

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02098

研究課題名（和文）浮上インペラのダイナミクスに基づき生存率とQOLを向上する革新的人工心臓の創出

研究課題名（英文）Development of a ventricular assist device for improving survival rate and QOL based on dynamics of a levitating impeller

研究代表者

土方 亘（HIJIKATA, WATARU）

東京工業大学・工学院・准教授

研究者番号：30618947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：人工心臓は心不全患者の血液循環に使われるが、ポンプの小型化やポンプ内血栓が課題である。そこで本研究では（1）小児用まで小型化しても血球損傷の小さい、羽根車の磁力・推力ハイブリッド浮上機構、（2）羽根車の加振制御による、血栓予防・血栓検知技術の開発に取り組んだ。具体的には（1）は応答局面法を用いて推力の高剛性設計を実現した。（2）では、磁気軸受を用いてインペラを円軌道状に強制変位加振することで血液粘度変化と区別可能な血栓の検出技術を実現した。さらに、加振の周波数と振幅を適切な値とすることで、磁気軸受の消費電力を抑えつつ、インペラ表面への血液の粘着を予防可能な加振条件を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では従来の副作用を伴う薬剤療法とは異なるアプローチで、機械的に血栓の予防を行う技術を提案している。人工物に対する血栓抑制技術は人工心臓のみならず、様々な医療機器に応用可能な汎用性の高い技術であり、機械・制御工学と生体医工学分野を融合した新たな学術分野となりうる。また、血栓予防や検出を自動で行うことで、あたかも人体の血液凝固メカニズムの中に人工心臓が介在しているような状態を実現し、人工臓器分野で課題の人と機械の融合に挑戦する点が意義深い。本技術実現の暁には、患者の生存率、QOL向上が期待され、社会的にも大きな貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Ventricular assist devices are used for blood circulation in patients with heart failure. In this study, we developed (1) a magnetic/thrust hybrid levitation mechanism for the impeller that minimizes blood cell damage even when the pump is miniaturized for pediatric use, and (2) a thrombus prevention and detection technology by controlling the vibration of the impeller. Specifically, in (1), we realized a high-stiffness design of the thrust force using the response phase method. In (2), we realized a thrombus detection technology that can distinguish thrombus from changes in blood viscosity by using forced displacement vibration of the impeller in a circular orbit shape with a magnetic bearing. Furthermore, by setting appropriate vibration frequency and amplitude, we have clarified the vibration conditions that can prevent blood from sticking to the impeller surface while reducing the power consumption of the magnetic bearing.

研究分野：機械工学

キーワード：人工心臓 磁気浮上 強制変位加振 推力・磁力ハイブリッド浮上 血栓予防 血栓検知

1. 研究開始当初の背景

人類の3人に1人は心臓病で死亡している。この心臓病患者には、羽根車（インペラ）の回転で送血する人工心臓が使われる。申請者はインペラを非接触で磁気浮上する図1の高耐久人工心臓を開発してきた。

今日ではインペラの非接触浮上による高耐久技術が成熟し、米国では施術の半数は永久使用を目指している（INTERMACS 2018）。これに伴い、患者の社会復帰と生活の質（QOL）が問題となっている。具体的には、「Aポンプ内血栓」による脳梗塞等が非常に多い。血栓は、ポンプ構造や材料技術の進歩をもってしても顕著な低下は得られていない（人工臓器 41 巻, 2012）。そこで抗凝固剤を投与するが、脳出血等の副作用で多くの患者が死亡するうえ、薬剤投与の管理上、在宅治療が困難である。

また「B小児に埋め込む小型・非接触人工心臓」が未実現である。小児は腹部に穴をあけ、人工血管を引出し、体外ポンプに接続して生活している。完全埋込には70%の小型化が求められるが、図2の通り磁気浮上式は浮上用電磁石が複数必要で小型化に不利である。動圧浮上式は小型化に伴う流体隙間の狭小化が血液損傷となる。すなわち、A、BのようなQOL問題に関して十分な対策が実現しておらず、現在の人工心臓は送血を行い続ける、単なる延命デバイスと言わざるを得ない状況である。

