

A111 形状記憶合金繊維の可制御性を応用した心筋収縮の工学的モデリング

Mechanical simulation for myocardial contractile assistance based on controllability of a sophisticated shape memory alloy fibre

○ 坂田亮(早大院生理工工) 正 白石泰之(東北大加藤研) 和田由美子(早大院生理工工) 渡部 智樹(早大理工学部)
植松美幸(早大院生理工工) 田中隆 正 朴栄光 正 梅津光生 関根一光(徳島大) 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)

Ryo SAKATA, Yumiko WADA, Tomoki WATABE, 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, Satoshi KONNO, Yoshifumi SAJIO, Tomoyuki YAMBE, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku Uni., Kazumitsu SEKINE, Tokushima Uni, Akira TANAKA, Fukushima Uni., Makoto YOSHIZAWA, Information Synergy Center, Tohoku Uni., Noriyasu MASUMOTO, Nippon Institute of Technology, Tetsuo FUJIMOTO, Shibaaura Institute of Technology, Dai HOMMA, Toki corporation

Key words: artificial myocardium, shape memory alloy fiber, heart failure, duty ratio, strain, tensile force,

1. 緒言

現在、血液と人工物の直接接触に由来する血液適合性の問題の少ない、心臓の収縮を外部からサポートする人工心筋システムの開発を進めている。

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。本研究で開発を進めるシステムは、Fig. 1 に示す形状記憶合金(トキコーポレーション, Biometal BMF100)を応用し、心臓の外部に直接して必要なときに必要なだけ心収縮を力学的にサポートする¹⁾。本装置のアクチュエータである形状記憶合金繊維は、通電加熱することにより硬化、及び収縮する。また、制御方法である PWM 制御によって通電量の制御を行うことにより、生体心臓との熱伝達収支を考慮した収縮加熱を実現可能となり、アクチュエータの応答性、耐久性の向上が可能となる。

本研究では、生体心臓との収縮拡張期の力学的相互関係を考慮した人工心筋の駆動制御を目的とし、形状記憶合金繊維の可制御性を応用した制御方法の基礎的検討を行う。

2. 方法

2.1 形状記憶合金を応用した人工心筋

人工心筋は、心室内の血液拍出方向の重要因子と考えられる心筋走行を考慮して設計している。心臓に力学的な圧力を与えるタイミングとしては、心電図の R 波を基準入力信号として 100~200msec の時間遅れをかけて駆動し、必要にあわせて任意の拍動数に 1 回収縮支援が可能である。しかしながら、生体心臓の電気的収縮信号の伝播と力学的な応答には生理学的な遅れがあるため、最適な力学的収縮支援タイミングの設定のためには、人工心筋の収縮開始時間遅れの設定だけではなく、収縮変位、収縮速度、収縮力の 3 つのパラメータにおいて形状記憶合金を的確に制御することが必要である。

2.2 PWM 制御の概要と制御方法

人工心筋は、一定周期で形状記憶合金に連続電流を流し、加熱収縮させる。その入力パルスを微小な時間で分割し、平均電圧を下げる PWM 制御の概要を Fig.2 に示す。Ton の幅を変化させることにより、デューティ比を決定することができる。Fig.2 のようにデューティ比を一定にした従来の駆動方法に対し、Fig.3 のように通電開始から時間 Ton₁ におけるデューティ比を通電終了までの時間 Ton₂ におけるデューティ比よりも小さく設定することで、形状記憶合金に加わる通電エネルギー量が減少し、収縮速度の制御が可能になる。

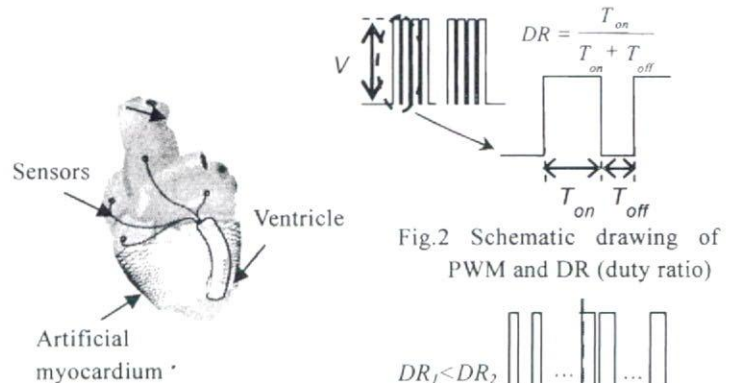


Fig.1 Concept of the artificial myocardium under development

Fig.2 Schematic drawing of PWM and DR (duty ratio)

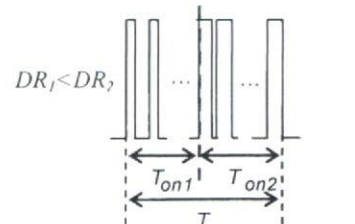


Fig.3 Schematic drawing of PWM and DR (duty ratio) on Ton₁ and Ton₂

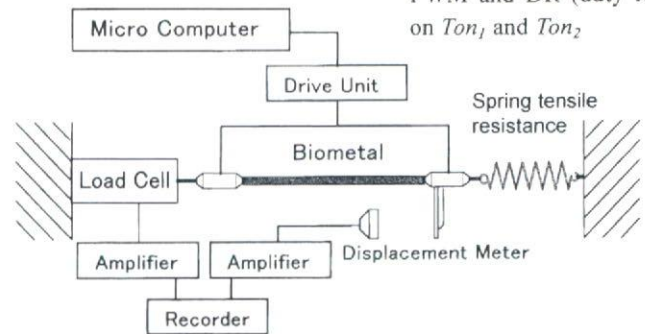


Fig.4 Schematic drawing of the measurement systems for the stress-strain characteristics of artificial myocardium

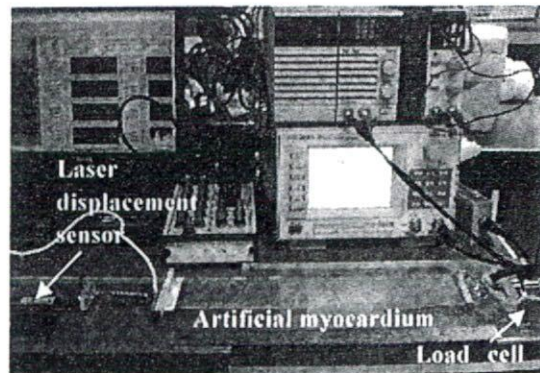


Fig.5 Whole view of the measurement system for the tensile force and strain of artificial myocardium

2.3 PWM 制御による人工心筋の応答特性試験

人工心筋の通電時の収縮変位、及び張力を計測するための試験装置の概要と試験装置全体図をそれぞれ Fig.4, 5 に示す。PWM 制御のデューティ比を一定にした駆動方法と通電開始から時間 T_{on1} と通電終了までの時間 T_{on2} においてそれぞれ異なるデューティ比を設定し、通電エネルギー量の変化による人工心筋の応答性を評価した。

実験条件を Table.1 に示す。試験のために使用した人工心筋は、長さ 280mm、直径 100 μ m の形状記憶合金繊維 20 本が並列になって構成される。人工心筋の一方を微小荷重ロードセルに接続し、他方は収縮抗力としてパネ常数 0.481kgf/mm の引っ張りパネに接続した。直流電流を流して伸長・収縮させた。収縮変位、及び張力はそれぞれレーザ変位センサ、ロードセルを用いて計測を行った。

3. 結果および考察

PWM 制御による人工心筋の応答特性試験によって得られた収縮変位、及び張力の変化を Fig.6, 7 に示す。デューティ比を低減させ、通電エネルギー量を低下させた場合には、変位、張力とも極大値を示す時間は延長した。極大値に達するまでの平均収縮速度は、デューティ比が 20% の時間が 150, 100, 0msec それぞれで 5.86cm/sec, 9.03cm/sec, 20.9cm/sec であった。ここで、デューティ比の平均値を平均エネルギーとして収縮速度、及び極大値までの時間との関係を Fig.8 に示す。生体心の心室短軸の表面収縮速度が 2.5cm/sec であることを考慮すると²⁾、形状記憶合金に加える平均エネルギーが約 27% で生体心筋の収縮速度に相当する速度を生成できる。また、加えるエネルギー量を減らすことにより、極大値までの時間遅れは大きくなるが、極大値にはほとんど変化がないことから、収縮変位と収縮力を保ったまま収縮速度の制御が可能となった。このように負荷エネルギーを変化させることによって、R 波から心室圧上昇までの遅れ時間と血液拍出時の圧力と拍出量血管系の負荷を考慮した収縮メカニズムに対応した収縮補助が可能となる。

4. 結言

本研究では、通電加熱時の負荷エネルギー量を変化させ、収縮変位、速度、発生張力の応答性を調べた。PWM 制御のデューティ比を的確に変化させることにより、人工心筋の収縮変位、最大収縮速度を制御することが可能であることが示された。

今後、生体に埋め込む場合、これらの関係を考慮した駆動方法とともに生体の収縮速度とそれに伴って圧制する心室内圧と整合して心収縮を補助することが望まれる。

文献

- 1) Shiraishi Y, Nagatoshi J, Ito S, Yambe T, Umezumi M, et al.: Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fibre and its cardiovascular diagnostic response, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2005;1(1):406-408.
- 2) Gault JH, Ross J.Jr, and Raunvald E: Left Ventricular Myocardium Tension-Velocity-Length Relations in Patients With And Without Disease of the Contractile State of the Left Ventricle in Man, Circ. Res, 1968, 22, 451-463.

