

- recordings based on multivariate parametric identification,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 44, No. 11, pp. 1092-101, 1997.
- [5] N. Sugita, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, S. Chiba, T. Yambe, S. Nitta, “Quantitative evaluation of the effect of visually-induced motion sickness using causal coherence function between blood pressure and heart rate”, Proc. of 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2004
- [6] A. Porta, R. Furlan, O. Rimoldi, M. Pagani, A. Malliani, P. van de Borne, “Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals.”, *Biological Cybernetics* vol. 86, pp. 241-251, 2002

DEVELOPMENT OF AN ARTIFICIAL MYOCARDIAL ASSIST DEVICE USING A SOPHISTICATED SHAPE MEMORY ALLOY FIBRE (BIOMETAL)

Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Sekine K, Higa M, Ogawa D, Yoshizawa M, Sato F,
Konno S, Nitta S, Tabayashi K, Sasada H (Tohoku University, Sendai, Japan)

Nagatoshi J, Itoh S (Waseda University, Tokyo, Japan)

Homma D (Toki Corporation, Tokyo, Japan)

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

shiraishi@idac.tohoku.ac.jp

The authors have been developing a mechano-electric artificial myocardial assist system (artificial myocardium) which is capable of supporting natural contractile functions from the outside of the ventricle without blood contacting surface. In this study, a nano-tech covalent type shape memory alloy fibre (Biometal, Toki Corp, Japan) was employed and the parallel-link structured myocardial assist device was developed. And basic characteristics of the system were examined in a mechanical circulatory system as well as in animal experiments using goats. The contractile functions were evaluated with the mock circulatory system that simulated systemic circulation with a silicone left ventricular model and an aortic afterload. Hemodynamic performance was also examined in goats. Prior to the measurement, the artificial myocardial assist device was installed into the goat's thoracic cavity and attached onto the ventricular wall. As a result, the system could be installed successfully without severe complications related to the heating, and the aortic flow rate was increased by 23% and the systolic left ventricular pressure was elevated by 6% under the low cardiac output condition at 2.5L/min in a goat. Therefore it was indicated that the effective assistance might be achieved by the contraction by Joule heating of the system using Biometal.

25 – ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS BY THE USE OF ARTIFICIAL MUSCLE WITH NANO TECHNOLOGY

Tomiyuki Yambe, MD, Tohoku University

4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Email: yambe@idac.tohoku.ac.jp

Oriental people have the small body. The space in a human body is, of course, limited, anatomically. So, for the artificial internal organs for oriental people, small is better. Various kinds of totally implantable artificial internal organs are developed in Tohoku University. Totally implantable artificial esophagus, an implantable artificial sphincter, artificial myocardium, the total artificial heart, and ventricular assist device, etc. are developed in our university. Recently, drinking STENT, which had the healing effect for an esophagus cancer is also developed. This drinking STENT system had the function of the drinking of the foods. Development of the artificial muscles using Nanotechnology enabled these developments. Since these artificial internal organs are totally implantable type systems, they do not have the risk of infection. By development of the transcutaneous energy transmission system (TETS) using nanotechnology for the magnetic shielding, the totally implantable system became possible. By this system, energy can be supplied to all artificial internal organs. The present condition of these various artificial internal organs is reported.

形状記憶合金アクチュエータによる心筋補助

白石 泰之* 山家 智之 関根 一光 西條 芳文
 金野 敏 仁田 新一 (東北大学加齢医学研究所) 梅津 光生 (早稲田大学)
 本間 大 (トキ・コーポレーション) 岡本 英治 (北海道東海大学)

Mechanical Myocardial Assistance by the Shape Memory Alloy Fibre

Yasuyuki Shiraishi*, Tomoyuki Yambe, Kazumitsu Sekine, Yoshifumi Saijo,
 Satoshi Konno, Shin-ichi Nitta, (Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)
 Mitsuo Umezu, (Waseda University), Dai Homma, (Toki Corporation)
 Eiji Okamoto, (Hokkaido Tokai University)

Abstract

Recently, the ventricular assist devices are widely applied for a surgical treatment of the final stage of severe heart failure as the bridge to heart transplantation or the destination therapy. However, it was anticipated that the artificial components in the ventricular assist devices might cause the problems concerning thrombosis and infection. As heart failure involves the decrease in myocardial contractile function, the mechanical assistance by using an artificial myocardium might be effective. In this study, the authors developed a mechano-electric artificial myocardial assist system (artificial myocardium), which is capable of supporting natural contractile function from the outside of the ventricle.

キーワード：形状記憶合金繊維，人工心筋，循環補助，血行動態

(Keywords: shape memory alloy fibre, artificial myocardium, ventricular assist device, hemodynamics)

1. はじめに

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⁽¹⁾。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づいている。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は高まっているが、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、国内でも昨年から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⁽²⁾。

心不全に対する外科的治療には、補助人工心臓といった機能代替を主な目的とする人工物だけではなく、心臓の収縮や拡張機能の不全を受動的に抑えるという方法を使うこ

Strain-Temperature Curve (BMF150)

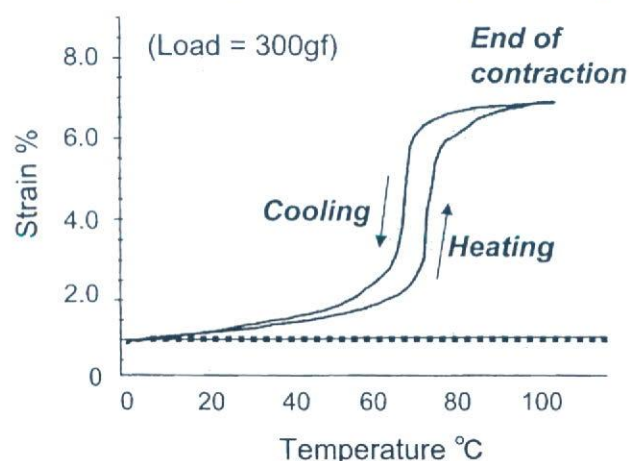


図1 共有結合性微細形状記憶合金ファイバ (Biometal®) の温度歪み特性

Fig. 1 Relationship between percent shortening (strain) and temperature obtained from the covalent-type shape memory alloy fibre

ともこれまでに提案されている。例を挙げれば、局所的に機能不全に陥った心筋部位を切除する Dor 手術や、心臓にメッシュ状の袋をあたかも靴下の様にかぶせ病的な過拡張を妨げるような医療用具を用いたもの、また、心室内腔を貫通させるようにピンを心臓壁に刺入し心室内容積の収縮効率を上げるといった方法がある⁽³⁾⁻⁽⁵⁾。しかし、これらの方法はいずれも残された生体心臓の機能をより効果的に血液拍出に利用することを主目的としたものである。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あびているが、高次機能を持つ組織に対する安全性の検討が待たれている⁽⁶⁾。

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⁽⁷⁾ (図 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、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。ここでは、さまざまな先進技術を統合したシステムとしての現在開発中の機械駆動式人工心筋について述べる。

2. 方法

〈2・1〉 人工心筋に用いる形状記憶合金アクチュエータの基礎特性 現在、心筋を補助する性能を実現するために、アクチュエータ要素として直径 $100\mu\text{m}$ 程度の極細の形状記憶合金ファイバ (トキ・コーポレーション社、バイオメタル) を用いた人工心筋装置の開発を進めている⁽⁸⁾。一般に、Ni-Ti 系合金は、ジュール熱や加熱による材料の温度上昇によって、金属結晶の相変態 (内部エネルギーによって安定な相が変化すること) が起こり、形状記憶効果と呼ばれる特徴を示す。本研究で用いている材料は、Ni-Ti 系の二方形状記憶合金であるが、生成過程でナノスケールの結晶構造の調製と最適化がなされ、共有結合性の結晶構造を持つ。そのため、材料自体の持つヒステリシスがひじょうに小さく、材料内部での結晶構造に由来するエネルギー損失が少なくすむため、相変態によって生ずる収縮変位は全長の 5~10% を示し、一般的な形状記憶合金に比べてはるかに大きな変位挙動が実現できる (図 2)。この材料の伸展率は、筆者が日本人の体格と同等な健常成山羊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い⁽⁹⁾。また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 4N 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 3Hz 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分かってお

