

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：32657

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05429

研究課題名(和文)急性心腎症候群の早期腎不全治療を目的としたカテーテル式補助循環装置の実用化研究

研究課題名(英文) Study on practical application of a catheter-based intravascular rotary blood pump for assisting renal blood circulation in acute cardio-renal syndrome

研究代表者

住倉 博仁 (Sumikura, Hirohito)

東京電機大学・理工学部・助教

研究者番号：20433998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、急性心腎症候群における急性虚血性腎障害に対し、早期に低侵襲にて腎血流補助を可能とするカテーテル式血管内留置型血液ポンプの開発を実施した。1流入口、2流出口を有する血液ポンプの流量制御法を考案し、左右の腎臓に対し異なる流量補助が可能であることを確認した。また、数値流体解析と最適化アルゴリズムからなる自動最適化システムを構築し、血液ポンプ形状の最適化を実施した。これに基づき、直径4 mmのワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプを試作した。評価試験の結果、回転数25,000 rpmにて、流量0.9 L/min、揚程18 mmHgが得られ、駆動系の改善により目標性能を達成可能なことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの開発に関する研究を推進した。本研究にて提案した1流入口、2流出口を有する血液ポンプの流量制御法により、左右の腎臓に対し適切な流量補助が可能になると考えられる。また、本研究にて構築した自動最適化システムを確立することができれば、ポンプ性能や溶血性能といった複数の性能を兼ね備えた血液ポンプ形状を自動で生成可能になり、血液ポンプの効率的な開発につながると考えられる。更に、本カテーテル式血液ポンプを確立することができれば、早期に低侵襲にて能動的な腎血流補助が可能になることから、急性心腎症候群における新たな治療方法の開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a minimally invasive catheter-based intravascular rotary blood pump which can perform renal blood perfusion on renal ischemic dysfunction in acute cardio-renal syndrome. We proposed the flow control method of the rotary blood pump which has two outlet ports against one inlet port in order to assist simultaneously to both kidneys and confirmed that different flow support is possible for the left and right kidneys. In addition, we constructed an automatic optimization system consisting of computational fluid dynamics (CFD) analysis and optimization algorithm, and optimized the shape of the blood pump. Based on CFD analysis results, a wire-driven catheter-based intravascular rotary blood pump with a diameter of 4 mm was prototyped. As a result of performance test, a flow rate of 0.9 L/min and a pressure head of 18 mmHg were obtained at a rotational speed of 25,000 rpm. It was suggested that the target performance could be achieved by improving the drive system.

研究分野：生体医工学

キーワード：補助循環装置 血液ポンプ カテーテル 急性腎不全 心不全治療

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

急性心腎症候群における急性腎不全に対し、機械的補助循環装置を用いた早期の流量補助による腎血行動態の安定化は、腎機能の保護による尿量の増加から心負荷の軽減につながり、急性心腎症候群の悪循環を断ち切る可能性を有している。先行研究において、我々は、ローラーポンプを用いた体外循環による選択的腎灌流法に関し検討を行い、腎血行動態の安定化や尿量の増加など、本手法の有効性を示してきた<sup>(1)</sup>。しかし、本手法では外科的手技が必要であるため侵襲が大きく、重篤な心不全患者に多大な負担を与える。そのため、低侵襲で患者の血行動態の安定化を可能とする補助循環装置が必要と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、腎臓に対し、早期に低侵襲にて直接能動的に流量補助を行うことで、急性心腎症候群における悪循環を断ち切り、心不全患者の心機能の維持や回復を促進可能なカテーテル式血液ポンプの開発を目的とした。

