

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

高機能人工心臓システムの臨床応用推進に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成15（2003）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

高機能人工心臓システムの臨床応用推進に関する研究

北村 惣一郎

### II. 分担研究報告

1. 高機能人工心臓システムの開発・臨床応用の統括化に関する研究

北村 惣一郎

2. 高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りに関する研究

友池 仁暢

3. 電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓および補助人工心臓システム開発に関する研究

高野 久輝

4. 電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓の臨床応用に向けた解剖学的検討に関する研究

八木原 俊克

5. 電気油圧駆動式全人工心臓の開発における派生技術の臨床応用：空気圧駆動式補助人工心臓用小型駆動装置の開発

妙中 義之

6. 東洋紡製国循環型左心補助人工心臓装着患者の搬送における国循研究所で新たに開発した小型駆動装置の使用に関する研究

中谷 武嗣

電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓および補助人工心臓の慢性動物実験に関する研究

巽 英介

トランスレーショナル・リサーチの迅速・円滑な実施と説明責任ーGMP、GLP、GCPの品質管理・品質保証ー

佐瀬 一洋

7. 超音波を利用した血液ポンプ駆動状態の認識方法の開発

本間 章彦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

高機能人工心臓システムの臨床応用推進に関する研究

主任研究者 北村惣一郎（国立循環器病センター病院 総長）

研究要旨

電気駆動式人工心臓システムの開発、さらにその研究成果の恩恵を患者にできるだけ早期に還元する観点から、本研究による基礎技術から確実に実現が可能と考えられる派生技術に関して、動物実験による評価とそれに基づく改良を行うとともに、それらの臨床応用を図るための準備および体制作り、実際の臨床応用などに関して成果を挙げた。具体的には電気油圧式体内完全埋込み型人工心臓システム小型化や集積化などの進歩が見られた。派生技術の一つである空気圧式小型駆動装置は慢性動物実験などでの評価・改良を経て、国立循環器病センター内の倫理委員会などの承認の後、患者に応用された。

A. 研究目的

体外設置型または体内設置型の補助人工心臓および空気駆動方式全人工心臓は、心臓移植までの一時的使用（ブリッジ）を中心に現在まで5,000例を超える症例に対して臨床応用が行なわれ、欧米では心臓病治療上の重要な手段としてその立場が確立されつつある。しかしながら、感染・血栓症の発生や大型の体外装置に繋がれていることによる活動性の制限により、患者の“Quality of Life”は充分ではない。安全に長期間の使用が保証され、しかも自由な活動が可能で、社会復帰を含めた高い質の生活を提供し得る次世代の高機能人工心臓システムの開発と臨床応用が切望されている。かかるシステムは循環器病治療に究極のオプションを提供し、心臓置換が必要な多くの患者を救命することにより、医学的見地のみならず社会的・経済的にも大きな

効果をもたらし得る。次世代の人工心臓システムとして最も有力と考えられているのが電気駆動方式のシステムで、このようなシステムでは電気エネルギーが血液ポンプの駆動力に変換されるが、その最大の特色は全システムの体内埋込みが可能となり得ることである。すなわち、経皮的に電気エネルギーを伝送することにより体内外の直接の連絡を完全に絶つことが可能で、埋込み型人工心臓の最大の合併症である感染症の危険性を大幅に減ずることが期待され、また体外バッテリーの装着により患者の自由な身体活動をも実現し得る。

本研究は、実用化の目途が立っているシステムを臨床応用に向けた統合的システムとしてさらに開発・改良を行なうことにより、探索的臨床研究を行ない得る段階にまで開発レベルを発展させるとともに、厚生労働省による先駆的治療法としての承認、

国立循環器病センター内の倫理委員会の承認を得て、患者および患者家族とのインフォームドコンセントに基づいて Phase I の臨床応用を行なうことを目的とするものである。また、研究成果の恩恵を患者にできるだけ早期に還元する観点から、本研究による基礎技術から確実に実現が可能と考えられる、現状の国立循環器病センター型補助人工心臓の抗血栓性や操作性を向上させた補助人工心臓システム、補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置、埋め込み型補助人工心臓システムなどの試験的な臨床応用および製品化も目標とする。

## B. 研究方法

臨床応用の開始のための方針の検討と決定：3年間の研究により探索的臨床研究の成果を挙げるべく、人工心臓システムの仕様の決定と統合、慢性動物実験と *in vitro* 試験による評価、臨床応用のための体制作りや承認申請、Phase I 試験の実施、派生技術の臨床応用、などの基本方針の決定を図った。

システム仕様の決定：人工心臓システムの最終的な仕様を決定する。特に、左右の心拍出量および心房圧のバランス制御法に関して、現在使用している左右の心房間シャント法のみでシステム開発を進めて行くのか、検討中の新たな方法を採用して行くのかを決定する。さらに、体内埋め込み用のモータドライブユニット、経皮電力伝送回路、制御駆動ユニット、経皮光情報伝送回路、体内バッテリー、などの電子回路の集積化と体内での配置、防水ケース封入法などを決定について検討した。

システムの統合：総てのシステムを統合化し体内完全埋め込み用システムの臨床用機器の概要を決定した。

慢性動物実験による評価：研究期間中に最低8頭について延べ生存月数24ヵ月（平均3ヵ月）を達成すべく慢性動物実験を行った。

*In vitro* 耐久性試験：*In vitro* 耐久性試験用の装置を完成させ、試験を開始する。8つのシステムが全く機能不全を呈することなく2年間駆動することが、80%以上の確実性で80%以上の信頼性をもって示すことができるような試験を行う。なお、全ての埋め込み部分は生理食塩液中に浸漬して $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ の温度で実験を行った。

