

モノピボット遠心血液ポンプの実用化開発

— 製品につながる医工連携とは —

山根 隆志*、丸山 修、西田 正浩、小阪 亮

長期埋め込み人工心臓の前に4週間以内のつなぎに使用できる、補助循環遠心ポンプを製品化することに成功した。独自の軸受として採用した1点支持型のモノピボット軸受は、世界に先駆けて提唱した機構である。医工連携として大学医学部と意見交換をする中から、動物実験前の設計検証のために提唱した流れの可視化実験で血液適合性を定量的に評価・改良し、独自に開発した模擬血栓試験で抗血栓性を評価・改良し、最小限の動物実験数で生体適合性の評価を実施できた。技術シーズを提供して一つの製品を世に出したばかりでなく、その評価技術を他機関の製品化にも提供し、さらに医療機器ガイドライン事業にも協力して広く産業界に貢献している。

キーワード: 人工心臓、遠心ポンプ、モノピボット軸受、流れの可視化、模擬血栓試験

Research and development of a monopivot centrifugal blood pump for clinical use

– Collaboration between a medical team and an engineering team toward a product –

Takashi YAMANE*, Osamu MARUYAMA, Masahiro NISHIDA and Ryo KOSAKA

We have succeeded in developing a product of a circulatory support centrifugal pump which can be utilized to bridge within a period of four weeks before implanting an artificial heart for a long-term use. A monopivot bearing has been adopted, which was originally proposed for the first time in the world. In order to verify the validity of the apparatus design before animal tests, blood compatibility has been evaluated quantitatively and improved through flow visualization amid collaboration between a medical team of a university and an engineering team. Also, antithrombogenicity has been evaluated and improved through in vitro antithrombogenic testing proposed originally by us. Consequently, we have been able to evaluate the biocompatibility of the developed apparatus with a minimum number of animal tests. Not only has succeeded in developing a product with an original technology seed, but also has established and distributed engineering evaluation methods to other institutes for productization, and cooperated in the formulation of guidelines of medical equipments. These activities have contributed to related industries.

Keywords: Artificial heart, centrifugal pump, monopivot bearing, flow visualization, in vitro antithrombogenic test

1 人工心臓開発の歴史的背景

2010年の厚生労働省人口動態統計によれば、我が国の死亡者数を死因別にみると、第1位は悪性新生物で35万人、第2位は心疾患19万人、第3位は脳血管疾患12万人となっており、心血管疾患として第2位と第3位を合算すると30万人を超える。そのうち重症心疾患の患者として心臓移植登録者195人がおり、年間移植ドナーが法改正で年間6人から年間40人に増えてもなお150人分の心臓が不足している。これを補う医療は、人工心臓か再生医療しかなく、緊急に治療を必要とする場合は人工心臓以外に方法はない。

歴史的に人工心臓の技術は

1) 大型の空気駆動方式の全置換拍動型の人工心臓か

ら始まり、

2) 心臓を残して体外装着する補助人工心臓に適用方法が変わり、

3) 補助人工心臓の装置小型化により体内埋め込み・退院が可能になり、

4) 回転駆動機構を採用することにより、体内埋め込み・退院がより容易になり、

5) 非接触軸受を採用した補助人工心臓により永久使用が可能に(7年以上実績更新中)、

と変化を遂げてきた。駆動機構および製品例との対応を表1に示す。

これと並行して、手術中・術後用に使用するポンプについては

産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 〒305-8566 つくば市東1-1-1 中央第6
Human Technology Research Institute, AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8566, Japan * E-mail: yamane.t@aist.go.jp

Original manuscript received September 5, 2011, Revisions received December 13, 2011, Accepted December 20, 2011

表1 人工心臓の適用目的、機構、寿命、製品例

適用目的	駆動機構	使用限界	開発品・製品例
1) 完全置換型人工心臓	空気圧による拍動型	1年間 (耐久限界)	Symbion社 Jarvik 7
2) 補助人工心臓	空気圧による拍動型	1～12か月 (耐久限界)	東洋紡績(株) 補助人工心臓
3) 埋め込み補助人工心臓	電磁駆動による拍動型	1年間 (耐久限界)	Novacor, HeartMate XVE
4) 埋め込み補助人工心臓	モーター駆動による回転型 (機械軸受)	5年間以上 (更新中)	DeBakeyVAD=HeartAssist5, Jarvik 2000, HeartMate II
5) 埋め込み補助人工心臓	モーター駆動による回転型 (非接触軸受)	7年間以上 (更新中)	テルモ(株) DuraHeart, (株)サンメディカル技術研究所 EVAHEART (機械軸受に分類されることもある), Ventracor社 VentrAssist, HeartWare社 HVAD
6) 手術時体外循環	ローラーポンプ または遠心ポンプ	6時間	日本メトロニック(株) BioPump, テルモ(株) Capiox, 泉工医科工業(株) HPM15等
7) 術中・術後補助循環	遠心ポンプ(機械軸受)カテーテル挿入	4日間	マック社 RotaFlow等
8) 長期型埋め込みまでのつなぎ補助循環・新治療	遠心ポンプ(非接触軸受等)人工血管接続	1か月～半年間	承認品はまだない

- 6) ローラーポンプや遠心ポンプ等の手術用体外循環ポンプは、1日以内の使用に限定され、
- 7) カテーテル挿入の補助循環ポンプは、1週間以内の使用に限定されていたが、
- 8) この論文のような耐久性の高い遠心ポンプの登場により、長期人工心臓の埋め込みまで、あるいは移植まで、1か月～1年間のつなぎに使用できる人工心臓(bridge-to-decision)を目的とした新しいカテゴリーの治療が始まろうとしている。

