

定常流型補助人工心臓の循環制御は不要か？

吉澤 誠*, 田中 明**, 小川 大祐***
 笠原 孝一郎****, ポール・オレガリオ****, 白石 泰之****
 関根 一光****, 山家 智之****, 仁田 新一****

はじめに

人工心臓は、自然心臓を切除置換する完全人工心臓と、自然心臓を切除せずにその補助をする補助人工心臓に分けられる¹⁾。完全人工心臓は非常に重篤な心臓疾患に対しても適用できるが、その拍出量を時々刻々変化する生体の生理的要求に一致させることが難しい^{2,3)}。一方、補助人工心臓では、ポンプ機能が衰えているとはいえず残存する自然心臓が循環制御の一部を担ってくれると推測されるので、目標循環量をどう設定するかという問題がある程度回避でき、完全人工心臓より有利であるとされている。

補助人工心臓も、駆出と充満を交互に繰り返す拍動流型と、流量が途切れることのない遠心ポンプなどを使う定常流型に分けられる。拍動流型は特に体内埋め込みを考えた場合、構造が複雑で高価である。これに対し定常流型は、溶血を起こしやすいが、構造が簡単で小型化も容易であるという利点があるため、将来的な普及に期待が高い。

本稿では、定常流型補助人工心臓の循環制御が、完全人工心臓などと比較して実際に簡単なのかどうかについて議論するとともに、循環制御の問題を扱うには自己心臓と人工心臓が共存する複雑な血行力学的な動作を解析する必要があることについて解説する。

従来の人工心臓の循環制御法

A. 完全人工心臓の循環制御法

完全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)^{3,4)}。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を正確に知る方法が今のところ存在しないからである。現在、左心側の拍出量制御方式として有望とされているのが、スターリング(Frank-Starling)の法則に基づいた制御と末梢血管抵抗に依存した制御である²⁾。

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た場合、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⁵⁾。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(完全充満-完全排出制御)を行うことにより、心房圧の増加で充満量が増え拍出量が増加するという心機能曲線が実現できる。静脈還流量曲線は、血液貯留量や血管抵抗の大きさでその傾きやバイアスが生体自身の働きにより変化する

*東北大学情報シナジーセンター先端情報技術研究所

**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

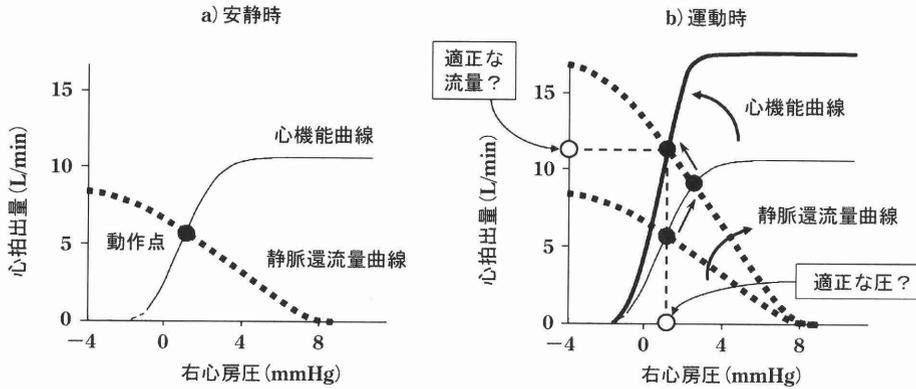


図1 心機能曲線と静脈還流量曲線

る⁵⁾。その結果スターリングの法則に近い特性をもつ制御ができるとされている。ただし、心拍出量に関するダイナミックレンジの高い制御系とするためには、心機能曲線の傾きを心房圧が一定となるように調整する必要がある。

Uemura⁶⁾は、スターリングの法則を左心房圧、右心房圧、心拍出量の3つの変数で表わされる空間に拡張し、動作点がこの空間内における傾いた静脈還流量平面の上に拘束されることを理論的に導き、イヌを用いた動物実験においてこれを確かめた。また、この理論に基づき、3つの異なる種類の薬剤注入量を操作量とすることによって、心拍出量、動脈圧、左心房圧をそれぞれの目標値に独立に到達させるような自動制御系を構成することに成功した。この方法は循環動態の多変数性をうまく考慮しており、人工心臓の制御にも応用できそうである。しかしこの方法によっても、生理的要求量に応じた目標心拍出量をどう与えるかという根本的問題が解決されたわけではない。

