

特集

酸素消費量モニタを利用した全人工心臓流量制御法の開発

—生体の要求に応じた制御をめざして—

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*****

はじめに：全人工心臓の制御

長期、ないし永久使用を目的とした完全埋め込み型全人工心臓 (TAH) は、深刻な心移植のドナー不足を解消する一つの有望策である。アメリカでは、電気駆動型 TAH の臨床使用がよいよ開始されようとしている。

TAH では、自己心は機械式の血液ポンプで置換される。したがって、生体の循環動態は、生体自身の自律制御が利かない機械による血液循環に、大きく委ねられることになる。生体の要求とポンプ流量間にギャップが生じると、少なすぎれば心不全、多すぎても生体に害を及ぼすことが知られている^{1,2)}。しかも、TAH での循環は長期におよぶ。したがって、ポンプ流量をいかに生体に合ったように設定・制御するかは、非常に重要な問題である。また、長期使用を目的とした TAH では、患者は病院から離れ、社会復帰できなければならない。活動量が多くなればなるだけ、活動に応じて、生体の血流要求量はダイナミックに変動するが、そのような状況下でも、生理的な循環維持が要求される。いかに生体の要求変化に合わせて TAH を制御するか、の制御の問題は、TAH の実用化とともに、今後ますます重要な問題となると考えられる。

酸素消費量に基づく流量制御法

図 1 に、酸素消費量を利用した制御法の概要を示した³⁾。TAH 血液ポンプに光センサを組み込むと、左右の血液ポンプ内で、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、さらに左心ポンプでは動脈酸素飽和度 (SaO₂)、右心ポンプでは混合静脈酸素飽和度 (SvO₂) がそれぞれ on line で得ることができる。また、TAH の設定拍出量、もしくは流量モニタから心拍出量が得られる。加えて、これらの計測値から、表 1 に示すパラメータが求められる。本制御法では、その中で、「酸素消費量」をモニタリングパラメータとして、その計測値に応じて目標拍出量を決定し、それを実現すべく設定を調節していく、というものである。この時、目標拍出量を算出するのに、生理学的に理想的な酸素消費量-心拍出量関係式を利用する。それにより結果として、生体にとって最適の流量が実現すると考えられる。以上が本制御法の概要である。

本稿では、まず、生理学的側面から、この制御法の生体適合性について検討し、工学的・医学的側面から、実現の可能性と課題を述べる。

生体適合性の検討

特に、生体適合性の重要なポイントとして、(1) 生体の要求に過不足なく合っている、(2) 生体の要求の変化にも迅速に応答すること、があげられる。これらの点から、TAH の本制御法を考察する。

