

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300164

研究課題名(和文) 日本発、小児用、ウェアラブル小型遠心式補助人工心臓の実用化のための総合的研究

研究課題名(英文) Development of a wearable, pediatric centrifugal circulatory support system

研究代表者

高谷 節雄 (TAKATANI, Setsuo)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：40154786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：小児心疾患の治療において、合併症軽減、QOL改善、次なる治療手段構築を可能にする小型遠心式補助人工心臓の研究を行った。ポンプは、6枚羽・直径30mmのインペラを流体軸受で支持し、薄型モータの回転力を径方向磁気カプリングでインペラに伝達し回転させた。モータを含めポンプは外径60mm、厚み30mm、全置換体積85ml、充填量5mlで、性能は後負荷100mmHgに対して、毎分回転数2500でポンプ流量1.0～1.5 L/minを得た。循環補助は、心尖部脱血、下行大動脈送血で、ポンプは体外又は胸腔内植込両方式で行い、幼児、小児並びに胎児心臓循環補助への応用が可能であることが確認された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused upon basic research leading to development of a pediatric circulatory support system. To meet this goal, we have designed a small centrifugal blood pump with a 30 mm diameter impeller having 6 straight vanes, supported by a hydrodynamic bearing at its center and driven through outer-radial magnetic coupling to the external motor. The pump diameter measured to be 60mm and its height including the motor to be 30mm, yielding the displaced volume of 85ml and the priming volume of 5ml. The pump provided the flow of 1.0～1.5 L/min against the afterload of 100mmHg at the pump speed of 2500 rpm. The pump can be implanted in either extra-corporeally or intra-corporeally inside the thorax from the left ventricular apex to the descending aorta. Because of its small size and extremely small priming volume, it can be used for circulatory support from fetuses, neonates to children bridging to heart transplantation and other more advance therapies.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、生体医工学・生体材料学

キーワード：人工臓器学

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患は新生児の約 1%に見られ、移植手術を要する場合も多い。小児心臓移植は 1980 年代初めに始まり、1990 年代初めには年間 400 件未満まで増加し、2005 年から 450 例へと増加傾向をしめしている。欧州では、心臓移植へのブリッジそして新しい治療方法の開発のために 1990 年代に Berlin Heart 社 Medos 社から小児用拍動流補助人工心臓が製品化され移植へのブリッジとして使用が開始された。また、2004 年には、米国 NIH 主導による小児用人工心臓の国家プロジェクトが開始され、2009 年には、臨床応用を前提に PumpKIN プロジェクトへと継続された。プロジェクトは、Pittsburg 大学、Jarvik Heart 社、Levitronik 社と Ension 社の 4 つのロータリー血液ポンプ（軸流や遠心式血液ポンプ）で構成されている。NIH の動きと連動して、2005 年には、国際小児機械補助循環と体外循環研究会が立ち上がり、続いて、2009 年には、国際小児機械補助循環学会へと発展し、幼児から小児を対象とした循環補助が注目を集めている。

本邦における心臓移植は、1997 年の脳死法案可決、そして 1999 年の心臓移植再開と共に、大きな期待が寄せられたが、ドナー不足は深刻な課題であり、特に、小児心臓移植に至っては、ドナー提供に年齢制限 (15 歳以上) の壁があり、10 歳以下の心臓移植は国内ではほぼ不可能に近い状態であったが、2009 年臓器移植法の改正と共に臓器提供に年齢制限が取り除かれ、国内での小児心臓移植も夢では無くなった。小児用循環補助システムは、1980 年代後半、東洋紡績社製の拍動流補助人工心臓 (20ml) が開発され、厚生労働省の認可を取得したが、流入・流出弁に限界があり、継続されていない。従って、循環補助を要する小児症例においては、欧米で開発された成人用の補助人工心臓や東洋紡績社製の成人用 VAD を使用しているのが現状であり、ポンプと患者サイズのミスマッチ等により、合併症等を発生し、患者を死に至らせる場合も少なくない。これらの問題を解決するため、2010 年に、ドイツ Berlin Heart 社で開発された ExCor の導入が進められ、臨床治験が開始されたが、ポンプに組み込まれたポリマー製 3 尖弁の耐久性やコスト (ポンプ 1 個 440 万円) 等、小児への安全有効な適用において解決を要する課題が数多く残されている。