一方、末梢血管抵抗に依存した制御は、いわゆる1/R制御法⁷⁾などのように、心拍出量を総末梢血管抵抗と大動脈圧の関数として決めようとするものである。総末梢血管抵抗は自律神経系を介して循環中枢が操作できるパラメータであるため、この方法には目標心拍出量を人為的に与える必要がないという利点がある。

B. 定常流人工心臓の循環制御法

1. スターリングの法則に基づく制御

遠心ポンプのような定常流ポンプは、図2の曲線ABのように、拍出流量(Q[L/min])が増えると揚程(差圧 ΔP [mmHg])：ポンプの出口側圧力から入

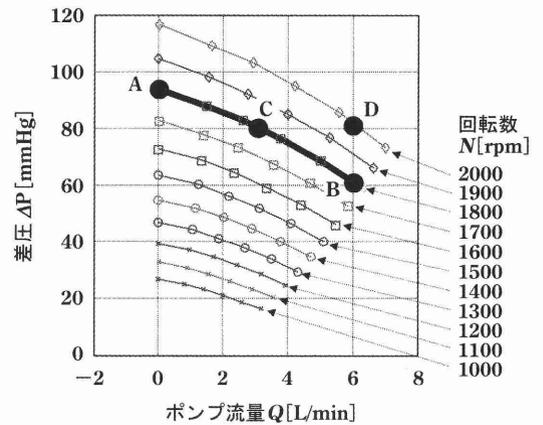


図2 定常流ポンプの差圧-流量特性

口側圧力を引いた差)が減少するという特性曲線(差圧-流量特性)を持ち、ポンプの回転数(N[rpm])が増えると特性曲線が上方に平行移動する。このことは、定常流ポンプの拍出量が心房圧(前負荷)だけでなく動脈圧(後負荷)にも依存することを意味し、心房圧で充満量が決まる拍動流ポンプのように、スターリングの法則に則った心房圧のみに依存する拍出量を簡単には作り出せない。

定常流ポンプでスターリングの法則を満たすようにするためには、心房圧を直接計測し、この値が与えられた目標値に一致す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。ただし、この制御が成り立つ前提条件として、「生体が真に要求する心拍出量は心房圧ですべて決まり、かつ、目標となる心房圧がわかっている」ことがまず必要である。しかし、この前提が真かどうかについてもまだ完全に解決されているわけではない。

これまでの実験例によると、スターリングの法

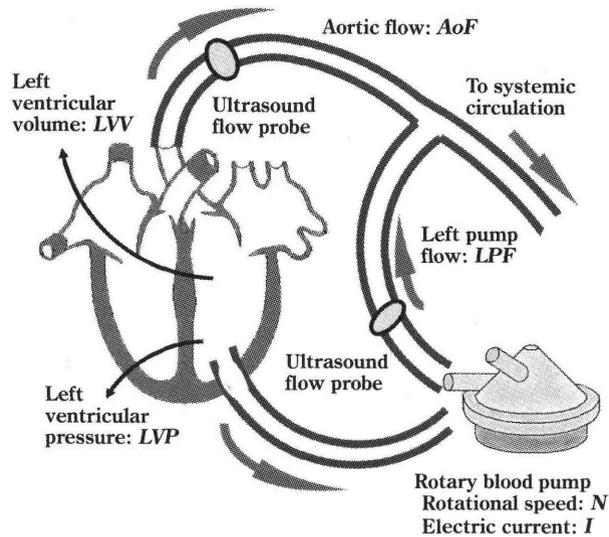


図3 定常流補助人工心臓による循環補助

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ることが報告されている⁷⁾。この理由は、人為的に与える目標心房圧を維持するように人工心臓の心拍出量を決めることは可能であるが、その結果得られる心拍出量と生体が真に要求する心拍出量が必ずしも一致しないからであると推測される。すなわち、心拍出量はやはり生体自身に決定させるべきであると思われる。

以上の考察は、定常流ポンプを完全人工心臓として用いるか、あるいは、補助人工心臓として用いたとしても、自己心臓の拍出能力が極端に低い場合の話である。定常流型補助人工心臓で自己心臓の拍出能力がまだ失われていない場合には、その制御方法は以下に示すように、より簡単なものになる可能性がある。

