

図 14 TOT システム

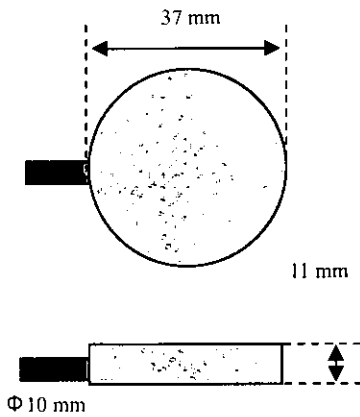


図 15 TOT カプラ

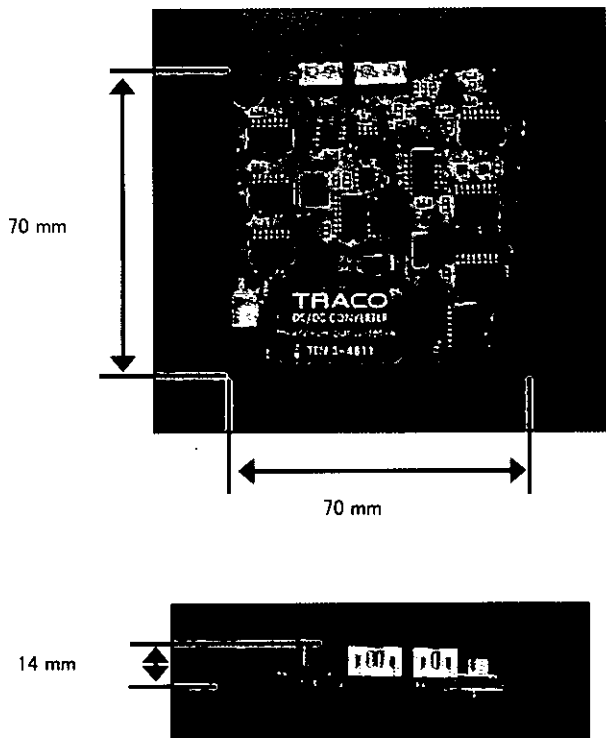


図 16 TOT 体外回路

流量 [L/min]

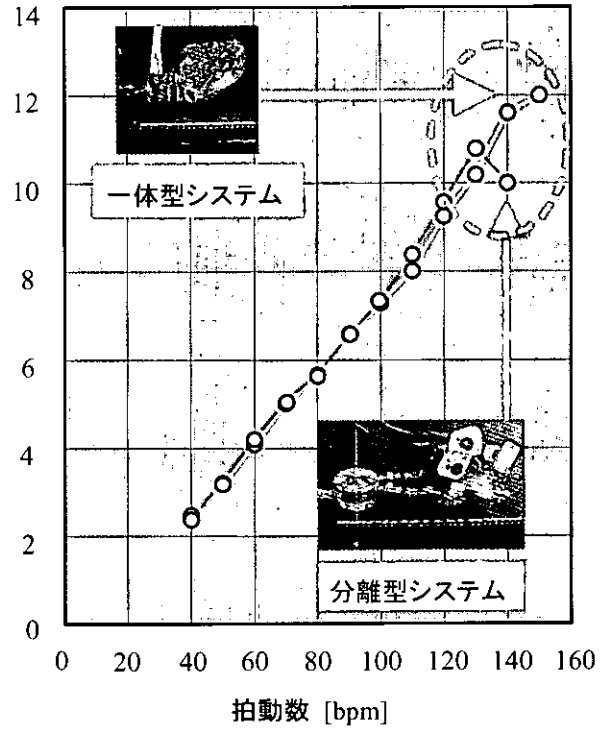


図 17 拍出流量特性

効率 [%]

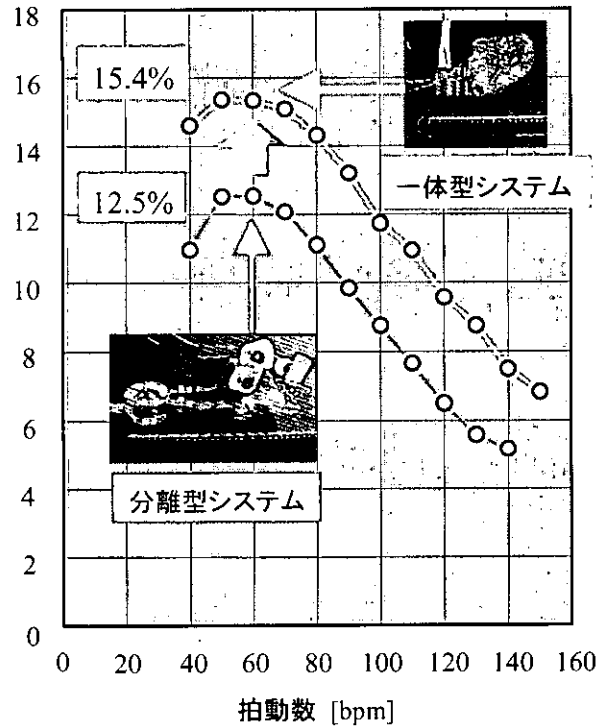


図 18 効率特性

表 1 耐久試験結果

システム	動作期間	実験
旧型アクチュエータ	1165 日間	継続中
新型アクチュエータ	823 日間	継続中
分離型 EHTAH システム	1369 日間	継続中
一体型 EHTAH システム	160 日間	継続中

(2004 年 1 月 15 日現在)

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

分担研究者 中谷 武嗣（国立循環器病センター臓器移植部 部長）

研究要旨

我々は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンを素材とし、三次元網状構造と適当な強度と柔軟性を持つ埋め込み型人工心臓用被覆材の開発を行ってきた。本被覆材の特徴は、従来使用されてきた布材では困難であった生体との癒着の維持を網状構造がもたらす良好な組織浸潤性により強化できる点であり、加えて多孔性素材として、様々な生体基質や生理活性物質を充填担持することが可能となった点である。新規に開発された被覆材は、体内埋め込み機器および皮膚貫通機器の被覆材として使用するに当たり組織刺激性が少なく、良好な組織浸潤性および生体適合性を有する素材であり、人工機器と生体組織を密に接着する被覆材として有用な素材となりうる可能性が示された。

A. 研究目的

現在、実用化されている人工心臓システムは、装置の一部又は全部が体内に埋め込まれ、送脱血コンデュイットや駆動ライン、ベントラインなどが皮膚を貫通して体内外を連結しているシステムが殆どである。しかし、このようなシステムでは埋め込んだ装置と生体との間に隙間（死腔）が存在し、これらは外界より侵入する病原体の感染門戸として開発当初より問題視されてきた。本研究の目的は、埋め込み型人工臓器使用のために安全で高い QOL を提供し得る新規被覆材として、被覆材内への組織浸潤に良好な条件を持つ素材の改良を進め、それらについて周囲組織との結合部に加わる余剰な負荷を防ぐために工学的および医学的な側面から被覆材の形状を最適化し、高い抗感染性、組織親和性を賦与した高機能被覆材による人工心臓被覆手法を確立することである。

B. 研究方法

我々の開発した新規被覆材は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンで作成されたシート状多孔体で、体内埋め込み時に生体組織の浸潤性を高めるための約 0.2~1.0mm 径の三次元網状構造と素材自体に約 50~100 μ m の微少孔を有したものである。また、本素材は適切な強度と柔軟性を保持し、様々な形状に加工することが容易で、耐久性にも優れている。この被覆素材の生体適合性を検討する目的で、試験片（厚さ約 2 mm）を作成し、成ヤギに皮下から体外に皮膚を貫通させた状態で留置した。留置された試験片は 2 週、4 週後に摘出し、病理組織学的に検討した。なお創部は毎日イソジンまたは酸性水を塗布することにより消毒を行った。

C. 研究結果

ヤギ皮膚組織に 4 週間留置された被覆材内には生体組織の浸潤が顕著で、密に接着し、互いの分離は非常に困難であった。組織学的に被覆材内には膠原線維を主体とする結合組織浸潤が良好であり、また表層では再生した表皮組織が被覆材を貫通し、対側の表皮組織に連続していた。イソジン消毒と酸性水消毒による創傷治癒の検討を行ったところ、酸性水を用いた群の方が良好な肉芽形成が認められたが、表層の細菌繁殖はイソジン消毒により明らかに抑制される傾向にあった。しかし、体外に位置する被覆材内では化膿性炎症巣が存在し、バイオフィルムを形成する細菌繁殖巣が観察された。

