

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861225

研究課題名(和文) 解剖学的適合性を有するらせん流入路遠心血液ポンプによる全置換型人工心臓

研究課題名(英文) Total Artificial Heart using Anatomically Compatible Helical Inflow Centrifugal Blood Pumps

研究代表者

三浦 英和 (Miura, Hidekazu)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：50451894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：急性動物実験において市販後遠心性左心補助人工心臓をもちいて全置換型循環モデルを作成し定常流血液ポンプ全置換型人工心臓の実現可能性を示した。全置換型人工心臓動物実験モデルにおいて心房拍動が温存され自律神経系制御による生理的制御が実現可能であることを見出した。3Dプリンターを用いて全置換型人工心臓のコンセプトモデルを作成し、犠牲死後の成ヤギにてフィテイングスタディを行った。血液ポンプを小型化することで左右独立の全置換型人工心臓コンセプトを示した。低コスト、長寿命を目指したワンポイント転がり軸受を考案し、プロトタイプポンプにて動作を確認した。

研究成果の概要(英文)：In an acute animal experiment, the total artificial circulation model was made using the centrifugal type after marketing, left ventricular assist devices, the regular way, an achieved possibility of the centrifugal type blood pump total artificial heart was indicated. An atrium pulse was kept in the total artificial heart animal experiment model, and we found that physiological control by automatic nerves system control might be achieved. A concept model of the total artificial heart was made using a three-dimensional printer and fitting study was performed in adult goats of sacrifice after the other experiments. The independent left and right blood pumps type total artificial heart concept of was indicated by miniaturizing the blood pumps. It was low in cost and a small embroidered design in one constraint ball bearing aiming longer durability was contrived and the movement was confirmed in a prototype pump.

研究分野：人工臓器医工学

キーワード：全置換型人工心臓 解剖学的適合性 定常流血液ポンプ 左右血流バランス 心房拍動 人工心臓 経皮的電力伝送システム ワンポイント転がり軸受

1. 研究開始当初の背景

現在、小児や体の小さな女性の重症両心不全患者への治療方法は心移植以外に他にない。臓器移植法の改正により心移植件数は増加しているが人工心臓治療の重要性はむしろ増している。依然としてドナー不足は深刻であり、移植もしくは治療方針決定までの「橋渡し」年齢や他の疾患により心移植適応とならない患者に対する治療手段として重要であり、装置性能、臨床の両面から人工心臓の高度化は急務となっている。

現在も体外設置式の拍動型左心補助人工心臓が数多く用いられているが、感染症の問題や Q.O.L(生活の質)の観点から体内埋込式人工心臓が主流となることが期待されている。しかし、小型といわれる国産の埋込型補助人工心臓でも体表面積 1.4m² の患者(体重 40 kg以下に相当)には埋め込むことができない。埋込型補助人工心臓では重要臓器を圧迫することが重大な問題とされている。右心不全を伴う重症両心不全では両心補助が必要になるが小柄な患者に 2 つの遠心血液ポンプを埋め込むことはさらに重要臓器に機械的ダメージを与えるため困難である。また小型の軸流ポンプでは左心血流量が不足する問題がある。(Saito S, et al. J Heart Lung Transplant. 2011 Apr;30(4):475-8.) したがって小児や胸腔の小さい両心不全患者にとっては心室を機械式ポンプで置換する体内埋込式全置換型人工心臓が唯一の治療手段となりえる。

体内埋込式全置換型人工心臓では、拍動型のものが米国で臨床応用がなされたが(Dowling RD, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Jan;127(1):131-41.)、血栓症、サイズに起因する適応限界から製造中止となった。現在、空気駆動型の全置換型人工心臓が短期間の移植までの橋渡しとして臨床使用されるのみである。(Platis A, et al. Perfusion. 2009 Sep;24(5):341-6.) 小柄な東洋人にも埋込可能な全置換型人工心臓としては波動型完全人工心臓が開発されている。(Abe Y, et al. Artificial Organs, 21(7), 665-669, 1997)しかし、いずれも機械的磨耗部分があるため耐久性には限界がある。機械的磨耗部分を持たない長寿命ポンプとして磁気浮上(野尻知里、日外会誌 103(9):607~610, 2002)や動圧浮上(Mozes A, et al. Heart Rhythm. 2011 May;8(5):778-80.)などの非接触支持技術を用いた回転式血液ポンプがあり、体内埋込式左心補助人工心臓として臨床応用され高い成績を上げている。

