

に伴い、心拍出量が増加するという「スターリングの心臓の法則」³⁾に基づき、心臓病の治療の際には、心臓の拡張期の能力を考慮する必要があると言われていたが、本評価回路の目的は、心臓収縮期における心室補助装置の心筋壁に与える圧力を基に心室と心室補助装置の力学的な整合性の検討を行うものであり、能動的に拍動しない左心室モデルで評価可能であると考えた。

2) 心室補助装置評価回路の概要

前述した設計コンセプトを考慮し、製作された心室補助装置評価回路用左心モデルを Fig.4.8 に示す。心室部はシリコンを用いて製作した。また、ジュラルミンとアクリルにより弁取り付け部を製作し、人工弁（機械弁）を取り付けた。僧帽弁は、Bjork Shiley 弁（29mm）、大動脈弁は Bjork Shiley 弁（23mm）を使用した。次に、左心室モデルを擁する心室補助装置評価回路の概略図を Fig.4.9 に示す。この構成要素は、オーバーフロータンク（流入側、流出側）とシリコン製左心室モデルである。本評価装置は、左心系を模擬した水力学的回路であり、アクリル製のタンクを用いて水頭差により、基準状態で、左心室に対する前負荷（心房、末梢、静脈系血行力学的負荷）を 10mmHg、後負荷（動脈系血行力学的負荷）を 100mmHg として設定した。

4.3.3 測定項目、及び使用機器

以下に本実験における測定項目、及び使用した機器を示す。

- 1) 大動脈流量（AoF, 日本光電, FF-160）
- 2) 左心室内圧（LVP, Edwards Lifesciences Corporation, UK801 (TW)）
- 3) 装置駆動により心室壁に与える圧力(Load, Kyowa, LMA-A-50N)

ここで、心室壁に与える圧力については Fig.4.10 に示した位置に取り付けた。Fig.4.10 に示したように、周囲固定法の装置に関しては円周上対称の位置で計測し、斜方固定法の装置に関しては、心尖の位置、駆動装置が 2 重に重なる位置で計測を行った。

4.3.4 実験方法

本実験方法を以下に示す。

- ① 心筋収縮補助装置を左心室モデルに固定をする。
- ② 心筋収縮補助装置の駆動開始トリガとなる単発パルスをファンクションジェネレータ（株横河電機, FG320）を用いて出力する。波形は出力電圧 5V、デューティ比 5% のパルスである。トリガの周期を変更することで、装置の駆動周期を変化させた。

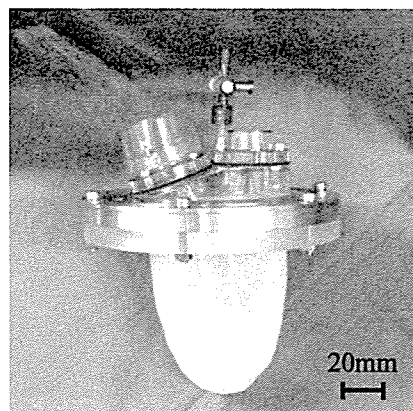


Fig.4.8 Photograph of the left ventricular model

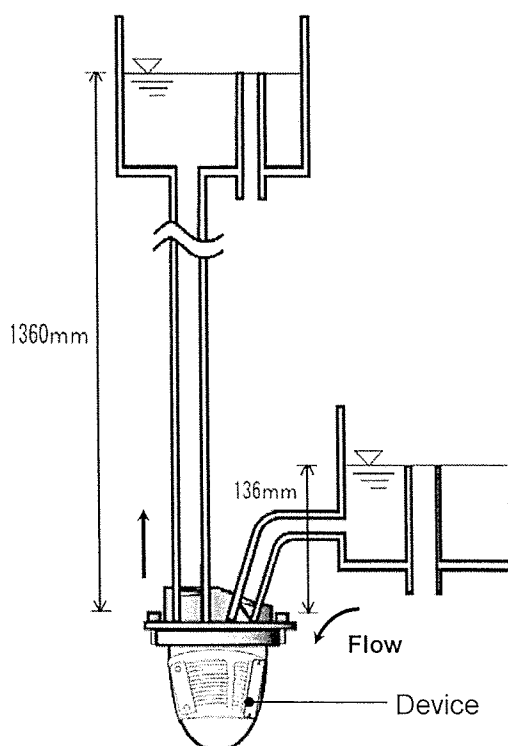


Fig.4.9 Schematic drawing of the mock circulatory system and a myocardial assist device attached onto the left ventricular model

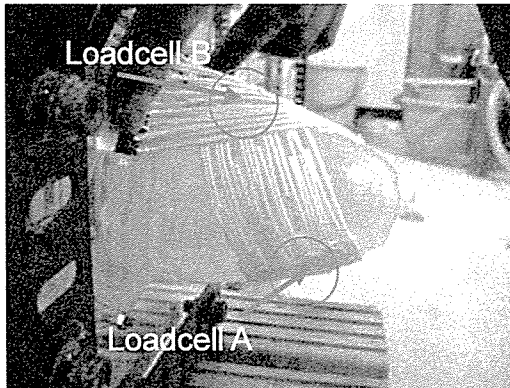
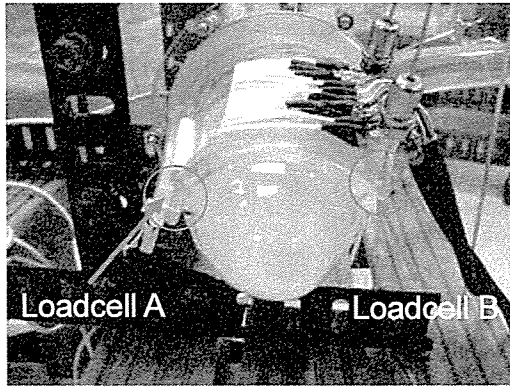


Fig.4.10 Position of the two loadcell attached to the Left ventricular model.

- ③ 計測された圧力，流量データをポリグラフシステム（日本光電，VG-185G）及び AD 変換ボード（National Instruments，Daqcard-6062E）を介して PC に取り込む。
- ④ PC 上で Lab view（National Instruments，ver.6.0）を用いてサンプリング周波数 500Hz（サンプリングタイム 2msec）でサンプリングする。
- ⑤ 電圧，通電時間，駆動周期を変更して，データを取得する。
- ⑥ 3 種類の異なる心筋収縮補助装置に対して，①～⑤を繰り返してデータを取得する。

また，Table4.2 に 3 装置の比較評価実験における実験条件を，Table4.3 には性能評価実験における実験条件を示した。性能評価実験については，斜方固定法（Oblique type-2）を用いて実験を行った。

Table4.2 Test conditions for the comparison of the characteristics of the artificial myocardium actuator

Items	Values
Device	Circumference, Oblique type-1, 2
Voltage applied	26~36VDC
Cyclic contraction	0.5Hz
Duration energized	100msec
Preload	10mmHg
Afterload	100mmHg

Table4.3 The test conditions of performance evaluation experiment of the device (Oblique type-2)

Items	Values
Device	Oblique type-2
Voltage applied	20~32VDC
Cyclic contraction	0.2Hz
Duration energized	50, 100, 200msec
Pressure gradient	50,70,90,110mmHg

4.4 結果

4.4.1 装置の性能比較結果

Table4.2 に示した実験条件により，心筋収縮補助装置による性能比較実験を行った。Fig.4.11 に周囲固定法（Circumferential type）における実験結果を，Fig.4.12, 13 に斜方固定法（Oblique type-1, 2）における実験結果を示す。それぞれ，0.5Hz で駆動した際の時系列における左心室内圧及び大動脈流量を示している。また，これらの実験結果より，Fig.4.14(a), (b)に収縮期末における左心室内圧，最大大動脈流速，また大動脈流量の結果を比較したものを示す。この結果をみると，周囲固定法（Circumferential type）及び，角度変更基盤を用いた斜方固定法（Oblique type-1）では収縮期における左心室内圧は，112mmHg, 116mmHg で，大動脈流量は 2.9L/min, 3.0L/min とほぼ変化がないことがわかる。それに対して，直線状の装置を用い，心筋構造を立体的に構築した Oblique type-2 の装置では，ともに収縮期において左心室内圧が

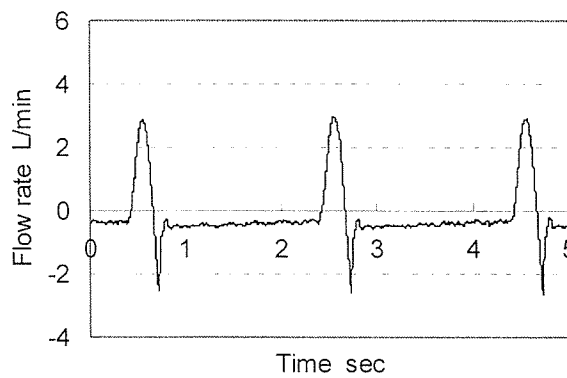


Fig.4.11 Waveforms of aortic flow and left ventricular pressure obtained from a mock circulatory system (Circumferential type)

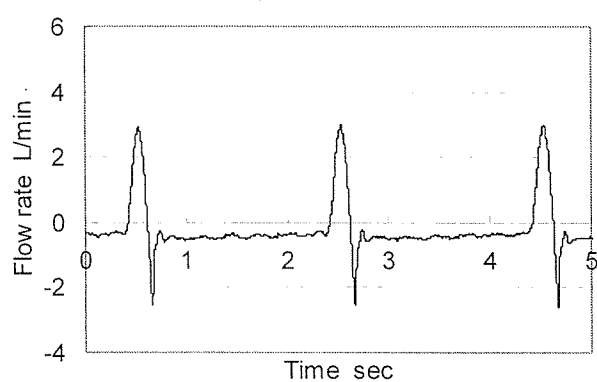


Fig.4.12 Waveforms of aortic flow and left ventricular pressure obtained from a mock circulatory system (Oblique type-1)

