

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例の実績が積みまれています。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) 重要なお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きたい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糸(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】

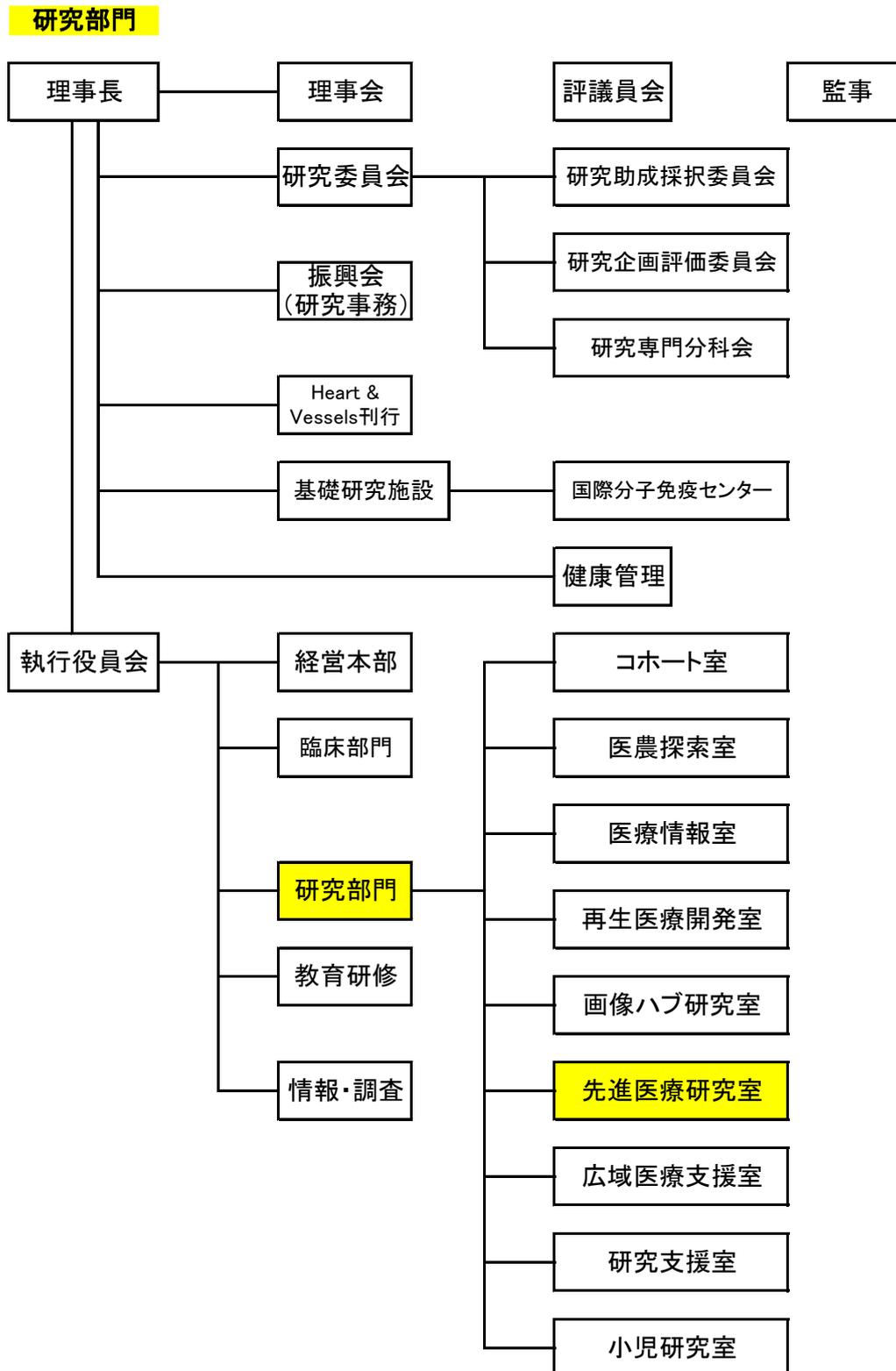
僧帽弁形成術後の組織断裂、縫合部離開などのイベントの多くは手術後急性期におこる（文献10参照）ので術後6ヶ月という調査期間は十分であると思います。

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

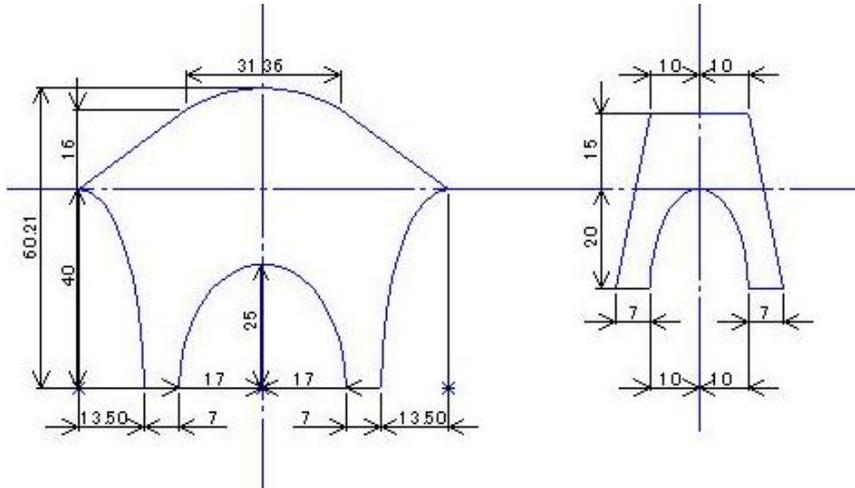


図2



Normo弁の作成

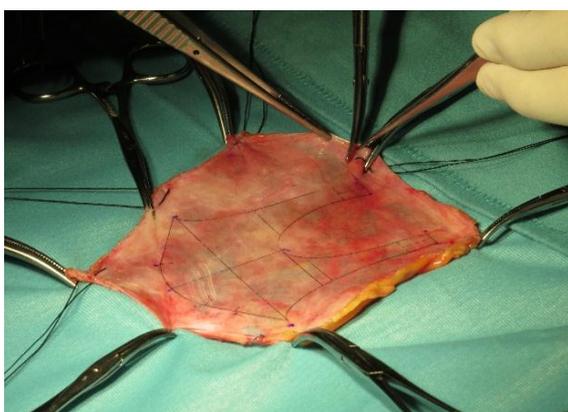
- 1) 胸骨正中切開後、心膜を採取。成人では、術前のエコー計測から大体の弁輪サイズを予想し、そのサイズのテンプレートから必要な弁葉面積の心膜を採取(27-31mm であれば 7×6 センチ大のもの 1 枚、5×6 センチ大のもの 1 枚)。(図 3)

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



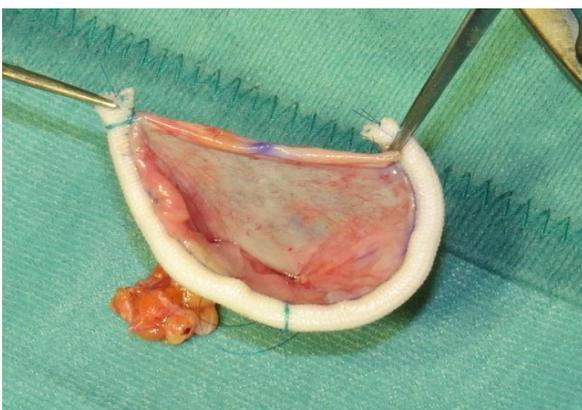
- 3) 前尖側リング中央部に弁前尖中央部を一針縫着。心膜前尖弁葉がリングにバランスよく縫着されるためのガイドとしてテンプレート上にある約 10mm 間隔のマークにあわせて、ピオクタニンで心膜側にもマーキングする。これにあわせるように、フレキシブルリングに弁前尖心膜を 6-0 プロリン連続縫合にて縫着する。同様に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する。(図 5)

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

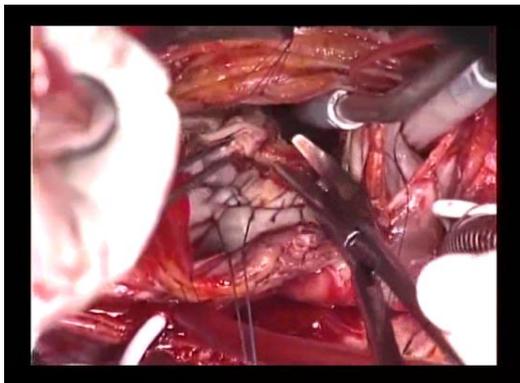


- 5) 前尖の脚と後尖の脚には、理想的接合ポイントがある。これは、シミュレータ実験の心エコー検査の解析から求めたもので、テンプレート上に線として示してある。同部を 6-0 ポリプロピレン糸で仮止めしておく。

