

東北大学大学院医工学研究科

博 士 論 文

博士（医工学）

形状記憶合金線維を用いた
小児用肺循環補助装置の開発研究

山 田 昭 博

2015年3月

論文要旨

Fontan 手術は、単心室疾患群の最終的治療手術として、上下大静脈と肺動脈を直接吻合することで単心室疾患を治療する手術法である。Fontan 手術は、2-3 歳程度の小児患者に対して行われるため、埋め込み型の Fontan 循環補助装置には、装置自体の小型軽量化が重要である。装置の小型軽量化には、アクチュエータの小型化が重要な要素の一つである。また、肺へ過剰な負担をかけずに循環補助を行えることが望ましいと考えられる。そこで本研究では、Fontan 術後患者の肺血流に脈動を加えることで、Fontan 循環完成を後押しできることを最終目標とした循環補助装置の開発を行うことを目的とした。第 1 章では、本研究の背景、目的について述べた。

第 2 章では、小型化が可能なアクチュエータについて検討した。形状記憶合金がサイズと発生力の観点から、最も有用であると考えられた。これを応用することで、省スペースな空間に拍動型補助装置を構成することが可能となると考えられた。

第 3 章では、肺循環補助デバイスの要素技術評価として、形状記憶合金アクチュエータの基本特性を評価検討した。形状記憶合金線維への数種の被覆コーティングを施し、被覆材料の特性評価試験を行った。形状記憶合金へ適切なコーティングを施すことで、高信頼性をもつ体内埋込み型循環補助装置が具現化できると考えられた。

第 4 章では、循環を補助する小型軽量で体内埋め込み可能な装置のコンセプトデザインとなる試作機の基本構造を設計し、基礎特性の評価を行った。形状記憶合金繊維を人工血管外周部にリング状に配置し、収縮駆動するデバイスを設計試作した。基礎特性の試験結果から、拍動流の生成が可能であり、循環補助装置の実現性可能性が示唆された。

第5章では、空気圧駆動装置を用いて循環補助装置の力学的機能設計を行った。空気圧駆動装置で、加圧力の制御を行い血行力学的駆動効率を最適化するための駆動条件を明らかにすることを試みた。前負荷となる静脈圧を大きく超える圧力で駆動すると逆流増加により血流を阻害する恐れがあることが示唆された。

第6章では、基本構造設計、機能設計を踏まえた、循環補助装置のプロトタイプを開発した。低圧駆動条件で補助を行うために、循環補助装置の蠕動機能を開発し、模擬循環装置を用いて血行力学的効果の基礎検討を行った。プロトタイプデバイスの蠕動駆動により、肺血流速に適した蠕動駆動を行うことで効果的に拍動流を生成できる可能性が示された。

第7章では、循環補助装置のフィードバック制御方法について検討を行った。圧力センサと熱電対から駆動状態モニタリングし、フィードバック制御を行う収縮制御システムを設計試作した。さらに、サーボアクチュエータの方法論を用いて、変位計測、駆動制御が可能なセンサレス駆動制御システム構築を試みた。本システムの応用により、デバイスの体内埋め込み時も、高信頼性を有する循環補助装置が実現できると考えられた。

第8章では、試作したプロトタイプデバイス評価のために、Fontan 循環動物実験モデルの構築と生体内でのデバイス評価試験を行った。左心補助人工心臓を用いることで、血行動態を破綻させることなく、Fontan 循環に近い血行動態を再現することができた。Fontan 循環動物モデルで補助デバイスの生体内での駆動評価試験を実施し、デバイス付与による Fontan 循環補助の可能性が示された。

第9章では、本研究の総括を述べ、研究の臨床的・医工学的意義について述べた。小児先天性心疾患患者の肺循環を補助するための循環補助装置の開発を行い、臨床応用に向け Fontan 循環動物モデルを構築しデバイス評価試験を実施し、その有用性を示した。本デバイスの応用により小児先天性心疾患の肺循環補助の可能性が示唆された。

目次

第1章	序論	1
1.1	背景	1
1.2	先天性心疾患	2
1.2.1	発生原因と主な疾患	2
1.2.2	単心室症	3
1.2.3	症例数と主な治療法	3
1.3	Fontan手術	6
1.3.1	手術方法	6
1.3.2	Fontan循環の血行動態	8
1.3.3	Fontan循環の電気回路モデル	10
1.3.4	Fontan循環補助のための外科的アプローチ	11
1.4	本研究の目的	15
1.5	本研究の位置付けと学術的意義	18
1.6	本論文の構成	19
第2章	小児用人工臓器開発のための要素技術	21
2.1	小型アクチュエータの選定	21
2.2	形状記憶合金線維	22
2.2.1	結晶構造と収縮原理	23
2.2.2	基本特性	24
2.2.3	アクチュエータとしての応用	25

2.3	小括	26
第3章	要素技術の評価と基礎システム設計	28
3.1	本章の目的	28
3.2	基礎特性評価	28
3.2.1	収縮特性評価	28
3.2.2	被膜コーティング	29
3.2.3	漏れ電流試験	30
3.2.4	サーモカメラによるファイバの発熱計測	31
3.3	特性評価結果	31
3.3.1	収縮特性試験結果	31
3.3.2	被膜コーティングと漏れ電流の関係	32
3.3.3	駆動電圧と発熱の関係	34
3.4	考察	35
3.4.1	形状記憶合金アクチュエータの有用性	35
3.4.2	新規デバイスの評価試験方法に関する考察	36
3.5	小括	37
第4章	小児用肺循環補助装置のコンセプト設計	38
4.1	本章の目的	38
4.2	基本概念と構造	38
4.2.1	基本構造	38
4.2.2	収縮量増加構造	39
4.3	駆動装置の設計	42
4.3.1	電氣的制御方法	42
4.3.2	コントローラ回路	42

4.4	基礎特性の評価	43
4.4.1	収縮力計測	43
4.4.2	拍出流量計測	44
4.4.3	サーモカメラを用いた発熱測定	46
4.5	基礎特性試験結果	48
4.5.1	収縮力	48
4.5.2	容積変化と駆出流量	50
4.5.3	発熱量	51
4.6	考察	53
4.6.1	出力可能な収縮力の評価	53
4.6.2	循環補助可能な駆出圧と流量補助機能評価	53
4.6.3	熱力学的特性の検討	55
4.7	小括	55
第5章	循環補助装置の収縮動作方法の検討	56
5.1	本章の目的	56
5.2	実験方法	56
5.2.1	模擬循環回路の構成	56
5.2.2	加圧制御装置の製作	57
5.2.3	導管加圧方法	57
5.3	実験結果	58
5.3.1	導管加圧力と駆出流量波形	58
5.3.2	導管駆動時の最大流量変化と平均値	60
5.4	考察	60
5.4.1	加圧力と逆流の関係性	60
5.4.2	拍動性と流量変化	62

5.5	小括	63
第6章	プロトタイプの開発	64
6.1	本章の目的	64
6.2	蠕動運動による流量補助方法	64
6.2.1	低圧駆動条件下での循環補助	64
6.2.2	Fontan 循環下の大静脈血流速度	65
6.2.3	蠕動駆動型循環補助環装置	65
6.2.4	蠕動運動駆動装置の設計	67
6.3	評価試験方法	69
6.4	結果	69
6.4.1	プロトタイプ蠕動型補助循環システム	69
6.4.2	駆出流量波形	69
6.4.3	脈動性の変化と周波数解析	75
6.5	考察	78
6.5.1	蠕動駆動装置	78
6.5.2	肺循環における脈動性	78
6.5.3	体内埋め込みデバイスとしての検討	79
6.6	小括	79
第7章	熱力学的特性を考慮した小児用肺循環補助デバイスの駆動制御装置の開発	80
7.1	本章の目的	80
7.2	駆動制御装置の開発	80
7.2.1	発熱フィードバックシステムの構成	80
7.2.2	センサレス駆動制御の試み	81

7.3	結果	82
7.3.1	発熱フィードバックによる駆動制御試験	82
7.3.2	センサレスでの駆動制御試験結果	84
7.4	考察	85
7.4.1	発熱フィードバック	85
7.4.2	センサレス駆動制御	87
7.5	小括	87
第8章	Fontan 循環動物モデルの構築とデバイス評価	88
8.1	本章の目的	88
8.2	Fontan 循環動物モデルの構築	88
8.2.1	Fontan 循環動物モデル	88
8.2.2	循環補助デバイスの装着と駆動方法	90
8.3	結果	91
8.3.1	Fontan 循環モデルの作成	91
8.3.2	デバイス駆動時の血行動態変化	92
8.4	考察	93
8.4.1	Fontan 循環での有効性	93
8.4.2	Fontan 補助デバイスの今後の課題	97
8.4.3	本動物実験モデルの限界	98
8.5	小括	99
第9章	総括	100
9.1	本研究の成果	100
9.2	本研究の臨床的・医工学的意義	102
9.2.1	Fontan 循環補助装置の臨床的可能性	102

9.2.2	小児用循環補助デバイスの医療経済に与える影響	102
9.2.3	医工学領域における小児用循環補助装置開発	103
9.2.4	今後の課題と発展性	104
	参考文献	106
	謝辞	115
	研究業績	116

第1章 序論

1.1 背景

近年、少子高齢化が進み、生まれてくる子供の数がおおむね減少の一途をたどっている。厚生労働省による人口動態統計^[1]の推計によると、平成21年に生まれた子供の数はおよそ107万人である。しかしながら、出生新生児のすべてが健康な状態で生まれてくるわけではない。数%程度の割合で様々な先天性疾患を持ったまま生まれる新生児がおり、およそ100人に1人が先天性心疾患を患ったまま誕生する。

図1.1に、2001-2009年までの本邦における先天性心疾患に対する胸部外科手術の治療数と出生数の推移を示す。これより、近年の出生数は緩やかな減少傾向にあるものの、先天性心疾患に対する治療割合はほぼ横ばいである。子供の数が減少してきても先天性心疾患に対する治療のニーズは依然として高いことがうかがえる。特に重篤な先天性心疾患では、出生早期に何らかの治療を施さなければ患者の生命にかかわることも少なくない。さらに、治療戦略上その後何度も再手術が必要となることもある。このような小児患者のQOL（Quality of life：生命の質）を高め患者の社会復帰を促すことは、患者個人のためだけでなく、少子高齢化・人口減少が問題となっている日本の社会にとっても重要な課題である。

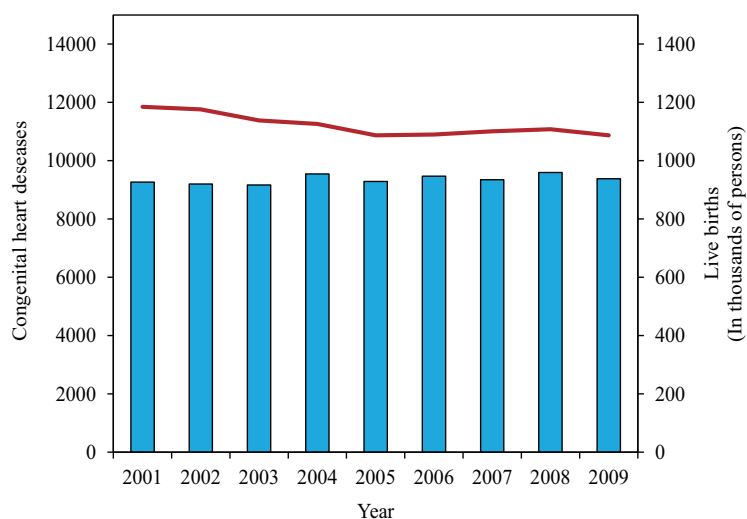


図 1.1: 先天性心疾患と出生数の推移^[1,2]

1.2 先天性心疾患

1.2.1 発生原因と主な疾患

先天性心疾患は、生まれながらにして心臓に何らかの異常をもったまま生まれてくる疾患である。これは、ヒトの先天性疾患の中で最も多いものであり、およそ100人に1人（1%前後）の割合で発生する^[2-4]。

先天性心疾患は、心臓の発生過程において、何らかの原因によって正常な発育と異なることによって生ずる。軽症な心奇形の場合は、小児の成長・発達はほぼ正常である。しかし、チアノーゼ（低酸素症）を示す心疾患では、発達不全を起こすことがある。また、心機能の低下に伴い運動機能の遅延や制限をきたすこともある。

先天性心疾患で最も多いのは、心室中隔欠損症（ventricular septal defect, VSD）であり、これは先天性心疾患の約半数を占める。このほかに、複雑心奇形とよばれるものがある。複雑心奇形とは、いくつかの病態を併せ持つ心疾患の総称である。複雑心奇形には、ファロー四徴症をはじめ、完全大血管転位症、左心低形成症候群、単心室症など、多様に存在する。このような症例では、新生児期、乳児期早期に外

科治療が必要である。重度な例では出生直後より、重度なチアノーゼや心不全を引き起こすこともある。単心室症や左心低形成症候群などでは、Total CavoPulmonary Connection (TCPC) 手術が最終的な治療目標とされ、この手術に至るまで段階的な修復が必要となる。TCPC手術が行われると、Fontan 循環という特殊な血行動態となる。

1.2.2 単心室症

単心室症 (single ventricle, SV) とは、“一つの心室のみに向かって心房が結合している状態”を有する形態の疾患群である。通常的心臓の場合、左室は全身に、右室は肺へ血液を送る役割を果たす。しかし、本疾患の場合、左右の心室のどちらかが、非常に小さいか、ない場合を指す。このように、房室結合を有する主心室形態が左室、右室、いずれも判然としないに分けられる。このため、全身と肺への血流が一つの心室によってのみ循環される。また、TCPC (Fontan) 手術の発達によって、しばしば機能的単心室という呼称がされる。機能的単心室には、三尖弁閉鎖、僧帽弁閉鎖、左心低形成症候群 (図 1.2) など、さまざまな疾患が含まれる。本疾患の治療は、段階的アプローチを経て、最終的に TCPC 手術 (Fontan 型手術) を選択する。一般的には次のような流れで手術は行われる。新生児期、乳児期に肺動脈絞扼術などの初期姑息術を行う。つづいて、6 か月から 2 歳時に両方向性 Glenn、あるいは、hemi-Fontan 手術を介して、1~3 歳時に TCPC (Fontan) 手術に至る。

1.2.3 症例数と主な治療法

表 1.1, 1.2 に 2006 年に実施された小児開心術の主な先天性心疾患の症例数と選択された治療法を示す。実際に開心術が行われた症例数であるので、先天性心疾患で最も多いといわれる VSD よりも、心房中隔欠損症 (atrial septal defect, ASD) の



図 1.2: 左心低形成症候群^[5]

ほうが、症例数では多くなっている。30日死亡数と病院死亡数をみると、単心室症（single ventricle, SV）と左心低形成症候群（hypoplastic left heart syndrome, HLHS）が他の症例と比べても、非常に多いことがわかる。次に、行われた治療法は、多く行われたものから、体-肺動脈短絡術（systemic-pulmonary shunt, SP シャント）、両方向性 Glenn、肺動脈絞扼術（Pulmonary artery banding）である。これらは、治療戦略において段階的に治療され、最終的根治術として Fontan 手術が選択される。TCPC 手術は、SV、HLHS、および三尖弁閉鎖症（tricuspid atresia, TA）などにおいて、機能的根治術として行われる。このように、SV や TA、HLHS は、VSD や ASD よりも症例数は少ないにもかかわらず、開心術治療法の多くを占める。さらに、その術後死亡数も多く、その治療法の難易度の高さや、術後管理の難しさがうかがえる。

表 1.1: 症例数と死亡率^[2]

	Cases		30-Days mortality		Hospital mortality	
	No.	rate	No.	rate	No.	rate
TAPVR	162	1.7%	13	8.0%	16	9.9%
ASD	1840	19.4%	3	0.2%	4	0.2%
AVSD	202	2.1%	3	1.5%	4	2.0%
VSD	1795	19.0%	4	0.2%	7	0.4%
TOF	512	5.4%	7	1.4%	8	1.6%
DORV	329	3.5%	6	1.8%	7	2.1%
SV	719	7.6%	29	4.0%	43	6.0%
TA	198	2.1%	2	1.0%	3	1.5%
HLHS	287	3.0%	22	7.7%	43	15.0%
Aortic valve lesion	174	1.8%	5	2.9%	9	5.2%
others	3249	34.3%	84	2.6%	111	3.4%
Total	9467	-	178	1.9%	255	2.7%

TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; VSD, ventricular septal defect; TOF, tetralogy of Fallot; DORV, double outlet right ventricle; SV, single ventricle ; TA, tricuspid atresia ; HLHS, hypoplastic left heart syndrome

表 1.2: 先天性心疾患における主な治療方法^[2]

	Cases		30-Days mortality		Hospital mortality	
	No.	rate	No.	rate	No.	rate
SP shunt	622	17.4%	15	2.4%	17	2.7%
PAB	464	13.0%	9	1.9%	12	2.6%
Bidirectional Glenn	472	13.2%	5	1.1%	10	2.1%
RVOT reconstruction	351	9.8%	3	0.9%	3	0.9%
Fontan/TCPC	381	10.7%	7	1.8%	11	2.9%
others	1284	35.9%	55	4.3%	81	6.3%
Total	3574	-	94	2.6%	134	3.7%

SP, systemic-pulmonary; PAB, pulmonary artery banding; RVOT, right ventricular outflow tract; TCPC, total cavopulmonary connection

1.3 Fontan 手術

1.3.1 手術方法

単心室症や左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症などの機能的に心室が一つしかない疾患の治療では、TCPC（上下大静脈肺動脈吻合、Total cavopulmonary connection）手術を最終目標としている。TCPC手術は、Fontan手術から発展した一手法である^[6]。Fontan手術は、右房を右室として用いる発想で1968年に始まった手術法である^[7]。この術式は、三尖弁閉鎖症のために考案された手術法であるが、今日では単心室疾患群の最終的根治術として行われている^[8]。術後は、Fontan循環と呼ばれる特殊な循環形態となる^[9]。Fontan循環では、大静脈から直接肺へ血液が流れる。当初、Fontan手術は三尖弁閉鎖の治療法として導入された。Fontan手術原法では、肺動脈を肺動脈弁上部で切断し、右心耳に直接吻合する心房肺動脈吻合が行われた。現在ではこれに代わり、上下大静脈と肺動脈を直接吻合するTCPC手術が主流となっている。単心室疾患では、肺循環と体循環に血液を送るため、心室容量負荷がかかる。長期的に心室機能の温存のためには、早期に容量負荷を取り除く必要がある。そのため、Fontan型手術は段階的に行われる（図1.3）。まず、生後6ヵ月頃に、両方向性上大静脈肺動脈吻合（Glenn）が行われる。次に、Fontan完成手術を大体2歳頃に行う^[5]。前述のように、Fontan手術原法では心房-肺動脈吻合が行われてきたが、今日ではTCPC手術が主流となっている。TCPC手術では、下大静脈は人工血管などを介して肺動脈に送られる。

Fontan型手術は、従来の心房-肺動脈吻合から大静脈-肺動脈吻合（TCPC）法へと変遷してきた。TCPC法には下大静脈と肺動脈の連結様式により、心房内にパッチなどでトンネルを形成するlateral tunnel（LT）法と、導管を用いる心外導管法（extracardiac conduit, EC）法がある^[11]。いずれの術式においても、乱流が生じない適切なサイズのトンネル径、あるいは導管径を有していることが望ましい。現在、

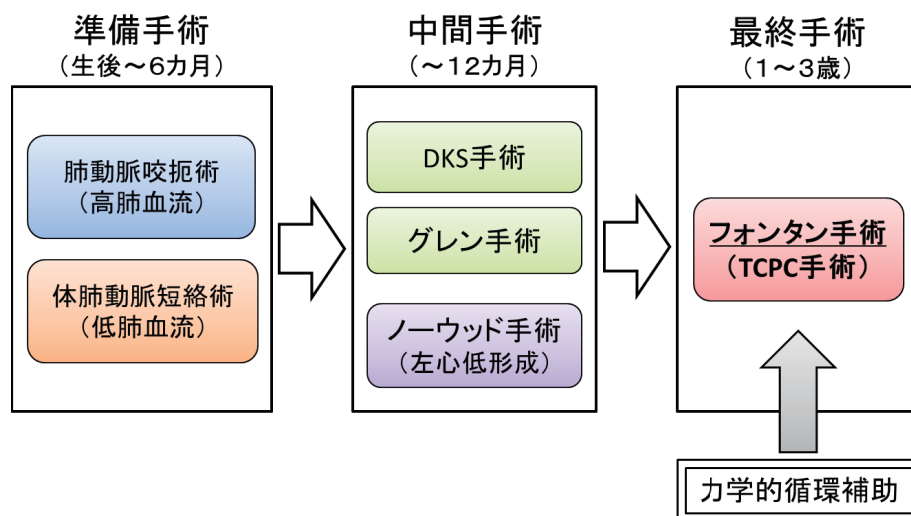


図 1.3: Fontan 手術までの治療戦略^[10]

導管やパッチの材料として、ePTFE(expanded polytetrafluoroethylene) 製人工血管が一般的に使用されている^[12]。また、抗血栓性や患者の成長を考慮して、患者の自己心膜や自己心房壁、あるいは組織工学（再生医療）技術による再生血管をパッチや導管として用いる方法^[13]も考案されている。LT法では、心房の縫合線に起因する術後不整脈の発生や心房トンネル再拡大による心房負荷が懸念される。一方、人工血管を用いたEC法では導管内血栓形成や患者の発育による導管の相対的狭窄、短小化が懸念される。このように、両者の優劣については議論が多い。しかしながら、心房負荷、および心室負荷の面からEC法の優位性が示唆されている。このようなことから、近年、TCPC手術はEC法が主流となりつつある^[14,15]。人工血管径は、周囲組織を圧迫しない程度で、できるだけ大きいものが好ましい。成長に伴う相対的狭小化が懸念されるが、成人の大静脈径は16～18mmとされており、生涯にわたって再手術が必要とならない人工血管のサイズは18mmと考えられている^[12]。人工血管長は、患者の成長を考慮し、余裕をもった長さが必要である。通常、15kg前後の症例では5～7cmである。

この方法は、心外導管によって肺動脈へ血液が流れるため流体力学上好ましいこ

とや、血流のよどみが少なく、血栓形成の危険が減少し、さらに心房拡張による不整脈予防などの利点があると考えられている。

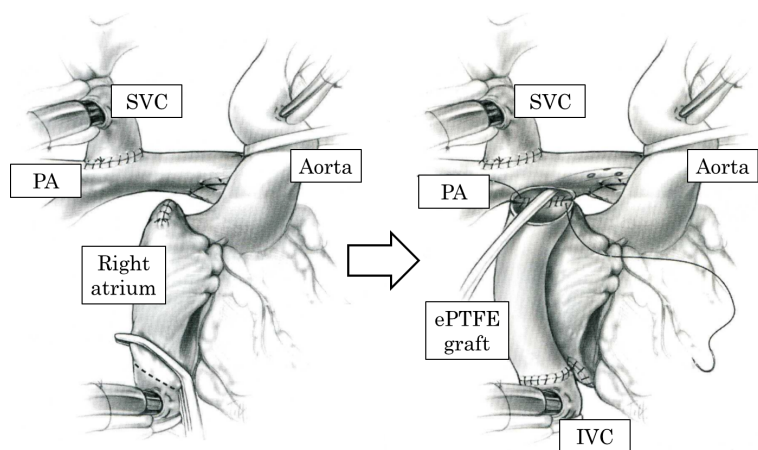


図 1.4: 心外導管法による Fontan 手術^[16]

1.3.2 Fontan 循環の血行動態

これまで述べたように、TCPC (Fontan 型) 手術には、多くの利点がある。また、三尖弁閉鎖や単心室症など、いくつかの複雑心奇形に対する最終的手術は、Fontan 手術しかない。しかしながら、この手術方法は、肺循環心室を欠き、多分に非生理的な血行動態を伴う手術であり、根治術というよりは最終的姑息術と考えたほうがよい手術と言える。

図 1.5 に正常循環と Fontan 循環の血行動態の比較を示す。正常な血液循環下においては、静脈から戻ってきた血液は、右心を介して肺へ送られる。右心室が正常に機能している限り、大静脈から右心房の血圧は 0mmHg 近くまで低下し、肺血流は脈動を伴う十分な血流が送られる。これに対して、Fontan 循環下では、全身から還流してきた血液は大静脈から右心へは戻らず、そのまま肺動脈から肺へ流れる。肺循環抵抗に対して肺血流を確保するため、静脈圧は 10-20mmHg 程度まで上昇する。

また、肺血流にも拍動性はなくなり定常的な流れとなる。肺は、臓器の中でも最大の容積を持っており、肺は重力による影響を強く受ける。肺血流の拍動性の欠如により、肺血管抵抗が上昇することが考えられ、肺血流量は健常循環に比較して低く保たれる^[17]。この影響で、肺血管内皮細胞の発達障害や機能障害が惹起される恐れもある^[8]。

このように、Fontan 術後の最大の問題点は心拍出量が極めて低いレベルで維持されることである。さらに肺血流量の低下により、運動機能の指標である最大酸素摂取量 (VO_{2max}) が Fontan 術前後でほとんど変化がない。正常値と比較しても、大きく低下していることがわかる (図 1.6)。これに伴って術後遠隔期に運動機能低下が著しい例もみられる^[18]。また、体静脈系のうっ血に伴う肝機能障害、胸水の持続、蛋白漏出性腸症などの合併症もまれではなく、上室性不整脈が問題となることもある^[19]。全例にこのような症状が出現するわけではないものの、Fontan 型手術の予後に関しては未だ不明な点が少なくない。

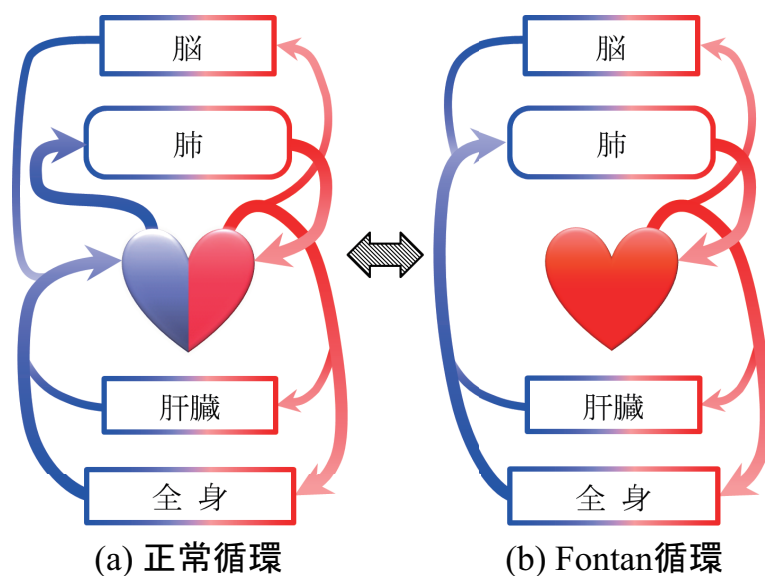


図 1.5: 正常循環と Fontan 循環

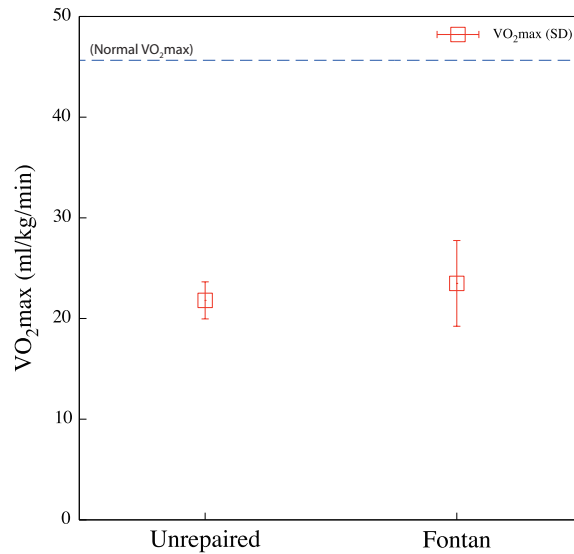


図 1.6: 正常循環と Fontan 循環における VO_{2max} の比較^[20,21] より一部改変

1.3.3 Fontan 循環の電気回路モデル

Fontan 循環の血行動態を理解するために、循環系の電気回路モデルが考えられている^[22,23]。ここでは最も単純化した電気回路モデルを考える。単純化したモデルでは左室 (Left ventricle, LV)、および右室 (Right ventricle, RV) を定常流のポンプとみなし、血管のコンプライアンスは考慮していない。LV、RV および、単心室 (Single Ventricle, SV) をそれぞれ E1、E2、E3 の直流電源とする。体循環抵抗を RS、肺循環抵抗を RP とし、RS 両端の電位を P1、Q1、また RP 両端の電位を P1、Q2 とする。図 1.7[において、回路中を流れる電流 I は、 $(E1 - E2) / (RS - RP)$ である。このとき、 $E1 / RS = E2 / RP$ の関係があると、 $Q1 = Q2$ となり電源の陰極側の電位は等しくなる。次に Fig. 1.11B の回路中に流れる電流は、 $E3 / (RS - RP)$ となる。ここで、 $E1 = E3$ 、 $RS : RP = 10 : 1$ の関係があるとき、正常循環回路に比べ、Fontan 循環回路に流れる電流は、90 % まで減少する。また、Q1 の電位は上昇し、 $Q1 = P2$ となる。回路内の電位分布を図 1.8 に示す^[22]。このように Fontan 循環の場合、大静脈圧は強く上昇する。図 1.8 に実際の血液循環各部位における血圧

分布の模式図を示す。電気回路によるモデル図とほぼ同じ血圧分布となっていることがわかる。

このため、静脈系は著しいうっ血状態となり、肝うっ血や浮腫、胸水などの問題が生じる。また、血流量の低下や心臓の負担が増加する。さらに、肺循環抵抗が高くなると、大幅な血流量低下や、更なる大静脈圧上昇が懸念される。したがって、Fontan 循環では肺循環抵抗を低く保つことが重要である。

一般に Fontan 循環下では、血液は大静脈から肺へ直接流れるため、肺血流は定常流であると考えられている。しかし、実際には、Fontan 型手術後のカテーテル検査による肺動脈圧波形は、大きな呼吸性変動と小さな心拍変動を複合した波形となっている。Fontan 循環における肺血流は、呼吸による圧力上昇が大きな駆動源として機能していることが考えられる。

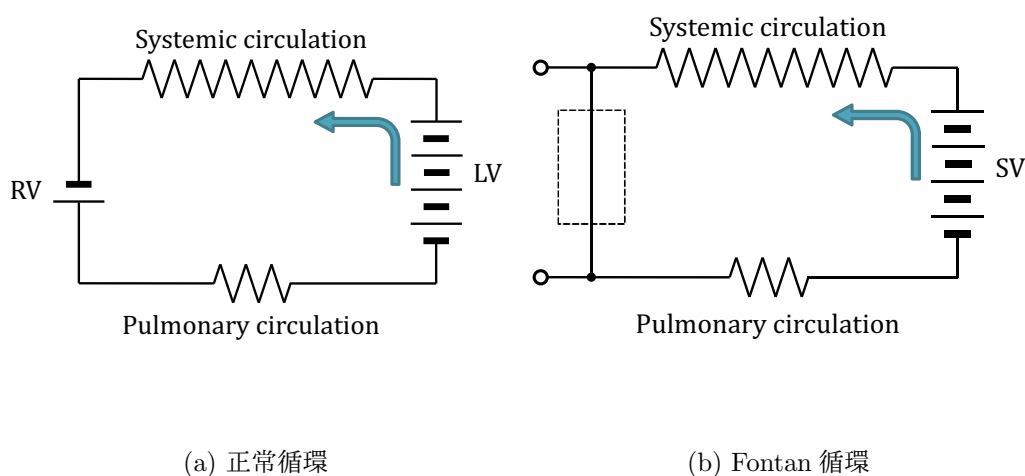
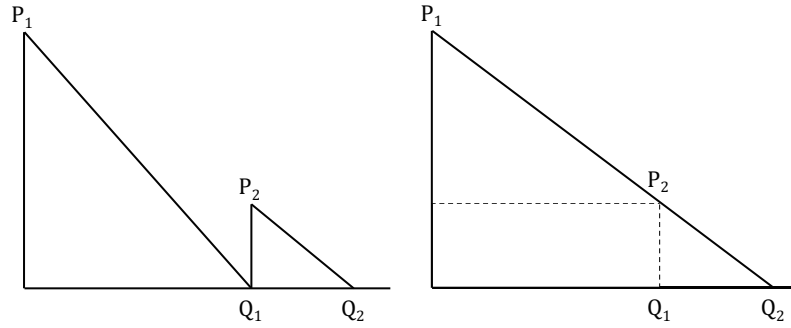


図 1.7: 血液循環電気回路モデル^[22]

1.3.4 Fontan 循環補助のための外科的アプローチ

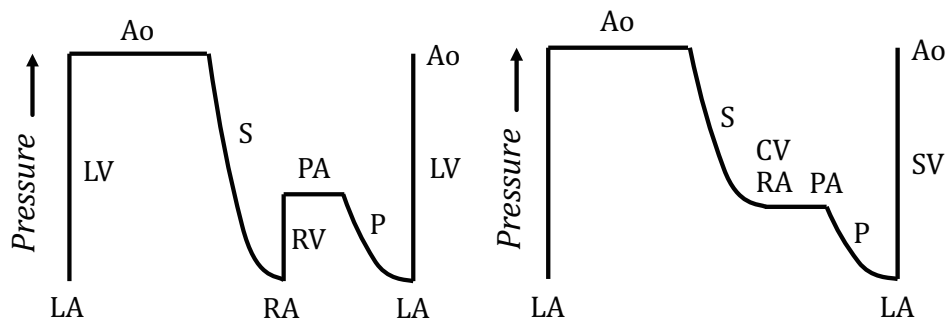
非生理的 これまで述べてきたように、Fontan 手術は極めて非生理的な循環形態を伴う手術法である。さらに、Fontan 循環に関しては未だ不明な点が少なくない。Fontan



(a) 正常循環

(b) Fontan 循環

図 1.8: 回路モデルの電位分布^[22]



(a) 正常循環

(b) Fontan 循環

図 1.9: 血液循環各部位における血圧分布^[15]

Ao, aorta; CV, caval veins; LA, left atrium; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RV, right ventricle; SV, single ventricle.

