

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32644
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19K12792
 研究課題名(和文) 動脈内を能動移動し自動低侵襲埋込みを実現する近未来超小型人工心臓の基礎研究

 研究課題名(英文) Basic study of next generation axial flow blood pump to realize minimally invasive ventricular assist device by free-running in aorta

 研究代表者
 岡本 英治 (Okamoto, Eiji)

 東海大学・生物学部・教授

 研究者番号：30240633
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈弁位置にカテーテルで設置する超小型軸流補助人工心臓の開発に関する基礎研究を行った。大動脈弁を貫通するように超小型軸流血液ポンプを装着した場合について、in vitro実験の結果、通常の連続流型左心補助人工心臓(LVAD)より大きな拍動流成分で循環補助ができることを明らかにした。この結果を受け、カテーテル設置式軸流型補助人工心臓Impellaのパーシシステムを磁性流体軸シールに置き換え、Impellaより高耐久性を目指した新しい超小型軸流血液ポンプの開発を行い、Impella5.0と近いポンプ性能を有することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈弁を貫通させ設置する超小型軸流血液ポンプの循環補助効果を、拍動流成分に着目し通常の連続流循環補助、回転数変調循環補助と比較し定量的に明らかにしたことに学術的意義がある。また、カテーテル設置式超小型軸流血液ポンプ開発のキーテクノロジーはモータへの血液流入を防ぐシール機構であるが、Impellaのシール機構であるパーシシステムに代わり仕組み・構成が簡単な磁性流体軸シールで実現できることを示したことで、世界的にImpellaに代わる新たなカテーテル設置式軸流血液ポンプが促進され、それによりImpellaの課題を克服する新たなデバイスへの道を開いたことに学術的そして社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we studied a catheter-mounted miniature axial flow blood pump placed at aortic valve position. We developed a miniature axial flow blood pump using a miniature magnetic fluid shaft seal, and the miniature magnetic fluid shaft seal composed a neodymium magnet ring, an iron ring, and a magnetic fluid particularly designed for artificial hearts. From FEM magnetic analysis, the magnetic fluid shaft seal has enough seal pressure for axial flow blood pumps. In in-vitro experiment using 40% glycerin solution as working fluid, the miniature axial flow blood pump has same pump performance as Impella 5.0 until 26000rpm, but it had motor output shortage above higher speed region.

Also we investigated pulsatility of blood circulation under left ventricular assistance using a axial flow blood pump placed at aortic valve position, and its magnitude of pulsatility is much higher than usual continuous flow blood pumps. Then it can serve more effective circulatory assistance.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工心臓 補助循環 軸流血液ポンプ 磁性流体

1. 研究開始当初の背景

Heartmate3 や HVAD など第三世代植込み型補助人工心臓などの登場により慢性重症心不全患者の QOL 向上と長期生存が可能となり、心臓移植に代わる治療として地位を確立した。一方、上記植込み型補助人工心臓の植込み手術の侵襲は大きく高齢者への適用は厳しく、世界に先駆け超高齢者化社会を迎えている我が国では、心臓移植や植込み型補助人工心臓の適用が厳しい高齢者重症心不全患者の救命が課題となっている。そこでカテーテルで設置でき低侵襲の超小型補助人工心臓の開発が期待されている。

臨床ではカテーテル設置式軸流血液ポンプ Impella が急性重症心不全治療に用いられているが、機械的耐久性が 25 日程度であり、保険償還上は 7 日以内の使用に限定されている。

我々は、Impella の前身であるワイヤドライブ方式の Hemopump の同時期に、モータを大動脈弁位置に設置するダイレクトドライブ方式の大動脈弁位置埋込型軸流血液ポンプ ValvoPump を考案した。ある意味、Impella は HemoPump と Valvo Pump のコンセプトを合体したものである。

血液のモータ部分への侵入を防止するため Impella ではデキストラン溶液を噴霧しバリアとするパージシステムを採用しているが、Valvo Pump では磁性流体軸シールを採用している。磁性流体軸シールは、構造が簡単で低損失で摩擦がなく体外装置不要のため扱いやすく、磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプは Impella に続く次世代のカテーテル設置式超小型補助人工心臓として期待されるデバイスとなっている。

