

Mini Review

東北大学21世紀COEにおけるナノテク再生人工臓器開発プロジェクト—再生ナノテク人工食道・人工心筋・人工括約筋—

山家智之^{1,*}、堀 義生¹⁾、白石泰之¹⁾、関根一光¹⁾、井口篤志¹⁾、田林暁一¹⁾、芳賀洋一¹⁾、江刺正喜¹⁾、吉澤 誠¹⁾、田中 明¹⁾、松木英敏¹⁾、佐藤文博¹⁾、川野聡恭¹⁾、羅 雲¹⁾、比嘉昌¹⁾、高木敏行¹⁾、早瀬敏幸¹⁾、圓山重直¹⁾、王慶田¹⁾、段旭東¹⁾、仁田新一¹⁾、井街宏¹⁾、佐々田比呂志¹⁾、佐藤英明¹⁾、佐藤正明¹⁾、岡本英治²⁾、久保 豊³⁾、大坂元久⁴⁾、梅津光生⁵⁾、本間 大⁶⁾、前田 剛⁶⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所

²⁾北海道東海大学工学部情報システム学科

³⁾東京女子医科大学附属第二病院

⁴⁾日本医科大学老人病研究所

⁵⁾早稲田大学大学院理工学研究科

⁶⁾トキ・コーポレーション株式会社研究開発部

*連絡先: 山家智之, 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1, 東北大学加齢医学研究所,

Tel: 022-717-8517, Fax: 022-717-8518, e-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp

21 COE artificial organ project using regenerative medicine and nano technology

In artificial internal organs, smaller is better. And an important issue is bio affinity. From these points of view, Regenerative medicine and Nano technology are very useful technology. In Tohoku University, various artificial internal organ research including Artificial esophagus, Artificial Myocardium, and Artificial sphincter based on 21 COE program. Ideal artificial organs may be embodied in future.

Rec.10/4/2004, Acc.9/5/2005, pp35-39

Tomoyuki Yambe^{1,*}, Yoshio Hori¹⁾, Yasuyuki Shiraishi¹⁾, Kazumitsu Sekine¹⁾, Atsushi Iguchi¹⁾, Kouichi Tabayashi¹⁾, Youichi Haga¹⁾, Masayoshi Esashi¹⁾, Makoto Yoshizawa¹⁾, Akira Tanaka¹⁾, Hidetoshi Matsuki¹⁾, Fumihiro Sato¹⁾, Satoyuki Kawano¹⁾, Yun Luo¹⁾, Masaru Higa¹⁾, Toshiyuki Takagi¹⁾, Toshiyuki Hayase¹⁾, Shigenao Maruyama¹⁾, Quintian Wang¹⁾, Kyokuto Dhuang¹⁾, Shinichi Nitta¹⁾, Kou Imachi¹⁾, Hiroshi Sasada¹⁾, Eimei Sato¹⁾, Masaaki Sato¹⁾, Eiji Okamoto²⁾, Yutaka Kubo³⁾, Motohisa Osaka⁴⁾, Mitsuo Umetsu⁵⁾, Dai Honma⁶⁾ and Takeshi Maeda⁶⁾

¹⁾Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

²⁾Department of Information Science, School of Engineering, Hokkaido Tokai University

³⁾Tokyo Womens Medical University, Daini Hospital

⁴⁾Institute of Gerontology, Nippon Medical School

⁵⁾Graduate School of Science and Engineering, Waseda University

⁶⁾Biometal Dev., TOKI Corporation

Key words regenerative medicine, nanotechnology, artificial esophagus, artificial myocardium, artificial sphincter

緒言

次世代の医療として再生医療工学が注目されている。組織単位の再生医療は既に臨床レベルで完成しているものもあるが、臓器丸ごとの単位での再生医療はまだ完全に完成したとは言いがたい状況である。そこで人工臓器工学、材料工学と組み合わせた様々な新しいアプローチが試みられている。

ナノメートルとは、10億分の1メートルのことである。このレベルの微細構造になると分子レベル技術を扱うことになる。分子構造レベルの構造を制御するナノテクノロジーは新世代の技術として注目され、様々な工業的なアプローチが試みられているが、医学分野への応用はこれからの課題である。

東北大学は第1期の21世紀COEとして「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」のプログラムが採択された。医工学共同、産官学連携により様々な研究教育が進められている。ナノテクと再生医療の融合による人工臓器開発は、この21世紀COEにおける重要な研究テーマの一つである。

解剖学の本を紐解かなくても自ずとわかるように、基本的には人間の体内に余剰スペースはあるはずがない。生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働くことが知られている。手術の後、しばらくたってから、縫合の糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。ペースメーカーなどは現在、皮下にポケットを作って埋め込まれているが、皮膚、結合組織の伸展力に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカーポケットを形成し、異物を排除しようとする。

筆者も外来診療において、周辺の皮膚が壊死して体外に露出したペースメーカーを持つ患者を診療した経験があるが、特に痩身の患者の場合、皮下にペースメーカーを埋めるための十分な脂肪組織などの余裕がなく、皮膚にテンションがかかって穴が開いてしまう場合もある。再生医療による生体に親和性の高い人工臓器が望まれる所以である。さらに、このような合併症を予防するためにも体内に埋め込まれる人工内臓には、可能な限り小型の軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある¹⁶⁾。すなわち、次世代の人工臓器は、生体親和性の高い再生医療素材、ナノテクによる可能な限り小型化されたシステム、の2つのテクノロジーがキーコンセプトとなる。

このミニレビューでは東北大学21世紀COEで行われつつある再生ナノテク人工臓器開発についてご紹介させてい

ただきたい。

ナノテク人工食道

昨年春まで放映されていた「白い巨塔」の物語では、主人公は「食道癌」手術の権威者という設定になっている。テレビの主人公が得意とするくらい、食道癌の手術が難しい手術であることは、医学が進歩した現在でも変わりはない。あらゆる癌手術の中でも、食道癌の手術は最も困難な手術の一つである。その理由の一つには、癌の切除後の食道の再建の問題がある^{7,8)}。癌を持った食道は切除できても、切除したままでは食物を飲み込むこともできないので、食道の代用として胃か腸管を用いることになる。胃か腸を吊り上げるか、切り離して、食道の部位に埋め込むことになるが、そのためには開腹手術も必要になる。さらに、ただ切り離すだけでは、たちまち消化管は壊死してしまうので、栄養血管ごと保存的に移植しなければならないので当然手術時間も長引き、手術の困難さは増すばかりである。したがって、高齢者や呼吸機能に問題がある患者には手術を行うことはできない。癌の切除範囲と胃管の長さの関連性でどうしても再建が不可能で、結果として癌は切除できても再建手術が失敗に終わる場合すらある。

もし人間の食道の代用に使える「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなくなり、手術は飛躍的に簡略化する。ナノテクにより胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になり、社会復帰を促すことができるので、ICUに寝たきりの集中治療を鑑みれば、大きな医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音になる。

しかしながら、現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。僭越にも「人工食道」と名付けられたただの「管」は存在するが、これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない^{7,8)}。そこで、胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができ、蠕動運動機能を持つ超小型の人工食道の研究に着手した。

再生ナノテク人工食道設計開発

食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつかの提案が行われてきた。しかしながら、胸腔の中には食道以外に、肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモーターを置くスペースなど全くない。したがって、これまで報告されてきた全ての方法論は臨床的には無意味といっても過言ではないかもしれない。

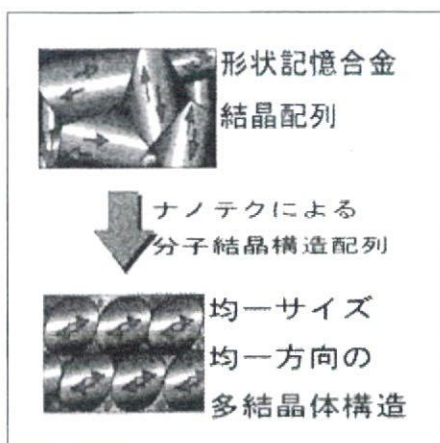


図1 ナノテクノロジーによる形状記憶合金の分子結晶構造配列制御の概念図

我々はナノテクにより分子結晶配列を整えた新しい形状記憶合金バイオメタルによる全く新しい消化管の蠕動運動のための人工臓器を発明し、特許を申請した^{9,10)}。図1に示すように、従来型のナノレベル分子結晶配列は不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法論でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく、耐久性が三桁にも渡って上昇する現象が確認されている。現在は十数億回のレベルの繰り返し、耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

蠕動アルゴリズム設計のためには人間の蠕動運動を観測してシミュレートするのが、現実性が高いと思われるので、食道の蠕動運動を観測し、ビデオ画像に撮影し、パーソナルコンピュータに入力、蠕動運動を数値化して解析した。その結果、リング状の蠕動筋肉を順次収縮させれば、基本的には人間と同じ蠕動を具体化することができることがわかり、この原理を応用して特許を申請、埋め込み可能な人工食道開発を計画した(特願2003-373737)。図2に動物実験中の置換された山羊の人工食道の蠕動運動中の写真を提示する。動物実験で、食道の蠕動運動の具体化に成功したことを確認した。

人工臓器の臨床は、感染症との闘いでもある。感染した人工臓器は除去しない限り絶対に感染症は完治しない。したがって、人工心臓のような生命に直結する人工臓器は感染症を起こせば、即座に死の転帰に直面する。さらに人工消化管の場合、消化管の中身は外界であり、感染



