

	かしわ こういち
氏名 (本籍地)	柏 公一
学位の種類	博士 (医工学)
学位記番号	医工博 第 22 号
学位授与年月日	平成24年 9月25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	補助人工心臓装着患者の安全管理に関する研究
論文審査委員	(主査) 東北大学教授 山家智之 東北大学教授 松木英敏 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 序論

VAD 治療は、わが国においても重症心不全に対する外科的治療のゴールドスタンダードになりつつある。心臓移植の件数が伸び悩んでいるわが国において、VAD 治療が全国的に普及し、多くの重症心不全患者の救命ならびに QOL の改善に貢献することが望まれているが、VAD 治療の今後の発展のためにはその安全性を確立することが必要不可欠である。VAD 装着患者の安全管理のためにはまず、システムや使用環境に存在する危険因子を同定し、その発現可能性とそれによって引き起こされる結果からリスクを定量化する必要がある。そして、リスクが大きい事象に対しては安全対策を施し、安全性が確保されたか評価を行う。この一連の流れが、合理的な安全管理活動の1つの姿であると考えられる。

本研究では以上の考え方にもとづき、現在の VAD 治療の安全管理体制を最も望ましい姿に調整することを目的として、ニプロ VAD の血液ポンプの耐久性、血液ポンプの駆動状態をモニタリングする方法、航空搬送時における気圧の低下がニプロ VAD の駆動に与える影響について工学的な観点から検討を行い、現在のニプロ VAD 装着患者が治療のプロセスの各段階で抱えるリスクを低減する手段について考察することとした。さらに、植込型 VAD 装着患者が在宅療養を行う際に抱えるリスクを分析し、今後どのような支援体制を構築する必要があるか検討を行った。

第2章 空気駆動式、体外設置型補助人工心臓の血液ポンプのダイアフラム破損に関する検討

血液ポンプのダイアフラム破損に伴う合併症発生率の低減を目的として、埼玉医科大学病院、東京大学医学部附属病院、自治医科大学附属さいたま医療センターでニプロ VAD による治療を受けた患者 155 名を対象に、血液ポンプのダイアフラムに破損 (ラプチャーもしくは亀裂) が認められた症例を検討した。

対象とした患者に使用された血液ポンプの総数は計 366 個で、そのうち 2.7%においてダイアフラムの破損が認められた。ダイアフラムに破損が認められた血液ポンプの使用日数は、破損が認められなかった血液ポンプの使用日数よりも有意に長かった ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法によってダイア

フラム破損の発生率を算出したところ、ダイアフラム破損の発生率は使用日数 30、100、200、300、600 日でそれぞれ 0.3、1.4、6.0、9.9、16.4%であり、使用日数が長くなるにつれて高値を示した。しかし、添付文書で規制されている 10 倍の使用日数（300 日）であってもダイアフラム破損の発生率は 10%以下であることから、一概に使用日数が長いからといって危険であるとは言い切れないと考える。

今回、破損が認められた血液ポンプには、全て D-H ジャンクション近傍部の空気室側のダイアフラムに亀裂が入っていた。本検証ではダイアフラムに亀裂が入る直接的な因子を明らかにすることはできなかったが、ダイアフラムに亀裂が入ってしまった場合、繰り返される駆動によって亀裂が徐々に広がり、最終的には破断すなわちラプチャーに至ると考えられる。ダイアフラム破損に伴う合併症の発生率を低減させるためには、ダイアフラムに亀裂が入ったという所見を見逃さずに、亀裂が成長する前に血液ポンプを交換することが必要である。

第 3 章 振動センサーを用いて空気駆動式、体外設置型補助人工心臓の駆動状態をモニタリングする方法

ニプロ VAD の駆動チューブの外れや屈曲は血液ポンプの駆動停止に直結するが、これらの異常を検知する安全機構がない駆動装置 VCT-50 (χ) が臨床で用いられているのが現状である。そこで、振動センサーを駆動チューブに取り付けて血液ポンプの駆動状態を監視する外付けの検知装置を試作し、モック回路を用いてこの装置の動作について検証を行った。併せて、離脱目的でオフテストを施行する患者の駆動チューブに振動センサーを取り付け、ポンプ駆動停止中の装置の動作確認を行った。