人工心臓開発の歴史は、血栓と感染を克服する歴史であった。1957年米国 Cleveland Clinic 病院で Kolf-Akutsu 博士の動物実験から始まった。しかし抗血栓性材料が登場するまで実用化を待って、1981年から全置換拍動型の臨床試験が行われた。次に生体心臓を残して装着する補助人工心臓が主流となり、感染防止に有効な埋め込み拍動型の臨床試験が1987年から始まり、臨床使用例は4,600例を超えた。埋め込み型補助人工心臓の第1世代は、主として重量1,400gを超す大型の拍動型ポンプであった。

1998年より回転型の補助人工心臓が導入され、技術革新が起きた。機械接触軸受を採用したもので第2世代と呼ばれる。1998年より軸流型の臨床試験が始まり、臨床適用数はすでに6,500例を超えている。回転型であるため、重量200～500gと小型で埋め込みが容易なことと、部分点数が少ないため信頼性が向上したことが大きい。

拍動型から回転型になったことにより「非接触軸受」を導入することが可能になり、再び技術革新が起きた。これが第3世代補助人工心臓であり、その臨床試験が2004年から始まった。位置センサーと電磁石でインペラを浮かばせる「磁気軸受」を採用した遠心型、10ミクロンオーダー

の凹凸を付けることによって発生する局所流体圧を利用する「流体動圧軸受」を採用した遠心型、およびサブミクロンの液膜で血液と冷却水の混合を遮断する「メカニカルシール」を採用した遠心型等である。形式は遠心ポンプが多く、血液ポンプサイズは軸流型よりは大きくなるが、超高耐久性（理論上は無限耐久性をもつ）に特徴がある。また小児用まで適用領域の広い動圧軸受式軸流補助人工心臓も、国立循環器病研究センター/産業技術総合研究所/三菱重工業(株)/ニプロ(株)で開発されつつある。

実用化が始まった第2世代、第3世代の補助人工心臓は体内埋め込み型で、退院ができる点が大きなメリットであり、コントローラ/バッテリー(8～10時間使用)はキャリアバッグで携行できシャワーも使える。海外での新規埋め込みはほとんどすべてこれら回転型ポンプになっており、国内でも適用患者は退院ばかりでなく、就労・就学復帰までできるようになっている^[1]。

ただし、患者が埋め込み型補助人工心臓に適しているか、例えば肺機能等の様子を見る必要がある場合、つなぎ(bridge-to-bridge)の人工心臓が必要であるが、現状では高価な(300万円以上の)空気駆動型人工心臓を使うしかならず、4週間以内のつなぎに使用できる経済的な(50万円以下の)補助循環ポンプが必要とされている。

我々は第2世代および第3世代の補助人工心臓を開発してきたが、その技術を基にして4週間使用できる第2世代の補助循環ポンプを製品化することに成功したので、その研究開発のシナリオを述べ医工連携による製品化研究について論じる。

2 モノピボット遠心血液ポンプの研究

我々が人工心臓の開発を始めた1991年当時、世界的には貫通軸・シールがないシールレス回転型血液ポンプの開

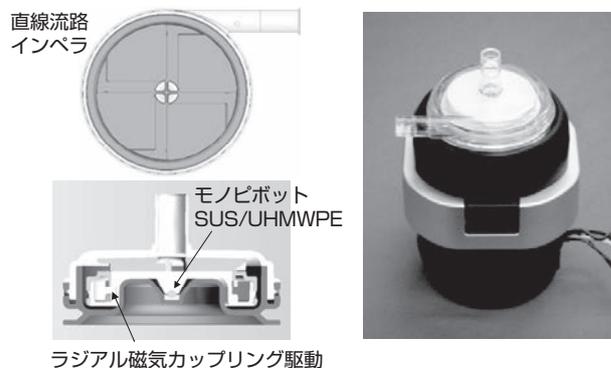


図1 製品化したモノピボット遠心ポンプの構造と概観
(泉工医科工業(株)使い捨て可能なメラ遠心ポンプ HCF-MP23) (ポリカーボネート製、直径50mmのインペラ、直径8mmの洗浄貫通孔、直径3mmの球面ピボット(SUS球/超高分子量ポリエチレン製))

発機運が高まっていた。シールレス方式のなかで、回転羽根（インペラ）を1点支持にする新機構「モノピボット遠心ポンプ」^[2]（図1）を提唱して特許を取得して、筑波大学臨床医学系との共同研究を進めた。これまでは、回転羽根車を貫通軸と二つのボールベアリングで支えるポンプが使用されていたが、シール部の血液漏れから溶血を起こす構造になっていた。貫通軸をなくして2点のピボット軸受で支えるポンプも使用され始めていた。そこで我々は、コマのように1点支持で回転する機構を提唱した。接触面積が減り溶血が減ると期待されたからである。

この医工連携で、特に臨床サイド（筑波大学臨床医学系筒井達夫教授）から強く助言されたのは、むやみに動物実験を行うのではなく、まず実験室で工学評価（in vitro 試験）によって科学的エビデンスを獲得してから次の動物実験に進むという、エビデンス・ベースト・メディシンの考え方であった。ちょうど1995年から始まったNEDO体内埋め込み型人工心臓プロジェクトのもとで、体内埋め込み型補助人工心臓の開発を当面の目的として研究を進めた。