2. 回転数一定制御

上述したように定常流ポンプでは、差圧と回転数が与えられると流量は差圧-流量特性によって決まってしまう。したがって、回転数を一定に維持する場合は、差圧が生体側の事情でほぼ決まるので人為的な流量制御を行う余地はほとんどない⁸⁾。

まず、自己心臓の拍動能力がほとんどない場合で、図3のような左心室脱血-大動脈送血の定常流ポンプを装着した補助人工心臓を想定する。この状態で回転数ある値に固定したとき、それに対応する特性曲線上のどこかに動作点ができる。動

作点がどこにできるかは、そのときの大動脈圧と左心室圧の差(正確にはポンプの出入り口に装着されるカニューレの流路抵抗における減圧も関係する)で決まる。

ここで、もし生体が心拍出量を多くしたいと望むならば、総末梢血管抵抗を小さくして動脈圧を低くするか、あるいは、静脈還流量を多くして心房圧を高めることによって、差圧を小さくすればよいことになる。すなわち、心拍出量の調整は生体自身が主体的に実行できる可能性がある。さらに、自己心臓の拍動能力がある程度存在する場合には、補助人工心臓では足りない部分を自己心臓の拍動で補うように微調整もできると推測される。

このことが「補助人工心臓では人為的な流量制御が不要である」とされる理由のひとつである。

定常流補助人工心臓の血行力学的考察

A. 差圧一定制御

しかし問題はそれほど単純ではない。すなわち、一定とする回転数を初期設定においてどのように決めるかという問題と、回転数を固定すると血圧制御が不可能になるという問題が残っている。これらの問題について以下で考察する。ただしここでは、定常流ポンプを完全人工心臓として用いるか、あるいは、補助人工心臓であっても自己心臓の拍出能力が極端に低い場合を考える。

1. 差圧を一定にすべき理由

回転数の初期設定として安静状態を想定する。たとえば図2の点Cのように、差圧が $\Delta P=80\text{mmHg}$ 程度で心拍出量が $Q=3\text{L/min}$ 程度にするのであれば、回転数を $N=1800\text{rpm}$ に設定すればよい。その後、現在の状態が安静状態に近ければこの設定を保てばよい。しかし次に述べるように、安静状態から離れた運動状態や睡眠状態では、回転数の積極的な変更が必要であると予想される。

仮に現在が運動状態であり、 $Q=6\text{L/min}$ 程度の心拍出量が必要であるとする。これを実現する差圧は、点Bのように $\Delta P=60\text{mmHg}$ である。左心房圧が高過ぎると肺浮腫になるので、これを上昇させるには限界がある。したがって、 $\Delta P=60\text{mmHg}$ のような低い差圧を作るには、左心房圧を上昇させる代わりに平均動脈圧をおよそ 80mmHg 以下まで下げる必要がある。しかし、脳血流などを維持するためには動脈圧をこのように大幅に下げることができない。したがって、このような場合、安静状態の差圧 $\Delta P=80\text{mmHg}$ を維持するためには、点Dのように回転数を $N=2000\text{rpm}$ まで上昇させる必要がある。

一方、現在が睡眠状態の場合には、上述とは逆に差圧を保ちながら流量は低く抑えなければならないので、回転数を減少させる必要がある。

このような制御は、回転数 N を操作量として差圧 ΔP を一定にする制御(差圧一定制御)⁹⁾であると見なせる。

2. 差圧一定制御は末梢血管依存型制御である

この制御下で生体が採ると思われる行動は次の2通りになると思われる。

今たとえば、生体が全体の心拍出量(大動脈弁を経由する自己心臓の流量と人工心臓の流量の和)を増加させよう望んだと仮定する。生体が採る行動のひとつは生体が総末梢血管抵抗を小さくすることである⁹⁾。こうすると動脈圧が下がり、差圧が下がる。これに対応して人工心臓の差圧一定制御が働き、差圧を元に戻すため回転数が上がり、その結果、差圧が変わらず人工心臓の流量が増加する。もうひとつの行動は生体が静脈還流量を増やすことである。こうすれば心房圧が上がリ、差圧が下がる。このときにも同様に差圧一定制御が働くので、回転数が上がり、差圧が回復し、人工心臓の