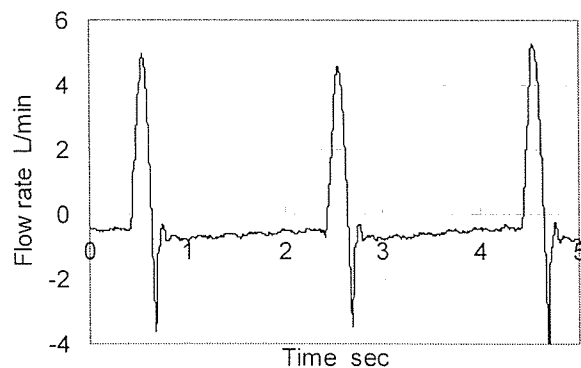
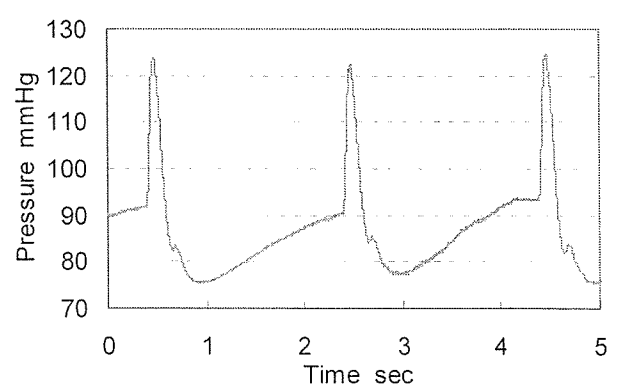
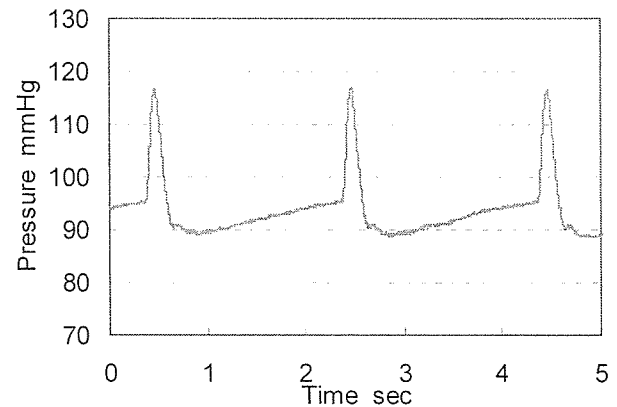
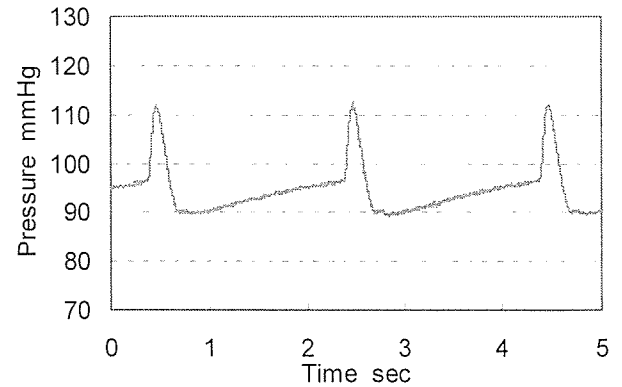


Fig.4.13 Waveforms of aortic flow and left ventricular pressure obtained from a mock circulatory system (Oblique type-2)

123mmHg, 大動脈流速が4.83L/minと大きく増加していることがわかる。これらは Fig.4.14(c)の一拍動あたりの補助量の結果をみてもよくわかる。ここで、一拍動あたりの補助量は、周囲固定法の装置と比較して約39%増加していることがわかった。つまり、直線状の装置により心筋構造を立体的に再現することが補助量の観点からは有意であるということになる。

また、Fig.4.15に示した、装置駆動により心室



壁に与える圧力の結果をみると、Oblique type-2のB位置の値が1.75倍となっている。これは、Oblique type-2の装置の固定法が他の2装置とは異なり、B位置において2重に重ねて固定する方法をとっているからである。この結果より、補助部分の形状記憶合金の密度に心室壁面に加える圧力が依存していることがわかり、また密度に比例して増加することがわかる。

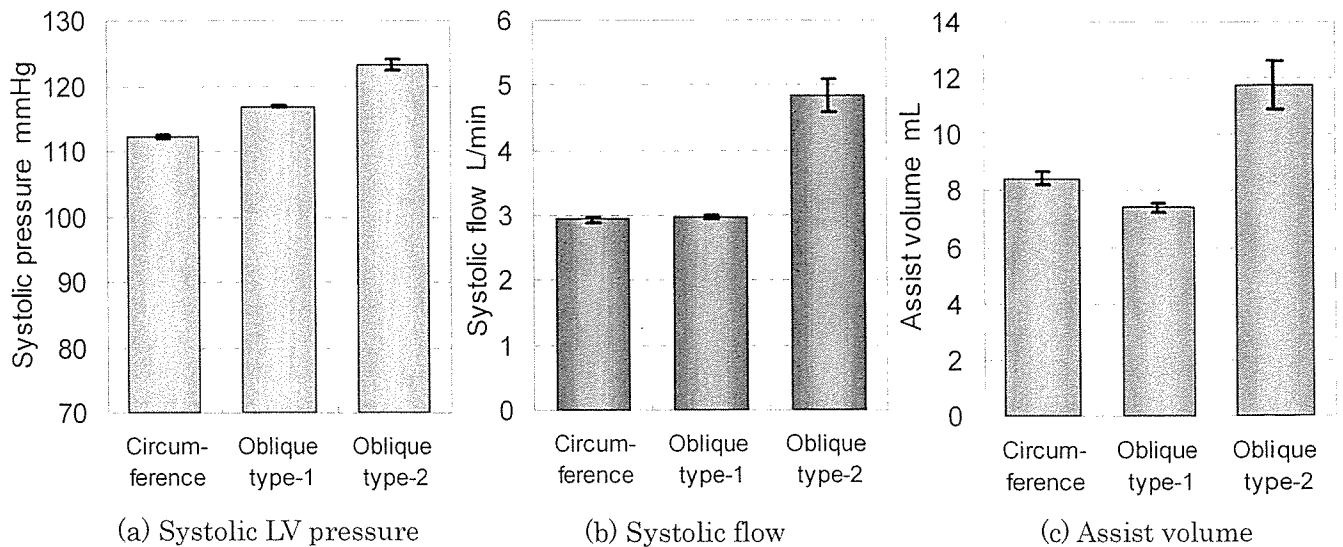


Fig.4.14 Change in left ventricular pressure (systolic), aortic flow (systolic) and the assist volume obtained from three different types of myocardial assist devices.

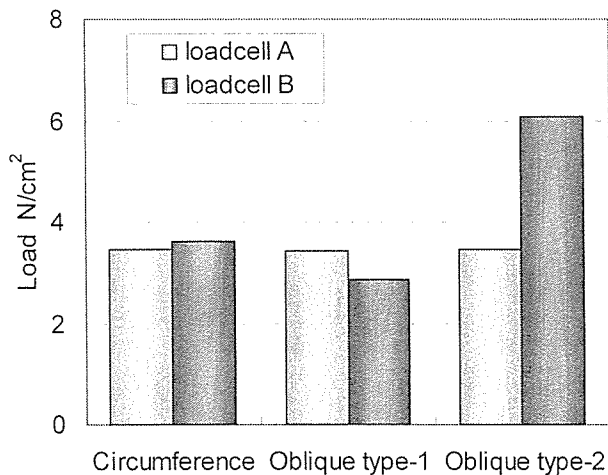
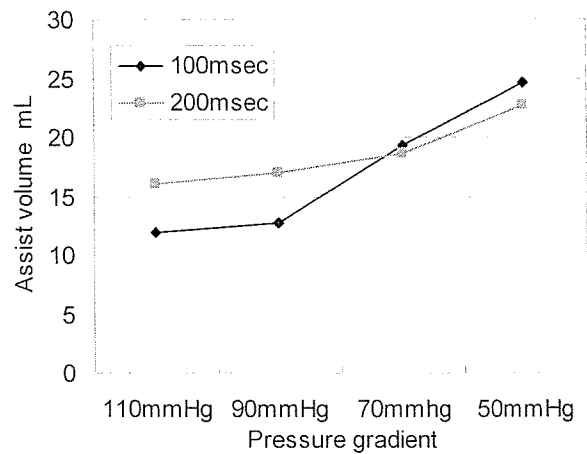


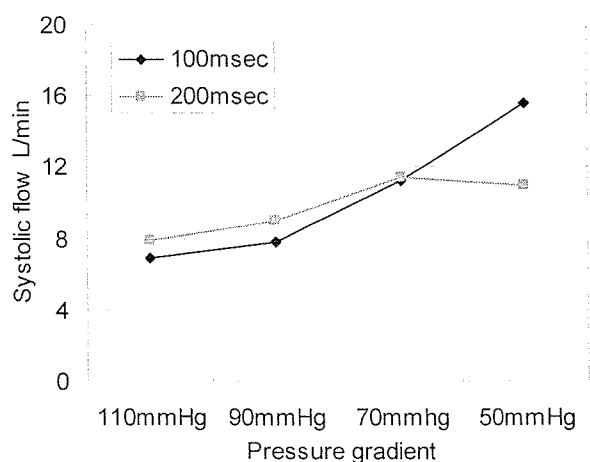
Fig.4.15 Change in load of mock surface obtained from three different types of myocardial assist devices.

4.4.2 装置の基礎特性評価結果

次に、Table4.3 に示した実験条件により、斜方固定法 (Oblique type-2) を用い装置の性能評価実験を行った。性能評価については、駆動周期 0.2Hz において左心模擬循環回路の前負荷、後負荷、装置への通電加熱時間を変化させ、装置の補助可能領域を明らかにするために実験を行った。駆動方法については、比較評価実験のときと同様に、実験結果について Fig.4.16 に示した。ここで、駆動周期 0.2Hz は装置アクチュエータとして使用している形状記憶合金の放熱の影響を無視するために、



(a) Assist volume



(b) Systolic flow

Fig.4.16 Changes in the assist volume and systolic flow obtained under different pressure gradient. (the device type was the Oblique type-2)

十分な冷却時間を有するためである。よって、装置の性能について評価できると考えている。

Fig.4.16 の実験結果より、圧較差が小さくなるほど負荷によるサックの弾性抵抗が減少し、装置による補助量が増加していることがわかる。圧較差が 110mmHg と大きいときは、装置への通電時間に比例しているのに対して、左心模擬循環回路の圧較差が小さくなるにつれ、その通電時間による補助量の差はなくなり、圧較差 50mmHg のときはともに 25mL 付近の値をとっていることがわかる。ここで、通電時間 200msec のとき、補助量が圧較差 70mmHg のときに比べ 50mmHg のとき減少しているのは、バイオメタルへの蓄熱が原因であると考えられる。よって、本駆動条件により、斜方固定法装置 (Oblique type-2) は一拍動あたり最大 25mL 程度補助可能であるということがわかった。

4.5 考察

4.5.1 心筋収縮補助装置の生体心臓への適合性

本章では、生体との力学的整合性の高い支援システムとして、生体の心筋構造に基づいて新しい埋め込み型の心筋収縮補助装置の製作を行った。このように、生物に埋め込む人工物として機械を新しく設計するとき、以下に挙げることを考慮する必要があった。

- 1) 胸腔内への埋め込みが可能でありかつ、装置駆動が可能
- 2) 生体内への埋め込み、駆動により生体への悪影響が少ない
- 3) 装置駆動に対する補償

これらの中でも、装置が生体へ与える効果、影響を評価するためにも、生体への埋め込みが可能かつ装置駆動が可能という点に重点をおき設計製作を行ってきた。この要件は、装置を小型、軽量化することで可能となったと考えられる。また、生体への埋め込みを想定すると、小型、軽量化と同時に、固定の容易さ、駆動ラインなど体外との接触面の考慮を行った。加えて、装置駆動に対する補償としては、駆動要素であるバイオメタルを

