

内受 21-18

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文概要

論文題目

高分子製人工弁の加速耐久試験方法
の確立に関する研究

Establishment of reliable methodology for
accelerated fatigue tests of polymer heart
valves.

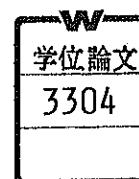
申請者

Kiyotaka Iwasaki

岩崎 清隆

機械工学専攻・梅津光生研究室

2001年 12月



理 2656 (3304)

心臓弁が狭窄や閉鎖不全に陥り外科的な修復が困難な場合には、人工弁によって置換するという手段がとられる。日本人工臓器学会のアンケート調査による日本全国 335 施設中 188 施設の回答結果では、1999 年 1 月から 2000 年 12 月までの 1 年間に臨床使用された人工弁の総数は 8307 個／年、世界中ではこれまでに 50 万例以上と報告されており、人工弁置換術は心臓弁膜症患者に対する最も有効な外科的治療方法の 1 つであると考えられている。人の脈拍を毎分 70~80 回とすると、人工弁は 1 年間におよそ 4000 万回開閉する。したがって、20 年間保証の人工弁を開発しようとすると、安全係数なしにメインテナンスフリーで約 8 億回の開閉に耐えうる寿命が要求されることになる。このような人工臓器の長期にわたる耐久性を短期間で予測できる試験方法を確立できれば、研究開発の面では開発・改良のサイクルを高速化可能となり開発期間の大幅な短縮化及び開発コストの削減が期待できる。また、患者にとってはより良い医療用具の恩恵をより早期に受けることが可能となる。人工弁の加速耐久試験方法に関しては、ISO5840 (Cardiovascular Implants) で規定されており、弁閉鎖時の最大弁前後圧較差を生理的拍動下での圧力環境に設定して試験を行うように推奨している。したがって、人工弁の耐久性評価では、この ISO5840 の推奨方法を踏襲して試験が行われている。しかし、加速耐久試験結果と *in vivo* の臨床使用結果の整合性は明確になっておらず、異なる研究者間でのデータも必ずしも一致していない。また、特に人工心臓用に高分子製人工弁が開発されてきているが、高分子製人工弁の加速耐久試験方法はどうあるべきかという問題に関しては世界中をみても全く検討されておらず、その加速耐久試験方法の確立は急務であると考えられた。

そこで本研究では、生理的拍動数で行われる動物実験で弁破断位置が確認されている高分子製人工弁 (Jellyfish 弁) を被試験弁として、毎分 1200 回弁を開閉させる加速耐久試験で動物実験での弁葉破断位置を再現できるような試験方法を検討することで信頼性のある加速耐久試験方法の確立を目指した。具体的には、

第 2 章では本研究で試験対象とする高分子製人工弁である Jellyfish 弁について、まず品質の安定した製作方法を確立した。次に、本研究推進のために導入・整備した 3 種類の人工弁加速耐久試験装置を駆使し、現在の ISO で推奨されているように弁閉鎖時の弁前後最大圧較差を 120mmHg と同一に設定しつつ、弁閉鎖駆動周波数および弁駆動振幅を変数として加速耐久試験を行い、それらの試験環境の違いが耐久性に及ぼす影響を検討した。弁駆動周波数が 600rpm, 500rpm, 400rpm の 3 条件で行った加速耐久試験結果から、弁駆動周波数が速いほど、寿命は短くなるという結果が得られた。この結果の妥当性を調べるためにレーザ変位センサを用いて、弁閉鎖瞬間の速度および弁閉鎖期の最大速度を概算した結果、弁駆動周波数が速いほど弁閉鎖瞬間速度及び弁閉鎖期の最大速度のどちらも速くなることが確認された。したがって、弁駆動周波数を上げると弁閉鎖速度が速くなり、その結果として寿命が短くなるものと考えられた。

一方、弁駆動振幅が耐久性に及ぼす影響を調べた結果、振幅 0.9mm と比較して振幅 0.4mm の方が寿命が 2.7 倍となり弁駆動振幅が大きいほうが寿命が短くなるという傾向が確認された。これは同一周波数の正弦波で弁を駆動すると最大速度、最大加速度は振幅に比例することからも妥当であると考えられた。いずれにせよ、以上で行った実験から ISO 推奨方法である閉鎖時弁前後最大圧較差設定項目とすることは、耐久性を予測する上で不十分であることが判明した。また、加速耐久試験と標準的な拍動条件で行った動物実験とでは、弁葉破断位置が異なることが判明し、両者の弁葉破断メカニズムは根本的に異なることが示唆された。

第 3 章では、動物実験と加速耐久試験での弁葉破断位置の違いの原因を力学的に究明するために、有限要素法によるひずみ及び応力解析を行った。加えて、加速試験と生理的標準拍動条件では必然的に異なる弁閉鎖周波数が高分子製人工弁材料の物性及ぼす影響を検討するため、引張試験及び動的粘弾性試験を行った。

