

were satisfactory, and that the CEP bioprosthesis maintained its hemodynamic performance even as late as 10 years after implantation [33].

Tayama et al. of Kyushu Medical Center evaluated the hemodynamic performance of the CEP Magna, in comparison with a standard CEP valve, for smaller aortic annulus cases. They demonstrated that 3 months postsurgery the Magna was significantly superior with regard to effective orifice area index (EOAI); however, no significant differences were seen for other factors (peak pressure gradient, left ventricular mass index, ejection fraction). At 3 months after surgery, despite the lack of statistical significance, the incidence of patient–prosthesis mismatch (PPM) was lower with the Magna. Using the same label size, the Magna can be implanted in a smaller aortic annulus with performance comparable with or better than hemodynamic performance with the standard CEP. They concluded that the Magna is a useful prosthesis for the small aortic annular patient [34].

Takagi et al. of Sapporo Medical University investigated the effects of pressure load (pulmonary arterial pressure) on the long-term durability of second-generation xenobio-prostheses in the pulmonary position in 13 young adult patients. Two patients developed structural valve deterioration 6 and 9 years after pulmonary valve replacement. Both prosthetic valves with structural valve deterioration were subjected to long-term high levels of pressure load. No valve structural failure was observed for the other 11 patients who experience low-pressure load during a mean follow-up period of 11.9 years. Freedom from structural valve deterioration at 15 years was 75.8% for the overall population, but 100% for those with low-pressure load. They suggested that the long-term durability of pulmonary-site bioprosthetic valves in young adult patients is promising but that pressure load might be a risk for limited durability of the valve [35].

Moriyama et al. of the Osaka Institute of Technology showed the feasibility of percutaneous prosthetic venous valves in terms of in-vitro hydrodynamic performances. The prosthetic venous valve they developed consisted of polyurethane fiber scaffolds, fabricated by electrospinning, and a cobalt–chromium stent. They showed the biomimetic venous valve configuration made sense on the basis of findings of the effects on basic hydrodynamic performance of sudden hydrostatic backpressure, forward pulsatile pressure mimicking breathing condition, and ankle flexion [36].

Biomaterials

Li et al. produced an up-to-date review of recent advances in inorganic biomaterials, including bioceramics, metallic

biomaterials, and their composites, with 48 references. The description for the composite matrices with inorganic biomaterials and functional polymers is especially relevant information for readers of Journal of Artificial Organs [37].

Kami et al. reported plasmid DNA delivery using positively charged magnetic nanoparticles coated with cationic polymer deacylated polyethylenimine (PEI max). More than 80% of the CL6 cells expressed the EGFP gene and cytotoxicity was very low. This was twice as high as the results for PEI max [38].

Ise et al. examined whether *N*-acetylglucosamine (GlcNAc)-bearing polymer-coated liposomes (GlcNAc-Ls) are specifically taken up by vascular smooth muscle cells (VSMCs) in order to develop a drug-delivery system targeted at injured blood vessels. Flow-cytometric analysis revealed that GlcNAc-Ls were taken up by VSMCs in vitro. Furthermore, GlcNAc-Ls were intravenously administered to mice that had undergone wire-mediated vascular injury. GlcNAc-Ls markedly accumulated at the intramural site of the injured vessel walls but not at the contralateral (uninjured) vessel walls. These results demonstrated that GlcNAc-Ls can be specifically taken up by VSMCs both in vitro and in vivo [39].

Tissue engineering

Sekiya et al. reported that cell culture conditions were very important when preparing biological matrices in vitro. They tried to determine appropriate conditions for vascularizing engineered tissue in vitro and found that “deep-media culture conditions” was the one of the key factors. Compared with the control conditions, the morphology of ECs had a visibly strained cytoskeleton, and the density of lumen formation within tissues increased under hydrostatic pressure conditions. These findings suggested that deep-media culture conditions improved lumen formation in engineered tissues in vitro [40].

Gojo et al. reviewed novel biomaterials, e.g., fusion protein, and approaches, for example three-dimensional and whole-organ tissue engineering. An integrated strategy for artificial organ and tissue engineering/regenerative medicine should give rise to a new era of medical treatment for organ failure [41].

Negishi et al. reported the effect of temperature of high hydrostatic pressure treatment of the collagen structure of rat carotid artery. The structure of collagen was well preserved when washed at 4°C. The structure of the collagen was found to affect in-vivo performance [42].

Yamazaki et al. investigated how significantly gravitational dispersion affects the spontaneously induced osteogenic differentiation of MSCs using two-axial rotational cultures. Spontaneous expression of alkaline phosphatase

(Alp) mRNA after conventional static culture (1G condition) was suppressed by two-axial rotational culture for 7 days. A separate study indicated that cell count number eventually increased from $24,700 \pm 6,400$ to $78,400 \pm 18,700$. In addition, suppressed Alp mRNA was recovered after an additional 7-day culture under static conditions. This study indicated that gravitational dispersion is a promising means of regulating osteogenic differentiation of hMSCs [43].

Mohebbi-Kalhari reported use of positron emission tomography for evaluating hollow fiber membrane bioreactors noninvasively. A radioactive tracer, 18-fluorodeoxyglucose, was injected into a fluid circuit having a bioreactor with gel-devoid and gel-filled extracapillary space. It was clearly revealed that pulsatile inlet flow improved the uniformity of perfusion flow within the bioreactor in comparison with steady inlet flow. In addition, pulsatile flow also reduced accumulation of radioactive tracer for both gel-devoid and gel-filled bioreactors compared with steady flow [44].

Yanagida et al. reported a hydroxyapatite (HAp)/poly(L-lactic acid) (PLLA) nanocomposite nonwoven fabric. HAp-mixed PLLA fabric was prepared by electrospinning and was coated with HAp-nanocrystals after corona discharge treatment and ethanol washing. Upon covering calvarial defects with HAp-nanocrystal-coated fabrics, earlier restoration of the defects than the control was achieved [45].

Eighty-six eyes of 45 consecutive patients with retinitis pigmentosa underwent optical coherence tomography to choose candidates for retinal prosthesis. Because macular retinal thickness and the presence of the inner segment/outer segment junction line at the fovea could be indicative of better visual acuity, Inoue et al. [46] recommended macular retinal thickness as an objective predictor for patient selection for retinal prostheses.

Dialysis

Namekawa et al. reported the possibility of elution of poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) from several kinds of polysulfone membrane. They determined the degree of elution of PVP by the iodine method using 0.02 M iodine solution. With the dry-type membrane, PVP was eluted during circulation. They recommend more than the standard 5 min priming, particularly for dry-type dialyzers stored for protracted periods, to inhibit PVP elution during circulation [47].

Matsuyama et al. examined the effects of online hemodiafiltration (HDF) using acetate-free bicarbonate dialysis (AFD) fluid and compared this with use of conventional acetate-containing bicarbonate dialysis (ACD)

fluid. From the results of this study, they suggested that online HDF using AFD fluid contributes to alleviating bioincompatible events associated with microinflammation, leading to improvement of the nutritional status of hemodialysis patients [48].

Li et al. reported the relationships among IFN- γ , IL-4, expression of Fas, and BCL-2 in PBL in 30 hemodialysis patients. Fas in PBL and IL-4 is higher, IFN- γ and BCL-2 are lower than in normal controls. Fas in PBL and IFN- γ shows negative correlation; Fas in PBL and IL-4 shows positive correlation. BCL-2 and IFN- γ show positive correlation; BCL-2 and IL-4 show negative correlations. Suppressed secretion of IFN- γ and increased secretion of IL-4 is suggested for successful apoptosis of PBL in HD patients [49].

Apheresis

Zhu et al. reported positive relationships between high-mobility group box protein-1 (HMGB-1) and TNF- α , hs-CRP, and IL-6, and negative relationships between HMGB-1 and Hb, Alb, and PA in CAPD patients. They concluded that HMGB-1 was a useful evaluating marker for inflammation and malnutrition in CAPD patients [50].

Baweja et al. reviewed recent and past evidence of plasmapheresis and, thereby, current indications for treatment in a variety of renal diseases. Recently, results from several randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and prospective studies have shown plasmapheresis may be of benefit in a variety of renal diseases, and have provided some insight into more rational use of this therapy, although many of the guidelines are still not based on results from RCTs [51].

Miyamoto et al. reported preliminary studies of a second-generation granulocytapheresis (G-CAP) column. The new G-CAP column could be applied for clinical use on the condition that the biocompatibility of the Egyptian cotton was improved by the appropriate biolization method and the number of platelets was maintained within the allowable range during the extracorporeal circulation using this new column [52].

Artificial liver, pancreas

Mori et al. evaluated artificial pancreas technology for continuous blood glucose monitoring in dogs. In the study, canine blood glucose measurements using artificial pancreas (STG-22; Nikkiso, Tokyo, Japan) were compared with those obtained using a previously established hexokinase method as recommended method. They revealed that glucose levels measured by the artificial pancreas were

consistently lower than those measured by the hexokinase method. Furthermore, they established a correlation factor formula for canine blood samples [53].

Yatabe et al. investigated glucose levels in the jugular, hepatic, and portal veins by continuous monitoring with an artificial pancreas after establishing a portosystemic shunt. It was revealed that glucose release from the hepatic vein and sinusoid leads to rapid elevation in systemic blood glucose levels after liver ischemia/reperfusion. This knowledge might help in the development of new strategies for blood glucose management during hepatectomy [54].

Artificial skin, muscle, bone, neuron

Experimentally produced spinal cord injury in the rat was improved by grafting cultured human keratinocytes. Tamaki et al. speculated that regeneration of the spinal cord would be induced by neural differentiation of the neural stem cells surrounding the injured area and the grafted keratinocytes [55].

Others

Sakurai et al. reported a culture technique for induction of epithelial progenitor cells from mouse iPS cells. Cultivation in keratinocyte culture medium with BMP-4 after pretreatment of retinoic acid and BMP-4 led to the expression of p63 and cytokeratin 14 [56].

Feng et al. reported a study focused on the flux characteristics of microchannels, an important component of bio-MEMS-based artificial organs, and on deciding which microchannel surface conditions were suitable for an ongoing bio-MEMS project. They reported that coating with albumin or culturing cells in the microchannels increased the flux of culture medium, and suggested that the aspect ratio, k , rather than the Reynolds number, Re , is the correct property for predicting the variation of the normalized friction factor [57].

The tracheo-innominate fistula is a rare but life-threatening and challenging complication of tracheostomy. Oda et al. reported the case of a patient with tracheo-innominate artery fistula successfully treated by dividing the innominate artery while rSO_2 was monitored [58].

