

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 12 月 2 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300168

研究課題名(和文) 単独操作者によるポータブル使用が可能で耐久性に優れた超小型心肺補助システムの開発

研究課題名(英文) Development of an ultra compact and durable cardiopulmonary support system with a portability for one-operator

研究代表者

妙中 義之 (Taenaka, Yoshiyuki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・センター長

研究者番号：00142183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、専用ECMO回路から成るディスポーザブルユニット、ポンプ駆動装置や計測機器を統合したドライバユニット、酸素ポンプユニットより構成される超小型ECMOシステムを試作し、基礎的性能評価や操作性評価を経て、筐体サイズが横幅290 mm×奥行205 mm×高さ405 mm、重量は8.9 kgのECMOシステムを開発した。本システムを用いた18日間の慢性ECMO動物実験にて、ポンプ性能およびガス交換性能の低下は認めず、ECMO後の回路内に血栓は一切認められなかった。世界最小クラスのECMOシステムを開発し、本システムを用いた慢性動物実験にて2週間を超える長期耐久性と優れた抗血栓性が示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we made a prototype of a compact ECMO system for long-term use. This ECMO system is consisted of a disposable unit, a driver unit and a gas bomb unit. The disposable unit was designed as a pre-connected ECMO circuit using a compact oxygenator (BIOCUBE6000) and a novel hydrodynamically levitated centrifugal blood pump. And its entire blood-contacting surface was treated with heparin bonding material (T-NCVC). The prototype system had a small size (W290 x D205 x H405 mm) and lightweight (8.9 kg). Venous-arterial bypass ECMO with a prototype system was conducted for 18 days using an adult goat. Chronic animal experiment could run continuously with keeping 2.5 L/min of bypass flow rate. O₂ and CO₂ transfer rates were kept at sufficient levels (140 ± 14 and 90 ± 22 mL/min, respectively). After the experiment, no thrombi were observed in the ECMO circuit. The prototype of ultra compact ECMO system indicated the possibility of durability for over 2 weeks.

研究分野：人工臓器

キーワード：超小型 軽量 ポータブル 心肺補助 耐久性 準備迅速性 結露防止

1. 研究開始当初の背景

当初、数時間の手術中における体外循環時の心肺機能の人工肺と血液ポンプは、近年の高機能化、小型化、操作性向上および準備迅速化に伴って、送脱血管および接続のための血液チューブとのシンプルな構成によって、緊急性に優れる経皮的な心肺補助 (Percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) や膜型人工肺による呼吸補助 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) のシステムに組み込まれ、その適用範囲を拡大している。高機能化により心肺補助に十分なガス交換性能および血液駆出性能が見込めれば、デバイスサイズを小さくする事が可能となり、小型化により血液回路全体の容積が減ることで輸血のリスクを避けつつ、充填液による血液希釈も軽減できるため、成人のみならず小児や新生児への適応も可能となる。このような背景から PCPS や ECMO に代表される心肺補助システムは、急性期の重症心不全や重症呼吸不全症例の一次救命を中心に有用性が高まりつつある。PCPS 研究会の PCPS レジストリや、膜型肺研究会の ECMO レジストリによれば、我が国における PCPS/ECMO 症例の総数は年間 1000 例を超える。また、耐久性に優れた膜型人工肺を用いた ECMO システムが製品化され始めたことにより、極めて重症な急性肺障害の患者に対して 1~2 週間の補助期間に生体肺の回復を待つ治療法がすでに日本を含めた先進国で行われている。

しかしながら、国内ではディスプレイ可能な心肺補助回路が各施設のカスタム仕様で製作されたり、数社で心肺補助用のホールインワン回路として製品化されているものの、血液ポンプのための駆動装置や計測機器、院外もしくは院内の搬送時使用のためのバッテリーや人工肺吹送用ガスボンベを備えた一体化システムは製品化されていない。

さらに、従来のシステムは耐久性や抗血栓性に乏しく、使用期間が数日程度に限られており、成人の心肺補助のみならず補助期間が一ヶ月におよぶ場合もある新生児症例も含めて臨床成績が良好とは言い難い。国内で市販されているディスプレイ遠心型血液ポンプは、接触回転部分を有するため血栓形成が生じ耐久性も低く、2~3 日から 1 週間程度での交換を余儀なくされている。また、国内で市販されている人工肺の構造は、一般 CPB 用に設計されており、長期呼吸循環補助に関して最適な構造とは言い難い。

2. 研究の目的

急性期の重症心不全や重症呼吸不全症例の救命に用いられる心肺補助システムは、人工肺と血液ポンプからなる血液回路、駆動装置、計測装置等を組み合わせた構成になっており、現行のシステムは操作性および準備迅速性

の面から、院外での救命救急使用や長期使用時の搬送使用が容易ではない。また、長期耐久性に乏しいために数日以内に高頻度の交換を要していること、新生児症例に至適な小型システムがないこと等の大きな問題を抱えている。本研究では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なる血液回路、駆動装置および計測機器等をコンパクトに一体化したシステムの設計を行い、システムの試作、動物実験による評価および改良を行なうことで、早期の製品化を見据えた単独操作者によるポータブル使用が可能で耐久性に優れた超小型心肺補助システムの開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 超小型心肺補助システムの設計・試作

急性期の重症心不全や重症呼吸不全症例の救命に用いられる現行の心肺補助システムは、人工肺、血液ポンプおよび回路チューブからなる血液回路を有しており、本研究ではこれらをコンパクトにホールインワン化することで、本システムのディスプレイユニットの草案とした。1 次設計として、我々のグループで既に製品化している中空糸膜型人工肺 BIOCUBE シリーズと現在製品化を進めている動圧軸受型の遠心ポンプからなる長期耐久性で実績のある要素デバイスからなる血液回路を採用したディスプレイユニット形状を設計した。人工肺および遠心ポンプは、血液回路のプライミング液充填時の気泡除去が容易となるように配置した。

また、並行して我々が開発している数値解析手法による補助用超小型人工肺の設計を進めた。1 次設計に採用した中空糸膜型人工肺 BIOCUBE を元に、補助用途に関する中空糸束サイズに重点を置いた検討を行った。

(2) 1 次試作モジュールの単独操作時およびポータブル使用時の操作性に関する評価

1 次試作モジュールを対象に、操作性に関する評価を行なった。操作性に関する評価は、当施設に在籍する臨床工学技師を筆頭に、医師、看護師、研究者らを対象に実施した。院内を想定した単独操作時、複数使用者によるポータブル使用時、単独操作者によるポータブル使用時、次に院外を想定した場合と、使用難易度の容易な条件から困難な条件の順に進めた。

(3) 超小型心肺補助システムの 2 次試作

1 次試作モジュールの評価と数値解析手法による補助用超小型人工肺の設計に関する検討に基づき、超小型心肺補助システムの 2 次試作を行った。ディスプレイユニットへのセンサプローブ取付部の改良やドライブユニットへの接続ケーブル改良および軽量化により操作性の向上を図った。

(4) 準備迅速性に関する評価

2次試作モジュールを対象に、準備迅速性に関する水実験評価は、心肺補助回路への充填液の充填および回路内気泡除去に要する時間の測定とその際の操作性について行った。

(5) 慢性動物実験による機能安定性および抗血栓性に関する評価

2次試作のドライバユニット (W290×D205×H206 mm, 重量 6.6 kg, 各種センサを内蔵) と、ディスポーザブルユニット (成人用膜型人工肺 (BIOCUBE6000), 動圧浮上遠心ポンプ) を対象として、成ヤギ (61.3 kg) に対して右房脱血-総頸動脈送血の慢性呼吸循環補助動物実験を実施した。活性凝固時間が 150~200 sec の範囲に収まるように、微量のヘパリン持続投与による抗凝固療法を行った。ECMO 期間中は、動物の全身状態観察、ポンプ性能、ガス交換性能の測定を行った。ECMO 終了後は、血液回路内のリンスを行い、血栓の分布状態を観察した。

4. 研究成果

(1) 超小型心肺補助システムの1次試作

ポータブル使用時の独立した ECMO 駆動に必要なポンプ駆動装置×1 個、バッテリー、電源システム、制御システムや、維持管理に重要な各種センサ群 (血液流量計×2 個, 血液酸素飽和度センサ×2 個, 圧力センサ×4 個, 温度センサ×3 個) を盛り込んだドライバユニットの仕様を策定した。一方、単独操作者によるポータブル使用が可能な筐体サイズ・重量の範囲内で、超小型心肺補助システムの草案を決定した。さらに、前述のディスポーザブルユニット、ドライバユニットおよびガスポンベユニットからなるモックモデルの試作を行った。

人工肺・血液ポンプ・チューブから構成される心肺補助回路にセンサ取付部を備えたディスポーザブルユニットと、血液ポンプの駆動状態等の心肺補助管理に要するパラメータを計測するセンサ群と各パラメータをアラーム機能と連動させて表示するタッチパネルディスプレイ等から構成されるドライバユニットを組み合わせた1次試作モジュールを製作し得た。本システムの筐体サイズは、市販酸素ポンベ込みで縦 405×横 290×奥行 205 mm, 重量は 9.0 kg であった。ドライバユニットには、流量、酸素飽和度、圧力、温度センサが埋込もしくはケーブル接続され、測定された各パラメータやそれらに応じて設定可能なアラームおよび内蔵バッテリー状態等が 53×95 mm のタッチパネルディスプレイに表示可能とした。

補助循環を想定した条件において、ガス交換部分の血液-ガス層間の物質移動解析を行った。ガス移動解析手法を用いて1次試作用人工肺のガス交換性能の推定を行い、推定値

の実測値平均値に対する相対誤差は、11~33%と実測値の標準偏差の範囲内に収まっており、妥当性が確かめられた。この数値解析手法による検討を行い、人工肺メーカーで製造可能な補助用超小型人工肺のためのサイズ縮小の設計指針を得た。

(2) 操作性に関する評価

1次試作モジュールに対して、研究者、医師、臨床工学技師による評価を行い、形状、操作性、測定項目の表示内容および視認性に高評価を得た。一方、一部従来品と同様のセンサプローブを採用したが、露出するケーブルの管理やディスポーザブル部のセンサ取付部が、携帯使用時の安全性や耐久性に関して問題とされた。

(3) 超小型心肺補助システムの2次試作

ドライバユニット内蔵のセンサに最適化した専用回路と専用ホルダから構成されるディスポーザブルユニットを試作、ドライバユニットに収納可能とすることで、1つに統合された2次試作モジュールを開発した。酸素ポンベユニットを含む筐体サイズは、横幅 290 mm×奥行 205 mm×高さ 405 mm, 重量は 8.9 kg であった。超小型・軽量化・一体化を実現したことにより、駆動装置のハンドルを片手で把持するだけで、操作者単独で本システムをポータブル運用することも可能となった。長期使用時のガス交換性能低下の一因子である結露発生を防止するために、人工肺のガス流出側に、排熱を利用した乾燥温風を送る機構をドライバユニットに実装した。

(4) 準備迅速性に関する評価

準備迅速性の評価として、ディスポーザブルユニットの収納 (内蔵センサと接続)、回路内液充填およびエア抜きまでの一連の作業について水実験を行った。30秒で上記装着を完了し、90秒で落差充填および気泡除去が可能であった。

(5) 慢性動物実験による機能安定性および抗血栓性に関する評価

ECMO 期間中に、動物の全身状態に異常は認めず、試作モジュールは交換を要することなく安定して 2.5 L/min のバイパス血流量を維持し得た。結露防止機構を有する本モジュールは、人工肺ガス流路閉塞の指標となるガス流入側圧力の上昇を認めず、人工肺の酸素移動量は 140±14 mL/min, 炭酸ガス移動量は 90±22 mL/min と十分な性能を維持した。測定用に設けた液圧-空気圧変換チャンバーを除いて、使用後の回路内に血栓は一切認められなかった。

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 6件)

- (1) 巽 英介: 抗血栓性と長期耐久性に優れた次世代型人工肺および ECMO/PCPS システムの開発と製品化, 医療機器学, 査読有り, 82 巻, 2012, 472-478
- (2) Fujii Y, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson JT, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Hyperoxic condition promotes an inflammatory response during cardiopulmonary bypass in a rat model, *Artif Organs*, 37, 査読有り, 1034-1040 DOI: 10.1111/aor.12125
- (3) 齋藤友宏, 巽 英介, 片桐伸将, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 市川 肇, 鍵崎康治, 帆足孝也, 林 輝行, 吉田幸太郎, 妙中義之, 超耐久性小児用 ECMO の研究開発と臨床応用, 膜型肺, 34, 査読無し, 35-43
- (4) 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*, 2015, 18, 査読有り, 2, 128-135 DOI: 10.1007/s10047-014-0810-0
- (5) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Preclinical study of a novel hydrodynamically levitated centrifugal pump for long-term cardiopulmonary support, *J Artif Organs*, 2015, 18 査読有り, 4, 300-306 DOI: 10.1007/s10047-015-0842-0
- (6) 中田はる佳, 赤川英毅, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 次世代型 ECMO/PCPS システム評価ガイドライン案の策定プロセス—産官学連携による現場主導型モデル, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015, 46, 12, 査読有り, 890-897

〔学会発表〕(計 16件)

- (1) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Osada T, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y, In-vivo performance study of a durable cardiopulmonary support system consisting of a hydrodynamically levitated centrifugal pump, *American Society for Artificial Internal Organs* (58), 2012. 6. 13-16, San Francisco
- (2) 巽 英介, 武輪能明, 築谷朋典, 水野敏秀, 妙中義之, 人工心臓・人工肺の抗血栓性に関する問題点と対策, 日本栓子検出と治療学会 (15), 2012. 10. 5-6, 豊中市
- (3) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 星 英男, 大久保剛, 長田俊幸, 山根隆志, 巽 英介, 妙中義之, 長期呼吸補助循環システムの開発と性能評価, 日本人工臓器学会大会 (50) 2012. 11. 22-24, 福岡市
- (4) 片桐伸将, 巽 英介, 武輪能明, 水野敏

秀, 築谷朋典, 岸本祐一郎, 小原大輔, 柳園宜紀, 妙中義之, ジャイロポンプを用いた抗血栓性コーティング心肺補助システムの長期耐久性評価, 日本人工臓器学会大会 (50) 2012. 11. 22-24, 福岡市

(5) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 星 英男, 大久保 剛, 巽 英介, 妙中義之, 非接触駆動が可能なディスポーザブル遠心ポンプの開発, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (41), 2013. 2. 1-2, 下高井戸郡山ノ内町

(6) Mizuno T, Katagiri N, Tsukiya T, Takewa Y, Tatsumi E, Pathological observation in the goat following prolonged venoarterial bypass using an extracorporeal membrane oxygenation, *American Society for Artificial Internal Organs* (59), 2013. 6. 12-15, Chicago

(7) Katagiri N, Tatsumi E, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Kobara D, Yanagisono Y, Taenaka Y, Evaluation of long-term durability of an antithrombogenic-coated ECMO system with Gyro pump, *American Society for Artificial Internal Organs* (59), 2013. 6. 12-15, Chicago

(8) Fujii Y, Tatsumi E, Shirai M, Takewa Y, Taenaka Y, Hyperoxia condition promotes an inflammatory response during extracorporeal circulation in a rat model, 日本人工臓器学会大会 (51), *International Federation for Artificial Organs* (5), 2013. 9. 27-29 横浜市

(9) Katagiri N, Tatsumi E, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y, Evaluation of thrombus distribution in an oxygenator after long term ECMO, *American Society for Artificial Internal Organs* (61), 2015. 6. 24-27, Chicago

(10) Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Tanabe K, Miyamoto Y, Tatsumi E, The requirements that we should be careful for effective single-cannulation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation, *American Society for Artificial Internal Organs* (61), 2015. 6. 24-27, Chicago

(11) Katagiri N, Tatsumi E, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y, Evaluation of thrombus distribution in an oxygenator after long-term ECMO in chronic animal experiment, *The Conference of Asia-Pacific Chapter of Extracorporeal Life Support Organization* (2), 2015. 7. 17-19, Kyoto

(12) 片桐伸将, 築谷朋典, 巽 英介, 水野敏秀, 武輪能明, 妙中義之, 福井康裕, 人工肺設計のための数値解析, 日本生体医工学会大会 (54), 2015. 5. 7-9, 名古屋市

(13) 巽 英介, 中長期呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン, 日本人工臓器学会大会 (53), 2015. 11. 19-21, 文京区

(14) 片桐伸将, 巽 英介, 武輪能明, 築谷朋典, 水野敏秀, 藤井 豊, 東郷好美, 小原大輔, 柳園宜紀, 妙中義之, 長期耐久性に優れた超小型 ECMO システムの開発と慢性動物実験評価, 日本人工臓器学会大会 (53), 2015. 11. 19-21, 文京区

(15) 東郷好美, 武輪能明, 片桐伸将, 藤井豊, 水野敏秀, 立石誠司, 宮本裕治, 巽 英介, Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VVECMO) のダブルルーメンカテーテルの送血における静脈・右心房壁にあたる病理学影響, 日本経皮的心肺補助研究会 (26), 2016. 2. 14, 神戸市

(16) 巽 英介, ECMO・PCPS の現状と将来展望: 国立循環器病研究センターの取組み, 日本医工学治療学会学術大会 (32), 2016. 3. 18-20, 甲府市

〔図書〕(計 2 件)

(1) 巽 英介, 株式会社はる書房, 人工臓器は、いま 一暮らしのなかにある最先端医療の姿一, 循環系人工臓器とは・・・, 2012, 4

(2) 片桐伸将, 市場晋吾, 株式会社はる書房, 人工臓器は、いま 一暮らしのなかにある最先端医療の姿一, 人工肺, 2012, 10

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 人工肺システム

発明者: 片桐伸将, 巽 英介, 妙中義之, 小原大輔, 内村智彦, 柳園宜紀

権利者: 国立研究開発法人国立循環器病研究センター理事長, ニプロ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2013-171220

出願年月日: 2013. 8. 21

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称: 人工心肺装置

発明者: 片桐伸将, 巽 英介, 妙中義之, 柳園宜紀, 内村智彦, 小原大輔

権利者: 国立研究開発法人国立循環器病研究センター理事長, ニプロ株式会社

種類: 意匠

番号: 意匠登録第 1544998 号

取得年月日: 2016. 2. 5

国内外の別: 国内

名称: 酸素ボンベ収納用ケース付人工心肺装置

発明者: 片桐伸将, 巽 英介, 妙中義之, 柳園宜紀, 内村智彦, 小原大輔

権利者: 国立研究開発法人国立循環器病研究センター理事長, ニプロ株式会社

種類: 意匠

番号: 意匠登録第 1544999 号

取得年月日: 2016. 2. 5

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

妙中 義之 (TAENAKA YOSHIYUKI)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・研究開発基盤センター長

研究者番号: 00142183

(2) 研究分担者

巽 英介 (TATSUMI EISUKE)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号: 00216996

(3) 連携研究者

片桐伸将 (KATAGIRI NOBUMASA)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・

研究者番号: 00463274