

総説

人工心臓における循環制御

渥美和彦*

はじめに

18世紀に、Le Galloisは、“心臓の代わりに、動脈血液の注入により代行できれば、身体の如何なる部分でも無限に生かすことができる”と述べている。これが体外循環の思想の始まりである。

20世紀に入って、人工心肺の研究開発により、体外循環は、心臓外科手術には欠かせない重要な道具となり、自然心臓以外の循環に寄与するとともに、大きく貢献することとなった。その体外循環の典型が人工心臓である。

人工心臓の原型は、1920年代に、カレル(ノーベル賞受賞)と、リンドバーグ(大西洋横断飛行に成功)により試作されたが、これはガラスとプラスチック管でつくられており、現在、ワシントンの国立科学博物館に展示されている。

さて、心不全に対する機械的補助、あるいは代行を図1に示す。薬剤が無効な際、先ず、大動脈内バルーンポンピング、あるいはPTCAが利用される。次いで、補助心臓、最終的には、完全人工心臓が利用される。

人工臓器のコンセプト

1930年代に、人工血管、人工心肺、人工弁、人工透析などの人工臓器の研究が始まったが、それらの研究コンセプトは、当時としては、画期的なものであった。それは、“対象の臓器の機能の代行を目的とし、その大きさ、形状、入れ換えの場所などには拘われない人工の装置を研究開発する”というものであった。

その対象の臓器の形態や大きさにとらわれていれば、人工臓器の実現は困難であったと思われる。

人工心臓の研究の歴史

人工心臓の研究は、1930年代に、ロシアのデミコフが考案し、そのプロトタイプを作製したといわれる。1950年代に、米国において、サリスベリー¹⁾が人工心臓のプロトタイプを作製したが、動物実験には至らなかった。

完全人工心臓の本格的な研究は、1958年に、クリブランドクリニックのゴルフ、阿久津ら²⁾により始まったといえる。先ず、六角形の鉄製の磁石の中

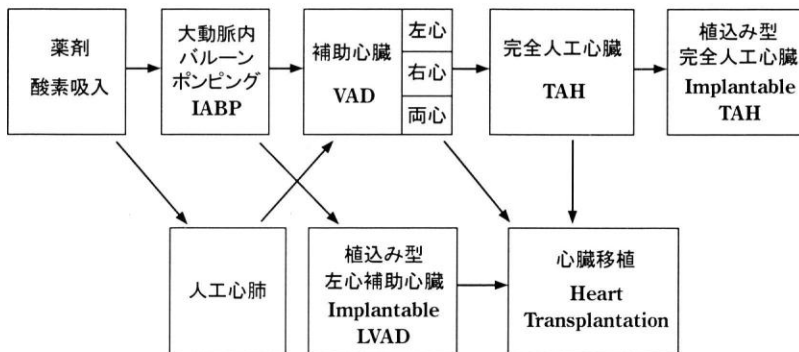


図1 心不全に対する心臓補助および心臓置換

*東京大学名誉教授

にプラスチック囊を入れ、電力により血液を拍出するポンプであったが、その後、サック型の空気圧駆動の人工心臓に変わった。

東大グループ³⁾は、1959年に、円筒型ゴム管を水圧で駆動する水圧式、ゴム管をローラでしごくローラ型、次いで体内に埋め込むペローズ型などの人工心臓を試作し、犬の動物実験を行い、1963年第2回米国人工臓器学会に発表している。

