

Fig.6 動物実験の概要：エレクトロハイドロリック型アクチュエータによって左心室と同期して心室収縮を力学的に補助する。

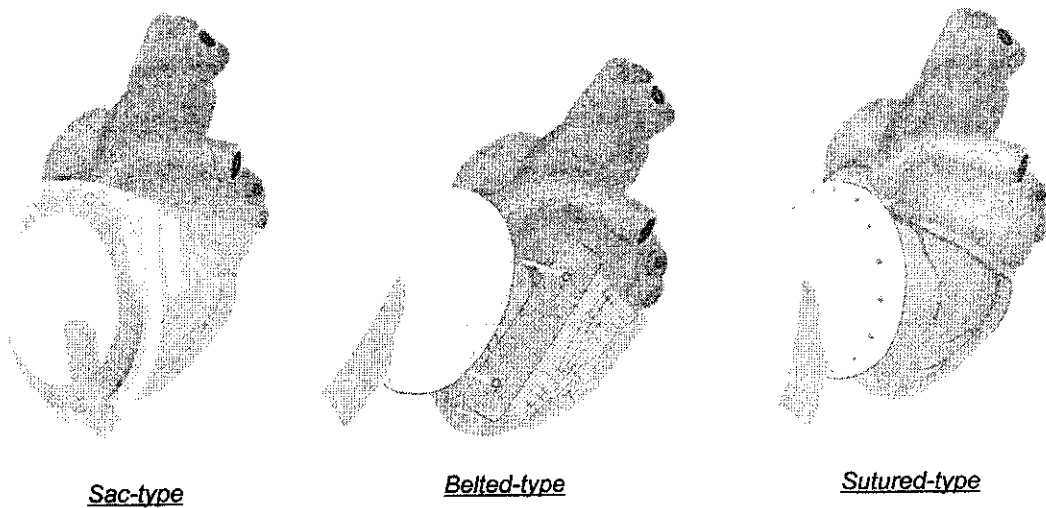


Fig.7 心室収縮補助用ダイヤフラムの心室壁への各種装着方法：(左) アクリル製カップによる心臓への装着，(中) ベルトによる心室への装着，(右) 心室壁への直接縫合．これらの用具の装着寸法が適合しない場合，心臓の拡張障害による心不全が引き起こされるため，形状の適合性は重要である．

Fig.7 は心室収縮補助用ダイヤフラムの装着方法を示したものであるが、心室壁への装着方法によって、十分な心補助効果が得られないことや拡張障害による心機能の低下がおこることが考えられるため、これら3種類の心室補助装置による血行力学的効果についてもそれぞれ比較を行った。また、心室補助装置の装着においては、冠動脈を直接圧迫しないよう注意して行った。

(倫理面への配慮)

本研究で実施した動物実験は、東北大学加

齢医学研究所の倫理委員会の規定に則り行われたもので、倫理上の問題はない。

C. 研究成果

(1) 心電図同期による心室補助装置の駆動

Fig.8 は心電図同期による血行力学的データの変動の一例を示したものである。図中矢印は心電図に同期し、また駆動拍間隔を変えたときのアクチュエータの駆動タイミングを表す。陽圧呼吸による各拍の圧力流量変動はみられるが、心室補助装置駆動による効果が観察される。

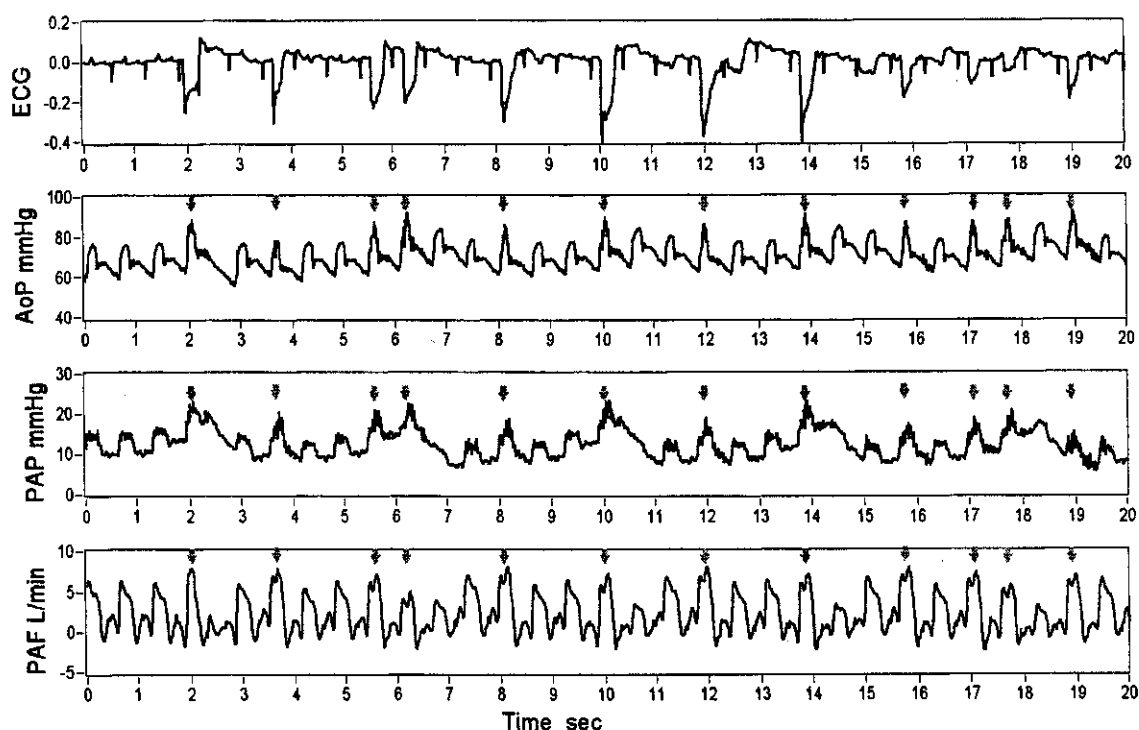


Fig.8 心室補助装置による大動脈圧(AoP)、肺動脈圧(PAP)、肺動脈流量(PAF)波形変化の一例。図中矢印は心室補助装置駆動時の心拍を示している。いずれの血行力学的データにも陽圧呼吸による低周期の変動が観察されるが、心電図に同期してアクチュエータによる心補助が行われていることがわかる。

(2) 心室補助装置駆動時の血行力学的データの変化

動物実験では、インデラルによる急性薬物負荷による心拍出量低下時の心室補助装置による血行力学的効果を検討した。アクチュエータ駆動時と非駆動時の血行動態データを比較するため、Fig. 8 で示される時刻歴データ約 2 分間の波形について、心電図 R 波を基準としてアンサンブル平均化した血行力学的データを算出した (Fig. 9)。陽圧呼吸成分などによる影響を除去して比較すると、Fig. 10 に示すごとく大動脈収縮期圧において約 10%、肺動脈収縮期圧において約 30%、心拍出量においては約 15% の増加を示しており、とくに右心室に対する有効な拍出補助により肺動脈最大流速は心室補助装置駆動時に約 25% 高値を示した。これらの結果は、本システムの機構による心補助が左心系と右心系のいずれに対しても有用であることを示している。

D. 考察

開発している心筋補助装置の目標は、生体心臓の血液拍出低下時に生体の制御系と同期しながらその収縮機能の一部を増幅させることである。はじめに、心電図と同期して心室壁を圧迫収縮させる機構を有するシステムを試作し、動物実験によりその効果を調べた。機械式アクチュエータによる心筋収縮補助作用は、心電図 R 波より約 0.2sec 遅れて大動脈圧、肺動脈圧、肺動脈流量の収縮期最大値の上昇として観察された。とくに肺動脈圧では装置の非駆動時に比べて収縮期において 28%、平均圧で 15% の高値を示し、また肺動脈流量は

