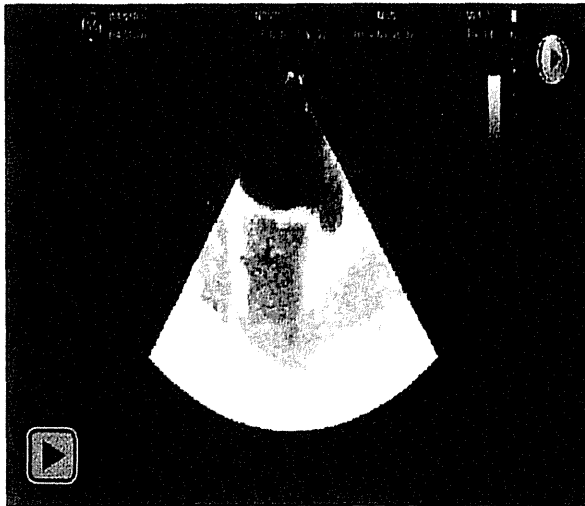




Video 1: Direct echocardiogram via the left atrial wall during the animal experiment demonstrating the balloon atrial septostomy procedure. An inflated 5-F Miller balloon atrial septostomy catheter (Edwards Lifesciences Japan, Tokyo, Japan) is drawn back from the right atrial cavity to the left.



Video 2: Direct echocardiogram via the left atrial wall during the animal experiment demonstrating the balloon occlusion of the interatrial shunt. Haemodynamic parameters were measured while the occlusion balloon (Nipro occlusion balloon catheter; Nipro, Osaka, Japan) was inflated and blocking the shunt flow.

size with a 4-ml infusion of saline, the catheter was sharply withdrawn into the left atrium (Video 1). Successful creation of the shunt by balloon atrial septostomy was confirmed by echocardiographic findings.

Experimental protocol and data measurements

Following shunt creation, the shunt was obstructed with an inflated occlusion balloon (Nipro occlusion balloon catheter; Nipro, Osaka, Japan) (Video 2). After confirming that the shunt was totally occluded by the balloon catheter from echocardiographic findings,

LVAD pump flow, pulmonary artery flow, arterial pressure, pulmonary artery pressure and both left and right atrial pressures (RAPs) were measured for 30 s using Lab Chart (AD Instruments Pty Ltd, Bella Vista, Australia) as 'baseline' parameters. After right ventricular failure was induced by tightening the felt strip to a fixed length around the pulmonary artery, the animal was allowed to stabilize for 3 min, then all haemodynamic parameters were measured for 30 s as 'right ventricular failure with no shunt' (Fig. 1A). After those measurements, the shunt was opened by deflation of the occlusion balloon, the animal was allowed to stabilize for 3 min, then all haemodynamic parameters were measured again for 30 s as 'right ventricular failure with a shunt' (Fig. 1B).

After completion of the haemodynamic measurements, the animals were euthanized by increased anaesthetics, then, after confirming cardiac arrest, the hearts were extirpated for macroscopic observations.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the mean $\pm$ standard deviation and were compared using a paired *t*-test for paired data. The strength of the association between the two continuous variables was estimated using Pearson's correlation coefficient. Data were analysed using StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and a probability value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Haemodynamic effects of pulmonary artery banding are shown in Table 1. Mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and RAP were significantly increased, while pulmonary artery flow, LVAD flow, mean arterial pressure (MAP) and left atrial pressure were significantly decreased after pulmonary artery banding. Under the condition of right ventricular failure induced by pulmonary artery banding, interatrial shunt was opened and the impacts of interatrial shunting on LVAD flow and haemodynamics were investigated. The interatrial shunt significantly increased LVAD flow and MAP, while RAP was significantly reduced after the interatrial shunt was opened (Fig. 2). There was no significant change in pulmonary artery flow (0.9 ± 0.5 vs 0.7 ± 0.2 l/min, $P = 0.309$) and pulmonary artery pressure (25 ± 6 vs 24 ± 6 mmHg, $P = 0.749$) between before and after shunt was opened, while left atrial pressure was significantly increased after the shunt was opened (7 ± 3 vs 12 ± 4 mmHg, $P = 0.009$).

Blood flow through the shunt was estimated from differences between LVAD flow and pulmonary artery flow when the interatrial shunt was opened, because echocardiography confirmed that the aortic valve was not opened during LVAD support. Therefore, LVAD flow was thought to equal the sum of pulmonary artery flow and shunt flow. Shunt flow was estimated to be 1.9 ± 0.4 l/min, which was $73 \pm 8\%$ of LVAD flow and there was significant correlation between the shunt flow and the increase in LVAD flow after the shunt was opened (Fig. 3). However, there was no significant correlation between the shunt flow and the size of the interatrial shunt (correlation coefficient: -0.007 , $P = 0.9890$, Fig. 4).

Because deoxygenated blood coming through the shunt was mixed in the left ventricle and then oxygenated by the membrane oxygenator in the circuit, neither arterial hypoxia, nor acid-base

Table 1: Comparison of haemodynamic parameters between before and after pulmonary artery banding in animals with left ventricular assist device

Haemodynamic parameters	Before PAB (n = 7)	After PAB (n = 7)	P-value
Mean arterial pressure (mmHg)	67 ± 9	41 ± 12	0.004
Left atrial pressure (mmHg)	10 ± 2	6 ± 3	0.016
Mean pulmonary artery pressure (mmHg)	23 ± 2	28 ± 4	0.01
Right atrial pressure (mmHg)	7 ± 3	14 ± 7	0.022
Pulmonary vascular resistance (Wood units)	2.7 ± 0.6	9.7 ± 2.1	0.02
Pulmonary artery flow (l/min)	4.2 ± 1.7	1.5 ± 1.1	0.007
LVAD flow (l/min)	2.7 ± 0.6	0.9 ± 0.6	<0.001

Pulmonary vascular resistance = (mean pulmonary artery pressure - mean left atrial pressure)/pulmonary artery flow.
LVAD: left ventricular assist device; PAB: pulmonary artery banding.

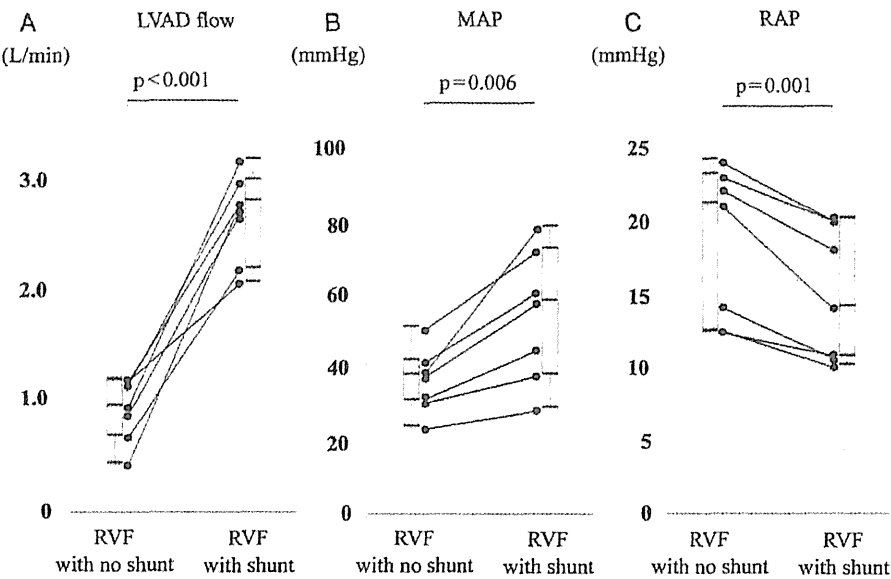


Figure 2: Haemodynamic effect of interatrial shunt on right ventricular failure (RVF) induced by pulmonary banding. Opening of interatrial shunt significantly increased left ventricular assist device (LVAD) flow (A) and mean arterial pressure (MAP) (B), and decreased right atrial pressure (RAP) (C).

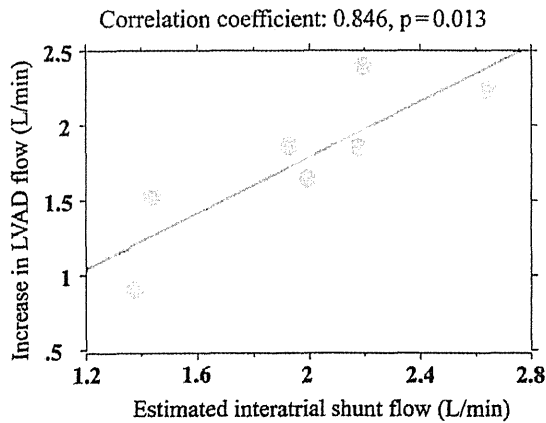


Figure 3: Correlation between interatrial shunt flow and increase in left ventricular assist device (LVAD) flow after balloon atrial septostomy.

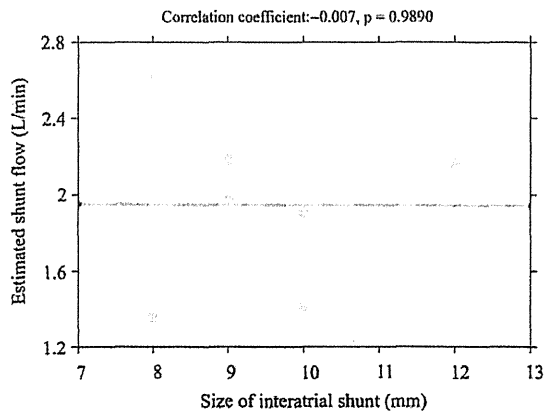


Figure 4: There was no significant correlation between interatrial shunt flow and shunt size.

imbalance, nor anaemia due to haemolysis through the shunt was observed during the experiment [$\text{pH} = 7.44 \pm 0.09$ (7.34–7.54), $\text{PaO}_2 = 394 \pm 93$ (310–501) mmHg, $\text{PaCO}_2 = 30 \pm 7$ (22–37) mmHg, haemoglobin = 7.4 ± 1.6 (5.8–9.2)].

Macroscopic findings

We excised the hearts from all animals at the end of the experiment. Macroscopic findings confirmed that each shunt was created in the centre of the fossa ovalis. It was also observed that the mean diameter of the shunts created by the 19-mm balloon septostomy catheter was 9 ± 1 mm (range, 8–12 mm), which was 47% of the balloon size.

DISCUSSION

Right ventricular failure has been the leading cause of perioperative mortality after LVAD implantation, and patients who required an RVAD in addition to LVAD implantation had poorer prognosis [15]. Delayed introduction of an RVAD is associated with multiple organ failure resulting in high mortality [16, 17]. Additional RVAD placement requires a re-thoracotomy and increases the risk of bleeding in critically ill patients [5]. In our less invasive approach for right ventricular failure after LVAD placement, we proved that LVAD flow was significantly increased and haemodynamics improved by the use of an interatrial shunt created by balloon atrial septostomy in an animal model of acute right ventricular failure. In clinical settings, our approach can be established by a percutaneous transcatheter procedure without a thoracotomy, and thus right heart support can be introduced without delay either during or after LVAD implantation when signs of right ventricular failure appear.

