

人工心臓脱血管カニューレの非臨床評価法

早稲田大学理工学術院先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻、生命理工学専攻、
創造理工学部総合機械工学科

岩崎 清隆

Kiyotaka IWASAKI



1. はじめに

患者の quality of life を向上し、健康寿命を延伸させる治療機器の開発は、超高齢化社会を迎えた我が国において極めて重要な研究課題である。

医療機器の安全性と期待される有効性は、非臨床の *in vitro* 試験、動物試験、治験によって総合的に評価される。先進の治療機器開発におけるその安全性と期待される有効性の評価においては、既存の *in vitro* 試験や動物試験では評価に限界がある場合も少なくなく、また治験においては多様な患者で評価することは、安全性や患者の組み込みの実現性、開発費の観点から現実的ではない。したがって、先進の治療機器を適切な開発費で迅速に患者に届けるためには、実使用環境を模した実験・シミュレーション技術を発展させ、開発する治療機器の安全性を評価する先進的非臨床試験法を開発することが、極めて重要となる。安全性と期待される有効性の評価においては、非臨床の *in vitro* 試験、動物試験、治験を過不足なく効果的に組み合わせる評価することが重要である。その中で、数値シミュレーションは、開発している医療機器の設計の妥当性の評価のほか、非臨床 *in vitro* 試験や動物試験における試験条件の選択の根拠を合理的に示すために活用されることがある。

本稿では、左室補助人工心臓 EVAHEART (サンメディカル技術研究所) の脱血管カニューレの改良において、実使用環境を模したこれまでにない *in vitro* 血栓性試験法の開発、および、脱血管近傍の流れの可視化実験技術を用いて、

改良品が新たな治験なしで迅速に承認され、ひいては左室補助人工心臓の課題の1つであった、脳関連合併症の低減に貢献した非臨床試験の効果的かつ効率的推進例について、紹介させていただく。

2. 左室補助人工心臓脱血管カニューレの血栓性を評価する非臨床試験法の開発

左室補助人工心臓は、左心室心尖部に挿入した流入カニューレを介して脱血し、上行大動脈に流出カニューレを介して送血して、全身の血液循環を維持するものである。人工物である脱血管とカニューレと左心室の境界では、どの補助人工心臓でも血栓形成はどうしても避けられず、血栓に起因する脳卒中等の脳関連合併症は補助人工心臓開発における1つの課題である^{1),2)}。

補助人工心臓 EVAHEART では、2010年に製品化された当初の脱血管は斜円筒形状の鏡面仕上げされた平滑表面を有する脱血管で、その後、円筒形状かつ外側表面をメッシュ状にした改良脱血管が開発され、2013年に承認された。この改良脱血管は、体内で新生内膜で覆われ、血栓に関連する合併症を低減することを期待して開発された。2か月間の動物実験で、メッシュ状の改良脱血管は偽内膜で覆われ、血液接触面は内皮細胞で覆われることが明らかになった³⁾。メッシュ表面を偽内膜で覆うためには、急性期にメッシュ表面には必ず血栓ができ、その後、器質化するという生体反応を辿る。したがって、初期に形成される血栓が血流によって剥がれて、脳血管や末梢側の血管を塞栓するリスクが、既承認品の脱血管と比較して高いのか低いのかを評価することが、改良品を実用化するために安全性の評価の観点から極めて重要であった。動物実験は、脱血管のメッシュ表面が一定期間で偽内膜で覆われることを評価するのに必須であるものの、末梢側に飛んだ血栓を定量的に評価

■ 著者連絡先

早稲田大学理工学術院先進理工学研究科
(〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2)
早稲田大学先端生命医科学センターTWIns)
E-mail. iwasaki@waseda.jp

