

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14年度～16年度 総合研究報告書

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成17（2005）年4月

目 次

I. 総合研究報告

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. 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

妙中 義之

3. 空気駆動型補助人工心臓の自動運転モードおよび人工心臓の耐久性に関する研究

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解剖学的適合性とノイズに関する研究

八木原 俊克

5. 電気駆動方式補助人工心臓の開発に関する研究

本間 章彦

6. 電気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

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. 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

8. 医療機器におけるトランスレーショナル・リサーチ

- 品質、被験者保護、そして国際統合化 -

佐瀬 一洋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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化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あり、動物実験で抗凝血療法無しで 3 ヶ月以上の慢性実験に成功し、実験後の血液ポンプに血栓形成を認めなかった。後者は体内完全埋め込み型人工心臓システムの技術を基に開発したもので、世界最軽量で最も音の静かな装置を実現することができた。この駆動装置は、国立循環器病センターや山口大学、東京女子医大などの倫理委員会で、人工心臓装着患者の空路を含めた輸送に人道的見地から緊急的に使用され、山口-大阪間、東京-米国デンバー間の患者輸送を成功させた。前者は平成 17 年 1 月 6 日に、後者は平成 17 年 3 月 14 日に厚生労働省から医療機器として製造承認を得ることができ、トランスレーショナルリサーチの一つの成果として製品化および先進医療による患者の救命と社会復帰に大きく貢献できることとなる。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。

現在国内でも心不全患者に使用されている Novacor 社製や Thoratec 社製の電気駆動型人工心臓に比較して、体内に全ての構成部品を埋め込み、かつ左右の心室機能を完全に置換するという技術的に格段に困難な課題であった置換型の体内完全埋め込み型人工心臓システムに関しては、米国 NIH の技術目標をほぼ達成することができ、唯一製品化されている米国の Abiomed 社のものに匹敵するものとなったと考える。しかしながら、当初の目的であった臨床応用に関しては実現することができなかった。一つの原因として本研究を推進するにあたっての共同研究パートナーとしてのアイシン精機社が、医療機器開発からの撤退を研究最

終年度になって決定したことが挙げられる。今後はこの技術をベンチャー会社などに移転し、継続的に製品化の可能性を探る予定である。派生技術の患者治療への早期応用に関しては、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実現させ、医療機器としての製造承認を取得した。また、後者に関しては患者治療への人道的使用を行うことができた。

置換型の体内完全埋め込み型人工心臓システムは、国内初、海外も含めて 3 例目の完全埋め込み動物実験を成功させた。派生技術に基づいた治療用高リスク医療機器の製品化の成功は厚生労働省の掲げる「医療機器産業ビジョン」の具現化と考える。

3) 今後の展望について

3 年間では実現できなかった置換型の体内完全埋め込み型人工心臓システムなども含めて、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の実現を今後も図っていく予定である。

4. 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。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 56 件

原著論文による発表 28 件

それ以外（レビュー等）の発表 33 件

そのうち主なもの

論文発表

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

年 9 月 5 日 (公開日 : 平成 16 年 4 月 2
日)

3) 人工ポンプ駆動装置 (出願予定)

学会発表

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 日本エム・イー学会大会
(43) 金沢市 5. 19-21, 2004

2) 海外

口頭発表 13 件

原著論文による発表 16 件

それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

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.
urrent status of the National
Cardiovascular Center totally
implantable artificial heart system.
SICE Annual Conference 2004 in Sapporo
Proceeding August4-6:436-441, 2004

学会発表

Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E,
Takewa Y, Shirakawa Y, Kamimura T,
Naitoh H, Oshikawa M, Mizuno T,
Shioya K, Lee HS, Tsukiya T, Kakuta Y,
Katagiri N, Takano H, Kitamura S,
Shiba K, Koshiji K, Wakui H,
Tsuchimoto K, Fukuda H, Tsukahara K.
In vivo testing of the National
Cardiovascular Center electrohydraulic
totally implantable artificial heart.
ASAIO (50) Washington DC 6. 17-19,
2004

7. 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及びその制御方法。

出願日 : 平成 14 年 5 月 27 日 (公開日 :
平成 15 年 12 月 2 日)

