

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業 (H17-ナノ-009)

マイクロロボティクスを応用した
ナノテク心筋の開発

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者

東北大学 加齢医学研究所 白石泰之

平成 19 (2007) 年 3 月

はしがき

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）『マイクロロボティクスを応用したナノテク人工心筋の開発』（平成 18 年度）の研究成果をまとめたものである。

心不全に対する補助循環の治療メタコンセプトは、低下した心臓ポンプ機能の心筋収縮をサポートすることによって達成されたと考え、高度に生体と協働する機能をもった人工心筋システムの開発をすすめた。これは、心臓の外面に装着され、従来の人工心臓などのように血栓の危険もなく、人工弁などの耐久性の問題もない。労作性狭心症発作などによる心不全時には、“必要なときに必要なだけ”補助する心室補助システムが必要であると考え、申請者らはこれまで、形状記憶合金・樹脂を用いたペルチェ運動素子と、モータ駆動型（エレクトロハイドロリック型）の埋込型心室補助装置の開発を行ってきた。本研究では、この開発研究で培ったノウハウを生かし、さらに高効率で体格の小さな患者にとって胸腔内に余裕を持って埋め込める形状記憶線維型心室補助システムの開発を進めた。「心不全の状態において本来補助が必要なのは心筋の収縮である。」重症心不全患者に対しては、心臓移植や補助人工心臓による血液循環維持の手段しかないが、移植臓器のドナー不足は深刻な問題であり、また現時点で利用することのできる欧米産の完全埋込型拍動型人工心臓は体格の小さな患者にとっては大きすぎるため、不可避免的に到来する超高齢化社会において高齢心不全患者が積極的に社会復帰するためには、本研究で開発する微細技術を応用した補助心筋装置がきわめて有用であると考えられた。

本年度研究成果として、心筋走行に整合した構造を目的として改良試作した人工心筋を麻酔開胸下の健常性山羊心臓心膜内に装着し、血行力学的効果を検討した結果、循環量約 3L/min の低心拍出量下において左心室収縮期圧および大動脈圧の上昇が観察され、新たな構造設計により左室圧上昇率および駆出率の増大が得られることが示された。これらの成果から人工心筋駆動による拍動補助の基礎的な有効性が確かめられつつある。

最後に、本研究に関してご協力を賜った関係各位に深甚なる謝意を表す。

平成 19 年 3 月
研究代表者 白石 泰之

研究組織

山家 智之	東北大学加齢医学研究所	教授
西條 芳文	東北大学加齢医学研究所	准教授
増本 憲泰	日本工業大学	講師
梅津 光生	早稲田大学理工学術院	教授
田中 明	福島大学	准教授
吉澤 誠	東北大学情報シナジーセンター	教授
藤本 哲男	芝浦工業大学	教授
佐藤 文博	東北大学大学院工学研究科	准教授
金野 敏	東北大学加齢医学研究所	助教
仁田 新一	東北大学加齢医学研究所	教授
関根 一光	東北大学加齢医学研究所	研究員
本間 大	トキ・コーポレーション	取締役研究開発部長

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	5,000	0	5,000
平成18年度	5,000		5,000
総計	10,000	0	10,000

目次

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業） 総括研究報告書	1
研究成果の刊行に関する一覧表	60
研究成果刊行一覧	63

マイクロロボティクスを応用したナノテク心筋の開発

主任研究者 白石 泰之（東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野）

【研究要旨】

本研究は、ナノテク形状記憶合金繊維を応用して、心筋の機能を補助する完全埋込型の心室補助装置を開発することを目的とする。これは、超小型のマイクロマシン化も可能な機械式心筋アクチュエータによって、心臓の拍動を補助するものである。

心不全に対する補助循環の治療メタコンセプトは、低下した心臓ポンプ機能の心筋収縮をサポートすることによって達成されると考え、高度に生体と協働する機能をもった人工心筋システムの開発をすすめた。これは、心臓の外面に装着され、従来の人工心臓などのように血栓の危険もなく、人工弁などの耐久性の問題もない。労作性狭心症発作などによる心不全時には、“必要ときに必要なだけ”補助する心室補助システムが必要であると考え、申請者らはこれまで、形状記憶合金・樹脂を用いたペルチェ運動素子と、モータ駆動型（エレクトロハイドロリック型）の埋込型心室補助装置の開発を行ってきた。本研究では、この開発研究で培ったノウハウを生かし、さらに高効率で体格の小さな患者にとって胸腔内に余裕を持って埋め込める形状記憶繊維編み込み型心室補助システムの開発を進める。「心不全の状態において本来補助が必要なのは心筋の収縮である。」重症心不全患者に対しては、心臓移植や補助人工心臓による血液循環維持の手段しかないが、移植臓器のドナー不足は深刻な問題であり、また現時点で利用することのできる欧米産の完全埋込型拍動型人工心臓は体格の小さな患者にとっては大きすぎる。国産の定常流型小型血液ポンプの実用化も目前に迫っているものの、無拍動の血流に対する生理学的影響については未だ数多くの議論がなされているが、循環生理学的観点からは心室内血流拍動の重要性が示唆されている。

東北大学では心筋を補助する装置については80年代初頭から研究開発を行ってきており、3ヶ月以上の慢性動物実験と抗血栓性、耐久性を確認している。空気圧駆動型システムによるQOL低下、形状記憶合金駆動式心室補助装置の問題といった20年前からの経験をふまえ、マイクロロボティクス制御技術を応用し、ナノ結晶マトリクス構造を有する微細径形状記憶合金繊維を用いて新しい機械式心筋の開発を進めた。平成17年度には、100マイクロメートル程度の直径を有する形状記憶合金の組み合わせによって実現できる心室補助装置の開発にとくに重点をおき、プロトタイプモデルの作成と、動物実験による血行力学的効果の基礎検討を行った。平成18年度は制御性の検討とより有効な拍出補助を実現するメカニズムの改良を行った。本年度の研究成果をまとめて示す。

①生体心臓の解剖学的心筋走行を模擬した構造の検討

これまで、形状記憶合金繊維（バイオメタル）をアクチュエータ要素としたパラレルリンク構造の帯形状の人工心筋を設計、試作してきた。本年度は、単に並行接続された形状記憶線維が

らなる心筋補助装置を心臓周囲を取り囲む形状で心室外壁に装着する構造とただけではなく、肺動脈から大動脈起始部へと至る一様な心筋層の走行と人工心筋の収縮方向を整合させる設計試作を行った。水力学的シミュレーションにおいては、心室壁全体への収縮補助効果が確認された。さらに、制御工学手法を用いてバイオメタルの線形ひずみ特性に基づく PID 制御を行うことで周囲温度や力学的負荷に依存しない高精度な収縮変位が設定でき、生体の循環状態に対応した制御の実現可能性が示された。

②慢性心不全動物モデル作成の試み

本研究で開発研究を進める人工心筋の目的は、心臓外部からの収縮補助によって心室の駆出効率を増大させることにある。低心拍出状態の動物における慢性実験を実施するため、健常性山羊を用いた心不全を作成することを試みた。定常流型ポンプの臨床試験が始まり、低循環補助下においても心拍動の必要性が明らかとなり、心拍出状態の補助循環効果の力学的有効性の評価の方法論が確立すれば、心室収縮を人工心筋により力学的に補助する方法の短期および長期の有用性について検討できると考えられた。

③動物実験による基礎的性能評価

心筋走行に整合した構造を目的として改良試作した人工心筋を麻酔開胸下の健常性山羊心臓心膜内に装着し、血行力学的効果を検討した結果、循環量約 3L/min の低心拍出量下において左心室収縮期圧および大動脈圧の上昇が観察され、新たな構造設計により左室圧上昇率および駆出率の増大が得られることが示された。これらの成果から人工心筋駆動による拍動補助の基礎的な有効性が確かめられつつある。

