

日本における小児用植込み型補助人工心臓の開発

*¹茨城大学学術研究院応用理工学野, *²東京大学心臓外科, *³千葉大学心臓血管外科学,

*⁴東京科学大学生体材料工学研究所, *⁵国立循環器病研究センター人工臓器部

増澤 徹*¹, 長 真啓*¹, 小野 稔*², 松宮 護郎*³, 岸田 晶夫*⁴, 西中 知博*⁵
Toru MASUZAWA, Masahiro OSA, Minoru ONO, Goro MATSUMIYA, Akio KISHIDA,
Tomohiro NISHINAKA



1. 緒 言

本邦では、2011年に成人用の体内植込み型左心補助人工心臓 (left ventricular assist devise, LVAD) が心臓移植への橋渡し (bridge to transplant, BTT) として、また2021年からは永久植込み使用 (destination therapy, DT) として保険償還された¹⁾。その間、小児の補助循環に関しては、2015年に体外設置空気圧駆動拍動流ポンプであるBerlin Heart社のEXCOR® Pediatricが保険償還^{2), 3)}されたのに留まっている。小児を対象とした植込み型ポンプの研究開発は、2004年に米国National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) で企画されたPumpKIN (Pump for Kids, Infants, and Neonates) Projectが有名であるが、2014年に唯一開発が続行され臨床試験を始めたInfant Jarvik 2015⁴⁾ (Jarvik Heart, Inc) は現在、Jarvik Heart社の経営不振により姿を見えなくなった。

一方、HVADやHeartMate3™などの小型の成人用植込み型補助人工心臓 (VAD) は、体重30 kg程度の子どもへの適用が試みられているものの、それ以下の小柄な小児患者には体外設置型のEXCOR® Pediatricが唯一使用可能な小児用補助装置である。しかし、EXCOR® Pediatricは患者体内から送脱血管を体外に導出し、体外に設置する拍動流型血液ポンプにより循環補助を行うもので、患者の自由度、QOL (quality of life) の低下は否めない。また、駆動装置が国内に計32台と少なく、年単位での心臓移植待機を余儀なくされる本邦においては治療拡大の足かせとなっている。

そこで、茨城大学では2011年より体内植込み型の小児

用磁気浮上補助人工心臓 (implantable pediatric ventricular assist devise, iPVAD) の研究開発に着手し、現在、日本医療研究開発機構 (AMED) が実施する「ALL JAPANで挑む革新的植込型小児用補助人工心臓の開発」プロジェクトの研究開発チームを構築して、実用化に向けた研究開発を行っている。本稿ではその概要と小児用VAD開発における課題について報告する。

2. iPVADの概要

図1にiPVAD初号機の構造図、磁気浮上モータステータ (電磁石)、インペラ (羽根車)、ポンプ特性と外観を示す。本デバイスの特徴は、直径23 mm × 高さ11 mmの遠心ポンプインペラの上下両側に2つの磁気浮上モータステータを設置し、インペラを非接触で磁気浮上・回転させる構造にある。2つのモータステータを使うことで小型化に際して不足するトルク低下を抑え、インペラ径を大きくして回転数を下げられるという利点がある。チタン製体内植込み型ポンプの軸方向の高さは43 mm、ポンプ部の最大直径は37 mm、送脱血管の内径は7 mmである。3,800~4,600 rpmの回転数領域で100 mmHgの後負荷に対して1~2 l/minの流量を出す⁵⁾。2025年3月現在、国立循環器病研究センター人工臓器部で長期間の生体内評価が行われている。

3. 小児用VADの技術課題 (医学的課題以外)

小児用VADの実現においては、成人用VADと比較して以下の4点の課題が挙げられる。

- ①低い送血流量に対応するため、成人用に比べ高度な抗血栓性、血液適合性が必要
- ②小児患者の身体成長への適応と5~10年程度の循環維持性能および耐久性が必要
- ③10歳以下の小児患者に植込み可能な小型形状、解剖

