

BRIEF COMMUNICATION

Toshihide Mizuno, DVM, PhD
Eisuke Tatsumi, MD, PhD
Tomohiro Nishinaka, MD, PhD · Nobumasa Katagiri, MS
Mitsuo Ohikawa, MD, PhD · Hiroshi Naito, MD
Yukitoshi Shirakawa, MD · Tomonori Tsukiya, PhD
Akihiko Homma, PhD · Yoshinori Takewa, MD, PhD
Hisateru Takano, MD, PhD · Soichiro Kitamura, MD, PhD
Yoshiyuki Taenaka, MD, PhD

Observation of alveolar fibrosis in a goat following venoarterial bypass for up to 5 months using extracorporeal membrane oxygenation

Abstract Prolonged cardiopulmonary bypass such as venoarterial bypass with extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) is becoming a potent therapeutic option in treating patients with severe respiratory and circulatory failure. However the chronic effects of this bypass modality have not yet been fully clarified. Recently, we developed an extremely durable thrombo-resistant ECMO system, and were successful with more than 5 months of continuous heparinless VA-ECMO in an animal experiment. This article presents the pathological findings on the lungs of the animal.

A goat underwent VA-ECMO for a scheduled period of 151 days. This animal demonstrated a good general condition during the course of the experiment. On autopsy, however, the lungs of the animal showed severe alveolar fibrosis with topical atelectasis. von Willebrand factor levels on the endothelial cells in the alveolar capillaries were increased compared with those of normal goats. The ultrastructure of these cells showed ischemia-induced endothelial swelling. The pathological findings indicated that the vascular endothelial phenotypes had changed from respiratory type to nutrient type. The results of this study indicated that prolonged VA-ECMO may cause pulmonary alveolar fibrosis as a result of ischemia of the lungs accompanying reduced pulmonary blood flow.

Key words VA-ECMO · Pathology · Alveolar fibrosis · Ischemic change

Received: November 7, 2003 / Accepted: February 25, 2004

T. Mizuno (✉) · E. Tatsumi · T. Nishinaka · N. Katagiri · M. Ohikawa · H. Naito · Y. Shirakawa · T. Tsukiya · A. Homma · Y. Takewa · H. Takano · S. Kitamura · Y. Taenaka
Department of Artificial Organs, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan
Tel. +81-6-6833-5012; Fax +81-6-6872-8090
e-mail: toshi@ri.ncvc.jp

Introduction

Venoarterial bypass extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) is becoming a potent therapeutic option in treating patients with severe respiratory and circulatory failure. The use of ECMO has been limited to several days, but recent progress in devices and materials appears to allow longer use of this therapy without an exchange of devices.¹ We have developed an extremely durable antithrombogenic ECMO system that can be used for longer than 1 month without use of systemic anticoagulation.² In a series of chronic venoarterial bypass animal experiments, we recently succeeded in performing continuous heparinless ECMO for as long as 5 months; however, the adverse effects of extended VA-ECMO have not been fully clarified. Here we report pathological findings showing severe alveolar fibrosis in the lungs of a goat that underwent VA-ECMO for 5 months.

Materials and methods

A goat weighing 60kg underwent venoarterial bypass between the right cervical vein and the right atrium using an ECMO system coated by TOYOBO-NCVC coating (Toyobo, Otsu, Shiga, Japan). Systemic anticoagulation was not administered during the course of the experiment. At the termination of the study (151 days), the goat was euthanased prior to the pathological analysis of the lungs. The samples were fixed immediately in 10% neutral-buffered formalin and embedded in paraffin wax. Thin sections were cut and stained with haematoxylin and eosin, azan, and elastic van Gieson stain and examined immunohistochemically with anti-von Willebrand factor (vWF, Dako, Carpinteria, CA, USA), which was used for characterization of the capillary endothelial cells in the alveolar wall. For electron microscopic examination, trimmed 1-mm cubes of tissue sample were immediately fixed in 1.5% paraformaldehyde and 0.5% glutaraldehyde, followed by

postfixation in 1% osmic acid. The tissue fragments were then embedded in Epon resin. Ultrathin sections were cut with an ultratome (Ultracuts, Leica, Austria), double-stained with uranyl acetate and Sato's basic lead citrate, and examined in a transmission electron microscope (CM120; Philips, Eindhoven, Netherlands).

Results

The animal was maintained in a good condition during this study. The range of bypass flow was maintained at 33–41 ml/min/kg, approximately 30%–40% lower than pulmonary blood flow in a normal adult goat.³ The PaO₂ and PaCO₂ of arterial blood were controlled within the physiologically

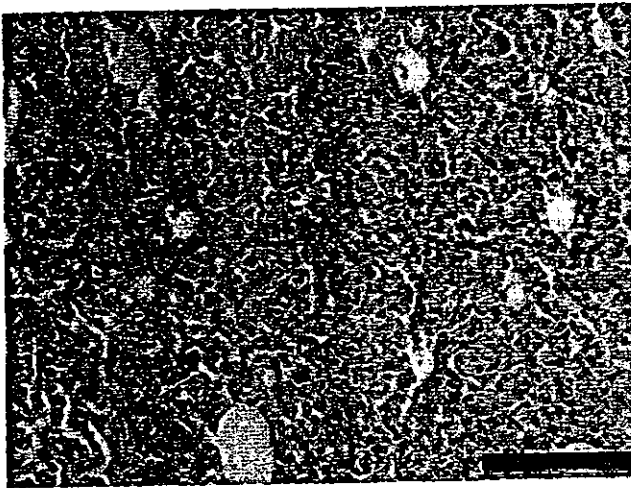
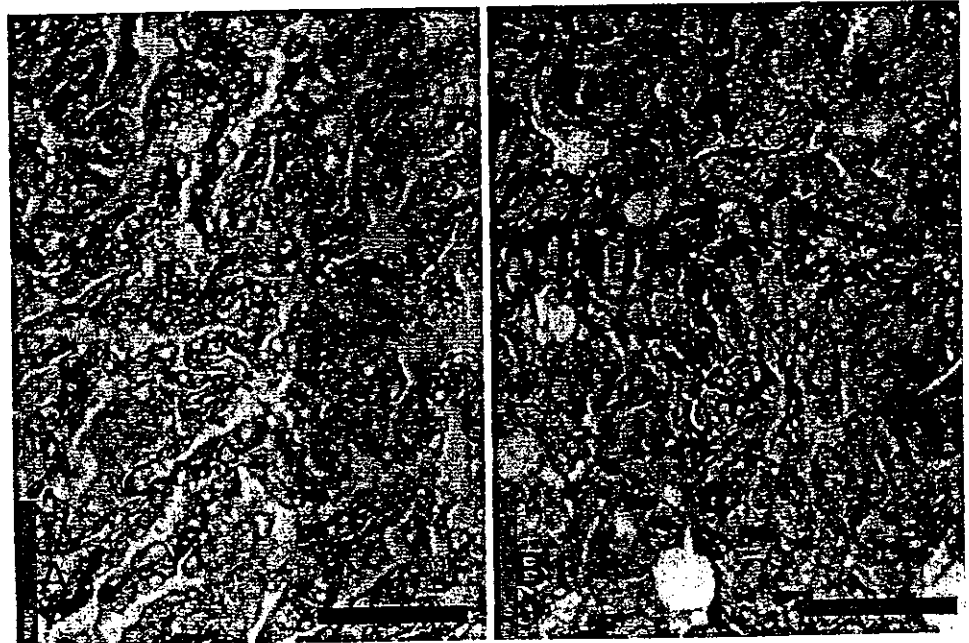


Fig. 1. The lungs showed scattered topical atelectasis and the respiratory bronchiole around these foci were enlarged. Hematoxylin and eosin stain, bar 100µm

Fig. 2. A Normal structure of the alveolar walls. B Increased collagen fibers in interalveolar tissue. Azan stain, bar 50µm



acceptable range. We found no characteristic changes such as infarction, thrombosis, or hemorrhaging of the lungs or other internal organs under gross examination during the autopsy, but with microscopy, we observed scattered topical atelectasis in the lungs, and the respiratory bronchioles around these foci was enlarged. The interalveolar tissues of the alveolar walls were thickened at the atelectatic foci in the lung (Fig. 1). The walls showed a marked increase in the interstitial components, which mainly consisted of collagen fibers (Fig. 2); moreover, the elastic fibers were lost.

The capillary endothelial cells showed swelling in the interstitial tissues, and many more endothelial cells showing positive reactions against anti-vWF antibody appeared in the alveolar capillaries compared with those of a normal goat (Fig. 3).

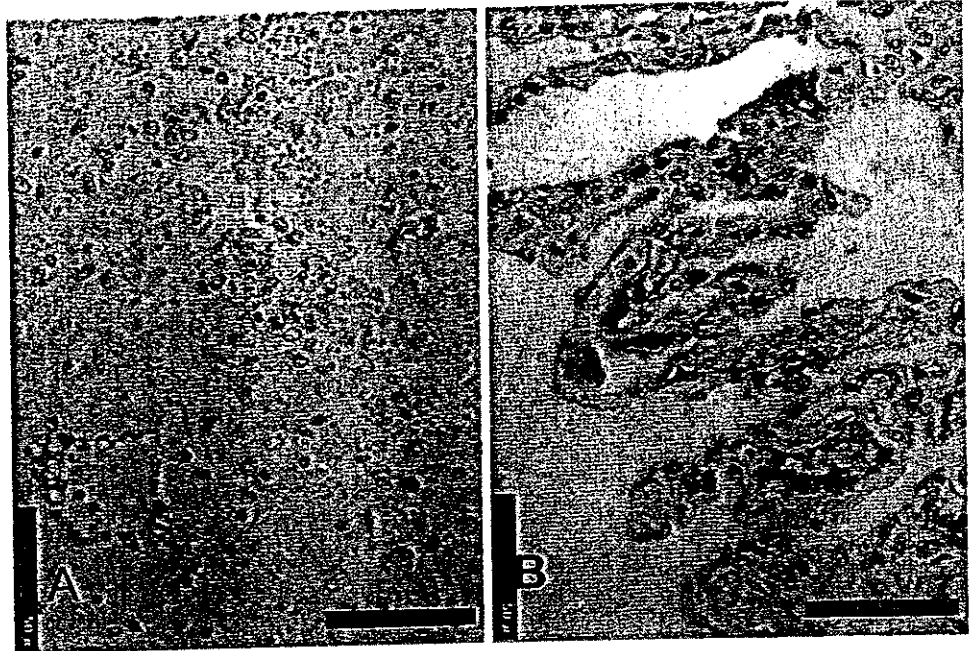
Ultrastructurally, the number of collagen filaments increased in the interstitial tissue of the alveolar wall. Capillary endothelial cells showed swelling, dilated endoplasmic reticulum, mitochondria developing in the enlarged cytoplasm, and a thickened basement membrane.

