

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業（H17-ナノ-009）

マイクロロボティクスを応用した
ナノテク心筋の開発

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

東北大学 加齢医学研究所 白石泰之

平成 18（2006）年 3 月

はしがき

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）『マイクロロボティクスを応用したナノテク人工心筋の開発』（平成 17 年度）の研究成果をまとめたものである。

心不全に対する補助循環の治療メタコンセプトは、低下した心臓ポンプ機能の心筋収縮をサポートすることによって達成されたと考え、高度に生体と協働する機能をもった人工心筋システムの開発をすすめた。これは、心臓の外面に装着され、従来の人工心臓などのように血栓の危険もなく、人工弁などの耐久性の問題もない。労作性狭心症発作などによる心不全時には、“必要なときに必要なだけ”補助する心室補助システムが必要であると考え、申請者らはこれまで、形状記憶合金・樹脂を用いたペルチェ運動素子と、モータ駆動型（エレクトロイドローリック型）の埋込型心室補助装置の開発を行ってきた。本研究では、この開発研究で培ったノウハウを生かし、さらに高効率で体格の小さな患者にとって胸腔内に余裕を持って埋め込める形状記憶繊維編み込み型心室補助システムの開発を進めた。「心不全の状態において本来補助が必要なのは心筋の収縮である。」重症心不全患者に対しては、心臓移植や補助人工心臓による血液循環維持の手段しかないが、移植臓器のドナー不足は深刻な問題であり、また現時点で利用することのできる欧米産の完全埋込型拍動型人工心臓は体格の小さな患者にとっては大きすぎるため、不可避免的に到来する超高齢化社会において高齢心不全患者が積極的に社会復帰するためには、本研究で開発する微細技術を応用した補助心筋装置がきわめて有用であると考えられた。

本年度研究成果として、形状記憶合金繊維（バイオメタル）をアクチュエータ要素としたパラレルリンク構造の帯形状の人工心筋を設計、試作した。心臓の解剖学的構造を心筋組織の集積した冗長系として取り扱うこととし、並行接続された形状記憶繊維からなる心筋補助装置を心臓周囲を取り囲む形状で心室外壁に装着する構造とした。共有結合性ナノ構造を有する形状記憶合金繊維は、高い電氣的安定性を有し、従来困難と考えられてきた力学的な高精度変位制御を可能とした。

最後に、本研究に関してご協力を賜った関係各位に深甚なる謝意を表す。

平成 17 年 3 月
研究代表者 白石 泰之

研究組織

山家	智之	東北大学加齢医学研究所	教授
西條	芳文	東北大学加齢医学研究所	助教授
増本	憲泰	日本工業大学	講師
梅津	光生	早稲田大学理工学術院	教授
田中	明	福島大学	助教授
吉澤	誠	東北大学情報シナジーセンター	教授
藤本	哲男	芝浦工業大学	教授
佐藤	文博	東北大学大学院工学研究科	助教授
金野	敏	東北大学加齢医学研究所	助手
仁田	新一	東北大学加齢医学研究所	教授
関根	一光	東北大学加齢医学研究所	研究員
本間	大	トキ・コーポレーション	取締役研究開発部長

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	5, 0 0 0	0	5, 0 0 0
総 計	5, 0 0 0	0	5, 0 0 0

目次

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業） 総括研究報告書	1
分担研究報告書	59
研究成果の刊行に関する一覧表	71
研究成果刊行一覧	74

マイクロボティクスを応用したナノテク心筋の開発

主任研究者 白石 泰之 （東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野）

【研究要旨】

本研究は、ナノテク形状記憶合金繊維を応用して、心筋の機能を補助する完全埋込型の心室補助装置を開発することを目的とする。これは、超小型のマイクロマシン化も可能な機械式心筋アクチュエータによって、心臓の拍動を補助するものである。

心不全に対する補助循環の治療メタコンセプトは、低下した心臓ポンプ機能の心筋収縮をサポートすることによって達成され则认为、高度に生体と協働する機能をもった人工心筋システムの開発をすすめた。これは、心臓の外面に装着され、従来の人工心臓などのように血栓の危険もなく、人工弁などの耐久性の問題もない。労作性狭心症発作などによる心不全時には、“必要などきに必要だけ”補助する心室補助システムが必要であると考え、申請者らはこれまで、形状記憶合金・樹脂を用いたペルチェ運動素子と、モータ駆動型（エレクトロハイドロリック型）の埋込型心室補助装置の開発を行ってきた。本研究では、この開発研究で培ったノウハウを生かし、さらに高効率で体格の小さな患者にとって胸腔内に余裕を持って埋め込める形状記憶繊維編み込み型心室補助システムの開発を進める。「心不全の状態において本来補助が必要なのは心筋の収縮である。」重症心不全患者に対しては、心臓移植や補助人工心臓による血液循環維持の手段しかないが、移植臓器のドナー不足は深刻な問題であり、また現時点で利用することのできる欧米産の完全埋込型拍動型人工心臓は体格の小さな患者にとっては大きすぎる。国産の定常流型小型血液ポンプの実用化も目前に迫っているものの、無拍動の血流に対する生理学的影響については未だ数多くの議論がなされているが、循環生理学的観点からは心室内血流拍動の重要性が示唆されている。

東北大学では心筋を補助する装置については80年代初頭から研究開発を行ってきており、3ヶ月以上の慢性動物実験と抗血栓性、耐久性を確認している。空気圧駆動型システムによるQOL低下、形状記憶合金駆動式心室補助装置の問題といった20年前からの経験をふまえ、マイクロボティクス制御技術を応用し、ナノ結晶マトリクス構造を有する微細径形状記憶合金繊維を用いて新しい機械式心筋の開発を進めた。平成17年度は、100マイクロメートル程度の直径を有する形状記憶合金の組み合わせによって実現できる心室補助装置の開発にとくに重点をおき、プロトタイプモデルの作成と、動物実験による血行力学的効果の基礎検討を行った。以下に本年度の研究成果をまとめて示す。

①ロボティクスを応用した基本設計の提案

形状記憶合金繊維（バイオメタル）をアクチュエータ要素としたパラレルリンク構造の帯形状の人工心筋を設計、試作した。心臓の解剖学的構造を心筋組織の集積した冗長系として取り扱うこととし、並行接続された形状記憶繊維からなる心筋補助装置を心臓周囲を取り囲む形状で心室

外壁に装着する構造とした。共有結合性ナノ構造を有する形状記憶合金繊維は、高い電氣的安定性を有し、従来困難と考えられてきた力学的な高精度変位制御を可能とした。生体心臓の収縮挙動に追従するPID変位制御の可能性についても検討を行い、高精度な収縮制御の可能性を示されつつある。

②定常流循環補助での血流拍動の有効性、心室内血栓形成の抑制効果を検証

健常性山羊を用いた動物実験で、定常流型血液ポンプを用いた心室-大動脈送血補助循環モデルを作成し、超音波心エコー診断によって生体心臓拍動の効果を検討した。実験的に心室細動を誘発した場合には、心室内血栓形成の兆候が観察され、また除細動によってこれらの現象が消失した結果を得た。定常流型ポンプの臨床試験が始まり、循環補助下においても心拍動の必要性が明らかとなれば、心室収縮を人工心筋により力学的に補助することも有効であると考えられた。

③動物実験による基礎的性能評価

試作した人工心筋を麻酔開胸下の健常性山羊心臓心膜内に装着し、血行力学的効果を検討した結果、循環量約2.5L/minの低心拍出量下において左心室収縮期圧および大動脈圧の上昇が観察され、人工心筋駆動による拍動補助の基礎的な有効性が確かめられつつある。

