

平成24年度課題解決型医療機器等開発事業

「心不全患者の心拡大（=心臓リモデリング）
防止心臓サポートネットの開発・改良」

研究成果報告書（要約版）

平成25年 2月

委託者 経済産業省

委託先 NPOバイオものづくり中部

目次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
(1) 研究開発の背景	1
(2) 研究目的及び目標	1
1-2 研究体制	2
(1) 研究組織	2
(2) 管理体制	3
(3) 研究者氏名	4
1-3 成果概要	5
1-4 当該研究開発の連絡窓口	7
第2章 本論	8
【1】心臓形態矯正ネット設計技術の改良	8
①心臓画像抽出技術の改良	8
②両心室と肺循環・体循環を連結させた 心臓ネット装着時心機能シミュレーション技術の開発	10
③心臓ネット編み地着圧予測 シミュレーション技術開発（右室拘束軽減ネット）	12
④型紙修正プログラムの開発	13
⑤心臓エコー3次元局所解析プログラム開発	14
【2】心臓形態矯正ネットの試作	15
①右室拘束軽減ネット最適化	15
②低侵襲デバイスの開発	16
【3】心臓形態矯正ネットの安全性評価・臨床評価、治験	17
①GCP基準での安全性試験	17
②大型実験動物での長期安全性・有効性評価（前臨床）	17
③安全性・有効試験のパイロットスタディ	19
【4】心臓形態矯正ネットの製品化	19
①知財（国際特許）申請	19
②PMDA事前面談	20
③PMDA戦略相談	20
④製品の最終仕様決定	20
最終章 全体総括	20

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

(1) 研究開発の背景

心不全は進行性の疾患で、人口の高齢化にともない先進諸国で急増している。日本では心不全総患者数は24万2000人（厚生労働省、平成17年患者調査報告（傷病分類編）：傷病別年次推移表）と推定され、年間6万9千400人が死亡する（平成23年人口動態 死因簡単分類別にみた性別死亡数死亡率・構成割合）。米国で心不全患者が約580万人いて、毎年60万人が新規発症し、入院加療は240～350万人と推測され、その医療コストは3兆円とされる（American Heart Association 年次報告¹⁾）。重症末期心不全（NYHA-IV）では心臓移植以外に有効な治療手段がないのが現状で、その前の段階（NYHA-III）での新たな有効な治療法の開発が急務である。心不全患者の心臓は進行性に拡大し（＝心臓リモデリング）、心不全がさらに悪化する。このために心臓をメッシュ状の布でくるみ心臓リモデリングを防止する治療法（米国Acorn社CorCap）が注目を集めている²⁾。Acorn Cardiovascular社CorCapは単純な袋状のメッシュなので、装着に当たっては手術中に患者の心臓形態に合わせてネットの一部を切除、縫合して形態を調整する必要があるが、その調整に明確な基準がなく、治療効果にばらつきが生じている。さらにCorCapは単純なメッシュ構造のため、左心不全を治療するのに右心室も同様に覆わなければならない右室拡張能を障害するといった欠点があった³⁾。治療効果を決める上で重要なのは、ネットによる収縮能の改善と拡張能の悪化のバランスを、左心室だけでなく右心室を含めて調整することであるが、CorCapで達成することは困難である。

総括研究代表者である金沢医科大学心臓血管外科教授・秋田利明は、無縫製に3次元形態のニット製品を製造できる島精機社製コンピューター編み機の記事を読み、心不全患者の心臓画像からその患者の心臓形態に合わせた心臓サポートネットをコンピューター編み機を用いて作成するシステムを思いついた。心不全患者の心臓画像から最適化設計されたテイラーメイド方式の心臓サポートネット製造システムを確立することにより、多くの心不全患者に対してより低侵襲で安全確実な治療法が確立されることが期待される。

総括研究代表者は、島精機社製コンピューター編み機に関する高度な技術をもつトレステック（株）、繊維製品の工業試験やコンピューターシミュレーション技術に精通した愛知産業技術研究所、医療画像解析を含めた多くの医学工学連携を行っている名古屋工業大学（藤本英雄教授、武居直行准教授（現首都大学教授））、有限要素法を用いた構造解析技術に精通した金沢工業大学山部昌教授との共同研究チームを作り約6年間にわたってテイラーメイド方式の心臓サポートネット実用化のための製造手法に関する研究を行ってきた。その研究成果の一部はテイラーメイド方式心臓形態矯正ネットの製造法として特許化（特許4582549「心臓形態矯正ネット、およびその製造方法」）済みである。

(2) 研究目的及び目標

心不全悪化の最大の要因である心臓リモデリングを防止する治療法として心臓サポートネット治療（Acorn社CorCap）が考案され、欧米で臨床に用いられたが、術中にネット形状の調整が必要なため効果が安定しない、左心室に十分なサポート圧を設定できる前に壁の薄い右心室室に拡張障害をきたして心拍出量が制限されるため十分な効果が発揮できないとい

う欠点があった。

本開発研究の目的は、これら2つの問題点を同時に解決するテイラーメイド方式の心臓サポートネットの製造システムの開発と、左室に十分なサポート圧を設定しつつ右室の拘束を軽減できる右室拘束軽減心臓サポートネットの試作、さらには前臨床実験での有効性・安全性の評価を行うことである。

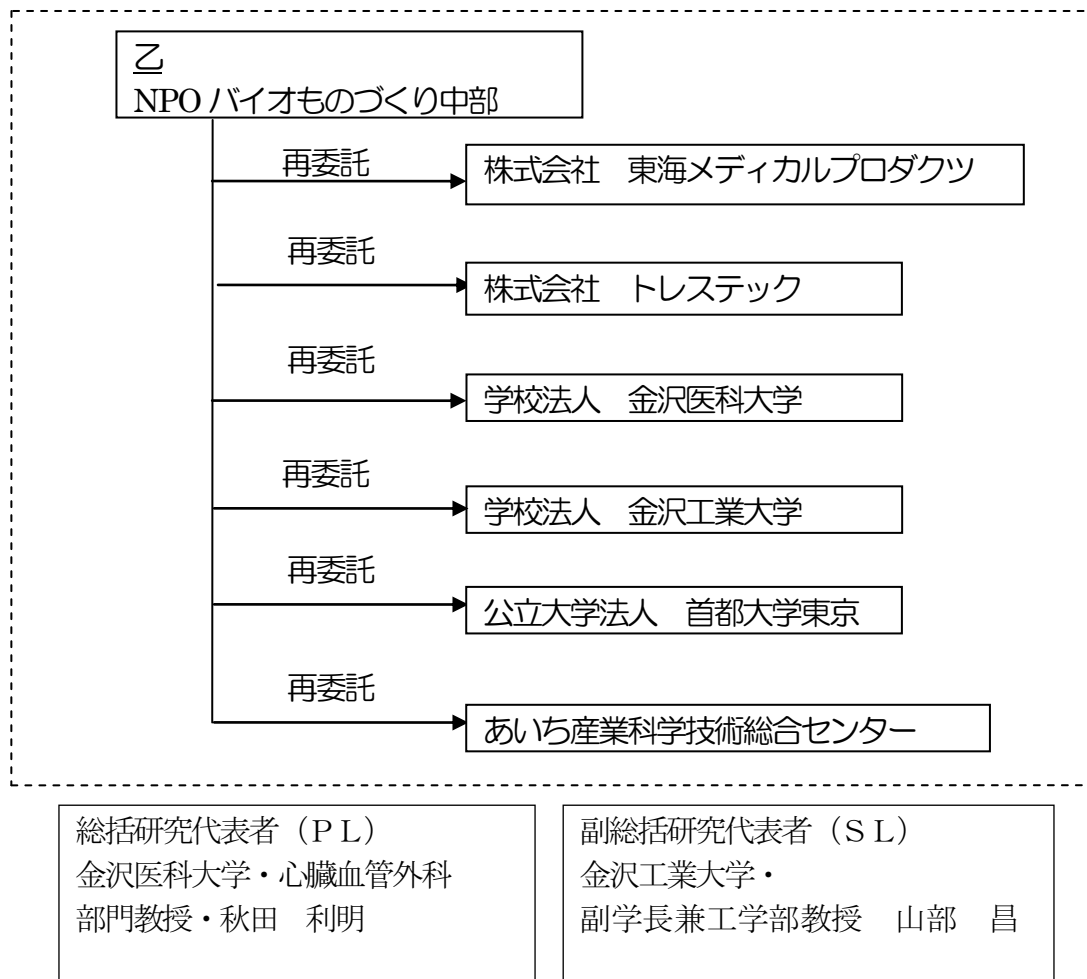
平成22年度「課題解決型医療機器の開発・改良にむけた病院・企業間の支援事業」で心不全患者毎の心臓サポートネット製造システムの基盤技術は確立した。

平成24年度では、心不全患者の心機能を最適化する心臓サポートネット設計技術の改良（画像抽出半自動化、体肺循環連結両心室 Windkessel model を用いたシミュレーション、ネット編み地局所着圧シミュレーション、型紙作成プログラム改良、心臓エコー3次元局所解析プログラム開発）、心臓サポートネット試作（右室拘束軽減ネット最適化、低侵襲挿入デバイス開発）、心臓サポートネットの安全性評価と大型動物を用いた有効性評価を行い、PMDA戦略相談まで行うことを目標とした。

本事業終了後に、心臓サポートネットの安全性評価のための臨床装着試験を1年後に行い、その後多施設共同の臨床治験を2年目から3年間かけて行う。その治験結果を基に5年後にPMDAに医療器具としての認可申請を行い、6年後には事業化を目指す。

