

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月 10日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22689047

研究課題名（和文） 小児用超小型右心系人工心筋の開発

研究課題名（英文） Development of an artificial myocardial assist system for paediatric heart diseases

研究代表者

白石 泰之（SHIRAISHI YASUYUKI）

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137

研究成果の概要（和文）：

微細径形状記憶合金線維と微小制御技術とを駆使した超小型の埋込型小児用人工心筋の開発を目的とし、血行力学的に複雑な先天性心疾患の有効な血行動態補助を実現するため (a)心外導管を外部から収縮させて肺循環を支援する微小形状記憶合金アクチュエータの開発、(b)心室壁で収縮拡張させる超小型循環補助装置開発の2点に焦点を絞って開発研究を行い、組織保護のための熱制御を可能とした右心系循環補助装置設計の基礎構築ができた。

研究成果の概要（英文）：

We have developed paediatric myocardial and circulatory assist systems as an alternative surgical treatment for congenital heart diseases. A covalent-type anisotropic Ni-Ti alloy fibre was employed as the actuator for the totally-implantable circulatory assist system which could be clinically applied for small sized patients. Subsequently, the two types of assisted circulation system, a) a contractile extra cardiac conduit for Fontan procedures, and b) a ventricular pouch support system were implemented based on the hemodynamic and thermodynamic control.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2012年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
総計	8,900,000	2,670,000	11,570,000

研究分野：応用生体工学

科研費の分科・細目：心臓血管外科学・先天性心大血管外科学

キーワード：心不全・循環補助・先天性心疾患・人工心筋・形状記憶合金線維

1. 研究開始当初の背景

小児心不全の外科的治療戦略においては、段階を経て血流路の再建と循環動態の維持を継続して行う以外にない。

本研究は、形状記憶合金線維を応用した人工心筋を用いて、小児重症心不全に対する超小型の埋込型循環補助デバイス（右図）を開発

することである。心臓もしくは心外導管に対して外部から力学的にサポートするという完全埋込型の超小型人工心筋は、申請者らの考案した装置以外にない、循環生理学的に重要な血流量を的確に補助しつつ心臓全体の機能を維持するという発想は内外にない。小児用右心系循環補助デバイス開発は、これ

まで開発を進めてきた左室補助人工心筋を応用し、低侵襲で血液と非接触にポンプ機能をサポートするもので、必要なときに必要なだけ微小高機能形状記憶合金アクチュエータで補助するので、治療後は抜去可能で血栓の形成等の心配もない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小児右心系補助循環装置として微細径の形状記憶合金線維（バイオメタル）と現在開発中のナノセンサを駆使して、必要な血液循環を力学的にサポートする超小型の埋込型小児用マイクロ人工心筋を開発することである。これは、心室壁もしくは下大静脈-肺動脈を接続する心外導管の外部に装着され、生体の血液循環系にとって“必要なときに必要なだけ”血液ポンプとして血液拍出を補助するもので、心臓の外面に設置されるため血栓の形成等の心配もない。

3. 研究の方法

本研究では、微細径形状記憶合金線維（バイオメタル：100MPa のオーダで収縮力を発生し、直径数 μm まで加工可能な線材）を基盤アクチュエータとする、埋込型小児用右心系血液循環補助人工心筋を、機能的に融合して開発することとした。

開発プロセスでは、申請者らの有する人工臓器開発設計評価の方法論を用い、要素技術開発、右心系模擬循環回路、山羊を用いた動物実験による評価過程を経て、“必要なときに必要なだけ”小児右心系循環を補助するデバイスを設計試作した。

平成 22 年度には主として臨床ニーズに基づく機能設計とプロトタイプ試作、および模擬循環系と動物実験による血行動態基礎評価を実施し、平成 23—24 年度には、完全埋込型に必要な人工物の設計制約を満たす性能の達成のため、収縮アクチュエータの熱応答の逐次制御と血行力学的拍出特性の調節性について数理設計手法および模擬循環系による流体力学的方法によりシステム開発設計を行った。