また、心室壁挙動を新しい三次元的画像解析手法によって定量化するバイオリボティクス手法の開発を試み、動物実験によりその性能を検証した。薬物負荷による心拍出低下時に定量的に心収縮変位の減少が示され、今後人工心筋による収縮変位効果を検討する上で有効な方法であることが確認された。

【分担研究者】

山家智之・東北大学加齢医学研究所 教授
西條芳文・東北大学加齢医学研究所 助教授
増本憲泰・日本工業大学 講師
梅津光生・早稲田大学理工学術院 教授
田中明・福島大学 助教授
吉澤誠・東北大学情報シナジーセンター 教授
藤本哲男・芝浦工業大学 教授
佐藤文博・東北大学大学院工学研究科 助教授
金野敏・東北大学加齢医学研究所 助手
仁田新一・東北大学加齢医学研究所 教授
関根一光・東北大学加齢医学研究所 研究員
本間大・トキ・コーポレーション 取締役研究
開発部長

A. 研究目的, B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察, E. 結論の各項は以下各論章にまとめる。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験は、東北大学加齢医学研究所および東北大学大学院医学系研究科の動物実験倫理委員会の審査を受け、その許可のもと、東北大学の定める倫理規定に厳密に則って行われた。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, N. Masumoto, J. Nagatoshi, S. Itoh, Y. Saijo, Q. Wang, H. Liu, S. Nitta, S. Konno, D. Ogawa, P. Olegario, M. Yoshizawa, A. Tanaka, F. Sato, Y. Park, M. Uematsu, M. Higa, Y. Hori, T. Fujimoto, K. Tabayashi, H. Sasada, M. Umezu and D. Homma: Development of an Artificial Myocardium using a Covalent Shape-memory Alloy Fiber and its Cardiovascular Diagnostic Response, Proc of IEEE-EMBS 2005, Shanghai, Sep 2005, in CD-ROM.
- (2) Y. Shiraishi, T. Yambe, E. Okamoto, K. Sekine, H. Aoki, J. Nagatoshi, S. Itoh, T. Sudo, Y. Saijo, M. Watanabe, Q. Wang, X. Duan, H. Liu, T. Kuwayama, S. Nitta, P. Olegario, D. Ogawa, M. Yoshizawa, A. Tanaka, F. Sato, H. Matsuki, H. Takagi, Y. Luo, Y. Hori, T. Hayase, S. Maruyama, K. Tabayashi, H. Sasada, M. Umezu, D. Homma: Development of an electrohydraulic myocardial assist system installed into the intercostal space, Proc of APCMBE 2005, Tsukuba, May 2005, in CD-ROM.
- (3) Y. Shiraishi, J. Nagatoshi, S. Itoh, T. Yambe, K. Sekine, Y. Saijo, Q. Wang, H. Liu, S. Nitta, S. Konno, D. Ogawa, P. Olegario, M. Yoshizawa, A. Tanaka, F. Sato, Y. Park, M. Uematsu, M. Higa, Y. Hori, T. Fujimoto, K. Tabayashi, H. Sasada, N. Masumoto, M. Umezu, D. Homma: Effect of mechanical assistance on cardiac function by using a shape memory alloy fibered artificial myocardium, Proc of ICBME 2005, Singapore, Dec 2005, in CD-ROM.
- (4) Shiraishi Y, Yambe T, Okamoto E, Saijo Y, Sekine K, Hori Y, Kuwayama T, Nitta S, Sato F, Ogawa D, Olegario P, Tanaka A, Yoshizawa M, Wang Q, Duan X, Liu H, Aoki H, Nagatoshi J, Ito S, Umezu M, Fujimoto T, Masumoto N, Tabayashi K, Sasada H: Development of an artificial myocardial assist system, Lecture notes of the ICB seminar 7th Polish-Japanese Seminar on New Technologies for Future Artificial Organs, Polska Akademia Nauk, 119-125, 2005
- (5) Umezu M, Kawai J, Suehiro J, Arita M, Shiraishi Y, Iwasaki K, Tanaka T, Akutsu T, Niinami H: Biomedical engineering analysis on the effectiveness of cardiovascular surgery: anastomosis methods for coronary artery bypass grafting, Lecture notes of the ICB seminar 7th Polish-Japanese Seminar on New Technologies for Future Artificial Organs, Polska Akademia Nauk, 80-86, 2005
- (6) Watanabe M, Sekine K, Hori Y, Shiraishi Y, Maeda T, Honma D, Miyata G, Saijo Y, Yambe T: Artificial esophagus with peristaltic movement, ASAIO J, 2005 Mar-Apr; 51(2): 158-61.
- (7) Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Sekine K, Umezu M, Fujimoto T: Hemodynamic evaluation of artificial abdominal grafts in a sophisticated mechanical circulatory system, Proc. of the Third Int Sympo on Transdisciplinary Fluid Integration, 63-64, 2006.
- (8) 植松美幸, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 西條芳文, 武藤俊介, 朴栄光, 安藤隼人, 松本徹, 武田朴, 岩崎清隆, 梅津光生, 内山明彦: 様々な負荷に対する心機能変化計測への試み, MBE-05-05, 2005
- (9) 山家智之, 白石泰之, 渡邊誠, 関根一光, 洪蘭, 段旭東, 王慶田, 劉紅箭, 仁田新一, 金野敏, 桑山貴志, 田林暁一: 心理傾向性格スケーリングと脈波伝播速度, エレクトロニクスの臨床 (別冊), 1-16, 2005.

ほか.

2. 学会発表

- (1)白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 堀義生, 桑山貴志, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 松木英敏, 羅雲, 高木敏行, 比嘉昌, 伊吹竜太, 圓山重直, 岡本英治, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 梅津光生, 佐々田比呂志, 仁田新一, 田林暁一: 小さな機械で心筋をサポートするシステムー完全埋込型エレクトロハイドロリック方式心室補助装置の具現化ー, 第33回人工心臓と補助循環懇話会, 鬼怒川, 2005年
- (2)Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, N. Masumoto, J. Nagatoshi, S. Itoh, E. Okamoto, Y. Saijo, Q. Wang, H. Liu, S. Nitta, S. Konno, D. Ogawa, P. Olegario, M. Yoshizawa, M. Higa, A. Tanaka, H. Miura, F. Sato, M. Uematsu, T. Tanaka, Y. Park, T. Fujimoto, K. Tabayashi, H. Sasada, M. Umezu, D. Homma: Development of a newly-designed artificial myocardial assist device using biometal, ESAO XXXII Congress, Bologna, Oct 2005.
- (3)K. Sekine, T. Yambe, Y. Saijo, Y. Shiraishi, Y. Hori, M. Watanabe, Q. Wang, H. Liu, H. Matsuki, F. Sato, T. Maeda, D. Homma, S. Nitta: Development of moving esophageal stent using artificial peristaltic motion, ESAO XXXII Congress, Bologna, Oct 2005.
- (4)S. Konno, Y. Shiraishi, K. Sekine, Y. Saijo, T. Yambe, S. Nitta, K. Imachi, K. Takiura, K. Tabayashi, A. Iguchi, M. Yoshizawa, D. Ogawa, P. Olegario, A. Tanaka, I. Saito, S. Mochizuki, T. Chinzei, Y. Abe: Influence of blood flow waveform created by UPVAD on endocardial viability ratio and myocardial tissue perfusion, ESAO XXXII Congress, Bologna, Oct 2005.
- (5)Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, D. Ogawa, J. Nagatoshi, S. Itoh, M. Uematsu, Y. Saijo, M. Higa, Y. Hori, H. Liu, Q. Wang, S. Konno, T. Kuwayama, P. Olegario, A. Tanaka, N. Masumoto, R. Ibuki, S. Maruyama, E. Okamoto, T. Fujimoto, M. Yoshizawa, M. Umezu, K. Imachi, S. Nitta, H. Sasada, K. Tabayashi, D. Homma: A newly-designed myocardial assist device using a sophisticated shape memory alloy fibre, 8th Japan-Polish BME Seminar, Yokohama, Aug 2005.
- (6)永利潤, 伊藤慎二, 植松美幸, 田中隆, 白石泰之, 関根一光, 金野敏, 西條芳文, 山家智之, 田中明, 吉澤誠, 増本憲泰, 藤本哲男, 本間大, 梅津光生. 形状記憶合金を応用した新しい心室収縮補助装置の開発, 第16回バイオフロンティア講演会, 滋賀草津, 2005年
- (7)新田能郎, 西條芳文, 白石泰之, 山家智之, 若松立也, 田中元直, 田林暁一: 冠動脈バイパスグラフトの術中評価 (マルチポイントドプラ法) 機器の開発, 第43回日本人工臓器学会大会パネルディスカッション, 東京, 2005年
- (8)比嘉昌, 羅雲, 奥山武志, 高木敏行, 白石泰之, 山家智之: 粘弾性効果を考慮した in vivo における大腸の力学的特性評価試験, 第43回日本人工臓器学会大会, 東京, 2005年
- (9)関根一光, 山家智之, 西條芳文, 白石泰之, 堀義生, 松木英敏, 佐藤文博, 角張泰之, 三浦英和, 前田剛, 仁田新一: コイル形状記憶合金による蠕動運動型人工食道の開発, 第43回日本人工臓器学会大会, 東京, 2005年
- (10)白石泰之, 山家智之, 関根一光, 金野敏, 西條芳文, 王慶田, 劉紅箭, 仁田新一, 佐藤文博, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 岡本英治, 永利潤, 伊藤慎二, 植松美幸, 梅津光生, 田林暁一, 増本憲泰, 藤本哲男: 超微細径アクチュエータを用いたメカトロニクス心筋の開発, 第43回日本人工臓器学会大会, 東京, 2005年
- (11)三浦英和, 荒井真輔, 角張泰之, 佐藤文博, 斎藤逸郎, 井上雄介, 磯山隆, 鎮西恒雄, 阿部裕輔, 瀧浦晃基, 牧野勤, 望月修一, 白石泰之, 関根一光, 岡本英治, 山家智之, 三田村好矩, 井街宏, 松木英敏, 佐藤忠邦: 波動型補助人工心臓用高効率経皮的電力伝送シ

