

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 坂本 徹 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 研究計画書および同意説明文書に記載されている「耐久性は不明」が本研究によりエビデンスが十分得られた時点で保険収載可能と判断される。このためには手術後の遠隔期評価として研究期間1年より少なくとも5年以上遠隔期での確証が必須である。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント： 研究計画は十分詳細に検討されてきたが、今回の人工弁材料である自己心膜自体の耐久性が不明な点に必然的な懸念がもたれる。しかし、この弁は構造的に広範囲な接合部を持たせることで自己心膜伸展による逆流を防止する特徴を有している。 したがって、臨床例で証明することが重要であり、研究期間を超越した遠隔期での確証が必須である。

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 4 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

素材「自己心膜」自体の耐久性と自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の臨床効果などを踏まえ、同意説明文書（p 6）において、これまでの手術成績（実施例数、再置換例数等）を明示し、情報提供を適切に行ってください。

（回答）

申請時点（2015 年 6 月）以降、7 月と 8 月に再置換術が行われましたので、その情報を明示いたしました（同意説明文書 p. 6）。

以上を踏まえ、以下のように同意説明文書を変更致します。

「同意説明文書 p. 6 28 行目」

＜変更後の文章＞

この自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術は、すでに各施設における倫理委員会（一般倫理委員会）承認のうえ、国内 3 施設で、僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われ、12 人ともこの手術によって強い僧帽弁逆流が消失あるいは軽度の残存のみ（退院時の心エコー検査）という結果が得られました。

この手術は出来上がりの弁の動きが、従来的人工弁のものとは違い、弁形成後の僧帽弁の動きと似ているので、僧帽弁形成後と同じように心エコー検査で評価されます。退院時の心エコー検査では 12 人中逆流が全くなしが 3 人、ごくわずかが 7 人、軽度が 2 人でした。このごくわずかな逆流というのは、健康人でも心エコー検査をすれば高い確率で認められるレベルのものであります。12 人中 10 人がごくわずかな逆流あるいは全くなしというこの結果は、通常の僧帽弁形成術の結果と同じレベルの良好な結果と評価されます。

なお、12 人のうち 2011 年 6 月に施行された 11 歳の小児例（1 例のみ）において、リングの縮小と自己心膜の硬化による僧帽弁狭窄の進行が術後 3 年半で認められ、2015 年 8 月（術後 4 年 2 か月）に人工弁置換術が行われました。このような自己心膜の早期変性は自己心膜を用いた成人僧帽弁形成術後にも見られず、成長期の小児に限定した事象と考えられます。また、成人 1 例に術後残存した MR（退院時軽度）の増強に対し術後 1 年 9 か月目に人工弁置換術が行われています。

従って12人中2人に再弁置換術が行われました。他の10例においては、このような不具合は生じていません（2015年8月現在）。

尚、9月21日に開催されたステントレス僧帽弁臨床研究会において1例目の小児例の人工弁置換（8月26日）にいたる経過を説明した際に、7月1日に行われた弁形成術について報告いたしました。その際にも「これはNormo弁の手術とは方法が異なるのでNormo弁手術ではありません」と断りましたが、人工心肺開始前に弁を作成するのがNormo弁手術（EMVP、SMVR）ですが、この手術は心停止してから心膜を用いて心臓の中でNormo弁を形成する、という手術で実験室で練習して行いましたが非常に難しい手術でした。良質な自己心膜が十分採取できなかったことだけでなく、手技の難しさが術後早期の脚部断裂の原因になったと思われます。

そのような難しい手術をした理由は、6月に先進医療申請をしてから承認されるまでは、Normo弁の手術はできないからであります。2番目の理由は、本人（小児）およびご家族が機械弁に対し拒否的で自己心膜を用いたNormo手術を強く希望されたからです。この希望をかなえるには、このような方法しかないと判断し、研究会世話人会の承認を得て行いました。

この手術は、テンプレートを利用したこと以外Normo弁手術とは全く違う手術で、僧帽弁形成術として行われたので、研究会としてもNormo弁のデータに入れていません。

従って同意書にも記載しませんでした。

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 20 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

平成 27 年 9 月 21 日に開催された第 4 回ステントレス僧帽弁臨床研究学術集会における発表内容等に鑑みて、以下の点について照会いたします。

1. 本技術はこれまでに国内 3 施設で 12 例行われたとの記載ですが、今回予定協力医療機関として届出書 p 3 に記載される施設での経験例でしょうか。
2. 同意説明文書 p 7・4 行目「成人 1 例に術後残存した MR の増強に対し術後 1 年 9 ヶ月目に人工弁置換術が行われています」とありますが、MR 増強理由を詳細に説明してください。自己心膜弁の構造的な限界なのか、あるいは予測可能な事象であったのかを記載すべきと考えます。
3. 第 4 回ステントレス僧帽弁臨床研究学術集会において「臨床実施施設からの報告」で抄録 p 13 にて報告された「先行研究 2 例を含めて人工心肺前に Normo 弁を作成しこれを植え込む手術を施行した計 14 例に関して・・・」との記載について、届出書 p 9 4 行目に記載される 12 例との関係について説明してください。
4. 3. の報告において、金沢大学で術後遠隔期に Normo 弁の乳頭筋固定部分が延長し 2015 年 7 月に再手術となり人工弁置換術を施行した症例について発表がありました。同意説明文書 p 7 に記載されている再置換例のうちの成人例は当該症例のことでしょうか。
5. 同意説明文書において、本文中に「耐久性は不明」と繰り返し記載されていますが、この点を正確かつ客観的に説明し、患者に十分な情報提供を行った上で承諾を得ていただく必要があると考えますので、記載を充実させてください。
6. 届出書 p 9 4 行目においては「当院および国内の医療機関で施行した 12 例の EMVP 手術は・・・」とありますが、同 p 8（下から 7 行目）「患者 10 例に対して EMVP 手術を実施しており（2011/6～2015/2）」との記載と、同 p 10（9 行目）「平成 27 年 4 月、成人例 2 例に対して SMVR が施行された」との記載があり、下線部の合計をもって 12 例ということなのでしょうか。SMVR は EMVP の手技を改善したものであり、別の術式であるとの理解ですが、これまでに実施した例数を SMVR と EMVP の術式別も含めて正確に説明してください。その際、以下の点に留意して説明してください。

（1）術式の変遷とそれぞれの症例数を正確に記載してください。

(2) 届出書における説明は協力予定医療機関における症例の術後成績による説明なのか、またはステントレス僧帽弁臨床研究会への参加施設における症例も含まれた上での術後成績なのかを説明し、術後成績について正確な情報提供となるようにしてください。

7. 今回の届出は、SMVR のみの術式に対するものなのか、これまでの EMVP も含めているのかの整理が一部で不十分ですので、再度見直してください。なお、今後も術式に改良を加える場合は制度上新たに届出が必要となることに留意してください。
8. 以上を踏まえ、同意説明文書に反映すべき内容を整備してください。
9. 同意説明文書の版管理について、資料が差し替えられた際に「第7版作成 2015年7月1日」との記載から「第7版作成 2015年8月26日作成」との記載に変更されており、版管理が適切に行われているか疑義があります。どれが正しいか明らかにしてください。また、貴院における版管理方法について説明してください。

【整備事項】

10. 「心のう膜」と「心膜」が混在しているところについて、整理し、整備して下さい。
11. 同意説明文書 p 6 (最下行)「11 歳の小児例 (1 例のみ)」とありますが、再手術 成人例もあることから、「1 例のみ」の「のみ」は誤解を招きやすいため削除すべきと考えます。

【回答 1】

今回 2015 年 6 月に先進医療 B に申請させていただいた先進医療技術の名称は「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術 (SMVR)」であります。その基礎となった手術「拡大僧帽弁形成術 (EMVP)」は、国内の弁膜症のエキスパートによって設立されたステントレス僧帽弁臨床研究会 (前身はステントレス僧帽弁の将来展開を検討する会) において、従来の僧帽弁形成術の延長上の手術という理解のもとに、登録制度を設け、認定施設のみにおいて実施されることになりました (研究実施計画書 p. 26)。

SMVR 手術と EMVP 手術は、心臓停止前にステントレス僧帽弁 (Normo 弁) を作成し心停止下にこれを植え込むというところは同じですが、EMVP 手術は弁輪に人工腱索再建を行ったり、脚部の固定位置や固定方法も症例ごとに試行錯誤で行っており、SMVR とは手技の異なる手術であります。

12 例行われたのは EMVP 手術であり、3 施設の中には今回申請の SMVR 手術についての予定協力機関以外の施設 (研究会認定施設) が含まれています。

以上を踏まえ、今回申請の SMVR 手術と EMVP 手術が混同されないように同意説明文書、先進医療実施届出書の記載を修正、追記いたしました。（同意説明文書 p. 2、先進医療実施届出書 p. 9）（回答 8 に詳細を記載）

【回答 2】

この症例は、金沢大学附属病院（研究会認定施設）で施行された症例です。研究会の規定に従い、プロクターとして手術経験者の参加のもとに行われました。手術終了時の経食道エコー評価では MR 0 でありましたが、その後心臓外科の責任者の退職に伴い新体制となったため、逆流再発に至る詳細は不明であります。

原因は 2 つあると考えられます。1 つ目は Normo 弁の耐久性に深く関係すると思われる自己心膜の質、2 つ目はこれも急性期の心膜延長-逆流再発を回避するために重要と考えている血圧管理です。この重要な 2 点のいずれか、または両方に問題があったのではないかと考えております。

自己心膜の質については、初回手術時であれば平均的心臓外科医にとって良質の心膜を採取することは難しくありませんが、この症例は弁形成後の再手術例でした。再手術例の場合、まず癒着を丁寧に剥離してからの採取となるので、電気メスあるいは超音波メスで癒着を剥離する際に心膜に目に見えない損傷を与える可能性があります。心膜採取は再手術の場合、経験豊富な外科医によって行われるべきものですが、この症例では二番手の医師によって苦勞して行われていました。65 歳と高齢の症例でもあり、心膜採取時の損傷が心膜延長 - 断裂の原因となった可能性が考えられます。

次に血圧管理ですが、本手術は腱索の代わりとなる 4 本の心膜の脚にストレスがかかるため、自己の内皮細胞が心膜表面を覆うまでの急性期の降圧管理は必須と考えております。入院時も β ブロッカーを投与し 100 前後の血圧を維持するようにと手術終了時にプロクターから外科主治医に伝えられましたが、後で調査したところ、 β ブロッカーは入院中も退院後も投与されておらず、高血圧患者でしたが血圧管理状況も把握されておられませんでした。

術中 TEE 評価では MR 0 であったのに退院時に mild MR となった症例は他にはなく、また自己心膜の脚が断裂した症例もこの症例のみであり、構造上の問題ではなく予測可能、回避可能な手技、管理上の問題によるものと考えております。

考えられる MR 増強理由を同意書説明文書に詳しく記載いたしました。

（同意説明文書 p. 7）（回答 8 に詳細を記載）

【回答 3】

後述するように、SMVR 手術の基礎となった EMVP 手術も人工心肺前に Normo 弁を

作成しこれを植え込む手術であることは同じですので、研究会では Normo 弁の手術ということで、EMVP 手術 12 例+SMVR 手術の先行研究例 2 例=14 例について同一平面上で検討し議論しました。

【回答 4】

その通りです。

【回答 5】

同意説明文書に追記いたしました。(同意説明文書 p. 7) (回答 8 に詳細を記載)

【回答 6】

先進医療届出書 p. 9 4 行目では「当院および国内の医療機関で施行した 12 例の EMVP 手術は、と記載させていただいております。一方 同 p. 8 (下から 7 行目) には、申請医療機関においては、このような患者 10 例について、と記載させていただいております。

EMVP 手術は 12 例行われており、榊原記念病院 (申請医療機関) 10 例、京都府立医科大学附属病院 1 例、金沢大学附属病院 1 例であります。先進医療実施届出書 p. 10 9 行目に記載させていただいている「平成 27 年 4 月、成人例 2 例に対して SMVR が施行された」というのは、SMVR の先行研究として行われた 2 例のことです。

<これまでに実施した例数>

SMVR : 2 例 (先行研究…榊原記念病院)

EMVP : 12 例 (榊原記念病院 10 例、京都府医科大学付属病院 1 例、
金沢大学附属病院 1 例)

(1) EMVP12 例 (2011 年 6 月—2015 年 2 月) 施行期間中の術式の変遷

1) 自己僧帽弁組織の温存、弁輪乳頭筋間の人工腱索再建を行わず、自己組織を完全切除するようにした。

(弁のクリアランスを良好にすることによる耐久性の向上)

症例 4、以降の 9 例

2) 乳頭筋に Normo 弁の脚部を固定する位置を先端でなく、体部にした。

(脚の長さをより長くすることによる機能向上)

症例 6、以降の 7 例

- 3) 乳頭筋に Normo 弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした。

(左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上)

症例 6、以降の 7 例

- 4) 前尖側僧帽弁輪と Normo 弁の前尖側との縫合を先に行い、次に脚部の固定を行っていたのを先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした。

(より正確に脚を固定できることによる再現性向上)

症例 6、以降の 7 例

- 5) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と後尖中央部に先にマークとなる針糸をかけるようにした。

(手技の再現性向上)

症例 10、以降の 3 例

- 6) 脚の理想的な長さを決定するために、術中乳頭筋体部にフェルト付き 4-0 プロリン糸をかけてこれを垂直に牽引し、メジャーを用いて弁輪 - 乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした。

(機能・再現性向上)

症例 10、以降の 3 例

- 7) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮するようにした。

(再現性・機能の向上)

症例 10、以降の 3 例

以上を先進医療実施届出書および同意説明文書に追記いたしました。(先進医療実施届出書 p. 9、同意説明文書 p. 2) (回答 8 に詳細を記載)

(2) 術後成績について

先進医療届出書に具体的に明記いたしました。(先進医療実施届出書 p. 9、同意説明文書 p. 2)

(回答 8 に詳細を記載)

【回答 7】

今回の届け出は、SMVR に対するものですが、その基礎となった EMVR についてもその臨床経験を説明させていただきました。この 2 つの手術法の記載について全体を見直し整備いたしました。(先進医療実施届出書 p. 8、同意説明文書 p. 2) (回答 8 に詳細を記載)

【回答 8】

指摘事項 1～11 を踏まえ、以下のように同意説明文書を整備致しました。
また、先進医療実施届出書も併せ整備致しました。

指摘事項 1、6、7 より 「同意説明文書 p. 2 10 行目」

<変更後の文章>

この新しい手術方法の基礎となる「拡大僧帽弁形成術」は、10 年にわたる基礎的研究を経て、従来の形成術および人工弁置換術の欠点を補うものとして 2011 年 6 月に榊原記念病院において倫理委員会の承認を得てはじめて施行されたものです。その後、全国 3 施設で 2015 年 2 月までの間に 12 例の拡大僧帽弁形成術が行われましたが、その経験からこの手術の有効性を高めるための手技の整理・変更・統一を行い、新たに「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」として、先進医療制度に基づいた臨床研究が実施されることになりました。

指摘事項 2、5、11 より 「同意説明文書 p. 6 29 行目」

<変更後の文章>

この自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術は、すでに各施設における倫理委員会（一般倫理委員会）承認のうえ、ステントレス僧帽弁臨床研究会の施設認定基準を満たした国内 3 施設で、僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われ、12 人ともこの手術によって術前の強い僧帽弁逆流が著明に改善する（退院時の心エコー検査）という結果が得られました。

この手術は出来上がりの弁の動きが、従来の人工弁のものとは違い、弁形成後の僧帽弁の動きと似ているので、僧帽弁形成後と同じように心エコー検査で評価されます。退院時の心エコー検査では 12 人中逆流が全くなしが 3 人、ごくわずかが 7 人、軽度が 2 人でした。このごくわずかな逆流というのは、健康人でも心エコー検査をすれば高い確率で認められるレベルのものであります。12 人中 10 人がごくわずかな逆流あるいは全くなしというこの結果は、通常の僧帽弁形成術の結果と同じレベルの良好な結果と評価されます。

なお、12 人のうち 2011 年 6 月に施行された 11 歳の小児例 (1 例) において、リングの縮小と急速な成長に伴う自己心膜の硬化による僧帽弁狭窄の進行が

術後3年半で認められ、2015年8月（術後4年2ヶ月）に人工弁置換術が行われました。このような自己心膜の早期変性は自己心膜を用いた成人僧帽弁形成術後にも見られず、成長期の小児に限定した事象と考えられます。

また、成人1例に術後残存したMR（退院時軽度）の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われています。

この成人例は2013年10月に施行された65歳の手術後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術（人工弁置換術）が行われました。この患者さんは以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われました。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性があります。さらに、この患者さんは高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実があります。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えています。

成人11例に行われた拡大僧帽弁形成術では、この1例が再手術となりましたが他の10例の経過は安定しています（2015年11月現在）。

ただし、拡大弁形成術が始められてからまだ4年4ヶ月しか経っていないので、従来の生体弁（ウシ、ブタ）よりも長持ちするのかどうかについては今のところ不明であります。僧帽弁逆流についても長期にわたって発生しないかどうかは不明ですが、現時点で2年以上経過した再手術例以外の8人についてみると、最新のエコー検査で逆流が全くなしが3人、ごくわずかが3人、軽度が2人、という結果で手術後退院時の検査結果と変わりなく、短期間ですが今のところ安定しています（2015年11月現在）。

耐久性について不明という意味は、これまでの経験が数、期間ともに少ないためはっきりしたことは言えないという意味であります。私たちが僧帽弁形成術に人工の糸を腱索の代わりに使用し始めたのは1980年代ですが、そのときも患者さんには耐久性は不明と説明しました。しかし、その前に動物の心膜を腱索の代わりに使用した経験があり、強度は信頼出来ると考えこれを使い始めましたが、今では多くの患者さんで20年以上もつことがわかっています。人工の糸（ゴアテクス）とヒトの心膜が同等の強度をもつことは工学的実験で確認されています。さらに心臓の中に移植された人工の糸と同じように心膜も移植後すぐに自分の内皮細胞で覆われることがわかっており、これによって強度が増すと考えられています。また通常の僧帽弁形成術で僧帽弁の広い面積を自己心膜で置き換えた経験があり、この患者さんの弁が10年以上良好に働いていることも我々がこのNormo弁の耐久性を信頼する根拠になっています。

この拡大僧帽弁形成術は、ステントレス僧帽弁の作成と植え込みという2つ

のプロセスから成り立っていますが、植え込みの方法が1例ごとに試行錯誤で行われたため、その経験から手技を改善・統一し、本術式（自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術）を完成させ2015年4月榊原記念病院において2人に先行研究として実施されました。退院時の心エコー検査では2人ともごくわずかな逆流であり、合併症なく退院されました。

指摘事項6より 「先進医療実施届出書 p.8 17行目」

<変更後の文章>

既存の弁形成が困難でEMVPの適応と考えられる患者に対しては、手術の選択肢の一つとしてこれを提示、耐久性について不明であることを含めて十分に説明した上で、同意が得られた場合、心臓弁膜症のエキスパートから構成される「ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会」において十分な審査（患者基本情報、診断、病歴、検査結果、特に心エコー動画を見てEMVPの適否を判断）を受け、適応と判定された患者に対し、あらためて十分な説明を行い、同意を得て手術を行った。

指摘事項1、6より 「先進医療実施届出書 p.9 1行目」

<変更後の文章>

申請医療機関においてはこのような患者10例に対してEMVP手術を実施しており（2011/6～2015/2）、術後平均25ヶ月（3～48ヶ月）現在、いずれにもMRは確認されていない。10例中唯一の小児例（第1例目）は、11歳の時の成長期に高度MR（弁形成困難）に対して本手術が行われMRは消失したが、恐らくリング（シリコン内臓）に対する強いアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長によるMSの進行が認められ、2015年8月再手術（人工弁置換術）が行われた。この症例以外の9例においては、イベントおよび有害事象の発生は無い。

指摘事項1、6、7より 「先進医療実施届出書 p.9 1行目」

<変更後の文章>

今回先進医療申請中のSMVR手術の基礎となったEMVP手術は、帽弁形成術の延長線上の手術として行われたが、その植え込み方法は1例毎に試行錯誤しながら行われたため、術中修正などにより時間を要した症例もあった。その経験を集約し、時間短縮（低侵襲化）、再現性と向上、機能向上、という観点からいくつかの手技の改善・統一を行った。そして結果の予測性を高めるため、手術中の術者の判断要素を最小限にし、自己弁を切除し単純に正確にNormo弁を植え込む、という概念から、「自己心膜

製ステントレス僧帽弁置換術 (SMVR)」という新たな手術として本研究を実施することにした。

EMVP12例 (2011年6月-2015年2月) 施行期間中の術式の変遷は以下の通りである。

これがEMVPからSMVR手術への主な手技の改善点 (期待される効果) となっている。

- 1) 自己僧帽弁組織の温存、弁輪乳頭筋間の人工腱索再建を行わず、自己組織を完全切除するようにした。
(弁のクリアランスを良好にすることによる耐久性の向上) ; 症例4、以降の9例
- 2) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を先端でなく、体部にした。
(脚の長さをより長くすることによる機能向上) ; 症例6、以降の7例
- 3) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした。
(左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上) ; 症例6、以降の7例
- 4) 前尖側僧帽弁輪とNormo弁の前尖側との縫合を先に行い、次に脚部の固定を行っていたのを先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした。
(より正確に脚を固定できることによる再現性向上) ; 症例6、以降の7例
- 5) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と後尖中央部に先にマークとなる針糸をかけるようにした。
(手技の再現性向上) ; 症例10、以降の3例
- 6) 脚の理想的な長さを決定するために、術中乳頭筋体部にフェルト付き4-0プロリン糸をかけてこれを垂直に牽引し、メジャーを用いて弁輪-乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした。
(機能・再現性向上) ; 症例10、以降の3例
- 7) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮するようにした。
(再現性・機能の向上) ; 症例10、以降の3例

2012年4月にステントレス僧帽弁臨床研究会が設立され、それ以降は登録制度が設けられ認定施設のみにおいて実施可能となった (先進医療申請前) が、実際に約4年間の間に実施された12例は、今回のSMVRの申請機関である榊原記念病院と、その協力予定機関である京都府立医科大学附属病院、そして今回のSMVRの協力予定機関ではないが、研究会の認定施設である金沢大学附属病院の3施設において行われた (施設認定基準については、研究実施計画書 p. 26 7.1.1に詳述)。

EMVP 手術と SMVR 手術の症例数と実施施設；

EMVP：12 例 （榊原記念病院 10 例、京都府医科大学 1 例、金沢大学附属病院 1 例）

SMVR：2 例 （先行研究…榊原記念病院）

臨床成功例については、2012 年日本心臓病学会パネルディスカッション、2012 年日本外科学会特別ビデオセッション、2012 年 Mitral Conclave、2012 年欧州心臓胸部外科学会、2013 年アジア心臓血管外科学会、2014 年日本人工臓器学会シンポジウム、2015 年米国胸部外科学会、2015 年日本胸部外科学会シンポジウムで報告された。

【回答 9】

現在当院の倫理委員会で承認を得ている最新の同意説明文書は「2015 年 8 月 26 日作成 第 7 版」となっております。

版数の改訂については、研究毎に責任医師の判断のもと行われ、改訂した最新版を直近の倫理委員会に申請し、審査、承認を得て使用しております。

今回の日付が複数発生した経緯は、倫理委員会の承認を受けた同意説明文書「2015 年 5 月 19 日作成 第 6 版」を先進医療申請資料として提出したところ、先進医療技術審査部会からの指摘事項が複数回発生し、その際、倫理委員会へは「適」が出てから改訂の申請をするようにとアドバイスをいただいたため、履歴として日付のみを変え、「適」をいただいた「2015 年 8 月 26 日作成 第 7 版」を 2015 年 6 月 1 日の倫理委員会に申請し、承認を得ました。

【回答 10】

「心のう膜」を「心膜」に修正し、「心膜」に統一いたしました。

【回答 11】

ご指摘の通り削除いたしました。（同意説明文書 p. 6）（回答 8 に詳細を記載）

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 24 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

