



Title	熱可塑性人工弁輪の臨床応用に関する研究
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13449
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74690
Type	doctoral thesis
File Information	Tatsuya_Seki.pdf



学位論文

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

関 達也

学位論文

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

関 達也

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	7 頁
緒言	8 頁
方法	11 頁
結果	20 頁
考察	27 頁
総括および結論	31 頁
謝辞	33 頁
引用文献	34 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文で発表した。

○Tatsuya Seki, Katsuyoshi Jimuro, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Hiroki Katoh, Tomonori Ooka, Tsuyoshi Tachibana, Suguru Kubota, Toshiro Ohashi, Yoshiro Matsui.
Mechanical Properties of a New Thermally deformable Mitral Valve Annuloplasty Ring and Its Effects on the Mitral Valve
Journal of Artificial Organs 2018 (In press)

本研究の一部は以下の学会で発表した。

第 55 回日本人工臓器学会大会 (2017/9/2)

ブタ心を用いた熱可塑性人工弁輪の変形にともなう僧帽弁接合様式の検討

○関 達也¹⁾、宇室勝善²⁾、大橋俊朗²⁾、新宮康栄¹⁾、大岡智学¹⁾、橘 剛¹⁾、久保田卓¹⁾、松居喜郎¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科 循環器・呼吸器外科学分野

2) 北海道大学大学院工学研究院 人間機械システムデザイン部門

第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会 (2018/2/21)

加熱により変形可能な僧帽弁人工弁輪の開発と臨床応用の検討

○関 達也¹⁾、宇室勝善²⁾、大橋俊朗²⁾、新宮康栄¹⁾、大岡智学¹⁾、橘 剛¹⁾、久保田卓¹⁾、松居喜郎¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科 循環器・呼吸器外科学分野

2) 北海道大学大学院工学研究院 人間機械システムデザイン部門

要旨

【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。MVPでは心臓を再度拍動させた後に修正が必要な病変がある場合がある。その際、心臓を再度停止し再度形成処置を追加するが、この際に人工弁輪サイズ変更や種類変更が必要な場合がある。僧帽弁前尖収縮期前方運動(systolic anterior motion: SAM)や弁尖の接合距離が局所的に不足している場合などである。SAMに対しては人工弁輪を前後径の大きいものに変更し弁尖接合部と中隔までの距離を延長することで左室流出路狭窄を改善できる場合がある。また、逆流の原因が前後弁尖の接合距離の不足の場合は前後径の小さいものに変更することで逆流を制御できる場合がある。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トンは熱伝導で容易に変形し常温(体温)で固形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:ポリカプロラクトン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、ポリカプロラクトン、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 5 μ m 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:ポリカプロラクトンのリングを 28mm の Physio ring®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)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トンは 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トンは加熱されるが、カフ部分 40℃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®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)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する様子が観察された。

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トン (融点 56-65℃) を用いて人工弁輪を作成した。ポリカプロラクトンの降伏点 (材料に力が加わったときに、力を除いても元に戻らずひずみが残ってしまう＜塑性変形＞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。

MVP では長期耐久性を得るために弁尖接合距離が 7-9mm あることが望ましく、Tozzi らは 2mm 以下では逆流の再発が多いと報告している。本研究では人工弁輪の変形にて僧帽弁の接合様式を調整できることが示された。弁尖接合距離の延長により MVP の長期安定性を高められる可能性が示唆された。人工弁輪の変形によって SAM のリスク因子と報告されている C-sept を変化させ得ることを確認し、臨床的に SAM 発生時には人工弁輪の変形にて対応できる可能性が示唆された。

本研究によって、MVP 後に修正が必要な場合に術中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を改善させられる可能性が示された。現在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。

ポリカプロラクトンは本来生分解性樹脂であり、被覆により影響を少なくしてはいるが、生体内での長期耐久性は確認していない。このため現在、生分解性でない他の素材で人工弁輪の骨格作成を検討している。そのひとつである SMP (Shape Memory Polymer, SMP Technologies Inc. Tokyo, Japan) はポリウレタン系形状記憶ポリマーであり、生体適合性があり抗血栓性に優れた素材でガラス転移温度を自由に設定できる素材である。55℃にて弾性転移境界をもつ SMP での人工弁輪を試作している。

またこの実験では、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、実際の臨床では、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必ずしも正確ではない可能性がある。しかし、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。現在、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予定である。

略語表

C-sept: Distance from coaptation point to septum

HE: Hematoxylin-eosin

MT: Masson trichrome

MR: mitral regurgitation

MVP: mitral valve plasty

SAM: systolic anterior motion

緒言

1 論文の背景

僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation: MR) はリウマチ性疾患から変性疾患へと対象症例が大きく変化してきたことにより、現在多くの MR は自己の弁尖を温存する弁形成術 (mitral valve plasty: MVP) が主体となっている。MVP を施行する場合、僧帽弁輪、僧帽弁尖、弁下組織 (腱索・乳頭筋、左心室) などの僧帽弁に関連した構造が重要である。近年経食道エコーの精度の向上や三次元画像への再構築などにより弁の異常部分をより正確に把握できるようになった。また手術術式も外科学の進歩により精度が高まっており、MVP の手術成績は向上している。MR の原因は Carpentier らの分類が最も一般的で広く世界中に浸透している (Carpentier, 2010)。このうち Carpentier 分類の Type I は弁尖の動きは正常で弁輪拡大が主な原因の逆流である。Carpentier 分類 Type II は弁尖の逸脱などの過剰な動きが原因となる逆流である。Carpentier 分類 Type III は左室の壁運動異常などで弁尖の動きが制限されていることが原因の逆流である。Carpentier 分類 Type I の MR に対しては、多くの場合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。Type II の逸脱病変や、Type III の機能性の 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 (新井達太ら、2007 年)。人工弁輪の使用目的は手術の再現性の向上、拡大した弁輪の正常化、遠隔期での再拡大の防止、弁切除・再縫合後の補強、収縮期に弁尖にかかるストレスの軽減などがコンセプトにある。

Carpentier 分類に代表されるような病態把握や外科手技の進歩にもかかわらず、依然として MVP は一般的に心臓手術の中でも難易度が高いとされる。弁をすべて除去し人工弁を縫着する置換術と異なり、自己組織の異常部分を正確に把握し修正する技術が必要となる。形成術の難易度の高さの一因に、術中の正確な逆流の評価が困難であることがあげられる。僧帽弁手術は人工心肺装置を用い、心筋保護液にて心停止を得たのち、左房に切開を入れ僧帽弁に到達して行われる。心停止中には、拍動した際の逆流の評価が困難であるため、左心室に水を満たして逆流の有無を確認す

る。しかしながら、左室内を張らせて逆流を作成するのは心臓にとっては拡張期を模していることになり、実際の逆流は収縮期に起こることから真に生理的な状況ではないと考えられる。水を用いたテストで逆流が無くても、実際に心拍動を開始すると相当量の逆流が起こる場合があり、心臓を再度停止し左房を開け再度形成処置を追加することになる。このような再形成術の際に人工弁輪のサイズ変更や種類変更が必要な場合がある。僧帽弁前尖収縮期前方運動(systolic anterior motion: SAM)は前尖にたいして大きめの後尖が収縮期に前尖を左室流出路に押し上げることで左室流出路狭窄やMRをきたす病態であり、MVP後の合併症の一つである。SAMの場合は弁尖を切除し変形させる術式も報告されているが(Asai et al., 2011)、人工弁輪を前後径の大きいものに変更し弁尖接合部と中隔までの距離を延長することで左室流出路狭窄を改善できる場合がある(Maslow et al., 1999)。また、逆流の原因が前後弁尖の接合距離の不足の場合は前後径の小さいものに変更することで逆流を制御できる可能性がある。

人工弁輪は1971年にCarpentier式人工弁輪が考案されてからデザインや材質が異なる40種類以上が市販されてきた(Fedak, McCarthy and Bonow, 2008)(Carpentier, 1983)(Khamooshian et al., 2014)。上記したように、稀に術中に一度縫着した人工弁輪を変更する場合がありますが、人工弁輪を変更するためには、縫着した人工弁輪を外し再度新たな人工弁輪を縫着する必要がある。その場合、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。そこで、Langer、Tozziらは縫着した後に変形可能なリングの報告をしている(Langer et al., 2013)(Tozzi et al., 2013)。これらのリングは縫着したのちに前後方向への縫縮もしくは円周を縮めて縫縮することをコンセプトとしている。しかしながら、これら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特許申請中(整理番号:27H013、国際特許分類:A61M 1/10)である。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。

2 現在わかっていないこと

今までに報告された変形人工弁輪は、前後方向への画一的な変形や円周を縮めることによる縫縮を行うものである。本研究で作成した人工弁輪のように自在な変形可能な人工弁輪の報告はなくその僧帽弁構造への影響は不明である。また新規弁輪の素材となっているポリカプロラクトン(Labet and Thielemans, 2009)は熱伝導で容易に変形し常温(体温)で固形化する性質を持っているが、人工弁輪として使用されたことがなく人工弁輪としての実用に耐えうる物性をもつか、加熱した際の組織への影響などが不明である。

3 本研究で明らかにしようとしていること

- ・熱可塑性樹脂であるポリカプロラクトンの人工弁輪としての物性を「引っ張り試験」、「曲げ試験」にて明らかにする。
- ・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。
- ・ブタ心を用いて熱可塑性人工弁輪の変形によって人工弁輪の変形に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。
- ・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。

