

研究体制

研究開発責任者：妙中義之（国立循環器病センター研究所副所長）

国立循環器病センター
研究所(NCVC)

主要研究員：巽英介

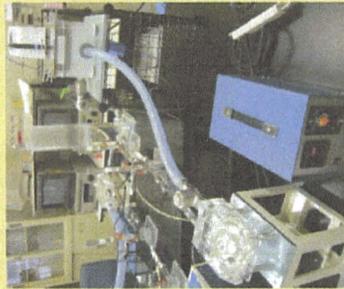
- ・ システムの構築
- ・ 慢性動物実験による生体適合性実証



(独) 産業技術総合研
究所(AIST)

主要研究員：丸山修

- ・ システムの耐久性実証
- ・ 安全性に関する検討



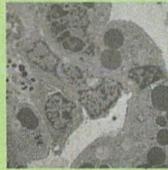
三菱重工業高砂製作所
主要研究員：長田俊幸

- ・ 血液ポンプ、駆動装置等のシステムの製作
- ・ 機械・電氣的な安全性試験



ニプロ株式会社
主要研究員：白数昭雄

- ・ 高機能膜型人工肺の製造
- ・ 生物学的安全性試験
- ・ 治験申請の準備



株式会社ブリヂストン (皮膚貫通デバイスの開発協力)

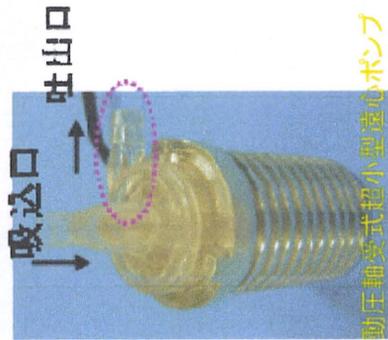


平和物産株式会社

(臨床医意見・ニーズ調査)



開発項目① 次世代型呼吸循環補助システム

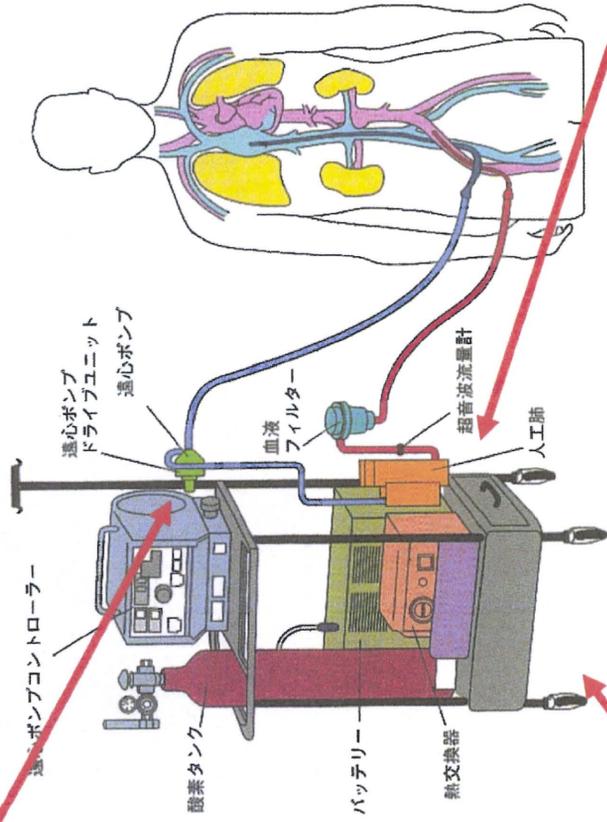


動圧軸受式超小型遠心ポンプ

一ヶ月以上の連続使用可能
抗凝固療法不要を目標に開発



優れた移動性をもつ呼吸循環補助システム駆動装置部



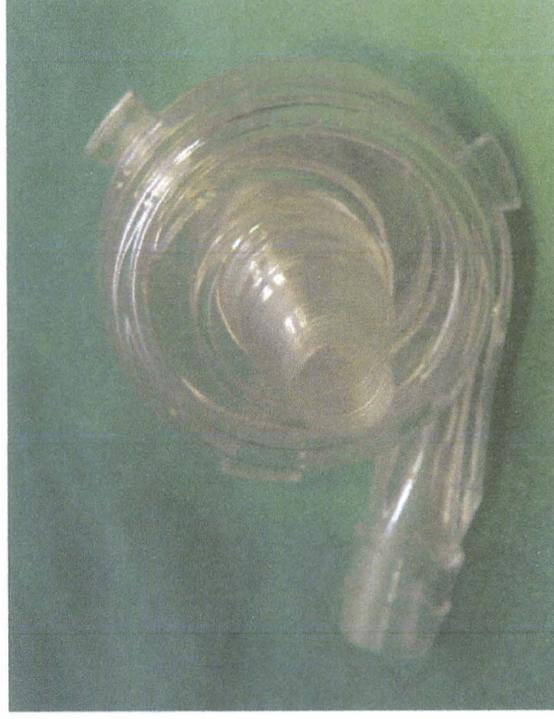
高機能膜型人工肺
一ヶ月の連続使用可能な
耐久性に優れた膜型人工肺

- 動圧軸受遠心ポンプの基本性能向上, 安全機能の付与, 機器の小型化
- 模擬血栓試験によるデザインの選択
- 遠心ポンプ・膜型人工肺の組み合わせによる優れた移動性を有するシステムの構築
- 慢性動物実験によって抗凝固療法不要で1ヶ月の連続使用可能を実証(1ヶ月x8例)
- 機械的・電氣的・生物学的安全性試験の実施