■ 著者連絡先

茨城大学学術研究院応用理工学野機械システム工学領域
(〒316-8511 茨城県日立市中成沢町4-12-1)
E-mail. toru.masuzawa.5250@vc.ibaraki.ac.jp

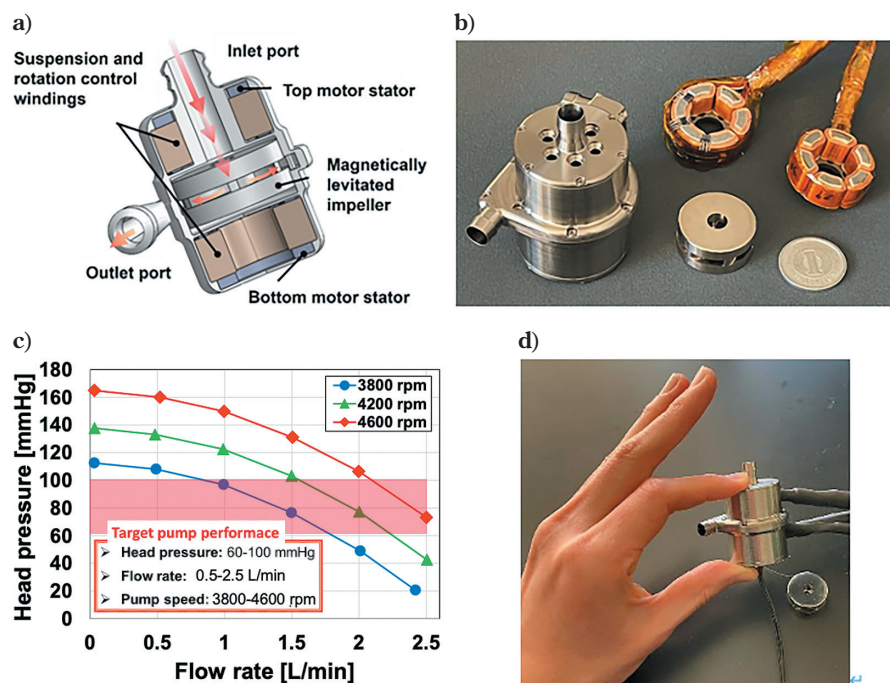


図1 小児用磁気浮上補助人工心臓 (iPVAD) の概要

- a) 磁気浮上ポンプの内部構造
- b) ポンプと上下磁気浮上モータステータ（電磁石）と浮上インペラ
- c) ポンプ性能
- d) ポンプ部外観

学適合性の獲得

④小さい市場性、低い経済的合理性の克服

まず①の課題に関しては、前述のように茨城大学が有している磁気浮上技術を適用することで解決を図る。磁気浮上技術はすでに成人用LVAD HeartMate3™や完全置換型人工心臓 (total artificial heart, TAH) BiVACOR®に搭載されており、その良好な血液適合性と耐久性が示されている。ちなみに、BiVACOR®の磁気浮上技術は、茨城大学が技術移転したものである⁶⁾。

②の耐久性の観点からも磁気浮上技術は優位である。非接触磁気浮上する血液ポンプではまったく摺動する部品がないため、その機械的寿命は半永久的で、電流制御を司る電気電子回路が寿命を決めることとなる。21世紀初頭までは磁気浮上ポンプのようにセンサ、制御用コンピュータが必要なフィードバック制御系は、システムを複雑にするとともに、部品点数を増加させることで信頼性も低下させるといわれていた。そのため、血液ターボポンプもシンプルな摺動軸受（ピボット軸受）や動圧軸受が当初使われていた。しかし、摺動軸受は、軸受部で発生する高せん断応力や発熱による血液破壊・凝固の惹起が課題として残っている。動圧軸受は、インペラ浮上に必要な動圧発生にあたってある程度の回転速度が必要であるため、低速・低流

