

次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 妙中 義之[国立循環器病センター]

※平成21年度における研究体制

次世代型機器で心疾患治療戦略が進歩

Project KeyWord

次世代型呼吸循環補助装置

長期耐久性と抗血栓性に極めて優れた次世代型PCPS(経皮的肺補助)装置は、その改良と一体回路の性能評価を継続して実施中ですが、途中の段階のものが21年5月に医療機器として製造承認を取得しました。

埋め込み式拍動流型補助人工心臓

次世代型体内埋込式拍動型補助人工心臓システムの開発のために血液ポンプ、生体との結合に用いる送脱血管、約2kgの超小型装着型駆動装置などのin vitro、慢性動物実験評価、電池による駆動を行ないました。

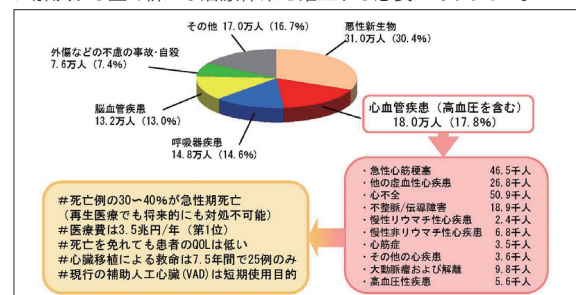
埋め込み式連続流型補助人工心臓

羽根車が血液の中で浮上して回転する軸流ポンプ式の連続流型補助人工心臓は胸腔内埋込式補助人工心臓として3ヶ月の慢性動物実験に複数例成功しました。

1 研究の背景・意義

重症心疾患の新しい治療戦略の必要性

現在我が国では心疾患の患者数は増加しつつあり、毎年16万人以上が死亡し、死因の第2位を占めており、その治療体系の確立は我が国の医療戦略上極めて重要な課題です。従来の治療方法では救命し得ない重症心疾患例の治療成績を向上させるためには、1)心不全発症後急性期の強力な一次救命手段の整備、2)安全かつ高QOLの心移植へのブリッジ手法の確立、3)心移植を受けられない症例を救命し得る新規治療法の確立、が焦点となります。1)に関しては、発症後24時間以内に死亡する突然死の60～80%が急性心不全によると推定され、救命率向上を目指す上で重症例に対する重要な緊急循環補助手段としての経皮的肺補助に期待がかかります。しかしこれまで、耐久性や抗血栓性の問題で、生命維持能力の潜在的ポテンシャルの高さにも拘わらず適用が躊躇される状況にありました。2)に関しては、短期使用を前提に開発された補助人工心臓を移植へのブリッジとして1年以上使用することが常態化しており、それに伴って血栓症や感染症などの重篤な合併症の発生および大きな駆動装置に繋がれ続けることによる低いQOLが大きな問題となっていました。3)に関しては、心移植の圧倒的なドナー不足の状況自体は抜本的に改善される可能性が低いことから、これを根本的に解決する全く新たな治療体系を確立する必要があります。