4 本研究で明らかになったこと

ポリカプロラクトンを用いて作成した熱可塑性人工弁輪は物性試験の結果、変形前後で心臓収縮サイクルにおける人工弁輪としての耐久性は保たれるものと考えられた。ブタ心において人工弁輪の変形に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、**C-sept**が調整できることが明らかになった。また熱可塑性人工弁輪を加熱変形する際の熱は組織変化を起こさないことが病理組織から明らかになった。

方法

・熱可塑性人工弁輪の作成

変形可能な人工弁輪のコンセプトを実用化するにあたり最も重要であるのが人工弁輪の構造を支える骨格の部分である。生体内の温度環境では変化せず、加熱を加えた際のみに変形可能である物質を検討し、熱可塑性樹脂であるポリカプロラクトン (Polycaprolactone) を用いることとした。ポリカプロラクトンは分子量 530-630000、ガラス転移温度 -65°C 、ヤング率 0.21-0.44GPa、引っ張り強度 4-785MPa などの物性を持つ (Labet and Thielemans, 2009)。特記すべき特性として融点が $56-65^{\circ}\text{C}$ であり、加熱して変形した後に冷却することで形状を固定することができるため、成形可能な素材として市販されている。ポリカプロラクトンを人工弁輪として変形するための加熱方法として Nickel-chromium 線を中心部に入れ、通電して加熱することとした (図 1)。ポリカプロラクトンの厚みは Carpentier の報告によって 3mm とした (Carpentier, 2010)。この 3mm の厚みを均一にすることが物性試験などの再現性に影響してくるため、鋳型を作成し、ポリカプロラクトンを形成するようにした。この際に単一の溝を持つ鋳型でポリカプロラクトンをリング状に形成していたが (図 2) 鋳型の間に余剰物質が挟まり一定の形にならないため、溝を内外に追加して余剰な部分がある溝に蓄積されるように工夫した (図 3)。鋳型は北海道大学大学院工学院人間機械システムデザイン部門マイクロバイオメカニクス研究室のご厚意で作成して頂いた。ポリカプロラクトンは生分解性樹脂であり、環境中の微生物や酵素により水と二酸化炭素に分解される。生体内でもリパーゼなどにより分解されることが報告されている (Tokiwa, 2004)。分解を避けるため、また均一な厚さを保つためにポリ塩化ビニル (Polyvinylchloride) により被覆した。その外側に自己組織に縫い付けるための部分であるカフ (Sewing cuff) をポリエステル (Polyester) で作成した (図 1)。

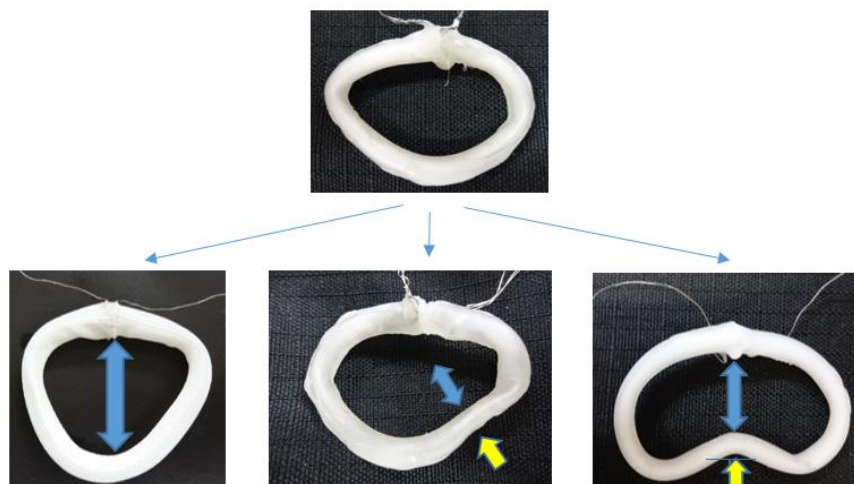
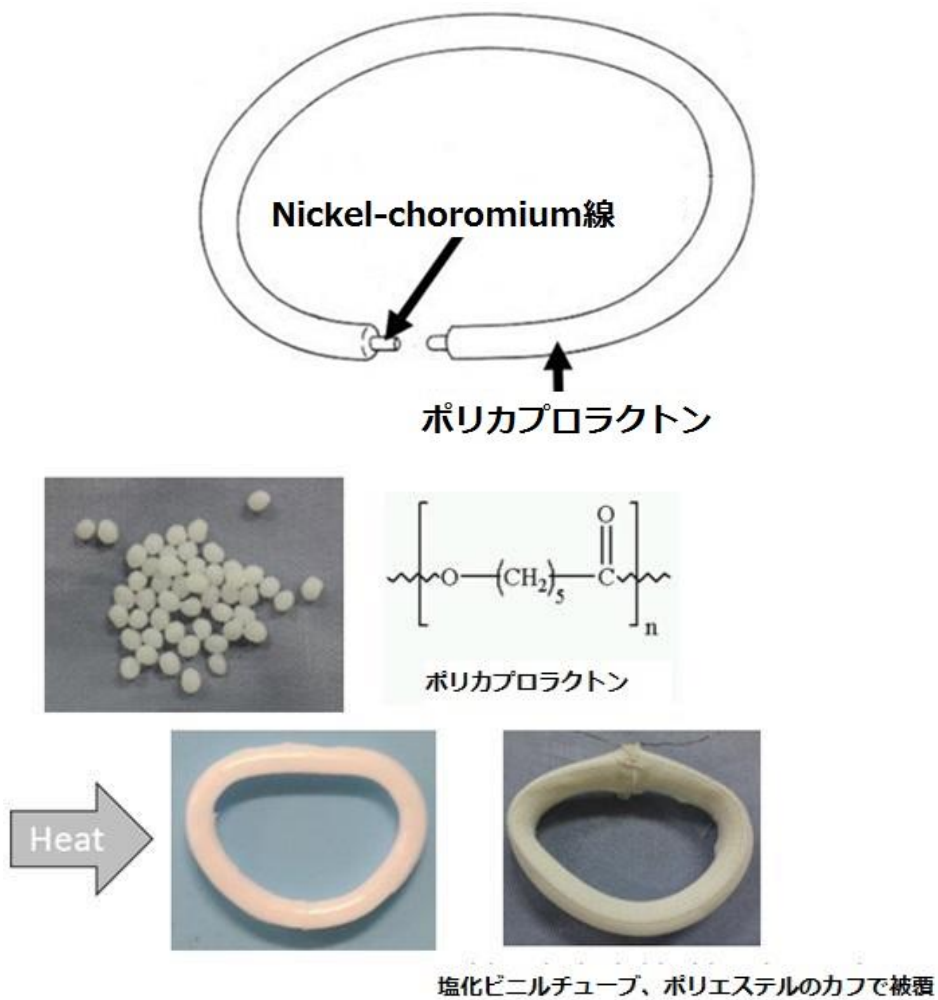


