

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12611

研究課題名（和文）大動脈弁を模擬した逆止弁を有する拍動流型VADの開発に関する実験的研究

研究課題名（英文）Development of a pulsatile VAD having a valve mimicking aortic valve

研究代表者

白井 敦 (Shirai, Atsushi)

近畿大学・工学部・教授

研究者番号：20302226

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：拍動流を生成する左心補助人工心臓(LVAD)の開発を目的として、振動型ポンプに着目した。ここで、従来のポンプは逆止弁にJellyfish弁を用いてきたが、血液が弁を通過する際の剪断によって溶血の危険性が示唆された。そこで本研究では、大動脈弁を模擬した構造の逆止弁を用いることを提案し、ポンプシステムの構築およびポンプ特性の計測を行った。これを用いて送液実験を行った結果、本弁はjellyfish弁より高いポンプ性能を示した。しかし、ポンプの加振周波数によってP-Q曲線の傾きが大きく変化することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在使用される左心補助人工心臓(LVAD)は、体内に植え込むために小型化が容易な定常流型がほとんどであるが、血流の拍動が無いと末梢での血行障害等が危惧される。そこで本研究では、拍動流を生成するLVADの開発を目標として、構造が簡単で小型化が可能な振動型ポンプに着目し、従来の振動型ポンプの問題点である逆止弁での溶血の危険性を低減するために、大動脈弁を模擬した構造の弁を用いることを提案した。本研究で得られた知見は、この新たなLVAD開発の最も基礎となるものであり、今後の改良の重要な指針となる。

研究成果の概要（英文）：We focus on vibrating flow pump (VFP) to develop a LVAD that generates pulsatile flow. Conventional VFP has used Jelly-fish valve as the check valve. It has been pointed out that there is a risk of hemolysis by shear of the blood in passing through the valve. Therefore, we proposed using a check valve which mimics structure of the aortic valve. In this study, we developed a pump system of the VFP and observed the pump characteristics using the proposed valve. It was shown that the pump discharged more flow and generated higher head using the proposed valve compared to the Jelly-fish valve. Slope of the P-Q curve, however, changed greatly depending on the driving frequency of the pump.

研究分野：Biofluid Mechanics

キーワード：Vibrating Flow Pump LVAD Check Valve Fluid Circuit Pump Characteristics

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省が発表した「平成 29 年(2017)人口動態統計(確定数)の概況」によると、我が国の死亡原因は、一位の悪性新生物に次いで心疾患が二位となっており、これらは年々増加している。心疾患において、心機能の低下が顕著で集中治療を要するような重症心不全の根本的な治療には、心臓移植が不可欠である。しかし、心臓移植にはドナー不足に加えて多くのハードルがあり、心臓移植待機患者や移植を受けられない患者の延命・治療の方法として、人工心臓が注目を集めている。とくに近年は、人工心臓の補助で終生生活する Destination Therapy (DT)の患者数が増えており、DT 目的での人工心臓の使用は、2006 年には人工心臓使用の 15.6%から 2011 年には 38.3%にまで増加している[1]。このような患者が人工心臓を装着したままで日常生活を送るためには、人工心臓システムを体内に植え込むことが不可欠である。そのため、現在臨床で用いられている人工心臓は、左心機能を補助する補助人工心臓(LVAD)で、小型化が容易で耐久性の高い軸流ポンプと遠心ポンプが主流である。

軸流ポンプや遠心ポンプは、心臓のように拍動流ではなく、常に一定の流量を吐出する定常流ポンプである。では、人体に血流の拍動は必要なのか？実際に、上記 LVAD の実績を考えると必要無いと思われるが、定常流では、ポンプ内血栓の増加、血管形成異常や血液凝固因子異常による出血、末梢循環における血流の停滞、腎機能の低下等の問題が指摘されている[2][3]。しかし、逆に、拍動の有無による差は認められないとの報告もあり、この間に対する結論は出ていない。