指摘事項に対する回答書を踏まえ、以下について照会いたします。

1. 研究計画書 p 15 1. 3. 6 において「この症例を除く成人例においては、2015 年 5 月現在イベントおよび有害事象の発生は無い」との記載がありますが、有害事象において定義される「研究対象者に発言しうるあらゆる好ましくない症状及び兆候（臨床検査値の異常を含む）」に鑑み、同意説明文書 p 7 に記載される 65 歳の症例が有害事象例として記載しなくてよいか、再考してください。
2. 術後近接期においては、自己心膜ステントレス弁の耐久性についてまだ十分に解明されていない点がある（不明）ことから、研究計画書及び同意説明文書において、『術後近接期の血圧管理』の重要性に関する注意義務の説明を加えて下さい。

【回答 1】

全くご指摘の通りです。申請後に発生した有害事象について同意書および届出書について修正加筆致しましたが、研究実施計画書は申請時のままであります。

お詫び申し上げます。

指摘事項 1 を踏まえ、以下のように研究実施計画書を変更致します。

同時に先進医療実施届出書も変更致します。

「研究実施計画書 p. 15 2 行目」

＜変更後の文章＞

本手術法は本邦で開発された手術法であり、海外での臨床応用例はまだ無い。今回申請中の「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（SMVR）」の基礎となった「拡大僧帽弁形成術（EMVP）」は、国内では、榊原記念病院、京都府立医科大学附属病院、金沢大学附属病院で倫理委員会承認のもと、12 例の臨床

応用がなされた。その後、最長4年5ヶ月の経過観察において、小児の1例がMSによって、成人1例がMR再発によって再手術となった。唯一の小児例（第1例目）は、11歳の成長期に高度MR(弁形成困難)に対して本手術が行われMRは消失したが、恐らくリング(シリコン内蔵)に対するアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長、によるMSの進行が認められ、4年2ヶ月目に再手術(人工弁置換術)が行われた。また成人1例(金沢大学附属病院施行例)において、術後残存したMR(退院時軽度)の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われた。この成人例は2013年10月に施行されたEMVP手術の後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術(人工弁置換術)が行われた。この症例は以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われた。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性がある。さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分の心膜が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

成人11例に行われたEMVP手術では、この1例が再手術となったが他の10例の経過は安定している。

「先進医療実施届出書 p.10 6行目」

<変更後の文章>

EMVP手術12例のうち、成人1例(金沢大学施行例)に術後残存したMR(退院時軽度)の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われた。この成人例は2013年10月に施行されたEMVP手術の後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術(人工弁置換術)が行われた。この症例は以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われた。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性がある。さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分の心膜が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

成人 11 例に行われた EMVP 手術では、この 1 例が再手術となったが他の 10 例の経過は安定している。

【回答 2】

重要なお指摘ありがとうございました。

指摘事項 2 を踏まえ、以下のように研究実施計画書および、同意説明文書を追記致します。

「研究実施計画書 p. 40 31 行目」

＜変更後の文章＞

弁の一部が破綻することの最大の原因としては、従来の僧帽弁形成術同様術後近接期の高血圧が挙げられる。これを回避するため、血圧を出来るだけ低めにコントロールしているが、血圧管理の重要性については研究協力者にも十分ご理解いただき、協力をお願いする。

「同意説明文書 p. 10 24 行目」

＜変更後の文章＞

高血圧によって弁の一部が破綻することは、人工腱索などを用いるこれまでの僧帽弁形成術の術後にも時々おきることのある事象です。これを回避するため、特に手術後 2 ヶ月（縫合部分の治癒過程が完了するのに要する期間）は血圧を低めにコントロールしています。本手術に用いる自己心膜は工学的にその強度が十分であることが確認されていますが、臨床での経験数はまだ少ないため、手術後近接期は僧帽弁形成術以上に血圧管理を厳重に行っています。血圧管理の重要性については研究協力者ご自身も十分ご理解いただき、御注意をお願いいたします。

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 27 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

指摘事項に対する回答書を踏まえ、以下について照会いたします。

1. 回答により追記された情報の中に、成人 1 例において 1 年 9 ヶ月経過後の人工弁置換が施行された例がありました。このような状況に鑑み、観察期間について少なくとも 3 年間を設定することを検討してください。

【回答】

今回申請中の新規医療技術は「自己心膜製僧帽弁置換術（SMVR）」であり、この手術はその基礎として試行錯誤で行われた「拡大僧帽弁形成術（EMVP）」の術式を整理、改善、統一する形で完成されたものでございます。

成人 1 例で 1 年 9 ヶ月経過後に人工弁置換となった症例は、SMVR 手術でなく EMVP 手術であり、また申請機関で行われた症例でなく、研究会認定施設で初めて行われたものであります。Normo 弁作成のための自己心膜採取は癒着を剥離してから行われませんが、この症例は僧帽弁形成後の癒着の強い再手術症例で癒着剥離に難渋しました。癒着剥離によって自己心膜の局所的な強度低下がおきた可能性は否定できません。

研究実施計画書や同意書にも追記いたしましたが、他の EMVP 症例の中にはこのように術後早期（入院中）に脚部が延長し逆流が再発した症例はありません。この症例は高血圧症例であるにもかかわらず、この弁の耐久性にとって極めて重要な術後早期の血圧管理が十分でなかった可能性があります。

Speculation ですが、そのために、まだ治癒が完成していない乳頭筋縫合部分付近の心膜が延長した可能性もあると考えております。

申請機関では、EMVP 手術や SMVR 手術後は高度徐脈のない限り基本的にベータブロッカーを投与、また他の降圧剤も併用し血圧を 100 前後にコントロールするようにしていますが、この症例ではベータブロッカーの投与もなく血圧も 120 台で管理されていたようです（退院後の血圧状況は不明）。

僧帽弁形成術同様、術後早期の血圧管理は修復部破綻による逆流再発を回避するための必要条件であると考えています。この条件が満たされない場合は、このような有害事象が発生することは十分予測可能であります。

いずれにしましても、このような極めて稀な事象は、丁寧な癒着剥離と心膜採取、

そして術後早期の嚴重な血圧管理によって発生を回避できると考えております。

従いまして今回の先進医療B申請にあたりましては、観察期間は変更せず、術後1年のままで実施させていただきたいと存じます(評価時期設定根拠は研究実施計画書 p. 50 に記載)。

ご理解いただきますよう何卒宜しくお願い申し上げます。

本手術における自己心膜の長期耐久性についてはエビデンスを確立すべく5年10年にわたり詳細な経過観察を続ける所存でございます。

成人再手術症例の術後管理につきましては、やや断定的な表現が不適切と思われましたので、研究実施計画書、同意説明文書、先進医療実施届出書、同意説明文書を以下の様に変更いたします。

「研究実施計画書 p. 15 17 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手技の可能性以外にこの2つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

「同意説明文書 p. 7 14 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この患者さんは高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性があります。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手技の可能性以外にこの2つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えています。

「先進医療実施届出書 p. 10 12 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手

技の可能性以外にこの2つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（整理番号B047）」の有効性・安全性にかか る評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

適応症等：僧帽弁閉鎖不全症（手術適応があり従来の弁形成が不適當あるいは困難と考えられるもの）

内容：

（先進性）

手術を必要とする僧帽弁疾患患者にとって、かつて主要な選択肢であった僧帽弁人工弁置換術は、左心室の構造と調和のとれた心臓と弁の運動を大きく変えてしまう問題があった。本法は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは、根本的に発想の異なる技術である。一方、現在急速に普及している僧帽弁形成術は、人工弁を回避できることの意義は大きいですが、心臓の中の限られたスペースで繊細な修復手術を必要とするため、逆流の再発、再手術の頻度が少なくなることが近年明らかになってきた。

本法は、心臓手術において人工心肺装着前に、体外で良好な視野のもとで弁を成形し、次いで人工心肺作動下に開心術を施行し単純な手技で形成した弁を植え込むことができる。術前に十分にシミュレーションをしてできた弁を用いることで、術後の仕上がりについて予測性が高く、また構造上逆流が発生しにくいいため、従来手術にくらべて、逆流が生じにくいのみならず、生理的機能が保持されることから長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待されている。このように弁のデザイン及び手術方法は、これまで世界に例のない革新的なものであり、弁の材質については、将来的に再生医療との連携による発展も期待されうる。

（概要）

外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術の有用性を検討するために主要評価項目を手術2週間後、12ヶ月後における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流（MR）の有無、副次評価項目を術後12ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無、とした多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は25例。本手術の概要：胸骨正中切開後、自己心膜を採取。手術室内クリーン

ベンチにて自己心膜弁（Normo弁）を作成。心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。まず前後2対の脚部をマトレス縫合で乳頭筋に縫着。次に連続縫合で前尖側弁リング部分を弁輪に縫着。最後に残りのリング部（後尖側）を連続縫合。大動脈遮断解除。心拍再開。十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道エコーで弁の閉鎖状態を確認する。

（効果）

手術侵襲が小さく（開心下の手術手技が短時間で終わる、人工心肺作動時間が短い）、術後合併症が少なく、ワルファリン不使用のため生活制限が無く、逆流再発がおこりにくい、という特徴は患者にとって身体的・精神的に福音になるものである。本術式に必要とされる経費は、高価な人工弁（約850,000円）と比較し、僧帽弁形成術仕様の人工リング（約270,000円）のみの使用のため、患者の経済的負担の軽減をもたらし、医療費の節減にもつながる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に要する総費用は4,973,679円、うち先進医療にかかる費用は1,020,097円、施設からの負担は0円、研究費からの負担は570,000円であり、患者負担は450,097円である。

申請医療機関	日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年7月17日（金） 16:00～17:40

（第31回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第31回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B047に対する第31回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B047)

評価委員 主担当：一色
副担当：大門 副担当：田代 技術委員 (有識者)：坂本

先進医療の名称	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
申請医療機関の名称	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
医療技術の概要	<p>外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に、自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術の有用性を検討することを目的とした非盲検単群試験である。</p> <p>手術を必要とする僧帽弁疾患患者にとって、かつて主要な選択肢であった僧帽弁人工弁置換術は、左心室の構造と調和のとれた心臓と弁の運動を大きく変えてしまう問題があった。また現在急速に普及している僧帽弁形成術は、人工弁を回避できる意義は大きいですが、心臓の中の限られたスペースで繊細な修復手術を必要とするため、逆流再発・再手術の頻度が少なくないことが近年明らかになってきた。</p> <p>本法は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは、根本的に発想の異なる技術である。本法は、心臓手術において人工心肺装着前に、体外で良好な視野のもとで弁を成形し、次いで人工心肺作動下に開心術を施行し単純な手技で形成した弁を植え込むことができる。術前に十分にシミュレーションをしてできた弁を用いるため術後の仕上がりについて予測性が高く、また構造上逆流が発生しにくいいため、従来手術にくらべて生理的機能が保持されることから長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待される。</p> <p>本手術の概要としては、胸骨正中切開後、自己心膜を採取。手術室内クリーンベンチにて自己心膜弁 (Normo 弁) を作成。心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。まず前後 2 対の脚部をマットレス (4-0 ポリプロピレン糸) 縫合で乳頭筋に縫着。次に 4-0 ポリプロピレン糸連続縫合で前尖側弁リング部分を弁輪に縫着。最後に残りのリング部 (後尖側) を連続縫合。大動脈遮断解除。心拍再開。十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道エコーで弁の閉鎖状態を確認する。</p> <p>主要評価項目は術後 2 週間における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流の程度、副次評価項目は手術 6 ヶ月後におけるイベント発生の有無。予定試験期間は 1 年 6 ヶ月、予定症例数は 25 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>1. 実施責任医師は原則として実施施設の常勤医師が務めるべきものである。</p> <p>2. 実施医療機関の体制については、事前評価の指摘事項に対応して実施医の条件が適切に付記されたと考える。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>実施責任医師は適切な医師への変更が必要である。</p>	

【実施体制の評価】 評価者：坂本

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>1. 実施責任医師の体制</p> <p>本研究に於ける研究代表者は当該研究施設の常勤ではなく任意の勤務態勢での責任者である。先進医療体制としては社会的通念として認めがたい。同時に医学的判断に関する問い合わせ先として計画書4頁に記載が金・心臓血管外科・副部長と記載されていることも体制不十分と判断した。</p> <p>2. 医療技術の有用性</p> <p>Normo 弁の形状が余りにも解剖学的正常と異なっており、心臓外科医の成書の記載とも異なります。理論的にも前尖・後尖の固定部位である交連部の位置が弁輪全体の中心線上に存在し、このために前尖の可動範囲が制限されています。弁輪周径の1/3が前尖付着部ですがNormo 弁では1/2になっています。結果的には柔軟な経度僧帽弁狭窄症に類似した術後血行動態と予測します。</p> <p>研究計画書・頁14に「弁の特徴、②正常に近い交連部構造をもつ」と記載されていますが意見書にて成書から引用したように「正常」とはほど遠い交連部縫着がなされています。同時にデュランリングに示された線維三角部にも不一致な作成図には大きな疑問を持たざるを得ません。</p> <p>これらNormo 弁の構造が解剖学的正常とは異なることを考え、適応症例の生死には直接関係しませんが『不適』と評価しました。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>Normo 弁の形状を解剖学的正常形態にすべく作成方法を検討すべきです。Normo 弁の命名の理念は「正常の僧帽弁を目標とするコンセプトから」と計画書13頁に</p>	

あるように原点回帰の後、新たな計画書で挑戦すべきと考えます。

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対して適切な対応がなされたため、適と判断致します。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	適* ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 以前に審議案件としてあがった折の事前評価及び今回の事前評価で指摘・確認した事項について、改善がなされました。また、以前の申請時と比べてデータセンターや手順書も整備され、実施体制もさらに強化されています。それ故、上記のとおり評価いたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 本評価技術は、自己心膜製ステントレス「僧帽弁置換術」と位置付けられて実施されますが、そこで用いられるデュランフレキシブルリングの使用目的は、その添付文書によりますと「三尖弁又は僧帽弁の修復を目的として、房室弁輪形成術に使用する」と記載されています。それ故、当該リングは本試験において適応外使用されると見做し得ます。先進医療としての本評価技術の開発戦略と共にこの論点についても薬事的観点からPMDAと協議した方がよいと考えます。	

【1～16の総評】（主担当構成員が記載）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	25 例		予定試験期間	1.5 年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 実施責任医師は実施施設における常勤医に変更すること。 2. 本技術の安全性を試験期間中に確実に評価できる体制を構築すること。 <ol style="list-style-type: none"> ア) 複数の第三者で構成されるイベント評価委員会を設けること。実施施設はイベントの発生毎に評価委員に報告する。評価委員会は一定数の症例組み込み後あるいは評価委員の求めに応じて開催し、試験継続の可否を判断する。 イ) イベントの評価とくにイベントと NORMO 弁の関連性を正確に行うための指標を設けることが望ましい。一定レベル以上のイベント発生時における経食道心エコー図検査の施行などを検討すること。 				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p>本評価技術に対しては厳しい指摘が出されているところであるが、現存する治療法における問題点の解決に向けた新規の医療技術の開発の試みという観点からすれば、本評価技術に道を与えることが、先進医療制度の目的から外れるものではないと考えられること、また、この技術が理想的ではないにしても、かなり慎重に実験から臨床にまで練り上げられてきていること、などを総合的に勘案して、総合評価に至ったものである。新規の技術や製品の常として、のちに改良が加えられていくことによりその価値が固められていくものと理解している。なお、本試験はパイロット試験と位置づけられるため、試験終了後に改めて薬事適応の取得に向けた試験を必要とする可能性を踏まえ、PMDA と協議することも検討されるべきと考える。</p>				

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
先進医療研究室室長
加瀬川 均

1. 評価技術「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」(SMVR)における「僧帽弁置換術」という語に注目しますと、以下の点が気になります。ご検討ください。
- a) 実施計画書 p. 15 で説明されているように、SMVR は、もともと「拡大僧帽弁形成術」(EMVP) として開発され、12 例に適用されています。その後、そこでの経験を集約して改善が行われ、SMVR と名称が変更されて、2 例の実績が積まれています。そこでの改善点はいずれも望ましいものではありませんが、その内容や実施計画書全般を見渡すと、SMVR は、依然として僧帽弁形成術に位置付けられるようにも見えます（逆に、当初の EMVP はそもそも僧帽弁置換術に位置付けられるようにも見えます）。実施計画書の内容を確認しますと、名称の変更だけのように見え、僧帽弁形成術にも僧帽弁置換術にも見做し得るように思えました。この評価技術がその名称に示されるとおり、僧帽弁置換術に位置付けられることの根拠が、薬事の観点からみても重要な事項だと思いますので、実施計画書内に説明を加えた方がよいです。
- b) 僧帽弁置換術の主要評価項目に関する成績にも言及し、それが SMVR の比較対照としての意義があるのか否かも関係する章で付言した方がよいです。
- c) 施設認定の要件として、僧帽弁形成術 20 例/年を設定していますが、僧帽弁置換術に対応するものでなくてよいでしょうか。

【回答】

- a) 重要なご指摘ありがとうございました。本手術を弁形成と考えるか弁置換と考えるかは、弁膜症治療の国内の第一人者によって構成された研究会によって繰り返し議論されました。その植え込み手技は「自己弁の切除」と「新たな弁の植え込み」から成るという点において、本質的に弁置換であると考えられますが、一方正常僧帽弁に似たステントレス僧帽弁 (Normo) を植え込んだ後の左心室および僧帽弁の形態および挙動は僧帽弁形成後のそれと酷似しており、僧帽弁の腱索や前尖あるいは後尖の大きな部分を自己心膜に置き換える「部分的僧帽弁置換」とも言える手術は昔から「僧帽弁形成術」と

して行われており、また我が国で開発された大動脈弁尖をすべて切除し自己心膜に置き換える手術は、既存の大動脈弁置換術と全く異なる新しいタイプの大動脈弁置換術と思われませんが、当該臨床研究に先行し大動脈弁形成術として行われていた、などを理由として自己心膜を用いて行われている僧帽弁形成術の延長上にある手術、と解釈されました。

しかしながら、この新しい Normo 弁というステントレス生体弁が国際学会で少しずつ認知され、世界中への普及が期待される中で、僧帽弁形成の様に術中判断により試行錯誤で行っていた手技を 12 例の EMVP 手術の経験から整理統一し、新しい「Normo 弁という独特の生体弁を単純に再現性の高い同一方法で植え込む、「置換術」として普及させてゆくべき、という考えに研究会として収束しました。

SMVR 手術は、手術中自己心膜を採取しステントレス僧帽弁 (Normo) を作成するプロセスとこれを植え込む 2 つのプロセスから構成されますが、この手術が従来 of MVR 手術にかわって広く世界中に普及し多くの患者に役立つためには、第一のプロセスを軽減して製品化された人工弁として使用されるようになることが必要でありすでにその準備を進めております。このことも「置換術」として新たに先行研究を行い、先進医療申請をさせていただいたく大きな理由の一つであります。

上記内容を研究実施計画書 (p.16) に追記させていただきます。

- b) 本研究の対象は 16 歳以上 80 歳未満ですが、ワルファリンを回避できる当該手術が最も有効であるのは若年者であり、12 例の EMVP 手術も若年者が中心 (10 歳代—60 歳代) でありました。この年齢の MVR を必要とする患者に対しては通常機械弁が第一選択とされますが、機械弁による MVR には終生におよぶワルファリン使用という大きな欠点だけでなく、左室破裂、人工弁感染その他様々な合併症があり、MVP と比較すると手術死亡率 (3.8%/0.8%)、10 年生存率 (70%前後/90%前後) と安全性、予後に大きな開きがあり、手術方法は似ていても手術後の形態が全く異なる (当該手術の術後の形態は MVP と酷似) ので比較とする意義はありません。ちなみに MVR 後は 2 週目において moderate 以上の MR が発生することは極めてまれであります。

上記内容を研究実施計画書 (p.47) 追記させていただきます。

- c) 当該手術は、前述のように自己弁を切除し新しい弁を移植する、という意味においては概念的には MVR ですが、植え込む弁が既存の人工弁とは全く

異なり自然の正常僧帽弁と形態および挙動が似ているため、手術中の出来上りの判断は MVP と同じように行われます。この判断は MVP の経験によって培われるものであるため、MVR でなく MVP の十分な経験を必要とします。

2. 実施計画書の以下の点について記載を整備して下さい。先進医療実施届出書の該当箇所についても、同様に記載を整備して下さい。

- 1) p. 1, 「0.1 シェーマ」: 「術後・退院後検」→「術後・退院後検査」。
- 2) p. 21, 「5.1 選択基準」: 「僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 重症度基準」の表に「venacontracta width」などの項目は必要ないということでしょうか。
- 3) p. 35, 「観察スケジュール」: 「イベント」及び「有害事象」の行の「手術時」の列に○は必要ないでしょうか (報告時期を表すようであれば, 「イベント」→「イベント報告」, 「有害事象」→「有害事象報告」。
- 4) p. 42, 「13.4 SMVR 手術術語に予測されるイベント・有害事象」: この「予測発生率」は, 何かのデータから算出されたものでしょうか。参照元を明らかにしてください。
- 5) p. 50, 「16.2.2 全適格例」: プロトコル治療終了後の経食道心エコーで弁の機能の不具合が発覚し従来手術に変更された場合も不適格例として扱われるのでしょうか。
- 6) p. 51, 「副次エンドポイント」: 「全適格例を対象として...」?
- 7) p. 58, 「研究協力機関...」: 「郎大阪大学...」→「大阪大学...」
- 8) p. 59, 「統計解析」: 「横浜立大学」→「横浜市立大学」

【回答】

- 1) ご指摘の通り研究実施計画書 (p. 1) を修正いたしました。
- 2) 必要ないと考えます。
- 3) ○が必要でした。研究実施計画書 (p. 36) に追記いたしました。それに伴い、症例報告書 (p. 4) にイベント欄を作成しました。

- 4) 予測発生率は、僧帽弁形成術の臨床経験、12例のEMVP手術の経験および当院の僧帽弁手術の成績を参考に記載しましたが、Normo弁イコール弁形成でも弁置換でもないので、先行研究2例の経験から算出することは不可能であり、記載しないことにします。研究実施計画書(p. 43)および届出書(p. 9)に記載してある予測発生率を削除いたしました。
- 5) ご指摘の通りです。研究実施計画書(p. 52)に追記いたしました。
- 6) ご指摘の通り、研究実施計画書(p. 53)に追記いたしました。
- 7) 失礼いたしました。研究実施計画書(p. 60)を訂正いたしました。
- 8) 失礼いたしました。研究実施計画書(p. 61)を訂正いたしました。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答2

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
先進医療研究室室長
加瀬川 均

1. 実施責任医師の加瀬川均医師は現在開業しておられ、診察日の案内によると水曜日のみ「休診日」になっています。同時に、公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院のホームページでは、実施責任医師の所属となる「先進医療研究室」の存在が明示されていません。果たして所属研究室は実在し機能しているのか不明ですので、病院の組織体制図等を用いてその実情をご説明下さい。

【回答】

ご質問にお答えします。研究代表加瀬川均は、1991年より勤務している榊原記念病院心臓血管外科で手術を続けながら2003年より開業しております。開業といっても心臓手術の窓口とアフターケアを濃厚に行うためのオフィスとして始めたもので、海外では珍しくありません。2003年から現在までクリニックの休診日は水曜日のみですが、月曜火曜は他の医師にクリニックの診療をお願いし、多いときは開業医でありながら年間150例前後の心臓手術を行っていました。現在は症例数は減っておりますが、2013年に心臓血管外科専門医の資格（5年間に術者または指導的助手として100例以上、うち50例は難易度B以上を必要条件とする）を更新しておりますので、榊原記念病院でも現役の心臓血管外科医としてのアクティビティを保っているといえると思います。

また基本的に水曜日を手術日としておりますが、必要に応じて月曜、土曜などに手術をすることもあります。また、午後の診察は17時ころに終わるので、それから病院に出勤し18時からの会議やカンファレンスに参加したり、早朝の会議に参加したり、病棟回診をしたりしております。本年2月には、院内の定例榊原カンファレンスで特別講演を行いました。

