

原 著

酸素消費量モニタを利用した全人工心臓の 流量制御法の開発

中村真人*，本間章彦***，高谷節雄*
大内克洋*，坂本徹**，上所邦広***
巽英介***，妙中義之***，増澤徹****

要 旨

全人工心臓 (TAH) では、光センサーを組み込むことで、Fick 法により、酸素消費量のリアルタイムモニタリングが可能になる。生体の酸素需要、血流要求に合わせた TAH の制御を行うために、酸素消費量を利用することを目的に、酸素消費量と心拍出量の関係と、それらの反応速度を、正常動物を用いて検討した。運動時の両者は線形相関とみなせ、その回帰式の傾きが制御に有効と考えられた。また、ステップ応答による反応速度の検討でも、酸素消費量は生体の要求変化を迅速に反映することが判明した。この方法により生体に適した、しかも迅速な制御が可能であることが示された。

緒 言

現在、人工心臓は、重症末期心不全患者を救命し、心移植までのブリッジとして、成果をあげてきている。自己心を置換する全人工心臓 (TAH) の場合も、空気駆動型 TAH である Cardio West の成績は、世界で140例以上に使われ、3分の2が心移植へ、そして心移植を受けた患者の89%が退院している¹⁾。重症末期心不全患者が対象なので、実に高い救命成功率である。一方、心移植のドナー不足は世界的にも深刻で、心移植が必要と

される患者数を満たすことは、将来的にも見込めない現状がある。そのような状況を考えるに、完全埋め込み型 TAH の永久使用による心置換は、心移植に代わる一つの有望な解決策である。近い将来、生物心による置換か人工心による置換かを選択する時代がくるだろう、とも言われている²⁾。アメリカでは、Pennsylvania State University, Abiomed 社などで、本邦でも、国立循環器病センター、東京大学、東京医科歯科大学などで電気駆動型完全埋め込み型 TAH の研究開発が進められている。

TAH では、自己心は除かれ、人工心臓で置換される。言い換えれば、全身の循環調節機構の中でも血液駆動源として最も重要な心臓が、循環中枢からの司令の及ばない機械式の血液ポンプに置き換わることになる。これは体外循環時の流量制御にも通ずる所であるが、患者の循環動態は、血液ポンプの駆動操作に委ねられ、もし、そこに人工の流量制御と生体の要求との間にギャップが生じると、心拍出量 (CO) が不足しても多すぎても生体には負担が強いられる。術中麻酔下という限られた期間と条件下での体外循環に比べ、TAH では、制御は長期に及び、しかも生体活動により要求量は常に変動する条件下となる。流量不足、流量過多は、長期的に累積されて様々な循環不均衡症状を発現してくる可能性もあり、短期、長期、安静時、活動時にかかわらず、生体にとって最適な循環制御を常に保ち続けることが TAH では要求される。したがって、TAH の拍出量は、何とかして生体の要求に合致させることが理想で

*東京医科歯科大学生体材料工学研究所

** 同 医学部

***国立循環器病センター研究所

****茨城大学工学部

ある。

また、特に心移植に代わる手段としてTAHの永久使用をめざした場合、患者は、TAHを装着したまま、病床離脱、病室離脱、退院、社会復帰ができなければならない。さらに、QOLの向上も望まれる。活動が盛んになればなるだけ、血流要求量の程度も変動も増大するので、健全な日常生活レベルの血流要求量やその変動に対しても、的確に迅速に反応する性能がTAHの制御には要求される。

このように生体の要求に合わせてTAHを制御するためには、何らかの生体情報をモニタリングして、駆動に反映させる必要がある。そのような生体情報の条件は、(1)生体の要求が反映する、(2)生体の要求変化に対して迅速に反応することが必須であろう。しかも、その選択にあたっては、(3)その生体情報モニターがTAH装着患者の中で長期にわたってモニタリングが可能なもの、しかも実現性のあるものを選ぶ必要がある。

