

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01288

研究課題名(和文) 小児用および部分補助用軸流補助人工心臓の開発

研究課題名(英文) R&D of an axial flow blood pump for pediatric/partial assist use

研究代表者

山根 隆志 (Yamane, Takashi)

神戸大学・工学研究科・教授

研究者番号：10358278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：低流量でも溶血・血栓がない小児用および成人部分補助用として、接液部がポリマー製の経済的な軸流血液ポンプを開発目標とした。部分補助用のKAP5～KAP8を試作し比較評価した。KAP6では低流量域の失速を改善した。KAP7では溶血特性を改善し、9000rpm(100mmHg)まで臨床許容限度内となった。KAP6とKAP7の動物実験評価により、ACTが200s以上でも抗血栓性は不十分とわかった。また重量130g、充填容積8mL、外径27mmの小児用軸流ポンプKPAP1～KPAP4を試作し比較評価した。KPAP4は必要とされるポンプ性能・溶血特性を達成したが、抗血栓性は完全ではないと思われた。

研究成果の概要(英文)：The research goal was pediatric/partial assist pumps without hemolysis or thrombosis at low flow, whose blood contacting surfaces were made of polymer. Partial assist pumps, KAP5-KAP8, were manufactured and evaluated. KAP6 improved the stall at low flow. KAP7 improved hemolytic property and can be used clinically up to 9000 rpm (100mmHg). Animal experiments for KAP6 and KAP7 clarified that the antithrombogenicity is not complete even at ACT>200s. Pediatric pumps, KPAP1-KPAP4, 130g in weight, 8ml in priming volume, and 27mm in outer diameter, were manufactured and evaluated. Though KPAP4 attained the necessary pump performance and hemolytic property, the antithrombogenicity was found to be incomplete.

研究分野：医工学、生体流体工学

キーワード：補助人工心臓 軸流ポンプ ピボット軸受 溶血 血栓

1. 研究開始当初の背景

長期植込み型補助人工心臓(VAD)は実用化されたがいずれも成人用かつフルサポート用であり、院内使用の小児用、あるいは成人で部分循環補助するVADは国内で供給されていない。市場が小さいために企業が製品化しないのであるが、患者条件緩和(Destination Therapy)開始に伴い、心不全患者に早期に部分補助(Partial Assist)ないしリハビリ用として使用できる製品を量産する必要が生じる。これは小児用ポンプとも仕様は類似している。

2. 研究の目的

本研究はこのような、低流量でも血栓ができない小児用および成人部分補助用の軸流型補助人工心臓を開発するものである。

3. 研究の方法

3.1 製作した軸流ポンプ

まず標準的な軸流ポンプ設計として、ダブルピボット軸受と翼型4枚羽根からなる直径14.8mmの動翼と、5枚羽根の静翼を有する軸流ポンプKAP5、KAP6を試作した。ただし製作コスト低減のため、接液部をポリマー製(ポリカーボネート)とする、世界初の試みを行った。なおケーシングには袋ナットを使用し、組立・分解が容易な、実験結果の観察が容易な構造にした。KAP5からKAP6への変更点は、KAP5のインペラ流出角が90°、KAP6のそれが70°となっていることである。この出口角度の変更により迎え角を小さくして旋回失速を抑制することを目的とした。重量186g, 充填容量12mL, 全長111mm, 外径32mmの軸流ポンプである。

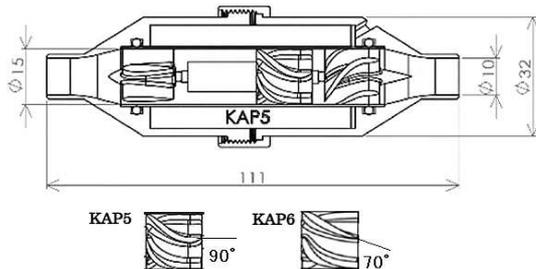


図1 成人部分補助用軸流ポンプ KAP5,KAP6

つぎに、溶血特性の比較を主な目的として、KAP7、KAP8では、動翼および静翼が単純な円筒形で、羽根枚数は動翼4枚、静翼8枚に変更した。KAP7は羽根先端隙間が100 μ m(動翼直径14.8mm)、およびKAP8の隙間は50 μ m(動翼直径14.9mm)とした。

