

平成 30 年 4 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06618

研究課題名(和文) Fontan循環非臨床試験システム構築による小児用超小型肺循環補助装置の開発研究

研究課題名(英文) Development of ultra-compact pulmonary circulation assist device by constructing pre-clinical test system of Fontan circulation

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) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：先天性心疾患の外科治療において、人工臓器開発技術を用いた循環補助の実用化への社会的ニーズが急速に拡大しており、小児用補助循環デバイスの開発を進めている。本研究では、動物新鮮摘出肺の血管構造力学解析と右心系血行力学的モデリングに基づく複雑な血行動態を再現可能な高機能肺循環模擬循環回路試験システムの開発と、先天性心疾患の臨床病態生理に基づくFontan循環動物実験モデルによる総合的評価試験系の開発により、新規開発デバイスの非臨床試験システムを構築した。先天性心疾患の複雑な病態生理学的にも高度な再現性をもつ肺循環シミュレーション装置を開発し、デバイスの有効性を評価検討可能なシステムを具現化した。

研究成果の概要(英文)：In surgical treatment of congenital heart disease, social needs for practical application of circulatory assistance using artificial organ technology are expanding rapidly. And we have been developed the circulation assist device for pediatric patients. In this study, we developed a high performance pulmonary circulation simulation system capable of reproducing complex hemodynamics by the vascular structural mechanics analysis of freshly removed animal and right hemodynamic modeling. In addition, we developed comprehensive evaluation test system based on clinical pathophysiology of congenital heart disease by Fontan circulation animal experiment model. We achieved development of a pulmonary circulation simulator with complicated pathophysiologically highly reproducible congenital heart disease. The pre-clinical test system could be evaluated the effectiveness of the pulmonary circulation assist device.

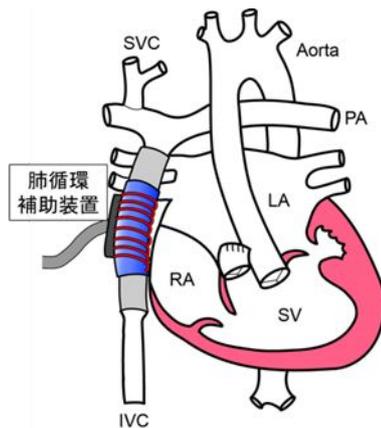
研究分野：医工学

キーワード：先天性心疾患 人工臓器 小児用肺補助循環デバイス 形状記憶合金 非臨床試験

### 1. 研究開始当初の背景

少子高齢社会の到来に伴い、先天性心疾患患者の外科治療においても、人工臓器を用いた循環補助の実用化への社会的ニーズが急速に拡大している。Fontan 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(Tamaki, et al, Br Heart J, 1992)。そこで、現在我々は、超微細形状記憶合金アクチュエータ技術(山家ら, 医用電子と生体工学, 2001)を応用することで、Fontan 循環を心外導管外部からサポートする新しい循環補助デバイスの開発を進めている。このデバイスは、Fontan 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、血栓などの血液適合性が問題とならない、超小型・軽量で人工血管に装着可能な拍動型肺循環補助装置である。本補助循環装置のようなデバイスにより、Fontan 術後患者の予後を大きく改善できることが期待できる。

しかしながら、先天性心疾患の血行動態は複雑であり、病態生理学的に高度な再現性をもつ先天性心疾患治療のために専用設計された循環補助デバイスはこれまでになく、複雑な先天性心疾患の血行動態を評価可能な試験系も確立してない。複雑心奇形の病態メカニズムを明らかとし、病態生理学的に正しい評価システムの構築は、小児用循環補助デバイスの早期実用化のためには、必要不可欠な要素技術の一つである。



開発中の小児用補助デバイスの設置模式図

### 2. 研究の目的

小児先天性心疾患専用の循環補助装置はいまだ開発途上であり、専用の評価試験系も存在しない。そこで、高度な肺循環機能シミュレーションシステムの開発と、病態生理に基づく動物実験モデルによる評価系構築により、デバイスの臨床応用のための、総合的評価試験システムを具現化することを目的とする。

