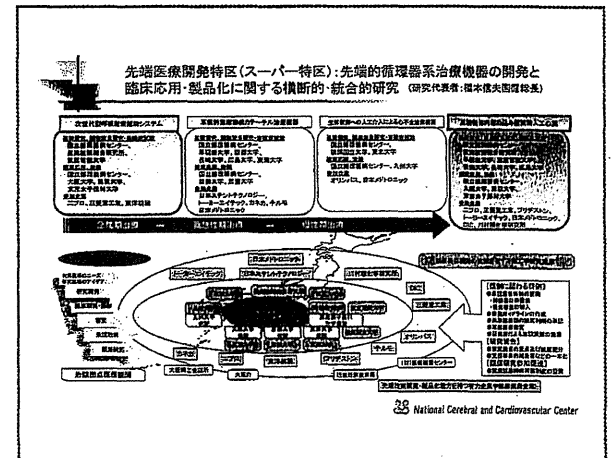


少し人工心臓に的を絞ってご紹介したいと思うのですが、まず人工臓器、機械的循環補助というのは、重症心不全の各 Phase において非常に重要な役割を果たしています。急性期から慢性期に至って、その慢性期における Golden standard は心臓移植なのですが、あるいは将来の再生医療、これも期待が大きいところではありますが、いろんな問題、例えば症例数の問題あるいは急性期に適應できない、あるいは再生補助能力に限界がある可能性があるというように考えられ、現在、この業界では人工心臓を用いた最終的な治療、Destination therapy というものに世界的に取り組んでいるという状況です。

我が国でも2機種 of 埋め込み型人工心臓が、ちょうど1年ほど前に薬事承認を得まして、それに引き続いて保険償還がなされました。1810万円の保険償還価格は、一見、高いと感じられる方が多いかもしれませんが、実際にはこれを使わなかった場合に内科的治療を継続した場合、患者さんにかかる

医療費、そして患者さんの QOL を加味した Quality adjusted life year の概念で比較しますと、決して高くないと言われています。しかしながら、限られた医療資源を有効に使うために、この後、新たに提議されつつあるのは、これを適用するかどうかを決める前に、より簡便に装着できて、よりコストがかからない Bridge to decision の目的の補助人工心臓が必要ではないかということです。

ということで、私たちの取り組みを少し具体的にご紹介したいと思うのですが、



まず、当センターの橋本総長を主任研究者としたスーパー特区に選定していただきまして、我々の施設を中心に、連携する大学、そして、企業群、これらがコンソーシアムを結成し、研究開発、臨床応用、そして製品化へと一連の過程をワンストップで遂行できるような体制構築を進めています。そして、人工心臓はその中の分担研究課題として取り上げられています。

医薬品・医療機器・再生医療製品創出における 日本のプレゼンス向上のために

NEDO基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(治療機器分野)
「次世代高機能血液ポンプシステムの研究開発」

研究開発チーム: 国研・産総研・ニプロ・三菱重工

高速回転機器の動圧軸受技術を応用した非接触型血液ポンプ

動圧浮上軸受血液ポンプ(世界初)
体内埋込型LVAO

動圧浮上ディスク型遠心ポンプ(世界初)
長期ECMOシステム・BTD用近心補助システム

33 National Cerebral and Cardiovascular Center

このスーパー特区の選定に基づいて、NEDO から助成をいただきました。そして、企業の保有する動圧浮上という技術を導入したシステム、これは何かといいますと、これらのシステムは両方も内部に高速で回転する羽根車が入っておりますが、この羽根車は動圧浮上という仕組みによって非接触、つまり血液中で浮遊した形で高速回転するというので、高い耐久性と、抗血栓性が期待できます。この仕組みを用いた世界で初めての軸流型の埋め込み型人工心臓、そして Bridge to decision 目的の disposable の遠心ポンプの人工心臓、この2つの仕組みを開発しております。

3rd-Gen Implantable Ultra-Small Axial Flow VAD

- dimensions: 75 × ø29 mm
- volume: 50 ml
- weight: 150 g
- pump flow: 5 L/min (9,000 rpm) ~ 8 L/min (10,000 rpm) at 100 mmHg
- power consumption: 6 W at 5 L/min
- contact-free hydrodynamic bearing technology
- extremely high durability
- low hemolysis

33 National Cerebral and Cardiovascular Center

前者については preclinical の試験をほとんど完了してしまっていて、周辺機器の整備も終わっております。そして、ヒトモデルとしての finalization に現在取り組んでいるところであります。

Hydrodynamically-Levitated Compact Centrifugal Pump For Bridge-to-Decision LHB or ECMO/PCPS

- magnetically coupled driving
- levitated impeller (hydrodynamic bearing)
- Dimensions (incl. motor unit): ø59 × 123 mm
- Weight (incl. motor unit): 500g
- Priming volume: 15ml

33 National Cerebral and Cardiovascular Center

それから、後者に関しましては、こういった技術で1カ月間抗凝固療法を使うことなく、連続して使うことができます。従来のこういったタイプのシステムに比べて、レベルの違う性能を発揮しているわけですが、このポンプに加えて、

Characteristic Feature of Lantern Cannula

Easy cannulation by furling the cannula tip with stilet.