図 1: 熱可塑性人工弁輪のシェーマ

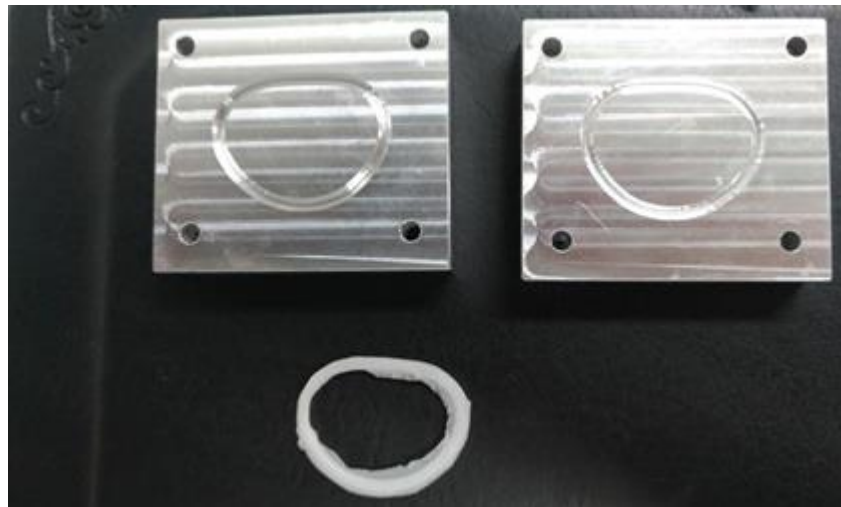


図 2:人工弁輪作成のための溝が一重の鋳型

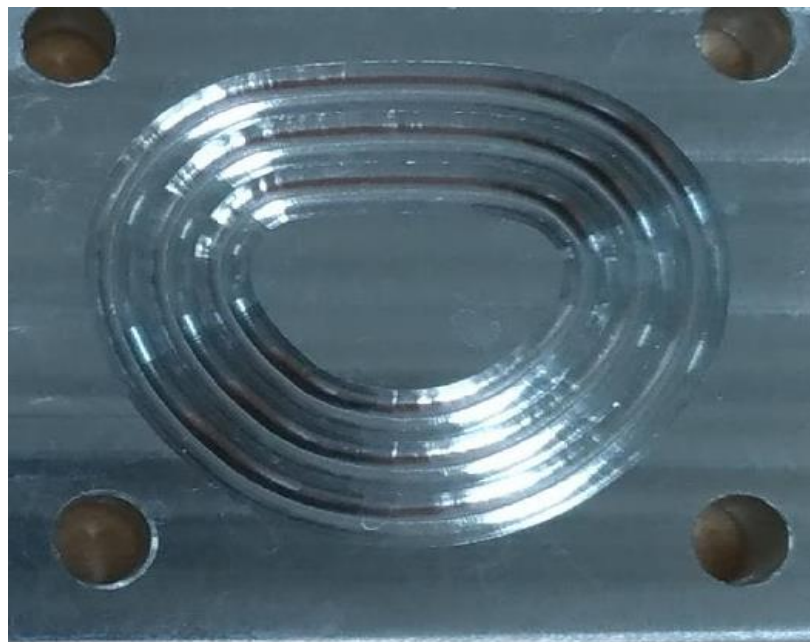


図 3:人工弁輪作成のための溝が三重の鋳型

・熱可塑性人工弁輪のブタ心への縫着

実際のヒトの MVP では人工心肺装置を用い全身への灌流を担保した後に心筋保護液を用いて心停止を得て行う。僧帽弁輪縫縮術は僧帽弁の弁輪に糸をかけ、その糸を人工弁輪に通し縫着することで行う。通常、一度縫着した人工弁輪を異なる人工弁輪に変更する場合は、縫着した糸を切除し再度自己弁輪に糸をかけ新しい人工弁輪を縫着する必要がある。今回考案した熱可塑性人工弁輪では一度縫着した後も人工弁輪を外すことなく、加熱し変形することができる。ブタ心での手順を以下図 4 に示す。乾電池を用いて 3V の直流電流を導線に流し、75 秒で内部のポリカプロラク톤の温度が上昇し変形可能となる。この際、鑷子もしくは用手的に変形を加える。任意の形状に変形した後に冷水をかけ冷却し形状を固定する。変形後に導線部分は 1cm に切除し弁輪に沿わせて固定をする。

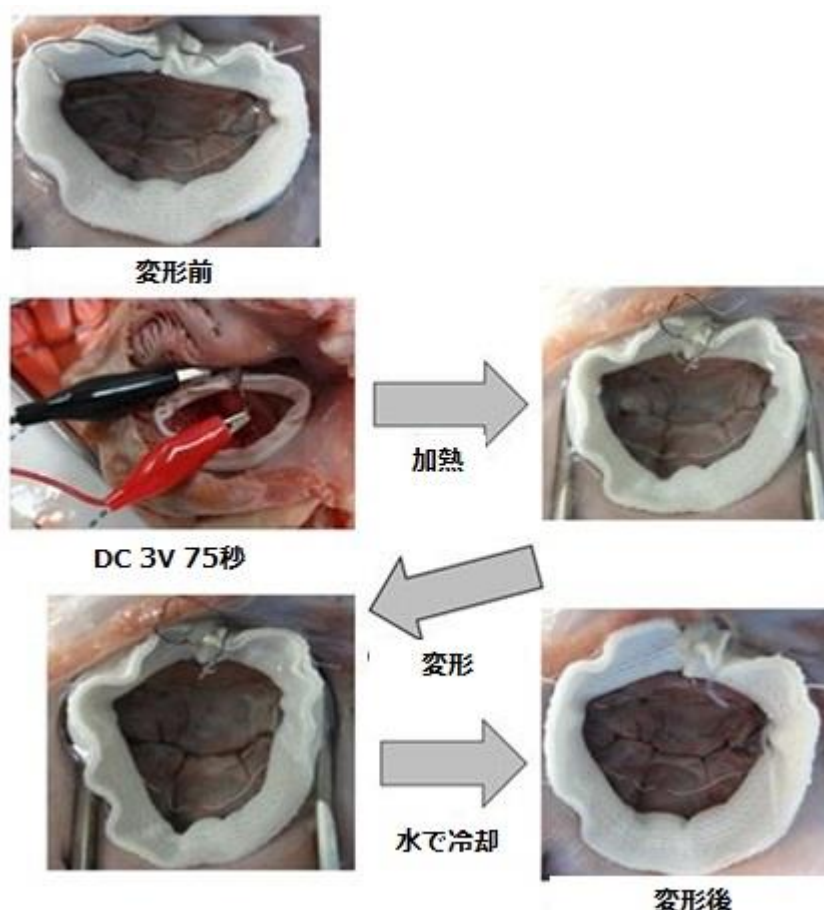


図 4: 熱可塑性人工弁輪のブタ心への縫着と変形

・熱可塑性人工弁輪の加熱時の組織への影響

本人工弁輪は熱が自己組織へ伝わらないように塩化ビニルとポリエステルで被覆してあるが、その効果につき検討した。人工弁輪のポリカプロラクトン部分、被覆部分の温度を digital multimeter Sanwa-CD772 (Sanwa Electric Instrument Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて測定した。また、サーモグラフィー (Infra-Eye 3000 < Fujitsu Japan, Tokyo, Japan)を用いて内部温度と被覆部分の温度を測定した。一枚の画像で温度の違いが分かるように、人工弁輪を棒状に開き、一部被覆材を剥がしポリカプロラクトン部分をむき出しにした。周囲組織へのリング加熱の影響を観察するために、10%ホルマリン固定した僧帽弁組織をパラフィン固定し 5 μ m 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。

・熱可塑性人工弁輪の物性試験

人工弁輪の物性を検証するために北海道大学大学院工学院人間機械システムデザイン部門マイクロバイオメカニクス研究室に協力を得て、Instron 3365 (Instron, Norwood, MA, USA)にて引っ張り試験を行った(図 5)。引っ張り強度は 1N から速度は 5 mm/min で試行した。3 つのリングで試験を行い、ヤング率を計算した。曲げ試験ではポリカプロラクトンを厚さ 17 mm、幅 10.5mm、長さ 40mm 板状に形成し三点法にて測定した。曲げ強度は 0.1N から開始した。変形並びに拡張速度は各 3 mm/min、5 mm/min で施行した。一般的な僧帽弁の収縮期における変位を 3mm(Kaplan et al., 2000)とし、3mm の変位に要する人工弁輪への外力を測定し過去に報告されている Physio ring®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)のデータ(Purser et al., 2011)と比較した。

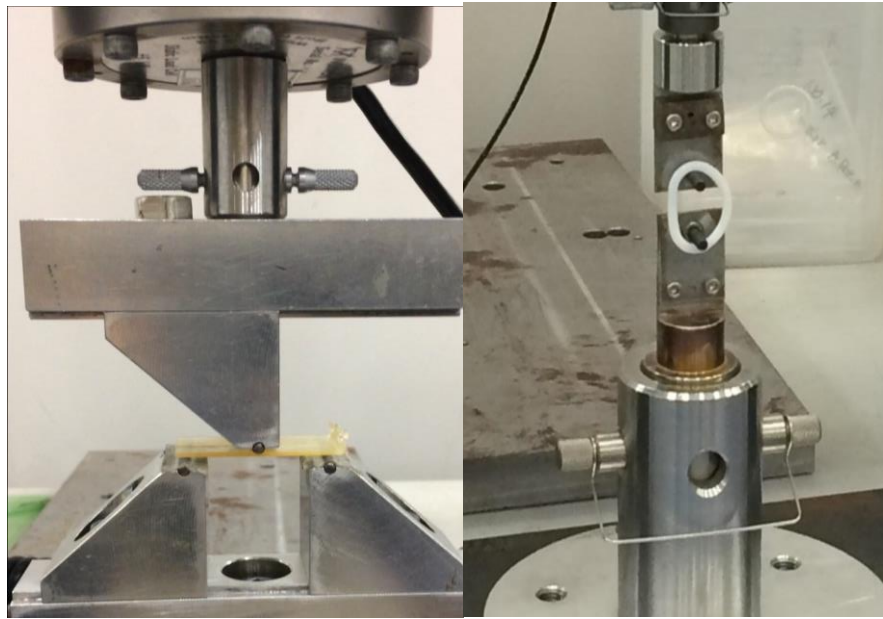


図 5: 人工弁輪の引っ張り試験、試験片への曲げ試験の様子

・弁輪変形による僧帽弁接合様式への影響の検討

成ブタ 10 匹の死後心臓を用いて僧帽弁に縫着した人工弁輪変形が僧帽弁接合様式へ与える影響について検討した。図 6 のような僧帽弁圧負荷モデルを作成し、僧帽弁に 100 mmHg の水压をかけ、人工弁輪変更前後の各弁尖の弁尖接合距離をエコーにて測定した。エコーは Aloka SSD-2000 ultrasound machine (Aloka Co., Ltd., Wallingford, CT, USA) を用い、プローブは 7.5-MHz ultrasound probe を使用した。