まずポンプモデルの可視化実験により、考案した遠心ポンプの設計検証を反復し設計改良を進めた。透明アクリル製3倍模型を用い、模型と同一屈折率（1.49）の64 wt%NaI水溶液（比重1.9）を作動流体とし、およそ同一比重の銀コーティングガラス粒子（平均粒径10 μm、比重1.4）をトレーサ粒子として、連続光A rイオンレーザー光シート（出力4W）で照明し、高速ビデオカメラ（Phantom）で撮影した画像を、面内速度については4時刻画像にわたって軌跡の滑らかさを評価する「4時刻粒子追跡法」で、面外速度については軌跡が照明面外に抜けるため、4時刻でなく3時刻に緩和して「3時刻粒子追跡法」で解析した。遠心ポンプでは通常、背面の流体が交換しない構造であ

るため、血栓防止のために羽根上下面に貫通孔を設け血液循環させる孔（ウォッシュアウト・ホール）を設けることが多い。実験結果により孔を分散させるよりも小径で集中化の方が、高速旋回流を中心にまで誘導できピボット側面の洗い流しが優れていることを立証した^[3]（図2）。

またポンプ全体の血液適合性を支配するモノピボット軸受機構に関して、接触面積が小さいほど血球破壊（溶血）が少ないことを、牛血を使ったin vitroの溶血試験で立証した^[4]（図3）。

これら可視化実験および溶血試験のエビデンスをそろえて、筑波大学との動物実験で改良前モデルと改良後モデルの比較を行い、間違いがないことを立証した。

3 開発目標の再設定と臨床ニーズ

このように医工連携で動物実験まで共同研究を進めていたところに、2002年から製造販売企業である泉工医科工業（株）が製品化を希望して共同研究に加わった。医療機器製造会社は概して中小企業ないし中堅企業が多いこともあり、動物実験で開発技術が使えることを見定めてからでないと開発に参加しないことは、開発リスク回避の観点からはごく自然な傾向であると考えられる。また当時、遠心ポンプを開発していたチームのなかで、企業のかかわりが弱いのは産総研チームであったことも理由と考えられる。この共同開発が始まった時点で、下記の根拠に基づいて目標修正が行われた。製品開発目標は、工業技術院・NEDOが目指した体内埋め込み型補助人工心臓ではなく、企業提案により4週間程度使用できる体外式の補助循環用遠心ポンプとし、我々の提唱の「モノピボット遠心血液ポンプ」を採用することになった。

現在、心臓血管外科手術および補助循環に使用できる

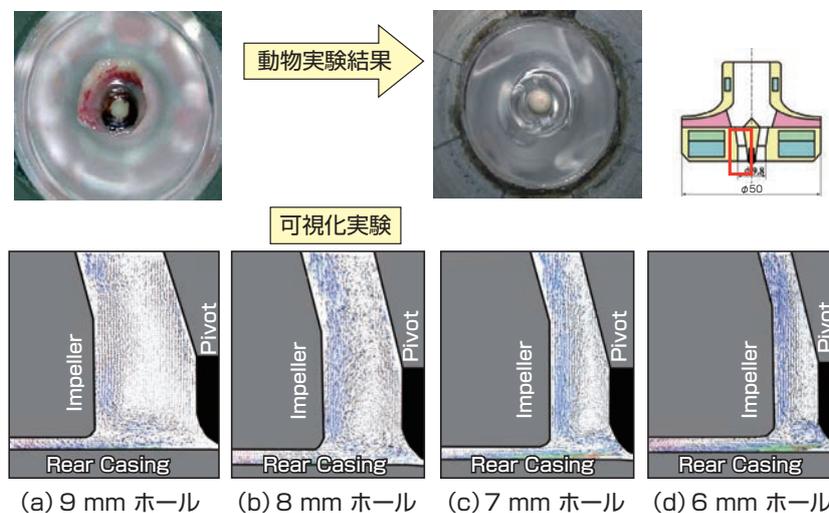


図2 抗血栓性向上のための流れの可視化による貫通洗浄孔の洗い流し効果比較

補助循環ポンプは、下記4種類に分類される。

①短期使用型（ポリマー製、軸シール付き、耐久性6時間、一般型とも呼ばれる）

は薬価約6万円であり、年間4万個が心臓血管外科手術用に使用されている。

②長期使用型（ポリマー製、シールレス構造、耐久性4日間）

は薬価約10万円だが、関東地区では一般手術用としては保険で払えない縛りがある。

③体外拍動式補助人工心臓ポリウレタン製、寿命1ヶ月）

は1ヶ月使用でき、保険で払えるが薬価は316万円である。

④長期体内埋め込み型補助人工心臓（チタン製、超耐久）

は最近承認され、長期間使用でき保険も使えるが、薬価は1,810万円と高価である。

経済的には、6万円の体外循環ポンプを年間4万台の市場でシェア25%を販売すれば、年間売り上げ6億円を期待できる。比較として、1,810万円の埋め込み型補助人工心臓を年間100台の市場でシェア50%を販売すれば、年間売り上げは9億円が見込まれ、売り上げはおよそ同等である。そこで、臨床応用の第一ステップとして、堅実に製品化できると見込まれる前者を目指すことにした。このポンプは、高価な1ヶ月使用の拍動人工心臓（316万円）と同等の性能を、安価な（6万円程度）短期使用型ポンプで実現し得る経済性に大きな特徴がある。

このポンプの製品化目標としては、手術用も当然含めるが、あわせて臨床ニーズが高まりつつある長期補助人工心臓までのつなぎ用（bridge-to-bridge）も考慮に入れ、性能は②以上で、コストは①のポンプを目指すことにした。

