

<全 057>重症心不全患者に対するテイラーメイド心臓形態矯正ネット の研究開発

(委託先) 株式会社繊維リソースいしかわ

(再委託先) 株式会社東海メディカルプロダクツ、株式会社トレストック、学校法人金沢医科大学、
学校法人金沢工業大学、公立大学法人首都大学東京

プロジェクトリーダー 金沢医科大学・心臓血管外科・部門教授・秋田 利明

サブ・プロジェクトリーダー 金沢工業大学・副学長・山部 昌

(連絡先: 金沢医科大学・心臓血管外科・部門教授・秋田 利明)

TEL 076-286-2211内線3114, FAX 076-286-2322, E-mail takita@kanazawa-med.ac.jp)

1. 研究開発の背景と目的

重症心不全患者は進行性の心拡大 (=心臓リモデリング) によりさらに心不全が悪化する。心臓をメッシュ状のネットで被い心臓リモデリングを防止する Acorn CorCap という製品があるが、術中に大きさを調整しなければならず、縫縮の基準が曖昧で効果にばらつきを生じていた¹⁾。心不全患者自身の心臓画像から最適化設計された心臓形態ネットを作成し、術中の調整を不要とすることで低侵襲でより効果の確実なテイラーメイド方式の心臓形態矯正ネットの製造システムを開発し、慢性心不全モデルでの安全生と有効性を検討するのが本研究開発の目的である。

2. 研究開発の体制

(委託先) 繊維リソースいしかわ (管理法人)

(再委託先)

東海メディカルプロダクツ (筒井康弘、荒井崇) : 心臓形態矯正ネットの事業化準備、心臓ネット滅菌、特許調査

トレストック (佐々木哲哉、佐々木敏哉) : 心臓矯正ネットの作成

金沢医科大学 (秋田利明) :

1. 心不全患者の MRI 画像撮像
2. 慢性心不全モデルを用いた心臓形態矯正ネットの安全生・有効性の評価、

金沢工業大学 (瀬戸雅宏、山部昌、鈴木亨) :

1. 心臓画像抽出から 3 次元心臓モデルの作成
2. 心臓 3 次元モデルへの有限要素法適応
3. 有限要素法を用いた心臓ネット着圧シミュ

レーション、壁応力シミュレーション、心臓機能シミュレーション、

4. 心臓ネットの物性評価

首都大学東京 (武居直行) : 心臓 3 次元モデルから島精機コンピュータ編み機用型紙プログラムの作成

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

重症心不全患者の心臓リモデリングを防止する心臓拘束型治療装具の市場規模を調査し (3-2)、従来品の Acorn 社 CorCap の問題点を改善・解決する「テイラーメイド方式心臓形態矯正ネット製造システム」を確立するため、以下の 4 点の技術開発 (3-3~3-6) と臨床応用に向けての動物実験を用いた有効性と安全性の検討 (3-7) を本事業期間内に行う。

3-2 <心臓形態矯正ネットの治療対象となる重症心不全患者数の調査> 金沢医科大学 (秋田利明)

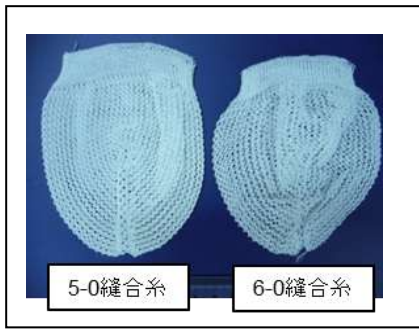
心臓形態矯正ネットの治療対象となる NYHA-III の重症心不全患者の日本、及び海外での患者数を調査し、市場規模は国内で年間 1000~2500 人、米国では年間 15000 人程度であると推測した。

3-3 <心臓形態矯正ネットの試作とネットの物性値測定および耐久性試験> 金沢工業大学 (瀬戸雅宏、山部昌)

5-0 6-0 7-0 のテフロン、シリコンコーティング縫合糸を用いてテストピースと心臓形態矯正ネットを作成した。テストピースを用いて 2 軸引張試験を行い、物性値を評価した。動物実験の結果と合わ

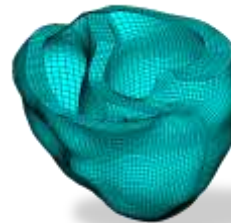
平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要