具体的には、以下の 2 項目について各年度にわたり研究開発を進めた。

(1) 医工学シーズと基礎臨床の知見ニーズを融合した右心補助デバイス開発を行う。とくに、以下の点に着目して研究を進める。

- ①微小形状記憶合金を応用した超小型小児用右心系補助デバイス開発
- ②心外導管の外部装着による血流補助機構の開発（蠕動食道（特許取得済などを応用）
- ③高分子膜製右心ポーチの心臓壁装着と、それを介した血流補助機構の開発
- ④山羊を用いた Fontan 循環モデル作成
- ⑤小児用右心補助デバイス評価を目的とした機械式模擬循環回路における Fontan 循

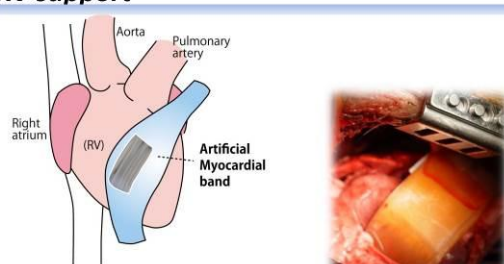
環の血行動態再現

(2) 動物実験での肺循環補助応用可能なプロトタイプ性能の達成

肺循環に対して、有効な拍動性を付加する構造設計機構と、エネルギー制御系との統合を進めた。最終年度には、健常成山羊を用いて Fontan 循環系の血行路形状を通常麻酔下右開胸または正中切開の胸腔内で検討し、引き続き動物実験での前臨床試験として性能評価が可能なプロトタイプモデルの完成を目指し研究を推進した。

なお、本研究にかかる動物実験はすべて東北大学動物委員会の審査承認を経て定められた規則に厳密に則って行われたものである。

RV support



Circulatory support

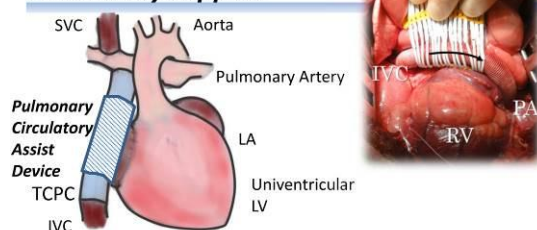


図 1：小児用超小型右心系人工心筋の開発イメージ（右室ポーチ型；上、心外導管補助型；下）

4. 研究成果

先天性心疾患に対する姑息的な手術も含めた有効性の検証および有効な手技手法の研究開発が急がれている。本研究の成果として、臨床前試験と事業化へとつながる血行力学的有効性の検証を経た全く新しい国産微小アクチュエータを用いた人工心筋補助装置開発の基盤技術が構築した。主たる開発システムは以下の 2 つの装置である。

(1) 右室ポーチ等サポート型帯状人工心筋

本コンセプトは、広背筋を利用した心室補助メカニズムを微細形状記憶合金線維をアクチュエータとした新たなデバイスに応用したもので、心室を選択的に補助する形態をもつ収縮デバイスプロトタイプを試作し、動物実験においても血行力学的な支援可能性の有効性を確認できた。図 2a, b および 3 は試作した右室帯状サポート人工心筋装置の一例であり、動物実験では、人工心筋サポー

トにより図4に示すがごとく肺動脈血流の拍動性に約27%の増加することが示された。



(a)



(b)