派生技術の臨床応用の検討：基礎技術から派生する国立循環器病センター型補助人工心臓の抗血栓性や操作性を向上させた補助人工心臓システム、補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置、埋め込み型補助人工心臓システムなどの開発を行い、動物実験や *in vitro* 試験を実施し、十分な成果が得られれば、必要に応じて国立循環器病センター内の倫理委員会などの承認を得て試験的な臨床応用を図り、可能なものから企業との協力により製品化を図った。

## C. 研究結果

体内埋め込み型システムに関しては、アクチュエータの小型化、2つのタイプのアクチュエーター一体型補助人工心臓の作製、体内埋め込み用のモータドライブユニット、経皮電力伝送回路、制御駆動ユニット、経皮光情報伝送回路、体内バッテリー、などの電子回路の集積化と体内での配置、防

水ケース封入法の決定などを行った。これらのシステムを慢性動物実験での評価を開始し、慢性実験動物の生存例を得ることができた。また、全置換型システムのアクチュエータ血液ポンプユニットの耐久性試験は2年を超えて継続中である。

また、研究初年度には派生技術の臨床応用に向けて大きな進歩が見られた。補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置を慢性動物実験などで評価・改良を行うとともに、臨床医を始めとする医療スタッフのニーズや意見を取り入れて臨床応用可能なレベルにまで進歩させ、協力企業から厚生労働省に製造承認申請を提出した。

その一方、病院、研究所、運営部が一体となって早期の臨床応用のための準備を進めた。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為についての高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会での検討については、一部条件付ではあったが承認を受けることができ、患者の輸送が実現した。山口大学医学部付属病院から国立循環器病センターまで搬送の全所要時間は3時間25分であった。この間にヘリコプター内で2回のバッテリー交換を行い、新型小型駆動装置の駆動の電源供給および駆動に関して問題は認められなかった。乗り換えに関しても救急車およびヘリコプターのいずれの場合にも容易に行えた。

また、補助人工心臓用血液ポンプに関しても研究所を中心に開発されたヘパリン化処理法の応用などによる抗血栓性の向上を動物実験で確認しつつあり、この成果も15

年度を目処に製造承認の取得、臨床応用に向けて準備を開始している。

#### D. 考察

研究初年度の平成14年度には、薬事法の改正、医療機器のGCPの検討、医師主導による治験の導入の検討、各省庁などからの早期に製造販売できる医療機器への取り組みの強化など、本研究を取り巻く環境は大きく変わった。また、初年度の成果としての補助人工心臓用小型駆動装置の臨床応用に向けた取り組みの中で高度先駆的医療の試験的臨床応用に伴う賠償・補償責任、企業に作製を依頼せざるを得ない人工臓器の医師主導型の臨床応用に関する薬事関連の課題、などに直面した。これらの問題は、本研究課題ばかりではなく、企業と一体となって進めるトランスレーショナルリサーチ全体にかかわる問題であり、それらを考慮して、円滑、有効、早期に基礎研究の成果を患者治療に反映させるように研究計画を変更した。具体的には、当初の計画通り体内埋め込み型の臨床応用に向けての研究は継続しつつ、予想以上に早く成果が挙がってきている技術の臨床応用に向けての取り組みを強化する。このことにより、トランスレーショナルリサーチの本来の目的である基礎研究が患者治療に恩恵を与えることを早期に実現させる。

#### E. 結論

電気油圧式体内完全埋め込み型人工心臓システムの改良、動物実験による評価を行い、小型化や集積化などの進歩が見られた。また人工心臓の臨床応用のための体制作りを開始した。派生技術の一つである空気圧

式小型駆動装置は慢性動物実験などでの評価・改良を経て、国立循環器病センター内の倫理委員会などの承認の後、患者に応用された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 北村惣一郎：心臓移植。重症心不全—診断・治療・病理の最前線（北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫）、医学書院（東京）、218-230、2002.

2. 北村惣一郎：心臓移植の現状と将来の発展（重症心不全の治療体系 7）. Cardiovascular Med-Surg 4 (4): 79(483)-85(489)、2002.

3. 北村惣一郎：平成16年はわが国の医療制度の大きな転換期になる（生涯教育講座「医療制度」）. 大阪大学医学部学友会会誌 22: 29-33、2002.

4. 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久、坂東興、小林順二郎、八木原俊克：末期的心不全に対する心臓移植。循環器科 51: 442-449、2002.

5. 北村惣一郎、中谷武嗣、小林順二郎、花谷彰久、庭屋和夫、坂東興、田鎖治、八木原俊克、由谷親夫、宮武邦夫、妙中義之、高野久輝：わが国における心臓移植と問題点。移植 37(4): 147-53、2002.

6. 中谷武嗣、花谷彰久、笹子佳門、小林順二郎、坂東興、庭屋和夫、田鎖治、公文啓二、八木原俊克、北村惣一郎、小野安生、駒村和雄、宮武邦夫：難治性心不全に対する補助人工心臓と心臓移植。兵庫県循環器病研究会会報 69(25): 10-13、2002.