Recently, transcatheter closure of atrium septal defect (ASD) using the Amplatzer septal occluder has become a therapeutic option for ASD. Tateishi et al. described a patient with Marfan syndrome who underwent device closure of ASD and experienced acute tamponade because of perforation 2 months after catheter intervention. Careful consideration of the indication for device closure for ASD might be necessary in patients with Marfan syndrome [59].

Nishi et al., of Sapporo–Higashi Tokushukai Hospital developed microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms. They compared two types of micropore pattern in segmented polyurethane membrane covers: circular-shaped pore type (pore diameter 100 μm , opening ratio 12.6%) and bale-shaped pore type (pore size 100 \times 268 μm , opening ratio 23.6%) in terms of aneurysmal occlusion and intimal hyperplasia in beagles at 1 month post-implantation. They showed that two types of microporous stent achieved complete aneurysmal occlusion, and that the stent with a high opening ratio (23.6%) was associated with less intimal hyperplasia than a bare stent or the stent graft with low opening ratio [60].

Nishida et al. reported the effect of Teflon coating of the platinum–iridium wire used for the electrodes in an artificial vision system in the vitreous. High stability of the coating layer was observed on handling with forceps and mild tissue reaction was observed in the vitreous cavity. They reported no significant change of electroretinograms and fluorescein angiography from those recorded before the implantation, even after 6 months [61].

References

1. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2005: the year in review. J Artif Organs. 2006;9:1–7.
2. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2006: the year in review. J Artif Organs. 2007;10:53–9.
3. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2007: the year in review. J Artif Organs. 2008;11:4–11.
4. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2008: the year in review. J Artif Organs. 2009;12:1–7.
5. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2009: the year in review. J Artif Organs. 2010;13:1–9.
6. Journal of Artificial Organs Editorial Committee. J Artif Organs 2010: the year in review. J Artif Organs. 2011;14:1–8.
7. Mitamura Y, Takahashi S, Amari S, Okamoto E, Murabayashi S, Nishimura I. A magnetic fluid seal for rotary blood pumps: effects of seal structure on long-term performance in liquid. J Artif Organs. 2011;14:23–30.
8. Tanaka H, Tsukiya T, Tatsumi E, Mizuno T, Hidaka T, Okubo T, Osada T, Miyamoto S, Taenaka Y. Initial in vivo evaluation of the newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings. J Artif Organs. 2011;14:31–8.
9. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular-assist-device explantation? Intracircuit back-flow analysis in a mock circulation model. J Artif Organs. 2011;14:70–3.
10. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counterpulse drive mode of continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. J Artif Organs. 2011;14:74–9.
11. Shi W, Saito I, Isoyama T, Nakagawa H, Inoue Y, Ono T, Kouno A, Imachi K, Abe Y. Automatic calibration of the inlet pressure sensor for the implantable continuous-flow ventricular assist device. J Artif Organs. 2011;14:81–8.

12. Kosaka R, Nishida M, Maruyama O, Yamane T. Development of a miniaturized mass-flow meter for an axial flow blood pump based on computational analysis. *J Artif Organs*. 2011;14:178–84.
13. Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counter-pulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion. *J Artif Organs*. 2011;14:185–91.
14. Yamada Y, Nishinaka T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E, Yamazaki K. Neointima-inducing inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2011;14:269–75.
15. Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E. Development and long-term in vivo testing of a novel skin-button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system. *J Artif Organs*. 2011;14:371–4.
16. Tsukiya T, Toda K, Sumikura H, Takewa Y, Watanabe F, Taenaka Y, Tatsumi E. Computational fluid dynamic analysis of the flow field in the newly developed inflow cannula for a bridge-to-decision mechanical circulatory support. *J Artif Organs*. 2011;14:381–4.
17. Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Saito A, Taketani T, Hisagi M, Nawata K, Kinoshita O, Morota T, Motomura N, Kyo S. Use of DuraHeart®. *J Artif Organs*. 2011;14:67–9.
18. Kurihara C, Nishimura T, Kinoshita O, Kawata M, Hisagi M, Kyo S, Ono M. Successful treatment of mediastinitis after ventricular assist device implantation with rerouting of the outflow vascular prosthesis. *J Artif Organs*. 2011;14:155–8.
19. Kawata M, Nishimura T, Hoshino Y, Kinoshita O, Hisagi M, Ando M, Morota T, Motomura N, Kyo S, Ono M. Negative pressure wound therapy for left ventricular assist device-related mediastinitis: two case reports. *J Artif Organs*. 2011;14:159–62.
20. Kurihara C, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S, Ono M. Successful bridge to recovery with VAD implantation for anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Artif Organs*. 2011;14:249–52.
21. Inoue T, Nishimura T, Murakami A, Itatani K, Takaoka T, Kitahori K, Umeki A, Takezoe T, Kashiwa K, Kyo S, Ono M. Left ventricular assist device support with a centrifugal pump for 2 months in a 5-kg child. *J Artif Organs*. 2011;14:253–6.
22. Gon S, Suematsu Y, Morizumi S, Shimizu T. Experience of a patient with an extracorporeal ventricular assist system who participated in a sleepover program. *J Artif Organs*. 2011;14:257–60.
23. Sunagawa G, Masai T, Takeda K, Ishida M, Yamauchi T, Sawa Y. Successful bridge to recovery in a patient surviving fatal device-related complications after implantation of a Toyobo left ventricular assist system. *J Artif Organs*. 2011;14:364–6.
24. Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S. Prolonged biventricular assist device support as a bridge to heart transplantation. *J Artif Organs*. 2011;14:367–70.
25. Lee BK, Jeung KW, Min YI, Heo T, Ryu HH, Jeong IS. A case of iatrogenic ilio-iliac arteriovenous fistula after percutaneous cardiopulmonary support in a patient with a tortuous iliac artery. *J Artif Organs*. 2011;14:151–4.
26. Kurihara T, Kubota S, Shiiya N, Iizuka K, Sasaki S, Wakasa S, Matsuzaki K, Matsui Y. Cytokine balance in hepatosplanchnic system during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Artif Organs*. 2011;14:192–200.
27. Nakamura K, Kawahito K. Time-related hemolysis in stored shed mediastinal blood after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs*. 2011;14:264–7.
28. Yagi T, Sato M, Nakazawa Y, Tanaka K, Sata M, Itoh K, Takagi Y, Asakura T. Preparation of double-raschel knitted silk vascular grafts and evaluation of short-term function in a rat abdominal aorta. *J Artif Organs*. 2011;14:89–99.
29. Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Kanda K, Nakayama Y. Variations in local elastic modulus along the length of the aorta as observed by use of a scanning haptic microscope (SHM). *J Artif Organs*. 2011;14:276–83.
30. Washiyama N, Shiiya N, Yamashita K, Terada H, Ohkura K, Takahashi K. Etiology of renal failure influences the outcome of heart valve replacement in chronic dialysis patients. *J Artif Organs*. 2011;14:39–42.
31. Romata C, Susin FM, Cambi A, Tarzia V, Pengo V, Gerosa G, Bagnoli A. Comparative classification of thrombotic formations on bileaflet mechanical heart valves by phonographic analysis. *J Artif Organs*. 2011;14:100–11.
32. Kuwabara F, Usui A, Araki Y, Narita Y, Mizutani S, Oshima H, Ueda Y. Pathogenesis of paravalvular leakage as a complication occurring in the late phase after surgery. *J Artif Organs*. 2011;14:201–8.
33. Arinaga K, Fukunaga S, Tomoeda H, Hori H, Ueda T, Mori R, Aoyagi S. Twelve-year experience with the Carpentier–Edwards pericardial aortic valve at a single Japanese center. *J Artif Organs*. 2011;14:209–14.
34. Tayama E, Tomita Y, Takagi K, Kosuga T, Teshima H, Imasaka K, Sonoda H. New design bioprosthesis: early outcome of Carpentier–Edwards PERIMOUNT Magna in the small annular aortic position. *J Artif Organs*. 2011;14:284–8.
35. Takagi N, Tachibana K, Miyagi Y, Yamauchi A, Muraki S, Higami T. Influence of pressure load on durability of pulmonic xenobioprostheses in young adults. *J Artif Organs*. 2011;14:289–93.
36. Moriyama M, Kubota S, Tashiro H, Tonami H. Evaluation of prosthetic venous valves, fabricated by electrospinning, for percutaneous treatment of chronic venous insufficiency. *J Artif Organs*. 2011;14:294–300.
37. Li Z, Kawashita M. Current progress in inorganic artificial biomaterials. *J Artif Organs*. 2011;14:163–70.
38. Kami D, Takeda S, Makino H, Toyoda M, Itakura Y, Gojo S, Kyo S, Umezawa A, Watanabe M. Efficient transfection method using deacylated polyethylenimine-coated magnetic nanoparticles. *J Artif Organs*. 2011;14:215–22.
39. Ise M, Ise H, Shiba Y, Kobayashi S, Goto M, Takahashi M, Akaike T, Ikeda U. Targeting *N*-acetylglucosamine-bearing polymer-coated liposomes to vascular smooth muscle cells. *J Artif Organs*. 2011;14:301–9.
40. Sekiya S, Shimizu T, Yamato M, Okano T. “Deep-media culture condition” promoted lumen formation of endothelial cells within engineered three-dimensional tissues in vitro. *J Artif Organs*. 2011;14:43–51.
41. Gojo S, Toyoda M, Umezawa A. Tissue engineering and cell-based therapy toward integrated strategy with artificial organs. *J Artif Organs*. 2011;14:171–7.
42. Negishi J, Funamoto S, Kimura T, Nam K, Higami T, Kishida A. Effect of treatment temperature on collagen structures of the decellularized carotid artery using high hydrostatic pressure. *J Artif Organs*. 2011;14:223–31.
43. Yamazaki S, Mizumoto T, Nasu A, Horii T, Otomo K, Denno H, Takebayashi T, Miyamoto K, Horiuchi T. Regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by two axial rotational culture. *J Artif Organs*. 2011;14:310–7.
44. Mohebbi-Kalhari D. A positron emission tomography approach to visualize flow perfusion in hollow-fiber membrane bioreactors. *J Artif Organs*. 2011;14:318–30.
45. Yanagida H, Okada M, Masuda M, Narama I, Nakano S, Kitao S, Takakuda K, Furuzono T. Preparation and in vitro/in vivo evaluations of dimpled poly(L-lactic acid) fibers mixed/coated with hydroxyapatite nanocrystals. *J Artif Organs*. 2011;14:331–41.
46. Inoue H, Takenaga M, Ohta Y, Tomioka M, Watabe Y-I, Aihara M, Kumagai N. Improvement of hind-limb paralysis following traumatic spinal cord injury in rats by grafting normal human

