

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 いら 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年代に応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

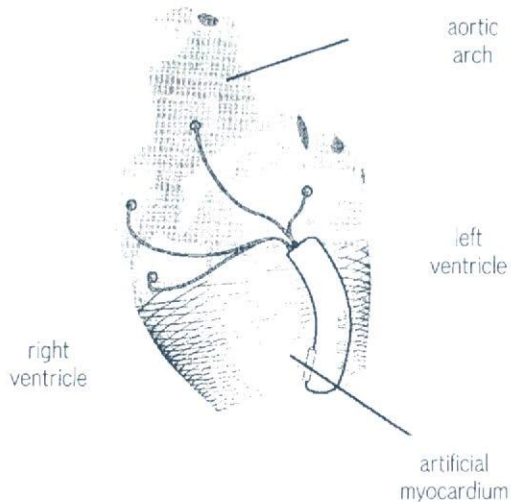


図1 ナノテク人工心筋の概要

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展率は、健常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-Guaspa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

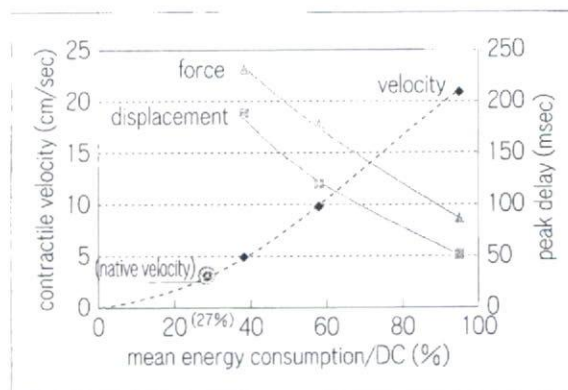


図2 アクチュエータ収縮にかかる直流消費電力比と時刻歴応答(ひずみ変位、速度、張力)および生体心筋の収縮速度の比較

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

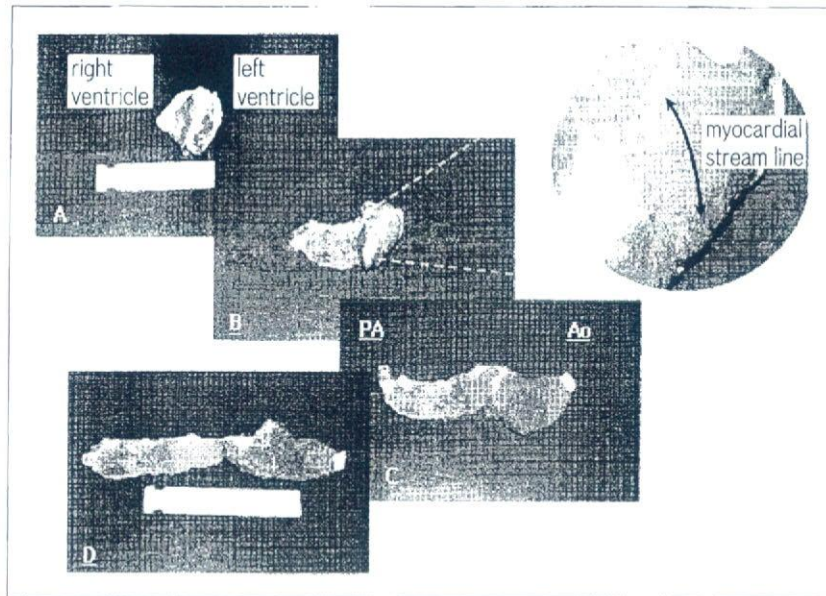


図3 健常成ヤギ心臓のVMB (ventricular myocardial band) 概念による展開

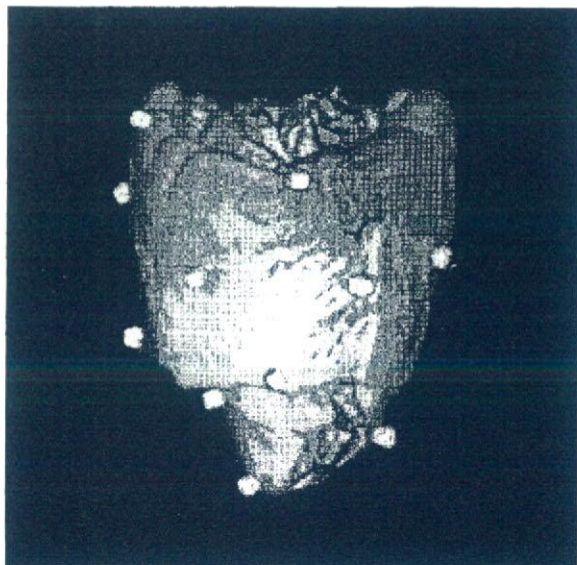


図4 プラスチック製マーカを縫着した健常ヤギ心臓のCT再構築像

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

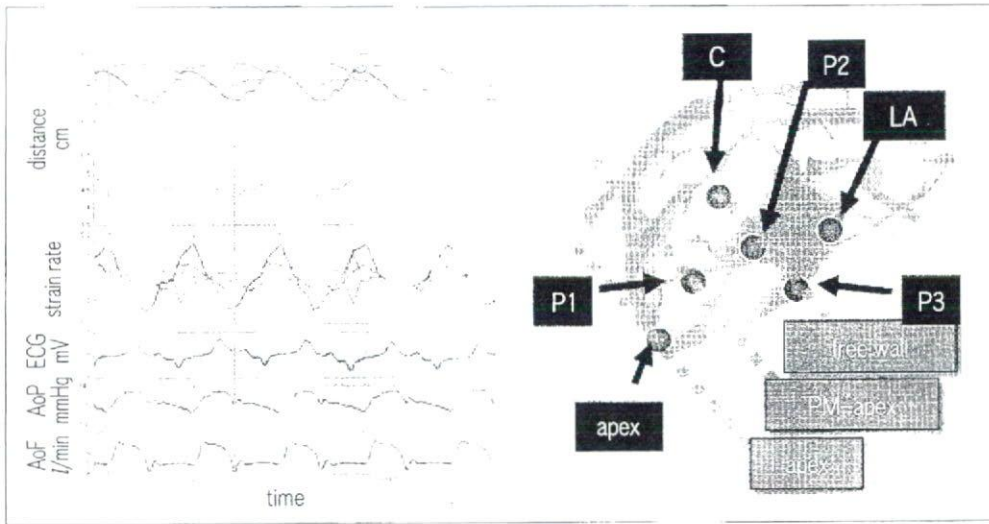


図5 三次元変位解析装置による健康成ヤギの左室壁挙動

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

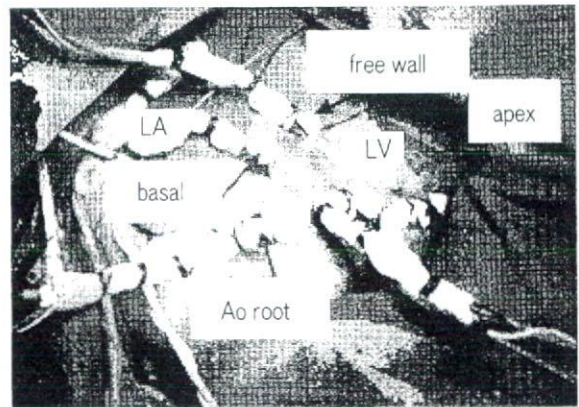


図6 健康成ヤギ心臓表面に装着された三次元加速度センサー

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

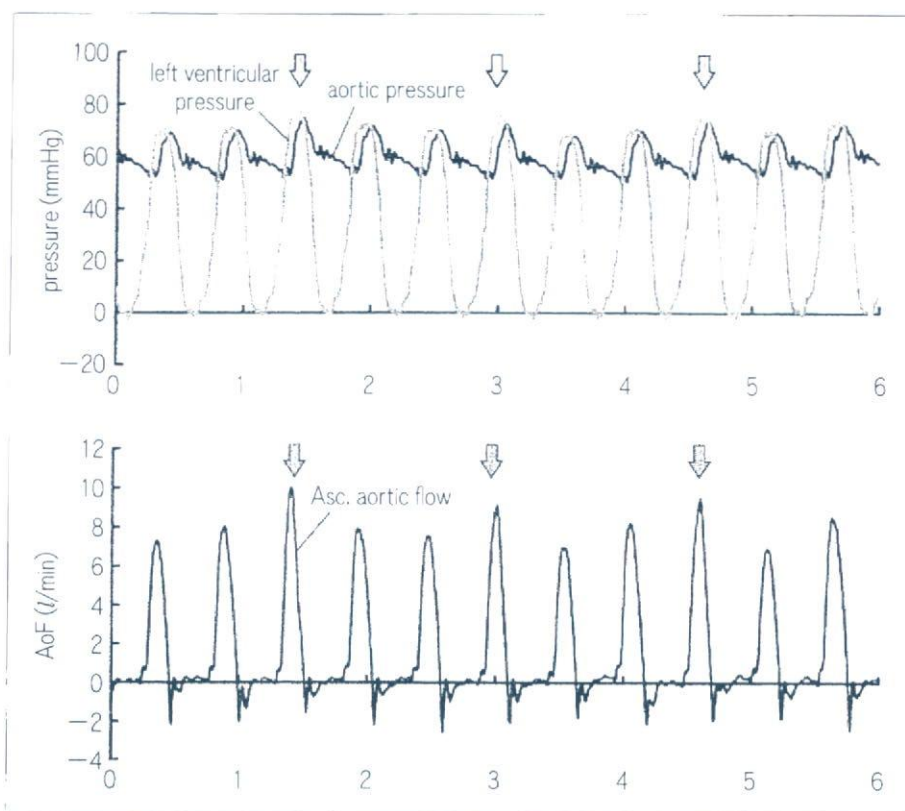


