

56th ASAIO Abstract (2010, May. Baltimore)

Development of a novel skin penetrating pad for preventing the exit site infection of VAD driveline
T MIZUNO¹, Y NEMOTO², Y TAENAKA¹, E TATSUMI¹,

1. Artificial Organs, National Cardiovascular Center Research Institute
2. Chemical Products Division, BRIDGESTONE Co.

Clinical application of VAD is a potent therapeutic option for treating the patients with heart failure. However, as the duration of VAD support has become prolonged, infectious complications originated in the exit site of the driveline has found to be a serious and most frequent problem. In this study, we developed a novel infection-resistant skin penetrating pad, and evaluated it in a long-term animal test. The pad, made of a biocompatible segmented polyurethane, is composed of two layers. The lower layer, which consisted of porous material with an average pore diameter of 200-300 micrometers, was designed to promote tissue-ingrowth into the material, and to be unified to the epidermis without compromising the blood supply. The topmost layer, which consisted of a non-porous pad, was designed to relieve the mechanical stress underwent at exit site of the driveline caused by the external force put on the driveline. Four prototype pads were implanted surgically on the skin of an adult goat, and maintained for 6 months. Dressing was not conducted at all throughout the experiments. During the experiment, external force loading test on the driveline was conducted intermittently, in which all pads adhered to the skin securely and no dislodgement was observed. There was no sign of local infection in any pads throughout the experiment. We pathologically found the mature granulomatous tissue infiltrated into the porous layer in the subcutaneous tissue, and neovascular formation was observed in the tissue within the pores. The present study demonstrates that our novel skin penetrating pad can maintain the VAD driveline without causing infection for at least 6 months even under no dressing condition.

TACROLIMUS ONCE-DAILY FORMULATION IN THE DE-NOVO PROPHYLAXIS OF TRANSPLANT REJECTION IN HEART ALLOGRAFT RECIPIENTS

Akhim Koch, Ali Ghodsizad, Ursel Tochtermann, Matthias Karck, Arjang Ruhparwar. *Surgery, Uniklinik Heidelberg, Heidelberg, NRW, DE.*

The efficacy and safety profiles of tacrolimus (TAC) as an immunosuppressive agent to prevent allograft rejection are well defined. Once-daily (OD) TAC is a new oral formulation of the established immunosuppressive agent tacrolimus. Because non-compliance with dosing was identified to be a significant factor related to graft rejection and late graft loss. We investigated the efficacy of the new OD TAC in de novo immunosuppression after clinical heart transplantation. Twenty-four heart allograft recipients transplanted between 2007 and 2008 were enrolled in the study. The recipients were predominantly male (79 %) with a mean age of 48 years (range 18 - 61). Immunosuppression with oral OD TAC was started on postoperative day 1 and adapted to maintain a target TAC through level of 10 - 12 $\mu\text{g/L}$. The recipients received a T-cell adapted induction therapy with anti thymocyte globuline and immunosuppression with mofetil-mycophenolate and prednisolone. Endomyocardial biopsies (EMB) were taken on postoperative day 8. The recipients had hypertension in 75 %, hyperlipidemia in 58 % and diabetes in 25 %. On postoperative day 8 the mean total daily dose of TAC was 6.4 mg. The plasma through TAC levels were 7.6 $\mu\text{g/L}$ and of creatinine 1.08 mg/dl. No recipient had a rejection above ISHLT grade 1R in the first emb. The results of this study demonstrate that OD TAC is a safe and effective addition to the existing options for de novo adult heart transplant recipients. The new OD TAC formulation may improve compliance and thus reduce rejection rate while enabling the use of the same therapeutic monitoring and patient care techniques historically used for TAC.

DEVELOPMENT OF A NOVEL INFLOW CANNULA FOR LESS INVASIVE AND ANTITHROMBOGENIC LVAD SUPPORT

Yoshiaki Takewa, Eisuke Tatsumi, Akihiko Homma, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Yoshiyuki Taenaka. *Department of Artificial Organs, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka, JP.*

Left ventricular assist device (LVAD) support has been an effective treatment for refractory heart failure, however, there are several problems to solve in order to get better outcome of its use. One of them is related to an inflow cannula that is usually inserted into the LV apex and sometimes causes complications such as LV thrombus and/or stricture of the conduit due to intimal hyperplasia around the tip of the cannula. In this study, we investigated the reason of the complications related to conventional inflow cannulae and developed a novel one. Eight adult goats and five calves were installed pulsatile or continuous flow LVAD with conventional inflow cannulae in acute or chronic experiment. We traced the intra LV flow using color Doppler and three-dimensional (3D) echo imaging, detected blood stagnation in the LV apex and sometimes found LV thrombi around the tip of the cannula. Then we developed a novel inflow cannula which was designed like the shape of the trumpet to reduce blood contacting surface area and blood stagnation in the LV. Moreover it was designed to insert less invasively from the LA appendage and placed at the LV apex without any other assist circulation and cardiac arrest. Three adult goats were easily inserted the novel inflow cannula into the beating LV with a specially designed introducer and installed a continuous flow LVAD. Color Doppler and 3D echo imaging demonstrated the better blood flow pattern in the LV with the novel inflow cannula compared to conventional inflow cannulae, and at autopsy the novel one fitted the endocardium well. The novel inflow cannula has a potential to accomplish safer LVAD support than conventional cannulae do.

BRIDGE TO RECOVERY WITH A THORATEC BIVENTRICULAR ASSIST DEVICE FOR POSTPARTUM CARDIOMYOPATHY: A CASE REPORT

Hannah Zimmerman, Romana Coelho-Anderson, Richard G Smith, Paul Nolan, Jack G Copeland. *Surgery, University of Arizona, Tucson, AZ.*

A 25 year old African American female presented with shortness of breath 7 days after a vaginal delivery. An echocardiogram demonstrated an ejection fraction of 10% and she was diagnosed with postpartum cardiomyopathy. She was placed on standard heart failure medications including: diuretics, ace inhibitor and beta blocker. Over the next 5 months, the patient had multiple admissions to the hospital for exacerbations of congestive heart failure. On her last admission, she was transferred to our institution for evaluation for a cardiac transplantation. She was placed on multiple inotropic therapies with worsening heart failure in cardiogenic shock. A Thoratec Biventricular Assist Device was implanted. She remained on the device for 26 days. After two weaning trials in the hospital ward, she was restarted on dobutamine for 48 hours and then taken to the operating for a third weaning trial with the device turned off and a simultaneous transesophageal echocardiogram. She maintained a stable blood pressure, heart rate and the device was explanted. She was weaned off of inotropic therapy and discharged to home with a normal ejection fraction. The patient was followed for 5 months after device explantation, was noted to have complete resolution of her symptoms and returned to activities of daily living. The patient is now 2 years after explantation with an ejection fraction of 45% on her most recent echocardiogram, on maximal medical therapy without clinical symptoms.

MODELING AND NUMERICAL ANALYSIS OF PLATELET ACTIVATION, ADHESION AND AGGREGATION IN ARTIFICIAL ORGANS

Mehdi Behbahani,¹ Jaewook Nam,² Christian Waluga,¹ Marek Behr,¹ Matteo Pasquali,² Khosrow Mottaghy.³ ¹Chair for Computational Analysis of Technical Systems, RWTH Aachen University, NRW, DE; ²Chemical and Biomolecular Engineering, Rice University, TX; ³Physiology, Aachen University Hospital, NRW, DE.

Purpose of Study: Thrombosis-related complications are among the leading causes for morbidity and mortality in patients who depend on artificial organs. For the prediction of platelet behavior both the flow conditions inside the device and the thrombogenic properties of the blood-contacting surfaces must be considered. Platelet reactions under the influence of well-defined shear rates are experimentally evaluated and numerically simulated. The approach is intended for the analysis of VAD and oxygenator design. **Methods Used:** A mathematical model of platelet activation, adhesion and aggregation has been implemented into a finite element CFD (Computational Fluid Dynamics) code. The approach is based on the advective and diffusive transport equations for resting and activated platelets and platelet released agonists. Experiments with citrate-anticoagulated freshly-drawn whole blood are performed in a perfusion flow chamber as well as in a system of rotating cylinders for Couette and Taylor-vortex flow. Different biomaterials are used. The activation, adhesion and aggregation are quantified using scanning electron microscopy and flow cytometry. **Summary of Results:** Regions and flow conditions with a high potential for thrombus growth could be identified. The experiments clearly show the influence of the blood contacting material and governing shear rates. Numerical analysis can explain observed adhesion patterns and the degree of thrombus formation.

