

体内埋込型定常流補助人工心臓用
流入圧センサーの自動校正

大学院 博士課程 医学系研究科
生体物理医学専攻

指導教員 阿部裕輔 准教授

時 偉

要旨

体内埋込型圧センサーの実用化を目指して、体内埋込型定常流補助人工心臓用流入圧センサーの自動校正方法に関する基礎研究を行った。自動校正ロジックとしては、大気圧の代わりに胸腔内圧を利用し、かつ流入カニューレによる心室のサッキング現象を利用して、サッキングが解除された瞬間の流入圧が胸腔内圧を反映するため、この圧をゼロ点補正のための校正圧とした。流入圧波形から校正圧を検出するアルゴリズムを、模擬循環回路を用いて検証した結果、ばらつきの少ない検出ができることがわかった。また、動物実験より、高精度の校正はできないものの、校正圧の平均値を用いれば、流入圧センサーの自動校正が可能であることがわかった。

目次

第1章 緒言	1
1.1 人工心臓	1
1.2 補助人工心臓	2
1.3 体内埋込型定常流人工心臓の問題点	3
1.4 圧力センサーの現況	4
第2章 研究目的	5
第3章 本研究で対象としたデバイス	6
3.1 波動型補助人工心臓	6
3.2 体内埋込型圧センサー	11
第4章 自動校正法 の概念	15
4.1 ゲージ圧と絶対圧	15
4.2 自動校正ロジック	15
4.3 校正圧検出アルゴリズム	19
第5章 校正圧検出アルゴリズムの検証	22
5.1 実験方法	22
5.1.1 模擬循環回路	22
5.1.2 サッキングポンプ	24
5.1.3 ジェリーフィッシュ弁	26
5.1.4 計測	27
5.2 実験結果	27
5.2.1 サッキングポンプの特性	27
5.2.2 サッキングの再現	27
5.2.3 校正圧の計算結果	29

第6章 自動校正法の検証	34
6.1 実験方法	34
6.1.1 自動校正法の検証方法	34
6.1.2 動物実験	34
6.1.3 胸腔内圧計測センサー	35
6.1.4 計測	36
6.2 実験結果	37
6.2.1 胸腔内圧計測センサー	37
6.2.2 ヤギ胸腔内圧の計測結果	39
6.2.3 サッキング発生頻度、左心房圧および胸腔内圧	41
6.2.4 校正圧の計算結果	43
6.2.5 校正圧と左心房圧の関係	44
6.2.6 校正圧と胸腔内圧の関係	46
6.2.7 校正圧と大気圧の関係	47
第7章 考察	50
7.1 自動校正法	50
7.2 他の人工心臓への適用可能性	54
第8章 結論	56
謝辞	57
参考文献	58

第1章 緒言

1.1 人工心臓

人工心臓は、心臓のポンプ機能を代行する人工臓器である。人工心臓には、心臓のポンプ機能を全て代行する完全人工心臓 Total artificial heart と、心臓のポンプ機能の一部を補う補助人工心臓 Ventricular assist device の2種類がある (1-4)。人工心臓というと、一般的には完全人工心臓のことを指すが、日本国では補助人工心臓も人工心臓と呼んでいる。

人工心臓の研究開発は、空気圧によりサックやダイヤフラムを駆動して拍動流を駆出する容積型ポンプを使用した完全人工心臓の開発に始まる (5-6)。このシステムは、血液ポンプを体内に埋め込んで、駆動装置は体外に置く形態をとる。現在では、SynCardia 社の Cardiwest temporary Total Artificial Heart という空気圧駆動方式の完全人工心臓が、心臓移植への橋渡し (ブリッジ) として欧米で臨床使用されている (7-8)。

人工心臓の研究開発は、空気圧駆動方式から、モーター駆動により血液ポンプと一緒に駆動装置も体内に埋め込む体内埋込型人工心臓へと発展した。中でも、Abiomed 社が開発した Abiocor という体内埋込型完全人工心臓は、バッテリーや制御回路も体内に埋め込み、体外から体内へワイヤレスでエネルギーを送る体内完全埋込型完全人工心臓である (9-10)。しかし、本体がソフトボール大と大きいため埋め込める体格が限られてしまい、現在では使用されていない。東京大学では、波動型完全人工心臓 Undulation pump total artificial heart という小型高性能な体内埋込型完全人工心臓が開発されている (11-13)。波動型完全人工心臓は、波動ポンプという東京大学オリジナルの定常流ポンプを用いた完全

人工心臓であり、女性やアジア人の体格を考慮し、体重 40 ～ 80kg の人を対象とした世界最小の完全人工心臓である。波動型完全人工心臓では、2つのモーターを用いて左右の血液ポンプを独立に駆動するため、制御の自由度が著しく高く、定常流ポンプを用いているにもかかわらず、完全な拍動流から完全な無拍動流まで自在な流量波形で血液を駆出可能である。現在、慢性動物実験の段階にあり、ヤギを用いて、抗凝固療法無しで最長 153 日生存している (14-15)。この生存記録は、体内埋込型完全人工心臓の動物実験としては日本国内での最長記録となる。また、定常流ポンプベースの完全人工心臓の動物実験としては世界最長記録となる。

1.2 補助人工心臓

補助人工心臓は主に重症心不全の治療において左心補助として用いられることが多い。もちろん、右心補助としても用いられるが、単独で右心補助を行うことは少なく、左心補助を行ったうえで右心不全が高度な場合に右心補助を追加する形で用いられる (16-18)。

補助人工心臓のポンプ形式は拍動流ポンプと定常流ポンプの大きく 2 種類に分けられる。拍動流ポンプとしては、サックタイプやダイヤフラムタイプの空気圧駆動方式の容積型ポンプが使用され、血液ポンプと駆動装置を体外に設置する形態をとり、心臓移植への橋渡しのみならず重症心不全に対する一時的な治療手段としても使用されている (19-22)。定常流ポンプとしては、遠心ポンプと軸流ポンプが使用され、血液ポンプと駆動装置を体外に設置する体外設置型定常流補助人工心臓と、血液ポンプと駆動装置を体内に埋め込む体内埋込型定常流補助人工心臓とがある (23-27)。

近年は、特に移植待機患者の QOL (Quality of life) の向上を目指して、小

型の体内埋込型定常流補助人工心臓が数多く開発され、臨床応用されている（28-31）。現在では、心臓移植へのブリッジとして臨床で使用されている補助人工心臓の主流は、体内埋込型定常流補助人工心臓に移行しつつある。我が国では、現在、サンメディカル社のEvaheart（32-33）、テルモ社のDuraheart（34-35）およびJarvik Heart社のJarvik2000（36-37）の臨床治験が終了し、2010年12月にサンメディカル社とテルモ社は製造販売認可された。

1.3 体内埋込型定常流補助人工心臓の問題点

体内埋込型定常流補助人工心臓は、定常流ポンプを使用しているが、実際には装着する心臓が拍動するために、人工心臓は前負荷の変動に伴いある程度の拍動流を駆出する（38-42）。したがって、まったくの無拍動流でないため、ある程度生理的であるといえる。しかし、ポンプ側から見るとポンプの前負荷や後負荷の変化によりポンプ流量は大きく変化するため、心臓への血液還流量と比較して人工心臓の駆動条件が高い場合、脱血カニューレが心室壁へ吸い付いてしまうサッキングという問題が発生する（43-48）。サッキングには完全に吸い付いてしまう severe sucking と、容易に解除可能な slight sucking が存在し、severe sucking が発生すると、補助流量の急激な減少、不整脈、溶血、血栓形成や心臓内の損傷の原因となる。現在、臨床では、体内埋込型定常流補助人工心臓は手動で駆動条件を調節しているが、サッキングを起こさない比較的低めの駆動条件で駆動している。また、本来であれば、心臓の拍動に同期した適正な補助流量を駆出するための制御が必要であるが、サッキングの検知や防止を行いつつ適正な流量制御を行うためには、センサーが必要である。

1.4 圧力センサーの現況

体内埋込型定常流補助人工心臓において、サッキングの検知や防止のため、および適正な制御を行うためのセンサーとしては、圧力センサーをポンプ入口に設置し、流入圧をモニターすることが根本的な解決手段である (49-53)。すなわち、ポンプの流入圧波形を監視すれば、サッキングを早期に検知可能であるのみならず、駆出期や拡張期に於ける適正な駆動条件を決定可能であり、さらには左心室の機能も推定可能である (54-60)。

現在、臨床で通常用いられている血圧トランスデューサは、大気圧をゼロとして、大気圧からどのくらい圧力が高いかを計測する相対圧方式のゲージ圧センサーである。このゲージ圧センサーは、参照圧が大気圧であるために体内に埋め込む用途には向かない。一方、参照圧に真空チャンバーを用いる絶対圧センサーは大気解放されていないために体内に埋め込み可能である。

体内埋め込み用の圧センサーの研究開発は、Nitta ら、Bullister ら、Peng ら、および Yamagishi らなどにより試みられている (61-64)。これらの研究より、絶対圧センサーによる血圧の計測に関しては十分な性能を発揮することが分かっているが、いずれも一旦埋め込んでしまうとドリフトを校正できないために、長期の信頼性が得られないという問題点があった。

一方、我々も、2005 年より体内埋込型圧センサーの研究開発を行っている。現在までに、3 ヶ月の動物実験結果より、抗血栓性が良く、ゲインドリフトのないセンサーが開発できたが、オフセットドリフトを防止できないため、長期の信頼性は得られていない。

以上より、ドリフトを体内で校正する方法を開発すれば、体内埋め込み用の圧センサーを実用化することが可能となるが、現在までに、体内においてドリフトを校正する方法は研究されていない。

第2章 研究目的

現在我々の研究室において研究開発途上にある体内埋込型圧センサーが実用化できれば、体内埋込型定常流補助人工心臓の流入圧をモニターすることが出来るようになるため、サッキングの検知や防止が容易に行えるようになり、適正な制御を行うことが可能となるのみならず、左心室の機能も推定可能となる。そのためには、体内において、絶対圧センサーを校正する方法を開発しなければならない。その方法として、大気圧の代わりに胸腔内圧を利用することを考えた。また、胸腔内圧の推定に、サッキング現象を利用することを考えた。すなわち、定常流ポンプを用いた補助人工心臓においては、生体の条件が絶えず変動するために、サッキングが発生することを完全には避けられない。この不可抗力的に発生するサッキング現象 (slight sucking) を利用して胸腔内圧を推定することで、従来では校正不可能と考えられていた体内埋込型圧センサーの自動校正を可能にしようと考えた。

本研究は、体内埋込型定常流補助人工心臓用流入圧センサーの胸腔内圧による自動校正方法を提案し、そのアルゴリズムを模擬循環回路を用いて検証し、動物実験により提案する自動校正法の検証を行うことを目的とした。

第3章 本研究で対象としたデバイス

3.1 波動型補助人工心臓

波動型補助人工心臓 Undulation pump ventricular assist device は、波動ポンプ Undulation pump を使用した体内埋込型定常流補助人工心臓である (65-67)。

波動ポンプは、1992 年に東京大学で発明されたポンプである (68-69)。図 3.1 に、波動ポンプの構造を、図 3.2 に波動ポンプの原理を示す。波動ポンプは、一部に切り欠きを持つディスク、ディスクの切り欠きに噛み合うように仕切りを持つポンプハウジング、ディスクとハウジングを接続する一対の膜により構成される。仕切りを挟み、ハウジングの側面に流入ポートと流出ポートがある。ディスクはハウジングとは接触しない。ディスクは回転せず、モーターの回転は undulation shaft 機構によりディスクの歳差揺動運動に変換される。ディスクとハウジングとは片面に 1ヶ所線状の近接部分 (close portion) があり、反対面には 180 度の位相差で同様に close portion が存在する。ディスクの歳差揺動運動により、ディスクは回転方向にうねり状に進行波運動を行い、これによりディスク・ハウジン

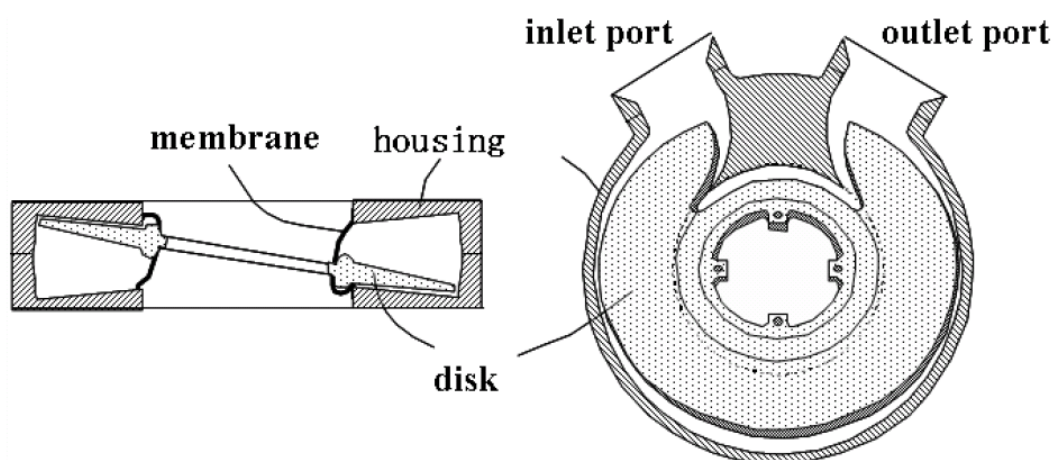


図 3.1 波動ポンプの構造 (70)