図2 動物実験中の蠕動運動機能を持つ人工食道

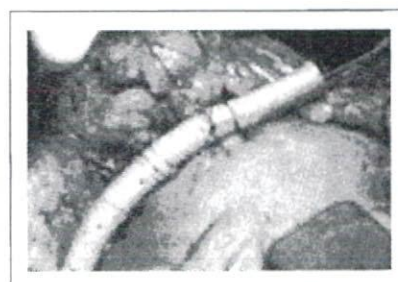


図3 ナノテク人工心筋の動物実験

源の塊であるので、より条件は厳しい。したがって、生体の再生を促して感染症のバリアとする再生医療の方法論は例えようもなく重要である。

東北大学は消化管再生用の新素材としてカーボンナノチューブ、キチン新素材などを動物実験で試み、特許を申請している(特願2004-089279)。慢性動物実験で山羊の食道を再生させたところ、回復して粘膜が再生し、水を飲むところまで回復しているのが確認されている。内視鏡検査でもきれいな内膜の再生が観測された。

したがって、再生医療のための消化管新素材、およびナノテクによる蠕動筋肉の開発により、人間の食道と同じように食物を飲み込むことができ、感染症にも強い全く新しい本当の意味での人工食道の具現化が期待される。

ナノテク人工心筋開発

否応なく到来する高齢化社会においては、心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。心不全患者において、何をサポートするべきかについて、病態生理学的に根本から考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したり、ポンプを埋め込む必要は必ずしもない。

そこで、東北大学で進めている人工心筋プロジェクトでは、外側から心室の収縮をサポートすることにより心

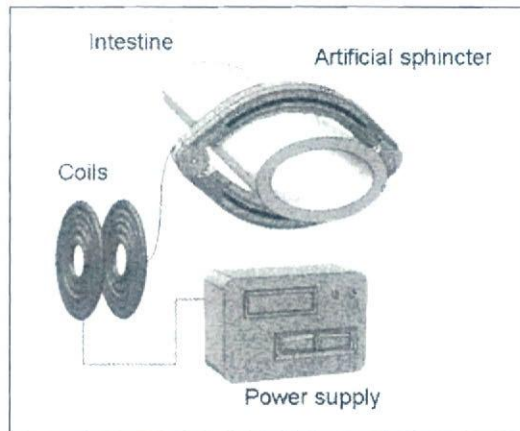


図4 ナノテクノロジーを応用した人工括約筋

拍出を維持する全く新しい循環補助装置の開発を進めている^{14,15)}。特に日本人のような小柄な患者の胸腔内に余剰スペースなど期待できるはずもなく、ナノテクの集中による可能な限りの小型化を進めている。すなわち、各種ナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を感知し、ナノマイクロプロセッサを持つ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェント制御機構を持ち、ナノ分子結晶構造制御によるナノアクチュエータを持ち、ナノ粉体を集結させた磁気シールドリングにより効率を飛躍的に向上させた経皮エネルギー伝送システムでエネルギーを供給し、スーパーコンピュータによるナノ流体解析により最適駆動様式を計算する(特願 1999-292727)。

紙数の関係で、個々のナノテクデバイスの詳細は割愛するが、現在、心筋細胞より細いナノテク人工筋肉アクチュエータの開発にも成功し、再生医療を超えるナノテク人工心筋システム開発も視野に入っている(図3)。

ナノテク経皮エネルギー伝送システム

体内に埋め込まれる人工臓器ではエネルギーの供給が重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では、慢性期に感染の発生の危惧が否定しきれない。そこで経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率は追求しきれなかった。そこで東北大学では独自のナノテクノロジーによる電磁シールドリング技術を追求している^{12,13)}。現在はナノ粉体を集合させることによってフェライト磁気シールドリングを具現化した経皮エネルギー伝送システムを開発し、慢性動物実験でその信頼性の検討を進めており、現在約3カ月の経過を経てオンゴーイングである。超長期に渡る安定性・信頼性

が確認されつつある。この経皮エネルギー伝送ユニットは、以下に述べるような他の人工臓器にも有用である。

ナノテク応用人工括約筋プロジェクト

大腸癌の切除手術の後は、人工肛門が増設される患者が多い。これは大腸癌の発生頻度が直腸に近い部位に多いので、括約筋まで浸潤している場合が多く、癌細胞を残さないためには仕方がない面もある。しかしながら、括約筋を切除されると、排便のコントロールが不可能となるので、腹壁に人工肛門が増設されて、排便が行われることになる。人工肛門には、括約筋が存在しないので、排便をコントロールすることは不可能である。したがって、現状では腹壁に袋を貼り付けて排便を受け止めることになる。袋が外れる場合も想定しなければならず、残念ながら患者のQOLは制限される側面は否定しきれない。

そこで、東北大学では人工肛門の患者の排便をコントロールするための人工括約筋を開発している。すなわち形状記憶合金を変形させることにより排便を制御するかわめて単純化されたデバイスである。

エネルギーはナノ粉体により磁気シールドリングを行った経皮エネルギー伝送システムを介して高効率に伝送され、無菌的に排便をコントロールできる(図4)。必要があるときに患者はトイレに向かい、必要な時間、経皮エネルギー伝送システムを使うことにより患者自身で排便をコントロールすることができるので、QOLの飛躍的上昇が期待できる。現在既に試作品の慢性耐久性実験を動物実験で行っており、良好な成績を収めているので近い将来の臨床応用が期待される。

残念ながら、日本ではこのような発明に対するベンチャーファンドの集積があまり期待できないが、海外のベンチャー企業からの問い合わせが重なっており、欧米での企業化が先んじる結果になるかもしれない。世界的に有名な厳しすぎる日本の許認可権の問題などにより、日本のアイデアが日本で産業化されないのは残念ではあるが、特許を輸出し、欧米で産業化し、日本の病院の患者は欧米の人工臓器を買って使う、というのがこれからの流れになっていく可能性も否定できない。

謝辞

本研究の一部は、東北大学21世紀COEプログラム「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」、厚生労働省科学研究費補助金、文部科学省科学研究費、独立行政法人医薬品医療機器総合機構「保険医療分野における基礎研究推進事業」、研究成果活用プラザ事業化育成研究、文部科学省科学技術振興調整費などによるものです。記して謝意を表します。

文 献

- 1) Kilts CD: Potential new drug delivery systems for anti-depressants: an overview. *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 18): 31-33, 2003.
- 2) Antonietti M: Self-organization of functional polymers. *Nat Mater*, 2(1): 9-10, 2003.
- 3) Cao Y, Lam L: Projections for insulin treatment for diabetics. *Drugs Today (Barc)*, 38(6): 419-427, 2002.
- 4) Putman E: Entering the small, small world of nanotechnology. *Biomed Instrum Technol*, 36(6): 375-381, 2002.
- 5) Moldovan NI, Ferrari M: Prospects for microtechnology and nanotechnology in bioengineering of replacement microvessels. *Arch Pathol Lab Med*, 126(3): 320-324, 2002.
- 6) Prokop A: Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. *Ann NY Acad Sci*, 944: 472-490, 2001.
- 7) Branicki FJ, Ogilvie AL, Willis MR, Atkinson M: Structural deterioration of prosthetic oesophageal tubes: an in vitro comparison of latex rubber and silicone rubber tubes. *Br J Surg*, 68(12): 861-864, 1981.
- 8) Buess G, Lorenz B, Eitenmuller J, Steinbrich W: Problems of dissolution after long-term placement of a Celestin oesophageal tube. *Endoscopy*, 14(5): 182-184, 1982.
- 9) dos Santos CM, da Cunha FL, Dynnikov VI: The application of shape memory actuators in anthropomorphic upper limb prostheses. *Artif Organs*, 27(5): 473-477, 2003.
- 10) Amae S, Wada M, Luo Y, Nakamura H, Yoshida S, Kamiyama T, Yambe T, Takagi T, Nitta S, Ohi R: Development of an implantable artificial anal sphincter by the use of the shape memory alloy. *ASAIO J*, 47(4): 346-350, 2001.
- 11) Hayashi K, Seki J, Nakamura T: Application of shape memory alloys to the actuator of the artificial heart. *Iyodenshi To Seitai Kogaku*, 23(1):1-6, 1985.
- 12) Okamoto E, Inoue T, Watanabe K, Hashimoto T, Iwazawa E, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Kobayashi S, Saito I, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Mitamura Y: Development of an implantable high-energy and compact battery system for artificial heart. *Artif Organs*, 27(2): 184-188, 2003.
- 13) Yambe T, Hashimoto H, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka SS, Matsuki H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Nitta S: Development and evaluation of totally implantable ventricular assist system using a vibrating flow pump and transcutaneous energy transmission system with amorphous fibers. *Heart Vessels*, 12 (Suppl): 41-43, 1997.
- 14) Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta S: Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs*, 27(1): 2-7, 2003.
- 15) Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Esashi M, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y, Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother*, 57(Suppl 1):122s-125s, 2003.

32. Li J. *The Arterial Circulation: Physical Principles and Clinical Applications*. NJ: Humana Press, 2000.
33. Vorp DA, Severyn DA, Steed DL, Webster MW. A device for the application of cyclic twist and extension on perfused vascular segments. *Am J Physiol* 1996;270:H787-95.
34. Hoerstrup SP, Sodian R, Daebritz S, et al. Functional living trileaflet heart valves grown in vitro. *Circulation* 2000;102 (19 Suppl. 3):11144-9.

