

201336003A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(早期・探索的臨床試験研究分野)

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

平成 25 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫

平成 26 (2014)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

- Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する
医師主導型治験及び実用化研究 ----- 1
峰松一夫

II. 分担研究報告

1. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムに関する -----12
医師主導型治験および実用化研究
—BTD 左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価—
武輪能明, 中谷武嗣, 小林順二郎, 市川 肇, 藤田知之
2. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムに関する -----14
医師主導型治験および実用化研究
—超小型補助循環システム用血液ポンプの開発—
築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之
3. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの実用化研究 -----19
における評価試験信頼性保証部門の設立と運営について
水野敏秀, 峰松一夫, 山本晴子, 北風政史,
4. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(1):ポリウレタンカバー -----21
フィルムの細胞毒性試験
中山泰秀, 西 正吾
5. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(2):非臨床性能試験 -----30
飯原弘二, 高橋 淳, 佐藤 徹, 中山泰秀
6. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(3):カバードステントの -----34
生体外機能評価 (血流抑止効果と瘤サイズ)
田地川 勉
7. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(4):カバードステントの -----41
生体外機能評価 (曲管モデル)
森脇健司, 杉浦寿史
8. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(5):信頼性保証システムの -----45
構築及び運用
船山麻理菜, 赤川英毅

9. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(6):ヒトへのステント 留置後の病理学的検討 : Sirolimus eluting stent 周囲の炎症について 植田初江	-----47
---	---------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----49
---------------------	---------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----55
-----------------	---------

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜
カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

研究代表者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター副院長

1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。

申請者らは、これまでNEDOが実施する臨床応用への橋渡し研究において、遠心型血液ポンプの羽根車を非接触で支持・回転させることが可能な動圧軸受型ポンプの開発を行い、すでに製品化された抗血栓性に優れた膜型人工肺と組み合わせた長期PCPS/ECMOシステムの開発を行い、抗凝固療法無しで30日間連続駆動可能であることなど、すでに血液ポンプが臨床使用可能なレベルに到達していることを実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。さらに、簡便な操作で左室に挿入することが可能であり、かつ心室内部のポジションに対しても広い許容範囲を持つLantern Cannulaについても新規に開発し、その性能を確認している。

本年度は、システムの最終構成を決定するための実験的検討、ならびにシステムの安全性・有効性を実証するための各種試験に着手した。まず、本システムに使用される送脱血カニューレとして、細径化したタイプについてもその圧力損失特性を計測し、カニューレを含むシステム全体としての圧力損失を計算することにより、左心補助の運転条件でも本システムが動圧軸受の安定性を損なうことなく運転可能であることを確かめた。このカニューレを組み込んだ左心補助循環システムを使用してシステム全体の動物実験による生体適合性評価を行った。開発した送脱血管は、評価期間1ヶ月の間にカニューレ自体には血栓形成は見られなかったものの、脱血管を挿入した左心室内でWedge thrombus が形成される例が見られたため、同部の改良が必要と考えられた。一方、システムの機械的耐久性については、当方で開発した試験回路を用いて評価を開始した。使用条件を流量の変動周波数1.0 Hz, 流量振幅3.0 L/min, 平均流量5.0 L/min, 平均揚程100 mmHgとした。遠心ポンプならびに駆動装置、内蔵流量計は30日間安定して運転することが可能であり、羽根車が機械的にケーシングに接触する兆候を認めなかった。一方、MEDICIプロジェクトで開発研究されている新規医療機器の迅速な実用化を目的に、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な非臨床試験を実施するため、本プロジェクトにおいて、信頼性保証部門を設立、運営することを目的としている。昨年度制定された標準作業手順書に従い、試験組織の運営管理者を決定した。また、信頼性保証部門として信頼性保証責任者、標準操作手順書管理責任者、資料保管区域責任者、施設管理責任者、動物管理責任者およびシステム管理責任者を任命し、組織を構築した。信頼性保証部門では、各試験実施組織に対し、非臨床試験に関する信頼性の保証について教育セミナーを実施した。

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

本事業開始当初は、単一デバイスで頭蓋内ならびに心血管の双方の治療が可能かを検討したが、それぞれの要求性能に応じた設計が必要であるため、可能性を残しつつも、本年度からは脳動脈瘤の塞栓治療に特化して多孔薄膜カバードステントの開発に専念する様に軌道修正した。脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントとして最終年度に医師主導治験を実施することを目的とし、早期に実用化することを最終目標とする。

本研究では、昨年度に決定できた最終仕様のカバードステントについて以下を行った。1) 生物学的安全性試験の実施項目をPMDAの薬事戦略相談での助言を基に決定し、その基本となる細胞毒性試験をカバードステントで使用する新規物質であるポリウレタン膜に関して実施し、非毒性であることを確認できた。2) 非臨床動物性能試験として、昨年度にPMDAの助言を基に決定した、頭蓋内屈曲血形状痰の模擬血管内での誘導性、外弯側動脈瘤の塞栓性、分枝血管の開存性の各試験系について予備試験を実施し、全てにおいて良好な結果を得、次年度に計画する本試験の基礎固めができた。また、3) 生体外機能評価を考案した拍動流回路実験で実施し、本カバードステントのポテンシャルの高さを再認識することができた。さらに、4) 本カバードステントを迅速に実用化する目的で、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするため、被験機器の有効性を検証するための動物を用いた評価試験について、信頼性を担保した試験を実施可能な組織を構築し、標準操作手順書に基づいた試験計画を立案し、先の非臨床動物性能試験において実践を開始した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関
における職名

山本晴子・独立行政法人国立循環器病研究センター、
先進医療・治験推進部・部長

北風政史・独立行政法人国立循環器病研究センター、
臨床研究部・部長

妙中義之・独立行政法人国立循環器病研究センター・
副所長，研究開発基盤センター長

中谷武嗣・独立行政法人国立循環器病研究センター、
移植部・部長

巽 英介・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・部長

築谷朋典・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・室長

武輪能明・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・室長

水野敏秀・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・室長

小林順二郎・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，副院長

市川 肇・独立行政法人国立循環器病研究センター、
小児心臓外科・部長

藤田知之・独立行政法人国立循環器病研究センター、
心臓外科・医長

赤川英毅・独立行政法人国立循環器病研究センター、
知的資産部・室長

中山泰秀・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，生体医工学部・室長

飯原弘二・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，脳神経外科・部長

高橋 淳・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，脳神経外科・部長

佐藤 徹・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，脳神経外科・医長

植田初江・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，病理部・部長

杉浦寿史・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，生体医工学部・研究員

田地川勉・関西大学・講師

西 正吾・札幌東徳州会病院，脳神経外科・副院長

(研究協力者)

森脇健司・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，生体医工学部・研究員

(研究協力者)

船山麻理菜・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー，臨床研究部・研究員

A. 研究目的

1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

体内埋込型補助人工心臓の普及により重症心不全治療体系は心臓移植へのつなぎ (Bridge-to-Transplant) だけでなく、心機能の回復 (Bridge-to-Recovery)、さらには移植不可能な患者への恒久的使用 (Destination Therapy) へと拡充してきた。しかし、急性心筋梗塞での救命において臨床成績は乏しい状態である。急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送中の循環維持、②血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期循環補助システムの重要性がより大きくなっている。