【Normo 弁の植え込み】

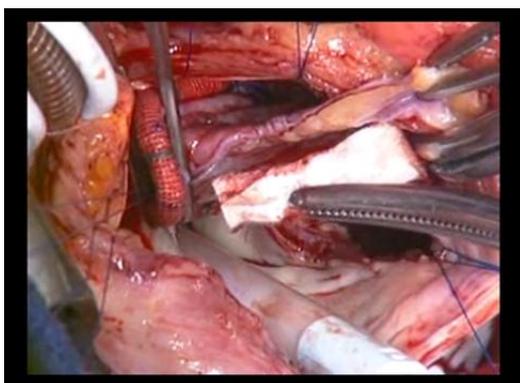
- 1) 心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。後尖中央部の弁輪に付着する腱索 (basal chorda) のみを温存。(図 7)

図 7



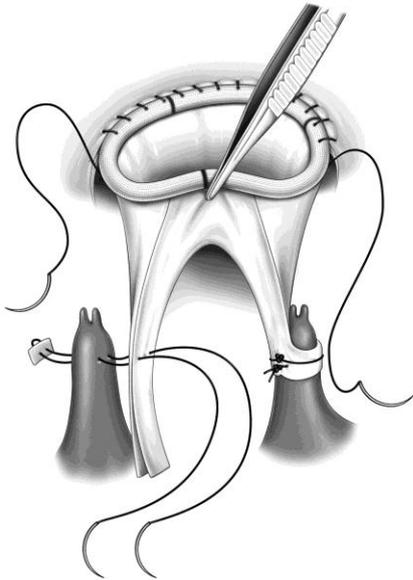
- 2) はじめに、前後一对の乳頭筋の体部に心膜パッチ付 4-0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合をかけてこれを上方に牽引し、メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を測定する。この術中実測値と術前エコー測定値から(一致しない時は実測を繰り返した後実測値を採用) Normo 弁の脚長を決定、メジャーを用いて脚に縫合固定位置をマークする。シミュレータ実験で確認された理想的な脚長は、通常の僧帽弁疾患の場合成人では 3 センチ前後である。小児の場合、年齢や術前の左室形態から理想的脚長を予測し決定する。(図8)

図 8



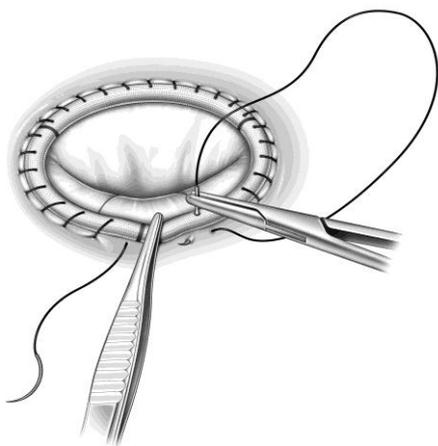
3) Normo 弁の前後2対の脚部を前後の乳頭筋の体部に、一對ずつマットレス(4-0 ポリプロピレン糸)縫合で縫着する。この際メジャーを用いて脚部にマークした位置を正確に固定する。また、脚部の縫着位置は乳頭筋の左室後壁側でなく中隔側とする。この後仮止めをはずす。(図9)

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えます。
- 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心臓膜は、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、若年女性で挙児希望の方など、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 Carpentier 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

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

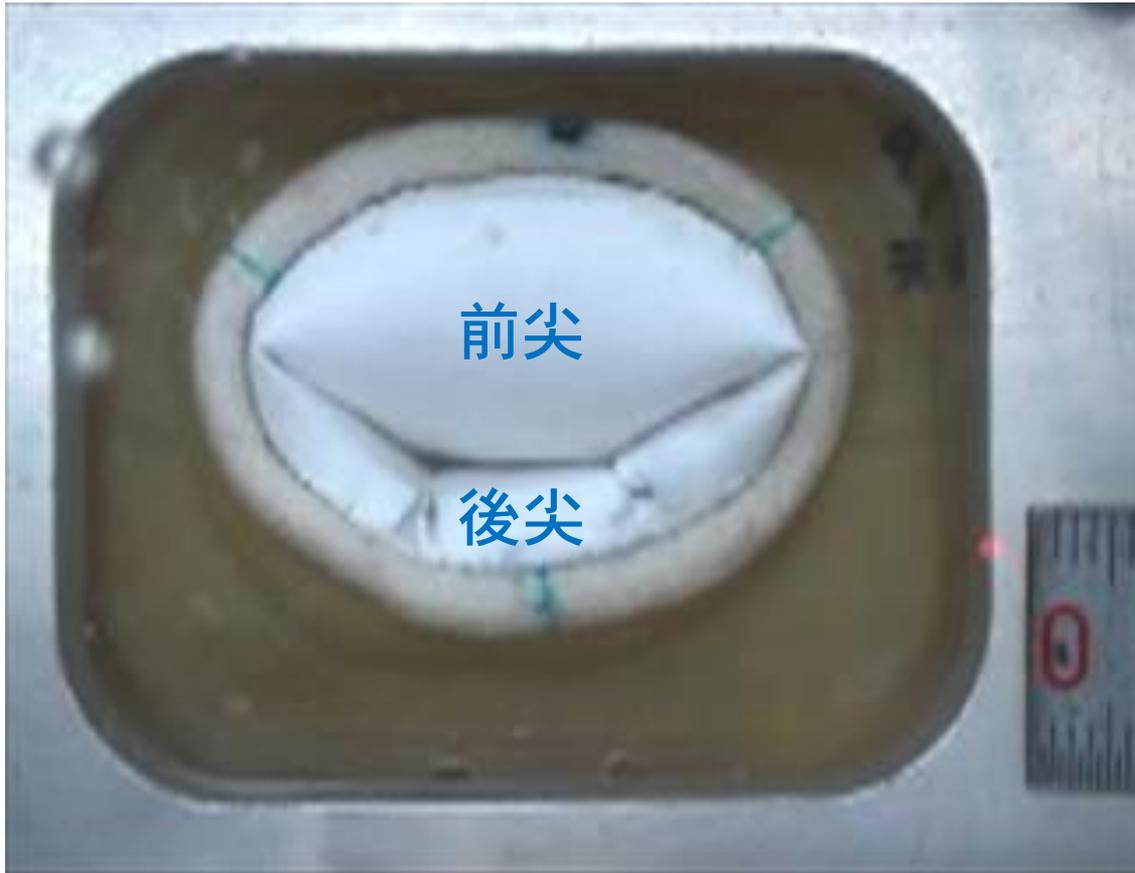
上記の Carpentier の僧帽弁形成手術書（2010 年刊）を遡ること 34 年前に Carpentier 氏は成書『The Mitral Valve (D Kalmanson 編, 1976 年刊)』の中で「第 7 章: Pathology of the Mitral Valve」を分担執筆し、既に手術書と同じ考えを僧帽弁について記載しています。Normo 弁の形状、特に交連部の縫着位置による前尖機能の制限が発生することを再検討する必要があると考えます。

