

特集

生体情報を利用した人工心臓の循環制御

吉澤 誠*, 田中 明**, ポール・オレガリオ***
 小川 大祐***, 阿部 健一***, 山家 智之****
 仁田 新一****

はじめに

2001年7月, 米国において, 体内に完全に埋込むタイプの電磁駆動式完全置換型人工心臓 (AbioMed社 AbioCor) が世界ではじめて臨床適用された¹⁾. 2004年10月1日現在, 臨床適用が14例であり, そのうちの1例は最長512日間の生存を記録した. この成功により, 人工心臓の開発は新しい局面を迎えることになった.

AbioCorは, 自然心臓と同様に間欠的な血流パターンを作る拍動型人工心臓である. 拍動型は構造が複雑で容積が大きく, 小柄な日本人や子供には適用しにくい. これに対して, 遠心ポンプなどを使うことによってほぼ一定の血流パターンを作る定常流型人工心臓は, 構造が簡単で小型であり, 効率が高いという長所を持っているので, 溶血, 心房壁吸着, 生体と異なる駆出パターンなどの問題が解決されれば, 将来的に普及する可能性がある.

拍動型および定常流型人工心臓を開発する上で非常に重要な問題は, 循環制御をどのように行うかということである. 自然心臓を切除せずその働きを補助するタイプの補助人工心臓の場合, 残存する自然心臓の循環制御機能にある程度依存できる. しかし, 自然心臓を切除置換する完全置換型人工心臓の場合, 循環制御はすべて人為的に行う必要がある.

本稿では, 生体情報を利用した完全置換型人工心

臓の循環制御に関する従来の方法を解説した後, 循環制御によって心房壁の吸着をできるだけ回避する方法についての著者らの試みを紹介する.

人工心臓の循環制御

A. 左右心の制御の相違

完全置換型人工心臓の心拍出量制御には右心側の制御と左心側の制御の2つがある. 右心側の拍出量制御方法については, 肺循環への過剰な血流量により生じる肺浮腫を防ぐように, 右心の心拍出量を制御すればよいとされている (左右心拍出量バランス制御)²⁾. 気管支動脈の生理学的シャントにより左心の拍出量は右心のそれより若干多い. このため, バランス制御は, 左右の心拍出量を等しくするのではなく, 左心房圧 LAP [mmHg] と右心房圧 RAP [mmHg] の差または LAP が一定値になるように, 右心の拍出量を操作する機会が多い²⁾. AbioCor の場合は, 動脈血と静脈血の混合を許し, 左右の心房間に人工的なシャントを設けて受動的なバランス制御を行っている³⁾.

一方, 左心側の拍出量制御は未だ完全には確立されていない. なぜなら, 生体が真に要求する心拍出量の目標値が未知であるからである. 現在, 有望と考えられている制御方式として次の3つがある⁴⁾.

