

図4 フルードパワー人工心筋概念図

から供給される。磁気のシールドは技術的になかなか困難ではあるが東北大学では独自技術でこれに成功し、外側への漏れ磁力を軽減することで世界最高級の伝送効率を具現化している。

現在、慢性動物実験の段階に進み、生体適合性、耐久性の検討を行っている。

5. 結 語

スペースが絶対的に限られる人工内臓開発においてはアクチュエータ開発は重要な問題であり、フルードパワーは最も注目される原理となる。今後この方面のますますの発展が期待される。

FPS 事典

基準状態

温度0℃，絶対圧力101.3kPaでの乾燥気体の状態を基準状態という。

空気圧システムでは圧縮空気のを上記の標準状態に換

算した体積で表す。この場合、空気量あるいは空気流量の単位の後ろに（ANR）と記して明示することが規定されている。

参 考 文 献

- 1) SEIDEL W, AKUTSU T, MIRKOVITCH V, BROWN F, KOLFF WJ. Air-driven artificial hearts inside the chest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1961 ; 7 : 378-87.
- 2) Yamazaki K, Litwak P, Kormos RL, Mori T, Tagusari O, Antaki JF, Kameneva M, Watach M, Gordon L, Umezu M, Tomioka J, Koyanagi H, Griffith BP. An implantable centrifugal blood pump for long term circulatory support. *ASAIO J*. 1997 Sep-Oct ; 43 (5) : M686-91.
- 3) 特願2003-176588「人工心筋装置」出願人，山家智之，佐伯昭雄，発明者：山家智之，白石泰之
- 4) PCT, Z007-70004WO「人工心筋装置」出願人：山家智之，東北電子産業，発明者：山家智之，白石泰之

[著 者 紹 介]

山 家 智 之 君



1985年東北大学医学部卒業，1990年東北大学大学院医学研究科博士課程修了。2004年東北大学加齢医学研究所教授，同大学病院，同大学院医学研究科，兼任，現在に至る。人工心臓，補助循環，人工括約筋，人工食道などの研究に従事。ASAIO, IEEE, ESAO, ISAO, 日本人工臓器学会・日本循環器学会等の会員。医師，医学博士，日本心血管インターベンション学会FJSC，日本心臓病学会FJCC。

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

¹東北大学加齢医学研究所，²東北大学情報シナジーセンター，³福島大学理工学部
⁴東北労災病院勤労者予防医療センター，⁵東北厚生年金病院循環器センター
⁶宮城社会保険病院循環器科，⁷仙南病院，⁸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¹⁻⁶⁾。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⁷⁻¹⁰⁾。

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¹⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁻¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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。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波データを、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

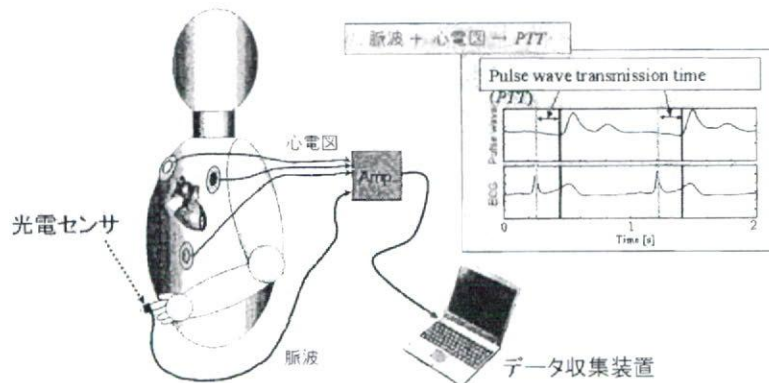


図1. 動脈の血圧反射機能診断装置の測定システムの一形態

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、 ρ マックスを推定し、線形性の推定も行うことが出来る¹⁶⁻¹⁸⁾。

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。

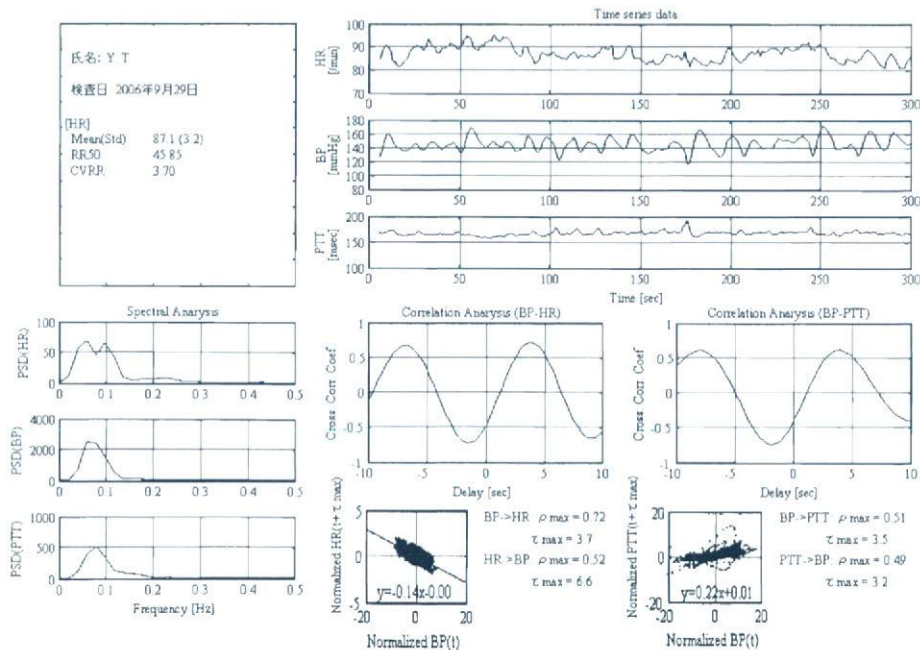


図 2. 血圧反射機能解析結果の一例

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¹⁹⁻²²⁾。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¹⁵⁾。

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., Bague, 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.

