

201436005A

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）  
（委託業務題目）救急使用～安全な長期使用が可能な世界最小・最軽量・最高性能の  
次世代型心肺補助システムの開発・臨床応用と製品化・世界展開

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 巽 英介

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の研究委託事業（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））による委託業務として、国立循環器病研究センター（理事長 橋本信夫）が実施した平成26年度「救急使用～安全な長期使用が可能な世界最小・最軽量・最高性能の次世代型心肺補助システムの開発・臨床応用と製品化・世界展開」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
救急使用～安全な長期使用が可能な世界最小・最軽量・最高性能の次世代型 心肺補助システムの開発・臨床応用と製品化・世界展開	1
巽 英介	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 世界最小・最軽量・最高性能のポータブルECMOシステムの開発	8
巽 英介、妙中義之	
2. 優れた抗血栓性と長期耐久性をもつ動圧浮上遠心ポンプ使用ECMOシステムの 長期動物実験評価	10
市川 肇、武輪能明	
3. 長期ECMO回路接続用特殊金属コネクタシステムの開発	12
築谷朋典、水野敏秀	
III. 学会等発表実績	14
IV. 研究成果の刊行物・別刷	23

救急使用～安全な長期使用が可能な世界最小・最軽量・最高性能の  
次世代型心肺補助システムの開発・臨床応用と製品化・世界展開

業務主任者 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

本研究では、安全な緊急～長期間の呼吸循環補助を可能とする超小型の次世代型高機能ECMOシステムを開発・実用化する。目標システムは2分以内の迅速セットアップと1ヶ月の長期連続使用が可能で、優れた抗血栓性により抗凝固療法は最少化・不要化される。世界最小・最軽量のシステムで移動性・携帯性に優れ、電源や酸素供給のないスタンドアローン状態で3時間以上の連続使用が可能である。救命救急・集中治療室から一般病室、院外での装着・搬送も含めた広い領域で使用可能で、出血合併症例や中長期間の呼吸循環補助にも適用可能として、治療成績の大幅な向上を目指す。平成26年度の研究開始時期が当初見込みから約2ヶ月弱遅れて平成27年1月からとなったが、開発目標機器の最終試作は、予定通り本年度内の平成27年3月に完成した。システムには、我々がこれまでに開発してきた高耐久性PMPガス交換膜人工肺BioCube-NCVCおよび動圧浮上非接触回転型ディスク遠心ポンプBioFloat-NCVCを用い、全血液接触面には強力な抗血栓性を発現するT-NCVCヘパリンコーティングを施してヘパリン投与をほぼ不要化し、複数の独自基盤技術の集積により他の追随を許さない高性能システムを構築することができた。

分担研究者

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  
妙中義之 独立行政法人国立循環器病研究センター研究所副所長  
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  
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  
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  
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

A. 研究目的

従来治療では救命困難な重症呼吸循環不全の治療において、迅速に心肺補助を行って生命維持しつつ集中治療に繋ぐことができれば治療成績を大きく向上させ得る。人工肺と遠心ポンプを用いたECMO（PCPSも広義のECMOを含む）は唯一の機械的心肺補助手段で、近年は循環器領域のみならず救命救急領域や集中治療領域を中心に広がりを見せ、有用性が高まりつつある。しかしながら、従来システムは緊急対応性に乏しく、抗凝固剤であるヘパリンの持続投与を必要とし、使用期間も数日程度に限られている。本研究では、これら現行ECMOの問題点を解決した超小型の次世代型高機能ECMOシステムの開発・実用化を行う。

世界で最初に高耐久性PMPガス交換膜を使用したBioCube-NCVC人工肺、そして世界初かつ唯一の動圧浮上非接触回転型ディスク遠心ポンプBioFloat-NCVCを用い（ともに我々が開発）、全血液接触面には画期的な抗血栓性をもつT-NCVCコーティング（独自技術）を施し、抗凝固療法の最少化～不要化を実現する。パッケージ化専用回路ユニットを専用ドライバに装填して即座に使用できるシス

テムとし、救急時の迅速使用～1ヶ月の長期使用を可能とする。世界最小・最軽量で移動性・携帯性に優れ、電源や酸素供給のないスタンドアローン状態で3時間以上の連続使用を可能とする。救命救急・集中治療室から一般病室、院外装着・搬送も含めた広い領域で使用可能とし、出血合併例や中長期の呼吸補助、肺/心肺移植へのブリッジ等への適応拡大も目指す。さらに人工呼吸器を使わずにECMOで呼吸維持を行い、lung restを保って回復を促進する新たな治療法への展開も考えられる。ポータブルECMOとしてはCardioHelpというドイツ製システムが製品化され、欧米を中心に使用数が増加しつつある。しかしながら酸素ポンプを含めず10kg以上と未だ小型軽量とは言い難く、またヘパリン持続投与が必須で長期使用実績にも乏しい。一方、本システムは3時間駆動可能なバッテリー込みで約5kgと超小型軽量で、予備動物実験ではコンスタントに1ヶ月以上のヘパリンフリー駆動を達成しており、性能・サイズとも圧倒しており十分な競争力を有する。

本研究は、我々が進めてきた人工心臓システムの開発に起源する。最近の世界心肺移植学会の検討で、人工心臓では送脱血管や駆動ラインの出口部感染の合併が予後を大きく左右することが明らかとなった（Deng MC, 2005）。我々はこれを早期から認識して2002年からスキンボタンの研究に着手し、ブリヂストン社との共同研究によって創部管理を一切行わずに長期間維持し得る試作デバイスの開発に成功した。本研究では、この技術シーズを発展させて様々な皮膚貫通型医療機器やストーマ支持デバイスを開発する。研究期間内に各種スキンボタンの最終試作を完成させ、研究協力企業によってその後の臨床治験・製品化を進める。

B. 研究方法

全体計画では下記の①～⑥について、国立循環器病研究センターと協力企業・臨床施設が密接な連携下に研究開発・実用化を進める。早期探索的臨床試

験拠点整備事業のもとで構築されたARO機能を活用して、リスクマネジメント・QMS管理（平成27年度中に、公的機関では初となる医療機器研究開発IS013485を取得予定）・医師主導臨床治験（企業治験もあり得る）を行う。平成27年度前半までに①～③を完了し、同年後半以降④～⑥を進める。平成26年度は①を進め、ほぼ予定通り遂行することが出来た。最終試作は、平成27年3月（本研究年度内）に完成させることができた。

① スタンドアローンで駆動可能な緊急～長期間使用可能な超小型ECMOシステムの改良・最終試作

1) システムの基本構築（巽・武輪・市川）

ディスプレイユニットとドライブユニットが一体化した超小型ECMOシステムを構築する。BioCube-NCVC人工肺、BioFloat-NCVC遠心ポンプ、T-NCVCへパリンコーティングを主要要素とするコンパクトにオールインワン化されたECMO回路は、装置にカセット化ディスプレイユニットとして組み込まれる。急速充填ユニットで2分以内のセットアップを可能とする。

2) 集積化及び小型軽量化（武輪・築谷）

サイズは50×50×20cm以下、重量は5kg以下（酸素ポンプ込で8kg以下）を目指してパッケージ化を進め、救急車やヘリコプターでの搬送や往診先・救助現場などでの適用が可能な優れた移動性・携帯性を達成する。単独操作者によるポータブル使用を可能とする。

② 最終試作システムのin vitroおよびin vivo評価

1) 模擬循環回路試験及び急性動物実験による基本性能評価（武輪・築谷・水野）

駆出性能・ガス交換性能について、模擬循環回路および急性動物実験による評価を進める。

2) 国循環型耐久試験装置による長期耐久性評価（築谷）  
耐久試験装置LabHeart-NCVCを用いて30日間の耐久性試験を行う。Weibullモデルに基づき8システムで80%reliability (80%confidence level)を得る。2台は期間を3ヶ月まで延長し、さらに十分な耐久性を確認する。

