



Title	熱可塑性人工弁輪の臨床応用に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	関, 達也
Description	配架番号 : 2463
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13449号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74689
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tatsuya_Seki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 関達也

学 位 論 文 題 名

熱可塑性人工弁輪の臨床応用に関する研究

(Studies on clinical use of thermal deformable annuloplasty ring)

【背景と目的】

背景：僧帽弁閉鎖不全症（mitral regurgitation: MR）の多くは、自己の弁尖を温存する弁形成術（mitral valve plasty : MVP）による治療が主体となっている。弁輪拡大が主因の MR に対しては、人工弁輪を用いて拡大した弁輪形態を正常に近い形（横縦径比＝4:3）に修復し前後尖の接合を深くすることが有効である。また弁尖逸脱病変や、機能性 MR に対しても MVP が施行されるが、形成後の安定性を保つために人工弁輪を縫着することが原則重要とされている。術中の人工弁輪変更は、手術時間や人工心肺時間の延長、再度の人工弁輪縫着による自己組織の損傷など患者への侵襲は増加する。また新規人工弁輪のコストも発生する。縫着後に変形可能なリングの報告もあるが過去の報告では単一の形態への変形であり、逆流の部位に特化した自在な変形は不可能である。我々は一度縫着したのちも人工弁輪を取り外すことなく、加熱によって変形する素材を用いて何度でも自在に変形できる人工弁輪を開発した。本研究は熱可塑性人工弁輪の臨床応用を目指した研究である。

目的: **実験①**：本人工弁輪の素材となっているポリカプロラク톤は熱伝導で容易に変形し常温（体温）で固化化する性質を持っているが、熱可塑性人工弁輪の加熱変形時の自己僧帽弁組織への影響を明らかにする。

実験②：ポリカプロラク톤が人工弁輪としての実用に耐えうる物性をもつか調べるために、「引っ張り試験」、「曲げ試験」を施行する。

実験③：ブタ心を用いて熱可塑性人工弁輪の変形によって僧帽弁弁尖接合距離長を各セグメントにて調整できること、SAM の原因となる僧帽弁接合部—心室中隔の距離（C-sept）を変化させられることを確かめる。

実験④：変形前、変形後の人工弁輪の心臓収縮サイクルにおける応力を Finite element analysis 法にて測定し変形後も人工弁輪としての耐久性が保たれることを確かめる。

【対象と方法】 **実験①**：ブタ心に縫着した人工弁輪加熱を行い、ポリカプロラク톤、被覆材である塩化ビニル、ポリエステルカフの温度を測定した。人工弁輪加熱時のサーモグラフィーを行った。人工弁輪をブタ心に縫着後に 5 回、10 回加熱を行い、周囲組織への加熱の影響を 10%ホルマリン固定した僧帽弁組織をパラフィン固定し 5μg 厚さに切って、Hematoxylin-eosin（HE）染色、Masson trichrome 染色後に顕微鏡にて観察した。

実験②：ポリカプロラク톤のリングを 28mm の Physio ring と同様のデザインで作成し物性試験（引っ張り試験、曲げ試験）を行った。

実験③：僧帽弁に 100mmHg の圧負荷可能なモデル回路を作成し、成ブタ心 10 個を用いて人工弁輪変形と弁尖接合様式の変化をエコーにて観察した。インクテストにて接合の様子を観察した。

実験④：Finite element analysis 法を用いて変形前後で人工弁輪にかかる応力、心収縮サイクルにおける人工弁輪の変位をシミュレーションした。

【結果】 **実験①**：人工弁輪は 3.0V の直流電流を通電すると 75 秒で変形可能な状態になっ

た。加熱時の人工弁輪の各部分の温度は 75 秒後の時点でポリカプロラク톤は 63.0℃、被覆材の塩化ビニル部分は 39.1℃、被覆材のポリエステルカフ部分は 36.1℃であった。サーモグラフィーではポリカプロラク톤は加熱されるが、カフ部分 40 度以下であることが視覚的に示された。人工弁輪加熱を 0 回（コントロール）、5 回、10 回と加熱した際の僧帽弁輪の病理組織では HE 染色、MT 染色にて弁輪の組織学的変化は観察されなかった。