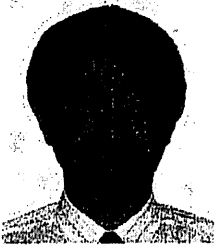
- keratinocytes: new cell-therapy strategy for nerve regeneration. *J Artif Organs*. 2011;14:375–80.
47. Namekawa K, Kaneko A, Sakai K, Kunikata S, Matsuda M. Longer storage of dialyzers increases elution of poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) from polysulfone-group dialysis membranes. *J Artif Organs*. 2011;14:52–7.
 48. Matsuyama K, Tomo T, Kadota J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs*. 2011;14:112–9.
 49. Li D, Meng J, Yu N, Jia F, Sun X, Zhang A, Wang S, Gao F, Jing Y. Effect of IFN- γ and IL-4 levels on the expression of Fas and Bcl-2 in peripheral blood lymphocytes in hemodialysis patients. *J Artif Organs*. 2011;14:120–4.
 50. Zhu N, Yuan W, Zhou Y, Liu J, Bao J, Hao J, Miao W. High mobility group box protein-1 correlates with microinflammatory state and nutritional status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Artif Organs*. 2011;14:125–32.
 51. Baweja S, Wiggins K, Lee D, Blair S, Fraenkel M, McMahon LP. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. *J Artif Organs*. 2011;14:9–22.
 52. Miyamoto H, Takaba J, Ohta K, Motomura T, Sugita Y, Nosé Y. Preliminary studies for the development of a second generation granulocytapheresis (G-CAP) column. Part II: in vitro and ex vivo studies. *J Artif Organs*. 2011;14:342–7.
 53. Mori A, Lee P, Yokoyama T, Oda H, Saeki K, Miki Y, Nozawa S, Azakami D, Momota Y, Makino Y, Matsubara T, Osaka M, Ishioka K, Arai T, Sako T. Evaluation of artificial pancreas technology for continuous blood glucose monitoring in dogs. *J Artif Organs*. 2011;14:133–9.
 54. Yatabe T, Kitagawa H, Kawano T, Munekage M, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. Continuous monitoring of glucose levels in the hepatic vein and systemic circulation during the Pringle maneuver in beagles. *J Artif Organs*. 2011;14:232–7.
 55. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs*. 2011;14:140–50.
 56. Sakurai M, Hayashi R, Kageyama T, Yamato M, Nishida K. Induction of putative stratified epithelial progenitor cells in vitro from mouse-induced pluripotent stem cells. *J Artif Organs*. 2011;14:58–66.
 57. Feng Z, Fukuda S, Yokoyama M, Kitajima T, Nakamura T, Umezu M. Flux characteristics of cell culture medium in rectangular microchannels. *J Artif Organs*. 2011;14:238–44.
 58. Oda T, Yasunaga H, Maki J, Shimauchi T, Makimoto Y, Kawakami T, Amako M, Shojima T, Akasu K, Iwasaki A. Effectiveness of near-infrared spectroscopy during surgical repair of tracheo-innominate artery fistula. *J Artif Organs*. 2011;14:245–8.
 59. Tateishi M, Hiramatsu T, Tomizawa Y, Matsumura G, Konuma T, Yamazaki K, Yamamura H, Nakanishi T. Cardiac tamponade due to perforation by an Amplatzer atrial septal occluder in a patient with Marfan syndrome. *J Artif Organs*. 2011;14:261–3.
 60. Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Yoshida M. Development of microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms: designing micropores to control intimal hyperplasia. *J Artif Organs*. 2011;14:348–56.
 61. Nishida K, Sakaguchi H, Xie P, Terasawa Y, Ozawa M, Kamei M, Nishida K. Biocompatibility and durability of Teflon-coated platinum-iridium wires implanted in the vitreous cavity. *J Artif Organs*. 2011;14:357–63.

解説

わが国における先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化に関する諸問題と対策

Problems and Measures in the Research and Development, Clinical Application and Commercialization of Advanced Medical Devices in Japan

執筆者プロフィール



巽 英介
Eisuke TATSUMI

◎1982年大阪大学医学部卒業，医学博士，日本人工臓器学会副理事長，同編集委員長など
◎研究・専門テーマは，人工臓器の研究開発・臨床応用・病態生理研究
◎国立循環器病研究センター研究所人工臓器部部長／研究開発基盤センター知的資産部部長（併任）
（〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 / E-mail : tatsumi@ri.ncvc.go.jp）

はじめに

医療機器は，薬事法上，疾病の診断，治療もしくは予防への使用目的とする器具機械と定義される。今日の医療において医療機器は極めて重要な役割を果たしており，またその領域はいつそうの広がりを見せている。たとえば，心筋シートなどの再生医療型医療機器，薬剤溶出ステントなどの医薬品融合型医療機器，遠隔医療などのIT技術応用型医療機器などはこの10年で大きく進歩し，次世代を担う医療機器として大きな期待が寄せられている。

しかしながら，たとえ確たる臨床的ニーズと研究開発シーズが存在したとしても，医療機器が製品化され患者のベッドサイドに届けられるまでにはさまざまなハードルを乗り越えなければならない。とくに高リスクの治療系機器などでは，わが国で研究開発されたものであっても国内で実用化に至ることはまれであり，その背景には，円滑に研究開発から臨床応用・製品化に繋ぐための環境整備が十分ではないという状況がある。具体的には，減点主義・医療バッシング等に見られる医療に対するネガティブな国民意識，PL（Product Liability）や風評被害を怖れて医療への材料・部品供給や技術提供を控える企業姿勢，費用投下の削減による研究開発の停滞と人材不足，迅速性に欠ける薬事審査や消極的な投資など目利き不足に起因する評価体制の問題，臨床治験・薬事承認・保険収載等を含めた医療行政に関する問題等，課題の所在は多岐にわたる。その一方で，最先端分野の医療機器の研究開発を促進し，それらを臨床現場へ迅速に導入するためのさまざまな対策も講じられている。

本稿では，それらの課題と対策の代表的なものについて，われわれの循環器系先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における経験に基づいて述べる。

2. 先進医療機器の研究開発・製品化における問題点

2.1 医療機器の特徴

医療機器，とくに先端医療機器開発においては，多様な技術を集積・融合させる必要がある。技術要素としても，化学・材料・機械・物理・電気／電子・IT・通信・バイオテクノロジーなど多岐にわたり，多くの場合それらが複数用いられる。医薬品がすべて化学物質であるのに対して医療機器は多種の要素材料から構成され，効力・効能に関しても，医薬品と比較して，物理的・化学的・生物学的に多種多様な広い範囲に作用・機能を有する。一方，ライフサイクルは，医薬品の多くが数年以上であるのに対して，医療機器は平均で18カ月と短く，その結果，品目数も医薬品が約1万7000品目であるのに対して，医療機器は約30万品目と圧倒的に多品目となっている¹⁾。

使用法に関しても，医薬品の多くが投与の際に用法・用量に注意する以外特別の技術を要しないのに対して，医療機器の場合は使用に際して専門的技術を要し，操作方法の習得も必要となる。治療系機器では，埋込みや取り出しのための手技・手術を要するものも多い。保守についても，医薬品が保存・保管のみでよいのに対して，医療機器の場合には保存・保管に加えて点検・修理も必要となる。医療施設内の担当部署としては，医薬品は薬剤部で管理され専門職として多くの薬剤師を抱えているのに対して，医療機器の場合には医療機器管理室等の専門部署を設置している病院は少なく，専門職も臨床工学技士や放射線技師等に分散し人員数も少ない。このような使用・管理上の相違も影響して，臨床治験の年間届出件数は医薬品の110～130件に対して，医療機器では15～20件と圧倒的に少なくなっている¹⁾。

2.2 医療機器の国際競争力

わが国の医療機器の貿易収支²⁾は，輸出が4751億円に対して輸入は1兆750億円に達しており，年間約6000億円輸入超過状態にある。診断系機器には輸出しているものも多いが，治療系機器はそのほとんどを輸入に頼っており，輸入超過分はほぼ治療系機器によって占められていると言ってもよい。

特許戦略は企業の重要な経営戦略であるが，医療機器産

業においても模倣製品の参入を許さない適切な周辺特許戦略が必要である。欧米では、研究開発そのものだけでなく、知財に対する費用投入や環境整備もわが国に先んじて進められてきた。その結果、医療機器関連の特許出願件数は、アメリカ 64%、ヨーロッパ 27% に対して、わが国は 9% にとどまっている。また、特許取得件数を機器別で見ると、CT やエコー、MRI など主要な診断系機器ではわが国が優位に立っているのに対して、カテーテル治療や人工臓器、手術ロボットなどの治療系機器では欧米に圧倒されており、知財の面でも輸出入バランスと同じ傾向が見られる。

医療機器の主要輸入相手国を見ると、53.5% のアメリカを筆頭として、以下アイルランド 9.9%、ドイツ 7.5% と続く。一方、医療機器の売上高に対する研究開発費の比率を見ると、アメリカが 12.9% で突出し、ヨーロッパの平均も 6.9% であるのに対して、わが国は 5.8% と欧米を下回っており、わが国の医療機器輸入相手国ではわが国以上の研究開発費が投下されていることがわかる⁹⁾。医療機器産業では頻繁に技術革新が起こっており、継続的な改良や開発が重要である。国際的な研究開発競争に勝ち抜くためには、国や企業が医療機器分野に今後どれくらい研究開発費を投入できるかが鍵となる。

2.3 「医療」に関する国民の意識

「医療」というものに対する国民の意識が、実は医療機器の開発・実用化にも大きな影響を及ぼしている。わが国の医療水準はどうかというと、世界保健機関 (WHO) の健康達成度総合評価¹⁰⁾で世界第 1 位と極めて高い評価を得ており、平均寿命も女が世界第 1 位、男が世界第 4 位で、男女計でも世界第 1 位を誇る。また、出生 10 万人当たりの妊産婦死亡率は 1950 年の 176.1 人から 2004 年には 4.3 人へと、そして出生 1000 人当たりの周産期死亡率は 1950 年の 46.6 人から 2004 年には 3.3 人へと激減し、わが国は世界で最も安全に妊娠出産ができる国となった。