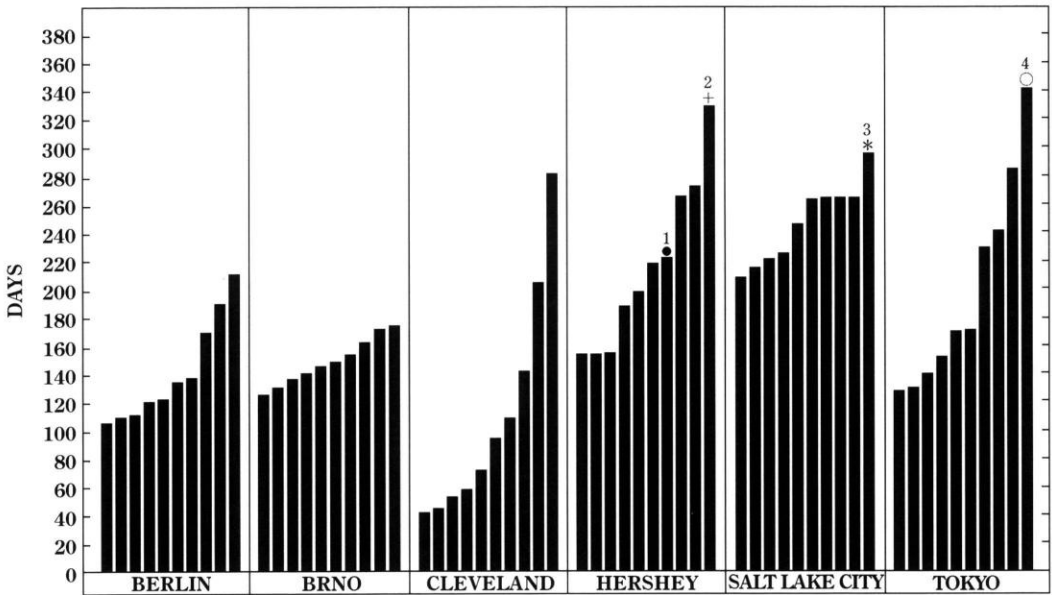
その後、空気圧駆動に変えて、2001年までのヤギの動物実験を行ってきた。

図2は、世界の主な人工心臓の研究施設の動物実験の成果である。1960年からの10年は、研究準備期間であったが、1980年に入って、各施設⁴⁻⁶⁾において動物実験による生存1ヵ月が可能になり、

1990年に入って、生存6ヵ月が可能になった。そして、1985年、東大グループにより、ヤギによる344日生存の記録に成功している。

そして遂に1988年、ユタ大学において、コルフグループは、ジャルビック7型の完全人工心臓を、心不全に陥った患者の体内に埋め込み、約3ヵ月の生存をえた。その後、この完全人工心臓が7人の患者に埋め込まれ、約1年から2年間生存の後に、全員が死亡することとなった。その成績は、表1に示す如きものである。それらの死亡の原因は、血栓による栓塞、あるいは出血である。出血傾向の対策が人工心臓の長期生存の鍵であることが示されることとなった。

一方、補助心臓の方は、空気圧駆動の体外型、



- 1: 機械駆動型人工心時の世界記録 (仔ウシ 222日)
- +2: 空気駆動型人工心時の世界記録 (仔ウシ 353日)
- *3: 空気駆動型人工心時の世界記録 (ヒツジ 297日)
- 4: 空気駆動型人工心時の世界記録 (ヤギ 344日)

図2 Survival times in animals with total artificial hearts

表1 半永久使用を目的とした完全(置換型)人工心臓の臨床例

患者	生存日数	大合併症	小合併症	人工心臓の故障	予後
W.S.	622	脳発作	出血	—	死亡
M.M.	488	脳発作	出血	—	死亡
R.C.	396	—	脳発作	—	死亡
L.S.	227	脳発作	—	—	死亡
B.C.	243	—	脳発作	—	死亡
B.C.	112	—	敗血症	僧帽弁	死亡
J.B.	10	出血	—	—	死亡

ロータリーポンプの体外型が臨床に応用されるようになったが、最近では、体内内蔵型左室補助心臓が開発され、世界で700例以上の臨床例に利用され、我が国においても数例の臨床例が報告されている。

人工心臓の構成要素と問題点

人工心臓には、血液ポンプ、駆動装置、計測、制御、およびエネルギー源などの要素から成り立っており、各要素による各種の問題点をあげることができる(表2)。人工心臓の研究開発には、現在も尚、解決すべき多くの問題点が残されているが、人工心臓の使用において、予測される事故は、表3に示されている。

人工心臓の動物実験において、これらのトラブルは、経時的に起こることが予測される。まず、自然心臓を切除し、人工心臓を置換する手技、技術の未熟さによるものがある。次いで、血液ポンプの形状などの不具合、血液ポンプの抗血栓性がある。さらに、人工心臓の駆動の不適切な制御、