D. 考察

以上の結果より、新規に開発された被覆材は、体内埋め込み機器および皮膚貫通機器の被覆材として使用するに当たり、良好な組織浸潤性および生体適合性を有する素材であり、人工機器と生体組織を密に接着するのに十分な能力を有していると考えられた。しかし一方で、体外においては、多孔体内の細菌繁殖を抑制するための対策の必要性が示唆された。

E. 結論

新規に開発された被覆材は、体内埋め込み機器および皮膚貫通機器の被覆材として使用するに当たり、1) 周囲組織との炎症反応が少なく(低刺激性)、2) 被覆材内への十分な組織浸潤(器質化)を有し、良好な組織浸潤性および生体適合性を有する素材であり、人工機器と生体組織を密に接着する被覆材として有用な素材となりうる可能性が示された。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. 水野敏秀, 巽英介, 根本泰 他. 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. 生体医工学 41:304, 2003

(2) 学会発表

1. 水野敏秀, 巽英介, 根本泰 他. 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. 日本エム・イー学会(42) 札幌市 6.3-5, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況：出願中

I. 特許取得：出願中

I. 付図

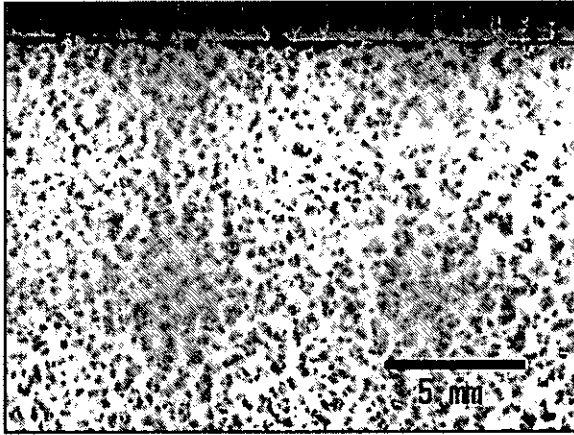


Fig. 1 新規開発された被覆素材. 写真の被覆材は, 熱可塑性ウレタンで作成されたシート状多孔体で, 約 0.3~0.6 mm 径の三次元網状構造を有する.

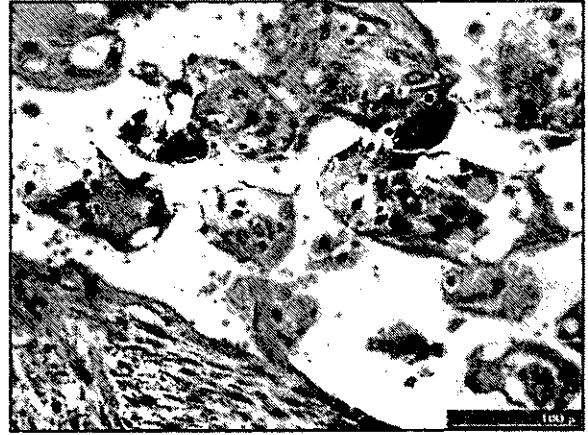


Fig. 3 被覆材微細小孔内に浸潤した肉芽組織



Fig. 2 被覆材埋め込み後4週目 (皮膚断面).

4週間皮下に埋め込まれた試験片内は肉芽組織で充満している. 周囲組織には炎症, 壊死などの病理的变化は認められない.

平成15年度分担研究報告書

電磁式補助人工心臓の慢性動物実験に関する研究

分担研究者 巽 英介（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨

本研究では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）の開発を目的とする。本年度は試作した補助人工心臓システムの慢性動物実験による評価を行った。成山羊1頭（メス、56kg）を用いて、左室-大動脈バイパス左心補助モデルを作成し、血液ポンプはFFFE制御で駆動した。慢性動物実験の結果、40日目にポンプ内に血栓を認めたため、42日間で実験中止とした。また、実験期間中LOA固定子を取り付けているアルミニウム製アクチュエータハウジング部分の温度上昇を認めた。実験期間中の平均動脈圧は 134 ± 11 mmHg、平均VAD流量は 3.2 ± 0.5 L/min、システムの平均入力電力は8.8W、平均エネルギー効率は10.8%であった。実験終了後のデバイスを調査したところ、ポンプハウジングやダイアフラムに顕著な亀裂や変形は認められなかった。LOAガイドおよび固定子の磨耗に伴う磨耗粉などの異物も観察されず、ガイドと固定子の摺動面についても実験開始前と比較して顕著な磨耗や傷の増加は見られなかった。慢性動物実験の結果、血栓と発熱に関する問題点が認められたため、今後、アクチュエータハウジングの形状、および熱の伝達路の設計を見直すことによりLOAの発熱問題の改善を図り、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる血栓形成防止対策が必要と考えられた。機械面についてはLOA-VADの唯一の機械的摺動部位であるLOAの固定子とガイドにも偏磨耗、磨耗粉などは認められなかったことから、LOA-VADシステムの42日間の耐久性と信頼性が実証された。

A. 研究目的

本研究では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）の開発を目的とする。本年度は試作した補助人工心臓システムの慢性動物実験による評価を行った。

B. 研究方法

B-1. システム構成

試作した電磁式補助人工心臓（LOA VAD）は、運動変換機構を使用せずに直接往復運動を得ることができるリニア振動アクチュエータを使用した補助人工心臓である。リニア振動アクチュエータの可動子に直接プッシャープレートを固定し、

プッシャープレートの位置をホール素子で検出して拍動の制御を行っている。血液ポンプユニットは、アクチュエータハウジング、血液ポンプハウジング、リニア振動アクチュエータの可動子とプッシャープレートおよびダイアフラムを一体化させた可動部、リニア振動アクチュエータの固定子の4つの部分から構成され、血液接触面である血液ポンプ内面はセグメント化ポリウレタンのディッピングにより処理されている。人工弁には直径21[mm]の機械弁（Bjork-Shiley Monostrut Valve/Shiley Inc.）を用いた。

B-2. 慢性動物実験

試作した血液ポンプユニットを体外に設置し、*ex vivo*慢性動物実験による評価を行った。実験

に使用した血液ポンプを図 1 に示す。成山羊 1 頭（メス、56kg）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。慢性動物実験の様子を図 2 に示す。血液ポンプユニットは山羊左体側面に設置した（図 3）。脱血管および送血管には 1/2 inch チューブを使用し、心臓（大動脈）からポンプユニットまでの長さはそれぞれ 43cm、22cm とした。術後、血液ポンプはマイクロコンピュータにより FFFE 制御で駆動した。

C. 研究結果

慢性動物実験により 42 日間の生存記録が得られた。実験開始から 40 日目にポンプ内部に血栓を認めたため実験中止とした（図 4）。血栓は血液ポンプの流入および流出ポートの対角に位置するポンプ奥部、左心室内の脱血管挿入部位、ステンレス製の流入ポートと脱血チューブとの接続部、流入側人工弁の取り付け部位に認められた。脱血管挿入部位の血栓により、脱血管の一部に狭窄が認められた。解剖所見として、腸管膜動脈梗塞が広範囲に認められた。

デバイスについてはポンプハウジングやダイアフラムには顕著な亀裂や変形は認められなかった。またポンプハウジングとプッシャープレートに、LOA に塗布したグリースが少量付着していたが、ガイドおよび固定子の磨耗に伴う磨耗粉などの異物は観察されなかった。ガイドと固定子を分離して摺動面を観察しても、実験開始前と比較して顕著な磨耗や傷の増加は見られなかった

図 5 に 42 日間にわたる実験期間中の大動脈圧（AoP）、VAD 流量、入力電力、エネルギー効率の推移を示す。各値は日毎の平均を示しており、最大 VAD 流量 4.2L/min、最大効率 16.4%であった。また、42 日間の平均 AoP は 134 ± 11 mmHg、平均 VAD 流量は 3.2 ± 0.5 L/min であった。平均入力電力は 8.8W であり、平均エネルギー効率は 10.8%であった。