循環の血行動態を解明するために、数値流体解析 (Computational Fluid Dynamics, CFD) を用いた手法や、モデル化による解析が進められている^[24,25]。また、このような血行動態を改善するために、様々な手法による、Fontan 循環補助を目的とした装置、手法が研究されている。

機械補助を目的とした外科的アプローチとして、R.K.Riemer らの研究グループは、Fontan 循環の機械的補助として軸流型補助人工心臓 (Thoratec HeartMate II; Thoratec Corporation) を応用した研究を行っている^[26,27]。この研究は、TCPC 術を施した羊に HeartMate II を埋め込み、TCPC 群と人工心臓を付けた TCPC 群の血行動態を比較検討したものである。この研究では、TCPC に補助人工心臓 (Ventricular Assist Device, VAD) を装着した群において、心拍出量が大きく上昇 (2.1 → 4.2[L/min]) し、下大静脈 (inferior vena cava, IVC) 血圧は 10mmHg から 0mmHg 付近まで大きく低下した。このほかにも、補助人工心臓を用いた Fontan 循環補助が報告されている^[28-30]。また、A.L.Throckmorton ら、S.Bhavsar ら、M.D.Rodefeld らの研究グループでは、それぞれ独自の Fontan 循環補助のためのカテーテル導入が可能な小型ポンプを開発している^[31-34](図 1.10)。いずれのポンプも Fontan 循環補助に良好な成績を示している。このように、Fontan 循環に補助人工心臓などの機械的な補助を加えることで、正常循環に近い血行動態にまで回復させることができることが示されており、小型の小児用 VAD の開発も進められ Fontan 循環への機械的補助の有効性が示唆されている^[35,36]。

また、J.C.Chachques ら、D.Loumet ら、B.Voss らの研究グループでは、広背筋を用いた右心房心筋形成術を考案検討している^[37-39]。Fontan 循環では右心房の収縮は肺循環維持に有効であると考えられていたが、その後の研究で、弱い右心房の収縮が必ずしも有効ではないことが明らかとなった^[6,7]。この研究では、右心房心筋形成術による右心房の心室化によって、肺血流量を増加させることを目的としたものである。右心房心筋形成術は、Fontan 手術の右心房外周部に広背筋を巻き付ける

(1.11)。広背筋を外部刺激装置により収縮させることで、右心房圧（RAP）を上昇させることができた。また、Fontan 循環に1つ以上の弁を取り付けた場合には、肺血流量も有意に上昇したという結果が示されている。しかしながら、Fontan 循環において、弁付き人工血管を用いることは、血栓症などのリスクが高まると考えられているため、弁を用いず循環補助を行うことが望ましいと考えられる。

このように、様々な Fontan 循環改善のための装置の開発や手法の考案がなされており、機械的循環補助の可能性や、心房収縮増加による血流量増加などの可能性が示されている。しかしながら、これまでに Fontan 循環に拍動を加えることのできる補助循環装置の開発はされていない。

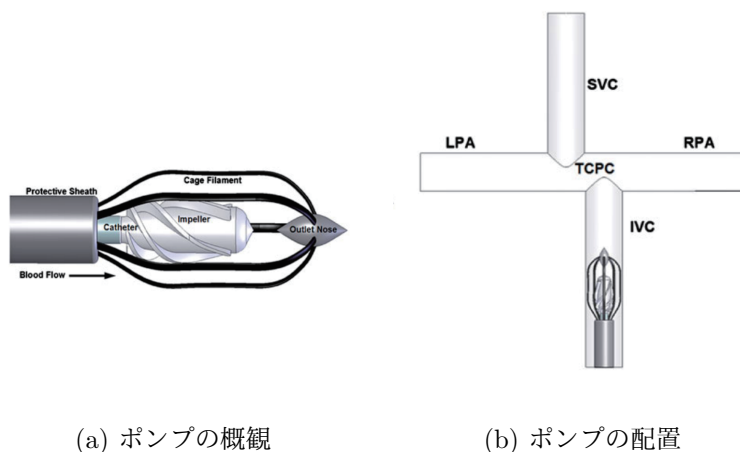


図 1.10: カテーテルデリバリー可能な軸流ポンプ^[31]

LPA, left pulmonary artery; RPA, right pulmonary artery; SVC, superior vena cava; ICVC, inferior vena cava; TCPC, total cavo pulmonary connection

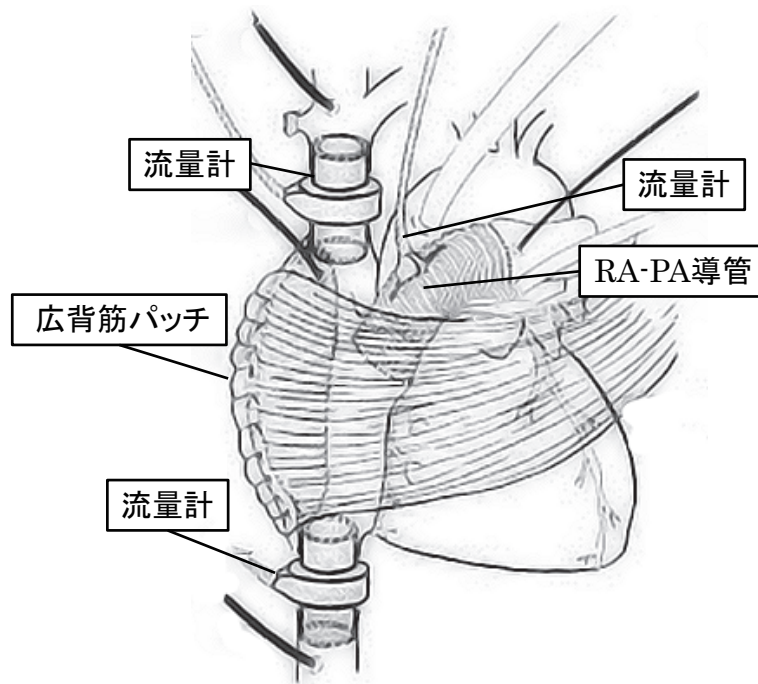


図 1.11: 広背筋を用いた右心房筋再建^[38]

1.4 本研究の目的

Fontan 手術は、単心室疾患群の最終的治療手術として 30 年以上行われている。この手術では、上下大静脈と肺動脈を直接吻合する手術法である。これにより、肺循環と体循環が直列につながるような循環形態となるため、肺循環のための心室を持たず、極めて非生理的な循環形態であるといえる。

術後早期から遠隔期にかけて、体静脈系のうっ血に伴う肝機能障害や VO_{2max} 低下による運動機能障害や、血栓塞栓症が発生した症例も報告されている^[40]。正常循環と比較すると、完全に根治できているとは言えず、最終的姑息術と考えたほうが良い治療である。単心室疾患群においては、Fontan 型手術による治療が唯一の治療法であり、これにより多くの患者が社会復帰を果たしていることは事実である^[41,42]。しかし、肺高血圧を併発している症例などにおいて、静脈血圧のみでは Fontan 循環が成立しない場合がある。このような症例においては、Fontan 手術の適応となら

ない。

現在までに様々な手法による、Fontan 循環補助を目的とした装置、手法が研究されてきた。機械的循環補助の手法として、小型の人工心臓用ポンプを右心系の肺循環に埋め込む手法が試みられている。しかしながら、小児心疾患患者に人工心臓を埋め込むことはサイズの関係で困難な点が多い。また、血液ポンプは直接血液と接触するため、血栓の発生や溶血の問題があり、埋め込み手術も複雑で取り外す際も侵襲の大きな手術が必要となる。さらに、過剰な血流補助を行うことによって、肺高血圧や静脈系の虚血を惹起する可能性もあり、解決すべき課題は多いと考えられる。そこで、より生理的な循環形態に近づけることを目的として、広背筋を用いて右心房再建術が考案された。これにより、肺血流に拍動が加わり、循環動態が改善する。しかし、この手法では、患者自身の広背筋組織を用いるため、患者に対する侵襲が大きいという問題がある。生体組織を用いず、循環に拍動を加えることで循環を補助することのできる機械的補助装置があれば、より効果的に循環補助が可能であると考えられる。

Fontan 手術は、2-3 歳程度の小児患者に対して行われる。そのため、埋め込み型の Fontan 循環補助装置には、装置自体の小型軽量化が最も重要である。装置の小型軽量化には、アクチュエータの小型化が重要な要素の一つである。また、肺へ過剰な負担をかけずに循環補助を行えることが望ましいと考えられる。Fontan 循環では、肺血流は定常流となっている。肺循環では、肺血流の拍動によって肺全体への血流が維持されている。拍動成分が欠如すると、肺の一部の虚血が生じる恐れもあると考えられている^[17,43]。加えて、小児における肺循環の拍動成分欠如が肺血管内皮細胞の発達障害を引き起こす可能性も考えられている^[8,44,45]。そこで本研究では、Fontan 術後患者の肺血流に脈動を加えることで、生理的な循環に少しでも近づけ、小児の肺の成長を促し、Fontan 循環完成を後押しできることを最終目標とした補助装置の開発を行うことを目的とする。

このような装置があれば、これまで Fontan 手術の適応とならなかった症例においても、Fontan 手術が行える可能性があると考えられる。また、Fontan 術後急性期においてこの装置を用いることで、血行動態を安定化させることに寄与できる可能性もある。さらに、長期的な観点から考えると、肺の成長が促されることで、Failing-Fontan となり再手術に至る症例を低減させることも期待できる。

図 1.12 に本研究で開発する循環補助装置の概略図を示す。本研究では、Fontan 手術で心外導管外周部に必要に応じて容易に着脱可能な装置を考案試作し、基礎特性評価を行う。また、Fontan 循環に対する力学的補助手法について、血行力学的観点から装置の駆出効率の評価検討を行う。Fontan 循環動物モデルを構築し、動物実験でのデバイス性能を評価することで、Fontan 循環補助デバイスの有効性を検討する。

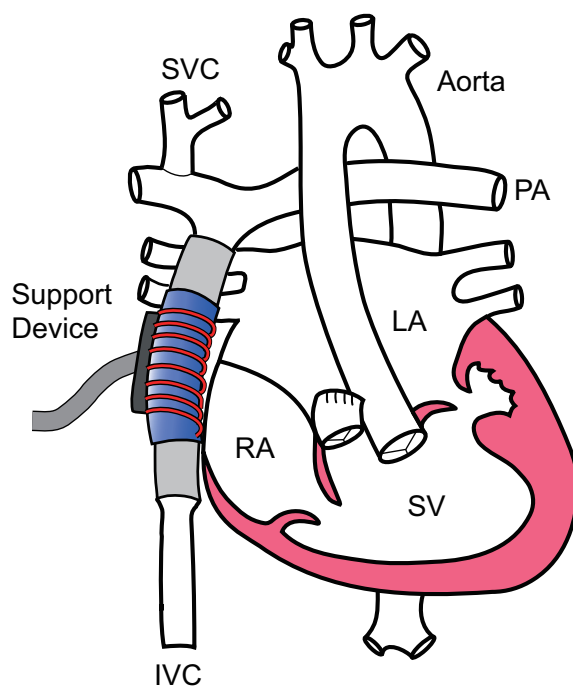


図 1.12: 補助循環装置の概念図

1.5 本研究の位置付けと学術的意義

Fontan 手術は、小児先天性心疾患患者のうち特に重篤な単心室疾患群を対象とした治療方法であり、その治療により患者の症状は大いに改善する。小児先天性心疾患は、これまで長期予後不良であることも少なくなかったものの、近年の手術手技や治療技術の向上により、20 年以上の長期生存も可能となってきている。Fontan 手術は 1971 年から始まったものであり、現在主流となっている TCPC 型手術も 1988 年から始まった治療法である^[6,7]。そのため、TCPC 型手術の最初期に治療を受けた患者でも術後 30 年程度であり、患者の成長に伴う長期予後は不明な点も多い。近年、小児期に Fontan 型手術を施行され成長した成人患者で肺血管床の発達障害や肺血流の逆流による肝機能障害などが惹起されることが報告されている。Fontan 手術は、単心室症状緩和のため血行動態を正常とは異なる形態に小児期に作り替える手術法であるため、患者の成長過程で、このようにさまざまな問題が生じる恐れがある。TCPC 型手術の開始から 30 年程度であることから、その長期予後の解明は今後重要な課題となってくることも考えられる。本研究での小児用循環補助デバイスの具現化により、成長過程にある小児患者の臓器成長を後押しすることができるデバイスとなりうると考えられる。

また、小児先天性心疾患患者は、その他の先天奇形を併発していることも多く、患者の社会復帰のためには心疾患治療だけではなく、その他の疾患治療も進めることが求められる。このため、先天性心疾患の病態によっては、Fontan 手術の適応ならず重篤な症状となる例もある。小児用循環補助デバイスの応用で、これまで Fontan 手術の適応とならなかった患者においても、Fontan 手術適応となることでより多くの患者の救命に貢献しうる。

一方で、近年では成人心疾患治療においては左心用補助人工心臓が広く応用されてきている。しかしながら、小児を対象としたデバイスは非常に限定的であり、特に小児先天性心疾患の循環補助に専用設計され臨床応用されているデバイスはいま

だ存在しない。これは、小児先天性心疾患患者数が成人心疾患患者と比較し非常に少なく、民間企業での開発コストに対する利益率が小さいことも開発の遅れの一因と考えられる。小児先天性心疾患治療に特化したデバイスは公益性が高く、デバイス開発のための周辺技術には未知の領域が多い。このため、デバイス研究開発により得られる知見は循環器領域の医工学分野の発展に貢献することが可能であると考えられる。

1.6 本論文の構成

本章にて、本研究の背景、および研究のについて述べた。第2章、第3章にて、小型化が可能なアクチュエータについて述べ、本研究で用いた形状記憶合金のアクチュエータとしての特性について述べた。第4章において、デバイスのアイデア、およびコンセプトデザインについて述べた。第5章、第6章、第7章において、本研究で開発する補助循環装置のデバイス設計開発について述べた。それぞれ、第5章では循環補助の力学的駆動方法の検討、第6章ではデバイスのプロトタイプの開発、第7章ではその駆動制御方法について述べた。第8章では、Fontan 循環動物モデルの構築と動物実験でのデバイス評価について述べた。第9章で本論文で得られた総括を述べた。

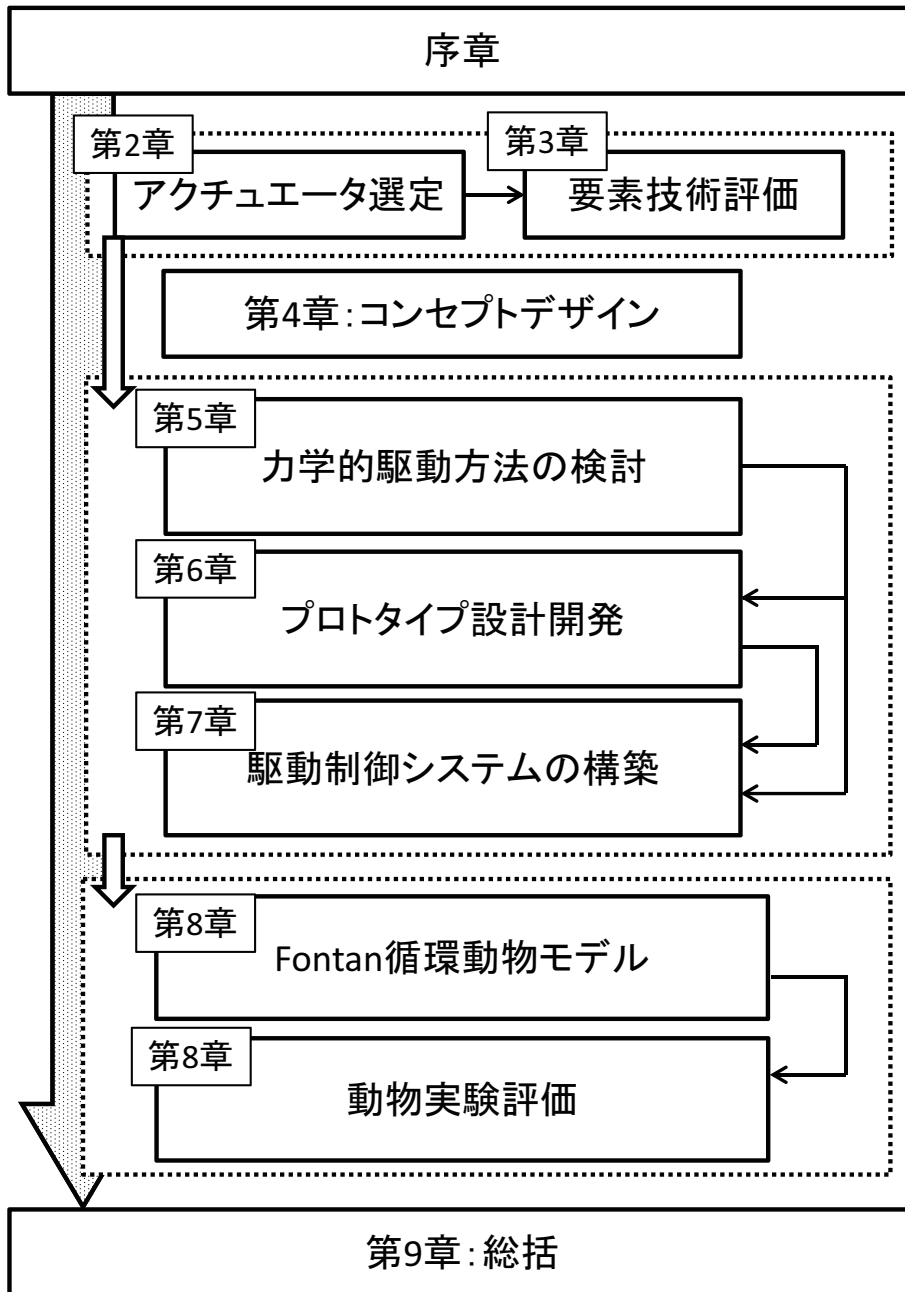


図 1.13: 本論文の構成

第2章 小児用人工臓器開発のための要素技術

2.1 小型アクチュエータの選定

本国において、Fontan手術を受ける患者は2-3歳頃の小児患者である。胸腔内には余分なスペースがほとんどないことから、体内埋め込み装置には小型軽量であることが求められる。このことから、Fontan循環補助を体内埋め込み装置によって行うためには、従来の動力源よりもさらに小型軽量化が可能なアクチュエータが必要となる。本章では、体内埋め込み可能な小型アクチュエータについて検討を行う。

図2.1に様々な駆動原理のマイクロアクチュエータのサイズと発生力の関係を示す。各アクチュエータも一長一短の特徴があり、万能なものは存在しない。しかしながら、体内埋め込み可能で、血液循環補助を行う装置の駆動源としてみた場合、発生力とサイズの観点から熱を利用したアクチュエータが最適であると考えられる。特に、形状記憶合金アクチュエータは他の材料と比較して、大きな駆動範囲を持っていることが特徴の一つである^[46]。

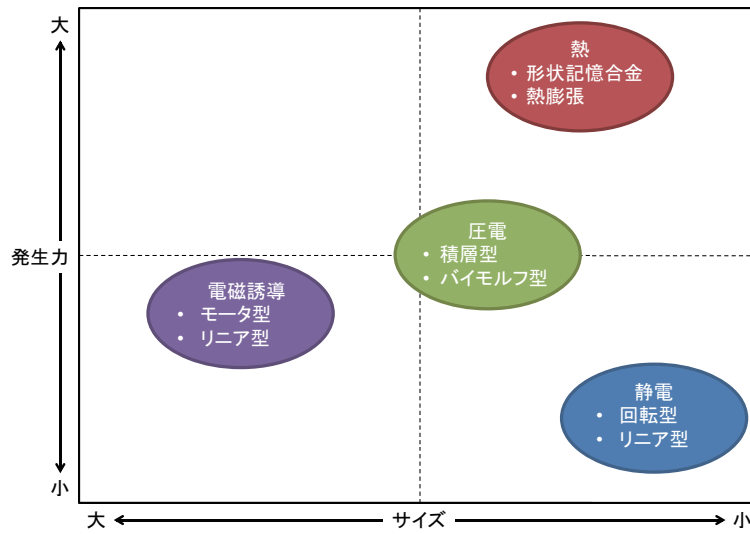


図 2.1: アクチュエータのサイズと発生力の関係^[46]

2.2 形状記憶合金線維

形状記憶合金は、熱を力学的エネルギーに変換する機能材料である。また、一般的な Ni-Ti 系形状記憶合金では、ジュール熱や加熱による温度上昇によって、金属結晶の相変態が起こり、形状記憶効果と呼ばれる特徴を示す。また、機械的気、化学的に非常に安定で電気抵抗が高いため、直接通電することで、電気エネルギーを力学的エネルギーに変換することができる。本研究で用いる形状記憶合金は、Ni-Ti 系の二方性の形状記憶合金である。二方性形状記憶合金とは、材料を加熱することで記憶した形状を回復させ、冷却すると元の形状に戻るような材料である。また、このときバイアスばねは必要としない。

二方性形状記憶合金は、低温ではナイロンのようにしなやかで柔らかく、わずかな外力で変形させることができる。加熱すると、ピアノ線のように強靱な状態となり、5%程度の収縮をする。この Ti-Ni-Cu 合金を素材にして、 $100\mu\text{m}$ の微細径に加工したものが、形状記憶合金線維 (Biometal BMF100, トキ・コーポレーション社) である^[47]。

2.2.1 結晶構造と収縮原理

形状記憶合金が無理なく安定した動作を行うためには、マルテンサイト相が外力に従い無理なく変形できるように結晶構造をそろえる必要がある。図 2.2 のように、結晶構造をそろえることが出来れば、効率よく仕事を取り出すことができる。このような結晶構造では、運動方向を限定すれば多結晶体でも可逆的な変形に追従できない部分を生じにくく、低温時は小さな外力でも変形できるため形状的に安定であり、繰り返し動作ひずみを取り出すことができる。

Ni-Ti 系形状記憶合金は、一般に電気抵抗が高く、熱伝導率が非常に悪い。このようなことから、金属間化合物としての性質があり、金属でありながら共有結合性が強い。また、同合金の Ni の一部を Cu で置換した Ti-Ni-Cu 合金 (Cu 6.5at %) では、形状記憶手億世の強い組成においては、高い電気抵抗値を示す。Ti-Ni-Cu 合金では、形状記憶合金としての特性も向上し、次のような特徴を持つ。

- 長さ方向で 5 % の大きく安定した二方性形状記憶効果を発現する。
- 引張りで 4 % 以下の動作ひずみの範囲内であれば、非常に長寿命で物性も含め材料の安定性が高い。
- 低バイアス応力域でも温度ヒステリシスが小さく、応答速度が高い。

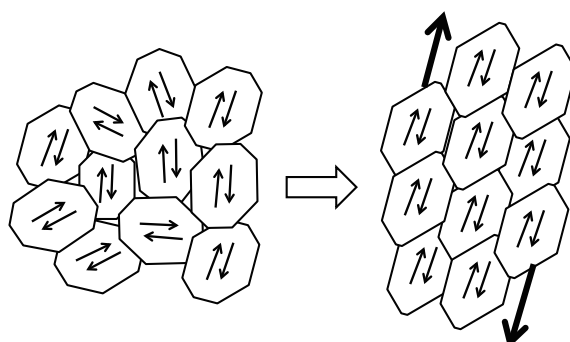


図 2.2: 形状記憶合金の収縮^[48]

2.2.2 基本特性

前述のように、形状記憶合金は、熱を加えることによって記憶した形状を回復する。本研究で使用する二方性形状記憶合金ファイバの場合では、加熱すると最大5%の収縮が可能である^[48-50]。ただし、長期使用のためには、4%以下の収縮量にとどめておく必要がある。また、ファイバの変態開始温度は約70℃である。この温度を境として、収縮・弛緩動作を行う。ファイバを動作させるためには、作動温度まで、加熱・冷却する必要がある。図2.3に温度と収縮率の関係を示す。また、温度と収縮率の関係にヒステリシスがある。Ti-Ni系の形状記憶合金は、ニクロム線に近い電気抵抗を持つ。このため、線材やコイル状の形状記憶合金に通電すると発熱し、形状記憶効果を発現する。通電加熱では、放熱しながら加熱するため、入熱量を変化させることで形状回復量や回復速度、回復力を操作することができる。表2.1に形状記憶合金ファイバの基本データを示す。

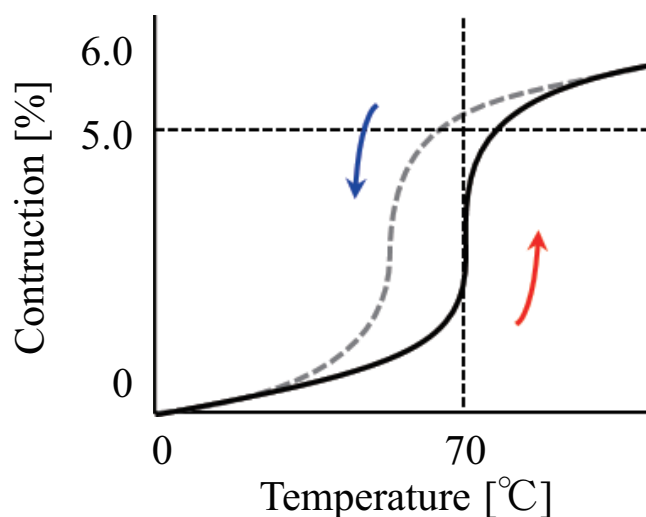


図 2.3: 温度と収縮率の関係^[47]より一部改変

表 2.1: 形状記憶合金仕様表^[47]

Product Name	BMF100
Normal Diameter (mm)	0.1
Practical developed force (N)	0.7
Practical Strain (%)	4.0
Practical operating life (times)	1,000,000
Normal drive current (mA)	200
Normal drive voltage (V/m)	27.0
Power (W/m)	5.40
Resistance value	135
Strength of tension (N)	7.8
Weight (mg/m)	50

※引張り負荷応力を 80MPa として算出

2.2.3 アクチュエータとしての応用

形状記憶合金の形状回復力は、低温で形状記憶合金を変形させるために必要な力より大きい。アクチュエータとして利用するためには、この力の差が重要である。形状記憶合金アクチュエータの動作原理を図 2.4 に示す^[48]。収縮形状を記憶した形状記憶合金バネは、小さな変形力 f で伸ばすことができる。バネに取り付けたおもりが引く力 f' がバネの復元力 f よりも大きければバネは引き伸ばされる。この力をバイアス力という。バイアス力は、形状回復力 F よりも小さく、 f より大きな力で設定される。バネを形状記憶合金の変態開始温度以上に温めると、おもりを持ち上げ縮む。再び冷やしていくと、柔らかくなり伸びる。このように、形状記憶合金を加熱・冷却を繰り返すだけでおもりを上下させることができる。ここに操作部を設ければアクチュエータとなる。

つぎに、形状記憶合金線維の応力ひずみ関係図を図 2.5 に示す一定の負荷条件 (BMF100、80gf 負荷、2.5 %ひずみ) の範囲内で、8 億回以上の駆動試験が完了している。このように、形状記憶合金線維は極めて長寿命の往復運動が可能である。この材料を心拍数に同期させて駆動すると仮定すると、心拍数 75bpm の場合、20 年

以上分の拍動が可能であると考えられる。

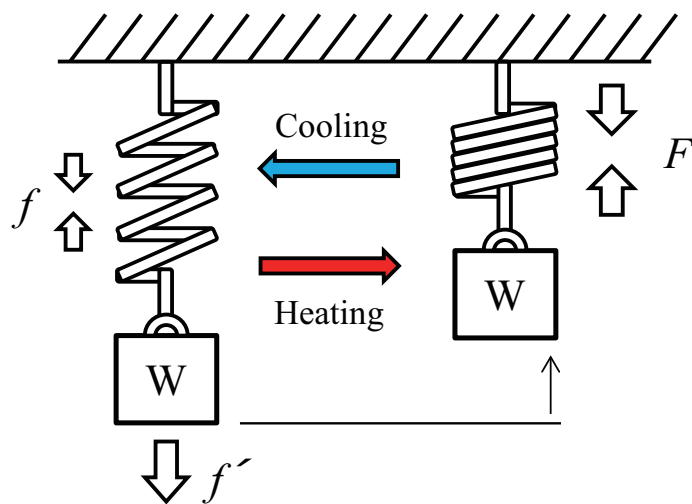


図 2.4: 形状記憶合金アクチュエータの動作^[48]より一部改変

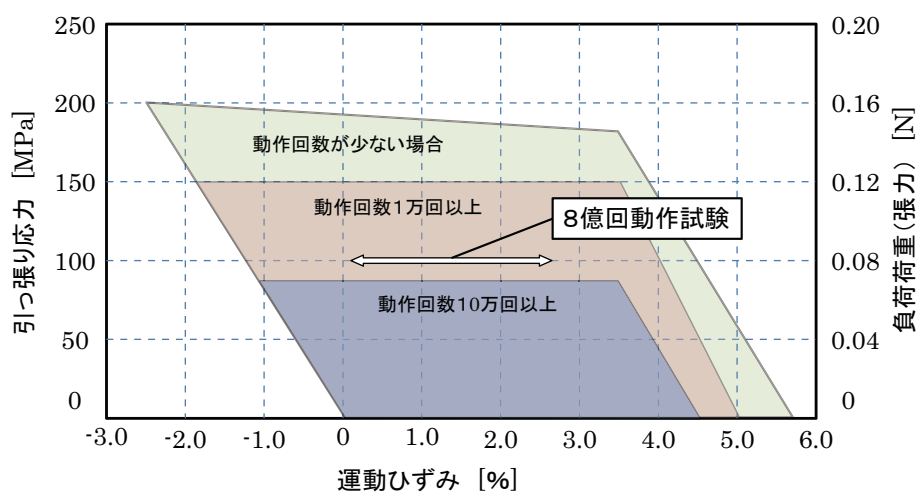


図 2.5: 形状記憶合金線維の応力-ひずみ関係^[47]

2.3 小括

本章では、体内埋め込み小型アクチュエータについて検討を行った。その結果、形状記憶合金がサイズと発生力の観点から、最も有用であると考えられた。さらに、形

形状記憶合金線維の高耐久性、高寿命をもつため、体内埋め込み人工臓器のアクチュエータとしての具現化も十分に可能であると考えられる。この材料を応用することで、極めて省スペースな空間に拍動型補助装置を構成することが可能となる。本研究では、形状記憶合金線維を循環補助デバイスのアクチュエータとして用い、小児用肺循環補助装置を開発する。

第3章 要素技術の評価と基礎システム設計

3.1 本章の目的

本研究では、小児重症心不全患者の治療の一助とするため、Fontan 術後患者の肺循環を補助する装置の開発を進めている。前章までに、補助装置のコンセプトデザインからアクチュエータの選定を行った。形状記憶合金は通電加熱により5%収縮し、材料重量比できわめて大きな収縮力を発揮し、長寿命、高耐久性を有するアクチュエータである。しかしながら、形状記憶合金材料の変態温度は70℃であり、ジュール熱によって材料の温度上昇を必要とする。本章では、肺循環補助デバイスの要素技術評価として、形状記憶合金アクチュエータの基本特性を評価検討した。

3.2 基礎特性評価

3.2.1 収縮特性評価

形状記憶合金ファイバは導電性のため、ファイバ同士がショートしないように絶縁の必要がある。そこで用いる断熱材、および絶縁体は、断熱効果が高く、体内埋め込みに適応できる材料が必要である。また、使用する形状記憶合金ファイバは、熱によって収縮するため、高温でも変性しない材料でなければならない。さらに、ファイバの収縮を阻害しないように、十分柔らかい材料である必要がある。そのため被覆材としてシリコンチューブを用いることとした。シリコンは、医療材料として広く利用されており、200℃程度の耐熱性がある。しかしながら、形状記憶合金ファイバを体内埋め込みアクチュエータとして用いる上で、適切なシリコンチュー

