

厚生労働科学研究費補助金

身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

1施設1台：富山の常備薬型補助心臓の実用化

(H17-フィジー一般-003) に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 梅津 光生

平成19(2007)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
1 施設 1 台：富山の常備薬型補助心臓の実用化に関する研究	-----1
梅津光生	
II. 分担研究報告	
1. 補助心臓を用いた拍動型一巡閉鎖回路による <i>in vitro</i> 抗血栓性評価試験	-----2
岩崎清隆	
2. 補助人工心臓の前臨床に向けた検討に関する研究	-----3
夜久均	
3. <i>In vitro</i> 血液適合性評価回路による人工心臓ポンプでの溶血低減	
村山雄一	-----4
4. 補助心臓の急性動物実験時の医工学的評価に関する研究	-----5
白石泰之	
5. 実用化研究の最適推進方の実施に関する研究	-----6
田村泰一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----7

1 施設 1 台: 富山の常備薬型補助心臓の実用化に関する研究

主任研究者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院教授

短期間使用や緊急時使用に備えた低価格で手軽な補助心臓, すなわち 1 施設 1 台: 富山の常備薬のような全世界的にも試みがない補助心臓開発の第一歩として, 第 1 年次にオーストラリアで開発された旋回渦流型拍動血液ポンプ (Spiral Vortex Pump; 以下 SV Pump) のデザインを基に再設計したポンプの安定量産製作技術が確立された。そこで, 第 2 年次はより多くの施設に普及している IABP 駆動装置を駆動装置として流用することを検討した。IABP 駆動装置はそのまま使用するとピーク圧力の大きさが原因で溶血量が専用駆動装置に比べ 1.5 倍程度まで増加してしまう。そこで, 圧力緩衝ユニットを駆動ラインに組み込むことにより溶血量の低減を図った。その結果, 圧力のピーク値を低減し, 溶血量を専用駆動装置と同程度まで低減することが実現できた。これにより, 富山の常備薬型補助人工心臓の実現に向けて必要不可欠な SV ポンプの安定量産システムの確立を図る上で, 駆動装置をどう取り扱うかの指針が得られた。

(研究分担者)

岩崎清隆 早大生命医療工学研究所 助教授
夜久均 京都府立医科大学 教授
村山雄一 慈恵会医科大学 教授
白石泰之 東北大学加齢医学研究所 助手
田村泰一 早大アジア太平洋研究センター助教授

A. 研究目的

短期間使用や緊急時使用に備えた低価格で手軽な補助心臓, すなわち 1 施設 1 台: 富山の常備薬のような全世界的にも試みがない補助心臓開発のとして, 第 2 年次はより多くの施設に本システムを普及させるために, 専用駆動装置に比べ普及率の高い IABP 駆動装置を駆動装置として流用することを検討する。

B. 研究方法

研究方法としては 1) IABP 駆動装置を用いた際の流量特性評価 2) 圧力緩衝ユニットを組みこんだ際の圧波形評価 3) 圧力緩衝ユニット組み込み後の溶血量評価 4) 品質均一化評価に分けられる。具体的には, 圧力緩衝ユニットを組み込んだ状態で流量特性と圧波形評価を行い, その後溶血量を評価した。なお, 動物実験は未だ行っておらず, 溶血量評価に用いた血液は屠殺場から購入したブタの新鮮血液であるので, 倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

駆動ラインに圧力緩衝ユニットを組み込み, 圧力ピーク値の低減と溶血量軽減を目標とした。結果, 圧力のピーク値を低減することが可能であった。また, 溶血試験においても従来は専用駆動装置の 1.5 倍ほどに増大していた溶血量を, 同程度まで軽減することが可能であった。また, 血液適合性評価回路を用いて内面コーティング材料の評価を行った結果 MPC を用いることにより, より安定した血液適合性が得られることがわかった。さらに, 圧力緩衝ユニットを組み込んだ状態で拍出流量 5L/min 以上を確保することも可能であった。