当センターでは、NEDO支援の下で呼吸循環補助システム用遠心型血液ポンプの開発・安全性試験を実施し、臨床使用可能なレベルに到達した。この血液ポンプは抗凝固療法を用いることができない出血性症状を併発している場合に適用できるものと期待されている。さらに、簡便な操作で左室に挿入することが可能な Lantern Cannulaを新規に開発し、その性能を確認している。

平成25年度は、30日間という想定使用期間での耐久性を実証することを目的に、生体心の拍動による流量変動を模擬することのできる耐久性試験装置の

条件設定を行った。また、その条件下で本遠心ポンプが30日間問題無く運転可能であることを実証する。また、想定する脱血管・送血管の組み合わせによって、ポンプの運転条件がどの程度の変化しうるかを把握する（築谷・巽・妙中）その中の送脱血管の臨床使用最終形を念頭に置いた改良とそれを用いた動物実験評価を行った。（武輪・中谷・小林・）。さらに、本プロジェクトでは、医療機器の非臨床試験における使用模擬試験について申請資料作成に必要な試験の信頼性を担保する体制を構築することが重要である。そのために、新たに研究グループ内に独立した信頼性保証部門を設立し、各種評価試験に対するQMS管理を実施することとした。昨年度の報告では、本組織の骨子を決定し、グループ内で使用する標準作業手順書（SOP）の策定を実施したが、本年度は、当該SOPに基づき、当該試験組織の運営管理者を決定し、信頼性保証部門として信頼性保証部門責任者、標準操作手順書管理責任者、資料保管区域責任者、施設管理責任者および動物管理責任者を任命した。また、本プロジェクト内で研究開発を実施する人員に対し、医療機器の非臨床試験における信頼性保証についての教育を実施した。（水野・赤川・峰松・山本・北風・）

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

本事業開始当初は、単一デバイスで頭蓋内ならびに心血管の双方の治療が可能かを検討したが、それぞれの要求性能に応じた設計が必要であるため、可能性を残しつつも、本年度からは脳動脈瘤の塞栓治療に特化して多孔薄膜カバードステントの開発に専念する様に軌道修正した。脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントとして最終年度に医師主導治験を実施することを目的とし、早期に実用化することを最終目標とする。

再来年度の医師主導治験の開始をめざして、開発品の物理化学的試験、動物を用いた非臨床試験に加えて、生物学的安全性試験の実施を計画している。生物学的安全性試験は、医療機器審査管理室長通知薬食機発0301第20号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」において試験の参考基準が示されている。本年度は、PMDAでの薬事戦略相談を通じて、生物学的安全性試験における、1) 細胞毒性試験、2) 感作性試験、3) 皮内反応試験、4) 急性全身毒性試験、5) 亜急性全身毒性試験、6) 埋植試験、7) 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、8) 遺伝毒性試験（染色体異常試験）、9) 発熱性物質試験、10) 溶血性

試験の実施項目内容を確定させた。

本研究では、先ず本開発品であるカバードステントの新規物質であるポリウレタンフィルムに関して、先ず基本となる1)の細胞毒性試験を実施した。

続けて、非臨床動物性能試験として、昨年度にPMDAの助言を基に決定した、頭蓋内屈曲血形状痰の模擬血管内での誘導性、外弯側動脈瘤の塞栓性、分枝血管の開存性の各試験系について予備試験を実施した。

また、生体外機能評価を考案した拍動流回路実験で実施した。

さらに、本カバードステントを迅速に実用化する目的で、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするため、被験機器の有効性を検証するための動物を用いた評価試験について、信頼性を担保した試験を実施可能な組織を構築し、標準操作手順書に基づいた試験計画を立案した。

B. 研究方法

1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

1-1 耐久性試験

独自開発した耐久性試験装置に、本システムの遠心ポンプ部を装着し、生体心の拍動を模擬する運転条件において30日間の連続運転を実施した。

1-2 カニューレの圧力損失測定

小径のカニューレ（脱血：先端内径6mm、送血：先端内径7mm）の圧力損失特性を測定し、システム全体のポンプ特性を予測した。

1-3 慢性動物実験

前年度の実験で開発したシリコン製の送血管は、人工血管との接合部で血栓形成が見られるため、今年度以降は、塩化ビニル製（塩ビ製）の送血管に変更した。以降送血管は、この型で固定した。脱血管については、今年度において問題点が生じたため、以下の脱血管について検討した。

A. シリコン製ランタン型脱血カニューレ

前年より採用した脱血管はその先端部にスリットを持ち、挿入時はスタイレットにより外径を細くして、体外循環を必要とせず容易に挿入が可能となり、挿入後は提灯のように膨らんで、吸引面積の増大と心室壁の吸着を抑止する効果で脱血性能の向上が図られランタン型脱血カニューレと命名した。これを用いて、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を3例施行した。

B. 塩ビ製3/8インチM型VAD用脱血カニューレ

次に、塩ビ製の脱血カニューレで、別途小児用（M

型) 拍動型補助人工心臓 (VAD) 用に開発していた、3/8インチのものを採用し、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を4例施行した。

C. 塩ビ製3/8インチ改良型脱血カニューレ

前回の問題点を解決すべく左室内挿入部の長さを長くした改良型を製作し、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を2例施行した。

1-4 MEDICIプロジェクトにおける非臨床試験施設および信頼性保証部門の設置

昨年度作成した試験組織の運営管理者を決定し、各種責任者を任命する。

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

国立循環器病研究センターを主体として研究代表者と分担研究者との緊密な連携によって、医師主導治験開始段階までカバードステントの完成度を高め、研究終了後の早期の実用化を最終目標にロードマップに従って効率的に研究を進めた。

生物学的安全性試験における細胞毒性試験は、GLPとして「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年3月23日、厚生労働省令第37号、一部改正 平成20年6月13日、厚生労働省令第115号) 遵守し、以下のガイドラインを参照して実施した。医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について、Biological evaluation of medical devices- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity, ISO 10993-5, 2009。

非臨床動物性能試験に関しては、本カバードステントに要求される性能として、1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること、2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること、3) 分枝血管の開存性が損なわれないこと、が要求されるため、それぞれを証明するために各動物実験モデルを作製し、予備試験を実施した。

非臨床性能試験に関しては、脳動脈瘤と親血管、およびカバードステントの2次元モデルを作製し、生体外模擬実験によって、動脈瘤内の血流に及ぼす影響を調べることで検討した。

さらに、信頼性を担保した試験を実施可能なシステムを構築し、信頼性が担保された非臨床試験の立案およびその試験の実施を行った。

C. 研究結果

1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

1-1 耐久性試験

試験期間中、試験装置回路中の各圧力、全拍出流量、およびバイパス流量は概ね定値を示しており、また、開始時、および終了時の各波形も過度の変化は確認されなかったことから、同等の拍動負荷条件下にて遠心血液ポンプの耐久性評価が可能であった。