パラレルリンク構造とし、冗長性を持たせることにより達成できている。

最後に、装置が生体へ与える短期、長期的な影響などについては、駆動装置と生体の整合性が重要となってくる。短期的な影響については本論文第 5 章の急性動物実験による装置の基礎特性評価実験において評価できると考えている。

4.5.2 左心系循環模擬回路による評価の妥当性

本章では、心筋収縮補助装置の比較評価、性能評価実験において無拍動の左心系循環模擬回路を用いた。これは、本章第 4.3.2 項で述べたように左心系循環が生体では重要視されるからである。また、装置自体の駆動性能、収縮力の基礎特性を評価するためには無拍動モデルにより評価されるべきであると考えたからである。

しかし、本装置は心筋構造を立体的に再現し、生体心臓の収縮との整合性を最終的な目的としている。そのため、今後、本章で取得した基礎特性に加え、拍動可能な両心循環模擬回路による評価が重要になると考えられる。このような模擬循環モデルを用いて評価を行うことで、以下のような評価を行うことができる。

- a) 心臓の構造上、右心が左心系に及ぼす影響も含め、補助方法、補助部位の検討が行える。
- b) 心臓の様々な収縮形態をモデルによって再現し評価することにより、各状態における補助方法の定量的評価が可能となる。

よって、今後の展望として、これらの装置評価を行うために新しく製作されるべき心室モデルは以下の仕様を満たしていなければならない。

- a) 両心室を有している
- b) 形態、収縮抗力が模擬できている
- c) 病的な心臓収縮様式を再現可能

今後、生体心臓の収縮と整合性の高いシステムとして本装置を構築するためには、このような仕様を満たした評価モデルにより更に装置構造、収縮制御を行わなければならないと考えられる。

4.5.3 補助装置の構造による補助量の変化

本章では、製作された装置の基礎特性評価による比較実験を行った。その結果、周囲固定法 (Circumferential type)、角度変更基盤を用いた斜方固定法 (Oblique type-1) による補助量はほぼ同等であった。この結果に対して、直線状の装置を用い固定法により心筋構造再構築を目指した装置 (Oblique type-2) による補助量は、約 39%の増加となった。本項ではこれらの結果について考察する。

1) 周囲固定法、斜方固定法による補助量変化

本章比較実験において、装置駆動要素である形状記憶合金の本数は全て 20 本であり、発生収縮力は変化ないが、周囲固定法に対して斜方固定法 (Oblique type-2) による大動脈流量に対する補助

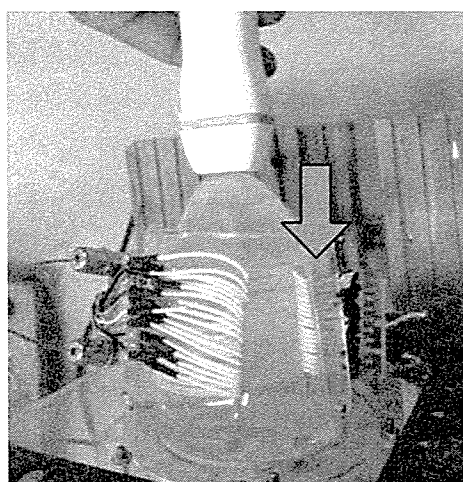
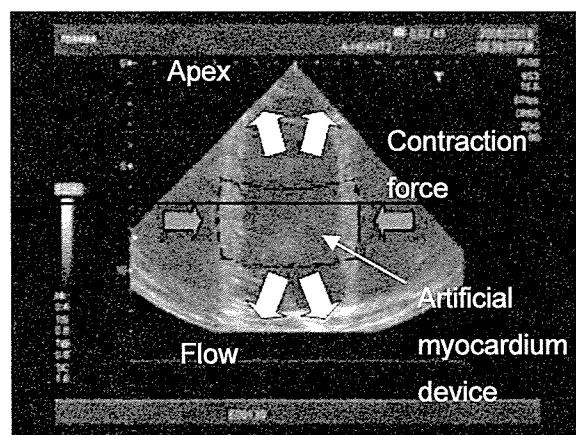


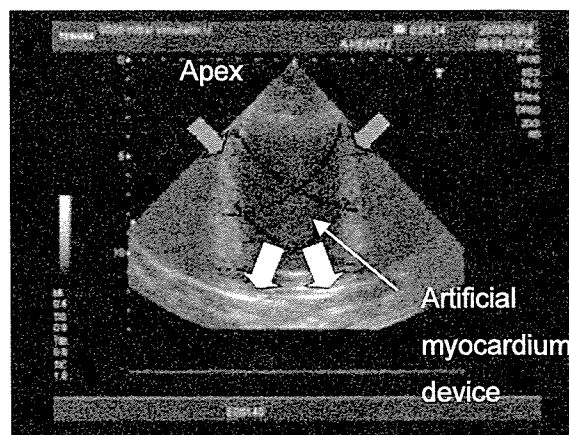
Fig.4.17 Photograph of the probe position and the probe direction.

量が約 40%高い値を示した。ここで、実験で用いた心臓モデルは無拍動の左心室モデルであり、生体の収縮形態は全く模擬していない。それにも関わらず、補助量が増加した要因は心筋構造を模擬した結果、心筋収縮補助装置の補助効率が増加したためであると考えられる。

これを明らかにするために、比較実験において装置を心室モデルに取り付け駆動する際に、Fig.4.17 に示すように心室モデル心尖部から超音波診断装置を用い、エコープローブを垂直にあて心室モデルの収縮様式、挙動を取得した。この取得したエコー図を Fig.4.18 に示す。周囲固定法による心収縮は Fig.4.18(a)に示すように、装置を取り付けた位置の挙動より、左室短軸方向から心臓中心部への収縮補助が観察された。しかし、Fig.4.18(a)において心尖部分に着目すると、収縮方向とは逆に拡張方向に変位することが観察された。これは Fig.4.18(a)に示したように、心室対象位置より短軸方向に駆動したため、収縮力が上下に分散し、心室モデルの拡張につながり、これが装置駆動の損失となり伝達効率が減少したためである。そのため、補助流量が斜方固定法に比べ少なくなっていると考えられる。それに対し、Fig.4.18(b)に示すように斜方固定法の装置による駆動では、心室モデル全体が収縮していることが観察でき、また以下のような点で拍出流量が増加したと考えられる。



(a) Circumferential type



(b) Oblique type-2

Fig.4.18 Photograph of the echocardiography; a) the device type was Circumferential type, b) Oblique type-2.

- a) 流体拍出方向への収縮補助
- b) 補助面積の増加

補助面積については、周囲固定法に対し、斜方固定により補助面積が15%程度増加し、心室モデルの拡張範囲を減少させることができ、そのため収縮力の伝達効率が増加したと考えられる。これらの結果よりも、心筋構造が効率的な収縮形態をとっているということが示唆される。

2) 2つの斜方固定法装置 (Oblique type-1, -2) による補助量変化

周囲固定法の装置に対して直線状の駆動装置により構成した斜方固定装置 (Oblique type-2) は拍出流量が増加した。この結果に対し、駆動装置途中に角度変更基盤を有した装置 (Oblique type-1) は補助流量の有意な増加は見られなかった。この結果は、駆動要素である形状記憶合金の収縮方向に対して、途中角度を変更したため力学的な損失が増大したためであると考えられる。ここで、角度変更により収縮力 f_α は、次式 (4.1) に示すようになる。

$$f_\alpha = f \times \cos \theta \quad (4.1)$$

よって、角度変更を 30° としたときは15%程度収縮力が低下したことになる。またこの力学的損失に加え、角度変更により収縮変位も同様に減少したため、拍出流量がより低い値をとったと考えられる。

これは2005年度の装置基礎特性実験の結果より、装置収縮力が心室モデルからの出力に大きく依存していたということからもわかる⁵⁾。よって、今後装置構造を考えると、その構造により収縮力の低下が考えられるとき、駆動要素の形状記憶合金の密度を増加させることにより収縮力の増加も同時におこなうべきである。

4.5.4 最大補助量の理論値と実験結果の比較

本実験において斜方固定法による装置 (Oblique type-2) の基礎特性評価の結果、一拍あたりの最大拍出量は約25mL程度であった。ここで、本装置の設計仕様による最大拍出量 (理論値) Q は、

装置を円柱状に構築し、駆動したときの変位量が直接拍出量となると仮定すると次式 (4.2) であらわされる。これより最大拍出量は理論値で約32mLとなる。

$$Q = \left(\frac{l}{2\pi} \right)^2 \times \pi \times w \times (2\varepsilon - \varepsilon^2) \quad (4.2)$$

l ; 形状記憶合金長さ (300mm)

w ; 装置幅 (45mm) ε ; 歪み (5%)

この理論値の結果は、実験値と20%程度の差異がある。この理由としては、

- 1) 左心室モデルにおけるシリコーンの変形
- 2) シリコーンの弾性力による収縮抗力

が考えられる。1) 左心室モデルにおけるシリコーンの変形は、心筋収縮補助装置を駆動した際に補助を行った体積分の水量が、心室の出力として大動脈弁より流出せず、補助を行っていない左心室が部分的に変形することが考えられる。2) シリコーンの弾性力による収縮抗力については、弾性力のため形状記憶合金に負荷がかかるため、理論式で仮定した5%の収縮歪みが得られなかったと考えられる。これは、圧較差が110mmHgと大きいとき補助量が約50%低下していることから推察することができる。すなわち、心室の収縮効力に対して、装置の駆動要素であるバイオメタルの密度、本数を増加させ、収縮力を増加させることにより、本装置による補助量増加が可能となると考えられる。また、収縮力増加に加え、根本的に、変位増幅機構などを付加し、最大拍出量の理論値を増加させることがより効果的であると考えられる。

4.5.5 心室壁に与える圧力と選択補助

本実験において装置駆動により心室モデル壁に加わる壁応力を計測した結果、周囲固定法による装置では周囲一様な壁応力が計測されたが、斜方固定法の場合、装置が2重になる部位で1.75倍の値が計測された。この結果より、装置駆動要素である形状記憶合金の密度によって収縮力が比例することが確認された。

これより、今後の装置構造の展望として心筋梗塞などにより引き起こされる局所的な心筋症 (Asynersis, Akinesia, Dyskinesia) などに対して、心筋の動きが弱まった部位のみ装置の形状記憶合金の密度を増加することで選択的に補助することが可能となると考えられる。しかし、本数、密度を増加させたときには、収縮力とトレードオフの関係にあり、収縮変位に大きく影響する蓄熱量について考慮しなければならない。そのため、装置構造を設計するときに形状記憶合金の熱特性も考慮に入れなければならない。また、この選択補助をおこなうときには、どの部分の心筋が収縮に大きく寄与しているかなど、心筋収縮メカニズムを更に解析しなければならないと考えられる。