Abstracts: XXXVII Annual ESAO Congress, 8-11 September 2010, Skopje - R. Macedonia

support and after in partial support conditions.

Material and Methods: Four healthy minipigs (around 20 Kg) were used for this study. A 25 cc Berlin Heart Excor VAD had been implanted connecting the inflow cannula to the apex of the left ventricle and the outflow cannula anastomosed to the ascending aorta. The VAD was connected to a console developed by our group (Artificial Organs 34 [2], pp. 136-140, 2010). Once the VAD was placed, a first (basal) injection of yellow microspheres in the left auricle was performed. Then the VAD was started and working parameters adjusted to achieve the maximum pump flow (Total support). These conditions were maintained during 30 minutes and then a second injection of eosin microspheres was performed. Then the pump flow was reduced to a half of the maximum flow (partial support) and maintained during the next 30 minutes, after that, a third injection of violet microspheres was performed. Finally the animal was sacrificed and samples of myocardium, kidneys, lung, liver, bowel and brain were obtained to measure the regional blood flow during the experience.

Results: During total support the regional flow in kidneys and lung increases to levels around 150% as compared with the basal blood flow. In partial support conditions the blood flow remains around the basal levels. In myocardium, liver, bowel and brain modifications in regional blood flow are not so significant.

Conclusions: Kidneys and lung have a different behavior in terms of regional blood flow during total support conditions as compared with myocardium and other organs studied. Next steps of this project will include measurements of regional blood flow with pulsatile devices in synchronous mode and with non-pulsatile (continuous flow) devices.

O51 (115)

PORCINE IN VITRO MODEL OF ACUTE AORTIC DISSECTION

T. Dziadzić, A. Juraszek, M. Czerny, M. Stoiber, V. Scheikl, H. Schima
Dept. for Cardiac Surgery, Center for Medical Physics and Biomedical Engineering, Med. Univ. Vienna; Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research, Vienna, Austria

Objectives: Our aim was to evaluate the mechanisms of Type B dissection development depending on the position of the initial lesion and on flow in the porcine aorta.

Methods: 25 aortic specimens from 120kg domestic pigs were clamped to a circulatory model with pulsatile pump and arterial impedance. The dissection was introduced via contralateral incision site 2 cms downstream the origin of the left subclavian artery. In 17 cases the dissection was placed in the concavity and in 20 cases in the convexity of the aorta. Inclusion criteria, termination criteria, exclusion criteria, pressure, pump time and flow in the aortas were recorded in our protocol.

Results: The mean time of circulation was 66±44 min. A mean pressure of 154±43 mmHg and the mean flow of 4.5±1.0 l/min were reached. The mean expansion on the dissection was 38±5 mm (median 12 mm; p < 0.01) antegrade and retrograde 6±35 mm (median 5 mm; p < 0.01). Within those results, the left subclavian artery and the arterial ligament were found to be anatomic borders that can stop the propagation of the dissection. Another observation was that the propagation of the dissection mostly took place at the beginning of the experiment, and stabilized within a short period.

Conclusions: Porcine aortas are suitable for dissection modeling in an *in vitro* circuit, leading to similar dissections as known from clinical findings. Interestingly, the propagation of the dissection took place at the beginning of the experiment and stayed then rather stable over the following entire experimental period. Furthermore the results suggest that the downstream development occurs faster than the upstream evolution of dissection and natural anatomical structures may stop or decelerate the process.

O52 (277)

FULL BYPASS BY A CONTINUOUS-FLOW LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE CAN DIMINISH CORONARY FLOW IN NORMAL GOAT HEARTS

M. Ando
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Objectives: Continuous-flow left ventricular assist devices (LVADs) have greatly improved clinical outcomes of patients with end-stage heart failure; however, its effect on coronary circulation has not yet been clearly elucidated. The purpose of the current study was to investigate the amount of the coronary flow under continuous-flow LVADs support.

Methods: In 10 adult goats (61.3±6.4 kg), a centrifugal LVAD (EVAHEART, Sun Medical) was installed with an outflow cannula in the descending aorta and an inflow cannula in the apex. Pump flow and ascending aortic flow were monitored, and an assist rate was calculated by dividing pump flow by total flow, which is a sum of pump flow and ascending aortic flow. Pressure volume loop and the coronary flow of the left main trunk were monitored. A blood sampling catheter

was inserted to the coronary sinus. We compared the amount of coronary flow, the oxygen consumption of the native heart (MVO₂), and the pressure volume area (PVA) under varied assist rates and circuit-clamped condition (baseline).

Results: There were no remarkable changes in mean aortic pressure, mean central venous pressure, total flow, and systemic vascular resistance. Coronary flow, MVO₂, and PVA remained unchanged at 50% assist rate compared with the baseline condition. At 100% assist rate, all of these parameters were diminished significantly. (Coronary flow: 121.8±34.6 vs 94.4±12.4 ml/min, p=0.048, MVO₂: 0.0529±0.0171 vs 0.0394±0.0161 ml/beat/LV100g, p=0.043, PVA: 1320.3±312.3 vs 637.5±360.9 mmHg/LV100g, p=0.00018, Baseline vs 100% assist rate, respectively). There was an upward trend in coronary vascular resistance by 100% assist (0.561±0.178 vs 0.663±0.294 mmHgmin/ml, p=0.36, Baseline vs 100% assist rate, respectively).

Conclusions: Full bypass by a continuous-flow LVAD can diminish coronary perfusion, possibly due to decreasing oxygen demands of the native heart and the reactive resistance change in the coronary artery due to autoregulatory system. This experiment was performed in normal heart models, and further investigation on ischemic heart models is currently in process of preparation.

O53 (218)

IN VIVO TEST OF A NOVEL INFLOW CANNULA FOR LESS INVASIVE AND ANTITHROMBOGENIC LVAD SUPPORT

Y. Takewa, E. Tatsumi, N. Katagiri, T. Mizuno, T. Tsukiya, Y. Taenaka
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Department of Artificial Organs, Osaka, Japan

Objectives: Left ventricular assist device (LVAD) support has been an effective treatment for refractory heart failure, however, there are several problems to solve in order to get better outcome of its use. One of them is related to an inflow cannula that is usually inserted into the LV apex and sometimes causes complications such as LV thrombus and/or stricture of the conduit due to intimal hyperplasia around the tip of the cannula. In this study, we investigated the reason of the complications related to conventional inflow cannulae and developed a novel one.

Materials and Methods: Nine adult goats and six calves were installed pulsatile or continuous flow LVAD with conventional inflow cannulae in acute or chronic experiment. We traced intra LV flow using color Doppler and three-dimensional (3D) echo imaging, detected blood stagnation in the LV apex, and sometimes found LV thrombi around the tip of the cannula. Endoscopic observation of the intra LV space after LVAD support sometimes indicated adhesion of the tip of the cannula on the endocardium. Then, we developed a novel inflow cannula which was designed like the shape of the trumpet to reduce blood contacting surface area and blood stagnation in the LV. Moreover it was designed to insert less invasively from the LA appendage and to place at the LV apex without any other assist circulation or cardiac arrest.

Results: Three adult goats were easily inserted the novel inflow cannula into the beating LV with a specially designed introducer and installed a continuous flow LVAD. Color Doppler and 3D echo imaging demonstrated the better blood flow pattern in the LV with the novel inflow cannula compared to conventional inflow cannulae, and at autopsy the novel inflow cannula fitted the endocardium well.

Conclusions: The novel inflow cannula has a potential to accomplish safer LVAD support than conventional cannulae do.

LIVER AND VARIOUS TISSUES

O54 (249)

HEPG2C3A ENCAPSULATION FOR FURTHER LIVER IMPLANTATION

S. Capone¹, M. Dufresne¹, M. Daujat¹, P. Paulmier¹, C. Duret², A. Herrero², C. Legallais¹

¹UMR6600 Biomechanics and Bioengineering, University of Technology of Compiègne (UTC), Compiègne, France; ²INSERM U632, Hepatic Pathophysiology, IRB, CHU St Eloi, Montpellier, France

The liver is an organ with a high ability of regeneration, but some factors such as diseases, drugs or alcoholism may affect it and lead to cirrhosis. Up to now, liver transplant is the only treatment available in the most severe cases and many patients die while waiting for an organ. Several artificial and bioartificial systems are under study, aiming at replacing either detoxification or whole liver functions in an extracorporeal circuit. Such systems are of extreme interest for the patient's recovery during acute phases.

