

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開発に関する研究  
—生体適合制御方法の開発—

分担研究者 妙中 義之（国立循環器病センター研究所 部長）

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うことを目的とする。開発した EHTAH システムは油圧アクチュエータ内のインペラの正逆転より作り出された油圧により左右血液ポンプのダイヤフラムを交互に駆動し血液を拍出する仕組みとなっている。本年度は生体の変化に対応した制御方法の開発を行なった。生体の血行動態はそれを取り巻く環境の変化に応じて変動する。それは人工心臓を装着した患者も同じである。血管の拡張/収縮などによって血圧が変動し、人工心臓の拍動状態に影響を与える。このような環境において人工心臓を一定条件で拍動した場合、拍出流量の低下による血栓形成や、過度な陽陰圧によるダイヤフラムの耐久性低下、血圧の低下などを招く恐れがある。これらの問題を解決しうる制御方法に FFFE 制御がある。これは生体側の変化に関わらず血液ポンプが常に完全拍出と完全充満を繰り返すように駆動条件を調節する方法である。不完全な拍出や充満を生じないため血栓を生じる危険性が低く、また過剰な拍出や充満を回避できるためダイヤフラムの耐久性を低下する危険性も低い。そこで駆動オイル圧波形とモータの正逆転スピード波形から血液ポンプの駆動状態を判断し、拍動数と% systole を調節することで常に FFFE 駆動となる制御を実現した。不完全拍出、不完全充満、過剰拍出、過剰充満のいずれの駆動状態も制御開始後に完全充満、完全駆出に制御されることを確認した。本制御方法は血栓形成やダイヤフラム破損の危険性を低減する手段として有効に機能し得ると考えられる。

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) システムの開発を目的とする。

本年度は生体の変化に対応した制御方法の開発を行なった。生体の血行動態はそれを取り巻く環境の変化に応じて変動する。それは人工心臓を装着した患者も同じである。血管の拡張/収縮などによって血圧が変動し、人工心臓の拍動状態に影響を与える。このような環境において人工心臓を一定条件で拍動した場合、下記のような問題を生じる危険性がある。

(1) 血圧が上昇すると血液ポンプが十分に拍出できなくなり、血液の流れが乱れて血栓を生じる可能性がある。

(2) 血圧が上昇すると血液ポンプは十分に拍出できなくなるが、それとは反対に過剰な充満が行われるようになる。血液ポンプダイヤフラムの可動範囲を超えて過剰に充満すると駆動オイル圧に急激な陰圧を生じ、その陰圧によってダイヤフラムは引き伸ばされる。この繰り返しによってダイヤフラムの耐久性が低下する可能性がある。

(3) 血圧が低下すると血液ポンプは過剰に拍出されるようになる。血液ポンプダイヤフラムの可動範囲を超えて過剰に拍出すると駆動オイル圧に

急激な陽圧を生じ、その陽圧によってダイヤフラムは引き伸ばされる。この繰り返しによってダイヤフラムの耐久性が低下する可能性がある。

(4) 血圧が低下すると血液ポンプは過剰に拍出されるようになるが、それとは反対に十分な充満ができなくなる。充満ができなくなることで血液の流れが乱れ、血栓を生じる可能性がある。

(5) 血圧が低下したときは血液拍出量を増加し、血圧が急激に低下しないように対策する必要がある。しかし一定の拍動数で駆動する場合にはその対応は不可能である。

以上の問題を解決するためには、一定条件で拍動を行うのではなく生体の変化に対応した制御を行う必要がある。

## B. 研究方法

### B-1. 制御方法

上記の問題を解決しうる制御方法に FFFE 制御がある。これは生体側の変化に関わらず血液ポンプが常に完全拍出と完全充満を繰り返すように駆動条件を調節する方法である。不完全な拍出や充満を生じないため血栓を生じる危険性が低く、また過剰な拍出や充満を回避できるためダイヤフラムダイヤフラム下する危険性も低い。非常に有効な制御手法であると考えられる。以下にその詳細を示す。

### B-2. 完全拍出と完全充満の判定方法

FFFE 制御を実現するためには、まず完全拍出と完全充満を判定する方法が必要となる。その判定を血液ポンプの駆動オイル圧波形から行うことにした。図. 1 に駆動オイル圧の一例を示す。グラフ中の緑線はモータのスピード信号であり、モータ出力の指標となる信号である。これは出力上昇区間と一定区間、そして低下区間の 3 区間から成る台形状の信号となっている。赤線と青線はそれぞれ左心駆動オイル圧と右心駆動オイル圧を示す。左心ポンプを拍出する過程においては、スピード信号の上昇からやや遅れて左心オイル圧が上昇し、スピード信号の低下からやや遅れて左心

オイル圧が低下する。左心オイル圧が高い値を維持している間、右心オイル圧は 0mmHg 付近の低い値を示す。しかし左心ポンプを完全に拍出した場合には、スピード信号の低下からやや遅れて左心オイル圧に上昇傾向が見られ(図. 2 の赤丸で示した部分)、右心オイル圧には急激な低下が見られる(図. 2 の青丸で示した部分)。この圧力特性を生かして完全拍出の判定を行うことにした。ただし左心オイル圧の上昇は他の要因の影響を受けて安定性を欠くため、左心ポンプの完全拍出は右心オイル圧の低下によって判定を行う。また人工心臓システムは左心の拍出と右心の充満を同時に行う特徴を持つため、左心ポンプの完全拍出を判定することで右心ポンプの完全充満を判定することができる。右心ポンプの完全拍出(左心ポンプの完全充満)の判定も左心拍出時と同様に行う。右心拍出過程においてスピード信号の低下からやや遅れて生じる左心オイル圧の低下を判定基準とする。

### B-3. 駆動条件の調節

人工心臓の駆動条件は時間を設定する条件と出力を設定する条件から構成される。時間を設定する条件とは拍動数、%-systole であり、出力を設定する条件は左心押しモータ回転数、右心押しモータ回転数である。このうち出力条件は固定とし、時間条件を自動調節することで血圧環境の変化に対応することにした。その理由を次に示す。

(1) 血圧が上昇して血液ポンプを十分に拍出できなくなったとき、出力を上昇して完全拍出させると更に血圧が上昇して危険である。拍動数を低下するなどして拍出時間を延長することで、血圧の大きな変動を伴わずに完全拍出を行うことができる。

(2) 血圧が低下して血液ポンプを過剰に拍出するようになったとき、出力を低下して拍出を抑えると更に血圧が低下して危険である。拍動数を上昇するなどして拍出期間を短縮することで、血圧の大きな変動を伴わずに過剰な拍出を避けることができる。

このように生体に対する危険を生じることな

くFFFE駆動を実現できると考えられることから、時間条件（拍動数、%-systole）を調節する方法を採用することにした。

#### B-4. 評価方法

人工心臓システムを前後負荷一定型の擬似循環回路に接続し、表.1に示す4種類の拍動状態で駆動を開始する。負荷条件は前負荷：10mmHg、左心後負荷：100mmHg、右心後負荷：20mmHgである。各拍動状態から自動制御をスタートし、次の項目について評価を行う。

- (1) 自動制御でFFFE状態（左右の血液ポンプが完全拍出と完全充満を繰り返す状態）に移行できるか。
- (2) 移行までの過程で異常動作を生じないか。
- (3) 移行後もFFFE状態を維持できるか。

表.1 拍動開始条件

	左心駆動状態	右心駆動状態
条件1	過剰拍出 ー 不完全吸引	過剰吸引 ー 不完全拍出
条件2	不完全拍出 ー 過剰吸引	不完全吸引 ー 過剰拍出
条件3	過剰拍出 ー 過剰吸引	過剰吸引 ー 過剰拍出
条件4	不完全拍出 ー 不完全吸引	不完全吸引 ー 不完全拍出