テムの開発，第 43 回日本人工臓器学会大会，
東京，2005 年

(12)小川大祐，田中明，阿部健一，Olegario Paul，
笠原孝一郎，白石泰之，関根一光，山家智之，
仁田新一，吉澤誠：補助人工心臓用定常流ポ
ンプ装着時の心機能評価法の検討，第 43 回日
本人工臓器学会大会，東京，2005 年

(13)岩橋徹，内山裕智，中村慶太，佐藤和弘，
小泉信達，張益商，小櫃由樹生，白石泰之：
異なる 2 つのタイプの分岐型人工血管の
PWV を用いた比較，検討，第 43 回日本人工
臓器学会大会，東京

ほか.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得状況

(1) 発明者：山家智之，白石泰之，圓山重直他
「補助人工心筋」特願平 11-292727，特許公開
2001-112796（取得準備中）

(2) 発明者：山家智之，白石泰之ほか
「人工心筋装置」特願 2003-176855（取得準備
中）

(3) 同上 PCT 出願 Z007-70004WO（取得準備
中）

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

序

- 1.1 研究の背景
- 1.2 従来の研究
- 1.3 研究の目的
- 1.4 本年度の研究によって期待される成果
- 1.5 本研究報告各論の構成

1.1 研究背景

1.1.1 心不全とその原因

心臓は胸腔のほぼ中心に位置し、毎分 60～80 回の収縮、拡張を繰り返すことで、全身の臓器や組織に血液を必要な量だけ絶えず送り続けている。しかし、様々な理由で心臓が必要な量の血液を全身に送ることができなくなると、生体の防御反応が起こり、無理にでも血液の循環を確保する。その結果、体に生じる病態を心不全と呼ぶ。心不全の原因は、心筋に原因がある筋因性心不全、心臓に対する機械的負荷増大に基づく機械因性心不全、および除脈、頻脈などの調律異常に基づく不整脈性心不全の3郡に分類できる¹⁾。

米国では毎年 40 万人以上の新しい心不全患者が発生しており、約 500 万人が現在心不全状態である²⁾。日本においても厚生省における統計では、2004 年度心疾患による死亡者は 15 万 9490 人であり、全死因の 15.5%を占めている³⁾。その中でも、心不全はその約 3 割を占め、患者数は約 160 万人に達する⁴⁾。

1.1.2 心不全の治療法

心不全の治療としては、

(1)原因疾患の治療

(2)心不全自体の対症療法

の2種類がある。

原因疾患が虚血性心疾患や心臓弁膜症などの場合、冠状動脈バイパス術や弁置換術、弁形成術を行い、根本原因を取り除く治療法がとられる。

しかし、拡張型心筋症などのように現在のところ原因が判明していない病気の場合には、このような方法がとることができない。拡張型心筋症とは、心筋の筋力低下のため心臓のポンプとしての機能が低下し、多くは心筋の厚さも薄くなり、その結果心臓の内部が拡張する病気である。拡張型心筋症の治療法の流れを Fig.1.1 に示す。まず始めに、強心剤、利尿剤、血管拡張剤などの心不全に対する対症療法を行う。また、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬やベータ遮断薬などの薬品を用いて拡張型心筋症の進行を遅らせる。

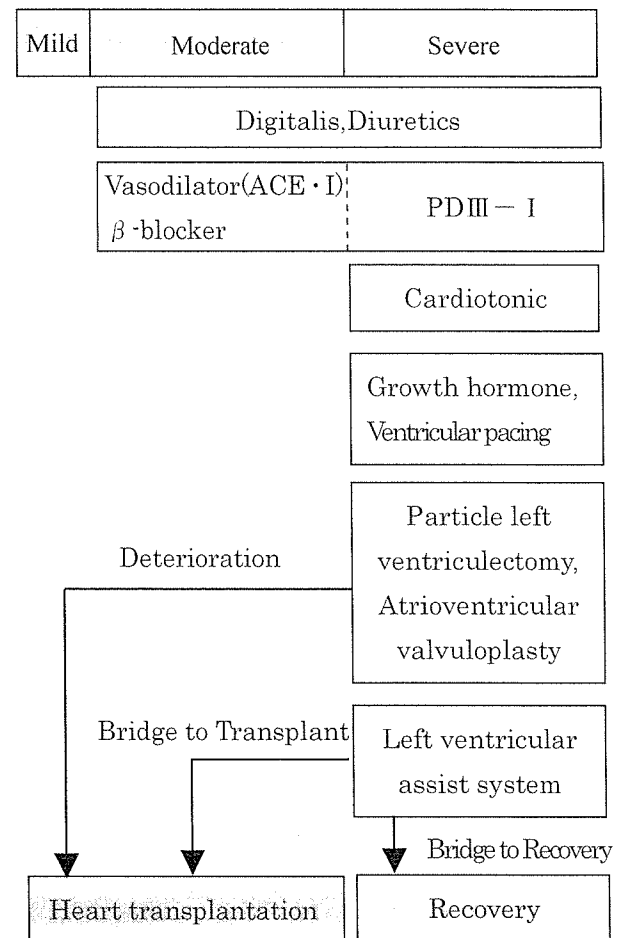


Fig.1.1 Treatment of dilated cardiomyopathy⁵⁾

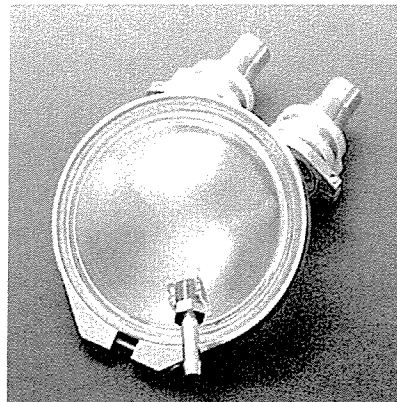
内科的治療で効果が見られない重症心不全の場合には、外科的な治療法が適応される。すなわち、末期的な心筋症に高率で合併が見られる房室弁、特に僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術、左室部分切除術 (partial left ventriculectomy ; PLV) 両心室ペースング法などである。