Discussion and conclusion

In this study, the goat remained in a good condition throughout the 151 days of VA bypass treatment with an ECMO system. However, the lungs of this goat showed severe alveolar fibrosis and topical atelectasis.

The characteristic findings of these lesions were the diffuse proliferation of collagen fibers in the alveolar septum, an increase in the number of anti-vWF-positive capillary endothelial cells, and the nuclear swelling of capillary endothelial cells. These alterations indicate ischemic change of the endothelial cells⁴ and phenotypic changes in capillary

Fig. 3. **A** Lung tissue treated with anti-von Willbrand factor (vWF) antibody. Normal distribution of vWF on the endothelial cells in the lungs. **B** The lung that underwent 151 days of venoarterial bypass with extracorporeal membrane oxygenation showed a positive reaction against anti-vWF antibody in the alveolar capillaries. Bar 50µm



endothelial cells from the respiratory type to the nutrient type. The phenotypic alterations were similar to the process occurring in interstitial fibrogenesis in tumor cell metastasis and, as defined by the present immunohistochemical study, proceeded in a stepwise manner under microenvironmental influence.⁵ These results demonstrated that the pathogenesis of this alveolar fibrosis related to the chronic influence of prolonged reduction of pulmonary blood flow caused by undergoing VA-ECMO. This adverse effect on the lungs relating to prolonged low-flow circulation is a very important factor in the recovery from respiratory failure using VA-ECMO therapy.

References

1. Cornish JD, Wight NE. Complications of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1990;116:1005
2. Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Ohnishi H, Shioya K, Fukuda T, Oshikawa M, Sato K, Tsukiya T, Homma A, Takewa Y, Takano H, Sato M, Kashiwabara S, Tanaka H, Sakai K, Matsuda T. At least thirty-four days of continuous animal perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants. *Artif Organs* 2002;26:548-551
3. Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Eya K, Nakatani T, Nishimura T, Sohn YS, Masuzawa T, Wakisaka Y, Nakamura M, Endo S, Takano H, Kitamura S. Hemodynamic and hormonal condition in stepwise reduction of pulmonary blood flow during venoarterial bypass in an awake goat. *ASAIO J* 1997;43:M494-M499
4. Mazzoni MC, Borgstrom P, Warnke KC, Skalak TC, Intaglietta M, Arfors KE. Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;15:265-270
5. Jin E, Ghazizadeh M, Fujiwara M, Nagashima M, Shimizu H, Ohaki Y, Arai S, Gomibuchi M, Takemura T, Kawanami O. Angiogenesis and phenotypic alteration of alveolar capillary endothelium in areas of neoplastic cell spread in primary lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2001;51:691-700

Cavitation phenomenon in monoleaflet mechanical heart valves with electrohydraulic total artificial heart

H. LEE, Y. TAENAKA, S. KITAMURA

Department of Artificial Organs, Research Institute, National Cardiovascular Center, Osaka - Japan

ABSTRACT: *Recently, cavitation on the surface of mechanical heart valves has been studied as a cause of fractures occurring in implanted mechanical heart valves. In this study, to investigate the mechanism of cavitation bubbles associated with monoleaflet mitral valves in an electrohydraulic total artificial heart (EHTAH), and to select the best valves for our EHTAH system, we measured three parameters. First, an image was created of the cavitation bubbles using a high-speed camera. Second, pressure drop in the vicinity of the valve surface was measured using mini pressure sensor. Then, the closing of the valve was observed using a Laser displacement sensor. Most of the cavitation bubbles in the Medtronic Hall valve were observed at the edge of the valve stop. With the Omnicarbon valve, the cavitation bubbles were observed at the edge of the valve and on the inner side of the leaflet. On the other hand, cavitation bubbles were observed only on the inner side of the leaflet in Björk-Shiley valve. Cavitation bubbles concentrated on the edge of the valve stop; the major cause of these cavitation bubbles was determined to be the squeeze flow. The formation of cavitation bubbles depended on the valve closing velocity and the valve leaflet geometry. From a viewpoint of squeeze flow, a low closing velocity and a small size of the valve stop could minimize cavitation. (Int J Artif Organs 2004; 27: 779-86)*

KEY WORDS: *Cavitation bubbles, Mechanical heart valve, Closing velocity, Cavitation threshold*

INTRODUCTION

The cavitation phenomenon in mechanical heart valves (MHVs) is well documented and has been visualized by stroboscopic photography. Before impact, fluid contained in the gap between the housing and the approaching leaflet is squeezed out, resulting in a local pressure drop. If the pressure drop falls below the vapor pressure of the liquid, cavitation bubbles will occur (1). When cavitation bubbles flow onward into a higher-pressure region, the rapid collapse of these bubbles may generate a high-speed micro jet and shock waves. The maximum pressure generated by micro jet was 200 MPa; it reached 1.4 GPa due to the shock waves (1). Those high pressures are a cause of pitting and erosion on valve leaflet (2, 3), and a plausible source of traumatic blood damage (4, 5).

Graf et al measured the critical disk closing velocity that induces cavitation, focusing primarily on the pressure drop

due to the deceleration of a disk (6). Lee et al and Shu et al examined the cavitation threshold of dp/dt for different MHVs using stroboscopic photography (7, 8). Lee et al and He et al investigated the mechanism of the formation of cavitation bubbles in cases involving Medtronic Hall valves; in that study, the average value of the transvalvular pressure rise rate was used as an index loading rate (9, 10).

In previous studies, we have shown that cavitation erosion on the valve surface increases with an increase in the closing velocity (11). Also, erosion pit generation due to cavitation was shown to be restricted to an area on the valve surface next to the edge of the valve stop where the squeeze flow had occurred; therefore, we think that the closing velocity of the leaflet just before closure contributes to the occurrence of cavitation. Previous work in our laboratory, using the maximum closing velocity of the leaflet, has included investigation of possible causes of



Fig. 1 - A totally artificial electrohydraulic heart connected to a mock loop tester. (a) flexible tube; (b) actuator; (c) left blood pump; (d) right blood pump; (e) acrylic chamber.

cavitation in the Björk-Shiley valve, but cavitation bubbles have not been visualized (12).

In the present study, to investigate the mechanism of cavitation associated with monoleaflet valves in an electrohydraulic total artificial heart and to select the best valve for our EHTAH system, we measured three parameters. First, an image was created of the cavitation bubbles using a high-speed camera. Second, pressure drop in the vicinity of the valve surface was measured using a mini pressure sensor. Then, the closing of the valve was observed using a Laser displacement sensor.

MATERIALS AND METHODS

The electrohydraulic total artificial heart (EHTAH) with stroke volume of 80 ml that was used in this study was developed by the National Cardiovascular Center in Japan (Fig. 1); this heart model consists of two diaphragm-type blood pumps, an actuator, and a controller (13). The EHTAH used in this study was connected to an overflow mock circulatory loop tester. As testing fluids, we used tap water at 25°C having a viscosity coefficient of 1.0 cP and a vapor pressure of -736 mmHg. The TAEHH was run at a heart rate from 60 to 100 beats/min, and the cardiac outputs ranged from 4.8 to 7.7 L/min. In terms of pressure, the pre- and after-load of the right blood pump were fixed at 10 and 30 mmHg, and the pre- and after-load of the left blood pump were fixed at 10 and 100 mmHg.

A 25 mm Björk-Shiley valve, 25 mm Medtronic Hall

valve, and 23 mm Omnicarbon valve were each mounted in the mitral valve position. The leaflet diameter of the three valves was 20, 20 and 18 mm, and opening angle of those valves was 70°, 70° and 68°, respectively. The mechanical heart valves were the rigid mounting. The mechanical heart valve sewing ring was removed and inserted in the left blood pump housing made of polyurethane.

A CCD laser displacement sensor (LC-2450, Keyence) with a resonance frequency of 50 kHz was used to detect the closing motion of the leaflet just before closure (Fig. 2). The chamber was constructed from acrylic resin for optical access, and the laser displacement sensor was placed on top of the acrylic chamber. In order to measure leaflet motion, a method of triangulating laser light was used (Fig. 3). The leaflet was rotated about a hinge during the opening-closing behavior, but the laser sensor could measure only the straight motion, and so this measurement was mathematically adjusted to compute the true closing behavior of the leaflet. The output voltage of the laser sensor was proportional to the displacement of the moving leaflet. With the angle of the incident laser light and the output voltage known, the opening-closing behavior of the leaflet was measured.