2) 生体埋込部材被覆材。出願日 : 平成 14

総合分担研究報告書

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 システムを研究期間の直近 2 年間で合計 30 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。目標とする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

最終年度には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、誤嚥性閉塞性肺炎、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牲となった。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. 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. Takewa, 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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。

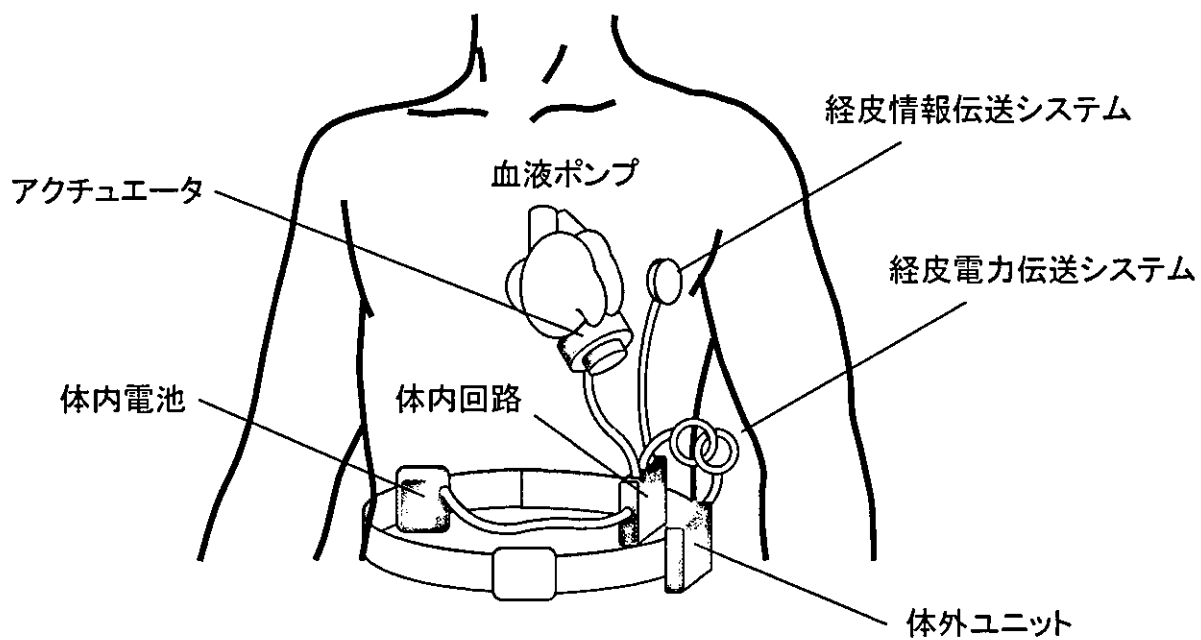


図1 EHTAHシステム模式図

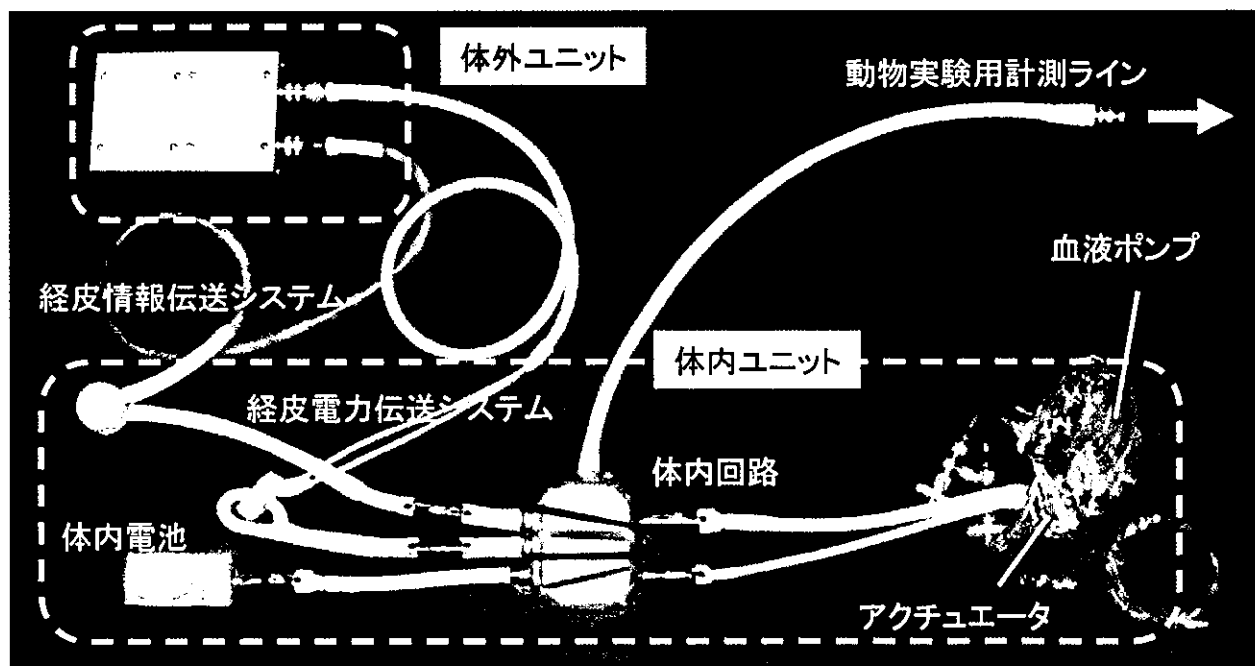
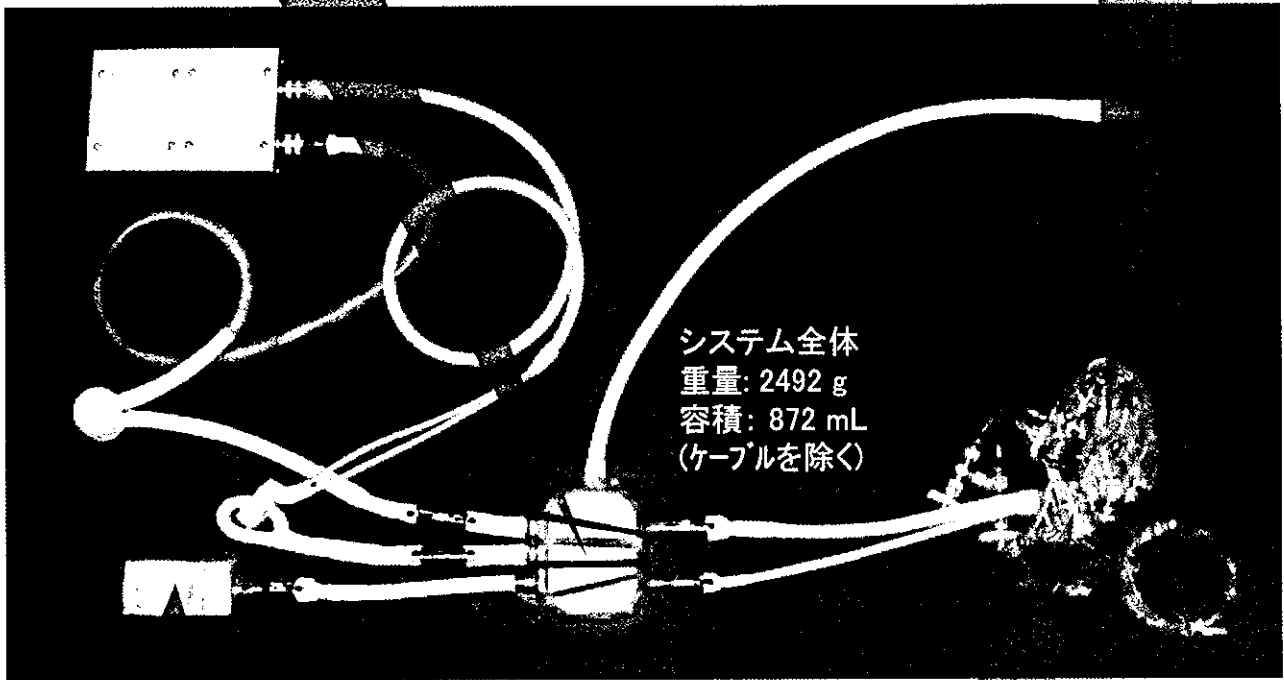