さらに、これらの方法がすべて無効な重症心不全患者には、左室補助人工心臓 (Left ventricular assist system ; LVAS) が心移植へのブリッジとして使用される。現在臨床で用いられている代表的な人工心臓を Fig.1.2 に示す。(a)は現在日本で使用されている補助人工心臓において、最も多く使用されている東洋紡 LAVS である。(b)は 2004 年に保険適応となった World Heart 社製埋め込み型拍動流ポンプ (Novacor) である。補助人工心臓

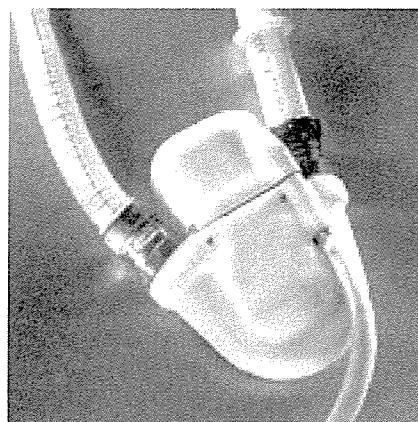
(Ventricular assist system ; VAS) のブリッジ使用により心不全の改善と末梢臓器不全の改善が得られ、むしろ移植成績が改善することも明らかになってきた。また、最近ブリッジ症例のなかに自己新機能の回復により、VAS 離脱可能な症例が 2~3%みられることが明らかになり、'Bridge to recovery' という概念が提唱されるようになった。

しかし、日本における LVAD の生存率は、1年目において、80%と好成績であるが、2年目には 58%、3年目には 50%と減少している⁶⁾。すなわち、LVAS 装着後、1年以内に心臓移植を行うことが患者の救命に重要であることが示唆されている。その他にも、LVAS と内科的治療との比較を行った研究が 1998 年より 129 人の心移植日適応者を対象に行われた。その結果、1年及び2年の生存率、QOL 指標のいずれにおいても LVAS 治療の優位性が示された⁷⁾。このことより、'Destination therapy' を目的とした LVAS の使用も始まっている。しかし、人工心臓にとっての従来から問題である、血栓塞栓症、感染症、長期耐久性は解決されていない。

また、再生医療を応用し、不全心を正常心筋に置換しようとする研究が始められている。これまで、心筋細胞、骨格筋芽細胞、平滑筋細胞、骨髄細胞など各種の細胞移植が心筋梗塞動物モデルで



(a) Toyobo



(b) Novacor

Fig.1.2 Photograph of a representative artificial heart

試みられ、有効性が報告されている。しかし、現在の段階では、重症心不全に対する治療としてはなりえていない。今後、外科治療や、薬物治療と組みあわせることにより、その効果が増強されることが期待されている⁸⁾。

以上のような種々の治療法の発展がなされてきたが、末期的心不全の治療体系の中心に心臓移植は欠くことができない。しかし、心臓移植においては、慢性的なドナー不足という大きな問題がある。1997年の臓器移植法施行以後、2005年5月までに国内では、27例の移植しか行われていない⁹⁾。それに対して、心臓移植の待機患者数は73人であり、待機期間は29日~977日(平均492日)である。その中でも1年を越す症例が9例もあり¹⁰⁾、ドナー不足は深刻である。

そのため、拡張型心筋症などの重症心不全の場合、完璧な治療法がないのが現状である。

1.1.3 低侵襲治療法¹¹⁾

前項で示したように、重症心不全患者に対する治療の中心となる心臓移植は、ドナー不足という問題がある。よって、心不全に対する心移植以外の修復的治療法が求められている。左心室部分切除術 (partial left ventriculectomy ; PLV) は、予後を予測した患者の選択が重要であり、心機能が比較的まだ保たれていて、全身状態がよい症例に実施すべきである。しかし、このような患者に高リスクの手術を適応することは出来ないため、PLVに代わる様々な低侵襲の心収縮法が開発されている。

Fig.1.3 に示すのは、心臓を網目状のポリエステルで包むことで静的な圧力を心室壁に加えることにより、心室の拡張を防ぐことを目的に開発された Acorn CorCap である。Konertz らによると、11人の心筋症患者に Acorn CorCap を埋め込み、3ヶ月及び6ヶ月後に心機能の測定を行った結果、左心室駆出率、拡張期末・拡張期末左心室半径において改善が見られたという¹²⁾。現在、ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリアで臨床試験中である。

また、Myosplint と呼ばれる両端にパッチを持つワイヤを左心室に貫通させて設置する方法も研究されている。左心室の半径を縮小させることで、左心室壁応力を減少させ、心臓の収縮機能の改善を促すものである。Fig.1.4 に概略を示す。2003年時点で、21人の患者に移植されている。

しかし、上記のような試みはいずれも PLV と同じ理論に基づいており、収縮機能が改善するが拡張機能は制限されるという共通の問題が存在している。よって、低侵襲かつ心室の拡張を阻害しない動的な圧力を心室に加えることが可能なデバイスの開発が期待されている。

1.1.4 形状記憶合金を用いた人工臓器の研究

Ni-Ti 合金に代表される形状記憶合金 (Shape Memory Alloy, SMA) は温度変化や応力変化によ

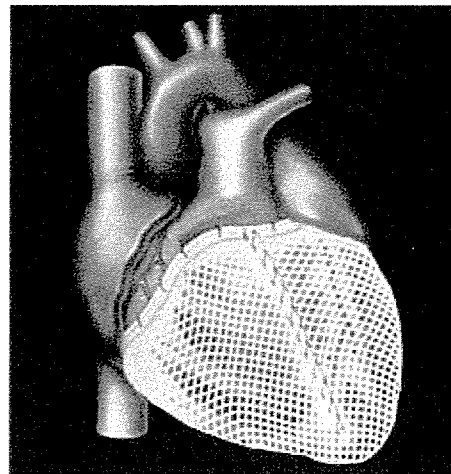


Fig.1.3 Illustration depicting the Acorn CorCap on the heart¹³⁾

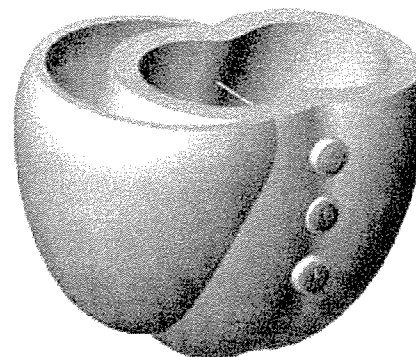


Fig.1.4 Myosplint concept: Three transventricular Myosplint devices are placed along a line from the base to the apex to bisect the ventricle. Each Myosplint device is then tightened to draw the LV walls inward creating a symmetric, biobular LV¹⁴⁾

って異なる結晶構造を有する相へと転移する。その際に生じる特性は機能性材料として多分野で応用されている。特に、低温で安定なマルテンサイト相状態において外力を加えて変形させても、高温時に安定なオーステナイト相になるように相変態が開始する温度に過熱すると、変形前の形状に戻るといふ「形状記憶効果 (Shape memory effect, SME)」は、小型アクチュエータに変わる動作機構として注目されている。

