

平成 2 1 年 6 月 9 日現在

研究種目：若手研究（A）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18689034
 研究課題名（和文） 小児用人工心臓のためのピボット式
 波動型人工心臓の開発研究
 研究課題名（英文） Development study of pivotal blood pump
 for pediatric artificial heart
 研究代表者
 齋藤 逸郎（SAITO ITSURO）
 東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教
 80334225

研究成果の概要：小児用人工心臓のための血液ポンプとして、拍動流の生成が可能なポンプである小型の螺旋流ポンプの作製を行い、人工心臓として必要な性能を満たしつつ小児に埋込可能なサイズのポンプが実現できた。また、人工心臓の生理的な制御を実現するための要素技術として、拍動流での流量推定・埋込型圧力センサーのオフセットのキャンセル方法・自然心臓との同期駆動方法の開発を行い、動物実験などによりその有効性を確認した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	11,300,000	3,390,000	14,690,000
2007年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
年度			
総計	21,800,000	6,540,000	28,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心臓大血管外科学・人工臓器・人工心臓・血液ポンプ

1. 研究開始当初の背景

本邦では1997年10月に「臓器の移植に関する法律」が施行され、2005年5月現在、小児2例を含む27例の心臓移植が行われている。年間移植件数は増加傾向にあるが、年間約2,000例の心臓移植が行われている米国に比べるとドナーの少なさは歴然としており、米国における移植待機期間が約60日であるのに対し日本は650日を超えている。特に小児に関しては6歳未満の脳死判定基準がなく15歳未満の臓器提供の意思が認められていないという現状から、国内における心臓移植の機会はほぼ皆無である。現在法改正に向け

た動きもあるが、依然として小児の重症心不全患者は海外での移植に望みをかけるほかないのが現状である。

一方、ここ数年の間に様々な小型体内埋め込み型の人工心臓が開発・臨床応用されており、装着患者数も増加している。重症心不全患者にとって人工心臓は、移植までの全身状態の維持という繋ぎ治療（bridge to transplantation）のほか、心臓の負担減による心不全の回復（bridge to recover）や、人工心臓による長期治療（destination therapy）の可能性もあり、治療に不可欠なデバイスとなっている。

しかし、現在臨床応用されている人工心臓は大きさや適応条件の点で制限があるため成人専用となっている。また、小型の成人用人工心臓を小児に適用したところ、人工心臓の装着そのものは成功したものの最終結果としては患者を失っており、小児専用の人工心臓の開発が必要とされている。

小児用人工心臓の必要性は移植が行えない本邦に限られず、成人用人工心臓の治療デバイスとしての有用性が評価されると共に世界的に高まっている。Pediatric Mechanical Circulatory Support System and Pediatric Cardiopulmonary Perfusionの第1回国際会議の開催や、アメリカ NIHの2005年度から五カ年計画で小児用補助人工心臓の研究開発にグラントを与える決定は、小児用人工心臓の必要性の世界的な高まりを反映したものである。

小児用人工心臓の開発はすでに始まっているが、まだ始まったばかりであり解決すべき問題が多数存在する。拍動流・無拍動流も解決すべき問題のひとつであり、小型で拍動流駆出が可能な波動型ポンプは解のひとつである。波動型ポンプは成人用人工心臓として開発されてきた経緯があり、動物実験で63日間、拍動流にて生存した実績があり、ポンプ原理としては実用に耐えうるものである。

2. 研究の目的

本研究は、小児心不全用治療デバイスの開発の一環として、小児用の人工心臓システムの開発を行うことを目的とした。本研究課題では、小児用人工心臓としてポンプ本体の開発とポンプの制御法の開発を目的とした。

無拍動流による循環補助に関しては多くの研究が行われているにもかかわらず、その病態生理に関しては未だ断片的な知見しか得られておらず、長期使用時の影響は未知である。特に成長過程にある小児においては、小児特有の影響も考えられるため短期的には無拍動流補助も可能ではあるが長期にわたる場合に拍動流は不可欠であると考えられる。

そこで、ポンプ本体の開発としては拍動流が生成可能なポンプである波動型ポンプおよび螺旋流ポンプを基に小型化を行い小児用のポンプの作製することを目的とした。またポンプの制御法の開発としては拍動流にて駆動する際に必要とされる要素技術の確立を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ポンプ本体の開発

