

氏名	北野 智哉
学位の種類	博士(医工学)
学位記番号	医工博 第76号
学位授与年月日	平成31年 3月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院医工学研究科(博士課程) 医工学専攻
学位論文題目	遠心ポンプ型補助人工心臓の臨床使用に求められる特性に関する研究
論文審査委員	(主査) 東北大学教授 山家 智之 東北大学教授 吉澤 誠 東北大学教授 西條 芳文

論文内容の要旨

第1章 緒論

現在国内では、植込み型の補助人工心臓が心臓移植までのつなぎ（**Bridge to Transplant;BTT**）として広く使用されている。また補助人工心臓の装着期間は、長期化する移植待機期間のほとんどを占め、その長期耐久性や装着期間の患者の生活の質（**Quality of Life; QOL**）、有害事象の少なさが重要となって来ている。国内で心臓移植を受けた人の待機期間は平均 977 日（29～3,838 日）で、機械的補助期間（LVAD の装着期間）は平均 940 日（21～1,738 日）であった。

補助人工心臓の当初の目的は、数日から数か月の循環補助により重症心不全患者の生命維持を行うことであった。このため第 1 世代と呼ばれる拍動流ポンプが開発され、臨床応用され、生理学的な拍動流を実現して数か月の補助を実現し、当初の目的を達成するに至った。

しかしその臨床応用の中でもニーズが変わり、患者が院外で生活するようになり、血液ポンプの植込みや携帯型のコントローラなど、患者の **QOL** が求められるようになった。そこで第 2 世代と呼ばれる定常流型ポンプでは、産業界で実績のある定常流型ポンプの構造を採用し、長期の補助循環を実現した。現在は第 3 世代と呼ばれる補助人工心臓も含め、定常流型の補助人工心臓が広く普及している。

現在の補助人工心臓のニーズは以下の 4 点に集約される。

- (1) 流量性能，長期耐久性，抗血栓性など植込み型補助人工心臓としての基本的な機能の達成
- (2) 右心不全や脳梗塞など合併症の低減
- (3) **QOL** の向上，コントローラの携帯性
- (4) 術後デバイス管理の簡便性，医療従事者サポートの低減

筆者らは、遠心ポンプ型補助人工心臓の開発と実用化を行ってきた。血液ポンプはモータの回転を直接軸でインペラに伝える構造で、インペラは低揚程で大流量を駆出するポンプ性能を実現した。また、軸周りの血液漏洩を防ぐメカニカルシールが備えられ、良好な潤滑状態を保つために潤滑液として注射用水が常時循環している。本研究ではまず、植込み型補助人工心臓に求められるニーズとして最も基本的な機能である耐久性に着目し、

開発した遠心ポンプ型補助人工心臓について、臨床使用に対して十分な耐久性がある

ことを確認する。

また、第2世代、第3世代の補助人工心臓として多く使用された軸流ポンプ、遠心ポンプなどの定常流ポンプはそれぞれ特有のポンプ性能を持ち、また回転数制御の特性の違いによってその動作点のふるまいを変える。本研究の次の目的は、これらのポンプ性能の動作点のが、循環にどのような影響を与えるかを確認するため、大動脈、腎動脈および血液ポンプの流量に着目して動物実験を行う。