3) 慢性動物実験による評価と改良（巽・武輪・水野）

慢性動物実験で長期in vivo評価を進める（実験予定数：5例）。抗凝固療法非施行下で30日間の安全な連続使用を達成する。

4) システムの使用感・操作性等の評価（巽・市川）

医師、臨床工学技師、看護師らの使用感・操作性に関する評価、救急現場、院外搬送等の様々な使用環境を想定して開発を進める。

③ GLP試験・各種安全性試験（水野・築谷）

システム全体に関してGLP試験を含む各種安全性試験（物理化学的安定性、電氣的・機械的安全性等）を行うとともに、薬事承認用データを蓄積する。

④ 施設IRB承認下での医師主導臨床治験（市川・巽・妙中）

倫理面に十分配慮を払いつつ、IRBの承認下で、ICH-GCP準拠での医師主導臨床治験（3例を予定）を進める。臨床試験の成績を解析し、安全性・Human Factor等の向上を計り、必要に応じて改良を行う。

⑤ 製品化戦略・知財管理・薬事承認・保健償還戦略の検討（巽・妙中）

革新的医薬品医療機器再生医療製品実用化促進事業におけるPMDAとの人材交流・意見交換を活用し、効率的な製品化準備を行う。また、同事業で進めている次世代ECMOシステム評価ガイドラインに合致する新規医療機器としての承認を目指す。

⑥ 製造販売・臨床応用推進・国際戦略・海外展開（巽・妙中・市川）

製造販売後、連携臨床施設での臨床応用を進める。国立循環器病研究センターおよび連携施設の医師・研究者が国際的な学術人脈を通じて働きかけ、我が国発の最先端医療機器のグローバル展開を後押しする方針で協力し、世界展開を進める。

（倫理面への配慮）

本研究では、動物実験にあたっては各研究者が所属する施設における実験動物福祉担当の委員会の規程を遵守し、動物実験の倫理性を尊重する。また患者データを用いる場合および臨床応用を行う場合には、施設の倫理委員会および臨床研究審査委員会（医師主導治験の場合は治験審査委員会）の規定を遵守し、必要に応じてその答申を求めることとする。研究対象患者の人権の保護を最優先とし、対象患者に対しては、本研究の対象となることにより危険の増大その他の不利益が生じないことを十分に説明し、承諾を得るものとする。本年は、動物実験の実施にあたり国立循環器病研究センター実験動物福祉小委員会の規程を遵守した上で施行した。

C. 研究結果および考案

1) 開発・製品化戦略検討

PMDAとの人材交流・意見交換を革新的医薬品医療機器再生医療製品実用化促進事業を活用して本デバイスにも適用し、開発・製品化戦略の検討を行った。その結果、基本的にシステムとして評価することで、現状の6時間以内の使用に限定して認可されている人工心肺用回路のパーツ毎の認可とは本質的に異なる、6時間以上の使用が可能な「ECMOシステム」としての承認を得ることを基本的戦略とすることが決定した。共同研究企業との開発会議は2～4週間毎に開き、本研究での開発デバイスを支援シーズの一つとする早期探索的臨床試験拠点整備事業および革新的医薬品医療機器再生医療製品実用化促進事業の推進会議は毎週1回開催して議論を行った。

2) システムの改良・最終試作（システムの基本構築、集積化及び小型軽量化）

ディスプレイユニットとドライブユニットが一体化した超小型ECMOシステムを構築した。BioCube-NCVC人工肺、BioFloat-NCVC遠心ポンプ、T-NCVCへパリンコーティングを主要要素とするコンパクトにオールインワン化されたECMO回路は、駆動装置にカセット化ディスプレイユニットとして組み込まれる。また、急速充填ユニットで2分以内のセットアップが可能であり、実証実験でそれを確認した。一方、長期使用に際して血栓形成の好発部位、あるいはディスコネクタのリスクが問題となるコネクタ（従来のECMOではプラスチック製のコネクタとタイバンドを用いている）に関しては、コネクタ部分の段差を極力なくし、かつディスコネクタが起こらない特殊構造の金属コネクタを開発し、本ECMO回路に組み込んだ。

ドライブユニットについては、ポンプ駆動モーターやセンサ等の関連機器を統合し、筐体へのセンサ埋め込みやインターフェースの効率的な配置、状態のモニターや管理サポートに有用なタッチパネルディスプレイの搭載、これら要素機器の制御機構のリンクや電力供給源の共有化を図ることで、コンパクトに一体化されたドライブユニットとして設計・試作した。その結果、最終試作は酸素ポンプアタッチメントを外した状態で、サイズが29×20×26cm、重

量が6.6kg、酸素ボンベアタッチメントを付けた状態で内蔵バッテリーで60分間の完全なスタンドアロン状態でのECMOを行うことが可能である。液晶ディスプレイは4.3型カラーのタッチパネルディスプレイ、センサ類は圧センサ×4、温度センサ×3、流量計×2、バブルディテクタ×1、酸素飽和度モニタ×2で、ドライブユニット内に専用にカスタマイズして組んでいる。このように、ディスプレイユニットとドライブユニットおよびガスボンベユニットをコンパクトに一体化することにより、ポータブル使用が可能なサイズ・重量で、かつ優れた長期耐久性と抗血栓性、高い安全性と操作性も兼ね備える、院内外の救命救急から慢性時の長期連続使用も可能な臨床的有用性が極めて高い超小型心肺補助システムとすることができた。

3) 最終試作のin vitro/ in vivo評価 (基本性能、長期耐久性、慢性動物実験、使用感・操作性等評価)

ドライブユニット完成前の検討として、BioCube-NCVC人工肺、BioFloat-NCVC遠心ポンプ、T-NCVCヘパリンコーティングを主要要素とするECMO回路に対して、模擬循環回路試験及び急性動物実験による基本性能評価を行った。その結果、成人用ECMOシステムとして十分な駆出性能およびガス交換性能を有していることを確認した。長期耐久性に関しては、耐久試験装置LabHeart-NCVCを用いて30日間の耐久性試験を行うための条件設定等の準備を進めた。最終試作ドライブユニットが完成後、長期動物試験との兼ね合いを見つつ可及的早期に耐久性試験を開始する予定である。

一方、慢性動物実験に関しては、やはり最終試作ドライブユニットが未完成であったため、BioCube-NCVC人工肺、BioFloat-NCVC遠心ポンプ、T-NCVCヘパリンコーティングを主要要素とするECMO回路を用いて、成山羊4頭に対して30日間をエンドポイントとする長期ECMOを実施した。その結果、全4例においてデバイス交換なく心肺補助を維持し得、1例で事故により21日に実験を終了したが、他の3例ではいずれも30日間の心肺補助を完了し得た。全ての例で、外科的カニューレ装着時以外は実験期間中を通じてヘパリンを含め一切抗凝固療法を実施せず、ACTは常に150秒以下の正常範囲にあったが、全例において回路内に血栓形成は観察されず、溶血や末梢臓器の機能・組織像にも変化を認めなかった。これらより、開発したECMO回路の極めて優れたin vivo性能が示された。

ドライブユニットの使用感・操作性等評価に関しては、最終試作に関しては実施し得ていないが、その一代前の試作に対しては医師、臨床工学技士の意見を聴取し、とくにディスプレイの配置や大きさ、パネルの操作性やアラームの機能・音の特性、停電時や故障時のポンプの手回し機構、センサ類の管理上ニーズ等についての意見を集約して、最終試作への改良のための仕様決定に反映させた。

