

200713006A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 梅津 光生

平成20(2008)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. IABP 駆動装置の最適駆動条件の医工学的検討 -----2  
白石泰之

2. In vivo 環境下における補助心臓システムの総合的な拍出性能評価 -----3  
村山雄一

3. SV Pump 補助人工心臓システムの耐久性評価 -----4  
岩崎清隆

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----5

厚生科学研究費補助金（身体機能・補助代替機器開発研究事業）  
総括研究報告書

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の開発を目指している．第 1 年次には血液ポンプを均質に安定量産する製作技術が確立された．第 2 年次にかけては，特に IABP 駆動装置の流用を検討し，導入当初は溶血量が従来の空気圧駆動装置の 1.5 倍増であったが圧力緩衝ユニットを付与することで従来と遜色ない程度に溶血量を低減できる技術を確立した．最終年度では，実用化に向けて動物実験を含めた総合的な評価を実施し本システムが実用化レベルにあることを確認し，前臨床試験データを取得していく段階に達しつつあると結論した．

（研究分担者）

岩崎清隆	早大高等研究所	准教授
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

を用いた本システムによる急激な容態の悪化はなく安定した拍出性能を示した．人工弁においては Jellyfish 弁が特に，低シストール領域で従来弁より 35% 優れた拍出性能を示し本システムに用いられる弁として最適であることが判明した．

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の開発を目指している．最終年度は，動物実験を含めた総合評価を実施し本システムの達成度を検討した．

D. 考察

第 1, 2 年次にかけて確立されてきた要素技術を組み込んだ本システムの達成度を急性動物実験を含め総合的に評価した．結果，本システムは実用化にむけた前臨床データを取得していく段階に達していることが確認できた．これにより，全国 10 施設程度しか使用できない従来の補助心臓を全国の医療施設で救命用途に使用可能となることが期待される．

B. 研究方法

1) 2006 年度にまとめられた人工心臓審査ガイドラインにそった Confidence Level 80%, Reliability level 80% のもと 7 日間の保証期間を目指し，8 日間駆動をのべ 8 回路で耐久試験を実施した．2) 急性動物実験により IABP 駆動装置の最適駆動条件を明らかにし，更に従来の空気圧駆動装置や使用実績のある人工弁と比較試験を行うことで本システムの総合評価を行った．なお，いずれの実験においても動物倫理を尊重し，迅速にデータの取得後，安楽死させた．

E. 結論

ハードウェアとしてみた本システムはすでに前臨床試験データを取得していく段階に達しつつあると結論した．今後の展望として，1) 救急救命の用途としての本システムに対し公衆理解を取得していくこと，2) 全国の救急病院に配布する方式，使用に際してのトレーニング実施計画の制定，3) 半永久使用を目的とした人工心臓へのつなぎ，特にカニューレ，に対して精査しつつ，内科とタイアップし心機能の回復見込みを診断する技術を確立していくことが求められる．

C. 研究結果

耐久性に関しては現在でも実施中であり途中経過について検討したところ人工心臓の拍出性能は 8 日間連続使用においても有意な差はなく十分な性能を保持できることが判明した．また，ポンプ，カニューレ，弁においても損傷は見られていない．このことからガイドラインに準拠した形で本システムの耐久性が今後示されていくものと考えられる．IABP 駆動装置の最適駆動条件に関しては，急性動物実験と新たに開発した静脈還流量を規定した心尖脱血回路の両面から検討し，両者においてポンプの拍出性能は心室の拡張期にポンプ流入期を一致させることで最大補助率 60% を得られることが判明した．また急性動物実験による総合評価では，IABP 駆動装置

F. 研究発表

(1) 論文発表

M Furusato, M Umezu, et.al: A reproduction of inflow restriction in the mock circulatory system to evaluate a hydrodynamic performance of a ventricular assist device in practical conditions, Life system modeling and simulation, pp553-558, International conference LSMS 2007, Shanghai China, 2007.9

梅津光生：循環器系における医用機械工学の最新研究動向について、第 3 回メディカルテキスタイルの開発に関する研究会、2007、12

## SV Pump 補助人工心臓システムの耐久性評価

分担研究者 岩崎 清隆 早大高等研究所 准教授

SV Pump 補助人工心臓システムの耐久性は、従来の空気圧駆動装置を用いて Reliability80% で 14 日間の保証期間を得ているが、2006 年に勧告された人工心臓審査ガイドラインに準じて新たに Confidence Level 80%, Reliability 80% を目指し耐久試験を行った。この際、*in vitro* 一巡閉鎖心尖脱血回路を製作し、生体に近い環境で試験を行うことを可能とした。7 日間の保証を目標として 8 回路にて 8 日間の耐久性評価を実施中であり、既に試験を終了した補助人工心臓においては 8 日間の中でデバイスの劣化による拍出性能の低下が見られないことから、システムの良好な耐久性を確認することが出来た。