H. 知的財産権の出願・登録情報

本年度は該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

平成14年度分担研究報告書

高機能人工心臓システムの開発・臨床応用の統括化に関する研究

主任研究者 北村惣一郎（国立循環器病センター病院 総長）

## 研究要旨

システム統合のためのフィッティング試験により、各ユニットが無理なく体内に収納できることを確認した。特に左右の血液ポンプとアクチュエータを一体化した血液ポンプ駆動ユニットは胸腔内に問題なく収まり、外科的手技が容易できることを確認した。摩擦ポンプの改良の結果、揚程特性は改良により若干の低下を認めたが、効率特性は上昇した。新型アクチュエータを使用した血液ポンプ駆動ユニットを埋め込んだ慢性動物実験では、いずれの動物においても埋め込みにあたり解剖学的な問題なく埋め込むことが可能であり、最長生存記録は87日間であった。トータルシステムのエネルギー供給源をTETによる駆動、体内バックアップによる駆動に切り替えても駆動圧、循環動態に問題は見られなかった。超音波振動子を用いた人工心臓の駆動状況の監視については、模擬循環回路を用いて、駆動状況を変更して流量の測定値と実測値を比べたところ、高い線形相関を得た。派生技術としての小型空気圧駆動装置は小型化、軽量化に成功し、成ヤギを用いた左心バイパス慢性動物実験にて安定した補助人工心臓駆動が可能であった。人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議によって、主任研究者である総長を中心として臨床応用を目指していくという方向性が確認された。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為についての高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会での検討については承認を受けることができ、患者の輸送が実現した。

### A. 研究目的

慢性動物実験および臨床応用に移行するための急性動物実験による最終段階のシステム形状の決定を目的としてフィッティングに関する検討を行った。

長期ないしは永久使用を目的とした本邦成人にも適用し得る小型サイズの電気油圧駆動方式完全体内埋込み型の全人工心臓(EHTAH)システムを開発することである。

人工心臓を安全に患者に適用するためには、常に何らかの形で血液ポンプの駆動状態をモニタし安定した駆動を実現する必要がある。そのために、血液ポンプの駆動状態を最もよく反映しているダイヤフラムの位置を超音波により直接計測し、人工心臓の駆動状態をモニタする方法の開発を行った。

体内完全埋め込み型人工心臓システムの

開発から生まれた派生技術として、補助人工心臓装着患者の QOL の改良、心臓移植実施施設への移送を安全かつ容易とすることを可能とするための携帯型駆動装置の開発は人工心臓に関連する最急務の開発課題の一つである。これらの問題点を解決すべく、新規の携帯型駆動装置の開発を行った。

また、研究所と病院が一体となって開発する高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りを行った。

## B. 研究方法

ETAH システムは血液ポンプ、油圧アクチュエータ、駆動制御部、経皮的エネルギー伝送 (TET) 部、経皮的情報伝送システム (TOT) 部、体内・体外電池から構成される。これらの構成要素の全ての体内部品を、実験動物の体内に埋め込んで、次年度以降に予定している慢性動物実験のためのフィッティング実験を行った。フィッティング試験には各ユニットと実際に同じ大きさ、形状の模型を用いた。各ユニット間の結合方法は、実際の植え込み手術を想定し、本システム用に特別にデザインしたコネクタを用いることとした。

体内完全埋め込み型の人工心臓ユニットを駆動するための摩擦ポンプ部について、小型化、効率向上を目的とした改良を行った。さらに摩擦ポンプの流入出ポートの角度についてもこれらを平行に配置するよう変更した。また、ポート出口部の内径を長い区間に渡って拡大することによってポート部の流体抵抗を軽減し、摩擦ポンプの効率向上を目指した。同時に、油圧アクチュエータのインペラ直径、流路外周径の小型化、ポート角度と内径の変更による性能評

価試験を行った。

血液ポンプと油圧アクチュエータからなる、血液ポンプ駆動ユニットのみを仔牛に埋め込み、生体内における血液ポンプの機能、油圧アクチュエータの温度上昇について評価を行った。また、TOT を除く ETAH システムを埋め込み、生体内におけるシステム全体の評価を行った。血液ポンプを胸腔内に、アクチュエータ、駆動制御ユニット、TET・電池ユニット、体内コイルを皮下に埋め込んだ。TET と体内電池によるシステムへのエネルギー供給、その切り替え動作が問題なく行われるかどうか確認した。

超音波によるダイアフラムの位置計測は、血液とシリコンオイルの音速差によりダイアフラムの位置に応じて観測される伝播時間の変化に基づいて計測した。オーバーフロー形模擬循環装置を用いてポンプを種々の駆動条件で駆動し駆動圧と超音波の伝播時間変化およびポンプ拍出量を同時に計測した。

小型駆動装置に関しては、電気油圧駆動式全人工心臓を改変してアクチュエータでシリコンオイルを駆動することによってダイアフラムを動かし、それによって空気圧を作成するという機構の作成を試みた。本機構を空気圧駆動式補助人工心臓用小型駆動装置として構成し、また、従来型の駆動装置の安全性の向上と操作性の向上を試みた。性能評価においては前臨床試験としての大型動物 (成ヤギ) を用いた長期慢性動物実験を施行した。

臨床応用に向けての体制作りとしては、先ず、国立循環器病センターの病院の各部門、運営部、研究所人工臓器部などを統合し、人工心臓のトランスレーショナルリサ



一チに関する合同会議を組織した。また、技術的に大きく進歩した空気圧式小型駆動装置を、医療行為として応用するために、この議案を国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会に諮ることとし、検討を行った。