図7 成ヤギを用いた動物実験における人工心筋アクチュエータの血行力学的効果
 自然心臓の3心拍に対して1回の力学的補助を心電図同期で行ったもの。時間遅れ50
 msec, 収縮時間150 msec.

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

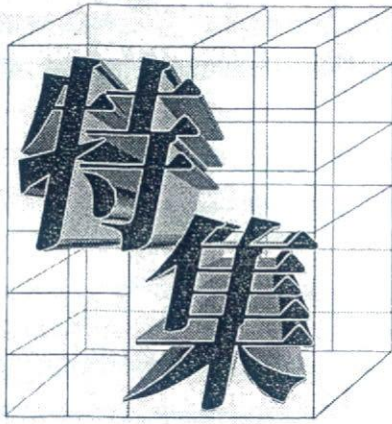
本研究では、ナノテク形状記憶合金を微細アクチュエータとして、それらを集積した機械式人工心筋装置の開発を行った。水力学的実験に基づき、実験解析を進め、動物実験において開発した人工心筋装置の血行力学的効果を調べ、心臓を取り囲む形状とした人工心筋によって、有効な拍出補助が行えることを解明した。

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



こんなところにもフルードパワー

血液循環系の模擬循環システム

=フルードパワー技術の医工学的利用=

東北大学 白石 泰之
早稲田大学 梅津 光生

1 はじめに

生体の心臓と血管およびそれを流れる血液の関係について具体例を挙げて工学的に説明しようとするとき、心臓が全身へ血液を供給するポンプであり、血管が末梢の臓器へとそれらを運搬する管路であると置くことができる。このアナロジーは、心臓および血管の疾患の外科的治療においては、心臓の血液拍出機能を代行する人工心臓や、血管形態の再建に用いられる人工血管（第1図）など人工臓器にみることができる。

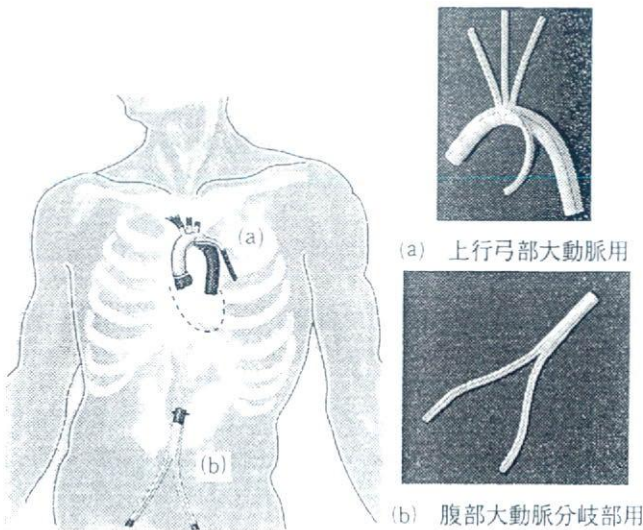
新しく開発されたこのような医療用具は、動物実験による臨床前試験を経て、臨床治験によって総合的な性能評価と治療効果に対する安全

性と有用性が精査される。動物福祉の観点から動物実験に対する制限が年々強まりつつあり、シミュレータ等への代替システムへの移行が強く求められている。また、臨床応用後においても、現場での外科手技もしくは患者の管理における人工臓器や医療機器の使用経験から、模擬循環モデルを用いた調査が行われている。生体の血液循環を説明するモデルには、その目的に応じてさまざまなものがあるが、このうち、生体の心臓血管系の形態と機能とを人工物もしくは工学的制御技術によって代替し、流体管路で構成される模擬循環システムとして、血液循環シミュレータを開発してきた（写真1）。本稿では、モデル構成の特徴と応用例を挙げてフルードパワー技術の医工学的利用について概説する。