Since preoperative cardiogenic shock is recognized as a significant risk factor for severe right ventricular failure after LVAD implantation and the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) registry has documented that implantable LVAD use in shock patients has been considerably reduced [5, 6], our approach may be feasible for patients in cardiogenic shock who require right ventricular support after placement of short-term extracorporeal LVAD as a bridge to decision. Long-term support with our system is difficult due to the presence of an oxygenator and a weaning concept is important. In a patient whose pulmonary vascular resistance decreases and right ventricular function recovers during support, interatrial shunt can be temporarily occluded by transcatheter occlusion balloon as reported [18] and the possibility of weaning can be evaluated less invasively. When haemodynamics and pulmonary function are stable during an occlusion test, the shunt can be closed in a percutaneous manner using an atrial septal occluder device and the patient can be shifted to a single LVAD support without a thoracotomy [19].

Creation of an interatrial shunt for right ventricular failure by a balloon atrial septostomy is not a new concept and has been applied for primary pulmonary hypertension [12–14]. A drawback of this concept is the presence of systemic hypoxia when right to left shunting is excessive. Excessive right to left shunting results in severe hypoxia and death in spite of the doubled cardiac output after balloon atrial septostomy for primary pulmonary hypertension [12]. In contrast, deoxygenated shunt blood is oxygenated by an extracorporeal membrane oxygenator

connected to the outflow of the LVAD, which enables a high shunt flow ($73 \pm 8\%$ of LVAD flow) without compromising oxygen delivery with our approach. At this point, our approach may be more beneficial than biventricular assist devices with extracorporeal membrane oxygenation in patients with a pulmonary haemorrhage due to left ventricular failure, because the presence of an interatrial shunt reduces the amount of blood flow passing through the native lung and may provide an environment to repair alveolar tissue damage or prevent the risk of pulmonary haemorrhage [20]. On the other hand, reduced pulmonary blood flow might have a negative impact on systemic blood pressure, which was relatively low (MAP: 53 ± 18 mmHg) in spite of the significantly increased LVAD flow after creation of an interatrial shunt in this experiment. Pulmonary circulation plays a key role in the metabolism of prostaglandin. In chronic animal models using a veno-arterial extracorporeal membrane oxygenator, we previously demonstrated that a reduction in pulmonary blood flow decreased systemic vascular resistance in association with an increase in plasma prostaglandin E2 concentration [21]. We speculate that organ functions can be maintained by relatively low MAP, while pulmonary blood flow is reduced by the interatrial shunt, because we did not observe liver or renal failure in those chronic animal experiments.

Interatrial shunt flow is determined by the size of the shunt, and the differences in pressure and compliance between the right and left atrium, thus a stepwise increase in diameter of the shunt is important to prevent severe hypoxia due to excessive shunting in balloon atrial septostomy [13]. In our experiment, shunt flow was well correlated with the improvement of LVAD flow, whereas it was not correlated with the size of the interatrial shunt. These findings may indicate that the size of the shunt is less important in our model, employing mechanical circulatory support to enhance the ejecting blood from the ventricle, when it is larger than 8 mm in diameter and might explain why even a small atrial septal defect could cause severe hypoxia after LVAD implantation in clinical settings [22].

Although incorporation of an oxygenator in the LVAD system can prevent systemic hypoxia even with a high right-to-left shunt flow, use of such a device may become a disadvantage with our approach. For patients with an extracorporeal LVAD, oxygenation can be attained by incorporating an oxygenator in the circuit as demonstrated in the present study. However, for those with an implanted LVAD, this approach requires some alterations. Camboni *et al.* demonstrated that both systemic circulation and arterial oxygenation were well maintained by a 10-mm interatrial shunt in combination with a veno-venous extracorporeal membrane oxygenator in an acute animal model of right ventricular failure due to pulmonary hypertension [23]. On the basis of their results, it is considered that an interatrial shunt is applicable for cases with an implantable LVAD by combined use of a veno-venous extracorporeal membrane oxygenator, which can be separately inserted from peripheral veins. Inflammatory response to a membrane oxygenator may be another concern. However, recent advances in technology, especially development of polymethylpentene for use as a gas exchange membrane, have improved its biocompatibility and reduced red blood cell and platelet transfusion requirements when compared with previously available oxygenator devices [24] and prolonged support is now possible [25]. We consider that use of an interatrial shunt combined with a new generation oxygenator may be a reasonable therapeutic option for right ventricular failure after LVAD implantation.



LIMITATIONS

In the present study, we created a right ventricular failure model with high pulmonary vascular resistance produced by pulmonary artery banding. However, right ventricular failure after LVAD implantation is not always associated with high pulmonary vascular resistance. Accordingly, it will be necessary to conduct further studies with different models to determine whether an interatrial shunt can effectively improve LVAD flow in patients with low pulmonary arterial pressure and high central venous pressure due to poor right ventricular function. In addition, recovery of right ventricular function was not evaluated in this study. As our approach requiring an oxygenator is feasible for short-term use, recovery of right ventricular functions is crucial. Therefore, prior to clinical application, it is necessary to establish a chronic animal model in which pulmonary vascular resistance can be chemically changed in order to investigate the impact of the present approach on right ventricular recovery.

CONCLUSION

In the present model of right ventricular failure after LVAD implantation, we found that use of an interatrial shunt combined with a membrane oxygenator significantly increased LVAD flow and improved haemodynamics without compromising systemic oxygenation. Since an interatrial shunt can be created and closed in a minimally invasive manner using a transcatheter procedure, we consider that the present approach represents a reasonable less invasive therapeutic strategy for patients with severe right ventricular failure after LVAD implantation.

Funding

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (c) (no. 23592051) from the Japan Society for the Promotion of Science.

Conflict of interest: None of the authors have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of the presented manuscript or other conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- [1] Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC *et al.* Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73:745–50.
- [2] Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J *et al.* Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002;106 (Suppl 1):198–202.
- [3] Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR *et al.* Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65:340–5.
- [4] Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL *et al.* PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2008;1:213–9.
- [5] Cleveland JC Jr, Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD *et al.* Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *J Heart Lung Trans* 2011;30:862–9.
- [6] Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R *et al.* Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1182–187.
- [7] Arrigoni SC, Kuijpers M, Mecozzi G, Mariani MA. PulseCath as a right ventricular assist device. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011;12:891–4.
- [8] Takayama H, Naka Y, Kodali SK, Vincent JA, Addonizio LJ, Jorde UP *et al.* A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:423–6.
- [9] Kennedy JL, Mery CM, Sumler M, Ailawadi G, Kern JA, Groves DS. Exchange of a tandem heart to a HeartMate II left ventricular assist device complicated by an intracardiac thrombus. *Echocardiography* 2012;29: E22–23.
- [10] Rashkind WJ, Miller WW. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. *Circulation* 1968;38:453–62.
- [11] Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983;51:1560–1.
- [12] Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M *et al.* Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
- [13] Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijałkowska A, Pruszczyk P, Opolski G *et al.* Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.
- [14] Kawaguchi AT, Kawashima Y, Ishibashi-Ueda H, Yanase M, Murakami T, Yagihara T *et al.* Right-to-left interatrial shunt in rats with progressive pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1072–80.
- [15] Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA, Poirier VL *et al.* Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1992;53:1080–90.
- [16] Fitzpatrick JR III, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED *et al.* Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:971–7.
- [17] Tsukui H, Teuteberg JJ, Murali S, McNamara DM, Buchanan JR, Winowich S *et al.* Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation* 2005;112(Suppl 1):165–72.
- [18] Schubert S, Peters B, Abdul-Khalik H, Nagdyman N, Lange PE, Ewert P. Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:333–7.
- [19] Nguyen DQ, Das GS, Grubbs BC, Bolman RM III, Park SJ. Transcatheter closure of patent foramen ovale for hypoxemia during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1021–3.
- [20] Fukui S, Matsumiya G, Toda K, Monta O, Fukushima N, Matsuda H *et al.* Recovery from hemorrhagic pulmonary damage by combined use of a left ventricular assist system and right ventricular assist system and extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:248–50.
- [21] Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Eya K, Nakatani T, Nishimura T *et al.* Hemodynamic and humoral conditions in stepwise reduction of pulmonary blood flow during venoarterial bypass in awake goats. *ASAIO J* 1997;43:M494–499.
- [22] Baker JE, Stratmann G, Hoopes C, Donatello R, Tseng E, Russell IA. Profound hypoxemia resulting from shunting across an inadvertent atrial septal tear after left ventricular assist device placement. *Anesth Analg* 2004;98:937–40.
- [23] Camboni D, Akay B, Sassalos P, Toomasian JM, Haft JW, Bartlett RH *et al.* Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation and an atrial septostomy for pulmonary and right ventricular failure. *Ann Thorac Surg* 2011;91:144–9.
- [24] Khoshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ *et al.* Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2005;51:281–7.
- [25] García JP, Kon ZN, Evans C, Wu Z, Iacono AT, McCormick B *et al.* Ambulatory veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: innovation and pitfalls. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:755–61.

学術論文

小児用補助人工心臓のための小型磁気浮上モータの第一試作

Prototype of Miniaturized Magnetically Levitated Motor for Paediatric VAD

大森 直樹^{*1} (学生員), 増澤 徹^{*1} (正員), 長 真啓^{*1} (学生員), 巽 英介^{*2}

Naoki OMORI (Stu. Mem.), Toru MASUZAWA (Mem.), Masahiro OSA (Stu. Mem.), Eisuke TATSUMI

A miniaturized magnetically levitated motor which can actively control 5-degrees of freedom (5-DOF) of impeller postures has been newly developed for a paediatric ventricular assist device (VAD). Developed motor consists of a top stator, a bottom stator and a levitated impeller that is set between the both stators. The diameter and the height of the motor are 28 mm and 41 mm, respectively. Magnetic field analysis with finite element method was performed in order to design the geometry of motor permanent magnets and a stator. Corners of the motor permanent magnets were cut to produce sinusoidal distribution of magnetic flux density and to reduce the cogging torque. The developed maglev motor produces sufficient suspension force and rotates the levitated impeller up to a rotating speed of 6000 rpm with sufficient posture control performance.

Keywords: 5-DOF, self-bearing motor, paediatric, ventricular assist device.