補助循環システムについては、遠心血液ポンプ、モータドライバ、およびコンソールの故障はなく、30日間の安定した運転が可能であった。また、遠心血液ポンプを分解し内部を観察したところ、動圧軸受部の間隙部表面を含め長期駆動試験に起因する傷等は確認されず、試験期間中、羽根車を非接触で支持・回転させることが可能であった。

1-2 カニューレの圧力損失測定

バイパス流量5 L/minにおける脱血、送血カニューレの圧力損失はそれぞれ、49 mm Hg、72 mm Hgであった。今回作製した送脱血カニューレの圧力損失は、従来開発したランタンカニューレ(圧力損失35 mm Hg)、およびシリコン製送血カニューレ(圧力損失62 mm Hg)に比べいづれも高値を示したが、問題無く運転可能な範囲であると考えられた。

実験の結果、左心補助循環を想定した条件下において、遠心血液ポンプの回転数3000~4500rpmの範囲においてバイパス流量1.9~5.0 L/minに調節可能であった。今回検討した送脱血カニューレと3/8インチチューブを含めたバイパス回路を用いることで、本遠心血液ポンプが正常に動作する範囲内にて左心補助循環システムとして適用可能なことが確認された。

1-3 慢性動物実験

A. シリコン製ランタン型脱血カニューレ

実験期間は、31日、30日、17日であり、カニューレ自体には血栓形成は見られなかったものの、全例に脱血管を挿入した左心室内でWedge thrombusが形成されていた。この原因は、シリコンの材質が問題である可能性があるため、シリコン製の脱血管の採用を断念した。

B. 塩ビ製3/8インチM型VAD用脱血カニューレ

実験期間は、0日、30日、16日、0日であり、2例目の予定期間満了以外の中止理由は、1例目が手術操作に起因する送血管内血栓、3、4例目は脱血不良による流量低下であった。3、4例目の脱血不良の原因は、小児用のカニューレを転用した事による、左室内挿入部の長さ不足と考えられた。

C. 塩ビ製3/8インチ改良型脱血カニューレ

実験期間は、9日、7日であり、中止理由は、1、2例目とも脱血不良による流量低下であり左室内挿入部の長さを長くした効果は現れなかった。

1-4 MEDICIプロジェクトにおける非臨床試験施設および信頼性保証部門の設置について

○運営管理者

○信頼性保証部門

- ・ 信頼性保証部門責任
- ・ 標準操作手順書管理責任者
- ・ 資料保管区域責任者
- ・ 施設管理責任者
- ・ 動物飼育管理責任者
- ・ システム管理責任者

上記の責任者を任命し、信頼性保証部門を組織した。現在では、本プロジェクト内では、1試験が実施されている。

信頼性保証試験実施部門に対する教育セミナー実施要項

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

全て当初計画通り研究を終えることができ、見込み通りの研究成果が得られ、達成度は100%であった。

個別には、生物学的安全性試験における細胞毒性試験では、被験物質がコロニー形成を50%阻害するIC₅₀の値は100%を越える用量であり陰性対照材料のIC₅₀の値と同様であることから、細胞毒性は無いと判断できた。非臨床動物性能試験においては、脳血管内での誘導性ならびに脳動脈瘤の塞栓効果、分枝血管の開存性を調べるための実臨床に近い動物実験評価モデルを構築することができ、予備的な検討において、本デバイスの有用性と信頼性を非臨床段階で明確に示すことができた。全てにおいて良好な結果を得ることができたため、次年度に計画する本試験の基礎固めができたと言える。生体外性能試験では、考案した拍動流回路実験で実施し、本カバードステントのポテンシャルの高さを再認識することができた。さらに、本カバードステントを迅速に実用化する目的で、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするため、被験機器の有効性を検証するための動物を用いた評価試験について、信頼性を担保した試験を実施可能な組織を構築し、標準操作手順書に基づいた試験計画を立案し、先の非臨床動物性能試験において実践を開始することができた。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

1. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E
Change of coronary flow by continuous-flow left ventricular assist device with cardiac beat synchronizing system (native heart load control system) in acute ischemic heart failure model
Circulation Journal 2013 ; 77 : 995-1000
2. Sawa Y, Tatsumi E, Matsuda K, Fukunaga K, Kishida A, Masuzawa T, Matsumiya G, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Nishinaka T, Okamoto E
Journal of Artificial Organs 2012: the year in review
J Artif Organs 2013 ; 16 (1) : 1-8
3. Umeki A, Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Arakawa M, Kishimoto Y, Tsukiya T, Mizuno T, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E
Change in myocardial oxygen consumption employing continuous-flow LVAD with cardiac beat synchronizing system, in acute ischemic heart models
J Artif Organs 2013 ; 16 (2) : 119-128
4. Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E
Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous -flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat
J Artif Organs 2013 ; 16 (2) : 129-137
5. Sumikura H, Homma A, Ohnuma K, Taenaka Y, Takawa Y, Mukaibayashi H, Katano K, Tatsumi E.
Development and evaluation of endurance test system for ventricular assist devices
J Artif Organs 2013;16(2) 176-184
6. Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Uchida H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y
In vivo evaluation of an in-body, tissue-

- engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model
J Artif Organs 2013;16 (2) :176-184
7. Hoashi T, Kagisaki K, Yamashita K, Tatsumi E, Nishigaki T, Yoshida K, Hayashi T, Ichikawa H
Early clinical outcomes of new pediatric extracorporeal life support system (Endumo® 2000) in neonates and infants
J Artif Organs 2013;16 (3) :267-272
 8. Fujii Y, Shirai M, Ishimori S, Shimouchi A, Sonobe T, Tsuchimoto H, Pearson J. T., Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y
Insufflation of hydrogen gas restrains the inflammatory response of cardiopulmonary bypass in a rat model
Artif Organs 2013;37 (2) :136-141
 9. Fujii Y, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson JT, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y
Hyperoxic condition promotes an inflammatory response during cardiopulmonary bypass in a rat model
Artif Organs 2013;37 (12) :1034-1040
 10. Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y
Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method
Journal of Biomedical Materials Research first published online 2013
 11. 妙中義之, ミレラ・マーロウ, 稲垣悦子
医療・診断機器をNICE (英国医療技術評価機構) はどう評価するか
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
2013;44 (4) :328-334
 12. 安藤政彦, 武輪能明, 西村 隆, 山崎健二, 許 俊鋭, 小野 稔, 築谷朋典, 水野敏秀, 妙中義之, 巽 英介
A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion
人工臓器 2013;42 (1) :19-21
 13. 荒川 衛, 武輪能明, 西村 隆, 巽 英介
右心補助を目指した定常流型左室補助人工心臓による心拍同期回転数制御システムの開発 人工臓器 2013;42 (1) :37-38
 14. 堀口祐憲, 築谷朋典, 武甕虎太郎, 野本剛司, 辻本良信
心肺補助システム用二段遠心性血液ポンプの改良と抗溶血性能評価
日本機械学会論文集 (B編)
2013;79 (800) :492-504
 15. 片桐伸将, 巽 英介, 林 輝行, 吉田幸太郎, 柳園宜紀, 小林 進, 妙中義之
院内外搬送が可能なモバイル ECMO システムのための人工心肺用移動架台の開発と臨床応用
膜型肺 2013;34:28-34
 16. 齋藤友宏, 巽 英介, 片桐伸将, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 市川 肇, 鍵崎康治, 帆足孝也, 林 輝行, 吉田幸太郎, 妙中義之
超耐久性小児用 ECMO の研究開発と臨床応用
膜型肺 2013;34:35-43
 17. 吉田幸太郎, 林 輝行, 高橋裕三, 松本泰史, 四井田英樹, 西垣孝行, 小川浩司, 西岡 宏, 帆足孝也, 鍵崎康治, 市川 肇, 片桐伸将, 巽 英介
新生児・乳幼児に対する超低充填量心肺膜型肺 2013;34:44-51
 18. Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Ueda H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y
In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model.
J Artif Organs, 2013;16:176-184.
 19. H. Ando, M. Ooshima, Y. Nakayama, A. Nakayama
Polyethylene Glycol-solvolyzed Poly-(L)-lactic Acids and Their Stereocomplexes with Poly-(D)-lactic Acid
Polymer Degradation and Stability, 2013;98:958-962.

20. Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y
The effect of electrically charged polyion complex nanoparticle-coated surfaces on adipose-derived stromal progenitor cell behaviour.
Biomaterials, 2013;34:9096-9102.
21. Nakayama A, Yamano N, Kawasaki N, Nakayama Y
Synthesis and biodegradation of poly(2-pyrrolidone-co-ε-caprolactone)s.
Polymer Degradation and Stability, 2013;98:1882-1888.
22. Takamizawa K, Nakayama Y
Stress Distribution in a Bilayer Elastic Model of a Coronary Artery.
J Applied Mechanics. 2013;16:59-65.
23. Takamizawa K, Nakayama Y
Non-Euclidean Stress-Free Configuration of Arteries Accounting for Curl of Axial Strips Sectioned from Vessels.
J Biomechanical Engineering. 2013;135:114505-1-5.
24. 田地川勉, 中川雄太, 紅林芳嘉, 西正吾, 中山泰秀
脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発 (薄膜留置による瘤塞栓性能の評価と微細孔形状の最適化)
日本機械学会論文集B編, 2013;79:992-1004.
25. Nakayama Y, Tsujinaka T
Acceleration of robust “biotube” vascular graft fabrication by in-body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
26. Takiyama N, Mizuno T, Iwai R, Uechi M, Nakayama Y
In-body tissue-engineered collagenous connective tissue membrane (BIOSHEETS) for potential corneal stromal substitution.
J Tissue Eng Regen Med, in press.
27. Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E
In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (Biovalve) with a pulsatile circulation circuit.
Artif Organs, in press.
28. Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y
Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
29. Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H
Treatment of rabbit carotid aneurysms by hybrid stents (microporous thin polyurethane-covered stents): Preparation of side-branches.
J Biomat Appl, 2014;28:1097-1104.
30. Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Yamanami M, Matsui Y, Oie T, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohnuma K, Kanda K, Tatsumi E
In-body tissue-engineered aortic valve (Biovalve type VII) architecture based on 3D printer molding.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
31. Yazawa M, Mori T, Nakayama Y, Kishi K
Basic study of soft tissue augmentation by adipose-inductive biomaterial
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
32. 中山泰秀, 武輪能明
安全性の高い人工弁材料の開発
体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能: デザインの要件, 第1章第7節 pp137-140, 技術情報協会発行, 2013
33. 中山泰秀
医療への応用事例: 再生する自己心臓弁「バイオバルブ」の開発
O plus E「特集 3Dプリンターによる生産革命に期待する, 2014, p1-7
34. Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H
Occlusion of canine aneurysms using microporous self-expanding stent grafts: Long-term follow-up.
Clinical Neurology Neurosurgery, accept.
35. Satow T, Murao K, Matsushige T, Fukuda K, Miyamoto S, Iihara K

- Superselective shunt occlusion for the treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 73 (ONS Suppl 1): ons100-105, 2013.
36. Satow T, Ishii D, Iihara K, N Sakai Endovascular treatment for ruptured vertebral artery dissecting aneurysms: results from Japanese registry of neuroendovascular therapy (JR-NET) 1 and 2 *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54 (2) 1-8, 2014.
37. Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, Satow T, Terada T, Ezura M, Hyogo T, Matsubara S, Hayashi K, Fujinaka T, Ito Y, Kobayashi S, Komiyama M, Kuwayama N, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Murayama Y, Nakahara I, Nemoto S, Satoh K, Sugiu K, Ishii A, Imamura H Japanese registry of Neuroendovascular Therapy Investigators. Recent trends in neuroendovascular therapy in Japan: analysis of a nationwide survey- Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54 (1):98-106, 2014.
38. Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yamano S, Mizuno M, Mizuno T, Kasuya A, Sawada T, Lee J, Mizukoshi T, Uechi M Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Res Vet Sci*, 94, 717-721, 2013.
39. M. Funayama, E. Terasaki, E. Komiyama, M. Uechi. Thrombosis in left ventricle of a dog remains with anticoagulant therapy. *J Jpn Vet Med Assoc*, 66, 52-56, 2013.
40. Kurosawa T, Kotani JI, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H A case of active peri-stent inflammation after sirolimus-eluting stent implantation. *Heart and vessels* 2014 (in press)

F. 知的財産権の出願・登録状況

登録特許

1. 特許第 5256551 号
登録日：2013 年 5 月 2 日
名称：心機能シミュレータ
発明者：妙中義之，巽英介，本間章彦，住倉博仁，大沼健太郎，片野一夫，向林宏
権利者：国立循環器病研究センター，株式会社イワキ
2. 特許第 5412090 号
登録日：2013 年 11 月 15 日
名称：遠心式血液ポンプ
発明者：日高達哉，大久保剛，山本康晴，長田俊幸
権利者：三菱重工業株式会社，国立循環器病研究センター
3. 特許第 5217026 号
登録日：2013 年 3 月 15 日
名称：ステント及びその製造方法
発明者：中山泰秀，岡本吉弘，根本泰
権利者：国立循環器病研究センター
4. 特許第 5268048 号
登録日：2013 年 5 月 17 日
名称：遺伝子導入剤及びその製造方法
発明者：中山泰秀，根本泰
権利者：国立循環器病研究センター，株式会社ブリヂストン
5. 特許第 5344420 号
登録日：2013 年 8 月 23 日
名称：遺伝子導入剤及びその製造方法並びに核酸複合体
発明者：中山泰秀，根本泰
権利者：国立循環器病研究センター，株式会社ブリヂストン
6. 特許第 5445649 号
登録日：2014 年 1 月 10 日
名称：ステント
発明者：中山泰秀，西正吾
権利者：国立循環器病研究センター
7. 特許第 5463513 号
登録日：2014 年 1 月 31 日
名称：ステント
発明者：中山泰秀，西正吾
権利者：国立循環器病研究センター

8. USP 8, 591, 782 B2
2013, 11/26
Process for producing stent
Nakayama Y, Nishi S, Nemoto Y, Okamoto Y

名称：移植材料の製造方法、及び該方法により製造された移植材料
発明者：中山泰秀、岩井良輔、根本泰
出願人：国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