開発目標

橋渡し開発項目①呼吸循環補助システム

PCPS(ポンプ+膜型人工肺)
ACT = 150-200を目標に管理



24時間連続灌流後
ポンプ内部血栓 なし
ポンプによる溶血 なし

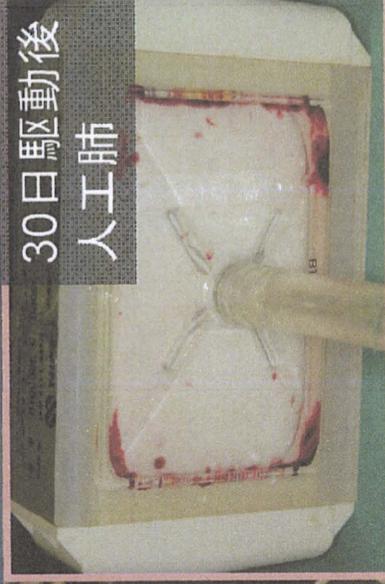
慢性動物実験

(抗凝固療法なしで30日間連続運転)

30日駆動後
ポンプ



30日駆動後
人工肺



頸動脈へ



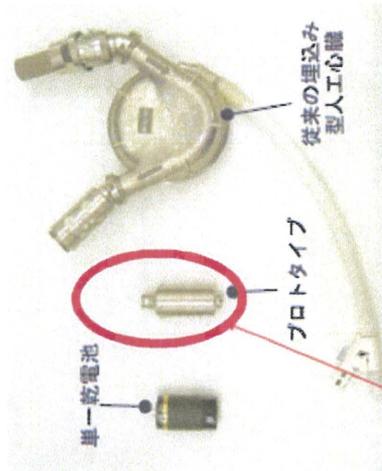
大静脈より



橋渡し開発項目② 高機能体内埋め込み型補助人工心臓



埋込み手術を容易にする
フレキシブル送脱血管

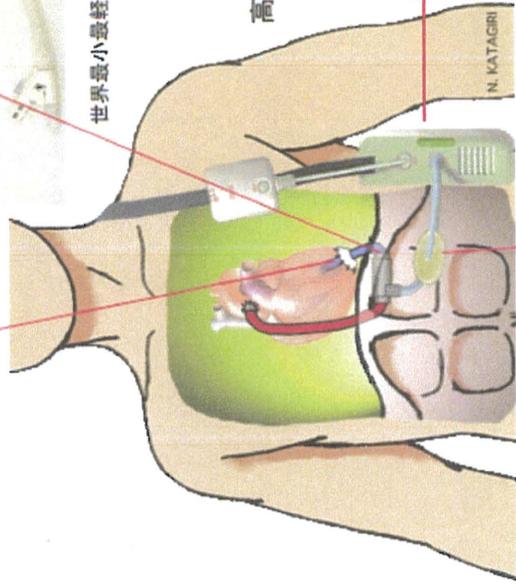


単一乾電池

プロトタイプ

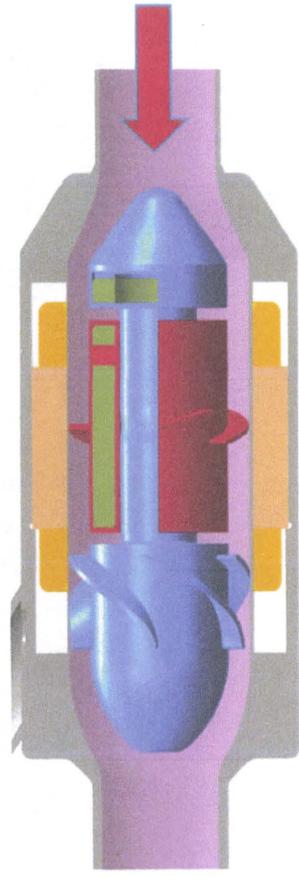
従来の埋込み
型人工心臓

世界最小最軽量の人工心臓血液ポンプ



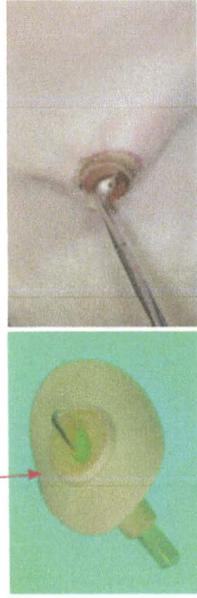
高機能体内埋め込み型
人工心臓システム

携帯性に優れた小
型駆動装置＋
長時間駆動バッテリー



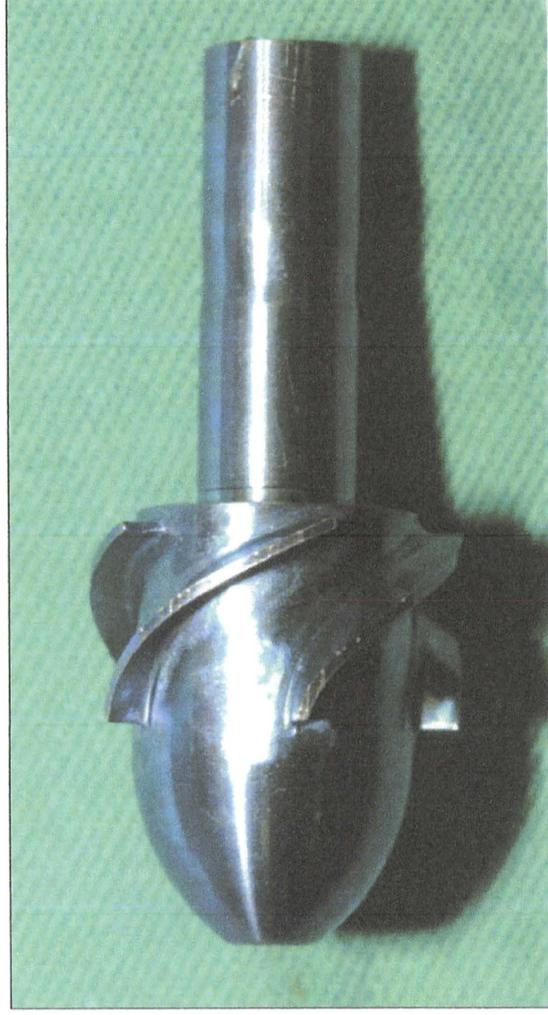
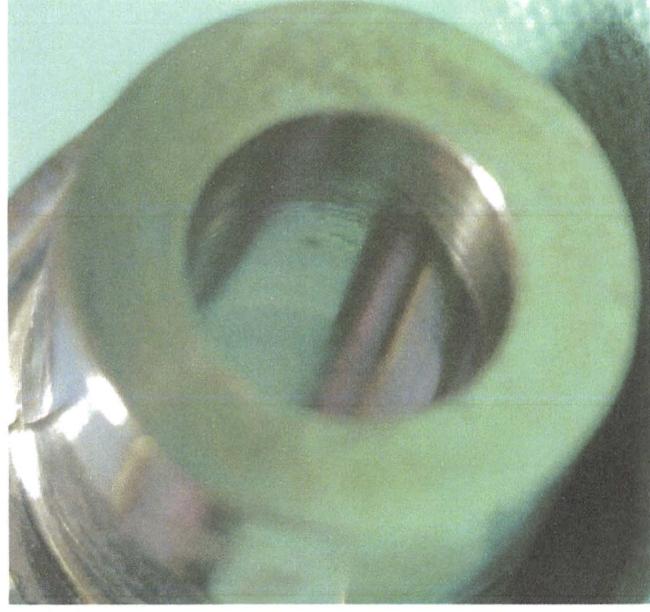
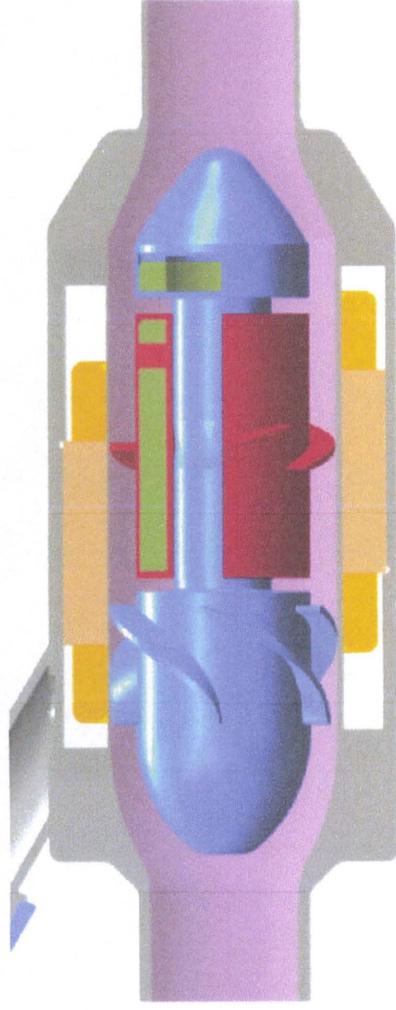
開発目標

- フレキシブル送脱血システムの完成
- 携帯性に優れた小型駆動装置の開発
- バッテリー電源、商用電源装置の開発
- 電氣的・機械的安全性試験の実施
- 生物学的的安全性試験の実施
- 慢性動物実験 90日生存 × 8例
- 耐久試験(拍動流発生) 6ヶ月～2年 × 8セット
- 三年間で臨床治療できるシステムを開発する



皮膚と一体化し、消毒不要で感染症を防止する皮膚貫通装置
(技術協力:株式会社ブリヂストン)

軸流ポンプ体内埋込慢性動物実験（90日）
ポンプ内部血栓なし



橋渡し研究

Case No.	Period of experiments (Day)	Body Weight (kg)	Apical inflow tip	Cause of termination