我々は、小児用循環補助システムの開発を目標に、2004 年に低充填量 (5ml) を有する小型遠心血液ポンプ TinyPump を試作し、新生児並びに小児の CPB や ECMO の血液ポンプとして 3.0 Kg の新生児豚を用い、その性能を報告し、開心術時の人工心肺ポンプとして、無輸血充填の可能性や先天性単心室疾患患児において、肺循環補助の効果を報告した。続いて、2008 年から、中長期左心補助循環を目的に、体重 10-15Kg の芝ヤギを用い、平均ポンプ流量 1.0 L/min で、2 頭のヤギにおい

て 30 日間の安全・有効な左心補助循環に成功した。

2. 研究の目的

本研究は、先天性並びに後天性小児心疾患の治療において、合併症の軽減、QOL (Quality of life) の向上、心機能の診断並びに次なる治療手段の構築を可能にする (bridge-to-bridge 又は bridge-to-decision) (図 1) 小型、ウェアラブルな遠心式補助人工心臓システムの開発に必要な 1) ポンプ素材、成形法、血液接触面処理方法の研究、2) 回転する羽根車を非接触の状態に支える流体動圧軸受の研究、3) 薄型、高効率ディレクトドライブ DC ブラッシュレスモータの研究、4) ポンプ流量、ヘマトクリット、溶血量並びにポンプ消費電力の非侵襲的計測方法の研究を推進し、5) 体重 10~15Kg の芝ヤギにおいて、最低 3 ヶ月間、安全・有効な左心バイパスを立証し、小児用、補助人工心臓の臨床応用並びに実用化のための基盤を形成することを目的とする。

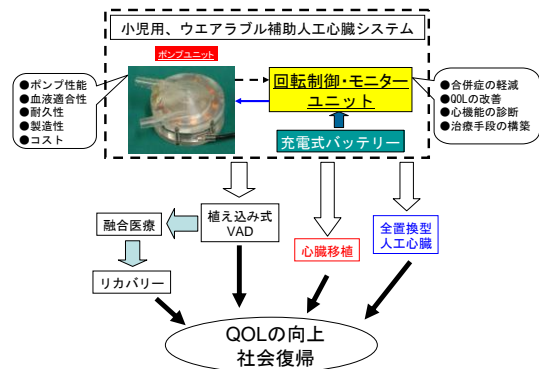


図 1: 補助人工心臓を土台にした小児心疾患の治療体系

3. 研究の方法

研究は、5 つのプロジェクトで構成する。1) ポンプ素材、成形方法、表面処理法の観点から、再現性・生体適合性に優れたポンプユニットの成形方法の開発と確立、2) 流体動圧軸受とラジアル方向磁気カプリング駆動を基盤とするコンパクトで安価な非接触式駆動方式の開発、3) 薄型、高効率ディレクトドライブモーターの開発と小児用遠心血液ポンプへの応用、4) ポンプ流量、ヘマトクリット、ヘモグロビン量、遊離ヘモグロビン量の非侵襲推測方法の開発とポンプ制御への応用、と 5) ポンプ性能、溶血性能、耐久性、生体反応等の評価に続いて、体重 10~15Kg の芝ヤギを用い In Vivo 実験を行い、血液ポンプの抗血栓性、生体反応、臓器応答を解析し、小児用循環補助システムの実現、企業化を目指す。

ポンプ性能試験は、圧・流量特性、溶血試験は、血球破壊、赤血球変形能、耐久性試験は、ポンプを含む全システムの耐久性、抗血

栓性試験は、凝固系、血小板凝集能、抗凝固療法、生体反応は、腎臓、肝臓等の重要臓器機能、抗感染対策そして剖検時の臓器障害の有無について、解析し、長期間（1ヶ月以上）安全に使用可能な小児用、循環補助システムの実現、企業化を目指す。

4. 研究成果

図2aは、本研究で開発した扁平状の薄型25極3相DCブラッシュレスモータを示す。モータの直径は60mm、10mm高である。本モータと遠心血液ポンプを組み合わせることで、小型小児用補助人工心臓を実現した。図2bは、小児用補助人工心臓の断面図を示す。モータの回転力を径方向の磁気カップリングによりインペラに伝達し、インペラ中心部に設けられた流体軸受で支持し、回転する仕組みである。図2cは、血液ポンプ並びにインペラ中央の流体軸受の断面図を示す。試作した遠心式補助人工心臓を図2dに示す。ポンプ外径は60mm、高さは30mm、置換体積は84.78mlで、ポンプ内血液充填量は、5mlで、モータを含めた重量は、170gである。