技術的には、モノピボット遠心ポンプの製品は、結果的に

に直線流路を有し直径50mmのインペラが直径3mmの球面ピボット（SUS球／超高分子量ポリエチレン）で支えられ、ピボット周りには8mmの孔が設けられたポリカーボネート製のディスパーザブル遠心ポンプとなった。ポリカーボネート製は遠心ポンプ製品に共通な仕様であるが、断面積一様を実現する直線流路インペラ、およびほとんど接着剤もシールも使用しない組立方法は、経済性も勘案した企業独自の発案であった。

4 補助循環ポンプ製品化のための設計とその検証における産総研の役割と研究成果

4.1 実験室における工学評価

申請に必要となる評価試験として、薬事法に定められた有効性、安全性、品質にかかわる試験を行う必要がある。企業は、試験法が定められた安全性、品質試験を担当した。産総研が担当したのは有効性試験であり、「流れの可視化実験」および「模擬血栓試験」で血液適合性を評価し、機械的な「耐久性試験」も実施して設計検証を行った。

流れの可視化実験では、産総研の経験値としてせん断速度 300 s^{-1} 以下の領域は血栓形成の可能性ありと判定している。実験の結果、ピボット支持部の鋭角な隅にせん断速度 300 s^{-1} 以下のよどみが見出されたため、血栓形成の可能性があると判断して、この隅をなくす設計にした^{[5][6]}（図4）。

4週間の耐久性試験では、インペラ上面の変位をレーザー焦点変位計で連続計測し、ピボット受の軸方向摩耗率がわずか $1.1 \mu\text{m}/\text{day}$ であることを確認した。ピボット受形状は、回転摩耗に一般的なW字型断面の摩耗痕が観察できる摩耗レベルではなかった。しかも連続使用でも動作音が静かであることがわかった。

模擬血栓試験は、動物実験前に実験室で抗凝固性を確

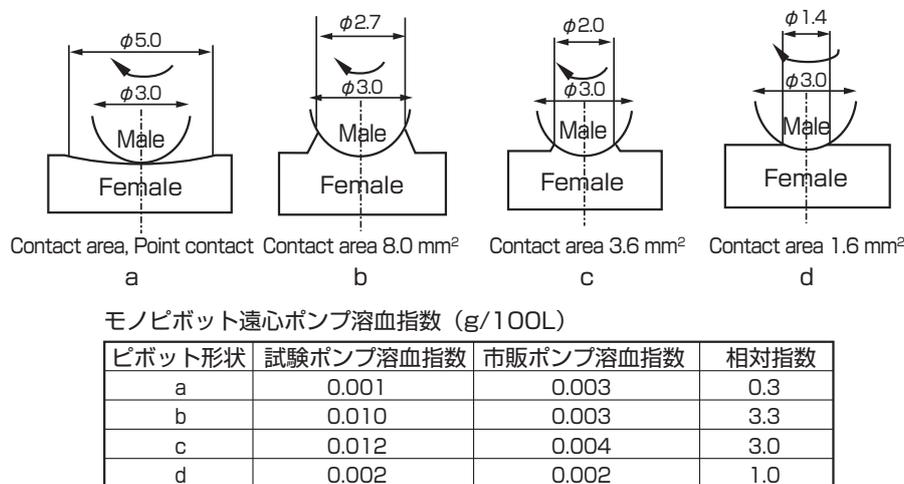


図3 ピボット形状によるポンプ溶血特性の違い

認できるよう、我々が開発した手法である^[7]。ポンプを含む閉回路を購入牛血で満たし、クエン酸ナトリウム（凝固抑制）と塩化カルシウム（凝固促進）で調整しながら、手術時のヒト血液の凝固能 ACT ≒ 200 s (37 °C) と同等に維持し、2 時間後に血栓観察を行った。その結果、雄・雌球面ピボットの半径製作誤差によるすき間に生じた血栓が、雄・雌球面の製作時径でなく使用時径を一致させることで解消できることを確認した（図 5）。

4.2 医工連携による動物実験評価

動物実験については、筑波大学でプロトタイプを用いたヒッジによる動物実験を延べ 20 回以上繰り返し、血栓除去を繰り返し最終的に 5 週間の動物実験で無血栓を確認した。またポリカーボネート製の量産モデルについては、東北大学の協力を得て 4 週間の動物実験を行った結果、血栓がおよそ解消することを確認した（図 6）。前述したように、この医工連携では特に臨床サイドから、むやみに動物実験を行うのではなく、実験室評価（in vitro 試験）を活用して科学的エビデンスに基づいて次の動物実験に進むという、エビデンス・ベースト・メディシンの考え方を助言された。実験室で可視化実験や模擬血栓試験や溶血試験を事前に十分実施したことにより、動物実験数は最小限に抑えて製品まで到達した。結果的に医学サイドから、課題解決の研究指針を示し動物実験施設をご提供いただいたことにより研究開発を短期に推進できた。産総研の成果は医工連携の賜物といってよい。

一般に「医工連携」というと二つのパターンがありうる。一つは、企業と病院がメーカーとユーザーの立場で連携す

ることによって、製品化を実現する場合である。なぜなら一般産業と違って、医療機器メーカー自身がユーザーになれないという、法律上の拘束を受けているためである。他の一つは、大学・病院・研究機関がシーズを提供し、そこに企業が加わってニーズに見合った製品を実現する場合である。今回はこの後者にあたる。過去の後者のパターンによる補助人工心臓（VAD）の開発例としては、

- ・東京大学・日本ゼオンの拍動型 VAD
 - ・国立循環器病センター・東洋紡績の拍動型 VAD
 - ・京都大学・テルモ(株)の磁気浮上型 VAD
 - ・早稲田大学・(株)サンメディカル技術研究所のメカニカルシール VAD
 - ・バイラー医大・日機装(株)の遠心式体外循環ポンプ
 - ・バイラー医大・京セラ(株)の遠心式体外循環ポンプ
- 等があり、いずれも製品化に成功している。