【回答】

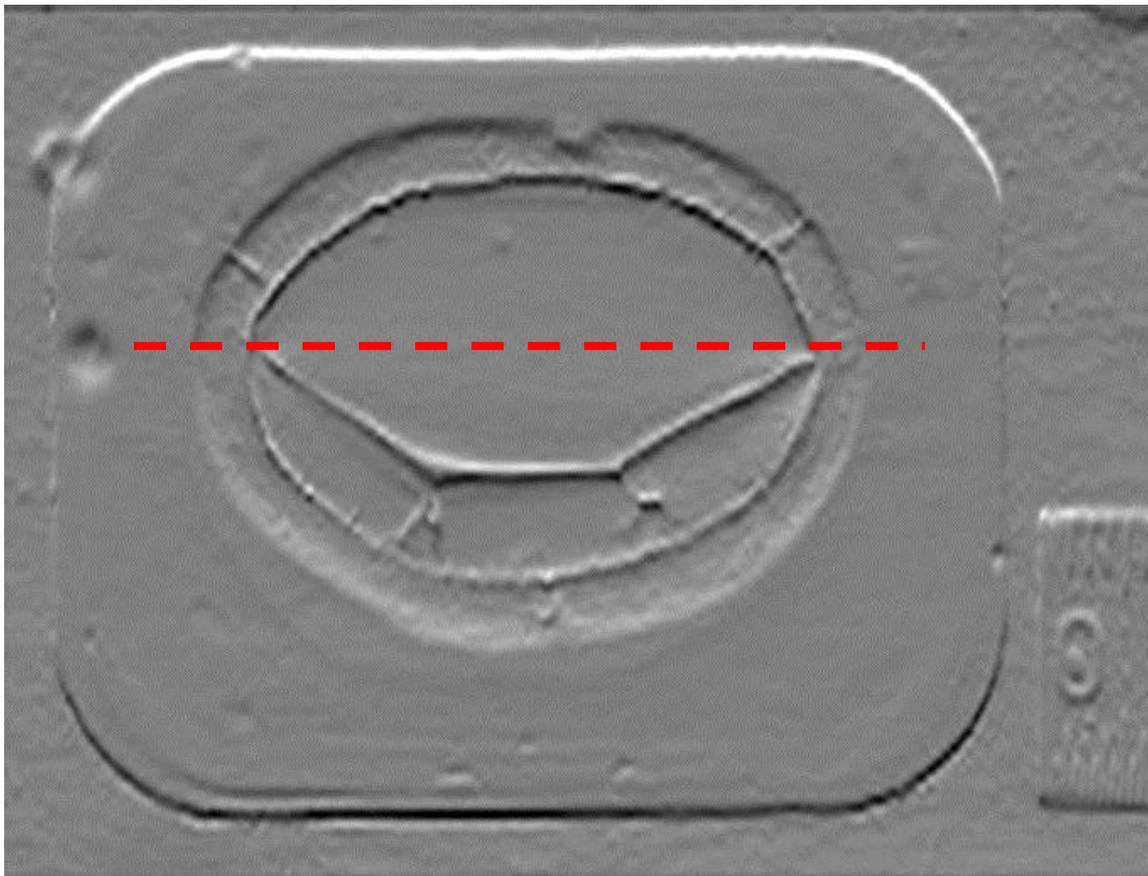
重要なお指摘ありがとうございます。この弁の交連部は正常の位置の交連部でおりたたみ構造になっておりますので縫着はされません。おそらく前尖と後尖の間(正常の P2 の両端)のことを交連といわれているものと思いますが、ご指摘の通り縫着位置を中央よりに (P2 を小さく) していくと、開放能が低下することが実験でも確認されていますので、縫着位置を正確にすることをトレーニングセミナーでも強調しております。

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

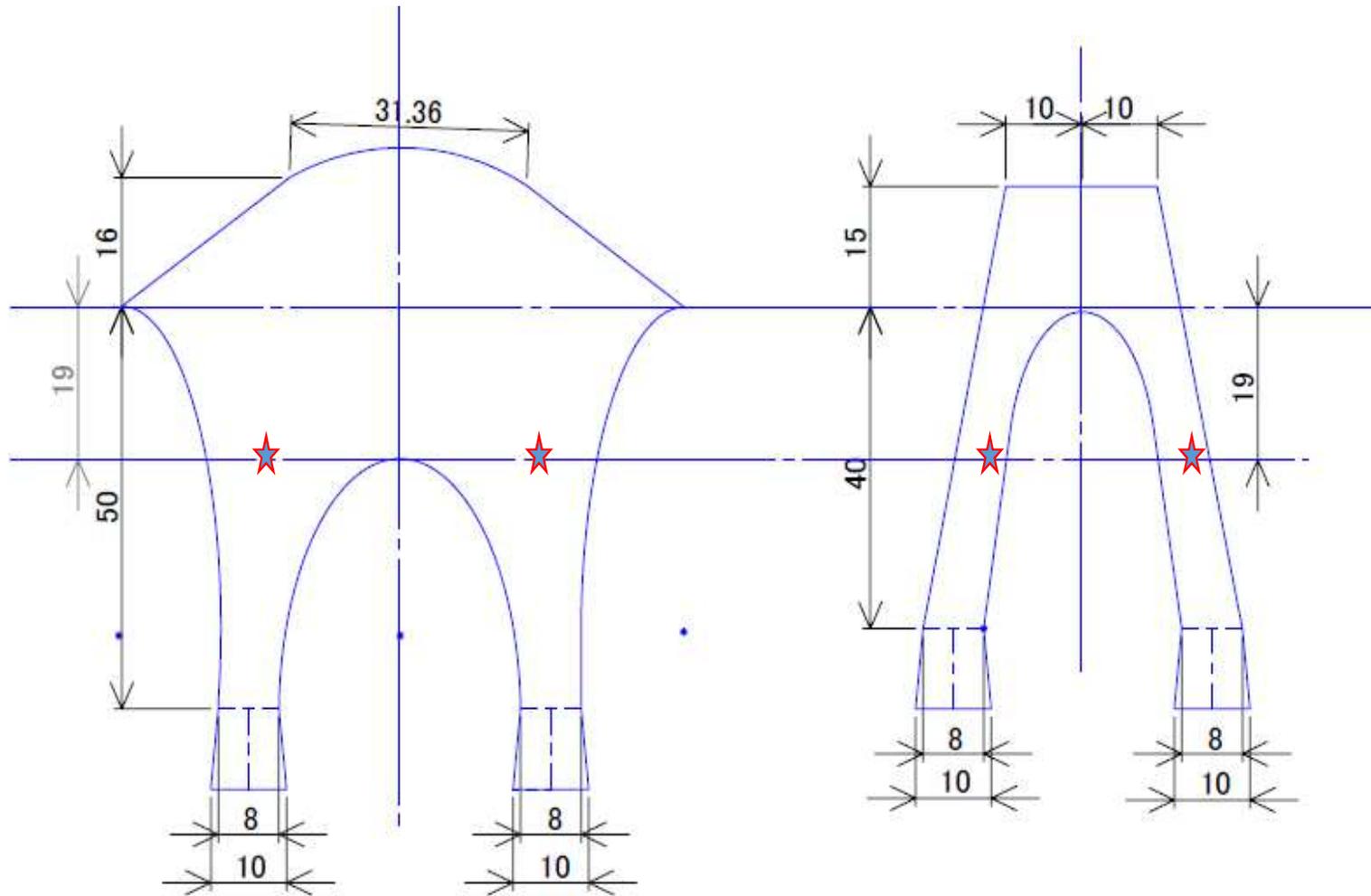
1. 研究

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

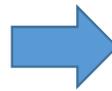
Normoの作成1 研究 図1



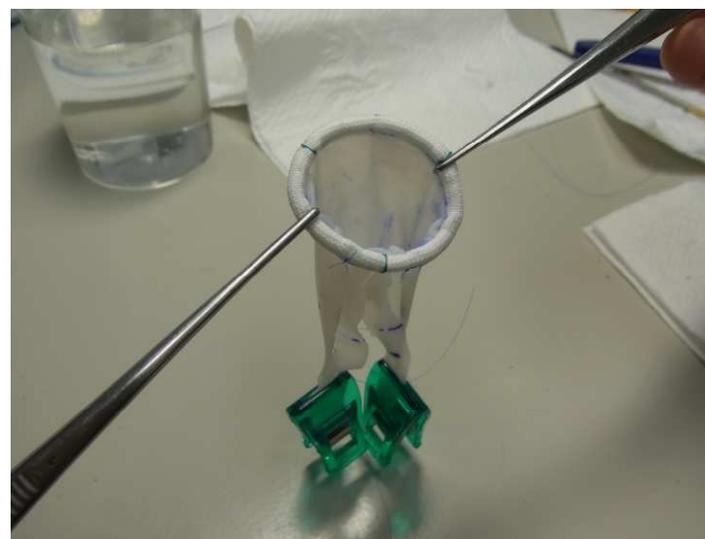
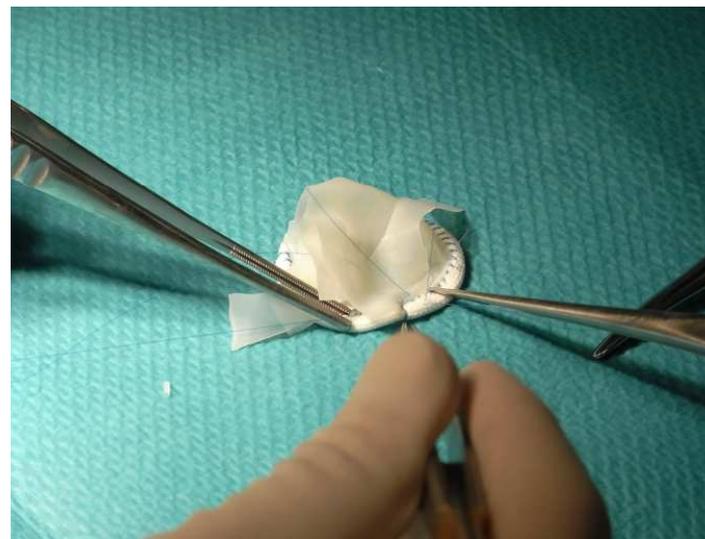
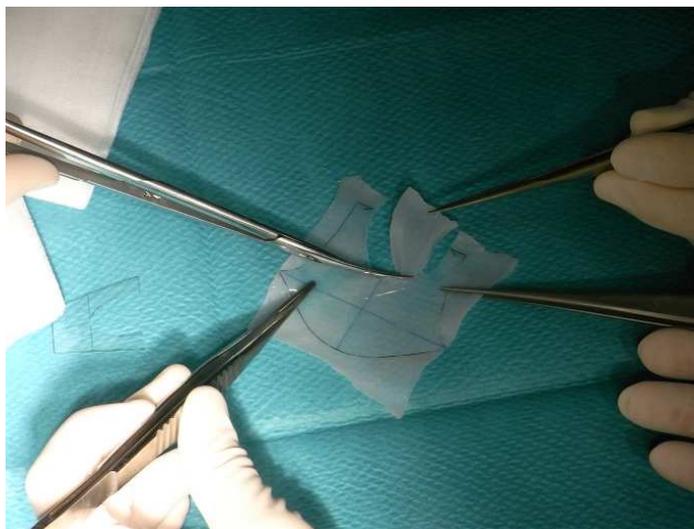
単位mm