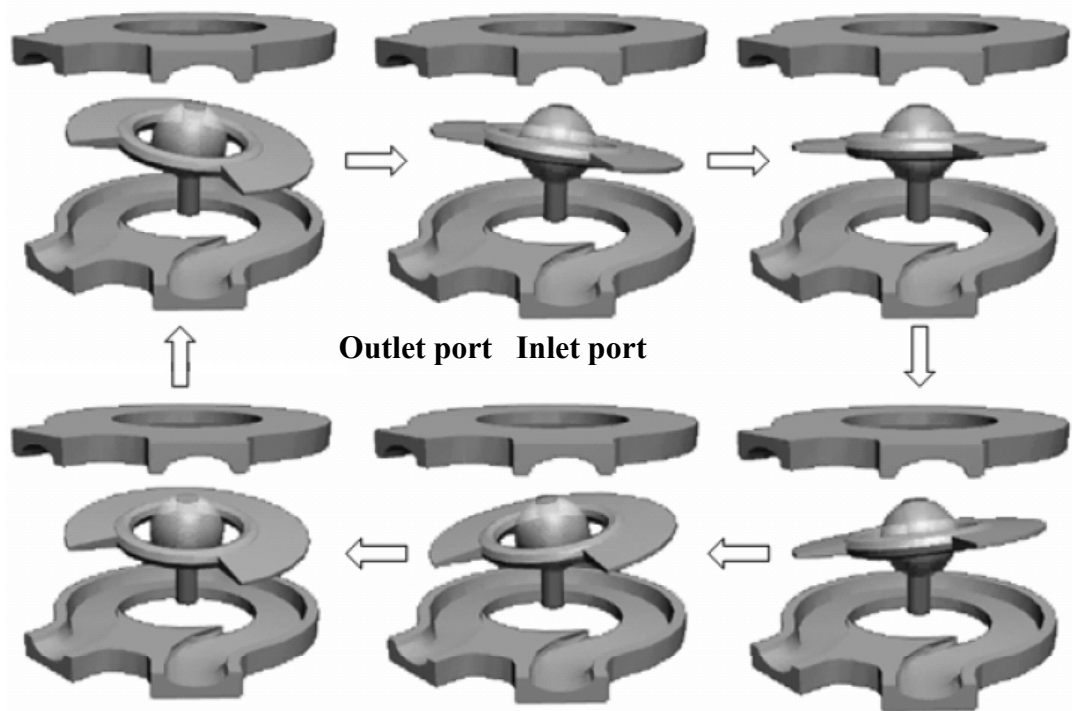


図 3.2 波動ポンプの原理 (71)

グ間の close portion が流入ポートから流出ポートまで回転方向に進行することにより血液を駆出する。close portion の前後では、流体の吸引と圧排が同時に行われるため、流体は流入ポートから吸引され、シャフトの一回転でポンプ室内に充填され、次の一回転で流出ポートへと移動し、吐出される。この繰り返りでポンプ作用を行うが、ディスクの上下に 180° の位相差で形成される二つのポンプ室からの駆出が、流出ポートで加算されて定常流を生成する。波動ポンプは流体を移動させることによりポンプ作用を発揮するため、容積移動型のポンプである。

波動ポンプは、①高性能なポンプであるため小型化が可能である、②容積移動型ポンプであるため、圧力補助性能が高い、③人工弁やコンプライアンスチャンバーが不要である、④高い応答性を持ち任意の血流波形が生成可能である、といった特徴を有している。

図 3.3 に、波動型補助人工心臓の断面図を、図 3.4 に、波動型補助人工心臓の

写真を示す。サイズは直径 69mm、厚さ 35mm である。波動型補助人工心臓は、波動ポンプ、undulation shaft およびモーターからなる。図 3.5 に、波動型補助人工心臓の特性を、図 3.6 に、効率を示す。性能としては、100mmHg の圧負荷において最高毎分 12L 駆出可能である。効率としては、最高ポンプ効率が約 17%、駆動系を含めた最高全体効率が約 8% である。図 3.7 に波動型補助人工心臓の動物実験の様子と埋め込み方法を示す。

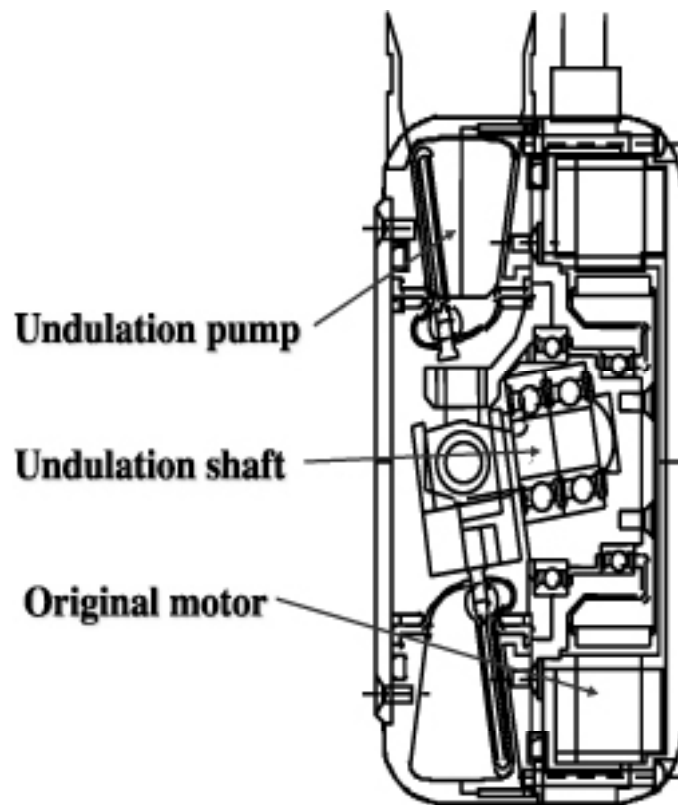


図 3.3 波動型補助人工心臓の断面図

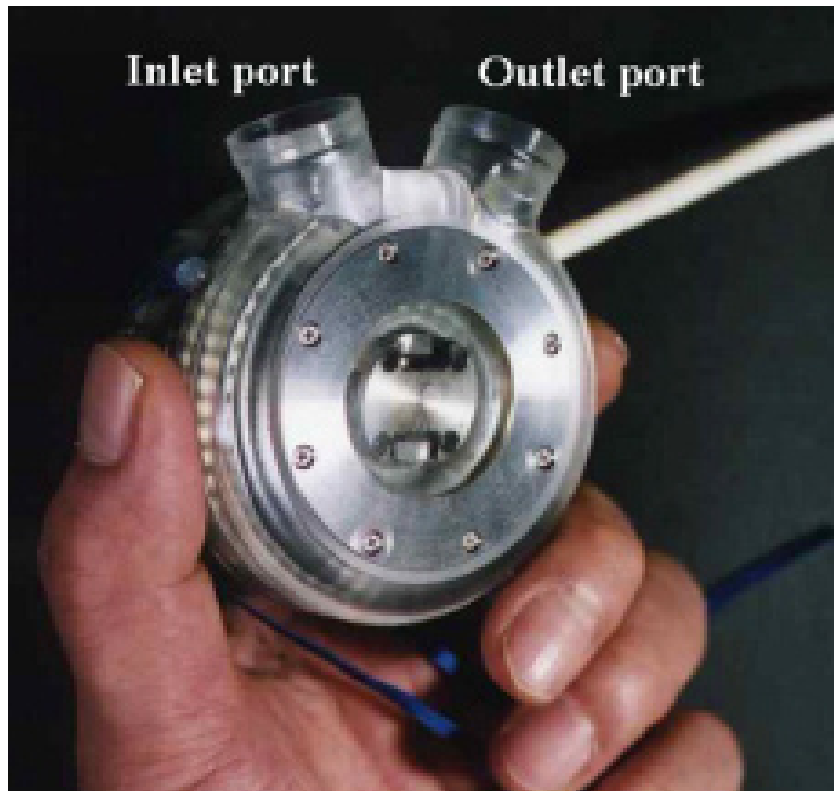


図 3.4 波動型補助人工心臓の写真

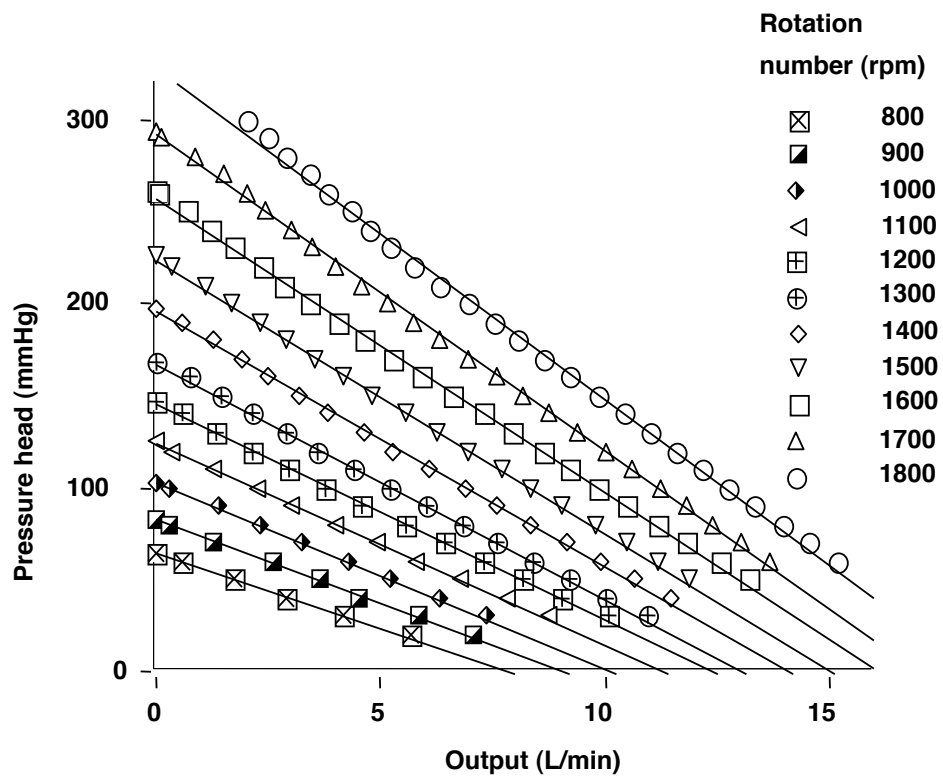


図 3.5 波動型補助人工心臓の特性 (65)

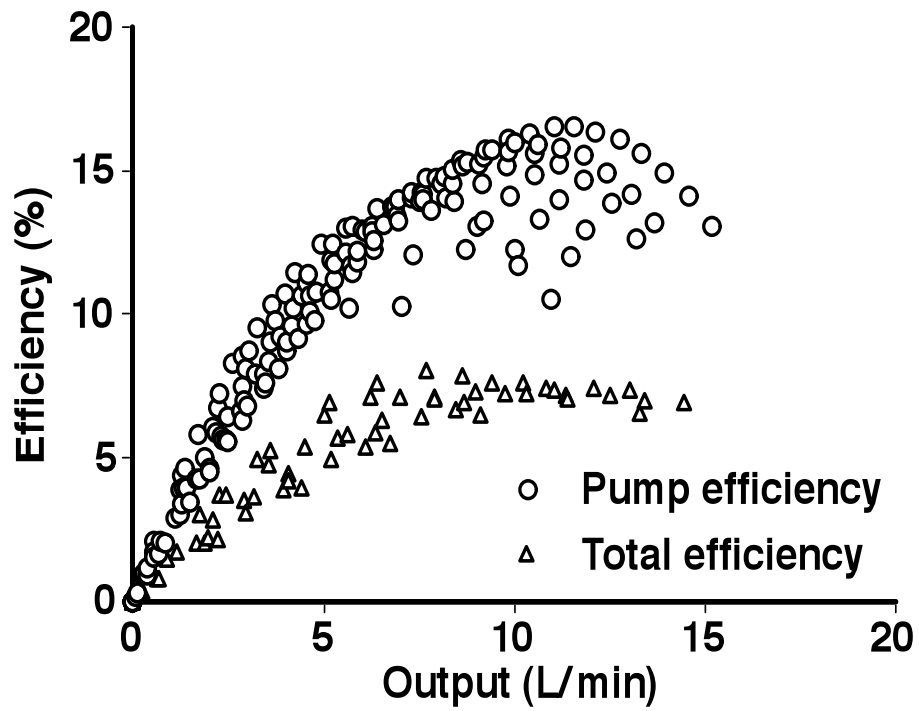


図 3.6 波動型補助人工心臓の効率 (65)

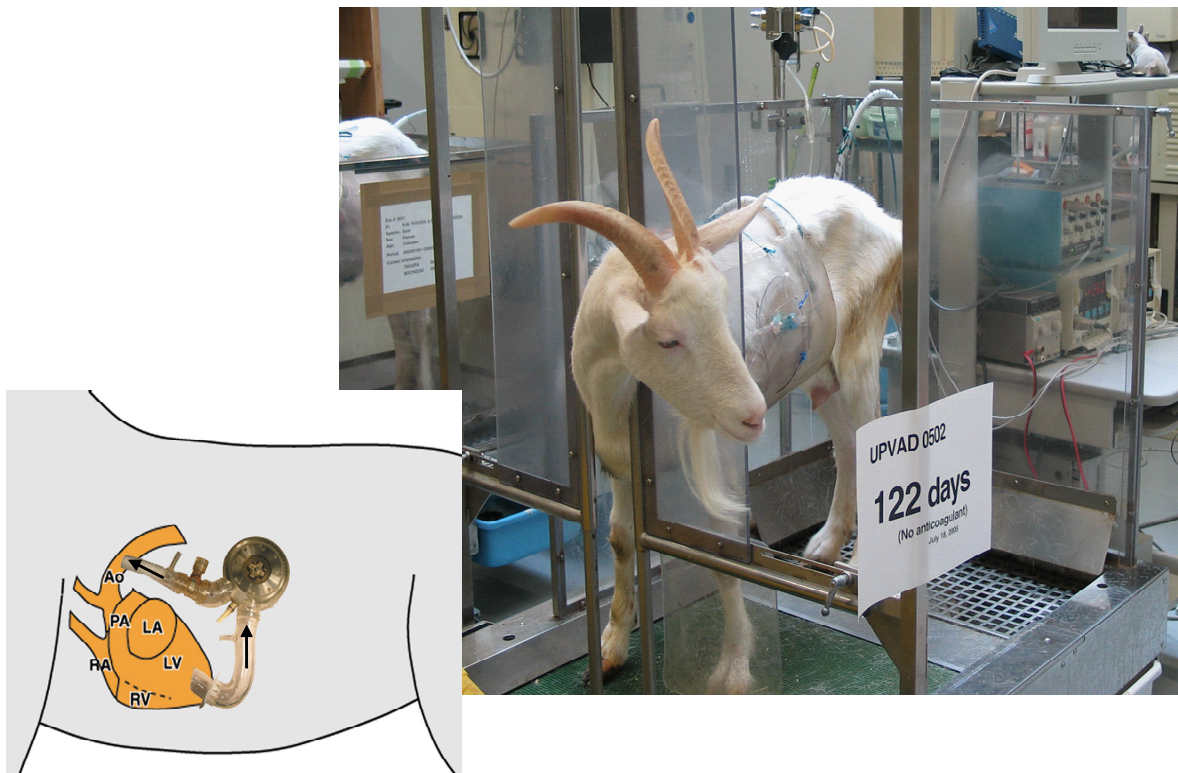


図 3.7 波動型補助人工心臓の動物実験の様子と埋め込み方法

3.2 体内埋込型圧センサー

現在我々の研究室において研究開発途上にある体内埋込型圧センサーの断面図を図 3.8 に示す。圧センサー素子としては、ピエゾ抵抗式のフジクラ社製 XFAM-115KPASR (図 3.9) を用いた。IC 素子の大きさは 7mm × 7mm、厚さ 3.5mm である。測定範囲は、15 ~ 115kPa (ゲージ圧では -648 ~ 102mmHg:標準大気圧下) であり、