2. 研究の目的

我々は、とくに長期間の LVAD 使用では拍動流が必要であるという立場から、拍動流を生成する体内植込み式の LVAD の開発を目標とする。そこで本研究では、構造が単純で小型化が容易な振動型ポンプ[4]に着目する。本ポンプは、軸方向に振動する直管と逆止弁から成り、管内流体の圧力変動と逆止弁の運動により送液を行う。そして、機能的な特徴として、他の人工心臓と比較して広い周波数帯(1~30 Hz)の拍動流が生成可能であることが挙げられる。

従来の振動型ポンプの逆止弁には Jellyfish 弁[5]が用いられてきたが、血液が弁を通過する際の強い渦と剪断によって溶血の危険性が示唆されている[6]。そこで本研究課題では、この問題を解決するために、心臓の大動脈弁の構造を模擬した逆止弁を使用することを提案する。そして、このような逆止弁の作成方法を検討するとともに、ポンプシステムおよび試験用流体回路を構築して、ポンプの基本特性を計測する。

3. 研究の方法

(1) ポンプシステムおよび試験用流体回路

図 1 に、構築したポンプシステムと試験用流体回路の模式図を示す。ポンプの直管(以下、振動管)は、全長 540mm、外径 30mm、内径 24mm の透明アクリル製の直円管で、2 本の管が嵌め合いによって中央で接続されており、嵌め合い部に後述する逆止弁を内挿して固定する。そして、振動管はリニアスライダに固定され、クランクスライダ機構を介してモータ(BLM5200HP-ACS, オリエンタルモーター)の回転運動が振動管の往復直線運動(振幅 2.5mm)に変換される。ここで、モータの回転数はドライバー(BMUD200-A, オリエンタルモーター)によって制御され、振動管の加振周波数を変更することが可能である。

上記ポンプシステムの振動管の両端は、ジョイントブーツ(HJ-16, 三好キカイ)と圧力センサ(PGMC-A-200KP, Kyowa)を設置する PVC 製チーズを介して各 20L のオーバーフロータンクに接続される。また、下流側タンクの上流にはゲートバルブが設けられており、ポンプ負荷を調節することが可能である。

上流側タンクは、常に一定水頭となるよう室温の水道水(21~24℃)が注水される。振動管の時々刻々の変位はレーザー変位計(IL-S100, Keyence)で計測され、圧力センサのデータとともに、

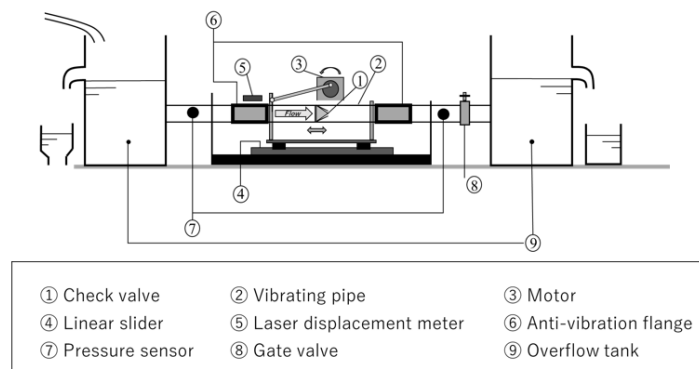


Fig. 1 Schematic diagram of pump system and closed-loop fluid circuit.

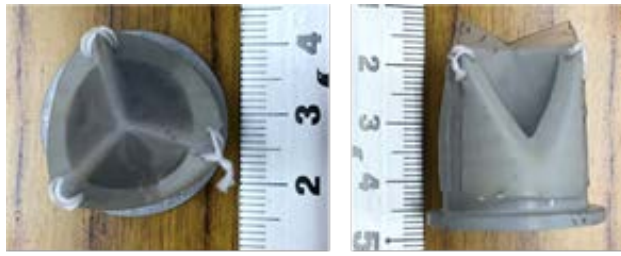


Fig. 2 Trileaflet valve.

