

200400234A

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成17（2005）年4月

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成17（2005）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. 電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓の開発に関する研究

—システム耐久性試験について—

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開発に関する研究

—ノイズに関する検討—

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

—生体適合制御方法の開発—

妙中 義之

6. 人工心臓システムの長期装着による生体への影響に関する病理学的検討

中谷 武嗣

7. 電気油圧駆動方式補助人工心臓の慢性動物実験に関する研究

巽 英介

8. Harmonization by Doing - 医療機器の国際整合化と改正 GCP -

佐瀬 一洋

9. 電気油圧駆動方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

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 総長）

要旨

社会復帰など高い QOL を提供し得る次世代人工心臓システムの開発と臨床応用が切望されている。本研究は、臨床応用に向けた統合的システムとして開発・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発展させることを目的とする。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、派生技術に基づく製品化も目標とする。昨年度に引き続いて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派生技術の臨床応用を行った。具体的には、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、2) 電気駆動式補助人工心臓の開発、3) 慢性動物実験による評価、4) In vitro 耐久性試験、5) 派生技術の発展と臨床応用に向けた製品化、を行った。全ての部品を体内完全埋め込みに適合するように改良するとともにコネクタの作製なども含めてシステムの統合化を中心にシステム開発を行った。また、電気油圧式補助人工心臓システムも血液ポンプと油圧ユニットの一体化を図った。全人工心臓装着慢性動物は「tether free（繋ぎ紐の無い）」状態で最長 70 日間生存した。この実績は国内初で米国の 2 つのシステムに次ぐ世界 3 例目となる。補助心臓では子牛を用いた動物実験で血液ポンプユニットを体内に埋め込み、術後 1 ヶ月現在順調に駆動を続けている。血液ポンプユニットの耐久性試験は予定の 2 年を越えて 4 年間以上の耐久性を実現した。また、全人工心臓システムの全ての埋め込み部分は生理食塩水中に浸漬して  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  の温度で加速試験で 500 日以上、平常速試験で 350 日を越えて実験継続中である。基礎技術から派生する空気圧駆動補助人工心臓の抗血栓性を向上させた補助心臓システム、補助装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置の医療機器としての承認取得に成功した。また、駆動装置を用いた補助人工心臓装着患者の米国への輸送など人道的観点からの探索的臨床応用に成功した。置換型体内完全埋め込み型人工心臓システムの開発とその派生技術の早期臨床用を図った。前者は技術的には米国の先行品と肩を並べるレベルを達成できたが臨床応用には至らなかった。後者は医療機器としての製造承認を取得した。また、駆動装置は患者治療への人道的使用を成功させた。

A. 研究目的

人工心臓は心臓移植までの一時的使用を中心に現在まで世界で 6,000 例以上の症例に使用され、心臓病治療の重要な手段として確立されつつある。しかし、感染・血栓症の発生や大型の体外装置による活動の制限などにより、患者の QOL は充分ではない。安全に長期間の使用が保証され、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。このようなシステムの一つとしての電気駆動方式のシステムでは、経皮的に電力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、感染症の危険性を大幅に減らすことが期待される。

本研究は、これまで開発してきた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・改良することにより、探索的臨床研究を行ない得る段階にまで発展させるとともに、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、患者および患者家族とのインフォームドコンセントなどに基づいて臨床応用する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に基づいて、現状の国立循環器病センター型空気圧駆動式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

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、Phase I 試験の実施、派生技術の臨床応用を行う。具体的には、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、2) 電気駆動式補助人工心臓の開発、3) 慢性動物実験による評価、4) *In vitro* 耐久性試験、5) 派生技術の発展と臨床応用に向けた製品化、を行った。

## C. 結果および考察

### 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

小型化アクチュエータと左右の血液ポンプを一体化した人工心臓ユニット、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た体内制御駆動ユニット、小型・高性能化した体内バッテリー、経皮電力伝送ユニット、経皮光通信情報伝送システムなど、全ての部品を体内完全埋め込みに適合するように改良した。各構成部品間のコネクタの製作も行い、埋め込み手術や体内へのシステムの配置が適切に行われるように検討し、システムを作り上げた。

### 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を行った。油圧アクチュエータと左心血液ポンプ、オイルチャンバーを一体化したシステムを作製した。体内への装着のためのコンデュイットも作製し、動物実験の準備を行った。

### 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

に血液ポンプユニットを同所性に装着し、その他の人工心臓システムの全て構成部品を体内に埋め込んだ。電力は閉鎖した皮膚を介して連続的に電磁誘導で伝送し、入浴などを想定して1日に1回、約1時間に渡り体内電池のみでシステムを駆動するプロトコールに従って実験を継続して行った。動物はいわゆる「tether free (繋ぎ紐の無い)」状態で最長70日間生存した。電気駆動式補助人工心臓ではアクチュエータ一体型血液ポンプユニットを体内に埋め込み、現在、術後1ヶ月で順調に駆動を続けている。

### 4) *In vitro* 耐久性試験

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1,650日を越えて試験継続中で、当初の予定の2年を越えて4年間以上の耐久性を実現した。また、全人工心臓システムの全ての埋め込み部分は生理食塩水中に浸漬して $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ の温度で2年間の連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。体内完全埋め込み型全システムの試験では、加速試験で500日以上、平常速試験で350日を越えて実験継続中である。

### 5) 派生技術の発展と臨床応用に向けた製品化

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の製品化を図った。前者は、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補助人工心臓の抗血栓性の向上を目指したもので、製造承認の取得に向けて製造承認申請を提出した。後者についても、協力企業から製造承認申請を提出し、現在審査中である。双方とも間もなく認可が下りるものと考えている。これらの技術をさらに発展させ、米国でも待望されている destination therapy として2年間 event free で患者を社会復帰させるためのシステムを実現するための検討も行っている。研究で得られた技術を製品化する方策としてベンチャー企業と協力して産学官連携推進体制も構築中である。

#### D. 結論

基礎研究成果の臨床応用推進研究として置換型の体内完全埋め込み型人工心臓システムの開発とその派生技術の早期臨床用を図った。前者は技術的には米国の先行品と肩を並べるレベルを達成できたが、臨床応用には至らなかった。後者については、抗血栓性を向上させた補助人工心臓と人工心臓装着患者の QOL を向上させる小型駆動装置の製品化を実現させ、医療機器としての製造承認を取得した。また、駆動装置は患者治療への人道的使用を行うことができた。

#### E. 研究発表

- 1) Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takewa Y, Kamimura T, Naitoh H, Oshikawa M, Mizuno T, Shioya K, Lee HS, Tsukiya T, Kakuta Y, Katagiri N, Takano H, Kitamura S, Koshiji K, Shiba K, Fukui Y, Wakui H, Tsuchimoto K, Fukuda H, Tsukahara K. Current status of the National Cardiovascular Center totally implantable artificial heart system. SICE Annual Conference 2004 in Sapporo Proceeding August4-6:436-441, 2004
- 2) 北村惣一郎：心臓移植（21世紀の新しい外科治療）。現代医療 2004；36(1)：64-71.
- 3) Lee H, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takeno H and Kitamura S: Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart. ASAIO J 2004; 50: 205-10.