- A) スターリングの法則に基づいた制御
- B) 循環中枢のモデルを用いた制御
- C) 末梢血管抵抗に依存した制御

B. スターリングの法則に基づいた制御

1. 心機能曲線と静脈還流量曲線

A) のスターリングの法則とは, 自然心臓では, 静脈血の流入増加によって心室への充満量が増え,

*東北大学情報シナジーセンター 先端情報技術研究部

**福島大学共生システム理工学類人間支援システム専攻

***東北大学大学院工学研究科 電気・通信工学専攻

****東北大学加齢医学研究所 病態計測制御分野

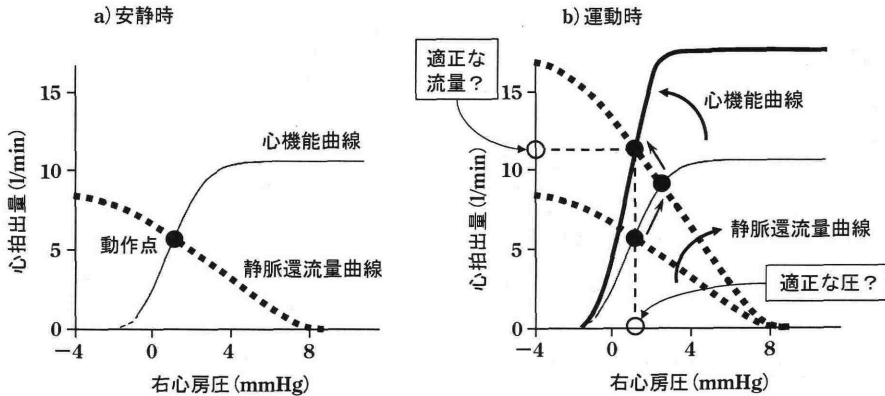


図1 心機能曲線と静脈還流量曲線

心筋が長く伸展されるとより大きな収縮力が発生し、心拍出量も増加する、というものである。これは、心房圧が高くなれば心拍出量が増すという図1a)の実線のような心機能曲線の関係を与える。一方、静脈血の流入量は心房圧に対して減少関数である図1a)の破線のような静脈還流量曲線で表わされる。心機能曲線と静脈還流量曲線の交点が動作点であり、心拍出量はこの動作点で与えられる。

拍動型ポンプでは、ポンプ室に血液が完全に充満するまでを拡張期とし、充満した量を完全に排出するような制御を行うことにより、心房圧を直接計測せずにスターリングの法則に近い特性をもつ制御を行うことができる。すなわち、静脈還流量曲線は、血液貯留量や血管抵抗の大小でその傾きやバイアスが変化する⁵⁾。例えば運動時では、図1b)のように静脈還流量曲線の傾きが増加すると、それに伴って動作点が心機能曲線上を右上に移動する。すると心房圧が上昇するので充満するスピードが速くなりポンプの拍動数が自動的に上昇する。これは心機能曲線の傾きが急峻になることを意味し、動作点は左上に向かい、結果的に心房圧が元の値に戻る。このとき、心拍出量は元の値より上昇している。

Uemuraら⁶⁾は、左心房圧、右心房圧、心拍出量が、これら3つの変数で表わされる空間内の傾いた超平面である静脈還流量平面の上に拘束されるということを、定常状態では左右の心拍出量と左右の静脈還流量がすべて等しいという点に着目することによって理論的に導き出している。さらに、この関係がイヌを用いた動物実験でも成り立つことを示した。この知見はスターリングの法則をより

数学的に再解釈するものであるが、この知見を人工心臓に直接応用するためには、人工心臓の左右の2つの心機能曲線をどう設定し、過渡応答の制御をどうするかという問題を解決しなければならない。

2. スターリングの法則に基づいた制御の問題点

一方、定常流型ポンプでは、拍出量が心房圧(前負荷)だけでなく動脈圧(後負荷)にも依存する。このため、心房圧を直接計測し、この値が一定値になるように拍出量を決定するというような制御が必要である。

すなわち、定常流型人工心臓におけるスターリングの法則に基づいた制御は、心拍出量の目標値を見つける代わりに、図2のように、現在の心房圧 AP を適当に定めた目標値 AP^* に近づけるような制御となる。このとき図2a)の制御装置は偏差 $e=AP^*-AP$ が零に近づくような操作量(人工心臓の心拍出量 CO の目標値 CO^*)を発生させるものであれば何でもよい。この制御が成り立つ前提は、

- 生体が真に要求する心拍出量は心房圧ですべて決まる。
- 目標心房圧がわかっている。
- 心房圧が計測できる。

ことである。拍動型人工心臓であっても、心房圧に対する充満量の感度が低い場合には同様な制御とならざるを得ない。

これまでの実験例によると、スターリングの法則を真似た制御を行うと、心拍出量が過剰になりやすく、中心静脈圧の上昇が抑えられないため、長期にわたる生存が困難であった⁷⁾。この理由として次のことが考えられる。