1-2 研究体制

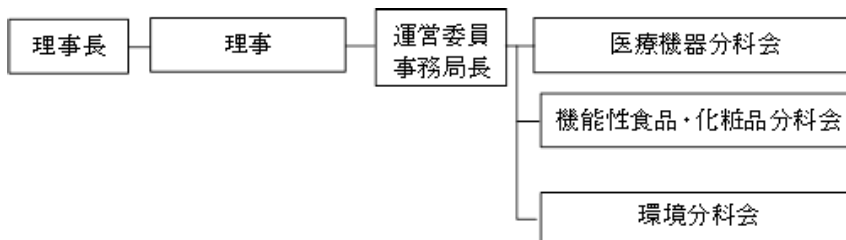
(1) 研究組織



(2) 管理体制、

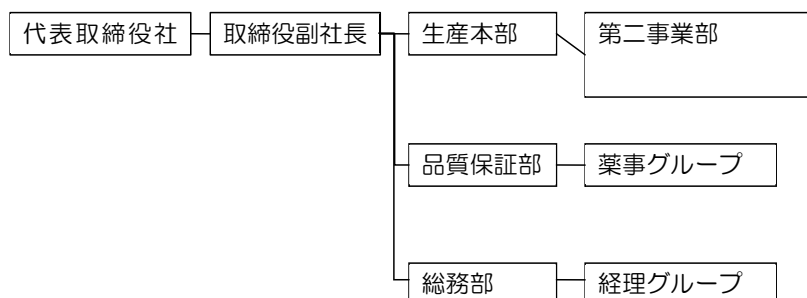
①管理事業機関

【NPO バイオものづくり中部】



②再委託先

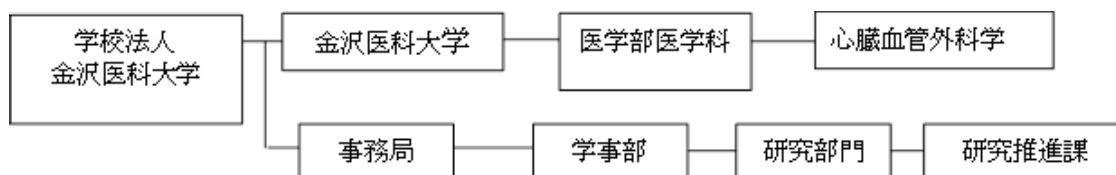
【(株) 東海メディカルプロダクツ】



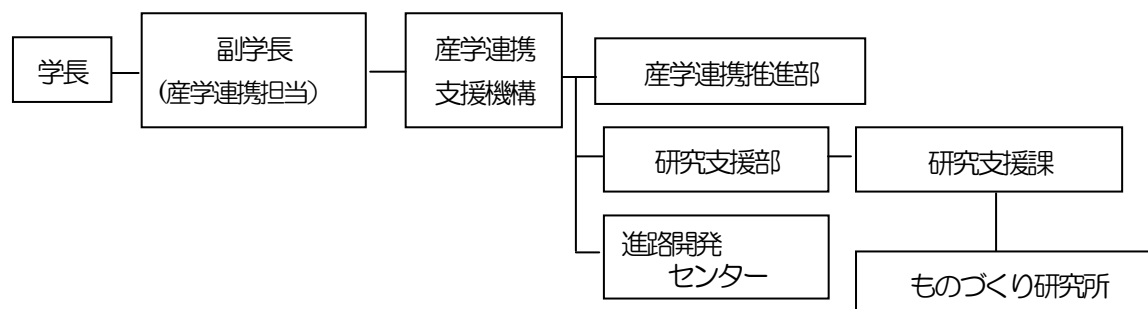
【(株) トレストック】



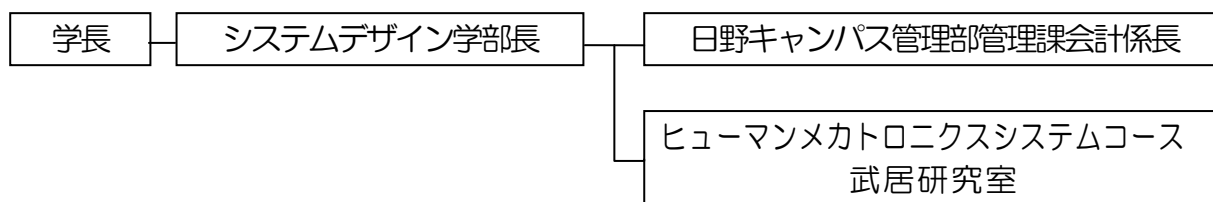
【学校法人 金沢医科大学】



【学校法人 金沢工業大学】



【公立学校法人 首都大学東京】



【あいち産業科学技術総合センター】



(3) 研究者氏名

①事業管理機関

【NPO バイオものづくり中部】

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
早川 稔	事務局長	【1】【2】【3】【4】
石山 慎一	コンサルタント	【1】【2】【3】【4】
石原 孝朗	コンサルタント	【1】【2】【3】【4】

②再委託先

【(株)東名メディカルプロダクツ】

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
筒井 康弘	代表取締役社長	【2】—②【3】—① 【3】—②
荒井 崇	第二事業部 部長	【2】—②【3】—① 【3】—②
大津 嘉範	品質保証部薬事・安全管理・特許管理 シニアリーダー	【3】—②

【(株) トレステック】

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
佐々木 敏哉	代表取締役社長	【2】—①
佐々木 哲哉	取締役専務	【2】—①

【学校法人 金沢医科大学】

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
秋田 利明	心臓血管外科学・講座主任 教授	【1】—② 【1】—⑤ 【3】—② 【3】—③ 【3】—④ 【4】
森岡 浩一	心臓血管外科学・准教授	【3】—② 【3】—③ 【3】—④
岡田 正穂	心臓血管外科学・講師	【3】—② 【3】—③
岡田 京子	心臓血管外科学・大学院生	【3】—②
中山 麻実	心臓血管外科学・研究補助員	【3】—②

【学校法人 金沢工業大学】

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
山部 昌	副学長 産学連携担当 工学部 機械工学科・教授	【1】—① 【1】—② 【1】—⑤ 【2】—①
瀬戸 雅宏	ものづくり研究所・講師	【1】—① 【1】—② 【1】—⑤ 【2】—①
鈴木 亨	ものづくり研究所・研究員	【1】—① 【1】—② 【1】—⑤ 【2】—①

【公立学校法人 首都大学東京】

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
武居 直行	システムデザイン学部・准教授	【1】—④ 【2】—①

【あいち産業科学技術総合センター】

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
福田 ゆか	尾張繊維技術センター 素材開発室・主任	【1】—③
田中 利幸	尾張繊維技術センター 素材開発室・主任	【1】—③

1-3 成果概要

【1】心臓サポートネット設計技術の改良

①心臓画像抽出技術の改良

目視による手動で心室壁境界線を抽出していた作業を、コントラストを3次元表示するプログラムを開発することにより、半自動で抽出を可能にした。さらに心臓流出路の大動脈、肺動脈、左房、右房が分岐する部分の自動追跡プログラムを開発し、この部分の区分化を自動化することに成功した。課題に挙げた内容はほぼ達成できた。

②両心室と肺循環・体循環を連結させた心臓ネット装着時心機能シミュレーション技術の開発

昨年度、右室の拡張障害を抑制する右室拘束軽減ネットが新たに開発されたため、心機能シミュレーションにおいても右室の影響を考慮した解析が必要となった。そのため、2心室、体循環、肺循環を考慮した Windkessel モデルを応用し、心臓2心室有限要素モデルを用いた心機能シミュレーション技術を確立し、心臓構成ネットの有効性をシミュレーション上で確認した。

③心臓ネット編み地着圧予測シミュレーション技術開発（右室拘束軽減ネット）

I. 編み地の2軸引っ張り試験の特性からの着圧予測

シラカワ縫合糸で作成したテストピースで実測した編み地の2軸引っ張り試験を行った。その結果から2軸引っ張り試験結果から編み地のウェール密度5.4目/cm、コース密度16.7目/cm、で心臓ネットの着圧が最適な3~5mmHgとなると予測した。

II. 展開された型紙から編み機CADのデータの作成

島精機ニットCADシステムの圧縮柄データに変換するプログラムを作成した。変換した編成データからできあがりの心臓ネットの形状をシミュレーションし、あらかじめ形状の確認、修正を行えるようなプログラムとした。穴の形状や編み目のゆがみ等修正したい場合には、変換した圧縮柄に手動で修正を加えることも可能とした。

④型紙修正プログラムの開発

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を作成するプログラムは開発済みであった。本年度は手作業での余分な変換することなく、型紙データを生成できるようプログラムのインターフェースを改良した。

⑤心臓エコー3次元局所解析プログラム開発

心機能シミュレーション結果の妥当性を評価するために、GE社製心機能解析プログラムECHOPACで作成されたExcelデータを元に、MATLABを用いて2次元表示プログラムを作成した。当初壁張力を計算する予定だったが、ECHOPACには壁の厚み情報が無いためエコーだけでは壁張力を計算できないことが判明した。左心室の壁を測定し入力するプログラムを次年度開発する予定にしている。

【2】心臓サポートネットの試作

①右室拘束軽減ネット最適化

平成22年度補正予算事業で最適化設計が行なわれた右室拘束軽減ネットにて慢性心不全ビーグル犬モデルで評価実験を行った。その結果現在の右室拘束軽減心臓サポートネットでは、通常タイプの心臓サポートネットに比較し、収縮能の改善が得られが拡張能に関しては通常ネットより優れた結果は得られなかった。

