

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. Taenaka, 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. 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.
4. 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.
5. 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.
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: 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.
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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.

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,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。

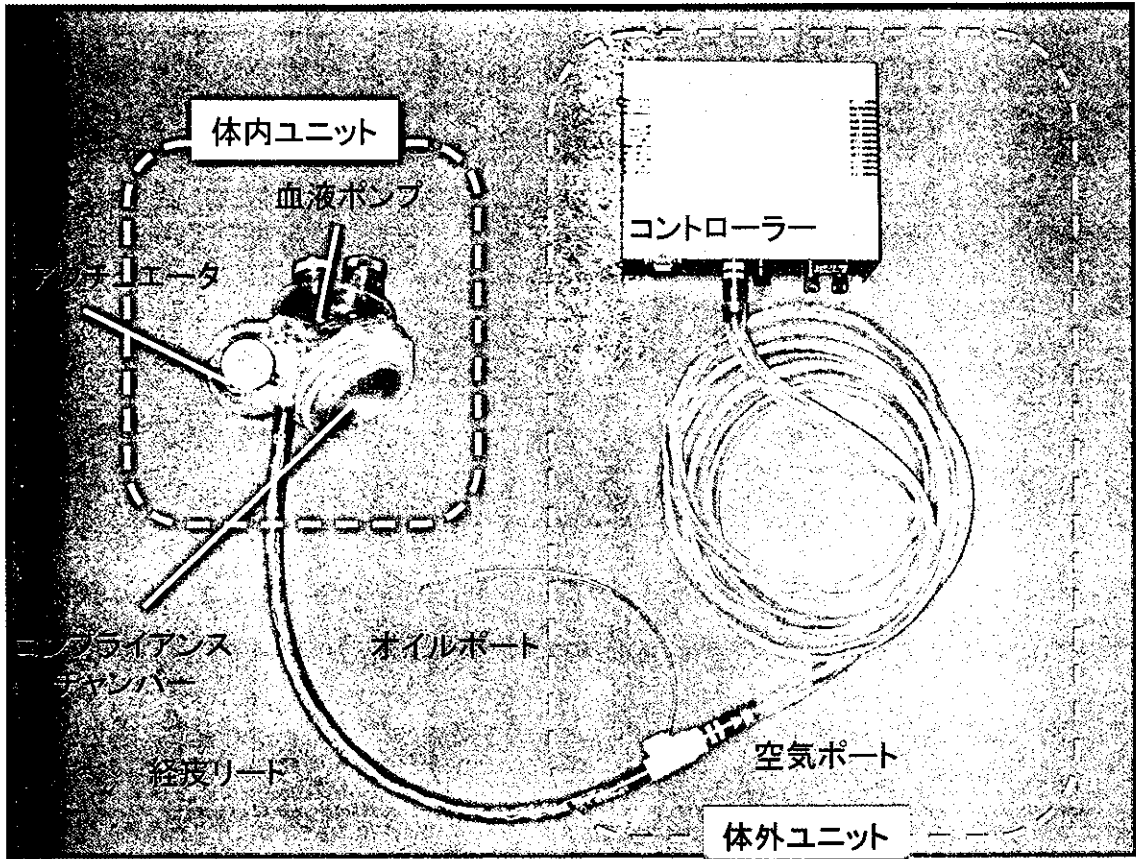


図1 EHVADシステム



図2 EHVADシステムフィッティング試験



図3 EHVADシステムフィッティング試験

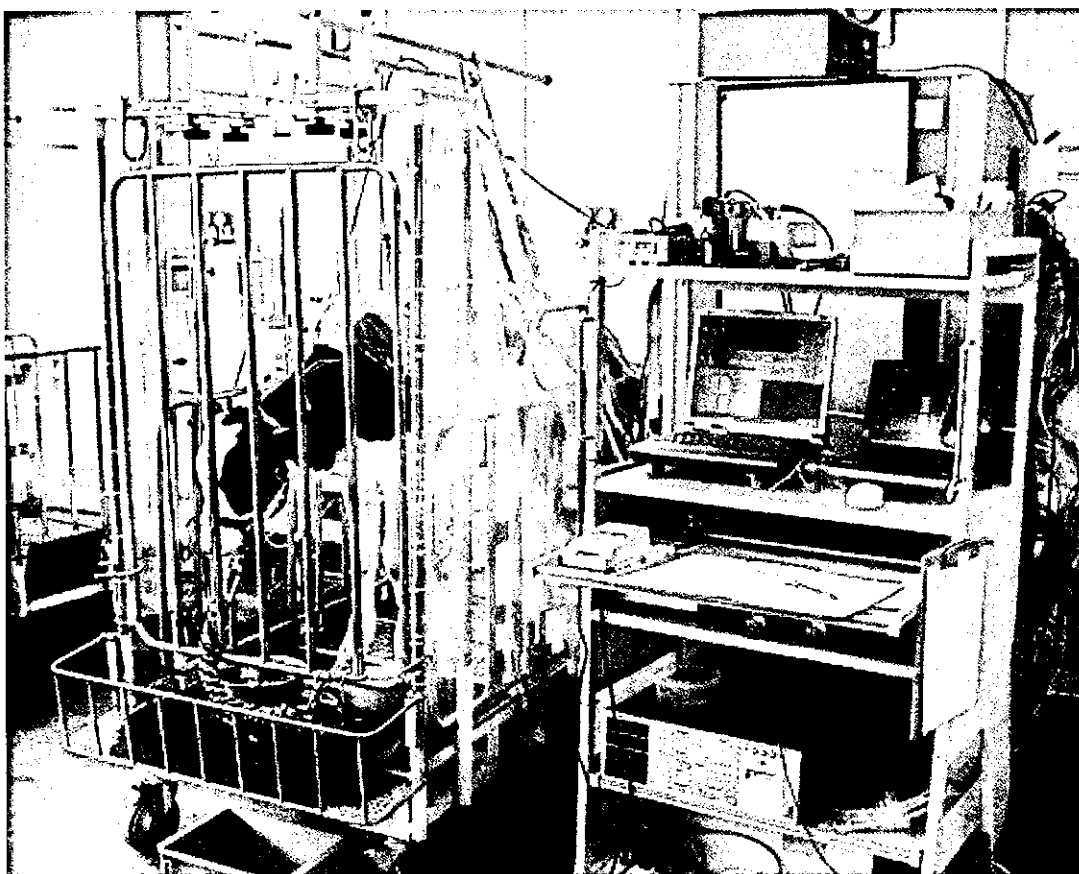


図4 慢性動物実験風景



図5 システム埋め込み面

表1 慢性動物実験結果

番号	実験年月	体重 (kg)	生存期間 (days)	補助流量 (L/min)	実験中止理由
1	2004/11	66	2	4 - 5	送血管と金属コネクタ部の外れによる出血死
2	2004/12	67	13	4 - 5	ダイヤフラム破損(血液ポンプ駆動ユニット再使用)
3	2005/03	61	>20	4 - 5	実験継続中