これらの観点から、著者らは、酸素消費量を着目し、TAHの流量制御への応用を考えてきた³⁻⁵⁾。酸素消費量は、生体の酸素要求量を直接表わし、それはそのまま全身への血流要求量を反映する。臨床では呼気ガス分析により測定され、患者評価に活用されている。その一例として、Fick法によるCO評価法がある。これは、呼気ガス分析による酸素消費量と、心カテーテルでの動脈血、混合静脈血酸素飽和度 (SaO_2 , SvO_2)、ヘモグロビン濃度のデータからFickの原理を用いてCOを計算で求める方法であるが、熱希釈法などと並んで広く一般に多用されている。ここで、逆に、COと、 SaO_2 , SvO_2 、ヘモグロビン濃度がわかれば、計算から酸素消費量を求めることができる。TAHでは、左心、右心の血液ポンプに光センサを装着すれば、 SaO_2 , SvO_2 がリアルタイムでモニタリングでき、また、COもTAH自身の流量設定もしくは拍出量計測により常時知ることができる。したがって、酸素消費量のリアルタイムモニタリングが可能となる。肺や気管での拡散や死腔による時間遅れがない分、こうして求めた酸素消費量は、より迅速に酸素代謝を反映する。またこのモニタリング法は、技術的にも実現性は高い。

本研究は、酸素消費量モニタリングに基づいた流量制御法の可能性と妥当性について検討し、

TAHの生理的な制御を実践するため、具体的な制御アルゴリズムを考案することを目的とする。

対象と方法

酸素消費量モニタを利用した制御法の概要を図1に示す。酸素消費量は、前述のように、Fick法を利用して求める。人工心臓の左右の血液ポンプには光センサを組み込み、左右の血液ポンプ内血液の酸素飽和度、すなわち、 SaO_2 , SvO_2 、そしてヘモグロビン濃度をモニタリングする。さらに、COは、TAHの設定拍出量もしくはTAH自身の拍出量モニターから得る。それらの情報を合わせると、Fick法から酸素消費量が計算でき、リアルタイムでモニタリング可能となる。このようにして得られた酸素消費量に基づき、それに応じた理想の目標拍出量を推定し、その目標量を実現すべく、TAHの設定を調節していく、というのが本制御法の概要である。この時の理想の目標拍出量は、本実験では、正常動物の慢性動物実験から得られた酸素消費量とCOの関係式を利用して推定することとした。人間の場合は既知の正常人の酸素消費量とCO関係を使用すればよいと考える。この制御法の結果、健全状態とほぼ同等な酸素代謝が保証されるTAHの拍出量制御が実現し、生体に最適な循環が期待できる。

1. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量の関係 (運動負荷時)

正常仔牛 (ホルスタイン種) 3頭で、開胸下で主肺動脈にオキシメトリカテーテル (Swan-Ganz oxymetry catheter, SAT-2, Baxter, USA)、または (Opticath, Oximetrix, Abbot Laboratory, Chicago, USA)、を挿入固定し、上行大動脈または主肺動脈に電磁流量計 (MFV2100, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) または超音波流量計 (T108, Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) のプローブを装着し、それぞれ、 SvO_2 とCOをモニタリングした。術後2週間以上の慢性期に、トレッドミルで運動負荷を行い、動脈採血サンプルでの血液ヘモグロビン値、 SaO_2 と合わせて、Fickの原理に基づいて酸素消費量を計算し、酸素消費量とCOの関係を検討した。

