

補助人工心臓の装着が心拍出量の前負荷応答に与える影響

○谷口 理美¹, 田中 明¹, 吉澤 誠², 白石 泰之³, 三浦 英和³, 北野 智哉⁴, 山家 智之⁴

¹福島大学大学院 共生システム理工学研究科, ²東北大学 サイバーサイエンスセンター

³東北大学 加齢医学研究所, ⁴サンメディカル技術研究所

Effect of ventricular assist device to preload sensitivity of cardiac output

Satomi TANIGUCHI¹, Akira TANAKA¹, Makoto YOSHIZAWA², Yasuyuki SHIRAISHI³, Hidekazu MIURA³

Tomoya KITANO⁴, Tomoyuki YAMBE³

¹Graduate School of Symbiotic Systems Science, Fukushima University, ²Cyberscience Center, Tohoku University

³Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁴SUN MEDICAL TECHNOLOGY RESEARCH CORP.

Keyword: 心室補助人工心臓(Ventricular assist device), 自己調節(Auto-regulation)

フランク-スターリングの法則(Frank-Starling law), ポンプ特性(Pump characteristics)

循環モデル(Circulation model)

〒960-1248 福島県福島市金谷川 1 福島大学大学院 共生システム理工学研究科 人間-機械システム専攻
田中研究室 谷口 理美 TEL/FAX : 024-548-5258 E-mail : taniguchi@me.sss.fukushima-u.ac.jp

1. 諸言

近年, 心疾患が死因に占める割合は 15.8%であり, がんに次いで 2 番目に高いことが知られている[1]. 心疾患が重篤化し心臓の血液拍出能力が低下すると, 正常な循環状態が保たれなくなる. その際, 治療として現在行われているのが, 心臓移植や人工心臓の装着である. 人工心臓は, 心臓の機能を補助・代替する医療用機器で, 心臓移植と比較し免疫上の問題がなく, 臓器提供を待つ必要がないため開発が進んでいる.

人工心臓の中でも自己心に並列に取り付ける心室補助人工心臓(Ventricular assist device; VAD)は, 近年体内への埋込みが可能になり, 2011 年 4 月には埋込み型 VAD である EVAHEART(サンメディカル技術研究所)と DuraHeart(Terumo Heart, Inc.)の日本における保険適用が認められ, VAD を装着したままの社会生活がより身近なものとなってきた.

VAD を装着したまま自宅療養や社会復帰が可能になると, 入院中の生活に比べて生体の循環状態が大きく変化すること予想される. 生体の循環調節には, 血中のホルモンにより行われる体液性調節, 神経中枢を介して行われる神経性調節があるが, 自己心が持つ循環調節の 1 つに自己調節が存在する. これは, 静脈還流量や右心房圧,

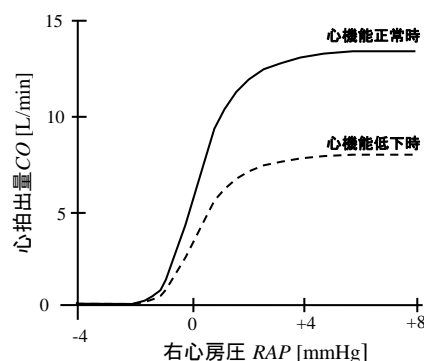


Fig. 1 心拍出量曲線

いわゆる前負荷が増加すると心臓からの拍出量(心拍出量)が増すような調節系のことで, フランク-スターリングの法則と呼び, Fig.1 の実線のような心拍出量曲線を描く. この曲線は, 心機能が低下すると破線のように曲線の傾きが低下することが知られており, 傾きの低下は前負荷に対する心臓の応答性が悪くなったことを意味する.