流量が増加する。

このような制御は末梢血管抵抗依存型制御^{2,10,11)}の一種であるとみなせる。しかも拍動流型人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御よりずっと簡単なアルゴリズムとなっている。なぜなら拍動流型人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御では、一回拍出量を定置制御しながら心拍数を総末梢血管抵抗と大動脈圧の関数として時々刻々変化させていかなければならないからである^{3,7,11)}。さらに、定常流人工心臓においては、このような制御に必要な差圧や流量をセンサを直接用いずに推定できるので応用上優れている^{12,13)}。

差圧一定制御を採用するとしても、一定にすべき差圧をどのくらいにするかという問題は依然として未解決である。常識的には、運動時には差圧を高め、睡眠時には低めにすべきであると推測される。

B. 自己心臓の拍動の影響

1. 自己心臓の拍動を考えた動作点の動き

上述した考察には自己心臓の拍動の影響が考慮されていない。しかし、補助人工心臓であっても自己心臓の収縮能力が残っている場合、ポンプからの流出パターンが定常流であると仮定して流量制御方式や自己心臓に対する心機能推定方式を考えることは、現実を反映しない可能性がある。すなわち「定常流」ポンプという言葉に惑わされるべきではない。

図3のように、成ヤギに対し、心尖部脱血-下行大動脈送血の遠心ポンプ(NEDO-BCM PI ジャイロポンプ)を補助心臓として装着し、左心室圧(LVP)、大動脈圧(AoP)、左心室容積(LVV)、大動脈流量(AoF)、左心補助流量(Q)を計測した。これらの時間波形は図4のようになる。同図b)のQのように、補助流量は定常流(直流)とはならず、自己心臓の拍動の影響を受けて脈動する。このとき、遠心ポンプの差圧(ポンプの直前・直後の圧較差) ΔP と補助流量Qで決まる動作点の動きを、回転数が $N=1,600\text{rpm}$ と $2,000\text{rpm}$ の2つの場合に限り、差圧-流量特性とともにプロットすると図5のようになる。

すなわち、動作点は図2のように差圧-流量特性曲線の上で固定されることはなく、図5のようなヒステリシスを持つ閉ループを描く。このループにおいて右から左に行く区間(上側)が自己心臓の