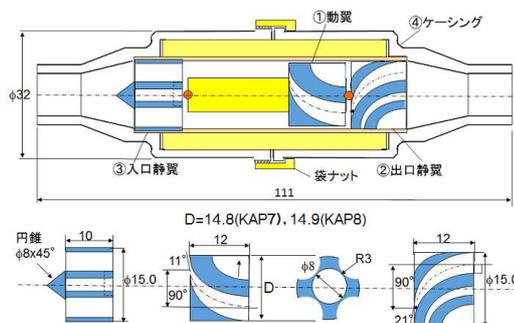


図2 成人部分補助用軸流ポンプ KAP7,KAP8

一方、小児用軸流ポンプとして、モータサイズを一回り小さくし、翼型を使用した動翼直径12.4mmのKPAP1~KPAP4の4機種を試作した。重量は130g、充填容積は8mL、外径27mmの小型軸流ポンプとなった。

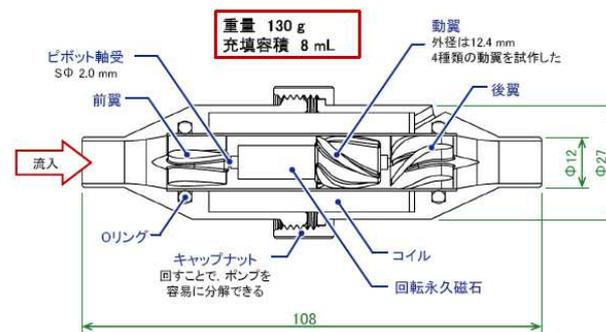


図3 小児用軸流ポンプKPAP1~KPAP4

3.2 溶血試験

(a)旋回失速を改善したKAP6について、30分ごとにポンプ回転数を変えて、遊離Hb分析をした。

(b)羽先端隙間が異なるKAP7とKAP8について、30分ごとにポンプ回転数を変えて、遊離Hb分析をした。

(c)小児用軸流ポンプKPAP1~KPAP4について、臨床市販遠心ポンプとの相対溶血率を比較した。

溶血試験は、30分ごとに段階的にポンプ回転数を変えて、試験回路から血液をサンプリングし遠心分離した。これをTMB(3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン)法で発色し分光法で遊離Hb濃度を分析した。

溶血評価指標としてはASTM評価指標としては、ASTM-F1841-97で定義されるNIH(g/100L)は、回路中の遊離ヘモグロビン総量 $\Delta freeHb \times V \times (100-Ht) / 100$ に $(100/Q \times T)$ を掛け算したものであるが、流量5L/minだけでなく任意流量に拡張するため $(20/T)$ を掛け算し

$$NIH(g/20min) = \Delta freeHb \times V \times (100-Ht) / 100 \times (20/T)$$

を用いることにした。

3.3 動物実験による抗血栓性評価

- (a) 部分補助ポンプKAP6のヤギ慢性動物実験
 - (b) 溶血特性を改善したKAP7のヤギ急性実験
 - (c) 小児用ポンプKPAP4のヤギ慢性動物実験
- いずれも東北大学加齢医学研究所で行った。

4. 研究成果

4.1 ポンプ性能

(a) KAP5~KAP8のポンプ性能
42%30℃グリセリン水溶液(粘度3mPas、比重1.05)を用いて、KAP5とKAP6の流体力学性能を計測した。KAP5では低流量域で回転失速による圧力低下が見られるが、KAP6では抑制され、正常な圧力発生が認められた。KAP7とKAP8の円筒型動翼の形状はほぼ同じであるので、ポンプ性能はKAP6とほぼ同等であると予想された。しかし、羽根先端隙間がKAP7では100 μ m、KAP8では50 μ mであるため、KAP8の漏れ流量が少なくなったため、発生圧が若干高くなっていることがわかった。