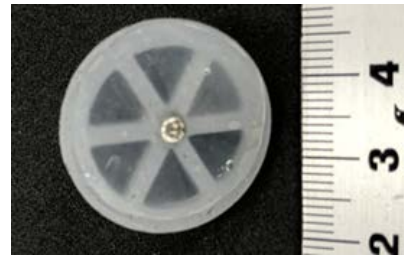


Fig. 3 Jellyfish valve.

A/D 変換器(NI9215, National Instruments)を介してサンプリング周波数 1000Hz で PC に収集して LabVIEW2017 (National Instruments)で解析した。また、ポンプ吐出流量は、下流側オーバーフロータンクからの 1 分間の質量流量より求めた。

(2) ポンプ P-Q 特性の計測

図 2 および 3 に、実験で使用した逆止弁(以下、試作弁)と比較実験用の Jellyfish 弁をそれぞれ示す。試作弁の弁座は ABS 樹脂製で、内径 16mm, 外径 22mm, 全長 25mm の円筒を三方向に斜めに切り落とした形をしており、底部には振動管の嵌め合い部に固定するための縁が、内部には弁膜が逆側に折れ曲がらないように厚さ 1mm の仕切り板が 3 枚設置されている。弁膜には、厚さ 0.3mm のシリコンゴムシート(#10002, タイガースポリマー)を用い、弁膜の先端が自然状態で互いに接するように成形して弁座に接着した。なお、送液実験において、高負荷時に弁膜が剥がれる問題が発生したため、弁先端部において弁膜を弁座に糸で固定している。



Fig. 4 Mold of valve membrane for vacuum forming.

また、比較実験用の Jellyfish 弁は、弁座が外径 26mm, 内径 20mm, 厚さ 2mm の円板状で、内部には弁膜が逆側に曲がらないように幅 2mm のスポークが 6 本設置されている。そして、弁膜には試作弁と同じシリコンゴムシートを用い、ボルトで弁座中央に固定される。なお、各弁座の流路断面積は、それぞれ $1.77 \times 10^{-4} \text{ m}^2$, $2.08 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ である。

実験では、図 1 の装置を用いて、ポンプ加振周波数 $f=5 \sim 20 \text{ Hz}$ において、ゲートバルブによるポンプ負荷を種々に変化させた計測を行った。ここで、ゲートバルブではポンプ負荷を正確に与えることが困難であるため、各 f において負荷を変化させた計測を 3 回行った。

(3) 真空成形法による弁膜の一体成形法の検討

実験に用いた試作弁は、弁膜の成型にハサミを使用するため形状が一定にならず、とくに弁が閉じた状態での弁膜の重なり方に弁ごとの差が見られた。また、シリコンゴムは他の部材との接着が困難で、接着剤の塗布状況によって実験中に弁膜が剥がれる場合があった。そのため、3 枚の弁膜を、高い再現性で一体成形する手法が求められる。そこで、真空成形法による弁膜の成形を試みた。

真空成形法は、加熱して柔らかくした樹脂シートを鋳型に押しつけ、真空吸引によってシートを鋳型に密着させて冷却することで鋳型の複雑な形状を転写するものである。本研究では、樹脂シートとして、厚さ 0.3mm のポリ塩化ビニルシート、ポリエチレンシート、ポリウレタンシートを用いて、弁膜の成形を行った。図 4 に、弁膜作成に用いた ABS 樹脂製鋳型を示す。この鋳型と樹脂シートを真空成形機(JT-18, GoDen)に設置し、加熱して軟化させたシートを鋳型に密着させた後、真空吸引しながら自然冷却して形状を転写した。