トレッドミルのプロトコールは、3分間以上の立位安静の後、運動を開始し、1 stage 3分で、各 stage 毎に1 km/hずつスピードが上がり、6

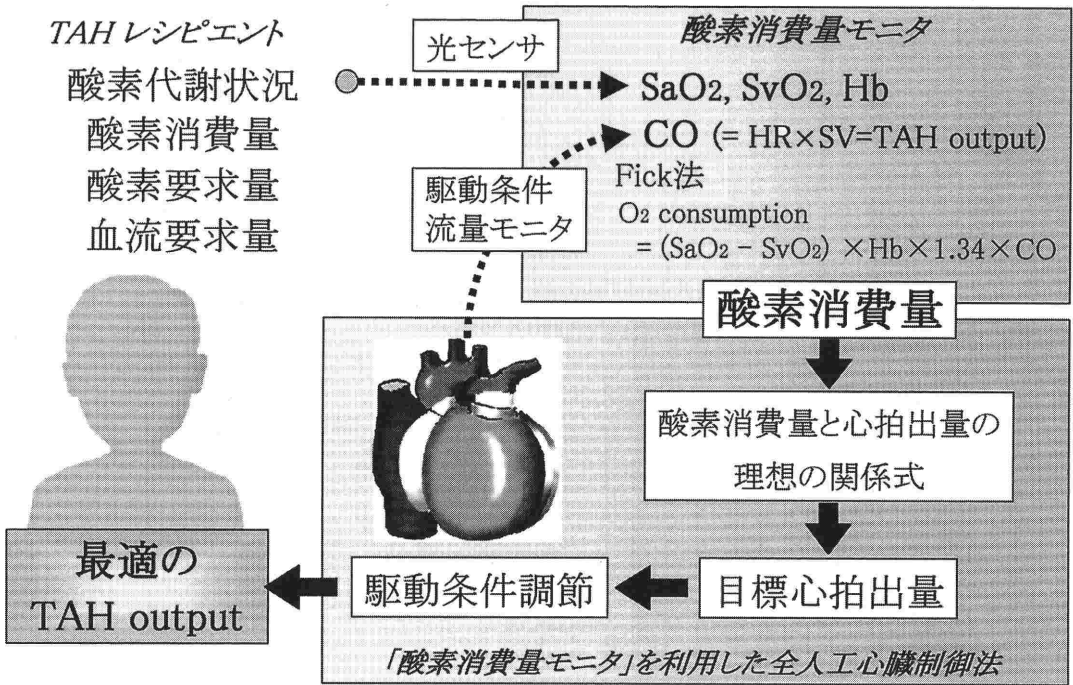


図1 酸素消費量モニタを利用した全人工心臓制御法の概要

stage, 6 km/hまでのプロトコルとした。一部、まだ走る余裕があった場合は、Stage 6 終了後も、さらに6 km/hのまま走れなくなるまで運動を続けた。運動終了後はトレッドミル上で立位安静とし、10分間記録した。SaO₂ と Hb は術前採血で求め、運動中は一定と考えて酸素消費量を計算した。(図2-A)

2. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量の関係 (長時間)

上記3頭うちの1頭では、立位、座位の体位の違い、食事、睡眠、排泄などの状態をすべて含めた長時間の酸素消費量、COを連続して計測し、5秒間の平均値で、その関係も検討した。

3. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量のステップ応答

また、上記3頭うちの1頭で、反応の迅速性について調べるために、運動開始時、運動終了時のステップ応答を検討した。3分間の立位安静の後、スタートと同時に4 km/hのスピードで5分間トレッドミルにてステップ運動負荷をかけ、酸素消費量とCOの応答をみた。5分後終了時、トレッドミルを瞬時に停止させ、運動停止というステッ

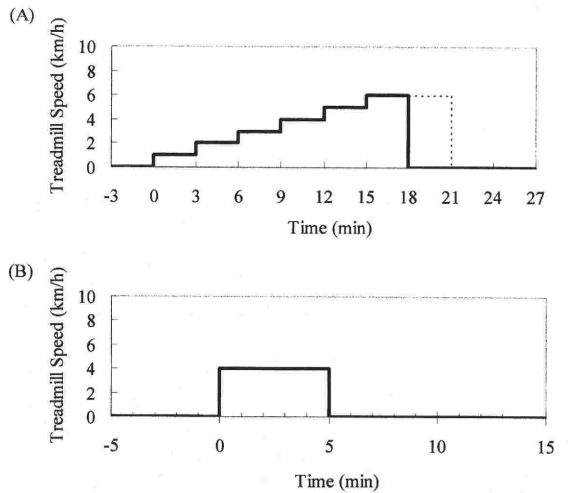


図2 トレッドミル運動負荷試験のプロトコル
 A: 多段階負荷試験, B: ステップ負荷試験

プ負荷とした。安静立位で5分間、運動の影響からの回復過程を検討した。(図2-B)

