

人工心臓の最適制御

阿部 裕 輔*

はじめに

人工心臓の制御は、人工心臓の研究が始まった当初から議論され続けてきた課題であり、自然心臓が複雑なメカニズムで制御されていることを考慮すると、人工心臓にも適切な制御が必要であると考えるのは自然である。心臓を切除する完全置換型の人工心臓では、現在までに、静脈還流に従った制御¹⁾、心拍出量一定制御²⁾、大動脈圧(末梢血管抵抗)による制御³⁾および $1/R$ 制御⁴⁾の4種類の制御方法で長期生存が得られているが、人工心臓で単に長期生存を得るということが目的であれば、複雑な制御をしなくても、左右心のバランスと心拍出量さえ保てれば達成できることも事実であり²⁾、人工心臓には複雑なコンピュータ制御は必要ないという意見もある⁵⁾。しかし、動物実験でしばしば見られる中心静脈圧の上昇は、うっ血による肝臓病変を招くという問題や、単純な制御では運動に対応しないなどの欠点を考えると、やはり制御は重要な課題であると考えられる。なお、人工心臓には心臓のポンプ機能を全て代行する完全人工心臓と、心臓のポンプ機能の一部を補助する補助人工心臓とがあるが、補助人工心臓では制御が生理的に問題となることはほとんどないため、本稿では完全人工心臓の制御について述べる。

スターリングの法則ではなぜうまく行かないのか

現在、我々は、生理学の教科書から循環生理の膨大な知識を得ることができる。人工心臓は、自然心臓(ここでは、人工心臓と区別するために、

必要に応じ生体の心臓を自然心臓と呼ばせていただく)と異なり、神経が遮断され液性因子にも反応しないデバイスである。では、いったいどのようにしたら生理的な制御ができるであろうか。多くの方々は、静脈還流に合わせて人工心臓を制御すればよいと考えるのではないだろうか。事実、私が学生時代に勉強した生理学の教科書には、心臓は心臓に帰ってくる血液を全て拍出するように制御されていると書かれていたと思う。これは、静脈還流の生理的な変化と、心臓の持つスターリングの法則というポンプ特性から推測した理論なのであろう。

人工心臓の制御は、歴史的には人工心臓のポンプ特性にスターリングの法則を導入することから始まった¹⁾。その後、血液ポンプにスターリング特性(ここでは、右心房圧で拍出量に変化する特性をこう呼ばせていただく)を持たせる制御方法の開発が、多くの人工心臓研究施設でなされた。しかし、長期の生存が得られ始めると、中心静脈圧の上昇という不可避的な問題が生じることが明らかとなってきた⁶⁻⁹⁾。この原因としては、多くの施設で実験動物に子牛を使用しているため、成長に伴い、人工心臓の拍出量が足りなくなるからであるという意見⁶⁾や、心臓を切除することにより、心臓のレセプター系に異常を生じるからであるという意見^{7,10)}や、単に人工心臓を埋め込んだときに大静脈や残存右心房を圧迫するからだなどの意見があった。

これに対して、当施設では実験動物として成ヤギを用いて研究を行ってきた。その結果、スターリングの法則を参考として、中心静脈圧が一定となるように制御すると、術後徐々に上昇してくる中心静脈圧を下げるためには心拍出量を増やさなくてはならず、心拍出量を増やしてもしばらくす

*東京大学医学部医用電子研究施設

るとまた中心静脈圧が上昇してくるといった悪循環により、心拍出量が正常の1.5～2倍くらいに多くなり、いわゆる「過剰心拍出量症候群」という末梢循環不全の状態に陥り、生体は2週間以上生存できないことが分かった²⁾。さらに、中心静脈圧の上昇を無視して、心拍出量が正常範囲になるように駆動条件を固定する(固定駆動)という制御方法(心拍出量一定制御)で長期の生存が得られることを示した^{2,11)}。このことは、静脈還流のみでは心拍出量の絶対値が決まらないことを示しており、駆動条件を変更して人工心臓の拍出量を増やすと、増やした分だけ心臓に帰ってくるという閉鎖系の血液循環回路において、心拍出量を決定するのは末梢組織ではなく心臓自体であることを示している。