また、今日まで通常の連続流型補助人工心臓における拍動流成分とその補助効果について研究されているが、大動脈弁位置に挿入した軸流型血液ポンプの補助効果については全く研究されていないのが現状である。

2. 研究の目的

Impella は急性重症心不全治療に臨床現場で効果を上げている。一方、Impella は機械的耐久性に課題があり我が国では最大 7 日間使用として認可されているが、実際は一ヶ月程度の循環補助を必要とする患者がいる。そこで本研究では、シール機構部分に Impella のパージシステムに代わり超小型磁性流体軸シールを用いた新たなカテーテル設置式に対応する超小型軸流血液ポンプを開発する。超小型磁性流体軸シールはカテーテル設置に対応する小型化のため構成を単純化したもので、また磁性流体軸シールは液体-固体接触シールのため摩擦がなく、機械的故障の軽減と機械的耐久性の向上を期待することができる。本研究では Impella5.0 サイズのデバイス開発を目標とする。

また、植込み型補助人工心臓では拍動流成分による循環補助効果が確認され回転速度変調によるポンプ稼働が行われているが、Impella など大動脈弁位置に設置する軸流血液ポンプについては研究されていない。そこで本研究では大動脈弁位置設置軸流血液ポンプにおける拍動流成分とその補助効果を示すことも目的としている。

3. 研究の方法

3.1 大動脈弁位置設置軸流型血液ポンプの補助効果の検討

図 1 に in vitro 実験用に開発した大動脈弁を模擬した人工弁の中央部に小型軸流血液ポンプを合体させた人工弁一体型小型軸流血液ポンプを示す。1990 年代に東京大学のグループが考案したジェリーフィッシュ弁の中心部分に小型軸流血液ポンプを配置したものである。使用したジェリーフィッシュ弁は、弁座部分をポリウレタン、弁葉を厚み 0.5mm のシリコーンゴムで製作したもので外形 25mm である。その中心部分に直径 12mm、長さ 50mm の

軸流血液ポンプを貫通するように装着したものである。

invitro 実験装置は、モータ駆動拍動型人工心臓で左心室を模擬し人工弁一体型小型軸流血液ポンプをその大動脈弁位置に装着した。この状態は先端部を左心室、血液駆出口を大動脈弁背部に設置するカテーテル設置式軸流血液ポンプ Impella 装着状態をそのまま模している。作動流体に模擬血液として 40%グリセリン溶液を使用し、軸流ポンプ回転速度を変化させ軸流ポンプ排出流量を変化させながら大動脈弁後の循環血液流量と動脈圧を測定し、循環血液量における拍動流特性について検討を行った。

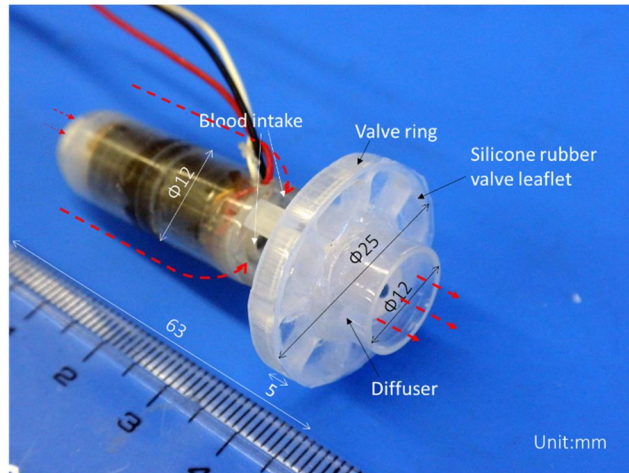


図1 人工大動脈弁一体型小型軸流血液ポンプの外観

3.2 磁性流体軸シールによる超小型軸流血液ポンプの開発

図2に開発と性能評価を行ったカテーテル設置式超小型軸流血液ポンプ ver.1を示す。外形6mm×長さ22.5mmのモータを使用し、ポリカーボネートでハウジングを製作した。ポリカーボネートの剛性のためハウジングを肉厚となり、外形8mm×長さ50mmの寸法になったが、使用しているモータサイズはImpella5.0のモータと同サイズであるため、材料等の見直しでImpella5.0と同じ寸法の外形7mm×長さ40mmが実現可能である。本研究ではこの超小型軸流血液ポンプのポンプ性能を invitro 実験で評価し、Impella5.0との性能差について検討を行った。

