

動脈瘤内の流動様式予測パラメータ

図 10 に瘤内血流の流動速度パラメータと可視化計測によって得られた瘤内平均せん断速度の関係図を示す。なお、本グラフにおいて図中の×プロットは、カバー薄膜留置前の結果を、○プロットは留置後の結果を示している。

この結果から、これら 2 つのパラメータは非常に良い正の相関を有していることが分かる。特に、カバー薄膜留置前の×プロットは動脈瘤の大きさにかかわらず ($D_a=14\text{mm}$ のモデルを除いて)、ほぼ一直線上に分布しており、先に述べた理論予測モデルがある程度妥当である結果となった。

一方、カバー薄膜留置後の結果については、動脈瘤の直径が大きくなると、予測パラメータが小さくなる傾向にあった。これは本パラメータが動脈瘤内を満たす血液が大きく旋回することを想定しているためであり、留置効果が高い場合はその旋回方向が逆転するだけでなく、旋回半径も小さくなり、半円状の旋回流となることから、瘤内血液の駆動メカニズムが変わったことが原因と考えられる。

しかし、同一サイズの動脈瘤に対しては、その留置効果を予測する指標としては十分に機能しており、本パラメータの有効性を検証することができた。

C-2. カバー薄膜の流動抵抗係数

次に、流れの遮蔽物としてのカバー薄膜の流動抵抗係数を測定した結果を図 11 に示す。このグラフは、縦軸にカバー薄膜モデル上下流側で生じた圧力損失を流れの動圧で割り無次元化した抵抗係数、横軸にレイノルズ数をとったグラフである。ただし、

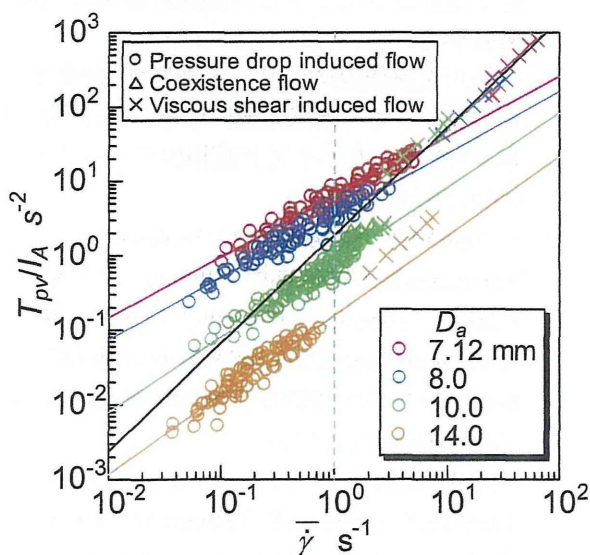


図 10 瘤内血流の流動速度パラメータと可視化計測によって得られた瘤内平均せん断速度の関係

各パラメータを計算するときの代表長さは微細孔の直径を、代表速度は流量をカバー薄膜開口面積で除した開口部平均流速を用いている。なお、カバー薄膜を留置していないときの圧力損失測定区間における圧損は最大で数 Pa であり、薄膜留置時と比べても 5% 以下の小さかったことから、管壁における摩擦圧力損失の影響は無視した。

この結果から、微細孔の孔径や開口率にかかわらず、全てのデータはほぼ一直線上に並んでおり、Reynolds 数の増加に伴い、抵抗係数がほぼ反比例する傾向にあった。これは、カバー薄膜による圧力損失が流速に比例していることを意味している。また、本グラフでは微細孔を通過する血流速度を代表速度に与えて Reynolds 数と抵抗係数を求めているが、この代表速度はカバー薄膜を通過する前後の流速と比べて開口率の逆数分だけ速くなる。つまり、実際に生じる圧力損失は、同一開口率であれば孔径が小さいほど、また同一孔径であれば、開口率が小さいほど、生じる圧力損失が大きくなることを意味していることが分かった。

以上の結果より、親血管の湾曲などによりその血流が直接動脈瘤内に流入するような条件下においても、瘤ネック部に留置するカバードステントの多孔薄膜は、同一開口率条件では孔径が小さい方がより抵抗が大きくなり血流を抑制しやすいことが分かった。

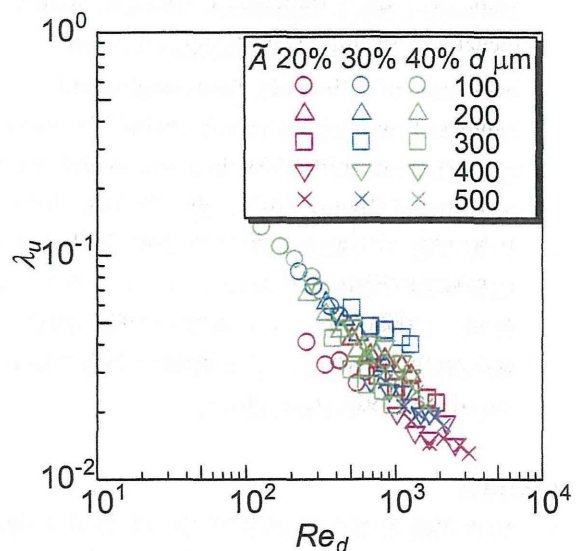


図 11 瘤内血流の流動速度パラメータと可視化計測によって得られた瘤内平均せん断速度の関係

D 結論

赤道面直径の大きさが異なる動脈瘤モデルに対して、血流抑制を目的としてネック部にカバードステントを模したカバー薄膜モデルを設置し、その流動抑制能を定量評価すると共に、瘤内血流のもつ慣性モーメントと親血管の血流による粘性せん断応力による血流駆動トルクから角運動量保存則を基に求めた動脈瘤内流動様式予測パラメータの関係について調べた。その結果、動脈瘤内流動様式予測パラメータによって、動脈瘤内の流動様式に影響をおよぼす瘤形態因子を明らかにし、動脈瘤直径が小さい大きい方が、カバードステントの血流抑止効果が高い事が分かった。また、親血管から直接瘤内に入り込む流れを阻止する性能として、カバー薄膜モデルの抵抗係数を求めた結果、同一開口率であれば、より微細孔径が小さなカバー薄膜の方が、流動抵抗が高く、血流抑止効果が高いことが分かった。

よって、大開口率であっても、より小さな直径の微細孔を多数設けることによって、瘤内の血流を抑止し動脈瘤を塞栓治療しつつ、ステント内腔面への早期内膜化完了が期待できるステントデザインが提供できると考えられる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

論文発表

1. Y. Takewa, M. Yamanami, Y. Kishimoto, M. Arakawa, K. Kanda, Y. Matsui, T. Oie, H. Ishibashi-Ueda, T. Tajikawa, K. Ohba, H. Yaku, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Nakayama, In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model, *Journal of Artificial Organs*, 16(2), pp.176-184, (2013).
2. 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*, 79(801), pp.992-1004, (2013).

学会発表

1. 田地川勉, 紅林芳嘉, 西正吾, 中山泰秀, 多孔薄膜カバードステントの開発 (生体外模擬実験による瘤塞栓性能の予測), 第36回日本バイオレオロジー学会年会, 27(2), p.72, (2013).