VAD の装着によって自己心および VAD の前負荷応答が正常な心機能が持つ傾きまで改善することが望ましい. しかし, 現在のところ臨床において多く行われている人工心臓の制御法は, 回転数や拍出量が一定の制御が中心であり, 自己心および VAD の拍出の総和である総流量(total flow; TF)は増

加することは知られているが、 TF の前負荷感度の変化については明らかとなっていない。Jonathan らは、回転数一定制御の VAD を装着した患者の運動時におけるポンプ流量(pump flow; PF)の変化を計測し、 PF が著しく増加したことを報告しており[2]、前負荷の変化により PF が変化することが考えられる。一方で、積極的に前負荷に依存した VAD の流量制御の提案もなされており[3]、回転数一定制御の VAD の装着が前負荷感度に与える影響は明らかになっていない。

一方、VAD は内部構造や形の違いによってポンプ特性、すなわちポンプの入出力間の圧力差(H)と平均 $PF(Q)$ の関係である H - Q カーブが異なることが知られている。Robert らは、ポンプが異なると PF の前負荷感度も異なることをポンプ方程式における数値計算で示した[4]。すなわち、1 種類のポンプのみで PF および TF の前負荷感度を評価するだけでなく、ポンプ特性の異なる複数のポンプにより評価を行う必要がある。

そこで本研究では、VAD の装着が TF の前負荷感度に与える影響を動物実験と数値シミュレーションにより調査した。また、ポンプ特性の違いが PF および TF の前負荷感度に与える影響について、数値シミュレーションによって調査を行った。

2. 方法

2.1 VAD の装着が TF の前負荷感度に与える影響の調査

本研究では、現在臨床で一般的に採用されている回転数一定制御の VAD を装着したときの TF の前負荷感度の変化を動物実験および数値シミュレーションにて調査した。以下では、それぞれの実験方法について述べる。

[動物実験]

成山羊一頭を開胸し、遠心型 VAD である Gyro pump (Medtronic, Inc.) を心尖脱血、大動脈送血で接続した。計測前にあらかじめ下大静脈に血管テープを巻いておき、右心房圧を変化させるため記録中に下大静脈を血管テープで閉塞し、しばらく経過してから閉塞を開放した。この時の右心房圧

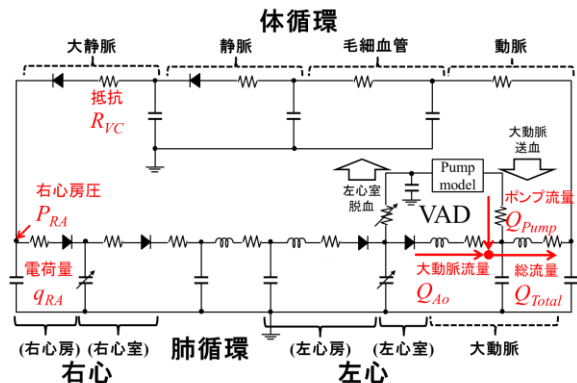


Fig. 2 使用した循環モデル

RAP [mmHg] および大動脈流量 AoF [L/min] とポンプ流量 PF [L/min] の和、すなわち総流量 TF [L/min] の変化を計測した。

実験条件として、循環条件とポンプ条件の 2 種類を設定した。循環条件は心機能正常時(Control)と低下時(Negative inotropic intervention; NII)であり、低下時には心臓の収縮力を低下させるプロプラノロール塩酸塩を投薬した。ポンプ条件は、ポンプを装着しない場合と装着した場合であり、ポンプなし条件では、ポンプの脱血カニューレ部分をクランプし、ポンプありの条件では、ポンプを一定回転数で駆動させた。

[数値シミュレーション]

本研究における数値シミュレーションでは、生体の循環系を Fig.2 に示すような電気回路モデルで模擬した。このモデルは、キャパシタと抵抗からなる 1 次の Windkessel model を縦続接続した回路を基本としており、電圧を血圧、電流を血流量、電荷を血液量とし循環を模擬している。また、体循環と肺循環にそれぞれインダクタンス (血液慣性) が、心臓および静脈にはダイオード (弁) が組込まれており、心臓の拍動は心室を可変キャパシタンスで表した時変エラストランスモデルで模擬される。時変エラストランスモデルでは、エラストランスの最大値 E_{max} [mmHg/mL] により心機能を決定することができる。心拍数(heart rate; HR)は RAP に応じて変化させることで、フランク-スターリングの法則成立の一因となっている Bainbridge 反射を模擬している。