大動脈圧(末梢血管抵抗)による制御はなぜ発散するのか

大動脈圧に着目したのは、ペンシルバニア大学のPierceら³⁾であった。末梢血管の血流は、その血管が栄養している組織の代謝と関係しており、組織代謝が増加すれば血管抵抗が減少して血流が増加するということはよく知られた生理学的知見である。したがって、末梢血管抵抗を組織代謝の指標として、末梢血管抵抗の変化に従って心拍出量を増減すれば組織代謝の変化に対応できると考えたのである。末梢血管抵抗の変化に従って心拍出量を増減させる最も単純な方法としては、大動脈圧を一定に保つように人工心臓を制御すればよい。

彼らは、コンピュータによるフィードバック制御により、大動脈圧を正常(一定)に保つという方法で長期の生存を得ることに成功した¹²⁾。しかし、この方法では、実験動物が興奮したりして、大動脈圧が急上昇するような場合に、上昇した大動脈圧を下げるために、心拍出量が減少するように制御され、制御が発散する。後の制御(After load based cardiac output control)¹³⁾では、制御の発散を防止するために、大動脈圧が正常以下に低下した時には心拍出量を増加させ、大動脈圧が上昇したときには制御しないという方法を採用している。さらに、彼らはモーター駆動型の人工心臓を用いているため、モーターの電流から大動脈圧をかなりの精度で推定しているが、推定された大動

脈圧にローパスフィルターをかけて使用することにより、制御が大動脈圧の急峻な変動に追従しないような方法を用いている。これらのことから、末梢血管抵抗を指標とする大動脈圧制御では、循環系を完全には制御しきれず、制御の発散を防止するために動脈圧の急峻な変動に反応しないアルゴリズムが必要となる。

しかし、この方法では、スターリング特性による制御と同様に、中心静脈圧の上昇といった問題^{6,14)}や、運動負荷などで心拍出量が増加しないといった問題が未解決ではあるが、術後の回復や一般状態が非常に良いという利点があるという¹³⁾。

1/R 制御とは何か

従来の制御方法は、人工心臓研究者が生理的に最も良いと考えた方法で人工心臓を制御してきた。これに対して、1/R 制御は、アプローチを変えて、生体が自身で人工心臓を制御できる方法を開発しようとしたものである。つまり、生体の適応能力や学習能力を利用すれば、生体が自身で人工心臓を制御できるようになるかも知れないと考えたのである。その方法として、心臓血管中枢と人工心臓とをopen loop 関数で接続し、心臓が切除された生体に残存する制御系を利用してフィードバックループを作成する方法を考えた(図1)。生体の適応という観点からすると、制御方程式は、生体の循環制御ロジック(もし存在するのであれば)に近いものが理想的である。心臓が切除された完全人工心臓の場合、生体が循環系を操作する

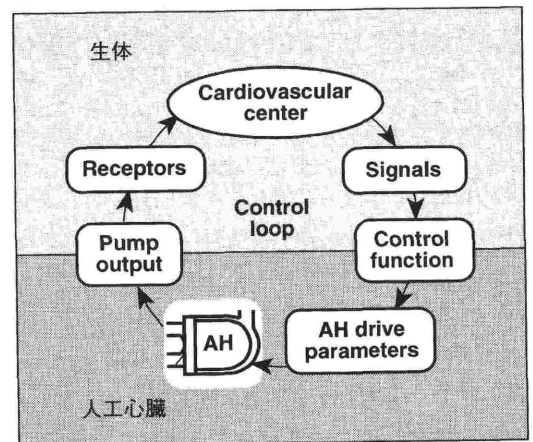


図1 1/R 制御の概念

方法としては、末梢血管しかなく、現時点では神経情報が長期に安定して計測できないために、末梢血管抵抗の変化から中枢の活動度を推定して利用する以外にない。問題は、どのようなフィードバックループを生体が受け入れるかということであった。最も単純な方法として、まずは比例制御を考えたのであるが、心拍出量を末梢血管抵抗 (R) に比例させて変化させる制御方法では、圧受容体による反射を利用することになる。逆にコンダクタンス (1/R) に比例させて変化させる制御方法では、循環系のベータ作用を利用することになる。この問題は割と簡単に解決した。実際にヤギにこれらの制御を行って見たところ、R に比例させた制御では、確実に発散することがわかり、1/R に比例させた制御では、条件をうまくとれば、排尿時や運動負荷開始時や注射されるときなどで動脈圧が急上昇するような場合以外は発散しないことがわかったからである。さらに、自然心臓がベータ受容体を持つことから、1/R を基にした制御方程式を作成すればうまくいくだろうと考えた。

