

201409050A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

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 26 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫

平成 27 (2015)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 峰松一夫	----- 1
---	---------

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 医師主導型治験および実用化研究 ー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ー 武輪能明, 中谷武嗣, 小林順二郎, 市川 肇, 戸田宏一	-----11
2. 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 医師主導型治験および実用化研究 ー超小型補助循環システム用血液ポンプの開発ー 築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之	-----15
3. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの 信頼性保証システム下における試験施設・設備の整備 赤川英毅, 峰松一夫, 山本晴子, 北風政史, 水野敏秀	-----21
4. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(1):非臨床性能試験 1 : 誘導操作性試験 佐藤 徹, 高橋 淳	-----25
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 2 : 動脈瘤塞栓試験 中山泰秀, 西 正吾	----- 29
6. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(3):非臨床性能試験 3 : 側枝血管の開存性能試験 古越 真耶	----- 39
7. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(4):ウサギ血管内留置による 4 週間亜急性全身毒性試験および 4 週間埋植試験 船山麻理菜,	----- 43
8. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(5):カバードステントの生体 外機能評価 (留置血管形状の影響) 田地川 勉, 中山泰秀	----- 47

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----53
-------------------	---------

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	-----59
----------------	---------

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、遠心性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、簡便な操作で患者に装着でき抗血栓性に優れた送脱血カニューラ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、血液ポンプ、送脱血管を含むシステム全体の最終形を用いた動物実験評価（3 例）を行った。また、臨床では右心バイパスにも使用される可能性があることを考慮して、右心での動物実験評価（2 例）も行った。開発したシステムは、左心バイパスの全 3 例とも評価期間の 1 ヶ月間安定して駆動し得た。右心バイパスでは、1 例は、脱血管の右心房内での血栓形成により流量が低下し 17 日間で終了したが、もう 1 例では 1 ヶ月間安定して駆動した。以上より、開発した左心バイパスシステムは前臨床試験にて、十分な性能を有することが示された。

また、呼吸循環補助システム用に開発された超小型遠心性血液ポンプを体外設置の循環補助システムとして応用するために必要となる機械的な耐久性試験を実施し、拍動流下における動圧軸受の安定性ならびに駆動装置の耐久性を実証することができた。また、より幅広い運転条件におけるシステムの安全性を実証するために、動圧軸受の弱点である低速運転時の機械的接触とそれに基づく血球破壊量について検討し、運転可能な加減回転数に関する閾値を設定するための資料を得ることが出来た。

さらに、開発品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、信頼性保証部門を設立し、昨年度制定された標準作業手順書に従い、試験に使用する測定機器類の整備及び精度管理を実施した。

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、昨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。

本年度では、技術移管によって GMP 体制下において試作品の製造体制を整え、供給体制を整備した。PMDA の対面助言も基づいて非臨床動物試験をほぼ終了した。治験プロトコル、医療機器製品概要書をまとめ、PMDA との治験前相談も終え、最終年度の医師主導治験に万全の体制で準備を進めている。

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，
移植部門・部門長

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

戸田宏一・大阪大学大学院医学研究科，
心臓血管外科，准教授

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

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

田地川勉・関西大学，システム理工学部・准教授

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)

古越真耶・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

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; BTĐ）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
性能の高いディスポ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BTĐ
左心バイパスシステムを開発することである．

本年度は，1-1. 最終形になると考えられるシステ
ムを用いての慢性大動物実験を（1）左心バイパスと
（2）右心バイパスで施行し，臨床試験に移行する性
能を有するか評価を行い，1-2. 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体外設

置の循環補助システムとして応用するために必要となる機械的な耐久性試験を実施し、1-3. 開発品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、信頼性保証部門を設立し、昨年度制定された標準作業手順書に従い、試験に使用する測定機器類の整備及び精度管理を実施した。

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、昨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。

本年度では、昨年度から一部開始した生物学的安全性試験に加えて、予備試験を済ませている動物を用いた非臨床性能試験の本試験を実施した。

生物学的安全性試験として、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) 溶血性試験を全て実施した。

また、非臨床動物性能試験として、PMDAの助言を基に決定した、1) 頭蓋内屈曲血形状痰の模擬血管内での誘導性、2) 外弯側動脈瘤の塞栓性、3) 分枝血管の開存性の各試験系について本試験を実施した。

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- (1) 左心バイパス慢性実験

送血管は、前年度の実験から採用した塩化ビニル製(塩ビ製)の送血管を最終形とした。また、サイズは十分な血流量を得るには1/2インチの方が良いと考え、最終形とした。脱血管についても、前年度において候補であった3/8インチの塩ビ脱血カニューレが、脱血不良にて実験中止となる例が見られ、その原因が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なり、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ため、今年度では、吸い付き現象等が生じて脱血不良が

生じにくい、十分な流入口の面積を持つ1/2インチの脱血管を採用し、最終形とした。ただ、血液ポンプのポートは3/8インチでそれに繋がる3/8インチの延長チューブを介して1/2インチの脱血管を繋げるには同部で段差が生じ、血栓形成の好発部位となるため、可及的シームレスに繋げるために3/8から1/2インチへのテーパリングのついた金属製のコネクタを製造し、最終形とした。

以上の送脱血管、金属コネクタ、延長チューブに加えて、血液ポンプおよび駆動装置を含めた全システムを用いて、成ヤギによる左室心尖脱血下行大動脈送血による体外式左心バイパスを作製し、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を3例施行した。