先進医療研究室は実在します。別紙①組織体制”をご参照いただきますようお願い致します。

2. 書類中に全く、デュランリング使用自己心膜による僧帽弁 Normo 弁の作成説明図がありません。『様式第1-1号・別紙1』の11頁に「Normo 弁の作成」と題して文面記載がありますが、『弁テンプレート』『10mm 間隔のマーク』『ピオクタニンで心膜側にもマーキング』など作成方法の写真など画像説明なくして新規医療材料を含む先進医療技術の審査が可能とは思いませんので、これらを補完する画像説明図をお付けください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。画像説明を作成しました。
“別紙②Normo 弁の作成画像”をご参照ください。

3. 自己心膜使用による僧帽弁形成術にて、適応年齢80歳が上限と記載がありますが、果たして80歳という高齢者の自己心膜利用で、その安全性は如何でしょうか。また一方で『様式第1-1号・別紙1』の20頁に「16. 社会的妥当性」と題して「最も大きな臨床的意義をもつと思われる若年者に用いられた場合」と若年者への臨床応用を推奨していますが、この両者の矛盾点はどのように理解すべきでしょうか。

【回答】

対象年齢は80歳未満上限79歳ですが、ご指摘の通り70歳以上の高齢者では心膜の強度が劣る可能性はあると思います。実際に70歳以上の患者が当該手術の対象となるのは特殊なケース（ワルファリン禁忌かつ狭小弁輪など）と思われませんが、対象年齢の80歳未満を70歳未満に変更いたします（上限69歳）。この年齢上限の根拠は、文献に見出すことはできませんが、申請機関において過去に69歳女性に対して行われた僧帽弁形成術で、感染によって破壊された前尖を大きく自己心膜で置換した弁が、術後10年経過した現在硬化などの変化を起こさず良好に機能している、という事実があります。

年齢別に自己心膜強度を調べる研究を計画し現在倫理委員会申請準備中があります。将来的には脱細胞化心膜の使用が考えられます。

対象年齢の変更につきましては、研究実施計画書（p. 2）、届出書（p. 22）、登録適格性確認票の該当部分を修正致しました。

4. 申請医療機関における手術の結果報告内容に大きな矛盾があります。
- ①『様式第1-1号・別紙1』の8頁中央に「申請医療機関においてはこのような患者10例に対してEMVP手術を実施しており（2011/6～2015/2）、術後平均25ヶ月（1～45ヶ月）現在、いずれにもMRは確認されていない。」と極めて優れた術後成績を示している。
- ②『文献情報』：A New Type of Mitral Valve Operation Using a Novel Stentless Mitral Valve made from Autologous Pericardium for Unrepairable Valve
では；
対象症例： June 2011 ～ October 2013
手術例数： 7例
で、UCG検査による逆流判定では、『Table II』に「Trivial」1例、「Mild」2例と報告されています。
手術時期が前者で本年2月までと長いために10例に増加したと考えられますが、何故にMR評価が異なるのでしょうか。

【回答】

研究実施計画書48ページMRの定義に記載されていますように、本研究では術後のMRは臨床的に問題となる moderate 以上を有と定義しています。従って本研究の申請書類(①)では、trivial, mildは「無し」と評価され「いずれもMRは確認されていない」という表現になります。一方学術論文では、エコーの評価をそのまま記載するのが通例であり、②では trivial1例、mild2例という記載になっています。

5. 弁膜症手術への自己心膜応用はすでに1966年から直視下手術で始まりましたが遠隔期の石灰化、肥厚などの変化により異種保存心膜の臨床応用に変化してきました。心膜保存方法の進歩により約10～15年ほどの移植後機能維持が得られています。今回の Normo 弁はシミュレーター実験ではウシ心膜弁が使用されて仮想長期機能維持が可能と評価されています。自己心膜の耐久性、可動性は異種心膜弁による実験成績と同じとする根拠は何でしょうか。

【回答】

心膜の強度については、倫理委員会の承認を得て患者から採取したヒト自己心膜と異種心膜を比較する医工学的強度試験を行い（早稲田大学研究室）、成人自己心膜の強度はゴアテクス系（人工腱索に使用されている）と同等で

ウマ心膜より強いという結果を得ています。また、無処理自己心膜は僧帽弁形成術における弁組織の補填に多用されていますが、榊原記念病院において感染性心内膜炎の1症例に用いられた自己心膜は前尖の約80%を置換する形になりましたが術後10年を超えた現在もエコーで良好な動きが確認されています。このような多くの心膜使用経験が根拠になっています。文献的根拠は研究実施計画書1.3.5に述べられています。

6. Normo 弁作成におけるデュランリングへの自己心膜縫合に6-0プロピレン糸、また、左室乳頭筋とNormo弁前後脚との縫合には4-0プロピレン糸を使用しています。過去に遠隔期再手術におけるプロピレン糸の断裂報告がありますが、今回の弁逢着部位における長期遠隔時の耐久性は如何でしょうか。

【回答】

人工腱索に用いているゴアテクス糸の断裂経験はありますが、きわめてまれであり、原因は手術中のトラウマ（物理的損傷）と考えています。僧帽弁形成や大動脈弁形成で弁の中央部分にバッチを充てるときも6-0ないし5-0プロピレン糸を多用していますが、断裂経験はありません。術後約2ヶ月の間に組織の癒合がおこり内皮細胞が縫合部表面をカバーしてくれるために強度が増すと考えています。

7. 上記照会事項5. 及び6. を考慮すると、
①予定試験期間 1年6ヶ月
②登録期間 1年
③術後6か月以内にイベント及び有害事象発生の有無は、調査期間として不十分ではないでしょうか。

【回答】

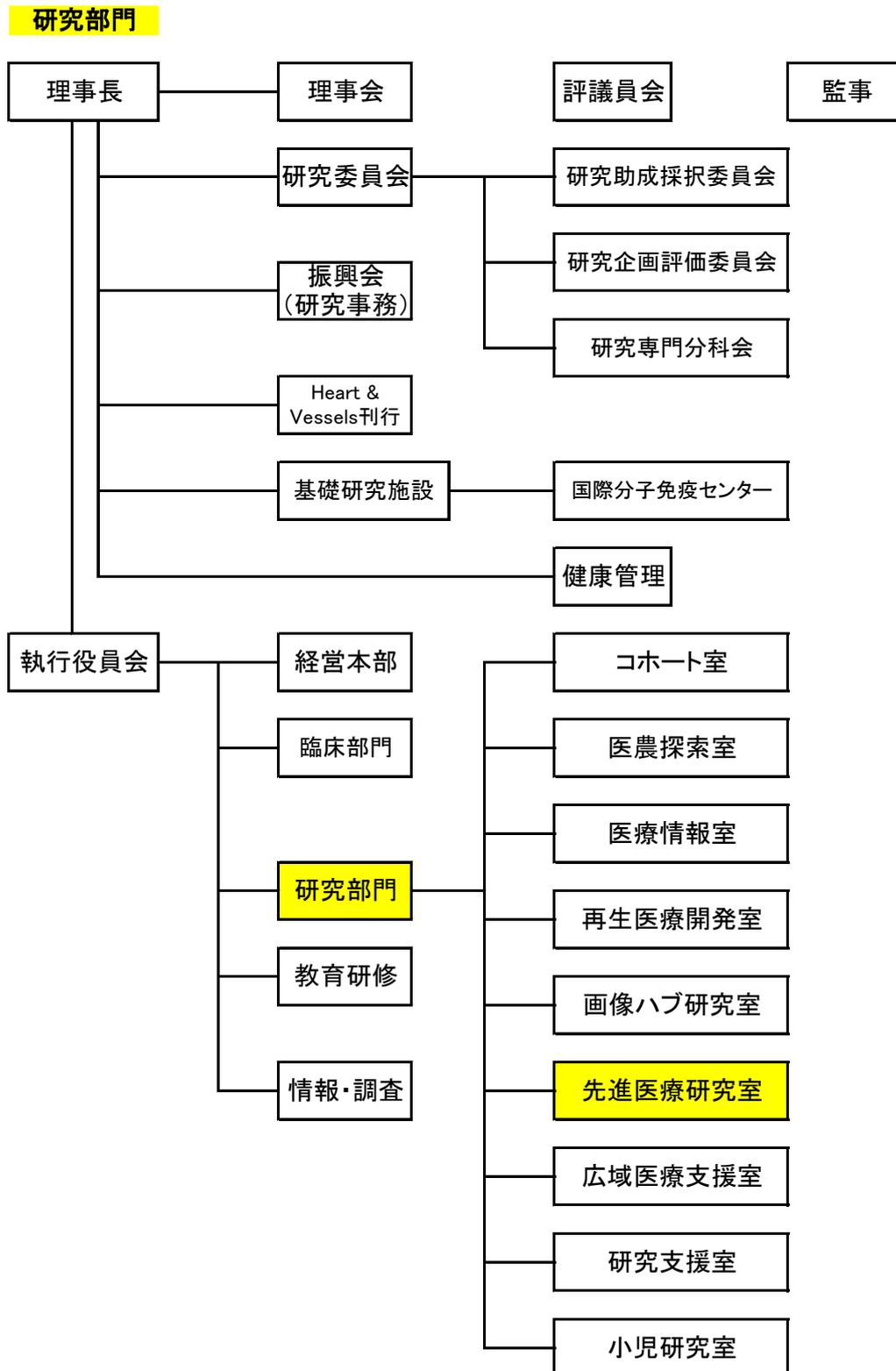
僧帽弁形成術後の組織断裂、縫合部離開などのイベントの多くは手術後急性期におこる（文献10参照）ので術後6ヶ月という調査期間は十分であると思います。

8. 外科領域ではピオクタニンの発がん性が問題になって以来、手術中の使用は最小限度にしています。極少量の使用なので問題ないと考えますが、この点、インフォームドコンセント説明時および手術時の配慮はどの様になっていますか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。心臓外科領域では以前から多用されていましたが、本手術においては使用が極めて少量（線でなく点をつけるのみ）なので問題ないと考え、EMVP 手術および先行研究例では特に説明しませんでした。

今後は、インフォームドコンセント説明時に必ずこの点を説明し、手術時においては使用を最小限とするように配慮いたします。



平成25年度に研究部門の一つとして先進医療研究室を立ち上げ、室長として加瀬川均を任命。
NORMOの研究事務局業務を行っている。

平成25年10月、平成27年1月に僧帽弁手術の海外での実情調査のために海外出張を実施。

平成27年度日本医療研究開発機構研究開発機構研究事業に

「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果」に採択され、本事業を推進しているところである。

Normo弁作成用テンプレート

図 1

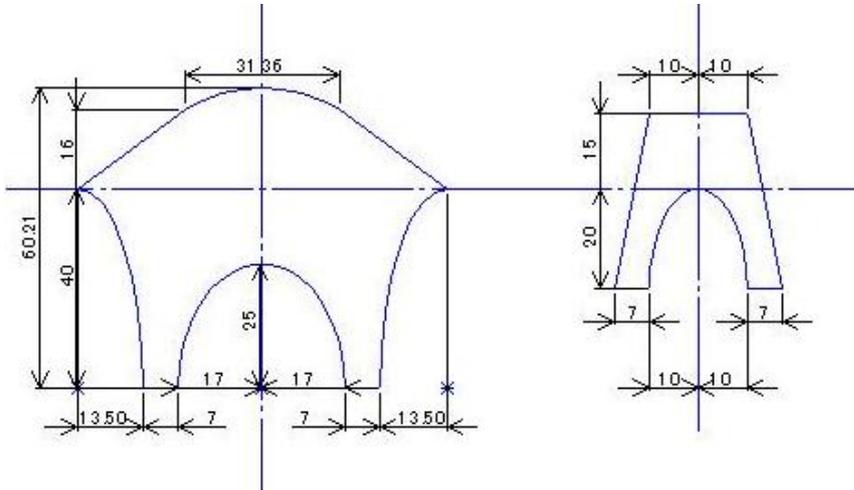


図 2



Normo弁の作成

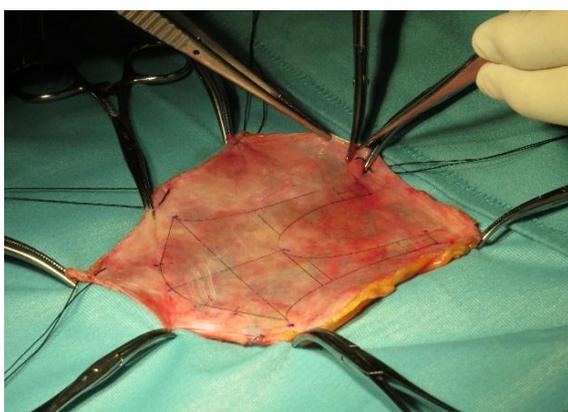
- 1) 胸骨正中切開後、心膜を採取。成人では、術前のエコー計測から大体の弁輪サイズを予想し、そのサイズのテンプレートから必要な弁葉面積の心膜を採取(27-31mm であれば 7×6 センチ大のもの 1 枚、5×6 センチ大のもの 1 枚)。(図 3)

図 3



- 2) 手術室内クリーンベンチにて僧帽弁の作成。まずリングサイズの弁テンプレート(前尖用 1 枚、後尖用 1 枚)を心膜にあて、心膜をテンプレートの形にくりぬく。(図 4)

図 4



- 3) 前尖側リング中央部に弁前尖中央部を一針縫着。心膜前尖弁葉がリングにバランスよく縫着されるためのガイドとしてテンプレート上にある約 10mm 間隔のマークにあわせて、ピオクタニンで心膜側にもマーキングする。これにあわせるように、フレキシブルリングに弁前尖心膜を 6-0 プロリン連続縫合にて縫着する。同様に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する。(図 5)

図 5



- 4) 弁輪の小さい例などで、リングの前尖部分を切除してバンド状(既存の僧帽弁形成術においてもこの方法が行われ、バンド状の人工弁輪が市販され広く用いられている)にする場合は、心膜前尖を両繊維三角部分で固定し、その間は縫合せず、あとでこの部分のリングを切除する。(図 6)

図 6

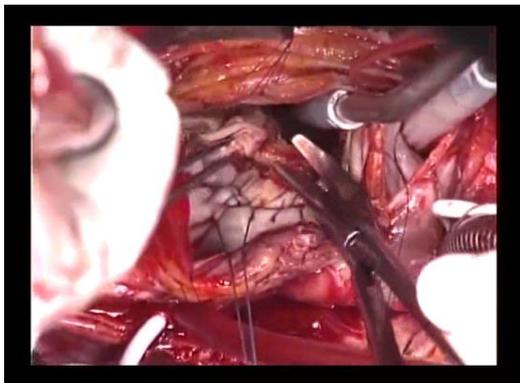


- 5) 前尖の脚と後尖の脚には、理想的接合ポイントがある。これは、シミュレータ実験の心エコー検査の解析から求めたもので、テンプレート上に線として示してある。同部を 6-0 ポリプロピレン糸で仮止めしておく。

【Normo 弁の植え込み】

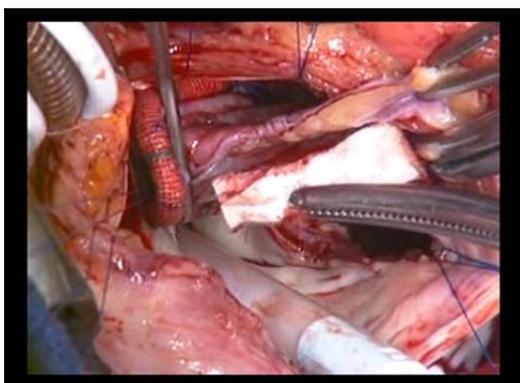
- 1) 心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。後尖中央部の弁輪に付着する腱索 (basal chorda) のみを温存。(図 7)

図 7



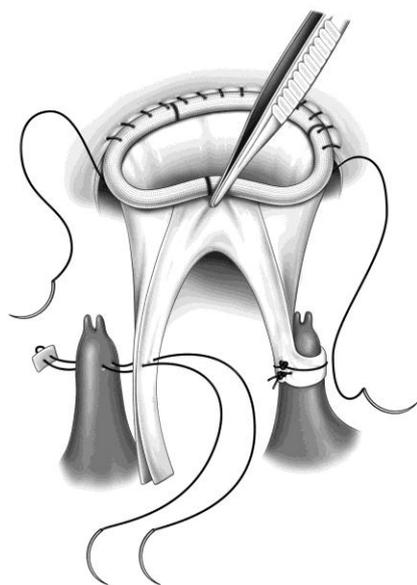
- 2) はじめに、前後一对の乳頭筋の体部に心膜パッチ付 4-0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合をかけてこれを上方に牽引し、メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を測定する。この術中実測値と術前エコー測定値から(一致しない時は実測を繰り返した後実測値を採用) Normo 弁の脚長を決定、メジャーを用いて脚に縫合固定位置をマークする。シミュレータ実験で確認された理想的な脚長は、通常の僧帽弁疾患の場合成人では 3 センチ前後である。小児の場合、年齢や術前の左室形態から理想的脚長を予測し決定する。(図8)

図 8



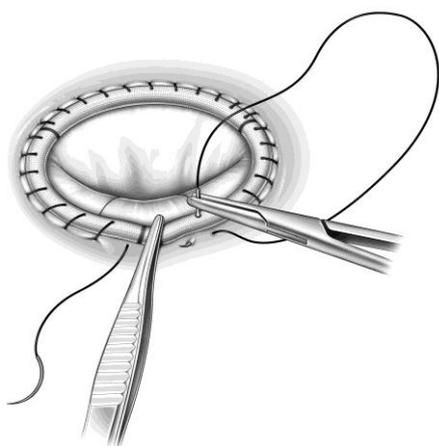
3) Normo 弁の前後 2 対の脚部を前後の乳頭筋の体部に、一對ずつマットレス(4-0 ポリプロピレン糸)縫合で縫着する。この際メジャーを用いて脚部にマークした位置を正確に固定する。また、脚部の縫着位置は乳頭筋の左室後壁側でなく中隔側とする。この後仮止めをはずす。(図 9)

図 9



4) 次に 4-0 ポリプロピレン糸を、左右の繊維三角と後尖側弁輪中央の 3 点に支持糸をかけてから、弁輪の連続縫合を前尖側-後尖側の順に行い、自己心膜弁(Normo 弁) 植え込みを終了する。(図 10)

図 10



先進医療審査の指摘事項（一色構成員）に対する回答3

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成27年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 文中に頻回に記載されているワーファリンは商品名であるため、ワルファリンと記載されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究実施計画書および先進医療実施届出書において訂正いたしました。

2. 様式3号の4. 予測される安全性情報の記載について、本手術後における予測されるイベント・有害事象の%が記載されているが、本手術の経験が2例である段階においてこれらの数字を提示する根拠について説明されたい。

【回答】

ご指摘の通りと存じます。僧帽弁形成術および置換術の経験より推測値を記載しましたが、2例の経験から予測不可能が正しいと思います。研究実施計画書（p. 43）および先進医療実施計画書（p. 9）に記載してある予測発生率を削除いたしました。

3. 様式3号の実施計画の6. 治療計画 【Normo弁の植え込み】の2)の項の記載について、「メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を計測する」とあるが、この部分の記載からは最終的には恣意的に最終判断がなされるような印象がある。従来のMVPにおいても腱索の長さの調節は行われていると思われるが、そこでも計測はされていたかどうか、もしされていなかったとすれば、計測を加えた意義について、また、心停止下に測定された計測値が拍動下での適正長となりうるかについて、併せて説明されたい。

【回答】

重要なお指摘ありがとうございました。

人工腱索再建は通常すべての腱索を置換せず、延長していない腱索を参照するので、長さを計測する必要がありませんが、本法のように4本の脚(2対)ですべての腱索を置き換える場合、この長さは重要で術前心エコーの計測値を参考にし、実際の術中計測値を重視して決定します。これは、心拍動下でも大きく変わることはありません。

この計測の重要性について様式3号の実施計画の6. 治療計画 【Normo 弁の植え込み】の2) に以下を追記いたしました。

シミュレータ実験ではこの距離をパラメータにして実験データを取得している。僧帽弁形成術と違って参照すべき正常腱索がないので(弁を切除するため)この計測は重要である。

4. 本術式は従来であれば MVR の適応となる患者群であると考えられるが、従来の MVR の適応患者のうち、SMVR が施行可能となる患者はどの程度と予想されるか説明されたい。

【回答】

現段階では自己心膜の長期耐久性が不明なため、メリットデメリットを十分理解したうえでこの手術を希望される患者となると、50%くらいと考えられますが、長期(10年以上)耐久性が良好であることがわかれば、恐らく90%以上の患者が希望されると考えられます(安全性、長期予後、生活の質の差により)。近い将来に予想される脱細胞化心膜の普及も本手術法の普及を加速すると考えられます。

5. 自己心膜切除の面積がかなり大きいことになるが、これに伴う不利益の可能性について、短期的長期的観点から説明されたい。またこれについては説明文書にも記載されることが望ましいと考える。

【回答】

自己心膜切除後、代用心膜(ゴアテックスシート)で補てんするためほとんど不利益はありませんが、不利益の可能性については、説明文書に追記いたします。

6. 心膜が予定通りに採取できないことが、術前にある程度は予想可能と思われるが、その判断について、また術中に採取できないことが判明するリスクの程度について記載されたい。

【回答】

初回手術では、採取できないことはありません。再手術で1度大きく採取し2回目の採取をおこなうことも可能（最悪横隔膜面から採取可能）ですが、質が不良な可能性があります。経験上その頻度は少ないと考えますが、その場合の選択肢として機械弁または生体弁置換をするか、術前に十分に相談しております。

7. 主要評価項目を「手術2週間後における僧帽弁逆流の有無」とされているが、生理的にも“なし”と判断される症例は少ないことを考慮すると、「有無と重症度」とすべきではないか。また、経胸壁心エコー図での評価とされているが、胸骨切開後であることを含め、症例によって描出が困難な場合があることを踏まえると、主要評価項目としては経食道心エコー図の評価のほうが正確と考えられるが、この点について検討されたい。

【回答】

評価指標および評価時期設定根拠につきましては、試験実施計画書 15-2 に詳述されています。有無というのは、0か有ではなく、moderate 以上かどうかを有無としているので、術後であっても評価は困難ではなく、経胸壁エコーのほうが安定した結果が得られると考えます。経食道心エコーはルーチンに行っている施設とそうでない施設があり、施行条件・技術の差が影響する可能性があります。

8. 様式第9号について、実施責任医師の項目に経験症例数が不要とされており、その他の要件に僧帽弁形成術20症例以上実施と記載されている。これらには実施医に関する要件がないため、心臓外科医師数の多い施設においては、全く僧帽弁形成術の経験がなくてもSMVRが施行できる可能性がある。従って、その他の要件中に、「実施医は僧帽弁形成術〇〇件以上の経験を有すること」との項目を追加されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。先進医療実施届出書様式第8-2号、9号の

施設条件に「実施医は僧帽弁形成手術通算 50 症例以上の経験を有すること」を追加いたします。

9. 術中経過食道エコー評価を行うための要件に循環器内科医が 2 名以上とあるが、本治療計画を遂行するために要件の観点からは 1 名でも可能と思われるが、いかがか。

【回答】

当該臨床研究を遂行するためには、循環器内科医は 2 名以上必要と考えます。術前術中術後の診断、定量評価などには複数の循環器内科医の確認が必要と考えております。

先進医療審査の指摘事項（田代構成員）に対する回答 4

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

説明文書の内容や項目、その他に倫理面及び指針適合性の点からいくつか、確認・修正をお願いしたい点がありますので、以下に指摘いたします。

1. 本技術が研究段階の未確立の技術であることについての正確な説明（本技術の利益と不利益に関する説明を含む）について：

「1 研究目的」の1段落目の最後の文章に見られるように、全体的に本技術による治療上の利益が確定的なものであるかのような記載が目立ちます。これまでの実績から概ね有望な医療技術であることには賛同いたしますが、あくまでも現在は研究段階の技術であり、今回は「評価のための研究」として実施されることが正確に患者に伝わるように全般的に記載を再度ご確認ください。具体的には以下の箇所の修正をご検討ください。