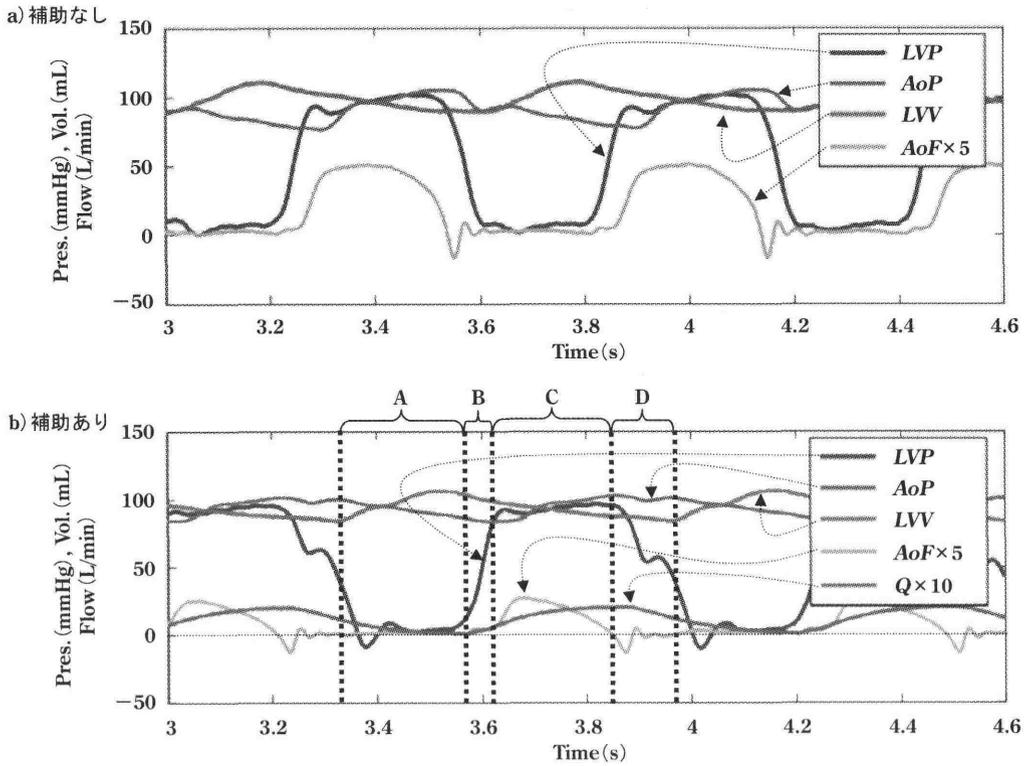


図4 定常流補助人工心臓による補助がない場合 a) とある場合 b) の諸量の時間変化
 LVP: 左心室圧, AoP: 大動脈圧, LVV: 左心室容積, AoF: 大動脈流量, Q: 補助流量.

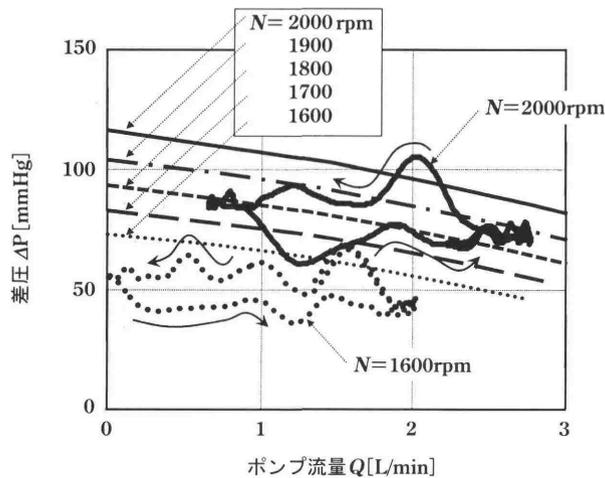


図5 定常流ポンプの差圧-流量特性の上にプロットした実際の差圧 ΔP
 右から左に行く区間が拡張期. 左から右に行く区間が収縮期.

拡張期に対応し、左から右に行く区間が収縮期(下側)に対応する。差圧-流量特性はあくまでも静特性であり、自然心臓がない模擬循環系において、回転数を一定に保ったまま過渡応答が消失した後の定常状態の差圧と拍出流量の関係を記録したも

のである。したがって、自己心臓と定常流ポンプが結合した系の動作を正確に表わすためには、定常流ポンプが定常流を出すと考えると誤りであり、図5のように流量が脈動する状態を考えなければならない。

図6は、図5で使用したポンプの差圧の代わりに、大動脈圧から左心室圧を引いた差圧 $AoP-LVP$ と補助流量 Q で決まる動作点の動きを、差圧-流量特性とともにプロットしたものである。図5と同様に、右下の頂点から左上の頂点に至る左向きの部分が拡張期であり、左上の頂点から右下の頂点に至る右向きの部分が収縮期である。収縮期においては、左心室が収縮して LVP が高まり、縦軸の $AoP-LVP$

は小さくなる。その結果、遠心ポンプの入力側の圧が高まりインペラを後押しする効果があるため、この区間では補助流量が増大し、動作点は右下に移動する。このとき、 $AoP-LVP < 0$ となると大動脈弁が開き、自己心臓の流量も発生する。