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 Seiryomachi, 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, Fumihiko SATO, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai
 Akira TANAKA, Fukushima University, Makoto YOSHIKAWA, Information Synergy Center, Tohoku University
 Noriyasu MASUMOTO, Nippon Institute of Technology, Tetsuo FUJIMOTO, Shibaura 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. 結言

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、国内でも昨年からは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⁾。

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³⁾ (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どきに、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

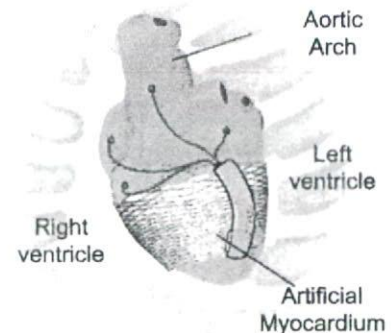
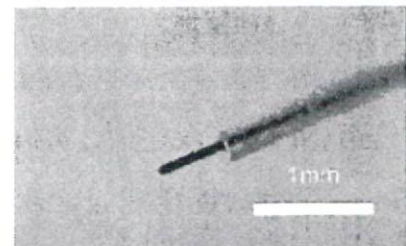


Fig. 1 Schematic illustration of the myocardial assist device developed



(a) Shape memory alloy fibre ($D=100\mu\text{m}$) 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⁴⁾。

2. 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增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/iryuu/news/iryuu_news/20060207ik08.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.

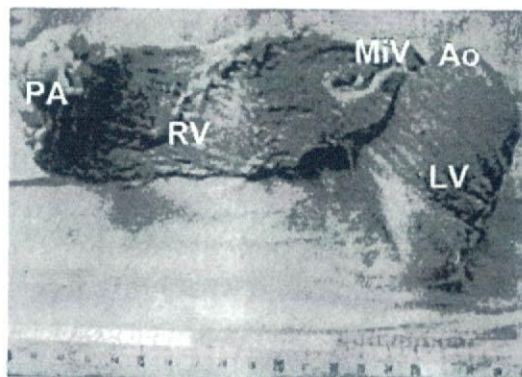


Fig. 3 A goat's heart showing the ventricular myocardial band dissection which was unfolded by Torrent-Guasp's procedure

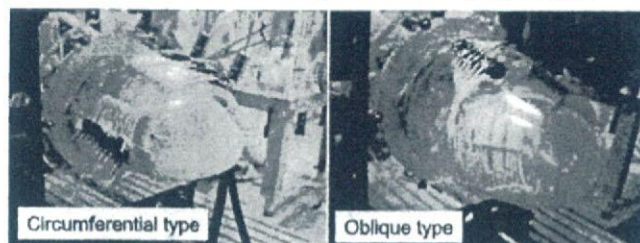


Fig. 4 Two different types of the myocardial assist device employed in this study.



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

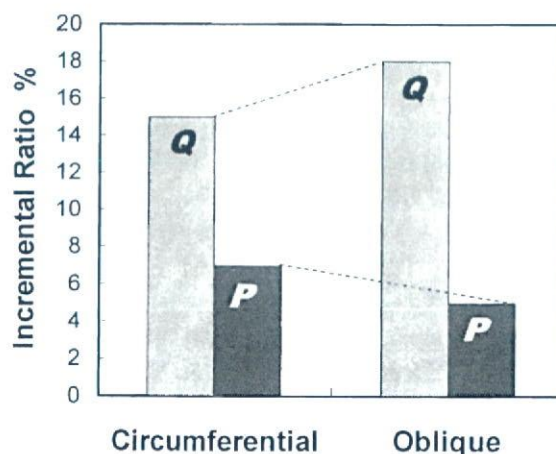


Fig. 6 Changes in the incremental ratio of the hemodynamic data with assistance; P: aortic systolic pressure, Q: aortic flow

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 SHIRAISHI, Kazumitsu SEKINE, Satoshi KONNO, Yoshifumi SAJIO, Tomoyuki YAMBE, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku Uni., Shinichi Nitta, Akira TANAKA, Fukushima Uni., Makoto YOSHIZAWA, Information Synergy Center, Tohoku Uni., Noriyasu MASUMOTO, Nippon Institute of Technology, Tetsuo FUJIMOTO, Shibaura 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¹⁾。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³⁾。

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、左室から心尖部に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。