2. 船山麻理菜, 水野壮司, 山南将志, 松井悠一, 田地川勉, 神田圭一, 中山泰秀, 上地正実, 自己組織由来ステント付心臓代替弁(ステントバイオバルブ)の耐久性評価; ビーグル肺動脈移植による検討, 第156回日本獣医学会学術集会, p.339, (2013).
3. 上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 水越崇博, 田地川勉, 中山泰秀, 三尖弁用自己組織由来心臓弁(バイオバルブ)の移植評価, 第156回日本獣医学会学術集会, p.340, (2013).
4. 根路銘良介, 田地川勉, 板東潔, 機械工学に基づく大動脈基部置換術用デバイスの形状最適化—弁の開口と閉鎖に伴う弁とバルサルバ洞の変形測定—, *生体医工学シンポジウム*(2013), (2013).
5. 武輪能明, 中山泰秀, 山南将志, 熱田祐一, 岸本諭, 伊達数馬, 住倉博仁, 大沼健太郎, 水野壮司, 神田圭一, 田地川勉, 田中孝晴, 妙中義之, 巽英介, 自己組織からなる心臓人工弁 Biovalve の開発, 第51回人工臓器学会大会, 42(2), S.61, (2013).
6. 中山泰秀, 武輪能明, 上地正実, 神田圭一, 田地川勉, 大家智憲, 大野正順, 3D プリンターの医療分野での活用: バイオバルブ開発の3D的發展, 第51回人工臓器学会大会, 42(2), S.61, (2013).
7. 上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 田地川勉, 水野祐, 原田佳代子, 水越崇博, 高橋一馬, 中山泰秀, バイオバルブの三尖弁への初挑戦, 第51回人工臓器学会大会, 42(2), S.193, (2013).
8. 逢坂真吾, 田地川勉, 上谷一真, 水野壮司, 中山泰秀, 導管折り返し型バイオバルブ心臓弁の開発: 設計コンセプトと弁機能評価, 第51回人工臓器学会大会, 42(2), S.193, (2013).
9. 田地川勉, 流体力学に基づく脳動脈治療用カバードステントの塞栓性能の評価と設計最適化, 第17回オーガナイズド混相流フォーラム (OMF2013), (2013).
10. Y. Takewa, Y. Nakayama, M. Arakawa, M. Yamanami, K. Ohnuma, H. Sumikura, T. Tajikawa, K. Kanda, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Development of a novel autologous aortic valve with stent (Biovalve Stent) for TAVI, SHVD (The Society for Heart Valve Disease), (2013).
11. Y. Takewa, K. Kansa, Y. Nakayama, H. Sumikura, Y. Taenaka, T. Tajikawa, E. Tatsumi, M. Yamanami, Evaluation of novel autologous heart valve (BIOVALVE STENT) for transcatheter aortic valve implantation, ESAO (European Society for

- Artificial Organs), (2013).
12. Y. Nakayama, Y. Takewa, M. Uechi, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Oie, In body tissue-engineered heart valve (biovalve) architecture based on 3D printer molding, AHA (American Heart Association), (2013).
 13. 逢坂真吾, 田地川勉, 水野壮司, 中山泰秀, 導管折り返し型バイオバルブ心臓弁の開発: 形状設計の最適化, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, No.13-69, pp.2411-412, (2014).
 14. 森脇健司, 紅林芳嘉, 花城卓也, 田地川勉, 中山泰秀, 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発: 瘤の幾何学形状が瘤塞栓性能におよぼす影響, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, No.13-69, pp.425-426, (2014).
 15. 武輪能明, 中山泰秀, 岸本諭, 熱田祐一, 伊達数馬, 住倉博仁, RADIWieloch, 神田圭一, 田地川勉, 田中孝晴, 妙中義之, 巽英介, 自己組織からなる心臓弁 (Biovalve) の開発, 第 13 回日本再生医療学会総会, 13, p.204, (2014).
 16. 船山麻理菜, 上地正実, 水野壮司, 逢坂真吾, 田地川勉, 黒澤つむぎ, 陳郁佳, 中山泰秀, 弁葉反転型ステント付バイオバルブの開発とビーグル犬肺動脈弁置換, 第 13 回日本再生医療学会総会, 13, p.325, (2014).
 17. 森脇健司, 加瀬篤志, 紅林芳嘉, 日高涼, 田地川勉, 佐藤徹, 船山麻理菜, 水野壮司, 川尻英長, 田中孝晴, 杉浦寿史, 中山泰秀, 内膜再生を促進する脳動脈瘤治療用カバードステントの開発: 孔設計とシミュレーション, 生体外模擬試験評価, 第 13 回日本再生医療学会総会, 13, p.271, (2014).
 18. 中山泰秀, 武輪能明, 上地正実, 神田圭一, 川尻英長, 水野壮司, 船山麻理菜, 森脇健司, 逢坂真吾, 田地川勉, 田中孝晴, 杉浦寿史, 巽英介, 3D プリンターによるバイオバルブ開発の可能性拡大, 第 13 回日本再生医療学会総会, 13, p.221, (2014).
 19. 上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 田地川勉, 黒澤つむぎ, 陳郁佳, 中山泰秀, 三尖弁用バイオバルブの開発: 自己組織腱索と弁膜の一体形成, 第 13 回日本再生医療学会総会, 13, p.204, (2014).
 20. 根路銘良介, 田地川勉, 板東潔, 心臓代用弁の形状最適化—弁の開口と閉鎖に伴う弁とバルサルバ洞の変形の測定—, 日本機械学会関西支部第 89 期定時総会講演会, No.114-1, p.7-22, (2014).
 21. 中村政文, 田地川勉, 板東潔, 星賀正明, 大動脈基部の血流動態が大動脈弁硬化症発症におよぼす影響—拍動流下における相対速度を用いた大動脈基部内表面に作用する壁面せん断応力分布の測定—, 日本機械学会関西支部第 89 期定時総会講演会, No.114-1, p.7-23, (2014).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

H. 実用新案登録

該当なし

I. その他

該当なし

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生体外機能評価（曲管モデル）

研究協力者 森脇健司 国立循環器病研究センター 生体医工学部・研究員
研究分担者 杉浦寿史・国立循環器病研究センター 生体医工学部・研究員

多孔薄膜カバードステントの瘤塞栓性能には瘤ネック部の血管から瘤内へ流入する血流をいかに抑制するかが大きく影響するため、生体外模擬実験により多孔薄膜の血流抑制能の定量評価を行っている。本研究では、動脈瘤好発部位である湾曲血管外縁にできた動脈瘤のモデルにおいて塞栓治療の可能性を調べ、直線血管モデルでの結果と比較検討した。湾曲血管の曲率比を内頸動脈サイフォン部とほぼ同等の1/2にすると、血栓形成指標となる瘤内の平均せん断速度は直線血管モデルの約6倍となり、湾曲血管外縁にできた動脈瘤の方が瘤塞栓が困難であることがわかった。しかし、多孔薄膜を瘤ネック部に留置すると瘤内平均せん断速度は6%程度(2.2 s^{-1})に低減された。この値は、遠心ポンプ型人工心臓の開発や静脈血栓症の研究における血栓形成範囲に入っており、多孔薄膜カバードステントは湾曲血管外縁にできた動脈瘤の塞栓治療にも有効であると期待された。

A. 研究目的

我々は、簡便かつ確実に脳動脈瘤を塞栓できるデバイスを目指し、多孔薄膜カバードステントの開発を行っている。瘤塞栓メカニズムとして、多孔薄膜により動脈瘤内へ流入する血流を抑制し、瘤内での血栓形成を促し瘤内が全て血栓で埋まることによって瘤塞栓が起こると考えられる。そのため、多孔薄膜の開口率が低いほど瘤塞栓には有利だといえる。しかし、開口率が低すぎると、デバイス留置部に血管分枝がある場合に分枝血流も過度に抑制してしまい血管閉塞を起こす可能性がある。また、過去の動物実験から、高開口率の多孔薄膜の方がデバイス内面に新規形成された内膜厚が小さいことを確認している。つまり、多孔薄膜の開口率は、低い方が瘤塞栓能に優れるが、高い方が分枝血流温存・内膜肥厚抑制に優れるというジレンマを有する（図1）。

そこで我々は、多孔薄膜カバードステントの孔条件最適化を目的に、動脈瘤モデルを有する模擬循環回路による血流抑制能の定量評価を行ってきた。これまで、真直ぐな血管の側壁にできた嚢状動脈瘤をモデルに実験を行い、孔の直径を小さくすることで高開口率でも十分な血流抑制能が得られることが明らかになっており、動物実験でも小孔径・高開口率のカバードステントを用いることで完全な瘤塞