形状記憶合金を応用した人工臓器の研究は1971年に Sawyer らによって始められた。Fig.1.5に示すように自然心臓の心室の形状を模擬したサック状の人工心室を製作し、その表面にNITINOLワイヤーを数本固定し、加温、冷却を交互に行うことにより、15~20BPMで拍動する人工心臓を開発した。

2004年には、伊吹らが熱半導体素子と形状記憶合金を組み合わせた人工心筋の開発をおこない、ペルチェ素子とSMAを組み合わせた人工心筋を製作した。Fig.1.6にその外観を示す。人体内部を模擬した温度環境下において1Hz、最大変位約0.2mmでの振動動作が可能であるという結果が得られている。

1.2 従来の研究

早稲田大学理工学部梅津研究室では、2003年度より心不全の直接的な原因である心拍出量の低下を、心室の外部より物理的な圧力を加えることにより防止するという心室補助装置の開発を行ってきた。

2003年度の研究では、ポリウレタン製のダイアフラムを機械流体駆動型アクチュエータにより拍動させる心室収縮補助装置を東北大学と共同で開発した。Fig.1.7に示すように収縮の補助を行いたい心室部分に選択的にパッチを取り付ける。アクチュエータを別に設置し、非圧縮性液体である水を媒介とし、心臓の収縮、拡張と同期させてFig.1.8に示すようにダイアフラムを拍動させる。Fig.1.9に示すのは、使用した機械流体駆動型のリニアアクチュエータである。この開発した心室収縮補助装置を用い、健常性山羊(61±6kg, n=10)で急性動物実験を行った結果、収縮期末大動脈圧で21%、収縮期末左心室内圧で21%、心拍出量で平均29%の増加が見られることを確認した¹⁷⁾。

2004年度には、完全埋め込みの心室補助装置を開発した。小型かつ心室の収縮補助のために十分な出力をもつアクチュエータとして、ブラシレスDCモータ、ボールネジ、プッシャープレートを構成要素としたアクチュエータを開発した。心室

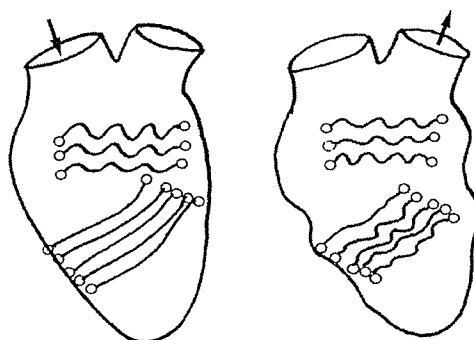


Fig.1.5 Artificial heart using shape memory alloy¹⁵⁾

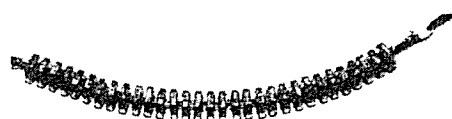


Fig.1.6 Artificial heart muscle using thermoelectric actuator (length: 100mm, diameter: 5mm, weight:15g)¹⁶⁾

の収縮補助方法は、前年度と同じ方法を用いた。装置の外観をFig1.10に示す。健常山羊を用いた急性動物実験で、心室補助時に収縮期において40%の左心室内圧の増加が見られ、肺動脈流量は10%増加した。さらに慢性動物実験では4ヶ月間の長期補助を実現しており、本装置による心室補助の有効性を確認した¹⁸⁾。

1.3 研究目的

本研究は、心不全治療法の心縮小法装置として形状記憶合金を応用した心筋収縮補助装置の開発を行い、その基礎特性評価をすることを第一の目的としている。現在の心縮小法としては、ポリエステル性の伸縮性のない材料により心臓の外部より新たに包む方法やクリップ状の器具を用いて心室の内径を縮小される方法が用いられており、

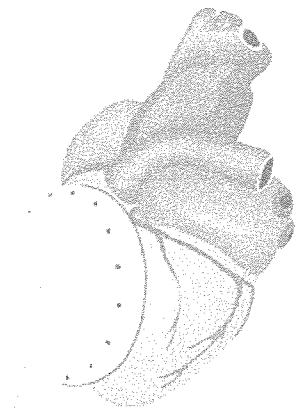


Fig.1.7 Schematic drawing of the myocardial assist device

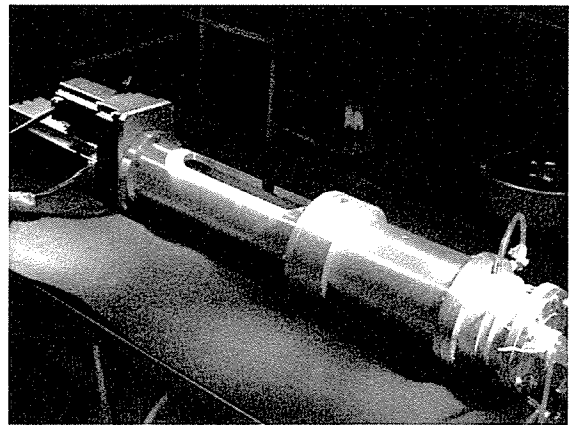
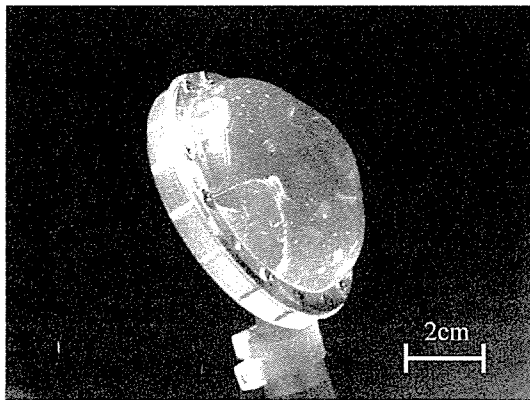


Fig.1.9 Photograph of the electro-hydraulic actuator for the ventricular assist



(a) systolic phase

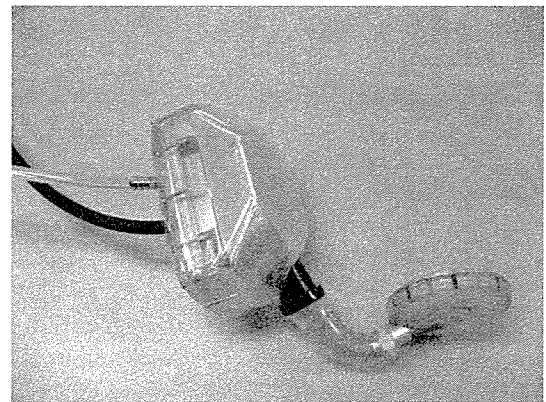
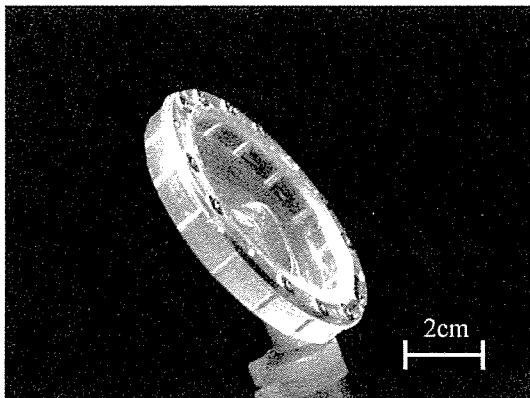


Fig.1.10 Photograph of a totally-implantable myocardial assist device



(b) diastolic phase

Fig.1.8 Photograph of myocardial assist device (systolic and diastolic phase)

短期的には収縮機能の改善があるものの、長期的には拡張障害の問題が存在し、心臓のポンプ機能としては低下を示す。本研究における装置は、従来の「静的」に心臓の縮小を促す方法に対して、「動的」に心臓の外部より圧力を加えることにより、心臓の拡張を阻害せず、心機能の回復が期待できる。低侵襲かつ心機能の回復に最大限の効果が得られるように心筋の走行を加味した心筋収縮補助装置システムの最適設計を行う。