つまり, 富山の常備薬型補助人工心臓の実現に向けて必要不可欠な駆動装置の取り扱いに関する指針が得られた。

D. 考察

第一年次における低価格補助人工心臓の量産技術の確立, そして第 2 年次における IABP 駆動装置の駆動装置としての流用技術の確立により, 全国の医療施設に低価格補助人工心臓システムを導入するための基礎技術が確立された。これにより, 現在は全国で 10 施設程度でしか使用できない補助人工心臓を全国の医療施設で使用可能になると期待され, 重篤な心不全患者の救命率の向上に貢献できると期待される。

E. 結論

第一年次に製法の確立された血液ポンプの汎用性を高めるため, IABP 駆動装置の流用技術の確立を行った。その結果, 圧力緩衝ユニットを組み込むことで拍出流量を確保しつつも, 圧力のピーク値を低減し, 溶血量も専用駆動装置と同程度まで低減することが可能であった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

Y. Shiraishi, M. Umezu, et al.: Biomedical engineering analyses for the development of the sophisticated and adaptive vascular prostheses, 適応医学: 2006. Vol10. P15

(2) 学会発表

M. Umezu, K. Iwasaki, T. Fujimoto, et al.: Effective driving method of the vacuum-formed Spiral Vortex Pump, Shanghai-Tong University-Waseda University Medical Engineering Symposium: 2006. P5

補助心臓を用いた拍動型一巡閉鎖回路による *in vitro* 抗血栓性評価試験

分担研究者 岩崎 清隆 早大生命医療工学研究所 准教授

昨年度までに、旋回渦流型ポンプ(SV ポンプ)の製造方法の改良により、均一な D-H junction 部製作方法が確立され、高性能 SV ポンプの安定した製作方法が確立された。本研究では、SV ポンプの品質の均一性を生体適合性の面から評価することを目的として、SV ポンプを用いた拍動型一巡閉鎖回路による抗血栓性評価試験を行った。評価対象として生体膜類似物質 MPC®と工業用ポリウレタン Miractran®を用い、それらを SV ポンプ内面にコーティングして試験を行った。その結果、一貫して MPC®を用いた SV ポンプに高い抗血栓性が確認され、MPC®をコーティングした SV ポンプは高い均一性・品質を示すことが示唆された。

A. 研究目的

昨年度までに、旋回渦流型ポンプ(SV ポンプ)の製造方法の改良により、均一な D-H junction 部製作方法が確立され、高性能 SV ポンプの安定した製作方法が確立された。その背景として、D-H junction 部の接着不良によって接合部の剥離が生じ、血栓が形成される可能性が懸念されていたことがある。本研究では、昨年度に確立された製作方法による SV ポンプの品質・均一性を生体適合性の面から評価することを目的として試験を行った。

B. 研究方法

駆動ポンプを含め 3 つの SV ポンプを用いた拍動型一巡閉鎖回路を用いて、抗血栓性の評価試験を行った。この評価回路は、完全大気非接触でありながら生理的な左心房圧・大動脈流量を模擬できており、より実践的な環境下での評価を可能にするものである。評価対象としては、生体膜類似物質 MPC®と工業用ポリウレタン Miractran®の 2 種類を用い、それらを SV ポンプ内面にコーティングして比較試験を行った。評価方法としては、SEM によるポンプ表面の観察と、Micro BCA 法によるポンプ表面に吸着したタンパク質総量の定量を行った。

C. 研究結果・考察

Fig. 1 に SEM による表面観察の結果を、Fig. 2 に Micro BCA 法による吸着タンパク質の総量を定量した結果を示す。

Fig. 1 より、MPC®をコーティングした SV ポンプの表面にはわずかな血球成分の付着が確認された一方で、Miractran®をコーティングした SV ポンプには、表面を覆う著しい血栓の形成が確認された。

また、Fig. 2 より、ポンプ表面に吸着したタンパク質の総量は、Miractran®の方が多いたことが確認された。吸着したタンパク質が材料表面の情報を伝えることにより、積層化した吸着タンパク質層上で以後の血栓形成につながる反応が進行することから、

一貫して MPC®をコーティングした SV ポンプの高い生体適合性が確認されたといえる。また、再現性の高い結果となっており、SV ポンプの品質の均一性が示唆された。