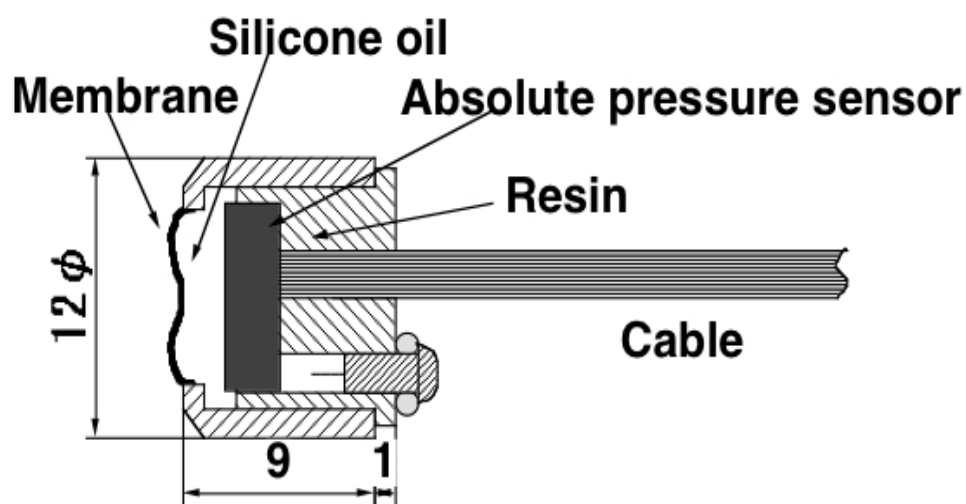


図 3.8 体内埋込型圧センサーの断面図

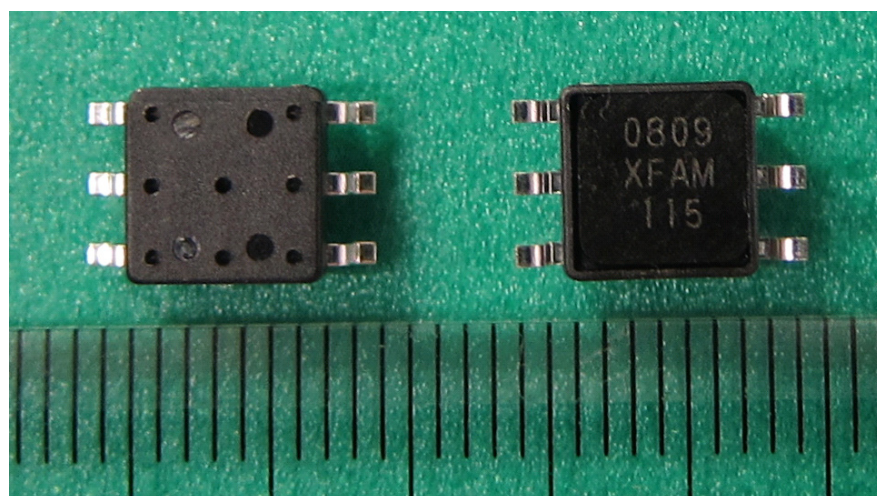


図 3.9 本研究で使用したピエゾ抵抗式絶対圧センサー素子

体内埋込型定常流補助人工心臓の流入圧を計測するセンサーとして適当な範囲である。

ハウジングは直径 12mm、長さ 11.5mm であり、ウレタンで真空注型して作製した。受圧面は血液と接触するため、抗血栓性ポリウレタン (K-III、マクロテック社、札幌) を使用し、薄膜 (膜厚 100 μ m) を形成して作製した。センサー素子は、端子部分を樹脂で包埋してハウジング内に固定し、ハウジング内にはシリコンオイル (360 Medical Fluid、Dow Corning Corporation、Midland) を、圧力伝達媒体として封入した。図 3.10 に試作した体内埋込型圧センサーを示す。

試作した体内埋込型圧センサーは、塩化ビニール製のポンプ流入カニューレに図 3.11 のように組み込み、ヤギを用いた波動型補助人工心臓の動物実験において、このカニューレを用いて、長期的に体内埋込型圧センサーのドリフトを計測した。カニューレに組み込む前に、シリンジを用いて体内埋込型圧センサー受圧面に校正済み圧力を加圧しつつ体内埋込型圧センサーでの測定値を記録することで、体内埋込型圧センサー単体の圧力特性を計測した。また、5 ヶ月間の動物実験後の体内埋込型圧センサーについてもカニューレから体内埋込型圧センサー単体を取り出し、同様に計測した。それぞれの計測結果を比較したところ、オフセットドリフトのみが観察された。図 3.12 に結果の 1 例を示すが、埋め込み 5 ヶ月後の特性を見ると、埋め込み前と比較して、グラフが下方方向に 3.18kPa (24mmHg) 平行移動しており、グラフの傾きはほとんど変わっていないことより、ゲインドリフトはほとんどないことがわかる。グラフが下方方向に平行した分は、オフセットドリフトである。これらの結果から、我々が開発している体内埋込型圧センサーにおいては、経時的なドリフトはオフセットドリフトのみであり、ゲインドリフトは考慮する必要のないことが分かっている。

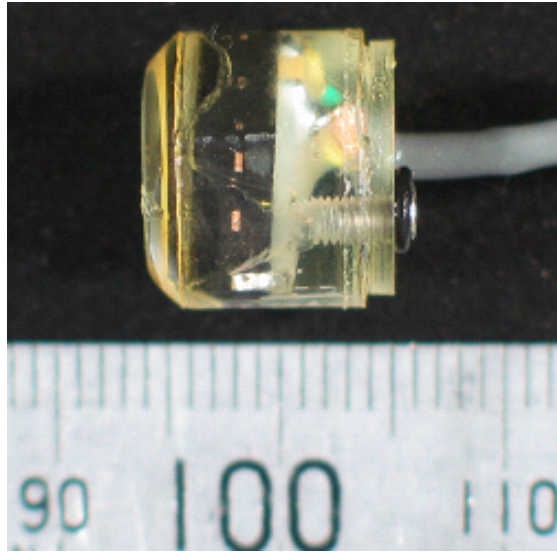


図 3.10 試作した体内埋込型圧センサー

**Gauge pressure
for references** **Implantable
pressure sensor**



図 3.11 体内埋込型圧センサーを組み込んだ流入カニューレ

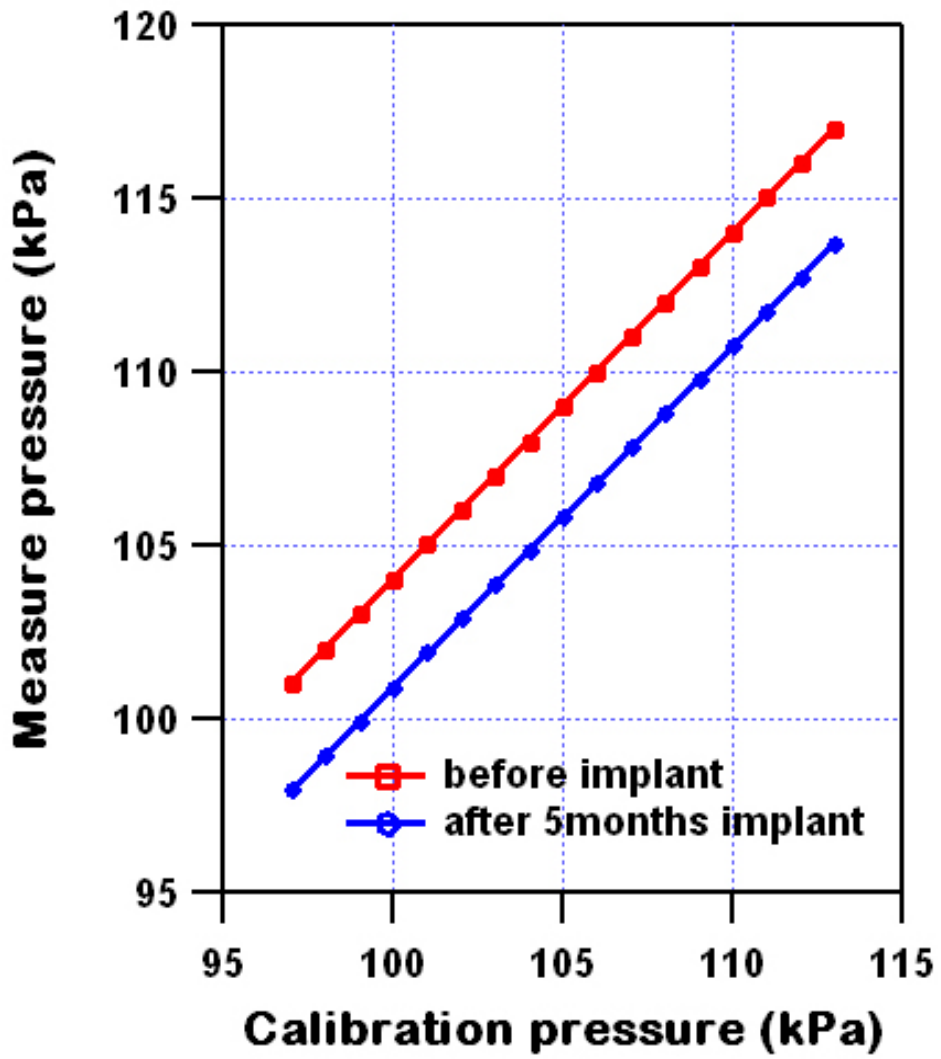


図 3.12 体内埋込型圧センサーの経時ドリフト

第4章

自動校正法の概念

4.1 ゲージ圧と絶対圧

ゲージ圧は、大気圧をゼロとして圧力を表す方法であり、大気圧より高い圧力を正圧、低い圧力を負圧とする相対圧である。絶対圧は、絶対真空をゼロとして圧力を表す方法である。ゲージ圧と絶対圧の関係は以下の式で表すことができる。

$$\text{ゲージ圧} = \text{絶対圧} - \text{大気圧} \quad (\text{式 4.1})$$

大気圧は、天候や土地の高度等により常時変動するので、ゲージ圧のゼロは、絶対圧では 101.3kPa (760mmHg) 前後の変動値となる。したがって、絶対圧センサーを用いて血圧を計測しようとする、式 4.1 による補正計算が必要となる。

現在臨床で使用されている血圧計は、図 4.1 に示すように、周囲の大気圧をゼロとしたゲージ圧で血圧を計測している。よって、ゲージ圧センサーを体内埋め込みで使おうとした場合には、大気圧への開放が必要になる点において実現困難である。一方、絶対圧センサーは、図 4.2 のような構造で表され、血圧は絶対圧として計測され、大気圧を参照する必要がないため、構造的には体内埋め込みの実現可能性がある。しかし、ゲージ圧センサーも絶対圧センサーも経時ドリフトが存在するので、定期的に校正をしないと、計測精度が下がる。なおかつ、絶対圧センサーでは、計測時点での大気圧を減算することで、我々が見慣れているいわゆる血圧となるので、大気圧の変動に伴い、一日に数回の校正が必要である。

4.2 自動校正ロジック

体内埋込型圧センサーの校正を行おうとする場合、体内において最も大気圧に近いのは肺胞内圧および気道内圧であるが、どちらも厳密には体外であり、体内

周囲の大気圧

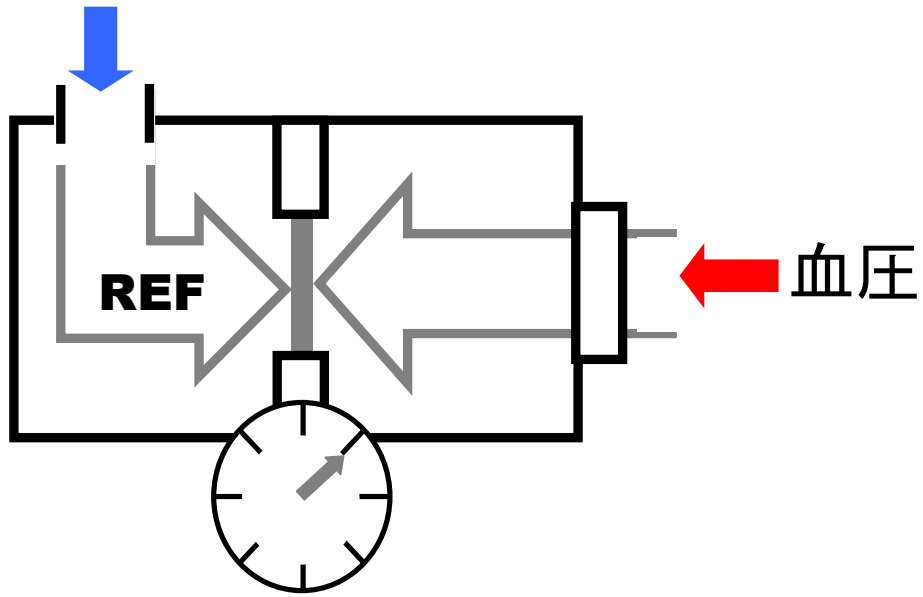


図 4.1 ゲージ圧センサーの構造

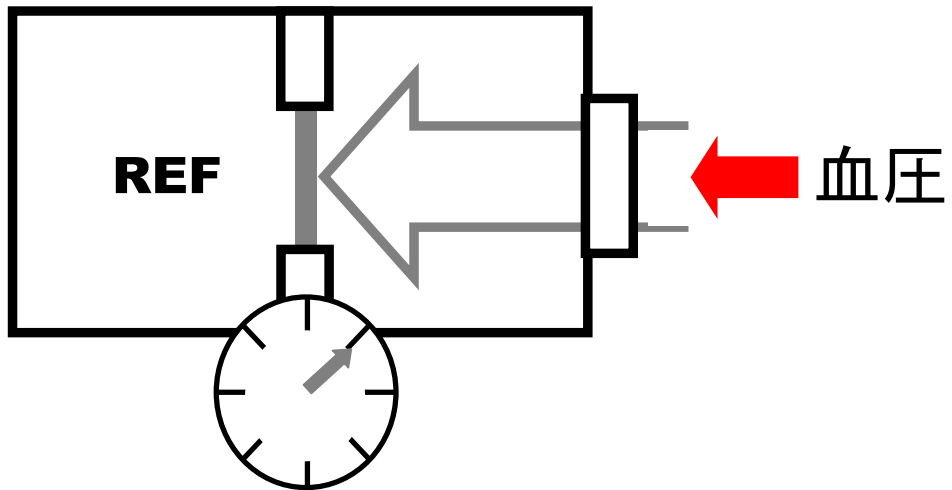


図 4.2 絶対圧センサーの構造

に埋め込まれた体内埋込型圧センサーからは直接参照できない。可能性としては胸腔内圧が考えられる。胸腔内圧は、肺自体が弾性により収縮しようとする力と、それを抑えて胸郭を広げようとする反発力のバランスによって生じている。安静呼吸時においては、胸腔内圧はわずかに陰圧となっている。胸腔内圧は大気圧そのものではないが、肺胞および肺の表面を介して、体内においては最も大気圧に近いと考えられる。そこで、呼気相と吸気相を平均した平均胸腔内圧を「仮想大気圧」として、大気圧の代わりに利用できる考えた。