Development of the Pulsation Device for Rotary Blood Pumps

*Tomoyuki Yambe, *Yasuyuki Shiraishi,
*Kazumitsu Sekine, *Mune-ichi Shibata,
*Tasuku Yamaguchi, *Liu Hong Jian,
†Makoto Yoshizawa, ‡Akira Tanaka,
‡Hidetoshi Matsuki, ‡Fumihiko Sato,
‡You-ichi Haga, ‡Masayoshi Esashi,
§Kouichi Tabayashi, ¶Yoshinori Mitamura,
**Hiroshi Sasada, and *Shin-ichi Nitta

*Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai; †Information Synergy Center, Tohoku University, Sendai; ‡Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai; §Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai; ¶Graduate School of Engineering, Hokkaido University, Hokkaido; and **Graduate School of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan

Abstract: A rotary blood pump (RP) is desirable as a small ventricular assist device (VAD). However, an RP is non-pulsatile. We tried to develop a device that attaches a pulse to the RP. We also tried to develop a pulse-generating equipment that was not air-pressure driven. The ball screw motor was considered a candidate. The application of a small-sized shape memory alloy was also attempted. An electrohydraulic system was adopted, and actuator power was connected to the diaphragm. The diaphragm was placed on the outer side of the ventricle. Most RPs that have been developed all over the world drain blood from the ventricle. The wave of a pulse should be generated if a pulse is added by the drawn part. The output assistance from the outer side of the ventricle was attempted in animal experiments, and the device operated effectively. This

device can be used during implantable operation of RP. This may serve as an effective device in patients experiencing problems in peripheral circulation and in the function of internal organs. **Key Words:** Pulsation device—Rotary blood pump—Electrohydraulic—Ball screw—Artificial myocardium.

The Japanese are small in stature as compared to Europeans (1–4). The ventricular assist devices (VADs) presently available are designed in accordance with the physique of Europeans and Americans and are too large and heavy for the Japanese (5–9). Therefore, implantation of such VADs is difficult, and smaller-sized artificial hearts are needed.

The development of the rotary blood pump (RP) has gained momentum globally (10–14). Clinical applications of Micromed (Houston, TX, U.S.A.), Jarvik2000 (New York, NY, U.S.A.), HeartMate2 (Pleasanton, CA, U.S.A.), and the INCOR (Berlin, Germany) have already been carried out (12–14). The results of the clinical application of axial flow pump have attracted attention, and the clinical applications of the centrifugal blood pump have also advanced. Because an RP is small in size, it may be implanted effectively in the Japanese.

Unfortunately, because an RP is not a capacity-type pump, pulsating is difficult. The human heart has a blood chamber that generates a natural pulse. If chambers are made instead of a natural heart ventricle, then a mechanical actuator to work the chambers must be developed. Thus, a small-sized artificial heart cannot be structured because of the chamber and actuator.

Because of these factors, a vibrating flow pump (VFP) was developed in Tohoku University (15–17). In this system, a small chamber with a central tube is responsible for the vibrating blood flow that generates a pulse. The pulse can be generated provided the system is of a capacity rotation type, which is similar to the undulation pump (UP) developed at the University of Tokyo (18–20). These systems are alike with respect to the small pumping chamber.

However, there is no pumping chamber in a classic RP; therefore, the generation of a pulse is difficult. Furthermore, irrespective of this fact, many reports showing physiological disadvantage in circulation in animal experiments and clinical situations have also been encountered. In circulation using VADs, the generation of a natural pulse is expected. However, patients for whom a VAD is adopted have lower contraction power. A RP may not easily generate a pulse for a patient whose circulation depends on a VAD. Tohoku University has developed the artificial myocardium in the 80s. Consequently, in this study,

Received May 2004; revised April 2005.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Tomoyuki Yambe, Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan. E-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp

Presented in part at the 11th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps held August 31-September 2, 2003 in Bad Oeynhausen, Germany.

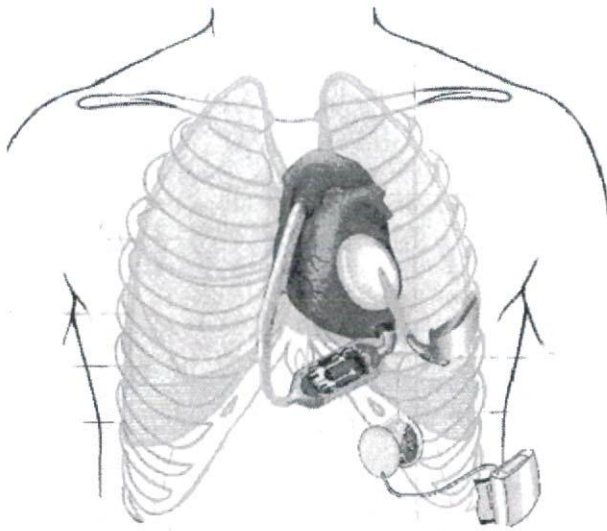


FIG. 1. Concept design of a pulsation device.

the development of a pulsation device by using an artificial myocardium was initiated.

PULSATION DEVICES

The left ventricular approach is used widely in RPs. The left ventricle (LV) generates a big pulse; thus, a pulse is generated in the VAD flow by LV power. However, a patient using a VAD has a weak heart; therefore, pulse generation becomes dependent solely on the VAD. We have developed the artificial myocardium (21), a system that helps contraction. The artificial myocardium and RP were used in combination in this study.

The concept of this system is shown in Fig. 1. In this system, the blood flows into the RP from the LV. To generate the pulse in the inflow wave, the diaphragm attached to the LV directly pushes the heart, as in a cardiac massage, which can generate a pulse. Therefore, in this system, a pulse is formed even when the heart is weak. This pulsation device is driven by an electrohydraulic power. Silicone oil is driven by the actuator designed to be implanted between ribs.

Energy is provided through the skin. The transcutaneous energy transmission system of Tohoku University raises the efficiency of the process by magnetic shielding.

ANIMAL EXPERIMENT

In Tohoku University, the axial flow pump was developed in cooperation with Hokkaido University and Keio University. This pump is to be implanted in place of the aortic valve; hence, this axial flow pump

is named Valvo pump. In this study, the Valvo pump was used in an animal experiment that was conducted using an adult goat. We approached the left chest cavity by resecting the left fourth rib. Inflow cannulae were inserted into the LV from the left appendage through the mitral valve. Outflow cannulae were sutured to the descending aorta. Experiments on left heart bypass were then performed. Subsequently, the newly developed pulsation device was attached to the LV to generate a pulse. Electrohydraulic power directly pushed the diaphragm and the left ventricular wall. Electrocardiogram, pump flow, arterial blood pressure, left ventricular pressure, and cardiac output measured at the pulmonary artery were recorded in the digital data recorder. Off-line analyses were then performed by using an AD converter with a personal computer system.

RESULTS

Hemodynamic parameters were maintained within the normal range and the satisfactory pump output was easily obtained by using the Valvo pump axial flow assist device in the experiment conducted on a goat. Satisfactory supporting effect was also obtained. However, the pulse width of the arterial blood pressure tended to decrease while using the device.

Hemodynamic parameters during left ventricular assistance with the Valvo pump and the pulsation device are shown in Fig. 2. In the animal experi-

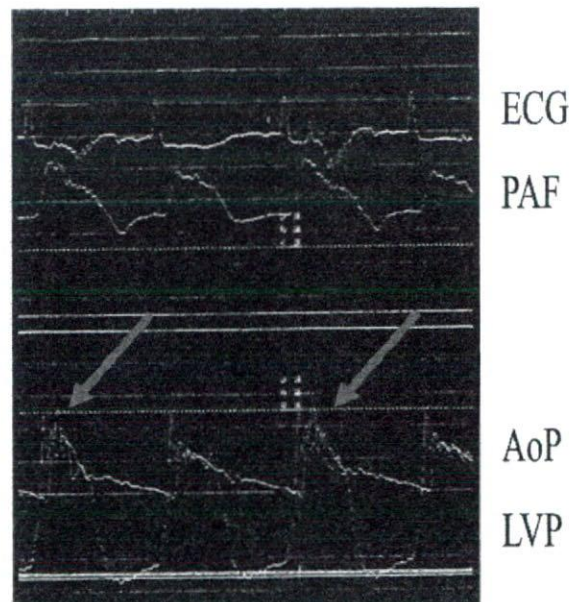


FIG. 2. Time series data of the hemodynamic parameters during left ventricular assistance with a Valvo pump and a pulsation device.

ments, 1/2 assist of the pulsation device was performed. The pulsation device was assisted in one beat and was not assisted in the next beat. Thus, we could compare the hemodynamic parameters with and without the pulsation device assist during Valvo pump-left ventricular bypass. When the pulsation device assisted the hemodynamics with the Valvo pump assist, the left ventricular pressure and arterial pressure tended to increase, thereby suggesting the pulsation effect.

Subsequently, ventricular fibrillation was induced by electric current. The assistance effect of the Valvo pump and the pulsation device was examined in the experiment. However, under the condition of ventricular fibrillation, the pump flow of the Valvo pump was not very satisfactory. Hemodynamics could not be maintained with only the left ventricular bypass; hence, the pulsation device was assisted. However, it could only generate a weak pulse in the left ventricular pressure and arterial pressure. The effect was not very satisfactory in the case of a cardiac arrest.

DISCUSSION

Many researchers have investigated the effect of pulse, and many reports have considered the meaning of pulse. In 1982, Nosé et al. reported that a nonpulsatile pump could maintain the circulation in chronic animal experiments. Recent clinical reports concerning the percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) showed that continuous flow circulation could maintain viability even in clinical cases. Recent progress in clinical reports of axial flow pumps was obviously important. However, nonpulsatile assist differed from nonpulsatile circulation. The effect of continuous flow circulation must be studied extensively for further development of RP.

In this article, a pulsation device was developed to generate a pulse during RP assist. A discussion regarding pulsation device may be needed because several researchers reported that nonpulse circulation was satisfactory and that a small pump was preferred.