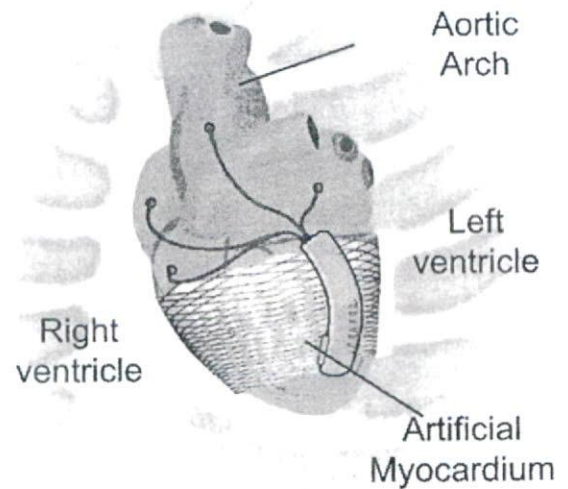
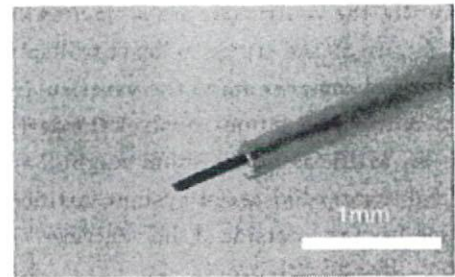
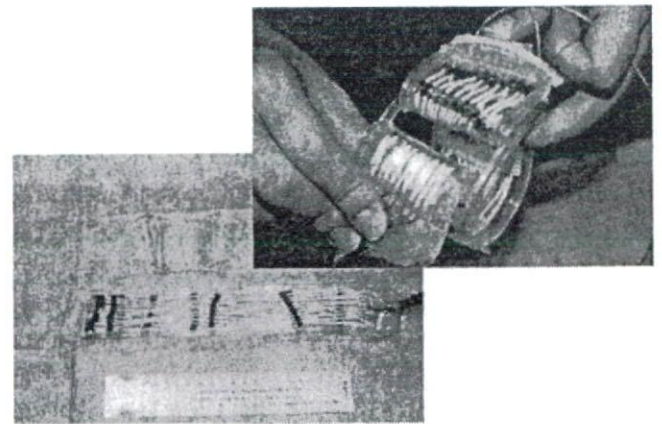


図 2 微細径形状記憶合金を用いた人工心筋の概要
Fig. 2 Schematic drawing of the myocardial assist device developed



(a) Shape memory alloy fibre ($D=100\mu\text{m}$) covered with the silicone rubber tubing



(b) Whole view of the myocardial assist device developed

図 3 人工心筋アクチュエータモジュール(a)および試作した平行リンク構造を持つガードル形状の心筋アクチュエータ(b)

Fig. 3 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

り、耐久試験では現時点で適正負荷時に約 9 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・2〉 機械式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と考えられる。

このような観点から、心臓全体を取り囲む形状を持ち、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。図 3 は試作した形状記憶合金アクチュエータの 10~20 ユニートを並列に接続したバンド状のプロトタイプ心筋補助装置である。工学的にはパラレルリンク構造と呼ばれる形状であり、システムとして冗長な性質をもちながらそれぞれのユニットを個別に制御することにより心筋補助バンドの局所にかかる収縮力を調節する機能を持つ。このような技術を利用すれば、心筋外壁にかかる局所の応力を制御することが可能となり、たとえば心臓全周を取り囲む構造でありながら、負荷特性の異なる右心、左心部の収縮をある程度独立して補助することができる。

3. 人工心筋デバイスによる血行力学的効果

人工心筋アクチュエータは、図 4 に示したように心臓を取り巻く形で胸腔内に埋め込むことができた。生体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（山羊、体重約 50kg）は図 5 に示すがごとくである。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、また左心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、出血もない。図 5 中矢印に示すがごとく、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%、左心室収縮期圧は約 7%の高値をとった。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すうることが示されつつある。

4. まとめ

極細の形状記憶合金繊維を用いて、有効な心筋収縮補助を行いうる人工心筋アクチュエータの開発を行った。

来るべき近い将来、超高齢化社会が不可避免的に到来する。



図 4 心臓を取り巻く形で胸腔内に留置された人工心筋アクチュエータ（麻酔開胸下の成山羊による動物実験）

Fig. 4 A goat's ventricle girdled with the artificial myocardium developed; the device was successfully installed into the thoracic cavity.

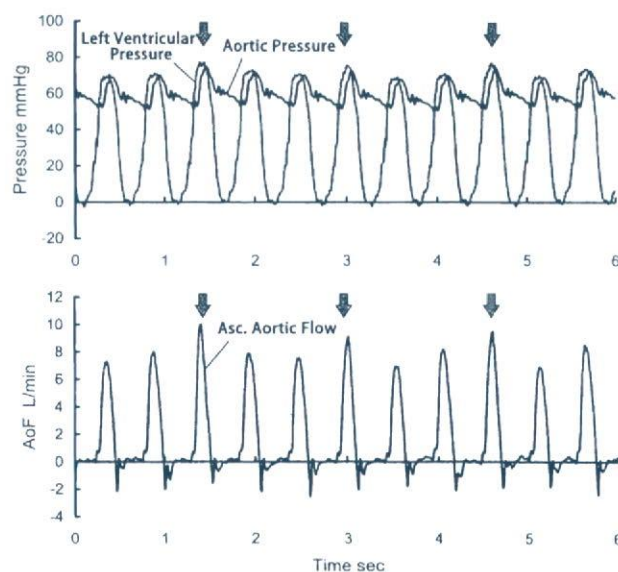


図 5 成山羊を用いた動物実験における人工心筋アクチュエータの血行力学的効果（自然心臓の 3 心拍に対して 1 回の力学的補助を心電図同期で行ったもの）

Fig. 5 Changes in hemodynamic waveforms obtained from the goat experiment; the arrows indicated the mechanical assistance, which was conducted with one-third of natural cardiac beat and completely synchronized with its ECG.

文 献

内外では人間機械論的観点に基づいて、内臓機能だけでなく日々の生活や運動の支援システムが数多く提案され、実用化される段階にきている。最新の工学技術を応用することで、ここに述べた微小システムとしての人工心筋を実現することが可能となった。近年、先進国においては、高齢者数の増加と高度先進医療の発展・普及に伴って、心臓血管疾患の患者数は増えつつある。たとえば労作性の心不全に対して、共生自律的に心臓の収縮を支援し、循環を人工的に補助することができるシステムができれば、高度な社会活動に復帰し適応することが容易になりうる。

ただし、これらの医工学的技術の応用に際しては、マルチモーダルなインターフェースを十分に活用することによって、機械的なサポートを受ける側の自由度を任意に設定できること、また生体本来の機能を限定もしくは低減させないことが、構造や制御系の設計において重要な課題となると考えられる。人工心筋を用いた研究によって、心不全時の生理学的収縮および補助の方法論が、バイオメディカルエンジニアリングの視座から明らかにされる可能性があり、人間（生体）－機械の力学的整合性を考慮しながら、治療や診断へ応用するという試みは、新しいリニアドライブシステムとしてまさに楽しみなどころである。

（本研究における動物実験は、東北大学加齢医学研究所および東北大学大学院医学研究科動物実験倫理委員会の審査を受け、規定に厳密に則って行われたものである。）

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（02-01）の援助のもと行われた。関係諸氏に謝意を表す。

- (1) Zipes D P, et al: "Braunwald's Heart Disease", W B Saunders, (2005)
- (2) http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news/iryuu_news/20060207ik08.htm
- (3) Perez-Tamayo RA, Anstadt MP, et al. ASAIO J, 41(3):M512-7 (1995)
- (4) Sabbah HN, et al. Circulation, 100(Suppl):439, (1999).
- (5) McCarthy PM, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 122:482-490, (2001)
- (6) Miyagawa S, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, et al: Transplantation. 80(11): 1586-95, (2005)
- (7) Yambe T, Shiraishi Y, et al. Biomed Pharmacother. 2003 57 Suppl 1:122s-125s., (2003)
- (8) Homma D, et al. Proc 25th Japan Congress on Materials Res, (1982)
- (9) Uematsu M, Shiraishi Y, et al. Proc IEEE-EMBS. (2005)