この $RAP - HR$ 関係は, E_{max} の値に依存させており, E_{max} の設定を低くすると HR の感度を低下させ, RAP の変化に対する HR 応答も鈍くなるようにした. またポンプモデルには, (1)式で表される一般的な定常流型ポンプのポンプ方程式が組み込まれており, 差圧や流量の計算はこの式にしたがって算出される.

$$\phi \frac{dQ}{dt} + \Delta H + \alpha \omega Q + \beta Q^2 - \gamma \omega^2 = 0 \quad (1)$$

ここで, ϕ はカニューレの入出力の慣性, Q はポンプ流量, ΔH は差圧, ω は回転角速度, α , β , γ はポンプパラメータである. (1)式は $t \rightarrow \infty$ とすれば, ポンプの静特性すなわちポンプ特性を表すことになる.

本シミュレーションでは, VAD 装着時の循環モデルにより動物実験の手順を模擬し, VAD の装着が TF の前負荷感度に与える影響を調査した. モデル内では, 静脈閉塞を Fig.2 の大静脈の CR 回路内にある抵抗 R_{VC} の値を上げることで模擬し, 静脈還流量にあたる心房への電流が減り, RAP が減少することが期待される. また, R_{VC} の値を元に戻すことで閉塞の解除を模擬できると予想される. この際, 静脈側に弁を配していることで, 体循環側への逆流を阻止し, 生体に近い振る舞いが期待できる. 算出量は, RAP にあたる電圧 P_{RA} [mmHg], AoF と PF にあたる Q_{Pump} [L/min], Q_{Ao} [L/min] および TF にあたる Q_{Total} [L/min] である.

シミュレーション条件は動物実験同様, 循環条件とポンプ条件の2種類で, 心機能正常時と低下時は E_{max} の値をそれぞれ4と1に設定した. ポンプ条件はポンプの有無で, 回転数は逆流をせずまた Q_{Ao} が存在する範囲で任意に調節した.

2.2 ポンプ特性の違いが PF , TF の前負荷感度に与える影響の調査

次に, ポンプ特性をモデル上で変更し, 各ポンプ特性が PF および TF の前負荷感度に与える影響を数値シミュレーションにて調査した.

循環モデルは先ほどと同様である. 本シ

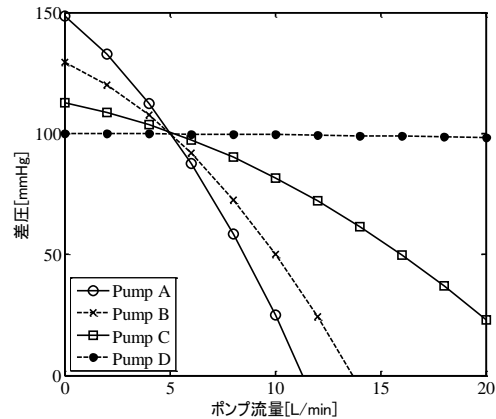


Fig. 3 シミュレーションで用いた4種類のポンプ特性

ミュレーションでは, 右心房内の血液量にあたるコンデンサの電荷 q_{RA} を増加させ, RAP の増加を模擬した. 算出量は, 上記で述べた右心房圧 P_{RA} , 大動脈流量 Q_{Pump} とポンプ流量 Q_{Ao} , およびそれらの和である総流量 Q_{Total} である.

シミュレーションにおける循環条件として E_{max} の値を1から4まで0.5刻みで変化させ, 複数の心機能状態を模擬した. また, ポンプ条件ではポンプ特性と回転数を変更し, ポンプ特性は(1)式にあるポンプ方程式内のポンプパラメータの値を変更して Fig.3 に示すような $H-Q$ カーブの傾きが急なものから Pump A, B, C, D, 合計4種類のポンプを用意した. $H-Q$ カーブの傾きが緩やかなポンプは, 差圧に対する PF の変化が大きいいため, 心臓の動きを妨げず PF を変化させることのできるポンプとされ, PF の前負荷応答が $H-Q$ カーブの傾きが急なものより良いことが予想される. 回転数の調節は, 各 E_{max} で Q_{Total} が 5L/min になるように回転数を調節した.