★ 仮固定点

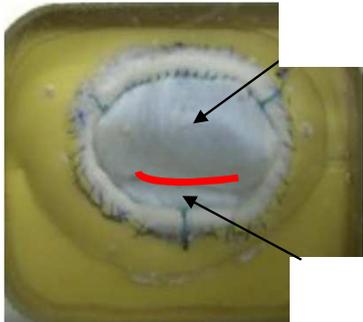
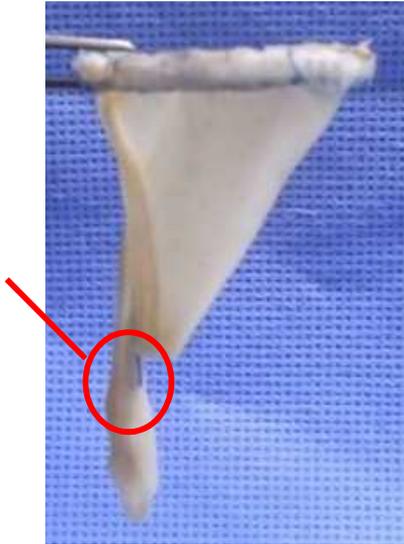
異種心膜による Normo弁の作成 (研究室)



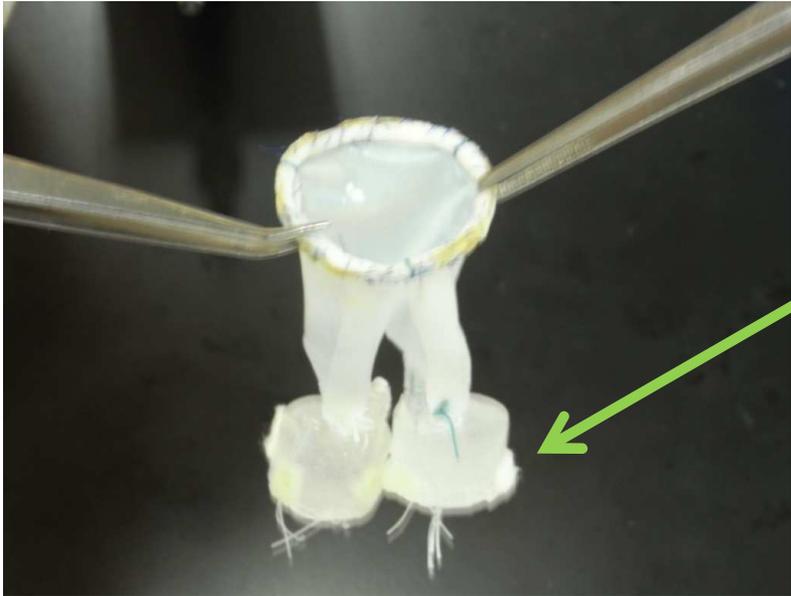
Normoの作成1 研究 図3



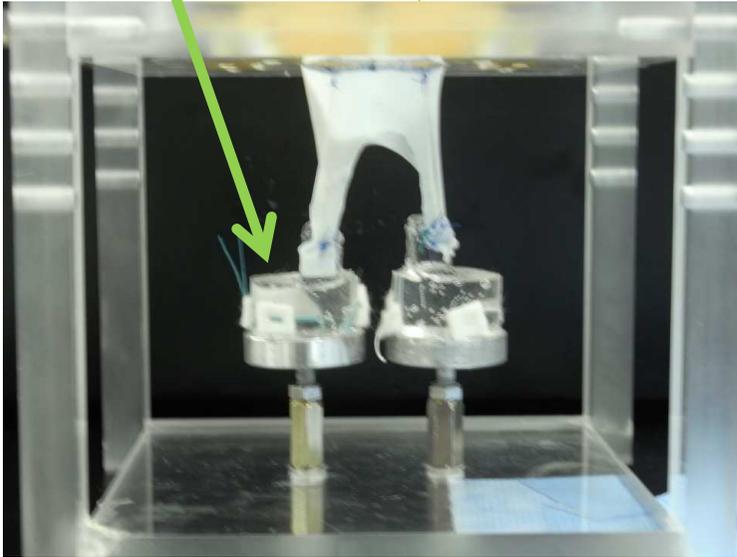
Temporary fixation for ideal coapation line



ステントレス僧帽弁 Normo

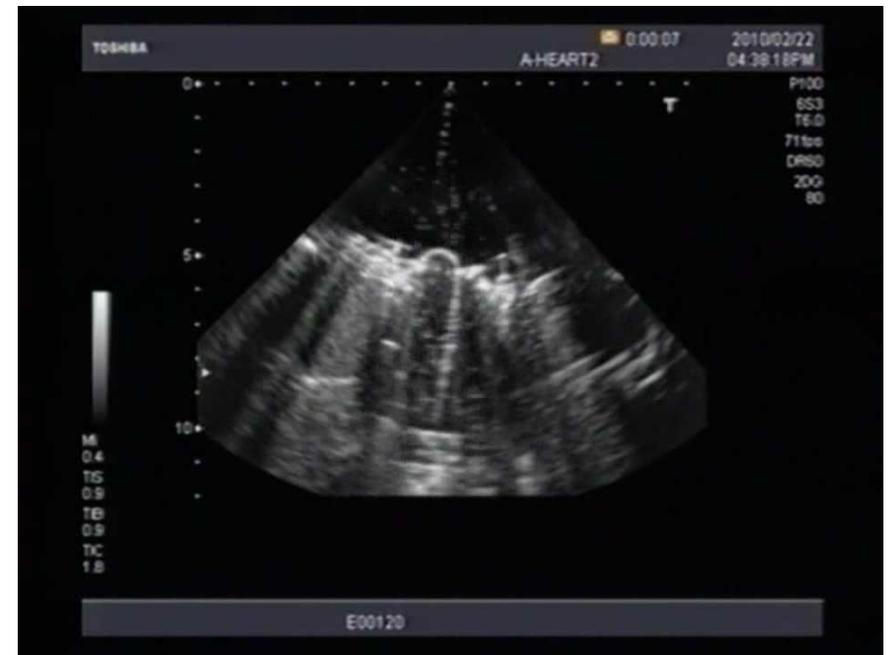
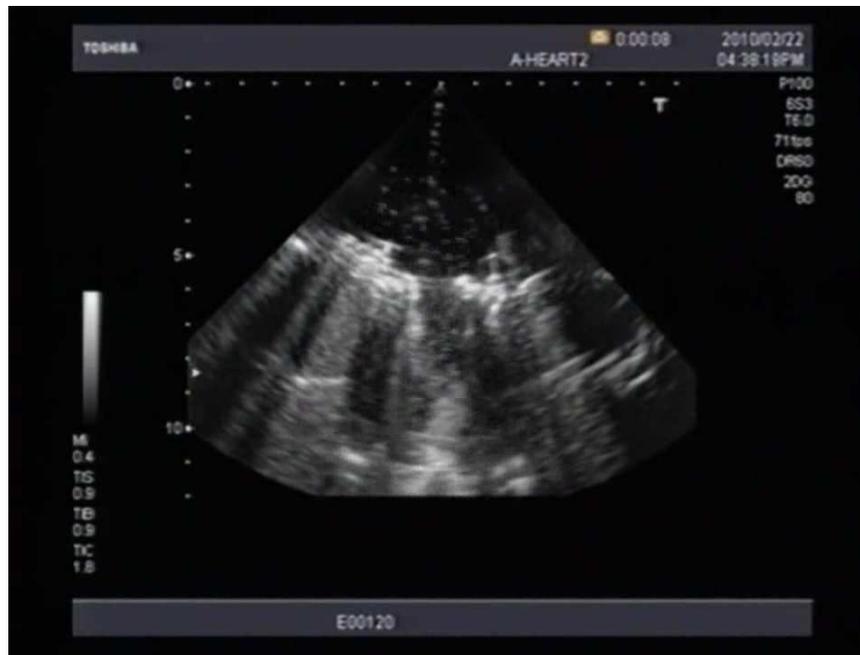