原稿受付日

平成18年10月3日

心臓血管系に整合する人工血管開発のための医工学的評価手法

白石泰之^{1,4)} 岩村弘志²⁾ 藤本哲男³⁾ 梅津光生⁵⁾ 川副浩平⁶⁾

要旨 循環器系に応用される人工臓器の挙動や、それら人工物を用いた手術による血行動態への影響をみることを術中に行うことは容易ではない。これらの経験を定量的に評価する心臓血管外科支援を目的とした血行動態を評価するシミュレーションモデルを開発し、外科治療の定量評価を試みてきた。人工血管置換の場合、力学的特性の異なる人工物が流体回路内に直列に配置されることによって、主として、(1) コンプライアンス減少にともなう血管拍動抵抗と心室後負荷の上昇、(2) 吻合部流路抵抗による拍動性の低下などの動態の再現を血液循環シミュレータを用いて示せる。このアプローチ手法によれば、たとえば人工血管による置換を行った部位より下流側の臓器血流の維持や脊髄保護の点からは、手術方法と使用する血管の選択が重要であることが示唆される。さらに、人工血管による血管系の拍動抵抗の増大は心機能へ影響を及ぼすことから、置換部位より上流の臓器血流にも血流の変化が遷延することが示される。人工血管は、力学的には能動的な血流の補助を行わないが、対象部位だけではなくその中枢側・末梢側いずれにも影響を及ぼしうる。近年、再生医学や組織工学を応用した人工血管も開発が進みつつあるが、より生体親和性の高い人工血管に対しては、手術後のリスクマネジメントの観点からは、重要な血行路を保存する画像解析と部位への定量的同時的ナビゲーション手法を研究することや、吻合部近傍の特性のみならず血管系システムとの総合的な力学的整合性をも考慮する必要があると考えられ、医用機械工学や生体応用工学の基盤技術を駆使したシミュレーションを手術と並行して行うことは有効な手法であると考えられる。

- 1) 東北大学加齢医学研究所
- 2) 順天堂大学心臓血管外科
- 3) 芝浦工業大学機械工学科
- 4) 早稲田大学理工学総合研究センター
- 5) 早稲田大学理工学術院
- 6) 岩手医科大学外科学第三講座

Biomedical engineering analyses for the development of the sophisticated and adaptive vascular prostheses

Yasuyuki Shiraishi^{1,4)}, Hiroshi Iwamura²⁾, Tetsuo Fujimoto³⁾, Mitsuo Umezu⁵⁾, Kohei Kawazoe⁶⁾

- 1) Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
- 2) Department of Cardiovascular Surgery, Juntendo University School of Medicine
- 3) Department of Mechanical Engineering, Shibaura Institute of Technology
- 4) Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University
- 5) Graduate School of Science and Engineering, Waseda University
- 6) Department of Cardiovascular Surgery, Iwate Medical University

Abstract The authors developed an sophisticated mock circulatory system, which was capable of simulating natural hemodynamics in order to quantify the effects of surgical treatment with artificial prostheses. In this paper, the aortic impedance matching effects of several circulatory conditions with an ascending aortic polyester graft implantation as well as an originally-designed abdominal Y-graft on the cardiac external work were examined in the mock system. These methodologies for the evaluation of hemodynamic systems by mechanical simulation might provide the strategy for surgical treatment with vascular grafts of each patient, which could support the knowledge or experience of medicine based on the biomedical engineering analyses for the adaptive human cardiovascular systems.

● Key words : vascular prostheses, abdominal Y-graft, aortic impedance coupling, mechanical circulatory simulator

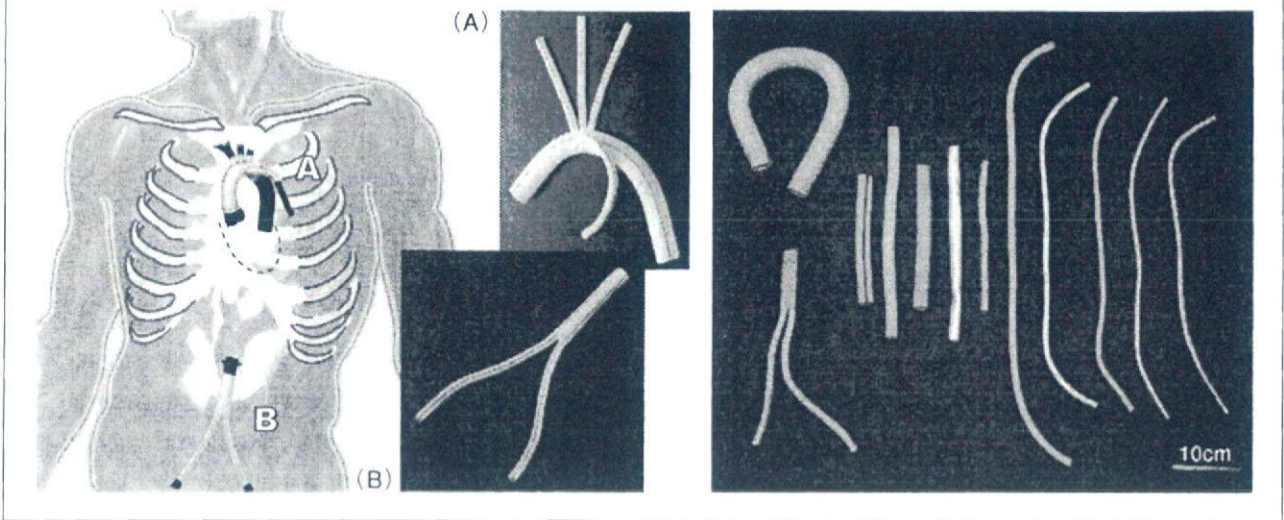
はじめに

生体の心臓血管系に適応できる人工血管とは、その形質が血管内で血流を送達するのに適合しているものであるということが出来る。材料的な観点から生体材料に近い特性をもつ人工材料の開発や、組織再生を促し生体適合性を早期に高める機能材料の作製も、もちろん適応性の高い人工血管開発において重要である¹⁻⁵⁾。一方、心臓血管系を流体管路系と類比させて考えるならば、管路系の損傷を局所的に形態的もしくは

機能的に修復するという人工血管を用いた外科的治療方法においては、流体力学的視点からは心機能（ポンプ）と末梢臓器への圧流量送達機能（伝送効率）との相互関係に与える影響としてとらえることができる⁶⁻¹¹⁾。

Fig.1に示した高分子製人工血管は多くが臨床に使用されてきたものであるが、多層構造を有する人工血管に対して、これらの人工血管は単層構造であり、したがって異方性のない伸展性をもつ。ダクロンなどのポリエステル製人工血管ではクリンプ加工によって長軸方向の伸縮性

Fig.1 Schematic illustration of vascular prostheses (left) and the variations of their configurations commercialised (right).



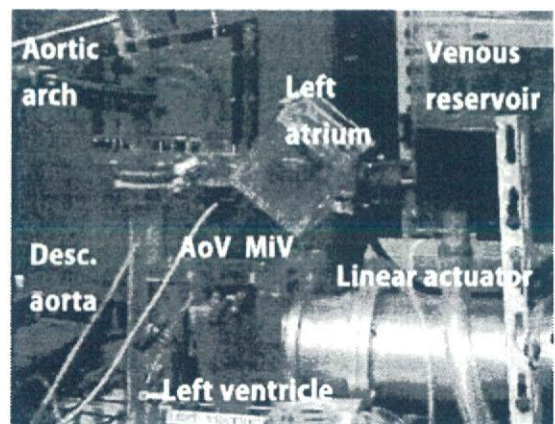
を持つようにつくられているが、一般には、このような機械加工による構造の付加は一方の大変形（長軸変位）のみを可能とするものであり、同時に径方向の伸展性をもたせることは難しい。そのため、動脈圧変化に対して人工血管では血管径の変化は著しく小さい。

筆者らは、心臓血管系システム内に接続された人工血管の特性が与える影響を独自に開発した血液循環シミュレータによって定量的に明らかにすることを試みてきた。

血液循環シミュレータ

いわゆる集中定数化 Windkessel モデルで説明のできない心臓血管系の力学的相互関係を調べることを目的として、高分子製チューブを組み合わせた動脈血管モデルを有する機械式血液循環シミュレータを開発している。これは、生体左心室の容量変化を精密に再現・制御し、ある一定の拍出量のもとで心臓代用弁または人工血管置換時の血行力学的変化を取得するシミュレーションモデルで、血管系拍動抵抗特性の高度な再

Fig.2 Whole view of the mechanical circulatory system employed for the evaluation of the effects of prostheses on cardiovascular systems.



