

学 位 論 文 題 名

心臓代用弁の弁機能向上に関する基礎的研究

学位論文内容の要旨

心臓代用弁（人工弁）は未だ血栓症や溶血および長期使用での破損、破壊による弁機能不全など多くの問題も抱えており、ヒトの自然弁に匹敵する人工弁の登場が切望されている。そのため、弁機能向上を図ることは、心臓弁膜症患者の救命および社会復帰に大きく貢献し、その社会的意義は極めて大きいと考えられる。そこで、本研究は、流体特性、耐久性、生体適合性の三つの観点から人工弁の弁機能向上について検討し、今後の我国における人工弁開発の発展に寄与することを目的とした。本論文は、8章で構成される。以下に、各章についての概要を述べる。

第1章は序論であり、本研究で取りあげた人工弁の弁機能向上に関する必要性を明らかにし、本研究における目的について述べている。

第2章では、人工弁の変遷について概括し、研究の背景ならびに従来より行われてきた人工弁に関する研究について検討し、臨床応用での問題点について明らかにした。さらに、本研究でとりあげた機械式人工弁（機械弁）の弁機能向上に関する研究方針について述べている。

第3章では、弁材料として本研究で提案した傾斜型機能性複合材料の基礎的な特性評価として、酸化アルミニウム（アルミナ）薄膜の機械的特性および *In Vitro* での血液適合性について述べている。まず、表面改質を行うために薄膜蒸着方法として利用したスパッタリング法の利点および機械的特性評価として行った実験について示した。スパッタリングによるアルミナ薄膜作成法は、アルミナターゲットを用いる方法とアルミターゲットを用いる反応性スパッタリングによる2つの方法で行い、共に構造的にはおよそアモルファス構造をとっており、組成的に酸素リッチなアルミナであることを確認した。機械的特性は、特に膜の微小硬度、付着強度、表面粗さを比較し、機械弁材料としての可能性について検討した。結果より、微小硬度および表面粗さに関しては、圧倒的に反応性スパッタリングが有利であることが示され、付着強度についても反応性スパッタリングによって中間層を入れることで優れた特性を有することが示された。次に、弁材料と血液適合性の問題を簡単に述べ、血液適合性に関する *In Vitro* 評価とした血小板反応実験および内因系血液凝固反応実験について示した。結果より、アルミナターゲットを用いたアルミナ

薄膜は血小板反応について若干優れた特性を示し、アルミナターゲットを用いた反応性スパッタリングによるアルミナ薄膜は内因系血液凝固反応で若干優れた特性を示した。また、これらの薄膜の評価結果は、血液適合性に優れたセグメント化ポリウレタンと大差ないことが確認された。以上の結果より、機械的特性および血液適合性の観点から、アルミナおよびアルミニウム基金属を用いた複合材料は機械弁材料として有望であると示唆され、薄膜作成法としてはアルミターゲットを用いた反応性スパッタリングが有用であると確認された。

第4章では、弁機能向上に関する弁の機構的な観点から、中心開放型機械弁の提案を行い、流体力学的な特性および耐久性に関して中心開放型機械弁に求められる仕様について述べ、特性を評価するために試作した数種類の中心開放型機械弁を示した。基本的な弁機構および弁葉形状として、主流である中心流のほか弁まわりの渦および淀みを減少する目的で主流の両わきに副流を有する機構を示し、弁葉形状は中心流の確保および弁開閉応答を考慮して負の曲率を有することとした。中心開放型機械弁の試作は、設計パラメータとして弁の軸位置および弁葉の曲率を用いて行なった。試作は、軸位置については曲率を9%に固定して65%、70%、75%、80%、曲率については軸位置を70%に固定して0%、9%、11%、13%の計7種類で行った。

第5章では、試作した中心開放型機械弁を用いて定常流および拍動流で流体力学的な特性評価を行い、流体特性より中心開放型機械弁の弁形状について検討した。定常流実験結果より、弁の軸位置については、圧力損失に大きな影響を与えないが、軸位置が大きくなるほど副流の効果が減少することが示された。また、弁葉の曲率については、圧力損失に大きな影響を与え、曲率が大きい程圧力損失は高く、主流は弁下流で乱流に移行しやすいことが示された。拍動流実験結果より、軸位置については、軸位置70%（S7009）と軸位置80%（S8009）の試作弁で良い結果が得られた。特に、この2つの試作弁を比較すると、S7009では弁閉鎖流量、弁開閉応答が優れていることが示され、S8009では有効弁口面積およびエネルギー損失が優れていることが示された。また、弁葉の曲率については、曲率9%で最も優れた特性を有することが示された。さらに、S7009をモデルとして、弁の全開時の開放角度をパラメータとした評価を行った。これより、開放角度62度あるいは67度で優れた特性が示された。以上の結果より、定常流での副流の効果などを考慮して、軸位置70%、曲率9%、開放角度67度を有する弁が流体力学的特性に優れた中心開放型機械弁であることを明らかにした。

