

— チェコ科学アカデミー；チェコ人工心臓研究名誉メダル —

## 動脈の血圧反射機能感受性診断装置の発明

山家 智之<sup>1</sup>，川田 浩<sup>1</sup>，丸山 満也<sup>1</sup>，金野 敏<sup>1</sup>，西條 芳文<sup>1</sup>  
 白石 泰之<sup>1</sup>，仁田 新一<sup>1</sup>，吉澤 誠<sup>2</sup>，杉田 典大<sup>2</sup>，田中 明<sup>3</sup>  
 宗像 正徳<sup>4</sup>，山口 佑<sup>5</sup>，片平 美明<sup>5</sup>，秋野 能久<sup>6</sup>，本多 正久<sup>7</sup>  
 柴田 宗一<sup>8</sup>，渡辺 誠<sup>8</sup>，三引 義明<sup>8</sup>，大沢 上<sup>8</sup>，佐藤 尚<sup>8</sup>

<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所，<sup>2</sup>東北大学情報シナジーセンター，<sup>3</sup>福島大学理工学部  
<sup>4</sup>東北労災病院勤労者予防医療センター，<sup>5</sup>東北厚生年金病院循環器センター  
<sup>6</sup>宮城社会保険病院循環器科，<sup>7</sup>仙南病院，<sup>8</sup>宮城県立循環器呼吸器病センター



東北大学は、動脈系の血圧反射機能の感受性を定量的に診断することができる全く新しい血圧反射機能測定装置を発明し、特許申請を行った（特願 2006-271105）。これまで血圧反射機能の感受性については、血圧変化に対する心拍数の反応における回帰直線の傾きなどで診断を行ってきたが、この方法では心臓の反応は計測できるが、血管や動脈系の血圧反射機能については診断することができない。そこで新しく発明された診断装置では、血圧の変動と、動脈の弾性を計測することで、回帰直線から血管の血圧反射の反応性を定量的に診断することができる方法論により動脈血圧反射機能の感受性の定量診断を具現化した。発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、血管の弾性を診断し、血圧の変動に対する血管弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。倫理委員会を経た臨床試験において健常者に比べ、高血圧を持つ症例においては、心臓の血圧反射機能と動脈の血圧反射の感受性が共に低下している傾向が観測されており、高血圧の病態を形成する一部になっている可能性が考えられた。今後、高血圧だけでなく脳神経疾患、自律神経疾患、糖尿病などに伴う自律神経障害、循環器疾患等の精密な診断と治療に幅広い応用が期待できる。

キーワード；動脈血圧反射，感受性，脈波伝播速度，動脈弾性，自律神経反射

## 1. 緒 言

血圧反射機能は、生体の恒常性を維持する最も重要な制御機構であり、本態性高血圧患者の一部においては、この血圧反射制御の感受性が障害され、血圧が上昇しても自律神経を介した制御機構が働かず、血圧が上昇したまま維持されることが知られている<sup>1-6</sup>。特に若年性の高血圧では、この自律神経制御機構の破綻が、本態性高血圧症の病態において、極めて重要な役割を担っていることが報告されている<sup>7-10</sup>。

これまで、心臓の血圧反射機能の感受性については、血圧を変化させる薬剤などを投与することによる血圧変動に対する反応性の心拍数の変化を計測し、血圧の変動量に対する心拍数の変動量から最小二乗法を用いた回帰直線の傾きを計算することにより、診断が行われてきた<sup>1-10</sup>。しかしながら、心拍数の変動を観測するだけでは、心臓を支配する自律神経に関する反応性を診断することができるが、動脈系の血管抵抗を支配する自律神経の反応性に関しては診断することはできない。

生理学の教科書にもあるように、例えば、交感神経の緊張時には、心臓交感神経の反応で、心拍数は増加するが、血管系に関しては抵抗血管の拡張などにより、血流量を増加させる方向へ働く<sup>11</sup>。更に、血管の反応性も臓器ごと、部位ごとに異なる。このように、自律神経系に関しては、地域性の反応があることが知られており、人体の臓器ごと、領域ごとに異なる反応を呈することも多く、心臓の反応だけで、全体を診断することは必ずしも正しくない。神経変性疾患や糖尿病などで自律神経障害をきたす場合には、自律神経障害の程度は、部所により様々な度合いを示すので、心臓と血管の自律神経障害は独立に診断する必要がある。更に動脈硬化などにより血管弾性が変化すれば、動脈系の

反応性も低下するので、これも、心臓とは独立に診断しなければならない。

しかしながら、これまでに、動脈系の血圧反射機能を診断する方法論に関しては、その方法論自体、報告されておらず、メドラインで国際医学文献を渉猟しても検索できず、特許庁の特許検索、アメリカ・ヨーロッパの特許検索においてもこのような方法論の特許は過去に申請されていない。

そこで、東北大学加齢医学研究所及び関連病院、情報シナジーセンター、フクダ電子、福島大学などの研究チームは、新しく動脈系の血圧反射機能を発明し、特許の申請を行った。以下に概要を説明する。

## 2. 血圧反射機能診断装置の概略

動脈系を支配する自律神経の反応は、必ずしも全く心臓の自律神経反応と完全に同じ方向に反応するわけではなく、様々な外乱や病態の変化に応じて、様々な対応を行ってホメオスタシスを維持している<sup>12-14)</sup>。そこで、血圧反射機能における心臓の反応性だけでなく、動脈の反応性を計測する装置を発明した<sup>15)</sup>。

発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、動脈の弾性を診断し、血圧の変動に対する動脈弾性の変動の反応を計測し、その帰帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。代表的な形態の1例を図に提示する。この代表例では、心電図と脈波のみの極めて安価で簡便な計測で、血管の血圧反射機能の診断を具体化している。

すなわち、心電図のR波の発生、あるいは、心音図のII音の発生により、心臓の収縮開始時点を規定す

る。心臓収縮の開始時点は、心電図、心音図のほか、超音波による心臓断層法、ドプラ法による血流計測なども応用できるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。更に、上腕、手首、指先、大腿部、あるいは足首などで計測された脈波の立ち上がり時点から、脈波が心臓から到達した時点を計測する。脈波の波形における立ち上がり時点の決定法は、最小脈波からの立ち上がり点による計測、波形の一次微分や二次微分による計測などが考えられるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。また、脈波の計測部位は体外から非侵襲的に計測できるところならどこでも可能であり、更に超音波による血管断層から計測される方法や、ドプラによる動脈波の計測を用いてもよく、MRIの血流波形や、CTによる断層像を用いても良いが、これらの方法論に限定されることはない。

これらの方法論により、脈波伝播時間の連続計測を行い、血圧の変動に対する反応性の脈波伝播時間の変動を計測する。これと同時に、血圧の変動に対する心拍の変化を、計測することにより、血管の血圧反射機能と同時に、心拍の血圧反射機能も計測することができる。

本研究におけるデータ計測においては、健康ボランティア並びに血圧の高いボランティアなどに対し、倫理委員会認可後インフォームドコンセント採取の後、計測を行った。対象を、臥位、及び座位に置き、心電図モニター、及び手首の橈骨動脈に置いた圧センサで、脈波の計測を試みた。心電図計測、脈波計測は、比較的簡単に具現化できる汎用性の高いシステムである。

そのために心電図及び脈圧データを、ADコンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し、心拍変動と血圧変動、脈波伝播時間の時系列に対してスプライン補間を用いた方法論により、再サンプリングを行

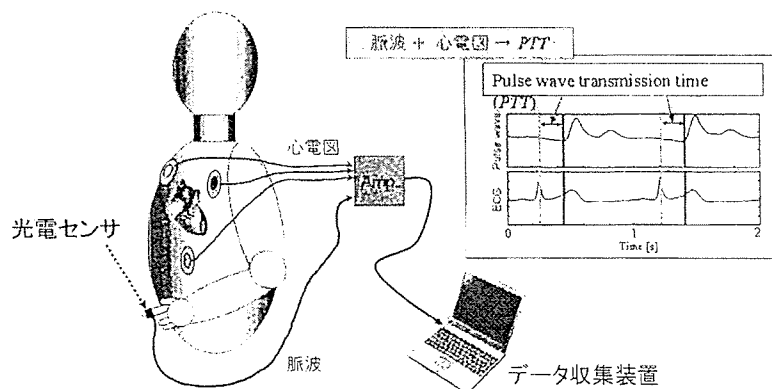


図1. 動脈の血圧反射機能診断装置の測定システムの一形態

い、離散データとしてデジタル化した後に、平均、標準偏差などの統計量解析を行った。

遅れ時間の決定のためには相互相関関数の数学的方法論を応用し、血圧の変動と、脈波伝播時間の変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。また、血圧の変動と、心拍変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。更に、呼吸性の変動成分を除くために、周波数のバンドパスフィルターを応用し、低周波領域の帯域を抽出して解析に供した。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する脈波伝播時間の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の脈波伝播時間を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから血管の血圧反射機能を計算する。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する心拍数の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の心拍数を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから心拍の血圧反射機能を計算する。

更に、計測された時系列の周波数解析を行い、低周波ゆらぎ、高周波ゆらぎなどをスペクトル解析結果から算出することが出来るシステムを構築した。これら

の計算により、自律神経機能の推定を行うことが出来るだけでなく、低周波領域の伝達関数から、 $\rho$  マックスを推定し、線形性の推定も行うことが出来る<sup>16-18)</sup>。

### 3. 結 果

成人男子の計測データの一例を提示する。右上段の時系列データは、再サンプリング後の時系列曲線であり、座位と仰臥位における心拍、血圧、脈波伝播時間の時系列を提示している。統計処理により座位と臥位の平均値心拍変動 RR50, CVRR などが自動計算されると同時に、スペクトル解析によるゆらぎの解析が行われ、交感神経機能、副交感神経機能のバランスの診断が具現化しており、心拍変動のスペクトル解析、血圧変動のスペクトル解析を行うことが出来るが、脈波伝播時間のスペクトル解析は新しい方法論であり、世界に過去の報告がないので、動脈系を支配する自律神経機能を診断する新しい方法論として今後の症例の蓄積による研究の進展が待たれる。

脈波伝播時間のスペクトル解析により血管運動性の自律神経機能の診断が具現化する可能性があるものと期待される。二つの時系列信号の間の相互相関関数が計算され、遅れ時間の決定から血圧反射機能の感受性が計算できる。

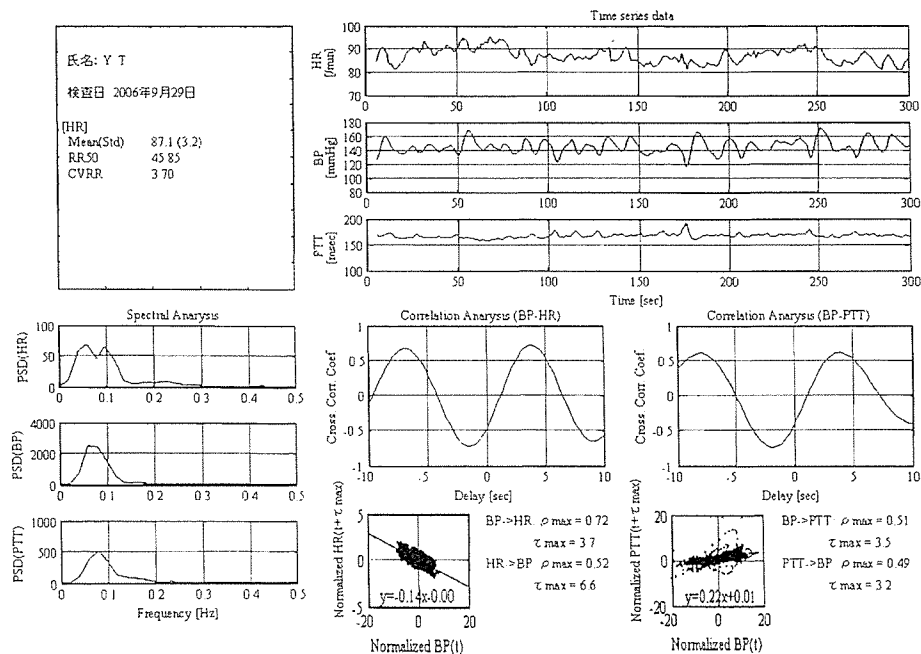


図 2. 血圧反射機能解析結果の一例

この症例では、血圧の変動と心拍の変動の間の相互相関の遅れ時間は約 4.0 秒前後で計算できるので、血圧反射感受性の回帰直線について計算を行うと、血圧の変動量に対する相互相関最大遅れ時間の後の心拍の変動量の間には負の有意の相関が観測されている。従って、血圧の上昇に対して、心拍数が減少し、血圧反射が良好に機能している現象が観測されたことになる。心臓血圧反射機能の感受性を提示するこの回帰直線の計算に当たっては、周波数フィルターを用いて相互相関から計算される周波数帯域をバンドパスフィルターで選択して解析に供した。

