

## Others

Yen et al. [44] made an detailed analysis focusing on the effect of turbulent viscous shear stresses with the original experimental apparatus for jet flow conditions. They discussed the relationships of blood damage and the controlled jet flow in terms of turbulent viscous shear stresses and concluded that the threshold level of turbulent viscous shear stresses is much smaller than that of conventional Reynolds shear stresses. Their results provide a new and further insight into the factors of mechanical blood damage observed in mechanical circulatory support devices.

Kushida et al. [45] compared platelet-rich plasma using seven commercial separation systems (JP200, GLO PRP, Magellan Autologous Platelet Separator System, KYOCERA Medical PRP Kit, SELPHYL, MyCells, and Dr. Shin's System THROMBO KIT). They evaluated growth factor concentrations, as well as platelet-derived growth factor-AB, transforming growth factor beta-1, and vascular endothelial growth factor concentrations. Some sample data varied with separation systems and had nothing to do with the cost of disposable kits. These results suggest the importance of the familiarity with every separation system's advantage.

## References

1. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2005: the year in review. *J Artif Organs*. 2006;9:1–7.
2. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2006: the year in review. *J Artif Organs*. 2007;10:53–9.
3. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2007: the year in review. *J Artif Organs*. 2008;11:4–11.
4. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2008: the year in review. *J Artif Organs*. 2009;12:1–7.
5. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2009: the year in review. *J Artif Organs*. 2010;13:1–9.
6. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2010: the year in review. *J Artif Organs*. 2011;14:1–8.
7. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2011: the year in review. *J Artif Organs*. 2012;15:11–9.
8. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2012: the year in review. *J Artif Organs*. 2013;16:1–8.
9. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2013: the year in review. *J Artif Organs*. 2014;17:1–8.
10. 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;17:135–41.
11. Wu S-Y, Saito I, Isoyama T, Inoue Y, Sato M, Hara S, Li X-Y, Yurimoto T, Murakami H, Kawase Y, Ono T, Abe Y. Concept of left atrial pressure estimation using its pulsatile amplitude in the helical flow total artificial heart. *J Artif Organs*. 2014;17:301–7.
12. Suwa H, Seguchi O, Fujita T, Murata Y, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Hata H, Nakatani T. Paracorporeal ventricular assist device as a bridge to transplant candidacy in the era of implantable continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2014;17:16–22.
13. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Kagami Y, Endo M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Preoperative beta-blocker treatment is a key for deciding left ventricular assist device implantation strategy as a bridge to recovery. *J Artif Organs*. 2014;17:23–32.
14. Inoue T, Kitamura T, Torii S, Hanayama N, Oka N, Itatani K, Tomoyasu T, Irisawa Y, Shibata M, Hayashi H, Ono M, Miyaji K. Five-week use of a monopivot centrifugal blood pump as a right ventricular assist device in severe dilated cardiomyopathy. *J Artif Organs*. 2014;17:95–8.
15. Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Yoshioka D, Saito T, Ueno T, Sakaguchi T, Sawa Y. Initial experience in Japan with HeartWare ventricular assist system. *J Artif Organs*. 2014;17:149–56.
16. Suzuki K, Nishinaka T, Miyamoto T, Ichihara Y, Yamazaki K. Circadian variation of motor current observed in fixed rotation speed continuous-flow left ventricular assist device support. *J Artif Organs*. 2014;17:157–61.
17. Nakajima S, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Hata H, Yamane T, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Kobayashi J, Nakatani T. Left coronary artery occlusion caused by a large thrombus on the left coronary cusp in a patient with a continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2014;17:197–201.
18. Mohite PN, Sabashnikov A, Patil NP, Sáez DG, Zych B, Popov AF, Weymann A, Wahlers T, Marczin N, DeRobertis F, Bahrami T, Amrani M, Simon AR. Short-term ventricular assist device in post-cardiotomy cardiogenic shock: factors influencing survival. *J Artif Organs*. 2014;17:228–35.
19. Mohite PN, Sabashnikov A, Garcia D, Zych B, Simon AR. Staged and effortless explantation of CircuLite Synergy micropump. *J Artif Organs*. 2014;17:272–4.
20. Yoshioka D, Matsumiya G, Toda K, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Saito S, Matsuda H, Sawa Y. Clinical results with Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device: Osaka University Experience. *J Artif Organs*. 2014;17:308–14.
21. Kashiyama N, Toda K, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Sawa Y. Initial experience of EVAHEART explantation after continuous-flow LVAD off test with percutaneous occlusion balloon. *J Artif Organs*. 2014;17:366–9.
22. Fatullayev J, Butters T, Sabashnikov A, Garcia Saez D, Mohite PN, Edwards G, Hoegerle B, Wahlers T, Popov AF, Simon AR. Left ventricular assist device implantation with concomitant left ventricular reconstruction without patchplasty. *J Artif Organs*. 2014;17:370–2.
23. Aoyama N, Imai H, Kurosawa T, Fukuda N, Moriguchi M, Nishinari M, Nishii M, Kono K, Soma K, Izumi T. Therapeutic strategy using extracorporeal life support, including appropriate indication, management, limitation and timing of switch to ventricular assist device in patients with acute myocardial infarction. *J Artif Organs*. 2014;17:33–41.
24. 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<sup>®</sup>4000) without circuit exchange. *J Artif Organs*. 2014;17:99–102.
25. Hoashi T, 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. *J Artif Organs*. 2014;17:315–20.
  26. Hayes D Jr, Galantowicz M, Preston TJ, Lloyd EA, Tobias JD, McConnell PI. Tracheostomy in adolescent patients bridged to lung transplantation with ambulatory venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs*. 2014;17:103–5.
  27. Masuda Y, Tatsumi H, Imaizumi H, Gotoh K, Yoshida S, Chihara S, Takahashi K, Yamakage M. Effect of prone positioning on cannula function and impaired oxygenation during extracorporeal circulation. *J Artif Organs*. 2014;17:106–9.
  28. Chen J-L, Sung S-Y, Hsu P-S, Tsai C-S, Tsai Y-T, Lin C-Y, Ke H-Y, Lin Y-C. Acute pulmonary injury with refractory hypoxaemia after implantation of Levitronix CentriMag ventricular assist device: successful treatment with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs*. 2014;17:202–5.
  29. Sonoo T, Ohshima K, Kobayashi H, Asada T, Hiruma T, Doi K, Gunshin M, Murakawa T, Anraku M, Nakajima S, Nakajima J, Yahagi N. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated successfully by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a nearly drowned patient. *J Artif Organs*. 2014;17:281–4.
  30. Yoshida S, Fujiwara K, Kohira S, Hirose M. Electromagnetic interference of implantable cardiac devices from a shoulder massage machine. *J Artif Organs*. 2014;17:243–9.
  31. Taguchi T, Maeba S, Sueda T. Prevention of pacemaker-associated contact dermatitis by polytetrafluoroethylene sheet and conduit coating of the pacemaker system. *J Artif Organs*. 2014;17:285–7.
  32. Ushijima T, Tanoue Y, Uchida T, Matsuyama S, Matsumoto T, Tominaga R. Cardiac energetics analysis after aortic valve replacement with 16-mm ATS mechanical valve. *J Artif Organs*. 2014;17:250–7.
  33. Teshima H, Ikebuchi M, Sano T, Tai R, Horio N, Irie H. Mid-term results of 17-mm St. Jude Medical Regent prosthetic valves in elder patients with small aortic annuli: comparison with 19-mm bioprosthetic valves. *J Artif Organs*. 2014;17:258–64.
  34. Sato M, Hiramatsu Y, Matsushita S, Sato S, Watanabe Y, Sakakibara Y. Shrinkage temperature and anti-calcification property of triglycidylamine-crosslinked autologous tissue. *J Artif Organs*. 2014;17:265–71.
  35. Ehashi T, Kakinoki S, Yamaoka T. Water absorbing and quick degradable PLLA/PEG multiblock copolymers reduce the encapsulation and inflammatory cytokine production. *J Artif Organs*. 2014;17:321–8.
  36. Mizutani N, Kageyama S, Yamada M, Hasegawa M, Miyamoto K, Horiuchi T. The behavior of ligament cells cultured on elastin and collagen scaffolds. *J Artif Organs*. 2014;17:50–9.
  37. Sakakibara S, Ishida Y, Hashikawa K, Yamaoka T, Terashi H. Intima/medulla reconstruction and vascular contraction-relaxation recovery for acellular small diameter vessels prepared by hyperosmotic electrolyte solution treatment. *J Artif Organs*. 2014;17:169–77.
  38. Nakamoto H, Hamada C, Shimaoka T, Sekiguchi Y, Io H, Kaneko K, Horikoshi S, Tomino Y. Accumulation of advanced glycation end products and beta 2-microglobulin in fibrotic thickening of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis patients. *J Artif Organs*. 2014;17:60–8.
  39. Nishimura H, Enokida H, Nagano S, Yokouchi M, Hayami H, Komiya S, Nakagawa M. Effects of blood purification therapy on a patient with ifosfamide-induced neurotoxicity and acute kidney injury. *J Artif Organs*. 2014;17:110–3.
  40. Narayan R, Rizzo M, Cole M. Successful treatment of severe carbamazepine toxicity with 5 % albumin-enhanced continuous venovenous hemodialysis. *J Artif Organs*. 2014;17:206–9.
  41. Liu F, Tian W, Yang Y, Zhang Q, Zhu M, Yang L, Yang L, Li J, Liu J, Wu P, Yang K, Wang X, Shen Y, Qi Z. Optimal method for short-term or long-term islet preservation: comparison of islet culture, cold preservation and cryopreservation. *J Artif Organs*. 2014;17:337–43.
  42. Choi S, Liu I-L, Yamamoto K, Honnami M, Ohba S, Echigo R, Sakai T, Igawa K, Suzuki S, Nishimura R, Chung U, Sasaki N, Mochizuki M. Comparison of the long-term effects on rabbit bone defects between Tetrabone<sup>®</sup> and  $\beta$ -tricalcium phosphate granules implantation. *J Artif Organs*. 2014;17:344–51.
  43. Nakahara I, Takao M, Bandoh S, Sugano N. Fixation strength of taper connection at head-neck junction in retrieved carbon fiber-reinforced PEEK hip stems. *J Artif Organs*. 2014;17:358–63.
  44. Yen J-H, Chen S-F, Chern M-K, Lu P-C. The effect of turbulent viscous shear stress on red blood cell hemolysis. *J Artif Organs*. 2014;17:178–85.
  45. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, Hara T, Ogawa T, Mitsui T, Kusumoto K. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs*. 2014;17:186–92.