In this study, pulsatile support by our newly developed pulsation device was confirmed during axial flow pump assist. However, the supporting effect was not very satisfactory in the case of a cardiac arrest. We must redesign the profile of the pulsation device while considering the condition of vital arrhythmia in the clinical stage.

Many investigators suggested that the pulsatile support might be desirable for organ circulation. Multiple organ failure (MOF) is critical when we

consider the clinical use of a VAD. Hence, the pulsation device may be desirable for patients with MOF.

Recent reports concerning the weaning from a VAD in dilated cardiomyopathy are important. If the weaning from an implantable RP will be considered in clinical situations, our pulsation device may become an important device. As this device will be sutured on the outer side of the ventricle, we will not consider the antithrombogenicity of this implantable device. Furthermore, this device need not be driven continuously; it can be driven only when required. Hence, the durability of the device will be satisfactory. From this point of view, the pulsation device is completely different from conventional assist pumps.

In conclusion, pulsatile support was observed in the animal experiments. This device may be useful in the treatment of MOF. However, the supporting effect of the pulsation device was not very satisfactory under the condition of ventricular fibrillation (VF). We must redesign the profile of the device while considering vital arrhythmia in clinical situations. The pulsation device is attached to the outer side of the ventricle; hence, thrombus formation need not be considered. It may become a useful device in the future.

Acknowledgments: The authors thank Mr. Kimio Kikuchi for help in the experimental preparation and Mrs. Hisako Iijima for her excellent technical assistance. This work was partly supported by a 21 COE program of Biomedical Engineering based on Bionano technology at Tohoku University, Health and Labor Sciences Research Grants of Research on Advanced Medical Technology (H14-Nano-020), Grant-in-Aid for Scientific Research (11480253, 14657315) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Research Grant for Cardiovascular Diseases from the Ministry of Health and Welfare and Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of Organizing for Pharmaceutical Safety and Research of Japan, research grant from Fukuda Memorial Medical Technology Promotion Foundation, and research grant from the Center for Interdisciplinary Research, Tohoku University.

REFERENCES

1. Pantalos GM, Chaing BY, Bishop DN, et al. Development of smaller artificial ventricles and valves made by vacuum forming. *Int J Artif Organs* 1988;11:373-80.
2. Nakazawa T, Makinouchi K, Ohara Y, et al. Development of a pivot bearing supported sealless centrifugal pump for ventricular assist. *Artif Organs* 1996;20:485-90.

3. Yambe T, Owada N, Kobayashi SI, et al. Totally implantable ventricular assist system that can increase brain blood flow. *Artif Organs* 2000;24:644-7.
4. Mitamura Y, Yozu R, Tanaka T, Yamazaki K. The valvo-pump. An axial, nonpulsatile blood pump. *ASAIO Trans* 1991;37:M510-2.
5. Saito S, Westaby S, Piggot D, et al. End-organ function during chronic nonpulsatile circulation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1080-5.
6. Yambe T, Kawano S, Nanka S, et al. Peripheral vascular resistances during total left heart bypass with an oscillated blood flow. *Artif Organs* 1999;23:747-50.
7. Mitamura Y, Nakamura H, Okamoto E, Yozu R, Kawada S, Kim DW. Development of the Valvo pump: an axial flow pump implanted at the heart valve position. *Artif Organs* 1999;23:566-71.
8. Kihara S, Yamazaki K, Litwak KN, et al. In vivo evaluation of a MPC polymer coated continuous flow left ventricular assist system. *Artif Organs* 2003;27:188-92.
9. Yambe T, Owada N, Kobayashi S, et al. Left heart bypass using the oscillated blood flow with totally implantable vibrating flow pump. *Artif Organs* 1998;22:426-9.
10. Margreiter R, Schwab W, Klima G, et al. Rotacor: a new rotary blood pump. *ASAIO Trans* 1990;36:M281-4.
11. Schima H, Honigschnabel J, Trubel W, Thoma H. Computer simulation of the circulatory system during support with a rotary blood pump. *ASAIO Trans* 1990;36:M252-4.
12. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, et al. First clinical experience with the DeBaKey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000;101:356-9.
13. Song X, Throckmorton AL, Untaroiu A, et al. Axial flow blood pumps. *ASAIO J* 2003;49:355-64.
14. Myers TJ, Robertson K, Pool T, Shah N, Gregoric I, Frazier OH. Continuous flow pumps and total artificial hearts: management issues. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6 Suppl.): S79-85.
15. Yambe T, Sonobe T, Naganuma S, et al. Fractal dimension analysis of the oscillated blood flow with a vibrating flow pump. *Artif Organs* 1995;19:729-33.
16. Kobayashi S, Nitta S, Yambe T, et al. Experimental study of physiological advantages of assist circulation using oscillated blood flow. *Artif Organs* 1995;19:704-7.
17. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, et al. Chaotic hemodynamics during oscillated blood flow. *Artif Organs* 1994;18:633-7.
18. Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, et al. Basic study to develop the undulation pump for practical use: antithrombogenicity, hemolysis, and flow patterns inside the pump. *Artif Organs* 1995;19:691-3.
19. Yambe T, Abe Y, Isoyama T, et al. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic parameters in an undulation type artificial heart system. *Biomed Pharmacother* 2002;56(Suppl. 2): 364s-366s.
20. Dobsak P, Vaskuo J, Baba A, et al. Microvessels of bulbar conjunctiva in UPTAH goats. *Artif Organs* 2003;27: 114-8.
21. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, et al. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs* 2003;27:2-7.

Hepatocyte Function in a Radial-flow Bioreactor Using a Perfluorocarbon Oxygen Carrier

*†Martin J. Nieuwoudt, ‡Sean F. Moolman, §Kobus J. Van Wyk, †Elke Kreft, †Brenda Olivier, ¶J.B. Laurens, **Frik G. Stegman, ††Joanne Vosloo, †,‡‡Robert Bond, and †,‡‡Schalk W. van der Merwe
*Department of Bioengineering, University of Pretoria; †Hepatology and Gastrointestinal Research Laboratory, University of Pretoria; ‡Centre for Polymer Technology, M & Mtek, CSIR; Departments of §Mechanical Engineering, ¶Chemical Pathology, **Anesthesia, Onderstepoort Veterinary Hospital, ††Surgery and ‡‡Internal Medicine and Gastroenterology, University of Pretoria, Pretoria, South Africa

Abstract: The aims of this study were, first, to indicate the metabolic activity of hepatocytes in a radial-flow polyurethane foam matrix bioreactor relative to monocultures, and second, to evaluate the effect on the hepatocytes of including a synthetic perfluorocarbon (PFC) oxygen carrier to the recirculating medium. The efficient O₂-carrying ability of PFCs may be beneficial to bioreactors employed in stressed cellular environments. Thus, they may also be useful in the treatment of an acute liver failure patient with a bioartificial liver support system (BALSS). Data on the function of three-dimensional (3-D) hepatocyte cultures exposed to emulsified PFCs are lacking. Results: the metabolic functions of the 3-D hepatocyte cultures were improved relative to monocultures. Three-dimensional cultures with and without PFC behaved similarly, and no adverse effects could be detected when PFC was included in the recirculating medium. The addition of PFC significantly improved lidocaine clearance possibly due to the presence of higher O₂ tension in the medium. Imaging indicated that large aggregates formed and that seeding had followed flow through the matrix. Simulations indicated first, that the cell numbers used in this study had been insufficient to challenge the bioreactor O₂ supply explaining the similarity in performance of the 3-D cultures, and second, that the benefit of adding PFC would be more pronounced at the cell densities likely to be used in a BALSS bioreactor. **Key Words:** Bioartificial liver—In vitro hepatocyte metabolism—Perfluorocarbon oxygen carrier.

The aim of this study was to determine the effect of bioreactor design and the inclusion of a circulating oxygen carrier on the in vitro metabolic activity of hepatocytes in a simplified bioartificial liver support system (BALSS) circuit. The BALSS under

Received November 2004; revised May 2005.

Address correspondence and reprint requests to Mr. Martin Nieuwoudt, Laboratory 2-75, Pathology Building, Dr. Savage rd Prinshof Campus, University of Pretoria, Pretoria, South Africa. E-mail: martin@postino.up.ac.za

Artif Organs, Vol. 29, No. 11, 2005

ナノアクチュエーション技術によるリニアドライブ人工内臓

山家智之（東北大学）

LINEAR ACTUATION FOR AN ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS WITH NANO TECHNOLOGY

Tomoyuki Yambe (Tohoku University)

The space in the human body is , of course, limited, so, micromachining technology and nano technology . In this paper, several kinds of artificial internal organs projects like artificial esophagus, artificial myocardium and artificial sphincter, using nano technology are introduced.