### C. 研究結果

システム統合のためのフィッティング試験により、各ユニットが無理なく体内に収納できることを確認した。またシステムの全ユニットの術中における埋め込み順序やその手順や操作も問題なく行えることを確認した。特に左右の血液ポンプとアクチュエータを一体化した血液ポンプ駆動ユニットは、胸腔内に問題なく収まった。さらにアクチュエータのオイルポートと血液ポンプの結合部で血液ポンプを回転させることにより、外科的手技が容易できることを確認した。

摩擦ポンプの改良の結果、揚程特性は改良により若干の低下を認めたが、効率特性は上昇した。人工心臓システム全体の左心拍出量特性、システム効率特性をみると、新型を使用した場合、140[bpm]まで拍出量の増加が認められた。また効率については、新型を使用したシステムは、拍動数条件に関わらず、旧型を使用したシステムよりも常に高い効率を示した。

新型アクチュエータを使用した血液ポンプ駆動ユニットを埋め込んだ慢性動物実験では、いずれの動物においても埋め込みにあたり解剖学的な問題なく埋め込むことが可能であった。最長生存記録は87日間であり、2例はオイルコンデュイト破損というトラブルにより実験中止となったが、い

ずれも実験継続期間中は良好な循環状態を維持することが可能であった。消費電力は $14\pm 3$ [W]であり、アクチュエータ、オイルコンデュイト表面温度は、それぞれ $40\pm 1$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]、 $40\pm 1$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]であった。トータルシステムを植え込んだ動物実験では、外部電源により駆動しているトータルシステムのエネルギー供給源をTETによる駆動、体内バックアップによる駆動に切り替えても駆動圧、循環動態に問題は見られなかった。エネルギー供給源を切り替える際には、速やかな移行を示しほとんど瞬時に、切り替えが完了し、ETAH駆動への影響は認められなかった。

超音波振動子を用いた人工心臓の駆動状況の監視については、伝播時間変化がダイアフラム位置を正確に反映しているのかどうか駆動圧波形から評価したところ、波形の形状から血液ポンプの駆出、充満状態の認識ができ、伝播時間の絶対値からその程度の計測が可能であることがわかった。また、模擬循環回路を用いて、駆動状況を変更して流量の測定値と実測値を比べたところ、高い線形相関を得た。

小型空気圧駆動装置は電気油圧駆動式アクチュエータを用いて駆動用空気圧を発生させる構造をとることによって小型化、軽量化した。駆動装置には2輪がつき、これをキャリーバック式に手で引く形とした。従来の駆動装置が数百Wの電力を要したのに対し、本駆動装置は40W以下で駆動可能であり、AC電源からの電力供給も容易であった。6頭の成ヤギを用いた左心バイパス慢性動物実験にて40-91日の連続駆動による評価を行ったところいずれにおいても安定した補助人工心臓駆動が可能であった。

人工心臓のトランスレーショナルリサー

チに関する合同会議によって、主任研究者である総長を中心として臨床応用を目指していくという方向性が確認された。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為についての高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会での検討については、一部条件付ではあったが承認を受けることができ、患者の輸送が実現した。

山口大学医学部付属病院から国立循環器病センターまで搬送の全所要時間は3時間25分であった。この間にヘリコプター内で2回のバッテリー交換を行い、新型小型駆動装置の駆動の電源供給および駆動に関して問題は認められなかった。乗り換えに関しても救急車およびヘリコプターのいずれの場合にも容易に行えた。

#### D. 考察

フィッティング試験により、トータルシステムの各ユニットの配置、結合法などを検討することができ、今後の多少の改良が必要な可能性はあるものの、次年度に予定されるトータルシステムの慢性動物実験に向けての準備は整ったと考える。

人工心臓ユニットを駆動する摩擦ポンプの今回の改良により、油圧アクチュエータの小型化と高効率化を同時に達成できたと考えられる。

新型アクチュエータを用いた慢性動物実験において最長生存記録である87日間を達成し、実験期間中の左・右心房圧も低値に保たれ、良好な循環動態を維持することができ、このシステムの将来性が期待される結果を得ることができたと考える。TOT

を除くETAHシステムを仔牛に埋め込んだ研究では、本システムは現時点で完全埋め込み型システムとして十分な性能を備えていると考えられるが、今後、この性能を維持しながらさらに小型・軽量化を進め、長期埋め込みに対する耐久性の検討を進めていく必要があると考えられた。

超音波センサは、血液ポンプのダイヤフラムの位置モニタだけでなく、拍出量のモニタにも成り得る可能性が示された。今後、前・後負荷、流路障害、弁の逆流などの影響についても実験を行い、どの程度の誤差でポンプ拍出量の推定が可能であるか検討を行う。

空気圧駆動式補助人工心臓用の携帯型駆動装置の開発を行い、目標の仕様を達成しえた。本開発では転院のための特殊交通手段または公共交通手段を使用しての移動を目的に開発を行ったが、今後さらに、在宅管理が可能となるところまで開発を推進する必要があると考えられる。この技術開発は、日本発の基礎研究で開発した高い技術シーズを臨床現場である第一線病院の協力によって提供された情報としての臨床的シーズと結合することで初めて実現したもので、わが国の人工臓器分野での産官学および医工学連携による基礎研究成果のトランスレーショナルリサーチのモデルケースとしての価値も高いと考える。

高機能人工心臓システムを臨床応用するためには、技術的な問題だけではなく、研究所、病院、運営部が一体となって行動することが重要であることが再認識された。コメディカルスタッフの関与も重要で、研究開発段階からの関与も必要であることも認識された。また、トランスレーショナル