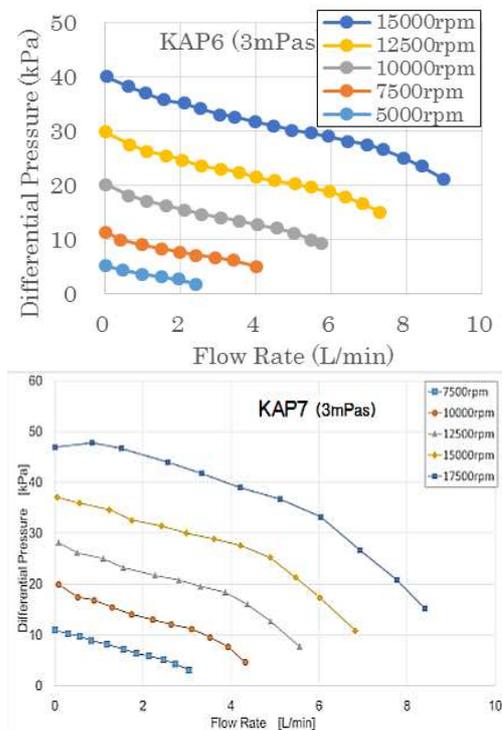


図4 軸流ポンプ性能(KAP6およびKAP7)

(c) 小児用ポンプKPAP1~KPAP4のポンプ性能比較: KPAP1の低流量で著しい圧力低下が発生し、回転失速によるものと推察された。そこで羽根流出角を40度まで順次低減したKPAP2~KPAP4までポンプ性能を比較し、KPAP4では回転失速が抑制されたと考えられた。

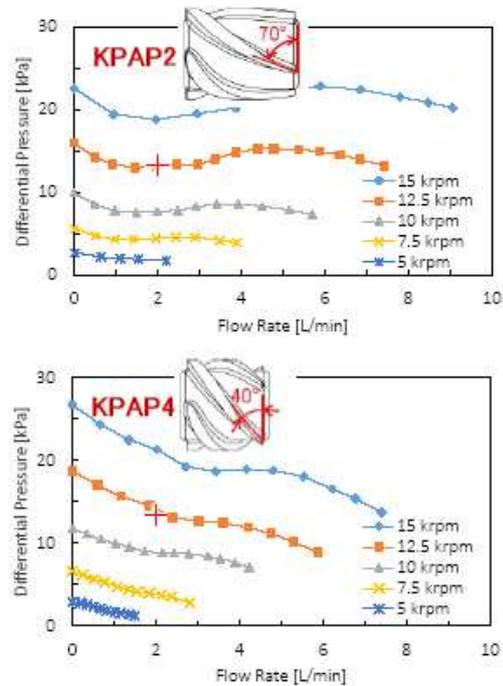


図5 小児用軸流ポンプKPAP性能

4.2 溶血試験

(a) KAP6

失速を改善したKAP6の溶血試験では、7000 rpm以下では臨床許容限度内(NIH(g/20min) < 0.04)となったが、7,000rpm以上では限度外(NIH(g/20min) > 0.04)となった。

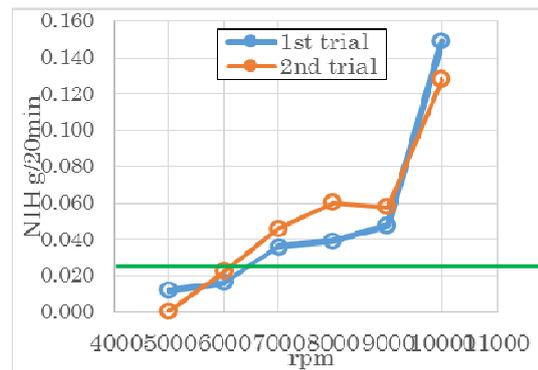


図6 回転数別の溶血試験結果(KAP6)