第6章では、第5章で流体力学的に検討した中心開放型機械弁（S7009）と臨床で使用されている市販の既存弁について、定常流および拍動流で流体特性に関する比較検討を行った。定常流実験結果より、市販の既存弁は弁開放角度が大きいため、中心開放型機械弁と比較して圧力損

失は若干低いことが示された。また、直管を用いた流れの可視化結果より、中心開放型機械弁は既存の二葉弁および傾斜弁よりも優れた中心流を有することが明らかにされた。さらに、曲がり管を用いた流れの可視化結果より、中心開放型機械弁は優れた中心流を有することで、既存弁よりもバルブオリエンテーションによる流体動態の変化が小さいことが示唆された。拍動流での流体特性比較では、中心開放型機械弁は既存弁と比べ、リークの減少させることで大動脈弁の弁機能として重要な拍出流量の増加が期待されることを示した。有効弁口面積、抵抗係数およびエネルギー損失については二葉弁と傾斜弁のおよそ中間に位置し、弁閉鎖流量については、中心開放型機械弁は傾斜弁よりも優れ、二葉弁と同等であることが示された。弁開閉応答については、中心開放型機械弁では条件による変化は見られないが、既存弁では心収縮期を短くすることで弁開放不全を起こすことが示された。また、溶血実験結果から、中心開放型機械弁は、およそ二葉弁に近い溶血特性を示したことから、溶血の原因とされている弁通過後の乱流によって生じるせん断応力等の問題による影響は少ない弁であることが示された。以上の結果より、中心開放型機械弁は既存弁との流体特性比較から、臨床応用においても流体力学的な特性に問題ないことが示唆された。

第7章では、コンピュータ・シミュレーションおよび加速耐久試験によって中心開放型機械弁の耐久性に関する検討を行なった。コンピュータ・シミュレーションによる静的な条件での応力解析結果より、弁閉鎖時に弁葉上の応力集中を防ぐには、弁尖を除く弁葉全周を拘束する条件が最も優れていることが示された。弁葉の曲率については、シミュレーションより9%あるいは11%が他の曲率に比べ、応力集中が少ないことが示された。また、弁葉ストッパーについては、高負荷が作用する条件を仮定して応力解析を行なった結果より、使用した材料の機械特性と比較して破壊などの大きな問題は示唆されなかったが、動的な荷重が連続的に作用した場合も考慮して今後さらに見直しが必要であると思われた。さらに、本研究で提案したアルミナとアルミニウム基金属を用いた複合材料を弁葉に使用することで、アルミニウム基金属に作用する応力が減少し、機械的特性の効果が示された。複合材料を用いた中心開放型機械弁の加速耐久試験結果では、弁葉上で膜の剝離は示されなかったが、弁座およびストッパーと接触する所で部分的な膜の削れが観察された。この原因として、成膜上の問題と接触部分での表面粗さの問題を示し、今後の問題解決のための課題を明らかにした。

第8章は、本論文の結論であり、本研究で得られた各章での結論を総括して述べ、結びとした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 勇 田 敏 夫
副 査 教 授 山 本 克 之
副 査 教 授 木 谷 勝
副 査 教 授 石 川 博 将

心臓代用弁は、未だ血栓症や溶血および長期使用での破損、破壊による弁機能不全などの問題も多く、ヒトの自然弁に匹敵した弁の登場が切望されている。そのため、心臓代用弁の弁機能向上を図ることは、心臓弁膜症患者の救命および社会復帰に大きく貢献し、その社会的意義は極めて大きい。本論文は、特に流体特性、耐久性、生体適合性の三つの観点から心臓代用弁（機械弁）の弁機能向上について論じており、8章で構成されている。