#### F. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

- 1) 人工ポンプ駆動装置（出願予定）

平成16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。システムはオーバーフローモック装置における試験で拍動数 150 [bpm] で最大流量 12 [L/min]、効率は拍動数 50 [bpm] で 15.4 [%] の性能を有している。この EHTAH システムを 14 頭の仔牛（体重：62～87 [kg]）に埋め込み、長期慢性動物実験による評価を行った。すべてのパーツを埋め込んだ 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 31 日間を達成し、循環状態も許容範囲内で維持することが可能であった。温度上昇は一番温度の高い体内回路表面においても 40 [°C] 前後で維持することが可能であった。実験期間中、TET による送電、体内電池による駆動、TOT による駆動パラメータの送受信を問題なく行なうことが可能であった。以上から、開発した EHTAH システム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。

A. 研究目的

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を目的とする。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。システムの人体への埋め込みの様子を図 1 に示す。また実際に

動物実験に使用したシステムを図 2 に示す。体内ユニットの各パーツは埋め込み手技を容易にするためコネクタで接続できるようになっている。また動物実験で使用したシステムは評価用として体内回路から回路の各部の電圧や電流などを計測するための専用計測ラインが取り付けられている。システム各部の重量と容積を図 3 に示す。心臓を取り除いたスペースに埋め込まれる血液ポンプ駆動ユニット部分の容積は 470 [mL]、重量は 1181 [g]、体内回路の容積は 252 [mL]、重量は 974 [g]、体内電池の容量は 150 [mL]、重量は 332 [g] であり、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。

B-2. システム性能

模擬実験回路 (図 4) を用いて計測した、動物実験に使用したシステムの流量特性、効率特性を

図5に示す。試験条件は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]とした。また血液ポンプの一回拍出量は70 [mL]、完全充満完全駆出となるように油圧アクチュエータのインペラの左右回転数、左収縮比率を調整した。模擬循環回路にはオーバーフロー型モック試験装置を用い、流体には水道水を使用した。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。システムは拍動数150 [bpm]で最大流量12 [L/min]、効率は拍動数50 [bpm]で15.4 [%]であった。

### B-3. 慢性動物実験評価

EHTAHシステムを14頭の仔牛(体重:62~87 [kg])に埋め込み、長期慢性動物実験による評価を行った。血液ポンプとアクチュエータからなる血液ポンプ駆動ユニットは胸腔内に、それ以外の体内コントローラ、TETシステム、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。システムは実験全体を通じて特に解剖学的に問題なく埋め込みが可能であった。牛の体格によっては、アクチュエータによる横隔膜への圧迫が若干認められたが、最小で62 [kg]の仔牛に埋め込みが可能であった。

長期生存例は31日間であった。体内回路や体

内電池、体内コイルを皮下に埋め込んでいるが、これらの創部からの感染により実験中止とした。これらは術後の管理上の問題と考えられ、他の動物では同様の感染は見られなかった。31日生存例における血行動態の変化を図6に、システム各部の温度変化を図7に示す。血行動態、温度上昇ともに許容範囲内で維持することが可能であった。また現在実験継続中の動物実験は術後30日を経過している。慢性動物実験例を図8に示す。

その他の実験中止理由としては術後の出血、呼吸不全、痙攣、誤燕性閉塞性肺炎、第四胃変位などが認められた。術中操作のトラブルによる大動脈弁破損が一例あり、術中に弁の交換を行なったが装着が困難であったこともあり、結果としてこの部分に血栓を形成することとなり犠死となった。また術後、軽度から重度の痙攣を認める場合が多く、ポンプ内やグラフト内への空気の混入などが疑われたが、はっきりとした原因についてはわからなかった。

また実験を通じてシステムの動作不良が3件見られた。うち1件は体内電池の陽極がケーシングと短絡したためであり、体内電池の製作工程のミスによるものであった。またそのほかの2件についてはノイズによる回路の動作不良と考えられた。電源や計測用ラインなどにノイズ除去回路やノイズキャンセラー用フェライトを挿入することで対策を行なった。

TETシステムについて1例においてケーブルへの浸水による動作不良が認められた。これについては埋め込み手技操作、また埋め込み位置の関係で想定以上の荷重がコネクタ付近にかかったために破損し、この部分から浸水して電線を短絡させていた。手術手技操作、埋め込み位置や方法を見直すことで対応することができると考えられ、他の実験では同様のトラブルは起きていない。

また同実験において体内電池コネクタの断線が認められた。これは前回の動物実験で生じた体内電池の製作工程のミスによる陽極とケーシング間の短絡を防ぐ意味で事前に電池を他のものと交換しており、コネクタ部分の補強などが十分



にできなかったために生じたものであった。

TET 体外コイルは図9のように皮下に埋め込まれたアーチ状の体内コイルを2つのU字型フェライトコアで挟み込むように固定されている。この部分は慢性動物実験において動物の立ち座りに伴いケージと強く衝突した場合には損傷などを受けやすい。1例においてTET 体外コイルが大きくなりすぎてしまい、体外ユニットの回路を損傷する事故が生じた。TET 体外コイルと体外ユニットを交換することで実験を継続した。

また同様に動物の立ち座りに伴う衝撃によりTET 体外コイルが破損する事故が生じたが、断線には至らず、予備の体外コイルとすぐに交換することで問題なく実験を継続することが可能であった。