リサーチの本来の目的からして、積極的な臨床応用の必要性も一部の職員から主張された。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為については、患者の重症度や科学的・倫理的な検討によって高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会の承認を得ることができたことは有意義なことであった。今後の、人工心臓システムの臨床応用への体制作りの前例となったと考えられる。

新型の小型空気圧駆動装置の社会的、医学的貢献は、我が国の末期的心不全治療体系の構築における問題点の一つであった心臓移植施設以外での国産型東洋紡製空気圧駆動補助人工心臓装着患者の心臓移植施設への搬送の困難さを克服する可能性を示した点で大きい。本新型小型駆動装置が臨床応用されれば、遠隔地にある施設であっても病院連係を前提とした治療体系の確立を図ることが可能となる。本駆動装置を用いた今回の臨床試験はこのような展望を進めていく上で極めて重要な位置を占めると考えられた。

#### E. 結論

システム統合のためのフィッティング試験、血液ポンプとアクチュエータの一体化と慢性動物実験、トータルシステムの動物実験、超音波振動子を用いた人工心臓の駆動状況の監視などを行い、システム全体の性能向上が図られた。派生技術としての小型空気圧駆動装置は小型化、軽量化に成功し、慢性動物実験による評価と改良の後、国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会での検討

承認を経て臨床応用を行った。また、人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議によって、主任研究者である総長を中心として臨床応用を目指していくという方向性が確認された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 北村惣一郎：心臓移植。重症心不全-診断・治療・病理の最前線（北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫）、医学書院（東京）、218-230、2002。

2. 北村惣一郎：心臓移植の現状と将来の発展（重症心不全の治療体系 7）、Cardiovascular Med-Surg 4 (4): 79(483)-85(489)、2002。

3. 北村惣一郎：平成16年はわが国の医療制度の大きな転換期になる（生涯教育講座「医療制度」）。大阪大学医学部学友会会誌 22：29-33、2002。

4. 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久、坂東 興、小林順二郎、八木原俊克：末期的心不全に対する心臓移植。循環器科 51：442-449、2002。

5. 北村惣一郎、中谷武嗣、小林順二郎、花谷彰久、庭屋和夫、坂東 興、田鎖 治、八木原俊克、由谷親夫、宮武邦夫、妙中義之、高野久輝：わが国における心臓移植と問題点。移植 37(4): 147-53、2002。

6. 中谷武嗣、花谷彰久、笹子佳門、小林順二郎、坂東 興、庭屋和夫、田鎖 治、公文啓二、八木原俊克、北村惣一郎、小野安生、駒村和雄、宮武邦夫：難治性心不全に対する補助人工心臓と心臓移植。兵庫県循環器病研究会会報 69 (25)：10-13、2002。

#### H. 知的財産権の出願・登録情報

本年度は該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

平成14年度分担研究報告書

高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りに関する研究

分担研究者 友池仁暢（国立循環器病センター病院 院長）

研究要旨

高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りを行った。国立循環器病センター心臓外科、心臓内科、治験管理室、看護部などを中心とする病院の各部門、国立循環器病センター全体の運営事務を担当する運営部、高機能人工心臓システムの研究開発を担当する研究所人工臓器部などを統合し、人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議を組織した。また、本年度、技術的に大きく進歩し、臨床応用が可能となった補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置を、他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為に対して応用するために、この議案を国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会に諮ることとし、検討を行った。その結果、主任研究者である総長を中心に、病院、研究所、運営部門が一体となって今後もトランスレーショナルリサーチの発展を進めていくことが確認された。臨床応用が可能となったシステムやその派生技術については、高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会などのしかるべき承認手続きを経て、臨床応用するという方向性が具体化した。

A. 研究目的

研究所と病院が一体となって開発する高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りをすることを研究目的とする。具体的には、現状の国立循環器病センター型補助人工心臓の抗血栓性や操作性を向上させた補助人工心臓システム、補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置、埋め込み型補助人工心臓システムなどを対象とする。必要に応じて、厚生労働省による先駆的治療法としての承認、国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会のなどの承認

を得て、患者および患者家族とのインフォームドコンセントに基づいてPhase Iの臨床応用を行なうことを目的とするものである。

B. 研究方法

まず、国立循環器病センター心臓外科、心臓内科、治験管理室、看護部などを中心とする病院の各部門、国立循環器病センター全体の運営事務を担当する運営部、高機能人工心臓システムの研究開発を担当する研究所人工臓器部などを統合し、人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する

合同会議を組織した。参加者は病院医師、臨床工学士、看護師、研究所医学研究者および工学研究者、運営事務担当者など、国立循環器病センター全体の、新しい医療機器の臨床応用に関する実務を担当する人員を網羅する形態とし、トランスレーショナルリサーチへの体制作りを開始した。次いで本年度、技術的に大きく進歩し、臨床応用が可能となった補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置を、他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為に対して応用するために、この議案を国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会に諮ることとし、検討を行った。

#### C. 研究結果

人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議によって、主任研究者である総長を中心として臨床応用を目指していくという方向性が確認された。主として話題に上がった臨床応用が可能となった補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置について、医師ばかりではなく日常的に患者管理に直接最も関連が深い看護師から、装置の有効性や安全性に関しての具体的な質問や提案が出された。国立循環器病センターの運営を担当する事務からは、このような機器を臨床的に応用していくための手続きや、医療費負担の問題、薬事法との関連など、踏み込んだ質問があり、問題点や課題についての討論がなされた。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為に