制御方程式は、コンダクタンス (1/R) が並列に接続された末梢血管系を想定して作成した¹⁵⁾。基本コンダクタンスを (1/R)₀、アルファ作用によるコンダクタンスの変化分を (1/R)_α、ベータ作用によるコンダクタンスの変化分を (1/R)_β とすると、総コンダクタンス 1/TPR は、

$$1/TPR = (1/R)_0 + (1/R)_\alpha + (1/R)_\beta \quad (1)$$

で表現される。ここで、心拍出量の変化分 ΔCO を、

$$\Delta CO \propto (1/R)_\beta \quad (2)$$

とすると、人工心臓の目標拍出量 CO_{TAH} は、

$$\begin{aligned} CO_{TAH} &= f(p, t) \cdot ((1/R)_0 + (1/R)_\beta) \\ &= f(p, t) \cdot (1/TPR) + f(\alpha) \end{aligned} \quad (3)$$

で計算できる。ここで、f(p, t) は組織灌流圧のセットポイント、f(α) はアルファ作用による補正項である。総コンダクタンス 1/TPR は、計測値である心拍出量 CO、大動脈圧 AoP および右心房圧 RAP で計算できるので、これを入力すると、

$$CO_{TAH} = f(p, t) \cdot CO / (AoP - RAP) + f(\alpha) \quad (4)$$

となる。組織灌流圧は、大動脈圧と右心房圧の差圧で求めることができるため、組織灌流圧のセットポイント f(p, t) を大動脈圧のセットポイント AoP_{SET} と右心房圧のセットポイント RAP_{SET} に分けた。

$$\begin{aligned} CO_{TAH} &= (AoP_{SET} - RAP_{SET}) \cdot CO / (AoP - RAP) \\ &\quad + f(\alpha) \end{aligned} \quad (5)$$

すなわち、動脈圧に関しては、生体には圧受容体を中心とした監視システムがある。大動脈圧のセットポイントは生体が目標値として持っているであろう動脈圧を想定したものである。また、右心房には、ANP などの内分泌系や神経終末のレセプターがある。右心房圧のセットポイントは、これら右心房系のシステムのセットポイントを想定したものである。大動脈圧のセットポイントは、大動脈圧は大動脈圧のセットポイントを中心として変動していると考え、生体の変化に追従させるために、ローパスフィルターを用いて計測大動脈圧から自動計測した。

$$\begin{aligned} AoP_{SET}(t) &= e^{-T/\tau} \cdot AoP_{SET}(t-T) \\ &\quad + (1 - e^{-T/\tau}) \cdot AoP(t) \end{aligned} \quad (6)$$

ここで、T は大動脈圧の計測間隔時間である。ローパスフィルターの時定数 τ は、サーカディアンリズムを考慮して 12 時間とした。右心房圧のセットポイントに関しては、(1) そもそも完全置換型人工心臓では自然心臓の切除により冠動脈血流が途絶し、右心房は虚血に陥るため、右心房系のシステムがまったく正常に働いている可能性は低いと考えられること、(2) 完全置換型人工心臓では、残存右心房に神経線維の異常増殖がおこるという報告¹⁶⁾や、右心房圧の上昇に対する ANP の分泌能が低下しているという報告¹⁷⁻¹⁹⁾など、右心房圧制御系の異常を指摘する報告が多いこと、(3) 完成した 1/R 制御関数では、制御が平衡状態であれば基本的に右心房圧は右心房圧のセットポイントと等しくなるため、生体が 1/R 制御関数に適応できれば右心房圧は右心房圧のセットポ

イント付近に保たれる可能性があったこと、などの理由で定数を入力することとした。

アルファ作用は、血管収縮作用であるため、補正項 $f(\alpha)$ は、大動脈圧の上昇度合いにゲイン CP をかけて代用することにした。

$$f(\alpha) = CP \cdot BW \cdot (AoP - AoP_{SET}) \quad (7)$$

ここで、BW は体重である。以上より、制御方程式は、

$$CO_{TAH} = (AoP_{SET} - RAP_{SET}) \cdot CO / (AoP - RAP) + CP \cdot BW \cdot (AoP - AoP_{SET}) \quad (8)$$

となる。

制御は、(6) 式および (8) 式に計測された心拍出量 CO、大動脈圧 AoP および右心房圧 RAP を入力して人工心臓の目標心拍出量を計算し、その目標心拍出量が達成されるように人工心臓の駆動条件を自動調節すればよい。この式は、