### C. 研究結果

#### C-1. 完全拍出（完全充満）の判定

事前評価の結果から、左心ポンプの完全拍出時（右心ポンプの完全充満時）には左心拍出過程のスピード信号低下開始時から右心拍出過程のスピード信号低下開始時までの間に右心オイル圧の低下を生じることが分かった（図.3参照）。また低下した右心オイル圧の極小値によって左心ポンプの完全拍出を判定できることも分かった。極小オイル圧の値と判定の関係を表.2に示す。血

液ポンプダイヤフラムの耐久性を考えた場合、この右心オイル圧の極小値は最小限に抑えるべきであるが、完全拍出を判定するにはある程度の陰圧が発生しなければ不可能である。そこで完全拍出を判定できる最小限の値を設定した。なお右心ポンプの完全拍出（左心ポンプの完全充満）は、判定区間を右心拍出過程のスピード信号低下開始時から左心拍出時のスピード信号低下開始時までの間に設定するだけで、左心と同様の判定手法を用いることにした。

表.2 極小オイル圧と完全拍出の判定

極小オイル圧 Pmin	判定
$P_{min} > -40\text{mmHg}$	不完全拍出 (不完全吸引)
$-40\text{mmHg} > P_{min} > -60\text{mmHg}$	完全拍出 (完全吸引)
$-60\text{mmHg} > P_{min}$	過剰拍出 (過剰吸引)

#### C-2. 駆動条件の調節

駆動条件の調節は表.3に従って行った。

表.3 駆動条件の調節パターン

左心 拍出 状態	右心 拍出 状態	拍動数の 調節量 (4拍動 当り)	%-systole の調節量 (4拍動当 り)
過剰 拍出	過剰拍出	+2bpm	ー
	完全拍出	ー	-0.5%
	不完全拍出	ー	-1.0%
完全 拍出	過剰拍出	ー	+0.5%
	完全拍出	ー	ー
	不完全拍出	ー	-0.5%
不完全 拍出	過剰拍出	ー	+1.0%
	完全拍出	ー	+0.5%
	不完全拍出	-2bpm	ー

左右の血液ポンプが共に過剰拍出となっている場合には、左右ポンプのダイヤフラムが引き伸ばされて耐久性が低下する危険性がある。そこで拍動数を上昇して拍出期間を短縮し、血液ポンプダイヤフラムの移動量を減少する。逆に左右の血液ポンプが共に不完全拍出となっている場合には、血液の流れが乱れて血栓を生じる危険性がある。そこで拍動数を低下して拍出期間を延長し、十分な拍出ができるようにする。左心ポンプと右心ポンプで拍出状態の差が生じている場合には、その差に応じて%-systole を適正に調節し、偏りを補正することで過剰拍出や不完全拍出の発生を防止する。以上の操作を自動で繰り返すことにより、左右の血液ポンプが共に完全拍出する状態を維持する。

また各パラメータの調節量は、血行動態の変化に対する応答性と拍動の安定性のバランスを考慮して次のように設定した。

拍動状態の判定：極小オイル圧の4拍動分の平均値で判定を行う。

駆動条件の調節：4拍動に1回の頻度で調節を行う。(%-systole を1.0%調節する場合に限り2拍動毎に0.5%ずつ調節)

### C-3. 制御結果

以上の条件に基づいて評価を行った結果を次に示す。まず表.1の「条件1」で駆動を開始したときの結果を表.4および図.4に示す。駆動開始時は左心拍出過程の末期において左心オイル圧に急激な上昇を生じ、また右心オイル圧には-120mmHg程度の陰圧が発生していた。この状態で自動制御を開始した結果、68sec後には表.4に示すように駆動条件が自動調節され、左心、右心共に-20mmHg以内の陰圧で駆動を行うことができた。

表.4 「条件1」で駆動を開始したときの駆動条件変化

	駆動開始時	安定時 (68sec後)
拍動数	60bpm	62bpm

%-systole	50%	41%
左心拍出回転数	1200rpm	1200rpm
右心拍出回転数	700rpm	700rpm

次に表.1の「条件2」で駆動を開始したときの結果を表.5および図.5に示す。駆動開始時は右心拍出過程の末期において右心オイル圧に上昇を生じ、また左心オイル圧には-150mmHg程度の陰圧が発生していた。この状態で自動制御を開始した結果、51sec後には表.5に示すように駆動条件が自動調節され、左心、右心共に-30mmHg以内の陰圧で駆動を行うことができた。

表.5 「条件2」で駆動を開始したときの駆動条件変化

	駆動開始時	安定時 (51sec後)
拍動数	70bpm	78bpm
%-systole	41%	49%
左心拍出回転数	1300rpm	1300rpm
右心拍出回転数	1000rpm	1000rpm

また表.1の「条件3」で駆動を開始したときの結果を表.6および図.6に示す。駆動開始時は左心拍出過程と右心拍出過程の末期にオイル圧変動を生じ、特に左心オイル圧には-260mmHg程度の陰圧が発生していた。この状態で自動制御を開始した結果、48sec後には表.6に示すように駆動条件が自動調節され、左心、右心共に-30mmHg以内の陰圧で駆動を行うことができた。

表.6 「条件3」で駆動を開始したときの駆動条件変化

	駆動開始時	安定時(48sec後)
拍動数	80bpm	100bpm
%-systole	50%	54%
左心拍出回転数	1500rpm	1500rpm
右心拍出回転数	1500rpm	1500rpm

更に表. 1の「条件 4」で駆動を開始したときの結果を表. 7 および図. 7 に示す。駆動開始時は左心、右心共に拍出過程末期のオイル圧変動が全く生じていなかった。この状態で自動制御を開始した結果、53sec 後には表. 7 に示すように駆動条件が自動調節され、左心に-40mmHg 程度の陰圧が発生するなど完全拍出を示す圧力変動が生じる状態で駆動を行うことができた。

表.7 「条件 4」で駆動を開始したときの駆動条件変化

	駆動開始時	安定時 (53sec 後)
拍動数	120bpm	92bpm
%-systole	55%	52%
左心拍出回転数	1400rpm	1400rpm
右心拍出回転数	1300rpm	1300rpm

#### D. 考察

##### D-1. 「条件 1」で駆動を開始した場合

「条件 1」は左心ポンプを過剰拍出、不完全充満する条件で駆動を開始した。これを完全拍出、完全充満にするには、左心ポンプの拍出時間を短く、充満時間を長くして拍出と充満のバランスを整える必要がある。駆動条件を設定するパラメータの中でこの役割を果たすのが%-systole である。%-systole を増加すると左心拍出時間は延長され、%-systole を減少すると左心拍出時間は短縮される。つまり「条件 1」で駆動を開始した場合には%-systole を低下する必要があると考えられる。表. 4 に示された実験結果には%-systole が 50%から 41%に低下しており、制御が期待通りに行われていることが分かる。また拍動数が駆動開始から安定までに 2bpm 上昇しているが、これは%-systole の調整によって拍出と充満のバランスを整えた結果、過剰拍出、過剰充満の状態になったためと考えられる。一方、図. 4 の圧力波形を見ると駆動開始時に発生していた-120mmHg の陰

圧が明らかに低減されている。この陰圧は血液ポンプダイヤフラムを引き伸ばす負荷の大きさを示すものであり、ダイヤフラムの耐久性を低下させる原因となる。今回の実験ではこの陰圧が大きく低減されており、この結果からも制御が期待通りに行われていると同時にダイヤフラムの耐久性低下を防ぐ手段として有効に機能していることが分かる。