## Clinical experience of more than 2 months usage of extracorporeal membrane oxygenation (Endumo<sup>®</sup> 4000) without circuit exchange

Kunio Kusajima · Takaya Hoashi · Koji Kagisaki ·  
Kotaro Yoshida · Takayuki Nishigaki ·  
Teruyuki Hayashi · Hajime Ichikawa

Received: 10 March 2013 / Accepted: 24 November 2013 / Published online: 31 December 2013  
© The Japanese Society for Artificial Organs 2013

**Abstract** A 5-year-old girl with right atrial isomerism, complete atrioventricular septal defect, hypoplastic left ventricle, double outlet right ventricle, and mixed-type total anomalous pulmonary venous connection with totally occluded left pulmonary veins presented at our center for fenestrated total cavo-pulmonary connection with an extra cardiac conduit at the age of 3 years. Eleven months after the Fontan completion, she developed protein-losing enteropathy (PLE). Spontaneously closed fenestration was thought to be the cause of the PLE, and she underwent revision of fenestration at the age of 5 years. After the operation, PLE did not improve, and newly developed hypoxemia impaired her systemic ventricular function, leading to the initiation of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with the Endumo<sup>®</sup> system 18 days after the operation to treat her hemodynamic instability. Although the ECMO circuit was changed three times during the first 8 days, the fourth circuit could be used for 74 days without hemolysis and serum leakage, until the patient unfortunately died 82 days after the operation due to multi-organ failure.

**Keywords** Extracorporeal membrane oxygenation · Pediatric · Fontan · Endumo

### Text

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is now generally used for post-operative cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients with congenital heart disease. Whereas prolonged ECMO support for >48 h is known to be a risk factor for successful ECMO weaning, there are some patients whose cardiopulmonary functions recover and who are weaned from ECMO following recovery [1–3]. Therefore, for successful weaning it is essential to avoid crucial hemorrhagic complications, such as intracranial hemorrhage, cerebral thromboembolic infarction, and pneumonic hemorrhage, during the supporting period. Prolonged usage of ECMO support also requires frequent circuit exchange for plasma leakage from the oxygenator membrane, thrombus formation in the pump circuit, or hemolysis, all of which cause hemodynamic instability and/or coagulopathy, especially in younger populations [4, 5], even if the new circuit was already filled with a blood solution.

To treat those issues, our center has been using a new pediatric ECMO system, Endumo<sup>®</sup> (Heiwa Bussan, Tokyo, Japan), since 2009 [6]. Here we report our clinical experience of a case involving 74 days of continuous usage of the Endumo<sup>®</sup> system without circuit exchange.

### Case

A 5-year-old girl (body weight 13.0 kg, body surface area 0.56 m<sup>2</sup>) with right atrial isomerism, complete

K. Kusajima · T. Hoashi (✉) · K. Kagisaki · H. Ichikawa (✉)  
Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, National  
Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai,  
Suita, Osaka 565-8565, Japan  
e-mail: thoashi@surg1.med.osaka-u.ac.jp

H. Ichikawa  
e-mail: ichikawa@hsp.ncvc.go.jp

K. Yoshida · T. Nishigaki · T. Hayashi  
Department of Clinical Engineering, National Cerebral  
and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita,  
Osaka 565-8565, Japan

atrioventricular septal defect, hypoplastic left ventricle, double outlet right ventricle, and mixed-type total anomalous pulmonary venous connection with totally occluded left pulmonary veins underwent fenestrated total cavopulmonary connection with extra-cardiac conduit at the age of 3 years. Since 1 year after the operation, however, she has suffered from persistent protein-losing enteropathy (PLE).

Because her fenestration in the Fontan pathway had spontaneously closed, revision of fenestration was performed at the age of 5 years. After the operation, the PLE did not improve, and newly developed hypoxemia impaired her systemic ventricular function. We therefore initiated veno-arterial ECMO support with the Endumo<sup>®</sup> system at 18 days after the operation to treat her hemodynamic instability. A 12-Fr heparin-coated cannula for femoral arterial cannulation (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) was cannulated from the right internal carotid artery, and a 14-Fr heparin-coated cannula for femoral venous cannulation (Edwards Lifesciences) was cannulated from the right internal jugular vein. These cannulae were connected to the ECMO circuit with non-heparin-coated connectors. A non-heparin-coated shunt tube equipped with heparin-coated t-shaped stopcocks connected the arterial and venous tubes.

Heparin was continuously administered to control the activated coagulation time to between 180 and 200 s. At 2, 3, and 8 days after the initiation of ECMO support, the ECMO circuits were changed to decrease pump flow and hemolysis. For the third circuit exchange, the oxygenator was upsized from BIOCUBE<sup>®</sup>2000 (membrane surface area 0.4 m<sup>2</sup>) to BIOCUBE<sup>®</sup>4000 (membrane surface area 0.8 m<sup>2</sup>) (BIOCUBE<sup>®</sup>; Protodyne Corp., Windsor, CT). With these changes, the patient could be stably supported with a total pump blood flow of around 1.0 l/min (1.4 l/min

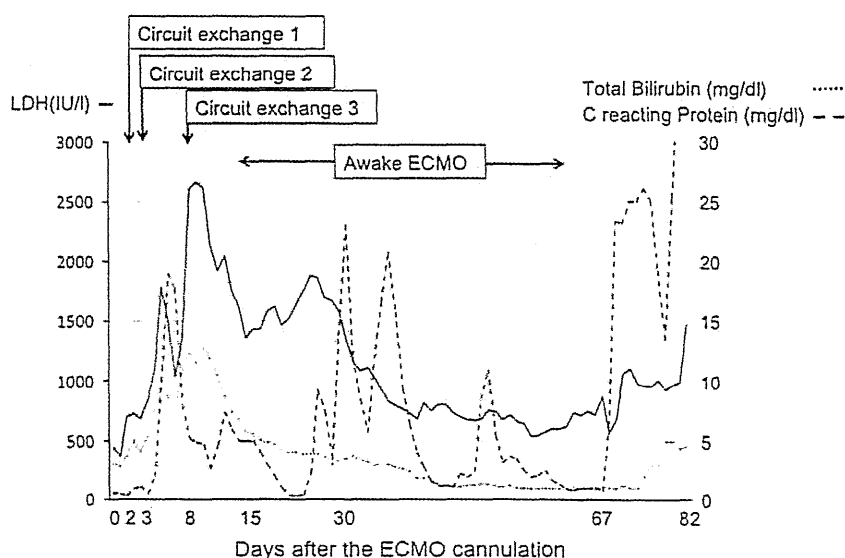
including shunt circuit flow), urine output of around 2–5 ml/kg/h, and average rotating speed of 2,645 rounds per minute without circuit exchange.

During ECMO support, however, she developed pneumonia followed by acute respiratory distress syndrome, and subsequent pneumothorax and a respiratory tract hemorrhage as a consequence of aggressive endotracheal suctioning and frequent alveolar recruitment. To improve only one right lung condition and support Fontan circulation, we used a low dose of sedation, the so-called “awake ECMO,” in an attempt to wake her up. Under “awake ECMO,” the cough reflex was retrieved and mechanical positive pressure ventilation was temporarily weaned off.