1 緒言

現在, 重症心不全患者の治療として心臓移植が行われており, 心臓移植までの橋渡しとして自己心臓に並列に装着してその心機能を補助する補助人工心臓が適用されている[1-3]。2010年7月の臓器移植法の改正により, 15歳以下の小児にも心臓移植が法的に可能になったが, 現状では小児に埋め込み可能な補助人工心臓は存在しない。そのため, (社)臓器移植ネットワークに登録している10歳未満の小児の待機患者10人に対し, 日本国内での小児の心臓移植件数は2012年の1件のみにとどまっている。日本国内の小児患者へのドナー不足と共に, 有効な循環補助手段が存在しないことは深刻な医療問題であり, 小児用の補助人工心臓の開発が望まれている[4-6]。一方, 体内埋め込み型の人工心臓は高い生体適合性と年オーダーの機械的寿命が必要であり, 機械的摺動部を撤廃できる磁気浮上モータを用いた補助人工心臓が開発されている[7-10]。しかし, 補助人工心臓を小児に適用するには更なるデバイスの小型化が必要であるが, 小型化による磁気浮上モータの磁気吸引力と回転トルクの低下が問題となる。更に磁気浮上系の低剛性化に伴い多自由度の能動制御による系の安定化が必要となる。一般に磁気浮上モータ

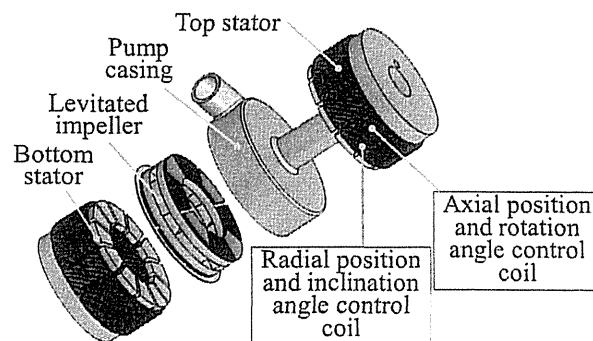


Fig. 1 Structure of 5-DOF control paediatric VAD.

タで多自由度の制御を行う場合は, 制御自由度ごとに磁気軸受が必要となり, 制御自由度の数だけ大型化する。小型化と磁気浮上安定化のトレードオフ問題を解決するために, 我々は2つの磁気浮上モータステータでインペラの5自由度および回転を能動的に制御可能な新しいアキシャル型セルフベアリングモータを提案する。今回, プロトタイプのアキシャル型磁気浮上モータを設計, 製作し, 評価を行ったので報告する。

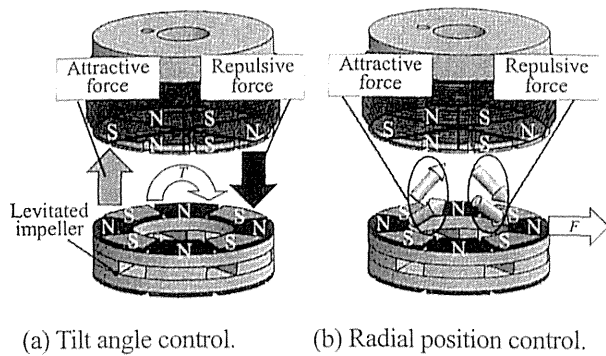
2 方法

2.1 小児用補助人工心臓の概要

提案する小児用補助人工心臓をFig. 1に示す。小型遠心ポンプにアキシャル型セルフベアリングモータを組み込むことで小児用人工心臓を構成する。小児用補助人工心臓は上部ステータ, 下部ステータ, 浮上インペ

連絡先: 増澤 徹, 〒316-8511 茨城県日立市中成沢町4-12-1, 茨城大学工学部機械工学科,
e-mail: masuzawa@mx.ibaraki.ac.jp

^{*1} 茨城大学 ^{*2} 国立循環器病研究センター



(a) Tilt angle control. (b) Radial position control.

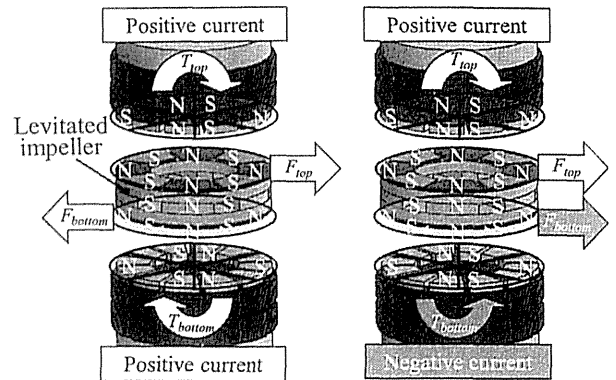
Fig. 2 Principle of tilt angle and radial position control.

ラ、ポンプケーシングから成る。磁気浮上モータは磁気軸受とモータを一体化した同一形状の磁気ステータを上下に配置するアキシアル型セルフベアリングモータである。12本の突極に軸方向位置・回転制御用コイルと径方向位置・傾き制御用コイルの2種類を配置することでロータの5自由度および回転を能動的に制御する。ロータは上下両表面に8極の永久磁石を配置する。浮上インペラは羽根を表面に永久磁石を設置したロータヨークで上下から挟みこみ、クローズドインペラとした。インペラとポンプケーシング内壁の軸方向のクリアランスを狭血液流路における血球破壊を回避するために0.3 mmとし、ポンプケーシングと血液流路を構成するために、磁気浮上モータのエアギャップを1.5 mmと広くとっている。小児用人工心臓の目標駆動回転数域は500 rpmから4000 rpmであり、本回転数領域においてポンプクリアランスの10%以下の振動振幅で浮上インペラを磁気支持可能であることを目標とした。

2.2 磁気浮上制御原理

2.2.1 軸方向位置・回転角度制御原理

本磁気浮上モータはアキシアルギャップ表面磁石同期モータを基本にしている。モータステータに集中巻きした軸方向位置・回転角度制御用コイルで3相8極の回転磁界を発生させる。ベクトル制御を用いて軸方向吸引力および回転トルクを独立に調節し、軸方向位置と回転速度を制御する。U相、V相、W相からなる3相交流は、ステータに固定された座標系の α 相、 β 相の2相交流に等価変換される。 $\alpha\beta$ 座標をロータと同期して回転する dq 座標に変換することで、3相交流は dq 座標系で静止したベクトルとして表される。 d 軸電流と q 軸電流から3相交流の波高値と位相を決定す



(a) Tilt angle control. (b) Radial position control.

Fig. 3 Principle of tilt restoring torque and radial force control.

る。ダブルステータ構造の場合、ロータに働く軸方向吸引力 F_z は上下で発生する軸方向吸引力の差になり、回転トルク T_z は上下で発生する回転トルクの和となり、以下の式で表される。

$$F_z = \frac{\sqrt{6}(r_2^2 - r_1^2)\pi}{2\mu_0} B_p \frac{\mu_0 N I_d}{z} \quad (1)$$

$$T_z = -\sqrt{\frac{3}{2}} \frac{(r_2^2 - r_1^2)\pi M z}{2\mu_0} B_p \frac{\mu_0 N I_q}{z} \quad (2)$$

ここで、 r_1 および r_2 はモータ内径およびモータ外径、 z はエアギャップ長、 M は永久磁石の極対数、 B_p は永久磁石が発生する磁束密度の波高値、 N はコイル巻き数、 I_d 、 I_q は励磁電流の d 軸成分、 q 軸成分を示す。本式から、軸方向吸引力および回転トルクは回転角度に依存せずに発生することが分かる。

2.2.2 径方向位置・傾き角度制御原理

径方向位置・傾き角度制御ではステータ極数をロータ極数 P に対して $P \pm 2$ 極に励磁する $P \pm 2$ 極理論を用いて制御を行う。Fig. 2(a)に傾き復元トルクの発生原理について示す。ロータ磁界を8極、制御磁界を6極とした。図中、ロータ左端では、ロータ磁界のN極と制御磁界のS極が吸引力を発生する磁極配置となるように向かい合う。一方、図中、ロータの右端では、ロータ磁界のN極と制御磁界のN極が反発力を発生するように向かい合う。これらの磁気力により紙面時計回りに復元トルクが発生する。以下にシングルステータの場合の径方向X軸回りの傾き復元トルク T_x の理論式を示す。

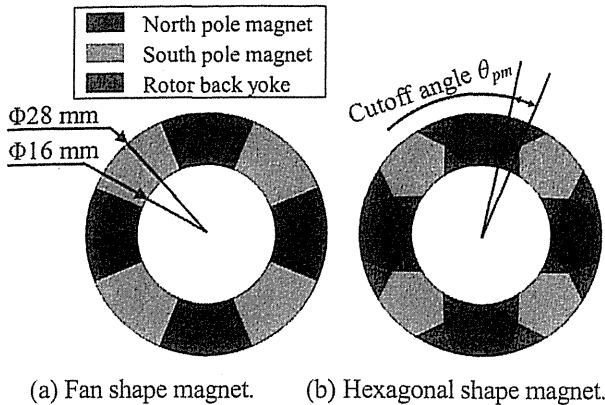


Fig. 4 Schematic of permanent magnet.

$$T_x = \frac{r_2^3 - r_1^3}{6z} \pi B_p B_e \quad (3)$$

ここで B_e はステータコイルが発生する磁束密度の波高値を示す。本式から、傾き復元トルクはロータの回転角度に依存せずに発生することが分かる。今回、アシナルギャップモータで $P \pm 2$ 極理論を適用すると、復元トルクが発生すると同時に径方向力が発生することを新たに発見して径方向位置制御に利用した[11]。 $P \pm 2$ 極理論に基づきステータ電磁石が発生させる制御磁界とそれにより発生する径方向磁気力について Fig. 2(b)に示す。ロータの左半分では、ロータ磁界の N 極と制御磁界の S 極が吸引力を発生する磁極配置となるように向かい合う。一方、ロータの右半分では、ロータ磁界の S 極と制御磁界の S 極が反発力を発生するような磁極配置となるように向かい合う。ロータ磁界と制御磁界の磁極配置によりロータに働く吸引力と反発力はそれぞれ紙面右向きと左向きの半径方向成分を含むため、ロータには半径方向に磁気力が発生する。ダブルステータ型とすることで、傾き復元トルクおよび径方向力を独立に制御する。ロータの Y 軸回りの傾きと X 軸方向の径方向位置を制御する場合の制御原理についての概略図を Fig. 3 に示す。 Fig. 3(a) では上部ステータと下部ステータに正方向の電流を励磁する。傾き復元トルクはロータ上面と下面においてそれぞれ時計回りに発生し、径方向磁気力はロータ上下において互いに打ち消し合う方向に発生する。このため、傾き復元トルクを発生することができる。 Fig. 3(b) では上部ステータに正方向の電流を励磁し、下部ステータに負方向の電流を励磁する。ロータの上面では時計回りの傾き復元トルクが発生し、下面では反時計回りの傾き復元トルクが発生するため傾き復元トルクは互いに打ち消し合う。

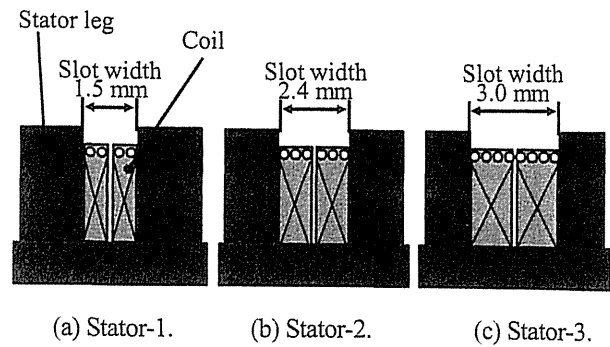


Fig. 5 Schematic of stator pole and electromagnetic coil.