	90	99	12x70 Titanium	(Scheduled)
	34	84	12x70 Titanium	Pump stop by the driveline disconnection
	64	80	12x55 Titanium	Outflow graft obstruction due to thrombus
	41	85	20x40 Titanium	Inflow cannula obstruction
	45	88	20x40 Titanium	Inflow cannula obstruction
	34	119	20x40 Titanium	Outflow graft occlusion
	91	97	20x40 Titanium	(Scheduled)
1	90	90	20x40 Titanium	(Scheduled)
2	92	90	20x40 Titanium & Polyester velour	(Scheduled)
3	0	83	20x40 Titanium & Polyester velour	Ventricular fibrillation
4	90	91.5	20x40 Titanium & Polyester velour	(Scheduled)
5	0	98	20x40 Titanium (Tapered tip) & Polyester velour	Accident Bleeding
6	90	77	20x40 Titanium (Tapered tip) & Polyester velour	(Scheduled)

次世代機能代替治療技術：研究開発の背景

内科的治療では救命不可能な不可逆性重症心不全患者に対しては心臓移植が選択肢となるが、我が国では深刻なドナー不足で、とくに渡航移植患者の60%以上を18歳未満が占める現状であり、小児心疾患者のためにも**小型補助人工心臓の開発**が必要である。

また産業ポテンシヤルも高まり成人用の小型補助人工心臓が製品化され始めたが、我が国では**適用体重35kg以下の患者**に適用できる植込み型補助人工心臓が存在しておらず、対象を小柄患者に特化した補助人工心臓の開発が急務である。

