

平成22年5月28日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20700385

研究課題名（和文） 胸腔鏡下で心膜表面に装着可能な折り畳み式搏動補助装置

研究課題名（英文） The folding heart pulsation assist device which is installed with the video-assisted thoracoscopic surgery

研究代表者

福長 一義（FUKUNAGA KAZUYOSHI）

杏林大学・保健学部・講師

研究者番号：30366405

研究成果の概要（和文）：

遺伝子治療、再生治療などの最先端の慢性心不全治療法と併用できる機械的な循環補助方法として、血液に触れることなく心臓の外側から拍動を補助する装置を考案し、その実現可能性を検討した。心臓表面から拍出を補助するバルーンとバルーンを固定するための保持システム、空気駆動制御装置を試作し、模擬循環回路および動物実験によりその効果を検討した。動物実験において流量補助効果が確認され、本手法の有効性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The mechanical heart assist device is necessary to use with the treatment of chronic heart failure such as gene therapy and regenerative therapy. In this study, we invented the folding heart pulsation assist device which was installed with the video-assisted thoracoscopic surgery. The device was composed of the balloon, vacuum pads, and pneumatic drive system. It is suggested that this device could assist cardiac output by animal experiment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：拍動補助装置、人工心臓、バルーン、吸盤、チタン不織布

1. 研究開始当初の背景

臓器移植法が施行されてから 10 年以上経過したが、心臓移植の件数は年間平均 5 例にも満たない。現在も 100 名を超える心不全患者が移植を待っているが、その待機期間は移植先進国と比較して格段に長く、2 年以内の待機で約 50%、5 年以上で約 20%というデータが出ている。ドナー不足の状況は今後も続くと考えられ、これを打破するために補助人工心臓の開発が急ピッチで行われてきた。現在、国内メーカーが直接関与する 2 件のデバイス (DuraHeart (テルモ) : Nojiri C et al. Artif Organs. 2007, EVAHEART (サンメディカル技術研究所) : Yamazaki K. Nippon Rinsho. 2007) が治験段階まで進んでいる。これらのデバイスが日本で使用されるようになれば、補助人工心臓を装着して移植待ちをするケースがさらに増加すると想像される。

日本、欧米で補助人工心臓を用いた移植待機ならびに半永久使用の経験が増加するにつれ、従来不可逆的であると考えられてきた慢性心不全が回復する症例が報告 (Kyo S et al. Thorac Cardiovasc Surg. 2000 など) されるようになった。さらに、再生治療 (Okano T et al. Biomaterials. 2007 など)、遺伝子治療 (Takewa Y, Taenaka Y, Matsuda H et al. Thorac Cardiovasc Surg. 2005 など) などの次世代治療の研究が盛んに行われており、これらの治療法がさらなる回復例を増加させると考えられる。

補助人工心臓は強力な血液循環補助手段であるが、装着のための外科的な侵襲は、体力の落ちている心不全患者には厳しいものであろうし、衰弱している心臓に対しての負担は計り知れない。また心不全が治癒したならば補助人工心臓を取り外す必要があり、治癒後の自然心のためにも出来るかぎり直接心臓に外科的ダメージを与えないことが、最終的な成績向上につながると思われる。

心臓にメスを入れること以上に補助人工心臓の一番のリスクは、血液と人工物が接することである。申請者自身、リニア振動アクチュエータ駆動補助人工心臓の開発 (Fukunaga K et al. : Pulsatile blood pump with a linear drive actuator, JSAO Journal, 2007) を行ってきたが、国立循環器病センター研究所人工臓器部で行った慢性動物実験では、血栓が原因で 42 日後に実験を中断した経験を有する。近年、血液適合性の良い材料や抗血栓コーティングが進歩してきたが、血液と人工物との接触は大きなリスクを伴っていると考えられる。

2. 研究の目的

機械的な血液循環補助と薬剤治療を含めた新たな治療法の併用により不全心の治療が可能となる時代が目の前に来ていると考える。

そこで本研究では、直接血液に人工材料が触れることなく、手術および心臓に対する外傷の侵襲が極めて小さく、デバイスの装着を胸腔鏡下で行うことができる拍動補助装置を検討する。

3. 研究の方法

拍動補助装置は、心臓表面から拍動 (特に収縮) を補助するためのバルーン、バルーンを適所に固定するための保持機構、バルーンの拡張・収縮をコントロールする空気駆動装置から構成した。

(1) バルーン

心臓模型と試作バルーンを用いて、心臓表面から拍動を補助するための最適形状について基礎的な検討を行った。

(2) 保持機構

バルーンによって自然心の拍動を補助するためには、心臓 (心膜) の表面適所に拍動補助装置を固定する必要がある。短期間 (急性期) の固定を目的として吸盤を、長期間の固定を目的としてチタン不織布による保持方法を検討した。