(b) KAP7とKAP8の比較

羽根先端隙間が100 μ mのKAP7、および50 μ mのKAP8の容器悦成績を比較したところ、KAP7の臨床許容限度(臨床使用されているMERA遠心ポンプの2倍、およそNIH=0.04)に達するのは9000rpm(85mmHg)であり、KAP8の臨床許容限度は8000rpm(65mmHg)であるこ

とから、KAP2の方が高回転まで溶血が少なく優れていることがわかった。すなわちせん断速度が10万 s^{-1} を超える羽根先端隙間 $50\mu m$ では溶血が高く、10万 s^{-1} 以下となる隙間 $100\mu m$ が適切であることがわかった。これによって溶血特性の改善を図ることができた。

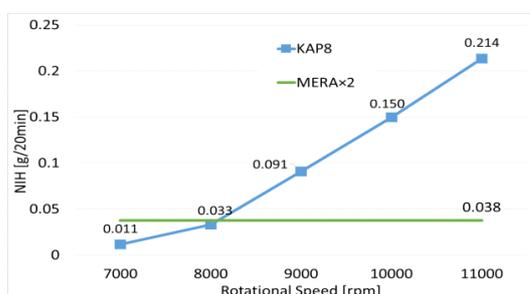
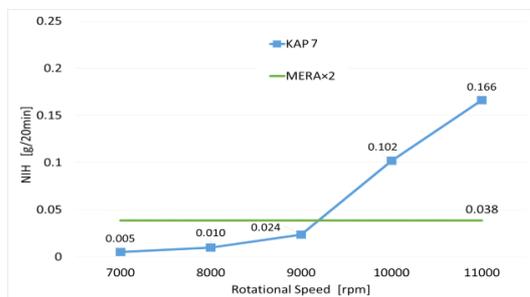


図7 回転数別の溶血試験結果(KAP7, KAP8)

(c) KPAP1～KPAP4の比較

KAPシリーズより一回り小さい4機種(KPAP1～KPAP4)の溶血特性を比較した。失速を抑制したKPAP4の溶血が最も低くなり(NIH(g/20min)=0.06)、臨床使用の遠心血液ポンプの溶血率の2倍以内となったので、臨床許容限度内に入ったと判断した。

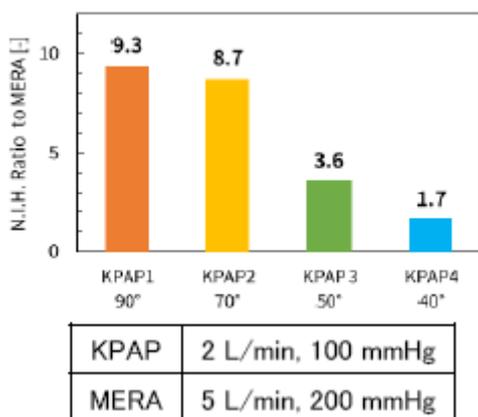


図8 小児用軸流ポンプ4機種の溶血試験結果

4.3 動物実験結果

(a) KAP6の慢性動物実験

慢性動物実験(in vivo)では47kgのヤギを使用し、低流量0.3 L/min、回転数8000 rpmで6日

間維持したが、4日目(90h)から電流値が増加し、残念ながら6日目に体外回路が塞栓となった。これより軸流ポンプKAP6は、溶血の観点から8,000 rpm(70mmHg)以下で使用し、血栓の観点からは流量1L/min以上、ACT>200sでの使用が望ましいことが分かった。