ブの肉厚は不明である。そこで、シリコンチューブの肉厚によって収縮率に差が出るかどうかを検証し、適切なチューブを選択することを目的とした実験を行った。また、収縮時に必要な駆動電流を計測し、ファイバ駆動電流の検討を行った。

長さを 125mm に切り揃えた形状記憶合金ファイバを用意した。シリコンチューブは、内径×外径が $0.5 \times 1.0\text{mm}$ (IMG メディカルシリコンチューブ, 株式会社イマムラ) と、 $0.3 \times 0.4\text{mm}$ (シリコンマイクロチューブ, 松浦製作所) の 2 種類用意した。これを被覆するシリコンチューブを変え、(1) コントロールとして被覆材なし、(2) 0.3×0.4 シリコンチューブ、(3) 0.5×1.0 シリコンチューブの 3 種類のファイバを作成した。

ファイバを固定する治具を作成し、バイアス用小型スプリング(ばね定数: 0.046N/mm)で形状記憶合金ファイバを接続した。電源装置 (LX018-2A, TAKASAGO) と、デジタルマルチメータ (CD731, SANWA) を電流測定モードにして回路に接続した。ファイバ駆動用電源の電圧を、 5.0V から 0.5V 刻みで増加させ、各 10 回ファイバを収縮させた。このときの収縮量を測定し、流れた電流をデジタルマルチメータで計測した。

3.2.2 被膜コーティング

形状記憶合金材料自体は導電性であり、体内埋め込み型人工内臓器として応用するには、絶縁性を持たせる必要がある。絶縁性付与のため、ファイバ全体をシリコンチューブで被覆することを検討している。しかしながら、チューブの破断による生体への感電や、ファイバ同士の接触によるショートを防止するため、ファイバ材料そのものに高分子材料による被膜コーティングを試みた。形状記憶合金線維に数種類の被膜を施し、収縮特性の変化、被膜特性について検討した。

アクチュエータ材料には、直径 $100\mu\text{m}$ 、長さ 110mm の形状記憶合金線維 (BMF100, トキコーポレーション) を使用した。被膜試験は、(1) コントロールとして被覆なし、

(2) シリコンを主成分とする耐熱塗料被膜（耐熱用スプレー、ニッペホームプロダクツ株式会社）、(3) アクリルを主成分とする水性塗料被膜（水性フレッシュワイド、ニッペホームプロダクツ株式会社）、(4) ポリパラキシリレン（パリレン）コーティング（Poly-monochloro-para-xylylene、Parylene C、日本パリレン株式会社）の4種について比較検討した。ただし、(2) はファイバ素地に直接吹付け塗装、(3) はファイバ素地に刷毛塗装、(4) はパリレン蒸着装置 (SCS 2010 LABCOTER、Specialty Coating Systems, Inc) を用いて真空蒸着により、それぞれ塗膜を形成した。

被膜を施した SMA 線維を光学顕微鏡 (LEICA DM500B, Leica Microsystems Ltd., Germany) を用いて塗面の形態を観察した。収縮駆動試験として、通電時間 100ms、電源電圧を 5.0, 6.5, 8.0[V] まで変化させたときの収縮量を計測した。また、意図的に形状記憶合金が赤熱するまで過電流を印加したときの被膜の変化を観察した。

3.2.3 漏れ電流試験

被膜コーティングの生体内での絶縁性の検証を行うため、収縮動作時の漏れ電流を計測した。コーティングを施したファイバを生理食塩水に浸し、6.5V 駆動時の漏れ電流を計測した。図 3.1 に計測試験装置の概要図を示す。

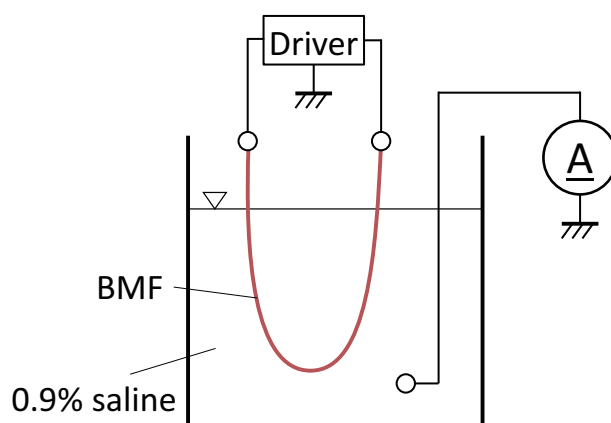


図 3.1: 漏れ電流試験の模式図

3.2.4 サーモカメラによるファイバの発熱計測

形状記憶合金材料の変態温度は 70℃であり、収縮にはジュール熱によって材料の温度上昇を必要とする。形状記憶合金の収縮制御には、駆動電圧の上昇や通電時間の延長が考えられるが、実際の収縮挙動時の具体的な発熱は不明である。そこで、マクロ撮影が可能なサーモカメラ（TVS-500EX、日本アビオニクス社）を用いて、通電収縮時の挙動を計測した。駆動電圧を 3-30V まで変化させ、通電時間を 50-300ms まで 50ms 間隔で変化させた。計測装置の外観は以下の通りである（図 3.2）。

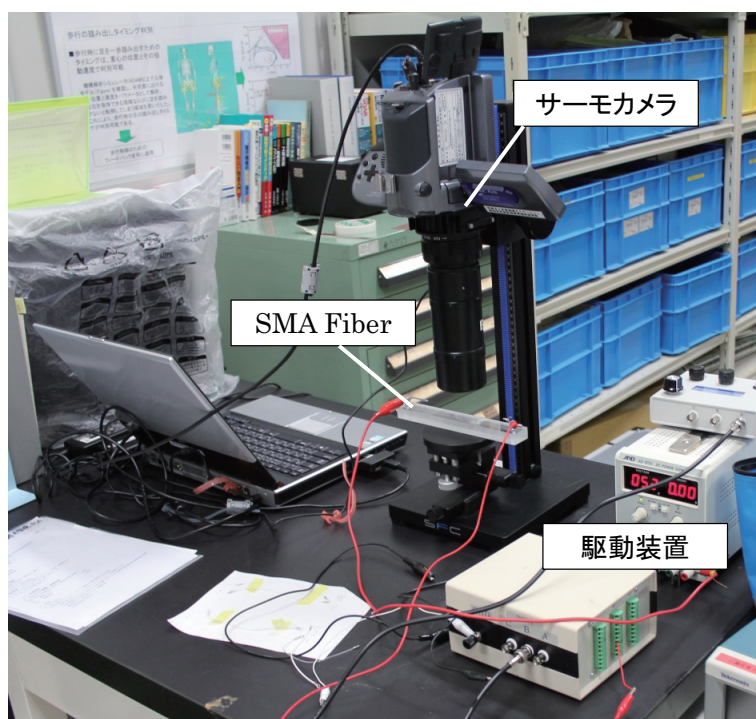


図 3.2: サーモカメラによる発熱計測装置

3.3 特性評価結果

3.3.1 収縮特性試験結果

計測した結果を図 3.3 に示す。これより被覆シリコンチューブを厚くするほど、ファイバを収縮させるために大きな電流が必要である傾向が見られた。また、ある

電流値を境に、急速な収縮率増加が見られた。その後、収縮率約5%でほとんど変位しなくなった。

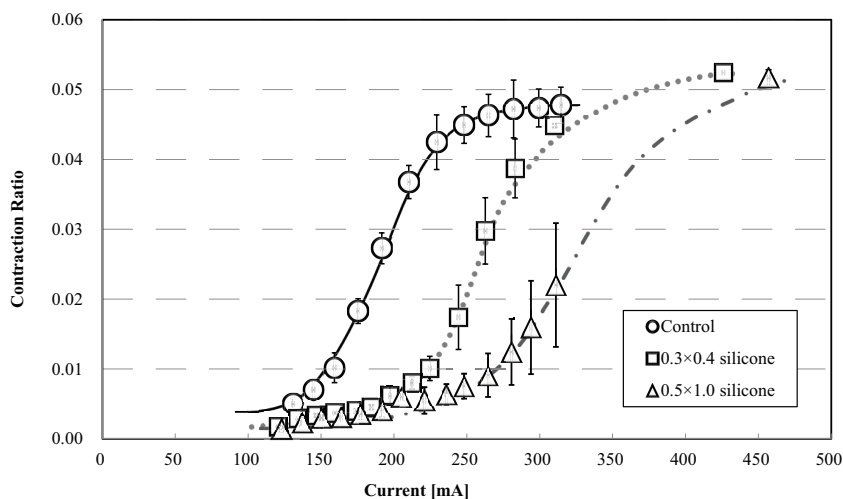


図 3.3: 被覆の違いによる収縮特性試験結果

3.3.2 被膜コーティングと漏れ電流の関係

形状記憶合金に各種コーティングを施し、顕微鏡での観察結果を図 3.4 に示す。シリコーン被膜は、顕微鏡画像からほぼ均一な塗面が形成された。アクリル被膜では、塗面にむらがあり一部で形状記憶合金地金の露出が観察され、塗面も容易に剥離し、収縮率もばらつきが大きい。パリレンコーティングでは、均一な塗面が形成され被覆の剥離は生じにくい。

また、被膜コーティングごとの最大収縮率の違いを図 3.5 に示す。収縮率はコントロールとシリコーン被膜の間で有意差はなかったが、パリレン、アクリル被膜では有意に低下した。シリコーン被膜では、有意ではないものの、収縮率がわずかに増加することから、被膜が形状記憶合金の断熱にも寄与していることが考えられる。

次に、漏れ電流試験の結果を図 3.6 に示し、被膜表面の電気抵抗を表 3.1 に示す。シリコーンおよびアクリル被膜では、100 μ A を超える漏れ電流があったが、パリレ

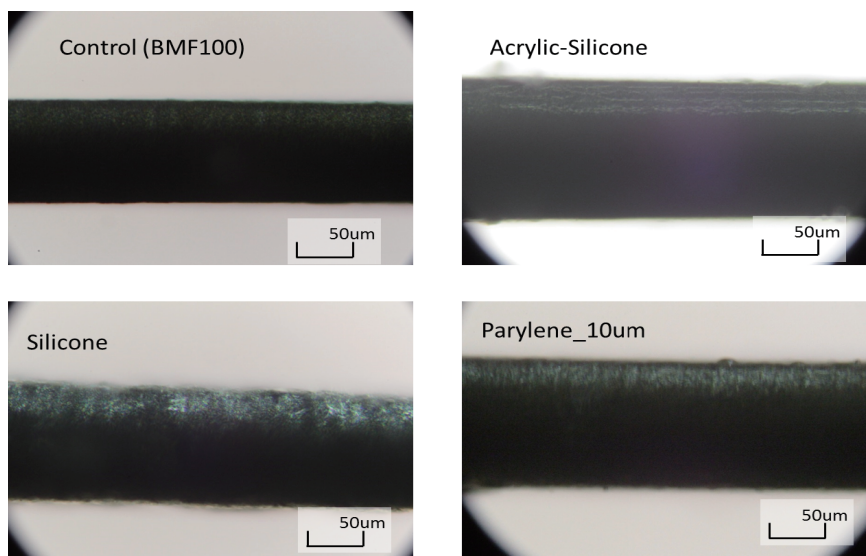


図 3.4: 被膜コーディングの顕微鏡画像

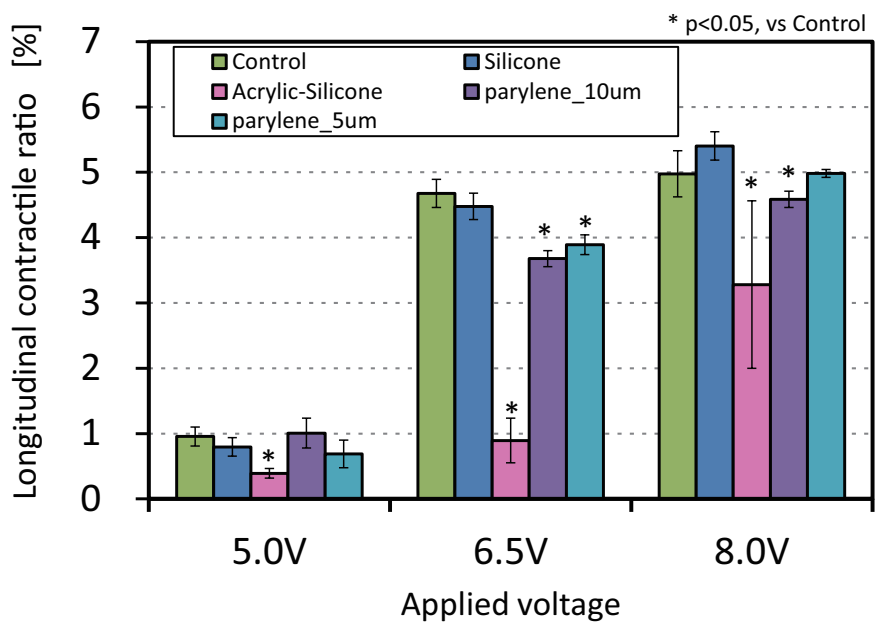


図 3.5: 被膜コーディングと駆動電圧の違いによる最大収縮率変化

ンコーティングでは漏れ電流はなかった。パリレンコーティングでは被覆表面で絶縁されており、アクリル被膜ではコントロールより表面電気抵抗が約3倍増加した。ファイバへ意図的に赤熱するまで過電流を印加したところ、シリコン被膜やパリレンコーティングでは熱に対する耐性があり、塗膜に変化はなかった。一方で、アクリル被膜では塗膜は炭化し、すべて剥離脱落した。

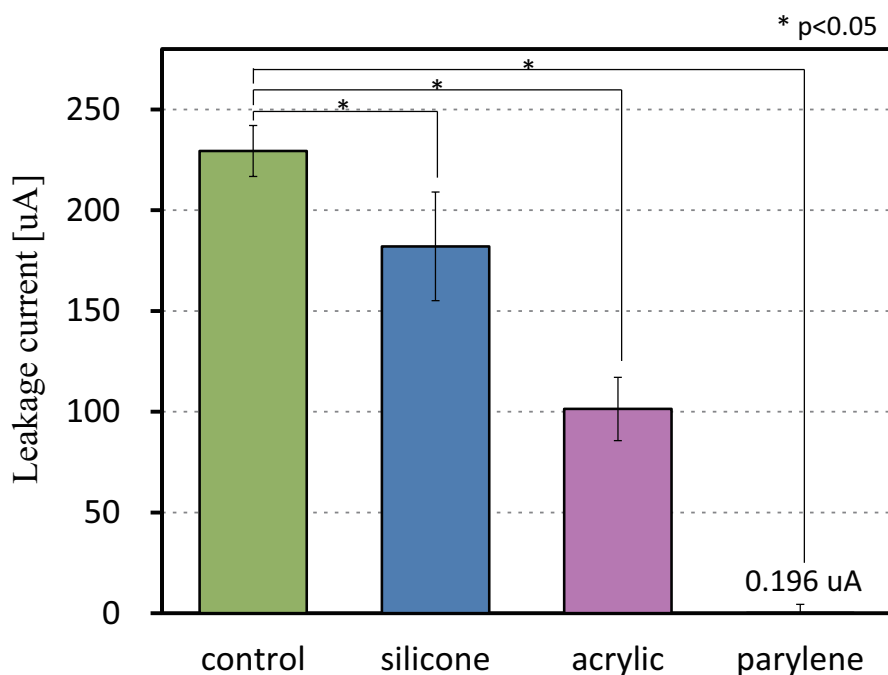


図 3.6: 被膜コーティングと駆動電圧の違いによる最大収縮率変化

表 3.1: 被膜コーティングの表面電気抵抗

	Control	Silicone	Acrylic	Parylene
Resistance[kΩ]	18.4 ± 1.4	26.3 ± 4.3	55.4 ± 1.6	5.37 MΩ

3.3.3 駆動電圧と発熱の関係

結果を図 3.7 に示す。駆動電圧が 9V 以下では収縮温度まで上昇せず、25V 以上では過剰な電流が流れたため、それぞれ除外した。形状記憶合金への印加電圧、通電

時間と発熱量の関係を明らかにした。大気中、被覆なしの条件下で、1.5秒以上の冷却時間でほぼ初期の温度まで回復した。収縮に最適な駆動条件にすることで、過加熱を抑制可能となると考えられる。

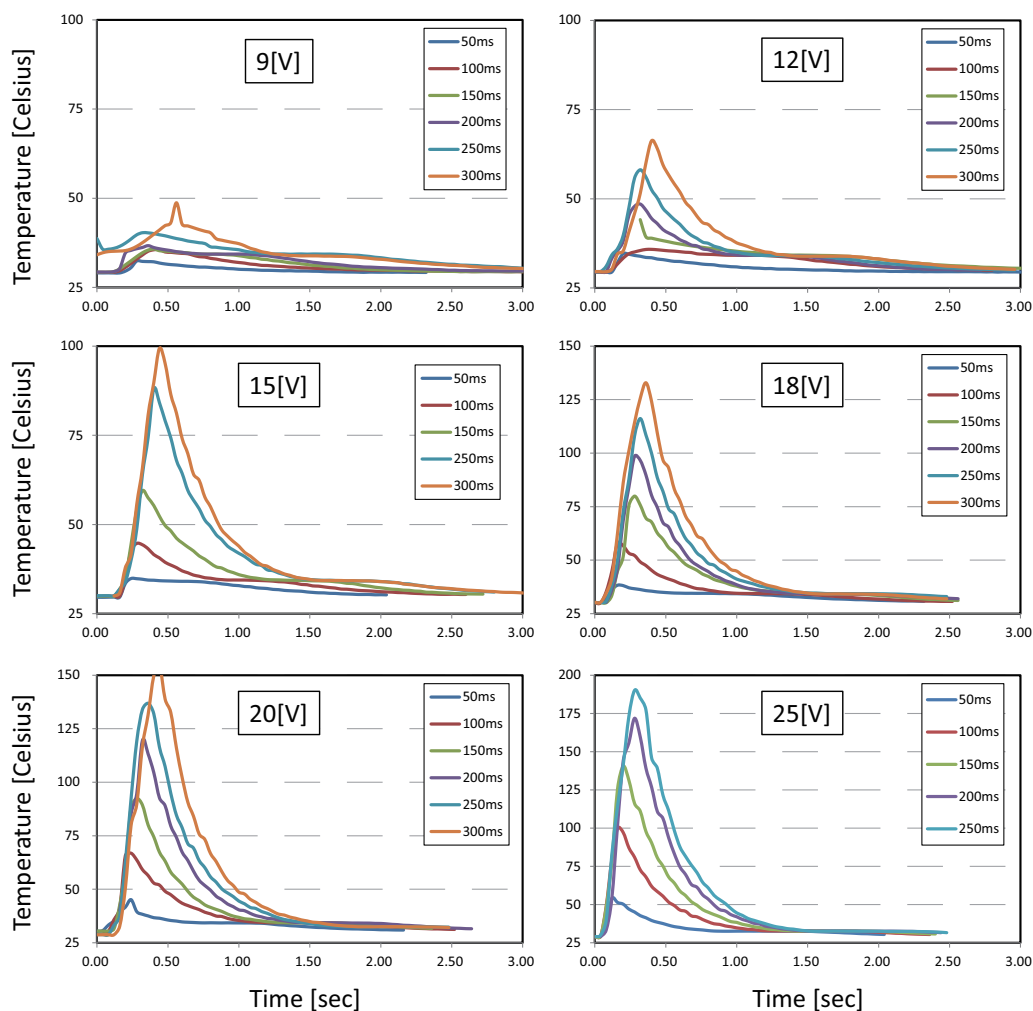


図 3.7: 駆動電流と発熱の関係

3.4 考察

3.4.1 形状記憶合金アクチュエータの有用性

形状記憶合金ファイバに様々な被覆やコーティングを施し、形状記憶合金材料の特性、被覆表面の物性を比較評価した。被覆材料の種類や塗膜加工精度などによっ

て、形状記憶合金の収縮特性も変化した。いずれの材料を用いても、収縮のための電力量は変化するものの、最大収縮率はほとんど変化がなかった。形状記憶合金自体の収縮特性が外部環境に依らず一定であり、被覆材料の弾性率よりも十分に高い収縮力を有しているためであると考えられる。形状記憶合金ファイバのアクチュエータとしての高い適応性を示めされたと考えられる。

被覆コーティングでは、パリレンコーティングが高い絶縁性を有するとともに、熱に対する耐性もあり、高度な被膜材料としての性能を示していた。一方で、被覆の作業性は決して高いものとは言えず、パリレンコーティングのためには高い真空度をもつ専用の蒸着装置が必要となる。シリコン被膜やアクリル被膜は、生理食塩水への浸潤下では、絶縁性を維持できなかったが、ファイバの接触では絶縁性があった。これは、顕微鏡像ではコーティングが破綻しているものがある一方、ファイバ直径 100 μ m のスケールでは絶縁性が維持できている可能性があると考えられた。これらの塗膜は作業性も良好であり、アクチュエータとしての信頼性向上には、シリコン被膜やアクリル被膜でも十分な性能があると考えられる。

また、形状記憶合金線維は長手方向の収縮変位に対し非常に高耐久性を持つ。これに被覆を施し体内アクチュエータとして応用するためには、被覆材料の電気的物性だけでなく、収縮変位に対して耐久性のある被膜材料を選定する必要がある。本章で検討したシリコン樹脂は数百万回以上の対屈曲疲労特性を持つが、パリレンなどその他の高分子材料の特性は不明である。さらに形状記憶合金線維にコーティングした際の耐久性についても明らかではない。そのため、被膜材料としての耐久性試験を行い比較検討する必要があると考えられた。

3.4.2 新規デバイスの評価試験方法に関する考察

本手法におけるファイバ材料へのコーティング試験では、顕微鏡像評価を通して被膜自体の評価だけでなく、被膜塗装の作業性の評価にも繋がると考えられる。形

形状記憶合金の機能と材料特性、および被膜塗装の作業性評価までが可能となる有効な評価手法となりうると考えられる。本研究での比較では、パリレンをコーティングすることにより、生体適合性と電氣的絶縁性の付与が実現でき、体内埋め込み人工筋肉としての生体安全性向上が可能となると考えられる。

3.5 小括

形状記憶合金線維への数種の被覆コーティングを施し、被覆材料の特性評価試験を行った。形状記憶合金へ適切なコーティングを施すことで、形状記憶合金を人工筋肉として応用した高信頼性をもつ体内埋込み型人工内臓が具現化できると考えられる。

第4章 小児用肺循環補助装置のコンセプト設計

4.1 本章の目的

Fontan 循環では、全身循環が単心室駆動となることで、肺血流は定常流となり、極めて非生理的な循環形態をとる。そこで、TCPC 術後患者の肺血流に脈動を加えることで、少しでも生理的な循環に近づけ、小児の肺の成長を促し、Fontan 循環完成を後押しできることを目標とした装置の開発を行う。本章では、循環を補助する小型軽量で体内埋め込み可能な補助装置のアイデアを提案し、コンセプトデザインとなる試作機の基本構造を設計し、基礎特性の評価を行った。コンセプト試作機の評価を通して、体内埋め込み可能な Fontan 循環用補助装置の実現可能性について検討し、補助循環装置の基本設計を行うことを目的とする。

4.2 基本概念と構造

4.2.1 基本構造

本研究で製作する循環補助装置は、Fontan 術後患者用であるので、主たる想定患者は2-3歳程度の小児である。このため、胸腔内埋め込みを前提としたデバイスとしては、可能な限り小型軽量である必要がある。循環補助装置を体外取り付け型にすると感染症のリスクが高まることから、循環補助には体内埋め込み可能な装置が理想的である。しかし、補助人工心臓のように、血液と装置が直接接触れる状態で埋め込むと血栓や溶血といった問題が生じうる。さらに、現在実用化されている補助人工心臓は、小児患者にとってサイズが大きすぎるという問題もある。そこで、人

工心筋や人工括約筋などとしての応用研究が進められている人工筋肉アクチュエータに着目した。この人工筋肉アクチュエータは、形状記憶合金の二方性形状記憶効果を応用したものであり、通電加熱によって長手方向に収縮弛緩するものである。そこで本研究では、TCPC手術で用いる心外導管人工血管外周部に形状記憶合金ファイバ（Shape Memory Alloy Fiber, SMA）を巻きつけることで、血液に直接接触することなく循環補助が可能な装置を設計試作し、デバイスの基礎特性を評価した。

Fontan型手術は通常2-3歳時に行われる。この年齢における平均体重は、10～15kgであり、心拍出量は1.5L/min前後である。TCPC手術で用いられる人工血管径、および人工血管長は、それぞれ16-18mm、50-70mmである。これより、本研究では人工血管長さ120mmのPTFE製人工血管（16mm Polytetrafluoroethylene, GORE-TEX）を使用して基本構造設計を行った。また、胸腔内には余剰なスペースがないことを考慮して、装置は直径26mm以内、長さ50mm以内で設計を行った。

本装置はアクチュエータとして線維を用いる。駆動方法、および収縮性能評価を目的として、人工血管周囲にファイバを一周させた単純な構造を基本型として設計を行った。また、手術における取り付けを考慮して、ネオジウムマグネットを用いたコネクタを設計試作した。試作した基本型補助装置を図4.1に示す。これに電極を取り付け、通電することでファイバを収縮させ循環補助を行う。

4.2.2 収縮量増加構造

本研究で使用する形状記憶合金ファイバの収縮量は、最大7%程度である。そこで、より大きな収縮量を得るための構造を考案した。図4.2に収縮原理の概念図を示す。図4.2(a)のような馬蹄型の剛体を人工血管外周部に設置し、ファイバをらせん状に二重構造に巻き付ける。これにより、単純に巻き付けるよりも、約2倍長いファイバを用いることができる。この状態で収縮させると、馬蹄型剛体部でのファ

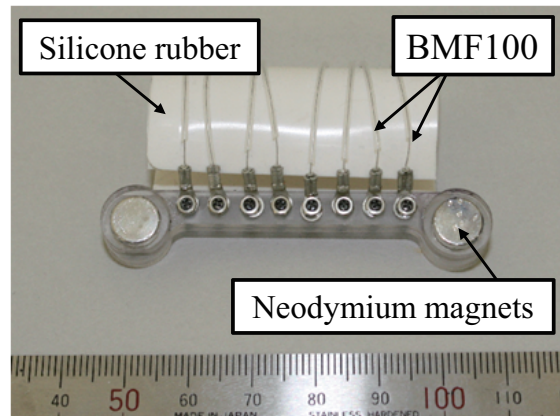


図 4.1: 基本構造

イバ収縮は内径方向に収縮せず、円周方向にのみ縮む（図 4.2(a)）。これにより、剛体部の収縮量が、人工血管周囲に巻きつけられた部分の変位量に加算される。このため、一周巻きに比べて 2 倍の変位量を得ることができる。

ファイバは導電性であるため、剛体部は絶縁体であることが望ましい。体内埋め込みを考慮して、生体適合性を有した材料である必要がある。このような点から、アクリル樹脂（polymethyl methacrylate, PMMA）を剛体部材料として用いた。また、馬蹄型剛体部にファイバを固定するためのガイド滑車として、フランジ付きミニチュアボールベアリング（ミニチュア玉軸受フランジ付：F681XZZ, 日本精工株式会社）を使用した。馬蹄部の加工には、NC フライス（(MODELA MDX-40, Roland DG Corporation)）を使用した。加工後の各ユニットにボールベアリングをねじで固定した。人工血管にユニットを通し、ファイバをたるまないように巻きつけ、ねじで固定した。ユニットの突起部の穴にケーブルを通し、両端を固定した。試作した馬蹄型補助装置を図 4.3 に示す。完成した本体の重量は 19.6g、サイズは直径 28mm、長さ 44mm であった。また、長さ 120mm の PTFE 製人工血管（16mm Polytetrafluoroethylene, GORE-TEX）を導管として用いた。

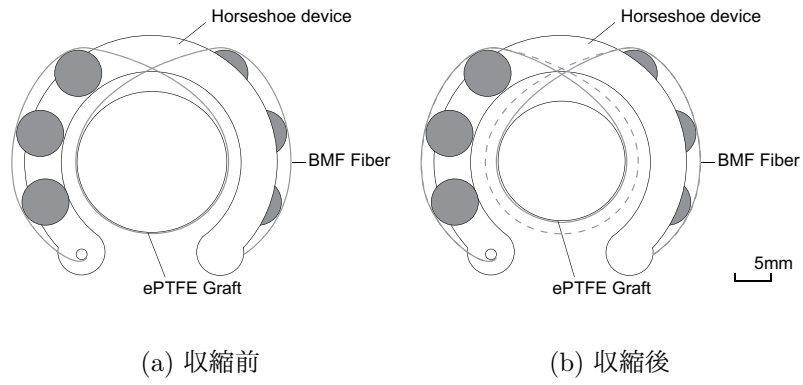


図 4.2: 収縮概念図 (馬蹄型)

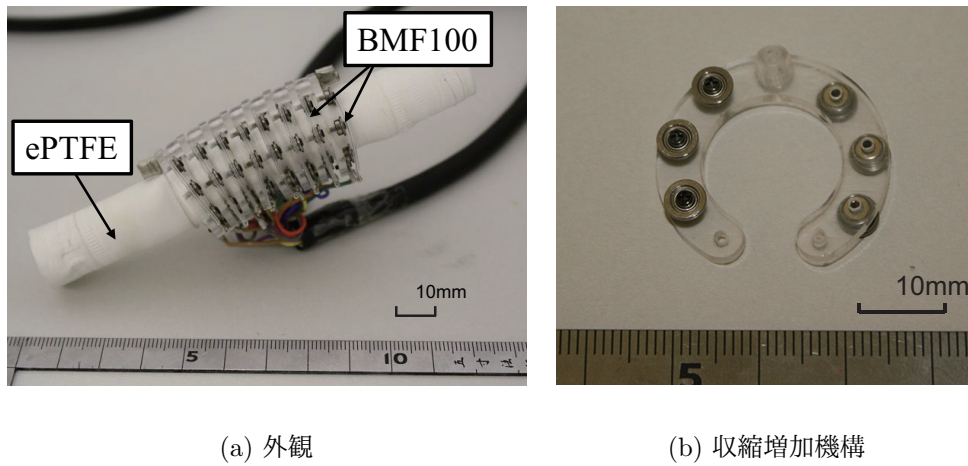


図 4.3: 馬蹄型構造補助装置

4.3 駆動装置の設計

4.3.1 電氣的制御方法

Fontan 循環において肺血流は呼吸性変動によるところが大きいと考えられる。呼吸による圧力変動によって、Fontan 循環の肺血流が保たれていると考えられている。また、心臓の拍動による圧力変動は、Fontan 循環での肺血流に与える影響はわずかであると考えられている。そこで、本研究で製作する補助デバイスの制御方法は、呼吸に合わせて行うものとした。Fontan 型手術の施術時期の平均年齢は、3 歳前後である。この年齢における平均呼吸数は、20~30 回/分である。本補助デバイスでは、この呼吸数に合わせた制御方法を設計した。ファイバの駆動制御は、電気パルスによって行うこととした。パルス周波数は、前述の呼吸数を考慮して、0.5Hz とした。また、前節の実験結果より、パルス時間を 400ms とし、Duty 比を 0.20 とした。これによって、1.6sec のファイバ冷却時間を設けることができた。本補助デバイスでは、ファイバを 8 本使用した。また、ファイバを順次収縮させる蠕動運動が可能なシステムを構築した。各ファイバごとに位相差を設定し通電することで、蠕動運動を行うこととした。装置全体では、1.1 秒間収縮し、0.9 秒間弛緩するよう設計した。

4.3.2 コントローラ回路

本デバイスの駆動回路は、電気パルスによる駆動を行う。電気制御パルスは、マイクロコンピュータ (Peripheral Interface Controller, PIC(R)) により発生させた。それぞれのファイバ 1 本に対し、1 つの定電流回路 (350mA) と 1 つのスイッチング回路を備える回路構成とした。これを PIC に 8 組並列に接続した。パルスの発生には、PIC (16F873A, Microchip Technology Inc.) を使用した駆動モードは、ファイバすべてが同時に収縮する拍動モードと、順次収縮していく蠕動運動モードの二種類の動作を可能とした。また、収縮モード切り替えスイッチも同様に駆動回路に実装した。

試作したコントローラ外観と回路ブロック図を図 4.4 に示す。MPLAB Integrated Development Environment v. 8.80 (MPLAB IDE, Microchip Technology Inc.) に C 言語コンパイラ (HI-TECH PICC Pro Lite mode v9.83, Microchip Technology Inc.) を統合したものを用いて PIC 用プログラムを記述した。プログラムは C 言語で記述し、MPLAB IDE でコンパイル後、PIC ライタ (MPLAB ICD2, Microchip Technology Inc.) を用いて PIC に書き込んだ。

