	おがわ　だいすけ
氏名	小川大祐
授与学位	博士（工学）
学位授与年月日	平成１９年３月２７日
学位授与の根拠法規	学位規則第４条第１項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院工学研究科（博士課程）電気・通信工学専攻
学位論文題目	定常流補助人工心臓の計測制御システムに関する研究
指導教員	東北大学教授　吉澤　誠
論文審査委員	主査　東北大学教授　吉澤　誠 東北大学教授　松木　英敏　東北大学教授　金井　浩

論文内容要旨

重篤な心疾患を有する患者に対する治療法として，人工心臓を用いた循環補助が行なわれている．これまで研究の結果，現在，患者の体内に埋込み可能な左心室補助用ポンプが既に開発されており，臨床使用が行なわれている．このようにポンプの耐久性・効率といったハードウェア面での性能においては充分な発展が見られる一方，血流量・血圧の計測やポンプ系統の異常状態検知といった計測制御系，即ちソフトウェア面では多くの課題が残されている．本論文は，埋込み型定常流ポンプの計測・制御手法の検討に関するものであり，全編６章からなる．

第１章は序論であり，本研究の背景および目的を述べている．

第２章では，後の各章での議論の基礎となる心血管・循環系・人工心臓用ポンプの基本的な事項について説明している．加えて，本論文で各実験・解析に用いた BCM PI gyro pump の動作原理・特徴・基本特性についても説明している．各種実験で用いた BCM PI gyro pump の外観と差圧－流量特性をそれぞれ図１，２に示す．

第３章では、左心補助として定常流ポンプを用いた場合における，ポンプ出力流量推定手法の検討，及び長期動物実験時の推定精度評価について述べている．埋込型人工心臓において，出力流量は極めて重要な計測量であるが，実装等の都合からセンサの埋込は困難である．著者らのグループはその問題に対して，定常流ポンプの計測値（回転数，消費電力）から，ARX モデルを用いて出力流量を推定する手法を検討してきた．著者はベイラー医科大学（米国テキサス州）グループの協力の下，子牛を用いた長期ポンプ補助実験を実

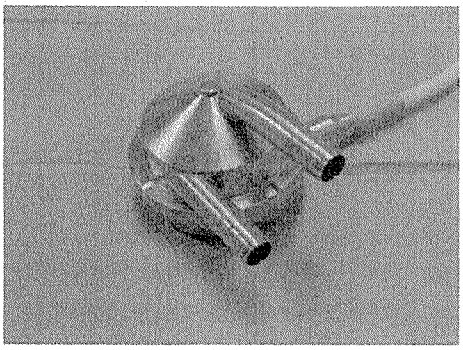

図１．BCM PI gyro pump（急性実験用）．

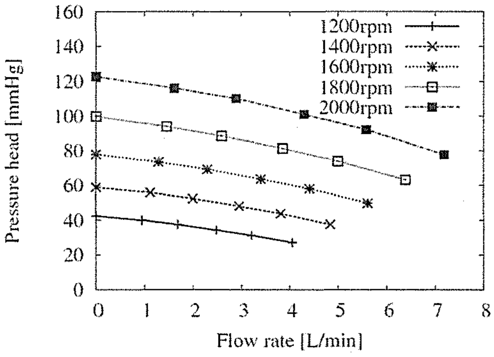

図２．BCM PI gyro pump の圧－流量特性．

施し，その際の圧・流量・ポンプ系統信号の計測を行なった．得られた流量実測値と，提案手法により得られた推定値を比較することで，提案手法で得られる波形または平均値推定精度について検討した．