In parallel, a new approach can be proposed to supply liver function on long-term basis: hepatocyte encapsulated in porous biomaterials could be directly implanted in the patient's liver.

Chronic animal test of an implanted VAD system with a novel infection-resistant skin button

MAIN AUTHOR

Toshihide MIZUNO, DVM, Ph.D, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan, TEL +81-6-6833-5012, FAX +81-6-6835-5406, Email toshi@ri.ncvc.go.jp

COAUTHORS

Tomonori Tsukiya, PhD, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan, TEL +81-6-6833-5012, FAX +81-6-6835-5406, tsukiya@ri.ncvc.go.jp; Yasushi Nemoto, Ph.D, BRIDGESTONE Co., Yokohama, Kanagawa, Japan, TEL +81-45-825-7585, FAX +81-45-825-7552, Email nemoto.yasushi@bridgestone.co.jp; Toshiyuki Osada, PhD, Mitsubishi Heavy Industries, Ltd Takasago, Hyogo, Japan, TEL +81-79-445-6225, FAX +81-79-445-6933, Email toshi@mhi.co.jp; Takashi Yamane, PhD, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba, Ibaraki, TEL +81-29-861-7057, FAX +81-29-861-7014, Email yamane.t@aist.go.jp; Yoshiyuki Taenaka, MD, PhD, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan, TEL +81-6-6833-5012, FAX +81-6-6835-5406, Email taenaka@ri.ncvc.go.jp; Eisuke Tatsumi, MD, Ph.D, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan, TEL +81-6-6833-5012, FAX +81-6-6835-5406, Email tatsumi@ri.ncvc.go.jp

PURPOSE

Clinical application of VAD is a potent therapeutic option for treating the patients with heart failure. We developed an implantable VAD system for long-term use which has the compact and light body. However, as the duration of VAD support has become prolonged, infectious complications originated in the exit site of the driveline has found to be a serious and most frequent problem. In this study, we developed a novel infection-resistant skin-button for preserved dermal exit site of VAD driveline. The button, made of a biocompatible segmented polyurethane, is composed of two layers. The lower layer, which consisted of porous material with an average pore diameter of 200-300 micrometers, was designed to promote tissue ingrowth into the material, and to be unified to the epidermis without compromising the blood supply. The topmost layer, which consisted of a non-porous pad, was designed to relieve the mechanical stress underwent at exit site of the driveline caused by the external force put on the driveline. We purposed to evaluate our new VAD system with infection-resistant skin-button in a chronic animal test.

METHOD

We used a healthy calf weighting 91.5 kg. The whole implanted VAD components were installed surgically into the thorax, and skin-button were mounted at exit site of driveline connecting from intra-thoracic component. Dressing and sterilization was not conducted at throughout the three months experiment.

RESULT

This case was supported for 90th days and sacrificed on schedule. During the experiment, external force loaded on the driveline intermittently. However, the button adhered to the skin securely and no dislodgement was observed. There was no sign of local infection in exit site. We pathologically found the mature granulomatous tissue infiltrated into the porous layer in the subcutaneous tissue.

CONCLUSION

This study demonstrates that our newly developed blood pump has sufficient performance for the implantable device for VAD therapy, and our novel skin-button can maintain the VAD driveline without infection even under no dressing condition.

Development of a novel inflow cannula, 'Lantern cannula' for simple and less invasive continuous flow LVAD support

MAIN AUTHOR

Yoshiaki Takewa M.D., Ph.D., Laboratory Chief, Department of Artificial Organs, Advanced Medical Engineering Center, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN, Phone: +81-6-6833-5012 ex. 2368, Fax: +81-6-6872-8090, E-mail: takewa@ri.ncvc.go.jp

COAUTHORS

1. Koichi Toda, M.D., Ph.D., National Cerebral and Cardiovascular Center hospital, Department of Cardiovascular Surgery, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka, 565-8565, Japan, +81-6-6833-5012, +81-6-6872-8090, ktoda2002@yahoo.co.jp; 2. Hirohito Sumikura, Ph.D., Department of Artificial Organs, Advanced Medical Engineering Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN, Phone: +81-6-6833-5012 ex. 2368, Fax: +81-6-6872-8090, E-mail: sumikura@ri.ncvc.go.jp; 3. Tomonori Tsukiya, Ph.D., Department of Artificial Organs, Advanced Medical Engineering Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN, Phone: +81-6-6833-5012 ex. 2368, Fax: +81-6-6872-8090, E-mail: tsukiya@ri.ncvc.go.jp; 4. Fumikazu Watanabe, Fuji Systems Corporation, Shoei Building 3-23-14, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 JAPAN, Phone: +81-3-5689-1901, Fax: +81-3-5689-1907, E-mail: watanabe128@fujisys.co.jp; 5. Yoshiyuki Taenaka, M.D., Ph.D., Advanced Medical Engineering Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN, Phone: +81-6-6833-5012 ex. 2368, Fax: +81-6-6872-8090, E-mail: taenaka@ri.ncvc.go.jp; 6. Eisuke Tatsumi, M.D., Ph.D., Department of Artificial Organs, Advanced Medical Engineering Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN, Phone: +81-6-6833-5012 ex. 2368, Fax: +81-6-6872-8090, E-mail: tatsumi@ri.ncvc.go.jp

PURPOSE

We have developed a novel inflow cannula which enables to conduct continuous flow LVAD support easily and less invasively. The novel inflow cannula, 'Lantern cannula' is made of elastic silicon reinforced with wires. The cannula tip has six slits on the side and fills out like a lantern in the LV, so that it decreases flow resistance and also prevents sucking complication around. The cannula tip keeps the shape slim by a stylet before insertion and enables to conduct LVAD support easily and less invasively without another assist circulation. We composed left heart bypass with the Lantern cannula, a centrifugal pump (RotaFlow) and an outflow cannula, and measured the basic performance in acute experiment and checked the antithrombogenicity in chronic experiment.

METHOD

In 3 adult goats of acute experiment, we compared the blood flow rate (BF) and the pressure loss through the Lantern cannula with 2 commercially available venous cannulae. In other 3 adult goats of chronic experiment, we continued the LVAD support for several weeks, continuously monitored BF and checked thrombi around the devices and organs after the experiment.

RESULT

Through the all (acute and chronic) experiments, the Lantern cannulae were easily inserted into the beating LV without any assist circulation. The lantern cannula revealed the better BF and lower pressure loss compared other 2 cannulae in acute experiments. In chronic experiments, the goats were continued left heart bypass for 7, 28 and 14 + α (on going) days and maintained stable BF (3.5-4 L/min at about 2,500 rpm pump speed). There were no remarkable thrombi around the LV and the Lantern cannulae, but small thrombi in the centrifugal pump after 28 days support.

CONCLUSION

The newly developed Lantern cannula has a potential for simple and less invasive continuous flow LVAD support.

Development of the next-generation artificial heart and artificial lung systems at the National Cerebral and Cardiovascular Center of Japan

Eisuke Tatsumi

Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

tatsumi@ri.ncvc.go.jp

P: +81-6-6833-5012 ext 2517

F: +81-6-6835-5406

Ventricular assist device (VAD) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are becoming indispensable therapeutic options for treating the patients with severe circulatory and respiratory failure. There still remain, however, several crucial problems in these systems for safe long-term use, such as infection and thromboembolism in VAD, and plasma leak and bleeding complication in ECMO. The next-generation VAD and ECMO systems have been developed in our institute by employing various cutting-edge technologies to overcome these problems.

The implantable VAD system for destination therapy consists of an extremely small axial flow pump (75 X ϕ 29 mm in core dimensions), in which a state-of-the-art contact-free hydrodynamic bearing technology is employed to ensure high durability and reliability. This VAD system is currently in preclinical long-term in vivo evaluation of over three month. In this system, a newly developed skin button unit is used to prevent skin-penetrating driveline infection. This unit with 3-D reticulated microstructure merges with skin to create virtually seamless tight adhesion. In animal experiments the unit could be maintained uninfected for up to 2 years without any aseptic wound care.