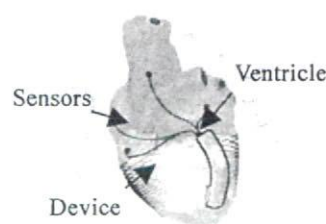


Fig. 1 Concept of the artificial myocardium under development

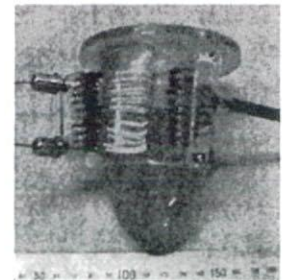


Fig. 2 The prototype artificial myocardium device attached on to the LV model

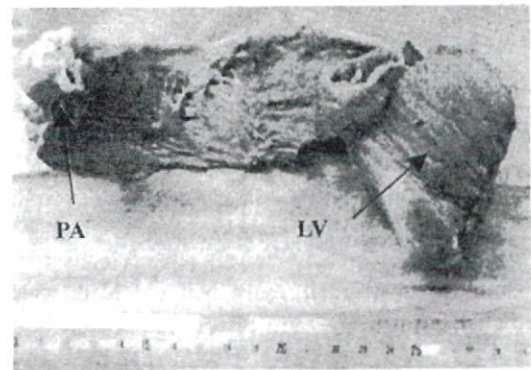
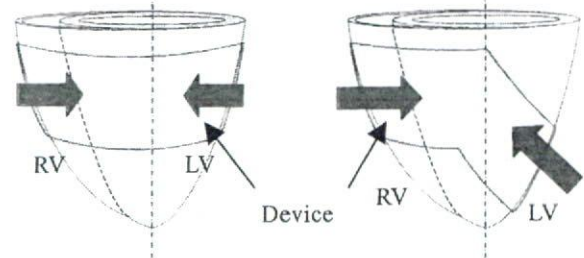


Fig. 3 Dissection of ventricular myocardial band unfolded by Torrent-Guasp's procedure³⁾ (goat heart)



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

2.3 水力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

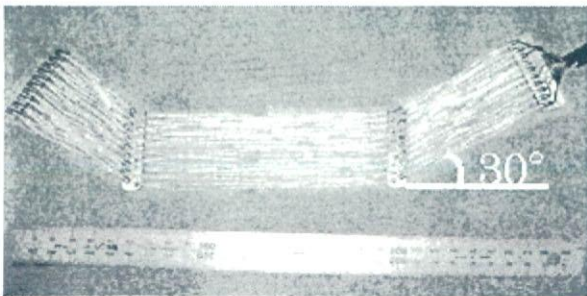


Fig. 5 Unfolded myocardial assist belt unfolded, which consisted of shape memory alloy fibers.

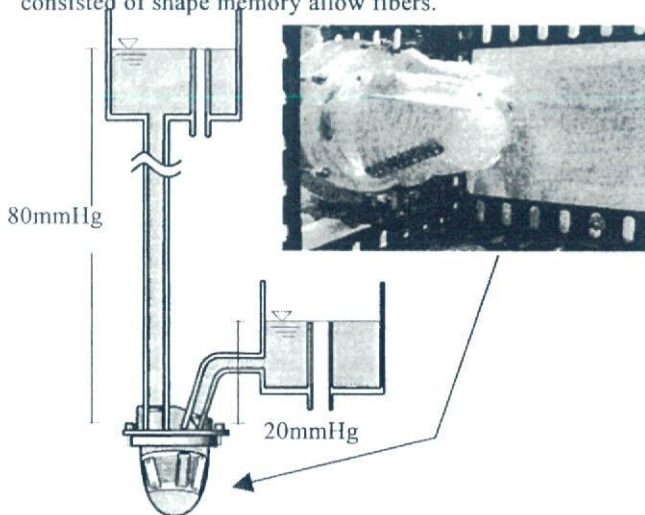


Fig. 6 Mock circulatory system and a myocardial assist device attached onto the left ventricular model.

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

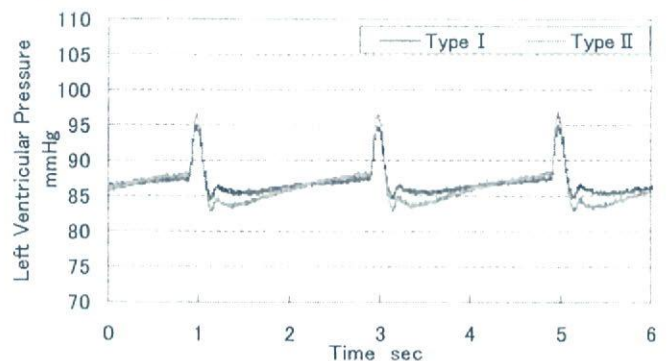
- 1) Shiraishi Y, Nagatoshi J, Ito S, Yambe T, Umezumi M, et al.: Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fibre and its cardiovascular diagnostic response, Proc 27th IEEE-EMBS, CD-ROM, 2005.
- 2) 永利潤, 白石泰之, 伊藤慎二, 梅津光生, 山家智之, et al: 形状記憶合金を応用した新しい心室補助装置の開発, 2005年草津市, 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

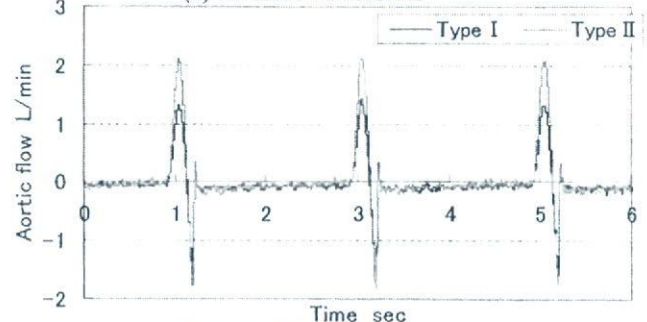
本研究およびその一部は、厚生労働科学研究費補助金(H17-ナノ-009), 文部科学省科学研究費補助金(17790938), 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(02-1), 知的クラスター創成事業『岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療」構想』(2004-37), 平成16年度 科学技術振興調整費戦略的研究拠点形成「先端科学と健康医療の融合研究拠点の形成」の援助のもと行われた。関係諸氏に感謝を表す。

Table 1 Test conditions of different types of myocardium assist belts

Items	Values	
	I (straight)	II (diagonal)
Type		
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.