- ① 2頁 上から9行目：「この特長によって、……出来ます」→「出来ると期待されています」等に修正ください
- ② 2頁 上から13行目：「全員元気に生活されています」→このように単純化して書くことは患者に誤解を与えるのではないのでしょうか。大きな有害事象が起こっていないこと、短期的には良い効果があった程度の記載にとどめるべきではないかと思えます。6頁にあるように、小児での再手術例を含めて慎重に説明すべきことだと思います。
- ③ 2頁 上から18行目：「新しい手術法として公に認知され」→本技術は今後研究として実施され、安全性・有効性が評価される段階であり、このような書き方は患者に誤解を与えるものだと思います。
- ④ 7頁：下から4頁目：「良い効果をもたらします」→利益について確定的な書き方をするのは慎むべきだと思います。「もたらすことが期待されます」「もたらす可能性があります」といった「見込み」を含む表現に変更ください。
- ⑤ 8頁：「弁の劣化」に関する説明→本技術の長期的な評価がまだ行われておらず、耐久性について未知の要素があることが明確に書かれていないように思われます。この点については、併せてご提出いただいた過去の文献（『人工臓器』41巻3号）で研究代表者自身が「耐久性の実績がないことが欠点」であ

り、「このことを十分理解したうえで、この弁による手術を希望する患者のみが対象となる」と述べられている点からしても、果たして十分な説明と言えるのか疑問に感じました。本技術が未確立の医療技術であることを踏まえ、再度十分に説明しておくべき研究対象者のリスクや負担が無いかご確認ください。

- ⑥なお上記の④と⑤に関連して、全体的に利益・不利益のセクションでは本技術と既存の置換術（人工弁、生体弁）のメリット・デメリットの記載が複雑で、容易に理解することが困難だと思われます。もし可能であれば、これらを一覧表にまとめ、それぞれのメリット・デメリットが直観的に分かるような説明方法をご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘に従い下記のように修正いたしました。

1. 同意説明文書 2頁 上から9行目：「この特長によって、……出来ます」
→「この特徴によって、・・・出来ると期待されています」
2. 同意説明文書 2頁 上から12行目
「国内でこれまで僧帽弁形成が困難と考えられる12人に行われましたが、逆流の発生が非常に少なくワーファリン服用も不要であり、全員元気に生活されています。」
→「国内でこれまで僧帽弁形成が困難と考えられる12人に行われましたが、12人ともこの手術によって強い逆流が消失ないし軽度の残存のみという良い結果が得られました。逆流の発生が非常に少なくワーファリン服用も不要であり、まだ4年という短い期間ですがこれまでのところ概ね良好な経過であります。」
3. 同意説明文書 2頁 上から18行目
「新しい手術法として公に認知され」 → 削除いたしました。
4. 同意説明文書 7頁 上から18行目
良い効果をもたらします。→良い効果をもたらすことが期待されます。
5. 同意説明文書 8頁：「弁の劣化」に関する説明を耐久性についての未知の要素を強調する形で下記のように書き換えました。
→「この方法の最大の欠点は、新しい手術法であるため耐久性がわからないことです。拡大僧帽弁形成術として臨床研究が始まってからま

だ4年しかたっていない。従って自己心膜で作成した弁の劣化がいつごろからおきるか、については自己心膜を使用した僧帽弁形成術の経験から推測するしかありません。

これまでの僧帽弁形成術の経験では、多くの場合弁を補てんする形で用いられた自己の心臓の膜は、手術後10年くらいの間大きな変化はおきません。基本的には人間にとって異物である動物の組織を用いるよりも、自己組織を用いる方が変性が少なく長持ちすることが期待されていますが、動物の組織（ブタやウシ）を用いた従来の生体弁でも、個人差が大きく、自己心膜を用いたこの手術も、10年前後あるいはもっと早く取り換えが必要なレベルまで劣化（おもに石灰化）が進む可能性があります。ただし、弁の劣化は緩やかに進行するので、従来の生体弁同様、手術後定期的に診察、エコー検査を受けることにより、多くの場合取り換えの手術は予定手術として安全に行われます。また、現在も石灰化を起こしにくい心膜の研究は進んでおり、次回の手術時にはさらに劣化のおこりにくい心膜を使用できる可能性があります。

万が一、以上の様な患者さんにとって不利益となる事象が発生した場合においても、医学的に適切な手段で可能な限りの手を尽くします。

6. p.7に新たに「6）手術方法の比較」として表を挿入いたしました。

2. 本技術の位置づけに関する説明文書と研究計画書の不一致について：

おそらくは研究計画書の変更が反映されていないことが原因かと推察いたしますが、本技術の位置づけについて、説明文書と研究計画書で不一致があるように思われます。

具体的に述べますと、説明文書では「1.3）僧帽弁の病気に対する手術」（4頁）として、弁形成術と人工弁置換術の2種類が並列的に標準治療として説明されており、この両者に対する新規治療として本技術が位置付けられているように読めます（続くセクションでは「弁形成術ができない場合に人工弁」とも書かれてはいるのですが、少なくとも「僧帽弁の病気に対する手術」の箇所の説明は並列になっています）。実際、これに対応するように、「6. その他の治療法」（8頁）の箇所では本技術を選択しない場合には「人工弁あるいは生体弁の置換術、または僧帽弁形成術で治療します」と書かれており、これは並列を前提にしているように思えます。同様に、「不利益」の「手術方法の変更」の箇所にも、修復不能と判断されると「人工弁置換術、または弁形

成術」と書かれています。

しかしその一方で、研究計画書では、そもそも対象が「僧帽弁形成術 (MVP) 困難あるいは不適當の僧帽弁閉鎖不全症を対象」(9 頁) と明記されており、ここでは弁形成術と人工弁置換術は並列の治療ではなく、前者の形成術が優先され、あくまでも今回の新規治療は後者の置換術に代わる新規治療法という位置づけとされています。しかしもしそうだとすれば、説明文書にあるように本技術を選択しない患者に「弁形成術を行う」という選択肢を示すことの意味が良く理解できません(そもそも、それができない患者が対象のはずではないでしょうか)。

以上の点を踏まえ、研究計画書の記載が正しい場合には、説明文書の「1. 3) 僧帽弁の病気に対する手術」及び「6. その他の治療法」等の関係する箇所については、本技術の位置づけ(あくまでも弁形成ができない患者を対象に既存の置換術に代わって実施されるもの) 正確に伝わるよう全面的な修正をお願いしたいと思います。

【回答】

本研究の対象はご指摘の通り弁形成困難あるいは不適當な僧帽弁閉鎖不全患者ですが、困難の意味は、形成することはできても有意な逆流が残存し早期に増大することが予想される、ということであります。従って、例えば術後 5 年くらいで moderateMR になり、10 年前後で severeMR になることが予想される場合には、患者さんに MVR をお勧めするのが一般的と思いますが、若年女性で拳児希望の方など、困難でもとりあえず今回の手術は弁形成を希望される、というケースの発生が予想されます(実際 EMVP 手術 12 例目の方は、自己心膜が十分とれない場合は既存の人工弁でなく、弁形成術を希望されました)。このような場合を想定して、6. その他の治療法には選択肢として弁形成術を残しました。

ご指摘の内容を反映すべく説明文書を下記の如く修正いたしました。

1. 同意説明文書 4 頁 弁形成術、僧帽弁置換術という 2 つの選択肢をどのように選択するか理解しやすくするため説明文(下記)を追加しました。

弁形成が可能で十分な効果が期待される場合は弁形成術が優先され、弁形成が困難あるいは十分な効果が期待できない場合は、機械弁または生体弁を用いた人工弁置換術を用いる、というのが一般的であります。

2. 同意説明文書 3-4 頁には対象外である僧帽弁狭窄に関する記載と図が残っていたので(申し訳ありません)これを削除しました。

3. 患者の適格基準に関する記載の欠落について：

2. の指摘事項とも関係しますが、本説明文書には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で求められている「⑤研究対象者として選定された理由」の記載が見当たらないように思われます。

特に本試験に関して言えば「既存の弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者」（具体的には2グループ）が対象である点をわかりやすい表現で説明文書に盛り込むことは必須だと思います。この点、現在では「3 研究方法・研究協力事項・参加予定人数」の箇所に「僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠な患者」とのみ記載されており、このままでは不十分だと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書の該当部分をわかりやすく修正いたしました。

同意説明文書 7頁

僧帽弁閉鎖不全症、感染性心膜炎、先天性僧帽弁閉鎖不全症、心内膜欠損症などの診断に対して僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠である患者さんが対象となります。研究にご同意いただいた場合、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術を受けていただきます。

→ 僧帽弁閉鎖不全症の診断に対して僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠である患者さんの中で、僧帽弁形成術を行ってもすぐに逆流が再発するなど十分な効果が得られないと考えられる患者さん（具体的には 1. 僧帽弁形成後6ヶ月以上経過した再手術適応のかた 2. 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁前尖および後尖におよぶかた）が対象となります。研究にご同意いただいた場合、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術を受けていただきます。

4. 問い合わせ先について：

研究者以外に患者が相談できる窓口はないのでしょうか。もしありましたら追記して頂いたほうが良いかと思えます。

【回答】

榊原記念病院の臨床試験支援室とし、同意説明文書（p. 11）に追記いたしました。

5. 以下では、説明文書以外に確認・修正をお願いしたい点について述べます。

1) 研究実施期間についての確認（研究計画書 20 頁）：

1. の⑤で指摘した点とも関わりますが、本技術の長期耐久性についてフォローアップ調査はしないという理解でよろしいでしょうか。

2) 代諾の規定の追記の必要性（研究計画書 24 頁）：

本試験において、16 歳以上の未成年を対象とすることは技術の特長から考えると妥当性があるように思いましたが、その場合「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 13 の 1(1)アの規定に従い、「代諾者の選定方針」を明記ください。

3) 研究資金の明確化：

本試験の実施に際しては、治療費の一部や外部のデータセンターへの委託などに際して、少なからぬ費用が発生していると考えられますが、その資金源が必ずしも明確に記載されていないように思います。例えば、研究計画書の 55 頁には「委託研究開発費」と書かれており、57 頁には「公的研究費の支援」と書かれていますが、これらは具体的には何を指しているのでしょうか。研究の透明性の確保という観点のみならず、研究の実施可能性という観点からもやや不安を覚えますので、具体的にどの程度の費用がかかることになっており、どのようにそれが賄われることになるのかをご説明いただければと思います。

【回答】

1) 本研究の総研究期間は 1 年半ですが、通常の外科学治療の予後調査同様、本技術の科学的学術的調査は施設としても研究会としても長期的に継続いたします。

2) ご指摘ありがとうございます。研究実施計画書 25 ページに代諾者の選定方針として下記一文を追記いたしました。

→代諾者とは、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが

正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者とする。

3) 重要なお指摘ありがとうございます。

研究費は「国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費」でございます。平成 27 年度の委託研究費は 31,700,000 円です。平成 28 年度、29 年度の額は未定です。

先進医療届出書様式 5 号に記載されていますように、先進医療費は、本手術特有の手術手技料(弁作成に要する材料費、人件費を含む)で 1,020,097 円です。このうち研究費からの負担は 570,000 円で平成 27 年度中に 10 例実施すると、5,700,000 円が必要になり、平成 28 年度には 15 例実施すると 8,550,000 円が必要になります。外注データセンターとの契約は終了しておりませんが、年間 9,000,000 円前後であります。その他の主な予算の内訳(年間予算)は、人件費・謝金(約 8,200,000 円)、旅費(約 1,100,000 円)、物品費(500,000 円)です。

上記研究費によって十分賄えると考えております。

ご指摘に従い、研究実施計画書 57 および 59 頁に追記(下線部分)いたしました。

①研究実施計画書 57 頁

自己負担(約 450,000 円)と委託研究開発費(国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費)でまかなう。

②研究実施計画書 59 頁

、、、その他、研究結果の記録・解析・管理には研究資金を必要とするが、その資金は「国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費」によってまかなう予定であり、

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答5

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 僧帽弁閉鎖不全症に対する外科治療、特に僧帽弁置換術の歴史として、既に1960～70年代から機械弁として形状的にはボール型弁からディスク型弁に、素材としてはシリコンからパイロライトカーボンへと開発・臨床応用が進められている。一方、同時期に生体組織として自己心膜、あるいはウシ心膜などを用いた生体弁が開発された。しかし、1984年にButterworths社（英国）から出版された『Recent Progress in Mitral Valve Surgery』（Duran C.ら著）の第17章「Current status of the pericardial xenograft valve」の中には、ウシ心膜弁を開発した当事者、Ionescu MI氏が患者自身の自己心膜弁では個々に厚さ・柔軟性にムラが生じ安定性に欠けたため異種心膜による生体弁使用に進んだと記載されている。

今回の先進医療届出書の「概要図」に提示された『3. 自己心膜を弁輪形成用リングに縫着』写真をみても、心膜の肥厚は著明と思われ、上記専門書内の論文と同様に患者間の個人差による生体弁機能にばらつきが出る頻度が高いと推測される。

さらに多施設における共同実施医療のため、手術中に製作する心膜弁に製造者の違いによる誤差がさらに上乘せされ、遠隔期心膜弁機能に影響すると予測することは容易である。

この懸念を解決、あるいは回避する為の試験計画上の取り組みについて詳説されたい。

【回答】

重要なご指摘ありがとうございました。自己心膜の強度については、すでに医工学的検討を実施し、成人自己心膜は人工腱索として使用されているePTFE系と同等で異種心膜（ウマ）より強い、という結果を得ておりますが、さらに症例を増やし年齢別の比較をする研究計画を立て現在倫理委員会に申請準備中であり、術者の違いによる弁の機能差につきましては、僧帽弁形成術において回避できないことではありますが、本技術につきましては2013年に開催された研究会トレーニングセミナーにおいて、作成経験のない参加

者（心臓血管外科専門医）により作られた弁を回収し、早稲田大学研究施設にて循環シミュレータを用いて分析したところ、300以上の作成経験をもつ研究代表者のデータと有意差がないという結果が得られました。本研究は、臨床研究協力医療機関で行われる際も、プロクターの指導下に行われますので、心配は少ないと存じます。

自己心膜製の弁の厚みについてですが、実験で用いている異種心膜より厚いものの、実際の僧帽弁の厚みと似ており、そのことが逆流が少ない理由と推察しております。将来脱細胞化心膜などが使用可能になれば、ムラの心配は解消されると期待しております（製品化計画中）。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答6

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月9日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

外科医にあつては、新術式を企画する時は特に詳細な手術スケッチや手術写真で理解し易く提案すべきです。今回の申請書における『Normo 弁作成図』および『植え込み』説明分には不十分な点が多いと同時に両者の間に矛盾点が存在します。

1. 提出された『Normo 弁の作成画』について

頁1：上段 「図1」

前尖・後尖などの解剖学的名称記載がありません。

また、左右の『テンプレート』と言われる図の間に水平に直線が記入されていますが、この水準線が新たな「僧帽弁」の接合面を示すのでしょうか？

4頁では成人での『脚長は3センチ前後』と記載されていますが、指摘した水準線下の長さはこの2種類のテンプレートでは両者の長さが右：40mm・左：20mmと異なります。

Normo 弁を理解する上で当作成画は極めて重要ですので、一般手術書のように詳細な作成画を手順に沿って製作して下さい（例えば立体的な位置関係を明らかにする完成図などを含む）。

無論、記載されている数字に関しても『単位』を付記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。説明図および説明文が不十分であったのでこれを全面的に作成し直し理解しやすいものにいたしました。

設計図「Normo 弁の作成 1. 研究」図1の水平線の☆印の高さのものは、仮固定点のレベルを表します。植え込み前にこのレベルで前後尖の脚部を仮固定（脚固定後に切る）しておくことにより適正な接合の再現性が高くなります。

適性な脚長についての記載は、「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」図10右図の弁閉鎖位をご覧くださいますとわかるように、弁輪平面から乳頭筋固定部までの距離になります。仮固定点は弁輪平面よりも低い位置になります

(Normo 弁の作成 1. 研究 図 7)

2. シミュレーター用の Normo 弁・後尖について

頁 1 : 下段「図 2」

デュランリングにウシ心膜を逢着してシミュレーター実験に使用した Normo 弁と思われますが、実際に臨床例で使用する弁の作成画および説明文中には存在しない縫合糸が後尖部分を 3 等分した部位に見られるのでしょうか。あるいは実験中の弁逆流に対する『追加縫合』なののでしょうか？

【回答】

図 2 は 差し替えた新たな説明図からは削除されていますが、この写真はテンプレート（前尖用）を心膜にあて、テンプレート外縁に沿ってはさみで心膜を切離しているところです。追加縫合ではありません。

3. テンプレートへの固定張力について

頁 2 : 下段「図 4」

鉗子で多方向に牽引・固定していますが、この時、切り出した心膜に対して何らかの張力を掛けているのでしょうか？ 移植後、左室収縮期圧で閉鎖する安定した弁機能維持のためにも必要と思われますが如何でしょうか。

【回答】

図 4 は 差し替えた新たな説明図からは削除されていますが、これは張力をかけているのではなく、完成した形態を観察しているところです。長年にわたるシミュレーター実験により、良い形態が得られれば良い機能が得られることが明らかになっております。

4. デュランリングへの心膜逢着について

頁 3 : 上段「図 5」

説明文では『同時に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する（図 5）』とありますが、先に縫着した『心膜前尖』はどこに有るのでしょうか？

新たな弁として申請されるなら、作成画と同様に実際の Normo 弁作成写真も手順に添って詳細に描写して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」を新たに作成し実際の写真をいれました。

5. 乳頭筋への縫着について

頁5：上段「図9」

ここでは左室乳頭筋への縫着方法が記載されています。

①乳頭筋への縫合中ですが、デュランリングの一部が既に僧帽弁輪に連続縫合されていますが、申請書にある『実験計画書』28頁「8.3.2. Normo 弁の植え込み」の内容と大きく異なっています。

手術術式は共同研究施設と共有する重要な書類ですので、手順に沿って作画すべきです。

②乳頭筋への縫合図を見ると、既に質問（1）で指摘した前尖の脚長と後尖の脚長の違いが『図9』の左側乳頭筋に縫合されんとしている2枚の心膜で形成される『脚』では揃った長さになっています。何故でしょうか？

③乳頭筋への縫着と補強について、図9および頁5：下段の左図を見ると、乳頭筋への縫着後には4-0 プロピレン糸の下に乳頭筋全周に渡って繊維組織が見られます。これは Normo 弁の一部を利用して乳頭筋に巻き付けているのでしょうか？すると先の②の指摘にあるようにテンプレートにて作成した Normo 弁の前尖・後尖間の脚長差異が問題になってきます。

【回答】

- ① ご指摘の通り、図が間違っておりました。これは拡大弁形成術の初期に行っていた弁輪縫合（前）を先に行う方法の図で、この方法では脚部の固定がやりにくいため、その後先に脚の固定をするよう変更しました。研究実施計画書28頁8.3.2.の記載が正しい記載です。失礼いたしました。新たに作成した「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」の図7をご覧ください。
- ② ③ 実際に乳頭筋に固定される箇所は仮固定点から1センチ前後下であることが多く、脚部はかなり余ります（特に後尖）。この部分を乳頭筋に巻き付けて補強しております。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答7

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月9日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
先進医療研究室室長
加瀬川 均

1. 『Normo 弁の作成画』から見た Normo 弁の前尖・後尖形状について

提出された作成図のシミュレーター用完成写真を「照会7 別添図③」上段に示した。この図では Carpentie の僧帽弁形成手術書「別紙：Carpentier の僧帽弁形成術書（2010年刊）（赤ワク記入後）」の『本文 30 頁』の赤ワク内に記載されている解剖学的特徴

- ① 弁輪円周における比率は前尖 $1/3$ 、後尖 $2/3$
- ② 弁輪面における面積 前尖 \approx 後尖

しかし、今回の Normo 弁ではこれらの解剖学的特徴とは不一致です。

【回答】

ご指摘の通りです。正常僧帽弁の解剖に沿った弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者を対象とした本手術は、逆流の制御を最優先するために、正常の解剖を犠牲にして最も逆流のおきやすい両交連部を深い折りたたみ構造にしています。そのため、前尖が非常に大きく後尖が小さくなっています。

2. Normo 弁の可動領域について

「照会7 別添図③」下段にモノクロ図に下行した上で Normo 弁交連部間に破線を挿入しました。基本的に Normo 弁の開閉はこれらの交連部を中心に開閉します。するとやや楕円形の弁輪において『交連部間の直線』がほぼ弁口面積を2分しており、この影響で前尖はその中央部分が弁帆部 $1/2$ の線上でしか左室側に開閉しないことが容易に推定されます。

この現象はタオルの水を払い落とす時を考えると容易に理解できます。タオルの中央を把持しながら水を払うと、把持部分からタオル先端までの水は落とせますが残りの部分の水は付着したままです。一方、タオルの先端を把持してタオルを大きく払うとタオル全体は大きく動き水は散り落ちます。

これらの動きから考えられることは、Normo 弁においては手術直後から移植された Normo 弁の弁口面積が弁輪径から予定された面積が確保されていな

いことが推測されます。

【回答】

「Normo 弁の作成 1. 研究」図 8 をご覧ください。右上図で Normo 弁の前尖は 1/2 ではなく、前方に十分開いていることがわかります。また図 9、図 10 はシミュレータ実験でフローパターンが機械弁と類似しており、開放能は機械弁より良好であることが示されています。

3. 正常な僧帽弁の形状と前尖機能について

上記の Carpentier の僧帽弁形成手術書（2010 年刊）を遡ること 34 年前に Carpentier 氏は成書『The Mitral Valve (D Kalmanson 編, 1976 年刊)』の中で「第 7 章：Pathology of the Mitral Valve」を分担執筆し、既に手術書と同じ考えを僧帽弁について記載しています。Normo 弁の形状、特に交連部の縫着位置による前尖機能の制限が発生することを再検討する必要があると考えます。

【回答】

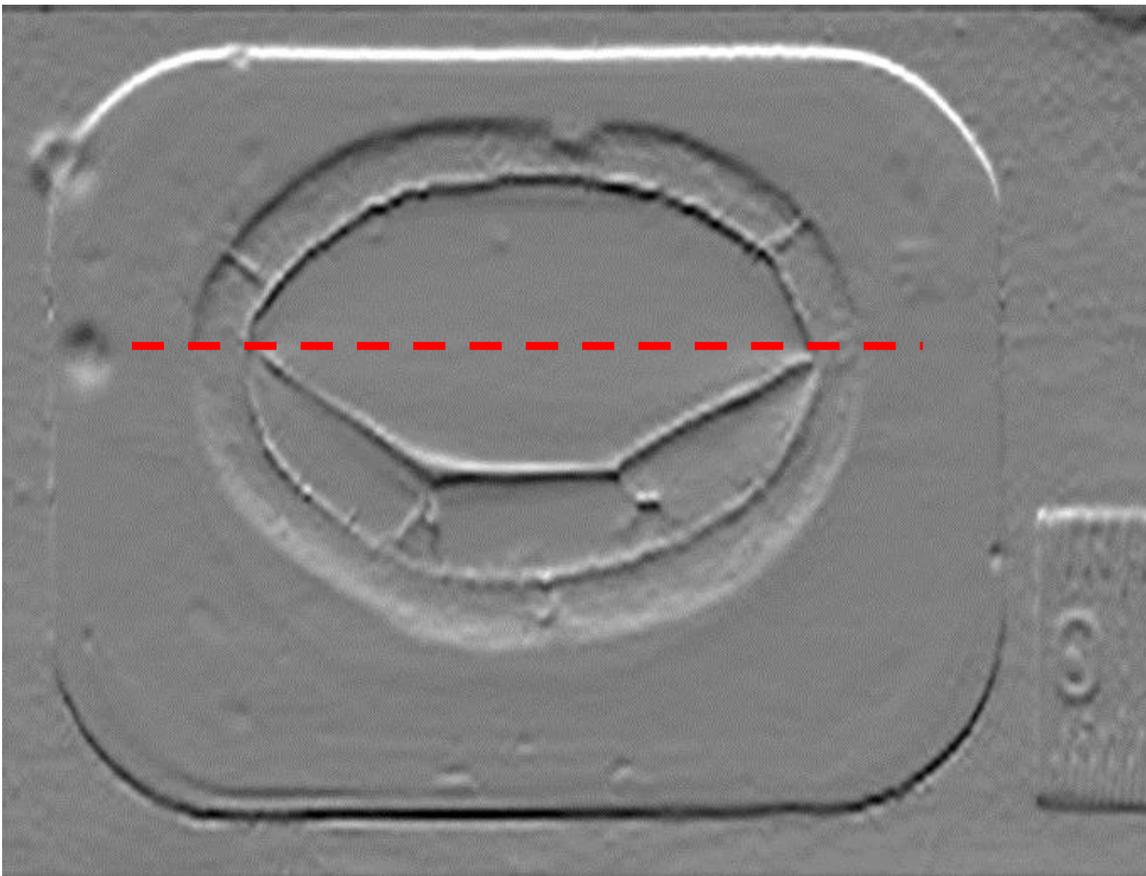
重要なお指摘ありがとうございます。この弁の交連部は正常の位置の交連部でおりたたみ構造になっておりますので縫着はされません。おそらく前尖と後尖の間(正常の P2 の両端)のことを交連といわれているものと思いますが、ご指摘の通り縫着位置を中央よりに (P2 を小さく) していくと、開放能が低下することが実験でも確認されていますので、縫着位置を正確にすることをトレーニングセミナーでも強調しております。