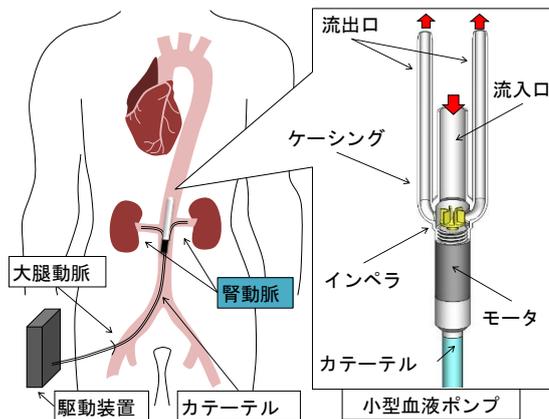
本研究では、以下に示す項目を実施した。

- (1) 本腎血流補助用カテーテル式血液ポンプにて左右の腎臓に対し適切な流量補助を行うための流量制御法について、実験用血液ポンプを試作し、模擬循環回路を用いた評価を行った。
- (2) 従来開発を行ってきた 2 つの流出口を有する血液ポンプに対し、より小型化が可能な、ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプを考案した。
- (3) 血液ポンプの性能向上を目的とし、数値流体解析(Computational fluid dynamics 以下、CFD)と最適化アルゴリズムを応用した自動最適化システムを新たに構築し、血液ポンプ形状の自動最適化について検討を行った。
- (4) CFD 解析の結果を基にワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの実機を試作し、ポンプ性能試験を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの概要

腎血流補助用カテーテル式血液ポンプは、小型血液ポンプ、駆動装置、およびカテーテルから構成した。カテーテル先端部に設置する小型血液ポンプは、インペラ、ブラシレス DC モータ、ケーシング、送脱血カニューレから構成し、ケーシング内部に設置したインペラをブラシレス DC モータによって回転させることで血液を拍出する機構とした。小型血液ポンプは大腿動脈から挿入後、腎動脈近傍の腹部大動脈内に留置する。そのため、小型血液ポンプは、左右腎動脈に対し同時に補助を行うために、流入口 1 箇所に対して流出口 2 箇所を有する形状とした(図 1)。血液ポンプの目標性能は、左右腎動脈に対して流量 1 L/min (片側腎動脈に対し 500 mL/min)、揚程 30 mmHg とした。



(a) 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプ模式図



(b) 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの実機

図 1 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの概要

#### (2) 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの流量制御法に関する実験的基礎検討

本腎血流補助用カテーテル式血液ポンプは、左右の腎臓を同時に補助するために、流入口 1 箇所に対し左右 2 箇所の流出口を有するという特徴を持つ。左右それぞれの腎臓に対し適切な流量補助を行うための流量制御法について、基礎的な検討を行った。流量制御法は、左右 2 箇所の流出口を軸方向に対し異なる高さに設け、更に、インペラはケーシングに対し軸方向に可動する機構とした。このため、インペラ位置を変化させインペラ-流出口間の距離を意図的に変化させることで、左右流出口からの流量を制御可能とした。本流量制御法に関して、インペラ位置が軸方向に異なる実験用ポンプをそれぞれ試作し評価試験を行った。

### (3) ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの考案

現在までに開発した腎血流補助用カテーテル式血液ポンプは、必要性能は十分であるが、試作機の最大直径は 15 mm と経カテーテル的に挿入、留置することは難しく、また、駆動源であるモータについても小型化が必要と考えられた。そこで、血液ポンプ部の小型化が可能な、ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプを考案した。ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプは、小型血液ポンプ、カテーテル、駆動用モータから構成した。小型血液ポンプは、インペラ、ケーシング、軸受部、ワイヤー、およびシャフトから構成し、ワイヤーはカテーテル内に設置した。インペラとワイヤー先端部を固定し、ワイヤー終端部と駆動用モータをシャフトを用いて接続することで、インペラを回転駆動する機構とした。

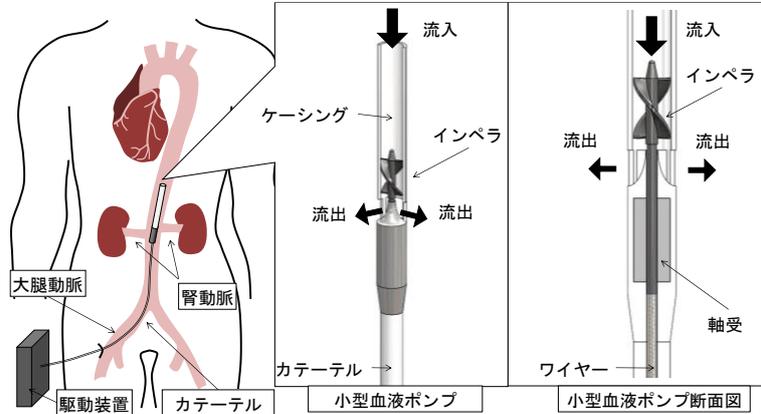


図 2 ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの概要

### (4) 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプにおける血液ポンプ形状の多目的最適化

腎血流補助用カテーテル式血液ポンプのポンプ性能の向上を目的とし、CFD と最適化アルゴリズムを応用した自動最適化システムを新たに構築し、血液ポンプ形状の自動最適化について検討を行った。