出願特許

1. 特願 2011-080909
出願日：2013年11月22日
名称：脱血管 及び 補助人工心臓
発明者：巽英介、築谷朋典、本間章彦、片桐伸将
出願人：三菱重工業株式会社、国立循環器病研究センター
2. 特願 2013-171220
出願日：2013年8月21日
名称：人工肺システム
発明者：片桐伸将、巽英介、妙中義之、小原大輔、内村智彦、柳園宣紀
出願人：国立循環器病研究センター、ニプロ株式会社
3. 特願 2013-171869
出願日：2013年8月22日
名称：人工弁、人工弁形成用基材、及び人工弁の生産方法
発明者：中山泰秀、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター
4. 特願 2013-173158
出願日：2013年8月23日
名称：人工弁、人工弁形成用基材、及び人工弁の生産方法
発明者：中山泰秀、上地正実、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター
5. 特願 2013-177328
出願日：2013年8月28日
名称：人工気管、人工気管の生産方法、及び人工気管形成用基材
発明者：中山泰秀、古村眞、古村浩子
出願人：国立循環器病研究センター、東京大学
6. 特願 2013-178919
出願日：2013年8月30日
名称：結合組織体形成用基材、及び結合組織体の生産方法
発明者：中山泰秀、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター
7. 特願 2013-195926
出願日：2014年9月20日

8. アメリカ出願 13/390, 480
出願日：2013年3月
名称：弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの生産方法
発明者：中山泰秀、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
9. ヨーロッパ出願
出願日：2013年3月
名称：弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの生産方法
発明者：中山泰秀、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
10. PCT/JP2013/064082
出願日：2013年5月21日
名称：移植用人工組織体製造用鋳型基材
発明者：中山泰秀、岩井良輔、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター
11. PCT/JP2013/068987
出願日：2013年7月11日
名称：人工角膜及び人工角膜の生産方法
発明者：中山泰秀、上地正実、滝山直昭
出願人：国立循環器病研究センター、日本大学
12. PCT/JP2013/064999
出願日：2013年7月11日
名称：膜状結合組織体形成用基材及びこれを用いた膜状結合組織体の生産方法
発明者：中山泰秀、大家智憲
出願人：国立循環器病研究センター
13. PCT/JP2013/084891
出願日：2013年12月26日
名称：ステント及びステント付き人工弁
発明者：中山泰秀、武輪能明、大野正順、田中孝晴、野村由美子
出願人：国立循環器病研究センター、株式会社グッドマン

登録意匠

1. 意願-2013-012657

出願日：2013年6月6日
登録第1487605号
登録日：2013年11月29日
名称：血液ポンプ駆動制御器
創作者：巽英介，武輪能明，築谷朋典，
水野敏秀，片桐伸将，林輝行，星英男，
中島祥吾，山本康晴，杉本志郎，河島裕

2. 意願-2013-012658

出願日：2013年6月6日
登録第1488963号
登録日：2013年12月20日
名称：血液ポンプ駆動制御器
創作者：巽英介，武輪能明，築谷朋典，
水野敏秀，片桐伸将，林輝行，星英男，
中島祥吾，山本康晴，杉本志郎，河島裕
意匠権者：国立循環器病研究センター，
ニプロ株式会社，三菱重工業株式会社

3. 意願-2013-012659

出願日：2013年6月6日
登録第1488964号
登録日：2013年12月20日
名称：血液ポンプ駆動制御器
創作者：巽英介，武輪能明，築谷朋典，
水野敏秀，片桐伸将，林輝行，星英男，
中島祥吾，山本康晴，杉本志郎，河島裕
意匠権者：国立循環器病研究センター，
ニプロ株式会社，三菱重工業株式会社

4. 意願-2013-012660
出願日：2013年6月6日
登録第1488965号
登録日：2013年12月20日
名称：血液ポンプ駆動制御器
創作者：巽英介，武輪能明，築谷朋典，
水野敏秀，片桐伸将，林輝行，星英男，
中島祥吾，山本康晴，杉本志郎，河島裕
意匠権者：国立循環器病研究センター，
ニプロ株式会社，三菱重工業株式会社

G. 実用新案登録

該当なし

H. その他

1. 読売新聞
プリンター医療に活躍
2013年12月28日
2. NHK テレビ「情報LIVEただいま！」
3Dプリンター革命
2013年1月25日
3. CBC テレビ「イッポウ」
2013年4月2日
4. ヨーロッパ人工臓器学会 Innovation Award
2013年9月14日
5. 日本人工臓器学会 Presidential Poster
Award (共同演者)
2013年9月28日

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムに関する医師主導型治験および実用化研究
-BTD 左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価-

研究分担者 武輪能明 独立行政法人国立循環器病研究センター 人工臓器部 室長
研究分担者 中谷武嗣 独立行政法人国立循環器病研究センター 移植部 部長
研究分担者 小林順二郎 独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長
研究分担者 市川 肇 独立行政法人国立循環器病研究センター 小児心臓外科 部長
研究分担者 藤田知之 独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓外科 医長

簡便かつ非侵襲的に左心補助を行う機会（bridge to decision; BTD）に使用可能な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムを開発し、本研究では、開発した送脱血管の臨床使用最終形を念頭に置いた改良とそれらに血液ポンプを加えたシステム全体の動物実験評価を集中的に行った。開発した送脱血管は、評価期間1ヶ月の間にカニューレ自体には血栓形成は見られなかったものの、脱血管を挿入した左心室内で Wedge thrombus が形成される例が見られたため、同部の改良が必要と考えられた。

A. 研究目的

左心補助循環の成績が向上するにつれ、本来適応から除外されていた症例においても体外式左心補助を簡便かつ非侵襲的に行い回復を見て、植え込み型人工心臓装着の必要性を判断する（bridge to decision; BTD）という選択肢を取る機会が増えつつある。しかし、それに必要な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムはまだ開発されていない。本研究の目的は、インペラの動圧浮上により抗血栓性能の高いディスパーザブル型遠心ポンプと血液接触面の段差が少ない送血管、および心拍動下に容易に挿入が可能な脱血管を組み合わせた新しい BTD 左心バイパスシステムを開発することである。本分担研究では、その中の送脱血管の臨床使用最終形を念頭に置いた改良とそれを用いた動物実験評価を行った。

B. C. 研究方法と結果

前年度の実験で開発したシリコン製の送血管は、人工血管との接合部で血栓形成が見られるため、今年度以降は、塩化ビニル製（塩ビ製）の送血管に変更した。以降送血管は、この型で固定した。脱血管については、今年度において問題点が生じたため、脱血管の型とその結果について以下に述べる。

1. シリコン製ランタン型脱血カニューレ

前年より採用した脱血管はその先端部にスリットを持ち、挿入時はスタイレットにより外径を細くして、体外循環を必要とせず容易に挿入が可能となり、挿入後は提灯のように膨らんで、吸引面積の増大と心室壁の吸着を抑止する効果で脱血性能の向上が図られランタン型脱血カニューレと命名した。これを用いて、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を3例施行した。

