

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870721

研究課題名(和文) Blalock-Taussig shuntの人工血管流量を調節するデバイスの開発

研究課題名(英文) Development of a new simple device optimizing blood flow of the small vascular graft in Blalock-Taussig shunt operation.

研究代表者

佐々木 智康 (SASAKI, TOMOYASU)

大阪医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：10411365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：肺血流量減少性疾患に対して鎖骨下動脈と肺動脈を小口径人工血管で接続する modified Blalock-Taussig shunt 手術(BTS)では、人工血管から供給される肺血流の過大と過小は患者の臨床経過を決定する重要な因子であり、シャント血流を適切に調節可能であることが望まれる。本研究では、経皮的に人工血管流量を調節可能な特殊構造のバルーン装置を開発し、模擬回路および生体内埋植試験で有効性を確認し得た。

研究成果の概要(英文)：A small vascular graft has been used in Blalock-Taussig shunt (BTS) operation, a cornerstone palliative surgery to increase pulmonary blood flow for cyanotic congenital heart disease. There are no standardized criteria for selection of the graft size because of a wide variety of cardiac anomalies and size of patients. Either excess or insufficient blood flow may account for mortality and severe morbidity after the surgery. We developed a simple device consisting of a specially designed balloon to optimize the graft flow to prevent the adverse events. The device provided good flow control by inflating and deflating the balloon in both ex vivo analysis using a simulation circuit model and in vivo analysis using a canine model of replacement of the right carotid artery with a small graft wrapped with the device. The effect on flow regulation sustained up to three months in the animal model. This simple device could improve postoperative outcome in the clinical setting of BTS.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：先天性心疾患 チアノーゼ性心疾患 姑息手術 小口径人工血管 肺血流 心不全 流量調整 Blalock-Taussig shunt

1. 研究開始当初の背景

(1) 鎖骨下動脈から肺動脈へ短絡路を外科的に作成する modified Blalock-Tausig shunt 手術 (BTS 手術) は、肺血流減少性疾患に対する first line の姑息術として今なお重要である。

(2) 先天性心疾患の手術成績が飛躍的に向上した近年においてもシャント血管を通じる過大な肺動脈血流による体循環還流低下からのショック状態や、シャント血管の急性閉塞による術後急性期の有病率と死亡率は依然として高い。これらの発生では、新生児、低出生体重児、単心室、胸骨正中切開アプローチ、および体外循環使用例等が危険因子とされる。また、過小な肺血流では、急性シャント閉塞や肺動脈發育不良に対する BTS 手術の追加が必要となることがある。

(3) これらの問題の解決には、最適な肺血流量の確保するための適正なサイズの人工血管の設置が重要である。近年の BTS では、径 3 ~ 5 mm の polytetrafluoroethylene (PTFE) 製の小口径人工血管 (W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, USA) が使用されることが一般的ではあるが、そのサイズと吻合血管部位の選択に客観的指標はなく、多くの場合で術者や施設の経験に頼っているのが現実である。

2. 研究の目的

(1) BTS 手術において使用する人工血管のサイズと吻合部位にかかわらず誰もが容易にシャント人工血管の流量の調節を可能とする簡易装置を開発すること。

(2) 動物モデルを使い、開発装置のデザインの確立と動作の実証を行うこと。

3. 研究の方法

(1) 人工血管流量調節バルーン装置の概要 (図 1): 円筒形のバルーン (1 cm 長、最大容量 300 μ L) とバルーン中央部に接続した抗屈曲構造エクステンションからなるもので、エクステンションのもう一端に皮下ポートを接続して使用する。素材はバルーン、エクステンションのいずれもポリウレタンを採用した。長期留置を考慮し、従来のポリウレタンに比し柔軟かつ耐久性や生体適合性を高めた。様々な樹脂硬度、形状、接合方法を組み合わせることにより、バルーンは膨張時に外側への圧力損失を防止するために円筒内側方向のみ膨張する物性と構造を有している。バルーンは円筒長軸に沿って配列されている。均一な内腔変化には可能な限りバルーンを複数のコンパートメントに分割する必要があるが、ポリウレタン溶着等の技術的困難性から最終的に 3 つのコンパートメントとなった。このため 60 ~ 100 mmHg の加圧を加えた人工血管のバルーン膨張時の内