【分担研究者】

山家智之・東北大学加齢医学研究所 教授
西條芳文・東北大学加齢医学研究所 准教授
増本憲泰・日本工業大学 講師
梅津光生・早稲田大学理工学術院 教授
田中明・福島大学 准教授
吉澤誠・東北大学情報シナジーセンター 教授
藤本哲男・芝浦工業大学 教授
佐藤文博・東北大学大学院工学研究科 准教授
金野敏・東北大学加齢医学研究所 助教
仁田新一・東北大学加齢医学研究所 教授
関根一光・東北大学加齢医学研究所 研究員
本間大・トキ・コーポレーション 取締役研究
開発部長

A. 研究目的, B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察, E. 結論の各項は以下各論章にまとめる。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験は、東北大学加齢医学研究所および東北大学大学院医学系研究科の動物実験倫理委員会の審査を受け、その許可のもと、東北大学の定める倫理規定に厳密に則って行われた。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Ogawa D, Nagatoshi J, Itoh S, Park Y, Uematsu M, Sakata R, Wada Y, Saijo Y, Higa M, Hori Y, Liu H, Wang Q, Konno S, Kuwayama T, Tanaka A, Yoshizawa M, Umezu M, Imachi K, Nitta S, Sasada H, Tabayashi K, Homma D: A newly-designed myocardial assist device using a sophisticated shape memory alloy fibre, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 27:1/2, 147-154, 2007.
- (2) Yambe T, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Imachi K: Nanotechnology in artificial organ development and its application in diagnosis methodology in baroreflex sensitivity of patients with hypertension, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 27:1/2, 65-70, 2007.
- (3) Imachi K, Mochizuki S, Baba A, Isoyama T, Saito I, Takiura K, Chinzei T, Shiraishi Y, Yambe T, Abe Y: Development of implantable probe for observation of microcirculation, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 27:1/2, 45-52, 2007.
- (4) Shiraishi Y, Yambe T, Ito S, Sakata R, Wada Y, Saijo Y, Nitta S, Tanaka A, Yoshizawa M, Sato F, Umezu M, Fujimoto T, Homma D: Support mechanism of a newly-designed mechanical artificial myocardium using shape memory alloy fibres, *IFMBE Proceedings*, Vol.14 (WC2006), 3036-3039, 2006.
- (5) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Saijo Y, Tanaka A, Umezu M, Fujimoto T, Masumoto N, Tabayashi K, Okamaoto E, Homma D: Preliminary study on the functional reproduction of an artificial myocardium using covalent shape memory alloy fibre based on control engineering, *IEEE Proceedings (SICE-ICCAS2006: 89-950038-5-5 98560/06)*, 1734-1737, 2006.
- (6) Saijo Y, Saiki Y, Iguchi A, Tabayashi K, Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T: Evaluation of cardiac function of the patients with left ventricular assist device by transesophageal echocardiography, *IFMBE Proceedings*, Vol.14 (WC2006), 4004-4006, 2006.
- (7) Tanaka A, Sugita N, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Yambe T, Shin-ichi Nitta: Autonomic nervous activity revealed by a new physiological index ρ_{max} based on cross-correlation between Mayer-wave components of blood pressure and heart rate, *IEEE Proceedings (89-950038-5-5 98560/06) (SICE-ICCAS2006)*, 614-617, 2006.
- (8) 白石泰之、山家智之、関根一光、西條芳文、金野敏、仁田新一、梅津光生、本間大、岡本英治：形状記憶合金アクチュエータによる心筋補助、電気学会資料、LD-06-60、65-68, 2006.
- (9) 山家智之：フルードパワーシステムと人工心臓、補助循環、人工心筋、フルードパワーシステム、37(5), 310-313, 2006.
- (10) 白石泰之、山家智之、関根一光、西條芳文、金野敏、仁田新一、和田由美子、坂田亮、伊藤慎二、梅津光生、田中明、吉澤誠、藤本哲男、本間大、井街宏、田林暁一：生体心臓の構造を考慮した人工心筋開発の試み、日本機械学会講演論文集、No.06-65, 238-239, 2007
- (11) 和田由美子、白石泰之、伊藤慎二、梅津光生、西條芳文、山家智之、仁田新一、田中明、吉澤誠、藤本哲男、本間大：形状記憶合金を応用した心室収縮補助装置の心臓に適合した設計、日本機械学会講演論文集、No.06-46, 43-44, 2006
- (12) Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Nitta S, Fujimoto T, Ogawa D, Tanaka A, Yoshizawa M, Tabayashi K, Homma D: Hemodynamic effects of mechanical assistance by using a sophisticated shape memory alloy fibred

artificial myocardium, Proc of 9th Int Sympo on Future Medical Engineering Based on Bio-nanotechnology, 92-93, 2006

ほか。

2. 学会発表

- (1) Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Sekine K, Nitta S, Itoh S, Umezu M, Homma D, Yamaguchi K: Development of an artificial myocardial assist device using a sophisticated shape memory alloy fibre (Biometal), 3rd World Congress on Biomimetics, Artificial Muscles & Nano-Bio, Lausanne, 2006年5月.
- (2) Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y, Saijo Y, Imachi K, Yamaguchi K, Maeda T: Artificial internal organs by the use of artificial muscle, 3rd World Congress on Biomimetics, Artificial Muscles & Nano-Bio, Lausanne, 2006年5月.
- (3) Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T, Saijo Y, Iwamura H, Obitsu Y, Uematsu M, Fujimoto T, Nitta S, Umezu M: Hemodynamic evaluation of artificial abdominal grafts in a sophisticated mechanical circulatory system, TFI2006, Matsushima, 2006年6月.
- (4) 白石泰之, 伊藤慎二, 永利潤, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 仁田新一, 金野敏, 王慶田, 劉紅箭, 朴栄光, 植松美幸, 田中隆, 梅津光生, 増本憲泰, 藤本哲男, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 早瀬敏幸, 田林暁一, 佐々田比呂志, 比嘉昌, 堀義生: 微細形状記憶合金を用いた機械式人工心筋による血行力学的効果の検討, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (5) 金野敏, 丸山満也, 仁田新一, 高島充, 白石泰之, 山家智之, 太田信, 劉磊, 鳴海健太郎, 白井敦, 早瀬敏幸, 吉澤誠: 橈骨動脈脈波における尺骨動脈血流の影響についての循環モデルによる検討, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (6) 小川大祐, 田中明, 阿部健一, Paul Olegario, 笠原考一郎, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 仁田新一, 吉澤誠: 定常流補助人工心臓を考慮した心機能評価法の検討, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (7) 関根一光, 山家智之, 西條芳文, 白石泰之, 堀義生, 松木英敏, 佐藤文博, 角張泰之, 三浦英和: 蠕動運動機能を有する生体内埋め込み可能な人工食道の開発研究, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (8) 西條芳文, 齋木佳克, 井口篤志, 田林暁一, 白石泰之, 関根一光, 山家智之: 経食道心エコーによる左室補助装置装着患者の心機能評価, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (9) 吉澤誠, 田中明, ポールオレガリオ, 小川大祐, 笠原考一郎, 阿部健一, 白石泰之, 山家智之, 仁田新一: 定常流型補助人工心臓は定常流として解析すべきでない, 第45回日本生体医工学会, 福岡, 2006年5月.
- (10) Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Sekine K, Nitta S, Itoh S, Umezu M, Homma D, Yamaguchi K: Development of an artificial myocardial assist device using a sophisticated shape memory alloy fibre (Biometal), 3rd World Congress on Biomimetics, Artificial Muscles & Nano-Bio, Lausanne, 2006年5月.
- (11) Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y, Saijo Y, Imachi K, Yamaguchi K, Maeda T: Artificial internal organs by the use of artificial muscle, 3rd World Congress on Biomimetics, Artificial Muscles & Nano-Bio, Lausanne, 2006年5月.
- (12) 白石泰之, 関根一光, 西條芳文, 山家智之, 劉紅箭, 王慶田, 比嘉昌, 吉澤誠, 角張泰之, 三浦英和, 佐藤文博, 松木英敏, 田中明, 金野敏, 植松美幸, 朴栄光, 伊藤慎二, 梅津光生, 本間大, 田林暁一, 佐々田比呂志: 機械要素による人工的心筋機能再生の試み, 第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, 仙台, 2006年5月.
- (13) Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T, Saijo Y, Iwamura H, Obitsu Y, Uematsu M, Fujimoto T, Nitta S, Umezu M: Hemodynamic evaluation of artificial abdominal grafts in a sophisticated mechanical circulatory system, TFI2006, Matsushima, 2006年6月.
- (14) 白石泰之, 梅津光生: バイオエンジニアリングによる人工血管性能評価および手術支援, 第10回日本適応医学会, 東京, 2006年6月.
- (15) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Saijo Y,