本発明における血圧反射感受性計測システムにおいては、心臓の血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能も計測できる点に最大の特徴がある。相互相関関数による遅れ時間の設定の後、血圧の上昇に対する、脈波伝播時間の変動を求め、血管の血圧反射機能における感受性の評価を行う。その 1 例を提示する。

血圧反射機構のメカニズムを考察すれば、血圧が増加すると、反射的に血圧を低下させるために血管が緩み、血管の弾性が柔らかくなる方向へ向かうので、脈波伝播時間は増加する方向へ向かう理論である。そこで相互相関関数の計算結果から反射機能の遅れ時間を計算し、血圧変動に対する血管の弾性の反射性の反応を計算したところ、図に提示するように、時系列にゆらぎが存在するためにはばらつきは認めるものの、血圧が増加すると脈波伝播時間は増加する傾向を明らかに認め、有意の正相関が観測されているのがわかる。倫理委員会の審査を経て本研究において計測した症例においては、安定した計測が可能な例では、ほぼ全ての症例で正相関が観測される傾向を認めた。従って、血圧変動と、脈波伝播時間変動の、最小二乗による回帰直線の傾きから、血管血圧反射機能が計算できる原理になる。動脈血圧反射機能の感受性を示す傾きの計算に当たっては、周波数フィルターを用いて相互相関から計算される周波数帯域をバンドパスフィルターで選択して解析に供した。現在、倫理委員会の審査を経た後、臨床試験の体制に入りつつあるが、これまでの血圧の高い症例では、心臓の血圧反射機能、動脈の血圧反射機能、共に減少する傾向が得られており、新しい血圧反射機能の診断装置としての有効性が証されつつある経過が得られている。また、様々な体位の変換により心臓及び動脈の血圧反射機能感受性の傾きにも、変動が観測されるが、どのような体位が理想的計測に結びつくか、スペースに限界がある臨床現場での計測にしやすさも勘案して製品化などに当たっては議論が必要かもしれない。

#### 4. 考 察

言うまでもなく、本態性高血圧症の発症において、血圧反射機能は最も重要な循環動態制御機構の一つであり、これまでに膨大な様々な方向性からの研究が行われてきている。生理学の教科書には、血圧の上昇に対する血圧反射を介した心拍数の減少が、ホメオスタシスの概念を説明する代表例として取り上げられている。

これらの研究は全て血圧制御における心拍の関与を提示したデータであり、血圧反射制御系における血管の要因の関与について報告した論文はほとんどなく、また、血管の弾性に血圧反射制御の感受性を計測する方法論の診断機器は、過去の特許文献を検索しても、日本、米国、EU 特許には、ひとつもない。

最近、本邦で開発され普及しつつある腕と足首の脈波計測による脈波伝播速度の簡便な計測装置は、臨床最前線における血管弾性の簡便な計測を具現化した。動脈硬化などで障害される血管弾性のパラメータとして急速に普及している<sup>19-22)</sup>。この方法論を応用すれば、世界で初めて、生体の血圧反射制御機構の血管反応性に注目した血圧反射感受性が計測できる原理となるので、新しい知的財産として特許を申請した<sup>15)</sup>。

本システムにより、心拍変動のパラメータや、心拍変動、血圧変動のスペクトル解析による自律神経機能評価だけでなく、脈波伝播時間のスペクトル解析も行うことが出来る。動脈系のゆらぎ解析は過去に報告がなく、地域性反応がある自律神経系における新しい機能診断として将来性が注目される。

この新しいシステムは、心拍に現れる心臓血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能感受性も計測することができるので、新しい方法論として、脳神経系に疾患を持つ患者や、自律神経疾患を持つ患者、糖尿病の自律神経機能障害、循環器疾患の患者や、高血圧患者などにおける適切なフォローアップなどへ幅広い応用が期待される。すなわち、脳神経系の機能障害や自律神経機能障害では、心臓だけでなく血管系の精密な自律神経機能を行うことでより精密な診断と治療が具現化することが期待できる。

#### 結 語

心臓の血圧反射を診断する方法論についてはこれまで様々なアプローチが試みられてきたが、血管系の血圧反射機能を診断する方法論は現在、地球上に一つも存在しない。心臓だけでなく動脈系の自律神経機能を

精密に定量的に診断することで、より正確な自律神経機能の診断が具現化するものと大きく期待される。

### 文 献

- 1) Alexander, N., DeCuir, M. (1967) Sinoaortic baroreflex system and early pressure rise in renal hypertensive rabbits. *Am. J. Physiol.*, 213(3), 701-705.
- 2) Bristow, J.D., Honour, A.J., Pickering, G.W. et al. (1969) R Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation.*, 39(1), 48-54.
- 3) Hesse, C., Charkoudian, N., Liu, Z. et al. (2007) Baroreflex Sensitivity Inversely Correlates With Ambulatory Blood Pressure in Healthy Normotensive Humans. *Hypertension*, [Epub ahead of print].
- 4) Ormezzano, O., Baguet, J.P., Francois, P. et al. (2004) Is there any real target organ damage associated with white-coat normotension? *Clin. Auton. Res.*, 14(3), 160-166.
- 5) Lantelme, P., Khettab, F., Custaud, M.A. et al. (2002) Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J. Hypertens*, 20(5), 935-944.
- 6) Lantelme, P., Milon, H., Gharib, C. et al. (1998) White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*, 31(4), 1021-1029.
- 7) Eckberg, D.L. (1979) Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation*, 59(4), 632-636.
- 8) Welsh, K., Ward, A., Hanson, P. (1985) Exercise blood pressure and baroreflex function in borderline hypertensive and normotensive young men. *Clin. Sci. (Lond)*, 68(6), 631-638.
- 9) Iwase, N., Takata, S., Okuwa, H. et al. (1984) Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J. Hypertens Suppl.*, 2(3), S409-411.
- 10) Labrova, R., Honzikova, N., Maderova, E. et al. (2005) Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol. Res.*, 54(6), 593-600.
- 11) 鈴木泰三, 星 猛 編 (1980) 血管の神経性調整と液性調節. 新生理学講義, pp.191-198.
- 12) Reid, J.L., Dollery, C.T. (1976) Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control. *Cardiology*, 61 suppl 1, 113-124. Review.
- 13) Monahan, K.D. (2007) Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, [Epub ahead of print].
- 14) Leotta, G., Rabbia, F., Milan, A. et al. (2007) Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 17(4), 303-310.
- 15) 特許出願 2006-271105, 発明者; 山家智之, 吉澤誠, 仁田新一他, 出願人; 東北大学, 福島大学, フクダ電子, 「血管血圧反射機能診断装置」
- 16) Sugita, N., Yoshizawa, M., Tanaka, A. (2005) Evaluation of the Effect of Visual Stimulation on Humans by Simultaneous Experiment with Multiple Subjects. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 5(1), 5572-5575.
- 17) Yoshizawa, M., Sugita, N., Tanaka, A. et al. (2004) Assessment of emotional reaction induced by visual stimulation based on cross-correlation between pulse wave transmission time and heart rate in the Mayer wave-band. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 4, 2411-2414.
- 18) Sugita, N., Yoshizawa, M., Tanaka, A. et al. (2004) Related Articles Quantitative evaluation of the effect of visually-induced motion sickness using causal coherence function between blood pressure and heart rate. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 4, 2407-2410.
- 19) Yamashina, A., Tomiyama, H., Takeda, K. et al. (2002) Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.*, 25(3), 359-364.
- 20) Yambe, T., Kovalev, Y.A., Milyagina, I.A. et al. (2004) A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother*, 58, S91-94.
- 21) Otsuka, K., Norboo, T., Otsuka, Y. et al. (2005) Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524 m), compared with Japanese town. *Biomed. Pharmacother*, 59 Suppl 1, S58-67.
- 22) Yambe, T., Meng, X., Hou, X. et al. (2005) Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed. Pharmacother*, 59 Suppl 1, S177-179.

## 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

白石泰之<sup>1</sup>・伊藤慎二<sup>2</sup>・永利潤<sup>2</sup>・山家智之<sup>1</sup>・関根一光<sup>1</sup>・西條芳文<sup>1</sup>・仁田新一<sup>1</sup>・金野敏<sup>1</sup>・王慶田<sup>1</sup>・劉紅箭<sup>1</sup>・朴榮光<sup>2</sup>・植松美幸<sup>2</sup>・田中隆<sup>2</sup>・梅津光生<sup>2</sup>・増本憲泰<sup>3</sup>・藤本哲男<sup>4</sup>・小川大祐<sup>5</sup>・田中明<sup>6</sup>・吉澤誠<sup>7</sup>・佐藤文博<sup>5</sup>・早瀬敏幸<sup>8</sup>・田林暁一<sup>9</sup>・佐々田比呂志<sup>10</sup>・比嘉昌<sup>11</sup>・羅雲<sup>11</sup>・堀義生<sup>11</sup>

東北大学加齢医学研究所<sup>1</sup>，早稲田大学大学院生命理工学専攻<sup>2</sup>，日本工業大学<sup>3</sup>，芝浦工業大学<sup>4</sup>，東北大学大学院工学研究科<sup>5</sup>，福島大学共生システム理工学類<sup>6</sup>，東北大学情報シナジーセンター<sup>7</sup>，東北大学流体科学研究所<sup>8</sup>，東北大学大学院医学系研究科<sup>9</sup>，東北大学大学院農学研究科<sup>10</sup>，東北大学先進医工学研究機構<sup>11</sup>

Mechanical effect of the integrative covalent nano shape memory alloy fibered myocardium on cardiovascular function

Yasuyuki Shiraishi<sup>1</sup>, Shinji Itoh<sup>2</sup>, Jun Nagatoshi<sup>2</sup>, Tomoyuki Yambe<sup>1</sup>, Kazumitsu Sekine<sup>1</sup>, Yosifumi Saijo<sup>1</sup>, Shin-ichi Nitta<sup>1</sup>, Satoshi Konno<sup>1</sup>, Qingtian Wang<sup>1</sup>, Hongjian Liu<sup>1</sup>, Youngkwang Park<sup>2</sup>, Miyuki Uematsu<sup>2</sup>, Takashi Tanaka<sup>2</sup>, Mitsuo Umezu<sup>2</sup>, Noriyasu Masumoto<sup>3</sup>, Tetsuo Fujimoto<sup>4</sup>, Daisuke Ogawa<sup>5</sup>, Akira Tanaka<sup>6</sup>, Makoto Yoshizawa<sup>7</sup>, Fumihiko Sato<sup>5</sup>, Toshiyuki Hayase<sup>8</sup>, Koichi Tabayashi<sup>9</sup>, Hiroshi Sasada<sup>10</sup>, Masaru Higa<sup>11</sup>, Yun Luo<sup>11</sup>, Yoshio Hori<sup>11</sup>

1 Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 2 Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, 3 Nippon Institute of Technology, 4 Shibaura Institute of Technology, 5 Graduate School of Engineering, Tohoku University, 6 Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University, 7 Information Synergy Center, 8 Institute of Fluid Science, 9 Graduate School of Medicine, 10 Graduate School of Agriculture, 11 TUBERO, Tohoku University

【はじめに】心不全患者の外科的治療に対する新しいアプローチとして，超微細径の形状記憶合金繊維を用いた機械式人工心筋を開発している．これは，補助人工心臓を用いた治療における溶血や血栓形成といった問題が一切なく，心臓を外部から力学的に収縮補助システムであり，心臓を取り囲む形状をしたアクチュエータを含む重量は50g程度である(Fig.1)．

【方法】本研究では，胸腔内に完全に埋め込み可能な形状とすること，および有効な収縮補助を行うことを目的として人工心筋システム開発をすすめ，生体左心系を模擬した流体循環回路で性能評価実験を行った．さらに，動物実験によりシステム駆動による心臓血管系への影響を調べた．

【結果と考察】開発したコントローラにより心臓の収縮に同期させて，人工心筋システムによる心室補助を行った．麻酔開胸下の山羊（平均流量約2.5L/min，平均大動脈圧約65mmHg）で拍出補助を行った結果，血行動態データは，大動脈駆出流量で約25%，左室収縮期圧では約7%の上昇を示した(Fig.2)．したがって有効な循環補助が行える可能性が示唆された．しかしながら過大な電力供給時には血圧上昇は得られるものの流量が充分に増大しない可能性があることも示された．

【まとめ】本システムは必要なときに必要なだけ心臓機能を補助するという特長を有する装置であり，従来の補助循環装置とは異なる生体心臓との力学的整合性とその駆動効果に重要な影響を及ぼすと考えられ，さらなる検討をすすめてゆく．