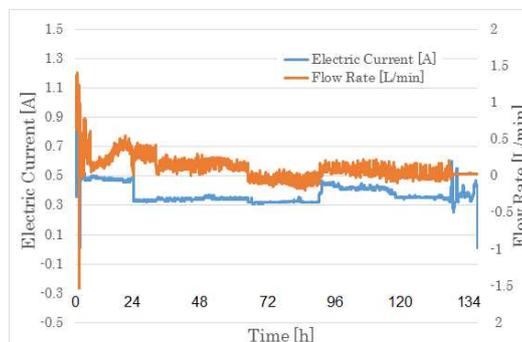


図9 KAP6の慢性動物実験

(b) KAP7の急性動物実験

急性動物実験(ex vivo)では、体重61kgのヤギを用いて、溶血特性を改善したKAP7を用いて抗血栓試験を行った。流量2L/min、回転数10,000rpmで2時間は維持できたものの、入口静翼付近での血栓形成を認めたため、実験を中断した。溶血特性は改善されたが、抗血栓性は十分でないことがわかった。



図10 KAP7の急性動物実験結果

(c) KPAP4の慢性動物実験

KPAP4について、クエン酸Naと塩化Caを用いたin vitro模擬血栓回路試験では、1.0L/minおよび0.5L/minで図のように隅部分に微小血栓を形成したのみであった。

KPAP4の慢性ヤギ動物実験では、低流量0.3L/minで維持し、ポンプ装着72時間後に電流値が上昇したことから、体外回路のポンプに血栓が生じ始めたと考えられる。5日目の実験終了時には脱血管に血栓が紐状に成長していたが塞栓には至っていなかった。概して軸流ポンプKPAP4は、小児用VADとしてはほぼ満足できるポンプ性能・低溶血性を達成したが、抗血栓性はまだ十分でないと思われる。

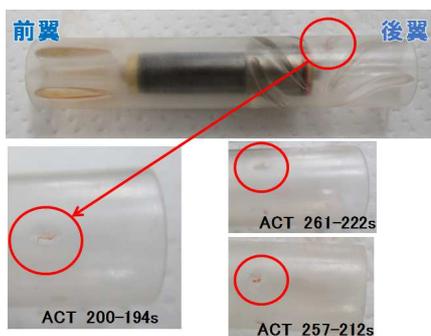


図 11 KAP4 の模擬血栓試験 (微小血栓)

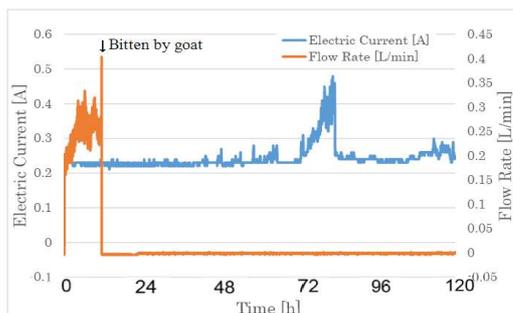


図 12 KAP4 の慢性動物実験 (流量計は 10h で断線)

まとめ

接液部分がポリマー製の携帯型軸流ポンプを開発した。成人部分補助用軸流ポンプKAP5～KAP8のポンプ性能、溶血性能、抗血栓性評価を行った。低流量域で失速を伴うKAP5に対し、KAP6はポンプ特性の改善が確認できた。溶血特性はKAP7が優れており、9000rpm (100mmHg)まで臨床許容限度内であることがわかった。KAP6およびKAP7の動物実験評価により、回転数9000rpm以下、流量1L/min以上、ACT>200s以上で使用するのが適切とわかったが、抗血栓性はまだ十分でないことがわかった。一方、小児用軸流ポンプKAP1～KAP4を比較したところ、KAP4は小児用VADとしてほぼ満足できる性能・溶血特性を達成したといえるが、抗血栓性はまだ十分でないと思われた。

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 7 件)