2. 定常流補助人工心臓装着時循環系の電気回路モデル

図7は、左心室脱血・下行大動脈送血の定常流

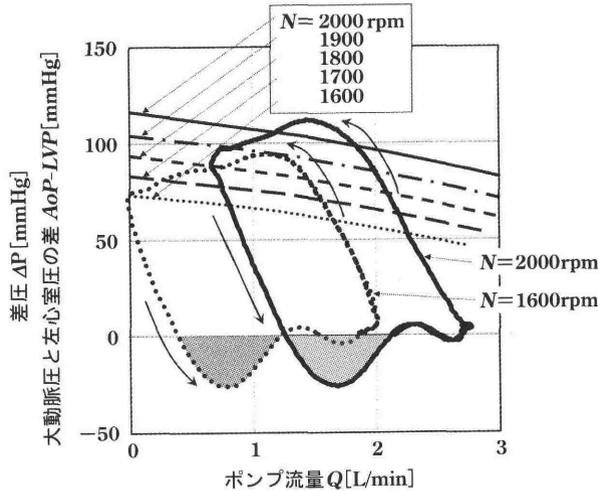


図6 定常流ポンプの差圧-流量特性の上にプロットした大動脈圧と左心室圧の差

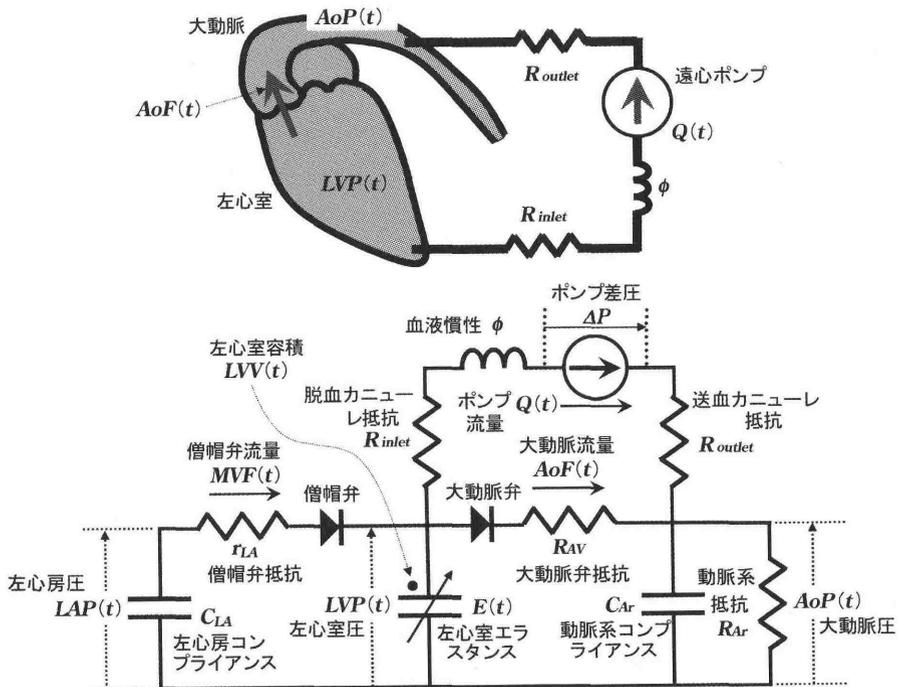


図7 定常流補助人工心臓装着時循環系の模式図(上)と電気回路モデル(下)

補助人工心臓を装着した循環系の模式図と対応する電気回路モデルを表わす。このモデルに基づくと、僧帽弁と大動脈弁の開閉の組み合わせに応じて、次のように4つの状態の血行力学的な動作が説明できる。

1) 自然心臓が拡張期で $AoP(t) > LVP(t)$ かつ $LAP(t) > LVP(t)$ のとき (図4のA) :

大動脈弁は閉じ僧帽弁が開き、左心房から左心室へ血液 ($MVF(t)$) が流入すると同時に、人工心臓を通じて左心室から大動脈へ血液 $Q(t)$ が汲み上がる。このとき、左心室容積 $LVV(t)$ は増加関数である。

2) 自然心臓が収縮期で $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ のとき (図4のB) :

大動脈弁と僧帽弁の両方が閉じる。人工心臓がない場合には等容収縮期で $LVV(t) = \text{const.}$ になるはずであるが、人工心臓からの汲み上げが続くため、 $LVV(t)$ はすぐに減少関数に転じる。

3) 自然心臓が収縮期で $LVP(t) > AoP(t) > LAP(t)$, または $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ であっても $AoP(t) \approx LVP(t)$ であるとき (図4のC) :

僧帽弁が閉じたままで大動脈弁が開き、左心室から大動脈弁を通じて大動脈へ流量 $AoF(t)$ が生じる。このとき、上述したようにポンプの流入側の圧力が高まるため $Q(t)$ は増加関数となる。左心室から見た人工心臓は

$$\phi \frac{dQ}{dt} + \Delta P + c_1 \omega Q + c_2 Q^2 = K \omega^2 \quad (c_1, c_2, K \text{ は定数})$$