1-1- (2) 右心バイパス慢性実験

臨床では本システムが右心バイパスにも使用される可能性があるが、採用している遠心ポンプは動圧浮上方式のため、十分な後負荷が無い状況では非接触で回転出来なくなる危険性があり、体循環より後負荷が低くなる肺循環では、その検討が必要である。われわれは送血管の径を意図的に小さいサイズ(3/8インチ)にすることでこの問題をクリアできることを事前のコンピュータシミュレーション、モック回路によるin vitro試験ならびに、急性動物実験にて確認したが、今回慢性実験でもそのことを確認するために、右心房脱血肺動脈送血の体外式右心バイパスを作製し、最長1ヶ月間の右心補助実験を2例施行した。

1-2 遠心血液ポンプの耐久性試験

製品化される最終システム構成を用いてGLP準拠体制の下に想定使用期間の2倍の期間である60日間の連続運転を行うことにより耐久性試験を実施した。また、動圧軸受の弱点である低速運転の安定性を溶血試験により検討した。

1-3 信頼性保証部門による測定機器類の整備及び精度管理

昨年度までに規定されたSOPに基づき、試験設備を整備すると共に、試験に使用する機器に対する校正作業を実施した。

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

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昨年度に確立させた各動物実験モデルを用いて信頼性保証体制下で本試験を実施した。

また，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- (1) 左心バイパス慢性実験 (3 例)

左心バイパスでは，3 例全例で実験予定期間満了の 30 日を達成した。剖検では 3 例とも血液ポンプ内にはインペラ，軸受け部にも全く血栓はなかった。また軸受け部に機械的接触による摺動痕は認められず，良好な抗血栓性と拍出性および耐久性が示された。3 例とも脱血管周囲血栓 (いわゆる Wedge thrombus) の形成が軽度認められたが，これは現在臨床で使用されている (拍動型) ニプロ VAS を用いた左心バイパス動物実験と同程度なものであり，十分臨床使用可能であると判断した。

1-1- (2) 右心バイパス慢性実験 (2 例)

右心バイパスでは，1 例は，脱血管の右心房内での血栓形成により流量が低下し 17 日間で終了したが，もう 1 例では 1 ヶ月間安定して駆動した。剖検では 17 日間で終了した例では，脱血管の右心房内部分で Wedge thrombus が認められ，これが管内流路を覆って流路狭窄となり流量低下を引き起こしていた。その原因としては，実験に用いた健常成ヤギの右心房が臨床で右心補助の対象となる心不全患者に比べて非常に小さいことが考えられ，来年度には，成ヤギから仔ウシに実験動物を変更して評価する方針とした。

1-2 遠心血液ポンプの耐久性試験

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。

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，60 日間の安定した運転が可能であった。

1-3 信頼性保証部門による測定機器類の整備及び精度管理

当該プロジェクトの慢性動物実験 (信頼性保証体制下試験) で使用するポリグラフシステム (心電図アンプ，瞬時心拍計ユニット，血圧測定用ユニット × 4) および血液ガス分析装置，血球測定分析器，血液生化学測定装置，血液凝固能測定装置とした。それぞれの機器について，方針通り整備と制度管理を施行し得た。

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。

カバードステント本体に関する生物学的安全性試験において，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) 溶血性試験の全ての項目に合格することができた。

カバードステントに加えて，そのデリバリーカテーテルに関しても新規物質を加えることになったため，同様に生物学的安全性試験を実施し，安全性を確かめることができた。

非臨床動物性能試験では，要求性能 1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性に対して，ヒト脳血管形状を模擬したアクリルケースを頸動脈へ設置したイヌの蛇行血管モデルを用いて評価を行った。本カバードステントシステム自体の誘導性と組織障害性に大きな問題はなく，良好であったと結論づけられた。

要求性能 2) カバードステント留置による動脈瘤の塞栓効果を調べる目的で，ヒト外弯側巨大動脈瘤を模擬したイヌの動脈瘤モデルを用いて評価を行った。カバードステントを留置すると，1 ヶ月後にはほぼ全例で血栓形成が起こり，3 ヶ月後も維持されたことより，脳動脈瘤の塞栓治療に有効であると結論づけられた。

要求性能 3) の分枝血管の開存性に関しては，ウサギ腹部大動脈モデルを用いて，カバードステントの単一ならびに重複留置による腰動脈の開存性を

調べ、カバードステントの動脈瘤留置後の側枝血管の開存性能を評価し、全例において1年後も完全に開存を得る極めて良好な結果をえ得ることができた。

また、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、生体外模擬循環回路を用いて血流抑制能の定量評価を行っている。真直ぐな親血管側壁に生じた動脈瘤モデルを対象に、多孔薄膜カバードステントとフローダイバーター (Pipeline) の孔形状を模したデバイスを瘤ネック部に留置し血流抑制能を比較した。血栓形成指標となる瘤内のせん断速度はデバイス未留置に比べ、フローダイバーターモデルで9 % (1.7 s^{-1})、多孔薄膜カバードステントモデルで3 % (0.5 s^{-1}) に低減した。多孔薄膜カバードステントは Pipeline ステントの3倍程度の血流抑制能を有すると考えられ、より確実に動脈瘤の塞栓治療が行えるデバイスであると期待できることが分かった。