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



Yasuyuki Shiraishi¹⁾, Tomoyuki Yambe¹⁾, Yoshifumi Saijo¹⁾, Qingtian Wang^{*1)}, Kazumitsu Sekine¹⁾, Hongjian Liu^{*1)}, Satoshi Konno¹⁾, Shin-ichi Nitta¹⁾, Shinji Ito²⁾, Yumiko Wada²⁾, Ryo Sakata²⁾, YoungKwang Park²⁾, Takashi Tanaka²⁾, Miyuki Uematsu²⁾, Mitsuo Umezu²⁾, Noriyasu Masumoto³⁾, Tetsuo Fujimoto⁴⁾, Daisuke Ogawa⁵⁾, Fumihito Sato⁵⁾, Yasuyuki Kakubari⁵⁾, Akira Tanaka⁶⁾, Makoto Yoshizawa⁷⁾, Toshiyuki Hayase⁸⁾, Shigenao Maruyama⁸⁾, Koichi Tabayashi⁹⁾, Hiroshi Sasada¹⁰⁾, Yun Luo¹¹⁾, Yoshio Hori¹¹⁾, Masaru Higa¹²⁾, and Dai Homma¹³⁾

* 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 μm , 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).

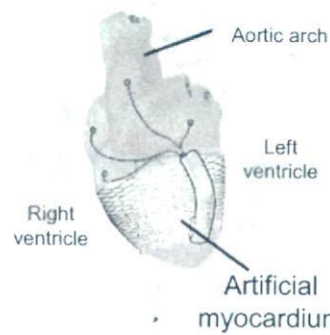


Fig. 1 Schematic illustration of an artificial myocardium attached on the ventricular wall; the synchronous contraction can be achieved according to the natural physiological demand.

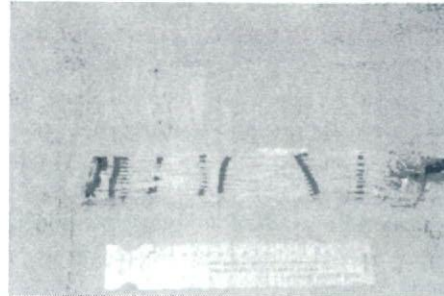


Fig. 2 Whole view of the mechanical artificial myocardium developed; the ventricle was covered by the band-shaped device and it was able to support the contractile function synchronising with natural heart beat.

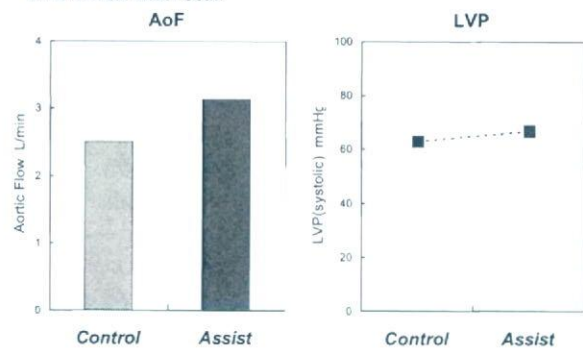


Fig. 3 Changes in the left ventricular pressure (LVP) and mean cardiac output calculated by aortic flow volume; 'control': without assistance, 'assist': mechanical assistance by the artificial myocardium.

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.

Morphological Approach for the Functional Improvement of an Artificial Myocardial Assist Device using Shape Memory Alloy Fibres

Y. Shiraishi, T. Yambe, Y. Saijo, F. Sato, A. Tanaka, M. Yoshizawa, D. Ogawa, *Member, IEEE*
Y. Wada, S. Itoh, R. Sakata, Y. Park, M. Uematsu, M. Umezu, T. Fujimoto, N. Masumoto, H. Liu,
A. Baba, S. Konno, S. Nitta, K. Imachi, K. Tabayashi, H. Sasada and D. Homma

Abstract— 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 15% and the systolic left ventricular pressure was elevated by 7% under the cardiac output condition of 3L/min in a goat. And those values were elevated by the improvement of the design which was capable of the natural morphological myocardial tissue streamlines. Therefore it was indicated that the effective assistance might be achieved by the contraction by the newly-designed artificial myocardial assist system using Biometal. Moreover it was suggested that the assistance gain might be obtained by the optimised configuration design along with the natural anatomical myocardial stream line.

This study was supported by Grant in Aid for Scientific Research of Ministry of Health, Labour and Welfare (H17-nano-009), and Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (17790938). And this study was partly supported by Grant in Aid for Scientific Research of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and Fujita Memorial Fund of Japan Society for the Promotion of Science.

Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, F. Saijo, H. Liu, S. Konno, S. Nitta are with the Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan (corresponding author to provide phone +81 22 717 8517; fax: +81 22 717 8518; e-mail: shiraishi@idac.tohoku.ac.jp)

N. Masumoto is with the Department of Mechanical Engineering, Nippon Institute of Technology, Saitama, Japan. Y. Wada, S. Itoh, M. Uematsu, R. Sakata, Y. Park, M. Umezu are with Waseda University, Tokyo, Japan. D. Ogawa, P. Olegario, F. Sato are with the Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan. M. Yoshizawa is with the Information Synergy Center, Tohoku University, Sendai, Japan. A. Tanaka is with the Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University, Fukushima, Japan. A. Baba and K. Imachi are with Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization, Sendai, Japan. K. Tabayashi is with the Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan. H. Sasada is with the Graduate School of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan. T. Fujimoto is with the Shiba Institute of Technology, Tokyo, Japan. D. Homma is with the Toki Corporation, Tokyo, Japan.