- 1) 山根隆志. 人工心臓開発の歴史と動向, ターボ機械, 査読無, Vol.43, No.7, 2015, pp.389-393
- 2) Tomokata Murashige, Ryo Kosaka, Daisuke Sakota, Masahiro Nishida, Yasuo Kawaguchi, Takashi Yamane, Osamu Maruyama, Evaluation of a Spiral Groove Geometry for Improvement of Hemolysis Level in a Hydrodynamically Levitated Centrifugal Blood Pump, Artificial Organs, Wiley-

- Blackwell, 査読有, Vol.39, No.8, 2015, pp.710-714 (DOI: 10.1111/aor.12546. Epub 2015Jul 6)
- 3) Tomotaka Murashige, Daisuke Sakota, Ryo Kosaka, Masahiro Nishida, Yasuo Kawaguchi, Takashi Yamane, Osamu Maruyama. Plasma Skimming in a Spiral Groove Bearing of a Centrifugal Blood Pump, Artificial Organs, Wiley-Blackwell, 査読有, Vol.40, No.9, 2016, pp.856-866 (DOI: 10.1111/aor.12799)
- 4) Masahiro Nishida, Takumi Negishi, Daisuke Sakota, Ryo Kosaka, Osamu Maruyama, Toru Hyakutake, Katsuyuki Kuwana, Takashi Yamane. Properties of a monopivot centrifugal blood pump manufactured by 3D printing, Journal of Artificial Organs, Springer, 査読有, Vol.19, pp.322-329, 2016 (DOI: 10.1007/s10047-016-0914-9)
- 5) Masahiro Nishida, Ryo Kosaka, Osamu Maruyama, Takashi Yamane, Akio Shirasu, Eisuke Tatsumi, Yoshiyuki Taenaka. Long-term durability test of axial-flow ventricular assist device under pulsatile flow, Journal of Artificial Organs, Springer, 査読有, Vol.20, No.1, pp. 26-33, 2016.11, (DOI: 10.1007/s10047-016-0933-6)
- 6) 山根隆志. 本邦における補助人工心臓開発: 短期補助人工心臓と小児補助人工心臓, 医工学治療, 日本医工学治療学会, 査読無, Vol.29, No.1, 2017, pp.40-44
- 7) 山根隆志. 連続流ポンプの原理, 医学のあゆみ, 査読無, Vol.262, No.1, 2017, pp.41-47 他

[学会発表] (計 38 件)

- 1) Takashi Yamane, Yusuke Kuroda, Hideaki Adachi, Akira Michiwaki, Osamu Maruyama: Development of a Portable Axial-flow Pump for Partial Circulatory Assist, 23rd Congress of International Society for Rotary Blood Pumps, 2015 国際会議
- 2) 山根隆志, 足立秀昭, 黒田祐輔, 赤尾榮壘, 丸山修, 拍動型人工心臓に替わる物. 日本医工学治療学会第32回学術大会, 2016, 招待講演
- 3) 山根隆志, 黒田祐輔, 足立秀昭, 赤尾榮壘, 道脇昭, 丸山修, 五條理志, 山家智之, 宮越貴之. 部分循環補助用携帯型軸流血液ポンプの開発, 第53回日本人工臓器学会大会, 2015
- 4) 黒田祐輔, 足立秀昭, 赤尾榮壘, 小森優衣, 道脇昭, 五條理志, 山根隆志. 部分循環補助のための軸流血液ポンプの開発, 日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会, 2016
- 5) 山根隆志, 足立秀昭, 黒田祐輔, 小森優衣, 赤尾榮壘, 道脇昭, 東健, 丸山修, 村上新. 小児用携帯型軸流血液ポンプの開発, 日本生体医工学会大会, 2016
- 6) Takashi Yamane, Hideaki Adachi, Yusuke Kuroda, Eiru Akao, Kazutaka Adachi, Koudai Azuma, Osamu Maruyama. Suitable hemolysis index for low flow blood pumps especially for

pediatric use, 24th Congress of International Society for Rotary Blood Pumps, 2016 国際会議