3. 評価方法

本研究では, ポンプの前負荷感度の評価指標としてポンプの補助率, PF の前負荷感度, TF の前負荷感度を用いた. 以下に各評価指標について述べる.

3.1 補助率 ρ

ポンプの補助率は, TF の内 PF が占める

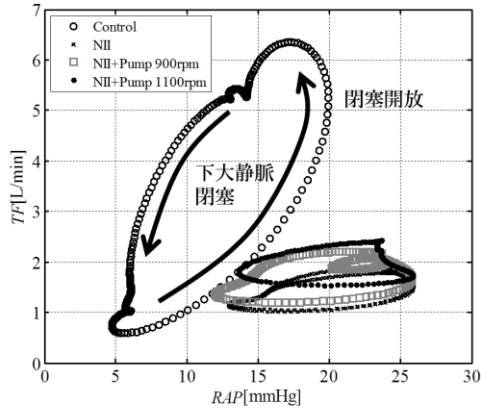


Fig. 4 動物実験の計測結果

Table. 1 動物実験で得た前負荷感度

条件		$\alpha_{TF} (\times 10^{-1})$ [L/(min · mmHg)]
Control		5.63
NII	No Pump	0.53
	900rpm	0.69
	1100rpm	0.63

割合を意味し、(2)式のように定義される。

$$\rho[\%] = \frac{Q_{Pump}}{Q_{Total}} \times 100 \quad (2)$$

なお、補助率が 100%未満で自己心とポンプの両方から拍出がある場合を部分補助 (Partial bypass)と呼び、補助率が 100%すなわち自己心からの拍出が無い場合を全補助 (Full bypass)と呼ぶ。

3.2 PF の前負荷感度 α_{PF}

本実験では動物実験および数値シミュレーションにおいて RAP を増減させ、その時の PF および TF の応答を計測している。この時の RAP の変化量を ΔRAP [mmHg], PF の変化量を ΔPF [L/min]としたとき、PF の前負荷感度 α_{PF} を以下の式のように定義する。

$$\alpha_{PF} [L/(\text{min} \cdot \text{mmHg})] = \frac{\Delta PF}{\Delta RAP} \quad (3)$$

3.3 総流量の前負荷感度 α_{TF}

α_{PF} 同様、RAP 変化させた時の TF の変化量を ΔTF [L/min]とすると、TF の前負荷感

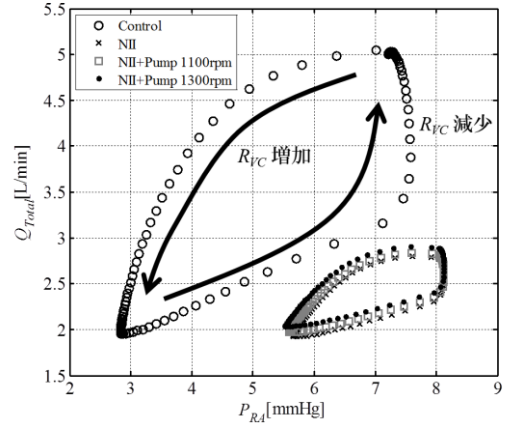


Fig. 5 シミュレーション結果

Table. 2 シミュレーションで得た前負荷感度

条件		$\alpha_{TF} (\times 10^{-1})$ [L/(min · mmHg)]
Control		6.91
NII	No Pump	3.55
	1100rpm	3.41
	1300rpm	3.38

度 α_{PF} を以下のように定義する。

$$\alpha_{TF} [L/(\text{min} \cdot \text{mmHg})] = \frac{\Delta TF}{\Delta RAP} \quad (4)$$