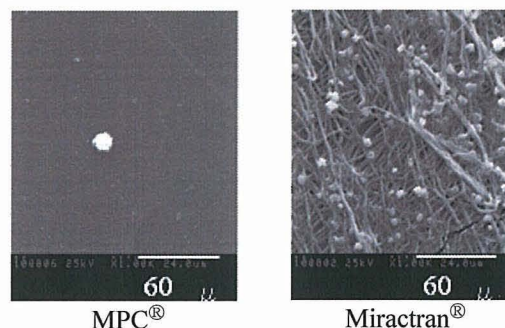


Fig. 1 SEM photographs of housing surface of SV pump

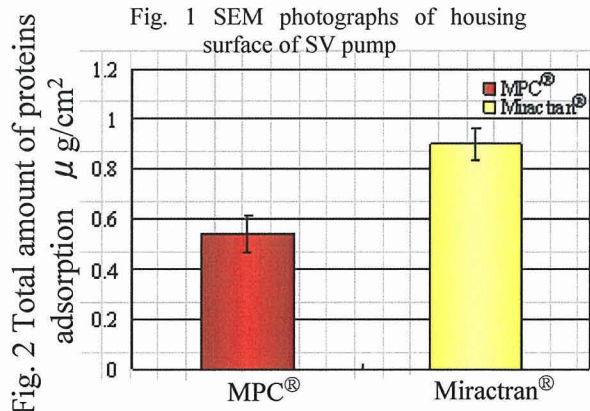


Fig. 2 Total amount of proteins adsorption

D. 結論

本研究では、生体適合性の面から SV ポンプの品質の均一性を評価し、その結果、MPC®をコーティングした SV ポンプは高い均一性・品質を示すことが示唆された。

E. 研究発表

中安妙子, 梅津光生他: 拍動環境下と静的環境下における抗血栓材料の *in vitro* 血液適合性の比較検討, 第 4 回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集, 野田, pp.37, 2006

補助人工心臓の前臨床に向けた検討に関する研究

分担研究者 夜久 均 京都府立医科大学 教授

第一年次において製作法が確立された血液ポンプの流量特性を調査した。駆動装置として、人工心臓用駆動装置である VCT-50 とより多くの施設に普及している IABP 駆動装置である ACAT-1 を使用した。結果どちらの駆動装置においても拍出流量 5 L/min 以上を確保でき、これにより臨床に耐えうる血液ポンプを開発できたと考えられる。

A. 研究目的

第一年次の研究により、短期使用に焦点を絞った旋回渦流型拍動流血液ポンプ(Spiral Vortex Pump: 以下 SV Pump)の大量生産技術が確立された。これにより製作された血液ポンプで前臨床を行うために、*in vitro* 環境下での拍出流量性能評価が必要となる。また、SV Pump はより多くの施設への普及を目的としているため、人工心臓専用駆動装置に加え、IABP 駆動装置を駆動装置として流用することを検討している。そこで、両駆動装置を用いて拍出性能評価試験を行った。

B. 研究方法

前負荷 10mmHg、後負荷 100mmHg 一定のオーバーフロー回路を用いて試験を行った。駆動装置として人工心臓用駆動装置 VCT-50 (TOYOBO, Japan) と、IABP 駆動装置 ACAT-1 (Arrow, USA) を用いた。作動流体として 0.9% 生理食塩水を、人工弁には高分子弁である Jellyfish valve 用い、駆動陽圧・駆動陰圧・収縮時間比・拍動数をパラメータとした。また、血液ポンプと回路の接続チューブは臨床を想定し、内径が 20mm-12mm と変化するチューブを使用した。

C. 研究結果

VCT-50 による実験結果を Fig.1 に、ACAT-1 による実験結果を Fig.2 に示す。それぞれのグラフは縦軸が流量、横軸がそれぞれ収縮時間比、拍動数となっている。VCT-50、ACAT-1 のどちらを用いても拍出流量 5L/min 以上を確保することが可能であった。

D. 考察

日本人の一般的な体格から、補助流量には 5 L/min 程度の値が要求される。今回の実験結果より、VCT-50、ACAT-1 どちらの駆動装置においても十分な拍出流量を確保することが可能であると判明した。以上の結果から、より汎用性の高い駆動装置である ACAT-1 での SV Pump の駆動が可能であると考えられる。