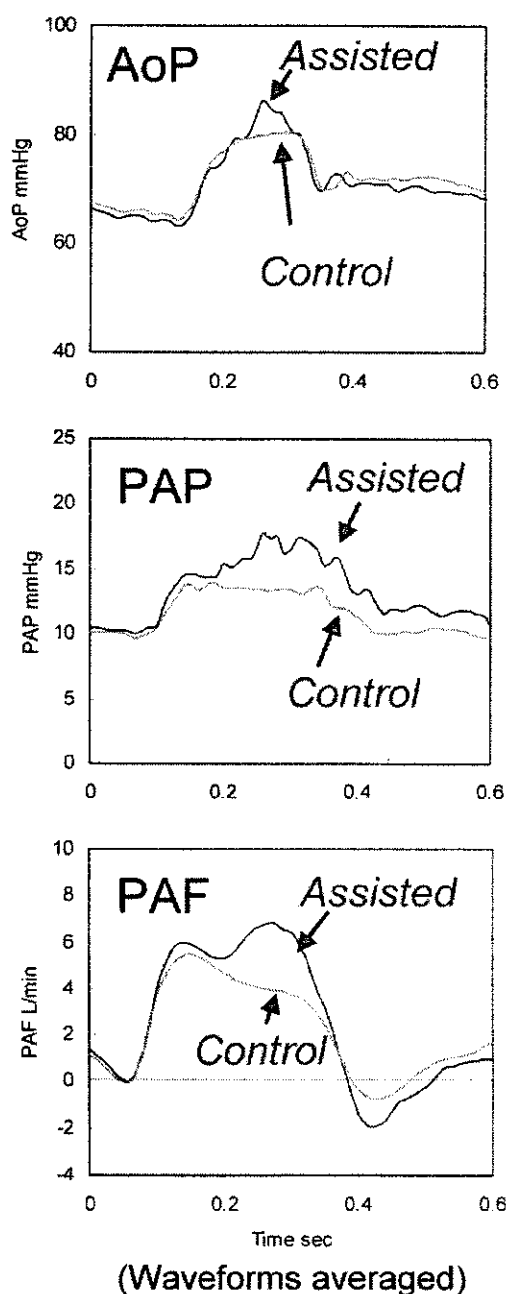


Fig. 9 低周波数変動を除去した血圧・血流量波形：control はアクチュエータ非駆動時、assisted は駆動時に得られた血行動態データであるが、これらの波形から心室補助装置駆動による血行動態変化が観察できる。

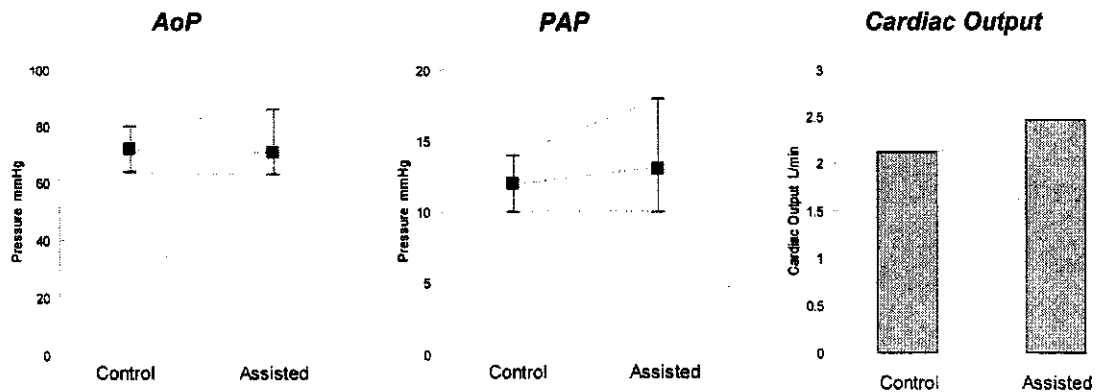


Fig. 10 機械的な心室補助時の血行力学的データの変動: control はアクチュエータ非駆動時, assisted は心電図同期による心補助時のデータを示す. (AoP: 大動脈圧, PAP: 肺動脈圧, cardiac output: 心拍出量. 左図および右図の各プロットはそれぞれ動脈収縮期圧, 平均圧, 拡張期圧を表す)

16%増大する結果を得た. 現在のアクチュエータは, 駆動時に心臓全体の収縮を補助する構造を有するため, 収縮期大動脈圧においても約10%の上昇がみられたが, 平均値にはほとんど違いが見られなかった. 心臓の収縮機能を臓器外部から補助する機構については, 機械式のものや培養組織を利用したものなど, これまでにさまざまに提案されてきているが, 高度に生体の循環制御系と同期し, 力学的に整合したシステムとして設計するための指標は未だ明らかではない. 現在, 本研究においては, 医工学連携に基づいて, 高度な生体血流解析や心臓収縮機能の機械工学的補助装置の設計およびその評価, また生体の循環制御機構に適合する電気・通信工学的制御系の構築について統合して展開している. 今後, 形状記憶合金などを利用した素材開発や最適制御法といった要素技術を応用し, 新しい循環支援システムの開発をさらに進めてゆく必要があると考えられた.

E. 結論

心室補助装置による心補助効果の有効性を検討するため, 心室補助システムの試作を行い, 動物実験においてその血行力学的効果を検討した. 装置の最適な設計と, 生理学的に適合する駆動方法の決定については今後さらに実験による検討を重ねる必要があるが, 本システムによる血行力学的な効果は十分に認められた. 次年度以降は, 形状記憶合金応用型などの他種の心室補助装置の性能評価および各種センサの組み込みと統合システム構築に向けてさらに研究を推進する.

F. 研究発表

1. 論文発表

T. Yambe, Y. Shiraishi, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, F. Sato, H. Matsuki, Y. Haga, S. Maruyama, T. Takagi, Y. Luo, E. Okamoto, Y. Kubo, M. Osaka, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki, T. Yamaguchi,

M. Shibata, S. Nitta: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology, Biomed & Pharmacother 2003 (in press)

2. 学会発表

白石泰之, 山家智之, 岡本英治, 南家俊介, 西條芳文, 仁田新一, 青木秀宜, 川合潤子, 末弘淳一, 梅津光生, 田中明, 吉澤誠, 圓山重直, 芳賀洋一, 江刺正善, 早瀬敏幸: 心筋収縮補助装置による血行力学的効果の基礎検討, 第 31 回人工心臓と補助循環懇話会, 2003 年 1 月

G. 知的所有権の取得状況

準備中.

心室補助装置評価試験を可能とする汎用心室モデルの開発と
僧帽弁位弁輪負荷をパラメータとした左心機能の力学的特性評価手法の研究

分担研究者 梅津 光生 早稲田大学大学院生命理工学専攻主任 教授

研究要旨：心臓の構造・機能的な異常に対しては、臨床医の経験に基づいて各種人工臓器を用いた手術が行われる。これら人工臓器の選択においては、定量的基準が存在していないのが現状である。本研究では、とくに左心室の形態と収縮拡張機能を高度に模擬し、従来の補助心臓ポンプ評価試験系とは異なり、人工心筋といった心臓に直接力学的作用を及ぼすシステム評価を可能とする機械式モデルの開発を行った。また、これらの人工臓器評価に対応できるモデルの一例として僧帽弁閉鎖不全モデルの作成とその特性評価を行った。左心室機能と僧帽弁輪部の負荷をパラメータとしてモデルの妥当性の検証を行い、臨床知見による治療用具の特性を実モデルを用いて実験的に見いだせる可能性を示した。

A. 研究目的

本研究の目的は、心室補助装置の力学的試験系を構築し、人工的に調製された環境下において血液循環に関わる各種人工臓器を評価することである。このシステムは、人工心筋または心室補助装置の開発において、臨床的に得られる心不全患者の血行力学的データに基づいて病態を力学的に再現し、新しく開発された人工臓器の有用性と有効性を評価し治療効果を予測しながら、設計・製作プロセスへのデータフィードバックを行うことを可能にするものである。本年度は、心室モデルのベースモデルの開発（Fig.1）と心臓の解剖学的形状・機能を補償し僧帽弁不全症に対する人工弁輪特性評価などが可能な高精度心室モデルの開発に特に着目して研究を行った。