動物実験で確認された弁葉破断位置(2 つのスプーク間の外周寄り部分)は、有限要素法を用いた解析による相当弾性ひずみの集中する位置と明確に一致した。一方、加速耐久試験で確認された弁葉破断位置(スプークのエッジ上外周寄り部分)は、Mises の相当応力の集中位置と明確に一致した。したがって、動物実験で確認された弁葉破断位置は一例のみの結果ではあるが力学的見地から見て信頼性があると判断され、加速耐久試験で再現すべき弁葉破断位置が明確になった。同時に、加速耐久試験では、応力集中の起こるスプークのエッジ上の弁葉部分で磨耗による破壊が起こっていることから、加速耐久試験では弁閉鎖時の弁用に作用する荷重を減少させる必要がある可能性があることが示唆された。また、引張試験から、加速環境下では必然的に弁葉のヤング率が大きくなることが明らかとなり、生理的標準拍動条件と加速耐久試験でヤング率を同程度に合わせるために、作動流体の温度を高温に設定することが重要であることが判明した。さらに定常的な正弦波ひずみを作用させて行った動的粘弾性試験からも、周波数を速くすると動的貯蔵弾性率及び動的損失弾性率は大きくなり、また、温度を高温にすると小さくなることが明らかとなった。疲労破壊の原因を考える上で重要な要因の 1 つである 1 サイクル当たりのエネルギー損失は、40°C の条件では 20Hz と加速することで 1Hz の値の 1.44 倍大きくなることが判明し、このエネルギー損失を加速耐久試験と生理的標準拍動条件下で合わせることが重要であると考えられた。幸い、線形粘弾性挙動の範囲では、作動流体の温度を 60°C とすることでエネルギー損失は同程度にできることが明らかとなった。したがって以上より、弁葉材料の粘弾性挙動を生理的拍動条件と合わせるためにには加速耐久試験では作動流体の温度を 60°C 程度と高温に設定することが重要であるという 1 つの重要な指針が得られ、この方法は本セグメントポリウレタンについて WLF 式に従う時間一温度の換算則が導出できたことからも、高分子力学的見地から見て有力な方法であると考えられた。

そこで第4章では、加速耐久試験装置内で弁に作用する動的荷重を計測する手法を構築し、弁閉鎖時の最大荷重を試験パラメータとして耐久試験を行った。また、40°Cの試験条件に加えて、1サイクル当たりの散逸エネルギーを加速条件と生理的拍動条件で合わせる目的で作動流体の温度を60°Cと高温に設定して試験データを取得した。その結果、弁閉鎖時の最大荷重を4Nと低下させ、作動流体の温度を60°Cと高温にすることで、加速耐久試験で初めて動物実験と同一部位で弁葉破断を生じさせることに成功した。また、高分子製人工弁の寿命は、弁閉鎖時の最大荷重及び作動流体の温度に大きく影響されることが明らかとなった。したがって、弁閉鎖時の最大荷重及び作動流体の温度は高分子製人工弁の加速耐久試験において極めて重要な設定項目であることが判明した。これらのデータはISO5840の改定議論のための資料として極めて有用であると考えられた。

本研究で取り扱ったJellyfish弁は、312日という長期慢性動物実験で①弁葉破断及び②弁葉へのカルシウム沈着現象が観察され、いかにして耐久性を伸ばすかが課題となっていた。そこで第5章では、弁葉破断及びカルシウム沈着の原因を有限要素法による解析をもとに究明し、これらの問題を改善でき耐久性の向上が期待できるような新たな弁座形状を考案した。幅わずか0.5mmのリング状のリムを弁中心から7mmの位置に加えたのような弁座形状とすることで、閉鎖時の弁葉に生じる最大相当弾性ひずみは52.3%，Misesの最大相当応力は60.4%，最大たわみは26.5%と大幅に低減することが判明した。新たに加えるリング状のリムの血流流入側は幅0.1mm、弁閉鎖時に弁葉を支える弁流出側は幅0.5mmとして3次元的なテーパ構造とすることで、原型の弁と比較して流入抵抗のほとんど大差のないものを開発することができた。また、拍動流性能試験から、開発した改良型Jellyfish弁は20年以上の臨床使用経験のあるMedtronic-Hall弁と同等の拍出性能を有していることが明らかとなった。本研究で検討した加速耐久試験方法で改良型Jellyfish弁の耐久性を調べた結果、原型弁と比較して7倍と大幅に耐久性が伸びることが明らかとなった。これは、同一条件で試験を行った原型弁の耐久性と比較して寿命に換算すると5年以上となり、人工心臓用としての要求を完全に満たし、また、弁置換用としての使用の可能性も示唆された。加えて、比較データを取得する目的でISO推奨試験方法で行った加速耐久試験でも、ドイツ製加速耐久試験装置では10倍、イギリス製装置では60倍となった。

そこで第6章では、改良型Jellyfish弁を完全置換体内埋め込み型人工心臓及び左心補助人工心臓に組み込んで動物実験を行った。113日までの使用では、抗凝固療法なしにもかかわらず血栓形成は認められず、血液適合性は良好であることが確認された。さらに、カルシウム沈着現象に関しては、引張ひずみを抑制させるというデザインコンセプトどおりに見事に抑えられていることが明らかとなった。以上のように、力学的な解析と加速耐久試験を有効活用することで、高分子製人工弁の歴史を変える極めて優れた人工弁を開発することができた。