謝辞

本研究は科学研究費補助金(19689029)、厚生労働科学研究費補助金(H17-nano-009)、日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業、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「バーチャル医療・教育訓練システムの開発」によって行われた。関係諸氏に謝意を表す。

Table1 Strain and tensile force test condition under the different duration energized for each duty ratio

Items		Values		
Duration energized T	ms	200		
T_{on1}	msec	150	100	—
Duty ratio on T_{on1}	%	20		—
T_{on2}	msec	50	100	200
Duty ratio on T_{on2}	%	95		
Drive voltage	V	34		
Period	sec	5.0		
Average energy	%	38.6	58.6	95

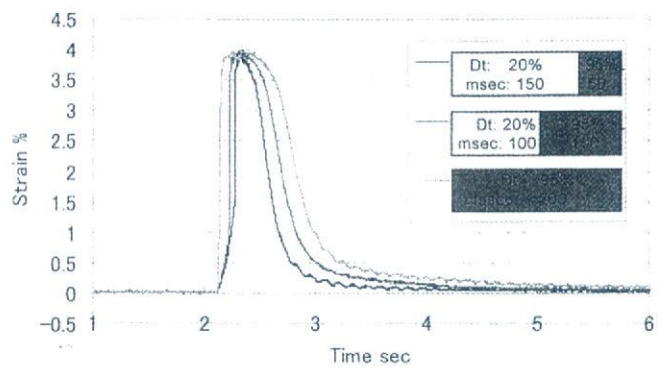


Fig.6 Changes in the strain from three different duty ratio

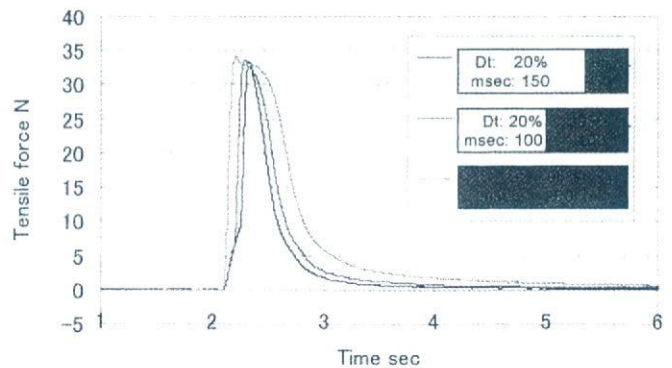


Fig.7 Changes in the tensile force from three different duty ratio

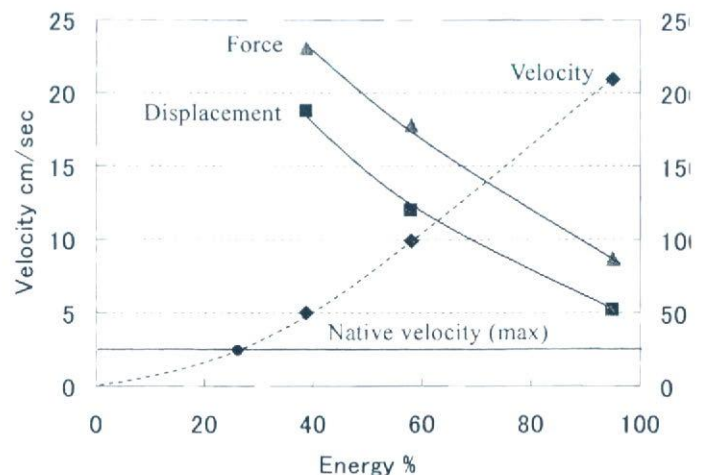


Fig.8 Energy-velocity and peak delay relations of artificial myocardium from three different duty ratio

Mechanical analysis of morphological structure of a heart for more sophisticated design of the artificial myocardium

○正 白石 泰之 (東北大) 西條 芳文 (東北大) 山家 智之 (東北大)
 柴田 宗一 (宮城県立循環器呼吸器病センター) 和田由美子 (早大)
 坂田 亮 (早大) 渡部 智樹 (早大) 正 梅津 光生 (早大)
 正 藤本 哲男 (芝浦工大) 馬場 敦 (東北大) 田林 暁一 (東北大)
 正 本間 大 (トキ・コーポレーション)

Yasuyuki SHIRAIISHI, Yoshifumi SAIJO, Tomoyuki YAMBE, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai
 Muneichi SHIBATA, Miyagi Prefectural Center for Cardiovascular and Respiratory Disease
 Yumiko WADA, Ryo SAKATA, Tomoki WATABE, Mitsuo UMEZU, Waseda University
 Tetsuo FUJIMOTO, Shibaura Institute of Technology,
 Atsushi BABA, Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization,
 Koichi TABAYASHI, Graduate School of Medicine, Tohoku University
 Dai Homma, Toki Corporation

Keywords: myocardial structure, artificial myocardium, hemodynamics, animal experiment, shape memory alloy fibre

1. 緒言

心臓が全身の臓器の需要に見合う十分な血液量を駆出できない場合や、または血液拍出が充分であっても心室充満圧が上昇する場合、内科的にもしくは外科的に治療がなされる。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。しかしながら医用アクチュエータとして人工的補助循環に用いられるシステムは、主として血液との直接的な接触によってポンプ機能を代替するものであり、自己化した組織でない人工物と接することによって促進される微小血栓による梗塞形成の問題が臨床応用時には懸念されている。

現在、形状記憶合金線維を応用した生体心筋の収縮を力学的にサポートする人工心筋開発を進めている。これは、血液駆出能力の低下した心臓を外部から心電図と同期させて心室挙動の一部を補助するものである。

心不全の病態には、さまざまなものがあるが、その本質は心筋自体の収縮能の低下であると考えられる。これまで、心臓を外部から力学的にサポートすることにより、循環動態と改善しうる血圧および流量の増大可能性が示されているが、本研究では、より詳細に心筋走行の観点から生体心臓構造を調べ、それに基づいて形状記憶合金線維を用いた人工心筋装置を試作し、動物実験においてその基礎的な血行力学的効果を検討した。

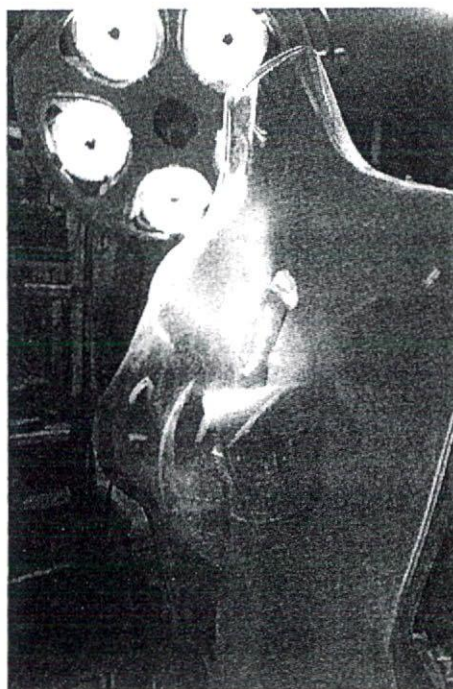


Fig. 1 A shape memory alloy fibred artificial myocardium presented, which was attached onto a silicone rubber left ventricle.

2. 方法

2. 1. 生体心臓の心筋走行

Fig. 2 は、健康成山羊の摘出心臓を心筋走行および層構造に対して剥離し展開したものであるが、ポンプ機能の異なる左右の心室から構成される生体の心臓は、このように一つの心筋バンド形状として示される。おおよそ、肺動脈弁（図中 PA）から、右心室部位を心臓の周方向に巻き、多層構造を形成しながら、左心室自由壁および中隔を心尖部から大動脈弁に至るがごとく回旋した形で展開される。本研究では、展開し固定した心臓バンドに樹脂製マーカを縫着し、正常形態に再構成した後、MDCT（Siemens, Somatom Definition）により各層を構成する心筋走行方向を計測した。

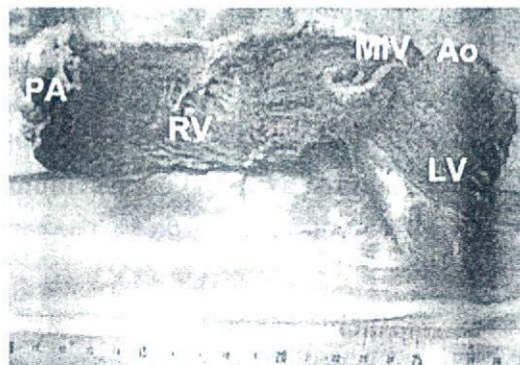


Fig. 2 A goat's heart unfolded by Torrent-Guasp procedure.

2. 2. 人工心筋装置による収縮方向と左室収縮補助効果の基礎検討

心筋走行に関する解剖学的知見は、通常左開胸下で観察される心臓全体の収縮期の3次元的な挙動と一致しており、人工心筋による補助時にもこれらの収縮方向を考慮することが有効であると考えられたため、(a)従来の左室短軸に沿った収縮装置、(b)左室壁の心筋走行に沿う人工心筋走行とした収縮装置を試作した。この人工心筋装置それぞれについて、健康成山羊（体重 50kg）の心臓に装着し、心臓外部からの収縮支援による効果を血行力学的に調べた。なお、本研究で実施した動物実験はすべて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、定める規則に厳密に則って行われたものである。

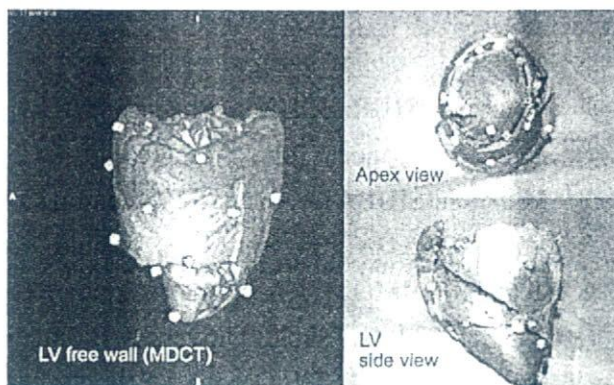


Fig. 3 Reconstruction and 3D representation by a MDCT of the goat's heart with plastic markers

3. 結果とまとめ

MDCT による健康心臓の形態再構築により、左室自由壁外側の心筋走行方向は、左室長軸に対して平均 40° の迎え角で構成された。実際には、収縮および拡張時にこれらの心筋走行も含めてさらに複雑な収縮拡張形態を示すが、Fig.4 に示すがごとく人工心筋装置を試作した。Fig.5 は動物実験において、得られた大動脈基部の圧流量関係から算出した血流交流成分の特性インピーダンスであるが、これらの結果から、心尖部から大動脈への収縮支援が容量駆出により有効である可能性が示された。微細形状記憶合金線維を用いた人工心筋によって、十分な血液拍出をサポートしつつ生体心臓と力学的整合性の高いシステムを具現化するために、装置の形状と機能の制御のみならず、負荷側の生体心臓のメカニクスを考慮した設計が必要であることが示されつつある。



(a) Circumferential design



(b) Oblique design

Fig. 4 Two different types of the artificial myocardial assist devices applied in the healthy goats' cardiac support.