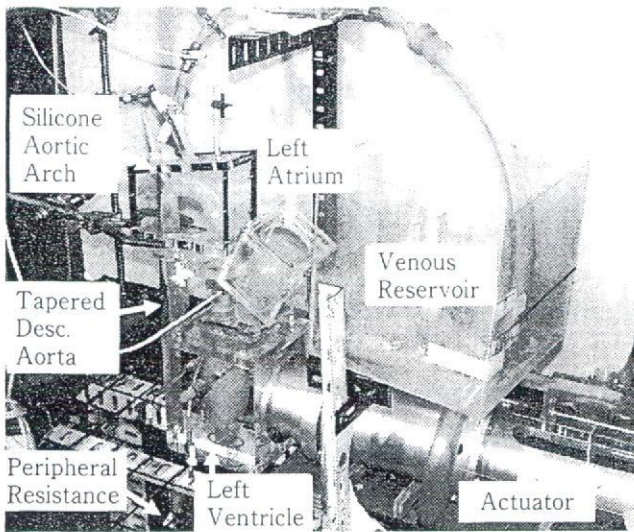
2 心臓のモデルと血管系（脈管）のモデル

2-1 心臓のモデル

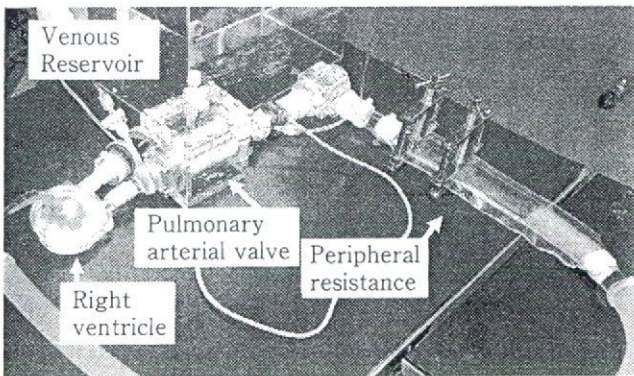
血液循環のシミュレーションにおいては、ポンプとしての心臓（心室）と管路系を構成する血管系（脈管）のモデルを組み合わせたのが一般に行われる。それぞれの構成は、どのような評価を行うのか、すなわち、心臓もしくは血管の病変やそれらの治療による変化を血行力学的に再現するのか、またはそれらの治療に用いる人工臓器のような治療機器の性能を臨床応用の



第1図 動脈血管の流路再建に用いられるポリエチレン製人工血管の例



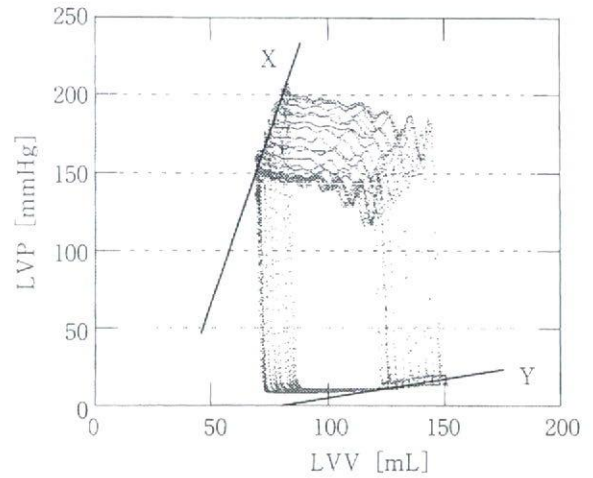
(a) 流体機械駆動式左心系シミュレータ



(b) 空気圧駆動式右心系シミュレータ

写真1 流体駆動アクチュエーター管路で構成される血液循環シミュレータの一例
 生体の血液循環系の形態と機能とを人工物と工学的制御技術によって代替、表現しようとするもの。

ための基準に則って評価しようとするのか、という目的によってさまざまである。心臓のモデリングでは、血液拍出のための収縮力が低下する状態を力学的に再現するため、開発中のシミュレータにおいても、循環生理学的な心機能の可変弾性的な特性をサーボモータの制御によって再現することも試みてきた(第2図)。国産の補助人工心臓の臨床治験が進み、重症心不全患者でも循環補助下での社会復帰が可能となりつつある現在、これらの工学技術を用いて、臨床的な血行動態変化をベンチトップで再現しながら協働して臨床使用上の疑問点を解明してゆくことのニーズが応用工学分野でもさらに高まっている。

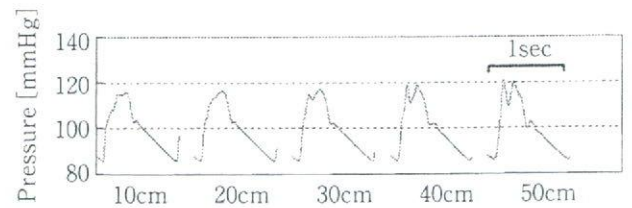


第2図 心臓の負荷依存特性の流体機械駆動式心室アクチュエーターによる再現

心臓モデルにおいて収縮期末圧(LVP)–容積(LVV)関係(エラストラス)の最大値(E_{max})を血液拍出ポンプ機能の収縮強度指標として制御したもの。

2-2 血管(脈管)系のモデル

心臓血管系の血行力学的な応答は、血液駆出源の心臓と負荷系としての血管システム間の位置差(血圧)と流通量(血流)によって工学的にとらえることができる。心臓の血液駆出圧と拍出量は血管負荷系との力学的相互作用によって決まるが、血管内では拍動する脈波が伝播し、末梢での反射波との重ね合わせによって非線形な圧力流量波形を示す。これらの圧波伝播特性は、シリコンゴムによる弾性とケーシングを用いた空気圧による拘束によって循環シミュレータにおいても再現することができる(第3図)。さらに、大動脈モデルの粘弾性特性を機械的に再現することにより、血管コンプライアンスの変

