

人工臓器

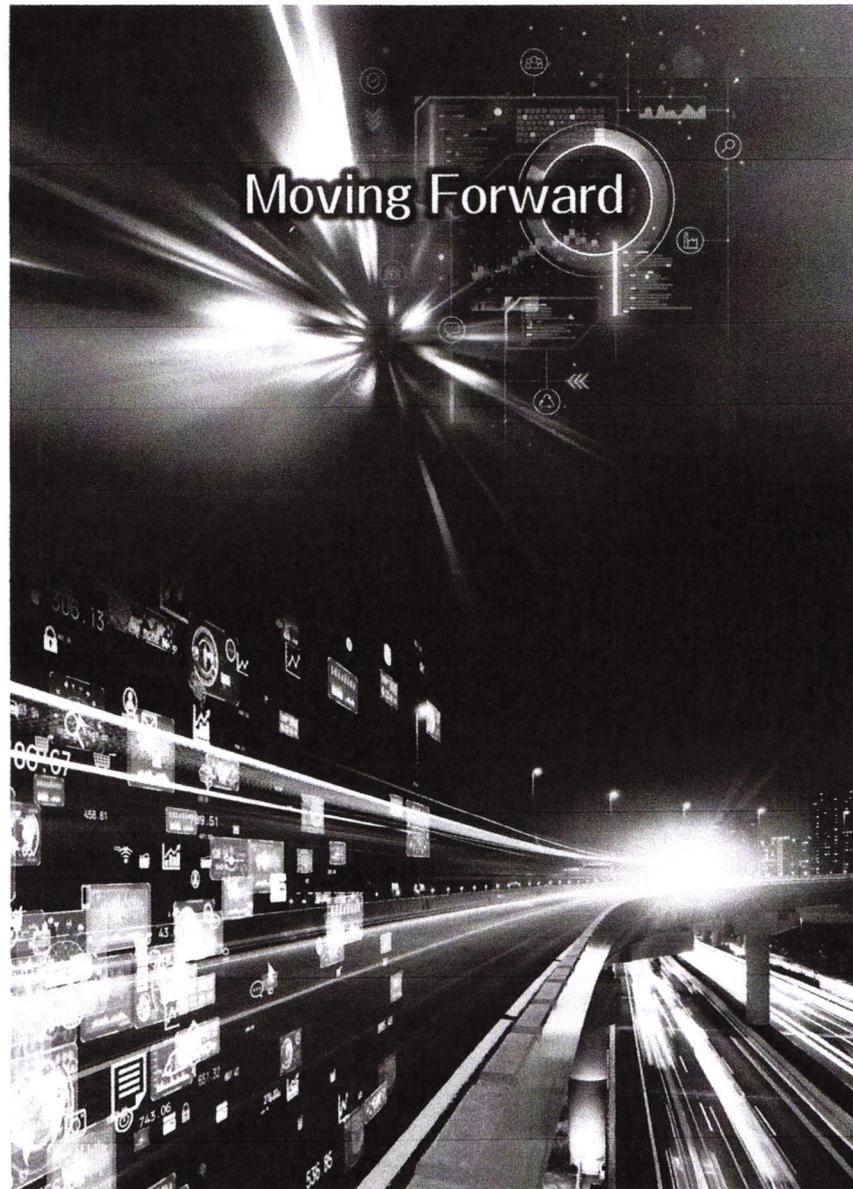
日本人工臓器学会
Vol.50 No.2 2021
ISSN 0300-0818
第50巻 第2号
令和3年10月30日発行
年3回発行

2

The Japanese Journal of Artificial Organs

第59回日本人工臓器学会大会

テーマ「Moving Forward」



JAPANESE
SOCIETY FOR
ARTIFICIAL
ORGANS

JKAO

PD2-1 ポータビリティに優れた ECMO の医師主導治験

国立循環器病研究センター移植医療部¹、大阪大学心臓血管外科²、関西医科大学総合医療センター救命救急センター³、国立循環器病研究センター人工臓器部⁴、国立循環器病研究センター心臓血管外科⁵、国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター⁶

福嶋 教偉¹⁾、澤 芳樹²⁾、中森 靖³⁾、西中 知博⁴⁾、藤田 知之⁵⁾、渡邊 琢也^{1,6)}、片桐 伸将¹⁾、北畑 奈々¹⁾、恩田 香織¹⁾、巽 英介⁶⁾

【背景】重症心不全・呼吸不全の患者に対しては、20年以上に経皮的体外循環（ECMO）が行われているが、国内外で6時間以上の安全性、有効性を保証されたシステムはなく、すべてオフラベル使用である。一方、ECMOシステムは複数の医療機器を併用しており、重量・サイズの面で患者の搬送に適していない。今回、我々は、長期間（14日間）使用可能な超軽量・携帯型ECMOシステム「BR13010」の医師主導治験を実施した。【目的】薬物治療や人工呼吸器等のみでは高い死亡率が想定される重篤な急性重症心不全・呼吸不全の症例（10kg以上）を対象に、短中期的に循環・呼吸補助を行い、治療機器の安全性と有効性を評価すること。【試験デザイン】医療機器を治療対象とする3施設の非盲検、無対照単一群の医師主導治験。【症例数】静脈脱血-動脈送血（VA ECMO）と静脈脱血-静脈送血（VV ECMO）の合計25例（うち、14日使用2例以上、VV ECMO使用3例以上の実施を目標：最小23例）。症例登録期間：2年間。緊急時は代諾者の文書による同意で登録可能。【評価項目】本品装着期間中の被験者の安全性に影響を与えうる不具合に伴う治療機器の交換または離脱【中間評価】本治験はfirst in human試験のため、3例の観察期間終了の時点で、安全性の中間評価を行なう【スケジュール】同意説明後にスクリーニングを行い、適格性判定後に登録し、機器を装着する。装着後7日間毎日、14日目、機器交換・抜去時と抜去後7日目にデータ収集。使用が14日を越える場合には、機器を交換。カニューレは他の機種使用可。機器交換・搬送システムが保証されている場合に限り、他施設での機器交換し、治療機器で循環補助を施行しながらの患者搬送を許容。【結果】現在医師主導治験継続中のため、詳述できないが、中間評価で安全性が確認され、これまでに通常のVA ECMOに加えて、新型コロナウイルス肺炎による重症呼吸器感染症に対するVV ECMO複数例、当該ECMO装着患者の緊急自動車による搬送、ヘパリン非投与でのVV ECMO例を含み、22例実施した。