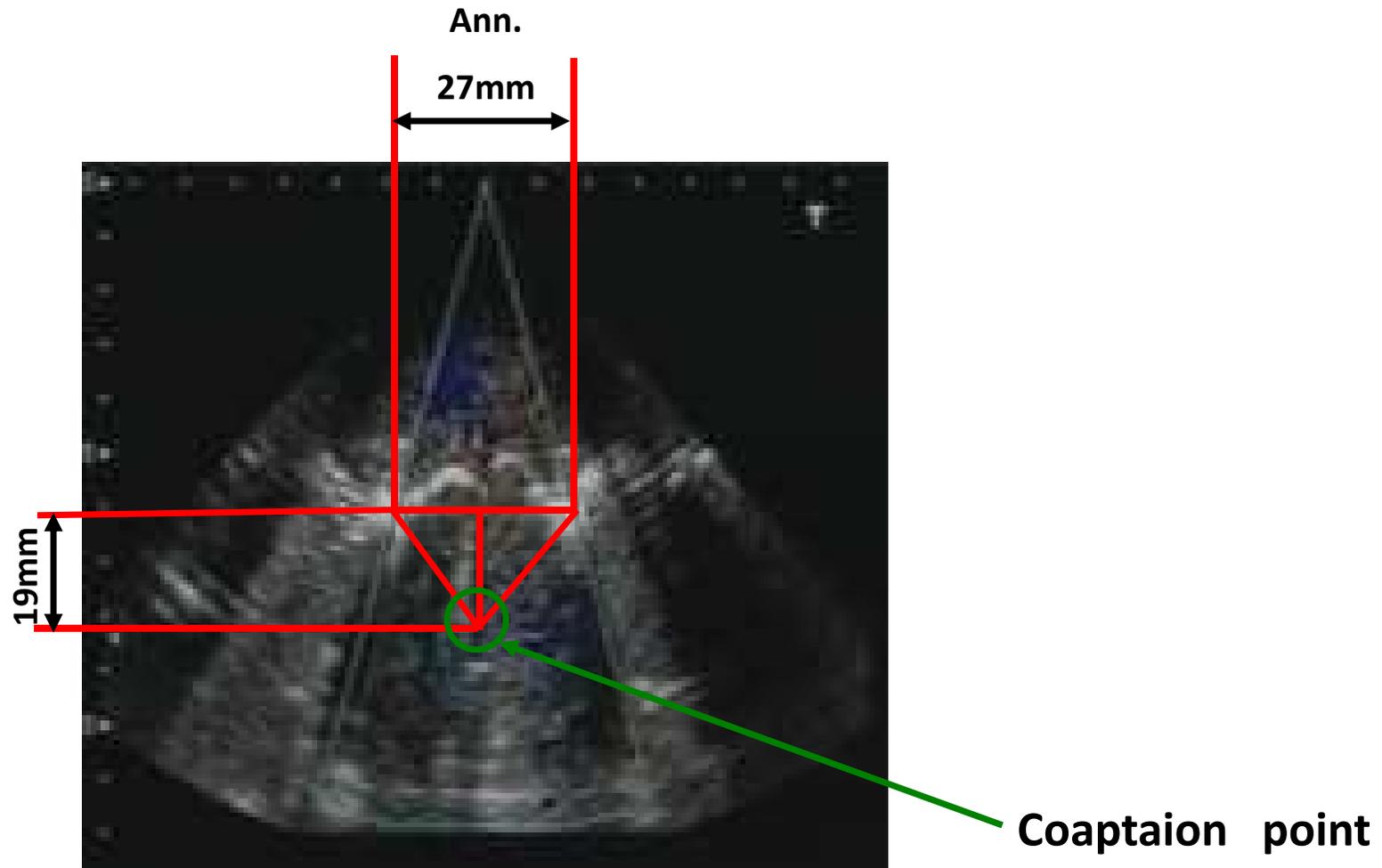
人工乳頭筋 人工弁輪



弁輪—左室の連続性

Normoの作成1 研究 図6





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

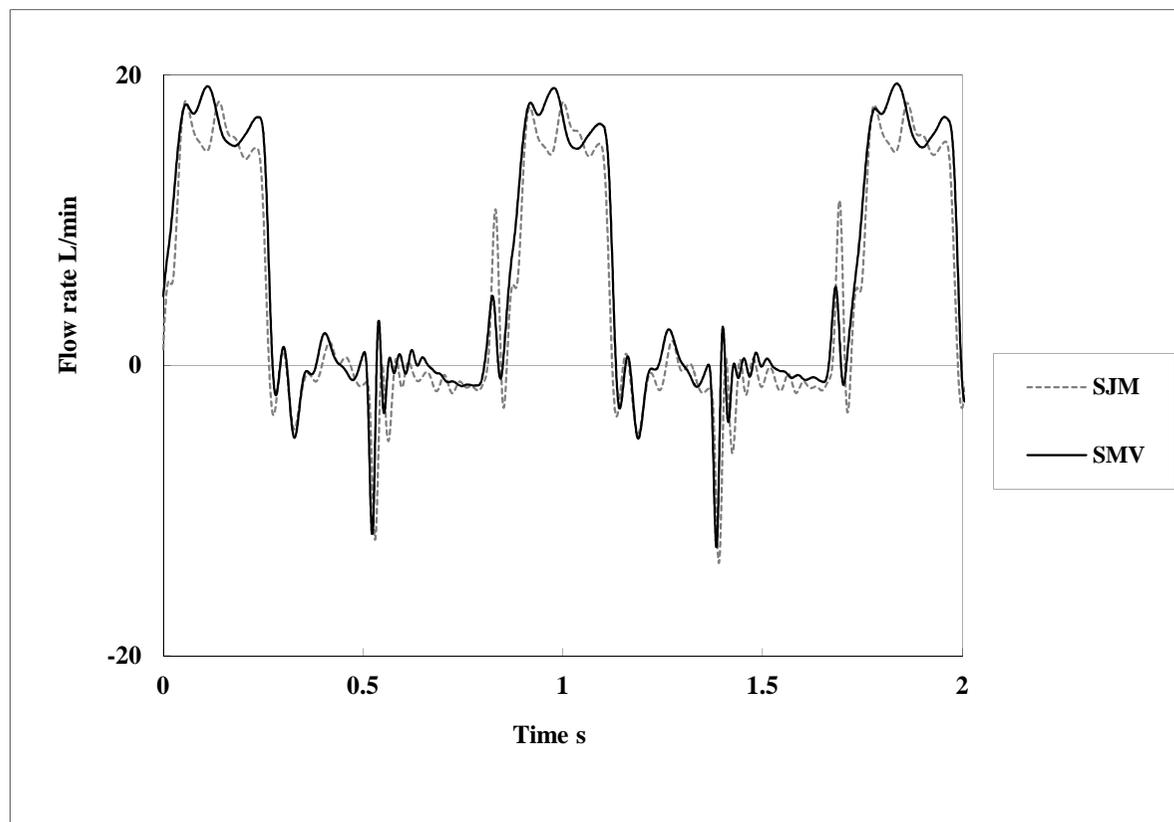
Normo弁



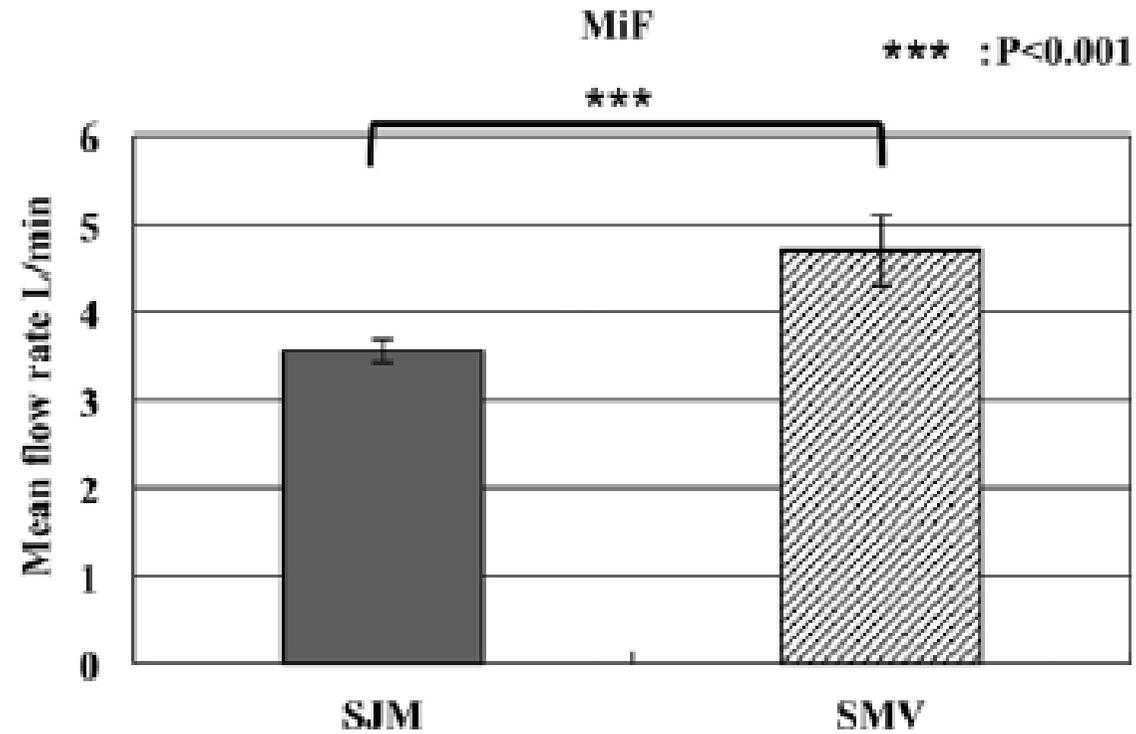
ブタ正常弁



The Flow Wave Form



Mean Transvalvular Flow