その一方で、このような世界最高レベルの医療水準を提供しているわが国において、その医療費も非常に高いという認識が、マスコミ報道に影響され国民の意識に広く浸透している。事実、そのような通念とは大きく異なる。国民医療費の対 GDP 比率 (2008 年) は 8.1% で、OECD の 39 カ国中 25 位であり、また先進 7 カ国 (G7) 中では最下位に甘んじている¹¹⁾。人口 1000 人当たりの医師数は 2.15 人 (2007 年) と OECD 諸国 31 カ国中 23 位と最低レベルで、国民 1 人当たり欧米の 2 倍以上の頻度で病院を受診し、65 歳以上の人口比率 (高齢化率) が 20% を越える未曾有の高齢化社会を迎えているわが国では、医師の数は圧倒的に不足している。

このように、わが国では最低のコストで最高の質の医療が提供されてきたのであるが、その一方でコストカットのしわ寄せはすべて医療分野に押しつけられてきた。「医療は安くて当たり前」という通念がマスコミ・国民に浸透し、救急外来のコンビニ受診や救急車のタクシー代わり使用、医療において一定の割合で起こる合併症や死亡に対する訴訟の頻発、さらに 2002 年以降の診療報酬の大幅な引き下げなどにより現場の疲弊は極限に達し、とうとう公立病院の閉鎖や救急医療のパンクといった医療崩壊となって現れ

てきた。もはや医療現場の頑張りだけではいかんともしい状況に陥ってしまったのである。それにもかかわらず医療バッシングの報道風潮はいまだに続いており、また国民は医療サービスに対するコスト意識が欠如したままである。

そもそも医療は国家の基本的なインフラであり、またアメリカが国家戦略としているように重要な産業基盤でもあるという位置づけを明確にし、その整備や発展を後押しする世論を形成し、さらに国際比較に基づいて適正な負担を国民に求める、わが国にもこのような国家戦略が必要なのだが、残念ながら医療に関する現状と将来像に関する問題意識が国民に浸透しているとはいまだ言い難い。

2.4 医療機器開発に関わる企業の姿勢

医療全体に対する国民意識やバッシングの風潮は、医療機器開発に関わる企業の姿勢にも暗い影を落としている。わが国の製造業には中小企業から大企業に至るまで高い技術を有するものが多く、独自の優れた技術を医療や福祉関連の分野で役立てたいと考える企業も少なくない。また、実際に先進医療機器の開発において数多くの共同研究や研究協力が行われているが、その一方で、とくに高リスク治療系機器などでは、開発が進んで製品化の段階に至ると、医療バッシングと風評被害の影響を考慮して結局撤退してしまう企業も多い。この傾向は医療以外に本業をもつ大企業においてとくに顕著であり、撤退の理由として PL 問題やアメリカバイオマテリアル・アクセス・アシュアランス法 (BAA 法) 該当法の未整備などがあげられるが、本音を聞くと、問題が生じたときに真相とは関係なくマスコミを中心とする医療バッシングの対象となり、風評被害により甚大な打撃を蒙るというリスクが最大の理由として語られる。

医療機器に関する実際の PL 訴訟について見てみると、医療機器センターによる検討ではわが国での PL 訴訟はこの 10 年間でわずか 6 件に留まっており、そのうち 2 件は輸入販売業者が被告であり、また残り 4 件の製造販売業者被告例のうち 2 件では最終的に請求が棄却されている。このように、医療機器の PL 訴訟、そしてそれに敗訴することは、実際には極めてまれなことである。むしろ、医療事故が起こった場合に、正確な状況を把握することもなく医療機関や医療機器を悪者扱いで実名入り報道するマスコミの影響による風評被害が、実際には最も大きくかつ怖い問題なのである。

わが国では、事故や思わしくない結果への批判は極めて強いが、救命への挑戦や成功への評価は決して高くない。企業の経営陣はこのようなマスコミ・社会からの批判を怖れるとともに、自らも同様の考えを持つ場合も多く、加えて株主からの批判も大きな危惧となる。さらに、革新性が高い最先端機器ほど市場性や利潤に不透明感が強い傾向にあり、また治験・承認申請や保険収載の見通しがわかりにくいことも企業にとって新規参入の大きな障害となっている。

2.5 部材供給の問題

部品や材料を供給している部材メーカーも、当然のことながら同様の立場である。たとえ高品質の部品や独自の材料を有していても、リスクや不透明感だらけの医療分野にわざわざ供給する必要はないということになる。日本医療機

材工業界・医療機器産業戦略委員会の調査⁽⁶⁾によると、医療機器に用いる材料の供給を拒否される割合は50%余りにのぼり、身体に直接接触しない低リスクの機器であってもその比率は変わらない。供給が拒否された場合の約1/3が、従来から供給を受けて製品化実績を有していたケースであり、このことは医療機器の安定供給にも容易に問題が生じ得ることを示唆している。また、部材供給拒否の理由を尋ねたところ、その1~3位が「医療機器だから」「経営陣の指示」「事故時のリスクが怖い」という極めて漠然としたもので、これらの合計で全体の65%を占めていた。もし材料供給規模、すなわち部材メーカーにとっての市場規模が十分に大きく魅力的であれば違った状況となる可能性もあるが、実際には、医療機器の市場が不透明なPL訴訟の可能性や風評被害リスクに見合うだけの魅力を有するものではないと判断されているのである。

2.6 デバイスラグ

アメリカ医療機器・IVD工業会(AMDD)は、2010年12月、日本人2000人を対象に日本の医療と先進医療技術に関するインターネット調査を実施した⁽⁷⁾。その結果、81%の日本人が先進医療技術を使ったことがあり、87%が先進医療技術を重要と考えていること、また80%の日本人が世界最新の先進医療技術を使いたいと思っており、そのうちの66%が医療費が多少高くなっても世界最新の先進医療技術を使いたいと考えているということが判明した。

一方、わが国では新しい医療機器が欧米諸国よりも大幅に遅れて導入される傾向にあり、これを「デバイスラグ」と呼んでいる。「デバイスラグ」には、海外で申請されたものが日本で申請されるまでの時間差である「申請ラグ」、審査そのものに要する時間、ならびに日本の場合は保険収載に至るまでの期間の差などの複雑な要因がからんでいる⁽⁸⁾。審査期間を日米比較してみると、2004年にはアメリカ14.5カ月に対して日本35.8カ月(21.3カ月差)であったが、日本の審査期間は短縮されつつあり、2006年には19.7カ月となった⁽⁹⁾。また、優先審査品目に関しては日米での審査機関に差は認められず、日米の審査能力そのものに差があるというわけではないと推察されている。全体として審査期間がやや長いのは審査員の量的不足に起因するものと考えられ、審査員数増加の必要性を客観的に示唆している。厚生省・医薬品医療機器総合機構(PMDA)では、さらに「医療機器審査迅速化アクションプログラム」を策定・実行することにより、新医療機器の承認までの期間を2009年からの5年間で19カ月間短縮(審査期間は7カ月間短縮)することを目指している。

一方、在日アメリカ商工会議所医療機器・IVD小委員会の調査によると、日本市場で利用可能な主要な欧米製医療機器の数は欧米の約半数に留まるといふ、承認数の「デバイスラグ」も存在する⁽¹⁾。しかし、日本で承認申請を行わない理由を尋ねたところ、約半数が規制関連の高コストや承認に時間がかかることをあげたが、残りの半数は市場環境や事業コストなど、薬事承認以外の要因をあげていた。すなわち、日本国民が欧米に遅れることなく最新の医療機器の恩恵に浴することができるようにするためには、薬事承認の環境整備はもちろん重要であるが、加えて企業にとって魅力的に映る市場環境を整えていく必要がある。ま

た、審査が終わってから保険収載までの期間も長く、この点もビジネスの観点からは大きな障壁になっている。

3 先進医療機器の開発・製品化を促進するための取り組み

3.1 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略

内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省により、2007年4月「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」が策定された⁽⁹⁾。これは、「世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供」し、「医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に」するために、日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群を定めたもので、①研究資金の集中投下、②ベンチャー企業育成等、③臨床研究・治験環境の整備、④アジアとの連携、⑤審査の迅速化・質の向上、⑥イノベーションの適切な評価、⑦官民対話、等の大きな柱となる施策によって構成されている。これまでのところ、この施策によって劇的と言えるような変化はあまり見られていないが、幅広い領域で徐々に効果が現れつつあるように思われる。

3.2 スーパー特区

経済財政諮問会議は、経済財政改革の基本方針2008の一つとして、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議など試行的に行う「革新的技術特区」、いわゆる「スーパー特区」の創設を決定した⁽¹⁰⁾。これは、従来の行政区画単位の特区でなく、テーマ重視の特区(複数拠点の研究者をネットワークで結んだ複合体)であることなどを特徴としている。その第一弾として創設された「先端医療開発特区」は、最先端の再生医療、医薬品・医療機器等について、重点分野を設定したうえで、先端医療研究拠点を中核とした研究機関や企業に属する研究者または研究グループから成る複合体のプロジェクトを選定し、研究資金の弾力的運用、規制を担当する厚生労働省等との並行協議等を試行的に運用し、これにより先端的な医療の実用化、産業化や国民へのより迅速な提供に向け、研究開発の促進を図ることを目的としている。予算措置が講じられ、また競争的研究資金採択の優先条件とするなどの措置も行われている一方で、当初期待された規制緩和の推進などについては、関係省庁間の連携等の問題により期待されたほどには進んでいない。

3.3 メディカルイノベーション

政府が2010年6月に打ち出した「新成長戦略」に基づき、その柱の一つとして、実用化に向けた医療研究開発の推進をはじめ医療分野における新成長戦略関連事項の実現に向けて、官民挙げて強力に取り組むための医療イノベーション(メディカルイノベーション)が策定された。その概要は、「国民の健康と安全・安心を確保するため、医療・介護分野の技術革新を図り、疾患・障害の克服による健康長寿社会を実現するとともに、国際競争力の強化による経済成長を実現する」とともに、「それらの課題解決に向け、国としての研究開発戦略を定め、それに則り、関係する文部科学省・厚生労働省・経済産業省が協働し、一体となって事業を実施する」こととされる。また、協働の基本方針としては、「出口を見据えた研究開発戦略を産学官の連携

