

平成 23 年 4 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592090

研究課題名 (和文) 長期使用可能な小児補助循環の開発

研究課題名 (英文) Early *In Vivo* Evaluation of Ventricular Assistance with a Miniature Centrifugal Blood Pump (TinyPump) in Rabbits

研究代表者

塩川 祐一 (SHIOKAWA YUICHI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：70457422

研究成果の概要 (和文)：

【目的】今回、新規に開発した充填量 5mL の流体軸受式小型遠心ポンプ *TinyPump* の左心補助における生体適合性を、最小の市販遠心ポンプである日機装 HPM-05 (充填量 25mL) と比較検討した。【方法】ウサギ (3.4-3.8kg) を 2 群：*TinyPump* 群 (T 群, n=6), HPM-05 群 (H 群, n=5) とし、回路は無血充填, T 群で 25mL, H 群で 45mL の総充填量とした。左室心尖脱血, 上行大動脈送血にて 4 時間, 流量 200mL/分の体外循環を行った。【結果】ポンプ流量を 200mL/分で維持した結果, 回転数は T 群 2210-2214rpm, H 群 1461-1463rpm を要し T 群で有意に高い回転数であった ($p < 0.01$)。血行動態指標は両群間で差を認めなかった。体外循環開始前値に対する開始後の Hb は全経過を通して T 群で有意に高値であった。遊離 Hb は両群間で差を認めなかった。【結語】*TinyPump* は既存の遠心ポンプと比較して遜色のない良好な生体適合性を示した。1. *TinyPump* は HPM-05 の約 1/2 の回路充填量であることを反映し, 全経過を通して有意に貧血を軽減することができた。2. *TinyPump* はポンプヘッドの小型化により高い回転数を要するものの, 溶血の進行は HPM-05 と同程度であり許容しうるものであった。3. 生化学検査値も *TinyPump* と HPM-05 でほぼ同等であり, 明らかな臓器障害は認められなかった。

研究成果の概要 (英文)：

We have developed an ultraminiature centrifugal pump, *TinyPump*, with a priming volume of 5 ml. The *in vivo* performance of *TinyPump* was compared with that of HPM-05 for left ventricular support. Each pump group included 7 rabbits weighing 3.4-3.8 kg. One rabbit in the *TinyPump* group and two rabbits in the HPM-05 group died of unsuccessful cannulation. The remaining rabbits (6 in the *TinyPump* group and 5 in the HPM-05 group) were instrumented and observed for 240 min. The pump flow was maintained at around 200 ml/min. The priming volumes of the entire circuits were 25 and 45 ml for *TinyPump* and HPM-05, respectively. *TinyPump* required a higher rotation speed (2214 ± 47 vs. 1261 ± 87 rpm, $p < 0.05$) because of its small priming volume, but showed a similar plasma free hemoglobin level to HPM-05. The hematocrit values were kept higher in the *TinyPump* group during ventricular support ($24.3 \pm 1.4\%$ vs. $20.1 \pm 1.4\%$ at 240 min, $p < 0.05$). The mean arterial pressure did not differ between the two groups. The biochemical parameters were also equivalent in the two groups. Overall, *TinyPump* exhibited a feasible *in vivo* performance. This ultraminiature device would offer promising outcomes for neonates and infants with intractable heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科学系臨床医学・胸部外科学

キーワード：小児体外循環,小型遠心ポンプ,左心補助

1. 研究開始当初の背景

成人の末期心不全において左室補助装置 (LVAS) はその有効性が評価され標準治療となりつつある。その用途は移植までのブリッジにとどまらず、機器装着を終着点とする治療 (destination therapy) にまで広がっている。一方、小児に装着しうる LVAS は症例の絶対数が少ないため、成人に比べて開発が大きく立ち遅れている。欧州では世界に先駆けて Medos-HIA, Berlin Heart といった小児用の LVAS が臨床に供されており、米国でも 2004 年に国家プロジェクトとして小児用 LVAS の開発が始まった。本邦では適切な機器が存在しないばかりか、本研究の開始当初は小児心臓移植の法整備前であり、小児重症心不全に対する効果的な治療選択肢は海外渡航を除いて皆無に等しい状況であった。

このような背景のもとわれわれは新生児・小児での使用を念頭に充填量 5mL の流体軸受式小型遠心ポンプ *TinyPump* を開発した。本装置はこれまでの検討において模擬回路における良好な抗血栓性、20kg 家畜ブタにおける低流量での安定した駆動、心肺バイパスにおける炎症惹起の軽減作用等の良好な成績を報告しており、今後の臨床応用が期待される遠心ポンプである。