The thrombo-resistant ultra-durable ECMO system consists of an innovative artificial lung made of special leakless hollow fiber membrane. The entire circuit is coated with a novel heparin-bonding material, T-NCVC coating, to impart powerful antithrombogenicity and to eliminate systemic heparin administration. The system demonstrated a capability of continuous support for as long as 3 months in heparin-free ECMO animal experiments, and has been already applied to clinical heparin-free ECMO with good initial outcomes.

Our VAD and ECMO systems with various cutting-edge technologies have thus brought a dramatic breakthrough in their performance and opened the door to their extensive clinical application. In this symposium, we will introduce the details of R&D process and clinical application of these next-generation systems.

知的所有権一覧

2008 年度

- 1) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2008-242685
- 2) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2008-264174
- 3) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特開：2008-295479
- 4) 「カフ付きチューブ」特開：2008-295546
- 5) 「カフ部材付きチューブ」特開：2008-295480
- 6) 「カフ部材」特開：2008-104847
- 7) 「カフ部材」特開：2008-104848
- 8) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2008-114041
- 9) 「カテーテルの製造方法」特開：2009-017944
- 10) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2009-028150 ●
- 11) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」審査請求：2009-028150
- 12) 「組織工学用スキャホールド材、人工血管、カフ部材及び生体埋込部材被覆材」特許(豪州)：2003221090

2009 年度

- 13) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273629
- 14) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273630
- 15) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273631
- 16) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-057605
- 17) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-023154
- 18) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-030273
- 19) 「カフ付きチューブ」特願：2010-032736
- 20) 「カテーテル用固定具」特願：2010-003505
- 21) 「カテーテル用カバー」特願：2010-003504
- 22) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-120740
- 23) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-120741
- 24) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-119060
- 25) 「樹脂チューブの製造方法」特開：2009-112577
- 26) 「樹脂チューブの製造方法」特開：2009-142329 ●

2010 年度

- 27) 「カフ部材用パッド及びパッドの接着方法、並びにカフ部材ユニット」特願：2010-169369
- 28) 「カフ部材の製造方法」特願：2010-255093
- 29) 「カフ部材及びその製造方法」特願：2010-255094

- 30) 「カフ部材用パッド，パッド凸状の接着方法，及びカフ部材ユニット」特願：2010-255095
- 31) 「カテーテル用固定具」意匠登録：1403213
- 32) 「カテーテル用カバー」意匠登録：13998
- 33) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2010-069224 ●
- 34) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2010-088792 ●

(●印を付した 4 件については、広報掲載済みのため、次頁以降に転載する)

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-28150

(P2009-28150A)

(43) 公開日 平成21年2月12日(2009. 2. 12)

(51) Int. Cl.

A61M 25/02 (2006.01)

F 1

A61M 25/02

L

テーマコード (参考)

4C167

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2007-193448 (P2007-193448)
 (22) 出願日 平成19年7月25日 (2007. 7. 25)

(71) 出願人 591108880
 国立循環器病センター総長
 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
 000005278
 (71) 出願人 株式会社ブリヂストン
 東京都中央区京橋1丁目10番1号
 100086911
 (74) 代理人 弁理士 重野 剛
 (72) 発明者 水野 敏秀
 大阪府高槻市塚原二丁目1-8
 (72) 発明者 巽 英介
 大阪府吹田市千里山西2-11-16
 (72) 発明者 妙中 義之
 大阪府豊中市東泉丘4丁目1番5-101号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カフ部材及びカフ部材ユニット

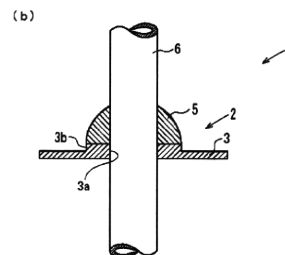
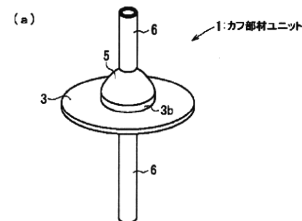
(57) 【要約】

【課題】 生体の外面に重なるフランジ部を有し、このフランジ部に生体刺入管が挿通されるカフ部材において、生体刺入管からフランジ部に加えられる力がフランジ部に広く分散するよう構成されたカフ部材及びカフ部材ユニットを提供する。

【解決手段】 カフ部材ユニット1を構成するカフ部材2のフランジ部3にチューブ6が挿通されている。フランジ部3の台状部3bとチューブ6との隅角部に柔軟な合成樹脂材料よりなる環状体5が設けられている。

【選択図】 図1

第1図



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体の外面に重なるフランジ部と、
該フランジ部に設けられた生体刺入管挿通用の開口とを有するカフ部材において、
該フランジ部の一方の板面のうち該開口の縁部に固着されており、前記開口と同軸の生体刺入管挿通孔を有した環状体を備えたことを特徴とするカフ部材。

【請求項 2】

請求項 1 において、該環状体は、該フランジ部から離隔するほど外径が小さくなる形状であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 3】

請求項 2 において、環状体の底辺の外径が前記フランジ部の平均直径の 10 ～ 100 % であり、環状体の高さが環状体底面の平均直径の $1/2 \sim 1/50$ 倍であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項において、該フランジ部の該一方の板面のうち前記開口の縁部がその外周囲よりも突出した台状部となっており、前記環状体は該台状部に固着されていることを特徴とするカフ部材。

【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項において、前記フランジ部は連通性のある多孔性三次元網状構造よりなることを特徴とするカフ部材。

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項のカフ部材と、該カフ部材に挿通された生体刺入管とからなるカフ部材ユニット。

【請求項 7】

請求項 6 において、前記環状体は前記生体刺入管に固着されていることを特徴とするカフ部材ユニット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カニューレやカテーテル類を皮下刺入する療法である補助人工心臓による血液循環法、腹膜透析療法、中心静脈栄養法、経カニューレ D D S 及び経カテーテル D D S などの生体皮膚刺入部に有用なカフ部材とカフ部材ユニットに関する。

【背景技術】

【0002】

近年発達した補助人工心臓や腹膜透析などの療法で使用されるカニューレやカテーテルは、外界へ開放された脈管へ挿入・留置される尿道カテーテル、経消化管的栄養法及び気道確保術などと異なり、皮下組織を切開した上で刺入を行って生体内に留置する必要がある。生体内への留置が長期間に及ぶ場合、生体内と外界を隔て、生体内への細菌の侵入や体液水分の揮発を防止するためにカフ部材（スキンカフなどともいう）を利用して疑似的に刺入部を密閉することが行われている。従来、補助人工心臓による血液循環法では、主としてポリエステル繊維からなるファブリックペロアを刺入カニューレに巻き付け、刺入部において該ファブリックペロアと皮下組織を縫合することで固定し、カニューレを留置している。腹膜透析療法においても、ポリエステル繊維からなるファブリックペロアなどをカフ部材としてカテーテルの皮膚刺入位置に固定し、このカフ部材を圧迫するように皮下組織を縫合することでカテーテルを留置している。これらファブリックペロアにはコラーゲンなどを含浸させ、より頑強な癒着を狙ったものもある。また、生体適合性に優れた部材からなるカフ部材を刺入部の皮下組織に固定させる方法もある。

【0003】

しかしながら、補助人工心臓による血液循環法は、患者体外に設置された脈動ポンプによって血液循環を補助する療法であるため、約 1.5 Hz に相当する脈動ポンプの振動が

カニューレに伝達している。即ち、カニューレの刺入部は、常時、振動による力学的負荷を受けている。更に、患者自身の体位の変化、刺入部の消毒作業時などにカニューレが動くことによっても皮下組織とカフ部材の接着界面にはこれを剥離しようとする応力が生じている。これらの応力負荷によってカフ部材と皮下組織の癒着性が低下することが要因と判断されるトラブルの代表例に、トンネル感染などの感染トラブルがあり、補助人工心臓療法の症例の中でも、これら感染トラブルの経験数は非常に多くなっている。細菌感染による合併症や心不全への影響を考慮すれば、本療法においては感染を防止できるカフ部材の開発が急務であるといえる。