4.6 小括

本章では、第2章で解析を行った心筋構造を考慮にいれた、生体心との力学的整合性の高い新しい心室収縮補助装置の製作とその基礎特性評価を目的とした。そこで得られた結果を以下にまとめる。

- 1) 2005 年度に開発した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) に対して、心筋走行を模擬することにより心筋構造再構築を目指した装置 (斜方固定法-Oblique type-1, 2) を新しく設計、製作した。(第4.2.2項)
- 2) 2005 年度に開発した装置に対して、新しく製作した装置 (Oblique type-1, 2) の基礎特性評価として、左心系模擬循環回路において性能比較評価、基礎特性評価実験を行った。(第4.3節)
- 3) 性能比較評価の結果、直線状の装置により心筋走行を模擬した斜方固定を行った Oblique type-2 が周囲固定法 (Circumferential type) に対して約 40%補助流量 (8.2→11.9mL) 増加した。(第4.4.1項)
- 4) 基礎特性評価の結果、斜方固定法による装置 (Oblique type-2) によって、駆動周波数 0.2Hz, 左心系模擬循環回路における圧較差 50mmHg

のとき、一拍あたりの最大補助量 25mL を得た。(第4.4.1項)

- 5) 駆動装置により心筋構造を再構築することにより、流体拍出方向に収縮ベクトルを合成でき、また、補助面積を増加することができたことにより収縮効率増加が可能となった。(第4.5.2項)

次章では、本章で新しく製作した装置 (Oblique type-2) を用いて動物実験を行い、生体において心筋収縮補助装置の血行力学的比較評価を行う。

心筋収縮補助装置の動物実験による血行力学的評価

- 5.1 本章の目的
- 5.2 急性動物実験
- 5.3 結果
- 5.4 考察
- 5.5 小括

5.1 本章の目的

本章までに心筋収縮メカニズムに対応した新しい心筋収縮補助装置の製作を行ってきた。第4章では製作した装置を左心系模擬循環回路にて性能評価を行ったが、心筋収縮補助装置のような新規の人工臓器の開発においては、生体系における装置特性を取得することが不可欠である。そこで、本章では動脈系循環量がヒトと近い健常成山羊を用いて、急性動物実験を行う。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、生体系において心筋収縮補助装置の血行力学的比較評価を行う。また、比較評価に加え装置自体の特性評価も行う。

5.2 急性動物実験

5.2.1 実験目的

本実験では、心筋収縮メカニズムに対応した心筋収縮補助装置の生体における特性評価を目的とした。そのため、2005年度に製作した周囲固定法による装置（Circumferential type, Fig.5.3）と第4章で製作した心筋構造を工学的に再構築した斜方固定法による装置（Oblique type-2, Fig.5.4）を用い生体において比較評価を行うことで、装置の特性

評価を行う。

5.2.2 実験対象

急性動物実験は健常成山羊（雌 51.5±5.8kg, n=4）に対して行った。また、実験は麻酔開胸下において行われた。

5.2.3 計測項目及び計測機器

心筋収縮補助装置の評価のために、以下の血行動態データを計測した。計測項目と同時に計測に使用した機器を示す。

- 1) 大動脈圧 (AoP, 圧力トランスデューサ, Edwards Lifesciences Corporation, UK801(TW))
- 2) 大動脈流量 (AoF, 流量プローブ, Transonic System Inc., TS420)
- 3) 左心室内圧 (LVP, カテーテル先端型圧力トランスデューサ, Millar, SVPC-664A, 120cm, 6Fr)
- 4) 左心室容積 (LVV, Sigma 5 コンダクタンスカテーテル, Leycom 社(US))

5.2.4 データ計測手順

動物実験時のデータの計測手順を以下に示す。

- ① 麻酔開始
- ② 気管切開, 輸液ライン確保
- ③ 輸液開始
- ④ 心電図測定開始
- ⑤ 計測機器取り付け
- ⑥ 各測定項目 (AoP, AoF, LVP, LVV) 計測開始
- ⑦ 心筋補助装置装着
- ⑧ 心筋補助装置駆動開始
- ⑨ 心筋補助装置取り外し
- ⑩ 計測機器取り外し
- ⑪ 犠死後閉胸

5.2.5 計測方法

麻酔及び開胸後、右前肢、左前肢、左後肢の3点に電極を置き、その電極より誘導し記録する四肢誘導、および右手、左肢の電位差の変化を記録するII誘導により心電図を計測した。大動脈圧、肺動脈圧は圧力トランスデューサ、基部大動脈流

量は超音波ドップラー血流計を用いて測定した。計測機器を取り付けた状態の写真を Fig.5.1 に示す。流量および圧力データは、超音波血流計 (Transonic systems, T430) およびポリグラフ (Fukuda, MCS-5000) によって増幅、記録し、デジタルデータレコーダ (TEAC, LX-10) に 1.5kHz でサンプリング後、PC により 100Hz にダウンサンプリングした。また、Leycom 社(US)製 Sigma 5 コンダクタンスカテーテルにより左心室容積計測とともに左心室内圧の計測を行った。

5.2.6 心筋収縮補助装置

心筋収縮補助装置は、2005 年度に製作した周囲固定法 (Circumferential type)、第 4 章で製作した斜方固定法 (Oblique type-2) の装置を用いてそれぞれ実験を行った。



Fig.5.1 Pressure and flow rate were measured in healthy open-chest goats; aortic, pulmonary arterial, and left ventricular pressures were obtained by the fluid filled type transducers, and blood flow at aortic or pulmonary arterial root was measured by an ultrasonic flow meter

また、以下に 1) 周囲固定法による装置、2) 斜方固定法による装置、3) 駆動方法を 3 項目に分類し、動物実験に適合するために製作した心筋収縮補助装置について述べる。

1) 周囲固定法による装置 (Circumferential type)

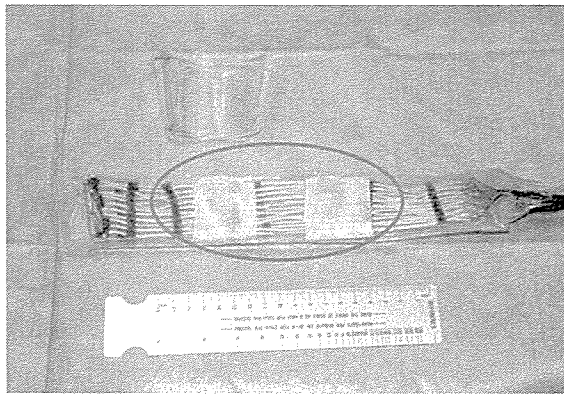
周囲固定法による装置は、2005 年度と同様に、絶縁を目的とし、Fig.5.3(a)示すように形状記憶合金アクチュエータをシリコンによって被覆した。また、アクチュエータと心室壁とのすべりを減少させるために、図中に赤円で示すようにガラスファイバをシリコンに接着した。また、Fig.5.3(b)に示すような形で、心室壁に取り付ける。

2) 斜方固定法による装置 (Oblique type-2)

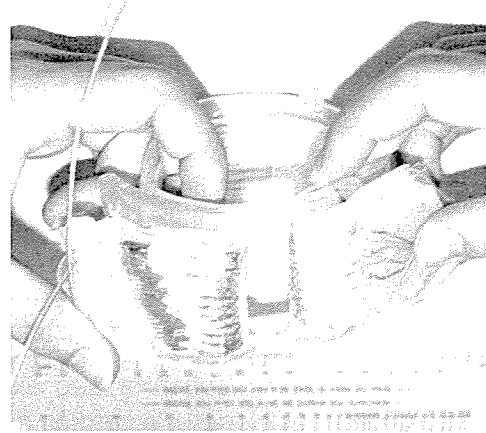
斜方固定法による装置についても周囲固定法の装置同様に、シリコンによって被覆する。また、より心室壁に固定を容易にするために、Fig.5.4 に示すように心臓の外形を模擬したシリコンサックに合わせて装置を固定する方法をとり、容易に心筋構造を立体的に構成可能とした。また、シリコンサックは Fig.5.4 の赤印で示したように中央部に布を取り付けることにより、実験中に生体心臓の大きさに合わせ切り取り、心臓のサイズに縫合することで様々な大きさに適合することが可能となっている。シリコンサック上部の一部に取り付けた銅板によりサック形状を維持することができ、心臓への固定を容易とした。

3) 駆動方法¹⁾

心筋収縮補助装置の駆動もまた 2005 年度と同様に、生体心の心電図 R 波に同期させ駆動を行った。Fig.5.5 に示した実験の全体図のように、補助の対象とする生体心より心電図を取得し、ポリグラフに取り込む。ポリグラフから出力される心電図の R 波の立ち上がり信号をトリガとして、マイコンに入力し、マイコンより駆動用パルスが出力される。増幅回路を通してその信号を増幅し、バイオメタルを加熱、収縮させ心筋の収縮を補助する。また駆動条件は、2005 年度の実験結果より、心電図の R 波を 0 点として、機械的収縮の開始時間を 100msec、機械的収縮時間も 100msec を基準として設定した。また、実験条件を Table5.1 に示した。



(a) Myocardial assist device covered with silicone



(b) Myocardial assist device fabricated

Fig.5.3 Whole view of the artificial myocardium employed in animal experiments; Circumferential type (developed at 2005)

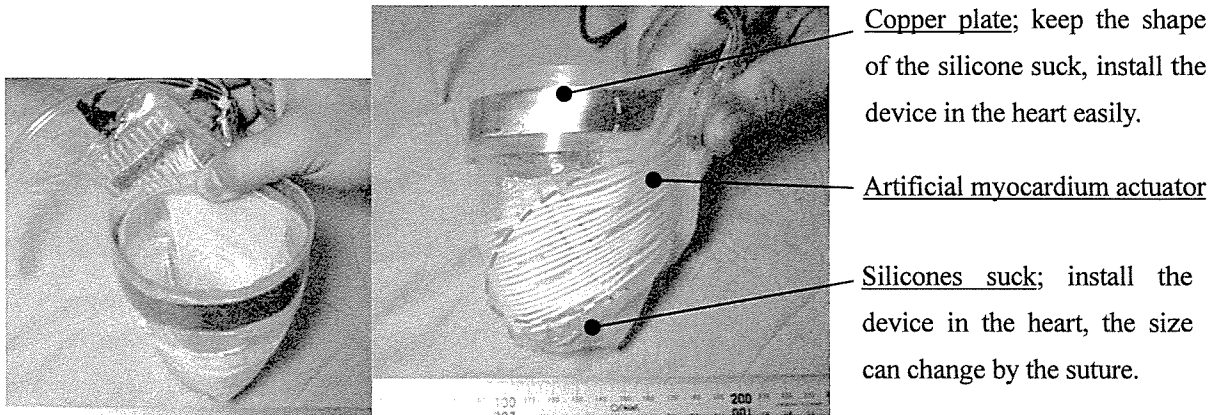


Fig.5.4 Whole view of the artificial myocardium employed in animal experiments; Oblique type-2 (developed at 2006)