Low flow resistance due to wide uptake window by unfurling the cannula tip.

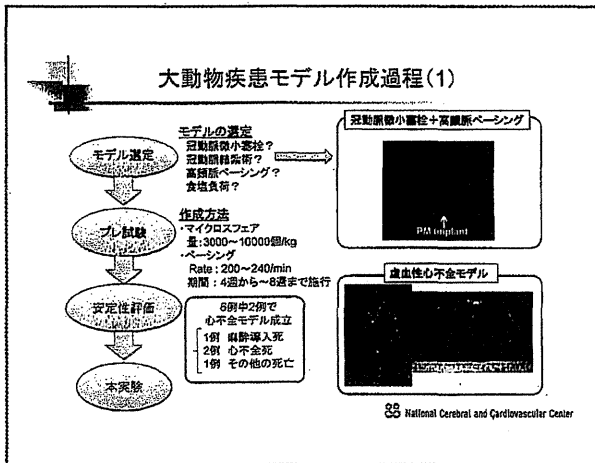
Prevention of sucking by its special lantern-like configuration.

33 National Cerebral and Cardiovascular Center

さらにこれは、臨床医のアイデアに基づいて、こういった簡易左心補助に有効であろうと思われる特殊な脱血カニューレを開発しました。

このように、病院でのアイデアを研究所で開発し、研究開発基盤センターも含めたチームを中心として、システム化・臨床応用の準備を進めているということでもあります。

医薬品・医療機器・再生医療製品創出における 日本のプレゼンス向上のために



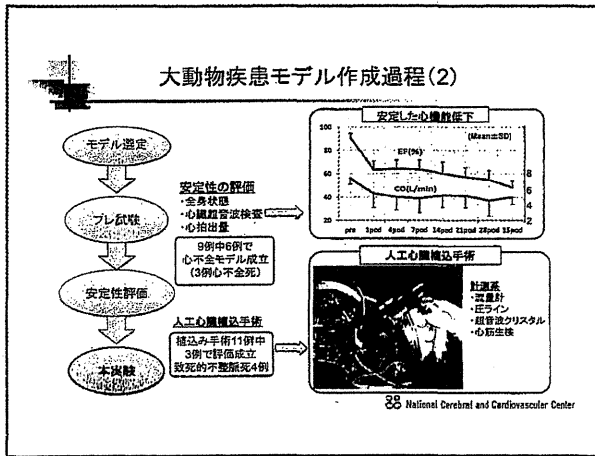
国立循環器病研究センターにおける 先進医療機器の研究開発・臨床応用戦略

前臨床動物試験の遂行: 人工心臓埋込GLP試験

National Cerebral and Cardiovascular Center

例えば、この2段階を終わる段階で成立率が1/3程度、

それから、GLP 準拠試験についてですが、



医療機器の製造販売承認に必要な前臨床試験

安全性評価試験
臨床前試験
臨床的有効性試験
臨床的有効性試験
臨床的有効性試験
ISO 10229やJIS規格で試験
方法に明確な基準がある

有効性試験
使用模擬試験
申請するデバイスごとに
評価方法が異なり
差がない

有効性や薬効を示す試験データの信頼性を保証しにくい
(審査が狭引(一品となっている))

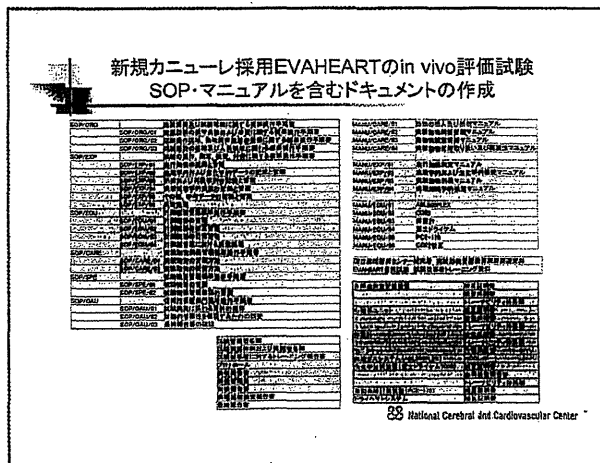
信頼性を保証した(GLP準拠)施設での有効性試験を行うためには
被検機器(装置)を使用した動物試験と実施設備・施設
信頼性担保(校正管理)した検査・計測機器の準備・使用
評価に使用する疾患モデル動物の確立
試験の信頼性を保証する部門(QAU)の設置