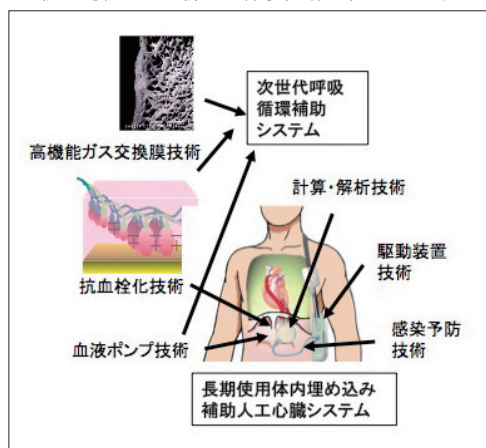


▲年間死亡数(2003年人口動態統計)総数101.5万人

2 研究プロジェクトの目標

次世代型人工循環装置の開発

本研究では、抗凝血薬なしで安全に長期使用できる次世代型PCPS装置を開発し、急性期の生命維持を行いつつ補助人工心臓(VAD)への移行、心移植、遺伝子導入などの再生型治療へ繋ぐことを可能とします。また、長期使用可能な次世代型体内埋込式VADを開発し、血栓塞栓症と感染症の発生を大幅に低減させて安全なブリッジによる心臓移植の効率化を図るとともに、2年以上の長期耐久性と高いQOLを実現してVADによるfinal destination therapy(最終的な治療法:心臓移植への繋ぎではなく、人工心臓を装着したまま患者を社会復帰させる治療)を可能とします。さらに、これら循環補助装置とHGF(肝細胞増殖因子)遺伝子導入や幹細胞移植などを含む再生型治療を連携・融合し、自己心機能を最大限に回復させて心臓移植を受けることなく退院を可能とする新しい治療戦略を確立します。

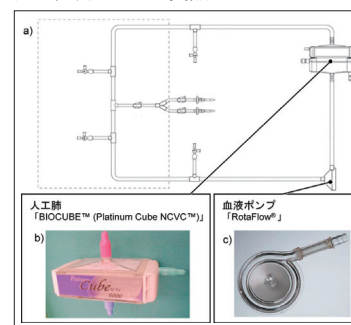


▲次世代型呼吸循環補助システム、長期使用体内埋込式補助人工心臓システムを開発する。

3 研究プロジェクトの成果

次世代型PCPS装置の開発

成やギを用いた長期慢性動物実験を4例施行し、試作したPCPS一体化回路の長期耐久性について評価した結果、抗凝固療法を施行せずに一ヶ月以上にわたる心肺補助において連続使用が可能であり、回路チューブや遠心ポンプには一切の血栓付着を認めず、中空糸束内部にもほぼ血栓の付着が観察されなかったことから、試作PCPS一体化回路が優れた抗血栓性と長期耐久性を備えていることが示されました。我々の研究が開発に大きく貢献したこのPCPS一体化回路を構成するT-NCVC

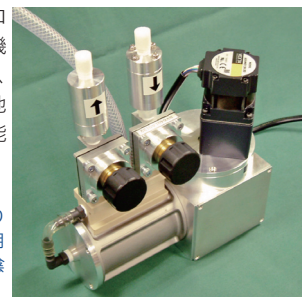


コーティング、コーティング肺BIOCUBEシリーズおよび遠心ポンプRotaFlowから成る回路は、2009年度に医療機器としての承認を得て平和物産社から発売が開始され臨床応用が開始されます。

▲試作PCPS一体化回路PCPS一体化回路概要(a)、人工肺(b)および血液ポンプ(c)

補助人工心臓用ウェアラブル駆動装置の開発

現在、本邦において最も多く使用されている空気駆動式補助人工心臓用体外駆動装置の大きさは小型冷蔵庫大で、重量は90kg近く、電池駆動時間も30分程度と患者の日常生活の行動の自由を制限し生活の質の低下を招いていました。そこで従来駆動装置で使用されているコンプレッサーやバキュームポンプの替わりにシリンダーピストンを用いた空気圧発生機構を構築し、ウェアラブル装着が可能な駆動装置の開発を行いました。本プロジェクトで構築した空気圧発生機構部は、大きさ20×20×5.5cm、重量約1.8kgであり、720gの電池を用いて約5時間弱の駆動が可能となりました。



▶シリンダーピストンの往復運動により空気圧を、非円形歯車機構により収縮期比を発生させる。制御弁により駆動陽圧を制限する。

体内埋込型補助人工心臓システムの開発研究

体内埋込可能な補助人工心臓システムとして、超小型軸流ポンプを中心としたシステムを開発を実施しました。血液ポンプは重量150gと最軽量であり、高い耐久性と抗血栓性を実現するために同種のポンプとしては初めて動圧軸受を採用し、回転部品の完全非接触支持を実現しました。本ポンプの生体適合性評価を目的として、ウシの胸腔内にポンプを設置し心尖脱血・下行大動脈送血の左心バイパスを形成し、最長3ヶ月の慢性動物実験を実施しました。その結果、ポンプは極めて優れた抗血栓性を持っていることが示されました。また、心尖部脱血管挿入部についても脱血管の最適なデザインについての知見を得ることができました。