- Konno S, Wang Q, Liu H, Nitta S, Higa M, Hori Y, Tanaka A, Ogawa D, Yoshizawa M, Sato F, Kakubari Y, Itoh S, Tanaka T, Uematsu M, Park Y, Umezu M, Fujimoto T, Masumoto N, Sasada H, Tabayashi K, Okamoto E, Kuribayashi K, Homma D: Mechanical effect of an artificial myocardium on the left ventricular pressure-volume relationship, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (16) Imachi K, Abe Y, Saito I, Chinzei T, Yambe T, Takiura K, Shiraishi Y, Miura H, Sato F, Matsuki H, Ono M, Ono T, Mitamura Y, Inoue Y, Okamoto E, Umezu M, Nemoto I: Development of an implantable undulation pump VAD, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (17) Sekine K, Yambe T, Hori Y, Shiraishi Y, Saijo Y, Matsuki H, Sato F, Kakubari Y, Miura H, Liu H, Wang Q, Marda T: Application of artificial peristaltic actuator for the esophageal stent, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (18) Yambe T, Shiraishi Y, Sekine K, Hori Y, Haga Y: Usefulness of nano technology for the development of the artificial internal organs, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (19) Fujimoto T, Nakano S, Iwamura H, Shiraishi Y, Yambe T, Umezu M: Characteristics of a newly designed aortofemoral prosthetic Y graft under pulsatile flow conditions, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (20) Yambe T, Hori Y, Shiraishi Y, Sekine K, Miyata G: Drinking esophageal stent with therapeutic hyperthermia effect for the cancer, XXXIII Congress of ESAO, Umea, 2006年6月.
- (21) Shiraishi Y: Hemodynamic evaluation of artificial abdominal grafts in a sophisticated mechanical circulatory system, Asia-Pacific Traveling Fellows -IFMBE Working Group for Asia-Pacific Activities- Seminar, Singapore, Hong Kong, Tainan, Aug 2006.
- (22) Shiraishi Y: Development of an artificial myocardium using covalent-type shape memory alloy fibres, IFMBE Inaugural Asia-Pacific Traveling Fellowship in Biomedical Engineering Seminar, Seoul, Aug 2006.
- (23) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Saijo Y, Konno S, Sato F, Nitta S, Itoh S, Fujimoto T, Umezu M, Tabayashi K: Support mechanism of a newly-designed mechanical artificial myocardium using shape memory alloy fibres, WC2006, Seoul, Aug 2006.
- (24) Itoh S, Shiraishi Y, : SMEBA, Seoul, Sept 2006.
- (25) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Saijo Y, Konno D, Nitta S, Wang Q, Liu H, Tanaka A, Yoshizawa M, Higa M, Ogawa D, Kakubari Y, Miura H, Sato F, Matsuki H, Itoh S, Kamoda A, Sakata R, Wada Y, Uematsu M, Park Y, Tanaka T, Umezu M, Fujimoto T, Masumoto N, Sasada H, Tabayashi K, Okamoto E, Homma D: Preliminary study on the functional reproduction of an artificial myocardium using covalent shape memory alloy fibre based on control engineering, SICE-ICASE Int Joint Conf 2006, Busan, Oct 2006.
- (26) 関根一光, 白石泰之, 山家智之, 西條芳文, 堀義生, 松木英敏, 佐藤文博, 角張泰之, 三浦英和, 前田剛, 仁田新一: 形状記憶合金を使用した蠕動運動アクチュエータの人工臓器としての可能性, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (27) 白石泰之, 山家智之, 西條芳文, 関根一光, 小川大祐, 佐藤文博, 角張泰之, 伊藤慎二, 坂田亮, 和田由美子, 田中隆, 梅津光生, 田林暁一, 比嘉昌, 田中明, 吉澤誠, 藤本哲男, 増本憲泰, 仁田新一, 本間大: 微細機能繊維を応用した機械式人工心筋お開発—心室補助効果と血管負荷整合, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (28) 西條芳文, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 佐藤博高, 萩原嘉広, 服部弘之, 田中明, 穂積直裕, 小林和人: 再生医療の評価方法としての高周波数超音波の可能性, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (29) 王慶田, 山家智之, 白石泰之, 関根一光, 西條芳文, 仁田新一, 井街宏, 山崎健二, 北野智哉, 山崎俊一: 東北大学における無拍動流補助人工心臓EVAHEARTの長期動物実験による評価, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (30) 笠原孝一郎, 田中明, 吉澤誠, 阿部健一, Olegario Paul, 小川大祐, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 仁田新一: 補助人工心臓用制御アルゴリズム開発のための循環系シミュレータ, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (31) 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 阿部健一,

- Olegario Paul, 笠原孝一郎, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 仁田新一: 定常流型補助人工心臓装着時の新機能評価・動物実験およびモデルによる検討, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (32) 劉紅箭, 羅雲, 比嘉昌, 西條芳文, 白石泰之, 関根一光, 山家智之: 長期埋込型形状記憶合金人工括約筋の生体適合性評価, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (33) 伊藤慎二, 白石泰之, 和田由美子, 坂田亮, 植松美幸, 田中隆, 小川大祐, 関根一光, 吉澤誠, 田中明, 西條芳文, 山家智之, 岡本英治, 本間大, 藤本哲男, 梅津光生: 形状記憶合金を応用した人工心筋要素の機械特性と駆動制御に関する基礎検討, 第44回日本人工臓器学会大会, 横浜, 2006年10月.
- (34) 和田由美子, 白石泰之, 伊藤慎二, 坂田亮, 植松美幸, 田中隆, 朴栄光, 梅津光生, 関根一光, 金野敏, 西條芳文, 山家智之, 仁田新一, 田中明, 吉澤誠, 増本憲泰, 藤本哲男, 本間大: 形状記憶合金を応用した心室収縮補助装置の心臓に適合した設計, 日本機械学会第17回バイオフィロンティア講演会, 上田, 2006年11月.
- (35) 鳴海賢太郎, 中西勉, 劉磊, 井上浩介, 白井敦, 早瀬敏幸, 太田信, 金野敏, 川田浩, 丸山満也, 白石泰之, 仁田新一: 脈診における脈波情報の取得に関する数学モデルの構築と実験による検証, 日本機械学会第17回バイオフィロンティア講演会, 上田, 2006年11月.
- (36) 関根一光, 白石泰之, 山家智之, 西條芳文, 太田信, 堀義生, 松木英敏, 佐藤文博, 前田剛, 中澤文雄: 消化管蠕動運動の補助を目的としたアクチュエータの開発研究, 日本機械学会第19回バイオエンジニアリング講演会, 仙台, 2007年1月.
- (37) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 金野敏, 仁田新一, 和田由美子, 坂田亮, 伊藤慎二, 植松美幸, 朴栄光, 田中隆, 梅津光生, 小川大祐, 角張泰之, 佐藤文博, 田中明, 吉澤誠, 増本憲泰, 藤本哲男, 本間大, 馬場敦, 井街宏, 佐々田比呂志, 田林暁一: 生体心臓の構造を考慮した人工心筋開発の試み, 日本機械学会第19回バイオエンジニアリング講演会, 仙台, 2007年1月.
- (38) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 金野敏, 仁田新一, 和田由美子, 坂田亮, 伊藤慎二, 植松美幸, 朴栄光, 田中隆, 梅津光生, 小川大祐, 角張泰之, 佐藤文博, 田中明, 吉澤誠, 増本憲泰, 藤本哲男, 本間大, 馬場敦, 井街宏, 佐々田比呂志, 田林暁一: 極小アクチュエータによる人工心筋の開発, 第35回人工心臓と補助循環懇話会, 水上, 2007年3月.
- ほか.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得状況
- (1) 発明者: 山家智之, 白石泰之, 圓山重直他
「補助人工心筋」特願平11-292727, 特許公開2001-112796 (取得準備中)
- (2) 発明者: 山家智之, 白石泰之ほか
「人工心筋装置」特願2003-176855 (取得準備中)
- (3) 同上 PCT 出願 Z007-70004WO (取得準備中)
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし.