(3) モック回路による評価

血液循環を模擬した回路と、心臓を模擬したファントムまたは動物の心臓を組み合わせたシステムを構築し、拍動補助装置の基礎的な性能の評価を行った。

(4) 動物実験による評価

動物実験により駆動条件と補助効果について検討を行った。

研究体制 (研究協力者)

本申請は若手研究者が一人で行う研究という位置づけであるが、多くの企業人や有識者のご協力をいただいて、出来るかぎり既知の情報と最新技術を有効活用して研究を進めた。ドライブラインに用いる医療用チューブやチタン不織布に関しては、(株)ハイレックスコーポレーション医療用具グループと共同研究を実施した。動物実験は、多数の動物実験実績を有する東北大学加齢医学研究所山家智之教授と共同研究を行った。

4. 研究成果

(1) バルーン

バルーンを拡張させることによって心臓に加えることができる補助力を測定するた

めに、心臓模型表面に薄型力センサを取り付けた。球状、円板状、ラグビーボール状バルーンを準備して心臓模型の表面に固定し、バルーンの拡張時および収縮時におけるフィットリングと心臓に加わる力について検討した。バルーンの容積を同じとした場合、心臓に与えられる補助力の大きさは、球状>ラグビーボール状>円板状であった。一方心臓の形状に沿わせたフィットリングでは、ラグビーボール状>球状>円板状の順で優れていた。図1に示したように、バルーン収縮時の形状が心臓の局面に似ており、自然心の拡張の妨げるリスクが最も少ないと考えられたため、ラグビーボール形状を採用することとした。



図1 ラグビーボール状バルーン

次に、手術用手袋などに使用されているラテックスゴムとタイヤチューブなどに使用されているブチルゴムを用いてラグビーボール状バルーンを試作し、心臓模型を用いて比較を行った。ブチルゴムに比べ伸縮性に富むラテックスゴム製バルーンは、心臓の中心方向（自然心の収縮方向）ではなく円周方向に大きくバルーンが拡張するため、補助効率が悪いことが明らかとなった。構造解析ソフトウェアによる解析でも同様の見解が得られ、フレキシブルで伸びにくい材料が好ましいことが示唆された。

(2) 保持機構

①短期（急性期）の保持方法

冠動脈バイパス術などの心臓手術では、自然心を停止させることなく拍動させたまま手術する方法が開発されている。その際、動いている心臓の一部分だけを静止させるために、一般にスタビライザーと呼ばれる保持器具が用いられている。これにヒントを得て、拍動補助装置と心臓表面との固定を、吸盤と陰圧によって行う方法について検討した。直径10mmの工業用吸盤を、切り出した豚心臓表面に吸着させ、一定速度で引っ張りながら吸盤が剥がれるまでの力を測定した。吸盤に加えた陰圧は0.05MPa、引張速度は2mm/secに設定した。同じ形状（標準タイプ）の吸盤を用いて、異なる材質（ニトリル、シリコーン、ウレタン、フッ素ゴム）を比較した結果、

引張強度に有意差はなかった。これは、豚心臓と吸盤に用いられているゴム材との機械的強度の差が大きかったことが要因と考えられた。次に材質をニトリルゴムとし、吸盤タイプ（標準、深形、ベローズ、滑り止め、スポンジなど）の違いについて検討を行った。最も大きな引張強度を示したのは滑り止めタイプの吸盤であった。図2に標準タイプと滑り止め（油用）タイプの引張試験結果の一例を示した。

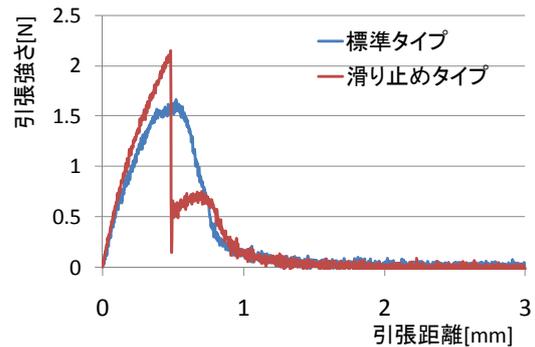


図2 豚心臓に吸着させた吸盤の引張試験



図3 標準タイプ(左)と滑り止めタイプ(右)

滑り止めタイプの吸盤は、工業用途において油などが付着したワークを吸着するとき用いられるもので、横滑りなどを防ぐために吸盤の内側に溝が設けられている。(図3)吸盤の内側が平滑な標準タイプでは、豚心臓表面のぬめりと変形によって吸盤の端から早めに剥がれはじめたのに対し、滑り止めタイプは吸盤内側の溝に生体組織が入り込むことで、吸着面の滑りを抑え、大きな引張強度が得られたものと考えられた。また滑り止めタイプは最大引張強度から、一気に剥がれる傾向を示したが、完全に吸着力を失うわけではなく、最終的には標準タイプと同様の引張距離まで吸着し続けることが分かった。なお、引張速度を1mm/sec、0.5mm/secと変化させて計測を行ったが、2mm/secと同様の傾向を示した。