(1) 生体の要求に過不足なく合っていること

*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

*****山形大学医学部

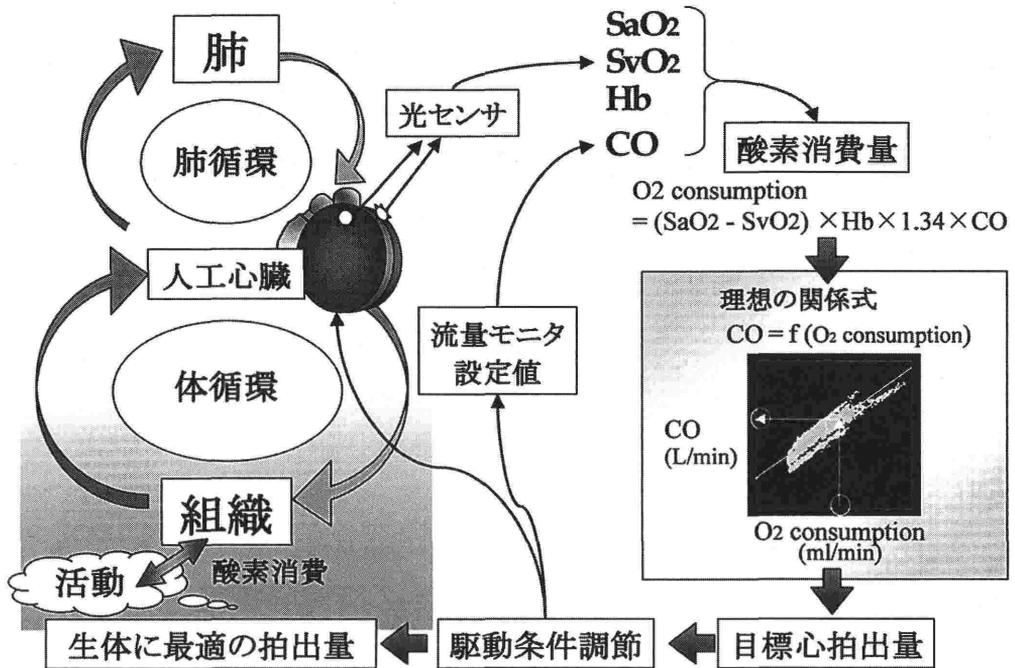


図1 酸素消費量モニタを利用した全人工心臓制御法の概要

表1 酸素消費量モニタリングシステムで計測できるパラメータ

光センサ	
<ul style="list-style-type: none"> • SaO₂; 動脈血酸素飽和度 (%) • SvO₂; 混合静脈血酸素飽和度 (%) • Ht; ヘマトクリット (%) • Hb; ヘモグロビン濃度 (g/dl) 	
設定条件, 流量モニタ	
<ul style="list-style-type: none"> • CO; 心拍出量 (L/min) • CI; 心係数 (L/min/m²) 	$CO = \text{Pump rate} \times \text{Stroke volume}$ $CI = CO / \text{Body surface area}$
<ul style="list-style-type: none"> • O₂ consumption; 酸素消費量 (mlO₂/min) • CaO₂; 動脈血酸素含量 (mlO₂/dl) • CvO₂; 混合静脈血酸素含量 (mlO₂/dl) • O₂ delivery; 酸素供給量 (mlO₂/min) • A-V O₂ difference; 動静脈血酸素較差 (mlO₂/dl) • EO₂; 酸素摂取率 (%) 	$O_2 \text{ consumption} = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$ $= 1.34 \times (SaO_2 - SvO_2) \times Hb \times CO$ $CaO_2 = 1.34 \times SaO_2 \times Hb$ $CvO_2 = 1.34 \times SvO_2 \times Hb$ $O_2 \text{ delivery} = CO \times CaO_2$ $= 1.34 \times SaO_2 \times Hb \times CO$ $A-V O_2 \text{ difference} = CaO_2 - CvO_2$ $= (SaO_2 - SvO_2) \times 1.34 \times Hb$ $EO_2 = A-V O_2 \text{ difference} / CaO_2$ $= O_2 \text{ consumption} / O_2 \text{ delivery}$ $= (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$

まず, TAHの流量制御に関係する, 酸素消費量の生理学的特徴を以下にまとめた.

①酸素消費量は, 活動量, 仕事量, エネルギー産

生, エネルギー消費量を反映する. ∴生体のあらゆる生命活動にはエネルギー消費を伴う. この活動のエネルギーは, 主として食物から得た炭水化

物、脂肪、蛋白質を酸化分解して、ATPを産生しつつ最終的にH₂OとCO₂を生成するところから得ている。したがって、嫌気性代謝や酸素負債が生じている場合を除いて、このエネルギー産生量は、その過程で消費された酸素の量と比例する。ゆえに、活動量、仕事量は、それに費やされたエネルギー量と、そしてその活動エネルギー量は酸素消費量とよく相関する⁴⁻⁶⁾。

②酸素消費量は、血流の要求量を反映する。：組織で消費される酸素は、すべて、循環血液により運搬され、全身、全組織に供給される。血流の最も重要な働きの1つは、この酸素運搬である。全身の酸素消費量を酸素の要求量とみなせば、それはそのまま全身の血流要求量と考えることができる。

③酸素消費量は、代謝性パラメータで、患者のあらゆる生理学的な活動状態が反映する。：人間の活動は、単なる物理的な身体運動・肉体活動のみではない。精神的活動、心理的興奮、体温維持、消化代謝、また感染時の発熱なども、重要な営みである。酸素消費量は、これらをすべて反映する代謝性パラメータである。