その結果、実験期間は、31日、30日、17日であり、カニューレ自体には血栓形成は見られなかったものの、全例に脱血管を挿入した左心室内で Wedge thrombus が形成されていた。この原因は、シリコンの材質が問題である可能性があるため、シリコン製の脱血管の採用を断念した。

2. 塩ビ製3/8インチM型VAD用脱血カニューレ

次に、塩ビ製の脱血カニューレで、別途小児用（M型）拍動型補助人工心臓（VAD）用に開発していた、3/8インチのものを採用し、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を4例施行した。

その結果、実験期間は、0日、30日、16日、0日であり、2例目の予定期間満了以外の中止理由は、1例目が手術操作に起因する送血管内血栓、3、4例目は脱血不良による流量低下であった。3、4例目の脱血

不良の原因は、小児用のカニューレを転用した事による、左室内挿入部の長さ不足と考えられた。

3. 塩ビ製 3/8 インチ改良型脱血カニューレ

前回の問題点を解決すべく左室内挿入部の長さを長くした改良型を製作し、最長 1 ヶ月間の慢性左心補助実験を 2 例施行した。

その結果、実験期間は、9 日、7 日であり、中止理由は、1、2 例目とも脱血不良による流量低下であり左室内挿入部の長さを長くした効果は現れなかった。

D. 考察

今年度は、送脱血管の臨床使用最終形を確定するために、1 ヶ月間の慢性動物評価実験を、頻回に行った。送血管に関しては、塩ビ製の送血管に変更することで、前年度までに生じていた、人工血管との接合部での血栓形成の問題は解決し、ほぼ最終型として固まった。

問題は脱血管の方であるが、まず、前年度まで採用していたシリコン製ランタン型脱血カニューレで、左心室内の Wedge thrombus が顕著に見られた。臨床でも、当部での慢性動物実験でも、左室心尖脱血の左心補助例では、左心室内の Wedge thrombus が、合併症としてはある程度見られるが、1 ヶ月間の評価で、高い頻度で現れている。その原因としては、シリコンという柔軟性のある材質を使用するために心尖部でのカニューレの固定が安定せず、Wedge thrombus を増長させる可能性があると考えられたため、シリコンの採用を断念し、これまでに臨床例でも実績のある塩ビを採用することとした。この時点で、塩ビによるランタン型カニューレの試作も行っていたが、形状の安定化に時間を要すると考えられたため、ランタン型の採用も断念せざるを得なかった。

塩ビのカニューレについては、血液ポンプの 3/8 インチポートに、可及的シームレスに接合できる、3/8 インチの塩ビ脱血カニューレとして、当施設が、別途に開発中であった、M 型 VAD 用を転用することとした。この脱血管は、現在臨床で使用されている、成人用拍動型 VAD 用 1/2 インチ脱血カニューレを小型化したもので、当部の小型ヤギ（体重 20 kg 前後）を用いた慢性実験では、最長 3 ヶ月の評価で良好な成績を収めている。しかしながら、本研究では、同脱血カニューレを用いた慢性実験では、脱血不良にて実験中止となる例が見られた。その原因としては、元々ヤギの心臓は、

左心室内腔の形状が、ヒト、特に心不全患者に比べて、紡錘形をしており、収縮期の容量が非常に少ないという特徴を有しており、今回のように、遠心ポンプで持続的に血液を吸引することにより、脱血管先端部での左心室内壁との接触による吸い付き現象等が生じやすく、それが脱血不良を助長することになる可能性が考えられた。これまで、回路内血栓を防止するため、血液ポンプ及び送脱血管を可及的シームレスにつなぐために、血液ポンプの 3/8 インチポートに合わせた、細い脱血管を選択していたが、吸い付き現象等が生じても脱血不良が生じにくい、十分な流入口の面積を持つ脱血管を採用することが本研究では必要であると考えられた。

E. 結論

開発中の遠心ポンプ、送脱血管を含めた左心バイパスシステムを用いて、1 ヶ月間の慢性大動物試験を集中的に施行した。送血管に関しては、臨床使用のための最終型となる仕様を決定できた。脱血管に関しては、左心室内の、血栓形成、脱血不良の問題を解決する、十分な流入口の面積を持つ脱血管の選択が重要であることが判明し、次年度に最終型の決定を経て、臨床試験を開始する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

In vitro evaluation of the hydrodynamically levitated centrifugal blood pump as a extracorporeal ventricular assist device. T Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Hoshi H, Okubo T, Tatsumi E, Taenaka Y. International Society for Rotary Blood Pumps (21) 平成 25 年 9 月 26 日-28 日 横浜

動圧軸受を応用した長期使用血液ポンプの研究開発。築谷朋典、巽英介、妙中義之。第 91 期日本機械学会流体工学部門講演会、福岡、2013 平成 25 年 11 月 9 日-10 日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムに関する医師主導型治験および実用化研究

—超小型補助循環システム用血液ポンプの開発—

研究分担者 築谷朋典 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 室長
研究分担者 巽 英介 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 部長
研究分担者 妙中義之 独立行政法人国立循環器病研究センター 副所長・研究開発基盤センター長

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する(Bridge-to-Decision)としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。本研究では、呼吸循環補助システム用に開発された超小型遠心血液ポンプを左心補助を中心とした循環補助システムとして応用するために、機械的な耐久性を実証するための試験回路の決定と、試作機を用いて耐久性試験を実施した。使用条件を流量の変動周波数 1.0 Hz, 流量振幅 3.0 L/min, 平均流量 5.0 L/min, 平均揚程 100 mmHg とした。遠心ポンプならびに駆動装置、内蔵流量計は 30 日間安定して運転することが可能であり、羽根車が機械的にケーシングに接触する兆候を認めなかった。また、本システムに使用される送脱血カニューレとして、細径化したタイプについてもその圧力損失特性を計測し、カニューレを含むシステム全体としての圧力損失を計算することにより、左心補助の運転条件でも本システムが動圧軸受の安定性を損なうことなく運転可能であることを確かめた。

研究目的

急性心筋梗塞患者の治療において、中核病院搬送までの循環維持、および血行動態の安定を図りつつ安定後の治療戦略を決定する(Bridge-to-Decision: BTD)必要がある。重症心不全の治療方法として急速に普及しつつある体内埋込型補助人工心臓は、恒久的な使用が可能な一方でその導入にかかる費用は決して小さくなく、対象となる患者の状態によっては十分な治療効果を得ることが期待できない症例も多く存在する。そのため、短期使用の体外設置型システムをまず適用し、可能であれば長期用デバイスに移行するという戦略の必要性が高まっている。

これまで我々は、NEDO が実施する「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発臨床応用への橋渡し研究」

において、最長で 30 日間無交換・抗凝固療法不要な次世代型 ECMO/PCPS システム用の遠心型血液ポンプを開発してきた。このポンプは動圧軸受を採用しており、羽根車を非接触で支持・回転させることが可能である。この血液ポンプと、抗血栓性コーティング技術を実装した膜型人工肺と組み合わせた長期 PCPS/ECMO システムの開発を行い、抗凝固療法無しで 30 日間連続駆動可能な程度の優れた抗血栓性を有することを実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。これまで得られた結果から、本ポンプは短期間の循環補助システムに必要な性能を有していると考えられるが、PCPS/ECMO システムに比べて必要な発生圧が低いと考えられる循環補助システム用のポンプとして使用するためには注意すべき事項