研究開発の目的：小柄患者用体内植込み型補助人工心臓システムの開発

ウエッジ血栓防止
表面処理ポリウレタン

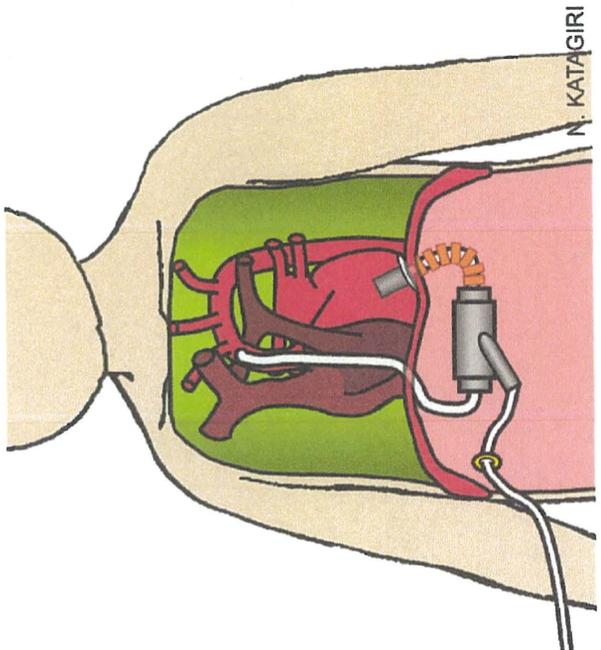
非接触回転する動脈受軸流ポンプ

赤色部が非接触回転する動脈受軸流ポンプ。血液流路・異形状の設計改良を行う。

開発中の成人用システム

世界最小級の成人用動脈受軸流ポンプ

体重15-30kg
小柄患者用
に新設計

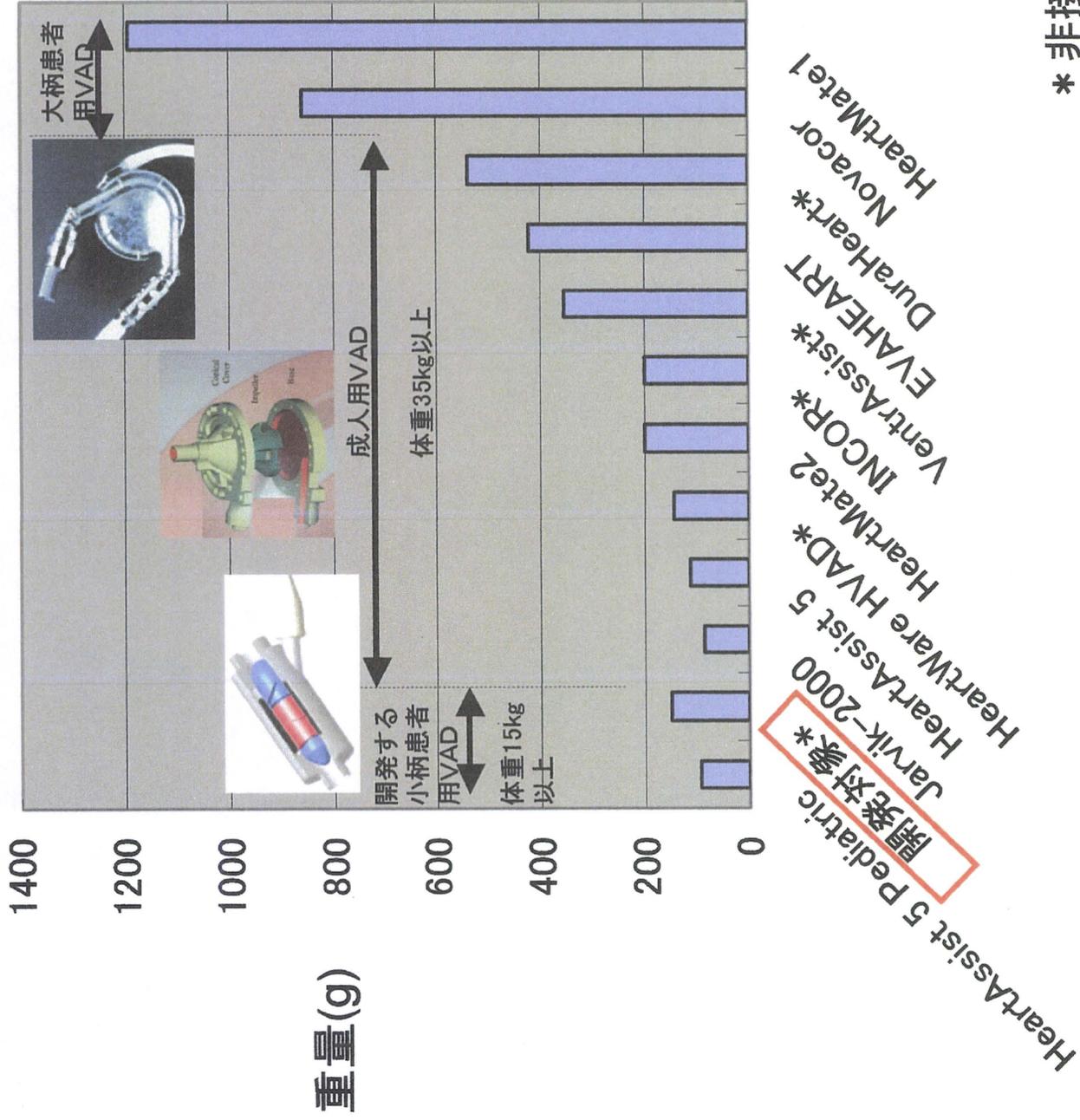


基本計画における目標

小児を含めた小柄な患者（体重15～30kg程度）への適用を可能とする長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓のプロトタイプ作製