④運動時の生理：心拍出量、心拍数との高い相関関係：運動時の生理では、心拍出量は、仕事量の増加や酸素消費量の増加に対し、ほぼ線形的に増加することが知られている⁷⁻¹¹⁾。これら人間での報告は、呼気ガス分析で酸素消費量を計測したものであるが、正常人では、

$$\text{心係数} = 0.00543 \times \text{酸素消費量} + 3.708$$

$$\text{心拍出量} = 4 + 0.006 \times \text{酸素消費量}$$

という回帰式も表わされている^{7,11)}。

⑤動物実験での検証

著者らは、正常仔ウシを用いて、外科的に装着した流量計で直接心拍出量を計測し、SvO₂の同時計測をもとにFick法で酸素消費量を求めた。実際に人工心臓に装着した場合を模擬した計測となる上、肺での死腔や拡散などによる時間遅れがない分、呼気ガス分析による方法より正確な関係と考えられる。運動時、および安静時の長時間の2通りについて検討した。

まず、運動時の検討では、6段階のトレッドミル運動負荷試験を行なった³⁾。図2は、正常仔牛のある運動負荷試験での心拍出量、SvO₂、酸素消費量の経過である。運動強度にしたがって、心拍

出量、酸素消費量はほとんど同じ変化を示している。図3は、3頭の正常仔牛で11回のトレッドミル検査での酸素消費量と心拍出量の関係である。

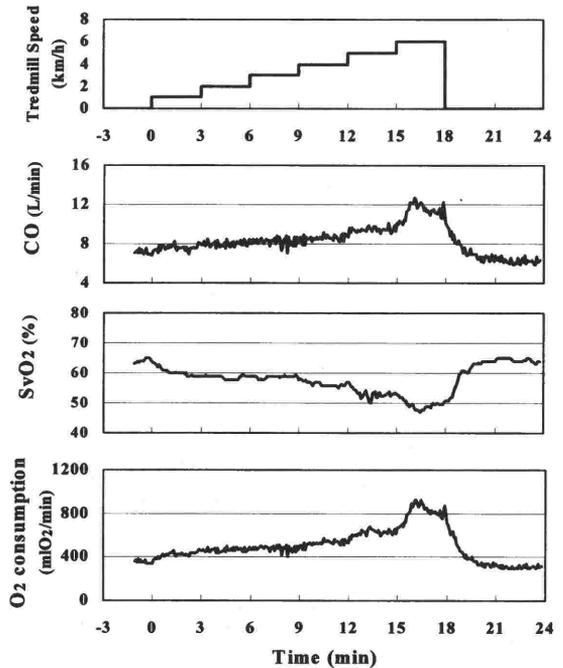


図2 正常仔牛の運動負荷試験における心拍出量、混合静脈血酸素飽和度、酸素消費量の経過（6段階トレッドミル運動負荷試験）

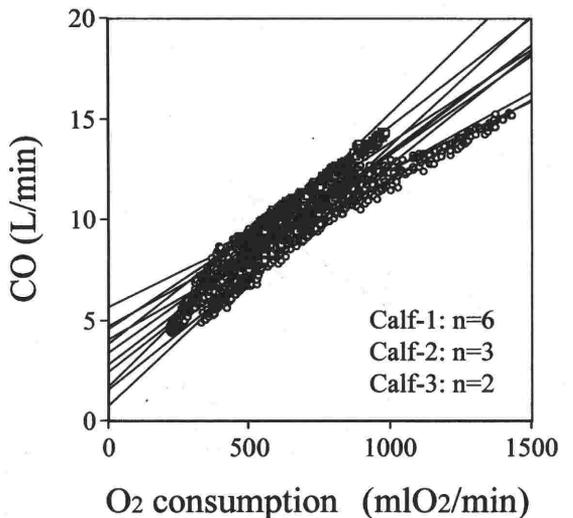


図3 正常仔牛の運動負荷試験における酸素消費量と心拍出量の関係（6段階トレッドミル運動負荷試験）

すべての施行において、ほとんど似通った傾きで変化しているのがわかる。このように、心拍出量、運動強度、酸素消費量には、ほぼ線形の高い相関があることが本動物実験でも実証された。特にこの酸素消費量増加に対する心拍出量増加の傾きについては、かなりの心不全患者であっても、ほとんど差がないことが報告されており¹²⁾、生理的な循環を維持するには、活動に対して、最低でも、この傾きでの心拍出量増加が必須だと考えられる。