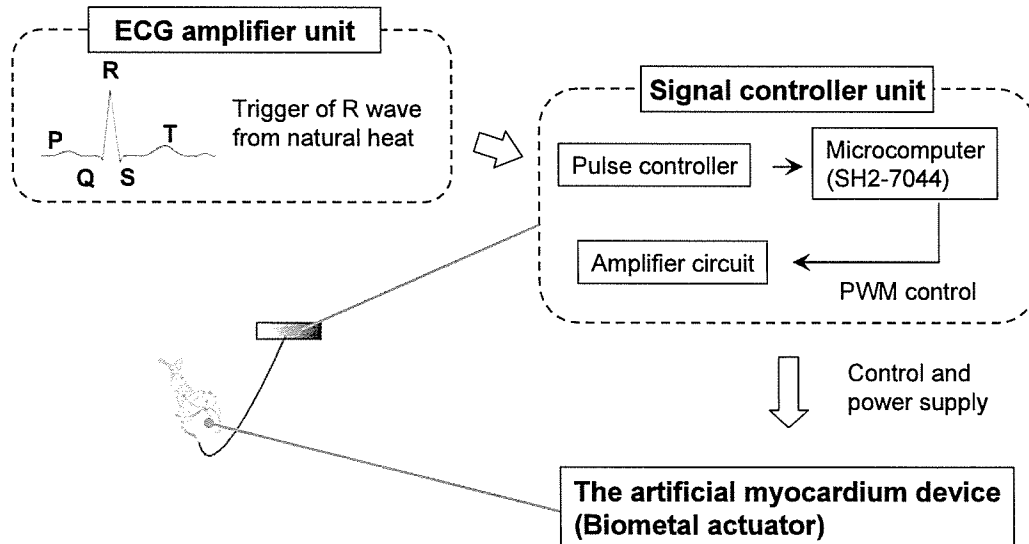


Fig.5.5 Schematic diagram of the artificial myocardium system in animal experiments. The system consisted of the following components: a) the ECG amplifier unit, b) the signal controller unit, c) the device unit

Table5.1 The drive conditions of the artificial myocardium actuator for the animal experiments

Items	Values
Device type	Circumferential type, Oblique type-2
Voltage applied	36VDC
Duration energized	100msec
Driving mode	Synchronised with the natural cardiac systolic phase
Phase delay	100msec

5.3 実験結果

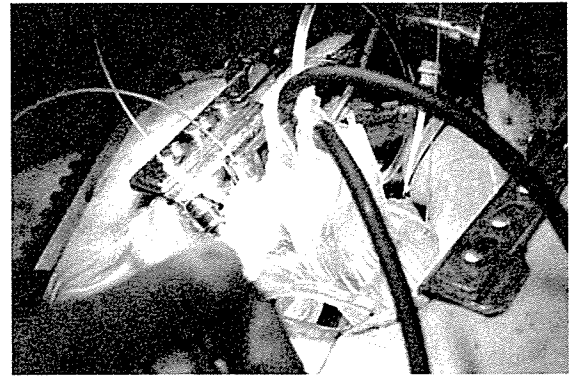
5.3.1 心臓への固定と駆動

本急性動物実験において、それぞれの装置は Fig.5.6 に示すように、胸腔内に入れることができ、心臓への固定、装置駆動も可能であった。ここで、Fig.5.6(a)は周囲固定法による装置、Fig.5.6(b)は斜方固定法による装置をそれぞれ示している。急性動物実験ではこのように装着、固定は容易であったが、今後慢性動物実験に向け、閉胸後装置のずれ等を検討する必要があると考えられる。

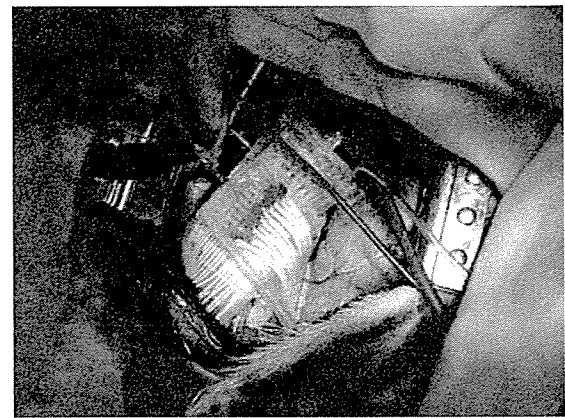
5.3.2 補助効果の比較

Fig.5.7 に周囲固定法による結果を、Fig.5.8 に斜方固定法による結果を示す。ここで、それぞれ (a) は左心室内圧、大動脈圧の圧波形を、(b) は大動脈流量の流量波形の時系列グラフを示している。また、それぞれ図中の赤色三角に示した拍動において、心筋収縮補助装置を駆動し、補助を行っている。

これらの結果を見ると、補助を行ったときに圧、流量ともに上昇していることがわかる。また、Fig.5.7 の周囲固定法による装置の結果より斜方固定法による補助を行ったときに補助効果が増加していることがわかる。さらに、周囲固定法装置の収縮期における補助を行っていない状態と補助を行ったときの血圧データを Fig.5.9(a)に、(b)に流量



(a) Circumferential type

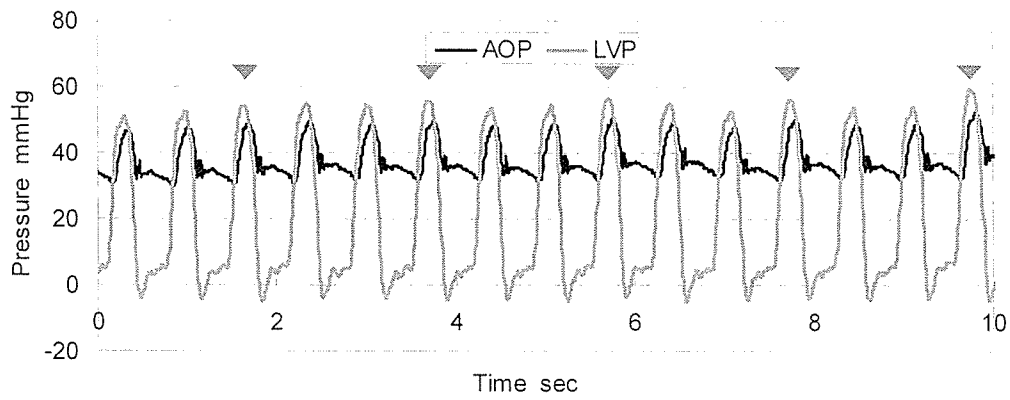


(b) Oblique type-2

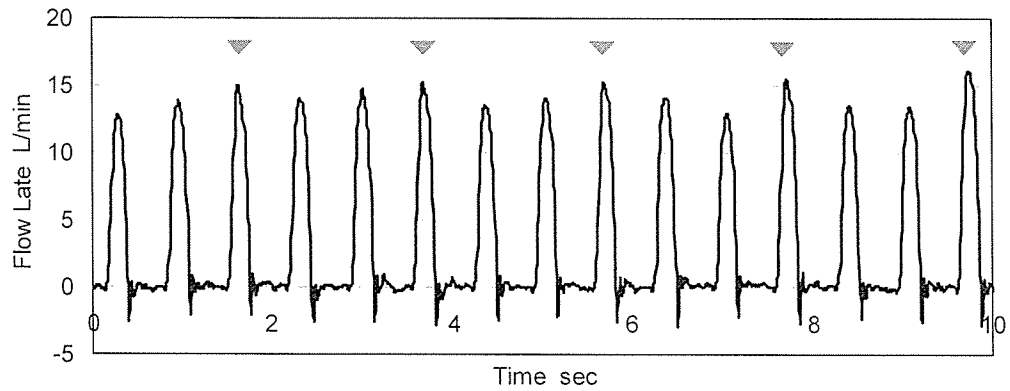
Fig.5.6 Photograph of the surgical procedure in installing the device into the goat's thoracic cavity

データを示す。また、周囲固定法装置の収縮期における補助を行っていない状態と補助を行ったときの圧データを Fig.5.10(a)に、(b)に流量データを示す。

Fig.5.9(a)に示したように、周囲固定法による装置の結果では、補助を行っていない拍の収縮期の大動脈圧は 48mmHg であり、補助を行った際は、50mmHg と 4%の増加が得られた。また、左心室内圧は、補助を行っていない拍において 53 mmHg であり、補助を行った際は、56 mmHg と 5%の増加が得られた。この結果に対して、Fig.5.10(a)に示した斜方固定法による補助では、補助を行っていない拍の収縮期の大動脈圧は 48mmHg であり、補助を行った際は、50 mmHg と 4%の増加が得られた。また、左心室内圧は、補助を行っていない拍において 53 mmHg であり、補助を行った際は、59 mmHg と 11%の増加が得られた。

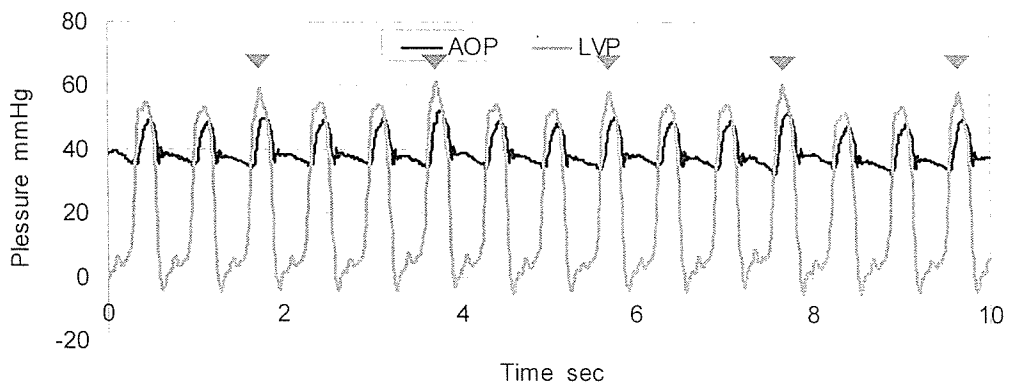


(a) Pressure waveforms

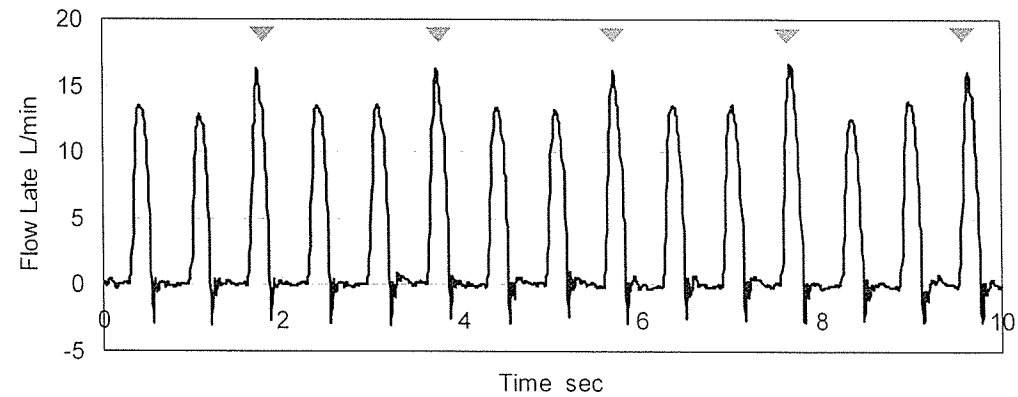


(b) Aortic flow waveform

Fig.5.7 Changes in hemodynamic waveforms obtained in a goat; the arrows indicated the mechanical contractile assistance by the Circumferential type (developed at 2005)