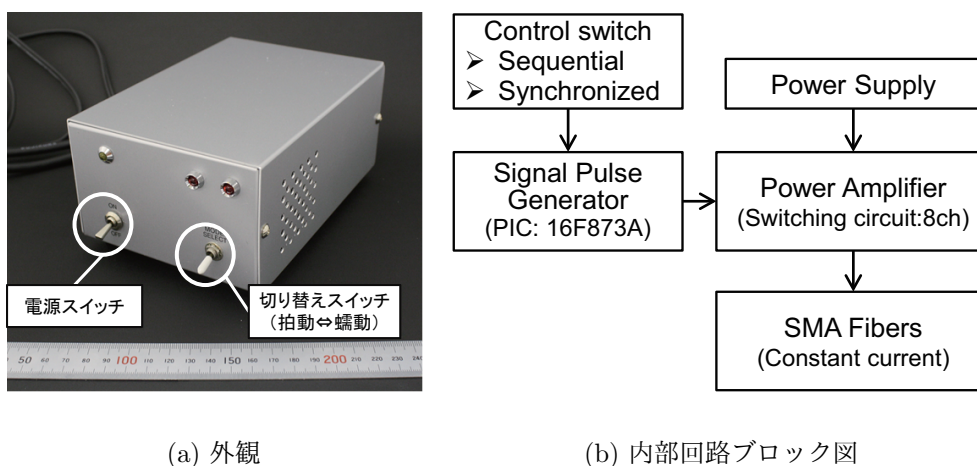


図 4.4: ファイバ駆動装置

4.4 基礎特性の評価

4.4.1 収縮力計測

完成した補助デバイスの発生可能収縮力を評価した。密閉した容器に人工血管を固定し、これに補助デバイスを取り付け、ファイバを駆動した時の圧力上昇量を計測した。拍動モードと蠕動モードそれぞれの動作モードで計測した。また、補助デバイスにおける前負荷は、タンクない圧力により再現し、10mmHg とした。これは Fontan 循環での中心静脈圧に近似した値である。タンクの外形寸法は、100 × 100 ×

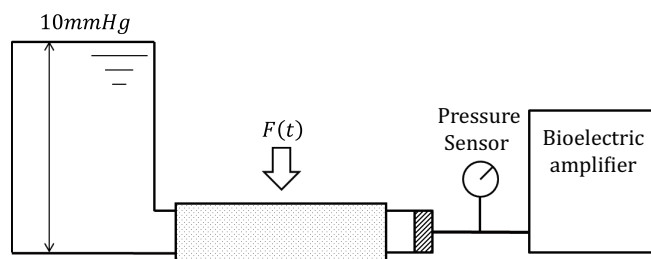
180 (縦×横×高さ [mm]) である。圧力タンクに、塩化ビニルチューブと 16mm 人工血管を取り付けた。これに血圧モニタリング用ディスポーザブル圧力トランスデューサ (DX-360, 日本光電工業) と三方活栓を接続した。この三方活栓は圧力のゼロ点設定用である。このトランスデューサに、血圧計測用生体アンプ (AP-461G, 日本光電工業) を接続した。血圧アンプの出力は、USB データロガー (NI USB 6009, NATIONAL INSTRUMENTS) よりコンピュータで記録した。ファイバ駆動装置と接続した循環補助デバイスを人工血管に取り付けた。実験回路を図 4.5 に示す。

実験は、拍動モードと蠕動モードの 2 回行い、これを基本モデルと馬蹄型デバイスでそれぞれ実験した。タンクに水を満たし、空気が入らないように密閉した。血圧アンプの電源を入れ、トランスデューサの三方活栓を大気開放し、圧力のゼロ点を設定した。血圧アンプの感度は、 $50[\text{mmHg}/1\text{V}]$ とした。この状態で、駆動コントローラの電源を入れ、ファイバを駆動させた。データロガーソフト (NI Lab View Signal Express for DAQ, NATIONAL INSTRUMENTS) を使用し、出力される電圧を記録した。

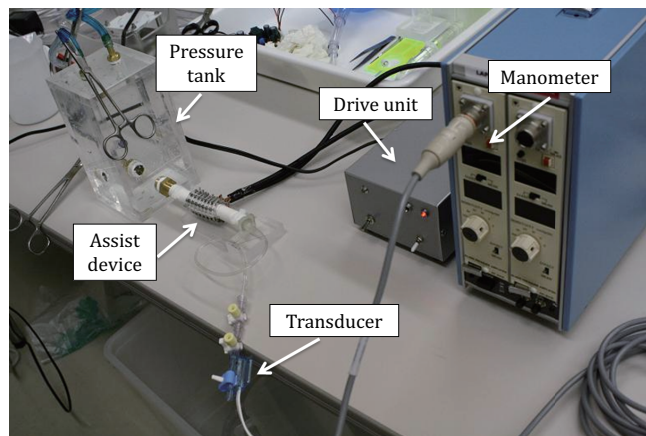
4.4.2 拍出流量計測

(1) 容積変化計測

装置が駆動した際の収縮量を、人工血管内部の断面積変化量から測定した。人工血管に補助装置を装着し、管断面から形状記憶合金の弛緩時、収縮時をそれぞれ記録し、画像解析により比較することで、容積変化とした。馬蹄型、基本型それぞれについて、各 10 回計測した。



(a) 評価装置概念図



(b) 実験風景

図 4.5: 収縮力評価試験装置

(2) 拍出流量計測

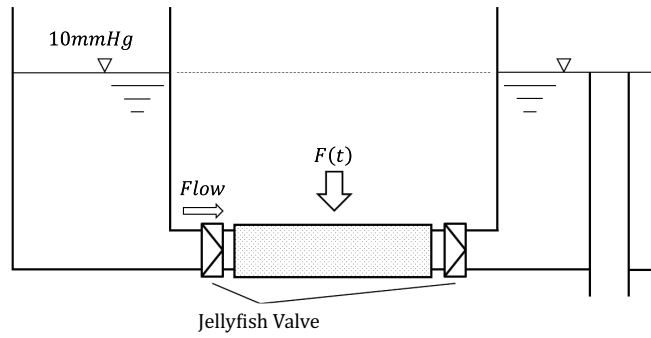
完成した補助デバイスの駆出流量を計測した。循環補助装置そのものの純粋な駆出流量を計測するため、二つのオーバーフロータンクを設置し、その間に、人工血管、および、補助デバイスを固定した回路を製作した。この回路は、オーバーフロー形モック試験装置である。オーバーフロー形のモック試験装置は、試作された血液ポンプの性能評価に使用され、水面の高さにより圧力負荷を設定することができる。前負荷により、人工血管内部に内圧を生じさせ、10mmHg 負荷時の駆出能を計測した。本試験回路では、拍出された分をオーバーフローする。また、形状記憶合金の収縮と拍出量測定を比較検討するため、人工血管前後に人工弁を取り付けた。補助装置の収縮によって生じる容積変化による拍出流量を計測した。人工弁には、直径15mmの Jellyfish 弁^[51]を製作し、弁葉には、0.1mmのシリコン薄膜を用いた。基本モデルと馬蹄型を、拍動モードと蠕動モードの2通り計測した。また、補助デバイスにおける前負荷は、タンクの高さによって設定した。

評価実験は、各補助デバイスを拍動・蠕動の各モードで5分間駆動し、拍出された水の量を電子天秤（ELT6001, Sartorius）を用いて、重量法により各5回計測した。

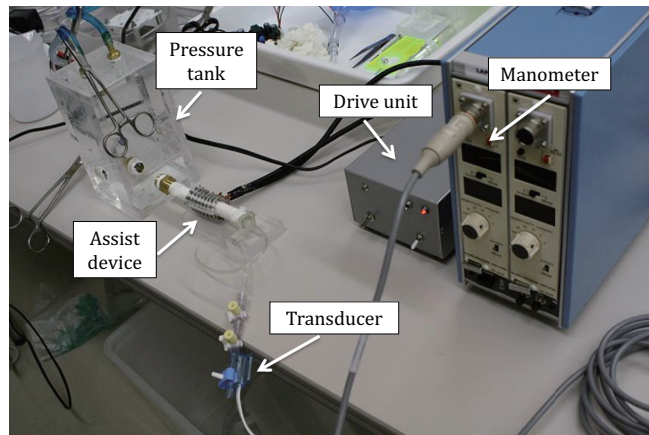
4.4.3 サーモカメラを用いた発熱測定

本研究で用いる形状記憶合金線維は、電流を流した際に生じるジュール熱によって収縮動作するため、熱の発生が問題となることが考えられる。しかし、熱源となるファイバは直径100 μm であり、ファイバの熱応答性は非常に高速であるため、通常のサーミスタなどの熱センサでは温度変化に追従できず、発熱の測定が困難であると考えられる。そこで、赤外線サーモグラフィカメラ（TVS-700, 日本アビオニクス株式会社）による測定を行った。

タンクに人工血管を固定し、前負荷として10cmの高さまで水を入れ、補助デバイスに対する前負荷と、模擬循環回路実験での使用条件と一致させた。コントロー



(a) 評価装置概念図



(b) 実験風景

図 4.6: 拍出流量評価試験装置

ラと接続した補助デバイスを人工血管に取り付けた。デバイスは拍動モードで駆動した。同時に、室温と水温を測定した。サーモカメラのピントを合わせ、1分ごとの熱画像を記録した。これを基本モデルと馬蹄型でそれぞれ実験した。記録した画像は、熱画像解析ソフト（PE Professional ver.3.12, 日本アビオニクス）を用いて解析した。放射率は0.95に設定した。デバイス中心部とタンク部分に記録点を配置し、この箇所の温度を記録した。また、タンパク質変性の温度である42℃以上となった高温部を検出、記録した。

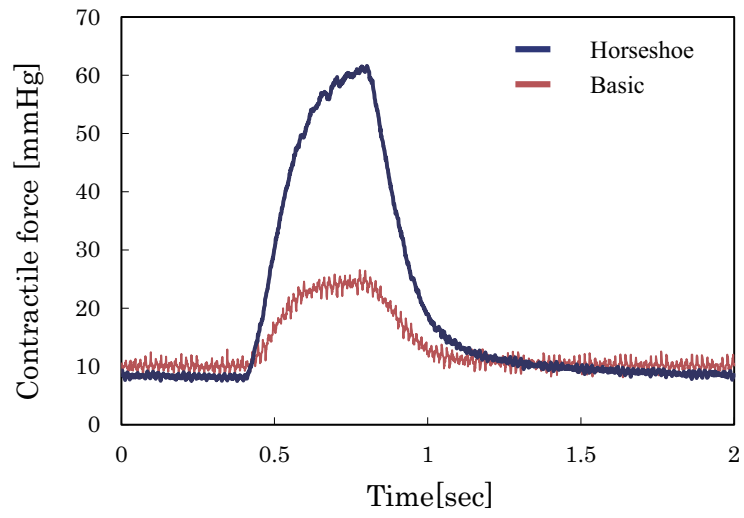
4.5 基礎特性試験結果

4.5.1 収縮力

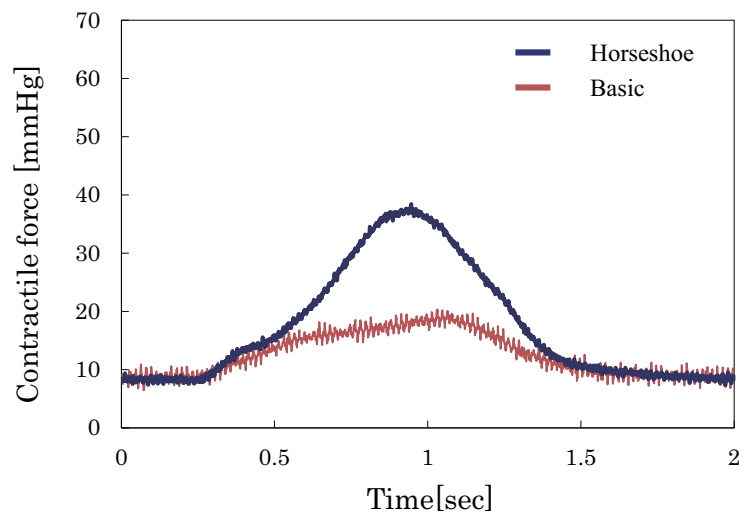
収縮力評価試験結果を図4.7に示す。蠕動運動時の最高圧力は、基本モデルで20.3mmHg、馬蹄型で38.4mmHgとなった。拍動時の最高圧力は、基本モデルで26.1mmHg、馬蹄型で63.3mmHgとなった。次に、計測した圧力波形を一次微分により圧上昇率曲線（dP/dt）を算出し、最大圧上昇率（dP/dt max）を得た（表4.1）。拍動時と蠕動時では、蠕動時の方がdP/dtは小さく、緩やかな圧力変動となった。また、正常な循環における右心室のdP/dtは、250mmHg/secである。馬蹄型の拍動駆動時にこの値を超える収縮が可能であった。収縮駆動と蠕動駆動では、蠕動駆動のdP/dtは拍動駆動のおよそ1/3の圧力変化であった。

表 4.1: dP/dt の算出

	拍動収縮	蠕動収縮
	dP/dt max [mmHg/sec]	dP/dt max [mmHg/sec]
基本型	94.8	38.7
馬蹄型	302.8	96.7



(a) 拍動モード



(b) 蠕動モード

図 4.7: 収縮力評価試験結果

4.5.2 容積変化と駆出流量

(1) 容積変化

基本型モデルで、2.6 %の断面積が縮小した。馬蹄型モデルでは、15.2 %の面積が縮小した。用いた人工血管は直径 16mm である。また、デバイスの覆う長さは、50mm である。これらから一回駆動あたりの容積変化量は、馬蹄型で 1500mm^3 、基本型で 260mm^3 であった。また、30bpm で駆動した場合の理論上の駆出流量に変換すると、馬蹄型で $45\text{mL}/\text{min}$ 、基本型で $7.8\text{mL}/\text{min}$ となった。

(2) 駆出流量

拍出流量評価試験結果を 4.8 に示す。基本型、馬蹄型それぞれ拍動時に最大流量を記録した。この時の流量は、馬蹄型で $10\text{mL}/\text{min}$ 、基本型で $3.7\text{mL}/\text{min}$ であった。拍動モードと蠕動モードでは、拍動モードのときにより多くの流量を拍出することができた。拍動時は、瞬時的に流れが発生するのに対し、蠕動駆動時では、緩やかに流れが生じた。また、基本モデルと馬蹄型では、各動作モードともに、馬蹄型のほうが約 3 倍の流量を駆出することができた。

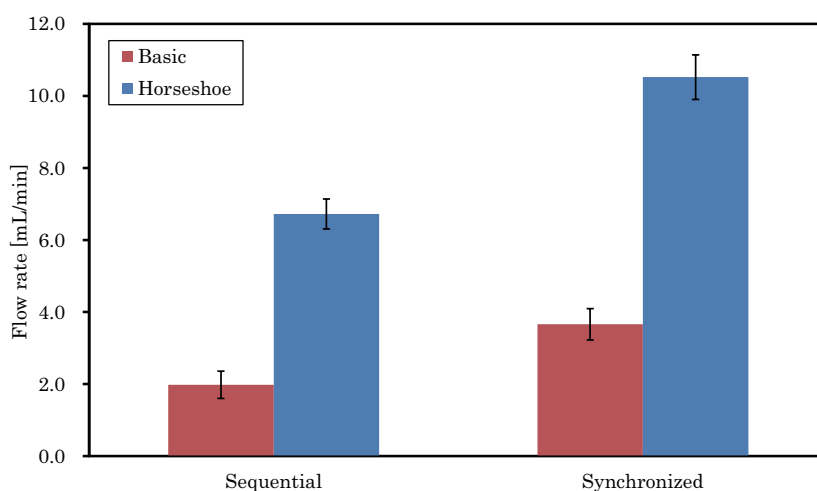
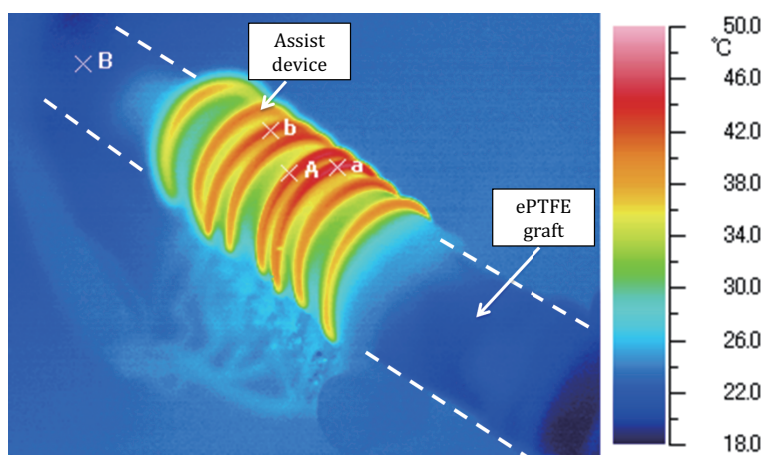


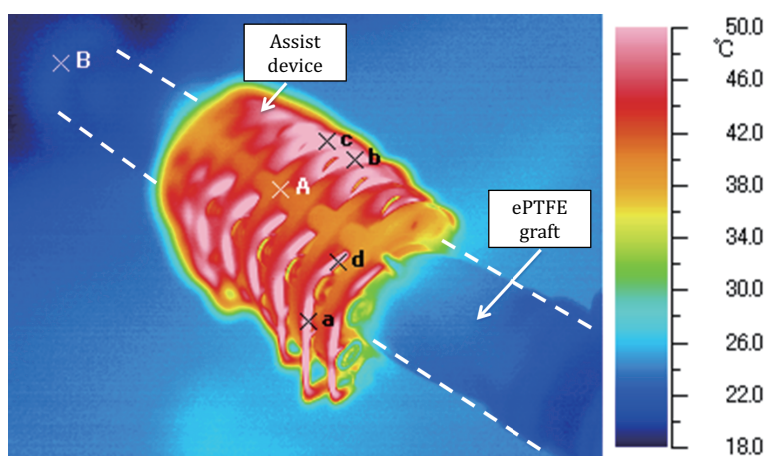
図 4.8: 拍出流量評価試験結果

4.5.3 発熱量

赤外線サーモグラフィによる計測の結果、駆動後約 10 分で温度は安定した。図 4.9 に動開始 15 分後の計測結果画像を示す。計測時の水温は 20℃、気温は 25℃であった。基本モデル、馬蹄型ともに、最高 58℃の点が存在した。また、環境温度、最低温度ともに計測開始時から測定時まで変化はなかった。42℃以上の赤～白色の部分は馬蹄型に比べ、基本モデルの方が非常に少なく、温度上昇量は小さいものであった。また、馬蹄型、基本型のデバイス周囲の発熱量の平均値は、それぞれ 36.2℃、40.3℃であった。



(a) 基本型



(b) 馬蹄型

図 4.9: 発熱量測定結果

4.6 考察

4.6.1 出力可能な収縮力の評価

収縮力評価試験結果から、基本型、馬蹄型でそれぞれ、26.1mmHg、63.3mmHgの最大収縮力を得ることが出来た。正常循環における肺動脈圧は、20-30mmHgである。このため、本研究で試作した形状であれば、どちらの形状であっても十分な収縮力を持っていると考えられる。小児の循環血液量は、およそ1.5L/minである。そのため、本補助装置の馬蹄型拍動時で、僅かながら流量補助を行うことが可能である。しかしながら、拍出量は多くないため、構造や制御方法などに改善の余地があると考えている。そこで、さらに拍出量を増加させるため、拍動数の増加や、新たな収縮量増加形状を考案する必要がある。また、本研究における流量評価試験では正確な拍出量を計測するため、Jellyfish弁を取り付け、流れが静止した状態で行った。しかしながら、実際のFontan循環では、肺への血流は、ほぼ定常流であり、弁は付いていない。そこで、さらに実際のFontan循環に近づけた状態で試験するため、1.5L/minの定常流を流し、弁がない状態で評価を行う必要がある。Fontan循環に拍動が加わると、Fontan循環全体の血流量が増加する^[52]。そのため、拍動駆動が可能な体内埋め込み循環補助装置があれば、TCPC術後患者の血行動態を改善できると考えられる。

4.6.2 循環補助可能な駆出圧と流量補助機能評価

圧力計測の結果から、蠕動運動では約100mmHg/secの圧力上昇が見られ、拍動時では約300mmHg/secの圧力上昇が見られた。本章の駆動は、呼吸性変動に合わせて循環補助を行うことを一つの制御方法として検討した。呼吸性変動は、呼気と吸気に伴い圧力が変動するため、緩やかな圧力変動となる。胸腔内の圧変動に伴い、Fontan循環における静脈圧の上昇が引き起こされる。また、呼吸に伴う肺胞の拡張・収縮により、肺血管抵抗が変化することで、肺血流が変動する。開発中の循環補助

装置の蠕動運動による緩やかな圧力上昇が、呼吸性変動の圧力上昇と一致すると考えられるため、効率的な補助が可能であると考えられる。ここで、正常循環における右室収縮性指標 (RV positive dP/dt max [mmHg/sec]) は、およそ 250mmHg/sec である^[53]。本研究では、馬蹄型拍動時の圧力変動がこれに最も近い値となった。このため、本補助循環装置を用いて右室の機能を代行させるためには、心拍同期で拍動動作させることが必要となると考えられる。しかし本研究では、あくまで、循環補助を目的としている。そのため、Fontan 循環の主な駆動源である呼吸に同期させ、循環補助を行うことが望ましいと考える。また、馬蹄型の圧力上昇量は、蠕動時で 30mmHg、拍動時では 50mmHg となった。正常循環において、肺動脈圧は 15-30mmHg である。このため、馬蹄型循環補助デバイスを用いることにより、十分な駆動収縮力を得ることが可能であることが示唆された。しかしながら、本実験では、アクリル製の容器を密閉して行ったため、血管におけるコンプライアンスは考慮していない。そのため、実際に体内に埋め込むと補助できる圧力が低下すると考えられる。

流量評価試験から、拍動動作時に馬蹄型で 10mL/min の拍出ができた。これは、小児の 1 拍分の拍出量に相当する。小児の心拍出量は 1.5L/min 程度であるので、これは 0.7% の流量補助に相当すると考えられる。そのため、さらに流量を増加させるためには、より収縮率を高めることが可能な方法を検討する必要がある。また、流量評価試験では、弁を用いたことにより逆流を無視することができた。しかし、本デバイスは人工血管に巻きつける構造のため、内部に弁を備えることができない。そこで、人工血管を蠕動的に駆動することで効率的な流量補助が可能となると考えられる。

また、馬蹄型デバイスにおいて人工血管内部の収縮量から算出した理論上の駆出流量は、約 45mL/min であった。しかし、実際の拍出流量は 10mL/min であり、およそ、1/4 の値となった。原因として考えられることは、収縮量計測の際は人工血管内に内圧をかけていない。対して、拍出量計測時は、人工血管内部に 10mmHg の

内圧をかけている。この圧力に対抗して駆動するため、圧力損失が生じ、結果として駆出流量が減少したことが考えられる。

4.6.3 熱力学的特性の検討

本研究で開発する循環補助装置に用いるアクチュエータは、極細の形状記憶合金線維である。形状記憶合金線維は、熱により形状変化させる特性がある。この材料は、電気抵抗が大きいいため、通電時に発生する熱によって収縮させることができる。しかし、本研究では体内埋め込み可能な補助装置の開発を進めているため、駆動時の発熱が問題となる可能性がある。発熱量測定の結果より、最も発熱する部位で50℃を超える点が存在した。ヒトのタンパク質は48℃付近を超えると熱変性が始まると言われている^[54]。そのため、体内埋め込み装置はこれを超えない温度で駆動する必要があると考えられる。そのため、本装置においても、断熱を考慮した構造的・制御手法的工夫が必要である。

4.7 小括

肺循環を補助するための小型軽量な補助循環装置の基本構造設計を行い、基礎特性の評価を行った。基礎特性の試験結果から、本装置を適用することにより、現行のFontan手術手技に大きな変更を加えることなく、Fontan術後患者の循環状態を改善できる可能性が示された。デバイスの拍出量増加や生体安全性向上のため、構造や制御方法の改良を進める必要がある。

第5章 循環補助装置の収縮動作方法の検討

5.1 本章の目的

前章までに、Fontan 循環補助装置開発のために基本構造の設計を行った。これにより、形状記憶合金線維を用いた肺循環補助装置の実現可能性が明らかとなった。しかしながら、高い収縮期圧を発生させることができるものの、流量補助能力は十分であるとは言えないと考えられる。また、形状記憶合金線維は収縮速度や収縮量の細かな制御は容易ではないため、形状記憶合金のみを用いて最適な駆動条件を明らかにすることは簡単ではない。そこで本章では、本研究で開発を行う循環補助装置の機能設計のために、空気圧駆動装置を用いて装置駆動方法の検討を行う。空気圧駆動装置では、加える力の制御が容易であることを利用し、補助循環装置における血行力学的駆動効率を最適化する。形状記憶合金アクチュエータでは、力の制御が可能であるため、より効果的な補助を行うための駆動条件を明らかにすることを本章の目的とする。

5.2 実験方法

5.2.1 模擬循環回路の構成

循環補助装置駆動方法の検討を行うため、Fontan 循環の血行動態を再現した模擬循環回路を作成した(図 5.1)。上下大静脈-肺動脈吻合を模擬した二つのオーバーフロータンクを弁のないチューブで接続し、前負荷として 20mmHg、後負荷として 15mmHg と設定した。これらはそれぞれ、Fontan 循環下での下大静脈圧、肺動脈圧

を模擬している。この 5mmHg の圧較差で、1.2L/min の定常流を流した。タンクに接続したチューブは心外導管を模擬しており、チューブを外部から加圧する力を変化させ流量の変化を計測した。流量波形の計測には、電磁血流計（日本光電工業株式会社、MFV-2100）を用いた。模擬循環回路の作動流体には室温の水道水を使用した。

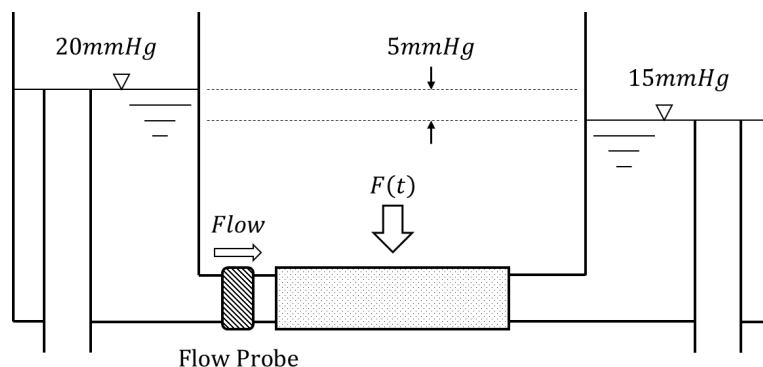


図 5.1: 定圧定常流型模擬循環回路

5.2.2 加圧制御装置の製作

形状記憶合金線維を用いた循環補助装置の最適な加圧条件を明らかにするため、空気圧カフを用いて、チューブの加圧制御方法の検討を行った（図 5.2）。空気圧駆動カフを用いれば、細かな圧力条件を容易に設定できる。空気圧駆動装置には補助人工心臓用空気圧駆動装置（AISIN、Corart 102）を用いた。また、拍動数は 60bpm に設定した。

5.2.3 導管加圧方法

空気圧加圧カフを模擬循環回路の心外導管を模擬したチューブに取り付け、人工心臓用空気圧駆動装置により、加圧制御を行った。人工心臓用空気圧駆動装置の加圧力を 0-70mmHg まで変化させた時の拍出流量を計測した。また、吸引圧は -300mmHg

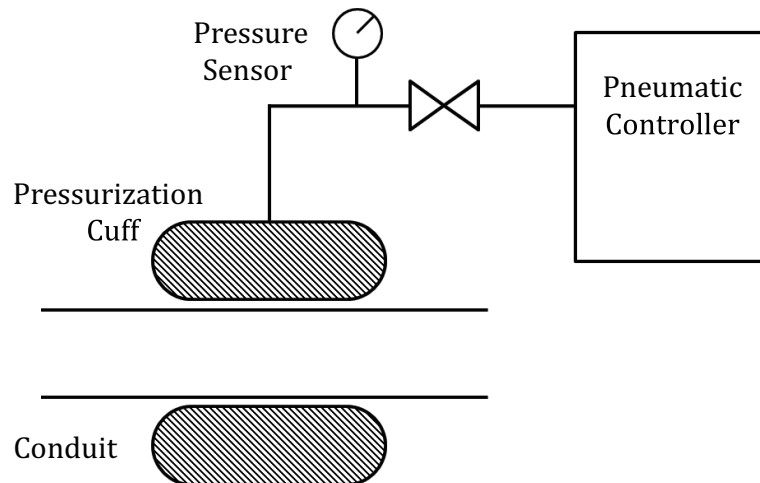


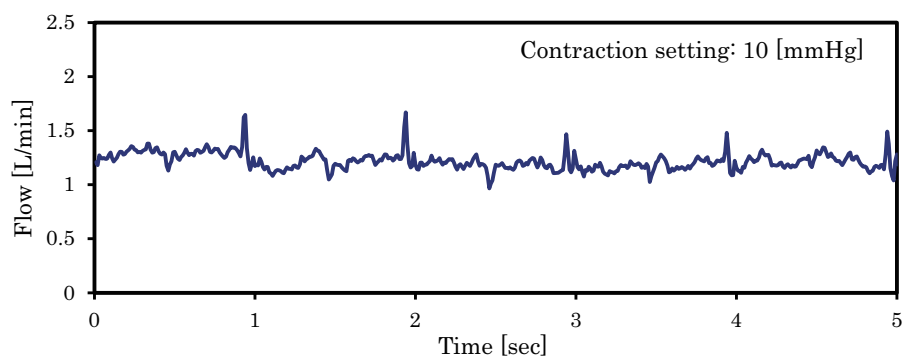
図 5.2: 加圧制御装置

で一定とした。また、加圧力を 0-70mmHg まで 5mmHg ごとに漸増させていったときの順流及び逆流の流量の最大値を計測した。

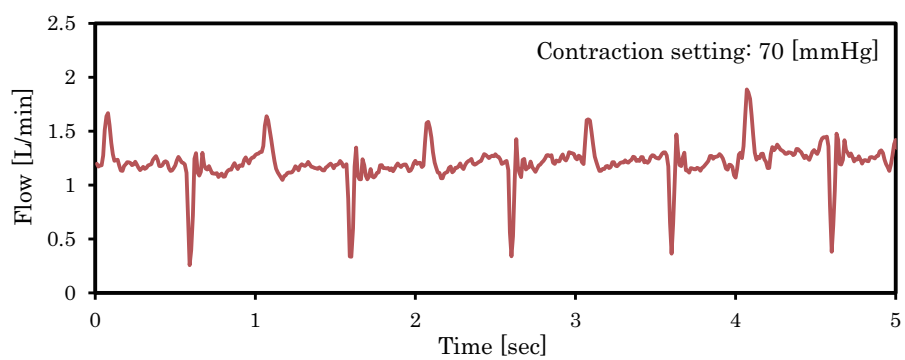
5.3 実験結果

5.3.1 導管加圧力と駆出流量波形

高い加圧力（70mmHg）を加えた時と低い加圧力（10mmHg）を加えた時の流量波形を図 5.3 に示す。流量波形の順方向最大値は圧力が高い時でも低い時でもほとんど差がなかった。10mmHg の時の順方向最大流量は 1.7L/min であり、ほとんど逆流は見られなかった。また、70mmHg 加圧時は、順方向ピーク流量は、最大 1.9L/min であり、20mmHg よりも大きかったものの、導管収縮期に 0.3L/min まで至る逆流速が観察された。10mmHg と 70mmHg では、70mmHg で流量が有意に低下（* $p < 0.01$ ）し 2% の流れの抑制が生じた（図 5.4）。



(a) 10mmHg



(b) 70mmHg

图 5.3: 駆出流量波形

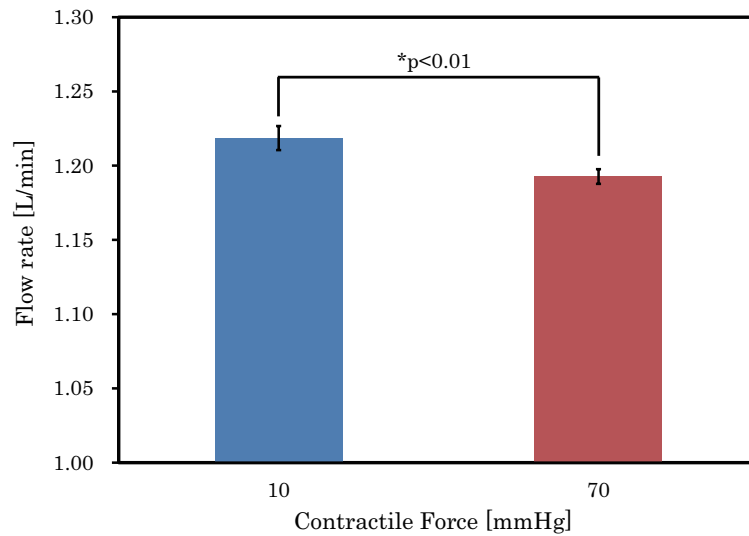


図 5.4: 駆出流量の比較

5.3.2 導管駆動時の最大流量変化と平均値

加圧力を 0-70mmHg まで漸増させていったときの順流及び逆流の流量の各 3 秒ごとの変化を図 5.5 に示す。加圧力が增大しても順方向流量の最大値はほとんど変動しなかった。しかしながら、逆方向のピーク値は、加圧力がおよそ 20mmHg 以上になった時から逆流が出現し始め、加圧力の増大に伴って逆流も大きくなっていった (図 5.6)。また、加圧力が高いほど流量平均値も有意に低下していく傾向を示した (図 5.7)。