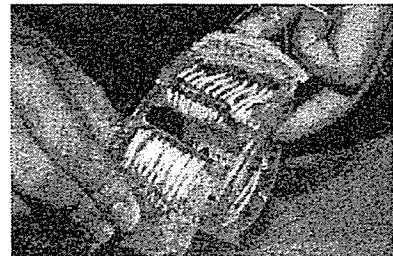


Fig. 1: Mechanical artificial myocardium developed

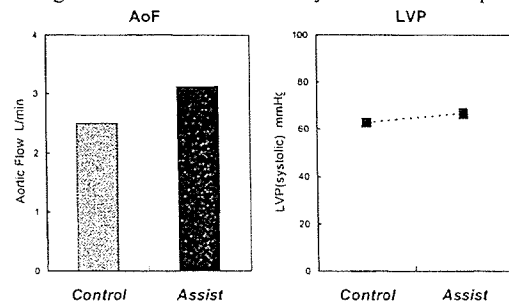


Fig. 2: Hemodynamic changes by the assistance

## 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

金野 敏<sup>1</sup> 丸山満也<sup>1</sup> 仁田新一<sup>1</sup> 高島充<sup>1</sup> 白石泰之<sup>1</sup> 山家智之<sup>1</sup>

太田信<sup>2</sup> 劉磊<sup>2</sup> 鳴海賢太郎<sup>2</sup> 白井敦<sup>2</sup> 早瀬敏幸<sup>2</sup> 吉澤誠<sup>3</sup>

<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所 <sup>2</sup>東北大学流体科学研究所

<sup>3</sup>東北大学情報シナジーセンター

Effect of the blood flow of ulnar artery on radial artery pulse wave

S. Konno<sup>1</sup>, M. Maruyama<sup>1</sup>, S. Nitta<sup>1</sup>, M. Takashima<sup>1</sup>, Y. Shiraishi<sup>1</sup>, T. Yambe<sup>1</sup>,

M. Ohta<sup>2</sup>, R. Ryu<sup>2</sup>, K. Narumi<sup>2</sup>, A. Shirai<sup>2</sup>, T. Hayase<sup>2</sup>, M. Yoshizawa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

<sup>2</sup>Institute of Fluid Science, Tohoku University

<sup>3</sup>Information Synergy Center, Tohoku University

【背景と目的】脈診法は東洋医学で古くから用いられている診察法のひとつであり、現在わが国では主として 3 本の指で橈骨動脈を触知する寸口脈診が行われている。

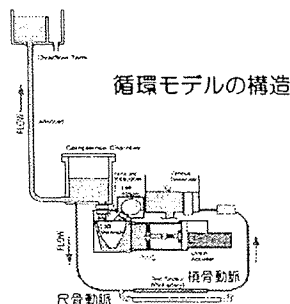
橈骨動脈で触知される脈波は特に末梢 (Distal) 側で尺骨動脈の血流の影響が大きいといわれているが、この血流が橈骨動脈脈波に与える影響については現在までに詳細な検討がなされていない。そこで今回我々は、脈波センサを用いて脈診法を客観化する過程において尺骨動脈の血流変化が橈骨動脈の脈波に与える影響について検討をおこなった。

【方法】人工心臓を用いて模擬循環モデルを作成した。橈骨動脈の部分は PVA (ポリビニルアルコール) で血管を作成し、尺骨動脈にあたる血管を並列に接続した。橈骨動脈上に 3 つの脈波センサを配置し、橈骨動脈の中樞側を閉塞させた場合、尺骨動脈を閉塞させた場合、橈骨動脈と尺骨動脈の両方を閉塞させた場合で脈波を計測した。さらに、同様の条

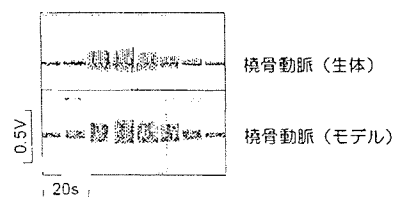
件で測定した健常人の脈波との間でデータを比較した。

【結果】センサ部で PVA 血管を圧閉したのち、徐々に圧を緩めて血流を再開していった場合の脈波は、循環モデルと生体で類似の変化パターンを示した。橈骨動脈の上流を閉塞させた場合には、3 つの脈波センサのうちの中樞 (Proximal) 側の脈波が減弱して Distal 側の脈波が最も大きくなり、逆に尺骨動脈を閉塞させた場合には Proximal 側の脈波が最も大きく認められた。また、健常人で橈骨動脈、尺骨動脈をそれぞれ閉塞させた場合にも脈波の変化に同様の傾向が認められた。

【考察】循環モデルと生体の脈波波形のパターンの類似より、少なくとも末梢動脈に関してはこの循環モデルはある程度妥当なものであると考えられた。また上述の実験結果より、脈診法においては尺骨動脈の影響は無視できないものであり、脈診法を客観化するためにはこのことを十分に考慮する必要があると考えられる。



生体および循環モデルにおける脈波の振幅変化パターンの比較



# 定常流補助人工心臓を考慮した心機能評価法の検討

小川 大祐<sup>1</sup>, 田中 明<sup>2</sup>, 阿部 健一<sup>3</sup>, Paul Olegario<sup>1</sup>, 笠原 考一郎<sup>1</sup>,  
白石 泰之<sup>4</sup>, 関根 一光<sup>4</sup>, 山家 智之<sup>4</sup>, 仁田 新一<sup>4</sup>, 吉澤 誠<sup>5</sup>  
東北大学工学研究科<sup>1</sup>, 福島大学共生システム理工学類<sup>2</sup>, 日本大学工学部<sup>3</sup>,  
東北大学加齢医学研究所<sup>4</sup>, 東北大学情報シナジーセンター<sup>5</sup>

Assessing an index for cardiac function includeing assistance with a rotary blood pump.

Daisuke Ogawa<sup>1</sup>, Akira Tanaka<sup>2</sup>, Ken-ichi Abe<sup>3</sup>, Paul Olegario<sup>1</sup>, Koichiro Kasahara<sup>1</sup>,  
Yasuyuki Shiraishi<sup>4</sup>, Kazumitsu Sekine<sup>4</sup>, Yambe Tomoyuki<sup>4</sup>, Shin-ichi Nitta<sup>4</sup>, Makoto Yoshizawa<sup>5</sup>  
Graduate School of Engineering, Tohoku University<sup>1</sup>, Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University<sup>2</sup>,  
College of Engineering, Nihon University<sup>3</sup>, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University<sup>4</sup>,  
Information Synergy Center, Tohoku University<sup>5</sup>

【緒言】近年、補助人工心臓用定常流血液ポンプの開発が進んでおり、治験の結果から、その心室負荷低減効果により自然心の心機能改善がみられることが明らかとなりつつある。今後、ポンプ埋込後の心機能の評価は、治療計画およびポンプ除去 (weaning) 時期の検討にとって有用と考えられる。一方、既存の心機能評価指標 ( $dP/dt$  等) は定常流ポンプを考慮しておらず、ポンプ動作条件により値が変化するという問題点を有する。

本研究では定常流ポンプを考慮に入れた心機能指標の確立を目指す。基礎段階として、心機能の評価する上で重要な心室圧-容積関係を計測し、心機能およびポンプ回転数の異なる条件下で、この関係の変化を計測した。また前後負荷に独立な心機能指標として知られる  $E_{max}$ <sup>(1)</sup> を求めた。

【手法】成山羊に対して定常流ポンプによる循環補助を行ない、その際に心室圧-容積関係を表す P-V loop を計測する急性実験を行なった。ポンプの入出力はカニューレにより各々左心尖部・大動脈にそれぞれ接続され、左心室圧 (LVP)・心室容積 (LVV) をコンダクタンスカテーテル (Sigma-5) により計測した。また、ポンプ出力流量 (LPF) 及び大動脈流量 (AoF) を超音波血流計により計測した (図 1)。実験時には、ポンプ回転数の変化、下行大動脈のクランプによる後負荷変化を与えた。同様の計測を Inderal 投薬による心機能低下後にも行なった。

【結果】通常時と Inderal 投与後において、P-V loop を計測した結果を図 2 に示す。この図からポンプの動作点により P-V loop が変化することが確認され、心機能の強弱により駆出期の曲線が短くな

る等の違いも見られた。 $E_{max}$  の値はポンプ動作点に拘らずほぼ一定であったが、LPF と AoF の比が大きく異なる 1800rpm の場合のみ異なる値を示した (表 1)。

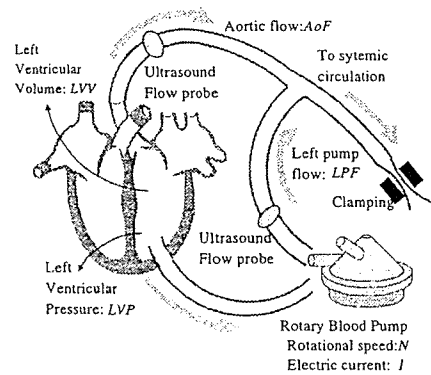


図 1 定常流ポンプの循環系への接続

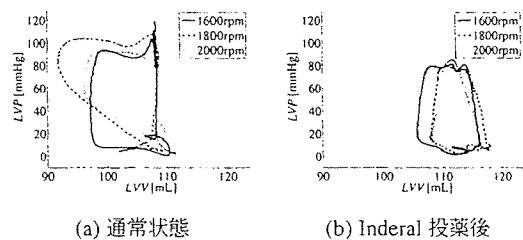


図 2 異なる心機能状態における P-V loop の比較

表 1 各ポンプ動作点における  $E_{max}$

N [rpm]	1600	1700	1800	1900	2000
$E_{max}$	2.23	2.26	1.00	2.23	1.95

【参考文献】 (1) Daniel Burkhoff. *et al.*, Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational and basic researchers. *Am. J. Physiol. Heart.*, 289:501-512, 2005.



## 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

関根 一光<sup>1,2</sup> 山家 智之<sup>2</sup> 西條 芳文<sup>2</sup> 白石 泰之<sup>2</sup> 堀 義生<sup>3</sup>松木 英敏<sup>4</sup> 佐藤 文博<sup>4</sup> 角張 泰之<sup>4</sup> 三浦 英和<sup>4</sup>科学技術振興機構 研究成果活用プラザ宮城<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所 病体計測制御研究分野<sup>2</sup>東北大学先進医工学研究機構<sup>3</sup>東北大学大学院 工学研究科<sup>4</sup>

## Development of implantable artificial esophagus with peristaltic motion

Kazumitsu Sekine Tomoyuki Yambe Yoshifumi Saijo Yasuyuki Shiraishi Yoshio Hori

Hidetoshi Matsuki Fumihiko Satoh Yasuyuki Kakubari Hidekazu Miura

Japan Science and Technology Agency, Innovation Plaza Miyagi, Sendai, Japan<sup>1</sup>Development of Institute, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan<sup>2</sup>Biomedical Engineering Research Organization, Tohoku University, Sendai, Japan<sup>3</sup>Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan<sup>4</sup>

【はじめに】我が国においては、食道癌患者は年間 1 万人程度いるとされている。食道癌の治療に関しては、切除を伴う消化管再建治療は手術的侵襲が大きく、患者への体力的負担や感染のリスクが大きい。そのため、生体食道の動きを模倣した人工食道の開発が望まれるところである。我々は食道の重要な動作でもある蠕動運動を模倣した人工食道の開発をおこなったので報告する。

【実験】開発した人工食道は、トキ・コーポレーション社製のコイル状に形成された特殊形状記憶合金(SMA)BMX150 を使用し、SMA の連続的な動きによって蠕動運動を模倣するものである。SMA の剥離はジュール熱での形状記憶効果を利用し、周方向への収縮運動をおこない、柔らかい管に収縮運動を伝える方式である。また、SMA を管の軸方向に多段に設置することで、連続的収縮による蠕動運動を模倣する構造である。

SMA の形成については管の収縮時内径について、有限要素法ソフト (Pro/Mechanica) での構造解析より最適な形成部位を想定した。

また、実際に作製した蠕動運動部分は内径 19mm のシリコン管を作成し、その周囲に SMA の端部のみをシリコン管に接着することで配置した。蠕動運動評価の指針として、X 線透視下による収縮率の確認、及び内圧変化測定試験をおこなった (Fig.1)。X 線透視に関しては 2 次元的な収縮率を確認するため、食道模擬管における各 SMA の輪郭での変位推移を時間的に計測し、完全弛緩時を 1 として評価確認した。

さらに、嚥下の模倣の可能性を示唆するため、内圧変化測定試験をおこなった。食道模擬管内に生理的食塩水を満たし、理想的蠕動運動をおこな

った際の内圧変化を圧力カテーテルで測定し、また管内部での最大内圧値を確認した。

【結果・考察】コイル状 SMA を用いた蠕動運動の模倣は X 線透視下での測定で最大収縮率 75% を達成し、構造解析解とも高い整合性を確認した。

また蠕動運動時の最大内圧は 45mmHg に達した。これらの結果は、少なくとも嚥下リハビリテーションの初期での食物である流動食に対しては十分に食物の運搬が可能であると推測した。

試験後には実際に流動食としてゼリーの運搬動作の確認試験もおこなったが、管内部の 66% のゼリーを蠕動運動によって搬送することも確認できた。

生体食道と異なり、非自発的な食物の運搬でもあるために動作制御等の必要性も考えられるが、補助的な食物運搬動作の可能性を示す結果であった。

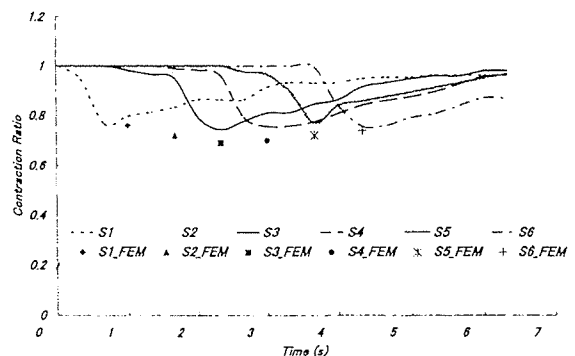


Fig.1 Each lines show the variation of inner diameter of silicone tube by the sequential contraction of SMAs. Dots show the results of theoretical inner diameter of each SMA parts by the structural FEM analysis.