【0004】

同様に、皮下刺入を行ってカテーテルを長期間留置する腹膜透析療法においても、カフ部材に大きな課題がある。即ち、この療法では、透析液を注排液するためにカテーテルを腹腔内に留置するが、生体がカテーテルを異物と認識することによりカテーテルを排除しようとする作用が働き、皮下組織とカテーテルが癒着せず、表皮がカテーテルに沿って腹腔内へ入り込むダウングロース現象が生じてしまう。このダウングロースのポケットは、消毒液の到達を困難なものとし、表皮炎症やトンネル感染の要因となり、最終的には腹膜炎の誘発にも繋がっている。緑膿菌性の腹膜炎を頻繁に経験した患者においてSEP（硬化性被菌性腹膜炎）の発症率が高いという報告もあることを考慮すれば、カフ部材の改良による感染防止は腹膜透析療法の大きな課題であるといえる。

【0005】

このようなことから、上述の如く、コラーゲンを主成分とするカフ部材などが開発されているが、このようなカフ部材の場合、生理食塩水、アルコール、イソジン、血液、体液など液体を吸収することで体積が減少し、カテーテル刺入部に皮下組織を増殖させることが困難であり、その結果、ダウングロースの抑制効果は得られていない。

【0006】

WO 2005/084742 A1号公報には、生体外面に重なるフランジ部と、該フランジ部から立設された筒状部とを備え、これらが、連通性のある多孔性三次元網状構造を有しているカフ部材が記載されている。

【0007】

同号公報のカフ部材にあつては、この網状構造の内部に生体皮下組織から細胞が容易に侵入、生着し、毛細血管が構築されることにより、該カフ部材と皮下組織とが頑強に癒着する。また、この際、フランジ部が筒状部の周囲の広い範囲にわたって皮下組織と癒着するため、表皮のダウングロース作用が筒状部に及びにくく、効果的にダウングロースを抑制することができる。

【特許文献1】WO 2005/084742 A1号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、生体の外面に重なるフランジ部を有し、このフランジ部に生体刺入管が挿通されるカフ部材において、生体刺入管からフランジ部に加えられる力がフランジ部に広く分散するよう構成されたカフ部材及びカフ部材ユニットを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

請求項1のカフ部材は、生体の外面に重なるフランジ部と、該フランジ部に設けられた生体刺入管挿通用の開口とを有するカフ部材において、該フランジ部の一方の板面のうち該開口の縁部に固着されており、前記開口と同軸の生体刺入管挿通孔を有した環状体を備えたことを特徴とするものである。

【0010】

請求項2のカフ部材は、請求項1において、該環状体は、該フランジ部から離隔するほど外径が小さくなる形状であることを特徴とするものである。

【0011】

請求項3のカフ部材は、請求項2において、環状体の底辺の外径が前記フランジ部の平均直径の10～100%であり、環状体の高さが環状体底面の平均直径の1/2～1/50倍であることを特徴とするものである。

【0012】

請求項4のカフ部材は、請求項1ないし3のいずれか1項において、該フランジ部の該一方の板面のうち前記開口の縁部がその外周囲よりも突出した台状部となっており、前記環状体は該台状部に固着されていることを特徴とするものである。

【0013】

請求項5のカフ部材は、請求項1ないし4のいずれか1項において、前記フランジ部は連通性のある多孔性三次元網状構造よりなることを特徴とするものである。

10

【0014】

請求項6のカフ部材ユニットは、請求項1ないし5のいずれか1項のカフ部材と、該カフ部材に挿通された生体刺入管とからなるものである。

【0015】

請求項7のカフ部材ユニットは、請求項6において、前記環状体は前記生体刺入管に固着されていることを特徴とするものである。

【発明の効果】

【0016】

本発明のカフ部材及びカフ部材ユニットにあつては、フランジ部と生体刺入管との隅角部に生体刺入管よりも径の大きな環状体を設けているので、生体刺入管からフランジ部を介して生体に加えられる力が広い範囲に分散される。

20

【0017】

この環状体が生体刺入管にも固着されることにより、生体刺入管とフランジ部との連結強度が向上する。また、環状体と生体刺入管との間に隙間ができ垢などがたまって感染源となることが防止される。

【0018】

本発明のカフ部材が、前述のWO 2005/084742 A1号公報のカフ部材と同様に、生体外面に重なるフランジ部が連通性のある多孔性三次元網状構造を有している場合、この網状構造の内部に生体皮下組織から細胞が容易に侵入、生着し、毛細血管が構築されることにより、該カフ部材と皮下組織とが頑強に癒着する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下に図面を参照して本発明の実施の形態について説明する。

【0020】

第1図(a)は実施の形態に係るカフ部材の斜視図、第1図(b)はこのカフ部材の縦断面図、第2図はこのカフ部材の使用例を示す断面図、第3図はカフ部材ユニットの製造方法を示す断面図、第4図はフランジ部の斜視図、第5図は環状体の断面図である。

【0021】

第1図の通り、カフ部材ユニット1は、カフ部材2と、このカフ部材2に挿通された生体刺入管としてのチューブ6と、チューブ6を取り巻く環状体5とを有する。カフ部材2は、フランジ部3と、このフランジ部3の一方の面から立設された台状部3bとを有する。フランジ部3の中央には直径が5～100mm程度の円形の開口3aがフランジ部3を厚み方向に貫通するように設けられている。

40

【0022】

該フランジ部3は、後述する生体組織との癒着性に優れた多孔性樹脂材料により形成されている。

【0023】

フランジ部3は円形、楕円形、レンズ形、涙滴形等の平面視形状を有するものが使用可能であるが、通常、皮膚をメスで直線に切開した場合には、第1図に例示されるような楕円形に生体組織が露出されるので、該露出部位を効率良く被覆できる楕円形であることが

50

好ましい。

【0024】

フランジ部3の台状部3b以外の部分の厚さは、該フランジ部3の物理的強度以外に、後述する多孔性樹脂材料の平均孔径やその傾斜性（これらは組織浸潤深度や分化程度へ影響する）など複雑な因子が関連するが、通常は0.05～20mm程度が好適である。

【0025】

フランジ部3が円形の場合、その直径は10～200mm程度が好適である。フランジ部3が楕円形、レンズ形、涙滴形等の場合、長径が10～200mmであり、短径が長径の5～80%程度であることが好ましい。

【0026】

台状部3bの高さは、台状部3b以外の部分におけるフランジ部3の厚みの10～100%特に10～90%とりわけ20～40%程度が好ましい。台状部3bの平均直径は、フランジ部3の平均直径（フランジ部3が円形の場合はその直径、フランジ部3が楕円形又はそれに近似する形状の場合、長径と短径との平均）の5～95%、特に20～60%程度が好ましい。

【0027】

この実施の形態では、環状体5はシリコーン樹脂、ポリエステルエラストマー、ポリウレタンエラストマー、水添ラバー、フッ素樹脂などの軟質合成樹脂にて構成されている。この環状体5は、チューブ6の挿通孔5aを有している。環状体5の底面は平坦であり、台状部3bに固着されている。環状体5は、フランジ部3から離隔するほど径が小さくなる形状である。

【0028】

この実施の形態では、環状体5の底面の大きさは、台状部3bと同一となっている。ただし、環状体5の底面の大きさは台状部3bと異なってもよく、この場合、環状体5の底面の平均直径Dがフランジ部3の平均直径の5～80%、特に10～50%であればよい。

【0029】

環状体5の底面は円形であることが好ましいが、楕円形などであってもよい。

【0030】

環状体5の高さHは、環状体5の底面の平均直径Dの $1/2 \sim 1/50$ 倍、特に $1/10 \sim 1/30$ 倍程度が好ましい。

【0031】

カフ部材ユニット1を製造する場合、チューブ6は開口3aに挿通され、高周波融着、熱融着、レーザー融着、超音波融着、接着剤等により水密的に接着される。

【0032】

第3図の通り、このチューブ6と台状部3bとを囲むように型枠9が装着され、この型枠9内に自硬性を有した合成樹脂材料が注入される。自硬性を有した液状合成樹脂材料としてはオルガノシロキサン系、ウレタン系、アクリル系もしくはエポキシ系のもので、熱硬化型、湿度（水）硬化型もしくは放射線硬化型のものなどが好適である。自硬性を有した液状合成樹脂材料の粘度としては、 $0.01 \text{ Pa} \cdot \text{s} \sim 300 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 程度であればよい。この自硬性を有した液状合成樹脂材料は、その一部が多孔質カフに浸透して硬化することにより、カフに対して強固に付着する。即ち、合成樹脂材料とカフとの化学的な親和性が低い場合であっても、合成樹脂材料はカフと物理的に強く接着されるのである。