現と心臓ポンプ負荷を検討するものである。回路構成と概要はFig.2に示すがごとくであるが、動脈系はシリコン製弾性管などを用いることによって脈波伝播特性を調整し、生体で観察される peaking、steepening 現象を再現することが可能である。また、Fig.3に示すがごとく生体と非常によく似た動脈インピーダンス特性をシ

Fig.3 Comparison of the aortic input impedance in normal adult humans and in the mechanical circulatory simulator (MCS).

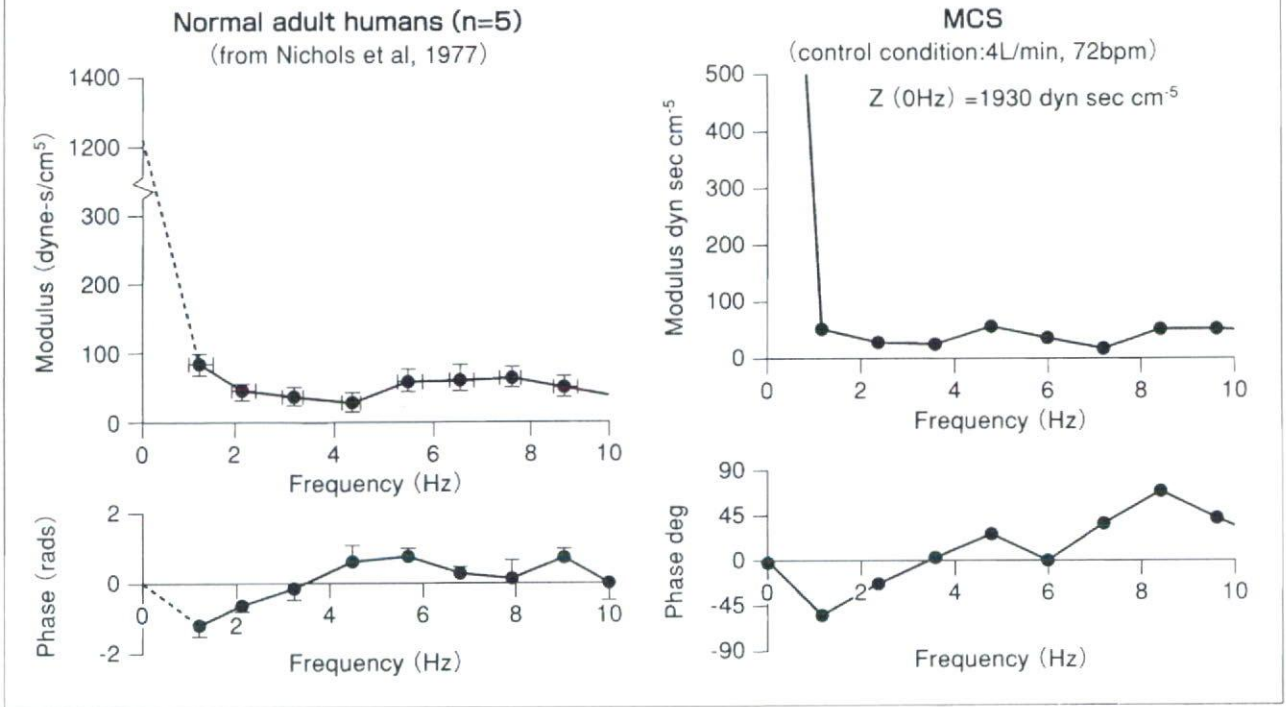
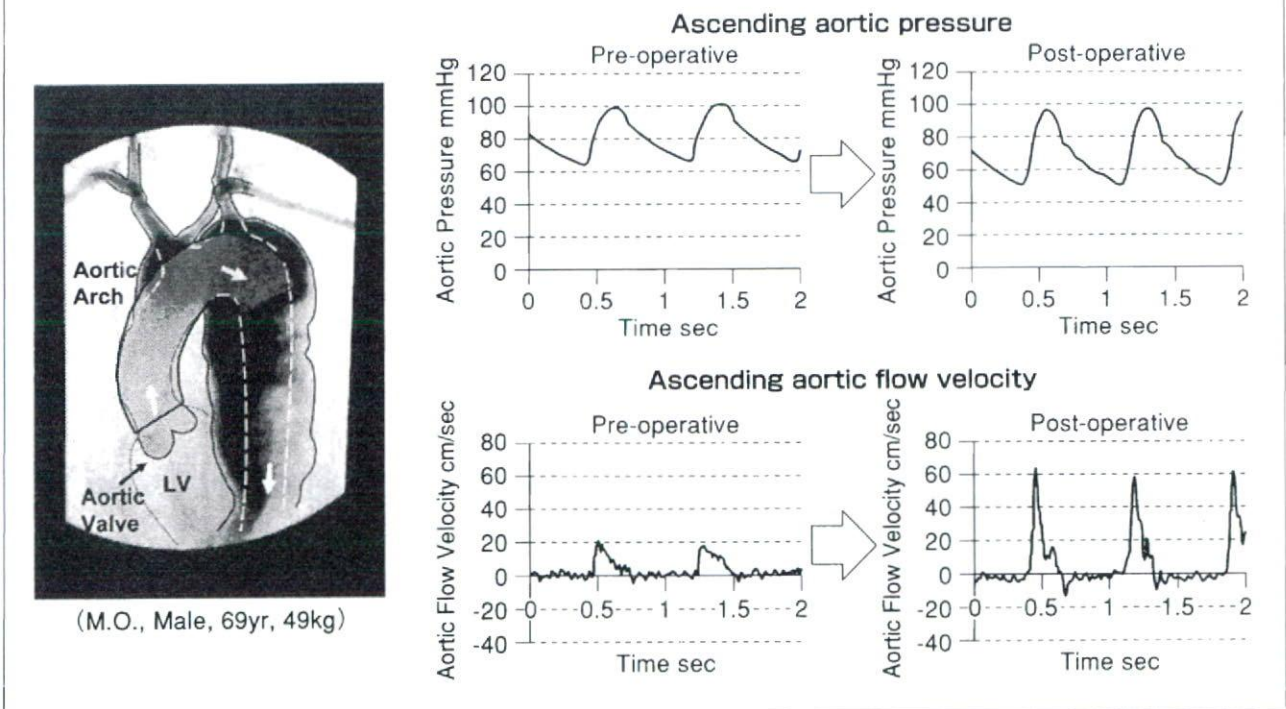


Fig.4 Changes in aortic pressure and flow velocity waveforms obtained in a patient who had undergone synthetic graft implantation.

