様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　６ 月 １０ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ１８０２１

研究課題名（和文）ハイブリッド高度熱管理機構の構築により体内埋込型小児用肺循環補助装置を具現化する

研究課題名（英文）Bio-Device Hybrid Cooling System as Advanced Thermal Management for Pulmonary Circulation Assist Device

研究代表者
山田　昭博（YAMADA, AKIHIRO）

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：４０７８１４４８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：人工心臓治療が広く行われるようになった一方で、小児先天性心疾患治療のための人工臓器の社会的ニーズが拡大し、小児用の新たな循環補助デバイスが必要とされている。そこで我々は、超微細人工筋肉技術を応用することで、超小型軽量を実現した、小児用の循環補助システムを開発している。デバイスの生体内安全性を向上させるために、デバイス熱力学的応答の解明が必要であり、駆動部の発熱を血流へ熱輸送する排熱機構を考案した。血管排熱部、デバイス吸熱部を有する冷却機構の基礎設計を進め、体内埋込時の体動の影響を考慮したフレキシブル機構を有する、生体を冷却システムの一部とみなすハイブリッド高度熱管理機構の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
フォンタン循環の血行動態を改善することを目的とした、必要な時に必要なだけ、フォンタン循環の力学的補助を行う拍動型肺循環補助装置の臨床応用をめざし研究を進めている。フォンタン手術後の小児患者に対し完全埋め込みすることができ、肺血流を拍動的に補助可能な、超小型・軽量で人工血管に装着可能な拍動型肺循環補助を提供できる。これまでにない画期的なデバイスの実現により、心不全を合併したフォンタン手術後の患児に対して、心移植に代わりうる新しい医療の道を提供するものであり、単心室フォンタン手術後を有する小児患児の生命予後やQuality of lifeを大きく改善しうる画期的な人工臓器が実現できる。

研究成果の概要（英文）：While artificial heart therapy has become widely used, the social need for artificial organs for the treatment of pediatric congenital heart disease has expanded, and new circulatory assistance devices for children are needed. Therefore, we are developing an ultra-compact and lightweight circulatory support system for children by applying ultra-fine artificial muscle technology. To improve the in vivo safety of the device, it is necessary to elucidate the thermodynamic response of the device, and we have devised a heat exhaust mechanism that transports heat generated by the drive unit into the bloodstream. We have advanced the basic design of a cooling mechanism with a vascular heat drainage part and a device heat absorption part, and developed a hybrid advanced thermal management mechanism that considers the living body as part of the cooling system, with a flexible mechanism that takes into account the effects of body motion during implantation in the body.

研究分野：生体医工学

キーワード：先天性心疾患　ヒートパイプ　伝熱工学　肺循環補助　Fontan循環

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

近年の単心室症に対する機能的根治術であるフォンタン手術後の患児においても、その術後20年生存率は90%を超えると言われており、これらの症例に対しても生涯にわたり十分な医療を提供する必要がある。フォンタン循環では、機能的右心室が存在しないため、潜在的な右心不全状態にあり、肺血管抵抗の上昇から容易に右心不全を発症し、肝硬変や蛋白漏出性胃腸症などの合併症を引き起こす。一方、フォンタン循環の血行動態を改善するために、肺血流に拍動を加えれば肺血管抵抗が低下し血流量が増加することが知られている。しかしながら、フォンタン循環に対する補助循環の報告は世界的にも稀であり、フォンタン循環に対する補助循環のストラテジーが十分に確立しているとは言えない。

我々の研究グループでは、超微細人工筋肉技術を応用した超小型小児用循環補助システムの開発を進め、直径100μmの形状記憶合金アクチュエータの応用により、小児にも適応しうる超小型、超軽量、超高寿命を実現している。しかしながら、形状記憶合金アクチュエータは、70℃でマルテンサイト変態により収縮するため、アクチュエータ駆動によるデバイスの発熱が課題であり、生体への影響を最小化するためデバイス本体での温度上昇を抑える冷却機構導入が必要不可欠となっている。本研究では、体内埋込デバイスの熱力学的応答の伝熱解析により、生体内温度勾配に最適設計された生体を冷却システムの一部とみなす高度熱輸送機構を目指した。