A piezoelectric pressure transducer (105C02, PCB Piezotronics, Depew) with a resonant frequency of 250 kHz was mounted 10 mm away from the major orifice of the mitral valve surface (Fig. 2). Pressure drop waveform recorded the digital oscilloscope (DL1640L, Yokogawa, Tokyo, Japan) with sampling rate of the 10 MHz. The mean value and standard deviation of the pressure drop and closing velocity take the statistics from 30 measurements. Then, we used a high-speed camera (fx-6000, nac) to capture an image of the cavitation bubbles (Fig. 2). The high-speed camera was placed on top of the acrylic chamber; the cavitation bubbles were recorded at 10,000 frames per second.

RESULTS

The valve closing motion, pressure drop and ventricular pressure waves in the Medtronic Hall valve are shown in Figure 4. At exact valve closure, the pressure near the valve surface fell by water hammer. Ventricular pressure rose 5 ms after valve closure. As shown in Figure 4, at the exact moment when the valve closed, the leaflet accelerated and reached a maximum velocity and then stopped with maximum deceleration, then rebounded after the valve is closed.

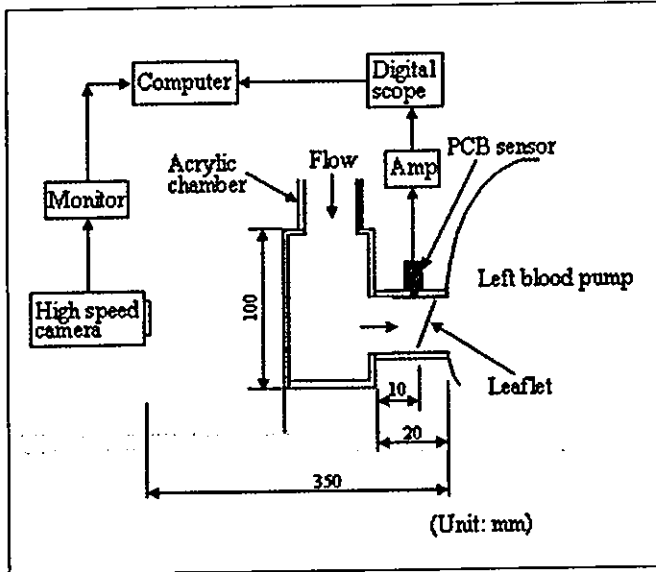


Fig. 2 - High-speed camera system used for the observation of cavitation bubbles. The chamber was constructed from acrylic resin with a thickness of 2 mm for optical access.

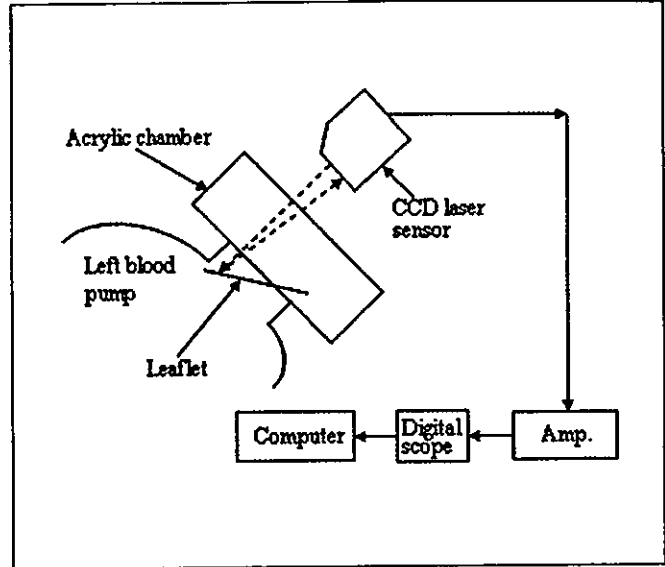


Fig. 3 - Laser sensor system used for the measurement of valve closing motion. The dotted line is the laser light path.

Figure 5 shows the closing motion of the valves at 0.5 ms just before closure at a heart rate of 100 bpm. The vertical axis represents the moving distance of the leaflet tip. The 0 value on the vertical axis reflects a closed valve state. Because the closing velocity of the leaflet just before closure is related to the squeeze flow, we used the closing velocity of the leaflet at 0.3 ms just before closure as the cavitation threshold. In all valves, closing velocity increased with an increase in the heart rate; values ranged from 1 m/s to 4 m/s, and differences between models were observed (Fig. 6). The closing velocity of the Medtronic Hall valve was greater than that of the other valves.

Figure 7 shows the pressure waveforms near the valve surface during the closing period at a heart rate of 100 bpm. In the case of the Björk-Shiley valve, the negative pressure drop did not reach a critical level (Fig. 7a): -736 mmHg at 25°C. On the other hand, the negative pressure drop of the Medtronic Hall valve did reach a critical level (Fig. 7b). The magnitude of negative pressure increased nonlinearly with an increase in the heart rate, and the negative pressure in the Medtronic Hall valve was greater than that in the other valves (Fig. 8).

At 200 μ s after valve closure, images of cavitation on the valve's surface at a heart rate of 70 bpm are seen (Fig. 9). In the Medtronic Hall valve, cloud cavitation was observed near the edge of the valve stop (Fig. 9a). With

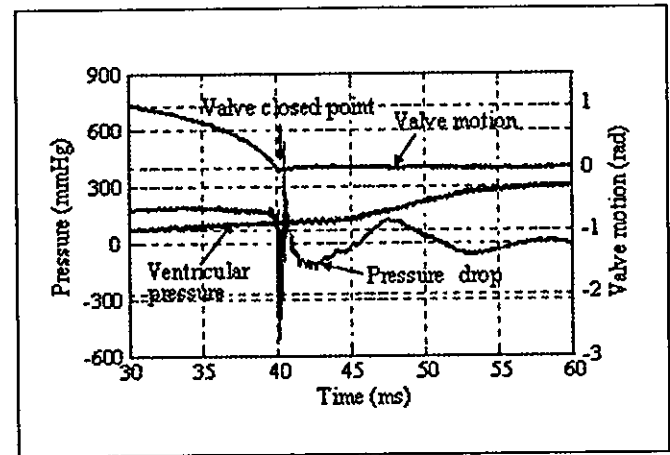


Fig. 4 - Valve motion, pressure waves and ventricular pressure waves in Medtronic Hall valve at a heart rate of 70 bpm.

the Omnicarbon valve, cloud cavitation was observed near the edge of the valve stop, and bubble cavitation was found on the inner side of the leaflet (Fig. 9b). In the case of the Björk-Shiley valve, bubble cavitation was observed only on the inner side of the leaflet (Fig. 9c).

At 200 μ s after valve closure, the images of cavitation at a heart rate of 100 bpm are shown in Figure 10. Cloud cavitation was observed near the edge of the valve stop in

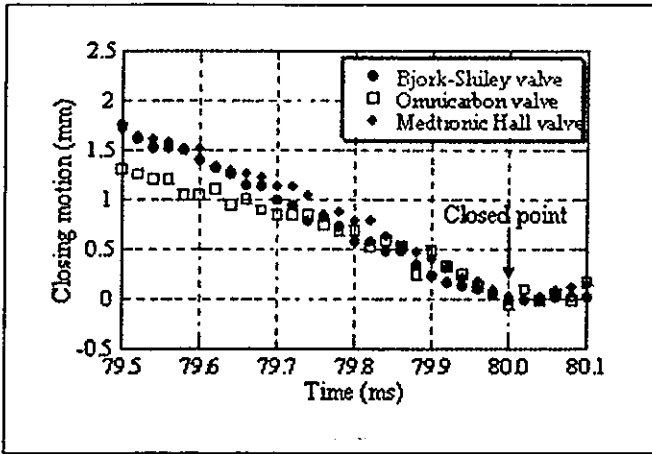


Fig. 5 - Closing motion of the leaflet at a heart rate of 100 bpm.

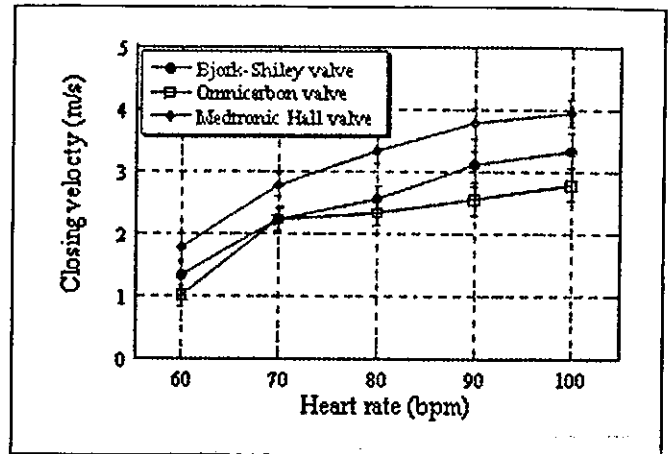


Fig. 6 - Maximum closing velocity of the leaflets 0.3 ms before closure.

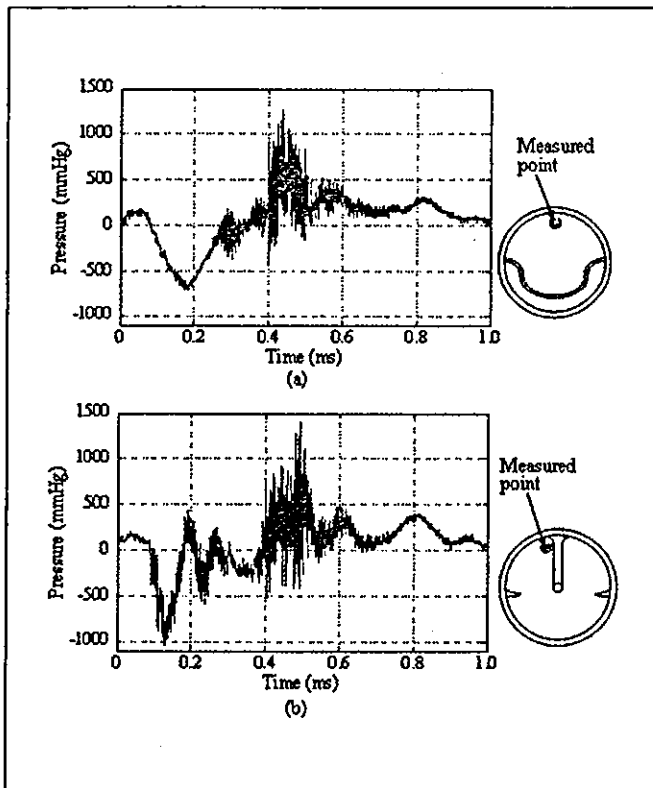


Fig. 7 - Pressure waveforms near the valve surface at a heart rate of 100 bpm. (a) Björk-Shiley valve, (b) Medtronic Hall valve.

