

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成16（2004）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. 電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓の慢性動物実験に関する研究

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. 空気駆動型補助人工心臓の自動運転モードに関する研究

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. 電気油圧駆動式体内埋め込み型全人工心臓の開発に関する研究

妙中 義之

6. 埋め込み型人工心臓システム使用時における感染防御に有用な新規被覆材の検討

中谷 武嗣

7. 電磁式補助人工心臓の慢性動物実験に関する研究

巽 英介

8. 改正薬事法および臨床研究倫理指針と医療機器 GCP

ー トランスレーショナル・リサーチの実施における被験者の保護ー

佐瀬 一洋

9. 電磁式補助人工心臓の開発に関する研究

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

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15年度総括研究報告書

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、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め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、血液接触面にヘパリンカ技術を施した補助人工心臓用血液ポンプは慢性動物実験などでの評価・改良を経て、製造承認を得るべく努力中である。

### 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、埋込み型人工臓器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：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と承認申請、臨床試験の実施、派生技術の臨床応用、などを進める基本方針に従って研究を推進した。

体内完全埋め込み型全人工心臓システムの統合と小型・高性能化：ETAH システムは血液ポンプ、油圧アクチュエータから成る血液ポンプ駆動ユニット、体内コントローラ、経皮的エネルギー伝送 (TET) システム、経皮的情報伝送 (TOT) システム、体内電池、対外回路から構成される。動物実験ではシステムの各部の評価を行うための計測用ラインが新たに付加されている。また体外には TET および TOT システム用の体外回路が設置され、外部電源や通信端末用のコンピュータが接続できるようになっている。血

液ポンプ駆動ユニット、体内コントローラ、体内電池、TET システム、TOT システム、などの各構成要素の改良とシステムとしての統合を行った。

体内完全埋め込み型システムの慢性動物実験による評価、*In vitro* 耐久性試験：血液ポンプ駆動ユニットの *in vitro* および *in vivo* 性能評価、*in vitro* 耐久性試験を昨年度に引き続いて行った。

電気駆動式補助人工心臓の開発と動物実験による評価：運動変換機構を用いずに往復運動可能なリニア振動アクチュエータ (LOA) で駆動する電磁式補助人工心臓 (LOA VAD) の開発を行った。本年度は動物実験による評価が可能なシステムの構築を目標に試作を行った。また、試作した血液ポンプユニットを体外に設置し、慢性動物実験による評価を行った。成山羊を用いて、左室-大動脈バイパス左心補助モデルを作成した。

派生技術の発展と臨床応用の検討：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昨年度に引き続いて行い、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。

臨床応用の開始：研究成果の一部として実現した小型空気圧駆動装置を、研究所、病院、運営部が一体となって臨床への応用を開始した。

## C. 研究結果

### C-1. 体内完全埋め込み型全人工心臓システムの統合と小型・高性能化

前年度に決定した人工心臓システムの仕様に基づいて、アクチュエータの小型化と胸腔内植え込みユニットの性能向上、各種電気電子回路を一纏めにした体内制御駆動ユニットの開発、体内バッテリーの小型・高性能化を成し遂げた。具体的には油圧アクチュエータの小型化と高性能化によってアクチュエータと血液ポンプを結合していた金属ベローズを無くし、血液ポンプユニットとして一体化することにより、小型化を図るとともにポンプ効率の向上を実現した。また、モータドライブ回路、制御回路、電力伝送回路、情報伝送回路を一体化し、小型化したバッテリーユニットとともに体内に埋め込みが可能なシステムとした。

### C-2. 電気駆動式補助人工心臓の開発

前年度に引き続き、全人工心臓システムの技術を応用した電気油圧式補助人工心臓システムの開発と、新たな技術としてのリニアモータによって駆動する電気機械式補助人工心臓システムの開発を行った。特に後者は、動物実験での評価を可能とすべく改良を加えた。

### C-3. 慢性動物実験による評価

全人工心臓システムに関しては、目標とする人工心臓装着慢性動物の長期生存を目指して実験を継続して行った。心室切除後に人工心臓システムの全てを埋め込んで動物を生存させる、体内完全埋め込み型全人工心臓システムの慢性動物実験に国内では初めて、世界では3つ目のシステムとして

成功した。動物はいわゆる「tether free（繋ぎ紐の無い）」状態で約1ヶ月間生存した。電気駆動式補助人工心臓ではリニアモータ駆動型の人工心臓の慢性動物実験に成功し、42日間の生体での駆動を実現した。

### C-4. In vitro 耐久性試験

全人工心臓システムの全ての埋め込み部分は生理食塩液中に浸漬して37±1℃の温度で2年間の継続実験を行うためのIn vitro 耐久性試験用の装置を用いて継続して試験を行った。血液ポンプと油圧アクチュエータを組み合わせた主要部の耐久性試験は1,300日を越えて試験継続中で、当初の予定の2年を越えて3年間以上の耐久性を実現した。また、体内完全埋め込み型全システムの試験の準備を完成させた。

### C-5. 派生技術の発展と臨床応用の検討

基礎技術から派生する国立循環器病センター型空気圧駆動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などの開発を引き続き行い、動物実験やin vitro 試験を実施した。前者としては、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、研究終了までに製造承認の取得、臨床応用に向けて準備を行っている。後者に関しては、協力企業から厚生労働省に製造承認申請を提出し、現在審査中である。

### C-6. 臨床応用の開始

研究成果の一部として実現した装置を、研究所、病院、運営部が一体となって臨床

への応用を開始した。空気圧式小型駆動装置は国立循環器病センターの高度先駆的医療専門委員会、倫理委員会の承認を得て、山口大学からの補助心臓を装着した重症心不全患者のヘリコプターによる搬送に応用され、安全性と有効性を発揮することができた。

#### D. 考察

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などの検討を行った。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3年を超えて継続中であり、残された1年間で臨床応用可能なレベルまで進歩させる予定である。

2年間の研究により、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ものを改訂し製造承認取得に向けて前進した。

