

内受21-19

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

心臓血管外科治療の工学的支援を目的とした
血液循環シミュレータの開発研究

Development of a Mechanical Circulatory System
for the Support of Cardiovascular Surgery

申 請 者

白石 泰之

Yasuyuki SHIRAISHI

機械工学専攻 生物制御研究

2001 年 12 月



理 2657 (3312)

近年、医療技術の進歩によるだけでなく、社会保障と介護福祉制度の充実によって、世界的に長寿命、高齢化が進んでいる。加齢によって生体動脈血管内では血管壁構造に進行性の組織的変化がおこり、そのために血管の力学的弾性が低下してゆく。このような動脈血管の力学的変化に起因する心臓血管系内の圧力の増大が、全身に血液を送出する心臓の代謝とポンプ機能に悪影響を及ぼし、心臓血管の病変を発症し、さらに促進させることは一世紀以上前から知られている。血管疾患の重篤なものとして、大動脈瘤などの血管組織の脆弱化によって引き起こされる血管壁の病的な伸展や、血管狭窄といった血管壁の局所的病変や炎症による血管内血流路の障害が挙げられる。また、血液拍出ポンプである心臓の組織的病変は、拍出量の減少を引き起こし、全身の臓器や組織機能を低下させる。このように心臓血管系の血液循環機能の不全により臓器や組織への十分な血流が維持できなくなったとき、心臓や血管の機能を補助または代行する人工臓器による治療が、外科的な治療方法の一つとして行われる。これらの人工臓器の開発と、それを用いた患者の治療においては、医工学的なアプローチが重要となっている。

血液循環系の疾患の治療に用いられる人工臓器には、心臓の血液拍出機能を補助または代行する人工心臓、心臓内の血流逆止弁の機能を代行する心臓代用弁、血行の再建を行う人工血管や血管壁を支持するステントなどが代表的なものとして挙げられ、臨床現場において広く用いられている。これらの人工臓器は、生体の血液循環機能を十分に補助、代行する必要がある。開発から臨床応用の過程では、その性能と生体との力学的または生理学的な適合性が詳細に調べられ、安全性と患者の治療に対する有用性と有効性が検討される。その開発設計から臨床応用に至るまでにおいては、第一段階として生体の血液循環機能を模擬した流体回路を用いて試験が行われ、つづく第二段階では動物実験による生体との適合性などが総合的に評価される。さらに最終段階では患者に移植して性能の評価をする臨床試験が行われ、医療機器として実用化された後も有効性と安全性がさまざまな側面から検討される。実際の患者の病変とその形態は多様であり、そのため、心臓代用弁や人工血管などではさまざまな形状とサイズが用意され、医師の経験に基づいてそれら人工臓器の選択と手術方法の検討がなされる。患者の治療においては、人工臓器を用いた外科的治療方法による血行動態変化を定量的に評価し、治療効果を手術中または術直後の短期に、また数十年の長期にわたって予測することが望まれている。

本研究は、血液循環系の疾患治療に用いられる人工臓器の開発設計プロセスでの動物実験における血行力学的評価の代替と、患者での手術前後の心臓血管系に与える力学的影響の検討を行える機械システムとして、血液循環シミュレータの開発研究を行ったものである。動物実験系では、個体差や環境などによる誤差によって実験再現性が問題となっている。また、臨床現場では、患者個々の心臓血管系の血行動態に対応して治療を進めてゆくことが要求される。人工臓器の流体

力学的評価系は、これまで血管系の容量要素と抵抗要素とを集中定数化した流体回路によってウインドケッセルモデルなどが一般に用いられてきた。しかしながら、これらの模擬循環回路の特性が生体血液循環系と異なるため、動物実験や患者に対して移植されたときに、予想外に十分な性能が得られないことが指摘されている。これらの状況をふまえて、高度に生体血行動態を模擬する血液循環シミュレータを開発し、それを利用して人工臓器の性能と生体との力学的適合性を定量的に評価し、患者の治療に際して有用なデータを提供し、さらに新しい人工臓器の設計指標を提示することを目的とした。血液循環シミュレータの応用として、本研究では、とくに大動脈血管疾患部位の置換や血行再建に用いられる人工血管を取り扱い、置換手術前後の血行動態を定量的に検討し、臨床現場に有用なデータの工学的な評価手法を示した。これまで開発が行われ臨床で使用されてきた人工血管は、主として対象血管部位の管径や分枝などの形状と血液との適合性や治療過程での血管組織再生能に着目して設計が行われてきており、多くの人工血管はその材料力学的特性において、生体血管にくらべて低コンプライアンス特性を示す。本論文では、生体の心臓動脈血管系を形状、機能の両面から高度に模擬する血液循環シミュレータを用いて、人工血管を動脈血管系に置換したときの血管系力学的特性変化を定量的に評価し、工学的な側面から人工血管特性と設計手法について検討を行うことを目的とする。