I. INTRODUCTION

In general, 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 Figure 1 [3]. 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.

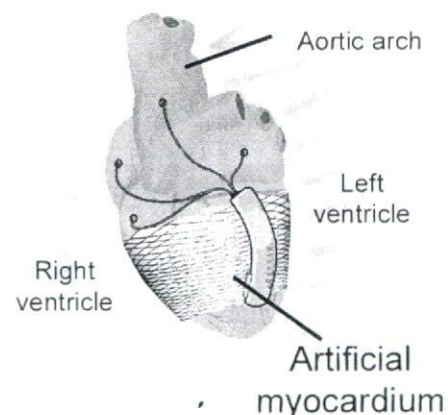


Fig 1 Schematic illustration of an artificial myocardium attached on the ventricular wall, the synchronous contraction can be achieved according to the natural physiological demand.

The authors have been developing a totally-implantable artificial myocardial assist device [4]-[6]. 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 [7]-[9]. 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. And also morphological design approach has been conducted and basic characteristics of the three types of myocardial assist device were examined so that the representation of the anatomical structure of natural myocardial tissue for more sophisticated mechanical assistance from the outside could be achieved.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Artificial Myocardium using Shape Memory Alloy Fibres

The myocardial assist system, as shown in Figure 2, consists of a covalent type shape memory alloy fibre (Biometal®). 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 [10]-[12]. The fibre material is able to be covered with a silicone -tubing (diameter: 150µm). 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.

The layered structures are formed in the ventricular wall from the anatomical point of view as shown in Figure 3, and the effective mechanical blood flow output is achieved by the integrative anisotropic contraction from epi- to endocardium [13].

In this study, the authors developed a prototype artificial myocardium by using the shape memory alloy fibres for the simulation of such natural complicated myocardial tissue stream as shown in Figure 4. And the representation of the myocardial stream on the ventricular wall was performed by the oblique-shaped myocardial assist device.

B. Mock Circulatory Evaluation and Animal Experiments

Contractile function of the device developed was examined onto the originally-designed silicone mock left ventricle (Figure 3). Hydrodynamic evaluation was conducted against the afterload of 80 to 100mmHg without mock ventricular contraction.

Hemodynamic data were also obtained from normal adult



(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

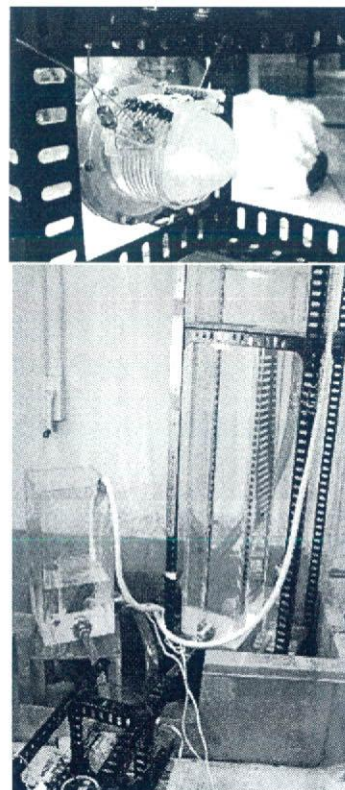


Fig 3 Hydrodynamic examination of the artificial myocardium (top), the device was attached onto the silicone mock left ventricular model (bottom)

healthy goats, the mean weight of which was 50kg under the normal intubation and general anesthetizing process by 2.5% Fluothane. 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 recording unit (TEAC, LX-10) and the sampling frequency was 0.5 - 1.5 kHz.

All the animal experiments related to this study were scrutinized and approved by the ethical committee on the animal experiment of the Department of Medicine, Tohoku University, and also the Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 2004-2006.

III. RESULTS AND DISCUSSION

A. Effects of the displacement on the ventricular contraction and design improvement by morphological representation

Basic contraction was achieved to be 5% shortening in each fibre module. Therefore the actual displacement for ventricular assistance together with the acrylic adjustment component was estimated to be over 7%, which was similar to the displacement change obtained from the goat's ventricular surface by using our 3D measurement [14].

As shown in Figure 5, the oblique type which was able to represent the natural morphological myocardial streamline indicated the bigger output of around 5L/min against the after load of 100mmHg in the mock circulatory system.

B. Surgical procedure and hemodynamic effects on the goat's cardiovascular system

In order to achieve the effective reduction of the volume inside of the heart during the systolic phase, the changes of the ventricular wall thickness might be inevitable. Though the concept of supporting cardiac function from outside by using this artificial myocardial assist system does not involve those native thickening function of the heart, the controllable displacement of this device might be useful for more sophisticated cardiac assist.