また、センサーによる計測や駆動メカニズム、あるいはエネルギー源などの故障によるトラブルが起こる。

これらには、表4の如き、急性に起こるトラブルと慢性に起こるトラブルとがある。

人工心臓の制御

人工心臓を制御するパラメータとして、

①流量、②心拍数、③流量波形、④循環血液量(輸血)、⑤動脈圧(血管収縮、拡張薬)などがある。

まず、循環生理の基本として、表5の如き、Starlingの法則が利用された。これは、“一回の心拍出量は、拡張期の心室への流入量(静脈還流)に応じて拍出される”というもので、人工心臓の制御の基本原則として利用された。しかし、これだけでは、必ずしも人工心臓の制御には適切でないことが判明している。

さて、古典的な循環反射として、表6の如きものが報告されている。しかし、人工心臓の制御において重要なのは、これらの反射弓が、生体の循

表2 人工心臓の要素と問題点

血液ポンプ:	抗血栓性、耐久性
駆動装置:	拍動式(波型) 定常式(回転数)
計測:	抗血栓性、テレメタリング、小型化、耐久性
制御:	ソフトウェア
エネルギー源:	高効率、小型化、長期使用、体内埋込み、無線伝達

表3 人工心臓の予測される事故

<ul style="list-style-type: none"> ・手術による出血性ショック ・人工心肺による体外循環による末梢血液の貯留 ・血液凝固機能不全による出血 ・人工心臓の血液ポンプの圧迫による静脈還流不全 ・末梢血管拡張などによる静脈還流不全 ・血栓の臓器栓塞(とくに脳、肺など)による臓器機能不全 ・人工心臓の駆動の不適正な制御による循環障害 ・過剰静脈還流による循環不全、貧血
--

表4 人工心臓循環のトラブル

急性	慢性
出血によるショック	徐々の出血による貧血
大静脈圧迫による静脈還流不全	血栓の栓塞による臓器不全
駆動装置の破損	人工心臓の不適切な波型
末梢循環不全	人工心臓の不適切な制御
脳への血栓の栓塞	
駆動制御の不具合	

環動態の変化に応じて、相互に影響しながら、生体の中では、同時に、あるいは時系列的に反応するが、生体全体としての Total physiology なるものが判明していないので、人工心臓の制御のソフトウェアが作成できないということである。

1972年に、空気圧駆動の完全人工心臓の犬の実験で、左室房、右室房を計測し、スターリングの法則に基づいて、コンピュータによるオンライン制御の実験を行い、24時間継続することができたが、当時の最大の問題はセンサーの入力の不安定なドリフティングであった。

心臓の適応と制御については、表7の如きものが示されているが、現在のところ、各施設⁷⁾においては、スターリングの法則、心拍出量、心房圧などの制御方法を組み合わせて、適時に、血圧、尿

量などを調節しつつ制御を行っているというのが現状である。

人工心臓を装着する動物は、変化する生体に応じて適切に調節するメカニズムがあり、それが表8の如く、厳密な意味での制御システムの応用を妨げているといえる。つまり、ある限界内では、“人工心臓の異常な流量や波形の異常な血液循環の中で、生体が適切に適応しつつ、正常な状態を保っている”といえる。

人工心臓による異常循環

人工心臓は、血液循環を人工的に操作しうるので、自然心臓では、経験できない多くの異常循環を行うことができる。

表5 Starlingの法則

一回の心拍出量は、拡張期の心室への流入量(静脈還流量)に応じて拍出される。

$$\text{毎分拍出量(I/分)} = \text{一回拍出量(I)} \times \text{心拍数(/分)}$$

心拍数 80~120の間では、心拍出量と心拍数はほぼ比例する。
心拍数が 120~240の間では、心拍出量はほぼ一定
心拍数が 240を超すと、心拍出量は逆に減少する。