フォンタン循環の血行動態を改善することを目的とした、必要な時に必要なだけ、フォンタン循環の力学的補助を行う拍動型肺循環補助装置の臨床応用をめざし研究を進めている。フォンタン手術後の小児患者に対し完全埋め込みすることができ、肺血流を拍動的に補助可能な、超小型・軽量で人工血管に装着可能な拍動型肺循環補助を提供できる。これまでにない画期的なデバイスの実現により、心不全を合併したフォンタン手術後の患児に対して、心移植に代わりうる新しい医療の道を提供するものであり、単心室フォンタン手術後を有する小児患児の生命予後やQuality of lifeを大きく改善しうる画期的な人工臓器が実現できる。

２．研究の目的

現在開発中の超小型小児用循環補助システムは、直径100μmの形状記憶合金アクチュエータの応用により、小児にも適応しうる超小型、超軽量、超高寿命を実現している。しかしながら、形状記憶合金アクチュエータは、70℃でマルテンサイト変態により収縮するため、生体への影響を最小化するためデバイス本体での温度上昇を抑える冷却機構導入が必要不可欠である。デバイスの生体内安全性を向上させるために、デバイス熱力学的応答の解明が必要であり、駆動部の発熱を通常３７度で維持される血流へ熱輸送する排熱機構を考案した。排熱機構の実現のため、血管排熱部、デバイス吸熱部を有する冷却機構の基礎設計を進め、体内埋込時の体動の影響を考慮したフレキシブル機構を有する、生体を冷却システムの一部とみなすハイブリッド高度熱管理機構の具体設計を試みた。試作した冷却システムは、伝熱効率の基礎特性を明らかとするため、生体環境を模擬したモデル循環試験装置にて、デバイス駆動試験を行う。

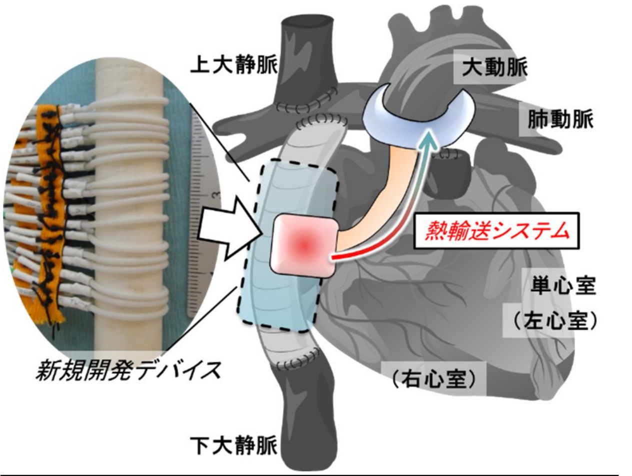

図1.　新規開発を目指すフォンタン循環用拍動型循環補助装置と熱輸送システムの概念図

３．研究の方法

①　小児用肺循環補助デバイスの生体内伝熱解析

フォンタン循環の病態モデル動物実験を実施し、現在開発中のプロタイプ補助装置の生体内での詳細な熱力学的解析を行った。開発中のデバイスは、大静脈と肺動脈を直接接続する人工血管外周部に巻き付け固定するもので、デバイスの発熱は、肺や心臓など周辺組織へ、熱傷等の重大な影響を与える恐れがある。そこで、デバイスの急性動物実験時の駆動試験結果を基に熱力学的見地から伝熱解析を行い、熱力学的応答を調べた。冷却に必要な熱輸送能について検討を行い、生体を冷却システムの一部とみなすことのできるハイブリッド型熱輸送機構設計のための、基礎データを収集した。

② 複合型冷却機構の設計開発

現在開発中のプロタイプ補助装置に使用するアクチュエータ材料は、70℃でマルテンサイト変態により収縮する形状記憶合金線維であり、温度上昇を抑える冷却機構開発が不可欠である。デバイス周辺部での発熱を、３７℃で維持される血流に排熱するため、ヒートパイプの基本原理を応用した、複合型排熱機構の具体設計を進めた。ヒートパイプの作動流体の選定、生体適合性を有す可撓性ヒートパイプ構造、吸熱部、排熱部の各要素について基礎的な構造設計を行った。デバイス本体での最大許容温度（40-42℃）と体温（37℃）のわずかな温度勾配で最適に動作するヒートパイプの作動流体選定のため、複数の冷媒を検討し、封入気体の選定と封入圧を決定した。大血管への排熱が効果的であると考え、作動流体を液化する凝縮器（コンデンサ）、の設計試作を進めた。冷却システムの動作検証モデルとしてループヒートパイプ構造を基礎とした構造設計を行い、サーモカメラを用いて熱輸送能の検証を行い、伝熱特性を検証した。