7) Yusuke Kuroda, Hideaki Adachi, Eiru Akao, Osamu Maruyama, Satoshi Gojo, Takashi Yamane. Development of An Axial-Flow Blood Pump for Partial Circulatory Assist, 24th Congress of International Society for Rotary Blood Pumps, 2016 国際会議

8) 赤尾栄壘, 黒田祐輔, 足立秀昭, 小森優衣, 丸山 修, 五條理志, 山家智之, 山根隆志. 携帯型軸流補助人工心臓に関する研究, 日本機械学会 2016 年度年次大会, 2016

9) 足立秀昭, 黒田祐輔, 赤尾栄壘, 丸山 修, 東 健, 村上 新, 山根隆志. 小児用携帯型軸流血液ポンプに関する研究, 第 54 回日本人工臓器学会大会, 2016

10) 山根隆志, 黒田祐輔, 足立秀昭, 赤尾栄壘, 丸山修, 五條理志, 白石泰之, 山家智之. 部分循環補助をめざした軸流補助人工心臓の開発, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 2017

11) 足立秀昭, 黒田祐輔, 赤尾栄壘, 丸山修, 村上新, 白石泰之, 山家智之, 山根隆志. 小児用軸流補助人工心臓の血液適合性評価, ライフサポート学会フロンティア講演会, 2017

12) Takashi Yamane, Eiru Akao, Takahiro, Nishimura, Risako Makita, Naoyuki Yoshida, Toshinori Kashiwazaki, Yojiro Koda, Hiroshi Tanaka. Development of A Polymer Axial-Flow Pump with Hydrodynamic Bearings, 25th Congress of International Society for Mechanical Circulatory Support, 2017, 国際会議

13) 足立和貴, 丸山 修, 山根隆志. 低流量回転血液ポンプの適切な溶評価指標, 日本機械学会第 28 回バイオフィロンティア講演会, 2017

14) Takashi Yamane. Development and evaluation of mechanical circulatory support devices. 2nd International Symposium on Biomedical Engineering, 2017 招待講演・国際会議

15) 太田雅人, 足立秀昭, 丸山修, 西田正浩, 山根隆志. 軸流補助人工心臓の血液適合性に関する解析および実験研究, 日本機械学会第 30 回バイオエンジニアリング講演会, 2017 他

〔図書〕(計 1 件)

1) Takashi Yamane, Mechanism of Artificial Heart, Springer, 2016, p.77
DOI: 10.1007/978-4-431-55831-6_10

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 1 件)

名称: 軸流血液ポンプ

発明者: 山根 隆志

権利者: 国立大学法人 神戸大学

種類: PCT/JP2013/007660

番号: EP13 870 230.3

US14/759,219

出願年月日: 2013.12.26

(取得: 米国 2016、EU2017)

国内外の別: 国際 (米国・EU)

(国内特許取得は 2018.5)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山根 隆志 (YAMANE, Takashi)

神戸大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 10358278

(2) 研究分担者

道脇 昭 (MICHIWAKI, Akira)

神戸大学・大学院工学研究科・研究員

研究者番号: 20727383

丸山 修 (MARUYAMA, Osamu)

産業技術総合研究所・健康工学研究部門・グループ長

研究者番号: 30358064

山家 智之 (YAMBE, Tomoyuki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号: 70241578

(3) 連携研究者

村上 新 (MURAKAMI, Arata)

金沢循環器病院・心臓外科

研究者番号: 70190874

五條 理志 (GOJO, Satoshi)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号: 90316745

(4) 研究協力者

西田 正浩 (NISHIDA, Masahiro)

産業技術総合研究所・健康工学研究部門・主任研究員

研究者番号: 80357714

小阪 亮 (KOSAKA, Ryo)

産業技術総合研究所・健康工学研究部門・主任研究員

研究者番号: 10415680