次に、胸腔内圧の推定方法であるが、本研究においては、体内埋込型圧センサーは血液ポンプの流入カニューレに設置されており、本圧センサーが計測できる対象は、流入カニューレ内の血圧（絶対圧）のみである。そこで、サッキング現象（slight sucking）に着目した。サッキングは、図 4.3 のごとく、収縮期末期において、左心室への還流量よりも補助人工心臓の駆動条件が高い場合に発生する。

拡張期初期の心筋の弛緩時において、サッキングが発生していない状態では、流入カニューレ内圧は左心室圧とほぼ同じである（式 4.2）。

$$\text{流入カニューレ内圧} \approx \text{左心室圧} \quad (\text{式 4.2})$$

また、拡張期初期の心筋の弛緩時において、サッキングが発生している状態では、流入カニューレ内は過度の陰圧となり、左心室は陰圧でつぶれた状態となるため、左心室圧は胸腔内圧よりも低くなる（式 4.3）。

$$\text{流入カニューレ内圧} < \text{左心室内圧} < \text{胸腔内圧} \quad (\text{式 4.3})$$

次に、拡張期初期の心筋の弛緩時において、サッキングが解除された瞬間は、サッキングによって吸引されていた左心室に血液が入ってきた瞬間であり、つぶれていた左心室がふくらみ始める瞬間でもある。このとき、流入カニューレと左心室は連続するため、流入カニューレ内圧は左心室圧とほぼ同じとなる。また、このときの左心室圧は、胸腔内圧よりも低い圧から、胸腔内圧よりも高い圧へと変わ

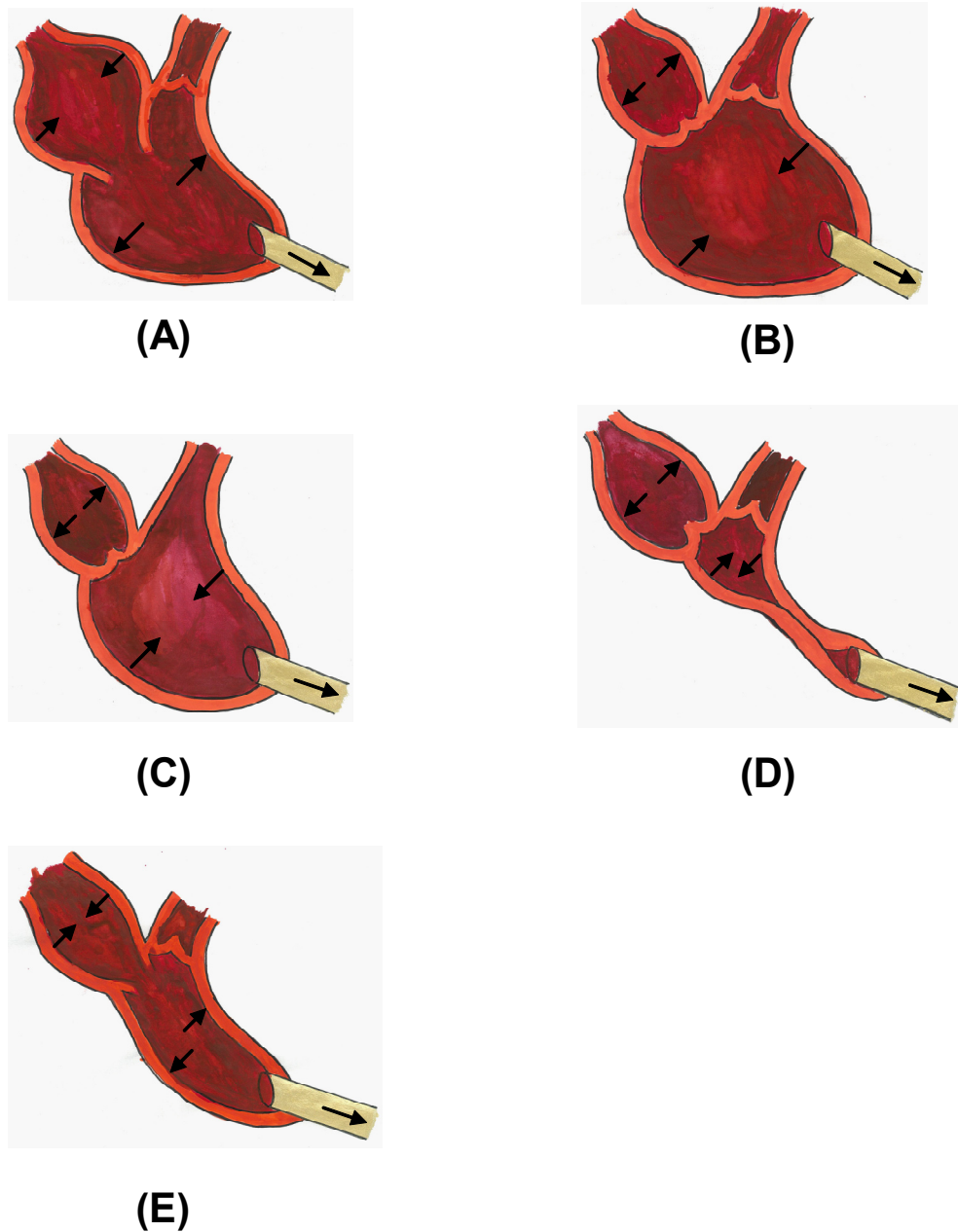


図 4.3 サッキング前後の心室壁、心房壁の動き、(A) 心室充満期、(B) 心室充満期末期、(C) 心室収縮期、(D) サッキング現象、(E) サッキング解除

る移行期であるため、胸腔内圧近傍にある (式 4.4)。

$$\text{流入カニューレ内圧} \simeq \text{左心室圧} \simeq \text{胸腔内圧} \quad (\text{式 4.4})$$

したがって、サッキングが解除された瞬間の流入カニューレ内圧を計測すれば、間接的に胸腔内圧が推定できるはずである。

4.3 校正圧検出アルゴリズム

試作した体内埋込型圧センサーを組み込んだポンプ流入カニューレを用いて、ヤギに波動型補助人工心臓を埋め込んだ動物実験において、サッキング (slight sucking) が発生しているときの体内埋込型圧センサーの出力波形を図 4.4 に示す。サッキングは、収縮期末期に発生し、体内埋込型圧センサーの出力波形ではマイナス方向への短時間の大きな変動（アンダーシュート）として検出できる。サッキングが解除されると、この変動はプラス方向へと回復し、拡張期の波形に連続する。したがって、この収縮期末期におけるアンダーシュートでサッキングを検出し、このアンダーシュートの回復過程から拡張期へとつながる連続点を検出すれば、上記 4.2 項に述べたように、胸腔内圧が推定可能となるはずである。本研究では、上記 4.2 項の方法によって推定した胸腔内圧を、校正圧 Calibration pressure と定義した。

検出アルゴリズムを、図 4.5 に示す。

まず、収縮期末期に体内埋込型圧センサーの出力波形がアンダーシュートしている部分を検出する。具体的な検出方法は、次の 2step である。①体内埋込型圧センサーで計測したポンプの流入圧の生データのリップル（細かい振動成分）を取り除くため、サンプル幅 35 ms の移動平均法（Box フィルター）で生波形をスムージングする。②サッキングの解除が始まる瞬間のポイント（図 4.5 における点 P_c ）として、4つの条件 ($P_a > P_b > P_c$, $P_c < P_d < P_e$, $P_a - P_c \geq 4 \text{ kPa}$, $P_e - P_c \geq 4 \text{ kPa}$) を満たすポイントを探し出す。

次に、アンダーシュート最下点 (P_c) からプラス方向へと回復する波形部分 (P_c , P_d , P_e) を直線で近似し、サッキングからの回復直線とした（図 4.6 緑の線）。

さらに、 P_e に続いて、心拡張期に該当する部分の波形を直線で近似する（図 4.6

青の線)。具体的には拡張期の開始点 P_f (P_c の 30 ms 後) と、拡張期の終了点 P_g (P_c から 750ms 以内で、30 ms の間隔をおいた 2 点 P_h , P_i の圧力差が $P_i - P_h \geq 6$ kPa となる点 P_h を求め、 P_h より 20ms 前の点) を定義し、 $P_f \sim P_g$ の間のデータを用いて、拡張期の直線近似とした。

最後、この二つの近似直線の交点を求めて、校正圧とした。この計算アルゴリズムは、コンピュータに C 言語でプログラムして自動的に実時間で実行されるようにした。

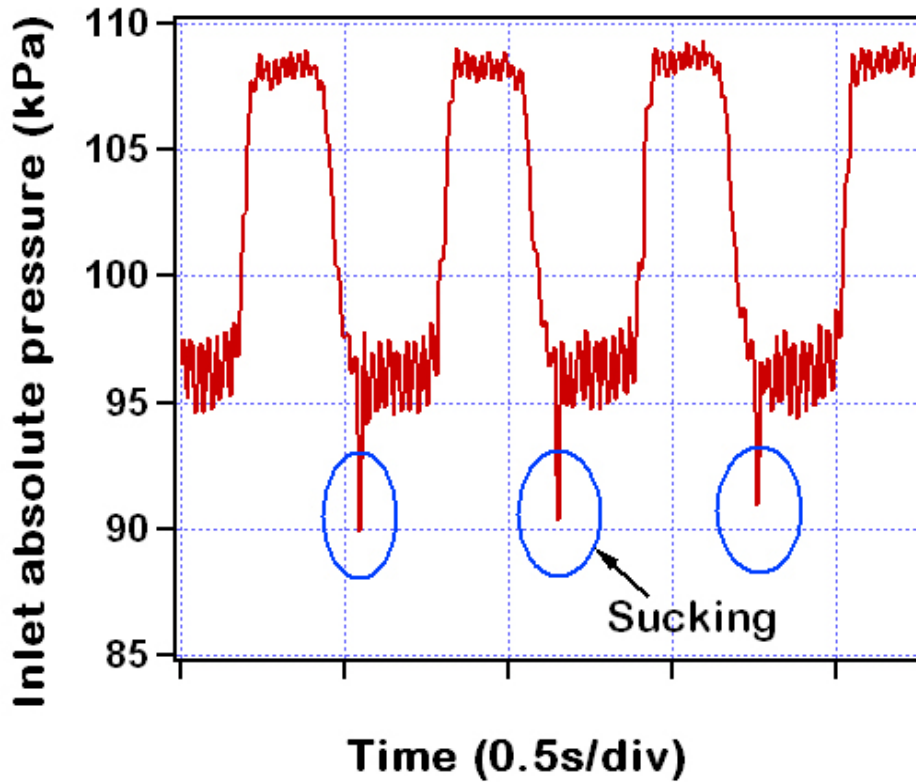


図 4.4 サッキング波形

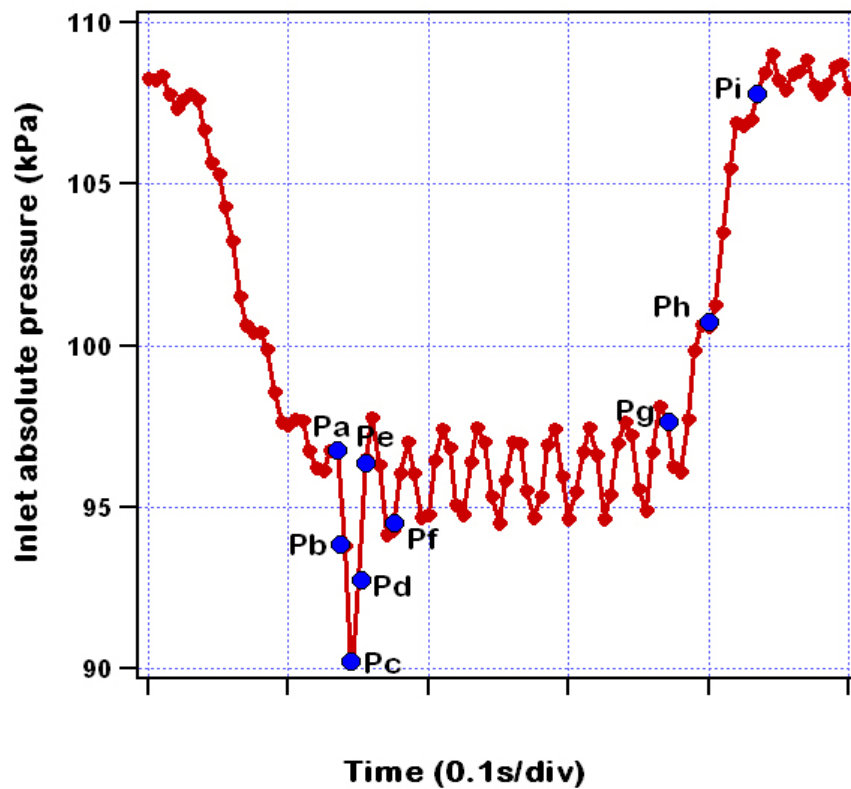
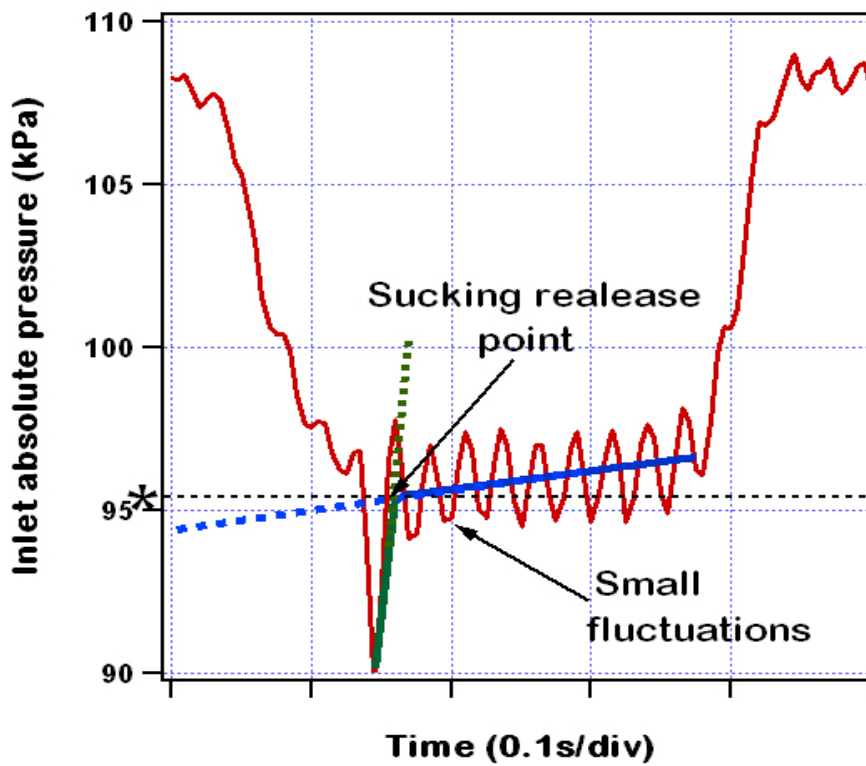