5.4 考察

5.4.1 加圧力と逆流の関係性

順方向のピーク流量は、加圧力にかかわらず 1.6L/min でほぼ一定であり差がなかった。しかしながら、20mmHg 以上の加圧をすると、設定平均値 (1.2L/min) から 0.3-0.9L/min の逆流が生じた。逆流が生じ始める 20mmHg は模擬循環回路の前

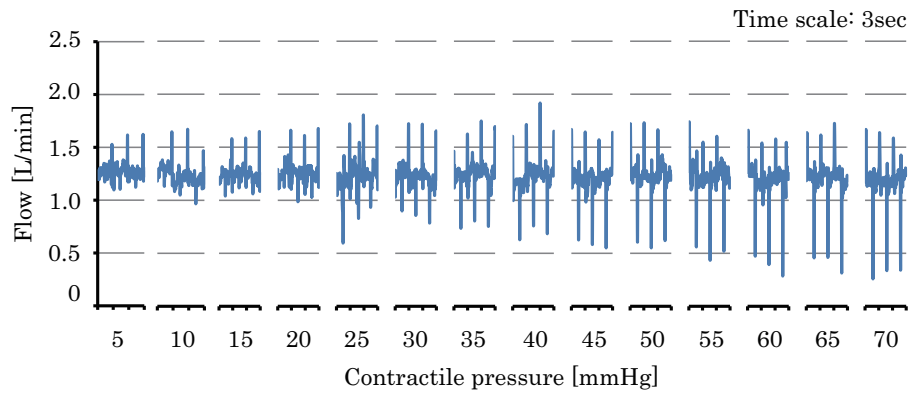


図 5.5: 駆出圧漸増時の流量変化

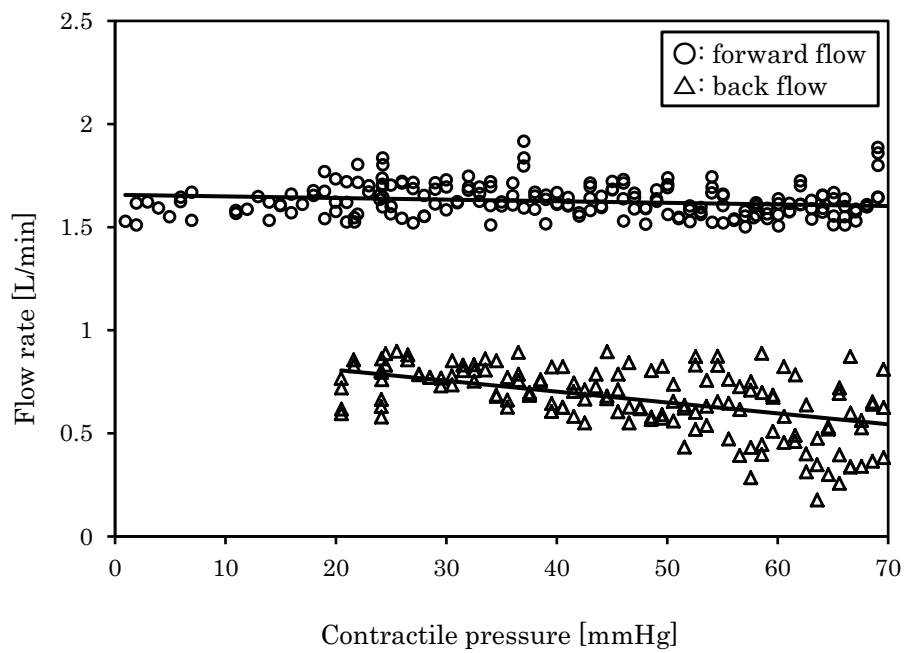


図 5.6: 最大流量変化

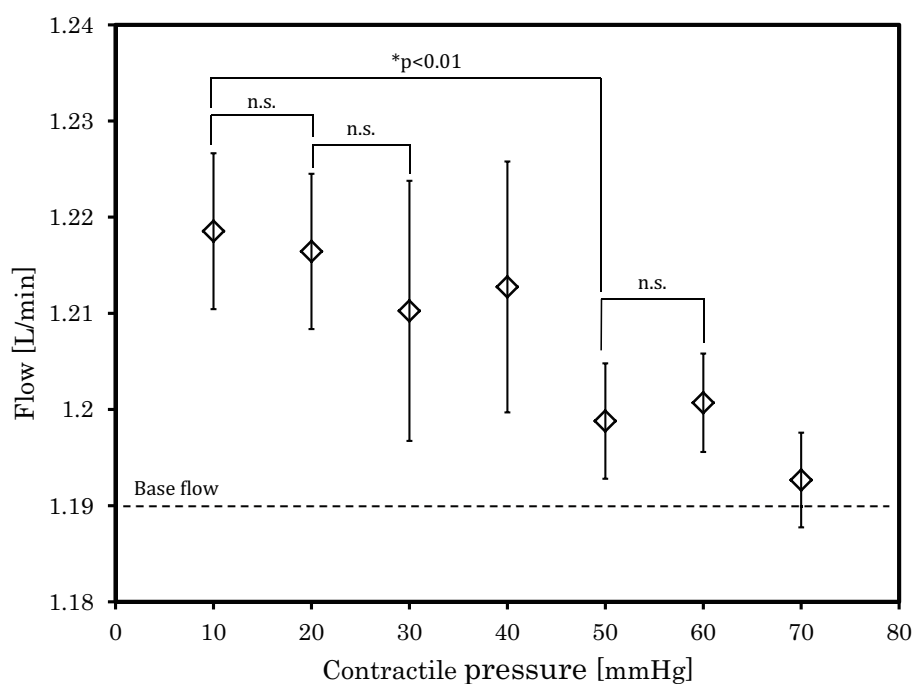


図 5.7: 加圧力と平均流量

負荷の値である。本研究で用いた模擬循環回路には弁のないチューブを用いている。そのため、前負荷を大きく超える加圧をすることで、逆流が生じたと考えられる。Fontan 手術で用いる心外導管には通常、弁のない人工血管を用いる。このため、前負荷となる静脈圧を大きく超える圧力で駆動すると逆流増加により血流を阻害する恐れがある。そこで、静脈圧を大きく超えない程度の力で圧迫し、逆流が少ない方法で駆動することで、効率的に循環補助を行うことができると考えられる。現在開発中の補助循環装置を用いれば、拍動収縮時でも蠕動駆動時でも十分な収縮力を得られる。特に蠕動駆動を行うことで、低い収縮圧で補助を行うことができると考えられる。

5.4.2 拍動性と流量変化

Fontan 循環に拍動が加わることで、Fontan 循環における流量が増加するという報告がある^[52]。本章における実験においても、拍動を加えることで流量がわずかなが

ら上昇した。これは、流れに脈動性が加わることにより、血管抵抗が低下することで、弁のない循環においても流量上昇につながったと考えられる。そのため、Fontan 循環に脈動性を加えることができれば、循環補助が可能になると考えられる。

5.5 小括

Fontan 循環の補助装置駆動のための血行力学的な駆動効率の検討を行った。前負荷となる静脈圧以下の圧力で駆動することで流れを抑制せず循環補助を行うことができる可能性が示された。このようなことから、圧力を上昇させにくい蠕動駆動により、循環補助装置を駆動制御することにより、低圧駆動条件で動作させることが可能であると考えられた。

第6章 プロトタイプの開発

6.1 本章の目的

本章では、これまでに行ってきた構造設計、機能設計を踏まえた、より具体的な補助装置のプロトタイプを開発する。基本的な構造は、形状記憶合金線維を人工血管外周部に巻き付ける構造である。形状記憶合金を通電加熱により収縮させ、人工血管外部から力学的に収縮を支援、制御することが可能であり、循環生理学的需要に見合う血液循環補助を行うことができる。前章で明らかとなった低い駆動圧で補助を行うために、循環補助装置の蠕動機能を開発し、模擬循環装置を用いて血行力学的効果の基礎検討を行った。健常な肺循環においては拍動性を持つ血液が肺へ流入するが、本システムでは収縮を力学的に制御することでこれらの機能を実現することを試みた。

6.2 蠕動運動による流量補助方法

6.2.1 低圧駆動条件下での循環補助

前章で Fontan 循環下で逆流をできるだけ抑制して循環補助を行うためには、低圧駆動による導管加圧が必要であることが明らかとなった。低圧駆動条件下で、循環補助を行うために形状記憶合金を蠕動駆動させることで、駆動圧を低く抑えることができる。また、蠕動運動を起こすことにより、導管内部に加速流を生成し循環補助を行う。蠕動速度は、導管内部の流速に合わせた収縮を行うことで効率的に補助が可能であると考えられる。

6.2.2 Fontan 循環下の大静脈血流速度

蠕動運動による循環補助を行うためには、導管を流れる流速を考慮する必要があると考えられる。そこで、装置を装着する部位である大静脈血流速度を考える。正常循環における大静脈血流速度は、大静脈直径3cm のとき 10-15cm/sec である。また、Fontan 循環における血流量を 1.5L/min と仮定し、心外導管径を 18mm であると仮定する。これより、Fontan 循環下における血流速度を計算すると、10cm/sec となる。これを踏まえて、循環補助装置の蠕動速度を設計する。

6.2.3 蠕動駆動型循環補助環装置

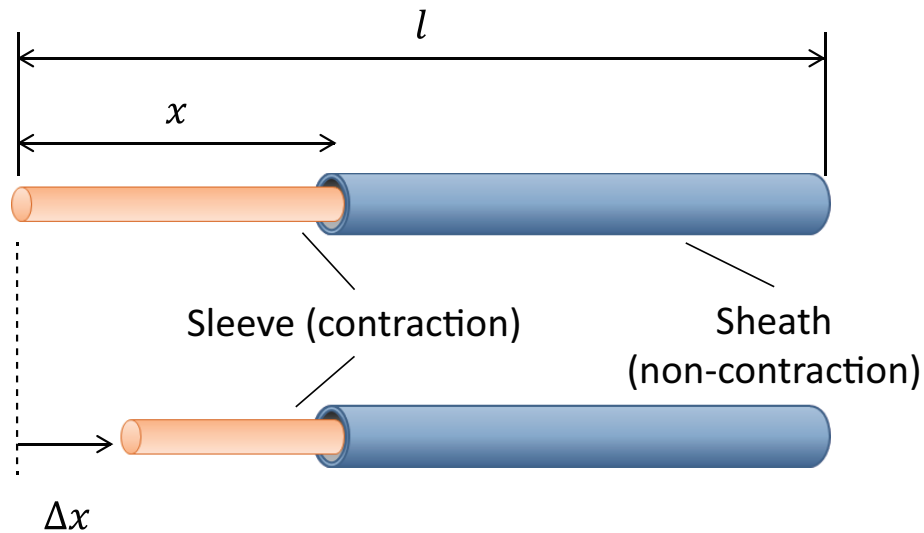
前述の蠕動運動を行うためのプロトタイプ補助循環装置の設計、および試作を行った。第3章で述べた基本構造の設計において、収縮力はどのような形状でも十分な収縮力があつた。しかしながら、駆出流量は十分であるとは言えず、さらなる改良が必要であつた。そこで、さらに大きな収縮量を得る構造を考案した。図 6.1 に考案した収縮量増加装置の原理図を示す。形状記憶合金線維を応用した収縮ユニットを平行構造を持つ順次収縮可能な配列とし、ePTFE 製人工血管導管の外周部に装着し、上流側ユニットから下流側ユニットへ至る収縮を独立して制御する構成とした。この構造では、長い形状記憶合金線維を使用することができ、収縮量を稼ぐ部位と、収縮加圧する部位に分けることで大きな収縮量を得ることができる。

$$\Delta x = \varepsilon \cdot l \quad (6.1)$$

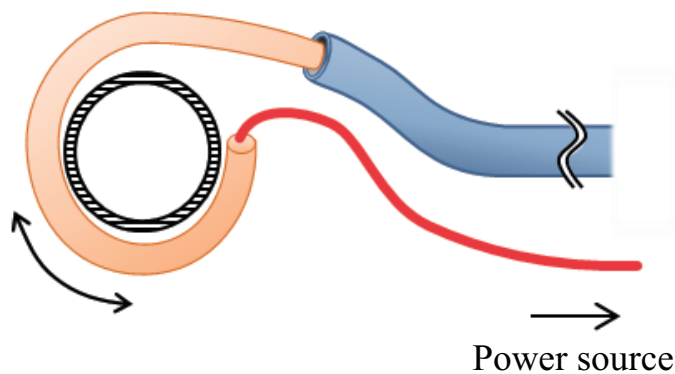
ただし、 ε は、形状記憶合金の収縮率であり、0.03-0.07 の値を取る^[48-50]。図 6.1(a) の Δx は、形状記憶合金線維全長 l に対する収縮量であり、次式 (6.1) により算出できる。また、 x は実際に人工血管外周部に巻き付ける部位であり、 x に対する見かけの収縮率を ε' とする。 ε' の算出式は、次式 (6.2) である。

$$\varepsilon' = \frac{\Delta x}{x} \quad (6.2)$$

このため、 l を長くすればするほど、見かけの収縮率 ϵ' を大きくすることができ、より効果的な収縮駆動を行うことができる。



(a) 収縮増加原理



(b) 巻き付け構図

図 6.1: 収缩量増加構造

図6.2に試作したプロトタイプ補助装置の外観を示す。試作した装置には、250mmの長さの形状記憶合金線維を用い、50mmの長さの加圧部を持つ構造とした。これにより、5%収縮した時の理論上見かけの収縮率を25%まで増幅することができる構造である。また、形状記憶合金線維は、16本使用し、滑らかな蠕動収縮ができる

ような構造とした。この加圧部を人工血管外周部に巻き付けることで、循環補助を行う。加圧部には、外形 1.5mm のシリコンチューブを使用した。また、収縮量を得る部位には、内径 1.5mm のシリコンガラスチューブに熱収縮チューブを被覆したものを使用し、伸縮しにくくした。

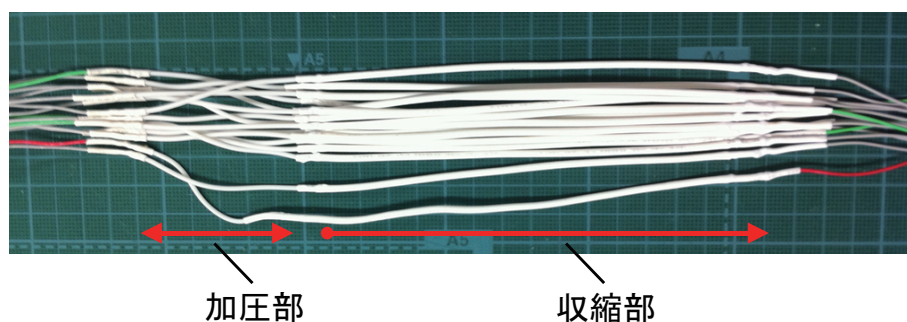
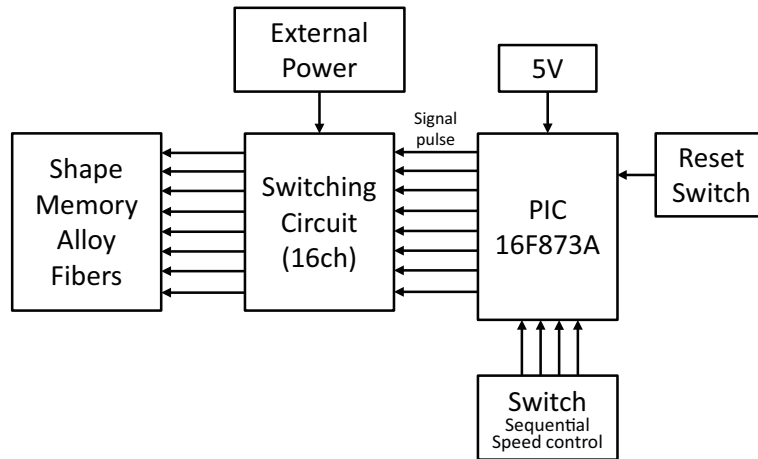


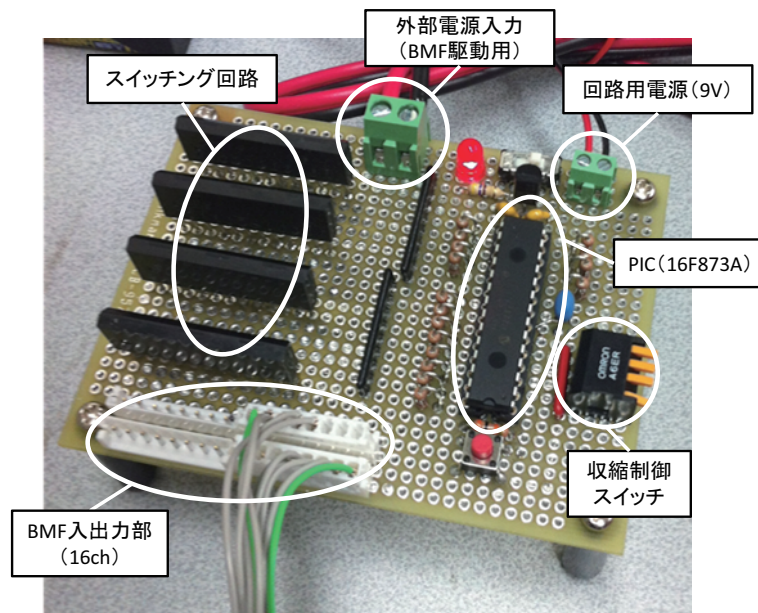
図 6.2: プロトタイプ補助循環装置

6.2.4 蠕動運動駆動装置の設計

補助循環装置を蠕動収縮させるための、駆動装置を設計試作した。プロトタイプとして設計した補助循環装置は、16 組のユニットからなり、これらのユニットは等間隔に配置され、収縮時間間隔を制御することで、一定の管壁蠕動を実現し、その速度調整が可能となる。図 6.3 に設計した制御装置を示す。駆動は、PIC を用いた電気パルスにより、駆動する。16 本それぞれのユニットに蠕動周期に合わせた電気信号を送るため、遅延時間 (delay) を使用した。形状記憶合金線維それぞれに通電するタイミングを遅延時間を制御することで蠕動運動の速度調整を行うシステムとした。また、血流速度と蠕動速度の関係を評価するため、蠕動速度を可変できるようにした。収縮速度は、装置の近位側から遠位側の形状記憶合金が収縮するまでの時間差を 250-850ms まで可変出来るように設計した。これは壁面蠕動速度で 20-6.0cm/sec に相当する。



(a) ブロック図



(b) 回路基板

図 6.3: プロトタイプ駆動装置

6.3 評価試験方法

模擬循環回路による評価

開発したプロトタイプ循環補助装置を模擬循環回路を用いて流体力学的基礎特性の評価を行った。循環回路には、二つのオーバーフロータンクを用いて、前負荷、および後負荷をかけた。Fontan 循環における右心循環を模擬し、前負荷として 20mmHg、後負荷として 15mmHg を掛け、5mmHg の圧較差を設定した。このとき、模擬循環回路のピンチコックにより抵抗を調整し、流量 1.5L/min の定常流が流れるようにした。また、肺のコンプライアンスを考慮し、ゴムチューブを用いたコンプライアンスチャンバーを作成した。オーバーフロータンクの中に試作したプロトタイプ補助装置を設置し、蠕動駆動させたときの管内圧変化、通過流量を同時計測した。計測には、流量計測に電磁血流計（日本光電工業株式会社、MFV-2100）、圧力計測に血圧アンプ（日本光電工業株式会社、PP-101H）を使用した。作成した模擬循環回路の模式図を図 6.4 に示す。

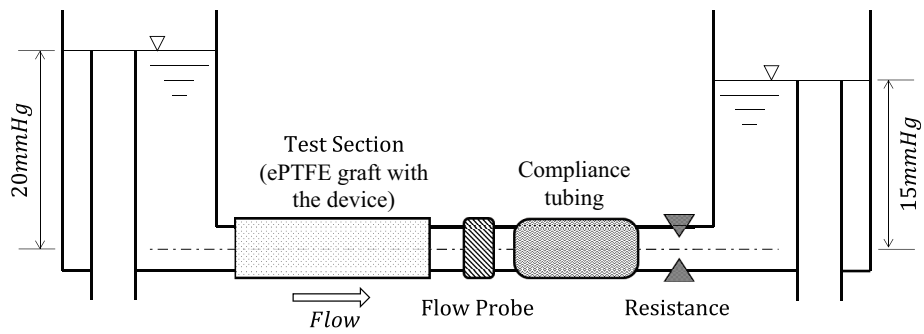
6.4 結果

6.4.1 プロトタイプ蠕動型補助循環システム

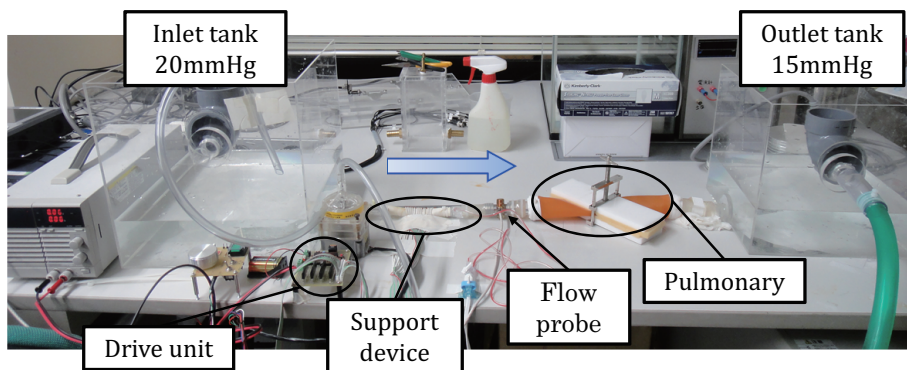
図 6.5 に試作した蠕動型肺循環補助装置を模擬循環回路に設置した 16mm 人工血管外周部に巻き付けたものを示す。補助装置は、人工血管外周部にたるみなく巻き付けられた。また、壁面蠕動速度を約 20-7.0cm/sec の間で可変することができた。

6.4.2 駆出流量波形

模擬循環回路に試作した装置を装着し、逐次収縮速度を変化させ壁面蠕動駆動させたときの流量波形、および圧力変化を図 6.6 に示す。蠕動速度を約 20-7.0cm/sec の間で 4 段階に変化させたときの流量波形と圧力変化を計測した。蠕動速度が増加



(a) 模式図



(b) 実験風景

図 6.4: 模擬循環回路

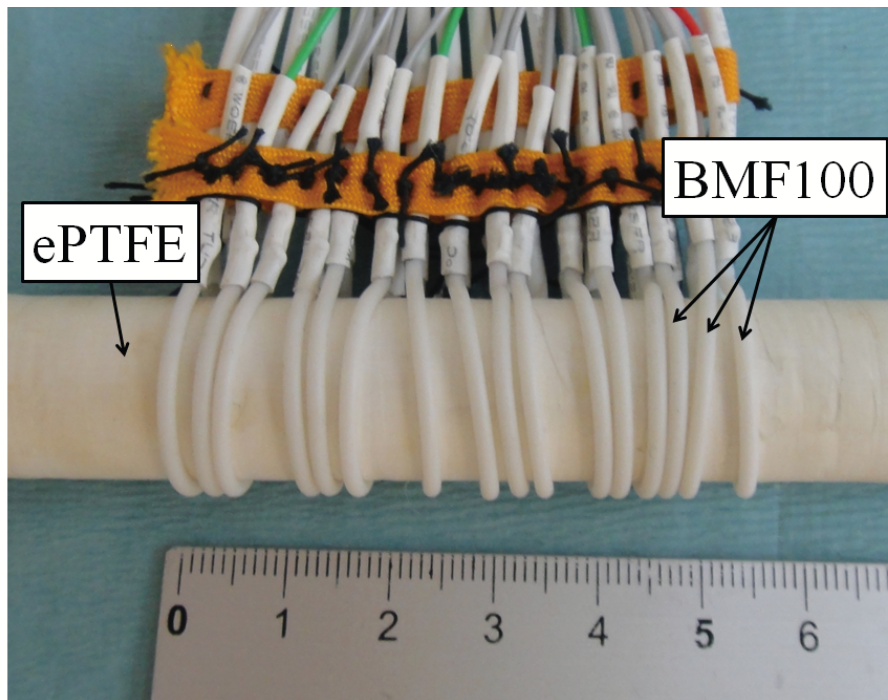
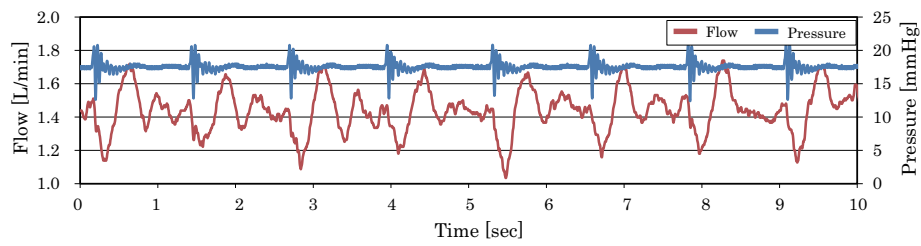


図 6.5: プロトタイプ蠕動型肺循環補助装置

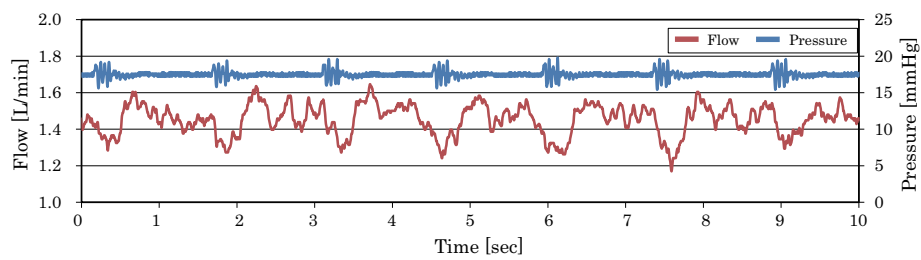
するにつれて流量の脈動が小さくなっていった。圧力の変化量は、蠕動速度によらずほぼ一定の値であった。

壁面蠕動速度が最も速い時と最も遅い時の流量波形、および圧力変化を図6.7、図6.8示す。図6.7は、上流から下流までの逐次収縮速度が250msecであり、この時の壁面蠕動速度は、約20cm/secであった。この駆動条件時では、1.2-1.8L/minの流量変化を伴う拍動流が生成された。また、収縮期圧は13-20mmHgまで変化した。

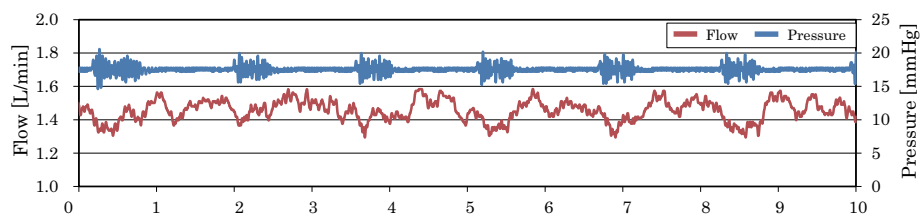
図6.7は、逐次収縮速度を700msecで駆動した時の流量、圧力変化である。この時の壁面蠕動速度は、約7cm/secであった。この駆動条件時では、駆動時に圧力変動は観察されたものの、拍動流はほとんど生成されなかった。また、収縮期には、15-20mmHgの圧変動を示した。



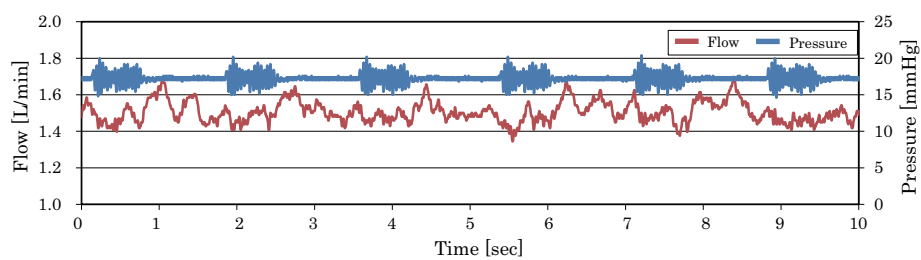
(a) 収縮速度 : 20cm/sec



(b) 収縮速度 : 12.5cm/sec



(c) 収縮速度 : 9.0cm/sec



(d) 収縮速度 : 7.0cm/sec

図 6.6: 圧力と流量波形の変化

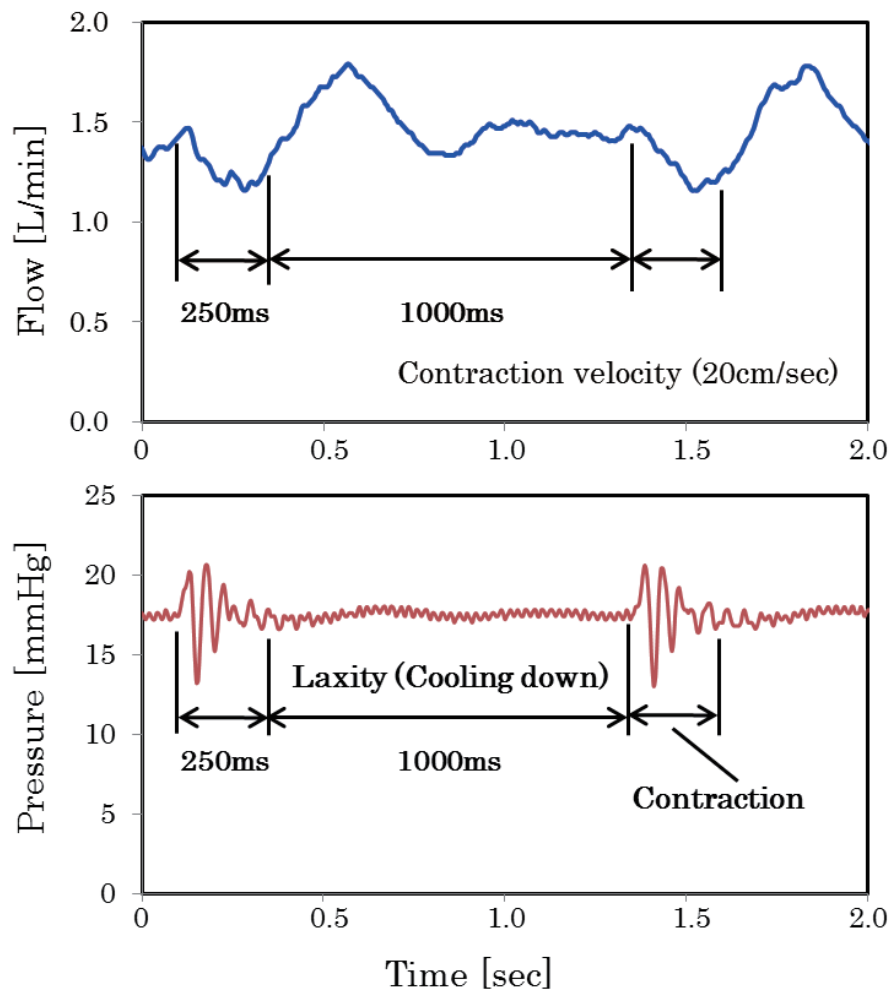


図 6.7: 蠕動駆動実験結果 (収縮速度 : 20cm/sec)