### A. 研究目的

SV Pump 補助人工心臓システムの耐久性は、これまでの耐久試験により、従来の空気圧駆動装置を用いて Reliability80% で 14 日間の保証期間を得ている。しかし、2006 年に日本胸部外科学会の人工心臓審査ガイドラインワーキンググループにより国際ハーモナイゼーションに則った耐久性評価試験の実施が勧告された。そこで、Confidence Level および Reliability を考慮した耐久性試験を実施し、本システムの耐久性を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

SV Pump, 専用カニューレ, Jellyfish Valve, 圧力干渉ユニットを付加した IABP 駆動装置を用いて、システム全体としての総合的な評価を行った。この際、*in vivo* により近い環境で試験を行うために、*in vitro* 一巡閉鎖心尖脱血回路を製作した。回路条件は補助人工心臓の適用基準である Killip IV 型の心不全状態を模擬して試験した。SV Pump の駆動は左心室モデルと同期させず、ECG が十分に取れずポンプへの負荷が大きくなる状況を模擬した。

補助人工心臓による回復、離脱を判断に十分な時間とされる 7 日間の保証を目標とし、信頼性に関してはガイドラインに準じて、Confidence Level80%, Reliability80% とした。故障数を 0 個と仮定し、8 回路にて 8 日間の連続駆動を行い耐久性の評価を行った。

### C. 研究結果および考察

現在耐久試験を実施中であるが、途中経過について報告する。時間経過による SV Pump の拍出量の変化を Fig.1 の通りである。初日と最終日の拍出流量を比較すると、3.3% 程度の低下が確認された。しかし、2~5 日目の拍出流量は初日に比べ増加していることから、拍出流量の変化は劣化によるものではなく、それ以外の要因から生じるばらつきによるものであると考えられる。要因として、SV Pump を評価回路の左心室モデルと同期させずに駆動させた

ことに起因すると考えられる。IABP 駆動装置で SV Pump を駆動させた場合には、流入および流出の時間が短くなるため、左心室とのタイミングにより流量が変化してしまうことが明らかになっている。つまり、8 日間の連続駆動による拍出流量の低下はないと判断することができ、システムの良好な耐久性を確認することができた。なお、SV Pump 本体、カニューレ、弁に損傷は見られなかった。

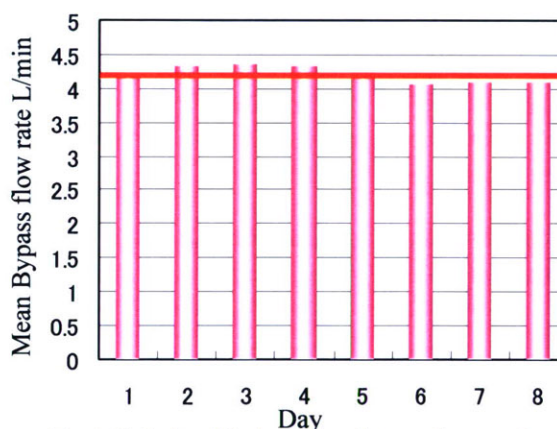


Fig.1 Relationship between date and mean flow rate

### D. 結論

SV Pump 補助人工心臓システムの耐久性評価試験を行った結果、まだ実施中の段階ではあるが、耐久性評価システムを確立し、SV Pump 補助人工心臓システムの良好な耐久性を確認することができた。今後、実施中の試験を完了することで、ガイドラインに準じた耐久性データの取得する。

### E. 研究発表

T Tanaka, M Umezu et.al:How to ensure a safety exchange of ventricular assist device (VAD) for the long term usage, 2007 Joint Congress the 45<sup>th</sup> JSAO and the 2nd IFAO、人工臓器 第45回日本人工臓器学会大会予稿集、vol.36 no.2、p74、2007.10

## In vivo 環境下における補助心臓システムの総合的な拍出性能評価

分担研究者 村山 雄一 慈恵医大（脳血管内治療） 教授

前臨床試験データの取得に向けて、*in vivo* 環境下において SV Pump 補助人工心臓システムの総合的な拍出性能評価試験を行った。3回の急性動物実験を通して、十分な補助効果が得られ、また、臨床で実績のある Medtronic-Hall Valve や空気圧制御型駆動装置を用いて比較試験を行うことで、本システムの有用性について客観的に評価することができた。急性動物実験において良好な結果が得られたことから、本システムが実用の段階までシステムが完成されつつあることが確認できた。