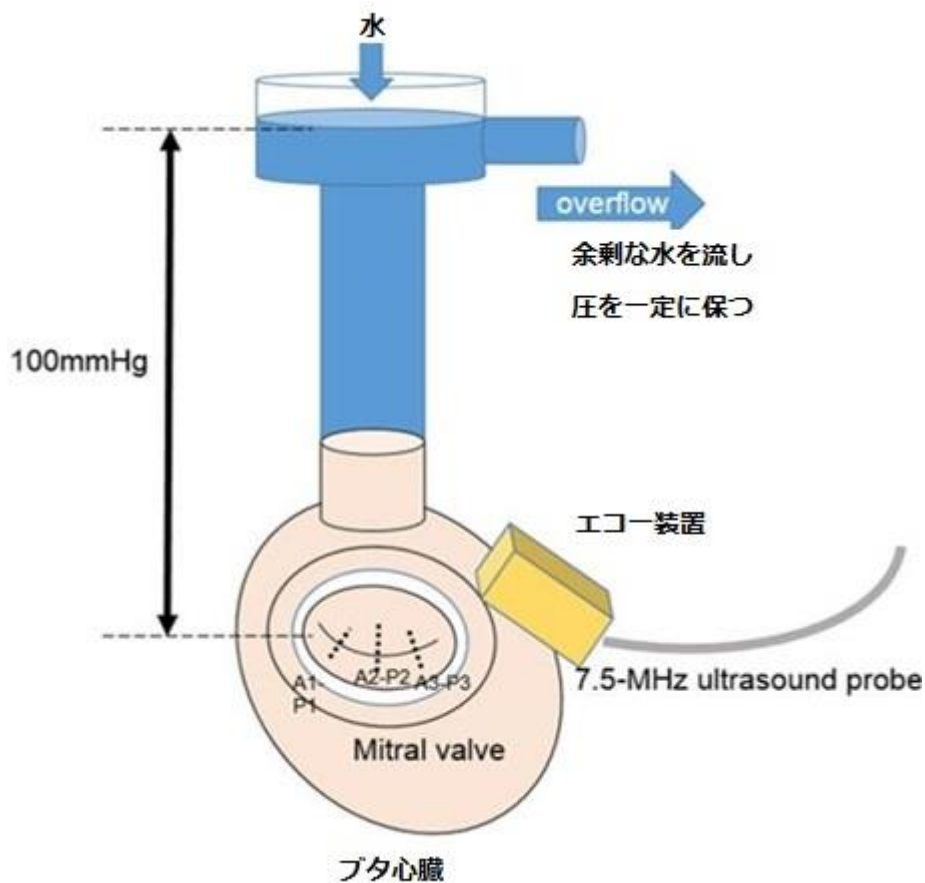


図 6 僧帽弁圧負荷モデルのシェーマ

・弁輪変形による僧帽弁接合様式への影響の検討—人工弁輪の縫着・変形—

人工弁輪は基本形態を横 (Transverse) : 縦 (Septal-lateral) = 4:3 とし Physio ring®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)24mm サイズの形状とした。Septal-lateral の距離を縮小させ、横:縦=4:2 とする変形 (Type A)、Septal-lateral の距離を増大させ、横:縦=4:4 とする変形 (Type B)、A1-P1 部分を縮小させる非対称性変形 (Type C) の 3 タイプへの変形を行った (図 7)。

この変形による僧帽弁接合距離の変化を Carpentier 分類(Carpentier, 2010)に沿ってエコーにて評価し、SAM の原因となる因子である、弁尖接合部から中隔までの距離 (C-sept) (Maslow et al., 1999)(図 8)の変化を測定した。また弁尖接合面の変化を視覚的に確認するために接合面以外にインクを塗布して行う、インクテスト(Anyanwu and Adams, 2007)を行った。

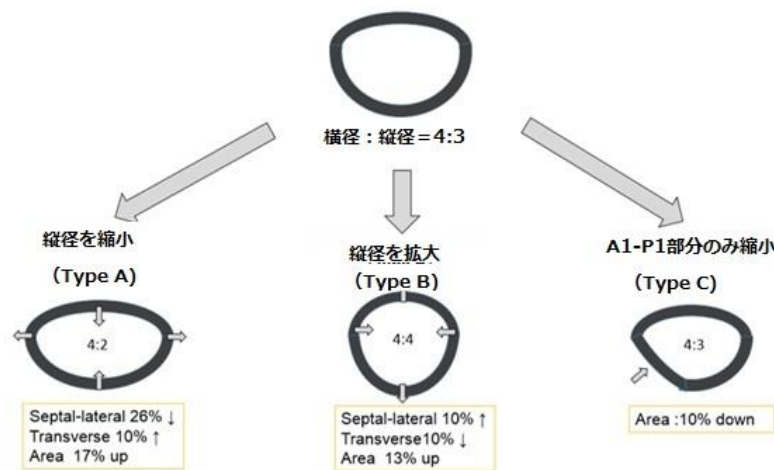


図 7 人工弁輪変形のシェーマ

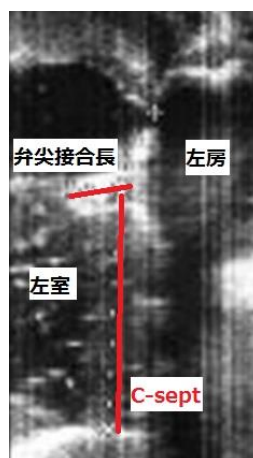


図 8、エコーでの弁尖接合距離、弁尖接合部—心室中隔 (C-sept) 部位

・Finite element analysis 法による弁輪にかかる応力の検討ー

Finite element analysis 法により生体内で十分な耐久性を持つことをシミュレーションした。北海道大学大学院工学研究院 人間機械システムデザイン部門教室の協力を得て、ANSYS™ release 15.0 software (Canonsburg, PA, USA)を用いて心臓サイクルにおける、人工弁輪の応力を検討した。22145 の要素(メッシュ)に人工弁輪を分け(図9)、心臓サイクルにおける上述の弁輪変形の際の応力を検討した。デザインは 28mm の Physio ring®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)と同様とし、リングの厚みは 3mm とした。物性試験からヤング率は 0.35GPa、ポアソン比は 0.42 とした。僧帽弁輪の収縮力を 0.1357MPa とした(J.M. Guccione, L.K.Waldeman, 1993)。弁輪の収縮方向は中心に向かう向きと仮定した。Finite element analysis 法にてミーゼス応力を求めた。また収縮末期、拡張末期の弁輪の変位距離をシミュレーションした。

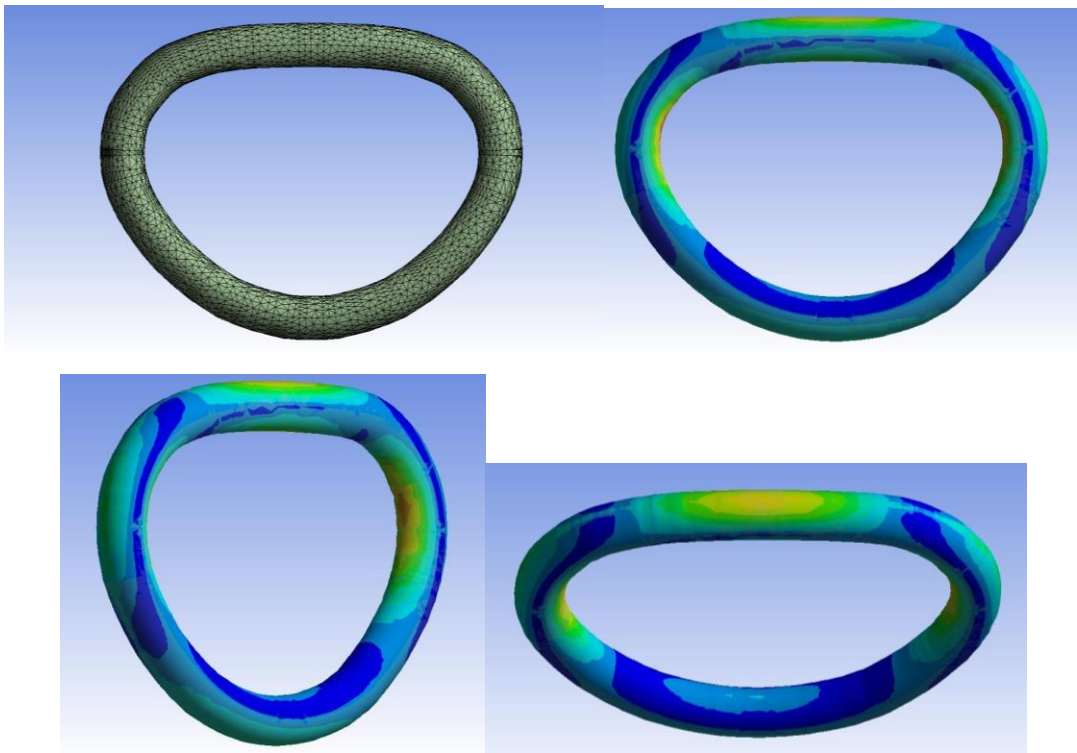


図 9. Finite element analysis 法のシェーマ

結果

・弁輪加熱時の温度

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を図 10 に示す。75 秒後の時点でポリカプロラクトン は 63. 0℃、塩化ビニル (Polyvinyl chloride) 部分は 39. 1℃、ポリエステル (polyester sewing cuff) 部分は 36. 1℃であった。サーモグラフィーの結果を図 11 に示す。サーモグラフィー施行時は人工弁輪を棒状にし、中心部部分はポリカプロラクトンをむき出しにしている。加熱時にポリカプロラクトンは加熱されるが、Sewing cuff は 40℃以下であることが視覚的に示されている。