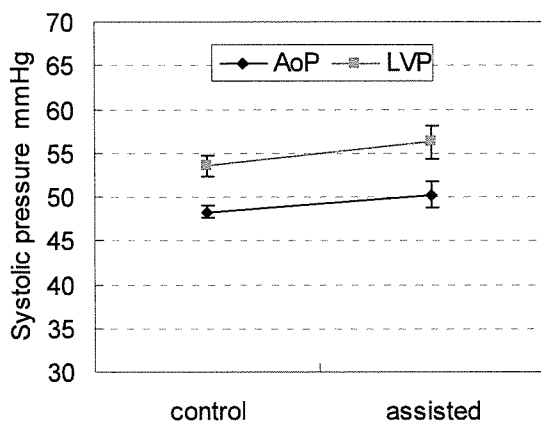


(a) Pressure waveforms

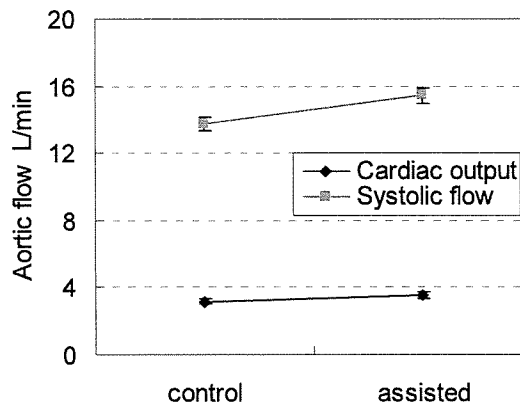


(b) Aortic flow waveform

Fig.5.8 Changes in hemodynamic waveforms obtained in a goat; the arrows indicated the mechanical contractile assistance by Oblique type-2 (developed at 2006)

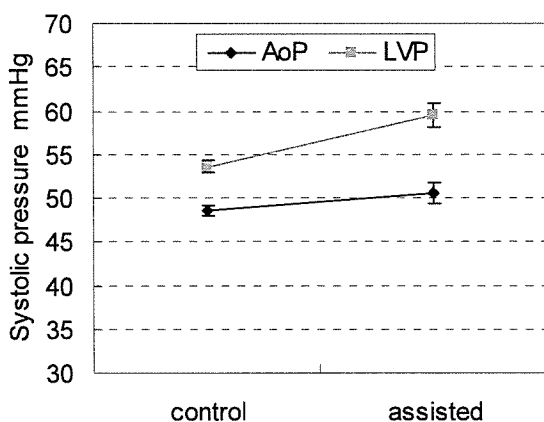


(a) Systolic pressure

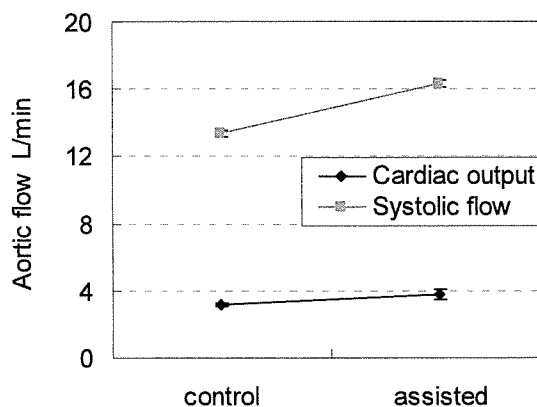


(b) Aortic flow

Fig.5.9 Increase of systolic pressures and aortic flow were investigated by the systolic contractile assistance. (Circumferential type)



(a) Systolic pressure



(b) Aortic flow

Fig.5.10 Increase of systolic pressures and aortic flow were investigated by the systolic contractile assistance. (Oblique type-2)

また、Fig.5.9(b)より、周囲固定法による結果では、補助を行っていない拍の収縮期の大動脈流速は13.7L/minであり、補助を行った際は、15.4L/minと12%の増加が得られた。また、大動脈流量と同値である心拍出量は、補助を行っていない拍において3.2L/minであり、補助を行った際は、3.5L/minと11%の増加が得られた。この結果に対して、Fig.5.10(a)に示した斜法固定法による補助では、補助を行っていない拍の収縮期の大動脈流速は13.4L/minであり、補助を行った際は、16.3L/minと22%の増加が得られた。また、大動脈流量と同値である心拍出量は、補助を行っていない拍において3.3L/minであり、補助を行った際は、3.8L/minと18%の増加が得られた。

これらの結果を簡単にまとめると、心筋構造を

模擬した装置の固定方法による補助が心室短軸方向への補助に比べ、有効であるということがわかった。実際、実験結果より駆動条件が同一にも関わらず、左心室内圧、大動脈流量の値は大幅に増加していた。よって、心筋構造を模擬することで心筋収縮補助装置の駆動効率を向上させることができるということが確認できた。

5.4 考察

5.4.1 各装置における心筋補助の比較

1) 補助時における血行動態の比較

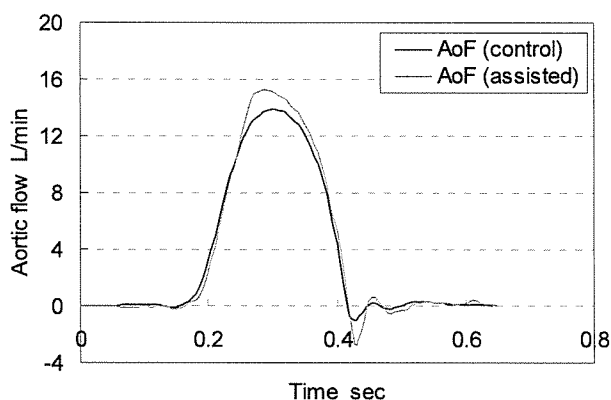
第 5.3.2 項の周囲固定法装置により心筋収縮補助を行った際の血行動態において、収縮期の大動脈圧及び左心室内圧でそれぞれ4%、5%の増加が得られた。また、平均大動脈流量は、12%の増加

が得られた。Fig.5.11 にそのデータ取得時の、心筋補助時及び補助を行っていない際の波形をそれぞれ 4 拍分アンサンブル平均化した波形を示す。

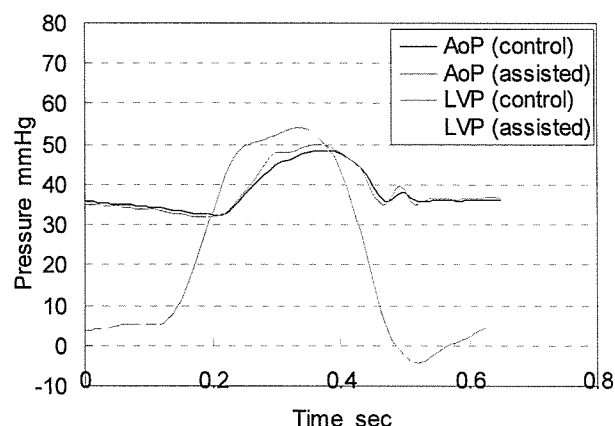
(a) に大動脈圧及び左心室内圧を示し、(b) に大動脈流量を示した。また、同様に Fig.5.12 に斜方固定法装置による波形を示す。

これらの波形より、斜方固定法装置による補助時に左心室内圧が周囲固定法に比べ大きく増加していることがわかる。また、圧の増加に伴い心拍出量も増加していることがわかる。よって、固定法により心筋への収縮力の伝達効率を増加することができたと考えられる。補助時の両波形をみると、ともに生体本来の圧、流量波形に補助効果が見え、補助後も圧、流量波形が大きく減少するなど大きな影響は見られなかった。

ここで、斜方固定法装置による補助時の圧波形をみると、周囲固定法に比べ圧波形にでる補助量がわずかであるが遅くなっていることがわかる。



(a) Aortic flow waveforms



(b) Pressure waveforms

Fig.5.11 Comparison of hemodynamic waveforms averaged by four obtained in a goat (Circumferential type)

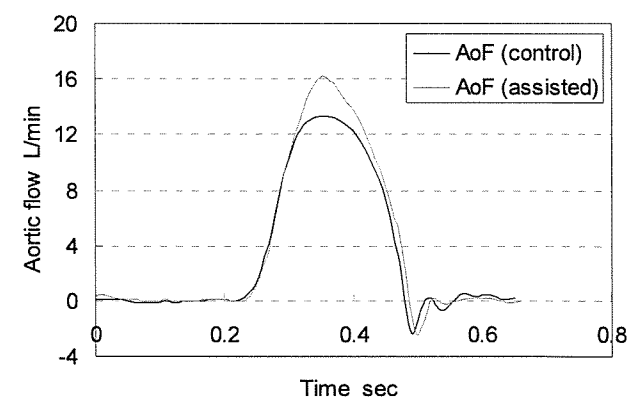
これは、心臓の収縮形態に対する補助方法の違いのためだと考えられる。つまり、斜方固定を行う場合、再度駆動タイミングの検討が行うべきであると考えられる。

また、Fig.5.7, 5.8 に示したそれぞれの装置による補助結果より、固定法により補助後第 1 拍の流量に変化が見られる。周囲固定法装置による補助では、補助後第 2 拍に比べ、流量波形が不安定であり、10%程度低下する場合も確認できる。これに対し、斜方固定法装置の場合、補助後の流量波形は安定しており大きな減少も見られない。これは、装置による右心室の圧迫が原因であると考えられる。左心室、右心室は根本的に構造が違い、以下の相違点が見られる。