PD2-2 コロナ時代に求められるECMOデバイス内血栓予防・血栓検出技術の開発

東京医科歯科大学大学院 心臓血管外科¹、東京工業大学大学院 機械系ヒューマンセントリックデザイン分野²、旭川医科大学 先進医工学研究センター³、東京医科歯科大学大学院 先端的外科治療技術研究開発研究部門⁴

藤原 立樹¹⁾、土方 亘²⁾、井上 雄介³⁾、大内 克洋⁴⁾、水野 友裕¹⁾、荒井 裕国¹⁾

【背景】COVID-19パンデミック到来によりECMOの有用性は更に広く認知された。しかしCOVID-19が惹起する強い血液凝固傾向はECMO治療において大きな障害となることも明らかになった。我々はECMO回路内における血栓予防・血栓検出技術を速やかに実現することが喫緊の課題であると考え、研究開発に従事した。【血栓予防法】ECMOデバイスの抗血栓性に関してはこれまで材質や構造設計など様々な工夫がなされてきたが、従来の血栓対策だけではCOVID-19患者のECMO回路内での血栓形成を予防できないことが実状である。そこで従来とは異なる流体力学的なアプローチによるアクティブな血栓予防法を考案した。ポンプに対してはインペラを周波数300Hz程度で極微小に加振することで表面への凝固因子の付着を阻害し、人工肺に対してはインペラ回転数を調整して拍動流を作り、人工肺内部の血液滞留を予防するという方法である。いずれも従来の血栓対策と競合するものではなく更に血栓予防効果を高めることを目的としている。東京工業大学で開発された磁気浮上型遠心ポンプにこれらの機能を搭載し、大型動物実験にてその効果を実証した。【血栓検出法】ポンプのインペラを数十マイクロン、数十Hzで振動させ、この時の変位と電流の応答からポンプ内血栓を検出するという方法を開発した。また人工肺の血栓検出法として、インドシアニンググリーン（ICG）蛍光造影を用いて血栓を詳細に観察することに成功した。肉眼観察では、血液と血栓は濃淡が違うものの同じ赤色調であるため血栓を評価することは難易度が高い。本手法では「血液は白、血栓は黒」と白黒二色で表現され客観性の高い評価が可能である。白黒二値化された画像は、コンピュータによる血栓の自動検出や遠隔モニタリングへの応用に適していると考え、現在システムを開発している。また臨床現場においてECMO回路の血栓をICG蛍光造影で検出する臨床研究の準備を進めている。【結語】ECMOの抗血栓性向上に関する技術はCOVID-19のみならず、様々な病態に対して有用である。開発した技術はいずれも汎用性の高いものであり、様々な医療機器メーカーと連携して臨床導入に繋げることが今後の目標である。

WS7-6 自己組織心臓弁グラフト (バイオバルブ) の至適心臓弁形状探索のための鋳型設計法開発

旭川医科大学先進医工学研究センター

寺澤 武、佐藤 康史、井上 雄介、武輪 能明

【目的】

バイオバルブは生体の皮下に「鋳型」を一定期間埋植することで形成される心臓弁様のコラーゲン組織体であり、グラフトとしての臨床応用を目指している。バイオバルブは当初、弁葉の初期姿勢が開いた状態で形成される OPEN 弁鋳型が開発されたが、肺動脈弁位への移植後には弁葉の閉鎖し難さに起因すると考えられる逆流が問題となった。一方、弁の初期姿勢が閉じた状態である CLOSED 弁であれば、閉鎖状態から始まり血流により開く状態となるため、逆流は抑制できると考えられるが一方で圧較差が生じる懸念がある。

本研究では、逆流と圧較差を最小とする至適心臓弁形状探索のため、弁の形状を設計的に変更できる新しい CLOSED 弁形成用の鋳型を新規開発し組織形成実験を行った。

【方法と結果】

弁葉となる形状とそこから弁厚となる間隙距離を有する一対の鋳型に対して、細胞の鋳型内部への導入用の孔が片側のみ約 2 mm 間隔で開けられた。基本構造は全て導管壁厚が 2 mm とし、ヒト大動脈弁の形状を基準とし中心弁長が 13.5 mm で、弁の初期姿勢が開いている OPEN 弁 1 種と、閉鎖している CLOSE 弁として交連部高さ、弁の閉鎖角度、弁の膜厚を変えた 4 種の計 5 種類を設計、3D プリンタにより造形した。これらを成ヤギ (体重約 40-50kg) の皮下に全身麻酔下で埋め込み約 3 ヶ月後に取り出した。全例において、鋳型の隙間を埋めるように心臓弁様の組織体が形成されていた。

【結論】

本研究で設計された CLOSE 弁の設計手法において、CLOSED タイプのバイオバルブを作製できることが示された。導管部や弁葉部などの鋳型内部の形成される位置に応じてコラーゲン密度が異なり機械的特性に影響を与える可能性がある。今後、バイオバルブの寸法と物性を高精度計測し、流体力学的評価との対応を調べる。

O03-2 旭川医科大学大型慢性動物実験施設における抗血栓 ECMO の開発

旭川医科大学医学部 先進医工学研究センター¹、東京医科歯科大学 医学部付属病院 心臓血管外科²、東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 先端的外科治療技術研究開発研究部門³、東京工業大学 工学院機械系 ヒューマンセントリックデザイン分野⁴