4. 研究成果

(1) ポンプ P-Q 特性の計測

図 5 に、ポンプ加振周波数 $f=10 \text{ Hz}$ における、1 周期の弁膜の挙動を示す。ここで、 $t=0$ は振動管が最も上流側にある時刻であり、周期 T で無次元化している。振動管は、 $t=0 \sim 2T/8$ の区間は下流側に加速し、 $t=2T/8 \sim 4T/8$ は減速する。 $t=4T/8$ で振動管が最も下流側に達し、 $t=4T/8 \sim 6T/8$ の区間は上流側に加速、 $t=6T/8 \sim 0$ は減速する。図より、弁膜の中央が開閉して送液を行っており、Jellyfish 弁と比較してより直線的に内部流体が移動すると推察される。ここで、当初は振動管が下流側に加速する区間で弁膜が閉じると想定していたが、実際には減速区間で閉じていることがわかる。

図 6 に、ポンプ加振周波数 f を変化させた場合の P-Q 曲線を示す。ここで、ポンプ両端の圧力差は 5 秒間の平均圧力差を、ポンプと出流量は体積流量に換算したものである。なお、 $f=5$ お

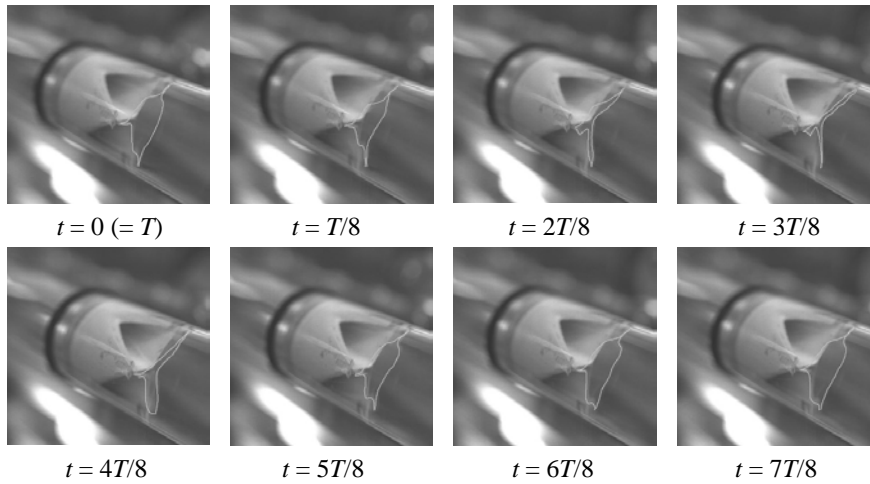


Fig. 5 High-speed images of trileaflet valve at $f = 10$ Hz.

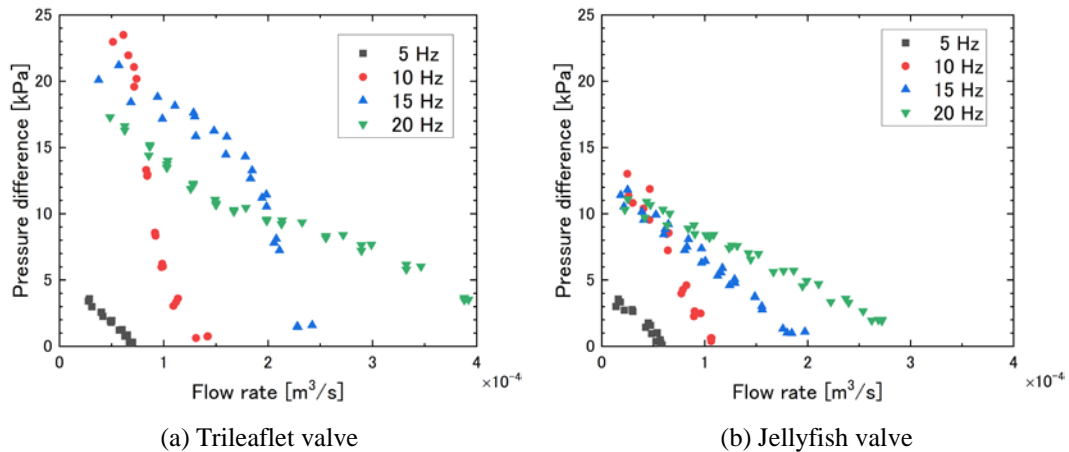


Fig. 6 Relationship between flow rate and pressure difference across pump for various f .