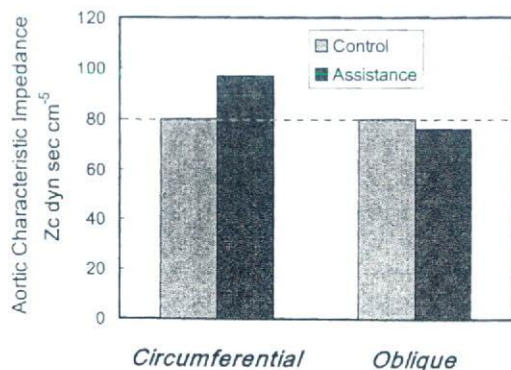


Fig. 5 Changes in characteristic impedance obtained in the goat by using two different types of myocardial assist devices.

謝辞

本研究は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、19689209）、日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金の助成のもと行われた。関係諸氏に謝意を表す。

特集Ⅱ

第71回日本循環器学会学術集会

4. 新たなるナノテクノロジーとは？

ナノテク人工心筋開発

東北大学加齢医学研究所 やん べ とも ゆき 山家智之, しら いし やす ゆき 白石泰之
 同大学院医学系研究科 た けい こう いち 田林 暁一

はじめに

世界的にみても心臓移植のドナー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。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は高まっているが、既存の拍動型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むずかしい。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。また近年では、組織工学的手法を用いた細胞シート工学を応用して、心筋機能を人工的に再生させる試みも注目を浴びているが、臓器単位の再生はまだむずかしく、また組織に対する安全性の検討が待たれている^{1,2)}。

Ni-Ti合金のマルテンサイト-オーステナイト相変態の形状記憶特性を利用した人工臓器研究の萌芽は、Sawyerらによって1970年代に示されており、本邦においても1980年代に应用の可能性が検討されている^{3,4)}。しかしながら、1990年代後半まで、形状記憶特性に関する材料科学とその成形技術は、人工臓器の応用に関して十分な性能を示すまでにはいたらなかった。

本研究で用いた形状記憶合金繊維は、ナノテク

ロジーの応用で新たに開発されたものである。すなわち、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、「ナノテク人工心筋」として開発された。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、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、必要なだけ心機能の支援ができることがその特長であると考えられる。

心臓を外部から力学的に補助するアクチュエータには、古くから概念の提示がなされてきたものが数多くあるが、体内に設置し、臓器に装着する人工物には、モータなど一般的機械要素を組み合わせる構造設計では得られる出力に対して過大な胸腔内スペースが必要とされ、現実的でない。本発明では、相変態特性を利用したナノテクアクチュエータを使用することによって、血液拍出補助効果を得られつつ、埋込型循環補助装置の設計サイズの問題を解決する方法を提案した(図1)。

[Key words] nanotechnology, artificial myocardium, cardiac support

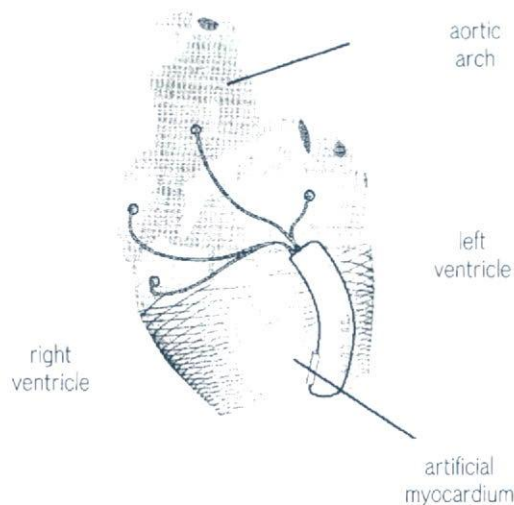


図1 ナノテク人工心筋の概要

ナノセンサによる循環動態診断に基づいたナノチップPCによる制御アルゴリズムに基づき、ナノアクチュエータによるインテリジェント心筋サポートを具現化する。

ナノテク人工心筋構成要素

1. 共有結合性 Ni-Ti 形状記憶合金の特長

一般に形状記憶合金から取り出せる出力は、その容積と変形ひずみ量に依存する。本研究で用いる形状記憶合金アクチュエータはファイバ形状であり、冷却によって回復可能なひずみ量には限界があることを考慮すれば、アクチュエータから構成される構造全体に均一な変形を与えるほうが、より大きい出力を得ることができると考えられる。

本発明におけるナノテク人工心筋材料の伸張率は、健康成ヤギを用いた実験において取得した、安静時心臓外壁の面収縮挙動変化率とほぼ等しく、金属結晶配列が安定な状態で最大収縮応力を発生することから、 $100\ \mu\text{m}$ の微細径であっても、最大収縮時に4 N程度の張力をもつ。さらに、金属の分子レベルで最適化された結晶構造により、最大3 Hz程度の高周波数応答性と長期繰り返し耐久能があることがわかっており、耐久試験では現時点で適正負荷時に約10億回以上の収縮弛緩挙動を達成し、現在も継続中である。

2. 形状記憶合金の張力特性と人工心筋（心室収縮補助装置）の設計

形状記憶合金アクチュエータは、熱によって駆動されるため、材料の加熱冷却を効率よく行う必要がある。とくに、心室収縮を1心拍ごとに時相に一致して適切に補助するためには、生体心臓の収縮期内に機械的収縮を完了させる駆動制御が必要となり、人工心筋システム構造自体の熱容量はできるだけ小さく設計しなければならない。このようなことを考慮すれば、極細形状のファイバやそれらを組み合わせた人工心筋構造が有効であると考えられる。そこで、微細径形状記憶合金を利用した人工心筋は、図1に示すごとく複数の形状記憶合金繊維による収縮バンド形状を構成することとした。

このように形状記憶合金繊維を人工心筋用の収縮要素として応用するためには、動的な張力発生と変位応答が重要となる。そのため、周期性張力発生特性を調べた。計測対象は直径 $100\ \mu\text{m}$ の形状記憶合金繊維とし、ロードセルを用いて収縮時張力を計測した結果、加熱通電時間を変化させたときの張力変化を観測すると、300 msec通電時において9 Nの出力を得ることが判明し、基礎的特性の解析が進んでいる。

3. 人工心筋駆動のための形状記憶合金アクチュエータの可制御性

ナノテク SMA アクチュエータは、回転型機械要素（モータなど）に比べて、入力エネルギーに対して得られる仕事率が低いが、心筋収縮アクチュエータとしてその機能性をとらえるならば、収縮機構に他の機械力学的構造を必要とせず、したがって、きわめて単純なシステムを構築することが可能となる。

人工心筋は、一定周期で形状記憶合金繊維アクチュエータに連続的にパルスまたは直流電流を通電し、加熱収縮させる。入力信号としてのパルスを微小時間で分割し、その時間幅を可変とするPWM (pulse width modulation) 制御を利用することで、マイクロ秒オーダーでのリアルタイム通

電制御を行い、人工心筋アクチュエータの速度および発生張力の解析を進めている。図2は直流消費電力比に対するひずみ変位および速度、張力をまとめたものである。これらの結果から、生体の心筋収縮速度に対して、人工心筋アクチュエータ単体では十分な応答が得られることが示され、アクチュエータ消費電力を低減させて力学的収縮効果を得ることが可能であることがわかる(図2)。

ナノ人工心筋ユニットの構成

臨床的な側面から考えれば、心臓を外部から力学的に補助する場合でも、局所的な応力集中が起こらないことが望まれる。とくに、心筋組織は血管などに比べて引張破断応力が小さく、したがって高応力を発生する人工心筋を心筋壁に直接縫合することは容易ではない。また、形状記憶合金アクチュエータの有効な出力は体積と変形ひずみ量に依存するが、相変態を利用した回復ひずみ量には限界がある。したがって、対象となる臓器もしくはその部位全体に対して均一な変形を与えるほうが、より大きな出力を発生できる。

このような観点から、心臓全体を取り囲む形状をもち、ロボット制御に用いられる工学的手法を応用して、変位と発生力を同時に調節可能な人工心筋システムを構築することとした⁵⁻¹⁴⁾。

心筋の層構造と収縮メカニクス

心臓の構造と機能について、Torrent-Guaspは、以下に示す概念を提唱した^{15,16)}。

- ①心臓は1枚の筋肉により二つからなるらせん構造で、左室および右室が定義される。
- ②二つのらせん構造は、右室を形成する肺動脈基部からのbasal loop、および左室を形成するapex loopからなる。
- ③これらのらせん構造は、左室心尖から大動脈、肺動脈方向への解剖学的走行を示し、心室長軸方向への心筋走向が形成されている。

図3は、健常成ヤギの摘出心において上述の概

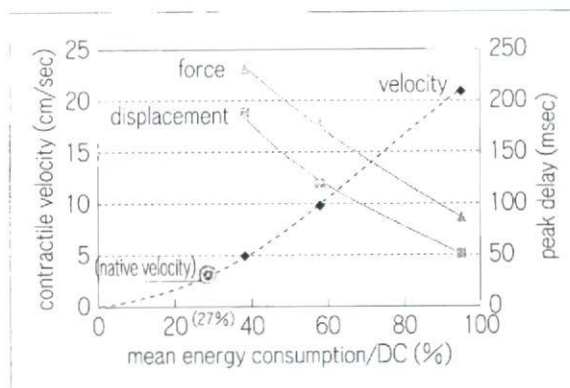


図2 アクチュエータ収縮にかかる直流消費電力比と時刻歴応答(ひずみ変位、速度、張力)および生体心筋の収縮速度の比較

念に沿って層構造を剥離し、展開して示したものである。さらに、図4に示すように、この展開した心筋バンドを中性緩衝ホルマリンで固定した後、プラスチック製のマーカを縫着し、CTを用いて心臓形態を再構成し、相対的位置関係を検証した。

人工心筋による拍出補助形態設計においては、これらの心筋構造の形態が示すように、回転楕円形状の左室に対して効率のよい流体拍出を行うために、人工心筋の構造を左室心尖から血液流出路の大動脈にいたる走向に則って構成することは、生体心臓に対して機械効率を向上させる効果があると設計上考えられた。形状記憶合金アクチュエータを応用する際には、ファイバーの軸方向の収縮を構造的三次元に、左室短軸もしくは長軸の収縮変位出力となるように設計する必要性が示唆された。

心筋壁の収縮変位量

臨床的に、心室を外部から収縮補助するためには、心室壁の変位量計測に基づき、基本変位を設定する必要があると考え、赤外線ステレオラベリングカメラ(Northern Digital Inc., Polaris Vicra)を用いて、健常成ヤギにおいて心室壁挙動を調べた。左開胸下で、心臓表面に反射剤を塗布した