６４日間の長期実験の結果得られた流量実測値と推定値の比較例，長期実験における推定精度の変遷をそれぞれ図３，４に示す．

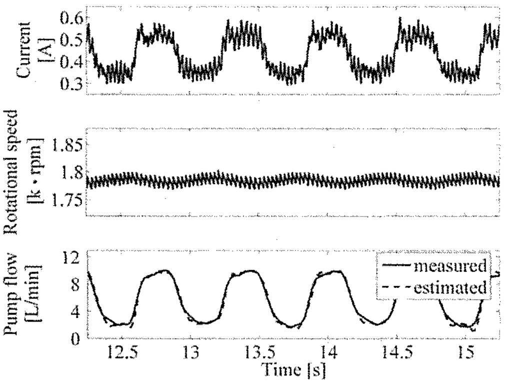

図３．手術後１１日目での流量推定値．

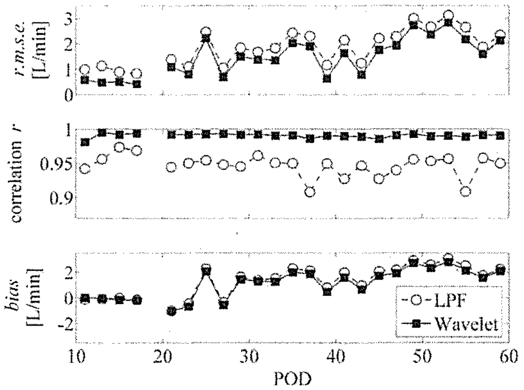

図４．推定精度の評価指標の長期的変化．

実験結果から，長期使用時における平均値の推定精度の悪化が示された一方，波形推定精度の長期安定性が明らかとなった．これは提案手法の，逆流や吸着現象といった異常検知に際しての有用性を示している．

第４章では，定常流型ポンプによる循環補助時における自然心機能の検討について述べている．近年の埋込み型ポンプの臨床治験から，循環補助によって心室の負荷低減が引き起こされ，結果として心機能の回復が見られることが明らかとなっている．このことから，

これまで Bridge to transplantation（移植までの繋ぎ）として用いられてきた定常流型ポンプに対して，Bridge to recovery（回復までの繋ぎ）としての使用が望まれている．心室の回復効果を促進し，適切なポンプ摘出時期を決定するには，適切な心機能評価指標が必要であるが，既存の指標は循環補助によるバイパスを考慮していないという欠点を有する．本章では循環補助時における E_{max} の心機能指標としての妥当性について実験的に検討している．

成山羊３頭に対し，定常流ポンプを接続し，コンダクタンスカテーテルにより心室圧・容積を計測する急性実験を行ない，計測結果から E_{max} を算出した．急性動物実験の実験系の構成を図５に示す．実験において心機能条件，ポンプ動作条件，後負荷条件などを変化させた際の心室圧－容積関係を図６に示す．心機能変化は投薬により模擬し，ポンプ補助条件として回転数の変化，出力クランプにより無補助状態の模擬などを与えた．後負荷変化はバイパス合流後の下行大動脈狭窄により模擬した．３回の動物実験より得られた，各条件下における E_{max} の値を図７，８に示す．

実験の結果，心機能変化に対しては E_{max} の値が大きく変化したが，ポンプ動作条件に対しては僅かな影響しか受けないことが明らかにされた．つまり，循環補助時における心機能指標としての E_{max} の有用性が実験的に示された．多くの既存指標が心室圧または容積の個別の評価に基づいていることに対し，E_{max} は心室圧と容積の関係性に基づいており，心室の収縮機能をより適切に評価できる指標であることが，この有用性の理由だと推察される．

