

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24360075

研究課題名(和文)体内植込み型両心補助循環システムのために最適化された右心補助循環用ポンプの開発

研究課題名(英文)Development of a Blood Pump for Implantable Right Ventricular Assist Device

研究代表者

築谷 朋典(Tsukiya, Tomonori)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：00311449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓の機能が重度に低下した慢性心不全の治療に使用することを目的に、これまで実現されていない右心補助専用の血液ポンプの開発を行った。ポンプ外径が30ミリ以下となるように設計を行い、数値流体力学により流路形状の最適化を実施した。これらの検討を元にして試作器を設計・製作し、性能を計測したところ、右心補助人工心臓として基本的な性能を満たしていることを確認した。ポンプの耐久性・抗血栓性を左右する動圧軸受部の設計変更を実施し、動物血を用いて血球破壊の量を計測したところ、臨床的に問題のない範囲で運転出来ることが実証された。

研究成果の概要(英文)：A implantable centrifugal blood pump was developed as a blood pump for an implantable right ventricular assist device, that are required to make a mechanical circulatory support for severe heart failure. The centrifugal blood pump was designed with the aid of computational fluid dynamics software, and a prototype was manufactured. The basic performances as a blood pump for right ventricular assist was confirmed, while a minor modification was needed in the design of the hydrodynamic bearings that is one of the key components to obtain sufficient antithrombogenicity for a long-term use. The modified pump demonstrated that the amount of broked blood cells by passing through the pump was within a clinically acceptable range.

研究分野：流体力学

キーワード：人工心臓 血液 数値流体力学 遠心ポンプ

1. 研究開始当初の背景

薬剤によって回復する見込みがないほど心臓のポンプ機能が廃絶した重症心疾患患者に対しては究極的な治療法として心臓移植が実施される。脳死移植数が極めて少ない日本の場合、心臓移植登録患者の平均待機期間は二年強であり、その間、人工の血液ポンプを用いた機械的循環補助によって待機している患者が急増している。近年、大きさ 10 センチ以下となる超小型連続流ポンプを用いた体内植込み型補助人工心臓(VAD) が相次いで実用化され、人工心臓を装着したまま退院かつ数年間の連続使用することが現実となった。これらのほとんどは左心室の拍出を補助する左心補助人工心臓(LVAD) を装着している。その一方で、さらに重症な、右心不全を併発し両心補助を必要とする症例については 30 日生存率が 25%と極めて低い状態である。両心補助でなければ救命不能な重症例に対して、左心補助人工心臓を右心補助に流用することによって体内植込み型両心補助人工心臓システムを実施した例が報告され始めている。しかしながら、ポンプの運転状況という観点からは、設計点と大きく異なる条件での運転を強要していることになるため、低回転数で運転するポンプ出口側に人為的に狭窄を作成するなどの対策が施されているが、 τ についてはポンプ内部での血液の鬱滞による血栓形成、 τ については圧力抵抗の調節が難しく循環障害を誘起する、などのリスクを抱える。これらのリスクを考慮すると、安全に使用できる両心補助循環システムの完成には体内植込み型の右心補助人工心臓を開発することは意義が高いといえる。このような背景の中、右心補助人工心臓の実用化が切望されていながらも、適用症例数の数から想定されるデバイスとしてのマーケットの規模から推定すると、企業による開発はしばらくは期待できないと考えられる。植込み型左心補助人工心臓が普及した欧米においてさえ、体内植込み型右心補助人工心臓の製品化への動きは全く報告されていない。本研究では、申請者を始め国立循環器病センター研究所人工臓器部が行ってきた実用化研究の経験を十分に活かし、大阪大学基礎工学部と共同で右心補助に最適化した連続流血液ポンプの設計を行い、その性能試験を実施し、すでに開発が進められている左心補助人工心臓との組み合わせによって両心補助循環システムを構築するための基礎検討を行う。