TET 体外コイルは多少のずれに対しては問題なく動作することが可能であり、また固定は結束バンドで強固に行なわれるため、衝突などにより想定以上の無理な荷重がかからないかぎり十分な耐久性を供えているものと考えられる。他の動物実験においては特に大きな問題は見られなかった。

TOT システムについては全動物実験を通じて問題なく通信が可能であり、駆動パラメータの送受信が可能であった。図10にTOTの体内カップが皮下に埋め込まれている様子を示す。

体内電池についても毎日決められたプロトコールにしたがって30から40分程度の電池による駆動を問題なく行なうことができた。

#### D. 考察

すべてのパーツを埋め込んだ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31日間を達成し、循環状態、温度上昇も許容範囲内で維持することが可能であった。

システムは実験全体を通じて特に解剖学的に問題なく埋め込みが可能であった。胸腔内に埋め込まれる血液ポンプ駆動ユニットについても、昨年度より行なってきた血液ポンプとアクチュエータの取り付け角度やドライブラインの引き回

し方法の改良が有効に機能していると考えられた。ただし牛の体格、胸腔のサイズなどは個体差もあるため、アクチュエータによる横隔膜への圧迫も若干認められた。

体内回路とアクチュエータ、体内電池、TET やTOT を結ぶケーブル導入したコネクタは手術中の操作性の向上に有効であったと思われる。

温度上昇に関しては熱源となるモータドライバFETをアクチュエータと一体とすることで、駆動媒体であるシリコンオイルを通じて熱を血液中に放熱するシステムが有効に働いていると考えられる。一番温度の高いパーツである体内回路においても40[°C]前後であり、体内電池や体内・体外コイルにおいても大きな温度上昇は認められなかった。

慢性動物実験において術後、軽度から重度の痙攣を認める場合が多く、ポンプ内やグラフト内への空気の混入などが第一に疑われ、手術手技の検討、ポンプ駆動方法の検討などを行なってきたが、原因についてははっきりとわからなかった。この点については手術手技やデバイスの両面から詳細な検討を今後も行なっていく必要があると考えられた。

システムについてはノイズが原因と考えられるシステムの動作不良が確認され、電源や計測ラインにノイズ対策をほどこした。動物実験に使用したシステムは評価検討のために体内回路の各部分の電圧や電流を計測するための特別な計測ラインが直接体外へ取り出されており計測機器に接続されている。これらは本来のシステムには必要なく、誤動作を防ぐ意味では無いほうが望ましい。これらの計測ラインなどもシステムの誤動作に関係している可能性があると考えられた。

TET システムについては現在までに電線の構造などを見直すことにより耐久性の向上を図ってきた。今回のTETに関するトラブルは動物の立ち座りにともない、TET 埋め込み部位をケージに強打したことが原因と考えられ、想定される通常の使用においては十分な耐久性を有していると思われる。しかしながら、今後も引き続きさらに耐

久性を向上させていくことが必要と考えられる。

TOT システムについては今回一連の動物実験において大きな問題は認められず、安定した通信が可能であった。

#### E. 結論

電気油圧駆動方式体内埋め込み型全人工心臓 (EHTAH) システムの開発を行い慢性動物実験による評価を行った。全てのパーツを埋め込んだ慢性動物実験において 31 日間の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 EHTAH システム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. Hwan Sung Lee, Tomonori Tsukiya, Akihiko Homma, Tadayuki Kamimura, Yoshiyuki Takewa, Eisuke Tatsumi, Yoshiaki Takewa, Hisateru Takano, Soichiro Kitamura: Observation of cavitation bubbles in monoleaflet mechanical heart valves, *ASAIO Journal*, Vol.50, pp205-210, 2004.
2. Hwan Sung Lee, Tomonori Tsukiya, Akihiko Homma, Tadayuki Kamimura, Yoshiyuki Takewa, Tomohiro Nishinaka, Eisuke Tatsumi, Yoshiaki Takewa, Hisateru Takano, Soichiro Kitamura: Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart, *ASAIO Journal*, Vol.50, pp205-210, 2004.
3. Hwansung LEE, Tomonori Tsukiya, Akihiko Homma, Tadayuki Kamimura, Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Taenaka, Soichiro Kitamura: A study on the mechanism for cavitation in the mechanical heart valves with an electrohydraulic total artificial heart, *JSME International Journal*, Vol.47, No.4, pp1043-1048, 2004.
4. 妙中義之, 巽英介, 本間章彦, 武輪能明, 築谷朋典, 西中知博, 角田幸秀, 李桓成, 塩谷恭子, 水野敏秀, 片桐伸将, 上村匡敬, 太田圭, 神作麗, 塚原金二, 土本勝也, 和久井秀樹, 高野久輝, 北村惣一郎: 国立循環器病センターでの人工心臓開発, 第 33 回人工心臓と補助循環懇話会., p2, 2005.
5. 上村匡敬, 本間章彦, 巽英介, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 北村惣一郎, 雨宮真一郎, 福井康裕: 血液ポンプ・アクチュエーター体型全人工心臓の埋め込みシミュレーション., 第 33 回人工心臓と補助循環懇話会., p44, 2005.
6. Y. Taeneka, E. Tatsumi, T. Nishinaka, Y. Takewa, A. Homma, T. Tsukiya, H. Takano, S. Kitamura: Research and development at the National Cardiovascular, Osaka, Japan, 1st Asian Pacific Mechanical Circulatory Support Meeting., p28-29, March, 2004.
7. 荒川千鶴, 小堀賢司, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 人工心臓の駆動制御に関する研究, 人と技術を支える技術フォーラム 2005., 2005.
8. 小暮昌宗史, 雨宮真一郎, 小堀賢司, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 人工心臓の埋め込みシミュレーションー周辺臓器との接触、圧迫の表現ー, 人と技術を支える技術フォーラム 2005., 2005.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Takewa, Y. Shirakawa, T. Kamimura, H. Naitoh, M. Oshikawa, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Shiba, K. Koshiji, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: In vivo testing of the national cardio vascular center electrohydraulic totally implantable artificial heart, *ASAIO Journal.*, Vol.50, No.2, p124, 2004.
  15. H. S. Lee, T. Tsukiya, A. Homma, T. Kamimura, Y. Taenaka, E. Tatsumi, H. Takano, S. Kitamura: Observation of cavitation bubbles in a mechanical heart valve with an electrohydraulic total artificial heart, *ASAIO Journal.*, Vol.50, No.2, p127, 2004.
  16. 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:体内完全埋め込み型人工心臓システム開発の現況,生体医工学,第42巻特別号第43回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P244, 2004.
  17. 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:機械弁でのキャピテーション現象に関する研究,生体医工学,第42巻特別号第43回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P414, 2004.
  18. 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:完全埋め込み型人工心臓用経皮エネルギー伝送システムの開発と評価,生体医工学,第42巻特別号第43回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P606, 2004.
  19. 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人工心臓の開発,生体医工学,第42巻特別号第43回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P609, 2004.
  20. 上村匡敬,本間章彦,築谷朋典,角田幸秀,李桓成,巽英介,高野久輝,北村惣一郎,妙中義之:補助人工心臓駆動時のダイアフラムへの負荷軽減,生体医工学,第42巻特別号第43回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P634, 2004.
  21. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Taenaka, T. Kamimura, H. Naitoh, M. Oshikawa, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Koshiji, K. Shiba, Y. Fukui, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: Current status of the National Cardiovascular Center totally implantable artificial heart system, *SICE Annual Conference 2004 in Sapporo.*, pp436-441, 2004.
  22. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y.