図 4.5 校正圧の検出アルゴリズム (一)



* 校正圧

図 4.6 校正圧の検出アルゴリズム (二)

第5章

校正圧検出アルゴリズムの検証

5.1 実験方法

5.1.1 模擬循環回路

動物実験では、校正圧の誤差が、計算アルゴリズムによる誤差なのか呼吸性変動による誤差なのか判断できない。そこで、波動型補助人工心臓を含んだ左心系の模擬循環回路を作製して、校正圧の検出アルゴリズムを検証した。

本模擬循環回路においては、左心室を模擬するために、サッキングを再現することができる特別なポンプ（サッキングポンプ）を作製し使用した。また、循環回路が生体と比較して柔軟性がないため、人工弁による水撃作用（ウォーターハンマー）が大きくなる。この水撃作用を低減させるために、ジェリーフィッシュ弁を作製し使用した。サッキングポンプおよびジェリーフィッシュ弁に関しては、後述（5.1.2項および5.1.3項）する。

図5.1に作製した模擬循環回路の構成を、図5.2に実際の模擬循環回路の写真を示す。サッキングポンプの流入口と前負荷タンクの間は塩化ビニール製チューブで接続し、さらにジェリーフィッシュ弁をチューブの中に配置した。サッキングポンプ流出側のチューブは二股に分け、その一方は大動脈弁としてジェリーフィッシュ弁を配置し、もう一方には波動型補助人工心臓を接続した。それぞれのチューブは、後負荷を模擬するコンプライアスタックと接続した。サッキングポンプの直後には我々の開発した体内埋込型圧センサーを配置した。この体内埋込型圧センサーは三方活栓を利用することで、模擬循環回路内圧と大気圧の両方を計測できるようにした。前負荷タンクとコンプライアスタックの間のパーシャルクランプで回路抵抗を調整して、後負荷を変えた。また、加温装置を用いて、

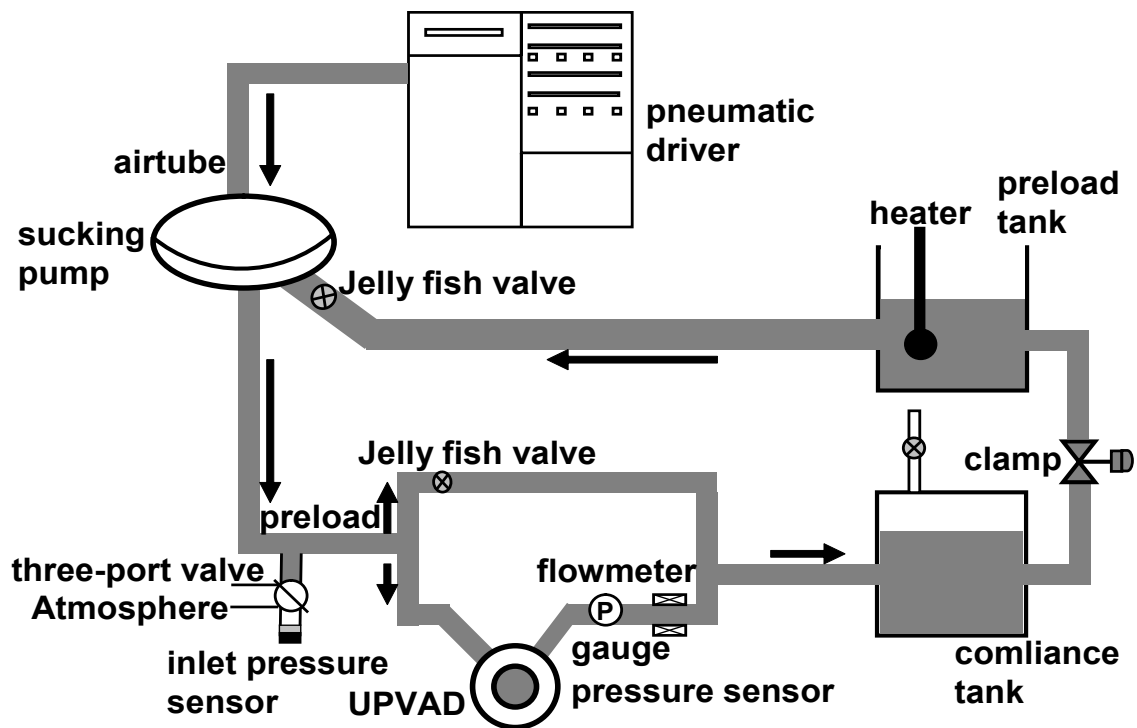


図 5.1 作製した模擬循環回路

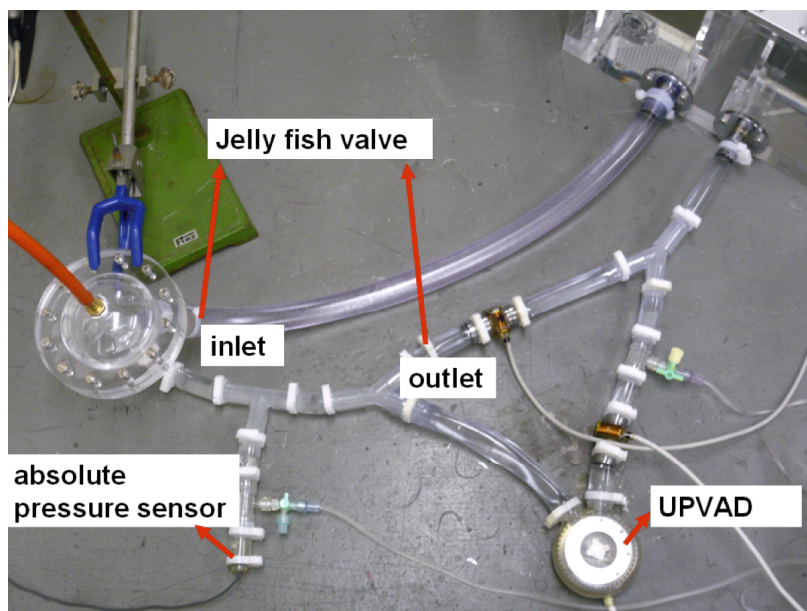


図 5.2 作製した模擬循環回路の写真

タンク中の生理食塩水の温度を 37°C に維持した。

5.1.2 サッキングポンプ

サッキングポンプは、左心室を模擬するダイアフラム型ポンプであるが、サッキングを再現するために、ダイアフラムには柔軟性に富んだセグメント化ポリウレタン（ペレセン、ダウケミカル、ミッドランド）を使用した。このポンプは、空気圧駆動装置（コラート 103、アイシンヒューマンシステムズ、刈谷）で駆動した。

図 5.3 は、サッキングポンプでのサッキングの発生様式を説明する図である。サッキングは、ポンプの収縮期末期において、ダイアフラムがポンプ流出口を閉塞することにより発生させた。この状況においても波動型補助人工心臓は吸い込み動作を続けているので、流出カニューレ内は過度の陰圧となる。

図 5.4 に、3次元 CAD で設計したポンプケースを示す。ポンプ室の内径は 60mm、容積は 90ml、ポンプの流入口径と流出口直径はそれぞれ 15mm および 10mm である。生体に近い血行動態波形をシミュレーションするため、流入口径は大きめに、

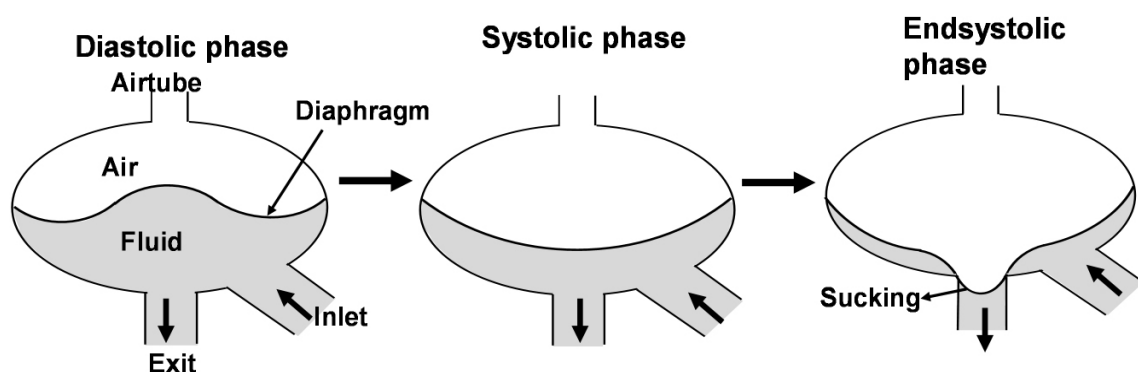


図 5.3 サッキングポンプでのサッキングの発生様式

流出口はサッキングを再現しやすくするためにポンプ室中央とした。ダイヤフラムの運動を観察しやすくするために、ポンプケースには透明アクリル材を使用した。ポンプケースは、研究室のコンピュータ制御のフライス装置を用いて切削加工し、ペレセンのダイヤフラムを挟む構造とした。図 5.5 に、作製したサッキングポンプを示す。

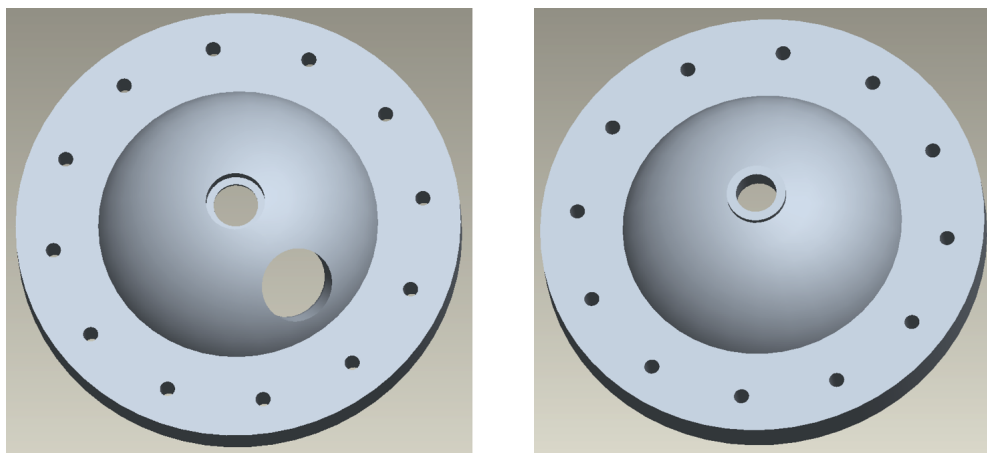


図 5.4 3次元 CAD で設計したポンプケース

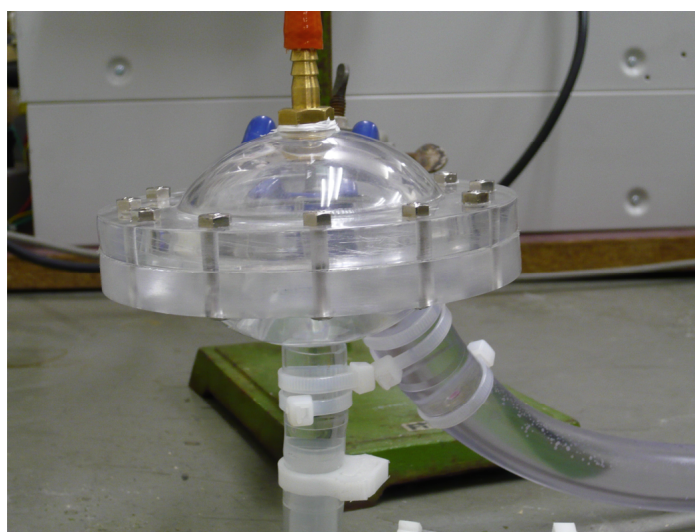


図 5.5 作製したサッキングポンプ

5.1.3 ジェリーフィッシュ弁

ジェリーフィッシュ弁は、1987年に東京大学の井街らによって開発された人工心臓用の人工弁であり、円形の弁座に薄い高分子膜の弁葉が中央で固定された単純な構造である(72)。高分子膜を用いているため水撃作用が少なく、回路の振動ノイズを低減できる。図5.6に、ジェリーフィッシュ弁の動作原理を示す。

図5.7左に、3次元CADで設計した弁座を示す。弁座は、オス型をコンピュータ制御のフライス装置で切削加工し、シリコン型(メス型)に写してから、ウレタンの真空注型により作製した。弁葉はペレセンで作製した。図5.7右の写真に、作製した弁座を示す。直径は、流入口用(写真左)が20mm、流出口用(写真右)が16mmである。

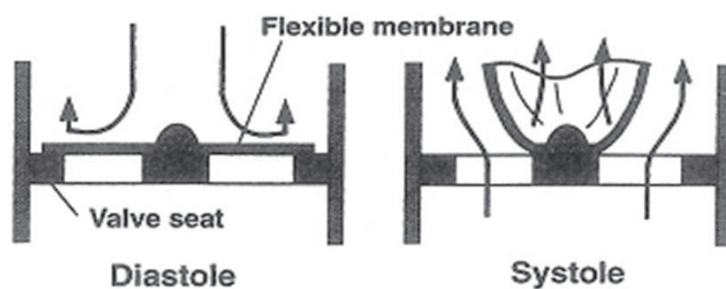


図5.6 ジェリーフィッシュ弁の動作原理(72)