2. 研究の目的

本研究では、3kg 台のウサギに *TinyPump* を左心補助として装着し、既存の遠心ポンプである HPM-05 を対照として生体適合性各指標を検討した。

3. 研究の方法

3-1 動物実験

本動物実験はアメリカ生理学会のガイドラインに従って九州大学大学院医学研究院動物実験倫理委員会の承認を得て行われた。実験には日本白色ウサギ (3.4-3.8kg) を使用した。動物モデル確立のための予備実験に 15 羽、データ採取に 14 羽を使用した。実験に際しては 20mg/kg の thiamylal sodium を用いてまず麻酔を導入し、気管内挿管ののち 100%酸素投与による人工呼吸管理を施行した。一回換気量は 10mL/kg に設定し、呼吸回数は血中の PaCO₂ 40mmHg を指標に適宜調整した。麻酔維持には vecronium bromide (0.3mg/kg), fentanyl citrate (60 μg/kg/h) を投与した。大腿動静脈にカニューレを挿入し動脈圧および中心静脈圧をモニタリングした。直腸温は 38 度以上を維持するよう加温を行った。これらモニター機器を装着した後、胸骨正中切開にて心臓を露出した。

3-2 本ポンプの概略と回路の作成

本ポンプは外径 49mm, ポンプヘッド高 20mm, 本体の重量 50g で充填量 5mL の超小型遠心ポンプである。

血液接触面は生体適合性の良好な 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer でコーティングを施している。インペラーは流体軸受で支持されており、外部の駆動装置と磁気でカップリングし回転を得られる仕組みである。

カニューレーションには 3.0mm 径の送血管 (FemFlex II) と 4.5mm の脱血管 (A252-45) を使用した。これらとポンプを 1/4 インチのチューブで接続した。両ポンプ本体の充填量は TinyPump で 5mL, HPM-05 で 25mL であった。ポンプ流量はラインに組み込んだ電磁血流計で測定した。充填液には 25% アルブミンと生理食塩水を用い、アルブミン濃度が 5% になるよう調整した。

3-3 左心バイパスの確立

ヘパリン (300 単位/kg), デキサメタゾン 0.3mg/kg を経静脈的に投与したのち、上行大動脈、左室心尖部に送脱血管を挿入した。ポンプ駆動中は ACT を 400 秒以上となるようにヘパリンを適宜追加した。ポンプ流量は過去の文献を参照し 200mL/分に設定した。240 分間の連続駆動にて各種データを採取し、実験終了後は pentobarbital sodium を用いて安楽死させた。

3-4 血行動態・生理学的指標

動脈圧、中心静脈圧、心拍数、回転数、ポンプ流量、回路内圧を記録して血行動態・生理学的指標とした。データはデジタル化の後、8チャンネルの血行動態記録装置 (MacLab 8S) と専用のソフトウェア (Chart 4) を用いて記録した。体外循環開始後 120 分、240 分の測

定値について評価を行った。

3-5 血液生化学

血液サンプルはカニューレーション 5 分前、体外循環開始後 30, 120, 240 分で採取した。評価項目はヘマトクリット、血液ガス、base excess, 乳酸、血漿遊離ヘモグロビン、肝逸脱酵素 (AST, ALT), 総ビリルビン、クレアチニンとした。Base excess は -3.0 を下回った段階で 8.4% 重炭酸ナトリウムを用いて補正した。採取された血液サンプルは遠心分離を行い、-80℃ のフリーザーで保管した。

4. 研究成果

14 羽のウサギを実験に供し、うち 3 羽 (TinyPump 群 1 羽, HPM-05 群 2 羽) がカニューレーション時の出血により死亡した。残り 11 羽 (TinyPump 群 n=6, HPM-05 群 n=5) でデータを採取した。

4-1 血液希釈

回路・ポンプ内のプライミングボリューム総量は TinyPump 群で 25mL, HPM-05 群で 45 mL であった。両群ともに体外循環開始後 30 分でヘマトクリットの有意な低下 (TinyPump 群: $36.3 \pm 2.2\% \rightarrow 28.8 \pm 0.9\%$, $p < 0.01$; HPM-05 群: $40.7 \pm 2.8 \rightarrow 24.4 \pm 0.9\%$, $p < 0.01$) を認めたが以後は大幅な変動なく推移した。240 分終了時点では TinyPump 群が HPM-05 群に比して有意に高いヘマトクリット値を維持していた ($24.3 \pm 1.4\%$ vs $20.1 \pm 1.4\%$, $p < 0.05$)。

4-2 血行動態・溶血指標

ポンプ流量を 200mL/分で維持した結果、回転数は T 群 2210-2214rpm, H 群 1461-1463rpm を要し T 群で有意に高い回転数 ($p < 0.01$) であったが、溶血の指標である血漿遊離ヘモグロビン値は 240 分終了時点で群間に

差を認めなかった (33.3 ± 6.1 vs 28.0 ± 2.0 mg/dl). 平均動脈圧は T 群 $68.8-71.7$ mmHg, H 群 $57.8-64.8$ mmHg, 中心静脈圧は T 群 $2.5-2.9$ mmHg, H 群 $3.0-3.5$ mmHg, 心拍数は T 群 $225-250$ bpm, H 群 $258-282$ bpm で推移し, いずれの血行動態指標も両群間で差を認めなかった. 時間経過とともに平均動脈圧は両群で低下していったが, 血圧の低下度は TinyPump 群で有意に少ない結果であった (TinyPump 群: $85.8 \pm 6.3 \rightarrow 71.7 \pm 9.2$ mmHg, n. s.; HPM-05 群: $85.6 \pm 6.9 \rightarrow 57.8 \pm 6.0$ mmHg, $p < 0.05$).

4-3 動脈血液ガス・生化学分析

実験中を通じて PaO₂ 値は 200 mmHg 以上に維持した. BE に関しては TinyPump 群 $-4.7- -1.5$ mmol/L, HPM-05 群 $-6.6- -3.3$ mmol/L, 乳酸値は TinyPump 群 $3.5-5.5$ mmol/L, HPM-05 群 $5.0-6.5$ mmol/L であり両群間で差を認めなかった. 生化学検査では総ビリルビンが TinyPump 群 0.025 ± 0.010 mg/dL, HPM-05 群 0.060 ± 0.036 mg/dL, AST が TinyPump 群 62.3 ± 17.3 IU/L, HPM-05 群 137.8 ± 71.3 IU/L と TinyPump 群で低い傾向を認めた (それぞれ $p=0.15, 0.13$) が, ALT, LDH, クレアチニンは両群間に差を認めなかった.

4-4 研究成果のまとめ

1. TinyPump は HPM-05 の約 1/2 の回路充填量であることを反映し, 全経過を通して有意に貧血を軽減することができた. 2. TinyPump はポンプヘッドの小型化により高い回転数を要するものの, 溶血の進行は HPM-05 と同程度であり許容しうるものであった. 3. 生化学検査値も TinyPump と HPM-05 でほぼ同等であり, 明らかな臓器障害は認められなかった.

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 3 件)

1. 前田武俊, 富永隆治:
人工心臓 (特集・循環器科領域における人工器機植込み・置換の適応と実際)
医学と薬学 2009; 61(4): 529-36.
2. 前田武俊, 富永隆治:
空気駆動式ポンプの血栓制御
人工臓器 2009; 38(1): 70.
3. Maeda T, Tanoue Y, Kobayashi M, Baba H, Shiokawa Y, Takatani S, Tominaga R.:
Early *in vivo* evaluation of ventricular assistance with a miniature centrifugal blood pump (TinyPump) in rabbits.
ASAIO J. 2010;56(3):254-9.

(学会発表) (計 4 件)

1. 前田武俊, 小林真理子, 江藤政尚, 田ノ上禎久, 徳永滋彦, 中島淳博, 塩川祐一, 富田幸裕, 横山直幸, 高谷節雄, 富永隆治:
小児用小型遠心ポンプ TinyPump の左室補助における有用性の検討.
第 36 回人工心臓と補助循環懇話会 (2008 年 03 月 08 日)
2. 前田武俊, 小林真理子, 江藤政尚, 田ノ上禎久, 徳永滋彦, 中島淳博, 塩川祐一, 富田幸裕, 横山直幸, 高谷節雄, 富永隆治:
小児用遠心ポンプ TinyPump の左室補助における有用性.
第 41 回日本胸部外科学会九州地方会総会 (2008 年 07 月 25 日).

3. 前田武俊、小林真理子、江藤政尚、
田ノ上禎久、徳永滋彦、中島淳博、塩川
祐一、富田幸裕、横山直幸、高谷節雄、
富永隆治：
小児用小型遠心ポンプ TinyPump の左室
補助における有用性の検討。
第 46 回日本人工臓器学会大会
(2008 年 11 月 28 日)。

4. 前田武俊、小林真理子、安東勇介、
江藤政尚、田ノ上禎久、徳永滋彦、中島
淳博、塩川祐一、高谷節雄、富永隆治：
小児用小型遠心ポンプ TinyPump の左室
補助における有用性の検討。
日本定常流ポンプ研究会 2009
(2009 年 11 月 12 日)。

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

()

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：