本自動最適化システムは、3DCAD ソフトウェア、CFD ソフトウェア、および設計探索ツールから構成した(図 3)。本システムは、3DCAD による解析モデルの生成・変更、CFD による解析を行い、解析結果より設計探索ツールが目的関数の優越性を判断しながら設定回数まで計算を繰り返すことで、血液ポンプ形状の最適化を自動で行う。

目的関数は、カテーテル式血液ポンプのポンプ性能と溶血性能の向上を目的とし、揚程の最大化、およびポンプ全体の最大壁面せん断応力の最小化とした。

解析モデルは、CFD 解析の妥当性を評価するための水実験の状況を再現するために、血液ポンプとカテーテル、および模擬血管部位(内径 10 mm)から構成した。解析モデルは、全長 65 mm、最外径 10 mm とし、血液ポンプの流路は内径 3.2 mm とした。インペラは、全長 7.5 mm、直径 3 mm とした。解析モデルの設計変数は、インペラ軸径(D1~D5)、インペラピッチ(P1~P5)、流出口高さ(E1)の 11 変数とした(図 4)。

CFD 解析条件は、流入口に流量 1.0 L/min から算出した流速を与え、模擬血管の流出口は圧力境界として 0.0 Pa、インペラの回転数は 45,000 rpm とした。最適化手法は SHERPA とし、計算回数は 500 回とした。

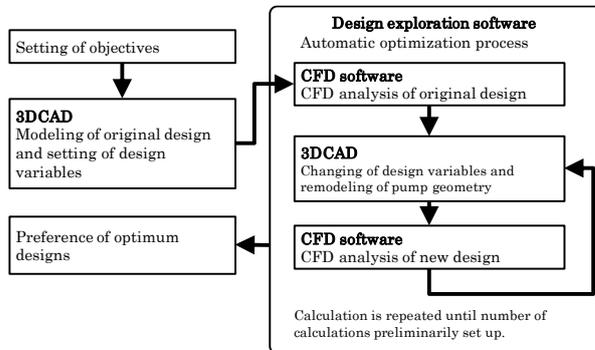


図 3 自動最適化システムのフローチャート

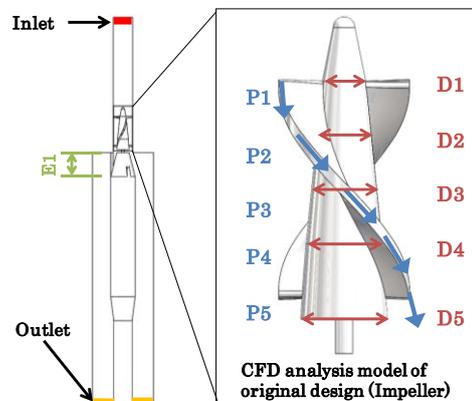


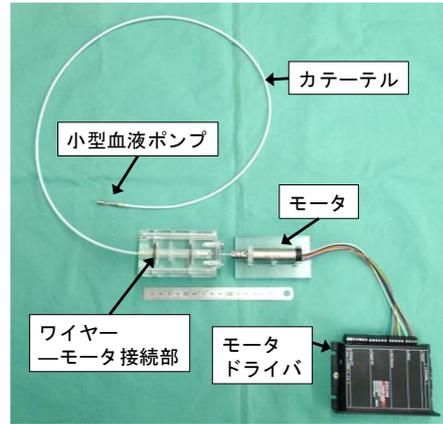
図 4 解析モデルと設計変数

(5) ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの実機の試作、およびポンプ性能評価

CFD と最適化アルゴリズムを応用した自動最適化システムによる最適化結果を基に、血液ポンプの試作を行った。インペラとポンプ流路形状に関しては、最適化結果より、高い揚程が得られ、かつ血液ポンプにおける壁面せん断応力の低い形状を選択し試作した。試作したインペラは、直径 3 mm、全長 7 mm、血液ポンプは、直径 4 mm、ポンプ部全長 37 mm である (図 5(a))。インペラとワイヤー先端部を固定し、ワイヤー終端部と外部モータとをシャフトを用いて接続することでインペラを回転駆動する機構とした (図 5(b))。試作したワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプにて、模擬循環回路を用いたポンプ性能試験を行った。尚、作動流体は室温の水道水を用いた。本血液ポンプを腎動脈近傍の腹部大動脈内に留置し補助することを想定し、血液ポンプの目標性能を、両腎に対し流量 1 L/min、揚程 30 mmHg とした。