The myocardial assist device developed was successfully installed into the goat's thoracic cavity without any complications. Hemodynamic waveforms were changed by the mechanical assistance. It was not necessary to remove any costae to install the whole actuator into the thoracic cavity, whereas one rib should be taken away during the surgical procedure of the other electrohydraulic myocardial assist system which had been developed [6]. As the actuator employed for the artificial myocardium itself was so small, the less room in the thoracic cavity might be needed. Moreover,

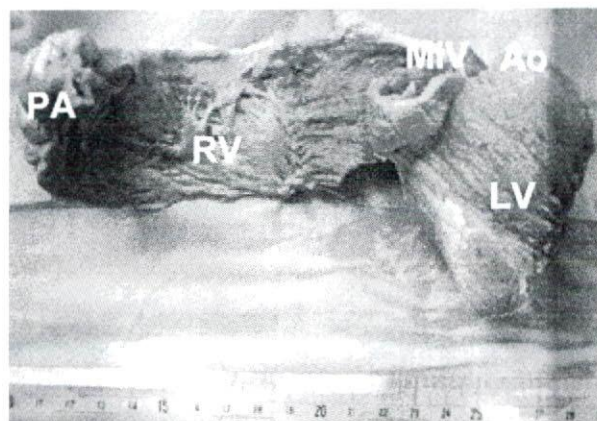


Fig. 3 A goat's heart showing the ventricular myocardial band dissection which was unfolded by Torrent-Guasp's procedure

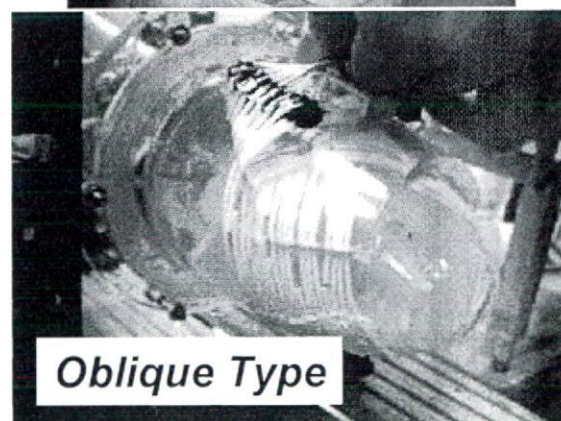
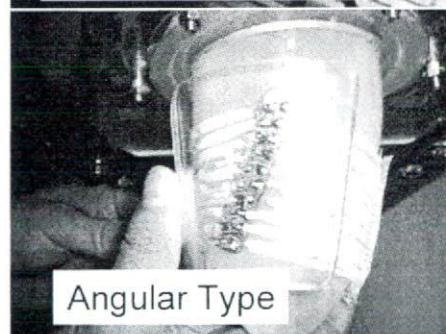
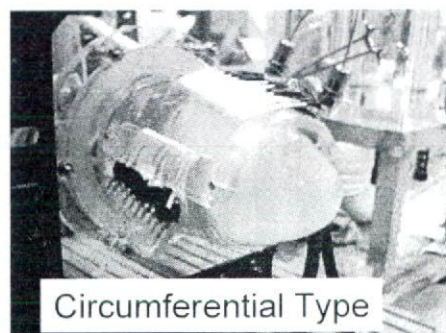


Fig. 4 Three different types of the myocardial assist device developed; the oblique type at the bottom could represent the natural oblique stream of myocardial tissue around the left ventricle

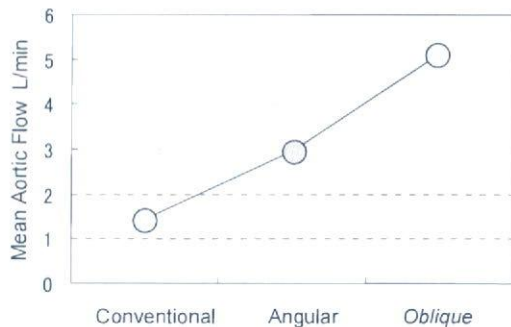


Fig 5 Changes in mean aortic flow (ventricular model output) obtained from the mechanical circulatory system by using three different configuration types of myocardial assist device.

the surgical procedure might be simpler compared with other ventricular assist systems. And also the complications, such as thrombosis or hemolysis, would not be caused by this myocardial assist device.

The aortic flow rate was increased by 15% and the systolic left ventricular pressure was elevated by 7% under the cardiac output condition of 3L/min by using the conventional circumferential type. And consequently, the incremental ratio of the left ventricular output was elevated to 18% by using the newly-designed oblique type as shown in Figure 6.

However, any other complications which might have been caused by the operation, such as the disorder of natural autonomic nervous system, were not confirmed in goats yet. As the remarkable increase of the hemodynamic data could be obtained, it was suggested that the effective assistance might be achieved by using this artificial myocardium.

IV. CONCLUSION

The improvement of an artificial myocardium using the sophisticated covalent shape memory alloy fibres was achieved, which was capable of being installed into the thoracic cavity as the epicardial actuator. As the load of this myocardial system, which was generated by the natural cardiac function, could be estimated by measuring the electrical resistance of the shape-memory alloy fiber, the mechanical myocardial assistance might be effective for heart failure conditions according to the cardiovascular physiological demand.

As our system could assist natural ventricular functions with physiological demand, it might be applied in patients with exertional heart stroke, as well as the cardiac massage at lifesaving emergency for the recovery from ventricular fibrillation.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to extend their appreciation to Mr. K. Kikuchi and Mr. T. Kumagai for their cooperation in the experiments.