4. 結果および考察

4.1 VAD の装着が TF の前負荷感度に与える影響

まず、動物実験で得られた、下大静脈の閉塞・解放時の RAP と TF の変化を Fig.4 に示す。Fig.4 には、Control および NII の TF-RAP 曲線に加えて NII にポンプを装着し、異なる回転数で駆動させた時(NII+Pump)の結果も示してある。各曲線とも、下大静脈の閉塞により RAP と TF が低下していることから、静脈還流量が減少したことにより心臓からの拍出も減少したことがわかる。また、閉塞された下大静脈を開放することで RAP と TF とともにオーバーシュートして増加し、その後閉塞前の値に収束している。Table.1 にそれぞれの条件における TF-RAP 曲線の傾き、すなわち TF の前負荷感度 α_{TF} を示す。表から、投薬により心機能を低下させることで、 α_{TF} が低下したことが

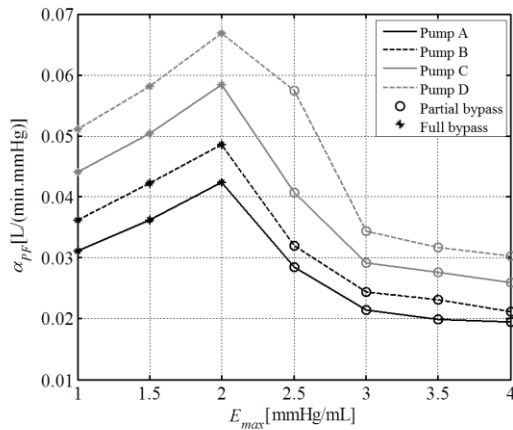


Fig. 6 PFの前負荷感度

わかる。また、Fig.4 にみられるように VAD の装着によって、TF は増加しているものの、前負荷感度は十分な改善をしていないことがわかる。

次に、Fig.5 にシミュレーションにより得られた $Q_{Total}-P_{RA}$ 関係を示す。この結果から、モデル中の抵抗 R_{VC} の値を増加させることで、 Q_{Total} と P_{RA} において、動物実験で静脈閉塞を行った場合と同様の振る舞いを模擬できていることがわかる。しかし、 R_{VC} の値を元に戻した時の振る舞いでは、Fig.4 にあるようなオーバーシュートは確認できなかった。このオーバーシュートは、閉塞箇所直前にたまっていった血液が閉塞開放で一気に心臓に流れ込んだためと考えられる。循環モデルでは、集中定数モデルを組み合わせられており、局所的にたまる血液を模擬できていないため、 R_{VC} の値を増やしても直前のコンデンサの電荷量が大きく上昇しないことが動物実験で生じたオーバーシュートが模擬できていない要因であると考えられる。Table.2 に、シミュレーションの結果で得られた TF の前負荷感度 α_{TF} を示す。Fig.5 にみられるように動物実験と同様、 E_{max} の値を低く設定した心機能低下時の心臓にポンプを装着することで TF は増加するが、 α_{TF} の値は改善していないことがわかる。以上の結果から回転数一定制御の VAD を装着しても TF の前負荷感度を十分に改善させることは困難であることが示された。また、計算機シミュレーションによって動物実験と同様の振る舞いを模擬できている

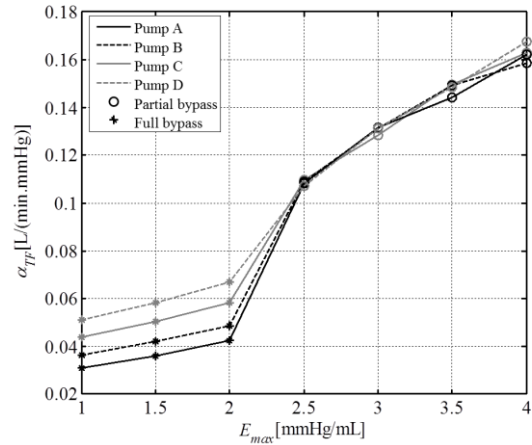


Fig. 7 TFの前負荷感度

ことから、本研究で用いた循環系モデルはおおむね妥当であると考えられる。

4.2 ポンプ特性の違いが PF, TF の前負荷感度に与える影響

まず、それぞれのポンプ特性の VAD を装着した際の E_{max} と PF の前負荷感度との関係を Fig.6 に示す。 E_{max} の値が 2~4 の間では、 E_{max} が低くなるにつれて、 α_{PF} の値が上昇しているのがわかる。これは、心機能の低下によって、補助率が増加しポンプに流れる血液の割合が増えたためだと考えられる。しかし、 E_{max} が 2 以下で Full bypass となると、心室の収縮力の低下に従い感度も低下した。