波動型ポンプおよび螺旋流ポンプにおいて重要な問題の一つとして軸受けの問題があげられる。そこで、軸受けをピボット軸受けとすることで、

駆動系を含めた人工心臓システムとしての小型化を図るとともに、ポンプの開発時間を短くした。

波動型ポンプを基にしたポンプの開発

波動型ポンプの小型化の際に最も重要になる問題は、ポンプのクリアランスである。波動型ポンプのクリアランスはポンプ性能に大きく影響するばかりでなく、溶血性能にも大きくかかわってくる。そこでクリアランスの影響を評価するため、クリアランスを変えた波動型ポンプの数値解析モデルを複数作成し、それぞれについて数値シミュレーションを行い比較した。またシミュレーションの結果の妥当性を評価するため、シミュレーションで用いたのと同じ形状の波動型ポンプを作製し、模擬循環回路を用いた性能試験結果と数値シミュレーション結果との比較を行った。さらにクリアランスを変えたときのポンプの溶血指数についても検討を行った。

螺旋流ポンプを基にしたポンプの開発

螺旋流ポンプは研究開始後に開発されたポンプであり、基本性能としては人工心臓用のポンプとして十分な性能を有していることは判明しているものの、最適な形状については未知である。そこで、ピボット軸受け組み込んだ螺旋流ポンプについて、設計条件を変えたものを作製し比較検討を行うことで、小児用の人工心臓に適した形状を求めた。

(2) ポンプの制御法の開発

拍動流での流量推定法の開発

人工心臓の駆動の際に最も重要な点は人工心臓よりどれだけの血流量が出されているかである。血流量の計測には様々な方法があるが、いずれも装置全体が大きいと生体への埋込は不可能である。そこで、ポンプの回転数と負荷を計測することで、ポンプの出力量を推定する推定方法の開発を行った。

埋込型圧力センサーによる血圧計測法の開発

人工心臓を生理的に制御するためには人工心臓の血流量のほかに生体の血圧も知る必要がある。血圧に関しては、生体への埋込可能なセンサーは存在するものの、センサーのドリフトが大きく実用には至っていない。そこで、センサーのドリフトをキャンセルする計測法の開発を行った。

自然心臓との同期駆動法の開発

波動型ポンプ・螺旋流ポンプは共に体積移動型のポンプであるため、あるポンプ出量を得るには応じた量の流入が必要とさる。また波動型ポンプ・螺旋流ポンプは共に高い応答性を持つ一方で、差圧の変動によるポンプ流量の変化が少ない特徴を持つ。そのため、流入口のサッキングが発生しやすく、サッキングの予防が重要な課題となる。一方、本研究で開発する人工心臓を補助人工心臓として使用した際には、自然心臓に同期させて駆動させることでサッキングの発生を予防することが可能となる。そこで、埋込型圧力センサーを用いて、自然心臓に同期して人工心臓を駆動させる駆動方式の開発を行った。

4. 研究成果

(1) ポンプ本体の開発

波動型ポンプを基にしたポンプの開発

波動型ポンプのクリアランスを上下方向と側面方向に分解し、それぞれのクリアランスを変えつつ数値シミュレーションを行った。結果として、側面クリアランスがポンプの拍出性能に大きくかかわってくることが判明した。

また実機と数値シミュレーションとの比較では、ポンプの拍出性能に関して絶対値ではずれが生じたものの値の変化の仕方については同じ結果が得られた。これより変化の傾向をつかむ目的には数値シミュレーションが有効であることが判明した。

クリアランスを変えた際の溶血指数については、クリアランスを小さくすると溶血指数が大きくなり、クリアランスを大きくすると溶血指数が小さくなる結果が得られた。これらの結果より、溶血指数に関しては同一の拍出量を条件とすると最適なクリアランスが存在することが判明し、その値は0.5mm近辺に存在することまで判明した。

ポンプを小型化した際にもクリアランスの条件はさほど変動しないため、本研究で開発する波動型ポンプに関しても0.5mmのクリアランスを設ける必要が生じる。この値の大きさへの影響は、成人用の波動型ポンプではさほど大きくないが、小児用として小型化するには大きな問題となる。

また数値シミュレーションの結果より、波動型ポンプを駆動する際に軸に対して斜め方向に大きな力が加わ

ることが判明した。ピボット軸受けは横方向の支持力は垂直方向に比較して弱いため、必要十分な支持力を持つ軸受けの開発は容易ではない。

これらの結果を受けて、小型ポンプのポンプ方式としては次の述べる螺旋流ポンプを採用することとした。

螺旋流ポンプを基にしたポンプの開発

螺旋流ポンプの設計条件として羽の枚数とクリアランスを変えたものを作製し、模擬循環回路にてポンプの拍出性能を求め比較した。作製したポンプの軸受けはピボット軸受けとし、回転力の伝達にはマグネットカップリングを用いた。