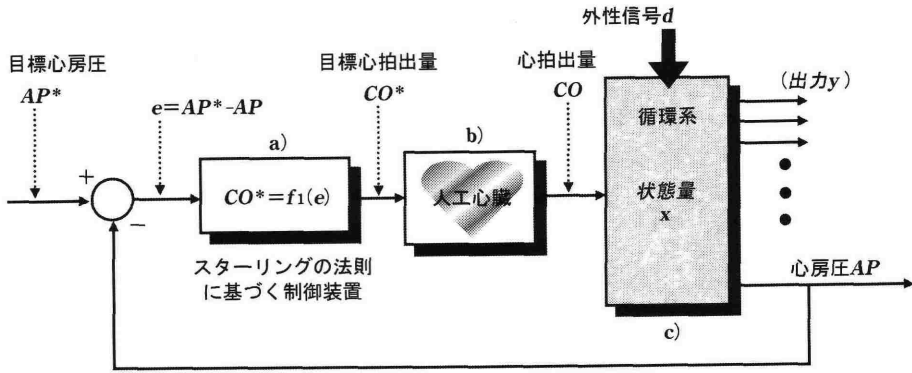


図2 スターリングの法則に基づく制御

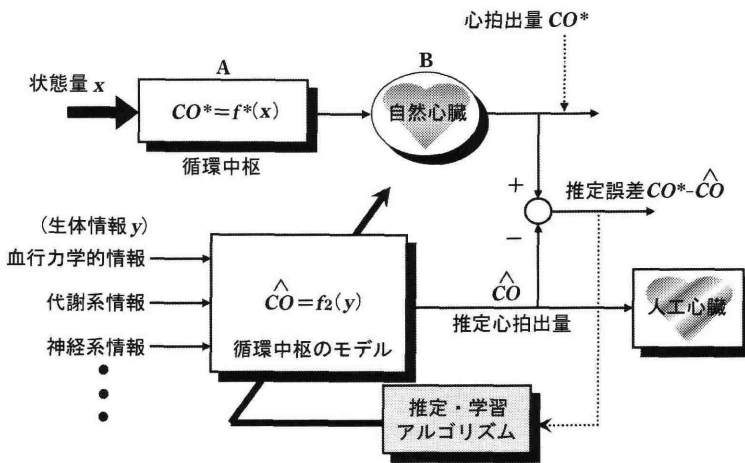


図3 循環中枢のモデルを用いた制御

すなわち、図1b)のように、静脈還流量曲線は生体によってその傾きやバイアスを変化させることができるが、心機能曲線の形とその変化は人工心臓の特性で決まるものであり、生体の方からは変えられない。したがって、仮に生体が静脈還流量曲線を動かして心拍出量を所望の値に近づけることができたとしても、そのときの心房圧が生体にとって適正值であるとは限らない。逆に、人工心臓が心機能曲線を動かして心房圧を目標値に近づけることができても、そのときの心拍出量が生体にとって生理的なものであるとは限らない。

言い換えれば、循環制御系は2つの制御量を独立に制御すべき多変数系であるにもかかわらず、人工心臓で置換された循環系にスターリングの法則を真似た制御法を単純に適用しただけでは、このような非干渉化が達成できるとは限らないということである。

C. 循環中枢のモデルを用いた制御

B)の循環中枢のモデルを用いた制御は図3のようなものである。すなわち、血行力学的情報、代謝情報、神経情報等の生体から得られる情報を入力とする何らかのモデルを作り、このモデルを決定付けるパラメータを、 \hat{CO} が生体の実際の瞬時心拍出量 CO^* [L/min]に近づくように変更・学習するというものである。モデルとしては数式モデルやニューラルネットワークが考えられる。

Nakamura ら⁸⁾は光センサで非侵襲的に安定して計測できる血中酸素飽和度の関数(数式モデル)として \hat{CO} を決める制御方式を提案している。ただし、入力情報として代謝情報をだけを使う場合、即応性が十分でない可能性がある。また、モデルには必ず種間差や個体差があり、この影響は長期間続く可能性がある。