井上 雄介¹⁾、寺澤 武¹⁾、佐藤 康史¹⁾、藤原 立樹²⁾、大内 克洋³⁾、土方 亘¹⁾、田仲 結衣⁴⁾、畠中 晃平⁴⁾、横田 幸恵²⁾、武輪 能明¹⁾

【背景】旭川医科大学は2020年に中大動物の実験室として手術室7室(270m²)と慢性飼育も可能な飼育室(185²)を備えた動物実験施設を新築した。先進医工学研究センターでは人工臓器開発で主に使用されるヤギを用いて実験を行っており、12月の運用開始から現在までの7ヶ月で、慢性実験3例、急性実験3例を実施し、慢性動物実験が実施可能な施設として広く活用されるよう設備を充実させている。東京医科歯科大学と東京工業大学と共同で凝固能亢進が生じるCOVID-19罹患患者に対応可能な新型ECMOの開発をAMEDからの支援を受けて実施した。本発表では開発中のECMOの有効性と安全性を評価するための動物実験モデルの構築を目的とした研究を実施したので報告する。【方法】血栓予防技術として、インペラを電磁力で磁気浮上させることで血液滞留の生じる軸受を排除しつつ、インペラを磁氣的に極微小に加振し、表面への凝固因子の付着を阻害する手法を確立し、動物実験により評価する。成ヤギ(日本ザネン、メス、72kg)を鎮静後、麻酔を導入し、右頸静脈から脱血し、右頸動脈へ送血してECMOモデルを作成した。ポンプは東工大で開発した磁気浮上遠心ポンプを用い、人工肺はゲティンゲのQuadroxを使用した。ポンプ流量を1L/minに設定し、抗凝固はACT200secを目標としてヘパリンの持続投与で制御した。ポンプ開始から48時間まで実験を継続しその間、24ポイントで血算、生化学、凝固系を経時的に検査した。実験終了後は組織学評価を行った。【結果】実験終了までバイタルデータは正常範囲で推移し、安定した実験系を維持出来た。実験終了後のポンプ及び人工肺の一部に凝固した血液が見られたが、腎臓などの臓器での血栓は確認されなかった。フィブリノゲン定量とDダイマーは正常値の範囲内ではあるが、上昇の傾向が見られた。【まとめ】これまでに3例のECMO評価試験を行い、安定した実験を実施可能な環境と動物モデルを構築することが出来た。今後は市販のポンプとの比較や駆動方法の違いによる血栓形成の違いなどを評価し、COVID-19罹患患者に対応可能な新型ECMOの開発を続けていく予定である。

O03-3 人工肺排出ガス測定補助装置EVARECTAの電源電圧および三方活栓コック角度による疑似呼吸波形の評価

三菱京都病院 診療技術部 臨床工学科¹、大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻²、株式会社北浜製作所³、NES株式会社⁴

篠原 智誉¹⁾、甲 敬之¹⁾、柳田 開成¹⁾、高橋 亮太¹⁾、袁 セイ¹⁾、吉田 靖²⁾、倉矢 恭子³⁾、平目 正樹³⁾、石井 洋章³⁾、西 謙一⁴⁾

【はじめに】我々は、開心術における体外循環中の生体代謝使用の簡易モニタリングを目的に三方活栓を用いて人工肺排出ガスと大気ガスを麻酔ガスユニットに交互に取り込みCO₂値を認識表示させる手法を提案、三方活栓コックを自動切替する装置であるEVARECTA™を共同開発している。今回、擬似的な矩形波を得るために許容される電源電圧および三方活栓コックの傾き角度を調査し、開発製品に実装すべきサーボモーターの仕様について検討したので報告する。【対象と方法】対象の三方活栓はA社からD社の4社6種類とした。三方活栓形状に対応したアタッチメントを3Dプリンタにて製作、三方活栓本体をEVARECTAに固定し、トルク計および角度計を取り付けた。人工肺、各種モータなどの機器類とEVARECTAに固定した三方活栓を耐圧チューブにて接続し、任意の濃度に調整した炭酸ガスを人工肺に吹送して実使用を模擬した。モニタ上、ETCO₂表示値が一定となった状態からモーターの作動を開始した。電源電圧調査では6Vと7.5Vでモーターを動作させた時の波形を比較した。傾き角度調査ではコックの傾きを1°ほぼ全開から3°、5°、10°、18°半閉、36°全閉と変化させた時のETCO₂値および波形を観察した。【結果】開始直前、全ての三方活栓においてETCO₂値は38mmHgで一定であった。電源電圧の比較では波形変化をほとんど認めなかった。傾き角度調査では矩形波形の歪みを30°から36°の間に認め、全閉となる以降の角度では麻酔ガスユニットの吸引ポンプが流量不足を検知し停止した。【考察】本検討では測定対象を気体としていることから、コック角度の許容値は比較的広いことが判明した。サーボモーター側の誤差は±2°であり、製作上の誤差を考慮しても余裕を持てることがわかった。製品の動作不良が発生した場合、波形の変化を目視で捉えて推察できることが示唆された。【結語】本開発装置に実装するサーボモーターの仕様を検討した。今回の調査にて電源電圧は6.0Vとし、三方活栓コックの傾き角度については出荷基準を明確にする上で有用な結果が得られた。引き続き製品上市を見据えて取扱い方法を検討し、あらゆる懸念点を適宜説明していきたい。

O02-6 日米医工連携による近赤外光酸素飽和度イメージングによる体外肺灌流における心臓死ドナー肺評価法の開発

産業技術総合研究所 健康医工学研究部門¹、東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野²、東京医科歯科大学大学院 先端的外科治療技術研究開発研究部門³、東京医科歯科大学大学院 心臓血管外科学分野⁴、Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic⁵