4) 各種安全性試験

現在、システム全体に関して実施可能な各種安全性試験 (物理化学的安定性、電氣的・機械的安全性等) を開始する準備を進めている。

26年度の実施は予定されていなかった。

D. 考案

本研究開発の有する意義として、急性重症例への迅速適用、出血合併例へのヘパリンフリー使用、院外装着・搬送使用、慢性呼吸不全増悪期の中長期使

用、肺/心肺移植へのブリッジ等への適応拡大に加えて、挿管・陽圧呼吸管理を行わずにECMOで呼吸維持しlung restを保って回復を促進する新たな治療法への進展の可能性など、臨床的意義は大きい。また、重症ARDSを合併する高致死率ウィルス感染症 (SARS、MERS、H7N9等) のパンデミック到来に対して、強力な最終治療手段を提供する。日本再興戦略で求められている国際水準の医師主導治験を遂行し、さらに革新的医療機器創出の国際展開成功例とすることで、医療機器産業の活性化や年間6000億円超の治療系機器輸入超過の緩和など、新成長戦略の目標の1つである医療産業振興へも大きく貢献することができる。

また、本研究開発に関連して、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業のもとで策定した中長期ECMO評価ガイドライン案は、平成27年1月に厚生労働省に提出を完了し、本事業の非臨床および臨床試験はそのガイドライン案に準じて進める予定である。さらに、アカデミアとして本邦初の研究開発ISO13485の取得準備も順調に進んでおり、27年度前半中にも取得できる見込みとなった。本事業の研究開発過程にもISO13485を適用することで、臨床試験、薬事承認、製品化のプロセス全体の迅速化に繋がることが大きく期待できる状況となった。

E. 結論

平成26年度の研究開始時期について、申請当初は平成26年11月中と想定していたが、予算執行時期の関係で当初見込みから約2ヶ月弱の遅れが生じた。研究開発速度の加速によって計画の遅れは相当程度回復したが、開発目標機器の最終試作は当初予定より約1ヶ月遅れて平成27年3月に完成させることができた。今後研究開発のさらなる加速に務めることで、平成27年度当初予定の前半中の非臨床試験の完了、および後半の臨床試験開始を達成することが可能であると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Eng Med Biol Soc 2014; 4483-4486
- 2) 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 Eng Med Biol Soc 2014; 290-293
- 3) 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: 135-141
- 4) 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 Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148: 698-70
- 5) Horiguchi H, Tsukiya T, Nomoto T, Takemika T, Tsujimoto Y. Study on development of

- two-stage centrifugal blood pump for cardiopulmonary support system. *Int J Fluid Machinery and Systems* 2014; 7: 142-150
- 6) 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, DOI: 10.1007/s10047-014-0811-z
  - 7) 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, DOI: 10.1007/s10047-014-0810-0
  - 8) 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, DOI: 10.1093/ejcts/ezu364
  - 9) 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: 1-12
  - 10) 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: 35-39
  - 11) Sawa Y, Matsuda K, Tatsumi E, Tsukiya T, Matsumiya G, Abe T, Fukunaga K, Kishida A, Kokubo K, Masuzawa T, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Nishinaka T, Okamoto E, Tokunaga S, Tomo T, Yagi Y, Yamaoka T. *Journal of Artificial Organs* 2014: the year in review. *J Artif Organs* 2015; 18: 1-7
  - 12) Kusajima K, Hoashi T, Kagisaki K, Yoshida K, Nishigaki T, Hayashi T, Ichikawa H: Clinical experience of more than 2 months usage of extracorporeal membrane oxygenation (Endumo((R))4000) without circuit exchange. *J Artif Organs* 2014, 17: 99-10
  - 13) 巽 英介. ECMOデバイスの現状と将来. *救急・集中治療* 2014; 26: 1579-1586
  - 14) 水野敏秀. 人工心臓(基礎). *人工臓器* 2014; 43: 154-156
  - 15) 住倉博仁、大沼健太郎、本間章彦、妙中義之、武輪能明、築谷朋典、水野敏秀、向林 宏、小嶋孝一、巽 英介. 耐久性試験装置(ラボハートNCVC)の開発とその応用例. *循環器病研究の進歩* 2014; 35: 52-59
  - 16) 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: 96-101
  - 17) 築谷朋典. 遠心型ポンプと軸流型ポンプ. *人工臓器* 2014; 43: 61-65
  - 18) 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; in press
2. 学会発表
    - 1) Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, Tatsumi E. Development of new leukocyte removal column aimed at suppression of the inflammatory response during cardiopulmonary bypass -Biological evaluation in a rat model-. The annual Meeting of the PSJ (92) / The Annual Meeting of the JAA (120), 2015, 3.21-23, Kobe
    - 2) Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tajikawa T, Tanaka T, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of successful implantation of a novel autologous valve substitute(biovalve) with transcatheter technique. *American Heart Association Scientific Sessions* 2014, 2014, 11.15-19, Chicago
    - 3) Date K, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E. Control of left ventricular load and pulsatility by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in chronic awake phase. *American Heart Association Scientific Sessions* 2014, 2014, 11.15-19, Chicago
    - 4) Tatsumi E. Development of the next-generation mechanical circulatory support systems at NCVC of Japan. *Joint Cardiovascular Meeting in National Cerebral and Cardiovascular Center and Taiwan Community of Cardiologists* (2), 2014, 10.9, 吹田市
    - 5) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y. Design modification of the axial flow pump with hydrodynamically levitated impeller. *Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps* (22), 2014, 9.25-27, San Francisco
    - 6) Osa M, Masuzawa T, Omori N, Tatsumi E. A magnetically levitated rotary centrifugal pump for pediatric ventricular assist device. *Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps* (22), 2014, 9.25-27, San Francisco
    - 7) Nishida M, Kosaka R, Maruyama O, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y. A new durability test apparatus for pediatric ventricular assist device under pulsatile flow. *Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps* (22), 2014, 9.25-27, San Francisco
    - 8) Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Nishinaka T, Yamazaki K, Tatsumi E. Preclinical animal study of titanium meshed inflow cannula for the SUNMEDICAL EVAHEART in National cerebral and cardiovascular research center. *Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps* (22), 2014, 9.25-27, San Francisco
    - 9) Date K, Nishimura T, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. What is the optical difference of the change in the rota

- tional speed with a rotary LVAD by a native heart load control system?. Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22), 2014, 9.25-27, San Francisco
- 10) Maruyama O, Kosaka R, Nishida M, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y. In vitro thrombosis resulting from shear rate and blood coagulability. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 11) Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E. In vitro evaluation of a novel autologous biovalve with a stent for pulmonary valve. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 12) Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Katano K, Kojima K, Mu kaibayashi H, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of a compact drive unit with high controllability for a pneumatic total artificial heart system. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 13) Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tanaka T, Tatsumi E. Development of a novel autologous heart valve (biovalve stent) for transcatheter implantation. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 14) Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date K, Sumikura H, Nishimura M, Tatsumi E. Pilot study of biovalve with stent as surgical aortic valve replacement in a goat model. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 15) Date K, Nishimura T, Takewa Y, Kishimoto S, Ono M, Tatsumi E. The comparison between synchronization and non-synchronization with cardiac beat under the pulsatile mode with a rotary LVAD by a native heart load control system. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 16) Nakada H, Akagawa E, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. Establishment of the guideline for innovative medical devices: collaboration with academia, clinicians, industry and regulatory agency. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 17) Katagiri N, Tatsumi E, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Kuzukami Y, Taenaka Y. A long-term durability and anti-thrombogenicity for a novel ECMO system consisting of a Bio cube oxygenator and sfothline-coated Rotaflo pump. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 18) Akagawa E, Tatsumi E, Nakada H, Ootou K, Hasegawa S, Taenaka Y. Development and implementation of evaluation tool for intellectual properties created in the study of medical devices. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 19) Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, Tatsumi E. The effect of blood contact surface area reduction during cardiopulmonary bypass in a rat model. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 20) Togo K, Takewa Y, Miyamoto Y, Tatsumi E. Practical technique of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for effective oxygenation and carbon dioxide removal. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome
  - 21) Kagisaki K, Nishigaki T, Yoshida K, Hayashi T, Ichikawa H. Efficacy of new pediatric extra-corporeal life support system (Endumo 2000) for postoperative management after Norwood operation. International Congress of The European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (63), 2014, 4.24-27, Nice
  - 22) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 妙中義之. 動圧軸受を用いた軸流ポンプ型補助人工心臓の形状に関する検討. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
  - 23) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 岸本 諭, 内藤敬嗣, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介. 成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルの使用経験. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
  - 24) 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. 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. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
  - 25) 内藤敬嗣, 西村 隆, 武輪能明, 岸本 諭, 伊達数馬, 梅木昭秀, 安藤政彦, 小野 稔, 巽 英介. 定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数制御システムが僧帽弁閉鎖不全症に及ぼす影響. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
  - 26) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介. 成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルを用いたsingle cannulation VVECMOにおける酸素化効率のin vivo評価. 日本集中治療学会学術集会 (42), 2015, 2.9-11, 東京都港区
  - 27) 藤井 豊, 白井幹康, 武輪能明, 巽 英介. 体外循環中の炎症反応抑制を目指した白血球除去カラムの開発—ラット補助循環モデルを用いた検討—. 日本集中治療学会学術集会 (42), 2015, 2.9-11, 東京都港区
  - 28) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介. 成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルの in vivo における性能評価. 日本経皮的心肺補助 (PCPS) 研究会 (25),