医工学的開発技術による循環シミュレータと臨床的知見に基づく動物実験モデルによ

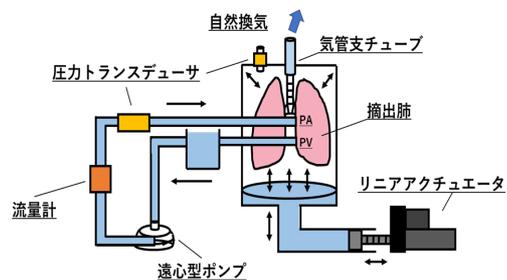
る、非臨床試験としての総合的評価試験系の構築が実現できる。本評価系構築により、開発中の小児用循環補助装置の高精度な評価試験が可能となり、小児デバイス開発に大いに貢献できる。臨床的知見に基づく病態生理モデル開発により、先天性心疾患の複雑な病態解明にもつながり、新たな小児心臓外科治療戦略の開発が実現できる可能性がある。

### 3. 研究の方法

本研究では、高度な肺循環機能シミュレーションシステムの開発と、病態生理に基づく動物実験モデルによる評価系構築の2種の試験システム開発を行う。

#### (1) 肺循環機能シミュレーションシステム

Fontan 患者は特異的な循環動態を有しているため、動物実験で再現することは容易ではない。そこで、病態生理学的にも肺循環を高度に再現するシミュレーションモデルが必要である。先天性心疾患の複雑な病態生理学的にも高度な再現性をもつ肺循環シミュレーションシステムを具現化する。陰圧呼吸下での気道内圧-肺循環血管抵抗の相互作用に特に着目して、健常成山羊から摘出した新鮮摘出肺を用いた陰圧変動胸腔モデルを作成し、陰圧拍動循環肺ケーシングへ接続し、肺血管の構造力学解的パラメータを抽出する。拍動型流体シリンダアクチュエータにより胸腔内を模擬した陰圧変動(呼吸変動)を再現する肺モデルを作成し、これを機械式肺循環末梢抵抗モデルにおいて再現し、Fontan 循環実機試験系を具現化する。そこで生体組織である健常成ヤギから摘出した肺と模擬循環回路を組み合わせることで、摘出肺を機械制御で陰圧換気(呼吸変動と同等)によって駆動し、生体の胸腔内と同等の条件で呼吸変動を再現する肺モデルを構築した。機械制御のため、肺のボリューム変化を容易に可能とし Fontan 循環の逆流も再現可能なモデルとなった。

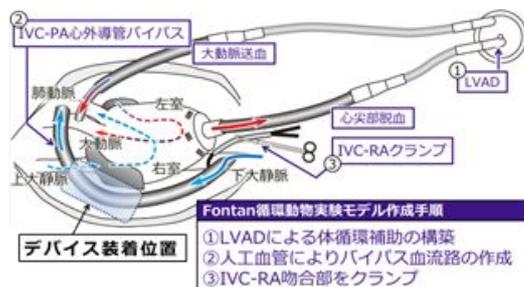


#### (2) 病態生理に基づく動物実験モデル

デバイス評価のための Fontan 循環を再現するために病態生理に基づく、動物実験モデルを作成し、有用性を検討した。

健常成山羊を用いて Fontan 循環モデルを作成、血行動態評価を行った。上下大静脈と肺動脈を人工血管を介して吻合する、Fontan 手術(EC-TCPC 術)を成山羊に施行し、Fontan 循環動物実験モデルを構築する。左心補助人工心臓を用いることで、健常成山羊でも容易

に急性動物実験モデルが構築可能となる。本研究で行う Fontan 循環動物モデルは、血行動態破綻を防止するため IVC-PA へ心外導管により右心バイパス経路を構築するが、SVC 側はそのまま残すこととし、左心負荷低減のため左心循環補助ポンプ（ジャイロポンプ、LVAD）を接続した。麻酔導入後、正中切開により開胸し、送血カニューラを大動脈に吻合した。心尖部に脱血用カフを吻合し、脱血カニューラを挿入し、LVAD を接続した。IVC にダクロン製心外導管人工血管（D=18mm, Boston Scientific, USA）を吻合し、IVC と RA 吻合部にクランプ用の血管テープを留置した。PA 基部に人工血管を吻合し、バイパス経路を構築した。IVC-RA 部をクランプすることで、右心バイパス循環を構築し、Fontan 循環モデルとした。