迫田 大輔¹、小阪 亮¹、新井川弘道²、岡田 克典²、大内 克洋³、荒井 裕国⁴、Kenneth McCurry⁵、岡本 俊宏⁵

【目的】近年心臓死ドナー肺を体外肺灌流(Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP)によって移植可能かどうか評価して移植することで、肺移植数を拡大させる試みが欧米で活発に行われている。著者等は、近赤外光イメージングシステムを組込んだEVLPシステムを開発し、EVLP中における肺のガス交換能を無侵襲リアルタイムにイメージングし、各肺葉の移植可否評価が可能かを試みた。【方法】ブタ(42-49 kg, n=10)をコントロール群(n=5)と心停止後臓器提供(DCD)を模擬したDCD群(n=5)に分けた。コントロール群はPerfadexを2Lフラッシュして摘出後、1時間の冷保存時間を経てEVLPを実施した。DCD群では、ブタを心臓死させ1.5時間後の温虚血後に開胸しPerfadexを2Lフラッシュして摘出後、5時間の冷保存時間を経てEVLPを実施した。EVLPはLund式に準拠し、灌流液はSteen solution 2000 mLと500 mL赤血球濃縮液の混合液を使用した。灌流1時間時と2時間時に肺機能評価を行った。左及び右下葉の肺静脈からそれぞれ採血し、酸素ガス分圧PO₂を血液ガス分析装置で計測した。一方、キセノンランプを光学的に透明なオーガンチャンパを通して左右下葉背面に均一に照射した。後方散乱光をハイパースペクトルカメラで撮影し、波長650nmと800nmの比画像から酸素飽和度イメージを作成し、各肺葉のPO₂と比較した。【結果】Control群は全て移植可、DCD群は全て移植不可の判定となった。Control群 vs DCD群間で、吸入酸素濃度比FiO₂ = 1.0におけるPO₂ = 461 vs 274 mmHg、ピーク気道内圧 = 10 vs 15 cmH₂O、灌流前後の肺重量増加 = 303 vs -11 gであった。コントロール群と比較して、心臓死群では酸素飽和度が低下している領域をイメージングできた。イメージングされた左右下葉背面の平均酸素飽和度は、特に吸入酸素濃度比FiO₂ = 1.0におけるPO₂と高い相関が得られた(相関係数r = 0.855)。また、左右下葉の肺水腫度を表すWet/Dry比と平均酸素飽和度は両群間で有意に差があった(P < 0.001)。【結論】本システムにより、EVLP中の左右下葉それぞれの組織酸素飽和度を非侵襲連続モニタリング可能であり、各肺葉のPO₂を予測できる可能性が示唆された。

O03-1 異なるシステムを持つ体外循環回路の抗血栓性比較を目的とした急性動物実験モデルの提案

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科心臓血管外科¹、東京医科歯科大学大学院 先端的外科治療技術研究開発研究部門²、東京工業大学工学院 機械系ヒューマンセントリックデザイン分野³、旭川医科大学 先進医工学研究センター⁴

櫻井 啓暢¹、藤原 立樹¹、大内 克洋²、土方 亘³、井上 雄介⁴、水野 友裕¹、荒井 裕国¹

【目的】ECMOデバイスの抗血栓性は長年にわたる課題であり、これまでに様々な研究、開発が行われてきた。デバイスの抗血栓性を評価する際に大型動物実験は有用な手法であるが、個体差を含めた実験環境を一定にするのは難しい課題である。異なるシステムをなるべく同一の実験環境で評価すべく、同一個体に異なるシステムを持つ2つの体外循環回路を装着する急性動物実験モデルを提案する。

【方法】全身麻酔下でブタに、2つの体外循環回路(頸静脈脱血・動脈送血によるVA ECMO、大腿静脈脱血・大腿動脈送血によるVA ECMO)を装着した。2つの脱血管が干渉しないようにX線撮影装置(Cアーム)を用いて各脱血管の位置を調整した。カニューレション時のみヘパリンを投与、循環が安定した後にプロタミンを投与し、抗凝固薬を使用せずに8時間の循環を行った。血栓の観察は、循環中は肉眼およびインドシアニンググリーン蛍光造影を用いた観察を行い、循環停止後は血液を生理食塩水で置換した回路の観察により評価した。今回は、(i)異なる2機種の人工肺、(ii)遠心ポンプの駆動条件(一方は定常流、他方は拍動流)に関する抗血栓性の比較検討を行った。

【結果】循環中、ACTは80-100秒で推移した。サッキングなどは認めず、安定したポンプ流量で8時間の循環を完遂することが可能であった。デバイス間の抗血栓性の優劣を判断する場合には通常、2回の実験を要するが、本実験モデルでは1回の実験で評価可能であった。

【結語】同一個体に異なるシステムを持つ2つの体外循環回路を装着する動物実験モデルを考案し、抗血栓性の評価を行うことに成功した。本実験モデルは同一条件下での評価が可能であり、また実験動物数の削減に貢献できる点で有用であると考えられる。

O12-1 乳幼児用体内埋込み型補助人工心臓開発に向けた数値流体解析による磁気浮上式遠心血液ポンプ設計の検討

森ノ宮医療大学 保健医療学部臨床工学科¹、茨城大学大学院理工学研究科²、国立循環器病研究センター研究所人工臓器部³

信太 宗也¹⁾、増澤 徹²⁾、築谷 朋典³⁾、長 真啓²⁾、西中 知博³⁾、巽 英介³⁾

【緒言】我々のグループでは、初の小児患者用体内埋込み型補助人工心臓 (VAD) の臨床実用化を目指し、小型の磁気浮上式遠心血液ポンプを開発している。本ポンプ開発においては、ポンプ特性、血液適合性および磁気浮上系の発熱 (消費電力) 抑制などの総合的な観点からポンプ流路形状の設計を行う必要がある。しかし、磁気浮上式かつ小型の遠心血液ポンプの流路設計に関する先行研究は十分に行われていない。本研究では、試作ポンプ改良に向けた流路設計指針を得るために実施した、数値流体力学 (CFD) によるポンプ内血流解析の結果を報告する。

【方法】本研究に用いた試作ポンプの設計点は流量 1.0 L/min および揚程 100 mmHg で、羽根車の直径は約 23 mm である。本ポンプの磁気浮上系を安定させ、その消費電力を軽減するためには、羽根車に働く流体力を抑制することは重要となる。流体力の抑制に關与する設計因子として、羽根車の上下目玉径やポリュートに着目し、それらの試作ポンプからの設計変更が流体力やポンプ特性などに及ぼす影響を検討した。ポンプ内流れ場の計算には、汎用数値流体解析ソフトウェア ANSYS CFX を用い、羽根車回転数 4000 rpm、ポンプ流量 1.0 L/min における非定常解析を実施した。