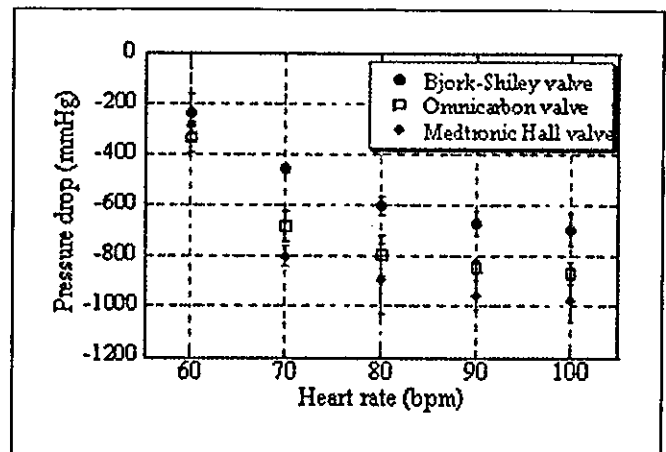


Fig. 8 - Minimum negative pressure of the leaflets.

the Björk-Shiley valve (Fig. 10c), near the valve stop (Fig. 11). The area in which cavitation bubbles appeared and the intensity of the bubbles generally increased with an increase of the valve closing velocity.

DISCUSSION

In this study, we found cavitation bubbles at a heart rate above 70 bpm in all valves. However, as shown in Figure 8, negative pressure did not reach a critical level (-736 mmHg at 25°C) in the Björk-Shiley valve, even at a higher heart rate. In this study, the pressure drop was measured 10 mm away from the valve surface; therefore, we expect

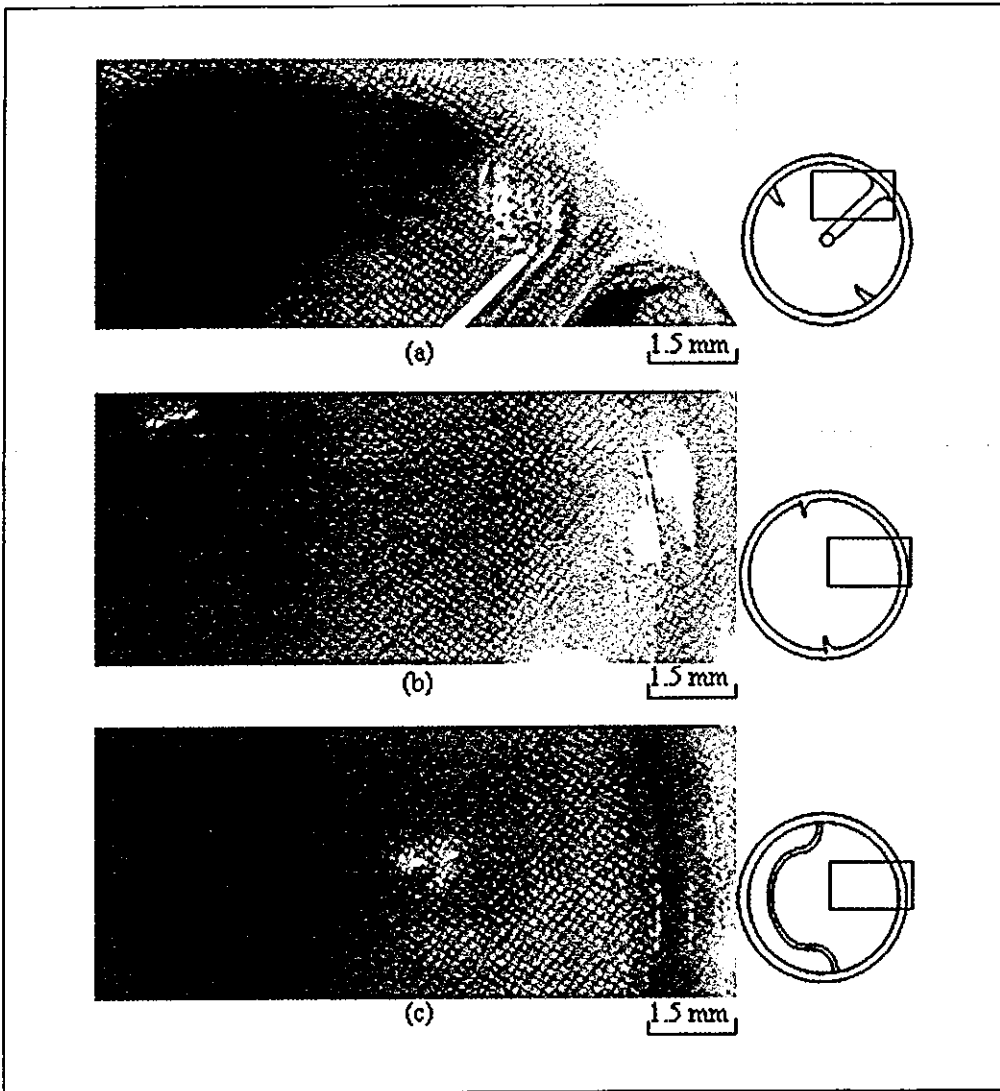


Fig. 9 - Images of cavitation bubbles at a heart rate of 70 bpm. These images were recorded with a high speed camera at 200 μ s after closure. (a) Medtronic Hall valve; (b) Omnicarbon valve; (c) Björk-Shiley valve.

that the pressure drop in the Björk-Shiley valve reached the critical level on the valve surface. Figure 9 shows that, with a higher heart rate, cavitation bubbles were observed for 300-500 μ s and had a diameter up to 1.3 mm in the Björk-Shiley valve and up to 0.6 mm in the Medtronic Hall valve. The cavitation bubble radius can be written as follows (1):

$$R_{max} = 1.09 \sqrt{\frac{P_0 - P_v}{\rho}} t \quad [1]$$

Where, P_0 is the ambient, P_v the vapor pressure and ρ the density of the liquid. Here t is the time from growth to collapse. As shown in Equation [1], cavitation bubbles grow largely according to the magnitude and duration of

the negative pressure (1). Even if the magnitude of negative pressure on the Björk-Shiley valve was less than that of other valves, the duration of negative pressure was longer than other of valves (Fig. 7a), which caused the generation of large cavitation bubbles (Fig. 9c). Also, the magnitude of negative pressure on the valve surface increased with an increase the heart rate, which cause increasing cavitation intensity and bubble diameter.

In the Medtronic Hall valve, most of the cavitation bubbles were generated in a region close to the inside edge of the valve stop (Figs. 9a, 10a). These results suggest that cavitation bubbles are induced by squeeze flow. With a higher heart rate, we also observed cavitation