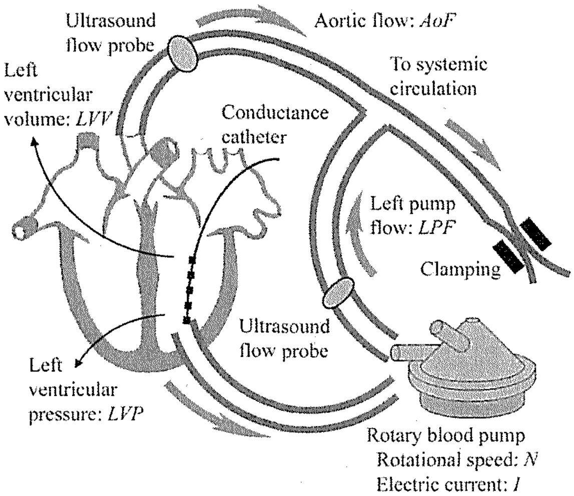

図５．急性動物実験の構成図．

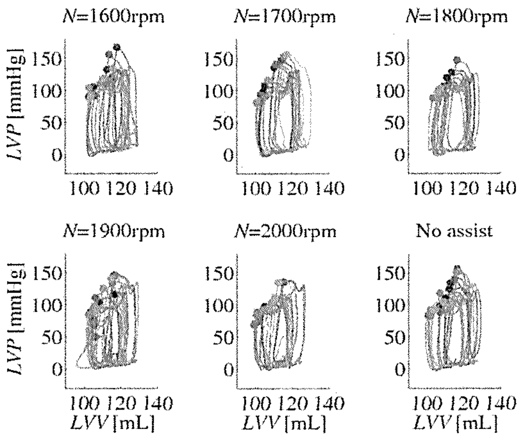

図６．各回転数における心室圧－容積関係．

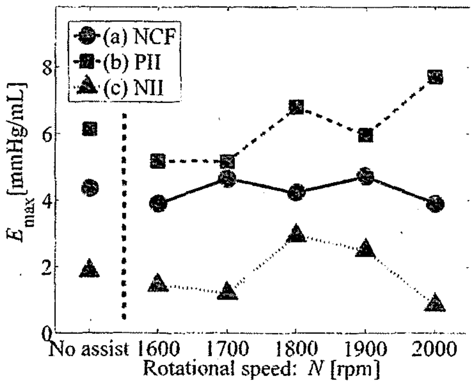

図７．心機能・回転数変化条件下での E_{max}.

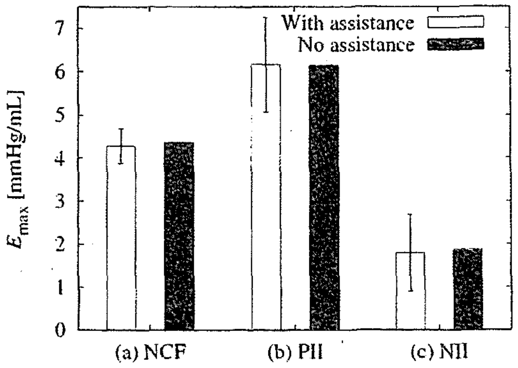

図８．循環補助時・無補助時の E_{max} の比較.

第５章では，第４章で得られた実験的な結果に対し，理論面からの検討を行なった．本章でははじめにポンプによる補助がある場合とない場合の収縮期（等容性収縮期と駆出期）の循環系を，Windkessel モデルや心室時変エラスタンスに基づき，電気回路モデルとして模擬した．循環系の電気回路モデルを図９に示す．各循環系モデルから圧・流量・容積情報を求める微分方程式を導出し，各種心機能指標を計算機シミュレーションにより算出した．また各波形から EF, E_{max} などの心機能評価指標を求めた．またこの解析から得られた，定常流ポンプによる補助時，無補助時における収縮期の PV-loop と E_{max} を図１０に示す．