##### D-2. 「条件 2」で駆動を開始した場合

「条件 2」は左心ポンプを不完全拍出、過剰充満する条件で駆動を開始した。これを完全拍出、完全充満にするためには、左心ポンプの拍出時間を長く、充満時間を短くする必要がある。「条件 1」で駆動を開始した場合とは逆に、%-systole を増加する必要があると考えられる。表. 5 に示された実験結果には%-systole が 41%から 49%に上昇しており、制御が期待通りに行われていることが分かる。また拍動数が駆動開始から安定までに 8bpm 上昇しているが、これは%-systole の調整によって拍出と充満のバランスを整えた結果、過剰拍出、過剰充満の状態になったためと考えられる。一方、図. 5 の圧力波形を見ると駆動開始時に発生していた-150mmHg の陰圧が明らかに低減されており、この結果からも制御が期待通りに行われていると同時にダイヤフラムの耐久性低下を防ぐ手段として有効に機能していることが分かる。

##### D-3. 「条件 3」で駆動を開始した場合

「条件 3」は左心ポンプを過剰拍出、過剰充満する条件で駆動を開始した。これを完全拍出、完全充満にするためには、左心ポンプの拍出時間と充満時間を共に短くする必要がある。拍出時間と充満時間を共に短くすることは 1 拍動の時間を短くすることであり、拍動数を上昇することでその要求を満足することができる。表. 6 に示された実験結果には拍動数が 80bpm から 100bpm に上昇しており、制御が期待通りに行われていることが分かる。また%-systole が駆動開始から安定までに 4%上昇しているが、これは拍動数の調整によって 1 拍動の時間を適正化した結果、左心ポンプが不完全拍出、過剰充満の状態になったためと

考えられる。一方、図. 6 の圧力波形を見ると駆動開始時に発生していた-260mmHg の陰圧が明らかに低減されており、この結果からも制御が期待通りに行われていると同時にダイアフラムの耐久性低下を防ぐ手段として有効に機能していることが分かる。

#### D-4. 「条件 4」で駆動を開始した場合

「条件 4」は左心ポンプを不完全拍出、不完全充満する条件で駆動を開始した。これを完全拍出、完全充満にするためには、左心ポンプの拍出時間と充満時間を共に長くする必要がある。拍出時間と充満時間を共に長くすることは 1 拍動の時間を長くすることであり、拍動数を低下することでその要求を満足することができる。表. 7 に示された実験結果には拍動数が 120bpm から 92bpm に低下しており、制御が期待通りに行われていることが分かる。また%-systole が駆動開始から安定までに 3%低下しているが、これは拍動数の調整によって 1 拍動の時間を適正化した結果、左心ポンプが過剰拍出、不完全充満の状態になったためと考えられる。一方、図. 7 の圧力波形を見ると駆動開始時に発生していなかった拍出過程末期の陰圧が-40mmHg 程度まで発生するようになっている。拍出末期の陰圧が発生していないときは血液ポンプの拍出および充満が不完全であると考えられ、血液の流れが乱れて血栓を生じる危険性がある。今回の実験では完全拍出（または完全充満）したことを示す拍出末期の陰圧が自動制御によって発生するようになっている。期待通りの制御が行われていると同時に不完全な拍出および充満を完全なものにして血栓形成の危険を低減する手段として有効に機能していることが分かる。

#### E. 結論

今回行った評価の結果から、自動制御による FFFE 駆動が可能かつ有効であることが分かった。また FFFE 駆動を行うために次の項目が重要であることが分かった。

(1) 左心ポンプの完全拍出（右心ポンプの完全充満）は、左心拍出過程末期に発生する右心駆動オ

イル圧の極小値によって判定することができる。右心ポンプの完全拍出（左心ポンプの完全充満）は、右心拍出過程末期に発生する左心駆動オイル圧の極小値によって判定することができる。

(2) 右心駆動オイル圧の極小値は、左心拍出過程のスピード信号低下開始時から右心拍出過程のスピード信号低下開始時までの間に測定することができる。左心駆動オイル圧の極小値は、右心拍出過程のスピード信号低下開始時から左心拍出過程のスピード信号低下開始時までの間に測定することができる。

(3) 完全拍出時の極小オイル圧を-40~-60mmHg に設定することで、精度の高い判定を行うことができる。

(4) 完全拍出の判定を 4 拍動平均で行い、駆動条件の調節を原則 4 拍動に 1 回、拍動数は 2bpm ずつ、%-systole は 0.5%ずつ行うことによって応答性と安定性に優れた制御を行うことができる。

#### 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, 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 cardiovascular center electrohydraulic totally implantable artificial heart, *ASAIO Journal*., Vol.50, No.2, p124, 2004.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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。