E. 結論

本研究により、IABP 駆動装置を用いて拍出流量 5

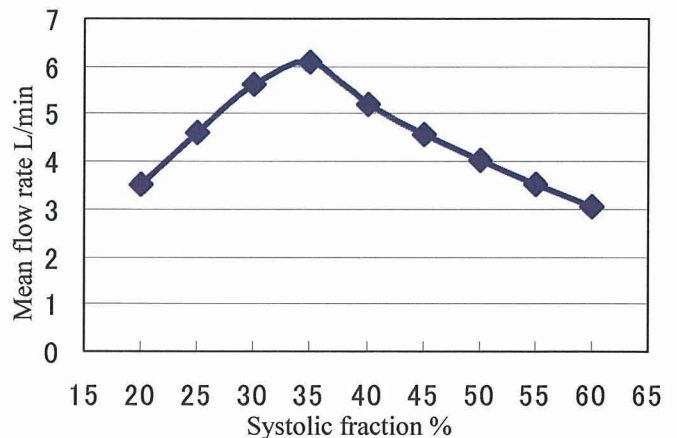


Fig.1 Mean flow rate driven by VCT-50: DP=240mmHg VP=-40mmHg Pulse rate=70BPM

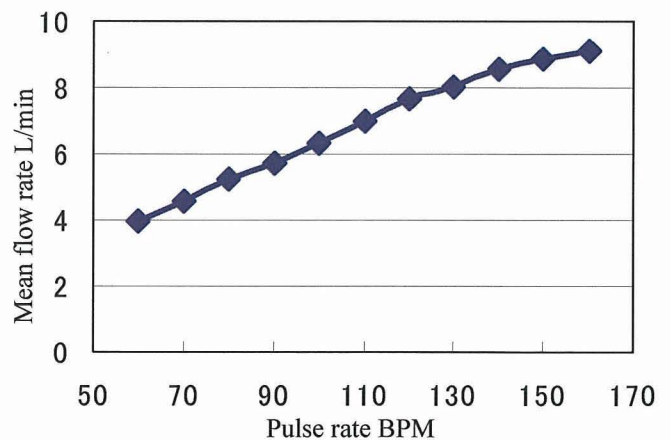


Fig.2 Mean flow rate driven by ACAT-1: Drive volume=50ml Pulse rate=70BPM

L/min 以上を確保することが可能であると判明した。これにより、より多くの施設に短期保証・低価格をコンセプトとした SV Pump を普及させるための条件の一つが確立されたと考える。

F. 研究発表

(1) 学会発表

M.Umezu, K.Iwasaki, T.Fujimoto, et al.: Effective driving method of the vacuum-formed Spiral Vortex Pump, Shanghai-Tong University-Waseda University Medical Engineering Symposium: 2006.P5

In vitro 血液適合性評価回路による人工心臓ポンプでの溶血低減

分担研究者 村山 雄一 慈恵医大（脳血管内治療） 教授

GLP 対応実験室の利用法のひとつとして、今までに開発した *in vitro* 評価試験回路を応用して、旋回渦流型血液ポンプ（SV ポンプ）を、Intra Aortic Balloon Pumping（IABP）の専用駆動装置によって駆動した時のポンプの溶血試験を行なった。この新しい駆動回路では IABP 駆動装置に一次遅れ系を配置し、駆動の圧力波形の変化をなだらかにすることで圧力制御ユニットを作成した。評価試験回路の開発は抗血栓性の評価を目的にしたが、豚の血液を用いる連続運転で圧力制御ユニットの駆動装置特性を実験し、溶血特性に改善がみられることが明らかとなった。

A. 研究目的

昨年度 SV ポンプにおける IABP 駆動装置による駆動方法を検討しその血液適合性を *in vitro* で評価する試験を行なった。その背景として、IABP は心臓ポンプの専用駆動装置に比較して医療機関での設置台数が多く、補助循環装置として一般に用いられている。しかし IABP の定容積制御方法では駆動圧力の変化が従来の定圧制御駆動（VCT）に比べ急峻（Fig. 1）で、溶血特性の悪化することが示された。本研究では、溶血特性の改善を目的として IABP 駆動装置に一次遅れ系を配置して圧力制御ユニットを構成、駆動圧力の変化を溶血が発生しないように適正化することを試みた。具体的には豚の血液を用いた *in vitro* 評価装置でその溶血特性を明らかにすることとした。