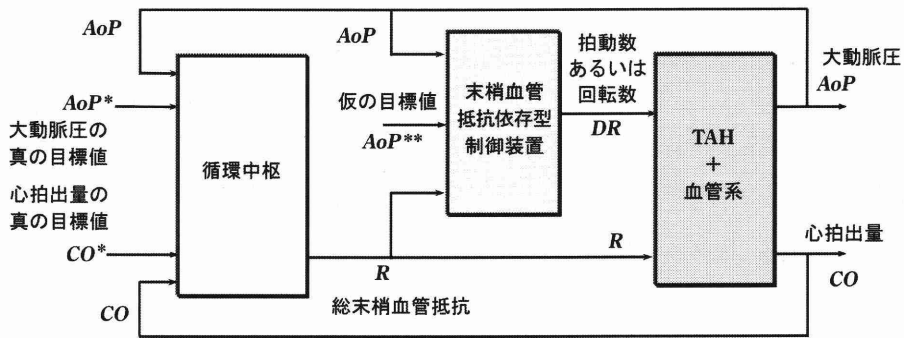


図4 末梢血管抵抗に依存した制御

D. 末梢血管抵抗に依存した制御

C)の末梢血管抵抗に依存した制御は、図4のような構造を持つものであり、いわゆる1/R制御法²⁾などのように、心拍出量を総末梢血管抵抗 R [mmHg min/L]と大動脈圧 AoP [mmHg]の関数として決めようとするものである。この制御法は循環中枢のモデルを用いた制御と形式的には同様な構造である。しかし、 R が自律神経系を介して循環中枢が操作可能であるパラメータであるところが大きく異なる。

著者らが提案した末梢血管抵抗依存型適応制御法⁹⁾は、 R が変化してもその影響が AoP に現われないように拍動数 DR [min⁻¹] (定常流ポンプでは回転数)を操作する非干渉化制御を行う。このようにすることで、循環中枢が R を操作することによって拍出量 CO をその目標値 CO^* に近づけることが容易となる。また、適応制御のアルゴリズムを採用していることにより、1/R制御法の欠点であった数式モデルに含まれるパラメータの試行錯誤的決定がある程度回避できる。

モック循環系でこの末梢血管抵抗依存型適応制御法を適用したときの、定常流型人工心臓 a)と拍動流型人工心臓 b)の応答波形の比較したものが図5である¹⁰⁾。どちらの場合も、200sから300sの間でバルブの開度を大きくすることにより R を減少させた。これに応じて CO は自動的に増大し、 AoP が目標値90mmHgに定値制御されていることがわかる。拍動流型は定常流型より、 AoP に関する推定誤差が大きく、即応性も悪い。この理由は、拍動流型が一回拍出量の制御を必要とし、この制御が十分正確には行えないからである。

AbioCorによる人工循環では、圧-流量関係から

動脈血管系のトーンスを推定する試みを行っている¹¹⁾。このようなモニタリングにより、 R に依存した制御と同様な制御を行うことが可能になるかもしれない。定常流型人工心臓の循環制御については血液ポンプの流出側と流入側の差圧に応じた制御も考えられている¹²⁾が、まだその有効性は確認されていない。

定常流型人工心臓の吸着回避制御

定常流型人工心臓は、拍動流型に比べ、脱血カニューレ先端部に心房壁が吸着して流入が妨げられる現象が起きやすい。その理由は、定常流型では流入と流出が同時に生じており、ポンプの流入口付近が常に負圧となる能動的脱血を行っているからである。特に流量を増加させる場合には心房壁を引き込みやすい。したがって、生体の生理的要求量に応じた流量調節を行う左心ポンプの方が、右心より吸着を起ししやすい。これに対し、拍動流型では拡張期に心房側の血液をゆっくり充填させ、収縮期に動脈側へすばやく排出すればよいので吸着が起きにくい。

一旦吸着が生じると、拍出量が極端に低下するばかりでなく、心房圧が静脈帰還量の情報を反映しなくなって、この情報に基づいた循環制御を行っている場合には、これが破綻する。定常流型人工心臓を実用化するには、この吸着現象の問題を解決することが特に重要である。そのためには、

