

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560217

研究課題名(和文) 植込式連続流型人工心臓の異常停止時および離脱試験時に使用可能な流路調節装置の開発

研究課題名(英文) Development of a flow path regulating device for an implantable continuous flow artificial heart in cases of an irregular stop and a weaning test

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、連続流型補助人工心臓システムのバイパス回路を流路遮断まで調節可能とすることで、異常停止時の逆流防止や、離脱試験時の安全性向上を実現する、植込式の流路調節装置の開発を試みた。左心補助条件下の水実験にて十分な逆流防止機能を示し、小型化が可能な機構を採用することで、流路調節装置の設計を進めた。急性動物実験による心不全モデルを用いて本流路調節機構の評価を行い、連続流による左心補助停止時の致命的な血圧や循環血流量の低下が防止できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to develop an implantable flow path regulating device, which preventing backflow at irregular stop and enhancing safety in a weaning test by means of enabling to adjust the flow path of the bypass circuit until shut-off. We employed compact mechanism that demonstrated adequate performance of preventing backflow with left ventricular assist conditions in the water experiment, and promoted the design of the flow path regulating device. Evaluation of this flow path regulating function was conducted by using a heart failure model in an acute animal experiment. It was excluded that prevention of fatal reduction of blood pressure and circulation flow rate during irregular stop of a continuous flow left ventricular assist.

研究分野：人工臓器学・胸部外科学

キーワード：流路調節 植込み式 連続流型 補助人工心臓 完全遮断 小型

1. 研究開始当初の背景

補助人工心臓(Ventricular assist device : VAD)は、完全もしくは部分的に生体の心臓機能を代行する血液ポンプである。これは主に心臓移植が可能になるまでの時間を橋渡しするために使用されるが、移植が適用できない患者の QOL を改善することもでき、移植の代替手段にもなりつつある。本邦において、VAD の補助期間は格段に長く、耐久性、信頼性が求められる装置への要望が特に高い。そのため、装置が故障した際の安全機構が求められている。近年、植込式で、モータにより回転する羽車(インペラ)を有した連続流型の VAD が国内および海外で好まれる傾向にある。空気駆動の装置に比較して、この装置は飛躍的に高い耐久性とより小さなサイズを提供している。連続流型 VAD は図に示した様に心臓と大動脈に接続される。空気駆動型 VAD は生体の心臓と同様に大動脈からポンプ血液室への逆流を防ぐ弁を有している。しかしながら、連続流型 VAD システムにはその様な機構がない。もしポンプのインペラが故障時した場合、少なくとも 1~2 L/min の逆流が発生し、すぐさま心臓への過負荷から心不全や心停止が引き起こされ、その結果全身の血液循環が止まって死に至る可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、連続流型 VAD のバイパス回路内の血流を可逆的に止めることで、ポンプ故障時の逆流を防止し、安全性を高めるための、これまで世界的にも実用化されていない新しい植込式の流路調節装置を開発することである。また本装置は、補助人工心臓からの離脱試験にも使用できるように、補助流量の調節が可能な機構を採用し、心不全モデルの動物実験にて、人工心臓異常停止を想定した際の、本装置の影響についても明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 植込式の連続流型 VAD システムに関する調査

植込式の連続流型 VAD システムに関する異常停止の報告や、血液駆出方式の異なる他の VAD システムと比較される問題点について、出版物と医学データベースの調査、必要条件の評価を行った。

(2) 選択した機構を有するモジュールによる機能評価

臨床や基礎研究の場において、血液回路を構成する人工血管グラフトや PVC チューブの流路調節や遮断に用いられている 4 種類の機構を選出し、本邦でも植込式の連続流型 VAD システムの送血管に採用されている ePTFE 製人工血管用グラフトを対

象に、各機構による遮断性能の比較評価のための水実験を行った。

選出した 4 種類の機構を有するモジュールとして、チューブクランプ鉗子、ホフマンクランプおよび平面 4 節リンク機構(板状の部材で流路を挟む機構)、ホースタイ(ベルト状の部材で流路外径を絞る機構)を用いた。

心臓が拡張した状態でポンプ故障による逆流を模擬するための閉鎖回路を用いて、各機構にて、150 と 200 mmHg の圧力が人工血管にかかった状態で流量 3 L/min の流れが止まるまで締付けた。また、締付けによる人工血管への負荷を調べるために、締付け解除後の人工血管の変形を肉眼的に分析した。

(3) プロトタイプ装置の設計

本システムは植込み式を目指していることから、解剖学的な圧迫等の障害を最小限に抑えるべく、小さなサイズが望まれる。チューブクランプ鉗子や平面 4 節リンク機構では、流路を挟む部材に加えて、締め付け力を伝えるための節が締付け部と同等以上のサイズを要し、かつ動作範囲も節のサイズに応じて必要となる。そのため、締め付け力を伝える節を必要としないネジ締め付け方式のホフマンクランプやバンドにより絞る方式のホースタイが、サイズの面から有効と考えられた。上述した装置設置に関する検討と、モジュールによる機能評価の結果に基づき、装置の筐体の設計を行った。