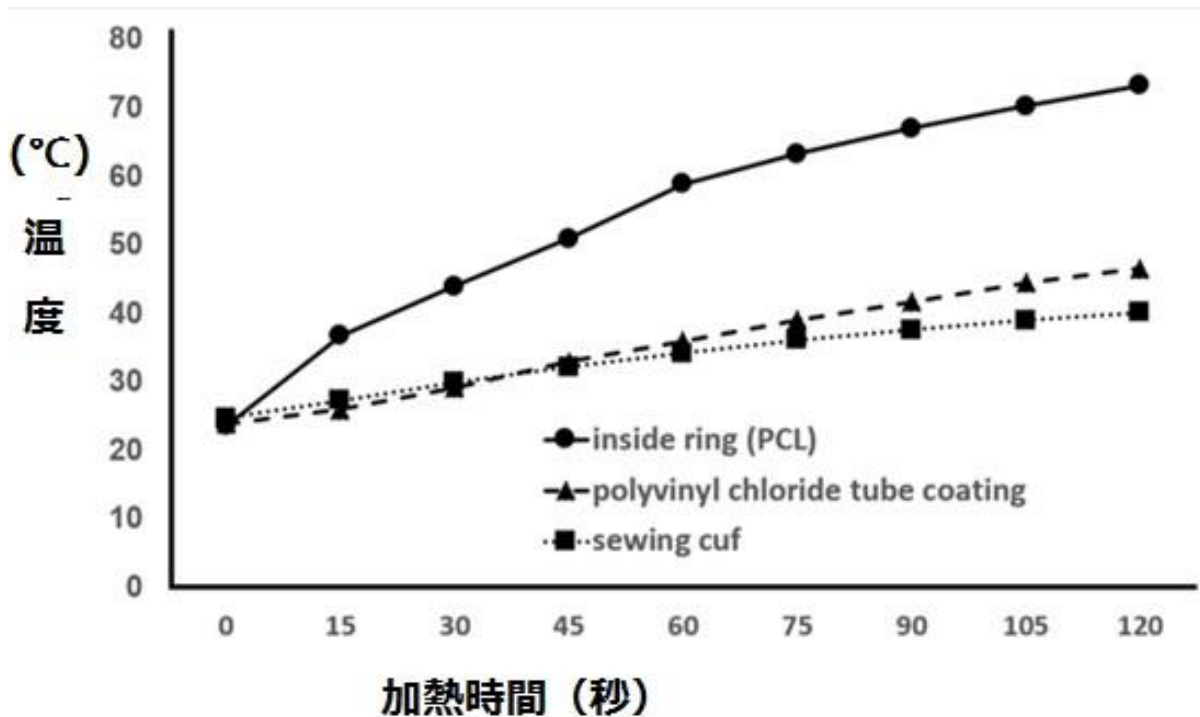


図 10:加熱時の人工弁輪の各部分の温度

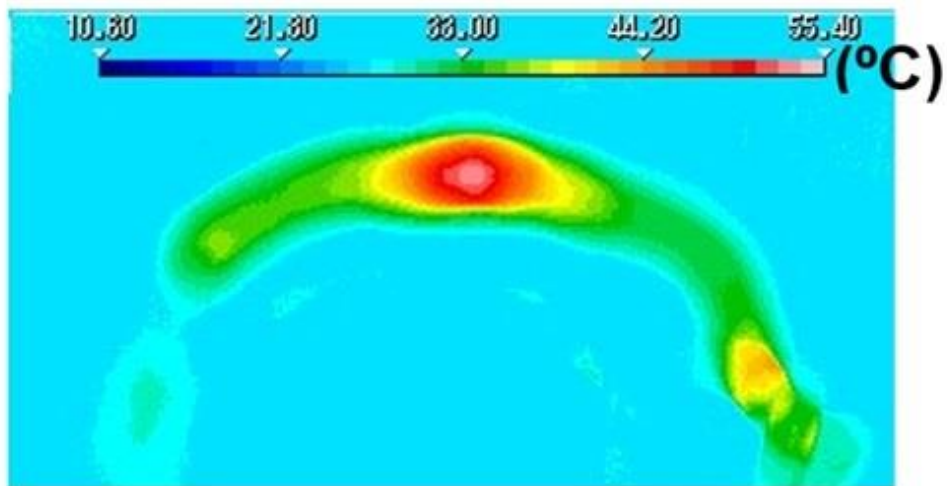
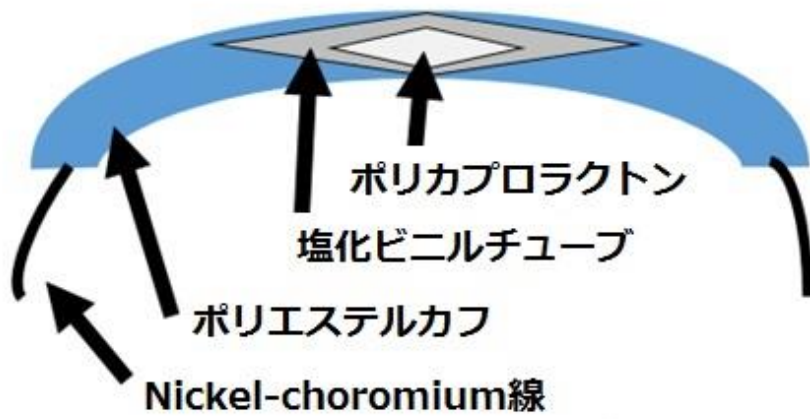


図 11: 人工弁輪加熱時のサーモグラフィー結果

・弁輪加熱時の周囲組織への影響

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を示す(図 12)。最大 10 回の加熱を行ったが、HE 染色、MT 染色にて弁輪組織への熱による侵襲は観察されなかった。

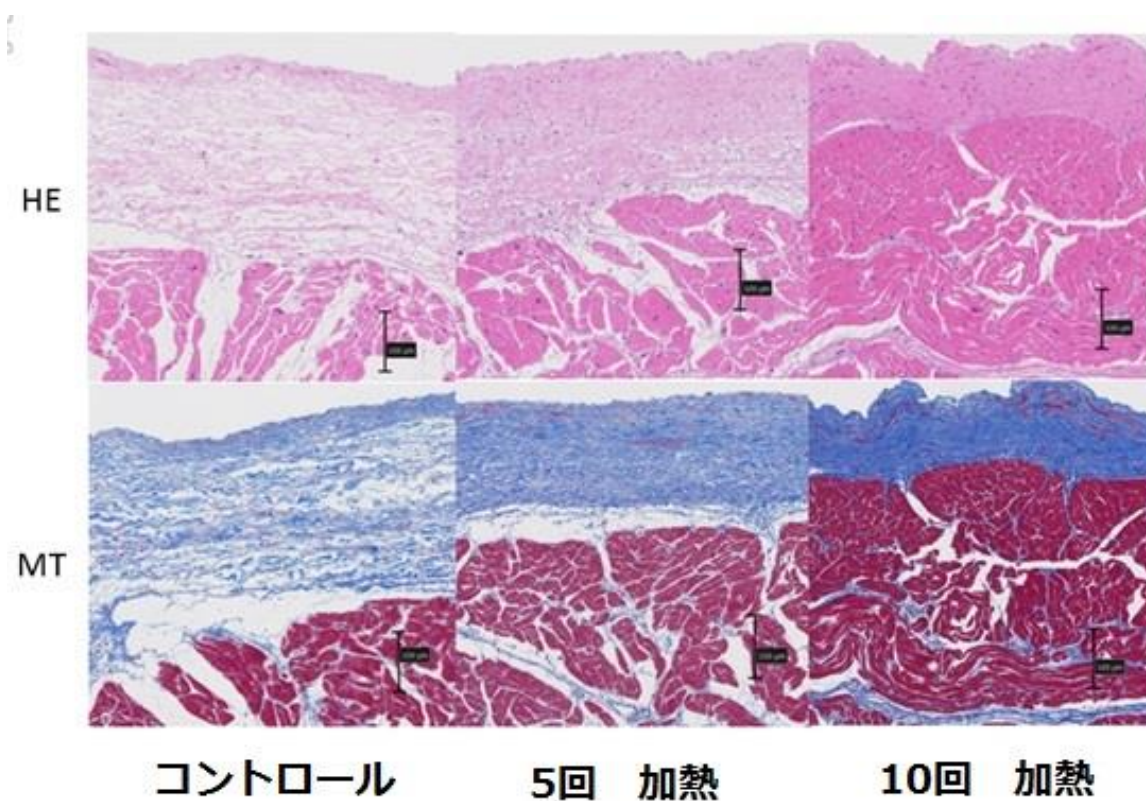


図 12: 人工弁輪加熱後の僧帽弁輪の HE、MT 染色

(黒バーは 100 μ m を示す)

・弁輪物性試験

人工弁輪の外力と変位の関係を図 13 に示す。一般的な僧帽弁の収縮期の変位距離は 3mm である(Kaplan et al., 2000)が、3 mm の変位において市販されている Physio ring®(Edwards Life Science LLC, Irvine, CA, USA)の結果(Purser et al., 2011)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 とした。