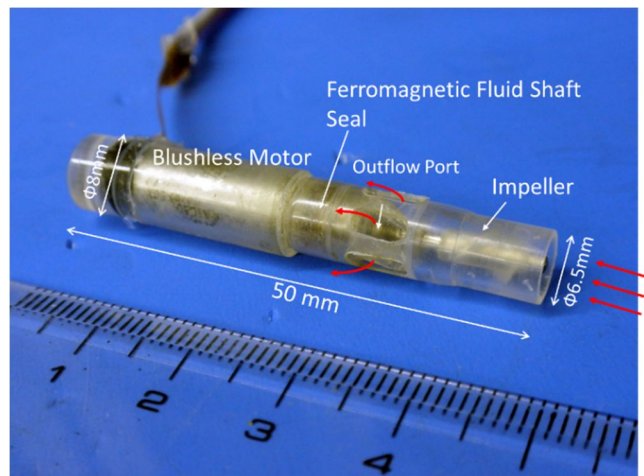


図2 磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプ

図3に上記超小型軸流血液ポンプ用に開発した超小型磁性流体軸シールを示す。内径1mm×外径2.5mm×長さ2mmのリング型ネオジウム磁石をモータ回転軸に装着し、その周囲に内径2.6mm×外径4.0mm×長さ3mmの鉄製リングを同軸上に配置したもので、構造が簡単で小型化・製作が容易という特徴がある。このモデルは外径7mmのImpella5.0のサイズに開発したものであるが、鉄リングのサイズを変更することで外径4.5mmのImpella CPのサイズに適合させることも容易である。本研究で

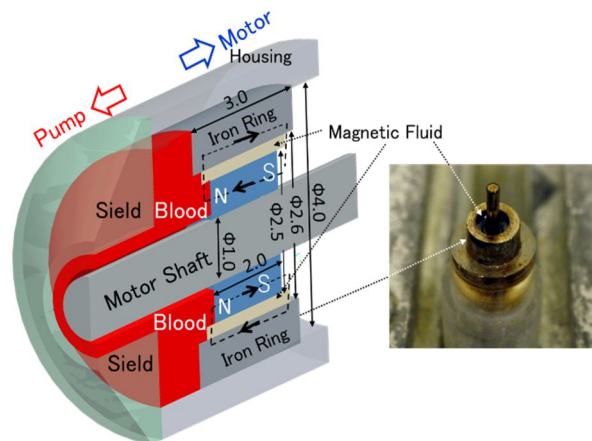


図3 人工心臓用超小型磁性流体軸シールの構造

は、この超小型磁性流体軸シールのシール耐圧を有限要素法電磁界解析により求めた。

4. 研究成果

4.1 大動脈弁位置設置軸流型血液ポンプの補助効果の検討

図 4 に小型軸流血液ポンプ単独のポンプ特性を示す。作動流体には 33%グリセリン溶液を用いた。図 4 よりモータ回転速度 20000rpm で Impella5.0 の設計動作ポイントであるポンプ差圧 60mmHg に対し 3L/分の血液駆出が可能となっている。

この小型軸流血液ポンプを図 2 の実験装置を用い in vitro 実験を行った結果を図 5 に示す。小型軸流ポンプの回転速度の上昇とともに大動脈圧の上昇し大動脈血流における直流分が増加し拍