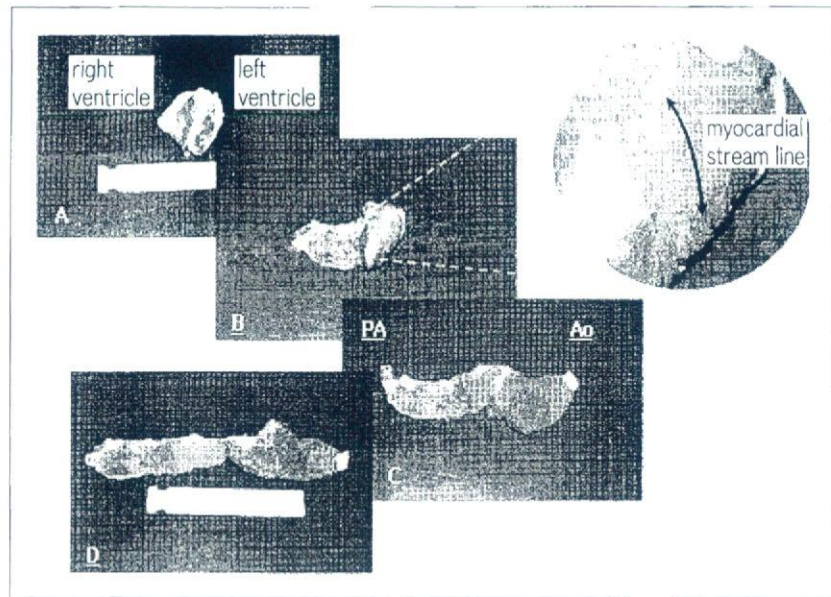


図3 健常成ヤギ心臓のVMB (ventricular myocardial band) 概念による展開

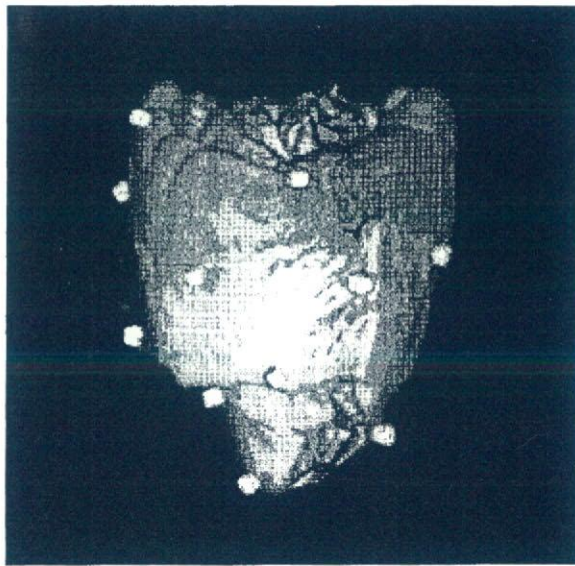


図4 プラスチック製マーカを縫着した健常ヤギ心臓のCT再構築像

マーカを設置し、SLCを用いた三次元位置計測解析システムを構築し、左室壁を中心とした変位計測を行った。図5は、計測システムの全容と三次元座標変換後の局所変位量解析結果を示したものであるが、これらの結果から、左室自由壁で約10%および乳頭筋-心尖部位近傍で約4%の局所収縮ひずみが観察された。

開胸下における加速度センサーによる心室壁運動解析

局所壁運動の解析と合わせて、ピエゾ型三次元加速度センサーを用いて心室壁の局所慣性運動を調べた(図6)。計測場所は変位計測の位置と同等とし、心室基部、左室自由壁上、左室乳頭筋-心尖部位近傍上において加速度を測定した。その結果、左室自由壁から心尖部にいたる心室壁の三次元加速度が、心室基部に比べて20~30%高値をとり、したがって自由壁から心尖部にいたる部分の血液拍出に対する力学的寄与分が大きいことが定量的に示された。

これらの情報解析結果は、ナノ心筋デバイスの最適設計に有効に用いられた。

人工心筋装置による血行力学的効果

ナノ人工心筋装置の基礎的水力学的特性を目的として、左室モデルおよびオーバーフロータンク回路により構成される左心系血液循環負荷回路において、左室モデル圧-駆出流量特性を調べた。心室モデルは、シリコン(Shin-etsu, KE-1300T)製、内容量200 mlの砲弾型サック形状と

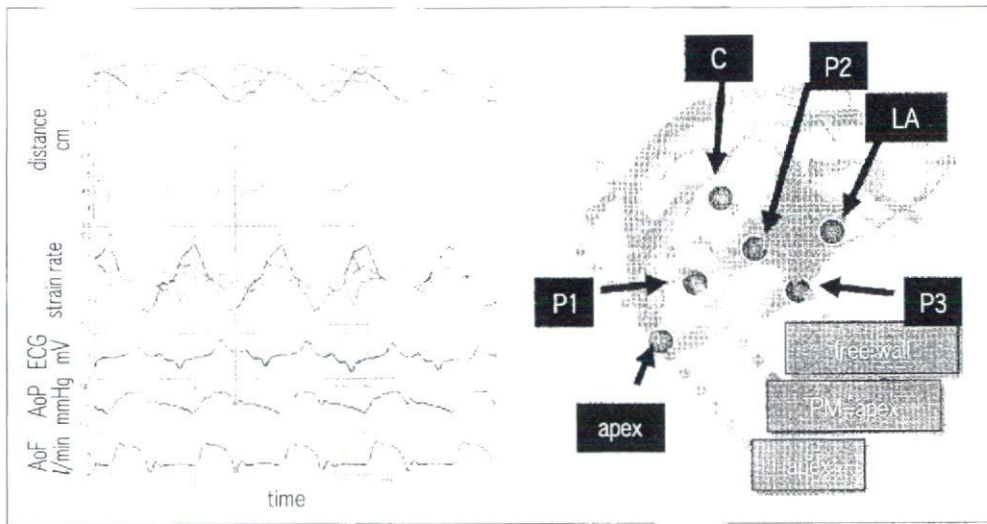


図5 三次元変位解析装置による健康成ヤギの左室壁挙動

し、流入出側にはそれぞれ機械式単葉弁（Björk-Shiley Monostrut: 25 mm および同：19 mm）を接続した。その結果、大動脈への駆出圧に相当する100 mmHgの後負荷に対しても駆動が行えることが確認された。

動物実験におけるナノ人工心筋デバイス収縮補助効果

心臓の周期に同期させ試作した、人工心筋デバイスにより収縮サポートを行った動物実験結果（ヤギ、体重約50 kg）を図7に示す。人工心筋の駆動は、心電図R波に同期させて行った。ナノ形状記憶合金の応答性はきわめて高速であり、そのため、R波の検出信号から50~200 msecの時間遅れを挿入して、駆動を開始した。血行力学データは、大動脈基部血流量を超音波血流計（Transonic, MA16PAX）で、また左室圧および大動脈圧を血圧トランスデューサ（Fukuda, CDX）により取得した。麻酔開胸下で心膜を切開し、心臓外壁にシリコンでコーティングを施したシステムを装着した。アクチュエータを駆動するための電力供給は経皮貫通ケーブルで行ったが、人工心臓の埋込時に必要な心臓や大動脈への侵襲がないため、装着にかかる時間は短く、出血も当然観測

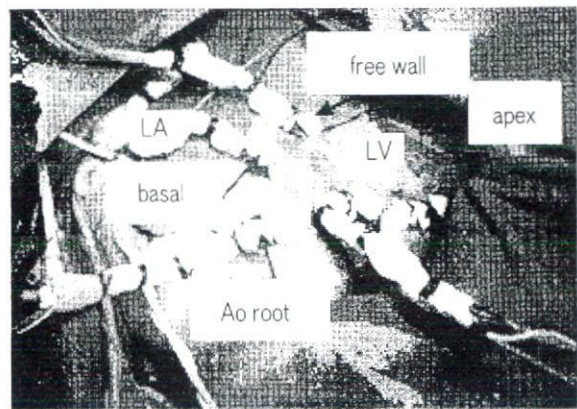


図6 健康成ヤギ心臓表面に装着された三次元加速度センサー

はされなかった。

動物実験の結果、ナノ人工心筋デバイスによる補助を行った心拍中の大動脈血流量は、非補助時に比べて約15%、左室収縮期圧は約7%の高値をとった。プロトタイプシステムでは心臓全体を取り囲む構造のため、装置による冠動脈の圧迫や心筋組織への血流障害が懸念されたが、数時間にわたる人工的補助では、これらの冠循環不全に起因すると思われる心機能低下はみられず、したがって適切な初期張力を選択することで、機械式人工心筋によってこのように有効な収縮支援をなしう

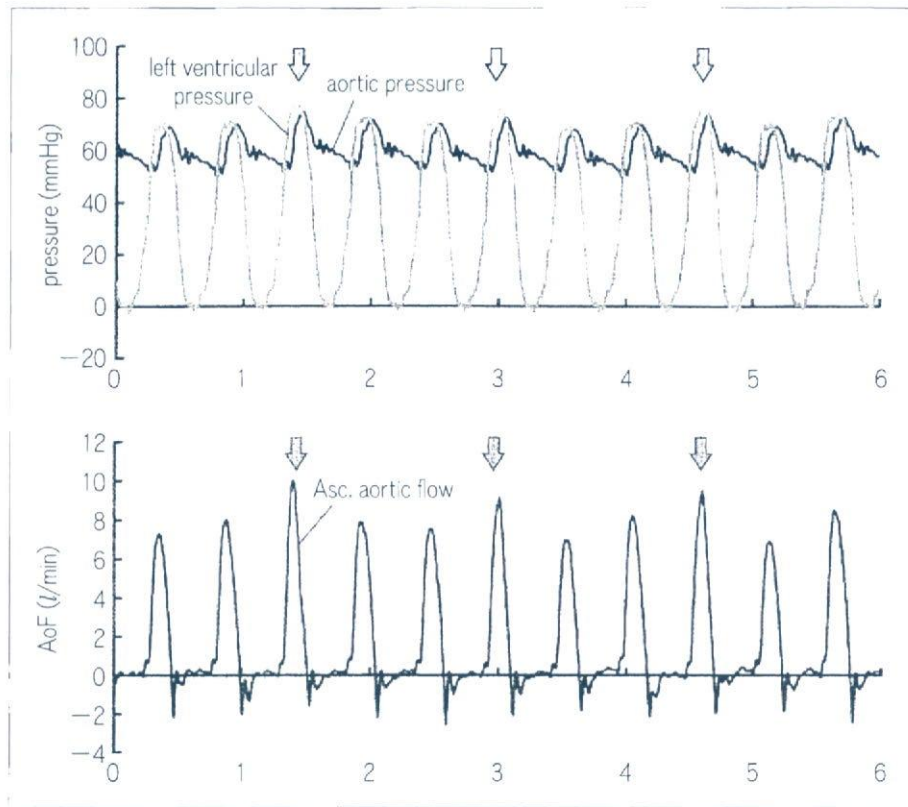


図7 成ヤギを用いた動物実験における人工心筋アクチュエータの血行力学的効果
自然心臓の3心拍に対して1回の力学的補助を心電図同期で行ったもの。時間遅れ50 msec, 収縮時間150 msec.