図2：带状人工心筋プロトタイプモデル

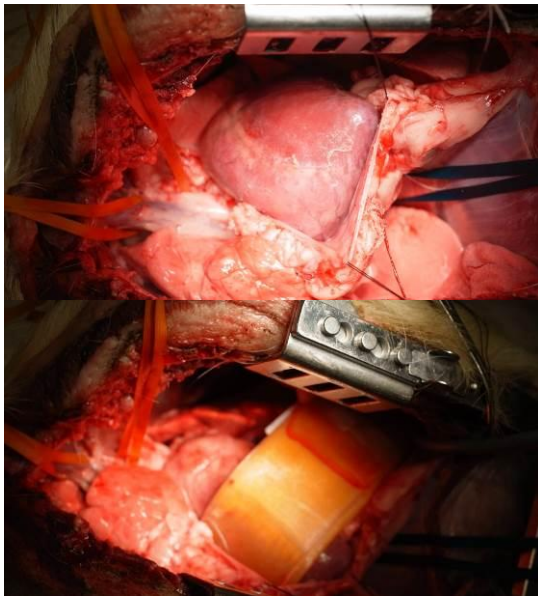
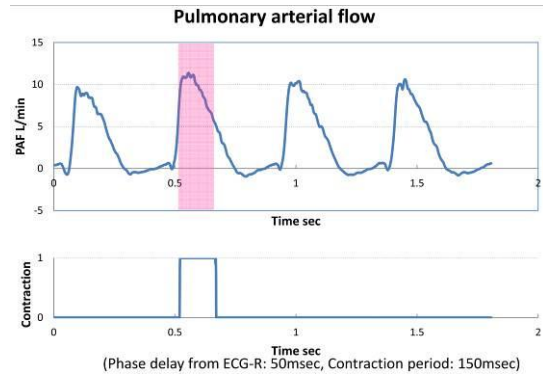
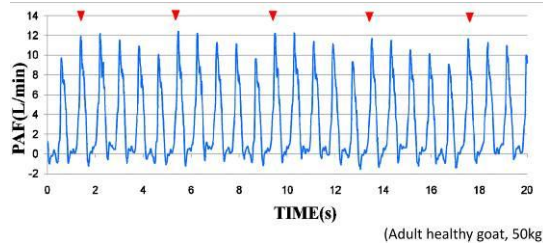


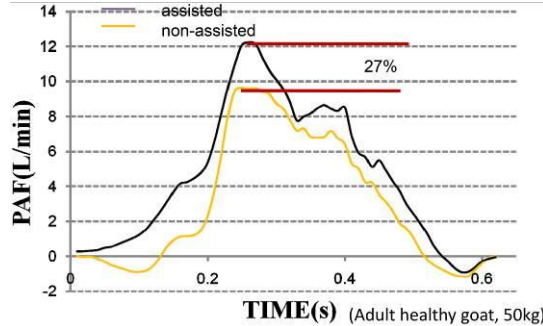
図3：開発したデバイスの正中切開による右室側サポート留置（装着前；上、装着後；下）装着による明らかな循環不全は認められなかった。



(a) 带状人工心筋の駆動パルス（下）と支援時の肺動脈血流量の対応評価



(b) 肺動脈血流量波形（矢印；支援拍）



(c) 拍動補助波形について10拍平均値比較

図4：带状人工心筋プロトタイプモデルによる右心系人工心筋サポートの血行力学的効果

(2) 人工心筋多層化による収縮効果改善のためのシステム改良

心筋走行の解剖学的形状を検討し、心臓壁面またはポーチの圧を選択的に有効に補助するため、多層化による異方性収縮効果について検討した。図5は、シリコン製心室モデルに対して多層化異方性人工心筋走行の評価モデルである。図6および7は、異方性多層化を行った人工心筋走行プロトタイプにおいて得られた加圧加速度 dP/dt と心室拍出効果を拍出量によって比較したものであるが、微細アクチュエータによる多層化を心室壁面またはポーチ壁面で実現することによって、より有効な収縮支援が行いえることが示された。さらに、これらの冗長性をもったシステムは単一ユニットとしてアクチュエータ線維それぞれを独自に制御収縮させることが可能であり、さらなく検討による高機能化が期待された結果を得た。