1.4 社会的、医療的観点から見た本研究の位置付け

1.4.1 社会的観点から見た本研究の意義

心不全で亡くなる患者の数は毎年4万人以上と言われている。心不全が起きる原因は、高血圧性心臓病や心臓弁膜症など多様であるが、直接的な原因は血流量の低下にある。機械的な心室の収縮補助が可能になれば、血流量の低下を防ぐことができ、血流の不足によって起こる症状を防ぐことが可能となる。特に心筋症や心筋炎など心筋自体に問題がある患者にとって、心室の収縮を補助することは、治療のための重要な選択肢の一つとなり得る。

また、心臓移植におけるドナー不足は、世界的にみても解決しがたい問題である。本研究において開発する心筋収縮補助装置は、従来のPLVと比較しても低侵襲であり、はるかに多くの心不全疾患に適応可能である。よって、心不全が重症化する前に実施することで、心不全の悪循環を断ち切り、心移植を必要とする末期的心不全患者を減少させることが期待できる。

1.4.2 医療的観点から見た本研究の意義

心筋収縮補助装置の開発により、治療の選択肢が増えると同時に、手術時間の短縮も考えられる。心臓自体をすべて取り替えてしまう人工心臓の手術と違い、心臓に取り付けるだけの心室補助装置は、小型化がすすめば、内視鏡手術での取り付けも可能であると考えられる。手術時間の短縮は、患者の負担の軽減だけでなく、医師への負担の軽減にもなる。

また、本研究で開発する心筋収縮補助装置は、小型かつ心筋組織の走行を加味したデバイスである。このことは、このデバイスが心臓の形態及びポンプ機能を模擬したシミュレータに応用可能であることを示している。近年、医療技術の高度化と同時に、患者の権利意識の高まりがあり、臨床医学実習は困難に直面している。これらの問題を解決するために研修医の手術練習用心臓モデルの開発の要求が高まって来ている。心臓に関するモ

デルは現在のところポンプ機能を代行するもの、形態を模擬したものとそれぞれ独立した開発が行われてきており、両者の機能同時に満たすものは存在しない。本研究で開発する心筋収縮補助装置は、心室の収縮メカニズムに工学的に迫るものであり、心臓の形態及びポンプ機能を模擬したシミュレータの開発に応用可能である。

1.5 本総括報告各論の構成

本総括報告各論は以下に示すように6章から構成される。第1章は序章で本研究の目的と意義を述べるとともに、本研究を進めていく上での背景として、心不全、およびその治療法、形状記憶合金を応用した人工臓器について概説した。

第2章では本研究の基礎となるTi-Ni系形状記憶合金の通電加熱時の力学的特性について示す。Ti-Ni形状記憶合金を通電加熱した際の回復応力、変形ひずみを測定し、回復挙動を明らかにする。

第3章では、心筋補助装置用形状記憶合金アクチュエータを製作し、その基礎特性を取得する。まず始めに、生体心のデータより、必要性能を明らかにし、心筋補助装置用としての形状記憶合金アクチュエータの開発を行う。

第4章では、第3章で製作した形状記憶合金アクチュエータを駆動要素とした心筋収縮補助装置を開発し、体循環を模擬した水力学的回路においてその装置の基礎特性を取得する。また、動物実験の前段階として、最適な駆動条件の選定を行う。

第5章では、動脈系循環量がヒトと近い健常成山羊を用いて、急性動物実験を行う。麻酔開胸下において、心筋補助装置を駆動した際の血行動態のデータを計測し、心筋収縮補助装置の生体系における血行力学的評価を行う。

第6章では、総括として以上の成果をまとめ、今後の展望を示す。

Ti-Ni 系形状記憶合金の通電加熱時における力学的特性

- 2.1 本章の目的
- 2.2 形状記憶合金
- 2.3 実験方法
- 2.4 実験結果
- 2.5 考察
- 2.6 本章のまとめ

2.1 本章の目的

形状記憶合金をアクチュエータとして使用する際には、形状回復過程における回復応力、回復速度並びに回復歪みなどの力学的特性を知ることが非常に重要である。本章では、Ti-Ni 形状記憶合金の通電加熱時の力学的特性を明らかにし、心室補助装置アクチュエータ用 Ti-Ni 形状記憶合金の選定ならびに駆動方法の検討を行う。

2.2 形状記憶合金

2.2.1 形状記憶効果

形状記憶合金は、1950年初頭、米国コロンビア大学の Read らによって Au-Cd 合金の形状記憶効果が報告されたのが初めである¹⁾。現在、形状記憶合金の主流となっている Ti-Ni 合金は、1964年米国の海軍兵器研究所 (NOL : Naval Ordnance Laboratory) より、その形状記憶効果が発表されている²⁾。

形状記憶効果 (Shape memory effect, SME) とは、低温で安定なマルテンサイト相状態において外力を加えて変形させても、高温時に安定なオー

ステナイト相になる相変態開始温度まで過熱すると、変形前の形状に戻ることを言う。また、形状記憶効果は、

- 1) 規則格子合金 (In - Tl 合金は例外であるがマルテンサイト変態における結晶構造が極めて類似した作用) である
- 2) 熱弾性型のマルテンサイト変態をするという2つの性質を有する全ての合金に見られる現象である³⁾。しかし、Ti-Ni 合金が、
 - 1) 回復歪み量、回復力
 - 2) 繰り返し動作に対する疲労強度や安全性
 - 3) 多結晶体でも使用可能という点において他の合金より優れた性能を示し、形状記憶合金を応用したほとんどの装置に使用されている⁴⁾。

2.2.2 本研究において使用する繊維状 Ti - Ni 系形状記憶合金

本研究においては、Ti-Ni 系の形状記憶合金である BioMetal[®] (以下バイオメタル、トキ・コーポレーション) を使用する。

バイオメタルは、Ti-Ni 系の形状記憶合金を原料にして特定の運動方向のみに優れた性質を発揮できるように作られた製品であり、繊維状の形状を持つ。また、形状回復域全体に非常に大きな二方向性形状記憶効果を持つ。加熱することで硬化及び収縮力を発生し、冷却すると柔らかく弛緩して自ら伸長する。Fig.2.1 に直径 100 μ m のバイオメタルの温度-歪み線図の一例を示す。70°C を超えると急激に収縮して約 80°C で収縮を完了する。冷却時は、約 75°C より弛緩及び伸張を開始し、60~70°C で伸張を終了する。

2.3 実験方法

2.3.1 形状記憶合金の通電加熱方法

Ti-Ni 系の形状記憶合金は、比較的大きな電気抵抗を持つ。よって、通電することで容易に加熱することが可能である。したがって、電気的な入力を機械的な仕事に変換するソレノイドやモータなどのアクチュエータと同様に使用可能である。本

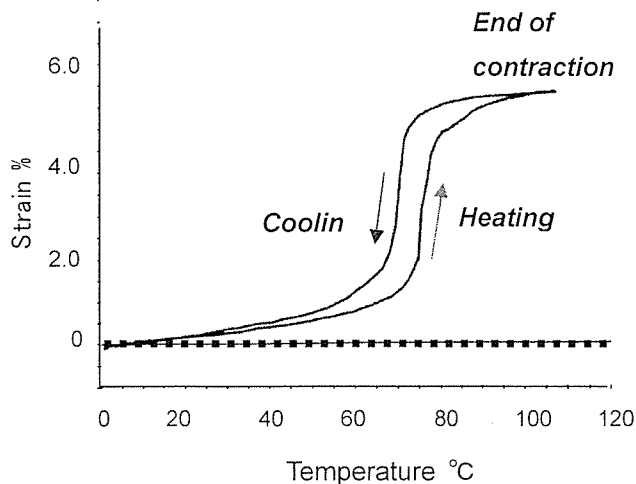


Fig.2.1 The Strain-temperature characteristic of Biometal Fiber (diameter $100\ \mu\text{m}$)⁵⁾