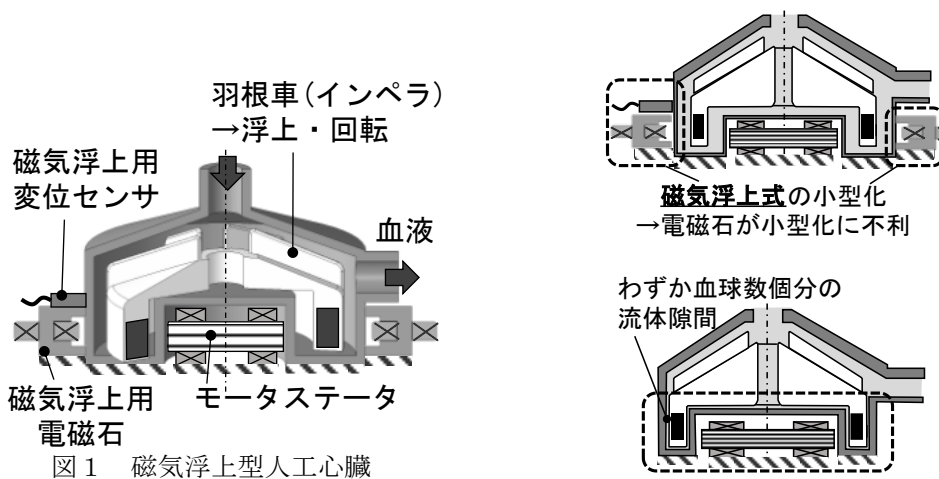


図1 磁気浮上型人工心臓

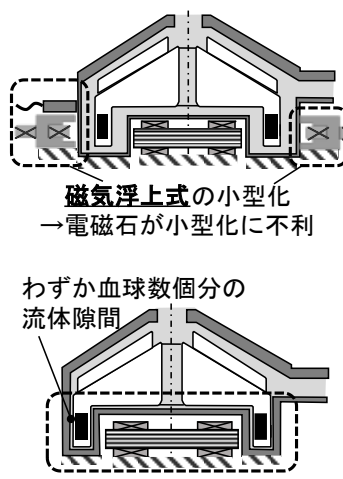


図2 本研究の概要

2. 研究の目的

本研究では、血液中の浮上インペラのダイナミクスを解明し、それを応用してソフト面（制御）から「A血栓」、ハード面（構造）から「B小型化」の課題を打破できないか？との学術的問いのもと、下記に取り組む。

- A インペラ強制加振制御による薬剤不要の血栓予防と検知
- B 推力を利用した電磁石不要の大ギャップインペラ浮上機構

A 血栓の予防と治療：体内への機構や計測系の追加は困難である。そこで磁気浮上用電磁石に正弦波電流を重畳してインペラを強制加振する。加振によって血液凝固因子（タンパク質）のインペラ付着を阻害し、薬剤に頼らず血栓を機械的に予防する。加振によって予防効果が発現することは予備実験で確認済みであり、本申請では最適な加振条件を探索する。

また、血液凝固反応が始まると、血栓になる前に血液に弾性効果が発現する。そこで、磁気浮上インペラの強制変位加振によってこのダイナミクスの変化を捉え、血栓を超早期に検知する。

B 磁力・推力ハイブリッド浮上型小児用人工心臓：永久磁石の吸引・反発のみでは、最低1自由度のインペラ運動は不安定になる。そこでインペラダイナミクスとして推力を陽に考慮して設計する軸流型ポンプを提案する。軸方向以外を磁石の反発で浮上し、不安定な軸方向は推力で安定化する新しい浮上原理である。ハウジング径を徐々に拡大し、インペラ変位に伴う推力変化を正剛性とする点が特徴である。推力は大ギャップでも作用するため、小型化時も血球損傷が小さいと期待できる

3. 研究の方法

① 血栓の予防と検知：磁気浮上インペラを強制変位加振すると、ずり速度によって血液の粘着を阻害でき、その結果血栓の低減が可能であると仮説を立てた。本研究ではインペラ表面をマイクロスコープで観察する系を構築し、加振条件ごとに観察し、最適な加振条件を導出する。更に、加振軌道を円とすし、その回転角ごとにインペラ変位と磁気軸受電流の位相差を計測することで、血液粘度変化と区別可能な血栓検出技術を確立する。