B. 研究方法

SV ポンプの補助循環としてのバイパス流量の確保（5L/min）を前提に IABP 駆動回路に抵抗、容積要素を配置して一次遅れの圧力制御ユニット回路を構成した。これにより圧力波の急激な変化抑制が期待できる。圧力制御ユニットの要素は基本オーバーフロー試験装置で適正な要素条件を確認して決定し、開発した *in vitro* 評価試験回路で評価した。溶血特性は *in vitro* 評価試験回路を用いて 6 時間連続運転し、シアンメトヘモグロビン法により血漿遊離ヘモグロビン濃度を求め、ASTM の Normalized Index Hemolysis (N.I.H.) で評価した。

C. 研究結果・考察

溶血実験に用いた配管条件での IABP 駆動での SV ポンプの圧力制御ユニットは、オーバーフロー試験装置での流量試験の結果、抵抗の絞り有効断面積 2.5mm²、容積 80mL が適正であることが明らかとなった。

オリジナルな ACAT-1 駆動回路では、VCT に対し *in vitro* 評価試験回路の実験で溶血が Fig.2 左図に示したごとく約 50%増加した。これに対して圧力制御ユニットを用いた IABP 駆動系では Fig.2 右に示したごとく、約 7%低減し、補助心臓のオリジナルな駆

動装置を用いたときとほぼ同等に改善できることが確認できた。

In vitro 評価試験回路は大気非接触の完全閉鎖型でポンプの流量特性をコントロールし、任意時間の連続運転が可能のため、開発している人工臓器回路の溶血特性の開発にも有効であることが確認された。

D. 結論

本研究では、SV ポンプの IABP 駆動装置に圧力制御ユニットを追加することで、悪化した溶血特性を VCT 駆動並みに改善できることが明らかとなった。

E. 研究発表

田中隆，梅津光生他：量産向け旋回渦流型拍動補助人工心臓用駆動方法の検討，第 4 回生活支援工学学会連合大会予稿集 p 149, 2006

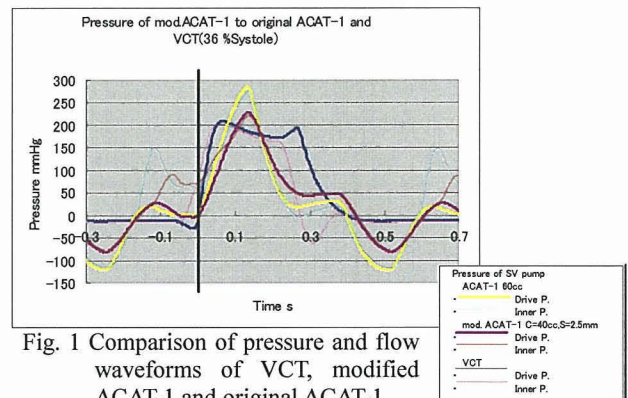


Fig. 1 Comparison of pressure and flow waveforms of VCT, modified ACAT-1 and original ACAT-1

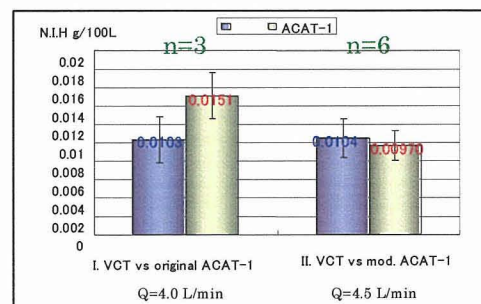


Fig.2 Hemolysis test results of VCT and original ACAT-1 and modified ACAT-1

補助心臓の急性動物実験時の医工学的評価

分担研究者 白石 泰之 東北大学加齢医学研 助手

IABP 駆動装置を超低価格補助人工心臓システムの駆動に利用してその普及を図るため、一次遅れ系要素を付与した新たな駆動システムによる補助人工心臓の駆動評価を行った。その結果、駆動圧のピーク値および弁閉鎖時の水撃を 30%~50%程度低減することが可能となり、かつ、5L/min 以上の拍出性能の確保が確認できた。新たな駆動システムの開発により、血液ポンプ内圧の圧力変動の低減を期待でき、第一年次で問題となった溶血量増大の低減が期待された。