- Takewa, T. Kamimura, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Koshiji, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: Development of the national cardiovascular center electrohydraulic totally implantable artificial heart, *The international Journal of Artificial Organs.*, Vol.27. No.7, p622. 2004.
23. 本間章彦, 妙中義之, 巽英介, 武輪能明, 上村匡敬, 水野敏秀, 塩谷恭子, 李桓成, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 高野久輝, 北村惣一郎, 越地耕二, 柴建次, 和久井秀樹, 土本勝也, 福田浩彰, 山口秀明, 塚原金二: 国立循環器病センターにおける人工臓器開発, 平成 16 年度電気学会産業応用部門大会抄録集., 3-S14-3, III-104-III-108, 2004.
24. 本間章彦, 妙中義之, 巽英介, 武輪能明, 上村匡敬, 水野敏秀, 塩谷恭子, 李桓成, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 太田圭, 神作麗, 高野久輝, 北村惣一郎, 越地耕二, 和久井秀樹, 土本勝也, 福田浩彰, 山口秀明, 塚原金二: 電気油圧駆動式完全体内埋め込み型全人工心臓システムの開発, 生体医工学シンポジウム 2004 講演予稿集., pp166-176, 2004.
25. 小堀賢司, 雨宮真一郎, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 角田幸秀, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 駆動圧による拍動流ポンプの駆動状態認識と制御, 第 42 回日本人工臓器学会大会予稿集., vol.33, No.2, S-147, 2004.
26. 本間章彦, 妙中義之, 巽英介, 武輪能明, 上村匡敬, 水野敏秀, 塩谷恭子, 李桓成, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 太田圭, 神作麗, 高野久輝, 北村惣一郎, 越地耕二, 土本勝也, 塚原金二: 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システムの開発現状, 第 42 回日本人工臓器学会大会予稿集., vol.33, No.2, S-198, 2004.
27. 角田幸秀, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎, 越地耕二, 和久井秀樹, 土本勝也, 塚原金二, 柴建次: 完全埋め込み型人工心臓用経皮エネルギー伝送システムの開発と現況, 第 42 回日本人工臓器学会大会予稿集., vol.33, No.2, S-199, 2004.
28. 小野大介, 今井浩二, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 超音波を用いた電気油圧駆動型全人工心臓の駆動制御に関する研究, 第 2 回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集., p201-202, 2004.
29. 雨宮真一郎, 小堀賢司, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 人工臓器埋め込みシミュレーション技術の開発, 第 2 回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集., p201-202, 2004.
30. 本間章彦, 妙中義之, 巽英介, 武輪能明, 上村匡敬, 水野敏秀, 塩谷恭子, 李桓成, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 太田圭, 神作麗, 高野久輝, 北村惣一郎, 越地耕二, 福井康裕, 和久井秀樹, 土本勝也, 塚原金二: 電気油圧駆動式完全体内埋め込み型全人工心臓の慢性動物実験評価, 生体医工学, 第 42 巻特別号 II, 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会論文集., vol.42, Suppl.2, S-198, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