D. 考察

試作した LOA-VAD の ex vivo による慢性動物実

験による評価を行ったところ、42 日間の生存記録が得られたが、40 日目にポンプ内に血栓を認めた。実験終了後の解剖所見において、心室に挿入した脱血管の先端部に大きな血栓が認められ、管の流入部面積を減少させていた。実験開始から 11 日目をピークに（日平均 4.2L/min）VAD 流量が減少傾向を示したのは、この部位の狭窄が原因の 1 つであると予想された。脱血管の挿入角度や、脱血管挿入部の製作方法の見直しが必要と考えられた。また、ポンプ内に発生した血栓の端部は、流入ポートの延長線上であり、ポンプ分解によって血栓の基部となるような部位がはっきりと特定できなかったことから、心室内血栓が転移して付着した可能性も考えられたが、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる十分な検討が今後必要と考えられた。

また、LOA 固定子を取り付けているアルミニウム製アクチュエータハウジング部分の温度上昇を認め、実験開始から 2 日目には 44℃にまで達した。熱の発生源は LOA 固定子に組み込んだコイルであり、今後、熱の伝達路を考慮した放熱対策が必要と考えられた。それ以外に、ポンプの破損、駆動制御回路の停止や故障、ドライブラインの断線といったデバイスに関するトラブルの発生は認めなかった。また、LOA-VAD の唯一の機械的摺動部位である LOA の固定子とガイドにも偏磨耗などは見受けられず、周辺に磨耗粉なども観察されなかった。これらの結果から、LOA-VAD システムの 42 日間の耐久性と信頼性が実証された。

E. 結論

試作した LOA-VAD の ex vivo による慢性動物実験による評価を行い、42 日間の生存記録が得られた。慢性動物実験の結果、血栓と発熱に関する問題点が認められた。今後、アクチュエータハウジングの形状、および熱の伝達路の設計を見直すことにより LOA の発熱問題の改善を図り、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる血栓形成防止対策が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 福長一義, 舟久保昭夫, 福井康裕, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之: 電磁式補助人工心臓の開発状況, 第32回人工心臓と補助循環懇話会., p66, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