せて 6-0 の糸が心臓ネットに最適と判断した。5-0、6-0 の心臓形態矯正ネットを図に示す。



レーション技術の開発>金沢工業大学（瀬戸雅宏、山部昌）

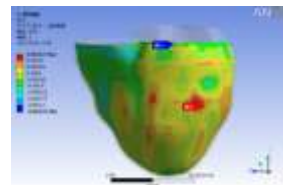
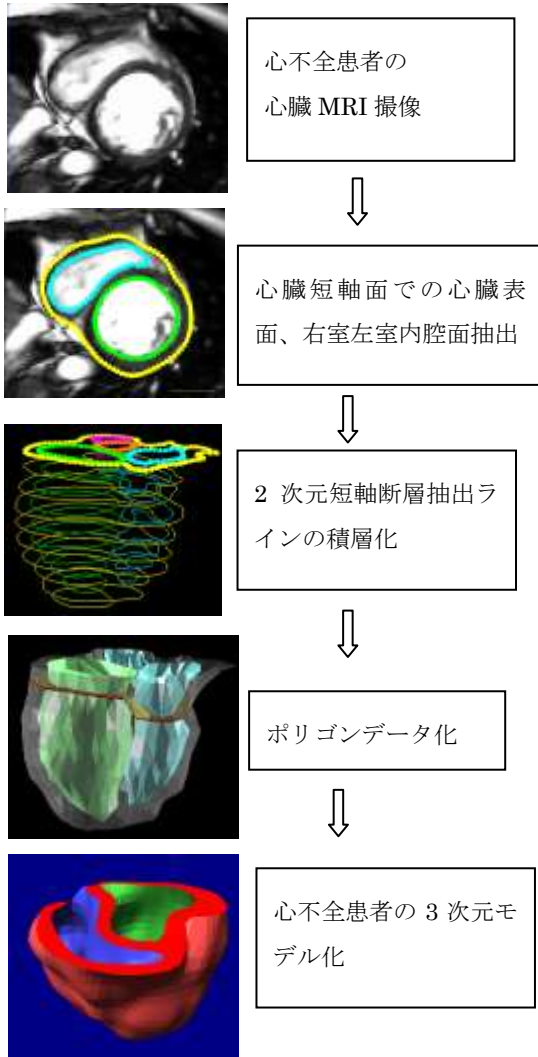
心臓 3 次元モデルのメッシュ分割を行い、有限要素モデル化を行った。ネット着圧シミュレーション及び心室壁応力シミュレーションを行った。



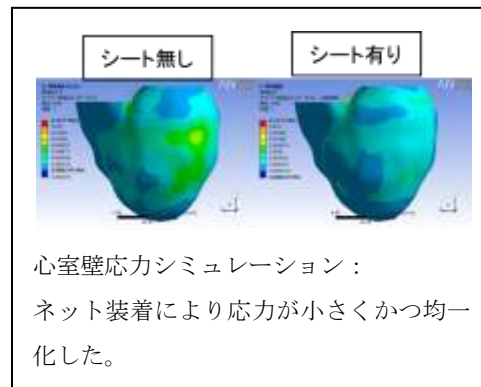
心臓 3 次元モデルのメッシュ分割ソフトウェアの選定 (Simlab) と有限要素モデル化

3-4 <心臓 MRI 画像から効率的な心臓 3 次元モデル作成技術の確立>金沢工業大学（鈴木亨）

心不全患者の心臓 MRI 2 次元断層画像から患者の心臓 3 次元モデル作成までのプロセスを図に示す。

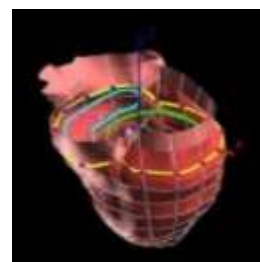


ネット着圧シミュレーション結果



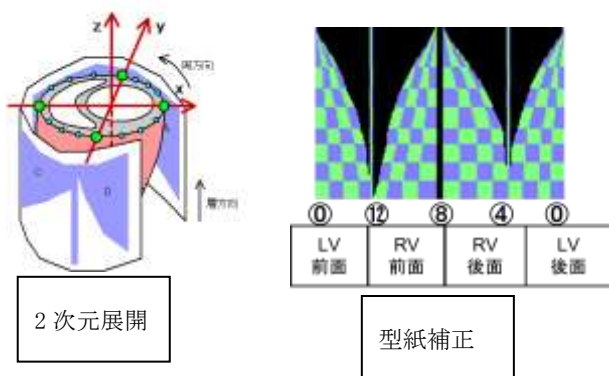
3-6 <心臓 3 次元形態モデルから島精機コンピューター編み機型紙プログラム開発>首都大学東京（武居直行）