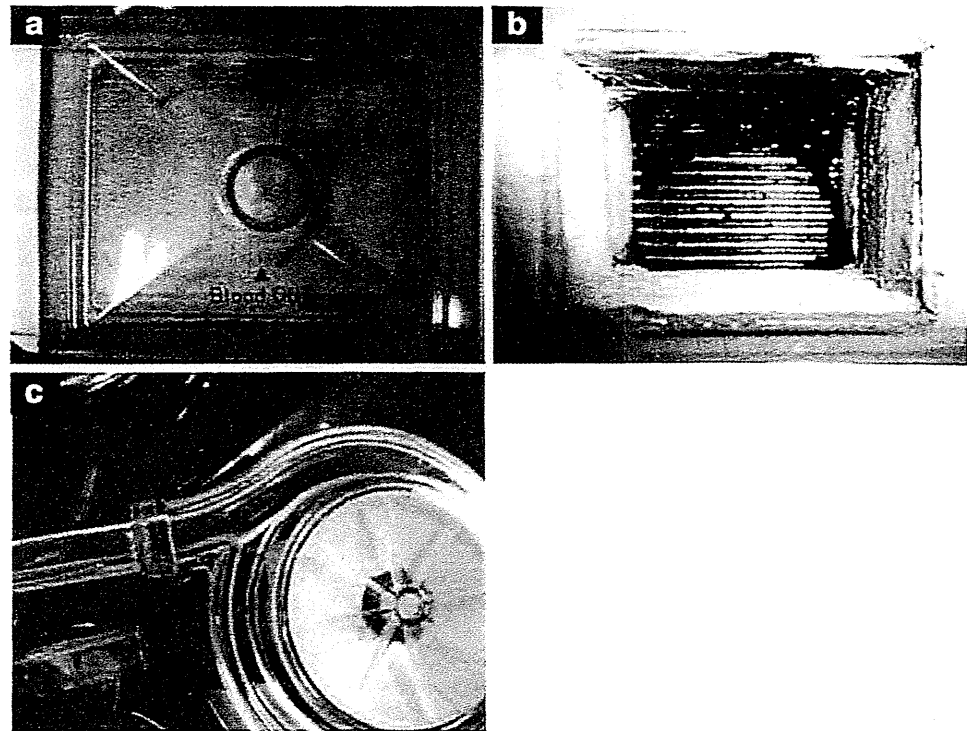
Ultimately, the fourth circuit could be used for 74 days without hemolysis or plasma leakage, until the patient unfortunately died 82 days after the operation due to multi-organ failure. Changes of blood biochemical examination during ECMO support are presented in Fig. 1. Until multi-organ failure developed on ECMO day 67, the serum lactate dehydrogenase level gradually decreased after the third circuit exchange, remaining at <1,000 IU/l, and the serum total bilirubin level did not increase. The elevation of serum C reactive protein level was indicative of the deterioration of pneumonia.

During ECMO support, there was no thromboembolic episode. Brain and whole body computed tomography scans also showed no evidence of thromboembolism. Although her family declined an autopsy, the inspection of the postmortem ECMO circuit after careful irrigation with saline showed that a small amount of thrombus had formed around the outport of the oxygenator and heat exchanger; no thrombus formation was observed in the centrifugal pump (Fig. 2). The whitish thrombus at the outport of oxygenator increased quite slowly during entire support period without mobility.

**Fig. 1** Clinical course after the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cannulation. *Solid line* Serum lactate dehydrogenase (LDH) level, *dotted line* serum total bilirubin level, *dashed line* serum C reactive protein level



**Fig. 2** The oxygenator (a) and heat exchanger (b) of the fourth circuit after careful irrigation. A small thrombus formation was present around the outlet portion. No thrombus formation was observed in the centrifugal pump (c). Although whitish thrombus was formed at the outport of the oxygenator, it increased quite slowly during the entire support period



### Comment

The Endumo<sup>®</sup> system is expected to promise superior antithrombogenicity and device durability [6]. The entire circuit, with the exception of the centrifugal pump, was coated by T-NCVC coating<sup>®</sup>, which provides stable and long-term antithrombotic activity. Combining the BIO-CUBE<sup>®</sup> oxygenator and ROTAFLOW<sup>®</sup> centrifugal pump (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) provides satisfactory results and continuation of the gas exchange and pump flow. The advantage of this system in clinical situations for treating pediatric patients has been reported [7].

Here we report our clinical experience with 74-day usage of the Endumo<sup>®</sup> system without circuit exchange. During stable ECMO support, we attempted “awake ECMO” to improve “only” her right lung. “Awake ECMO” has been recently tried for patients awaiting lung transplantation under ECMO support to prevent respiratory tract infection or pneumothorax and also to strengthen respiratory muscles [8, 9]. The recovery of her lung condition was unfortunately insufficient to rescue her life. The cause of her death was multi-organ failure due to septicemia—death was not the result of prolonged pressure afterload by long-term veno-arterial ECMO support. On the other hand, weaning from mechanical positive airway ventilation was possible under the stable and long-term veno-arterial ECMO support without circuit exchange.

A total of four ECMO circuits were used to provide cardiopulmonary support. The first two circuits were exchanged to enable a decrease of pump flow; nevertheless adequately sized venous and arterial cannulae were used. Therefore, an attempt was made to upsize the oxygenator at the second circuit exchange. Oxygenator size mismatch usually causes inadequate oxygenation, which sometimes results in decreased pump flow in clinical situations. The reason why this occurs is still a matter of concern. Thrombus formation was not observed in both circuits; however, minor thrombus scattering might be present if the oxygenator situation was resolved.

The postmortem inspection of the ECMO circuit revealed a moderate amount of thrombus formation in the heat exchanger. The heat exchanger in the Endumo<sup>®</sup> system is a well-known site of thrombus formation due to structural issues. However, body temperature control by the heat exchanger is essential in the pediatric patient for management during ECMO. Further improvement in the design of the heat exchanger to reduce thrombus formation is required.

The ROTAFLOW<sup>®</sup> centrifugal pump is often selected for long-term usage in ECMO support because of its good durability [6, 10]. Its spiral housing is believed to provide an ideal distribution of blood flow and to minimize hemolysis and thrombus formation. To our knowledge, however, this report is the first to demonstrate the absence of thrombus formation in this centrifugal pump after more than 2 months of usage in a clinical setting.

At present, there are no clinically available ventricular assist devices for pediatric patients in Japan. The shortage of donor heart transplantation in pediatric patients is quite serious. Moreover, PLE after the Fontan operation is not an indication for heart transplantation to date. In such a situation, recovery of the patient's cardiopulmonary function is the only approach to wean the patient from ECMO support. The usage of a durable and safe ECMO system allows the treating physician(s) to initiate various clinical treatments for the improvement of the patient's cardiopulmonary system and may possibly rescue more patients developing cardiogenic shock after congenital heart surgery in the near future.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Chrysostomou C, Morell VO, Kuch BA, O'Malley E, Munoz R, Wearden PD. Short- and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;12:1391–8.
2. Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, Piercey GE, Fynn-Thompson F, Rycus PT, Bartlett RH, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the organ procurement and transplant network and extracorporeal life support organization registry. *Circulation.* 2011;25:2975–84.
3. Thourani VH, Kirshbom PM, Kanter KR, Simsic J, Kogon BE, Wagoner S, Dykes F, Fortenberry J, Forbess JM. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in pediatric cardiac support. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:138–44.
4. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, Kuttig-Haim M, Maurer U, Reiterer F, Riccabona M, Dacar D, Gallisti S, Leschnik B, Muntean W. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr.* 1996;129:264–8.
5. Muntean W. Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs.* 1999;23:979–83.
6. Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Ohnishi H, Shioya K, Matsuda T. At least 34 days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants. *Artif Organs.* 2002;26:548–51.
7. Hoashi T, Kagisaki K, Yamashita K, Tatsumi E, Nishigaki T, Yoshida K, Hayashi T, Ichikawa H. Early clinical outcomes of new pediatric extra-corporeal life support system (Endumo<sup>®</sup> 2000) in neonates and infants. *J Artif Organs* 2013;16:267–72.
8. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:763–8.
9. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kühn C, Haverich A, Welte T, Hoepfer MM. Extracorporeal membrane oxygenation in non-intubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:2173–8.
10. Mender N, Podechtl F, Feil G, Hiltmann P, Sebending F. Seal-less centrifugal blood pump with magnetically suspended rotor: rot-a-flot. *Artif Organs.* 1995;19:620–4.

# ECMO デバイスの現状と将来

国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 たつみ えいすけ 巽 英介

## point

- ▶ 現行の ECMO システムには人工心肺装置と同じパーツ（薬事承認上の使用限度は 6 時間）が使用されているが、ECMO では数日～数週間に及ぶ長期補助も多く、高い耐久性や抗血栓性、簡便性・携帯性などが求められている。
- ▶ 人工肺の耐久性については PMP 膜の応用による血漿漏出の防止などによって、また、遠心ポンプの耐久性については非接触回転型インペラをもつ新規ポンプの開発・応用によって、長期耐久性能が大きく向上しつつある。
- ▶ 抗血栓性向上のためにヘパリンコーティングと血液適合性ポリマーコーティングが行われているが、抗血栓性のレベルはコーティングによってさまざまで、良好なものでは動物試験で 3 ヶ月のヘパリンフリー ECMO に成功している。
- ▶ 簡便性・携帯性に関しては、AV ECMO システムや小型パッケージ化されたモバイル ECMO システムの製品化・臨床応用が進められており、ポンプ一体型人工肺の開発も行われている。
- ▶ 次世代型 ECMO システムの開発は、臨床成績の向上に加えて新たな治療手法の創出や ECMO の適応拡大につながる可能性があり、研究開発・臨床応用の進展が多くの患者の福音となることが期待される。

## はじめに

近年、ECMO〔本稿では PCPS (percutaneous cardiopulmonary support) も含める〕の臨床応用が進められ、今後も引き続き症例数の増加が予想される。一方、現行の ECMO システムには基本的に開心術用人工心肺装置と同じパーツが使用されており、薬事上は 6 時間以内の使用として承認されていて、それ以上の期間の使用はすべてオフラベルユースである。通常の開心術では人工心肺装置はヘパリン投与下で数時間程度使用できれば良いが、ECMO では数日～数週間に及ぶ長期間の補助を行うことが少なくなく、人工心肺装置よりも高い性能が求められる。

ECMO デバイスの現状については本書総論ですでに概説されているの

で、本稿では現行 ECMO デバイスの問題点と対策について著者らの経験を含めて述べ、次世代型 ECMO システムの開発について展望する。

## ECMO 用人工肺の耐久性の向上

人工肺の ECMO や PCPS などの補助循環への応用に伴い、一層の小型化や長期耐久性、高い抗血栓性などが求められており、ガス交換膜の開発・改良や回路への抗血栓性付与などに重点をおいた研究開発が行われている。通常のポリプロピレン製多孔質膜では、長期使用時に血漿漏出を生じるため数日程度の使用が限界であり、また、血液-ガス界面を介して微小気泡の混入や生体の炎症反応・血液凝固反応の亢進が起こりうる。そのため種々の複合膜が検討されており、シリコンで表面コーティングを施した多孔質膜が既に実用化されている。また、シリコンを単一素材とする中空糸膜も開発されている。