National Cerebral and Cardiovascular Center

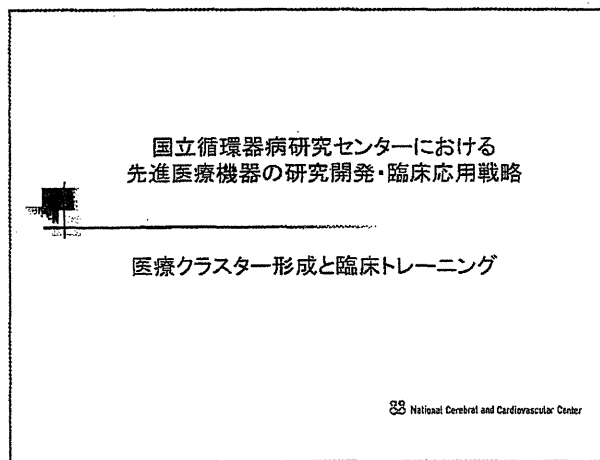
そして、ようやく安定した段階でも2/3程度であります。しかし、その後、人工心臓を埋め込んで、その性能評価を完遂できたものは11例中3例ということで、これを1例やるのに3カ月以上の期間がかかるわけですから、前臨床の評価というものがいかにむずかしいかということをご理解いただけたと思います。

これはよくご存じのとおり、医療機器の薬事承認に必要な前臨床試験は、GLP 適合を必要とする安全性評価と、必ずしも必要としない有効性評価、この2つに大きく分けることができます。しかしながら、有効性評価の方の信頼性保証の点での不備が、審査の期間にも影響を及ぼしているというようにも言われております。

医薬品・医療機器・再生医療製品創出における 日本のプレゼンス向上のために

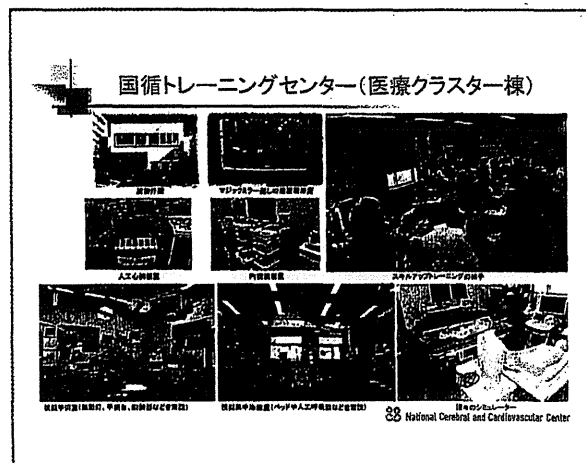


それからドキュメント類の整備ですが、SOP、マニュアル等の整備、これには想像以上に苦勞しまして、それこそ暗中模索の状態からひとつひとつ文章を作っていたわけですが、こういったところも、大変よい経験はしたのですが、やはり、試験実施者ではなく、専門の部門の協力を得て作成していただけるようになれば、というふうに考えています。



それから、これも先ほどお話ししましたが、医療機器というのは使用者の技量によって大きくその成績が左右されます。

したがって、それぞれの機器について、うまくその機器を使うためのトレーニングというものが非常に有効であると思われまます。



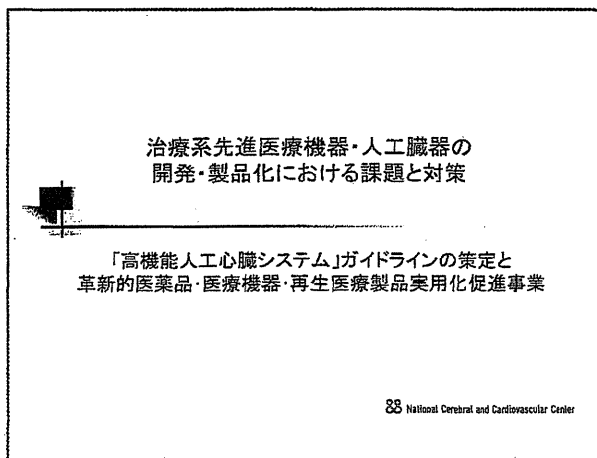
国循では医療クラスター棟を設置しまして、この1階部分にトレーニングセンターを開設しました。その中に、模擬集中治療室、模擬手術室あるいは各種の医療機器等を配備し、トレーニングをできる環境を作りました。