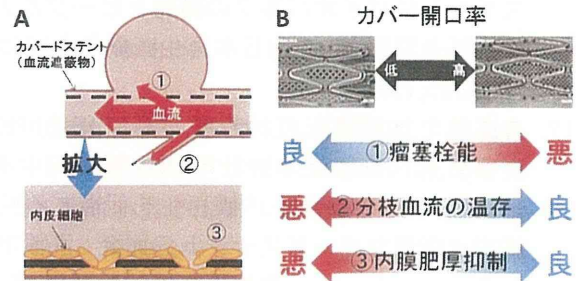


図1 カバー開口率とデバイス性能について

栓、分枝血管の開存、内膜肥厚抑制が達成できることを確認している。

本研究では、さらに研究を進展させ、動脈瘤好発部位である湾曲血管の外縁にできた動脈瘤を想定したモデルを作製し、血流抑制能を直線血管モデルでの結果と比較した。

B. 研究方法

B-1. 脳動脈瘤および親血管血流モデル

本研究では、本カバードステントが治療対象の中でも特に湾曲の強い内頸動脈サイフォン部を留置対象の親血管と想定し、実験条件の設定を行った。文献を参考に、平均血流量を0.1～0.6 L/min、心拍数を60～100 bpm、血液の粘度と密度をそれぞれ

れ 1040 kg/m^3 , $4.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ と設定した。ここから対象親血管内流れの Reynolds 数 (Re) は $170 \sim 960$, Womersley 数 (α) は $1.8 \sim 4.6$ となる。 $Re < 2300$ であることから層流であり, また, $\alpha < 5$ であることから準定常流れと見なすことができるため, 流れの力学的相似則に基づき親血管内の流れを同じ Reynolds 数の定常流れでほぼ相似できると考え, 定常流れ条件下, $Re = 170 \sim 960$ で実験を行った。

実験で使用した動脈瘤-親血管モデルを図 2 に示す。図 2 (a) は昨年度の報告書記載の実験で用いた, 真っ直ぐな親血管の側壁に形成された嚢状型動脈瘤を模擬したモデルである。一方, 図 2 (b) は親血管湾曲部の外縁に形成された嚢状型動脈瘤を模擬したモデルであり, 親血管の湾曲が動脈瘤塞栓能に及ぼす影響を明らかにするため, 親血管の曲率比 (血管半径/湾曲の曲率半径) を内頸動脈サイフォン部とほぼ同等の $1/2$ にする以外は図 2 (a) のモデル形状と揃えている。なお, 実際の動脈瘤と親血管は 3 次元形状を有しているが, 本研究では実験の一般性と再現性を保つために親血管と瘤は側面から投影した 2 次元モデルに単純化した。奥行きは, モデル内の流れによって生じる圧力損失と水力平均直径を実際の血管と一致させるため, 5 mm とした。なお, 親血管の直線区間は, 瘤モデル上流側では流れを十分に発達させるために 500 mm 以上, 瘤モデル下流側では下流配管の影響が瘤内流れに及ばないよう 100 mm 設けた。

B-2. カバードステント模擬体

カバードステント留置時の動脈瘤内への血流抑制を再現するため, 瘤モデルネック部に図 3 に示す多孔ステンレス薄板を留置した。ここで, 本カバードステントは, ベアステントのストラット間距離が微細孔間距離より十分広く動脈瘤内への流れの抑制効果はほぼカバー薄膜によると考え, 実験モデルではステントストラットを省略している。薄板の開口条件は微細孔直径 0.08 mm , 開口率 (孔部面積/

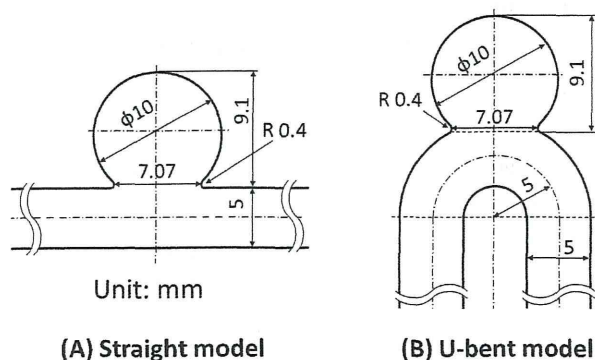


図 2 動脈瘤 - 親血管モデル

全体面積) 31% と, 開発しているカバードステントの現段階の仕様想定範囲内に設定した。

B-3. 生体外模擬循環回路

生体外模擬実験用の循環回路の概略を図 4 に示す。循環させる作動流体には, 血液と密度がほぼ等しい $50 \text{ wt}\%$ グリセリン水溶液を用いた。粘度を血液と合わせるため, 実験中の作動流体温度は 23°C になるよう冷却器により調節した。遠心ポンプによって作動流体を圧送し, Reynolds 数が $170 \sim 960$ になるようバルブと流量計で流量調整した後に, 親血管モデル内へ流入させ, タンクに戻す閉ループ循環系とした。流れ可視化のための散乱粒子として, ナイロンパウダー (密度 1020 kg/m^3 , 平均粒径 $4 \mu\text{m}$) を作動流体に混入し, ダブルパルス Nd: YAG レーザ (波長 532 nm , 出力 50 mJ) を光源とした厚さ 1 mm のシート光を照射することで動脈瘤モデル内を高輝度化し, 側方に設置した CCD カメラで撮影した。得られた可視化画像を基に, 相互相関法による Particle Image Velocimetry (PIV) によって, 流脈線画像の再構築, 100 時刻平均の流速ベクトル場やせん断速度分布の算出を行った。

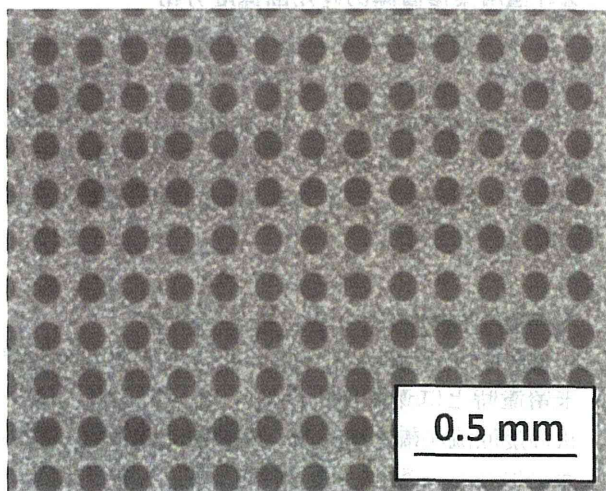


図 3 多孔薄板

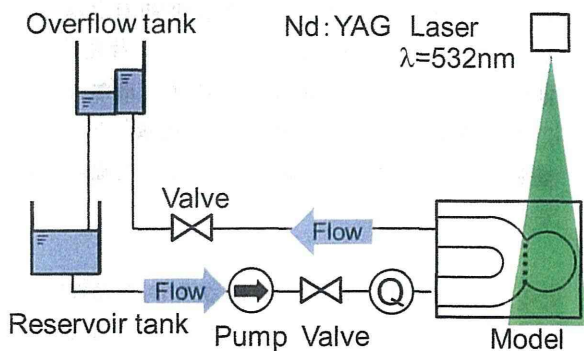


図 4 生体外模擬循環回路

C. 研究結果と考察

C-1. 流速・せん断速度の瘤内分布

可視化実験結果の一例として、親血管の Reynolds 数が 580 の場合について、多孔薄板留置前後の流速ベクトル（矢印）とせん断速度（カラーコンタ）の分布について図 5 に示す。

多孔薄板未留置時の流速分布

直管・曲管モデルともに瘤内全域にわたる旋回流が観察された。これは、瘤ネック部付近の流体が親血管流れによって生じる流れの粘性せん断に誘起されて誘導し瘤壁面に沿って流れることで生じたキャビティーフローの一種と考えられる。曲管モデルでは、直管モデルに対しより速い流れが観察された。直管モデルでは、親血管の主流に対する垂直方向に位置しているため主流が瘤に入りにくいのに対し、曲管モデルでは、動脈瘤手前の親血管を流れる主流の一部が瘤に直接入りこみ、さらに、親血管の湾曲により内湾から外湾への方向の 2 次流れが生じることで瘤内への流入が増加するので、より速い旋回流が観察されたのだと考える。