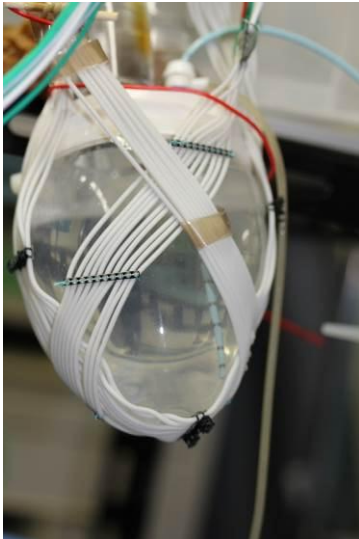


図 5：シリコン製サックモデルによる多層化異方性人工心筋走行モデルによる心室局所収縮圧特性の評価；ファイバーはシリコンチューブ内にそれぞれ走行する。

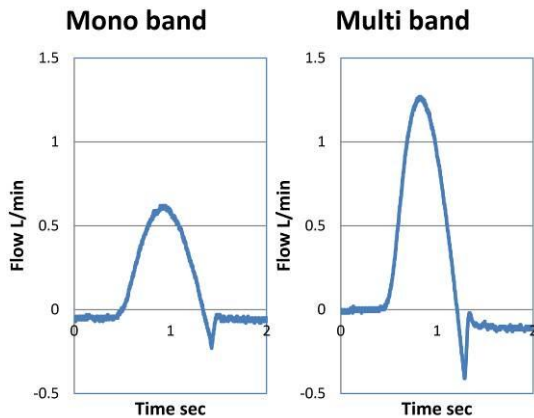


図 6：異方性多層化 (multiband) 人工心筋による収縮力変化

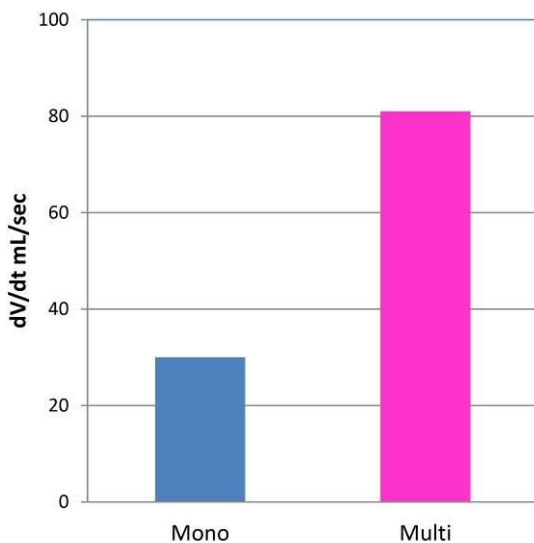


図 7：異方性多層化 (multi) 人工心筋による収縮加速能の変化

(3) Fontan 循環での導管の力学的支援を可能とする右心系補助循環人工心筋システム

重篤な先天性心疾患に対しては、Norwood などの姑息的外科的血行路再建を経て Fontan 循環による肺循環・体循環の血行動態改善が試みられる。

多くの解剖学的形態と機能に対して、血行力学的に拍動流サポートを実現するシステムとして、新たに導管も外部から有効に収縮支援することで肺循環への拍動性を付加するデバイス開発を行った。図 8 は、人工心筋を血行路再建の管路へ展開することで開発した Fontan 循環を構成する下大静脈-肺動脈の人工血管による血行路を外部から収縮補助するデバイスプロトタイプである。各ユニットは独自に収縮制御可能で、蠕動的または一致した収縮拡張挙動を実現するシステムとして構築した。図 9 は肺循環系の定流量型模擬循環回路に用いて、収縮速度を可変として管路内流体の最大流速評価による拍動性の変化を示したもので、至適駆動条件で心外導管を収縮させることで、脈流に有効な拍動性を付与することが示され得た。

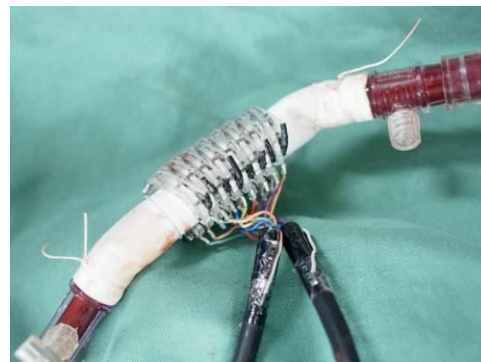


図 8：Fontan 循環の下大静脈肺動脈を接続する人工血管の拍動補助システム

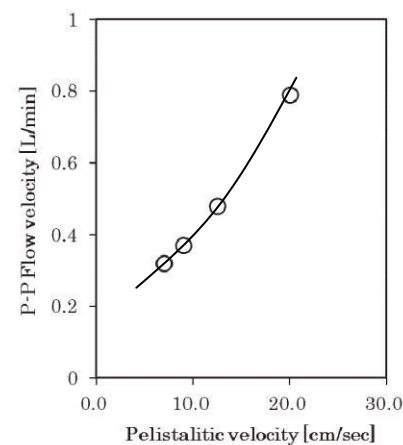


図 9：時相遅れ設定による蠕動的送り速度による管路駆出流速の変化

このような蠕動効果の増大は、管路内レイノルズ数が寄与する乱流および肺動脈-下大静脈逆流にも影響があるため、管路内流体の Womersley 値を算出し、管路壁面送り収縮による逆流の低減が図れることが数理解析的に示された (図 10)。さらに、Ni-Ti 形状記憶合金線維のジュール熱の制御を熱-収縮圧応答の観点から検討し、独自に開発した制御系により体内完全埋込による材料表面発熱を規定したときにも材料収縮弛緩を考慮することで人工血管に拍動性を付与できる加圧能を達成できることが示されつつある (図 11)。