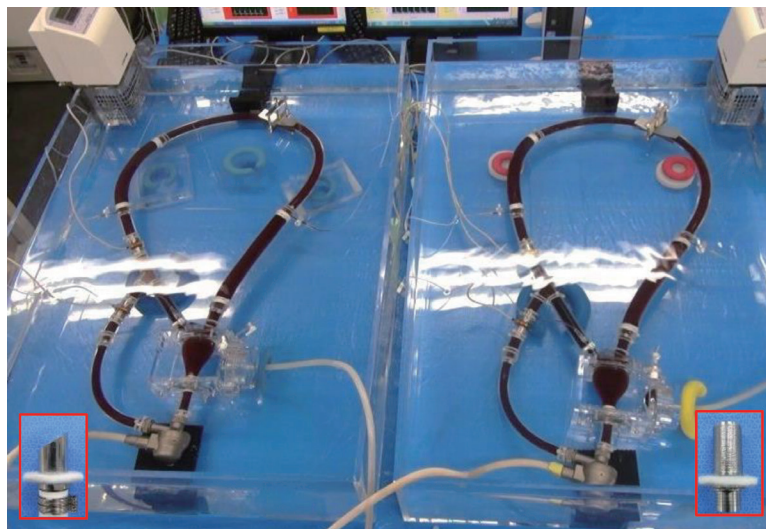


図1 左室補助人工心臓脱血管近傍で形成される血栓が飛散するリスクを定量比較評価する *in vitro* 血栓性試験法の開発

することは、全ての血管をみることはできず、脳梗塞等の診断もできないため不可能である。また、左心室の解剖学的形状が重症心不全患者と動物では異なるため、脱血管近傍の血流の様相も患者と動物では大きく異なり、動物試験で血栓の剥離量を評価することは困難であると考えられる。一方、数例の患者による治験で評価するには、形成された血栓が脳血管に飛ぶのか下行大動脈下の末梢血管に飛ぶのかによって、患者における脳血管障害の発生が異なるため評価が困難であり、また改良のために数例の治験を行うと、その後の承認までの数年間は、より良いと期待される脱血管を治験症例外の患者には使用できないといったジレンマも生じる。

我々は、補助人工心臓の脱血管と左心室とのインターフェースで形成される血栓が飛散するリスクを定量比較評価する、新しい *in vitro* 血栓性試験法を開発した^{4),5)}。具体的には血液の凝固活性を保持するため、大気非接触型の一巡循環回路で、かつ、重症心不全患者の血流・血圧を創出できる試験システムを設計・開発した(図1)。さらに、重症心不全患者の心エコーデータの分析を基に、左心室尖形状を模擬した左心室モデルを製作し、重症心不全患者の血行動態に合致するように、重症心不全左心室モデルを陽圧・陰圧で駆動した。EVAHEARTを左心室心尖脱血、大動脈送血となるように接続し、左心室モデルの入口・出口に高分子製弁を組み込み、大動脈圧及び左心房圧を調整する弾性管と末梢血管抵抗で構成した。また、試験対象部位以外での血栓形成を抑制するため、回路の血液接触面は全て、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーでコーティングし、エチレンオキシドガスで滅菌し

ている。ブタ1頭から2,000 ml程度の血液が採取できるため、同一個体から採取したブタ新鮮血液を用いて個体差の影響を排除して、一方のEVAHEARTには既承認脱血管、もう一方のEVAHEARTには改良脱血管を装着し、2つの脱血管に形成される血栓が剥離するリスクを前向きに比較評価する試験系とした。臨床では補助人工心臓のクロスオーバー試験は非倫理的で不可能であり、本試験法は安全性の評価法を拡充する、これまでにない新たな試験法といえる。臨床使用状況を踏まえ、ブタ血液はあらかじめヘパリンで活性化凝固時間を250～270秒に調整した。試験回路は循環血液の温度を生理的に保つため、37℃に保った恒温水槽内に設置して血液を4時間30分循環させた。循環流量を5 l/min, 4 l/minの2条件、ポンプ回転数を1,800 rpm, 1,850～1,900 rpm, 1,950～2,000 rpmの3条件の計6条件で、6頭のブタから採取した血液を用いて血栓性比較試験を行った。4.5時間血液循環後に回路をリン酸緩衝生理食塩水を用いて洗浄し、回路内を再びリン酸緩衝生理食塩水で満たし、さらに3時間同一駆動条件で循環させ、回路中に飛散した血栓をポアサイズ100 μmのフィルタで回収してMicro bicinchoninic acid (BCA) 法で定量し、脱血管の違いによって形成された血栓が剥がれるリスクを評価した。