また逆に縫着位置を左右に離して (P2 の幅を大きく) していくと MR が発生しやすくなります。過去 10 年以上にわたってデザインについては検討を繰り返し、MR の制御を最優先しつつ (臨床上の必要性により)、開放能を温存するこの 2 つのバランスが最適と考えられたものがこの形態であります。しかし、現在も開放能をさらに良くできないかという探究は継続しております。

1. シミュレーター用の Normo 弁



2. 上写真のモノクロ画と前尖の屈曲可動境界線



Normo弁の作成

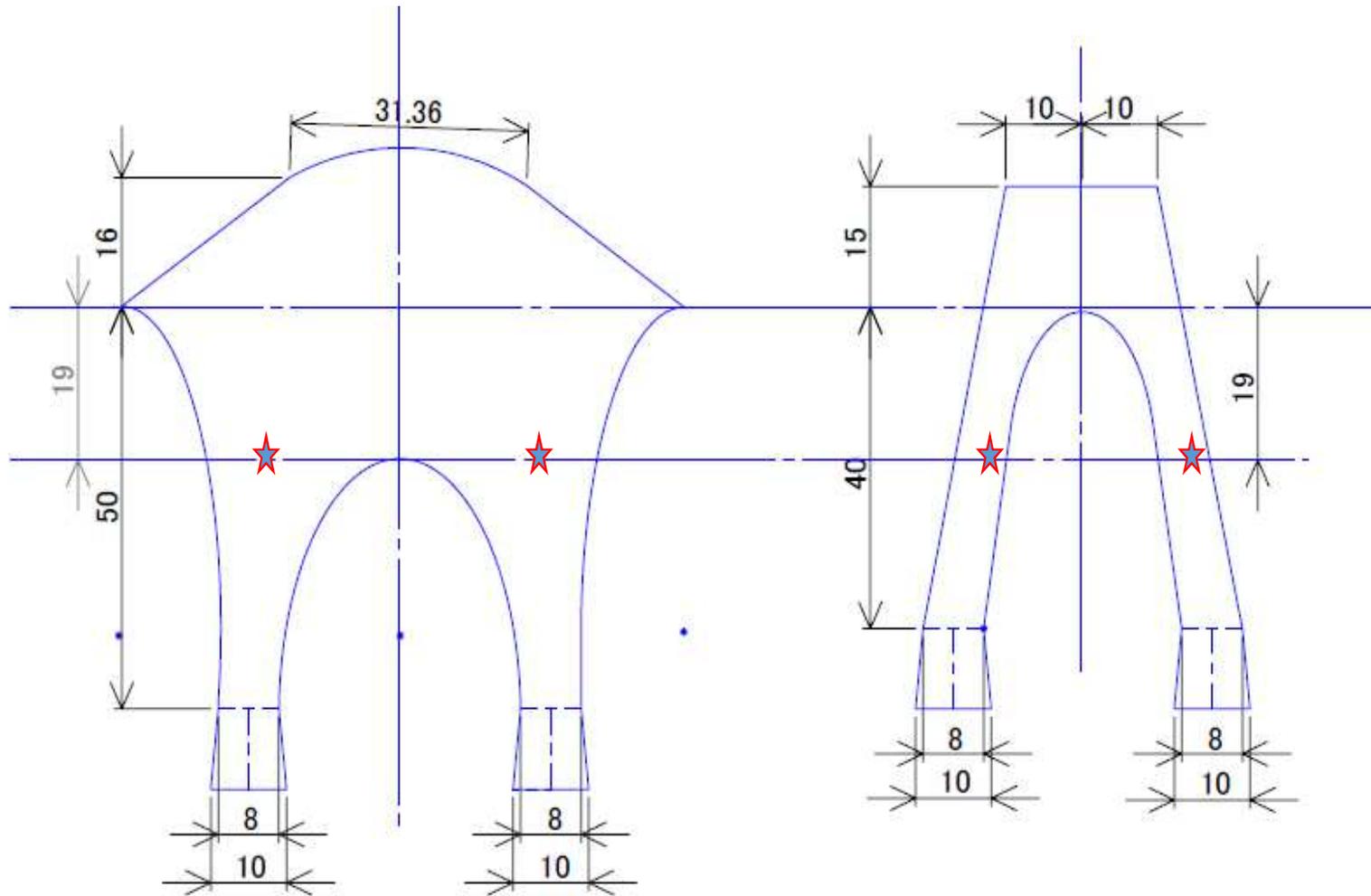
1. 研究

研究室における作成とシミュレータを用いた評価

前尖用

後尖用

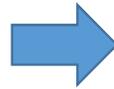
Normoの作成1 研究 図1

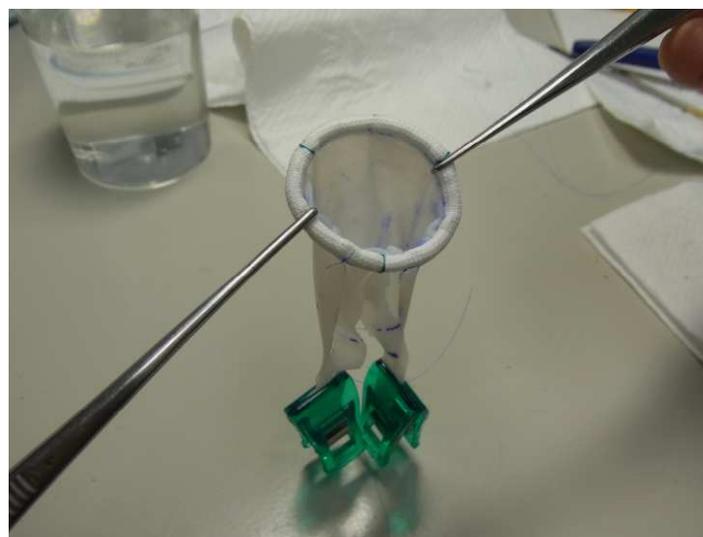
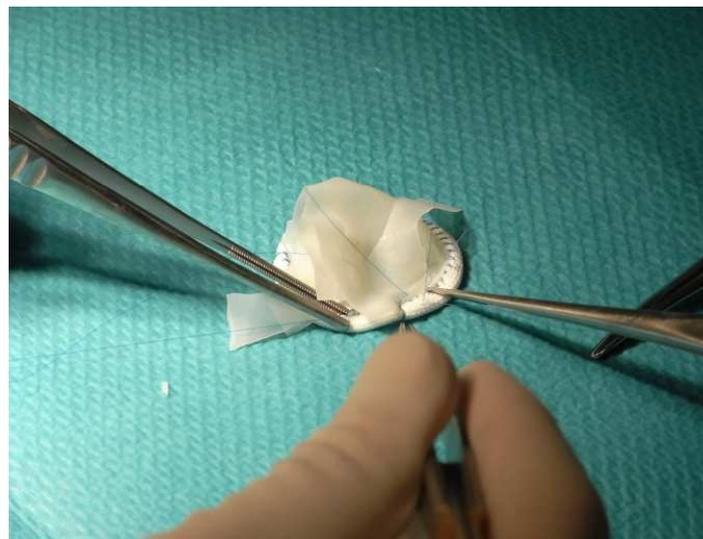
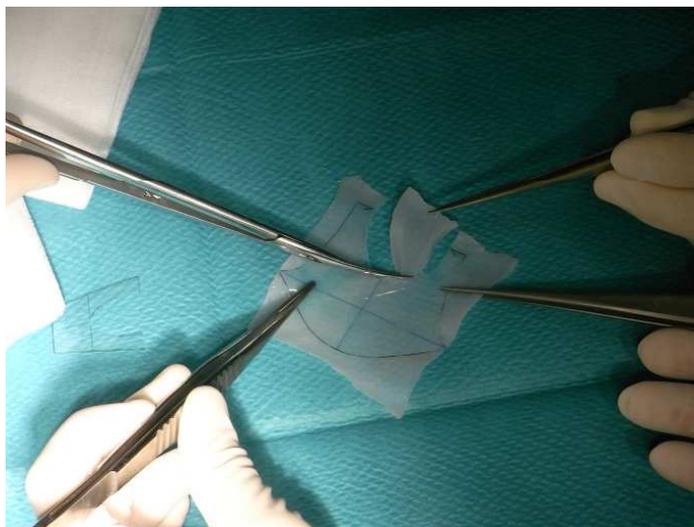


単位mm

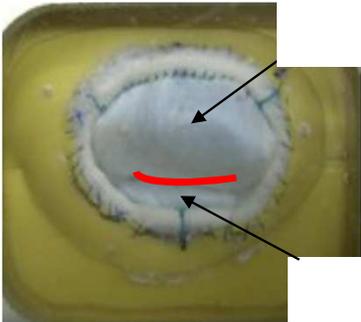
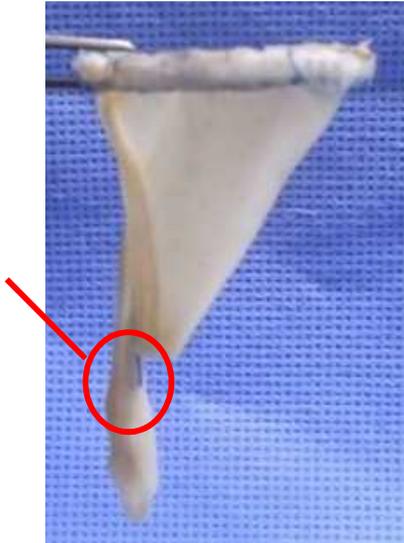
★ 假固定点

異種心膜による Normo弁の作成 (研究室)

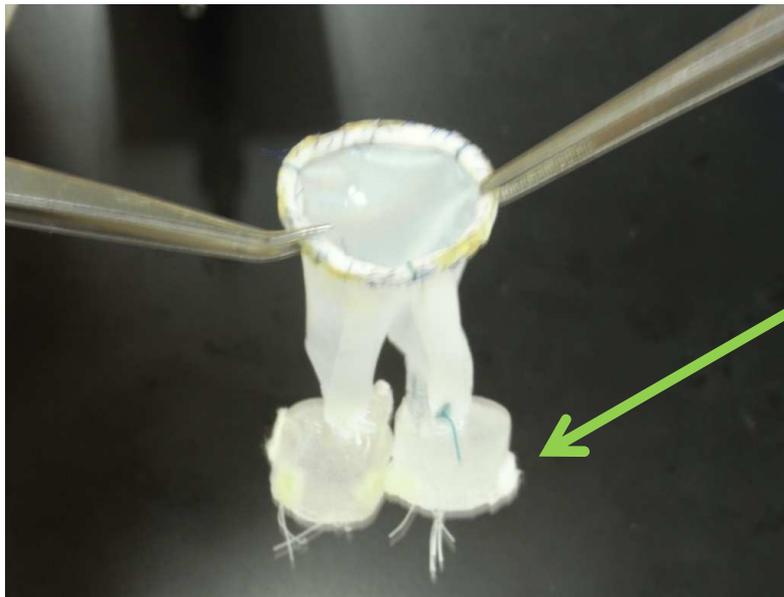




Temporary fixation for ideal coapation line

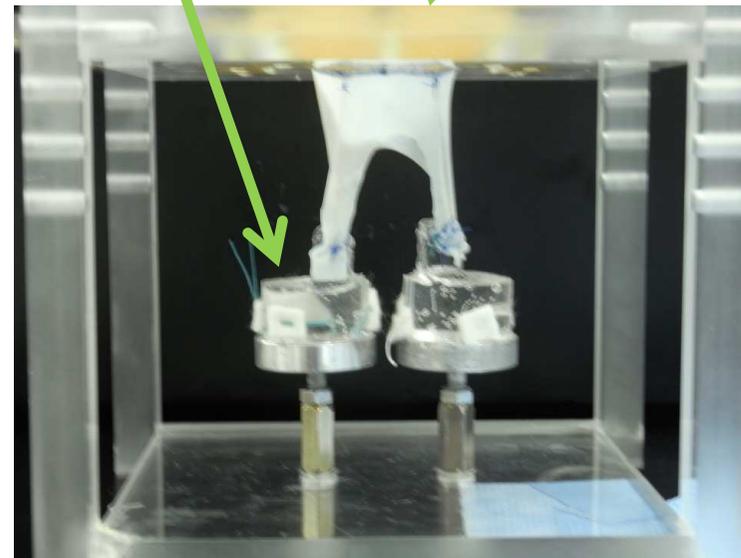


ステントレス僧帽弁 Normo

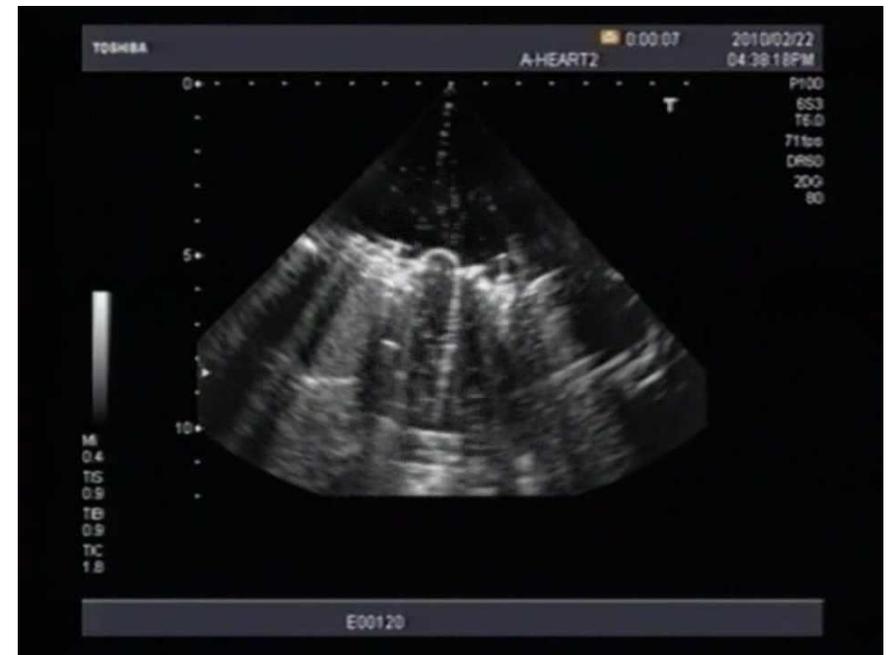
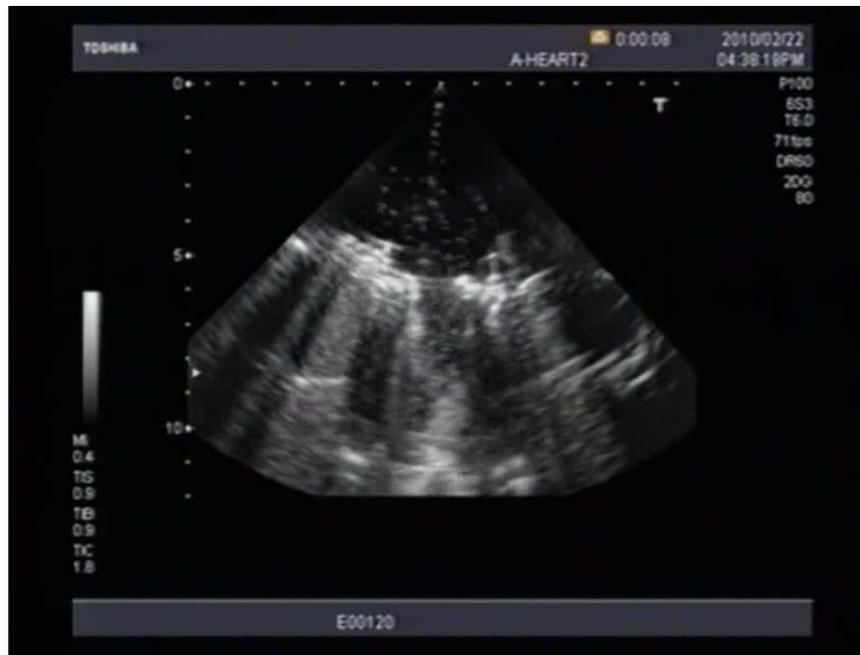