②低侵襲デバイスの開発

本研究開発では、心臓矯正ネットの装着手術に際して、患者および術者の負担を軽減でき

る低侵襲挿入デバイスの基本開発を行った。プロジェクトリーダーである金沢医大秋田教授から手術中における操作性を考慮した構造アイデアが提供され、この情報を元に金沢工大で基本構造の検討、設計を実施し、試作品を製作した。このデバイスでは、プッシュロッド（ネットを接続する平板）を金属薄板や樹脂製板などの柔軟性のある素材で作成するとともに、心臓に近い形状にあらかじめ形状記憶させておくことを特徴とする。さらに心臓形態矯正ネット内側にポリエチレンシートまたはテフロンシートなどの高分子シートを設置することで、心臓表面との摩擦抵抗を低減し、無理なく心臓表面に滑り込ませることを可能とするデバイスである。なお、本デバイスは小切開の左開胸で挿入できるようデバイス格納後は直径4cm以内となっている。本デバイス開発においては、デバイスの操作性、精度ともに試作品初期レベルにとどまっているため、本事業内での製品化およびPMDA申請は困難と判断した。そのため、低侵襲デバイスは本事業とは分離して開発を進めることとした。

【3】心臓サポートネットの安全性評価・臨床評価、治験

①GLP 基準での安全性試験

GLP 基準の安全性試験は外注しなければならずまた高額なため再委託契約がすんでから発注した。そのためまだ結果ができていない。また右室軽減型心臓サポートネットを低侵襲に挿入するため、右室部分を吸収糸（PGA 糸）で編み込んで作成していたが、高圧、高温洗浄の際にPGAの溶けて強度が大きく低下することが判明した。洗浄方法をキシレンに変更し解決をみた。

②大型実験動物での長期安全性・有効性評価(前臨床)

再委託契約が10月中旬にずれ込んだため、実験開始が遅れた。そのため予定していた実験そのものは終了したが実験の詳細な解析はすんでない。Emax, EDPVRの収縮能、拡張能評価はすみ、右室拘束軽減心臓サポートネットに有用性は示されたが、組織学的評価、MMP Western blotによる評価はまだ完了していない。

③安全性・有効試験のパイロットスタディ

全体の計画が遅れたため未実施。

【4】心臓サポートネットの製品化

①知財（国際特許）申請

心臓画像抽出および三次元モデル化技術（研究課題【1】①心臓画像抽出技術）、および低侵襲装着装置（【2】②低侵襲デバイスの開発）に関して、それぞれ国内特許出願した。さらに、右室拘束軽減ネット（研究課題【1】③心臓ネット編み地着圧予測シミュレーション技術開発（右室拘束軽減ネット））に関して意匠出願（日本、中国、欧州）した。H24年度事業で得られた成果のうち、一部成果は当面ブラックボックス化の予定とした。

②PMDA 開発前相談

2月21日に行い、今後の申請に向けて必要な動物実験、GLP試験について指導を受けた。

③PMDA 戦略相談

全体の計画が遅れたため未実施。

④製品の最終仕様決定

品目仕様設定と併せて製品仕様案を設定した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

金沢医科大学心臓血管外科 秋田利明

TEL : 076-218-8127

Fax : 076-286-2322

E-mail: takita@kanazawa-med.ac.jp

第2章 本論

従来の心不全患者に対する心臓ネット治療において

- 1) 術中調整が必要なため効果が安定しない
- 2) 右室拡張障害のため十分な左室に対する心臓表面着圧が設定できない

という課題があった。これら課題を解決するため、以下の検討を行った

【1】心臓サポートネット設計技術の改良

①心臓画像抽出技術の改良

昨年度開発した心臓形状抽出システムは、

- (1) 操作コマンドがキーボード主体で使いにくい。
- (2) 上下境界線のリンクに手動での細かい設定が必要。
- (3) 境界線を手動で作成している。

などの問題があった。そのため、ユーザーの主観的判断に依存され、抽出された形状の信用度が低いという問題があった。本研究開発では、これらの問題を解決するべく、以下の改良を行った。

- (1) ユーザーインターフェースを一新し、メニューやボタン等の GUI で操作可能にした。
- (2) 上下境界線のリンクを完全に自動化した。
- (3) エッジの明瞭な境界の場合、エッジに自動で合わせられるようにした。

(1) ユーザーインターフェースを一新し、メニューやボタン等の GUI で操作可能にした。

従来のシステムは、Microsoft Visual Studio の VisualC++ の Win32 コンソールアプリケーションとして作成していた。3D 表示と UI には、OpenGL の GLUT ライブラリを使用していた。GLUT ライブラリでは、キーボード主体の UI しか作れなかった。本研究開発では、UI 部分を、Microsoft Visual Studio の VisualC++ の MFC ライブラリで作成した。これにより、メニューやボタン等の GUI で操作するシステムを開発でき、システムの使いやすさを大幅に向上することができた。

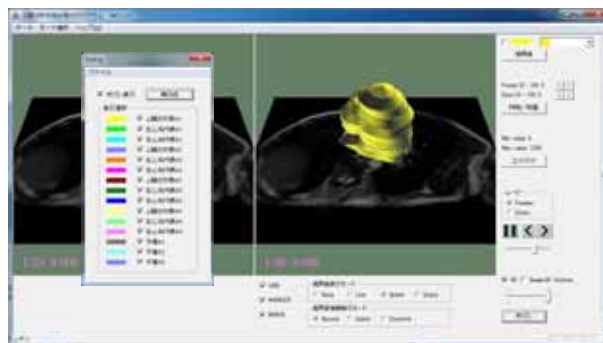
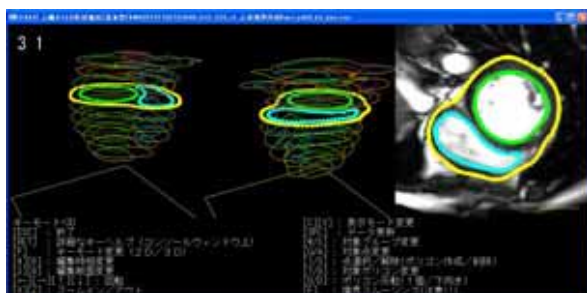


図1-1-1 従来システム（左）と本研究開発で作成したシステム（右）の画面例

(2) 上下境界線のリンクを完全に自動化した。

従来のシステムでも、大部分の境界線で自動でのリンクが可能であったが、a) 上下の断面で境界線の形状が大きく異なる部位や、b) 二股分岐構造の部分では、手動で細かい設定を行う必要があった。本研究開発では、それらの部位でも完全に自動化することができた。

a) 上下の断面で境界線の形状が大きく異なる部位

上下境界線の各点における対応箇所（最近点）の探索時に、その点での境界線の接線方向による重み付けを行うことで、対応付けの精度が格段に向上し、完全自動でのリンクに成功した。

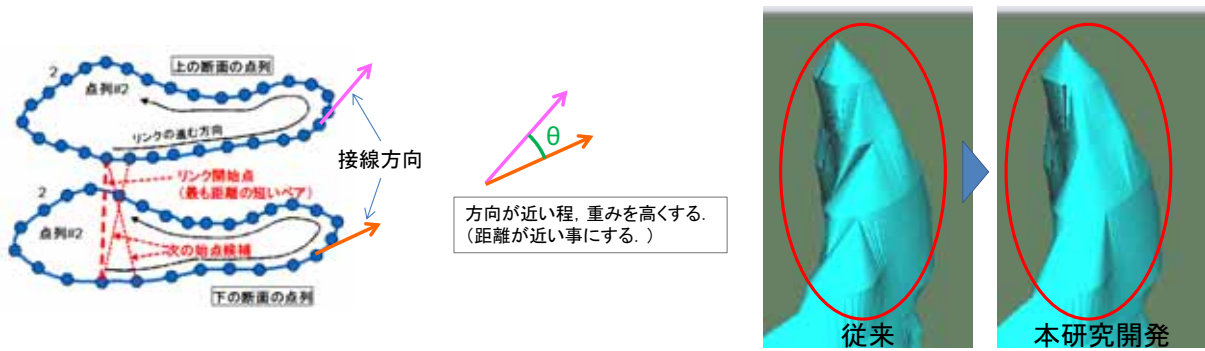


図 1-1-2 上下自動リンク時に接線方向の利用によるリンク結果の改善

b) 二股分岐構造の部分

二股分岐処理とは、下図左のような場合に行う必要のある処理であり、心室部分の形状抽出では、左心系内側面と右心系内側面でそれぞれ1つずつ存在している。

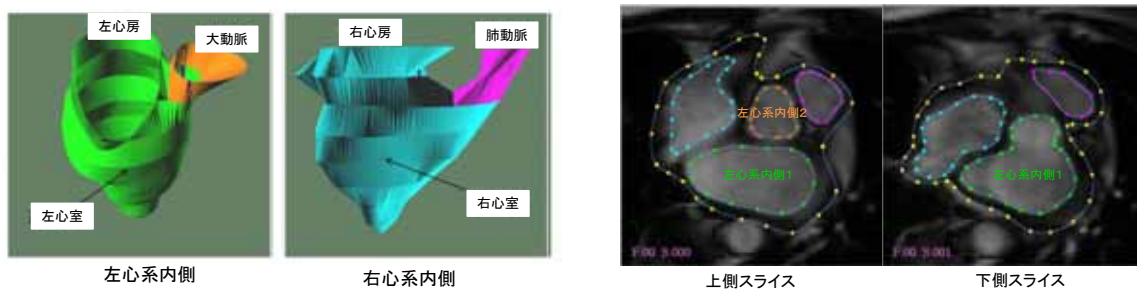


図 1-1-3 二股分岐構造の例 (左) と分岐処理が必要な断面の例 (右)