血漿漏出を防止して長期耐久性を得るうえで、現在最も広く用いられているのが、ポリメチルペンテン (PMP) 製の非対称膜である。世界的には Membrana GmbH 社製の PMP 膜がよく知られているが、1991 年に世界で初めて PMP 膜を人工肺に応用したのは、クラレ社/大日本インキ社/国立循環器病研究センターのグループによるもので<sup>1)</sup>、「Menox」人工肺として製品化された<sup>2)</sup>。その後も、中空糸径を細径化した PMP 膜を用

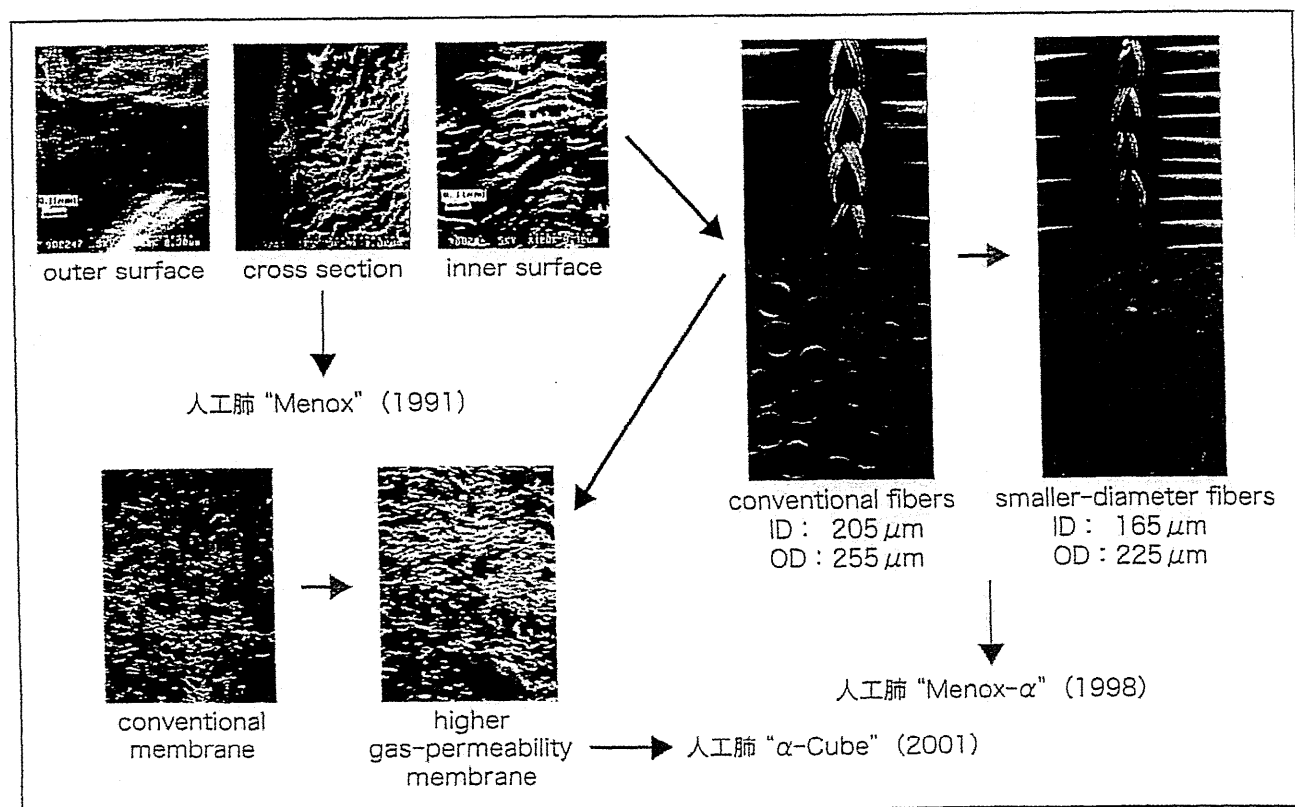


図1 ポリメチルペンテン製ガス交換膜を用いた人工肺の開発と改良



いた人工肺<sup>3)</sup>が1998年「Menox- $\alpha$ 」として、さらに微小孔径を最適化してガス透過性を向上させた人工肺が2001年に「 $\alpha$ -Cube」として順次製品化された(図1)。PMP膜では、多孔質膜の血液接触面に極薄の緻密層を形成して血液相とガス相を遮断することで血漿漏出を防止しているが(実際には数十オングストロームの開口部をもつ)、このような微小構造は耐久性のみならず血液適合性の面からも大きな利点である。

## ECMO システムの抗血栓性の向上

複雑な流路構造をもつ人工肺を含めた人工心肺回路は抗血栓性に乏しく、使用に際してヘパリンの全身投与を必要とし、長期間のECMOでは出血性合併症のリスクが増大する。抗血栓性を付与するために、血液接触面に化学的にヘパリンを導入する方法と、血液適合性に優れた高分子ポリマーでコーティングする方法が用いられている。ヘパリンの表面固定ではテルモ社の「Hepaface」やメドトロニック社の「Carmeda<sup>®</sup> BioActive Surface」などが実用化されているが、ヘパリンの減量は可能であってもいまだ投与は必須であり、いっそう優れた抗血栓性処理技術が望まれている。

国立循環器病研究センターでは、東洋紡社との共同研究で、強力な抗血栓性を長期間維持しうるヘパリンコーティング「T-NCVC コーティング」を開発した<sup>4)</sup>。T-NCVC コーティングは基本的にはイオン結合法によるヘパリン固定技術であるが、分子設計の最適化により1ヵ月後でも50%以上のヘパリン活性が維持される。また、ヘパリン固定量が従来の共有結合型固定法の50倍以上に上り、長期間にわたって強力な抗血栓性の維持が可能である。T-NCVC コーティングを施したPMP膜製人工肺は、2001年にエドワーズ社から「PlatinumCube-NCVC」として製品化され、現在はニプロ社から「BIOCUBE」として販売されている(図2-A)。BIOCUBEを用いて全血液接触面にT-NCVC コーティングを施したECMOシステムは、慢性動物実験でヘパリン投与を行うことなく最長3ヵ月以上の連続使用を達成し、臨床例においても出血を合併する重症患者などに用いられて優れた成績を収めている<sup>5)</sup>。本システムに急速充填回路を付加したECMOシステムは、平和物産社から「Endumo<sup>®</sup>」システムとして製品化されている(図2-B)。

一方、ヘパリンは生物由来物質であり、供給安定性や品質管理、コスト面で問題がある。これに対して、血液適合性高分子ポリマーを用いた各種コーティングの開発・臨床応用が盛んに進められており、テルモ社の「X Coating<sup>®</sup>」、マッケ社の「SOFTLINE COATING」、ソーリン社の「Physio Coating」、メドトロニック社の「Balance<sup>®</sup> Biosurface」などが実用化されている。ヘパリンコーティングを凌駕する抗血栓性はいまだに得られていないが、今後の発展が期待される技術である。

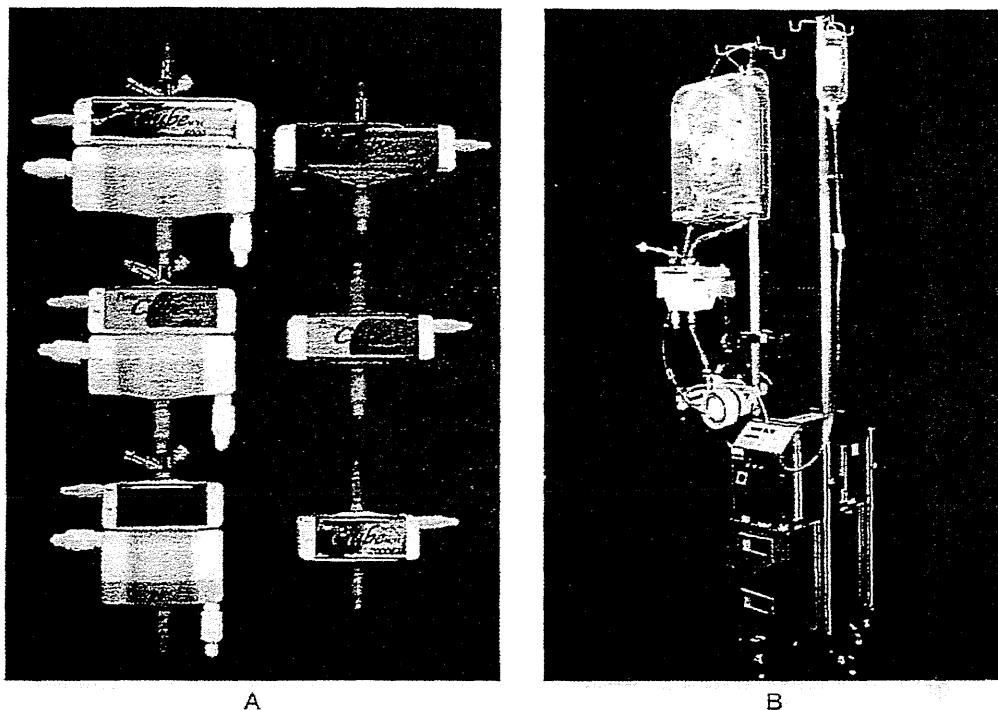


図2 PlatinumCube-NCVC (BIOCUBE) 人工肺 (A) と Endumo® システム (B)

