

20020758

*Health and Labour Sciences Research Grants*

厚生労働科学研究補助金

*Research on Advanced Medical Technology*

萌芽の先端医療技術推進研究事業

*Implantable Artificial Myocardium using Nanotechnology*

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置

*Research Reports 2002*

平成 14 年度 総括研究報告書

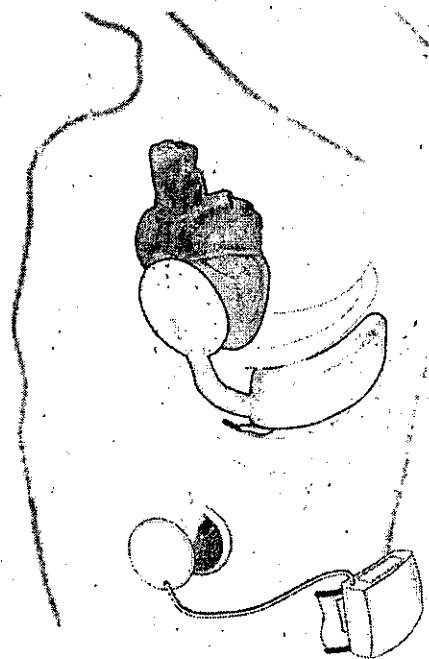
*Tomoyuki YAMBE*

*Institute of Development, Aging and Cancer,  
Tohoku University*

主任研究者 山家智之  
東北大学加齢医学研究所

*March 2003*

平成 15 年 3 月



## 目次

### I. 統括研究報告

|                          |   |
|--------------------------|---|
| ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置 ..... | 1 |
| 山家智之                     |   |

### II. 分担研究報告

|   |    |
|---|----|
| 1. ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置制御用ナノセンサ開発 .....         | 12 |
| 芳賀洋一、江刺正喜                                     |    |
| 2. 心室補助装置アクチュエータ開発 .....                      | 16 |
| 圓山重直、岡本英治、山内清                                 |    |
| 3. ナノ・マイクロ制御チップ開発 .....                       | 23 |
| 吉澤誠   |    |
| 4. 心室補助装置制御アルゴリズム開発 .....                     | 28 |
| 田中明   |    |
| 5. 動物実験による埋め込み式心室補助装置の基礎特性と血行動態評価 .....       | 34 |
| 南家俊介、仁田新一                                     |    |
| 6. 心室補助装置評価試験を可能にする汎用心室モデルの開発と僧坊弁位弁輪負荷を ..... | 43 |
| パラメータとした左心機能の力学的特性評価手法の研究<br>梅津光生             |    |
| 7. 心室補助装置の最適制御のための心血管動態解析装置開発 .....           | 60 |
| 早瀬敏幸、飯島俊彦、田林暁一、福田寛、川野聡恭、西條芳文                  |    |
| 8. 人工心筋制御のための血行動態ゆらぎ解析 .....                  | 64 |
| 久保豊、大坂元久、山田誠                                  |    |

|      |                                   |    |
|------|-----------------------------------|----|
| 9.   | ナノテク人工心筋のための経皮エネルギー伝送システム開発 ..... | 67 |
|      | 松木英敏、佐藤文博                         |    |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 .....              | 71 |
| IV.  | 研究成果の刊行物、別冊 .....                 | 73 |

## ナノテク集積型埋め込み型心室補助装置

主任研究者 山家 智之 東北大学加齢医学研究所助教授

研究要旨：ナノテクを集積することにより、人工心臓や補助人工心臓とは全く異なる新しい補助循環装置を開発した。動物実験にも成功し、次年度以降の慢性実験での心補助効果確認並びに耐久性試験へ進み、臨床前試験へのステップへ進む予定である。

### A. 研究目的

不可避免的に到来する高齢化社会においては心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。特に重症心不全では人工心臓か心臓移植しか救命の方法論はありえないが、移植臓器の不足は深刻で人工心臓への期待は大きくなりつつある。しかしながら、現在欧米で開発されているシステムは日本人に埋め込むには大きすぎることは定説になっている。

原点に戻って考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したりポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうことは広く知られた事実である。開胸心マッサージにおいては、心臓を手で握ることにより、十分な血圧と血液循環が得られている。

本研究の目的は、心臓を押すことにより心拍出を維持する全く新しい心室補助装置の開発である。東北大で開発中のナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を探知し、マイクロ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェン

ト制御機構を持つ超小型の埋込型心室補助装置を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションが可能な超小型デバイスをナノテクの応用により開発する。

開発される心室補助装置は、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムは人工心臓だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、また内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものである。

### B. 研究方法

本研究で開発する心室補助装置は超小型アクチュエータで心筋の拍動を補助するシステムであり、心臓の外側に縫着されるので従来の人工心臓のように血栓の危険もなく、人工弁の耐久性の問題もない。必要がない時は自己心の収縮に任せるので耐久性の向上も期待されメカニズムがシンプルなので小型軽量化も可能である。

アクチュエータとしては、比較的軽症

の患者のためには現在、特許申請中の形状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたマイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子（特願平11292727）を第1の候補にしている。