## 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

西條芳文<sup>1</sup>・齋木佳克<sup>2</sup>・井口篤志<sup>2</sup>・田林暁一<sup>2</sup>・白石泰之<sup>1</sup>・関根一光<sup>1</sup>・山家智之<sup>1</sup>  
 東北大学加齢医学研究所 病態計測制御研究分野<sup>1</sup>  
 東北大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学<sup>2</sup>

### Evaluation of Cardiac Function of Left Ventricular Assist System Recipients by Transesophageal Echocardiography

Yoshifumi Saijo<sup>1</sup>, Yoshikatsu Saiki<sup>2</sup>, Atsushi Iguchi<sup>2</sup>, Koichi Tabayashi<sup>2</sup>, Yasuyuki Sshiraishi<sup>1</sup>, Kazumitsu Sekine<sup>1</sup>, Tomoyuki Yambe<sup>1</sup>

Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University<sup>1</sup>

Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medical Science, Tohoku University<sup>2</sup>

[背景] 従来、補助人工心臓の制御は主に心腔および大動脈、肺動脈、中心静脈内の圧力と、大動脈、肺動脈の血流をパラメータとして行われてきた。これらの1次元のパラメータは定量化・数値化が容易で、制御の観点では有用なパラメータであるが、心不全患者の刻一刻と変化する心機能の評価には、臨床的には心エコー所見とそこから推定される心機能の評価が重要視されている。また、心筋が菲薄化し、左心室が大きく拡張した状態では、左室圧や大動脈圧には反映されない程度の左室容積のわずかな増大であっても、僧帽弁のTetheringにより僧帽弁逆流を増加させ、その血行動態や予後に大きな悪影響を与えることもある。したがって、超音波画像を用いた心機能解析、特に各心室の容積に関する情報は、心室補助装置が装着された心臓の有用な情報となることが期待される。

[目的] 本研究では、左室補助装置を装着した患者の心機能解析を経食道心エコーを用いて行い、その血行動態の解析や逆流の発生の有無を観察することをその研究目的とする。

[方法] 1999年から2005年に東北大学病院で施行された成人手術 522例において全身麻酔導入直後に経食道超音波プローブを挿入し、心機能の評価を行った。評価項目は、Area-length法によるEF (Ejection Fraction、左室駆出分画)、僧帽弁・大動脈弁・三尖弁逆流の重症度評価、大動脈弁、僧帽弁の性状評価、大動脈弁輪径、Valsalva洞の径、ST Junctionの径、上行大動脈径である。また、疾患によって弓部大動脈、下行大動脈などの動脈硬化性変化の評価もあわせて行った。さらに、大動脈瘤では、大動脈瘤内部の血流解析も行った。このうち、左室補助人工心臓を装着した5症例について、通常と同様の心機能評価に加えて、右室

の壁運動解析および右室容積の経時的変化に着目して観察を行った。

[結果] 左室補助人工心臓 (LVAS) 装着例では、術前・術中・術後の左室・右室収縮性および容積変化を経時的に捉えることが出来た。麻酔状態の変化やそれに対する薬物投与、全身の血管抵抗の軽度上昇、さらに輸液などの影響は、大動脈圧には反映されない程度であっても、左室容積の拡大につながり、術前1度であった僧帽弁逆流が、一気に3度にまで増悪する現象が認められた。

また、左室補助人工心臓装着直後に、左室からの脱血が悪くなり、中心静脈より急速輸液を行ったところ、右心径および右室弁輪径が急激に拡大し、乱流のない三尖弁逆流がTo and fro状に認められた症例も経験した。さらに、手術開始直後に心室頻拍を呈しPCPSによる呼吸循環補助を開始した症例では、数値的には十分な循環補助が可能であったにもかかわらず、左室および左房内にモヤモヤエコーが認められた。

LVAS装着症例においては、装着後3ヶ月に見かけ上のEFは15→60%に改善したが、LVAS交換時には自然心からの拍出がほとんどなかった症例が、1年半後には補助循環なしにLVASの交換が可能で、その後心移植まで持ち込むことが出来た症例を経験した。また、別の症例でLVASからのWeaningが可能であった例では、LVASと自然心の心拍数の微妙な違いにより、うねりと同様の原理で左室容積が大きくなったり、小さくなったりする症例も経験した。

[結論] 左室補助装置装着患者の心機能評価には、経食道心エコーが、心臓全体に何が起きているかを的確に把握可能であるという点で非常に有用である。

## 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

吉澤 誠<sup>1)</sup>, 田中 明<sup>2)</sup>, ポール オレガリオ<sup>3)</sup>, 小川大祐<sup>3)</sup>, 笠原孝一郎<sup>3)</sup>  
 阿部健一<sup>4)</sup>, 白石泰之<sup>5)</sup>, 山家智之<sup>5)</sup>, 仁田新一<sup>5)</sup>

1)東北大学情報シナジーセンター, 2)福島大学共生システム理工学類,  
 3)東北大学大学院工学研究科, 4)日本大学工学部, 5)東北大学加齢医学研究所  
 Continuous flow pumps for VAD should not be analyzed in a continuous flow situation

Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Paul Olegario, Daisuke Ogawa, Koichiro Kasahara, Ken-ichi Abe,  
 Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Shinichi Nitta

1) Information Synergy Center, Tohoku University, 2) College of Symbiotic Systems Science,  
 Fukushima University, 3) Graduate School of Engineering, Tohoku University,  
 4) Faculty of Engineering, Nihon University, 5) Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

### 1. はじめに

遠心ポンプなどの定常流ポンプを補助人工心臓として使う場合, 自然心臓の拍動に応じてポンプ流量は脈動する. したがって, ポンプからの流出パターンが定常流であると仮定して流量制御方式や自己心に対する心機能推定方式を考えることは, 現実を反映しない可能性がある.

そこで本研究では, 左心室脱血・大動脈送血の補助人工心臓として定常流ポンプを用いた場合の血行動態のモデルを考え, 定常流ポンプの流量が自己心の拍動に依存する状況を作ることにより, その流量・血圧の運動パターンと自己心の収縮力との関係を解析的に検討した.

### 2. 方法

補助人工心臓装着時循環系の駆出期のダイナミクスが次のように表されると仮定する.

$$\dot{p}_A(t) = -(CR)^{-1} p_A(t) + C^{-1} \{i(t) + i_R(t)\} \quad (1)$$

$$p_V(t) - p_A(t) = ri(t) \quad (2)$$

$$p_A(t) - p_V(t) = \beta - \alpha i_R(t) \quad (3)$$

$$p_V(t) = E(t)v(t) \quad (4)$$

$$v(t) = V(t) - V_0 \quad (5)$$

$$\dot{v}(t) = -\{i(t) + i_R(t)\} \quad (6)$$

ここで,  $p_A(t)$ : 大動脈圧,  $p_V(t)$ : 左心室圧,  $C$ : 動脈系コンプライアンス,  $R$ : 動脈系血管抵抗,  $i(t)$ : 自然心臓流量,  $i_R(t)$ : 補助流量,  $r$ : 大動脈弁抵抗,  $\alpha$ : ポンプ差圧-流量特性の傾き,  $\beta$ : ポンプ差圧-流量特性の差圧軸切片,  $E(t)$ : 自己心のエラスタンス,  $V(t)$ : 左心室容積,  $V_0$ : 左心室死腔容積である.

### 3. 結果

$(r/\beta)$  が小さいと仮定すると, (1)~(6)から

$$\left\{ E(t) + \frac{1}{C} \right\} \dot{v}(t) + \left\{ \dot{E}(t) + \frac{1}{CR} E(t) \right\} v(t) = \beta \left( 1 - \frac{r}{\alpha CR} \right)$$

が得られる. この時変係数の微分方程式は, 右辺が大きいほど ( $\alpha$  と  $\beta$  が大きいほど), 自己心のエラスタンス  $E(t)$  の増大と相乗して, 死腔容積を差し引いた左心室容積  $v(t)$  が急に減少することを意味する.

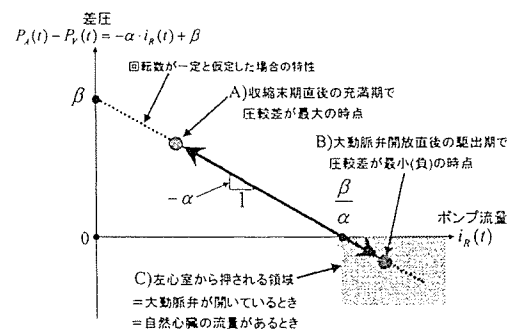


Fig.1 差圧-流量特性における動作点の変動

Fig.1 は, (3)式に対応する回転数が一定であるときのポンプの差圧-流量特性を示したものである. 自然心臓の拍出は, 大動脈弁が開放のとき ( $p_V(t) > p_A(t)$ : 差圧が負) であるので, C)の影の部分で起こる. ポンプの動作点は左心室の収縮・拡張とともに A)点と B)点の間を往復する. すなわち, 定常流ポンプは常に動作点変動するので定常流と考えてモデル化することはできない.

### 4. おわりに

今回は定常流ポンプの慣性を考慮していないので, 回転数の変動がないとみなしているが, 実際にはこの影響も検討する必要がある.

## Development of an artificial myocardium representing native cardiac muscle structures

○正 白石泰之 山家智之 関根一光 西條芳文 金野敏 仁田新一 (東北大加齢研)  
 和田由美子 坂田亮 伊藤慎二 植松美幸 朴栄光 田中隆 正 梅津光生 (早稲田大院生命理工)  
 小川大祐 角張泰之 佐藤文博 (東北大院工) 田中明 (福島大) 吉澤誠 (東北大情報シナジー)  
 正 増本憲泰 (日工大) 正 藤本哲男 (芝浦工大) 正 本間大 (トキ・コーポレーション)  
 馬場敦 井街宏 (東北大先進医工研機構) 佐々田比呂志 (東北大院農) 田林暁一 (東北大院医)

Yasuyuki SHIRAIISHI, Tomoyuki YAMBE, Kazumitsu SEKINE, Yoshifumi SAIJO, Satoshi KONNO, Shin-ichi NITTA, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai  
 Yumiko WADA, Ryo SAKATA, Shinji ITO, Miyuki UEMATSU, Youngkwang PARK, Takashi TANAKA, Mitsuo UMEZU, Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, Tokyo  
 Daisuke OGAWA, Yasuyuki KAKUBARI, Fumihito SATO, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai  
 Akira TANAKA, Fukushima University, Makoto YOSHIZAWA, Information Synergy Center, Tohoku University  
 Noriyasu MASUMOTO, Nippon Institute of Technology, Tetsuo FUJIMOTO, Shiba Institute of Technology  
 Dai HOMMA, Toki Corporation, Tokyo, Atsushi BABA, Kou IMACHI, TUBERO, Tohoku University  
 Hiroshi SASADA, Graduate School of Agriculture, Koichi TABAYASHI, Graduate School of Medicine, Tohoku University

Key Words: artificial myocardium, hemodynamics, cardiac muscle structure, animal experiment