表6 古典的な循環反射

- 1) 頸動脈洞反射
 - ・ 頸動脈洞の圧受容器
 - ・ 血圧の上昇により興奮し、降圧反射が起こる
受圧器の興奮→心臓迷走神経の興奮→
心臓、血管への交感神経の抑制→
心拍数、心拍出量、末梢抵抗の減少→血圧の降下
- 2) 呼吸性不整脈
吸気相は心拍の脈が早くなり、呼気相は遅くなる
- 3) 混合神経からの反射
三叉神経の刺激により、徐脈が起こる (Aschnerの反射)
- 4) 化学受容器からの反射
血液中の酸素濃度 pO₂ の低下により、化学受容器が興奮し、反射的に呼吸促進を起こす
また、興奮により血圧が上昇し、心拍数が早くなる
- 5) Bainbridge 反射
右心房内圧が上昇すると、徐脈が起こる
(右心房内に、容積受容器があり、その興奮により徐脈が起こる)
- 6) Bezold-Jarisch の反射
Veratrineの静注により、冠動脈を経て、左心室に入り、圧受容器を興奮させ、心臓迷走神経の興奮を起こし、血圧下降と呼吸停止が起こる
- 7) Loven の反射
局所的な血管拡張反射(顔面、足背神経)

表7 心臓の適応と制御

(I) 制御(心臓外因子による機能調節)
神経性(交感神経性, 迷走神経性): 変力, 変時, 変伝導, 変閾, 変弛緩作用 体液(化学)性: カテコラミン(β 刺激薬), 強心薬, 麻酔薬など 物理的: ペーシング, 補助循環など
(II) 適応(循環変化に対する機能・構造変化)
急性(機能変化のみ): スターリング(前負荷)効果, 後負荷効果, 冠循環を介する グレッグ効果
慢性(構造変化を伴う): 遺伝子発現変化(ミオシン, カルシウムポンプなど), 心筋肥大・拡大・萎縮, 再構築(コラーゲン)など

表8 人工心臓装着動物の生体反応

- 1) ある範囲内の異常循環に対して, 生体の神経系あるいは内分泌系の働きにより, 生体は適応し, 循環維持に努力するが, 漸次的に, 循環不全の方向にすすむ
- 2) 生体臓器の主要な病理学的所見は, 血栓, 虚血(貧血)および鬱血の像が混在する
- 3) 現時点(2006年)では, 人工心臓の循環制御のソフトウェアは, 未だ完全には理解されていない
- 4) 両心補助循環の制御は, 完全人工心臓の制御より困難である

A. 無拍動流循環

人工的に血液ポンプを作成するというになると,

- 1) 設計が容易
- 2) 人工弁が不要
- 3) 抗血栓性が比較的容易
- 4) 故障が少ない
- 5) 制作費が安価

などの利点があり, 無拍動流定常流ポンプが補助心臓として利用されている。

1985年, 能勢らは, 仔牛の実験において, 非補助により完全人工心臓の置換において, 1ヵ月という生存例をえている。しかし, 無拍動流としては, 表9の如き問題点があげられており, 長期(数ヵ月以上)にわたる完全人工心臓の置換は困難と考えられる。

B. 末梢循環不全

人工心臓による循環を行うと, 末梢循環が不全となり, AV シャントが開き, いわゆる pooling が起こることがある。このような循環動態を兎の ear chamber で研究したことがある。

C. 過剰循環による貧血の発生

人工心臓は, 吸引が可能なので, Starling の法則を超えて, 過剰心拍出量循環が起こるが, その際に貧血が起こる。

表9 非拍動流の生理学

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・血管収縮より起こる末梢血管抵抗の上昇 ・頸動脈圧レセプタ活性の低下 ・微小循環障害 ・組織循環の減少 ・臓器循環(配分)障害 ・疾患の病態への影響 |
|---|

D. 右心無拍動流, 左心拍動流

完全人工心臓の実験で右心は無拍動流, 左心を拍動流にして行うことが可能であり, かなりの期間の生存は可能である。但し, 逆の条件, 左心無拍動流, 右心拍動流の実験では長期生存は困難である。左心は拍動流が必要であり, 右心は拍動流が必ずしも必要でないということであろう。

E. 上半身, 下半身の循環分離

右室および左室の流入, 流出部の場合の操作により, 分離循環が可能である。

F. 臓器別循環

各臓器毎に灌流する小型人工心臓を統合して, 循環を行うことが可能である。その際に, 各臓器により拍動数の適正周波数があることが報告されている。その他, 循環薬の評価の際に, 血管系にのみ作用するのか, あるいは心臓にも作用しつつ血管系に作用するのかなどの評価にも応用できる。