多孔薄板未留置時のせん断速度分布

直管モデルでは瘤ネック部付近で高せん断領域が観察された。一方、曲管モデルでは瘤深部まで高せん断領域が観察され、壁面近傍のせん断速度が特に高かった。親血管の主流の一部が瘤内に直接入り込み、瘤壁面をつたう強い旋回流が発生したためだと考えられる。

薄板留置時の流速・せん断速度分布

動脈瘤内の流れは、直管・曲管モデルともに薄板未留置時とは逆回転の非常にゆっくりとした半円状の旋回流が観察された。親血管には主流方向へ壁面にはたらく粘性せん断応力により圧力損失が生じるため、瘤ネック部の上流側と下流側にわずかな圧力差を生じる。この圧力差が駆動力となり、ゆっくりとした半円状の流れができたと考えられる。流速同様、瘤内のせん断速度は直管・曲管モデルともに多孔薄板留置前より明らかに低減しており、多孔薄板により、瘤内への流れの流入は大幅に抑制されたと考えられる。

C-2. 動脈瘤内の平均せん断応力の定量評価

血栓形成には、血液のせん断速度が重要な力学的刺激になると捉えられており、その振る舞いは高せん断領域と低せん断領域で異なる。本研究のように

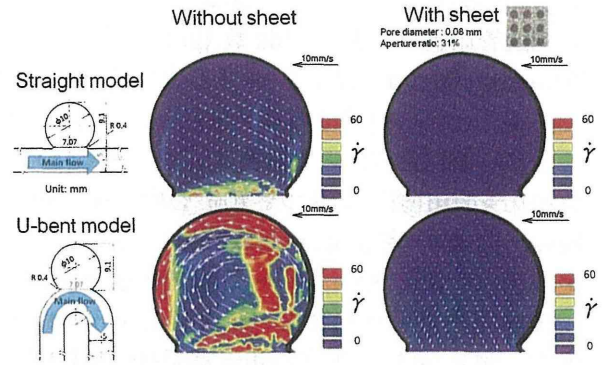


図 5 動脈瘤モデル内の流速・せん断速度分布

動脈瘤内での血流を停滞させ血栓形成を起こし瘤塞栓させる場合は低せん断領域での振る舞いが重要になる。例えば遠心ポンプ型人工心臓の開発では、せん断速度が 300 s^{-1} 以下になると血栓形成の危険性が高まると言われており、また、静脈血栓症に関する研究ではせん断速度 1 s^{-1} 以下のオーダーでエリスロエラストラーゼ IX による凝固第 IX 因子の活性化がトリガーとなり血液凝固反応が促進するとの報告がある。そこで、本研究では瘤内の平均せん断速度を血流停滞による血栓形成の指標とした。

親血管の Reynolds 数に対する瘤内の平均せん断速度を図 6 に示す。以下、脳動脈の平均 Reynolds 数とほぼ同等である $Re = 580$ について、瘤内平均せん断速度の比較を行う。

まず、親血管の湾曲が瘤内流れにおよぼす影響について考える。曲管モデルでの瘤内平均せん断速度は直管モデルに対し、多孔薄板未留置時で 6.5 倍、留置時には 5.9 倍高くなった。親血管の湾曲により、親血管流れの一部が瘤内に直接的に入りこむために瘤内流れが直管モデルより速くなったことによると考えられ、湾曲血管は真っ直ぐな血管よりも瘤塞栓が困難であると予想される。

次に、多孔薄板による流れの抑制能について考える。多孔薄板留置時の瘤内平均せん断速度は、直管モデルで 0.4 s^{-1} 、曲管モデルと 2.2 s^{-1} であり、薄板未留置時に対し、それぞれ 6.2 %、5.6 % に低減された。多孔薄板によって親血管流れの瘤内流入を抑制したためだと考えられる。上記の通り、血栓形成が促進されるせん断速度は、遠心ポンプ型人工心臓の開発においては 300 s^{-1} 以下、静脈血栓症発現機構に関する研究では 1 s^{-1} のオーダー以下と報告されている。これらの指標に本実験の結果を当てはめると、よりせん断速度の高い曲管モデルにおいても多孔薄板留置によって血栓形成が促進されると考えられ、湾曲血管に形成した動脈瘤も多孔薄膜力

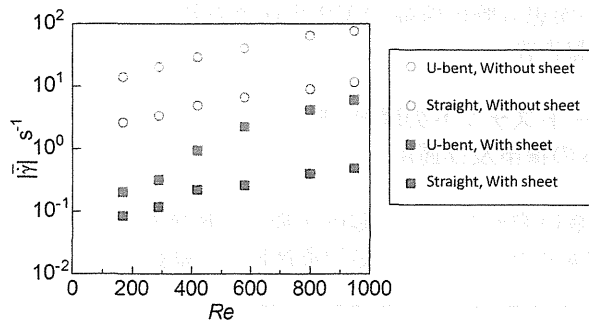


図6 瘤モデル内の平均せん断速度

カバードステント留置によって塞栓治療が可能だと期待できる。

D 結論

内頸動脈サイフォン部の湾曲（曲率比 1/2）を模した動脈瘤モデルにおいて、血流抑制能を定量評価し直線血管モデルでの結果と比較検討した。その結果、湾曲血管モデルでは血栓形成指標であるせん断速度が直線血管モデルの約 6 倍に増大したが、多孔薄板の留置により約 6 % に低減した。多孔薄板留置後のせん断速度は血栓形成が期待できる範囲内であり、多孔薄膜カバードステントは湾曲血管外縁にできた動脈瘤の塞栓治療にも適応可能だと期待できる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

論文発表

1. Takeshi Mizuno, Yoshiaki Takewa, Hirohito Sumikura, Kentaro Ohnuma, Takeshi Moriwaki, Masashi Yamanami, Tomonori Oie, Eisuke Tatsumi, Masami Uechi, Yasuhide Nakayama: Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method. Journal of Biomedical Materials Research Part B. (Epub ahead of print)

学会発表

1. 森脇健司, 滝山直昭, 水野壮司, 福田達, 尾股定夫, 上地正実, 中山泰秀: 「走査型触覚顕微鏡によるバイオシート人工角膜移植時の力学

的適合化過程の観察」第 5 1 回日本人工臓器学会大会 (2013)

2. 滝山直昭, 水野壮司, 森脇健司, 上地正実, 中山泰秀: 「生体内組織形成術により作製したコラーゲン膜 (バイオシート) の代用角膜としての検討」第 5 1 回日本人工臓器学会大会 (2013)
3. 中山泰秀, 佐藤徹, 濱野栄佳, 船山麻理菜, 水野壮司会, 川尻英長, 森脇健司, 杉浦寿史, 飯原弘二: 「脳動脈瘤治療用カバードステントの開発: 動物実験モデルの作製」第 5 1 回日本人工臓器学会大会 (2013)
4. 森脇健司, 紅林芳嘉, 花城卓也, 田地川勉, 中山泰秀: 「脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発: 瘤の幾何学形状が瘤塞栓性能におよぼす影響」第 2 6 回バイオエンジニアリング講演会 (2014)
5. 森脇健司, 加瀬篤志, 紅林芳嘉, 日高涼, 田地川勉, 佐藤徹, 船山麻理菜, 水野壮司, 川尻英長, 田中孝晴, 杉浦寿史, 中山泰秀: 「内膜再生を促進する脳動脈治療用カバードステントの開発: 孔設計とシミュレーション、生体外模擬試験評価」第 1 3 回日本再生医療学会総会 (2014)
6. 中山泰秀, 佐藤徹, 濱野栄佳, 船山麻理菜, 林正孝, 石井大造, 水野壮司, 川尻英長, 森脇健司, 田中孝晴, 杉浦寿史: 「内膜再生を促進する脳動脈塞栓治療用カバードステントの開発: 非臨床動物実験系の基準化」第 1 3 回日本再生医療学会総会 (2014)
7. 中山泰秀, 武輪能明, 上地正実, 神田圭一, 川尻英長, 水野壮司, 船山麻理菜, 森脇健司, 逢坂真吾, 田地川勉, 田中孝晴, 杉浦寿史, 巽英介: 「3D プリンターによるバイオバルブ開発の可能性拡大」第 1 3 回日本再生医療学会総会 (2014)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