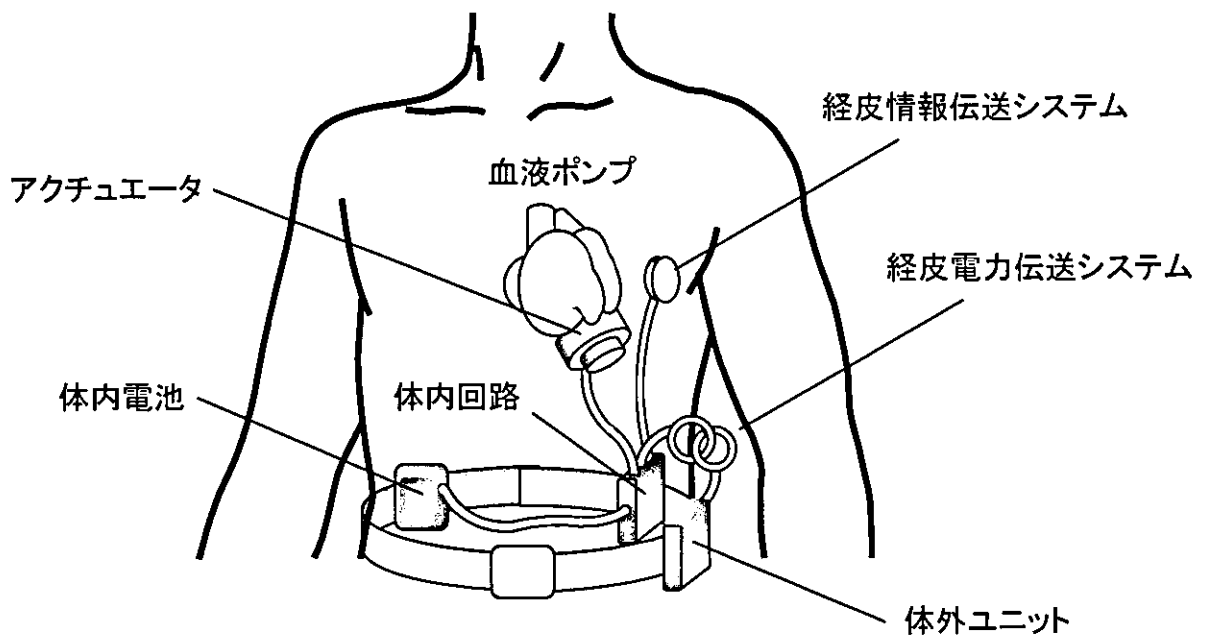


図1 EHTAHシステム模式図

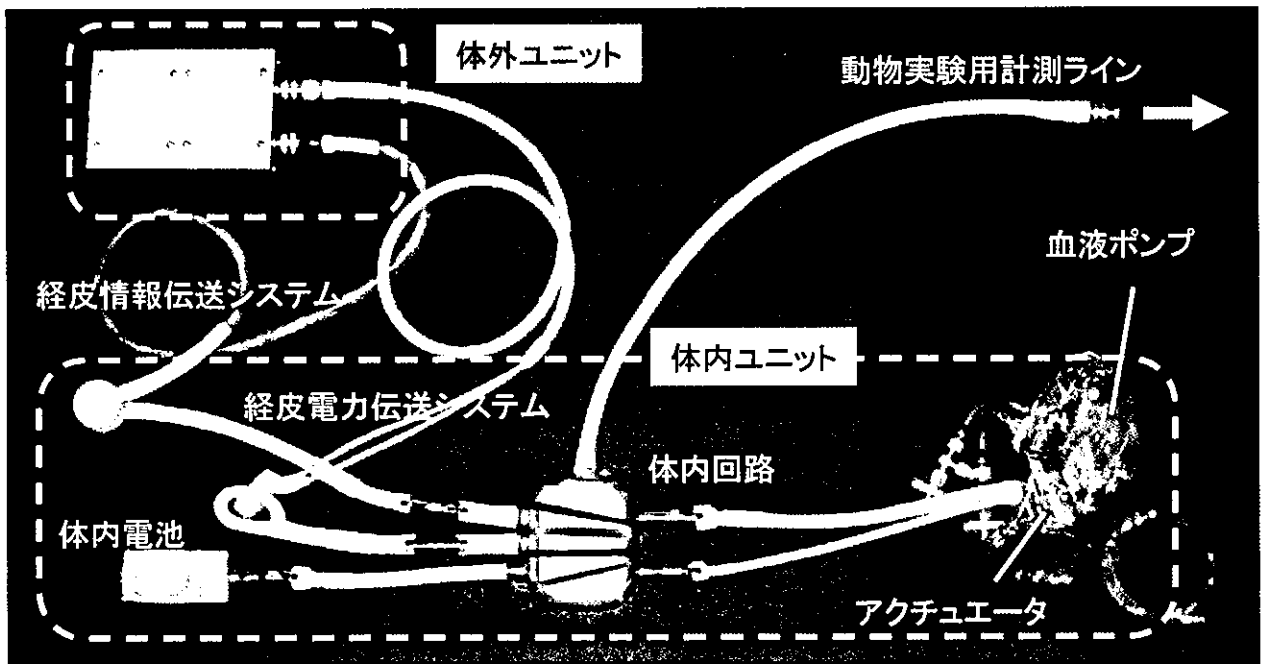
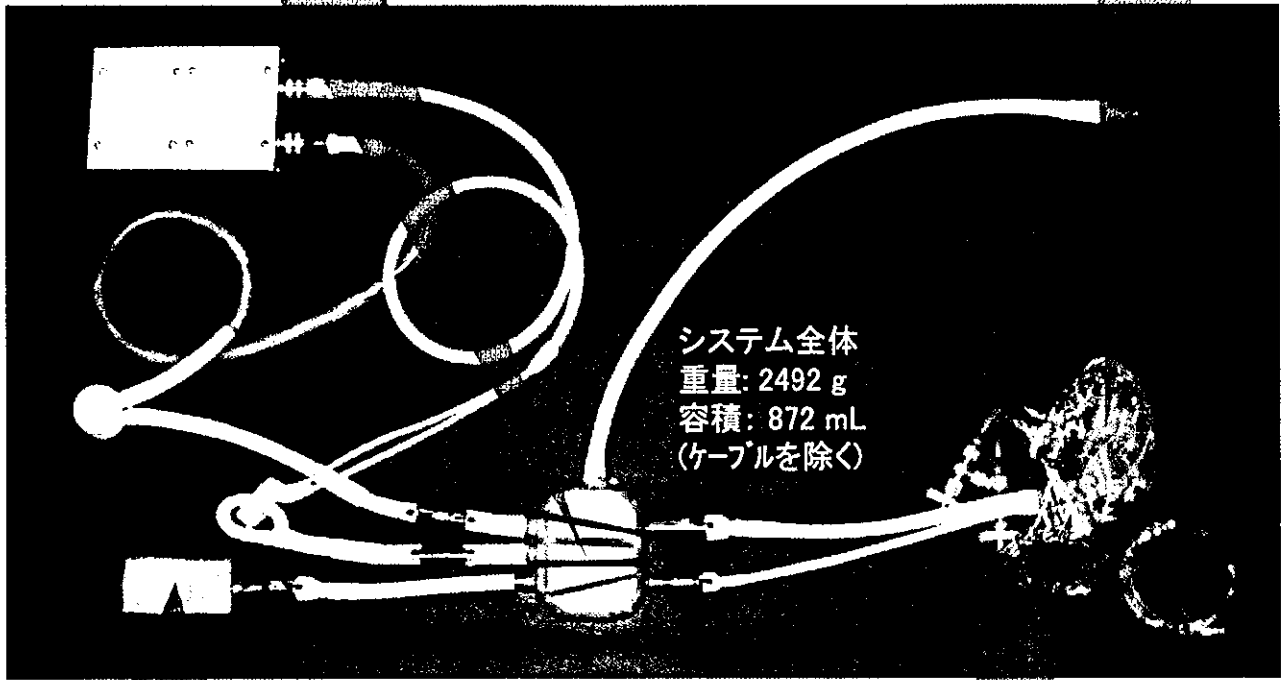


図2 EHTAHシステム

体内回路  
 容積: 252 mL  
 重量: 974 g  
 外形: 84 mm × 104 mm × 362.5

血液ポンプ回路  
 容積: 470 mL  
 重量: 1481 g



システム全体  
 重量: 2492 g  
 容積: 872 mL  
 (ケーブルを除く)