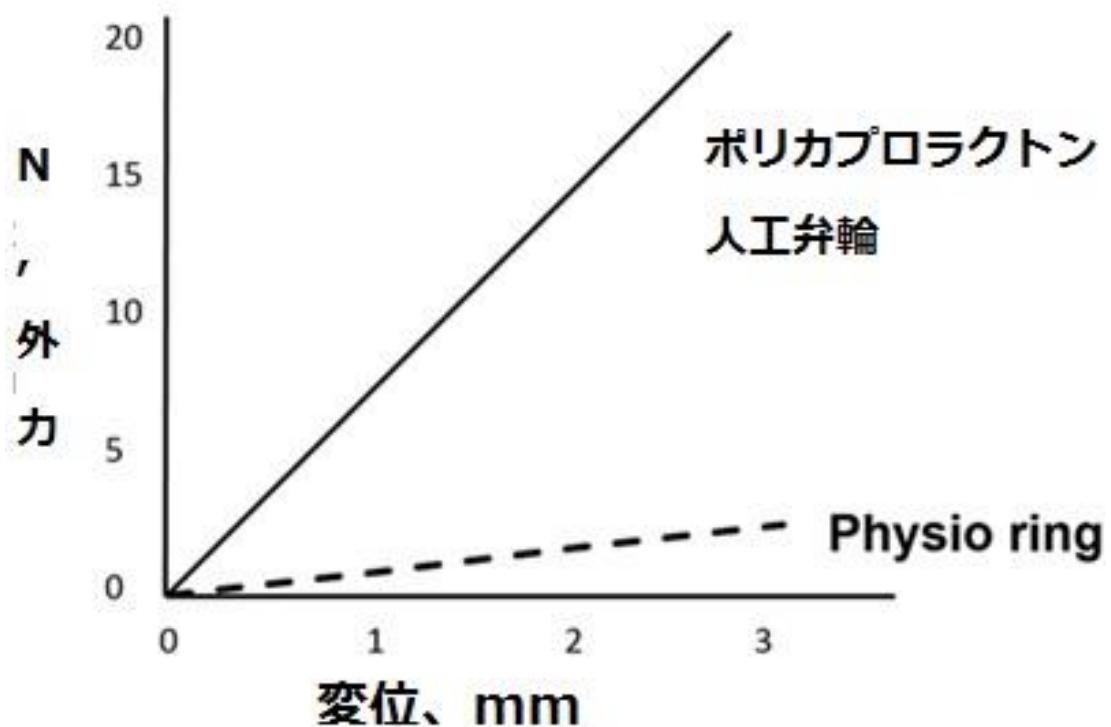


図 13: 人工弁輪のへの外力と変位の関係

・人工弁輪の変形と弁尖接合様式の変化

人工弁輪を変形した際の僧帽弁接合様式の変化を表1に示す。

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、C-sept は変化がなかった。

	弁輪 縫縮前	変形前	Type A 変形後	P 値	Type B 変形後	P 値	Type C 変形後	P 値
A1-P1 (mm)	9.0±1.6	10.7±1.6	12.4±1.2	<0.001	8.0±2.0	<0.001	12.9±1.5	<0.001
A2-P2 (mm)	10.4±1.9	11.0±2.3	14.1±1.9	<0.001	7.8±1.7	<0.001	10.8±2.4	0.32
A3-P3 (mm)	8.9±1.5	9.6±1.2	11.9±0.9	<0.001	7.4±1.6	<0.001	9.5±1.2	0.20
C-sept (mm)	30.8±4.2	30.9±3.9	29.1±4.2	0.003	33.8±4.9	<0.001	31.6±3.9	0.91
平均値±標準偏差、各 P 値は変形前と Type A, B, C 群との比較を示す。A1-P1: A1-P1 における接合長, A2-P2: A2-P2 における接合長, A3-P3 における接合長, C-sept: 弁尖接合部から心室中隔距離								

表 1: 人工弁輪変形による僧帽弁接合様式の変化

・インクテストによる弁尖接合様式の変化の視覚的表示

人工弁輪を変形した際の僧帽弁接合様式の変化をインクテストにて視覚的に表現した。(図 14)。左房側から見た人工弁輪の各変形における接合距離の変化が示される。図 14 a にて弁尖接合部のラインを基準にピオクタニンにてマーキングを行い接合距離の目安とした。図 14 b にて縦径を短縮した場合 (Type A 変形)、接合距離の目安であるマーキング部分の可視範囲が A1-P1, A2-P2, A3-P3 各セグメントで縮小している。図 14 c にて縦径を拡大した場合 (Type B 変形) マーキング部分の可視範囲は A1-P1, A2-P2, A3-P3 各セグメントで拡大している。図 14 d にて A1-P1 部分のみ短縮した場合、マーキング部分の可視範囲は A1-P1 部分のみ縮小している。

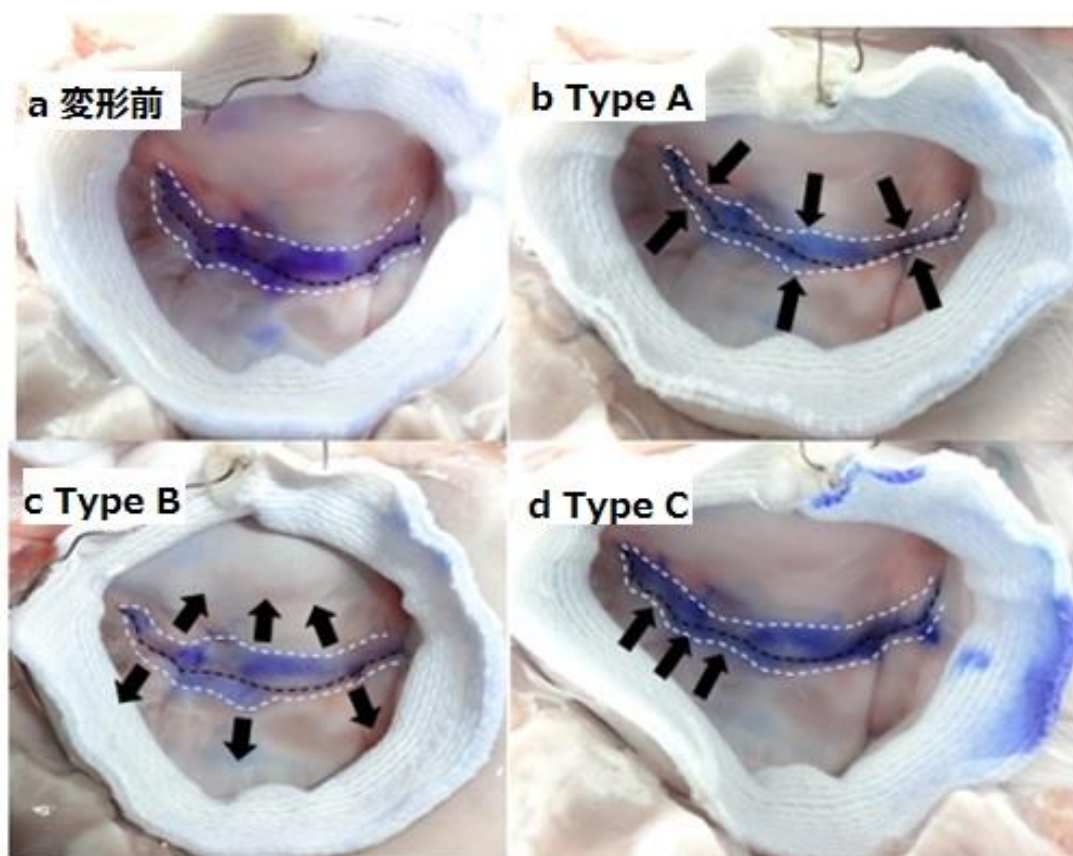


図 14、インクテストによる人工弁輪変形後における接合距離の変化

a: 変形前、b: Type A 変形、c: Type B 変形、d: Type C 変形

黒矢印は接合変化部位を示す

• **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

Finite element analysis 法を用いて人工弁輪を変形した際の人工弁輪にかかるミーゼス応力のシミュレーション結果を図 15 a-d に示す。それぞれの変形における応力の最強点は交連部分にあることが示された。変形前の最大応力は 5.6MPa であり、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結果を図 15 e, f に示す。横方向には 0.1mm、縦方向には 0.2mm の変位を認めた。