H. 実用新案登録

該当なし

I. その他

該当なし

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構築及び運用

研究協力者 船山麻理菜 国立循環器病研究センター 臨床研究部 研究員
研究分担者 赤川英毅 国立循環器病研究センター 知的資産部 室長

本プロジェクトの開発対象である脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントシステムを迅速に実用化し、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の立案および非臨床試験を実施した。

A. 研究目的

本邦では数多くの有望な医療機器シーズが存在し基礎検討の段階で良好な研究成果を蓄積しているにも関わらず、前臨床から早期臨床試験に至る基盤の脆弱さゆえに、実用化されるまで長い時間を要している。特に医療機器の研究開発においては、出口戦略を見据えた適切な技術の開発と研究実績の蓄積および臨床研究計画の企画・立案が求められ、実用化への大きな課題となっている。

医療機器の実用化における最重要課題は対象機器の生物学的安全性および有効性に関する検証である。現在、生物学的安全性に関しては、実施方法が ISO10933 あるいは JIST0993 で明確に企画化されているため、試験精度が維持しやすく、信頼性の高いデータを得ることが可能である。一方、有効性評価のための非臨床試験に関しては、対象とする医療機器ごとに多岐に渡る試験方法や評価方法が設定されるため、一律の企画が無く非臨床試験で得られる各医療機器の結果の精度や妥当性を維持することは非常に困難である。

現在、本邦では医療機器の製造販売承認申請時に必要な有効性試験に関しては、審査時に医薬品機構より試験結果の信頼性に対する試験施設に対する書面調査が行われており、提出した最終報告書に対する信頼性を確認している。しかしながら、一般的に開発を実施している研究施設では、開発段階でこれら信頼性を担保した試験は実施しておらず、申請時に再度試験を実施する 경우가多く、実用化過程において大きなタイムロスにつながっている。

こうした現状を克服し、医療機器の迅速な実用

化を可能とする為、我々は昨年度までに本プロジェクトで、医療機器の開発組織内で実施される有効性評価に関する試験の信頼性を保証する部門を設立し、開発の基礎検討段階から、信頼性を担保した試験を実施可能なシステムを構築した。新しい医療機器の基礎研究の成果をいち早く、日本発の医療機器として実用化に結びつけるため、本年度はそのシステムに基づき、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。

B. 研究方法、結果、考察

本年度は本プロジェクトの対象である脳動脈治療用多孔化薄膜カバードステントシステムの開発について、その有効性評価に関する動物試験の信頼性を保証する為、試験に関わる SOP を作成し、かかる開発事業が迅速に臨床へ実用可能なロードマップを作成した。2013年1月から信頼性保証のシステムに基づいた非臨床試験は進行中であり、実験動物を用いた被験機器の有効性の評価試験を実施している。観察期間中においても信頼性保証に基づいた管理体制を維持している。本年度に発行された標準操作手順書(SOP)は、主に運営、施設管理に関する SOP および実験に使用する計測機器およびその校正に関する SOP、および各動物試験および動物の取り扱いに関する SOP である。

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表

論文発表

1. Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs. Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yamano S, Mizuno M, Mizuno T, Kasuya A, Sawada T, Lee J, Mizukoshi T, Uechi M. Res Vet Sci, 94, 717-721, 2013.
2. Thrombosis in left ventricle of a dog remains with anticoagulant therapy. Marina Funayama, Eri Terasaki, Eri Komiyama, Masami Uechi. J Jpn Vet Med Assoc, 66, 52-56, 2013.
4. 三尖弁用バイオバルブの開発:自己組織腱索と弁膜の一体形成
上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 田地川勉, 黒澤つむぎ, 陳郁佳, 中山泰秀
第13回再生医療学会(京都)2014年3月4~6日
5. 三尖弁用自己組織由来心臓弁(バイオバルブ)の移植評価
上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 水越崇博, 水野祐, 田地川勉, 中山泰秀
第156回日本獣医学会(岐阜)2013年9月20~22日

学会発表

1. In vivo performance of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms
Y. Nakayama, T. Satow, E. Hamano, T. Mizuno, M. Funayama, K. Ihara
XXXX ESAO Congress to be held in Glasgow (Scotland, UK) 2013年9月11~14日
2. 3Dプリンターによるバイオバルブ開発の可能性拡大
中山泰秀, 武輪能明, 上地正実, 神田圭一, 川尻英長, 水野壮司, 船山麻理菜, 森脇健司, 逢坂真吾, 田地川勉, 田中孝晴, 杉浦寿史, 巽英介
第13回再生医療学会(京都)2014年3月4~6日
3. 内膜再生を促進する脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントの開発:非臨床動物実験系の基準化
中山泰秀, 佐藤徹, 濱野栄佳, 船山麻理菜, 林正孝, 石井大造, 水野壮司, 川尻英長, 森脇健司, 田中孝晴, 杉浦寿史
第13回再生医療学会(京都)2014年3月4~6日
6. 自己組織由来ステント付心臓代替弁(ステントバイオバルブ)の耐久性評価;ビーグル肺動脈移植による検討
船山麻理菜, 水野壮司, 山南将志, 松井悠一, 田地川勉, 神田圭一, 中山泰秀, 上地正実
第156回日本獣医学会(岐阜)2013年9月20~22日
7. 肺動脈弁用ステント付バイオバルブの開発:弁葉の一体成型と縫合固定型
船山麻理菜, 水野壮司, 田地川勉, 山南将志, 渡辺太治, 神田圭一, 中山泰秀, 上地正実
第12回日本再生医療学会(横浜)2013年3月21~23日

E. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

F. 実用新案登録

該当なし

G. その他

該当なし

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

研究分担者 植田初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

狭窄病変に対する治療としての血管内に留置するステントは、polymer による表面加工または polymer のカバードステントとすることでそこに再狭窄を抑制する薬物を混入させ、継続的に薬物を徐放できるようになった。しかし、ヒト剖検例の検討では polymer やステント周囲に炎症反応が高頻度にみられ、polymer 素材の選択の重要性が病理学的検討により示唆された。

A. 研究目的

薬物塗布ステント (drug eluting stent, DES) の導入後、ステント留置後の冠動脈再狭窄の頻度は激減したものの、完全には解決できない重要な問題である。DES では新生内膜肥厚は高度に抑制されることがこれまで報告されているが、一方、遠隔期の血栓閉鎖などによる冠動脈閉塞が問題となっている。ヒトでの stent 留置後の血管には何が起きているのかは剖検例または手術例の摘出標本でしか検討できないことから、これまでもわれわれはステント留置症例の剖検例における冠動脈病理所見を検討してきた。これまでの検討から、DES、とくに sirolimus eluting stent (SES) ではステント周囲の炎症性病変が少なからず認められることを報告した。今回はその炎症により、冠動脈の外膜側への突出が認められた症例について検討した。

B. 研究方法

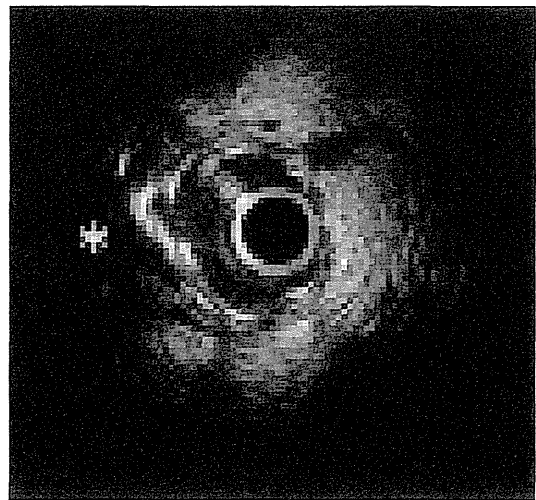
DES (第 1 世代の SES) ステント留置症例の国立循環器病研究センター剖検例について検討した。症例は 83 歳女性、3 年前に不安定狭心症のため、SES を左冠動脈回旋枝に留置した。経過観察のための IVUS では再狭窄は見られなかったものの、石灰化を伴う粥腫の outward への突出が見られ、血管の拡大を認めた。3 年後非心臓死で剖検となり、ステント留置部を病理組織学的に観察した。ステント留置血管は樹脂包埋により、ステントと血管を同時に薄切することで、その基礎となる動脈硬化病変の特徴を観察し、ステント内新生内膜肥厚と本来の基礎動脈硬化病変の粥腫量との関係を検討した。