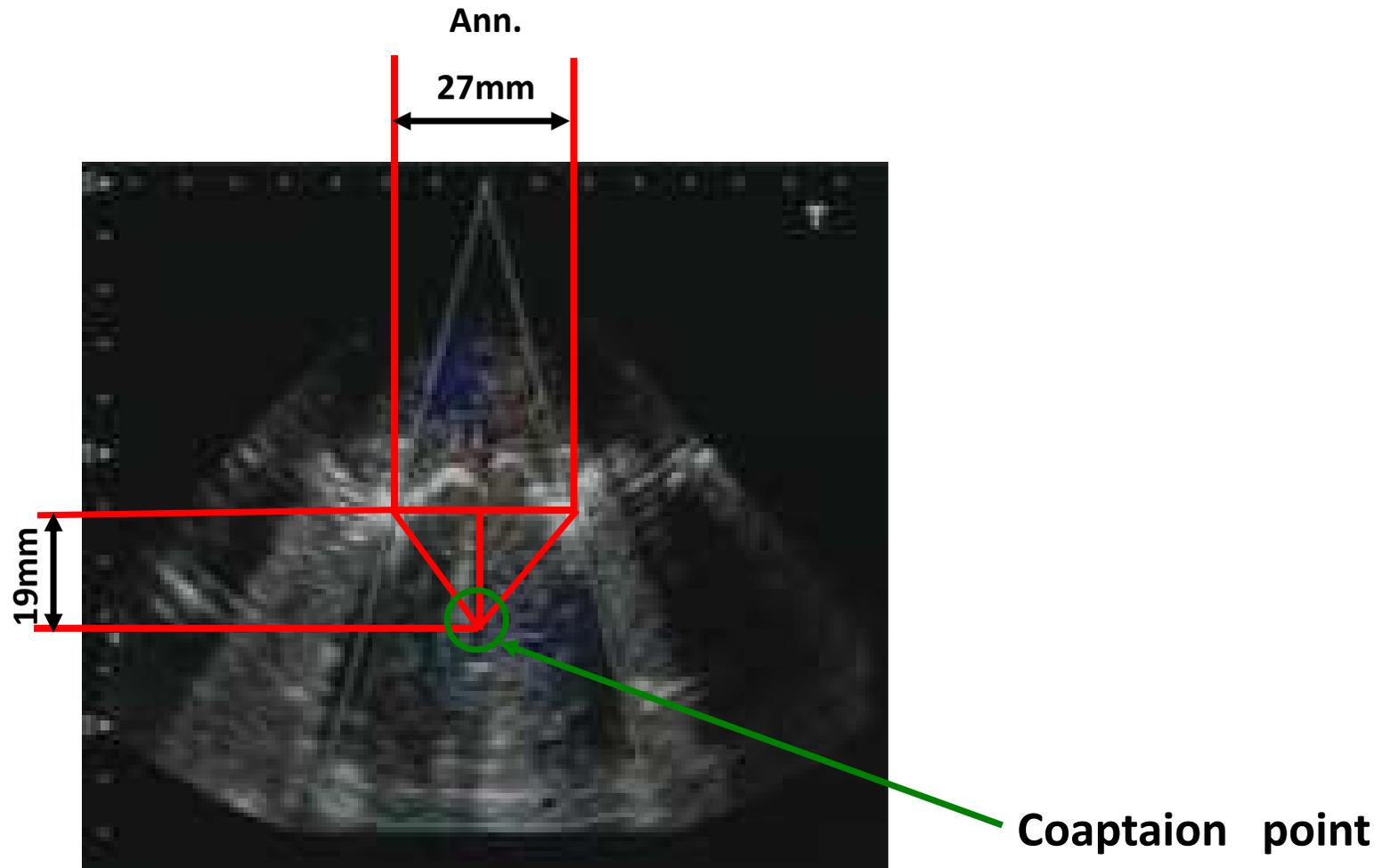
人工乳頭筋

人工弁輪



弁輪—左室の連続性





シミュレータで確認されたNormo弁の良好な挙動 Normoの作成1 研究 図8

収縮期 - 弁閉鎖

拡張期 - 弁開放

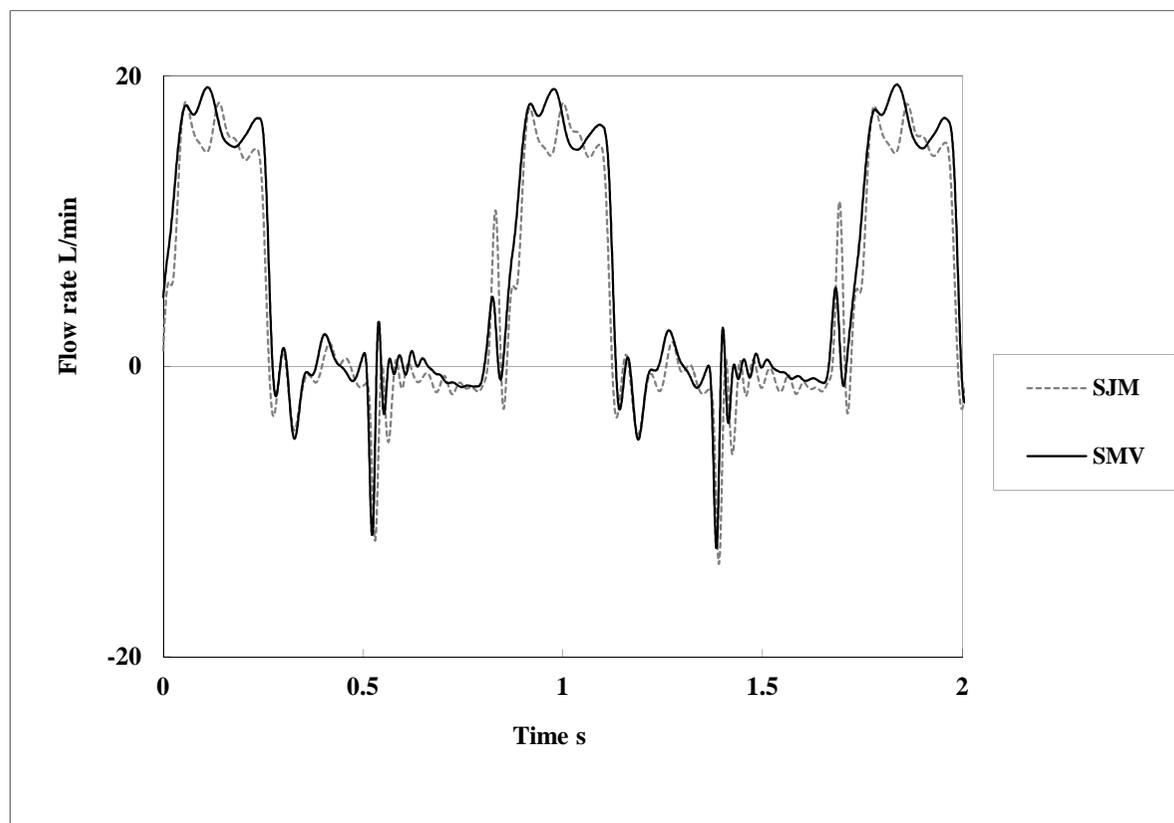
Normo弁



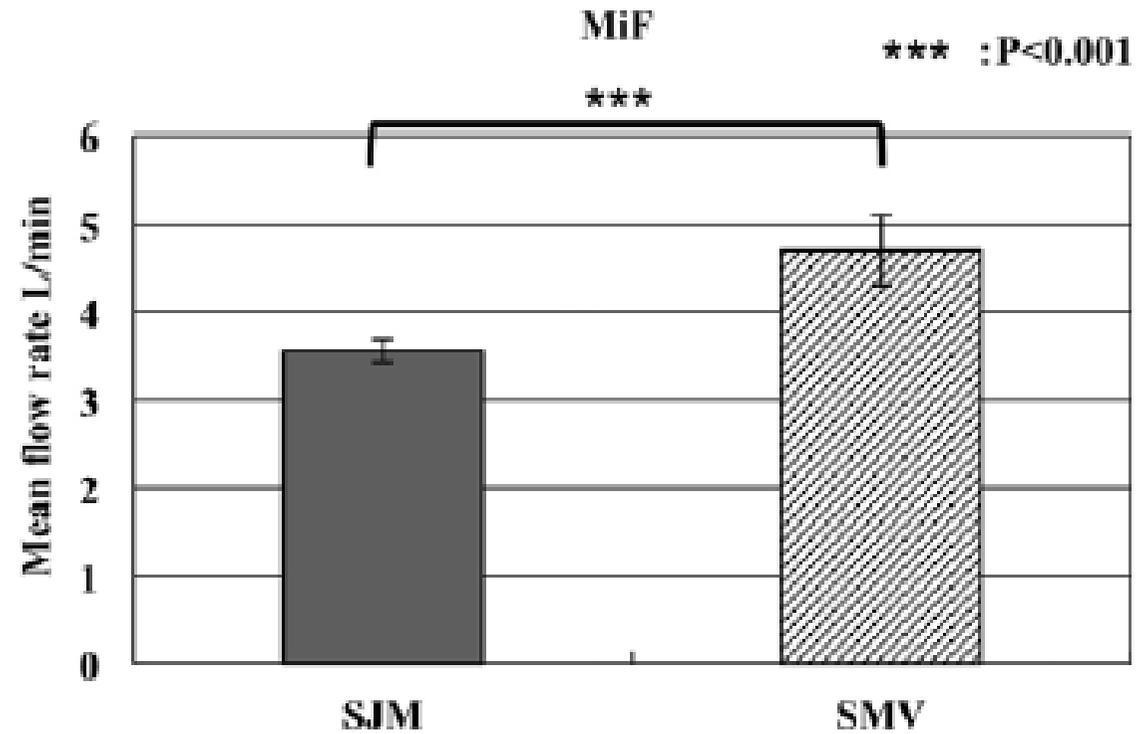
ブタ正常弁



The Flow Wave Form



Mean Transvalvular Flow

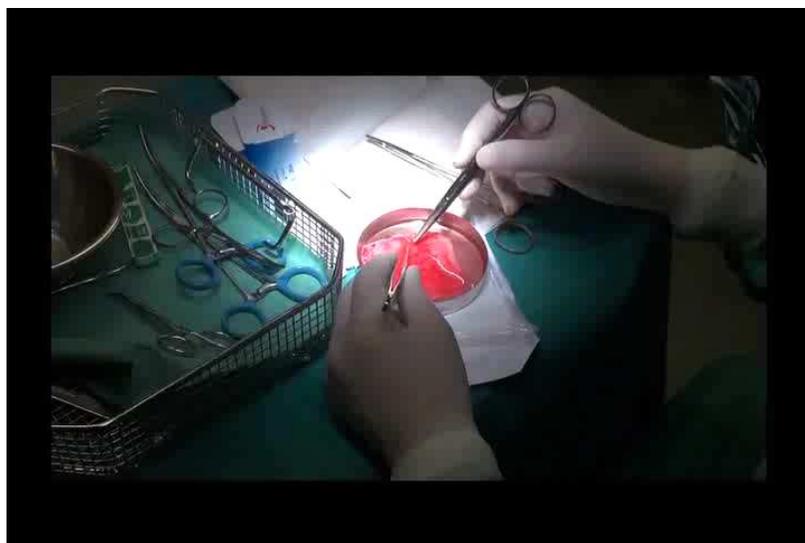


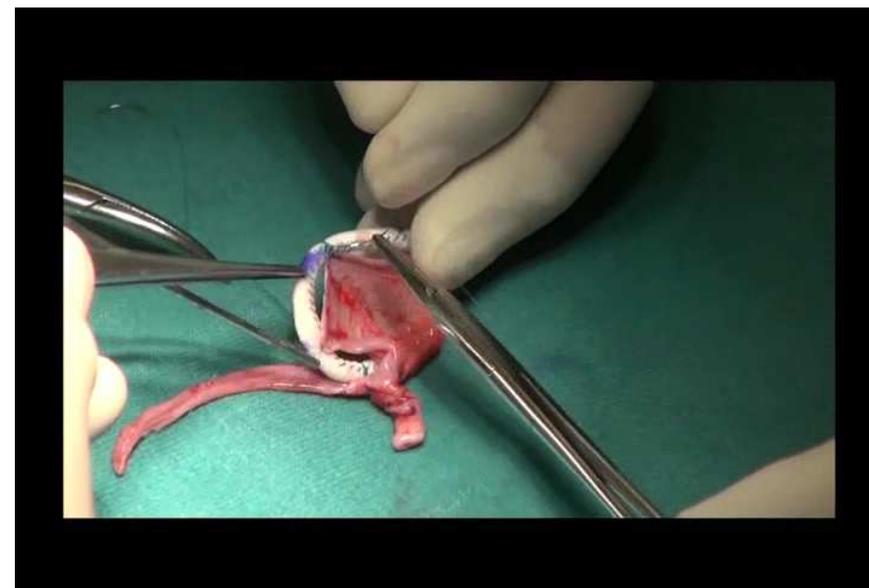
Kasegawa H, et al: Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral simulator. J Heart Valve Dis 21:71-75 2012

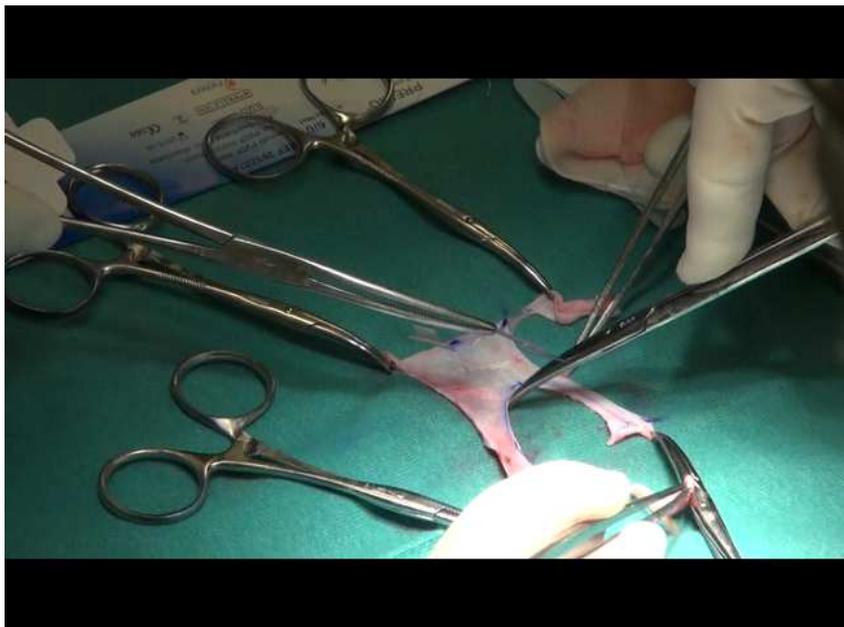
Normo弁の作成と植え込み

2. 臨床

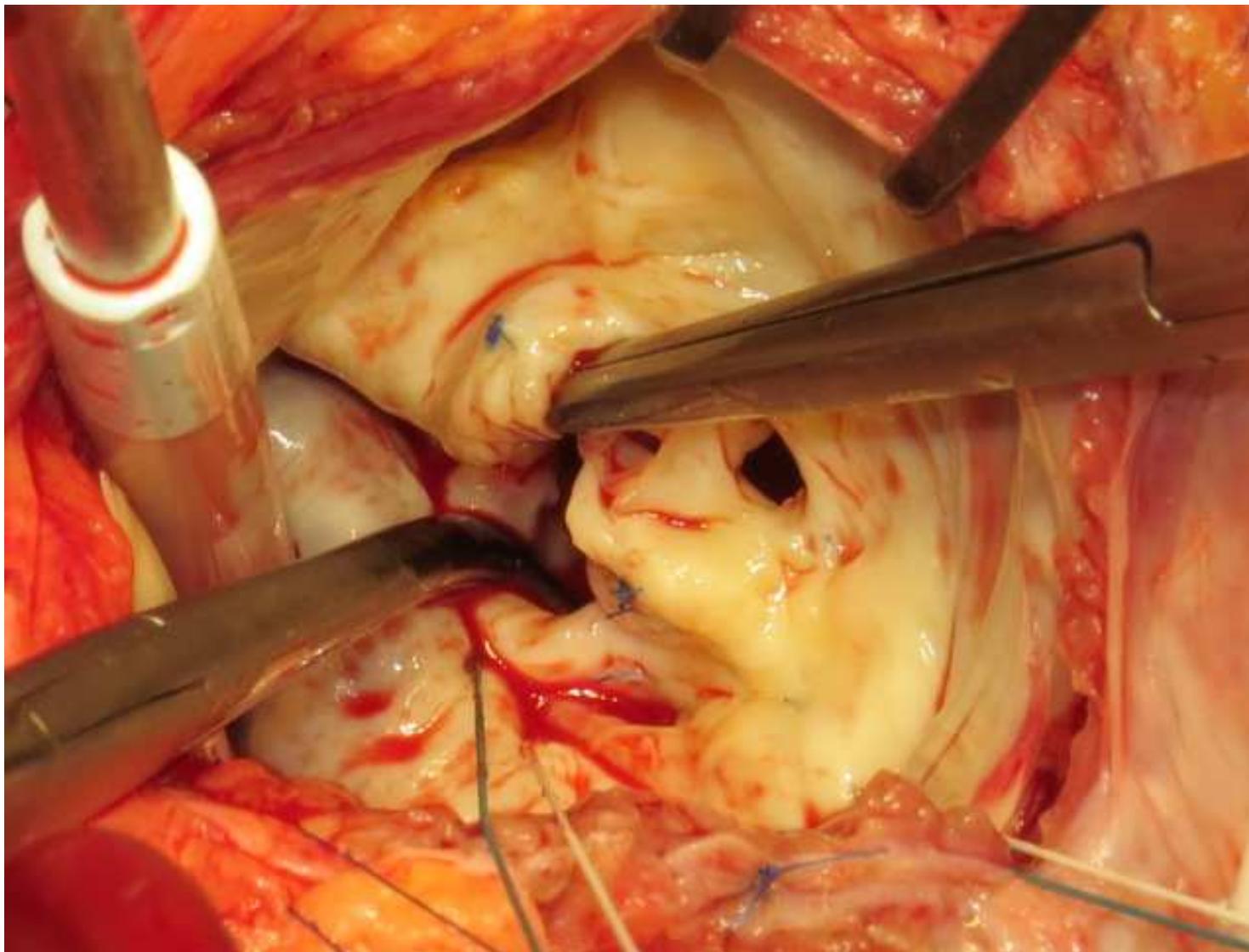
手術室における作成と経食道心エコーを用いた評価

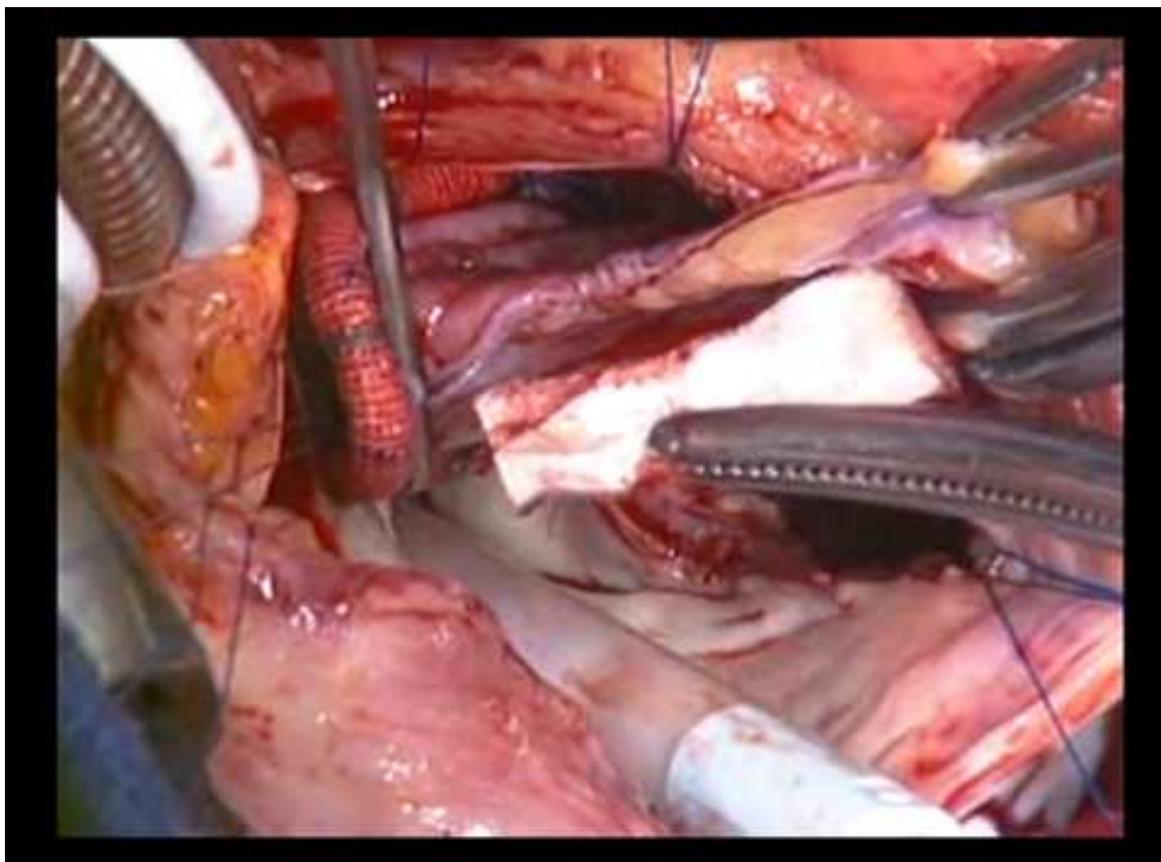


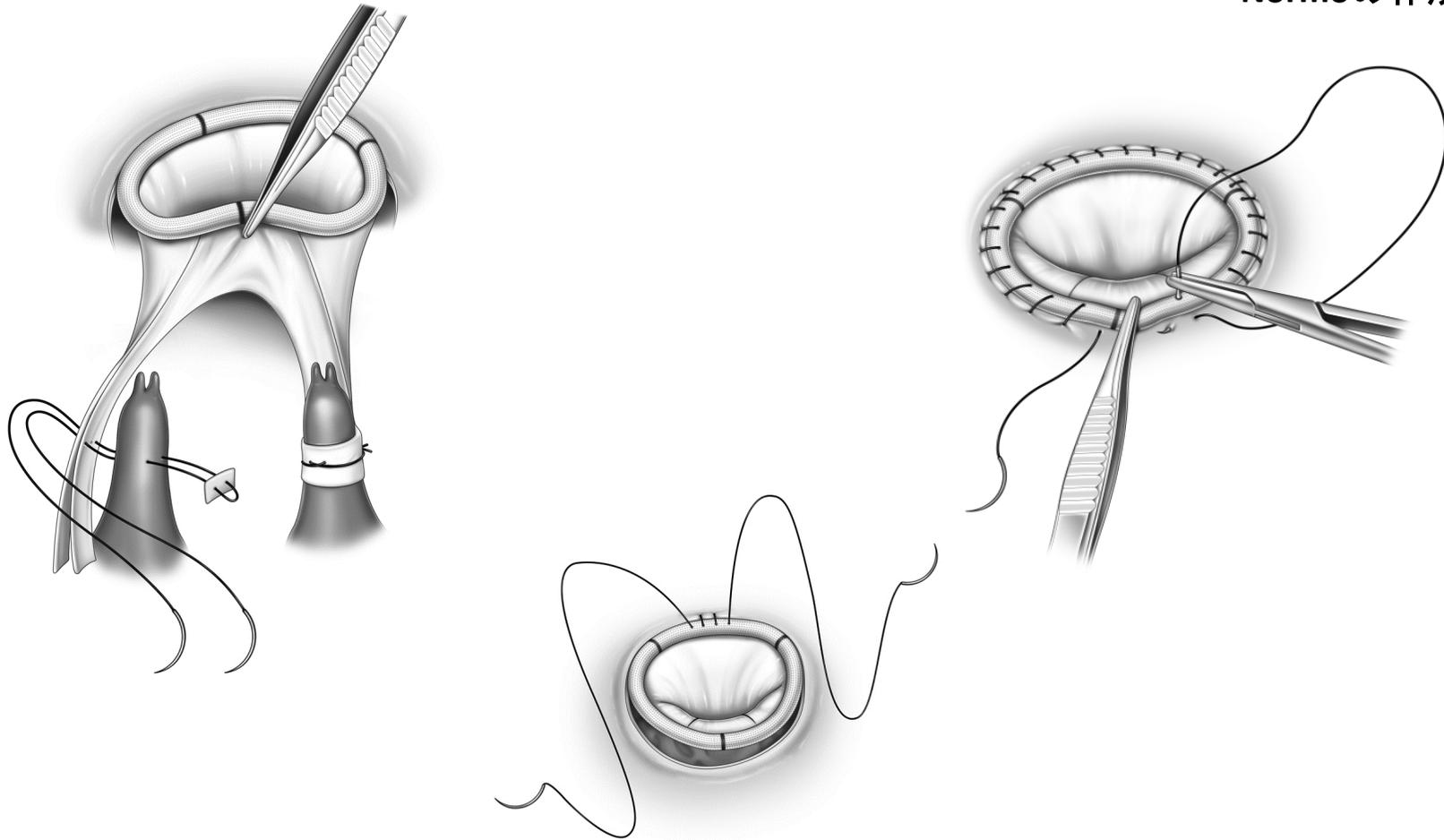




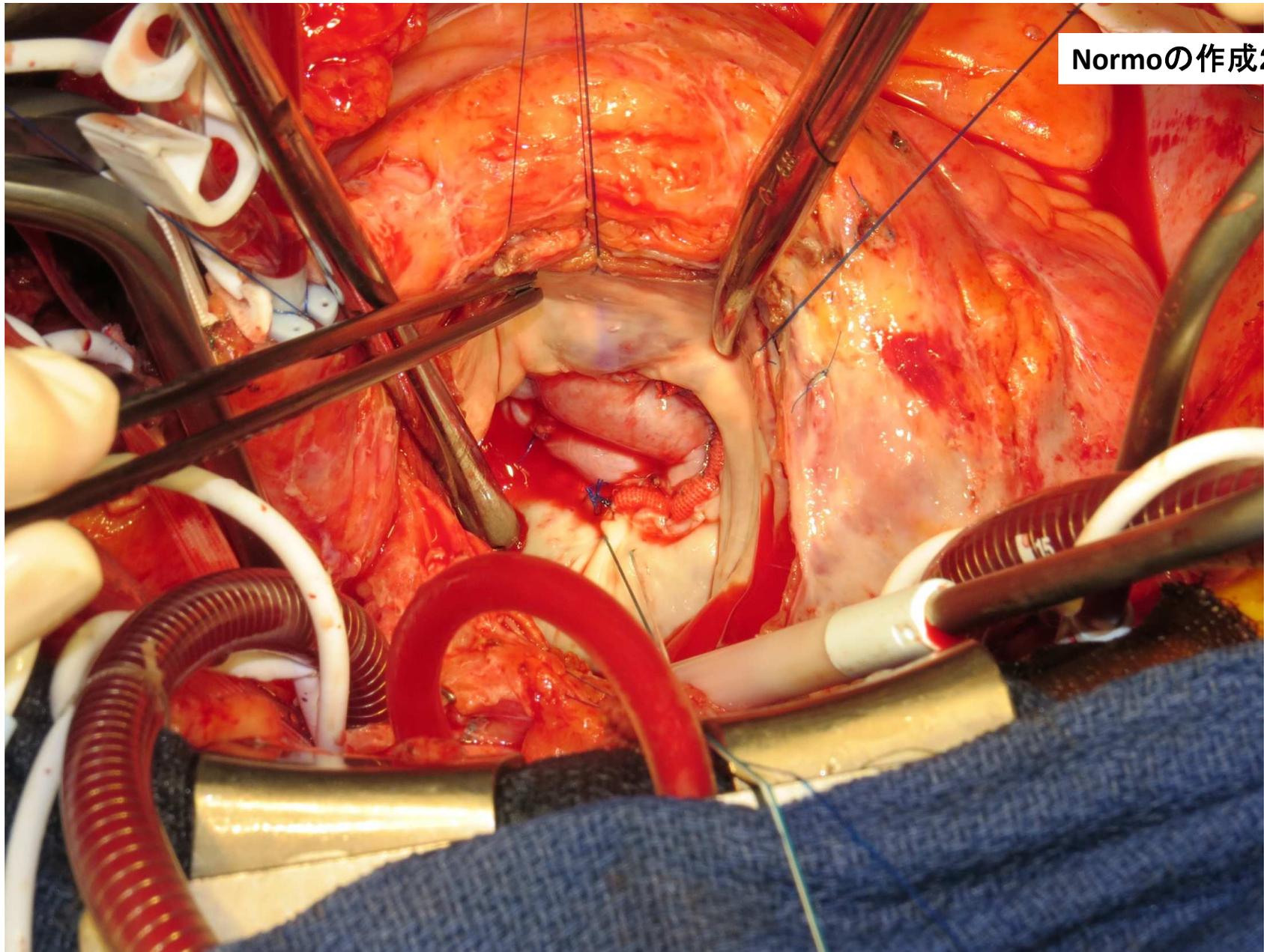






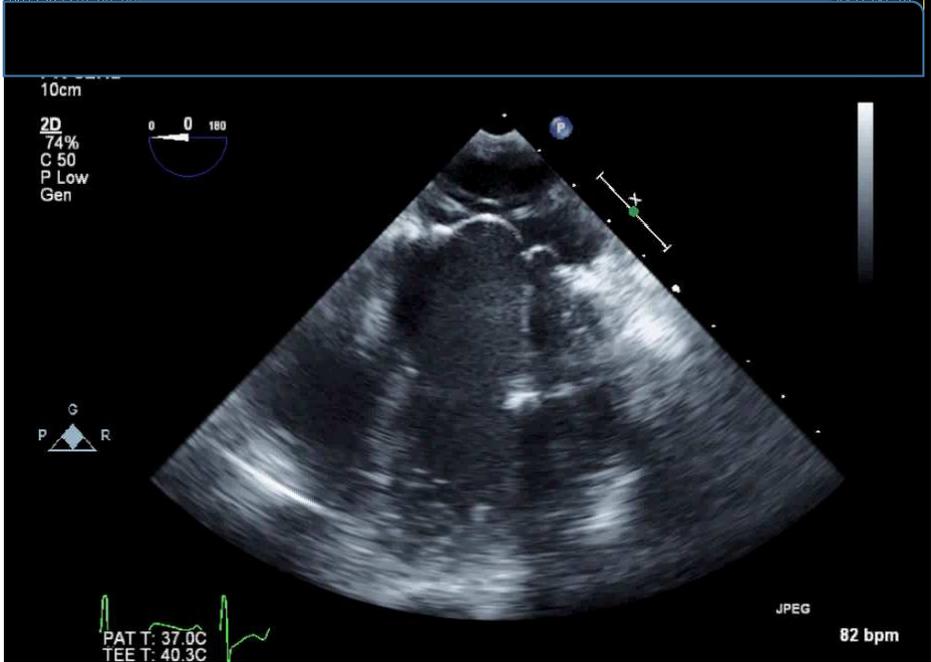






Normoの作成2 臨床 図9

Normoの作成2 臨床 図10



(別紙 2)