4.3 成果のまとめ

このように産総研では、耐久性と血液適合性の向上を中心に研究開発を行ってきた。評価試験で確認したように、モノピボット遠心ポンプの実用上の特長は

- 1) 摩擦が少なく、動作音が静かであり、4 週間以上の連続使用に耐える。
- 2) 血栓が無く、溶血が低く、4 週間以上の連続使用に耐える。
- 3) これだけの性能をもちながら、手術用ポンプ並みの価格で提供できる。

ことといてよい。

またモノピボット遠心ポンプの製品化に役立った産総研

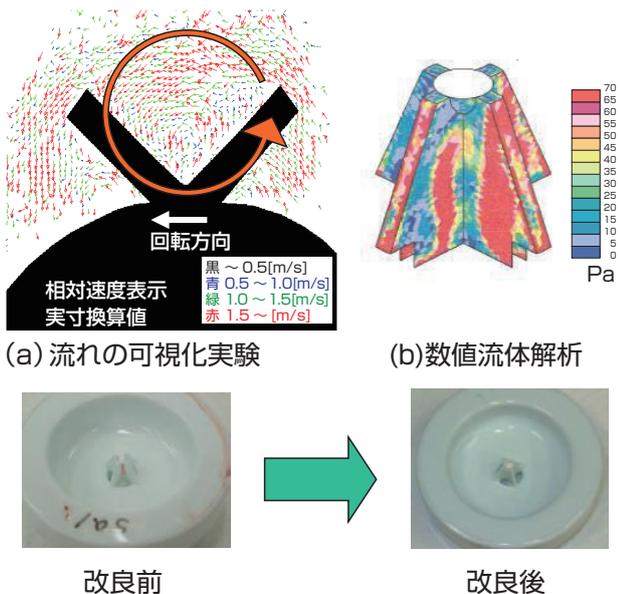


図 4 流れの可視化実験と数値流体解析による血栓防止。隅部によどみにおける血栓を予測し、鋭角の隅をなくして血栓除去を改良

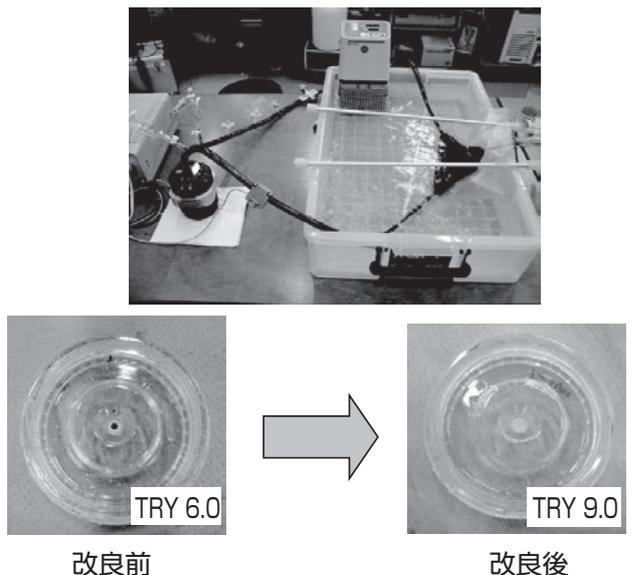


図 5 模擬血栓試験による血栓防止。回路を牛血で満たし、クエン酸ナトリウム（凝固抑制）と塩化カルシウム（凝固促進）で血液凝固能を一定に維持し 2 時間運転する試験で、血栓防止設計に改良

のオリジナル技術は以下のとおりである。

1) 「モノピボット軸受」は我々が世界に先駆けて提唱した機構名称であり^[2]、モノピボット軸受でのみ溶血、血栓、摩耗が起き、これらは接触面積が支配することを理論的・実験的に立証した^[3]。しかもポンプは、血液適合性および耐久性とも、4週間以上の連続使用に耐えることを立証した。

2) 「可視化実験」で血液適合性を定量的に実験できる評価法を提唱した^{[5][6]}。我々の成果発表の後、国際会議では可視化実験の研究が増え、人工心臓のISOでもANNEXとして流れの可視化が採用された。また後述するように我々の実施した可視化実験データが、FDA承認申請や国内の薬事承認申請に使われ承認を受けた。

3) 「模擬血栓試験」では、動物実験前段階で動物実験に近い抗血栓性が評価できる試験法として世界で初めて開発した^[7]。この試験法はまだ研究段階であるが、初期の動物実験を代替できるものであることから、企業からの受託研究が相次いでいる。