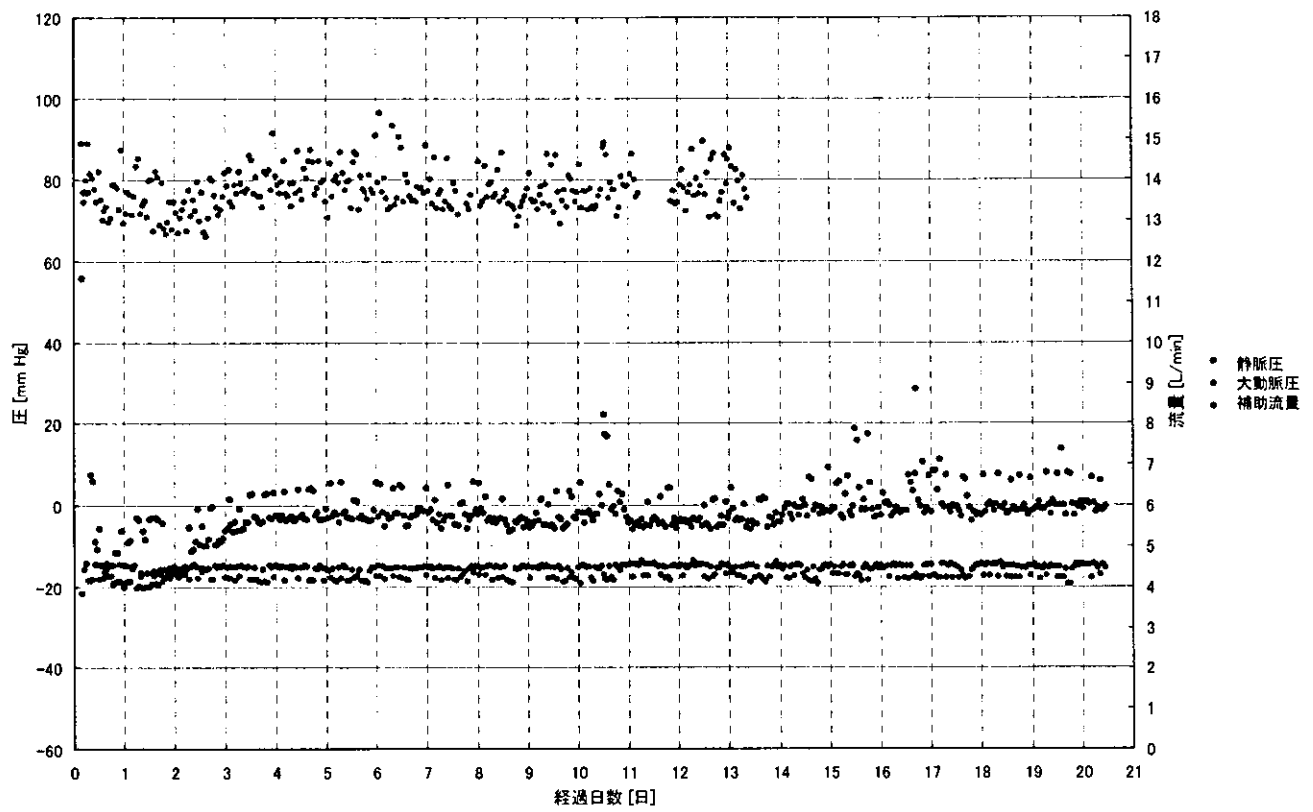


図6 血行動態変化

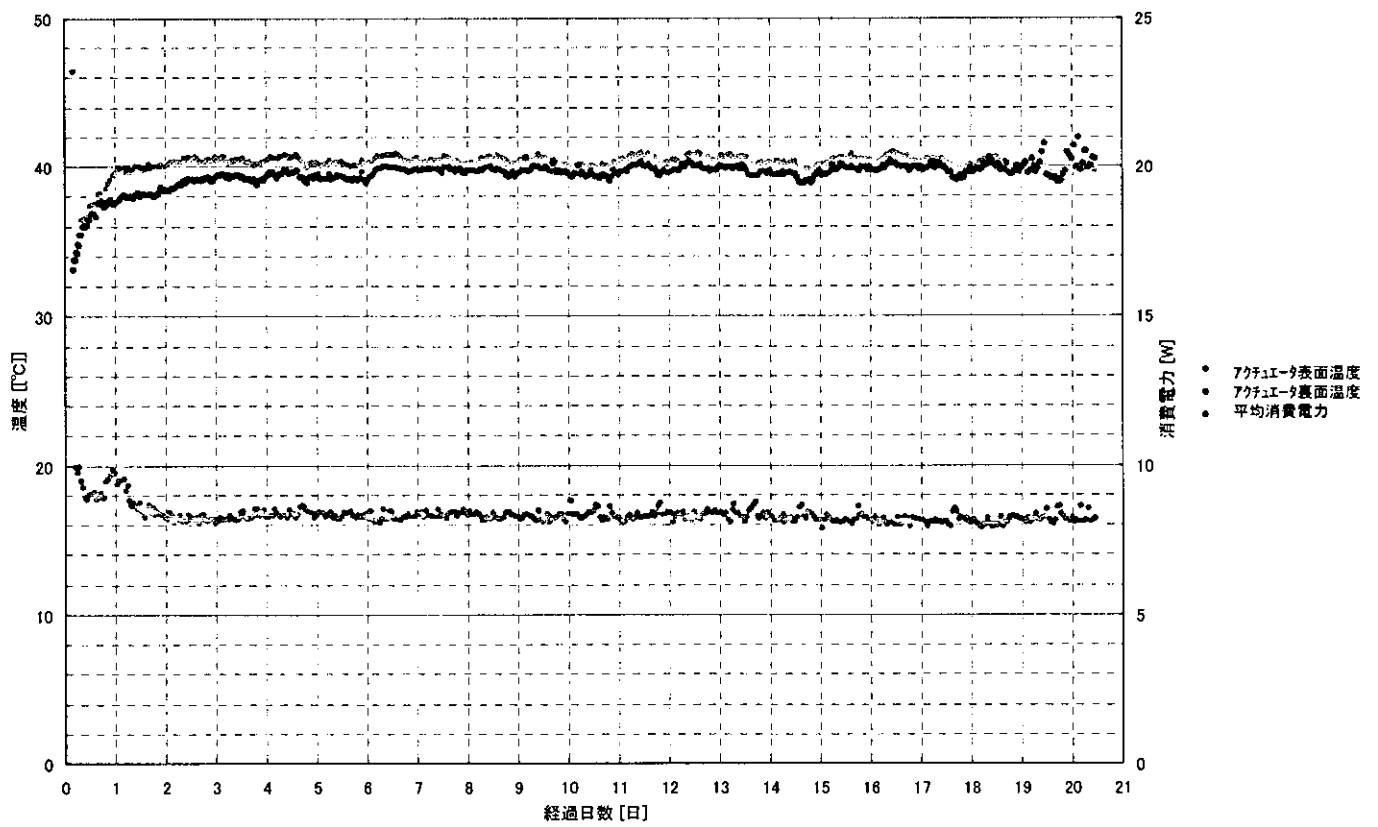


図7 温度変化と消費電力変化

厚生科学研究費補助金(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

Harmonization by Doing - 医療機器の国際統合化と改正 GCP -

分担研究者: 佐瀬一洋(国立循環器病センター 心臓内科医長 臨床試験開発室長)

【研究要旨】基礎研究の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17年4月、医療機器に関する薬事法改正がよいよ施行され、GLP、GMP、GCP、そしてGVPも整備される。世界的には、臨床試験の登録制など、医学研究に対する不信感を払拭するための努力が進みつつある中で、医療機器の臨床試験について、欧州中心のISO/TC194と日米中心のICHの間で国際統合化の動き(GHTF)が進みつつある。わが国では臨床試験の質・スピード・コストで欧米はおろかアジア諸国にも遅れをとっているのが現状である。最終年度は、Harmonization by Doingと題し、具体的な品目の開発を念頭に、産学官共同で国際共同治験の計画・実施・評価した。

【A. 背景】

平成17年4月から、医療機器についても改正薬事法が施行され、製造(GMP)、非臨床試験(GLP)、臨床試験(GCP)、そして市販後(GVPとGPSP)についての法令が整備される。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。医薬品の治験ではICHによる国際統合化で海外の研究者との人的交流やノウハウの交換が進んでおり、医療機器にも活用したい。

【B. 目的】

医療機器の臨床試験に関する国際統合化の動きを把握するとともに、日米共同で産学官が連携して医療機器の国際共同治験の計画・実施・評価することにより、治験の質・スピード・コストを改善し、科学性・倫理性・信頼性を向上させる。

【C. 方法】

(1)国際統合化タスクフォース(GHTF)を中心に、医療機器の臨床試験に関連する国際的な規制要件を比較検討する。(2)平成17年度から施行される改正薬事法や省令GCPなど我が国における医療機器の新しい規制要件を検討する。(3)Harmonization by Doing(HBD)と題して、日米共同で具体的な治験を計画、実施、評価するために産学官の連携を図る。

【D. 結果】

(1)「治験」とは、薬事法により定義されている言葉で、新しい医薬品・医療機器の承認のために厚生労働大臣に治験届を提出したうえでヒトを対象に実施される臨床試験のことである。薬事法では他にも「市販後臨床試験」および「市販後調査」という言葉を定義しているが、厚生科学研究費等の公的資金を基に実施される臨床試験や、公益法人(財団法人等)、医療法人、NPO法人等から資金提供を受けて実施される臨床試験は必ずしも薬事法が適用されないことから、