Table 1 Stator pole surface area and coil turn number.

	Stator-1	Stator-2	Stator-3
Stator pole surface area [mm ²]	25.6	20.1	16.5
Coil turn number [turn]	31	45	58

2.3 磁場解析による小型磁気浮上モータの設計

2.3.1 永久磁石形状の検討

式(2)に示したトルク理論計算式はエアギャップ中に発生する磁束密度が正弦波状に分布すると仮定している。そのため、回転トルクは回転角度に依存せずに発生する。しかし、Fig. 4(a)に示す永久磁石面積が大きい扇形永久磁石を用いると、エアギャップ中の磁束密度は矩形波状に分布し、その高調波成分によりコギングトルクが発生する。高調波成分は一般的な軸付きモータでは騒音や振動の原因になるが、磁気浮上モータでも磁気浮上力、回転トルクを変動させ、磁気浮上性能、回転制御性能に影響を与える。そこで、空間磁束分布を正弦波に近づけ、磁束高調波成分を減らす永久磁石形状の検討を行った。その形状を Fig. 4(b)に示す。有限要素法による 3 次元磁場解析を用いて永久磁石の角を切除する角度を検討した。ここで、Fig. 3(b)に示すように、永久磁石の角を切除した部分の角度を切除角度 θ_{pm} と定義する。切除角度 θ_{pm} を 5 deg, 10 deg, 15 deg とした時のエアギャップ中の磁束密度分布、軸方向吸引力、コギングトルクを推定した。非励磁状態でロータを 1.25 deg 毎に回転させる。

2.3.2 ステータ突極形状の検討

本磁気浮上人工心臓では、浮上インペラはポンプ内で軸方向に ± 0.3 mm の可動域を持ち、全可動域において磁気浮上可能な力係数（励磁電流 0 A と 1 A での軸

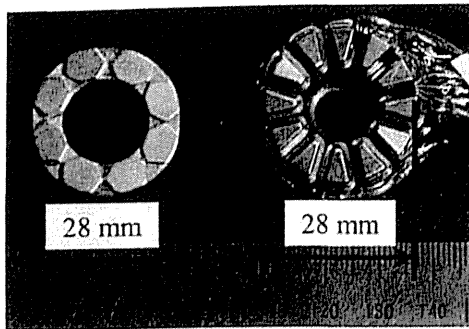


Fig. 6 Developed rotor and stator.

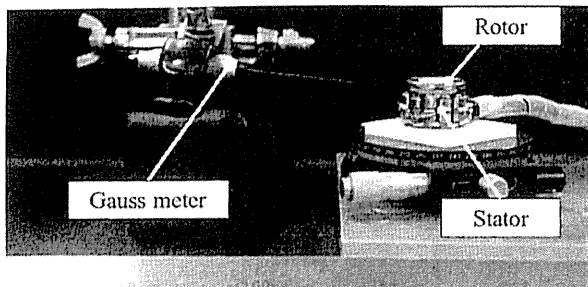


Fig. 7 Magnetic flux density measurement system.

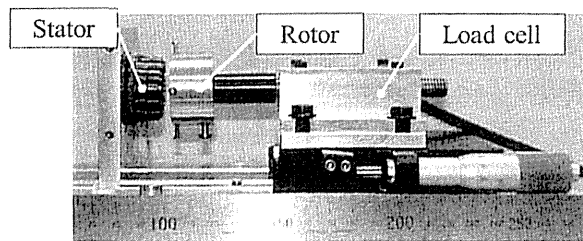


Fig. 8 Axial attractive force measurement system.

方向吸引力の差)が必要である。特にインペラがタッチダウンしている時に永久磁石による磁気吸引力が最大になり、電磁石はその吸引力に打ち勝ってインペラを浮上させなければならない。式(1)で示すように軸方向吸引力および力係数はコイル巻き数に依存する。モータを小型化しつつ力係数を増加させるためには、各突極間のスロット幅を広げてコイル巻き数を増やすことが有効であるが、各突極間のスロット幅を広げるとはステータ断面積の減少を招き、軸方向吸引力の減少、磁気飽和を招くため、本問題はトレードオフ問題となる。よって、有限要素法による3次元磁場解析を用いてコイル巻き数およびステータ突極断面積を検討した。Fig. 5にスロット幅の異なる3種類の突極幾何形状を示す。Table 1に突極断面積とコイル巻き数を示す。線径0.3 mmのコイル線を使用し、Stator-1で径方向2層のコイル、Stator-2で3層のコイル、Stator-3で4層のコイルを配置できる形状とした。ロータの可動範囲

(エアギャップが1.5 mm(浮上中心)から±0.3 mm(クリアランス幅))の軸方向吸引力と力係数を推定した。推定した力係数をもとに次式にてインペラがタッチダウンから浮上するために必要な励磁電流を求めた。

$$I_{Lev} = \frac{F_{PM_Top} - F_{PM_Bottom}}{F_{E_Top} + F_{E_Bottom}} \quad (4)$$

ここで、 I_{Lev} はタッチダウンから浮上に必要な電流、 F_{PM_Top} は上部ステータの永久磁石による軸方向吸引力、 F_{PM_Bottom} は下部ステータの永久磁石による軸方向吸引力、 F_{E_Top} は上部ステータによる力係数、 F_{E_Bottom} は下部ステータによる力係数である。

2.4 小型磁気浮上モータの製作と評価

2.4.1 小型アキシアル型セルフベアリングモータ

3次元磁場解析結果をもとに、小型アキシアル型セルフベアリングモータ試作機を製作した。Fig. 6に製作した浮上インペラヨークおよびステータを示す。ヨークおよびステータの外形は28 mm、ステータ高さは15.5 mmである。浮上インペラヨーク表面には永久磁石切除角度10 deg、永久磁石厚さ1.0 mmのネオジウム磁石(N48H)を貼り付けた。ステータは2.3.1で述べたStator-3を採用した。ステータ材料は製作の容易性から磁性軟鉄SUY-1を使用し、コイル巻き数は58巻とした。

2.4.2 磁束密度分布、軸方向吸引力測定

Fig. 7に磁束密度分布測定装置を示す。ロータとステータを向かい合わせて配置し、エアギャップは1.5 mmとする。回転ステージでロータとステータを2.5 deg毎に回転させ、ガウスメータでエアギャップ中の永久磁石による磁束密度分布を測定した。Fig. 8に軸方向吸引力測定装置を示す。励磁電流を-2 Aから2 Aまで、エアギャップを1 mmから2 mmまで変化させて軸方向吸引力をロードセルで測定した。

2.4.3 磁気浮上実験

Fig. 9に磁気浮上実験機を示す。本磁気浮上実験機はステータ、ロータおよび渦電流変位センサを保持するためのセンサホルダで構成される。幅は47 mm、高さは48 mmである。浮上ロータの可動域は軸方向位置に±0.3 mm、径方向位置に±0.5 mm、傾き角度に±1 degとした。Fig. 10に磁気浮上制御系の説明図を示す。本磁気浮上モータは軸方向位置に配置された3個の渦電

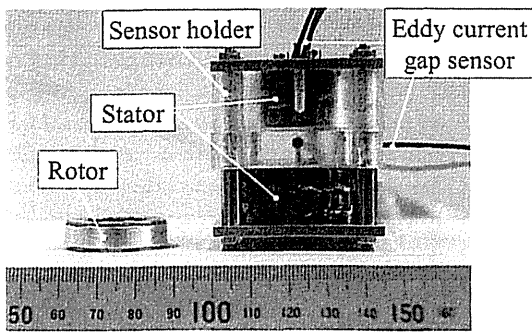


Fig. 9 Developed magnetically levitated motor.

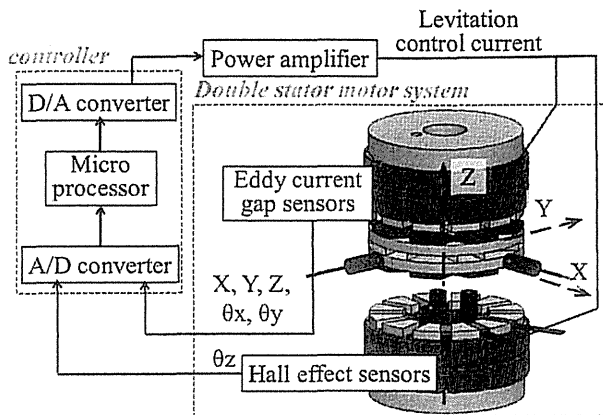


Fig. 10 Diagram of 5-DOF control and rotation.

流変位センサ（株式会社電子応用：PU-03A）によりロータの軸方向位置および傾き角度を、ロータ側面に配置した2個の渦電流変位センサによりロータの径方向位置を検出する。また、ステータスロットに配置した3個のホールセンサによりロータの回転角度を検出する。これらの検出結果からデジタルPIDコントローラで指令制御電流を計算し、パワーアンプを介してステータコイルに制御電流を流すことでロータの5自由度および回転を能動的に制御する。

3 結果・考察

3.1 磁場解析による小型磁気浮上モータの設計

3.1.1 永久磁石形状の検討

Fig. 11にエアギャップ中の磁束密度分布（解析結果）を示す。比較対象として波高値が0.4 Tの正弦波（破線）も載せた。扇形の永久磁石の角を切除することで磁束密度の高調波が減少することを確認した。切除角度5 degでは磁束密度の高調波成分が大きい、切除角度を10 deg, 15 degとすることで、破線で示した正弦波に近い波形を示した。ロータ回転により生じるコギングトルクおよび軸方向吸引力の脈動（解析結果）

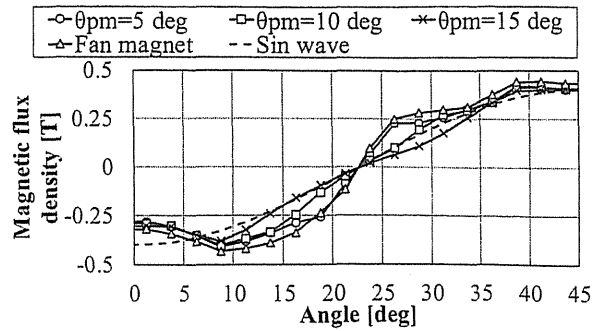
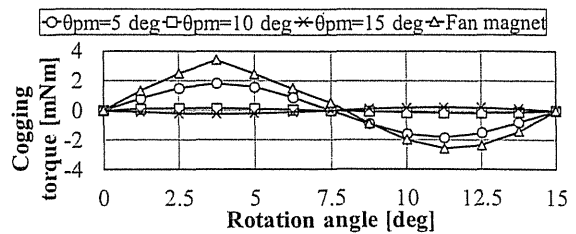
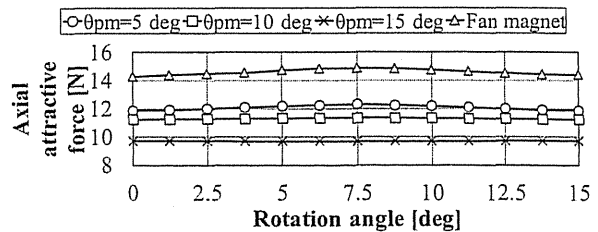


Fig. 11 Analysis result of magnetic flux density.