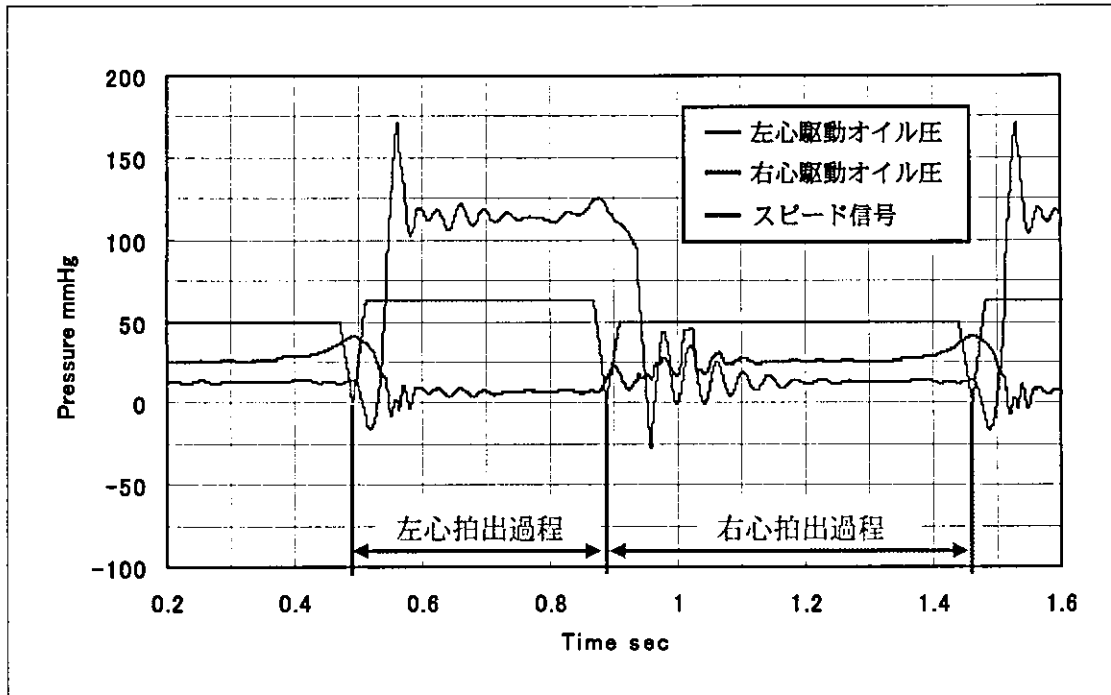


図 1. 駆動オイル圧波形

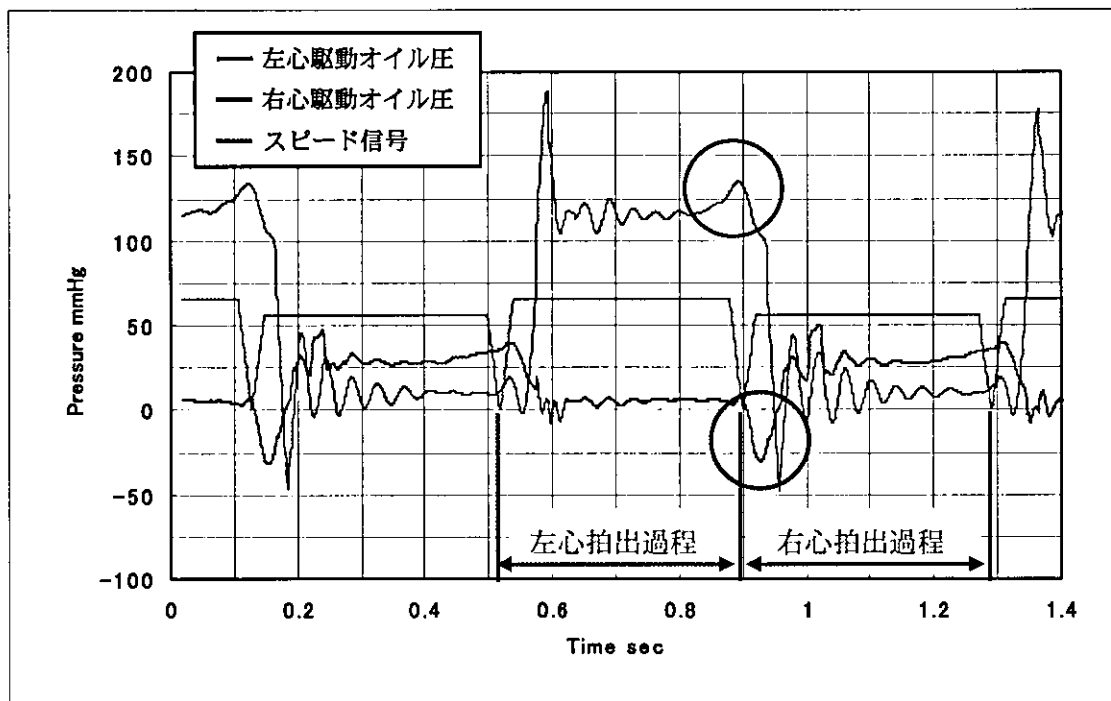


図 2. 左心ポンプの完全拍出

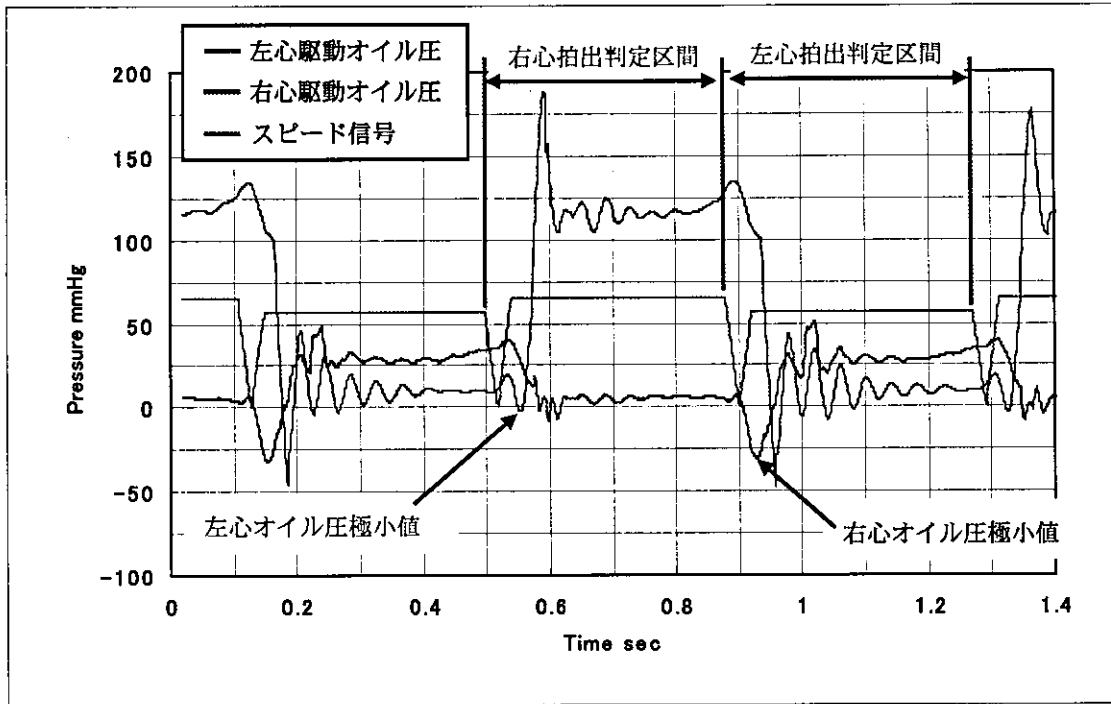
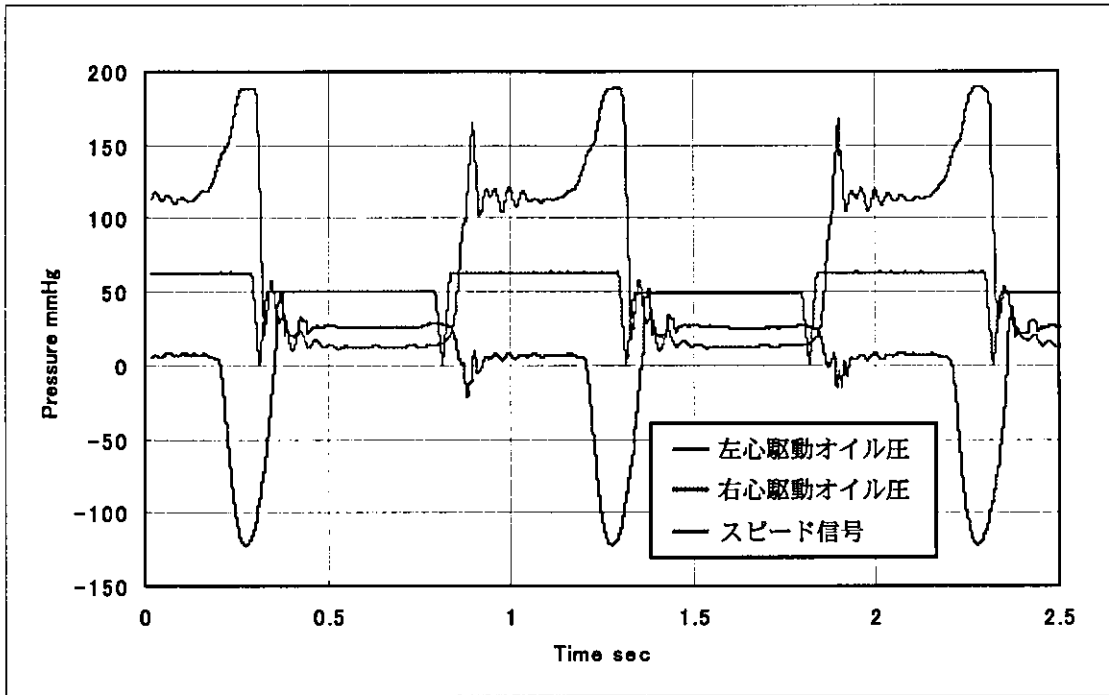