第1章は序論であり、本研究で取りあげた心臓代用弁の弁機能向上に関する必要性を明らかにし、本研究における目的について述べている。

第2章では、心臓代用弁の変遷について概括し、研究の背景ならびに従来より行われてきた弁に関する研究および臨床応用での問題点について明らかにし、本研究における弁機能向上に関する研究方針について述べている。

第3章では、弁材料として本研究で提案した傾斜型機能性複合材料の基礎的な特性評価として、アルミナ薄膜の機械的特性および *in vitro* での血液適合性について述べている。特に、反応性スパッタリングによって傾斜的な組成（中間層を入れる）を有することで、アルミナ薄膜の付着強度が向上することを示している。また、血液適合性について、アルミナ薄膜はセグメント化ポリウレタン（抗血栓性材料）と大差ないことを示している。以上の結果より、機械的特性および血液適合性の観点から、アルミナおよびアルミニウム基金属を用いた複合材料は機械弁材料として有望であることを示唆している。

第4章では、弁機能向上に関して構造的な観点から、中心開放型機械弁の提案を行い、流体特性評価用に試作した数種類の中心開放型機械弁を示している。中心開放型機械弁の試作は、設計パラメータとして弁の軸位置および弁葉の曲率を用いて行っており、軸位置については曲率を9%に固定して65%、70%、75%、80%、曲率については軸位置を70%に固定して0%、9%、11%、13%の計7種類で行っている。

第5章では、試作した中心開放型機械弁を用いて定常流および拍動流で流体力学的な特性評価

を行い、流体特性より中心開放型機械弁の弁形状について検討している。定常流実験結果より、弁の軸位置については、軸位置が大きくなるほど副流の効果が減少し、弁葉の曲率については、曲率が大きい程圧力損失は高く、弁下流で乱流に移行しやすいことを示している。拍動流実験結果より、軸位置については、軸位置70%で良好な結果が得られており、弁葉の曲率については、曲率9%で最も優れた特性を有することが示している。さらに、弁開放角度について開放角度67度で優れた特性が示された。以上の結果より、定常流での副流の効果などを考慮して、軸位置70%、曲率9%、開放角度67度を有する弁が流体力学的特性に優れた中心開放型機械弁であることを明らかにしている。

第6章では、中心開放型機械弁と既存弁について流体特性に関する比較検討を述べている。直管を用いた流れの可視化結果より、中心開放型機械弁は既存の二葉弁および傾斜型ディスク弁よりも優れた中心流を有し、曲がり管を用いた流れの可視化結果より、既存弁よりもバルブオリエンテーションによる流体動態の変化が小さいことを示している。拍動流における流体特性比較より、中心開放型機械弁は有効弁口面積、抵抗係数およびエネルギー損失については二葉弁と傾斜型ディスク弁のおよそ中間に位置し、弁閉鎖流量については、中心開放型機械弁は傾斜弁よりも優れ、二葉弁と同等であることを示している。また、弁開閉応答について中心開放型機械弁は、既存弁に比べ、心収縮期を短くすることで弁開放不全を起さないことを示している。さらに、溶血実験結果より、中心開放型機械弁は傾斜型ディスク弁よりも優れ、二葉弁に近い溶血特性を有することを示している。以上の結果より、中心開放型機械弁は臨床応用においても流体力学的な特性に問題はないことを示唆している。

第7章では、コンピュータ・シミュレーションおよび加速耐久試験による中心開放型機械弁の耐久性について述べている。コンピュータ・シミュレーションによる応力解析結果より、弁閉鎖時に弁葉上の応力集中を防ぐには、弁尖を除く弁葉全周を拘束する条件が最も優れていることを示している。弁葉の曲率については、9%あるいは11%が他の曲率に比べ、応力集中が少ないことを示している。複合材料を用いた中心開放型機械弁の加速耐久試験結果では、弁座およびストッパーと接触する所で部分的な膜の削れが観察された。この原因として、成膜上の問題と接触部分での表面粗さの問題を示し、今後の問題解決のための課題を明らかにしている。

第8章は、本論文の結論であり、本研究で得られた各章での結論を総括して述べている。

これを要するに、著者は機械弁の弁機能特性向上に関して、弁材料および弁機構の観点から工学的な検討を行い、アルミナーアルミニウム基金属による傾斜機能材料の弁材料応用への可能性を示し、流体力学的な実験結果を基にヒトの自然弁に近い流体動態性を有する中心開放型機械弁

の提案を行ったものであり、生体工学および本邦の心臓代用弁開発に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。