本試験から、脱血管を平滑表面からメッシュ表面に変更することで、脱血管周囲に形成される急性期血栓が飛散するリスクが低減することが明らかとなった。厚生労働省、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の方々も本データを踏まえて科学的かつ合理的に決断くださり、新たな治験なしで改良脱血管の迅速な一部変更承認が得られた画期的事例となった。補助人工心臓では、全症例登録のJapanese

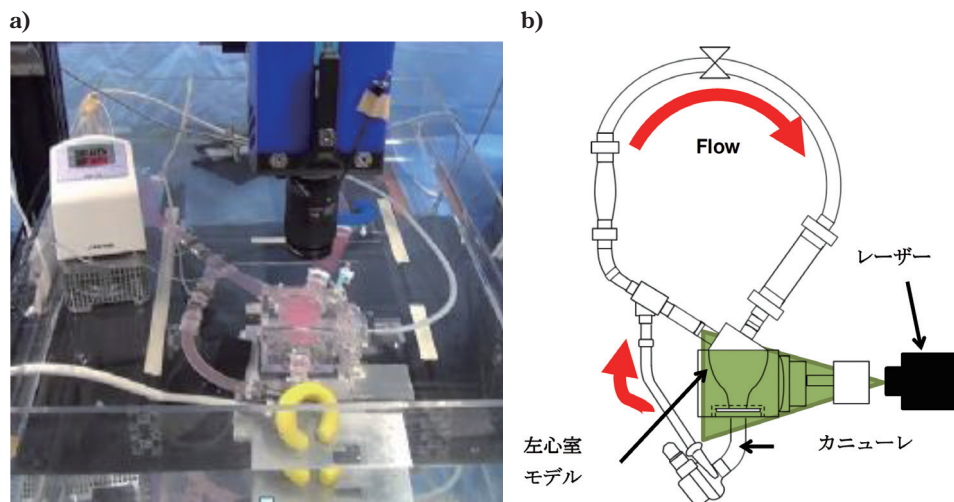


図2 粒子画像流速測定法 (PIV) を用いた左室補助人工心臓脱血管近傍の流れの可視化試験システム
a) 実使用環境を模した拍動循環環境下での流れの可視化試験の様子、b) 流れの可視化装置の概略図

registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) レジストリがあり、幸い、改良脱血管がmodified Rankin Scale ≥ 3 以上の脳血管障害の発生を顕著に低減できることがわかった。

本例は、リスク評価のための実臨床の血流環境を模擬した新しい血栓性試験法によるデータと動物試験データを組み合わせることで、安全性と期待される有効性に関する科学的根拠を示したもので、また、承認後にはJ-MACSレジストリで臨床での確認ができるということを踏まえた、デバイスの改良における新しい潮流を築く例であるといえる。

また、開発した *in vitro* 試験法は、日本人工臓器学会前理事の小野 稔先生をはじめ、臨床・血液学・材料の専門の先生方のご協力もいただき、厚生労働省から通知として発出され、今後の他のデバイスの改良にも活用できるように公表している⁶⁾。

3. 流れの可視化技術を用いた脱血管近傍の流れの可視化：チップレスカニューレの開発

J-MACSのレジストリデータから、メッシュ脱血管に変更後の脳血管障害は顕著に減り、植込後約3か月間の血栓の発生をさらに減らすことができれば、補助人工心臓の課題の1つである脳血管障害を克服できるのではないかと考えられた。そこで、山崎健二先生、本村 禎先生らによって開発されたのがダブルカフ・チップレスカニューレである。このカニューレでは、脱血管が左心室内に突出することがないため、カニューレに起因する血栓形成を排除できる。

拍動流・拍動圧力環境下で左心室が収縮・拡張するよう、境界が動く条件で数値解析を行うためには、Euler-Lagrangeの構成方程式を用いて、流体・構造の連成解析を行い、さらに、解析に用いる左心室の力学的物性、運動などのパラメータを与える必要があるが、心不全患者の物性値などはなく、現実的ではない。そこで我々は、粒子画像流速測定法 (particle image velocimetry, PIV) を用いて、左室補助人工心臓の実使用環境を模した流量・圧力環境下で脱血管近傍の流れを検証する、流れの可視化試験システムを開発した(図2)。PIVは、流れを可視化する面をレーザー光で照射し、その面を移動する粒子を高速度カメラを用いて1秒間に数百枚程度撮像し、局所的な輝度値パターンの移動量から、速度分布を画像相関法を用いて定量化する計測法である。