体内電池  
 容積: 150 mL  
 重量: 332 g  
 外形: 61 mm × 102 mm × 26 mm

血液ポンプ回路  
 重量: 600 g  
 ホシノ部直径: 72 mm  
 主ノタ部直径: 48.5 mm  
 長さ: 528 mm

図3 システム重量、容積

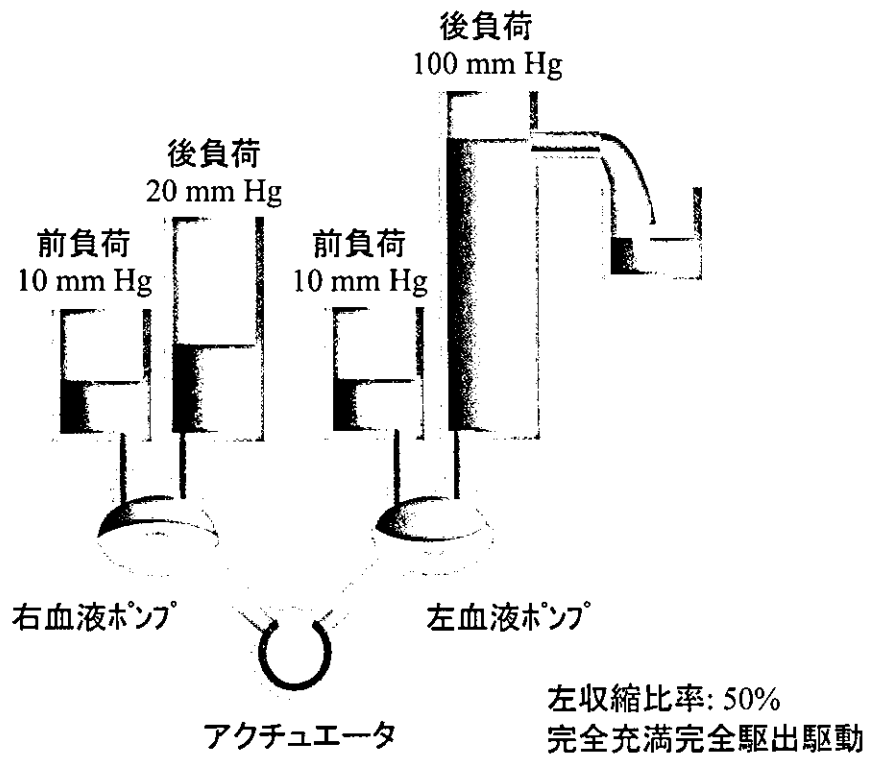


図4 システム性能試験

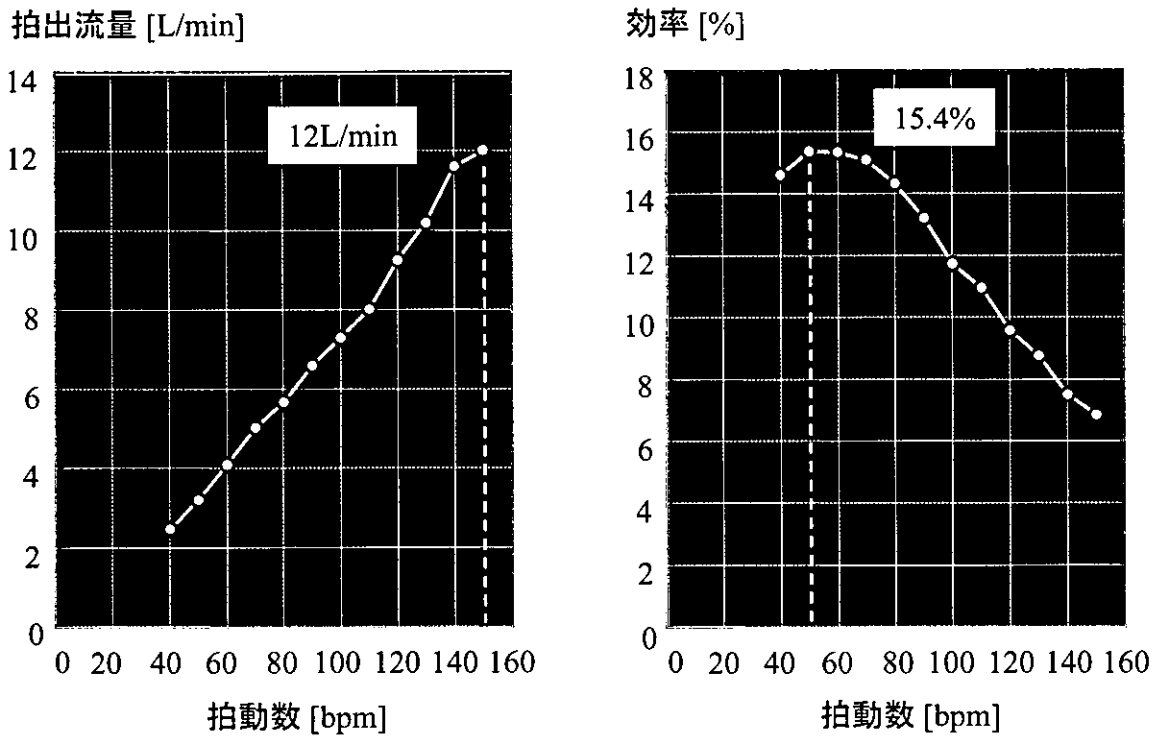


図5 システム性能

表1 慢性動物実験結果

番号	実験年月	体重 (kg)	生存期間 (日)	TETシステム イベント	TOTシステム イベント	実験中止理由
1	2004/03	77	31	無し	無し	感染
2	2004/04	71	20	無し	無し	システム動作不良
3	2004/05	87	11	無し	無し	肺炎
4	2004/05	80	26	無し	無し	システム動作不良
5	2004/06	64	1	無し	無し	出血傾向
6	2004/07	80	15	浸水	無し	出血傾向
7	2004/08	55	2	無し	無し	呼吸不全
8	2004/08	80	8	無し	無し	起立不全、予後不良
9	2004/09	68	6	無し	無し	出血傾向
10	2004/11	70	2	無し	無し	システム動作不良
11	2004/11	74	6	体外コイル外れ	無し	第四胃変位
12	2005/01	67	12	無し	無し	大動脈弁破損(呼吸不全)
13	2005/03	79	2	無し	無し	痙攣
14	2005/03	62	>30	体外コイル破損	無し	実験継続中