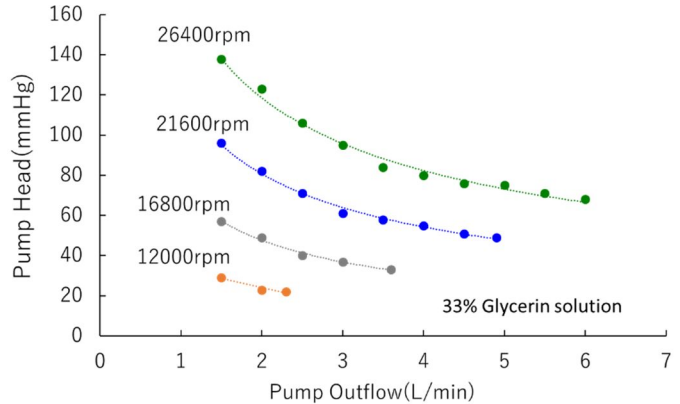


図 4 大動脈弁一体型小型軸流血液ポンプのポンプ特性

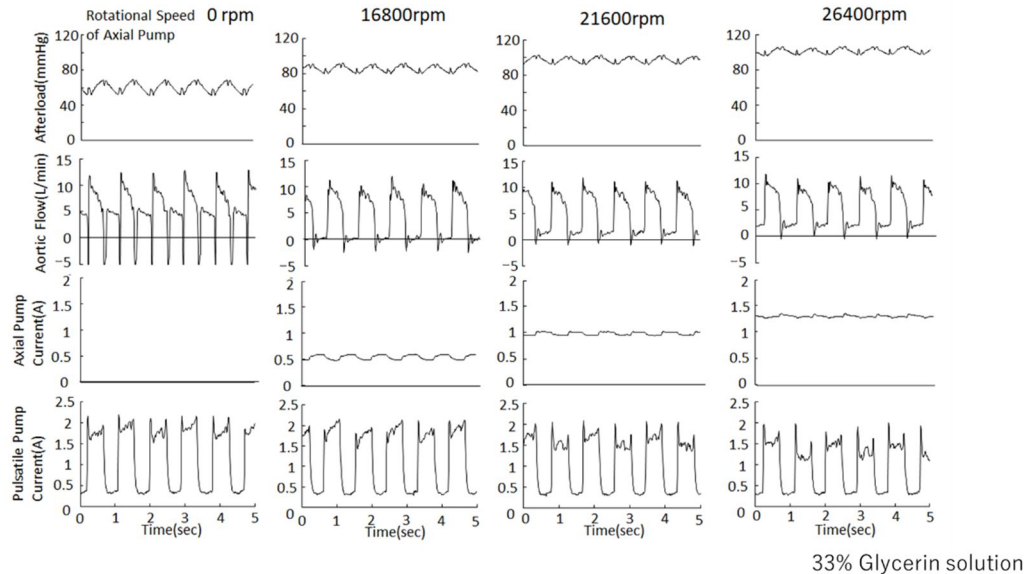


図 5 大動脈弁一体型小型軸流血液ポンプの in vitro 実験結果

動成分が減少した。同時に左心室に相当するモータ駆動拍動型人工心臓のモータ電流が減少し左心室減負効果を確認することができた。

本ポンプの循環血流における拍動流成分の変化を調べた結果を示す。インペラ回転速度 16800rpm 26400rpm の変化において Pulsatile Pressure ならびに Pulsatile Index は、それぞれ 26%と 34%減少した。一方、エネルギーの次元で拍動特性を評価する Surplus Hemodynamic Energy では-15.4%となった。一方 HeartMate 2 などの一般の定常流型補助人工心臓では Surplus Hemodynamic Energy が-93%、HeartMateXVE などの拍動流型補助人工心臓では-2.5%であることより、大動脈弁位置設置軸流軸流血液ポンプによる循環補助は、拍動型補助人工心臓には劣るが通常の定常流型補助人工心臓より拍動流成分による効果的な循環補助が可能であることが明らかになった。

4.2 磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプの開発

開発した超小型磁性流体軸シールのシール耐圧を計算するため、有限要素法静磁場解

析により鉄リング-ネオジウム磁石ギャップの磁場強度を計算した．その結果を図6に示す．

最も磁場強度が強いのがネオジウム磁石リングエッジ部分であり，この部分に吸引される磁性流体によりシール効果を発揮する．

磁性流体軸シールの耐圧は，

$$p = \mu_0 \int_{H_{\min}}^{H_{\max}} M(H) dH$$

(1)

で計算できる．そこで真空透磁率 $\mu_0 = 4 \times 10^{-7} (\text{N/A}^2)$ で計算すると，シ

ール耐圧は 432mmHg となり，軸流血液ポンプに十分なシール耐圧を示した．

開発した磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプを 40%グリセリン溶液を用いた in vitro 実験で性能評価した．その結果を図7に示す．ポンプ差圧 60mmHg に対し 3 L/min のポンプ排出量を得る開発設定ポイントはモータ回転速度 26000rpm で達成できているが，モータ出力不足よりこれ以上のモータ回転速度でのポンプ駆動はできなかった．