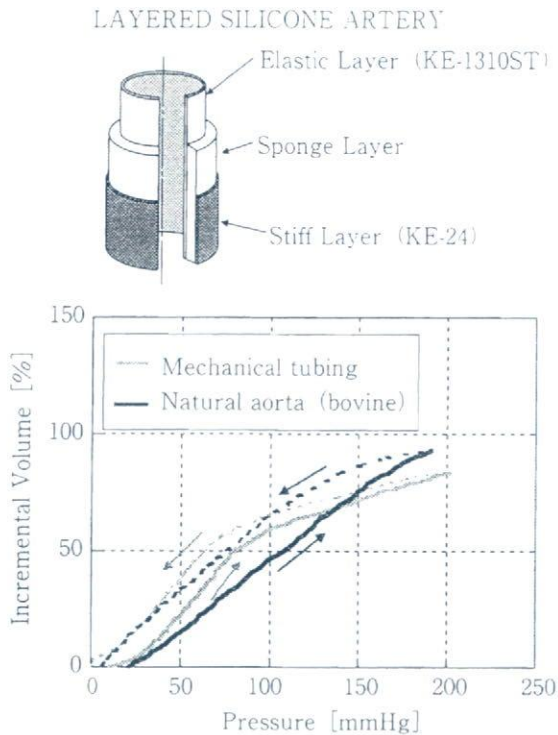


ΔP [mmHg]	30	31	32	35	37
dP/dt [mmHg/s]	190	210	270	300	390

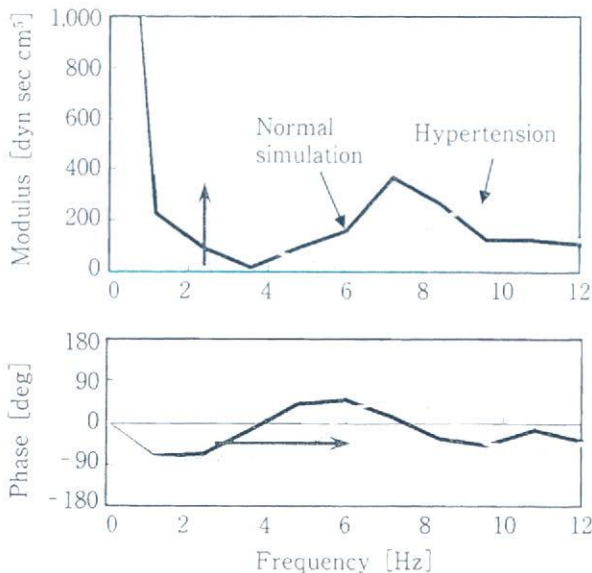
第3図 循環シミュレータ大動脈モデルにおける圧波伝播特性

動脈下流の末梢部位の圧反射のため脈波の立ち上がり現象(peaking, steepening phenomena)が観察される。

化を任意に設定し、機械モデルによって加齢による血行力学的変化を動脈インピーダンスにより示すことができている（第4図、第5図）。



第4図 多層構造をもつ血管モデルによる粘弾性特性のシミュレーション



第5図 循環シミュレータでの加齢による血管抵抗変化の模擬
動脈インピーダンスは拍動流の血流に対する圧比を示し、加齢による血管コンプライアンスの低下によって拍動抵抗が上昇することが再現された。

3 血液循環の模擬システムの用途

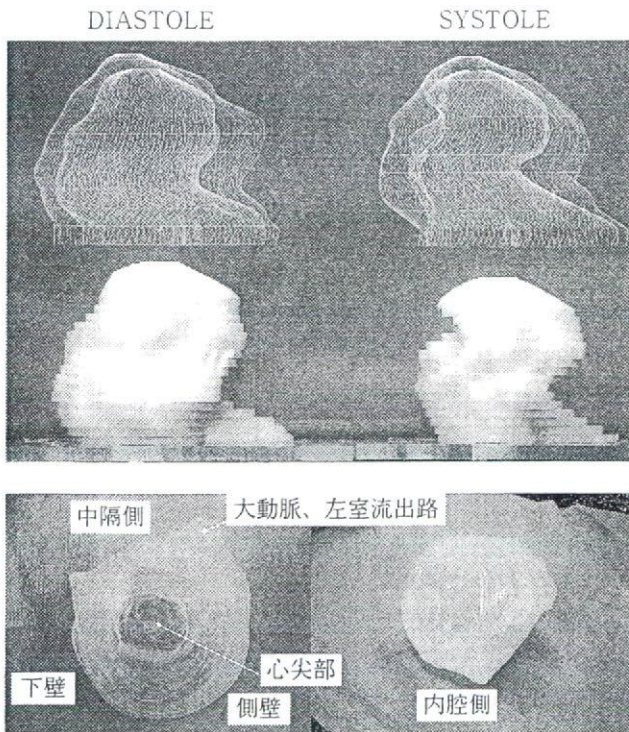
3-1 各種人工臓器の性能評価

血液循環系の機能代行を目的として疾患の治療に用いられる人工臓器である心臓代用弁や人工心臓、人工血管、血管ステントなどは、その開発プロセスにおいて、血液循環系の模擬循環システムを利用して要求性能に対する設計パラメータの評価がなされる。

新しく開発された人工臓器は、一般に医療機器として臨床での使用認可のため、各種構成部品、要素は、材料試験、生体毒性試験、安全性試験、耐久性試験を経て基準に則って個別に検査される。さらに、システムの性能を検証するため、血液循環を模擬した循環評価システムを用いて特性の評価と検討が行われる。評価系は目的に対応して構築されるため、人工臓器の種類や用途によって写真1に示したシミュレータの他にもさまざまな形態がある。

3-2 病態と治療のモデリングと外科手術支援

心臓や血管の疾患は、伸展性を有する管腔の形態異常と臓器として持つ血液拍出運搬機能の低下であり、これらを循環モデルにおいて表現することは、外科手術の治療予後を予測しながら進めるために有効である。生体組織によって構成される血液循環系は特徴的な弾性特性を持つため、システムの重要なパラメータである圧力や流量は、高い剛性を有する流体管路系ではその応答を再現することが極めて難しい。さらに、術式を評価する際には術者の感覚も重要な要素となるため、外科手術支援のためのモデリングにはシリコンゴムなどを用いたモデル構成素材の力覚の再現も設計時の要求性能に含まれる。しかし、これらの要件を満たした患者個々の病態再現モデルでは、治療前の試行検討を繰り返すことが比較的簡便に行えるため、特殊解としての循環系モデルに対する需要も高まっている。第6図は、病的に変形した左心室を外科的に再形成するための患者心臓モデルのシリコン製プロトタイプであるが、外科手術支援技術とし