序

- 1.1 研究の背景
- 1.2 研究の目的と従来研究成果
- 1.3 2007年度の研究目的
- 1.4 本研究の意義
- 1.5 本報告各論の構成

1.1 研究の背景

1.1.1 心不全とその現状

心臓は、身体各部の臓器が要求する血液量を供給するポンプである。心臓のポンプ機能は心収縮力、前負荷、後負荷、心拍数および拡張期特性などの複数の因子が複雑な制御機構により統合、調整されて果たされている。これらのうちいずれの因子の障害からも、あるいは、諸因子の不調和からも心不全状態が生じうると考えられている¹⁾。

心不全はあらゆる心臓病の末期症状であり、「心機能低下により抹消組織の代謝に必要な血流量を心臓が拍出できない状態、または心室流入圧の必要以上の上昇によってのみ可能な状態」と定義される²⁾。症候学的には全身浮腫に代表される右心不全と肺うっ血による呼吸困難を主徴とする左心不全に大別される。これらの要因として、心臓に対しての圧負荷や容積負荷が挙げられる。これらの負荷状態に対して心臓は、いわゆる心肥大によって順応するが、この代償機転の破綻が心不全状態をもたらすと考えられる。しかしながら、それぞれの負荷状態による代償性心肥大の状態から心不全に至る過程は十分に解明されていない³⁾。

現在、厚生労働省における統計によると日本人の死因の推移は Fig.1.1 に示すようになっており、心疾患による死亡数が悪性腫瘍に次いで2番目となっている⁴⁾。その中でも、Fig.1.2 に示すように、

心不全に関与するものは3割を超え、患者数は160万人に達する。また、日本だけでなく米国では毎年40万人以上の新しい心不全患者が発生しており、約500万人が現在心不全状態である⁵⁾。

1.1.2 心不全の治療法

一般的に心不全の治療法は心不全自体への対症療法と心不全の原因治療に分けることができる。また、その症状の段階によって内科的治療、外科的治療に分かれる。さらに、これらの治療によっても症状の改善がみられないような、重症心不全患者には最終的に補助人工心臓または、心臓移植による治療が行われる。以下にそれぞれの治療法を簡単にまとめる。

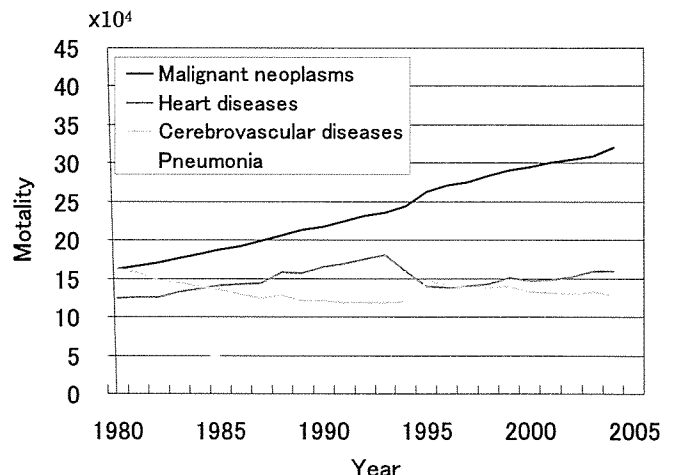


Fig.1.1 Annual mortality trends for major causes of death in Japan⁴⁾

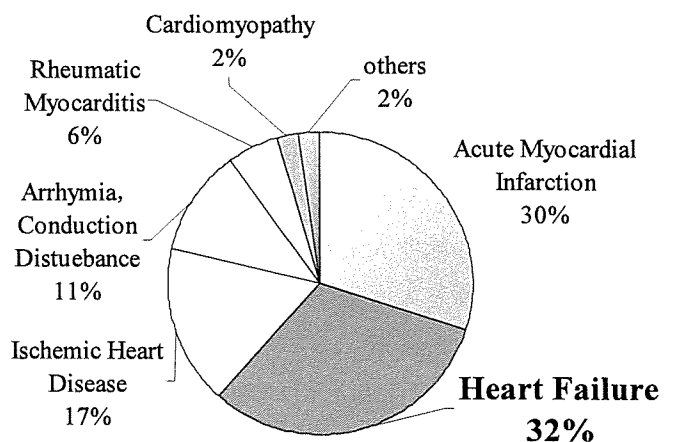


Fig.1.2 Percentage of heart failure in heart diseases in Japan⁴⁾

1) 内科的治療

1970年代まで、慢性心不全の治療は安静、塩分制限、利尿薬、ジギタリス製剤が四本柱であった。うっ血をはじめとする血行動態異常の軽減という点では、これらの重要性は現在でも変わらない。また、1980年代の半ばからは血行動態の改善、減負荷療法として、血管拡張薬のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、 β 遮断薬が使用されてきた⁶⁾。内科的治療はこれらの治療薬により、症状の進行を和らげるものである。

2) 外科的治療

外科的治療は、もちろん、その原因疾患により治療法は違う。虚血性心疾患や心臓弁膜症などの場合、冠状動脈バイパス術や弁置換術、弁形成術を行い、根本原因を取り除く治療法がとられる。しかし、末期的な心筋症の場合は、高率で合併が見られる僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術、左室部分切除術（partial left ventriculectomy；PLV）、両心室ペーシング法などが処置される⁷⁾。

3) 補助人工心臓

補助人工心臓は、全身循環の改善、心負荷軽減を図る補助循環デバイスである。内科、外科的治療に加えて、経皮的補助循環（Percutaneous Cardio Pulmonary Support：PCPS）や大動脈内バルーンポンピング（Intra-Aortic Balloon Pumping：IABP）といった機械的循環補助によっても症状に改善が見られない場合、適用とされる。

Fig.1.3に示した補助人工心臓は、我が国において最も使用されている、東洋紡国立循環器病センター型である。1992年に急性重症心不全に加えて心筋症に対しても保険適用となってから、末期的心筋症に対しての適用が増加している。これは心臓移植への補助人工心臓のブリッジ使用により心不全の改善と末梢臓器不全の改善が得られ、むしろ移植成績が改善することも明らかになったからである。このことより、‘Destination therapy’を目的とした適用も始まっている。また、最近ブリッジ症例のなかに自己心機能の回復により、VAS離脱可能な症例が2~3%みられることも明らかになり、‘Bridge to recovery’という概念も提唱される



Fig.1.3 Photograph of a representative artificial heart (Toyobo VAD)

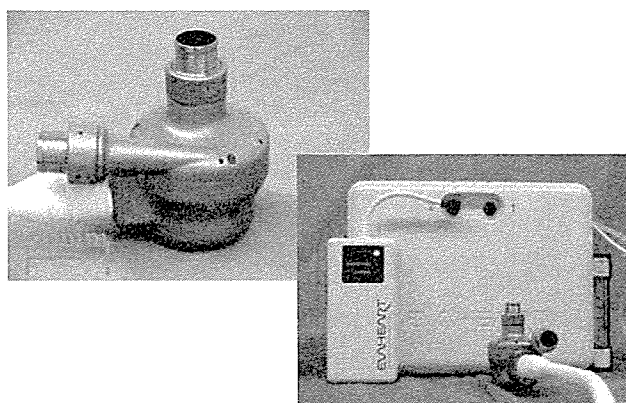


Fig.1.4 Photograph of final prototype model of EVAHEART (Left) Centrifugal pump system (Right) drive console