### ディスポーザブル遠心ポンプの長期使用時の問題点と対策

ECMO には人工心肺用のディスポーザブル遠心ポンプが用いられるが、長期使用に際しては耐久性や耐溶血性、抗血栓性などが問題となる。人工心肺としては、使用においては製品間にあまり大きな性能差はないが、ECMO として数日以上にわたって使用する場合には明らかな差が認められる。

構造的には、磁気カップリングで外部モータユニットと結合したインペラが毎分数千回転で回転して血液を吐出するが、インペラを支える軸にシール機構を有するか、軸をピボットベアリングによって1点あるいは2点で支えて回転する。これらの部分が持続的に接触しながら回転するため長期使用時にインペラ底面やベアリング部に血栓を生じ、インペラの軸ぶれ回転と高度の溶血、さらに血栓の血流中への持続的飛散が起こる。この現象はいったん生じると不可逆的で、気付いた時には臨床的にすでに相当な悪影響を及ぼしてしまっている可能性が高い。長期動物試験において、現在わが国で最も普及している PCPS システムに用いられている遠心ポンプでは、3 日目前後からインペラ底部軸周辺での血栓形成と持続的散布、血栓形成に伴うインペラの軸ぶれ現象と急激に進む溶血が観察された (図 3)。従来から「PCPS による治療は 3~4 日が限度」といわれてきたが、急性左心不全に対する VA バイパスのモダリティの限界に加えて、この遠心ポンプの性能的限界が大きく影響している可能性がある。一方、マッケ社の「ROTAFLOW」は長期使用時の性能が高く、コンスタントに 1 ヶ月

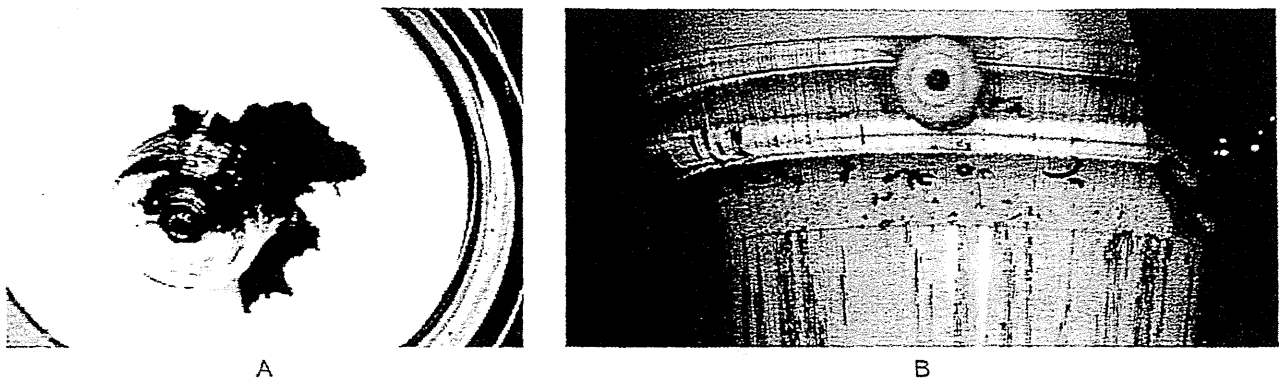


図3 遠心ポンプインペラでの血栓形成 (A) と人工肺で捕捉された散布血栓 (B)  
(VA ECMO 動物実験, ACT: 180~250, 72 時間後)

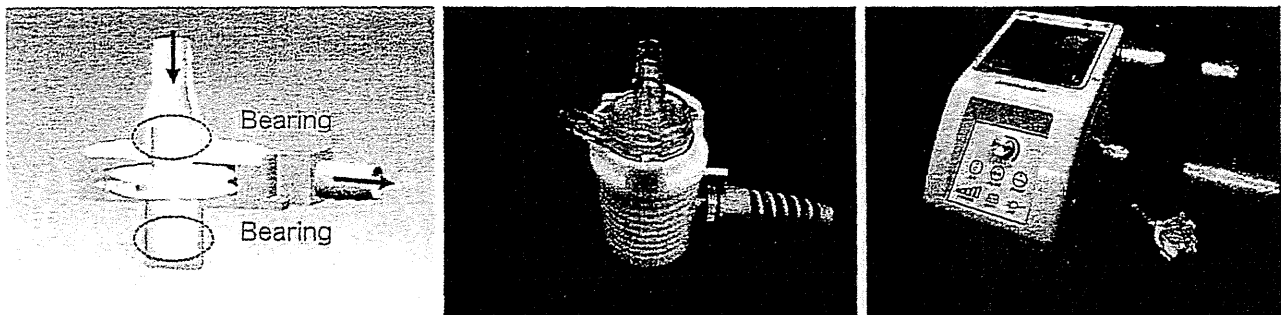


図4 動圧浮上方式の非接触回転型ディスプレイザブル遠心ポンプ BioFloat-NCVC

以上の連続使用が可能であった。また、メドトロニック社の京セラ「Gyro Pump」は3週間程度まで安定した性能を示したが、それ以降は血栓の形成と散布が観察された。このように、接触回転型のディスプレイザブル遠心ポンプは長期使用時の性能に顕著な差があり、その選択は臨床成績にも大きく影響するものと推察される。

より長期間の安定した使用が可能となるディスプレイザブル遠心ポンプとして、非接触回転型の遠心ポンプの開発・臨床応用が進められている。代表的なものがソラテック社の「CentriMag®」(製品化は Levitronix LLC)で、磁気浮上方式によってインペラの位置を能動制御し、非接触回転を実現している。米国を中心に使用数を増やしているが、ポンプヘッドだけの価格で8,000~12,000ドルと極めて高価であり、現在の保険償還価格を考えると、わが国で使えるようになる可能性は低い。一方、国立循環器病研究センターでは、世界で唯一の動圧浮上方式の非接触回転型ディスプレイザブル遠心ポンプ「BioFloat-NCVC」を開発し、製品化を進めている(図4)。この遠心ポンプでは、充填液量は15mL、モータユニット重量は500gまで小型軽量化を達成している。

通常の ECMO や PCPS では、循環補助であれば VA バイパス、呼吸補助であれば VA バイパスまたは VV バイパス方式で施行されるため、送血用の血液ポンプが必要となる。それに対して AV バイパス方式では、二酸化炭素除去に機能は限定され流量にも制限はあるが、動脈圧で灌流することで血液ポンプをなくすことができる。Novalung GmbH 社は、この AV ポンプレス ECMO システムを「iLA<sup>®</sup>」として製品化しており<sup>6)</sup>、重症肺炎や外傷性急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) などを中心に欧州で 3,000 例以上の症例に対して用いられている。

一方、救急現場や搬送などでの使用を想定し、小型パッケージ化による ECMO システムの携帯性・移動性獲得を目指したものが、マッケ社の「CARDIOHELP」<sup>7)</sup> とライフブリッジ社の「LIFEBRIDGE」<sup>8)</sup> である。駆動装置のみの重量は CARDIOHELP が約 10kg、LIFEBRIDGE は約 18kg となっている。LIFEBRIDGE は、従来型の人工肺と遠心ポンプを用いた回路構成で、基本的には短期間の使用に限定される。一方 CARDIOHELP は、人工肺 QUADROX-D および遠心ポンプ ROTAFLOW を組み合わせて一体化させた専用ユニット「HLS Module」を用いており、比較的高い耐久性を有する。非血液接触型のセンサユニットが組み込まれて緊急対応性にも優れるが、その一方で回路や酸素ポンプを含めるとかなりの重量となり、バッテリー駆動時間も 1.5 時間と短い。国立循環器病研究センターでは、BIOCUBE と BioFloat-NCVC を用いた携帯型 ECMO システム(図 5)として、緊急使用から一般病室までさまざまな状況で使用可能な超小型軽量のポータブル ECMO システムを開発中である。重量は 6.8kg で、酸素ポンプユニットも一体化可能で、可搬性・機動性に優れ、バッテリー駆動時間も 2~3 時間と長い。

また、人工肺では血流が鬱滞しやすい部位で血栓が形成されやすく、血流路や血液接触面積なども含めた装置のデザインが重要である。このような観点から、血液ポンプと人工肺を一体として設計することで、装置内部の血流状態を最適化し、同時にガス交換性能の最大化と装置全体の小型化を図るという開発アプローチが考えられる。このコンセプトは国立循環器病研究センターで初めて提案され、設計・試作が行われた<sup>9)</sup>。現在では、同様のコンセプトに基づいて Ension 社と Louisville 大学が「pCAS システム」を、また Levitronics LLC と Maryland 大学が「PediPL」を、ともに米国 NHLBI の PumpKIN プログラムのもとで開発を進めており、小児用の補助循環装置として実用化が期待されている<sup>10)</sup>。