(a) 小型血液ポンプ外観図



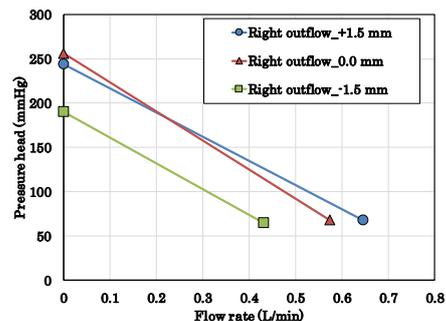
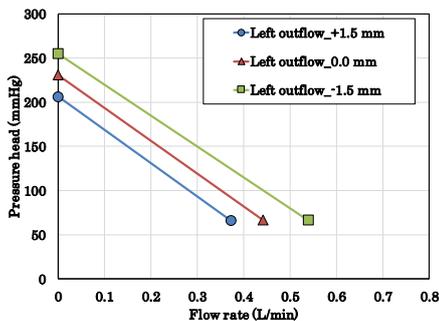
(b) ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプ外観図

図 5 ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの概要

4. 研究成果

(1) 流量制御試験結果

実験用血液ポンプにおける左右流出口のポンプ性能を図 6 に示した。試験の結果、インペラを -1.5, 0.0, 1.5 mm と異なる位置にすることで、左流量 0.54, 0.44, 0.37 L/min、右流量 0.43, 0.57, 0.65 L/min と、左右の流量に差を生じさせることが可能であった。ただし、インペラ位置 0.0 mm において左右の性能が異なっていたことから、インペラ位置の調整やインペラの形状について、更なる検討が必要と考えられた。本流量制御法にて左右の腎臓に対し異なる流量補助が可能なが示唆された。



(a) 左流出口ポンプ性能(+1.5, 0.0, -1.5 mm) (b) 右流出口ポンプ性能(+1.5, 0.0, -1.5 mm)

図 6 実験用血液ポンプにおける左右流出口のポンプ性能

(2) 最適化結果

最適化結果の散布図を図 7 に示した。図の横軸は揚程を、縦軸は最大壁面せん断応力を示している。500 回の設計探索を行った結果、3DCAD 上でのエラー、および解析時に逆流が生じたデザインを除く 404 個のデザインが得られた。尚、最大壁面せん断応力が 1000 Pa を超えるデザインについては本グラフから除いている。計算回数が増加するにつれ、揚程が増加し、最大壁面せん断応力が低下する傾向が確認された。最適化結果より、オリジナルデザイン (揚程 17.2 mmHg, 最大壁面せん断応力 788.5 Pa) と比較して、揚程と最大壁面せん断応力がともに改善されたデザインが複数得られたことが確認された。図 7 において揚程が高く、かつ最大壁面せん断応力が低いデザインを複数選出してパレート解とした。オリジナルデザインとパレート解上のデザインについて、インペラ形状の比較を行った結果、揚程の最大化とインペラ流入角 (P1) の増加、およびインペラ流出角 (P4, P5) の減少に相関があると示唆された (図 8(a))。また、最大壁面せん断応力の最小化と軸径上部の減少、および軸径下端部の増加に相関があると示唆された (図

8(b))。パレート解において、オリジナルデザインと比較し揚程が高く、かつ壁面せん断応力が減少したデザイン (No. 456) を最適デザインに選出した(図7)。最適デザインは、揚程が 79.6 mmHg、最大壁面せん断応力が 528.3 Pa であり、オリジナルデザインよりも性能が改善された。また、上記最適化を基に、ポンプ流出口の設計変数に 2 変数を加えた 13 変数とし、より血液ポンプの流出口形状が変更可能な解析モデルにて最適化を行った結果、ポンプ流出口形状が血液ポンプの性能向上に寄与することが確認された。更に、目的関数について、ポンプ性能の向上を意図した目的関数(揚程の最大化)を固定とし、溶血性能の向上を意図した目的関数のみを変更して最適化を行ったところ、一方の目的関数の設定によりインペラ形状に変化が生じることが確認され、ポンプ性能を維持しつつ、溶血性能に対して有効なデザインを生成可能なことが示唆された。本最適化システムを確立することが出来れば、ポンプ性能や溶血性能といった複数の性能を兼ね備えたポンプ形状を自動で生成可能になると考えられた。