量への対応が難しい。飛行機や自動車の自動運転技術の進歩を見れば分かるように、技術革新の方向はシステムが複雑になろうとも確実に自動制御の導入に向いている。同時にメンテナンスフリーで、複雑なシステムの信頼性を長期間担保できる水準まで工学技術レベルが上がってきている。さらに、磁気浮上ポンプが持つ高い血液適合性は、長期間にわたって循環維持を行うポンプには必要不可欠な利点であり、磁気浮上技術は人工心臓や長期間循環補助装置のポンプに不可欠な技術となっていくに相違ない。

今までの研究において、チタン製iPVAD磁気浮上ポンプ内での血栓形成は観察されていない。しかし、小児循環で使われる2 l/min以下の低流量におけるポンプ送脱血管の抗血栓性能は未だに明らかにされていない。本点は成人用LVADでは経験のない低流量域であり、今後、長期植込みの実現において最も重要な研究項目となる。

また、②の小児患者の「身体成長」が送血管、植込み血液ポンプ、駆動ライン等の体内植込み要素に与える影響も未知の要素が多い。有限の長さの送血管や駆動ラインの皮膚貫通部に、身体成長がどのような影響を与えるのか十分なデータがない。本点については、患者の身体成長に合わせて小児用VADから成人用LVADへの交換を考えるBTD (bridge to device) やDT使用時には十分な検討が必要とな

ろう。しかし、現時点ではiPVADの使用目的としてBTTをまず考えることが理にかなっており、身体成長で主に対応が必要な流量増加には、ポンプ回転数の調整で対応することを考えている。身体成長への対応に関しては、デバイス性能も念頭に置いた対処方法を医学系研究者チームに検討いただく。

③のデバイスサイズ・小型化は消費電力・発熱増加とトレードオフの問題でもあり、送脱血管の血栓防止とともに重要な課題である。特に磁気浮上血液ポンプの場合は磁気浮上に必要なセンサや電磁石が必要となり、どうしても通常のポンプに比してデバイスは大きくなる。一方、磁気浮上系機器を小型化するという事は電磁石を小さくして電流を多く流すことになり、必然消費電力は大きくなる。現在のiPVADは磁気浮上・回転の電力合わせて3～5 W程度で流量2 l/min（仕事率約0.4 W）を発生可能であり、ポンプ仕事率以外の入力電力が熱となって体内に放散されている。現時点で周辺組織への重篤な障害は観察されていないが、デバイスの小型化に伴い熱容量は小さく、単位面積当たりの伝熱量は大きくなるので、今後、長期にわたる生体組織への影響に対して注意深く観察する必要があると考えている。

④に関しては、今までアカデミアではあまり語られてこなかったが、小さい市場性、低い経済的合理性が、デバイスの実用化・製品化を阻んでいる最も大きな障害と言っても過言ではない。資本主義経済世界では、機器の実用化・製品化を行うためには製造販売企業が収益を上げ、研究開発費用・臨床試験費用の回収ならびに企業体の維持と改良に向けた研究開発費用の捻出を行う必要がある。しかし、年間9千万台の自動車産業に比して、小児用VADの予想初期販売台数は日欧米でも年間100台、世界規模でも千台クラスであり自動車のPPMオーダーである。この小児用VADの経済的合理性の低さこそが、今までに実用化がなされていない大きな理由であると考えている。

4. 小児用VADの実用化に向けたチャレンジ：AMEDプロジェクト「ALL JAPANで挑む革新的植込型小児用補助人工心臓の開発」

現在、研究開発中のiPVADは非臨床試験手前の製品開発ステージに入ろうとしている。そのためには製造販売企業の導出が必須であるが、その経済的合理性から他の医療機器に比べ、事業化までの道のりが困難であることは否めない。

そこで、2023年に日本人工心臓学会所属の研究者有志19名が集まり、iPVADの技術集約を行う「特定非営利活動

法人(NPO)オーファンデバイス研究開発」を設立した。本NPOに植込み型小児用VADの実用化に必要な磁気浮上技術、血液ポンプ技術、センサレス・高効率制御技術、駆動制御装置・電気電子回路技術、エネルギー・情報伝送技術、循環系シミュレーション技術等の工学技術を集約し、円滑な実用化企業への技術移転環境を整えることを目指している。さらに、本NPOを軸に2024年にAMEDの「医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業」の公募に申請し、令和6年度基盤技術開発プロジェクト「ALL JAPANで挑む革新的植込型小児用補助人工心臓の開発」の採択に至った。本プロジェクトは日本の人工心臓研究者が集結した本邦初の研究開発プロジェクトであり、非臨床試験前までのデバイス有効性を示し、製造販売企業を導出することを目標としている。大きな特徴としては、以下の3点が挙げられる。