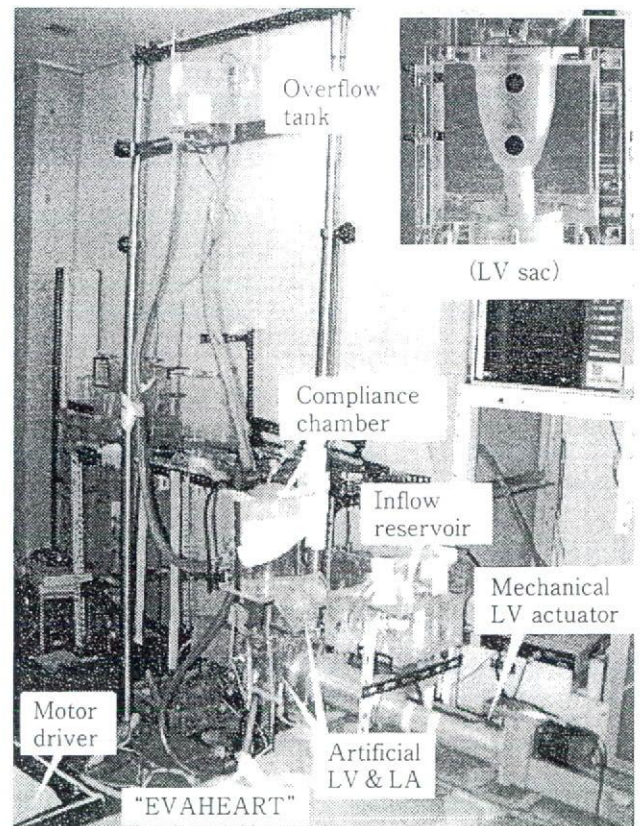
第6図 心室瘤治療のための左室形成手術の術前評価モデル
患者の診断データに基づいて外科治療戦略決定のための定量的な情報を確かめることができる。

て画像診断等に加えてモックアップ利用による手法としての有用性が示されつつある。

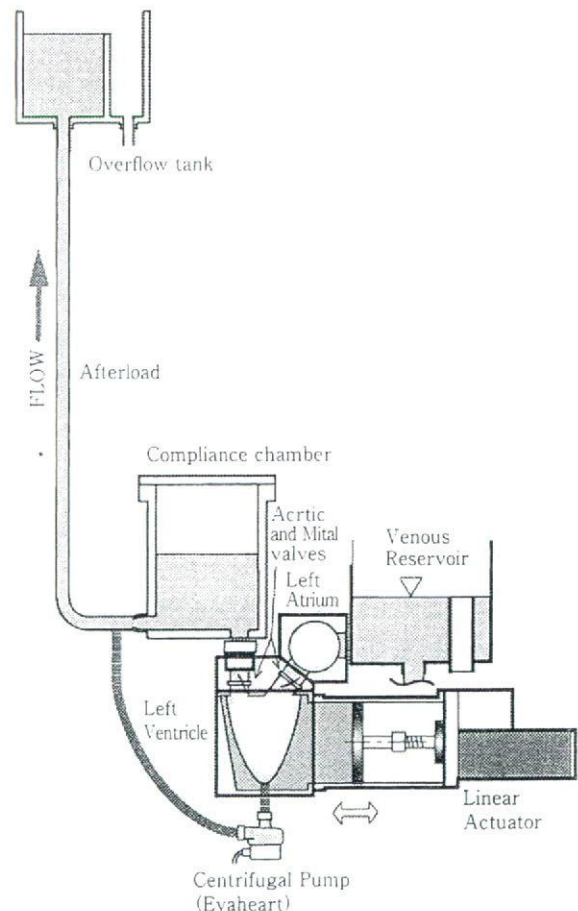
4 血液循環系の模擬循環モデルの利用例

4-1 補助人工心臓の性能評価システム

第7図は、現在臨床試験中の補助人工心臓（サンメディカル社EVAHEART™）の循環シミュレータを用いた性能評価実験の様子である。動物実験では、臨床での使用に相当する総合的データが取得できるものの、実験の実施条件や人工心臓の駆動条件に制約がある。模擬循環回路を用いることで、さまざまな循環動態を想定し負荷パラメータを変化させて人工心臓システムの性能を定量的に評価することが可能である。臨床現場では、患者の心不全の病態に対応した適切な循環補助方法が選択されるが、血液循環モデルの設計では実験再現性を保つことが非常に重要であり、そのため多くの生理学的な変動パラメータをシミュレータの構造制御系に完全



第7図 補助人工心臓（サンメディカル社EVAHEART™）の循環シミュレータを用いた性能評価試験



に組み込むことは達成されておらず、個体の制御を工学的に評価し再現することは今後の課題として楽しみな領域である。

4-2 冠動脈の流れシミュレーション

循環モデルの手法を用いることで、外科手技による血管内の流れ変化を流体力学的観点から検証することができる。その一例として、心臓自体の栄養血管である冠動脈の流れシミュレータを挙げる。冠動脈は、大動脈基部から心臓にあたかも葉脈のごとく走行し、心筋内への送血の役割を担うが、心臓と大血管の力学的相互関係だけでなく、心筋の収縮拡張による血管抵抗の変化を受けるため、その血圧は複雑な拍動波形を示す。このような冠動脈血流を拍動アクチュエータでシミュレーションするために、電気回路のブリッジダイオードによる交流-直流変換を流体回路によって実現し、アクチュエータ制御によって生体と同様な血流波形を再現するモデルを構築した(写真2)。この装置は、冠動脈の狭窄によって起こる心筋梗塞といった疾患に対して行われる冠動脈バイパス術の医工学的な外科治療支援評価システムとして活用されている。

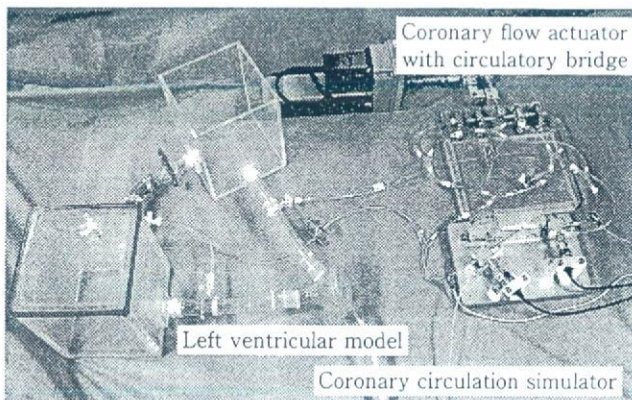


写真2 冠動脈血流を高精度に再現する拍動シミュレータ
冠動脈バイパス術の外科治療支援システムとして活用されている。

5 おわりに

医学と工学の学際領域において、現象の物理を捉えることは科学として重要であるが、ここでは流体の制御技術を応用した循環モデルの利

用によって、疾患の治療に福音となる新しい医療技術や知見を支えるデータが有効に提供できることを示した。血液循環の病態生理を学問的に捉えた場合には未だ科学的根拠を持って明確に説明しづらい事象も多く、現実には経験に基づいて新たに観察された点を比較して、結果の検証を進めざるを得ないこともある。工学技術を基盤とした生体の実機モデルを有効に活用し、臨床上の目的に合致したシミュレーションが行えれば、単なる流体システムとしてのモデルであっても、日々の診療にそのまま役に立つ情報が提供できる。近年、本邦でも医と工の連携による高等教育研究施設の発足や、医工学専攻大学院の設立が大きな規模で始まり、ニーズとシーズを物理学・生物学の学問的背景もふまえて理解し、実践する研究者がますます増えつつあることを日々実感している。超高齢化を迎える社会において、体系的な工学物理学を基盤としたモデリング技術が、社会的要請に応じて患者の社会復帰を支えてゆくことを願ってやまない。

