

博士論文概要

論文題目

経カテーテル的大動脈弁の安全な使用のための
患者モデルを用いた非臨床評価法に関する研究

Study on *in vitro* Testing Methodology of
Transcatheter Aortic Valve Using Patient-Specific
Model for Safe Use

申請者

田中	穰
Yutaka	TANAKA

共同先端生命医科学専攻
循環器医工学研究

大動脈弁狭窄症とは、何らかの原因で大動脈弁口が狭くなり、左室から大動脈への血液の駆出が障害される疾患である。大動脈弁狭窄症は進行性の疾患であり、心エコー・ドプラ検査によって重症と判定され、かつ症状を伴うようになると、自然歴における生命予後は極めて不良である。有効な根本的薬物治療が存在しないため、外科的大動脈弁置換術が標準的治療法として確立しているが、開心術不適応患者の場合、手術そのもののリスクが高いことを理由に内科的治療にとどまらざるを得なかった。このような背景で開発された治療法が経カテーテル的大動脈弁置換術である。本治療の最大の特徴は低侵襲性であり、大腿動脈や心尖部から折りたたまれた人工弁を挿入し、X線透視下で大動脈弁位で留置する手技によって、人工心肺装置を必要とせず心拍動下で治療が可能となったことである。

本論文は、カテーテル大動脈生体弁における不具合発生状況の調査によって、経カテーテル的大動脈弁留置術における課題を明らかにし、より患者に近い病変モデルを具備した拍動循環シミュレータを開発し、デバイスの安全性と有効性を高めるための評価法を提案することである。

本論文は5章で構成されている。第1章に本研究の背景と目的について述べた。第2章では本邦における経カテーテル的大動脈弁置換術の使用成績と不具合報告を分析し、ISO ガイダンスと対比させ、その課題について考察した。第3章では経カテーテル的大動脈弁留置術の成績の変遷と国際標準化機構 (ISO: International Organization for Standardization) ガイダンスを対比してまとめた。第4章では患者モデルを用いた経カテーテル的大動脈弁の性能評価を行い、病変モデルの有用性についてまとめた。第5章ではカテーテル弁の有効な評価法について医療現場の視点も含めて提言を述べた。

第1章では、大動脈弁狭窄症について病態・疫学・治療法について説明し、経カテーテル的大動脈弁置換術の特徴と実臨床における問題点について簡潔にまとめた。カテーテル大動脈生体弁の性能は患者の解剖学的特徴や術者の技術によって影響をうけるため、開発・改良に時間を要し、いまだ解決されていない問題も多い。本論文では臨床現場の視点を踏まえてカテーテル大動脈生体弁の機能評価法について考察し、問題点を明らかにするとともに、課題の定量的な描出のための有効な評価法についての提言を行うことを目標とした。

第2章では、本邦における経カテーテル的大動脈弁置換術の治療成績・不具合報告を調査し、弁の性能を損なう重要な問題である弁周囲逆流に着目した。カテーテル大動脈生体弁の ISO ガイダンスと対比させ、その課題について考察した。日本で初めて認可された経カテーテル的大動脈弁置換術用のカテーテル大動脈生体弁は、Edwards Lifesciences 社の第三世代カテーテル大動脈生体弁 SAPIEN XT である。2013年6月に承認を取得し、同年10月から保険適用の下で使用可能となった。日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会) の4学会から成る経カテーテル的大動脈弁置換

術協議会によって施設基準が設定され、経カテーテル的大動脈弁置換術を適切且つ安全に普及させるために実施には設独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)によって NCD TAVI registry への全例登義務が付けられた。NCD TAVI registry の限られた情報によれば、SAPIEN XTは2016年2月までの2年5か月の期間に国内94施設において3182人の患者に使用された。30日総死亡率は1.2%、術後6ヶ月生存率は94.5%であり、欧米のデータに遜色ない良好な導入が実現した。PMDAのホームページで公表されている「不具合が疑われる症例報告」を調査したところ、上位3項目は、(1)伝導障害・(2)大動脈弁逆流・(3)アクセスルート合併症であった。この中で、そもそも弁膜症の治療のための人工弁であるにも関わらず、弁の機能を妨げてしまう弁周囲逆流(カテーテル弁と弁輪の間に存在する隙間からの心室方向の逆流)に着目し、考察した。ISOは、2013年3月にカテーテル人工弁に関するガイダンスを発行した(5840-3, First edition)。in vitroおよび前臨床 in vivoを含めた人工弁のデザイン検証試験及びその評価項目を定めており、流体力学的性質や耐久性能に至るまで記されている。一方で評価試験機器に関してはあえて厳格に定めていない。しかし、本デバイスの性能は患者の解剖学的特徴や術者の技術によっても大きく左右される性質のものである。臨床で医師が病変特徴や病変へのアプローチ(手技)で直面する課題とISOで規定されている弁機能のみの評価には乖離があることが浮き彫りとなり、ISO5840-3に加え、使用模擬試験としてより患者の弁の解剖を反映させた評価系の開発が必要であると考察した。臨床現場の視点からカテーテル弁の機能評価法について考察し、実臨床での課題を解決するために非臨床評価試験法に必要な因子についてまとめた。