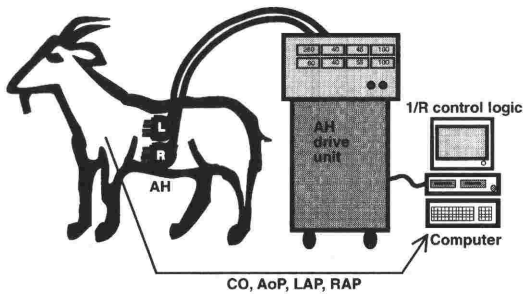


図2 1/R 制御の自動制御実験図

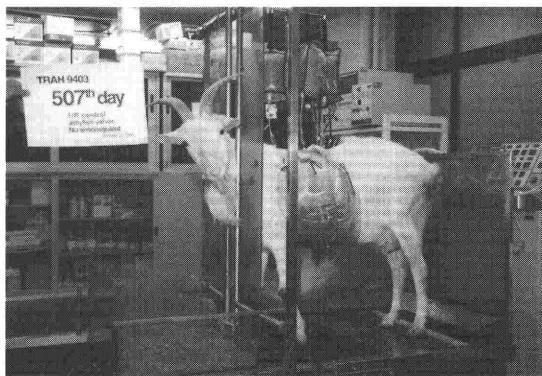


図3 1/R 制御により532日生きた完全置換型人工心臓ヤギ

循環系パラメータで書かれているために、基本的にはどのような人工心臓にも応用可能であり、また、個体差を考慮することなく運用可能である。

1/R 制御の血行動態

現在までに、1/R 制御関数を用いて6頭の人工心臓ヤギにコンピュータを用いた完全自動制御実験を行い(図2)、循環系パラメータ異常や代謝異常を伴うことなく360日や532日(図3)といった長期生存を得ることに成功しており²⁰⁻²⁴⁾、完全人工心臓の動物実験として世界最長生存記録を

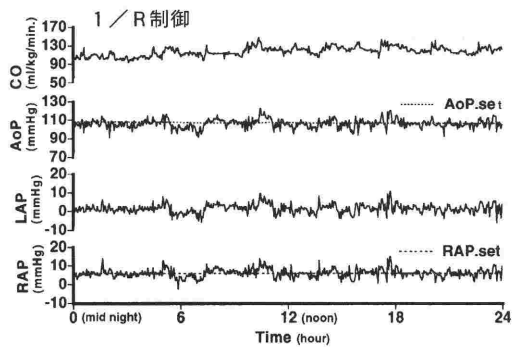
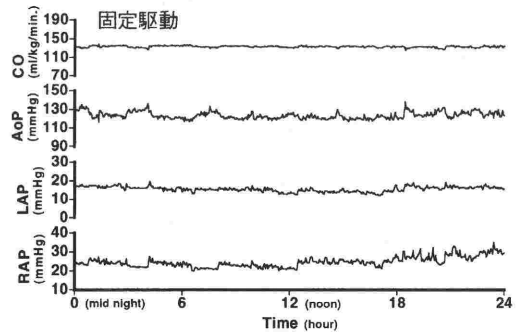
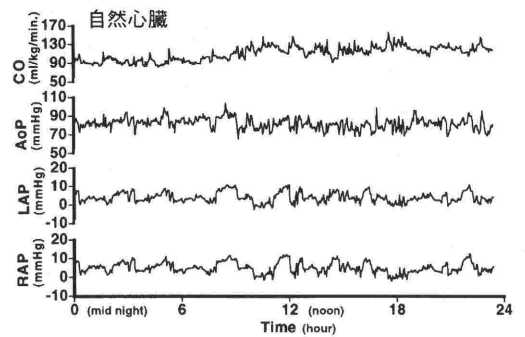


図4 24時間の血行動態、上：自然心臓、中：固定駆動、下：1/R 制御

大きく更新した。

血行動態を見ると、心拍出量を正常に保つように一定の駆動条件で人工心臓を駆動する固定駆動の場合と比較すると、1/R制御では心拍出量や大動脈圧の変動が大きくなり、また右心房圧の上昇も見られなくなった。24時間の血行動態を、固定駆動の人工心臓ヤギ、自然心臓ヤギおよび1/R制御の人工心臓ヤギと比較したものを、図4に示す。この図は、それぞれ、呼吸性変動をキャンセルするために、30秒間の平均を取り、それを3分おきに24時間プロットしたものである。固定駆動では、特に心拍出量の変動が少なく、24時間を通してほぼ一定となっている。1/R制御では、心拍出量の変動が大きくなり、また、自然心臓と同様に立位や食餌時に多く、座位安静時に少ないといった傾向を示した。右心房圧は、固定駆動では一般的に術後2週間くらいの経過で25~35mmHg位に上昇するが、1/R制御では正常である。また、固定駆動では一般的に軽度の高血圧も見られるが、1/Rでは正常である。