▲動圧軸受の原理により血液室内で羽根車が浮上して回転する軸流式血液ポンプ。世界最小最軽量クラスを実現。

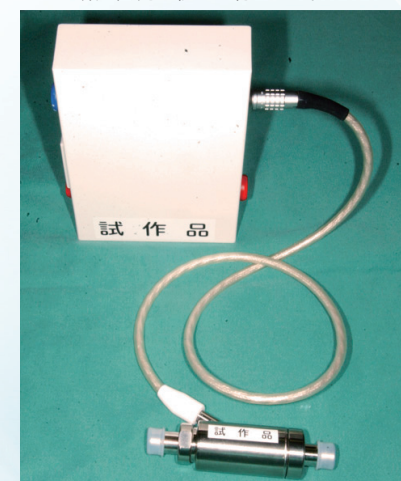
4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

次世代型装置の開発と製品化

次世代型呼吸循環補助システムに関しては、人工肺、血液ポンプを組み込んだコンパクトで迅速充填が可能な高い耐久性と優れた抗血栓性を有するECMOシステムは、ニプロ社とともに製品化を図ってきました。回路全体は東洋紡社と共同で開発したヘパリン修飾表面であるT-NCVC Coatingを施したもので、滅菌バリテーション、滅菌後のヘパリン活性などを測定し、臨床に使用できるレベルになることを確認しました。人工肺の更なる改良や新たなPCPS用血液ポンプの開発など、より高い目標に向かって研究を続行し実用化に向けては、今回経験したのと同様な過程を経てさらに高性能なシステムを追求し、実用化して行きます。

次世代型体内埋込式VADシステムに関しては、拍動流式血液ポンプおよびその周辺の構成部品を標準作業手順書に基づいた製作し、慢性動物実験を継続します。東洋紡績社によって製造されニプロ社が販売している国立循環器病センター型補助人工心臓の後継医療機器となるため東洋紡績社、ニプロ社、などと連携して開発を継続します。拍動流式ポンプの小型駆動装置に関しては慢性動物実験ができる段階まで進歩したがさらに、設計、開発、製作を国立循環器病センターと連携して行なったイワキ社との共同開発、ニプロ社による製品化のための役割分担により製品化のプロセスを目指します。以前、アイシンコスモス社と小型駆動装置Mobart NCVCを製品化した方法と同様の方法で、臨床部門の協力として国立循環器病センター心臓外科、大阪大学医学部心臓外科、東京大学心臓外科、東京女子医大心臓血圧研究所外科と連携して、現場の現状に基づいた製品スペックの決定、各種のリスク分析、などを実施し、各企業を連携させて製品化に向かいます。

三菱重工社との共同研究による軸流式血液ポンプは、心臓移植を必要とせずに装着したまま患者を社会復帰させるためのシステムに発展させるべく、研究開発の進捗とともに、事業化のスキームの作成を検討中です。世界最小クラスの小ささである特徴をさらに生かして、日本人のような体格の小さい患者や、小児患者への応用が可能ないように、さらに研究開発も続けて行きます。



▲体内埋込型連続流式補助人工心臓の試作

参考文献

Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Akagawa E, Lee HS, Nishinaka T, Takawa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Kakuta Y, Katagiri N, Shimosaki I, Hamada S, Mukaibayashi H, Iwaoka W. Development of a compact wearable pneumatic drive unit for a ventricular assist device. J Artif Organs 11:182-190, 2008

Lee HS, Akagawa E, Tatsumi E, Taenaka Y. Characteristics of cavitation intensity in a mechanical heart valve using a pulsatile device: synchronized analysis between visual images and pressure signals. J Artif Organs 11:60-66, 2008