## 1. 緒言

心臓が組織の需要に見合うだけの十分量の血液を駆出できない場合や、また、十分な血液を拍出しているものの心室の充満圧が上昇する場合、内科的もしくは外科的に治療がなされる<sup>1)</sup>。現在、このような心不全状態がとくに重篤であれば、心臓移植を最終手段として、補助人工心臓を用いた循環の補助が行われる。しかしながら、世界的に見てもドナー臓器の不足は深刻な問題となっており、国内では移植待機期間が数年にもわたる状況がつついている。このような中で、長期の耐久性を有する補助人工心臓の臨床応用に対する期待が高まっているが、既存の欧米製人工心臓はかなりの重量と大きさがあり、体格の比較的小さな日本人に適用するには難しい。そのため、国産の新しい人工心臓開発プロジェクトが進められており、国内でも昨年より長期耐久性をもった新しい補助人工心臓の臨床試験が開始されている<sup>2)</sup>。

これまで筆者らは、心不全の病態の本質は心筋収縮能の低下にある、というメタコンセプトのもとに、新しい循環補助装置として心筋そのものを力学的にサポートするシステムを考案した<sup>3)</sup> (Fig. 1)。このシステムでは、心臓を血液拍出ポンプとしてとらえた補助人工心臓の使用によるトレードオフとして存在する問題、すなわち、人工物と血液とが直接接触することに起因する、血栓形成や溶血といった血液適合性を考慮して、システム設計や駆動制御を行う必要がない。さらに、可制御性を有する微細形状記憶合金を用いる構造であるため、生体本来の心筋走行に沿って収縮を補助する構造の設計が可能であるのみならず、心臓血管系の生理学的状態に対応して、人工的な収縮の補助が必要なときに、必要だけ心機能を支援しうる (Fig. 2)。本研究では、心臓全体を取り囲む構造を生体心筋の形態に基づいて人工心筋装置を設計することを試み、模擬循環回路および成山羊を用いた動物実験においてその血行力学的補助効果を調べた。

## 2. 方法

## 2. 1. 心臓の多層心筋構造

解剖学的観点からは、心臓壁の心筋線維は層構造を形成し、心内膜から外膜にわたって異方向性の収縮が統合して収縮期における血液拍出が達成される。そ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、実験的

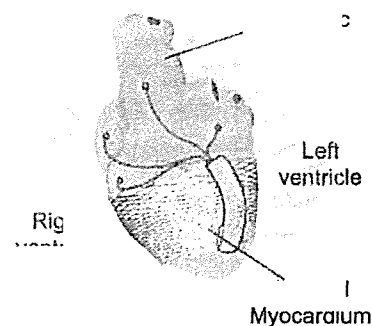
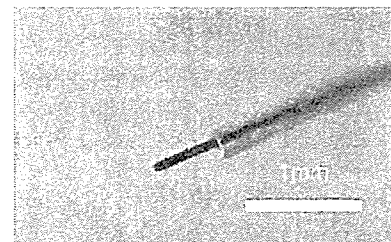
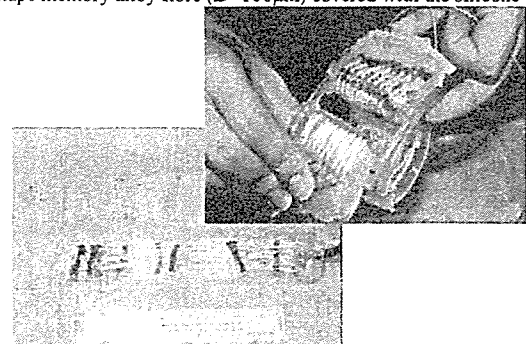


Fig. 1 Schematic illustration of the myocardial assist device developed



(a) Shape memory alloy fibre (D=100μm) covered with the silicone tubing



(b) Whole view of the myocardial assist device developed

Fig. 2 The mechanical component of the artificial myocardial actuator (a), and the myocardial assist device of parallel-link structure which was designed to be an active girdle for the ventricular contraction

アプローチとして、Fig. 3 に示す帯状心筋層の立体再構成により心臓の機能と構造が説明できる<sup>4)</sup>。

## 2. 解剖学的心筋構造を考慮した人工心筋設計と血行力学的効果

本研究では、Fig. 3 の概念に基づいて人工心筋構造の再設計と試作を行った。Fig. 4 は、シリコン製心臓モデルに装着されたアクチュエータを示したものであり、これまでに開発を進めてきた左室短軸方向を心臓中心部に向かって収縮する構造（左図；circumferential type）、および Fig. 3 の左心室（Fig. 3, LV）の心筋走行に沿った心室収縮形態を目指した構造（右図；oblique type）の人工心筋補助装置アクチュエータ部を示したものである。これらの構造の違いが及ぼす収縮支援の差異を明らかにすることを目的として、それぞれの人工心筋補助装置を用いて、健康成山羊（体重 55kg）において心室収縮補助時の血行力学的データを取得し、比較した。

麻酔開胸下の山羊心臓の心膜内に装置を設置し、血行動態計測のために、左心室圧と左心室容積をカテーテル型センサ（Taisho Ika, Sigma 5）、また大動脈基部流量をカフ型超音波血流量計（Transonic Systems, φ16, TS-420）、および大動脈圧を血圧トランスデューサ（Gambro, CDX）をそれぞれ用いて計測した。

なお、本研究に関するすべての動物実験は、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、東北大学の定める倫理規定に厳密に則って行われた。

## 3. 結果および考察

Fig. 5 に示すがごとく、試作した人工心筋収縮補助装置は心臓を取り囲む形態で装着でき、周辺臓器に対する圧迫などは認められなかった。閉胸した場合の長期の使用においては、解剖学的な観点のみならず循環生理学的な知見をふまえて固定方法をさらに検討があると考えられた。

周囲固定法（circumferential type）と斜方固定法（Oblique type）を比較し、同等の血行動態のもとで形状記憶合金に対する単位長あたりのエネルギー消費を同等とした場合の左室収縮期の最大動脈圧および駆出流量の平均上昇率をまとめ、Fig. 6 を得た。それぞれの構造において、左心室の収縮期圧および駆出流量に対して有効な補助が行えることが示されたが、斜方固定法では流量拍出上昇率はより高値をとる傾向が示された。

## 4. 結語

人工心筋装置設計において、生体心臓の心筋走行構造を考慮することで、人工心筋による収縮支援時にとくに心室の血流駆出機能が増大する可能性が示された。システムの効率を最適化するためには、生体心臓の収縮能を循環生理学的に障害しない範囲で有効な収縮補助を実現する必要があるが、そのためには構造のみならず形状記憶合金のより高度な制御が重要であると考えられた。

謝辞 本研究およびその一部は、厚生労働科学研究費補助金(H17-ナノ-009)、文部科学省科学研究費補助金(17790938)、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(02-1)、知的クラスター創成事業『岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療」構想』(2004-37)、平成 16 年度 科学技術振興調整費戦略的研究拠点形成「先端科学と健康医療の融合研究拠点の形成」の援助のもと行われた。

## 参考文献

- 1) Zipes D P, et al: Braunwald's Heart Disease, W B Saunders, 2005
- 2) [http://www.yomiuri.co.jp/iryu/news/iryu\\_news/20060207k08.htm](http://www.yomiuri.co.jp/iryu/news/iryu_news/20060207k08.htm)
- 3) Perez-Tamayo RA, Anstadt MP, et al. ASAIO J., 41(3):M512-7, 1995
- 4) Torrent-Guasp F: Structure and function of the heart. Revista Espanola de Cardiologia; 51(2):91-102,1998.

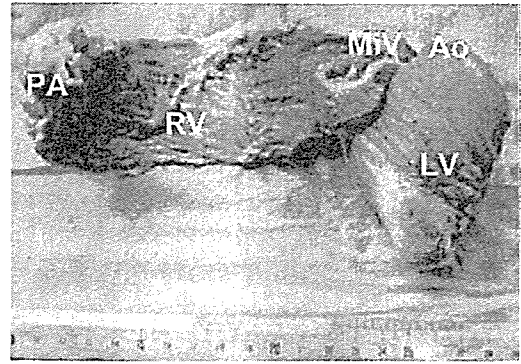


Fig. 3 A goat's heart showing the ventricular myocardial band dissection which was unfolded by Torrent-Guasp's procedure

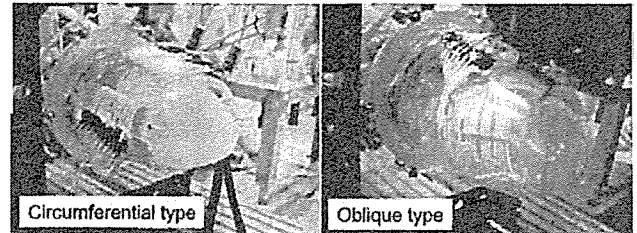


Fig. 4 Two different types of the myocardial assist device employed in this study.

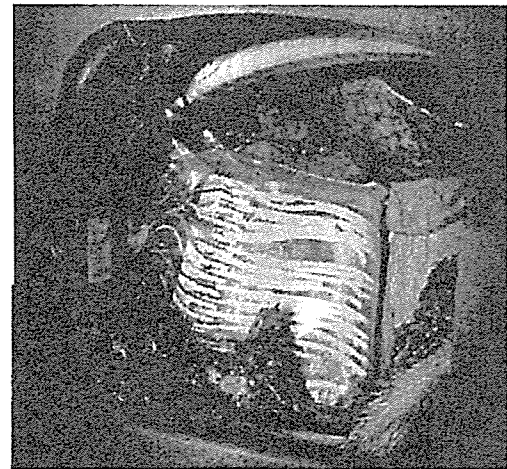


Fig. 5 A goat's ventricle girdled with the artificial myocardium developed; the device was successfully installed into the thoracic cavity.

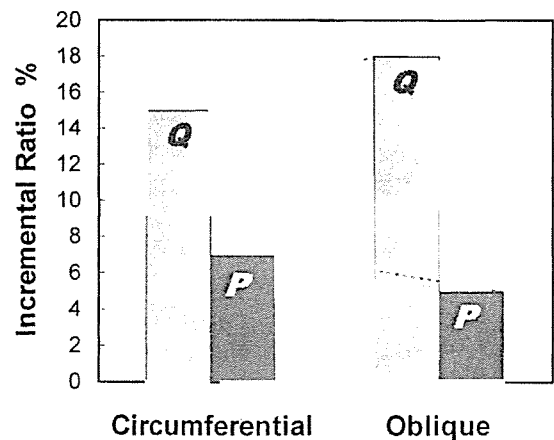


Fig. 6 Changes in the incremental ratio of the hemodynamic data with assistance; P: aortic systolic pressure, Q: aortic flow

# B102 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

## Design improvement of a newly designed artificial myocardial belt

○和田由美子(早大院生命理工) 正 白石泰之(東北大加齢研) 伊藤慎二(早大院生命理工) 坂田亮(早大生命理工) 植松美幸(早大院生命理工) 田中隆 正 朴栄光 正 梅津光生 関根一光(東北大加齢研) 金野敏 西條芳文 山家智之 仁田新一 田中明(福島大) 吉澤誠(東北大情報シナジーセンター) 増本憲泰(日工大) 正 藤本哲男(芝浦工大) 正 本間大(トキコーポレーション)

Yumiko WADA, Shinji ITOH, Ryo SAKATA, Miyuki UEMATSU, Takashi TANAKA, Young Kwang PARK, Mitsuo UMEZU, Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, #58-322 3-4-1 Ohkubo, Shinjuku-ku, Tokyo, Yasuyuki SHIRAIISHI, Kazumitsu SEKINE, Satoshi KONNO, Yoshifumi SAJIO, Tomoyuki YAMBE, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku Uni., Shinichi Nitta, Akira TANAKA, Fukushima Uni., Makoto YOSHIKAWA, Information Synergy Center, Tohoku Uni., Noriyasu MASUMOTO, Nippon Institute of Technology, Tetsuo FUJIMOTO, Shubaura Institute of Technology, Dai HOMMA, Toki corporation

*Key words:* artificial myocardium, shape memory alloy fiber, heart failure, diagonal myocardial structure, mock circulatory system

### 1. 緒言

現在、重症心不全患者に対する治療として、補助人工心臓を用いた機械的流量補助が一般に広く行われている。しかしながら、人工心臓などを用いた補助循環においては、血液と人工物の接触に由来する血液適合性の問題は避けがたい。

心不全の病態は、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と考えられる。そこで、心筋を力学的に直接補助する方法が有用ではないかと考え、本研究では Fig. 1 に示すような、形状記憶合金(トキコーポレーション, Biometal BMF100)を応用した人工心筋を開発した。本装置は、生体心臓の拍動機能と整合し、心臓外部より力学的に収縮補助を行うため、血液適合性の問題を考慮する必要がない<sup>1)</sup>。また Fig. 2 は、これまでに開発したプロトタイプの一例を示したものであり、動物実験によって血行力学的効果が確認されつつある<sup>3)</sup>。