そこで，Impella5.0 とこの開発した超小型軸流血液ポンプとのポンプ性能を比較した．その結果を図7併せて示

す．24000rpm まで両者ともほぼ同一のポンプ特性を示しているが，26000rpm では高流量領域において性能に差が生じた．また Impella5.0 は 33000rpm まで稼働できるが，本ポンプは 26000rpm が上限であり，使用したモータ出力の差が生じたものと考えられる．

従って，今後，出力の大きいモータに置き換えること，また羽根車から流出口にかけての流体抵抗を小さくすることで，Impella5.0 と等しいポンプ性能を発揮できるものと考えている．

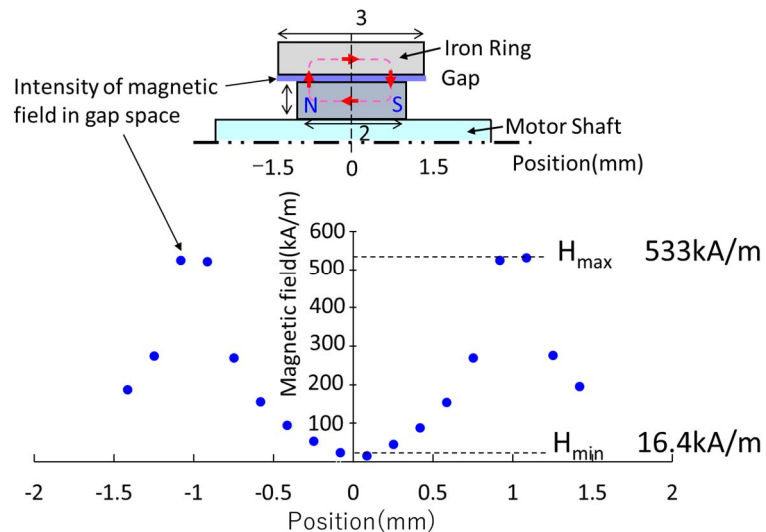


図6 超小型磁性流体軸シールのシール耐圧計算

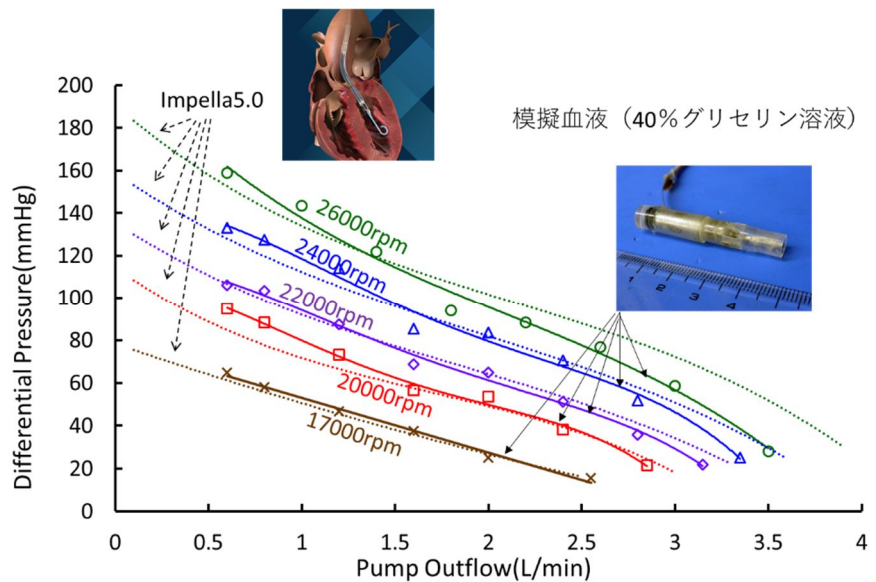


図7 超小型軸流血液ポンプと Impella5.0 とのポンプ性能比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshinori Mitamura, Kazumitsu Sekine, Eiji Okamoto	4. 巻 500
2. 論文標題 Magnetic fluid seals working in liquid environments: factors limiting their life and solution methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmmm.2019.166293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ayumi Mitoh, Yuto Suebe, Tadashi Kashima, Eitaro Koyabu, Eiji Sobu, Eiji Okamoto, Yoshinori Mitamura, Ikuya Nishimura	4. 巻 31(4)
2. 論文標題 Shear stress evaluation on blood cells using computational fluid dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio-Med. Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/BME-201088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Eiji Okamoto, Tetsuya Yano, Yusuke Inoue, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Yoshinori Mitamura	4. 巻 44(10)
2. 論文標題 In vitro performance of trans-valve left ventricular assist device installed at aortic valve position	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 1067-1072
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.13687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okamoto E, Yano T, Inoue Y, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y,	4. 巻 43(9)
2. 論文標題 Development of rear-impeller axial-flow blood pump for realization of axial flow blood pump installed at aortic valve position	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 828-833
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.13476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 岡本英治, 井上雄介, 三田村好矩	4. 巻 27(3)
2. 論文標題 完全埋込み型人工心臓システムにおける経皮的情報通信	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本AEM学会誌	6. 最初と最後の頁 296-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14243/jsaem.27.296	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡本英治, 山家智之, 白石泰之, 井上雄介, 矢野哲也	4. 巻 H30
2. 論文標題 低侵襲化を目指した経動脈設置式軸流型補助人工心臓システムの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 平成30年度東北大学加齢医学研究所共同研究報告書	6. 最初と最後の頁 69 - 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 関根一光, 三田村好矩
2. 発表標題 カテーテル型軸流血液ポンプに用いる磁性流体軸シールの開発
3. 学会等名 ,第59回日本生体医工学会大会 (5月25日, 岡山, 岡山コンベンションセンター(オンライン開催))
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Eiji Okamoto, Tetsuya Yano, Yusuke Inoue, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Yoshinori Mitamura