キーワード：ナノテクノロジー、リニアドライブアクチュエータ、人工食道、人工心筋、人工括約筋

(Keywords, Nano technology, Linear drive actuator, artificial esophagus, artificial myocardium, artificial sphincter)

1. 緒言

解剖学の本を紐解かなくても自ずとわかるように、基本的には人間の体内に余剰スペースはあるはずがない。生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働くことが知られている。手術の後、しばらくたってから、縫合の糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。

ペースメーカなどは現在、皮下にポケットを作って埋め込まれているが、皮膚の伸展性に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカポケットを形成し、異物を排除しようとする。筆者も外来診療において、周辺の皮膚が壊死して体外に露出したペースメーカを持つ患者を診療した経験があるが、特に痩身の患者様では、皮下にペースメーカを埋めるための十分な脂肪組織などの余裕がなく皮膚にテンションがかかって穴が開いてしまう場合もある。

このように体内に埋め込まれる人工内臓には可能な限り小型の軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある（1-6）。

2. ナノテク人工食道

リメイクされてテレビで放映された「白い巨塔」の物語では、主人公は「食道癌」手術の権威者という設定になっている。物語の主人公が得意とするくらい、食道癌の手術が難しい手術であることは、医学が進歩した現在でもあまり変わりはない。あらゆる癌手術の中でも、食道癌の手術

は最も困難な手術の一つである。その理由の一つには、癌の切除後の食道の再建の問題がある（7、8）。

食道癌の切除のためには、当然ながら開胸手術が必要になる場合が多い。しかし、手術は開胸手術だけでは終わらない。癌を持った食道は切除できても、切除したままでは食物を飲み込むこともできないので、食道の代用として胃か腸管を用いるのが通常である。胃か腸を吊り上げるか、切り離して、食道の部位に埋め込むことになるが、そのためには開腹手術も必要になる。更に、ただ切り離すだけでは、たちまち消化管は壊死してしまうので、栄養血管ごと保存的に移植しなければならないので当然手術時間も長引き、手術の困難さはいや増すばかりである。開胸して食道癌を切除し、開腹して消化管を切り離し、栄養血管に気を配りながら丁寧に食道のあった位置に再建用の消化管を移植して、縫合不全を起こさないように細かく縫合するわけになるので、手術時間は長引き、侵襲は大きく、高齢者や呼吸機能に問題がある患者には手術を行うことはできない。もしも人間の食道の代用に使える「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなくなり、手術は飛躍的に簡略化する。更に、もしも胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になり、社会復帰を促すことができるので、ICUに寝たきりの集中治療を鑑みれば、大きな医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音になる。しかしながら現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。

食道は、只の食物を通す管ではなく、自らも蠕動運動によって食物を輸送している。蠕動機能の不全は、食物の誤飲などに結びつきやすい。高齢者の場合は、食物の誤飲に

より物が気管に入れば、感染から容易に誤飲性肺炎に直結して死の転帰をとりやすい。すなわち、この蠕動の機能がなければ本当の意味での「人工食道」とは言いがたい。これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない(7, 8)。

そこで、胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができる超小型の人工食道の研究に着手した。

これまでに食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつかの提案が行われてきた。様々な方法論が提案されており、モータを人工食道の管の脇に置いて扱って食物を送る方法、螺子を食道内に通して、食物を突き刺して移動させる方法などが提案されている。

しかしながら、胸腔の中には食道以外に、肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモータを置くスペースなど全くないといっても過言ではない。ましてや螺子を使うなど現実性はない。実際、人工心臓の開発でも、駆動アクチュエータを置くスペースがないので、腹腔内にモータを置く方向性が研究されて説得力を持っているのが現状である。

限られた胸腔内のスペースで蠕動運動を行うために、我々は形状記憶合金アクチュエータに着目した。形状記憶合金は体積比で人間の筋肉の約千倍の効率を持つと報告されており、人工臓器には最適なアクチュエータ候補の一つである(9-11)。しかしながらこれまでは、その耐久性の問題がリミティングファクターになっていた。我々はこの問題を最先端のナノテクノロジーによって解決した。

通常の形状記憶合金では、分子結晶構造の配列が不ぞろいで、形状変形時にすべての方向に力がそろわないので部分、部分にヒステリシスがかかる。これが耐久性を制限する主な要因になっている。

我々はこの問題を、分子結晶のナノレベル配列を改善することによって解決した。ベンチャー企業、トキコーポレーションで開発された「バイオメタル」と言う新素材である。従来型のナノレベル分子結晶配列は不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法論でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく耐久性が三桁にも渡って上昇する現象が確認されている。現在は十数億回のレベルの繰り返し耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

蠕動運動を具現化するためには、人間の蠕動運動を観測してシミュレートするのが、現実性が高いと思われる。バリウムを飲んだ場合の食道の蠕動運動を観測し、ビデオ画像に撮影した。得られた画像はパーソナルコンピュータに入力し、蠕動運動を数値化して解析した。この運動をシミュレートすることを目標に人工食道の動きの具現化を図った。リング状の蠕動筋肉を順次収縮させれば、基本的には人間と同じ蠕動を具体化することができる可能性がある。この原理を応用して、埋め込み可能な人工食道開発を計画

した。

人工食道本体の管について検討した。これまでも人工の管で食道を代用しようというアイデアは提案されてきた。北海道大学などではゴムの管で食道の代用にしようという手術も試みられたことがあると伝えられる。当時は、首と胃部に穴を開け、体外のゴム管でつなぐことで食物を飲み込ませようとした。しかしながら、基本的には消化管の中は体外に直結しており解剖学的に体の外側である。すなわち、常に外界の菌と接触することになるので感染症の危険から免れることはできない。結果としてこれらの試みはすべて悲惨な失敗に終わっている。そこで、本研究では、生体に親和性が高く気密な素材として人工血管に注目した。

試作一号機として、形状記憶リングにより蠕動運動を具現化した人工食道を試作した。ナノテクによりナノレベル分子構造配列を整えた形状記憶合金でリングを作成し、そのリングを更に大きなリング状に構成して蠕動筋肉を構成し、蠕動運動を具現化した。

体外である程度の蠕動運動が具現化したことが確認されたので、体内環境での作動を確認するべく動物実験も試みた。本研究では人間をほぼ同じ体重を持つ健康な山羊を実験に用いた。実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会の厳密な審査を受け規定に従って実験を行った。ハローセンによる吸入麻酔で麻酔導入を行い、気管切開で気道を確保し、頸静脈に中心静脈カテーテルを挿入し、血管を確保した。山羊の頸部を切開し、気管の後方の食道にアプローチし、約30cmに渡って食道を切除し、開発した人工食道で置換した。

埋め込み後の人工食道には形状記憶合金で蠕動筋が装着されている。通電により山羊の体内で体内環境でも蠕動運動が期待できることが確認された。

3. ナノテク経皮エネルギー伝送システム

体内に埋め込まれる人工臓器では、エネルギーの供給が常に重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では慢性期に感染の発生の危惧が否定しきれない。

そこで経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率では追求しきれなかった。そこで東北大学では独自のナノテクノロジーによる電磁シールドリング技術を追求している(12, 13)。

ナノ粉体を集合させることによるフェライトファイバーによって磁気シールドリングを具現化した経皮エネルギー伝送システムを開発し、現在は慢性動物実験でその信頼性の検討を進めており、現在約3ヶ月の経過を経てオンゴーイングである。超長期に渡る安定性・信頼性が確認されつつある。

この経皮エネルギー伝送ユニットは、以下に述べる「ナノテク人工心筋」のような他の人工臓器にも有用である。

4 ナノテク人工心筋

本邦に否応なく到来する高齢化社会においては心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。現在は、重症心不全では人工心臓か心臓移植しか救命の方法論はありえないが、移植臓器の不足は深刻で人工心臓への期待は大きくなりつつある。しかしながら、現在欧米で開発されているシステムは日本人に埋め込むには大きすぎることは定説になっており、欧米で開発されつつある人工心臓、補助人工心臓の実物を見れば、日本人の小柄なおばあさんに埋め込むことなどは全く考えられない大きさを持つバルキーなシステムであることは、日本人研究者の間では既に常識になっている。

心不全患者において、何をサポートするべきかについて、病態生理学的に根本から考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したり、ポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうることは広く知られた事実である。開胸心マッサージにおいては、心臓を手で握ることにより、十分な血圧と血液循環が得られている。

そこで、東北大学で進めている人工心筋プロジェクトでは、心室を外側から直接圧迫することにより心拍出を維持する全く新しい循環補助装置の開発を目的にしている(14, 15)。

開発中のナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を探知し、ナノマイクロプロセッサを持つ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェント制御機構を持つ、超小型の人工心筋を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションすることが可能な超小型デバイスをナノテクの応用により開発する。この人工心筋は、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムはこの人工心筋だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものになる。

アクチュエータとしては、比較的軽症の患者のためには現在、特許申請中の形状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたマイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子(特願平11292727)及び、モータ駆動型も開発の視野に入れている。最終的には、人工心筋自体のナノマシン化も目標とする。

試作したシステムを用い、健康な50-70Kgの山羊を用いて実験を行った。日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ山羊を用いた動物実験においてポリカーボで試作した心室カップを装着してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報

告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。問題点としては心室の拡張能が阻害されることで、肥大した心臓などでは心筋カップを嵌めると若干の拡張障害により動脈圧の減少傾向が認められる症例も存在した。そこで次の展開としては拡張能力を保持したままで固定が可能であるグラスファイバーバンドを用いたバンド固定方式などを検討した。エレクトロハイドロリック方式で駆動されるダイヤフラムを心臓の左心室前面に装着し、グラスファイバー製のバンドで固定した。

動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認された。

開発されたナノテク人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。それは、常にフルストロークで駆動される必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛ばばたちまち致命的な脳卒中である脳梗塞の発生に至る可能性が高い。血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼働していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。従って、ゆっくり稼働させてもフルストロークで稼働させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接接触することはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要なときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御入力システムの具現化が期待できることになる。

人工心筋の制御アルゴリズムとして、我々は現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

エレクトロハイドロリックシステムを用いて慢性動物実験を行った結果、4頭の山羊に対して安定して人工心筋の装着が可能であった。装着後も血行動態は安定しており、人工心筋の駆動により血行動態の改善が観測された。近い将来統合システムの慢性動物実験に進み、臨床前試験へ進

みたい。

形状記憶合金アクチュエータにナノセンサ、ナノマイクロ制御チップなどの組み合わせにより、胸腔鏡手術が可能になるようなナノテクノロジーの集いでナノシステム型人工心筋を開発することも将来的な視野に入れており、更なるシステムの小型化を計って研究を進めている