図2a: 薄型DCブラッシュレスモータ

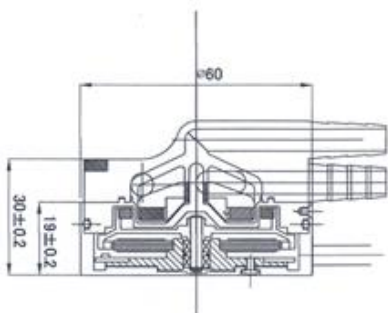


図2b: 遠心式補助人工心臓の断面図

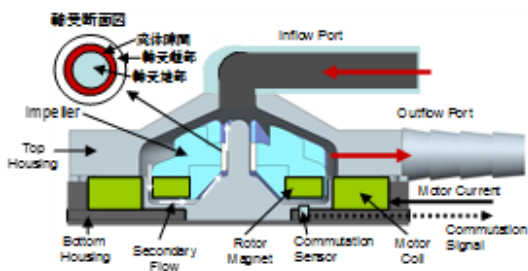


図2c: 血液ポンプ断面図



図2d: 試作した小児用補助人工心臓

図2eに新しく開発した駆動用コンソールと補助人工心臓を紹介した。コンソールサイズは、220 x 155 x 145 mm、重量 2.6 kg で持ち運び可能なサイズである。電源は、100-240V AC, 50-60Hz での運転が可能である。また、30-40 分運転可能な内蔵バッテリーを搭載しており、病院内での患者の移動や、停電時においてバッテリーでの作動が可能である。



図2e: 試作した駆動用コンソールと小児用補助人工心臓

図3aにインペラを量産するための射出成型用金型、図3bに成型後インペラ内に挿入された磁性体を磁石化するための着磁装置と図3cに試作したインペラを示す。



図3a: インペラ射出成型装置



図 3 b : インペラ着磁装置



図 3 c : 成型したインペラ

図 4 は、22Fr 脱血管と 18Fr 送血管を用い得られたポンプの圧・流量特性を示す。左心補助を想定した場合、同じ脱血管並びに送血管を用いた場合、毎分 3000 回転で目標とする流量 1.0 L/min が得られることを示す。

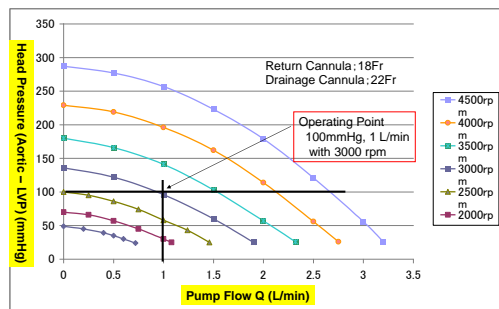


図 4 : 圧流量曲線

動物実験は、ヤギ並びに豚を用い、左心尖部脱血、下行大動脈送血回路を作成し、ポンプは、体外並びに胸腔内に植え込んで循環を維持した。体外設置の場合は、トップハウジング流入ポートは、ハウジングトップ面に平行そして中央部にインペラに垂直方向に入力する形式とすることで、ポンププロファイルを低く維持することが可能であると同時に、ポンプを胸壁等に固定し易い形状となった (図 5 (左))。胸腔内に植え込む場合、心尖部に直接ポンプ流入ポートを差し込むことで、脱血管が除去できると同時にポンプは心膜内に植え込み可能であった。



図 5 : 体外設置式小児用補助人工心臓 (左) と胸腔内植込み用補助人工心臓 (右)

結語：小児用、小型遠心式補助人工心臓を開発した。ポンプは、インペラを流体軸受と磁気カップリング機構を用いることで、インペラを非接触式に回転維持する方式である。ポンプは、1ヶ月間の芝ヤギを用いた左心補助実験で安定した流量補助が可能であった。このポンプの特徴は、トップハウジングを付け替えることで、体外設置または胸腔内植込みが可能である。また、人工肺と組み合わせることで小児用 ECMO の血液ポンプとしても使用可能である。量産化に向け、ポンプハウジングやインペラの射出成型用金型も作成した。本ポンプは、先天性並びに後天性心疾患患者の中長期の循環補助を可能にし、QOLの改善、心機能の的確な診断を可能にし、回復不可能な患者においては、心臓移植や高次の治療手段の構築を可能にできると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Kitao T, Ando Y, Yoshikawa M, Kobayashi M, Kimura T, Ohsawa H, Machida S, Yokoyama N, Sakota D, Konno T, Ishihara K and Takatani S. In vivo evaluation of the TinyPump as a pediatric left ventricular assist device. *Artif Organs* 2011; 35(5): 543-553. (査読有)
2. Ando Y, Kitao T, Nagaoka E, Kimura T, Yokoyama Y, Yoshikawa M, Tominaga R and Takatani S. One-Month Biocompatibility Evaluation of the Pediatric TinyPump in Goats. *Artif Organs* 2011; 35(8): 813-818. (査読有)
3. Sakota D and Takatani S. Quantitative