第3章では、患者モデルを用いた経カテーテル的大動脈弁置換術シミュレータの製作についてまとめた。重症大動脈弁狭窄症を有し、2013年10月1日から2014年7月31日の間に湘南鎌倉総合病院で経カテーテル的大動脈弁置換術を実施した患者のうち、術後に逆流量が多かった代表的な6人をモデル作製の対象とした。本研究は湘南鎌倉総合病院及び早稲田大学の倫理委員会の承認を得て行った。対象患者の術前CTデータを解析し、大動脈弁及び胸腹部大動脈を一体化させた三次元モデルを再現構築した。具体的には石灰化付き大動脈弁モデル・胸部大動脈モデル・腹部大動脈モデルをそれぞれ作製し、最後に接合して胸部大動脈一体型モデルとした。石灰化付き大動脈弁モデルは、(1)患者CTデータの三次元構築、(2)光造形モデルの製作、(3)石灰化モデルの製作、(4)シリコーンモデルの製作、(5)弁葉の付加の五つの工程により作製した。胸部大動脈モデルおよび腹部大動脈モデルは、(1)患者CTデータの三次元構築、(2)光造形モデルの製作、(3)シリコーンモデルの製作の三つの工程により作製した。それぞれを一体化するため、大動脈弁と血管モデル、2つの血管モデルの境界内腔をそれぞれ支える接合コネクタを光造形で製作し、作製したモデルと同一材料で接合した。最後に拍動循環シミュレータ回路に接続した。

第4章では、弁周囲逆流に着目して行った患者モデルを用いた経カテーテル大動脈弁の性能評価シミュレータ実験の結果をまとめ、その可能性について考察した。そのモデルに対して実臨床と同じデバイスを同じ経大腿動脈アプローチで用いて経カテーテル大動脈弁置換術を実施し、カテーテル弁の機能評価を行った。弁口逆流量は、平均大動脈圧を増減させてもほとんど変化しないが、心拍数を上昇させるにつれて増加した。一方で弁周囲逆流量は、心拍数を増減させてもほとんど変化しないが、平均大動脈圧を上昇させるにつれて増加した。また、マイクロCTを用いて計測した弁周囲非圧着部の最小面積は、弁周囲逆流量と有意な正の相関関係を示すことが明らかとなった。そもそも経カテーテル的大動脈弁置換術では、患者の病的な大動脈弁尖を取り除くことなく、その内側に折りたたまれたステントフレームをバルーンで拡張して押し付けるというコンセプトである。生命の維持に危機的な大動脈弁狭窄症の病態を改善する手段として、その治療効果が重要視され大動脈弁周囲逆流はカテーテル大動脈生体弁の限界として容認され続けてきた。さらに臨床現場で大動脈弁逆流を正確に定量することができないことが、結果としてこの問題への対応に遅れを生じさせたものと考えられる。患者の病変特性を具備した拍動循環シミュレータでの弁機能評価は、臨床に近い弁機能評価を可能にする。本研究で開発した患者CTデータを基にした大動脈弁モデルを用いることで、前臨床の段階で臨床の蓄積を待たずして早期に潜在的な問題を明らかにできる可能性がある。

第5章では、結論をまとめた。本研究では、本邦における経カテーテル的大動脈弁留置術の使用成績と不具合報告の分析、カテーテル大動脈弁のISOガイダンスとの対比分析、(3)患者モデルを用いた経カテーテル的大動脈弁の性能評価シミュレータによる研究を行い、臨床現場の視点を含めたカテーテル弁の機能評価法について考察し、より有効な評価法についての提言をまとめた。

患者の病変特性を具備した拍動循環シミュレータでの弁機能評価試験は、より臨床に近い弁機能評価を可能にするため、多くの臨床データの蓄積を待つことなく迅速に問題点を予測し、解明することへの寄与が期待できる。具体的には、市販後の不具合報告についてこのようなシミュレーションの活用はより早い原因究明や対策立案の一助となり得る。そして、より安全で有効なデバイスの使用法やデバイスの開発、そしてデバイスの健全な普及に役立つと考えられる。本研究は、カテーテル大動脈生体弁の不具合から、カテーテル生体弁の機能評価の課題を明確にした研究である。経カテーテル的大動脈弁置換術の健全な開発と普及に寄与するものであり、医療現場術者らのデバイスの性能を最大限に発揮するための理解を深めることにもつながると期待される。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 田中 穰 印

(2017年12月現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	○1) <u>Y. Tanaka</u> , S. Saito, S. Sasuga, A. Takahashi, Y. Aoyama, K. Obama, M. Umezu, K. Iwasaki. Quantitative Assessment of Paravalvular Leakage after Transcatheter Aortic Valve Replacement using a Patient-Specific Pulsatile Flow Model. International Journal of Cardiology (in press).
口演	<p>1) <u>田中穰</u>, 青山祐介, 小浜和人, 流石朗子, 高橋東, 梅津光生, 齋藤滋, 岩崎清隆. 患者の解剖学的特徴及び病変特性を具備した拍動循環シミュレータでのカテーテル弁性能評価. 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2016.9. 東京</p> <p>2) <u>Y. Tanaka</u>, S. Sasuga, A. Takahashi, Y. Aoyama, K. Obama, M. Umezu, S. Saito, K. Iwasaki. Simulation of transcatheter aortic valve replacement and assessment of regurgitation in in-vitro pulsatile model with patient-specific anatomy. American Heart Association's Scientific Sessions 2016, November 13.</p>