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16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。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引き続き遂行する。派生技術である空気圧式小型駆動装置、血液接触面にヘパリンか技術を施した補助人工心臓用血液ポンプは慢性動物実験などでの評価・改良を経て、製造承認を得るべく努力中である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. HS Lee, Tsukiya T, Homma A, Kitamura S, 他7名: Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart. ASAIO Journal 50 (in press), 2004
2. Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Kitamura S, 他9名: Design progress of the ultracompact integrated heart lung assist device-Part 1: Effect of varied diffusers on gas-transfer

performances. Artificial Organs 27(10), 907-913. 2003

3. Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Kitamura S, 他 8 名: Design progress of the ultracompact integratd heart lung assist device- Part 2: Optimization of the diffuser vane profile. Artificial Organs 27(10), 914-919. 2003
4. Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Taenaka, Akihiko Homma, 他 15 名: The National Cardiovascular Center Electrohydraulic Total Artificial Heart and Ventricular Assist Device Systems: Current Status of Development, ASAIO Journal., Vol. 49, pp243-249, 2003.
5. 西中知博、妙中義之、巽 英介、北村惣一郎: 補助人工心臓装着患者の安全性と QOL の向上を目指した携帯型小型駆動装置モバート NCVC の開発. 循環器病研究の進歩 24(1) 43-49, 2003
6. 北村惣一郎: 心臓移植医療の現状ー日米の比較ー. 成人病と生活習慣病 33(1) 59-65, 2003
7. 北村惣一郎: 心臓移植推進のための法改正と産官学連携の国産人工心臓開発が急務. Medical Tribune 58, 2003
8. 花谷彰久、中谷武嗣、北村惣一郎、他 9 名: 重症心不全に対する新たな治療戦略. J Cardiol 42 (Suppl.1) 97, 2003

#### H. 知的財産権の出願・登録情報

本年度は該当なし。

平成15年度分担研究報告書

電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓の慢性動物実験に関する研究

分担研究者 北村 惣一郎（国立循環器病センター病院 総長）

研究要旨

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) システムの開発を行い、慢性動物実験によるシステムの評価を行った。開発した EHTAH システムは血液ポンプ、油圧アクチュエータから成る血液ポンプ駆動ユニット、体内コントローラ、経皮的エネルギー伝送 (TET) システム、経皮的情報伝送 (TOT) システム、体内・体外電池から構成される。埋め込みに使用した全システムの容量と重量は TET および TOT システム、ケーブル類を除いてそれぞれ 872 [mL]、2492 [g] である。この EHTAH システムを 16 頭の仔牛 (体重: 70~86 [kg]) に埋め込み長期慢性動物実験による評価を行った。解剖学的適合性に関する検討を行い、ドライブラインの取出方向やオイルポートの角度、モータドライバ FET の取付位置などを変更、改良することで周辺組織やこれらの臓器への圧迫は軽減され解剖学的適合性の向上が見られた。さらに各パーツ間を結ぶケーブルにコネクタを導入し術中の操作性の向上を図った。また、慢性動物実験では TET システムにより電力伝送を常時行い、体内電池による約 30 分~40 分の駆動が可能であった。駆動パラメータの送受信は TOT システムにより皮膚を介して行い得ることを確認した。一連の慢性動物実験においてダイアフラム破損と体内回路浸水が原因となるデバイストラブルによる実験中止があったが、製作工程の見直しにより改善された。その他については呼吸不全や出血、術中トラブルが原因で犠死に至ったが、3 頭において 70 日間、30 日間、27 日間の長期生存記録を得ることができた。

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。本研究では、仔牛を用いた慢性動物実験による EHTAH システムの評価を行った。

B. 研究方法

B-1. システム構成

開発した EHTAH システムは血液ポンプ、油圧アクチュエータから成る血液ポンプ駆動ユニット、体内コントローラ、経皮的エネルギー伝送 (TET) システム、経皮的情報伝送 (TOT) システム、体

内電池、体外回路から構成される (図 1)。TET および、TOT システム、ケーブル類を除くシステム全体の容積は 872 [mL]、重量は 2492 [g] となっている。

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内のインペラを正転、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。左右の血液ポンプは術中の操作性を考慮して油圧アクチュエータのそれぞれのオイルポートを中心にして回転できるように可動式になっている (図 2)。血液ポンプ駆動ユニットの容積は 470 [mL]、重量は 1181 [g] となっている。



電力は体内コイルと体外コイルから構成される TET システムにより皮膚を介して電磁誘導により供給される (図 3)。体内コイルは皮膚で覆われた環状コイルの半分が体表から突き出るように埋め込まれ、外部コイルを巻いた半円形のフェライトコアからなる体外コイルを体表から突き出した内部コイルの開口部を通して装着する。体内コイルの全体の外形は長軸 55 [mm]、短軸 42 [mm] の楕円形をしており、コイルの断面は長軸 10 [mm]、短軸 8 [mm] の楕円形をしている。

TOT システムは皮膚を介して、送受信素子である赤外光レーザーダイオードとフォトトランジスタを対面設置し、赤外光により情報伝送を行う (図 4)。送受信素子を備えた体内、体外カップラは直径 37 [mm]、厚さ 11 [mm] の円柱形をしている。

体内バックアップ電池にはリチウムイオン 2 次電池を用いており、その容量は 150 [mL]、重量は 337 [g] である (図 5)。

体内コントローラは油圧アクチュエータのモータを駆動するドライバ回路、電力伝送や体内電池の充放電を行う TET 回路、通信を行う TOT 回路、これらを制御する CPU 回路から構成され、外形は 84 [mm] × 104 [mm] × 32.5 [mm]、容積 252 [mL]、重量 974 [g] となっている (図 6)。

## B-2. EHTAH システムの in vivo 評価

EHTAH システムを 16 頭の仔牛 (体重 : 70~86 [kg]) に埋め込み、長期慢性動物実験による評価を行った。血液ポンプ駆動ユニットのみを 2 頭に、TOT システムを除く全システムを 7 頭に、全システムを 7 頭に埋め込んだ。

血液ポンプ駆動ユニットの評価は、血液ポンプ駆動ユニットのみを胸腔内へ埋め込み、皮膚を貫くドライブラインを通じて体外のコントローラと接続し、電力の供給、通信などはすべてこのラインを通じて外部より行った。

トータルシステムの評価は、血液ポンプ駆動ユニットを胸腔内に、それ以外の体内コントローラ、経皮的エネルギー伝送 (TET) システム、経皮的情報伝送 (TOT) システム、体内電池などの各パー