章では、Fig.2.2 に示すように周期 T において、 t_{on} の間のみ形状記憶合金に連続電流を流し、加熱収縮させる。それ以外の時間を自然冷却させ弛緩、伸張させる方法を採用した。

2.3.2 評価項目

本章の実験における Ti-Ni 系の形状記憶合金の評価項目は、1)加熱変形力 2)応答性の 2 点である。

1)加熱変形力

心室収縮補助装置のアクチュエータとして形状記憶合金を使用するためには、収縮期の心室壁張力以上の張力を形状記憶合金により発生させる必要がある。

2)応答性

心室収縮補助装置のアクチュエータとして形状記憶合金を使用するためには、心臓の拍動に同期して、形状記憶合金が収縮と伸張を繰り返す必要がある。通電加熱することにより、十分な収縮速度を得ることが可能であるが、伸張においては、自然放冷であるため、伸張速度が問題となる。今回の実験では、60bpm で拍動する心臓を収縮補助することを想定し、一周期 $T = 1.0\text{sec}$ で収縮と伸張が可能であることを条件とした。

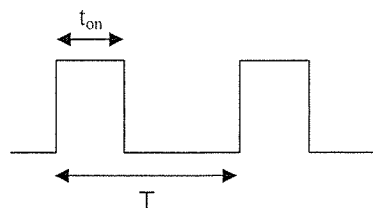


Fig.2.2 Schematic illustration of the electrical input by which the martensitic transformation is caused in Biometal. T : Period of the cycle, t_{on} : duration energised

2.3.3 測定項目及び仕様機器

測定項目及び使用機器を以下に示す。

- ①加熱変形力 (微小荷重ロードセル, (株)共和電業, LVS-1KA)
- ②収縮変位 (レーザ変位センサ, keyence, LB-01)

2.3.4 実験装置及び測定方法

実験装置は以下に示す 2 種類を構成し、使用した。1) 等尺性収縮では加熱変形力を、2) 等張性収縮では収縮変位を測定することを目的とした。

1) 等尺性収縮

等尺性収縮とは、形状記憶合金の長さを一定に保ち、収縮させる方法である。Fig.2.3 の (a) に示すように、形状記憶合金の両端を固定し、一端に微小荷重ロードセルを接続する。そして、形状記憶合金を収縮させ、加熱変形力を測定した。

Fig.2.4 に実験全体図を示す。

2) 等張性収縮

等張性収縮とは、形状記憶合金にかかる張力を一定に保って収縮させる方法である。Fig.2.3 の (b) に示すように、形状記憶合金の一端を固定する。そして、他端に静的荷重をかけた状態で形状記憶合金を収縮させ、その収縮変位を測定した。

Fig.2.5 に実験全体図を示す。

2.4 実験結果

2.4.1 形状記憶合金の選定

本項では、4 種類のバイオメタルの力学的特性の比較を行った。4 種類のバイオメタルの概観を

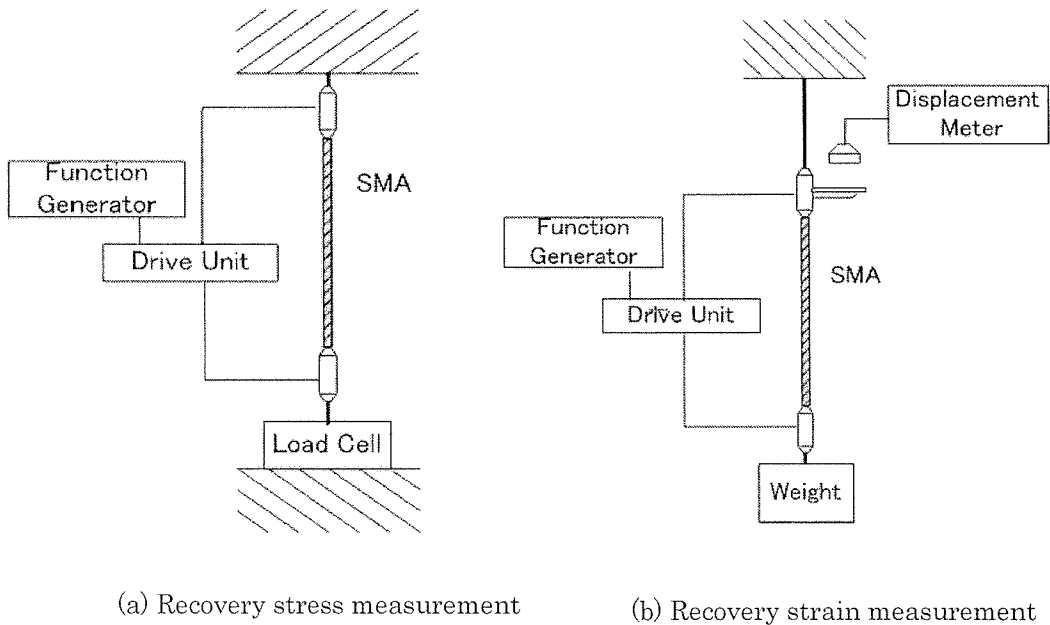


Fig.2.3 Schematic drawing of the measurement system for the strain or stress of Biometal; (a) stress and tensile force measurement by using a load cell, (b) strain measurement by using a laser displacement sensor. The contraction of the Biometal was energised by the current generated through the function generator.

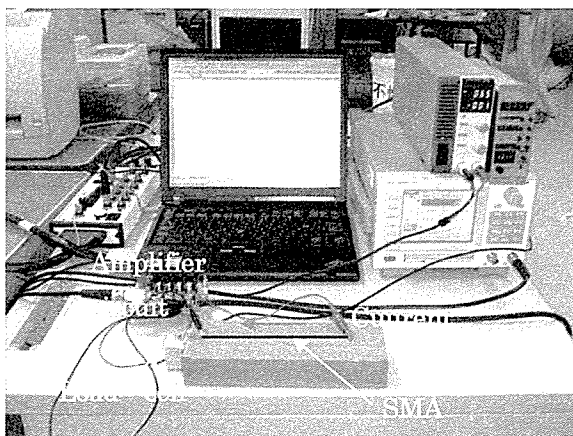


Fig.2.4 Whole view of the measurement system for the tensile force of Biometal

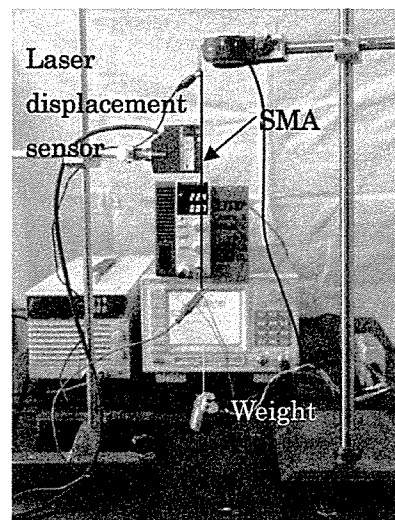


Fig.2.5 Whole view of the measurement system for the strain of Biometal under the bias loading condition.