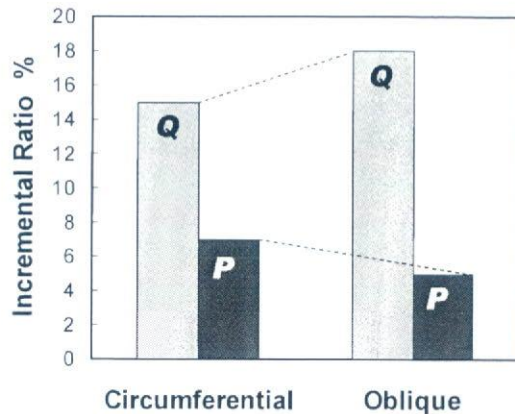


Fig 6: Changes in the incremental ratio of the hemodynamic data with assistance. P aortic systolic pressure. Q aortic flow

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, Feb 2002.
- [3] Shiraishi Y, et al., "Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fibre and its cardiovascular diagnostic response" Proc of 2005 IEEE 27th EMBS 0-7803-8740-6/05, 2005
- [4] Yambe T, et al., "Addition of rhythm to non-pulsatile circulation," *Biomed Pharmacother*, 58 Suppl 1: S145-9, 2004.
- [5] Yambe T, et al., "Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology," *Biomed Pharmacother*, 57 Suppl 1: 122s-125s, 2004.
- [6] Wang Q, et al., "An artificial myocardium assist system: electrohydraulic ventricular actuation improves myocardial tissue perfusion in goats," *Artif Organs*, 28(9), pp. 853-857, 2004.
- [7] Anstadt GL, et al., "A new instrument for prolonged mechanical massage," *Circulation*, 31(Suppl. II), p.43, 1965
- [8] Anstadt M, et al., "Direct mechanical ventricular actuator," *Resuscitation*, 21, pp. 7-23, 1991
- [9] Kawaguchi O, et al., "Dynamic cardiac compression improves contractile efficiency of the heart," *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113, pp. 923-31, 1997
- [10] Buchler WJ, Gilfrich J, Wiley KC, "Effect of low-temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition TiNi," *J Appl Phys*, 34, p.1465, 1963
- [11] Homma D, Miwa Y, Iguchi N, et al., "Shape memory effect in Ti-Ni alloy during rapid heating," *Proc of 25th Japan Congress on Materials Research*, May 1982.
- [12] Sawyer PN, et al., "Further study of NITINOL wire as contractile artificial muscle for an artificial heart," *Cardiovasc Diseases Bull. Texas Heart Inst* 3, p. 65, 1976
- [13] Torrent-Guasp F, et al., "Structure and function of the heart. Revista Espanola de Cardiologia, 51(2):91-102, 1998
- [14] Uematsu M, et al., "An innovative approach to evaluate a cardiac functions based on surface measurement", Proc of IEEE 27th EMBS, 0-7803-8740-6/05, 2005

A Newly-designed Myocardial Assist Device Using a Sophisticated Shape Memory Alloy Fibre

YASUYUKI SHIRAIISHI^{1*}, TOMOYUKI YAMBE¹, KAZUMITSU SEKINE¹,
DAISUKE OGAWA², JUN NAGATOSHI³, SHINJI ITOH³,
YOUNGKWANG PARK³, MIYUKI UEMATSU³, RYO SAKATA³,
YUMIKO WADA³, YOSHIFUMI SAIJO⁴, MASARU HIGA⁴, YOSHIO HORI⁴,
HONGJIAN LIU¹, QINGTIAN WANG¹, SATOSHI KONNO¹,
TAKASHI KUWAYAMA¹, PAUL OLEGARIO², AKIRA TANAKA⁵,
NORIYASU MASUMOTO⁶, RYUTA IBUKI⁷, SHIGENAO MARUYAMA⁷,
EIJI OKAMOTO⁸, TETSUO FUJIMOTO⁹, MAKOTO YOSHIZAWA¹⁰,
MITSUO UMEZU³, KOU IMACHI⁴, SHIN-ICHI NITTA¹,
HIROSHI SASADA¹¹, KOICHI TABAYASHI¹², DAI HOMMA¹³

¹ Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

² Graduate School of Engineering, Tohoku University, Japan

³ Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, Japan

⁴ Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization, Japan

⁵ Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University, Japan

⁶ Department of Mechanical Engineering, Nihon Institute of Technology, Japan

⁷ Institute of Fluid Science, Tohoku University, Japan

⁸ Faculty of Engineering, Hokkaido-Tokai University, Japan

⁹ Department of Mechanical Engineering, Shibaura Institute of Technology, Japan

¹⁰ Information Synergy Center, Tohoku University, Japan

¹¹ Graduate School of Agriculture, Tohoku University, Japan

¹² Department of Cardiovascular Surgery, Tohoku University, Japan

¹³ Toki Corporation, Japan

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.

Key words: shape memory alloy fibre, heart failure, cardiac assist device, hemodynamics

* Correspondence to: Yasuyuki Shiraishi, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan, e-mail: shiraishi@idac.tohoku.ac.jp

1. Introduction

In general, patients with severe heart failure, who present an increased ventricular filling pressure or insufficient amount of blood supply to the tissue, are given medical or surgical treatment. Recently, artificial circulatory assistance by using ventricular assist devices, such as artificial hearts, has been provided, which is followed by heart transplantation. However, the deficiency of donor hearts might be a serious problem in the world. And the transplantation waiting period in this country extends to several years. Therefore, necessity of clinical application of artificial hearts with long-term durability has arisen. As the size of the western ventricular assist devices, which are provided at present, is still big for the smaller body size Asian people, several artificial heart projects are being conducted in Japan, and one of these has started clinical trials.

There are also some devices or procedures suggested to be useful for the surgical treatment of severe heart failure, such as the ventricular CorCup, Myosprint or Dor's procedure. And recently, cell transplantation to repair or supplement the impaired heart tissue has been reported on as an alternative therapy for that [2]. There are many problems about the tissue reproduced *in vitro* or *in vivo* that are not yet solved. Moreover, any control of the implanted tissue might be impossible from the outside.