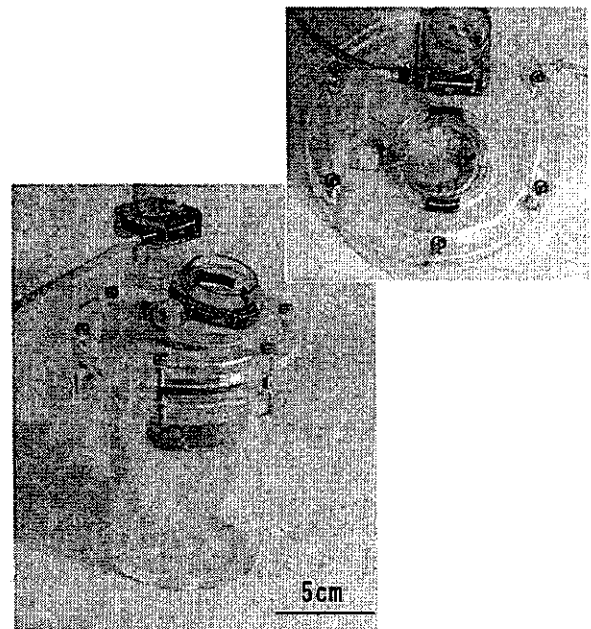


Fig.1 開発された左心室モデルの一例：生体心臓（ブタ）より摘出された僧帽弁、腱索、および左心室壁に縫合された乳頭筋を有する。

(1) 高精度な左心室モデル構築に関わる循環系パラメータと僧帽弁

心臓には4つの弁があり、右心室の流入口に三尖弁、流出口に肺動脈弁があり、左心室の流入口に僧帽弁、流出口に大動脈弁を持つ。心臓の弁は、流入側のもの（房室弁）と流出側のもの（半月弁）では構造は異なっているが、いずれの弁も血液の流れを一方向に保ち逆流を防ぐ働きをしている。右心室は内圧 15~20mmHg の肺動脈に血液を拍出し、左心室は内圧 80~120mmHg の大動脈に拍出する。左心室は右心室に比べ大きな負荷がかかるため、左心房、僧帽弁、大動脈弁を含めた左心系に疾患が多く発生する。僧帽弁は前尖と後尖の2つの弁尖によって構成される二尖弁である。左心室の内壁には乳頭筋とよばれる円柱状突起があり、多数の腱索が弁尖と乳頭筋をつないでいる。僧帽弁の正常な開閉は、弁尖及びこれらを支えている弁輪、腱索、乳頭筋との間の空間的な運動に調和が保たれることが必要不可欠である。弁尖、弁輪、腱索、乳頭筋のいずれかが構造、機能的な異常をきたした場合、僧帽弁疾患を招く。僧帽弁閉鎖不全は弁尖及びこれを支える弁輪、腱索、乳頭筋の機能的な異常に伴い、収縮期において左心室から左心房へ向けて逆流が生じる状態である。リウマチ性、石灰化病変及び僧帽弁逸脱も僧帽弁閉鎖不全の成因となる。近年の傾向として、衛生状態の向上などからリウマチ性ものは減少している。一方、僧帽弁逸脱症候群、心筋梗塞に基づく乳頭筋機能不全、特発性心筋症が起因となる僧帽弁逆流が増加してきている。この症状は、肺うっ血、労作性呼吸困難、夜間発作性呼吸困難などの左

心不全症状が主体であるが、下腿浮腫などの右心不全症状を伴うこともある。僧帽弁閉鎖不全の治療のための診断には、心エコー検査が用いられる。この検査により、その存在診断、重症度評価、成因分析、心機能評価及び手術法の検討など、その治療に必要なほとんどすべての情報を得られる。これらの方法を用いることによって、得られたデータから治療の方針が決定される。

僧帽弁閉鎖不全の治療法として、前負荷や後負荷を軽減させる薬剤や、心収縮性を増大させる薬剤などを用いた内科的治療法がある。しかし、最終的な治療法は僧帽弁置換術や僧帽弁形成術といった外科的治療法が挙げられる。僧帽弁置換術に比べ僧帽弁形成術は手術死亡率が低いことなどから、現在では僧帽弁閉鎖不全に対する第一選択とされる手技とされている。

1970年代、試行錯誤的に行われた僧帽弁形成術は満足な成果を得られず、治療の中心は僧帽弁置換術であった。しかし、弁置換による合併症が依然として解決されないことや、術後のQuality of life (QOL)の向上の限界などから、僧帽弁形成術が見直されてきた。最近では、弁形成術における技術の発達とともに安全性や長期安定性が証明されつつある。また、弁置換術に比べQOLの向上が期待できることも注目すべき点である。心エコー検査によって、術前に弁疾患の詳細な評価が行われるようになり、弁形成術が可能か否かの判断が術前に行えるようになった。

僧帽弁形成術は弁輪、弁尖、腱索、乳頭筋の諸種の異常に伴った症状により、適した手術法が選択される。弁の開閉は前尖により行われ、後尖は前尖との間に弁接合部

(coaptation) を形作る役割を果たす。したがって弁形成術において、前尖の機能を最大限に温存しつつ十分な後尖とのcoaptationを図ることが最も大切となる。

僧帽弁形成術の術式の一例を挙げる。弁輪拡大に対しては、弁輪縫縮術が用いられる。この手技は交連部弁輪縫縮術と、人工弁輪を用いた弁輪形成術に大別される。前者は手技が簡便であり段階的に縫縮が行えるといった利点を有するが、一方で縫合部の断裂の可能性が無視できない。後者は手技がやや煩雑であるが、前者に比べ確実性に優れている。手技において、Carpentier-Edwards Classic Ring と Duran Flexible Ring といった人工弁輪が多く用いられている。両者とも縫縮する部位は後尖及び交連部であるが、選択の基準は明確にされてはいないのが現状である。

僧帽弁形成術を人工的環境下において評価をする際、生体と同等の形態及び機能を持った人工弁が必要となる。しかし、弁尖、弁輪、腱索、乳頭筋から構成される僧帽弁の協調運動が再現できる人工弁の開発は困難である。現在では、生体とほぼ同等の形態であるブタ僧帽弁を用いた試験装置が開発されている。その一例として、Georgia Institute of Technology の Agit P. Yoganathan らによって開発された in vitro 試験装置が挙げられる。この試験装置は弁輪拡大と乳頭筋の空間的位置関係から僧帽弁閉鎖不全のメカニズムの解明を目指したものであるが、この装置において僧帽弁形成術の評価は行われていない。

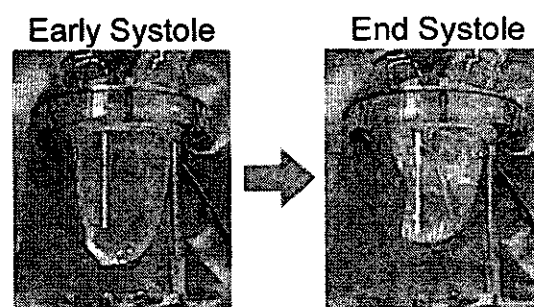


Fig.2 左心室ねじり形状を模擬する人工心室モデルの一例。収縮期には心尖部がねじれながら流出側へ持ち上がる構造となっている。

(2) 心室補助装置（人工心筋）の開発とシミュレーションによる評価手法開発の重要性

早稲田大学梅津研究室では、1990年代より機械式血液循環シミュレータの開発を行っており、近年では、より精細な解剖学的形状を有する左心室モデルおよび心室弁形成術評価システムの開発を推進してきている。その一例はFig.1に示したとおりであるが、これらのシステムによる評価で、これまでに僧帽弁閉鎖不全を機械式モデルで再現することの可能性が示唆されるだけでなく僧帽弁周辺の力学的環境の計測から心機能に対して大きく影響を及ぼす心室壁の「ねじり運動」といった挙動についても工学的に検討されつつある (Fig.2)。このような装置を用いた心室補助装置（人工心筋）などの評価研究においては、健常心臓および心不全モデルの機能的パラメータを医工学的にモデル上でどのように設定し再現するのかが問題となるが、形状と力学的機能の再現を同時に実現するハードウェアシミュレータを構築することで、臨床現場のニーズとそれに対

応すべく開発される心室補助装置の設計パラメータを具体的に提示することが重要である。さらに、これらのシミュレータの活用によって、従来動物実験のみにより評価されてきた先端医療用具の治療効果を科学的なデータによって明らかにし、臨床医の経験や知識に基づいて進められてきた設計指針を工学的見地からバックアップすることができる。

(3) 異種動物間データ有用性の検証

近年の遺伝子工学，組織工学の進歩は，機械要素を含まない人工臓器を数多く生み出しており，細胞シート応用による人工心筋作成と小動物による心機能補助効果についても報告されている。しかしながら，心臓血管系の形状と機能は個体差を含み，さらに異種動物間であればそのデータの解釈に基づいてそのまま臨床応用することは容易ではないのは自明である。医工学をベースとした心臓モデルおよび血行力学的循環系モデルの構築は，これらの不明瞭なデータから有用な評価指標を取り出し，科学的根拠に基づいて説明するのに有効である。動物実験データにより有用であると示された心室補助装置の効果を論理的に解釈し，臨床での治療効果の予測を行うためには，これらの高精度かつ高機能なモデルによるシミュレーションは欠くことができない。

(4) 人工臓器埋込時の力学的負荷計測と外科手術支援

心室補助装置の試験評価システムには，モデルの血行力学的挙動に加えて力学的負荷計測系も加える必要があり，これらのパラメータを含めた開発設計を進めてゆくこととした。また，従来までの研究で明

らかとなった問題点を解決し，より生体の健常時および病態に近い力学的環境を再現し，評価が可能となる試験手法の確立を目指した。解剖学的に高度に形状を再現することは，実際に心室補助装置や人工心筋を患者へ移植・装着する手技やプロセスのシミュレーションをモデル上で可能とする。それによって，臨床現場では明確とならなかったデータに対して科学的根拠を付与し，それら人工臓器の選択基準を示すことができる。本研究は，このような側面から外科手術に対しても工学的支援を可能とし，臨床現場での医療に貢献するものである。