② 磁力・推力ハイブリッド浮上型小児用人工心臓：予備検討では、図3の形状の軸流ポンプにおいて、磁力と推力をハイブリッド化することで、磁力だけでは不安定な軸方向も「正剛性」かつ「釣合点が存在」し、制御不要のパッシブ浮上が原理的に可能であることを証明した。本研究ではインペラやハウジング形状を設計変数とし、応答曲面法を用いてポンプ流量と推力を最大化する最適設計を実施することで剛性向上設計を行う。

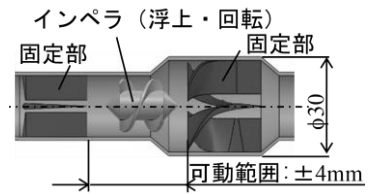


図3 予備検討モデル

4. 研究成果

① 血栓の予防と検知：図4の通り、血液循環後のインペラ表面を撮影し、画像処理によって血液成分の粘着量を定量評価する手法を開発した。インペラの加振周波数や振幅を変え、本手法でインペラ表面の血液粘着量を評価した結果、図5の通り特定の周波数・振幅を越えた際に高い血液粘着抑制効果が得られることを明らかにした。一方、周波数や振幅を高くすると磁気軸受の消費電力が高くなり、人工心臓にとっても望ましくない。これを加味し、十分高い血液粘着抑制効果が得られつつ、磁気軸受の消費電力が小さい、最適な加振条件も明らかにした。

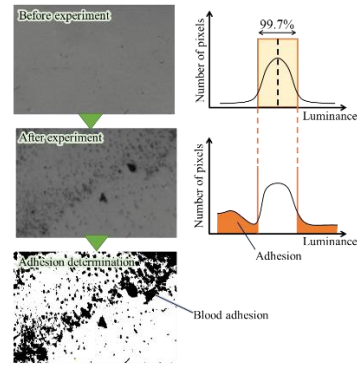


図4 血液粘着量評価のための画像処理手順

また、血液の粘度変化と区別して血栓を検知するために、インペラを円軌道加振し、その際のインペラ変位と磁気軸受電流の位相差をリアルタイムで計測する方法を開発した。図6の通り、血液粘度が変化した場合に位相差の平均が上昇するものの、そのばらつきはあまり変化せず、図7の通り、血栓が形成された場合は位相差の平均の上昇とともにばらつきも急激に上昇する。この違いを利用して、インペラ変位と電磁石電流の位相差のばらつきをリアルタイムで計測することで、初期段階における血栓形成の発生を検出する技術を確立した。

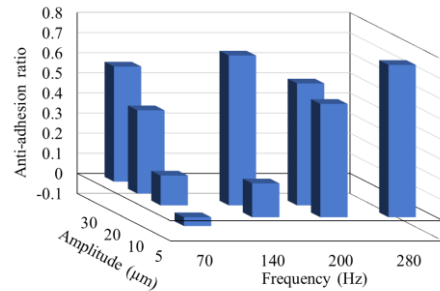


図5 周波数・振幅と血液粘着率の関係

以上より本研究では、小型化の課題であった大ギャップかつパッシブ浮上可能な機構の原理検証と、ポンプ内血栓の予防・検出の確立を実現し、人工心臓装着患者の生存率・QOL向上の礎となる技術を開発した。

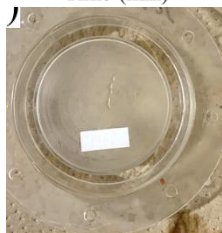
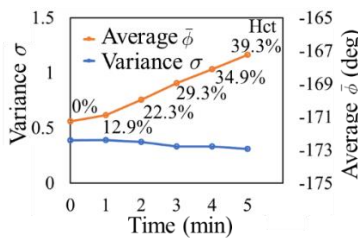


図6 粘度変化時の位相差の平均・ばらつきと写真

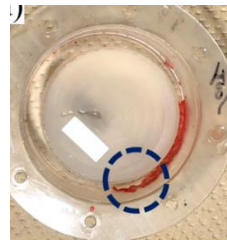
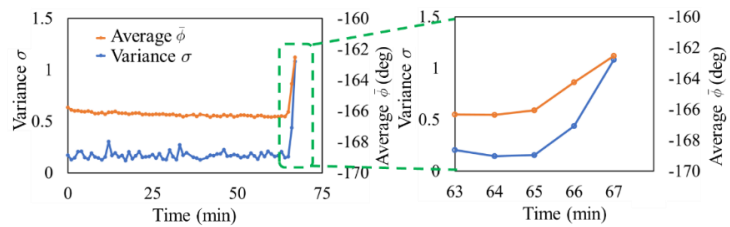


