

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Medical Device Development Promotion Research Project
- 研究開発課題名： (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究  
(英語) Assessment of the safety and usefulness of the Stentless mitral valve replacement using autologous pericardium
- 研究開発担当者 (日本語) 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院  
先進医療研究室 室長 加瀬川均
- 所属 役職 氏名： (英語) SAKAKIBARA HEART INSTITUTE  
Chairman, Advanced medical treatment lab  
Hitoshi Kasegawa
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の技術評価  
開発課題名： (英語) Assessment of the surgical technique of the stentless mitral valve replacement using autologous pericardium
- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院  
心臓血管外科主任部長 高梨秀一郎
- 所属 役職 氏名： (英語) SAKAKIBARA HEART INSTITUTE Department of Cardiovascular surgery  
Chief, Department of Cardiovascular Surgery  
Shuichiro Takanashi
- 分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術に用いる自己心膜の強度評価  
開発課題名： (英語) Assessment of the strengthness of the autologous pericardium used for stentless mitral valve replacement.
- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

心臓血管外科副部長 金一

所属 役職 氏名： (英 語) SAKAKIBARA HEART INSTITUTE  
Vice chief director, Department of Cardiovascular Surgery  
Hajime Kin

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性評価  
開発課題名： (英 語) Assessment of the safty of the stentless mitral valve  
replacement. using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院  
心臓血管外科教授 澤芳樹

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Hospital  
Professor, Department of Cardiovascular Surgery  
Yoshiki Sawa

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の技術評価  
開発課題名： (英 語) Assessment of the procrdure the stentless mitral valve  
Replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学附属病院  
心臓血管外科教授 夜久均

所属 役職 氏名： (英 語) Kyoto Prefectural University of Medicine  
Professor, Department of Cardiovascular Surgery  
Hitoshi Yaku

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性評価  
開発課題名： (英 語) Assessment of the safty of the stentless mitral valve  
replacement. using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学病院  
心臓血管外科教授 橋本和弘

所属 役職 氏名： (英 語) The Jikei University Faculty of Medicine Professor,  
Department of Cardiovascular Surgery  
Kazuhiro Hashimoto

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁機能とポンプ機能の解析  
開発課題名： (英 語) Assessment of the valve function and pump function after

the stentless mitral valve replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部保健学科  
教授 中谷 敏

所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Graduate school of Medicine  
Professor,  
Nakatani Satoshi

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術術後経過の検討  
開発課題名 : (英 語) Assessment of the postoperative course of  
the stentless mitral valve replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院  
心臓血管外科教授 齋木佳克

所属 役職 氏名 : (英 語) Tohoku University Graduate School of Medicine,  
Professor, Department of Cardiovascular Surgery  
Yoshikatsu Saiki

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術術後経過の検討  
開発課題名 : (英 語) Assessment of the postoperative course of the stentless  
mitral valve replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学附属病院  
心臓血管外科准教授 饗庭 了

所属 役職 氏名 : (英 語) School of Medicine, Keio University  
Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の有効性に関する工学的評価  
開発課題名 : (英 語) Engineering assessment of the efficacy of the stentless mitral valve  
replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 早稲田大学先端生命医科学センター 教授 梅津光生

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Modern Mechanical Engineering, Faculty of Science and  
Engineering, Waseda University, Professor, Mitsuo Umezu

分担研究 (日本語) 脱細胞化心膜製ステントレス僧帽弁の開発に関する工学的研究  
開発課題名 : (英 語) Engineering assessment of the development of stentless mitral valve  
made from decellularized bovine pericardium.