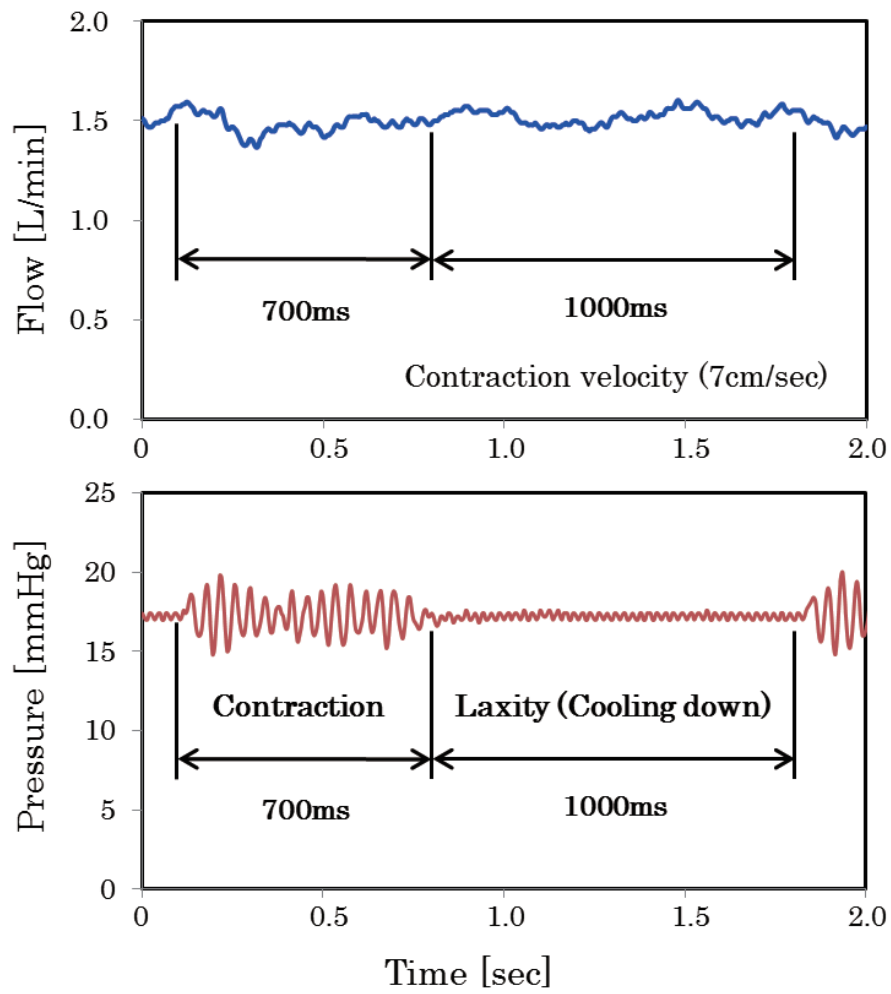


図 6.8: 蠕動駆動実験結果 (収縮速度 : 7cm/sec)

6.4.3 脈動性の変化と周波数解析

図 6.9 に蠕動速度を変化させたときの最大流量と最少流量との差を脈動性として、蠕動速度との関係を示す。蠕動速度が増加するにつれて、脈動性は大きくなった。また、模擬循環回路管路内の流速は 12.5cm/sec であり、これを超える蠕動速度で駆動した場合において大きな脈動性を得ることができた。

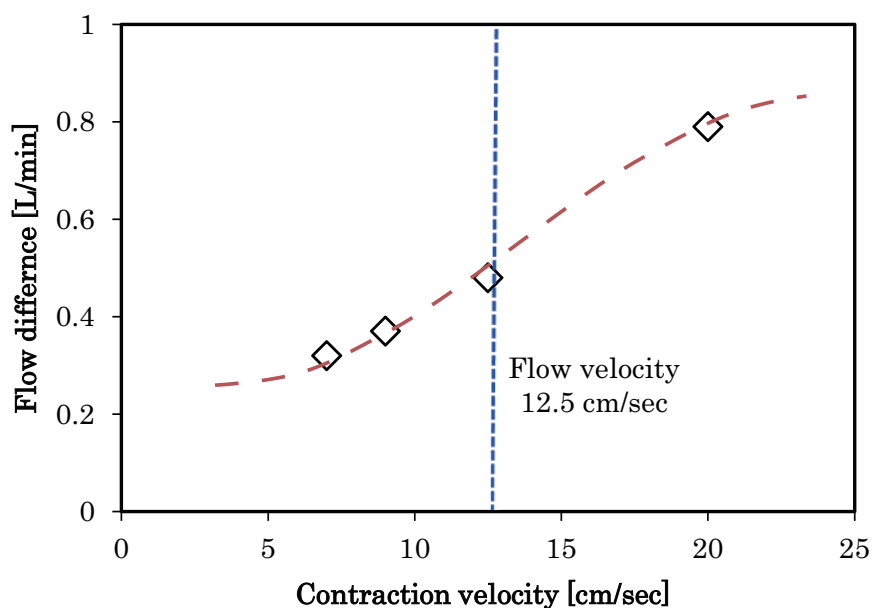
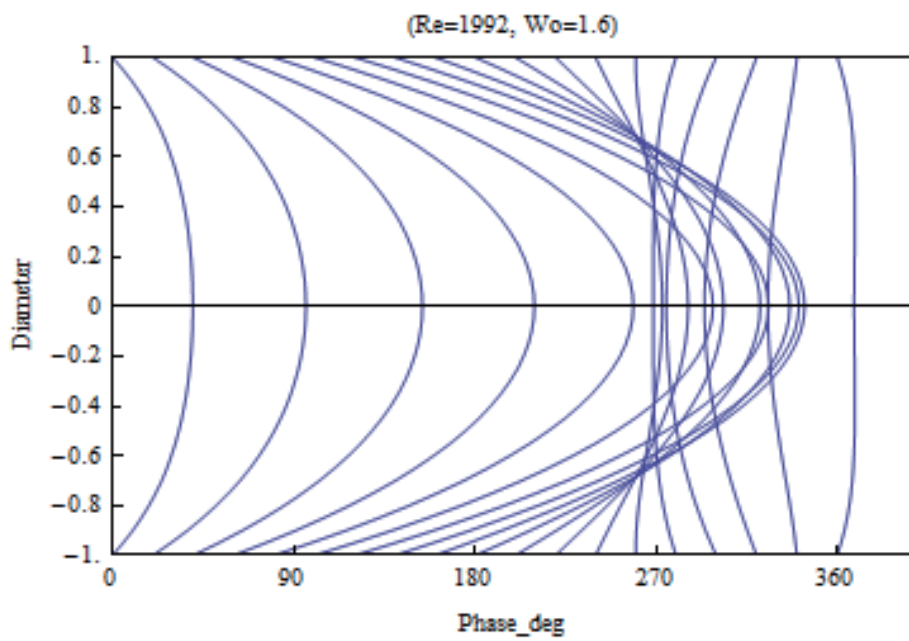


図 6.9: 脈動成分と蠕動速度の関係

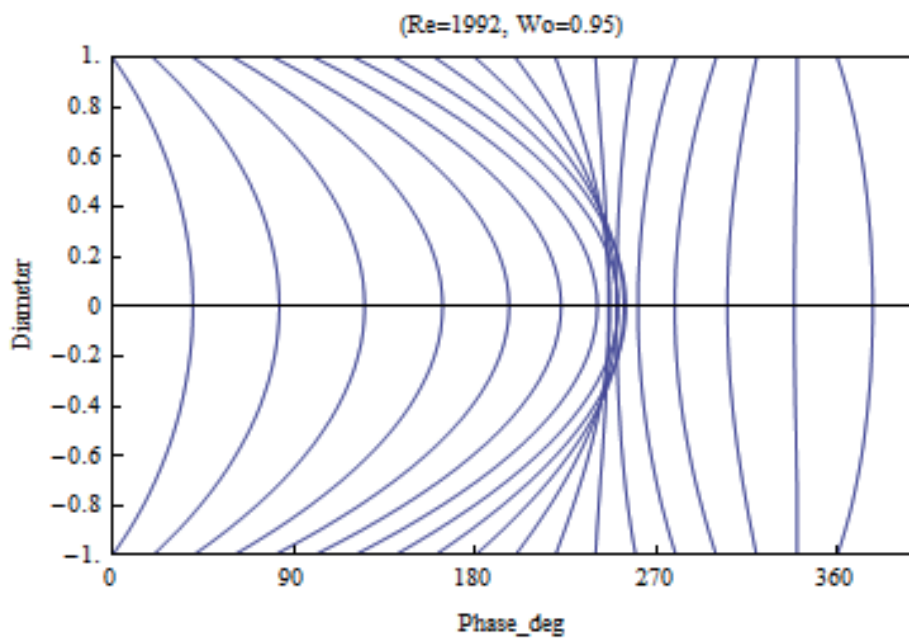
流れの脈動性と管路内の流速分布を数値計算により解析した。蠕動駆動時の流れの脈動性を Womersley number を計算し検討した。Womersley number α は次式 (6.3) により計算できる。ここで、 d は管径、 ω は角周波数、 ν は粘度である。流速分布の結果を図 6.10 に示す。蠕動速度が速いほど、Womersley 数が大きくなり、管路内の流速も早くなる傾向があった。

$$\alpha = \frac{d}{2} \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} \quad (6.3)$$

次に、各蠕動速を加えた時の流量、および圧波形を高速フーリエ変換 (FFT) により、周波数解析を行った (図 6.11)。圧のスペクトル波形は、蠕動速度が速くなる



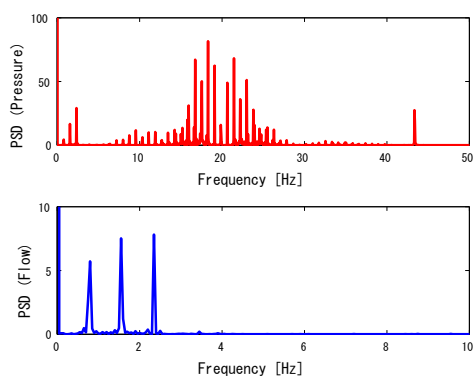
(a) 収縮速度 : 20cm/sec, Womersley 数 : 1.60



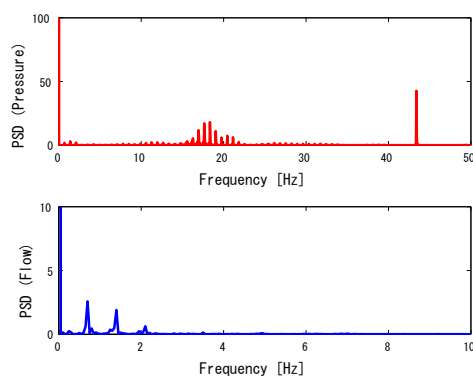
(b) 収縮速度 : 7.0cm/sec, Womersley 数 : 0.95

図 6.10: Womersley number による管路内の流速分布

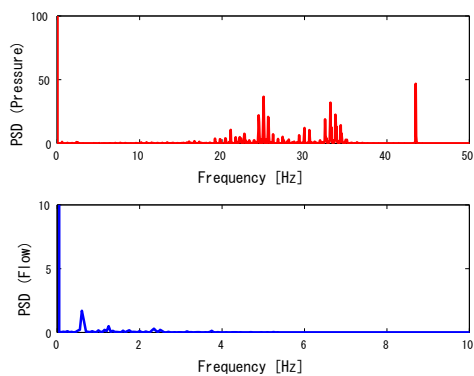
につれて高周波成分が多くなる傾向となった。蠕動速度が速い領域では、15-20Hzの周波数帯域が多いのに対し、遅いものでは、25Hz近傍の周波数が高くなった。また、流量変化のスペクトルは、20cm/secの蠕動時に0.7,1.5,2.4Hzの周波数で高いピークを得た。蠕動速度が低くなるにつれ、スペクトルに含まれる周波数成分はほとんどなくなった。



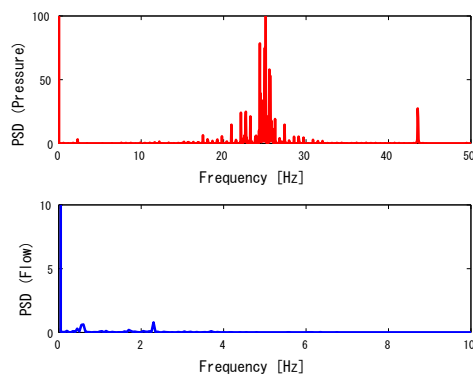
(a) 蠕動速度：20cm/sec



(b) 蠕動速度：12.5cm/sec



(c) 蠕動速度：9.0cm/sec



(d) 蠕動速度：7.0cm/sec

図 6.11: パワースペクトル解析結果

6.5 考察

6.5.1 蠕動駆動装置

模擬循環回路を用いた駆動試験により、人工血管外部から蠕動駆動することにより、拍動流を生成することが可能であった。しかしながら、低速な蠕動駆動時には、流量に脈動性を生成させることはほとんどできなかった。蠕動速度が遅いときでは、駆出圧力波形において、形状記憶合金の収縮がそれぞれ個別に発生していることがわかる（図 6.8）。対して、蠕動速度が早いときでは、圧力波形が密集して発生し、いくつかの大きな波形になっていることが確認できた（図 6.7）。このため、低い蠕動運動時では滑らかな蠕動駆動ができていない可能性があると考えられた。

また、循環回路管路内の流速が蠕動速度を大きく上回るときに、大きな拍動性を発生させることができた。これにより、蠕動駆動による拍動生成に関与している可能性が考えられた。管路内流速と蠕動速度を適切に制御することができれば、より効果的に拍動流を生成することができると考えられた。

6.5.2 肺循環における脈動性

肺循環の血行動態において肺動脈の血圧が高くなりすぎると、肺高血圧となる。そのため、肺循環補助では、過剰な圧力を持つ液体による循環補助は肺高血圧を助長する恐れがある。本章で開発したプロトタイプ循環補助装置は、弁のない人工血管外部に巻き付け蠕動駆動する構造である。弁をつけた循環状態での駆動に比べると、一回駆動ごとでの逆流によるロスが生じ平均流量への寄与は少なくなると考えられる。しかしながら、模擬循環回路試験において、収縮駆動時に蠕動収縮速度によらず、過剰な圧を発生させることはなかった。Fotnan 循環での過剰な補助は、肺高血圧を惹起する恐れがある。これに対して、弁のない循環で蠕動駆動させることにより、低圧条件下で脈動流の生成が可能になると考えられる。

本章での模擬循環回路試験では、基礎的なオーバーフロー型を用いた。臨床での Fontan 循環では、呼吸性変動による肺血流への脈動が生じることが報告されている^[23,55]。そのため、呼吸性変動の影響を考慮に入れ生体の血行動態に合わせた模擬試験を行う必要があると考えられた。血行動態に即した収縮動作を行うことでより効果的に拍動流を生成できる可能性がある。

6.5.3 体内埋め込みデバイスとしての検討

本章で開発したプロトタイプデバイスは、全長 200mm、厚さ 5mm、重さ約 50g であった。アクチュエータの特性として、より長くするほど大きな収縮量を稼ぐことができる。そのため、デバイスにはある程度の長さが必要であり、本プロトタイプでも全長 20cm となった。しかしながら、アクチュエータは直径 100 μ m の線維状であるため、デバイス自体は非常に薄型で柔軟な構造である。そのため収縮部位の構造を工夫することで、より小型化が可能になると考えられる。

6.6 小括

形状記憶合金線維を応用した蠕動収縮による拍動流を生成できる循環補助装置のプロトタイプを開発し、模擬循環回路、および、生体内での流体力学的特性を評価した。本章で開発した蠕動駆動による肺循環補助装置を用い、肺血流速に適した蠕動駆動を行うことで効果的に拍動流を生成できる可能性が示された。

第7章 熱力学的特性を考慮した小児用肺循環補助デバイスの駆動制御装置の開発

7.1 本章の目的

前章までに、Fontan手術で用いる心外導管を力学的に外部から収縮弛緩させ、肺循環に対して拍動性を付加するシステム構築について述べた。この拍動型肺循環補助装置は、通電加熱により収縮し、人工血管外部から力学的に収縮制御することが可能な構造である。補助循環下において、血流拍動特性が異なる肺循環系への入力に対して、拍動流・血圧の関係は大きく変化する。したがって、先天性心疾患に応用する肺循環補助システム開発において、負荷としての外乱の変動に対しても、循環生理学的需要に対して十分な循環補助を行うことができるように設計を工夫する必要がある。本章では、特に駆動系の変動と負荷外乱に対しロバスト性を考慮した制御系設計のため、現在開発中の循環補助装置の駆動状態をフィードバック制御することが可能な駆動方法について検討を行った。

7.2 駆動制御装置の開発

7.2.1 発熱フィードバックシステムの構成

本研究で用いる形状記憶合金線維は、通電加熱により5%程度収縮する。その収縮形態は、入力電力量で外部との熱移動に依存し、多くの外乱に支配される繊維材料は高応答・高精度な制御性を有するが、本システムでは形状記憶合金に通電する電流

を駆動状態に合わせて制御性を検討し、収縮コントロールを試みた。補助循環デバイスに圧力センサーと熱電対を取り付け、加圧、発熱状態のモニタリングを可能とした（図 7.1）。サーミスタから取得された熱データから、マイコンを用いたフィードバック制御を行う収縮制御システム構成とした（図 7.2）。駆動制御手法は、発熱の閾値を設定し、閾値を超えた時に収縮駆動を抑制する単純な ON/OFF 制御とした。入力電圧を 15V、駆動周期を 1Hz、常温大気中で試験した。また、生体内における熱安全性の検討のため、内部流体の温度を 37 度付近に保ち、同様の試験を実施した。

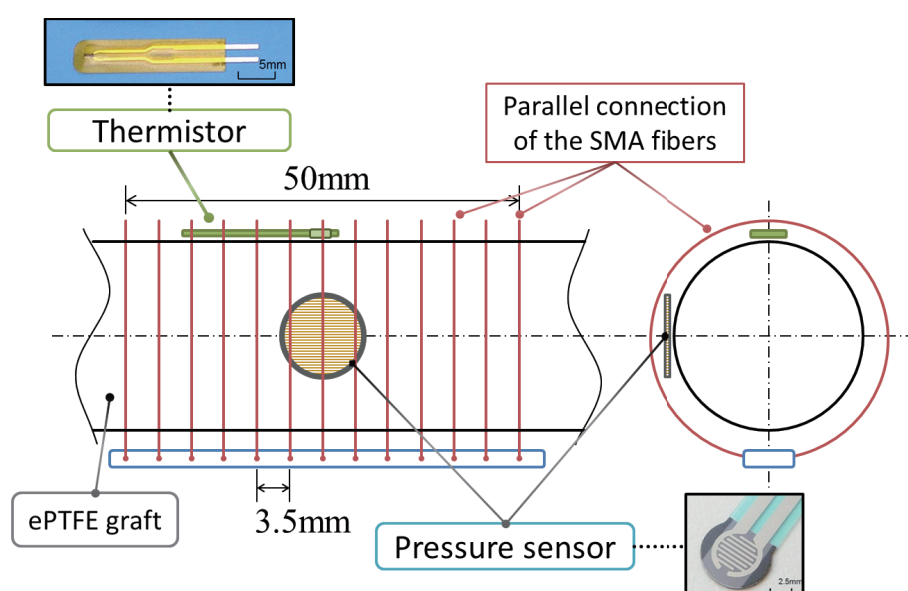


図 7.1: 熱制御システムのデバイス構成

7.2.2 センサレス駆動制御の試み

前節で形状記憶合金の収縮制御を目的として、圧力センサと熱電対から駆動状態モニタリングし、フィードバック制御を行う収縮制御システムを提案した。形状記憶合金線維に流れる電流をモニタリングすることで、デバイス本体にセンサ類を有しない高信頼性を有する駆動制御装置の開発を行った。形状記憶合金線維の収縮形

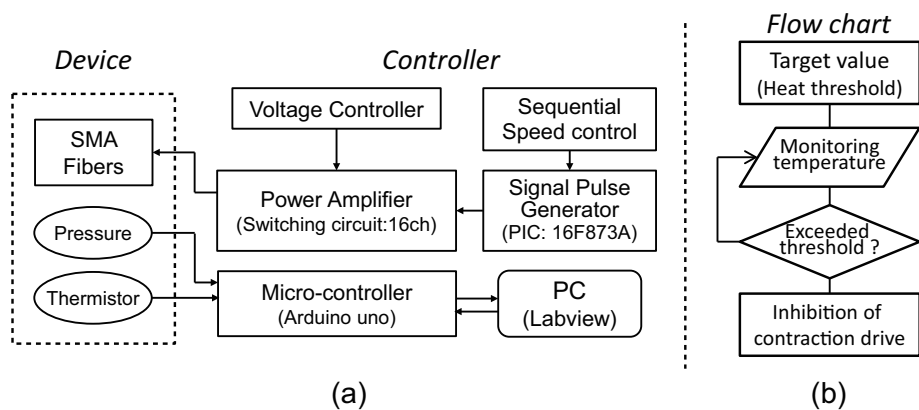


図 7.2: フィードバックシステム構成 ; (a) ブロック図、(b) 流れ図

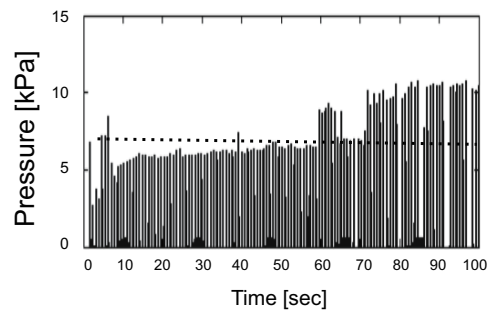
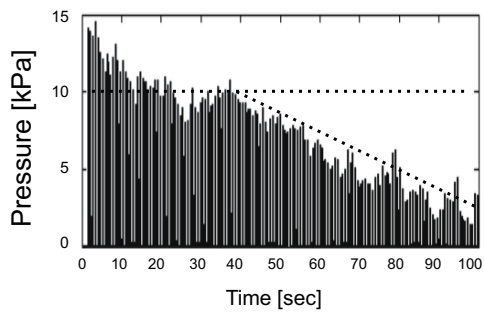
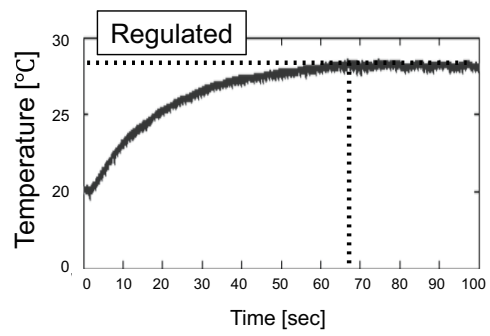
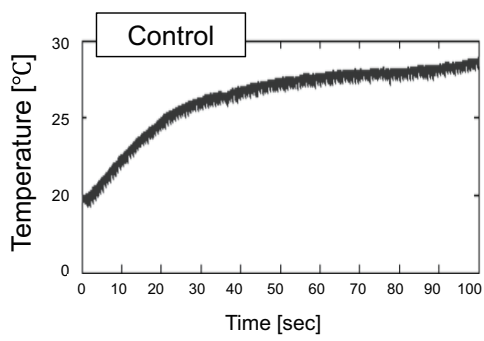
態は、入力電流量と材料内部抵抗および外界との伝熱に依存し、長手方向短縮変位と内部抵抗との間に線形関係を有する。そのため、サーボアクチュエータの方法論を用いて、ファイバの変位計測、収縮制御が可能である。デバイス駆動装置側に電流計測のための抵抗を配置し、デバイスを駆動した際の電流の変化を計測した。入力電圧を 20-36V、通電時間を 100-350ms まで変化させた。収縮駆動時の電流量変化をフィードバックし、最適な駆動を実現する駆動制御システム構築を試みた。

7.3 結果

7.3.1 発熱フィードバックによる駆動制御試験

図 7.3 に温度制御時の壁面温度、収縮圧変化を示す。駆動制御を行わない場合では、駆動時間の延長に伴いデバイス駆動部の温度上昇し、収縮変位量の低下し、壁面加圧力の低下が観察された。一方、発熱フィードバックシステムの導入により、デバイスの温度上昇を抑制できた。同時に、長時間駆動時でも変位量の低下を抑制でき、壁面加圧力を低下させることなく駆動することが可能であった。

次に、図 7.3 に流体温度を 37 度に保温した際の、温度制御時の壁面温度、収縮圧変化を示す。常温大気中と同様に、駆動制御を行わない場合では、デバイス駆動部の温度上昇により壁面加圧力の低下が観察され、その温度は 42 度以上になった。一



(a) 非制御時

(b) フィードバック制御時

図 7.3: 発熱フィードバックによる駆動制御試験結果

方、発熱フィードバックシステムの導入により、デバイスの温度上昇を 41 度に制御でき、制御温度の設定により生体内でも安全に動作させることができると考えられる。同様に、長時間駆動時でも壁面加圧力を低下させることなく駆動可能であった。

また、デバイス駆動制御時の消費電力を算出した。駆動制御を行うことで、消費電力を抑制でき、効率的な駆動が可能になると考えられた。

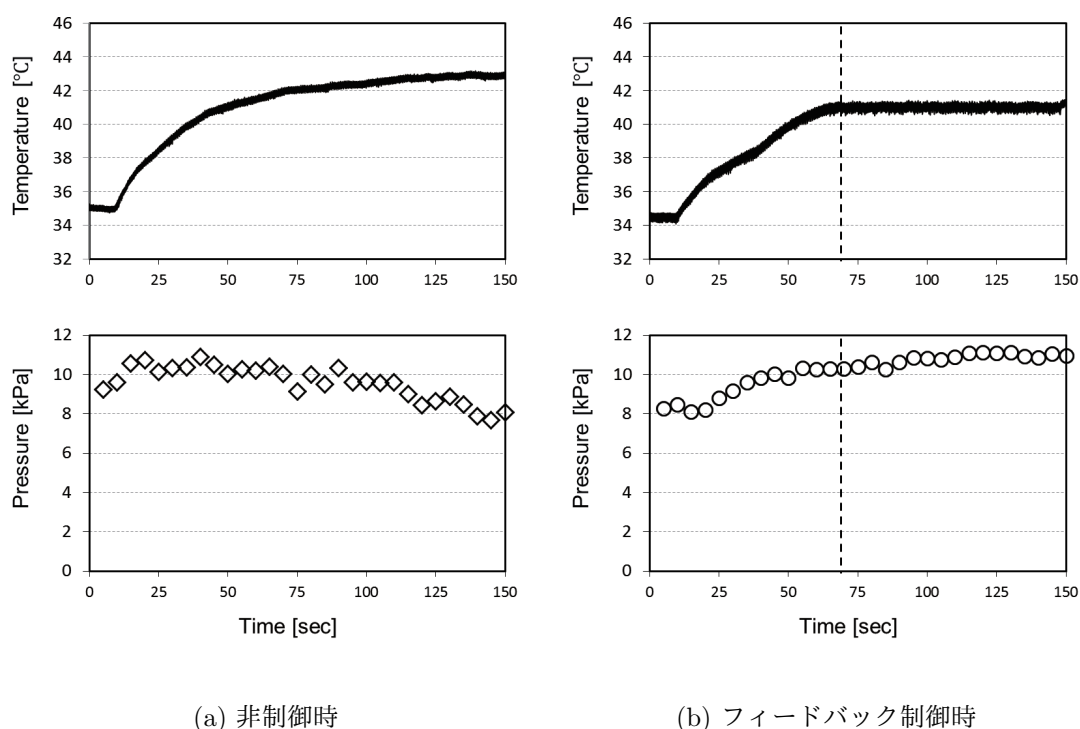


図 7.4: 37 度加温時の発熱フィードバックによる駆動制御試験結果

7.3.2 センサレスでの駆動制御試験結果

図??にセンサレスでの駆動制御試験結果を示す。アクチュエータに流れる電流は、ファイバの収縮に伴い電流が 3A から 4A まで変化し、ファイバの完全収縮により流れる電流は飽和した。また、駆動直後の瞬時電流値が、駆動時間が長くなるほど、多くの電流が流れた。デバイスの駆動時間が、長くなるにつれ、駆動電流の収縮に寄

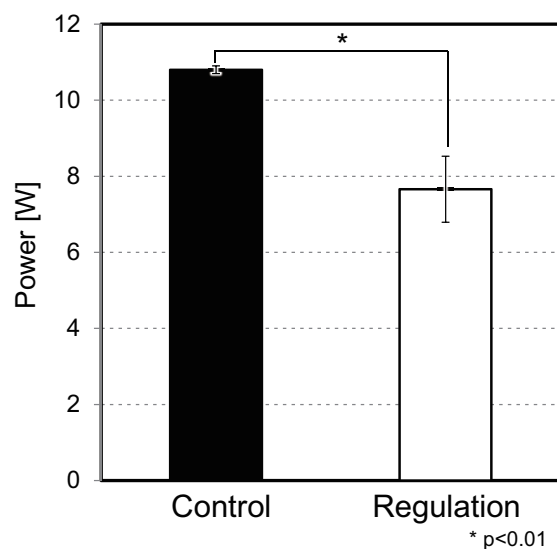


図 7.5: フィードバック制御時の消費電力の比較

与する時間が短縮してた。図 7.6 に収縮駆動回数と収縮に寄与する時間の関係を示す。収縮駆動回数と収縮に寄与する時間の関係には負の相関があり、駆動回数の増加に伴い収縮時間は減少した。これにより、駆動時間と通過電流量をフィードバック制御することで、アクチュエータを最適な条件で収縮させることができ、デバイスの過加熱による加圧力の減少を抑制することができると考えられた。図 7.7 に収縮時間と消費電力の関係を示す。最大収縮までの時間を長くとることにより、デバイスの瞬時電力は低下した。一方、収縮時間に依らず消費電力量は低下しないことから、高い瞬時電力で駆動するとで、より効果的な収縮が期待できると考えられた。

7.4 考察

7.4.1 発熱フィードバック

本研究で用いるアクチュエータ材料は、変態温度が 70 度である。そのため、体内埋め込み機器として用いるには、その熱の制御、抑制が重要となる。そこで本章では、形状記憶合金線維の過加熱抑制のため、熱制御による駆動制御方法について検討した。フィードバックシステムの導入により、生体内で蛋白変性の閾値となる

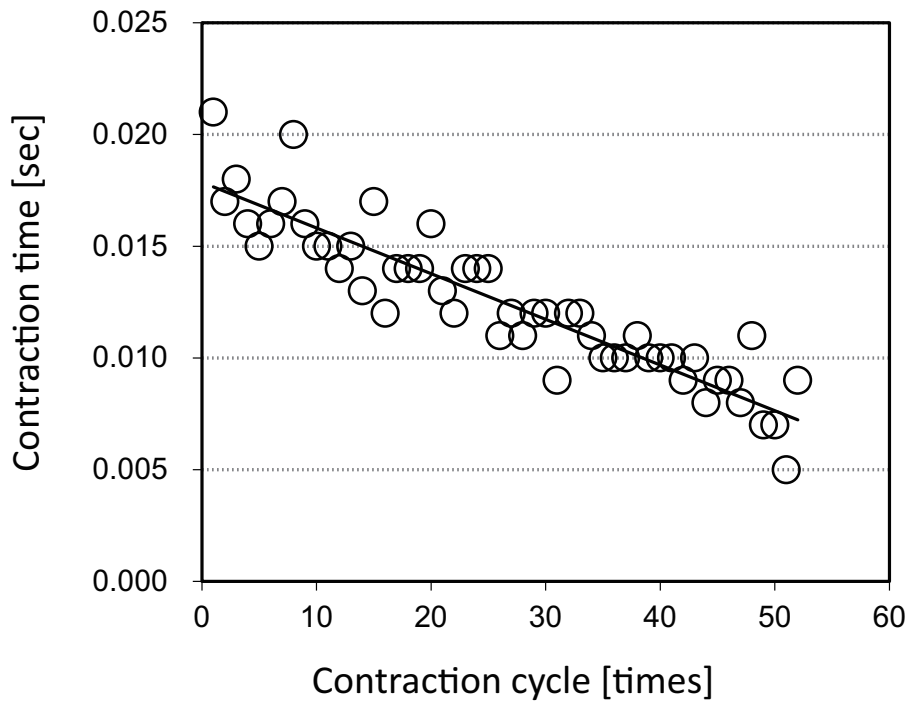


図 7.6: 収縮駆動回数と収縮に寄与する時間の関係

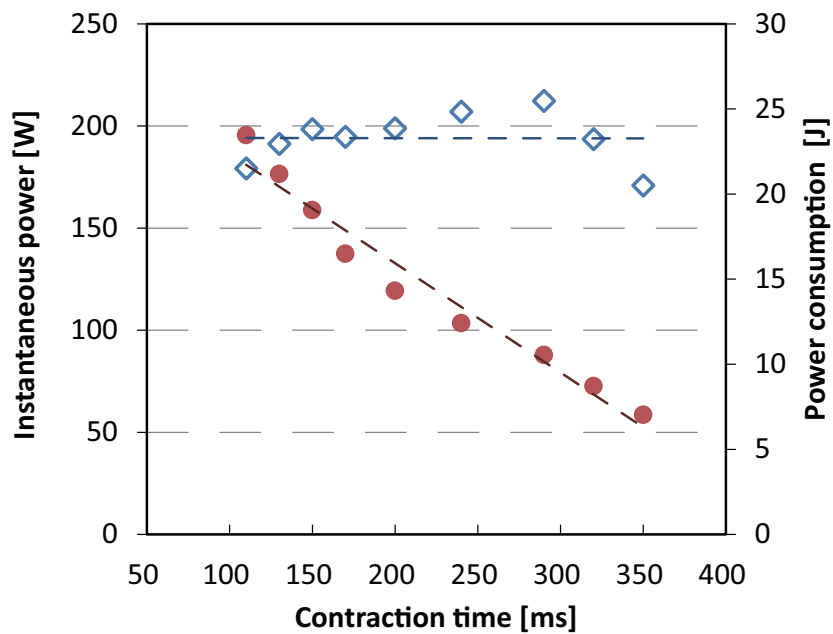


図 7.7: 収縮駆動回数と消費電力の関係

41度を超えずに駆動制御が可能であった。駆動時の発熱モニタリングにより、高度な信頼性を有するデバイスの構築が可能となると考えられた。本駆動制御システムの導入により、ファイバへの過剰な通電を抑制でき、過加熱防止が可能となると考えられた