染色は HE, Masson' trichrome, Elastica van

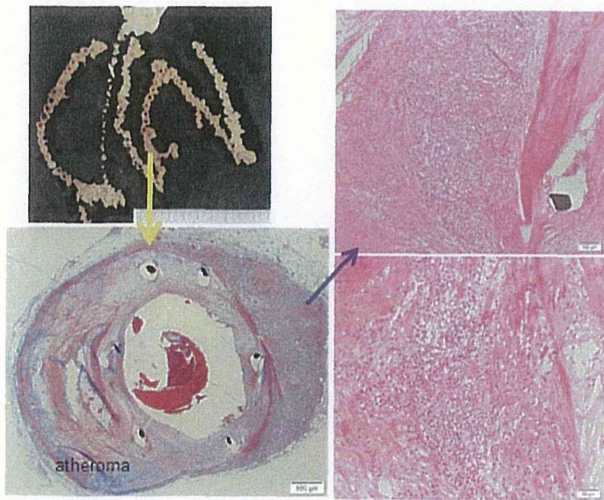
Gieson 染色を施行した。

C. 研究結果

本例は SES 留置後、経過観察のための 1 年後の IVUS では再狭窄は見られなかったものの、石灰化を伴う粥腫の outward への突出が見られ、血管の拡大を認めた (下図, IVUS 像, 内腔の一部が瘤化している)。



3 年後非心臓死で剖検となり、ステント留置部を病理組織学的に観察した結果、ステントストラットは中膜外膜側に達して留置され、その周囲は好酸球を主体とした炎症細胞浸潤が認められた。血管自体は positive remodeling を呈していた (次頁組写真:ステント周囲, 外膜内の好酸球とマクロファージの浸潤)。



D. 考察

DES ではこれまで stent 素材の金属に polymer で coating し、その polymer 中に薬剤を混ぜて徐放していたが、polymer に対してアレルギー反応が比較的高頻度で認められることが最近解ってきた。ヒト剖検例でも第 1 世代でアレルギー反応と思われる好酸球を中心とした炎症細胞浸潤が確認された。第 2 世代の DES では刺激性の少ない polymer が使用されるなど、その点が改善されてきたと言われている。

今回の症例は SES 留置後 3 年経過しても、好酸球浸潤が認められ、しかも炎症に伴い血管自体が瘤化、拡大していたことから、炎症が 3 年持続していたことを示す症例であった。

本研究の covered stent の polymer についても低刺激性の素材が重要であることを再認識した。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

1. Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y
Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model. J Artif Organs. 2013;16(1):59-65.
2. 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(2):176-84.
3. 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)

学会発表

1. 植田初江: スtent留置後の血管治癒反応を診る (病理からみた DES 留置後変化), 第 77 回日本循環器学会学術集会(トピックス), 2013, 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

H. 実用新案登録

該当なし

I. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---------------|---|-----------|--|-------------------|-----|------|---------|
| 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 | 技術情報 協会 | 東京 | 2013 | 137-140 |
| 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 | アドコ ム・メデ ィア | 東京 | 2013 | 1-7 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------|-------|----------|------|
| 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 | 77 | 995-1000 | 2013 |
| 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 | 16(1) | 1-8 | 2013 |
| 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 | 16(2) | 119-128 | 2013 |

| | | | | | |
|--|---|----------------|--------|-----------|------|
| 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 | 16(2) | 129-137 | 2013 |
| 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 | 16(2) | 176-184 | 2013 |
| Takewa Y, Yamami 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 | 16(2) | 176-184 | 2013 |
| 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 | 16(3) | 267-272 | 2013 |
| 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 | 37(2) | 136-141 | 2013 |
| 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 | 37(12) | 1034-1040 | 2013 |

| | | | | | | |
|---|--|--|------------------------|---------|--|------|
| Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwa ki T, Yamanami M, Oie T, Tatsum i 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 |
| 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 | 44(4) | 328-334 | | 2013 |
| 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 | 42(1) | 19-21 | | 2013 |
| 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 | 42(1) | 37-38 | | 2013 |
| 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型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) | 79(800) | 492-504 | | 2013 |
| 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 | 34 | 28-34 | | 2013 |
| 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 | 34 | 35-43 | | 2013 |
| 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 | 34 | 44-51 | | 2013 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------------------|-----|------------|------|
| Takewa Y, Yamana 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 | 16 | 176-184 | 2013 |
| H. Ando, M. Ooshima, Y. Nakayama, A. Nakayama | Polyethylene Glycol-solubilized Poly-(L)-lactic Acids and Their Stereocomplexes with Poly-(D)-lactic Acid | Polymer Degradation and Stability | 98 | 958-962 | 2013 |
| Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y | The effect of electrically charged polyion complex nanoparticle-coated surfaces on adipose-derived stromal progenitor cell behaviour | Biomaterials | 34 | 9096-9102 | 2013 |
| Nakayama A, Yamano N, Kawasaki N, Nakayama Y | Synthesis and biodegradation of poly(2-pyrrolidone-co-ε-caprolactone)s | Polymer Degradation and Stability | 98 | 1882-1888 | 2013 |
| Takamizawa K, Nakayama Y | Stress Distribution in a Bilayer Elastic Model of a Coronary Artery | J Applied Mechanics | 16 | 59-65 | 2013 |
| Takamizawa K, Nakayama Y | Non-Euclidean Stress-Free Configuration of Arteries Accounting for Curl of Axial Strips Sectioned from Vessels | J Biomechanical Engineering | 135 | 114505-1-5 | 2013 |
| 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 | 79 | 992-1004 | 2013 |
| 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 | 2014 |
| 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 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------------------|------------------|------------|------|
| Sumikura H, <u>Nakayama Y</u> , 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 | 2014 |
| Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwa ki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, <u>Nakayama Y</u> | 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 | 2014 |
| Nishi S, <u>Nakayama Y</u> , 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 | | in press | 2014 |
| <u>Nakayama Y</u> , Takewa Y, Sumikura H, Tamanami 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 | 2014 |
| 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 | 2014 |
| Nishi S, <u>Nakayama Y</u> , 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 | 2014 |
| <u>Satow T</u> , 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 |
| <u>Satow T</u> , 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 | 1-8 | 2014 |

| | | | | | |
|---|--|-------------------------|----|----------|------|
| Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, <u>Satow T</u> , 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 | 98-106 | 2014 |
| Ebisawa T, Ohtani Y, <u>Funayama M</u> , 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 |
| <u>Marina Funayama</u> , Eri Terasaki, Eri Komiyama, Masami Uechi. | Thrombosis in left ventricle of a dog remains with anticoagulant therapy. | J Jpn Vet Med Assoc | 66 | 52-56 | 2013 |
| Kurosawa T, Kotani JI, Matsuyama TA, <u>Ishibashi-Ueda H</u> | A case of active pericardial inflammation after sirolimus-eluting stent implantation. | Heart and Vessels | | In press | 2014 |



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

Akihide Umeki, MD, PhD; Takashi Nishimura, MD, PhD; Masahiko Ando, MD, PhD; Yoshiaki Takewa, MD, PhD; Kenji Yamazaki, MD, PhD; Shunei Kyo, MD, PhD; Minoru Ono, MD, PhD; Tomonori Tsukiya, PhD; Toshihide Mizuno, PhD; Yoshiyuki Taenaka, MD, PhD; Eisuke Tatsumi, MD, PhD

Background: A novel control system for the EVAHEART left ventricular assist device (LVAD), known as the Native Heart Load Control System (NHLCS), can change the device's rotational speed (RS) in synchrony with the heartbeat. The system enhanced coronary flow (CoF) with the counter-pulse mode in normal goats' hearts, so we examined the change in CoF in goats with acute ischemic heart failure (HF).