全置換型人工心臓の場合には解剖学的な制約から適切なデザインやサイズが要求されるが既存の遠心ポンプや軸流ポンプでは、入出力ポートの位置関係から構造的に全置換型人工心臓をデザインすることは困難を伴う。いくつかのグループで回転式血液ポンプを用いた全置換型人工心臓の開発が進められているが複雑な形状のインフローカニ

ーラを使用するのもの(Frazier OH, et al. J Heart Lung Transplant. 2010 Feb 3.)遠心ポンプを用い横幅を縮小するために両心で駆動モーターを共用するもの(Timms D, et al. Artif Organs. 2008 Oct;32(10):816-9.) (Fukamachi K, et al. J Heart Lung Transplant. 2010 Jan;29(1):13-20.)など解剖学的な要求を満たすために何らかの妥協を持つものがほとんどあり、前者ではカニューレのキック、流れの淀みに伴う血栓などの問題を引き起こすことが予想される。両心で駆動モーターを共有するものでは左心ポンプと右心ポンプの血流量のアンバランスを十分補正できない可能性がある。肺循環血流量が過多になれば肺高血圧となり肺水腫をきたすため左心ポンプ、右心ポンプを独立して駆動できることが望ましく、かつ左右の流量バランスを自動的に制御するシステムが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的はすべての重症心不全患者に適応可能な新しい遠心血液ポンプを用いた超小型、軽量で両心室を置換する全置換型人工心臓を開発することにある。血液を直接駆出する回転式血液ポンプは拍動型血液ポンプに比べて小型、高効率であることと同時に長期の安定した血液適合性が示されている。しかし通常の回転式ポンプで全置換型人工心臓を設計することはポンプの開口配置が解剖学的に適合しないために困難である。本研究ではらせん流入路構造を持つ新しい遠心血液ポンプを開発し、超小型、軽量の全置換型人工心臓を構築する。また心拍出量が左右で異なることによる肺水腫を避けるために左右の流量バランス自動制御系の開発を行う、このような生理学的制御を実現するために心房拍動に着目した自律神経系依存の制御を構築する。動物実験により実現可能性を実証することを目的とする。

3. 研究の方法

全置換型人工心臓の装着方法を検討するために市販の遠心血液ポンプを用いて全置換型人工心臓の循環維持が可能かを評価した。実験動物として健常成ヤギを用いて全身麻酔下に正中切開し心臓を露出させた。上大静脈と下大静脈より脱血し、上行大動脈送血として、人工心肺を開始した。心停止下に心室を切除し、三尖弁、僧房弁後尖を切除し、左室流出路を僧帽弁尖で閉鎖した。肺動脈を離断し、心臓側を閉鎖、心臓側を閉鎖、心室断端にカフを介し市販の 2 台の補助人工心臓を装着した。右心系ポンプの送血管を肺動脈に、左心系ポンプの送血管を人工心肺送血管に接続し、徐々に全置換型人工心臓側ポンプの回転数を上げ、人工心肺を離脱し、全置換型人工心臓による循環に移行した。心房収縮の全置換型人工心臓運転下における大動脈圧、左心房圧、肺動脈圧、右心房圧、最適な左右

バランスの回転数を測定した。また、純粹な心室機能を排除した心房機能を測定した。6症例で安定した循環を得ることができた。心房を温存した全置換型人工心臓の実験では心電図、肺動脈圧、ポンプ回転数のすべてに心房収縮による波形を確認することができた。遠心血液ポンプではポンプの前後の差圧で大きな流量変化を生じるために、心房収縮のような小さな圧変化でも拍動波が生じる。遠心血液ポンプは前負荷が上昇すると流量が大きく増加し、左右のポンプのバランスがとりやすかった。また、平均肺動脈圧も低値に抑えることができた。ただし総血流量については抹消結果抵抗が変化した場合大きく血流量が変化する問題が明らかになった。左心ポンプについては適切な内部抵抗を持たせ、緩やかな圧流量特性とすることが正常な血液循環の維持に重要であることが明らかになった。心房を温存した遠心血液ポンプ型全置換型人工心臓において心房収縮を残存させ心房波を残すことができた。