脳動脈瘤好発部位の1つである内頸動脈サイフォン部を基準に、親血管に曲率半径を与えた湾曲血管モデルを作製し、その湾曲の程度が親血管および動脈瘤内の血流動態におよぼす影響を定量評価することを試み、同じ開口率でも小さな微細孔の多孔薄膜が効果的である事が示唆された。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

- 1) Horiguchi H, Tsukiya T, Takemika T, Nomoto T, Tsujimoto Y Improvement of two-stage centrifugal blood pump for cardiopulmonary support system and evaluation of anti-hemolysis performance
Int J Fluid Machinery and Systems 2015; 8 (1) :1-12
- 2) Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Takewa Y, Tatsumi E. A novel small animal extracorporeal circulation model for studying pathophysiology of cardiopulmonary bypass J Artif Organs 2015;18 (1) :35-39
- 3) Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Takewa Y, Tatsumi E Investigation of the effects of artificial perfusion using rat extracorporeal circulation model Conf Proc IEEE Med Biol Soc 2014 2014:4483-4486

- 4) Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E Application of a search algorithm using stochastic behaviors to autonomous control of a ventricular assist device Conf Proc IEEE Med Biol Soc 2014 2014:290-293
- 5) Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Fujii Y, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E Novel control system to prevent right ventricular failure induced by rotary blood pump J Artif Organs 2014;17 (2) :135-141
- 6) Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Adachi H, Tatsumi E Alternation of left ventricular load by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in a chronic heart failure model J Thoracic Cardiovasc Surg 2014 148 (2) :698-704
- 7) Horiguchi H, Tsukiya T, Nomoto T, Takemika T, Tsujimoto Y Study on the development of two-stage centrifugal blood pump for cardiopulmonary support system Int J Fluid Machinery and Systems 2014;7 (4) :142-150
- 8) Ohnuma K, Homma A, Sumikura H, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Mukaibayashi H, Kojima K, Katano K, Taenaka Y, Tatsumi E Development of a flow rate monitoring method for the wearable ventricular assist device driver J Artif Organs 2014 published online
- 9) Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Kishimoto S, Date K, Miyamoto Y, Tatsumi E Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo J Artif Organs 2014 published online
- 10) Saito T, Toda K, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E Alternative approach for right ventricular failure after left ventricular assist device placement in animal model Eur J Cardiothorac Surg 2014 published online
- 11) 大森直樹, 増澤 徹, 長 真啓, 巽 英介
小児用補助人工心臓のための小型磁気浮上モータの第一試作 日本 AEM 学会誌 2015

- 23 (1) :41-47
- 12) 巽 英介 ECMO デバイスの現状と将来
救急・集中治療 2014; 26 (11・12) 1579-1586
- 13) 水野敏秀 人工心臓 (基礎) 人工臓器 2014
43 (3) :154-156
- 14) 長真啓, 増澤徹, 大森直樹, 巽英介
小児用人工心臓のための小型 5 軸制御セルフ
ベアリングモータ 日本 AEM 学会誌 2014
22 (2) :96-100
- 15) 築谷朋典 遠心型ポンプと軸流型ポンプ
人工臓器 2014;43 (1) :61-65
- 16) 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*, 2014;102:231-238.
- 17) 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.
- 18) 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*, 2014;102:1038-1045.
- 19) 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, 2014;38:282-289.
- 20) Nakayama Y, 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*, 2014;103:1-11.
- 21) 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*,
2014;122:34-41.
- 22) 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*,
2014;103:92-96.
- 23) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T,
Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K,
Yaku H, Nakayama Y. Development of
tissue-engineered self-expandable aortic
stentgrafts (Bio stent grafts) using in-
body tissue architecture technology in
beagles. *J Biomed Mater Res B Appl
Biomater*, 2014;103:381-386.
- 24) 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.
- 25) Funayama M, Takewa Y, Oie T, Matsui Y,
Tatsumi E, Nakayama Y. In situ
observation and enhancement of leaflet
tissue formation in bioprosthetic
"biovalve". *J Artif Organs*, in press.
- 26) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Iwai R,
Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K,
Yaku H, Nakayama Y. Implantation study of
a tissue-engineered self-expanding aortic
stent graft (bio stent graft) in a beagle
model. *J Artif Organs*, in press.
- 27) Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date
K, Sumikura H, Moriwaki T, Nishimura M,
Tatsumi E. Sutureless aortic valve
replacement using a novel autologous
tissue heart valve with stent (stent
biovalve): proof of concept. *J Artif
Organs*, in press.
- 28) Funayama M, Sumikura H, Takewa Y, Tatsumi
E, Nakayama Y. Development of Self-
Expanding Valved Stents with Autologous
Tubular Leaflet Tissues for Transcatheter
Valve Implantation. *J Artif Organs*, in
press.
- 29) Funayama M, Matsui Y, Tajikawa T,
Sasagawa T, Saito Y, Sagishima S, Mizuno
T, Mizuno M, Harada K, Uchida S, Shinoda
A, Iwai R, Nakayama Y, Uechi M.
Successful implantation of autologous