ツは皮下に埋め込みを行った。電力供給は TET システムを用いて行い、通信は TOT システムを通じて行った。

左右心拍出量差の代償は、心房カフ中隔壁に直径 5 [mm] の小孔を作成し、心房間シャントを設けることで行った。

生体内におけるシステムの機能や耐久性、解剖学的適合性、温度上昇などについて評価を行った。また、TET と体内電池によるシステムへの電力供給、その切り替え動作、TOT システムにおける通信が問題なく行われるかどうか確認した。

## C. 研究結果

EHTAH システムを埋め込んだ慢性動物実験の結果を表 1 に示す。実験番号 No. 1 から No. 2 には血液ポンプ駆動ユニットのみを胸腔内へ埋め込み、No. 3 から No. 9 は TOT システムを除く全システムを、No. 10 から No. 16 まだが全システムを埋め込んだ。ダイアフラム破損と体内回路浸水による実験中止があったが、これらはシステム製作上のミスが原因によるものと考えられ、製作工程の見直しにより現在では改善された。その他については呼吸不全や出血、術中トラブルが原因で実験中止となったが、3 頭において 70 日間、30 日間、27 日間の長期生存記録を得ることができた。

システムの解剖学的適合性に関して、初期の動物実験においては、油圧アクチュエータと体内回路を結ぶドライブラインによる肺への圧迫が若干認められたため、ドライブラインのアクチュエータからの取り出し方向および長さの変更を行った。また、アクチュエータによる横隔膜への圧迫も認められたため、アクチュエータに取り付けてあるモータドライバ FET の位置を変更するとともに (図 7)、血液ポンプと油圧アクチュエータを結ぶオイルポート部分の角度の変更を行った (図 8)。その結果、血液ポンプ先端部からアクチュエータまでの距離が 168 [mm] から、155 [mm] まで短くなり、周辺組織やこれらの臓器への圧迫が軽減され解剖学的適合性の向上が見られた。

また、手術中の操作性の向上を目的とし、体内

回路とアクチュエータ、体内電池、TET や TOT を結ぶケーブルにコネクタを導入した (図 9)。実験期間中、皮下に埋め込まれたコネクタに接触不良や断線などは認められず安定した駆動が可能であった。また手術中のコネクタの接続も手技的に特に問題はなく、デバイスの操作性の向上、手術時間の短縮が図られた。

駆動パラメータなどのデータの送受信は TOT システムにより行った。皮下に埋め込まれた体内カプラと相対する皮膚上の位置に体外カプラを装着し (図 10)、駆動パラメータの送受信を行った (図 11)。カプラの装着は体内、体外それぞれのカプラ内に埋め込まれた磁石により自動的に位置決めがなされ、通信に適したカプラの装着を容易に行うことができた。通信エラーについては体毛や消毒液 (有色) の付着状況により生じることがあったが、剃毛やカプラの位置調節を行うことによって対応することができた。また実験期間中、体内カプラの断線などは一切見られず、安定した通信が可能であった。

慢性動物実験において体内システムへの電力伝送は常時、TET システムを用いて行った (図 12)。実験期間中、体内コイルの断線や温度上昇は特に見られず、安定した電力供給が可能であった。体内コイルを覆っている皮膚についても圧迫による壊死なども見られず、定期的に消毒を行うことによって良好な状態を維持することが可能であった。図 13 に術後 30 日経過した後の TET コイルの装着部位の様子を示す。

体内電池については慢性動物実験期間中、毎日 1 回の充放電実験を行った。体内電池により最低 30 分~40 分のシステムの駆動が可能であり、放電後、約 3 時間で満充電することができることを確認した。図 14 に EHTAH システム駆動時における各部の電力と効率の一例を示す。本例では約 60 分の体内電池による駆動を行い、その後 TET システムによる電力供給に切り替えた。EHTAH システムの駆動と体内電池の充電を同時に行いながら、3 時間後には体内電池はほぼ満充電状態になった。TET システムにおける DC-DC 伝送効率は、システ

ムの駆動と体内電池の充電を同時に行っているときで約 75 [%]、充電完了後システムの駆動だけでは約 80 [%] まで達している。

最長生存 70 日間を記録した動物の循環動態変化を図 15 に、システム各部の温度変化を図 16 に、慢性動物実験の様子を図 17 示す。術後安定期において血液ポンプは拍動数 120 [bpm] で駆動した。また実験期間中、左右心房圧はそれぞれ、 $14 \pm 8$  [mm Hg]、 $11 \pm 8$  [mm Hg] であり、大動脈圧は  $101 \pm 24$  [mm Hg] で維持された。システム各部の温度は、体内回路表面が  $39 \pm 1$  [°C]、アクチュエータが  $40 \pm 1$  [°C]、アクチュエータ表面に取り付けてあるモータドライバ FET 電子部品部分が  $39 \pm 1$  [°C]、体内電池表面が  $37 \pm 1$  [°C] であった。

#### D. 考察

EHTAH システムを用いた慢性動物実験において長期生存記録である 70 日間を達成し、良好な循環動態を維持することができた。アクチュエータ、オイルコンデュイット表面温度も約 40 [°C] と許容範囲内で維持することが可能であった。これは熱源となるモータドライバ FET をアクチュエータ表面部分に設置したことにより、駆動媒体であるシリコンオイルを通じて熱を血液中にうまく逃がすことができたためと考えられる。

デバイスのトラブルとしてダイアフラム破損と体内回路浸水による実験中止があったが、これらはシステム製作上のミスが原因であり、製作工程の見直しを図ることにより改善された。

システムの解剖学的適合性に関して初期の動物実験においては、ドライブラインやアクチュエータによる周辺組織や臓器への圧迫が認められたが、ラインの取り出し方向や、部品の配置、ポート部分の角度変更することにより改善され、これらが周辺組織や臓器への圧迫の軽減に有効に働いたと思われた。さらに各パーツ間導入したコネクタは術野における個々のパーツの操作性を向上させ、手術時間の短縮に有効であると考えられた。

電力供給に関しては TET と体内電池による駆動

が可能であり、これらの切り替え動作もスムーズに行われシステム駆動への影響もなく、現行のシステムがうまく機能していると考えられた。体内・体外コイル、体内電池表面の発熱についても特に問題は認められなかった。

TOT システムによる通信については皮膚の状態により通信エラーが生じることもあった。これらについては剃毛やカプラの位置調節による対応が可能であったが、より安定した通信を実現するために今後、さらなる性能向上を目指す必要があると思われた。