- 2015, 2.11, 東京都港区
- 29) 長 真啓, 増澤 徹, 大森直樹, 巽 英介  
乳幼児, 小児用補助人工心臓のための磁気浮上モータの小型化. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2.20-21, 2015, 熱海市
- 30) 小阪 亮, 西田正浩, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之. 動圧浮上型軸流式補助人工心臓の耐久性試験モニタリングシステムの開発. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
- 31) 西田正浩, 小阪 亮, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之. 小柄患者用補助人工心臓の拍動流を発生させる耐久性試験装置の開発. 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43), 2015, 2.20-21, 熱海市
- 32) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介. 成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルのサイズの違いによる生体への影響と酸素化評価. 日本集中治療医学会中国四国地方会 (32), 2015, 1.17, 徳島市
- 33) 築谷朋典, 住倉博仁, 藤井 豊, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介. 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. 日本機械学会バイオエンジニアリング講演会 (27), 2015, 1.9-10, 新潟市
- 34) 西田正浩, 小阪 亮, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之. 拍動流を生じる小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置. 日本機械学会バイオエンジニアリング講演会 (27), 2015, 1.9-10, 新潟市
- 35) 築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之. 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. 日本機械学会バイオフロンティア講演会 (25), 2014, 10.3-4, 鳥取市
- 36) 西田正浩, 小阪 亮, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之. 拍動流下における小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置の開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 37) 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. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 38) 片桐伸将, 巽 英介, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 妙中義之. 長期ECMO後の膜型人工肺内血栓付着状態の評価に関する検討. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 39) 伊達数馬, 西村 隆, 武輪能明, 岸本 諭, 荒川 衛, 岸本祐一郎, 梅木昭秀, 安藤政彦, 水野敏秀, 築谷朋典, 小野 稔, 巽 英介. 定常流型左室補助人工心臓に併用する自己心拍同期回転数制御システムが術後慢性期に心拍数に及ぼす影響. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 40) 水野敏秀, 稲垣悦子, 中野 敦, 船山麻理菜, 岩田倫明, 築谷朋典, 武輪能明, 巽 英介, 北風政史. 国立循環器病研究センターにおける医療機器開発時の非臨床試験に対する信頼性保証動物試験体制の構築. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 41) 中田はる佳, 赤川英毅, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介. 革新的医療機器開発のためのガイドライン策定に向けて一産官学連携による取り組み. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 42) 齋藤友宏, 戸田宏一, 三隈裕輔, 武輪能明, 片桐伸将, 大沼健太郎, 住倉博仁, 藤井 豊, 角田幸秀, 花田 繁, 水野敏秀, 築谷朋典, 巽 英介. 左心補助人工心臓装着後の右心不全に対する心房内シャントの有用性. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 43) 藤井 豊, 白井幹康, 武輪能明, 巽 英介. 補助循環中の高酸素管理が生体に及ぼす影響—小動物補助循環モデルを用いた検討—. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 44) 長 真啓, 増澤 徹, 大森直樹, 巽 英介. 5軸制御磁気浮上モータを用いた乳幼児, 小児用補助人工心臓の開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 45) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介. Avalon Elite ダブルルーメンカテーテルを用いた V-V ECMO における酸素化効率の in vivo 検討. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 46) 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 向林 宏, 片野一夫, 小嶋孝一, 妙中義之, 巽 英介. 体外設置式補助人工心臓用小型ポータブル駆動装置の開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 47) 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 妙中義之, 片野一夫, 小嶋孝一, 向林 宏, 巽 英介. 体外設置式補助人工心臓用モニタリングシステムの開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 48) 赤川英毅, 巽 英介, 大藤康一郎, 長谷川周平, 中田はる佳, 岩田倫明, 妙中義之. アカデミアからみた医療機器開発での課題とアプローチ事例—知的財産への評価指標を用いた公的機関の承継プロセスへの実装—. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 49) 荒川 衛. 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. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市
- 50) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 妙中義之. 動圧浮上型軸流ポンプを用いた補助人工心臓システムの開発. 日本定常流ポンプ研究会2014, 2014, 10.17, 札幌市
- 51) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 妙中義之. 小柄患者用補助人工心臓の開発. 日本機械学会2014年度年次大会, 2014, 9.7-10, 東京都足立区

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 商標登録

- 1) 「ECLS PORTER」商標登録第5533173号
- 2) 「ECMO PORTER」商標登録第5533172号

### 2. 意匠登録

- 3) 「人工心肺用移動架台(①本意匠出願) 意匠登録第1398654号
- 4) 「人工心肺用移動架台(②関連出願); 車輪が狭くなっている意匠」特開: 2007-068921
- 5) 「人工心肺用移動架台(③関連出願); ボンベが横

になっている意匠)特願：2005-262433

- 6) 「人工血管及びその製造方法」特開：2007-229124
- 7) 「人工心肺用移動架台(④部分出願)；ポール等を除く架台部分のみの意匠」意匠登録第1398655号
- 8) 「人工心肺用移動架台(⑤ ④の部分出願の関連出願)；ポール等を除く架台部分のみの意匠」意匠登録第1398886号
- 9) 「血液ポンプ駆動制御器」意匠登録第1487605号
- 10) 「血液ポンプ駆動制御器」意匠登録第1488963号
- 11) 「血液ポンプ駆動制御器」意匠登録第1488964号
- 12) 「血液ポンプ駆動制御器」意匠登録第1488965号

### 3. 実用新案

- 13) 「血液補助循環装置およびこれに組み込み可能な清潔トレイパック」登録実用新案第3157398号

### 4. 特許

- 14) 「脱血管および補助人工心臓」特開2012-213517
- 15) 「遠心式血液ポンプ」特許第5412090号
- 16) 「抗血栓性コーティング剤及び医療用具」特開：2012-029833
- 17) 「抗血栓性コーティング剤及び医療用具」特開：2012-029834
- 18) 「心機能シミュレータ」特許第5256551号，国際出願（国際出願番号PCT/JP2011/064706）
- 19) 「送脱血用管状体」特開：2010-279490
- 20) 「カニューレ」特開：2008-279188
- 21) 「人工ポンプ駆動装置」特開2006-346440
- 22) 「膜型人工肺」特開：2001-276215

## 世界最小・最軽量・最高性能のポータブルECMOシステムの開発

分担研究者 異 英介 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部部长  
妙中義之 国立循環器病研究センター研究所副所長

世界初の高耐久性PMPガス交換膜使用人工肺BioCube-NCVC、そして世界初かつ唯一の動圧浮上非接触回転型ディスポ遠心ポンプBioFloat-NCVCをコアパーツとし、全血液接触面には画期的な抗血栓性をもつT-NCVCコーティングを施して抗凝固療法の最少化～不要化を実現し、さらにパッケージ化専用回路ユニットを専用ドライブに装填して即座に使用できるシステムとして、救急時の迅速使用から1ヶ月の長期使用まで広範囲の使用を可能とする、世界最小・最軽量・最高性能で、移動性・携帯性に優れ、電源や酸素供給のないスタンドアロン状態で1時間以上の連続使用を可能なECMOシステムの研究開発を進めた。センサ機器をコンパクトに一体化した試作システムは、超小型サイズ（W290.0 x D205.0 x H405.0 mm）かつ軽量（8.9 kg：酸素ポンベ含む）でありながら、優れた長期耐久性と抗血栓性、高い安全性と操作性も兼ね備えていた。また、90秒で充填が可能であり、優れた緊急対応性もを確認した。