- analysis of optical properties of flowing blood using a photon-cell interactive Monte Carlo code: effects of red blood cells' orientation on light scattering. *J Biomed Optics* 2012; 17(5) 057007:12 pages. (査読有)
4. Sakota D and Takatani S. Plasma surface reflectance spectroscopy for noninvasive and continuous monitoring of extracellular component of blood. *Proc SPIE* 2012; 8439: 6 pages. (査読有)
 5. Fujiwara T, Nagaoka E, Watanabe T, Miyagi N, Kitao T, Sakota D, Mamiya T, Shinshi T, Arai H, Takatani S. New-generation ECMO with MedTech Mag-Lev, a single-use magnetically levitated centrifugal blood pump: Preclinical evaluation in calves. *Artif Organs* 2013; 37(5): 447-456. (査読有)
 6. Nagaoka E, Fujiwara T, Kitao T, Sakota D, Shinshi S, Arai H, Takatani S. Development of a single-use, extra-corporeal magnetically levitated centri-fugal blood pump, MedTech Mag-Lev VAD, for mid-term circulatory support. *ASAIO J* 2013; 59: 246-252. (査読有)
 7. Sebastian VA, Ferro G, Kagawa H, Takatani S, Riemer RK, Hanley FL, Reddy VM. Fetal cardiac intervention: Improved results of fetal cardiac bypass in immature fetuses using the TinyPump. *The J of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 145: 1460-1464. (査読有)
 8. Kimura T, Yokoyama Y, Sakota D, Nagaoka E, Kitao T, Takakuda K and Takatani S. Evaluation of platelet

aggregability during left ventricular bypass using a MedTech Mag-Lev VAD in a series of chronic calf experiments. *J Artif Organs* 2013; 16(1):34-41. (査読有)

[学会発表] (計5件)

1. 高谷節雄、長岡英気、北尾貴史、藤原立樹、迫田大輔、間宮太一、土方 亘、進士忠彦、荒井裕国。新生児、小児並びに成人用体外設置型、シングルユース遠心式補助人工心臓の研究開発。第49回日本人工臓器学会ワークショップ“製品化を見据えた人工心臓研究開発の最前線”2011年11月25日～27日、東京。
2. 高谷節雄、長岡英気、藤原立樹、北尾貴史、迫田大輔、土方 亘、間宮太一、荒井裕国、進士忠彦、安東勇介、吉川雅治、体外設置型、連続流補助人工心臓(成人並びに小児用)の研究開発、第40回人工心臓と補助循環懇話会学術大会、クアージュ湯布院、大分、2012年2月17～18日。
3. 古橋健太、香川 洋、藤井泰宏、GiuseppeFerro, R. KirkRiemer, Frank L Hanley, V MohanReddy, 高谷節雄、小児用超小型遠心血液ポンプ TinyPump の胎児補助循環への応用、第40回人工心臓と補助循環懇話会学術大会、クアージュ湯布院、大分、2012年2月17～18日。
4. 迫田大輔、古橋健太、藤原立樹、高谷節雄、血漿層境界反射分光法による補助循環における血漿の非侵襲連続モニタリング、第40回人工心臓と補助循環懇話会学術大会、クアージュ湯布院、大分、2012年2月17～18日。
5. Takatani S, Nakata K, Wakui S, Ohsaka S, Abe S, Shinshi T, Hata H and Shiono M. Low prime, hydrodynamically suspended centrifugal TinyPump for short to mid-term circulatory support in pediatric patients. *Proceedings of the 21st ISRBP*; Sept 26-29, 2013, Yokohama, Japan.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織
- (1)研究代表者

高谷節雄 (TAKATANI, Setsuo)

研究者番号：40154786

所属機関名：日本大学

部局名：医学部

職名：客員教授

(2) 研究分担者

塩野元美 (SHIONO, Motomi)

研究者番号：20170847

所属機関名：日本大学

部局名：医学部

職名：主任教授

(3) 連携研究者

進士忠彦 (SHINSHI, Tadahiko)

研究者番号：60272720

所属機関名：東京工業大学

部局名：精密工学研究所

職名：教授

迫田大輔 (SAKOTA, Daisuke)

研究者番号：40588670

所属機関：産業技術総合研究所

部局名：ヒューマンライフテクノロジー研
究部門

職名：研究員