心不全患者の心臓 3 次元モデルから AHA の左室の 17 分割法を参考に円周方向を 16 分割、長軸方向を 8 分割し、最終的に左室前面、後面、右室前面後面の 4 つに集約する島精機コンピューター編み機用の型紙プログラムを作成した。



心臓 3 次元モデルの分割

3-5 <心臓モデル 3 次元ベースの心臓形態矯正ネット装着シミュレーションと心臓拡張・収縮シミュレーション>



3-7<慢性心不全モデルを用いた心臓形態矯正ネットの評価>金沢医科大学（秋田利明）

慢性心不全豚モデルを用いて両心室の圧容積関係を計測し、心臓形態矯正ネットの至適なサイズの検討を行った。右室、左室ともネットサイズの縮小で収縮末期圧容積関係（E_{max}）は改善されるが、拡張能の指標である拡張末期圧容積関係（EDP_{VR}）は右室でより早期に障害された。もとの心臓の大きさの 90%サイズで左心室収縮能の改善と右心室拡張能低下のバランスが最適であった。

4. 得られた成果

実際の心不全患者の MRI 2 次元断層画像から心臓表面、右室左室内腔面を抽出し、各断層抽出線を積層して患者毎の 3 次元モデルを作成する技術を開発した。さらに有限要素法を適応し（メッシュ化）、患者毎個別化された心臓シミュレーション技術を開発した。3 次元モデルにネットを装着した際の着圧の変化、壁応力の変化、心機能の変化をシミュレーションする技術を開発した。さらに 3 次元心臓モデルから島精機コンピュータ編み機用の型紙作成プログラムを作成し、その型紙から作成した心臓形態矯正ネットを 100%、95%、90%、85%、80%の各サイズで試作した。3 次元モデルから作成したウレタン心臓模型に各サイズのネットを装着させて着圧を評価し、90%サイズの心臓形態矯正ネットが最適な着圧が得られると判断した。

慢性心不全モデルでの心臓形態矯正ネット装着実験からも 90%サイズのネットでも収縮能を改善しつつ、拡張能障害が軽度で最も適切なサイズであった。

市場調査、シミュレーションによる研究開発及び慢性心不全モデル動物による試験に関して、当初目標ど

5. 薬事対応の状況

現在該当する医療機器分類・一般的名称が存在せず、新医療機器扱いとなる。医療材料としては循環血液に非接触で、30 日以上組織に接触する移植機器に分類され（クラス III）、一般的な縫合糸を原材料とすることで原材料としてのリスクは限りなく低い。

本研究ではテイラーメイドを標榜しているが、薬事面では製品としての規格設定が困難に思われるので、テイラーメイドにて設定可能な範囲の設定、及び段階の設定、ネット着圧設定により規格設定を行う。テイラーメイド方式の薬事上における規格設定について、成形インプラント、コンタクトレンズ等を参考に検討した。原材料糸の供給に関しては、既承認縫合糸メーカーから供給の確約を得た。

今後の計画として、平成 24 年度中に製品の最終仕様の確定、臨床治験計画作成、PMDA への臨床治験前相談を行う。平成 24 年度中に金沢医科大学の倫理委員会承認後、医師主導型臨床研究として少数例での安全生、有効性評価のためのパイロットスタディーを行う。NYHA-III あるいは僧帽弁閉鎖不全を合併した NYHA-II の拡張型心筋症、虚血性心筋症症例を対象症例とする。Acorn CorCap の臨床試験を参考にする。安全生、有効性評価の解析後、多施設共同研究を平成 25 年より開始する計画する（2 年間のエントリー、3 年間のフォローアップ）。治験計画は PMDA に事前相談する。

生存率、心機能各指標、活動能力を評価して有効性と安全性を評価し、その結果を基に新医療機器として PMDA に申請する。臨床試験実施については、循環器領域の臨床治験拠点病院である大阪大学に協力を得る予定である。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本研究開発において得られた技術的成果について、3 件の新規発明（心臓形態矯正ネット着圧予想プログラム、心臓画像からの心臓形態矯正ネット型紙作成方法、右室拘束軽減ネット）としてまとめ、2 月中旬の出願完了を目指して準備中である。

（1）心臓形態矯正ネット着圧予想プログラム

患者 MRI 画像から最適な心臓形態矯正ネットを作

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
成する方法に関する出願。圧容量曲線から算出する手法と有限要素法による着圧シミュレーションを組み合わせ、さらに型紙へフィードバック（補正）を組み合わせる。