B. 研究方法

(1) 心室補助装置の力学的特性評価を目的とした心室高精度モデルの開発

循環補助を行う上で力学的負荷の大きい左心系循環に着目し，機械流体系のモデリングを行った。本研究では，とくに左心室モデルの高度化を図ることを目標としたが，手術支援システムとして応用することを考慮すれば，解剖学的に正確な形状精度がモデル設計における必要条件となる。これまで，梅津研究室では心臓血管系の力学的解析のために，臨床用の心臓代用弁だけでなく，シリコンやラテックス，ポリウレタンなどの高分子材料を用いて機能的にも形態を高度に再現した心臓弁を数多く試作，試用してきたが，機能的アナログのみでは，臨床的な知見と医用機械工学的手法との協働型モデリングプロセスにおいて，個々の患者病態が正確にシミュレーションされているとは言い難い。そこで外科的治療を必要とする患者の血行動

態の高精度な再現には、生体弁をそのままモデル内に組み込み、そこで治療行為を実体験できる新たなハイブリッド型シミュレーションモデルの開発が急務であると考え、ブタ摘出心臓から弁周辺組織を取り出し、人工的に拍動心臓モデルを構築することで、形状と機能を同時にかつ高度に再現することを試みた。

左室プロトタイプモデルの開発においては、ヒトと同等の形態・構造を有し、入手が比較的容易であるブタ摘出心臓組織を利用することとした。ブタ心臓は室温生理食塩水に一定時間浸潤させて残留した血液成分を除き、僧帽弁を中心とした組織の切離を行う (Fig. 3)。組織摘出により、左心室の弁 (大動脈弁、僧帽弁) のいずれかが大きく損傷を受けるため、流入側の生体弁のみモデルでの利用が可能となるが、左心室の収縮拡張機能を力学的に検討するときには、腱索および乳頭筋によって左心室壁運動に伴って僧帽弁挙動が

定まると考えられるため、モデルには生体僧帽弁を利用することとした。切離および僧帽弁周辺組織の摘出前には、Fig. 4 に示すごとくテンプレートを用いて僧帽弁形状の計測を行い、左心室モデルへの装着時に再現できるようにしておく。

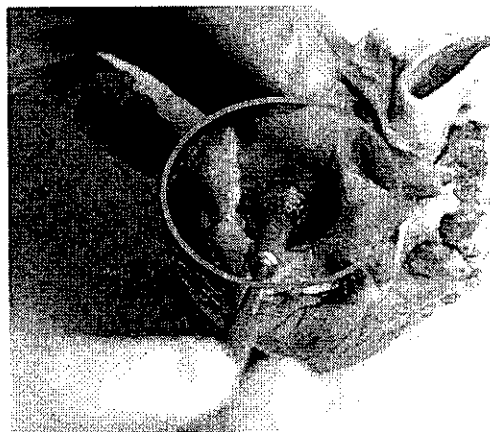


Fig. 4 左心室モデルに移植する生体弁 (僧帽弁) 摘出前の形状寸法計測: テンプレートによりあらかじめ測定することでモデルにおいてもほぼ同様の形状を維持できる。

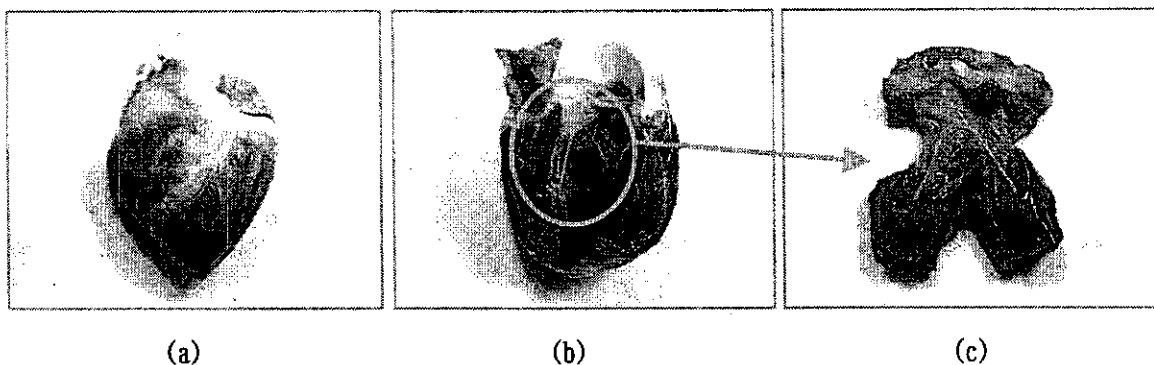


Fig. 3 ブタ心臓からの僧帽弁周辺組織の摘出方法と摘出僧帽弁組織: (a)心尖部から大動脈弁にかけて左心室壁を切開し, (b)僧帽弁・腱索・乳頭筋周辺組織をそのまま残してトリミングを行う. (c)ハイブリッド心室モデルに装着できるように乳頭筋周辺組織を大きく残しておく。

また、開発する左心室モデルにおいて縫合した僧帽弁周辺の力学的計測評価を可能とするため、一例として人工弁輪を用いた外科治療評価を試みることを考え、摘出僧帽弁の弁輪周辺組織と左心房壁組織も十分残すよう留意した。僧帽弁および周辺組織は、摘出した後さらに生理食塩水に浸潤させ、冷蔵して保存する。

摘出僧帽弁は、直径90mm、1mm厚のラテックスラバーシートに左心房壁部分を利用して縫合する。ラテックスラバーシートは高弾性で柔軟性に富み、縫合部位の応力集中を低減させるため、生体組織を力学的に破壊しにくいという利点がある。また、ラテックスラバーシートのヤング率は $1.2 \times 10^3 \text{kPa}$ であり、ブタ僧帽弁のヤング率 $1.9 \times 10^3 \text{kPa}$ と同等のオーダーであるから、力学的評価時には、ラテックスラバーシートによる保持により生体弁縫合部位と力学的に整合しやすい。僧帽弁の左心室モデルへの取り付け方法は以下に示すとおりである。

(a) ラテックスラバーシートの加工

あらかじめ測定した弁輪寸法をもとに、そのサイズのテンプレート形状をラテックスラバー上に転写し、開口部を作成しておく。その際、僧帽弁テンプレート前尖側中心を左心室の中心すなわちラテックスラバーシートの中心となるようにする。開口部の周囲を僧帽弁摘出時の弁輪周辺組織形状に合わせて再度開口部の調製を行うておく。

(b) 弁輪部周辺組織の縫合・固定

前加工したラテックスラバーシートの開口部にあわせて2-0の手術用縫合糸を用いて弁輪組織を固定する。各実験での縫合位置の再現性を高めるため、ブタ僧帽弁の基準は弁輪前尖側の中心とした。縫合固定後、組織弾性に影響を及ぼさない程度の微量のシアノアクリレート系接着剤を縫合糸部分に塗布し、針穴からの漏水を防ぐ処理を施した。Fig.5は僧帽弁縫合前後の左心室上部モデルラテックスシートを示したものである。

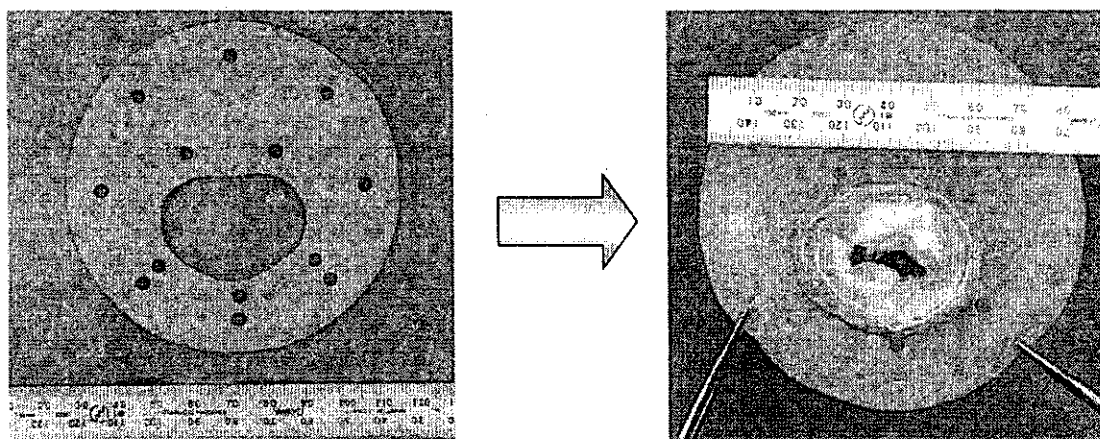


Fig.5 左心室モデルへの固定に用いるラテックスシート（左）と縫合固定後の生体僧帽弁心臓からの摘出時寸法を再現するため、摘出前に左心房流入側から観察した形状とほとんど違いが見られない（大動脈弁開口は未加工）。