【0033】

なお、型枠9の上部には、この注入用の注入口9aと、内部から空気を流出するための空気孔9bとが設けられている。9bが存在しなくともフランジ部3が多孔性であれば空気は自由に流出するがより精密な接着を行うためには空気孔9bにより注入圧、注入量と内圧の調整を行うことが好ましい。

【0034】

注入した合成樹脂材料が硬化した後、型枠9を脱型する。これにより、底面5bが台状

部3bに固着し、挿通5aの内周面がチューブ6に固着した環状体5が成形される。合成樹脂材料としては、耐水性、耐薬品性に優れたものが使用可能である。チューブ6の構成材料としては、可撓性を有する材料、例えば、ポリウレタン、軟質ポリ塩化ビニル、ポリアミド、シリコーンゴム、エチレン-酢酸ビニル共重合体、フッ素エラストマーなどの材料が挙げられるが、中でもシリコーン樹脂が好適である。また、この合成樹脂材料には顔料を混合することも可能である。カフ部材を装着する患者の肌の色に合わせて適宜色を選択すれば、審美性に優れるものとなる。

【0035】

このカフ部材2を用いてチューブ6を生体に刺入するには、第2図の通り皮膚を切開して生体組織を露出させる。また、生体組織を切開してカフ部材2のチューブ6を生体組織に刺入し、フランジ部3を生体組織の外面に重ね合わせる。チューブ6の周囲の生体組織切開部は必要に応じ縫合される。フランジ部3を患者体表へ固定するための縫合を行うために、フランジ部3に数個の孔を予め設けておくと、縫合針でフランジ部3を貫通穿孔させる必要がなく楽に縫合が行える。さらに、カフ部材ユニットのフランジ部3とその周囲の皮膚に跨るようにして、通気性及び遮水性を有した粘着テープ（図示略）を貼着することにより、水等の浸入を防止することも可能である。

【0036】

この実施の形態では、チューブ6から生体に加えられる応力がこの環状体5によって分散され、チューブ6の周囲の生体組織に加えられる刺激が緩和される。

【0037】

このカフ部材2にあつては、フランジ部3の網状構造内部に生体皮下組織から細胞が容易に侵入、生着し、毛細血管が構築されることで皮下組織との癒着が頑強に得られる。

【0038】

また、このカフ部材2にあつては、フランジ部3の厚みが小さいので、該フランジ部3の下側の皮下組織から該フランジ部3を貫通して表皮に達する血管がより密に構成されるようになり、高い感染抑制効果が得られる。

【0039】

なお、本発明のカフ部材には複数のチューブ6を通すことも可能である。例えば、補助人工心臓療法では送血管及び脱血管の2本のチューブ6（カニューレ）を患者へ刺入するが、この場合には2個の開口3aを設け、1個のカフ部材ユニットにて2本のチューブを刺入することができ、患者への侵襲を低減できる可能性もある。送血管と脱血管をそれぞれ独立に2個のカフ部材にて刺入した方が良いか、1個のカフ部材で送血管及び脱血管を同時に刺入する方が良いかは、臨床学的意義、患者の状態、侵襲程度を考慮して当業者によって適宜使い分ければ良いし、あるいは、送血管及び脱血管をこれらよりも太い1本のチューブ内へ挿入し、当該1本のチューブをカフ部材又はカフ部材ユニットを介して生体へ刺入する、いわゆるダブルルーメン式でチューブを挿入することも可能である。もちろん、補助人工心臓療法以外でも1本のチューブ内に人工心臓のポンプ用の電源コード、制御用コード、測定用コード、D D S用の細チューブなど複数の線状構造体を一本のチューブ内にまとめてカフ部材又はカフ部材ユニットを介して刺入することも可能である。

【0040】

第6図～第12図を参照して別の実施の形態について説明する。

【0041】

上記実施の形態では、環状体5は外周面が膨出した砲弾形であるが、第6図の環状体5Aのように外周面が円錐形であってもよく、第7図の環状体5Bのように外周面が凹曲していてもよい。

【0042】

上記実施の形態では、型枠9を用いて環状体6を注型成形しているが、第8図のように予め環状体5Cが一体に成形されたチューブ6Cをフランジ部に挿入し、この環状体5Cの底面をフランジ部3の台状部3bに接着してもよい。

【0043】

このように環状体とチューブと一体成形する場合、第9図の環状体5D付きチューブ6Dのように、環状体5Dの小径側（フランジ部3から遠い側）に、チューブを周回する隙間6dを設けてもよい。この隙間6dは、入口側ほど隙間幅が大きくなるテーパ形断面形状を有することが好ましい。このような隙間6dを設けると、チューブ6Dが矢印Aのように傾斜方向に曲がり易くなる。

【0044】

本発明では、第10図のように、予めチューブ及びフランジ部のいずれからも別体の環状体5Eを成形しておき、この環状体5Eをチューブ6に嵌合させて接着、溶着などにより固着してもよい。

【0045】

本発明では、第11図、第12図のように、フランジ部3の屈曲強度を高め、フランジ部3がダウングロス作用などによって屈曲変形することを防止するための補強部材として、傘の骨のように、該フランジ部3の内周側から外周側へ向って放射状に複数の線状体10を延設してもよい。

【0046】

この線状体10の材質としては、該フランジ部3がダウングロス作用や生体の動きなどによって屈曲変形することを防止するのに十分な強度を確保することができるものであればよく、特に制限はないが、セグメント化ポリウレタン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン等の樹脂や、チタン、ステンレス等の金属材料を用いることができる。なお、フランジ部3を前記の多孔性樹脂材料にて構成した場合、それとの密着性から、線状体10の材質としては特にセグメント化ポリウレタン樹脂が好ましい。

【0047】

この線状体10の太さは、0.1～10mm、特に0.5～2mm程度であることが好ましい。線状体10の先端は、フランジ部3の周縁の近傍にまで達していることが望ましい。線状体10の先端を球状にして、線状体10の突き出しを防ぐようにしてもよい。

【0048】

線状体10は、フランジ部3の周方向に間隔をおいて2～36本程度設けられるのが好ましい。なお、線状体10同士の間隔は、等間隔であってもよく、等間隔でなくてもよい。

【0049】

このようにフランジ部3の内周側から外周側に向って放射状に線状体10を延設するのに加え、該フランジ部3の周方向にも線状体10を延設し、全体として蜘蛛の巣状となるように線状体10を設けてもよい。各線状体10の放射方向先端同士を繋ぐ環状の線状体を設けてもよい。このようにすれば、線状体10の先端の突き出しを防ぐことができる。

【0050】

線状体10をフランジ部3中に埋め込む代わりに、該フランジ部3の外面に線状体10を重ね合わせ、接着剤等によりこれらを接合するようにしてもよい。ただし、線状体10のフランジ部3への設置方法はこれに限定されるものではない。

【0051】

次に、カフ部材のフランジ部3の好適な材料について説明する。

【0052】

本発明のカフ部材のフランジ部3は、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂からなり、連通性のある三次元網状構造を有することが好ましく、特に平均孔径が50～1,000 μ m、見掛け密度が0.01～0.5g/cm³の多孔性三次元網状構造を有することが好ましい。なお、部分的に平均孔径や見掛け密度が変化するものであっても良く、例えば、一方の面側から他方の面側に向けて平均孔径や見掛け密度が徐々に変化する、所謂、異方性を有していても良い。厚み方向に平均孔径が同一でないカフ部材を使用する場合には、生体組織との接触面側を大きくし深部において小さい孔径とすることが好ましい。この理由としては、生体組織との接触面から浸潤した組織は、通常厚み方向へ10mm程度の深度までは安定して到達するが、多孔体内に形成される新生血管が成熟していても深部の細胞は

壊死したり分化が不十分となる危険性があるため、10mm程度よりも深い部分では孔径を小さくして組織の浸潤を抑制することが好ましいのである。

【0053】

また、生体組織との接触面側には平均孔径を大きく外れる大孔径の孔が存在しても構わない。このような孔としては500～2,000 μm 程度の孔が好ましく、これらが生体組織側の表層近くに存在することでコラーゲンなどの細胞外マトリックスを深部まで均質に含浸させること容易となり、また、組織からの細胞の侵入や毛細血管の構築などに有利に働くこととなる。ただし、このような大孔径の孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造の平均孔径の計算の概念に導入されるものではない。