図7 血栓検出時の位相差の平均・ばらつきと写真

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Sakurai Hironobu, Fujiwara Tatsuki, Ohuchi Katsuhiro, Hijikata Wataru, Inoue Yusuke, Seki Haruna, Tahara Tomoki, Yokota Sachie, Ogata Asato, Mizuno Tomohiro, Arai Hirokuni	4. 巻 45
2. 論文標題 Novel application of indocyanine green fluorescence imaging for real time detection of thrombus in a membrane oxygenator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13999	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 TANAKA Yui, MURASHIGE Tomotaka, HIJIKATA Wataru	4. 巻 29
2. 論文標題 Synchronous Control with Heartbeat in a Magnetically Levitated Centrifugal Blood Pump by Estimating a Pump Flow Rate with a Radial Disturbance Observer? Validation in a Simple Mock Circulation Loop?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Society of Applied Electromagnetics and Mechanics	6. 最初と最後の頁 72 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14243/jsaem.29.72	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 Seki Haruna, Fujiwara Tatsuki, Hijikata Wataru, Murashige Tomotaka, Tahara Tomoki, Yokota Sachie, Ogata Asato, Ohuchi Katsuhiro, Mizuno Tomohiro, Arai Hirokuni	4. 巻 45
2. 論文標題 Evaluation of real time thrombus detection method in a magnetically levitated centrifugal blood pump using a porcine left ventricular assist circulation model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 726 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13915	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 Seki Haruna, Fujiwara Tatsuki, Hijikata Wataru, Murashige Tomotaka, Maruyama Takuro, Yokota Sachie, Ogata Asato, Ouchi Katsuhiro, Mizuno Tomohiro, Arai Hirokuni	4. 巻 44
2. 論文標題 Verification of a thrombus induction method at the target point inside the blood pump using a fibrinogen coating for a thrombus detection study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 968 ~ 975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13743	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 Hijikata Wataru, Maruyama Takuro, Murashige Tomotaka, Sakota Daisuke, Maruyama Osamu	4. 巻 44
2. 論文標題 Detection of thrombosis in a magnetically levitated blood pump by vibrational excitation of the impeller	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 594 ~ 603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13632	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 Hatakenaka Kohei, Hijikata Wataru, Fujiwara Tatsuki, Ohuchi Katsuhiro, Inoue Yusuke	4. 巻 47
2. 論文標題 Prevention of thrombus formation in blood pump by mechanical circular orbital excitation of impeller in magnetically levitated centrifugal pump	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 425 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.14443	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 Sakurai Hironobu, Fujiwara Tatsuki, Ohuchi Katsuhiro, Hijikata Wataru, Inoue Yusuke, Maruyama Osamu, Tahara Tomoki, Yokota Sachie, Tanaka Yui, Takewa Yoshiaki, Mizuno Tomohiro, Arai Hirokuni	4. 巻 47
2. 論文標題 Innovative experimental animal models for real time comparison of antithrombogenicity between two oxygenators using dual extracorporeal circulation circuits and indocyanine green fluorescence imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 77 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.14380	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 MAGARI Ryota, HIJIKATA Wataru	4. 巻 16
2. 論文標題 Proposition of a passive levitation system utilizing thrust and magnetic force for a ventricular assist device	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing	6. 最初と最後の頁 JAMDSM0025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jamdsm.2022jamdsm0025	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 2件）