図5に、1/R制御で532日生存した最長生存例の長期血行動態を示す。術後372日目に胸部の圧迫壊死層から出血をきたし、一時期貧血の状態になったが、各循環系パラメータは長期的にも正常範囲に維持されており、右心房圧の上昇も見られない。これより、長期的にも、1/R制御の生理的な安定性は保たれることがわかる。

1/R制御では、運動により心拍出量が自動的に上昇し、軽度の運動負荷であれば、実験動物は息を切らすことなくこなすことが出来るようになって

た。図6は、トレッドミルを用いて、2.88 km/hの運動負荷を与えた場合の、心拍出量、拍動数（心拍数）および一回拍出量の変化を1/R制御と自然心臓と比較したものである。ここでは、体格がほぼ同じで、体重が近いヤギ（1/R制御48 kg、自然心臓43kg）を比較している。この図で、拍動数（心拍数）の増加率は、1/R制御における人工心臓の拍動数および自然心臓の心拍数を、運動負荷開始直前30秒間の拍動数（心拍数）の平均値で割った値である。また、%一回拍出量は、1/R制御においては、一回拍出量を一回拍出量

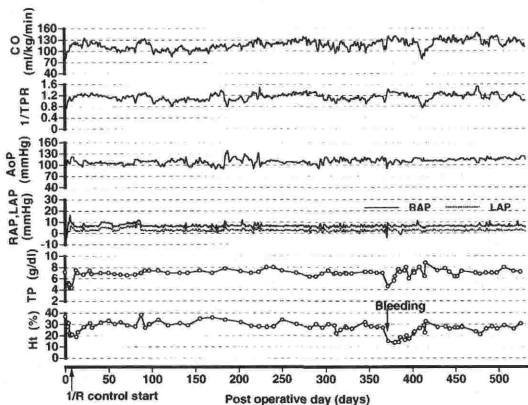


図5 1/R制御の長期血行動態

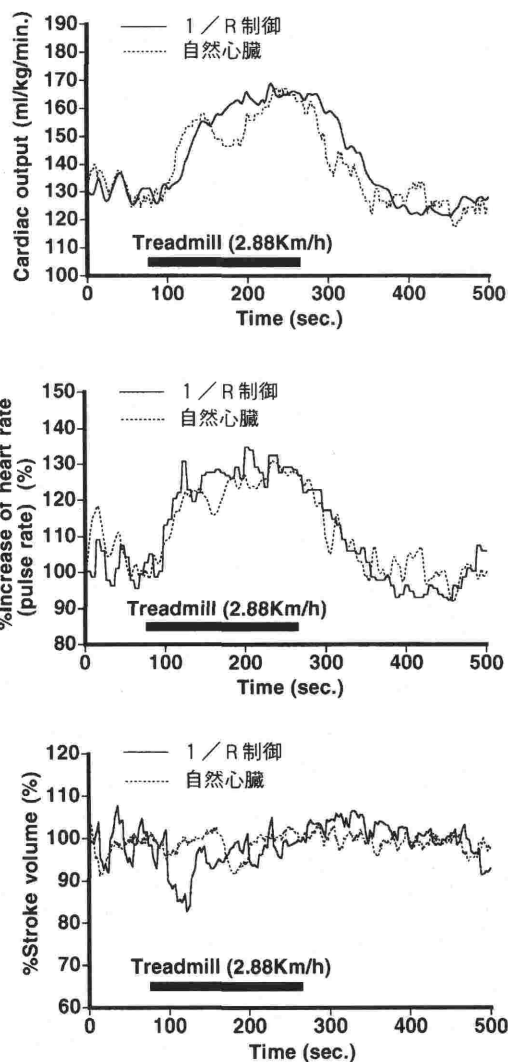


図6 運動負荷時の心拍出量（上）、拍動数（心拍数）の増加率（中）および%一回拍出量（下）の変化

の設定値 (実際の制御においては、一回拍出量が一定 (設定値) になるように制御して、拍動数を変えて心拍出量を調整している) で割った値、また、自然心臓においては、一回拍出量を運動負荷開始直前30秒間の一回拍出量の平均値で割った値である。1/R 制御における心拍出量プロファイルは、心拍出量の上昇および下降のどちらにも20~30秒の遅れがみられるものの、ほぼ自然心臓と同様な心拍出量プロファイルを描いていることがわかる。拍動数 (心拍数) の増加率のプロファイルを見ると、自然心臓の心拍数と比較して、1/R 制御に拍動数の上昇および下降の遅れはみられず、両者はほぼ重なるのがわかる。%一回拍出量のプロファイルを見ると、運動負荷を開始して心拍数 (拍動数) が上昇する期間の一回拍出量が1/R 制御では極度に低下しているのがわかり、1/R 制御における心拍出量の制御の遅れは、一回拍出量の制御の遅れに起因していることがわかる。これより、運動負荷による心拍出量の変動は、基本的には、1/R 制御と自然心臓とは、ほぼ同様であることがわかる。

1/R 制御は最適制御か