ることが示された。

考 察

左心系モック循環モデルを用いて人工心筋の水力学的機能を評価した結果、駆動入力に対して左室モデル内圧の上昇は十分に速く、形状記憶合金の変態速度によってきわめて高速な応答性が期待できることが考えられた。形状記憶合金の通電加熱によれば、瞬時に1,000 MPaにも及ぶ回復応力が発生可能であり、動物実験においても心室壁外側からの人工心筋装置の駆動によって、血行力学的に補助効果が得られたことから、システム容積が小さくても比較的大きな出力が期待できることが示された。模擬循環回路における水力学的性能評価においては、負荷系の慣性力が比較的大きく働き、したがって動物実験における心室内およ

び大動脈内の血液慣性よりも過大な負荷が働くと考えられるが、実験において一定負荷回路で拍動性を生成できたことにより、水力学的には血液拍出に対して十分な運動エネルギーを負荷できることが示唆された。

試作されたナノテク形状記憶合金アクチュエータには、柔軟性や衝撃の緩和、超弾性特性による振動減衰性があり、そもそもこれらの特徴をもつ生体の心筋との力学的親和性は高いと考えられる。自律的に拍動する自然心臓の血液拍出と心臓外部からの収縮支援の整合性を考慮するうえでは、形状記憶合金アクチュエータの出力は変位において自然心臓の最大変位量よりも小さい。しかしながら、血液拍出機能が低下したときに心臓をマッサージする効果も含めて、形状記憶合金アクチュエータを応用した人工心筋の機能設計を考えると、適用範囲を的確に設定すれば循環補助装置

として有効であると思われる。

おわりに

本研究では、ナノテク形状記憶合金を微細アクチュエータとして、それらを集積した機械式人工心筋装置の開発を行った。水力学的実験に基づき、実験解析を進め、動物実験において開発した人工心筋装置の血行力学的効果を調べ、心臓を取り囲む形状とした人工心筋によって、有効な拍出補助が行えることを解明した。

現在、ナノテク経皮エネルギー伝送システムの開発も並行して進めており、完全埋込み型のナノテク人工心筋システムとして、重症心不全の症例の新たな選択肢として将来性が期待される。

謝辞 本研究の研究費の一部は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究(A)「伝熱制御による医工学への新展開—生命の質への挑戦」、厚生労働省科学研究費補助金「ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置」、医薬品医療機器総合機構—保健医療分野における基礎研究推進事業研究プロジェクト「日本発の体内埋込型完全人工心臓開発のための総合的基礎的研究」、東北大学グローバルCOEプログラム「新世紀世界の成長拠点に築くナノ医工学拠点」によるものである。記して謝意を表する。

文 献

- Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S et al: Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation* 2005; **80**(11): 1586-1595
- Kondoh H, Sawa Y, Miyagawa S et al: Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res* 2006; **69**(2): 466-475
- Sawyer PN, Page M, Baseliust L et al: Further study of Nitinol wire as contractile artificial muscle for an artificial heart. *Cardiovasc Dis* 1976; **3**(1): 65-78
- Nitta S, Kagawa Y, Horiuchi T et al: Application of shape memory alloy for an artificial heart driving system. *MBE* 1983; **49**: 83-49, 45-51 (in Japanese)
- Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M et al: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother* 2003; **57** (Suppl 1): 122s-125s
- Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y et al: An artificial myocardium assist system: electrohydraulic ventricular actuation improves myocardial tissue perfusion in goats. *Artif Organs* 2004; **28**(9): 853-857
- Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y et al: Component engineering for an implantable system. *Artif Organs* 2004; **28**(10): 869-873
- Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y et al: Addition of rhythm to non-pulsatile circulation. *Biomed Pharmacother* 2004; **58**(Suppl 1): S145-149
- Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y et al: Non-blood contacting electro-hydraulic artificial myocardium (EHAM) improves the myocardial tissue perfusion. *Technol Health Care* 2005; **13**(4): 229-234
- Yambe T, Shiraishi Y, Sekine K et al: Development of the pulsation device for rotary blood pumps. *Artif Organs* 2005; **29**(11): 912-915
- Shiraishi Y, Yambe T, Okamoto E et al: Development of an artificial myocardial assist system. Lecture notes of the ICB seminar 7th Polish-Japanese Seminar on New Technologies for Future Artificial Organs. *Polska Akademia Nauk*, p119-125, 2005
- Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y et al: Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fiber and its cardiovascular diagnostic response. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; **1**(1): 406-408
- Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y et al: Morphological approach for the functional improvement of an artificial myocardial assist device using shape memory alloy fibres. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; **1**: 3974-3977
- Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y et al: A newly-designed myocardial assist device using a sophisticated shape memory alloy fibre. *Biocyber Biomed Eng* 2007; **27**(1/2), 147-154
- Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD et al: Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**(2): 389-392
- Corno AF, Kocica MJ, Torrent-Guasp F: The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp: potential implications in congenital heart defects. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **29**(Suppl 1): S61-68

特集

定常流型補助人工心臓の循環制御は不要か？

吉澤 誠*, 田中 明**, 小川 大祐***
笠原 孝一郎***, ポール・オレガリオ***, 白石 泰之****
関根 一光****, 山家 智之****, 仁田 新一****

はじめに

人工心臓は、自然心臓を切除置換する完全人工心臓と、自然心臓を切除せずにその補助をする補助人工心臓に分けられる¹⁾。完全人工心臓は非常に重篤な心臓疾患に対しても適用できるが、その拍出量を時々刻々変化する生体の生理的要求に一致させることが難しい^{2,3)}。一方、補助人工心臓では、ポンプ機能が衰えているとはいえ残存する自然心臓が循環制御の一部を担ってくれると推測されるので、目標循環量をどう設定するかという問題がある程度回避でき、完全人工心臓より有利であるとされている。

補助人工心臓も、駆出と充満を交互に繰り返す拍動流型と、流量が途切れることのない遠心ポンプなどを使う定常流型に分けられる。拍動流型は特に体内埋め込みを考えた場合、構造が複雑で高価である。これに対し定常流型は、溶血を起こしやすいが、構造が簡単で小型化も容易であるという利点があるため、将来的な普及に期待が高い。

本稿では、定常流型補助人工心臓の循環制御が、完全人工心臓などと比較して実際に簡単なのかどうかについて議論するとともに、循環制御の問題を扱うには自己心臓と人工心臓が共存する複雑な血行力学的な動作を解析する必要があることについて解説する。

従来の人工心臓の循環制御法

A. 完全人工心臓の循環制御法

完全人工心臓の心拍出量制御には右心側の制御と左心側の制御の2つがある。右心側の拍出量制御方法については、肺循環への過剰な血流量により生じる肺浮腫を防ぐように、右心の心拍出量を制御すればよいとされている(左右心拍出量バランス制御)^{3,4)}。一方、左心側の拍出量制御は未だ完全には確立されていない。なぜなら、生体が真に要求する心拍出量の目標値を正確に知る方法が今のところ存在しないからである。現在、左心側の拍出量制御方式として有望とされているのが、スターリング(Frank-Starling)の法則に基づいた制御と末梢血管抵抗に依存した制御である²⁾。

スターリングの法則とは、「自然心臓では、静脈血の流入増加によって心室への充満量が増えた場合、心筋が長く伸展されるとより大きな収縮力が発生し、心拍出量も増加する」というものである⁵⁾。これは、心房圧が高くなれば心拍出量が増すという図1aの実線のような心機能曲線の関係を与える。一方、静脈血の流入量は心房圧に対して減少関数である図1aの破線のような静脈還流量曲線で表わされる。心機能曲線と静脈還流量曲線の交点が動作点であり、心拍出量はこの動作点で与えられる。

拍動型ポンプでは、ポンプ室に血液が完全に充満するまでを拡張期とし、充満した量を完全に排出するような制御(完全充満-完全排出制御)を行うことにより、心房圧の増加で充満量が増え拍出量が増加するという心機能曲線が実現できる。静脈還流量曲線は、血液貯留量や血管抵抗の大小でその傾きやバイアスが生体自身の働きにより変化す

*東北大学情報シナジーセンター先端情報技術研究部

**福島大学共生システム理工学類人間支援システム専攻

***東北大学大学院工学研究科電気・通信工学専攻

****東北大学加齢医学研究所

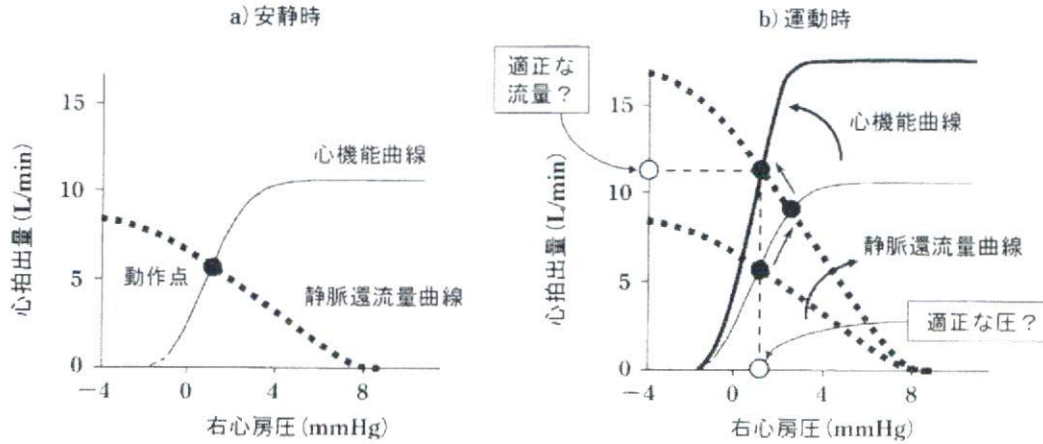


図1 心機能曲線と静脈還流量曲線

る⁵⁾。その結果スターリングの法則に近い特性をもつ制御ができるとされている。ただし、心拍出量に関するダイナミックレンジの高い制御系とするためには、心機能曲線の傾きを心房圧が一定となるように調整する必要がある。