②長期の保持方法

吸盤による拍動補助装置の保持方法は、吸着面が常に陰圧になるため、生体組織への影響を考慮すると長期間実施することは困難

である。そこで生体組織と拍動補助装置を物理的に結合する方法について検討した。チタン製マイクロファイバーを不織布状にした Scaffold を用いて、Scaffold 内部に組織浸潤させることによって人工物と生体との固定を試みた。基礎的検討のために、直径 10mm のチタン製円柱に同じ大きさの厚み 1mm のチタン不織布を焼結により貼り付けた試験片を準備した。試験片を、250g の SD ラットの背中・皮下組織に埋入した。1、2、5、10 週間経過後に安楽死させ、試験片を周辺組織ごと切り出して、組織を治具に固定し試験片を引っ張ることで密着強度の測定を行った。

(図 4) 引張速度 10mm/min においてそれぞれ、3.1、9.8、12.3、17.8N の密着強度が得られた。また組織標本の観察から、過度の炎症反応などはみられず、不織布内部への毛細血管の浸潤がみられた。

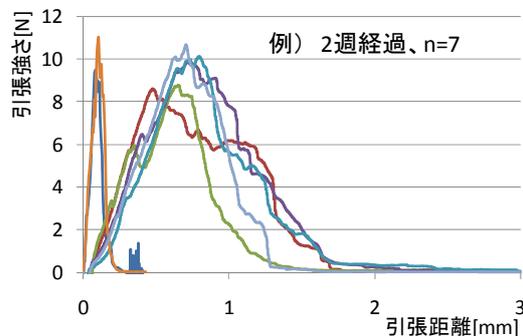


図 4 ラット皮下組織に 2 週間植え込んだチタン不織布の引張試験

(3) 駆動制御装置

バルーンの駆動は、臨床現場にある陽圧および陰圧ラインから供給される空気圧を利用することとした。バルーンに安定した圧力供給を行うため、専用のコンプライアンスタンクを試作した。バルーンの拡張と収縮の制御は、プログラマブルコントローラによる電磁弁の開閉により実現した。バルーンの拡張タイミングは自然心の収縮に同期させる必要がある。そこで心電図の R 波を検出して、R 波から任意の遅延時間を設けてバルーンを拡張させるように設計した。また、心電図の解析から直前数拍の心拍数を計算し、次の 1 心拍の時間を予想してバルーンの収縮タイミングを決定した。駆動制御装置にタッチパネルを組み込み、実験中でも容易に制御パラメータ (SD 比、遅延時間など) を変更できるようにした。

(4) 模擬循環回路による評価

模擬循環回路を用いて開発した拍動補助装置の評価を行った。実験には、拡張時の厚み 56mm、収縮時の厚み 8mm、長軸 80mm のラグビーボール形状バルーンを用いた。バルーンの保持のため直径 10mm の滑り止めタイプ

吸盤 16 個をバルーン周辺に固定した。複数の吸盤の陰圧ラインを一本にまとめた場合、1 個の吸盤が外れて大量の空気を吸い込むと回路内の圧力が上昇し、その他の吸盤の吸着力に影響を及ぼしてしまう。そこで、各吸盤には弁機構を設け、どの吸盤が外れても別回路の元圧低下を最低限に抑えられるようにした。

摘出した豚心臓の左心房と大動脈起部にカニューレを挿入して、模擬循環回路によって前負荷 10mmHg、後負荷 100mmHg を加えた。豚心臓は、予め右心系に水を満たして結紮などの前処理を行い、水漏れなどが起らないようにした。左心室表面にバルーンを置いて吸盤によって固定し、駆動条件を変えて大動脈圧および流量を計測したところ、60bpm において最大補助流量 0.5L/min が得られた。なお実験を通して、個別の吸盤が剥がれることはあったが、バルーンが落下するほど大量の吸盤が一気に剥がれることはなく、本手法の有効性が示唆された。ただし、試作吸盤システムは一般工業用部品を組み合わせたため、一個の吸盤システムが直径約 15mm、高さ約 50mm と非常に大きくなってしまった。今後は専用設計によりさらなる小型化を検討する必要がある。