「臨床研究」、「臨床試験」、「臨床治験」等の種々の呼称が用いられ、混乱が生じている(本稿では、医学研究の中で疫学研究や後ろ向き調査、前向きレジストリを「広義の臨床研究」として、試験実施計画書を作成して介入を伴う前向き試験を「臨床試験」と称する)。一方、英語でも「Clinical Research」「Clinical Trial」「Clinical Investigation」「IND Trial (Clinical Trial for Investigational New Device)」等、各種用語の定義はまちまちであり、欧州中心のISO、日米中心で医薬品と共通部分の多いICHの間でも用語を統一することの重要性が議論されている。

国際統合化タスクフォース(Global Harmonization Task Force, GHTF)は、1992年に日、米、欧およびカナダ、オーストラリアで開始された、医療機器に関する各種規制を検討するための会議である。ステアリング・コミティーを中心に5つの分科会(Study Group)があり、主としてSG1は各国の規制を、SG2は有害事象報告や市販後不具合報告を、SG3は品質管理・品質保証活動を、SG4はモニタリングや監査を、そしてSG5はISOやICHを含めた臨床評価(Clinical Evaluation)関連用語の比較検討を担当している。

分担研究者は、2005年1月にオーストラリアで開催されたSG5に委員として参加し、統合化の動きを収集するとともに、厚生労働省、国立循環器病センターの先進医工学センター、および日本医療機器関係団体協議会とも連携して、医療機器の国際共同治験で我が国のみが乗り遅れるようなことが無いように要望した。SG5は、2005年度に英国および米国で開催予定である。

(2)平成14年7月に成立した改正薬事法では、エイズ/ヤコブ病/肝炎等の薬害問題を教訓として、国際的な整合性や科学技術の進展を考慮して、バイオ・ゲノムの世紀への対応、製造承認から販売承認への転換、医師主導型治験制度の導入、および医

療機器規制の見直しを主要な柱としている。その中で、医療機器については、リスクに応じたクラス分類の見直し(世界標準との整合性確保)、低リスク医療機器に係る第三者認証制度の導入、医療機器 GMP、GLP、GCPの制定が、平成17年4月から施行された。医療機器規制の国際比較という観点からは、第三者認証による CE マーキング取得を中心とした欧州とはやや異なるものの、治験届提出(IDE)を経て承認(PMA)という米国 FDA との整合性は高まった。

2004年度に設立された医薬品医療機器総合機構(PMDA)による審査体制の強化に期待が集まっている。特に、審査官の増員や、治験届け提出前の事前面談、治験相談、申請前相談など、早い段階での相談業務を充実させることにより、諸外国で承認されてから日本で治験届けが提出されるという現状を打破し、臨床のニーズにあった技術のシーズがタイムリーに評価できる制度を確立すべきであろう。

(3)医療機器は、メス、ピンセットから人工心臓まで幅広い領域をカバーする用語であり、クラス分類はあるものの、埋め込まれたり、特殊な技術を要したりするなど品目毎に対応が必要な要件も多いため、一律な規制や性急な国際統合化が難しい領域も存在する。一方、医薬品では代謝・排泄などにより個人差や民族差の影響を受けやすい部分が医療機器では大きな懸念が生じにくいと考えられている向きもあり、医療環境や病態の違いに配慮した上で、具体的な品目を選んで国際共同開発、可能であれば国際共同治験を実施したいというニーズは非常に強い。