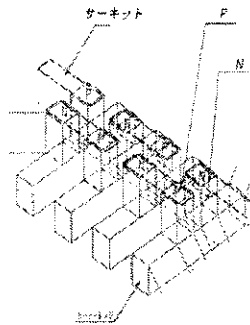


図1 ペルチェ運動素子

より重症の左心不全患者のためにはモータ駆動型も開発の視野に入れている。

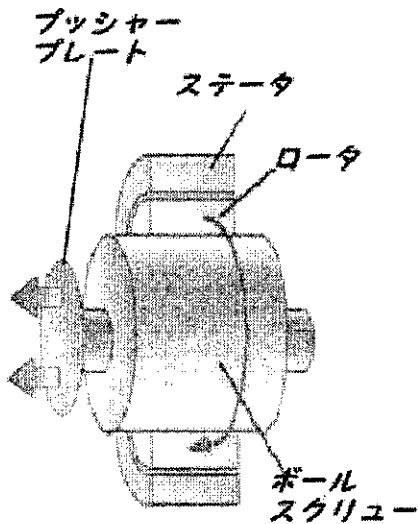


図2 ボールスクリューモータ型アクチュエータ

最終的には、心室補助装置自体のナノマシン化も目標とする。

実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会からの厳密な審査を受け、規定に従って実験を行った。

### C. 研究結果

第1にダイレクトドライブ方式の人工心筋開発を目指して動物実験を行った。そのためにできるだけ小型のものが望まれたので、ペルチェ運動素子を用いた動物実験を試みた。

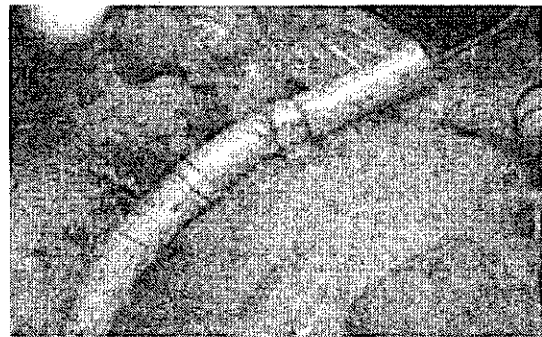


図3 ペルチェ運動素子動物実験

その結果、ペルチェ運動素子にて1 Hzを超える駆動スピードが得られた。通常の形状記憶合金単体では0.1 Hz前後の駆動スピードが限界であり、飛躍的駆動スピードの向上が具現化し、人工心筋への応用の可能性が大きく開けた。

しかしながら、棒状の形状記憶合金によるペルチェ運動素子を心筋にダイレクトに縫い付けた結果、収縮時に、心筋の長軸方向から横のねじれてしまう現象が観察され、ダイレクトに収縮補助に結びつけるためには、解剖学的に心筋の走行に従う方向性を持った逢着が不可欠であ

るものと考えられた。

心筋の走行は解剖学的に三層に別れ、それぞれが機能性を持って全体の収縮性に貢献していることが知られている。心筋梗塞患者では部位や場所によって様々な障害を受けることが報告されているので、解剖学的に最適の方向性に縫い付けて病態生理学的に有効な拍出がえられる可能性が示唆されたものと思われる。

次に広範囲の心筋梗塞患者及び拡張型心筋症患者のために、図2のボールスクリューモータによるダイレクトドライブを試みた。

人工心筋を開発するためにはソフィスティケートされた方法論で心臓にアクチュエータを固定する必要がある。

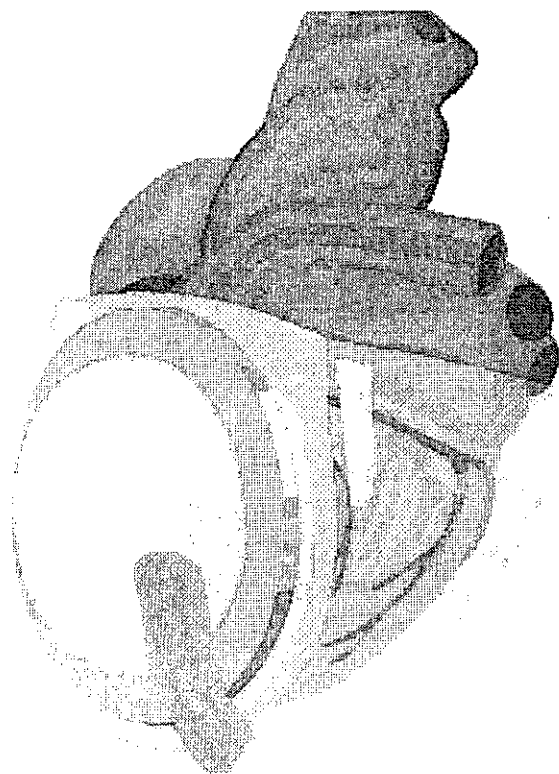


図4 心室カップ

心臓の手術時には緊急事態がよく起こりえるが、最近スタンダードになりつつある心拍動下の冠動脈バイパス手術などにおいては、虚血に晒されてきた心臓に負担をかける手術になりながら、体外循環を行っていないので、ふとした弾みに心室細動から心停止に至る可能性は非常に高く難易度も高い。

このような緊急時に簡単にアプリケーションすることができる人工心筋システムが存在すれば、臨床的にもその意義付けは極めて大きなものがある。

そこで考案されたのが図に提示する心室カップである。

手術中のアクシデント的な心停止の場合でも、速やかに心室に装着することが可能である。

日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ成山羊を用いた動物実験において予備実験的にポリカーボで試作した心室カップを装着してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。

人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。

麻酔のアクシデントや出血性ショックなど、手術中には様々なアクシデントがいつでも起こりえることは自明であり最悪の場合患者は不幸な転機を取る。

それを予防できうる簡便なデバイスがあればその応用範囲は無限とも言える展開を見せるであろうことは間違いない。

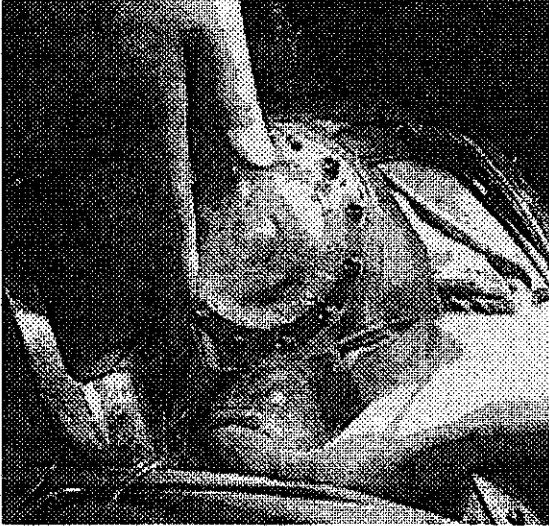


図5 動物実験中の心室カップ

しかしながら問題点としては心室の拡張能が阻害されることで、肥大した心臓などでは心筋カップを嵌めると若干の拡張障害により動脈圧の減少傾向が認められる症例も存在した。