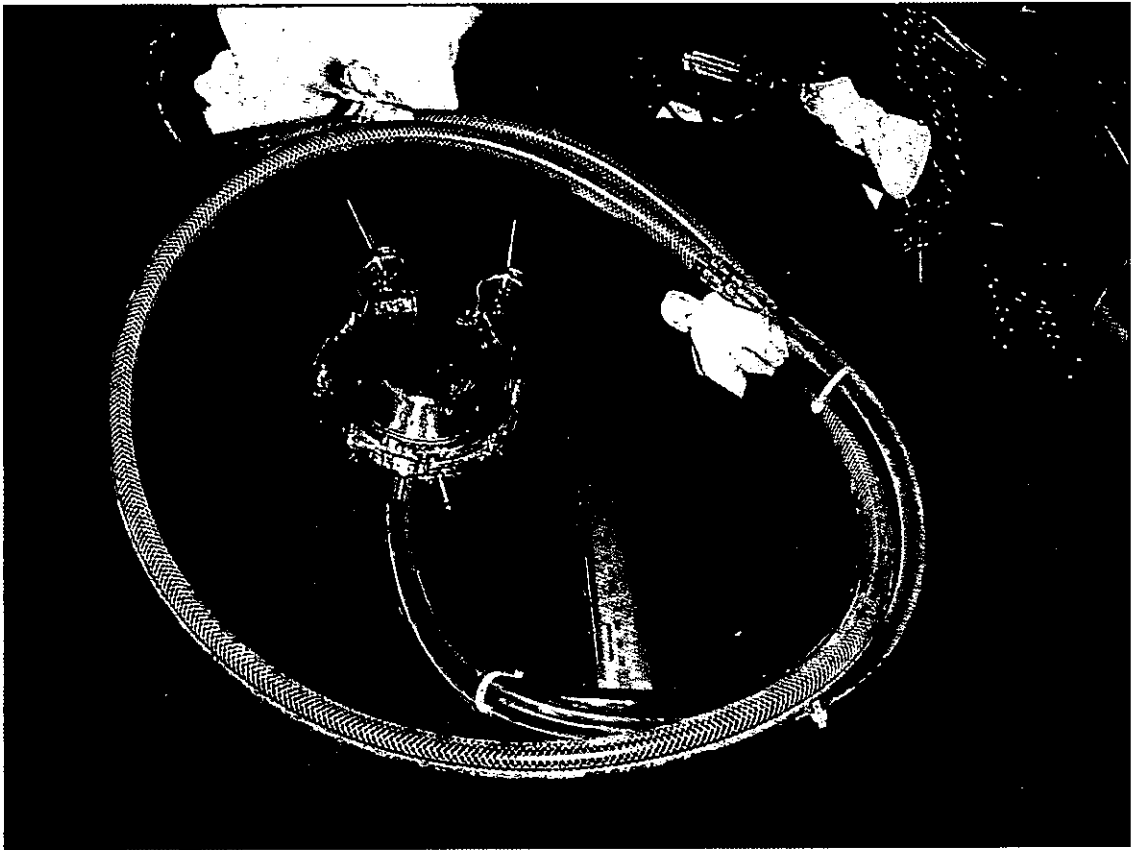


図1 電磁式補助人工心臓の概観

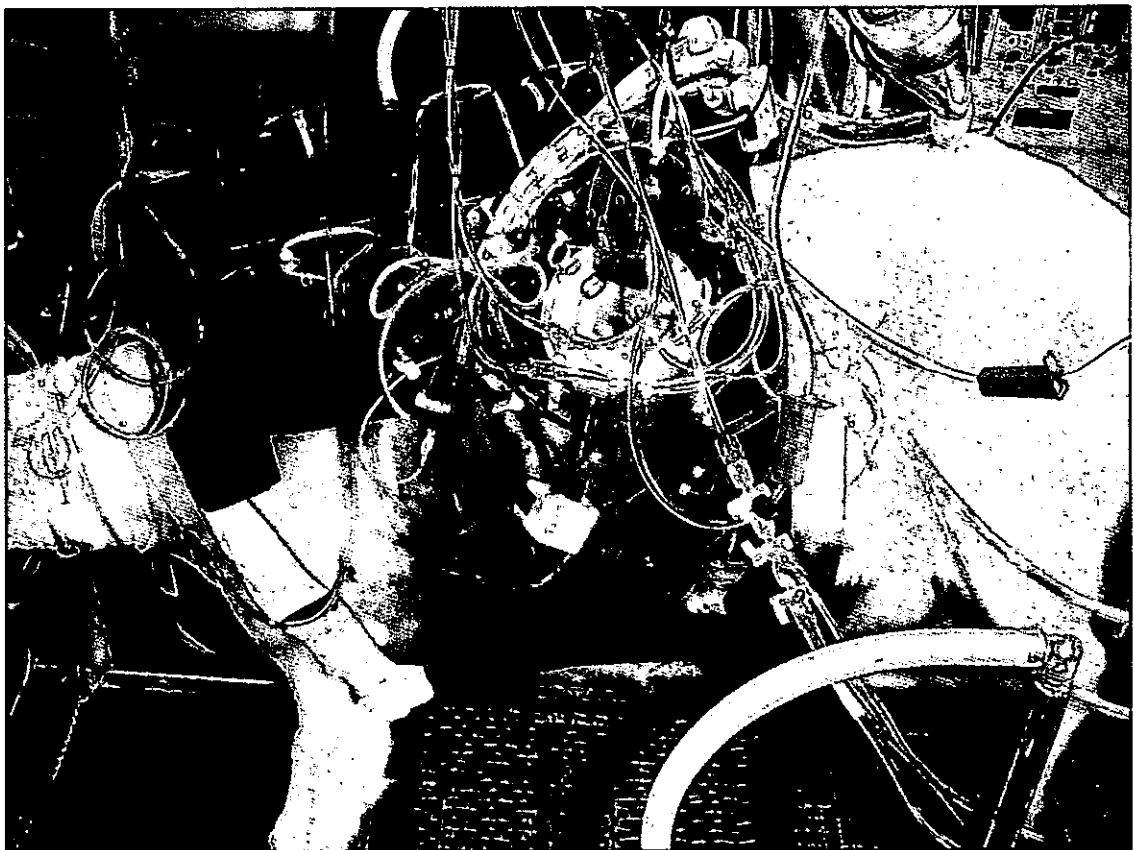


図2 慢性動物実験風景

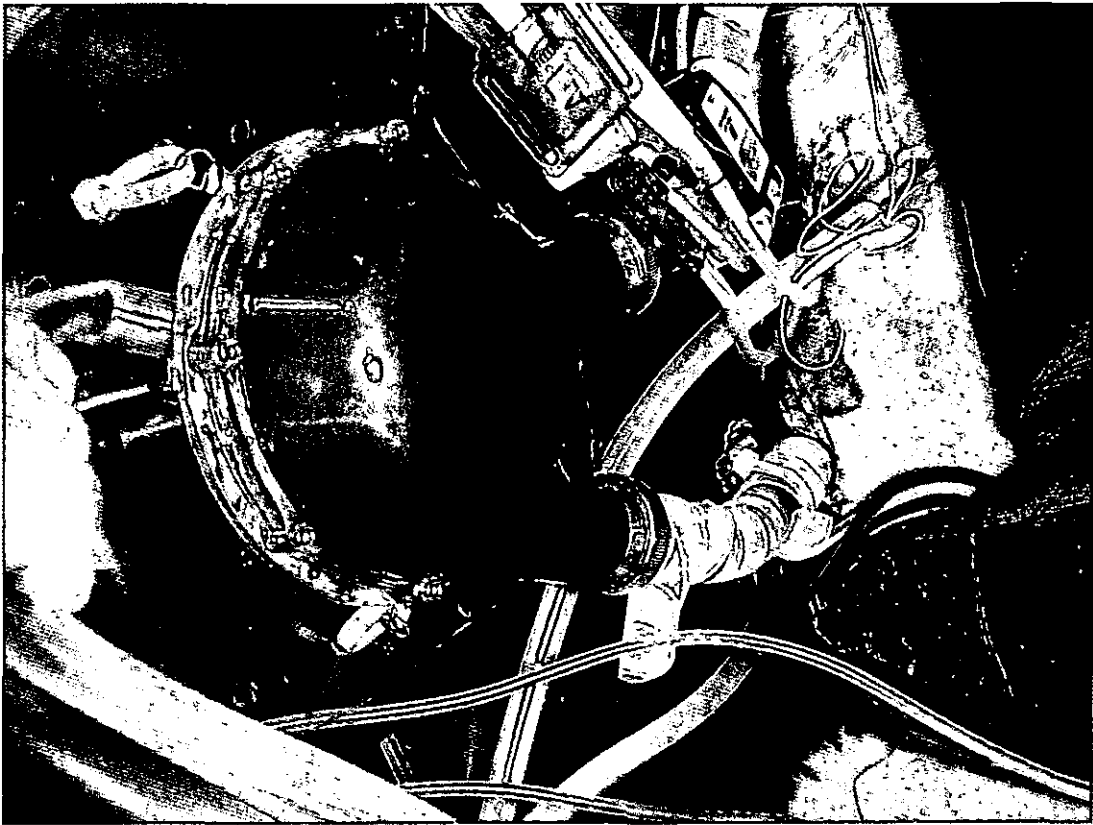


図3 血液ポンプユニット

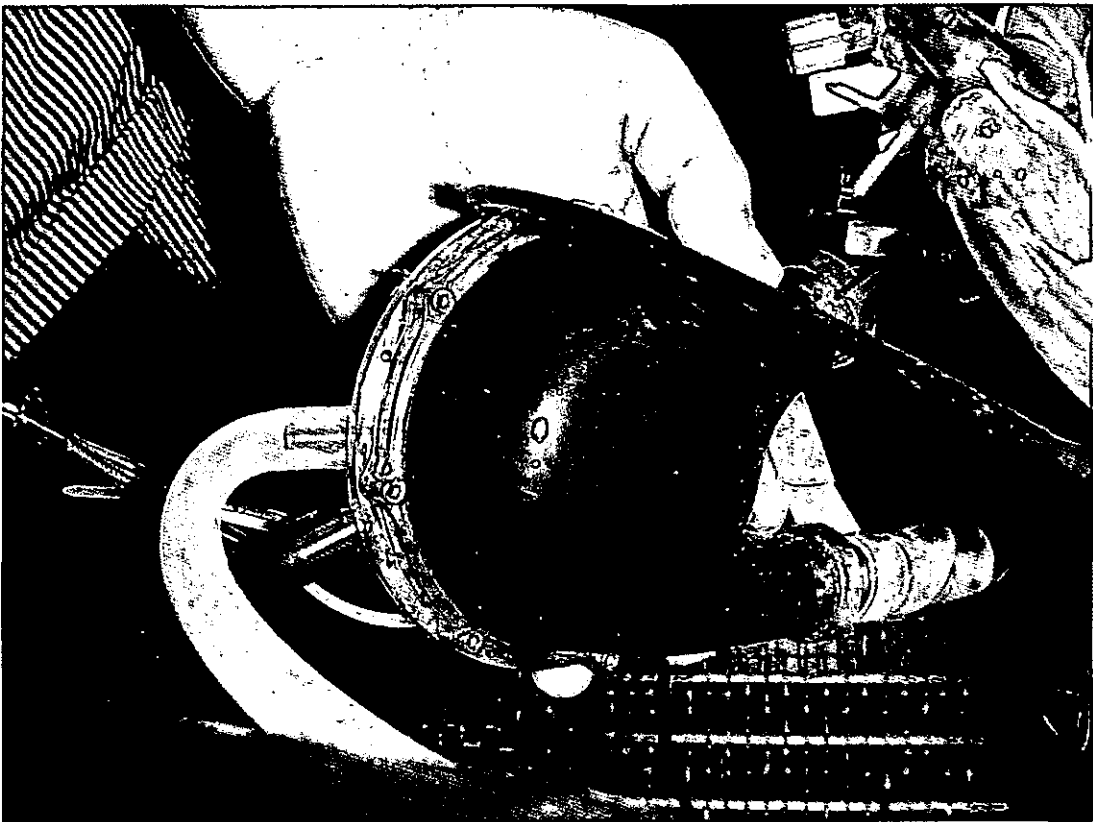


図4 血液ポンプユニット (42日目)

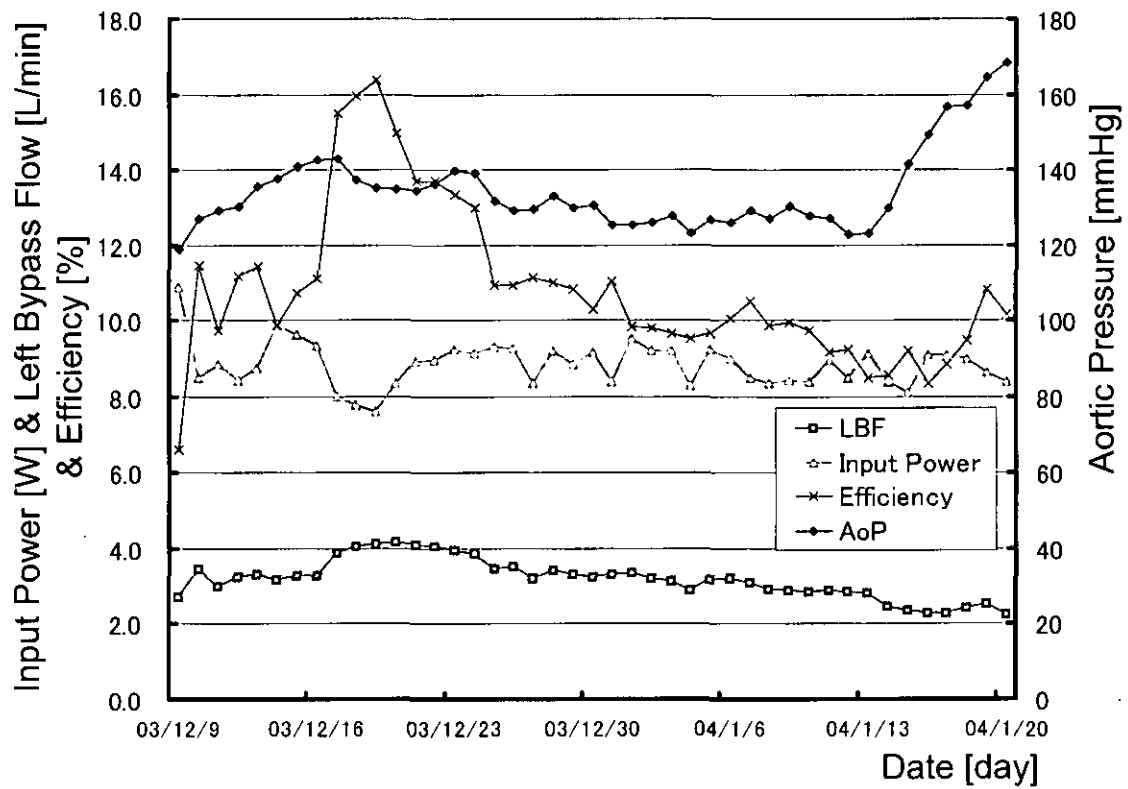


図5 大動脈圧、VAD 流量、入力電圧、エネルギー効率の推移

平成15年度分担研究報告書

「改正薬事法および臨床研究倫理指針と医療機器 GCP」
- 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 -