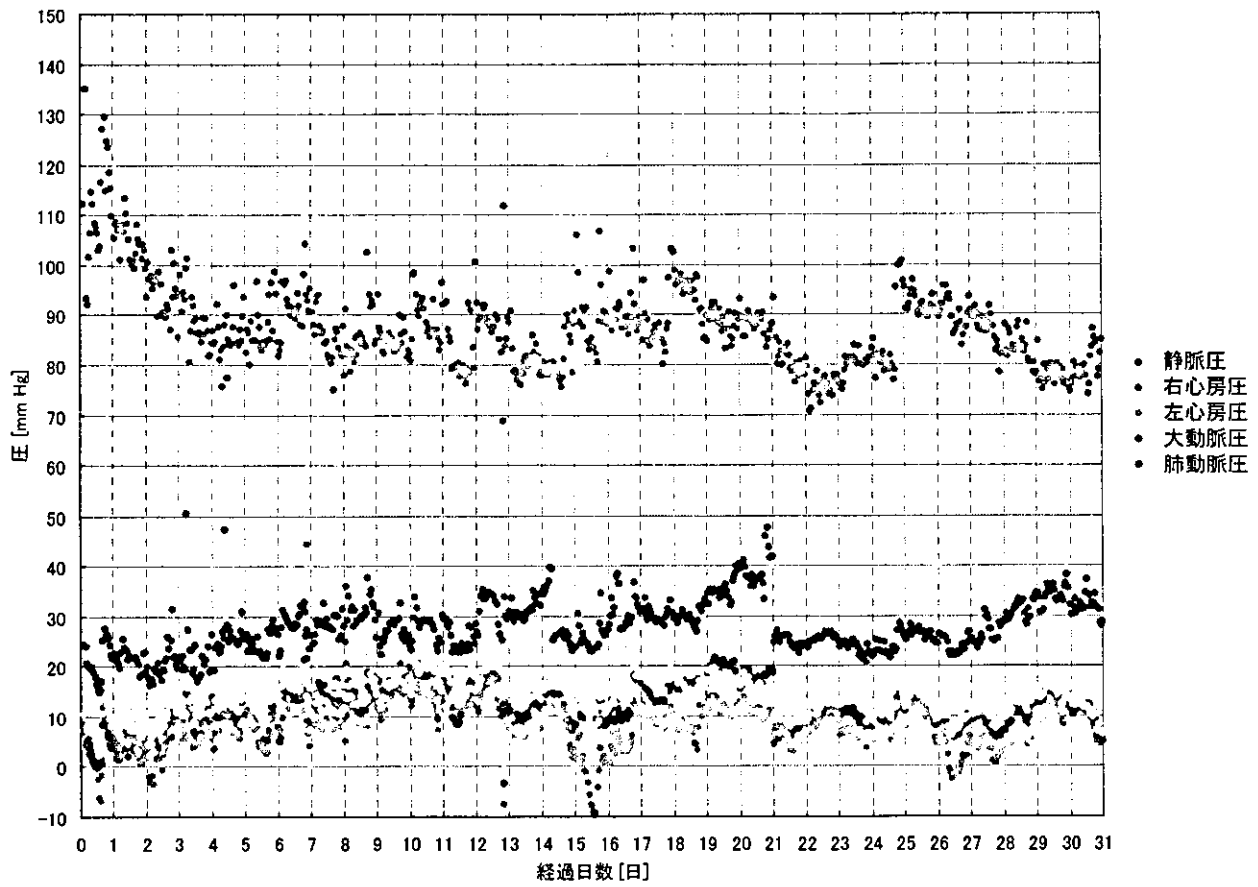


図6 血行動態変化(実験番号1、31日生存例)