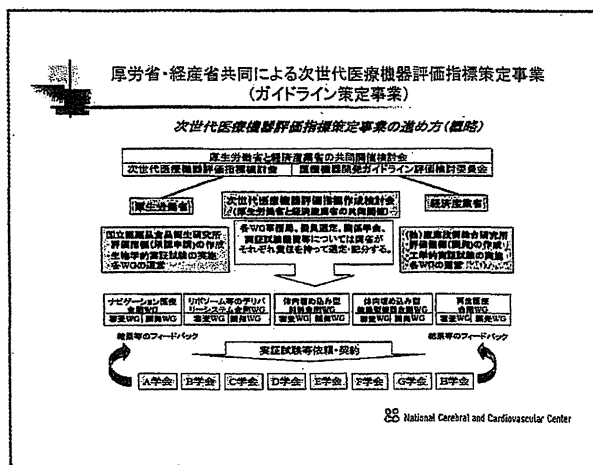
体外循環のトレーニング、心臓手術のウェットラボ、あるいは血管モデルを用いたカテーテルのトレーニング、さらに手術ロボットのトレーニング、こういったことをできるようにいたしました。



さらに、補助人工心臓のエバハート、この製品の市販後に臨床医が臨床応用する手前の段階でこういったトレーニングを受けていただける体制を整えてトレーニングを実施し、これによって、市販後の成績の向上、安定化に貢献しているということです。

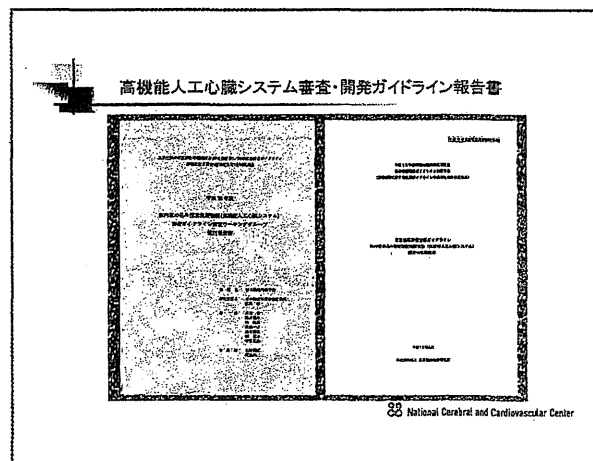


次に人工心臓ガイドラインのお話をしたいと思います。

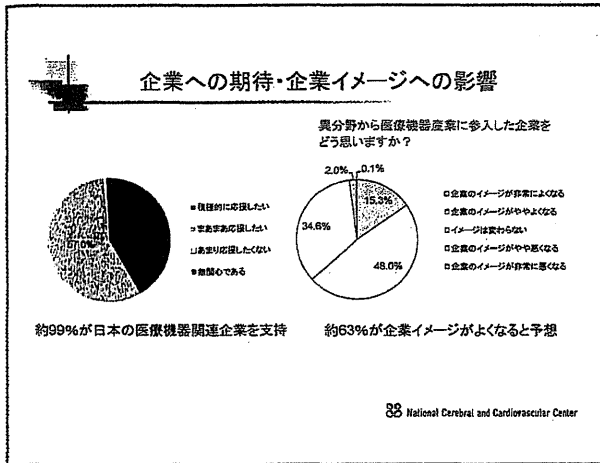


このガイドラインの策定事業は、ご存じの方も多と思いますが、平成17年から19年にかけて、厚労省と経産省が共同で、その当時にもうじき出てくるであろうと考えられる5つの次世代型機器について、事前に開発・評価のガイドラインの策定を行うという事業が行われました。

私自身もこの埋め込み型人工心臓の審査側、それから開発側のワーキンググループに参加させていただいてガイドライン作りを行ったわけですが、



2年間の検討の結果、このスライドのような開発ガイドラインそして審査ガイドラインの策定を行いました。実際に、先ほどご紹介した2機種の人工心臓はこのガイドラインに沿って審査が行われて、非常に迅速な承認を受けたという実績がございます。



それから、99%の国民が日本の医療機器関連事業を応援したいというふうを考えているようであります。さらに企業の最も関心の高いところの医療機器分野への参入、これに関しても2/3の国民がこれによって企業のイメージは向上するであろうという意見を持っています。ということで、このように収集した情報を、産業界のみならず、国民全体に対して発信していくという作業も、我々にとって求められているのではないかと考えております。