次に、運動時以外ではどうか、であるが、長期での人間での報告はほとんど見当たらない。そこで、著者らは、動物実験で、長時間の計測を行い、検討を行なった³⁾。24時間、66時間連続でとったデータでの相関を図4に示す。ある程度の相関はあるものの、同一のウシにもかかわらず、かなりばらついた。その原因は、些細な体動の影響や、立ったり座ったり頭を持ち上げたり下げたりの体位の差、時間的な血流の臓器配分の差、血液濃度の差などの影響と考えられるが、心拍出量のこの程度のばらつきは、酸素代謝的には許容範囲なのかもしれない。

(2) 生体の要求の変化にも迅速に応答すること
活動に伴い、血流の要求量はダイナミックに変動する。何分～何十分も遅れてでないと反応してくれない制御は、生体に適したものととても言えない。酸素消費量は代謝性パラメータだから、反応に時間がかかるのではないかと、逆に、もしか

すると、生体の心拍応答よりも早すぎるのではないかと心配がある。酸素消費量の反応速度に関して検討した。

①運動に対する迅速な反応：文献上、 SvO_2 に関しては、運動開始後、迅速に反応することが報告されている¹³⁾。Fick法での酸素消費量も、当然その反応に伴い変化が現われると予想される。

②動物実験での検証

そこで、正常仔ウシを用いて、トレッドミルでステップ運動負荷を行い、心拍出量、 SvO_2 、酸素消費量の反応時間を比較した^{3,14)}。図5に、ステップ運動負荷に対する反応経路と反応速度を図示した。ここで重要なポイントは、酸素が消費されて酸素飽和度が低下した血液が末梢から右心ポンプの光センサで感知されるまでにかかる時間、そこから制御されて心拍出量変化に及ぶまでの時間が、はたしてどれほど生理的なのか、である。この実験に用いた動物は、正常動物なので、心拍出量の応答は、全く生理的な循環中枢を介した応答速度である。したがって、この速さと比較することで、この制御法がいかほど生理的なかが推測できる。3回のステップ運動負荷のデータを加算平均した結果を図6に示した³⁾。運動開始時、運動停止時ともに、心拍出量、 SvO_2 、酸素消費量いずれもが、ほとんど同じ時間変化を示している。これより、本制御では、急激な生体の要求変化に対しても、生理的に十分迅速な反応が可能だ、と