ようになった⁸⁾。しかし、従来からの問題である血栓塞栓症、感染症、長期耐久性は完全には解決されていない。

これらの問題に対し、血栓の危険性が非常に少ない補助人工心臓として開発されたのがFig1.4に示したサンメディカル技術研究所が開発したEVAHEARTである。EVAHEARTは、ポンプ・モータ内部に純水を循環させ、ポンプ軸シール部分の血液凝固とモータの発熱を抑えるクールシールシステムを採用し、優れた抗血栓性かつ高い耐久性を備えている。また軽量かつ小型であるため、小柄な日本人の体型にも十分適応可能であり、国内では2006年9月の時点で6例の治療が実施されており、3例はすでに1年半以上も生存している。

4) 心臓移植

以上のような種々の治療法の発展がなされてきたが、末期的心不全の治療体系の中心に心臓移植は欠くことができない。これは、心臓移植後の1年生存率が80%、5年生存率が70%以上と高いものとなっているからである。しかし、心臓移植においては、慢性的なドナー不足という大きな問題がある。1997年の臓器移植法施行以後、2005年5月までに国内では、27例の移植しか行われおらず、年間にするとなぜか数例にとどまっている⁹⁾。それに対して、移植待機患者数は85人(2006年5月末現在)であり、待機期間は29日~977日(平均492日)である。その中でも1年を越す症例が9例もあり¹⁰⁾、ドナー不足は深刻である。

5) 再生医療による治療法

再生医療を応用し、不全心を正常心筋に置換しようとする研究が始められている。これまで、心筋細胞、骨格筋芽細胞、平滑筋細胞、骨髄細胞など各種細胞移植が心筋梗塞動物モデルで試みられ、有効性が報告されている。しかし、未だ重症心不全に対する治療としてはなりえていない。今後、外科治療や、薬物治療と組みあわせることで、その効果が増強されることが期待されている¹¹⁾。

1.1.3 心筋障害による心不全と心縮小法

前項まで、心不全の一般的な治療法などについて述べてきたが、そもそも、心不全を生じる最も

典型的な例は心筋そのものに原因がある筋因性心不全である。また、心筋障害は、心室に対する圧力、容量負荷など機械的要因が引き起こす、心臓の代償機転破綻によるものも大きい¹²⁾。Fig.1.5は、実際に2005年4月末までに日本臓器移植ネットワークに登録された基礎疾患例である¹³⁾。

Fig.1.5より、心臓移植適応となる基礎疾患の90%以上は何らかの心筋症であり、また80%以上は拡大心筋症(Dilatative Cardiomyopathy; DCM)が占めているということがわかる。このような末期的な心不全状態を生じる根本的な原因は、心筋収縮力低下が原因になっていると考えられている。

そこで、1994年より慢性的なドナー不足という問題を抱えている心臓移植の代替治療として、心縮小手術であるPLVが始められた。PLVの目的はFig.1.6のように、主にDCMに対して、左室径を減少させることで壁張力を減少させて心機能、心筋の収縮力を改善することである¹⁴⁾。しかし、心臓自体を外科手術で修復するPLV(resecting, overlapping, plicating)は、患者にとって高リスクであった。そのため、PLVと同じ理論に立脚し、心不全の直接的な原因である心筋の収縮機能の改善を目的とした低侵襲心収縮法(wrapping, clasping, piercing)も2000年から開発されている¹⁴⁾。下記に主にDCMに対して施術される1) Batista手術、2)低侵襲心縮小法について簡単にまとめる。

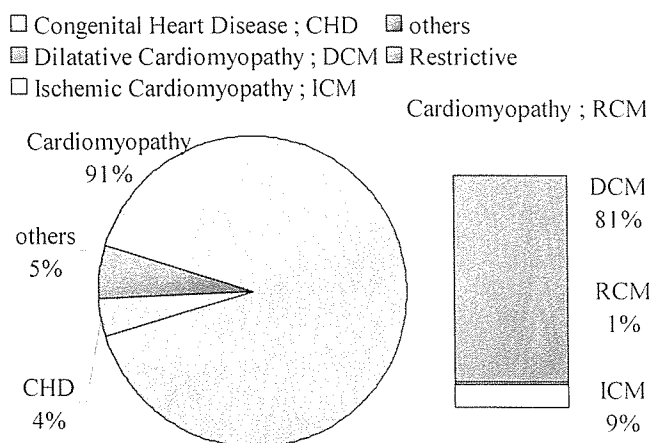


Fig.1.5 Percentage of eligible for heart transplant in Japan¹³⁾ (Japan Organ Transplant Network)

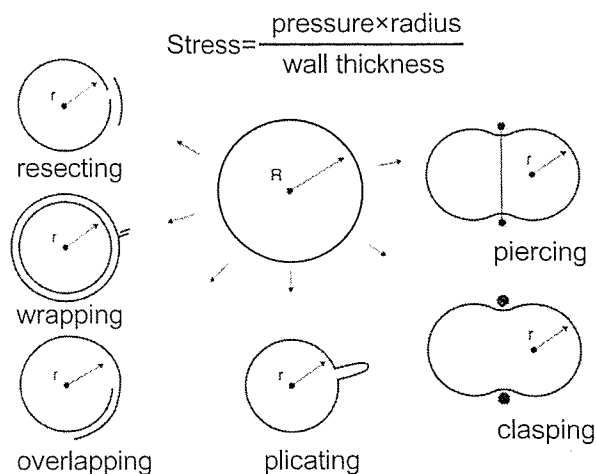


Fig.1.6 Basic concept of partial left ventriculectomy ; PLV¹⁴⁾

1) Batista 手術

Batista 手術は、心拡大そのものが左室壁張力を増加させて心筋の収縮力を低下させていると考え、拡大した左室の一部を切除して左室内径を縮小する手術である。左室内径を縮小することで、La Place の法則に従って左室壁張力の低下とともに収縮力は向上すると考えられた。しかし、手術死亡率が高いこと、術後の拡張障害、心不全の再発が高率であることなどが主たる問題点とされており、画期的な治療法と成り得ていない¹⁵⁾。

2) 低侵襲心収縮法

上述した Batista 手術に対して、低侵襲心収縮法は心臓を切除せずに肥大する左室に対し、外から静的に力を加えて平たくして、内径と壁張力を減少させることを目指すものである。Fig.1.7 に示すのは、心臓を網目状のポリエステルで包むことで静的な圧力を心室壁に加えることにより、心室の拡張を防ぐことを目的に開発された Acorn CorCap である。Konertz らによると、11 人の心筋症患者に Acorn CorCap を埋め込み、3 ヶ月及び 6 ヶ月後に心機能の測定を行った結果、左心室駆出率、拡張期末・拡張期末左心室半径において改善が見られたという¹⁶⁾。現在、ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリアで臨床試験中である。

この治療法は、PLV に比べて、低侵襲であるばかりでなく、効果がないか逆効果の場合取り外す、心縮小が進むとさらに調節可能という利点がある。

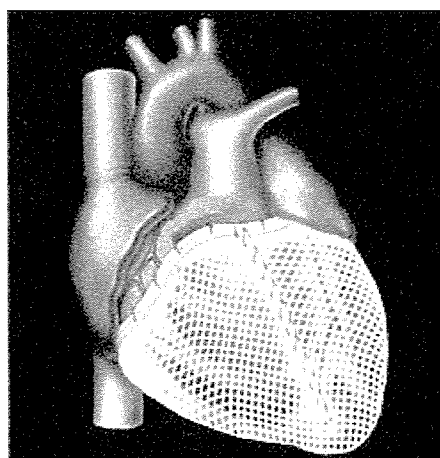


Fig.1.7 Illustration depicting the Acorn CorCap on the heart¹⁶⁾

しかし、長期的にはリモデリングを是正する効果を期待できるかもしれないが、短期的には収縮機能改善はあるものの、拡張障害が前面にでる。よって、急性期の左室ポンプ機能は低下するのみで、数ある研究のなかでもポンプ機能が改善したという証拠は明確には示されていない¹⁴⁾。