表10 生体臓器の機能の理解とシミュレーション

心臓の理解	→	血液循環の理解	→	循環シミュレーションモデルの作成
血液循環のシミュレーションモデルを完成したとき、心臓の機能を理解したことになる。				
・心臓の循環モデルとして Guyton のコンピュータモデル				
・循環系の機能的モデルとして、渥美、梅津らのモデル				

表11 生体シミュレーションモデルのソフトウェア(概念)

生体は、長期間(80年)生存する。
・緊急時は、最重要臓器の生存を優先し、他の臓器は犠牲となる。
・細胞を群にまとめて(モジュール化)、その群(臓器、生体のサブシステム)の生存をはかる。
・ある環境下において、生存効率を最高に保つことを目標として、代謝、循環機能などを調節する。
・各細胞、各臓器間の情報交流をはかり、連携し、周囲の環境の変化に対応して、最適状態を保つように調節する。

生体の理解とは

A. 心臓機能の理解とシミュレーションモデル

1960年代は、コンピュータ(当時、電子計算機とよばれた)が、電機関連の大企業の研究所や、先端の研究を行う大学の工学部などに、設置されており、“ソフトウェア”とか、“シミュレーション”という言葉が時代を先取る新しいキーワードとして出現していた。

そこで、我々東大人工臓器研究グループ⁸⁾は、このシミュレーションの概念を医学に応用しようと考えた(表10)。つまり、心臓機能の要素を、コンピュータ内に入力し、開発したソフトウェアにより、結果を出力して、妥当性を確認する。そのシミュレーションモデルを完成した時に、心臓機能を理解したことになる。このような考え方は、当時の医学分野では新鮮な試みであった。

B. 人体の理解

人体の理解には、①コンピュータによるシミュレーションモデルと、②機械的シミュレーションモデルの二つが必要であると考えた。②は、つまり人工臓器ということになる。

生体シミュレーションモデルを作成するには、基本として、ソフトウェアが必要であるが、その基本概念なるものが存在するのであろうか。そこで、提案の一部として、表11のようなものを記述してみたい。

さて、人工心臓の研究において、次のような医学研究について提案することができると考えている。

(1) 研究対象の要素を固定する。

(2) 対象の系(システム)の在るべき姿を予測し、仮説をたてる。

(3) シミュレーションモデルにより算定し、対象の系の設計の基本をつくる。その際に、基本概念としてのソフトウェアが必要となる。

(4) 臨床により実証する。

結 び

(1) 人工心臓の制御は、心拍出量、動脈圧、左房圧、右房圧、血流波形、末梢血管抵抗などを指標としてきた。

(2) 生体がある限界内で、人工心臓による異常循環を調節するので、真の意味での制御を困難にしている。

(3) 人工心臓により自然ではない異常な血流循環を実現できる。

(4) 心臓の理解は、心臓(循環)シミュレーションモデルの完成であり、人工心臓はその機械的モデルである。

文 献

- 1) Salisbury PF: Implantation of physiological machines into the mammalian organisms. Identification of problems connected with the implantation of artificial

- hearts and artificial kidney. Experimental results to late. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1957; 3: 37.
- 2) Akutsu T, Kolff WJ: Permanent substitutes for valves and hearts. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1958; 4: 230.
 - 3) Atsumi K, et al: Artificial heart incorporated in the chest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1963; 9: 292-7.
 - 4) Nose Y, Sarin CL, et al: Elimination of some problems encountered in total replacement of the heart with an intrathoracic mechanical pump. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966; 12: 301.
 - 5) Pierce WS: The artificial heart—1986: partial fulfillment of a promise. *ASAIO Trans* 1986; 32: 5.
 - 6) Atsumi K, et al: Three goats survived for 288 days, 243 days and 232 days with hybrid total artificial heart (HTAH). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 77-83.
 - 7) 井街宏, 渥美和彦: 人工心臓の抽出量制御, 生体システム. 朝倉書店, 1978. p.445-52.
 - 8) 井街宏, 渥美和彦: シミュレーションモデルによる人工心臓装着時の循環系の解析, 医用精密工学. 丸善, 1983. p.201-8.