〔Fontan 循環病態生理を再現する動物モデル〕

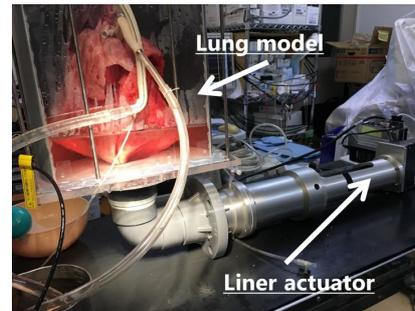
#### 4. 研究成果

(1) 肺循環機能シミュレーションシステム  
 東北大学動物実験倫理委員会の審査承認に基づき、健常成ヤギから摘出した肺と模擬循環回路を組み合わせて、摘出肺を機械制御で陰圧換気（呼吸変動と同等）によって駆動し、生体の胸腔内と同等の条件で呼吸変動を再現する肺モデル試験を3例実施した。肺のボリューム変化を機械制御によって容易に可能となった。肺動脈流量の計測で、呼吸性変動により肺血流の変動や Fontan 循環の逆流も再現する、病態生理を高度に再現可能なモデルとなった。このモデルから胸腔内圧と肺動脈圧の時間変化結果が得られ、胸腔内圧と同期するように肺動脈圧も変動していることを確認した。これにより逆流が発生する呼吸層、つまり胸腔内が陽圧となるタイミングで肺動脈圧が陽圧になっていることから、逆流が起こる可能性が示唆され、Fontan 循環の病態メカニズム解明にも寄与する重要な知見が得られた。また、胸腔内圧と肺動脈の応答比較を行うとある周波数帯以上で肺動脈が増加している可能性があった。この結果は、デバイスの制御パラメータとして有用であることが示唆された。

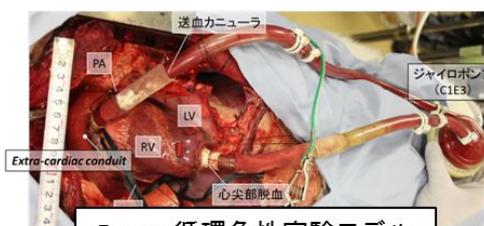
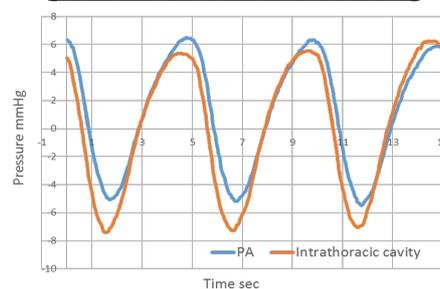
#### (2) 病態生理に基づく動物実験モデル

東北大学動物実験倫理委員会の審査承認に基づき、健常成山羊4頭（ $45.8 \pm 15.6$ kg）を用いて、Fontan 循環動物実験モデルを作成し、デバイスを心外導管外周部に巻き付け固

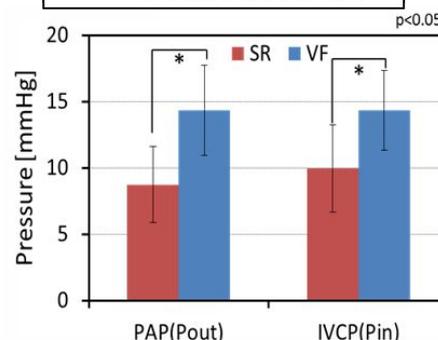
定し体内埋め込み実現可能性を確認した。心外導管を用いて右心バイパス血流路を構築し、心室細動を誘発することにより、中心静脈圧の有意な上昇を確認し、肺血流には呼吸性変動のみの拍動のない肺循環を作成できた。また、左心補助人工心臓により、VF 誘発後でも血行動態の破たんなく循環を維持した。この循環動態は、Fontan 循環の血行動態と一致し、デバイス評価に有用であると考えられた。拍動のない肺循環をもつ Fontan 循環動物実験モデルを構築し、デバイス駆動時の肺循環の拍動指数を評価することができた。