1. 発表者名 Hironobu Sakurai, Tatsuki Fujiwara, Katsuhiko Ohuch, Wataru Hijikata, Yusuke Inoue, Tomohiro Mizuno, Hirokuni Arai.
2. 発表標題 Real-time Detection of Thrombus Formation in a Membrane Oxygenator using Indocyanine Green
3. 学会等名 The 60th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironobu Sakurai, Tatsuki Fujiwara, Katsuhiko Ohuchi, Wataru Hijikata, Yusuke Inoue, Tomohiro Mizuno, Hirokuni Arai.
2. 発表標題 Real-time Visualization Of Thrombus Formation In An Extracorporeal Membrane Oxygenator Using Indocyanine Green Fluorescence
3. 学会等名 2021 AMERICAN SOCIETY FOR ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS (ASAIO) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠中晃平, 土方亘, 藤原立樹, 大内克洋, 井上雄介
2. 発表標題 インペラの円軌道加振によって血栓を予防するインテリジェント磁気浮上型血液ポンプの開発
3. 学会等名 第59回 日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井啓暢, 藤原立樹, 大内克洋, 土方亘, 井上雄介, 丸山修, 水野友裕, 荒井裕国.
2. 発表標題 体外循環回路の抗血栓性評価を目的とした急性動物実験モデルの提案
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原立樹, 土方亘, 井上雄介, 丸山修, 大内克洋, 水野友裕, 荒井裕国.
2. 発表標題 コロナ時代に求められるECMOデバイス内血栓予防・血栓検出技術の開発
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土方 亘, 田仲 結衣, 畠中 晃, 平 藤原 立樹, 大内 克洋, 井上 雄介.
2. 発表標題 血液ポンプにおける磁気軸受を用いた生体情報モニタリングと治療への応用
3. 学会等名 日本機械学会Dynamics and Design Conference 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠中晃平, 土方亘, 藤原立樹, 大内克洋, 井上雄介.
2. 発表標題 磁気浮上システムを用いたインペラの揺動運動による血液ポンプ内血栓の予防
3. 学会等名 第33回「電磁力関連のダイナミクス」シンポジウム (SEAD33)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土方亘, 藤原立樹, 大内克洋.
2. 発表標題 磁気浮上システムを利用した人工心臓の血栓検出及び血栓予防
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土方亘, 村重智崇, 畠中晃平, 田仲結衣, 藤原立樹, 関晴永, 櫻井啓暢, 大内克洋, 荒井祐国.
2. 発表標題 血栓検知および血栓予防機能を有する磁気浮上型インテリジェント人工心臓の開発
3. 学会等名 日本定常流ポンプ研究会学術集会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土方亘, 村重智崇.
2. 発表標題 磁気浮上インペラの微小加振によって血栓を予防するインテリジェント人工心臓の開発
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関晴永, 藤原立樹, 土方亘, 村重智崇, 横田幸恵, 尾形麻斗, 大内克洋, 荒井祐国.
2. 発表標題 遠心ポンプ内の意図した箇所血栓形成を誘発させるフィブリノゲンコーティング法の開発
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土方 亘, 鈎 亮太
2. 発表標題 大ギャップかつパッシブ非接触支持を実現する 推力・磁気ハイブリッド浮上機構の開発
3. 学会等名 第34回「電磁力関連のダイナミクス」シンポジウム (SEAD34)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土方 亘, 増澤 徹, 進士 忠彦, 栗田 伸幸, 小沼 弘幸, 長 真啓
2. 発表標題 磁気浮上・磁気軸受の医療応用
3. 学会等名 電気学会産業応用フォーラム「磁気浮上・磁気支持に関するICT応用技術」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井啓暢, 藤原立樹, 大内克洋, 土方亘, 井上雄介, 丸山修, 水野友裕, 荒井裕国
2. 発表標題 拍動流が人工肺内の血栓形成を抑制する効果についての検証
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土方亘, 畠中晃平, 藤原立樹, 大内克洋, 井上雄介
2. 発表標題 磁気浮上技術で実現する血栓検出・予防および心拍同期制御機能
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鄭兆民, 土方亘
2. 発表標題 応答曲面法に基づいた人工心臓用推力・磁力パッシブ浮上機構の最適設計
3. 学会等名 精密工学会第29回学生会員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 磁気浮上型血液ポンプの駆動制御方法、磁気浮上型血液ポンプの駆動制御、装置及び磁気浮上型血液ポンプシステム	発明者 土方亘，畠中晃平など	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022065596	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	藤原 立樹 (Fujiwara Tatsuki) (00632291)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (12602)	
研究分担者	大内 克洋 (Ohuchi Katsuhiko) (20322084)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附研究部門 准教授 (12602)	

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
---------	---------