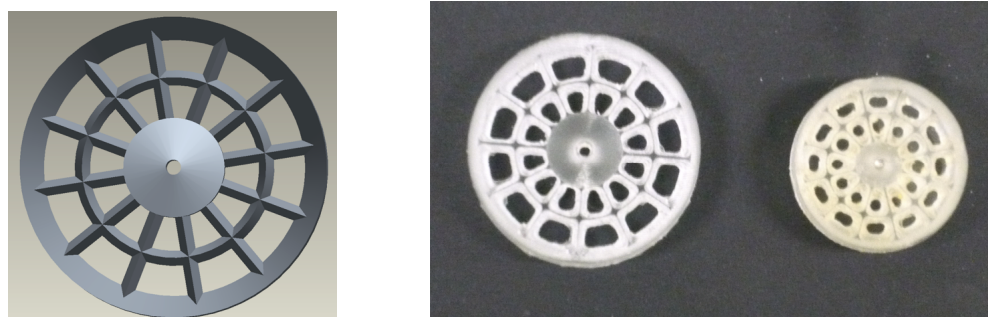


図5.7 3次元CADで設計したジェリーフィッシュ弁々座

5.1.4 計測

ポンプ流量の計測は、波動型補助人工心臓の流出側カニューレに装着した電磁流量計プローブ（FF-160T、日本光電、東京）を用いて計測した。大気圧は、体内埋込型圧センサーに接続する三方活栓を大気側に開放することで絶対圧で計測した。前負荷は、サッキングポンプの駆動を一時的に停止させて、ポンプをフルフィル状態とすることで回路内圧を前負荷と等しくし、体内埋込型圧センサーを用いて絶対圧で計測した。校正圧、大気圧および前負荷は、1回について3分間連続計測し、計測は1日5回、一週間継続した。

各データは、データロガー（Powerlab、エー・ディー・インスツルメント・ジャパン、名古屋）を用いて収集し、表示した。サンプリング周波数は200Hzである。

5.2 実験結果

5.2.1 サッキングポンプの特性

図5.8に、作製したサッキングポンプの拍出特性を示す。100mmHgの圧負荷で、最大拍出量は毎分6.2Lであった。左心室を模擬するポンプとしては十分な性能を持っていた。

5.2.2 サッキングの再現

波動型補助人工心臓を100%バイパスの駆動条件にし、サッキングポンプの駆動条件を微調整することで、サッキング波形を再現することができた。ポンプ流量は毎分2.3Lであった。図5.9に、模擬循環装置におけるサッキング波形を示す。ヤギを用いた動物実験においては、前負荷は左心房の容積変化に伴い一拍動内で変化するため、拡張期の波形は緩やかな上昇を描くが、模擬循環装置においては、前負荷はタンクの水位でほぼ一定のため、拡張期の波形はほぼ水平となっている。

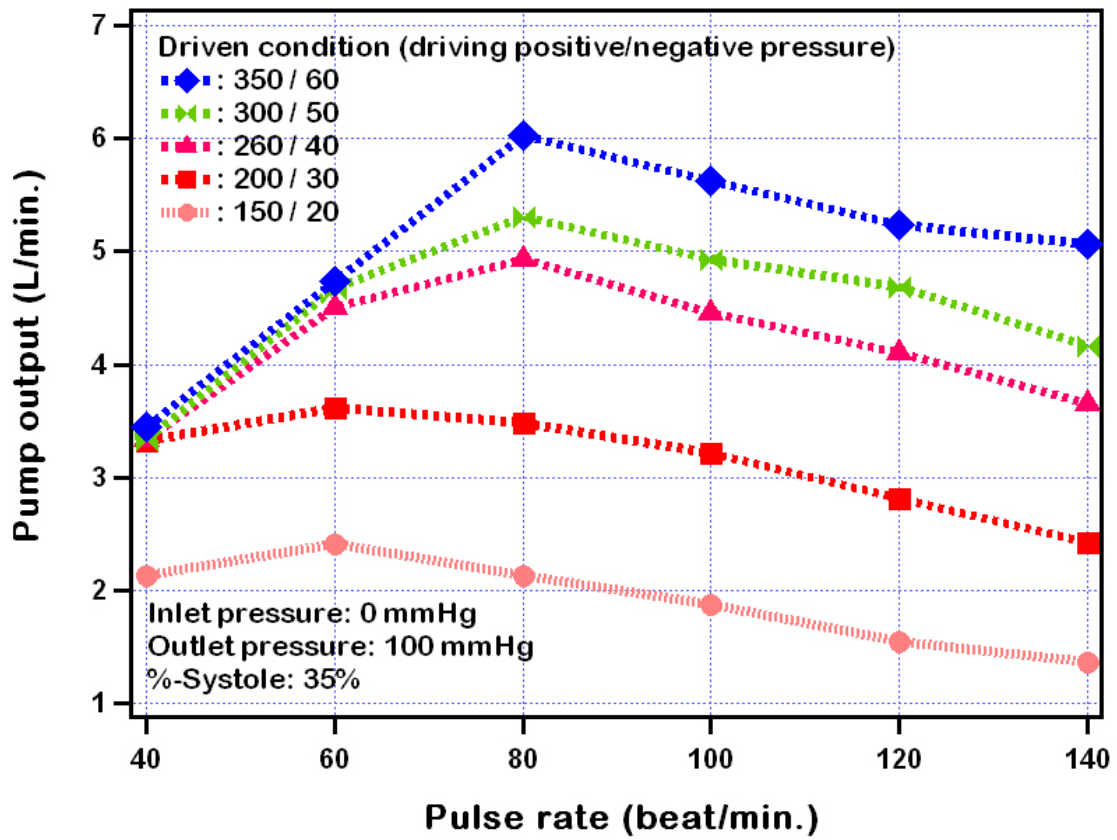


図 5.8 作製したサッキングポンプの拍出特性

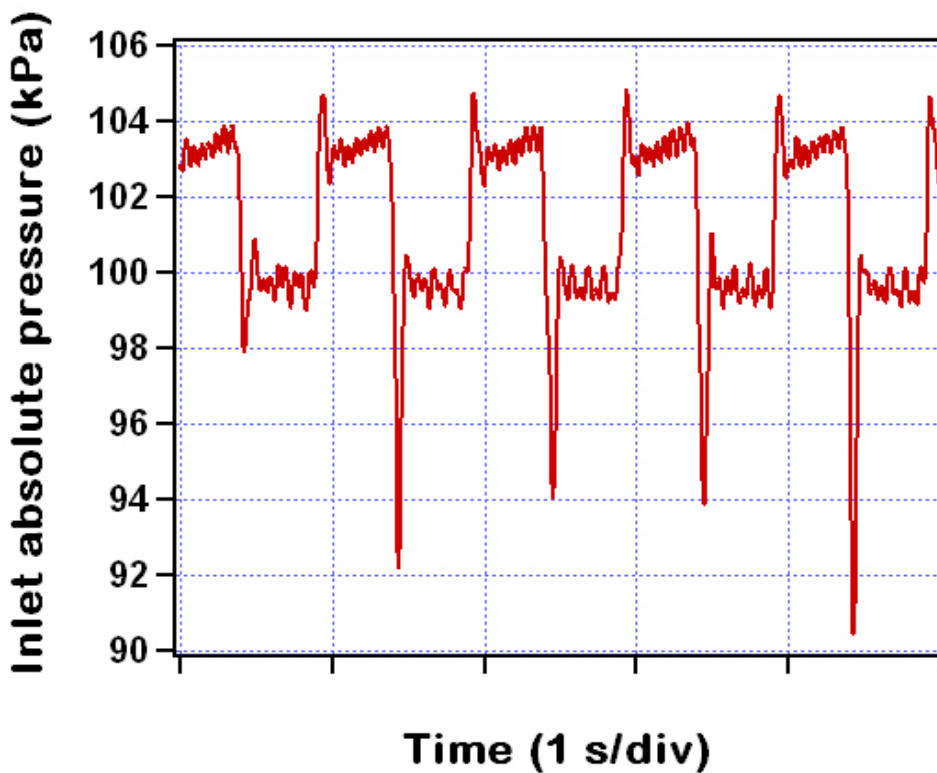


図 5.9 模擬循環装置におけるサッキング波形

動物実験における波形とは多少異なるが、校正圧検出アルゴリズムの検証には十分使用可能であった。

5.2.3 校正圧の計算結果

模擬循環装置を用いて、校正圧を3分間連続計算した結果のヒストグラムの例を図5.10に示す。ヒストグラムを見る限り、誤差はかなり小さいことがわかる。また、一週間計測した全データに対して同様にヒストグラムを計算し、その標準偏差を図5.11に示す。図より、ばらつきは校正圧の上昇に伴い若干大きくなる傾向があったが、標準偏差の平均値は、0.175kPa(1.31mmHg)であり、ばらつきは非常に小さな範囲に収まっていた。