- a) 吸着現象の発生を判定する方法
- b) 吸着を解除する方法
- c) 吸着現象が起きにくい環境を維持する方法を開発する必要がある。

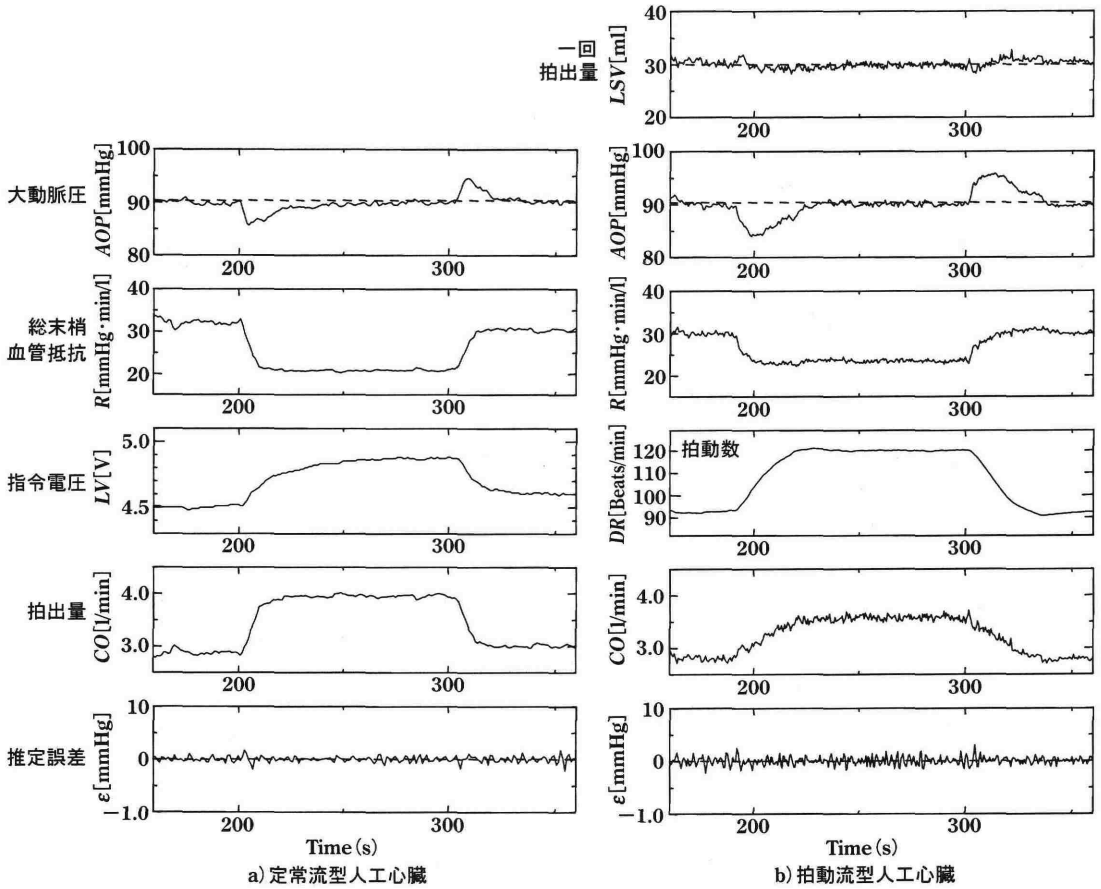


図5 末梢血管抵抗依存型適応制御法を適用した定常流型人工心臓と拍動流型人工心臓の、総末梢血管抵抗 R を変化させたときの応答波形の比較

a) の吸着現象の発生を判定する方法については、いくつかの方法がある。最も簡単な方法は、吸着部付近の心房から流入口付近までのどこかの内圧を計測し、これが急に大きく低下したら吸着したと判定する方法である。また、圧力センサを使わないためには、ポンプを駆動するモータへの供給電流の波形が吸着の有無で異なる性質を利用する方法がある。たとえば、電流の周波数スペクトルのパターンを使ったり¹³⁾、補助心臓の場合には自己心が作る拍動波形との相互作用を利用するもの¹⁴⁾がある。

b) の吸着を解除する方法として最も簡単なものは、ポンプの回転数を一時的に低下させる方法である。しかし、これは当然流量の低下をもたらし、ポンプやカニューレにおける血栓形成の危険性が増す。回転数を一時的に低下させても、静脈還流量が十分に増加しないうちに再び回転数を増加さ