が低いと考えられる循環補助システム用のポンプとして使用するためには注意すべき事項が存在する。本ポンプが採用している動圧軸受は、安定して非接触回転を実現するために必要な最低回転数が存在し、それ以下の回転数での運転時にはインペラがケーシングに接触しながら回転するために著しい溶血を生じる危険性がある。呼吸循環補助に比べポンプの発生する圧力が低いと考えられる循環補助では、ポンプが正常に動作する範囲内での運転となることを確認する必要がある。特に、左室脱血下の左心補助循環として使用する場合、心臓の拍動によりポンプ流量が変化するため、動圧軸受にとってはより強い安定性が要求されるものと予想される。

本研究では、30日間という想定使用期間での耐久性を実証することを目的に、生体心の拍動による流量変動を模擬することのできる耐久性試験装置の条件設定を行った。また、その条件下で本遠心ポンプが30日間問題無く運転可能であることを実証した。また、想定する脱血管・送血管の組み合わせによって、ポンプの運転条件がどの程度の変化しうるかを把握するために各種カニューレの圧力損失を測定した。

研究方法

1. 耐久性試験

1.1 耐久性試験装置の概略

本研究にて使用した耐久試験装置を図1に示した。本装置は、主に生体の体循環系を模擬する循環回路と、補助循環システムによって補助を行うバイパス回路から構成される。循環回路には、左心室を模擬する拍動ポンプ、大動脈を模擬する閉鎖型チャンバ、左心房を模擬するリザーバ、および末梢抵抗を模擬する制御弁が含まれる。一方バイパス回路は、遠心血液ポンプ、および2本の3/8インチチューブ(1 m)からなり、遠心血液ポンプの流入口と循環回路の左心室、および流出口と大動脈部を各々3/8インチチューブを用いて接続した。

1.2 実験環境、および計測方法

補助循環システムは25℃の室温下に設置さ

れた。また、回路内の作動流体には水道水を使用しており、流体は装置に内蔵されたヒータにより37℃に維持された。

回路内の代表的な場所の圧力(左心室圧、大動脈圧、左心房圧)については、半導体式圧力トランスデューサ(PA-500, Nidec Copal Electronics Corporation, Tokyo, Japan)を用いて計測した。全拍出流量は試験装置付属の電磁流量計(MGS11U, azbil, Tokyo, Japan)を、遠心血液ポンプのバイパス流量は心室部とポンプ入口部の中間に超音波流量計プローブを装着し、測定ユニット(T106, Transonic Systems Inc.)を用いてそれぞれ計測した。

1.3 耐久性試験の運転条件、および実験期間

バイパス回路をクランプした状態において循環回路の拍動ポンプを拍動数70 bpm、収縮期比35%にて駆動し、平均大動脈圧100 mm Hg、全拍出流量5~6 L/minとなるよう拍動ポンプのストローク、閉鎖型チャンバのコンプライアンス、および抹消抵抗を調節した。その後、遠心血液ポンプを駆動し、平均バイパス流量が5 L/minになるよう回転数を調整した。上記の条件下で、30日間の耐久性試験を実施した。

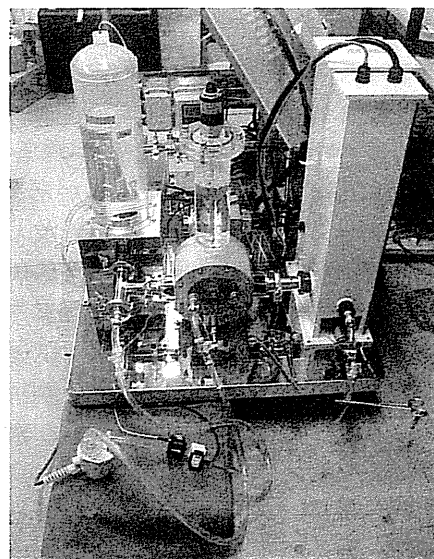
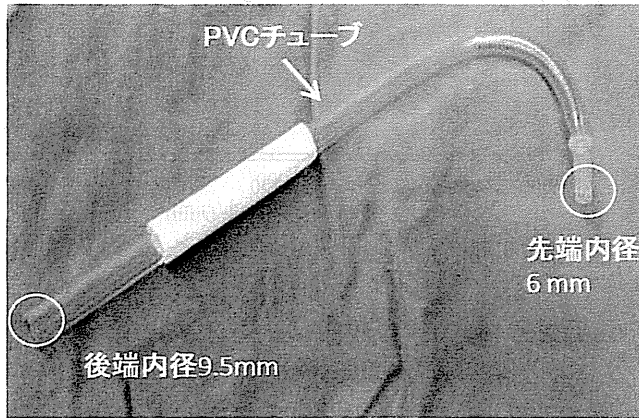


図1 耐久性試験

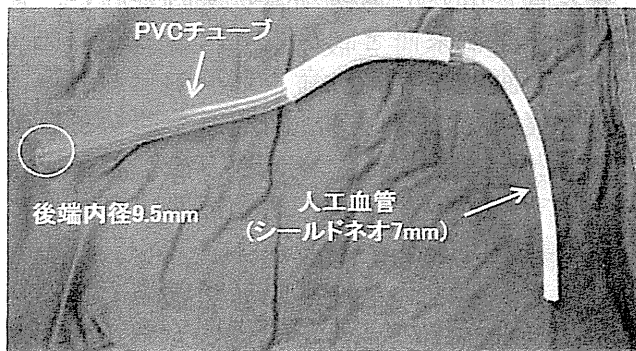
2. カニューレの圧力損失計測

2.1 送脱血カニューレの概要

今回検討した送脱血カニューレを図2に示した。脱血カニューレは、現在臨床で使用されているNIPRO LVAS用送脱血カニューレを細径化し、低侵襲での心尖部への装着を容易とする形状とした。また、送血カニューレについても、7mmの人工血管を採用し、吻合部の低侵襲化を図った形状とした。



(a)脱血カニューレ



(b)送血カニューレ

図2 送脱血カニューレ

2.2 圧力損失測定

模擬循環回路を用いて作製した送脱血カニューレの圧力損失の測定を行った。

模擬循環回路は、送脱血カニューレ、2つのオーバーフロー型リザーバ、2本の3/8インチチューブ(1m)、および遠心血液ポンプから構成した。遠心血液ポンプと送脱血カニューレを2本の3/8インチチューブを用いて接続し、バイパス回路を形成した。バイパス回路の脱血カニューレ先端部を前負荷用オーバーフロー型リザーバに、送血カニューレ終端部を後負荷用オーバーフロー型リザーバにそれぞれ接続した。送脱血カニューレの前後圧は圧力トランスデューサ(PA-500, Nidec Copal Electronics Corporation, Tokyo, Japan)を用いて

計測した。また、補遠心血液ポンプのバイパス流量は超音波流量計(T106, Transonic Systems Inc.)を用いて計測した。模擬循環回路内の作動流体は20℃の水道水を用いた。