### A. 研究目的

重症呼吸／循環不全症例の救命に用いられる心肺補助システムは、関連機器のサイズ、数量、操作性等の面から、救命救急時や長期使用時の院内外搬送が容易ではなく、長期耐久性にも乏しいために数日内に高頻度の交換を要している。これらの問題を解決すべく、長期耐久性に優れた人工肺や遠心血液ポンプから成る血液回路、駆動装置および各種センサ機器をコンパクトに一体化したポータブル使用が可能な超小型心肺補助システムの開発を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

ポンプ駆動装置やセンサ等の関連機器を統合し、筐体へのセンサ埋め込みやインターフェースの効率的な配置、状態のモニターや管理サポートに有用なタッチパネルディスプレイの搭載、これら要素機器の制御機構のリンクや電力供給源の共有化を図ることで、コンパクトに一体化されたドライブユニットとして設計・試作した。

血液回路に関しては、既に製品化を達成し、長期使用の実績を有する小型人工肺（BIOCUBE™ シリーズ、中空糸膜型肺）や抗血栓性表面処理技術（T-NCVC®、ヘパリンコーティング）と、新規開発した動圧浮上方式により接触回転しない小型遠心ポンプを採用したディスポーザブルのホールインワン心肺補助回路を設計・試作した。また、専用回路であることを活かして、ドライブユニットのセンサに合わせた測定ポートや埋め込みプローブの配置、回路チューブの部分的な補強、血栓好発部位となる流路段差を抑制した金属コネクタの採用、専用ホルダの一体化も図った。

流量ダイヤル付小型酸素ポンベの搭載を可能とするホルダを設計・試作した。これにより、ディスポーザブル回路とドライブユニットおよびガスポンベユニットの一体化を図った。

### C. 研究結果および考察

設計に基づき試作したポータブルECMOシステムを図1に示した。ポンプ駆動モータやセンサ等の関連機器を統合し、筐体へのセンサ埋め込みやインターフェースの効率的な配置、状態のモニターや管理サポートに有用なタッチパネルディスプレイの搭載、これら要素機器の制御機構のリンクや電力供給源の共有化を図ることで、コンパクトに一体化されたドライブユニットとして設計・試作した。その結果、最終試作は酸素ポンベアタッチメントを外した状態で、サイズが29×20×26cm、重量が6.6kg、酸素ポンベアタッチメントを付けた状態で内蔵バッテリーで60分間の完全なスタンドアロン状態でのECMOを行うことが可能となった。液晶ディスプレイは、4.3型カラーのタッチパネルディスプレイ、セ

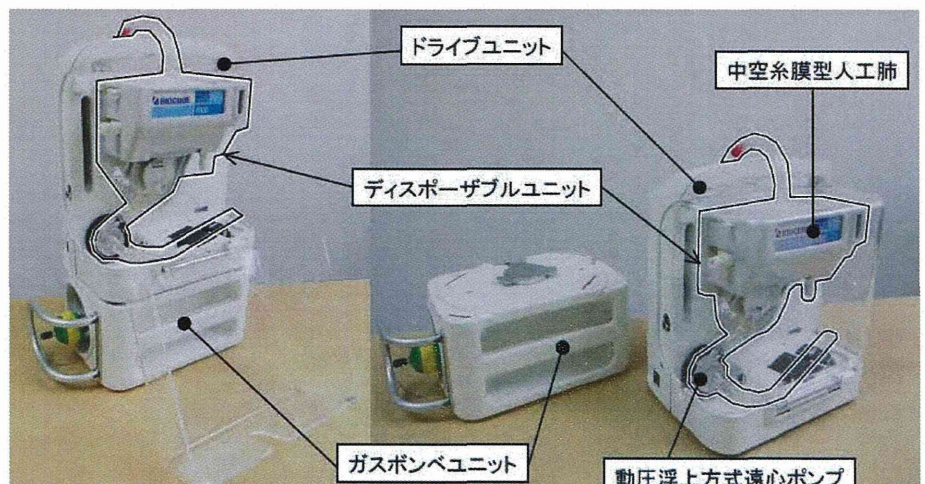


図1 試作ポータブルECMOシステムの外観

表1 試作したドライブユニットの仕様概要

筐体サイズ	横幅290 mm×奥行205 mm×高さ260 mm (酸素ポンベユニット無し) 横幅290 mm×奥行205 mm×高さ405 mm (酸素ポンベユニット有り)
重量	6.6 kg (酸素ポンベ無し) 8.8 kg (酸素ポンベ有り)
バッテリー	60分
電源	100~240[V]
データ出力	USB
タッチパネルディスプレイ	4.3型液晶パネル(アラーム設定機能含む)
センサ	圧力センサー×4, 温度センサー×3, 流量計×2, バブルディテクター×1, 酸素飽和度モニター×2

ンサ類は圧センサ×4、温度センサ×3、流量計×2、バブルディテクター×1、酸素飽和度モニター×2で、ドライブユニット内に専用にカスタマイズして組込んでいる。このように、ディスプレイユニットとドライブユニットおよびガスポンベユニットをコンパクトに一体化することにより、ポータブル使用が可能なサイズ・重量で、かつ優れた長期耐久性と抗血栓性、高い安全性と操作性も兼ね備える、院内外の救命救急から慢性時の長期連続使用も可能な臨床的有用性が極めて高い超小型心肺補助システムとすることができた(図2)。

駆動装置、計測機器群、タッチパネルディスプレイおよびバッテリー等を統合した試作ドライブユニットの仕様を表1に示した。ECMO管理に有用な計測機器群を、ドライブユニット専用にカスタマイズして組み込み、各種センサのインターフェースをコンパクトに配置することで、センサ接続が簡易になり、通常露出する配線に伴うリスクも軽減され、安全性と操作性の向上を図ることが可能であった。タッチパネルディスプレイは、階層構造の表示画面を有し、調節値、センサ測定値や波形等の表示が可能であった。調節値やセンサ測定値等に対するアラームのon/off等、各種設定操作が可能であった。

専用のオールインワン回路として設計したディスプレイユニットは、構成部材のプレコネクトによる耐久性、抗血栓性および準備迅速性の向上、屈曲や引張りの負荷が予測される管路部分に対する外骨格補強による耐久性の向上、片手操作による装脱着が容易な人工肺一体ホルダや遠心ポンプのアタッチメントによる準備および交換時の操作性の向上、全血液接触面に対するT-NCVCコーティングによる抗血栓性付与、回路内の血



図2 片手で容易に持ち運びすることが可能

流停滞部位を抑制して、抗血栓性を損ねることなくセンサ用ポートや埋め込みプローブの配置を実現した(図3)。

操作性を追求したデザインにより、30秒以内にディスプレイユニットをドライブユニットへ装着(遠心ポンプヘッドのモータ接続、非血液接触型の血流量・酸素飽和度センサ接続を含む)が可能で、90秒で落差充填を済ませてポンプ駆動による気泡除去が可能と、非常に優れた緊急対応性を示した。