【0054】

多孔性三次元網状構造を有した多孔質体の平均孔径は50～1,000 μm で、乾燥状態における見掛け密度が0.01～0.5 g/cm^3 であるが、好ましい平均孔径は200～600 μm 、より好ましくは200～500 μm である。見掛け密度としては0.01～0.5 g/cm^3 範囲内であれば、細胞生着性が良好で、優れた物理的強度を維持し、細胞が侵入、生着し、組織化した際に皮下組織と近似した弾性特性が得られるが、好ましくは0.05～0.3 g/cm^3 、より好ましくは0.05～0.2 g/cm^3 である。

【0055】

この平均孔径及び見掛け密度の測定方法は次の通りである。

【0056】

〔平均孔径の測定〕

両刃カミソリで切断した試料の平面（切断面）を電子顕微鏡（トプコン社製、SM200）にて撮影した写真を使用して、同一平面上の個々の孔を三次元網状構造の骨格から包囲された図形として画像処理（画像処理装置はニレコ社のLUZEX APを使用し、画像取り込みCCDカメラはソニー株式会社のLEN50を使用。）し、個々の図形の面積を測定する。これを真円面積とし、対応する円の直径を求め孔径とする。ただし、多孔体形成時の相分離の効果によって、多孔体の骨格部分に穿孔されている微細孔は無視して同一平面上の連通孔のみを測定する。

【0057】

〔見掛け密度の測定〕

多孔質構造体を約10mm×10mm×3mmの直方体に両刃カミソリで切断し、投影機（Nikon, V-12）にて測定して得た寸法より体積を求め、その重量を体積で除した値から見かけ密度を求める。

【0058】

また、平均孔径が同一であっても孔径の分布としては、細胞の侵入に重要な孔径サイズである150～400 μm の孔の寄与率が高いことが望ましく、孔径150～400 μm の孔の寄与率が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは30%以上、更に好ましくは40%以上、特に好ましくは50%以上であると、細胞が侵入し易く、また、侵入した細胞が接着、成長しやすいため、好ましい。

【0059】

なお、多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径150～400 μm の孔の寄与率とは、上述の平均孔径の測定方法における、全孔の数に対する孔径150～400 μm の孔の数の割合を指す。

【0060】

このような平均孔径、見掛け密度及び孔径分布の多孔性三次元網状構造であれば、細胞が容易に空孔部分へ浸透し、多孔性三次元網状構造部へ細胞が接着、成長し易く、毛細血管の構築がなされ、刺入部において皮下組織とカテーテルやカニューレとの癒着が頑強で良好なカフ部材を得ることができる。

【0061】

このような多孔性三次元網状構造部を構成する熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂としては

、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにそれらの誘導体の１種又は２種以上が例示できるが、好ましくはポリウレタン樹脂であり、中でもセグメント化ポリウレタン樹脂が好適である。

【００６２】

セグメント化ポリウレタン樹脂は、ポリオール、ジイソシアネート及び鎖延長剤の３成分から合成され、いわゆるハードセグメント部分とソフトセグメント部分を分子内に有するブロックポリマー構造によるエラストマー特性を有するため、このようなセグメント化ポリウレタン樹脂を使用した場合に得られる弾性特性は、患者やカテーテル又はカニューレが動いた場合や、消毒作業時等に刺入部周辺の皮膚を動かした場合に皮下組織とカフ部材の界面に生じる応力を減衰させる効果が期待できる。

10

【００６３】

本発明では、カフ部材のフランジ部のうち、下層側（生体側）を、上記特定の多孔性三次元網状構造を形成した層を第１の層とし、この第１の層に更に異なる構造の第２の層を積層した構造のものとする 것도可能である。この第２の層としては、繊維集合体や可撓性フィルム、更には、第１の層の多孔性三次元網状構造とは平均孔径や見掛け密度が異なる多孔性三次元網状構造層が使用可能である。

【００６４】

不織布又は織布の有孔性としては $100 \sim 5,000 \text{ cc/cm}^2/\text{min}$ の範囲のものであれば可撓性、皮下組織との縫合強度など面で好ましい。なお、この有孔性は、JIS L 1004 により測定される値で、通気性や通気量ということもある。

20

【００６５】

繊維集合体としては、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される１種又は２種以上からなる合成樹脂製であっても良く、また、フィブリン、キチン、キトサン及びセルロース並びにこれらの誘導体から選択される１種又は２種以上のような天然物由来の繊維からなるものも使用可能である。合成繊維と天然物由来の繊維とを併用したものであっても良い。

30

【００６６】

また、可撓性フィルムとしては、熱可塑性樹脂フィルム、具体的には、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される１種又は２種以上よりなるフィルムが例示でき、好ましくは、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、ポリウレタン樹脂、アクリル樹脂、塩化ビニル、フッ素樹脂及びシリコン樹脂よりなる群から選択される１種又は２種以上よりなるフィルムである。

【００６７】

可撓性フィルムとしては中実フィルムのみならず多孔膜や発泡体も使用可能である。中実の可撓性フィルムと積層した場合には、細菌バリア性が大きく、感染管理に有利なカフ部材が得られる。

40

【００６８】

平均孔径や見掛け密度が第１の層の多孔性三次元網状構造とは異なる多孔性三次元網状構造を第２の層とする場合、この多孔性三次元網状構造としては、平均孔径 $0.1 \sim 200 \mu\text{m}$ で見掛け密度 $0.01 \sim 1.0 \text{ g/cm}^3$ 程度の多孔性三次元網状構造を用いることができる。

【００６９】

これらの第２の層を多孔性三次元網状構造層に積層する方法としては、該第２の層が繊維集合体、可撓性フィルム、第１の層の多孔性三次元網状構造とは平均孔径や見掛け密度が異なる多孔性三次元網状構造層の場合には、粘着剤を使用して接着する方法、特にホッ

50

トメルト不織布を第1の層と第2の層との間に挟みこんで積層し、加熱下で圧着する方法などが挙げられる。このようなホットメルト不織布としては、例えば、日東紡社製PA1001のようなポリアミド型熱粘着シートなどが使用可能である。他にも、溶剤を使用して接触表面の表層部を溶解して接着する方法、熱によって表層部を溶融して接着する方法、超音波や高周波を利用する方法などが例示できる。また、第1の層の製造時に、ポリマードーブと繊維集合体や可撓性フィルムを積層して成形するなど、連続的に積層形成することができる。

【0070】

なお、第2の層としては、繊維集合体、可撓性フィルム、多孔性三次元網状構造層が2層以上設けられていても良く、また、第2の層を介して第1の層の多孔性三次元網状構造層が積層された3層構造であっても良い。

【0071】

本発明のカフ部材の多孔性三次元網状構造部には、コラーゲンタイプI、コラーゲンタイプII、コラーゲンタイプIII、コラーゲンタイプIV、アテロ型コラーゲン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヒアルロン酸、ヘパリン、ケラタン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸B、エラスチン、ヘパラン硫酸、ラミニン、トロネロポンジン、ビトロネクチン、オステオネクチン、エンタクチン、ヒドロキシエチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体、ヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の共重合体、アルギン酸、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド及びポリビニルピロリドンよりなる群から選択される1種又は2種以上が保持されていても良く、更に血小板由来増殖因子、上皮増殖因子、形質転換増殖因子 α 、インスリン様増殖因子、インスリン様増殖因子結合蛋白、肝細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、アンジオポイエチン、神経増殖因子、脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、形質転換増殖因子 β 、潜在型形質転換増殖因子 β 、アクチビン、骨形質タンパク、繊維芽細胞増殖因子、腫瘍増殖因子 β 、二倍体繊維芽細胞増殖因子、ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子、シュワノーマ由来増殖因子、アンフィレグリン、ベーターセルリン、エピグレリン、リンホトキシン、エリスロエポイエチン、腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン-1 β 、インターロイキン-6、インターロイキン-8、インターロイキン-17、インターフェロン、抗ウイルス剤、抗菌剤及び抗生物質よりなる群から選択される1種又は2種以上が保持されていても良く、更に、胚性幹細胞（分化されていても良い。）、血管内皮細胞、中胚葉性細胞、平滑筋細胞、末梢血管細胞、及び中皮細胞よりなる群から選択される1種又は2種以上の細胞が接着されていても良い。