従来システムでは、ここで分岐点・結合点を手動で細かく指定する必要があったが、本研究開発では、これを完全に自動化した。

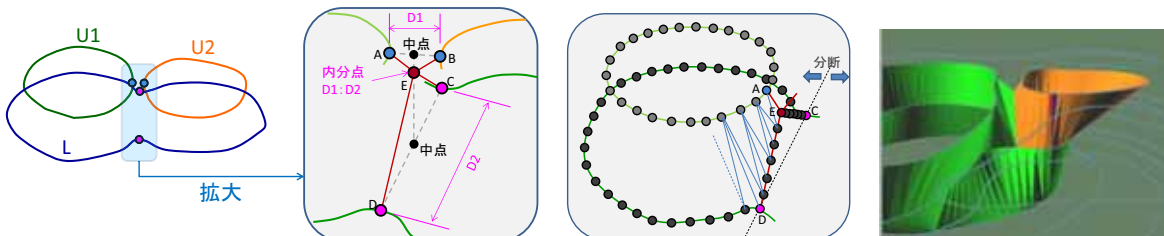


図 1-1-4 二股分岐部分での上下境界線のリンクアルゴリズムを示す模式図とその結果

(3) エッジの明瞭な境界の場合でのエッジへの自動照合システム

現在のMR画像では、心筋部分と内腔の血液部分の境界は、ある程度、コントラストがあり、自動で領域分けが可能であるが、心筋と外側組織との境界は不明瞭で自動での領域分けは困難である。これは、将来的に、MR I の性能が上がるのに期待するしかない。CT画像では、外側も含めて自動で抽出が可能になっているが、CTには放射線被ばくのリスクがあるので、必ずしも全ての患者で撮影可能ではない。

昨年までの抽出システムでは、全て手動で境界を作成しており、ユーザーの主観に大きく依存した形状抽出であった。本研究開発では、MR画像でエッジの明瞭な部位（心筋と内腔の境界）では、ユーザーの配置した境界マーカーを、自動でエッジ上に乗るように補正可能となった (図 1-1-5)。

有限要素法を用いた心機能シミュレーションにおいて、心筋の発生張力を定義するため、熱収縮モデルを応用し以下の式で発生張力を定義した。

$$\alpha \times \Delta T = P / (A \times E)$$

P : 発生張力	σ : 熱応力
A : 心筋の断面積	ΔT : 温度変化
α : 線膨張係数	

また、発生張力は電気刺激を受けてから徐々に増加し、最大張力に達した後に徐々に減少するため、心機能シミュレーションでは、発生張力を sin 関数で定義した。

有限要素法による心機能シミュレーションは、汎用構造解析ソフトウェアである ANSYS Workbench 13.0 を使用した。図 1-2-3 に有限要素モデルを示す。要素数は 46585 である。この有限要素モデルおよび前述の 2 心室 Windkessel モデルを用いて、心臓矯正ネットの有無における心機能シミュレーションを実施した。有限要素法でネット形状をモデル化することは困難であるため、図 1-2-4 に示すように心臓矯正ネット（編み物）をシートに置き換え、その部分をシェル要素を用いてモデル化して計算を実施した。

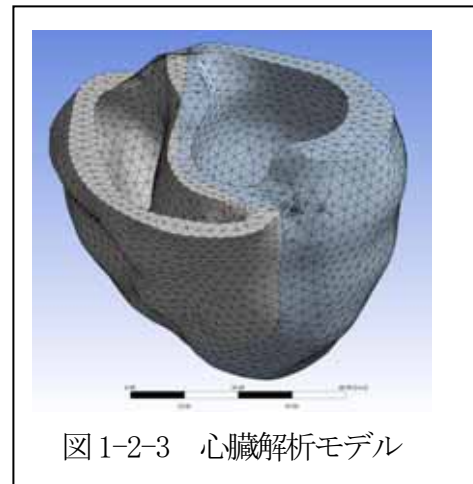


図 1-2-3 心臓解析モデル

図 1-2-5 および図 1-2-6 に、心機能シミュレーションの結果を示す。図 1-2-5 は、心臓矯正ネットを考慮しない場合の心臓拡張末期の変形量、図 1-2-6 は心臓矯正ネットを考慮した場合の心臓拡張末期の変形量である。この結果から、心臓矯正ネットを装着することで拡張末期における心臓の変形量が小さくなっており、心臓矯正ネットによる心臓の拘束効果があることが確認できる。

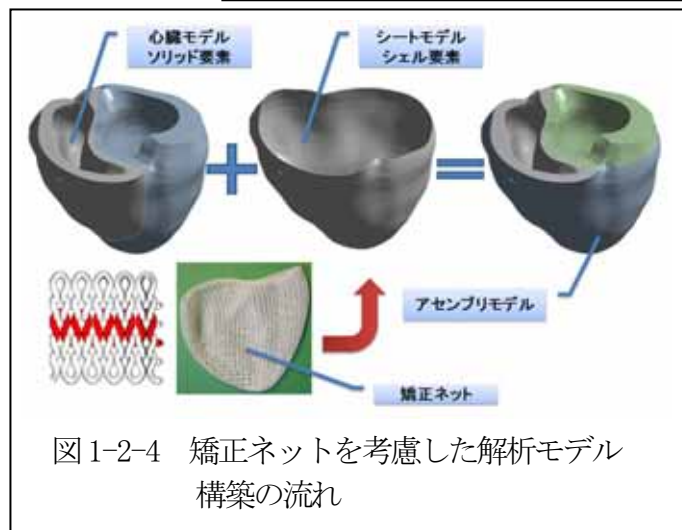


図 1-2-4 矯正ネットを考慮した解析モデル構築の流れ

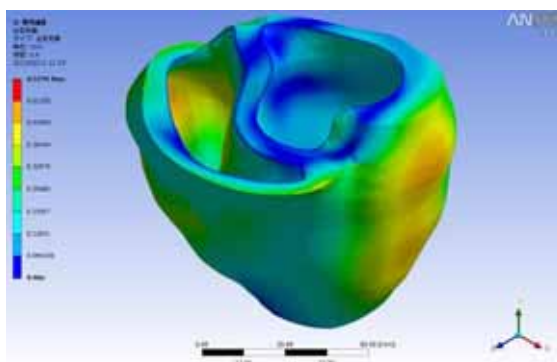


図 1-2-5 拡張末期における変形量

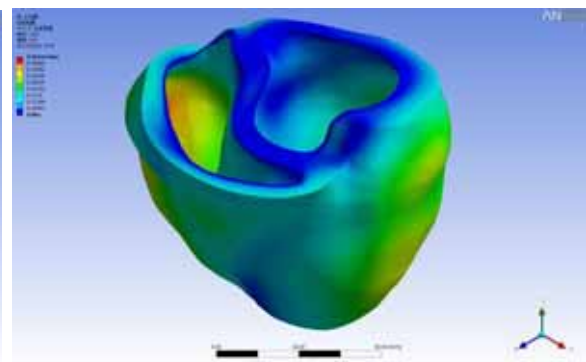


図 1-2-6 拡張末期における心臓の変形量（シート考慮）

また、心臓 1 心拍を 15 分割し、それぞれの時間における真実内腔容積と心内圧を計算し、P-V ループを求めた。心室内容積は図 1-2-7 に示すように、各時間における内腔部分を

Volume 化して要素分割することで求めた。

図 1-2-8 に、心臓矯正ネットの有無における両心室の P-V ループを示す。破線が文献値³⁾、青色および赤色の実線がシートなし、黒色の実線がシートを考慮した結果である。左室の P-V ループに着目すると、シートを考慮したモデルでは拡張末期における容積が小さくなっていることがわかる。これは、シートによって心臓の拡張が抑制されたためである。しかし、収縮期の容積に関しては、シートなしモデルとの差異が認められなかった。実際は、心臓矯正ネットを装着することで拡張末期の容積が減るため、心内圧による張力も小さくなる。その結果、発生張力による収縮能が回復して収縮末期の容積も小さくなり、拍出量が多くなると考えられる。今回の心機能シミュレーションで、このような結果が得られなかった原因は、心内圧の圧力変化と発生張力の時間変化のタイミングが実際の現象と一致していないことや、Windkessel モデルの各種パラメータが実現象に合致していないためと考えられ、今後これらのチューニングが必要と考えている。

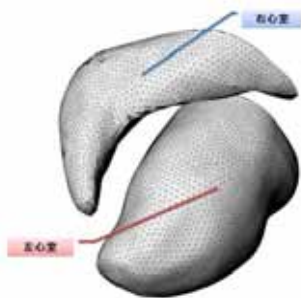


図 1-2-7 左右心室内腔の抽出

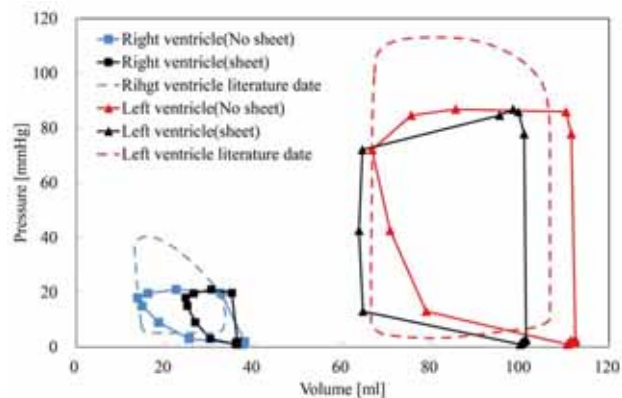


図 1-2-8 心機能シミュレーションによる P-V ループの比較

③心臓ネット編み地着圧予測シミュレーション技術開発 (右室拘束軽減ネット)