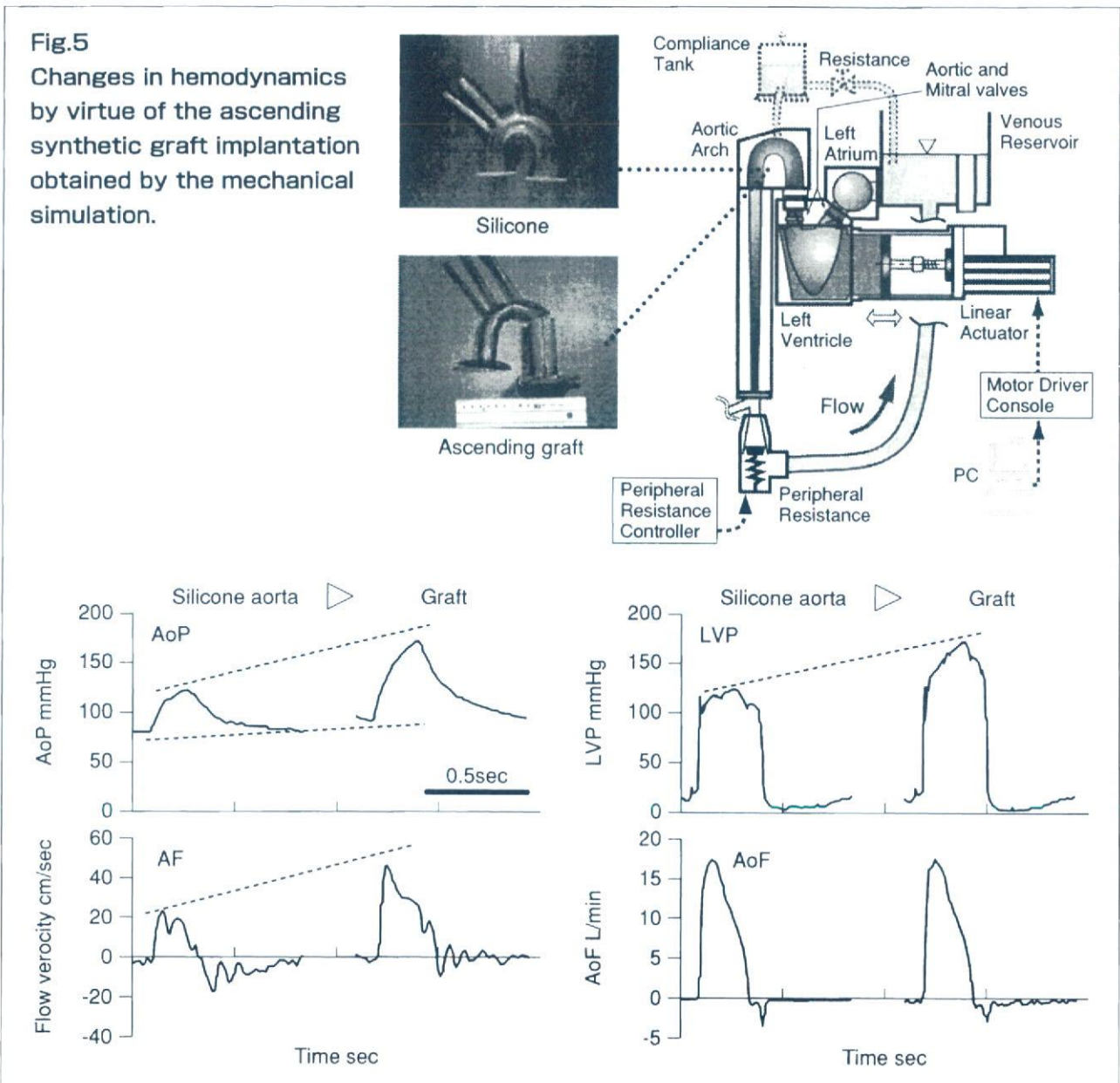


ミュレータ上で模擬することができ、さらに回路の各種設定パラメータを変化させることにより高齢者に特有な血行力学的な加齢現象も現わしうる¹²⁻¹⁵⁾。

大動脈上行弓部置換と血圧・血流速

ポリエステル製人工血管を用いた動脈瘤に対する上行弓部人工血管置換前後では、Fig.4に示

すがごとく脈圧の増大と血管内流速の上昇が観察される。先にも述べたように、人工血管のコンプライアンスが小さいことから同等の血液拍出量に対して流速の増大が引き起こされることは容易に推測できるが、シミュレーションを行ってみると、置換部位が局所的であった場合でも動脈系インピーダンスが上昇し、そのために一定の心拍出量に対する心臓の外的仕事量が増えることが説明される (Fig.5)¹⁶⁻¹⁸⁾。実際には、ホ



メオスターシスによって、単に大動脈の抵抗特性の変化だけでは心臓血管システムの圧力流量特性の変動は必ずしもそれほど顕著に観察されることはない⁹⁾。しかしながら、システム回路の観点からは、これらの結果は心臓ポンプ-血管負荷系の動作点が術前後で変化しうることを示唆している^{19,20)}。

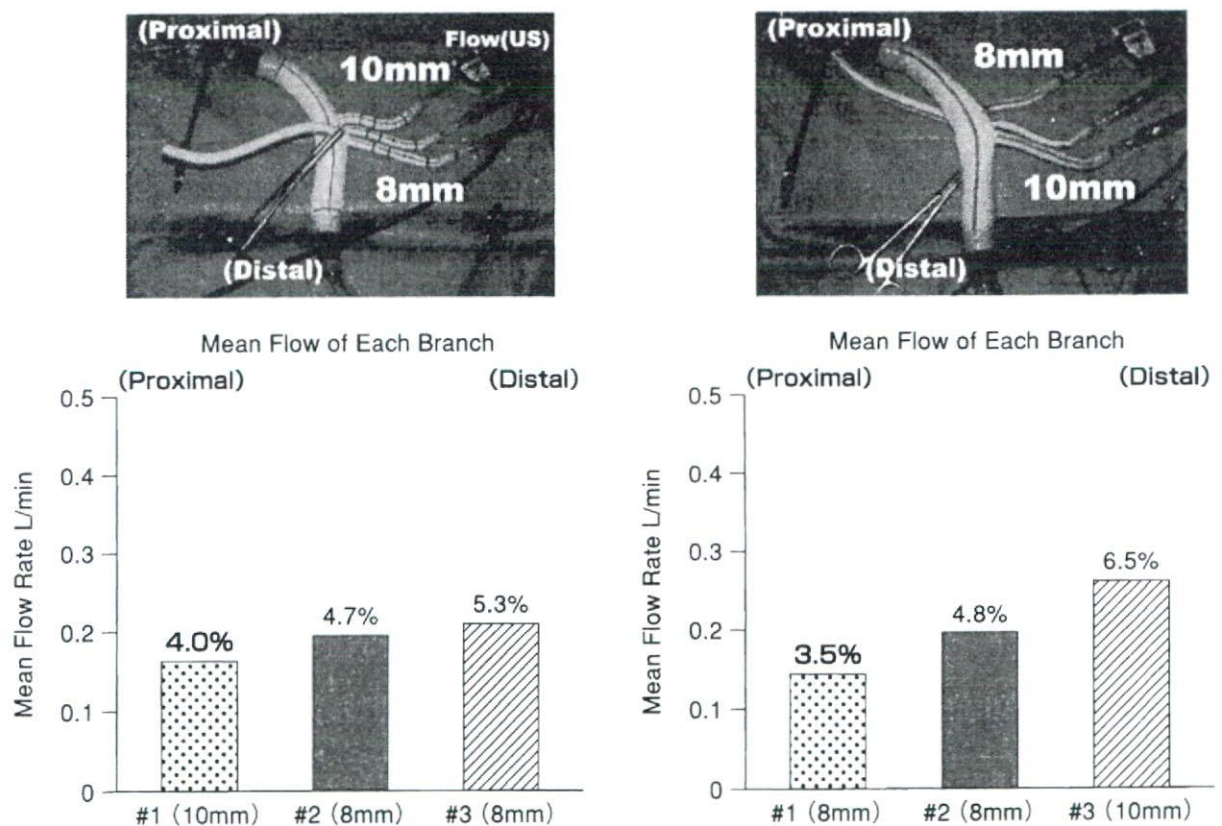
弓部分枝人工血管と分岐流量

大動脈弓部置換用の3分枝血管付き人工血管には、中枢側の枝管を右総頸動脈に接続するものとしてその1本のみの径を末梢側枝管の2本よりも大きく設計してあるものもある。Fig.6は循環シミュレータ内で、各分枝と主幹末梢側を同

一の負荷回路に接続した条件下で各枝管を灌流する流量を比較したものである。生体では、分枝の後流側血管抵抗特性が単一ということはないが、拍動条件下において3分枝の順番を変えて人工血管形態がそれぞれの流体特性に及ぼす影響を比べると、図示のごとく中枢側から第一の分枝直径が10mmのとき1回拍出量に対して約4%の分岐流量を示したが、同第一分岐直径を8mmとしたときにも大きな違いは見られなかった。

生体においては、人工血管形態だけではなく外科的な置換部位から末梢側の生体血管抵抗変化によって末梢臓器の需要に充分見合うだけの負荷適応が行われると考えられるが、人工血管の形状が及ぼしうる力学的影響効果を定量的に考慮しておくことは、また重要であると考えられた。

Fig.6 Comparison of mean flow rate measured at each branch of aortic arch under the different configuration of the diameter.