結果

1. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量の関係 (運

動負荷時)

図3に正常仔牛3頭, 計11回の運動負荷試験の結果を示した. 各施行とも, 運動量が増加するに従い酸素消費量, COは増加し, 運動終了後は減少し, ほぼ安静時の値にもどり安定した. 酸素消費量とCO間には, すべての試行において, 直線回帰で $r=0.971$ 以上の高い相関が観察された. また, その傾きは, $(0.994 \pm 0.20) \times 10^{-2} [L/ml O_2]$ で, $0.68 \sim 1.31 \times 10^{-2} [L/ml O_2]$ の範囲にあった. 運動開始前値の相違のため, 全体としては多少のばらつきがみられた.

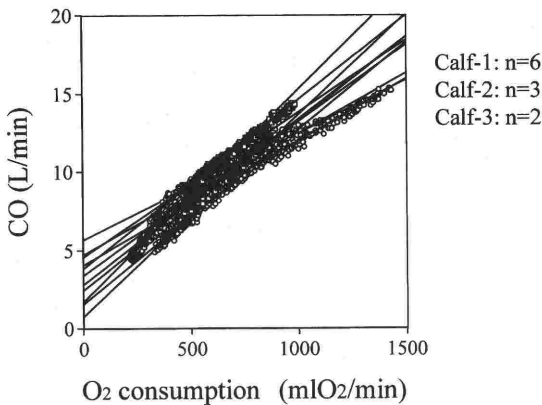


図3 酸素消費量と心拍出量の関係 (多段階負荷試験)

2. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量の関係 (安静時)

図4-Aに術後27~28日目の24時間, 図4-Bに術後30~32日目の66時間, 連続で測定した酸素消費量とCOの関係を示した. 直線回帰では, 傾きは, それぞれ, $0.91, 0.74 \times 10^{-2} [L/ml O_2]$, 相関係数は $r=0.60, 0.43$, 二乗平均誤差は $0.43, 1.04 [L/min]$ であった. しかし, 厳密に見ると, 特に図4-Bでは, 数々の直線が集合して全体のプロットを形成しているかのような傾向が見られた.

3. 正常仔牛の酸素消費量と心拍出量のステップ応答

図5にステップ反応の比較を示した. 最終変化幅を100%として換算し, CO, SvO_2 , 酸素消費量の時間変化を並べて比較した. 3回のステップ運動負荷試験を行い, その加算平均を求め, それぞれの時間変化をプロットした. 図4-Aが運動開始時, 図4-Bが運動終了時であるが, 3者とも, ほとんど同じ変化を呈している. 定量比較のため変化量が63.4%に達する時定数をグラフから求めると, 運動開始時は, COが44秒, SvO_2 は36秒, 酸素消費量は39秒で, 運動終了時はそれぞれ42, 46, 43秒であった.