研究開発分担者 (日本語) 早稲田大学先端生命医科学センター 教授 岩崎清隆  
所属 役職 氏名: (英語) Cooperative Major in Advanced Biomedical Science, Faculty of Science  
and Engineering, Waseda University, Professor, Kiyotaka Iwasaki

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性  
開発課題名: (英語) Assessment of the safety of the stentless mitral valve  
replacement. using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 神戸大学医学部附属病院  
心臓血管外科教授 大北裕  
所属 役職 氏名: (英語) Kobe University Graduate School of Medicine, MD,  
Professor, Department of Surgery, Division of Cardiovascular Surgery,  
Yutaka Okita

分担研究 (日本語) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術術後経過の検討  
開発課題名: (英語) Assessment of the postoperative course of the stentless mitral valve  
replacement using autologous pericardium

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学病院  
心臓血管外科教授 下川智樹  
所属 役職 氏名: (英語) Teikyo University School of Medicine  
Chairman, Department of Cardiovascular Surgery  
Tomoki Shimokawa

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 1) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究

僧帽弁閉鎖不全に対する手術適応があり、従来の僧帽弁形成 (MVP) 困難あるいは不適の僧帽弁閉鎖不全症患者を対象として、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術 (SMVR) を行い、その安全性と有効性を評価することが研究開発の目的である。

平成28年度に施行された自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術は2例である (先進医療第2例目と第3例目)。いずれも榊原記念病院で手術が行われた。2例とも手術後の経過は良好でそれぞれ6ヵ月、3ヶ月を経過しデータ採取が行われたがイベントの発生は認めていない。主要評価項目である僧帽弁逆流 (MR) については、それぞれ6ヵ月 (1例目) 3ヶ月目に行われた心エコー評価で、1例目はMRごくわずか (trivial) 2例目はMR 0 と良好であった。2例とも現在ワーファリンを服用せず無症状で日常生活を送っている。特に1例目は若年女性で挙児希望であったため、他の選択肢としては早期変性が危惧されるステント付異種生体弁しかなかった。本手術はその利点が僧帽弁形成術と似ているので

僧帽弁形成（MVP）困難で僧帽弁形成を希望する患者にとってその意義は非常に大きいと考えられた。

分担研究者の高梨秀一郎（榊原記念病院心臓血管外科主任部長）は研究代表加瀬川均とともに術中術後の心エコー評価に基づいて植え込み手技の再評価を行った。プロトコルに記載されている2種類の方法（リングをそのまま用いる場合とバンド状にして用いる場合）を比較し、リング状のほうがリングの両繊維三角間の距離を十分にとって自己の弁輪に沿うように固定すれば弁の開放能に影響を与えることなくMRをより確実にコントロールできることを見出した。この仮説の立証にはさらに多数例での検討が必要である。

分担研究者の金一（榊原記念病院心臓血管外科副部長）は、倫理委員会の承認を得て、成人開心術 27 症例（41～60 歳 10 例、61 歳以上 10 例、61 歳以上の再手術症例 7 例）合計 27 症例において手術中に心膜を採取し分担研究者の岩崎清隆（早稲田大学先端生命医科学センター教授）とともに部位別年齢別の工学的強度評価を行っている。

分担研究者の澤芳樹（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科教授）は中谷敏（大阪大学大学院保健学部教授）とともに自己心膜製ステントレス僧帽弁の機能とポンプ機能の解析のための予備検討として動物実験を用いた新たな心機能解析法の検討、および情報収集を行った。心機能解析法としては心室内圧較差を非侵襲的に求める方法を開発しその妥当性を検証した。

分担研究者の夜久均（京都府立医科大学心臓血管外科教授）は安全有効な手術実績の蓄積と植え込み手技の再評価を行うため、僧帽弁手術適応患者に対し自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の適応について検討し平成 28 年度は適応症例を 1 例（弁形成後の MR 再発例）見出し平成 29 年度に手術施行予定とした。

分担研究者の橋本和弘（東京慈恵会医科大学病院心臓血管外科教授）は安全有効な手術実績の蓄積と安全性評価のため、医学、工学、統計学、レギュラトリーサイエンス、などの多数の専門家より構成された「腱索機能を有する人工僧帽弁の in vitro 試験法ガイドライン検討会」の座長となり、平成 29 年 1 月 12 日に早稲田大学において行われた会議で司会を務めた。平成 28 年度は本手術の適応例がなかったが、平成 29 年 2 月 2 日及び 4 日に心臓外科医局内で開催されたリサーチミーティングにおいて、本手術手技のトレーニングを行った。