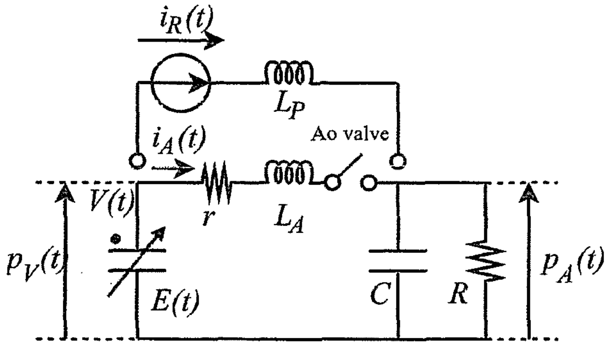

図９．循環系の電気回路モデル．

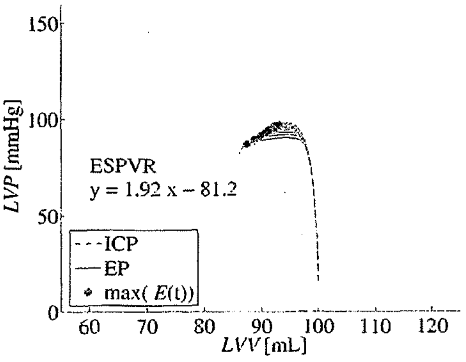

図１０．循環補助時における PV-loop.

この解析の結果，E_{max} は循環補助の有無やポンプ動作条件の影響を受けにくい指標であることが理論的に示された．

第６章は結言であり，前章までの結果・考察について総括している．以上の議論を踏まえ，流量推定法・心機能推定法の有効性・実用性・次なる課題に関してまとめている．

論文審査結果の要旨

重篤な心疾患を有する患者に対する治療法として、補助人工心臓による循環補助がある。現在では、患者の体内に埋込み可能な左心室用補助人工心臓が開発され、臨床使用が行われつつある。これまでの研究により、補助人工心臓に使用される血液ポンプの生体適合性・耐久性・効率などのハードウェアの性能においては充分な発展が見られる一方、血流量・血圧の計測、拍出量制御、ポンプ系統の異常検出、生体の状態監視などの計測制御系では未だ多くの課題が残されている。本論文は、埋込み型定常流人工心臓の計測・制御・状態推定法に関する研究をまとめたものであり、全編6章から成る。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的を述べている。

第2章では、生体循環系および人工心臓用ポンプの基礎について述べるとともに、本論文の研究対象である定常流血液ポンプ（BCM PI gyro pump）の動作原理・特徴・基本特性および制御系の構造と機能について説明している。

第3章では、専用センサが不要となる定常流ポンプの出力流量推定法の長期動物実験による精度評価について述べている。米国ベイラー医科大学において子牛を用いた59日間の循環補助実験を実施し、提案方法による流量推定値と実測値を比較した。その結果、長期間にわたる波形推定の安定性が明らかとなった。これは、提案方法が逆流や吸着現象のような過渡的異常状態の検出に役立つことを示すものであり、臨床応用上有用な成果である。

第4章では、定常流ポンプによる循環補助時における自然心機能の評価法について検討している。循環補助による心室負荷の低減は心機能の回復を促すが、この回復効果を把握し、適切なポンプ離脱時期を決定するためには、心機能の定量的評価が必要である。しかし、既存の心機能評価法は補助循環によるバイパスの影響が考慮されていない。そこで本章では、他の心機能評価指標より有効性が高いと推測される心室最大エラスタンス（Emax）が、循環補助時においても妥当かどうかについて実験的に検討した。循環補助を受けた成山羊を用いた急性実験によって Emax を求めた結果、その値は、ポンプの動作条件の変化に対してほとんど影響を受けないにもかかわらず、薬物注入による心機能の強弱に応じて増減することが明らかになった。これは、Emax が循環補助時の自然心臓の強さを判定するために有効な指標であることを意味し，臨床応用にとって重要な知見である。

第5章では、第4章で得られた実験結果に対し理論的解析を行っている。末梢系の Windkessel モデル・時変エラスタンスによる心室モデル・ポンプ動特性などを用いて循環系の微分方程式系を構成し、圧・流量・容積の変化を計算機シミュレーションにより求め、各種心機能指標を算出している。この解析の結果、他の指標に比べて Emax は、循環補助の有無やポンプ動作条件の影響を受けず、心臓の収縮力を表す指標であることが理論的にも確かめられた。

第6章は結論である。

以上要するに本論文は、定常流補助人工心臓制御システムの実用化に重要であるポンプ流量の推定法の動物実験による評価と、循環補助時の心機能評価指標としての Emax の有用性を、実験およびシミュレーションにより明らかにしたものであり、医用生体工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。