実験②：弁輪物性試験では、人工弁輪の外力と変位の関係において、一般的な僧帽弁の収縮期の変位距離 3mm の変位において市販されている Physio ring の結果と比較し約 10 倍の硬度を示した。曲げ試験からヤング率は 0.35GPa であった。

実験③：成ブタ心を用いた人工弁輪の変形と弁尖接合様式の変化の検討では、前後径を短縮した変形（Type A）では各弁尖部分の接合距離の増加と C-sept の低下が認められた。前後径を延長した変形（Type B）では各弁尖部分の接合距離の低下と C-sept の増加が認められた。A1-P1 部分のみの変形（Type C）では同部位のみの弁尖接合距離の延長をきたし、弁尖接合部から中隔までの距離（C-sept）は変化がなかった。インクテストでは、変形により接合が変化の様子が観察された。

実験④：Finite element analysis 法による人工弁輪変形による人工弁輪への応力の変化のシミュレーションでは、人工弁輪にかかるミーゼス応力は交連部に最強点をもち、変形前の最大応力は 5.6MPa であるのに対し、各種変形後の最大応力は Type A 変形時の 11.7MPa であった。また、心収縮サイクルにおける、人工弁輪の変位シミュレーションにて横方向には 0.1mm、縦方向には 0.2mm の変位を認めた。

【考察】本研究で作成した熱可塑性人工弁輪は術中に自在に何度でも変形が可能である。自己組織に縫着した後に変形できる人工弁輪は過去に報告があるが、前後径の変化や円周を縮めることによる画一的な縫縮であり、自在に変形できる弁輪は報告がない。自在な変形を可能にするために熱可塑性樹脂であるポリカプロラク톤（融点 56-65℃）を用いて人工弁輪を作成した。ポリカプロラク톤の降伏点は 14.68MPa であり各変形後も最高の応力が 11.7MPa であったことから、心収縮サイクルにおける人工弁輪としての硬度は十分耐久性をもつと考えられた。人工弁輪加熱において、弁輪被覆材は温度測定、サーモグラフィーにて 40 度以下であり、連続 10 回の熱変形時においても心臓組織への熱損傷所見を認めず、安全に使用可能と考えた。

本研究によって、MVP 後に修正が必要な場合に人工弁輪を変形させることで僧帽弁への追加手技や人工弁輪の変更を行わずに弁尖の接合や弁尖と中隔間の距離を改善させられる可能性が示唆された。今まで自在な変形を何度も行える人工弁輪の報告はなく、本研究が MVP の治療の選択肢を広げる有用な情報となりうると考える。また自在に変形できるため、術前評価の精度を上げ、各々の症例によって弁輪形態を変化させられるオーダーメイド化した人工弁輪を作成することを目指すことができる。

被覆して使用しているがポリカプロラク톤が生分解性樹脂であり生体内での長期耐久性を確認していない点に問題があり、現在、他の素材で人工弁輪の骨格作成を検討している。Finite element analysis 法施行時に交連間の動きを僧帽弁中心に向かう方向であると仮定したが、実際には、同部位では大動脈弁輪に沿って僧帽弁輪と異なる方向への運動となるためシミュレーションは正確ではない可能性がある。しかしながら、シミュレーションにて生体の僧帽弁の動きを完全に再現することは困難であり In-vivo での拍動モデルでの研究が必要であると考ええる。現在、生ブタを用いた実験を計画中である。

【結論】我々は、熱可塑性樹脂を用いて自在に何度でも変形可能な人工弁輪を作成した。加熱変形の際に自己組織への障害は観察されなかった。物性試験・Finite element analysis 法にて変形前後において人工弁輪としての耐久性を示唆するデータを得た。また、MR に対する MVP において熱可塑性人工弁輪の変形により弁尖接合距離、C-sept を有意に変化させることを示した。今後、本人工弁輪の実用化に向けて、長期耐久性や三次元構造を考慮した変形と弁接合への影響などを検討していく。