分担研究者 佐瀬一洋 (国立循環器病センター 専門外来部 第七循環器科医長)

【研究要旨】基礎研究成果を臨床にまでつなげる橋渡し研究(トランスレーショナル・リサーチ)において、最終段階としての臨床試験は重要なステップである。平成15年、薬事法が改正され、いわゆる医師主導型の治験を実施することが可能となるとともに、臨床研究倫理指針も大臣告示され、世界的な被験者保護の流れを受けて、ヘルシンキ宣言に準じて試験実施計画書の作成、研究者から独立した倫理審査委員会による審議やインフォームド・コンセントの必要性が明記された。わが国では臨床試験の質・スピード・コストに改善の余地があるが、迅速かつ円滑な実施のためには、試験実施計画書、試験医療機器概要書、同意説明文書など、質の高い倫理審査委員会の必須文書を作成する段階が重要である。

【A. 背景】

平成15年度には改正薬事法施行および臨床研究指針告示という大きな変化があった。我が国ではライフサイエンス分野の基礎研究水準が高く、実用化や産業化が期待される一方、医療・健康分野における橋渡し体制は十分とはいえない。バイオテクノロジー戦略会議の最終答申や、文部科学省、厚生労働省の全国治験活性化3カ年計画でも、諸外国と比べて臨床研究のスピード・質・コストの問題を改善するための基盤整備がうたわれている。

【B. 目的】

橋渡し研究、特に臨床研究開始時の計画・実施・評価の各段階について支援を行い橋渡し研究のスピード、質、コストおよび被験者保護を改善する。

【C. 方法】

薬事法改正および臨床研究倫理指針告示を契機に、医療機器の臨床試験を迅速かつ円滑に実行するために必要な資料について検討する。

【D. 結果】

「治験」とは、薬事法第2条により定義されている言葉で、厚生労働大臣に治験届を提出したうえで、新しい医薬品・医療機器の承認のための科学的な見地からの審査に必要な実証データの収集を目的として、ヒトを対象に実施される臨床試験のことである。

医療機器の開発においても、薬事法改正とGCPの法制化(平成15年にパブリックコメント、平成17年より施行予定)により、被験者保護と科学性・倫理性・信頼性の担保を条件に、企業主導および医師主導型の治験を実施する体制が整いつつある。

医師主導の治験とは、ICH-GCPにおける「sponsor - investigator」に似た概念とも受け取れるが、今後の関連諸通知や諸規定、標準的業務手順書等の整備の必要性とともに、具体的実施法や費用の負担等について明らかになることが期待される。

GCP(Good Clinical Practice)は世界的な標準様式であり、(1)試験薬剤(機器)概要書、(2)実施計画書、(3)症例報告書、(4)同意説明文書等の作成により倫理審査委員会等における審議の充実と迅速化の両面に役立つことが期待される。

試験医療機器概要書(Investigator's Brochure)は、機器の構成、仕様、非臨床試験(in vitro, in vivo)結果、さらに国内外の類似機器の臨床試験成績等をまとめた文書であり、臨床応用に際して重要となる。

試験実施計画書(Protocol)は、(1)外的妥当性(疾患の自然歴、現在ある最善の治療、当該治験医療機器の意義と試験実施の必要性)、(2)内的妥当性(目的、選択除外基準、治療法、評価項目、症例数設定根拠、中止基準、解析計画等)についてまとめたもので、質の向上と倫理性の確保のための鍵を握るものである。

【E. 考察】信頼性確保のために、GCP, GLP, GMPといった標準的な品質管理・品質保証の手順で記録、監査、改善することは効果的である。臨床試験は計画段階が重要であり、医師・生物統計家、データマネージャー、リサーチ・ナース、臨床薬理専門家、生命倫理専門家、規制担当、法律顧問を含め、試験のデザイン・管理ができる臨床研究開発センターを育成する必要がある。

【F. 結語】技術のシーズと医療のニーズを結びつけるトランスレーショナル・リサーチの最終段階である臨床試験では、被験者保護を充実し、スピード・質・コストを改善する必要がある。支援体制整備や人材育成が急務であるが、説明責任と透明性を確保するため、試験用具概要書、試験実施計画書、同意説明文書の基準を定め、独立した倫理審査委員会を審査する体制を確立することが急務である。医師主導の治験を計画・実施することで、質の高い臨床研究開発センターを育成することが期待されている。

【G. 健康危険情報】

特記事項なし

【H. 研究発表】

【論文】

- 1) 佐瀬一洋 Common Disease の遺伝子診断. JIM.14; 118-123: 2004
- 2) 佐瀬一洋 医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制. 月刊薬事. 46;877-887: 2004.
- 3) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. Circulation. 108; IV-1035: 2003.
- 4) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact. Telemedicine Journal and e-Health. 9; s-63: 2003.
- 5) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network Computer-Assisted Transfusion Management System for Accurate Blood Component-Recipient Identification at the Bedside. Transfusion. (in press)
- 6) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏。汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 -モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性- 日救急医学会誌 14;548:2003.
- 7) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏、北村惣一郎。モバイルテレメディシンと循環器救急医療。 -北投ハートアンドブレインウォッチ構想の実現に向けて-。循環器病研究の進歩 14;67-75, 2003.
- 8) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント. Jpn J Clin Pharmacol Ther 34; 533S-534S: 2003.
- 9) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針. 臨床医薬 19;1054-1065:2003.
- 10) 佐瀬一洋 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. Cancer Frontier. 5;126-130:2003.
- 11) 佐瀬一洋 医師主導の治験及び臨床試験. Pharm Stage 3;42-51:2003.

【教科書】

- 1) 佐瀬一洋、中野泰子。医療機器・体外診断薬。臨床試験の進め方、大橋靖雄、荒川義弘 編集、南江堂。(in press)
- 2) Kempner KM, Govern FS, Martino RL. (佐瀬一洋、中川晋一訳) 遠隔医療. in Principles and Practice of Clinical Research. Gallin JI Ed. Academic Press. 丸善、東京。(2004)

【学会・シンポジウム】

- 1) Kazuhiro Sase. Research Infrastructure in Japan. Fireside Seminar on Global Regulatory Harmonization and Medical Devices Clinical Trials; Impact to Cardiology in Japan and Worldwide. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 2) Otsuka Y, Kawamura A, Yasuda S, Morii I, Sase K, Miyazaki S. Identical Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in

American Patients. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)