- valved conduits with self-expanding stent (stent-biovalve) within the pulmonary artery in beagle dogs. *J Vet Cardiol*, in press.
- 30) Ishii D, Satow T, Murao K, Nishimura K, Iihara K. Efficacy of cilostazol in prevention of bradycardia during carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23:662-6, 2014.
- 31) Tanaka K, Ohara T, Ishigami A, Ikeda Y, Matsushige T, Satow T, Ishibashi-Ueda H, Iihara K, Toyoda K. Fatal multiple systemic emboli after intravenous thrombolysis for cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23:395-7, 2014.
- 32) 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)*. 54:1-8, 2014.
- 33) 船山麻理菜, 寺崎絵里, 小宮山絵梨, 上地正実. 抗血栓療法で良好に維持している左心室腔内血栓症の犬の1例. *日獣会誌*, 66, 52-56, 2013.
- 34) 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 (3), 717-721, 2013.
- 35) 藤原めぐみ, 水野壮司, 水越崇博, 篠田麻子, 内田周平, 沢田保, 竹内潤一郎, 水野祐, 原田佳代子, 粕谷新音, 船山麻理菜, 上地正実. イヌの体外循環下僧帽弁修復術後における抗血栓療法の効果. *動物の循環器*, 46 (1), 1-7, 2013.
- 36) 船山麻理菜, 上地正実. 慢性腎臓病の犬における血中オルビフロキサシン濃度の評価. *日獣会誌*, 67, 603-607, 2014.
- 37) 篠田麻子, 水越崇博, 船山麻理菜, 水野壮司, 水野祐, 上地正実. 弁付導管による肺動脈弁置換術の基礎的検討. *日獣会誌*, 68, 49-54, 2015.
- 38) Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Kobayashi J, Nakatani T. The pathological implications of heart transplantation: Experience with 50 cases in a single center. *Pathology International* 2014;64:423-431.
- 39) Satow T, Ishii D, Iihara K, Sakai N. Endovascular Treatment for Ruptured Vertebral Artery Dissecting Aneurysms: Results from Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neuro Med Chir* 2014;54:98-106.

F. 知的財産権の出願・登録状況

国内出願

- 中山泰秀, 佐藤 徹, 森脇健司, 田地川 勉
ステント
国立循環器病研究センター, 関西大学
特願 2014-121080 (平成 26 年 6 月 12 日出願)
- 中山泰秀, 岩井良輔
人工軟骨形成用基材
国立循環器病研究センター
特願 2014-136702 (平成 26 年 7 月 2 日出願)
- 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰
細胞構造体の製造方法, 及び該方法により製造された細胞構造体
国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン
特願 2014-190481 (平成 26 年 9 月 18 日出願)
- 中山泰秀, 大家智憲, 森脇健司
結合組織体形成基材及び基材取出具
国立循環器病研究センター
特願 2014-230327 (平成 26 年 11 月 13 日出願)
- 中山泰秀, 大家智憲
人工弁形成基材及び人工弁
国立循環器病研究センター
特願 2014-256901 (平成 26 年 12 月 19 日出願)
- 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰
核酸導入された細胞の製造方法
国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン
特願 2014-551727 (平成 26 年 6 月 5 日補正)
- 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰
細胞構造体の製造方法, 及び該方法により製造された細胞構造体

国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン

特願 2014-190481 (平成 26 年 9 月 18 日出願)

- 8) 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰

核酸を細胞に導入する方法

国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン

特願 2015-008660 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

- 9) 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰

核酸が導入された細胞構造体の製造方法

国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン

特願 2015-008663 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

- 10) 中山泰秀, 岩井良輔, 根本 泰

移植材料

国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン

特願 2015-008666 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

海外出願

- 1) 中山泰秀, 古村 眞, 古村浩子

人工気管, 人工気管の生産方法, および人工気管形成用基材

国立循環器病研究センター, 東京大学

PCT/JP2014/070551

- 2) 中山泰秀, 大家智憲

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

国立循環器病研究センター

CN 2012280002659. X (PCT/JP2012/072980 に基づく中国への国内移行, 平成 26 年 1 月 21 日出願)

- 3) 中山泰秀, 大家智憲

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

国立循環器病研究センター

EPC 12 826 657. 4 (PCT/JP2012/072980 に基づく欧州への域内移行, 平成 26 年 7 月 16 日出願)

- 4) 中山泰秀, 大家智憲

結合組織体形成用基材, 及び結合組織体の生産方法

PCT/JP2014/071985 (特願 2013-178919 の PCT 出願, 平成 26 年 8 月 22 日出願)

- 5) 中山泰秀, 大家智憲

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

USP 14/412, 266 (PCT/JP2013/64999 のアメリカ

国内移行, 2014 年 12 月 31 日移行)

- 6) 中山泰秀, 大家智憲

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

CNP 201380036025. 0 (PCT/JP2013/64999 の中国国内移行, 2015 年 1 月 6 日移行)

- 7) 中山泰秀, 大家智憲

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

EPC 13816703. 6 (PCT/JP2013/64999 の欧州域内中国移行, 2014 年 12 月 17 日移行)

国内登録特許

- 1) 中山泰秀, 西 正吾

ステント

国立循環器病研究センター

特許第 5445649 号 (平成 26 年 1 月 10 日登録)

- 2) 中山泰秀, 西 正吾

ステント

国立循環器病研究センター

特許第 5463513 号 (平成 26 年 1 月 31 日登録)

- 3) 中山泰秀, 大家智憲

生体由来組織, その生産方法およびこれを生産するための装置

新幹工業株式会社, 国立循環器病研究センター

特許第 5643011 号 (平成 26 年 11 月 7 日登録)