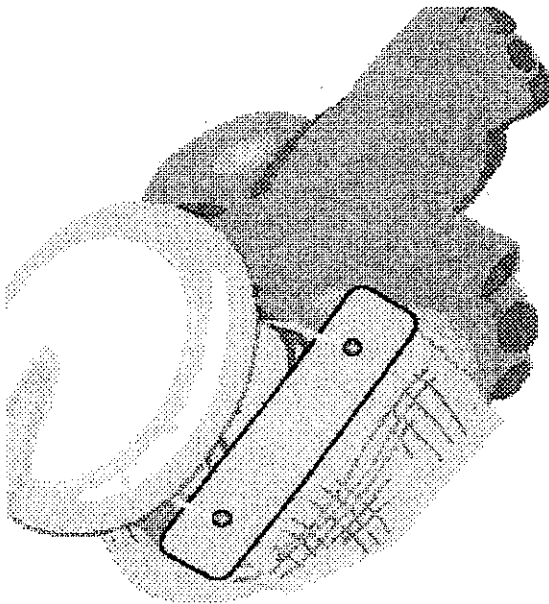


図6 バンド固定方式

そこで次の展開としては拡張能力を保持したままで固定が可能であるバンド方式なども検討した。

動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認されている。

しかしながら、ボールスクリーモータのダイレクトドライブ方式では、小柄な山羊の場合、胸腔スペースに不自由する場合もあり、更なる小型化の必要性が示唆された。特にボールスクリーモータでは、ストローク分の軸の長さが、反対方向へも突出してしまうのでこの問題は深刻である。

そこで考案されたのがエレクトロハイドロリック方式への新たな展開である。

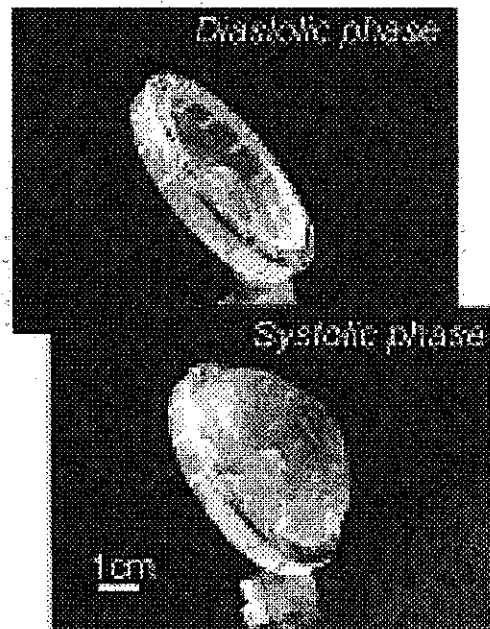


図7 エレクトロハイドロリック人工心筋

ナノテク集中型の心室補助装置を目指してエレクトロハイドロリック方式の人工心筋開発を試みた。

このシステムのコンセプトは、アクチュエータを胸腔の外に置くことで、胸腔のスペースを節約できる。

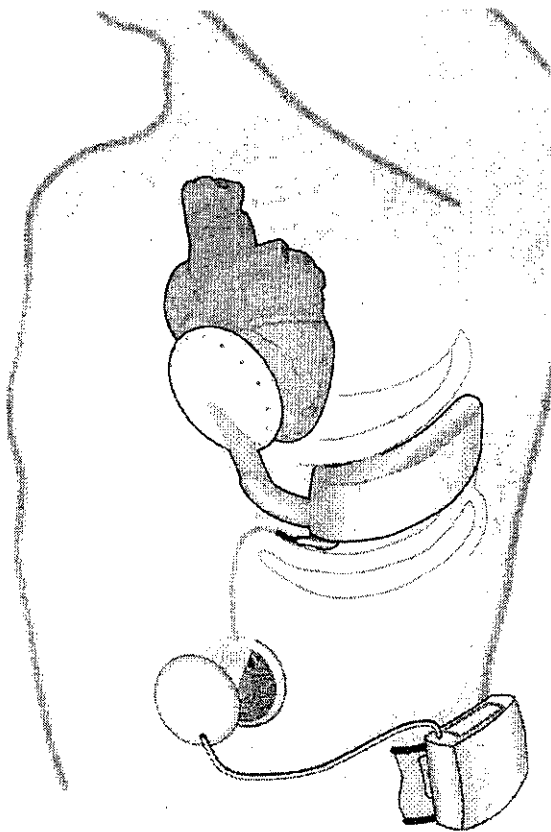


図8 エレクトロハイドロリック人工心筋システム埋め込み概念図

アクチュエータは肋間に置き胸壁のスペースを有効活用する。アクチュエータの駆動エネルギーはシリコンオイルを介してダイアフラムを駆動し、心室を心マッサージの原理で押すことになる。

駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外から供給される。東北大学で開発が進められている経皮エ