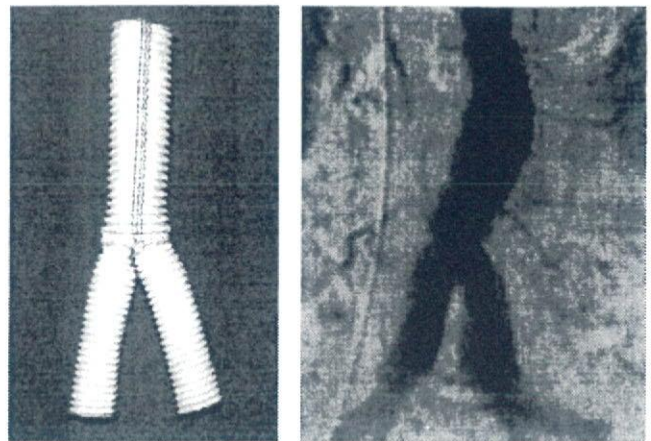


腹部大動脈置換用人工血管の形状最適化と血行力学的効果

腹部大動脈分岐血管の血管径の比は、解剖学的には主幹部1に対して分岐部0.7～0.8となっているのが一般的であるといわれる。しかしながら、既存の人工血管は分岐径比を0.5～0.6として設計される。分岐部血管長が同一とした場合、この管径の違いによって水力学的には分岐管流体通過時の圧力損失には約10%の差が生じると考えられる。

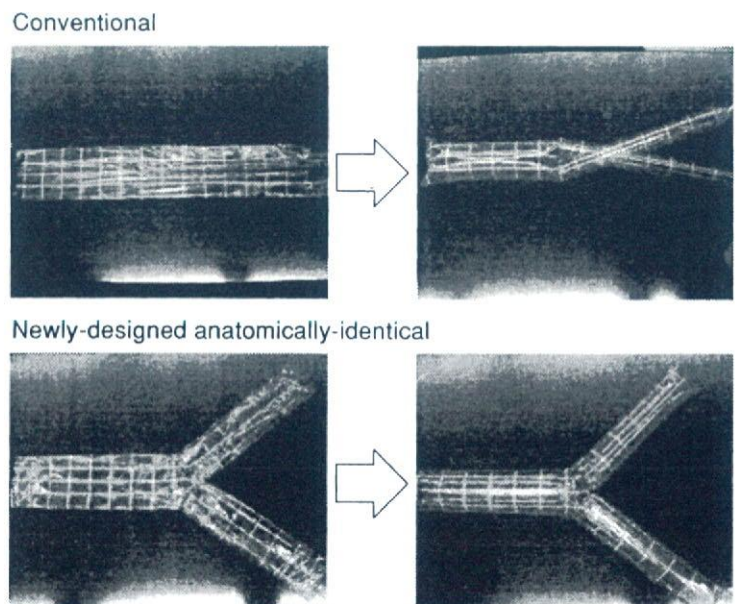
腹部人工血管の構造をより生体の解剖学的形態に適合させるため、楕円錐の曲線近似を用いて主幹と分岐とを生体血管分岐と同様に直線的縫合ではあるが立体的に接合する手法を開発した。Fig.7は新しく作成された直径16mmのY字型人工血管およびその造影像であるが、分岐管径は12mmであり、標準的な解剖学的形状に非常に近い。このグラフトの特長は分岐接合部分の形状だけではなく、従来のY字型人工血管とは異なり、解剖学的大動脈形態と

Fig.7 Structure of the anatomically-identical abdominal Y-graft developed (left) and its DSA image in a patient.



同等の位置に分岐部を設置できることにあり、そのため、後流部の吻合部までの分岐管長を生体本来の長さと同じように設定できる。また、分岐構造部分が3次元的で吻合されているため、内圧上昇時にいわゆる2分枝が分岐直後で寄り添うような形状となりにくく、流体力学的観点からもより生体内と近い構造となっている (Fig.8)。

Fig.8 Changes in the bifurcation configuration under the pressurised condition; the anatomically-identical deformity was obtained in the newly-designed graft structure.



定常流下での実験からは、解剖学的に形態を近似することによって、分岐管径が同等であっても、圧力較差は従来形状のものに比べて低値を示すことがわかる。血液循環シミュレータ腹部大動脈部位に、このY字型人工血管を接続し、従来形状のものと動脈インピーダンスを比較したものがFig.9である。循環シミュレーションは、左心室ポンプ拍動数72bpm、1回拍出量を56mL一定とし、大動脈基部流量波形を固定した条件下で行った。解剖学的に形態を近似した人工血管を用いた場合には、大動脈モデル平均圧の低下がみられ、さらに特性インピーダンスが減少するという結果を得て、末梢側分岐管径に起

因する血管抵抗の直流成分だけではなく、腹部の人工血管を含む系の脈波伝播特性も弾性血管のみからなる動脈系により近くしうることが示された²¹⁻²³⁾。

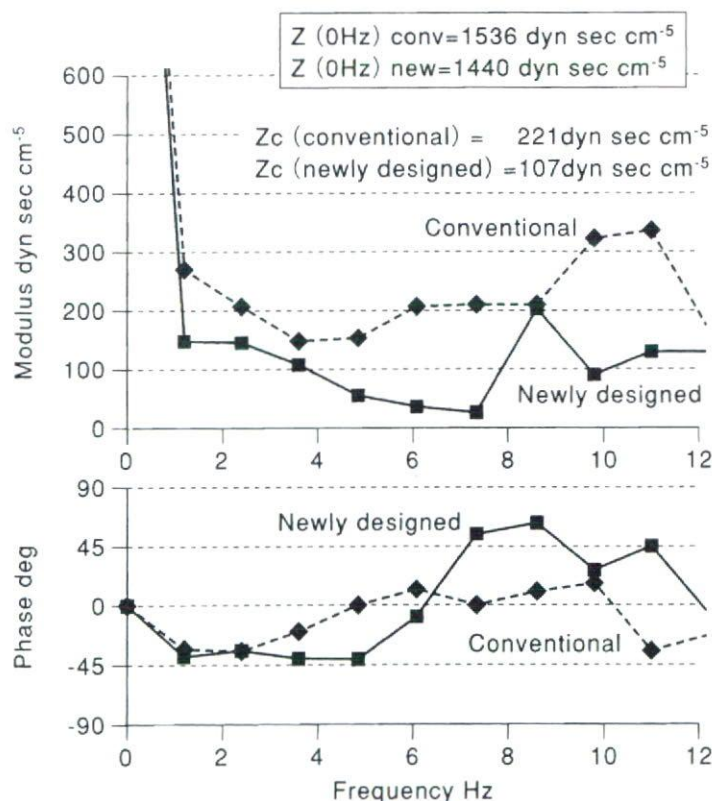
まとめ

血液循環シミュレータを用いた医工学的アプローチによって人工血管置換の血行力学的な評価を行う手法について、いくつかの実験データをもとに心臓血管系との力学的整合に着目してまとめた。

臨床現場において疾患の治療は、医学的経験に裏打ちされ、臨床的観点からのさまざまな知見に基づいて設計された医療用具を用いて実施される。ただし、個別の病態に対して、治療効果を予測しその戦略を決定するためには、定量的データを取り扱うこととそれらの情報を共有することが必須となる。このプロセスにおいては、工学解析やモデリングおよびシミュレーションに基づく医工学設計が有用である。心臓血管系の圧流量特性すなわち動作点は、疾患やその治療に対応して生体システムが自らのトータルデザインを変えることによって、術後長い時間をかけて変化する。したがって、生体を対象とした場合に、生体内機能を一部代行する人工臓器の設計を遠隔成績を基準に最適化することはきわめて難しい。

現在のところ、形態と機能の高度なモデリングに基づいたシミュレーションによっても、その機能的置換効果に対する生体適応プロセスとシステム全体に及ぼす影響は未知な部

Fig.9 Comparison of the input impedance obtained by the implantation of the conventional synthetic abdominal Y-graft and of the newly-designed anatomical prosthesis in the mechanical circulatory simulator.