図3. 完全拍出（完全吸引）の判定

駆動開始時



安定時

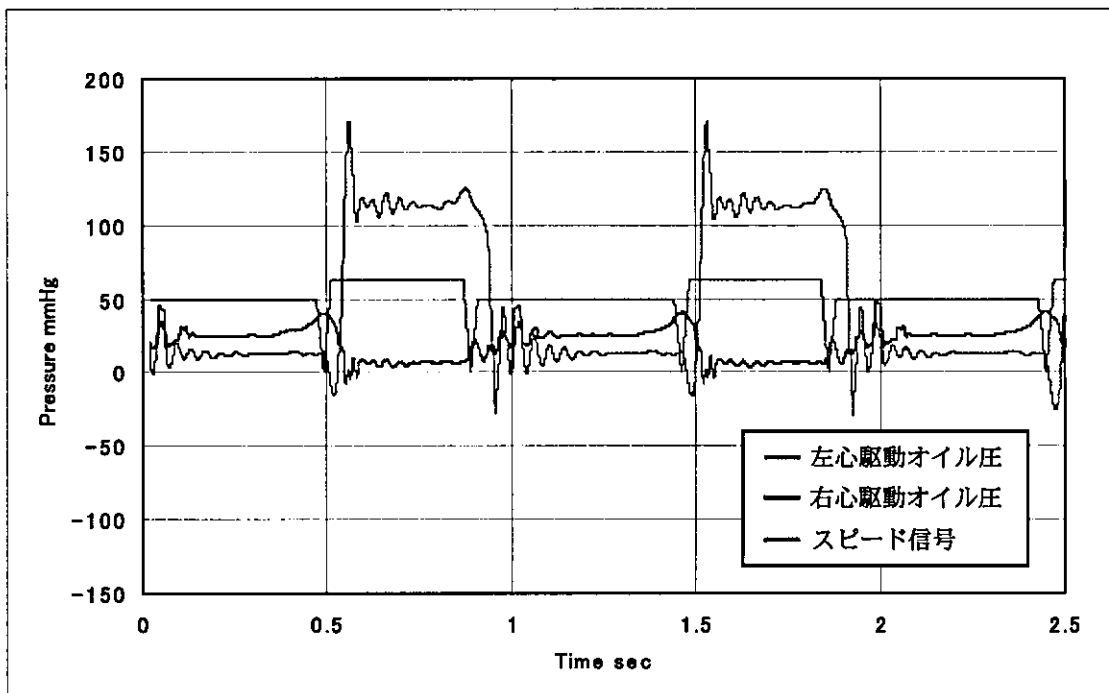
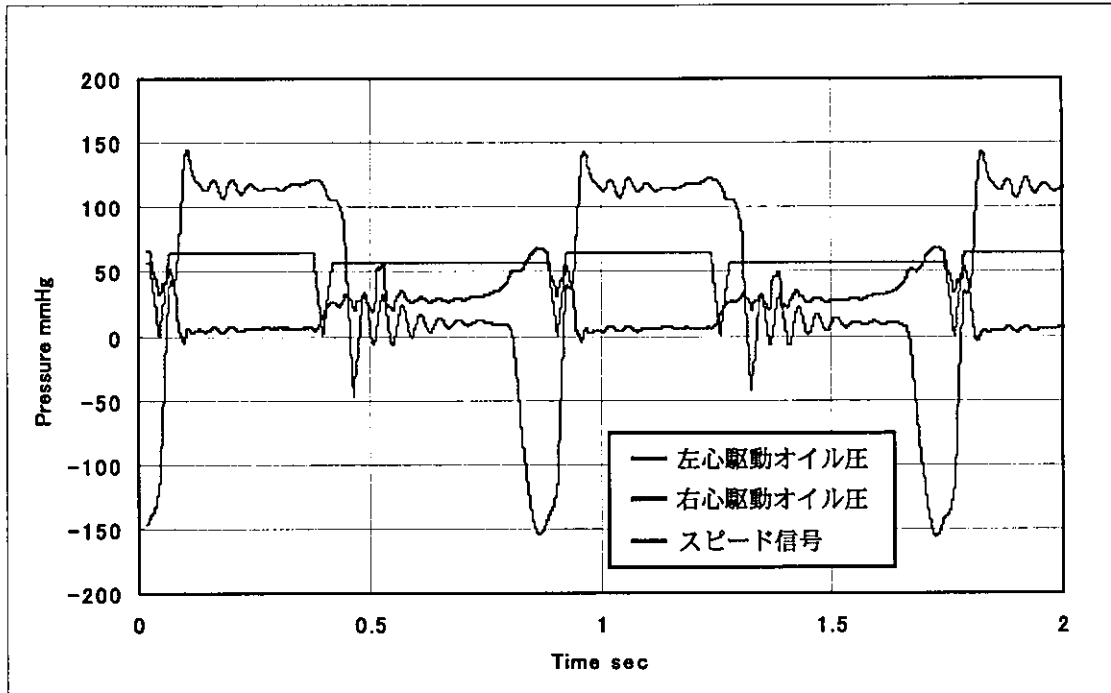


図4. 「条件1」で駆動を開始

駆動開始時



安定時

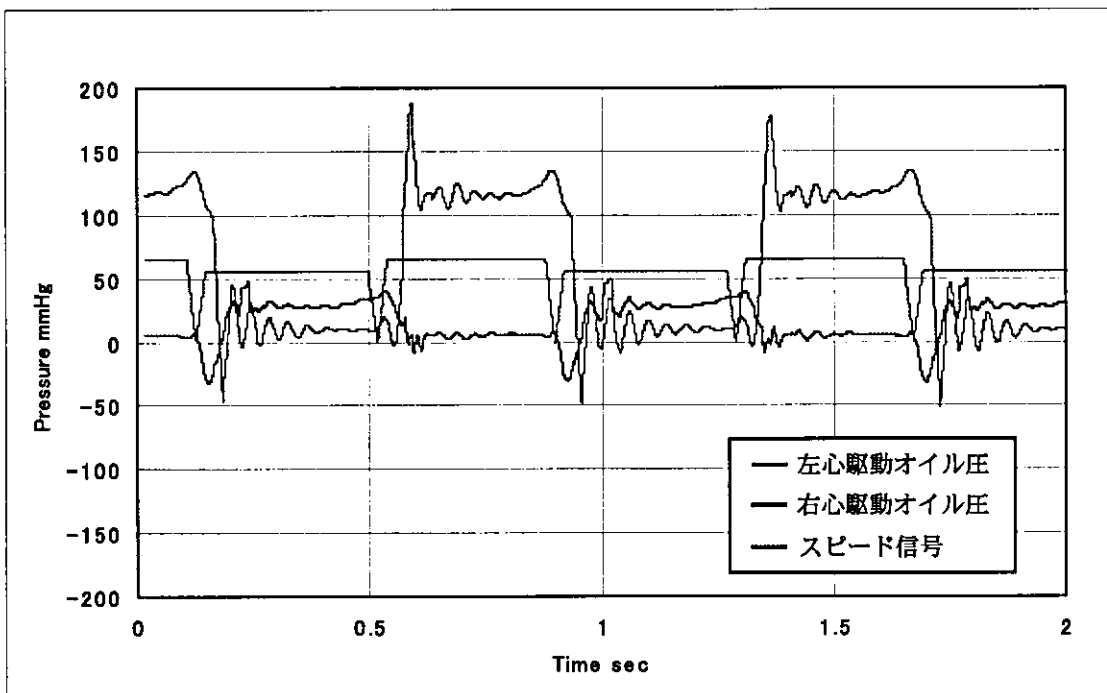
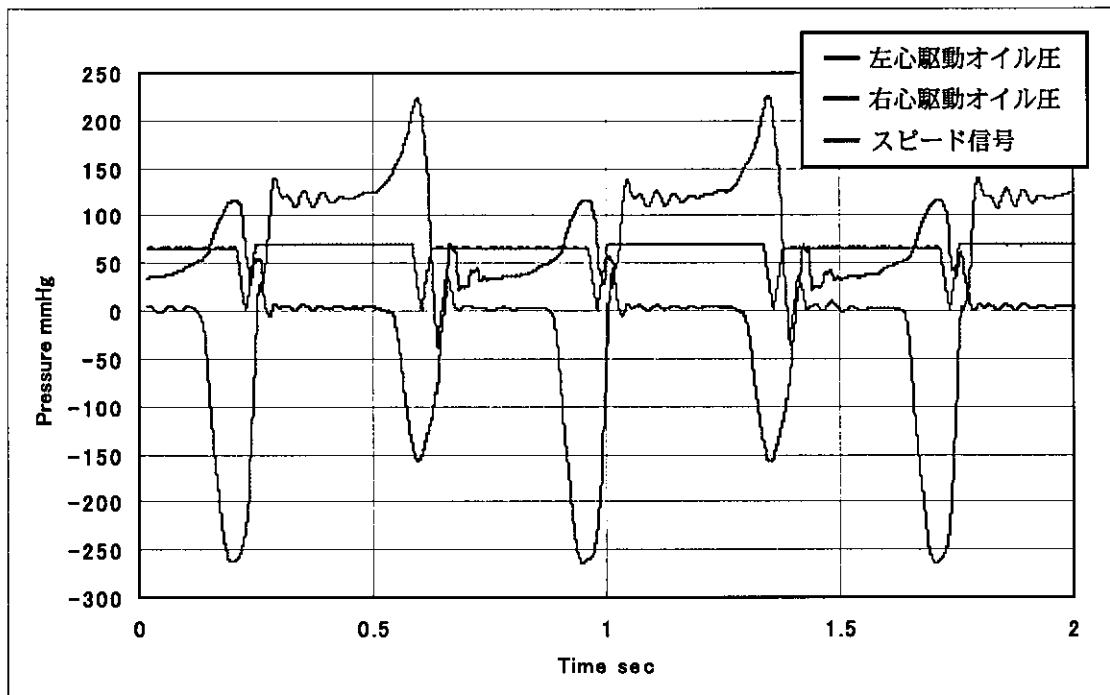