図2 EHTAHシステム

体内回路
容積: 252 mL
重量: 974 g
外形: 84 mm × 104 mm × 32.5

血液ポンプ駆動回路
容積: 470 mL
重量: 1181 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

アクチュエータ
重量: 600 g
ポンプ部直径: 72 mm
モータ部直径: 48.5 mm
厚さ: 52.8 mm

図3 システム重量、容積

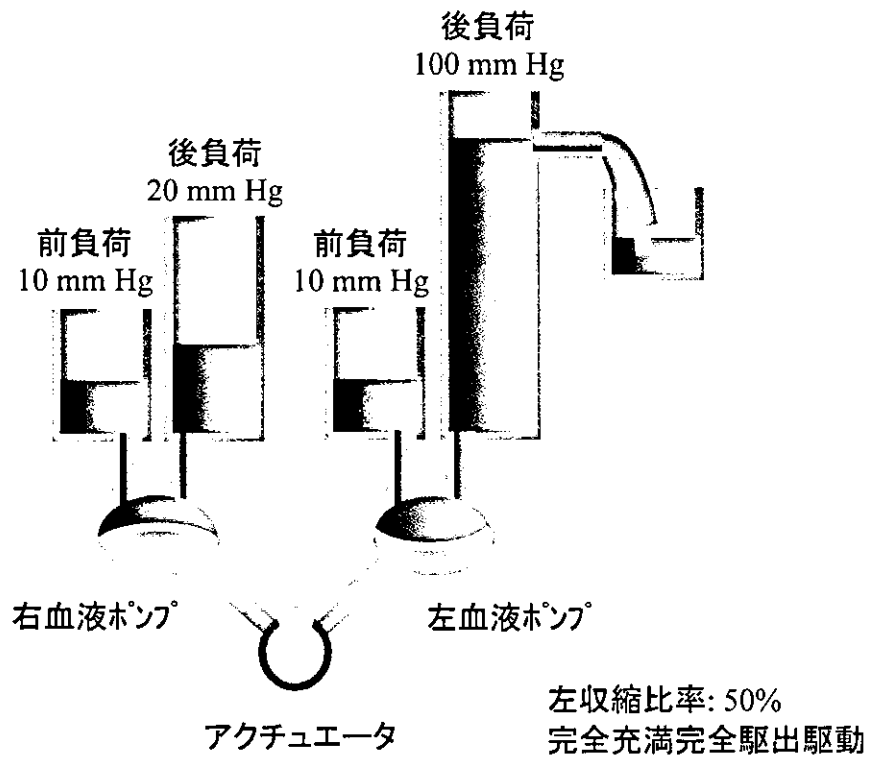


図4 システム性能試験

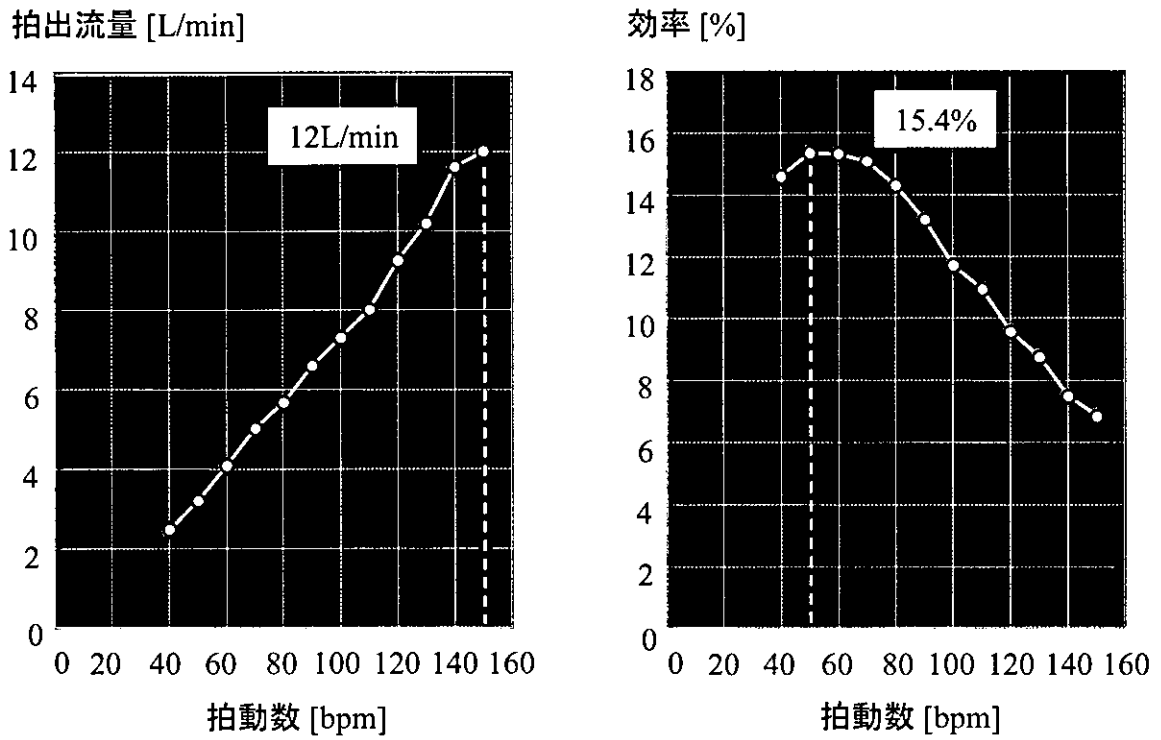


図5 システム性能

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 |

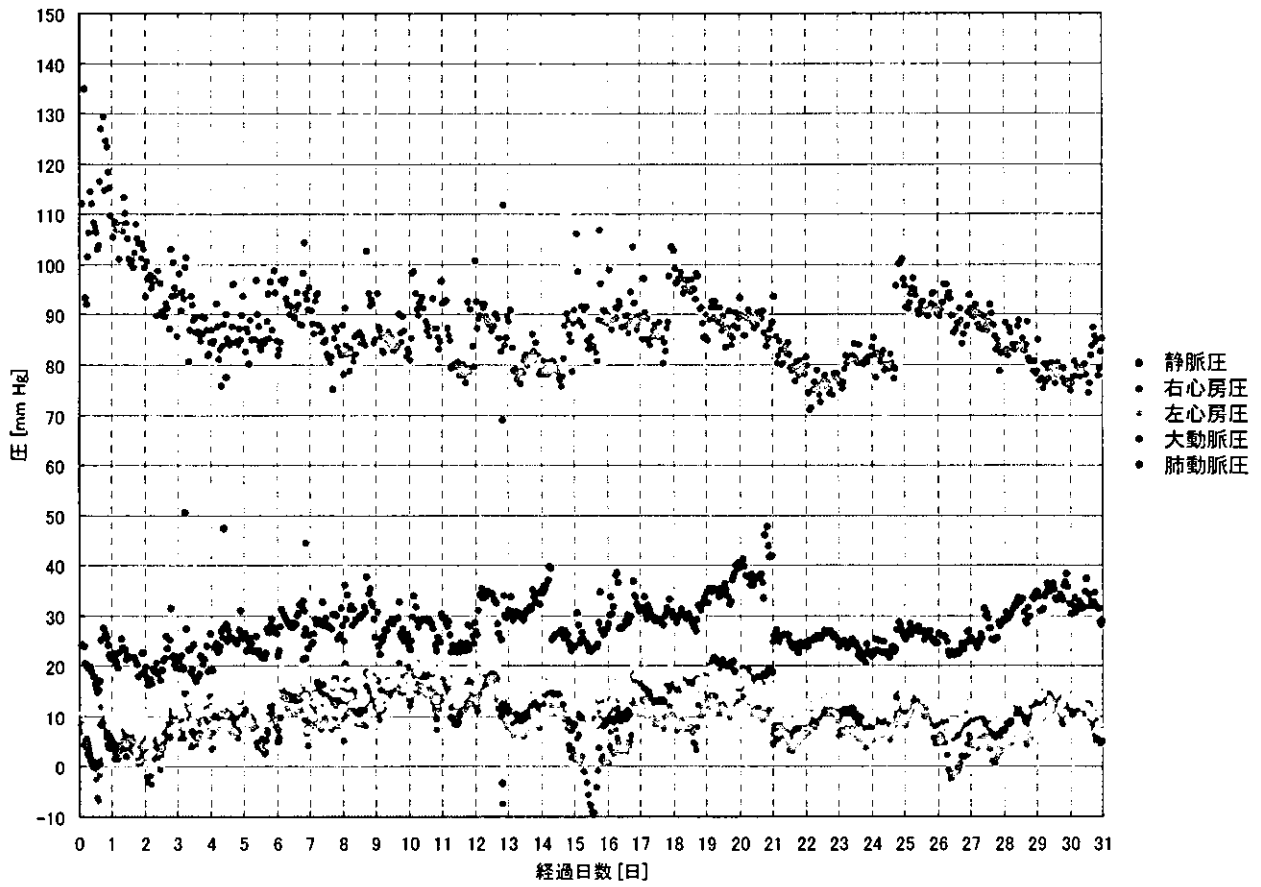


図6 血行動態変化(実験番号1、31日生存例)