2. 発表標題 Investigation of Pulsatility with trans-valve axial flow blood pump implanted at aortic valve position
3. 学会等名 66th Annual Conference of American Society of Artificial Internal Organs (June 17th-20th, 2020, Chicago, USA(On line)) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 関根一光, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩
2. 発表標題 磁性流体軸シールを用いたカテーテル型軸流ポンプの基礎開発
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会 (11月13日, 高知, 高知県立県民文化ホール)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名)岡本英治
2. 発表標題 経皮的エネルギー伝送システムの歴史と現況
3. 学会等名 第49回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (2/6, オンライン) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 関根一光, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩
2. 発表標題 カテーテル設置式超小型補助人工心臓の基礎開発
3. 学会等名 第33回代用臓器再生医学研究会 (2/27, 札幌, On line)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 最乗 裕, 矢野哲也, 迫田大輔, 小阪 亮, 岡本英治
2. 発表標題 遠心型血液ポンプ用動圧スラスト軸受で発生する溶血に及ぼす軸受隙間の影響
3. 学会等名 第33回代用臓器再生医学研究会 (2/27, 札幌, On line)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩
2. 発表標題 規格化指標に基づくインペラ後部設置式軸流型血液ポンプの相対的性能評価
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (6/7, 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiji Okamoto, Kyoko Arimura, Yoshinori Mitamura
2. 発表標題 Tissue-Inducing Characteristics of Titanium Fiber Mesh with One Side Sealed with Non-Porous Material for Its Application to Artificial Heart
3. 学会等名 65th annual conference of American Society of Internal Artificial Organs(July 27th, Hilton Union Square, San Francisco, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Mitamura, Kazumitsu Sekine, Eiji Okamoto
2. 発表標題 Magnetic fluid seals working in liquid environments : factors limiting their life and solution methods
3. 学会等名 International conference on Magnetic fluids 2019(7/12, Paris,France) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩
2. 発表標題 Rear-impleroller軸流ポンプを応用したtrans-valve axial flow blood pumpの循環補助効果
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会(11/15, リーガロイヤルホテル大阪, 大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三田村好矩, 関根一光, 西村生哉, 岡本英治
2. 発表標題 液体用磁性流体シール: 200日を越す長期耐久性の検討
3. 学会等名 2019年度磁性流体連合講演会 (12月5日, 名古屋)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本英治, 矢野哲也, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩
2. 発表標題 動脈弁位置埋込式軸流型血液ポンプの拍動性評価と今後の展開
3. 学会等名 (2月15日, 札幌医科大学, 札幌)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本英治
2. 発表標題 これからのVAD治療とNew technology - 臨床スタッフと工学系研究者の関わり -
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (2月29日, 定山溪万世閣ホテル・ミリオーネ, 札幌) (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東海大学札幌キャンパス 人工臓器・再生医療研究室 http://artificialorgans.web.fc2.com/

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
研究協力者	三田村 好矩 (Mitamura Yoshinori)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関