7.4.2 センサレス駆動制御

発熱フィードバックすることで、デバイスの駆動制御が可能であった。しかしながら、センサ類を体内に埋め込むことを考慮すると、体内でのセンサの劣化や組織浸食によりデバイスの長期的安定性が低下することが考えられる。形状記憶合金の特性を利用して、アクチュエータ自体をセンサとして用いることにより、温度センサなどを体内デバイスに使用せず、デバイスの駆動制御の可能性が示された。通過電流量から変位量を推定し、最適な電流量で制御することで、余分な発熱も抑制できることが考えられる。センサを用いた実測での発熱フィードバック制御と併用することでより高信頼性を担保できる駆動制御手法が確立できると考えられた。

現時点では、本手法は基礎検討の段階であるが、本手法の応用によりデバイス体内埋込み時にも高信頼性をもつセンサレスな肺循環補助装置の構築が可能となる。また、本制御システムの制御原理は単純であることから、本研究で開発を進める小児用肺循環補助装置に限らず、形状記憶合金線維を人工筋肉として用いるさまざまな人工臓器に広く応用可能である。

7.5 小括

本章で、循環補助装置の駆動状態をフィードバック制御することが可能な駆動制御装置を開発した。本システムの応用により、デバイスの体内埋め込み時も、高信頼性を有する循環補助装置が実現できると考えられた。

第8章 Fontan循環動物モデルの構築とデバイス評価

8.1 本章の目的

前章までに、重症先天性心疾患患者のための肺循環補助デバイスの開発を行った。Fontan 循環下の低圧、低流量下での右心系循環を外部から力学的に補助するデバイスを具現化した。開発した新規デバイスを臨床応用するためには、動物を用いた試験が不可欠である。本研究で開発を進めている補助装置は、Fontan 循環補助を目的としたものであり、動物実験での評価にも Fontan 循環下で評価する必要があると考えられる。しかしながら、Fontan 循環を動物実験で評価する手法は確立されていない。そこで本章では、Fontan 循環動物モデルの構築と、これを用いた補助デバイスの生体内での評価試験を行うことを目的とした。

8.2 Fontan 循環動物モデルの構築

8.2.1 Fontan 循環動物モデル

Fontan 循環モデルの検討

小児先天性心疾患患者における実臨床での Fontan 手術では、出生間もなくから症状を改善するための段階的な外科的治療が行われる。重篤なチアノーゼを改善し、患者の成長を促したのち、通常 1-3 歳頃に Fontan 手術 (TCPC 手術) に至る。TCPC 手術では、上大静脈 (superior vena cava, SVC) を肺動脈 (Pulmonary artery, PA) と直接吻合し、下大静脈 (inferior vena cava, IVC) を心外導管となる人工血管を介して、PA に吻合する手術である。これにより、静脈からの血流は、右心を介すこと

なく肺へと循環する。そのため、Fontan 循環は正常な血液循環とは異なる循環形態をとる。

本研究で開発を進めている循環補助デバイスでは、IVC-PA の心外導管外周部に取り付け拍動するデバイスである。本デバイスの評価を動物実験で確実に行うためには、IVC-PA 部のバイパス循環系が Fontan 循環に類似し、デバイス評価検討に許容可能であればよい考える。そこで本研究で行う Fontan 循環動物モデルは、血行動態維持のため臨床で実施される TCPC 手術を一部改変して行う。IVC から PA へ心外導管により右心バイパス経路を構築するが、SVC 側はそのまま残すこととした。これにより、SVC から右心室を通り PA に流入する経路は維持され、最低限の肺血流が担保できると考えられる。

また、Fontan 手術を健常な動物を使用する動物実験モデルで再現すると、肺への血流が急激に低下することで、肺高血圧となることで右心循環が維持できなくなり、左心負荷が増大し、血行動態が破綻し死に至ると考えられる。そこで、循環を維持するため、遠心型補助人工心臓を用いて左心循環補助を行う。補助人工心臓には、ジャイロポンプ（C1E3、京セラメディカル）を使用することとした。これにより、Fontan 手術を施行しても左心循環補助により、左心室の負荷が低減され、循環維持が期待できる。

手術手技

健常性山羊を用いて、Fontan 循環モデル評価試験を行った。イソフルランで麻酔導入後、気管切開により呼吸ラインを確保した。正中切開により開胸後、送血カニューラを大動脈に吻合した。心尖部に脱血用カフを吻合し、脱血カニューラを挿入した。左心循環補助ポンプ（ジャイロポンプ, left ventricular assist device, LVAD）を接続した。LVAD の回転数は 1400rpm とした。IVC にダクロン製心外導管人工血管（D=18mm, Boston Scientific, USA）を吻合し、IVC と右心房（right atrium,

RA) 吻合部にクランプ用の血管テープを留置した。PA 基部に人工血管を吻合し、バイパス経路を構築し、人工血管内部のエア抜きを行った。IVC-RA 部をバンディングすることで、右心バイパス循環を構築し、Fontan 循環モデルとした (図 8.1)。

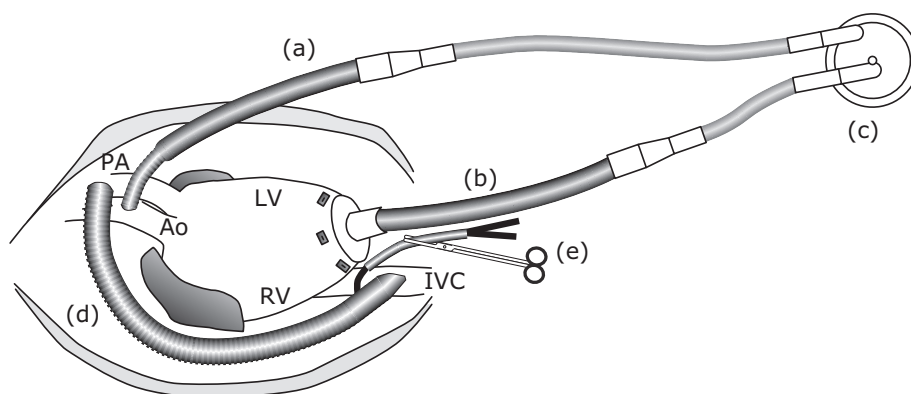


図 8.1: Fontan 循環動物モデルの接続図

(a) 送血カニューラ,(b) 脱血カニューラ,(c) 左心補助人工心臓 (ジャイロポンプ, C1E3),(d) 心外導管グラフト,(e) クランプ用血管テープ

8.2.2 循環補助デバイスの装着と駆動方法

駆動試験に用いたデバイスは、プロトタイプ型を一部改良し生体内での電氣的安全性を高めたものを使用した (図 8.2)。16 組の形状記憶合金アクチュエータユニットを並列配置し、蠕動収縮可能な構造とした。デバイスを心外導管中央に配置し、デバイス配置前後の圧、および心外導管に流れる血流を超音波血流計にて計測した。駆動方法は、蠕動収縮速度を 7-20cm まで変化させたとき、およびすべてのファイバを同時に収縮させる拍動駆動で試験した。

また、本動物実験モデルでは、SVC から右心への血流路が存続しているため、バイパス血流や圧波形に拍動が残ることが考えられる。そこで、心室細動を誘発する装置を作成し、ICP-PA の血流を定常流として実験を行った。心室細動誘発装置の駆動条件は、周波数:100Hz、PWM:30%、電源電圧:5V である。

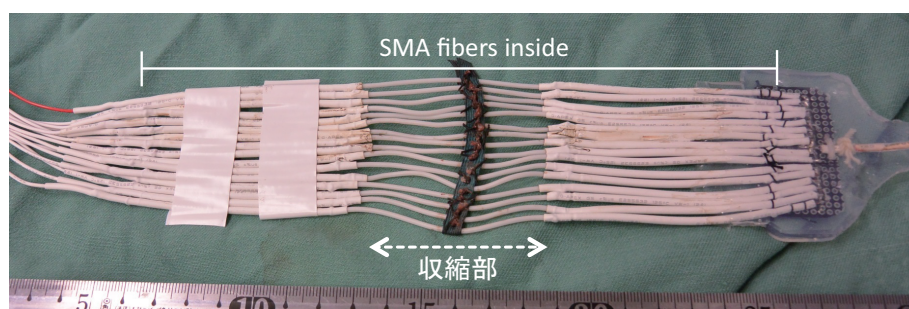


図 8.2: 改良型循環補助デバイスの外観

8.3 結果

8.3.1 Fontan 循環モデルの作成

健常性山羊を 3 頭 (51.9 ± 13.2 kg) 用いて、Fontan 循環モデルを作成した。図 8.3 に Fontan 循環モデル作成時の胸腔内の外観を示す。LVAD を装着し血液循環を維持したうえで、IVC-PA を心外導管によるバイパスを構築した。ICV-RA 部をバンディングすることで、右心をバイパスする血流路を作成することができた。図 8.4 に Fontan 循環モデル作成時の心外導管と肺動脈および下大静脈の吻合部を示す。吻合部には、狭窄や閉塞などは確認されず、適切に人工血管と吻合できていたことを確認した。

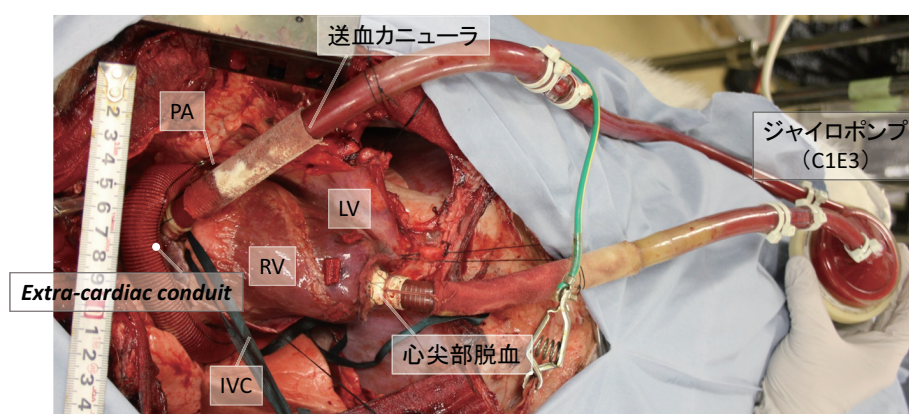


図 8.3: Fontan 循環動物モデルの外観



図 8.4: 心外導管と肺動脈および下大静脈の吻合部

8.3.2 デバイス駆動時の血行動態変化

Fontan 循環動物モデルに対し、補助デバイスを取り付け、駆動試験を行った。図 8.5 にデバイス装着時の Fontan 循環動物モデルの胸腔像を示す。胸腔内の心外導管部にデバイスを装着することができ、体内埋め込みの実現可能性を示した。

図 8.6 にモデル循環を成立させた際の IVC クランプ前後の血行動態変化を示す。IVC クランプにより、IVC 圧、PA 圧が 15mmHg 程度まで上昇した。しかしながら、SVC から右心への血流路が存続しているため、バイパス血流や圧波形に拍動が残った。そこで、心室細動を誘発し、バイオパス血流を定常流になる実験条件下で計測を行った。図 8.7 に心室細動後に、デバイスを駆動した際の血行動態変化の一例を示す。収縮条件は、すべてのファイバが同時に収縮する拍動モードである。デバイス駆動により、流量、およびデバイス前後圧にピークを持つ波形を確認した。図 8.8 に収縮条件を変えデバイス駆動した際の血流変化を示す。デバイスによる駆出流量波形を抽出するため、呼吸性変動の影響を相殺するため各 15 拍分の加算平均流量波形とした。デバイス収縮速度が速いほど、大きな脈動を伴う流量波形を得た。デバ

イスの周期的な駆動により、バイパス血流の定常流に脈動性を付与することができたと考えられる。図 8.9 にデバイスを 5 分間駆動後のサーモカメラによる表面温度変化を示す。デバイス駆動により、デバイス本体の温度が最大 44 度まで上昇した。一方で、人工血管周囲に巻き付けた加圧部での温度上昇は抑えられていた。

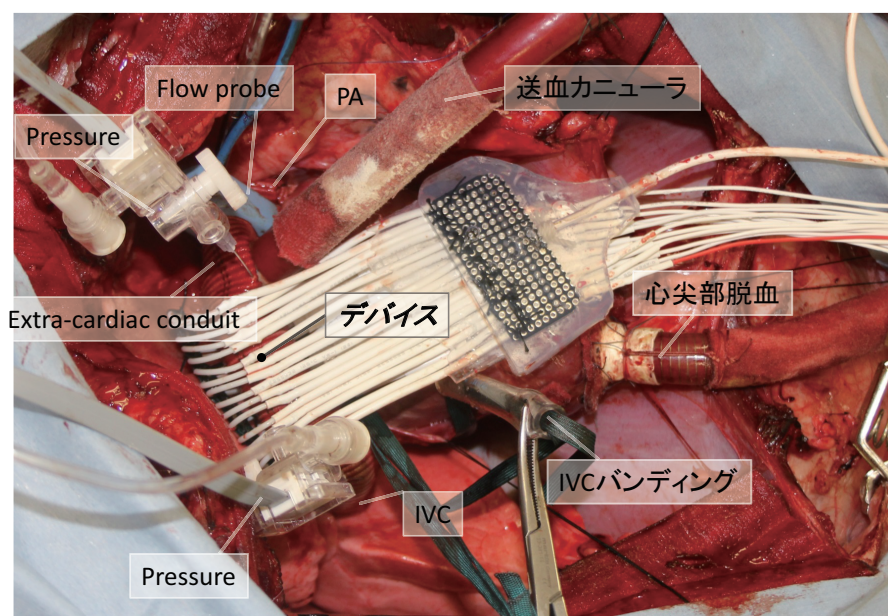
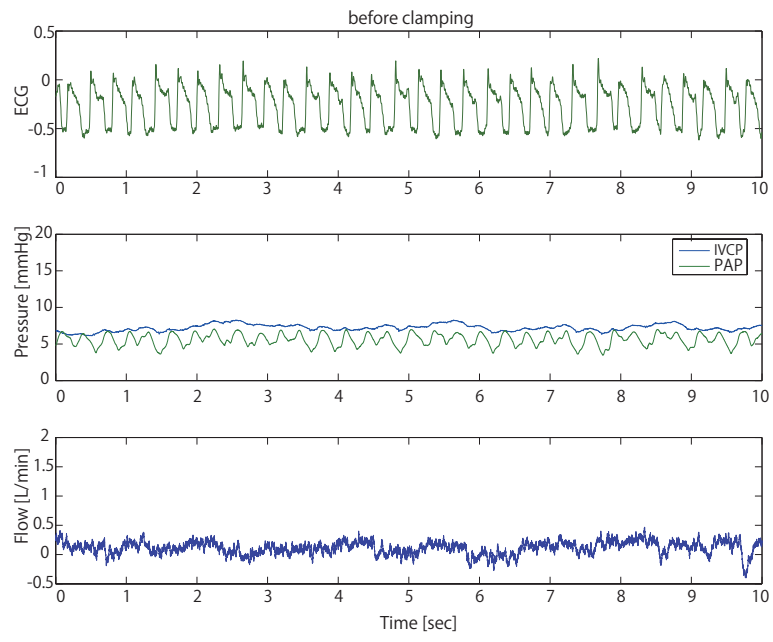


図 8.5: デバイス装着時の Fontan 循環動物モデル外観

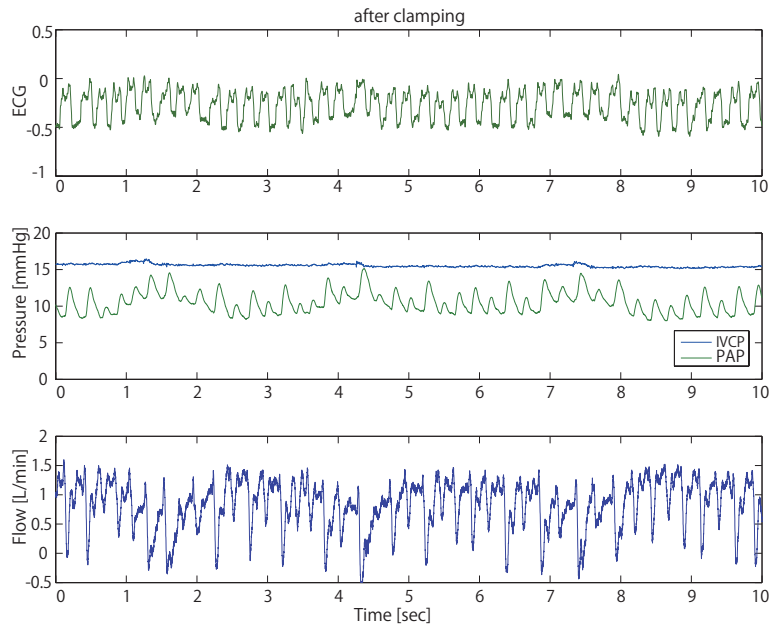
8.4 考察

8.4.1 Fontan 循環での有効性

デバイス評価試験のための Fontan 循環動物実験モデルを構築し、IVC 側のバイパス血流は Fontan 循環に近い血行動態を再現することができたと考えられた。本動物実験モデルにおいて、デバイスの駆動試験を実施し、生体内での駆動においても定常流に脈動性を付与することができた。実験モデルにおける肺循環では、肺血流の呼吸性変動や、心臓の鼓動によりバイパス血流にも拍動性が含まれていた。本実験では、デバイス駆動は 1Hz の自律駆動であり、心拍同期などの駆動制御は行わなかった。Fontan 循環では、呼吸による血流の変動が大きく、本実験においても呼吸



(a) IVC クランプ前



(b) IVC クランプ後

図 8.6: Fontan 循環動物モデルの血行動態

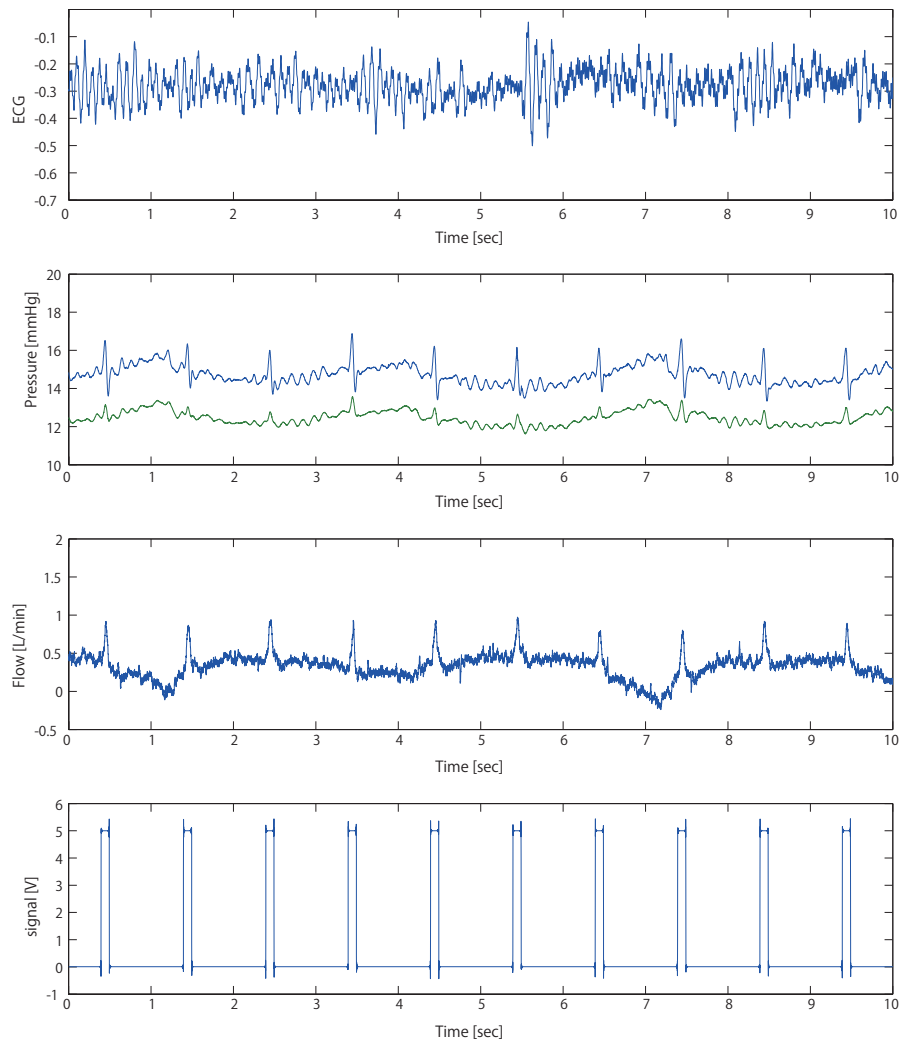
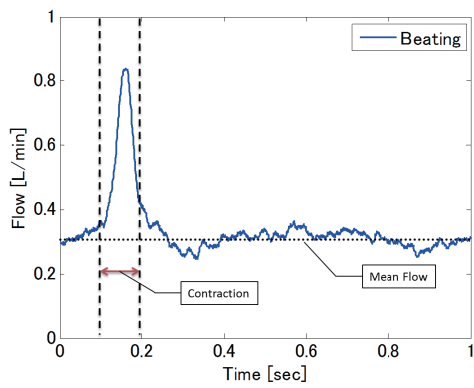
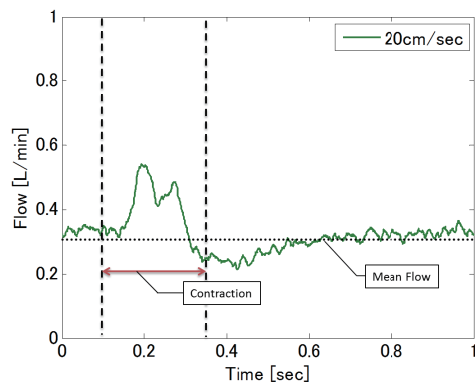


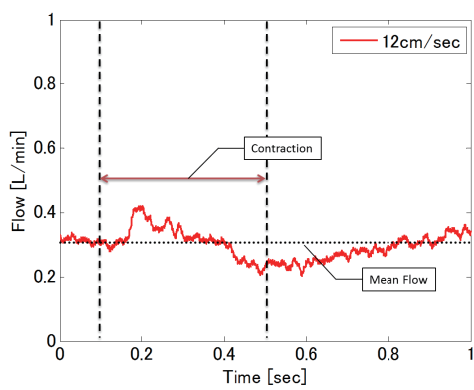
図 8.7: デバイス駆動時の血行動態変化



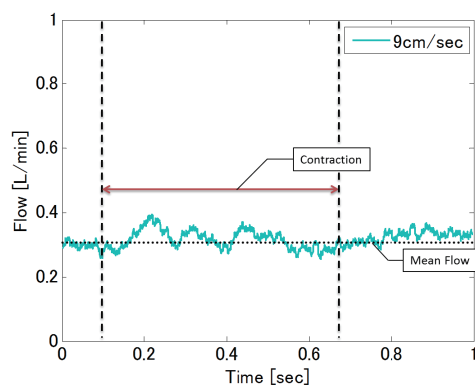
(a) 拍動収縮



(b) 収縮速度：20.0cm/sec



(c) 収縮速度：12.5cm/sec



(d) 収縮速度：9.0cm/sec

図 8.8: デバイス駆動時の加算平均流量変化

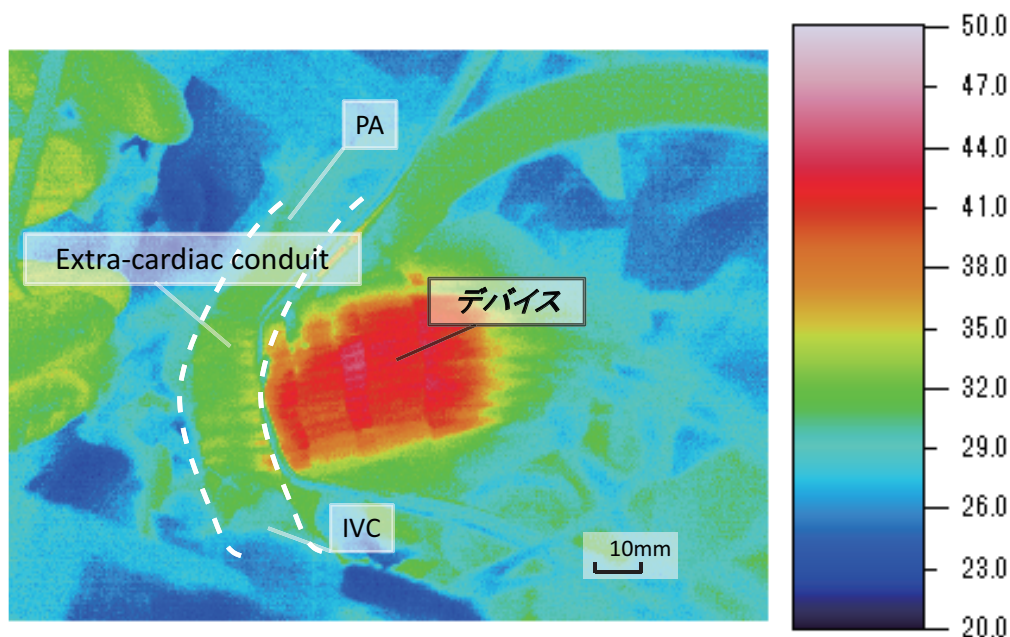


図 8.9: デバイス駆動時の表面温度変化

による肺動脈血流の変化が確認できた。一方で、心臓拍動時では、呼吸性変動とともに弱いながら心臓拍動に同期した脈動流も得られた。呼吸性変動による血行動態変化により Fontan 循環では呼気吸気時のエネルギー損失が示唆されている^[56]。デバイスの効果的な拍動補助を行うために、心拍同期や呼吸同期を含めた血流変化を考慮に入れた動作制御手法のさらなる検討が必要であると考えられた。

また、デバイスの取り付けにおいても、人工血管周囲に容易に巻き付けることができた。このようなデバイスにより、Fontan 手術手技に変更を加えることなく、必要に応じて肺循環の補助を行うことのできるデバイスになり得ることが考えられた。

8.4.2 Fontan 補助デバイスの今後の課題

本 Fontan 循環モデル実験においては、デバイス駆出特性評価のため、デバイスの発熱制御は行わなかった。収縮駆動させることによりデバイス本体の温度上昇が確認された。人工血管に巻き付けた部位の温度上昇よりもデバイスの収縮動作部での

温度上昇が大きく、人工血管周囲の加圧部での温度上昇は低く維持された。これは、アクチュエータが巻き付けられた人工血管から内部の血流に放熱されたためだと考えられる。しかしながら、体内埋め込みデバイスとしての長期的な安定性のためにデバイスの熱制御は必須であり、今後は生体内での熱制御評価試験を行う必要があると考えられた。

デバイスの長期埋め込みによって、デバイス周囲に組織侵出が考えられる。これにより、デバイス駆動が阻害されることが懸念される。本デバイスの収縮力は、模擬循環回路での試験で最大 70mmHg を超える加圧力を駆出可能であり、ある程度の周囲状況の変化にも適応可能であると考えられる。しかしながら、体内での長期的な有効性については不明であり、拍動流の効果や周辺組織への影響について、長期慢性実験を行い体内でのデバイス有効性の評価試験を行う必要がある。

また、人工血管周囲にデバイスを巻き付け収縮駆動することによる人工血管自体の劣化が懸念される。Fontan 手術で用いる人工血管は ePTFE 製である。再手術などの必要がない場合では、通常 10 年以上の耐久性をもつ材料であるが、デバイス収縮による形状変化に対する耐久性については明らかではない。デバイスの収縮変位量は約 10% であり、人工血管を屈曲させるほどの収縮量ではない。そのため、通常時に生じる体動や呼吸による胸腔変化によりも影響が小さいと考えられる。しかしながら、デバイス収縮による局所の屈曲負荷の影響もあると考えられるため、デバイスの長期的耐久性試験が必要であると考えられた。

8.4.3 本動物実験モデルの限界

本章で提案した Fontan 循環動物実験モデルでは、血行動態維持のため LVAD を使用し、臨床で実施される TCPC 手術を一部改変して行った。Kanakis ら (2011) はブタを使用した Fontan 循環モデルを提案しているが、本研究ではデバイス評価を主眼に置き、実験モデルを構築した^[57]。本モデルでは、IVC から PA へ心外導管経路

は構築したものの、SVC側はそのまま残し、右心室も存続したままであった。SVC側から流入する血流により、右室の鼓動で一定の拍動流が生成されることで肺循環は維持されていた。そのため、通常施術される Fontan 手術とは異なる循環系となっている。しかしながら、本デバイスの評価系構築には、IVC-PA 部のバイパス循環系が Fontan 循環に類似していることが最も重要であり、デバイス評価のための実験系としては許容範囲に収まっていたと考える。

また本実験は、開胸中の人工呼吸維持下でデバイス駆動試験を行った。臨床での Fontan 循環では、肺循環は呼吸による影響が大きく受けているといわれている。通常時の胸腔は、自然呼吸時で吸気時約 $-6\sim-7\text{cmH}_2\text{O}$ 、呼気時約 $-2\sim-4\text{cmH}_2\text{O}$ であり、陰圧換気である。対して、人工呼吸時は、気道内に陽圧をかけ換気し、ガス交換を維持している。そのため、自然呼吸時と人工呼吸時では、吸気呼気による肺の末梢血管抵抗の位相が反転する。本実験中の肺血流は、人工呼吸器の影響により、位相が逆転した循環となっており、通常の Fontan 循環とは位相の異なる血行動態となっていたと考えられる。しかしながら、血行動態の位相の差がデバイス駆動評価試験に与える影響は小さいと考えられ、本動物実験モデルによる評価手法は有用であると考えられる。

8.5 小括

小児用肺循環補助デバイス評価のための Fontan 循環動物モデルを構築した。LVAD を用いることで、血行動態を破綻させることなく、デバイス評価に適した Fontan 循環に近い血行動態を再現することができた。Fontan 循環動物モデルで補助デバイスの生体内での駆動評価試験を実施し、デバイス付与による Fontan 循環補助の可能性が示された。

第9章 総括

9.1 本研究の成果

Fontan 手術は単心室疾患群の最終的治療手術であるが、術後は肺循環のための心室を持たない Fontan 循環と呼ばれる非生理的な循環形態となる。Fontan 循環での肺血流の拍動性の欠如により、肺血管内皮細胞の発達障害も懸念されている。本研究では、Fontan 術後患者の肺血流に脈動を加え生理的な循環に近づけることを最終目標とした循環補助装置の開発を行った。

小児用循環補助デバイスの体内埋め込みを考慮した小型化が可能なアクチュエータについて検討した。熱を駆動源とする形状記憶合金がサイズと発生力の観点から、最も有用であると考えられた。形状記憶合金線維は高耐久性、高寿命をもち質量比で大きな収縮力を発生可能であるため、体内埋め込み型人工臓器のアクチュエータとしての具現化も十分に可能であることが示唆された。

アクチュエータの要素技術評価として、形状記憶合金に様々な被覆コーティングを施し基本特性を評価検討した。形状記憶合金材料は導電性材料であり、ジュール熱によって材料の温度上昇を必要とし変態温度 70℃で収縮する。この材料表面に適切なコーティングを施すことで、形状記憶合金線維を人工筋肉として応用した高信頼性をもつ体内埋め込み型人工臓器が具現化できると考えられた。

Fontan 循環を補助するための小型軽量で体内埋め込み可能な装置のコンセプトデザインとなる試作機の基本構造を設計し、基礎特性評価試験から実現可能性について検討した。形状記憶合金繊維を人工血管外周部にリング状に配置し、収縮駆動するデバイスを考案し設計試作した。本章で考案試作した構造で小型軽量で拍動流の

生成が可能である一方、収縮機能の改善や発熱抑制のため、構造や制御方法の改良を進める必要があると考えられた。

循環補助デバイスの力学的機能設計を目的として、空気圧駆動装置を応用し循環補助装置の駆出力評価を行った。空気圧駆動装置による加圧力の制御で血行力学的駆動効率を最適化し、Fontan 循環での効果的な補助を行うための加圧条件を明らかにした。これにより、デバイス開発のための設計指標となる駆動制御条件を示した。

基本設計を踏まえ具体的な補助装置のプロトタイプを開発し血行力学的効果の検討を行った。低圧駆動条件で補助を行うために、循環補助装置の蠕動機能を開発し、模擬循環装置を用いて血行力学的効果の基礎検討を行った。健全な肺循環においては拍動性を持つ血液が肺へ流入するが、本システムでは収縮を力学的に制御することでこれらの機能を実現することを試みた。形状記憶合金線維を応用した蠕動収縮による拍動流を生成できる循環補助装置のプロトタイプを開発し、模擬循環回路、および、生体内での流体力学的特性を評価した。プロトタイプデバイスの蠕動駆動により、肺血流速に適した蠕動駆動を行うことで効果的に拍動流を生成できる可能性が示された。