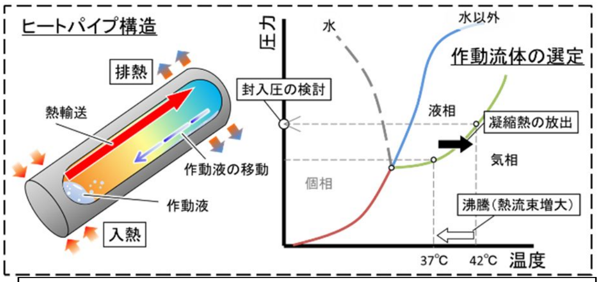

図 2. 生体内温度勾配に最適設計ヒートパイプの作動流体選定

循環補助デバイス開発で蓄積してきた血行動態モデルと生体内環境を高度に再現する実機試験系を構築し、開発した冷却機構をサーモカメラによる熱伝達の詳細解析により基礎特性について検討した。開発したデバイスは、フォンタン循環の血行動態や生体内環境を模擬したモデルシミュレータ試験装置で基礎特性評価を行った。

４．研究成果

病態モデル動物実験でのデバイスの周期的な駆動により、収縮部で 12.1±1.4℃の温度上昇が確認された一方、熱拡散の大きい人工血管の加圧部では 1.2±1.7℃であり、有意に温度上昇が抑えられていることがわかった。そこで、デバイス周辺部での発熱を心臓からの血流に排熱するため、ヒートパイプの基本原理を応用し、複合型排熱機構の具体設計を進めた。

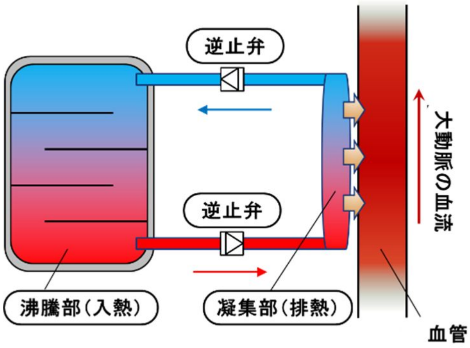

図 3.生体内熱輸送デバイスの基本構造

低い温度差でも有効に動作する排熱機構を実現するため、冷却効率の高いループヒートパイプ構造を採用することとした。さらに、デバイスアクチュエータの収縮を利用したポンプ構造を取ることで、低い温度差において、有効に動作するヒートパイプの基本構造を設計した。得られたデータから設計指針を決定し、伝熱用ヒートパイプの作動流体を選定し、吸熱部、排熱部の各要素について構造設計を行い、作動流体を液化する凝縮器（コンデンサ）の設計試作を行ない、基礎性能評価試験を実施した。排熱システムのループヒートパイプ構造として小型二葉弁を流入側と流出側に 2 個接続構造として構築できた。小型二葉弁を流入側と流出側に 2 個接続し、流れ方向を制限した。また、吸熱部にはシリコーンチューブ、排熱部はバッグ状構造を採用し、効率的な冷媒との熱交換機構を行うこととした。基礎実験の結果から、冷媒となる作動流体には、生体適合性の高いペルフレナペント（PFP）を封入することとし、冷媒充填率は 50%（100 cc，25℃）とした。ペルフレナペントを冷媒として用いることで、排熱機構のヒートパイプ吸熱部での温度上昇を、出口側排熱部に 4.73±1.0℃の熱輸送を行うことが確認できた。発生した熱を積極的に排熱可能な温度特性が得られた。熱輸送の吸熱側と排熱側の温度勾配から、有効に排熱可能なことを確認でき、生体内伝熱の有効性を示唆するデータを得た。Fontan 循環補助デバイスでの発熱を血管部に排熱するための基礎構造を開発することができた。