【0072】

また、本発明のカフ部材は、その多孔性三次元網状構造層を構築する熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂からなる骨格自体にも微細な孔を設けることが可能である。このような微細孔は、骨格表面を平滑な表面でなく複雑な凹凸のある表面とし、コラーゲンや細胞増殖因子などの保持にも有効であり、結果として細胞の生着性を上げることが可能である。ただし、この場合の微細孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造層の平均孔径の計算の概念へ導入されるものではない。

【0073】

以下に、本発明のカフ部材を構成する熱可塑性ポリウレタン樹脂よりなる多孔性三次元網状構造体の製造方法の一例を挙げるが、本発明のカフ部材の製造方法は何ら以下の方法に限定されるものではない。

【0074】

熱可塑性ポリウレタン樹脂よりなる多孔性三次元網状構造体を製造するには、まず、ポリウレタン樹脂と、孔形成剤としての後述の水溶性高分子化合物と、ポリウレタン樹脂の良溶媒である有機溶媒とを混合してポリマードーブを製造する。具体的には、ポリウレタン樹脂を有機溶媒に混合して均一溶液とした後、この溶液中に水溶性高分子化合物を混合分散させる。有機溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、テトラヒドロフランなどがあるが、熱可塑性ポリウレタン樹脂を溶解すること

ができればこの限りではなく、また、有機溶媒を減量するか又は使用せずに熱の作用でポリウレタン樹脂を融解し、ここに孔形成剤を混合することも可能である。

【0075】

孔形成剤としての水溶性高分子化合物としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースなどが挙げられるが、熱可塑性樹脂と均質に分散してポリマードープを形成するものであればこの限りではない。また、熱可塑性樹脂の種類によっては、水溶性高分子化合物でなく、フタル酸エステル、パラフィンなどの親油性化合物や塩化リチウム、炭酸カルシウムなどの無機塩類を使用することも可能である。また、高分子用の結晶核剤などを利用して凝固時の二次粒子の生成、即ち、多孔体の骨格形成を助長することも可能である。

10

【0076】

熱可塑性ポリウレタン樹脂、有機溶媒及び水溶性高分子化合物などより製造されたポリマードープは、次いで熱可塑性ポリウレタン樹脂の貧溶媒を含有する凝固浴中に浸漬し、凝固浴中に有機溶媒及び水溶性高分子化合物を抽出除去する。このように有機溶媒及び水溶性高分子化合物の一部又は全部を除去することにより、ポリウレタン樹脂からなる多孔性三次元網状構造材料を得ることができる。ここで用いる貧溶媒としては、水、低級アルコール、低炭素数のケトン類などが例示できる。凝固したポリウレタン樹脂は、最終的には、水などで洗浄して残留する有機溶媒や孔形成剤を除去すれば良い。

【0077】

さらに多孔質体は、好ましくは、その多孔構造を構築している骨格基材自体にも微細な孔を設けていることが好ましい。特に、平均孔径が $100 \sim 650 \mu\text{m}$ 、乾燥状態における見かけ密度が 0.10 g/cm^3 以下の連通性の三次元網状構造を形成しており、かつ、該多孔性三次元網状構造層を構築するポリウレタン樹脂からなる骨格自体が空隙率70%以上の多孔質体であり、かつ、該骨格自体の表層は微細孔が点在する緻密な層であることが好ましい。このような微細孔は、骨格表面を平滑な表面でなく複雑な凹凸のある表面とし、コラーゲンや細胞増殖因子などの保持にも有効であり、結果として細胞の生着性を上げることが可能である。ただし、この場合の微細孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造部の平均孔径の計算の概念に導入されるものではない。

20

【0078】

第13図は、上記のように骨格基材自体にも微細な孔を設けたポリウレタン製多孔体の断面のSEM像であり、第14図Aはこのポリウレタン製多孔体の表層のSEM写真、第14図Bはその部分拡大像である。第13、14A、14B図より、多孔体を形成する骨格部分に微細孔が点在することが分かる。

30

【0079】

第14図B中の大きい円で囲んだ部分をフェザーカッターで切断し、その断面を観察した写真と同等の条件で撮影されたものが第15図である（理解しやすくするために大きい円で囲まれた部分を切断したと記述したが、実際にはランダムに存在する切断面から同等の条件に相当する視野を選択した）。

【0080】

第15図より、ポリウレタン製多孔体の骨格の内部は高空隙率の多孔質となっているものの、その表層は緻密層で被覆されており、かつ、点的に細胞が浸潤し得ない大きさの微細孔（図8の小さい円で囲まれた箇所）を介して骨格の外部と連通していることがわかる。

40

【0081】

ポリウレタン多孔体の構造的特徴、すなわち「三次元網状構造を構築する骨格自体が高空隙率の多孔質であって、かつ、その骨格自体の表層は緻密層で被覆されており、点的に穿孔する微細孔を介して外界と連通されている」は、以下のような効果を発現する。即ち、ポリウレタン多孔体の骨格自体が多孔質であるために、ここへコラーゲンなどの細胞外マトリックス、アルブミン、酸素、老廃物、水、電解質などが浸潤し、生体組織との間

50

で拡散・交換がされる。一方、細胞成分は骨格内部には存在せず、つまり、細胞の浸潤は骨格表層の緻密層でバリアされる。このようにして、多孔体の骨格部分もが多孔質であって、かつ、細胞（有形成分）が浸潤し得ないために、骨格内部は目詰まりすることなく、多孔体全体へ酸素、栄養分を補給する機能を維持することができ、この結果、良好な組織の浸潤、生着、成熟、血管新生という生体埋入材料として有用な機能が発現される。

【0082】

このポリウレタン多孔体の骨格部分の空隙率を求めるには、まず、平均孔径の測定を前記の通り行う。即ち、多孔体写真の樹脂部分を白とし、空隙（空気部分）を黒として画像処理法により白部分の面積と黒部分の面積を計算する。画像処理により得られた測定視野総面積と、空隙部分総面積と、JIS K7311によるポリウレタン樹脂の比重より計算上の見掛け密度を求める。この見掛け密度は、一般に実測値よりも約10倍以上大きな値となる。これは骨格部分がポリウレタン樹脂からなる中実構造であると仮定したことにより生じた結果である。そこで、計算上の見掛け密度Aと実測値の見掛け密度Bとを計算式 $(A - B) / A \times 100 (\%)$ に代入して計算することにより、多孔体の骨格自体の空隙率を求めることが可能となる。計算上の見掛け密度が 0.91 g/cm^3 であり、実測値の見掛け密度が 0.077 g/cm^3 の場合、空隙率91.5%の多孔質であると計算される。

【0083】

このポリウレタン多孔体では、骨格の表面に微細孔は存在しているが、これは細胞が浸潤し得るサイズではなく、あくまで細胞の生着の助けになる凹凸程度のものであることは前述の通りである。この骨格の微細孔は、結果的に生着を補助することを目的とした凹凸の意味合い合わせて持つものの、本質的には、細胞の浸潤後に多孔体全体が、所謂、『目詰まり状態』となった後に、高空隙率の、多孔体の、骨格を栄養分、酸素、水の拡散・交換に最大限に寄与させるための出入口として機能するものである。

【0084】

上記実施の形態は、本発明の一例であり、本発明は上記実施の形態に限定されるものではない。本発明では、フランジ部3に、台状部3bとは反対側に延出する筒状部を設けてもよい。この筒状部の内孔は開口3aと同軸かつ同径であり、チューブ6が挿通される。

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】実施の形態に係るカフ部材の構成図である。

【図2】図1のカフ部材の使用例を示す断面図である。

【図3】カフ部材の製造方法を示す断面図である。

【図4】フランジ部の斜視図である。

【図5】環状体の断面図である。

【図6】環状体の断面図である。

【図7】環状体の断面図である。

【図8】環状体付きチューブの断面図である。

【図9】環状体付きチューブの断面図である。

【図10】環状体とチューブとの斜視図である。

【図11】別の実施の形態に係るカフ部材ユニットの斜視図である。

【図12】図11のカフ部材ユニットの断面図である。

【図13】ポリウレタン多孔体の断面のSEM写真である。

【図14】ポリウレタン多孔体の表層のSEM写真である。

【図15】ポリウレタン多孔体の断面のSEM写真である。

【符号の説明】

【0086】

- 1 カフ部材ユニット
- 2 カフ部材
- 3 フランジ部