ネルギー伝送システムは、外面をアモルファスファイバーで磁気シールドングしてあることに特徴がある。

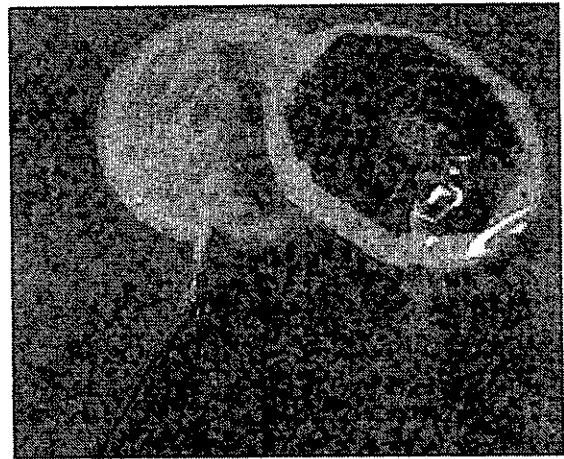


図9 経皮エネルギー伝送システム

磁気のシールドングは技術的になかなか困難ではあるが東北大学では独自技術でこれに成功し、外側への漏れ磁力を軽減することで世界最高級の伝送効率を具現化した。更にこのシステムの最終目的は、装着レピシエントに意識させる事なく、安定した電力を供給する事であるので、電気的な補償制御装置を開発、組み込む事で、完全埋め込み型人工心筋の実現が飛躍的に高まるものと思われる。そこで本研究では相対するコイル間の位置ずれ、コイル間隔変化に伴って起こる、電気的インピーダンスの不整合を自動的に調整するシステムを盛り込んだ経皮電力伝送装置の研究を行った。これは電力伝送周波数を適宜変化させて、電力力率の改善を自動的に行うものである。また併せて伝送コイルの小型化についても検討を行っている。このシステムは体外側のみの応答で処理が可能であり、率いて



は心筋駆動用電源の小容量化、小型化にも貢献できるシステムであると考えられる。

人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。

それは、常にフルストロークで駆動されている必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛べばたちまち致命的な脳卒中である脳梗塞の発生に至る可能性が高い。現実に世界最初の永久使用型の人工心臓として臨床応用されたジャービック7は、5例予定された臨床応用例の全ての症例において脳血栓塞栓症の発生を記録するという悲惨な記録が残っている。

ところが、血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼動していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。

従って、ゆっくり稼動させてもフルストロークで稼動させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接接触れることはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。

さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要なときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。NYHAの分類を省みるまでもなく、ほとんどの心不全患者は、労働

作業時にのみ心不全症状をきたす。すなわち運動時のみ心収縮を補助すればよいことになる。例えば振動センサを内蔵したペースメーカーなどは運動時にのみ心拍を増加させフォローさせることができる。人工心筋もまた運動時のみ補助すればよい患者は多い。

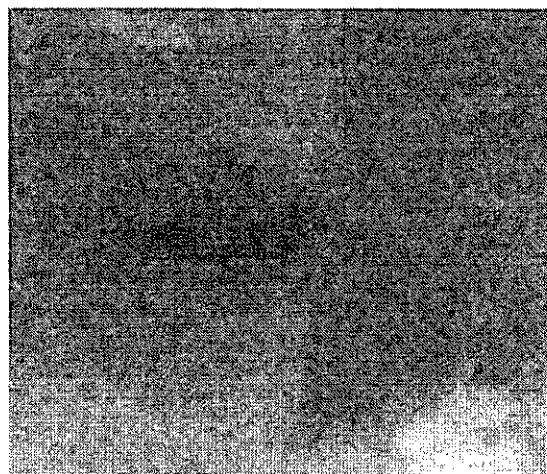


図10 慢性動物実験後のセンサ内面、血栓形成は観測されない。

この場合問題になるのは、その必要時を以下にチェックするののかという問題であり、かかる観点から埋め込み型のセンサの開発が重要になる。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。

従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御用入力システムの具現化が期待できること

になる。

埋め込み型のセンサは小さければ小さいほど望ましいことはもちろんであるが、最近のナノテクの進展により、膜圧700ナノという超小型ナノセンシングデバイスの開発にも成功した。すなわちナノテク集中型心室補助装置制御用入力ユニットとして光ファイバ端面にシリコンマイクロマシニングで構成したダイヤフラムを取り付けた直径わずか125 $\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧カセンサを開発した。マイクロマシニング技術を用いて直径120 $\mu\text{m}$ のミラー兼ダイヤフラムを製作し、それをハーフミラーが取り付けられた直径125 $\mu\text{m}$ の光ファイバの端面に接合することにより、光ファイバ先端にファブリ・ペロー干渉計を構成する。光源から光ファイバに入射した光は、ファイバ先端の干渉計において変調されて検出器に入射する。ダイヤフラムはセンサの置かれる環境の圧力に応じてたわむので、ミラーとハーフミラーの間の光路差が変化し検出器で変調の様子を調べることで圧力が測定できる。センサ構造体はシリコンナノマシニング技術を用いて一括に大量生産される。光源として可干渉距離の短い発光ダイオード(LED)や白色光源を用いると、光ファイバ端面ハーフミラーとダイヤフラムの間で生じた光路差がディテクター部の2枚のハーフミラーで補償され干渉が生じ、ミラー間のギャップが同じときに最も強い干渉が生じ、ギャップが異なるに連れて干渉強度が弱くなる。

この原理によりナノ微細構造によるプレッシャーセンシングが具現化した。

現在人工心筋との一体化を計画してい

る。

人工心筋の制御アルゴリズムとしては我々は現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。

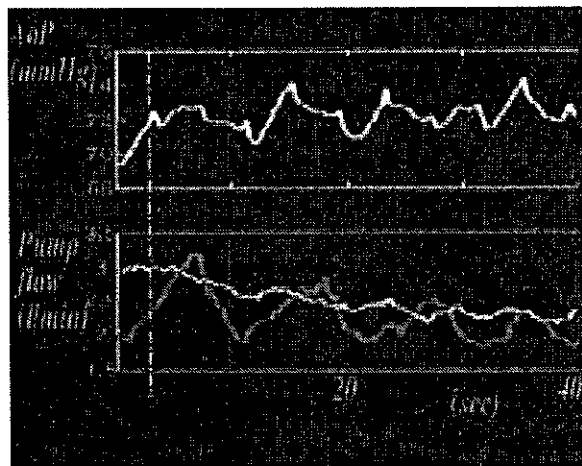


図1.1 人工血圧反射制御

この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。

図に提示するように、外乱により血圧が上昇すれば、それに追従して人工心臓かあの拍出を減少させることができる。結果として血圧が一定値に維持される生理学で言うホメオスタシスを維持する血圧反射と同じ作用を持つ自動制御機構である。

このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

人工心筋制御アルゴリズム開発には、患者の心室のポンプ機能を推定する必要がある。著者らは先に、心室のポンプ機能を表す指標である最大エラストランス( $E_{\text{max}}$ )を推定するた

めの方法としてパラメータ最適化法(POM)を提案した。しかし、この方法では、計測量として駆出期における左心室圧(LVP)と大動脈流量(AoF)が必要である。従来 LVP と AoF の計測には非常に強い侵襲性が伴っていたが、LVP についてはその後の研究により橈骨動脈圧から非侵襲的に推定する手法が提案された。一方、AoF は直接的に計測する場合には侵襲的であるが、超音波ドプラ画像を処理することによって非侵襲的に得られる可能性がある。そこで本研究では、 $E_{max}$  を完全に非侵襲的に推定することをめざし、一般的に普及している超音波診断装置のビデオ信号に基づいて AoF を自動的に推定するシステムを作り、AoF の推定値に基づいて求めた  $E_{max}$  の推定精度について検討した。

その結果、橈骨動脈圧から左心室圧を推定する方法と組み合わせることによって、完全に非侵襲的な  $E_{max}$  の推定が自動的にできる可能性が示された。今後、推定された大動脈流量の妥当性を確認するため、実測値との比較が必要であるが、本研究が具現化すれば、人工心筋制御アルゴリズム開発に益することはきわめて大きいものと期待される。

ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋を生体の心臓に装着するためには心臓の収縮動態の精密な把握と、病的に傷害された心臓の部位を如何に補助するべきかの厳密な計測とシミュレーションが必要である。そこで、流体力学・水力学・超音波医学・核医学・循環病態学などの英知を結集して全く新しい心臓血管系の流れシミュレーション装置の開発に着手した。

流れの制御の問題は、流体を圧力媒体

とした従来の流体制御に加えて、流れ場自身の制御への展開も期待されている。流れ場のもつ膨大な流体情報をリアルタイムで獲得するためのスーパーコンピュータと実験計測を融合した新しい解析手法、および流れ場の制御手法に関する研究が流体科学研究所では活発に進められ大きな研究成果を上げつつある。

従来から血液の流れを知る方法としては超音波ドップラー診断装置並びに心臓血管カテーテル検査NMRC Tや様々な装置などが知られている。臨床で汎用されるドプラ診断装置は速度ベクトルをカラーで表示するものである。しかしながら超音波探触子は通常体表面に対して垂直にたてるため皮膚と平行に走っている大部分の血管では発信されるビームと平行な血流の速度成分が小さいため血流の正確なベクトル速度表示が難しかった。このように従来の超音波ドップラー診断装置では血流速度ベクトルの垂直方向の速度が計測できないために血流を正確に表すことができなかった。また血管の破裂などの予想に重要な血管内圧力分布を計測する技術は現在存在しない。心臓の血管動態を把握するために重要である心臓内圧力分布を把握する方法は現在ところ全く存在しないことは自明である。

血管内の定常的な血液の流れに対しては数値シミュレーションが重要であるものと考えられるが、境界条件を選ぶのは難しく十分な計算精度の得られでないことは自明である。

そこで心臓血管系の代表的な計測手法である超音波と計算機シミュレーションの融合を試みた。その結果、従来にない

制度の計測が具現化しつつあり、人工心筋の設計だけでなく心臓血管病学への広い応用範囲が考えられる全く新しい診断装置の具現化が大きく期待される。

ナノテク人工心筋もまた生体制御に制御に参加しつつ生体にやさしい駆動が行われることが期待されるが、洞調律のゆらぎである心拍変動(HRV)は自律神経のほか、神経内分泌などの調節因子とそれらの相互作用によりいわゆる“複雑な”振る舞い(complex behavior)を呈するので、これを解析することにより、心臓血管制御系に関する様々な情報が得られることになる。HRV情報などのゆらぎの解析を非線形数学理論を駆使して人工心筋の生理的制御を行うことを目指して研究を行った。ホルター心電図記録からHRV解析を行い、そのなかで平均心拍数、SDNN、HF、LF/HFおよびHurst指数について神経行動機能検査との関連性を検討した。すべての神経行動機能検査のスコアは年齢と相関を示した。また立方体検査は心拍のHurst指数と有意な相関がみられ、神経行動機能と心拍の複雑性の間には何らかの関連性が示唆された。このようなアプローチから高齢者の行動特性に従った生理的な人工心筋制御が具現化するものと期待される。

#### D. 考察

心不全で補助しなければならない部位はどこかを考えれば、それは心臓の収縮自体であろう。心臓マッサージの原理を考えれば、心室を押しことにより心拍出量は確保できることは容易に想像できる。そこでマッサージのように心室を押しシ

ステムを縫い付ければ、心臓の拍動を補助できることになる。

東北大学では以前から「人工心筋」の開発研究を進めてきた。空気圧駆動型人工心筋では既に慢性実験に成功し三ヶ月を超える生存実験で心補助効果を確認している。更にQOLに優れた埋め込み方人工心筋を開発するべく、開発プロジェクトに着手し、最先端医工学の集学的連携により飛躍的進展を目指すべく開発研究を開始した。

開発のキーテクノロジーになるのは、人工心筋アクチュエータ、ナノセンサ、制御ナノチップコンピュータ、経皮エネルギー伝送システム、そしてこれらを統合して制御をなしたための生理的カオス制御アルゴリズムなどである。現在、生体情報センシング用のナノセンサを開発中であり、更にこれを飛躍的に発展させて、ダイヤモンドライクカーボンに数十個の金属分子をトッピングすることにより開発が具現化している。分子レベル、ナノレベルの機構により構成されたナノ金属クラスターセンサにより、鋭敏なサーモセンサなどは既に具体化して動物実験の段階にある。