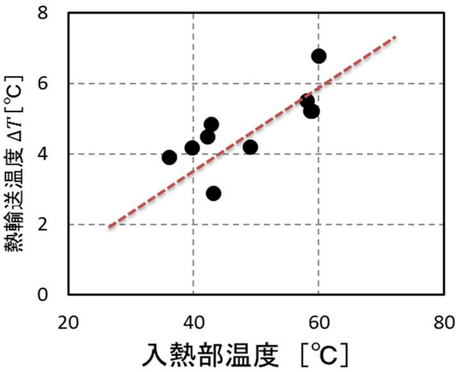

図 4. 冷却機構検証モデルを用いた入熱温度に対する熱輸送温度結果

今後は、開発した冷却システムをデバイス本体と統合し小児用肺循環補助デバイスの改良をすすめていく。伝熱工学を応用した物理的な冷却機構と電力制御システムの統合により、2 重の安全性を担保するフォンタン循環をサポートする小児用肺循環補助装置の臨床応用をめざす。また、デバイスの熱力学的最適制御のために、アクチュエータそのものを変位センサとみなす、新しいセンサレス収縮制御システム実装を進める。本研究を発展させ単心室フォンタン循環の小児患児の生命予後や Quality of life を大きく改善しうる画期的な人工臓器の実現を目指す。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 深谷碧、白石泰之、山田昭博、佐原玄太、井上雄介、山家智之	４．巻 -
２．論文標題 ローラポンプの繰り返し負荷による流路形状変化が血流特性に及ぼす影響の検討	５．発行年 2021年
３．雑誌名 ライフサポート学会学会誌	６．最初と最後の頁 -
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 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 －

１．著者名 Fukaya Aoi、Shiraishi Yasuyuki、Inoue Yusuke、Yamada Akihiko、Sahara Genta、Kudo Takemi、Aizawa Yasuhiro、Yambe Tomoyuki	４．巻 24
２．論文標題 Development and accuracy evaluation of a degree of occlusion visualization system for roller pumps used in cardiopulmonary bypass	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of Artificial Organs	６．最初と最後の頁 27～35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-020-01211-x	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 －

１．著者名 舘崎祐馬、白石泰之、井上雄介、山田昭博、岩元直樹、盛田良介、Ahmad Faiz Ibadurrahman、橋本真登香、早川正樹、萱島道徳、松本雅則、堀内久徳、山家智之	４．巻 49
２．論文標題 微細管路系による流体剪断負荷とvon Willebrand factor損傷に関する特性評価の基礎検討	５．発行年 2020年
３．雑誌名 人工臓器	６．最初と最後の頁 37
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 －

１．著者名 Inoue Yusuke、Tashiro Ayaka、Kawase Yukino、Isoyama Takashi、Saito Itsuro、Ono Toshiya、Hara Shintaro、Ishii Kohei、Yurimoto Terumi、Shiraishi Yasuyuki、Yamada Akihiro、Yambe Tomoyuki、Abe Yusuke	４．巻 9
２．論文標題 Optimum Sterilization Methods of Biocompatible Hybrid Material for Artificial Organs	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	６．最初と最後の頁 83～92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14326/abe.9.83	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 －

1．著者名 Shiraishi Y, Yambe T, Narracott AJ, Yamada A, Morita R, Qian Y, Hanzawa K.	4．巻 2020
2．論文標題 Modeling Approach for An Aortic Dissection with Endovascular Stenting.	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.	6．最初と最後の頁 5008-5011
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 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 -

1．著者名 Tomoyuki Yambe, Yasuyuki Shiraishi, Yusuke Inoue, Akihiro Yamada	4．巻 2020
2．論文標題 Diagnosis System for Swallowing and Peristalsis Function for Artificial Tongue and Esophagus Development	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.	6．最初と最後の頁 5128-5131
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 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 -

1．著者名 Yambe T, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Inoue Y, Yamada A.	4．巻 2020
2．論文標題 Evaluation of the Pulse wave in the face for the patients with rotary blood pump (RP) in the Outpatient clinic.	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.	6．最初と最後の頁 5097-6100
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 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 -

〔学会発表〕　計16件（うち招待講演　0件／うち国際学会　7件）

1．発表者名 永野友香，白石泰之，Andrew Narracott，山田昭博，山岸正明，山家智之
2．発表標題 右心補助に応用可能な高速度マルチカメラを用いた半天球型ePTFE弁葉挙動可視化装置の開発
3．学会等名 第49回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4．発表年 2021年