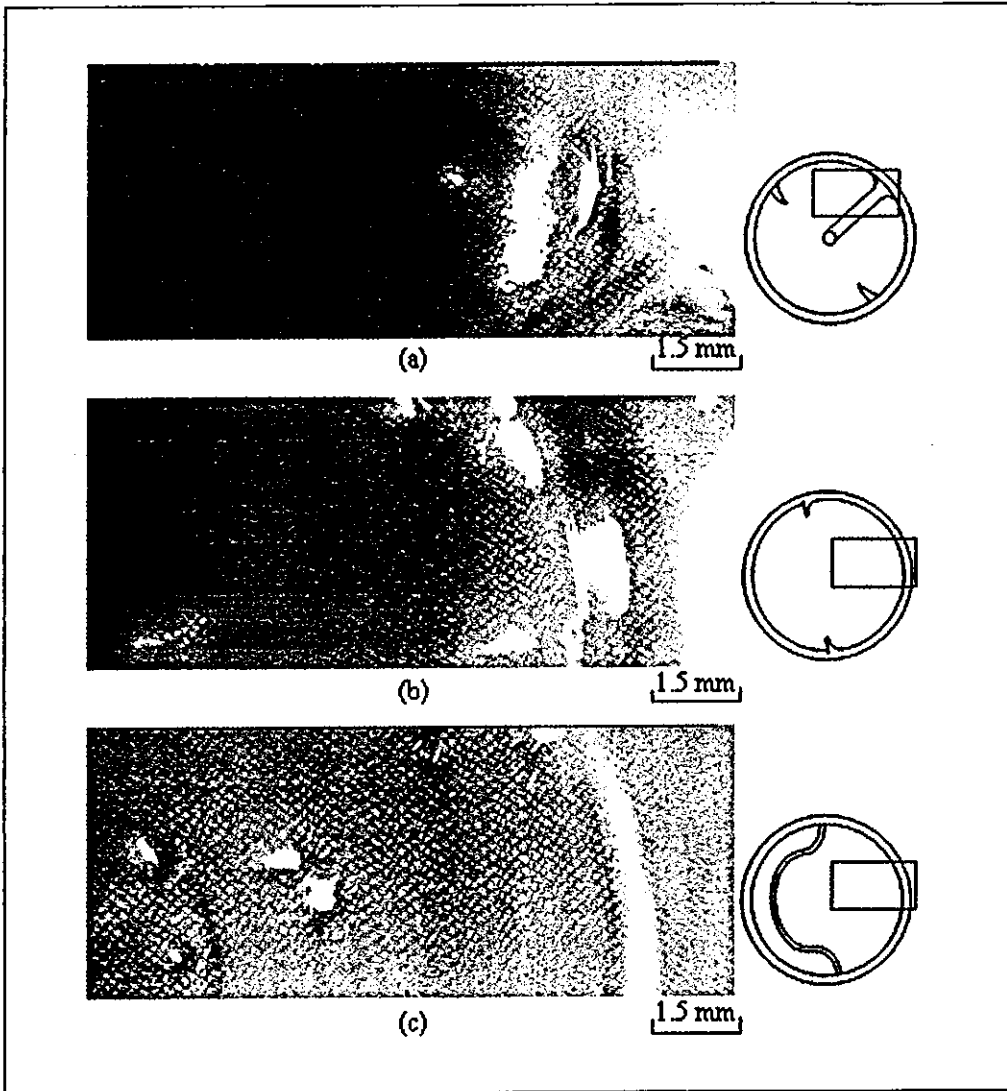


Fig. 10 - Images of cavitation bubbles at a heart rate of 100 bpm. These images were recorded with a high speed camera at 200 μ s after closure. (a) Medtronic Hall valve; (b) Omnicarbon valve; (c) Björk-Shiley valve.

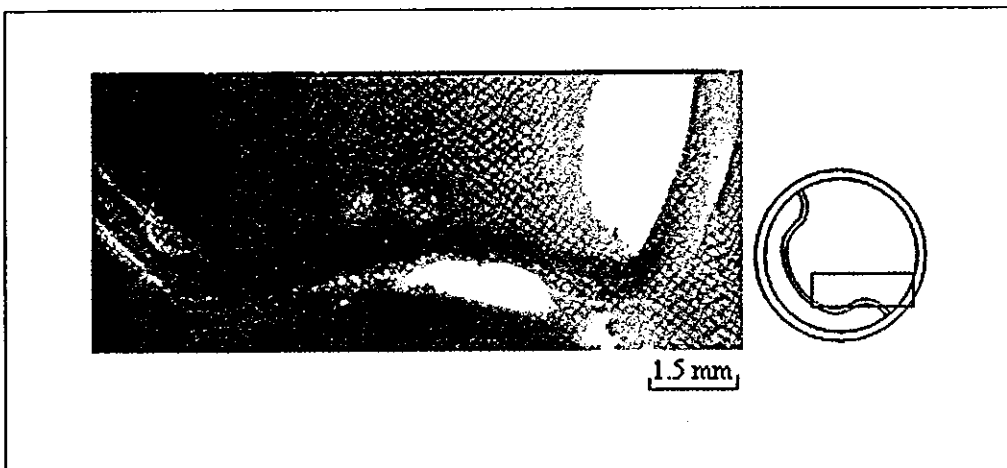


Fig. 11 - Image of cavitation bubbles in the Björk-Shiley valve at a heart rate of 100 bpm at the edge of the valve stop. This image was recorded with a high speed camera at 200 μ s after closure.

bubbles around the inner side of the leaflet in the Medtronic Hall valve (Fig. 10a), which were due to water hammer effect. We also observed cavitation bubbles caused by the water hammer effect and squeeze flow in the Björk-Shiley valve (Figs. 9-11). Therefore, we can conclude that the major causes of cavitation bubbles in mechanical heart valves are squeeze flow and water hammer effect. In particular, squeeze flow is generated between the leaflet and valve stop, and its velocity is in proportion to the valve closing velocity and the area of the valve stop. Therefore, even at a lower heart rate, cavitation bubbles near the edge of the valve stop were observed. It was also observed that the area in which cavitation bubbles appeared increased with an increase in the closing velocity and the valve stop area. From the viewpoint of squeeze flow and given the same closing velocity of the leaflet, a small size of valve stop could minimize cavitation.

As shown in Figure 4, the dp/dt value of the ventricular pressure has been questioned because it can only occur after complete valve closure and most of cavitation bubbles in the present study were observed at the edge of the valve stop; the major cause of these cavitation bubbles was determined to be the squeeze flow. Thus, it was assumed that ventricular pressure is inappropriate to use as an index for the cavitation threshold. As shown in Figure 5, the leaflet accelerated and reached a maximum velocity, and its velocity is related to the squeeze flow; therefore, we used closing velocity of the leaflet 0.3 ms just before valve closure as an index for cavitation threshold in this experimental system. In all MHVs used in the experiment, cavitation bubbles were observed at heart rates exceeding 70 bpm, as shown in Figures 9-11; thus, the associated closing velocity, approximately 2.1 m/s, could be considered as the cavitation threshold in this experimental system.

Although cavitation phenomenon in mechanical heart valves differs depending on the working fluid, the results of this study provide useful information on selecting the mechanical heart valve in an EHTAH system.

CONCLUSIONS

In the case of the Medtronic Hall and Omnicarbon valves, most cavitation bubbles in the present study were observed at the edge of the valve stop; the major cause of these cavitation bubbles was determined to be the

squeeze flow. On the other hand, with the Björk-Shiley valve, most of the cavitation bubbles were observed on the inner side of leaflet, and were caused by the water hammer effect. The formation of cavitation bubbles depended on both the valve closing velocity and the valve leaflet geometry. In all MHVs using experiment, cavitation bubbles were observed at heart rates exceeding 70 bpm; thus, the closing velocity 0.3 ms just before closure, or approximately 2.1 m/s, could be considered as the cavitation threshold in this experimental system.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a Foundation for Translational Research of Health and Labour Science Research Grant in Japan, as well as by the New Energy and Industrial Technology Development Organization and Grant in Aid for Scientific Research of JSPS (Japan Society for the Promotion of Science).

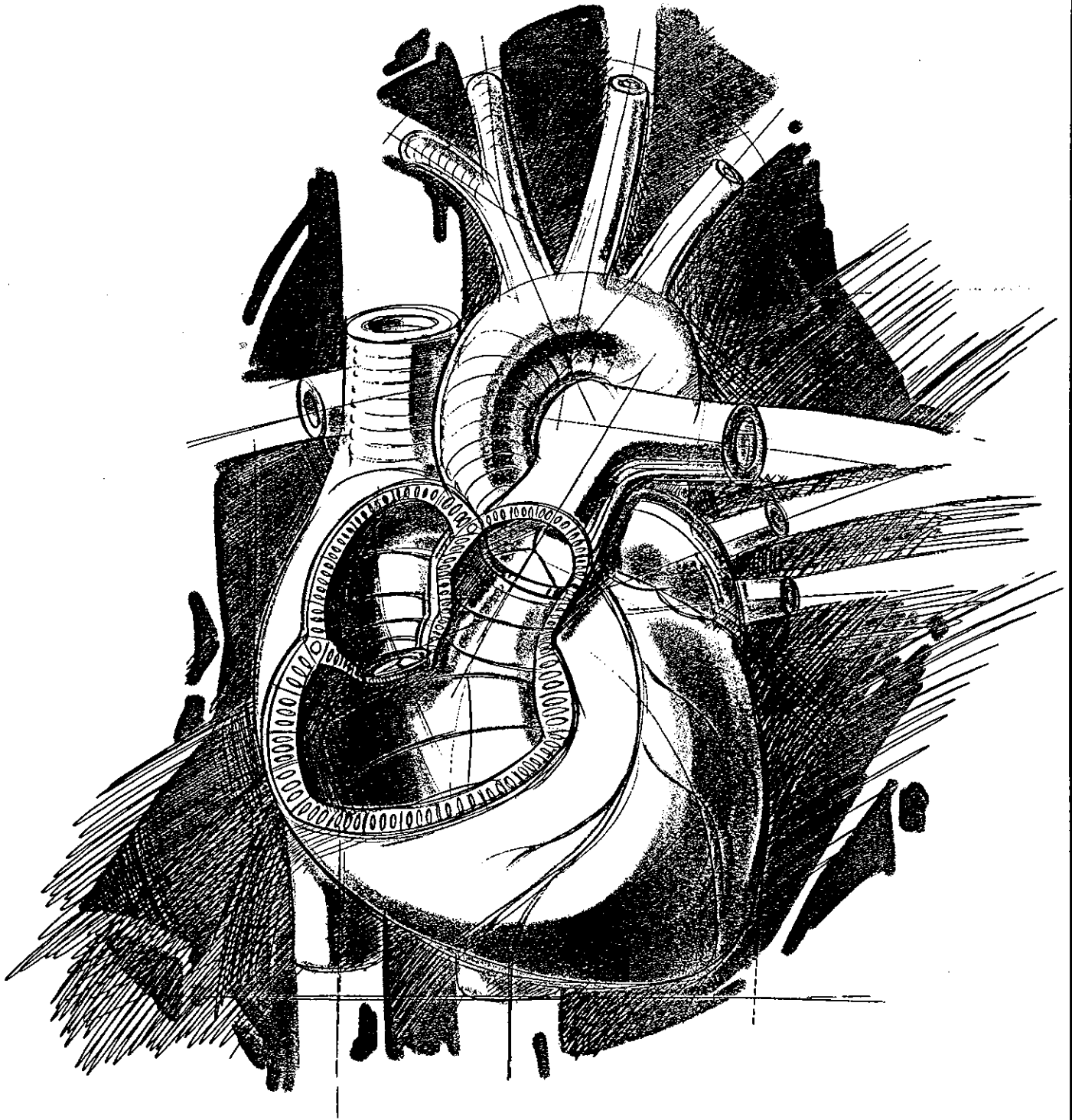
Address for correspondence:
Hwansung Lee, PhD
Department of Artificial Organs, Research Institute
National Cardiovascular Center
5-7-1, Fujishiro-dai, Suita
Osaka 565-8565, Japan
e-mail: hslee@ri.ncvc.go.jp