により策定し、その戦略に則り以下の取組を実施する。1) 大学等と連携しつつ基礎研究を行い、産業応用及び臨床研究へと繋げるための取組。2) 臨床研究を推進し、技術革新の臨床現場での実用化のための取組。3) 基礎研究成果の早期産業化および国際展開を推進し、経済成長の基盤形成。」と記されている。そして、この施策の推進に向けて、厚生労働省、文部科学省、経済産業省の三省が共同して「メディカル・イノベーション・センター」を内閣官房内に設置することとなった。医薬品や医療機器の国際競争力を高めるためには、さまざまな課題の克服に向けた戦略的対応が求められるが、メディカル・イノベーション・センターは「国全体として一つの医薬品・医療機器企業」として機能させることを目的としており、入口（基礎研究）から出口（実用化）につながる国家戦略の策定、法的整備・オールジャパンで取り組むための体制整備、優先課題の設定のほか、NIH（アメリカ国立衛生研究所）、NCI（アメリカ国立がん研究所）のように現場からの直接的な予算策定に関する権限の移譲などにも取り組むという。医療機器の研究開発・実用化に関しても、このような大きな方向性を定める国家戦略の策定に基づいて、これまで解決の糸口すらなかったさまざまな課題が今後は徐々に克服されていくことが期待される。

3.4 次世代医療機器評価指標策定事業（ガイドライン策定事業）

現在開発が進められているさまざまな革新的医療機器が非臨床・臨床試験、承認審査の段階に入った際には、その評価基準の設定に混乱が生じることなく効率的かつ迅速な試験・審査を推進し得る環境構築を進めておくことが重要である。かかる観点から、2005年より厚生省・経産省が共同で、次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業を開始した。この事業の中で、われわれの研究開発対象である循環器系先進医療機器については、体内埋込型能動機器として次世代型人工心臓が検討対象として採り上げられ、開発・審査の両ワーキンググループによる検討が進められた。「対象が次世代医療機器であるため、患者ベースかつ総合的な内容にすると共に、時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめる。また、国際整合性に加え、日本特有の諸問題を考慮する」という基本方針で作業が進められ、2年間の審議を経て2007年に開発・審査の両ガイドラインがまとめられた⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。現在行われている次世代型人工心臓の臨床治験は、実際にこのガイドラインに沿って行われており、従来は60例2施設で行われていた治験症例数は18例となり、IDE制度のないわが国の治験制度において、人工心臓のような高額機器の治験を行う企業の負担は大幅に軽減されることとなった。

4. おわりに

国立循環器病研究センターで行った国民の医療機器に対する意識調査（対象人数5155人）では、全体の90%以上が医療機器の必要性の高まりを認識し、約80%が医療機器の自給率向上を望んでいた⁽¹³⁾。医療と医療機器を進展させていく上で社会の理解は最も大切であり、啓蒙活動は極めて重要である。医療従事者や患者・患者家族などの医

療行為に直接関係する当事者だけではなく、医療機器メーカーはもちろんのこと、部品・材料メーカーや高い技術力を有する大企業、正しい理解を広める報道、国家のインフラ形成と産業基盤形成を担う政治と官庁、そして医療の充実と安心・安全を求める生活者全体を含めて、先端医療機器を取り巻くすべてのステークホルダに対して、医療と医療機器を正しく理解してその発展を支援してもらえるような啓蒙活動を行い、意識変革を進めていく必要がある。それにより、優れた技術シーズを持つ日本企業による先端医療機器開発が産業として活性化され、また医療技術・医療水準を向上し、「いのち」のために日本の技術を育てようという環境が創出される。実際にそのような活動を目的としたNPO法人も設立され活発に活動している⁽¹⁴⁾が、今後はさらに、医療や医療機器開発に係るすべての人たちが、当事者意識をもってその重要性を継続的に発信していくことが重要である。

そして最後に、当然のことながら、医療機器の研究開発・実用化においてはそれらが医療行為を通じて患者生命に結びしているため、開発思想から設計・製造、臨床試験、認可、販売に至るステージ全体において高い倫理観が求められる。医療機器の研究開発・臨床応用に関わる人たちは、そのような専門家としての職業倫理に基づいて、国民や社会に対して丁寧に説明し、信用を勝ち取っていくための努力を続けていくことが必要であろう。

（原稿受付 2011年8月3日）

●文 献

- (1) 大西昭郎, 新医療機器を生み出すために, 第68回薬事エキスパート研究会要旨集, 東京:(財)日本協定書協会, (2009), 11-24.
- (2) 平成21年薬事工業生産動態統計年報の概要, 厚生労働省, 2011年7月7日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2009/nenpo/index.html>
- (3) 新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料, 厚生労働省, 2011年7月7日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/09/dl/h0919-2c.pdf>
- (4) The World Health Report 2000. World Health Organization, accessed on 2011/2/28, http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- (5) OECD Health Status 2011. Organization for Economic Co-operation and Development, accessed on 2011/2/28, <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH>
- (6) 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果, 日本医療器材工業会医療機器産業戦略委員会, 平成20年9月26日, 2011年2月28日アクセス, <http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g812010c05j.pdf>
- (7) 日本の医療と先進医療技術に関する意識調査, 米国医療機器・IVD工業会, 平成23年7月15日アクセス, <http://www.amdd.jp/pdf/activities/press/press101217.pdf>
- (8) 中野壯隆・児玉文雄・加納信吾, デバイスラグの定義と測定, 医機学, 79 (2009), 273-285.
- (9) 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略, 内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省, 平成19年4月26日, 2011年2月28日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>
- (10) スーパー特区について, 内閣府, 2011年2月28日アクセス, <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/tokku/index.html>
- (11) 平成18年度戦略的技術開発委託費医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業）体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発WG報告書, (独)産業技術総合研究所人間福祉医学研究部門医療機器開発ガイドライン検討実務委員会, (2007).
- (12) 次世代型医療機器評価指標検討会（厚生労働省）/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会平成18年度体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書, 日本胸部外科学会, (2007).
- (13) 医療機器に対する意識調査, News Release, 2011/5/31, 国立循環器病研究センター, 2011年8月3日アクセス, <http://www.ncvc.go.jp/ryoukiki-tyousa.pdf>
- (14) 日本の技術をいのちのために, 日本の技術をいのちのために委員会, 2011年8月3日アクセス, <http://www.inochinotameni.jp/>

先進医療機器の開発・製品化における 現在の課題と取組み

巽 英介 国立循環器病研究センター 人工臓器部部长 知的資産部部长 (併任)

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 Tel: 06-6833-5012 Fax: 06-6835-5406

E-mail: tatsumi@ri.ncvc.go.jp



《PROFILE》

略歴:

1982年	大阪大学医学部卒業
1982年	大阪大学第一外科入局
1983年	紀南総合病院外科・心臓血管外科医員
1986年	大阪大学第一外科医員
1987年	国立循環器病研究センター人工臓器部
1991～1993年	米國ユタ大学留学
2007年	国立循環器病研究センター人工臓器部部长
2010年	同 知的資産部部长 (併任)

日本人工臓器学会副理事長および編集委員長, 米國人工臓器学会編集委員, 國際回輸血液ポンプ学会理事, 等。

1 はじめに

今日の医療において、医療機器は極めて重要な役割を果たしている。しかしながら、例え確たる臨床的ニーズと研究開発シーズが存在していても、医療機器が製品化され患者さんのベッドサイドに届けられるまでには、様々なハードルを乗り越えなければならない。とくに高リスクの治療系機器などでは、我が国で研究開発されたものであっても、国内で実用化に至ることは稀である。その背景には、円滑に研究開発から臨床応用・製品化に繋ぐための環境整備が十分ではないという状況がある。それらには、医療に対するネガティブな国民意識やマスコミ報道、PLや風評被害を怖れる企業姿勢と医療への材料・部品供給抑制、臨床治験・薬事承認・保険収載等の医療行政に関する問題、等が含まれる。その一方で、このような先端医療機器の研究開発を促進し、臨床現場へ迅速に導入するための様々な対策も講じられている。

2 医療機器の特徴と国際競争力

医療機器開発では、多くの場合複数の技術を集積・融合させる必要がある。また、医薬品がすべて化学物質であるのに対して、医療機器は多種の要素材料から構成され、効力・効能に関しても、医薬品と比較して多種多様な広い範囲に作用・機能を有する。一方、医療機器のライフサイクルは平均18ヶ月と短く、品目数も医薬品約

1万7千品目に対して、医療機器は約30万品目と圧倒的に多品目となっている¹⁾。使用法についても、医薬品の多くが投与の際に特別な技術を要しないのに対して、医療機器の場合は使用に際して専門的技術や操作方法の習得が必要となる。治療系機器では、埋込みや取り出しのための手技・手術を要するものも多い。保守についても、医療機器では保存・保管に加えて点検・修理も必要となるが、専門部署を設置している病院は少なく、臨床工学技士や放射線技師等の人員数も十分ではない。

一方、我が国の医療機器の貿易収支²⁾は、輸出が4,751億円に対して輸入は1兆750億円に達しており、年間約6,000億円輸入超過状態にある(図1)。診断系機器には輸出しているものも多いが、治療系機器はその殆どを輸入に頼っており、輸入超過分はほぼ治療系機器によって占められていると言ってよい。また、特許取得件数を機器別でみると、CTやMRIなど主要な診断系機器では我が国が優位に立っているものの、人工臓器や手術ロボットなどの治療系機器では欧米に圧倒されており、知財面でも同じ傾向が見られる。さらに、医療機器の売上高に対する研究開発費の比率をみても、我が国は欧米を大きく下回っている。

3 医療に関する国民認識と企業姿勢

「医療」に対するネガティブな国民認識が、実は医療機器の開発・実用化にも大きな影響を及ぼしている。我が国は、世界保健機構（WHO）の健康達成度総合評価⁴⁾で世界第1位、平均寿命は女および男女計で世界最長、妊産婦死亡率や乳児死亡率も世界最少で、世界中で最も安全に妊娠出産できる国である。その一方で、このような世界最高水準の医療を提供している我が国では、医療費も非常に高いという認識がマスコミ報道を通じて国民の意識に広く浸透している。事実は、大きく異なる。我が国の国民医療費の対GDP比率（2008年）は8.1%で、OECD39ヶ国中25位であり、また先進7ヶ国（G7）中では最下位である⁵⁾。人口千人当たりの医師数は2.15人（2007年）とOECD31ヶ国中23位と最低レベルで、国民1人当たり欧米の2倍以上の頻度で病院を受診し未曾有の高齢化社会を迎えている我が国で、医師の数は圧倒的に不足している。

このように、我が国では最低のコストで最高の医療が提供されてきたのだが、その一方で、極端に言うところ「病気が治って当たり前、医療は安くて当たり前」という通念が国民に浸透し、救急外来のコンビニ受診や救急車のタクシー代わり使用、不可避な合併症・死亡に対する訴訟の頻発、2002年以降の診療報酬の大幅な引き下げなどにより、現場の疲弊は極限に達し、とうとう公立病院