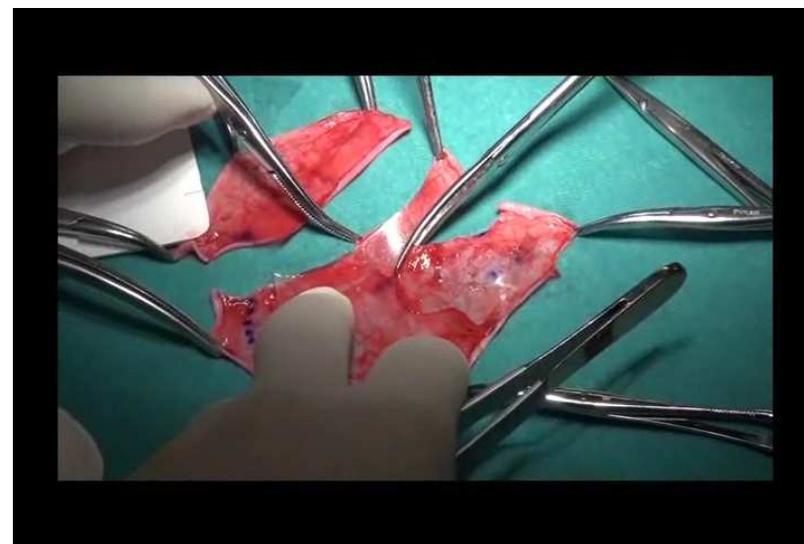
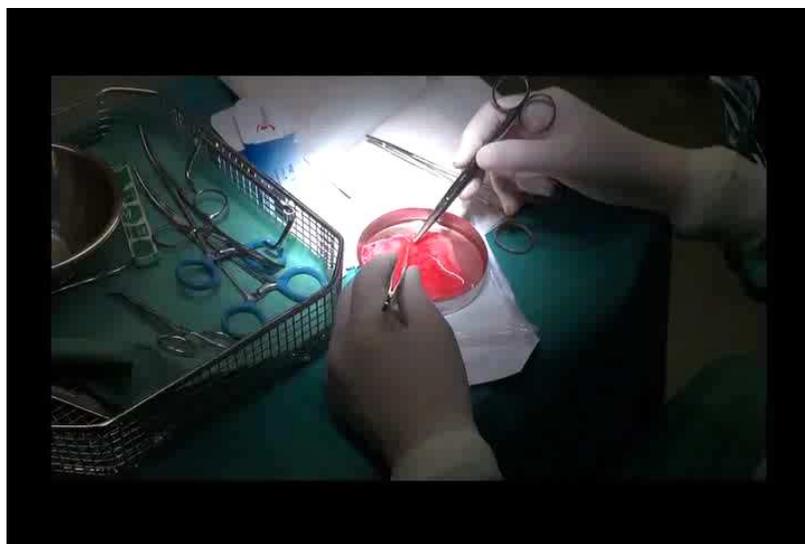
Kasegawa H, et al: Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral simulator. J Heart Valve Dis 21:71-75 2012

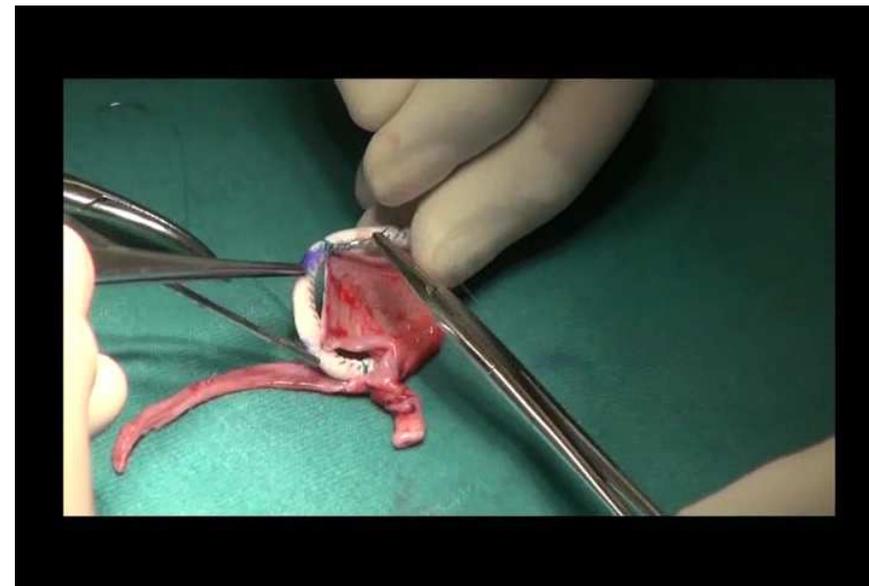
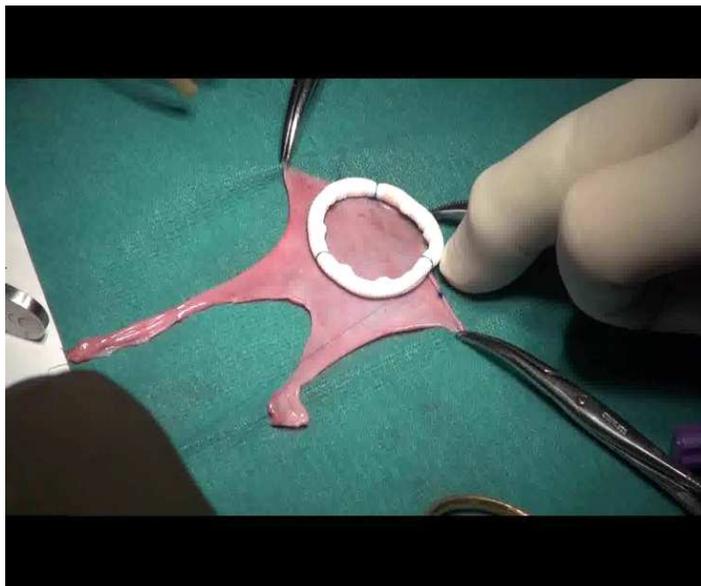
Normo弁の作成と植え込み