- 3) Kasahara Y, Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Prehospital Triage and Dispatch 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 4) Kazuhiro Sase. Central IRB and IRB Systems.-How to Protect Human Research Subject as an Investigator -DIA (Drug Information Association) 4th Annual Workshop in Japan for Progress in Clinical Trials. February 13, 2004. (Tokyo, Japan)
- 5) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. American Heart Association Resuscitation Science Symposium. November 8, 2003. (Orlando, FL)
- 6) Sase K. Clinical Assessment of QT Prolongation. -From Bedside to Bench, Bench to Bedside- Kitasato-Harvard Symposium on Advanced Global Drug. Development Techniques. October 28, 2003. (Tokyo, Japan).
- 7) Sase K Investigator-initiated Clinical Trials in Cardiovascular Disease - From Bridging Trials to International Multicenter Strategies - The 6th International Symposium on Clinical Trials Satellite Symposium 2: Investigator Initiated Clinical Trials September 13, 2003 (Tokyo, Japan)
- 8) Sase K, Kakuchi H, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. -Improve Clinical Outcome by Streamlining Facility Dispatch and/or Pre-hospital Care- Symposium on Wireless Transmission of Medical Images Center for Collaborative Research, University of Tokyo. July 31, 2003. (Tokyo, Japan)
- 9) Sase K. Institutional Review Board. -Systems Approach to Protect Human Research Subjects- Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials. May 30, 2003. (Tokyo, Japan)
- 10) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact- American Telemedicine Association, Annual Meeting. April 29, 2003. (Orlando, FL)
- 11) 佐瀬一洋、角地祐幸、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急医療とモバイルテレメディシン -適切な搬送と病院前救護- 「医療画像無線伝送」特別研究会シンポジウム 東京大学国際・産学共同研究センターRC46 平成15年11月27日。(東京)
- 12) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏。汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性 第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)
- 13) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール。 -モバイルテレメディシンによる積極的支援システム-。第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)
- 14) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏。MFERと標準インターネットブラウザによる心電図伝送。第20回日本心電学会、平成15年9月8日(東京)
- 15) 老田 章、坂東 興、上田裕一、村岡 勲、木ノ下智康、

森田茂樹、金谷朗子、末安正典、大北 裕、大石美恵、藤岡梨絵、奥村勝彦、高田充隆、柴川雅彦、佐瀬一洋 薬事法改正・臨床研究指針策定と医師主導型の治験・臨床研究 -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会, 平成 15 年 9 月 27 日。(神戸)

- 16) 坂東 興、嘉田晃子、塚原由賀里、橋本 晶、平瀬佳苗、西 千晶、越智浩子、宮田 茂樹、長束一行、佐瀬一洋、医師主導型臨床試験における中央事務局の役割と薬剤管理 -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会, 平成 15 年 9 月 27 日。(神戸)
- 17) 藤岡梨恵、大石美恵、西庄京子、柴田敏之、大北裕、横野浩一、奥村勝彦、佐瀬一 洋、坂東興。神戸大学病院治験管理センターにおける医師主導型臨床研究への取り組み -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会, 平成 15 年 9 月 27 日。(神戸)
- 18) 角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急におけるモバイルテレメディシン-心電図 伝送における標準規格の有用性について- 第 7 回遠隔医療研究会, 平成 15 年 7 月 23 日。(旭川)
- 19) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏、循環器救急医療の搬送とモバイルテレメディシンシステム、第 7 回遠隔医療研究会, 平成 15 年 7 月 23 日。(旭川)。
- 20) 中野敦、角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、野々木宏、循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール体制の確立とモバイルテレメディシン。第 7 回遠隔医療研究会, 平成 15 年 7 月 23 日。(旭川)

【教育講演】

- 1) 神谷晃、佐瀬一洋。パネルディスカッション。インフォームドコンセントと同意取得、有害事象への対応と補償・賠償。平成 15 年度第三回「新 GCP のもとでの治験推進研修会」。厚生労働省、医療研修推進財団, 平成 16 年 3 月 26 日(大阪)
- 2) 佐瀬一洋。生活習慣病とポストゲノムの臨床研究。徳島県医師会認定「日本医師会生涯教育講座」大島病院開設 93 周年記念学術講演会特別講演。平成 16 年 1 月 31 日(徳島)
- 3) 佐瀬一洋。長く生きたい、良く生きたい-医者と研究- 厚生労働科学研究 研究成果等普及啓発事業。長寿科学振興財団共催。平成 16 年 3 月 6 日。(大阪)
- 4) 佐瀬一洋。医師主導の治験・研究者主導型臨床試験と CRC。第 8 回 CRC 実務者講習(先端医療振興財団)。平成 15 年 12 月 13 日(神戸)
- 5) 佐瀬一洋。医療機器の治験。平成 15 年度 CRC 養成研修(財団法人日本薬剤師研修センター)。平成 15 年 9 月 10 日。(東京)
- 6) 佐瀬一洋。治験の今後と CRC への期待-医師の立場から-。平成 15 年度薬剤師治験コーディネーター養成研修会。(社団法人日本病院薬剤師会) 平成 15 年 8 月 26 日。(東京)
- 7) 佐瀬一洋。臨床試験のあり方。平成 15 年度治験研修会(厚生労働省健康局国立病院部)。平成 15 年 7 月 2 日。(東京)
- 8) 佐瀬一洋。治験責任医師の要件と責務。新 GCP のもとでの治験推進研修会。平成 15 年 6 月 21 日。(金沢)
- 9) 佐瀬一洋、佐藤俊哉。臨床研究と生物統計家。日本外科学会臨床研究セミナー。平成 15 年 6 月 6 日。(札幌)
- 10) 佐瀬一洋。臨床研究指針・改正薬事法と研究支援体制。関信地区治験推進連絡会。平成 15 年 4 月 11 日。(東京)

- 11) 佐瀬一洋。改正薬事法と医師主導の治験・臨床試験。新 GCP のもとでの治験推進研修会。平成 15 年 2 月 14 日。(大阪)

【1. 知的財産権の出願・登録状況】(予定を含む) 特許取得・実用新案登録 なし

電磁式補助人工心臓の開発に関する研究

分担研究者 本間 章彦（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨

本研究では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。ポンプユニットは、アクチュエータハウジング、血液ポンプハウジング、リニア振動アクチュエータの可動子とプッシャープレートおよびダイヤフラムを一体化させた可動部、リニア振動アクチュエータの固定子の4つの部分から構成されており、リニア振動アクチュエータの可動子に直接プッシャープレートを固定した。オーバーフロー型模擬循環回路を使用して試作した補助人工心臓の性能評価を行ったところ、8[W]以下の入力電力によって、拍動数 60～150 [bpm] の駆動が可能であり、最大流量約 8 [L/min]、最大効率 17 [%] 以上を示し、埋め込み型拍動型補助人工心臓として十分な性能を有していると考えられた。

A. 研究目的

本研究では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）の開発を目的とする。

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。

重量 740 [g]、容積 300 [ml] であった。ポンプの概観を図 2 に示す。プッシャープレートのストローク長は 8 [mm] である。人工弁は直径 21 [mm] の機械弁 (Bjork-Shiley Monostrut Valve/Shiley Inc.) を用いた。またプッシャープレートの位置を検出するために、ホール素子 (HW-105A/旭化成電子(株)) をアクチュエータハウジングに接着固定した。

B. 研究方法

B-1. システム構成

リニア振動アクチュエータは運動変換機構を使用せずに直接往復運動を得る事ができるという特徴を持っている。リニア振動アクチュエータの可動子に直接プッシャープレートを固定した。ポンプユニットは、アクチュエータハウジング、血液ポンプハウジング、リニア振動アクチュエータの可動子とプッシャープレートおよびダイヤフラムを一体化させた可動部、リニア振動アクチュエータの固定子の4つの部分から構成され、非常に単純な構造となっている(図 1)。試作した補助人工心臓の大きさは、直径 100 [mm]、高さ 51 [mm]、

駆動制御回路は、マイクロコンピュータを用いた制御部と電圧制御型単相インバータを用いた LOA 駆動部から構成した。マイクロコンピュータには、プッシャープレート位置検出信号（ホールセンサ電圧）を読み込むためのアナログ→デジタル (A/D) 変換機能、および制御信号を発生するためのデジタル→アナログ (D/A) 変換機能を有する H8-3048 (日立) を用いた。3 桁のダイヤルスイッチをマイクロコンピュータのデジタル入力ポートに接続して、拍動数の設定を可能とした。マイクロコンピュータ不調時のバックアップおよび、基礎データ取得のために、切り替えスイッチにより外部制御信号の入力を可能とした。電圧制御型単相インバータ回路により、マイ

クロコンピュータが生成した駆動信号に応じたスイッチングを行うことで、LOA へ供給する励磁電流を制御した。マイクロコンピュータなどの制御系回路保護のため、インバータ回路のスイッチング素子の前段にフォトカプラを用いて、制御系と駆動系を電氣的に分離し、駆動系回路をフローティングした。試作した駆動制御回路を図 3 に示す。