一方、企業の製品化技術の特徴は以下のとおりである。

1) Oリング等を使用しない、ケーシング組み立ての単純化により低価格化。

2) 不要な磁石やセラミックス部品を省き、軸受にステンレス球を使用して低価格化。

3) ラジアル磁束式、つまり磁石を水平対向型とした駆動装置を自社製作。

この結果、これまでの316万円の空気駆動型人工心臓に匹敵する機能を、約6万円の遠心ポンプで実現した。

なお産総研内には特許実用化共同研究という制度があり、実施契約の早期締結、ビジネスプランの明確化等により、本品製品化に大変役立った。

5 製品としてのアウトカム

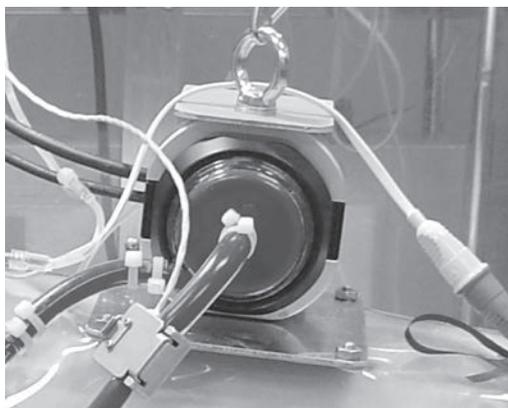


図6 モノピボット遠心ポンプの動物実験
東北大学にて左心バイパス外付け形態で4週間の実施

2002年から共同研究を始めた泉工医科工業（株）が、2008年末に体外循環ポンプ「メラ遠心ポンプ」（型式HCF-MP23）を薬事申請し、2011年1月に製造販売承認を取得した。同年4月から販売を開始し、臨床使用数は2011年11月末の時点ですでに100例を超えている。承認範囲としては「心臓血管外科手術および補助循環用の体外循環用遠心ポンプ」であり、型式名に「MP23」とあるのは産総研提唱のモノピボットの頭文字であって、その貢献が名称に表れている。音が静かで摩耗が少ないことが特徴である。開発には9年間を要したが、我々の開発チームの場合、影響要因の多い動物実験を最小限に抑え、工学的実験によって得られた性能データの蓄積を多く行い、企業の設計根拠やユーザーへの説明資料が数多く残ったことが特徴である。また、申請範囲の6時間を超える4週間程度の耐久性と血液適合性の可能性を確認しており、近い将来には長期人工心臓埋め込みまでのつなぎという薬事上の新ジャンルの治療にも使用できると期待される。産総研では、いち早く泉工医科工業（株）との共同研究により長期用までのつなぎの補助循環ポンプの開発に参入したが、病院側との医工連携によりこれからさらに臨床確認、適用拡大を行う計画である。

6 今後の展開—産業界への貢献

我々が研究開発したモノピボット遠心ポンプを基にして、一つの製品を世に出したばかりでなく、その評価技術を他機関の申請・製品化にも提供している。さらに経済産業省／厚生労働省のもとでの開発・審査に関するガイドライン策定により類似医療機器の早期承認への道筋をつけることにより広く産業界に貢献している。

2010年12月には植え込み型補助人工心臓2機種が承認されたが、（株）サンメディカル技術研究所のEVAHEARTに対しては、共同研究による流れの可視化実験データの提供を行った。それらは薬事申請およびFDAのIDE申請に使用されいづれも承認を得ている。またテルモ（株）のDuraHeartに対しては、薬事審査の迅速化を目的に実施されている医療機器ガイドライン策定事業により、在宅医療まで含めた開発・審査における評価指標のコンセンサスを構築し、審査期間を短縮し早期承認に大きく貢献した。

さらに、国内ばかりでなく海外からも受託試験の依頼が来ている。今後とも、独自の開発技術と評価技術をもって、国の内外を問わず産業界に広く貢献していく計画である。

7 医工連携を志す研究者へ

これまでの我々の経験から、医工学の実用化研究に必

要なものは以下のとおりである。

- 1) 医工学研究は、開発初期から機械、流体、材料、電気電子、基礎医学、臨床医学、製造、薬事法、保険償還等あらゆる学問分野、技術、法律、経済がかかわる「チーム研究」である。「保険償還」と書いたのは、我が国は国民皆保険制度であるため、販売はすべて保険償還によるしかなく、これを理解しなければ経済が理解できないという、我が国の特殊事情がある。
- 2) 長期間、チーム連携を維持できる「研究リーダー」が必要である。管理者が変わっても、10年以上変わらないリーダーが必要である。およそ10年間の研究開発の全体像の中で、「医」側の分担課題、「工」側研究者・製造者の分担課題を定め、年オーダーでしかも時間差をもって出てくる個別研究の成果を、チームとして製品にまとめ上げていくのは、まるで積み木細工のようであり、ゆるがない研究リーダーなしでは困難である。（我々は20年間変わらないリーダーを維持した。）医工連携による実用化の研究に必要なのは、機関関係を維持しながら、研究目標を定められる長期継続的な研究リーダーの存在である。
- 3) 研究所、臨床機関、製造販売会社の「医工連携」が必須だが、相互に意見を出し得るイコール・パートナーでなければ製品には到達しない。往々にして医学サイドの意見のみが偏重され、研究志向に陥り勝ちであるが、できるだけ多くの患者に使ってもらえるような使用目的、設計、材料の選択には、バランスがとても重要である。そのためには製品化に向けた企業の経験や自主性も重んじるのが肝要である。医学界には、往々にして完全置換型人工心臓を尊重し、次に補助人工心臓を尊重し、外科手術用の体外循環・補助循環は軽視する風潮がある。その中で企業に重要な経済性の観点からの意見がつつされないよう、学会・研究機関が支援した今回の例は良い例である。
- 4) よい研究目標を立てるより、よい製品目標を立てるべきである。産総研が単独に研究目標を追求しては、社会の要請に答えられない。研究予算の獲得も必要だが、研究のための研究では社会に貢献しない。

参考文献

- [1] 山根隆志: 人工心臓の新展開, *バイオマテリアル-生体材料*, 29 (3), 199-203 (2011).
- [2] T.Yamane, M.Nishida, B.Asztalos, T.Tsutsui and T.Jikuya: Fluid dynamic characteristics of monopivot magnetic suspension blood pumps, *ASAIO Journal*, 43 (5), M635-M638 (1997).
- [3] T.Yamane, O.Maruyama, M.Nishida, R.Kosaka, T.Chida, H.Kawamura, K.Kuwana, K.Ishihara, Y.Sankai, M.Matsuzaki, O.Shigeta, Y.Enomoto and T.Tsutsui: Antithrombogenic properties of a monopivot magnetic-

suspension centrifugal pump for circulatory assist, *Artificial Organs*, 32 (6), 484-489 (2008).