【結果と考察】ポンプ流入口と羽根車の上下目玉径を合致させることで、羽根車流入部のはく離の抑制や、羽根車上下面の圧平衡状態の改善が認められた。その結果、揚程が約 16% (13 mmHg) 向上し、軸方向流体力は約 63% (0.17 N) 低減された。また、羽根車下面側の流れ流量は約 64% (0.17 L/min) 減少した。次に、ポリュートをダブルからシングルに変更した場合を検討すると、壁面摩擦や二次流れ損失の低減に起因すると考えられる揚程の向上 (約 16%) が認められた。一方で、軸方向および径方向の流体力は、それぞれ約 15% (0.04 N および 0.02 N) 増加する結果となった。この流体力は流量に比例すると考えられるため、シングルポリュートの採用は磁気浮上系の消費電力を増大させる可能性がある。

【結言】小児用埋込み型磁気浮上式遠心血液ポンプに関して、CFD により揚程の向上と流体力の低減に関する流路設計指針を得ることができた。

O12-2 血流排熱システムを組み込んだ Fontan 循環補助装置の開発と伝熱特性評価

東北大学 加齢医学研究所¹、旭川医科大学 先進医工学研究センター²、東北大学 流体科学研究所³、東北文化学園大学 工学部臨床工学科⁴、大阪工業大学 工学部環境工学科⁵

山田 昭博¹⁾、井上 雄介²⁾、岡島淳之介³⁾、佐原 玄太¹⁾、深谷 碧^{1a)}、平郡 諭³⁾、白石 泰之¹⁾、山家 智之¹⁾

【目的】小児先天性心疾患の Fontan 循環の循環状態改善を目的として、形状記憶合金を応用した拍動型小児用肺循環補助デバイスの開発を進めている。しかしながら、形状記憶合金アクチュエータ駆動時の発熱が課題であり、体内埋め込み時の発熱抑制が必要となることから、これまでに電力制御による発熱抑制を試みてきた。より有効な冷却システムを具現化するため、アクチュエータでの発熱を大血管の血流へと排熱する冷却機構を考案した。本研究では、デバイスの発熱を血流に排熱するシステムの基礎設計を行い、排熱システムの伝熱特性評価試験を実施した。

【方法】排熱構造の検証モデルとしてループヒートパイプ構造として基礎設計を行った。開発中の Fontan 循環補助デバイスに冷却システムを組み込むための接続機構を試作した。試作した排熱デバイスは、サーモカメラを用いて熱輸送能の検証を行い、伝熱特性を検証した。排熱システムの冷媒として、H₂O、Ethanol、ハイドロフルオロカーボン (HFC134a)、ペルフルオロペンタン (PF5)、ペルフルオロヘキサフルオロエタン (PF6) について検討した。

【結果】排熱システムのループヒートパイプ構造として小型二葉弁を流入側と流出側に 2 個接続構造として構築できた。ペルフルオロペンタンを冷媒として用いることで、排熱機構のヒートパイプ吸熱部での温度上昇を、出口側排熱部に 4.73 ± 1.0°C の熱輸送を行うことが確認できた。Fontan 循環補助デバイスでの発熱を血管部に排熱するための基礎構造を開発することができた。

【まとめ】肺循環補助デバイスの発熱を抑制するための排熱システムの基礎設計を行い、デバイスの伝熱特性について検証した。排熱システムの有効な熱輸送能が確認でき、デバイスの発熱を血流へ排熱する体内埋め込み冷却機構の実現可能性が示された。今後は、血流排熱システムの改良開発を進めるとともに、デバイスの電力制御による発熱抑制システム開発も行うことで、物理的電気的等多重安全機構としての具現化をめざし、生体内での安全性有効性を検証する必要がある。

O12-3 超小型な磁気浮上モータを用いた小児用人工心臓の性能評価

茨城大学大学院理工学研究科機械システム工学領域¹、国立循環器病研究センター研究所²、ニプロ株式会社³

長 真啓¹⁾、山下 俊大¹⁾、増澤 徹¹⁾、西中 知博²⁾、築谷 朋典²⁾、水野 敏秀²⁾、片桐 伸将²⁾、巽 英介²⁾、柳園 宜紀³⁾、一ノ瀬高紀³⁾

【背景】小児の重症心不全患者に適用可能な補助人工心臓は体外設置型拍動流式の EXCOR pediatric のみである。小児心不全治療において体内植込み型の連続流式補助人工心臓が切望されるが、ポンプの小型化、高速回転化に対応可能な血液適合性の良いインペラ支持機構(軸受機構)の開発が容易ではなく、未だその実現には至っていない。そこで我々は、体重 15kg 未満の乳幼児への適用を目指した磁気浮上式植込み型補助人工心臓の研究開発を行っている。これまでに実施したポンプ内部流れの数値流体解析により、インペラの流入口径拡大がポンプ特性向上に貢献することが明らかになった。本稿では、改良型インペラを用いたポンプ試験機を構築し、ポンプ特性と磁気浮上安定性能を評価した。

【方法】磁気軸受とモータの機能を併せ持つ、同一構造のセルフベアリングモータを二つ用いて遠心血液ポンプ用の浮上インペラを挟み込み試験機を構成する。浮上インペラ上下面で磁気吸引力を釣り合わせて非接触磁気支持を実現する。磁気浮上モータは外径が 22mm、高さが 34mm である。遠心ポンプの入口径、出口径はともに 6mm である。インペラの流入口径を従来の 4mm から 6mm へ拡大してポンプ入口径と合わせることで、ポンプ揚程増加を図った。本試験機を水循環閉回路に接続、4000~5000rpm の回転数で駆動させ、血液ポンプの発生揚程と流量、浮上インペラの位置変化を評価した。