- 4) 中山泰秀, 松井悠一

弁付き人工血管形成用基材, これを用いた弁付き人工血管の生産方法及び弁付き人工血管

新幹工業株式会社, 国立循環器病研究センター

特許第 5658008 号 (平成 26 年 12 月 5 日登録)

- 5) 中山泰秀, 大家智憲

弁付人工血管および弁付人工血管用柱状芯基材並びに弁付人工血管の製造方法

国立循環器病研究センター

特許第 5676115 号 (平成 27 年 1 月 9 日登録)

- 6) 中山泰秀, 大家智憲

弁付き管腔形状組織形成用基材, 管腔形状組織形成用基材, 膜状組織形成用基材, 弁付き管腔形状組織の生産方法, 管腔形状組織の生産方法

新幹工業株式会社, 国立循環器病研究センター

特許第 5706282 号 (平成 27 年 3 月 6 日登録)

海外登録特許

- 1) Nakayama Y, Oie T.

Base material for forming valved lumen shape tissue, method for producing valved lumen shape tissue, and valved artificial

blood vessel.

National Cerebral and Cardiovascular
Center

US8,685,082 B2 (2014 年 4 月 1 日登録)

G. 実用新案登録

該当なし

H. その他

1) 日本機会学会賞 (平成 26 年 4 月 18 日受賞)

2) 心臓弁, 患者自信の組織で

(日本経済新聞, 2014 年 12 月 2 日)

3) 人工血管 体内で生成 シリコーン使い臨床研
究 (朝日新聞, 2014 年 5 月 17 日)

4) 気管の欠損部分 再生

(日経産業新聞, 2015 年 3 月 26 日)

5) 再生医療 普及への道

(日本経済新聞, 2015 年 4 月 7 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 戸田宏一 大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科 准教授

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、送脱血管を含むシステム全体の最終形を用いた動物実験評価（3例）を行った。また、臨床では右心バイパスにも使用される可能性があることを考慮して、右心での動物実験評価（2例）も行った。開発したシステムは、左心バイパスの全3例とも評価期間の1ヶ月間安定して駆動し得た。右心バイパスでは、1例は、脱血管の右心房内での血栓形成により流量が低下し17日間で終了したが、もう1例では1ヶ月間安定して駆動した。以上より、開発した左心バイパスシステムは前臨床試験にて、十分な性能を有することが示された。

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ポ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、最終形を用いた慢性大動物実験を施行し、臨床試験に移行する性能を有するか評価を行った。

B. C. 研究方法と結果

送血管は、前年度の実験から採用した塩化ビニル製（塩ビ製）の送血管を最終形とした。脱血管については、前年度において候補であった 3/8 インチの塩ビ脱血カニューレが、脱血不良にて実験中止となる例が見

られ、その原因が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室内壁との接触による吸い付き現象等が生じやすくなり、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ため、今年度では、吸い付き現象等が生じて脱血不良が生じにくい、十分な流入口の面積を持つ 1/2 インチの脱血管を採用し、最終形とした。また、送血管の方も十分な血流量を得るには 1/2 インチの方が良いと考え、最終形とした。ただ、血液ポンプのポートは 3/8 インチでそれに繋がる 3/8 インチの延長チューブを介して 1/2 インチの送脱血管を繋げるには同部で段差が生じ、血栓形成の好発部位となるため、可及的シームレスに繋げるために 3/8 から 1/2 インチへのテーパリングのついた金属製のコネクタを製造し、最終形とした。

以上の送脱血管、金属コネクタ、延長チューブに加えて、血液ポンプおよび駆動装置を含めた全システムを用いて、成ヤギによる左室心尖脱血下行大動脈送血による体外式左心バイパスを作製し、最長1ヶ月間の慢性左心補助実験を3例施行した。

また、同システムは、臨床では右心バイパスにも使

用される可能性があるが、本研究の遠心ポンプは動圧浮上方式のため、十分な後負荷が無い状況では非接触で回転出来なくなる危険性があり、体循環より後負荷が低くなる肺循環では、その検討が必要である。われわれは送血管の径を意図的に小さいサイズにすることでこの問題をクリアできることを事前のコンピュータシミュレーション、モック回路による in vitro 試験ならびに、急性動物実験にて確認したが、今回慢性実験でもそのことを確認するために、右心房脱血肺動脈送血の体外式右心バイパスを作製し、最長1ヶ月間の右心補助実験を2例施行した。

1. 体外式左心バイパス（3例）

左心バイパスでは、3例全例で実験予定期間満了の30日を達成した。剖検では3例とも血液ポンプ内にはインペラ、軸受け部にも全く血栓はなかった。また軸受け部に機械的接触による摺動痕は認められず、良好な抗血栓性と拍出性および耐久性が示された。3例とも脱血管周囲血栓（いわゆる Wedge thrombus）の形成が軽度認められたが、これは現在臨床で使用されている（拍動型）ニプロ VAS を用いた左心バイパス動物実験と同程度のものであり、十分臨床使用可能であると判断した。

2. 体外式右心バイパス（2例）

右心バイパスでは、1例は、脱血管の右心房内での血栓形成により流量が低下し17日間で終了したが、もう1例では1ヶ月間安定して駆動した。剖検では17日間で終了した例では、脱血管の右心房内部分で Wedge thrombus が認められ、これが管内流路を覆って流路狭窄となり流量低下を引き起こしていた。