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た。今後、この性能を維持、向上させながら小型・軽量化をさらに進め、引き続き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、その開発現状について報告した。現在までに、完全埋め込み型全人工心臓システムの全てのパーツの開発を行い、これら全てのパーツを埋め込んだ慢性動物実験において長期生存記録を実現することができた。以上から、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

該当なし。

#### G. 研究発表

1. Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Takewa, Akihiko Homma, Tomohiro Nishinaka, Yoshiaki Takewa, Tomonori Tsukiya, Hiroyuki Ohnishi, Yukitoshi Shirakawa, Yukihide Kakuta, Kyoko Shioya, Nobumasa Katagiri, Toshihide Mizuno, Tadayuki Kamimura, Hisateru Takano, Kinji Tsukahara, Katsuya Tsuchimoto, Hideki Wakui, Hideaki Yamaguchi: The National Cardiovascular Center Electrohydraulic Total Artificial Heart and Ventricular Assist Device Systems: Current Status of Development, ASAIO Journal., Vol. 49, pp243-249, 2003.
2. Hwan Sung Lee, Tomonori Tsukiya, Akihiko Homma, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi, Hisateru Takano: Measurement of the Closing Behavior of the Bjork-shiley Monoleaflet Mechanical Heart Valve with an Electrohydraulic Total Artificial Heart, Artificial Organs., Vol. 27, No. 8, pp744-748, 2003.
3. Yasuharu Ohgoe, Satoshi Takada, Kenji Hirakuri, Katsuya Tsuchimoto, Akihiko Homma, Toshinobu Miyamatsu, Tomoyuki Saitou, Gernot Friedbacher, Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Taenaka, Yasuhiro Fukui: Investigating the Functionality of Diamond-Like Carbon Films on a Artificial Heart Diaphragm, ASAIO Journal., Vol. 49, No. 6, Nov-Dec, pp701-707, 2003.
4. Hwan Sung Lee, Tomonori Tsukiya, Akihiko Homma, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi, Hisateru Takano: Closing behavior of the mechanical heart valve in a total heart, Artif Organs., Vol. 6, No. 1, pp37-41, 2003.
5. 妙中義之, 本間章彦, 巽英介, 武輪能明, 角田幸秀, 築谷朋典, 高野久輝, 北村惣一郎: 国立循環器病センターで開発中の人工心臓システム, 第 32 回人工心臓と補助循環懇話会., p31, 2004.
6. 妙中義之, 本間章彦, 巽英介, 武輪能明, 角田幸秀, 築谷朋典, 高野久輝, 北村惣一郎: 国立循環器病センターで開発中の人工心臓システム, 第 32 回人工心臓と補助循環懇話会., p31, 2004.
7. 本間章彦, 巽英介, 武輪能明, 築谷朋典, 西中知博, 妙中義之, 北村惣一郎, 柴建次, 越地耕二, 福井康裕, 土本勝也, 塚原金二: 国立循環器病

- センターにおける電気油圧駆動型全人工心臓の開発現状, 第 16 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, p247, 2004.
8. 角田幸秀, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎, 柴建次, 越地耕二, 和久井秀樹, 土本勝也, 塚原金二: 完全埋込み型全人工心臓用経皮エネルギー伝送システムの開発, 第 16 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, p251, 2004.
  9. 今井浩二, 小野大介, 小堀賢司, 丹野大輔, 福井康裕, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之: 超音波を利用した拍動流ポンプの駆動状態モニタ, 人と技術を支えるフォーラム 2004 論文集, A11, 2004.
  10. 雨宮真一郎, 小堀賢司, 小野大介, 丹野大輔, 福井康裕, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之: 人工臓器の埋め込みシミュレーション技術の開発, 人と技術を支えるフォーラム 2004 論文集, A15, 2003.
  11. 塚越智之, 柴建次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 本間章彦, 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—出力電圧の体外側における安定化制御の検討—, 第 19 回ライフサポート学会, 生活支援工学系学会連合大会講演予稿集, p25, 2003.
  12. 李桓成, 築谷朋典, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝, 北村惣一郎: 埋め込み型全置換人工心臓における機械弁でのキャピテーション発生の評価, 生体医工学, 第 41 巻特別号第 42 回日本エム・イー学会大会抄録・論文集, Vol. 41, Suppl. P567, 2003.
  13. 越地耕二, 柴建次, 二角大祐, 塚越智之, 塚原金二, 土本勝也, 福田浩彰, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 体外結合型経皮エネルギー伝送システムの実用化に向けて, 第 41 回日本人工臓器学会大会予稿集, Vol. 32, No. 2, S - 29, 2003.
  14. 橋爪智一, 柴建次, 越地耕二, 福田浩彰, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全体内埋込型人工心臓用経皮光情報伝送システム, 第 41 回日本人工臓器学会大会予稿集, Vol. 32, No. 2, S - 30, 2003.
  15. 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 武輪能明, 西中知博, 築谷朋典, 高野久輝, 北村惣一郎, 柴建次, 越地耕二, 塩谷恭子, 塚原金二, 土本勝也, 福田浩彰, 和久井秀樹: 国立循環器病センターにおける完全体内埋め込み型全人工心臓の開発現状, 第 41 回日本人工臓器学会大会予稿集, Vol. 32, No. 2, S - 88, 2003.
  16. 塚越智之, 柴建次, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二, 角田幸秀, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 高野久輝: 完全体内埋込型人工心臓用体外結合型経皮エネルギー伝送システム—アクチュエータ駆動電圧の体外における予測と制御, 第 41 回日本人工臓器学会大会予稿集, Vol. 32, No. 2, S - 145, 2003.
  17. 上村匡敬, 本間章彦, 築谷朋典, 角田幸秀, 巽英介, 高野久輝, 北村惣一郎, 妙中義之: 超音波センサーによる拍動流ポンプのダイアフラムの位置計測, 第 31 回人工心臓と補助循環懇話会, p105, 2003.
  18. 小堀賢司, 丹野大輔, 福井康裕, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之: 駆動圧を利用した拍動流ポンプの駆動状態認識, 人と技術を支えるフォーラム 2003 論文集, p19, 2003.
  19. T. Kamimura, A. Homma, T. Tsukiya, Y. Kakuta, E. Tatsumi, H. Takano, S. Kitamura, Y. Taenaka: Detection of diaphragm positions of a pneumatic ventricular assist device with ultrasound sensors, ASAIO Journal, Vol. 49, No. 2, p152, 2003.
  20. A. Homma, E. Tatsumi, Y. Taenaka, T. Nishinaka, T. Tsukiya, Y. Takawa, H. Takano, S. Kitamura, K. Shiba, K. Koshiji, K. Shioya, K. Tsukahara, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, H. Wakui: Progress in the development of the electrohydraulic total artificial heart at National

Cardiovascular Center, ASAIO Journal.,  
Vol. 49, No. 2, p154, 2003.