まとめ

- ◆ 我が国の治療系機器のニーズは年々高まり市場も拡大しつつあるが、海外からの輸入が増加しているだけで、国内企業による製品シェアは低下し続けている。
- ◆ 一方、治療系機器の前臨床試験および臨床試験を行う研究/医療機関を取り巻く環境は厳しく、継続して整備を進めていく必要がある。
- ◆ 我が国の高い技術を医療機器開発に活用していくため、研究/医療機関・企業の緊密な連携による開発・臨床応用体制に加えて、学会・審査当局・省庁との連携により、ガイドライン・人材交流等のアプローチを通じて効率的な薬事承認・保険収載を促進していく必要がある。
- ◆ 医療は国家の基本的インフラであり、医療機器産業も含めて重要な産業基盤でもある。その発展促進のために、継続的な環境整備に加えて、社会に対する啓蒙活動や情報の収集・発信を進めて行くことも重要である。

88 National Central and Cardiovascular Center

以上、まとめますと、医療機器、特に治療系機器のニーズは高まりつつありますが、その一方で国内企業のシェアは年々低下しつつあります。一方、こういった医療機器の試験、前臨床試験、そして臨床試験を行う機関の環境というものはまだまだ整備が不十分でありまして、継続的な整備を進めていく必要があると考えます。それから、こういった医療機器開発を促進していくためには、いわゆる産官学連携、研究機関、臨床機関、企業のみならず、学会、

それから審査当局、さらには省庁との連携によって、いろんなアプローチを行うことを通じて、その過程を促進していくということが重要ではないかと考えます。

最後に、医療は国家の基本的なインフラです。そして医療機器産業も含めて非常に有望で重要な産業基盤でもあります。医療機器開発の環境整備を行っていくためには、そういったことに加えて、社会に対する啓蒙活動あるいは情報の発信、こういったことも積極的に行っていくことが重要であるというように考えております。

以上です。ご清聴、ありがとうございました。

循環系人工臓器とは……

人工臓器に共通する大きな特徴は、「生体の臓器や器官きかんの機能の肩代わりをする」という役割です。循環系は、血液を休むことなく体中に巡らせるための体内システムです。血液を送り出すポンプの役割をするのが心臓で、血液の通路が血管です。血液が循環することによって栄養分や老廃物ろうはいぶつ、あるいはホルモンなど生化学物質の移動が行なわれますが、最も重要な機能としてガスの移動・交換という働きを担っています。

血液は肺に二酸化炭素を渡して酸素を受け取り、静脈血から動脈血に変わります。この動脈血が心臓によって全身に送り出され、末梢まつしやうの臓器や組織で酸素を渡して二酸化炭素を受け取り、再び静脈血となって心臓に戻ってきて肺に送られます。

このような循環系の働きは、たとえば言うならば「温水式床暖房システム」のような

ものです（ただし、この床はいつも暖め続ける必要があります）。冷水を温水に変えるポイラーが肺に相当し、熱が酸素というわけです。熱を受け取って自らが暖かくなることで温水を冷水に変える床は体の臓器・組織です。温水を送り出す循環ポンプが心臓、水を循環させるパイプが血管、そして循環水が血液です。では、この「止めることが許されない温水式床暖房システム」に故障や破損が生じたときの対策を考えてみましょう。

まず、循環ポンプが故障したときには一時的にポイラーと循環ポンプに流れる水をバイパスして循環ポンプの修理を行ないます。このとき、修理の間だけバイパス経路を設けてデイスポーザブル（使い捨て）のポイラーと循環ポンプを用いて温水を流し続けることができますが、この「デイスポーザブルのポイラーと循環ポンプ」が心臓手術時の「人工心肺装置」に相当します。また、機能低下した循環ポンプが修理不可能なときには、新しい循環ポンプを元々の循環ポンプと並列に設置したり取り替えたりすることが必要ですが、この新しい循環ポンプが「人工心臓」です。

また、パイプが詰まったり漏れたりしたときにはその部分をバイパスしたり取り替えたりする新しいパイプが必要ですが、これが「人工血管」ということになります。そして、制御弁が故障したときには新しい制御弁と取り替えることになりましたが、これが「人工弁」に相当します。

それから、ゴミがへばり付いて狭くなったパイプの狭窄部分を、押し広げてから内側に入り込んで充各を呆つたための筒は、狭くなった血管を押し広げてからその部分が再び狭く

それから、ゴミがへばり付いて狭くなったパイプの狭窄部分を、押し広げてから内側に入れて流路を保つための筒は、狭くなった血管を押し広げてからその部分が再び狭くならないように内側から支えるように留置される網状の金属の「ステント」で、比較的最近発達してきた治療法のひとつです。

温水式床暖房システムが故障したり破損したときに実際にいま述べたような部品が使われたり修理法が用いられるかどうかはよく知らないのですが、イメージとしては以上のような感じだと思えます。