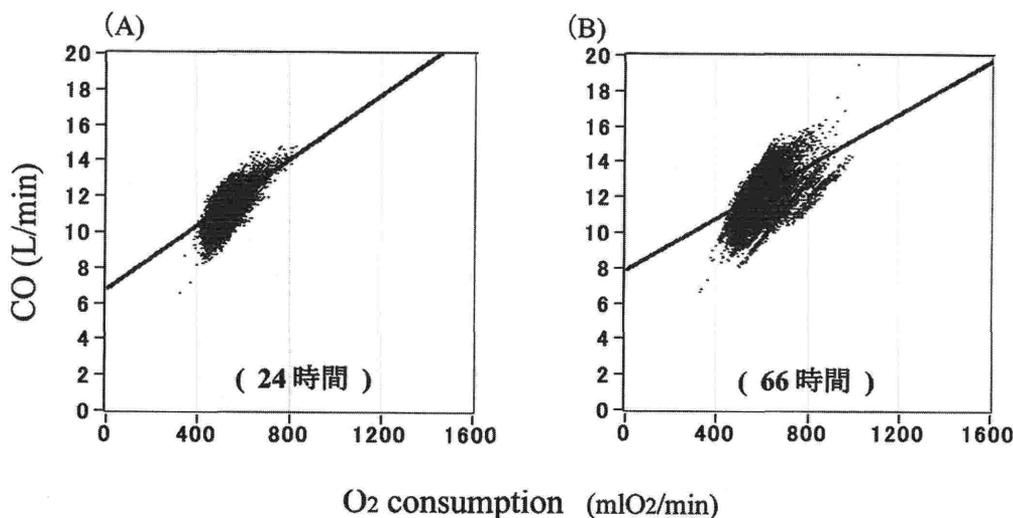


図4 正常仔ウシの酸素消費量と心拍出量の関係(長時間)
A, 連続24時間; B, 連続66時間

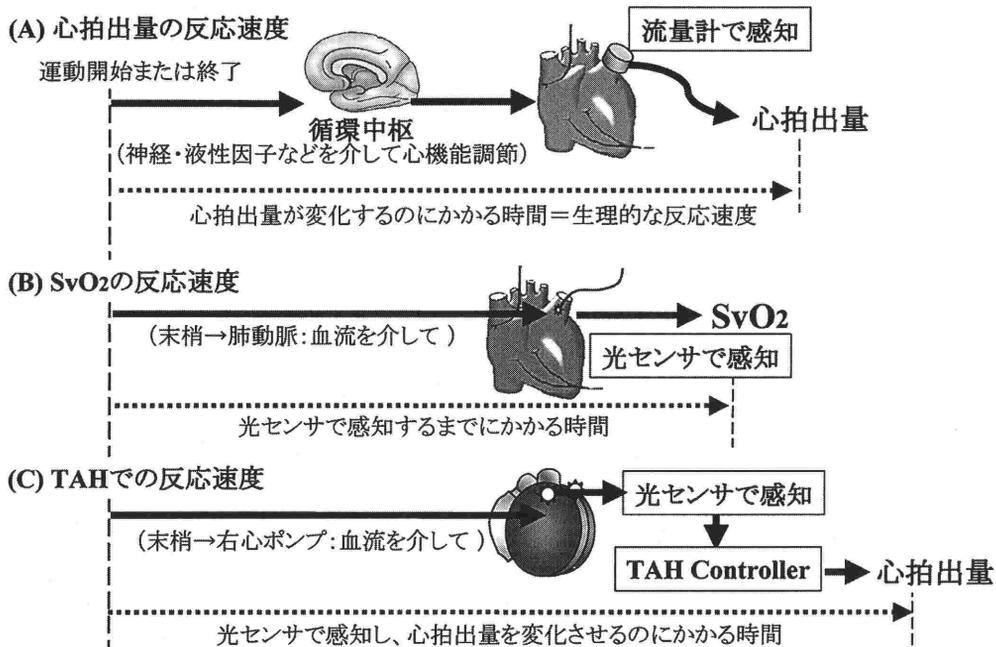


図5 ステップ運動負荷に対する反応経路と反応速度 (ステップ運動負荷試験)