図 5. 「条件 2」で駆動を開始

駆動開始時



安定時

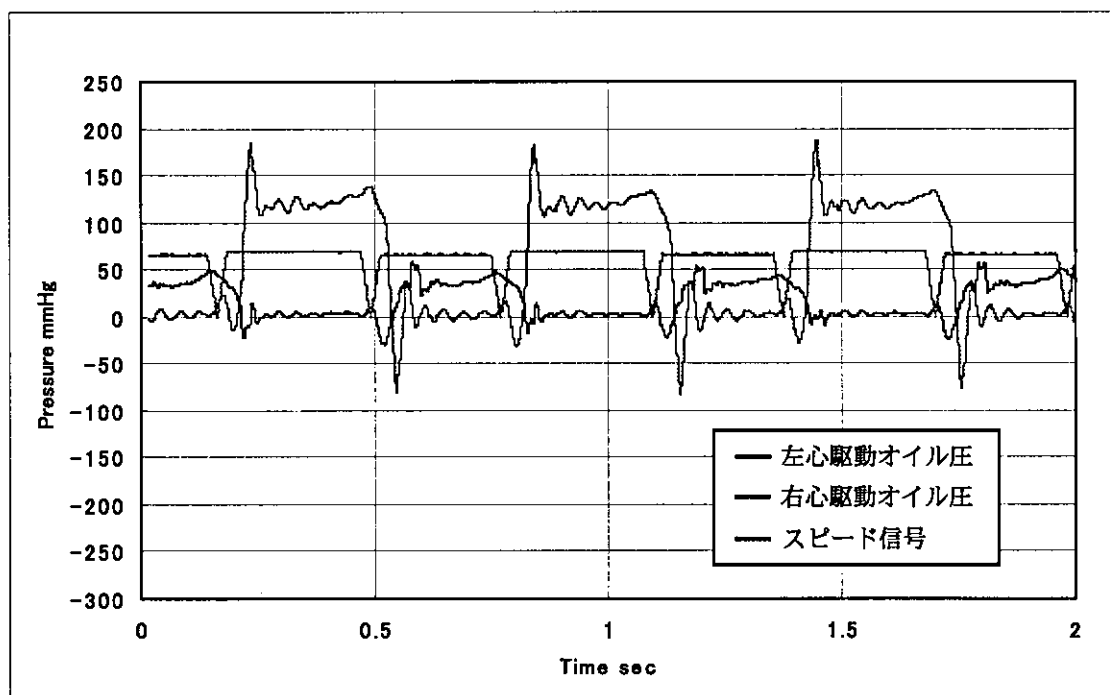
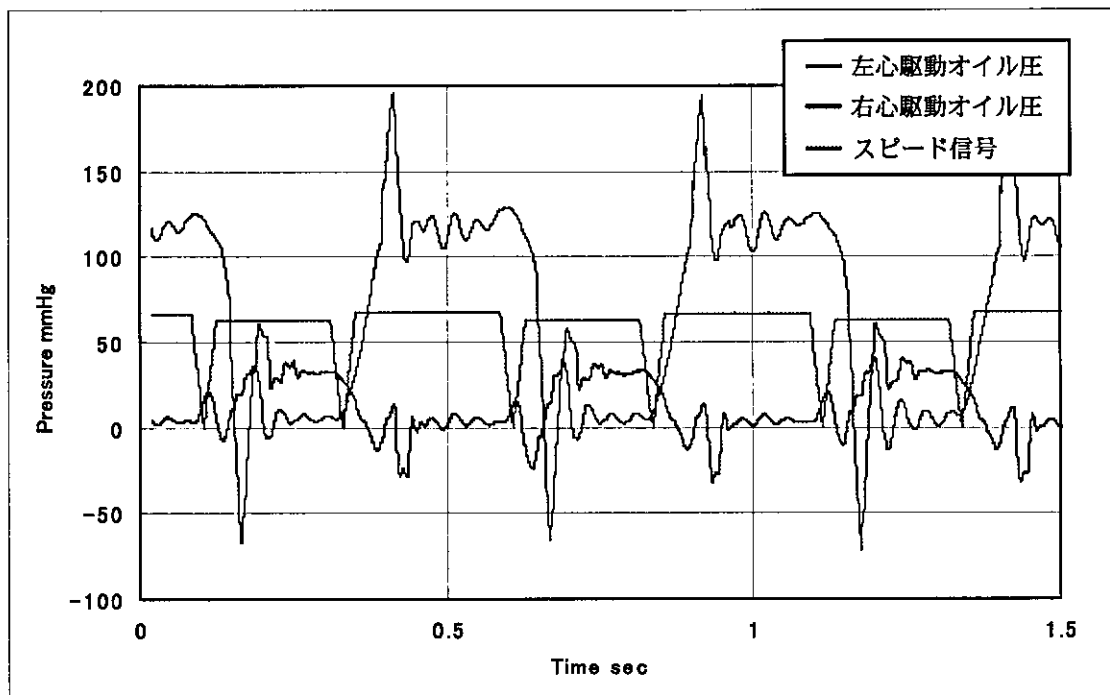


図 6. 「条件 3」で駆動を開始

駆動開始時



安定時

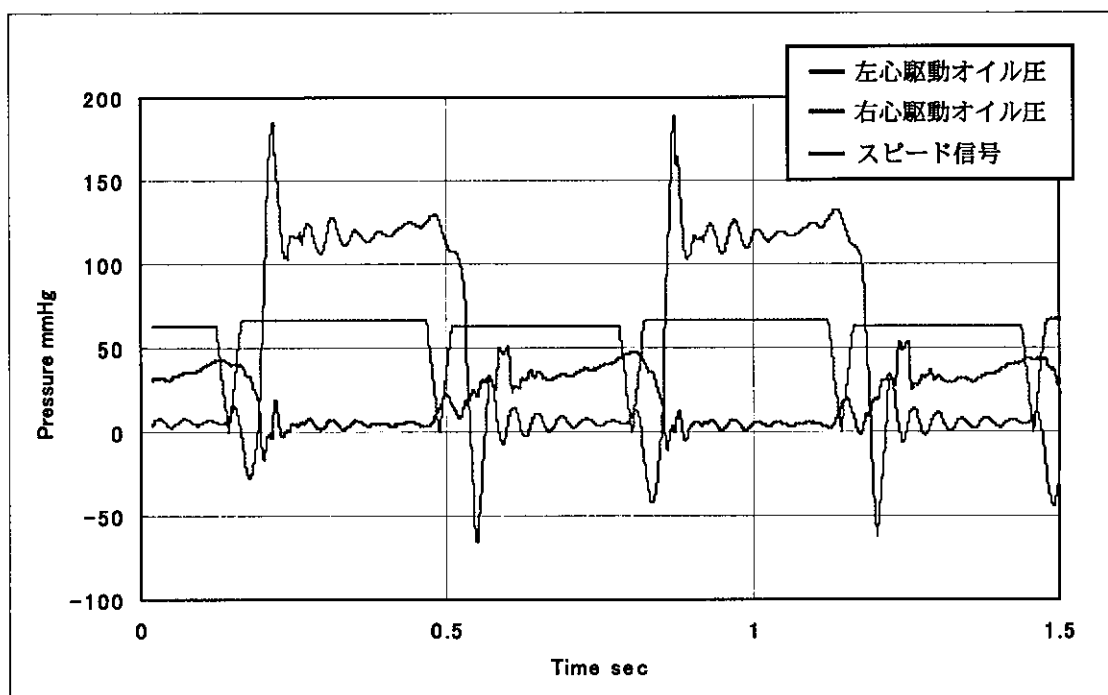


図 7. 「条件 4」で駆動を開始

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

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

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度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。