Fig.2.6 に、その仕様を Table2.1 に示す。

1)直径の選定

直径 $100\ \mu\text{m}$ と $150\ \mu\text{m}$ のバイオメタルを第 2.3.4 項の 1) に示す実験系で等尺性収縮させた。実験条件を Table2.2 に示す。次に、周期 2sec で収縮伸展させた際の時系列における回復力の値を Fig.2.7 (a) に示す。最大回復力において直径 100

μm では 4.0N 、直径 $150\ \mu\text{m}$ では 8.1N の値を示した。また、周期 1sec で収縮伸展させた際の時系列における回復力の値を Fig.2.7 (b) に示す。最

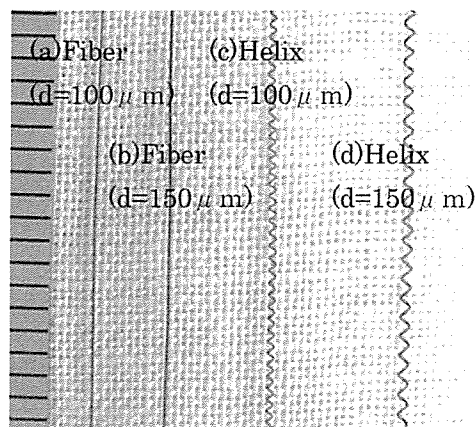


Fig.2.6 Biometal[®] of varied forms

Table2.1 Variations of the specifications of Biometal (Fiber and Helix) tested in this study

Parameters		Fiber		Helix	
		100	150	100	150
Diameter	μm	100	150	100	150
Coil diameter	μm	—	—	400	620
Electric resistance	Ω/m	135	61	900	400

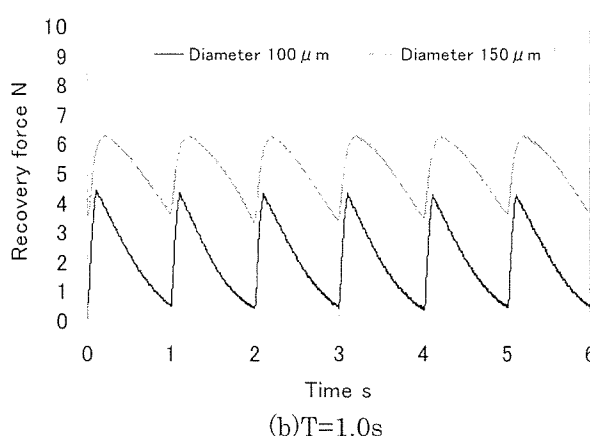
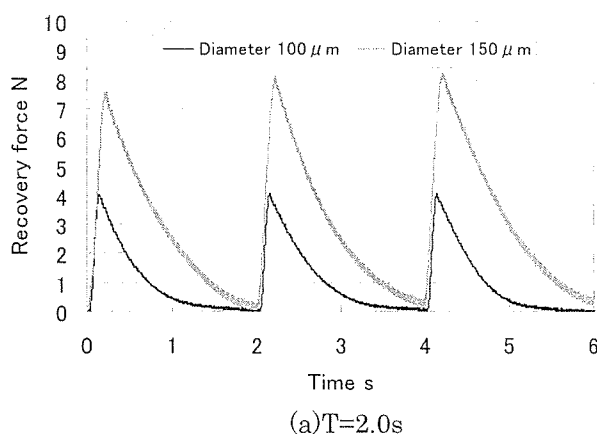


Fig.2.7 Changes in the tensile force obtained from two types of different diameter (100 and 150 microns)

Table2.2 Tensile test conditions for the different types of Biometal - Comparison of the diameter

Items		Values	
Diameter	μm	100	150
Length with zero residual stress	mm	120	
Drive voltage	V	12.5	8
Duration energised t_{on}	ms	100	200
Period	T sec	1.0,2.0	

大回復力において直径 $100\mu\text{m}$ では 4.3N 、直径 $150\mu\text{m}$ では 6.2N の値を示した。しかし、直径 $150\mu\text{m}$ では回復力の最大値と最小値の差分が 2.8N である。最小値が 3.4N と高い値を示していることの原因としては、周期 1sec で駆動を行うと冷却時間が 0.8sec であり、冷却時間が短いために伸展が不完全であることが考えられる。

2)形状の選定

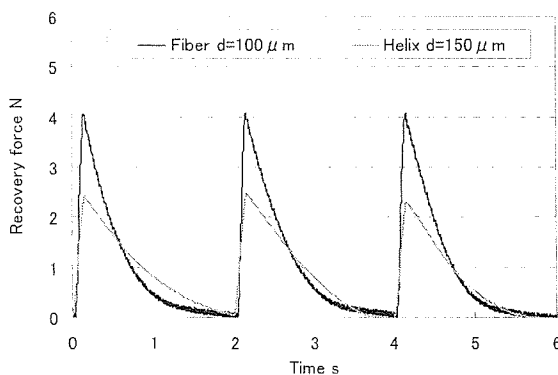
線状直径 $100\mu\text{m}$ と螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ のバイオメタルを第 2.3.4 項の 1) に示す実験系で等尺性収縮させた。実験条件を Table2.3 に示す。次に周期 2sec で収縮伸展させた際の時系列における回復力の値を Fig.2.8 (a) に示す。最大回復力に

Table2.3 Stress test conditions for the different types of Biometal - Comparison of the shape

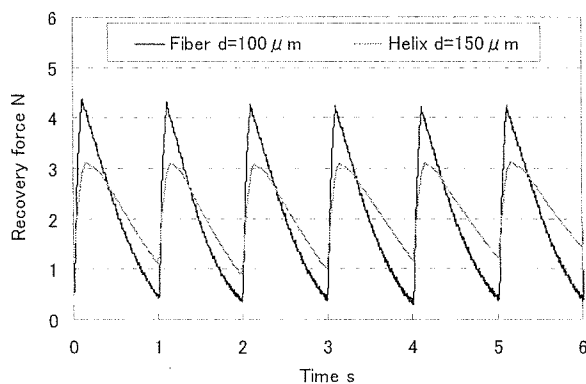
Items		Values	
Shape of Biometal		Fiber	Helix
Diameter	μm	100	150
Length with zero residual stress	mm	130	120
Drive voltage	V	12.5	8
Duration energized t_{on}	ms	100	150
Period	T sec	2.0, 1.0	

Table2.4 Strain test conditions for the different types of Biometal - Comparison of the shape

Items		Values	
Shape of Biometal		Fiber	Helix
Wire diameter	μm	100	150
Length with zero residual stress	mm	200	120
Drive voltage	V	12.5	7
Duration energized t_{on}	ms	100	150
Period	T sec	2.0, 1.0	
Bias loading	N	2.0	



(a) T=2.0s



(b) T=1.0s

Fig.2.8 Changes in the tensile force obtained from two types of different shape (Fiber and Helix) under the varied driving frequency conditions (0.5 or 1.0 Hz)

において線状直径 $100\mu\text{m}$ では 4.0N 、螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ では 2.4N の値を示した。また、周期 1sec で収縮伸展させた際の時系列における回復力の値を Fig.2.8 (b) に示す。最大回復力において線状直径 $100\mu\text{m}$ では 6.0N 、螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ では 4.3N の値を示した。また、螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ では回復力の最大値と最小値の差分が 2.0N である。最小値が 2.3N と高い値を示していることの原因としては、冷却時間が短いため伸張が不完全であることが示されている。次に、第 2.3.4 項の 2) に示す実験系で等張性収縮させた。実験条件を

Table2.4 に示す。周期 2sec で収縮伸展させた際の時系列における回復歪みの値を Fig.2.9 (a) に示す。最大歪みにおいて線状直径 $100\mu\text{m}$ では 6.0% 、螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ では 23% の値を示した。また、周期 1sec で収縮伸展させた際の時系列における回復力の値を Fig.2.9 (b) に示す。最大歪みにおいて線状直径 $100\mu\text{m}$ では 6.6% 、螺旋状直径 $150\mu\text{m}$ では 14% の値を示した。

上記の 1), 2) より周期 1sec で駆動可能であるのは、線状直径 $100\mu\text{m}$ のみであることが示された。よって次節では、線状直径 $100\mu\text{m}$ を用いて