作製したポンプはいずれも人工心臓として十分な性能を持っていることが確認できた。また、羽の枚数に最適点が存在することと、波動型ポンプほどではないがクリアランスの影響を受けることが判明した。ピボット軸受けは特に摩耗など見られず、十分な耐久性を持っていることが判明した。また、マグネットカップリングは急激な負荷変動などに対しても脱調せず、十分な回転力の伝達能力を持つことが判明した。

これらの結果を受け、小児用人工心臓用の小型の螺旋流ポンプを作製した。完成したポンプは直径43mm・厚さ15mmとなった。ポンプの性能試験を行ったところ、回転数3200rpmのときに、生理食塩水では差圧100mmHgで1.7l/min、33%グリセリン溶液では差圧100mmHgで1.3l/minの出力が得られた。



図 完成した螺旋流ポンプ

(2) ポンプの制御法の開発

拍動流での流量推定法の開発

拍動流状態で拍出量を拍動による変動も含めて正確に推定することは、ポンプの回転数や負荷を正確に測る必要がある他、慣性なども考慮した推

定式を求める必要があり困難である。一方人工心臓の制御ではポンプの拍出量の平均値が得られれば十分である。

そこで、ポンプの回転数および負荷の平均値よりポンプの拍出量を推定する推定式を作成した。ポンプの拍出量が極端に少ない・多い状態では誤差が大きくなったが、実際に使用される領域では誤差は10%以内に収まり実用的な流量推定法が完成した。

埋込型圧力センサーによる血圧計測法の開発

圧力センサーのドリフトは主としてオフセットのドリフトであるため、何らかの手法を用いて既知の圧力を埋込型圧力センサーにより測ることでオフセットのキャンセルが実現できる。

開発したポンプはいずれも呼吸変動などによりサッキングが生じ得る。サッキングの発生の前後で大きな圧力変化が生じるが、陰圧と陽圧とでは圧力変化の変わり方が異なるため、圧力変化を調べることで陰圧と陽圧との切り替わりが判別できる。陰圧と陽圧との切り替わりは大気圧に他ならないため、圧力変化より大気圧の計測が可能となる。

この原理を用いて圧力センサーのドリフトのキャンセルアルゴリズムの開発を行った。開発したアルゴリズムを補助人工心臓に適用したところ、数 mmHg の誤差でドリフトのキャンセルが実現できた。

自然心臓との同期駆動法の開発

補助人工心臓を心尖脱血で用いると人工心臓の流入部は心室とつながっているため自然心臓の拍動に合わせて大きな圧力変化が生じる。この圧力変化をみることで自然心臓の拡張期・収縮期の判定が可能となる。

そこで、埋込型圧力センサーを用いた自然心臓の拡張期・収縮期の自動判定アルゴリズムを作成した。開発したアルゴリズムを補助人工心臓に適用したところ、安定して拡張期・収縮期の判定が実現できた。

流入部の圧力は、自然心臓の拍動以外に人工心臓の拍出量の変化によっても影響を受ける。この点についても開発したアルゴリズムでは、人工心臓の拍出量を大きく変化させると拡張期・収縮期に判定が不安定になるが、通常的人工心臓の利用状況下では問題なく安定して拡張期・収縮期の判定が行えることが判明した。

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)

- ▮ Saito I, Chinzei T, Isoyama T, Miura H, Kouno A, Ono T, Nakagawa H, Yamaguchi Sekino S, Shi W, Inoue Y, Kishi A and Abe Y: "Implementation of the Natural Heartbeat Synchronize Control for the Undulation Pump Ventricular Assist Device Using the Inflow Pressure", IFMBE Proceedings, 19:62-65, 2008, 査読無
- ▮ Shi W, Saito I, Chinzei T, Isoyama T, Miura H, Kouno A, Ono T, Nakagawa H, Yamaguchi S, Inoue Y, Kishi A and Abe Y: "Development of an Auto Calibration Method for the Implantable Blood Pressure Sensor in the Undulation pump ventricular assist device (UPVAD)", IFMBE Proceedings, 19:66-69, 2008, 査読無
- ▮ 磯山隆、斎藤逸郎、井上雄介、三浦英和、阿部裕輔、根本 功、福長一義、矢野哲也、井街 宏:「トロイダルコンボリューション血液ポンプの開発」、電気学会研究会資料、LD-08-74:39-42、2008、査読無
- ▮ 磯山隆:「人工心臓」、設計工学、43(7):357-362、2008、査読無
- ▮ Abe Y, Isoyama T, Saito I, Mochizuki S, Ono M, Nakagawa H, Taniguchi N, Mitsumune N, Sugino A, Mitsui M, Takiura K, Ono T, Kouno A, Chinzei T, Takamoto S and Imachi K: "Development of mechanical circulatory support device at the University of Tokyo", J Artif Organs, 10:60-70, 2007, 査読有
- ▮ Mitsumune N, Saito I, Mochizuki S, Abe Y, Isoyama T, Nakagawa H, Ono T, Kouno A, Sugino A and Chinzei T: "Fundamental study to develop a fiber optic gap sensor for a rotary undulation pump", J Artif Organs, 10:231-235, 2007, 査読有
- ▮ Imachi K, Saito I, K. Takiura K, Chinzei T, Isoyama T, Yambe T, Shiraishi Y, Miura H, Matsuki H, Mitamura Y, Inoue Y, Okamoto E, Umezumi M, Nemoto I and Abe Y: "Compact ventricular assist device and total artificial heart using undulation pump", WCOMPBE Proceedings, T18-4501:3021-3025, 2006, 査読無