- [4] O.Maruyama, M.Nishida, T.Tsutsui, T.Jikuya and T.Yamane: The hemolytic characteristics of monopivot magnetic suspension blood pumps with washout holes, *Artificial Organs*, 29 (4), 345-348 (2005).
- [5] M.Nishida, O.Maruyama, R.Kosaka, T.Yamane, H.Kogure, H.Kawamura, Y.Yamamoto, K.Muwana, Y.Sankai and T.Tsutsui: Hemocompatibility evaluation with experimental and computational fluid dynamic analysis for a monopivot circulatory assist pump, *Artificial Organs*, 33 (4), 378-386 (2009).
- [6] T.Yamane, O.Maruyama, M.Nishida, M.Toyoda, T.Tsutsui, T.Jikuya, O.Shigeta and Y.Sankai: The most profitable use of flow visualization in the elimination of thrombus from a monopivot magnetic suspension blood pump, *Artificial Organs*, 28 (4), 390-397 (2004).
- [7] O. Maruyama, Y. Tomari, D. Sugiyama, M. Nishida, T. Tsutsui and T. Yamane: Simple in vitro testing method for antithrombogenic evaluation of centrifugal blood pumps, *ASAIO Journal*, 55 (4), 314-322 (2009).

執筆者略歴

山根 隆志 (やまね たかし)

1980年東京大学大学院工学系研究科博士課程航空学専攻修了、同年通商産業省工業技術院機械技術研究所入所。2001年(独)産業技術総合研究所発足にあたり、人間福祉工学研究部門副研究部門長、同時に東京理科大学大学院理工学研究科連携大学院客員教授。2007年より2年間、経済産業省高機能人工臓器システム開発ガイドライン事務局をつとめ、2008年より2年間、(独)医薬品医療機器総合機構にスペシャリストとして出向。2010年より帰任し、現在ヒューマンライフテクノロジー研究部門主幹研究員。2009年日本機械学会バイオエンジニアリング部門業績賞受賞。この論文では、ポンプ機構の提案、流体特性・輸受特性実験、動物実験・企業共同研究の統括を担当。工学博士。



丸山 修 (まるやま おさむ)

1995年群馬大学大学院医学研究科生理学系ホルモン測定学専攻修了、同年通商産業省工業技術院機械技術研究所入所。2001年(独)産業技術総合研究所発足にあたり人間福祉工学研究部門人工臓器グループ主任研究員。2003年より1年間、企画本部企画主幹をつとめ、2010年よりヒューマンライフテクノロジー研究部門人工臓器グループ長。2006年日本人工臓器学会論文賞受賞。この論文では、ポンプの血液適合性評価試験および動物実験を担当。博士(医学)。



西田 正浩 (にしだ まさひろ)

1995年慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程生体工学専攻修了。同年、通商産業省工業技術院機械技術研究所に入所し、1999年バイオメテックス研究室主任研究員。2000年より6ヶ月間、通商産業省工業技術院医療福祉機器技術開発調整室に勤務し、2000年より1年間ベルリン・フンボルト大学シャリテ大学病院客員研究員となり、帰国後10ヶ月間、経済産業省産業技術環境局大学連携推進課に勤務。2001年(独)産業技術総合研究所発足に当たり、人間福祉工学研究部



門人工臓器グループ主任研究員。2009年より1年間、国立大学法人筑波技術大学非常勤講師。現在、ヒューマンライフテクノロジー研究部門人工臓器グループ主任研究員。この論文では、流体工学実験および数値流体解析を担当。博士（工学）。

小阪 亮（こさかりょう）

2003年より日本学術振興会特別研究員DC2のち、2005年筑波大学大学院システム情報工学研究科博士後期課程修了。同年（独）産業技術総合研究所に入所し、人間福祉医工学研究部門研究員。2010年よりヒューマンライフテクノロジー研究部門人工臓器グループ研究員。この論文では、システム制御および状態モニタセンシングを担当。博士（工学）。



査読者との議論

議論1 全体構成

コメント（赤松 幹之：産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門）

Synthesiology は研究をいかに進めるべきかを読者が知識として獲得できるための論文を掲載することが目的です。例えば、研究開発プロセスのどのタイミングで、何が必要と判断したのか、何に注力することと決めたのか、その理由は何であったか、といったことが書かれることを期待します。例えば、2章に目標設定が書かれていますが、その目標を受けて、どのような開発をすることにしたのか、といったシナリオが書けませんでしょうか。

回答（山根 隆志）

第2章「2.モノピポット遠心血液ポンプの研究」を立てて研究の論理を述べ、設計上重要となる現象を抽出し、第3章を「3.開発目標の再設定と臨床ニーズ」として製品開発への目標修正を示し、第4章はもとのまま開発成果の構成に変更しました。

議論2 ポンプの設計検証と実験との関連性

コメント（赤松 幹之）

4.1節の冒頭に、設計検証を効率的に行って課題解決を図ったと書かれていますが、流れの可視化実験や模擬血液試験がなぜ必要となったかを、専門外の読者にも分かるように説明を入れてください。他の血液ポンプの研究開発と比較する等して、アドバンテージがどの程度のものであったかを記述してください。