（2）心臓画像からの心臓形態矯正ネット型紙作成方法

患者の 3 次元心臓モデルから表面形状を 2 次元展開する際に、心室に合わせて分割ポイントを設定することで、心室形状に合わせてネットの編み方や材料を変えることができる。また、着圧あるいは心機能シミュレーションによる型紙へのフィードバック（補正）にも適用が可能。

（3）右室拘束軽減ネット

右室の拘束を軽減するネット構造。右室部分に穴を設ける際には、ネット特性を考慮した穴形状とする必要がある。適切な右室拘束軽減状態を得るために型紙に反映させる新規技術が開発された。

7. 開発した製品の市場性

心臓拘束型治療器具として Acorn CorCap が昨年まで欧州で使用されていたが、Acorn 社が倒産した現在国内外に心臓リモデリングに対する心臓拘束型治療器具はない。本製品が上市した際にはより効果のある製品として改めに心臓リモデリング防止医療器具として市場を独占する。また本製品で開発された患者の心臓画像抽出から 3 次元モデル作成、心臓機能シミュレーション技術は心機能を正確に評価することが可能になり、新たな治療の評価法としても市場が開拓される。

8. 今後の事業展開計画

今後の事業展開計画として、平成 24 年度中に製品の最終仕様の確定、臨床治験計画作成、PMDA への臨床治験前相談を行う。平成 24 年度中に金沢医科大学の倫理委員会承認後、医師主導型臨床研究として少数例での安全生、有効性評価のためのパイロットスタディーを行う。安全生、有効性評価の解析後、東海メディカルプロダクツが中心となり、企業ベースの多施設共同の臨床治験を平成 25 年より開始する計画である（2 年間のエントリー、3 年間のフォローアップ）。治験計画は PMDA に事前相談する。

生存率、心機能各指標、活動能力を評価し有効性と安全性を評価し、その結果を基に新医療機器として

PMDA に申請する。臨床試験実施については、循環器領域の臨床治験拠点病院である大阪大学に協力の確約を得ている。また、薬事申請と平行して海外展開するための協力企業との協議を行っている。

9. まとめ

本研究開発で、1. 心臓拘束型治療の市場規模、2. 心不全患者心臓 MRI 画像から心臓 3 次元モデル作成、3. 島精機コンピュータ編み機用型紙作成プログラム開発、4. 目的とする心臓表面着圧を得るための着圧シミュレーション、心室壁応力シミュレーション、心臓機能シミュレーション技術、5. 実際の心臓ネットの物性評価と目的とする着圧を得るためのサイズ調整 6. 慢性心不全モデルでの心臓形態矯正ネットの最適な形状とサイズの検討を行い、目標に掲げた重症心不全患者に対するテイラーメイド心臓形態矯正ネット製造システムの開発と最適化設計手法の開発を完成した。大型動物を用いた慢性心不全モデルで心臓形態矯正ネットの最適化形状、サイズの検討も行った。今後事業化、新規医療機器認可にむけて、臨床治験の準備中である。

[引用文献]

1) Michael A. Acker, MD,a Mariell Jessup, MD,a Steven F. Bolling, MD,b Jae Oh, MD,c Randall C. Starling, MD,d Douglas L. Mann, MD,e Hani N. Sabbah, PhD,f Richard Shemin, MD, James Kirklin, MD,h and Spencer H. Kubo, MDi Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*;142: 2011, 569–574.

[研究発表]

[1] 水野史人, 秋田利明, 三上直宣, 森岡浩一, 岡田京子, Attenuation of Left Ventricular Dilatation (Remodeling) with Cardiac Support Device following Acute Myocardial Infarction In Dog. 日本胸部外科学会総会 2011
[2] 水野史人. 心筋梗塞後の心臓リモデリングに対する心臓形態矯正ネットの効果—心臓超音波エコー, 圧容量曲線による右室・左室機能からの評価. 金沢医科大学雑誌 2012 (In press)
[3] 三上直宣. 心臓形態矯正ネットの両心室収縮能と拡張能に対する影響の検討. 金沢医科大学雑誌

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
2012 (In press)

[4] 藤田裕幹、秋田利明、鈴木亨、瀬戸雅宏、田中宏明、山部昌. 拡張型心筋症治療に用いる心臓形態矯正ネットの設計と評価. 日本設計工学会平成 23 年度研究発表講演会講演論文集 pp.212-213. 2011.10.22

【特許申請】

特許出願準備中