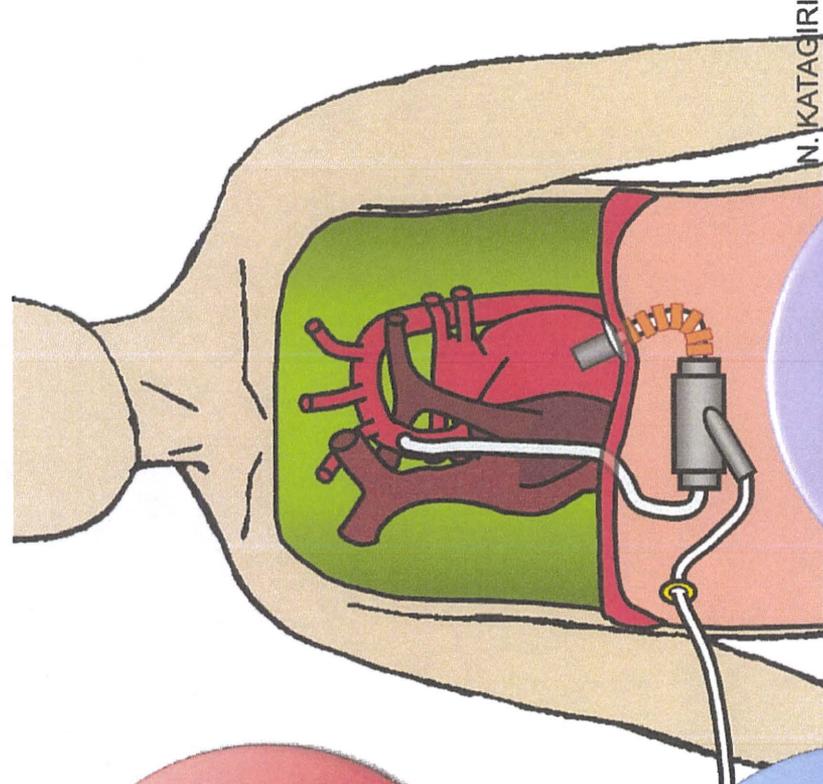
プロトタイプの植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行い、大動物においてプロトタイプを用いて3ヶ月の生存を達成

補助人工心臓用血液ポンプの重量比較



* 非接触軸受使用ポンプ

目標実現のための技術的課題



血液適合性
(血栓、溶血)