Uemura ら⁶⁾は、スターリングの法則を左心房圧、右心房圧、心拍出量の3つの変数で表わされる空間に拡張し、動作点がこの空間内における傾いた静脈還流量平面の上に拘束されることを理論的に導き、イヌを用いた動物実験においてこれを確かめた。また、この理論に基づき、3つの異なる種類の薬剤注入量を操作量とすることによって、心拍出量、動脈圧、左心房圧をそれぞれの目標値に独立に到達させるような自動制御系を構成することに成功した。この方法は循環動態の多変数性をうまく考慮しており、人工心臓の制御にも応用できそうである。しかしこの方法によっても、生理的要求量に応じた目標心拍出量をどう与えるかという根本的問題が解決されたわけではない。

一方、末梢血管抵抗に依存した制御は、いわゆる 1/R 制御法⁷⁾などのように、心拍出量を総末梢血管抵抗と大動脈圧の関数として決めようとするものである。総末梢血管抵抗は自律神経系を介して循環中枢が操作できるパラメータであるため、この方法には目標心拍出量を人為的に与える必要がないという利点がある。

B. 定常流人工心臓の循環制御法

1. スターリングの法則に基づく制御

遠心ポンプのような定常流ポンプは、図2の曲線 AB のように、拍出流量(Q[L/min])が増えると揚程(差圧 ΔP[mmHg]: ポンプの出口側圧力から入

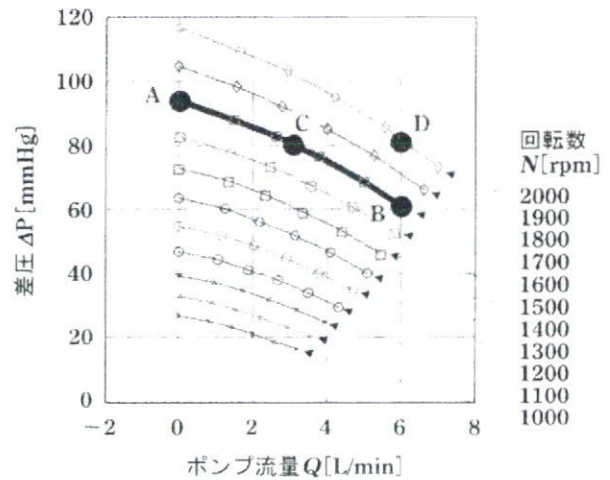


図2 定常流ポンプの差圧-流量特性

口側圧力を引いた差)が減少するという特性曲線(差圧-流量特性)を持ち、ポンプの回転数(N [rpm])が増えると特性曲線が上方に平行移動する。このことは、定常流ポンプの拍出量が心房圧(前負荷)だけでなく動脈圧(後負荷)にも依存することを意味し、心房圧で充満量が決まる拍動流ポンプのように、スターリングの法則に則った心房圧のみに依存する拍出量を簡単には作り出せない。

定常流ポンプでスターリングの法則を満たすようにするためには、心房圧を直接計測し、この値が与えられた目標値に一致するように拍出量を決定するというような制御が必要である。ただし、この制御が成り立つ前提条件として、「体が真に要求する心拍出量は心房圧ですべて決まり、かつ、目標となる心房圧がわかっている」ことがまず必要である。しかし、この前提が真かどうかについてもまだ完全に解決されているわけではない。

これまでの実験例によると、スターリングの法

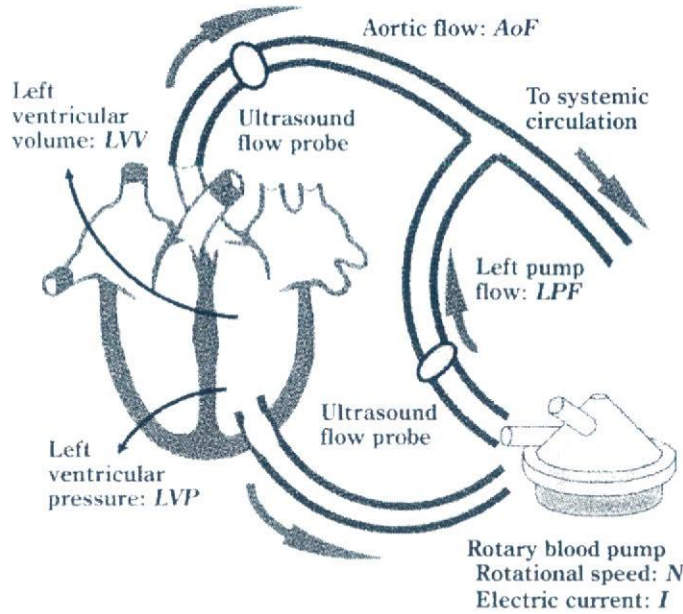


図3 定常流補助人工心臓による循環補助

則を真似た制御を行うと、心拍出量が過剰になりやすく、中心静脈圧の上昇が抑えられないため、長期にわたる生存が困難であることが報告されている⁷⁾。この理由は、人為的に与える目標心房圧を維持するように人工心臓の心拍出量を決めることは可能であるが、その結果得られる心拍出量と生体が真に要求する心拍出量が必ずしも一致しないからであると推測される。すなわち、心拍出量はやはり生体自身に決定させるべきであると思われる。

以上の考察は、定常流ポンプを完全人工心臓として用いるか、あるいは、補助人工心臓として用いたとしても、自己心臓の拍出能力が極端に低い場合の話である。定常流型補助人工心臓で自己心臓の拍出能力がまだ失われていない場合には、その制御方法は以下に示すように、より簡単なものになる可能性がある。

2. 回転数一定制御

上述したように定常流ポンプでは、差圧と回転数が与えられると流量は差圧-流量特性によって決まってしまう。したがって、回転数を一定に維持する場合は、差圧が生体側の事情でほぼ決まるので人為的な流量制御を行う余地はほとんどない⁸⁾。

まず、自己心臓の拍動能力がほとんどない場合で、図3のような左心室脱血-大動脈送血の定常流ポンプを装着した補助人工心臓を想定する。この状態で回転数をある値に固定したとき、それに対応する特性曲線上のどこかに動作点ができる。動

作点がどこにできるかは、そのときの大動脈圧と左心室圧の差(正確にはポンプの出入り口に装着されるカニューレの流路抵抗における減圧も関係する)で決まる。

ここで、もし生体が心拍出量を多くしたいと望むならば、総末梢血管抵抗を小さくして動脈圧を低くするか、あるいは、静脈還流量を多くして心房圧を高めることによって、差圧を小さくすればよいことになる。すなわち、心拍出量の調整は生体自身が主体的に実行できる可能性がある。さらに、自己心臓の拍動能力がある程度存在する場合には、補助人工心臓では足りない部分を自己心臓の拍動で補うように微調整もできると推測される。

このことが「補助人工心臓では人為的な流量制御が不要である」とされる理由のひとつである。

定常流補助人工心臓の血行力学的考察

A. 差圧一定制御

しかし問題はそれほど単純ではない。すなわち、一定とする回転数を初期設定においてどのように決めるかという問題と、回転数を固定すると血圧制御が不可能になるという問題が残っている。これらの問題について以下で考察する。ただしここでは、定常流ポンプを完全人工心臓として用いるか、あるいは、補助人工心臓であっても自己心臓の拍出能力が極端に低い場合を考える。

1. 差圧を一定にすべき理由

回転数の初期設定として安静状態を想定する。たとえば図2の点Cのように、差圧が $\Delta P=80\text{mmHg}$ 程度で心拍出量が $Q=3\text{L/min}$ 程度にするのであれば、回転数を $N=1800\text{rpm}$ に設定すればよい。その後、現在の状態が安静状態に近ければこの設定を保てばよい。しかし次に述べるように、安静状態から離れた運動状態や睡眠状態では、回転数の積極的な変更が必要であると予想される。

仮に現在が運動状態であり、 $Q=6\text{L/min}$ 程度の心拍出量が必要とする。これを実現する差圧は、点Bのように $\Delta P=60\text{mmHg}$ である。左心房圧が高過ぎると肺浮腫になるので、これを上昇させるには限界がある。したがって、 $\Delta P=60\text{mmHg}$ のような低い差圧を作るには、左心房圧を上昇させる代わりに平均動脈圧をおよそ 80mmHg 以下まで下げる必要がある。しかし、脳血流などを維持するためには動脈圧をこのように大幅に下げることにはできない。したがって、このような場合、安静状態の差圧 $\Delta P=80\text{mmHg}$ を維持するためには、点Dのように回転数を $N=2000\text{rpm}$ まで上昇させる必要がある。

一方、現在が睡眠状態の場合には、上述とは逆に差圧を保ちながら流量は低く抑えなければならないので、回転数を減少させる必要がある。

このような制御は、回転数 N を操作量として差圧 ΔP を一定にする制御(差圧一定制御)⁹⁾であると見なせる。

2. 差圧一定制御は末梢血管依存型制御である

この制御下で生体が採ると思われる行動は次の2通りになると思われる。

今たとえば、生体が全体の心拍出量(大動脈弁を経由する自己心臓の流量と人工心臓の流量の和)を増加させよう望んだと仮定する。生体が採る行動のひとつは生体が総末梢血管抵抗を小さくすることである⁹⁾。こうすると動脈圧が下がり、差圧が下がる。これに対応して人工心臓の差圧一定制御が働き、差圧を元に戻すため回転数が上がり、その結果、差圧が変わらず人工心臓の流量が増加する。もうひとつの行動は生体が静脈還流量を増やすことである。こうすれば心房圧が上がり、差圧が下がる。このときにも同様に差圧一定制御が働くので、回転数が上がり、差圧が回復し、人工心臓の