(4) 急性動物実験による流路調節機構の評価

流路調節機構の対象として選定した ePTFE リングドゴアテックス人工血管グラフトを有する本邦の植込式連続流型補助人工心臓システム(EVAHEART)を用いて、急性動物実験による評価を行った。成ヤギ(53.2 kg)に対して左室心尖脱血-大動脈送血の左心バイパスによる左心補助を施行した。同時に、心不全モデルを作成することで、左心補助を必要とする状態から、左心補助を停止して逆流した場合(大動脈弁閉鎖不全と同様)および即時完全遮断した場合による影響を評価した。左心房に設けたラインからエスモロールを 2 mg/kg 投与した後、持続投与量を調節することにより、平均動脈圧 70 mmHg 以下、肺動脈流量(全身循環血流量)の心不全作成前比 75%以下となる心不全状態を維持した。

4. 研究成果

(1) 臨床における植込式の連続流型 VAD システムの現状

植込式の連続流型 VAD システムの臨床使用において、2~11%のデバイス不具合が報告されている。この内、体内の血液ポンプを起因とする事例はほぼなく、体外のコンソール

やポンプとコンソールを接続しているケーブルを起因とする事例が大半を占めていた。弁を有しない連続流型ポンプによる左心補助時に異常停止した場合、逆流による心臓への致命的な負荷が発生する。この際、開発する流路調節装置により即時に流路が遮断できれば、VADシステムの一部もしくは全体の交換に要する時間が確保できる。体外部品の不具合であれば、外科的な侵襲を要することなく比較的容易かつ短時間に交換することも可能なため、本装置の有用性は高いと考えられた。また、近年開発された耐久性に優れた連続流型血液ポンプには、低回転数による流量調節が困難な場合もある。この様なポンプから成るシステムに対して、本装置により流路調節をすることで、低流量の調節が可能となることから、離脱トレーニングに対するニーズもあることがわかった。

(2)

チューブクランプ鉗子、ホフマンクランプおよび平面4節リンク機構は、0.00 L/minまで流量を減らすことができた。ホースタイは、流入圧200 mmHgに対して0.07 L/min、流入圧150 mmHgに対して0.01 L/minまでしか流量を減らすことができなかった。板状の部材で流路を挟む機構は、人工血管グラフトを遮断して、完全に流れを止めるのに有効であった。

ただし、締付け解除後、板状の部材で流路を挟む機構（チューブクランプ鉗子、ホフマンクランプ、平面4節リンク機構）では人工血管グラフト外側に直径2 mm程度のわずかな跡が認められたのに対し、ベルト状の部材で流路外径を絞る機構（ホースタイ）では人工血管グラフト外周にわたって非可逆的な変形が見られ、流路狭窄になっていた。

(3) 流路調節機構の機械的設計

植込式の流路調節装置に適した流路調節機能とサイズを併せ持つ機構として、平行して人工血管を挟む2本の支柱と、その支柱に沿ってスライド移動する押しつけ用と受け用の2枚の平行な薄版から成る、ホフマンクランプ型の機構を採用することとした。

国内でも植込み式の連続流型VADに採用されている、内径 Φ 14 mm規格のePTFEリングドゴアテックス人工血管グラフトを対象として、締め付けストローク方向（高さ）×幅を26.5×35.8 mm 人工血管軸方向の厚み15.1 mmの小型の流路調節機構の機械的設計を行った。

(4) 急性動物実験による流路調節機構の有効性

バイパス率100%の左心補助時には、心不全作成前比78%の肺動脈流量、平均動脈圧52 mmHg、冠動脈流量46 mL/min、静脈酸素飽和度65.9%であった。左心補助停止に伴う逆流発生後5 minの場合、心不全作成前比21%の

肺動脈流量、平均動脈圧26 mmHg、冠動脈流量8 mL/min、静脈酸素飽和度は25.7%と、著しい状態の悪化が認められた。一方、送血側人工血管グラフトを遮断（バイパス率0%）後5 minの場合、心不全作成前比57%の肺動脈流量、平均動脈圧は46 mmHg、冠動脈流量39 mL/min、静脈酸素飽和度56.3%と、補助停止による影響が認められたが、逆流時の様な重篤な悪化を防ぐことが可能であった。

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) Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E, Change of coronary flow by continuous-flow left ventricular assist device with cardiac beat synchronizing system (native heart load control system) in acute ischemic heart failure model, *Circulation Journal*, 査読有り, 77, 2013, 995-1000

DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0676

(2) Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E, Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous -flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat, *J Artif Organs*, 査読有り, 16, 2013, 129-137