5 ナノテク人工括約筋

これらのコンポーネント技術を応用して他の人工臓器も開発されている。

大腸癌の切除手術の後には、人工肛門が増設される患者が多い。これは大腸癌の発生頻度が直腸に近い部位に多いので、括約筋まで浸潤している場合が多く、癌細胞を残さないためには仕方がない面もある。しかしながら括約筋を切除されると、排便のコントロールが不可能となるので、腹壁に人工肛門が増設されて、排便が行われることになる。人工肛門には、括約筋が存在しないので、排便をコントロールすることは不可能である。従って現状では腹壁に袋を貼り付けて排便を受け止めることになる。袋が外れる場合も想定しなければならず、残念ながら患者様のQOLは制限される側面は否定しきれない。

そこで、東北大学では人工肛門の患者様の排便をコントロールするための人工括約筋を開発している。形状記憶合金を変形させることにより排便を制御するきわめて簡単化されたデバイスである。

エネルギーはナノ粉体により磁気シールドリングを行った経皮エネルギー伝送システムを介して高効率に伝送され、無菌的に排便をコントロールできる。

必要があるときに患者様はトイレに向かい、必要な時間、経皮エネルギー伝送システムを使うことにより患者自身で排便をコントロールすることができるので、QOLの飛躍的上昇が期待できる。

現在既に試作品の慢性耐久性実験を動物実験で行っており、良好な成績を収めているので近い将来の臨床応用が期待される。

残念ながら日本ではこのような発明に対するベンチャーファンドの集積があまり期待できないが、海外のベンチャー企業からの問い合わせが重なっており、欧米での企業化が先んじる結果になるかもしれない。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費萌芽の基礎研究事業、文部科学省科学研究費、成果活用宮城プラザ及び医薬品機構基礎研究事業のサポートによるものです。記して謝意を表します。

文 献

- (1) Kilts CD. Potential new drug delivery systems for antidepressants: an overview. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:31-3.
- (2) Antonietti M. Self-organization of functional polymers. *Nat Mater*. 2003 Jan;2(1):9-10.
- (3) Cao Y, Lam L. Projections for insulin treatment for diabetics. *Drugs Today (Barc)*. 2002 Jun;38(6):419-27.
- (4) Putman E. Entering the small, small world of nanotechnology. *Biomed Instrum Technol*. 2002 Nov-Dec;36(6):375-81.
- (5) Moldovan NI, Ferrari M. Prospects for microtechnology and nanotechnology in bioengineering of replacement microvessels. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Mar;126(3):320-4.
- (6) Prokop A. Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Nov;944:472-90.
- (7) Branicki FJ, Ogilvie AL, Willis MR, Atkinson M. Structural deterioration of prosthetic oesophageal tubes: an in vitro comparison of latex rubber and silicone rubber tubes. *Br J Surg*. 1981 Dec;68(12):861-4.
- (8) Buess G, Lorenz B, Eitenmuller J, Steinbrich W. Problems of dissolution after long-term placement of a Celestin oesophageal tube. *Endoscopy*. 1982 Sep;14(5):182-4.
- (9) dos Santos CM, da Cunha FL, Dymnikov VI. The application of shape memory actuators in anthropomorphic upper limb prostheses. *Artif Organs*. 2003 May;27(5):473-7.
- (10) Amae S, Wada M, Luo Y, Nakamura H, Yoshida S, Kamiyama T, Yambe T, Takagi T, Nitta S, Ohi R. Development of an implantable artificial anal sphincter by the use of the shape memory alloy. *ASAIO J*. 2001 Jul-Aug;47(4):346-50.
- (11) Hayashi K, Seki J, Nakamura T. Application of shape memory alloys to the actuator of the artificial heart. *Iyodenshi To Seitai Kogaku*. 1985 Feb;23(1):1-6. 1
- (12) Okamoto E, Inoue T, Watanabe K, Hashimoto T, Iwazawa E, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Kobayashi S, Saito I, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Mitamura Y. Development of an implantable high-energy and compact battery system for artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Feb;27(2):184-8.
- (13) Yambe T, Hashimoto H, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka SS, Matsuki H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Nitta S. Development and evaluation of totally implantable ventricular assist system using a vibrating flow pump and transcutaneous energy transmission system with amorphous fibers. *Heart Vessels*. 1997;Suppl 12:41-3.
- (14) Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta S. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):2-7.
- (15) Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Esashi M, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y, Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother*. 2003 Oct;57 Suppl 1:122s-125s..

原稿受付日

平成 17 年 11 月 1 日

ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS WITH NANOTECHNOLOGY

T.Yambe*, S.Kawano**, Y.Shiraishi*, K.Sekine*, Y.Abe*** and E.Okamoto****

* Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan

*Center of Interdisciplinary Research, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan

**Graduate School of Engineering, the University of Tokyo, Tokyo013-0033, Japan

*** Faculty of Engineering, Hokkaido Tokai University, Sapporo, Japan

E-Mail Address: yambe@idac.tohoku.ac.jp

Abstract: Of course, the space in the human body was limited, so, micro machining technology and the nano technology are the important tools for the development of the internal artificial organs. Surface finishing technology, various kinds of nano sensing devices, nano actuator, and transcutaneous energy transmission system with nano technology are the common useful technology for the development of the various kinds of artificial implantable organs. By the use of these common technologies, circulatory assist systems, artificial esophagus, artificial sphincter, drinking stent and epilepsy control machine are now under development. In this paper, various kinds of artificial internal organs by the use of the nano technology are introduced and discussed.

Introduction

Miniaturization is an important problem for the implantable artificial organs. From this stand point of view, the nanotechnology and micro machining technology are the key technology (1-6). For example, surface finishing with nano level structure is an important technology when we consider the bioavailability or durability of the implantable artificial organs or the anti-thrombus for the circulatory assistance. And various components using nano technology are useful for various types of artificial implantable organs. This paper outlines the various kinds of artificial implantable organ developments with nano technology.

Nano level DNA coating

Biocompatibility is an important issue for the development of the artificial internal organs (4). If the anti-thrombogenicity of an internal surface of the artificial heart shows satisfactory value, biocompatibility of the outer case is also an important factor. If the bio compatibility of the outer case is not satisfactory, infection may occur easily, and infection may induce the thrombus formation in the internal surface of the artificial heart. So, prognosis of the patients was limited by the bio compatibility.

Various materials were used in the history of the development of the artificial internal organs. Recently,

nano level DNA coating with self organization strategy was developed. DNA is, of course, bio compatible material with fractal nano level structure (7, 8).

Surface finishing of the artificial internal organs is important key technology in the development. From that stand point of view, the Nano level surface finishing technology will become more and more important key technology in future in the development of the every kinds of artificial internal organs.

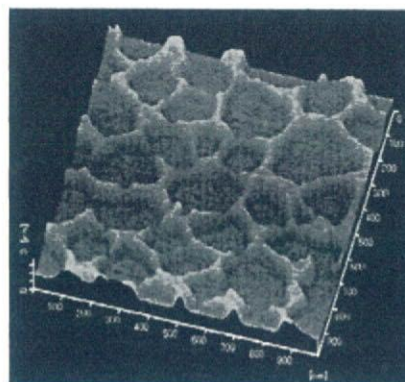


Fig.1 Nano level DNA coating

Implantable Artificial Organs for circulation

A small artificial heart is desirable for the Japanese people. For the development of light and small system, various kinds of nanotechnology are, of course, useful. Nano coating technology, various kinds of nano sensing device, nano actuator, transcutaneous energy transmission system with the nanotechnology, and control units with nano level structure were useful for development of artificial organs for cardiovascular system.

From a miniaturization viewpoint, we have attempted three approaches. One is the miniaturization of the ventricle and the other is the application of an axial flow, and final approach is the development of an artificial myocardium.

If the ventricle is miniaturized, the miniaturization of a system becomes possible. We solved this problem by increasing the frequency. This is the **Vibrating flow pump (VFP)** for small Japanese adult patients. VFP operates at a frequency that is ten times or more than that of the heart. Therefore, the ventricle becomes

1/10th or less than that of the human heart. The present animal experiment has been successful, and a chronic durability examination is planned. This new pump has an interesting feature. If the frequency is changed, circulation to the internal organs becomes controllable. As a new artificial heart that prevents multiple organ failure (MOF), greater possibilities are expected. We are now planning the nano level coating of VFP for the improvements of biocompatibility.

Recently, various types of rotary pumps were developed in all over the world. Micromed, Jarvik2000, INCOR, and HeartMate2 have been successfully implanted into patients. Various clinical researches have been conducted, and the successful ones are being separated from the failures.

In Japan, magnetic fluid was applied for the development of the axial flow pump. The applications of this system are expected to enable simplification and miniaturization. This axial flow pump is the only one of its kind that has been developed in Japan. The new axial flow pump had developed by the application of a magnetic fluid with cooperation with Keio University and Hokkaido University. Nano level fluid dynamics had been calculated for the improvement of the durability and anti thrombus formation. An animal experiment revealed that these systems were useful as an assisted circulation.

Myocardial contraction is one of the most important factors taken into account in the treatment of patients with congestive heart failure. We invented artificial myocardium and are currently conducting animal experiments. The human heart is composed of cardiac muscle. A ventricle composed of cardiac muscle causes ventricle movement. However, an actuator is indispensable to cause movement of an artificial ventricle. A motor with more efficiency than the human heart is yet to be developed. Therefore, the miniaturization of an artificial heart is difficult.