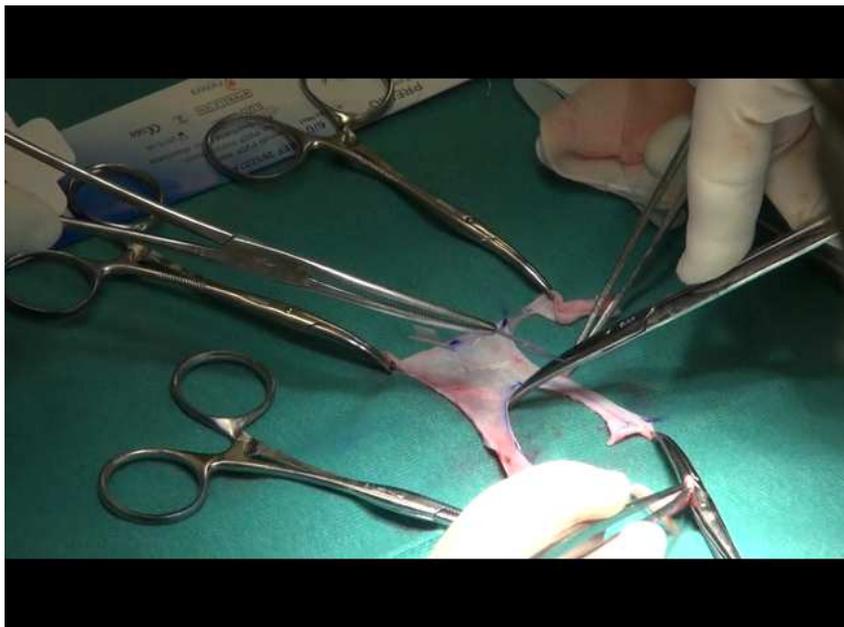
2. 臨床

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1

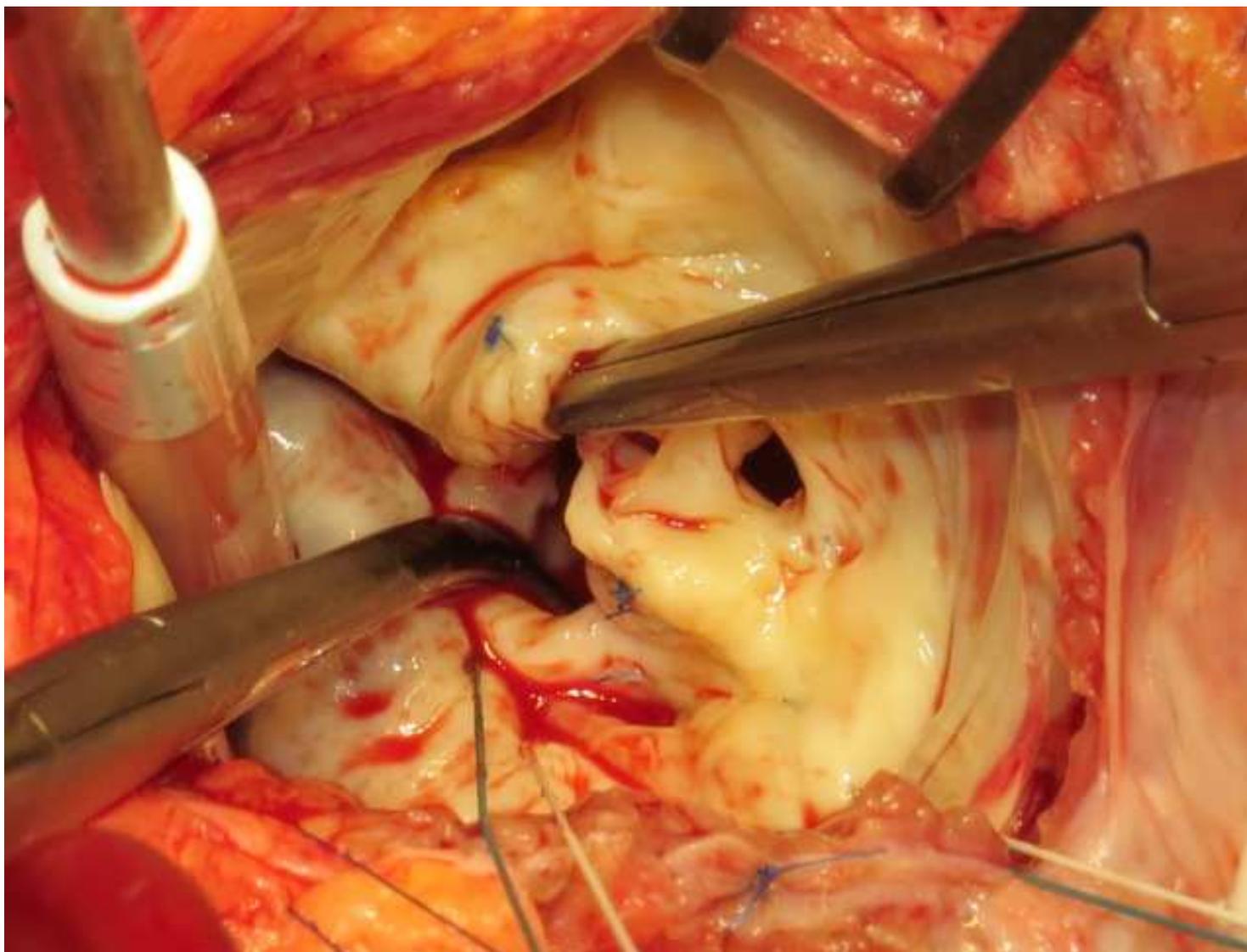


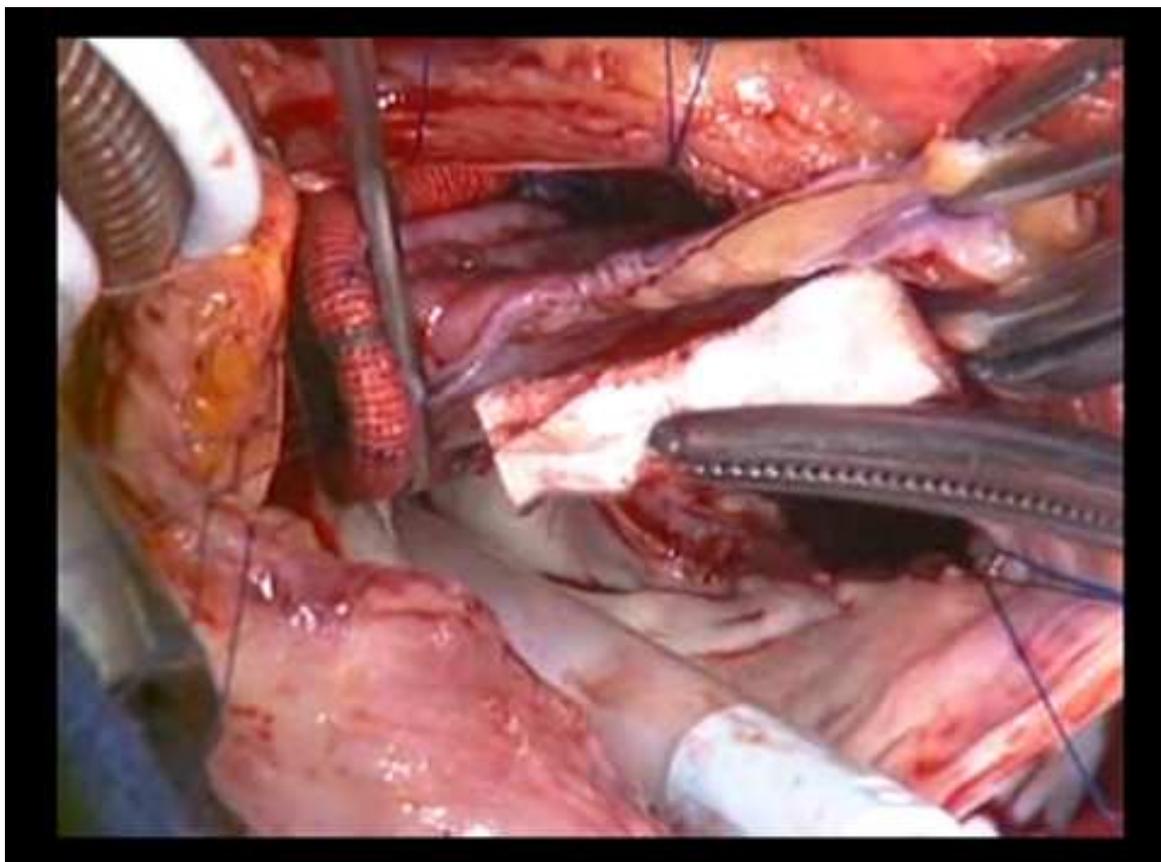