近年、血液ポンプおよび駆動部を体内に設置する形式の埋め込み型補助人工心臓の使用が増加している。しかしながら、このような形式の人工心臓においても、駆動ラインなど体内と体外を連続する部位が依然として存在し、同部は開発当初より外界から侵入する病原体の感染門戸として問題視され続けていた。現在、皮膚を貫通する部位ではダクロンベロアなどの布類を用い皮膚組織との親和性を維持するように努めているが、本手法を用いても同部の皮膚組織の長期維持がきわめて困難であることは周知の事実である。従って、本研究の目的は人工臓器使用のために安全で高い QOL を提供し得る被覆材として、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、また充填担持する活性物質の種類や量を最適化することで、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感染予防に有用な皮膚貫通部被覆デバイスを開発することである。現段階では、人工心臓の皮膚貫通パーツにはダクロンベロアなどの布類で被覆して、皮膚組織との親和性を維持されるように努めていることが多い。しかし、実際には創部の皮膚組織は治療の長期化に伴い菲薄化して感染防御機能を失うため、その維持は極めて困難である。また同部は、術後一時的に周囲組織との癒着を保つことは可能であるが、長期的には体外からの外力の負荷により“死腔”を生じ、細菌増殖に適した場を提供している。また、このような皮膚貫通機器を使用する際の局所感染を防止するために、現在抗生剤の投与や徹底した創部の消毒が行われているが、

いずれも十分な結果を得るに至っていない。

我々がかかると問題点に対し、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度な強度と柔軟性を持ち、皮膚貫通パーツと周囲組織を連結する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。本研究では、体内埋め込みパーツや皮膚貫通パーツを有する人工心臓システムへの応用を目的として我々が従来から開発を進めてきた新規被覆材を用い、これを最適化して各パーツの被覆を行って、感染門戸の完全抑制を計るといふ、過去に類をみないアプローチを試みる。

#### 研究 1. 新規被覆素材の組織浸潤性についての研究

本研究の目的は、埋め込み型人工臓器使用時の Pocket infection や Driveline infection などの感染合併症を予防するために、安全で組織親和性に優れた新規被覆材を開発し、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、高い坑感染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。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多孔体で、約 0.2~1.0 mm 径の三次元網状構造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可能で、耐久性に

も優れている。本研究では、この被覆素材の組織親和性を検討するために、円柱状に成形した様々な孔径（500, 300, 150 および 50  $\mu\text{m}$ ）の多孔体をシリコンチューブ内（内径 3 mm）に挿入した試験チューブを作製し、これを成ヤギ皮下組織に1ヶ月間留置し、チューブ両側から浸潤した肉芽組織の浸潤長および組織形態について観察を行った。結果、試験チューブ内の多孔体には生体組織が浸潤し、互いの分離は非常に困難であった。それぞれの肉芽組織浸潤長は約  $7.2 \pm 1.2$ ,  $6.6 \pm 0.6$ ,  $5.4 \pm 0.9$  および  $4.0 \pm 0.7$  mm (n=5)であり (Fig. 1), 特に孔径の大きいグループ (孔径 500 および 300  $\mu\text{m}$ ) では、組織学的に被覆材内には膠原線維を主体とする成熟した結合組織浸潤が良好であり、同部には新生した血管組織も頻繁に観察された (Fig. 2)。また感染、壊死などの所見は認められなかった。

Fig. 1

The test materials after animal experiment

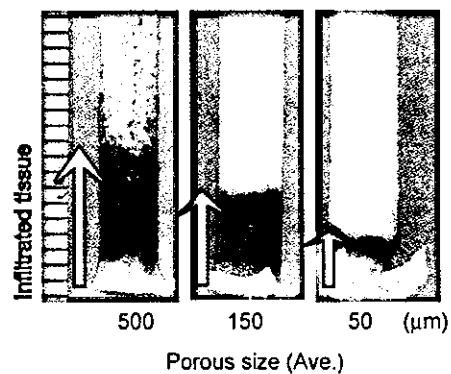
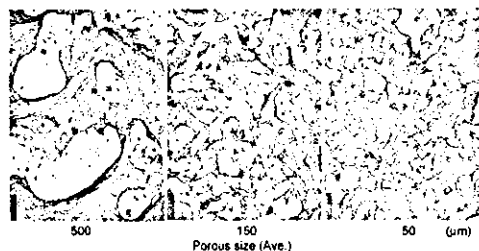


Fig. 2

Pathological findings (Azan stain)





上より、新規に開発された被覆材は、良好な組織浸潤性を有する素材であり、埋め込み型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。また、本研究については、平成16年に第50回米国内臓器学会および第12回国際ロータリー血液ポンプ学会で報告を行った。

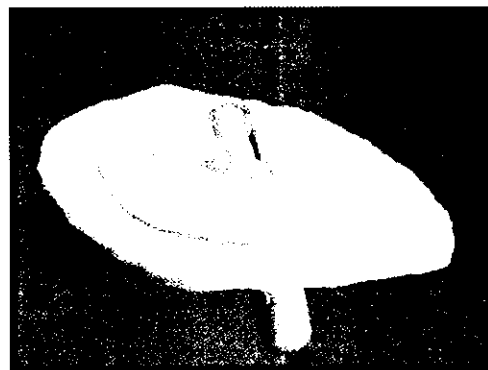
## 研究 2. 実験素材を用いて形成された被覆材による臨床的使用による研究

本研究の目的は、実験素材を実際の使用状態に合わせて形成し、人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイスを製作することである。

本研究における主要素技術となる新規被覆材は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンで作成され、特殊に加工された三次元網状構造と適切な強度を保持するものである。本品は従来使用されていた布類と比較し、約10倍の組織浸潤性を有し、また臨床現場での使用経験から蓄積された意見を十分に反映し、手術時の装着や術後管理を容易にするように形状を最適化させるものである。これらにより体内埋め込みパーツや皮膚貫通パーツと皮膚および周辺組織との強固な結合を促し、表皮がもつ感染防御機能の破綻を防ぎ、また感染体の直接の付着侵入を防ぐことによって細菌増殖巣の形成を抑制し、Driveline infection に由来する感染合併症の発生を大幅に低減せしめることが可能であると考えられる。また、本品の形状は皮膚との接着面積が多くまた創部が外界と直接接しないように検討され、皮膚貫通部が円盤状の孔径の異なる3種類の三次元網状構造体で構成されたものがある。本誌作品の特

徴は、最下層には、真皮組織との結合を主な目的とした組織浸潤性と組織親和性を重視した素材を使用し、また中間層には表皮との結合とダウングロースの抑制のために最適化された素材を、最表層には創部と皮膚を貫通するデバイスの隔離およびデバイスへの外力を分散させるために最適化された形状に設計されていることである (Fig. 3)。