ついての高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会での検討については、一部条件付ではあったが承認を受けることができ、患者の輸送が実現した。

#### D. 考察

高機能人工心臓システムを臨床応用するためには、技術的な問題だけではなく、研究開発を担当する研究所、実際に患者に適應する病院、運営事務を担当する運営部が一体となって行動することが重要であることが再認識された。コメディカルスタッフの関与も重要で、研究開発段階からの関与も必要であることも認識された。現行の薬事法の規制では、共同研究であっても企業が機器を製作する場合、厚生労働省から製造承認を得るまでは、国立循環器病センター内の承認を得た試験的な使用であっても、探索的臨床応用には制限があることも考えられ、今後の課題として検討を続けていく必要性が示唆された。しかし、トランスレーショナルリサーチの本来の目的からして、積極的な臨床応用の必要性も一部の職員から主張された。今後整備されて行くであろうと考えられる医療機器の医師主導の治験などへの移行の可能性も検討された。空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為については、患者の重症度や科学的・倫理的な検討によって高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会の承認を得ることができたことは有意義なことであった。今後の、人工心臓システムの臨床応用への体制作りの前例となったと考えられる。

#### E. 結論

高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りを行った。主任研究者である総長を中心に、病院、研究所、運営部門が一体となって今後もトランスレーショナルリサーチの発展を進めていくことが確認された。臨床応用が可能となったシステムやその派生技術については、高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会などのしかるべき承認手続きを経て、臨床応用するという方向性が具体化した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録情報

本年度は該当なし。

電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓および補助人工心臓のシステム開発に関する研究

分担研究者 高野 久輝（国立循環器病センター研究所 副所長）

研究要旨

長期ないしは永久使用を目的とした本邦成人にも適用し得る小型サイズの電気油圧駆動方式完全体内埋め込み型の全人工心臓(EHTAH)システムおよび、補助人工心臓(EHVAD)システムの開発を行った。

EHTAH システムについては、インペラの小径化、流入出ポート部の形状変更による流体抵抗の低減化により、油圧アクチュエータの小型化、高効率化を図った、EHTAH システム全体について模擬回路を用いた *in vitro* 試験により評価したところ、左心拍出量特性の改善が見られ、拍動数条件に関わらず、従来システムよりも高い効率を示した。本研究によりシステムの小型化と高効率化が同時に達成できた。

また、EHTAHシステムで開発された要素技術を応用することによってEHVADシステムの構築を行った。解剖学的適合性を考慮し、腹部への埋込みを想定した扁平形状のケーシングを作製し、その内部に血液ポンプとアクチュエータ、コンプライアンスチャンバをパッケージングした。EHVAD システム全体について模擬回路を用いた *in vitro* 試験により評価したところ、9L/min の最大拍出量および 13%の最大効率が得られた。

開発した EHTAH システム、および EHVAD システムは埋め込み型システムとして十分な性能を持っていると考えられる。


(1) EHTAH システムの開発

A. 研究目的

本研究の目的は、長期ないしは永久使用を目的とした本邦成人にも適用し得る小型サイズの電気油圧駆動方式完全体内埋め込み型の全人工心臓(EHTAH)システムを開発することである。

B. 研究方法

B-1. システム構成

EHTAH システムは血液ポンプ、油圧アクチュエータ、駆動制御部、経皮的エネルギー伝送(TET)部、経皮的情報伝送システム(TOT)部、体内・体外電池から構成される 。血液ポンプ駆動ユニットは解剖学的適合性を考慮してデザインされたダイアフラム型血液ポンプと油圧アクチュエータか

ら成る。油圧アクチュエータはブラシレス DC モータと摩擦ポンプから構成される。摩擦ポンプと左右の血液ポンプは屈曲可能なオイルコンデュイット(Toughmic bellows, SUS316L, Valqua Seiki Ltd., Shinshiro, Japan)によってつながっている。油圧媒体にはシリコンオイル(SH200, kinematic viscosity: 1.5[cSt], specific gravity: 0.853, Toray Silicone Co., Ltd., Tokyo, Japan)を使用している。摩擦ポンプのインペラを正転、逆転させることにより、シリコンオイルを双方向に移動して左右血液ポンプを拍動させている。モータ部にはブラシレス DC モータ(SPK0513-16A, Shinmeiwa Kogyo, Co., Kanagawa, Japan)を用いている。

B-2. 油圧アクチュエータの改良

B-2-1. 摩擦ポンプ部の小型化



摩擦ポンプ部については、小型化、効率向上を目的とした改良を行った。旧型に対し新型はインペラの直径寸法を 69[mm]から 67[mm]に、またオイルの流路外周径も 75[mm]から 73[mm]に小型化した。これに伴い、アクチュエータの外周径も 79[mm]から 76[mm]に小型化した(図2)。また、アクチュエータの厚さは 47[mm]、重量は 720[g]となっている。

#### B-2-2. 流入出ポートの角度の変更

さらに摩擦ポンプの流入出ポートの角度について改良を行った。ポート角度は従来では流入ポートと流出ポートが 20 度の角度をなしていたが、ポートと根元部分におけるオイルの流れ方向変化を緩やかにすることを目的とし、これらを平行に配置するよう変更した(図3)。