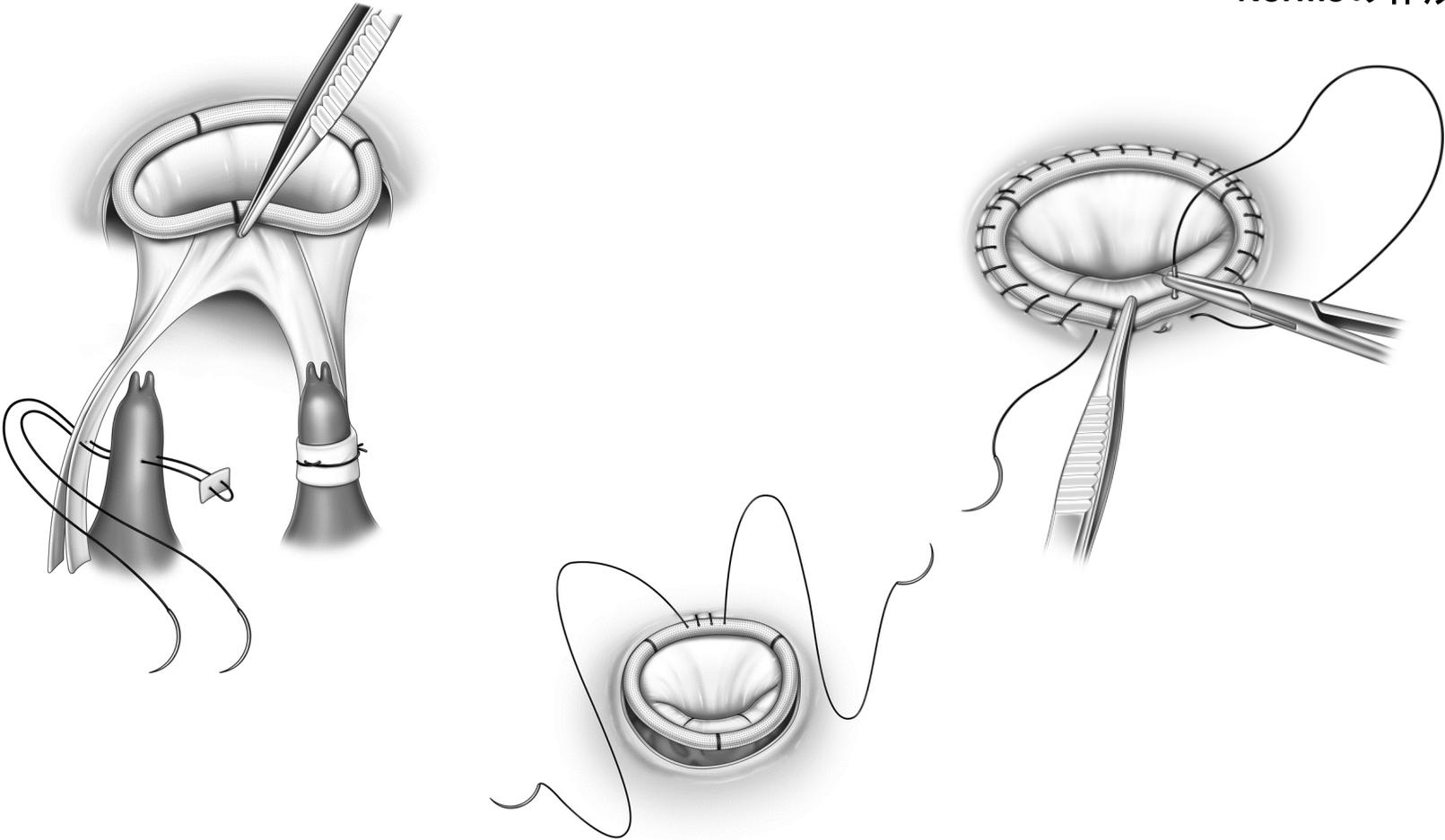
Normoの作成2 臨床 図4

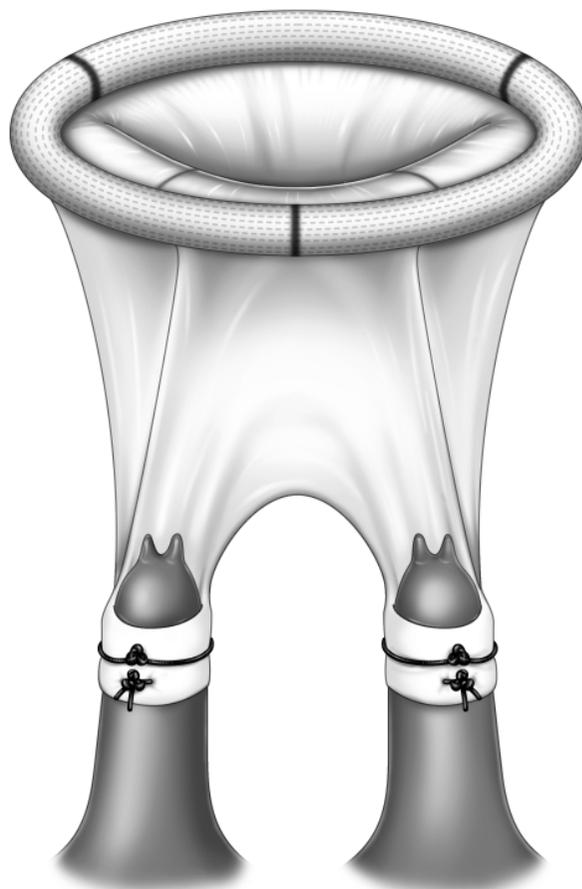


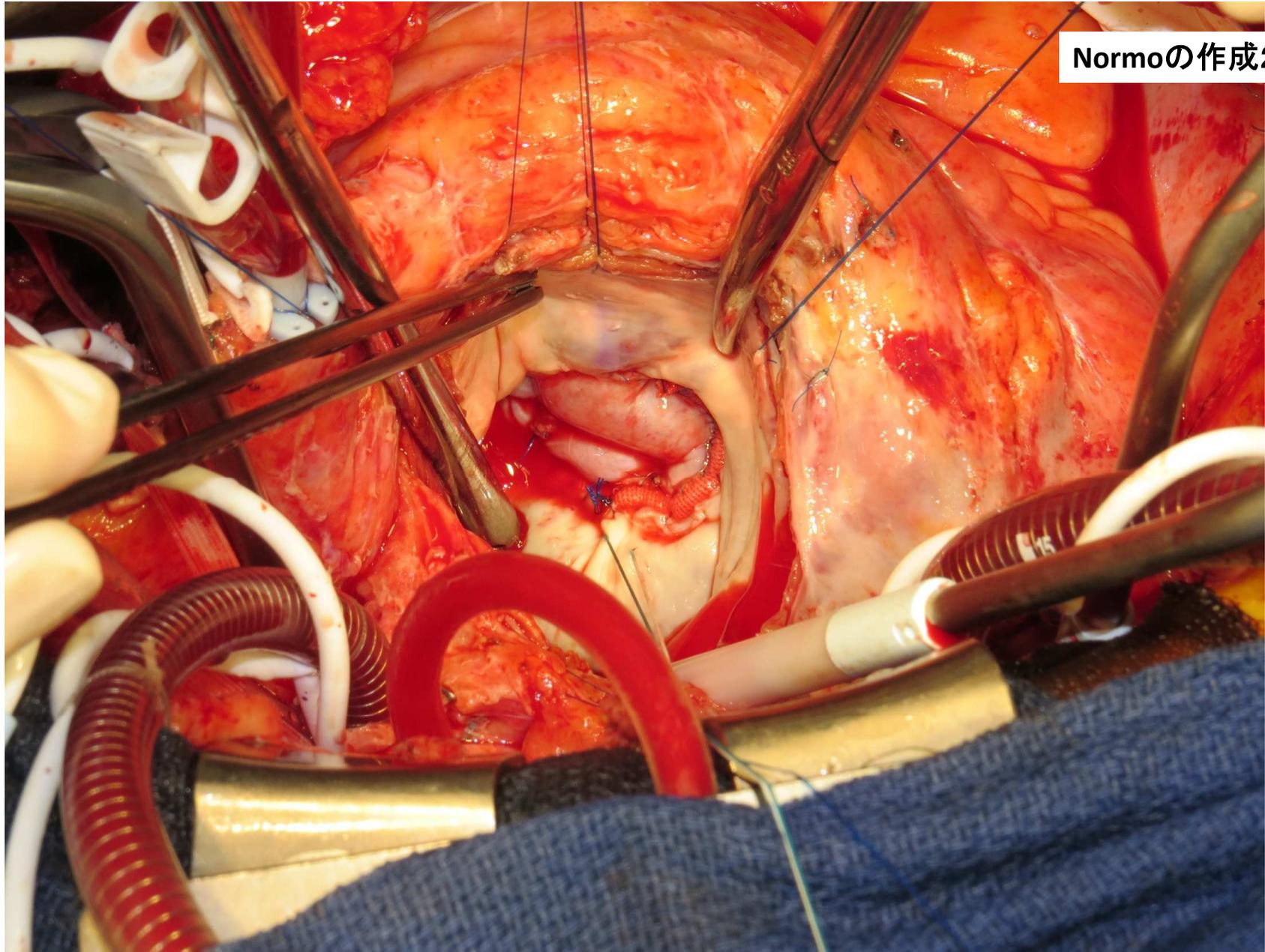




Normoの作成2 臨床 図7







Normoの作成2 臨床 図9

Normoの作成2 臨床 図10