動圧軸受
低電力

小型ポンプ
小型駆動装置

体表面积 1.4m^2
以下(体重15-
30kg)にも適用
可能

感染症対策

- 柔軟性に優れた細径ケーブル
- スキンボタン

低流量対策

流量 $1-4\text{ L/min}$ に
対応した
流路形状設計

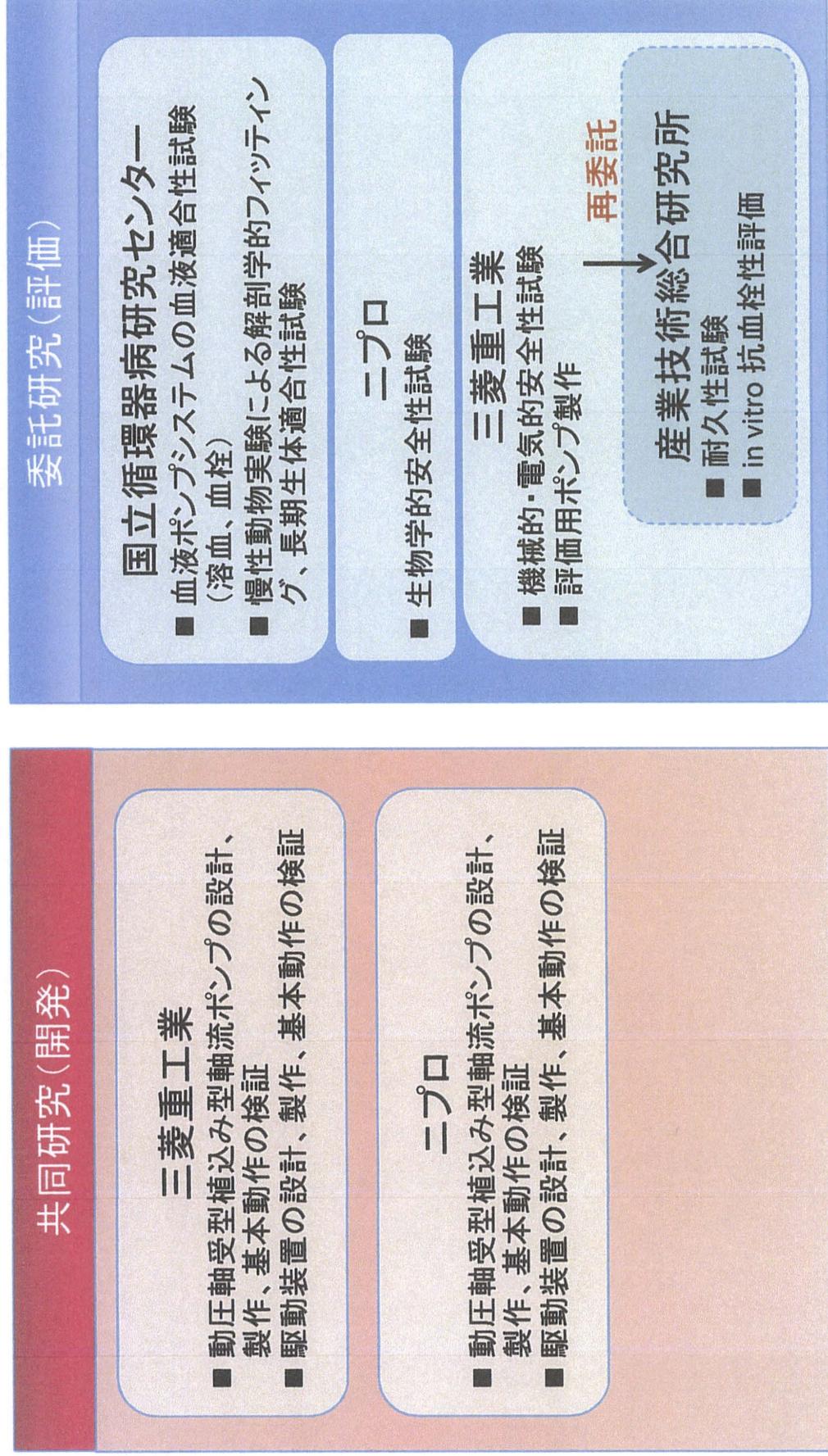
成長対策

- 成長を考慮した
グラフィック配置
- カニューレ・ポン
プの交換

実施体制図

NEDO

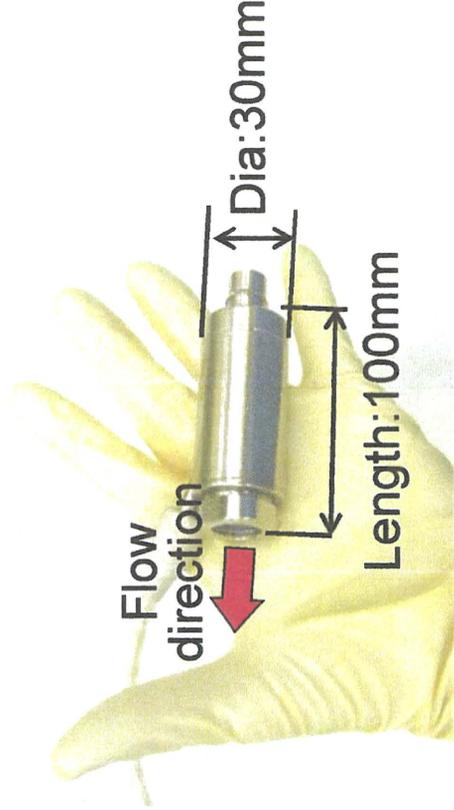
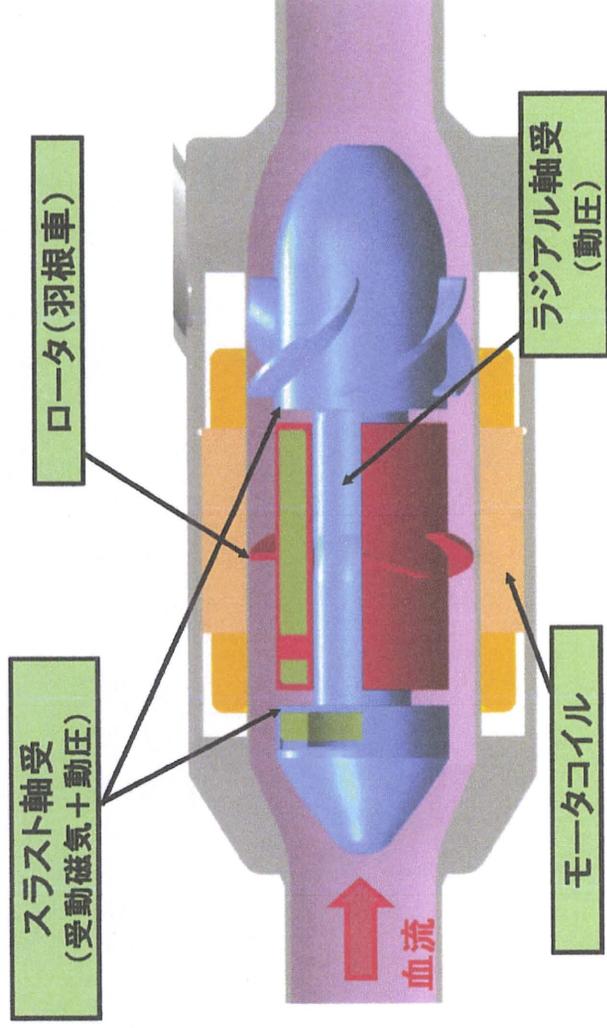
サブプロジェクトリーダー 妙中 義之



現有技術1 体内植込み型軸流ポンプ (成人患者用)

仕様
流量: 5L/min
揚程: 100mmHg
回転数: 9,000rpm

- ・ 外径×長さ: $\phi 30 \times 100\text{mm}$
- ・ 重さ: 150g、体積: 50mL



①—1 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

開発項目

血液ポンプ



開発内容

- 翼、血液流路を新規に設計、最高効率点を低流量側(約2L/min)にシフト(成人は5L/min)