せると、再び吸着が起こる。したがって、回転数の復帰は緩やかに行わなければならない。

c) の吸着現象が起きにくい環境を維持する方法として最も簡単なものは、吸着を起こしやすい左心の拍出量制御の応答性を低めておくことである。しかし、なるべくこの応答性を犠牲にしないようにするためには、左心に帰還する血液量を常に十分にしておけばよい。左心の静脈還流量は左心房圧 LAP にほぼ比例するので、 LAP が低下しないように右心の流量を操作すればよいことになる。

著者らはこのような考え方にに基づき、左心の回転数は $1/R$ 制御で操作し、右心の回転数は LAP が一定値を維持するように PI 制御 (比例・積分制御) で操作する方法を考案した^{15,16)}。ただしこの方法では、左心拍出量 LCO [L/min] と右心拍出量 RCO [L/min] のバランス維持が可能かどうかは不明である。しかし、 RCO の増加が LAP を上昇させるま

でのシステム(肺循環)の時間遅れがあまり大きくなければ、左心の循環制御系が血液需要量の増加を感知してLCOを増加させ、これがLAPを低下させても、RCOが増加してLAPが回復する。LAPは定値制御されるので、肺浮腫が生じるようなLAPの大幅な増加も避けられる。肺循環の時間遅れが無視できない場合は、その時間分、恣意的にLCOの変化を遅らせることで、時間遅れを相殺することも可能かもしれない。

おわりに

本稿では、定常流型人工心臓の循環制御法を拍動流型人工心臓の場合と比較しながら解説し、著者らが開発中の、定常流ポンプを用いた完全置換型人工心臓の吸着回避制御法について紹介した。現在、これらの機能に異常監視機能を加えた体内埋め込み可能な制御装置の開発も進めている。

本稿で紹介した研究の一部は、医薬品機構が実施したプロジェクト「波動型人工心臓の実用化のための総合的研究」の補助を受けたものである。ここに謝意を表す。

文 献

- 1) <http://www.abiomed.com/>
- 2) Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, et al: Physiological control of a total artificial heart: conductance-and arterial pressure-based control. *J Appl Physiol* 1998; 84: 868-76.
- 3) Bhunia SK, Kung RT: Indirect bronchial shunt flow measurements in AbioCor implantable replacement heart recipients. *ASAIO J* 2004; 50: 211-4.
- 4) 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一ら: 人工心臓の制御. 計測と制御 1999; 38: 328-33.
- 5) Khoo MC: *Physiological Control Systems*, IEEE Press 2000
- 6) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 7) 阿部裕輔, 井街 宏: 自然循環と人工循環の生理. 計測と制御 1999; 38: 398-405.
- 8) Nakamura M, Homma A, Tatsumi E, et al: Mixed venous oxygen saturation as a promising parameter for physiologic control of total artificial heart. *ASAIO J* 2000; 46: 761-6.
- 9) 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一ら: 人工心臓用適応制御系の同定能力と安定性の評価. 人工臓器 1997; 26: 114-8.
- 10) 三浦剛史, 吉澤 誠, 田中 明ら: 定常流完全置換型人工心臓の末梢抵抗依存型制御. 人工臓器 1999; 28: 394-9.
- 11) Kung RT, Zhang H: Vascular tone estimation in patients implanted with the AbioCor implantable replacement heart. *Artif Organs* 2004; 28: 543-8.
- 12) Gridharan GA, Skliar M: Control strategy for maintaining physiological perfusion with rotary blood pumps. *Artif Organs* 2003; 27: 639-48.
- 13) Yuhki A, Hatoh E, Nogawa M, et al: Detection of suction and regurgitation of the implantable centrifugal pump based on the motor current waveform analysis and its application to optimization of pump flow. *Artif Organs* 1999; 23: 532-7.
- 14) Fu M, Xu L: Computer simulation of sensorless fuzzy control of rotary blood pump to assure normal physiology. *ASAIO J* 2000; 46: 273-8.
- 15) 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一ら: 定常流型人工心臓における差圧・流量推定と循環制御. 計測自動制御学会東北支部第198回研究集会資料 2001; 資料番号198-10.
- 16) Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*. 2003; 27: 92-8.