筆者紹介

白石泰之

東北大学 加齢医学研究所 病態計測制御研究分野
助教

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1

TEL: 022-717-8517

FAX: 022-717-8518

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

梅津光生

早稲田大学 先端生命医科学センター長
理工学術院 教授

〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2

TEL: 03-5369-7331

FAX: 03-5269-9062

E-mail: umezu@waseda.jp

First trial of the chronic animal examination of the artificial myocardial function

Y. Shiraishi¹, T. Yambe¹, Y. Saijo², K. Matsue¹, M. Shibata¹, H. Liu¹, T. Sugai², A. Tanaka³, S. Konno¹, H. Song⁴, A. Baba⁵, K. Imachi⁶, M. Yoshizawa⁷, S. Nitta¹, H. Sasada⁸, K. Tabayashi⁹, R. Sakata¹⁰, Y. Sato¹⁰, M. Umezu¹⁰, D. Homma¹¹

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

² Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan

³ Fukushima University, Sendai, Japan

⁴ Korean Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Japan

⁵ Shibaura Institute of Technology, Tokyo, Japan

⁶ International Advanced Research and Education Organization, Tohoku University, Sendai, Japan

⁷ Cyber Science Center, Tohoku University, Sendai, Japan

⁸ Graduate School of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan

⁹ Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

¹⁰ Waseda University, Sendai, Japan

¹¹ Toki Corporation, Tokyo, Japan

Abstract— Thromboembolic and haemorrhagic complications are the primary causes of mortality and morbidity in patients with artificial hearts, which are known to be induced by the interactions between blood flow and artificial material surfaces. The authors have been developing a new mechanical artificial myocardial assist device by using a sophisticated shape memory alloy fibre in order to achieve the mechanical cardiac support from outside of the heart without a direct blood contacting surface. The original material employed as the actuator of artificial myocardial assist devices was 100µm fibred-shaped, which was composed of covalent and metallic bonding structure and designed to generate 4-7 % shortening by Joule heating induced by the electric current input. Prior to the experiment, the myocardial streamlines were investigated by using a MDCT, and the design of artificial myocardial assist devices were refined based on the concept of Torrent-Guasp's myocardial band theory. As the hydrodynamic or hemodynamic examination exhibited the remarkable increase of cardiac systolic work by the assistance of the artificial myocardial contraction in the originally designed mock circulatory system as well as in the acute animal experiments, the chronic animal test has been started in a goat. Total weight of the device including the actuator was around 150g, and the electric power was supplied percutaneously. The device could be successfully installed into thoracic cavity, which was able to be girdling the left ventricle. In the chronic animal trial, the complication in respect to the diastolic dysfunction by the artificial myocardial compression was not observed.

Keywords— Artificial myocardium, shape memory alloy fibre, chronic animal experiment, myocardial band, hemodynamics.

I. INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) is functionally and structurally characterized by pathophysiological remodeling of the ventricle. In general, ventricular assist devices (VADs), such as artificial hearts, are used for the surgical treatment of the patients with the final stage of severe heart failure [1-4]. However, thromboembolic and haemorrhagic complications are still the primary causes of mortality and morbidity in patients with VADs, which are known to be induced by the interactions between blood flow and artificial material surfaces. Several concepts of the mechanical assistance from outside of the ventricle have been presented so far, such as Anstadt's ventricular cup, providing a solution to these problems without direct contacting surfaces against blood [5-12]. And also some new devices, such as Myosprint, demonstrated improvements in eliminating mitral regurgitation in dysfunctional left ventricle as well as in preventing the ventricular enlargement which was to compensate for the reduction in cardiac function [13-14]. Although the passive implantable devices, which are girdling the ventricle from the outside, have been already applied for clinical trials in patients with chronic congestive heart failure for the passive assistance as well as for the prevention of enlargement of the left ventricle to compensate for the reduction in cardiac function, there might be a limitation to passive assistance in the case of sudden changes of cardiac contractile function, such as angina of effort. We have been developing an artificial myocardial assist device by using a covalent type nano-tech shape memory alloy fibre, which is capable of assisting natural cardiac contraction from outside of the ventricular wall as shown in Figure 1. The purpose of this study was to examine the function of the artificial

myocardium, which was designed to assist the heart synchronously with native contraction, and its feasibility in chronic animal experiments.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Myocardial assist device description

The artificial myocardium consists of ten shape memory alloy fibres which were covered by silicone rubber as shown in Figure 2. Special features of the shape memory alloy fibre material (Biometal®) which was to be employed as the actuator of the artificial myocardium were as follows: a) composition of covalent and metallic bonding structure, b) 4-7 % shortening by Joule heating induced by the electric current input, c) linear characteristics of electric resistance against shortening, d) strong maximum contractile force of 10N with 100um-fibre, e) high durability of over one billion cycles, f) contractile frequent response by 1-3 Hz, g) selectable martensitic temperature by fabrication processing from 45 to 70 Celsius, and h) elective diameter size smaller than 30um [15-17]. The contraction of the device can be controlled by an originally-designed microcomputer system. The device is controlled and performed by electrical signal input, which is supplied percutaneously. Each signal for the contraction is regulated by the controller and synchronized with native electrocardiogram (Figure 3 and 4). Originally-designed ladder-shaped hinges were constructed on the parallelly-linked shape memory alloy fibres belt, specifically on the surface attaching to the left ventricular free wall in order to simulate the wall-thickening effect as well as to promote the mechanical shortening perpendicularly to the left ventricular long axis.

B. Mechanical design of the device based on the anatomical examination of native heart

Myocardial streamline was confirmed by the MDCT investigation in a healthy goat heart which was extracted and unfolded based on the Torrent-Guasp's myocardial band concept as shown in Figure 5 [17]. The orientation of the device contraction might promote native systolic function while avoiding both the external and internal critical structures of the heart. The myocardial streamline was detected from the data with plastic markers plot by MDCT, and the angular configuration to the left ventricular long axis was calculated.