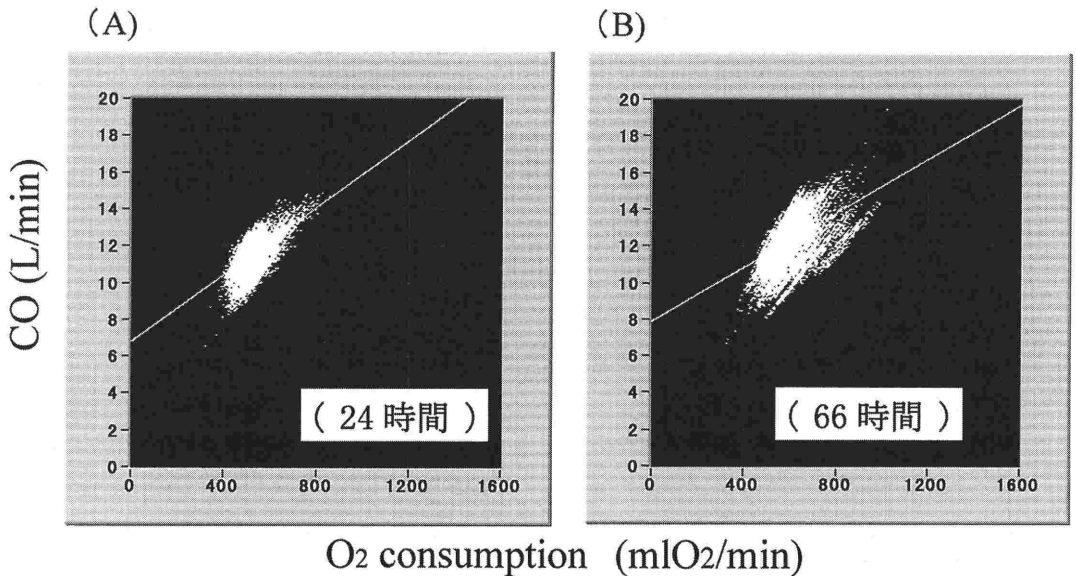


図4 酸素消費量と心拍出量の関係 (長時間)