REFERENCES

1. Knapp RT, Daily JW, Hammitt FG. Cavitation. Iowa City, IA, USA: Institute of Hydraulic Research, University of Iowa, 1979; 221-3.
2. Klepetko W, Moritz A, Miczoch J, Schurawitzki H, Domanig E, Wolner E. Leaflet fracture in Edward-Duromedics bileaflet valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 90-4.
3. Kafesjian R, Howanec M, Ward GD, et al. Cavitation damage of pyrolytic carbon in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (suppl 1): S2-7.
4. Graf T, Reul H, Dietz W, Wilmes R, Rau G. Cavitation at mechanical heart valves under simulated physiological conditions. *J Heart Valve Dis* 1992; 1: 131-41.
5. Garrison LA, Lamson TC, Deutsch S, Geselowitz DB, Gaumond RP, Tarbell JM. An *in vitro* investigation of prosthetic heart valve cavitation in blood. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (suppl 1): S8-24.
6. Graf T, Reul H, Dellefs C, Wilmes R, Rau G. Causes and formation of cavitation in mechanical heart valve. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (suppl 1): S49-64.
7. Lee CS, Chandran KB, Chen LD. Cavitation dynamics of mechanical heart valve prostheses. *Int J Artif Organs* 1994; 18: 758-67.
8. Shu MCS, Leuer LH, Armitage TL, Schneider TE, Christiansen DR. *In vitro* observations of mechanical heart valve cavitation. *Heart Valve Dis* 1994; 3 (suppl 1): S85-93.
9. Lee CS, Aluri S, Chandran KB. Effect of valve holder flexibility on cavitation initiation with mechanical heart valve prostheses: An *in vitro* study. *J Heart Valve Dis* 1996; 5: 104-13.
10. He Z, Xi B, Zhu K, Hwang NHC. Mechanisms of mechanical heart valve cavitation: Investigation using a tilting disk valve model. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 666-74.
11. Lee HS, Shimooka T, Mitamura Y, Yamamoto K, Yuhta T. Surface pitting of heart valve disks tested in an accelerated fatigue tester. *Front Med Biol Eng* 2000; 10: 167-76.
12. Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H. Measurement of the closing behavior of the Björk-Shiley monoleaflet mechanical heart valve with an electrohydraulic total artificial heart. *Artif Organs* 2003; 27: 744-8.
13. Tatsumi E, Taenaka Y, Homma A, et al. The national cardiovascular center electrohydraulic total artificial heart and ventricular assist device systems: Current status of development. *ASAIO J* 2003; 49: 243-9.

第32回人工心臓と補助循環懇話会

32nd Annual Meeting for Artificial Heart & Assisted Circulation



日時・場所：2004年1月9日(金)・10日(土) 熱海

世話人：東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座 阿部裕輔

第32回 人工心臓と補助循環懇話会

場所： 熱海後楽園ホテル
熱海市和田浜南町 10-1
TEL: 0557-82-0121
URL : <http://www.atamikorakuen.com/>

日時： 平成 16 年 1 月 9 日 (金)、10 日 (土)

事務局：〒 113-0033
東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座
電話： 03-5841-3567
FAX： 03-3811-3693
事務局メールアドレス： 32ahac@ahac.jp

参加費：25,000 円

世話人

東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座

阿部裕輔

国立循環器病センターで開発中の人工心臓システム

国立循環器病センター

妙中義之、本間章彦、巽英介、武輪能明、角田幸秀、築谷朋典、高野久輝、北村惣一郎

当研究所で開発を行っている完全埋め込み型電気油圧駆動式全人工心臓 (EHTAH) システムは、ダイアフラム型血液ポンプ、油圧アクチュエータ、体内回路、経皮的エネルギー伝送 (TET) システム、経皮的情報伝送システムから構成される。従来型システムは血液ポンプとアクチュエータをオイルコンデュイットにより分離し体内へ配置する方式をとっていたが、アクチュエータの小型・軽量化により、オイルコンデュイットを廃止し、血液ポンプとアクチュエータの一体化に成功した。一体化により血液ポンプ駆動ユニットは、左右血液ポンプ部、アクチュエータ部の体積がそれぞれ 314 mL と 156 mL、重量は 1100 g まで小型・軽量化された。従来型、一体型の各血液ポンプ駆動ユニットを、模擬循環回路を用いた *in vitro* 試験で評価したところ、拍出量特性は従来型では 11 L/min (130 bpm) で飽和していたが一体型では 12 L/min (150 bpm) まで線形的に増加した。システム効率特性は一体型の効率が従来型よりも全拍動数において上回り、最大効率も 12.5% から 14.4% に上昇した。またシステムの耐久試験では 3 年以上の動作を確認しており、現在も継続中である。システムの *in vivo* 評価として、従来型血液ポンプ駆動ユニットを体重 73 kg の仔牛に埋め込んだ慢性動物実験では、87 日間の国内最長生存記録を達成し、一体型血液ポンプ駆動ユニットを体重 78 kg の仔牛に埋め込んだ慢性動物実験では、21 日間の生存を記録した。さらに一体型血液ポンプ駆動ユニット、体内回路、体内電池、TET システムの全ユニットからなるトータルシステムを体重 63 kg の仔牛に埋め込んだ慢性動物実験では現時点で 26 日間の生存を記録し、全実験期間を通じて、TET を用いた電力伝送によるシステムの駆動と体内電池の充電、毎日約 1 時間の体内電池によるシステムの駆動が問題なく行われることを確認した。TET システムのエネルギー伝送効率も約 80% 近くを記録した。以上の結果から、本システムは完全体内埋め込み型システムとして十分な性能を有していると考えられる。

P3-4

補助循環症例に対する Bridge to recovery を目指した遺伝子治療
および再生療法併用に関する実験的検討

国立循環器病センター研究所 人工臓器部
大阪大学 臓器制御外科*

武輪能明, 妙中義之, 巽 英介, 白川幸俊, 内藤 洋, 押川満雄,
本間章彦, 築谷朋典, 角田幸秀, 水野敏秀, 片桐伸将, 塩谷恭子,
李 桓成, 上村匡敬, 北村惣一郎, 澤 芳樹*, 松田 暉*,
高野久輝

現在、内科的治療では改善しない重篤な心不全に対して補助人工心臓を用いた機械的循環補助療法が用いられている。これらの症例の中には、短期間の循環補助の後自己心が自然回復し、補助循環から離脱し得た例が報告されているが、その割合は少ない。また、心臓移植に移行できる症例も、ドナー不足のために限られている。一方、近年、不全心の機能回復を目的として、血管新生や細胞移植などの心筋再生療法が注目を浴びているがその効果が重篤な心不全状態の心筋に対しても十分発揮され得るのかは不明であり、また、補助循環と併用した際に、左室負荷を低減することが心筋の再生にはかえってマイナスになる可能性も考えられ、臨床応用に至る前に動物実験による十分な検討を行うことが必要である。当施設では、補助人工心臓による循環補助と再生型治療を融合させた新しい方法が治療手段として有用であるかを、大動物による慢性補助循環モデルを用いて検討している。具体的には、虚血性心筋症や急性心筋梗塞後の重症心不全に対しては、拍動型補助人工心臓を用いて補助循環を開始した後、血管新生作用を有する因子を遺伝子導入して、心機能の改善度および血管新生の程度や左室リモデリングの程度を評価した。その結果、遺伝子導入を併用した方が経時的に心機能の改善効果が見られ、4週間後の組織所見では、線維化の拡大および、心筋細胞の肥大性変化が抑えられていた。拡張型心筋症に対しては、同様な補助循環を開始した後、心筋に細胞移植を施行し、心機能の改善度および細胞の生着の状態、抗線維化効果などの評価を始めている。現状では、遺伝子治療や心筋再生療法単独で重篤な心不全を治療するには限界があるが、補助循環症例に併用することで Bridge to recovery の増加を図ることが可能であると考えられる。

日本発の体内埋込式人工心臓の実用化に向けて

—開発目標の設定はどうするか—

巽 英介 国立循環器病センター研究所人工臓器部

現在欧米では様々なタイプの体内埋込式人工心臓が開発され、臨床試験の準備あるいは実際の臨床使用が進められている。我が国発の体内埋込式人工心臓としても、テルモおよびサンメディカルの種類2種類の連続流補助人工心臓が臨床試験直前の段階にある。今後我が国で体内埋込式人工心臓の実用化を推進していくためには、これら先行するシステムの製品化・臨床応用の経緯および成績を見据えつつ、目指すべき開発目標を適切に設定して実用化のための具体的道筋を策定することが重要である。そのためには、勿論先行するシステムを凌駕する有効性・安全性・信頼性の達成を目指すべきであるが、その一方で製品化のスピードや価格など実用化のための条件も同時に念頭に置きつつ開発を進める必要がある。具体的な開発目標の設定においては、拍動流か連続流か、電気駆動方式か空気駆動方式か、体内完全埋込式か駆動ユニットのみの部分埋込式か、といったシステム構成の基本ポリシーに加えて、抗感染性や抗血栓性といった未だ最重要課題として残されている問題に対しても有効な対策を施したものであることが重要である。