腔は均一な三角形状となった。皮下ポートから生理食塩水を出し入れすることでバルーンを伸縮させ、内挿した人工血管内腔断面積の変化により流量を変化させる仕組みである。

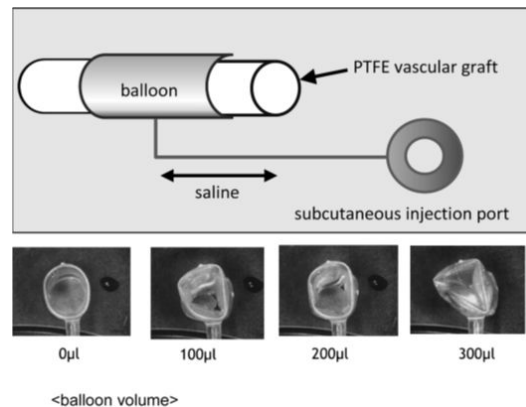


図 1 開発品外観

(2) 模擬循環回路内におけるバルーン伸縮時の圧-流量関係の測定 (図 2): 本バルーン装置に内挿された径 5 mm の PTFE 人工血管を遠心ポンプによる閉鎖式模擬循環回路に接続し、回路に電磁流量計 (Medtronic 製 BIO-PROBE TX 50P, Minnesota, USA) と圧力計 (STOELTING 製 BLOOD PRESSURE DISPLAY UNIT, Illinois, USA) を組み込み、バルーン内容量を 20 μ L ずつ変化させた時の圧-流量関係をプロットした。ここでの圧力 (P) は、本装置を装着した人工血管の前後での圧力の差と定義し、遠心ポンプの流量より規定された。

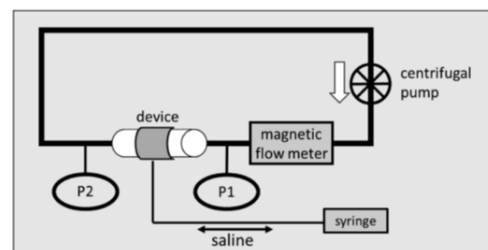


図 2 本装置により変化する圧-流量特性の測定のための模擬循環回路

(3) 生体内における本装置動作の確認

右頸動脈を本装置に内挿した人工血管で置換するモデル: 体重 11.0 \pm 0.7 kg の雄ビーグル犬 5 頭を用いた。thiopental 20 mg/kg を静注後、気管内挿管を行い人工呼吸器で調節呼吸を開始し、術中は isoflurane 1.5 ~ 3.0% で麻酔を維持した。仰臥位で右総頸動脈を露出し heparin 200 IU/kg を静注の後、本装置に内挿された長さ 2 cm の径 5 mm PTFE 人工血管で置換した。本装置のエクステンションに接続した皮下ポートを頸部の皮下へ留置した。バルーン内容量の調節は、皮下に埋植したポートへ経皮的に刺入したヒューバー針を用いて行った。術前 Cefazolin Sodium を 20 mg/kg 静脈内投与し、

術翌日から犠牲死まで aspirin 10 mg/kg/day 経口投与による抗凝固を行った。本装置埋植直後に、バルーン内への生理食塩水注入の前後で超音波画像診断装置（日立メディコ社製 Apron EUB7000HV, Tokyo, Japan）および 14 MHz リニア形プローブ（日立メディコ社製 EUP-L65, Tokyo, Japan）を用いて本装置接続遠位部頸動脈の血流速度の変化を測定した。また、バルーンを充満させた状態を 3 か月間維持した後にバルーン虚脱の前後で上記の血流速度の変化を観察した。この期間は第一期姑息術である BTS から第二期手術へのおおよその待機期間を考慮して設定した。血流速度の変化を、本装置埋植直後でのバルーン注入前後、および埋植 3 か月後でのバルーン虚脱前後でそれぞれ paired T test で比較し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

BTS 手術（左鎖骨下動脈 左肺動脈間に本装置に内挿した人工血管を吻合するモデル：での条件と同様のピーグル犬と麻酔法を用い、左側開胸下に左鎖骨下動脈と左肺動脈を露出し heparin 200 IU/kg を静注の後、本装置に内挿された長さ 2 cm の径 5 mm PTFE 人工血管を左鎖骨下動脈と左肺動脈の間に吻合設置した。本装置のエクステンションに接続した皮下ポートを頸部の皮下へ留置した。バルーン内容量の調節は、皮下に埋植したポートへ経皮的に刺入したヒューバー針を用いて行った。このモデルに用いた心臓超音波法による人工血管流量観察は不可能であったため、代替の方法の確立を行った。