A: 連続24時間, B: 連続66時間

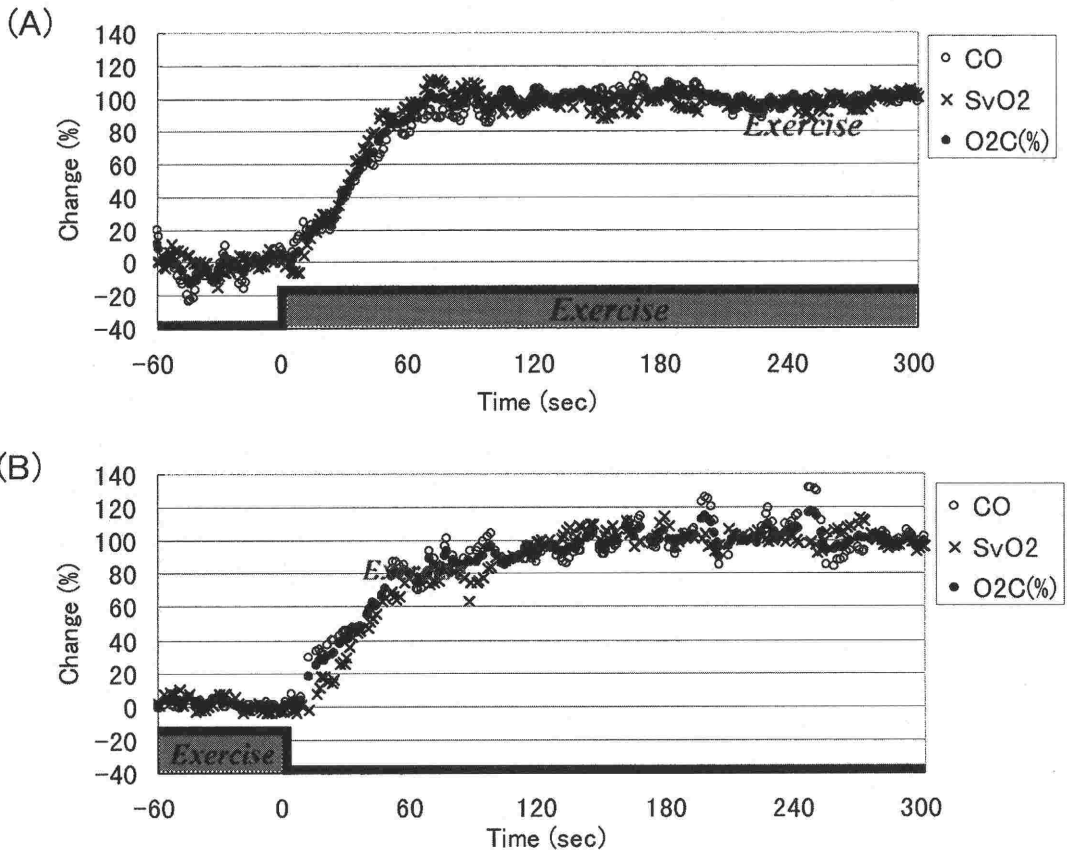


図5 酸素消費量と心拍出量の運動に対するステップ応答の比較

A: 運動開始時, B: 運動終了時, O₂C: 酸素消費量

考 察

運動生理学領域では、運動負荷時、酸素消費量は、運動量、および、COと高い相関があることが広く知られている⁶⁻⁹⁾。Donnaldらは、正常人では、心係数(L/min/m²) = 0.00543 × 酸素消費量(ml O₂/min/m²) + 3.708という回帰式を表わしている⁹⁾。これらの人間での報告は、主として呼気ガス分析から求めた酸素消費量、COの関係である。報告はすべて線形相関で検討してあるので、これらに準じて、本動物実験での酸素消費量とCOの関係においても直線でFittingを行った。実際は、運動時、COとSvO₂は線形的に相関することが知られているので、酸素消費量とCOは1/2乗の曲線などでのFittingの方がふさわしいと考えられるが、今回、直線でのFittingでも高い相関が得られたので利用可能と考える^{5,10-11)}。

3頭11回の運動負荷試験の結果では、全体でのばらつきはあるものの、各施行の回帰直線の傾きは、ほぼ似通った傾きであった。Weberらは、運動負荷試験で酸素消費量増加に対するCOの増加割合は、軽症、重症の心不全の程度にかかわらず、ほぼ健常人と等しく、一定に保たれていると報告している¹²⁾。組織の酸素代謝には最低限この傾きでのCO増加が必要であるからかもしれない。このことから、この係数が運動時の制御に重要であると考えられる。

また、長時間計測での両者の関係をみると、同一の動物にもかかわらず、プロットのばらつきは少なくなかった。したがって、全体をそのまま一本の直線回帰式に帰せようとするのはやや難がある。このような長時間でのばらつきや運動開始前値の相違は、酸素消費量とCOの単純な相関関係だけからは説明できない生体特有の複雑な因子の

関与によると推測される。たとえば、各臓器の活動や血流配分の差、飲水やホルモンバランスなどによる血液希釈の変動、体重、体調、環境温度の変化の影響などがあげられる。これらをもすべてTAH制御に反映させようとするのは、今後の研究に委ねられるが、エネルギー収支と酸素代謝関係を考えれば、酸素消費量に応じた酸素供給、血流供給を行なっていれば、生体にとって大きな不都合は起きないであろうとの考え方もある。また、この程度の変動は、生体の適応能力の範囲内であることも十分にありうる。いずれにせよ、動物実験などでの長期 *in vivo* 実験での評価が必要である。また、全体のばらつきの中には、詳細に見ると、直線の集合かのような軌跡も見られる。これは、身体活動に起因する変動の軌跡である可能性が考えられるが、そうだとすれば、前述の運動時の係数が有効となろう。

以上を総括して考えると、TAHの制御では、安静時のベースラインの制御と運動時や瞬時活動時の一次的な制御に分けて考え、特に瞬時活動に対しては酸素消費量増加に対するCO増加の係数の傾きで流量を制御する方法が適していると考えられる。更に実際の仕様では、個体差、経時変化にも対応できるよう、心拍応答型ペースメーカーの様に、いくつかの安静時ベースラインの設定といくつかの傾きのパターンをあらかじめ用意しておき、レシピエントの訴えに応じて最適なパターンに個別マニュアル設定するのが現実的であろう。