#### B-2-3. ポート内径の形状変更

またポート内径についても改良を行った。摩擦ポンプと血液ポンプを接続する配管要素は、オイルコンデュイット部分と摩擦ポンプの流入出ポート部分から構成されるが、このうち流入出ポート部は比較的断面積の小さい摩擦ポンプ流路と比較的断面積の大きなオイルコンデュイットを滑らかに接続する役割を果たしている。従来のポートは摩擦ポンプ流路に合わせた比較的内径の細い部分が長い区間を占め、ポート出口部分のみがノズル形状になっていたが、ポート出口部の内径を長い区間に渡って拡大することによってポート部の流体抵抗を軽減し、摩擦ポンプの効率向上を目指した(図4)。

#### B-3. 油圧アクチュエータの in vitro 性能評価

油圧アクチュエータのインペラ直径、流路外周径の小型化、ポート角度と内径の変更による性能評価試験を行った。試験は旧型と新型について油圧アクチュエータ単体での特性比較を行うための揚程特性試験と、人工心臓システム全体に与える影響を調べるための拍動流試験を行った。試験条件として、血液ポンプの一回拍出量を 70[mL]、左右血液ポンプの前負荷を 10[mm Hg]、右ポンプ、左ポンプの後負荷をそれぞれ 20[mm Hg]、100[mm Hg]、左右回転数は同じとし、生体循環を模擬したオバ

ーフロー型モック試験装置にて評価した。ここで人工心臓のシステム効率は消費電力に対する左右血液ポンプのそれぞれの揚程と拍出量の積から得られるシステムの仕事の割合として求めた。揚程は後負荷と前負荷の差とし、拍出量はオーバーフローモック装置における実測値を用いた。

#### C. 研究結果

旧型と新型アクチュエータの揚程特性、効率特性の比較をそれぞれ(図5、図6)示す。ここではアクチュエータの回転数が 1000[rpm]、1200[rpm]、1600[rpm]時の結果の一例を示す。揚程特性は改良により若干の低下を認めたと、効率特性は、旧型アクチュエータの最高効率が 23.2[%]であるのに対し、新型では 26.1[%]と上昇した。

人工心臓システム全体の左心拍出量特性、システム効率特性を(図7、図8)に示す。旧型アクチュエータを使用したシステムでは、拍出量は拍動数 130[bpm]以上で減少を認めるが、新型を使用した場合、140[bpm]まで拍出量の増加が認められた。また効率については、新型を使用したシステムは、拍動数条件に関わらず、旧型を使用したシステムよりも常に高い効率を示した。旧型アクチュエータ使用時の最高効率は 12.5[%]、新型の使用時では 14.4[%]であった。拍出量が 5[L/min]時の効率は旧型使用時で 12.1[%]、新型使用時では 13.6[%]を示した。

#### D. 考察

インペラの径方向の小型化により、揚程特性は若干の低下を認めたと、ポートの開き角度と内径の変更により最高効率は旧型に比べて上昇した。また人工心臓システム全体の効率も拍動数条件に関わらず、旧型よりも高い効率を示した。ポートの開き角度と内径の変更により、インペラを小型化したにも関わらずシステム全体の効率は上昇する結果となり、今回の改良により油圧アクチュエータの小型化と高効率化を同時に達成できたと考えられる。

また、全置換型システムのアクチュエータ血液

ポンプユニットの耐久性試験は2年を超えて継続中である。

#### E. 結論

電気油圧駆動型全人工心臓の開発を行い、その開發現状について報告した。現在までに、インペラの小径化、ポート部の角度、内径の変更により、アクチュエータの小型化と高効率化を実現した。開発した電気油圧駆動型人工心臓は完全埋め込み型システムとして十分な性能を持っていると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

(1) 妙中義之, 巽英介, 本間章彦, 角田幸秀, 西中智博, 高野久輝, 塚原金二, 土本勝也, 稲田雅巳: 国立循環器病センターでの全置換型人工心臓システム開発の現状, 第30回人工心臓と補助循環懇話会., 北海道, p37, 2002.

(2) 巽英介, 妙中義之, 本間章彦, 西中智博, 武輪能明, 築谷朋典, 角田幸秀, 大西裕幸, 佐藤浩一, 押川満雄, 白川幸俊, 塩谷恭子, 片桐伸将, 向井将一, 上村匡敬, 高野久輝, 越地耕二, 塚原金二, 土本勝也, 和久井秀樹: 国循環型電気油圧駆動方式全人工心臓の動物実験による評価と埋め込み手技(ビデオ), 第30回人工心臓と補助循環懇話会., 北海道, p38, 2002.

(3) 二角大祐, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 体内埋込型人工心臓駆動用経皮エネルギー伝送システム—体内回路の小型化の検討—, 第18回ライフサポート学会大会講演予稿集., p26, 2002.

(4) 黒木努, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全埋込型人工心臓用経皮光情報伝送システム—矩形波サブキャリアを用いたDPSK方式の提案と評価—, 第18回ライフサポート学会大会講演予稿集., p54, 2002.

(5) 西中智博, 妙中義之, 巽英介, 武輪能明, 本間章彦, 築谷朋典, 大西裕幸, 押川満雄, 片桐伸将, 水野敏秀, 塩谷恭子, 白川幸俊, 上村匡敬, 内藤洋, 角田幸秀, 高野久輝: 人工臓器の開発と臨床応用, 現況と今後の展望, 第40回日本人工心臓学会大会予稿集., Vol. 31, No. 2, S-88, 2002.

(6) 柴健次, 越地耕二, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 経皮エネルギー伝送システムによる人工心臓アクチュエータの直接駆動・制御の検討, 第40回日本人工心臓学会大会予稿集., Vol. 31, No. 2, S-176, 2002.