We implemented the " **Artificial Myocardium**" project as an artificial organ of the future. The development of an artificial myocardium by regenerative medicine is being conducted all over the world, as was broadcasted in the news. The cardiac muscle cell is cultivated by the embryonic stem cell, etc. in cooperation with various institutions. However, the artificial myocardium of a cell culture has a major disadvantage. Nutrition has to be provided to a cell through blood. In order to provide nutrition to these cardiac muscle cells, a huge nutrition blood vessel is required. It is impossible to precisely reconstruct the coronary arteries in 3D. The cultivated cardiac muscle is employed in the animal experiment using very small animals. However, considering a 1 cm human cardiac muscle, it is very difficult to cultivate a cardiac muscle.

From that point of view, Tohoku University had developed artificial myocardium by the use of shape memory alloy actuator. Furthermore, we devised a completely new methodology, which applies nanotechnology. We controlled the molecular crystal arrangement of a shape memory alloy using nanotechnology. We succeeded in development of a

50-micron shape memory alloy actuator. The hysteresis of a shape memory alloy decreased sharply with the use of nanotechnology crystal arrangement. The reduction in a hysteresis means improvement in durability and in the increase of the contraction distance.

Blood is required for a culture cell. Heating cooling is required for a shape memory alloy. The possibilities of two methodology are asked. In the future, a SMA actuator will push the heart. At a present stage, an actuator is scheduled to be separated. It is placed between ribs. The system consists of an hydraulic pressure diaphragm, an actuator between ribs, a transcutaneous energy transmission unit, etc.

Sensing device is now under development by the use of Nano technology. When it will be embodied, artificial myocardium will work when it will be needed.

The cardiac-support effect was examined by the animal experiment. Since the cardiac-support effect showed favorable results, the chronic animal experiment is currently being continued.

Total artificial heart development was also challenged in Tohoku University. Experiments reveal that the total artificial heart makes for a highly durable system.

Furthermore, the **Undulation pump total artificial heart** project was started in cooperation with the University of Tokyo, Hokkaido University, Waseda University, Kyushu University and Hokkaido Tokai University. National big project of an artificial heart is now under going. Thus, Tohoku University is continuing the development of various types of artificial hearts.

Artificial sphincter project

Tohoku University invented the **artificial sphincter** muscle as a completely implantable artificial organ. Several patients must have STOMA following an operation of cancer of the Colon. An ostomy patient cannot control defecation .

The artificial sphincter that we invented makes it possible for a patient to control defecation. Therefore, we used the shape memory alloy. Two boards of a shape memory alloy were combined. A cushion was placed on the internal surface of a board to prevent tissue injury. Energy was transmitted by the transcutaneous energy transmission system (TETS).

When a patient goes to a toilet, a patient brings TETS. TETS will be used, if a patient goes to a toilet and prepares. An artificial sphincter muscle opens and enables a patient to defecate.

A patient can control defecation if this system is used. Thus, a patient's quality of life (QOL) will be improved greatly. We wish to supply to a medical market soon.

Artificial esophagus project

Surgery of the esophagus cancer is difficult and invasive operation .

An **artificial esophagus** that enables the swallowing of food was recently invented as a completely

implantable artificial organ in our Institute. This artificial esophagus enables the swallowing of food by peristalsis. It is a new and unprecedented invention that serves as a complete organ.

A simple tube called the "artificial esophagus" had been invented in the past. Of course, this tube did not perform peristalsis. A patient using it was unable to swallow food. In those days, a patient was externally implanted with an artificial esophagus. This old artificial esophagus did not produce peristalsis. The patient had to manually squeeze the external tube. Thus, such a system was not very useful.

We invented the world's first "artificial esophagus that performs peristalsis." We have already applied for a patent.

This system consists of the principal part of an artificial esophagus, an actuator, and a control unit. An artificial esophagus tube is made from high macromolecule, which has affinity to the body. It is planned to be equipped with a nano pressure sensor on the inner surface. The arrival of food is sensed and peristalsis automatically begins.

An actuator constitutes several shape memory alloy rings. The nano technology was used for the shape memory alloy (SMA) ring, and crystal structure was arranged. We have succeeded in developing a 50 micron shape memory alloy fiber. The SMA ring was further formed in the shape of a ring. The contraction distance was thereby significantly extended. When a ring contracted in order, peristalsis took shape.

We are now developing this system on the basis of the image data of the peristalsis of an esophagus fluoroscopy of the authors of this paper. Energy is transmitted by the transcutaneous energy transmission system. A complete implantation became possible by the application of this system.

Peristalsis was confirmed by the animal experiment. The esophagus was excised and the developed artificial esophagus was implanted. Peristalsis movement was observed as the satisfactory results..

Drinking stent project

An operation of an esophagus cancer is difficult. The esophagus cancer which advanced is not removable. The patient of the esophagus cancer, which is not excisable, cannot have a meal because of stenosis of the esophagus. A STENT is inserted in order to swallow a meal. However, a meal may be got blocked in a stent. In this case, an endoscope is required. A patient's pain is large when an endoscope is used.

Then, we invented the **Drinking Stent** which can swallow foods. A stent consists of a macromolecule material and a system of artificial peristalsis muscles. Artificial peristalsis muscles consist of Biometal(s).

In clinical cases, the newly developed drinking stent is scheduled to be inserted, after extending a constriction using a balloon. Furthermore, we can apply this new stent for various kinds of stenting. For example, stent for the esophagus, intestine, bile duct, urinary tract will be embodied in future.

There will be a large market when we consider the various kinds of stent, thus, industrialization is under plan.

Therapeutic drinking stent

Cancer tissue invaded into the metallic stent, so, internal diameter cannot be maintained in these cases with progressing esophageal cancer. We are now developing therapeutic stent with healing effect with hyperthermia at the malignant tissue.

In our *therapeutic drinking STENT system*, 30-60min daily hyperthermia is noted as the treatment for the malignant carcinoma at the outsides of STENT. If we added this function by the electromagnetic induction to the drinking stent, the average survival time of the patients should be prolonged by the therapeutic effect of hyperthermia.

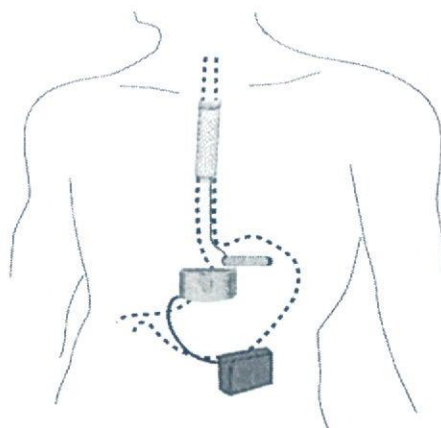


Fig.1 Therapeutic drinking stent

Furthermore, we can implant this system with only fibroscope without any invasion to the skin.

We are now developing the drinking stent with therapeutic effect.

Conclusions

Various kinds of artificial internal organs will be embodied in future by the use of the nano technology.

References

- [1] Pizzi M, De Martiis O, Grasso V. Fabrication of self assembled micro reservoirs for controlled drug release. *Biomed Microdevices*. 2004 Jun;6(2):155-8.
- [2] Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Esashi M, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y, Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother*. 2003 Oct;57 Suppl 1:122s-125s.
- [3] Shimizu N, Kawano S, Tachikawa M. Electron correlated and density functional studies on

- hydrogen-bonded proton transfer in adenine-thymine base pair of DNA. *J Molecular Structure* (in press)
- [4] Takatani S. Cardiac prosthesis as an advanced surgical therapy for end-stage cardiac patients: current status and future perspectives. *J Med Dent Sci.* 2000 Sep;47(3):151-65. Review.
- [5] Mitamura Y, Nakamura H, Okamoto E, Yozu R, Kawada S, Kim DW. Development of the Valvo pump: an axial flow pump implanted at the heart valve position. *Artif Organs.* 1999 Jun;23(6):566-71.
- [6] Mitamura Y, Yozu R, Tanaka T, Yamazaki K. The valvo-pump. An axial, nonpulsatile blood pump. *ASAIO Trans.* 1991 Jul-Sep;37(3):M510-2.
- [7] Shimizu N, Kawano S, Tachikawa M. Electron correlated and density functional studies on hydrogen-bonded proton transfer in adenine-thymine base pair of DNA. *J Molecular Structure* (in press)
- [8] Kampp M, Kawano S, Roche PJP, Rasch J, Madison DH, Walters HRJ, Whelan CT. On the observation of the fine structure effect in non-relativistic processes. *Eur Phys* 2004, 29; 17-19
- ŠANTIĆ, A. (1996): 'Biomedical instrumentation', (Školska knjiga, Zagreb)

特集

先駆的医工学と循環器

機械的補助循環*

山家 智之**

Key Words : total artificial heart, ventricular assist device, rotary blood pump, axial flow pump

緒 言

救急車で心臓マッサージをしながら担ぎ込まれる患者様が、救命救急処置によって速やかに回復し、元気で退院してくれれば、救急病院の勤務医として医師冥利につきると考えられるが、現実にはもちろん、なかなかそううまくはいかない症例も数多い^{1)~4)}。

とくに、心臓疾患で、心臓がプライマリーに傷害された心筋梗塞などの患者では、心拍は再開しても十二分な心拍出が得られず、回復するまでの間、心機能の補助が必要になる症例は数多い。薬剤抵抗性の重症心不全では、循環を維持するために機械的補助循環が必要になる症例は増加しつつある。また、心臓手術のあとにもっとも注意を払わなくてはいけないポイントの一つに心ポンプ作用があげられる。術直後から数日にわたる心ポンプ作用(心収縮力)の低下に起因する心不全をとくにlow output syndrome (LOS)と呼ぶことが多い。ここでは、LOS,心不全時における機械的補助循環について述べる⁵⁾⁶⁾。

大動脈内バルーンポンピング(IABP)

緊急時に救命救急の現場でもっとも簡便にアプリケーションが簡単なデバイスとしてIABPが

ある⁷⁾⁸⁾。大腿動脈が触れるだけの脈圧があれば、緊急でさっと消毒して、まっすぐに大腿動脈を穿刺し、シースカテーテルを挿入し、シースを介して下行大動脈までバルーンカテーテルを進める。原則として透視下で挿入され、位置を確認するのが原則であるが、救急の現場ではブラインドでも挿入可能である。

心臓の拡張期に合わせて下行大動脈にてバルーンを膨らませることにより、強力な血圧の補助効果があり、拡張期の血圧上昇により冠動脈血流を増加させ、収縮期は心臓の負荷を軽減させる作用があるので、とくに虚血性心疾患には有効である。

開発された当初はカテーテルの径も大きく、抜去後の出血もあり、大腿動脈に人工血管を縫合して導入するのが原則となっていたが、高分子化学の進展とともに、薄くても耐久性に優れた素材や設計方式が開発されるにつれ、現在は、昔の冠動脈造影カテーテルや、PTCAカテーテルと差がない8フレンチのバルーンカテーテルも開発されるようになり、内科医が気軽に応用するようになって症例数が爆発的に増加した。

現在は、PTCA後に、若干血圧が低めの例に、冠動脈の血流改善を期待して挿入される例もあり、補助循環としてだけでなく、心筋虚血の治療としても応用されるようになってきている。

しかしながら、IABPは、血液を循環させるポンプシステムではなく、シンプルにバルーンを

* Mechanical circulatory assistance.