実施内容

- I. 編み地の 2 軸引っ張り試験の特性からの着圧予測
- II. 展開された型紙から編み機 CAD のデータの作成

実施結果

- I-I : 滅菌処理した編み地の引っ張り試験のデータから、編み地のウェール密度 5.4 目/cm、コース密度 16.7 目/cm、で心臓ネットの着圧が最適な 3~5 mmHg となると予測した。
- I-II : ウレタン心臓モデルに心臓ネットを装着し、心臓各ポイントの着圧を評価した。着圧予測の通り最大 5 mmHg の着圧であった。穴あき部分の周囲は伸び無いが、着圧は 5 mmHg 以下であった。
- II-I : I-I で求めた密度で展開された型紙から (サブテーマ【1-4】) のプログラムで展開)、島精機ニット CAD システムの圧縮柄データに変換するプログラムを作成した。
- II-II : 変換した編成データからできあがりの心臓ネットの形状をシミュレーションし、あらかじめ形状の確認、修正を行えるようなプログラムとした。穴の形状や編み目のゆがみ等修正したい場合には、変換した圧縮柄に手動で修正を加え

ることも可能である。

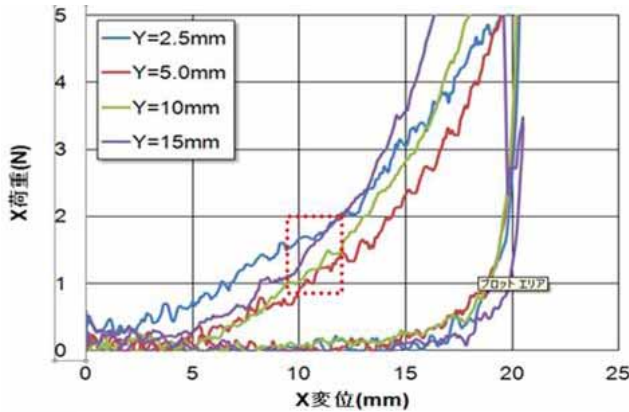


図1-3-1 編み地の2軸引っ張り特性
(最適な着圧は□の範囲と予測)

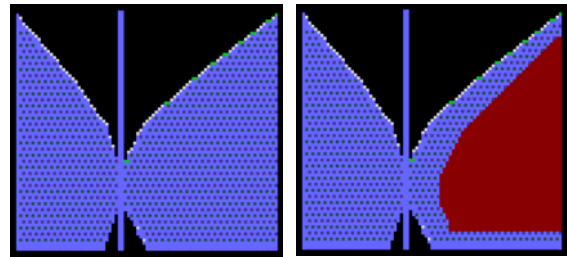


図1-3-2 心臓ネットの圧縮柄
(左：通常ネット，
右：右室拘束軽減ネット)

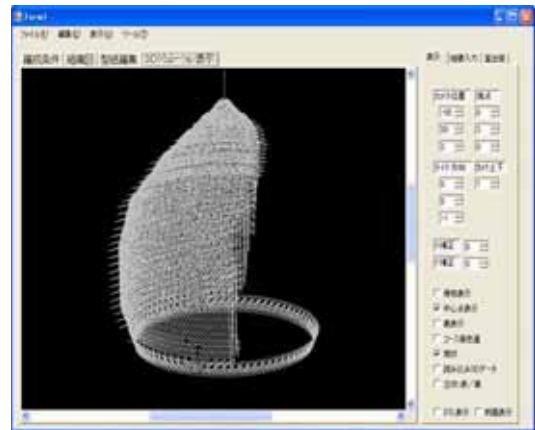
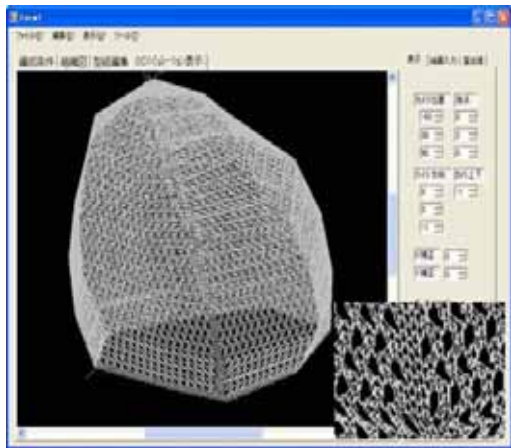


図1-3-3 できあがりのネット形状のシミュレーションモデル
(左：通常ネット，右：右室拘束軽減ネット)

④型紙修正プログラムの開発

これまでの研究開発によって、患者のMR断層画像から抽出された心形状に適合するネットを編成するための型紙展開プログラムの基本はすでに開発済みである。しかし、入力データに小変更を加える場合、手作業でデータ変換する必要があった。今期の開発では、下左図のように、AHAの心臓超音波左室17分割法に準拠して、左室右室を長軸8分割、周方向16分割された心臓3次元モデルからの（金沢工業大学において得られた）データを、手作業での余分な変換することなく受け取り、型紙データを生成できるようプログラムのインターフェースを改良した。また、トレストックにおいて本プログラムを元に心臓サポートネットの試作を行うとともに、あいち産業科学技術総合センターでの着圧シミュレーションおよび金沢医科大学において実施される動物実験による心臓サポートネットの評価結果を、型紙修正プログラムにフィードバックできるようにした。

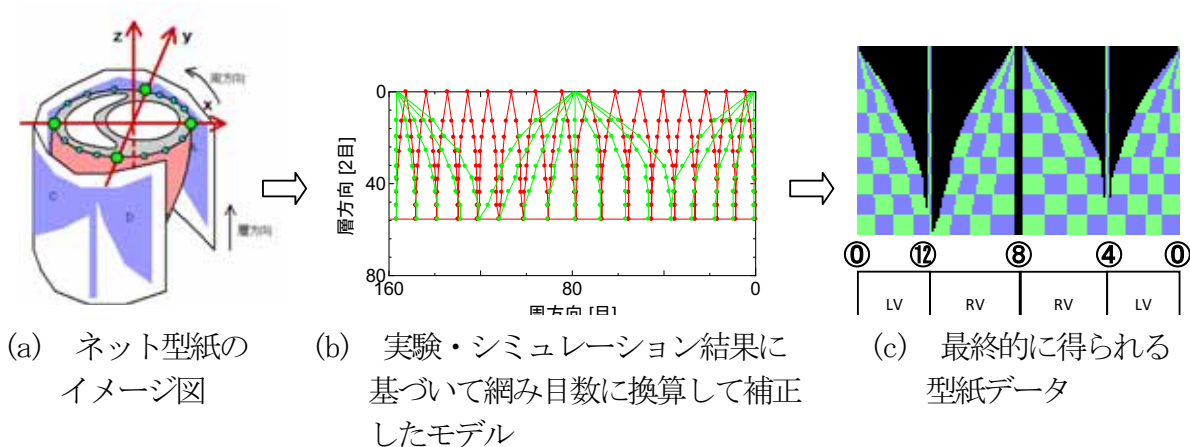


図1-4-1 型紙プログラムによる心臓サポートネットの作成手順

⑤心臓エコー3次元局所解析プログラム開発

心臓サポートネットの最適設計には、高精度な心機能シミュレーションが必要である。これまで開発した心機能シミュレーションは、心筋物性値、発生張力、心室内圧を入力条件とし、1心拍の心臓の動きをシミュレートしているものの、1心拍における心臓各部の変位および局所的なひずみ分布、応力分布など、実際の心臓の挙動と心機能シミュレーションが合っているか検証ができておらず、心機能シミュレーションの高精度化においては、シミュレーションの精度検証が必要である。

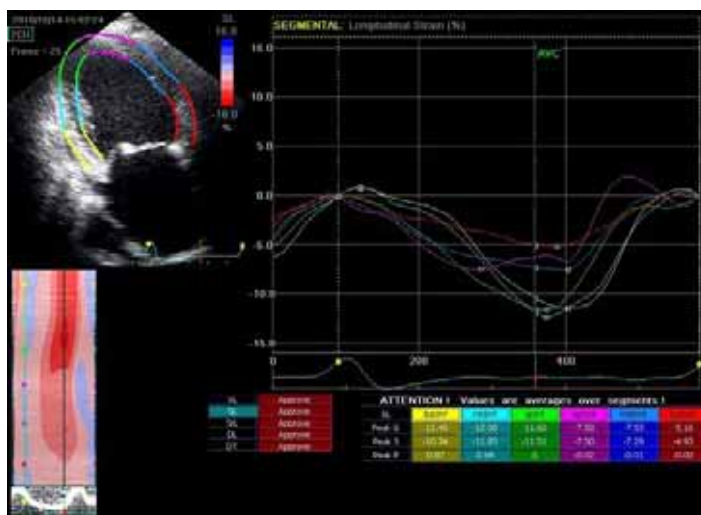


図1-5-1 ECHOPACによる心臓歪み分布の解析の画面例

General Electric (GE) 社製の心臓エコー診断装置とその解析プログラム ECHOPAC では、図1-5-1 に示すように実際の心臓の1心拍における心臓任意断面のひずみ分布が時系列で求めることができる。

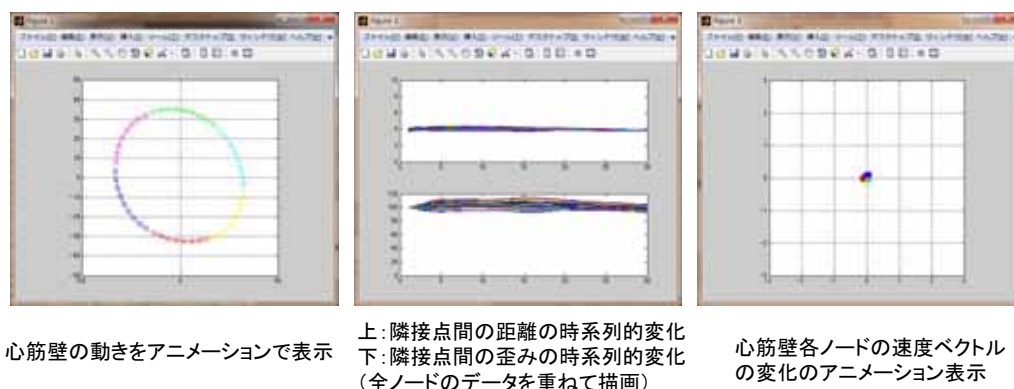


図1-5-2 MATLABでの解析結果の例 (短軸断面データ使用)