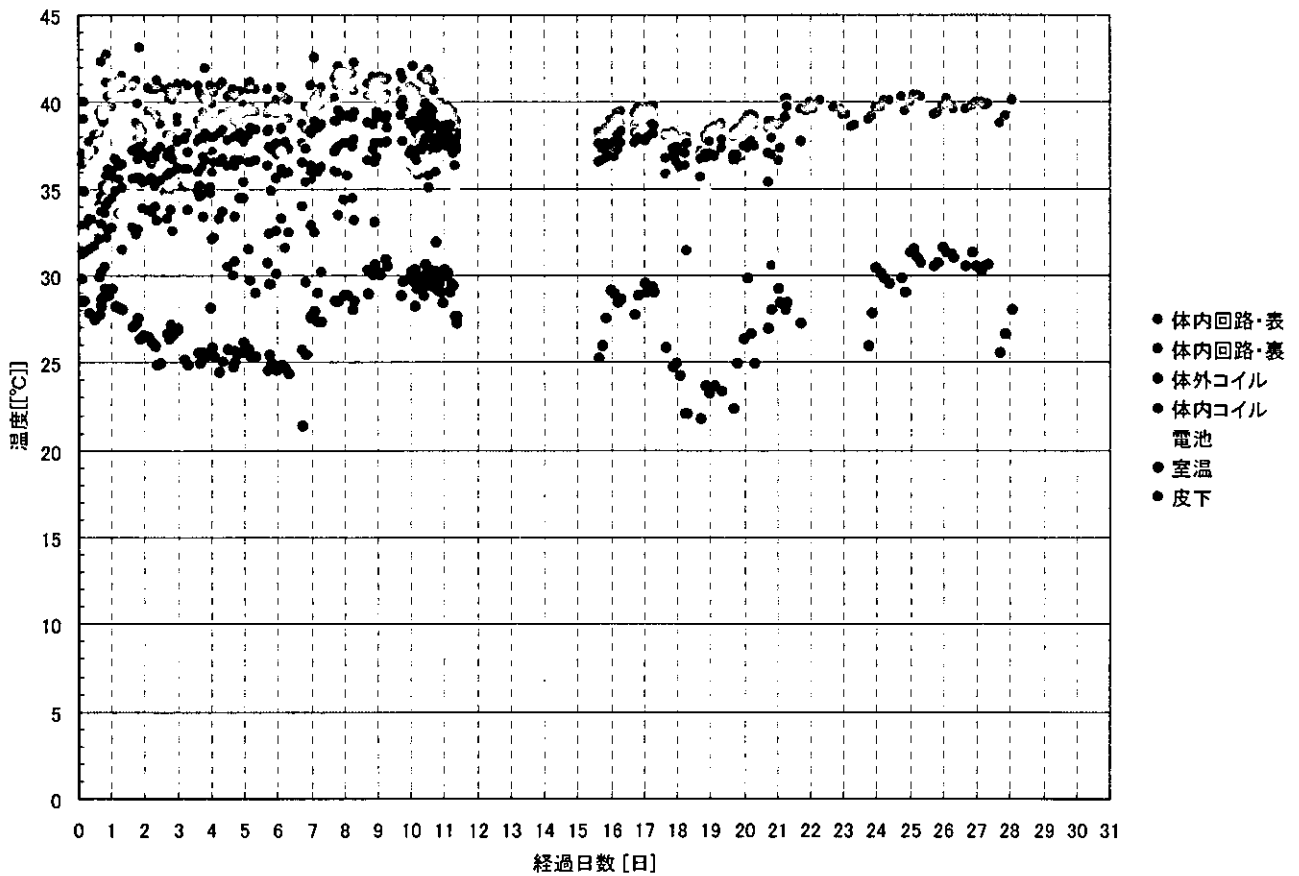


図7 温度変化(実験番号1、31日生存例)

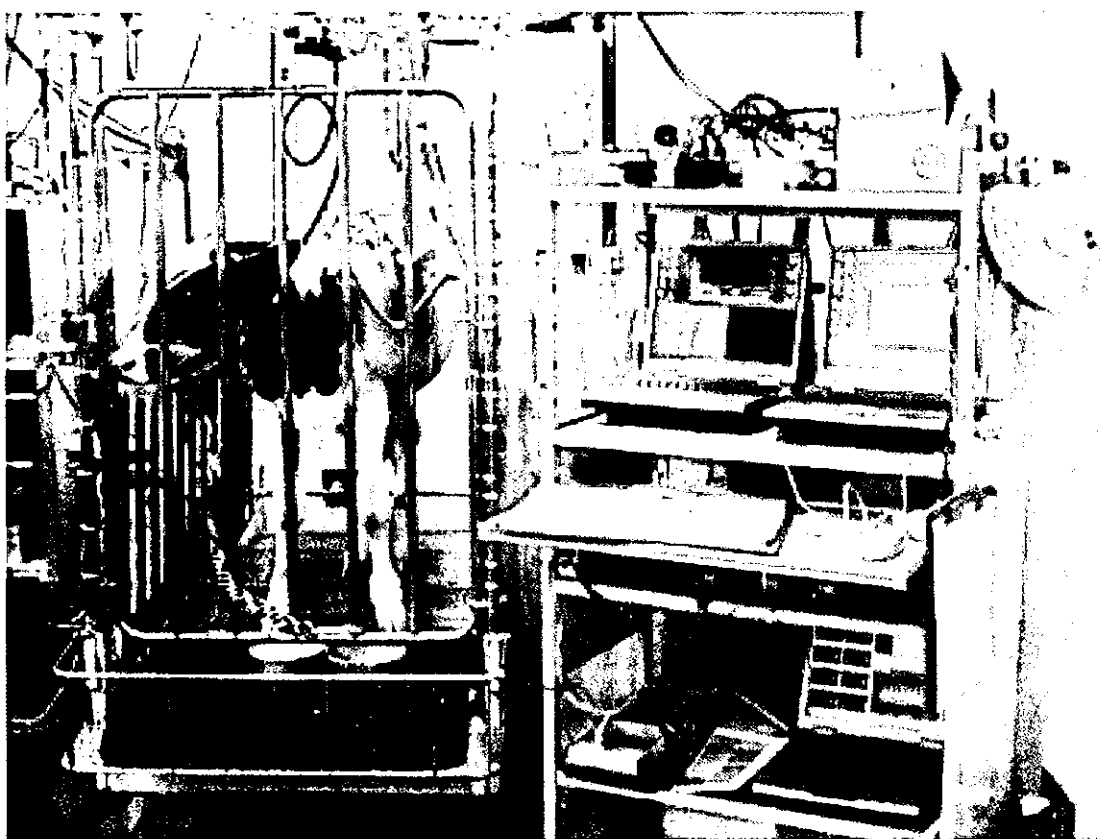


図8 慢性動物実験風景例



図9 TETシステム



図10 TOTシステム

総合分担研究報告書

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

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。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。EHTAH システムを構成する全てのパーツの開発および、小型・軽量化、高機能化を行うとともに、長期慢性動物実験による評価が可能なシステムを構築した。また、生体の変化に対応した制御方法の開発も行なった。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。

EHTAH システムを構成する全てのパーツの開発および、小型・軽量化、高機能化を行い、長期慢性動物実験による評価が可能なシステムを構築した。さらに、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