本試験では、0.01秒ごとに高速度カメラで粒子の動きを撮像し、脱血管近傍の流れを定量化した。トレーサ粒子には、粒子径 $15 \mu\text{m}$ 、密度 $1,100 \text{ kg/m}^3$ で、レーザーによる発光性能に優れるFLUOSTAR[®] (イービーエム株式会社) を用いた。血液の粘度に循環流体を近似するため、37℃のもとで質量パーセント濃度43%、密度 $1,160 \text{ kg/m}^3$ 、粘度 $5.96 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ のグリセリン水溶液を用いた。チタン製の脱血管では、レーザー光が反射して測定できないため、同形状のアクリル製脱血管を作製して使用した。本試験での心尖部から左心室内に突出した脱血管近傍の流れの様子を図3に、また、チップレスカニューレを用いた際の左心室内の流れの様子を図4に示す。

左心室内に突出した脱血管の近傍では、左心室が収縮・拡張することによって1心拍の中で流れの遅くなる時相、

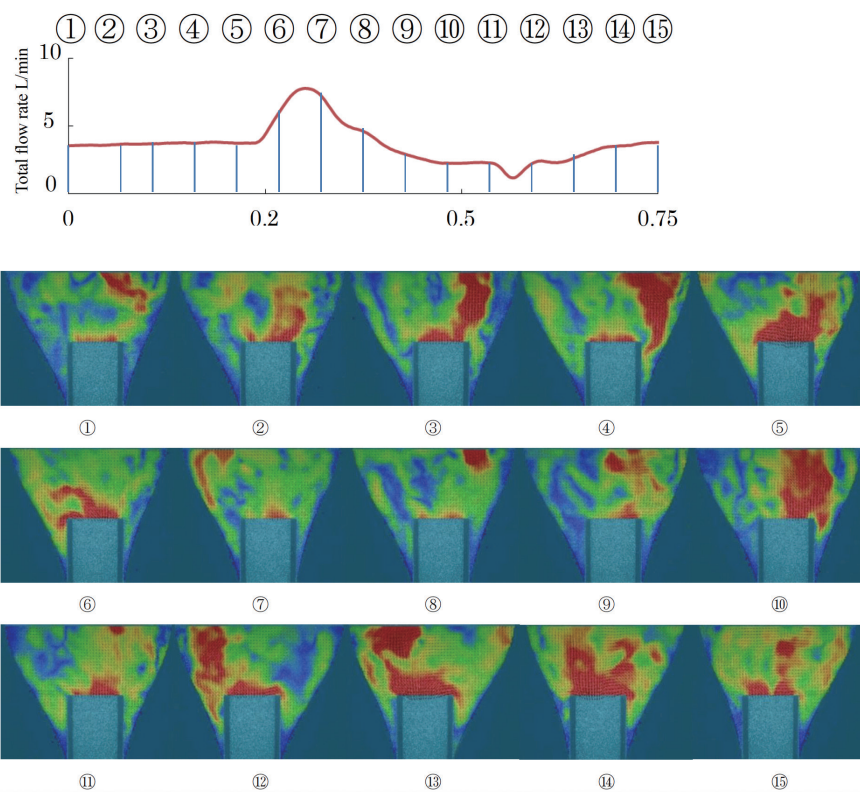


図3 心尖部から左心室内に突出した脱血管近傍の流れの様子

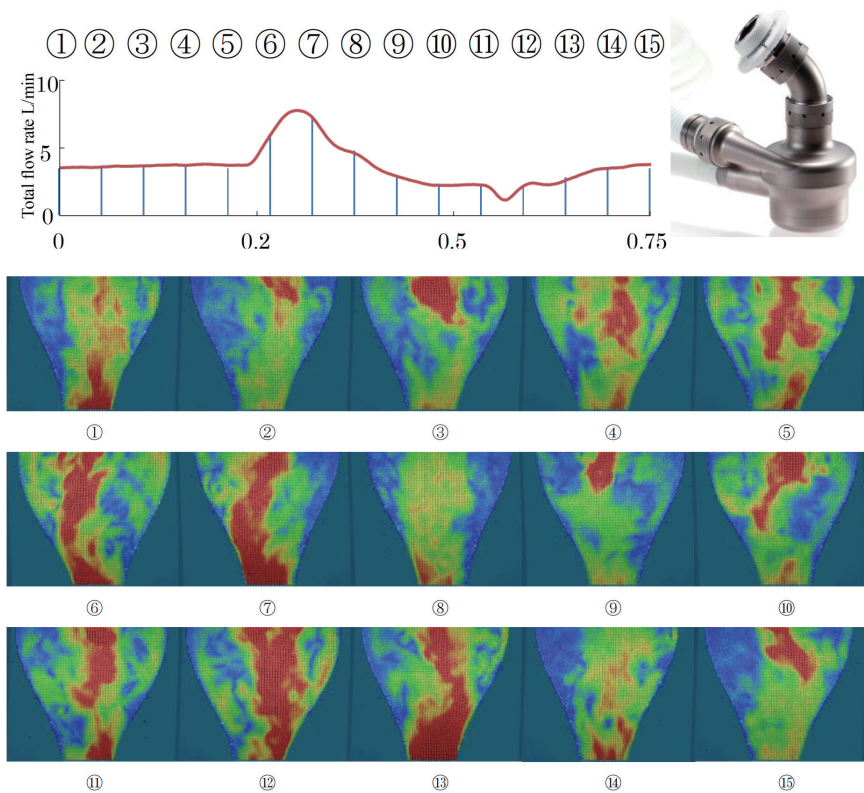


図4 チップレスカニューレ使用時の左心室内の流れの様子
脱血管が左心室内に突出しないため、脱血管による流れの乱れは生じない。

流れの速くなる時相が繰り返し生じることがわかる。左心室に突出した脱血管側面の流速が変動することによって、植え込み初期の急性期の血栓が安定的に脱血管表面に固着していない期間には、脱血管側面のメッシュ表面やビーズ表面で形成された血栓が剥がれやすくなるものと考えられる。

チップレスカニューレでは、このようなリスクを排除できる、脱血管の1つの究極的な設計といえる。また、ポンプの体内でのフィッティング等を考慮して、脱血管とポンプを接続する管の曲がり角度を150°としても、左心室内の流れには影響を及ぼさないことも確認した。このチップレスカニューレも迅速に一部変更承認され、現在臨床で使用されている。

4. まとめ

先進的治療機器を迅速かつ適切な開発費で患者に届けるために、病態のモデル化技術、実使用環境を模した実験技術、数値解析技術等の工学技術の発展は欠かせない。