分担研究者の斎木佳克（東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授）は安全有効な手術実績の蓄積と術後経過の検討を行うための準備として、研究実施計画書の改変に沿った研究プロトコルの院内倫理委員会審議申請および、先進医療申請、PMDA からの研究プロトコルに関する指摘と議論を経て chordae、複数回のプロトコル変更がなされ、院内の倫理委員会にその都度変更修正の届出を行い、平成 28 年 11 月に最終改正案の承認を得ている。また、先進医療実施施設としての申請を行い平成 29 年 1 月に承認を得たが 5 月 24 日現在候補症例はない。平成 28 年度は研究対象の適格基準を満たす患者をリクルートするための広報活動を行った。2 名の潜在的患者を抽出し心エコー図検査等の客観的評価を実施した。臨床的には高度僧帽弁閉鎖不全症の基準を満たすと考えられたが、心エコー図検査の測定上、中等度閉鎖不全症の範疇に入ったため、対象患者として該当しないという結論に達した。継続して、研究対象者スクリーニングを広く行っていく予定である。本手術は弁作成と植え込み手技についてあらかじめ技術的な習熟度を高めておく必要があるため、予定術者と助手を選定した上でブタ心を用いた wet labo を定期的に実施し、技術的な留意点を確認する作業を反復した。

分担研究者の饗庭了（慶應義塾大学心臓血管外科准教授）は平成 28 年度において研究体制の構築および関連した情報収集に注力した。研究プロトコルに適合した症例候補が現時点ではないため、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術は施行できていない。症例候補となる可能性のある患者数名について

て心エコー評価を中心に経過観察中である。神戸大学、帝京大学は追加協力機関追加施設として平成28年12月7日に再委託契約を締結したが、施設の倫理委員会への計画書申請を行った時点で年度末となった。

本手術が広く普及するためには自己心膜にかわる代用マテリアルを用いた製品化が必要である。分担研究者の岩崎、梅津（早稲田大学先端生命医科学センター）は研究代表加瀬川とともに国産人工弁の開発を進めている。代用マテリアルとしては、異種心膜による脱細胞化心膜が候補となっている。国産初の人工弁開発の意思を表明した（株）ニプロ社の開発担当者とともに平成28年7月にPMDAの対面助言を受けウイルス否定試験の方法などについて検討を行いこれを継続中である。

弁の性能評価のために梅津らはヒトの拡張期の左室CTデータを用いて3次元光造形機（3次元プリンタ）により乳頭筋モデルを有するヒト左心室モデルを開発しNormo弁の脚を左心室の乳頭筋モデル、人工弁輪を左心室僧帽弁輪に縫合して拍動循環シミュレータに実装し、実使用の植え込み形態と血流および血圧環境でNormo弁の性能評価試験を行った。

脱細胞化組織を用いたNormo弁は、体内で自己細胞が浸潤することによる組織再構築そして自己組織化が期待される。脱細胞化ウシ心膜と脱細胞化ウシ腱を用いて作成したNormo弁は、未処理のウシ心膜と市販の人工弁輪(Duran Flexible Ring, Medtronic)を用いて作製したNormo弁と水力学的特性の面では変わらないことを確認した。平成28年4月27日加瀬川、岩崎らは成田の動物実験施設で脱細胞化したウシ心膜とウシ腱を用いてブタへの植え込み実験を行い。人工心肺下で脱細胞化組織を用いたNormo弁を植え込み術直後に心エコーを用いて弁が良好に開閉していることを確認した。斉木らは平成29年1月20日に東北大学実験施設で山羊へのNormo弁（ウシ脱細胞化心膜とDuran ring）の植え込みに成功した。

The purpose of this study is to evaluate the softness and usefulness of the stentless mitral valve replacement (SMVR) using autologous pericardium for those patients with unreparable mitral valve (MV). Between April 2016 and March 2017, two patients with unreparable MV received SMVR at the Sakakibara Heart Institute. Post operative course of both two patients is uneventful. Echodoppler examination of the first case performed 6 months after the operation revealed only trivial mitral regurgitation (MR). As for the second case, MR was not detected by echo 3 months after the operation. At present, both 2 patients are NYHAI and do not take Coumadin. Especially for the first patient, who is young female and strongly wanted baby, there was only a stented bioprosthetic valve considered as another option which was concerned early degeneration.. It was considered that this operation is very meaningful for those patients with unreparable mitral valve who want MV repair as the advantage of this operation is similar to MV repair.