人工心筋は、人工心臓のように常にフルストロークで駆動されていないと血栓形成の危険性が高いデバイスとは異なり、必要なときだけ稼動すればいいので、耐久性は期待できるが、センシングが必須となり、この分野での進歩が必要である。ナノセンサとしてはプレッシャーセンシングが700ナノメータというレベルの膜圧のオプティカルファイバで具現化しており、耐久性を検討する途上にある。

小型化可能な人工心筋アクチュエータ候補として幾つかのデバイスが研究された。一つはボールスクリーモータである。これはスペースシャトルにも使われる耐久性に優れたものである。本年度に行われた動物実験の結果、右心室の補助人工心筋としての有効性が観察され、血行動態記録において心補助効果が確認された。このために心筋カバー用のポリカーボナートを新しく開発し、心臓を覆うことで心補助効果を得ている。しかしながら、残念ながら現存のボールスクリーアクチュエータでは右心補助効果はあるものの左心室補助効果を確認できるほどのストロークと推力が得られず、現在、設計を改造している。ユタ大学や、国立循環器病センターで開発している人工心臓はアクチュエータを外におく油圧システムに設計されているが、必ずしもアクチュエータは一体化する必要はない。そこで油圧方式のアクチュエータ開発も試みた。直接縫い付ける方式に比較すればアクチュエータをデバイスとして分ける方式は動物実験としては極めて装着が容易であった。人工心筋逢着部を解剖学的構造によらず自由に設定できるので、心筋梗塞などで梗塞部位の収縮力だけをサポートするためには非常に有効性が高いものであるものと判断された。動物実験による血行動態記録の結果、エレクトロハイドロリック人工心筋の心補助効果は抜群であり、著明な心拍出量の増大、動脈圧の上昇などの有効な左心補助効果の他、右心系の循環においてもサポート効果が確認され、臨床的に有効性が高いものと大いに期待される。心停止させた状態に

おいてまでも、作動によりある程度の動脈圧と心拍出量が得られた。現在の構造では心停止させてしまうとややストロークが短い、ここは両心補助や人工心筋のパッチにより向上が期待され、設計変更を行いつつある。人工心筋アクチュエータの制御システムには生体を模した人工動脈圧反射システムが具現化しており、現在動物実験で安定した制御を目指しており、マイクロチップ化する計画である。経皮エネルギー伝送システムはアクチュエータを確立してから最適化する予定なので、現在、基本設定を検討中である。更に、現在臨床例における三次元収縮動態を解析中であり近日中に流れシミュレーションが具現化する予定である。これが具現化すれば、臨床例において個々の収縮を如何にサポートするか解析可能になり、オーダーメイド人工心筋が具現化する。

## E. 結論

現在、各パートで精力的に研究を進めており、三年後には臨床前試験に供給できるナノテク集積人工心筋の具現化が可能と期待される。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

1. Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs*.

2003 Jan;27(1):104-7.

2. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. *In vivo* test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):99-103.

3. Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):92-8.

4. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta S. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):2-7.

H. 知的財産の出願 準備中

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
分担研究報告書

ナノテク集積型埋め込み型心室補助装置制御用ナノセンサ開発

分担研究者 芳賀 洋一 東北大学大学院工学研究科講師  
江刺 正喜 東北大学未来科学技術研究センター教授

研究要旨：ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋開発のためには、生体情報を常にもモニタリングする方法論の開発が重要であり、ナノテクを応用したセンシングデバイス開発に着手し、膜圧700ナノの超小型センサの開発に成功した。

A. 目的

各種の生体情報のうち、血圧は心臓や血管系の異常が敏感に反映される点で重要である。一般に血圧の測定はマンシェットを腕などに巻いて水銀柱などで測定を行う間接法と、血管内にカテーテルを挿入し、カテーテル内腔に満たした生理食塩水を通して圧力を体外へ導き、ストレンゲージなどで圧力を電気信号に変換する直接法(観血式)が用いられている。直接法は心内圧など体内局所の圧力測定や圧波形の測定に適している。しかし、細径化に伴い、カテーテル内に満たした生理食塩水による圧力のダンピングや気泡の混入が無視できなくなってくる。半導体ストレンゲージをカテーテル先端に内蔵した圧カセンサも市販されているが、カテーテル内腔がなく、ガイドワイヤーと併用して目的部位まで挿入することができない。また、温度ドリフトやロットごとの特性のばらつきがある。

そこで、ナノテク集中型心室補助装置制御用入力ユニットとして光ファイバ端面にシリコンマイクロマシニングで構成したダイヤフラムを取り付けた直径わず

か125 $\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧カセンサを開発した。マイクロマシニング技術を用いて直径120 $\mu\text{m}$ のミラー兼ダイヤフラムを製作し、それをハーフミラーが取り付けられた直径125 $\mu\text{m}$ の光ファイバの端面に接合することにより、光ファイバ先端にファブリ・ペロー干渉計を構成する。光源から光ファイバに入射した光は、ファイバ先端の干渉計において変調されて検出器に入射する。ダイヤフラムはセンサの置かれる環境の圧力に応じてたわむので、ミラーとハーフミラーの間の光路差が変化し検出器で変調の様子を調べることで圧力が測定できる。センサ構造体はシリコンナノマシニング技術を用いて一括に大量生産される。光源として可干渉距離の短い発光ダイオード(LED)や白色光源を用いると、光ファイバ端面ハーフミラーとダイヤフラムの間で生じた光路差がディテクター部の2枚のハーフミラーで補償され干渉が生じ、ミラー間のギャップが同じときに最も強い干渉が生じ、ギャップが異なるに連れて干渉強度が弱くなる。この原理は波連(wavetrain)を用いて説明することも、波長(周波数)