（4）標本摘出および肉眼的、組織学的検索：埋植 3 か月後に本装置を周囲の組織を含め一塊に摘出した。人工血管と本装置を、長軸に沿って切開し肉眼的に観察した後、10%ホルマリンで固定した。後日パラフィン包埋の後に切片を作成し、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色下に光学顕微鏡で観察した。

4. 研究成果

（1）模擬循環回路を用いた各バルーン容量における圧-流量関係（図3）：バルーン容量を増加させていくに従い、圧-流量曲線は下方にシフトした（なお、最大容量の 300 μ L を注入しても、バルーンの形状により完全閉塞とはならなかった）。本装置を未装着の径 5 mm、径 4 mm および径 3.5 mm 人工血管でも同様の計測を行った。径 5 mm の人工血管の内挿ではバルーン内容量が 140 μ L の時に径 3.5 mm、120 μ L の時に径 4.0 mm の人工血管と同等の圧-流量曲線を得られた。

大動脈内バルーンポンピング等の臨床ですでに用いられている素材であるポリウレタンを用いて比較的単純な構造で本装置を作成できたことであり、ex vivo ではバルーン容量の可変により他サイズの人工血管と同様の圧-流量関係が再現可能であった。

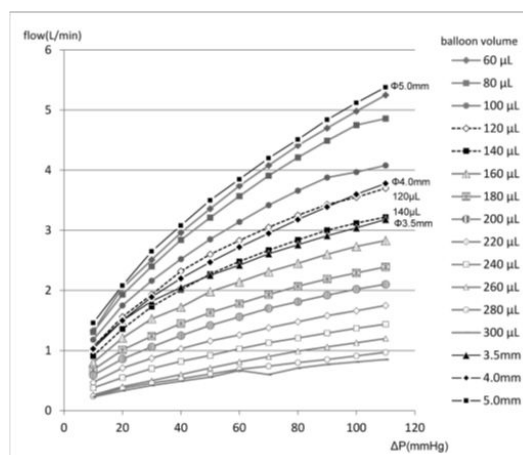


図3 本装置に内挿した人工血管のバルーン容量の変化による圧流量曲線

（2）イヌ生体内での本装置動作の確認

右頸動脈を本装置に内挿した人工血管で置換するモデル：埋植直後では、バルーン拡張で peak systolic velocity (PSV) は 151. 1 ± 100 . 2 cm/sec から 99. 9 ± 80 . 0 cm/sec, mean velocity (MV) は 85. 5 ± 51 . 3 cm/sec から 51. 6 ± 39 . 5 cm/sec へと速やかにかつ有意に減少し ($p < 0.05$), 良好な動作性を確認した。埋植後 3 か月間に渡ってバルーン容量を 140 μ L で維持した後の測定では、バルーン内生理食塩水の回収により PSV は 109. 8 ± 57 . 0 cm/sec から 171. 2 ± 98 . 3 cm/sec, MV は 61. 9 ± 23 . 1 cm/sec から 97. 9 ± 53 . 8 cm/sec へと数分以内に有意に増加し ($p < 0.05$), 本装置の動作性の維持を確認した。本装置の生体内における埋植直後と 3 か月で良好な動作が確認できたことである。血管ドップラー検査による血流波形の評価では、3 か月後のバルーン虚脱時においても、埋植直後と同様にバルーン内容の有無により血流が有意に変化すること、およびその血流調整が、皮下ポートを使った経皮的操作が可能であったことは注目に値する。