流量が増加する。

このような制御は末梢血管抵抗依存型制御^{2,10,11)}の一種であるとみなせる。しかも拍動流型人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御よりずっと簡単なアルゴリズムとなっている。なぜなら拍動流型人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御では、一回拍出量を定置制御しながら心拍数を総末梢血管抵抗と大動脈圧の関数として時々刻々変化させていかなければならないからである^{3,7,11)}。さらに、定常流人工心臓においては、このような制御に必要な差圧や流量をセンサを直接用いずに推定できるので応用上優れている^{12,13)}。

差圧一定制御を採用するとしても、一定にすべき差圧をどのくらいにするかという問題は依然として未解決である。常識的には、運動時には差圧を高め、睡眠時には低めにすべきであると推測される。

B. 自己心臓の拍動の影響

1. 自己心臓の拍動を考えた動作点の動き

上述した考察には自己心臓の拍動の影響が考慮されていない。しかし、補助人工心臓であっても自己心臓の収縮能力が残っている場合、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臓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。すなわち「定常流」ポンプという言葉に惑わされるべきではない。

図3のように、成ヤギに対し、心尖部脱血-下行大動脈送血の遠心ポンプ(NEDO-BCM PI ジャイロポンプ)を補助心臓として装着し、左心室圧(LVP)、大動脈圧(AoP)、左心室容積(LVV)、大動脈流量(AoF)、左心補助流量(Q)を計測した。これらの時間波形は図4のようになる。同図b)のQのように、補助流量は定常流(直流)とはならず、自己心臓の拍動の影響を受けて脈動する。このとき、遠心ポンプの差圧(ポンプの直前・直後の圧較差) ΔP と補助流量 Q で決まる動作点の動きを、回転数が $N=1,600\text{rpm}$ と $2,000\text{rpm}$ の2つの場合に限り、差圧-流量特性とともにプロットすると図5のようになる。

すなわち、動作点は図2のように差圧-流量特性曲線の上で固定されることはなく、図5のようなヒステリシスを持つ閉ループを描く。このループにおいて右から左に行く区間(上側)が自己心臓の

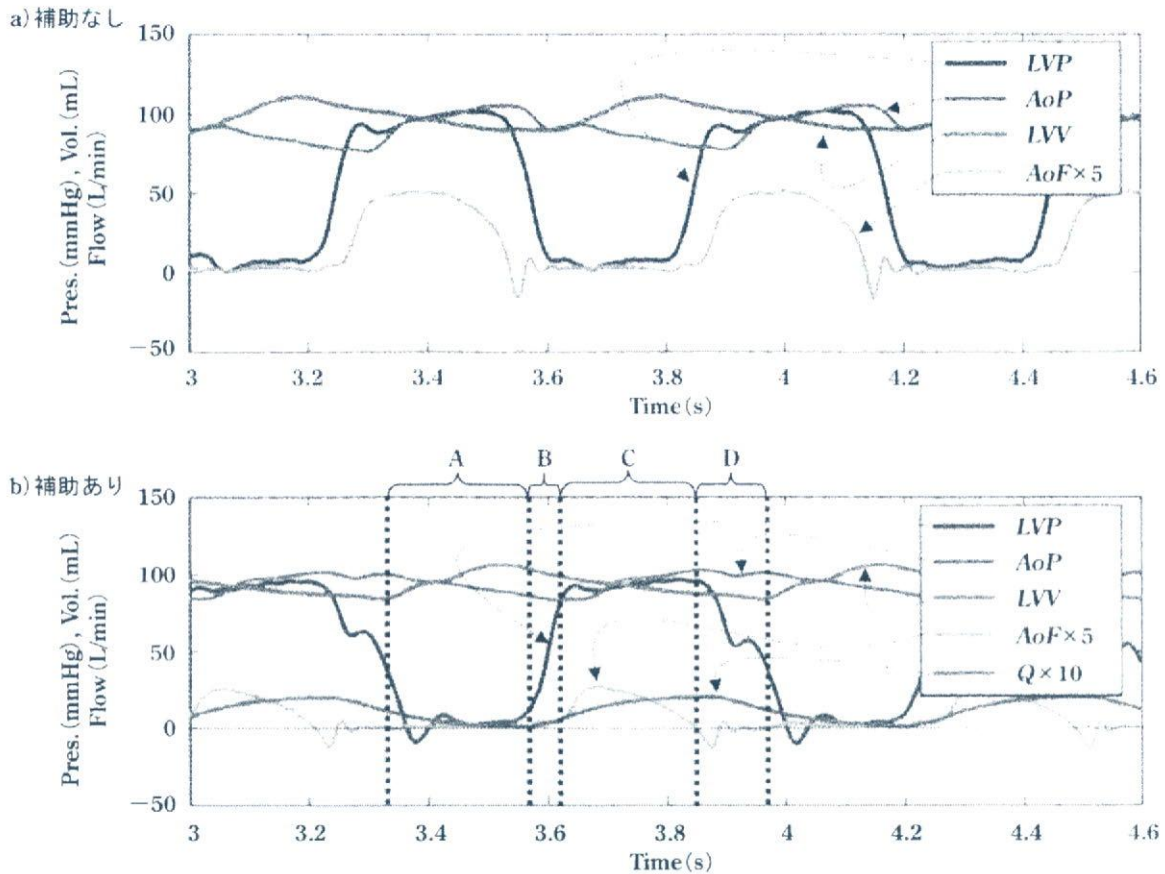


図4 定常流補助人工心臓による補助がない場合 a) とある場合 b) の諸量の時間変化
 LVP: 左心室圧, AoP: 大動脈圧, LVV: 左心室容積, AoF: 大動脈流量, Q: 補助流量.

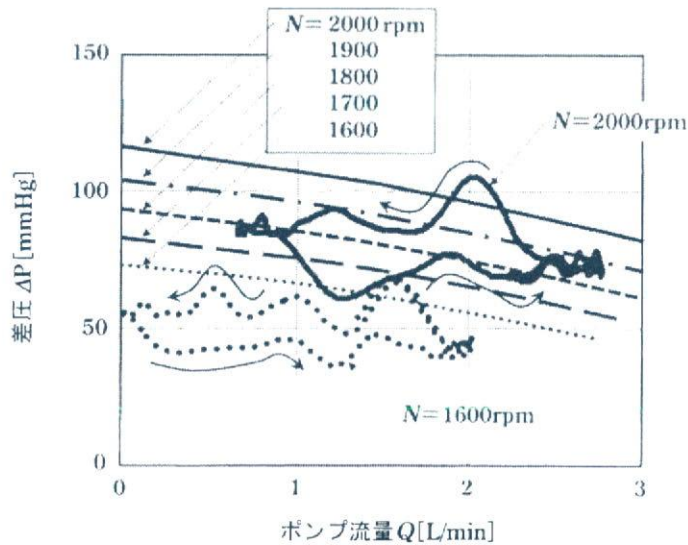


図5 定常流ポンプの差圧-流量特性の上にプロットした実際の差圧 ΔP
 右から左に行く区間が拡張期. 左から右に行く区間が収縮期.

拡張期に対応し、左から右に行く区間が収縮期(下側)に対応する。差圧-流量特性はあくまでも静特性であり、自然心臓がない模擬循環系において、回転数を一定に保ったまま過渡応答が消失した後の定常状態の差圧と拍出流量の関係を記録したも

のである。したがって、自己心臓と定常流ポンプが結合した系の動作を正確に表わすためには、定常流ポンプが定常流を出すと考えたと誤りであり、図5のように流量が脈動する状態を考えなければならない。

図6は、図5で使用したポンプの差圧の代わりに、大動脈圧から左心室圧を引いた差圧 $AoP-LVP$ と補助流量 Q で決まる動作点の動きを、差圧-流量特性とともにプロットしたものである。図5と同様に、右下の頂点から左上の頂点に至る左向きの部分が拡張期であり、左上の頂点から右下の頂点に至る右向きの部分が収縮期である。収縮期においては、左心室が収縮して LVP が高まり、縦軸の $AoP-LVP$

は小さくなる。その結果、遠心ポンプの入力側の圧が高まりインペラを後押しする効果があるため、この区間では補助流量が増大し、動作点は右下に移動する。このとき、 $AoP-LVP < 0$ となると大動脈弁が開き、自己心臓の流量も発生する。