の閉鎖や救急医療のパンクといった医療崩壊となって顕在化し、その速度を速めつつある。それにも拘わらず医療バッシングの報道風潮は未だに続いており、医療に対する国民のコスト意識も欠如したままである。

医療に対するこのような国民意識は、医療機器関連の企業にも暗い影を落としている。我が国の製造業は高い技術レベルを有しており、独自の優れた技術を医療や福祉関連の分野で役立てたいと考える企業も少なくない。その一方で、とくに治療系機器などでは、医療バッシングと風評被害を怖れて、製品化の段階に至ると結局撤退してしまう企業が多い。我が国では事故や思わしくない結果への批判は強いが、救命への挑戦や苦労の末の成果が素直に賞賛される風潮に乏しく、企業の経営陣は、マスコミ・社会からの批判に加えて株主からの批判にも神経質となる。また、革新性が高い最先端機器ほど市場性や利潤に不透明感が強く、薬事承認や保険収載の見通しもたて難いことも大きな障害である。部材メーカーも同様の立場であり、リスクや不透明感だらけの医療分野にわざわざ供給する必要はないということになる。日本医療機材工業界・医療機器産業戦略委員会の調査⁶⁾によると、医療機器に用いる材料の供給を拒否される割合は50%余りにのぼり、供給拒否の約1/3が従来から供給を受けていたケースであった（図2）。このことは、現在診療に使用されて患者さんの命を支えている医療機器が、ある日突然消えてしまう可能性があることを示している。

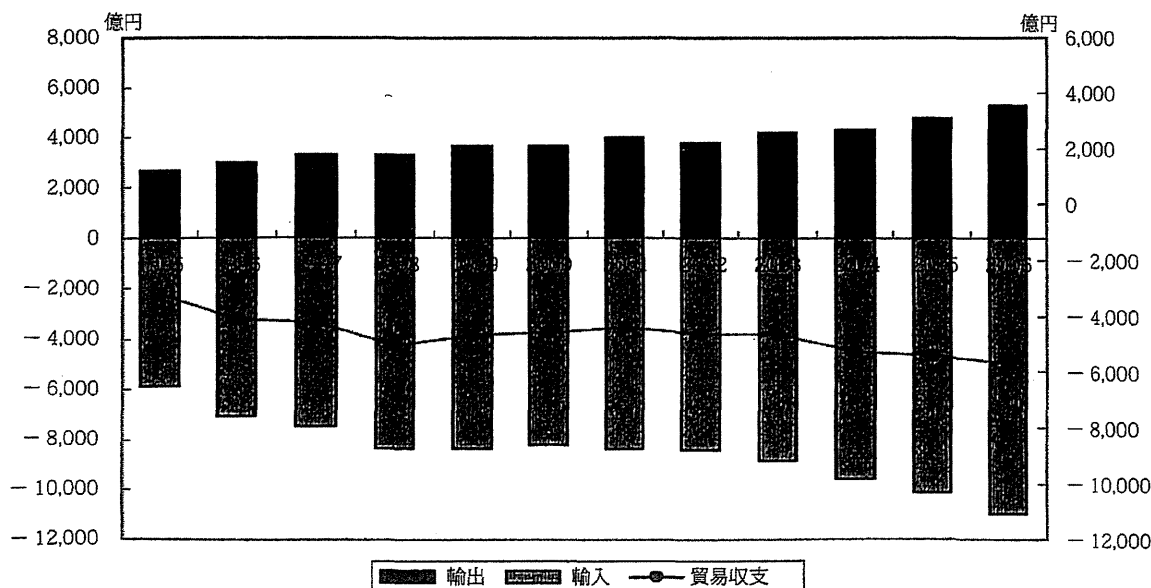


図1 我が国の医療機器貿易収支の推移(厚生労働省 新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料より)

4 先進医療機器の開発・製品化を促進するための取組み

医療機器をめぐるこのような状況に対して、先進機器を中心に研究開発を促進するための様々な施策が、ここ数年積極的に進められつつある。

内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省により、2007年4月「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」が策定された⁹⁾。これは、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役にするための施策群を定めたものである。また、経済財政諮問会議は、経済財政改革の基本方針2008の一つとして、「革新的技術特区」いわゆる「スーパー特区」を創設した¹⁰⁾。その第一弾として創設された「先端医療開発特区」は予算措置も講じられ、幅広い領域で徐々に効果が現れつつある。さらに、内閣が2010年6月に打ち出した「新成長戦略」に基づき医療イノベーションが策定されたが、その推進に向けて厚労省・文科省・経産省共同の「メディカル・イノベーション室」が内閣官房内に設置され、医療機器も含めた医療の今後の方向性を定める国家戦略の策定が行われている。

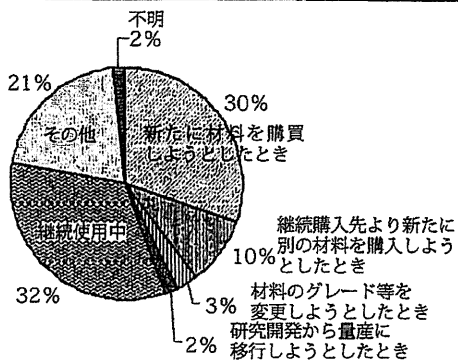
また、現在開発中の様々な革新的医療機器が非臨床／臨床試験、承認審査の段階に入った際に、その評価基準の設定に混乱がなく迅速な試験・審査を推進し得る環境構築を進めておくという観点から、2005年より厚労省・経産省が共同で、次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業を開始し、成果をあげている。一例として、この事業の中で2年間の審議を経て2007年に次世代型人工心臓の開発・審査の両ガイドラインが纏められたが^{11,12)}、昨年薬事承認を受けた体内埋込み型人工心臓の臨床治験は、実際にこのガイドラインに沿って行われ、臨床治験および承認審査の期間が有意に短縮されるとともに、企業の負担も大幅に軽減された。

5 おわりに

国立循環器病研究センターが行った国民の医療機器に対する意識調査（対象人数5千人超）では、全体の90%以上が医療機器の必要性の高まりを認識し、約80%が医療機器の自給率向上を望んでいた¹³⁾。医療と医療機器を発展させていく上で社会の理解は最も大切であり、今後は様々な啓蒙活動を通じて社会の意識変革を進めていく必要がある¹⁴⁾（図3）。そして、優れた技術を持つ日本の医療機器産業が活性化され、その結果として国民が享受する医療レベルもさらに向上していくというポジティブサイクルを形成していくことが重要である。

樹脂材料別調査

材料供給拒否等の供給問題が生じた場合



- 新たに材料を購入しようとしたとき
- 継続購入先より新たに別の材料を購入しようとしたとき
- 材料のグレード等を変更しようとしたとき
- 研究開発から量産に移行しようとしたとき
- 継続使用中
- その他
- 不明

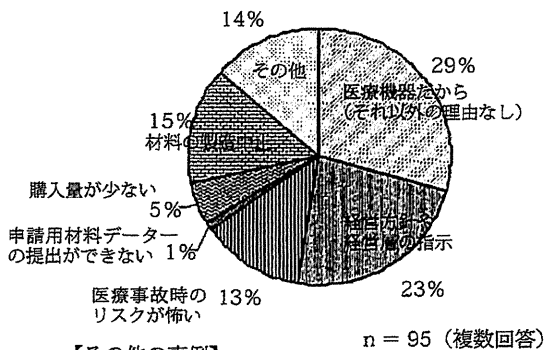
【継続使用中の供給停止理由】

- ・10年以上使用し、用途が明らかになった
- ・使用用途が供給メーカーに知れ、接触しない部分であるが供給停止
- ・製品の移管に伴い、搬入先が変更になることを伝えた際に拒否の意思を伝えられた
- ・PL法施行後に拒否

医療機器の安定供給にも影響：32%で製品実績がありながら、供給拒否を受けている

樹脂材料別調査

材料供給拒否の理由



- 医療機器だから(それ以外の理由なし)
- 経営方針や経営層の指示
- 医療事故時のリスクが怖い
- 申請用材料データの提出ができない
- 購入量が少ない
- 材料の製造中止
- その他

【その他の事例】

- ・採算が合わない
- ・メーカーの再編

経営層の理解、リスク軽減・回避策が必要

図2 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果(日本医療機材工業界・医療機器産業戦略委員会)

目的
すぐれた技術シーズを持つ日本企業による「先端医療機器開発」を産業として活性化し、医療工学水準を向上させること。

目標
命(いのち)のために、日本の技術を育てようという事業環境を創出すること。

“応援する世論! 評価される人と技術”の関係を構築する。




日本の技術を、いのちのために。

united life...命のシンボルを、たくさんのピースが支えています。

図3 著者が参加している医療機器開発促進のためのNPO活動:「日本の技術をいのちのために委員会」(<http://www.inochinotameni.jp/>)

参考文献

- 1) 大西昭郎, 新医療機器を生み出すために. 第 68 回薬事エキスパート研究会要旨集. 東京: 財団法人日本協定書協会, 2009: 11-24
- 2) 平成 21 年薬事工業生産動態統計年報の概要. 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2009/nenpo/index.html>
- 3) 医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料. 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/09/dl/h0919-2c.pdf>
- 4) The World Health Report 2000. World Health Organization
http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- 5) OECDHealthStatus2011. OrganizationforEconomicCo-operationand Development
<http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH>
- 6) 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果. 日本医療器材工業会医療機器産業戦略委員会
<http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g81201c05j.pdf>
- 7) 日本の医療と先進医療技術に関する意識調査. 米国医療機器・IVD 工業会, <http://www.amdd.jp/pdf/activities/press/press101217.pdf>
- 8) 中野壮陸, 児玉文雄, 加納信吾: デバイスラグの定義と測定. 医機学, 79: 273-285, 2009
- 9) 革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略. 内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>
- 10) スーパー特区について. 内閣府
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/tokku/index.html>
- 11) 平成 18 年度戦略的技術開発委託費医療機器開発ガイドライン策定事業 (医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業) 体内埋め込み型能動型機器分野 (高機能人工心臓システム) 開発 WG 報告書. 独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉工医学研究部門医療機器開発ガイドライン検討実務委員会, 2007
- 12) 次世代型医療機器評価指標検討会 (厚生労働省) / 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 (経済産業省) 合同検討会平成 18 年度体内埋め込み型能動型機器 (高機能人工心臓システム) 審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書. 日本胸部外科学会, 2007
- 13) 医療機器に対する意識調査. News Release, 2011/5/31, 国立循環器病研究センター <http://www.ncvc.go.jp/iryokiki-tyousa.pdf>
- 14) 日本の技術をいのちのために. 日本の技術をいのちのために委員会
<http://www.inochinotameni.jp/>