1.1.4 心筋収縮補助に関する研究

前項までに、心不全の治療法、特に心筋症を基礎疾患とする心不全に対する治療法について述べてきた。これらのことより、心不全の病態は本質的に捉えなおせば、心筋収縮機能の低下にあることは明白である。心筋収縮補助装置とは、心不全の直接的な原因である心筋収縮機能の低下を補うために、心筋の外部から物理的な力を加え、心筋の収縮を補うものである。この心室収縮補助装置の特徴としては、心臓の外部より力学的に補助を行うことより、血液と非接触であるということが挙げられる。つまり、常時駆動させる必要がなく心臓の機能が低下したときのみ、すなわち運動時など一時的に補助が必要となるような軽症心不全患者への適応も可能となるということである。

心室収縮補助装置は DMVA (Direct Mechanical Assistance Ventricular) として 1960 年代に Callaghan, Rassman, Anstadt らによって最初に考案されたものである¹⁷⁾。また、Fig.1.8 に示したものは、1995 年から P.Feindt らによって DMVA の新しいコンセ

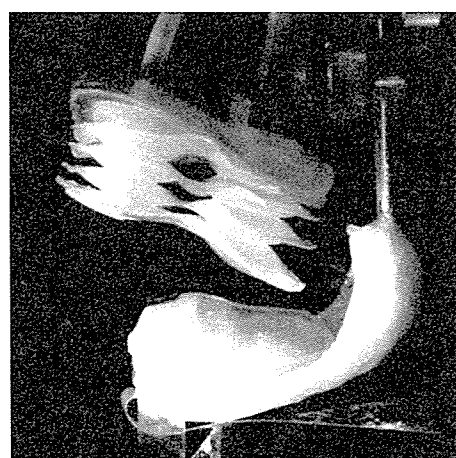


Fig.1.8 Photograph of IMPS (Implantable Multichamber Pump System)¹⁸⁾

プトで開発が進められている IMPS (Implantable Multichamber Pump System) である。Fig.1.8 に示したように、IMPS は左心室の腹と背の部分に固定するようになっており 2 ペアの膨張式の多重ポンプクッションによって心臓の収縮の補助を行うものである。駆動はステッピングモータによる空気圧駆動となっている。動物実験の評価では収縮期末左室内圧で 35mmHg、心拍出量で 0.5L/min の増加が見られた¹⁸⁾。

しかし、Anstalt らが開発した Anstalt cup にも共通した問題点であるが、ともに空気圧駆動であるため体内への装置埋め込みが難しく、患者の QOL の低下の問題、駆動制御に関する問題が未だ解決されていない。

1.2 本研究の目的と従来研究成果

1.2.1 研究目的

現在、我が国だけではなく、世界においても心臓疾患による死者数は死亡原因の上位となっている。その中でも、心不全が多くを占め、最終的な治療法である、心臓移植は慢性的なドナー不足であり、移植に代わる新しい治療法が望まれている。心不全の病態の多くは、本質的には心筋収縮力の低下に起因する血液拍出能力の減退にある。そこで早稲田大学理工学部梅津研究室では、心不全に対する新しい治療法として 2003 年度より心機能低下時に心筋表面より、機械的圧力補助する心筋収縮補助装置を開発している。心機能低下時に、本装置による生理学的要求に対応した機械的補助が有効であると考えられる。本装置の特徴として、

- a) 血液と非接触であるため、血液適合性の問題がない
- b) 機械駆動のため、駆動装置の小型化、正確な駆動制御が可能となる
- c) 生体心を傷つけないため、より低侵襲な治療法となりうる
- d) 生体心の収縮、拡張を必要以上に阻害しないなどがある。そのため上述した治療法に比べて、様々な利点がある。特に、低侵襲心縮小法に比べて、ただ単純に心筋の肥大を防ぐのみではなく、

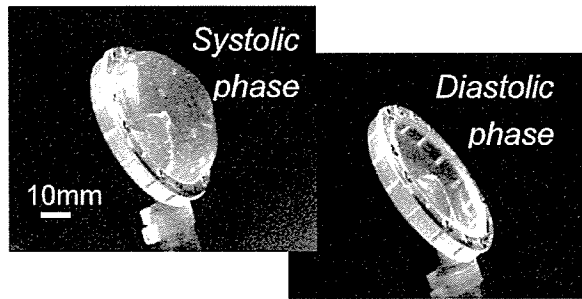
拍動補助ができる点で心筋へのストレスを低減することができる。このことは、心機能回復の観点からみると非常に有益であると考えられる。

1.2.2 従来研究

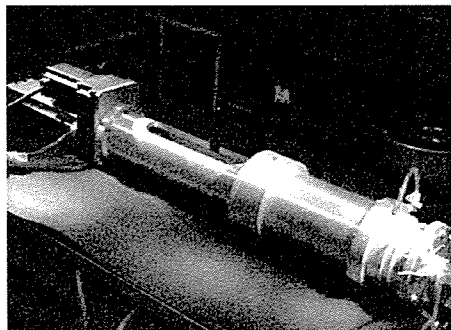
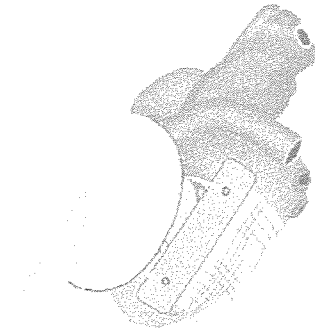
2003 年度の研究では Fig.1.9 (a) に示したように、ポリウレタン製のダイアフラムを機械流体駆動型アクチュエータにより拍動させる心筋収縮補助装置を東北大学と共同で開発した。装置は収縮の補助を行う心筋部分に、選択的にパッチを取り付けられる。またこのとき、Fig.1.9 (b) に示した機械流体駆動型リニアアクチュエータにより、非圧縮性液体である水を媒介とし、心臓と同期させてダイアフラムを拍動させる。本補助装置を用い、健常性山羊 (61±6kg, n=10) で急性動物実験を行った結果、収縮期末大動脈圧で 21%、収縮期末左室内圧で 21%、心拍出量で平均 29% の増加が見られることを確認した¹⁹⁾。

2004 年度には、2003 年度と同様のコンセプトにより、完全埋め込みの心筋収縮補助装置を開発した。このとき Fig.1.9 (c) に示すように、小型かつ心室の収縮補助のために十分な出力をもつアクチュエータとして、ブラシレス DC モータ、ボールネジ、プッシャープレートを構成要素としたアクチュエータを開発した。健常山羊を用いた急性動物実験で、心室補助時に収縮期において 40% の左室内圧の増加が見られ、肺動脈流量は 10% 増加した。さらに慢性動物実験では 4 ヶ月間の長期補助を実現しており、本装置による心室補助の有効性を確認した²⁰⁾。

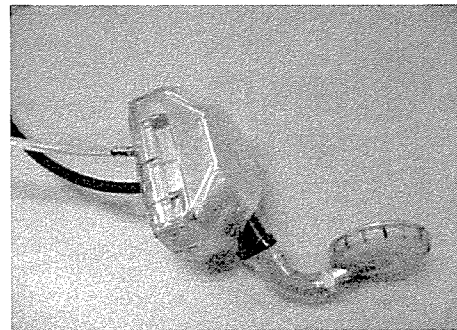
2005 年度からは、Fig.1.10 に示すように形状記憶合金を応用した心筋収縮補助装置のプロトタイプを開発した。これは、心室を取り囲んだ帯状の形状記憶合金を収縮伸張させて心室の収縮を補助する装置で、血液拍出量の低下を防ぐことが可能である。形状記憶合金は通電過熱することで自己収縮、伸長するため、さらに装置の小型、軽量化が可能となった。また、2004 年度までの装置と比較して、局所的な補助ではなく、心筋全体の補助が可能となっている。Fig.1.10 (a) に示したもの



(a) Schematic drawing, photograph of the myocardial assist device (2003-2004)

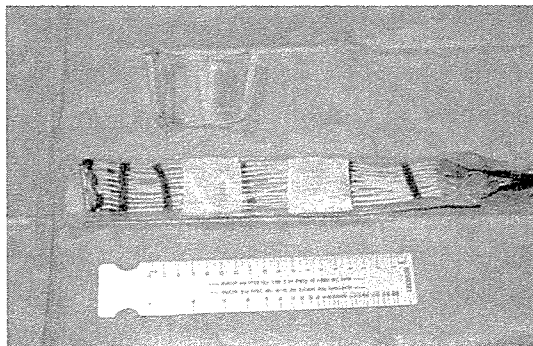


(b) Photograph of the electro-hydraulic actuator (2003)