2. 定常流補助人工心臓装着時循環系の電気回路モデル

図7は、左心室脱血・下行大動脈送血の定常流

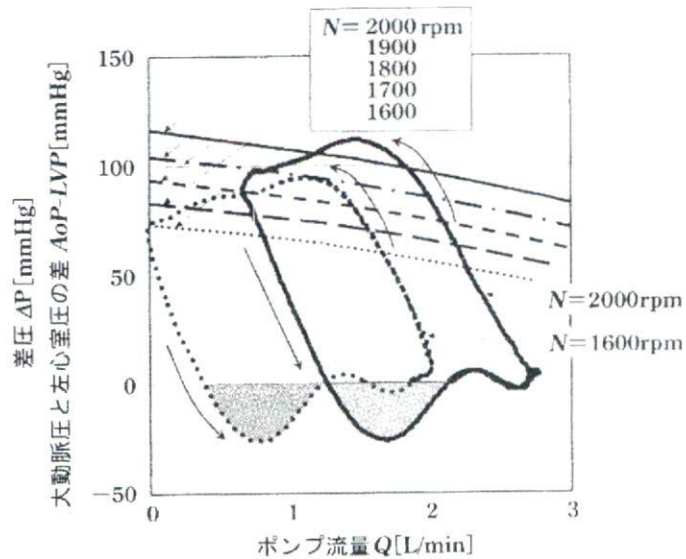


図6 定常流ポンプの差圧-流量特性の上にプロットした大動脈圧と左心室圧の差

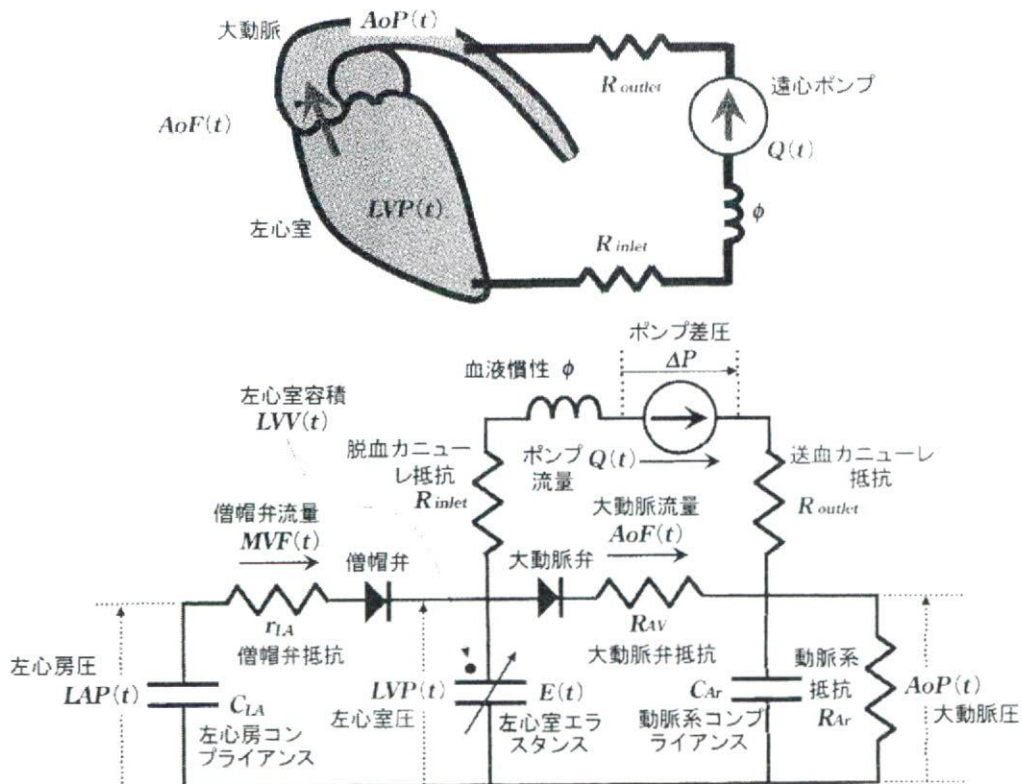


図7 定常流補助人工心臓装着時循環系の模式図(上)と電気回路モデル(下)

補助人工心臓を装着した循環系の模式図と対応する電気回路モデルを表わす。このモデルに基づくと、僧帽弁と大動脈弁の開閉の組み合わせに応じて、次のように4つの状態の血行力学的な動作が説明できる。

1) 自然心臓が拡張期で $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ のとき (図4のA) :

大動脈弁は閉じ僧帽弁が開き、左心房から左心室へ血液 ($MVF(t)$) が流入すると同時に、人工心臓を通じて左心室から大動脈へ血液 $Q(t)$ が汲み上がる。このとき、左心室容積 $LVV(t)$ は増加関数である。

2) 自然心臓が収縮期で $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ のとき (図4のB) :

大動脈弁と僧帽弁の両方が閉じる。人工心臓がない場合には等容収縮期で $LVV(t) = \text{const.}$ になるはずであるが、人工心臓からの汲み上げが続くため、 $LVV(t)$ はすぐに減少関数に転じる。

3) 自然心臓が収縮期で $LVP(t) > AoP(t) > LAP(t)$, または $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ であっても $AoP(t) \approx LVP(t)$ であるとき (図4のC) :

僧帽弁が閉じたままで大動脈弁が開き、左心室から大動脈弁を通じて大動脈へ流量 $AoF(t)$ が生じる。このとき、上述したようにポンプの流入側の圧力が高まるため $Q(t)$ は増加関数となる。左心室から見た人工心臓は

$$\phi \frac{dQ}{dt} + \Delta P + c_1 \omega Q + c_2 Q^2 = K \omega^2 \quad (c_1, c_2, K \text{ は定数})$$

に支配される¹⁴⁾。回転数 $\omega(t)$ が一定となるように制御されていれば上式の右辺は一定である。 $LVP(t)$ の増加によって差圧 $\Delta P(t)$ が小さくなると他の項が増加しなければならないが、血液の慣性 ϕ が大きければ dQ/dt は小さい。すなわち $Q(t)$ は急には増加しない。また、 $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ であっても $LVP(t) \approx AoP(t)$ であるときは、大動脈弁を通過する血液の慣性により $AoF(t) > 0$ の期間がある。

4) 自然心臓が拡張期で $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ のとき (図4のD) :

再び大動脈弁と僧帽弁の両方が閉じる。2)と同様に、人工心臓がない場合には等容拡張期で $LVV(t) = \text{const.}$ になるはずであるが、人工心臓からの汲

み上げが続くため $LVV(t)$ は減少関数になる。

以上の考察のように、定常流補助人工心臓装着時循環系の血行力学的応答は複雑である。したがって、静特性のみに基づいてその動作を考察した差圧一定制御法が理論的に有効かどうかはまだ明らかではない。生体に真に適した制御が何かを知るためには人工心臓と自然心臓の相互作用を定量的に把握する必要がある。この作業には、動物実験ばかりでなく、図7のようなモデルに基づく計算機シミュレーションが有効であると思われる¹⁵⁾。

また、定常流補助人工心臓のもつ欠点のひとつである脱血カニューレ先端部が心室壁を吸着してしまう現象を回避するためにも、人工心臓と自然心臓の相互作用の動的解析が必要である¹⁶⁾。さらに、自己心臓が回復した場合に補助人工心臓から患者を離脱するためには、このような解析を行うことによって自己心臓の収縮能力を間接的に推定できると予想される¹⁷⁾。

おわりに

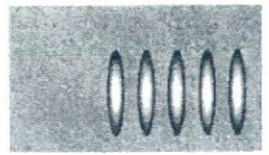
本稿では、定常流型補助人工心臓の循環制御法を完全人工心臓の場合と比較しながら解説した。すなわち、定常流型人工心臓の差圧-流量特性における考察から、比較的簡単なアルゴリズムで動作する回転数一定制御または差圧一定制御を行うと、生理的要求量を満たすような目標心拍出量の設定を回避できる可能性があることを示した。特に差圧一定制御を行うと、拍動流型完全人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御と同じような制御動作が期待できることを説明した。

しかし、本文に述べたように、定常流型人工心臓は自己心臓の拍動が無視できないとき、静特性である差圧-流量特性に基づく推測が現実を反映しない場合がある。したがって、心拍出量の制御ばかりでなく、循環系の状態推定や異常判定を正確に行うためにも、定常流ポンプが定常流でなく脈動流を作り出すような人工心臓と自己心臓の相互作用を十分考慮する必要がある。

本稿で紹介した研究の一部は、医薬品機構が実施したプロジェクト「波動型人工心臓の実用化のための総合的研究」の補助を受けたものである。ここに謝意を表す。

文 献

- 1) 許 俊鋭, 斎藤 明, 赤池敏宏 編集: 人工臓器・再生医療の最先端. 先端医療技術研究所; pp.287-91. 2005.
- 2) 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一ら: 人工心臓の制御. 計測と制御 1999; 38: 328-33.
- 3) Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, et al: Physiological control of a total artificial heart: conductance-and arterial pressure-based control. *J Appl Physiol* 1998; 84: 868-76.
- 4) Bhunia SK, Kung RT: Indirect bronchial shunt flow measurements in AbioCor implantable replacement heart recipients. *ASAIO J* 2004; 50: 211-4.
- 5) Khoo MC: *Physiological Control Systems*, IEEE Press 2000.
- 6) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 7) 阿部裕輔, 井街 宏: 自然循環と人工循環の生理. 計測と制御 1999; 38: 334-8.
- 8) Motomura T, et al: Ten-year NEDO BVAD development program: moving forward to the clinical arena. *ASAIO J* 2006; 52: 378-85.
- 9) Giridharan GA, Skliar M: Control strategy for maintaining physiological perfusion with rotary blood pumps. *Artif Organs* 2003; 27: 639-48.
- 10) 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一ら: 人工心臓用適応制御系の同定能力と安定性の評価. *人工臓器* 1997; 26: 114-8.
- 11) 三浦剛史, 吉澤 誠, 田中 明ら: 定常流完全置換型人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御. *人工臓器* 1999; 28: 394-9.
- 12) Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, et al: In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs* 2003; 27: 99-103.
- 13) Yoshizawa M, Sato T, Tanaka A, et al: Sensorless estimation of pressure head and flow of a continuous flow artificial heart based on input power and rotational speed. *ASAIO J* 2002; 48: 443-8.
- 14) Kitamura T, Matsushima Y, Tokuyama T, et al: Physical model-based indirect measurements of blood pressure and flow using a centrifugal pump. *Artif Organs* 2000; 24: 589-93.
- 15) Vollkron M, Schima H, Huber L, et al: Interaction of the cardiovascular system with an implanted rotary assist device: simulation study with a refined computer model. *Artif Organs* 2002; 26: 349-59.
- 16) Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs* 2003; 27: 92-8.
- 17) Ogawa D, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Indirect flow rate measurement of the NEDO PI Gyro pump for chronic BVAD experiments. *ASAIO J* 2006; 52: 266-71.



「超」食道ステント

◆キーワード

ナノテクノロジー
食道ステント
ハイパーサーミア
蠕動
経皮エネルギー伝送システム

基礎医学から

東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野教授
山家 智之 (やんべともゆき)

概要

医学の進歩した現在でも、食道癌の手術は、残念ながら未だ最も難しい手術の一つである。その一因に食道再建の問題があり、代用食道として胃や腸を用いるので、侵襲は大きくなり、高齢者などへの手術は困難になる。それでも切除できれば生命予後の向上は期待できるが、現実には食道癌では、みつかつた時には手遅れの症例が多い。

療効果も保持する「超」ステントシステムの開発が進められている。末期食道癌に対する選択肢の一つとして、将来性が期待される。

緒言

人工内臓の研究開発の歴史はすでに数十年にわたっているが、人工内臓の開発が始まった当初よりシステムの小型軽量化は大きな課題であった。人間の体内に余剰スペースはあるはずがなく、多少でもスペースを圧排すれば、生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働く。手術の後、しばらく経つてから、縫合糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。臨床で汎用されているペースメーカーなどは皮下にポケットを作つて埋め込まれているが、皮膚の伸展力に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカーポケットを形成し、異物を排除しようとする。

したがって、体内に埋め込まれる人工内臓には、可能な限り小型で軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある。われわれは、スペースユーティリティが高く、埋め込み可能で、蠕動運動を保持した人工食道の開発に成功し、世界で初めて動物体内で蠕動運動の具現化に成功した。さらに、再生医療の技術を活用した再生食道の具体化にも成功し、これらの技術を応用して、癌に対する治療効果を保持した「超」食道ステント開発にも成功している。これらの技術開発に関して、若干の考察を加えて概説する。

ナノテクノロジーを応用した埋め込み型人工食道開発