質問（濱 純：産業技術総合研究所エネルギー技術研究部門）

ポンプの設計検証の章では、可視化実験、模擬血栓試験、耐久性試験を説明されていますが、ポンプの設計検証の評価の全体像はどのようになっているのでしょうか？その中で、3つの試験の各評価項目への対応等を、より具体的に記載してください。

回答（山根 隆志）

4.1節以下を加筆しました。

申請に必要な評価試験として、薬事法に定められた有効性、安全性、品質にかかわる試験を行う必要がある。企業は、試験法が定められた安全性、品質試験を担当した。産総研が担当したのは有効性試験であり、「流れの可視化実験」および「模擬血栓試験」で血液適合性を評価し、機械的な「耐久性試験」も実施して設計検証を行った。

またこれらの評価技術は、臨床サイドからの要請であり、どのような効果があったかを、4.2節に加筆しました：

前述したように、この医工連携では、特に臨床サイドから、むやみに動物実験を行うのではなく、実験室評価（in vitro 試験）を活用

して科学的エビデンスに基づいて、次の動物実験に進むという、エビデンス・ベースト・メディシンの考え方を助言された。実験室で可視化実験や模擬血栓試験、溶血試験を事前に十分実施したことにより、動物実験数は最小限に抑えて製品まで到達した。結果的に、医学サイドから、課題解決の研究指針を示し動物実験施設をご提供いただいたことにより研究開発を短期に推進できた。産総研の成果は医工連携の賜物といってよい。

さらに5章にその効果を加筆しました：

開発には9年間を要したが我々の開発チームの場合、影響要因の多い動物実験を最小限に抑え、工学的実験によって得られた性能データの蓄積を多く行い、企業の設計根拠やユーザーへの説明資料が数多く残ったことが特徴である。

議論3 補助ポンプの承認基準

質問（濱 純）

心臓血管外科手術等の補助循環ポンプとして、承認できる尺度は具体的にどのように規定されているのですか。

回答（山根 隆志）

基本的に薬事では安全性には尺度がありますが、有効性には尺度はありません。有効性は数字ではなく、提出したエビデンスの期間（この場合6時間データ）に基づいて承認するという形で行なわれています。

議論4 評価技術の展開

質問（濱 純）

評価項目ならびに検証実験は、実際に評価手法として国内外へどのように認定されていくと考えればよいのでしょうか？例えば、これらの評価方法を人工心臓設計評価のより一般的な評価手法として認知されるように、どのような取り組みをされているのでしょうか。

回答（山根 隆志）

ISOでの人工心臓の評価法には可視化実験を盛り込みました。企業がどこまで申請したいかで適用される評価法は異なります。具体的には6章に記述したとおりです。2010年12月には植え込み型補助人工心臓2機種が承認されましたが、（株）サンメディカル技術研究所のEVAHEARTに対しては、共同研究による流れの可視化実験データの提供を産総研が行い、薬事申請およびFDAのIDE申請に使用され、いずれも承認を得ています。

議論5 製品化への判断、目標の再設定

質問（赤松 幹之）

この論文のポイントの一つは、泉工医科工業（株）が製品化を目指して参画してきたときの判断や、その後の目標の再設定のところです。他にも多くの人工心臓の研究があったと思いますが、なぜ企業はこのモノピポット遠心ポンプを製品化しようと判断したのか（あるいは製品化できる可能性を見出したのか）その理由を書けませんでしょうか。

質問（濱 純）

大学との連携で補助人工心臓を開発目標としていたものが、企業との製品化では体外用循環ポンプに目標設定が変更された理由については、特に医療関連の製品化の難しさやバリエーションが推測されますが、その変更の理由を具体的に教えてください。

回答（山根 隆志）

企業がモノピポット遠心ポンプを製品化しようと判断したのは、ある大学の先生が遠心ポンプ開発パートナーとして産総研を紹介してくれたことによります。2002年当時、我が国で回転型人工心臓を研究している施設の中で、動物実験まで到達していたのは5グループだけでした。このうちで新たに企業が参画し易い状態だったのが産総

研グループだけであったことが判断の第一理由だったと思われます。

開発目標の再設定についてはその経緯を3章に記載しましたが、医療機器の中でも単価の安いローリスク製品ないしディスポーザブル製品で事業を行うというのが、今回の企業の基本姿勢です。製品を安く作る方法として、当該企業はポリマーの材料入手および加工面が強く、今回のデザインでもほとんど接着剤を使わずに単に組み立てるだけで作ることができ、通常の製品でよく使われるOリングやネジ等を使用しない安価にできる製造方法を探っています。しかも産総研のモノピボット機構を採用すれば、ボールベアリングや軸シールが不要となる等、安価な製品になる見通しがあったことが、産総研方式を基にした補助循環ポンプの製品化を目標とした理由です。

議論6 医工連携

コメント（赤松 幹之）

医工連携と言ったときの「医」としては、基礎研究的観点での医

学部の先生もいますし、臨床すなわち病院での患者への治療や診断という観点もあります。「工」としても大学の工学系の先生もいれば、我々公的研究機関の工学系の研究者もいますし、企業で製品化をする技術者もいます。これらを整理して説明していただくと読者の参考になるとと思います。

回答（山根 隆志）

一般に「医工連携」というと二つのパターンがあり得ます。一つは、企業と病院がメーカーとユーザーの立場で連携することによって、製品化を実現する場合です。なぜなら一般産業と違って、医療機器メーカー自身がユーザーになれないという法律上の拘束を受けているためです。他の一つは、大学・病院・研究機関が連携してシーズを提供し、そこに企業が加わってニーズに見合った製品化を実現する場合です。今回はこの後者にあたります。過去の後者のパターンによる補助人工心臓（VAD）の製品化成功事例を4.2節に追加しました。