図5.12に、一週間の計測における校正圧、大気圧および前負荷の変化を示す。データの1ポイントは、3分間の平均値である。天候の変化により大気圧が変化

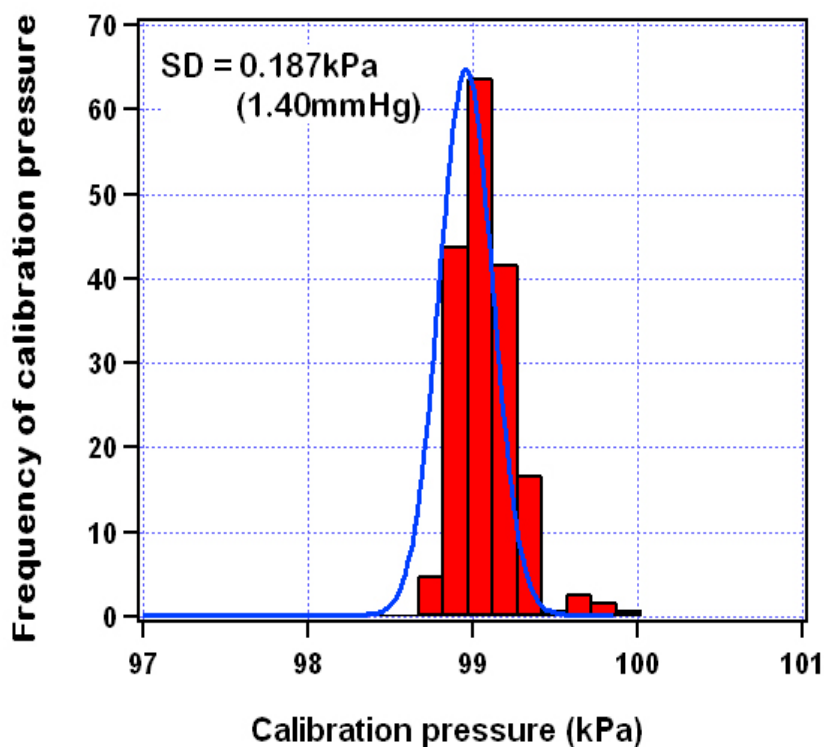


図 5.10 校正圧を3分間連続計算した結果のヒストグラムの例

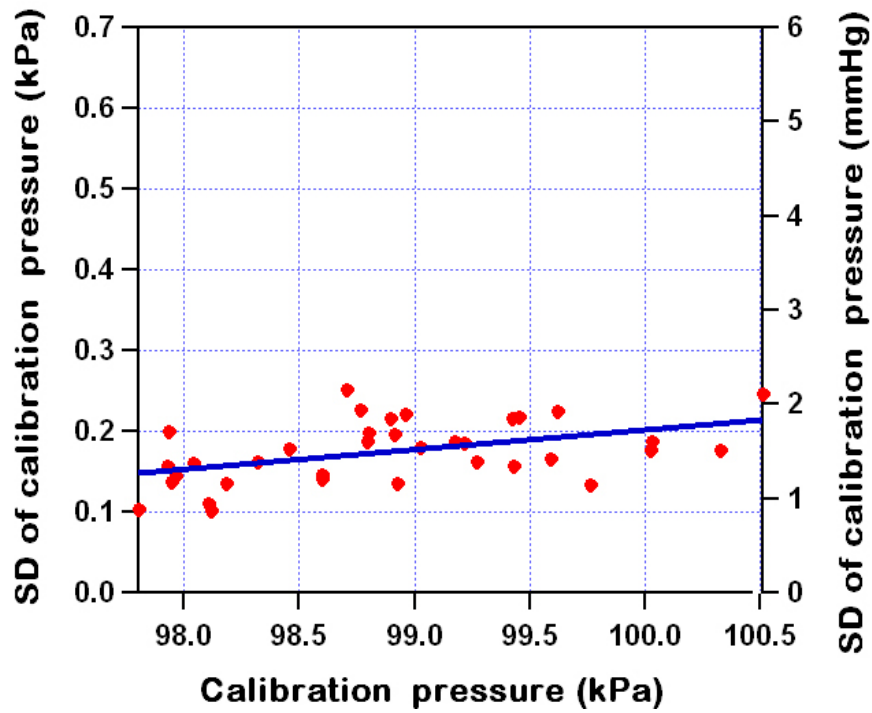


図 5.11 全データの標準偏差

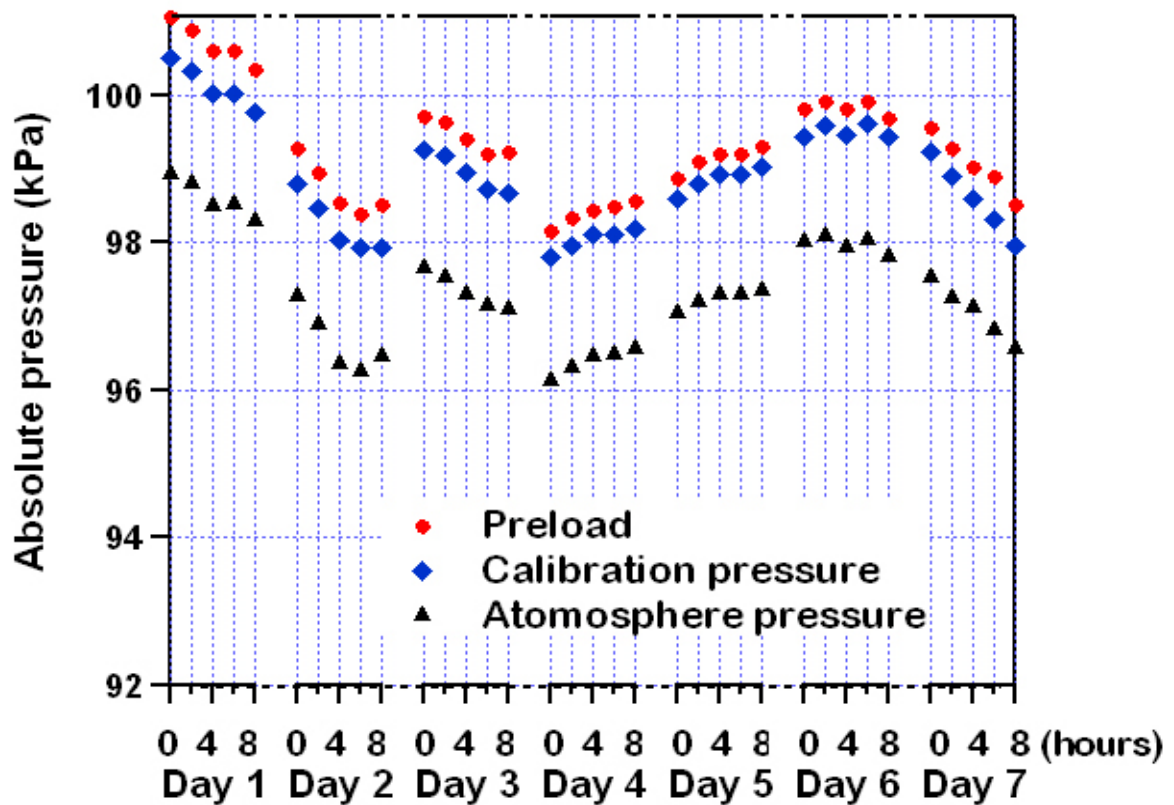


図 5.12 一週間の計測における校正圧、大気圧および前負荷の変化

するので、前負荷は大気圧と平行して変動するのは当然としても、校正圧も大気圧と平行して変動していることが分かる。図より、校正圧は、大気圧と前負荷の間の値を取っている。この図で、ゲージ圧（大気圧をゼロとした場合）で見ると、もし前負荷がゼロだった場合（本実験ではプラスであるが）、校正圧はマイナスとなる。このマイナス分は、生体では胸腔内圧に相当すると考えられるが、サッキングポンプでは、駆動陰圧に相当すると考えられる。すなわち、生体では、拡張期にも胸腔内圧が心室壁にかかっているが、サッキングポンプでは、心室壁に相当するのはダイアフラムであり、拡張期にはダイアフラムに駆動陰圧がかかるからである。そこで、サッキングを再現する範囲でサッキングポンプの駆動陰圧を変化させた場合の、前負荷と校正圧の差圧とサッキングポンプの駆動陰圧の関係を図 5.13 に示す。図より、前負荷と校正圧の差は、駆動陰圧に傾き 1 で正比例していることが分かる。

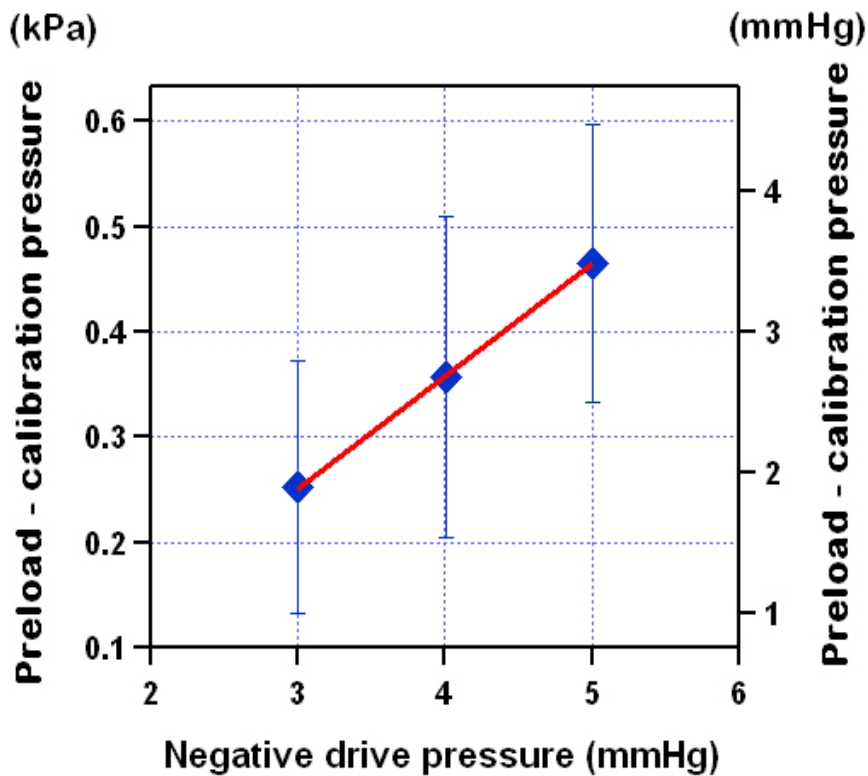


図 5.13 前負荷と校正圧の差圧とサッキングポンプの駆動陰圧の関係

図 5.14 に、一週間の計測における校正圧と大気圧の関係を示す。データの 1 ポイントは、3 分間の平均値である。図より、校正圧と大気圧は傾き 1 で比例し、平行して変動していることがわかる。相関係数は 0.99 であり、非常に高い相関が得られた。この結果より、本研究で提案する自動校正ロジックが上手く動作する可能性があることがわかった。

次に、検出アルゴリズムへの心拍数の影響を検討するために、サッキングポンプの拍動数を変化させて実験をおこなった。結果を、図 5.15 に示す。結果としては、今回開発したアルゴリズムは、心拍数 210 まで計算可能であったが、心拍数が高くなると、拡張期が短くなり計算用のデータが少なくなり、また、拡張期の圧波形が乱れるため、計算誤差が増えることが分った（心拍数 130 を越えると、計算誤差が 2mmHg を越えた）。この結果より、信頼性が高い計算が可能であるのは、心拍数 130bpm までであることが分った。

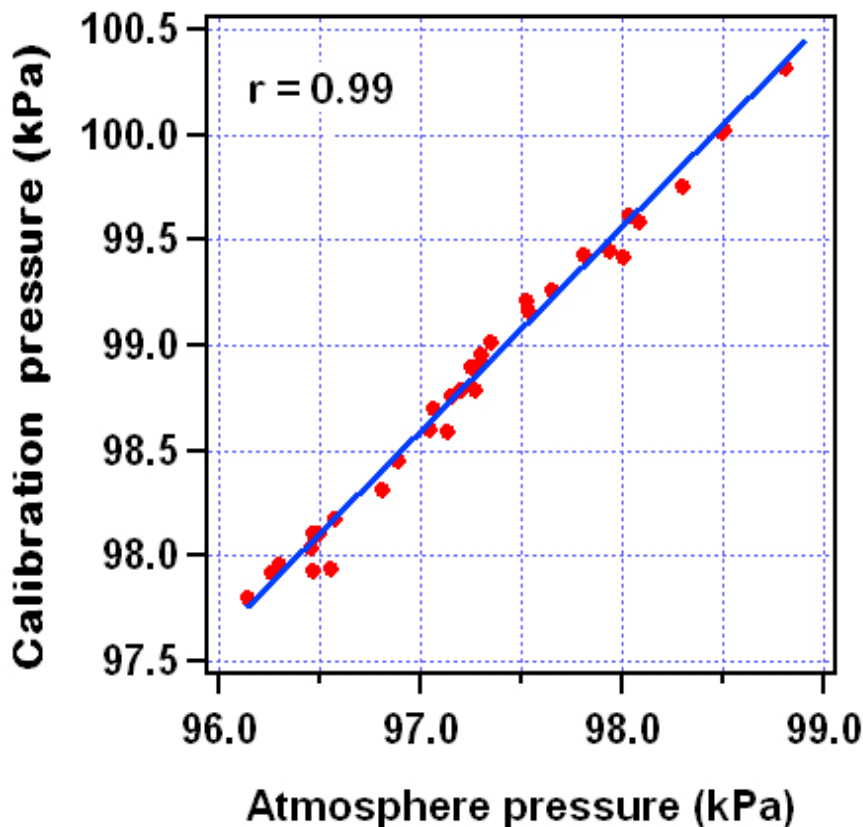
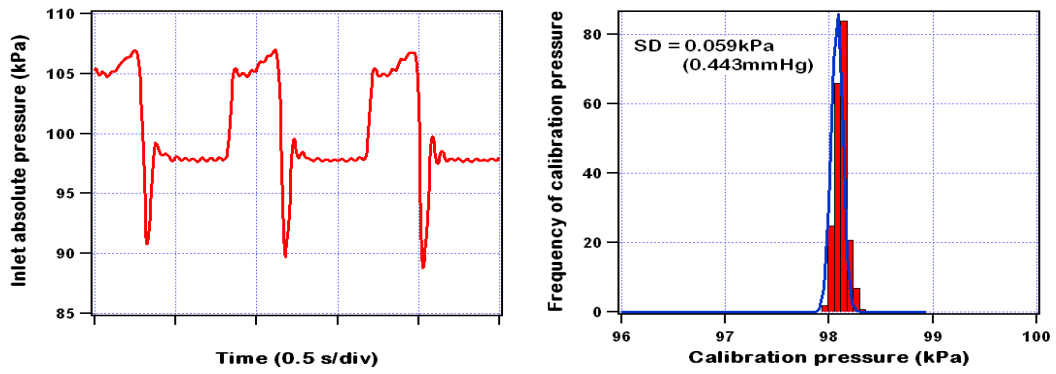
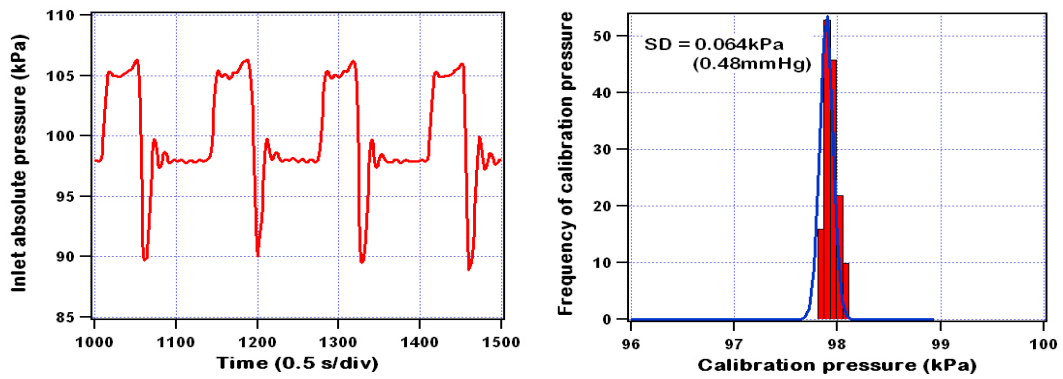


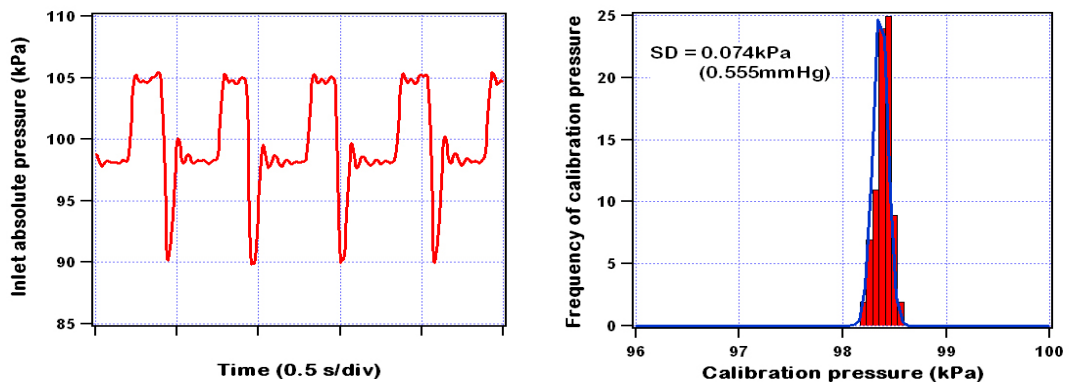
図 5.14 一週間の計測における校正圧と大気圧の関係



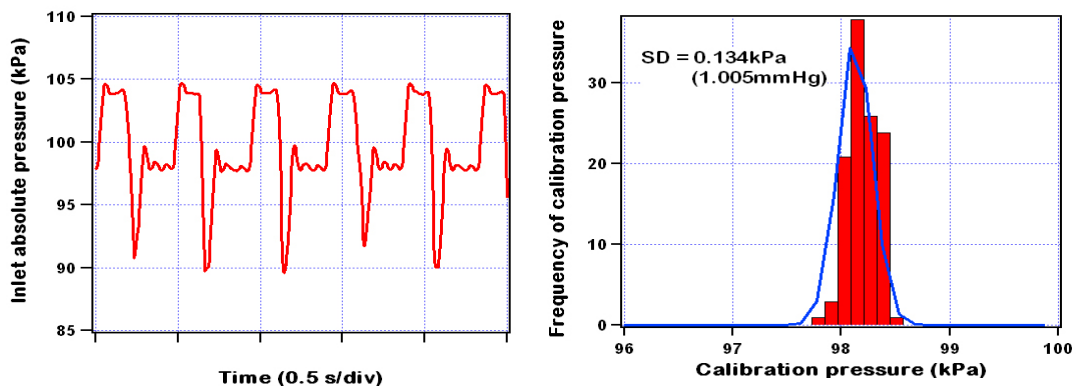
サッキングポンプの拍動数 = 70



サッキングポンプの拍動数 = 90



サッキングポンプの拍動数 = 110



サッキングポンプの拍動数 = 130

図 5.15 サッキングポンプの拍動数を変化させた場合のサッキング波形と校正圧のヒストグラム

第6章

自動校正法の検証

6.1 実験方法

6.1.1 自動校正法の検証方法

第5章で、校正圧検出アルゴリズムを検証できたので、次に動物実験による自動校正法の検証を行った。具体的には、体内埋込型圧センサーを内蔵した流入カニューレを用いて、ヤギに波動型補助人工心臓を埋め込み、校正圧、左心房圧、胸腔内圧および大気圧を計測し、校正圧と左心房圧、校正圧と胸腔内圧および校正圧と大気圧との関係を求め、校正圧が自動校正のためのゲージ圧ゼロの指標として有効であることを検証した。