本研究では、生体心筋収縮構造に着目して人工心筋装置を開発することを目的とし、装置の補助効率に着目して試作設計および循環モデルによる解析を行った。

### 2. 方法

#### 2.1 心臓の構造と工学的再現

Fig. 3 は心臓を筋繊維に沿って解剖した写真である。心臓を肺動脈から筋繊維に沿って開くと、左室を二重に巻き込む単一の筋肉帯であることがわかる。筋繊維は肺動脈部から心尖部を斜めに巻き込み大動脈基部へと向かう走向になっている。また、三次元位置計測器により心室外壁の動態を計測したところ、心臓の円周方向のひずみと比較すると、長軸方向のひずみが大きく、特に心尖部の変位は他の部位よりも大きいことが確認できた。よって、生体心臓の収縮は心室短軸方向のみではなく、長軸方向の収縮拡張が大きく関係しており、長軸方向からの補助が必要であることがわかる。

#### 2.2 装置設計

上述した心臓の生体心筋収縮構造より、Fig. 4(a)のような円周方向の補助だけではなく、Fig. 4(b)のように心尖部から大動脈基部への斜め方向の補助も行うことにより、生体心臓の拍動と整合し、装置の補助効率増加が可能となると考えられる。実際に設計製作した装置を Fig. 5 に示す。心室の直径は 60~80mm、大動脈基部から心尖部までの長さが 60~70mm であることより、直線状の装置の角度を変化させることで、左室から心尖部へ斜め方向の補助が可能となった。また、左心室の選択的補助が可能のため、右心系の伸縮・拡張阻害を減少できると考えられる。

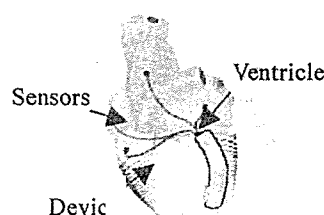


Fig. 1 Concept of the artificial myocardium under development

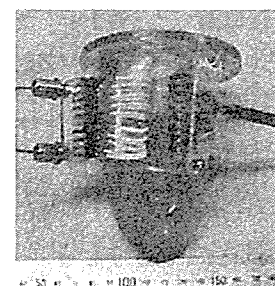


Fig. 2 The prototype artificial myocardium device attached on to the LV model

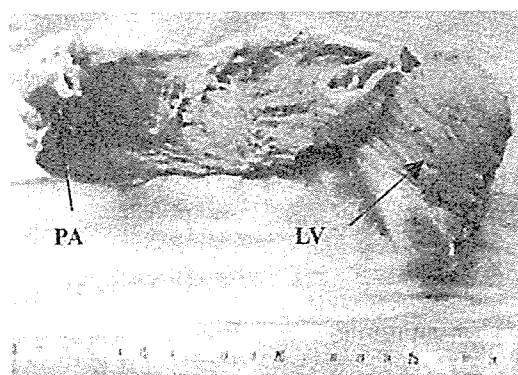
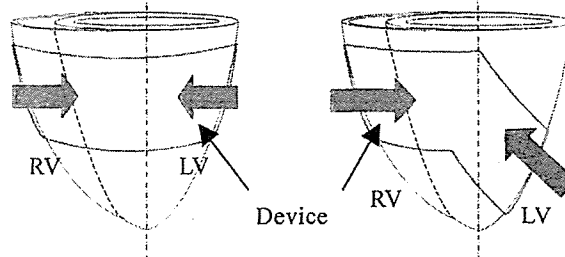


Fig. 3 Dissection of ventricular myocardial band unfolded by Torrent-Guasp's procedure<sup>3)</sup> (goat heart)



(a) Circumferential assist (b) Diagonal direction assist  
Fig. 4 Different direction of the external compression to the heart

### 2.3 水力学的回路による拍出性能比較

製作した装置の基礎特性を、体循環系の水力学的回路において調べた。円周方向の補助装置を Type I (straight), 角度をつけた補助装置を Type II (diagonal)とし、これらを比較することによって、心筋構造を模擬した装置の有効性を考察する。

実験回路の概要を Fig. 6 に示す。回路は左心系を模擬した水力学的回路であり、シリコン製の左心室モデルにオーバーフロータンクを用いて水頭差により負荷をかける。負荷条件は心不全状態を模擬し、左心室に対する前負荷を 20mmHg, 後負荷を 80mmHg に設定した。実験条件 Table.1 に示す。

### 3. 結果および考察

水力学的回路実験によって得られた結果を Fig. 7 に示す。装置駆動による Type I (straight)の大動脈流量は 1.3L/min, 左心室内圧は 94mmHg。Type II (diagonal)の大動脈流量は 2.1L/min, 左心室内圧は 96mmHg で、左心室内圧は同等で、大動脈流量は 55% 上昇した。よって補助効率が増加していることがわかった。これは、心室を模擬したモデルに立体構造とした装置の適合性が向上し、伸縮伝達損失が減少したためと考えられた。臨床では心室のサポートを行うためには心室収縮時に形態を損なわない方が冠循環を考慮した際に望ましいと考えられ、心筋の走行を模擬した心室補助の有効性が示された。

### 4. 結言

本研究では、従来の装置に対して、より心筋収縮メカニズムに対応した人工心筋の設計を行い、体循環を模擬した水力学的回路実験によってその有用性を評価した。

左室短軸面を収縮させる構造と、新たに開発した心臓形態

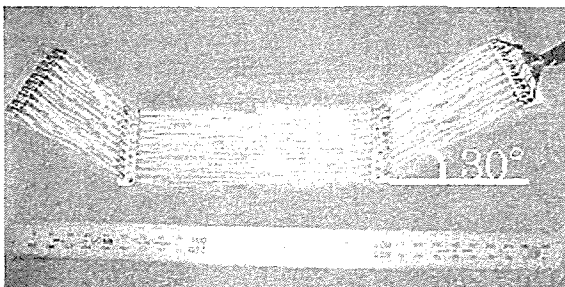


Fig. 5 Unfolded myocardial assist belt unfolded, which consisted of shape memory alloy fibers.

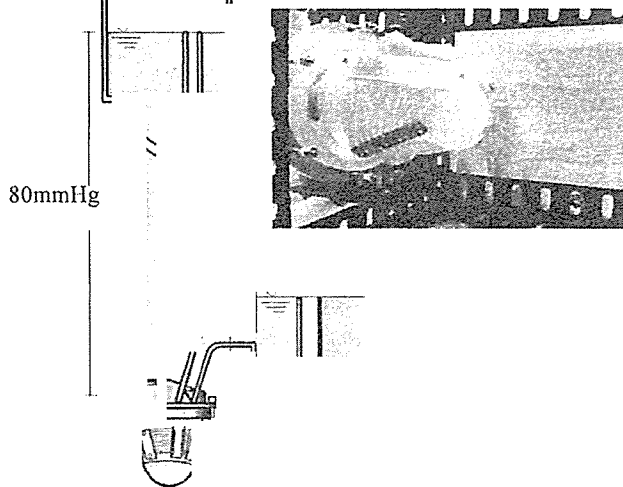


Fig. 6 Mock circulatory system and a myocardial assist device attached onto the left ventricular model.

に適合する形状の装置と比較した結果、大動脈流量、左心室内圧ともに増加がみられ、心筋構造を考慮した装置の有効性が確認できた。今後は、動物実験などで更なる評価・改良を行い、生体心臓の挙動と力学的整合性の高いシステムとして発展させる。

### 文献

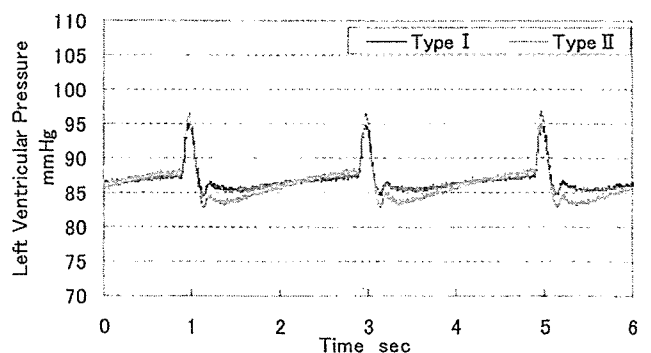
- 1) Shiraishi Y, Nagatoshi J, Ito S, Yambe T, Umezu M, et al.: Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fibre and its cardiovascular diagnostic response, Proc 27th IEEE-EMBS, CD-ROM, 2005.
- 2) 永利潤, 白石泰之, 伊藤慎二, 梅津光生, 山家智之, et al: 形状記憶合金を応用した新しい心室補助装置の開発, 2005 年草津市, 第 16 回バイオフロンティア講演会講演論文集 P77
- 3) Torrent-Guasp F. Structure and function of the heart. Revista Espanola de Cardiologia; Feb;51(2):91-102,1998.

### 謝辞

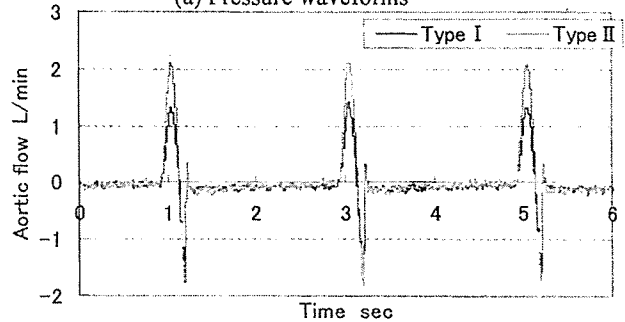
本研究およびその一部は、厚生労働科学研究費補助金(H17-ナノ-009), 文部科学省科学研究費補助金(17790938), 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(02-1), 知的クラスター創成事業『岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療」構想』(2004-37), 平成 16 年度 科学技術振興調整費戦略的研究拠点形成「先端科学と健康医療の融合研究拠点の形成」の援助のもと行われた。関係諸氏に感謝を表す。

Table 1 Test conditions of different types of myocardium assist belts

Items	Values	
	I (straight)	II (diagonal)
Number of fibres	20	
Contractile frequency Hz	0.5	
Duration energized msec	100	
Voltage V	28	30



(a) Pressure waveforms



(b) Aortic Flow waveforms

Fig. 7 Changes in hydrodynamic waveforms obtained from the mock circulatory system.

Development and Experimental Validation of Mathematical Model for Acquisition of Information in Pulse Diagnosis

○ 鳴海賢太郎 (東北大院), 中西勉 (東北大), 劉磊 (東北大院),  
井上浩介 (東北大流体研), 白井敦 (東北大流体研), 早瀬敏幸 (東北大流体研),  
太田信 (東北大流体研), 金野敏 (東北大加齢研), 川田浩 (東北大加齢研),  
丸山満也 (東北大加齢研), 白石泰之 (東北大加齢研), 仁田新一 (東北大加齢研)

Kentarou NARUMI<sup>\*1</sup>, Tsutomu NAKANISHI<sup>\*2</sup>, LIU Lei<sup>\*1</sup>, Kosuke INOUE<sup>\*3</sup>,  
Atsushi SHIRAI<sup>\*3</sup>, Toshiyuki HAYASE<sup>\*3</sup>, Makoto OHTA<sup>\*3</sup>, Satoshi KONNO<sup>\*4</sup>,  
Hiroshi KAWATA<sup>\*4</sup>, Mitsuya SHIRAI<sup>\*4</sup>, Shin-ichi NITTA<sup>\*4</sup>

- \*1 Graduate School of Engineering, Tohoku University, Katahira 2-1-1, Aoba-ku, Miyagi
- \*2 School of Engineering, Tohoku University
- \*3 Institute of Fluid Science, Tohoku University
- \*4 Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Key Words : Pulse Diagnosis, Numerical Simulation, Collapsible Tube, Tissue Model

1. 緒言

東洋医学には、脈診という診察方法がある。これは、例えば、両手首の橈骨動脈に3本の指を当て、指に感じる脈波により診断するものである。この脈診は、簡便な非侵襲の診察方法であり、西洋医学における病気の他にも、臓器の弱り具合や免疫力の低下等の診断も可能とされている。そのため、西洋医学の分野でも、脈診に関する研究が行われてきた<sup>(1)</sup>。

人体の循環系は閉ループを構成しており、理論上、病変等の生体内の情報、何らかの形で脈波に現れるはずである。しかし、診断が基本的に医師の長年の経験に基づいているため、脈波と病変との系統立った関連付けは未だなされておらず、正確な診断のできる医師の絶対数が少ない、医師により診断結果が異なる場合がある、若手への技術の継承が困難、という問題がある。また、圧力センサを用いることによって、感覚的な部分を排除した脈波情報を得る研究も行われているが<sup>(2)</sup>、情報量が膨大であることに加えて、個人差が非常に大きい、有用な情報の抽出や系統的な整理が困難である。