平成23年度
東京理科大学総合研究機構

インテリジェントシステム研究部門 研究成果報告会論文集

日時：平成24年3月2日12:30~17:45

場所：東京理科大学野田キャンパス・カナル会館大会議室

先端医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における諸問題

異 英介

国立循環器病研究センター

研究所人工臓器部・研究開発基盤センター知的資産部

内容梗概

先進医療機器は、医療の診断・治療において重要な役割を果たしている。しかしながら、とくに高リスク治療機器などでは実用化に至ることは稀であり、その背景には、円滑に研究開発から臨床応用・製品化に繋ぐための環境整備が十分でないという状況がある。国民意識と医療バッシング、医療費削減、企業の姿勢、材料供給拒否、国・地方・施設の施策、TR・治験・承認等の薬事行政、これらを含めてその課題と対策は多岐に渡る。先進医療機器の製品化は先進医療の均てん化を通じて多くの患者に福音をもたらすものであり、研究開発・臨床応用の環境が整備されるとともに、医療や医療機器を理解し応援する国民意識が醸成されることが望まれる。

はじめに

今日の医療において医療機器は極めて重要な役割を果たしており、またその領域は一層の広がりを見せている。しかしながら、例え確たる臨床的ニーズと研究開発シーズが存在したとしても、医療機器が製品化され患者さんのベッドサイドに届けられるまでには、様々なハードルを乗り越えなければならない。とくに高リスクの治療系機器では、我が国で研究開発されたものであっても国内で実用化に至ることは稀であり、その背景には、円滑に研究開発から臨床応用・製品化に繋ぐための環境が十分整備されていないという状況がある。

医療機器の特徴と我が国の国際競争力

先端医療機器では、材料・化学・機械・電子・IT・バイオテクノロジーなど多様な技術を集積・融合する必要があり、多くの場合それらが複数用いられる。また、効力・効能についても、物理的・化学的・生物学的に多種多様な作用・機能を有する。その結果、品目数も医薬品の約1.7万に対して、医療機器は約30万と圧倒的に多品目である¹⁾。使用法も、医薬品の多くが特別な技術を要しないのに対して、医療機器の場合は専門的技術や操作を要し、埋込みや取出しの手技・手術を要するものも多い。また施設内の担当部署としても、臨床工学技士や放射線技師等多種の専門職が関係し、人員数も少ない。これらの困難性により、我が国での臨床治験の年間届出件数は、医薬品の110~130件に対して医療機器の15~20件と圧倒的に少ない¹⁾。

一方、我が国の医療機器の貿易収支は、輸出が4,751億円に対して輸入は1兆750億円に達しており、年間約6,000億円の輸入超過状態にある²⁾。診断系機器には輸出しているものも多いが、治療系機器はその殆どを輸入に頼っており、輸入超過分はほぼ治療系機器によって占められていると言える。主要輸入相手国をみると、53.5%の米国を筆頭に、以下欧州諸国が続く。一方、医療機器の売上高に対する研究開発費の比率は、米国12.9%、欧州平均6.9%に対して我が国は5.8%であり、輸入相手国では我が国以上の研究開発費が投下されていることが分かる³⁾。

「医療」に関する国民意識と医療機器開発に関わる企業の姿勢

我が国は、世界保健機構(WHO)の健康達成度総合評価で世界第1位と極めて高い評価を得ており⁴⁾、平均寿命も女および男女計で世界最長を誇る。また、妊産婦死亡率は世界最少、周産期死亡率も世界最少レベルで、世界で最も安全に妊娠出産、そして誕生できる国でもある。その一方で、我が国の国民医療費の対GDP比率は8.1%とOECD39ヶ国中25位であり、また先進7ヶ国(G7)中では最下位で、サッチャー改革により医療崩壊が大問題となった英国よりも下回っている⁵⁾。医師数も2.15人/人口1000人とOECD31ヶ国中23位と最低レベルで、医師1人あたり先進7ヶ国平均の4.6倍の入院患者と2.8倍の外来患者を診ている。そして、国民1人当たり欧米の2倍以

上の頻度で病院を受診し、また 65 歳以上人口比率 22% 超と未曾有の高齢化社会を迎えている我が国では、医師の数は圧倒的に不足している。さらに、2002 年以降 4 回（8 年）連続の診療報酬のマイナス改定で 2 兆 4000 億円がカットされ、病院は疲弊して公立病院の閉鎖が続き、外科や産婦人科、小児科、救命救急などを中心とした医療崩壊が進んでいる。しかしながら、社会には未だ医療バッシングの風潮が蔓延し、医療に対するコスト意識は欠如したままである。

医療全体に対するネガティブな国民意識は、医療機器開発に関わる企業の姿勢にも暗い影を落としている。我が国の製造業は高い技術を有しており、独自の優れた技術を医療や福祉分野で役立てたいと考える企業も少なくない。しかしながら、とくに高リスク治療系機器などでは、開発が進んでも製品化の段階に至ると結局撤退してしまう企業も多い。理由としてよく PL 問題や米国 BAA 法該当法の未整備などがあげられるが、実は風評被害により甚大な打撃を蒙るリスクを怖れているというのが本音である。医療事故が生じた場合に、正確な状況把握もなく医療機関や機器・薬剤を悪者扱いする報道姿勢と風評被害は、医療機器に関わる企業にとって最も大きな問題なのである。部品や材料を供給している部材メーカーも同様であり、リスクだらけの医療分野にわざわざ供給する必要はないということになる⁸⁾。さらに、革新性が高い最先端機器ほど市場性や利潤予測が不透明で、治験・承認申請や保険収載の見通しも分かり難く、企業にとって大きな障害となっている。

デバイスラグ

米国医療機器・IVD 工業会（AMDD）のインターネット調査⁷⁾によると、87%の日本人が先進医療技術を重要と考え、また 80%が世界最新の先進医療技術を使いたいと思っており、そのうち 66%の人が医療費が多少高くなってもいいと考えている。一方、我が国では海外の医療機器が欧米諸国よりも遅れて導入される「デバイスラグ」がある。しかし、日本の審査期間は近年短縮されつつあり、また優先審査品目に関しては日米で差を認めないことから審査能力そのものには差はないと推察され、問題は審査の量的不足であると考えられる⁸⁾。厚生省・医薬品医療機器総合機構（PMDA）では「医療機器審査迅速化アクションプログラム」を策定し、新医療機器の承認期間を 5 年間で 19 ヶ月間短縮することを目指している。また、日本市場で利用可能な海外の医療機器の種類が欧米の約半数に留まるという承認数の「デバイスラグ」⁹⁾に関しては、日本で承認申請を行わない理由として市場環境や事業コストなど薬事承認以外の要因が約半数を占めている。審査が終わってから保険収載までの期間も長く、この点もビジネスの観点からは大きな障壁になっている。

一方、国立循環器病研究センターが最近行った国民の医療機器に対する意識調査では、全体の 90%以上が医療機器の必要性の高まりを認識し、約 80%が医療機器の自給率向上を望んでいた⁹⁾。このことから、優れた技術シーズを有する日本企業による先端医療機器開発を進め、とくに国産の治療系機器の製品化を促進して海外からの輸入依存から脱却し、デバイスラグが問題とならない医療機器の臨床使用環境を実現していくことが重要である。

先進医療機器の開発・製品化促進のための様々な施策

内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省により、2007 年 4 月「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」が策定された¹⁰⁾。これは、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供し、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に「するために、日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群を定めたものである。一方、経済財政諮問会議は、経済財政改革の基本方針 2008 の一つとして、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため「スーパー特区」の創設を決定し¹¹⁾、その第一弾として、先端医療研究拠点を中核としたコンソーシアムのプロジェクトを選定し支援する「先端医療開発特区」が 2009 年から開始されている。さらに、政府が 2010 年に打ち出した「新成長戦略」に基づき、その柱の一つとして、実用化に向けた医療研究開発の推進等に官民挙げて強力に取り組むための医療イノベーション（メディカルイノベーション）が策定された。医療機器の研究開発・実用化に関しても、このような大きな方向性を定める国家戦略の策定に基づいて、これまで解決の糸口が見えなかった様々な課題が徐々に克服されつつある。

次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業

先端医療機器開発に関するより具体的な施策としては、2005 年より厚生省・経産省が共同で行った「次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業」をあげることができる。これは、開発中の様々な革新的医療機器が非臨床・臨床試験、承認審査の段階に入った際に、効率的か

つ迅速な試験・審査を行うための評価基準を前もって検討・設定するものである。人工臓器の分野では、体内埋込型能動機器として次世代型人工心臓が採り上げられ、2年間の審議を経て¹²⁾2007年に開発・審査の両ガイドラインが纏められた^{13,14)}。我が国では、2010年末に国産の2種類の体内埋込み型人工心臓が薬事承認を受けたが、これらの非臨床・臨床試験と承認審査はこのガイドラインに沿って行われた。このように、IDE制度のない我が国の治験制度において、人工心臓のような高額機器の治験を行う企業の負担は大幅に軽減されることとなった。これらの2種類の体内埋込み型人工心臓は2011年4月に保険収載を達成し、現在積極的に臨床応用が進められて多くの患者の命が救われつつある。

おわりに

医療は国家の基本的なインフラであり、医療機器も含め重要な産業基盤でもある。我が国は豊富な人的・技術的資源を有しており、英知を集結させることで世界をリードする先端医療機器を開発することが可能である。このような先端医療機器、とくに治療系機器の開発は、我が国のみならず世界中の多くの患者に福音をもたらすものであり、研究開発・臨床応用の環境が整備され、医療や医療機器を理解し応援する国民の意識醸成が望まれる。