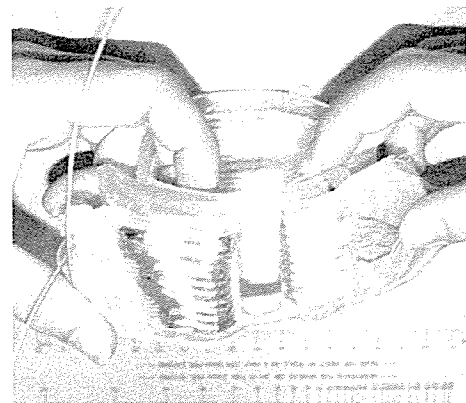


(c) Photograph of a totally-implantable myocardial assist device (2004)

Fig.1.9 The newly-developed mechanical myocardial assist system (2003), development of totally-implantable myocardial assist device (2004)^{19, 20)}



(a) Myocardial assist device covered with silicone



(b) The artificial myocardium with shape memory alloy fibers (Adjustable type)

Fig.1.10 The newly-designed mechanical artificial myocardium using shape memory alloy fibres (2005)²¹⁾

は、形状記憶合金アクチュエータであり、形状記憶合金 20 本を平行に接続している。また、形状記憶合金同士のショートを防ぐ目的でシリコンチューブにより絶縁している。また、Fig.1.10 (b) に示したものは、アクチュエータを変位増幅

機構であるアクリルに固定したものである。健康性山羊に対し、急性動物実験を行った結果、大動脈流量 12%、収縮期末左心室内圧 7%の増加が見られた。この結果より、形状記憶合金を応用した心筋収縮補助装置の有効性が確認できた²¹⁾。

1.3 2006年度における研究目的

1.3.1 心筋収縮メカニズムに基づいた収縮補助

2006年度の研究目的は、まず、2005年度に開発したプロトタイプの実験データより、心不全の治療のための新しい循環補助装置として、心筋収縮メカニズムに基づいた心筋収縮補助装置を開発することである。また同時に、その装置の基礎特性評価を行う。具体的に心筋収縮メカニズムは、心筋構造、動態解析によりもとめる。心筋収縮メカニズムに基づいた補助より、従来開発してきた装置と比較して、以下の特徴があると考えられる。

- 1) 生体心の収縮、拡張の阻害を減少できる
- 2) 効率的補助が可能となる

よって、低侵襲かつ心機能の回復に最大限の効果が得られるように、心筋収縮メカニズムに基づいた心筋収縮補助システムの最適設計を行う。

1.3.2 循環系シミュレータに関する基礎的検討

2006年度の研究目的として、上述した心筋収縮補助装置を開発するとともに、心筋収縮メカニズムに基づいた左心室モデルを製作する。さらにそのモデルを用い、新しい循環系シミュレータに関する基礎的検討を行う。本研究で用いる繊維状のアクチュエータである形状記憶合金により心室モデルを構築することにより、心筋構造を模擬した左心室モデルが可能である。このことは、

- a) 局所的な心室壁動態模擬
- b) 多様な病態の再現とともに心室内外形の模擬が可能であることを意味し、より高度に左心機能を模擬した心室モデルの開発を可能とする。このシミュレータにより、心不全病態、拡大型心筋症などの症状を再現することで、今までにない人工臓器評価のみならず、様々な症状に対する施術評価も行うことが可能となる。

1.4 本研究の意義

1.4.1 社会的観点から見た本研究の意義

心不全で亡くなる患者の数は毎年4万人以上と言われている。心不全が起きる原因は、高血圧性心臓病や心臓弁膜症など多様であるが、直接的な

原因は血流量の低下にある。機械的な心筋収縮補助が可能になれば、結果的に血流補助ができ、血流の不足によって起こる症状を防ぐことが可能となる。特に心筋症や心筋炎など心筋自体に問題がある患者にとって、心室の収縮を補助することは、治療のための重要な選択肢の一つとなり得る。

また、心臓移植におけるドナー不足は、世界的にみても解決しがたい問題である。本研究において開発する心筋収縮補助装置は、従来のPLVと比較しても低侵襲であり、はるかに多くの心不全疾患に適応可能である。よって、心不全が重症化する前に実施することで、心不全の悪循環を断ち切り、心移植を必要とする末期的心不全患者を減少させることが期待できる。

1.4.2 医療的、工学的観点からみた本研究の意義

心筋収縮補助装置の開発により、治療の選択肢が増えると同時に、手術時間の短縮も考えられる。心臓自体に外科手術を施す人工心臓の手術などと違い、心臓に取り付けるだけの心室補助装置は、小型化がすすめば、内視鏡手術での取り付けも可能である。手術時間の短縮は、患者の負担の軽減だけではなく、医師への負担の軽減にもなる。

また、本研究では新しく心筋収縮メカニズムを解析する。これより、心筋症由来の合併症などの病態分析に役立てることが可能となると考えられる。また、心筋構造、動態に基づいた心室外部からの補助の指針を示すことが可能となる。

さらに、本研究で開発する心筋収縮補助装置は、小型かつ心筋組織の走行を加味したデバイスである。このことは、このデバイスが心臓の形態及びポンプ機能を模擬したシミュレータに応用可能であることを示している。近年、医療技術の高度化と同時に、患者の権利意識の高まりがあり、臨床医学実習は困難に直面している。これらの問題を解決するために研修医の手術練習用心臓モデルの開発の要求が高まって来ている。心臓に関するモデルは現在のところポンプ機能を代行するもの、形態を模擬したものとそれぞれ独立した開発が行われてきており、両者の機能を同時に満たすもの

は存在しない。本研究で開発する心筋収縮補助装置は、心室の収縮メカニズムに工学的に迫るものであり、心臓の形態及びポンプ機能を模擬したシミュレータの開発に応用可能である。

1.5 本報告書の構成

本報告書は以下に示すように6章から構成した。

第1章は序章で本研究の目的と意義を述べるとともに、本研究を進めていく上での背景として、心不全、およびその治療法、特に心筋症に由来する症状に対する治療法について概説した。

第2章では、本研究の基礎となる心筋収縮メカニズム解析を行った。具体的には、心筋構造、心筋動態に関する解析を行い、形状記憶合金アクチュエータの設計仕様に関する検討を行った。

第3章では、装置制御の基礎検討として、駆動アクチュエータの駆動制御に関する基礎検討を行った。

第4章では、第2章で確立した形状記憶合金アクチュエータの設計仕様により、実際に心筋収縮補助装置の製作を行った。また、製作した装置を用い、体循環を模擬した水力的回路において基礎特性を取得した。

第5章では、動脈系循環量がヒトと近い健常性山羊を用いて、急性動物実験を行った。麻酔開胸下において、心筋補助装置を駆動した際の血行動態のデータを計測し、心筋収縮補助装置の生体系における血行力学的評価を行った。

第6章では、総括として以上の成果をまとめ、今後の展望を示した。

心筋収縮メカニズムと装置構造に関する検討

- 2.1 本章の背景
- 2.2 本章の目的および構成
- 2.3 生体心筋の解剖学的構造
- 2.4 心筋の機能
- 2.5 装置構造の要求仕様
- 2.6 考察
- 2.7 小括

2.1 本章の背景

心筋収縮補助装置の駆動用アクチュエータとして採用した形状記憶合金は、直径 100 マイクロの繊維状アクチュエータ (BMF100, トキコーポレーション) である。通電加熱することにより、収縮、伸長が可能であることより人工筋肉と捉えることができる。そこで、このアクチュエータを使用し、心筋構造を立体的に再構築することで、心筋収縮補助装置用アクチュエータとして人工心筋を形成することができると考えられる。