先進的治療機器の開発における安全性と期待される有効性の評価において、非臨床*in vitro*試験、動物試験、治験に加えて、数値解析を効果的に活用することは、効率的に実用化へとつなげるために重要である。今後、先進的治療機器を継続的に開発し、患者の健康寿命を延伸させていくた

めに、更なる工学技術の発展が期待される。

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: Pump thrombosis in the Thoratec HeartMate II device: An update analysis of the INTERMACS Registry. *J Heart Lung Transplant* **34**: 1515-26, 2015
- 2) Strickland KC, Watkins JC, Couper GS, et al: Thrombus around the redesigned HeartWare HVAD inflow cannula: A pathologic case series. *J Heart Lung Transplant* **35**: 926-30, 2016
- 3) Yamada Y, Nishinaka T, Mizuno T, et al: Neointima-inducing inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *J Artif Organs* **14**: 269-75, 2011
- 4) 岩崎清隆, 高橋 東, 松橋祐輝, 他: 新規In vitro 血栓性評価法による補助人工心臓の平滑およびメッシュ脱血管周囲に形成される血栓飛散リスク比較評価, 日材機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会論文集 349-50, 2014年
- 5) 岩崎清隆, 梅津光生: 医療機器・材料の血液適合性評価と、生体外(in vitro)で可能な評価手法の展望, 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略, サイエンス&テクノロジー 247-58, 2014
- 6) 厚生労働省: 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業成果に基づき策定された試験方法の公表について, 薬生機審発0831第1号, 平成28年8月31日