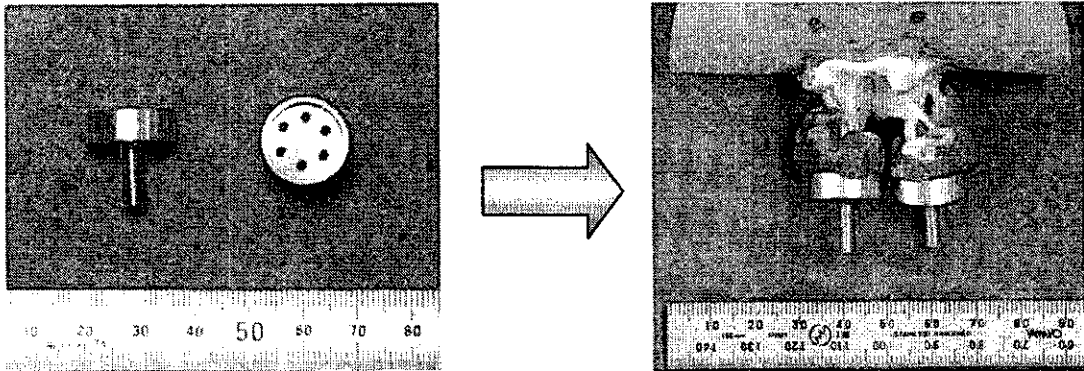
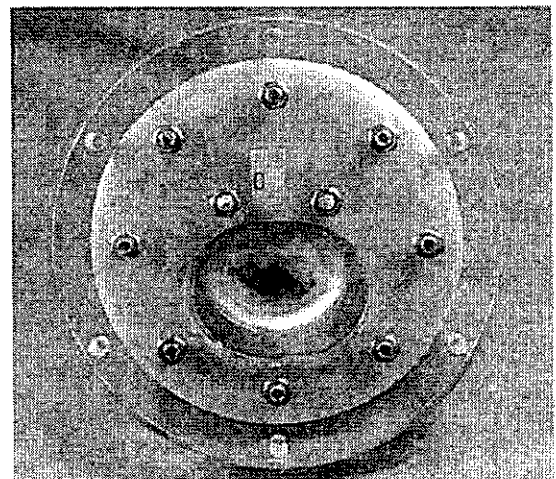


Fig.6 僧帽弁マウンタ (左) とマウンタに固定した乳頭筋 (右)

(c) 乳頭筋のマウント

心室壁への乳頭筋の接続 (マウント) 方法には、直接心室モデルに縫合する方法とマウンタを介して腱索張力を調整しながら乳頭筋変位を固定する方法が考えられた。Fig.1 のモデルは、シリコン製心室壁に乳頭筋マウンタを設け、乳頭筋を直接縫合したものであるが、僧帽弁機能に及ぼすため、本モデルでの固定方法では、乳頭筋マウンタ (台座) を別部品として用意し、固定を行った (Fig.6)。乳頭筋組織の破壊を防ぐため、針糸による応力集中がみられる部位にはフェルトカバーを用いている。



(d) 左心室モデルの組み立てと病態を模擬した僧帽弁形状パラメータの設定

Fig.7 はラテックスシートに縫合したブタ僧帽弁を左心室モデル上部のケーシングに固定した状態を示したものである。ここで示したモデルにおいては、生体僧帽弁部位は左心室モデル全体から分離可能としており、僧帽弁固定寸法 (弁輪寸法) および腱索-乳頭筋位置を任意に調節できる機構とした。

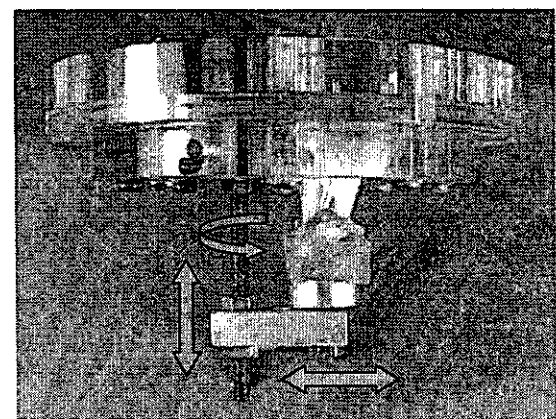
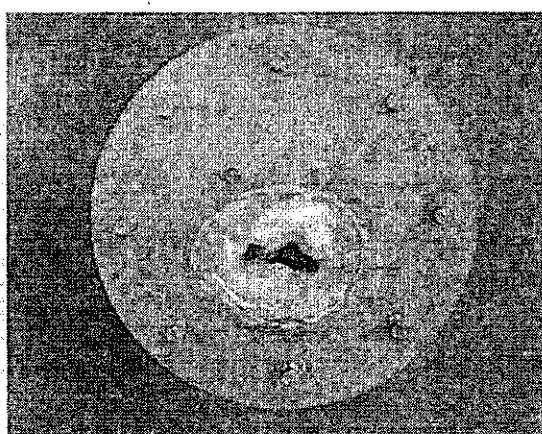


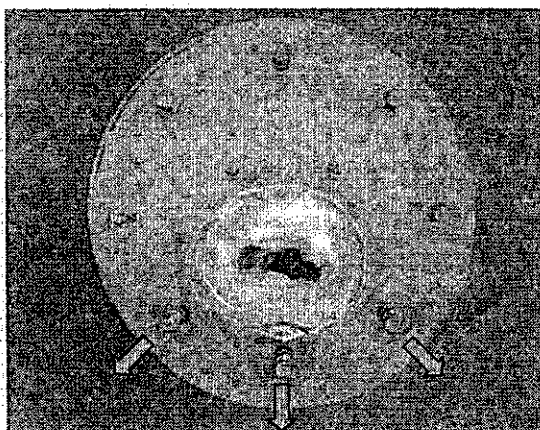
Fig.7 僧帽弁輪を固定した左心室上部ラテックスシート (上) とマウンタに固定した乳頭筋 (下) : マウント位置は図中矢印に示したように弁輪-乳頭筋間距離を任意に調整できる。

僧帽弁周辺の力学的パラメータを取得する際には、健常時および弁輪拡大などの

症例を正確な形状として再現することが望ましい。本モデルにおけるこれらの僧帽弁形状の調節は、ブタ僧帽弁を縫合したラテックスラバーシートの伸展と乳頭筋位置の微調整により可能である。一例として、Fig. 8 に弁輪拡張を再現した左心室モデル上部の図を示す。

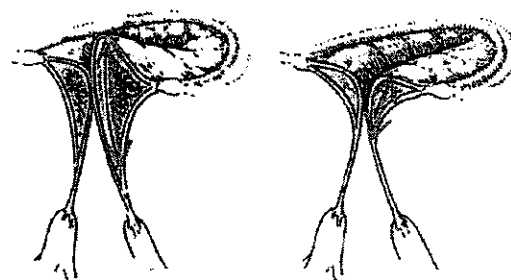


(a) Normal condition



(b) Dilated condition

Fig. 8 製作された左心室モデルにおける弁輪面積の調節: Normal は正常時モデルを示し, Dilated では弁輪拡大時を模擬したものである。



Excessive

Restrictive

Fig. 9 僧帽弁逸脱 (左) と弁葉挙動拘束状態の概要図: 左心室シミュレータではいずれの状態も再現できる。

ラテックスラバーシートに縫合したブタ僧帽弁の弁輪は、ブタ心臓から摘出前の寸法にあわせて縫合してあるため、乳頭筋位置調節のみで再現可能である。ただし、乳頭筋位置が高い (弁輪-乳頭筋間距離が長い) と、Fig. 9 に示すように心室収縮期に弁尖が逸脱し、逆に乳頭筋位置が低い (弁輪-乳頭筋間距離が短い) と僧帽弁の開閉挙動が制限される。

また、ブタ僧帽弁を縫合したラテックスラバーシートの中心 (前尖側弁輪中心) を基準として後尖側 3 方向に 5mm ずつ伸展すると、臨床所見での弁輪拡大を再現することができる。このような調整を行うことで、健常時モデルに比べて弁輪面積は約 20% 増大させることができる (Fig. 8)。

(2) 心室補助装置評価に向けた心機能負荷計測装置の考案 (左室形状設計の最適化)

はじめに心室の収縮拡張に伴う弁機能の変化を心機能に関わる力学的パラメータとして計測するシステムを開発した。

Fig. 10 は左心室モデルを中心とした装置の概要を示したものであるが、装置上部には、ロードセルを配置し、ロッド先端部での弁輪負荷計測が可能となっている。左室機能の変化に伴って、僧帽弁に対する力学的負荷が変動し、弁開閉挙動に材料力学的観点からも影響が及ぶことは明らかであり、本研究システムでは、より生体に近い形態を有する左心室モデルを用いて、左心室内圧変化と弁周辺の組織への応力を検討することを試みることを目的とした。

(a) 計測ロッドの基礎特性評価

負荷計測用ロッドとして、先端が平坦かつ面取り加工を施したもの(φ4mm, flat-end model)と凹状に曲面加工したもの(φ4mm arch-end model)を用意し、はじめにそれぞれを用いた計測方法について静圧負荷条件下での比較検討を行った。先端部形状が平坦である場合には、生体弁輪部位に面接触し(接触面は非接着)、また凹曲面形状ロッドでは、弁輪部位組織または人工弁輪に面接触する構造である。Fig. 10 のモデル下部(左心室内部)からは、遠心型定流量ポンプを用いて一定の容量負荷を行い、僧帽弁前後の圧較差を任意に調節できるようにしている。また、左心室