拍動流か連続流かという点に関しては、従来は連続流での脈圧低減に対する適応性や拍動流の臓器機能回復における優位性など生体に対する影響を中心に検討されてきたが、最近の軸流ポンプの臨床成績をみる限り、少なくとも慢性心不全に対する左心補助という観点では連続流システムで問題ないのではないと思われる。一方、人工心臓適用患者の20~40%程度は両心補助が必要または望ましいと考えられるが、連続流システムで両心補助を行うことは左右バランス制御方法が確立していない現時点では不可能である。また、拍動流システムでは、Novacor や TCI、LionHeart などの電気駆動方式補助人工心臓では現実問題としてサイズの左右2セットの埋込みは困難であり、空気駆動方式の Thoratec IVAD のみが両心補助が可能な体内埋込式システムである。全人工心臓という選択肢については AbioCor はすでに11例の臨床例を有するが、REMATCH スタディから得られた教訓である2年間以上イベントフリーという目標に到達するまでにはまだ相当時間を要するであろう。完全埋込みか駆動ユニットのみの埋込みかについては、全パーツを埋込む完全体内埋込式は目指すべき大きな目標であることは間違いない。その一方で小型化なども含む技術的達成度と実用化のスピードのバランスも考慮すべきであり、最新の技術を遅滞なく臨床現場に還元するという観点に立てば、駆動ユニットのみを埋込む形のシステムの実用化も当然視野に入れるべきである。そもそも完全体内埋込式は感染防止とQOL向上を目的として提唱されたのであって、そのこと自体が逆にリスクを高めるのであれば本末転倒である。すなわち、埋込パーツの増加による総重量や総容積の増大、デバイスフェイラのリスク増大、発熱や振動による組織障害や感染リスクの増大なども十分考慮した上で、実用化すべき装置を設定すべきである。事実、LionHeart や AbioCor を除くほぼ全てのシステムは駆動ユニットのみの埋込みという形態をとっており、体外パーツの小型化などによってQOLの点でも相当の改善が得られている。むしろ、感染機会を低減し得るデバイス被覆や皮膚貫通装置の材料・方法を開発し、また抗血栓性を大きく向上させる材料開発や形状の最適化ができれば、駆動ユニットのみの部分埋込みという形態であっても、先行システムよりも有効性・安全性・信頼性に優れたシステムが出来上がるのではないだろうか。

我々は従来から、本邦成人にも適用可能な完全体内埋込式全人工心臓システムの開発を行っており、動物実験では駆動ユニットのみの埋込みで約3ヶ月、完全な tether free システムで約1ヶ月の生存を得る段階に達している。しかしながら、臨床使用可能な段階に到達するには今後も数年の開発・改良期間が必要であると考えられ、実際の製品化までにはさらなる歳月を要する。究極の目標としてかかるシステムの開発を継続していく方針に揺るぎはないが、開発過程から生まれた要素技術や派生技術を有効に生かした人工心臓システムの早期実用化を目指して、体内埋込式の空気駆動補助人工心臓と装着型駆動装置、あるいは電気駆動補助人工心臓システムの開発も平行して進めている。また、抗感染性や抗血栓性向上のための研究開発についても大きな成果が得られつつあり、これらの技術を導入することで先行システムに対する優位性を確保したいと考えている。

電磁式補助人工心臓の開発状況

○福長一義、舟久保昭夫、福井康裕 : 東京電機大学フロンティア共同研究センター
本間章彦、巽英介、妙中義之 : 国立循環器病センター研究所
fukunaga@frontire.dendai.ac.jp

本研究の主目的は、リニア振動アクチュエータ (linear oscillatory actuator : LOA) によってプッシャープレートと直接駆動する埋込・拍動流式の電磁式補助人工心臓 (direct electromagnetic ventricular assist device : DEM-VAD) の開発である。現在までに、専用 LOA の開発、および試作ポンプの開発を行ってきた。

LOA はステータ、ムーバ、ガイドから構成した。ステータ材には電磁軟鉄 (SS400) を用い、直径 0.5mm のコイル銅線を 560 回巻いた。コイル抵抗は 4.7Ω であった。ムーバには、希土類永久磁石 (NEOMAX-46BH/住友特殊金属) を組み込んだ。ガイドには固体潤滑材入り非磁性合金 (オイレスサーメット M/オイレス工業) を用いた。また、摩擦の低減と耐久性向上を狙って、ステータ外周部 (ガイドとの接触面) に DLC (Diamond Like Carbon) コーティングを施した。

ポンプユニットは、LOA と 2 つのハウジング、プッシャープレート、ダイアフラムで構成した。血液ポンプ側ハウジングとプッシャープレートは、モデリング装置によりアクリル樹脂ブロックから切削加工し、シリコン型を作成して、最終的にポート金具およびプレート土台金属を組み込んだ形で、ウレタン樹脂によって真空成型法により作成した。アクチュエータ側ハウジングは、アルミニウムブロックから切削加工した。プッシャープレートを組み付ける 2 ピース構造のモールドを製作し、セグメント化ポリウレタンを用いてディッピング法によりダイアフラムを成型した。ダイアフラム完成後にモールドから剥離せずに、モールドごと血液ポンプハウジングと組み合わせ、D-H ジャンクションの接着および内面コーティングを行った。DEM-VAD は、LOA 可動部に直接プッシャープレートを固定し、能動充填方式とした。試作ポンプユニットは、直径 100mm、高さ 51mm、重量 740g、容積 300ml であった。

DEM-VAD の駆動回路にはインバータを応用した。プッシャープレートの位置検出にはホールセンサを用いた。従来パーソナルコンピュータによって駆動制御を行っていたものをマイコン (H8/3048F : 日立) に移行した。駆動制御アルゴリズムとして、完全充填・完全駆出制御、定拍動数制御および吸い付き検出・回避制御を組み込んだ。またプッシャープレートの位置情報から流量推定を検討した。

オーバーフロー型模擬循環回路を使用して試作人工心臓の性能テストを行った。循環条件前負荷 10mmHg、後負荷 100mmHg において、最大拍出量 9.3L/min (入力電力 12W、210bpm)、最大効率 18.5% であった。また、5L/min の拍出は 120bpm・6.7W で得られ、アクチュエータからの過度な発熱も確認されなかった。

現在、慢性動物実験に向け日々改良中である。

Y-17 人工心臓駆動用体外結合型経皮トランスの結合異常検出に関する検討

○山本隆彦、柴建次、越地耕二、塚原金ニ*、巽英介**、妙中義之**、高野久輝**

東京理科大学、*アイシンコスモス研究所、**国立循環器病センター研究所

1. 目的

人工心臓に対するエネルギー供給には体外と体内に置かれた二つのコイル間の電磁誘導作用を利用して経皮的にエネルギーを伝送する方法がとられている。しかし、体動等によりエネルギー伝送用トランス（体外結合型経皮トランス、図1参照）の結合異常が生じると、エネルギー伝送が可能であっても、体外回路や経皮トランスに発熱が生じ、エネルギー供給システムや患者に悪影響をもたらす。このことは患者の生命維持にとって致命的になりかねない。よって結合異常が生じた際にはそれをすばやくかつ確実に検出し、患者及びその周囲の人に報知する必要がある。

ここでは、結合異常を検出する方法として、体外コイルの磁心であるフェライトコアの接合面に面積が4等分になるように十字の溝を入れ、そこに4つのセンサコイルを設置し、その誘導起電力を比較することにより検出する方法について検討を行なった。

2. 方法

体外結合型トランスは体外コイル（9回巻き）と体内コイル（9回巻）からなる。体外コイルのトロイダルコア（Mn-Znフェライト、内径22mm、外径38mm、幅8mm）の接合面に面積が4等分になるように十字の溝（幅0.4mm・深さ3mm）を入れ、その溝に4つのセンサコイルを設置する（図1）。コアの接合面にずれが存在しない場合、4つの面を鎖交する磁束が等しく、したがって、各センサコイルに発生する誘導起電力も等しい。しかしながら、ずれが存在すると鎖交磁束に不均衡が生じ各コイルに発生する誘導起電力は異なってくるため結合異常を検出することが可能となる。

3. 結果

図2のようなずれについて各センサコイルに生ずる誘導起電力の差を測定した。対角線上に選んだ2つのセンサコイルによる差信号は2種類考えられる。一方の差信号（①と④）ではほとんど変化がないが（図3）、他方の差信号（②と③）には結合異常を判断するのに十分な変化が生じた（図4）。なお、通常のフェライトコアによるエネルギー伝送時のDC-DC効率89.4%に対して、センサコイル付フェライトコアを使用した際のDC-DC効率89.3%と、溝を切った影響はほとんど

みられなかった。

4. 結論

以上より、コア断面の接合状態によって、接合面に設置した各センサコイルの誘導起電力が異なることが確認され、センサコイルの誘導起電力を測定することによって、コアのスライド方向のずれによる結合異常を十分に検出可能であることが確認できた。