A. 研究目的

既存の人工心臓は長期使用を前提としているため、短期間の心機能補助で回復が期待される急性心不全患者には高額で適用しづらいという問題がある。そこで本研究では 1 施設 1 台を目標に、IABP 駆動装置を旋回渦流型拍動流血液ポンプ(Spiral Vortex pump : 以下 SV Pump)の駆動装置として流用することを検討しており、第一年次の研究から、IABP 駆動装置での駆動で 5L/min 以上の拍出性能を確保可能であることが明確になった。しかし、ポンプ内圧の圧力変動が大きく溶血量が多かったため、第二年次では、ポンプ内圧の圧力変動を小さくすることを目的とした。

B. 研究方法

ポンプ内圧の圧力変動が大きい理由として、IABP 駆動装置(ACAT-1)の駆動圧のピーク値が大きいことが挙げられる。そこで、駆動圧のピーク値を抑制する機構として、駆動装置と血液ポンプをつなぐ駆動ラインに一次遅れ系として圧力タンクと絞り弁を組み込んだ。

前負荷 10mmHg、後負荷 100mmHg の差圧一定回路にて血液と同程度に粘性を調整した 4.0cP グリセリン水溶液を作動流体とし、温度を人体と同じ 37°C に保って一次遅れ系を駆動ラインに組み込んだ補助人工心臓システムの水力学的特性を評価した。

C. 研究結果

安静時の生体拍動数を想定した 80BPM で 5L/min 以上の拍出が可能であり、目標とした拍出性能を確保することができた。また、上記の駆動状態において以下の結果が得られた。まず、Fig1 に示すように駆動圧力のピーク値が陽圧において 299mmHg から 212mmHg に 30%程度、陰圧において -156mmHg から -74mmHg に 50%以上低減することができた。また、流出・流入弁直後の圧力波形に注目すると、弁閉鎖時に生じる水撃は流入部で 256mmHg から 167mmHg に、流出部で 142mmHg から 95mmHg へとそれぞれ 35%程度低減された。

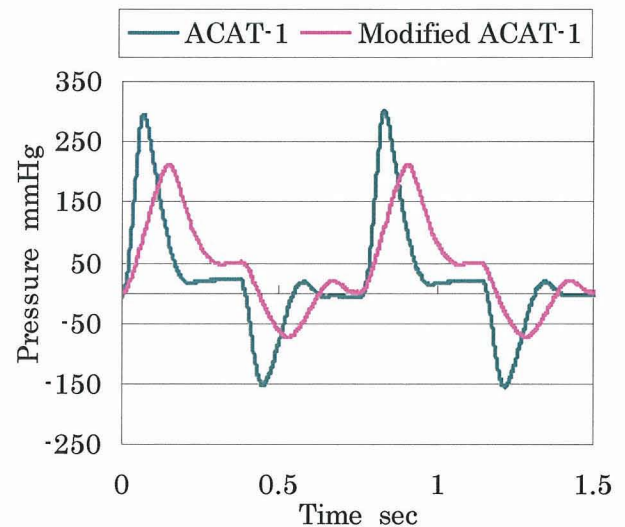


Fig.1 Waveforms of Drive Pressure driven by ACAT-1 and Modified ACAT-1

D. 考察

一次遅れ系要素の付与により、Fig.1 のように駆動圧力のピーク値および圧力勾配が小さくなった。駆動圧力と血液ポンプ内圧の波形はほぼ同等であることからポンプ内圧のピーク値とその圧力変動の低減が期待できる。特に、溶血量に大きな影響を与えると考えられている陰圧では 50%以上の低減が確認されており、溶血量の低減が示唆された。

E. 結論

一次遅れ要素を IABP 駆動装置の駆動ラインに組み込むことで、駆動圧のピーク値および弁閉鎖時の水撃を低減することができ、5L/min の拍出性能を確保することができた。このことから、溶血量の低減が示唆された。