分担研究者らは、国立循環器病センターで経験した医薬品の国際共同同時治験(治験責任医師・心臓内科野々木宏部長)を契機に米国 Duke 大学医学部のスタッフと共同研究を開始し、前年度は東京で臨床試験の倫理指針に関するシンポジウムや、第68回日本循環器学会で厚生労働省や米国 FDA を交えたファイアサイドセミナーを開催した。

その反響は大きく、2004年度には日本動脈硬化学会、日本心血管カテーテル治療学会、日本人工臓器学会、中国地区心血管インターベンション研究会等の学術集会において産学官が集まる国内シンポジウムが企画されるとともに、FDA や Duke 大学と共同で CCT2004 Town Hall (神戸)、MHLW Think Tank(東京)、FDA Think Tank (Washington DC)など、国際会議を開催し、Harmonization by Doing と題してまずは実行可能な数品目を例にして、国際共同治験を計画・実施・申請するために、早い段階から日米規制当局と各企業、医療従事者が公開の場で意見交換を開始している。

【E. 考察】 医薬品の国際統合化(ICH)では、世界第二位の市場規模を背景に日米欧の三極としてある程度日本の位置づけが明確であった。しかしながら、

医療機器では、多国籍企業が薬剤溶出型ステントや埋め込みがた除細動器について、欧米やアジア諸国での治験が終了し販売承認を取得してから日本での臨床開発を開始する事例が大半である。もちろん、COX2 阻害薬の副作用問題やネガティブ・データの隠蔽と臨床試験登録制度など、試験の科学性・倫理性・信頼性担保も忘れてはいけない。

【F. 結語】 GHTF で医療機器規制の国際統合化が進んでいる。我が国も改正薬事法や総合機構で医療機器審査体制が整備されつつある。HBD は、日米で医療機器国際共同治験を計画・実施・評価する産学官の活動として注目されている。

【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、土井香、嘉田晃子. 臨床試験の登録. 臨床評価. 2005: (in press)
- 2) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症(総説). 呼吸と循環 (in press)
- 3) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT). Cardiac Practice. 2005;16: (in press)
- 4) 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. 44;364-372:2004
- 5) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏. 循環器救急とモバイルテレメディシン. 月刊新医療. 2004年11月号. p82-84.
- 6) 佐瀬一洋. Common Disease の遺伝子診断. JIM.14; 118-123: 2004
- 7) 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.
- 8) 佐瀬一洋. 循環器系の薬の not to do. レジデントノート. 6;1249-1255: 2004.

【学会・シンポジウム】

- 1) Sase K. Post-marketing Evaluation - From a viewpoint of international academics - Global Perspectives of Harmonization of Pre- and Post-Market Device Evaluation. Workshop With the FDA: Regulatory Think-Tank Sessions. Cardiovascular Revascularization Therapies 2005. (Hilton Washington, DC & Towers, USA). March 28, 2005
- 2) Sase K. Harmonization by Doing. - A Systems Approach to Conducting Responsible Research - ラウンドテーブル・ディスカッション. 「本邦における抗血栓薬の開発を巡って」第69回日本循環器学会学術集会. (パシフィコ横浜、神奈川県)平成17年3月19日. (Circulation Journal. 2005;69 suppl 1; 79)
- 3) Hara H, Sase K, Kozuma K, Nakamura M, Miyazaki S. First Japanese Human Experience of Sirolimus Eluting Stent. 8-month Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow up. 69th Annual Meeting, Japanese Circulation Society (Yokohama). March 20, 2005.
- 4) 佐瀬一洋. 「医療機器治験の国際ハーモナイゼーション」タ

ウンホール・ミーティング。第14回倉敷PCIライブデモンストレーションコース。中国地区心血管インターベンション研究会。(ホテルグランヴィア岡山。)平成17年2月24日。

5) Sase K. Research Infrastructure in Japan.- View from Japan - Japan-U.S. Harmonization by Doing (HBD) Think Tank 2005. (Tokyo). January 28, 2005.

6) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile telemedicine for cardiovascular emergency. -Impact of Standard Technologies - American Telemedicine Association 9th Annual Meeting (Tampa, FL), May 3, 2004.

7) 佐瀬一洋. メード・イン・ジャパン:医療機器を世界へ。「国立循環器病センターにおける治験の実務経験からみた提言」. 第42回人工臓器学会シンポジウム人工臓器の臨床試験(治験)をどうするか。(京王プラザ・東京)平成16年10月7日

8) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント新時代を迎えて。医師の立場からみた医療機器治験の国際化。第4回日本心血管カテーテル治療学会学術総会タウンホールミーティング。より良い医療を提供するためには。(国立京都国際会館)平成16年9月23日。

9) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験。臨床薬理学会。(静岡コンベンションセンター)平成16年9月18日

10) 河野雄平、万波俊文、小嶋俊一、恵谷秀紀、斎藤大治、土橋卓也、品川達夫、桑島巖、今井潤、瀧下修一、佐瀬一洋、佐藤俊哉、終山幸志郎、友池仁暢。HOSP 研究グループ。家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験(HOSP 研究): Pilot studyの中間結果とMain studyの概要。第27回日本高血圧学会総会(栃木県宇都宮市)。2004年10月7日

11) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験。第16回心血管代謝研究会。主催:山之内製薬株式会社(ホテルグランヴィア大阪20F 鳳凰の間、大阪)平成16年8月27日

12) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント時代における冠動脈インターベンションの将来。日本における医療機器開発に必要なインフラストラクチャー。第36回日本動脈硬化学会学術総会シンポジウム8。(博多)平成16年7月24日

13) 佐瀬一洋. ミニレクチャー:トランスレーショナルリサーチを考える。医師主導型の治験を考える。第4回 心血管再生・アポトーシスフォーラム。主催:ファイザー株式会社(東京ビッグサイト会議棟6F607+608、東京)平成16年7月3日

14) 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 Mobile Telemedicine の構築について。臨床救急医学会(神奈川県横浜市)。2004年5月15日。

【教育講演】

1) Sase K. Role of the Clinical Research Coordinator (CRC) in Human Clinical Investigation. CRC Symposium, Duke Clinical Research Institute (Tokyo, Japan). January 29, 2005.

2) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日

3) 佐瀬一洋. 治験実施経験談-医師にとってのインセンティブ-。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日

4) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構三重中央医療センター)平成17年2月26日

5) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構道北病院、旭川)平成17年2月19日

6) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構千葉医療センター、千葉)平成17年2月5日

7) 佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子、米本直裕。長く生きたい、長く生きたい-臨床試験って何だ?-。平成16年度看護学会特別講演。国立循環器病センター。(国立循環器病センター、大阪)。平成17年2月4日。

8) 佐瀬一洋. 実施医療機関で期待されるCRCの役割。(シンポジウム:医師主導の治験におけるCRCの役割-医師主導の治験を始めてわかってきたこと-)。第9回臨床試験コーディネーター実務者研修会。主催:(財)先端医療振興財団。(TRI臨床研究情報センター)平成17年1月23日

9) 佐瀬一洋. メイド・イン・ジャパン:世界に通用する臨床試験-国際共同試験から学ぶ科学性・倫理性・信頼性-。第2回東京医科歯科大学治験セミナー(東京医科歯科大学)平成16年12月8日

10) 佐瀬一洋. シンポジウム「治験実施医療機関への要望と期待」コメンテーター:医療機関の立場から 第9回医薬品開発基礎研究会学術集会(昭和大学上條講堂、東京)平成16年12月3日

11) 佐瀬一洋. 医師主導型の治験とCRCの役割。平成16年度治験研修会「医療機器の治験」主催:(独)国立病院機構総合本部(国立病院機構研修センター、東京)平成16年10月28日

12) 佐瀬一洋. 循環器領域の医師主導型の治験とCRCの役割。ランチョンセミナー3。第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2004 in 宇部。主催(社)日本病院薬剤師会/日本臨床薬理学会/(社)日本看護協会/(財)日本薬剤師研修センター/日本製薬工業協会/(社)日本臨床衛生検査技師会/世話人代表神谷晃。(国際ホテル宇部、山口県宇部市)平成16年10月10日

13) 佐瀬一洋. 医療機関内でのエンタープライズ推進策(治験担当医師の立場)~医師による臨床評価を中心とした被験者スクリーニング~。第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2004 in 宇部。シンポジウムA:エンタープライズの推進。(渡辺翁記念会館大ホール、山口県宇部市)平成16年10月9日

14) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症と医師主導型治験。平成16年9月24日(金)第4回日本心血管カテーテル治療学会学術集会ランチョンセミナー

15) 佐瀬一洋. CRC養成研修2004。「医療機器の治験」。主催:(独)医薬品医療機器総合機構実施:(財)日本薬剤師研修センター(北里大学薬学部1号館5階大講義室、東京)平成16年9月7日

16) 佐瀬一洋. 医薬品医療機器総合機構への期待。研究者・医療機関の立場から。神戸大学治験管理センターISO9001認証取得記念シンポジウム。平成16年7月15日

17) 佐瀬一洋. 医師主導の治験とCRCの役割。文部科学省国公立私立大学治験コーディネーター養成研修(東京)。2004年6月11日。

18) 佐瀬一洋. 医学講座。我が国における大規模臨床試験の動向。ラジオNIKKEI。平成16年5月26日20:40放送。

【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

電気油圧駆動方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

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補助人工心臓（EHVAD）システムの開発を行なった。本システムは電気油圧駆動方式完全埋め込み型全人工心臓（EHTAH）システムの研究によって開発された小型油圧アクチュエータとダイアフラム型血液ポンプ技術を使用して構築された。体内ユニットの容積は660[mL]、重量は1160[g]であり、一番大きい部分での外形は130×165×65[mm]となった。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、最大拍出量は8.8[L/min]、最大効率14.7[%]であり、消費電力は拍出量5～6[L/min]で10[W]前後であった。また血液ポンプの平均一回駆出量は70[mL]であった。開発したEHVADシステムは臨床で実際に使用されている補助人工心臓であるNovacorシステムとほぼ同じ大きさであり、実際に使用が想定される拍出流量性能も十分にカバーし、埋め込み型補助人工心臓システムとして十分な性能を有し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。本研究では動物実験に使用できるデバイスの開発および模擬循環回路による性能評価を行なった。

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。体内ユニットと体外コントローラーは経皮的にリード線により接続される。システムの人体への埋め込み模式図を図1に、構築した実際のシステムの写真を図2に示す。体内ユニット（図3）はダイアフラムにより仕切られた血液室

と油室から成る血液ポンプと、同様にダイアフラムにより仕切られた空気室と油室から成るコンプライアンスチャンバーを備えている。コンプライアンスチャンバー内の空気は経皮リードを介して体外と通じており、体外コントローラーと接続されるコネクタ部分に設けられた空気ポートからフィルタを介して出入りする。また駆動媒体にはシリコンオイル用いており、オイル量の調整はコネクタ部分に設けられたオイルポートを通じて行なうことができる構造となっている。本システムは電気油圧駆動方式完全埋め込み型全人工心臓（EHTAH）システムの研究によって開発された小型油圧アクチュエータとダイアフラム型血液ポンプ技術を使用して構築された。体内ユニットの容積は660[mL]、重量は1160[g]であり、一番大きい部分での外形は130×165×65[mm]となっている。

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。流体には水道水を用いている。試験条件として前負荷 10 [mm Hg]、後負荷 100 [mm Hg] とし、インレットカニューレの内径は 14 [mm]、長さは 200 [mm]、アウトレットカニューレの内径は 16 [mm]、長さは 200 [mm] とした。またコンプライアンスチャンバーの空気を外界とつなぐベントチューブの内径は 10 [mm]、長さは 500 [mm] とした。血液ポンプの駆動は、左収縮比率 40% として血液ポンプが完全充満・完全駆出駆動となるようにインペラの左右回転数を調節した。以上の条件で拍動数を変化させたときの、拍出流量特性、効率について計測を行なった。

C. 研究結果

計測した EHVAD システム拍出流量特性を図 5 に、効率特性を図 6 に、消費電力特性を図 7 に示す。構築した EHVAD システムの最大拍出量は拍動数 130 [bpm] で 8.8 [L/min] であり、各測定点の平均一回拍出量は 70 [mL] であった。最大効率は拍動数 40 [bpm] で 14.2 [%] を示した。消費電力は拍動数 40 [bpm] で 4 [W] であり、駆動数の増加とともに増え 140 [bpm] では 25.1 [W] となった。実際に使用される拍出流量の範囲を 5~6 [L/min] とすると消費電力は 10 [W] 前後になると考えられる。