この例からもわかるように、循環系人工臓器と言っても肩代わりの対象となる臓器や器官は多岐にわたっており、それらの機能や形態も実にさまざまです。たとえば使用法や使用期間については、人工心肺装置のように体外に置かれて数時間以内の短かい期間だけ使用されるものから、人工血管や人工弁などのように体内に植え込まれて何十年という長い期間にわたって使われるものまで広い範囲にわたっています。

また、機能を肩代わりする程度についてもいろいろな段階のものがあ、肩代わりの仕方や性能についても、人工血管や人工弁のようにそれ自身が電氣的・機械的・物理化学的に作用せず構造的な性能が主であるものや、ペースメーカーや人工心臓のように能動的に機能する電氣的あるいは機械的な性能が主であるもの、人工肺のように物理化学

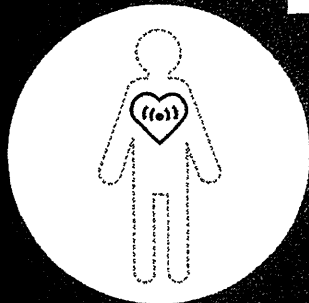
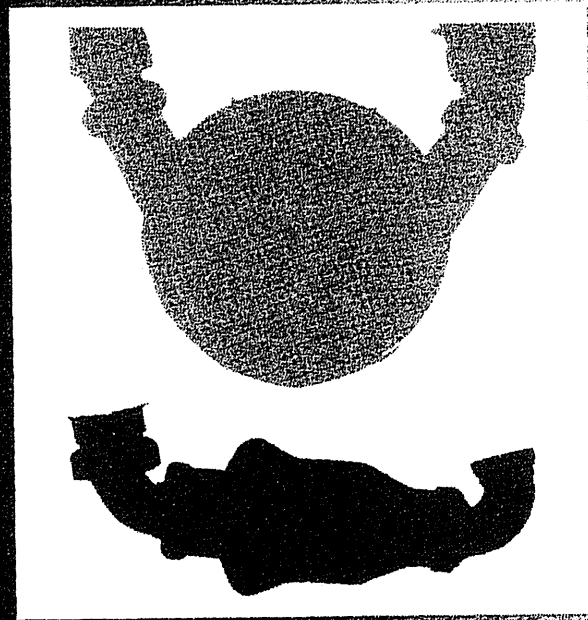
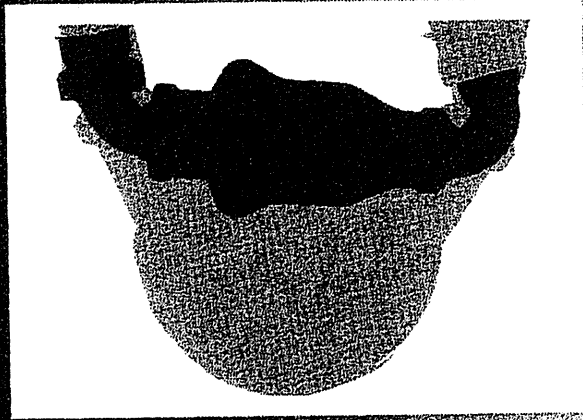
的性能が主であるものといろいろです。

以上のような多様な背景によって、循環系人工臓器はその機能のみならず大きさや形なども生体の臓器や器官と比べて必ずしも同等ではなく、もともとの臓器・器官からは想像もできないような大きさや形をしたものもたくさん存在します。

ここでは、循環系人工臓器を電子顕微鏡像や実際の使用状況などを示す写真を用いて紹介します。循環系人工臓器には、微細な構造から全体の構造に至るまで、目的とする機能を最大に発揮させることを目指して、最先端の医学的・工学的な知識や技術が注入されています。ここでとりあげる写真は、循環系人工臓器の形や構造は一体どのようなものなのか、それらはどのような形と構造でどのようなようにして機能を発揮するのか、一体そこにはどのような最先端技術が使われているのか、そして実際にどのような形で患者さんに用いられているのかを私たちに伝えてくれると思います。

(巽 英介)

人工心臟



? とひらき写真

モーターによってプレートを往復運動させることによって拍動流を作り出すタイプの体内植込型補助人工臓器は、装着患者が退院し自宅で移植待機することを可能にした。しかしポンプ本体が1kg超えるため、小柄な患者への植え込みは困難であった。新しく開発された羽根車を高速で回転させるロータリー（連続流）方式のポンプでは血液が連続的に流れるため容積を小さくすることができ、図は拍動型と連続流型のサイズを比較したもの。体積で約7分の1、重量で約4分の1に小型化されている。現在はほぼすべての症例でロータリーポンプ型の補助人工臓器が使われており、累積使用数は1万台を超えている。