第 31 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成 27 年 8 月 12 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 実施責任医師を適切な常勤医師へ変更願います。

【回答】

ご指摘の通り、常勤である心臓血管外科主任部長の高梨秀一郎に変更致しました。(先進医療実施届出書 p. 1、p. 2、p. 31)

2. デュランフレキシブルリングの薬事承認状況に付き、「適応内」との記載ですが、医薬食品局の見解に基づき「適応外」に変更願います。それに伴い、先進医療実施届出書の関連部分、及び「保険収載（薬事承認）までのロードマップ」を適切に改変願います。

【回答】

先進医療実施届出書 様式 3 号 先進医療の実施計画内、薬事法上の適応外使用の該当欄を「適応内」から「適応外」に変更し、関連部分を追記致しました。(先進医療実施届出書 p. 5、p. 6)。

併せてロードマップも改変致しました。

3. 「適応外」への変更に伴い、今後の薬事開発計画及び試験計画の妥当性について PMDA と薬事戦略を協議される事を推奨します。

【回答】

了解いたしました。

日本メドトロニック（株）に協力を打診しつつ PMDA に伺い協議いたします。

4. 長期成績が判然とせず確立されていない恐れがある事に鑑み、試験施行時の安全性評価に係る複数の第三者（該当専門領域者で本試験と関わりの無い者）によるイベント評価委員会を構成し、最初の数例については 1 例ごとに安全性を充分評価しながら登録を進める作業を試験計画に含めてください。また、重篤な有害事象が発生した場合には直ちに新たな患者の本試験への登

録を一度中断した上で試験継続の可否を検討するルールを明記願います。

【回答】

了解いたしました。

本研究計画にはイベント・有害事象発生時の研究中止の可否を判定する独立データモニタリング委員会、主要評価項目である術後 MR を判定する MR 判定委員会が設置されていますが、あらたに第三者によるイベント評価委員会を構成しました。

委員長：心臓血管研究所病院循環器内科心不全担当部長 上嶋徳久

委員：東京女子医科大学循環器内科助教 芦原京美

日本医科大学心臓血管外科准教授 石井庸介

最初の10例については、1例ごとにイベント評価委員によってイベント・有害事象発生の有無を詳細に評価いただくという手順について研究実施計画書（p. 45）に追記いたしました。イベント・有害事象発生というイベント評価委員会の報告があった場合、研究継続の可否を独立モニタリング委員会において検討・判定いただくというルールを研究実施計画書（p. 45）に追記いたしました。11例目以降は、イベント・有害事象発生という研究実施責任医師の報告を受けてからイベント評価委員会で評価し、イベント・有害事象の判定がなされた場合に研究継続の可否を独立データモニタリング委員会において検討・判定いただくこととなります。

5. 安全性の評価項目は術後6ヶ月での、更に有効性の主要評価項目は術後2週間での評価と大変に短い。少なくとも両者を揃えるか、更に年単位の評価を採用すべきです。また弁逆流その他弁機能には詳細な観察が必要で有り、観察終了時の最終評価にも（術中評価と同じく）経食道エコーを用いるべきです。

【回答】

評価期間が短すぎるとのご指摘に従い、安全性の評価（副次評価項目）時期を術後6ヶ月から12ヶ月に変更し、主要評価項目を手術2週間後および12ヶ月後の時点のMRの有無と変更いたしました。手術2週間後の時点における評価が重要であることに変わりはなく、長期予後を明確にするため、手術12ヶ月後の評価をこれに追加することは妥当と判断いたしました。これによって症例数変更の必要がないことは、統計家によって確認され、その内容は研究実施計画書（p. 51～53）に新たに記載しました。

これに伴い、研究実施計画書、症例報告書、先進医療実施届出書その他の

該当部分を訂正いたしました。

経食道エコーは苦痛が多く希望されない患者さんが少なくありません。また経食道エコーをルーチンに行っている施設とそうでない施設があり、施行条件・技術の差が影響する可能性があるため、経胸壁エコーが妥当と考えます。本案件はステントレス僧帽弁臨床研究会世話人会でも議論の上結論されました。ご理解の程お願い申し上げます。

本試験終了後も年単位で経胸壁エコーにより経過観察を継続いたします。

6. 心膜を用いた本弁置換術と他の治療法との関係が込み入っており、現状の記載では患者が被験者となることを判断するのは容易ではないと考えられる。患者が利益・不利益を明確に理解したうえで試験に参加できるよう、以下の点を含め、再度同意説明文書の記載を見直して頂きたい。

- ① なぜ本技術を用いることで、生体弁置換に比べて手術時死亡率が下がる可能性があるのか、もう少し丁寧に説明してほしい。
- ② 心膜採取のリスクにつき、もう少し丁寧に説明してほしい。
- ③ 申請時に提示された論文の弁逆流評価と本先進医療に係る臨床試験計画の弁逆流評価の指標（閾値）が異なるため、軽度の逆流（Trivial、mild）は残るものの同意文書において逆流の発生を過少に説明してしまう恐れがある。絶対的評価を用いて両者の関係性、及びその臨床的意義まで明確にしたわかりやすい記載に改めるべきである。
- ④ 現時点で判明している長期成績に付いての記載が無い、あるいはわかりにくいため、どこまで分かっているか分かっていないのかも含め、明確に示すべきである。

【回答】

①同意説明文書（p. 5～6）を全面的にわかりやすく改変し、本手術法によってなぜ人工弁置換に比べて手術時死亡率が下がる可能性があるかについて追記いたしました。

②同意説明文書（p. 10～11）「4」心膜切除に伴う不利益の可能性」に追記詳述いたしました。

③指摘事項の回答1-1に記載しましたように、本手術は本質的に弁置換であると考えられますが、一方正常僧帽弁に似たステントレス僧帽弁（Normo）を植え込んだ後の左心室および僧帽弁の形態および挙動は僧帽弁形成後のそれと酷似しており、これまで施行した拡大弁形成術12例もSMVR手術先行2例も、手術中および手術後の弁逆流のエコーによる評価は僧帽弁形成

術後と同じように行われております。また、指摘事項の回答2-4にも記載しましたが、本研究では術後のMRは臨床的に問題となる moderate 以上を有と定義しています。これは僧帽弁形成術に関する最近の多くの文献においても一致するところで、trivial は勿論 mild の逆流は僧帽弁形成術の術後遠隔期の評価においては成功とみなされます。これは、人工弁（機械弁、生体弁）の手術後に mild の逆流が残存することとは本質的に異なります。これまでの Normo 弁を用いた手術の逆流指標による評価とその臨床的意義をより明確にするために、同意説明文書（p. 2）に追記詳述いたしました。

- ④術後最長4年弱経過した時点での判明している長期成績について、同意説明文書（p. 2）に追記いたしました。

7. 同意説明文書に記載の患者相談窓口について、代表番号が記載されているのみで不十分なため、患者相談窓口への専用の（あるいは直通の）回線番号を記載願います。

【回答】

ご指摘の通り、内線番号を記載致しました。（同意説明文書 p. 13）

第 31 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成 27 年 8 月 27 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 説明文書については、先の指摘事項につき適切に盛り込まれていると考えるが、これまでの手術成績に関する詳細な情報を説明文書の冒頭に追記されたため、頭が重く、かなり読みにくい構成になっています。
そのため、追記された内容を組み込む場所を変えることを推奨する。具体的には、2 頁目の 12 行目から 31 行目までの内容を、6 頁からの「6) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の最後の部分(7 頁目の 7 行目以降)に組み込んでください。

【回答】

研究の目的の冒頭への手術成績の詳細な記載は不適切でした。

ご指摘の通り該当記載を移動させました。(同意説明文書 p. 2、6)

2. 指摘事項に対する回答の p. 3：上から 8 行目『経食道エコーは苦痛が多く希望されない患者さんは少なくありません』との記載がありますが、先進医療としての研究企画であり基本的には協力してもらうべきであり、係る理由をもって最初から放棄することは先進医療の本意からずれて不適切なのではないかと考えます。遠隔期、置換術後の弁尖動態をより正確に評価してこそ多くの患者に喜ばれる治療法として普及するものではないでしょうか。

【回答】

患者さんの苦痛もさることながら、正確な評価に注力すべきとの大変重要なご指摘、誠に有り難うございます。経食道エコーの施行にあっては施設による施行技術のばらつきによりデータが大きく不均一になる可能性を最も懸念いたしましたが、経食道エコーは僧帽弁や左心房の有力な評価ツールとして保険収載もされ、全国の医療機関に普及してきており、また少なくとも現協力医療機関 6 施設においては経食道エコーの技術水準がいずれも高いレベルにあると判断しましたので、新たに術後 12 ヶ月の時点での検査を経胸壁エコーと経食道エコーの両方を実施することに変更いたしました。(研究実施計

3. 研究実施計画書の「新旧対照表」 p. 41 : 13. 1 「経過観察イベントの定義」の部分、『moderate 以上の弁周囲逆流を生じた場合』から「記載整備」として『severe の弁周囲逆流を生じた場合』へと変更されていますが、なぜ何の断りもなく、最重症なみの弁周囲逆流を生じた場合のみがイベントであると定義変換されたのでしょうか。こちらは部会会議で検討されていない内容だと考えます。

【回答】

当初、主要評価項目の評価時期は、術後 2 週間でありました。この評価時期を 12 ヶ月に変更したことに伴い、イベントの定義を moderate から severe への変更するのが妥当と考えましたが、ご指摘の通り部会会議で検討されていない内容ですので、元通り moderate 以上に致しました。(研究実施計画書 p. 41)

4. 以下、本文を適宜修正下さい。

1) 研究実施計画書の「新旧対照表」 p. 48 : 15. 1 「MR 判定の評価手順」につき、変更後の原稿が「2 週間および 12 ヶ月目に施行された」とありますが、この部分以外の文面では「12 ヶ月後」です。表記を合わせるよう適宜本文を修正下さい。

2) 同意説明文書の「新旧対照表」 p. 5 : 「研究目的」につき、最後の『2 種類の人工弁の内、生体弁(ウシ, ブタ)は.....、弁が早期に変性しやすいという欠点があります。10—15 年後に再手術により取り換えが必要になることも少なくありません。』の部分は、現状の生体弁の欠点を強調し、今回の先進医療技術への誘導と取られる可能性があるため、この文中の「早期に」を削除し、本文を「2 種類の人工弁の内、生体弁(ウシ, ブタ)は.....、弁が変性し 10—15 年後に再手術により取り換えが必要になることも少なくありません。」と修正下さい。

3) 同意説明文書の「新旧対照表」 p. 10 : 4. 「研究協力者にもたらされる利益および不利益」につき、『横隔膜神経麻痺とは、安静時の呼吸運動に関係する...』とありますが、『安静時』のみならず運動時にも関係しており、「日常の」と表現すべきではないでしょうか。本文を修正下さい。

4) 研究実施計画書 p. 10 : 1. 3. 1. 従来の僧帽弁置換術 (MVR) の

問題点』につき、14行目『1994年米国のFraterは、…… [3]』と引用文献番号が付記されていますが、『24. 参考文献』では「3. Walter T, Lehmann S, Falk V et al……………2003」と論文著者も年代も一致していないため、再調査願います。

5) 研究実施計画書 p. 15: 本文上から3行目、『京都府立医科大学病院』は正しくは「京都府立医科大学附属病院」と附属が入りますので修正下さい。固有名詞、特に共同研究施設の名称を使用する時には注意を払うべきです。

6) 症例報告書 p. 1: 『患者基本情報』につき、『BSA_{cm²}』とありますが「m²」とメートル単位で表示すべきです。医学関係者の常識なはずです。

7) 症例報告書 p. 1: 『患者基本情報Ⅰ』につき、ECGに関しては『測定日』ではなく「記録日」であり、『胸部X P』は「撮影日」に修正下さい。

8) 症例報告書 p. 3および4: 『患者基本情報Ⅱ』につき、『僧帽弁逆流(MR)』の程度判定の『0』は「None」に修正下さい。

9) 症例報告書 p. 4: 『患者基本情報Ⅱ』につき、『NORMO弁』と大文字での名称が記載されている部分は全て「Normo弁」に用語の統一化を図って下さい。

【回答】

重要なお指摘ありがとうございました。

1) 2) 3) 5) 6) 7) 8) 9) につきましてはいずれもご指摘の通りに修正させていただきました。

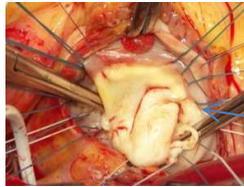
4) 開発したのは米国のFraterですが、Fraterによる臨床報告はなく、早期から中期の報告をしたのはドイツ、ライプチヒのMohrらのグループです。

文献3は間違っておりません。ご了承ください。但し混乱を防ぐため、文章を下記のように修正いたします。

:「1994年米国のFraterは、弁輪と乳頭筋の連続性を保つ形状の僧帽弁位ステントレス生体弁(SJM, Quatro valve)を開発した。この弁はグルタルアルデヒド処理されたウシ心膜で作られており、ドイツやサウジアラビアなどの限られた医療機関で使用されている。その後、早期から中期の良好な成績はドイツ、ライプチヒのMohrらのグループにより2003年に報告されている[3]が、広く普及するには至っていない。わが国でも使用不可能である。」(研究実施計画書 p. 10)

以上

複雑な病変に対する従来の僧帽弁形成術



弁の強い変性



複雑な修復後

人工心肺開始→心停止→心臓の中の弁を観察

- 複雑な僧帽弁形成→弁の良好な接合確認
- 弁を切除→僧帽弁人工弁置換

遠隔期逆流再発せず
遠隔期逆流再発
→再手術（僧帽弁人工弁置換）

自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（SMVR）

臨床現場から新しいステントレス僧帽弁が提案され、その基礎的検討が発案者加瀬川均医師と早稲田大学梅津光生教授によって10年の歳月をかけて行われた。

自己心膜の採取→自己心膜弁(Normoの作成)→弁の良好な接合確認→人工心肺開始→心停止→ 弁切除→ SMVR

逆流再発しにくい



1. 採取された自己心膜



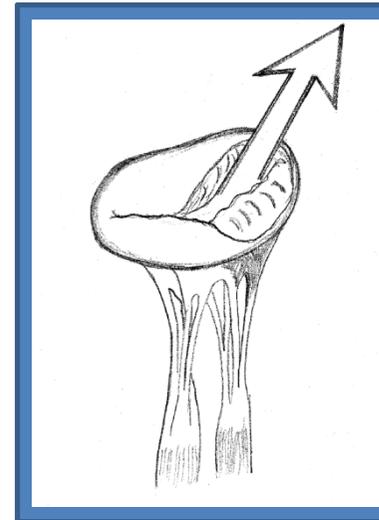
3. 自己心膜を弁輪形成用リングに縫着



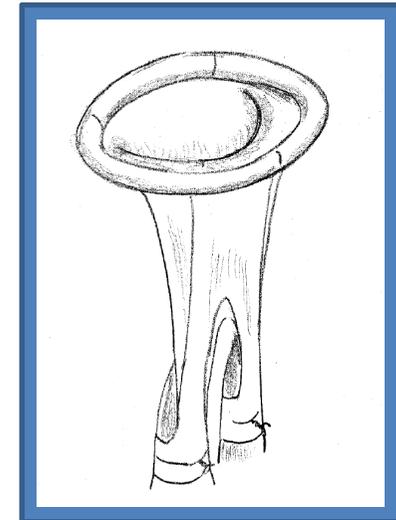
2. 特別なテンプレートに合わせ自己心膜を切離



4. 作成したNormo弁の接合状態確認



弁の変性による高度の逆流



SMVRにより逆流消失

自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究

保険収載までのロードマップ

先進医療での適応疾患：手術適応のある僧帽弁閉鎖不全、既存の弁形成不適・困難

先行臨床研究

治療手技：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
研究組織：榊原記念病院
期間：2015.4～2015.4

- ・ 被験者数：2
- ・ 結果の概要：術後2週間の心エコーでMR無

先進医療B

- ・ 試験名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究
- ・ 被験者数およびデザイン：25例
- ・ 主要評価項目：手術2週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無
手術12ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無
- ・ 副次評価項目：手術12ヶ月後のイベントの有無

薬事承認

薬事承認が認められない場合

治験、または新たなデザインによる先進医療Bでの評価を検討

リングの薬事承認一部変更申請についてメドトロニック社と相談し薬事承認を目指す。

当該先進医療における選択基準：僧帽弁閉鎖不全で手術適応がある、弁形成不適・困難、70歳未満

除外基準：悪性腫瘍、最近の心筋梗塞・脳梗塞、透析、重症心不全、他の臨床試験参加 人工弁適応

予想される有害事象：MR再発、血栓塞栓症など

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧（無）

ガイドライン記載：（無）

特許：米国、日本（梅津、加瀬川）

【別添1】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京慈恵会医科大学医学部附属病院
- ・東北大学病院
- ・京都府立医科大学附属病院

【別添2】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症:手術適応があり、僧帽弁形成術(MVP)困難あるいは不適當な僧帽弁閉鎖不全症症例
効能・効果:

1. 僧帽弁逆流の抑制
2. 従来的人工弁の合併症や欠点を回避
3. ワルファリン治療の回避
4. 良好な左室機能（弁輪-左室乳頭筋の連続性保持）
5. 良好な弁機能（循環シミュレータを用いて行った同サイズの機械弁(S t .Jude.Medical 弁)との機能比較では、閉鎖特性はほぼ同等、開放特性は機械弁よりも優れていることが確認された

Kasegawa H. et, al ; Assesment of a Nolvel Stentless Mitrel Vaive using a Pulsatile Mitral Valve Simulator. The Journal of Heart Valve Disease 2012: 21: 71-75

本研究の対象となる僧帽弁閉鎖不全症の病因は、変性、リウマチ性、虚血性、感染性心内膜炎、先天性などであるが、わが国を含め先進諸国では変性が中心である。その治療には、僧帽弁置換手術(MVR)及び僧帽弁形成術(MVP)があり、MVRにおいては現在、機械弁とステント付き異種生体弁の主に2種類の人工弁が臨床使用されている。1999年には全体の60%を占めていた機械弁は2007年には30%に減少する一方、生体弁は9%から18%に増加、僧帽弁形成術は31%から52%に増加を示している。

僧帽弁は左心室の壁の一部とも考えられる構造であり、左心室の収縮拡張運動に深くかかわっている。人工弁置換に際して、それを切除することで左心室機能の低下をもたらすことが僧帽弁置換術の最大の問題点である。もうひとつの問題点は人工弁の形状である。円形の金属の枠に固定されており、これが弁置換の際に円形でない腎臓に似た形状の弁輪に固定されることによって、左心室の形状が不自然な形状になるだけでなく、生理的な僧帽弁輪の収縮拡張運動が消失する。機械弁に対し、ステント付き異種(ウシまたはブタ)生体弁は、抗凝固療法を必要としないという大きな長所をもつが、一方では経年的な劣化変性、石灰化の進行する欠点があり、特に若年者でその進行が速い。また占有する体積が大きいため僧帽弁の弁輪径が小さい女性や小児には挿入が困難という大きな問題もある。若年者で人工弁置換の適応となる患者のなかには、生涯にわたるワルファリン治療を避けたいという思いから、再手術による取り換えが不可避であることを受け入れた上で、生体弁を希望する患者が少なくない。

MVPはMVRと比べ自然な治療法であり、手術死亡率は低く(日本胸部外科学会の1997年の報告ではMVRの手術死亡率は4%、MVPの手術死亡率は0.3%、2010年の同報告でもそれぞれ3.6%、0.8%であった。)、MVRが左心室の構造の一部である僧帽弁装置を取り除き、そこに硬い異物を挿入するという心臓にとって侵襲の大きな手術であり、ときに左室破裂、人工弁機能不全、血栓塞栓症、抗凝固療法関連出血、感染などの重篤な合併症を伴うのに対し、MVPは負担が少ないため術後のイベントの発生も少ない。さらに、長期耐久性にも優れている。しかし、MVPはMVRと比べ外科手術としての難易度が高く、僧帽弁閉鎖不全(MR)の再発が少なくな

い。

従来の僧帽弁置換術の本質的な欠点、および従来の僧帽弁形成術の限界による現在の、そして将来に予想される問題を改善するべくこのステントレス生体弁が発案された。そして早稲田大学先端生命医科学センターの梅津光生教授の研究室において、約 10 年間にわたり循環シミュレータを用いて実験を繰り返し、良好な機能を有することが確認された。この弁は正常僧帽弁の形態および機能を目指するというコンセプトから、Normo 弁と名付けられた。ウシ心膜を材料としたこの SMV が優れた水力学的特性を有することについては、2009 年第 39 回日本心臓血管外科学会総会および 2012 年日本人工臓器学会総会で報告された。

手術中に採取した自己心膜を、フレキシブルリングに縫着して作成して使用される手術は、従来の僧帽弁形成術の延長上の手術と考えられ、「自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術 (EMVP)」と名付けられた。

EMVP 手術は以下のような利点を有する。

- ①僧帽弁位での逆流が発生しにくく、平均的外科医にとっても植え込みが容易である。
- ②小さなサイズのリングを選択することで狭小僧帽弁輪にも対応できる。
- ③フレキシブル+リングを切断してバンド状にすることで、特に弁輪が小さく成長を考慮に入れるべき新生児、小児にも対応できる。
- ④正常の解剖(弁輪—弁—乳頭筋)を保持することで、左心室の生理的な収縮拡張運動を維持出来る。この利点は低左室機能の患者にとって大きな意義をもつ。
- ⑤すでにステントつき生体弁あるいは機械弁が僧帽弁位に移植されている患者の再手術に使用されれば、左室機能を回復させることも期待される。

EMVP の適応と考えられる患者に対しては、手術の選択肢の一つとしてこれを提示、耐久性について不明であることを含めて十分に説明した上で、同意が得られた場合、心臓弁膜症のエキスパートから構成される「ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会」において十分な審査(患者基本情報、診断、病歴、検査結果、特に心エコー動画を見て EMVP の適否を判断)を受け、適応と判定された患者に対し、あらためて十分な説明を行い、同意を得て手術を行った。

*ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会は次の 12 名によって構成され、過半数の賛成をもって適応と判定された。

澤 芳樹 (大阪大学心臓血管外科 教授)
岡田 行功 (みどり病院心臓弁膜症センター心臓弁膜症センター長)
尾辻 豊 (産業医科大学循環器内科教授)
加瀬川 均 (榊原記念病院先進医療研究室室長)
齋木 佳克 (東北大学医学部心臓血管外科教授)
高梨 秀一郎 (榊原記念病院主任部長)
中谷 敏 (大阪大学保健学科教授)
橋本 和弘 (東京慈恵会医科大学心臓外科教授)
夜久 均 (京都府立医科大学心臓血管外科教授)
山岸 正明 (京都府立医科大学心臓血管外科病院教授)
吉田 清 (心臓病センター榊原病院循環器内科画像解析部長)
岡本 一真 (慶應義塾大学心臓血管外科講師)

申請医療機関においてはこのような患者 10 例に対して EMVP 手術を実施しており(2011/6～2015/2)、術後平均 25 ヶ月(3～48 ヶ月)現在、いずれにも MR は確認されていない。10 例中唯

一の小児例(第1例目)は、11歳の時の成長期に高度MR(弁形成困難)に対して本手術が行われMRは消失したが、恐らくリング(シリコン内臓)に対する強いアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長によるMSの進行が認められ、症状はないものの再手術が予定されている。この症例以外の9例においては、イベントおよび有害事象の発生は無い。

臨床成功例については、2012年日本心臓病学会パネルディスカッション、2012年日本外科学会特別ビデオセッション、2012年Mitral Conclave、2012年欧州心臓胸部外科学会、2013年アジア心臓血管外科学会、2014年日本人工臓器学会シンポジウム、2015年米国胸部外科学会で報告された。

当院および国内の医療機関で施行した12例のEMVP手術は、僧帽弁形成術の延長線上の手術として行われたが、その植え込み方法は1例毎に試行錯誤しながら行われたため、術中修正などにより時間を要した症例もあった。