D. 考察

電気油圧駆動方式完全埋め込み型全人工心臓 (EHTAH) システムの研究によって開発された小型油圧アクチュエータとダイヤフラム型血液ポンプ技術を使用して電気油圧駆動方式補助人工心臓 (EHVAD) システムを構築した。構築した EHVAD システムの容積は 660 [mL]、重量は 1160 [g]、外形は 130×165×65 [mm] であった。また最大拍出量は 8.8 [L/min]、最大効率は 14.7 [%] であり、消費電力は拍出量 5~6 [L/min] で 10 [W] 前後であった。血液ポンプの平均一回駆出量は 70 [mL] であった。臨床で実際に使用されている補助人工心臓である Novacor システムの重量は 1 [kg]、外形は 165×132×61 [mm]、実際的な最大一回拍出量は後負

荷 90~100 [mm Hg] で 62 [mL] である。開発した EHVAD システムは Novacor システムとほぼ同じ大きさであり、実際に使用が想定される拍出流量性能も十分にカバーしており、埋め込み型補助人工心臓システムとして十分な性能を有していると考えられる。また本システムは縦長の Novacor システムと比較して横長の形状をしており体格の小さな邦人の腹壁下に埋め込むには有利な形状をしていると考えられた。

E. 結論

電気油圧駆動方式補助人工心臓 (EHVAD) システムを構築した。模擬循環回路を用いてシステムの性能評価を行なった結果、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. 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. 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.
4. 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.

5. 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.
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: 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.
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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
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, 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 卷特別号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。

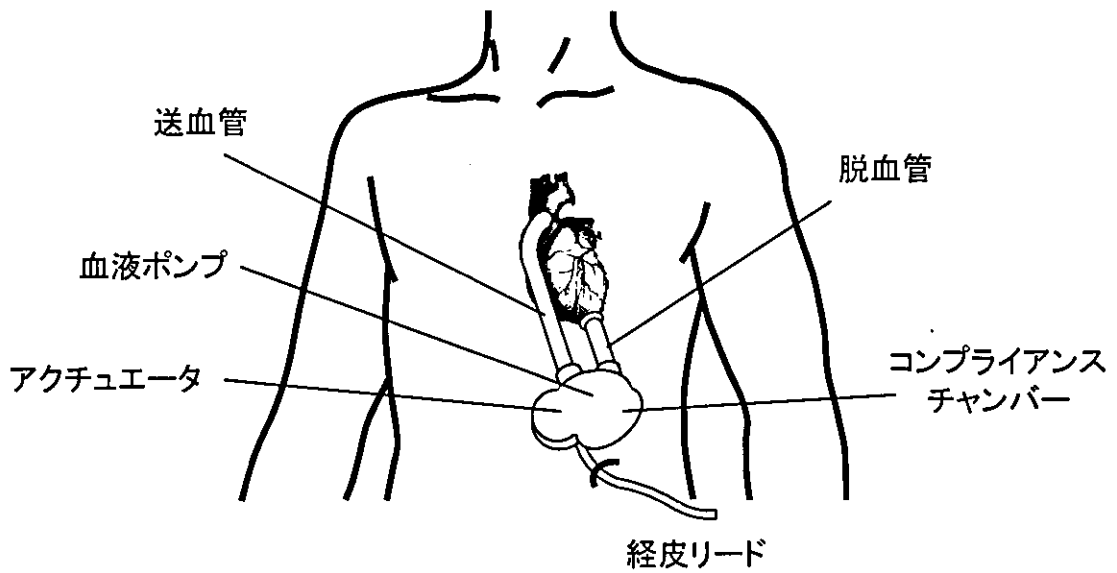


図1 EHVADシステム模式図

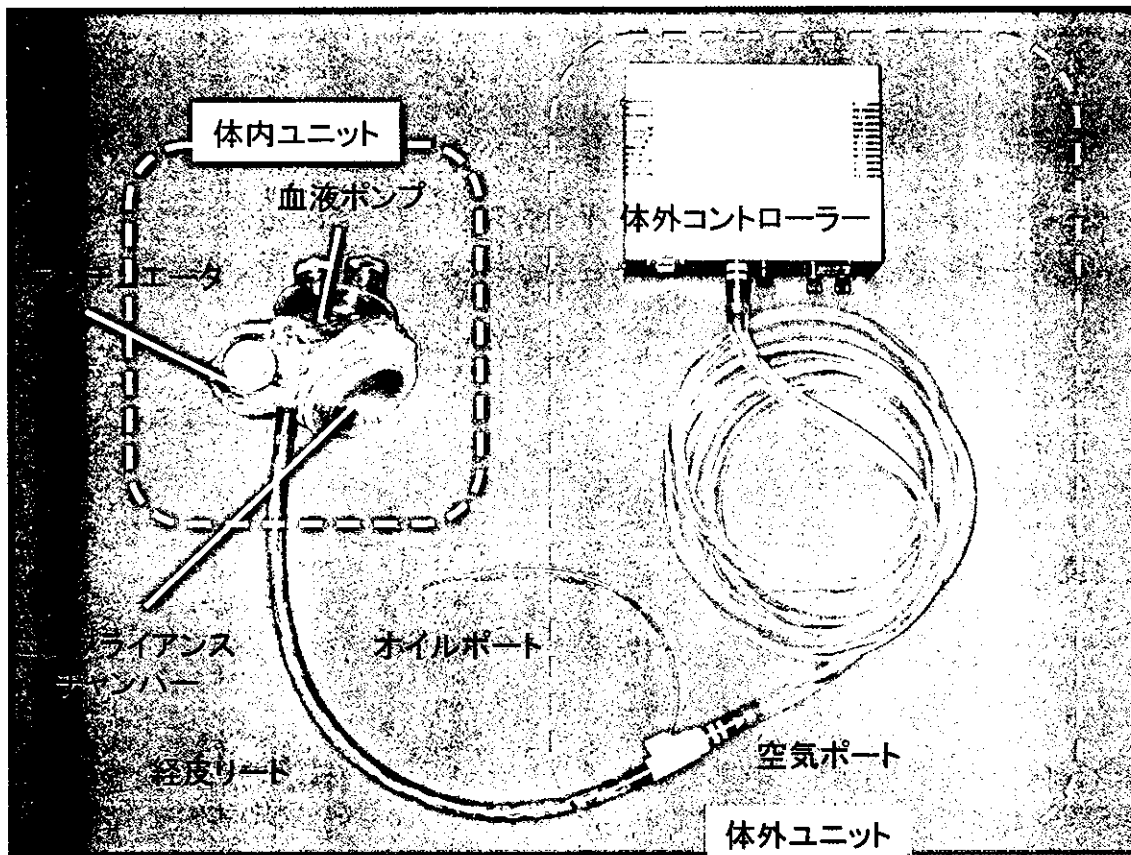
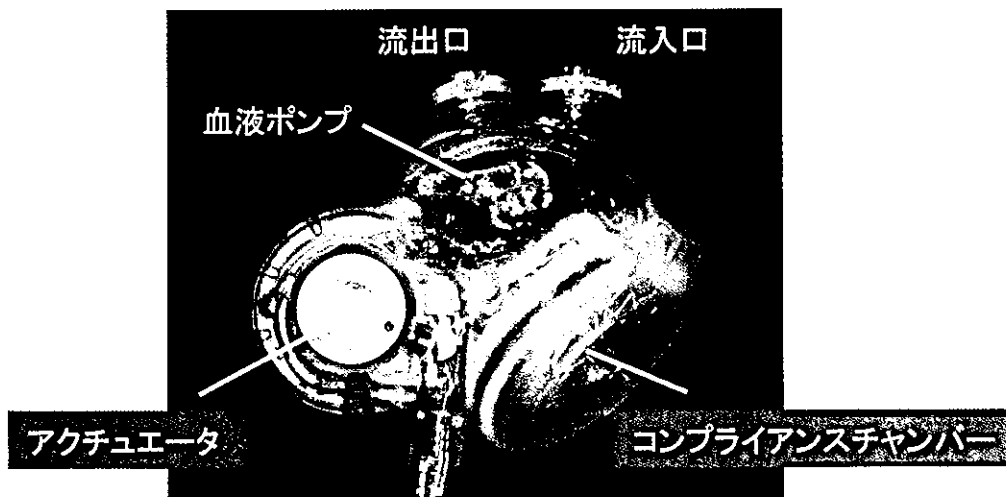