分が多い。生体応用工学と医用機械工学の観点からみれば、術者の創造性を妨げることなく、患者個々の状態を鑑みて生体が十分に適応できるゆとりを多く見積もった設計を目指すことが、異物としての人工臓器が生体内でより長期間にわたって共生できる結果を生むのではないかと考えている。

■参考文献

- 1) Yamazaki I, Karube N, Soma T, et al: Long-term outcomes using vascular grafts sealed with fragmented autologous adipose tissue for aortoiliac occlusive disease. *J Artif Organs* 8 (1) : 67-70, 2005
- 2) Ichikawa Y, Kajiwarra H, Noishiki Y, et al: Flow dynamics in internal thoracic artery grafts 10 years after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 73 (1) : 131-7, 2002
- 3) Noishiki Y, Ichikawa Y, Kosuge T, et al: Introduction of tissue engineering concepts into the field of endovascular grafts: an attempt to solve endoleakage problems of endovascular grafts implanted in aortic aneurysms. *Artif Organs* 25 (3) : 228-35, 2001
- 4) Haider SE, Najjar SF, Cho JS, et al: Sac behaviour after aneurysm treatment with the Gore Excluder low-permeability aortic endoprosthesis: 12-month comparison to the original excluder device. *J Vasc Surg* 44 (4) : 694-700, 2006
- 5) Carpenter JP, Baum RA, Barker CF, et al: Durability of benefits of endovascular versus conventional abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 35 (2) : 222-8, 2002
- 6) Ioannnou CV, Stergionpulos N, Katsamouris AN, et al: Hemodynamics induced after acute reduction of proximal thoracic aorta compliance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26 (2) : 195-204, 2003
- 7) Mekkaoui C, Rolland PH, Friggi A, et al: Pressure-flow loops and instantaneous input impedance in the thoracic aorta: another way to assess the effect of aortic bypass graft implantation on myocardial, brain, and subdiaphragmatic perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 (3) : 699-710, 2003
- 8) Fogel MA, Weinberg PM, Haselgrove J: Flow volume asymmetry in the right aortic arch in children with magnetic resonance phase encoded velocity mapping. *Am Heart J* 145 (1) : 154-61, 2003
- 9) Morita S, Kuboyama I, Asou T, et al: The effect of extraanatomic bypass on aortic input impedance studied in open chest dogs. Should the vascular prosthesis be compliant to unload the left ventricle? *J Thorac Cardiovasc Surg* 102 (5) : 774-83, 1991
- 10) Maeta H, Hori M: Effects of a lack of aortic "Windkessel" properties on the left ventricle. *Jpn Circ J* 49 (2) : 232-7, 1985

- 11) Dobson G, Flewitt J, Tyberg JV, et al: Endografting of the descending thoracic aorta increases ascending aortic input impedance and attenuates pressure transmission in dogs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32 (2) : 129-35, 2006
- 12) 白石泰之, 梅津光生, 藤本哲男, ら: 高齢者の血行動態を再現する血液循環シミュレータ開発のための検討. *ヒューマンサイエンス* 13:95-101, 2001
- 13) 白石泰之, 梅津光生, 山家智之, ら: 薬物負荷動物実験に基づく動脈血管系負荷定量化の試み. *ヒューマンサイエンス* 14:64-72, 2002
- 14) London GM: Large artery function and alterations in hypertension. *J Hypertens Suppl* 13 (2) : S35-8, 1995
- 15) Nichols WW: Clinical measurement of arterial stiffness obtained from non-invasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 18 (1pt 2) : 3S-10S, 2005
- 16) Sugimachi M, Shishido T, Sunagawa K: Low compliance rather than high reflection of arterial system decreases stroke volume in arteriosclerosis: a simulation. *Jpn J Physiol* 51 (1) : 43-51, 2001
- 17) Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K: Stroke volume effect of changing arterial input impedance over selected frequency ranges. *Am J Physiol* 248 (4 Pt 2) : H477-84, 1985
- 18) Yin FC, Weisfeldt ML, Milnor WR: Role of aortic input impedance in the decreased cardiovascular response to exercise with aging in dogs. *J Clin Invest* 68 (1) : 28-38, 1981
- 19) Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, et al: Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol* 55 (9) : 1179-84, 1985
- 20) Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, et al: Ventricular/vascular interaction in patients with mild systemic hypertension and normal peripheral resistance. *Circulation* 74 (3) : 455-62, 1986
- 21) Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, et al: Effects of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res* 48 (3) : 334-43, 1981
- 22) Nichols WW, Conti CR, Walker WE, et al: Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 40 (5) : 451-8, 1977
- 23) Nichols WW, Edwards DG: Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6 (1) : 5-21, 2001

解 説

フルードパワーシステムと人工心臓，補助循環，人工心筋*

山 家 智 之**

1. はじめに

人工心臓の研究の歴史において，最も重要な要素技術の一つになってきたのはアクチュエータ技術である．特に人体の胸腔は，極めてスペースが限定されており，アクチュエータは小型であれば小型であるほうが望ましいという理論になる．また，スペース効率から考えると，人体の筋肉，心筋はきわめて高効率でパワフルな優れたアクチュエータであり，掛かる観点から，心筋に匹敵するアクチュエータの開発に先人たちの努力が傾けられてきており，空気圧，水圧，油圧，電磁力，原子力，形状記憶合金など様々な試みが行われてきた歴史がある．

本稿では，過去に試みられてきたアクチュエータを振り返りつつ，フルードパワーとの関連性について概説する．

2. 全人工心臓

2.1 全人工心臓の開発の歴史

人工心臓の開発はある意味では人類の夢とも言え，古来，様々なアプローチが考案されてきた歴史がある．カレルやリンドバーグの試みや，一説には，ロシアで実験的研究が行われた歴史があるという仮説もあるが，現在，科学的文献が検索可能な範囲では，1959年の阿久津らの報告が嚆矢となっている．クリーブランドの阿久津・コルフらは，雑種犬に対して空気圧駆動型の全置換型人工心臓の埋め込みの動物実験を行い，約1時間半の生存を得た．空気圧駆動は血液に多大な衝撃波が掛からず扱いやすい面もあるが，埋め込み型の人工心臓には応用できないので，感染症の合併から逃れ得ない．そこで，完全埋め込みの人工心臓を目指して様々なアクチュエータが開発されてきた．水圧，油圧，電磁気，回転式モータ，形状記憶合金から原子力にいたるまで，ありとあらゆるアクチュエータが試みられてきている．

1982年，空気圧駆動型の人工心臓の永久使用を目

指しての臨床試験が試みられてきたこともあるが，空気圧駆動の人工心臓は駆動ラインのチューブが皮膚を貫通するので感染の問題があり，感染が発生すれば，人工心臓内には速やかに血栓が発生する．そのために1982年に大々的に試みられたジャービック7の臨床応用は，全患者が脳卒中に陥るという惨憺たる成績に終わっている．あまりの悲惨な成績に米国では一時，全人工心臓の研究予算がストップされるという事態にも陥った．

2.2 フルードパワー全人工心臓

純粹に病態のみを観察すれば，心不全患者のほとんどの問題は左心不全であり，補助循環が必要な患者の9割は，左心補助人工心臓のみで循環維持が可能であるという試算も在る．したがって，基本的には，補助人工心臓があれば，心不全患者の9割で救命が可能であり，残りの1割には両心補助循環を試みるべきだという仮説も成り立ちうる．

そのために，一時米国の研究予算は補助人工心臓のみで十分であるという議論も行われたが，現実には両心補助人工心臓を埋め込んでみれば，左右のポンプ拍出バランスから，自然心臓との血流の奪い合いなど，様々な問題が発生し，前線の臨床現場では，両心補助はあまり現実的でないのが実情である．

そこで，ジャービック7の失敗に学び，今度は空気圧駆動ではない全人工心臓の開発プロジェクトが再開され，米国内の5施設において開発に着手されたが，その後，何段階かで選抜を受け，最終的にはアビオメド社のアビオコア型全人工心臓が臨床応用されるに至った．

システムは，左右のポンピングチャンバーのダイアフラムをシリコンオイルで駆動させるフルードパワー人工心臓であり，完全埋め込み型を計って経皮エネルギー伝送システムが装備されている．

現在まで11例の臨床が行われ，三ヶ月の生存を目標としたので，生存時間は短いながら，一応成功にカウントされている症例が多い．

しかしながら，欧米人のサイズに設計されたので開発された人工心臓は，ほとんどの日本人には埋め込めない大きなサイズになってしまっており，日本人のような小柄な東洋人には別な小型のシステムが

*平成18年7月2日 原稿受付

**東北大学 加齢医学研究所

(所在地 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1)