As the heart failure is caused by a decrease in the myocardial contractile function, the direct mechanical myocardial assistance in response to physiological deficit, i.e. a 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 would be capable of supporting the cardiac contraction directly by using the shape memory alloy fibre of a minute diameter based on nano-technology.

The authors have been developing a totally-implantable artificial myocardial assist device [3–6]. The methodologies of the direct ventricular support systems were already reported on 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 on at IDAC, Tohoku University [7–9]. In this study, the authors developed a prototype system of the mechano-electric artificial myocardium by using a parallel-linked covalent shape memory alloy fibres, which was shown in Fig. 1, and its basic hemodynamic performance was examined in goat experiments.

2. Materials and Methods

(1) Basic characteristics of the fibre and design of the artificial myocardium

In general, Ti-Ni alloy is well-known as a material with the shape-memory effect [10–16]. The fibre material (Biometal, Toki Corporation), which was used in this study for the development of artificial myocardium, has the configuration of

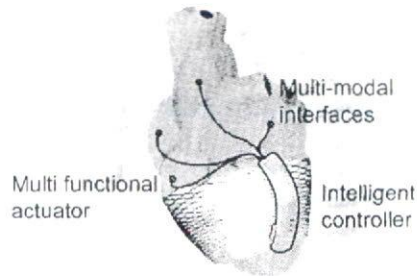


Fig. 1. Schematic illustration of a concept of the newly-designed artificial myocardium using a shape memory alloy fibre

a covalent bond, and demonstrates a marked strain change as shown in Fig. 2, which is similar to the changes in the surface strain in natural ventricle [17]. 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.

The basic stress-strain characteristics were examined in a test circuit as shown in Fig. 3. Tensile force which was generated by the fibre and its displacement were measured simultaneously by a force transducer (Kyowa, LUR-A-50SA1) and a laser position sensor (Keyence, LB-01), respectively.

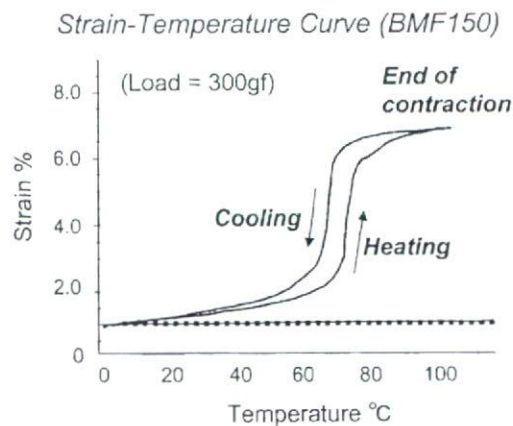


Fig. 2. Typical relationship between strain and temperature obtained from the Biometal fibre (diameter: 150 μm). Because of the linearity between the strain and the electric resistance, the displacement can be controlled by the simple circuit and also the sense of force can be estimated

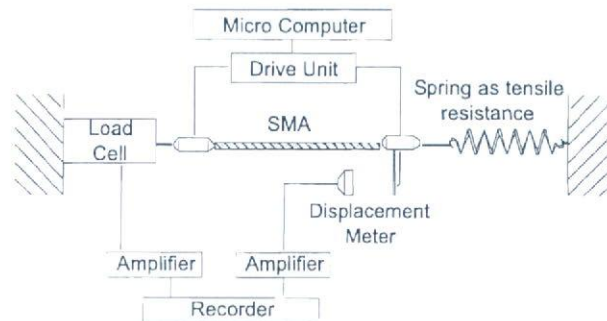


Fig. 3. Schematic drawing of the measurement system for the stress-strain characteristics of the shape memory alloy fibre. The spring constant as the tensile resistance was selected from 1.7 to 4.1 N/mm

The newly-developed electro-mechanical artificial myocardium consists of the following components: a) an actuator which was made of parallel-linked shape memory alloy fibres, b) an originally-designed signal controller. The weight of each fibre was 14 mg, and the length was set to be 280 mm. The total weight of the whole actuator was around 15 g. The myocardial actuator shown in Fig. 4 was attached onto the heart, and it could support the natural contractile function from the outside of the ventricular wall. Its mechanical assistive motion was synchronized with the electrocardiogram so as not to obstruct the natural cardiac diastolic functions.

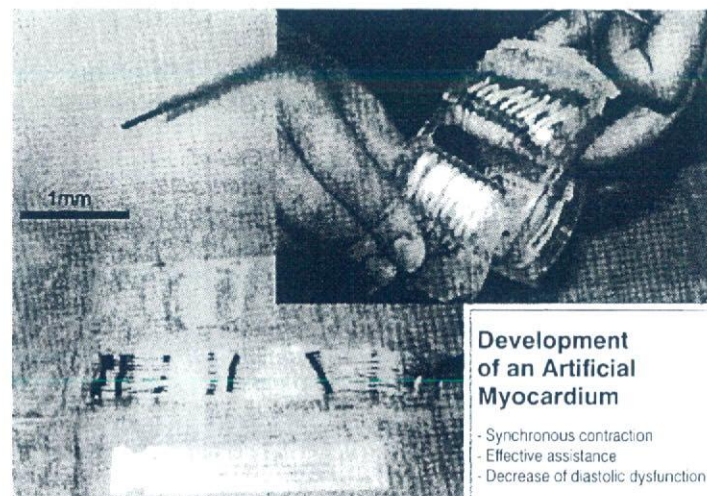


Fig. 4. A shape memory alloy fibre covered by a silicone tubing (upper left), and a prototype of artificial myocardium developed in this study (bottom left); the artificial myocardial fibres were covered with waterproof polymers