送・脱血管



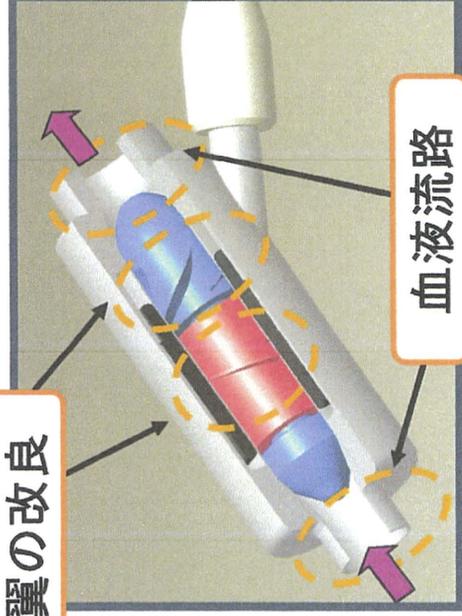
- 小柄患者、血管サイズに適した設計
- 柔軟なポリマー材の導入

ドライブライン



- 感染防止用スキンプタンの導入
- 細径・柔軟ケーブルの導入

翼の改良



脱血管

送血管

ドライブライン



①-2 駆動装置の設計、製作、動作検証

開発項目

開発内容

外部バッテリー

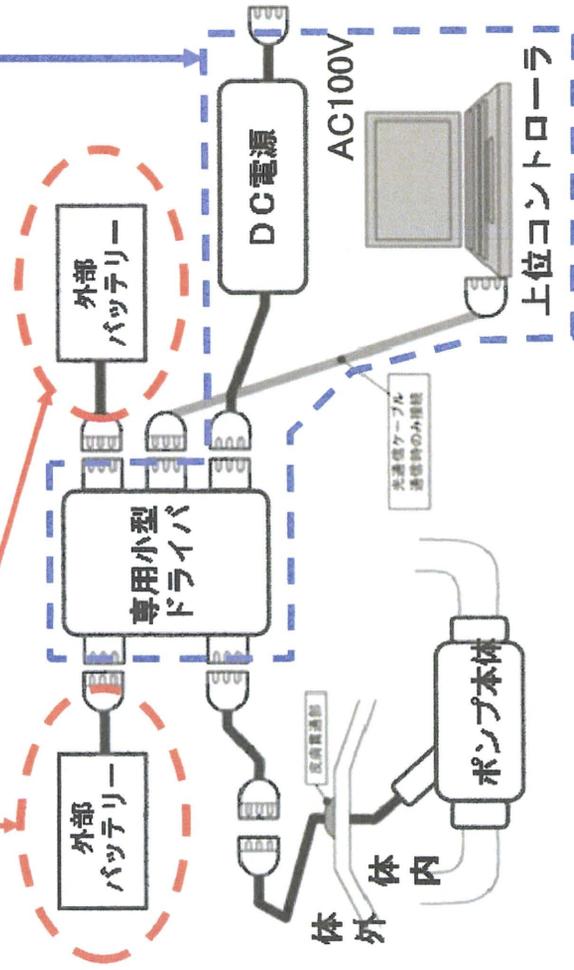
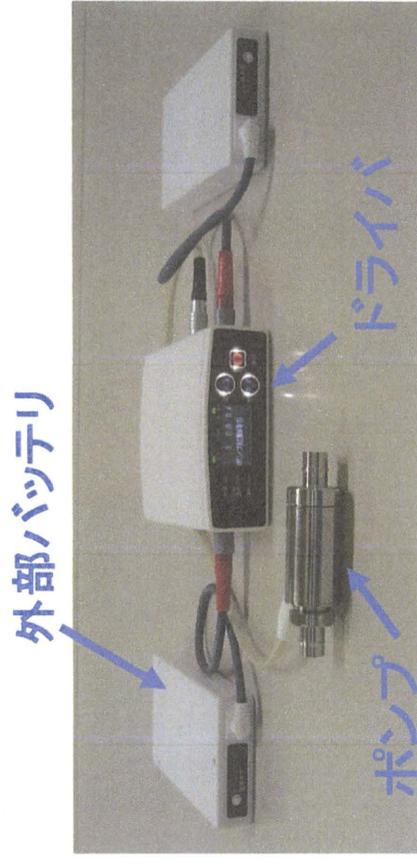
↑ 軽量・小型モデルを新規開発

ドライバ、DC電源
上位コントローラ

↑ 成人患者用機種と共通化し開発を加速

新規開発

成人患者用機種と共通化



安全性評価

● 機械的・電氣的的安全性評価

医療規格への適合

電磁環境両立性の検証など

● 生物学的的安全性評価

体内埋込型補助人工心臓 → 分類 ; 体内植込み機器 / 血液 / 長期的接触 (30日を越えるもの)

評価項目	第一次評価のためのガイドライン							補足的な評価のためのガイドライン			
	細胞毒性	感作性	皮内反応	急性毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植試験	血液適合性	慢性毒性	発ガン性

血液ポンプ・脱血管・送血管・心尖カフ・ドライブライン・皮膚貫通部
に対しガイドラインに従って実施

②-1.小柄患者用補助人工心臓の信頼性評価(産総研)

②-1-1) 耐久性試験

小柄患者の流量波形を忠実に再現した拍動流中の人工心臓の耐久性試験

小柄患者における循環

一般成人における循環と比べ、

- ♥心拍数 - 高心拍数 100bpm
- ♥血流量 - 低流量 平均2L/min



没水下の人工心臓



耐久性試験装置概観

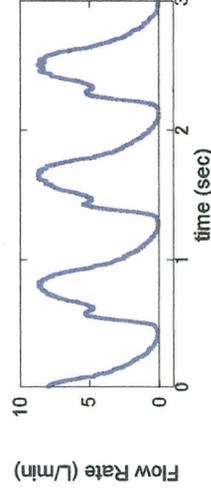
小柄患者使用条件に特化した人工心臓の耐久性試験の実施

試験継続年数:

- ✦ 1年間以上(2年間まで延長)

新規開発項目:

- ✦ 瞬時拍動流量波形の忠実な再現
- ✦ 異常検知モニタリングおよび警報システムの支援



基本流量波形(成人の場合)