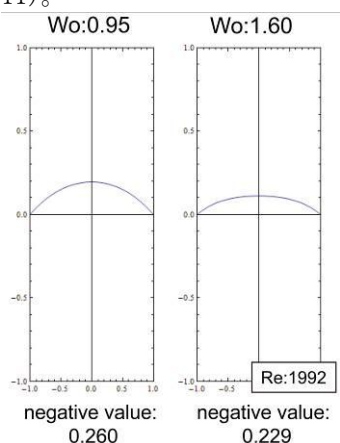


図 10：蠕動送り収縮による逆流値 (左；7cm/sec、右：20cm/sec 送り時)：壁面蠕動送りが増大することで Womersley 数は上昇し、解析的には逆流の低減がはかりうる。

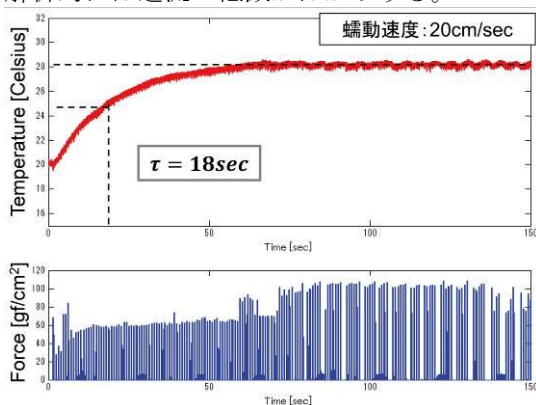


図 11：蠕動送り速度 20cm/sec 時に、心外導管表面温度上昇 28 度と設定し収縮制御を行ったときの温度上昇と壁面加圧力変化；過大な温度上昇時にフィードバック回路により Ni-Ti アクチュエータへの供給電力をパルス幅制御により制限するが、十分な圧を実現。

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 20 件)

1. Yamada A, Shiraishi Y, Yambe T,

Yamagishi M, Homma D. Preliminary design of the mechanical circulation assist device for Fontan circulation using shape memory alloy fibers. IFMBE Proc 39:119-121, 2012 査読有

2. Shiraishi Y, Yambe T, et al. Structural design of a newly developed pediatric circulatory assist device for Fontan circulation by using shape memory alloy fiber. Conf Proc IEEE EMBS, 2011:8353-8355, 2011. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6092060 査読有

3. Suzuki I, Shiraishi Y, et al. Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. J Artif Organs, 15(1):49-56, 2011. doi: 10.1007/s10047-011-0609-1 査読有

[学会発表] (計 42 件)

1. 山田昭博、白石泰之他. ロバスト性を考慮した小児用肺循環補助システム制御、第 41 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2013 年 2 月 1 日、長野

2. 白石泰之. 形状記憶合金を応用した人工的循環補助システム開発、第 51 回日本人工臓器学会、2012 年 5 月 10 日、福岡

3. 馬場敦、白石泰之他. 人工心筋の可能性、第 48 回日本人工臓器学会大会、2010 年 11 月 19 日、仙台

[その他]

ホームページ等

<http://mecl.idac.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 泰之 (SHIRAISHI YASUYUKI)
東北大学・加齢医学研究所・准教授
研究者番号：00329137

(2) 研究分担者

なし。

(3) 連携研究者

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

山岸 正明 (YAMAGISHI MASA AKI)
京都府立医科大学・小児心臓血管外科・教授
研究者番号：40182422

森田 紀代造 (MORITA KIYOZO)
東京慈恵会医科大学・小児心臓外科学・教授
研究者番号：70174422

(4) 研究協力者

本間 大 (HOMMA DAI)
株式会社トキ・コーポレーション・開発部
長取締役
研究者番号：なし