### A. 研究目的

第2年次までの研究により SV ポンプの均質な製作法が確立され、*in vitro* 環境下での抗血栓性試験や IABP 駆動装置を用いた駆動方法の検討がなされた。そこで、*in vivo* 環境下における SV Pump 補助人工心臓システムの総合的な拍出性能評価試験を行い、前臨床試験データの取得を目指した。既存のシステムとの比較を行うために、国産の補助人工心臓に組み込まれている実績のある Medtronic-Hall Valve および従来の空気圧制御型の駆動装置を用いて比較実験を行い、客観的な評価を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

SV Pump, 専用のカニューレ, Jellyfish Valve, 空気圧制御型駆動装置を基本的なシステム構成要素とし、3回の急性動物実験を行った。使用した動物は、#1 健康雄ヒツジ(45kg), #2 健康雄ヒツジ(47kg), #3 健康雄ヤギ(49kg)で、ポンプ接続方法には、現在の補助人工心臓の主流である LV-Ao Bypass を採用した。#2 では Medtronic-Hall Valve を、#3 では駆動装置の比較では圧力緩衝ユニットを付加した IABP 駆動装置を更に用いて比較実験を行った。なお、いずれの実験においても動物倫理を尊重し、データ取得計画のもと迅速にデータを取得し、容態が悪化する前に安楽死させた。

### C. 研究結果

SV Pump による補助時間はそれぞれ 150分, 90分, 370分であり、いずれも急激な容態の悪化はなかった。三度目の実験で長時間の補助を行ったのは、溶血量の変化を観察するためである。補助率は、全ての実験において 60%以上を確保しており、十分な補助効果が得られた。弁の比較試験においては、最大流量は両者で 3.2L/min 程度とほぼ同等であり、また、臨床で主に用いられる低シストール領域では Jellyfish Valve の方が 35%程度拍出流量が多いことが明らかになり、その有用性を再確認することが出来た。駆動装置の比較試験においては、圧力緩衝ユ

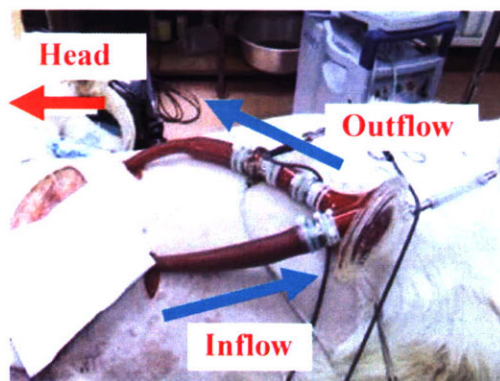


Fig.1 SV Pump implanted into a goat

ニットを付加した IABP 駆動装置においても、従来の空気圧駆動装置に遜色のない補助率を得ることができ、また、長時間の補助でも急激な容態変化も見られなかった。

### D. 考察

カニューレ, 弁, 駆動装置のそれぞれの特性に関して、*in vitro* 評価回路によってこれまでに得られた特性とほぼ同等であり、*in vitro* で得られたデータの有効性およびシステムとしての完成度の高さが明らかになった。

### E. 結論

SV Pump 補助人工心臓システムを用いた3度にわたる急性動物実験において、十分な補助効果が得られ、長時間の生存が確認された。これにより、本システムが実用化の段階になり、今後は慢性動物実験を行うことで前臨床試験データを取得していく。

### F. 研究発表

#### (1) 論文発表

Mitsuo Umezu : How to ensure safety factors in the development of artificial heart: verified by the usage of "Modeling and simulation" technology, Life system modeling and simulation, pp88-96, International conference LSMS 2007, Shanghai China, 2007.9

## IABP 駆動装置の最適駆動条件の医工学的検討

分担研究者 白石 泰之 東北大学加齢医学研 助手

超低価格補助人工心臓システムの普及を目指し、IABP 駆動装置の評価を行ってきた。第1年次には 5L/min 以上の拍出性能を確保できるが、従来の定圧駆動と比して溶血量が約 1.5 倍となることが判明した。そこで、第2年次には一次遅れ要素を IABP 駆動装置の駆動ラインに組み込むことでこの溶血量を低減でき、従来の駆動装置と遜色ないことを確認した。本年度この IABP 駆動装置の最適な駆動条件を、*in vivo*、*in vitro* の両面から評価した。その結果、左心室の拡張期に人工心臓の流入を一致させる駆動条件のもとで最大の補助率が得られることが確認できた。