(a) Cogging torque.



(b) Axial attractive force.

Fig. 12 Cogging torque and axial attractive force with difference rotation angle.

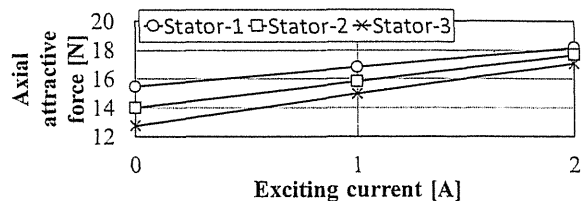


Fig. 13 Analysis result of relationship between axial attractive force and exciting current.

をFig. 12(a)とFig. 12(b)に示す。コギングトルクの波高値は切除角度が10 degのときに最小となり0.15 mNmとなった。軸方向吸引力変動は切除角度が大きくなるにつれて減少した。一方、切除角度が大きくなることで永久磁石総面積が減少するため、軸方向吸引力の大きさは小さくなった。以上の結果から、コギングトルクおよび軸方向吸引力変動を小さくでき、かつ高い軸方向吸引力を得ることができる切除角度10 degの永久磁石形状を本磁気浮上モータに採用した。

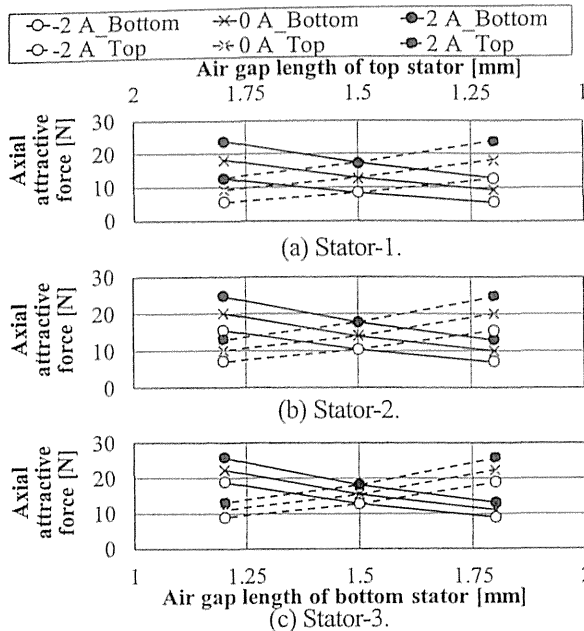


Fig. 14 Relationship axial attractive force and air gap length with difference stator pole model.

3.1.2 ステータ突極形状の検討

Fig. 13に励磁電流による軸方向吸引力の変化（解析結果）を示す。力係数は Stator-1 で 1.3 N/A, Stator-2 で 1.8 N/A, Stator-3 で 2.2 N/A となった。励磁電流を増加させても電流・吸引力の線形関係が保たれていることより磁気飽和していないことが分かる。Fig. 14に軸方向吸引力とエアギャップおよび励磁電流の関係を示す。右上がりの破線で示すグラフはモータを組み立てた場合の上部ステータの軸方向吸引力、左上がりの実線で示すグラフは下部ステータの軸方向吸引力を示している。上下のステータの軸方向吸引力曲線が交わる部分が軸方向吸引力が釣り合っている点を示している。浮上中心から力が釣り合う点までの距離が可動域を示しており、最大励磁電流を 2 A とするとロータの可動域は Stator-1 で ± 0.14 mm, Stator-2 で ± 0.22 mm, Stator-3 で ± 0.30 mm である。式(4)からインペラがタッチダウンから浮上するために必要な電流は Stator-1 で 4.0 A, Stator-2 で 2.6 A, Stator-3 で 2.0 A と算出された。Stator-1 は突極面積が大きくコイル巻き数が少ないため、永久磁石の吸引力が大きく力係数が小さい。Stator-3 では突極面積が小さくコイル巻き数が多いため、永久磁石の吸引力が小さい力係数が大きい。そのため、Stator-3 は Stator-1 と Stator-2 に比べ小さい励磁電流でタッチダウンから浮上することができる。コイル抵抗によるジュール熱、ドライバ回路性能を考慮して本磁気浮上モータの瞬間最大電流は 3.0 A を想定し

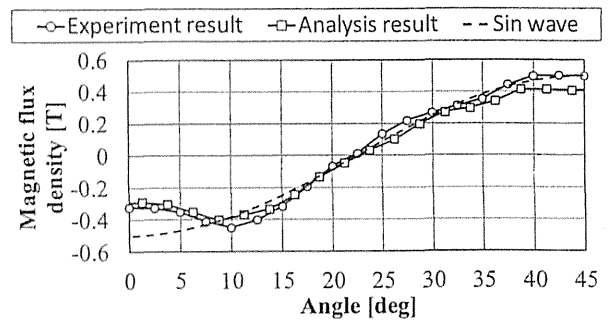


Fig. 15 Magnetic flux density distribution.

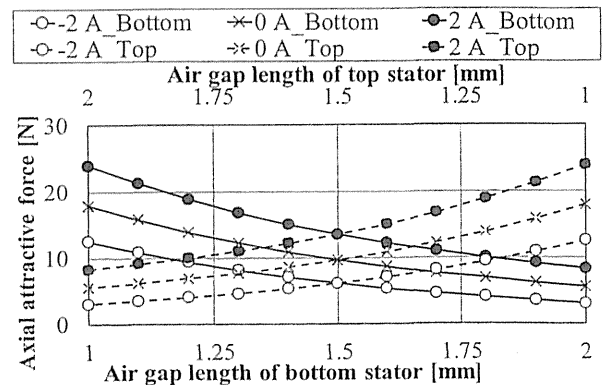


Fig. 16 Relationship between axial attractive force and air gap length.

ているため、ステータ突極形状は Stator-3 を採用した。

3.2 小型磁気浮上モータの評価

3.2.1 磁束密度測定・軸方向吸引力測定

Fig. 15に磁束密度分布の測定結果を示す。比較として 3.1.2 で示した切除角度 10 deg の解析結果と波高値 0.6 T の正弦波（破線）を示す。測定結果は波高値が 0.6 T で解析結果に比べ 0.1 T 大きい結果となった。ステータスロットがある角度 0 deg 付近で磁束密度が若干減少したが、全体的に正弦波に近い磁束密度分布を実現できた。Fig. 16に実測した軸方向吸引力とエアギャップおよび励磁電流の関係を示す。浮上中心であるエアギャップ 1.5 mm では永久磁石の軸方向吸引力が 9.6 N, 力係数が 1.9 N/A であった。上下のステータに 2 A の励磁電流を流すことで最大 ± 0.3 mm ロータが変位できることが分かる。タッチダウンから浮上するために十分な軸方向吸引力を発生可能である。Fig. 14(c)に示した解析結果と比較すると、永久磁石の磁気吸引力および力係数の実測結果が約 20 % 減少した。磁束密度分布および磁気吸引力の解析結果と実験結果に差が生じており、これはデバイスが小型であるため制作誤

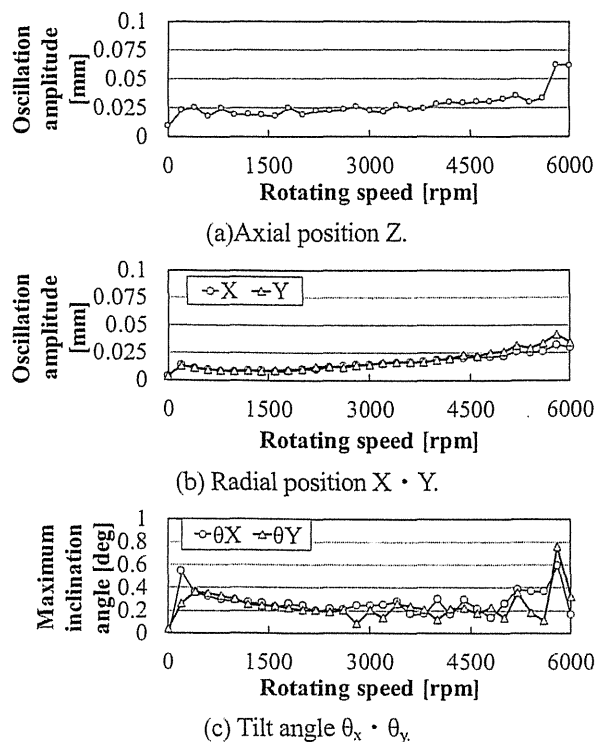


Fig. 17 Oscillation amplitude of 5-DOF of levitated rotor.