第2章 遠心ポンプ型補助人工心臓の耐久性評価に関する研究

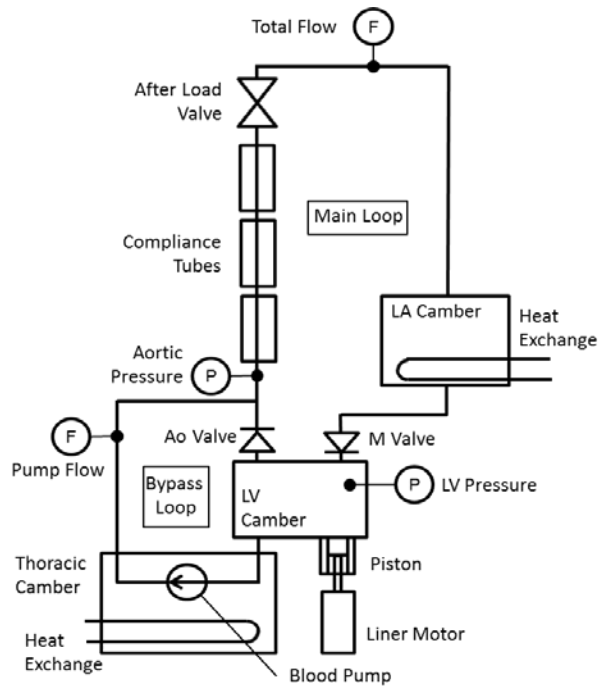
まずこの試験のために、生理学的に妥当な拍動負荷を与える補助人工心臓の耐久性試験装置を開発した。左心室を模擬して拍動流を作り、ヒトの血行動態を模擬した圧力流量波形を実現する装置で、血液ポンプに実使用に相当する拍動負荷を加える。拍動数を1日に3回変えるなど、患者の日常生活を模擬したプロトコルとした。

ASAIO-STSのRecommendationでは1年間、60%の確からしきで80%の信頼性を実現する試験が推奨されているが、これを超える2年間、80%の確からしきで90%の信頼性を検証することを目標とした。予期しない不具合が1台発生することを考慮に入れ、サンプル数を18とした。

その結果、18台の血液ポンプはminorな故障まで含めても故障はなく、拍動負荷の下2年間の駆動を完了した。この結果から血液ポンプの耐久性は、88%の確からしきで、2年間の駆動について90%以上の信頼性を実現していることが示された。

継続して行われた寿命試験では、5台で平均8.6年間の駆動を行った結果、血液ポンプにはcatastrophic, critical, marginalまたはminorのいずれに区分される故障も発生しなかった。メカニカルシールの摺動面に摩耗が見られたが微量であり、異常摩耗やかじり、焼き付きなど重大な故障の兆候は見られなかった。

血液ポンプの設計時にISO14971に基づくリスク分析を実施した結果ではメカニカルシールの摩耗に関連する故障の可能性が挙げられたが、想定される使用期間と使用条件においては、重大な故障が発生する可能性が低いと判断された。



第3章 血液ポンプのポンプ性能の変化が生体に与える影響に関する実験

植込み型補助人工心臓には様々な種類があるが、近年では拍動型補助人工心臓よりも定常流型補助人工心臓が脳梗塞の非発症率やデバイス交換が少なく、小型で耐久性に優れるという理由から、最近では第一選択として使用されている。定常流型補助人工心臓は血液ポンプに使用される形式に基づき、遠心型、軸流型に大別される。

このうち遠心型のポンプ性能は低揚程域と高揚程域での流量差が大きいため、一定回転数で運転していても拍動流が出る傾向がある。一方の軸流型のポンプ性能は揚程の変化に対して流量の変化が少なく、拍動負荷下でもポンプの流量変化は少ないという特徴がある。これらのポンプ性能の違いが生体に与える影響については多くの議論がなされているが、臨床成績に差があるという報告はない。

さらに拍動条件下では動作点はポンプ性能曲線の上を動くが、実際は回転数の変動などの要因により動作点はポンプ性能曲線に沿ったループを描く。回転数制御の追従性によりそのループの形状は変化する。

本研究では同じ血液ポンプを用いながら、まず内部抵抗を変えることでポンプ性能曲線の傾きを変える。次に、回転数制御の追従性を変えて、ポンプ性能線図上の動作点を変える。このような変化が血行動態にどのような影響があるかを急性動物実験を通じて確認する。

まず血液ポンプ補助時は、非補助時と比較して腎動脈に脈圧が現れた。これは、左心室を十分にアンロードしたため、左心室の動きが大きくなったためと考えられた。次に、ポンプの見かけの内部抵抗が高く軸流型を模したポンプ性能では腎動脈にこの脈圧は見られず、定常流になった。血液ポンプが流れを作る一方で、血液ポンプ内のインピーダンスが大きく、自己心が作った脈圧が伝わらないためと考えられる。血液ポンプの回転数制御の追従性の差は、自己心の拍動の影響により追従性が低いときには回転数の変動が大きくなり、ポンプ流量の最大値の差を見出したが、全体的な血行動