に支配される¹⁴⁾。回転数 $\omega(t)$ が一定となるように制御されていれば上式の右辺は一定である。 $LVP(t)$ の増加によって差圧 $\Delta P(t)$ が小さくなると他の項が増加しなければならないが、血液の慣性 ϕ が大きければ dQ/dt は小さい。すなわち $Q(t)$ は急には増加しない。また、 $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ であっても $LVP(t) \approx AoP(t)$ であるときは、大動脈弁を通過する血液の慣性により $AoF(t) > 0$ の期間がある。

4) 自然心臓が拡張期で $AoP(t) > LVP(t) > LAP(t)$ のとき (図4のD) :

再び大動脈弁と僧帽弁の両方が閉じる。2)と同様に、人工心臓がない場合には等容拡張期で $LVV(t) = \text{const.}$ になるはずであるが、人工心臓からの汲

み上げが続くため $LVV(t)$ は減少関数になる。

以上の考察のように、定常流補助人工心臓装着時循環系の血行力学的応答は複雑である。したがって、静特性のみに基づいてその動作を考察した差圧一定制御法が理論的に有効かどうかはまだ明らかではない。生体に真に適した制御が何かを知るためには人工心臓と自然心臓の相互作用を定量的に把握する必要がある。この作業には、動物実験ばかりでなく、図7のようなモデルに基づく計算機シミュレーションが有効であると思われる¹⁵⁾。

また、定常流補助人工心臓のもつ欠点のひとつである脱血カニューレ先端部が心室壁を吸着してしまう現象を回避するためにも、人工心臓と自然心臓の相互作用の動的解析が必要である¹⁶⁾。さらに、自己心臓が回復した場合に補助人工心臓から患者を離脱するためには、このような解析を行うことによって自己心臓の収縮能力を間接的に推定できると予想される¹⁷⁾。

おわりに

本稿では、定常流型補助人工心臓の循環制御法を完全人工心臓の場合と比較しながら解説した。すなわち、定常流型人工心臓の差圧-流量特性における考察から、比較的簡単なアルゴリズムで動作する回転数一定制御または差圧一定制御を行うと、生理的要求量を満たすような目標心拍出量の設定を回避できる可能性があることを示した。特に差圧一定制御を行うと、拍動流型完全人工心臓の末梢血管抵抗依存型制御と同じような制御動作が期待できることを説明した。

しかし、本文に述べたように、定常流型人工心臓は自己心臓の拍動が無視できないとき、静特性である差圧-流量特性に基づく推測が現実を反映しない場合がある。したがって、心拍出量の制御ばかりでなく、循環系の状態推定や異常判定を正確に行うためにも、定常流ポンプが定常流でなく脈動流を作り出すような人工心臓と自己心臓の相互作用を十分考慮する必要がある。

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) 許 俊鋭, 斎藤 明, 赤池敏宏 編集: 人工臓器・再生医療の最先端. 先端医療技術研究所; pp.287-91. 2005.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Bhunia SK, Kung RT: Indirect bronchial shunt flow measurements in AbioCor implantable replacement heart recipients. *ASAIO J* 2004; 50: 211-4.
- 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: 334-8.
- 8) Motomura T, et al: Ten-year NEDO BVAD development program: moving forward to the clinical arena. *ASAIO J* 2006; 52: 378-85.
- 9) Giridharan GA, Skliar M: Control strategy for maintaining physiological perfusion with rotary blood pumps. *Artif Organs* 2003; 27: 639-48.
- 10) 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.
- 11) 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血管抵抗依存型制御. *人工臓器* 1999; 28: 394-9.
- 12) Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, et al: In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs* 2003; 27: 99-103.
- 13) Yoshizawa M, Sato T, Tanaka A, et al: Sensorless estimation of pressure head and flow of a continuous flow artificial heart based on input power and rotational speed. *ASAIO J* 2002; 48: 443-8.
- 14) Kitamura T, Matsushima Y, Tokuyama T, et al: Physical model-based indirect measurements of blood pressure and flow using a centrifugal pump. *Artif Organs* 2000; 24: 589-93.
- 15) Vollkron M, Schima H, Huber L, et al: Interaction of the cardiovascular system with an implanted rotary assist device: simulation study with a refined computer model. *Artif Organs* 2002; 26: 349-59.
- 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.
- 17) Ogawa D, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Indirect flow rate measurement of the NEDO PI Gyro pump for chronic BVAD experiments. *ASAIO J* 2006; 52: 266-71.