Fig. 3



これら三層からなる皮膚貫通装置により、皮膚を貫通するデバイスと表皮との接着を長期に維持し、また感染を予防することが可能と考えられる。

本誌作品による動物実験は、成ヤギの背部皮膚に本品を装着し、約1年間の経過を観察した。実験中は、皮膚貫通装置装着2週間までは酸性水による消毒を毎日行い、以後1年まではほぼ無処置のまま放置した。その結果、我々が開発した皮膚貫通装置は装着後1年を経ても、皮膚と密接に接着し、周囲組織に炎症および感染などの所見を認めることは無かった。また、皮膚貫通装置は、人力をもって皮膚より牽引しても剥離することは無く、充分な接着性を保っていることが示された (Fig. 4)。

Fig. 4



本研究は、重症心不全患者の治療において、一時的および恒久的使用目的で必要不可欠な治療装置である人工心臓の安全性向上に寄与するもので、これまでの開発改良の過程の中で取り残されてきた部分を補うものである。このようなアプローチによって当該問題点の解決を試みている研究は、本研究以外に国内外を通じて全くみられない。開発目標の皮膚貫通部被覆デバイスには、人工心臓への適用に加えて、連続携行式腹膜灌流時や、留置型カテーテルなど、他の治療分野における皮膚貫通ラインや装置、長期から半永久的な留置を必要とするすべての体内埋め込み型装置、機器などに応用が可能であり、その応用性および波及効果は極めて高いと考えられた。また、本研究の成果により得られた新規皮膚貫通装置については、PCT 国際特許 (JP2005-003775) として出願中である。

#### 発表論文

MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Tissue-compatible Material for Coating an Implantable Artificial Heart Outer Surface. ASAIO journal 50 (2),

#### 学会発表

MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Tissue-compatible Material for Coating an Implantable Artificial Heart Outer Surface. ASAIO (50), 6. 17-19, 2004

MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Development of a Newly Covering Material for the Destination Therapy with Implantable VAD System. ISRBP (12), 10. 7-10, 2004

平成16年度分担研究報告書

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

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

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体内埋め込み型補助人工心臓（EHVAD）システムの開発を行なうことを目的とする。本研究では開発した EHVAD システムを3頭の仔牛（体重：61～67 [kg]）に埋め込んだ。どの動物においても解剖学的に特に問題なく埋め込みが可能であり、術後の経過も順調で、実験期間中の循環状態も良好に維持された。補助流量は推定で 4～5 [L/min] を維持でき、消費電力は 8～9 [W] 程度、皮下に埋め込まれたアクチュエータ部分の温度上昇も 40 [°C] 前後と許容範囲内で維持することが可能であった。送血管と血液ポンプのアウトレットポート金属コネクタ間の外れによる出血死、ダイアフラム破損で2例を失ったが、長期生存例として 20 日の生存記録を得ることができ、現在も実験を続行中である。以上から、開発した EHVAD システムは埋め込み型補助人工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体内埋め込み型補助人工心臓（EHVAD）システムの開発を行なうことを目的とする。本研究では開発した EHVAD システムの慢性動物実験による性能評価を行った。

B. 研究方法

B-1. システム構成

EHVAD システムはダイアフラム型血液ポンプと油圧アクチュエータ、コンプライアンスチャンバーが一つのパッケージに収められた体内ユニットと体外に設置される体外コントローラーから構成される。動物実験に使用したシステムの写真を図2に示す。

B-2. フィッティング

仔牛を用いた慢性動物実験にむけて EHVAD システムのフィッティング試験を行なった。体重 60 [kg]、体長 80 [cm]、胸深 43 [cm]、胸幅 24 [cm]

の仔牛をフィッティングに使用した。EHVAD システムの模型を使用して体内ユニットの埋め込み位置、送脱血管の引き回しについて検討を行なった。図2にフィッティングの様子を示す。体内ユニットはその湾曲形状にあわせて左胸部皮下に埋め込み、経皮リードは皮下を通して背中側から取り出すこととした。図3に示すように左第5肋骨床開胸して、左ケン部腹膜上に体内ユニット埋め込み用ポケット作成するとともに、胸部下行大動脈に送血管を吻合し心尖部にカフを逢着。左第7肋骨部分切除して同部より送脱血管を胸腔外へ導出することとした。送脱血管の内径は 14 [mm] とし、脱血管の長さは 50 [cm]、送血管の長さは先端の人工血管部分を含めて 35 [mm] とし術中に調節するものとした。

B-3. 慢性動物実験

EHVAD システムを3頭の仔牛（体重：61～67 [kg]）に埋め込み、慢性動物実験による評価を行った。慢性動物実験の様子を図4に示す。体内ユニットを埋め込んだ左体側面を図5に示す。体内ユニットはポート部分で血管テープにより胸骨に固定

した。

### C. 研究結果

慢性動物実験結果を表1に示す。どの動物においても解剖学的に特に問題なく埋め込みが可能であった。長期生存例として20日の生存記録を得ることができ、現在もなお実験継続中である。他の実験中止理由は送血管と血液ポンプのアウトレットポート金属コネクタ間の外れによる出血死、ダイヤフラム破損であった。いずれの動物においても術後の経過は順調であり、実験期間中の循環状態も良好に維持された。長期生存例における血行動態変化を図6に、温度変化と消費電力変化を図7に示す。

### D. 考察

開発したEHVADシステムの慢性動物実験による評価を行ったところ長期生存例として20日の生存記録が得られ現在も実験を継続中である。

1例目の実験において術後2日目に送血管と血液ポンプアウトレットポートの金属コネクタ部の間に外れが生じ出血死のため実験中止となった。金属コネクタの先端部は送血管にはめ込まれ外側から結束バンドにより固定されていたが、この部分の余裕が少なく抜けてしまったと考えられた。送脱血管は血液ポンプの金属コネクタ部分から数cmの部分で曲げられ胸壁を貫通するようになっている。体内ユニットは金属コネクタ部分で固定されており、送脱血管はこの胸壁貫通部分で固定されている。牛の胸部は体動によってかなり曲げられるためこの部分に大きな荷重がかかったために外れてしまったと思われる。その後、金属コネクタが送脱血管に挿入される長さを十分に長くとり、返しをつけることにより脱落防止対策とした。対策後はこの部分の外れは確認されおらず有効に機能していると考えられた。

2例目の実験では13日目にダイヤフラムが破損し実験中止となった。これは1例目の慢性動物実験において使用した体内ユニットを再使用したために起こったと考えられる。1例目の動物実

験において送血管が脱落した後も後負荷の小さい状態にもかかわらず高い駆動圧で駆動していたためにダイヤフラムに無理な荷重がかかったことが一因と考えられる。

3例目においては新規に製作した血液ポンプを使用しており、20日を経過した後も問題は生じていない。また血液ポンプは電気油圧駆動方式完全埋め込み型全人工心臓システムで開発した技術を使用して製作されており、慢性動物実験において3ヶ月の耐久性を確認している。

長期生存例において血行動態は良好に維持することが可能であった。大動脈圧は留置カテーテルのトラブルにより14日目以降においては計測ができなかった。補助流量については体内に留置した電磁流量計により計測した。体内に設置した電磁流量計はプローブを送血管の人工血管部分に取り付けているが、フィッティングも影響するため正確な流量を計測することは困難であるが、完全充満完全駆出時の血液ポンプの一回拍出量が70[mL]であり、術後安定期は拍動数75[bpm]で駆動していたことも考慮すると、補助流量は推定で4~5[L/min]は維持できていたと考えられる。

また消費電力は8~9[W]程度であり、皮下に埋め込まれたアクチュエータ部分の温度上昇も40[°C]前後と許容範囲内で維持することが可能であった。

### E. 結論

電気油圧駆動方式補助人工心臓(EHVAD)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。慢性動物実験において20日間の生存記録を実現することができ、現在も実験継続中である。以上から、開発したEHVADシステムは埋め込み型補助人工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