よび 20 Hz において、バルブが全開の状態での 5 回の流量計測を行った結果、誤差はそれぞれ $\pm 1\%$ 未満であることを確認した。図より、両弁とも、 f が 5 Hz から 10 Hz に増加すると曲線の傾きが大きくなり、 $f \geq 10$ Hz では、流量は増加するものの圧力差は頭打ちになることがわかる。また、両図を比較すると、 $f > 5$ Hz において試作弁は Jellyfish 弁より高いポンプ性能を示すが、各 f における曲線の形状を見ると、試作弁の方が不規則な曲線になっている。これは、試作弁の弁膜開閉パターンが Jellyfish 弁より複雑であることを示唆する。

(2) 真空成形による弁膜作成と弁膜材料による流量変化

使用した弁座を図 7 に、一体成形した弁膜を弁座に接着した試作弁を図 8 に示す。真空成形では複雑な形状でも転写が可能のため、本弁は、臨床で用いられている心臓弁膜症治療用人工弁(エドワーズライフサイエンス社)の形状を参考に作成した。また、一体成形した弁膜は、鋳型から取り外す前に頂部を鋳型の縁に沿って切り取り、開くように加工した。ここで、ポリ塩化ビニルシート(PVC)は、真空整形時の加熱によっても材質の硬さに変化は見られなかったが、ポリウレタンシート(PU)およびポリエチレンシート(PE)は成形する前より軟化していた。

次に、図 1 の流体回路を用いて送液実験を行った。ゲートバルブは全開の状態、ポンプ加振周波数 f を 5~30 Hz に変化させて、各 f において 3 回の吐出流量計測を行った。得られた結果を図 9 に示す。ここで、比較に用いた Jellyfish 弁は、図 3 のものを使用した。また、PE は 15 Hz までのデータしかないが、これは弁膜が破れたためである。図より、弁膜材料として PU が最も優れていると考えられる。しかし、図において、Jellyfish 弁は $f > 20$ Hz で、試作弁は $f > 25$ Hz で流量が減少していることがわかる。Jellyfish 弁を用いた過去の研究[7]では、 $f = 30$ Hz まで f の増加と共に流量が増加している。また、 $f = 20$ Hz における流量を比較すると、本結果は、過去の研究の 2 倍以上の値になっている。両者とも弁膜にはシリコンゴムシートを用いており、加振振幅も等しいことから、この差異は、流体回路のあると考えられる。そこで、流体回路の構造を比較すると、本研究で用いた回路は、振動管とタンクとの間に圧力センサを接続するための配管があり、防振フランジにジョイントブーツを用いているという違いがある。そのため、配管の流路抵抗や配管内流体のイナータンス、振動に伴うジョイントブーツの容積変化が何らかの影響を与えた可能性が考えられる。



Fig. 7 Valve seat.

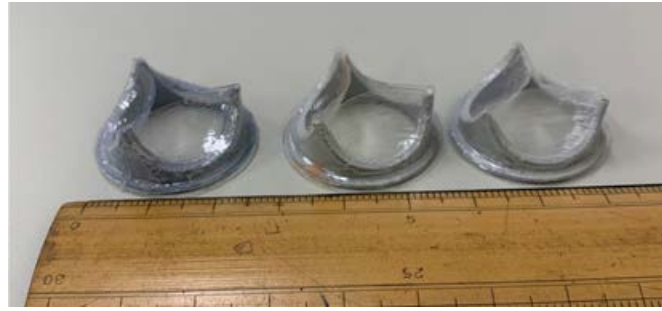


Fig. 8 Trileaflet valves made with vacuum foaming.
(Left: PVC, Center: PU, Right: PE)