また、 α_{PF} をポンプ特性の違いで比較すると、いずれの E_{max} の値においても、H-Q カーブの傾きが最も緩やかな Pump D が最も感度が高かった。この結果は、H-Q カーブの傾きが緩やかなポンプは心臓の拍動を妨げないため一定回転数であってもポンプ流量はある程度生理的な変化をするという Robertらの研究結果と矛盾しない。

次に、各ポンプ特性における $\alpha_{TF}-E_{max}$ 関係の結果を Fig.7 に示す。Partial bypass 時では TF の前負荷感度に対するポンプ特性の違いはほとんど現れず、自己心と平行して VAD を駆動させた場合、TF の前負荷感度はポンプ特性の違いの影響を受けない可能性が示唆された。一方、Full bypass の時では、PF の前負荷感度と同様、H-Q カーブの傾きが緩やかなポンプの方が α_{TF} の値が大き

く、傾きが急なポンプは α_{TF} の値が小さくなり、ポンプ特性による差が見られたが、Partial bypass 時に対して Full bypass 時は α_{TF} の値が著しく低下した。

以上の結果より、Partial bypass 下で VAD を駆動させた場合は、VAD のポンプ特性の違いは TF の前負荷感度にはほとんど寄与しないと考えられる。

5. 結語

本研究では、現在臨床応用されている回転数一定制御の VAD の装着が TF の前負荷感度に与える影響について、動物実験およびシミュレーションの双方で検証した。その結果、心機能が低下した心臓に VAD を装着した場合、 TF は増加するものの TF の前負荷感度は十分に改善しないことが示された。また、ポンプの構造や形によって異なるポンプ特性の違いが PF および TF の前負荷感度に与える影響についてシミュレーションにて検証を行ったところ、 PF の感度は H-Q カーブの傾きが緩やかなポンプの方が高く、ポンプ特性の違いによって PF の前負荷感度も異なることが示された。一方 TF の前負荷感度については、Partial bypass 時にポンプ特性の違いが感度に与える影響は確認できなかった。さらに、Full bypass 時にはポンプ特性間に感度の差はあるものの、その感度は低いことが明らかとなった。したがって、VAD の装着によって、 TF の前負荷感度を改善させるためには、回転数一定制御ではなく、何らかの流量制御を行う必要があると考えられる。

本研究において、ポンプ特性の違いが PF および TF の前負荷感度に与える影響についてはシミュレーションでのみの調査となった。今後は、動物実験においても複数のポンプを用いて同様の調査を行い、シミュレーションの妥当性を検討する必要がある。

また、前負荷感度を改善する制御によって生体循環系に与える影響についても検討する必要がある。

6. 参考文献

[1] 厚生労働省 平成 24 年 人口動態統計月報年計(概数)の概況, 2013

[2] Jonathan H, William A, David B, Keith D, Todd M, David J, Francis D., Hemodynamic and Exercise Performance With Pulsatile and Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices., *Circulation*, 116:I-8-I-15, 2007.

[3] Robert F, Einly L, Nicholas G, Abdul-Hakeem H, Shaun D, Michael S, David G, John F, Daniel T, Mohan K, Nigel H, Theoretical Foundations of a Starling - Like Controller for Rotary Blood Pumps., *Artificial Organs*, 36(9):787-796, 2012

[4] Robert F, David G, Peter J, Response of Rotary Blood Pumps to Changes in Preload and Afterload at a Fixed Speed Setting Are Unphysiological When Compared With the Natural Heart., *Artificial Organs*, 35(3):E47-E53, 2011.