A, 心拍出量の反応速度, B, 混合静脈血酸素飽和度の反応速度; C, 全人工心臓の場合の反応速度

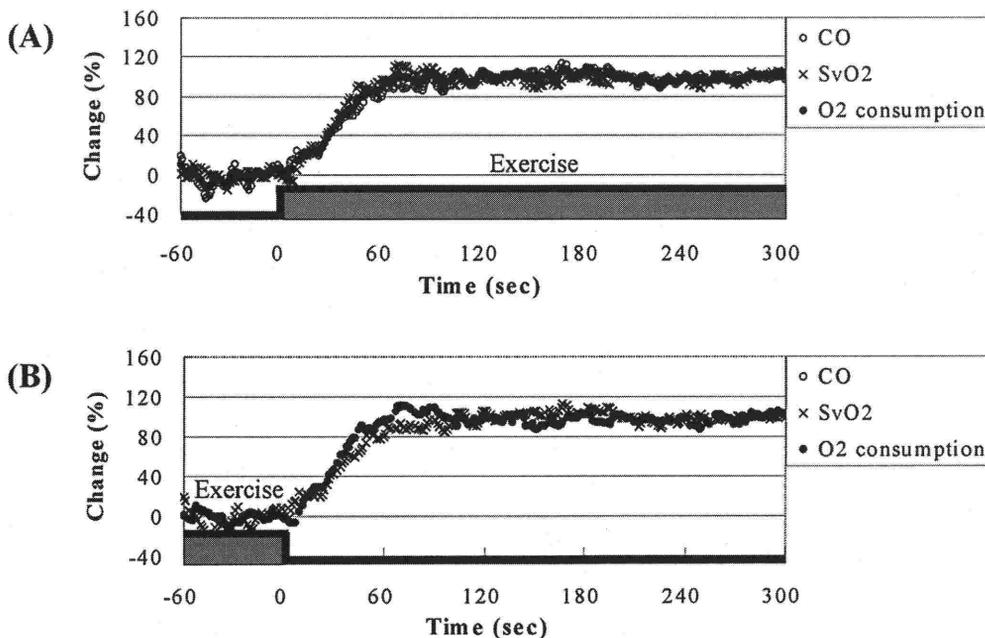


図6 正常仔ウシの心拍出量, 混合静脈血酸素飽和度, 酸素消費量の運動に対するステップ応答

A, 運動開始時; B, 運動終了時

変化量 change (%) は, ステップ負荷前値を 0% とし, ステップ負荷入力後 整定状態に達した時の変化量を 100% とした。

ということがわかる。

実現の可能性と実用に向けての課題

本制御法に必要なセンサは、近赤外光センサと拍出量センサである。近赤外光を用いた酸素飽和度計測技術はすでに確立されており、現在、様々な測定器に実用化されている。オキシメトリカテータルをはじめ、多くの臨床検査機器で、酸素飽和度計測に近赤外光センサが用いられている。使用するLEDやフォトダイオードは低電力で、耐久性も半永久といわれ、人工心臓組み込みのための小型ハイブリット型光センサもほぼ実用域にある¹⁵⁻¹⁷⁾。長期生体内計測への対策として、抗血栓性表面加工、透明なポンプハウジングを通しての計測などの方法が検討されつつあり、実用化の可能性は十分にある¹⁸⁾。流量モニタでは、Full-Fill, Full-Ejectでの駆動なら、単純に、ポンプ容量×心拍数で流量が求まる。また、1回拍出量を正確にモニターするためのホールセンサや静電容量センサ、超音波センサ、圧センサなどの技術も広く実用されているものである。このように、モニタリングシステムのハードウェアはほとんど実用域にある。

一方、ソフトウェアでは、計測された生体情報から如何にして理想の心拍出量を導き出すか、が最も重要である。運動時に関しては前述のように回帰式が報告され、動物実験でも正常時の酸素消費量と心拍出量の関係式が得られており、利用できる。しかしながら、動物実験での長期間データでの時間的ばらつき、個体差、活動の種類による差など、まだまだ不明の点も多い。人間に応用するには、それらを含めて、医学界からの人間での酸素消費量に関係する幅広い生理学的知見、新しい情報の収集がきわめて重要である。実際の仕様には、安静時のベースラインの大まかな制御と瞬時活動（運動時）の制御に分けて考え、さらに個体差、経時変化にも対応できるように、心拍応答型ペースメーカーに倣って、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を個別マニュアル設定する方法が実用的であろう³⁾。

TAHの制御で常に問題視されてきていることの中に、実際のTAHの制御では、いかにして血

圧、心房圧を正常域に保つか、また、左右心拍出量のバランスをいかにして生体に合わせて調節するか、の問題がある。本制御法は、全体として生体の要求に合った適正な流量に制御することを原点としており、異常な循環状態を回避することを第一としたものではないため、これらの解決も安全なTAH駆動という意味で重要な課題である。特に心房圧モニタリングは、左右バランスの指標ともなり、生体内で長期にわたって安定して心房圧を計測するセンサや手法の開発が必要である。また、左右心拍出量のバランスに関しては、運動や活動の影響、個体差、長期間の時間的変動、右心と左心の相関関係、右心から左心への時間差関係、その差をどう計測しどう反映させるか、などはほとんどわかっていない。医学的にはこのようなTAH独特の生理の解明も必要と考えられる。