D. 考察

今年度は、前年度までの動物試験で得られた結果より、主に送脱血管における最終形を確定させ、それらを用いたシステム全体の慢性動物評価実験を行った。

左心バイパスにおいては、前年度までに生じていた左心室内での Wedge thrombus による流量低下が見られなくなり、評価した3例全例で、目標の1ヶ月間補助を安定して達成できており、臨床試験に向かうためのシステム全体の最終形は今年度ではほぼ確定した。来年度には薬事承認申請にも使用できる前臨床試験データを得るべく、今回確定した最終形のシステムで信頼性保証下に左心バイパス慢性動物実験を行い、早期に企

業治験を開始する準備を整える。

右心バイパスにおいては脱血管の右心房内部分で Wedge thrombus が問題となったが、その原因としては、実験に用いた健康成ヤギの右心房が臨床で右心補助の対象となる心不全患者に比べて非常に小さいことが考えられる。前年度までに生じていた左心バイパスの時にもそうであったが、遠心ポンプで持続的に血液を吸引することにより、脱血管先端部での心房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る。臨床で同様の現象が生じるかを調べるには、臨床に近いようなサイズの心房で評価する必要がある、来年度には、成ヤギから仔ウシに実験動物を変更して評価する方針とした。

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全体の最終形を用いた動物実験評価（3例）を行った。また、臨床では右心バイパスにも使用される可能性があることを考慮して、右心での動物実験評価（2例）も行った。開発したシステムは、左心バイパスの全3例とも評価期間の1ヶ月間安定して駆動し得た。右心バイパスでは、1例は、脱血管の右心房内での血栓形成により流量が低下し17日間で終了したが、もう1例では1ヶ月間安定して駆動した。以上より、開発した左心バイパスシステムは前臨床試験にて、十分な性能を有することが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ECMO デバイスの現状と将来。巽 英介、26 (11・12)、1579-1586 2014

2. 学会発表

- 1) Development of the next-generation mechanical circulatory support systems at NCVC of Japan. Tatsumi E. Joint Cardiovascular Meeting in National Cerebral and Cardiovascular Center and Taiwan Community of Cardiologists (2) 2014 年 10月9日、吹田
- 2) 血液ポンプシステムを簡易に装着するための脱血管形状に関する検討。築谷朋典、戸田宏一、住倉博仁、武輪能明、巽 英介 日本機械学会第90期

流体工学講演会 2014 年 9 月 7-10 日 東京

- 3) 補助循環システム用動圧軸受式遠心血液ポンプの
in vitro 耐久性評価。住倉博仁、築谷朋典、大沼
健太郎、水野敏秀、武輪能明、巽 英介、日本機
械学会 2014 年 9 月 7-10 日、東京
- 4) 動圧軸受の使用による長期使用可能な血液ポンプ
の開発。築谷朋典、巽 英介、妙中義之、日本機
械学会 バイオフロンティア講演会 (25) 2014
年 10 月 3-4 日 鳥取
- 5) 非接触軸受による次世代型補助人工心臓の課題。
築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、巽 英介、妙中
義之、日本人工臓器学会大会 (52) 2014 年 10 月
17-19 日 札幌
- 6) 体外設置型左心補助システムのための遠心ポンプ
の開発。築谷朋典、住倉博仁、藤井 豊、水野敏
秀、武輪能明、巽 英介 日本機械学会バイオエ
ンジニアリング講演会 (27) 2015 年 1 月 9-10 日
札幌
- 7) 動圧浮上式超小型遠心ポンプを用いた体外設置型
左心補助システムの慢性動物実験評価。 岸本
諭、武輪能明、築谷朋典、水野敏秀、住倉博仁、
藤井 豊、大沼健太郎、東郷好美、伊達数馬、片
桐伸将、角田、幸秀、巽 英介 人工心臓と補助
循環懇話会学術集会 (43) 2015 年 2 月 20-21 日
熱海

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—

分担研究者 築谷朋典 国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 室長

分担研究者 巽 英介 国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 部長

分担研究者 妙中義之 国立循環器病研究センター研究所 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体外設置の循環補助システムとして応用するために必要となる機械的な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、システムが使用する期間として 60 日間の連続運転を行った。試験遂行に当たっては、GLP 準拠となるように試験回路、計測機器について校正等を実施し、計測記録を作成した。本試験によって、拍動流下における動圧軸受の安定性ならびに駆動装置の耐久性を実証することができた。また、より幅広い運転条件におけるシステムの安全性を実証するために、動圧軸受の弱点である低速運転時の機械的接触とそれに基づく血球破壊量について検討し、運転可能な加減回転数に関する閾値を設定するための資料を得ることが出来た。

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、製品化される最終システム構成を用いて GLP 準拠体制の下に想定使用期間の 2 倍の期間である 60 日間の連続運転を行うことにより耐久性試験を実施した。また、動圧軸受の弱点である低速運転の安定性を溶血試験により検討した。

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 に示す。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。これら計測機器についてはすべて校正証明書を取得し、実験回路についても、付属の圧力計・流量計を始めループでの校正を行った上で試験を開始した。

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、60 日間の耐久性試験を実施した。測定記録はすべて電子データとして保存し、さらに実験環境と共に作業日誌への記録を毎日実施した。