以上より、循環生理的な見地から見ると、現時点では、1/R 制御がもっとも優れた制御方法であると考えられるが、アルゴリズムとしては最適であっても、人工心臓を治療手段として使用する現実的な立場から見ると、循環系パラメータの計測手段であるセンサーの耐久性にまだ問題があるため、残念ながら実用化できるところにまでは至っていない。1/R 制御を実現するためには、心拍出量、大動脈圧および右心房圧が実時間で計測できなくてはならないが、現時点では、長期間ドリフトせずに確実な計測を安定して行える圧センサーが無いからである。したがって、計測手段を含めて人工心臓システムを全て体内に埋め込む完全埋込型人工心臓に1/R 制御を応用するためには、新たな圧センサーの開発もしくは圧力トランスデューサー無しで圧計測ができる方法を考案しなくてはならない。この意味では、将来の最適制御となりうる可能性を持っているといえる。

人工心臓からみた生体の循環制御ロジック

人工心臓の制御は、生体の循環制御ロジック解

明に関するヒントを与えてくれているように思う。スターリングの法則は、一般的に言われているように、左右心のバランスを取るために備わっていることは間違いなさであろう。本稿では触れなかったが、気管支動脈からのシャントにより左心拍出量が右心拍出量より多いため、人工心臓で生体を生存させるために最低限必要な制御の一つが、左右心のバランスをとる制御である。もし、人工心臓の血液ポンプにスターリングの法則に合う特性を持たせることが可能であれば (現時点では、完全にスターリングの法則を満足する血液ポンプは無い)、左心房圧を計測 (もしくは推量) することなしに、肺水腫の予防ができるであろう。1/R 制御の動物実験においても、ソフトウェアでスターリングの法則に代わる左右心のバランス制御を行っている。しかし、スターリングの法則は、それ以上の意味、すなわち心拍出量の絶対値の決定に関与する可能性は低いと考えられる。それでは、心拍出量の絶対値はどのように決定されるのであろうか。現在、人工心臓研究者が最も必要とする解答がそこにある。循環生理学の発展と共に、詳細にわたる様々な循環制御メカニズムが発見され、生体の循環制御系はほとんど解明されたかに見える。しかし、循環制御系全体としてのロジック (それは中枢にあると思われるが) に関する明確な解答が無いように思われる。

1/R 制御は、生体による人工心臓の制御を目指して開発したものであるが、1/R 制御で自然心臓に非常に近い制御が行えるということは、研究当初は予想していなかったことである。現在のところ、生体内で1/R 制御がどのようなフィードバックループを形成しているのかを具体的に調べることは困難であるが、1/R 制御関数に関しては、自然心臓の制御状態を近似する式となっていることが分かっている。制御方程式 (8) の適正ゲイン CP を求めるために、式 (8) を以下の様に変形し、

$$CO_{CALC} = \frac{(AoP-RAP) \cdot CO}{(AoP-RAP) + CP \cdot BW \cdot (AoP-AoP)} \quad (9)$$