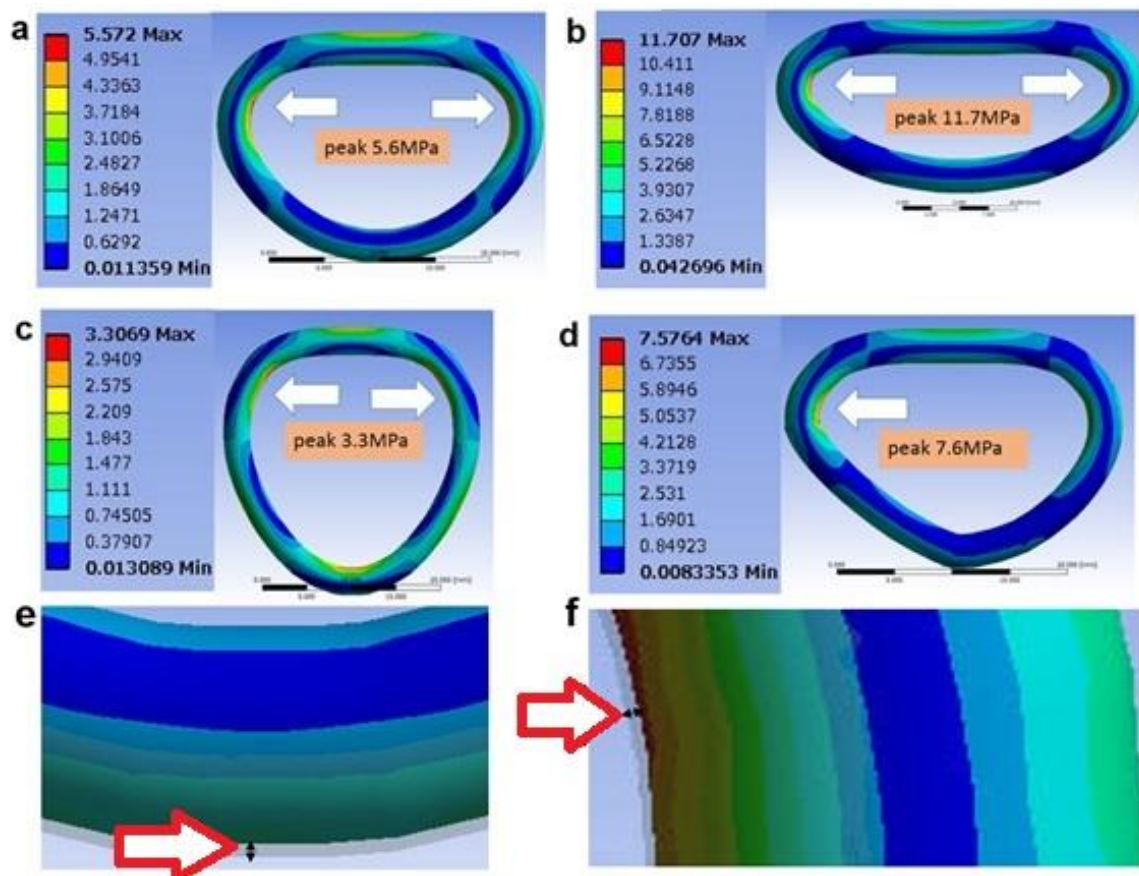


図 15: **Finite element analysis** 法による人工弁輪への応力と心収縮サイクルにおける人工弁輪の変位

a: 変形前、b: Type A 変形後、c: Type B 変形後、d: Type C 変形後、e: 心臓収縮サイクルにおける変形前人工弁輪における縦方向への変位、f: 心臓収縮サイクルにおける変形前人工弁輪における横方向の変位

考察

本研究では熱可塑性人工弁輪を作成し、その加熱変形では組織学的に自己組織への病理学的変化がないことが示された。MR に対する弁輪縫縮術において人工弁輪の変形により弁尖接合距離、C-sept を変化させることが示された。その物性試験と Finite element analysis 法を用いたシミュレーションにて変形前後で人工弁輪としての耐久性を持つことが示された。

1 本研究で得られた新発見および根拠

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(Langer et al., 2013)(Tozzi et al., 2013)があるが、前後径の変化や、円周を縮めることによる縫縮であり、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トンを用いて人工弁輪を作成した。ポリカプロラクトンは分子量 40000-80000、Young 率 0.21-0.44GPa、引張強度 4-785MPa、融点 56-65℃である(Yoshito Ikeda, 2000)(Dhanaraju et al., 2005)(Sinha et al., 2004)。Gorst らはポリカプロラクトンの降伏点を 14.68MPa と報告しており(Gorst et al., 2006)、本研究で各 Type への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の硬度は十分耐久性をもつと考えられた。各加熱サイクルにおいて、人工弁輪被覆材は温度測定、サーモグラフィーにて 40℃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影響がないことを病理組織にて確認した。

MVP では長期耐久性を得るために弁尖接合距離が 7-9mm あることが望ましく(Carpentier, 2010)、Tozzi らは 2mm 以下では逆流の再発が多い(Tozzi et al., 2013)と報告している。本研究では人工弁輪の変形にて僧帽弁の接合様式を調整できることが示された。弁尖接合距離の延長により MVP の長期安定性を高められる可能性が示唆された。

SAM は MVP 後の患者の約 15%に発生すると報告(Fedak, McCarthy and Bonow, 2008)されており、僧帽弁接合部が心室中隔側へ押し上げられることが原因とされている(Maslow et al., 1999)。強心剤の減量や前負荷・後負荷の調整といった内科的加療

で改善する場合もある。しかしながら、改善しない場合は再度の外科的な介入が必要となる。後尖の高さを減じる手技(Asai et al., 2011)(Grossi et al., 1998)や人工腱索にて後尖を折りたたむ手技(Perier et al., 2008)などが報告されているが、人工弁輪のサイズを大きくする方法(Adams et al., 2006)や人工弁輪の種類を SAM の予防に特化したものに変更する方法(Daimon, Fukuda, David H. Adams, et al., 2006)(McCarthy et al., 2008)もある。今回我々は人工弁輪の変形によって SAM のリスク因子と報告されている C-sept を変化させ得ることを確認し、臨床的に SAM 発生時には人工弁輪の変形にて対応できる可能性が示唆された。

2 新知見の臨床的意味合い(Clinical implication)

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ることができればオーダーメイド化した人工弁輪を作成できる可能性もある。

3 本研究の問題点とその対応策

1. 生体分解性:

ポリカプロラクトンは市販されている熱可塑性樹脂であり生体適合性があり、強度も人工弁輪としては十分な物質であったが、生体分解性樹脂である。人工弁輪は年単位で患者の自己弁の形状を保持する必要があるが、今回ポリカプロラクトンを被覆し生体内で分解しないように工夫をしたが、生体内での長期耐久性を確認しておらず、被覆材の破損の可能性もありうることから、現在、他の生体分解性のない素材でも人工弁輪の骨格作成を検討している。SMP (Shape Memory Polymer, SMP Technologies Inc. Tokyo, Japan) (Ward Small IV, Pooja Singhal, Thomas S. Wilson, 2011) はポリウレタン系形状記憶ポリマーであり、生体適合性があり抗血栓性に優れた素材でガラス転移温度を自由に設定できる特徴がある。この材質を用い、今回 55℃と 60℃に弾性転移境界をもつ人工弁輪を試作している(図 16)。SMP は融点で決めた形にゴム弾性転移

温度以上になると変形する形状記憶の物性である。またゴム弾性であり、円周やそれぞれの部位でのリングの厚みは変化しないという利点もある。今後物性試験などを行っていく予定である。



図 16, SMP 使用による人工弁輪骨格

2. 僧帽弁閉鎖不全モデル:

本検討では正常な僧帽弁を変形させ接合距離の変化を評価したが、閉鎖不全症を伴う慢性僧帽弁輪はモデル作成が困難であり今後の検討課題である。現在、ブタ心を用いて僧帽弁逸脱症モデルの作成を検討している。

3. Finite element analysis 法における仮定条件

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(Lansac et al., 2002)(Rausch, Iller and Uhl, 2011)シミュレーションは必

ずしも正しくない可能性がある。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確実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。現在、生ブタを用いた実験を計画中である。

4、三次元構造変化と弁尖接合長変化の検討

正常僧帽弁の弁輪構造は高さの隆起があり、平面ではなく三次元構造での修復を目的とした人工弁輪が現在市販されている(Daimon, Fukuda, David H Adams, et al., 2006)(Timek et al., 2014)。Bouma らは Saddle-shape (鞍状) の形態の人工弁輪が虚血性 MR の弁尖接合距離をより改善すると報告 (Bouma et al., 2015)しており、各疾患において最適な人工弁輪の三次元構造を検討していく必要がある。

5、人工心肺非使用での弁輪変形の可能性について

Tozzi らは人工弁輪縫着後に、人工心肺を使用することなく遠隔制御で周径を短縮できる人工弁輪を報告している (Tozzi et al., 2013)。また Langer ら、Andreas らは変形に必要な電線を心房外へ導出し、同じく人工心肺非使用にて弁輪を変形できる人工弁を報告している (Langer et al., 2013)(Andreas et al., 2016)。また近年、カテーテル治療による僧帽弁閉鎖不全症への介入の台頭が著しいが (Herrmann and Maisano, 2014)、今のところ比較的低侵襲性ではあるが確実性に乏しいとされる。外科治療の利点である弁尖の病態に沿った加療を行い、かつ低侵襲性を実現するためには、術後遠隔期での人工心肺非使用による変形方法を検討するべきであり、今後の課題である。

総括および結論

1 本研究から得られた新知見

熱可塑性樹脂であるポリカプロラクトンを用いた人工弁輪を作成した。本人工弁輪の変形にて僧帽弁の接合様式を調整できた。また、物性試験、Finite element analysis 法から変形前・後ともに心臓収縮サイクルにおいて人工弁輪としての耐久性を持つことが示唆された。熱変形時に心臓組織への影響がないことを病理組織にて確認した。

2 新知見の意義

本研究によって、僧帽弁形成術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を改善させられる可能性が示された。これまでに変形できる人工弁輪の報告はあるが、自在な変形を何度も行える人工弁輪の報告はなく、僧帽弁形成術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。