モック回路を使用した実験から、駆動条件や屈曲位置に関係なく、駆動チューブが駆動装置から外れた場合や完全に閉塞した場合はもちろんのこと、駆動チューブの不完全な閉塞も検知させることが可能であることが確認された。また、オフテスト施行中の患者で装置の動作を確認したところ、自己心の拍動は振動の検知に対して全く影響を与えないことがわかった。

本モニタリング法は、従来の方法（カニューレに SpO₂ プローブを装着し、血液ポンプの拍動数をモニタすることによって、アラーム設定値より拍動数が低下した場合にアラームを鳴らす方法）よりも駆動源に近いところにセンサーを設置してモニタリングする方法であり、これにより血液ポンプの駆動状態を確実に捉えることを可能にした。以上のことから、ADL 拡大に伴う駆動チューブの屈曲などのリスクを低減させるためには、より駆動源に近いところで血液ポンプの駆動状態をモニタリングする本検知装置を実用化することが必要であると考えられる。

第 4 章 航空搬送時の気圧の低下が空気駆動式、体外設置型補助人工心臓の駆動に与える影響について

2010 年 11 月現在、東京大学医学部附属病院から 6 名のニプロ VAD 装着患者が渡航したが、いずれの症例も搬送中に大きな問題が生じることなく目的地に到着した。しかし、駆動装置としてモバート NCVC を用いた 4 例中 2 例で、航空搬送中にモバート NCVC の圧力変換室内における Systolic 終了時圧 (Sys) が低下するという現象が認められた。この原因は航空機客室内の気圧の低下にあるのではないかと推測されたが、この件に関する研究報告は見当たらず、気圧の低下がモバート NCVC の駆動に影響を与えたのか否かについては明らかにならなかった。本章では、今後のニプロ VAD 装着患者の航空搬送を安全に行うために、気圧の低下がモバート NCVC の駆動に与える影響について検討を行った。

血液循環シミュレーションの結果から、低圧環境下におけるモバート NCVC の駆動に影響を与える因子は、駆出時間、駆動陽陰圧差、気圧高度の 3 つであることが示唆された。この結果をもとに、実際に航空搬送を行った症例における駆動条件と Sys の減少率を見返したところ、血液循環シミュレーションの結果と相関があることが示された。以上のことから、モバート NCVC を用いてニプロ VAD 装着患者の航空搬送を行うときは、血液ポンプのダイアフラムの駆動状態および患者の血圧に注意を払い、状況に応じて設定を変更する（駆出時間を長く、駆動陽陰圧差を小さくする）ことが求められるかもしれないということを念頭に置いておく必要がある。また、周辺環境の気圧高度もモバート NCVC の駆動に影響を与える因子の 1 つであることから、搬送中は航空機の飛行高度もしくは客室内の気圧をモニタリングした方がよいと考える。

さらに本検証から、血液循環シミュレーションによって外部環境の変化が医療機器の駆動に与える影響を予測することができるということが明らかとなった。シミュレーション結果にもとづき、前もって駆動条件を設定し直すことができれば、外部環境の変化がもたらすリスクを低減することは可能であると考えられる。

第 5 章 植込型補助人工心臓装着患者の在宅療養中における支援体制のあり方に関する検討

一般社会で生活する植込型 VAD 装着患者が増加する中で、在宅療養中に様々な有害事象が発生することが予想される。本章では、東京大学医学部附属病院で管理を行った植込型 VAD 装着患者 22 名（臨床治験：9 名、保険償還後：13 名）を対象に、在宅療養期間中に発生した機器の不具合の件数とその内容、主な有害事象の内容について retrospective に解析を行い、在宅療養を行っている植込型 VAD 装着患者に対する支援体制のあり方について考察を行った。

臨床治験における機器の不具合の発生率は 3.20 件/patient/year で、血液ポンプの駆動に影響を与えるような不具合は発生していなかった。しかし、保険償還後の症例では、比較的重篤な事象も発生していた。また、臨床治験、保険償還後に関わらず、脳血管障害といった非常に重篤な有害事象も発生しており、在宅療養中に迅速な対応が求められるケースもあるということが明らかとなった。以上のことから、病院とは異なる環境で療養生活を送る植込型 VAD 装着患者が抱えるリスクを低減するためには、発生した有害事象に対して迅速に対応するためのハブ・サテライト病院システムを構築することが必要不可欠であると考えられる。また、患者の状態を迅速かつ正確に把握するための在宅モニタリングシステムを構築していくことも必要である。