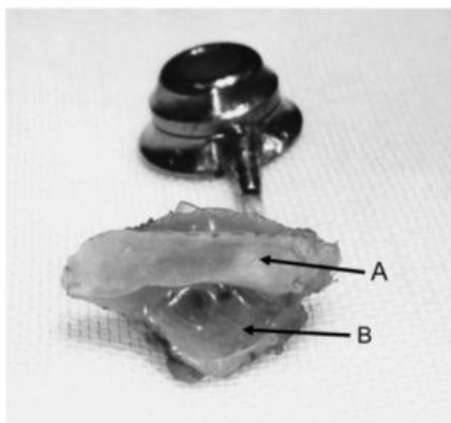
BTS 手術（左鎖骨下動脈 左肺動脈間に本装置に内挿した人工血管を吻合するモデル：本装置の動作の確認のため、シャント人工血管（径 5mm）に圧流速同時測定カテーテルワイヤーを挿入し、装置バルーンへの生理的食塩水の注入と排出による圧力と流量の変化を測定した。本装置埋植時の動作を確認した後に、径 3.5mm の人工血管の場合の流量に相当する生理食塩水をバルーンに注入維持し動物を生存させた。しかしながら、本装置埋植 3 か月後における動作確認実験を計画していたが、術後 1~2 か月で実験動物を失う状態に至った。本装置円筒バルーンからの液漏れによると考えられるバルーン虚脱から高肺血流からの心不全死と判断し、バルーン設計と材料の再検討を行い、バルーン材料であるポリウレタンからの透水であることが判明した。現在材料としてのポリウレタンの調整またはコーティング、バルーン充満

を生理的食塩水から油剤に変更する検討を加え、バルーンの長期充満が得られる条件抽出と本装置の改良を行っている。

(3) 摘出標本の肉眼および組織所見(図4): 本装置は線維状カプセルに包埋されていた。本装置をつけたまま人工血管を長軸方向へ切開すると、肉眼的に人工血管とバルーンの間には癒着や組織浸潤を認めなかった。また、HE染色による組織観察においても、人工血管とバルーンの間には癒着や周囲組織の侵入等の動作不良の原因となる所見を認めなかった。一方で、人工血管壁はPTFEに特有のスポンジ構造が保たれており、バルーン側からの細胞浸潤はなかった。また血管側には一般的に認める偽性内膜が形成されるのみであった。

埋植3か月後の摘出標本の観察では人工血管に構造的変化を与えることはなく、かつ、本装置バルーンと人工血管との間にバルーン動作に影響を与える組織の浸潤が生じていなかった。

a) gross appearance



b) microscopic view (x40)

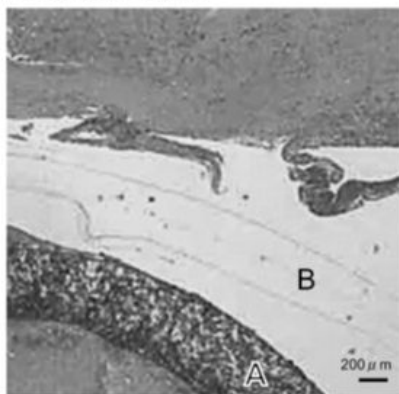


図4 埋植3ヵ月後摘出した本装置の外観(A)、バルーン周囲組織の組織像

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1件)

本橋 宜和、島田 亮、佐々木 智康、勝間田 敬弘、團 和則、筒井 康弘、根本 慎太郎、経皮的に小口径人工血管流量調整を可能とする簡易装置の開発: 流量調整可能な Blalock-Taussig Shunt のために、Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery、査読有、32(2)、2016、154-159

〔学会発表〕(計4件)

本橋 宜和、佐々木 智康、経皮的に小口径人工血管流量調整を可能とする簡易装置の開発~流量調整可能な Blalock-Taussig Shunt のために(第2報) 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成27年7月16日

本橋 宜和、経皮的に小口径人工血管流量調整を可能とする簡易装置の開発~流量調整可能な Blalock-Taussig Shunt のために、第115回日本外科学会定期学術集会、平成27年4月17日

本橋 宜和、経皮的に小口径人工血管流量調整を可能とする簡易装置の開発~流量調整可能な Blalock-Taussig Shunt のために、第67回日本胸部外科学会定期学術集会、平成26年10月2日

本橋 宜和、経皮的に小口径人工血管流量調整を可能とする簡易装置の開発~流量調整可能な Blalock-Taussig Shunt のために(第1報) 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成26年7月3日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 人工血管の流量調節装置

番号: 特願2014-193286

出願年月日: 平成26年9月24日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.osaka-med.ac.jp/deps/tho/intro/shinzo/senten.html>

<http://www.osaka-med.ac.jp/deps/tho/guide/kenkyu/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 智康 (SASAKI Tomoyasu)

大阪医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号: 10411365

(2)研究協力者

根本 慎太郎 (NEMOTO Shintaro)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号： 20237811

岸 勘太 (KISHI Kanta)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：20408503

本橋 宜和 (MOTOHASHI Yoshikazu)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：80764993

團 和則 (DAN Kazunori)
株式会社東海メディカルプロダクツ