Methods and Results: We studied 14 goats (56.1±6.9 kg) with acute ischemic HF induced by coronary microsphere embolization. We installed EVAHEART and ran the device in 4 modes [continuous support, circuit-clamp, counter-pulse (raise RS in diastole), and co-pulse (raise RS in systole)] with 50% or 100% bypass in each mode. In comparison with the circuit-clamp mode, CoF was 121.0±14.1% in the counter-pulse mode and 102.9±7.9% in the co-pulse mode, whereas it was 113.5±10.6% in the continuous mode, with 100% bypass ($P<0.05$). The same difference was confirmed with 50% bypass. The results indicated that a LVAD in an acute ischemic heart enhanced CoF, and that CoF was greater in the counter-pulse mode and smaller in the co-pulse mode relative to the continuous mode.

Conclusions: By using NHLCS to change CoF, recovery of native heart function with a LVAD has a better prognosis. (*Circ J* 2013; 77: 995–1000)

Key Words: Acute ischemic heart failure; Coronary flow; Left ventricular assist devices; Native Heart Load Control System

Patients with severe heart failure (HF) are treated with a multidisciplinary approach of medical management, including left ventricular assist device (LVAD)^{1,2} and heart transplantation, and the prognosis has tremendously improved these days. But because of the scarcity of donor hearts available in Japan, the number of patients receiving LVAD is rapidly increasing. So, there is an urgent need to find methods to improve the course of LVAD patients, especially aiming for a 'bridge to recovery (BTR)' with restoration of native heart function.³⁻⁷

Needless to say, now is the time for continuous flow (cf) LVAD. By virtue of its small size, it can be installed inside the body, allowing patients to be discharged from hospital. The risk of infection is considered small. The favorable clinical

outcomes reported thus far are a promising sign.⁸ Many reports have compared the clinical outcomes or effects on circulatory dynamics between pulsatile and cf-LVAD.⁸⁻²⁹

We think that the merit of pulsatile LVADs to provide physiological circulation cannot be completely denied. We therefore developed a novel driving system, the Native Heart Load Control System (NHLCS), for cf-LVADs. With this system, we can drive the cf-LVAD in synchrony with the cardiac beat. Such a pulsatile driving technique had not been tried or discussed before our group's recent report.³⁰⁻³⁶ Using this system in normal goats' hearts, we found that coronary flow (CoF) could be altered according to the control mode.^{30,31} If we can achieve strong CoF by controlling the rotation of the cf-LVAD, in synchrony with the cardiac beat, we may have a

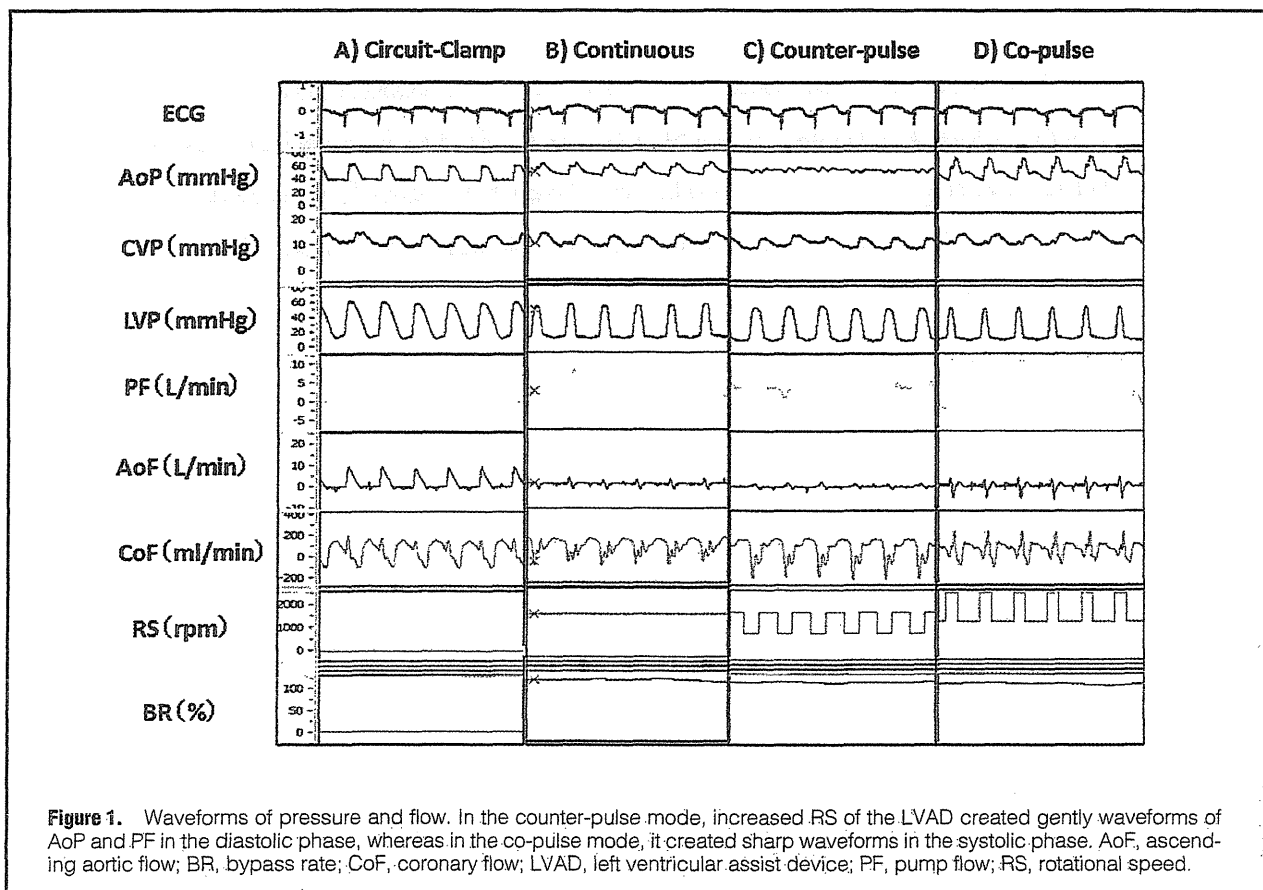
Received May 21, 2012; revised manuscript received October 9, 2012; accepted November 27, 2012; released online December 27, 2012 Time for primary review: 50 days

Department of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo, Tokyo (A.U., T.N., M.A., S.K., M.O.); Department of Artificial Organ, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (A.U., Y. Takewa, T.T., T.M., Y. Taenaka, E.T.); and Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo (K.Y.), Japan

Mailing address: Akihide Umeki, MD, PhD, and Takashi Nishimura, MD, PhD, Department of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. E-mail: louvre1974@yahoo.co.jp; takashin-ky@umin.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-12-0676

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



better chance of improving the function of the LVAD-supported native heart. For clinical situations, however, it is necessary to prove the fact in models of HF. So here we report that we could change CoF using our novel control method in a goat model of acute ischemic HF.

Methods

Animals

We studied 14 goats (56.1±6.9 kg) with acute ischemic HF induced by coronary microsphere embolization. The animals used in this study were maintained in accordance with the guidelines of the Committee on Animal Studies at the National Cerebral and Cardiovascular Center. This study was approved by the National Cerebral and Cardiovascular Center Animal Investigation Committee.