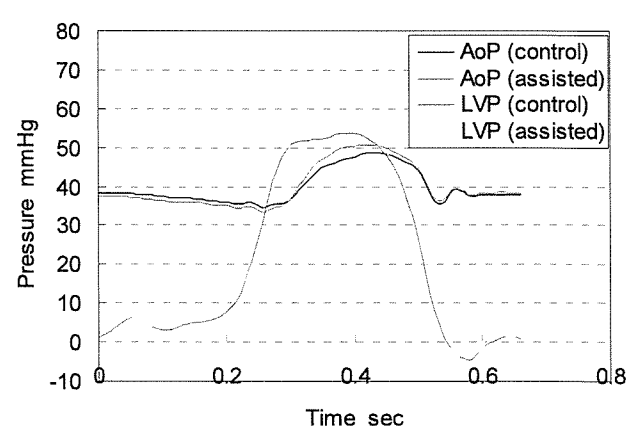
①拡張期の心室内圧が約 1/2 である²⁾。

②弾性率も低値を示す。

ここで、周囲固定法による補助では、心室に対して円周方向一様に固定、補助を行う仕様となって



(a) Aortic flow waveforms



(b) Pressure waveforms

Fig.5.12 Comparison of hemodynamic waveforms averaged by four obtained in a goat (Oblique type-2)

いる。対して、斜方固定法装置は右心室上には装置による収縮補助の影響が少なくなっている。よって、この装置による右心室への圧迫によって補助後の流量波形への影響の違いが見られたと考えられる。

2) 補助時における血液駆出機能の比較

次に補助時における血液駆出機能の比較として、Fig.5.13 にそれぞれ補助を行っていない拍に対して補助を行ったときの平均大動脈圧、平均大動脈流量の増加率を比較したものを示す。この結果より、周囲固定法、斜方固定法ともに心筋補助時に大動脈平均圧はそれぞれ4%増加(48→51mmHg)だったのに対し、大動脈基部流量から算出された心拍出量は周囲固定法装置の11%増加に対して18%増加(3.2→3.8L/min)と高値を示していることがわかる。これらの結果より、生体心臓の心筋走行構造を考慮することで、収縮補助時に心室の血流駆出機能が增大する可能性が示された。

このとき、2つの装置は固定法が違うのみで、駆動要素である形状記憶合金アクチュエータの収縮力、収縮速度には差異がない。これに対し、血液拍出量が大きく増加したことについては以下の理由が考えられる。

- a) 心筋へ与える収縮変位の増加
- b) 生体心臓の収縮ベクトルと収縮補助ベクトルの一致

心筋へ与える収縮変位の増加についてだが、血液拍出は心室内の体積変化によって引き起こされる。そのため、拍出量の増加は体積変化が増加したことが第一の要因として考えられる。ここで、心筋収縮補助装置が心室へ与える体積変化は次式(5.1)で表される。

$$\Delta V = S \times \Delta r \times \alpha \quad (5.1)$$

ただし、 α ；収縮変位伝達率と定義した。また S ；補助面積、 Δr ；半径方向への収縮率であり、それぞれ次式(5.2)、(5.3)で表される。ここで、 L_s ；心筋表面に固定する装置長さ、 L ；装置長さ、 W ；装置幅、 ε ；収縮率とした。

$$S = L_s \times W \quad (5.2)$$

$$\Delta r = r \times \frac{L \times \varepsilon}{L_s} \quad (5.3)$$

これらの式より、各装置による体積変化を考えたときに、依存するものは収縮変位伝達率とした α のみである。よって、心筋構造を再構築した斜方固定により装置の心室壁固定が容易となり収縮変位伝達率が増加したと考えられる。また、この伝達率に加え、血液拍出方向と補助方向が一致することにより、収縮力が血流に対する補助効率を増加させたことも要因であると考えられる。

5.4.2 各装置が心臓に与える仕事量の比較

心臓の仕事とは、心臓がする外的(機械的)仕事(external mechanical work)のことで、最も一般的には、心臓の動脈の圧(after load, 後負荷)に対して血液を駆出することによる圧容積仕事(puresser-volume work)を意味する。その算出式は次式(5.4)で示される。

$$W = PV \quad (5.4)$$

W：心仕事量(cardiac work) [J]

P：平均動脈圧[mmHg]

V：拍出量[mL]

式(5.4)は、次式(5.5)と表すことができる³⁾。

$$W = \int P(t)F(t)dt \quad (5.5)$$

P(t)：瞬時動脈圧[mmHg/s]

F(t)：瞬時心駆出流量[mL/s]

積分時間：1拍にかかる時間

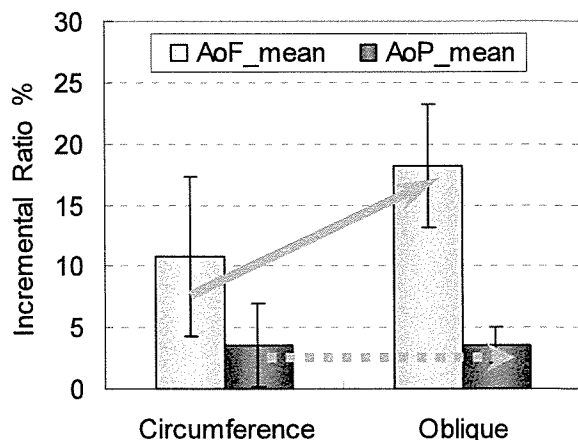


Fig.5.13 Comparison of the incremental ratio of the hemodynamic (Aortic flow and pressure)

Fig.5.14 に斜方固定法装置により収縮補助を行ったときの圧容積曲線を、Fig.5.15 にそれぞれの装置により補助を行ったときの仕事量の増加率を示す。ここで、Fig.5.14 の圧容積曲線で囲まれた領域が左心室の仕事量となる。これらの結果より、仕事量に関しても、周囲固定法の 11%の増加と比較して、斜方固定法では 23%の増加が確認でき、斜方固定法装置がより生体心臓の仕事量に対し、収縮補助により仕事量の供給が可能となっていることがわかる。この結果からも、固定法により心筋構造を再構築することにより装置の補助効率を増加することができたと考えられる。

また、この Fig.5.14 に示した圧容積曲線より、補助後、収縮末期から拡張期にわたって補助を行っていない拍と大きな差異がないことより、補助により生体心臓の収縮、拡張機能の阻害は起こっていないと考えられる。

5.4.3 動脈インピーダンスによる補助量の比較^{4,5)}

動脈インピーダンスは心臓からみると、拍動抵抗特性をあらわす指標となり、動脈内における拍動血圧、拍動血流関係の解明に役立つ。心筋収縮補助時の動脈インピーダンスを求めることにより、動脈の抵抗特性に対しどのような補助が行われているか検討することができると考えられる。

ここで、動脈インピーダンスは動脈内の拍動血圧、拍動血流の周波数分析によって求められる。Fig.5.16 に示すように、両者を平均血圧、平均血流に上下する波動現象として捉え、1 心周期を 1 ハーモニクスとしてフーリエ変換を行い、それぞれ周波数分析された sin 波の各周波数に対する振幅比(Modulus) $|P|/|Q|$ 、位相差(Phase) $|P| - |Q|$ で表現する。

$$Z_i = \frac{P}{Q} = \frac{|P|e^{j(\omega t - \phi)}}{|Q|e^{j(\omega t - \varphi)}} = \frac{|P|}{|Q|} e^{j(\varphi - \phi)} \quad (5.6)$$

$$\text{Modulus: } |Z_i| = |P|/|Q| \quad (5.7)$$

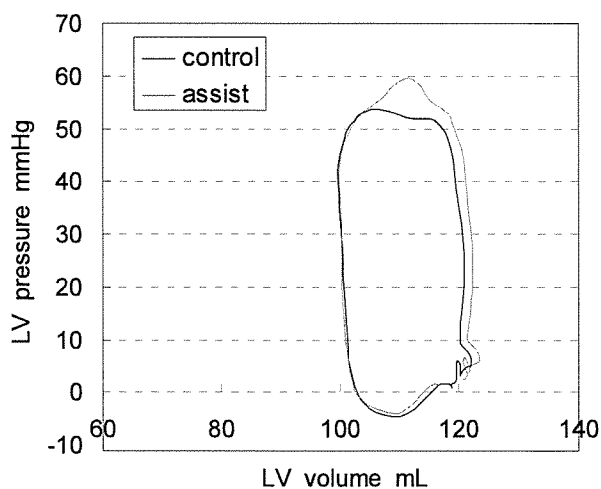


Fig.5.14 Pressure-volume curve: The area enclosed with blue indicated control, the area enclosed with red indicated assisted. (Oblique type-2)

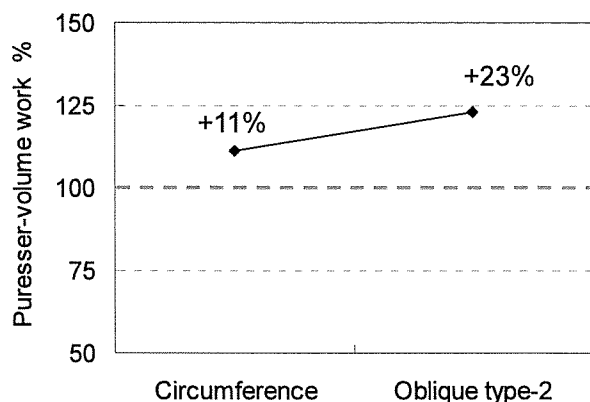


Fig.5.15 Incremental ratio of pressure-volume work; the red dot indicated pressure-volume work of control.