実験は、遠心血液ポンプの回転数を3,000rpmから7,500rpmまで変化させた際のバイパス流量、および送脱血カニューレの前後圧力を計測した。計測した前後圧より、送脱血カニューレの圧力損失を算出した。

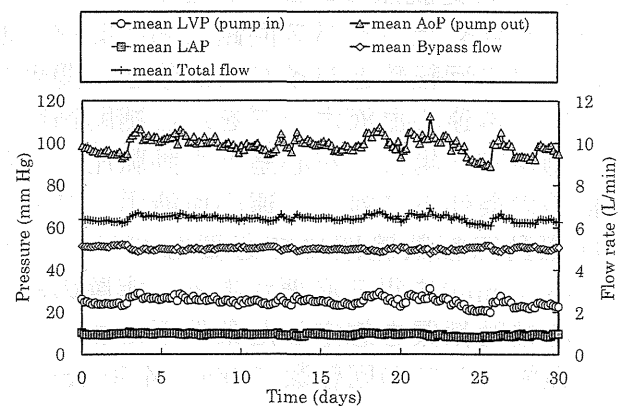
研究結果

耐久性試験

30日間の耐久性試験の結果を図3(a)に示した。各プロットは1分間の平均値を示している。尚、図中破線部は試験装置の調整時を示している。また、耐久性試験開始時、および終了時の各圧力波形、流量波形を図3(b), (c)に示した。

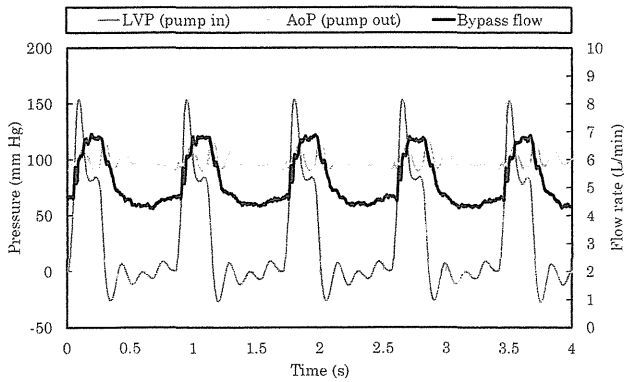
試験期間中、試験装置回路中の各圧力、全拍出流量、およびバイパス流量は概ね定値を示しており、また、開始時、および終了時の各波形も過度の変化は確認されなかったことから、同等の拍動負荷条件下にて遠心血液ポンプの耐久性評価が可能であった。

補助循環システムについては、遠心血液ポンプ、モータドライバ、およびコンソールの故障はなく、30日間の安定した運転が可能であった。また、遠心血液ポンプを分解し内部を観察したところ、動圧軸受部の間隙部表面を含め長期駆動試験に起因する傷等は確認されず、試験期間中、羽根車を非接触で支持・回転させることが可能であった。

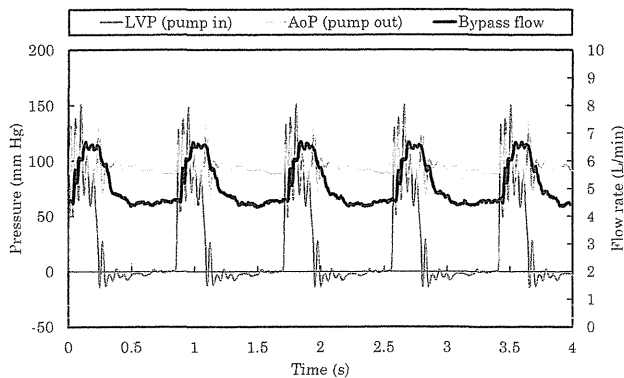


(a)トレンド

図3 耐久性試験結果



(b) 開始時圧流量波形



(c) 終了時圧流量波形

図3 耐久性試験結果

カニューレの圧力損失計測

バイパス流量 5 L/min における脱血, 送血カニューレの圧力損失はそれぞれ, 49 mm Hg, 72 mm Hg であった. 今回作製した送脱血カニューレの圧力損失は, 従来開発したランタンカニューレ(圧力損失 35 mm Hg), およびシリコン製送血カニューレ(圧力損失 62 mm Hg)に比べいずれも高値を示したが, 問題無く運転可能な範囲であると考えられた.

図4に送脱血カニューレと 3/8 インチチューブを含めたバイパス回路における遠心血液ポンプの回転数とバイパス流量との関係を示した. 本遠心血液ポンプを左心補助循環として適用する場合, 左心室と大動脈圧による圧格差の条件下に対し, 遠心血液ポンプの正常な駆動回転数範囲にて必要なバイパス流量 (3~5 L/min)を得る必要がある. 実験の結果, 左心補助循環を想定した条件下において, 遠心血液ポンプの回転数 3,000~4,500rpm の範囲においてバイパス流量 1.9~5.0 L/min に調節可能であった. 今回検討した送脱血カニューレと 3/8 インチチューブを含めたバイパス

回路を用いることで, 本遠心血液ポンプが正常に動作する範囲内にて左心補助循環システムとして適用可能なことが確認された.

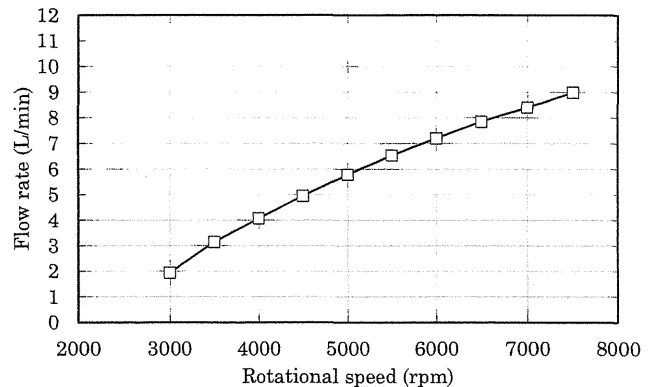


図4 遠心血液ポンプの回転数とバイパス流量との関係

結論

30日間の連続運転が可能な左心補助循環システムの耐久性を実証するために, 耐久性試験装置を用いた試験方法の検討を行い, 拍動を伴う運転条件を設定した. さらに, 血液ポンプを使用して拍動流下での30日連続運転試験を実施し, ポンプが問題無く運転可能であることを実証した. 本試験方法は承認申請においてシステムの耐久性を担保するために必要な試験であると考えられる.

また, システムの重要な構成部品である送血および脱血カニューレに関しても, 今年度新しく使用を検討しているチューブの圧力損失を計測することにより, システム全体の圧力損失を評価した. 細径化された脱血カニューレ, 送血カニューレを用いても, 血液ポンプの安定運転が可能な範囲内で運転できることが明らかとなった.

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. Tsukiya T, et al. In vitro evaluation of the hydrodynamically levitated centrifugal blood pump as a extracorporeal ventricular assist system. 21st Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps, Yokohama, 2013.
 2. 築谷朋典, 巽英介, 妙中義之, 動圧軸受を応用した長期使用血液ポンプの研究開発, 第91期日本機械学会流体工学部門講演会, 福岡, 2013