駆動系の変動と負荷外乱に対しロバスト性を考慮した制御系設計のため、現在開発中の循環補助装置の駆動状態をフィードバック制御することが可能な駆動方法について検討を行った。本フィードバック制御システムの応用によりデバイスの発熱抑制が可能であった。また、収縮制御が可能なセンサレス駆動制御システム構築を試み、体内埋め込み時にも高信頼性を有する循環補助装置が実現が示唆された。

デバイス評価のための Fontan 循環動物実験モデルの構築と生体内でのデバイス評価試験を行った。左心補助人工心臓を用いることで、血行動態を破綻させることなく、Fontan 循環に近い血行動態を再現することができた。提案した動物実験モデルを用いてデバイス駆動試験を実施し、Fontan 循環補助デバイスの生体内での駆出特性を明らかにすることで、本研究で開発を行った小児用肺循環補助装置の臨床応用

への可能性が示された。

9.2 本研究の臨床的・医工学的意義

9.2.1 Fontan 循環補助装置の臨床的可能性

本研究では、小児先天性心疾患患者のための循環補助デバイスの開発を行った。Fontan 手術を施行された単心室症患者は、2-3 歳頃に Fontan 手術を施行後、良好な場合では 20 年以上の長期成績を有する^[41,42]。しかしながら、TCPC 手術が行われるようになってから 30 年ほどであり、患者の成長に伴う長期予後はいまだ完全には明らかではない。本研究で開発したデバイスは Fontan 術後急性期から適応することを考えており、拍動流の付与により血行動態を生理的な循環形態に近づけることを目指したものである。成長過程に小児患者の肺血流の拍動性の付与により肺の末梢循環の改善が見込まれ、肺の健全な成長を促すことが可能になると考えられる。

また、本デバイスは他の補助人工心臓などと比べ、血液との直接接触がないことが大きな特徴の一つである。そのため、原理的に血栓や溶血などの恐れがなく、抗凝固療法などの投薬治療の必要もない。このことから、小児患者における薬物による副作用の心配もなく、患者のデバイス埋め込みによる不安も低減できると考えられる。デバイスの臨床応用により、患者の長期予後の改善に貢献でき、患者の社会復帰を後押しすることが期待できる。

9.2.2 小児用循環補助デバイスの医療経済に与える影響

医療用デバイスのコストは、医療経済にとっても重要である。現在臨床応用されている補助人工心臓は、保険償還価格で本体 1 台当たり 1810 万円である^[58-60]。また、その管理やメンテナンス等にも多額の費用が掛かり、人工心臓治療には数千万円かかることも少なくない。このため、デバイス普及による医療経済への影響も無視できない。そのため、基礎研究段階のデバイス開発においても、臨床応用時のコ

ストについても考慮しておく必要がある。本研究で開発したデバイスでは、現時点でアクチュエータや制御装置の製作に1台当たりおよそ十数万円程度の原材料費がかかる。これに人件費等を考慮すると100万円程度の製造コストがかかることが考えられる。また、さらに研究開発費等も計上すると、1台当たり数百万円程度の価格設定が必要となると考えられる。このため、補助人工心臓などと比べると比較的安価に製造できる可能性がある。

補助人工心臓が必要となると考えられる心臓移植待機患者数は現在380人（平成27年3月現在）であり、このほかにも潜在的な患者数は数多くいるものと考えられる^[61]。一方、先天性心疾患患者のうちFontan型手術の症例は年380例であり、本デバイスの適応となると考えられるのはこのうちの数～数十%であると考えられる^[2]。このため、小児用循環補助デバイスに対する需要を考慮すると、補助人工心臓よりも高い価格を設定する必要がある可能性もある。

しかしながら、小児用のデバイスでは、治療により小児患者の成長を後押しし、患者の社会復帰に大きく貢献できることが考えられる。補助人工心臓治療においても、患者の社会復帰が進んでいる。特に少子高齢社会の日本にとって小児患者をより多く社会の構成員として参画させることができれば、たとえ高額な医療費がかかったとしても経済に良い影響を与えることを期待している。

9.2.3 医工学領域における小児用循環補助装置開発

本研究では、小型の循環補助装置として、従来のポンプとは異なるアクチュエータを用いた新しいデバイスを構築した。新しいデバイスの評価のためには、そのデバイスに適応した新たな評価系を確立する必要がある。本研究では、体内埋め込みアクチュエータは導電材料であり、それ自体が収縮駆動するものである。そのため、アクチュエータの安定性安全性確保のために、高分子材料による被覆コーティングを施し、被覆の物性評価と漏れ電流を評価した。このようにデバイス評価のために、

物性試験と電気的特性試験、および、流体力学的特性試験など複合領域での評価試験が必要となる。

また、臨床応用を視野に入れた生体内での評価試験のため、動物実験を実施する必要がある。しかしながら、先天性心疾患のモデル動物は存在しないため、デバイス評価のための動物実験モデルの構築も必要である。このように工学領域のデバイス開発評価手法と臨床的知見に基づく医学的評価手法の融合による評価系の構築が必要とされる。本研究では、これらの評価手法について試作から動物実験に至るまで網羅的に実施したものであり、それにより得られた結果は、新たな小児用デバイス開発と評価手法に対してその発展に寄与できると考えている。

9.2.4 今後の課題と発展性

Fontan 循環に拍動が加わると、Fontan 循環全体の血流量が増加することが報告されている^[52]。しかしながら、その拍動の効果は不明な点も多く、拍動により成長促進や循環動態改善は知られてきたが、どの程度の拍動流があれば良いか定量的な臨床データはない。そのため、今後は Fontan 循環にどの程度の拍動性があれば、具体的な治療効果をもたらすか長期的な臨床データを調べる必要がある。また、中長期の慢性動物実験を行い、デバイスの生体内での安定性評価試験を実施する必要がある。慢性動物実験により、デバイスにより生成される拍動流の生体に与える影響が明らかになることが期待される。これらにより得られた知見に基づき、デバイスの更なる開発改良が進められ、より有効性の高いデバイスの実現が可能となると考えられる。

本研究では、小型軽量の拍動型装置を実現した。しかしながら、その駆出流量には不十分なところもある。大きな拍出を得るためにはアクチュエータの長大化が必要であり、小型を維持した収縮機構を具現化する必要がある。また、アクチュエータの特性上、発熱の影響は避けられない課題である。本研究で提案したフィードバッ

ク制御手法を応用することで、より安全性が高く高信頼性のデバイスが具現化できると考えられる。過加熱抑制システムの実現と収縮機構の改良により、最適な拍動補助機能を実現できれば臨床応用に向けて大きく進展することが期待される。

参考文献

- [1] 厚生労働省. 平成 21 年度 人口動態統計の年間推計, 2010.
- [2] Ryuzo Sakata. Thoracic and cardiovascular surgery in japan during 2009. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, Vol. 59, pp. 636–667, 2011.
- [3] T.W. Sadler. Langman 's Medical Embryology , Eleventh Edition. Lippincotto Williams Wilkins, 2009.
- [4] 佐藤俊二. 新生児外科治療の現況と展望 7. 新生児心疾患. 日本外科学会誌, Vol. 108, No. 6, pp. 339–343, 2007.
- [5] 高橋長裕. 図解 先天性心疾患 血行動態の理解と外科治療 第 2 版. 医学書院, 2007.
- [6] Marc R de Leval. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex fontan operations. experimental studies and early clinicalexperience. *J. Thorac Cardiovasc Surg.*, Vol. 96, pp. 682–695, 1988.
- [7] Fontan F and Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, Vol. 26, pp. 240–248, 1971.
- [8] Marc R de Leval. The fontan circulation: a challenge to william harvey? *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, Vol. 2, pp. 202–208, 2005.

- [9] Marc R de Leval. The fontan circulation: What have we learned? what to expect? *Pediatr Cardiol*, Vol. 19, pp. 316–320, 1998.
- [10] 四津良平, 坂本喜三郎. 心臓血管外科テクニック IV 先天性心疾患編. メディカ出版, 2007.
- [11] 八木原俊克. 複雑先天性心疾患の最近の進歩 8. 単心室, 三尖弁閉鎖. 日本外科学会誌, Vol. 102, No. 8, pp. 602–607, 2001.
- [12] 先天性心疾患を対象とした人工血管使用手術. 人工臓器, 35 卷 別冊, pp. 21–33, 2006.
- [13] 新岡俊治. 血管再生 – 現状と展望. 外科治療, Vol. 86, No. 1, pp. 27–32, 2002.
- [14] Marc Gewilling. The fontan circulation. *Heart*, Vol. 91, pp. 839–846, 2005.
- [15] Marc Gewilling. The fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact CardioVasc Thorac Surg*, Vol. 10, pp. 428–433, 2010.
- [16] 古瀬彰. セーフティテクニック心臓手術アトラス 原書第3版. 南江堂, 2005.
- [17] J. B. West, C. T. Dollery, and A. Naimark. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 19, No. 4, pp. 713–724, 1964.
- [18] H Ohuchi. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after fontan operation. *J Am Coll Cardiol.*, Vol. 37, pp. 1667–1674, 2001.
- [19] Marc R de Leval and John E Deanfield. Four decades of fontan palliation. *Nature Reviews cardiology*, Vol. 7, pp. 520–527, 2010.

- [20] D. J. Driscoll. Long term results of the fontan operation. *Pediatr Cardiol*, Vol. 28, pp. 438–442, 2007.
- [21] P. M. Fredriksen, J. Therrien, G. Veldtman, M. A. Warsi, P. Liu, S. Siu, W. Williams, J. Granton, and G. Webb. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified fontan procedure. *Heart*, Vol. 85, pp. 295–299, 2001.
- [22] 唐川正典. 循環器病 数式で解く血行動態の秘密. 金芳堂, 1998.
- [23] Vukicevic M, Chiulli J, Conover T, Pennati G, Hsia T, and Figliola RS. Mock circulatory system of the fontan circulation to study respiration effects on venous flow behavior. *ASAIO Journal*, Vol. 59, pp. 253–260, 2013.
- [24] Edward L. Bove. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 126, No. 4, pp. 1040–1047, 2003.
- [25] Mio Nogaki, Hideaki Senzaki, Satoshi Masutani, Jun Kobayashi, Toshiki Kobayashi, Nozomu Sasaki, Haruhiko Asano, Shuhei Kyo, and Yuji Yokote. Ventricular energetics in fontan circulation: Evaluation with a theoretical model. *Pediatric international*, Vol. 42, pp. 651–657, 2010.
- [26] R. Kirk Riemer, Gabriel Amir, Steven H. Reichenbach, and Olaf Reinhartz. Mechanical support of total cavopulmonary connection with an axial flow pump. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, Vol. 130, pp. 351–354, 2005.
- [27] Shoichi Tsuda, Takashi Sasaki, Katsuhide Maeda, R.Kirik Riemer, Steven H.Reichenbach, and Olaf Reinharz. Recovery during mid-term mechanical sup-

- port of fontan circulation in sheep. *ASAIO Journal*, Vol. 55, No. 4, pp. 406–411, 2009.
- [28] Niebler R, Ghanayem N, Shah T, De La Rosa Bobke A, Zangwill S, Brosig C, and Woods RK. Use of a heartware ventricular assist device in a patient with failed fontan circulation. *Annals of Thoracic Surgery*, Vol. 97, No. 4, pp. 115–116, 2014.
- [29] Sinha P, Deutsch N, Ratnayaka K, Lederman R, and Jonas R. Effect of mechanical assistance of the systemic ventricle in single ventricle circulation with cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, Vol. 147, No. 4, pp. 1271–1275, 2014.
- [30] Derk G, Laks H, Biniwale R, De LaCruz, Mazor E, and Aboulhosn J. Novel techniques of mechanical circulatory support for the right heart and fontan circulation. *Int J Cardiol*, Vol. 176, No. 3, pp. 828–832, 2014.
- [31] Amy L. Throckmorton, Jugal Y. Kapadia, Steven G. Chopski, Sonya S. Bhavsar, William B. Moskowitz, Scott D. Gullquist, James J. Gangemi, Christopher M. Haggerty, and Ajit P. Yoganathan. Numerical, hydraulic, and hemolytic evaluation of an intravascular axial flow blood pump to mechanically support fontan patients. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 39, No. 1, pp. 324–336, 2011.
- [32] Sonya S. Bhavsar, Jugal Y. Kapadia, Steven G. Chopski, and Amy L. Throckmorton. Intravascular mechanical cavopulmonary assistance for patients with failing fontan physiology. *Artificial Organs*, Vol. 33, No. 11, pp. 977–987, 2009.

- [33] Mark D. Rodefeld, Brandon Coats, Travis Fisher, Guruprasad A. Giridharan, Jun Chen, John W. Brown, and Steven H. Frankel. Cavopulmonary assist for the univentricular fontan circulation: von karman viscous impeller pump. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 140, No. 3, pp. 529–536, 2010.
- [34] MD Rodefeld, Frankel SH, and Giridharan G. Cavopulmonary assist: (em)powering the univentricular fontan circulation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.*, Vol. 14, No. 1, pp. 45–54, 2011.
- [35] Lacour-Gayet FG, Lanning CJ, Stoica S, Wang R, Rech B, Goldberg S, and Shandas R. An artificial right ventricle for failing fontan: In vitro and computational study. *Ann Thorac Surg.*, Vol. 88, No. 1, pp. 170–176, 2009.
- [36] Kirklin JK, Bennett PF, Dabal RJ, and Carlo WF. Mechanical circulatory support: Strategies and outcomes in pediatric congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.*, Vol. 17, No. 1, pp. 62–68, 2014.
- [37] J.C. Chachques, P. Grandjean, A. Serraf, C. Latremouille, V.A. Jebara, O. Ponzio, S. Mihaileanu, S. Chauvaud, I. Bourgeois, and A. Carpentier. Atrial cardiomyoplasty after fontan-type procedures. *Circulation*, Vol. 82, pp. 183–189, 1990.
- [38] D. Loumet, A. Comtois, C. Hollmann, and R.L. Beaudet. Application of cardiomyoplasty to the fontan operation: haemodynamic observations. *Transformed muscle for cardiac assist and repair*, pp. 247–251, 1990.

- [39] Bernhard Voss, Falk-Udo Sackbs, Werner Saggaucs, Siegfried Haglbs, and Rüdiger Langea. Atrial cardiomyoplasty in a fontan circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, Vol. 21, pp. 780–786, 2002.
- [40] Hess L. Long-term problems after cavopulmonary anastomosis: diagnosis and management. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 49, No. 2, pp. 98–100, 2001.
- [41] Mondesert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, and Khairy P. Fontan circulation: Success or failure? *Can J Cardiol.*, Vol. 29, pp. 811–820, 2013.
- [42] Dabal RJ, Kirklin JK, Kukreja M, Brown RN, Cleveland DC, Eddins MC, and Lau Y. The modern fontan operation shows no increase in mortality out to 20 years: A new paradigm. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, Vol. 148, No. 6, pp. 2517–2514, 2014.
- [43] Wang Z, Yin Z, Zhu H, Zhang R, and Fang M. The mid-term follow-up of pulmonary perfusion in patients after extracardiac total cavopulmonary connection. *Nucl Med Commun.*, Vol. 33, pp. 148–154, 2012.
- [44] Yin Z, Wang Z, Zhu H, Zhang R, Wang H, and Li X. Experimental study of effect of fontan circuit on pulmonary microcirculation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*, Vol. 14, No. 3, pp. 183–188, 2006.
- [45] Henaine R, Vergnat M, Mercier O, Serraf A, De Montpreville V, Ninet J, and Bacha E. Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: The case for residual antegrade pulsatile flow. *Nucl Med Commun.*, Vol. 146, No. 6, pp. 1359–1365, 2013.

- [46] 生田幸士. マイクロアクチュエータと材料. Vol. 63, No. 6, pp. 459–465, 1994.
- [47] トキ・コーポレーション株式会社. <http://www2.toki.co.jp/biometal/>.
- [48] Dai Homma, Seiya Uemura, and Fumio Nakazawa. Functional anisotropic shape memory alloy fiber and differential servo actuator. *Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies*, Vol. SMST-2007, pp. 463–472, 2007.
- [49] 本間大, 中澤文雄. 機能異方性形状記憶合金の開発と応用. 電気製鋼, Vol. 77, No. 4, pp. 277–283, 2006.
- [50] 本間大. 機能異方性形状記憶合金の開発と応用. 精密工学会誌, Vol. 75, No. 6, pp. 690–694, 2009.
- [51] Imachi K, Mabuchi K, Chinzei T, Abe Y, Imanishi K, Yonezawa T, Kouno A, Ono T, Nozawa H, Isoyama T, Atsumi K, and Fujimasa I. Fabrication of a jellyfish valve for use in an artificial heart. *ASAIO journal*, Vol. 38, pp. M237–M242, 1992.
- [52] S. Tamaki, K. Kawazoe, T. Yagihara, and T. Abe. A model to simulate the haemodynamic effects of right heart pulsatile flow after modified fontan procedure. *British Heart Journal*, Vol. 67, No. 2, pp. 177–179, 1992.
- [53] 阿部亘, 竹田定生, 長谷川延広, 木川田隆一. 早期収縮による左右両室機能の変化について. 北里医学, Vol. 24, No. 1, pp. 35–47, 1994-02-28.
- [54] Tasai K, Takatani S, Orime Y, Damm G, Ohara Y, Naito K, Makinouchi K, Mizuguchi K, Matsuda Y, and Shimono T. Successful thermal management of a totally implantable ventricular assist system. *Artif Organs*, Vol. 18, No. 1, pp. 49–53, 1994.

- [55] Hsia TY, Khambadkone S, Redington N, Migliavacca F, Deanfield JE, and de Leval MR. Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and fontan patients. *Circulation*, Vol. 102, pp. 148–153, 2000.
- [56] Itatani K, Miyaji K, Tomoyasu T, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, and Ishii M. Optimal conduit size of the extracardiac fontan operation based on energy loss and flow stagnation. *Annals of Thoracic Surgery*, Vol. 88, No. 2, pp. 565–573, 2009.
- [57] Kanakis M, Mitropoulos F, Katsimpoulas M, Dimitriou C, Peroulis M, Kostomitsopoulos N, and A Kostakis. Experimentally modified fontan circulation in an adolescent pig model without the use of cardiopulmonary bypass. *Med Sci Monit.*, Vol. 17, No. 1, pp. 10–15, 2011.
- [58] 株式会社サンメディカル技術研究所. <http://www.evaheart.co.jp/>.
- [59] テルモ株式会社. <http://duraheart.terumo.co.jp/>.
- [60] ニプロ株式会社. <http://www.nipro.co.jp/>.
- [61] 日本臓器移植ネットワーク. <http://www.jotnw.or.jp/>.

謝辞

本研究遂行あたり、人工臓器開発研究における医学的、医工学的観点からの多大なご指導ご鞭撻を賜りました、東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野(医工学研究科人工臓器医工学講座) 山家智之 教授に心より深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。また、本研究の基礎的な設計開発理論をはじめ、機械工学技術の基礎から動物実験に至るまで、さまざまな方面から終始丁寧なご助言ご指導をくださいました、東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野 白石泰之 准教授に心より深く感謝いたします。

本研究の発案、および、小児心臓血管外科学的観点から終始適切なお助言を頂いた、京都府立医科大学京都府立医科大学外科学教室心臓血管・小児心臓血管外科学部門 山岸正明 教授に心より深く感謝いたします。本研究のアクチュエータである形状記憶合金線維の開発者であり、アクチュエータ構造開発からシステム制御理論に至るまで様々なお助言を頂いた、トキコーポレーション株式会社 取締役 本間発明研究室長 本間大 博士に心より深く感謝いたします。研究遂行にあたり、電気電子工学的観点から終始適切なお助言や多くの知識を頂いた、東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野 三浦英和 助教に深く感謝いたします。本研究は、大阪工業大学学部学生時代から継続している研究であり、研究遂行に際し様々な面からご助言を頂いた、望月修一 先生(元大阪工業大学 准教授)に深く感謝いたします。本研究の審査をしていただいた、東北大学大学院医工学研究科医工学専攻 吉澤誠 教授、西條芳文 教授に深謝申し上げます。

研究遂行に際し、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた東北大学大学院、

医工学研究科 人工臓器医工学講座 古賀千尋 氏（23年度修士修了、現 カネカ）、橋本尚 氏（23年度修士修了、現 北陸銀行）、陳炯旬 氏（23年度修士修了、現 日本光電）、坪子侑佑 氏、佐野恭介 氏、平恭紀 氏、鈴木拓志 氏、萩尾勇樹 氏、武良盛太郎 氏、渡辺祥太 氏、同医学系研究科 心臓病電子医学分野 ハシム モハメド オムラン 博士、志賀卓弥 先生に心より感謝いたします。日常の研究生活や事務作業等で多大なご助力を頂きました、東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野 秘書 大崎麻衣子 氏、飯島久子 氏に深く感謝いたします。また、公私共に切磋琢磨し、様々な面で協力していただいた東北大学大学院医工学研究科の皆様には感謝いたします。

最後に、これまでの大学生活を精神的および経済的に支えていただいた両親に深く感謝するとともに、日々の生活を支えてくれた妻テルマ ケイコ スガイ 博士に心より感謝いたします。

研究業績

[Peer-reviewed Journal Paper and Peer Reviewed Proceedings]

1. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, M.O. Hashem, Y. Tsuboko, T. Yambe, “Development of thermodynamic control system for the Fontan circulation assist device by using shape memory alloy fibers”, Journal of Artificial Organs (Accepted: 6 March 2015、学位論文第7章)
2. A. Yamada, Y. Shiraishi, T.K. Sugai, H. Miura, T. Shiga, M.O. Hashem, C. Koga, H. Hashimoto, Y. Tsuboko, T. Yambe, M. Yamagishi, D. Homma, “Preliminary Design of the Mechanical Circulation Assist Device for Fontan Circulation using Shape Memory Alloy Fibers”, IFMBE Proceedings 39:119-121, 2012. (学位論文第4章)
3. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, T. Yambe, M.O. Hashem, T. Shiga, Y. Tsuboko, M. Yamagishi, D. Homma, “Peristaltic Hemodynamics of a New Pediatric Circulatory Assist System for Fontan Circulation using Shape Memory Alloy Fibers”, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013:683-686, 2013. (学位論文第6章)
4. Shiraishi Y, Sugai TK, Tanaka A, Yoshizawa M, Yambe T, Yamada A, Omran MH, Shiga T, Kitano T, Kamiya K, Mochizuki S, Miura H, Homma D, Yamagishi M, “Structural design of a newly developed pediatric circulatory assist device for Fontan circulation by using shape memory alloy fiber.”, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011:8353-8355, 2011. (学位論文第4章)

[Journal Papers]

1. 山田昭博, 白石泰之, Telma K Sugai, 三浦英和, 劉紅箭, 矢部翔太, 陳炯旬, 古賀千尋, 橋本尚, 山家智之, 望月修一, 山岸正明, 本間大, “形状記憶合金線維を用いた小児用肺循環補助装置の開発”, 電気学会リニアドライブ研究会 電気学会研究会資料, LD-10:7-11, 2010. (学位論文第4章)
2. A. Yamada, Y. Shiraishi, M. Yamagishi, Sugai TK, H. Miura, H. Liu, S. Yabe, D. Homma, T. Yambe, “Development of the active graft for the total cavopulmonary connection with shape-memory alloy fibers”, Nano-Biomedical Engineering 6:72-73, 2010. (学位論文第4章)
3. 山田昭博, 白石泰之, Telma K Sugai, 三浦英和, 志賀卓弥, Mohamed O Hashem, 古賀千尋, 橋本尚, 坪子侑佑, 山岸正明, 本間大, 山家智之, “Fontan 循環の力学的補助装置の血行力学的駆出効率の基礎検討”, 電気学会リニアドライブ研究会 電気学会研究会資料, LD-11:41-44, 2011. (学位論文第5章)
4. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, M.H. Omran, T. Shiga, Y. Tsuboko, T. Yambe, M. Yamagishi,

D. Homma, “Interactive contraction of a paediatric pulmonary circulatory support device for the pulsatile-type Fontan circulation using SMA”, *Human Science & Technology* 10:23-26, 2012. (学位論文第4章)

5. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, M. Yamagishi, D. Homma, T. Yambe, “Development of thermodynamic control system in the implantable Fontan circulation assist device using shape memory alloy fiber”, *ヒューマンサイエンス&テクノロジー*, 2013:135-138, 2013. (学位論文第7章)

[International Conferences]

1. A. Yamada, Y. Shiraishi, T.K. Sugai, H. Miura, H. Liu, S. Yabe, J. Chen, T. Yambe, D. Homma, M. Yamagishi, Development of the Active Graft for the Total Cavopulmonary Connection with Shape memory Alloy Fibers., The 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, 2010.
2. A. Yamada, Y. Shiraishi, T.K. Sugai, H. Miura, H. Liu, S. Yabe, J. Chen, C. Koga, H. Hashimoto, M. Moriyama, R. Kakegawa, T. Yambe, D. Homma, M. Yamagishi, Fundamental study of the driving method for development of circulatory assist device for Fontan circulation, The 3rd UCL-Tohoku University joint Symposium, 2011.
3. A. Yamada, Y. Shiraishi, T.K. Sugai, H. Miura, T. Shiga, M.O. Hashem, C. Koga, H. Hashimoto, Y. Tsuboko, T. Yambe, M. Yamagishi, D. Homma, Preliminary design of the mechanical circulation assist device for Fontan circulation using shape memory alloy fibers., World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012
4. A. Yamada, Y. Shiraishi, T.K. Sugai, H. Miura, T. Shiga, M.O. Hashem, Y. Tsuboko, T. Yambe, M. Yamagishi, Implantable Circulatory Assist System for Pediatric Pulmonary Circulation Using Shape Memory Alloy Fibers, NIH Tohoku University JSPS Symposium, 2013.
5. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, T. Yambe, M.O. Hashem, T. Shiga, Y. Tsuboko, M. Yamagishi, D. Homma, Peristaltic Hemodynamics of a New Pediatric Circulatory Assist System for Fontan Circulation using Shape Memory Alloy Fibers., The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013
6. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, T. Yambe, M.O. Hashem, T. Shiga, Y. Tsuboko, M. Yamagishi, D. Homma, Development of adaptive thermal control system for the pediatric pulmonary circulation support device, The 5th Meeting of the International Federation for Artificial Organs, 2013.
7. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, M.O. Hashem, T. Shiga, Y. Tsuboko, T. Yambe, M. Yamagishi, D. Homma, “Calculation of Pulsatile Flow Characteristics in the Mechanical Circulation Assist Device for Fontan Circulation”, JSST 2013 International Conference on Simulation Technology, 2013.

8. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, M.O. Hashem, Y. Tsuboko, M. Yamagishi, D. Homma, T. Yambe, Improvement of thermodynamic control in the newly developed pediatric circulatory assist device for Fontan circulation, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, 2013.
9. Y. Shiraishi, A. Yamada, D. Homma, T. Yambe, Bioengineering design of an artificial myocardial assist device using shape memory alloy fibers, ICMP2014, 2014.

[Domestic Conferences]

1. 山田昭博, 白石泰之, 山岸正明, 森山真樹, 掛川竜馬, 矢野宏行, 上田貴由, 山崎晃司, 新垣清貴, 富田彩香, 山家智之, 望月修一, 本間大, Development of the assist device for Total CavoPulmonary Connection with “shape-memory alloy fibers”. 第49回日本生体医工学会大会, 2010.
2. 山田昭博, 白石泰之, Telma K Sugai, 三浦英和, 劉紅箭, 矢部翔太, 陳炯旬, 古賀千尋, 橋本尚, 山家智之, 森山真樹, 掛川竜馬, 望月修一, 山岸正明, 本間大, 形状記憶合金線維を用いた小児用肺循環補助装置の開発. リニアドライブ研究会, 2010.
3. 山田昭博, 白石泰之, 山岸正明, SugaiTelma K., 三浦英和, 劉紅箭, 矢部翔太, 陳炯旬, 古賀千尋, 橋本尚, 森山真樹, 掛川竜馬, 山崎晃司, 新垣清貴, 望月修一, 山家智之, 本間大. 形状記憶合金線維を用いた小児用肺循環補助能動グラフト開発の基礎検討. 第48回日本人工臓器学会大会, 2010.
4. 山田昭博, 白石泰之, 山岸正明, Telma K Sugai, 劉紅箭, 矢部翔太, 陳炯旬, 古賀千尋, 三浦英和, 森山真樹, 掛川竜馬, 望月修一, 山家智之, 本間大, 形状記憶合金線維を用いた小児用肺循環補助能動グラフト開発, 第23回バイオエンジニアリング講演会, 2011.
5. 山田昭博, 白石泰之, Telma K Sugai, 三浦英和, 劉紅箭, 陳炯旬, 古賀千尋, 橋本尚, 山岸正明, 山家智之, 本間大, 流体慣性を考慮した新しい小児肺循環補助システム開発の試み, 第39回人工心臓と補助循環懇話会, 2011.
6. A. Yamada, Y. Shiraishi, H. Miura, Telma K Sugai, T. Yambe, M. Yamagishi, D. Homma, Fundamental study of driving method of mechanical assist device for Fontan Circulation, 第50回日本生体医工学会大会, 2011.
7. 山田昭博, 白石泰之, Telma Keiko Sugai, 三浦英和, 古賀千尋, 橋本尚, 坪子侑佑, 山家智之, 山岸正明, 本間大, 小児用肺循環補助装置の駆動方法に関する検討, 第45回日本生体医工学会東北支部大会, 2011.
8. 山田昭博, 白石泰之, Telma K Sugai, 三浦英和, 志賀卓弥, Mohamed O Hashem, 古賀千尋, 橋本尚, 坪子侑佑, 山岸正明, 山家智之, 本間大, Fontan 循環の力学的補助装置の血行力学的駆出効率の基礎検討, リニアドライブ研究会, 2011.
9. 山田昭博, 白石泰之, 三浦英和, 山家智之, 山岸正明, 本間大, 形状記憶合金線維で

蠕動収縮による拍動を生成できる小児用肺循環補助装置の開発の試み、第 40 回人工心臓と補助循環懇話会、2012.

10. 山田昭博、白石泰之、T.K. Sugai、三浦英和、志賀卓弥、M.O. Hashem、古賀千尋、橋本尚、坪子侑佑、山家智之、山岸正明、本間大、形状記憶合金を用いた小児用肺循環補助システムの蠕動駆動に関する基礎検討、第 51 回日本生体医工学会大会、2012.
11. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、志賀卓弥、坪子侑佑、Mohamed Omran Hashem、伊藤拓哉、山家智之、山岸正明、本間大、蠕動収縮を可能とする小児用肺循環補助装置の開発、第 46 回日本生体医工学会東北支部大会、2012.
12. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、山家智之、山岸正明、本間大、形状記憶合金を用いた小児用肺循環補助装置における動的駆動制御方法に関する基礎検討、第 50 回日本人工臓器学会大会、2012.
13. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、山家智之、山岸正明、本間大、ロバスト性を考慮した小児用肺循環補助システムの制御、第 41 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2013.
14. Akihiro Yamada, Yasuyuki Shiraiishi, Hidekazu Miura, Takuya Shiga, Mohamed Hashem Omran, Yusuke Tsuboko, Takuya Ito, Kyosuke Sano, Yasunori Taira, Tomoyuki Yambe, Masaaki Yamagishi, Dai Homma, Optimization of thermodynamic design in the implantable pediatric circulatory assist device for Fontan circulation, 生体医工学シンポジウム 2013, 2013.
15. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、山家智之、山岸正明、本間大、熱力学的特性を考慮した小児用肺循環補助装置の駆動制御方法に関する検討、第 47 回日本生体医工学会東北支部大会、2013.
16. 山田昭博、モハメドハシム、白石泰之、三浦英和、山岸正明、本間大、山家智之、形状記憶合金線維を応用した Fontan 循環補助デバイス開発のためのセンサレス制御の試み、第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2014.
17. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、山家智之、山岸正明、本間大、センサレス駆動制御を可能とする小児用肺循環補助システムの開発、第 53 回日本生体医工学会大会、2014
18. 山田昭博、白石泰之、三浦英和、山家智之、山岸正明、本間大、形状記憶合金線維を用いた人工心筋アクチュエータのための絶縁コーティングに関する基礎研究、第 52 回日本人工臓器学会大会、2014.

[Record of Awards (Personal)]

1. World Congress of Biomedical Engineering, Young Investigator Award (2nd Prize)、平成 24 年 5 月
2. Tohoku University Institutional Research Project Meeting 2012 “Human Science & Technology”, Young Research Encouragement Award, Sendai Japan (平成 25 年 3 月)

3. 第 41 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、若手研究者 Award ノミネート（平成 25 年 2 月）

[Competitive Funds (Personal)]

1. 平成 22 年度東北大学加齢医学研究所研究奨励制度 採択
2. 平成 24 年度東北大学加齢医学研究所研究奨励制度 採択
3. 平成 25 年度インターフェイス国際化事業（国際学会派遣）採択
4. 平成 26 年度日本学術振興会特別研究員-DC2 採用