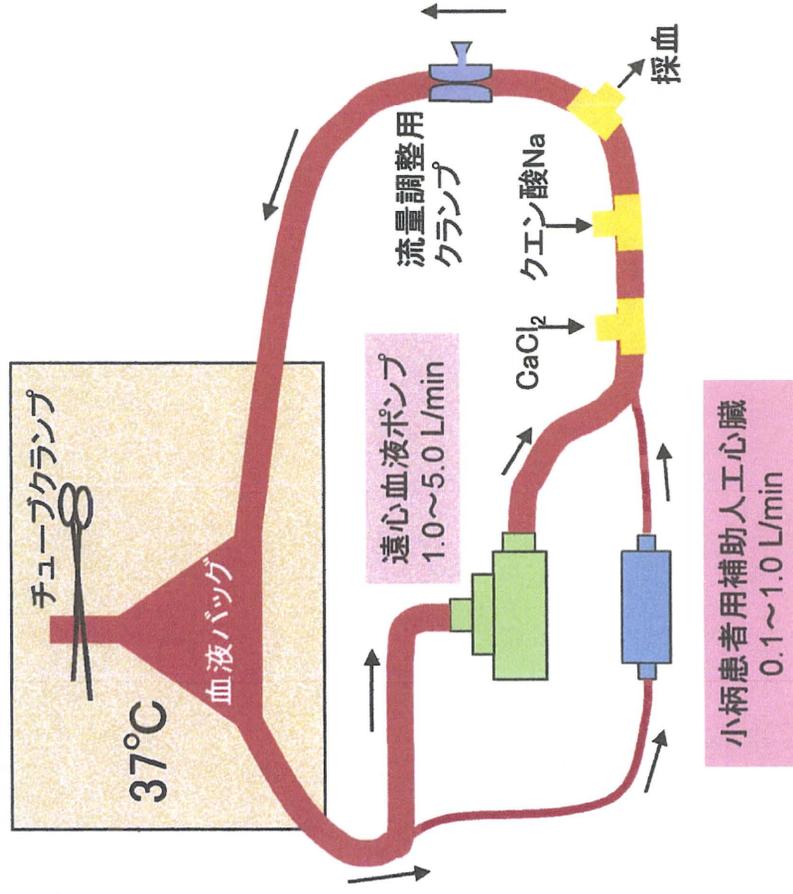
↓
小柄患者への特化

設計・試験条件(成人用との相違)

	小柄患者1(小児)	小柄患者2	健全成人
想定体重	15-30kg	30-40kg	40-85kg
想定年齢	3-8y	8-11y	11y-
血流量	2-3L/min	3-4L/min	4-6 L/min
心拍数	70-110bpm	60-90bpm	60-90bpm
大動脈径	15-20mm	20-25mm	25-30mm
心室短軸	25-30mm	30-40mm	40-
流量設計点	2L/min		5L/min
使用流量	0-4L/min		0-9L/min
耐久試験流量幅	0-4L/min		0-9L/min
耐久試験心拍数	95-105bpm		70-75bpm

②-1-2) 小柄患者用補助人工心臓のIn vitro 抗血栓性評価

本提案での試験法



粘弾性測定装置の併用



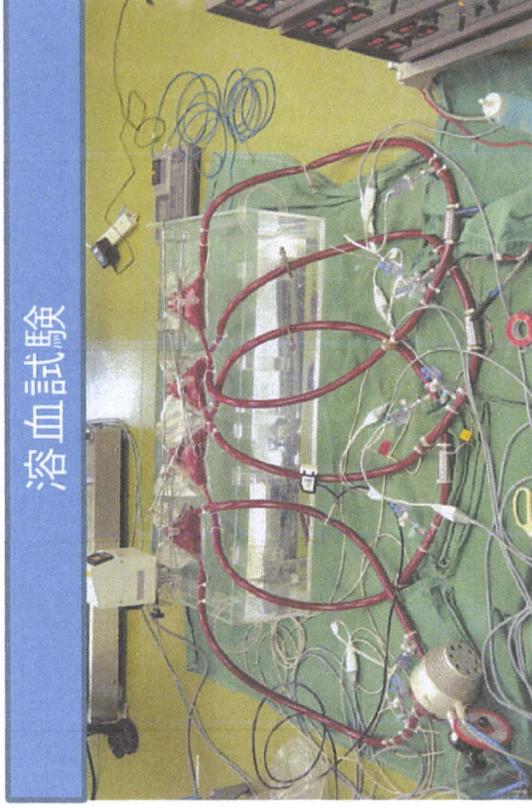
Point: In vitro 抗血栓性試験と同一の凝固能に制御した血液を使って試験することで、血栓が生じ始めるせん断応力の値を実験的に確認することができる。

O. Maruyama et al, ASAIO J, 2009, 55: 314-322
特許第4431699号を低流量ケースに発展させたもの

Point: バイパス回路を使用することで、従来の in vitro 試験では困難であった 1.0 L/min 以下の極低流量における抗血栓性評価が可能である。本法は、材料抗血栓性試験で実際に試験して有用な結果が得られており、小柄患者用補助人工心臓においても、問題なく適用できる。

②-2 動物実験による生体適合性評価(国循)

溶血試験



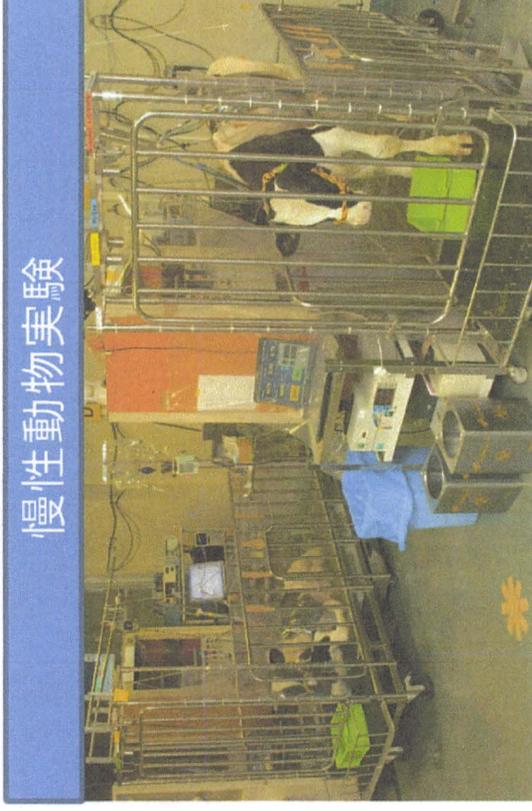
(開発初期段階)

低流量運転条件→ポンプ内部再循環
量増加による破壊量増大の可能性



新鮮動物血を用いた血球破壊試験

慢性動物実験



(実用モデル開発段階)

システム全体の生体適合性評価

抗血栓性・感染・炎症・発熱
送血脱血管形状



小柄患者の体重を想定した実験動物
(シバヤギ)を用いた長期間(3ヶ月)
の体内植込み慢性動物実験