DOI: 10.1007/s10047-012-0685

(3) Umeki A, Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Arakawa M, Kishimoto Y, Tsukiya T, Mizuno T, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E, Change in myocardial oxygen consumption employing continuous-flow LVAD with cardiac beat synchronizing system, in acute ischemic heart models, *J Artif Organs*, 査読有り, 16, 2013, 119-128

(4) 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*, 査読有り, 17, 2014, 135-141

DOI: 10.1007/s10047-014-0757-1

(5) Kishimoto S, Date K, Arakawa M, Takewa Y, Nishimura T, Tsukiya T, Mizuno T, Katagiri N, Kakuta Y, Ogawa D, Nishimura M, Tatsumi E, Influence of a novel electrocardiogram-synchronized rotational-speed-change system of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on hemolytic performance, *J Artif Organs*, 査読有り, 17, 2014, 373-377

DOI: 10.1007/s10047-014-0787-8

(6) 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, 2015, 査読有り, 48, 98-103
DOI: 10.1093/ejcts/ezu364

[学会発表] (計 17 件)

(1) Tsukiya T, Mizuno T, Hoshi H, Okubo T, Yamane T, Maruyama O, Takewa Y, Tatsumi E, In vitro performance of an miniaturised axial flow ventricular assist device, 日本人工臓器学会大会 (51), International Federation for Artificial Organs (5), 2013.9.27-29, 横浜市

(2) Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Kishimoto S, Fujii Y, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E, The safe program for a newly developed electrocardiogram-synchronized rotational speed control mode with continuous-flow left ventricular assist device, 日本人工臓器学会大会 (51), International Federation for Artificial Organs (5), 2013.9.27-29, 横浜市

(3) 築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之, 動圧軸受を応用した長期使用血液ポンプの研究開発, 第 91 期流体工学部門講演会, 2013.11.9-10, 福岡市

(4) Wieloch R, Katagiri N, Takewa Y., Tatsumi E, Basic comparison of mechanisms intended for an artificial heart bypass clamp, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (42), 2014.3.7-8, 湯沢町

(5) 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 住倉博仁, 大沼健太郎, 東郷好美, 藤井 豊, 伊達数馬, 岸本 諭, 熱田祐一, 片桐伸将, 角田幸秀, Wieloch R, 巽 英介, 妙中義之, 動圧軸受式遠心血液ポンプの左心補助システムへの応用, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (42), 2014.3.7-8, 湯沢町

(6) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Miniaturization of an implantable axial-flow ventricular assist device with non-contacting levitation system, American Society for Artificial Internal Organs (60), 2014. 6.18-21, Washington D.C

(7) Kishimoto S, Date K, Arakawa M, Takewa Y, Nishimura T, Ogawa D, Tsukiya T, Mizuno T, Katagiri N, Kakuta Y, Nishimura M, Tatsumi E, The influence of a novel pulsatile driving mode in an implantable continuous flow LVAD (EVAHEART) on hemolytic performance, American Society for Artificial Internal Organs (60), 2014. 6.18-21, Washington D.C

(8) 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

(9) 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

(10) 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

(11) Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E, Control of mitral regurgitation by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart control system, American Society for Artificial Internal Organs (61), 2015.6.24-27, Chicago

(12) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, In vitro and in vivo evaluation of the hydrodynamically levitated axial flow pump for a left ventricular assist device, American Society for Artificial Internal Organs (61), 2015.6.24-27, Chicago

(13) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Takewa Y, Preclinical evaluation of the hydrodynamically levitated axial flow blood pump, Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pump (23), 2015.9.27-29, Dubrovnik

(14) Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E, What is an optimal setting of continuous-flow left ventricular assist device for severe mitral regurgitation?, American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015.11.7-11, Orlando

(15) 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, 日本胸部外科学会定期学術集会 (68), 2015.10.17-20, 神戸市

(16) 荒川 衛, 西村 隆, 武輪能明, 梅木昭秀, 安藤政彦, 岸本祐一郎, 岸本 諭, 藤井 豊, 安達秀雄, 巽 英介, 定常流型左室補助人工心臓を用いた自己心拍同期システムの冠血流量の増加効果と左室仕事量の軽減効果, 日本人工臓器学会大会 (53), 2015.11.19-21, 文京区

(17) 飯塚 慶, 内藤敬嗣, 水野敏秀, 武輪能明, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 住倉博仁, 大沼健太郎, 藤井 豊, 東郷好美, 竹下大輔, 巽 英介, 左心補助循環時に大動脈

弁逆流が全身血行動態および心代謝へ与える影響に関する研究，人工心臓と補助循環懇話会学術集会（44），2016. 3. 4-5，宮城郡宮城町

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 連携研究者

武輪 能明 (TAKEWA YOSHIAKI)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号： 20332405

(3) 連携研究者

築谷 朋典 (TSUKIYA TOMONORI)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号： 00311449

(4) 連携研究者

水野 敏秀 (MIZUNO TOSHIHIDE)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号： 40426515