次に制御の迅速さについてだが、理想の制御は念々刻々と変化する生体の要求に対して迅速に反応、追従していく必要がある。そこで本実験で調べたステップ運動負荷では、COとSvO₂、Fick法による酸素消費量の間にはほとんど差は認められなかった。本実験は正常動物につき、計測CO値の変化速度は、正常な循環制御応答が作用した最も生理的な反応速度を意味する。したがって、SvO₂やFick法による酸素消費量の反応速度は、ともに生体の正常応答とほぼ同等であることが示された。本制御法では、生体の要求量の急激な変化に対しても、迅速で生理的な速度での制御が可能であると言える。

酸素消費量に基づく制御法実現に必要なセンサーは、酸素飽和度センサーと拍出量センサーである。近赤外光を用いた光センサーによる酸素飽

和度測定技術は1980年代にすでに確立されており、1985年に高谷らは2波長のLEDを利用した人工心臓用光センサーを開発し、現在、3波長のものへとバージョンアップされている^{3,4,13-15}。拍出量センサーに関しては、TAHの血液ポンプが完全充満完全拍出での駆動なら、ポンプ容量×心拍数で流量が求まり、さらにホールセンサーによるプッシャープレート位置センサーなどを利用すれば、いかなる駆動条件でもほぼ正確なCOのモニタリングが可能になる。

それに加えて、医学的立場からすると、この制御に用いるセンサーから得られる酸素飽和度に関する情報は、患者の酸素代謝状態、循環状態を如実に提示し、患者モニターとしての有用性も非常に高い。SaO₂やSvO₂は、血圧や臓器機能に変化が現れる以前に患者の異常を鋭敏に反映してくることも知られており、術中・術後管理や重症者の管理に欠かせないモニタリング項目である¹⁶⁻²¹。常にSaO₂、SvO₂、COがモニタリングされている状態となるので、患者状態の監視、医学的判断に役立つ。また、仮にTAHの自動制御に使われなくても、酸素代謝の指標は流量不足の絶好の判断材料であるので、マニュアル調整の際にも役立つ。これらの利点だけでも人工心臓に組み込む意義は大きい。それにより、機械的のみならず、医学的にも安全で信頼性のある使いやすいTAHへと発展することになる。

結 語

正常動物のFick法による酸素消費量とCOの関係と、それらの反応速度を検討した。運動時の両者の関係は線形相関とみなせ、その回帰式の傾きが制御に利用できると考えられた。また、反応速度の検討では、酸素消費量モニタは運動量変化に対して迅速に反応し、生理的な迅速さでの制御が可能であることが示された。

機械式のTAHで、生体に適した循環制御を実現するための、有効な1方法として「酸素消費量モニタを利用した人工心臓の流量制御法」は、生理的、医学的観点、また実現性の面からも有用性、可能性は大きく、TAHへの応用が期待される。