図2 EHVADシステム



外形: 130 mm × 165 mm × 65 mm
 容積: 660 mL
 重量: 1160 g

図3 体内ユニット

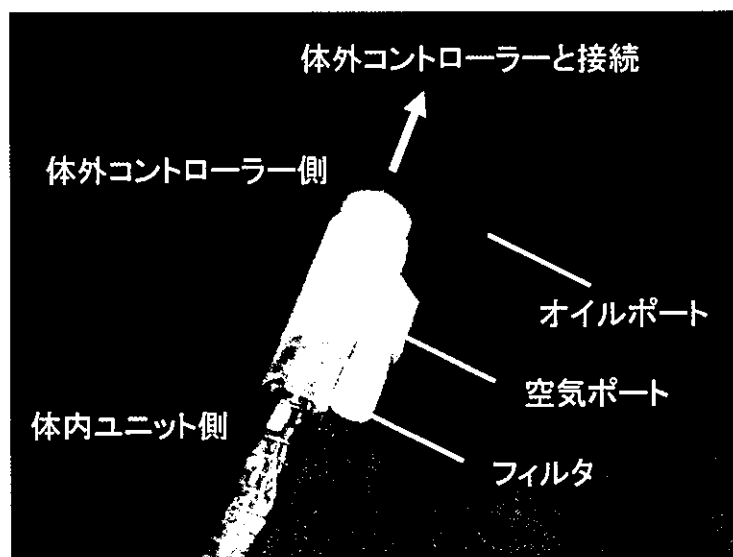


図4 空気ポート

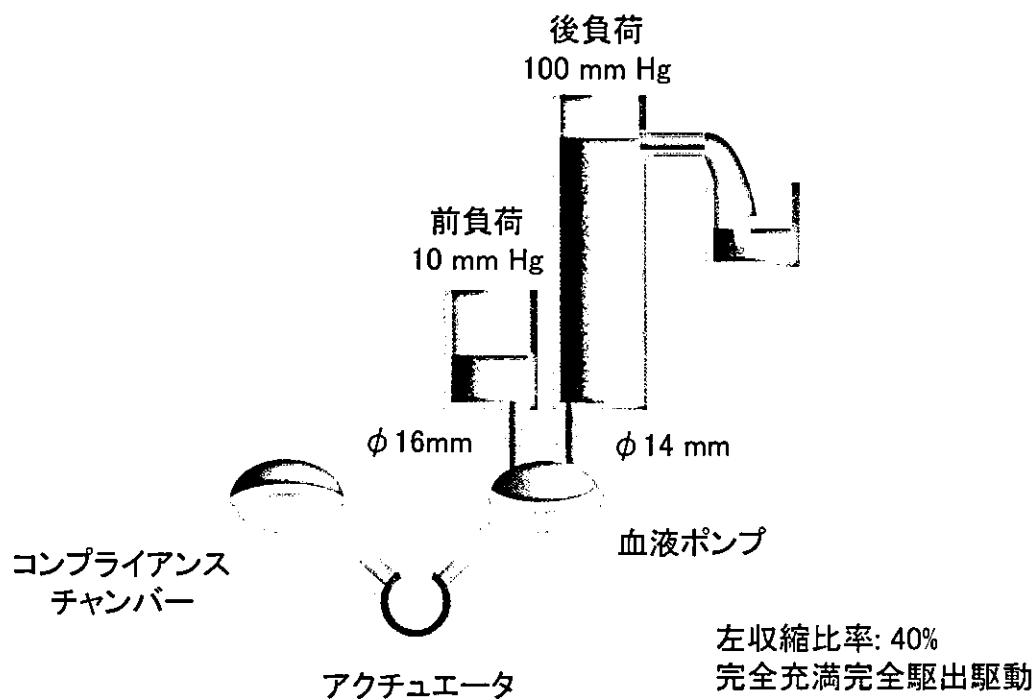


図4 システム性能試験

表1 試験条件

前負荷		10 mmHg	
後負荷		100 mmHg	
カニューレ	アウトレット	内径	14 mm
		長さ	200 mm
	インレット	内径	16 mm
		長さ	200 mm
ベントチューブ		外径	13 mm
		内径	10 mm
		長さ	500 mm
Systole		40%固定	

拍出流量 [L/min]

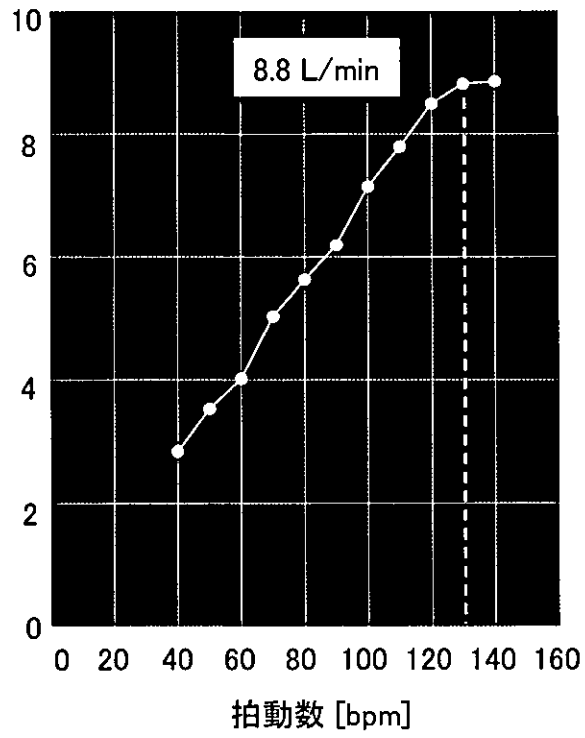


図5 拍出量特性

効率 [%]