3 新知見から展開しうる今後の研究

- 1) 本検討では二次元での変形による弁尖接合様式の変化を観察したが、現在临床上使用される人工弁輪は三次元構造を検討したものも多く、人工弁輪への三次元変形を加えて弁尖接合様式の変化を観察する検討も重要と考える。
- 2) 自己僧帽弁の形状や僧帽弁輪の形状は個々人にて異なっている。術前に弁輪の各構成成分の位置情報が 3D エコー解析ソフトの向上などにて高精度で知ることができれば各個人に特化したオーダーメイド化人工弁輪を作成できる可能性がある。オーダーメイド化した人工弁輪は先天性心疾患の弁輪形態にも対応できうる。現在、経食道エコーを用いて僧帽弁構造解析ソフト QLAB MVQ (Philips Medical Systems, Andover, MA)を用いて、僧帽弁の三次元構造を解析している。僧帽弁逸脱症といった、弁輪拡大以外の病変でも病変に応じて弁輪拡大や弁尖長の変化は起きているものと考えられ解析を行っている。

4 今後の課題

1. 本人工弁輪の変形前、変形後の長期形体・強度維持を検証することが必要である。
2. 今回の検討で用いた熱可塑性樹脂はポリカプロラクトンであるが、生体分解性樹脂であり、非分解性の新規素材を検討している。現在人工弁輪で主流になりつつある **Semi-rigid** な固さをもつ素材で弁輪を作成し本人工弁輪のような **Rigid** な弁輪と僧帽弁機能の変化の比較検討を計画している。

謝辞

本研究にあたり、新規人工弁輪の開発、研究計画の立案、臨床データの解析、学会発表、論文作成を通して懇切なるご指導とご鞭撻を賜り、北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科学教室 松居喜郎教授に深く感謝いたします。

本研究にあたり、人工弁輪の作成、物性試験、Finite element analysis 法の実施、研究計画の立案、論文作成を通して懇切なるご指導とご鞭撻を賜り、北海道大学大学院工学研究院 人間機械システムデザイン部門 宇室勝善先生、大橋俊朗教授に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究計画の立案・研究方法、学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科学教室 新宮康栄講師に深く感謝いたします。

本研究にあたり、研究期間中に臨床面の仕事で多大なるサポートをいただきました北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科教室スタッフの皆様に、この場をお借りして深く感謝いたします。

本研究の一部は科研費 JP17K10719 の助成を受けたものである。

引用文献

- Adams, D. H., Anyanwu, A. C., Rahmanian, P. B., Abascal, V., Salzberg, S. P. and Filsoufi, F. (2006). Large Annuloplasty Rings Facilitate Mitral Valve Repair in Barlow's Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 82, 2096–2101.
- Andreas, M., Doll, N., Livesey, S., Castella, M., Kocher, A., Casselman, F., Voth, V., Bannister, C., Palacios, J. F. E., Pereda, D., Laufer, G. and Czesla, M. (2016) . Safety and feasibility of a novel adjustable mitral annuloplasty ring: A multicentre European experience. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 49, 249–254.
- Anyanwu, A. C. and Adams, D. H. (2007) . The intraoperative “ink test”: a novel assessment tool in mitral valve repair. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 133, 1635–1636.
- Asai, T., Kinoshita, T., Hosoba, S., Takashima, N., Kambara, A., Suzuki, T. and Matsubayashi, K. (2011). Butterfly resection is safe and avoids systolic anterior motion in posterior leaflet prolapse repair. *Ann. Thorac. Surg.* 92, 2097–2103.
- Bouma, W., Aoki, C., Vergnat, M., Pouch, A. M., Sprinkle, S. R., Gillespie, M. J., Mariani, M. A., Jackson, B. M., Gorman, R. C. and Gorman, J. H. (2015) . Saddle-shaped annuloplasty improves leaflet coaptation in repair for ischemic mitral regurgitation. *Ann. Thorac. Surg.* 100, 1360–1366.
- Carpentier, A., Adams D. H., Filsoufi F. (2010) . Carpentier's reconstructive valve surgery. (Maryland Heights, U.S.A. : Saunders Elsevier).
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery - the “French correction”. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86, 323–337.
- Daimon, M., Fukuda, S., Adams, D. H., McCarthy, P. M., Gillinov, A. M., Carpentier, A., Filsoufi, F., Abascal, V. M., Rigolin, V. H., Salzberg, S., Huskin, A., Langenfeld, M. and Shiota, T. (2006). Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation: Early echocardiographic results from a multi-center study. *Circulation.* 114(SUPPL. 1), 1588–1593.
- Dhanaraju, M. D., Gopinath, D., Ahmed, M. R., Jayakumar, R. and Vamsadhara, C. (2006) . Characterization of polymeric poly (ϵ -caprolactone) injectable implant delivery system for the controlled delivery of contraceptive steroids. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 76, 63-72.

Fedak, P. W. M., McCarthy, P. M. and Bonow, R. O. (2008) . Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Evolving Concepts and Technologies in Mitral Valve Repair. *Circulation*. 117, 963–974.

Gorst, N. J. S., Perrie, Y., Gbureck, U., Hutton, A. L. and Hofmann, M. P. (2006). Effects of fibre reinforcement on the mechanical properties of brushite cement. *Acta. Bio. Materialia*. 2, 95–102.

Grossi, E. A., Galloway, A. C., Kallenbach, K., Miller, J. S., Esposito, R., Schwartz, D. S. and Colvin, S. B. (1998). Early results of posterior leaflet folding plasty for mitral valve reconstruction. *Ann. Thorac. Surg.* 65, 1057–1059.

Herrmann, H. C. and Maisano, F. (2014) . Transcatheter therapy of mitral regurgitation. *Circulation*. 130, 1712–1722.

J.M. Guccione, L.K.Waldeman, A. D. M. (1993) . Mechanics of active contraction in cardiac muscle: part II -Cylindrical models of the systolic left ventricle. *J. Biomech. Eng.* 115, 82–90.

Kaplan, S. I. L., Bashein, G., Sheehan, F. H., Atch, M. and Martin, R. W. (2000). Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve. *Am. Heart. J.* 139, 378–387.

Khamooshian, A., Buijsrogge, M. P., Heer, P. F. De and Gru, P. F. (2014) . Mitral Valve Annuloplasty Rings Outcome and Ventricular Dimensions. *Innovations*. 9, 399–415.

Labet, M. and Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chem. Soc. Rev.* 38, 3484–3504.

Langer, F., Borger, M. A., Czesla, M., Shannon, F. L., Sakwa, M., Doll, N., Cremer, J. T., Mohr, F. W. and Schäfers, H. J. (2013). Dynamic annuloplasty for mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145, 425–429.

Lansac, E., Lim, K. H., Shomura, Y., Goetz, W. A., Lim, H. Sen, Rice, N. T., Saber, H. and Duran, C. M. G. (2002) . Dynamic balance of the aortomitral junction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 123, 911–918.

Maslow, A. D., Regan, M. M., Haering, J. M., Johnson, R. G. and Levine, R.A. (1999). Echocardiographic Predictors of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction and Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve After Mitral Valve Reconstruction for Myxomatous Valve Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 2096–2104.

McCarthy, P. M., McGee, E. C., Rigolin, V. H., Zhao, Q., Subačius, H., Huskin, A. L., Underwood, S., Kane, B. J., Mikati, I., Gang, G. and Bonow, R. O. (2008). Initial clinical experience with Myxo-ETlogix. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 136, 73–81.

Perier, P., Hohenberger, W., Lakew, F., Batz, G., Urbanski, P., Zacher, M., Diegeler, A., Klinik, G. and Saale, B. N. (2008). Toward a New Paradigm for the Reconstruction of Posterior Leaflet Prolapse : Midterm Results of the “ Respect Rather Than Resect ” Approach. *Ann. Thorac. Surg.* 86, 718–25.

Purser, M. F., Richards, A. L., Cook, R. C., Osborne, J. A., Cormier, D. R. and Buckner, G. D. (2011). A novel shape memory alloy annuloplasty ring for minimally invasive surgery: Design, fabrication, and evaluation. *Ann. Biomed. Eng.* 39, 367–377.

Rausch, M. K., Bothe, W., Kvitting, J. P., Swanson, J. P., Swanson, J. C., Ingels, N. B jr., Miller, D. C., Kuhl, E. (2011). Characterization of Mitral Valve Annular Dynamics in the Beating Heart. *Ann. Biomed. Eng.* 39, 1690–1702.

Sinha, V. R., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R. and Trehan, A. (2004) . Poly- ϵ - caprolactone microspheres and nanospheres : an overview. *Int. J. Pharm.* 278, 1–23.

Timek, T. A., Hooker, R. L., Collingwood, R., Davis, A. T., Alguire, C. T., Willekes, C. L., Murphy, E. T., Heiser, J. C. and Patzelt, L. H. (2014). Five-year real world outcomes of GeoForm ring implantation in patients with ischemic mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148, 1951–1956.

Tokiwa, Y. (2004) . Bioprocess and biodegradable plastics. *環境バイオテクノロジー*. 4, 5–17.

Tozzi, P., Locca, D., Gronchi, F., Hayoz, D., Ferrari, E., von Segesser, L. K. and Hullin, R. (2013). Active mitral ring for post-surgical remote correction of residual mitral regurgitation on the beating heart. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 44, 370–374.

Ward Small IV, Pooja Singhal, Thomas S. Wilson, D. J. M. (2011). Biomedical applications of thermally activated shape memory polymers. *J. Mater. Chem.* 20, 3356–3366.

Yoshito Ikeda, H. T. (2000). Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromol. Rapid. Commun.* 21, 117–132.

新井達太. (2007). 心臓弁膜症の外科(第 3 版). (東京:医学書院)