平成24年度では、心臓エコー検査（GE社製）で得られた2次元画像データ（傍胸骨2腔断面像、心尖部4腔断面像、心尖部2腔断面像、左室心基部短軸像、左室乳頭筋レベル短軸像、心尖部短軸像）をもとにAHA17分割での局所壁運動、局所壁歪みをECHOPAC（金沢医科大学リース計上）を用いて行い、解析結果をExcelデータ形式に出力した。さらにExcelデータをMATLABに取りこんで2次元解析できるよう解析プログラムを開発した（図1-5-2）。

今後25年度において心臓断面の2次元ひずみ計測結果を3次元に拡張するプログラムを開発（MATLABを使用）し、3次元ひずみ分布と図1-5-3に示す心機能シミュレーションにおける3次元ひずみ分布を比較し、開発された心機能シミュレーションの解析精度の検証を行う予定である（金沢工大）。平行して金沢医科大学において、心不全患者のMRI画像撮像と心臓エコー検査を行い、MRIデータから得られた心臓3次元モデルの壁運動とGE社心臓エコー検査解析プログラムを用いて行われた2次元歪み解析の結果を照合し、心臓シミュレーションの精度照合を行う。

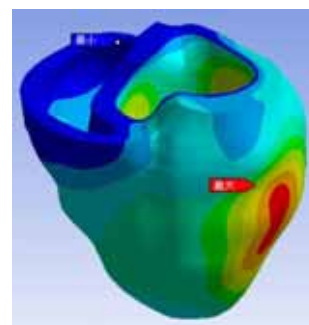


図1-5-3 心機能シミュレーションによる心臓ひずみ分布の可視化

【2】心臓サポートネットの試作

臨床試験に用いる右室拡張障害を軽減する右室拘束軽減ネットの試作と慢性心不全動物モデルでの装着実験を介してネット性能の改良を行い、心臓サポートネット最終仕様を決定する。また心臓サポートネットを左小開胸で装着するための低侵襲挿入デバイスの開発を行う。
①右室拘束軽減ネット最適化

上述した心臓サポートネットの設計手法（金沢工業大学における心機能シミュレーション、あいち産業科学技術総合センターにおける着圧予測シミュレーション、首都大学東京における型紙修正プログラム）によって設計された心臓サポートネットの型紙を元に、トレステックで、右室拘束軽減心臓サポートネットを試作した。ネットに使用される糸はポリエステル（PET）を主原料とする非吸収性糸単独のもの及び、PGA（ポリグリコール酸）を主原料とする吸収性糸を右室部分に含む複合構造の2種を昨年度試作した。本年度においては各糸の供給体制を構築すること及び、糸の規格制定を実施した。

使用されるポリエステル糸、PGA糸は「非吸収性プラスチック製縫合糸基準」を参考に糸径、引っ張り強度を規定した。糸径計測に使用されるマイクロメーターは専用の規格器具につき、製作を行い、糸の受け入れ検査に活用した。

また、心臓ネットを最適な位置に装着させるためのマーカーについて検討を行い、目視及びX線視認性、生体安全性の観点より「金」によるマーカーを取り付けた。（図2-1-1）

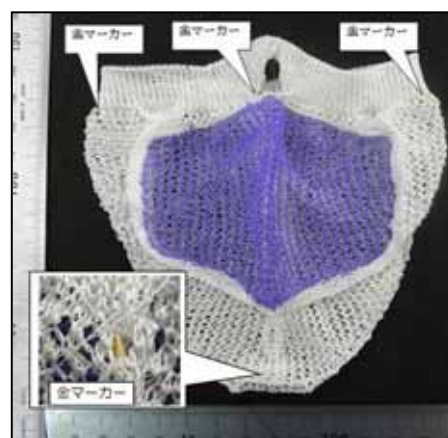


図2-1-1 心臓ネットへのマーカー装着

ネットの作成工程について、工程FMEFを実施し、原糸作成及びネット作成時における油分付着、残留オリゴマー除去について洗浄工程を追加するリスクコントロールを実施した。

また心臓ネットをEOGガス滅菌する際加熱を行うが、この加熱によってネットの収縮が確認された。開発品の最大の特性である、心臓に対するネットの着圧について各工程による影響を確認すると共に、製造上でも設計値に対するネットの品質管理に着圧測定が必要と判断し、着圧測定手法を改めて定義した(図2-1-2)。

②低侵襲デバイスの開発

手術中の患者への負担軽減を目的として、心臓矯正ネット装着デバイスの基本構造を検討した。

プロジェクトリーダーである金沢医大秋田教授から手術中における操作性を考慮した構造アイデアが提供され、金沢工大で基本構造の検討、設計を行った。

今回検討した装着デバイスは、プッシュロッド(ネットを接続する平板部)を金属薄板や樹脂製板などの柔軟性のある素材で作成するとともに、心臓に近い形状にあらかじめ形状記憶させておくことを特徴とする。さらに心臓形態矯正ネット内側にポリエチレンシートまたはテフロンシートなどの高分子シートを設置することで、心臓表面との摩擦抵抗を低減し、無理なく心臓表面に滑り込ませることを可能とするデバイスである。

図2-2-2に試作品を用いた実際の使用方法を示す。本デバイスを使用することにより、ネットを挿入するための患者体表面の開口部を小さく抑えることができ、患者に対する負担が大幅に軽減されることが期待される。施術を行う医師に対しても精神的、肉体的負担を大幅な軽減が期待できる。

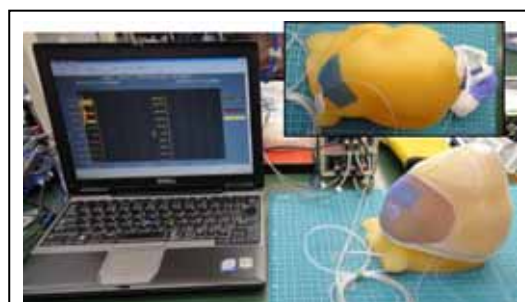


図2-1-2 心臓ネットの着圧測定

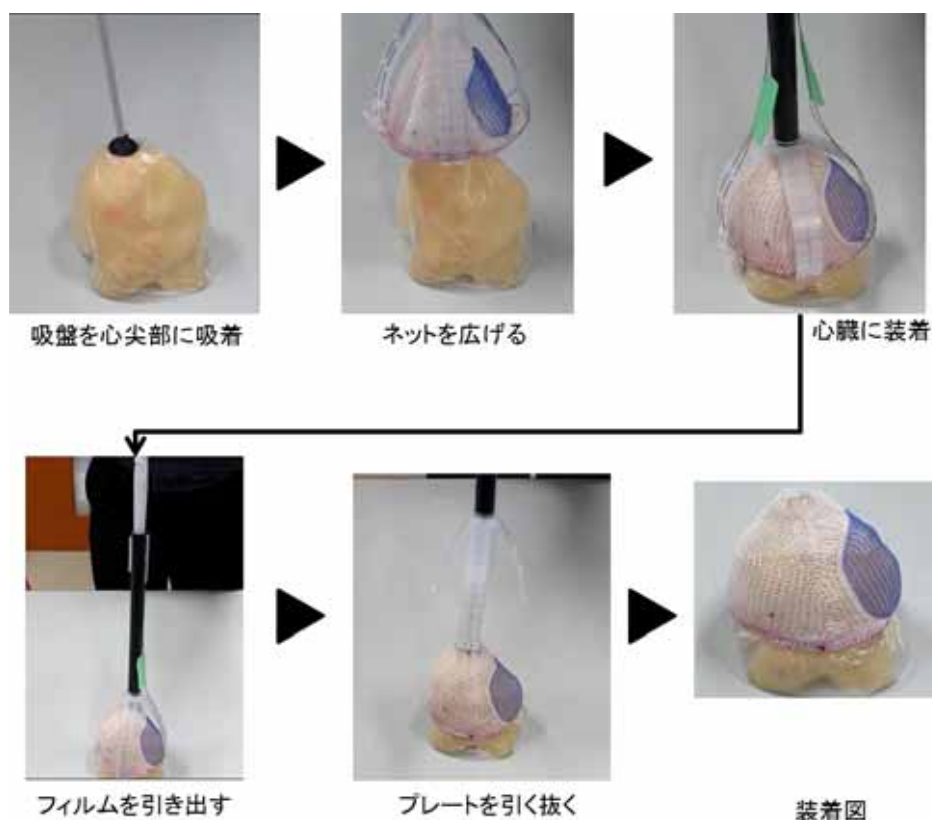


図2-2-2 試作品による実際の使用方法

本デバイス開発においては、デバイスの操作性、精度ともに試作品初期レベルにとどまっているおり、また、臨床治験に向けて開発を加速することが求められたため、心尖部から小開

胸で挿入する本低侵襲デバイスの開発は中断し、小切開口にて（MICS）心臓サポートネットを挿入する方法を平成25年度に開発することとした。

【3】心臓サポートネットの安全性評価・臨床評価、治験

①GLP 基準での生物学的安全性試験

実験動物を用いた GLP 基準での心臓ネットの安全性試験、心臓ネット薬剤溶出試験を外注する。原材料の生物学的安全性試験（外注）、安定性試験（加速試験）、品目仕様（規格）設定及びその根拠について各種試験結果より考察する。