** Tomoyuki YAMBE, M.D., Ph.D., FJCC, FJSC : 東北大学加齢医学研究所 [〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1] ; Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, JAPAN

膨らませているだけなので、血圧の補助には大変に有効であるが、本格的な心不全におけるポンプ失調にはあまり有効でないとの報告も散見される。一説には、IABPは、圧補助としては強力であるが、流量補助効果としては心拍出量の10%前後にすぎないという説もあり、流量補助が必要な重症心不全では、さらに強力な補助手段が求められる。たとえば次に述べるPCPSなどである。

Percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS)

心肺停止状態でもっとも信頼できる治療法の一つとして、人工心肺システムがある。心臓手術に使われる人工心肺システムは、心臓と肺の機能を完全に代行できるので、原理的には完全な心肺機能停止状態にも対応できる強力な救命手段ということになる。しかしながら、心臓手術中に、胸を切り開いたあとに、ゆっくりと取り付けるのが本来の人工心肺のあり方であるから、緊急時にはなかなか救急現場でアプリケーションを行うことは難しかった。そこで開発されたのがPercutaneous cardiopulmonary support system (PCPS)であり、経皮的に、大腿動静脈を穿刺することで比較的簡便に装着することが可能である^{9)~11)}。このシステムの臨床応用により、救命率は飛躍的に向上してきた歴史がある。

しかしながら、PCPSシステムは人工肺の部分も含有するので、ヘパリン付加を行っても、自ずとサポート時間に限界がある。また、人工心部分を構成するロータリーポンプは体外循環のものなので、24時間を超える使用は原則として推奨されない。

残念ながら24時間以内にすべての心臓病が回復するわけではないので、循環補助が長期に必要なとされる病態では、補助人工心臓、全置換型人工心臓、そして心臓移植など、さらに強力な救命手段が必要になる。

人工心臓

2005年7月、東京女子医科大学において初の国産ロータリーポンプ(RP)型人工心臓の臨床応用が報告され話題を呼んだ。単なる遠心力を

表1 人工心臓

- | |
|--------------------|
| 1. 全置換型人工心臓 |
| 2. 補助人工心臓 |
| 2-1. 左心補助人工心臓 |
| 2-1-1. 左心房脱血・大動脈送血 |
| 2-2-2. 左心室脱血・大動脈送血 |
| 2-2. 右心補助人工心臓 |

用した回転式ポンプであるRPで代用できることからわかるように、心臓は主に血液循環を司るポンプの役割を果たしており、全身から心臓に戻ってきた血液は肺循環に送り出されたあと、再び心臓に戻り、最後に全身へと送り出される。

したがって、「人工」心臓とは、このポンプ機能を、機械的に補助、代行させるシステムと定義されるということになる。したがって、IABP、PCPSも、ポンピング機能に近い機能は保持していることになるが、一般に人工心臓として扱われるのは、補助人工心臓、全置換型人工心臓などである^{12)~18)}。

欧米と比較して、心疾患が少ないといわれてきた日本では、人工心臓にはそれほどの需要はないとも考えられてきたが、近年の食生活の欧米化などによる心血管イベントの増大や、高齢化社会の到来を向かえ、日本でも人工心臓を含めた補助循環が必要になるような臨床現場における局面はますます拡大しつつあるのが現状であるといえる。

世界的にみれば、人工心臓は大きく分けて2種類が臨床応用されている。1つは自分の心臓(心室部分)を取り除いて、2つの血液ポンプに完全に置換してしまうもので、全置換型人工心臓と呼称される。もう1つは自分の心臓は残して、心房や心室と呼ばれる場所から血液を脱血して、ポンプで大動脈へ返血する補助人工心臓と呼ばれるものである。さらに補助人工心臓は、左心の体循環を補助する左心補助人工心臓、右心系の肺循環を補助する右心補助人工心臓に大別される。心筋梗塞などにおける重症の左心系のポンプ失調には左心補助人工心臓が用いられ、肺高血圧症などで右心の肺循環が維持できない患者には右心補助人工心臓が用いられる(表1)。また、左心補助人工心臓では、左心房からバイパスして大動脈へポンプ送血するタイプと、左

心室から脱血するタイプの2種類がある。心臓手術後の一時的LOSでは、左心房から脱血して心機能を温存して、回復ののち、補助人工心臓からの離脱を図る病態もあり、心臓移植までのブリッジでは、左心室脱血で、十分なポンプ流量を維持することが必要な病態もある。

1. 全置換型人工心臓

まず全置換型人工心臓の歴史を紐解けば、1959年に阿久津らにより最初の人工心臓の動物実験が報告されて以来、人工心臓開発の目的は永久使用であった。しかしながら、出血・感染・多臓器不全・材料の耐久性など、さまざまな問題のためになかなか長期使用に耐えうるものが完成しなかった歴史がある。早くも60年代には、全置換型人工心臓の最初の臨床応用の報告があるが、移植心を待つ間の生命維持のための緊急避難的な要素が大きい症例であった。その後、動物実験の成績の向上を受けて、80年代初頭から本格的に臨床応用が開始された空気圧駆動型の全置換型人工心臓ジャービック7は、メディアなどにも大きく取り上げられ、「人工心臓」の存在を世に広めた功績がある。しかしながら、ジャービック7の臨床試験では、最長で620日の生存は得られたものの、全例に脳血栓症をきたし、到底QOLに優れた臨床試験成績とは言い難く、この技術の難しさもまたあらためて広まってきた。

2001年ケンタッキー州のルイビル大学で、完全埋め込み型の全置換型人工心臓アビオコアの臨床応用が開始された。経皮エネルギー伝送システムの応用により、完全埋め込み型への進歩がみられ、空気圧駆動型のシステムのように、患者はエアチューブで駆動システムに固定されることなく、感染の危険も少なくなった。しかしながら、現在のシステムはまだ大柄なアメリカ人男性には埋め込んでも、小柄な日本人には到底埋め込むことはできない。そこで全置換型人工心臓に関しては、小柄な東洋人のための独自のシステム開発が進められている。

国立循環器病センターでは、NEDOなどのプロジェクトを介して小型埋め込み型全置換型人工心臓のシステム開発が進められており、エレクトロハイドロリック方式で、シリコンオイ

ルを介して油圧式に左右の人工心臓を拍動させるメカニズムで、現在までに3か月近い動物実験における長期生存に成功している。

東京大学では、東北大学・北海道大学・北海道東海大学・早稲田大学・九州大学などと共同で、医薬品機構のサポートを受けて波動型全人工心臓開発プロジェクトを進めている。

末期的な重症心不全のもう一つの治療法である心臓移植は、技術的にも長足の進歩を遂げ、治療法の一つとして確立されていき、本邦でも脳死移植法案の成立により日常診療の中に位置を占めるに至っているが、ドナー不足が全世界的にみても深刻な問題となり、移植症例は頭打ちとなりつつある。そんななかで登場してきたのが移植までのつなぎ(ブリッジ使用)としての人工心臓の応用である。ジャービック7の時代には、人工心臓本体が体内に植え込まれ、体外の大きな駆動装置とはケーブルで連結されていたが、この大きな機械は少しずつ小型になり、アビオコアではついに完全埋め込み型に至っている。しかしながら、大型で東洋人に埋め込みが不可能なシステムであるので、国立循環器センター型人工心臓や波動ポンプの実用化が待たれる。

2. 補助人工心臓

一説には補助循環を必要とする症例の約9割は、補助人工心臓のみで循環の維持が可能であるとされる。補助人工心臓は、開発当初は主として心臓手術後のLOSに対するデバイスとして一時使用を目的に開発されたが、手術後の補助人工心臓適応患者でも、約半数は補助人工心臓から離脱できず、半永久的な使用が必須となる。そのために、長期的に臨床で用いられる補助人工心臓の目的は、大きくは2つに分けることができる。1つは半永久的に人工心臓に依存して血液循環を維持するもの(永久使用)であり、もう1つは心臓移植のドナー(心臓の提供者)が見つかるまでの一時的な使用を目的とするもの(ブリッジ使用)である。ブリッジ使用の場合でも、現在の日本では、心臓移植までの待機時間は平均2年半にも及び、半永久的な使用を余儀なくされているのが現状である。

長期的な待機時間のブリッジ使用においても、