【結果】全動作点でポンプの非接触駆動を実現した。60~100mmHg の揚程に対して、最大で 3L/min の流量を発生可能であり、小児用人工心臓として十分なポンプ性能であることを確認した。インペラ流入口径拡大により、特に高流量発生時の揚程増加が認められた。代表動作点の回転数 4000rpm、流量 1.5L/min におけるポンプ発生揚程は 88mmHg であり、従来型ポンプよりも 13% 高い揚程を示した。インペラの最大振動振幅は、径方向に 200 μm、軸方向に 30 μm となり、ポンプクリアランスに対し十分に小さかった。

【結語】改良型インペラを用いたポンプ試験機を非接触駆動し、ポンプ特性向上を実証できた。今後、生体を模擬した拍動流下でのポンプ駆動と磁気浮上動特性の検証、エネルギー効率の評価を実施する。

O12-4 磁性流体軸シールを用いたカテーテル設置式軸流血液ポンプの初期性能評価

東海大学大学院 生物学研究科¹、弘前大学大学院理工学研究科²、徳島大学大学院医歯学研究部³、旭川医科大学先進医工学研究センター⁴、東北大学加齢医学研究所⁵、北海道大学名誉教授⁶

岡本 英治¹⁾、矢野 哲也²⁾、関根 一光³⁾、井上 雄介⁴⁾、白石 泰之⁵⁾、山家 智之⁵⁾、三田村好矩⁶⁾

背景：カテーテル設置式超小型軸流血液ポンプ Impella の故障要因の一つがモータ部への血液侵入を防ぐ Purge システムである。そこで本研究では Impella より長期使用を目指し、磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプの開発を行っており、今回、試作ポンプ ver.1 の性能について報告する。

方法：本研究で開発する超小型軸流血液ポンプは、外径 6mm、長さ 22mm の市販ブラシレスモータと磁性流体軸シールから構成する。新開発の磁性流体軸シールは、将来的に Impella2.5 サイズの超小型軸流血液ポンプに対応するため軟鉄リングとネオジウム磁石のみで構成する。今回は Impella5.0 サイズ対応として外径 4mm × 長さ 3mm の超小型磁性流体軸シールを製作した。試作ポンプ ver.1 はハウジングに加工が容易なポリカーボネートを使用したため、最大外径 8mm × 長さ 50mm となった。

カテーテル設置式血液ポンプには低トルク-高速回転モータを使用するため、シール部の摩擦が大きな障害となる。そこで本研究ではポンプ特性のみならず、磁性流体軸シールの摩擦損失も検討した。

結果：磁性流体軸シールの摩擦損失は、磁性流体の粘性による摩擦損失とローレンツ力による磁氣的摩擦損失からなる。ポンプ動作範囲のモータ回転速度 22000 rpm~35000rpm で、粘性による摩擦損失が 0.056~0.07 W、磁氣的摩擦損失が 0.02W 程度、総合した摩擦損失は 0.08~0.09W であった。一方、この磁性流体軸シールのシール耐圧は、FEM 電磁界解析の結果、432mmHg と計算された。

開発した超小型軸流血液ポンプを 40% グリセリン溶液を用い、モータ端子電圧 30V で in vitro 実験を行ったところ、モータ回転速度 26000rpm まで Impella5.0 と同じ圧-流量特性曲線を描き、26000rpm でカテーテル設置型ポンプの設定目標であるポンプ差圧 60mmHg に対し 3L/min のポンプ拍出流量を得ることができた。

結論：磁性流体軸シールを用いた超小型軸流血液ポンプは、Impella に続く新しいカテーテル設置式血液ポンプとして期待でき、今後、Impella5.0 と同寸法の超小型軸流血液ポンプ ver.2 を開発する予定である。

O18-5 圧電性ポリ乳酸繊維を埋め込み材料にした医療機器の開発

旭川医科大学 先進医工学研究センター

武輪 能明、井上 雄介、寺澤 武、佐藤 康史

【目的】生体適合性の良い吸収性の素材であるポリ乳酸の中で、帯電性のある圧電性ポリ乳酸繊維という素材が開発され、心血管系移植片（グラフト）として使用する際に必要な生体適合性や生分解性および自己組織形成を促進するマトリックスとしての性能を検討することを目的とした。【方法】今回評価するポリ乳酸繊維として、モノフィラメントの繊維24本を撚り合わせて作製した撚糸2本を引き揃えて編み、圧電性ポリ乳酸繊維のニット布を作製するが、撚糸の1 mあたりの撚り数を2000、1000、700、500、300回の5段階に変えて、引き揃えは右撚り（S糸）と左撚り（Z糸）の組み合わせ（SZ）とした5種類と、500回の撚糸のみ引き揃えの組み合わせをS糸2本、Z糸2本にした2種類の計7種類を用意した。これらをマグネシウム芯材に巻き付けたサンプルとし、Controlとして圧電性ポリ乳酸繊維を巻かないマグネシウム芯材を用い、計8種類とした。全身麻酔下で成ヤギの背腹部皮下に、8種類のサンプルを埋入した後、2ヶ月後に周囲に形成された皮下組織体と共にサンプルを取り出し、圧電性ポリ乳酸繊維に対する細胞の埋入の程度、組織の癒着状態、並びに繊維（糸）の残留状況について観察した。【成績】Controlを含むすべてのサンプルにおいて形成されていた層は主に線維芽細胞とコラーゲンからなり、圧電性ポリ乳酸繊維の間隙にも組織が侵入していた。その他に炎症細胞も組織内に認められたが、その割合はControlにおいて極めて少なく、圧電性ポリ乳酸繊維の周囲に多く見られたが、撚り数が多い程少なくなる傾向にあった。また、撚糸の引き揃えの組み合わせにおいては、ZZの組み合わせで炎症細胞の割合が少なく、SS、ZSの順に多くなる傾向にあった。また、顕微鏡的観察でもすべての圧電性ポリ乳酸繊維は線維構造を維持していた。【結論】圧電性ポリ乳酸繊維の撚糸の撚り方（巻く方向の組み合わせおよび撚り数）によって繊維内への細胞埋入の程度が変化することがわかった。得られた知見は今後、この素材を医用材料として研究する上で大いに参考になるとと思われる。