モデル上方にはオーバーフロー機構を設け、僧帽弁流入部の前負荷を一定(5mmHg)となるよう回路を設計した。実験では、前尖側の一点をロッド接触点とし、左心室内圧を20mmHgから140mmHgまで変移させ、20mmHgごとのロッド負荷を計測した。収縮期の心室内圧を計測するため、左心室内圧20mmHg時に僧帽弁を閉鎖させたときの負荷を基準負荷とした。計測は各ロッドについて3回行い平均化した。

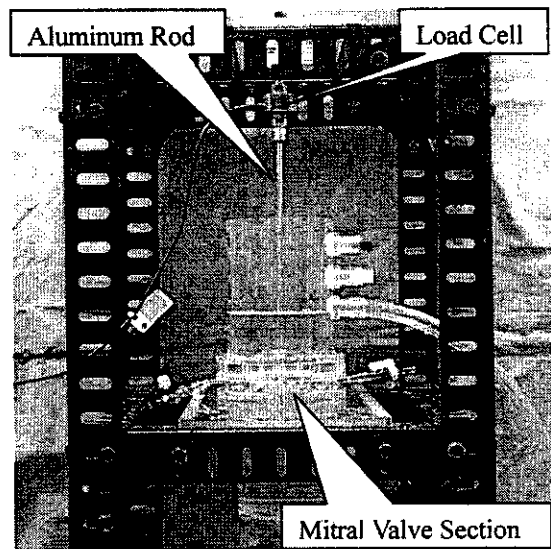
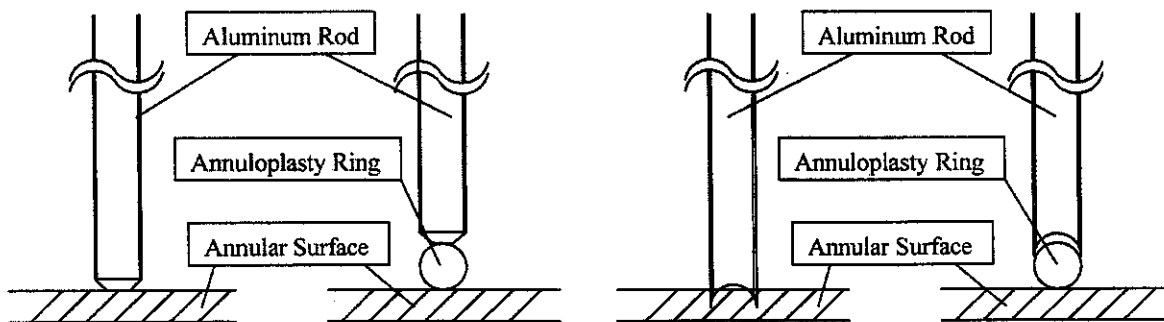


Fig. 10 左室圧-僧帽弁負荷計測システム：上部にロードセル(共和電業, LUR-A-50NSA1)を有し、左室内圧変化にもなう生体弁負荷を計測する。



(a) Flat-end model

(b) Arch-end model

Fig. 11 負荷計測ロッド断面形状の比較：(a) 平面接触型ロッド, (b) 凹曲面ロッド。

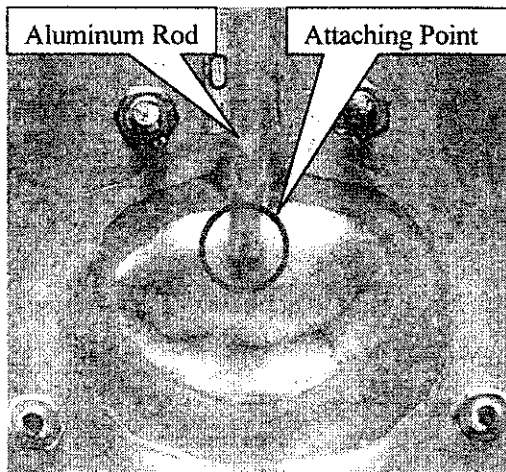


Fig.12 負荷計測ロッドと僧帽弁位置

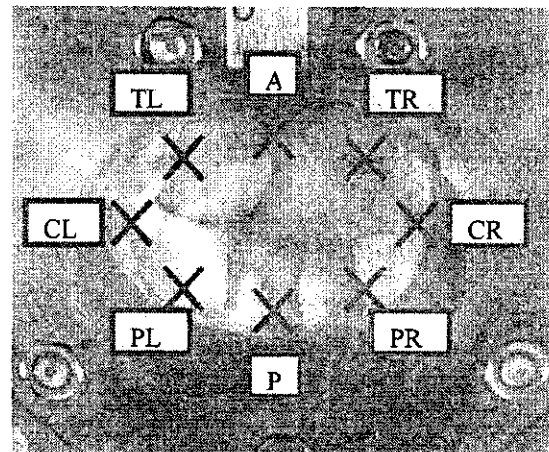


Fig.13 左室モデル上部からみた僧帽弁負荷計測位置. 各計測点の解剖学的位置は、下表1の略号に示される。

(b)左心室内圧上昇と弁輪負荷計測

心室補助装置や弁輪などの心臓周辺に設置される人工臓器に作用する負荷は同一モデルの場合、取得したデータの各計測部位間の絶対値を直接比較することは可能である。しかし、外科的治療前後のシミュレーション、例えば人工弁輪縫合前後の力学的負荷を計測する際には、同等の計測は可能であっても、計測結果を絶対値として比較することは困難である。生体心臓などの組織を含むハイブリッドシミュレータにおいては、負荷分布を調べることによってそれらの負荷を比較するという手法を考案し、検討を行った。構築した左心室モデルにおける計測点を Fig.13 に示す。また、弁輪拡大時との比較データの検討も試みた。

本法は、左心室モデルによる人工臓器を用いた循環不全の治療に対する医用機械工学的モデリング評価の一例であり、このようなアプローチによって人工心筋などによる心臓自体の補助効果も検討しうると考えられる。

Table 1 計測点の略号

Measuring points	Abbreviations
anterior	A
trigon(right)	TR
trigon(left)	TL
commissure(right)	CR
commissure(left)	CL
posterior(right)	PR
posterior(left)	PL
posterior	P

(倫理面への配慮)

本研究では、ブタ心臓から摘出した僧帽弁を実験に利用しているが、これらの生体臓器は、東京都中央卸売食肉市場での食肉用検査済臓器を正規の業者を経て購入したものであり、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

(1) 生体僧帽弁を有するハイブリッド左心室モデル

Fig. 14 は開発した左心室モデルで、生体左心室と同様な砲弾型サックに生体僧帽弁が接続された構造を有する。このモデルの特長は、心室補助装置や人工心筋、人工弁輪などといった生体心臓の解剖学的形状に依存して設計される人工臓器の性能評価と開発設計パラメータのフィードバックに応用できるところにあり、これらの

高度な形状と機能の模擬は、従来広く用いられている模擬循環装置では実現不可能なものであった。このモデルにおいては、大動脈弁位に臨床用傾斜型機械式心臓代用弁 (Bjork-Shiley Spherical Valve) が接続されており、シリコン製弾性膜からなる左心室の駆動は外部の流体または空気圧によって行われる。

この基礎特性を取得するため、Fig. 15 に示したウインドケッセル型模擬血液循環回路に左心室モデルを接続し、血行力学デ

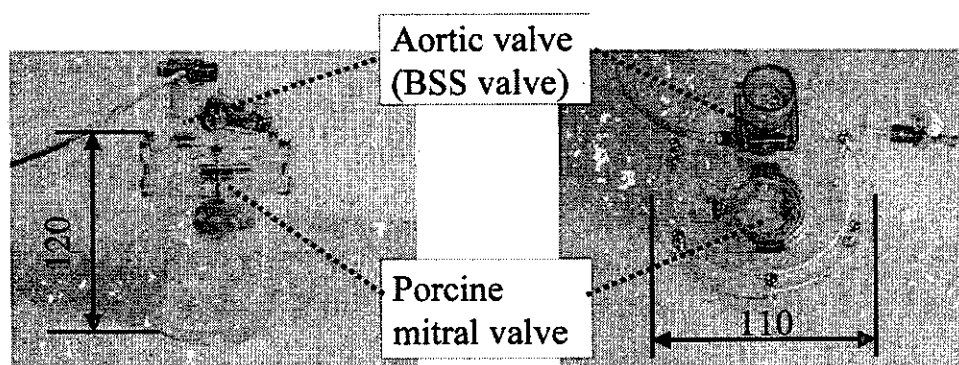


Fig. 14 開発した左心室モデル：僧帽弁にはブタ心臓より摘出した生体弁がそのまま利用されており、乳頭筋は左心室内壁に縫合されている。大動脈弁には傾斜型機械式心臓代用弁 (BSS; Bjork-Shiley Spherical valve) が組み込まれている。