[学会発表](計34件)

- 「阿部裕輔:「伝統的人工心臓から新しい人工心臓」第46回日本人工臓器学会大会、2008.11.29、東京・六本木ヒルズ
- 「三浦英和:「完全置換型人工心臓のための回転式血液ポンプ(ヘリカルフローポンプ)の試作、評価に関する研究」第46回日本人工臓器学会大会、2008.11.29、東京・六本木ヒルズ
- 「磯山隆:「機能増強デバイスとしての波動型完全人工心臓」第46回日本人工臓器学会大会、2008.11.28、東京・六本木ヒルズ
- 「時偉:「埋め込み型圧力センサーの自動キャリブレーション法の基礎的研究」第46回日本人工臓器学会大会、2008.11.28、東京・六本木ヒルズ
- 「Miura H: “Prototyping of hydrodynamically suspended blood pump for total artificial heart”, 第16回国際ロータリー血液ポンプ学会大会、2008.10.3、米国・ヒューストン
- 「斎藤逸郎:「波動型完全人工心臓のセンサーレス吸着制御の開発」第47回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- 「三浦英和:「完全置換型人工心臓用ヘリカルフローポンプの非接触支持機構の研究」第47回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- 「磯山隆:「波動型補助人工心臓の周辺血管系を含めた数値流体解」第47回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- 「時偉:「模擬循環回路を使用した埋め込み型圧力センサーの自動キャリブレーション法の長期安定性に関する研究」第47回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- 「井上雄介:「波動型人工心臓を用いた流量推定」第47回日本生体医工学会大会、2008.5.8、神戸・神戸国際会議場
- 「Saito I: “Implementation of the Natural Heartbeat Synchronize Control for the Undulation Pump Ventricular Assist Device Using the Inflow Pressure”, 第7回アジア太平洋生体医工学会議、2008.4.23、中国・北京
- 「Shi W: “Development of an Auto Calibration Method for the Implantable Blood Pressure Sensor in the Undulation pump ventricular assist device (UPVAD)”, 第7回アジア太平洋生体医工学会議、2008.4.23、中国・北京
- 「時偉:「模擬循環回路を使用した埋込型圧力センサーの自動キャリブレーション法の長期安定性に基づく研究」第36回人工心臓と補助循環懇親会、2008.3.7、越後湯沢・ホテル双葉
- 「井上雄介:「テーブルマッピング法を用いた波動型人工心臓の流量推定」第36回人工心臓と補助循環懇親会、2008.3.7、越後湯沢・ホテル双葉
- 「Miura H: “Novel Rotary Blood Pump; Helical Flow Pump for Total Artificial Heart”, 第15回国際ロータリー血液ポンプ学会大会、2007.11.3、オーストラリア・シドニー
- 「Isoyama T: “Computational fluid dynamics analysis of undulation pump”, 第45回日本人工臓器学会-第2回国際人工臓器学術大会、2007.10.30、大阪・大阪国際会議場
- 「Saito I: “Development of the control method for the undulation pump ventricular assist device using the inflow pressure”, 第45回日本人工臓器学会-第2回国際人工臓器学術大会、2007.10.30、大阪・大阪国際会議場
- 「Shi W: “Study of auto calibration method for the implantable blood pressure sensor in the UPVAD”, 第45回日本人工臓器学会-第2回国際人工臓器学術大会、2007.10.29、大阪・大阪国際会議場
- 「Isoyama T: “Development of an auto calibration method for the implantable blood pressure sensor in the UPVAD”, 第34回ヨーロッパ人工臓器学会大会、2007.9.7、オーストリア・クレムス
- 「Mitsumune N: “Optimization of pump clearance for the undulation pump with computational fluid dynamic analysis”, 第53回米国人工臓器学会大会、2007.6.7、米国・シカゴ
- 21「斎藤逸郎:「波動型完全人工心臓のセンサーレス駆動」第46回日本生体医工学会大会、2007.4.26、仙台・仙台国際センター
- 22「時偉:「埋め込み型圧力センサーの波動型補助人工心臓への適用時におけるオフセット自動キャリブレーション法の開発」第46回日本生体医工学会大会、2007.4.26、仙台・仙台国際センター
- 23「光宗倫彦:「数値流体解析による波動型人工心臓ポンプの最適設計」第46回日本生体医工学会大会、2007.4.25、仙台・仙台国際センター
- 24「斎藤逸郎:「波動型完全人工心臓における制御 動物実験とシミュレーション」第35回人工心臓と補助循環懇話会、2007.3.9、群馬・水上温泉
- 25「光宗倫彦:「数値流体力学による波動ポンプ室内クリアランスの影響評価」第35回人工心臓と補助循環懇話会、2007.3.8、