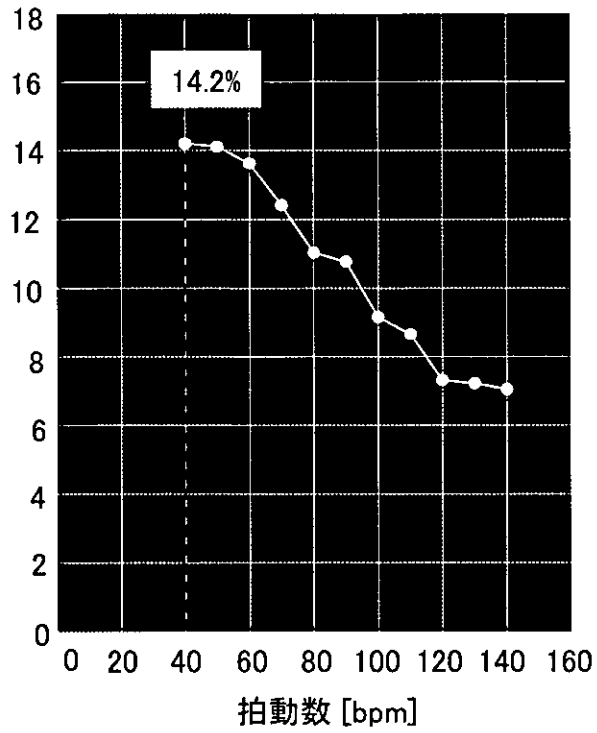


図6 効率特性

消費電力 [W]

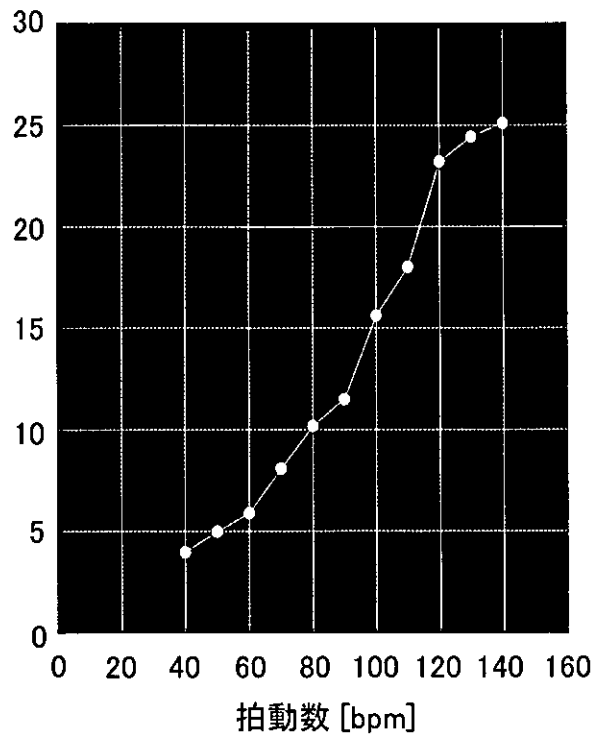


図7 システム性能

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
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
HS Lee, Tsukiya T, Homma A, 他7名	Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart.	ASAIO Journal	50	205-210	2004
HS Lee, Tsukiya T, Homma A, 他4名	A study on the mechanism for cavitation in the mechanical heart valves with an electrohydraulic total artificial heart	JSME International Journal	47(4)	1043-1048	2004
Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, 他11 名	Development of the integrated heart lung assist device for next-generation extracorporeal membrane oxygenation.	Proceedings of the 2003 Summer Bioengineering Conference		489-490	2004
Tatsumi E, Nishinaka T, Taenaka Y, 他18名	Over two months heparinless venoarterial bypass in goat with a newly developed cardiopulmonary support system treated with a novel antithrombogenic material.	Proceedings of the 2003 Summer Bioengineering Conference		671-672	2004
Mizuno T, Tatsumi E, Nishinaka T, 他10名	Observation of alveolar fibrosis in the goat following up-to-five-months venoarterial bypass an extracorporeal membrane oxygenation.	J Artif Organs	7	107-109	2004

角田幸秀、本間章彦、 他9名	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	03-38	251	2004
福長一義、本間章彦、 巽 英介、妙中義之、 他2名	電磁式補助人工心臓の開発現況	第31回人工心臓 と補助循環懇話 会		66	2004
片桐伸将、舟久保昭夫、 巽 英介、他7名	数値流体解析を応用した人工肺内 血中ガス濃度分布に関する検討	第16回バイオエ ンジニアリング 講演会講演論文 集	03-38	237	2004
上村匡敬、本間章彦、 築谷朋典、他9名	超音波センサによる補助人工心臓 の駆動状態の認識	第16回バイオエ ンジニアリング 講演会講演論文 集	03-38	253	2004
李 桓成、築谷朋典、 本間章彦、他5名	電気油圧型人工心臓を用いた機械 弁でのキャビテーションに関する 研究	第16回バイオエ ンジニアリング 講演会講演論文 集	03-38	257	2004
山本隆彦、巽 英介、 妙中義之、他4名	人工心臓駆動用体外結合型経皮ト ランスの結合異常検出に関する検 討	第31回人工心臓 と補助循環懇話 会		72	2004
武輪能明、妙中義之、 巽 英介、他15名	補助循環症例に対する Bridge to recovery を目指した遺伝子治療お よび再生療法併用に関する実験的 検討	第31回人工心臓 と補助循環懇話 会		39	2004
巽 英介	日本発の体内埋込式人工心臓の実 用化に向けて一開発の目標の設定 はどうするか	第31回人工心臓 と補助循環懇話 会		43	2004
大西裕幸、西中知博、 巽 英介、他10名	長期連続流左心バイパスが血管系 に及ぼす影響についての組織学的 検討	第31回人工心臓 と補助循環懇話 会		33	2004
今井浩二、小野大介、小 堀賢司、他6名	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
雨宮真一郎、小堀賢司、 小野大介、他6名	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	2004
妙中義之	全置換型人工心臓	現代医療	36(1)	143-148	2004