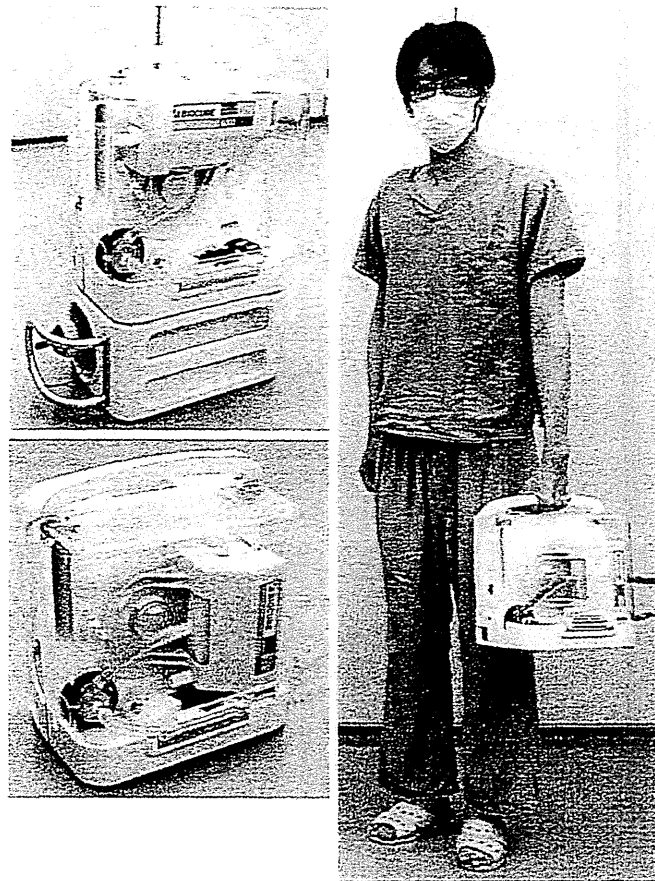


図5 BIOCUBE人工肺とBioFloat-NCVC遠心ポンプを用いた携帯型ECMOシステム

## まとめ

次世代型ECMOシステムの開発は、臨床成績の向上に加えて新たな治療手法の創出や適応拡大につながる可能性をもち、また企業にとっても開心術症例数が伸び悩むなかで市場拡大を期待する重要な領域である。今後、この分野における研究開発が一層加速・発展するとともに、優れた装置の実用化・臨床応用の進展が世界中の多くの患者に福音をもたらすようになることが期待される。

## 【文献】

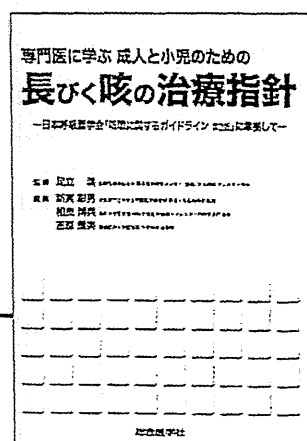
- 1) 赤須浩幸, 穴沢孝典: 新しい二層構造ポリオレフィン中空糸とそれを用いた人工肺の開発. 生体材料 8 : 141-147, 1990
- 2) Tatsumi E, Taenaka Y, Nakatani T et al : A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 36 : 480-M483, 1990
- 3) 片桐伸将, 巽 英介, 築谷朋典 他: 中空糸の細径化が膜型人工肺のガス交換性能に与える影響の検討. 膜型肺 23 : 42-46, 2000
- 4) 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典 他: 新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価. 人工臓器 28 : 502-508, 1999
- 5) Tatsumi E : Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system. Proc Annual Meeting Asian Soc Cardio-vasc Thorac Surg 17 : 123-126, 2009
- 6) Liebold A, Reng CM, Philipp A et al : Pumpless extracorporeal lung assist-Experience with the first 20 cases. Eur J Cardiothorac Surg 17 : 608-613, 2000

- 7) Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al : Hand-held minimized extracorporeal membrane oxygenation : a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. Euro J Cardiothorac Surg 40 : 689-694, 2011
- 8) Krane M, Mazzitelli D, Schreiber U et al : LIFEBRIDGE : LIFEBRIDGE B2T--a new portable cardiopulmonary bypass system. ASAIO J 56 : 52-56, 2010
- 9) Tatsumi E, Takano H, Taenaka Y et al : Development of an ultracompact integrated heart-lung device. Artif Organs 23 : 518-523, 1999
- 10) Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW et al : The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. Circulation 113 : 147-155, 2006

好評発売中!

# 専門医に学ぶ 成人と小児のための 長びく咳の治療指針

—日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第2版」に準拠して—



**監修** 足立 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授/山王病院 アレルギー内科

201 ページ / B5 判 / 2013 年 9 月 発行

定価 (本体 3,800 円 + 税)

ISBN978-4-88378-859-0



**総合医学社**

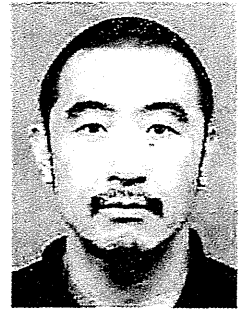
〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4  
TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>

## 人工心臓(基礎)

独立行政法人国立循環器病研究センター研究所人工臓器部

水野 敏秀

Toshihide MIZUNO



### 1. はじめに

国際心肺移植学会が主催する人工心臓治療の世界的なデータベースである Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) に基づく 2014 年の Sixth INTERMACS report によると、累計症例数が 10,000 例を超えるとともに、2013 年の年間症例数が約 2,500 例と、2006 年にレジストリーが開始されて以来、登録症例が増加している。また、現在、人工心臓関連業界で No. 1 のシェアを誇る Thoratec 社広報によると、HeartMate II の累積台数は 17,000 台以上で、年間約 3,000 台ずつ増加している。このことは人工心臓による心不全治療が、もはや特別な治療法ではないことを示すものである。本邦でも 2010 年の植込み型補助人工心臓の薬事承認以来、累計症例数が 345 例(2014 年 6 月現在)となり、今後増加することが予想される<sup>2)</sup>。さらには、HeartMate II での治療期間が 10 年を超える装着患者の報告や<sup>3)</sup>、2005 年の HeartMate II の pivotal trial 以来、交換なしで装着を継続している患者の報告がニュースとなり<sup>3)</sup>、今後、補助人工心臓の destination therapy の導入を進める本邦にとっては、よい前例となる話題である。一方、ここ数年来、このような人工心臓の話題は、臨床分野から発信されることが多く、人工心臓の基礎開発分野には目立った話題が少ないのが正直な感想である。

### 2. 世界の動向について

現在、補助人工心臓の主流となっているのは、Thoratec

#### ■ 著者連絡先

独立行政法人国立循環器病研究センター研究所人工臓器部  
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)  
E-mail. toshi@ncvc.go.jp

社 HeartMate II と HeartWare 社 HVAD の 2 機種である。前述の通り、両製品は世界的な実績を有しているため、現段階では、特にポンプ本体などの主要な部品の変更は行われていない。しかしながら、近年、大規模な症例数からのフィードバックに基づいた機器改良が実施されているようである。2013 年後半～2014 年前半の両者の動向として、Thoratec 社が、HeartMate II 用の新型コントローラ Pocket Controller を上市したことが挙げられる。Pocket Controller は、従来のコントローラに比べて小型軽量化を実施し、内蔵バッテリーの搭載や LED ディスプレイで機器状態が簡単に確認できる機能など、ユーザビリティを向上させているのが特徴である。さらに、本機は 37 言語での表示が可能になっているなど、Thoratec 社の全世界的な展開を想起させるモデルとなっている<sup>4)</sup>。一方、HeartWare 社では、HVAD 用にバッテリーと一体化させた新モデルのコントローラを開発し、バッテリー駆動時間や携帯性を向上させる計画を進めている。

また、Thoratec 社が開発中であった磁気浮上型遠心ポンプで、HVAD と同様に胸腔内植込みが可能な HeartMate III の初の臨床使用が、2014 年 6 月にドイツで実施された<sup>5)</sup>。さらに、HeartWare 社の次世代機種である MVAD は good laboratory practice (GLP) 下での動物試験を報告しており<sup>6)</sup>、次世代への準備に余念がないことをうかがわせる。両社に共通しているのは、現行機種の total implantable を計画し、transcutaneous energy transfer (TET) の開発を推進していることである。TET の研究については、国内では東海大学岡本ら<sup>7)</sup>、東京理科大学山本ら<sup>8)</sup>が世界に先行する研究を実施し、素晴らしい業績を挙げている。しかしその後、人工心臓に実使用されたのは、LionHeart<sup>9)</sup>および AbioCor<sup>10)</sup>のシステムのみであり、その両機種も現在では使用されていない。しかしながら、近年ではワシントン

大学のWatersらによりFree-D systemを用いたHeartMate IIの駆動実験が報告され<sup>11)</sup>、さらにTETの開発、実用化研究が盛んになると考えられるため、国内での今後の開発研究にも期待したい。

### 3. 国内の動向について

人工心臓開発における国内の動向については、2014年3月に新潟県湯沢町で開催された第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会で報告された研究を主に紹介したい。本学会は1971年に渥美和彦先生を中心に、当時人工心臓開発に係わる研究者有志により発足し、第42回を迎えた。今回は、参加人数300名を超える学術集会となった。本会では、国内の人工心臓研究者が一同に介して議論を行うため、国内の最新動向を最も反映している学会の1つである。

国内の人工心臓製品に関する話題としては、現在、唯一の国産メーカーであるサンメディカル技術研究所より、従来の60%にポンプサイズを小型化したEVAHEART IIの開発についての報告があった。東北大学で実施された動物実験で77日間の生存が得られたこと、実験期間中の血液生化学的結果が報告され、従来型のポンプと遜色のない性能が示された<sup>12),13)</sup>。また、wedge thrombus防止を目的として、チタンメッシュで被覆された新規脱血管を開発し、本開発品を採用した初の臨床症例の報告がなされ、より安全なデバイスへの改良が行われていると思われる。