- ・ ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process に沿って試験設計を行った。検体心臓ネットは現在考えている最大サイズ以上となるものを選定し、構成原材料となるポリエステル系、PGA系、金マーカ―をそれぞれ最大容量となるように考慮した。
- ・ 試験項目は培養細胞を用いる細胞毒性試験、モルモットを用いる感作性試験、細菌を用いる復帰突然変異試験（遺伝毒性）、培養細胞を用いる染色体異常試験（遺伝毒性）、ウサギを用いる皮内反応試験（2溶媒）、マウスを用いる急性全身毒性試験（2溶媒）、ラットを用いる亜慢性毒性試験、ラットを用いる皮下埋植試験を実施した。

また、製品の安定性試験として高温高湿槽による安定性加速試験を計画し、開始した。本試験においては待機（加速）期間が必要なため試験の終了には至っていない。

品目仕様については、Acorn社のCorCapに設定されている品目仕様を参考に設定した。この内、耐久試験、無菌性保証、滅菌残留物測定、エンドトキシン測定は来年度実施する。

②大型実験動物での長期安全性・有効性評価（前臨床）

本サブテーマでは、高頻度刺激慢性心不全ビーグル犬モデルを用いて右室拘束軽減ネットの心臓リモデリングに対する有効性試験を、ネット装着無しの対照群、通常タイプの心臓サポートネット装着群と比較検討し、有効性・安全性の評価を行った。

<実験プロトコール>

1) 高頻度刺激慢性心不全モデル作成

ビーグル犬(体重 10~14kg)に全身麻酔をかけ、右第 5 肋間より開胸し、心膜を切開して心筋ペースメーカーリード線（日本ライフライン）を右心房に装着した。高頻度刺激用ペースメーカーに接続し、毎分 220 回の高頻度右房刺激を 8 週間を行い、慢性心不全モデルを作成した。高頻度刺激開始後 4 週後に心臓超音波検査を行い、拡張末期径が 2 倍、駆出率は 60%前後から 30%前後に低下し、慢性心不全状態になったことを確認した。

2) 心臓サポートネット装着

高頻度刺激開始 4 週間後に、3 群に分けてネット非装着群（対照群）、左開胸下に通常タイプ心臓サポートネット装着群、右室拘束軽減心臓サポートネット装着群に分け、左開胸下にネットを装着した。

3) 評価実験

全身麻酔下心エコーにて心機能能評価（LVd/ds, LVEF, 心基部径、心臓長軸長、

LVEDV/ESV), 弁機能評価 (MR, TR) を行った。コンダクタンスカテーテルと Millar カテーテルで右室と左室の圧容量曲線を求めた。

<実験結果>

1) 右室・左室拡張末圧容積関係 (EDPEVR) に対する効果

拡張末期圧容積関係は指数関数 $EDP=A(e^{K(V-V_0)}-1)$ 近似される。(Vo は Emax の P=0 の x 軸切片)。A はネットのサイズ縮小でほとんど変化せず K が増加して拡張能障害を表現する。高頻度刺激 8 週間後のネット非装着群 (対照群)、通常ネット装着群、右室拘束軽減ネット装着群の K 値を図 3-2-6 示す。通常ネット装着により右室拡張能の悪化すなわち K 値上昇が見込まれ、右室拘束軽減ネットでの改善が期待されたが、K 値平均値の推移では、対照群、通常ネット、右室拘束軽減ネットの順で高くなる傾向にあった。しかし統計学的には有意差はでなかった。左室では対照群と通常ネット装着群に統計学的有意差がでたが、右室拘束軽減ネットとは差がでなかった。K 値は心臓が大きくなれば、すなわち心臓リモデリングが進めば低下する。対照群においては左室だけでなく右室拡大すなわち右室の心増リモデリングが進み、見かけ上の K 値が低下した可能性がある。正常心機能のビーグル犬での K 値を現在測定中で、その結果を基に詳細に実験結果を評価したい。

2) 右室・左室収縮末期圧容積関係 (Emax) に対する効果

収縮末期圧容積関係は $ESP=A \times ESV - V_0$ 近似される。(Vo は Emax の P=0mmHg の x 軸切片)。A 値が大きいほど容積変化に対する圧変化が大きいすなわち収縮能がよいこととなる。対照群、通常タイプの心臓サポートネット装着群、右室拘束軽減型の心臓サポートネット装着群での 8 週間高頻度刺激後の Emax の値を図 3-2-7 に示す。両心室とも対照群、通常ネット、右室拘束軽減ネットの順で Emax は良好だった。右室では対照群と通常ネット装着群間、対照群と右室拘束軽減ネット群間に有意差がでたが、通常ネットと右室拘束軽減ネット間では有意差はなかった。左室では各群間に有意差がでて右室拘束軽減ネットがもっとも収縮能が良好だった。

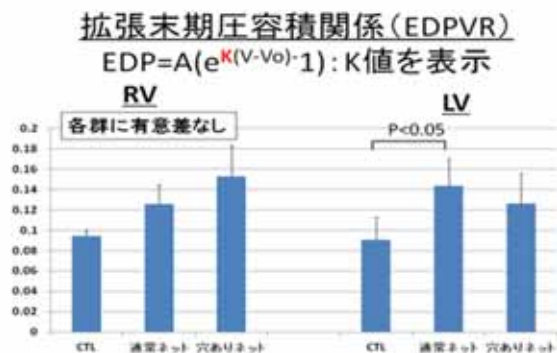


図 3-2-1 右室・左室拡張末期圧容積関係に対する通常型心臓サポートネットと右室拘束軽減型心臓サポートネットの効果

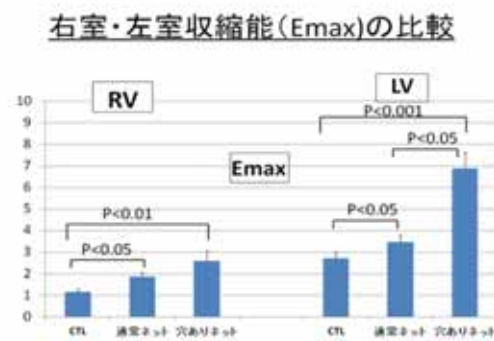


図 3-2-2 8 週間高頻度刺激後の収縮末期圧容積関係 (Emax) 対照群に比較し、通常型心臓サポートネット、右室拘束軽減型心臓サポートネットでは Emax が改善した。改善度は右室拘束軽減型心臓サポートネットが最も良好だった。

3) 心臓ネット慢性植え込み後の組織反応評価

心臓サポートネットは心臓周囲に植え込むため、組織反応が強いと収縮性心膜炎の発症が危惧される。Acorn CorCap の5年に及ぶ臨床治験では収縮性心膜炎の発症は報告されていないが、再手術に際して癒着剥離が困難だったとの報告がある (FDA 認可審査書類)。従って我々も心臓サポートネット Acon CorCap とは素材、編み方が異なるが慢性植え込み実験後に心臓を摘出し、HE染色で心臓サポートネットの組織反応について国立愛育センター梅澤明弘先生に評価していただいた。

(1) シラカワ製6-0縫合糸を用いた心臓サポートネット装着8週後

- 1) 心外膜の異常な肥厚を認めない。
- 2) ネットに対する炎症反応は軽微である。
- 3) ネットに対する異物反応があり、ネットが組織球・類上皮細胞にて被覆される。
- 4) その中には異物巨細胞、大食細胞が出現する。
- 5) 心筋には著変を認めない。

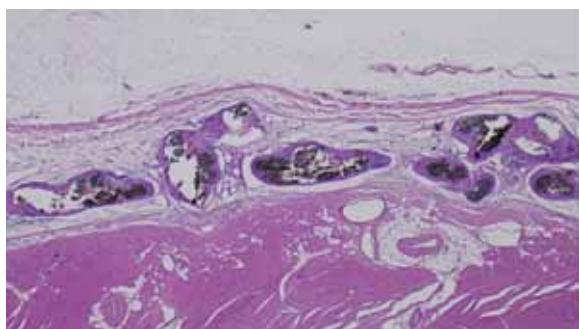


図3-2-3 心臓サポートネット慢性植え込み実験

しらかわ縫合糸周囲に異物反応があり、ネットが組織球・類上皮細胞にて被覆される。

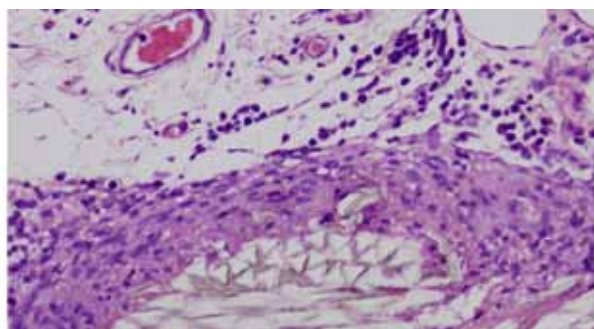


図3-2-4 心臓サポートネット慢性植え込み実験 (強拡大)

三角形のしらかわ縫合糸周囲に異物反応があり、ネットが組織球・類上皮細胞にて被覆される。

③安全性・有効試験のパイロットスタディ

GLP 基準の安全性試験終了後、PMDA 開発前相談、戦略前相談までを受け、治験プロトコルを確定後、金沢医科大学病院の倫理委員会に臨床研究を申請し、3例のパイロットスタディを行う予定にしていたが、再委託契約が10月17日まで遅れたため、前臨床試験、PMDA 開発前相談が2月末まで遅れたため、実施できなかった。平成25年度に行う予定である。

【4】心臓サポートネットの製品化

①知財 (国際特許) 申請

心臓画像抽出および三次元モデル化技術 (研究課題【1】①心臓画像抽出技術)、および低侵襲装着装置 (【2】②低侵襲デバイスの開発) に関して、それぞれ国内特許出願した。さらに、右室拘束軽減ネット (研究課題【1】③心臓ネット編み地着圧予測シミュレーション技術開発 (右室拘束軽減ネット)) に関して意匠出願 (日本、中国、欧州) した。H24年度事業で得られた成果のうち、一部成果は当面ブラックボックス化の予定とした。