(3) 今後の課題

図9に示した高 f 領域における流量の減少は、これまでの研究では見られなかった結果である。この結果が正しいとすると、振動型ポンプをLVADとして使用する場合、動脈と接続する配管の長さによっては想定する流量を吐出できないことを意味する。そこで、図2の逆止弁を用いて図9と同様の実験を行った結果、図10に示すように、最大流量を発生する f の値は異なるものの同様の結果が得られた。また、図中の青線は文献[7]の解析解であるが、実験結果はこれを大幅に上回っていることがわかる。

現在は、解析解との差異の原因を明らかにするために、配管長さや管振動に伴うジョイントブーツの容積変化がポンプ特性に与える影響を解析している。今後は、試験用流体回路において振動管とタンクの接続方法を検討するとともに、これらによって弁の開閉タイミングがどのように変化するかを解析する予定である。

<引用文献>

1. Kirklin, J.K. et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., Vol. 144, No. 3 (2012), 584-603.
2. 矢田公, 人工臓器, vol. 23, No. 5 (1994), 1055-1061.
3. 堀正二, 循環制御, Vol. 38, No. 3 (2017), 187-190.
4. 橋本弘之, ターボ機械, Vol. 22, No. 1 (1994), 53-58.
5. Iwasaki, K. et al., ASAIO J., Vol. 48, No. 5 (2002), 532-537.
6. Kawano, S. et al., Trans ASME, J. Press. Vessel Tech., Vol. 123, No. 4 (2001), 525-529.
7. Kawano, S. et al., J. Bionic Eng., Vol. 13, No. 1 (2016), 166-179.

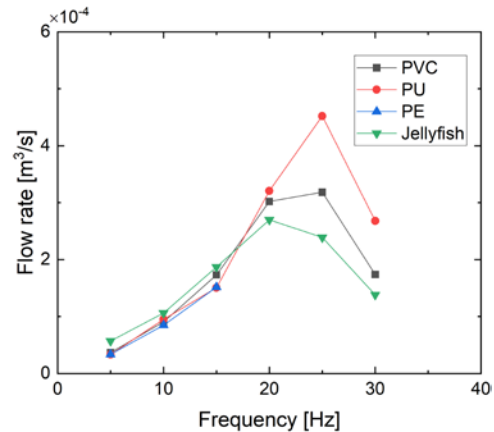


Fig. 9 Relationship between frequency and flow rate of three types of trileaflet valves shown in Fig. 8 and Jellyfish valve.

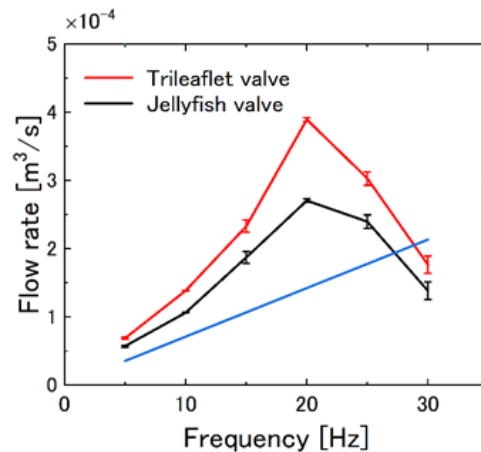


Fig. 10 Relationship between frequency and flow rate of trileaflet shown in Fig. 2 and Jellyfish valve. Blue line indicates analytical solution described in Ref. [7].

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三浦紘, 白井敦
2. 発表標題 大動脈弁を模擬した逆止弁を有する振動型血液ポンプの開発（逆止弁の試作および揚液効果の確認）
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠松諒, 畑本宗一郎, 白井敦
2. 発表標題 大動脈弁を模擬した逆止弁を有する振動型血液ポンプの開発（圧力 - 流量特性の計測）
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------