2. 研究の目的

本研究では、両心補助循環システム、すなわち左心補助人工心臓と右心補助人工心臓を同時に植込むことを想定した右心補助人工心臓としてのポンプの設計を行う。右心補助用ポンプの設計における左心補助

用ポンプとの最大の相違点は、「低揚程運転時のポンプ内部における抗血栓性獲得」であり、具体的には右心補助の状態でポンプ内部の血液鬱滞を解消するようにポンプ内部における血液の洗い流し効果を最大にすることである。この目標の実現のために、ポンプの発生圧を右心補助の条件に合わせる設計を数値流体力学(CFD)等のコンピュータ支援工学を駆使することによって行い、工学的にも検討例がほとんど無い右心補助人工心臓の設計論を確立する。さらに、この設計に基づいて血液ポンプを製作し、基本的な水力学的性能を検証する。また、動物血を用いた実験によってポンプによる血球破壊、ポンプ内部における血栓形成についての検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 右心補助用ポンプの設計

設計しようとするポンプの設計点として、流量については左心補助人工心臓と同じ流量(5.0 L/min)を前提とし、揚程は 20 mmHg を設定した。最終ポンプ形状が最大サイズ 30mm 程度となることを目標にポンプ設計理論に基づいて設計することを計画した。また駆動機構については、抗血栓性の観点から非接触軸受を採用することとした。翼形状については、粘性の影響が大きく産業用ポンプ設計理論をそのまま適用することが困難であると予想されたため、初期設計に対して数値流体力学による流れ場の解析を実施し、血液ポンプ内において血球破壊につながる高い剪断領域、血栓形成につながる低流速領域の存在について検討する。血球破壊量の予測方として、数値計算により求められた流線に沿って、せん断応力と通過時間から血球破壊量の総和を計算により求めた。本研究では、まずは相当応力 τ をより一般的なものとして、 τ_{xy} 、 τ_{yz} 、 τ_{zx} の 2 乗和の平方根として評価することにした。式(1)を離散化し、時刻 s_{i-1} から s_i までの赤血球の溶血量 bd_i を $bd_i = 3.62 \times 10^{-7} \times \tau_{i-1}^{2.416} \times (s_i - s_{i-1})^{0.785}$ とすると、時刻 s_i までの総溶血量 BD_i を $BD_i = BD_{i-1} + (1 - BD_{i-1}) \times bd_i$ と表すことができる。この計算された総溶血量により、本ポンプの血球破壊量の予測を行った。

(2) 右心補助遠心ポンプの試作

前章において設計した血液ポンプの試作を行った。羽根車、軸受はステンレス製、上部ケーシングはアクリルで作成した。駆動部については永久磁石カップリングで外部ロータからインペラ内部に設置した永久磁石を駆動する方式である。

(3) 右心補助ポンプの血球破壊試験

設計された試作機による血球破壊の量を評価するために、動物血を用いて閉鎖回路内に

て血液を循環させて血球破壊試験を実施した。ウシ新鮮血に抗凝固剤（クエン酸ナトリウム水溶液）を添加し、ポンプ、リザーバならびにチューブから構成される閉鎖回路内部に 500mL 充填した。所定の運転条件（流量：5.0 L/min，揚程：20 mmHg）となるように流路抵抗を調節し，4 時間循環させた。運転開始前後でそれぞれ血液サンプルから血漿遊離ヘモグロビンの濃度を計測し，溶血指数(Normalized Index of Hemolysis, NIH)に換算した。