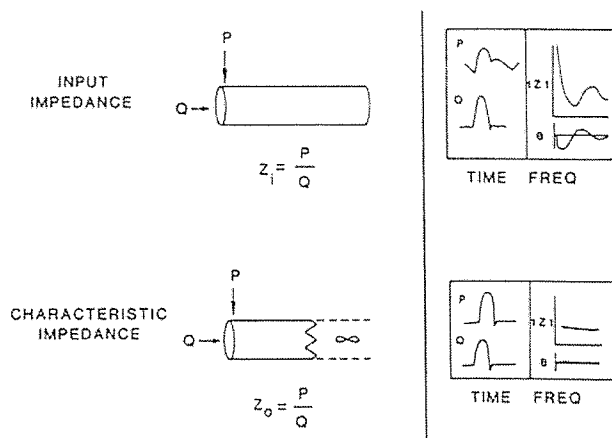


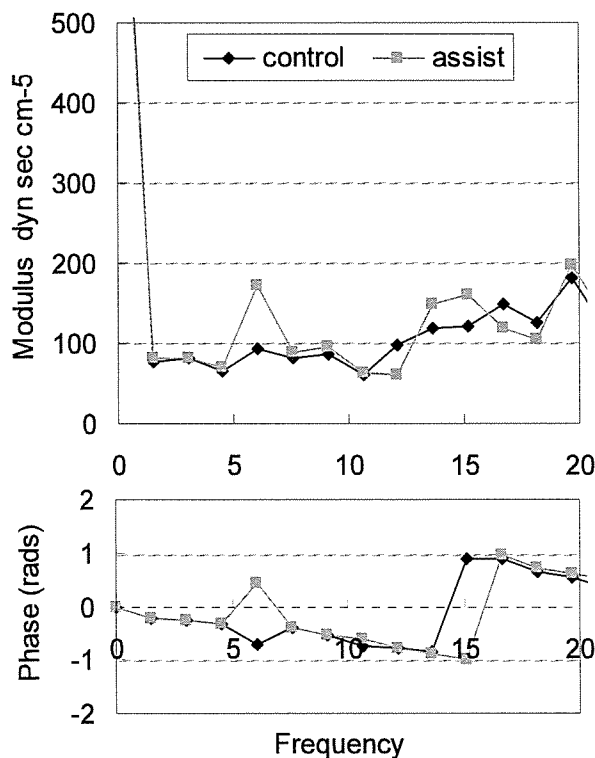
Fig.5.16 Schematic illustration of the concept of aortic impedance (from O'Rourke)⁶⁾

$$\text{Phase: } \angle Z_1 = \varphi - \phi \quad (5.8)$$

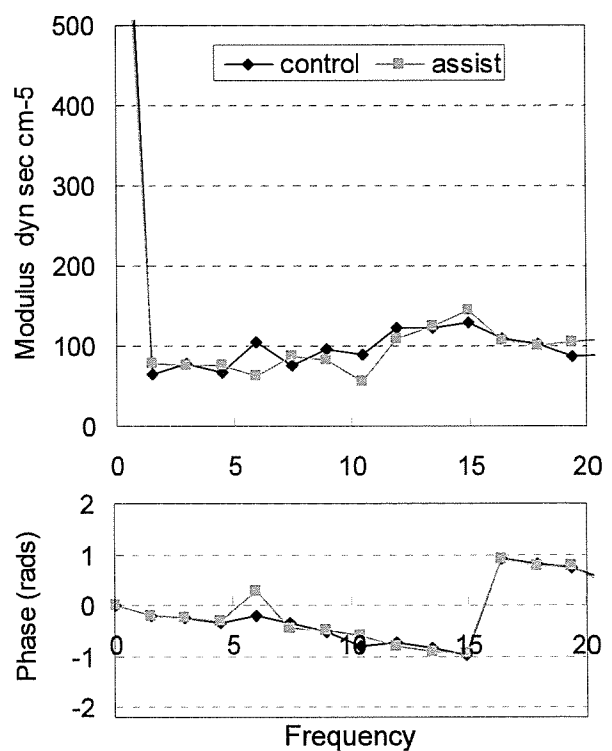
これらの式 (5.6) ~ (5.8) より求められた動脈インピーダンスの結果を Fig.5.17(a), (b)に示す。Fig.5.17(a)は周囲固定法装置による補助時とコントロールの状態を示しており、Fig.5.17(b)は斜方固定法による結果を示している。この結果より、周囲固定法による補助時に元の動脈インピーダンスから波形が変化しており、特に低周波領域において振幅、位相ともに変化していることがわかる。ここで、この動脈インピーダンスについて特性インピーダンスにより評価を行う。

特性インピーダンスは、弾性管の拍動抵抗特性を示す高周波数成分の平均値 Z_0 で表される。両装置でともに補助を行っていないときは、80 dyn sec cm^{-5} であったのに対し、周囲固定法による補助では、98 dyn sec cm^{-5} と増加し、それに対して斜方固定法による補助では 76 dyn sec cm^{-5} とほぼ変わらない、もしくは減少するという傾向が確認できた。特性インピーダンスは、弾性管の拍動抵抗特性と

捉えることができるが、本実験の心筋収縮補助では、心臓の後負荷部分である動脈系には変化がない。これに対し、周囲固定法装置により特性インピーダンスが増加したのは、補助時の動脈系の抵抗特性において、圧増加に対する流量の増加が少なかったためであると考えられる。このことにより、周囲固定法装置による心室短軸方向の補助では流量の補助効率に対し、圧に対する補助効率が上回っていると考えられる。それに対し斜方固定法により血液拍出方向に対し補助を行ったときには、流量に対する補助効率が増加したと考えられる。しかし、一概に特性インピーダンスが低下することに対して、効果が上がったといえるわけではなく、抹消血管における血液流量なども今後評価対象とし、循環系全体で評価していくべきであると考えられる。このような全体的に評価することによって心臓外部から心臓の収縮を補助する際の新しい指針が確立することが可能となると考えられる。



(a) Circumferential type



(b) Oblique type-2

Fig.5.17 Modulus and phase of ascending aortic impedance in the animal experiment.

5.4.4 心筋収縮補助装置による補助量，方法についての検討

本実験により，心筋構造を模擬した斜方固定法装置により心筋収縮に対する補助量は増加した。しかし，心不全患者に対して本装置のみでの流量補助を考えたとき，補助量に関しては更なる増加が期待され心係数により推定できる。ここで心係数とは，心拍出量を体表面積で補正した値で，心拍出量を客観的に評価する際に用いられるものである。またその値は次式 (5.9) で表される⁷⁾。

$$CI = \frac{CO}{BSA} \quad (5.9)$$

CI (Cardiac Index) : 心係数 [L/min/m²]

CO (Cardiac Output) : 心拍出量 [L/min]

BSA (Body Surface Area) : 体表面積 [m²]

また，体表面積は次式 (5.10) で概算される。

$$BSA = 0.007449 \cdot H^{0.718} \cdot W^{0.427} \quad (5.10)$$

H : 身長 [cm]

W : 体重 [kg]

心係数の評価として基準値は 2.5~4.5 であり，2.2 以下であると患者は心不全が疑われる。日本人の平均体格，身長 170cm，体重 66kg において健常者の心係数を 3.5，心不全患者の心係数を 2.0 とする。

これより得られた値では，本実験結果より得られた 0.6L/min の増加に対して，少なくとも 2L/min 必要であった。よって，今後本装置の更なる補助量の増加が望まれる。補助量の増加については，本論文第 4.5.4 項で述べたように，装置変位量の増加により可能となる。しかし，その際にただ単純に補助量を増やすだけではなく，生体心臓の収縮，拡張阻害を防ぐためにも収縮形態，状態に適合した補助方法が必須になると考えられる。

5.5 小括

本章では心筋構造を再構築した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うことを目的とし，健常成山羊を用いた急性動物実験により装置の比較評価を行い，以下の結果が得られた。

- 1) 急性動物実験において，心筋構造を再構築した心筋収縮補助装置を胸腔内に固定でき，また駆動を行うことができた。(第 5.3.1 項)
- 2) 周囲固定法 (Circumferential type) では，補助を行ったとき収縮期における大動脈流速，流量は 13.7L/min から 15.4L/min と 12% の増加，3.2L/min から 3.5L/min と 11% の増加が得られた。また，左心室内圧においては，53 mmHg から 56 mmHg と 5% の増加が得られた。(第 5.3.2 項)
- 3) 斜方固定法 (Oblique type-2) では，補助を行ったとき収縮期における大動脈流速，流量は 13.7L/min から 15.4L/min と 12% の増加，3.2L/min から 3.5L/min と 11% の増加が得られた。また，左心室内圧においては，53 mmHg から 59mmHg と 11% の増加が得られた。(第 5.3.2 項)
- 4) 本動物実験の結果より，心筋構造を模擬することで，装置の流量に対する補助効率が増加することが確認でき，圧容積仕事で比較した場合，周囲固定法装置の 11% の増加に対して，23% の増加という結果が得られた。(第 5.4.2 項)

以上より，本研究で設計，製作された心筋構造を模擬した斜方固定法による心筋収縮補助装置駆動時に，麻酔下の生体でより有意な血行動態の上昇が得られ，心筋構造を立体的に再現した装置による心室補助の有効性が確認された。

なお，本研究の動物実験は，東北大学医学部動物実験倫理委員会及び東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会の基準に則って審査，承認の上行われた。

2006 年度研究総括

6.1 本研究の成果

6.2 今後の展望

6.1 本研究の成果

重症心不全患者に対して行われる補助人工心臓などの治療では血液適合性が問題となり、また心臓移植に関しても慢性的なドナー不足の問題がある。心不全の病態は、本質的には心筋収縮力低下に起因する血液拍出能力の減退にある。そのため、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た。本装置は、心臓収縮と同期して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動的に補助する。

本研究では、生体心との力学的整合性の高い収縮補助装置を開発するために、心筋構造を立体的に再構成することを目的とし、心筋構造再構築により、心筋収縮メカニズムに対応した装置開発を行った。その装置特性評価の結果、生体心の収縮、拡張阻害が少なく、また装置補助効率を増加させることができたと考えられる。

そこで本章では、本研究の総括を行う。心筋収縮メカニズムに対応した装置製作のために心筋構造の解析、及びその構造より得られた設計仕様により装置製作、製作した心筋補助装置の水力学的回路における特性評価、動物実験による血行動態評価についてまとめる。

6.1.1 心筋収縮メカニズムと装置構造に関する検討

(第2章)

心筋収縮メカニズムと構造仕様に関する検討として、心筋収縮メカニズムを心筋構造と心筋動態に大きく2つに分け検証を行った。以下にその結果をまとめる。

- 1) 生体心臓の構造を認識するために心筋の走行性に着目し、その心筋構造が心尖部から大動脈方向へ、すなわち血液拍出方向に構成されていることがわかった。(第2.3節)
- 2) 心臓動態について3次元位置計測機、加速度センサを用いて分析をおこなった結果、心筋構造と同様に、左心室短軸方向のみの収縮ではなく、長軸方向の収縮、変位を計測することができた。(第2.4節)
- 3) 生体心臓の収縮メカニズムを心筋構造、動態から検証した結果、新しい心筋収縮補助装置の設計仕様を決定することができた。(第2.5節)

6.1.2 形状記憶合金の制御方法と駆動制御に関する基礎的検討

(第3章)

心筋収縮補助装置の制御方法の基礎検討として、バイオメタルの制御方法を確立することを目的とし、電気抵抗値を基準としたPID制御を確立した。以下にその結果をまとめる。

- 1) バイオメタルの線形的である電気抵抗値と歪みの特性から電気抵抗値を基準としたPID制御を確立した。(第3.2, 3.3節)
- 2) PID制御は、目標値への応答性を重視し、パラメータの設定を行った。(第3.3節)
- 3) 外的環境の異なる条件化においてオープンループとPID制御による駆動を行い、比較実験を行った。(第3.4節)
- 4) 負荷、放熱環境を変化させたとき、オープンループの場合、歪みが減少したことに対して、PID制御による駆動の場合、外的要因に依存せず目標歪みまで到達することができた。(第3.5節)