C. Experimental procedure

The chronic animal experiments were performed in healthy female adult Japanese Saanen goats (n=2), which weighed 45 kg. Implantation of the device was performed as

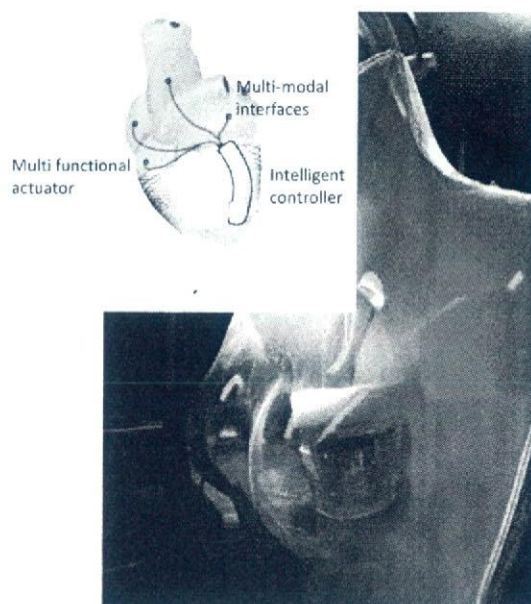


Fig. 1 Schematic illustration and an installation in the mock of an artificial myocardium attached on the ventricular wall; the synchronous contraction can be achieved according to the natural physiological demand.

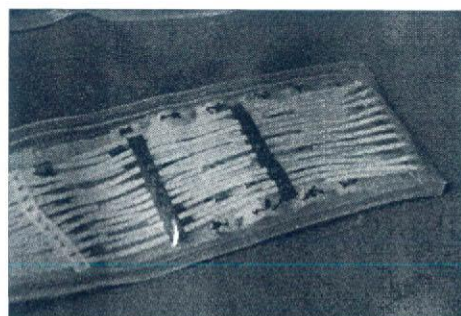


Fig. 2 Several types of myocardial assist device developed for the feasibility study in chronic animal experiments (top), and the details of the connection of shape memory alloy fibres covered with silicone tubing (bottom).

part of an open-chest cardiac procedure on a beating heart under the normal inhalation and anesthesia followed by endotracheal intubation using 2.5% halothane. The band-shaped myocardial assist device was installed into the thoracic cavity girdling from the apex to the base and one of the ends was parallel to the left ventricular long axis myocardial streamline on its free wall side. Coronary vasculature was visually identified and avoided on the exterior of the heart during the implantation. There was no direct suture on the tissue or muscles with the device. Prior to the measurement, postoperative care without mechanical assistance was carried out for one week. These animal trials were electively terminated after postoperative one month.

All animals received humane care in accordance with "the Guideline for the Care and Use of Laboratory Animals" published by the National Institute of Health (NIH publication 85-23, revised 1985) as well as with "the Guidelines for Proper Conduct of Animal Experiments" formulated by Science Council of Japan (2006) and the guidelines determined by the Institutional Animal Care and Use Committee of Tohoku University.

III. RESULTS AND DISCUSSION

A. Adverse events

There were no serious infections and surgical procedural failures in the implantation of the device from the beginning and throughout the study in all cases (Figure 6). And the unanticipated complication in respect to the device-related diastolic dysfunction by the artificial myocardial compression was not observed. Several mechanical structural device failures could be investigated after the extraction of them.

B. Hemodynamic effects

Left ventricular and aortic pressures were obtained and remarkably increased by the mechanical assistance as shown in Figure 7. Each waveform was calculated as the average of the data in the period of 90sec. 'Control' indicates the waveforms taken without assistance, while 'Assisted' were with mechanical contraction. There were no significant changes in the left ventricular end diastolic pressure, so that it was suggested that there might not be any diastolic dysfunction during the mechanical assistance using the artificial myocardium. As a result, left ventricular systolic pressure was increased from 110 to 118 mmHg (7%), and assisted flow rate was elevated for 70msec, which was equivalent of the mechanical contractile duration, from the data calculated (Figure 7). Consequently, the assistive effect on cardiac output during the assistance was calculated to be

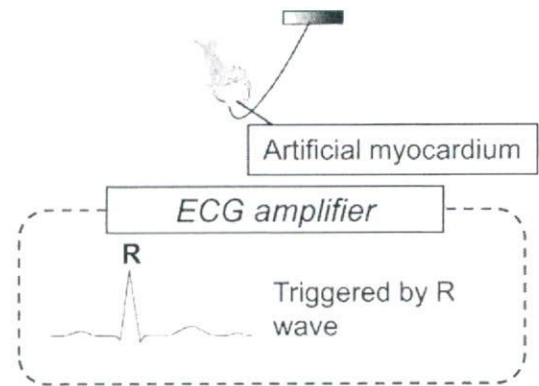


Fig. 3 Schematic illustration of the signal connection for the control of mechanical myocardial contraction in the animal experiments.

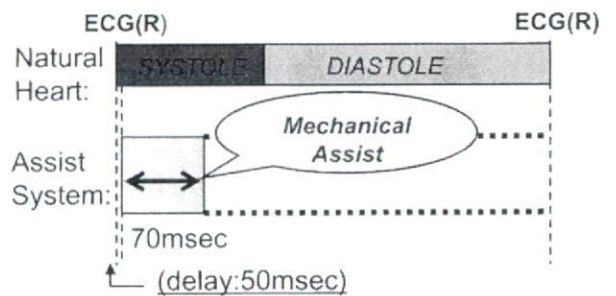


Fig. 4 Schematic drawing of the contraction signal input for the artificial myocardium synchronized with electrocardiogram (ECG-R).

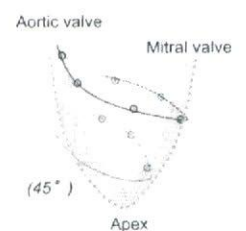
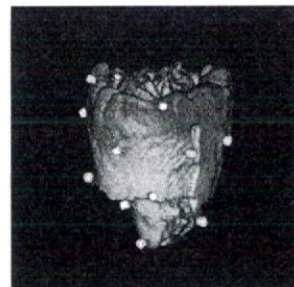


Fig. 5 MDCT examination of the healthy goat heart unfolded by the Torrent-Guasp's concept and reconstructed with plastic markers (left), and the native myocardial streamline orientation calculated from the data as the reference of implantation of the artificial myocardium (right).

3% higher than the control condition without mechanical contraction.

IV. CONCLUSIONS

The first animal trials of the artificial myocardium using shape memory alloy fibre demonstrated both feasibility and efficacy in healthy adult goats. The result indicated the development of the active ventricular assist device was useful because of its ability to consistently reduce or eliminate the complications in relation to thrombosis or hemolysis along with simple mechanism for the effective actuation.

ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the support of Grand in Aid for Scientific Research of and Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (17790938, 19689029, 20659213). And we thank Mr. K. Kikuchi and Mr. T. Kumagai for kind support of animal cares as well as experimental preparations.

REFERENCES

- Hosenpud JD, et al. (1998) The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 17:656-68.
- Rose EA, et al. (2001) Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *New Eng J Med* 345:1435-43.
- Long JW, et al. (2005) Long-term destination therapy with the Heartmate XVE left ventricular assist device: Improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 11:133-8.
- Drakos SG, et al. (2006) Effect of mechanical circulatory support on outcomes after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25:22-8.
- Shimizu T, et al. (2002) 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.
- Shiraishi Y, et al. (2005) Development of an artificial myocardium using a covalent shape-memory alloy fibre and its cardiovascular diagnostic response. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Eng* 1(1), 406-408.
- Yambe T, et al. (2004) Artificial myocardium with an artificial baro-reflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother* 57 Suppl 1:122s-125s.
- Wang Q, et al. (2004) An artificial myocardium assist system: electrohydraulic ventricular actuation improves myocardial tissue perfusion in goats. *Artif Organs* 28(9):853-857
- Anstadt GL, et al. (1965) A new instrument for prolonged mechanical massage. *Circulation* 31(Suppl. II):43.
- Anstadt M, et al. (1991) Direct mechanical ventricular actuator. *Resuscitation* 21:7-23.
- Kawaguchi O, et al. (1997) Dynamic cardiac compression improves contractile efficiency of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:923-31
- Fukamachi K, McCarthy PM. (2005) Initial safety and feasibility clinical trial of the Myosprint device. *J Card Surg* 20:S43-S47



Fig. 6 Successful implantation of the artificial myocardium without unanticipated complications in relation to infections or surgical procedural failures.

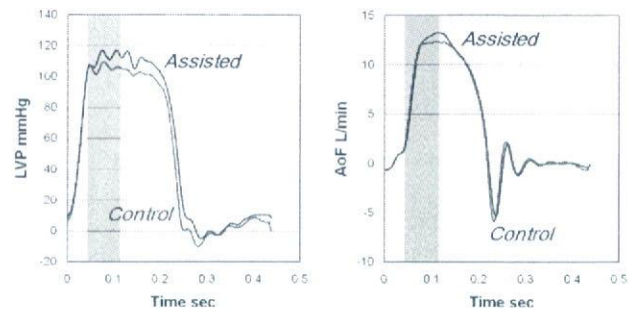


Fig. 7 Changes in hemodynamic waveforms obtained at a goats with the mechanical assistance by using the artificial myocardium. Each waveform was calculated as the average of the data in the period of 90 sec. 'Control' indicates the waveforms taken without assistance, while 'Assisted' were with mechanical contraction. The area colored shows the duration of signal input for 70msec subsequent of electrophysiological cardiac contraction detected by 'ECG-R'.

- McCarthy PM, et al. (2001) Device-based change in left ventricular shape: A new concept for the treatment of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:482-490.
- Buehler WJ, Gilfrich J, Wiley KC. (1963) Effect of low-temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition TiNi. *J Appl Phys* 34:1465.
- Homma D, Miwa Y, Iguchi N, et al. (1982) Shape memory effect in Ti-Ni alloy during rapid heating. *Proc of 25th Japan Congress on Materials Research.*
- Sawyer PN, et al. (1976) Further study of NITINOL wire as contractile artificial muscle for an artificial heart. *Cardiovasc Diseases Bull. Texas Heart Inst* 3: 65.
- Buckberg G, et al. (2008) Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136(3):578-89

Author: Yasuyuki Shiraishi
 Institute: Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
 Street: 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku
 City: Sendai 980-8575
 Country: Japan
 Email: shiraishi@idac.tohoku.ac.jp

日経産業新聞

2007年(平成19年)
8月7日
火曜日



FILCON

加硫用鋼
工業用鋼
水処理装置
フォトファブ리케이션
http://www.filcon.co.jp

日本フィルコン株式会社 TEL.042-377-5711

KEI BUSINESS DAILY

co.jp/ ■日経産業新聞ホームページ http://ss.nikkei.co.jp/ss/ ■購読のお申し込み ☎0120-21-4946 http://www.nikkei4946.com

人工心筋、拍動保つ命綱

東北大とトキ・コーポ

形状記憶で収縮管理

片手に電気回路をつないでいる光景が目に入る。直徑百μm(約は百万分の一)の形状記憶合金を患者本人の心臓の拍動に合わせて回路のスイッチ形状記憶合金を使った「人工心筋システム」の「人工心筋システム」の開発作業が進んでいる。したこの形状記憶合金



▼心筋症 心室が肥大したり、心室の壁が厚くなったたりして心臓が正しく動けなくなる病状。進行すると心不全を起し死に至ることもある。心臓に酸素や栄養を供給する血管が詰まる原因は、原因はさまざまある。

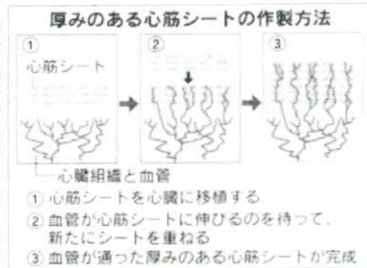
耐久性も確かめた。連続で九億回以上、動かし続けても問題はなかったという。仮に一日に四―五時間、動かしたとしても、十八年間は壊れない計算だ。人工心筋は心臓の外側を包んでおり血液には触れない。このため、異

身大のポテリに取り付けられた人工心筋システム(仙台市青葉区の東北大・加齢医学研究所)

医新薬進

第2部 心臓を支える ①

一日に約十回、休み無く拍動して全身の細胞に酸素や栄養を送り続ける心臓。ポンプ機能が低下すると、生命活動を維持できなくなる恐れもある重要な臓器だ。血液を送り出す機能を助けると人工心筋や、病気の少ない前兆を確実に捕らえる検査装置などが実用化を控えており、命を救う技術は着実に進化している。



東京女子医大 患者細胞培養シートに再生

心臓のポンプ機能が低下し動悸(どうき)や息切れといった症状が出る(清水達也准教授)。厚みを持たせて培養するだけでは、内部の細胞に酸素が行き渡らずに壊死(えし)してしまう課題があった。そこで清水准教授らは、薄い細胞シートを重ねて、細胞の間に血管ができるのを待ち、それから再びシートを重ねて厚みを増していく方法を考案。内部の細胞も生きて

点検の手厚攻め 個別品目の分析 27101213

動を始める。しかし心臓の補助には厚さが一、床研究を始める。9面に続く