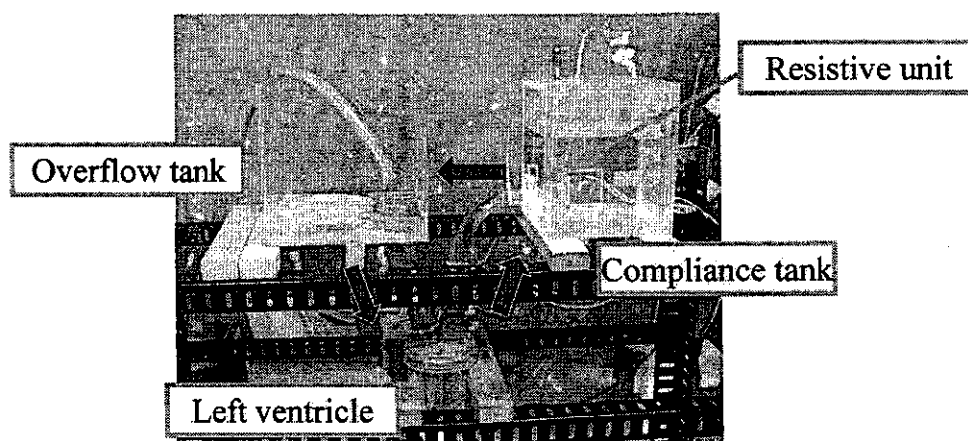


Fig. 15 ウインドケッセル型模擬循環回路によるハイブリッド左心室モデルの基礎特性評価：大動脈の弾性および抵抗要素は集中定数化したコンプライアンスタンク (compliance tank) および抵抗器 (resistive unit) により調節され、左心室モデル流出部における圧 (大動脈圧に相当) は生体大動脈と同等に設定される。

一タの再現性の検討を行った。Fig. 16 は Fig. 15 の模擬循環回路において取得された大動脈弁通過流量 (AoF) および僧帽弁通過流量 (MiF), 大動脈圧 (AoP), 僧帽弁前負荷圧 (LAP; 左心房モデル圧に相当), 心室モデル内圧 (LVP) を示したものである。これらのデータは、臨床用圧カトランスデューサ (Baxter, UK-801W) および電磁血流計 (Nihon Koden, MFV-2100, プロープ: FF-200, FF-350) によって取得、記録されたものであり、生体の典型的な左心系血行動態をよく再現していることがわかる。なお、この左心室モデルの基礎特性実験においては、臨床用空気圧式補助人工心臓駆動装置 (Toyobo, VCT-100) を用いて、左心室モデルを拍動させたものである (拍動数: 70bpm, 駆動陽圧: 150mmHg, 駆動陰圧: -50mmHg)。なお、作動流体には室温生理食塩水 (1cP) を用いた。

(2) 生体僧帽弁負荷計測システムの試作と基礎特性

(a) 装置概要

Fig. 17 は構築した左心室モデルにおいて、心臓収縮期における僧帽弁に対する力学的負荷計測のためのシステム概観を示したものである。Fig. 18 に示すごとく、ラテックスシート上に縫合・固定された僧帽弁輪部と、任意の位置調節可能なマウントによって乳頭筋および腱索が固定される。

(b) 負荷計測系の基礎特性の検討

Fig. 10 に示した負荷計測装置において、ロードセル・ロッド形状について、計測再現性を検討した。Fig. 19 は、左心室モデル内圧上昇時の 3 回計測値を示したものである。Flat-end rod では、左心室内圧上昇に

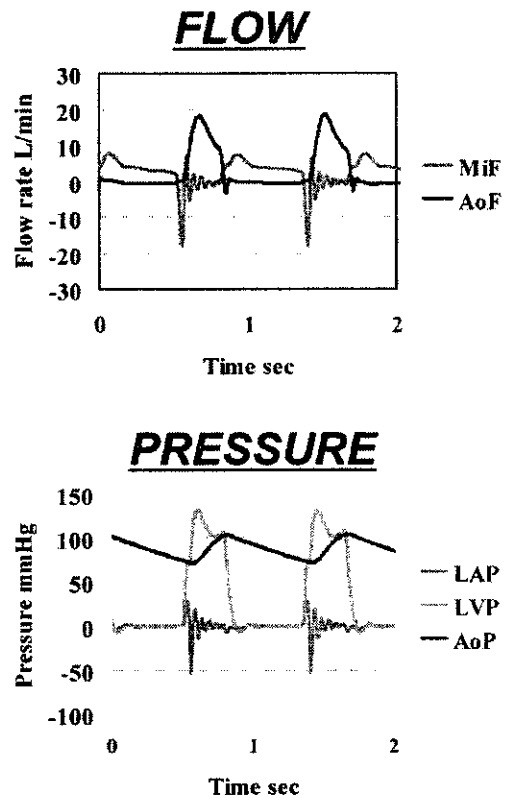


Fig. 16 左心室モデルから得られた血行力学的データ：生体と近似したデータが得られた。

伴う僧帽弁葉および弁尖形状変化による負荷計測誤差は大きかったが、一方 Arch-end rod による負荷計測では同様の弁尖形状変化によっても再現性の高い計測が行えた。ロードセルモジュールは心臓の拍動に対して十分高い応答性を有しており、本システムでの心室補助装置などの拍動時負荷計測もこれらの固定方法によって可能であることがわかる。

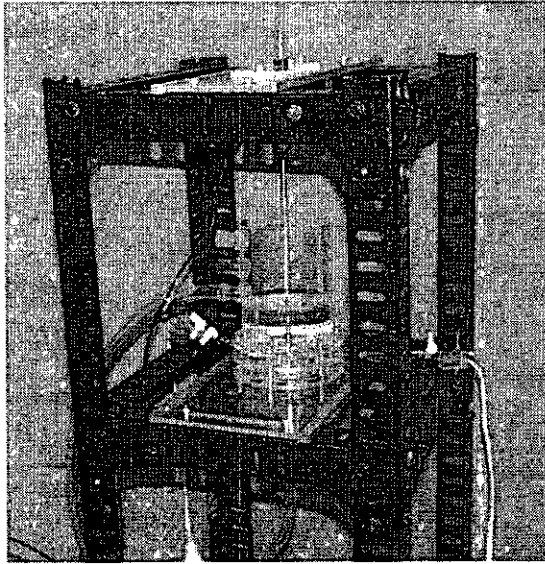


Fig.17 生体僧帽弁を有する左心室モデル
 負荷計測装置：上部にロードセルモジュ-
 ールが接続され、非拘束での僧帽弁輪負
 荷が計測できる。

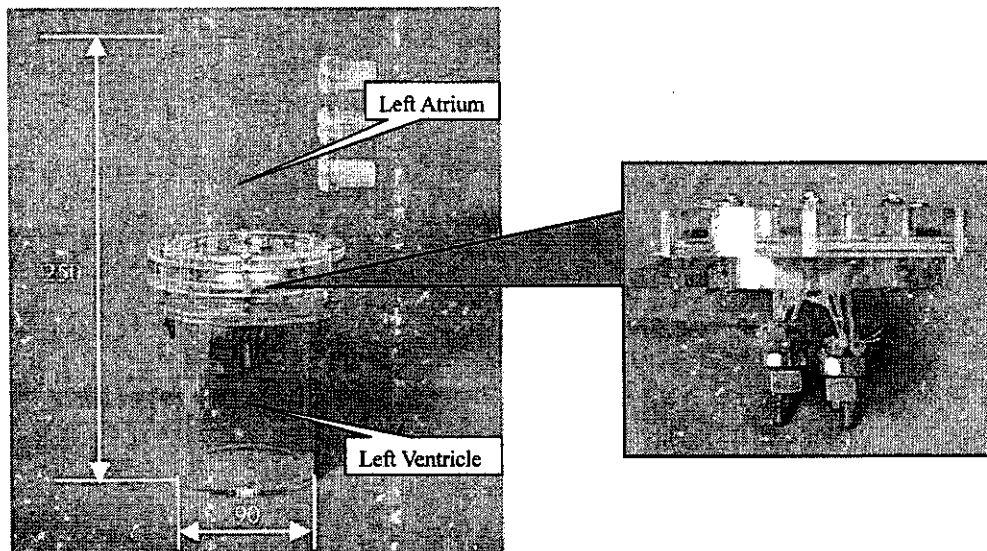


Fig.18 左心室モデル僧帽弁負荷計測ユニットの概要（左）と僧帽弁要素部品（右）を示
 す。僧帽弁流入側は左心房圧を模擬するためオーバーフロータンク構造とした。