の重なりで説明することもできる。

## B. 研究方法

この現象を確認するために実験を行った。光ファイバ先端部の構造体の代わりに2枚のミラーを重ね合わせてそのギャップをピエゾスタックによって可変できるようにした。その結果、ディテクター部のミラーのギャップをピエゾスタックによって変化させると干渉が観察され、センサ部とディテクター部のミラー距離が等しいときに紡錘波形が見られる。センサ部のミラー間ギャップを変化させると紡錘波形の位置が変化する。この紡錘波形の位置の変化により間接的にファイバ端面のハーフミラーとダイヤフラムのミラー間ギャップを知ることができる。

このセンサの作製には、現在まで大きく分けて3種類の構造と接合方法を試みた。なお、全ての試作においてコア径50  $\mu\text{m}$ 、外径125  $\mu\text{m}$ のマルチモード石英光ファイバを用いている。

初めに試みた方法は、光ファイバ端面にリング形状のレジストパターンを転写し、これを接合層としてダイヤフラムとスペーサーを有したマイクロ構造体を取り付けるものであり、ファイバ端面とマイクロ構造体の位置合わせは、マイクロ構造体を支える4本の梁の間に設けた貫通穴を通して行う[3]。ダイヤフラムは内部応力の少ないSiONを用いスペーサーとして5  $\mu\text{m}$ 厚のシリコン酸化膜を用いた。またP+拡散したシリコン構造体をダイヤフラム中央部に設けることで、ダイヤフラムが外圧でたわんでもダイヤフラム裏面のミラーが変形して干渉を損なわない

ようにした。

レジスト転写を用いた組立の欠点は、レジストをガラス基板から光ファイバ端面へ転写する際の歩留まりが悪いこと、およびレジストを接合層に用いた場合の信頼性が良くないことである。これらを考慮して、マイクロ構造体を光ファイバ端面へ接合する際の接着層としてポリイミドの熱圧着を利用し、光ファイバ端面とマイクロ構造体の位置合わせをガラスキャピラリ内で行うようにした。位置合わせに利用したガラスキャピラリは、直径125  $\mu\text{m}$ の光ファイバの端面どうしを付き合わせて接続するためのもので、直径127  $\mu\text{m}$ の貫通穴を有し、光ファイバを挿入しやすいように貫通穴の両端が広がっている。キャピラリの中へ端面にハーフミラーを形成した光ファイバと、一端にダイヤフラムとスー

サーを有したマイクロ構造体が付いた直径120  $\mu\text{m}$ のシリコンロッドを挿入350°Cに加熱しながら熱圧着する。シリコンロッドが存在することでダイヤフラムをファイバ端面に正確に付き合わせることができる。両端から押す際に力が偏らないように間にガラスビーズを挿入している。スペーサーはハーフキュアされたポリイミドで形成されており、スペーサーと熱圧着のための接着層を兼ねる。ダイヤフラムとスペーサーを有したマイクロ構造体が付いた直径120  $\mu\text{m}$ のシリコンロッドは、シリコン基板上に一括して多数作製されるが、厚さ200  $\mu\text{m}$ のシリコン基板を貫通してロッドを形成するためにRIE(反応性イオンエッチング)を用いた。

光ファイバ端面にダイヤフラムとスペ



ーサーを有したマイクロ構造体が熱圧着された後、不要となったシリコンロッド部分をXeF<sub>2</sub>ガスを用いて気相エッチングにより選択的に除去する。

このセンサを用いて測定実験を行った。基礎実験では光源として発光ダイオード(LED)を用いたが、今回はレーザーダイオードを用い、センサからの反射光の強度変化をモニターした。

### C. 研究結果

圧力の変化に伴いダイヤフラムがたわみ、ファイバ端面上のハーフミラーとダイヤフラム上のミラー間距離が変化することでセンサからの反射光の強度が変化する様子をとらえることができた。本研究では2枚のハーフミラーを斜めに向かい合わせてくさび形にし、連続的にミラー間距離が変化するようにした。さらに、このミラー対を透過した光を1次元CCD(電荷結合素子)に入射し出力をモニターした。これにより検出部のミラー間距離を機械的に変化させることなく圧力変化に伴う紡錘波形の移動をモニターすることができる。

光源として白色光源を用いた。CCDからの出力をオシロスコープに出力すると、圧力変化に伴い紡錘波形が移動する様子が観察できた。紡錘波形の移動をセンサ部のミラー間距離に換算した結果を観測すると、測定範囲の間で、ほぼ直線性が保たれている。この検出原理を用いた方法は光源の強度変化や光ファイバの伝送損失が生じても紡錘波形の位置は変化しないので実用上有利である。実際に光ファイバの途中を曲げてでも出力には全く影

響が出なかった。

### D. 考察

本研究の結果、CCDからの出力をオシロスコープに出力すると、圧力変化に伴い紡錘波形が移動する様子が観察でき、紡錘波形の移動をセンサ部のミラー間距離に換算した結果を観測すると、直線性が保たれていたが、このセンサはまた、温度が出力に大きく影響してしまうことが分かった。また、温度変化をさせてから数分してミラー間距離が安定するという時間遅れが認められた。温度による出力の変化は、センサ部に形成された光ファイバ端面、スペーサーおよびダイヤフラムで囲まれたキャビティに封止された空気の熱膨張によると考えられた。また、ポリイミドで形成されたスペーサーが温度変化に伴い膨張収縮することも原因と推測される。

体内の圧計測においては温度の変動が非常に小さいので大きな問題にならないと考えられるが、接合方法を改良して真空封止を実現することで、温度依存性をなくすことができると考えられる。

### E. 結論

開発されたナノセンサは、人工心筋制御用入力ユニットとして極めて有用であることが示されたものと考えられる。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