これに、自然心臓ヤギの日常データを入力して計算を行い、計算された心拍出量 CO_{CALC} が実際の心拍出量 CO と同じとなる CP 値を求めたところ、

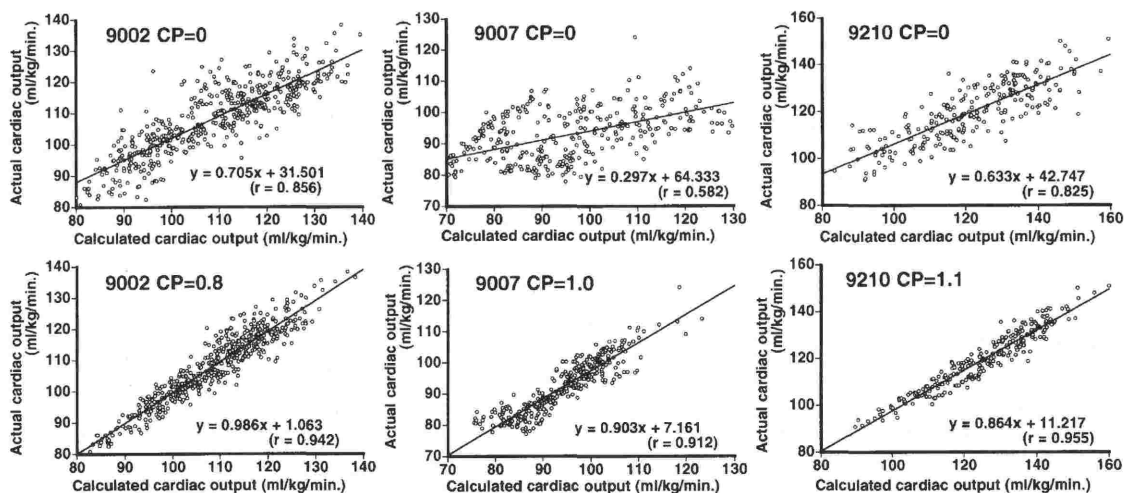


図7 3頭の自然心臓ヤギのデータを用いて、1/R制御関数計算した心拍出量と実際の心拍出量の比較。それぞれのヤギで異なるが、CP=0.8~1.1位で、計算した心拍出量と実際の心拍出量が等しくなり、かつ相関係数が最も良かった。

CP=0.8~1.1であった。ここで、 $\overline{\text{AoP}}$ および $\overline{\text{RAP}}$ は、全計測データの平均値である。実際の制御では、実験動物の体位変換による圧力トランスデューサーの若干の位置的変位があるため、この値より小さな値 (CP=0.4~0.8) で制御が安定するのではあるが、自然心臓ヤギのデータを用いて計算した適正 CP、すなわち 1/R 制御関数による計算値と実際の心拍出量が等しくなる CP 値で、相関係数が最も良くなるのである (図7)。これは偶然発見したのであるが、3頭の自然心臓ヤギのデータで同様な結果を得ている。1/R 制御関数が自然心臓の制御状態を近似する式となっていることは、生体が適応しやすい良い関数となっている裏付けと考えられるわけであるが、循環生理学的な観点から見ると、1/R 制御関数が生体の循環制御ロジックに何らかの関係があるのではないかと考えられてくる。これを解明する方法を現在研究中であるが、さらに、1/R 制御関数の応用として、CP が循環系を評価する新しい指標となる可能性があるのではないかと考えている。

もう一つは時定数である。1/R 制御の動物実験では、6秒おきに目標心拍出量を計算し、目標拍動数 (Stroke interval) を変更して心拍出量を変更し、良い結果を得ているが、これを一拍おきに行うと呼吸性変動が増幅されて振動を引き起こす。

これより、生体の循環系は早い制御には対応できないことは明らかである。一拍おきに行う場合には、目標拍動数に時定数3秒くらいのフィルターをかけると相性が良いようである。このことは、生体の持つ制御の時定数に関係するものと考えられるが、生体内では何らかの形で積分制御が行われている可能性があると考えられる。

おわりに

人工心臓の制御は、生体の循環制御ロジックの肝心なところが未だブラックボックスであるために、いわば手探りの状態で行われてきた感がある。そんな状況下で、1/R 制御は、長期生存が可能で、循環系パラメータ異常が起こらず、かつ運動に自動対応可能な、いわゆる生理的制御としては現在唯一のものである。今後は、この制御アルゴリズムの実用化を研究しなければならないが、制御方法がなかなか確立しなかった人工心臓に、ようやく解決法の一つが見つかったといえよう。また、長いこと人工臓器は生理学になじまないと思われてきたが、今後は人工心臓も生理学の仲間に入れていただける時代が到来するものと期待している。