以上の背景を踏まえて、本研究では、種々の循環器系疾患が脈波に与える影響を明らかにすることを目的とする。本報では、脈診を数値的に再現することを目標とし、腕動脈より下流の橈骨血管系および皮下組織の理論モデルを構築した。そして、圧力センサを用いた脈波の測定を行い、本モデルを用いた数値解析結果との比較を行った。

2. 数学モデル

本解析で用いる血管系モデルを図1に、以下で用いる主な記号を表1に示す。図において、腕動脈の分岐部を供給圧力源とし、鎖骨下動脈から橈骨動脈までをテーパのついたコラプシ

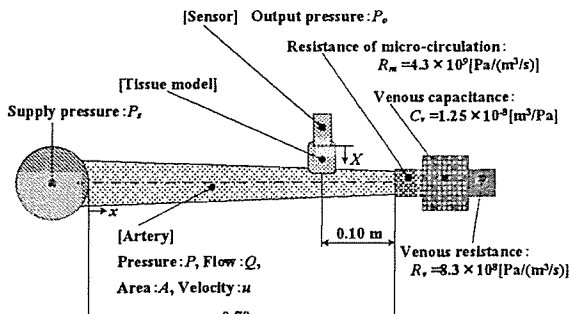


Fig. 1 Schematic of computational model

Table 1 Nomenclatures

$P_v$ : 静脈圧力	$Q_d$ : 動脈下流端流量
$D$ : 動脈周長	$Q_w$ : 静脈への流入流量
$f_l$ : 動脈抵抗係数	$Q_\infty$ : 静脈からの流出流量
$k$ : 組織モデル定数	$\rho$ : 血液の密度
$P_E$ : 動脈下流端圧力	$S_p$ : センサ加圧面積
$P_{ra}$ : 右心房圧力	$T$ : 動脈長手方向の張力

ブルチューブで模擬する。このチューブは、入口半径が4.04 mm、出口半径が1.74 mmであり、それぞれ、上腕動脈および橈骨動脈の寸法に対応している<sup>(3)</sup>。なお、本解析では、簡単のために尺骨動脈を無視し、血流は一次元流れ、血液はニュートン流体と仮定した。コラプシブルチューブにおける血液の運動方程式および連続の式は、

$$\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} \right) = - \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{1}{2} \rho f_l |u| \left( \frac{D}{A} \right) \quad (1)$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (2)$$

で表される<sup>(4)</sup>。また、本モデルでは、テーパ管と各部断面積の等しい正方形断面管を初期形状とし、幅を一定としたときの高さ  $y$  の変化により、血管の変形を記述する。血管壁の内圧差 (内圧 - 外圧) が 13.3 kPa のときの  $A$  を  $A_0$  とし、血管壁にかかる法線方向の力のつりあい式を、

$$T \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} = P_e - P + \phi \left( \frac{A}{A_0} \right) + \gamma \frac{\partial A}{\partial t} \quad (3)$$

とする<sup>(4)</sup>。ここに右辺第3項および第4項は、血管の断面積変化にともなう、血管壁のチューブ則および粘性抵抗である。

圧力センサの押し込み量  $X$  と、動脈を圧迫する圧力  $P_e$  の関係を以下の式で与える。

$$P_e = \begin{cases} \frac{k(X + dy_{av})^2}{S_p} & (X + dy_{av} \geq 0) \\ 0 & (X + dy_{av} < 0) \end{cases} \quad (4)$$

この式は、手首周辺の組織および血管壁の変位とセンサ押し込み力の間の伝達特性を非線形バネで表現したものである。 $dy_{av}$  は、センサの加圧面における、血管の初期形状の高さ  $y_0$  からの変化量  $dy$  の空間平均値である。ここで、 $X$  と  $dy_{av}$  はともに組織



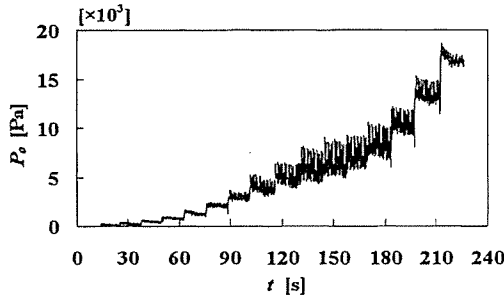


Fig. 2 Experimentally obtained pressure sensor output

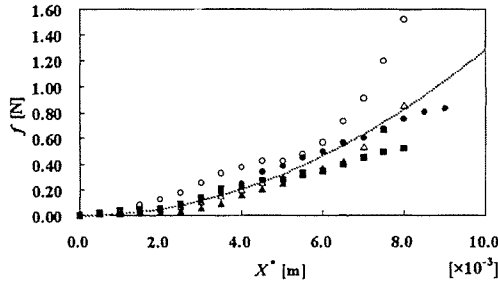


Fig. 3 Effect of  $X$  on  $f$

モデルを圧縮する方向を正としている。また、作用・反作用の関係より、圧力センサ出力  $P_0$  は  $P_e$  に等しい。

毛細血管および腕部静脈はそれぞれ集中定数モデルを用いて、以下のように表す<sup>(4)</sup>。

$$Q_d = \frac{P_E - P_V}{R_m}, \quad Q_{vi} = Q_d \quad (5)$$

$$\frac{dP_V}{dt} = \frac{Q_{vi} - Q_{vo}}{C_v}, \quad Q_{vo} = \frac{P_V - P_{ra}}{R_v}$$

以上の式を離散化し、ルンゲ・クッタ法を用いて解くことにより、血管の変形と血流を同時に求めることができる。

### 3. 実験による組織モデル定数の決定

式(4)における組織モデル定数  $k$  を実験より求める。まず、手首の脈が取れる部分に圧力センサを固定する。その後、センサを 0.5 mm ずつ押し込み、その時の圧力波形を測定する。被験者 1 名 (男性, 24 歳) に対して計 15 回測定を行い、その中から脈波波形が明確に測定できたデータを 5 つ選び、二次曲線

$$f = kX^2 \quad (6)$$

に最も適合する  $k$  を、最小乗法を用いて決定した。  $f$  はセンサにかかる力であり、センサ出力  $P_0$  とセンサ接触面積  $S_0$  をかけることにより求められる。また、  $X^*$  はセンサ押し込み量の実測値であり、式(4)において  $X + \phi_{in}$  の  $\phi_{in}$  を 0、すなわち血管壁の変形を無視したものに対応する。測定した圧力波形の一例を図 2 に、  $X^*$  と  $f$  の関係および得られた近似曲線を図 3 に示す。本実験より得られた  $k$  は  $1.288 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  であった。

### 4. 数値解析結果および考察

上腕動脈における圧力波形に対応した供給圧力を与えた場合の、動脈各部における圧力変化の一部を図 4 に示す。図において、  $x = 0.0 \text{ m}$  の波形は供給圧力波形に相当する。  $x = 0.1, 0.2$  および  $0.3 \text{ m}$  の波形では、  $t = 0.14 \text{ s}$  および  $0.23 \text{ s}$  近傍に極大値があり、下流に行くほどその間隔が狭くなっている。前者は進行波の、後者は動脈下流端からの反射波の極大値であり、さらに下流では、これらが重なって圧力波形の極大値がひとつになる ( $x = 0.6 \text{ m}$ )。また、進行波に注目すると、下流側ほど極大値が大きくなるのがわかる。この現象は、テーブ管で近似できるような、比較的大きい動脈内の流れにおいて実際に観測される現象であり<sup>(9)</sup>、本モデルが腕部の血流を再現できることを示して

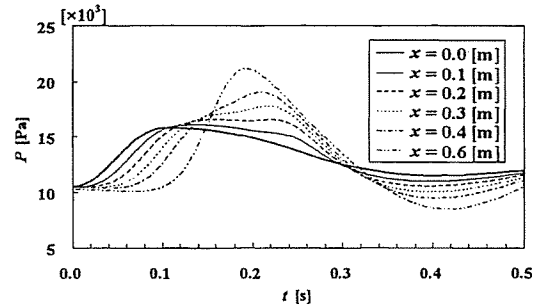


Fig. 4 Change of pressure wave form

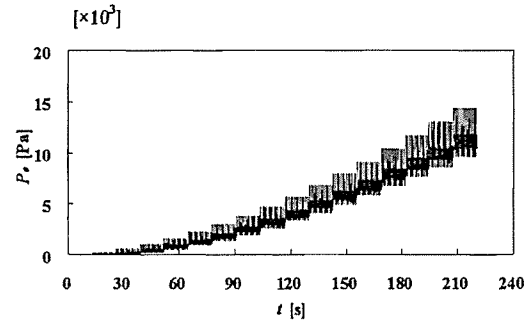


Fig. 5 Numerically obtained pressure sensor output

いる。なお、同様の計算を直管のモデルで行ったところ、この現象は現れなかった。

次に、3 節と同条件におけるシミュレーション結果を図 5 に示す。図 2 と図 5 を比較すると、約 180 s までの範囲では、圧力の平均値、振幅ともある程度の一致がみられる。とくに、  $X$  の増加とともに  $P_0$  の振幅が大きくなる点は組織モデルの効果といえる。しかし、それ以降の範囲において、図 5 では、  $X$  の増加とともに振幅と平均値がともに大きくなっているが、図 2 では、平均値は大きくなるものの振幅は小さくなっている。この差異の原因として、イヌの測定結果を基にしたチューブ則を用いていること、実際の手首周辺の血管が橈骨動脈と尺骨動脈の二手に分かれていることが挙げられる。この点に関しては、今後の課題として検討していく予定である。

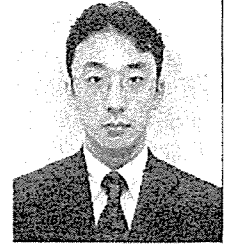
### 5. 結 言

本研究では、脈診を数値的に再現することを目的として、腕の血管系の数学モデルを構築した。その結果、血管の変形量が比較的小さい範囲では、手首に押し当てた圧力センサの出力波形を、ある程度定量的に再現することができた。今後の課題として、尺骨動脈に対応するバイパス流路の追加に加えて、比較的再現が容易な血管変形が小さい範囲における、さらなる実験結果との比較検討が挙げられる。例えば、実際の脈診では 3 本の指を用いて診断を行うので、独立して動く 3 つの圧力センサを用いた場合の検討も必要であると考えられる。この場合、上流側のセンサによる流れの変化が下流側のセンサ出力に影響を与えるため、3 つのセンサの変位量の組み合わせにより、異なるデータが得られると考えられる。これらのデータは、実際の脈診と直接比較することが可能である。このような改善および検討を重ね、脈波に身体の病変情報が現れるメカニズムを系統的に解明することを目指す。

### 参 考 文 献

- (1) 代田, 光藤, 五十嵐, 日本東洋医学雑誌, 22(1972), 201-209.
- (2) 高島, 長屋, 菊名, 松多, 日本東洋医学雑誌, 47(1997), 635-643.
- (3) Wang, J.J., and Parker, K.H., J. Biomech., 37 (2004), 457-470.
- (4) Hayashi, S., Hayase, T., Shirai, A., and Maruyama, M., Trans. ASME, J. Biomech. Eng., (2006), (in Printing).
- (5) Fung, Y.C., Biomechanics Circulation 2nd Ed., Springer-Verlag, N.Y. (1997), 108-205.