その経験を集約し、時間短縮(低侵襲化)、再現性向上、機能向上、という観点からいくつかの手技の改善・統一を行った。そして結果の予測性を高めるため、手術中の術者の判断要素を最小限にし、単純に正確にNormo弁を植え込む、という概念から、「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術(SMVR)」という新たな手術として本研究を実施することにした。

EMVPからSMVR手術への主な手技の改善点(期待される効果)は、以下の通りである。

- 1) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を、尖端でなく体部にした
(脚の長さをより長くすることによる機能向上)
- 2) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした
(左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上)
- 3) 先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした
(より正確に脚を固定できることによる再現性向上)
- 4) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と、後尖中央部に先にマークとなる針糸をかける
(手技の再現性向上)
- 5) 脚の理想的な長さを決定するために、術中メジャーを用いて弁輪-乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした
(機能・再現性向上)
- 6) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮する。
(再現性・機能の向上)

【別添3】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

選択基準

以下の条件を全て満たす患者を本研究の対象とし、登録を行う。

1. 僧帽弁閉鎖不全症と診断された患者
2. 僧帽弁閉鎖不全症に対し手術適応がある患者（下記のいずれかを満たす）
 - 1) 急性の高度 MR⁺で症状のある患者
 - 2) 慢性の高度 MR⁺で NYHA 心機能分類クラス II～IV の症状があり、LVEF が 30%以上の患者
 - 3) 慢性の高度 MR⁺で、軽～中等度の左室機能低下 (LVEF30～60%および/または収縮末期径 40mm 以上)がある無症候性の患者
3. 既存の弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者（下記のいずれかを満たす）
 - 1) 僧帽弁形成後慢性期（術後 6 ヶ月以上経過）の再手術適応患者
 - 2) 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁両尖に及ぶ患者
4. 研究参加について本人または親権者から文書で同意が得られている患者
5. 同意取得時の年齢が 16 歳以上 70 歳未満の患者

除外基準:

適格基準を満たしていても、以下の条件のいずれかに該当する患者は除外し登録を行わない。

1. 悪性腫瘍に罹患している。ただし in situ は除く
2. 透析治療を施行中
3. 他の臨床試験に参加中、または参加予定がある
4. 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症
5. 6 ヶ月以内に脳梗塞を発症
6. 冠動脈内ステント留置後1ヶ月以内
7. 僧帽弁以外の心臓血管手術の必要がある（ただし三尖弁輪形成術、慢性心房細動に対する Maze 手術、発作性心房細動に対する肺静脈隔離術は本技術と同時に施術できるものとする）
8. 重篤な左心機能不全がある（左室駆出率が 30%未満）
9. 既存の人工弁置換の有効性および予後の観点から、従来法によって最善の治療効果が期待される
10. 研究実施責任医師（実施施設毎の実施責任医師）が研究対象者として不適当と判断

選定方法:

各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、僧帽弁閉鎖不全症に対する手術適応がある患者から、選択基準の全てを満たし、除外基準の全てにあてはまらないことが確認できる患者を研究対象者として選択する。各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、当該患者より文書による説明を行い、同意を取得した患者を研究対象者として登録する。

【別添4】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7-1. 1. 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

- ・手術 2 週間後における僧帽弁逆流(MR)の有無
- ・手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流(MR)の有無

7-1. 2. 副次評価項目(セカンダリーエンドポイント)

術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

7-1. 3. 安全性の評価項目

プロトコル治療期間(術前、手術時、術後 2 週間後)及び経過観察(術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月)に発生した有害事象、副作用の発現例数、発現件数を集計する。

収集する情報:

(術前)

- ・患者基本情報 I (年齢、性別、身長、体重、BSA、NYHA、Brinkman Index、対象疾患名、併存疾患名、入院日、入院種別、同意日)
- ・患者基本情報 II (心疾患治療歴、僧帽弁手術の既往、登録時の既往歴、登録時の服薬状況)
- ・検査所見 *1 ヶ月以内のデータを許容する
(ECG、XP、血液検査:WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP)
- ・経胸壁エコー検査(測定日、僧帽弁病因)

(手術時)

- ・手術日
- ・Normo 弁作成時間
- ・手術時間
- ・人工心肺時間
- ・大動脈遮断時間
- ・アプローチ
- ・Ring サイズ
- ・Normo 弁脚長
- ・同時手技
- ・Normo 弁を植え込んだ状態で手術を終了したかの有無
- ・手術中経食道心エコー(MR、MRA、PHT、meanPG)
- ・所見
- ・術中合併症(急性心不全、急性腎不全、急性呼吸不全など)

(手術 2 週間後)

* 手術後 14 日 ± 3 日のデータは 2 週間後のデータとみなす。

・退院日

・ICU 滞在日数

・急性期合併症の有無

以下の項目について、2 週間以内または同一入院期間中のいずれか長い期間で調査する
(最長 30 日まで)

死亡、ペースメーカー植込み、溶血性貧血、出血再開胸、腎機能障害、術後脳梗塞、術後心筋梗塞、術後縦隔炎、新たな心房細動

・イベントの有無

・その他の有害事象/重篤な有害事象

・血液検査: WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、
BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP

・退院時の服薬状況

・経胸壁エコー

(経過観察/ 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月)

・NYHA

・ECG

・XP

・血液検査: WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、
BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP

・服薬状況

・イベント

・プロトコール治療と因果関係のある重篤な有害事象の有無

・経胸壁エコー

・経食道エコー *術後 12 ヶ月のみ

本研究の主要評価項目である、MR 評価の時期が術後 2 週間および 12 ヶ月である理由は次の通りである。

Kasegawaらは、MVPの最も良い適応とされている後尖単独逸脱例 239 例について、遠隔期のエコー評価で高度 MR となったのは 1 例のみで、14 年の高度 MR 回避率は 98.4%であったと報告している[7]。この 239 例は、全例手術中 TEE で MR が 0 または trivial であることを確認の上手術を終了し、退院時の MR が mild 以下であったものである。

弁形成術後遠隔期に MR 再発により再手術になる症例の多くは手術後早期の逆流残存あるいは再発例であり、不確実な手技や手術中の評価に対する誤った判断が原因となる。TEE が広く普及した現在、手術中 MVP 後の TEE 評価で MR の残存が認められた場合、それを再度心停止して出来るだけ消失させる手技を加えるようになっている。このように、現在の MVP は以前よりも質が格段に向上

しており、手術中の評価で成功と判断されれば、10年ないし20年の耐久性が保証されることが考えられるようになってきている。MVP後の修復部の破綻はまれであるが、多くの場合これは組織の治癒過程が完成する前の急性期におきる。

Kasegawaらの前述の論文はその後多くの論文に引用されているが、「手術中TEE評価でMVP成功と判定されれば長期耐久性が保証される」ことのエビデンスとなるものであり、成功と判定された症例に極めてまれにおきる「修復部破綻」の殆どが術後1週間以内におこることと合わせ、「手術2週間後という時点でMR評価を行う」ことの妥当性を支持するものであると考えられる。またBonisらは、変性による高度MR174例に対するMVPの良好な遠隔成績報告の中で、術後14年の高度MR回避率は83.8%±3.39%であり、高度MR再発の唯一の予測因子は、退院時エコーでMild以上のMRがあること(hazard ratio 5.7、95%信頼区間 1.6-20.6、P=0.007)であったと述べている[17]。術後2週間におけるMR評価の妥当性を強く支持するものである。この2つの論文は、MR評価は術後早期の評価で十分であることを主張している。前述のように、ここ数年、僧帽弁形成術は、手術中のTEE評価が急速に進歩し、逆流を完全になくす弁形成が広く行われるようになってきている。本手術においても手術中にMRがないことを確認出来れば、その後遠隔期にMRが発生する可能性は低いと考えられる。

しかしながらMRに対するMVPのエコーによる遠隔期評価が報告されるようになってからまだ10年たっており、MR再発についての詳細な論文報告は少ない。

従って前述の2つの論文と、極めてまれにおきる「修復部破綻」の殆どが術後1週間以内におこることを根拠にMR評価時期を術後2週目と設定したが、临床上頻度は少ないものの特に前尖逸脱などにおいて2週目以降12か月までの間にMRが中等度(moderate)以上となる症例もあるので、長期予後をより正確に評価するためには、術後2週間だけでなく術後12か月も評価時期に加えることが妥当と判断した。術後12か月でなくそれ以降、例えば術後2年、5年とすべき根拠は文献上見出せない。

イベントおよび有害事象の定義

イベントの定義

本研究では、術後に起こりうる心血管系の好ましくない事象をイベントとする。イベントの具体的な項目は以下のとおり。

1. 構造的な不具合

下のいずれかの所見を臨床検査や再手術、剖検で認め、それが高度の僧帽弁閉鎖不全症または狭窄症の原因となっている場合。ただし、僧帽弁の感染または血栓によるものは除外する。

- ① 自己心膜弁尖とリングの離開
- ② 自己心膜弁尖と乳頭筋の離開
- ③ 自己心膜弁尖の穿孔や裂開
- ④ 自己心膜弁尖の硬化、石灰化
- ⑤ 自己心膜弁尖の延長や断裂

2. ステントレス僧帽弁周囲逆流

弁の構造的な不具合ではないが、弁輪に縫着した糸や組織の断裂により、中等度(moderate)以上の弁周囲逆流を生じた場合。

3. 血栓弁

僧帽弁に血栓があり、弁の血流や開閉を妨げている(感染が原因の場合は除外)ことを手術、剖検または臨床検査で認めた場合。

4. 血栓塞栓性イベント (脳梗塞、一過性脳虚血発作、群発する一過性脳虚血発作 (cluster)、末梢動脈塞栓のいずれであるかを明記)

下のいずれかを臨床検査や再手術、剖検で認めた場合。

①新たな脳梗塞、一過性脳虚血発作、または一過性脳虚血発作が短時間に繰り返し起こるもの(cluster)。ただし、感染によるものは除く。

②末梢動脈塞栓: 頭部と心臓を除く末梢動脈が血栓により完全または部分的に閉塞し、何らかの症状を引き起こしている。ただし、塞栓子が明らかに血栓ではないと判明している場合は除外する。

5. 出血性イベント

体のいずれかより出血があり、それが死亡、入院、永久的機能障害(失明など)、輸血の原因となった場合。

6. 感染性心内膜炎

次のいずれかの場合。

①細菌学的検査で感染があり、僧帽弁周囲膿瘍や弁周囲逆流、弁の破壊、疣贅の所見で再手術となったもの

②剖検で僧帽弁周囲膿瘍や疣贅が認められたもの

③再手術や剖検がなく Duke Criteria の感染性心内膜炎基準を満たすもの

注) 感染が原因による血栓弁、血栓塞栓イベント、出血イベント、弁周囲逆流はこのカテゴリーに数え、他のカテゴリーには数えない。

7. 僧帽弁再手術・インターベンション

Normo 弁植え込み手術終了後に僧帽弁の再形成術または置換術、カテーテルによる治療(理由は問わない)を行った場合。

8. 心不全による再入院

心不全が主な治療目的として再入院した場合。

有害事象の定義

有害事象とは、研究対象者に発現しうるあらゆる好ましくない症状および兆候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、本研究治療との因果関係の有無を問わない。

重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常をきたすもの
- 6) 上記に準じ、重篤と判断するもの

イベント・有害事象発生時の対応

研究開始後 1 例目より 10 例目までは、イベント評価委員会が 1 例ごとにイベントおよび有害事象の有無を詳細に評価し、イベントまたは重篤な有害事象有と判定された場合は、研究事務局を通じて直ちにすべての研究実施医療機関において新たな患者への登録を一時中断し、独立データモニタリング委員会において、研究継続の可否を検討する。

イベントおよび有害事象が発現した場合、各研究医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は速やかに必要な対応（検査、治療）を行い、研究対象者の安全に努める。11 例目以降は、各研究実施医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は、イベントまたは有害事象の評価を行い、イベントまたは重篤な有害事象発生時は研究事務局へ報告する。そしてイベント評価委員会において十分な検討を加え独立データモニタリング委員会に報告する。

なお各観察日（2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後）において、前観察日以降に（2 週間後の場合は術前からの期間、3 ヶ月後の場合は 2 週間後からの期間、6 ヶ月後の場合は 3 ヶ月後からの期間、12 ヶ月後の場合は 6 ヶ月後からの期間において）発生したすべてのイベントまたは有害事象を報告する。

重篤な有害事象発生時の報告

研究実施責任医師および研究分担医師の責務

研究実施責任医師または研究分担医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに医療機関の長に報告するとともに、研究代表者、研究事務局に電話連絡する。「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載し、すみやかに研究事務局に FAX 送信する。

1次報告

施設研究実施責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内「有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

2次報告

さらに施設研究実施責任医師は「有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に両者を研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。

**【別添5】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2年 登録期間：1年

予定症例数：25例

既の実績のある症例数：

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	僧帽弁閉鎖不全症 (変性)	(自)2015年 4月13日 (至)2015年 5月10日	生	2015年4月15日手術施行。 慢性心房細動のコントロール 良好。 逆流ごくわずか。経過良好。 2015年5月10日退院。
年齢 63歳 性別 男・女				
整理番号2	僧帽弁閉鎖不全症 (変性)	(自)2015年 4月20日 (至)2015年 5月9日	生	2015年4月22日手術施行。 逆流ごくわずか。経過良好 2015年5月9日退院。
年齢 47歳 性別 男・女				

他0例(病名ごとに記載すること)

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例(病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

MVPが不適と判断される症例に対して、SMVRを行った場合のMR発生率の閾値(threshold)について、以下のように検討した。1991~2010年に、榊原記念病院において、MVPを実施した僧帽弁閉鎖不全1,163例を検討したところ、再手術が必要となった患者は70例であった[※]。この70例はMVP適応の是非が十分明確ではなかったと考えられる症例群である。70例については、初回のMVP後に再MVP適応可否が検討され、最終的に14例(20%)にMVPを実施し、うち全例が術後2週間以内のMR発生を認めなかった。一方、残りの56例(80%)は、仮にMVPを実施すれば、高頻度でMRが発生したことはほぼ確実と考えられる集団である。かなり低めに見積もったとしても、30-40%程度のMR発生率は予想されるところである。本研究の対象は、

70例の「初回 MVP 実施後の状態」よりも、潜在的に MR 発生リスクの高い集団であり、MR 発生率は経験ある心臓外科医でも 30-40%を確実に上回ることが予測される。以上の考察から、SMVR は、もし MR 発生率が 30-40%を下回れば臨床的な意義があり、自己心膜の長期耐久性がやや不明確な点があることを考慮したとしても「2 週間までの MR 発生率」が 20%を下回れば、現時点で臨床的な意義を有することは確実であると考えられる。以上から今回の研究の閾値を 20%と設定することにした。

また、本研究の対象は既存の弁形成(MVP)を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者で、

- 1) 僧帽弁形成後慢性期（術後 6 ヶ月以上経過）の再手術適応患者 または
- 2) 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁両尖に及ぶ患者

である。実際には 2) の患者の発生頻度は少なく、このような患者に MVP が試みられること自体非常に稀であるが、行われたとしても手術直後に moderateMR となる可能性は高く、1 年以内に moderateMR となる率は 70%以上と考えられる。1) については、米国で弁膜症手術が最も多いクリーブランドクリニックからの報告でも、(形成の成功率が比較的高い術後早期の再手術を含めた報告であるにもかかわらず) 弁形成が行われたのは 36%のみで 64%には人工弁置換が行われている。従って、このような対象群に MVP を行えば、「術直後ないし 12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率」は少なく見積もっても 60%はあると考えられる。

今回の対象集団は、心房細動や三尖弁逆流をもつ症例を含む。僧帽弁形成術は次第に早期に行われるようになっており洞調律の時期に行われる傾向があるが、多くの報告では心房細動の合併は 30%前後である。Kasegawa らは弁形成が比較的難しいとされている前尖逸脱例に対する弁形成の報告の中で、多変量解析によって術前心房細動の有無は術後 MR 再発に影響しなかったと述べている(Kasegawa H, et al. Ann Thorac Surg 81: 1625-1631, 2006)。心房細動症例に僧帽弁形成と同時に不整脈手術を行う頻度は 40-50%と思われる。三尖弁輪形成は、洞調律の症例で行われることは少なく、心房細動例では 30%前後に行われる。このような割合、つまり術前心房細動の割合や、MAZE 手術や三尖弁輪形成を同時に行う頻度は、ヒストリカルコントロールにおいても今回の対象集団においてもほぼ同等であり、閾値 MR 発症率の設定には問題ないと考えられる。また仮に「不整脈手術や三尖弁輪形成を同時に行っていないヒストリカルコントロールから閾値 MR 発症率を見積もっていた」と仮定しても、本研究では本来の MR 発症率よりも厳しめに (Normo 弁が有効だと証明しにくく) 閾値 MR 発症率を設定しているので、SMVR 手術の有意性の検証については現状の設定で問題ないとする。

一方、ウシ心膜で作成した Normo 弁の循環シミュレータによる水力的実験による連続 100 例以上の評価において MR の発生は現在までに 1 例もないこと、連続 12 例の EMVP 手術実施例において MR 発生 (moderate 以上) は認められていないことから、「2 週間までの MR 発生率」は 1%未満と期待している。一方、連続 12 例の EMVP 手術実施例のうち術後 12 ヶ月以上経過した 9 例において MR 発生 (moderate 以上) は認められていないことから、現時点で自己心膜を使用した SMVR 手術後の「12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率」は 10%未満と期待している。

有意水準片側 5%未満の正確な 2 項検定 (exact binomial test) により、帰無仮説「2 週間までの MR 発生割合は 20%以上である」と帰無仮説「12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率は 60%以上である」を 90%以上の確率で 2 つともに棄却する (主要評価項目に関する検定が 2 つともに有意である) ためには、全適格例 22 例が必要である。よって、本研究では 25

例を予定登録数とする。

[※] 加瀬川均, 僧帽弁再形成術. 胸部外科 66: 637-643, 2013

[※] Kasegawa H, Shimokawa T, Horai T, et al. Long-term echocardiography results of mitral valve repair for mitral valve prolapse. J Heart Valve Dis. 17:162-167, 2008

[※] Kasegawa H, Shimokawa T, Shibasaki I, et al. Mitral valve repair for anterior leaflet prolapsed with expanded polytetrafluoroethylene sutures. Ann Thorac Surg 81: 1625-1631, 2006

【別添6】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. プロトコル治療

各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、同意が得られた患者に研究対象者識別番号を付し、データセンターに FAX にて研究対象者登録を行い、「症例登録確認票」を得る。

SMVR 手術の適応症は、手術適応のある MVP 困難な MR 症例である。

SMVR 手術は、自己心膜を用いた Normo 弁の作成と、Normo 弁の植え込みから構成される。

【Normo 弁の作成】

- 1) 胸骨正中切開後、心膜を採取。成人では、術前のエコー計測から大体の弁輪サイズを予想し、そのサイズのテンプレートから必要な弁葉面積の心膜を採取(27-31mm であれば 7×6 センチ大のもの 1 枚、5×6 センチ大のもの 1 枚)。
- 2) 手術室内クリーンベンチにて僧帽弁の作成。まずリングサイズの弁テンプレート(前尖用 1 枚、後尖用 1 枚)を心膜にあて、心膜をテンプレートの形にくりぬく。
- 3) 前尖側リング中央部に弁前尖中央部を一針縫着。心膜前尖弁葉がリングにバランスよく縫着されるためのガイドとしてテンプレート上にある約 10mm 間隔のマークにあわせて、ピオクタニンで心膜側にもマーキングする。これにあわせるように、フレキシブルリングに弁前尖心膜を 6-0 プロリン連続縫合にて縫着する。同様に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する。
- 4) 弁輪の小さい例などで、リングの前尖部分を切除してバンド状(既存の僧帽弁形成術においてもこの方法が行われ、バンド状の人工弁輪が市販され広く用いられている)にする場合は、心膜前尖を両繊維三角部分で固定し、その間は縫合せず、あとでこの部分のリングを切除する。
- 5) 前尖の脚と後尖の脚には、理想的接合ポイントがある。これは、シミュレータ実験の心エコー検査の解析から求めたもので、テンプレート上に線として示してある。同部を 6-0 ポリプロピレン糸で仮止めしておく。

【Normo 弁の植え込み】

- 1) 心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。後尖中央部の弁輪に付着する腱索(basal chorda)のみを温存。
- 2) はじめに、前後一対の乳頭筋の体部に心膜パッチ付 4-0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合をかけてこれを上方に牽引し、メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を測定する。シミュレータ実験ではこの距離をパラメータにして実験データを取得している。僧帽弁形成術と違って参照すべき正常腱索がないので(弁を切除するため)この計測は重要である。この術中実測値と術前エコー測定値から(一致しない時は実測を繰り返した後実測値を採用)Normo 弁の脚長を決定、メジャーを用いて脚に縫合固定位置をマークする。シミュレータ実験で確認された理想的な脚長

は、通常の僧帽弁疾患の場合成人では3センチ前後である。

- 3) Normo 弁の前後2対の脚部を前後の乳頭筋の体部に、一對ずつマットレス(4-0 ポリプロピレン糸)縫合で縫着する。この際メジャーを用いて脚部にマークした位置を正確に固定する。また、脚部の縫着位置は乳頭筋の左室後壁側でなく中隔側とする。この後仮止めをはずす。
- 4) 次に4-0 ポリプロピレン糸を、左右の繊維三角と後尖側弁輪中央の3点に支持糸をかけてから、弁輪の連続縫合を前尖側-後尖側の順に行い、自己心膜弁(Normo 弁)植え込みを終了する。
- 5) 大動脈遮断解除、心拍再開、十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道心エコーで弁の閉鎖状態を確認する。もし弁の機能に不具合がある場合は、再度大動脈遮断し、不具合の修正を行うか、通常手術で使用されている人工弁あるいは生体弁に替える等適切な措置をとる。

手術2週間後に、経胸壁心エコー、心電図、レントゲン、血液検査、イベント・有害事象の有無等で評価を行い退院。以後外来で、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月までのデータを収集する。

【術後抗凝固療法】

SMVR 手術の術後は、僧帽弁形成術後と同様基本的にはワルファリン服用を必要としないが、僧帽弁形成用リングを用いているため、急性期(術後約2ヶ月)はリング表面の血栓形成予防のため僧帽弁形成術後同様ワルファリンによる抗凝固療法を継続する。抗凝固療法中止の必要条件は、心房細動および血栓塞栓症の発生がないこと、である。

2.プロトコル治療の中止基準

以下の事項に該当する場合、研究治療を中止する。

- 1.有害事象の発現により研究実施責任医師または研究分担医師が研究の継続が不相当であると判断した場合
- 2.SMVR 手術に必要な面積と質を備えた自己心膜が採取できない場合
- 3.手術中 SMVR 施行後の経食道エコー評価でMRが多く、従来手術(MVR)に変更された場合
- 4.研究対象者または代諾者から研究への参加の辞退の申し出があった場合
- 5.来院できないことが確認された場合および、連絡が取れず研究継続が困難となった場合
- 6.その他、研究実施責任医師または研究分担医師が継続を困難と判断した場合

【別添7】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の先進医療を実施可能とする
 保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術 僧帽弁閉鎖不全症（手術適応があり従来の弁形成が不適當あるいは困難と考えられるもの）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （心臓血管外科または心臓外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （心臓血管外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者[術者]として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （心臓血管外科または心臓外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：僧帽弁形成術の経験年数 5 年以上の心臓血管外科医師が 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：僧帽弁形成術の術中経食道エコー評価の経験 2 年以上の循環器内科医師 2 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （心臓血管外科手術に対応できる臨床工学技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （100 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （7 対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （循環器内科 2 名、心臓血管外科 2 名、 （心臓血管外科手術に対応できる臨床工学技士 2 名））・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容： 実施施設で対応不可能な診療科の受診が必要な場合は 各施設連携病院に対応を依頼する。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：4 回/年以上 臨時・緊急開催 可
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	下記の条件を満たしていること 1) 僧帽弁形成手術年間 20 症例以上実施 2) 心臓血管外科修練認定施設 3) 日本成人心臓血管外科手術データベース(JACVSD)参加施設 4) 実施医は僧帽弁形成手術通算 50 症例以上の経験を有すること

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。