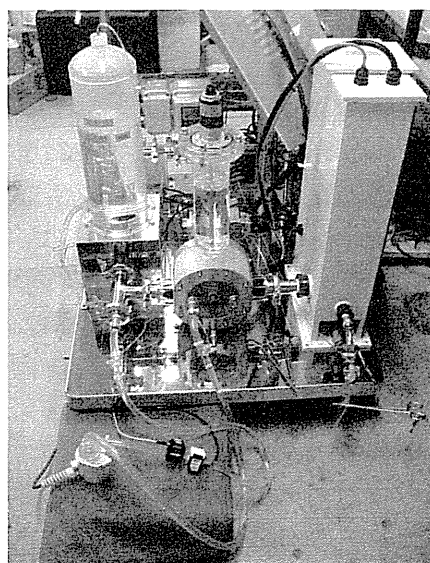


図 1 耐久性試験

2. 低速回転での溶血試験

1. 血液準備

ケージ内においてマスク麻酔を導入し右側臥位とする。頸動脈に脱血管を挿入し落差にて貯血バッグに脱血する。脱血した新鮮血に ACD-A 液を規定量の半量(血液 1L に対し 7.5mL) 加え、充填血液を作成する。

2. 供試ポンプ

遠心ポンプを 4 台 (同一形状)、対照として Rotaflow 遠心ポンプ(Maquet) 1 台を用いる。

3. 試験回路

試験回路は溶血試験用血液リザーバ (NCVC リザーバ, 平和物産) の 3/8 インチ用, ルアー付きストレートコネクタ, 血液ポンプから構成される。Fig.1 に実験に使用した回路全景を示す。構成部品を全て接続後、締結部は全てタイバンドによる脱落対策を行う。コネクタルアー部に三方活栓ならびに圧力トランスデューサ (TruWave, Edwards) を接続する。リザーバ上部より血液 500 mL を静かに注ぎ入れ回路内に充填させる。回路内の気泡を入念に除去し、超音波流量計プローブ (ME-9PXL, Transonic), 絞り抵抗を装着する。その後、恒温水槽内 (37℃) にリザーバを浸すように設置する。

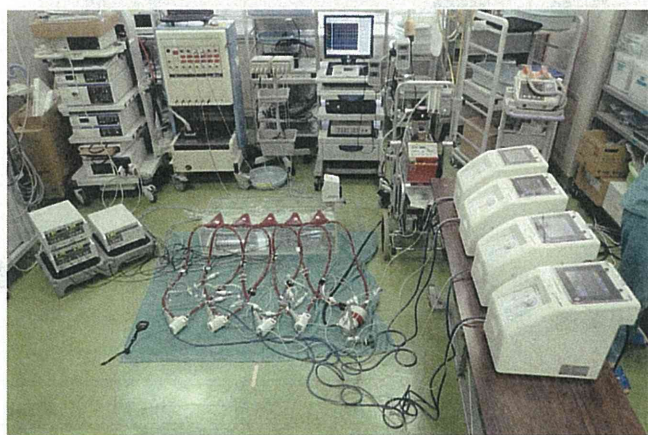


図 2 溶血試験回路

4. 運転と採血

ポンプ運転を開始し、遠心ポンプの回転数をそれぞれ 1500, 2000, 2500, 3000 rpm に設定し、各回路とも流量が所定流量 (実験 1: 1.0 L/min, 実験 2: 5.0 L/min) となるように絞り抵抗の開度を調節する。所定条件に達した後にポンプ

出口側圧力ポートから 2 mL の血液を採取する。その後、30 分経過毎に同様の手法にて 2 mL の血液を採取し、4 時間経過するまで運転を続ける。対照である Rotaflow については、本遠心ポンプの 3000 rpm の運転条件と同じ流量・揚程となるように回転数と抵抗を調節する。

5. 測定

採取した血液は遠心分離機 (ユニバーサル冷却遠心機 5930, クボタ) を用いて 10 分, 2000 G の条件にて血漿を分離し、スポイトにて血漿を 0.5-1.0 mL 採取し凍結保存する。血漿遊離ヘモグロビン濃度の測定は検査業者 (SRL) に依頼した。SRL では TMB (Tetramethylbenzidine) 法で遊離ヘモグロビン濃度を測定している。

研究結果

耐久性試験

60 日間の耐久性試験の結果を図 3 に示した。各プロットは 1 分間の平均値を示している。

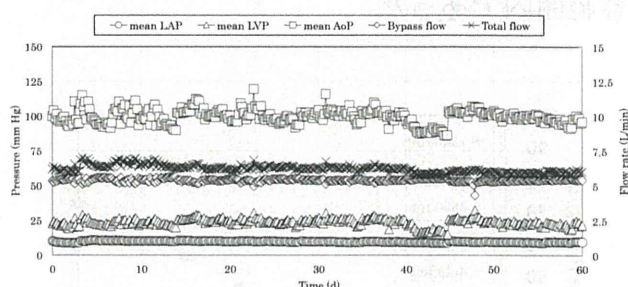


図 3 耐久性試験結果

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。

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、60 日間の安定した運転が可能であった。

低速回転時の溶血試験

実験 1 (ポンプ流量 : 1.0 L/min)