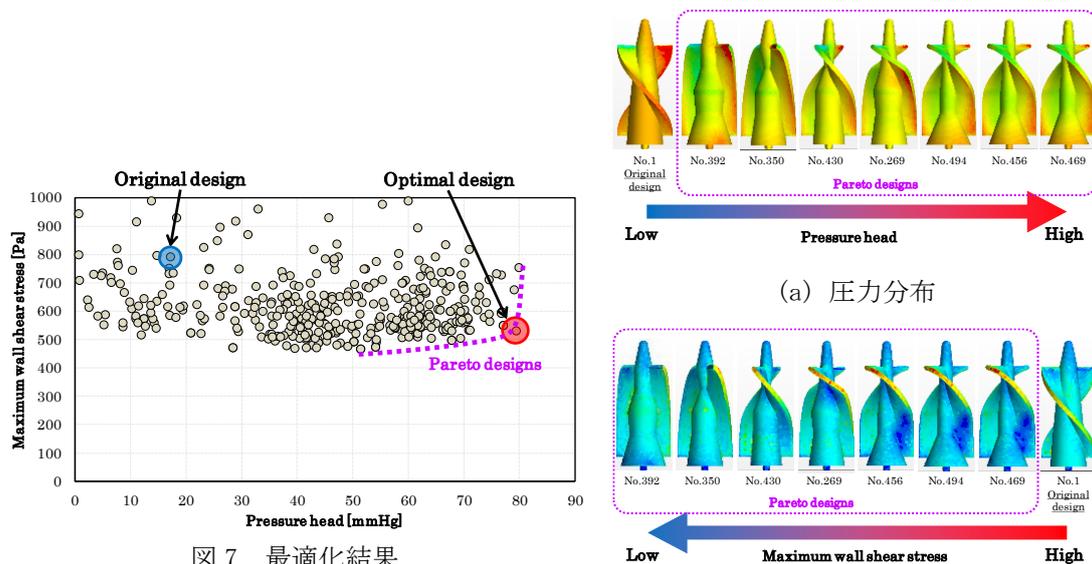


図7 最適化結果

(a) 圧力分布  
 (b) せん断応力分布  
 図8 オリジナルデザインとパレートデザイン

### (3) ポンプ性能試験結果

試作したワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプを模擬循環回路に接続し、ポンプ性能試験を行った。その結果、回転数 25,000 rpm にて、流量 0.9 L/min、揚程 18 mmHg が得られた(図9)。しかし、より高回転数での駆動が困難であり、目標性能である流量 1.0 L/min、揚程 30 mmHg を達成することができなかった。原因として、駆動用モータの回転をワイヤーに直接伝達するためのシャフトの軸振れによるものと考えられた。このため、ワイヤー駆動型カテーテル式血液ポンプの駆動系を改善し、より高回転領域での駆動を可能にすることで、目標性能を達成可能なことが示唆された。

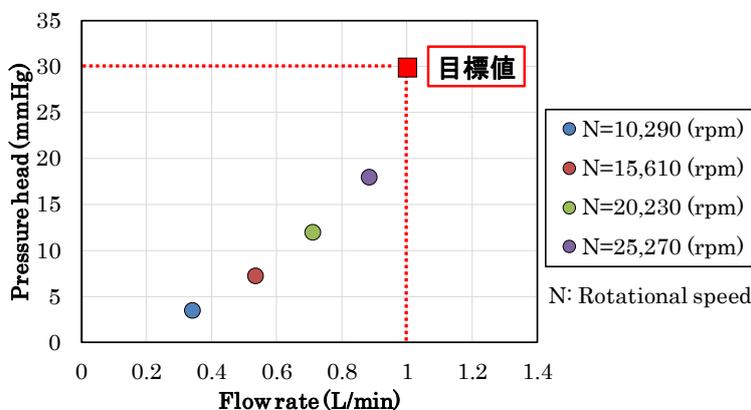


図9 ポンプ性能試験結果

### 参考文献

- (1) Hanada S, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome, J Artif Organs, Jun;15(2), 140-5, 2012