１．発表者名
繁浦瑠偉、白石泰之、榛沢和彦、山田昭博、橋本真登香、中地真太郎、永野友香、山家智之

２．発表標題
模擬循環回路を用いた大動脈解離治療用新型ステント開発のための分岐血流通過圧損評価法の検討

３．学会等名
第49回人工心臓と補助循環懇話会学術集会

４．発表年
2021年

１．発表者名
中地真太郎、白石泰之、山田昭博、繁浦瑠偉、永野友香、橋本真登香、山家智之

２．発表標題
VWF損傷に関する流体剪断特性定量化のための基礎検討

３．学会等名
第49回人工心臓と補助循環懇話会学術集会

４．発表年
2021年

１．発表者名
永野 友香，白石 泰之，Andrew Narracott，岩元 直樹，山田 昭博，山岸 正明，山家 智之

２．発表標題
高速度マルチカメラを用いた3次元弁挙動解析によるePTFE弁葉挙動可視化装置の開発

３．学会等名
第54回日本生体医工学会東北支部会

４．発表年
2021年

１．発表者名
繁浦瑠偉、白石泰之、榛沢和彦、山田昭博、橋本真登香、中地真太郎、永野友香、山家智之

２．発表標題
大動脈解離治療用新型ステントの治療効果および安全性評価方法の検討

３．学会等名
第54回日本生体医工学会東北支部会

４．発表年
2021年

１．発表者名
中地真太郎、白石泰之、山田昭博、繁浦瑠偉、永野友香、橋本真登香、山家智之

２．発表標題
VWF損傷評価のための流体剪断特性の基礎検討

３．学会等名
第54回日本生体医工学会東北支部会

４．発表年
2021年

１．発表者名
M. Hashimoto, Y. Shiraishi, Y. Tachizaki, Y. Inoue, A. Yamada, M. Hayakawa, M. Matsumoto, M. Kayashima, H. Horiuchi, and T. Yamb

２．発表標題
Development of a continuous circulation shear test system for assessing von Wille-brand degradation during assisted circulation

３．学会等名
APCMBE2020（国際学会）

４．発表年
2020年

１．発表者名
Tomoyuki Yambe, Yasuyuki Shiraishi, Yusuke Inoue, Akihiro Yamada, Makoto Yoshizawa Kodai Kitagawa, Takayuki Nagasaki, Sota Nakano, Mitsumasa Hida, Shogo Okamatsu, Chikamune Wada

２．発表標題
Analysis of Occupational Injury Reports Related to Patient Care Activities using Text Mining Technique

３．学会等名
APCMBE2020（国際学会）

４．発表年
2020年

１．発表者名
Yusuke Inoue, Ayaka Tashiro, Yukino Kawase, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Toshiya Ono, Shintaro Hara, Terumi Yurimoto, Kohei Ishii, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Tomoyuki Yambe, Yusuke Abe

２．発表標題
Optimum sterilization methods of biocompatible hybrid material for implantable devices

３．学会等名
The 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs and JSAO 2019（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Yasuyuki Shiraishi, Masaki Hayakawa, Michinori Kayashima, Yusuke Inoue, Akihiko Yamada, Hisanori Horiuchi, Masanori Matsumoto

２．発表標題
Examination of VWF degradation in a monkey model with a centrifugal blood pump

３．学会等名
The 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs and JSAO 2019（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Akihiro Yamada, Yusuke Inoue, Yasuyuki Shiraishi, Takashi Seki, Tomoyuki Yambe

２．発表標題
Development of Pulse Diagnosis System for Quantitative Evaluation based on Medical Engineering

３．学会等名
生体医工学シンポジウム2019（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Yusuke Inoue, Ayaka Tashiro, Yukino Kawase, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Toshiya Ono, Shintaro Hara, Terumi Yurimoto, Kohei Ishii, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Tomoyuki Yambe, Yusuke Abe

２．発表標題
Study on optimum sterilization methods of iocompatible hybrid material for artificial organs

３．学会等名
生体医工学シンポジウム2019（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Yusuke Inoue, Masaki Hayakawa, Akihiro Yamada, Masanori Matsumoto, Hisanori Horiuchi, Yasuyuki Shiraishi, Yuma Tachizaki, Genta Sahara, Aoi Nakahata, Naoki Iwamoto, Ryosuke Morita, Tomoyuki Yambe

２．発表標題
Development of Evaluation System for Von Willebrand Factor Degradation by Mechanical Stress of Blood Pump

３．学会等名
41th International Engineering in Medicine and Biology Conference（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名 山田昭博，岡島淳之介，井上雄介，佐原玄太，平郡諭，白石泰之，山家智之
２．発表標題 Fontan 循環補助デバイスの血流排熱機構の開発
３．学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 山田昭博、早川晃弘、井上雄介
２．発表標題 レーザー技術を応用した革新的生体情報計測技術の開発
３．学会等名 第５回東北大学若手研究者アンサンブルワークショップ
４．発表年 2019年

１．発表者名 山田昭博、軽部雅人、井上雄介、白石泰之、源田達也、岩元直樹、盛田良介、舘崎祐馬、山岸正明、山家智之
２．発表標題 新鮮摘出肺を用いた右心循環モデル試験
３．学会等名 第5回医工学懇親議会 冬季議会
４．発表年 2019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

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