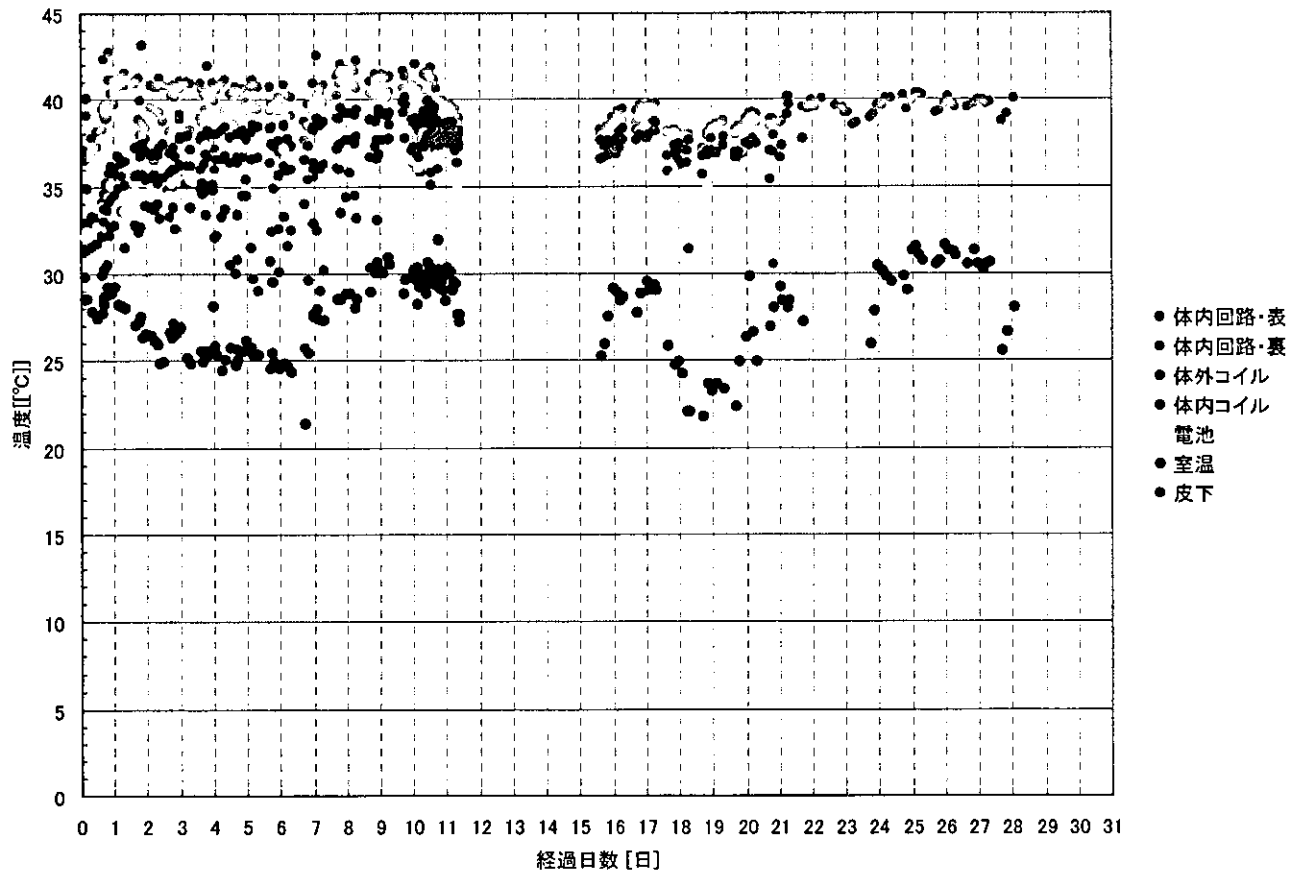


図7 温度変化(実験番号1、31日生存例)

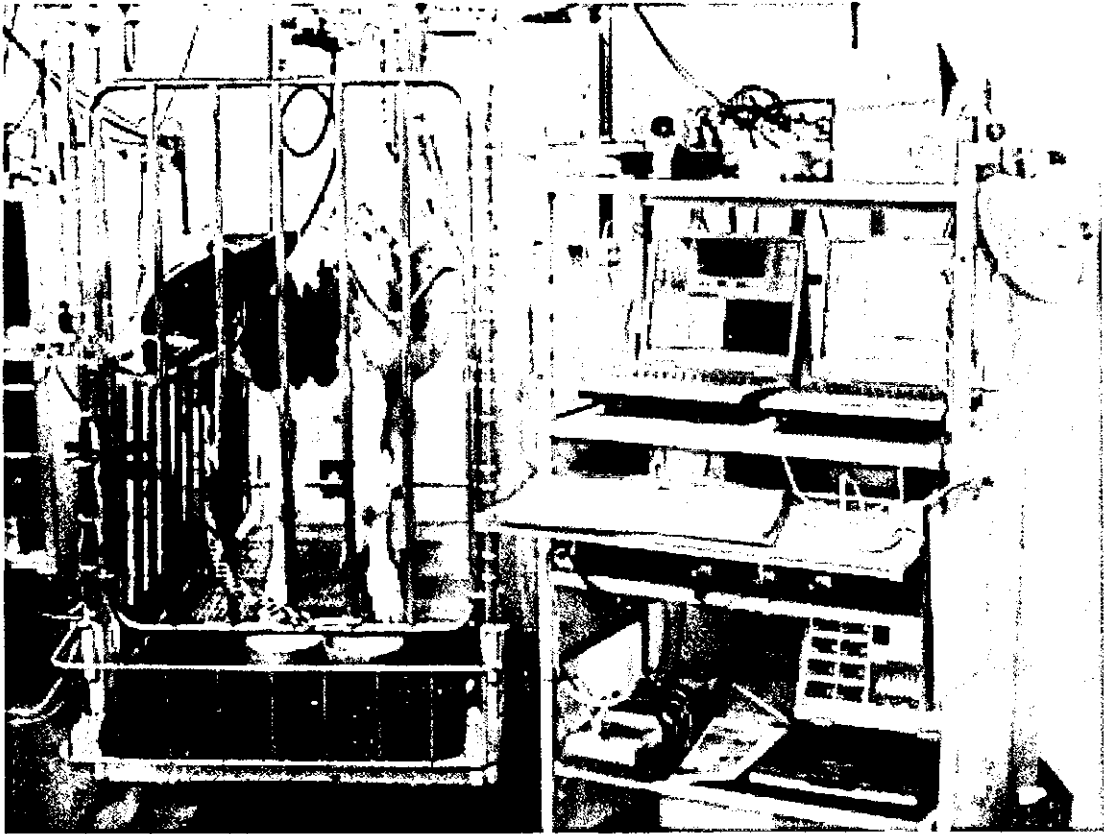


図8 慢性動物実験風景例

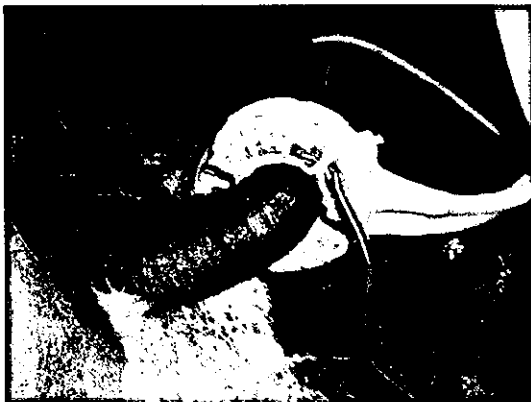


図9 TETシステム



図10 TOTシステム

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16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

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推し進めた。具体的には、従来型の国立循環器病センター型東洋紡績社製人工心臓に T-NCVC ヘパリンコーティングを施したものの医療機器としての承認取得を援助した。また、前年度までに実験機として試作してきた空気圧駆動式の携帯型駆動装置の人的使用を側面支援した。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、これまで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、従来型の国立循環器病センター型東洋紡績社製人工心臓に T-NCVC ヘパリンコーティングを施したも

の医療機器としての承認取得を援助した。また、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米国に空輸することを側面支援し、当該大学の倫理委員会の承認を得て、成功裏に輸送を完了し、その後患者は心臓移植を受けて帰国できた。

### 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表面にヘパリンを固定した補助人工心臓の医療機器としての製造承認を平成 17 年 1 月 6 日付けで取得し、ま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も平成 17 年 3 月 14 日付けで医療機器としての製造承認が得られた。

### 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。研究最終年度に本トランスレーショナルリサーチの基礎技術を生かして 2 つの医療機器が製造承認を得られたことは極めて有意義な成果であったと考える。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、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、ヘパリン化補助人工心臓、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