②PMDA 開発前相談

臨床治験にむけて開発前相談を2月21日に行い、今後行うべき実験、用意すべき資料について指導を受けた。今回の開発前相談結果を基に続いて品質相談、安全性相談を平成25年度に実施予定であり、臨床・治験の実現化をより具現化する。

③PMDA 戦略相談

薬事戦略相談を実施済（相談主体：金沢医科大学・平成24年4月10日）のため、開発期間内には実施せず。上記の通り開発前相談に進展した。

④製品の最終仕様決定

前述の通り開発前相談の実施及び品目仕様設定より製品の基本的な仕様については確定したと考える。耐久性試験、滅菌に関する検証（滅菌バリデーション）など未実施の安全性検証事項が存在するためこれらをクリアすることで製品の仕様は確定する。残り課題は平成25年度実施にて完了予定。

最終章 全体総括

「研究開発成果」

研究開発成果に関して、まず研究課題【1】心臓サポートネット設計技術の改良では、①心不全患者の心臓MRI画像からの心臓3次元モデル（ポリゴンデータ）の作成技術の確立、③3次元心臓モデルからの心臓サポートネット型紙作成プログラムからなる島精機コンピュータ編み機を用いた「患者毎の心臓サポートネットの製造というテイラーメイド方式の心臓サポートネット製造システム」の基盤技術は確立した。

この方式では術中の調整を不要とするため、装着時の着圧とその結果として起きる心機能の変化をあらかじめ正確に予想しなければならない。そのために研究課題【1】②の心不全患者の3次元モデル心機能モデルに有限要素法を適応し、肺循環と体循環をそれぞれ右心室と左心室に連結させた Windkessel model を構築し、心機能・循環連結シミュレーション技術を開発した。今後シミュレーション技術の精度を上げるため、研究課題【1】④着圧シミュレーションプログラムおよび【1】⑤心臓エコーによる局所壁運動、局所壁歪み解析プログラムを用いて、平成25年度においてシミュレーション技術の精度検証を進める。

次に研究課題【2】心臓サポートネットの試作に関しては、平成22年補正予算「課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の支援事業」で行った慢性心不全豚モデルでの右室拘束軽減心臓サポートネット装着評価実験で最適とされた形状のものを用いて慢性心不全ビーグル犬モデルでの慢性植え込み評価実験を行った。収縮能に関しては期待通り右室拘束軽減心臓サポートネットにおいてもっとも優れた結果が得られたが、右室拡張能に関しては、通常タイプの心臓サポートネットに対する優位性は示されなかった。これは心臓リモデリングが防止され心拡大が進行しなかった結果なのか、急性装着実験でしめされた拡張能障害回避効果が十分でなかったためなのかはさらなる検証が必要である。平成25年度の課題としたい。

研究課題【2】②低侵襲デバイスの開発に関しては臨床に応用できるレベルでの低侵襲入デバイスの開発はできなかった。本事業は平成25年度が最終年度となり、臨床治験に向けて開発を加速することが求められたため、心尖部から小開胸で挿入するデバイスの開発は中断し、小切開口にて（MICS）心臓サポートネットを挿入する方法を平成25年度に開発

する予定である。

研究課題【3】心臓サポートネットの安全性評価・臨床評価の①GLP 基準の安全性試験に関しては他の課題同様再委託契約が遅れたため、その結果はまだ出ていない。平成 25 年度前半には結果があるのでそれを元に PMDA 申請書類を整える予定である。

研究課題【3】②大型動物を用いた右室拘束軽減ネットの長期の安全性、有効性に関しては、高頻度刺激による慢性心不全ビーグルモデル（2 ヶ月）で右室拘束軽減型心臓サポートネットの有用性を証明できた。平成 25 年度では PMDA で求められた 6 ヶ月での右室拘束軽減心臓サポートネットの有用性・安全性を慢性心不全動物モデルで行う。6 ヶ月もの長期間高頻度刺激（220bpm）を行うことは困難なので、高頻度刺激プロトコール（220bpm→200bpm）変更の妥当性を過去の論文から検証する。あるいは（冠動脈結紮による心筋梗塞モデルもしくは Microbeads 反復投与モデル）を考慮する。

研究課題【3】③安全性・有効性の臨床試験に関しては、PMDA から求められたようにこれまでの動物実験結果を査読のある International journal に投稿し論文化する。臨床試験を Acorn CorCap の臨床治験を参考にして、その主要評価項目、副次評価項目を決定していき、平成 25 年度内に治験プロトコールを策定する。

研究課題【4】心臓サポートネットの製品化①知財：H22 年度（補正）事業で得られた成果（3 件国内出願済み）に関して本年度の成果を追加して PCT 出願し、実施計画通り行えた。また JST 外国特許出願支援制度に申請し採択された。H24 年度事業で得られた成果について、国内特許・意匠出願した。一部成果は当面ブラックボックス化の予定。

研究課題【4】②PMDA 事前面談：臨床治験にむけて開発前相談を 2 月 21 日に行い、今後行うべき実験、用意すべき資料について指導を受けた。研究課題③戦略相談：開発前相談の結果を踏まえ、製品の最終仕様決定し、25 年中に各種相談を行う予定である。

研究課題④品目仕様設定と併せて製品仕様案を設定した。

「研究開発後の課題・事業化展開」

<心臓画像抽出技術の課題・事業化>

現在の MRI 技術や CT 技術では、骨のような周囲組織と大きく性状の異なる組織とは異なり、心臓壁の完全な自動抽出は困難であり、我々の心臓壁抽出技術は半自動であるがほぼ問題ないレベルまで完成されている。今後は、研究者ではなく一般の技術者レベルで作業者の主観的判断を取り除いた抽出が問題無くできるようなユーザーフレンドリーなインターフェースの開発・改良が課題となる。また 2 次元積層データから 3 次元ポリゴンデータに変換するに当たってのアルゴリズムは特許性が高いと判断し、平成 24 年度改題解決型予算で特許申請した。技術を守るとともに、今後心臓抽出プログラムの外販も視野に入れる。

<心臓サポートネットの課題・事業化>

平成 24 年度に実施した PMDA 開発前相談により、臨床・治験に進めるために必要な検討・確認すべき事項が明確となり、現時点で計画されている開発計画内容と大きなズレは無いものの、今後精査を実施し、臨床・治験の早期実現を図る。課題を早期達成するためにも薬事コンサルタントの活用、効果的実験計画の立案、PMDA 相談を活用していく。また事業化に向けては原材料規格の確定及び供給契約の実施など、製造上での取り決めや、工場原価試算、事業運営計画、保険申請など、事業採算性も更なる精査を進める必要がある。したがって、平成 25 年度においては、「心不全患者個別化右室拘束軽減型心臓サポートネット（Patient specific cardiac support net with lesser constraint on right ventricle）」の事業化にむけて、PMDA 開発前面談で求められた、1. 6 ヶ月間の心臓サポートネット慢性植え込み

実験での安全性、有効性評価、2. 非臨床での安全性、有効性試験、3. 長期耐久性試験、4. 少数例での有効性安全性を証明する臨床試験、5. 臨床治験プロトコール策定を行う。

臨床治験に関しては、Acorn CorCap の臨床治験を参照にするが、わが国では米国ほど多数の心不全治験患者を集めることは困難なので、Orphan device の申請を視野になるべく少数例で優位性を示せるよう評価項目を設定する。安全性を担保するため生存率は主要評価項目に入れるが、本デバイスで期待される収縮能改善効果(LVDd, LVDs, LVEF)も主要評価項目に上げる。

また、今後の心臓サポートネットの治験に関しては、1. 動物実験で右室拘束軽減型の心臓サポートネットが通常のタイプの心臓サポートネットより収縮能改善効果が優れていること、2. Acorn CorCap や Paracor 等心臓全体をくるむデバイスでの臨床治験では対照群と生存率に差がでていないこと、3. 最近発表された Harvard 大学グループの報告¹⁾によると、左心室のみをバルーンで圧迫するデバイスでは一回拍出量、血圧等の血行動態に変化を与えずに左室の壁張力を減少させて、酸素消費を減らすことが可能になることが証明されていること、以上の3点を踏まえ、通常タイプの心臓サポートネットの治験は行わず、右室拘束軽減型の心臓サポートネットの治験を準備する。右室拘束軽減型心臓サポートネットの最終仕様を平成 25 年度内に決定し、PMDA 品質相談、安全性戦略相談を行い、平成 26 年度での臨床試験開始を目指す。

参考文献

(第1章)

- 1) Heart Disease and Stroke 2013 Statistical Update. Circulation. 2012;125:e2-e220
- 2) D L. Mann, et al. Beneficial effects of the CorCap cardiac support device: Five-year results from the Acorn Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:1036-42
- 3) H. Kwon et al. Ventricular restraint therapy for heart failure: A review, summary of state of the art, and future directions. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:771-7

(第2章)

【1】心臓サポートネット設計技術の改良

- 1) Theoretic Impact of Infarct Compliance on Left Ventricular Function, James J. Pilla, Joseph H. Gorman, III and Robert C. Gorman Ann Thorac Surg (The Annals of Thoracic Surgery) , (2009)
- 2) Design and control of the atrio-aortic left ventricular assist device based on O₂ consumption. Drzewiecki GM, Pilla JJ, Welkowitz W. IEEE Trans Biomed Eng. (1990)
- 3) Toward Patient-Specific Myocardial Models of the Heart, Maxime Sermesant, Jean-Marc Peyrat, Phani Chinchapatnam (2008)

最終章

- 1) Mokashi, SA et al. Restraint to the left ventricle alone is superior to standard restraint. J Thorac Cardiovasc Surg 2012 in press