Fig.1 溶血試験の実施風景

4. 研究成果

(1) 右心補助用ポンプの設計

右心補助人工心臓の平均的動作条件として、左心補助人工心臓と同じ流量（5.0 L/min）で発生圧力が 1/5 の 20 mmHg を設定し、最終ポンプ形状が最大サイズ 50mm 以下となることを目標にポンプ設計理論に基づいて設計することを計画した。解剖学的適合性を考慮し、ポンプ外径が 30mm 以下となることを設計の拘束条件として、羽根車直径 20mm の遠心型ポンプの設計を実施した。羽根車の軸受として動圧軸受を採用した。静止部中心部底面より円筒型軸受を突出させ、二重円筒型の筐体上部に羽根を持つ羽根車とした。流路形状を決定するために、ポンプ全体の数値流体力学(CFD)による流れ解析を実施し、直径 20mm の羽根形状を羽根枚数 6 枚，羽根高さ 7mm，羽根出口角 53° の二次元羽根インペラを円形ケーシングと組み合わせて使用することにより，目的の運転条件を達成しつつ血液の淀み領域が生じないことが示唆された。また，このときポンプ内部のせん断応力の履歴を積分することによりポンプ内部における血球破壊量に関して検討を行った結果，市販されている血液ポンプよりも血球破壊量が少なくなる可能性を示す結果を得た。

Table 1 予想された血球破壊量

Flow rate [L/min]	5
T_{P_Total} [s]	0.56
BD_{P_Total}	3.17E-05
BD_{P_Total}/T_{P_Total} [1/s]	5.65E-05

(2) 右心補助ポンプの試作

この設計に基づいて製作したポンプについて水力学的性能試験を実施した。試作機の水力学的性能については設計仕様を満たしていることを確認し，設計時に予想した性能となっていることを確認した。一方，運転中に動圧軸受がしばしば固体接触する現象が認められ，保持力が十分でなく軸受の改良が必要であると判断された。動圧軸受設計理論より羽根車に作用する力の解析を行った結果，羽根車が接触する主な原因は流体力に起因するモーメントによって羽根車が傾いて回転することであると考えられた。この結果から，新たにインペラ上部にも動圧軸受が形成されるように設計を変更し(Fig.2)，試作機の製作を実施した。試作機の振動は改良前と比べ抑制されており，想定している運転領域においては接触せずに運転可能なことを確認した。

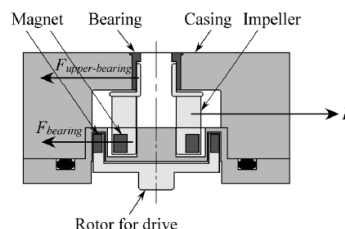


Fig.3 改良されたポンプ断面図

(3) 右心補助用ポンプの血球破壊試験

最終段階の試作機を使用して行った血球破壊試験では，4 時間後の NIH が 0.0034 (g/100L) であり，これは臨床的にも許容範囲であると判断した。この結果により，動圧軸受が安定に作動している場合には軸受内の狭い隙間におけるせん断応力，あるいは羽根流路，ケーシング流路内でのせん断応力や乱流等による機械的刺激によって血球が顕著に破壊されないことが示された。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

高山泰弘，羽床孔志朗，堀口祐憲，築谷朋典，体内植込み型右心補助人工心臓の開発に関する研究，日本機械学会関西支部第 90 期定時総会講演会，2015。

築谷朋典，水野敏秀，武輪能明，巽英介，妙中義之，非接触軸受による次世代補助人工心臓の課題，2014。

高山泰弘，羽床孔志朗，堀口祐憲，築谷朋典，右心補助人工心臓の開発に関する研究，第 72 回ターボ機械協会大分講演会，2014。

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

築谷朋典 (TSUKIYA, Tomonori) 国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：00311449

(2) 研究分担者

堀口祐憲 (HORIGUCHI, Hironori) 大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：60314837

(3) 連携研究者

水野敏秀 (MIZUNO, Toshihide) 国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：40426515

(4) 連携研究者

武輪能明 (TAKEWA, Yoshiaki) 国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：20333405

(5) 連携研究者

巽英介 (TSTSUMI, Eisuke) 国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：00216996

(6) 連携研究者

辻本良信 (TSUJIMOTO, Yoshinobu) 大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：50112024