B-2. in vitro 性能評価

オーバーフロー型模擬循環回路を使用して試作した補助人工心臓の性能評価を行った。循環条件として前負荷 10 [mm Hg]、後負荷 100 [mm Hg] 一定として、拍動数を変化させたときの、入力電力、分時拍出量、効率の変化および、ポンプの駆動状態を完全充満完全駆出となるよう維持しながら、後負荷を 60~120 [mm Hg] まで変化させたときの、入力電力、分時拍出量、拍動数、効率の変化について計測を行った。

C. 研究結果

試作した補助人工心臓の模擬循環特性を図 4、図 5 に示す。試作した補助人工心臓の実効一回拍出量は 40~50 [mL] であり、最大流量は約 8 [L/min]、最大効率は約 17 [%] であった。

D. 考察

臨床から研究段階のものも含め、現有する拍動型補助人工心臓は、ローラーねじや油圧などの何らかの運動変換機構によって拍動運動を得ている。本研究では、運動変換機構なしで直接往復運動が得られるリニア振動アクチュエータを応用した補助人工心臓の試作を行った。試作した補助人工心臓は小型、低消費電力であり、埋め込み型拍動型補助人工心臓として十分な性能を有していると考えられる。

E. 結論

リニア振動アクチュエータを用いた補助人工心臓の開発を行った。オーバーフロー型模擬循環

回路を使用して試作した補助人工心臓の性能評価を行ったところ、実効一回拍出量は 40~50 [mL] であり、最大流量は約 8 [L/min]、最大効率は約 17 [%] を示した。開発した補助人工心臓は単純な構造でありながら、埋め込み型補助人工心臓として十分な性能を有し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. 福長一義, 舟久保昭夫, 福井康裕, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之: 電磁式補助人工心臓の開発状況, 第 32 回人工心臓と補助循環懇話会., p66, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