F. 研究発表

(1) 学会発表

田中隆, 梅津光生, 他 : 第 4 回生活支援工学系学会
連合大会講演予稿集 : 2006, P-149

実用化研究の最適推進法の実施に関する研究

分担研究者 田村 泰一 早大大学院 アジア太平洋研究科産学官連携室 准教授

「1 施設 1 ポンプ」の量産型人工心臓の開発を行う際は、使用期間が極端に短いため、従来の長期仕様の人工心臓の品質保証とは全く異なった形で短期使用の品質保証が行われることが予想される。そこで、人工心臓審査ガイドラインに基づき、具体的にどのような信頼性、耐久性に関する評価を行えばよいかを明確化することを試みた結果、短期使用人工心臓の品質保証には、ポンプの量産化が重要であることが判明した。

A.研究目的

本研究グループで提案しているような量産型低価格人工心臓は、一般的な治療法として将来実用化できるのかに関して、開発・評価方法の指針を確立するため。そのため現在の我国の人工心臓の信頼性・耐久性の評価実験を行うための方法をガイドラインをもとに統計的分析する。

B.研究方法

次世代型高機能人工心臓の審査ガイドラインの案には Reliability level と Confidence level の2つの数値を設定して、試験期間と必要ポンプ試験台数の数値が示している。その統計データをもとに、旋回渦流型人工心臓をどのように品質保証していけば実用化に近づけるかを分析する。

C.研究結果

B に掲げた資料をもとに表 1 の結果が得られた。

表 1 国際ハーモナイゼーション*に基づく長期使用の人工心臓ポンプに置ける耐久試験に供する必要ポンプ台数**

項目	数値
試験期間	6 ヶ月
Reliability Level	80%
Confidence Level	60%
必要ポンプ台数	9 台
* 米人工臓器学会による	
** 1 台故障可とする	

今回開発中の短期使用の補助人工心臓の保証を 3 日間とした場合の Reliability, Confidence のそれぞれのレベル値を 80%、90% と設定した時ポンプの故障を全く許さないときは 11 台、1 台の故障を可とするときは、18 台が最低必要となる。しかし大量生産システムの確立によって、多数のポンプの耐久性を同時に見る事ができるので、埋込型では品質保証に半年も試験を行うことが要求されるが、現在開発中の量産ポンプではわずか 3 日間で信頼性が獲得できる。

表 2 短期使用補助人工心臓における耐久試験に供する必要ポンプ台数

項目	数値
試験期間	3 日間
Reliability Level	80%
Confidence Level	90%
必要ポンプ台数	11 台 *
	18 台 **
* 1 台の故障も許さないとき	
** 1 台の故障を可とするとき	

医療費が年々増加傾向にある中で、循環器疾患にかかる医療費も同様の傾向であり、医療機器等のコストダウンをし、医療費を下げる必要がある。耐久試験期間が短ければ、それだけ製作コストダウンにもつながる。低価格の人工心臓が実用化されれば、全国の一般病院に常備され、緊急時での対応が可能になることにつながる。

D.考察

旋回渦流型人工心臓をベースに、「短期使用」で「低価格」の量産型人工心臓の信頼性獲得は短期間で得られるという優位性が示されたと考えられる。

E.結論

我国の次世代人工心臓ガイドラインに掲載されている長期間の埋込型人工心臓の信頼性・耐久性の分析をもとに、短期使用量産型人工心臓の信頼性獲得に向けた方針をまとめ、短期使用量産化という手法にふさわしい開発アプローチであることが判明した。

本システムが完成し、将来全国の各病院に行き渡れば、費用対効果の高い人工臓器の一つとして医療の選択肢を広げることになると思われる。

F.研究発表（学会発表）

梅津光生他；第 34 回人工心臓と補助循環懇話会、パネルディスカッション、抄録集 P51、2006 年

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Umezu, K. Iwasaki, T. Fujimoto, et al.	Effective driving method of the vacuum-formed Spiral Vortex Pump	Shanghai-Tong University-Waseda University Medical Engineering Symposium		P5	2006
中安妙子, 梅津光生他	拍動環境下と静的環境下における抗血栓材料の <i>in vitro</i> 血液適合性の比較検討	第4回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集		P37	2006
田中隆, 梅津光生他	量産向け旋回渦流型拍動補助人工心臓用駆動方法の検討	第4回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集		P149	2006
Y. Shiraishi, M. Umezu, et al.	Biomedical engineering analyses for the development of the sophisticated and adaptive vascular prostheses	適応医学	Vol. 10	p 15	2006