一方、基礎開発の領域においては、国立循環器病研究センターの研究が報告された。従来から三菱重工およびニプロと共同で開発が行われてきた動圧浮上型軸流型補助人工心臓を、体格の小さい患者(想定体重15~30 kg)にも使用可能な形状に改良した新規モデルの開発が実施されており、ポンプ翼形状の変更および流入ポートを回転軸に対し直角に配置するデザインを採用し、慢性動物実験の準備を進めている<sup>14)</sup>。また、同様の動圧浮上技術を採用したディスプレイブルタイプの遠心ポンプの開発も進行している。本新規ポンプは、モータ部を含め直径65 mm、全長130 mm、重量630 gであり、プライミングボリュームは15 mlと超小型の血液ポンプである。本ポンプを組み入れたextracorporeal membrane oxygenation (ECMO) モデルによる慢性動物実験では、実験中のヘパリン投与などを行わずに1ヶ月の安定した駆動を実証し、現段階では体外式の左心補助システムとしても適用を拡大することを検討している<sup>15)</sup>。また、神戸大学山根らにより、ディスプレイブルタイプの携帯型小型軸流血液ポンプの開発に関する報告がなされている<sup>16)</sup>。

茨城大学からは、増澤らにより、磁気浮上技術を用いて

左右心用の2つの遠心ポンプを単一の磁気浮上モータにより駆動する定常流全置換型人工心臓の開発や<sup>17)</sup>、乳幼児や小児に適用可能な小型補助人工心臓<sup>18)</sup>、ペースメーカーのように胸部皮下筋層に植込み可能な薄型補助人工心臓の開発が報告された<sup>19)</sup>。

東京大学からは、螺旋流完全人工心臓の制御方法に左心房の拍動性振幅を用いて、左心房圧を推定する新しい手法が提案され<sup>20)</sup>、また、新規開発として、percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) に使用するシーケンシャルフローポンプの開発が発表された<sup>21)</sup>。

東北大学山家らのグループでは、形状記憶合金を用いた補助循環デバイスで、フォンタン循環の補助を行う研究が進んでおり、新しい分野への展開が期待できる研究である<sup>22),23)</sup>。

その他、人工心臓関連の技術としては、NIPRO-LVAS用の新規駆動装置として、より小型化、携帯性を重視した空気を駆動装置を国立循環器病研究センター住倉らが開発している。本機は、従来収縮期比率が固定であったが、今回の報告によりdirect current (DC) サーボモータを応用することで、収縮期比率を変化させることが可能となり、より実用化に近づいていると考えられる<sup>24)</sup>。

### 4. おわりに

現在、人工心臓関連の開発は、周辺機器の改良整備が主体で、ポンプ本体など主要部品の開発研究に関しては、一時期の勢いを失っているようにも感じられる。しかしながら、前述した本邦での種々の研究は、将来的に非常に有望な研究であり、臨床からのエビデンスに基づいた新しい情報を活用し、より安全で優れた機器が開発されることを期待したい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al: Sixth INTERMACS Annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 33: 555-64, 2014
- 2) 医薬品医療機器総合機構: トラッキング医療機器のデータ収集評価システム構築に関する検討について. Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/kvoten\\_kiki/track.html](http://www.info.pmda.go.jp/kvoten_kiki/track.html)
- 3) The CVC HeartBeat Team: Meet the longest living HeartMate II LVAD recipient. Available from: <http://uofmhealthblogs.org/cardiovascular/meet-the-longest-living-heartmate-ii-lvad-recipient/14560/>
- 4) Thoratec社 ホームページ: HeartMate II® Pocket Controller. Available from: <http://www.thoratec.com/medical-professionals/vad-product-information/pocket-controller.aspx>



- 5) Thoratec社ホームページ: プレスリリース. Available from: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=95989&p=irol-newsArticle&ID=1943285&highlight=>
- 6) McGee E Jr, Chorpenning K, Brown MC, et al: In Vivo Evaluation of the HeartWare MVAD Pump. *J Heart Lung Transplant* 33: 366-71, 2013
- 7) Okamoto E, Tomoda K, Yamamoto, K, et al: Development of a Compact, Highly Efficient, Totally Implantable Motor-Driven Assist Pump System. *Artif Organs* 18: 911-7, 1994
- 8) 山本 隆彦, 越地 耕二, 名和 礼成, 他: 完全体内埋込型人工心臓駆動用経皮エネルギー伝送システムのEMC—in vivoにおける伝導性妨害波の評価・検討一. *ライフサポート* 17(Suppl): 175, 2005
- 9) Pennstate Hershey社ホームページ: Welcome to Penn State LionHeart. Available from: <http://www.pennstatehershey.org/web/lionheart>
- 10) Abiomed社ホームページ: Available from: <http://www.abiomed.com/products/heart-replacement/>
- 11) Waters BH, Smith JR, Bonde P: Innovative Free-Range Resonant Electrical Energy Delivery System (FREE-D System) for a Ventricular Assist Device Using Wireless Power. *ASAIO J* 60: 31-7, 2014
- 12) 山重 大樹, 高崎 映子, 白石 泰之, 他: 小型化した植込み型補助人工心臓Evaheart (2) の適用による内臓機能並びに溶血の評価. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 131, 2014
- 13) 高崎 映子, 山重 大樹, 白石 泰之, 他: 術後非抗凝固療法下での植え込み型補助人工心臓の循環における凝固能の評価. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 130, 2014
- 14) 築谷 朋典, 水野 敏秀, 武輪 能明, 他: 小柄患者にも埋込可能な補助人工心臓の開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 47, 2014
- 15) 築谷 朋典, 武輪 能明, 水野 敏秀, 他: 動圧軸受式遠心血液ポンプの左心補助循環システムへの応用. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 36, 2014
- 16) 山根 隆志, 北村 佳祐, 道脇 昭: BT用携帯型軸流血液ポンプの開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p.35, 2014
- 17) 山田 悠, 増澤 徹, ティムズ ダニエル: 左右心流量バランス機能を有した全置換型磁気浮上人工心臓. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 91, 2014
- 18) 長 真啓, 増澤 徹, 大森直樹, 他: 乳幼児, 小児に適用可能な磁気浮上補助人工心臓の開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 48, 2014
- 19) 村上 倫子, 増澤 徹, 小沼 弘幸, 他: 薄型補助人工心臓の開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 93, 2014
- 20) 呉 昇原, 斎藤 逸郎, 磯山 隆, 他: 心房コンプライアンスの非線形を用いた, 螺旋流人工心臓の左心房圧推定. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 134, 2014
- 21) 原 伸太郎, 磯山 隆, 斎藤 逸郎, 他: 緊急生命維持装置のためのシーケンシャルフローポンプの開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 135, 2014
- 22) 三浦 英和, 山田 昭博, ハシム モハメドオムラン, 他: 形状記憶合金線維を用いた循環補助デバイスに対する経皮的電力伝送に関する検討. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 74, 2014
- 23) 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 他: TCPC逆流を減少させるパッシブアクティブ型循環補助装置開発の試み. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 148, 2014
- 24) 住倉 博仁, 大沼 健太郎, 本間 章彦, 他: DCサーボモータを応用した収縮期比可変小型空気圧駆動装置の開発. 第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会抄録集, p. 149, 2014

## 耐久性試験装置 (ラボハート NCVC) の開発とその応用例

住倉博仁\*, 大沼健太郎\*, 本間章彦\*<sup>2</sup>, 妙中義之\*<sup>3</sup>, 武輪能明\*, 築谷朋典\*, 水野敏秀\*, 向林 宏\*<sup>4</sup>, 小嶋孝一\*<sup>4</sup>, 巽 英介\*

### はじめに

今日、重症心不全患者に対する有効な治療手段として補助人工心臓 (ventricular assist device : VAD) 等の補助循環装置は著しい進歩を見せており、不可逆性心不全に対する最終治療を目的としたVADの研究開発が推進されている。VADをはじめとするこれら補助循環装置は、圧力・流量補助等の期待した

治療効果を与える一方で、装置の故障による駆動停止等、期待しないリスクを生じる恐れがあることから、非臨床試験にてその有効性と安全性を十分に評価する必要がある。

非臨床試験の評価では、動物実験による生体適合性試験だけでなく、ポンプ流体性能試験、電気的安全性および電磁両立性試験、機械的安全性試験、ならびに装置の安定性や耐久性を評価するための耐久性試験等、様々な評価を実施する必要がある。この耐久性試験に関しては、生体の循環状態を模擬したシミュレータ (試験装置) を用いて、長期間における問題点の抽出や分析を行うことが必要不可欠である。体内埋め込み型能動型機器分野 (高機能人工心臓システム) 開発ガイドラインによると、耐久性試験環境は生理学的条件 (圧力、流量、拍動性等) や生活パターンを勘案して決定することを推奨しており、期間については6カ月以上の試験を必要とする<sup>1)</sup>。

VADの開発を実施する各施設は、独自に開発した試験装置を用いて拍動流下でのVADの耐久性試験を実施しているが<sup>2,3)</sup>、試験装置を構築する過程において、拍動流を発生させるために用いるダイアフラムの破れや拍動発生機のモータの磨耗等、長期間の試験における試験装置自身の耐久性についての課題を報告している。VADの製品化を目指す企業は、VADの開発に加え試験装置も独自で整備する必要があるが、2年以上故障することなく稼働可能な試験装置を作製することは技術的・予算的・時間的に困難である。そ

### — Key word —

endurance test  
circulation circuit  
ventricular assist device  
mechanical circulatory support  
heart valve