201X年、都内の電車内

仕事に向かう電車の中で、毎日繰り返し聞いているはずの車内アナウンスがふと気になった。

「……また優先席付近では人工心臓など医療機器をお着けの方が安心してご乗車できますよう携帯電話の電源をお切りください。その他の座席ではマナーモードに設定し、通話は駅を降りてからお願いします」

携帯電話の電源を切るのはペースメーカーの誤動作を防ぐだけだと思っていたが、「人工心臓など医療機器」とわざわざ言っているということは、人工心臓をつけている人が日常的に電車に乗っているのだろうか？

ちょうどそのとき、前の座席の年輩の男性に、隣に座っている妻とおぼしき女性が声をかけた。

「お父さん、そろそろ人工心臓のバッテリーを換えないと」

ちょうどそのとき、前の座席の年輩の男性に、隣に座っている妻とおぼしき女性が声をかけた。

「お父さん、そろそろ人工心臓のバッテリーを換えないと」

「ああ、そうだな」

男性は肩にかけていた小型バックを開け、手慣れた手つきで小型バッテリーのようなものの交換作業を終えた。

「これで家に戻るまでバッテリーは大丈夫ね」

平静を装っていたつもりだったが、目を見張っていたのだろう。私の視線に気づいた男性は、「ああ、これね。人工心臓が埋まっているんですよ。音がしないから見た目にはわかりにくいけどね」

と、こともなく教えてくれた。確かにこの沿線には心臓移植や人工心臓を使った治療ができる大病院があることは聞いていたが、患者に出会うことなど考えもしなかった。しかし、人工心臓をつけて外出している患者はどのくらいいるのだろうか。

……

人工心臓をつけた患者さんが元気になり、退院し社会復帰しています。人工心臓を着けたまままで。

これは未来の話でしようか。いいえ、これはすでに今日でもあり得る光景になったのです。この章では、この人工心臓についてお話ししたいと思います。

174

スーパー臓器の代わりをする人工ポンプ

皆さんは、必ずひとつ心臓をもっています。この心臓は絶えず血液を拍出し続けることによつて全身に必要な酸素と栄養を行き渡らせています。一生休むことなく動き続ける、まさに「スーパー臓器」といえるでしょう。

しかし、いくらスーパー臓器でも、病気には勝てないことがあります。食生活の乱れ、感染、遺伝、近年クロロズアツプされることの多い過労やストレスなどによつて心臓の状態は悪くなり、十分な量の血液を全身に送り出すポンプとしての機能が低下します。このポンプ機能が低下した状態を「心不全」と呼びます。

心不全の状態では心臓から送られる血液の量が減るために「疲れやすい」とか「動悸がする」といった症状が出るようになります。また、全身から心臓に戻るべき血液にブレーキがかかった状態になるため、息苦しくなったり、むくみが生じたりお腹が張ったりする場合があります。こうした状態がさらに悪くなり、もはや日常生活を送るのも困難になり寝たきりの状態になってしまうのが重症心不全です。

薬による治療でも心臓の機能を回復させられないときには、機械によつて心臓のポンプ機能

薬による治療でも心臓の機能を回復させられないときには、機械によって心臓のポンプ機能を助けたり代行する必要があります。その究極ともいえる治療法が他人の心臓を丸ごと移し替える心臓移植です。冒頭述べたように心臓はひとつしかありません。ですから心臓を移植するためには脳死と判定された患者さん（ドナー…臓器を提供する人のこと）から心臓を提供してもらう必要があります。

日本では、1997年に脳死者からの移植が法律（「臓器の移植に関する法律」）により認められ、その後着実に実施例が増えてきています。それでも、厳格な脳死判定基準を満たす症例の数は決して多くなく、移植を待っている患者さんの数に比べるとごくわずかでしかありません。

脳死者からの臓器移植をとりまとめている日本臓器移植ネットワークには多くの患者さんが登録されており移植を待っている状態です。2012年10月1日現在、心臓移植を希望している患者さんは230名にのぼっています。

2010年には臓器移植法が改正され家族の同意のみに基づく脳死移植が可能となったため、それまでよりも多い年間23例の心臓移植が行なわれました。それでも、待機している患者数よりはずっと少なく、登録してから心臓移植が行なわれるまでの平均で2年以上も待たなくてはならないのが現状です。

心臓移植を必要とする患者さんはそもそも重症であることが多く、これだけ長い間待機できる余裕がある患者さんのほうが少ないのが普通です。残された心臓の機能に余裕のない患者さんに対しては、心臓のポンプ機能を補助・代行する必要があります。すなわち、弱った心臓に代わって血液を送ることができる人工的なポンプを装着し、このポンプによって循環を維持するわけです。この血液ポンプが人工心臓なのです。