21. H. Lee, T. Tsukiya, A. Homma, Y. Taenaka,  
E. Tatsumi, H. Takano: The closing behavior  
of the mechanical heart valve in a totally  
artificial heart, Proceedings of the 2003  
Summer Bioengineering Conference.,  
pp67-68, 2003.
22. A. Homma, E. Tatsumi, Y. Taenaka, T.  
Nishinaka, T. Tsukiya, Y. Takewa, Y. Kakuta,  
H. Takano, K. Koshiji, Y. Fukui, K.  
Tsuchimoto, K. Tsukahara: Long-term in  
vivo testing of the totally implantable  
artificial heart system with newly energy  
converter at national cardiovascular  
center, Proceedings of the 2003 Summer  
Bioengineering Conference., pp675-676,  
2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

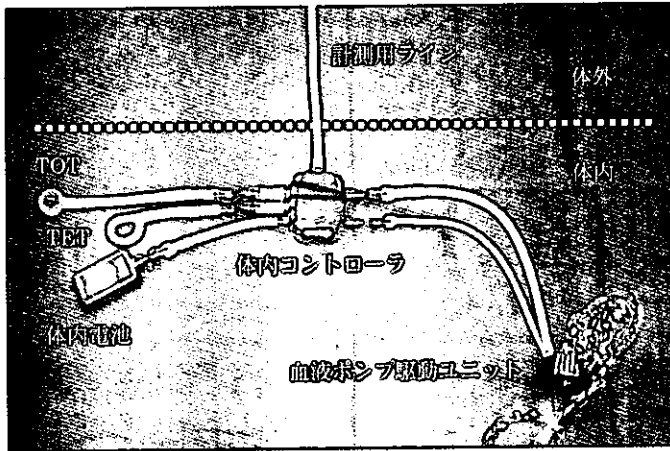


図1 埋め込みに使用した EHTAH システム

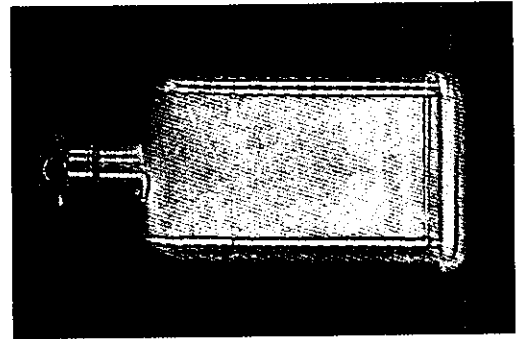


図5 体内電池

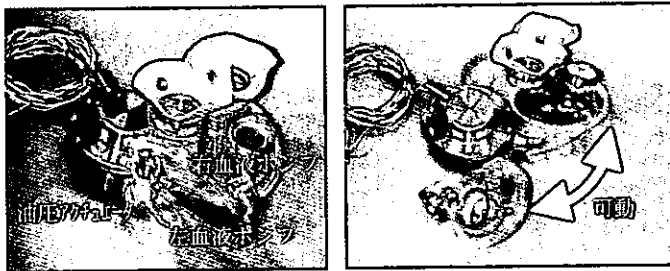


図2 血液ポンプ駆動ユニット

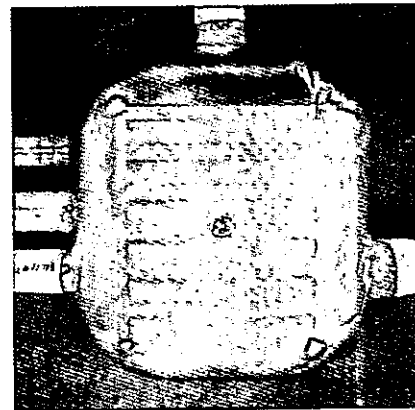


図6 体内コントローラ

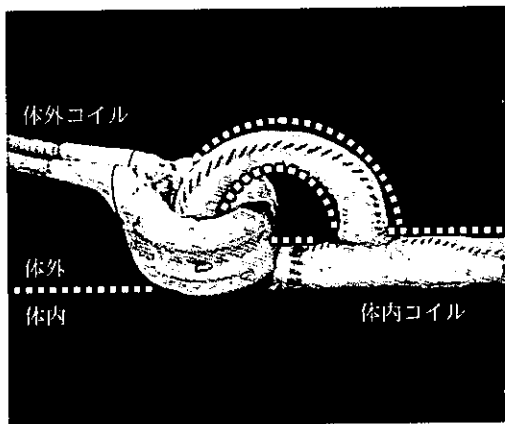


図3 TET システム

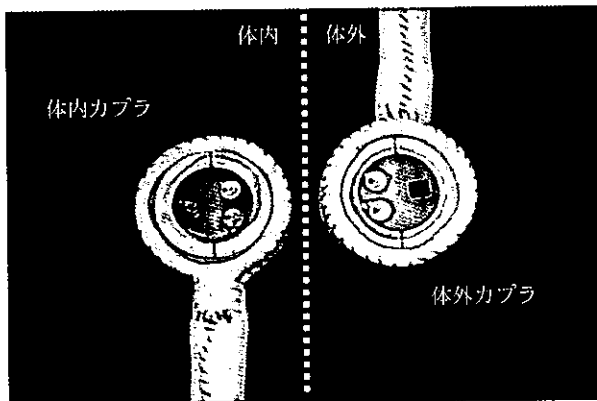
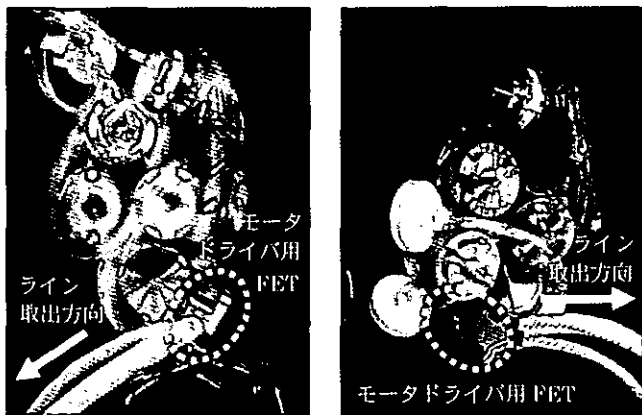