〔胸腔内圧と肺動脈圧の時間変化〕



Fontan循環急性実験モデル



#### 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 5 件)

1. 平恭紀, 白石泰之, 井上雄介, 三浦英和, 山田昭博, 北野智哉, 山家智之, 摺動部

- 洗浄水を用いる補助人工心臓の完全漏水モデルを用いた溶血実験, 医工学治療, 査読有, 29(3):127-134, 2017.
2. Masato Karube, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Yusuke Inoue, Yasunori Taira, Aoi Nakahata, Tomoya Arakawa, Mituru Yuba, Tatuya Genda, Masaaki Yamagishi and Tomoyuki Yambe, Design of a mock pulmonary circulation system using lung specimen for evaluation of Fontan regulation clip, Medical Engineering and Preclinical Studies, 査読無, Vol.4 p15-18,2017.
  3. Akihiro Yamada, Yasuyuki Shiraishi, Hidekazu Miura, Yusuke Tsuboko, Yasunori Taira, Yusuke Inoue, Homma Dai, Masaaki Yamagishi, Tomoyuki Yambe, Thermodynamic Effect on Fontan Circulation Assist Device, Thirteenth International Conference on Flow Dynamics Proceedings, 査読無 2016, 344-345, 2016.
  4. Yusuke Tsuboko, Yasuyuki Shiraishi, Satoshi Matsuo, Akihiro Yamada, Hidekazu Miura, Takuya Shiga, Mohamed Omran Hashem, Tomoyuki Yambe, Effect of right atrial contraction on prosthetic valve function in a mechanical pulmonary circulatory system, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 査読有, 11(3):1-9, 2016.
  5. Takuya Shiga, Yasuyuki Shiraishi, Kyosuke Sano, Yasunori Taira, Yusuke Tsuboko, Akihiro Yamada, Hidekazu Miura, Sintaro Katahira, Yoshikatu Saiki, Tomoyuki Yambe, "Hemodynamics of a functional centrifugal flow total artificial heart with functional atrial contraction in goats.", Journal of Artificial Organs, 査読有, 19(1):8-13, 2016.

〔学会発表〕(計 22 件)

1. 山田昭博, 伝熱工学技術を応用した Fontan 循環補助装置の冷却システムに関する基礎的検討, 第 46 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 2018.
2. 山田昭博, フォンタン循環の現状と取り組み, 第 4 回医工学懇親議会(冬期議会), 2018.
3. 山田昭博, 自律神経応答解析を用いた心臓血管系研究, 第 3 回医工学懇親議会(夏期議会), 2017.
4. 山田昭博, フレキシブルヒートパイプを応用した体内埋込型小児用肺循環補助装置の冷却システム開発の試み, シンポジウム『附置研究所が提案する若手研究者アンサンプルプロジェクト』, 2017.

5. 山田昭博, ヒートパイプを応用した体内埋込型小児用肺循環補助装置の冷却システムの基礎的検討, 第 56 回日本生体医工学会大会, 2017.
6. 軽部雅人, 白石泰之, 山田昭博, 平恭紀, 井上雄介, 山岸正明, 山家智之, Fontan 循環用呼吸時逆流抑制デバイス開発の試み, 第 3 回東北大学若手研究者アンサンプルワークショップ, 2017.
7. Akihiro Yamada, Fontan circulation assist system in animal models, 4th Biomedical Sciences & 3rd Biomedical Engineering Symposium, 2017.
8. 山田昭博, 脈波診断に医工学的根拠を付与する定量的評価手法の開発, 第 20 回日本統合医療学会, 2016.
9. 山田昭博, 電力制御による Fontan 循環補助装置のための収縮制御システムの構築, 第 54 回日本人工臓器学会, 2016.
10. 軽部雅人, 白石泰之, 山田昭博, 坪子侑佑, 中畑碧, 山家智之, 電力制御による Fontan 循環補助装置のための収縮制御システムの構築, 第 54 回日本人工臓器学会, 2016.
11. Akihiro Yamada, Thermodynamic Effect on Fontan Circulation Assist Device, Thirteenth International Conference on Flow Dynamics, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 出願年月日:  
 国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 取得年月日:  
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
<http://mec1.idac.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織  
 (1)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