差と測定誤差が大きく影響したと考える。しかし、今後、磁気浮上モータの改良を行うために歪の傾向を見ることができ、有意義なデータであると考えられる。

3.2.2 浮上回転試験

Fig. 17に各回転数における軸方向位置、傾き角度、径方向位置の最大振動振幅を示す。製作した磁気浮上モータで空気中で回転数 6000 rpm までの磁気浮上回転に成功した。回転数 4000 rpm において最大振動振幅は軸方向位置 0.028 mm、傾き角度 0.29 deg、径方向位置 0.018 mm であり、各自由度において十分に小さい振動振幅で制御できた。

今後、製作した磁気浮上モータを小型遠心ポンプに組み込み、送液時のインペラの浮上安定性について評価を行う。

3.3 開発中の磁気浮上人工心臓の位置づけ

現在、臨床応用開始されている成人用補助人工心臓の体積が 50 cc から 180 cc であるのに対し、小児用人工心臓は体積 10 cc 程度まで小型化が求められる。本研究で開発した小児用人工心臓用 5 軸制御磁気浮上モータ試作機は、体積 25 cc と目標サイズと比べて若干大きいですが、試作機として十分小型な磁気浮上モータを製作することができたと考える。今後、更なる小型化

を行う。また、成人用補助人工心臓の駆動電力 10 W から 15 W 程度に対して、小児用人工心臓の目標駆動電力が 2 W 程度であることからバッテリーサイズについてもポンプ本体と同程度まで小型化が可能であると考える。

4 結言

小児用補助人工心臓のための小型アキシアル型セルフベアリングモータを提案した。3 次元磁場解析を用いてコギングトルクの小さい永久磁石形状を設計した。製作した磁気浮上モータは小児用人工心臓に用いるために十分なロータの回転数と安定性を有することを確認した。

(2014 年 3 月 14 日受付, 2014 年 10 月 5 日再受付,
2014 年 11 月 21 日再々受付)

参考文献

- [1] 増澤 徹, 医療アクチュエーションの最前線, ヘルスケアとバイオ医療のための先端デバイス, pp. 316-325, 2009.
- [2] 増澤 徹, 医用アクチュエーション技術に関する共同研究委員会編 医用アクチュエーション技術の現状, 電気学会産業応用部門リニアドライブ委員会, pp. 35-38, 2008.
- [3] 小野稔, 補助人工心臓の現状と展望, 小児内科, vol.42, No. 5, pp. 784-788, 2010.
- [4] Setsuo Takatani, Hideo Hoshi, Kennichi Tajima, Katsuhiko Ohuchi, Makoto Nakamura, Tadahiko Shinshi, Masaharu Yoshikawa, Feasibility of a Miniature Centrifugal Rotary Blood Pump for Low-Flow Circulation in Children and Infants, ASAIO Journal, Vol. 51, No. 5, pp. 557-562, 2005.
- [5] David J. Farrar, Kevin Bourque, Charles P. Dague, Christopher J. Cotter, Victor L. Poirier, Design Features, Developmental Status, and Experimental Results With the Heartmate III Centrifugal Left Ventricular Assist System with a Magnetically Levitated Rotor, ASAIO Journal, Vol. 53, No. 3, pp. 310-315, 2007.
- [6] 小西 義昭, 人工心臓 人工すい臓, 日本機械学会誌, Vol. 107, No. 1033, pp. 6-9, 2004.
- [7] 増澤 徹, 体内埋め込み型人工心臓の設計, 設計工学, Vol. 36, No. 7, pp. 7-14, 2001.
- [8] 丸山 修, 人工心臓(基礎), 人工臓器, 41 巻, 3 号, pp. 172-175, 2012.
- [9] Daniel L. Timms, Nobuyuki Kurita, Nicholas Greatrex, Toru Masuzawa, BiVACOR A Magnetically Levitated Biventricular Artificial Heart, Proc. of MAGDA conference in Pacific Asia, pp.482-487, 2011.
- [10] Hideo Hoshi, Tadahiko Shinshi, Setsuo Takatani, Third-generation Blood Pumps With Mechanical Noncontact Magnetic Bearings, Artificial Organs, Vol. 30, No. 5, pp. 324-338, 2006.
- [11] Masahiro Osa, Toru Masuzawa, Naoki Omori, Eisuke Tatsumi, Radial Position Active control of Double Stator Axial Gap Self-bearing Motor for Paediatric VAD, Proceedings of ISMB14, pp. 187-192, 2014.

ECMO デバイスの現状と将来

国立循環器病研究センター 研究所 人工臓器部

たつみ えいすけ
巽 英介

point

- 現行の ECMO システムには人工心肺装置と同じパーツ（薬事承認上の使用限度は 6 時間）が使用されているが、ECMO では数日～数週間に及ぶ長期補助も多く、高い耐久性や抗血栓性、簡便性・携帯性などが求められている。
- 人工肺の耐久性については PMP 膜の応用による血漿漏出の防止などによって、また、遠心ポンプの耐久性については非接触回転型インペラをもつ新規ポンプの開発・応用によって、長期耐久性能が大きく向上しつつある。
- 抗血栓性向上のためにヘパリンコーティングと血液適合性ポリマーコーティングが行われているが、抗血栓性のレベルはコーティングによってさまざまで、良好なものでは動物試験で 3 ヶ月のヘパリンフリー ECMO に成功している。
- 簡便性・携帯性に関しては、AV ECMO システムや小型パッケージ化されたモバイル ECMO システムの製品化・臨床応用が進められており、ポンプ一体型人工肺の開発も行われている。
- 次世代型 ECMO システムの開発は、臨床成績の向上に加えて新たな治療手法の創出や ECMO の適応拡大につながる可能性があり、研究開発・臨床応用の進展が多くの患者の福音となることが期待される。

はじめに

近年、ECMO〔本稿では PCPS（percutaneous cardiopulmonary support）も含める〕の臨床応用が進められ、今後も引き続き症例数の増加が予想される。一方、現行の ECMO システムには基本的に開心術用人工心肺装置と同じパーツが使用されており、薬事上は 6 時間以内の使用として承認されていて、それ以上の期間の使用はすべてオフラベルユースである。通常の開心術では人工心肺装置はヘパリン投与下で数時間程度使用できれば良いが、ECMO では数日～数週間に及ぶ長期間の補助を行うことが少なくなく、人工心肺装置よりも高い性能が求められる。

ECMO デバイスの現状については本書総論ですでに概説されているの

で、本稿では現行 ECMO デバイスの問題点と対策について著者らの経験を含めて述べ、次世代型 ECMO システムの開発について展望する。

ECMO 用人工肺の耐久性の向上

人工肺の ECMO や PCPS などの補助循環への応用に伴い、一層の小型化や長期耐久性、高い抗血栓性などが求められており、ガス交換膜の開発・改良や回路への抗血栓性付与などに重点をおいた研究開発が行われている。通常のポリプロピレン製多孔質膜では、長期使用時に血漿漏出を生じるため数日程度の使用が限界であり、また、血液-ガス界面を介して微小気泡の混入や生体の炎症反応・血液凝固反応の亢進が起こりうる。そのため種々の複合膜が検討されており、シリコンで表面コーティングを施した多孔質膜が既に実用化されている。また、シリコンを単一素材とする中空糸膜も開発されている。

血漿漏出を防止して長期耐久性を得るうえで、現在最も広く用いられているのが、ポリメチルペンテン (PMP) 製の非対称膜である。世界的には Membrana GmbH 社製の PMP 膜がよく知られているが、1991 年に世界で初めて PMP 膜を人工肺に応用したのは、クラレ社/大日本インキ社/国立循環器病研究センターのグループによるもので¹⁾、「Menox」人工肺として製品化された²⁾。その後も、中空糸径を細径化した PMP 膜を用

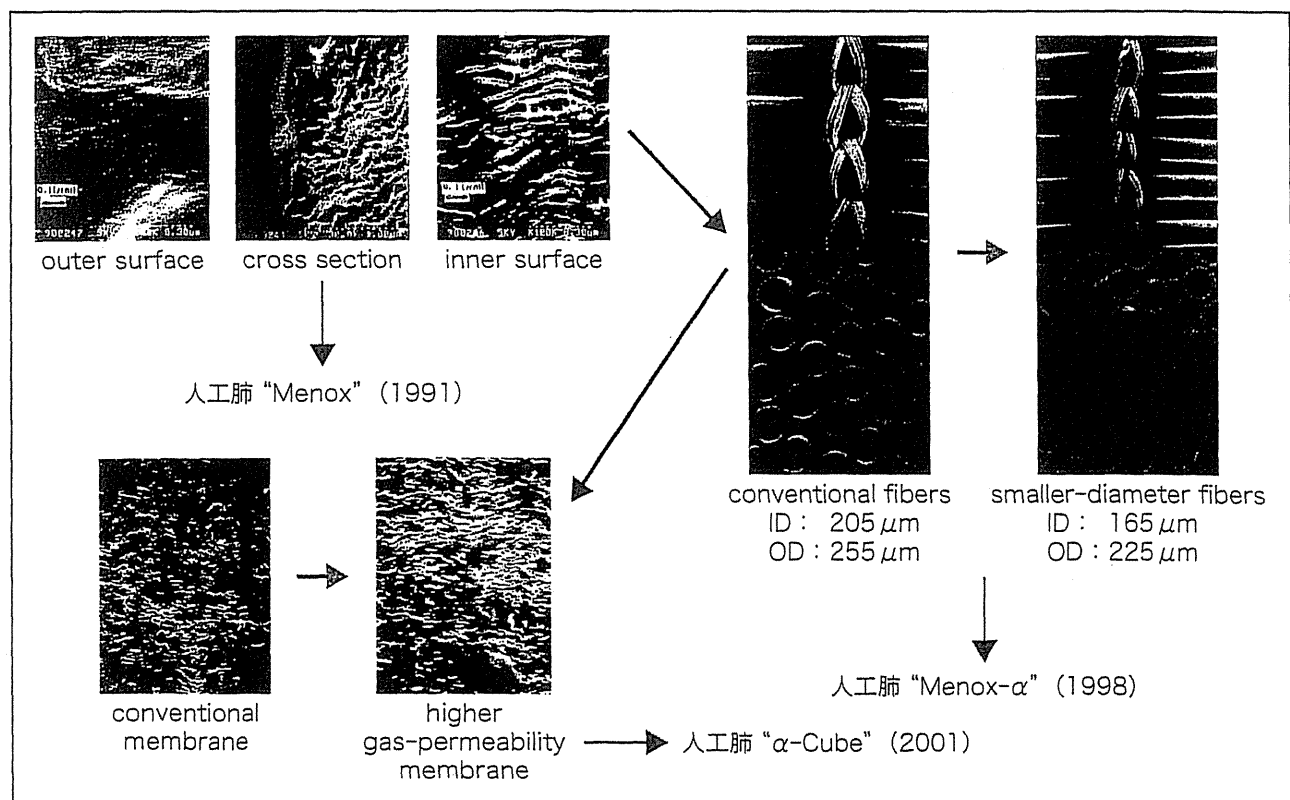


図1 ポリメチルペンテン製ガス交換膜を用いた人工肺の開発と改良

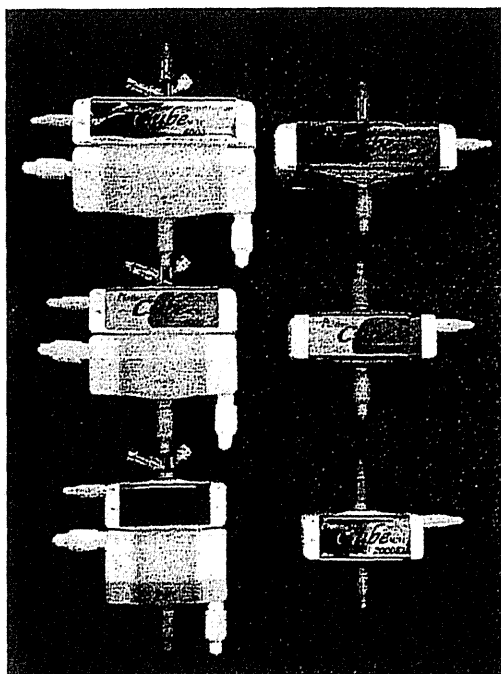
いた人工肺³⁾が1998年「Menox- α 」として、さらに微小孔径を最適化してガス透過性を向上させた人工肺が2001年に「 α -Cube」として順次製品化された(図1)。PMP膜では、多孔質膜の血液接触面に極薄の緻密層を形成して血液相とガス相を遮断することで血漿漏出を防止しているが(実際には数十オングストロームの開口部をもつ)、このような微小構造は耐久性のみならず血液適合性の面からも大きな利点である。