血液ポンプについては急性動物実験における知見をもとに全置換型人工心臓のコンセプトを見直し、再設計を行った。とくにサクリフェイス後の成ヤギを用いたフィッティングスタディーにおいて3Dプリンターを用いて数種のコンセプトモデルを作成し植え込み形状について検討を行った。一体構造としていた左心、右心の血液ポンプは埋め込み手技の容易さの観点から別々のポンプとしたほうが望ましく、両心補助人工心臓への応用や小児心奇形症例に対しても有利であると考えられた。軸受については動圧軸受とピボット軸受がスタンダードになっているが動圧軸受では加工精度のために高コストとなり、軸受剛性のために重量増となるデメリットがある。ピボット軸受では機械寿命と血液適合性に課題がある。これらを解決する一方法としてワンポイント転がり軸受を考案し試作を行った。ワンポイント転がり軸受は外輪に収められた複数の公転球の上にピン状の自転軸を乗せ、電磁石と磁石の吸引力により一点に拘束される。種々の検討を重ねた結果、公転球の数と外輪ジオメトリの最適化を行った。転がり軸受の問題として公転球同士の衝突があげられ、これを避けるために公転球は保持具に収められお互いにクリアランスを確保するように構成されているが、この保持具は血栓生成の原因となることは明らかで公転球の自律分散が本軸受の成否のカギを握ると考えられた。軸受に対して公転球を傾けることで自律分散が達成されることを確認し、試作ポンプにて動作を確認した。始動時にステータとロータの吸引反発力により軸受が破たんすることが確認され解決方法を検討した。

経皮的電力伝送システムについては定電流定電圧モードを周波数制御似て実現し、体内の充電回路を省略できる新しい構成を考案した。

4. 研究成果

急性動物実験において市販後遠心型左心補助人工心臓をもちいて全置換型循環モデルを作成し定常流血液ポンプ全置換型人工心臓の実現可能性を示した。全置換型人工心臓動物実験モデルにおいて心房拍動が温存され自律神経系制御による生理的制御が実現可能であることを見出した。3Dプリンターを用いて全置換型人工心臓のコンセプトモデルを作成し、犠牲死後の成ヤギにてフィッティングスタディーを行った。血液ポンプを小型化することで左右独立の全置換型人工心臓コンセプトを示した。低コスト、長寿命を目指したワンポイント転がり軸受を考案し、プロトタイプポンプにて動作を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5件)

1. Shiga T, Shiraishi Y, Sano K, Taira Y, Tsuboko Y, Yamada A, Miura H, Katahira S, Akiyama M, Saiki Y, Yambe T. Hemodynamics of a functional centrifugal-flow total artificial heart with functional atrial contraction in goats. *J. Artif Organs*. 2016 Mar;19(1):8-13. doi:10.1007/s10047-015-0852-y. 査読有

2. Miura H, Yamada A, Shiraishi Y, Yambe T. Fundamental analysis and development of the current and voltage control method by changing the driving frequency for the transcutaneous energy transmission system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015 Aug;2015:1319-22. doi:10.1109/EMBC.2015.7318611. 査読有

〔学会発表〕(計 13件)

1. Miura H, Saito I, Sato F, Shiraishi Y, Yambe T, Matsuki H. A new control method depending on primary phase angle of transcutaneous energy transmission system for artificial heart. 35th annual international conference of IEEE EMBS 2013年7月5日 大阪府立国際会議場 大阪市 (招待講演)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 英和 (MIURA, Hidekazu)
東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号：50451894

(2)連携研究者
白石 泰之 (SHIRAIISHI, Yasuyuki)
東北大学・加齢医学研究所・准教授
研究者番号：00329137

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