溶血試験に利用できる血液として約 3000

mL を得た。試験に使用した血液のヘマトクリットは 28 % であった。低速回転ではインペラとケーシングの機械的接触の可能性があるが、本実験の駆動中には全ての回転数でポンプの振動や異音を認めなかった。Fig.2 に血漿遊離ヘモグロビン濃度の時間経過を示す。血漿遊離ヘモグロビン濃度の変化を直線近似し、この近似直線上の 4 時間後の血漿遊離ヘモグロビン濃度を用いて算出した Normalized Index of Hemolysis の値を Table 1 に示す。NIH の算出は以下の式による。

$$NIH = \frac{\Delta \text{FreeHb} \times V}{Q \times t} \times \frac{100 - \text{Hct}}{100} \times 100$$

- ΔFreeHb 血漿ヘモグロビン濃度 (g/L)
- V 回路内血液体積 (L)
- Q ポンプ流量 (L/min)
- t 経過時間 (min)
- Hct ヘマトクリット (%)

1500 rpm の運転では顕著な溶血を起こしていた。2500, 3000 rpm の条件では、溶血量は許容範囲内であった。

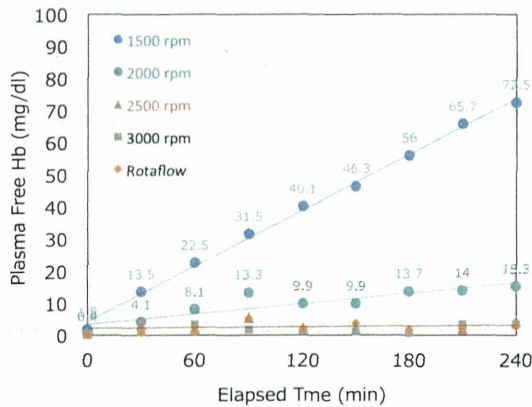


Fig.2 血漿遊離ヘモグロビン濃度の時間経過 (実験 1)

Table 1 4 時間経過後の溶血指数

rpm	1500	2000	2500	3000	Rota
N.I.H	0.1077	0.0239	0.0058	0.0042	0.0046

実験 2 (ポンプ流量 : 5.0 L/min)

当初予定していた 3/8 inch のチューブを用

いた回路では 1500, 2000 rpm で流量 5.0 L/min を確保できなかったために、急遽 1/2inch リザーバとチューブを用いた回路を作成した。変更した回路の血液充填量は同様の 500 mL である。この回路でも 1500 rpm での流量は最大 3.5 L/min であり 5.0 L/min の確保ができなかったが、そのまま実験を継続した。他の回転数では流量 5.0 L/min での運転が可能であった。溶血試験に利用できる血液として約 3000 mL を得た。試験に使用した血液のヘマトクリットは 25 % であった。Fig.2 に血漿遊離ヘモグロビン濃度の時間変化を示す。実験 1 同様に 1500rpm では顕著な溶血を示している。2500 rpm の溶血量が 2000 rpm の約三倍と高い値を示しているが、動圧軸受の安定性に差があったかどうかは不明である。血漿遊離ヘモグロビン濃度の変化を直線近似し、この近似直線上の 4 時間後の血漿遊離ヘモグロビン濃度を用いて算出した Normalized Index of Hemolysis の値を Table 2 に示す。1500 rpm 以外は許容範囲内の値であった。

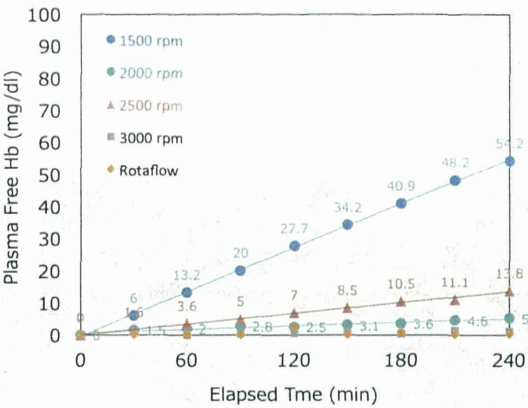


Fig.3 血漿遊離ヘモグロビン濃度の時間経過 (実験 2)

rpm	1500*	2000	2500	3000	Rota
N.I.H.	0.0171	0.0016	0.0042	0.0003	0.0002

*流量 3.5 L/min での値

結論

30 日間の連続運転が可能で左心補助循環システムの耐久性を実証するために、60 日間に亘る耐久性試験を行い、拍動を伴う運転条件下での動圧軸受の安定性、システムの耐久性に問題がないことを実証した。

また、低速でポンプ運転を行った際に発生する動圧軸受の不安定状態による生じると考えられる溶血については、安全を確保するために 3000rpm 以上の回転数が必要であることを示唆する結果を得た。

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 築谷朋典、巽英介、妙中義之、動圧軸受を応用した長期使用可能な血液ポンプの開発、日本機械学会バイオエンジニアリング部門バイオフロンティア講演会、鳥取、2014
2. 住倉博仁、築谷朋典、大沼健太郎、水野敏秀、武輪能明、巽英介、補助循環システム用動圧軸受式遠心ポンプの in vitro 耐久性評価、日本機械学会 2014 年度年次大会、東京、2014
3. 築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、巽英介、妙中義之、非接触軸受による次世代型補助人工心臓の課題、第 52 回日本人工臓器学会、札幌、2014
4. 築谷朋典、住倉博仁、藤井豊、水野敏秀、武輪能明、巽英介、妙中義之、体外設置型左心補助システムのための遠心ポンプの開発、第 27 回バイオエンジニアリング講演会、新潟、2015

5.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし