

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間： 2007～2008
 課題番号：19591633
 研究課題名（和文） 小型斜流式血液ポンプを用いた循環補助装置の研究
 研究課題名（英文） DEVELOPMENT OF THE CIRCULATORY ASSIST DEVICE WITH SMALL SIZED MIXED FLOW BLOOD PUMP
 研究代表者
 穴井 博文（ANAI HIROFUMI）
 大分大学・医学部・心臓血管外科・准教授
 研究者番号：20291544

研究成果の概要（和文）：体外循環用小型斜流式血液ポンプを、長期の循環補助に応用するための改良と検討を行った。インペラ中心に径 7mm の開口を有するもの、インペラ後板の内縁を前方へ延長したものおよび、インペラ流入部を短縮し入口部直後のケーシングを平坦にしたものが、軸受け周囲の血栓形成が軽度であることが判明した。長期使用仕様のポンプを試作し、慢性棒物実験にて評価を行った。対照ポンプに比し、試作ポンプでは抗血栓性の向上を認めた。

研究成果の概要（英文）：Improvement and evaluation of the small sized mixed-flow blood pump were performed to apply it for long term circulatory assist. Changes in design and shape of the impeller and casing of the pump were effective to decrease a thrombus formation in the pump.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：心臓血管外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：補助循環、斜流ポンプ

1. 研究開始当初の背景

我々は、小型で高性能であり、生体適合性にも優れた、斜流式ターボ血液ポンプ（以下斜流ポンプ）の開発を行い、心臓手術時の体外循環用ポンプとして臨床使用するまでに至っている。

この斜流ポンプは充填量が少なく、軸シール

を有しない構造であり、現在、長期の循環補助用ポンプとしての改良および低侵襲体外循環への発展へ向けた検討を行っている。

国内外ではターボ式血液ポンプを用いた長期体内収納型補助人工心臓の開発が進められ、臨床治験に至っているものがある。これらは、数ヶ月から年単位の期間を目的とした

補助人工心臓であるのに対し、我々の目的とするポンプは、心臓手術時における一時的循環補助から1か月以内の中長期の補助を目的とした、ディスポーザブルで安価なポンプであり、この領域は現在国内外の研究の中では空白化していると言える。

長期循環補助用ポンプとしての耐久性の検討は、平成14-15年度科学研究補助金による研究；基盤研究B2（課題：新開発小型斜流ポンプによる臓器灌流および心肺補助としての臨床応用、研究代表者：葉玉哲生）、により既に開始している。これまでの実験結果により、軸受け部分の血栓形成、磨耗に対し、表面仕上げの改善、ケーシング組立時の精度向上を行い耐久性の改善を図っている。現在Diamond like carbon コーティングを施した軸および軸受けを採用したポンプを用いた実験準備中である。さらに別な観点からセラミックピボットベアリングの採用、磁気浮上型への変更も検討中である。

また、本ポンプを、自動容量可変型閉鎖式リザーバ（以下AVCR）と組み合わせた閉鎖循環回路の開発を行っており動物実験での安全性と操作性を確認した後、臨床使用を始めている。この装置は、心臓、大血管手術時の体外循環の操作性を飛躍的に向上することが可能であるほか、従来の大気開放型リザーバとローラーポンプを用いた体外循環法に比し、生体への影響がはるかに軽減される可能性を秘めている。

2. 研究の目的

（1）長期循環補助用ポンプとしての改良および慢性大動物実験における耐久性の検討。

i) Diamond like carbon コーティング (DLC-C) を施した軸および軸受けを採用したポンプの評価。

ii) インペラ後面開孔径の違いによる抗血栓性の評価

iii) ポンプケーシングの形状変化による抗血栓性の評価

（2）AVCR と組み合わせた一時循環補助装置の臨床評価。

大気開放型リザーバとローラーポンプを用いた体外循環法との比較検討。

3. 研究の方法

A. 長期循環補助用ポンプとしての改良および慢性大動物実験における耐久性の検討

（1）In vitro 評価

i) インペラ軸および軸受けに DLC-C を施したものの開摩耗性の評価。DLC-C を施したものと市販品を水系で120時間連続駆動し軸受下部摩耗量の計測を行った。

ii) インペラ後板中心内径の適正値の検討。

インペラ後面シュラウド中心開口径を、2 mm から 20 mm としたインペラを用い、水系で油膜法による流れの可視化を行い、残存油膜範囲の計測を行った。

（2）In vivo 評価：経皮的心肺補助装置への適応を想定した、抗血栓性、耐久性の評価。検討項目ごとポンプを試作し、慢性動物実験にて評価を行った。

慢性動物実験は以下のごとく行った。

全身麻酔下、左側開胸にて成山羊に斜流ポンプを用いた左心バイパスを装着。ポンプのみの評価を行うために人工肺は用いず、回路に装着したオクルーダとポンプの回転数で、流量2L/min、揚程300 mmHgに条件設定を行い、基本的にポンプ一基につき6日間の補助循環を行った。

評価項目：

(a) ポンプ流量、回転数、動静脈圧の測定を行い、ポンプおよび補助循環の安定性を評価。

(b) 血球成分算定、凝固能、血液生化学的検査を行い、動物の状況および溶血の影響を検討。

(c) 実験終了後のポンプ内血栓形成の有無、インペラ軸、軸受けの磨耗度を肉眼的および電子顕微鏡学的に評価。

(d) 剖検にて血栓塞栓症の有無を検討。

i) 軸および軸受けに DLC-C を施した効果、およびインペラ下面の二次流れを軸受け付近まで到達させるためインペラ後面にシュラウドを追加し hemi-closed impellar(CI) にした効果についての検討。ポンプは市販品、市販品に DLC-C を施したものの、中心部開口径5 mm の、CI に軸受け DLC-C を施したものの、および施していないものを用い評価した。

ii) インペラ流入部の位相をインペラ方向に短縮し入口部直後のケーシングを平坦にしたポンプを試作、現行の形状のものと比較した。

iii) 長期使用仕様ポンプのモデルとして、インペラ後板中心内径7 mm、かつ、インペラ流入部の位相をインペラ方向に短縮し入口部直後のケーシングを平坦にしたポンプを試作、市販品の体外循環用ポンプと比較した。

B. AVCR と組み合わせた一時循環補助装置の評価

i) 内容：臨床使用での評価、および大気開放型リザーバとローラーポンプを用いた体外循環法との比較検討。

ii) AVCR（自動容量可変型閉鎖式リザーバ）ダイアフラムを持つハードシェルリザーバで、一方が血液貯溜槽で、もう一方が圧力調整チャンバとなっている。血液貯溜槽は入り

口と出口が設けられ内部を攪拌しながら血液が通過する。圧力チャンバの圧を調整することで、貯溜槽の体積を変化させ、脱血量を調整することが可能である。また圧力チャンバの圧を一定に保つことにより、循環血液量（中心静脈圧）に応じてダイアフラムが自動的に移動し、中心静脈圧すなわち心臓前負荷を一定に保つことが可能である。

iii) 臨床使用による実用性の評価

下行大動脈置換術、On-pump beating CABG 手術 10 例において AVCR を組み込んだ閉鎖型循環回路を用いた体外循環を行い以下の検討を行う。

(a) 体外循環中の血圧、中心静脈圧、自己心拍出量および灌血流量をリアルタイムに記録、ダイアフラムの作動状態を観察する。

(b) 部分体外循環において、安定した血圧の維持が可能であるか、出血に応じた反応が十分であるかどうかの評価

(c) 体外循環離脱時の中心静脈圧の自動調整がスムーズに行い得るかの評価。

(d) 以上のデータよりリザーバの形状、容量、位置、送脱血管のサイズ、長さ、装置全体の評価を行う。

iv) 大気開放型リザーバとローラーポンプを用いた体外循環法との比較検討。

iii) における 10 例と大気開放型リザーバとローラーポンプを用いた 10 例とで以下の比較検討を行う。

手術時間、体外循環時間、輸血量、ICU 滞在期間、挿管期間、術後在院日数、術後合併症血算、生化学データ：TP、TB、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、CPK、BNP、CRP、Ch-E、BUN、CRNN、PT、APTT、FDP、TAT、 β -TG

採血時間：術前、体外循環終了後 1 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日後

4. 研究成果

平成 19 年度はインペラ軸および、軸受の DLC コーティング、インペラ後面にシュラウドを設け、中心部の開口径の適正值の検討が行われた。

平成 20 年度は実験山羊の死亡、実験用ポンプの製作の遅れから、慢性動物実験、データ収集を行い得ず、これらの実験を 21 年度に繰り越して行った。

実験風景を示す (Fig.-1、2)。

A. 長期循環補助用ポンプとしての改良および慢性動物実験における耐久性の検討

(1) In vitro 評価

i) 軸および軸受けの DLC-C による耐摩耗性の向上

DLC-C により摩耗量は 1/5 に向上した (Fig.-3)。

ii) インペラ後板中心内径の適正值の検討。



Fig.-1

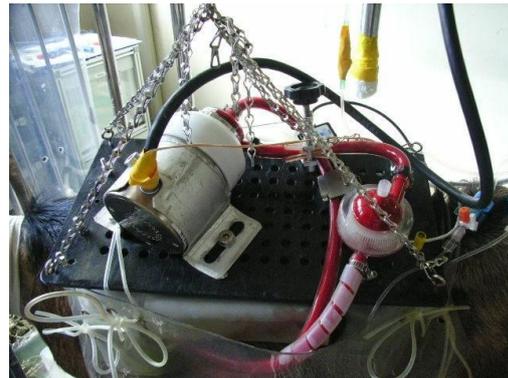


Fig-2

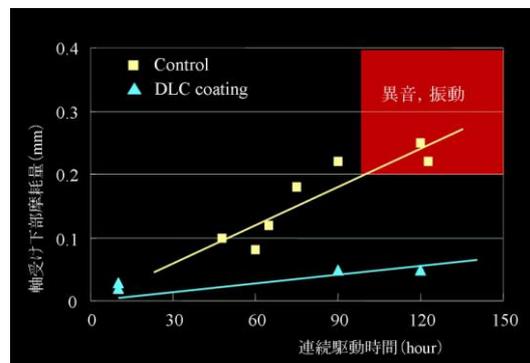


Fig.-3 耐摩耗試験結果

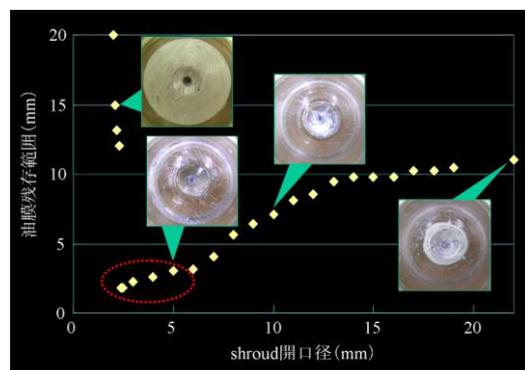


Fig-4 Washout 効果

油膜法による Washout 効果の評価では、残存油膜は、内径 3 mm から 7mm で最低値を示した (Fig.-4)。開口部流量が最大と考えられる 7 mm がインペラ後板中心内径の適正值と結論した。

(2) In vivo 評価

i) 軸および軸受けに DLC コーティングコーティング (DLC-C) を施した効果、およびインペラ下面の二次流れを軸受け付近まで到達させるためインペラ後面にシュラウドを追加し hemi-closed impellar (CI) にした効果についての検討。

当初 3 日間の駆動後ポンプ交換を行ったが、いずれのポンプにもベアリングの磨耗および血栓形成が認められなかったため、2 クール目から駆動期間を 6 日間とし、延べ 11 個のポンプ、計 52 日間の駆動を行った。最終的に山羊は敗血症で死亡した。6 日間駆動した各ポンプの軸受け下部磨耗量は、市販品 0.2 mm、市販品 DLC-C(+) 0.04 mm、CI-DLC-C(-) 0.08 mm、CI-DLC-C(+) 0.02 mm であり、DLC-C および CI 採用両方で対磨耗効果があり、相乗効果が認められた (Fig.-5)。

血栓形成は、市販品および、市販品 DLC-C(+) 両方で軸および軸受け部に同等に認められたが (Fig.-6)、CI 採用ポンプでは DLC-C(-) および DLC-C(+) の双方とも軸受け上部に少量の血栓を認めるのみで、抗血栓性の向上が認められた。(Fig.-7, 8, 9)

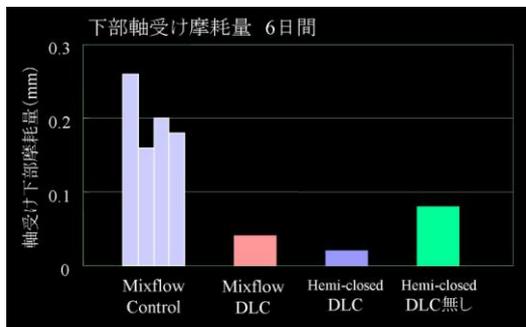


Fig.-5



Mixflow 市販品

Mixflow DLC-C

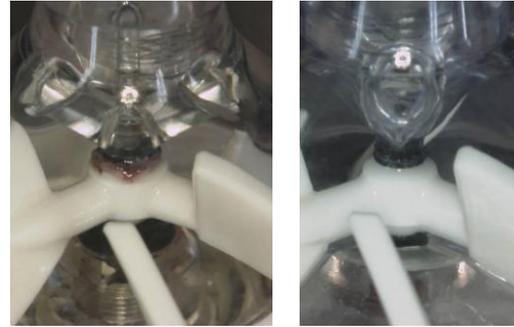
Fig.-6



DLC-C のみ

Hemi-closed +
DLC-C

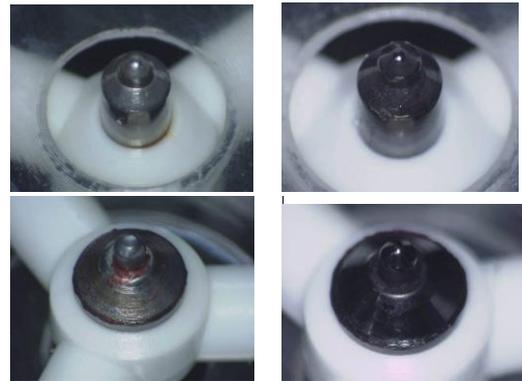
Fig-7



DLC-C のみ

Hemi-closed +
DLC-C

Fig.- 8



DLC-C のみ

Hemi-closed +
DLC-C

Fig.-9

f-Hb 値は市販品では徐々に増加し、4 日目で 50 mg/dl に達しその後急上昇したが、他のポンプでは 6 日目で 18 mg/dl 以下であった。軸および軸受けの DLC コーティングによりベアリングの耐磨耗性は向上したが、抗血栓性の向上は認められなかった。Hemi-closed impellar はベアリングの対磨耗性、抗血栓性の両方を向上させた。

ii) インペラ流入部の位相変更による抗血栓性の検討。

インペラ流入部の位相をインペラ方向に短縮し入口部直後のケーシングを平坦にしたモデルでは、入り口側軸受けの血栓は認められず、フィルタでの捕捉も認められなかった (Fig.-10)。



底部軸受

入口部軸受

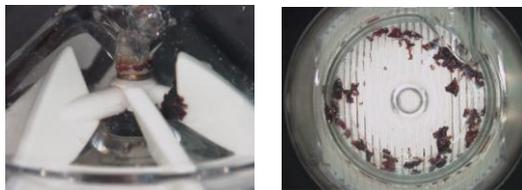


フィルタでの捕捉

Fig.-10

iii) 長期使用仕様ポンプのモデルと市販モデルとの比較。

5 個の試作ポンプを用い、6 日間の駆動を順次ポンプを交換しながら行った、5 個目のポンプは 10 日間の駆動を行った。血栓形成の状態を現行の体外循環用ポンプと比較した。対照ポンプではインペラ軸周囲、軸受周辺に塊状の血栓形成を認め、フィルタにも遊離した血栓が捕捉されていたが(Fig. -11)、試作ポンプでは一機のポンプのみ入り口側軸受周囲の血栓を認め、フィルタに血栓の捕捉を認めたが、他の 4 機では、インペラ軸にわず



インペラ周囲の血栓

フィルタでの捕捉

Fig.-11



インペラ軸上部



軸下部



上部軸受



下部軸受

Fig.-12 ポンプ内血栓



フィルタでの捕捉 血栓 (-)

Fig.-13

かの血栓のみを認め、フィルタの血栓捕捉も極わずかであった。10 日間の駆動を行ったポンプでも良好な結果であった (Fig. -12, 13)。

B. AVCR と組み合わせた一時循環補助装置の評価

下行大動脈瘤のステント治療が導入され、冠動脈バイパス術がすべて off pump で行われるようになったため、下行大動脈置換手術臨床症例が 2 例のみであり、データの収集および検討が、できなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

体外循環用斜流式血液ポンプ JMS Mixflow™ の長期使用へ向けての検討 穴井博文、宮本伸二、和田朋之、荒木賢二、押川満雄、他 第 45 回日本人工臓器学会大会、10. 28-31. 2007 大阪市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

穴井 博文 (ANAI HIROFUMI)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：20291544

(2) 研究分担者

宮本 伸二 (MIYAMOTO SHINJI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：70253797

和田 朋之 (WADA TOMOYUKI)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：60325710