1. T. Yambe, S. Shiraishi, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, F. Sato,

H. Matsuki, Y. Haga, S. Maruyama,  
T. Takagi, Y. Luo, E. Okamoto, Y. Kubo,  
M. Osaka, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki,  
T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Nitta:  
Artificial myocardium with an  
artificial baroreflex system using  
nano technology. Biomed &  
Pharmacother 2003 (in press)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許第3393370号 圧力センサお  
よびその製造方法  
特許日 2003年01月31日  
出願人: 江刺正喜  
発明者: 江刺正喜、芳賀洋一、勝  
間田卓

## 心室補助装置アクチュエータ開発

分担研究者 圓山 重直 東北大学流体科学研究所教授  
岡本 英治 北海道東海大学助教授  
山内 清 NECトーキン

研究要旨：ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋を生体の心臓に装着するために超小型アクチュエータ開発が必要である。そこで、本研究では、形状記憶合金アクチュエータ、ペルチェ運動素子、ボールスクリュモータ等様々なアクチュエータ開発を試みて、研究に着手した。ペルチェ運動素子では、従来型の形状記憶合金と比較してエポックメイキングな駆動スピードの向上が得られ、ボールスクリュモータでは動物実験で確実な心補助効果が確認された。現在これらのアクチュエータをエレクトロハイドロリック方式へ応用して新たな展開を計画している。

### A. 研究目的

本研究の目的は、全く新しい補助循環システム「ナノテク集積型心室補助装置」のアクチュエータ開発である。

人工心臓は一般的には補助人工心臓と完全人工心臓の二種類に分類されるが、補助人工心臓は、心臓の手術等の心不全に対して一時的に用いられるものであり、心機能の回復の後に取り外される。これに対して完全人工心臓は、心臓の全ポンプ機能を代行する人工臓器であり、外科的に心臓を切除した後に埋め込まれる。

補助人工心臓にも全人工心臓にも様々な方式のものがある。

例えば容積型の人工心臓だけでもその駆動方式には様々な種類があり、一部は臨床応用されている。

サック型は応力集中が少なく、破損も少ないが完全埋込型を前提にすると容積効率の面では不利である。ダイアフラムは容積の中のかなり多くの部分をポンピ

ングチャンバーとして利用できるが、ダイアフラム付着部の血栓形成や、破損の問題がある。プッシャープレートは拍出量の把握が簡便で制御のアルゴリズムが組みやすいので完全埋込型としては有利であるが、ダイアフラム付着部の他プッシャープレート付着部も破損や血栓の危険は否定できない。チューブ型を開発している施設は現在世界にはほとんどない。

更にこれらの容積型ポンプの駆動には空気圧やシリコンオイルなどを用いた油圧式などが考案されているが、現在主として汎用されているのは、空気圧駆動型の拍動型補助人工心臓である。

日本では補助人工心臓の臨床応用が普及された後も、なかなか長期の生存例が得られないでいたが、1985年、東北大学附属病院において本邦初の補助人工心臓臨床応用の成功例が報告され、日本における臨床への普及が加速した歴史がある。本邦においても、また世界全体を

見渡した成績においても、補助人工心臓をはずして自分の心臓だけで循環を維持できるところまで回復できるのが、補助人工心臓を装着された患者さんの約半数であり、更に完全に回復して病院を退院し、長期生存に至ることができうるのは更にその半数である。従って全世界的に見ても、約75%の患者は長期生存に至ることができない。また本邦においても、長期生存に至ることが出来た患者さんは、左心補助の場合心臓移植を受けた患者さんも含めても24.7%となっている。

そこで、例えば補助人工心臓から離脱できない患者さんのためには、次のステップとして完全埋め込み型の補助人工心臓の開発が求められる。

現在臨床応用されている空気圧駆動型の補助人工心臓は胸を直径20mmを超える太いカニューレが2本貫通しており、また小型冷蔵庫ほどの駆動装置から離れることができず、実質的にはベッドに寝たきりに縛り付けられることになる。また胸壁を貫通するカニューレによって感染症の危険からも脱却できない。そこで現在世界中の様々な施設において開発されてきているのが完全埋め込み型の補助人工心臓である。人工心臓の駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外から電磁誘導によって供給される。世界各地で数多くの埋め込み型の補助人工心臓システムが開発されており、ロータリーポンプ等を応用した無拍動流型の補助人工心臓もある。ロータリーポンプは拍動流を作り出せないという弱点はあるが、原理的に小型軽量化に極めて有利であり、完全埋込型という観点から最

近見直されてきており、この人工心臓用のロータリーポンプだけで国際学会が行われるほどに注目を集め始めている。

無拍動流ポンプには基本的に遠心ポンプと軸流ポンプがあり、遠心ポンプは体外循環等で既に短時間ながら臨床に用いられている。しかしながら軸の部分の血栓形成や溶血の問題があり、メーカーとしては24時間以上の使用を保証していない。

そこで、磁気浮上方式を採用することにより、軸の部分の問題を解決する試みも行われている。

様々な遠心ポンプが人工心臓として開発中であり、テルモ社の磁気浮上型ロータリーポンプは無拍動流ではあるが、800日を越える世界記録級の長期生存慢性動物実験に成功している。

これらの無拍動流ポンプの他にもHeartMateや、Novacor等の米国で開発された完全埋め込み型の拍動型補助人工心臓システムもあるが、一般的には日本人のような体格の小さい東洋人に埋め込むには若干大きすぎると言う批判は否めない。またロータリーポンプは小型軽量化の面で有利であり動物実験段階ではなかなかの成績をマークしているが、無拍動流が生体に与える影響についての研究は、あだ端緒に着いたばかりである。

かかる現在の状況から、超小型の完全埋込型の補助人工心臓の開発は前世快適な規模で考察すると特にアジアなどに於いて必要となることは自明と思われる。

## B. 研究方法

前項まで述べたように、人工心臓のは