- ① iPVAD開発のための多岐にわたる工学技術高度化を行うことで、イノベーション価値を高める。
- ② iPVADを小型循環補助デバイスと位置づけ、成人用右心補助、partial supportや低侵襲植込みにも活用して対象市場を拡大し、経済的合理性を担保する。
- ③ 小児用左心循環、成人用右心補助、partial supportや低侵襲植込みに関して、豊富な循環補助経験を持つ医学系研究者チームが各デバイスに要求される性能、解剖学的適合性、使用方法等の策定を行う。

①は工学系研究者チーム（工学系研究総括：茨城大学：増澤 徹）が担当し、植込みに向けたデバイス形状の変更、磁気浮上モータ改変、ドライブライン配線本数の減少とその耐久性評価（茨城大学：増澤 徹、長 真啓、北山文矢）、センサレス化と高効率化制御法の開発（東京科学大学：進士忠彦、土方 亘）、電子回路集積化と情報伝送方式検討（東京理科大学：山本隆彦）、送脱血管抗血栓向上（東京科学大学：岸田晶夫）、小児循環と両心不全循環シミュレータの開発（東北大学：白石泰之、早稲田大学：岩崎清隆）等を行う。

当初、ポケットを作製してポンプを植込む予定であったが、心尖部に流入ポートを挿入・設置する方式への変更要望が医学チームより挙がったため、ポンプ形状を扁平化し、直径40 mm×高さ30 mmにすることを最終目標にするよう改良を加えている。なお、経皮的エネルギー伝送⁷⁾に関しては、EMC（電磁両立性）について国際規格CISPR 11を満たす装置を早期に実現することは困難であることから、今回のプロジェクトでは開発項目から外している。

②に関して、現在、中国を含めると世界で年間約5,000例の成人用LVAD植込みが実施されているが、そのうち

10～20%の患者が右心不全を発症しているとの報告がある⁸⁾。よって、成人用右心補助デバイスが実現できれば新たに1,000台/年規模の市場を対象とすることが可能となる。VADの仕事率は揚程×流量で計算されるが、iPVADの仕事率は揚程100 mmHgに対して補助流量1～2 l/minと同揚程、補助流量5 l/minの成人用左心補助の20～40%となる。成人用右心補助も揚程20 mmHg、補助流量5 l/minとすると、成人用左心補助の20%となる。iPVADと成人用右心補助の仕事率が同レンジにあることは同一の駆動系が使用可能であることを示唆しており、小児用iPVADを「小型循環補助デバイス」として成人用右心補助へ適用することが考えられる。同様に、partial supportや非開胸装着用補助循環デバイスへの適用も考えられ、将来小児用iPVADの5～10倍に市場を拡大でき、経済的合理性の担保、企業参加が可能となると考えている。

③の医学系研究者チーム[医学系研究総括：西中知博(国立循環器病研究センター)]は、小児補助人工心臓班[座長：小野 稔(東京大学)、新浪 博(東京女子医科大学)]、成人右心補助班[座長：松宮護郎(千葉大学)、宮川 繁(大阪大学)、塩瀬 明(九州大学)]、partial support・低侵襲植込み班[西村 隆(愛媛大学)、山家智之(東北大学)]の3班で各適用の要求仕様と使用方法、解剖学的適合条件の検討、策定を行う。豊富な循環補助経験を持つ本邦を代表する医学系研究者かつ人工心臓ユーザーが一堂に会して、将来のデバイスの要求性能、使用方法等を検討し、デバイス開発に活かす点が本開発プロジェクトの大きな利点である。