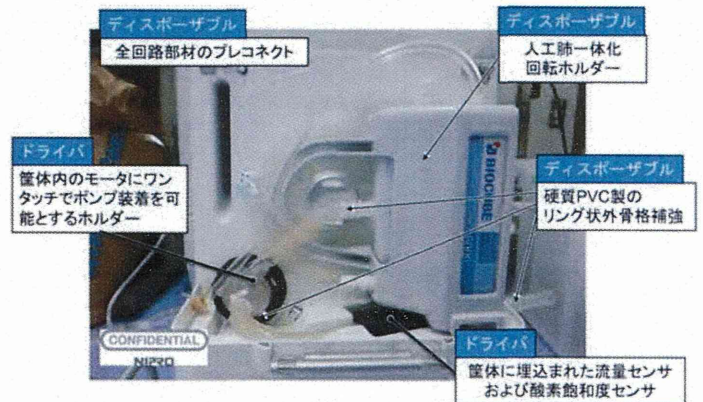


図3 駆動時は人工肺が90度回転して結露防止機構が機能する

#### D. 結論

ディスプレイユニットとドライブユニットおよびガスポンベユニットをコンパクトに一体化することにより、ポータブル使用が可能なサイズ・重量でありながら、優れた長期耐久性と抗血栓性、高い安全性と操作性も兼ね備えることで、院内外の救命救急から慢性時の長期連続使用も可能とする臨床的有用性が極めて高い超小型心肺補助システムを開発した。

(研究発表については、総括報告に一括記載した)

優れた抗血栓性と長期耐久性をもつ動圧浮上遠心ポンプ使用ECMOシステムの長期動物実験評価

分担研究者 市川 肇 国立循環器病研究センター生じ心臓外科部長  
武輪能明 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部室長

開発中の次世代型ECMOシステムは、世界初の高耐久性PMPガス交換膜使用人工肺「BioCube-NCVC」、そして世界初かつ唯一の動圧浮上非接触回転型ディスクポ遠心ポンプ「BioFloat-NCVC」をコアパーツとし（ともに我々が開発）、全血液接触面には画期的な抗血栓性をもつT-NCVCコーティング（独自技術）を施し、抗凝固療法の最少化～不要化を実現する。パッケージ化専用回路ユニットを専用ドライバに装填してECMO慢性動物実験とするが、試作ドライバの完成までにはほぼ同じ構成回路でECMO慢性動物実験を実施し、長期in vivo評価を行った。ヘパリン等による抗凝固療法を一切施行せずに、成ヤギを用いた30日間のV-Aバイパス方式による心肺補助を行った。その結果、全例においてポンプ内に血栓は観察されず、溶血や抹消臓器への悪影響も認められなかった。このことから、試作ECMOシステムは、極めて優れた長期耐久性と抗血栓性を有していることが示された。

A. 研究目的

我々のグループで新規開発した世界初の動圧浮上方式非接触回転型ディスクポザブル遠心ポンプであるBioFloat-NCVC（図1）に加えて、開発・製品化した耐久性に優れる中空糸膜型人工肺（図2、BioCube-NCVC）および抗血栓性ヘパリンコーティング（図3、T-NCVC®コーティング）を全血液接触面に処理したECMOシステムを試作し、長期慢性動物実験による評価を行うこととした。



図1 動圧浮上方式非接触回転型ディスクポザブル遠心ポンプシステム（左：構成機器，右：ディスクポ遠心ポンプヘッドと駆動モータユニット）



図2 世界初の高耐久性 PMP 膜使用人工肺 BioCube

B. 研究方法

開発したBioFloat-NCVC遠心ポンプシステムは、ディスクポザブルの遠心ポンプヘッド、駆動モータユニット、バッテリー内蔵のコントロールから構成されている。（図1左）ディスクポザブルの遠心ポンプヘッドを駆動モータユニット

に搭載した状態で、寸法は外径64 mm、高さ131 mm、重量は645 gであった。遠心ポンプの血液充填量は18 mLと極めて小型であった。（図1右）この遠心ポンプは、羽根車（インペラ）が回転する際に発生する流体力を利用した動圧軸受けを採用し、回転時にインペラが浮上するため、機械的接触部を持たない特徴を有する。

開発した動圧浮上方式遠心ポンプ、BioCube™ 6000人工肺およびPVCチューブを接続し、その全血液接触面にT-NCVC®コーティング処理を施したECMO回路を試作した。

この回路から成るECMOシステムの長期性能を評価するため、ザーネン種成ヤギ4頭（体重50～61 kg）を用いた頰頸静脈の右心房脱血、右総頸動脈送血の静動脈バイパスによる心肺補助を施行した（図4）。麻酔下にてECMOを開始し、手術後覚醒状態で維持した。ヘパリン等による持続的な全身性抗凝固療法は一切行わなかった。バイパス血流量が2.5～3.0 L/minとなるようにポンプ回転数を制御した。心肺補助期間は30日間とした。心肺補助期間中の評価は、

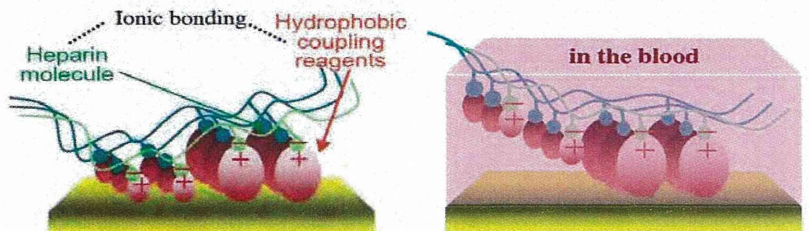


図3 強力な抗血栓性を発現する T-NCVC ヘパリンコーティング

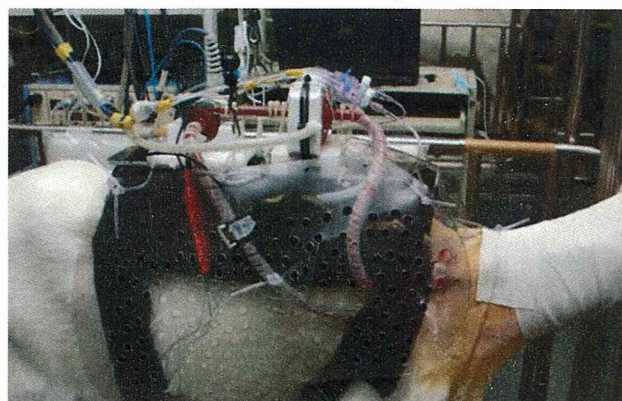
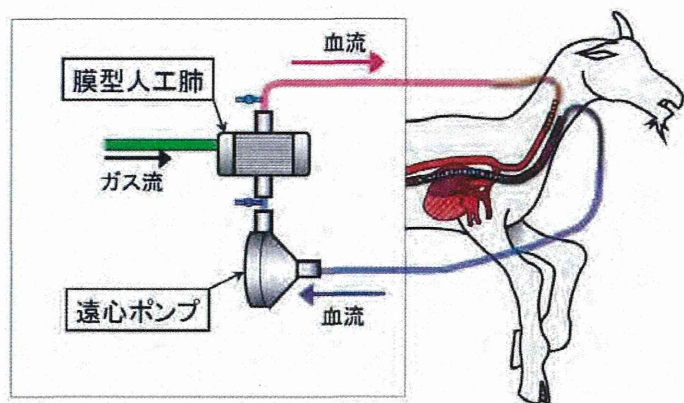


図4 長期慢性動物試験 ECMO 回路構成(左)、成山羊を用いた慢性動物試験の外観(右)

動物全身状態とデバイス状態の観察、定期採血による検査を行った。心肺補助終了後は、血栓付着状態を肉眼的に観察した。実験動物臓器の肉眼的観察も行った。

### C. 研究結果および考察

全4例において、デバイス交換を要することなく心肺補助を維持し得た。3例目において、送血管が挿入部から抜ける事故により、心肺補助開始後21日で終了した。それ以外の例では、いずれも30日間の心肺補助を計画的に終了し得た。実験動物の全身状態にも問題は認められなかった。回転数4848~5458 rpmの範囲で、バイパス流量2.79~2.87 L/minを安定して維持することが可能であった。心肺補助期間中、活性凝固時間(ACT)は100~140 secの範囲に収まっていた。血漿遊離ヘモグロビン濃度は、心肺補助開始後1日目に上昇傾向が認められたが、1週間目までに減少し、以降は5.18~8.65 mg/dLと問題ない範囲で維持されていた。