(5) 動物実験による駆動制御方法の検討

試作した拍動補助装置の駆動制御法に関して検討するために、成ヤギを用いた急性動物実験を実施した。拍動補助装置は、模擬循環回路による評価と同様のシステムを用いた。最初に、左開胸によって心臓にアクセスし装置のフィッティングを試みたところ、吸盤による固定システムは大きすぎて装着困難と判断されたため、バルーンのみを左心室前壁と胸骨の間に留置することとした。(図 5) 様々な制御条件で血行動態の計測を行ったところ、心電図の R 波から遅延時間 20ms、SD 比を 10% と設定した際に補助流量 0.5L/min (補助前から 14% の流量増加) の結果が得られた。(図 6) どの制御条件でも、補助前に比べ補助中では最大血圧は有意に増加したが、平均血圧に関しては有意差が得られなかった。動物実験において流量補助効果が確認され、本手法の有効性が示唆された。

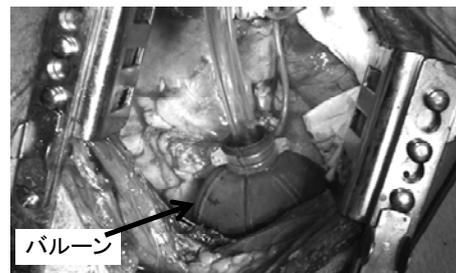
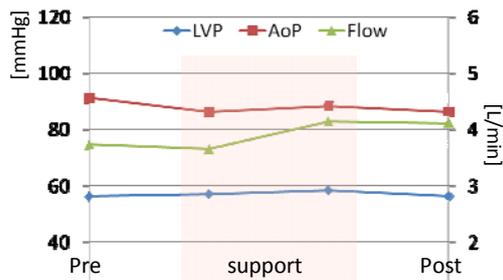
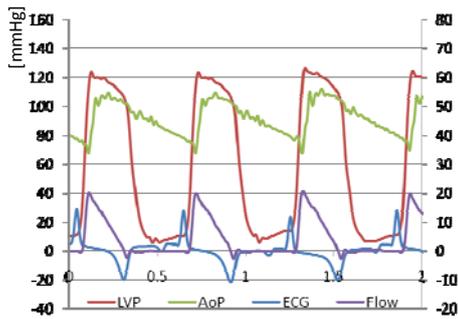


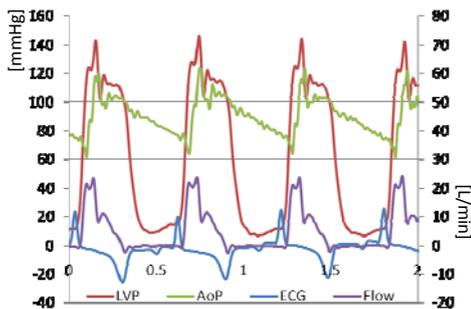
図 5 心臓表面にフィッティングさせたラグビーボール状バルーン



(a) 拍動補助装置の効果
(補助前—補助中—補助後)



(b) 補助前の血行動態



(c) 補助中の血行動態

図6 動物実験結果

(条件：R波遅延時間 20ms、SD比 10%)

謝辞

動物実験にご協力いただいた東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野山家研究室の先生方、教室員の方々に深く感謝いたします。

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2件)

- ①白石泰之、佐藤優太、SugaiTelma Keiko、三浦英和、福長一義、田中明、馬場敦、藤本哲男、梅津光生、西條芳文、山家智之、本間大、人工心筋の高機能化に向けた工学的制御法の基礎検討、電気学会リニアドライブ研究会、LD-08-75、P43-46 (2008)、査読無
- ②白石泰之、金野敏、山家智之、坂田亮、佐

藤優太、梅津光生、福長一義、本間大、慢性動物実験用人工心筋システムコントローラ、電気学会リニアドライブ研究会、LD-08-75、P43-46 (2008)、査読無

〔学会発表〕(計4件)

- ①福長一義、白石泰之、舟久保昭夫、山家智之、福井康裕、胸腔鏡下で装着可能な心臓拍動補助装置の提案、第47回日本人工臓器学会大会、平成21年11月12日、新潟
- ②福長一義、吉野和卓、飴谷彰洋、関康夫、久保木芳徳、舟久保昭夫、福井康裕、DT-QOL向上のための技術開発とは、第37回人工心臓と補助循環懇話会、平成21年2月27日、新潟
- ③福長一義、吉野和卓、飴谷彰洋、久保木芳徳、関康夫、舟久保昭夫、福井康裕、チタン不織布を応用した皮膚ボタンの開発、第46回日本人工臓器学会大会、平成20年11月27日、東京
- ④福長一義、小前暁宣、矢口俊之、久保木芳徳、飴谷彰洋、舟久保昭夫、福井康弘、繊維性 Scaffold の人工臓器への応用、第47回日本生体医工学会大会、平成20年5月8日、神戸

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：緊急時に素早く装着できる挿入型人工心筋システム

発明者：山家 智之、白石 泰之、福長 一義

権利者：東北大学

種類：特許

番号：特願 2009-118180

出願年月日：2009年5月15日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福長一義 (FUKUNAGA KAZUYOSHI)

杏林大学・保健学部・講師

研究者番号：30366405