文 献

- 1) Hiller KW, Seidel W, Kolff WJA : Servo mechanism to drive an artificial heart inside the chest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 8 : 125-130, 1962
- 2) 井街 宏, 藤正 巖, 大道 久ほか : 人工心臓の拍出量制御と血液循環動態. *人工臓器* 5 : 321-327, 1976
- 3) Pierce WS, Landis D, O'bannon W, et al : Automatic control of artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22 : 347-356, 1976
- 4) Abe Y, Imachi K, Chinzei T, et al : Reciprocal of the peripheral vascular resistance (1/R) control method for the total artificial heart. *Heart Replacement : Artificial Heart 4* (Akutsu T, Koyanagi H, eds) 349-351, Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 5) Nose Y : Computer control of cardiac prosthesis: is it really necessary? *Artif Organs* 18 : 873-874, 1994
- 6) Aufiero TX, Magovern JA, Rosenberg G, et al : Long-term survival with a pneumatic artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33 : 157-161, 1987
- 7) Vasku J : Perspectives of total artificial heart research as a valuable modelling system for general physiology and Pathophysiology. *Heart Replacement-Artificial Heart 4* (Akutsu T, Koyanagi H, eds), 161-171 Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 8) Hennig E, Grosse-Siestrup C, Krautzberger W, et al : The relationship of cardiac output and venous pressure in long surviving calves with total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24 : 616-623, 1978
- 9) Takatani S, Harasaki H, Koike S, et al : Optimum control mode for a total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28 : 148-153, 1982
- 10) Imachi K, Fujimasa I, Nakajima M, et al : Overall analysis of the cause of pathophysiological problem in total artificial heart in animals by cardiac receptor hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30 : 591-596, 1984
- 11) 渥美和彦, 藤正 巖, 井街 宏ほか : 完全人工心臓による実験動物の344日生存記録の生理学及び生化学的分析. *人工臓器* 14 : 1264-1267, 1985
- 12) Landis DL, Pierce WS, Rosenberg G, et al : Long-term, in vivo automatic electronic control of the artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23 : 519-524, 1977
- 13) Snyder AJ, Rosenberg G, Pierce WS : Noninvasive control of cardiac output for alternately ejecting dual-pusherplate pumps. *Artificial Organs* 16 : 189-194, 1992
- 14) Snyder AJ, Rosenberg G, Reibson J, et al : An electrically powered total artificial heart-Over one year survival in the calf. *ASAIO Journal* 38 : M707-712, 1992
- 15) Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, et al : Physiologic control of total artificial heart. *JAP*, (in press)
- 16) Vasku J : Total artificial heart research in Czechoslovakia: Pathophysiological evaluation of long-term experiments performed from 1979 to 1985. : *Artificial Heart 1* (Akutsu T, Koyanagi H, eds.), 161-179, Springer-Verlag, Tokyo, 1991
- 17) Olsen DB, Westenfelder C, Burns GL, et al : Neurohormonal responses in total artificial heart recipients. : *Progress in Artificial Organs-1985* (Nose Y, Kjellstrand C, Ivanovich P, eds.), Cleveland, ISAO Press, 112-118, 1986
- 18) Mabuchi K, Hayakawa H, Hirata Y, et al : Suppression of the natriuretic effects of exogenous atrial natriuretic peptide in animals with total artificial hearts. *ASAIO Trans* 37 : M214-M216, 1991
- 19) 満洲邦彦, 井街 宏, 阿部裕輔ほか : 人工心臓動物における ANP 分泌能および ANP に対する臓器感受性の異常の検討. *人工臓器* 18 : 625-628, 1989
- 20) 阿部裕輔, 鎮西恒雄, 満洲邦彦ほか : 完全置換型人工心臓ヤギの1/R 制御方法による長期生存. *人工臓器* 23 : 1070-1076, 1994
- 21) Abe Y, Chinzei T, Imachi K, et al : Can total artificial heart animals control their TAH by themselves: One year survival of a TAH goat using a new automatic control method (1/R Control). *ASAIO Journal* 40 : M506-M509, 1994
- 22) 阿部裕輔, 鎮西恒雄, 満洲邦彦ほか : 完全置換型人工心臓ヤギの1/R 制御方法による360日生存記録の生理学および生化学的分析. *人工臓器* 24 : 864-869, 1995
- 23) Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, et al : Over 500 Days Survival of a Total Artificial Heart Goat with 1/R Control. *Artificial Heart 6* (Akutsu T, Koyanagi H, eds.), Springer-Verlag, Tokyo (in press).
- 24) 阿部裕輔, 鎮西恒雄, 磯山 隆ほか : 完全人工心臓 1/R 制御による532日生存ヤギの長期血行動態と病態生理. *人工臓器* (投稿中).