図4 TOT システム

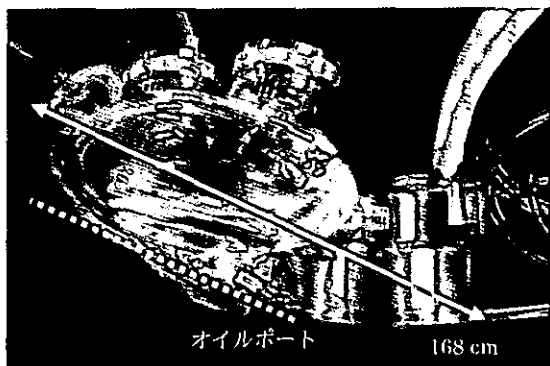
表1 慢性動物実験結果

No.	体重 [Kg]	生存日数	実験中止理由
1	78	21	血栓塞栓症
2	69	13	血栓塞栓症
3	63	6	呼吸不全
4	82	14	血栓塞栓症
5	70	70	感染
6	79	1	空気塞栓症
7	82	4	ダイヤフラム破損
8	79	<1	大動脈弁破損
9	69	27	呼吸不全
10	74	6	呼吸不全
11	72	5	呼吸不全
12	70	30	呼吸不全
13	76	0	システム停止
14	77	6	痙攣
15	86	2	出血傾向
16	76	19>	実験継続中

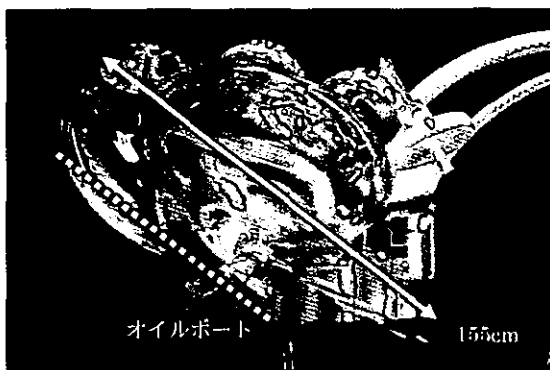


(a) 改良前 (b) 改良後

図7 ライン取出方向と電子部品取付位置の変更



(a) 改良前



(b) 改良後

図8 オイルポート部分の角度の変更

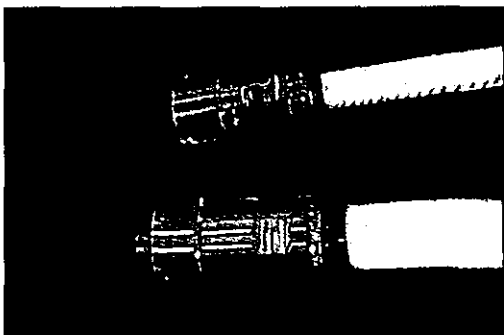


図9 体内設置用コネクタ



(a) 皮下に埋め込んだT0T体内カプラ



(b) T0T体外カプラの装着

図10 T0Tシステムによる通信実験

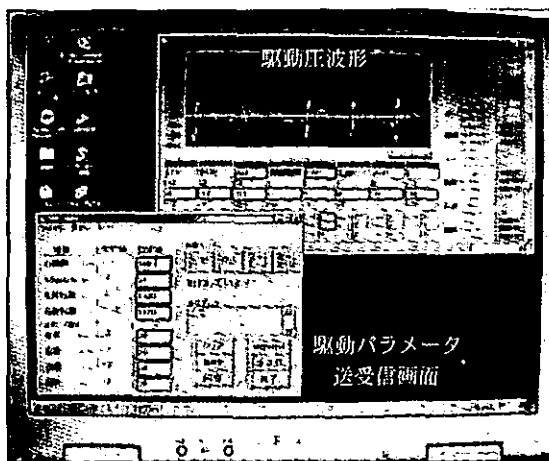


図11 T0Tによる通信実験中のモニタ画面



図 12 TET コイル装着の様子

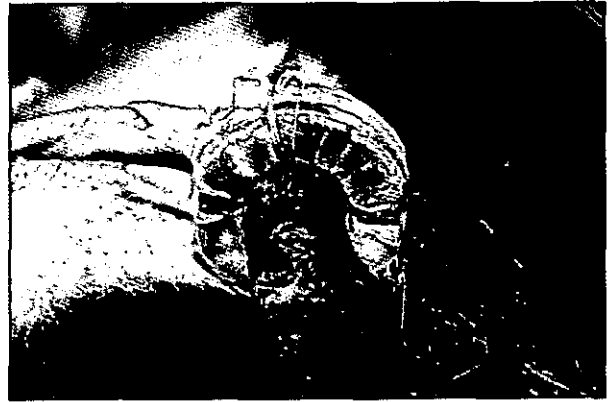


図 13 TET コイル (術後 30 日経過)