2005 年度に設計、製作した心筋収縮補助装置は、左室短軸方向から心臓中心部への収縮補助を行う装置 (周囲固定法-Circumferential type) であり、生体心臓の左室、右室の区別なく心臓中心方向のみに補助を行う仕様となっていた。そこで、心筋収縮メカニズムに対応した人工心筋を形成することで、2005 年度までに開発してきた心筋収縮補助装置と比較して、以下の特徴がある心筋収縮補助装置を実現することが可能である。

- 1) 生体心の収縮、拡張の阻害を減少できる
- 2) 心筋収縮補助装置による補助効率の向上が可能となる

このような心筋収縮補助装置を開発するためには、補助対象である心臓の収縮形態に対応した補助方法が適していると考えられる。

2.2 本章の目的及び構成

2005 年度に開発した心筋収縮補助装置により、心筋外部から形状記憶合金を用い収縮補助を行うことは可能であることが確認できた。そこで、本章の目的は、心筋収縮メカニズムに対応した心筋収縮補助装置製作のための構造仕様を最適化することである。

ここで、まず心筋収縮方法について以下にまとめる。心室は三次元構造をしており、心室を構成する心筋の走行も単純ではない。また、心筋壁を構成する心筋は、肉眼的に見分けられる筋束をなしており、一定方向を向いている。具体的には左室短軸横断面に対して、心筋走行角度は、外層から内層へ連続的に変化している。その結果として、心室の収縮は、複雑な三次元運動を行う。その運動を分類すると、Fig.2.1 に示すように、

- a) 心室壁の心内膜側に向かう動き
- b) 心尖と心室の基部との距離が短縮する動き
- c) 濡れ雑巾を絞るように、部位によって異なった捻れの動き
- d) 心臓全体の位置移動
- e) 心臓全体の長軸を軸とする回転運動

の5つに分類され、複雑な収縮運動を行っていることが理解できる¹⁾。そこで、本章ではFig.2.2 に示すように、この心筋収縮運動を心筋構造、心筋動態の観点から検証し、装置設計仕様を決定する。

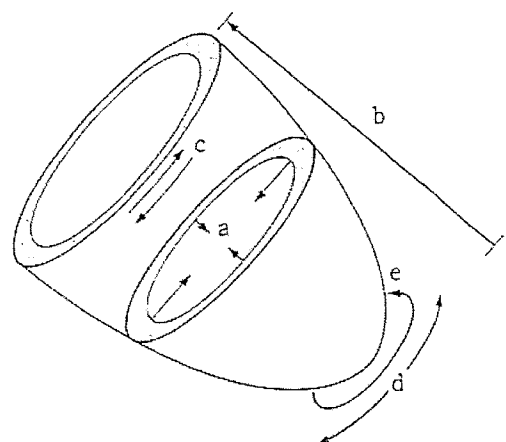


Fig.2.1 Schematic drawing of left ventricular systolic motion¹⁾

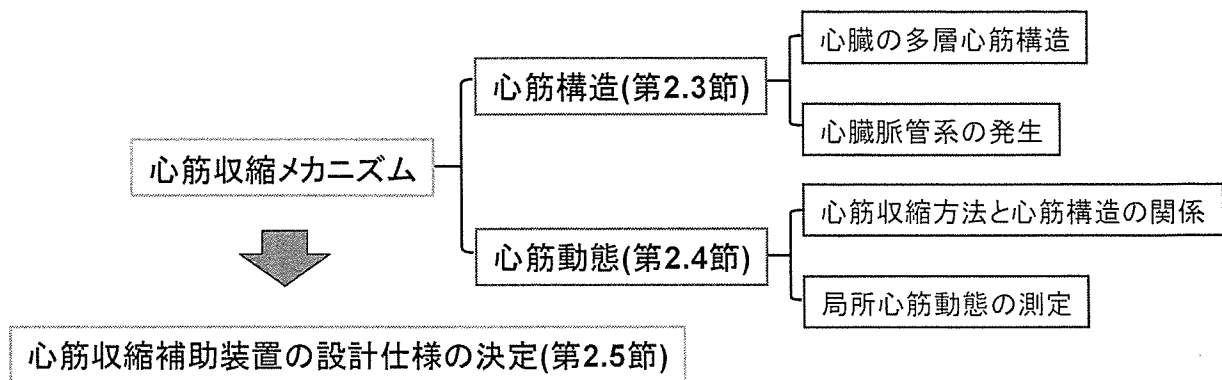


Fig.2.2 Flowchart of this chapter

2.3 生体心筋の解剖学的構造

本節では心筋収縮メカニズムに対応した心筋収縮補助装置の構造仕様の決定を行うために、心筋構造の解析を行う。具体的には、心臓の解剖学的観点からと心臓脈管系の発生の観点から心筋の多層構造について解析を行い、心筋収縮形態の基礎検討を構造の観点から行う。

2.3.1 心臓の多層心筋構造（解剖学的観点）

心臓を構成する心筋は、心膜と心内膜の間にあり、一枚の長い帯状筋肉が重なり合っ出来た固まりで構成されている。解剖学的観点からは、心臓壁の心筋繊維は層構造を形成し、心内膜から外膜にわたって異方性の収縮が統合することにより、収縮期における血液拍出が達成されている。Fig.2.3に健常山羊の層構造の角度推移とその時の半径推移を示す²⁾。この層構造と機能の関係を工学的見地から明らかにすることは容易ではないが、本論文において、実験的アプローチとして帯状心筋層を立体再構成することで心臓の構造が収縮機能に及ぼす影響を説明できると考えられる。

そこでまず、心臓構造を理解するために心筋の走行性に注目すると、心臓はFig.2.4のように形成されていることがわかる。このとき、心筋走行は成山羊の心筋最外膜である心外膜を剥離することで確認した。またその心筋走行は、肺動脈基部から始まり、右室を形成し、心尖へ向かい、肺動脈、大動脈方向へ抜けるものであることが確認できた。また、心臓の収縮に伴う圧力が20mmHg程度の右心室に比べ、左心室は最大120mmHgの圧力がか

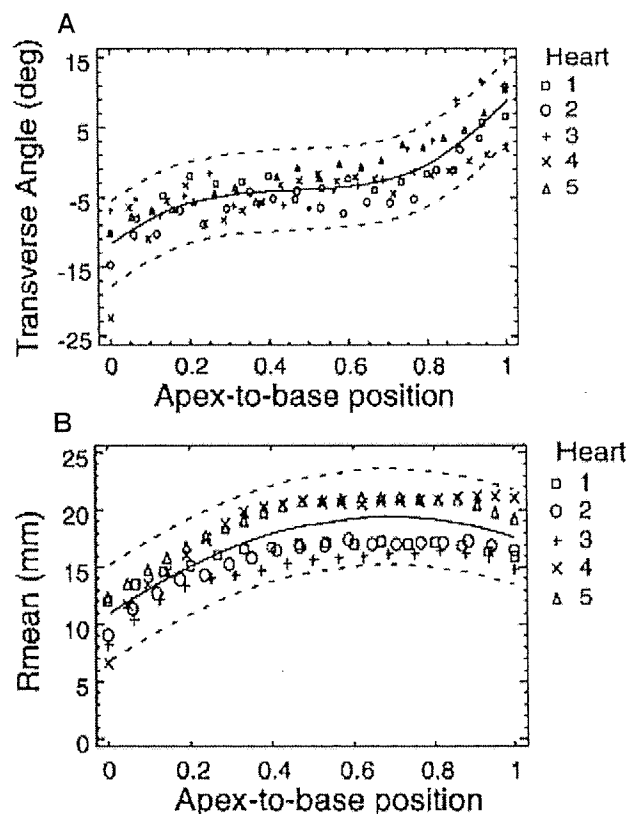


Fig.2.3 A: transverse angle course from apex to base. B: mean radius at which the helix angle changes sign (R_m) as a function of the apex-to-base position. Solid lines indicate average course; dashed lines indicate 95% confidence intervals for predicted values.²⁾

かるため、左心室は右心室の3倍の質量を心室壁の厚さは2倍となっている³⁾。これらの特徴も確認することができた。また、心外膜に着目したのは、本論文で開発される装置が心筋外部より補助を行う仕様となっているためである。