Surgical Protocol: Implantation of LVAD

The animals were tranquilized with ketamine hydrochloride (8–10 mg/kg IM), and then intubated and mechanically ventilated. Anesthesia was maintained with isoflurane (1–3 vol/100 ml in oxygen). The animals were draped and surgically prepared in right lateral recumbency. A left thoracotomy was performed and the 5th costal bone was resected. We preserved the left internal thoracic artery and vein to measure arterial pressure (AoP) and central venous pressure (CVP), and also to collect data for blood gas analysis. Blood flow in the ascending aorta, LVAD, and coronary artery (left main trunk, LMT) was measured by flow meter: electromagnetic

flow meter (16–22 mm diameter, EMF-1000, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) for the aorta and ultrasonic flow meters (3–4 mm HQD3FSB and 16 mm TS420, respectively; Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) for the LMT and LVAD. After hepaticization (200 U/kg), a centrifugal LVAD, the EVAHEART,^{37,38} was installed. Inflow cannulas from the LV apex and the outflow conduit to the descending aorta were also installed. A 6Fr conductance catheter (2S-RH-6DA-116, Taisho Biomed Instrument, Osaka, Japan) and a 4Fr micro-tip catheter pressure transducer (Millar Instruments, Houston, TX, USA) were inserted into the LV from the anterior wall to collect data for the pressure-volume curve. These vital data were recorded in Labchart5 (ADInstruments, Bella Vista, NSW, Australia).

Creating the Model of LV Dysfunction

To make the acute ischemic HF model, we micro-embolized the left anterior descending coronary artery (LAD) according to procedures described previously.^{39–42} A multipurpose Judkins catheter (4Fr, Create Medic, Yokohama, Japan) was introduced through a long sheath (4Fr×17 cm) into the left carotid artery toward the LAD under fluoroscopic guidance. We then injected the microspheres (50 μm) into the LAD [≈0.3 million particles (0.005 million/kg)]. At 10 min after the injection, we observed the animal's general condition, including the aortic flow. If the aortic flow was more than 60% of the baseline value, we added half the amount of microspheres (0.0025 million/kg) arbitrarily, so the total amount was 0.30±0.14 million. After 30 min of further observation, we collected data to stabilize and optimize cardiac function.

Table. Vital Data at Baseline and After Embolization of the Heart in Various Modes of the Continuous-Flow LVAD With Native Heart Load Control System

| | Baseline | Circuit-clamp | Continuous | Counter-pulse | Co-pulse |
|--------------------|-----------|---------------|------------|---------------|-----------|
| 50% bypass | | | | | |
| HR | 76.3±11.7 | 80.6±14.6 | 81.9±15.6 | 79.2±12.9 | 81.9±12.4 |
| Mean CVP (mmHg) | 11.2±5.6 | 14.6±4.4 | 12.3±4.0 | 13.2±4.8 | 14.3±3.7 |
| Mean AoP (mmHg) | 74.6±14.7 | 66.7±16.8 | 61.5±10.3 | 62.3±11.6 | 60.8±10.9 |
| Mean LVP (mmHg) | 54.1±14.9 | 46.3±13.0 | 41.4±8.8 | 40.8±12.9 | 39.9±12.4 |
| Pump flow (L/min) | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 1.6±0.8 | 1.7±0.7 | 1.6±0.9 |
| Total flow (L/min) | 4.8±1.2 | 3.0±1.1 | 3.4±1.0 | 3.5±0.9 | 3.4±1.2 |
| Bypass rate (%) | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 53.4±8.4 | 52.6±9.3 | 53.1±8.6 |
| 100% bypass | | | | | |
| HR | 76.3±11.7 | 83.4±14.0 | 83.0±13.1 | 80.9±12.6 | 82.6±10.7 |
| Mean CVP (mmHg) | 11.2±5.6 | 11.4±6.4 | 9.8±4.9 | 10.6±5.7 | 10.4±6.0 |
| Mean AoP (mmHg) | 74.6±14.7 | 61.4±12.3 | 58.4±8.4 | 59.2±9.6 | 60.5±10.0 |
| Mean LVP (mmHg) | 54.1±14.9 | 45.4±13.2 | 40.1±10.3 | 39.6±11.2 | 40.6±10.5 |
| Pump flow (L/min) | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 4.0±1.2 | 4.1±1.4 | 3.8±1.0 |
| Total flow (L/min) | 4.8±1.2 | 2.8±1.3 | 3.8±1.4 | 4.0±1.3 | 3.7±1.2 |
| Bypass rate (%) | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 108.2±10.1 | 106.4±9.8 | 105.3±8.8 |

Bypass rates were adjusted at 50% and 100% in each mode. Aortic flow in the circuit-clamp mode decreased to approximately 60% of the baseline value. There were no significant differences in the data for the LVAD. AoP, arterial pressure; CVP, central venous pressure; LVAD, left ventricular assist device.

Study Protocol: LVAD Control Method

We controlled the AoP and CVP to ensure stable conditions during the examination without changing the afterload and preload of the heart. Heart rate was also controlled. We controlled these values by adjusting the volume of infusion and changing the depth of anesthesia, not by using vasodilator or catecholamine. We used 2% lidocaine ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) and nifekalant hydrochloride ($0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) during the experiment to prevent ventricular arrhythmia.

We have reported the details of our novel pump controller, which can change the rotational speed (RS) of the EVAHEART in synchrony with the cardiac cycle.^{30,31} We defined the systolic and diastolic phases as 35% and 65% of the RR interval, respectively, and we input the duration of each phase according to the heart rate. Our controller can change the RS of each phase, detecting the R wave from ECG. The bypass rate was calculated by dividing the pump flow rate by the sum of the pump and aortic flow rates.

Using this controller, we compared 4 driving modes in this study. The first one was the "circuit-clamp" (pump-off) mode, clamping the LVAD circuit so as to evaluate the conditions of the native heart. The next was the "continuous support" mode, driving the LVAD continuously at a stable rotation speed, which is the mode generally used in clinical situations. The third mode was the "counter-pulse", in which we set the RS of the systolic phase to approximately 700rpm, the LVAD system's minimum speed, and adjusted the RS of the diastolic phase to achieve the bypass rate as needed. In this study, the bypass rate was set at 50% or 100%. The fourth mode was "co-pulse" mode, in which we set the RS of the diastolic phase to approximately 1,000 rpm to avoid reverse flow inside the LVAD circuit, and adjusted the RS of the systolic phase to achieve a bypass rate of 50% or 100%. We obtained data 5 min after setting each mode, which we considered to be sufficient time to stabilize the condition. In this study, we mainly evaluated CoF.

Results

Figure 1 shows representative ECG and the waveforms of pressure and flow. In the counter-pulse mode, increased RS produced gentle waveforms of AoP and pump flow in the diastolic phase. The CoF in the diastolic phase was higher in this mode than in the other modes. There were no significant differences in bypass rates among the modes, except for the circuit-clamp mode.

The hemodynamic parameters in each mode are shown in the Table. There were no significant differences in heart rate, CVP, AoP, total flow, or bypass rate among the 3 driving modes (continuous, counter-pulse, co-pulse).

Figure 2 shows the CoF in each mode as a percentage of that in the circuit-clamp mode (=100%). The CoF was higher in the counter-pulse mode than in the continuous mode ($P < 0.05$) with both the 50% and 100% bypass rate. With the 50% bypass rate, the CoF was $112.5 \pm 8.4\%$ in the counter-pulse mode, $100.9 \pm 6.1\%$ in the co-pulse mode and $106.7 \pm 4.6\%$ in the continuous support mode. The same trend was detected with the 100% bypass rate, where the CoF was $121.0 \pm 14.1\%$ in the counter-pulse mode, $102.9 \pm 7.9\%$ in the co-pulse mode and $113.5 \pm 10.6\%$ in the continuous support mode.

Figure 3 shows the end-diastolic pressure (EDP) of the LV in each mode as a percentage of that in the circuit-clamp mode (=100%). The LVEDP was lower in the counter-pulse mode and higher in the co-pulse mode than in the continuous mode ($P < 0.05$) for both the 50% and 100% bypass rate. With the 50% bypass rate, the LVEDP was $74.9 \pm 4.2\%$ in the counter-pulse mode, $98.9 \pm 6.6\%$ in the co-pulse mode and $89.3 \pm 5.1\%$ in the continuous support mode. The same trend was detected with the 100% bypass rate, where the LVEDP was $49.2 \pm 3.9\%$ in the counter-pulse mode, $71.0 \pm 5.1\%$ in the co-pulse mode and $59.1 \pm 4.7\%$ in the continuous support mode.

Discussion

The effect of LVAD pulsatility has been argued for a long