O18-6 生体内組織形成術を用いた微細表面構造を有する生体組織培養基板の作製

旭川医科大学 先進医工学研究センター

佐藤 康史、寺澤 武、井上 雄介、武輪 能明

【目的】近年、動物実験に代わる *in vitro* 評価系として培養細胞を用いた評価試験が行われている。しかし、通常のプラスチック培養基板を用いた二次元の培養環境では、生体内と細胞の反応性が異なると考えられ、さらなる評価精度向上のためには、生体環境に類似した培養環境を再現する必要があると考えた。その方法の一つとして、動物の臓器や組織を培養基板に応用する方法が検討されているが、形状加工の困難さから普及には至っていない。一方で我々は、生体内組織形成術と呼ばれる、皮下に鋳型を埋入し、鋳型内部に形成した組織を移植材料として利用する医療技術を開発している。本法では鋳型の形状に合わせて、組織形状を制御できる特徴を有しており、鋳型の設計を改良することにより組織表面の構造も制御可能と考えた。本研究では、生体内組織形成術を用いて、培養基板に応用可能な微細表面構造を有する生体組織を作製することを目的とした。【方法と結果】上面に幅1 mmのスリットを、底面に直径5 mm、高さ1 mmの円柱状の突起を複数有する組織作製チャンバーを、3Dプリンターを用いて作製した（縦：約20 mm、横：約20 mm、高さ：約5 mm）。チャンバーをラット背部皮下に埋入し、組織作製を行った。埋入4週間後にチャンバーを取り出すと、チャンバー周囲は結合組織で覆われており、内部は結合組織で満たされていた。70%エタノールに浸漬後、チャンバーを取り除くと、上面や底面の形状の合わせ、幅1 mmのスリット構造や、直径5 mmの円柱状の凹部を複数有する結合組織体を作製できた。【結論】生体内組織形成術を用いて、ミリメートルオーダーの表面構造を有する生体組織を作製可能であった。今後、これらを用いて細胞培養試験を行い、培養基板としての機能評価を実施したい。

O20-5 マイクロ波を用いた拍動循環による脱細胞化が腱のコラーゲンタイプに及ぼす影響の検討

早稲田大学大学院先進理工学研究科生命理工学専攻¹、東京女子医科大学大学院整形外科²、早稲田大学大学院先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻³、早稲田大学創造理工学部総合機械工学科⁴

今井 伸哉¹⁾、伊藤 匡史²⁾、伊藤 淳哉^{2,3)}、岩崎 清隆^{1,3,4)}

膝前十字靭帯は大腿骨と脛骨をつなぐ膝関節内の靭帯であり、スキーやサッカーの転倒など脛骨の回旋と前方移動が同時に起きた際、損傷・断裂する。治療に際しては外科手術が第一選択であり、患者の自家腱が再建材料として用いられる。しかし、自身の体の一部を採取するため侵襲性が高く、術後に自家腱採取部位の痛みが残る等の課題がある。本課題を解決すべく、当研究室では界面活性剤をマイクロ波照射下で拍動循環させる独自の脱細胞化技術を用い、植え込み後に拒絶反応がなく、生体内で細胞が浸潤し、自己組織化が期待されるウシ由来の脱細胞化腱の開発を行っている。脱細胞化製品の最大の利点は、植え込み後、生体内リモデリングが起こり自己組織化することであり、ウシ由来腱をヒツジの靭帯に植え込んだ際、植え込み組織再構築が起きることを明らかにしている。腱が生体内で靭帯化していく組織治療においては、コラーゲンタイプの割合が変化することが知られている。腱の約85%はコラーゲンが占め、主に一型と三型の2タイプで構成されている。一型と三型は3重螺旋構造を持つコラーゲン分子が会合し線維を作る性質をもっている。本研究では、脱細胞化後滅菌処理を施した組織にSDS-PAGE電気泳動を行うことでコラーゲンタイプを測定し、また、透過型電子顕微鏡を用いて組織のコラーゲン線維の直径について定量化し、合わせて脱細胞化処理が破断応力に及ぼす影響を定量的に明らかにすることを目的とした。脱細胞化処理によって、腱組織内のDNA残留量は $4.37 \pm 2.72 \text{ ng/mg dry weight}$ となり、脱細胞化できていることを確認した。処理前後において、一型コラーゲン、三型コラーゲンの割合は共に不変であり、本脱細胞化処理は、コラーゲンタイプに影響を及ぼさないことを確認した。また、コラーゲン線維径および直径分布も同程度であることを定量的に明らかにした。さらに、破断応力が脱細胞化処理および滅菌処理後においても未処理組織と同程度維持できることを明らかにした。現在ヒツジを用いた膝前十字靭帯再建試験を行っており、摘出後の組織との比較を今後行っていきたい。

O20-6 組織形成・再生過程を定量評価するための病理画像解析用人工知能の開発

旭川医科大学 先進医工学研究センター¹、日本工業大学 先進工学部²

寺澤 武¹⁾、荒川 俊也²⁾、佐藤 康史¹⁾、井上 雄介¹⁾、武輪 能明¹⁾

【目的】

我々は生体皮下に「鑄型」と呼ぶ人工材料を埋入し、その内部の形成組織を心臓弁グラフトとして応用する研究を進めている。グラフトの組織形成過程や移植後の再生過程は、病理画像解析による定量化を考慮するが、特に組織形成過程では細胞に栄養供給を行う毛細血管網の定量評価が重要であると考えている。本研究では、深層学習による人工知能を用いた同一病理画像中の血管位置と専有面積、コラーゲン量の定量化の実現を目的とした。