Dr. Takanashi evaluated the procedure of SMVR using echodoppler examination with Dr. Kasegawa. He compared two type of annular ring, full-ring and band and found that full-ring is more reliable in control of MR. Dr. Kin examined the strengthness of autologous pericardium harvested during cardiac operation from 27 adult patients with Dr. Iwasaki. He has been continuing analysis of the data and evaluation of the influence of age on the results. Dr. Sawa and Dr. Nakatani investigated a new method for analysis of cardiac function using animal experiment and collected information for the purpose of assessing valve function

and pump function after SMVR. They developed a new non-invasive method calculating a gradient inside the left ventricular chamber. Dr. Yaku investigated indications for SMVR in many patients who were going to receive MV surgery and found 1 case with unreparable MV. The patient is going to undergo SMVR using autologous pericardium in May 2017. Dr. Hashimoto was installed as a chairman of the Conference of examining guideline of invitro testing of prosthetic MV having function of chordae and chaired the 3<sup>rd</sup> conference at January 12<sup>th</sup> in 2017. He held a research meeting of SMVR in February 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> and performed surgical training for making and implanting the Normo valve with his co-workers. Dr. Saiki prepared for performing SMVR using autologous pericardium. However, after receiving advice from PMDA etc, revision of protocol was made several times and approval for advanced medical treatment was made in January 2017. He has been making effort for searching patients having indication for SMVR. Dr. Aiba made efforts to develop a scientific research system for this study and to collect informations. He has been following several patients who may be the candidate for this study in near future.

To facilitate worldwide usage of the Normo valve, development of the next generation Normo valve is necessary. We have been developing the next generation Normo valve made only from with both decellularized leaflet and annular ring, expecting for a self-nourished leaflet by human tissue. The original materials are bovine pericardium and bovine ligament.

To evaluate the hydrodynamic function of the valve, Umezu and Iwasaki developed a new pulsating simulator having left ventricular (LV) silicone sac model with papillary muscles which has been fabricated by 3-D printer, while CT data of human diastolic LV was used as an input. Basic results by in-vitro test exhibited a comparable performance to the original Normo valve made from non-treated bovine pericardium and Duran flexible ring.

Then, the next generation Normo valve made only from decellularized material was implanted into a mitral position of pig heart under extracorporeal circulation. A favorable opening/closing motion was observed by ECO cardiograph just after surgery.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Kasegawa H. et al. A new type of mitral valve operation using a novel stentless mitral valve made from autologous pericardium for unreparable valve. The Journal of Heart Valve Disease 2015,24,53-56
2. Nishida H, Kasegawa H, Kin H, Takanashi S. Early clinical outcome of mitral valve replacement using a newly designed stentless mitral valve for failure of initial mitral valve repair. Heart Surg Forum. 2016,19(6),306-307

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター

1. 「循環動態研究に関する最新の知見」口頭,岩崎清隆, 第5回ステントレス僧帽弁臨床研究会 2016/9/11, 国内

2. 「case follow up」口頭, 金一, 第5回ステントレス僧帽弁臨床研究会, 2016/9/11, 国内
3. 「連続性を意識したMVRの工夫」口頭, 大北裕, 第5回ステントレス僧帽弁臨床研究会 2016/9/11, 国内
4. 「形成困難なMRに対する新しいオプション～NORMO弁について」口頭, 田端実, 品川グランドホール, 2016/12/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. NHKEテレビ「きょうの健康」メディカルジャーナル「自己組織を用いた心臓弁治療」  
2016/6/23

(4) 特許出願