本論文は以下に示すように8章からなる。第2章から第4章にかけては、血液循環シミュレータの構成要素の設計と製作についてまとめ、また動物実験で得られたデータに基づいて血液循環系の血行力学的な再現性について検討した。第5章から第7章においては、大動脈血管疾患の患者データと解離性大動脈瘤患者の上行弓部大動脈人工血管置換手術前後の血行動態データに基づいて血液循環シミュレータを用いて心臓血管系内の圧力流量負荷変動を取り扱い、検討を加えた。

第1章では、人工臓器開発研究における血液循環シミュレータを用いた工学的評価手法の必要性と、これまで広く用いられてきた血液循環系模擬回路の特性についてまとめ、本研究で開発した血液循環シミュレータとの特性の比較を概説した。さらに、動脈血管の外科的治療方法としての人工血管の開発とその歴史についてまとめ、力学的な設計指標の必要性をまとめた。

第2章では、生体血液循環系のうち、とくに循環不全による全身臓器と末梢組織への影響が大きい左心系（体循環系）血液循環について、心臓と動脈血管系の形状と機能の高度な再現を目的として、シミュレータ構成要素の設計開発とその製法についてまとめた。血液循環シミュレータは、はじめに体重40～50kg程度の健常成人の心臓動脈血管内の圧力流量特性を高度に模擬することを目的とし、生体血液循環系と流体回路系のアナログを用いて回路要素を設計・製作した。模擬循環回路は、形態を模擬した左心房・左心室モデルと健常成人のテーパおよび分岐を有する大動脈弓血管形状を模擬した大動脈血管モデル、および中小動脈か

らなる抵抗血管を集中定数化した末梢抵抗装置，静脈と肺静脈を模擬した一定圧負荷のオーバーフロータンクモデルから構成され，左心室モデルから大動脈，末梢抵抗を経て肺静脈タンクモデルから左心房に再流入する一巡閉鎖回路とした．また左心室モデルアクチュエータの製作を行い，動脈血管系への拍出波形を高精度に再現した．動脈血管モデルおよび末梢抵抗装置の基礎特性評価においては，生体血管系の同部位の特性を参照して開発をすすめ，作動流体として生理食塩水を用いて高度に血管内圧力流量特性を模擬した．

第3章では，薬物負荷による急性動物実験を行い，心臓動脈血管系の圧力，流量データを取得し，血液循環シミュレータでの再現性を検討した．ヒトとほぼ同等の血液循環動態を示す健常成ヤギにおいて，動脈血管の収縮拡張を支配する交感神経系に作用する薬物の投与により，大動脈血管内圧を変化させ，大動脈血管内各部位の血圧と血流速の計測を行った．血液循環シミュレータにおいては，動物の大動脈血管形状と心拍出量および拍動数を再現し，取得した薬物負荷時の血行力学的データの再現について検討を加えた．

第4章では，健常成犬（体重 $18\text{kg} \pm 3\text{kg}$ ）を用いて，臨床における大動脈血管疾患の外科的治療を想定して，人工血管による大動脈バイパス手術前後の心臓血管系への力学的負荷変動を定量的に調べた．心臓から拍出される血液の約8割が流入する上行大動脈から総腸骨大動脈分岐部までの主要大動脈血管（全長 $55\text{cm} \pm 10\text{cm}$ ）の80%に相当する部位に灌流する動脈血流をバイパスした人工血管に切り換えるという手法によって，人工血管置換前後の左心室内圧力容積の変化と大動脈血管系負荷を評価した．このデータに基づき，血液循環シミュレータを用い，動脈血管系コンプライアンスの低下と心臓ポンプ仕事について検討を行った．

第5章では，高齢者の重篤な血管系疾患が多いことを考慮して，血液循環シミュレータにおける加齢による再現性の検討を行った．とくに，血管の粘弾性特性の再現に主眼をおいて，摘出ウシ大動脈血管内の圧力伝播特性と比較検討した．

第6章では，第5章に基礎検討に基づいて，血液循環シミュレータにおいて高血圧患者の血行動態の模擬を行い，血管粘弾性特性による血管系の力学的負荷を調べ，心臓ポンプ機能への影響に関して検討を行った．

第7章では，解離性大動脈瘤患者の上行弓部人工血管置換前後の血管内圧力流速データの取得を行った．人工血管に置換することで，大動脈血管内部の脈圧と流速の増大が起こり，血液循環シミュレータ大動脈モデル部において人工血管置換手術の再現を行い，血行動態を模擬することによって，手術後の動脈系負荷の増大による心臓ポンプ機能への影響を明らかにした．

第8章では，結論として本論文で得られた成果を総括し，人工血管の力学的評価に基づく設計指針の提案を行い，さらに，より高度に生体血液循環系を模擬するための，高機能なシステムへの展開と，生体組織による再生医療も視野に入れた医工学的支援システムとしての血液循環シミュレータの利用についてまとめた．