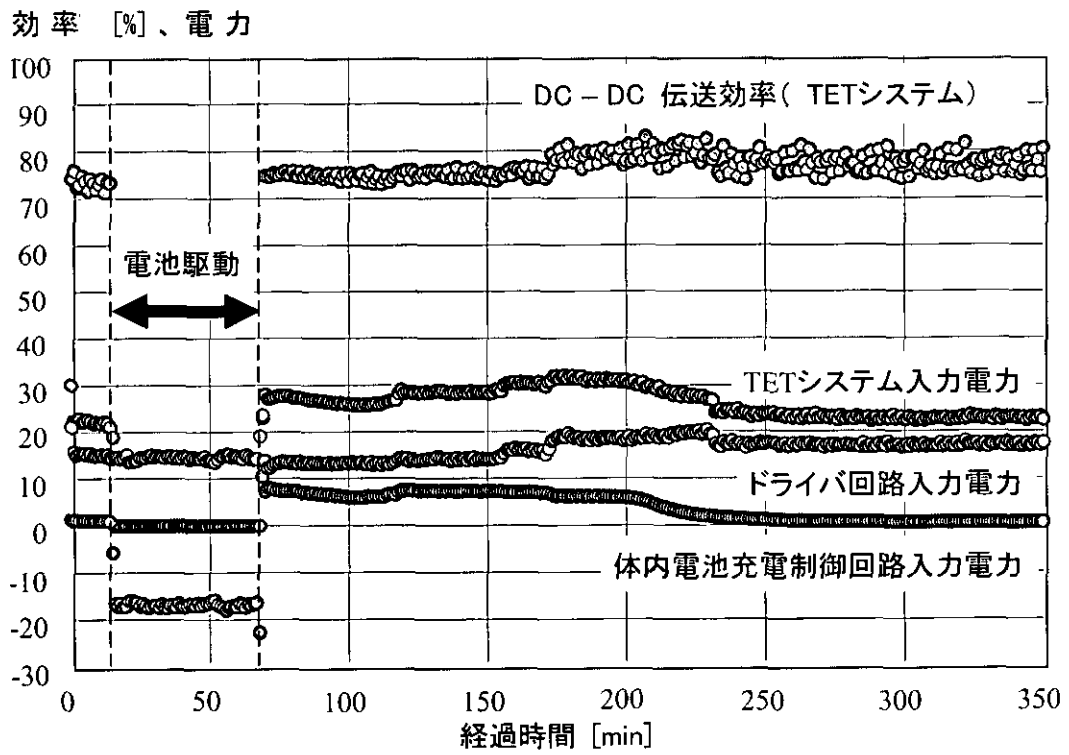


図 14 効率、電力



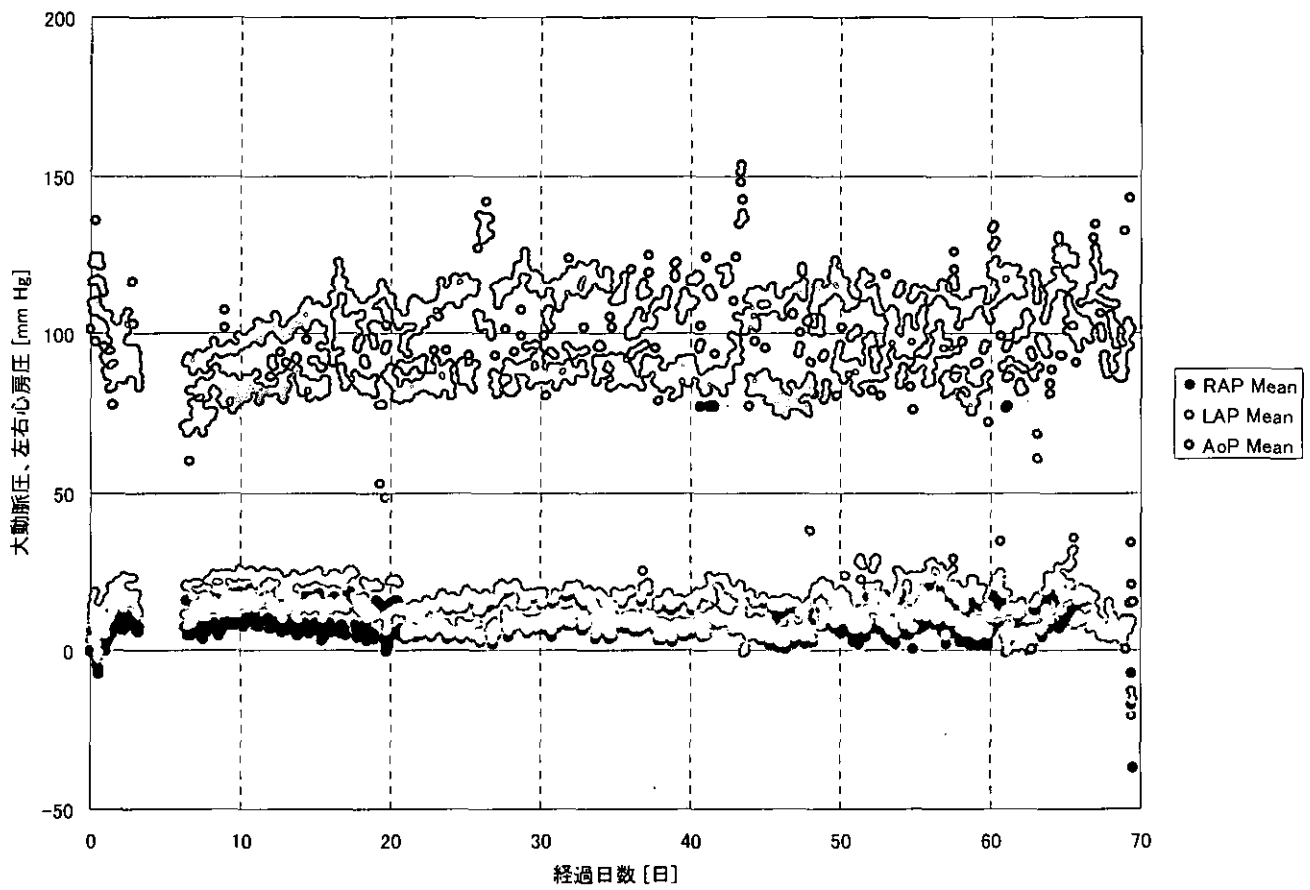


図 15 循環動態変化

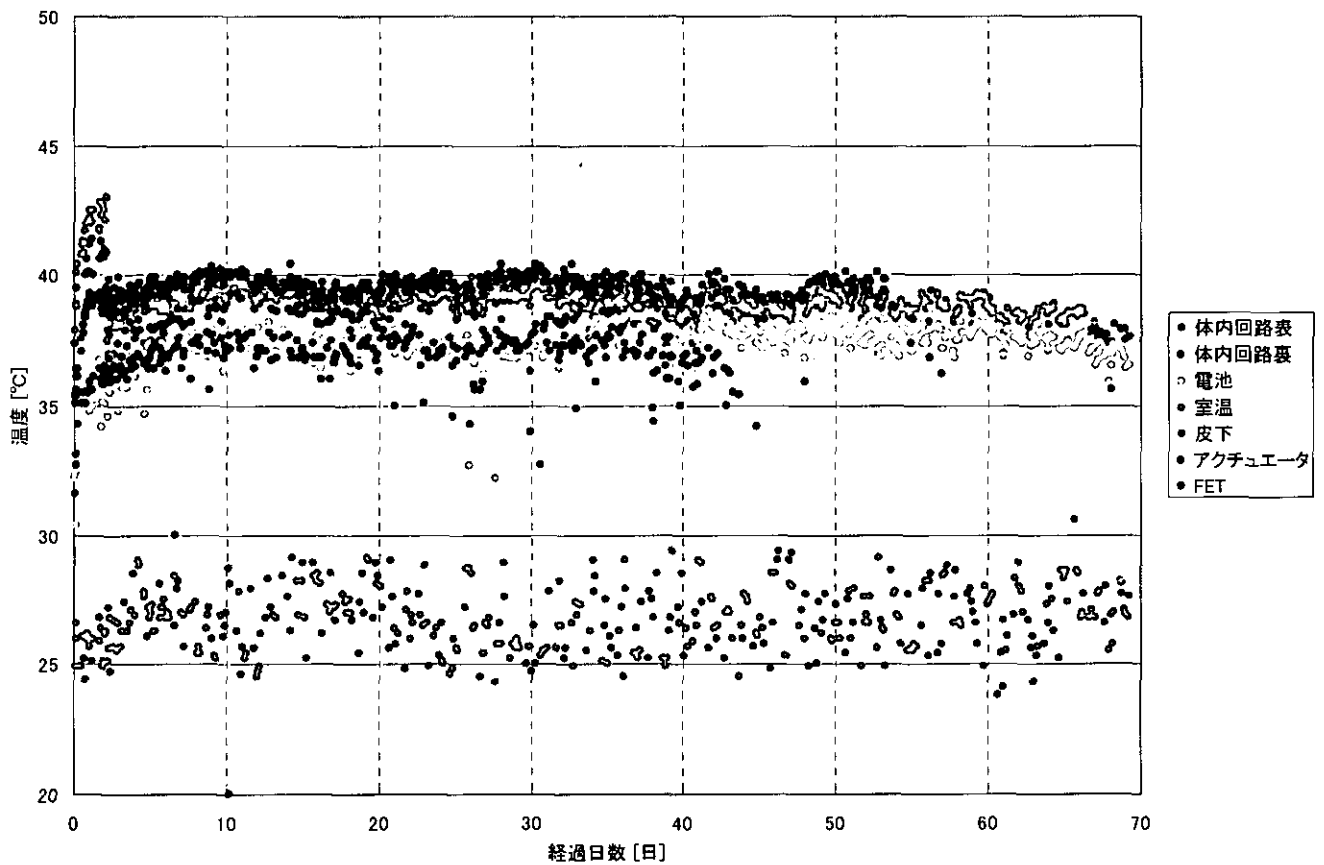


図 16 システム各部の温度変化

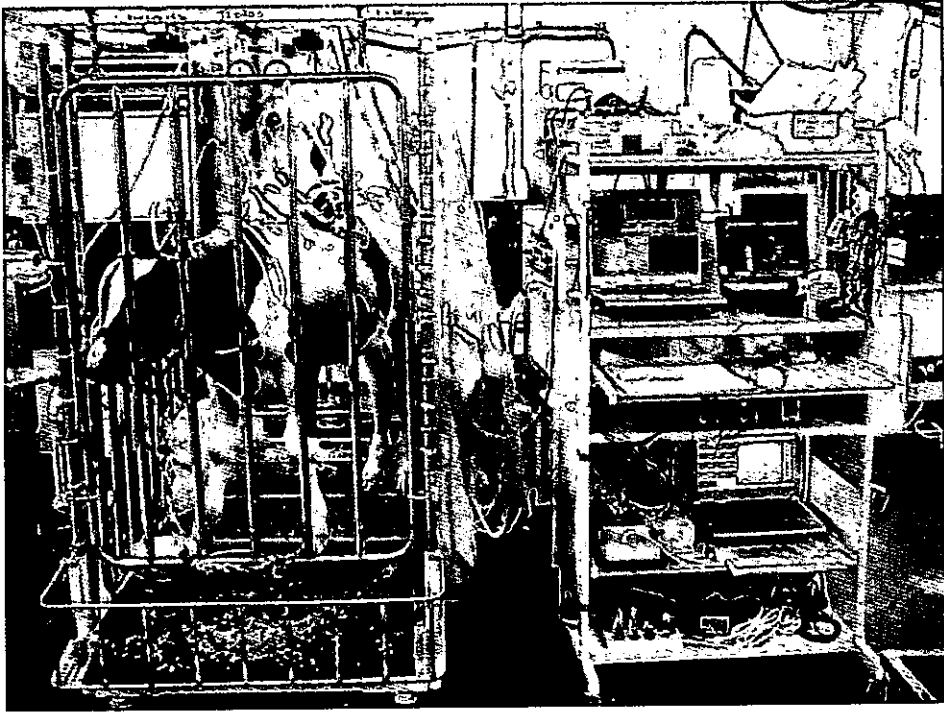


图 17 慢性動物実験風景

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15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

昨年度に組織し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の方針に従って、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さらに推し進めた。具体的には、昨年度、技術的に大きく進歩し、臨床応用が可能となった空気圧式小型駆動装置の医療機器としての広範な普及のために、製品化を目指して担当する企業から、厚生労働省に対して製造承認申請書を提出することに協力した。その一方、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主張されたこともあり、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つつある。

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

今年度は、昨年度に体制作りをし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の方針に従って、開発された医療機器の広範な普及のために、製品化を図るための活動を行った。具体的には、昨年度、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よって、有用性と安全性を試験的に示すことができた装置の製造承認申請のためのまとめを行った。

#### 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ているが、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、製品化を担当する企業から、厚生労働省に対して製造承認申請書を提出した(別添資料)。

#### 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、実際に患者に適応する病院、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は明らかである。しかし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、今後の課題となっている。その解決のひとつの方法は、厚生労働省からの承認を得て、製品化する過程を急ぐことである。本年度は、その意味で大きく前進することができた年であったのではなかろうか。この一方、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こともあり、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つつある。当センターでは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て実現できたが、さらに、今後の人工心臓システムの臨床応用への体制作りが必要であると考えられる。

#### E. 結論

昨年度に引き続き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行くことを確認している。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ているが、本年度はトランスレーショナルリサーチのより広範な治療への普及法として、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製品化するための製造承認申請が実現した。

#### 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。