デバイスの肉眼的観察写真を図5に示した。全身性抗凝固療法を施行しなかったにもかかわらず、遠心ポンプ内の血液接触面全てにおいて、血栓は一切認められなかった。膜型人工肺に関しては、流入および流出側の辺縁部に血栓付着が認められたが、流路抵抗となる程ではなかった。実験動物臓器の肉眼的観察では、全例において腎臓に微小梗塞が認められたが、腎機能への明らかな影響はなかった。その他臓器に関して、特筆すべき点は認められなかった。

### D. 結論

ヘパリン等による抗凝固療法を施行せず (ACT<150 sec) に、成ヤギを用いた30日間の心肺補助による評価を行ったところ、全例においてポンプ内に血栓形成は観察されず、溶血や抹消臓器への悪影響も認められなかったことから、開発した動圧浮上方式遠心ポンプから成る試作ECMOシステムは、優れた長期耐久性と十分な生態適合性を有していることが示された。

	1例目 POD30	2例目 POD30	3例目 POD21	4例目 POD30
遠心ポンプ				
人工肺 流出側				

(研究発表については、総括報告に一括記載した)

図5 長期 in vivo 評価における実験終了後の遠心ポンプおよび人工肺の肉眼所見

長期ECMO回路接続用特殊金属コネクタシステムの開発

分担研究者 築谷朋典 国立循環器病センター研究所人工臓器 室長  
水野敏秀 国立循環器病センター研究所人工臓器 室長

血液回路に用いられるコネクタに関して、開発を目指す長期ECMOなどでは、1)コネクタ部分のディスコネクタ事故、2)コネクタ部分の段差で血栓形成、という2つの問題点を解決する必要がある。血栓好発部位であるコネクタ先端から管路にわたる段差については可能な限り小さくする必要がある。本研究では、強固な接続と小さな境界段差を兼ね備える血液回路接続用金属コネクタと専用の締付けバンドの開発を行った。試作した金属コネクタの内、外側テーパ型は平均0.30 mmと最も小さな境界段差であった。専用締付けバンドと組み合わせた接続強度は、汎用結束バンドより18%高い引張り力に耐え、十分な接続強度であった。

A. 研究目的

現在臨床使用されている血液循環回路を構成する脱血管、血液ポンプ等のデバイス、送血管およびそれらを連結するチューブ等の管路は、引張りや内圧に対して脱落することがないように、十分な強度で接続されている必要がある。一般的な血液回路接続用のコネクタは、管路内側に挿入され、管路外側から締付ける部材を併用することで、より強固な接続を実現している。一方、回路内を循環する血液は、流れの停滞部分で血栓を生じる可能性があるため、停滞の原因となる流路断面の急な変化（段差）は好ましくない。そのため、抗血栓性の面からはコネクタ先端から管路にわたる流路境界の段差を可能な限り小さくする必要がある。本研究では、強固な接続と小さな境界段差を兼ね備える血液回路接続用金属コネクタと専用の締付けバンドの開発を目的とした。

B. 研究方法

血液に直接接触するコネクタには、生体適合性の面で実績のあるステンレス材料を選択した。設計した金属コネクタの寸法概要を図1に示した。

引張り等の物理的な負荷による接続部分の脱落を防止するために、楔状の段差をコネクタ外周に設け、その前後で締付けを可能とした。また、コネクタ先端から管路にわたる流路境界を跨ぐ様に締付けることで、ゴム性を有する管路内壁がコネクタに押し付けられるため、更に境界の段差を小さくすることが可能であると考えた。そこで、締付けバンドをコネ

クタ先端から1.5～2.5 mm程度超えて流路境界を覆う位置に装着することとした。コネクタ先端は、管路内面や操作者手指への障害を避けるため、わずかなRを設けた。

コネクタ先端の厚みによる段差を小さくするためには、テーパを設けて先端を薄肉化する必要がある。ここで、締付け力を一様にコネクタに掛けるためには、コネクタ外側が平滑である方が有利と考えられる。一方、抗血栓性の面からは、血流路となる内側が平滑である方が有利であると考えられる。そこで、コネクタ先端の形状を、内側のみテーパ、両側にテーパおよび外側のみテーパの3種類設計（図1右）し、比較することとした。

境界段差を評価するために、型取り用シリコンゴムにより境界部分の流路形状の抽出を行った。試作した各金属コネクタとPVCチューブを接続し、金属コネクタの先端および楔後方で、汎用結束バンド(エスケイ工機社：SKB-3M 幅4.5mm×全長185mm、ナイロン製)を用いてPVCチューブを締付けた。（図2）型取り後のシリコンゴムの流路境界に相当する断面の径とPVCチューブ内径から境界段差を求めた。

専用締付けバンドには、耐久性とバネ性を兼ね備えるステンレス材料を選択した。本金属コネクタと設計した専用締付けバンドの概要を図3に示した。

専用締付けバンドは、PVCチューブもしくは送脱血管を締付けるためのバンド部およびバンド内径を絞るための締結部より構成される。締付けに際し

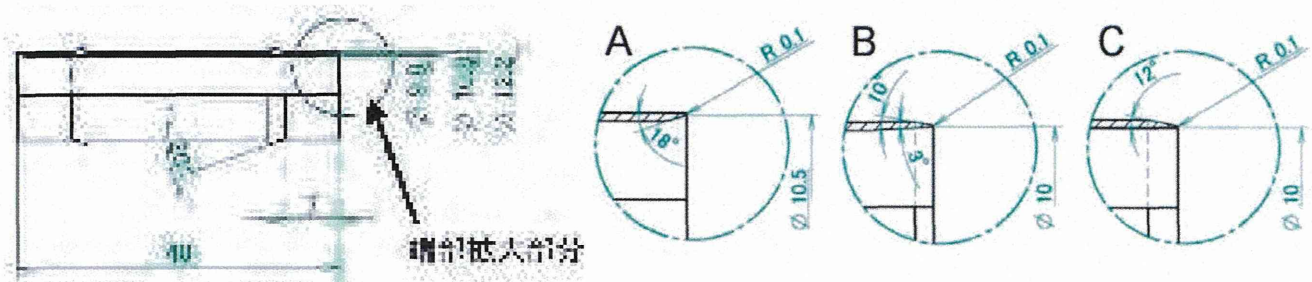


図1 金属コネクタの寸法概要

左: 全体寸法(中心軸上側は断面)、右: 先端形状の比較(A: 内側テーパ型、B: 両側テーパ型、C: 外側テーパ型)



図2 金属コネクタ接続部の流路境界段差の測定方法  
(左:3種類のコネクタ、右:流路形状抽出時の締付け状態)

て、本バンドが2.0 mm程度コネクタ先端の位置を超えて軸方向に管路を覆いつつ、ゴム性のある管路を一樣にコネクタ先端の外周に押し付けることで、抗血栓性を高めるために境界段差を最小限に抑える役目も兼ねることを特徴とする。

本バンドをコネクタの先端から外周の楔状段差を覆う長い円筒状とし、楔の位置に管路の肉厚も考慮したスリットをバンド全周に設けることにより、2つの締付け部材の機能を1つで担うことを可能とする。さらに、楔とスリットの構造的な噛み合わせにより、本バンド自体のコネクタに対する位置ズレの防止が実現する。

### C. 研究結果および考察

抽出した境界段差の平均値は、内側テーパ型、両側テーパ型、外側テーパ型の順に、0.85、0.60、0.30 mmであった。外側テーパ型が最も小さな境界段差であった。