【方法と結果】

ヤギの皮下で形成された組織体に対してマッソントリクローム染色を行った。深層学習ネットワークにはセマンティックセグメンテーション用に設計された畳み込みニューラルネットワークとしてDeeplab v3+およびU-netを用いた。オリジナル画像100枚の左右対称画像を作製し各々90・180・270°回転させた画像を作製し800枚とし、内480枚の画像を学習に、160枚の画像を各々検証およびテストに用いた。True Positive Rate指標では、Deeplab v3+では、血管領域・コラーゲン領域・背景領域は各々約94%、88%、73%、Unetでは各々87%、88%、84.4%の識別精度を得られた。

【結論】

血管領域はDeeplab v3+の精度が高く、コラーゲンおよび背景領域の識別はUnetが優れる。画像中の血管は必ずしも円形ではないため、その形状判断は通常の画像解析では困難であると考えられるが、内皮細胞の核の輪状配置と推定される特徴量学習により良好な精度が得られることがわかった。

YP4-1 インペラの円軌道加振によって血栓を予防するインテリジェント磁気浮上型血液ポンプの開発

東京工業大学工学院機械系¹、東京医科歯科大学²、旭川医科大学³

畠中 晃平¹⁾、土方 亘¹⁾、藤原 立樹²⁾、大内 克洋²⁾、井上 雄介³⁾

血液ポンプ内の血栓形成は血栓塞栓症の原因であり、早急な解決が求められている。通常は医師の管理のもと、抗凝固剤が投与されるが、投与量が多すぎると出血などの重篤な副作用を発症する。本研究ではインペラの意図的な加振により、ポンプ材料表面への血小板の付着を機械的に防止し、血栓を予防するインテリジェント機能を提案する。本技術は磁気浮上型ポンプに既に備わっている機能のみを用いるため、同型のポンプであればプログラムの変更のみで適用できる汎用性の高いシステムである。インペラ回転時、表面ごく近傍では、血液との相対速度が零であり、インペラ表面に血小板が容易に付着する。そこで、磁気浮上用の電磁石で加振し、インペラ表面での流れを剥離させ、相対速度を非零とする。【目的】従来は一方向加振のみ行っていたが、本研究ではインペラの平面2自由度を制御して円軌道状に加振し、インペラ周囲全体に均一なせん断速度場の変化を与えることで、より優れた血栓予防効果を得ることである。【方法】ブタ血液を作動流体とした模擬循環回路を用い、加振の周波数、振幅、加振円軌道方向を変化させ、血栓予防効果を比較した。回路を250mLの血液で満たし、流量を毎分0.3Lとした。血液の凝固能はACT(活性化全血凝固時間)で評価し、各々の血液に対しACTが160s程度となるプロタミンを投入し、血液凝固時間を計測した。【結果】280Hz、3 μ mと50Hz、16 μ mの円軌道加振で差はなく、インペラ回転と同方向および逆方向の円軌道でも差はなく、いずれの加振条件においても、加振無しと比較して2.5倍程度の血栓形成時間となり、著明な血栓形成時間の延長を確認した。この結果より、血栓予防を得るためのせん断速度場変化には一定の閾値があり、今回は全条件でそれを満たしたと考えた。また、1方向の単純往復加振では、加振無しと比較して1.2倍程度の血栓形成時間が得られていたが、インペラ周囲全面にせん断速度場の変化を与えられる円軌道加振で、より高い血栓予防効果が得られることを確認した。今後は、最適な加振条件の探索や動物実験を実施する予定である。

YP4-2 EVAHERATの血液ポンプ停止再起動事象におけるクールシールシステムの適切な設定方法の実験的検討

大阪大学医学部附属病院臨床工学部¹、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻未来医療学寄附講座²、滋慶医療科学大学医療科学部臨床工学科³

田中 勇真¹⁾、中村 有希¹⁾、吉田幸太郎¹⁾、村辻 雄大¹⁾、松本 猛志¹⁾、楠本 繁崇¹⁾、南 茂¹⁾、吉田 靖²⁾、高階 雅紀³⁾

【目的】

補助人工心臓EVAHEARTでは、メカニカルシールの摺動面抵抗増大による血液ポンプの停止再起動が頻発する症例に対して加圧補液や昇圧クリップの装着、クールシール圧(FPout)の増加により摺動面圧力を上昇させて摺動面抵抗を改善する方法が用いられている。しかし、これらの方法が摺動面圧力に対してどの様に影響を与えるかは明らかになっていない。本研究では、各方法における摺動面圧力を測定し、血液ポンプの停止再起動事象における適切なクールシールシステムの設定方法を実験的に検討したので報告する。

【方法】

ポンプケーブルから血液ポンプを切り離し、三方活栓でループさせた模擬ポンプケーブルを使用した。三方活栓にマンオメータを接続し、ここで得られた圧力値を摺動面圧力と定義した。加圧補液、金属クリップはクールシールユニットのポンプスピード(CSS)を1.4~3.0krpmまで0.1krpmずつ変化させ、また、プラスチッククリップはラチェットを3~7段階に変化させて摺動面圧力を測定した。全ての条件においてFPoutは45~50kPaまで1kPaずつ増加させて測定した。また、クールシールリザーバ容量不足を示すE-43アラーム発生までのクールシール液消費量を測定した。

【結果】

1: CSSを0.1krpm減少するごとに摺動面圧力は加圧補液、金属クリップともに同様の上昇傾向を示した。2: FPoutを1kPa増加するごとに摺動面圧力は、CSSによる変化よりも大きい上昇傾向を示した。3: プラスチッククリップはラチェットを締めるごとに摺動面圧力は指数関数的に上昇した。4: E-43アラーム発生時のクールシール液消費量は44.8mLでFPoutの設定に関わらず一定であった。

【結論】

結果1, 2より、摺動面圧力を規定するのはCSSとFPoutであり、摺動面圧力の微調整にはCSSでの調整が適していることが分かった。血液ポンプの停止再起動症例に対する適切なクールシールシステムの設定方法は、クールシール液の減少量を確認しながらFPoutの増加と加圧補液にてCSSの設定目標値を定め、金属クリップを用いてCSSを微調整する方法が有用である可能性が示唆された。