ECMO システムの抗血栓性の向上

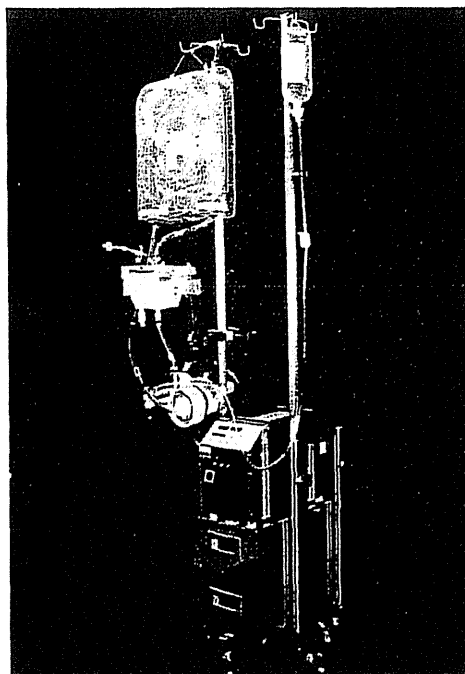
複雑な流路構造をもつ人工肺を含めた人工心肺回路は抗血栓性に乏しく、使用に際してヘパリンの全身投与を必要とし、長期間のECMOでは出血性合併症のリスクが増大する。抗血栓性を付与するために、血液接触面に化学的にヘパリンを導入する方法と、血液適合性に優れた高分子ポリマーでコーティングする方法が用いられている。ヘパリンの表面固定ではテルモ社の「Hepaface」やメドトロニック社の「Carmeda® BioActive Surface」などが実用化されているが、ヘパリンの減量は可能であってもいまだ投与は必須であり、いっそう優れた抗血栓性処理技術が望まれている。

国立循環器病研究センターでは、東洋紡社との共同研究で、強力な抗血栓性を長期間維持するヘパリンコーティング「T-NCVC コーティング」を開発した⁴⁾。T-NCVC コーティングは基本的にはイオン結合法によるヘパリン固定技術であるが、分子設計の最適化により1ヵ月後でも50%以上のヘパリン活性が維持される。また、ヘパリン固定量が従来の共有結合型固定法の50倍以上に上り、長期間にわたって強力な抗血栓性の維持が可能である。T-NCVC コーティングを施したPMP膜製人工肺は、2001年にエドワーズ社から「PlatinumCube-NCVC」として製品化され、現在はニプロ社から「BIOCUBE」として販売されている(図2-A)。BIOCUBEを用いて全血液接触面にT-NCVC コーティングを施したECMOシステムは、慢性動物実験でヘパリン投与を行うことなく最長3ヵ月以上の連続使用を達成し、臨床例においても出血を合併する重症患者などに用いられて優れた成績を収めている⁵⁾。本システムに急速充填回路を付加したECMOシステムは、平和物産社から「Endumo®」システムとして製品化されている(図2-B)。

一方、ヘパリンは生物由来物質であり、供給安定性や品質管理、コスト面で問題がある。これに対して、血液適合性高分子ポリマーを用いた各種コーティングの開発・臨床応用が盛んに進められており、テルモ社の「X Coating®」、マッケ社の「SOFTLINE COATING」、ソーリン社の「Physio Coating」、メドトロニック社の「Balance® Biosurface」などが実用化されている。ヘパリンコーティングを凌駕する抗血栓性はいまだに得られていないが、今後の発展が期待される技術である。



A



B

図2 PlatinumCube-NCVC (BIOCUBE) 人工肺 (A) と Endumo® システム (B)

ディスポーザブル遠心ポンプの長期使用時の問題点と対策

ECMO には人工心肺用のディスポーザブル遠心ポンプが用いられるが、長期使用に際しては耐久性や耐溶血性、抗血栓性などが問題となる。人工心肺としては、使用においては製品間にあまり大きな性能差はないが、ECMO として数日以上にわたって使用する場合には明らかな差が認められる。

構造的には、磁気カップリングで外部モータユニットと結合したインペラが毎分数千回転で回転して血液を吐出するが、インペラを支える軸にシール機構を有するか、軸をピボットベアリングによって1点あるいは2点で支えて回転する。これらの部分が持続的に接触しながら回転するため長期使用時にインペラ底面やベアリング部に血栓を生じ、インペラの軸ぶれ回転と高度の溶血、さらに血栓の血流中への持続的飛散が起こる。この現象はいったん生じると不可逆的で、気付いた時には臨床的にすでに相当な悪影響を及ぼしてしまっている可能性が高い。長期動物試験において、現在わが国で最も普及している PCPS システムに用いられている遠心ポンプでは、3 日目前後からインペラ底部軸周辺での血栓形成と持続的散布、血栓形成に伴うインペラの軸ぶれ現象と急激に進む溶血が観察された (図3)。従来から「PCPS による治療は3~4 日が限度」といわれてきたが、急性左心不全に対する VA バイパスのモダリティの限界に加えて、この遠心ポンプの性能的限界が大きく影響している可能性がある。一方、マッケ社の「ROTAFLOW」は長期使用時の性能が高く、コンスタントに1 ヶ月

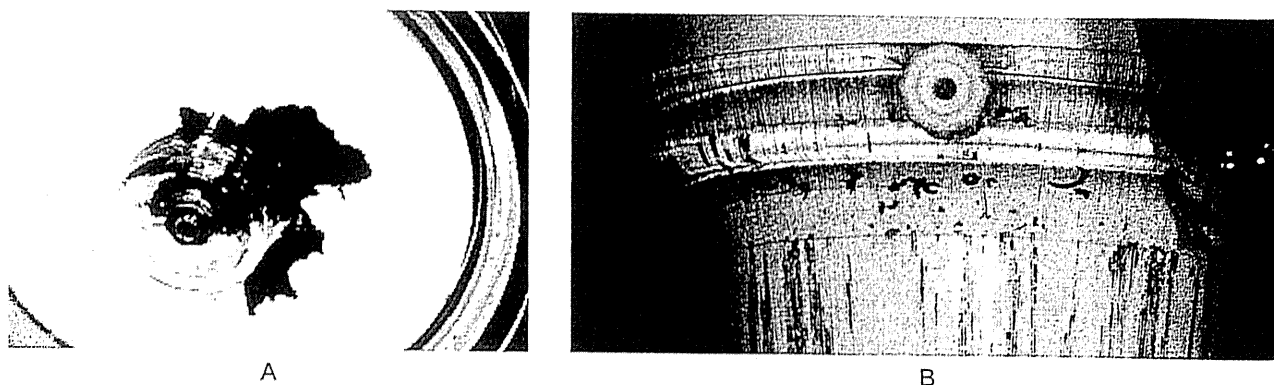


図3 遠心ポンプインペラでの血栓形成 (A) と人工肺で捕捉された散布血栓 (B)
(VA ECMO 動物実験, ACT: 180~250, 72 時間後)

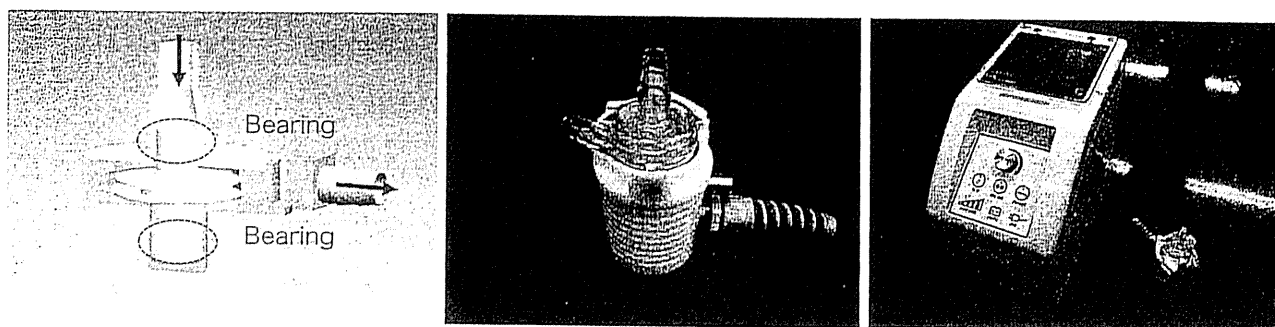


図4 動圧浮上方式の非接触回転型ディスポーザブル遠心ポンプ BioFloat-NCVC

以上の連続使用が可能であった。また、メドトロニック社の京セラ「Gyro Pump」は3週間程度まで安定した性能を示したが、それ以降は血栓の形成と散布が観察された。このように、接触回転型のディスポーザブル遠心ポンプは長期使用時の性能に顕著な差があり、その選択は臨床成績にも大きく影響するものと推察される。

より長期間の安定した使用が可能となるディスポーザブル遠心ポンプとして、非接触回転型の遠心ポンプの開発・臨床応用が進められている。代表的なものがソラテック社の「CentriMag®」(製品化は Levitronix LLC)で、磁気浮上方式によってインペラの位置を能動制御し、非接触回転を実現している。米国を中心に使用数を増やしているが、ポンプヘッドだけの価格で8,000~12,000ドルと極めて高価であり、現在の保険償還価格を考えると、わが国で使えるようになる可能性は低い。一方、国立循環器病研究センターでは、世界で唯一の動圧浮上方式の非接触回転型ディスポーザブル遠心ポンプ「BioFloat-NCVC」を開発し、製品化を進めている(図4)。この遠心ポンプでは、充填液量は15mL、モータユニット重量は500gまで小型軽量化を達成している。