世界初の人工心臓、アクツハート

人工心臓の歴史は古く、実際に動作する人工心臓が考案されたのは1957年にまでさかのぼりますが、実はその歴史は日本人によって開かれたのです。

当時、アメリカの三大クリニックの1つであるクリーブランドクリニックに留学していた心臓外科医・阿久津哲三博士が、その研究所人工臓器部において自ら人工心臓を試作し、世界で初めてイヌに装着し短時間ながら生命を維持することに成功しました(図1)。

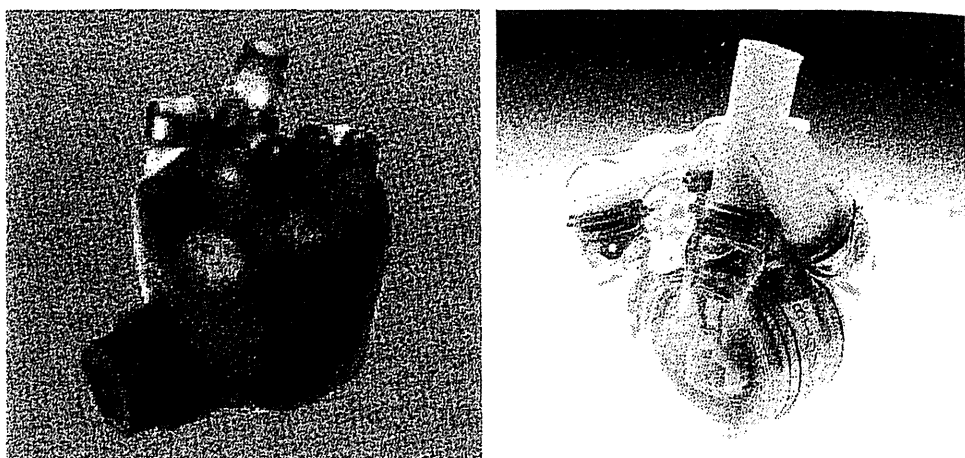
当時は、血液をいったん体外に導いて、装置によって患者さんの体内に戻す体外循環装置が開発された直後であり、心臓にメスを入れる手術(開心術)そのものがまだ発展途上であり、人工の装置で血液を循環させること自体が未知の領域でした。そのような中で、心臓を切除して人工の血液ポンプに置き換える全人工心臓が生体で実験的に研究されていたことは、まさに

最先端であったといえましょう。

初めて

。 (一) (二) (三) (四) (五) (六) (七) (八) (九) (十) (十一) (十二) (十三) (十四) (十五) (十六) (十七) (十八) (十九) (二十) (二十一) (二十二) (二十三) (二十四) (二十五) (二十六) (二十七) (二十八) (二十九) (三十) (三十一) (三十二) (三十三) (三十四) (三十五) (三十六) (三十七) (三十八) (三十九) (四十) (四十一) (四十二) (四十三) (四十四) (四十五) (四十六) (四十七) (四十八) (四十九) (五十) (五十一) (五十二) (五十三) (五十四) (五十五) (五十六) (五十七) (五十八) (五十九) (六十) (六十一) (六十二) (六十三) (六十四) (六十五) (六十六) (六十七) (六十八) (六十九) (七十) (七十一) (七十二) (七十三) (七十四) (七十五) (七十六) (七十七) (七十八) (七十九) (八十) (八十一) (八十二) (八十三) (八十四) (八十五) (八十六) (八十七) (八十八) (八十九) (九十) (九十一) (九十二) (九十三) (九十四) (九十五) (九十六) (九十七) (九十八) (九十九) (百)

図1 アクツハートと全人工心臓のアビオコア



左はクリーブランドクリニックに留学した阿久津哲三博士が、1958年に世界で初めて開発した全置換型の人工心臓である。ここから世界の人工心臓の歴史が始まった。片や、2001年に使用された完全植込型全人工心臓のアビオコア。

最先端であったといえましょう。

その後、人工心臓開発は急速に発展します。ケネディー大統領暗殺事件後就任したジョンソン大統領のもと、宇宙船により月面へ着陸するアポロ計画と並び、心臓移植・人工心臓計画が提唱され、科学技術による国威発揚が目指されました。それから、様々な種類・形式の人工心臓が次々と開発されました。主だった歴史を図2に示しています。日本でも、

多くの研究者が人工心臓の研究を始めました。その過程において、血液が異物に触れると凝固する血栓の問題や、ポンプ内部で血球が機械的に破壊される溶血といった重大な問題を研究者たちのねばり強い研究活動によって1つひとつ克服していきました。

現在では、数年間もの間まったくメンテナンスすることなく体内に植え込んで使用できる人工心臓が実用化されるに至り、重症心不全患者さんの救命に利