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 住倉博仁, 荒居誠一, 大沼健太郎, 太田圭, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 福井康裕, 武輪能明, 巽英介
2. 発表標題 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの研究開発 ワイヤー駆動カテーテル式血液ポンプの開発に関する研究
3. 学会等名 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (48)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒居誠一, 住倉博仁, 大沼健太郎, 太田圭, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽英介, 福井康裕, 本間章彦
2. 発表標題 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの多目的最適化 目的関数に関する検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会 (57)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住倉博仁, 太田圭
2. 発表標題 ショックにおける臓器選択的血流補助を可能とするカテーテル式血液ポンプの研究開発
3. 学会等名 日本救急医学会総会・学術集会 (47)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒居誠一, 住倉博仁, 大沼健太郎, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽英介, 本間章彦
2. 発表標題 腎灌流用カテーテル式血液ポンプの多目的最適化 解析モデルの設計変数に関する検討
3. 学会等名 ライフサポート学会大会 (35)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住倉博仁, 大沼健太郎, 花田繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 武輪能明, 巽英介
2. 発表標題 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの流量制御法に関する実験的基礎検討
3. 学会等名 日本生体医工学会大会 (58)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住倉博仁, 青柳慶, 大沼健太郎, 花田繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 武輪能明, 巽英介
2. 発表標題 腎血流補助を可能とするカテーテル式血管内留置型血液ポンプの多目的最適化に関する検討
3. 学会等名 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (47)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sumikura H, Aoyagi K, Ohnuma K, Hanada S, Tsukiya T, Mizuno T, Homma A, Takewa Y, Tatsumi E
2. 発表標題 A study on optimal pump design of a catheter-based intravascular rotary blood pump for assisting selective renal blood circulation
3. 学会等名 26th Annual Meeting of the International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青柳 慶, 住倉博仁, 大沼健太郎, 花田繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽英介, 本間章彦
2. 発表標題 腎灌流用カテーテル式血液ポンプにおけるポンプ形状の多目的最適化に関する検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会 (56)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 住倉博仁, 川越佑智, 大沼健太郎, 花田繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 武輪能明, 巽英介
2. 発表標題 腎灌流用カテーテル式血液ポンプにおけるポンプ形状の最適化に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本生体医工学学会大会 (57)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 住倉博仁, 大沼健太郎, 花田 繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 武輪能明, 巽 英介
2. 発表標題 選択的腎灌流用カテーテル式血液ポンプの研究開発 - 数値流体解析を用いた流量制御法に関する検討 -
3. 学会等名 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (45)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住倉博仁, 大沼健太郎, 花田 繁, 築谷朋典, 水野敏秀, 本間章彦, 武輪能明, 巽 英介
2. 発表標題 選択的腎灌流用カテーテル式血液ポンプの流量制御に関する検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会 (54)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sumikura H, Ohnuma K, Hanada S, Tsukiya T, Mizuno T, Homma A, Mukaibayashi H, Kojima K, Takewa Y, Tatsumi E
2. 発表標題 Hydrodynamic evaluation of a catheter-based intravascular rotary blood pump for assisting selective renal blood circulation
3. 学会等名 Annual Congress of the European Society for Artificial Organs (43) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 住倉博仁、大沼健太郎、花田 繁、築谷朋典、水野敏秀、本間章彦、向林 宏、小嶋孝一、武輪能明、巽 英介
2. 発表標題 数値流体解析を応用した選択的腎灌流用カテーテル式血液ポンプの流路形状に関する検討
3. 学会等名 ライフサポート学会大会(32)、日本生活支援工学会大会 (16)、日本機械学会福祉工学シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	妙中 義之 (Taenaka Yoshiyuki)  (00142183)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員 研究員  (84404)	
研究分担者	巽 英介 (Tatsumi Eisuke)  (00216996)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノ ベーションセンター・副オープンイノベーションセンター長  (84404)	
研究分担者	大沼 健太郎 (Ohnuma Kentaro)  (50527992)	桐蔭横浜大学・医用工学部・講師  (32717)	
連携研究者	武輪 能明 (Takewa Yoshiaki)  (20332405)	旭川医科大学・医学部・教授  (10107)	
連携研究者	築谷 朋典 (Tsukiya Tomonori)  (00311449)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  (84404)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	水野 敏秀 (Mizuno Toshihide) (40426515)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  (84404)	
連携研究者	本間 章彦 (Homma Akihiko) (20287428)	東京電機大学・理工学部・教授  (32657)	