通常の ECMO や PCPS では、循環補助であれば VA バイパス、呼吸補助であれば VA バイパスまたは VV バイパス方式で施行されるため、送血用の血液ポンプが必要となる。それに対して AV バイパス方式では、二酸化炭素除去に機能は限定され流量にも制限はあるが、動脈圧で灌流することで血液ポンプをなくすることができる。Novalung GmbH 社は、この AV ポンプレス ECMO システムを「iLA®」として製品化しており⁶⁾、重症肺炎や外傷性急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) などを中心に欧州で 3,000 例以上の症例に対して用いられている。

一方、救急現場や搬送などでの使用を想定し、小型パッケージ化による ECMO システムの携帯性・移動性獲得を目指したものが、マッケ社の「CARDIOHELP」⁷⁾ とライフブリッジ社の「LIFEBRIDGE」⁸⁾ である。駆動装置のみの重量は CARDIOHELP が約 10kg、LIFEBRIDGE は約 18kg となっている。LIFEBRIDGE は、従来型の人工肺と遠心ポンプを用いた回路構成で、基本的には短期間の使用に限定される。一方 CARDIOHELP は、人工肺 QUADROX-D および遠心ポンプ ROTAFLOW を組み合わせて一体化させた専用ユニット「HLS Module」を用いており、比較的高い耐久性を有する。非血液接触型のセンサユニットが組み込まれて緊急対応性にも優れるが、その一方で回路や酸素ポンプを含めるとかなりの重量となり、バッテリー駆動時間も 1.5 時間と短い。国立循環器病研究センターでは、BIOCUBE と BioFloat-NCVC を用いた携帯型 ECMO システム(図 5)として、緊急使用から一般病室までさまざまな状況で使用可能な超小型軽量のポータブル ECMO システムを開発中である。重量は 6.8kg で、酸素ポンプユニットも一体化可能で、可搬性・機動性に優れ、バッテリー駆動時間も 2~3 時間と長い。

また、人工肺では血流が鬱滞しやすい部位で血栓が形成されやすく、血流路や血液接触面積なども含めた装置のデザインが重要である。このような観点から、血液ポンプと人工肺を一体として設計することで、装置内部の血流状態を最適化し、同時にガス交換性能の最大化と装置全体の小型化を図るという開発アプローチが考えられる。このコンセプトは国立循環器病研究センターで初めて提案され、設計・試作が行われた⁹⁾。現在では、同様のコンセプトに基づいて Ension 社と Louisville 大学が「pCAS システム」を、また Levitronics LLC と Maryland 大学が「PediPL」を、ともに米国 NHLBI の PumpKIN プログラムのもとで開発を進めており、小児用の補助循環装置として実用化が期待されている¹⁰⁾。

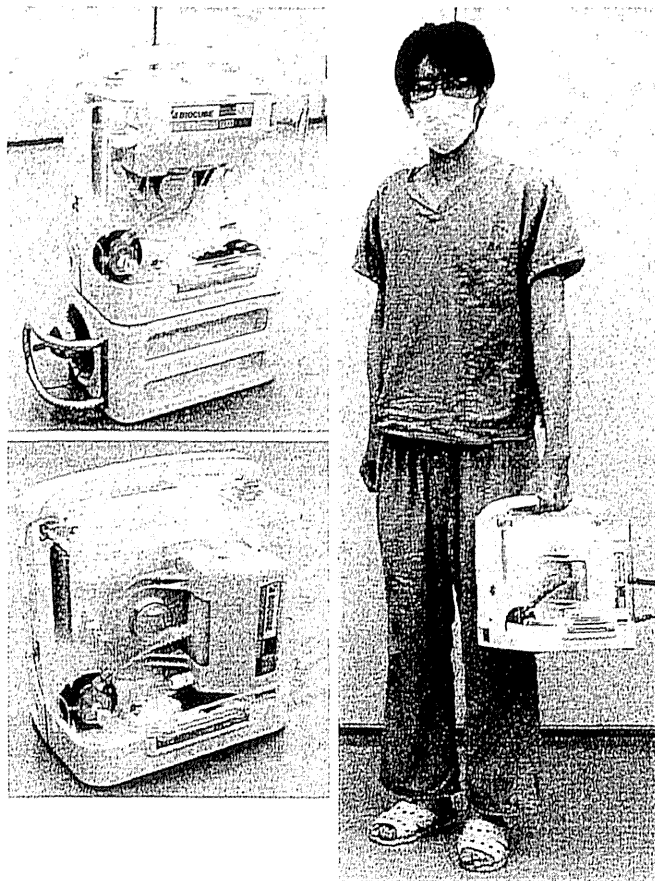


図5 BIOCUBE 人工肺と
BioFloat-NCVC 遠
心ポンプを用いた
携帯型 ECMO シス
テム

まとめ

次世代型 ECMO システムの開発は、臨床成績の向上に加えて新たな治療手法の創出や適応拡大につながる可能性をもち、また企業にとっても開心術症例数が伸び悩むなかで市場拡大を期待する重要な領域である。今後、この分野における研究開発が一層加速・発展するとともに、優れた装置の実用化・臨床応用の進展が世界中の多くの患者に福音をもたらすようになることが期待される。

[文 献]

- 1) 赤須浩幸, 穴沢孝典: 新しい二層構造ポリオレフィン中空糸とそれを用いた人工肺の開発. 生体材料 8: 141-147, 1990
- 2) Tatsumi E, Taenaka Y, Nakatani T et al: A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 36: 480-M483, 1990
- 3) 片桐伸将, 巽 英介, 築谷朋典 他: 中空糸の細径化が膜型人工肺のガス交換性能に与える影響の検討. 膜型肺 23: 42-46, 2000
- 4) 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典 他: 新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価. 人工臓器 28: 502-508, 1999
- 5) Tatsumi E: Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system. Proc Annual Meeting Asian Soc Cardio-vasc Thorac Surg 17: 123-126, 2009
- 6) Liebold A, Reng CM, Philipp A et al: Pumpless extracorporeal lung assist-Experience with the first 20 cases. Eur J Cardiothorac Surg 17: 608-613, 2000

- 7) Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al : Hand-held minimized extracorporeal membrane oxygenation : a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. Euro J Cardiothorac Surg 40 : 689-694, 2011
- 8) Krane M, Mazzitelli D, Schreiber U et al : LIFEBRIDGE : LIFEBRIDGE B2T--a new portable cardiopulmonary bypass system. ASAIO J 56 : 52-56, 2010
- 9) Tatsumi E, Takano H, Taenaka Y et al : Development of an ultracompact integrated heart-lung device. Artif Organs 23 : 518-523, 1999
- 10) Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW et al : The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. Circulation 113 : 147-155, 2006

好評発売中！

専門医に学ぶ 成人と小児のための 長びく咳の治療指針

—日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第2版」に準拠して—

専門医に学ぶ 成人と小児のための
長びく咳の治療指針

—日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン 第2版」に準拠して—

監修 足立 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授／山王病院 アレルギー内科
編集 杉本 和男 呼吸器科 呼吸器内科 呼吸器科 呼吸器科 呼吸器科
編集 田中 博典 呼吸器科 呼吸器内科 呼吸器科 呼吸器科 呼吸器科
監査 田中 博典 呼吸器科 呼吸器内科 呼吸器科 呼吸器科 呼吸器科

監修 足立 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授／山王病院 アレルギー内科

201 ページ／B5 判／2013 年 9 月発行

定価（本体 3,800 円＋税）

ISBN978-4-88378-859-0



総合医学社

〒101-0061

東京都千代田区三崎町1-1-4

TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>

人工心臓 (基礎)

独立行政法人国立循環器病研究センター研究所人工臓器部

水野 敏秀

Toshihide MIZUNO



1. はじめに

国際心肺移植学会が主催する人工心臓治療の世界的なデータベースである Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) に基づく 2014 年の Sixth INTERMACS report によると、累計症例数が 10,000 例を超えるとともに、2013 年の年間症例数が約 2,500 例と、2006 年にレジストリーが開始されて以来、登録症例が増加している¹⁾。また、現在、人工心臓関連業界で No. 1 のシェアを誇る Thoratec 社広報によると、HeartMate II の累積台数は 17,000 台以上で、年間約 3,000 台ずつ増加している。このことは人工心臓による心不全治療が、もはや特別な治療法ではないことを示すものである。本邦でも 2010 年の植込み型補助人工心臓の薬事承認以来、累計症例数が 345 例 (2014 年 6 月現在) となり、今後も増加することが予想される²⁾。さらには、HeartMate II での治療期間が 10 年を超える装着患者の報告や³⁾、2005 年の HeartMate II の pivotal trial 以来、交換なしで装着を継続している患者の報告がニュースとなり³⁾、今後、補助人工心臓の destination therapy の導入を進める本邦にとっては、よい前例となる話題である。一方、ここ数年来、このような人工心臓の話題は、臨床分野から発信されることが多く、人工心臓の基礎開発分野には目立った話題が少ないのが正直な感想である。

2. 世界の動向について

現在、補助人工心臓の主流となっているのは、Thoratec

社 HeartMate II と HeartWare 社 HVAD の 2 機種である。前述の通り、両製品は世界的な実績を有しているため、現段階では、特にポンプ本体などの主要な部品の変更は行われていない。しかしながら、近年、大規模な症例数からのフィードバックに基づいた機器改良が実施されているようである。2013 年後半～2014 年前半の両者の動向として、Thoratec 社が、HeartMate II 用の新型コントローラ Pocket Controller を上市したことが挙げられる。Pocket Controller は、従来のコントローラに比べて小型軽量化を実施し、内蔵バッテリーの搭載や LED ディスプレイで機器状態が簡単に確認できる機能など、ユーザビリティを向上させているのが特徴である。さらに、本機は 37 言語での表示が可能になっているなど、Thoratec 社の全世界的展開を想起させるモデルとなっている⁴⁾。一方、HeartWare 社では、HVAD 用にバッテリーと一体化させた新モデルのコントローラを開発し、バッテリー駆動時間や携帯性を向上させる計画を進めている。

また、Thoratec 社が開発中であった磁気浮上型遠心ポンプで、HVAD と同様に胸腔内植込みが可能な HeartMate III の初の臨床使用が、2014 年 6 月にドイツで実施された⁵⁾。さらに、HeartWare 社の次世代機種である MVAD は good laboratory practice (GLP) 下での動物試験を報告しており⁶⁾、次世代への準備に余念がないことをうかがわせる。両社に共通しているのは、現行機種の total implantable 化を計画し、transcutaneous energy transfer (TET) の開発を推進していることである。TET の研究については、国内では東海大学岡本ら⁷⁾、東京理科大学山本ら⁸⁾ が世界に先行する研究を実施し、すばらしい業績を挙げている。しかしその後、人工心臓に実使用されたのは、LionHeart⁹⁾ および AbioCor¹⁰⁾ のシステムのみであり、その両機種も現在では使用されていない。しかしながら、近年ではワシントン

■ 著者連絡先

独立行政法人国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)

E-mail. toshi@ncvc.go.jp