### G. 研究目的

人工心臓は長期使用を前提として開発されたデバイスであり、高額かつ特定の医療施設でしか使用できないという問題がある。それ故に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使用できない。そこで普及率の高い IABP 駆動装置を SV Pump の駆動装置として流用することを検討している。第1年次の研究より 5L/min 以上の拍出性能を確保し、第2年次の研究より IABP 駆動装置の駆動ラインに一次遅れ要素を組み込むことで、この流量を維持しつつも溶血量を従来の駆動装置と遜色ないほどに低減することができた。そこで第3年次では、本システムの実用化に向け IABP 駆動装置の最適な駆動条件を *in vivo*、*in vitro* の両面から明らかにすることを目的とした。

### H. 研究方法

#### (1) *In vivo* 評価

健常雄羊(47kg)を使用して急性動物実験を行った。生体心と SV Pump の収縮期のタイミングを変化させることにより拍出流量変化を検討した。

#### (2) *In vitro* 評価

再現性の高いデータの取得のため、*in vivo* 評価に加えて *in vitro* 評価を行った。第2年次までの成果を元に、より実践的な *in vitro* 静脈還流量規定式心尖脱血評価回路を製作して評価を行った。*In vivo* 評価と同様に、SV Pump の収縮期のタイミングを変化させることにより拍出流量変化を検討した。

### I. 研究結果

#### (1) *In vivo* 評価

Fig.1 に示すように、SV Pump の流入タイミングと左心室の拡張期を一致させた場合、補助率 60% で循環流量 5L/min 確保できたが、タイミングをずらした場合は補助率 40% で循環流量 4.5L/min 程度に留まり、駆動条件による補助効果の違いが明らかになった。

#### (2) *in vitro* 評価

SV Pump の流入タイミングと左心室の拡張期を一致させた場合、補助率 56% で循環流量 5L/min を確

保できたが、タイミングをずらした場合には補助率は 47% で循環流量も 4.5L/min ほどに留まり、*in vivo* 評価と同様の結果が得られた。

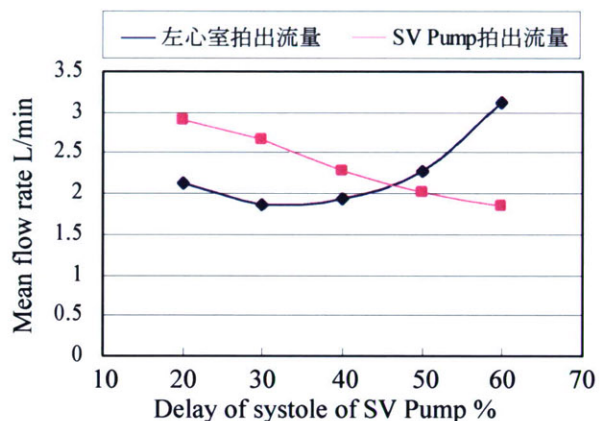


Fig.1 Relationship between Mean flow rate and delay of *in vivo* evaluation

### J. 考察

IABP 駆動装置を SV Pump の流入タイミングと左心室の拡張期を一致させるように駆動した場合に *in vivo* では 60%、*in vitro* では 56% と最大補助率を得られることが分かった。駆動時には駆動条件を十分に考慮する必要性のあることが示された。

### K. 結論

IABP 駆動装置を用いて SV Pump を駆動させる場合には、その駆動条件によってその拍出性能に大きく影響することが確認された。IABP 駆動装置による駆動を行う際には、SV Pump の流入タイミングと左心室の拡張期が一致するように駆動させることが最適であると考えられた。

### L. 研究発表

M Furusato, M Umezu, et.al: A reproduction of inflow restriction in the mock circulatory system to evaluate a hydrodynamic performance of a ventricular assist device in practical conditions, Life system modeling and simulation, pp553-558, International conference LSMS 2007, Shanghai China, 2007.9

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
Mitsuo Umezu	How to ensure safety factors in the development of artificial heart: verified by the usage of "Modeling and simulation" technology	Life system modeling and simulation		PP88-96	2007
M Furusato, M Umezu, et.al	A reproduction of inflow restriction in the mock circulatory system to evaluate a hydrodynamic performance of a ventricular assist device in practical conditions	Life system modeling and simulation		PP553-558	2007
T Tanaka, M Umezu et.al	How to ensure a safety exchange of ventricular assist device (VAD) for the long term usage	第45回日本人工臓器学会大会予稿集	vol.36 no.2	P74	2007
田中隆、梅津光生他	量産向け旋回渦流型人工心臓内面検査装置の開発	第23回ライフサポート学会大会、第5回生活支援工学系学会連合大会、講演予稿集		P24	2007