在宅モニタリングシステムは、日々の患者の安全性を確認する上でも非常に有用であると考えられるが、全ての患者に適用することは医療従事者のマンパワーなどの面を考えると現実的ではない。本章で提案した安全評価関数 $S = \Delta d / \alpha \cdot k$ (Δd : 次に患者の安全性を確認することが必要であると考えられる日までの日数、 $\alpha \cdot k$: ある事象のリスクの度合い) を用いれば、定量的な指標にもとづいて、在宅モニタリングシステムの活用が必要な患者を絞り込むことができるため、患者が置かれている状況に応じて的確に在宅管理法を決定することができると考えられる。

第 6 章 総括

VAD 装着患者の安全管理では、①臨床における危険因子を洗い出し (thrash out)、②そのリスクを定量化して (quantify)、③リスクを回避・低減するための手段を考案し (consider/develop)、④それらを実践・実用化して (do)、⑤最終的にその手段が安全管理を行う上で有用であるかチェックを行う (check & reanalysis) というプロセスをたどる必要がある。そして、②quantify や③

consider/develop の過程で工学的な考え方、各種工学的な手法を用いることが、VAD 装着患者の安全管理における医工学的なアプローチの手法であると考え。本研究では、VAD 治療のプロセスが進むに連れて患者が抱える様々なリスクを回避・低減するための手段について、医工学的アプローチにもとづいて検討を行うことで、現在の VAD 治療の安全管理体制を最も望ましい姿に調整するための方向性を示すことができたと考え。

論文審査結果の要旨

本邦において、補助人工心臓 (VAD) 治療は重症心不全に対する外科的治療のゴールドスタンダードになりつつある。本論文は、今後の VAD 治療を安全に発展させていくことを視野に、VAD 装着患者の安全管理についてまとめたものであり、全編 6 章からなる。

第 1 章は序論であり、本研究の背景、目的および構成を述べている。

第 2 章から第 4 章までは、体外設置型 VAD を装着した患者が抱えるリスクを低減するための手段について述べている。第 2 章では、空気圧駆動 VAD 装着時から患者が抱える血液ポンプ破損のリスクについて定量化し、そのリスクを低減する手段について検討を行っている。本章では、ダイヤフラムの破損の兆候の捉え方、対処法が論じられており、臨床的に VAD 装着患者の安全を確保する上で有用な研究成果である。

第 3 章では、VAD が現在抱えている問題点としてのセーフティ・ネットの不備を解決するために、血液ポンプの駆動状態を監視する検知装置を新たに作成し、主にモック回路を用いてその有用性を示している。この検知装置は振動という現象を利用し、新しいアプローチで問題解決を図ろうとしており、臨床に供されているデバイスの応用であるので信頼性も高く汎用が期待される。

第 4 章では、VAD 装着患者の航空搬送時における留意点について、周辺環境の気圧の低下という観点から、臨床データおよび血液循環シミュレータを用いて検討を行っている。本章では、航空搬送時の注意点を解明するとともに、周辺環境の変化が医療機器の駆動に与える影響を明らかにする上で血液循環シミュレータの有用性が述べられており、安全対策を施す上で重要なポイントを示した研究である。

第 5 章では、植込型 VAD 装着患者が今後、急増することを見越して、在宅療養中の植込型 VAD 装着患者の支援体制のあり方について考察を行い、ハブ・サテライト病院システム、在宅モニタリングシステムの構築の必要性を示している。また、安全評価関数を作成し定量的な指標にもとづいて在宅管理法を決定する方法を提案しており、植込型 VAD 装着患者の新しいリスク評価法として非常に有用である。

以上、本論文は、VAD 装着患者の安全管理手法の具体的なシステムの提案を介してリスクを定量化することを目指している。そのために医工学的なアプローチが重要であることを示した論文であるので、医工学および VAD 治療の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士 (医工学) の学位論文として合格と認める。