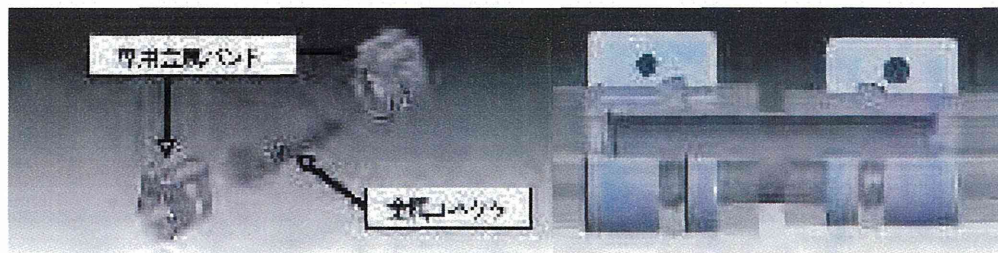


図3 金属コネクタと専用金属バンドのCAD概要  
(左:分解図、右:組み立て図(中心軸より上側は断面))

接続強度の測定結果を表1に示した。それぞれの金属コネクタにおいて、締付け部材なしと比較して、汎用結束バンドと専用締付けバンドは2倍以上の引張り力を要した。専用締付けバンドは、内側テーパ型で5%、外側テーパ型で18%汎用結束バンドより高い引張り力に耐え、十分な接続強度であった。

表1 引張り試験結果の比較(金属コネクタとPVCチューブの接続)

	内側テーパ型	両側テーパ型	外側テーパ型
締付け部材なし	272 N	206 N	260 N
汎用結束バンド	543 N	453 N	459 N
専用締付けバンド	569 N	446 N	543 N

### D. 結論

接続部の流路境界段差を最小化する外側テーパ型金属コネクタと、この金属コネクタと組み合わせることで汎用締付け部材よりも優れた接続強度を実現する専用締付けバンドを開発した。

(研究発表については、総括報告に一括記載した)



学会等発表実績

委託業務題目

「救急使用～安全な長期使用が可能な世界最小・最軽量・最高性能の次世代型 心肺補助システムの開発・臨床応用と製品化・世界展開」

機関名 独立行政法人国立循環器病研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Development of new leukocyte removal column aimed at suppression of the inflammatory response during cardiopulmonary bypass -Biological evaluation in a rat model- (Poster)	Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, Tatsumi E	The annual Meeting of the PSJ (92)/ The Annual Meeting of the JAA (120)	2015. 3. 21-23	国内
Development of successful implantation of a novel autologous valve substitute(biovalve) with transcatheter technique (poster)	Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tajikawa T, Tanaka T, Taenaka Y, Tatsumi E	American Heart Association Scientific Sessions 2014	2014. 11. 15-19	国外
Control of left ventricular load and pulsatility by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in chronic awake phase (poster)	Date K, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E	American Heart Association Scientific Sessions 2014	2014. 11. 15-19	国外
Development of the next-generation mechanical circulatory support systems at NCVC of Japan (oral)	Tatsumi E	Joint Cardiovascular Meeting in National Cerebral and Cardiovascular Center and Taiwan Community of Cardiologists (2)	2014. 10 .9	国内
Design modification of the axial flow pump with hydrodynamically levitated impeller (oral)	Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y	Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22)	2014. 9. 25-27	国外
A magnetically levitated rotary centrifugal pump for pediatric ventricular assist device (oral)	Osa M, Masuzawa T, Omori N, Tatsumi E	Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22)	2014. 9. 25-27	国外

A new durability test apparatus for pediatric ventricular assist device under pulsatile flow (oral)	Nishida M, Kosaka R, Maruyama O, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y	Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22)	2014. 9. 25-27	国外
Preclinical animal study of titanium meshed inflow cannula for the SUNMEDICAL EVAHEART in National cerebral and cardiovascular research center (poster)	Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Nishinaka T, Yamazaki K, Tatsumi E	Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22)	2014. 9. 25-27	国外
What is the optical difference of the change in the rotational speed with a rotary LVAD by a native heart load control system? (poster)	Date K, Nishimura T, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E	Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (22)	2014. 9. 25-27	国外
In vitro thrombosis resulting from shear rate and blood coagulability (oral)	Maruyama O, Kosaka R, Nishida M, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
In vitro evaluation of a novel autologous biovalve with a stent for pulmonary valve (oral)	Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Development of a compact drive unit with high controllability for a pneumatic total artificial heart system (poster)	Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Katano K, Kojima K, Mukaibayashi H, Taenaka Y, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Development of a novel autologous heart valve (biovalve stent) for transcatheter implantation (poster)	Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tanaka T, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014.9.17-20	国外
Pilot study of biovalve with stent as surgical aortic valve replacement in a goat model (poster)	Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date K, Sumikura H, Nishimura M, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外

The comparison between synchronization and non-synchronization with cardiac beat under the pulsatile mode with a rotary LVAD by a native heart load control system (oral)	Date K, Nishimura T, Takewa Y, Kishimoto S, Ono M, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Establishment of the guideline for innovative medical devices: collaboration with academia, clinicians, industry and regulatory agency (oral)	Nakada H, Akagawa E, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
A long-term durability and anti-thrombogenicity for a novel ECMO system consisting of a Biocube oxygenator and sfpotline-coated Rotaflow pump (poster)	Katagiri N, Tatsumi E, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Kuzukami Y, Taenaka Y	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Development and implementation of evaluation tool for intellectual properties created in the study of medical devices (poster)	Akagawa E, Tatsumi E, Nakada H, Ootou K, Hasegawa S, Taenaka Y	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
The effect of blood contact surface area reduction during cardiopulmonary bypass in a rat model (oral)	Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Practical technique of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for effective oxygenation and carbon dioxide removal (oral)	Togo K, Takewa Y, Miyamoto Y, Tatsumi E	Annual European Society for Artificial Organs Congress (41)	2014. 9. 17-20	国外
Efficacy of new pediatric extracorporeal life support system (Endumo 2000) for postoperative management after Norwood operation (oral)	Hoashi T, Kagisaki K, Nishigaki T, Yoshida K, Hayashi T, Ichikawa H	International Congress of The European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (63)	2014. 4. 24-27	国外
乳幼児、小児用補助人工心臓のための磁気浮上モータの小型化(口演)	長 真啓, 増澤徹, 大森直樹, 巽 英介	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内
動圧浮上型軸流式補助人工心臓の耐久性試験モニタリングシステムの開発(口演)	小阪 亮, 西田正浩, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内
小柄患者用補助人工心臓の拍動流を発生させる耐久性試験装置の開発(ポスター)	西田正浩, 小阪亮, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内
動圧軸受を用いた軸流ポンプ型補助人工心臓の形状に関する検討(口演)	築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 妙中義之	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内

成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルの使用経験(ポスター)	東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 岸本 諭, 内藤敬嗣, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内
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(ポスター)	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. 2. 20-21	国内
定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数制御システムが僧帽弁閉鎖不全症に及ぼす影響(ポスター)	内藤敬嗣, 西村隆, 武輪能明, 岸本 諭, 伊達数馬, 梅木昭秀, 安藤政彦, 小野 稔, 巽 英介	人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (43)	2015. 2. 20-21	国内
成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルの in vivo における性能評価(口演)	東郷 好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介	日本経皮的心肺補助(PCPS)研究会 (25)	2015. 2. 11	国内
成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルを用いたsingle cannulation VVECMOにおける酸素化効率のin vivo評価(口演)	東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介	日本集中治療学会学術集会 (42)	2015.2.9-11	国内
体外循環中の炎症反応抑制を目指した白血球除去カラムの開発ーラット補助循環モデルを用いた検討ー(ポスター)	藤井 豊, 白井幹康, 武輪能明, 巽 英介	日本集中治療学会学術集会 (42)	2015. 2. 9-11	国内
成人ECMO用ダブルルーメンカテーテルのサイズの違いによる生体への影響と酸素化評価(口演)	東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井 豊, 田邊久美, 宮本裕治, 巽 英介	日本集中治療医学会 中国四国地方会 (32)	2015. 1. 17	国内
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(口演)	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. 1. 9-10	国内
拍動流を生じる小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置(口演)	西田正浩, 小阪亮, 丸山 修, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之	日本機械学会バイオエンジニアリング講演会 (27)	2015. 1. 9-10	国内
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(口演)	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. 10. 17-19	国内