- 群馬・水上温泉
- 26「時偉:「埋め込み型圧力センサーのオフセット自動キャリブレーション法の動物実験適用」, 第 35 回人工心臓と補助循環懇話会、2007.3.8、群馬・水上温泉
- 27「齋藤逸郎:「波動型補助人工心臓の統合制御の開発」, 第 44 回日本人工臓器学会、2006.11.2、横浜・パシフィコ横浜会議センター
- 28「光宗倫彦:「数値流体力学解析による波動型人工心臓ポンプにおけるポンプ内クリアランスのポンプ性能への影響評価」, 第 44 回日本人工臓器学会、2006.11.1、横浜・パシフィコ横浜会議センター
- 29「時偉:「埋め込み型圧力センサーのオフセット自動キャリブレーションに関する研究」, 第 44 回日本人工臓器学会、2006.11.1、横浜・パシフィコ横浜会議センター
- 30「Isoyama T: “Design evaluation of undulation blood pump using computational fluid dynamics analysis”, 医用物理生体医工学国際会議 2006, 2006.8.28, 韓国・ソウル
- 31「Mitsumune N: “Estimation of the Effect of Clearances on Performance of the Undulation Pump with Computational Fluid Dynamics Analysis”, 第 33 回ヨーロッパ人工臓器学会大会, 2006.6.22, スウェーデン・ウメア
- 32「Saito I: “Sucking control of the undulation pump ventricular assist device”, 第 33 回ヨーロッパ人工臓器学会大会, 2006.6.22, スウェーデン・ウメア
- 33「Saito I: “A study of heartbeat synchronization for the undulation pump”, 第 52 回米国人工臓器学会大会, 2006.6.10, 米国・シカゴ
- 34「光宗倫彦:「数値流体力学解析による波動型人工心臓ポンプの最適設計 - ポンプ室内クリアランスのポンプ性能への影響評価 -」, 第 45 回日本生体医工学学会大会、2006.5.15、福岡・福岡国際会議場

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:螺旋流ポンプ

発明者:阿部裕輔、三浦英和、齋藤逸郎

権利者:iMed Japan 株式会社

種類:特許出願(申請)

番号:特願 2006-319286

出願年月日:平成 18 年 10 月 28 日

国内外の別:国内

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 逸郎 (SAITO ITSURO)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教

研究者番号:80334225

(2) 研究協力者

鎮西 恒雄 (CHINZEI TSUNEO)

東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

研究者番号:20197643

三浦 英和 (MIURA HIDEKAZU)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教

研究者番号:50451894

阿部 裕輔 (ABE YUSUKE)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号:90193010

磯山 隆 (ISOYAMA TAKASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号:20302789

望月 修一 (MOCHIZUKI SHUICHI)

大阪工業大学・工学部・准教授

研究者番号:00345042

井街 宏 (IMACHI KOU)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

中川 英元 (NAKAGAWA HIDEMOTO)

東京大学・先端科学技術研究センター・客員研究員

光宗 倫彦 (MITSUMUNE NORIHIKO)

東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員

河野 明正 (KOUNO AKIMASA)

東京大学・大学院医学系研究科・技術専門員

小野 俊哉 (ONO TOSHIYA)

東京大学・大学院医学系研究科・技術専門職員

時 偉 (SHI WEI)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院博士課程3年

杉野 礼佳 (SUGINO AYAKA)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院博士課程2年

井上 雄介 (INOUE YUSUKE)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院博士課程2年

岸 亜由美 (KISHI AYUMI)

北里大学・大学院医療系研究科・大学院修士課程2年