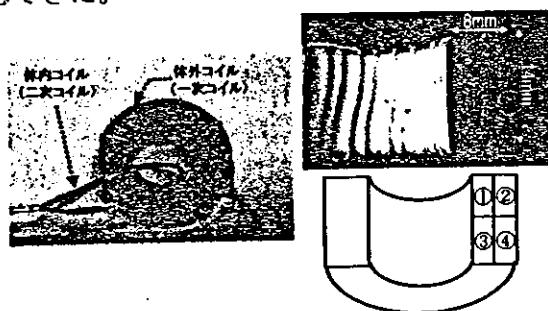


図1 経皮トランスと溝の入った接合面

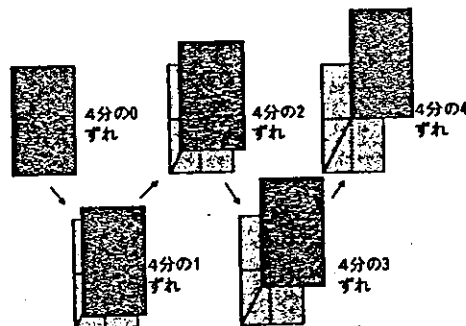


図2 複合的なずれ

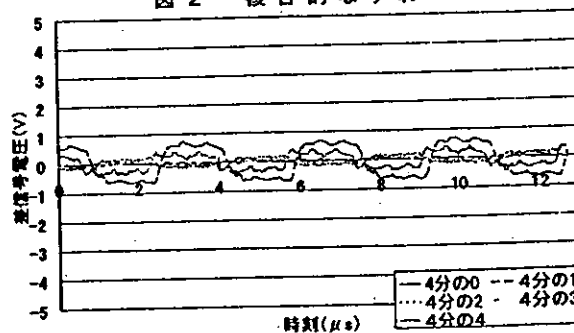


図3 センサコイル①と④の差信号

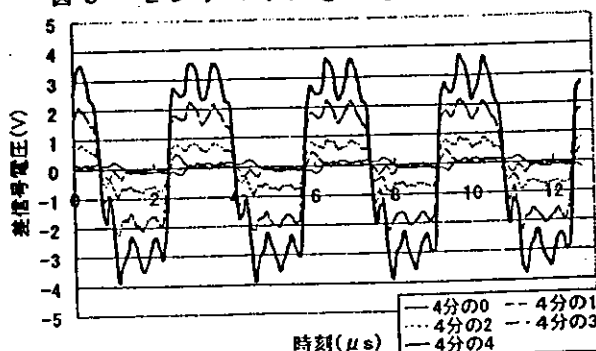


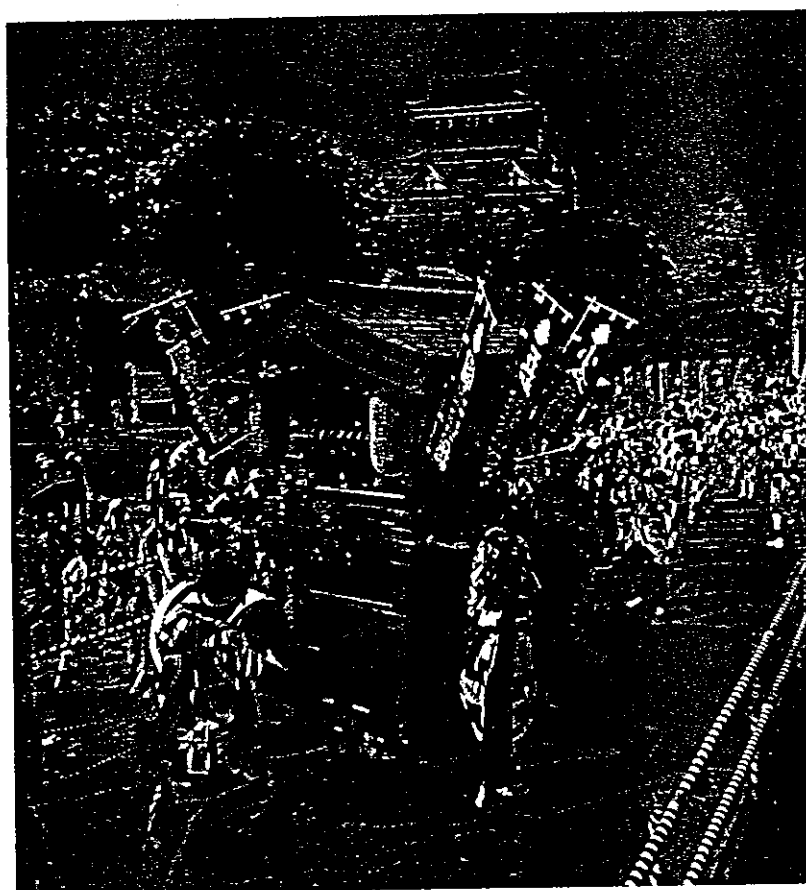
図4 センサコイル②と③の差信号

[No. 03-38]

ISSN 1348 - 2920

第16回バイオエンジニアリング講演会 講演論文集

Proceedings of the 16th Bioengineering Conference,
2003 Annual Meeting of BE D/JSME



開催日：2004年1月22日(木)，23日(金)
会 場：北九州国際会議場
企 画：バイオエンジニアリング部門



社団 日本機械学会
法人

2004年1月21日発行

131 数値流体解析を応用した人工肺内血中ガス濃度分布に関する検討

An investigation of distributions of gaseous concentration in the blood layer in the oxygenator with CFD

○ 非 片桐伸将 (国循)、正 舟久保昭夫 (東京電気大)、正 築谷朋典 (国循)、
非 巽英介 (国循)、非 妙中義之 (国循)、非 武輪能明 (国循)、
正 本間章彦 (国循)、正 福井康裕 (東京電気大)、
非 高野久輝 (国循)、非 北村惣一郎 (国循)

Nobumasa KATAGIRI, Akio FUNAKUBO, Tomonori TSUKIYA, Eisuke TATSUMI, Yoshiyuki TAENAKA, Yoshiaki TAKEWA, Akihiko HOMMA, Yasuhiro FUKUI, Hisateru TAKANO, Soichiro KITAMURA
Nobumasa KATAGIRI, Tomonori TSUKIYA, Eisuke TATSUMI, Yoshiyuki TAENAKA, Yoshiaki TAKEWA, Akihiko HOMMA, Hisateru TAKANO, Soichiro KITAMURA, National Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita
Akio FUNAKUBO, Yasuhiro FUKUI, Tokyo Denki University

Keywords: Oxygenator, Gaseous concentration, Blood-gas reaction, CFD, Gas transfer rate

1. はじめに

人工肺(Oxygenator)は、臨床における開心術中の呼吸機能代行や、長期の呼吸補助に広く使用されている人工臓器である。外部灌流中空糸膜型人工肺では、外径数百 μm の中空糸の充填体が複雑な血液流れ場を形成している。さらに血液層側のガス移動が非線形なヘモグロビンとの化学反応を伴っている。このため、理論的な性能予測が非常に困難である。特に、血液側の濃度分布や、ガス交換の進行に従い変化するガス層側の影響を大きく受けると考えられる炭酸ガス移動に関して、理論的な解析はほとんど行われていない。我々は、物質移動支配方程式に膜を介した移動項と血液ガス反応項を追加するプログラムを作成し、ガス層もモデル化して血液層と連立解析する CFD 手法を考案し、人工肺内のガス移動現象の数値計算を試みている。本検討では人工肺内の血流は一様と仮定して、微小要素から濃度分布をシミュレーションした結果、ガス層側の濃度勾配の影響を反映した血液中の酸素および炭酸ガスの濃度分布が得られたので報告する。

2. 方法

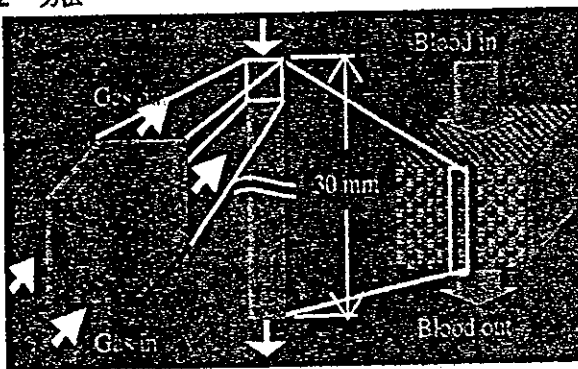


Fig.1 Micro passage model was composed of a blood passage among 4 hollow fibers (Left). Partial bundle model was consisted of piled micro passage models (Center). Referenced packed beds in the oxygenator (Right).

血液中のヘモグロビンと酸素・炭酸ガスとの反応式を酸素・炭酸ガスの質量濃度の関数としてモデル化した。この Blood-gas reaction モデルから反応速度項を導き、膜を介した移動項とともに物質移動支配方程式に組み込むプログラムを作成し、スーパーコンピュータを用いて数値解析を行った。参考とした人工肺内は、固定用の縦糸を用いて並列配糸された中空糸膜のシートを重ねることにより直方体状のシンプルな充填体構造を持っているものとした(Fig.1 Right)。形状モデルは中空糸膜 4 本に囲まれた微小流路モデル(Fig.1 Left)と、この微小モデルを複合した充填体モデル(Fig.1 Center)とした。微小モデルは内径 165 μm 、外径 225 μm の円筒状の中空糸膜を軸方向に分割したものを直方体内に配置し、円筒内部をガス層、外部を血液層として、中空糸が千鳥配置された充填体構造の一部を模擬した。充填体モデルは、この微小流路モデルを中空糸膜の軸方向に対して垂直な血液の主流方向に複製し、この方向の中空糸膜本数を参考にした人工肺と同じ 137 本重ねることにより、30 mm の長さとした。境界条件は、微小流路モデルを参考に Table2 に示した。血液およびガスの流入条件は、臨床の人工肺使用条件を参考に、血流量(Q)=1~9 L/min、血液ガス流量比

Table2 Boundary conditions of micro passage model

1. Blood inlet: Top area of a rectangular shape	
Initial velocity	0.00569, 0.01708, 0.05124 m/s
O ₂ concentration	1.948 $\times 10^{-6}$ (Human venous blood)
CO ₂ concentration	5.888 $\times 10^{-5}$ (Human venous blood)
2. Blood outlet: Bottom area of a rectangular shape	
Free outlet	
3. Gas inlet: Front areas of 4 half cylindrical shapes	
Initial velocity	0.0357, 0.1070, 0.3210 m/s
O ₂ concentration	1.0000
CO ₂ concentration	0.0000
4. Gas outlet: Back areas of 4 half cylindrical shapes	
Free outlet	
5. Wall: Inner & outer surface of cylindrical hollow fiber	
No slip	0.0000 m/s
6. Symmetrical boundary	
Other surface area	