(7) 二角大祐, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全埋込型人工心臓用経皮エネルギー伝送システム—整流平滑回路の小型化の検討—, 第40回日本人工心臓学会大会予稿集., Vol. 31, No. 2, S-177, 2002.

(8) 黒木努, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全埋込型人工心臓用経皮光情報伝送システム—矩形波サブキャリアを用いたDPSK方式の提案と評価—, 第40回日本人工心臓学会大会予稿集., Vol. 31, No. 2, S-178, 2002.

(9) 巽英介, 次世代型人工心臓の開発, 化学工業., 12月号, p42-47, 2002.

(10) 本間章彦, 巽英介, 西中智博, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 越地耕二, 福井康裕, 土本勝也, 塚原金二: 国立循環器病センターにおける体内埋め込み型全人工心臓の開發現状, 電気学会研究会資料(リニアドライブ研究会) ., LD-02-49, 21-27, 2002.

(10) 黒木努, 井手暁彦, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全埋込型人工心臓用経皮光情報伝送システム—矩形波サブキャリアを用いたDPSK方式の提案と評価—, 電気学会研究会資料(リニアドライブ研究会) ., LD-02-54, 51-54, 2002.

(11) 二角大祐, 柴健次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 体内埋込型人工心臓駆動用経皮エネルギー伝送システム—体内回路の小型化の検討—, 電気学会研究会資

料（リニアドライブ研究会）., LD-02-55, 55-58,  
2002.

(12)Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Taenaka, Akihiko  
Homma, Tomohiro Nishinaka, Kinji Tsukahara,  
Katsuya Tsuchimoto, Hideaki Yamaguchi: The  
National Cardiovascular Center  
Electrohydraulic TAH and VAD Systems: Current  
Status of Development, ASAIO Journal., Vol. 48,  
No. 2, p128, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## (2) EHVAD システムの開発

### A. 研究目的

本研究の目的は、本邦成人にも適用し得る小型サイズの長期ないし永久使用を目的とした補助人工心臓(EHVAD)システムを開発することである。

### B. 研究方法

#### B-1. 検討用システム

現在までに、EHTAH システムの要素技術を応用して、検討用の補助人工心臓システムを試作した<sup>(図 11-9)</sup>。この試作機を用いて3週間の慢性動物実験を行い、補助人工心臓として十分な拍出性能を有することを確認し、補助人工心臓への応用が可能であることを確認した。そこでさらに、実用的なシステムへの改良を行った。

検討用システムは各構成要素を体内に分散するように設計されており、血液ポンプとコンプライアンスチャンバーをベローズで介して、油圧アクチュエータと接続する構造になっている。そこでシステム全体を一体化し、一つのケースに収めることで、腹部への埋め込みを可能にし、解剖学的適合性、手術時の操作性の向上を目指した。まず各要素の小型化・軽量化を行い、解剖学的適合性を考慮したケースの設計を行った。

#### B-2. 油圧アクチュエータ

検討用システムでは、従来型の油圧アクチュエータを使用していたが、今回、EHTAH 用にさらに、小型・軽量化したアクチュエータの開発を行った。従来型と比較して新型のアクチュエータは高さ方向の寸法がやや大きいですが、それ以上に直径は小型化されており、全体的には非常に小型のアクチュエータとなっている<sup>(図 11-10)</sup>。重量に関しても、従来型に対して17%の軽量化を行った。<sup>(表 11)</sup>に従来型と新型の比較を示す。

#### B-3. 血液ポンプ

検討用システムでは、真円形の血液ポンプを使

用していた<sup>(図 11-11)</sup>。しかし同じストロークボリューム (70cc) でも、EHTAH システムに使用されている楕円形の左心用血液ポンプの方が外形容積は小さい。そこでこの血液ポンプをベースにして、ケースに合わせてオイルポート部分の形状を若干変更した血液ポンプを製作した。

#### B-4. コンプライアンスチャンバー

検討用システムでは、余裕を持って容積 200cc のコンプライアンスチャンバーを使用していた。しかし実使用においては、血液ポンプダイアフラムのストローク量 (90cc) と同じ量のオイルを蓄えられればよい。また血液ポンプのストローク量と同量にすることで、血液ポンプダイアフラムが Full-fill のときにはコンプライアンスチャンバーも Full-fill となり、万が一ダイアフラムを引き過ぎた場合でも、ダイアフラムのみに全負荷が作用するのではなく、コンプライアンスチャンバーにも負荷を分散することができる。このような理由から、今回は新たに 90cc のチャンバーを製作した<sup>(図 11-12)</sup>。

#### B-5. 一体化

##### B-5-1. 油圧アクチュエータと血液ポンプおよびコンプライアンスチャンバーの接続

システムを一体化するためには、ベローズ等の油圧配管を使用せず、油圧アクチュエータを直接血液ポンプやコンプライアンスチャンバーに接続する必要がある。そこで油圧アクチュエータと血液ポンプまたはコンプライアンスチャンバーの接続方法を次のようにした。

##### (1) 油圧アクチュエータと血液ポンプの接続

油圧アクチュエータのポートを血液ポンプのオイルチャンバーに直接差し込み、Oリングでシールする構造にした。

##### (2) 油圧アクチュエータとコンプライアンスチャンバーの接続

油圧アクチュエータのポートを直接コンプライアンスチャンバーに差し込む構造にした。ただし血液ポンプとは異なり、チャンバーの差し込み部