態に大きな影響は与えなかった。

開発した遠心ポンプ型補助人工心臓は、血液ポンプの血液室の中に2次流れがないオープンインペラタイプである。血液ポンプの内部抵抗が小さいことにより損失や反射波が少なくなり、自己心の脈圧がよりポンプフローに伝わりやすくなるといえる。

第4章 考察

開発した遠心ポンプ型補助人工心臓は2011年に製造販売承認を受けてから、これまで国内で180例以上の臨床例がある。これまでの結果では、血液ポンプの停止による補助循環停止や溶血など重篤な健康被害を起こすことはなかった。血液ポンプの設計をする上で体内部に電子部品を持たせないことや電線の数を最低限にすることは信頼性向上に寄与したと考えられる。

しかし、メカニカルシールの摺動抵抗の上昇による消費電力の上昇や、突発的な摺動抵抗の上昇による脱調、再起動アラームなど、耐久試験では経験しない事象が多発した。これらのメカニカルシールの不具合は予定外のメンテナンスを要し、患者の緊急通院などQOLを低下させることとなった。いずれもヒトの血液がメカニカルシールの摺動面に侵入することが影響しているためであり、臨床以外では現象の再現が難しく、原因解明と対策が遅れた。

しかしながら臨床で不具合を起こしたものと耐久性試験で使用したものの摩耗の程度や形状を比較し、表面の状態を比較することで臨床使用では摩耗の進行がマイルドであり、焼き付きなど壊滅的な故障モードにつながる可能性を否定することができた。耐久性試験で臨床におけるすべての故障モードを再現することはできないが、In Vitroの評価結果を参照して不具合解析を行うため、In Vitroの試験は重要である。このためIn Vitroの評価はなるべく臨床使用に近い条件を再現し、臨床使用との比較を行える結果を得ることが重要である。

また、重症心不全で腎不全を併発した患者に補助人工心臓を植え込んだ場合、腎機能に改善が見込めるという報告がある。補助循環により全身の血流量が増えるとともに、腎臓への灌流量が増えることによる効果と考えられる。

一方で腎不全の主な原因として腎うっ血があり、中心静脈圧が高いと腎血流が落ち、腎機能が低下する。このため、腎うっ血を避けるという観点からも補助人工心臓を装着した患者の右心機能維持が大切である。しかしながら軸流型補助人工心臓では右心不全が多く発生し、さらに腎機能低下を発生させているという臨床報告がある。

開発した遠心ポンプ型補助人工心臓はこれまでの臨床例において右心不全を発生し、腎不全に移行したという報告はない。補助人工心臓装着患者で右心不全を誘発するメカニズムはまだ明らかにされていないが、左心室内を陰圧にすることで心室中隔を左心側にシフトさせ、右心に負荷をかけていると言われている。遠心ポンプ型補助人工心臓は締切揚程が小さく、拡張期の陰圧が小さいまま収縮期に大流量を駆出することができる。現在、血液ポンプの設計は小型化を目指す潮流があるが、血液流路を広く取り、内部抵抗を下げることは一定の効果が期待できると考える。

第 5 章 結論

移植待機期間が長い日本での使用を前提に、拍動負荷下で長期連続運転を行って耐久性を評価するとともに、故障の兆候について評価した。臨床使用に必要な 2 年間の耐久性は、90%以上の信頼性を 88%の確からしさであることを示した。その後寿命や故障の兆候を確かめるため、累積駆動時間は 8.6 年まで評価を行ったが、重篤な故障は見られなかった。

また、ポンプ性能線図上で動く動作点を変えるために、血液ポンプの見かけの内部抵抗および回転数制御の定数を変えて急性動物実験を行った。ポンプ性能線図が遠心型を模した Flat な傾きで血液ポンプが補助しているときは、非補助時に比べて腎動脈に脈圧が現れた。しかし、ポンプ性能線図が軸流型を模した Steep な傾きであると、腎動脈にこの脈圧は見られず、定常流に近くなった。また血液ポンプの回転数制御の追従性を変化させた場合はわずかにピークフローの差を見出したが、全体的な流量性能に大きな影響は与えなかった。