### Development and applications of endurance test system (Labo heart NCVC)

\*Hirohito Sumikura, Kentaro Ohnuma,  
Yoshiaki Takewa, Tomonori Tsukiya,  
Toshihide Mizuno, Eisuke Tatsumi :  
Department of Artificial Organs, National Cerebral and  
Cardiovascular Center Research Institute  
国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部

\*<sup>2</sup>Akihiko Homma :  
School of Science and Engineering, Tokyo Denki  
University  
東京電機大学 理工学部

\*<sup>3</sup>Yoshiyuki Taenaka :  
Deputy Director, National Cerebral and  
Cardiovascular Center Research Institute  
国立循環器病研究センター研究所 副所長

\*<sup>4</sup>Hiroshi Mukaibayashi, Koichi Kojima :  
IWAKI Co., Ltd.  
株式会社イワキ

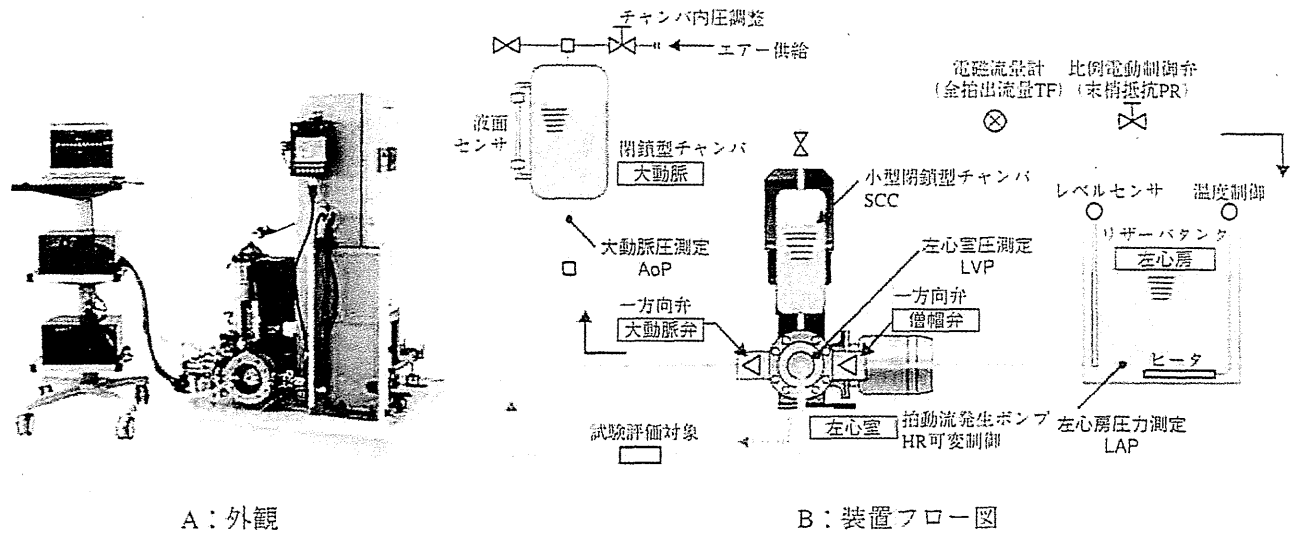


図1. 耐久性試験装置 (ラボハートNCVC) (製品カタログより引用)

のため、生理学的条件を生成可能で、かつ長期間連続稼動可能な耐久性や実用性を備えた試験装置は、VADをはじめとする補助循環装置の開発を推進する上で重要な位置づけにあると言える。

上記背景のもと、2007年より、国立循環器病研究センター人工臓器部、東京電機大学、および株式会社イワキは、長期間試験可能な耐久性を有し、かつ心臓の収縮性や拍動数等の生理学的条件を任意に生成可能な耐久性試験装置の研究開発を開始した。工業用部品を適宜最適化することで長期間連続稼動可能な高耐久性を有する循環回路を構築し、生理的な圧力波形を生成する上で重要な要素である拍動流発生機構についての検討と改良を経て、2012年、『補助人工心臓用耐久試験装置ラボハートNCVC』の製品化に至った。

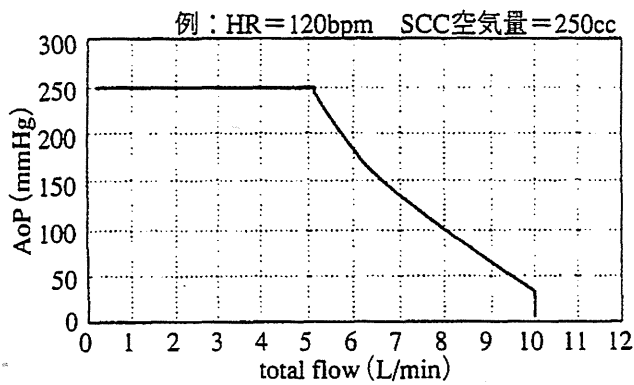
本稿では、開発した試験装置の概要、およびその応用例を紹介する。

### I. 耐久性試験装置の概要<sup>4)</sup>

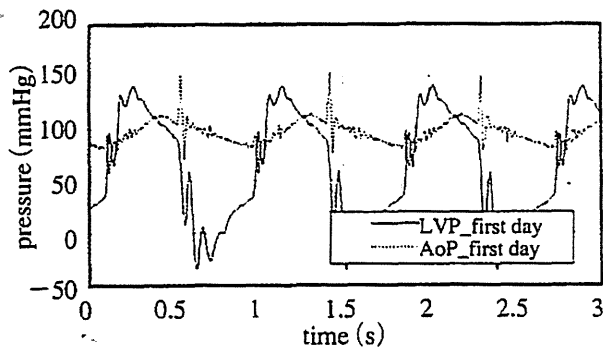
VADや補助循環装置の耐久性試験を実施する上で試験装置には、「評価対象を接続し駆動可能な回路機構を有すること」、「任意の

生理学的条件を定量的に生成可能」、「評価に必要な圧力・流量を計測可能」、「試験装置は長期間の試験において故障のない耐久性を有すること」、そして「試験期間中各圧力・流量データを連続して記録することが可能」、といった事項が要求される。そこで、上記要求事項を満たした包括的な試験装置の開発を目標とした。

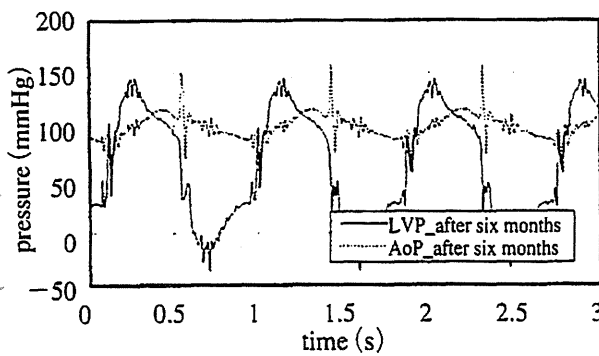
当センター人工臓器部と株式会社イワキ、および東京電機大学により共同開発した耐久性試験装置 (ラボハートNCVC) の外観、および概要図を図1に示した。本耐久性試験装置は、主に循環回路とセンサ、制御装置、および計測装置から構成した。循環回路は、生体の左心室を模倣する拍動ポンプと小型閉鎖型チャンバ (拍動流発生機構)、大動脈を模倣する閉鎖型チャンバ、左心房を模倣するリザーバ、および末梢抵抗を模倣する制御弁から構成した。本装置は、拍動ポンプの流入・流出口にそれぞれ一方向弁を設置し、拍動ポンプによって発生する拍動流を一方へ循環させる機構である。センサについて、装置により生成される心室圧、動脈圧、心房圧等は、圧力トランスデューサを用いて計測可能であ



A：装置性能



B：LVP and AoP waveform on first day



C：LVP and AoP waveform after 6 months

図2. 装置性能グラフ、および長期駆動試験結果 (製品カタログ、および文献4より引用)

る。また、回路内に電磁流量計を設置しており、試験装置により生成される全拍出流量を計測可能である。リザーバ内にはヒータと温度センサが設置されており、作動流体を一定の温度に保つことが可能である。制御装置

について、試験装置駆動中に拍動ポンプの心拍数、一回拍出量、収縮期比、および流路抵抗を制御可能であるため任意の生理学的条件を生成可能である。また、長期試験を考慮して予め設定した試験条件と時間スケジュールにて生活パターン(安静時、運動時、就寝時等)を組み込むことが可能である。計測装置について、高速サンプリングデジタル記録計により、2GBのストレージを用いることでサンプリング周波数100Hzにて最大8チャンネルを約1カ月間連続記録が可能である。

本装置の特徴を以下に示す。

- ①拍動流発生機構である拍動ポンプと小型閉鎖型チャンバは、心拍数、一回拍出量、収縮期比に加え、拍動ポンプの収縮性を調整可能である。図2Aに本装置の特性の一例を示した。最大流量10L/min、最大圧力250mmHgの広範囲の条件を生成可能であることから、成人だけでなく小児、また健康心だけでなく不全心状態等、様々な循環条件を定量的に模擬可能である。
- ②循環回路の構成要素は、工業用技術部品を本試験装置の目的に沿って適時改良し用いているため、高い耐久性を有する。図2B、Cに本装置を6カ月間連続駆動した際の実験初日、および6カ月後の圧力の瞬時波形を示した。連続稼動中、圧力・流量に大きな変化は無く安定した連続稼動可能であり、実験開始時、および終了時の波形も過度の変化は確認されなかった。本装置を用いることで、耐久性試験期間中、同等の拍動流条件下にて対象を評価することが可能である。

## II. 耐久性試験装置応用例

ここでは、本試験装置を用いた応用例を紹介する。