# Hemodynamic Effects of Mechanical Assistance by using a Sophisticated Shape Memory Alloy Fibred Artificial Myocardium



Yasuyuki Shiraishi<sup>1)</sup>, Tomoyuki Yambe<sup>1)</sup>, Yoshifumi Saijo<sup>1)</sup>, Qingtian Wang<sup>\*1)</sup>, Kazumitsu Sekine<sup>1)</sup>, Hongjian Liu<sup>\*1)</sup>, Satoshi Konno<sup>1)</sup>, Shin-ichi Nitta<sup>1)</sup>, Shinji Ito<sup>2)</sup>, Yumiko Wada<sup>2)</sup>, Ryo Sakata<sup>2)</sup>, YoungKwang Park<sup>2)</sup>, Takashi Tanaka<sup>2)</sup>, Miyuki Uematsu<sup>2)</sup>, Mitsuo Umezu<sup>2)</sup>, Noriyasu Masumoto<sup>3)</sup>, Tetsuo Fujimoto<sup>4)</sup>, Daisuke Ogawa<sup>5)</sup>, Fumihito Sato<sup>5)</sup>, Yasuyuki Kakubari<sup>5)</sup>, Akira Tanaka<sup>6)</sup>, Makoto Yoshizawa<sup>7)</sup>, Toshiyuki Hayase<sup>8)</sup>, Shigenao Maruyama<sup>8)</sup>, Koichi Tabayashi<sup>9)</sup>, Hiroshi Sasada<sup>10)</sup>, Yun Luo<sup>11)</sup>, Yoshio Hori<sup>11)</sup>, Masaru Higa<sup>12)</sup>, and Dai Homma<sup>13)</sup>

\* COE Postdoctoral Fellow

1) Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

2) Graduate School of Science and Engineering, Waseda University

3) Nippon Institute of Technology, 4) Shibaura Institute of Technology

5) Graduate School of Engineering, Tohoku University, 6) Symbiotic Systems Science, Fukushima University

7) Information Synergy Center, 8) Institute of Fluid Science, 9) Graduate School of Medicine, Tohoku University

10) Graduate School of Agriculture, 11) Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization

12) University of Hyogo, 13) Toki Corporation

e-mail: shiraishi@idac.tohoku.ac.jp

## Abstract

In general, as the heart failure is caused by the decrease in the myocardial contraction, the direct mechanical myocardial assistance in response to physiological demand, that is, the synchronous support of the contractile function from outside of the heart, might be effective. The purpose of this study was to develop an artificial myocardium which was capable of supporting the cardiac contraction directly by using the shape memory alloy fibres based on nanotechnology. Some methodologies using novel devices other than the artificial hearts are proposed so far with severe heart disease. However, it was also anticipated that the decrease in cardiac functions owing to the diastolic disability might be caused by using those 'static' devices. Then, this study was focused on an artificial myocardium using shape memory alloy fibres with a diameter of 100 – 150  $\mu\text{m}$ , and the authors examined its mechanism in a mock circulatory system as well as in animal experiments using goats.

## 1. Introduction

The artificial ventricular assist systems, such as artificial hearts, were employed for the treatment of the severe heart failure in order to increase the circulation volume. However the complications caused by the hemolysis or thrombosis on the surface of the artificial materials are still outstanding problems in the application of those de-vices to patients. Heart transplantation has also been widely performed as destination therapy for the severe heart failure. But it is limited by donor organ shortages, selection criteria, as well as the cost [1]. And recently, cell transplantation to repair or supplement impaired heart tissue has been reported as an alternative therapy for that [2]. The

authors assumed that the essence of the pathophysiological development of severe heart failure was in the decrease in the cardiac contractility. Then an artificial myocardium has been developed using a covalent nano-tech shape memory alloy fibre, which is capable of assisting natural cardiac contraction from out-side of the ventricular wall as shown in Fig. 1. The purpose of this study was to develop a sophisticated artificial myocardium unit, and also to have examined the hemodynamic effects of the myocardial assist system on cardiac function.

The authors have been developing a totally-implantable artificial myocardial assist device [3]. The methodologies of the direct ventricular support systems were already reported as direct mechanical ventricular assistance (DVMA) by Anstadt's or other groups, as well as the right ventricular assist device which was invented and reported at IDAC, Tohoku University [4]. In this study, a design to surround the total heart has been established in order to refrain from the stress concentration by the mechanical assistance, and the hemodynamic performance of the artificial myocardial assist system were examined in a mock circulatory system as well as on animal experiments using goats.

## 2. Methods

### 2.1. Circumferential Design of Artificial Myocardium

The myocardial assist system, as shown in Fig. 2, consists of a covalent type shape memory alloy fibre (Bio-metal®). The diameter of the fibre is 100 microns, and it is contracted by the Joule heating. In general, Ti-Ni alloy is well known as a material with the shape-memory effect[5]. The fibre material is able to be covered with a silicone tubing. The configuration of the

material was basically constructed by covalent bond, so that it indicated a big strain change by 5 to 10% in length. The linearity of the recovery strain and the changes in electric resistance could be adjusted through the fabrication process, so that the strain of the fibre could be easily controlled by using the digital-servo system without potentiometers.

## 2.2. Hemodynamic examination in animals

Hemodynamic data were also obtained from normal adult healthy goats, the mean weight of which was 50kg. Prior to the measurement, the artificial myocardial assist device with parallel-linked shape memory alloy fibres was covered with silicone rubber, and it was attached onto the ventricular wall. Left ventricular (LV) pressure was measured by a catheter tip transducer (Millar, SVPC-664A). The sensor was inserted at the left atrial portion through the mitral valve. These hemodynamic data were recorded by a digital re-cording unit (TEAC, LX-10) and the sampling frequency was 1.5kHz.

## 3. Results

The myocardial device developed was successfully in-stalled into the goats' thoracic cavity. Prior to the installation of the device, it was covered with silicone tubings and sheets. For the installation of the former electrohydraulic myocardial assist device which was developed by the authors [4], it was necessary to remove at least the fifth costa to make enough room to be fitted in the thoracic cavity. But in this study by using shape memory fibres, the actuator itself was so small that it would be enough in less capacity for it in the thoracic cavity. More-over, the procedure of the closed chest was found to be much simpler.

Hemodynamic waveforms were changed by the mechanical assistance as shown in Figure 3. The aortic flow rate as mean cardiac output was increased by 23% and the systolic left ventricular pressure was elevated by 6% under the low cardiac output condition at 2.5L/min by the mechanical assistance. Therefore it was indicated that the effective assistance might be achieved by using the Biometal shape-memory alloy fibre.

## 4. Conclusion

A myocardial assistive device has been developed and it was suggested that the effective assistance could be achieved in goats. The elevation of the cardiac functions followed the changes in vascular hemodynamics were investigated in this study.

## Acknowledgements

The authors acknowledge the support of Tohoku University 21 COE Program "Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology". And this study is also supported by Grant-in-Aid for Scientific Research (No. 17790938), and that of Ministry of Health, Labour and Welfare (H17-Nano-009), and partly supported by the Grant-in-aid for Scientific Research of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (02-1).

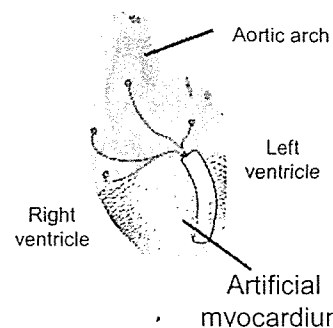


Fig. 1 Schematic illustration of an artificial myocardium attached on the ventricular wall; the synchronous contraction can be achieved according to the natural physiological demand.

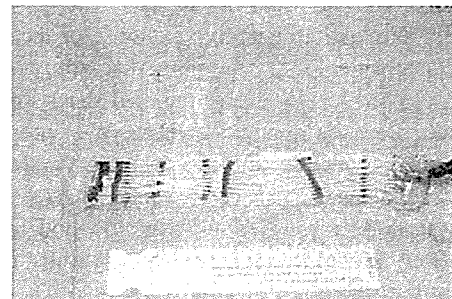


Fig. 2 Whole view of the mechanical artificial myocardium developed; the ventricle was covered by the band-shaped device and it was able to support the contractile function synchronising with natural heart beat.

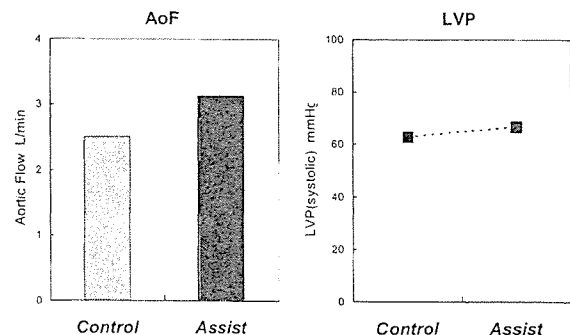


Fig. 3 Changes in the left ventricular pressure (LVP) and mean cardiac output calculated by aortic flow volume; 'control': without assistance, 'assist': mechanical assistance by the artificial myocardium.

## References

- [1] Hosenpud JD, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report-1998, *J Heart Lung Transplant*, 17, pp. 656-68, 1998.
- [2] Shimizu T, et al. Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces, *Circ Res*, 90(3), e40, 2002.
- [3] Nitta S, et al. Application of shape memory alloy for an artificial heart driving system, *MBE* 83-49, pp. 45-51 (in Japanese), 1983.
- [4] Yambe T, et al. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology, *Biomed Pharmacother*, 57 Suppl 1:122s-125s., 2002.
- [5] Buehler WJ, et al. Effect of low-temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition TiNi, *J Appl Phys*, 34, p.1465, 1963.

# Study on Evaluating Cardiac Function during Assistance with a Rotary Blood Pump

Daisuke Ogawa<sup>\*1)</sup>, Makoto Yoshizawa<sup>2)</sup>, Akira Tanaka<sup>3)</sup>, Paul Olegario<sup>1)</sup>, Ko-ichiro Kasahara<sup>1)</sup>, Ken-ichi Abe<sup>4)</sup>, Yasuyuki Shiraishi<sup>5)</sup>, Kazumitsu Sekine<sup>5)</sup>, Tomoyuki Yambe<sup>5)</sup>, and Shin-ichi Nitta<sup>5)</sup>

\* COE Research Assistant

1) Graduate school of Engineering, Tohoku University

2) Information Synergy Center, Tohoku University

3) Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University

4) Faculty of Engineering, Nihon University

5) Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

E-mail: ogawa@yoshizawa.ecei.tohoku.ac.jp



## Abstract

Nowadays, rotary blood pumps (RBPs) can be used as not only for “bridge to transplantation (BTT)” but also for “bridge to recovery” (BTR). To promote the recovery of a ventricle, evaluation of cardiac function is one of the important issues. In this study, we aimed at finding an index to evaluate cardiac function considering the bypass with the RBP. We verified whether the maximum elastance  $E_{\max}$  is valid as such an index. Our results from animal experiments implied that  $E_{\max}$  is still a valid index expressing cardiac function even after the implantation of the RBP.

## 1. Introduction

Recent progresses in clinical applications of rotary blood pumps (RBPs) have revealed that assistance with the RBP sometimes causes remodeling of the ventricle by reducing energetic load that works on it. Because of the recovery effect, the RBPs will be used as not only “bridge to transplantation (BTT)” but also “bridge to recovery (BTR)” nowadays. [1]

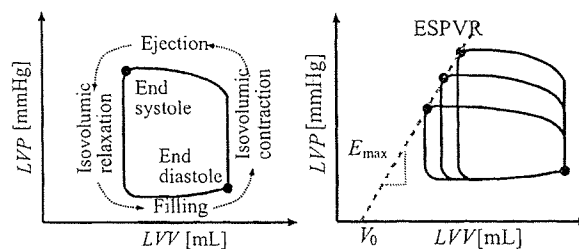
To promote the recovery, evaluation of cardiac function is one of the important issues. This information will be helpful to determine an adequate timing for weaning from the RBP and to plan a treatment program. Meanwhile, although several methods to evaluate cardiac function of a single native heart have already been studied, a situation in which the heart is bypassed by the RBP has little been considered. As a result, there is a possibility that some conventional methods misestimate the cardiac function when the RBP is connected to the circulatory system.

To cope with this problem, we aimed at finding an index to evaluate the cardiac function considering the bypass with the RBP. To achieve this, we took notice of the left ventricular pressure-volume relationship which has commonly been used in conventional methods. We performed acute experiments with three adult goats to measure left ventricular pressure ( $LVP$ ) and volume ( $LVV$ ) in various cardiac functions and operating points of the pump. In particular, we verified whether we could use the maximum elastance  $E_{\max}$  as such an index. The index  $E_{\max}$  is known as a good index which is not affected by the cardiac loads.

## 2. Methods

### 2.1. Ventricular pressure-volume relationship

Time-series data of  $LVP$  and  $LVV$  can be translated to a PV-loop as shown in Fig. 1. This loop is dislocated and deformed by changing preload or afterload. In that case, end systole (ES) points are placed on a line which is called the end systole pressure-volume relationship (ESPVR). The slope of the ESPVR is called  $E_{\max}$  which represents the contractility of the ventricle [2].



(a) Construction of PV-loop (b) ESPVR and  $E_{\max}$ .  
Fig.1. Definition of PV-loop

### 2.2. Experimental setup

We performed three acute animal experiments with adult goats to measure the PV-loops during assistance with the RBP. The experimental setup is illustrated in Fig. 2.

A NEDO-BCM PI Gyro pump (screw-in type) was used as the RBP. An inlet and an outlet of the pump were connected to the left apex and the descending aorta with 3/8 inch cannulae, respectively. A conductance catheter (Sigma 5 DF, Laycom, US) was inserted on the left ventricle via the left atrium to measure  $LVP$  and  $LVV$ .

### 2.3. Experimental condition

We measured PV-loops while cardiac function was (a) normal cardiac function (NCF), (b) augmented (positive inotropic intervention; PII) or (c) diminished (negative inotropic intervention; NII). To imitate the positive and negative inotropic intervention, we injected Epinephrine and Propranolol, respectively. In each condition, we altered the rotational speed of the