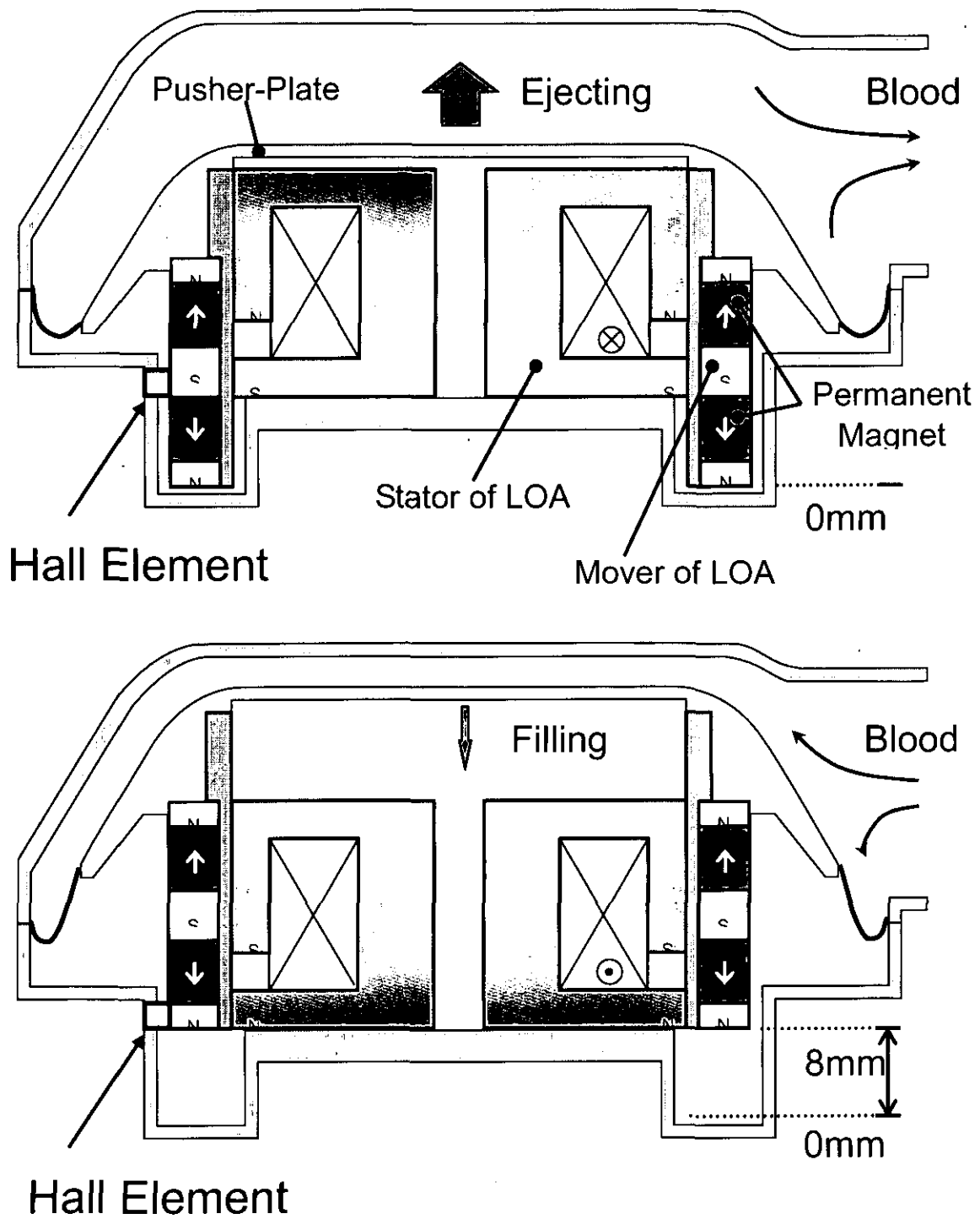


図 1 電磁式補助人工心臓の構造

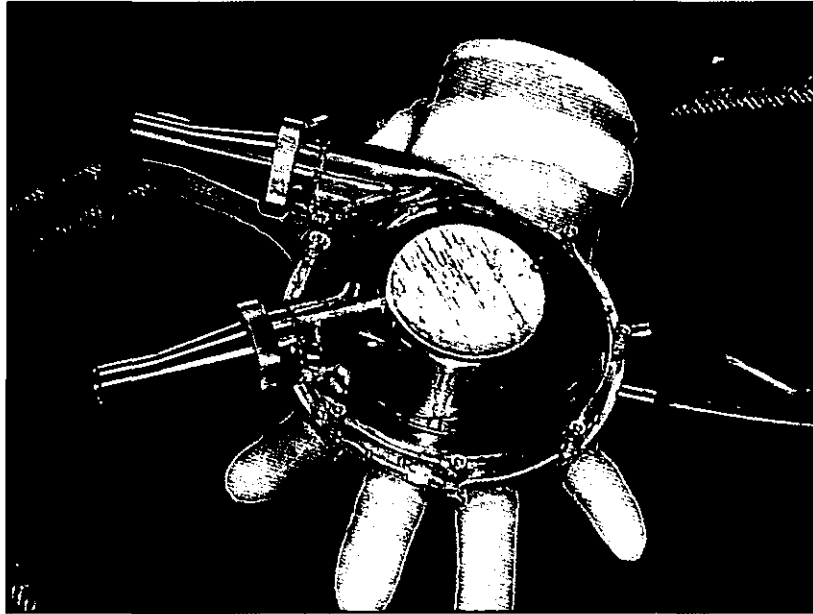


図 2 電磁式補助人工心臓の概観

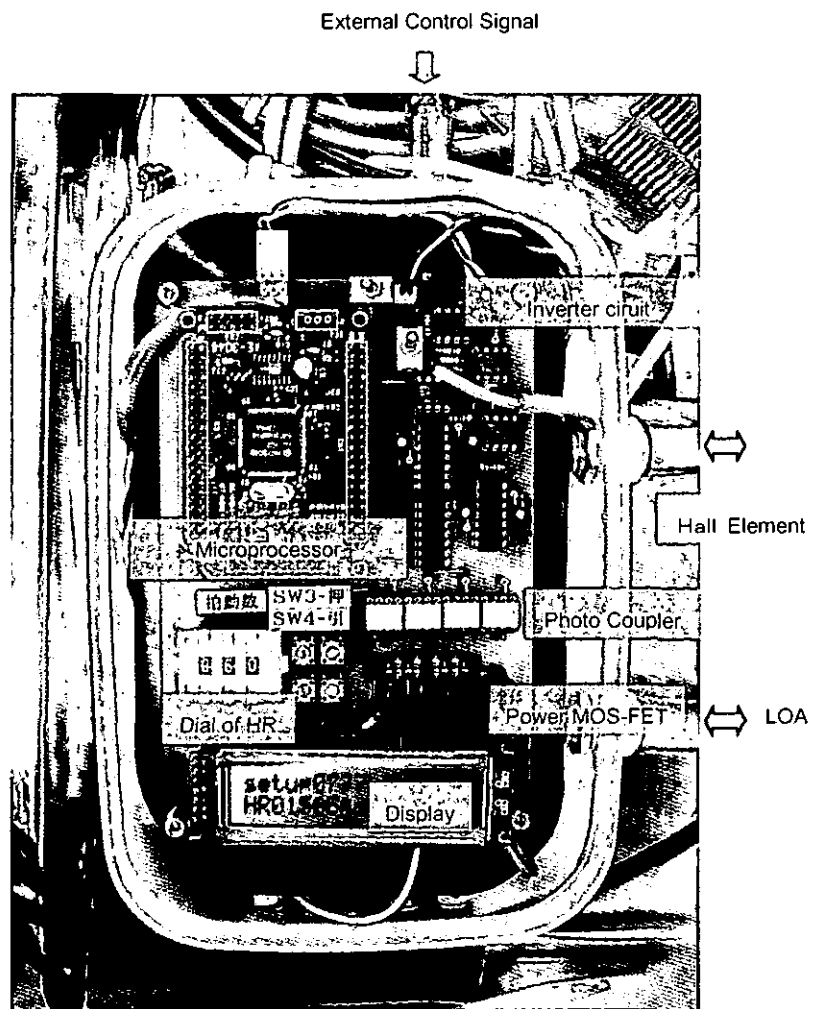


図 3 駆動制御回路

Input Power [W] & Pump Output [L/min]
& Efficiency [%]

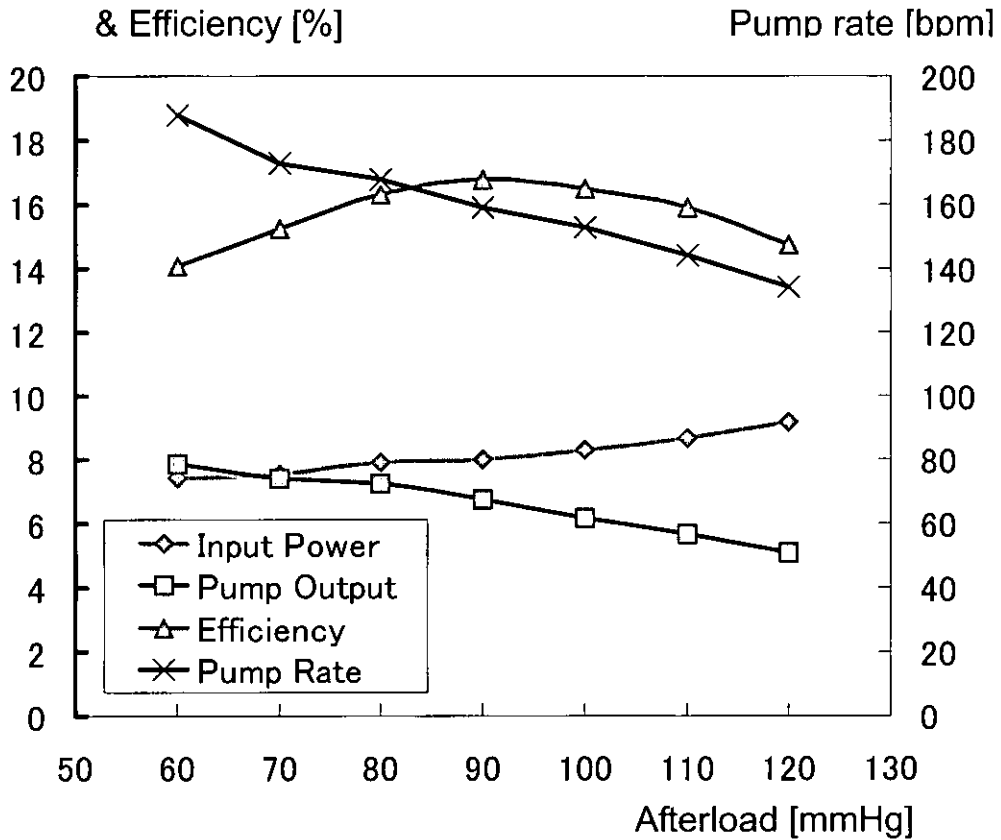


図4 補助人工心臓の模擬循環特性 1

Input Power [W] & Pump Output [L/min]
& Efficiency [%]

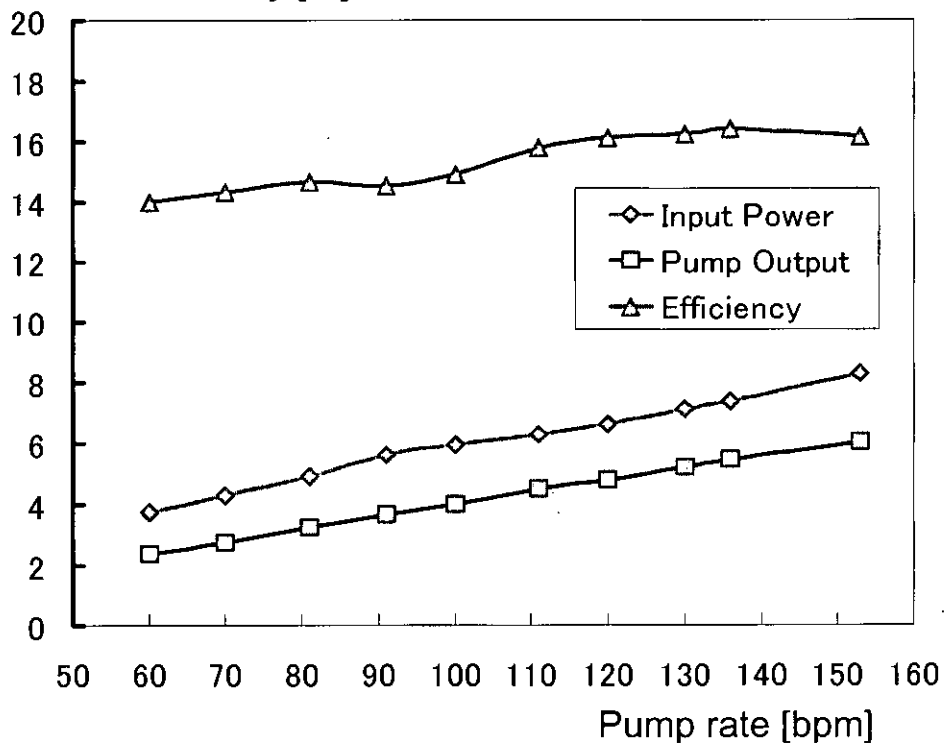


図5 補助人工心臓の模擬循環特性 2

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中谷武嗣	補助循環の適応と実際	堀 正二	循環器 New Trend シリーズ 7 心不全への挑戦	Medical View 社	東京	2003	116-124
中谷武嗣	LVAS	川副浩平、佐野俊二、一色高明	心臓手術 周術期管理の実際	メジカルビュー社	東京	2003	302-307
佐瀬一洋、中野泰子	医療機器・体外診断薬	大橋靖雄、荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂		2004	in press
佐瀬一洋、中川晋一	遠隔医療	NIH 臨床研究の基本と実際	Gallin JI	丸善		2004	345-368

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Bando K, Kobayashi J, Kitamura S, 他 6 名	Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: Risk factor analysis of a 24-year experience.	J Thoracic Cardiovasc Surg 2003	126(2)	357-364	2003
北村惣一郎	心臓移植医療の現状－日米の比較－	成人病と生活習慣病	33(1)	59-65	2003
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
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
中谷武嗣、北村惣一郎	日本の心臓移植の現況	移植	38(4)	253-257	2003
中谷武嗣、花谷彰久、北村惣一郎、他 10 名	心臓移植待機患者における心理学的側面 補助人工心臓装着患者を中心に	日本集中医療学会雑誌	10 (Suppl .)	240	2003
中谷武嗣、庭屋和夫、北村惣一郎、他 8 名	心臓移植待機患者の現状と問題点 左心補助人工心臓の役割	日本外科学会雑誌	104(臨増)	139	2003