患者モニタとしての意義

前述のように、本制御でのモニタリングシステムでは、表1に示した項目が得られるが、これらは、すべて医学管理上、患者モニタとして、非常に有用性の高いものばかりである。全身の酸素代謝、循環状態の評価はもちろんのこと、 SaO_2 は呼吸状態、肺疾患、ヘマトクリット値は人工心臓装着で問題になりがちな貧血や溶血、出血の有用な指標ともなる。非侵襲的に、いつでも、これらの情報が得られるので、患者モニタとして人工心臓システムに組み込む医学的意義は大きい。また、レシピエントが社会復帰し、病院や医師の手を離れた状況にあっても、持続的に患者の状態モニタリングが可能になる。ホルター機能付加やアラームシステムへの発展も考えられ、医学的管理に大いに役立つであろう。そうなれば、これらのパラメータをどう用いてどのように患者を評価すべきか長期計測記録から時間単位、日単位、週単位での患者評価をいかに行うか、などが、患者を管理する医学側の次の課題となるだろう。自動制御が良いか、そのモニタされたデータを見た医師がマニュアルで操作するのが良いかの問題もあるが、本モニタリングシステムにより、より質の高いTAH患者管理、医療が実現できることは疑う余地がない。

ま と め

生体に適した人工心臓の拍出量制御に対して、「酸素消費量モニタを利用した人工心臓の流量制御法」は、生理学的に理に適い、また、実現性の面からも、可能性の高い方法といえよう。本制御法は、光センサを組み込むことで、流量調節ができるならどんなタイプのTAHシステムにおいても応用できる。酸素消費量を判断基準に利用することで、流量制御において、生体の要求に応じた最良の流量調節が可能と考えられる。TAHの実用化とともに、開発、実現が期待される。

文 献

- 1) 井街 宏, 藤正 巖, 大道 久ら: 人工心臓の拍出量制御と血液循環動態. 人工臓器 5 : 321, 1976
- 2) Murakami T, Ozawa K, Harasaki H, et al : Transient and Permanent Problems Associated With The Total Artificial Heart Implantation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 25 : 239-247, 1979
- 3) 中村真人, 本間章彦, 大内克洋ら: 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. 循環制御 21 : 419-426, 2000
- 4) 斎藤宗靖: 心臓病と運動負荷試験. 第2版, 1993, 東京: 中外医学社. 1-12.
- 5) Wasserman K, Hansen J, Sue DY, et al : Principles of exercise testing and interpretation. 3rd. ed. Baltimore: Lippincott Williams, 1999, pp.17-19
- 6) Wasserman K, Hansen J, Sue DY, et al : Principles of exercise testing and interpretation. 3rd. ed. Baltimore: Lippincott Williams, 1999, pp.65-71
- 7) 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
- 8) Weber KT, Janicki JS, Kinasewitz GT, et al : Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. Circulation 65 : 1213-1223, 1982
- 9) In: Guyton AC, Hall JE. eds., Textbook of Medical Physiology, 9th. ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 240-241
- 10) In: Guyton AC, Hall JE. eds., Textbook of Medical Physiology, 9th. ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp.1066-1068
- 11) Driscoll DJ : Exercise testing. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, et al eds., Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 5 th. ed. Vol. I, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp.296-299
- 12) Weber KT, Janicki JS : Chronic Cardiac Failure In: Weber KT, Janicki JS eds., Cardiopulmonary Exercise Testing: Physiologic Principles and Clinical Applications. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp.169-197
- 13) Casaburi R, Hansen JE, Daly J, et al : Abrupt changes in mixed venous gas composition after the onset of exercise. J Appl Physiol 67(3) : 1106-1112, 1989
- 14) Nakamura M, Homma A, Tatsumi E, et al : Mixed venous oxygen saturation as a promising parameter for control of total artificial heart. ASAIO J 46 : 761-766, 2000
- 15) 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. IEEE Trans Biomed Eng 35 : 187-198, 1988
- 16) 高谷節雄, 野田裕幸, 高野久輝ら: 人工心臓の制御方式の検討-混合静脈血酸素飽和度の連続測定とポンプ流量制御への応用性について. 人工臓器 17(3) : 1019-1022, 1988
- 17) 海和健史, Astrid F, Johannes B, et al : 血中酸素飽和度及びヘマトクリット測定用ハイブリッド型反射光センサの開発. 医用電子と生体工学 37 (suppl.2) : 274, 1999
- 18) Nakamura M, Takatani S, Ohuchi K, et al : Integration of an Optical Sensor to Artificial Heart System for Long Term Monitoring of Oxygen Saturation. ASAIO J 46 : 199, 2000