望まれる。

そこで、東京大学では、波動ポンプという回転式ポンプの応用による全人工心臓が、国立循環器病センターでは、電磁駆動型でシリコンオイルで駆動するエレクトロハイドロリック方式フルードパワー人工心臓が開発されている。

フルードパワーは、全人工心臓アクチュエータとして最も有力な方法論のひとつであり、今後ますますの発展が期待される。

3. 補助人工心臓

心不全患者のうち約9割近くが補助人工心臓で救命が可能との報告がある。したがって、マーケットサイズから人工心臓を考察すれば、補助人工心臓が優先されることになる。

歴史の上では開発に着手されたのは全人工心臓が先であったが、現場で心不全患者の救命に尽力する臨床サイドから考案すれば、すぐ使える補助人工心臓が優先されるのは理の当然であろう。

掛かる観点から臨床応用では全人工心臓より補助人工心臓が先駆けた結果となったが、当初開発されたのは、すぐに使える空気圧駆動型補助人工心臓であった。しかしながら、空気圧では感染に弱いという問題が発生するのは全人工心臓と同様である。

そこで、補助人工心臓も埋め込み型の方向性へと向かっていくことになる歴史でも同様である。

3.1 埋め込み型補助人工心臓とフルードパワー

埋め込み型補助人工心臓には拍動型ポンプと連続流ポンプが存在し、共に臨床に供されているが、拍動型の埋め込み式補助人工心臓は、現在、アメリカの製品が国内でも臨床応用されたが、やはり日本人には大きすぎる傾向は否めず、患者を選ぶ傾向がある。

そこで、補助人工心臓を小型軽量化する技術として遠心ポンプの開発が注目されている。現在まで様々な軸流ポンプ、遠心ポンプが世界中で臨床に供され、日本製ではテルモ社のポンプがヨーロッパで臨床に入り、国内でもサンメディカル社のエバハートが臨床応用された。

遠心ポンプは回転部分を内蔵するので、軸の部分に大きな問題が発生することが多く、シールの部分が必ず問題となり、そのために、流体浮上、磁気浮上などの方法論でシールの問題をキャンセルするアプローチも行われてはいるが、複雑な機構を内蔵させれば、遠心ポンプの強みである小型軽量化に問題をきたし、シンプルイズベストという方向性もある。

図1に、昨年日本で臨床応用されたエバハートの写真を提示する。エバハートでは、軸シールの問題

を独自のクールシールユニットで解決している。純水の循環でシールの問題を解決しており、フルードパワーの応用とも考えられる。

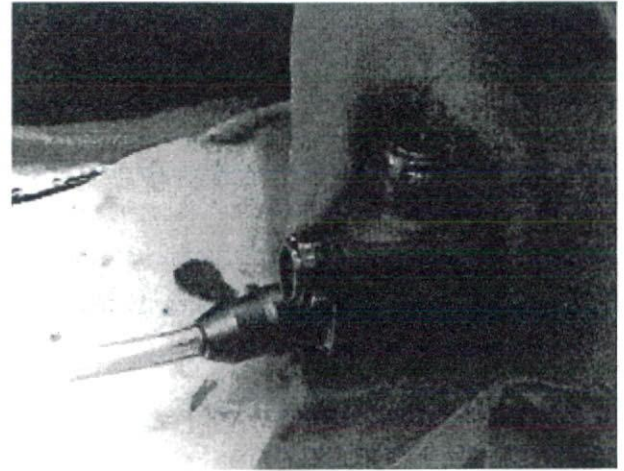


図1 動物実験中のエバハート

4. フルードパワー人工心筋

原点に戻って考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したりポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうることは広く知られた事実である。

そこで心臓を直接圧迫してアシストすることにより心拍出を維持する全く新しい人工心筋の開発が進められている。

ここで開発される人工心筋システムは、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムは人工心臓だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、また内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものである。

図2にナノテクを集積することによる心室補助装置の最終的な概念図を提示する。ナノセンサ、ナノコントロールユニット、ナノアクチュエータを組み合わせることによるナノ心筋として人間の心筋をも凌駕する性能を目標にしている。

アクチュエータとしては、比較的軽症の患者のためには現在、特許申請中の形状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたナノ・マイクロマシン化が可能なるペルチェ運動素子(特願平11292727)を将来的な候補に考えている。また、ナノテクにより分子レベルの結

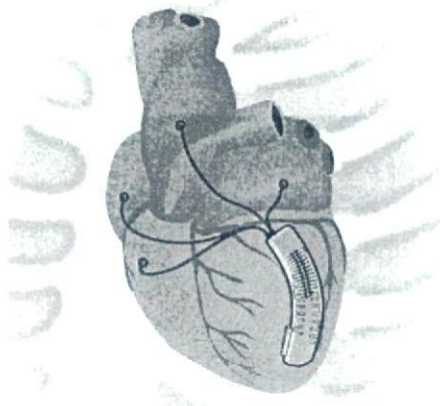


図2 ナノテク人工心筋

晶配列構造を制御したナノSMAアクチュエータを開発し、ナノレベルの人工筋肉を作成している。

より重症の左心不全患者のためにはモータ駆動型も開発の視野に入れており、現在までに肋間装着型のボールスクリュウアクチュエータとして開発を進めておりエレクトロハイドロリック方式でフルードパワーで駆動される。ボールスクリュウは小型で高い効率のアクチュエータとして注目されるが、肋間に埋め込むべくデザインをCAD,CAMで製作している。

現在まで、ペルチェ運動素子にて1Hzを超える駆動スピードが得られているが、棒状の形状記憶合金によるペルチェ運動素子を心筋にダイレクトに縫い付けた結果、収縮時に、心筋の長軸方向から横にねじれてしまう現象が観察され、ダイレクトに収縮補助に結びつけるためには、解剖学的に心筋の走行に従う方向性を持った逢着が不可欠であるものと考えられた。

そこで、広範囲の心筋梗塞患者および拡張型心筋症患者のために、ボールスクリュウモータによるダイレクトドライブ駆動を試みた。

心臓の手術時には緊急事態がよく起こりえるが、最近スタンダードになりつつある心拍動下の冠動脈バイパス手術などにおいては、虚血に晒されてきた心臓に負担をかける手術になりながら、体外循環を行っていないので、ふとした弾みに心室細動から心停止に至る可能性は非常に高く難易度も高い。

このような緊急時に簡単にアプリケーションすることができる人工心筋システムが存在すれば、臨床的にもその意義付けは極めて大きなものがある。

そこで考案されたのが図3に提示する心室カップである。

手術中のアクシデント的な心停止の場合でも、速やかに心室に装着することが可能である。

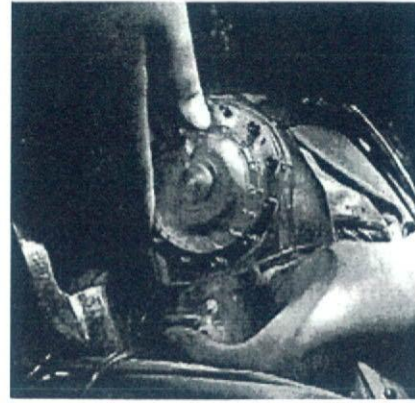


図3 心室カップ

日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ成山羊を用いた動物実験において予備実験的にポリカーボで試作した心室カップを装着してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。

人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。

麻酔のアクシデントや出血性ショックなど、手術中には様々なアクシデントがいつでも起こりえることは自明であり最悪の場合患者は不幸な転機を取る。

それを予防できうる簡便なデバイスがあればその応用範囲は無限とも言える展開を見せるであろうことは間違いない。

次の展開としては拡張能力を保持したままで固定が可能であるバンド方式なども検討した。動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認されている。

ボールスクリュウモータのダイレクトドライブ方式では胸腔スペースに不自由する場合もあり、更なる小型化の必要性が示唆された。

そこで考案されたのがエレクトロハイドロリック方式への新たな展開である。ナノテク集中型の心室補助装置を目指してエレクトロハイドロリック方式の人工心筋開発を試みた。このシステムのコンセプトは、アクチュエータを胸腔の外に置くことで、胸腔のスペースを節約できる。

アクチュエータは肋間に置き胸壁のスペースを有効活用する。アクチュエータの駆動エネルギーはシリコンオイルを介してダイアフラムを駆動し、心室を心マッサージの原理で押すことになる。駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外