参考文献

- 1) 大西昭郎, 新医療機器を生み出すために. 第68回薬事エキスパート研究会要旨集. 東京: 財団法人日本協定書協会, 2009: 11-24
- 2) 平成21年薬事工業生産動態統計年報の概要. 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2009/nenpo/index.html>
- 3) 新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料. 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/09/dl/h0919-2c.pdf>
- 4) The World Health Report 2000. World Health Organization,
http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- 5) OECD Health Status 2011. Organization for Economic Co-operation and Development,
<http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH>
- 6) 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果. 日本医療器材工業会医療機器産業戦略委員会,
<http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g81201c05j.pdf>
- 7) 日本の医療と先進医療技術に関する意識調査. 米国医療機器・IVD工業会,
<http://www.amdd.jp/pdf/activities/press/press101217.pdf>
- 8) 中野壯陸, 児玉文雄, 加納信吾: デバイスラグの定義と測定. 医機学, 79: 273-285, 2009
- 9) 医療機器に対する意識調査. News Release, 2011/5/31, 国立循環器病研究センター,
<http://www.ncvc.go.jp/iryokiki-tyousa.pdf>
- 10) 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. 内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省,
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>
- 11) スーパー特区について. 内閣府, <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/tokku/index.html>
- 12) Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo S, Sase K, Takatani S, Matsuda H: Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System. J Artif Organs 2007; 10: 187-194
- 13) 平成18年度戦略的技術開発委託費医療機器開発ガイドライン策定事業(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)開発WG報告書. 独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉工医学研究部門医療機器開発ガイドライン検討実務委員会, 2007
- 14) 次世代型医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会平成18年度体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書. 日本胸部外科学会, 2007

人工心臓の実用化

—人工心臓をつけて家族のもとへ帰ろう—

Development of Ventricular Assist Devices

執筆者プロフィール



Tomonori TSUKIYA
築谷 朋典

■1993年京都大学工学部機械工学科卒業, 1997年京都大学大学院工学研究科後期博士課程修了
 ■主として行っている業務・研究
 ・人工心臓・人工肺の開発
 ■所属学会および主な活動
 日本人工臓器学会 (評議員, 編集委員), 日本機械学会 (バイオエンジニアリング部門運営委員)
 ■勤務先
 正員, (独) 国立循環器病研究センター 人工臓器部 人工臓器研究室長
 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1/
 E-mail : tsukiya@ri.ncvc.go.jp)

1. はじめに

心臓は全身に血液を循環させるポンプだが, さまざまな原因で十分な量の血液を循環させることができない状態(心不全)に陥る。薬剤によっても機能の回復が見込めない場合は, 心臓移植しか治療手段が残されていない。しかし, 脳死移植によってのみ提供される移植心(ドナー心)は圧倒的に不足している。その結果, 心臓移植の待機期間は長期に及び, 移植数が最多のアメリカで平均約6カ月, 日本では平均2年半を超えているのが現状である。もはや自分の心臓では循環を維持することができない患者に対しては, 人工の血液ポンプ, いわゆる人工心臓

が用いられる。

本稿では, この人工心臓に関してこの10年間に起こった大きな変化, すなわち「定常流ポンプを応用した体内埋込型人工心臓の実用化により, 患者が退院して在宅治療あるいは社会復帰することが可能になった」ことについて説明したいと思う。

2. 補助人工心臓⁽¹⁾

ここで「人工心臓」という言葉について少し補足する。1950年代後半にアメリカで始まった人工心臓の開発内容は, 当初心臓を切除して機械で代替する「完全人工心臓」(Total Artificial Heart : TAH)だった。これは全身に血液を送る左心室, 全身から戻ってきた血液を肺に送る右心室の両方を必要とすることに加え, この両ポンプの送血量をからだの要求に応じて制御する必要があり, 非常に複雑な装置である。一方, 多くの患者はより高い圧を必要とする左心室さえ補助してやれば十分な循環を維持できるので,

このような患者のために, 心臓に戻ってきた血液を血液ポンプに導いて, 大動脈に送るという左心バイパスが考案された。これを行うのが「補助人工心臓」(Ventricular Assist Device : VAD)なのである(図1)。1980年代後半から本格的な使用が始まった補助人工心臓は, 本物の心臓と同じようにポンプ室内の体積が変化することによって流入と流出を間欠的に繰り返すタイプ(拍動型)が主流だった。日本でも, 国立循環器病センターが開発した空気圧駆動の補助人工心臓が1990年代に実用化され, 多くの患者の救命に利用されてきた(図2)。

しかしながら, 血液ポンプを体外に設置することに加え駆動装置も大型であり, 患者が退院することは不可能だった。日本で人工心臓を装着した患者を管理できる病院は少なく, 現在でも収容できる限界をとうに超えている。このような理由から体内埋込型人工心臓の実用化が切望されてきた。アメリカ製の体内埋込拍動型ポンプが実用化されたが, サイズが大きくて体格

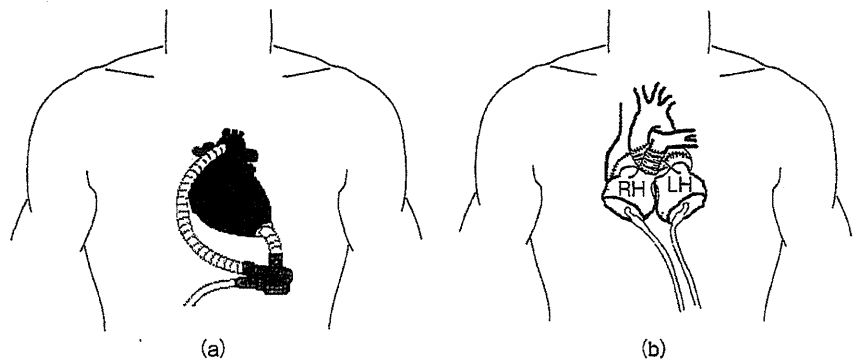


図1 完全人工心臓と補助人工心臓

完全人工心臓(a)と補助人工心臓(b): 完全人工心臓は心室部分を切除し, 左心用ポンプ(LH)と右心用ポンプ(RH)をそれぞれ装着する。補助人工心臓は脱血用の管を左心室尖部(心室の先端)に直接挿入し, 送血用人工血管を上行大動脈に縫合することにより心臓をバイパスして送血する。

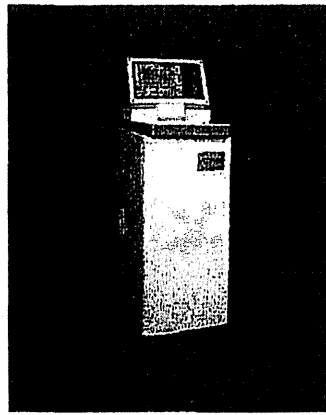
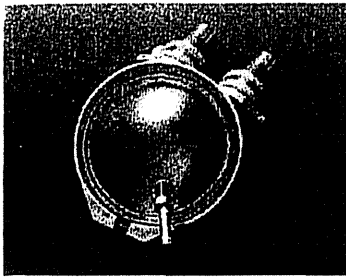


図2 空気圧駆動式補助人工心臓 (ニプロ社製)

国立循環器病センターにより開発され、2009年までは国内で唯一使用可能であった空気圧駆動式補助人工心臓。柔軟なポリウレタン製ダイヤフラムを空気圧で駆動することにより拍動流を発生する機構である。血液ポンプは体外に設置し、脱血・送血に用いられる直径約2センチのチューブが皮膚を貫通する。

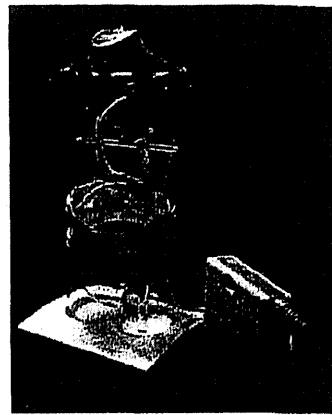


図3 体内埋込型補助人工心臓

2010年製造販売承認されたサンメディカル技術研究所の体内埋込型補助人工心臓 EVAHEART。超小型の遠心ポンプであり、基本的にチタン合金でできている。

の小さな日本人には埋め込めないこと、拍動を発生する機構の機械的耐久性に問題があったこと、などの理由で心臓移植への待機期間がとくに長い日本で安心して使用できるものがなかった。

ところがこの10年間に、その様子は一変した。それまで研究開発されてきた連続流型血液ポンプが欧米で相次いで実用化されたのである。これは圧倒的に小さく、耐久性も高いため、またたくまに普及し、現在アメリカでは年間2000例近くも使用されている。この間、日本でも臨床試験が実施され、2010年12月に2機種が製造販売承認を得ており、2011年4月より販売を開始している。この2機種は日本企業であったため、今後の活性化が期待されている医療機器産業のシンボルとして大きく報道された。

3. 連続流型血液ポンプ

基本的には産業用に用いられている遠心ポンプ、軸流ポンプを小型化したもので、体内に埋め込めるように10センチ以下の大きさのものがほとんどである。図3には例としてサン・メディカル技術研究所のEVAHEARTの模型を示している。左心室に直接挿入された脱血管がポンプ入口に結合し、ポンプにより圧力を与えられた血液がポンプ出口より人工血管を経由して心臓を出た直後の上行大動脈に縫合される。血液ポンプは横隔膜のやや下、

腹部の筋肉の層の間に外科的に空間を設けて収納する。ポンプを駆動するためのケーブルは皮膚を貫通して体外に出て駆動装置と接続される。拍動型ポンプとは異なり、ポンプ内部では羽根が高速で回転し連続的に血液を送り続ける。よって容積室が不要であるため、ポンプの著しい小型化が可能である。コントローラも携帯できるバッグに収納できるので、患者は基本的に退院し、在宅で療養する。バッテリー駆動によって外出も可能である。読者の皆様は、すでに補助人工心臓を装着している患者さんに出会っているかもしれない。

4. 実用化への障壁 —血栓と軸受—

小型化が容易な連続流ポンプを人工心臓に応用するという発想は古くからあったが、単にそのまま小型化するだけでは実用化できない技術的問題が長い間立ちはだかっていた。産業用ポンプのようにモータの回転軸を外部からポンプ内部へ貫通させるタイプでは、軸シール部における発熱や血液の鬱滞により血液が凝固し、血栓が形成されるという問題がある。これを回避するためには軸シールを持たずにポンプの羽根車を安定して回転させる軸受機構を開発する必要があった。先述のEVAHEARTは軸周囲に液体を絶えず充填することにより凝固を防いでいる。また、同時に発売されたテルモ社のDURAHEARTでは、磁気浮上の

技術を応用し、羽根車が完全に非接触で浮上回転する機構を実現している。ほかにも動圧軸受により非接触駆動を実現しているシステムもある。これらは高い耐久性が期待できるので、心臓移植を前提としない恒久的使用も現実のものとなっている。

5. おわりに

この10年の進歩によって、とうとう人工心臓が本格的に普及可能な時代になった。これからは装置のみならず、対応可能な医療機関の体制づくり、社会への啓蒙など多くの課題が残されている。一方、現有の装置ではまだまだ救命できない患者も多く残されており、これらの高い技術をさらに発展させることが期待されている。

文 献

- (1) 日本人工臓器学会編、人工臓器はいま、(2003)、はる書房。