令和6年度後半から始まった本開発プロジェクトの研究期間は実質2.5年であり、令和9年度末の最終目標は「3ヶ月以上の生体内評価を実施していること」としている。令和7年8月には早速、stage gate審査(中間目標)が設けられており、成果が満たない場合は1年半で打ち切りとなる。Stage gate審査の成果目標は「1ヶ月以上の生体内評価の実現」であるが、合わせて実用化・事業化の具体的計画も重要な評価項目となっており、余談を許さない状況である。

5. 最後に

21世紀に入ってから体内植込み型成人用左心補助の臨床応用が進み、多くのLVADが製品化されたが、2025年3月の時点では日欧米では磁気浮上LVADのHeartMate3TMの寡占状態⁹⁾となっている。一方、中国では、複数の中国製LVAD¹⁰⁾が開発され、戦国時代の様相を呈している。さらに、2021年に欧州ではCARMAT社のAeson[®] TAH¹¹⁾の臨床応用が開始され、米国では2024年7月に全置換型磁気浮上人工心臓BiVACOR^{®12)}の臨床試験が開始された。合

わせて、BiVACOR社の出身国であるオーストラリアでは、BiVACOR社を中心に50 million AUS\$(約50億円)の人工心臓プロジェクト¹³⁾が動き出した。本邦でも、今回の小児用補助人工心臓開発プロジェクトを通して人工心臓研究開発の進展を図りたい。日本人工臓器学会会員の皆様からのご協力、ご支援をいただければ幸甚である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 安藤政彦, 小野 稔: 植込み型補助人工心臓の現状と展望. 胸部外科 **75**: 1137-47, 2022
- 2) 市川 肇: 小児における機械的循環補助の現状と展望: Berlin Heart EXCORを中心に. 日小児循環器会誌 **33**: 191-6, 2017
- 3) 平田康隆: 小児重症心不全に対する補助循環・補助人工心臓治療: 先天性心疾患も含めて. 日小児循環器会誌 **39**: 161-8, 2023
- 4) Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. Transl Pediatr **7**: 162-8, 2018
- 5) Osa M, Masuzawa T, Yamaguchi K, et al: Double Stator Axial Gap Type Ultra-Compact 5-DOF Controlled Self-Bearing Motor for Rotary Pediatric Ventricular Assist Device. IEEE Trans Ind Appl **56**: 6744-53, 2021
- 6) Greatrex NA, Timms DL, Masuzawa T, et al: Axial magnetic bearing development for the BiVACOR rotary BiVAD/TAH. IEEE Trans Biomed Eng **57**: 714-21, 2010
- 7) 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構: 補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン2023(手引き). 令和5年1月
- 8) Kapelios CJ, Lund LH, Wever-Pinzon O, et al: Right Heart Failure Following Left Ventricular Device Implantation: Natural History, Risk Factors, and Outcomes: An Analysis of the STS INTERMACS Database. Circ Heart Fail **15**: e008706, 2022
- 9) Meyer DM, Nayak A, Wood KL, et al: The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2024 Annual Report: Focus on Outcomes in Younger Patients. Ann Thorac Surg **119**: 34-58, 2025
- 10) Shen P, Wang Y, Chen Y, et al: Hydrodynamic Bearing Structural Design of Blood Pump Based on Axial Passive Suspension Stability Analysis of Magnetic-Hydrodynamic Hybrid Suspension System. Machines **9**: 255, 2021
- 11) Huenges K, Panholzer B, Cremer J, et al: Case report-CARMAT: the first experience with the Aeson bioprosthetic total artificial heart as a bridge to transplantation in a case of post-infarction ventricular septal rupture. Front Cardiovasc Med **10**: 1211365, 2023
- 12) BiVACOR: The Texas Heart Institute Implants BiVACOR[®] Total Artificial Heart. <https://bivacor.com/the-texas-heart-institute-implants-bivacor-total-artificial-heart/> Accessed 10 March 2025
- 13) Department of Health and Aged Care: \$50 million to develop world-leading artificial heart. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/50-million-to-develop-world-leading-artificial-heart> Accessed 10 March 2025