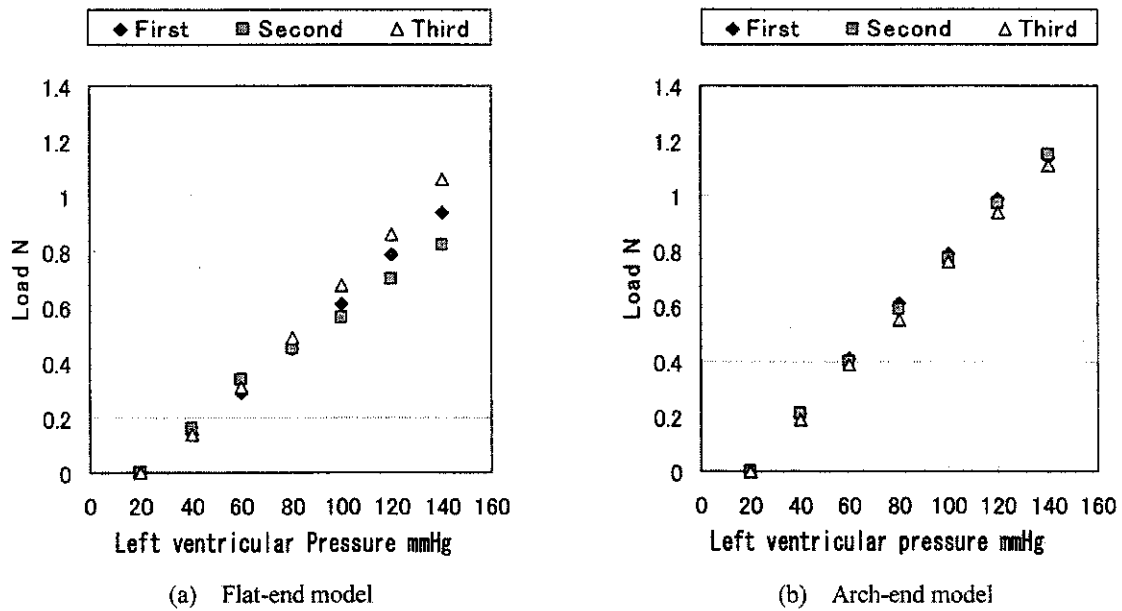


Fig. 19 左心室モデル内圧上昇時に計測された僧帽弁前尖中央部分の負荷測定値：arch-endのロッドを用いた計測結果は高い再現性を示した（右）。

(c) 僧帽弁輪拡大左心室モデルにおける負荷計測

Fig. 20 に示した弁輪拡大モデルを左心室モデルで作成し、左心室内圧を 20mmHg から 140mmHg まで 20mmHg ごとに増大させ、Fig. 13 に示した弁輪上各点にかかる負荷を計測した。左心室内圧上昇に伴う僧帽弁前後の圧較差に対する負荷変化はいずれの弁形態においても各計測点で線形に増大する結果が得られた (Fig. 21)。また、各計測部位に関して交連部での負荷が低値を示し、前尖側が後尖側に比べて高値をとることが確認された (Fig. 22)。

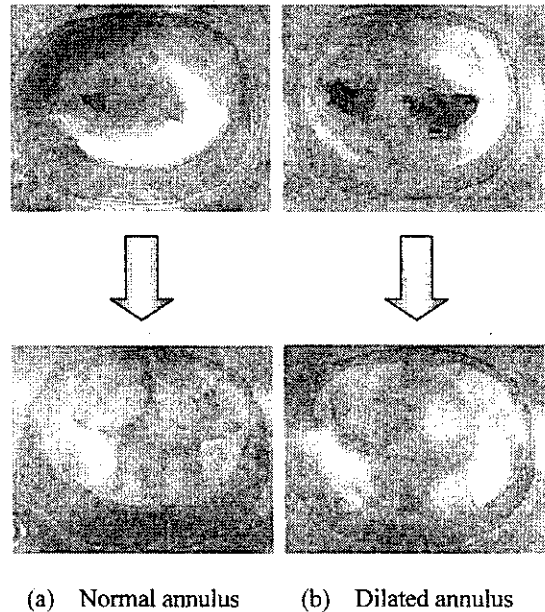


Fig. 20 左心室モデル上面から観察した僧帽弁開閉挙動：左列は健常時の僧帽弁形状、右列は弁輪拡大時の僧帽弁形状を示す。上側図はそれぞれ左心室拡張期、下側図はそれぞれ左心室モデル収縮期の弁葉挙動を示している。

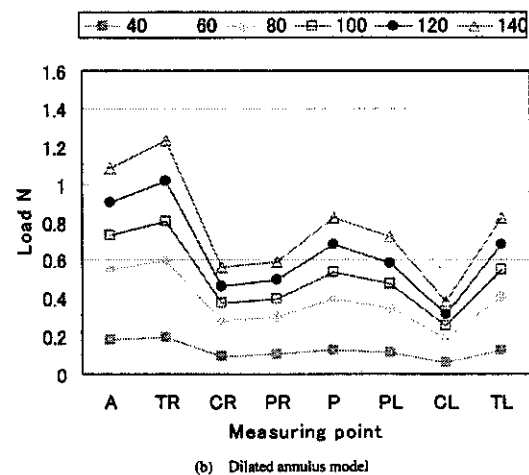
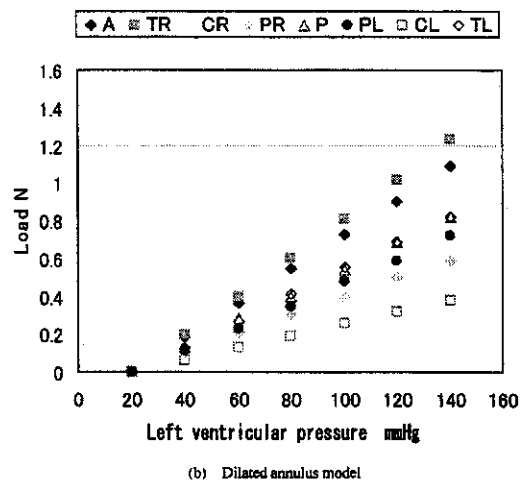
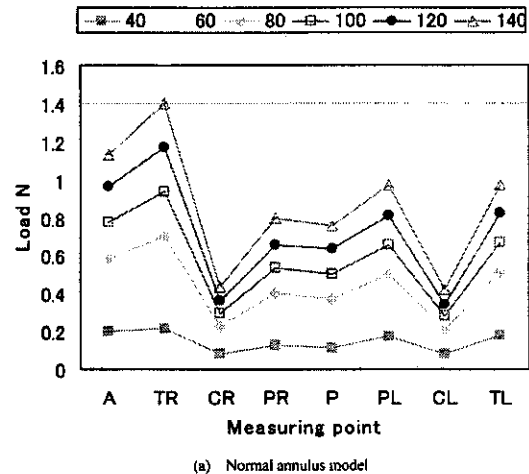
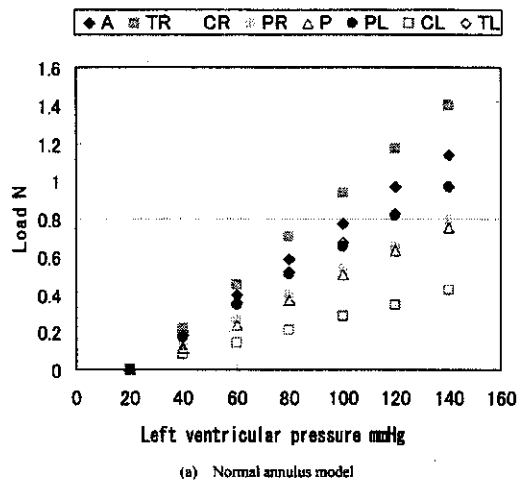


Fig. 21 左心室モデル内圧と弁輪負荷：
(上) 健常形状，(下) 弁輪拡大形状

Fig. 22 左心室モデル内圧上昇時の弁輪
負荷分布の比較：(上) 健常形状時，(下)
弁輪拡大形状時

D. 考察

(1) 生体僧帽弁を有する左心室モデル

本研究において開発した左心室モデルを利用することにより，一部の動物実験データを代替することも可能である。さらにこれらのシミュレーションモデルを用いた解析においては，再現性が高く，各種センサの設置も容易で生体特有の個体差による実験誤差が小さくて済むことから，心室補助装置や人工心筋の設計開発に関して機械工学的に有用なデータをフィードバックできる。人工心筋などの人工臓器に

おいては，動物実験や臨床現場での知見は因果律に基づく科学的なデータであるよりはむしろ統計的解析に基づく有効性評価によってその装置，医療用具の使用に関する決定がなされることが多く，本研究で開発した「リアル」な心臓モデルを用いることで，これらの臨床的判断に論理付けを行うことが容易となると考えられる。

(2) 左心室モデルにおける生体組織負荷計測

本研究においてロードセルを用いた負荷計測系は，Fig. 23 に示すような材料力学