

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

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

2018年2月

重度な大動脈弁狭窄症の標準的治療法として外科的大動脈弁置換術が確立しているが、高齢で並存疾患のある患者では、手術そのもののリスクが高く、弁置換術を断念せざるを得なかった。このようなハイリスク患者に対する新たな治療法として経カテーテル大動脈弁置換術が開発された。その最大の特徴は低侵襲性であり、開心術は不要であり、心拍動下でカテーテルを用いて折りたたまれた人工弁を大動脈弁位まで持ち込みバルーンを拡張して留置するものである。

本論文では、経カテーテル大動脈弁を用いた治療において、生命予後を顕著に低減させる要因としてわかってきた弁周囲逆流について、患者の病変特徴を力学的に模した大動脈弁モデルを開発し、弁周囲逆流のメカニズムを明らかにし、安全に使用するための知見を得ることを目的としている。

本論文は 5 章から構成されている。

第 1 章では、経カテーテル大動脈弁置換術の臨床での課題についてまとめている。欧州で始まった本治療の初期の手技成功率は 86% で、術後 30 日での総死亡率は 12% とリスクの高いデバイスであったが、重度大動脈弁狭窄症の患者において生命の維持に危機的な病態を改善する唯一の手段として欧州を中心に実践的治療が継続され、その治療成績は徐々に改善されてきた。その中で、生命予後を顕著に低下させる要因であることが明らかとなってきた大動脈弁周囲逆流について、そのメカニズムが臨床現場の診断機器では評価できない問題を取り上げ、患者の病変特徴とデバイスを運ぶ血管のアクセス経路を模した拍動循環シミュレータの開発に取り組む意義について述べている。

第 2 章では、日本における経カテーテル大動脈弁の臨床成績、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が公開している不具合報告、及び米国 Food and Drug Administration が公開している MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) を調査し、日本では弁周囲逆流が伝導障害に続き不具合報告数が多く、また、米国では、弁の留置位置不良に続き多い不具合であることをまとめている。経カテーテル大動脈弁の性能評価に関する国際規格 ISO 5840-3 (Cardiovascular implants –Cardiac valve prostheses –Part3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques) と対比させ、現状の ISO ガイダンスは、市販前において医療機器が満たすべき性能に関して国際調和された規格であり、臨床現場で直面する課題との間には乖離があることを主張している。経カテーテル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も大きく左右される性質のものであり、このようなギャップを埋めるためには、使用模擬試験として患者の解剖/病理学的特徴を反映させた評価試験法の開発が必要だと主張し、第 3 章と第 4 章の意義を述べている。

第 3 章では、経カテーテル大動脈弁を留置する患者弁輪の 3 次元形状と力学的特徴を模したモデルを開発し、また、経カテーテル大動脈弁を運ぶアクセス経路である腹部大動脈、胸部大動脈モデルの作製法について述べている。なお、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われている。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日に当該病院で治療を受けた患者40人のうち、23 mm SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)が使用され、術後に比較的反流量が多かった6人のモデルをCTデータをもとに作製して試験対象としている。経カテーテル大動脈弁のコバルトクロム製のステントフレームを弁輪に拡張後の弁輪面積を患者とモデルで合わせるための患者弁モデル作製法を開発している。3次元プリンターを用いて弁を留置する前の形状は再現できるものの、弁輪組織は非線形力学的特性を有し、かつ、病変があるため、ステントフレームで拡張した大変形後の面積が患者での面積に合致するようなモデルはこれまで開発されておらず、本研究成果は高く評価できる。また、経大腿動脈アプローチにて、モニターを見ながら弁を留置できるシステムは、解剖学的特徴によって左右される弁の留置形態も模擬されると考えられ、使用模擬試験法として完成度の高いシステムであると評価できる。

第4章では、病変特性を具備した生体代替拍動循環シミュレータを用いて、6例の患者モデルに経カテーテル大動脈弁を留置して拍動循環シミュレータで試験を行い、弁周囲逆流を定量的に評価している。各モデルにおいて弁周囲逆流を超音波血流計で定量的に計測し、大動脈弁逆流量は血行動態によって変動し、心拍数には影響を受けないが、平均大動脈圧が高くなるほど増加する傾向を明らかにしている。またマイクロCTを用いて、患者弁輪モデルと弁ステントフレームの間に生じる連続した流路の最小ギャップ面積を求め、弁周囲逆流量との間に強い相関関係があることを見出している。これは、臨床では患者に用いることのできる診断機器に限界があり評価ができなかった弁周囲逆流のメカニズムを明らかにした研究であり、デバイスの今後の開発指針の作成に寄与する成果であると高く評価できる。また、臨床治療では、解明できないデバイスの特徴を明らかにした研究であり、治療法の創意工夫を促すヒントにもなるものと考えられる。

第5章では本論文の成果と意義をまとめ、今後の展望について述べている。

なお、本論文は、主査、副査による指導、予備審査会、公聴会で述べた指摘が反映されていることを主査、副査が確認している。

以上、本論文は、経カテーテル大動脈弁を用いた治療において、生命予後を顕著に低減させる要因としてわかってきた弁周囲逆流に着目し、患者の病変特徴を力学的に模した大動脈弁モデルと拍動循環システムを開発して、弁周囲逆流のメカニズムを明らかにした初めての研究である。申請者自身が経カテーテル大動脈弁の術者として様々な合併症を経験し、その解決には臨床現場での経験の蓄積だけでは限界があると感じたことが本研究の発端となっており、これまでにない実臨床における患者の病変特徴とデバイスのアクセス経路の模擬した拍動循環シミュレータを開発している点は高く評価できる。

本研究で得られた知見は、弁周囲逆流を減少させるための新たなデバイス開発や治療手技の創意工夫を促し、また、開発した評価法は、今後も更なる開発・改良が期待される経カテーテル弁の効果と限界を患者に使用する前に評価できるものであり、レギュラトリーサイエンスにおける評価科学研究分野の発展に寄与する研究である。

以上により、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

2018年1月

(主査) 早稲田大学教授 岩崎清隆
博士(工学)(早稲田大学)

早稲田大学教授 梅津光生
医学博士(東京女子医科大学)
工学博士(早稲田大学)

早稲田大学客員教授 正宗賢
東京女子医科大学教授
博士(工学)(東京大学)

早稲田大学特命教授 笠貫宏
医学博士(東京女子医科大学)