm) では大口径 (22、24mm) 導管において薄型群で有意に逆流が増加した ($p=0.0017$)。超薄型 ePTFE 膜弁尖は大口径導管での逆流制御にはやや不利に作用したが、臨床的に問題は生じなかった。

CT データからの 3D モデルから導管と自己肺動脈の口径差が大きい例では分岐部狭窄を惹起する可能性が示唆された。また bulging sinus の位置は本来の肺動脈弁輪よりも遠位側に配置する形態が最良であることも示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 4 件)

1) Yamashita E, Yamagishi M, Miyazaki T, Maeda Y, Yamamoto Y, Kato N, Asada S, Hongu H, Yaku H.

Smaller sized expanded polytetrafluoroethylene conduits with a fan-shaped valve and bulging sinuses for right ventricular outflow reconstruction. Ann Thorac Surg 2016, 査読有, in press.

2) Yamamoto Y, Yamagishi M, Miyazaki T. Current status of right ventricular outflow reconstruction: complete translation of a review article originally published in Kyobu Geka 2014;67:65-77. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 査読有, 2015;63:131-141.

3) 山本裕介、山岸正明 .
右室流出路再建術 .
胸部外科、査読無、67;2014:65-77.

4) 宮崎隆子、山岸正明 .
胸部外科療育における再手術-最近の動向.
右室流出路再建術 .
胸部外科、査読無、66;2013:607-673.

〔学会発表〕(計 12 件)

1) 山岸正明 .
先天性心疾患に対する右室流出路再建術 .
Fan-shaped ePTFE valve ・ bulging sinus
ePTFE patch/conduit の開発と臨床応用 .
第 22 回東海胸部人工臓器カンファレンス
招待講演 . 2015 年 9 月 26 日 ; ウィンク愛知
(愛知県・名古屋市)

2) 山本裕介、山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣 .
Fan-shaped ePTFE valved conduit with
bulging sinus のさらなる進化を目指して
-新型導管の有効性に関する検討-
第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会 .
2015 年 7 月 16 日 ~18 日 ; ホテル日航東京(東
京都・港区)

3) 宮崎隆子、山岸正明、前田吉宣 .
純型肺動脈閉鎖症に対する外科的治療戦略 .
第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会 .
2015 年 7 月 16 日 ~18 日 ; ホテル日航東京(東
京都・港区)

4) 宮崎隆子、山岸正明、前田吉宣 .
Fan-shaped ePTFE valve と bulging sinus
ePTFE conduit/patch を用いた右室流出路再
建術の遠隔成績 . 本邦 63 施設共同研究 .
第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会 .
2015 年 7 月 3 日 ~5 日 ; 岡山コンベンション
センター (岡山県・岡山市)

5) 山岸正明 .
Fan-shaped ePTFE valve 付 bulging sinus
ePTFE conduit/patch を用いた右室流出路再
建術 . 多施設共同研究 .
第 58 回関西胸部外科学会 教育講演 .
2015 年 6 月 12 日 ~13 日 ; 岡山コンベンシ
ョンセンター (岡山県・岡山市)

6) 山岸正明 .
先天性心疾患再手術回避のための手術術式
の工夫 .
第 115 回日本外科学会定期学術集会 招待講
演 . 2015 年 4 月 16 日 ~18 日 ; 名古屋国際
会議場 (愛知県・名古屋市)

7) 山岸正明 .
先天性心疾患の最先端と今後の展望 .

日本心臓血管麻酔学会第 19 回学術大会 教
育講演 . 2014 年 9 月 20 日 ~22 日 ; ホテル阪
急エキスポパーク (大阪府・吹田市)

8) Yamagishi M.
Right ventricular outflow reconstruction.
28th European Association for
Cardio-thoracic Surgery, Annual Meeting,
Invited Lecture. 2014 年 10 月 11 日 ~15 日 ;
Milan (Italy)

9) 山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣 .
Current strategy for right ventricular
outflow reconstruction.
第 78 回日本循環器学会 招待講演 . 2014 年
3 月 21 日 ~23 日 ; 東京国際フォーラム (東
京都・千代田区)

10) 宮崎隆子、山岸正明、前田吉宣 .
心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖の治療戦略 .
第 49 回日本小児循環器学会総会・学術集会 .
2013 年 7 月 11 日 ~13 日 ; 国立オリンピッ
ク青少年センター (東京都・渋谷区)

11) 山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣 .
Fan-shaped ePTFE valve と bulging sinus
ePTFE conduit/patch による右室流出路再
建術 .
日本医工学治療学会第 29 回学術集会 招待
講演 . 2013 年 4 月 19 日 ~21 日 ; パシフィ
コ横浜 (神奈川県・横浜市).

12) Miyazaki T、Yamagishi M.
Expanded polytetrafluoroethylene valve
conduits and patches with bulging sinus
and fan-shaped valves in right ventricular
outflow tract reconstruction.
The 21th Annual Meeting of the Asian
Society for Cardiovascular and Thoracic
Surgery, Invited lecture. 2013 年 4 月 4 日
~6 日 ; 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市).

〔図書〕(計 1 件)

1) 山岸正明 .
Annual Review 循環器 2015、完全大血管転位
症および大血管転位型両大血管右室起始症
(false Taussig-Bing 奇形) に対する
half-turned truncal switch 手術と右室流出
路再建 .
中外医学社 . 2015、221-234 .

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
ePTFE valve を用いた右室流出路再建術
http://www.cvs-kpum.com/pe_cardiova/measure.html

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・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：40182422

(2) 研究分担者

前田 吉宣 (Maeda Yoshinobu)
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：20438203

(3) 研究分担者

宮崎 隆子 (Miyazaki Takako)
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：90405291