文 献

- 1) Olsen DB: ASAIO Hastings Lecture. In Annual Confer-

- ence of ASAIO 2000 in New York, 2000
- 2) Pantalos GM : Artificial Heart: Past, Present, and Future. *Artif Organs* 17 : 826-827, 1993
 - 3) Takatani S, Tanaka T, Nakatani T, et al : Development of hemoglobin oxygen optical sensors for automatic control of artificial heart output. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31 : 45-49, 1985
 - 4) Takatani S, Noda H, Takano H, et al : Continuous in-line monitoring of oxygen delivery to control artificial heart output. *Artif Organs* 14 : 458-465, 1990
 - 5) 中村真人, 大野 孝, 増澤 徹ら : 酸素代謝からみた人工心臓流量制御法の可能性の検討. 日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 97-72 : 199-200, 1998
 - 6) Guyton AC, Hall JE : *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp.240
 - 7) Guyton AC, Hall JE : *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp.1066-1068
 - 8) Wasserman K, Hansen J, Sue DY, et al : *Principles of exercise testing and interpretation*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins. 1999, pp.17-19
 - 9) Donald KW, Bishop JM, Cumming G, et al : The effect of exercise on the cardiac output and circulatory dynamics of normal subjects. *Clin Sci* 14 : 37-73, 1954
 - 10) Ohno T, Masuzawa T, Nakamura M, et al : Characteristics of mixed venous oxygen saturation and Physical Activity as Parameters for Artificial Heart Control. *ASAIO J* 43 : M677-M681, 1997
 - 11) Wasserman K, Hansen J, Sue DY, et al : *Principles of exercise testing and interpretation*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins. 1999, pp.161
 - 12) Weber KT and Janicki JS : *Cardiopulmonary Exercise Testing: Physiologic Principles and Clinical Applications*. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp.238-240
 - 13) Takatani S, Noda H, Kohno H, et al : Optical Sensor For Hb Content And O₂ Saturation: Design, In Vitro And In Vivo Evaluation. Proceeding of the IEEE 9th annual conference of the Engineering in Medicine and Biology Society : 810-812, 1987
 - 14) Takatani S, Noda H, Takano H, et al : A Miniature Hybrid Reflection Type Optical Sensor for Measurement of Hemoglobin Content and Oxygen Saturation of Whole Blood. *EEE Trans Biomed Eng* 35 : 187-198, 1988
 - 15) 海和健史, Frankort A, Bartminn J, et al : Development of a Hybrid Optical Reflectance Oxygen Saturation and Hematcrit Sensor. *医用電子と生体工学*. JJME 37 (suppl. 2) : 274, 1999
 - 16) Jamieson WR, Turnbull KW, Larrieu AJ, et al : Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in cardiac surgery. *Can J Surg* 25 : 538-543, 1982
 - 17) Birman H, Haq A, Hew E, et al : Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest* 86 : 753-756, 1984
 - 18) Vaughn S, Puri VK : Cardiac output changes and continuous mixed venous oxygen saturation measurement in the critically ill. *Crit Care Med* 16 : 495-498, 1988
 - 19) Kupeli IA, Satwicz PR : Mixed venous oximetry. *Int Anesthesiol Clin* 27 : 176-183, 1989
 - 20) O'Connor JP, Townsend GE : Routine Perioperative Monitoring of Mixed Venous Oxygen Saturation; Perioperative Continuous Monitoring of Mixed Venous Oxygen Saturation Should Be Routine During High-Risk Cardiac Surgery. *J Cardiothoracic Anesth* 4 : 647-650, 1990
 - 21) Ahrens T : Continuous mixed venous (SvO₂) monitoring. Too expensive or indispensable? *Crit Care Nurs Clin North Am* 11 : 33-48, 1999

Development of Control Method for Total Artificial Heart Using Continuous Oxygen Consumption Monitoring

Makoto Nakamura*, Akihiko Homma**, Setsuo Takatani*, Katsuhiko Ouchi*, Toru Sakamoto*,
Kunihiro Uesho*, Eisuke Tatsumi**, Yoshiyuki Taenaka***, Toru Masuzawa***

*Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, **National Cardiovascular Center, Osaka, Japan,
***Ibaraki University, Ibaraki, Japan

Oxygen consumption is a parameter which directly reflects oxygen metabolism and the needs of the blood flow. It can be monitored in real time, using a TAH system equipped with optical sensors and employing Fick's principle. For controlling the output of a total artificial heart (TAH), we investigated the relationship between oxygen consumption and cardiac output (CO), along with their response speed, in normal animals.

Linear relationships were found between oxygen consumption and CO, with approximately similar regression slopes, in each exercise test. Such slopes were also recognized in the observation for a few days.

These slopes are considered useful for controlling TAH output to meet changes in the demand of the recipient. The response speed of oxygen consumption was also investigated by comparing it with that of CO in step responses to exercise changes. Oxygen consumption response was found to be as immediate as that in CO.

Our results indicate that oxygen consumption is a suitable monitoring parameter for controlling TAH output physiologically, in both response degree and response speed. Using this variable for monitoring, TAH physiological control can be realized, providing the recipient with a more reliable and effective device.

Key words : Total artificial heart, Physiological control, Oxygen consumption,
Optical sensor, Cardiac output

(Circ Cont 21 : 419~426, 2000)