6.1.2 動物実験

動物実験は、東京大学で制定されている動物実験マニュアルに基づいて、東京大学医学系研究科動物実験委員会への届け出と許可の下に行った。実験動物としては、体重42kgのザーネン種成獣雌ヤギを使用した。麻酔前投薬として硫酸アトロピン2.5mgを筋肉内投与し、セボフルレンによるスローインダクションにより気管内挿管し、イソフルレンで全身麻酔を維持した。右側臥位に固定し、左第4肋骨床切開により開胸した。ヘパリン200単位/kgを投与し、波動型補助人工心臓の流出カニューレを下行大動脈に端側吻合した。次に、心拍動下において流入カニューレを左心室心尖部より挿入し、心臓に固定した。流入および流出カニューレを波動型補助人工心臓に接続した(図6.1)。波動型補助人工心臓を駆動した後、硫酸プロタミン30mgを投与した。その後、左肺と左胸壁の間に胸腔内圧計測センサー(6.1.3項に後述)を埋め込んだ。波動型補助人工心臓は、胸腔内で左肋骨



図 6.1 波動型補助人工心臓および埋込型圧センサーの装着方法

に固定し、閉胸した。

術後は、ヤギ管理台に移し管理した。術直後は、ドーパミンを $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与し管理した。また、ルームエアで動脈血酸素分圧が 80mmHg になるまでは、鼻カテーテルを用いて、酸素を毎分 $3 \sim 5\text{L}$ 投与した。感染の予防に、圧力計測ラインの灌流用加圧バックに抗生物質 (PIPC) を混注し、1日 2g 投与した。なお、抗凝固剤の全身投与は行っていない。

6.1.3 胸腔内圧計測センサー

動物実験に際して、ヤギの胸腔内圧を連続計測するための埋め込め可能な胸腔内圧計測センサーが必要であった。そこで、コンプライアンスチャンバー型の圧力センサーを作製した。図 6.2 に、作製した胸腔内圧計測センサーの断面図を示す。

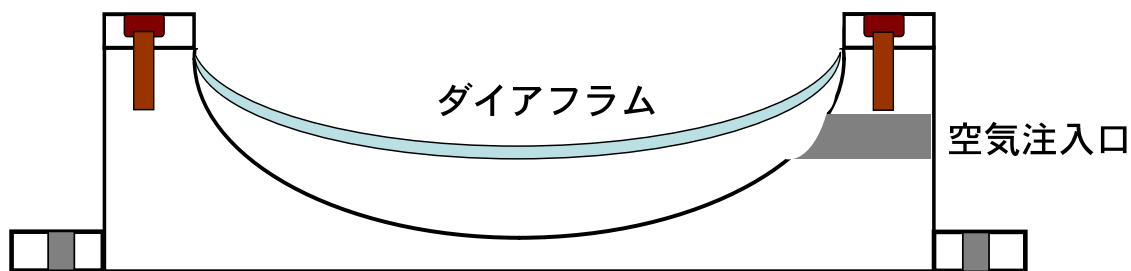


図 6.2 胸腔内圧計測センサーの断面図

チャンバーの内腔はドーム形状で、ハウジングはアクリルを用いて製作した。ダイアフラムは、直径 40 mm とし、丈夫で柔軟性に富むセグメント化ポリウレタン（ペレセン、ダウケミカル、ミッドランド）を使用して、バキュームフォーミングで作製した。チャンバー内腔の最大容積は 16 ml で、内腔の空気量が変わることで、チャンバー室の容積は 0 ～ 16 ml の間で変動するようにした。

動物実験においては、圧力計測は体外に設置した圧力トランスデューサで行い、チャンバーとは直径 2mm のチューブで胸壁を貫通して接続した。

6.1.4 計測

ポンプ流量の計測は、波動型補助人工心臓の流出カニューレに装着した電磁流量計プローブ（FT-130TB、日本光電、東京）を用いて計測した。校正圧は、波動型補助人工心臓の流入カニューレに内蔵した体内埋込型圧センサーを用いて絶対圧で計測した。また、体内埋込型圧センサーのオフセットドリフトを計測するために、波動型補助人工心臓の流入カニューレにサイドチューブを付け、圧力トランスデューサを接続して、流入カニューレ内圧を観血的に計測した。左心房圧は、左心耳より挿入したカテーテルに圧力トランスデューサ（P10EZ、日本光電、東京）

を接続して、観血的に測定した。カテーテルは加圧バックを用いてヘパリン化生理食塩水を少量流すことで血栓による閉塞を防止した。大気圧は、デジタル圧力計（MT110、横河電機、日本）を用いて計測した。

各データは、データロガー（Powerlab、エー・ディー・インスツルメント・ジャパン、名古屋）を用いて収集し、表示した。サンプリング周波数は200Hzである。

6.2 実験結果

6.2.1 胸腔内圧計測センサー

図 6.3 に作製した胸腔内圧計測センサーの写真を、また、胸腔内圧計測センサーへの空気注入量と内圧との関係を計測したグラフを図 6.4 に示す。図 6.4 より、0.6 ~ 10ml の空気を注入した条件で胸腔内圧が計測できることがわかる。図 6.5 は、作製した胸腔内圧計測センサーをヤギの胸腔内に埋め込んだ状態である。



図 6.3 作製した胸腔内圧計測センサー

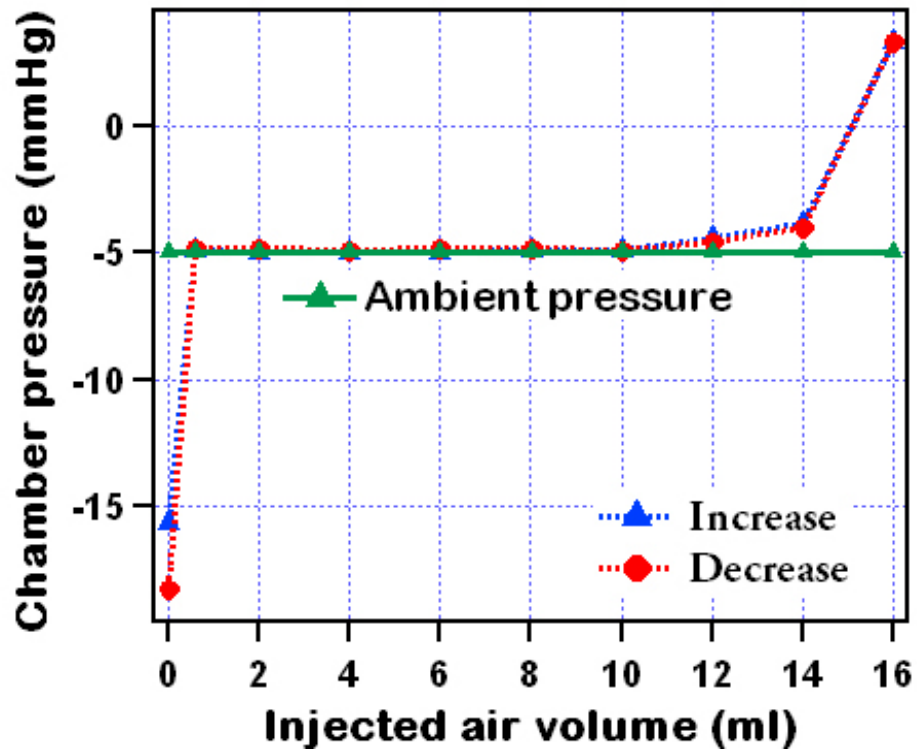


図 6.4 胸腔内圧計測センサーへの空気注入量と内圧との関係

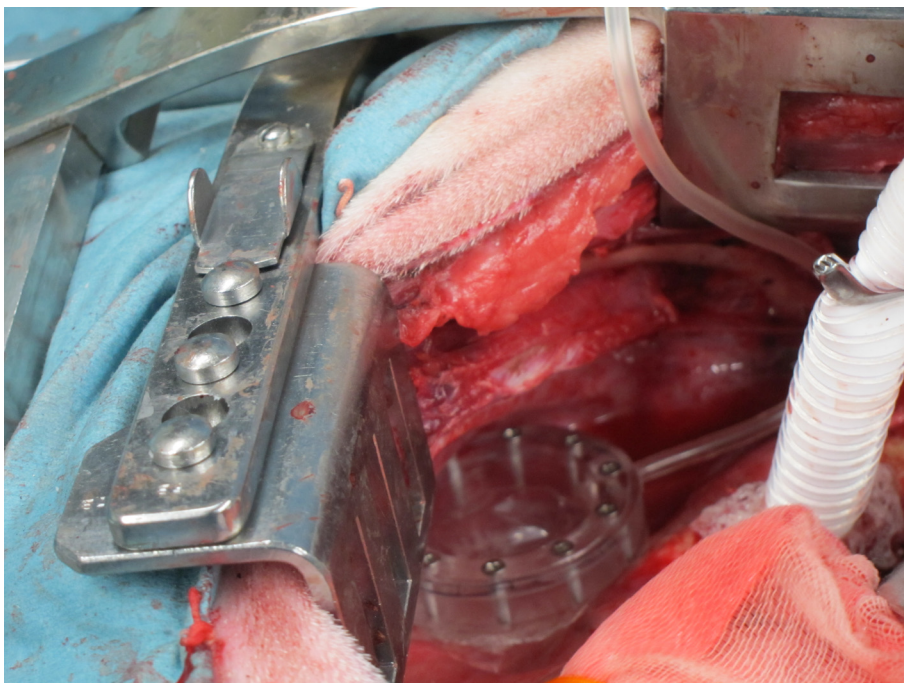


図 6.5 胸腔内圧計測センサーをヤギの胸腔内に埋め込んだ状態

6.2.2 ヤギ胸腔内圧の計測結果

図 6.6 に、波動型補助人工心臓、体内埋込型圧センサーおよび胸腔内計測圧センサーを埋め込んだヤギの術後 21 日目の様子を示す。実験期間は 70 日であった。作製した胸腔内圧計測センサーをヤギの体内に埋め込んだ後、胸腔内圧計測センサーへの空気注入量と内圧との関係を調べるため、まず特性試験を行った。図 6.7 に特性試験の結果を示す。実験の結果から、チェンバー室に容積 0.8ml の空気を注入すると胸腔内圧の真値を計測できることが分かった。体外での特性試験では胸腔内圧計測センサーのダイアフラムは自由に動ける状態であったのに対し、ヤギの胸腔内では肺などがあるため少量の空気量でダイアフラムが肺などに接触することが考えられる。その結果として、ダイアフラムの可動領域が狭くなり胸腔内圧が計測できるフラット領域が体外試験に比べて狭くなったと考えられる。

図 6.8 に、ヤギ胸腔内圧の実測値を示す。グラフからヤギの胸腔内圧は $-2 \sim -3\text{mmHg}$ の間で変動していることが分かった。2 ヶ月間の計測における平均値は



図 6.6 波動型補助人工心臓、体内埋込型圧センサーおよび胸腔内圧計測センサーを埋め込んだヤギ（術後 21 日目）

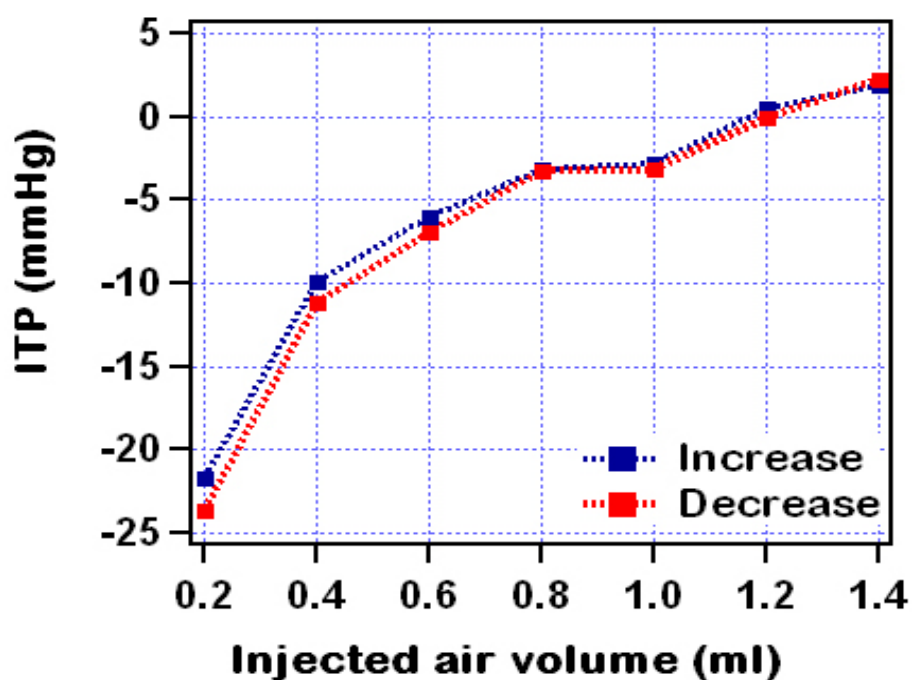


図 6.7 胸腔内圧計測センサーをヤギの胸腔内に埋め込んだ状態での胸腔内圧計測センサーへの空気注入量と内圧との関係 (ITP:intra thoracic pressure)

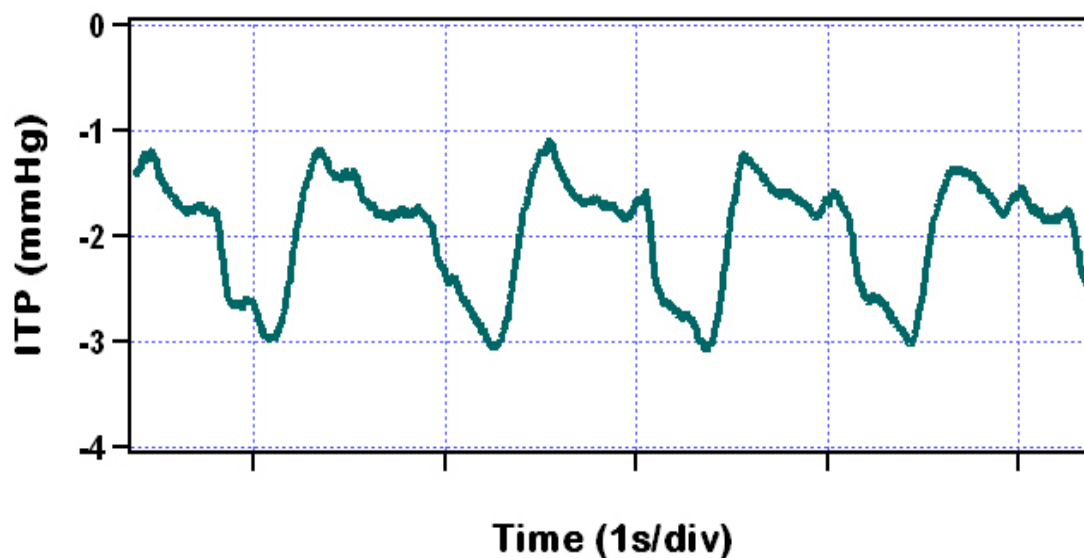


図 6.8 胸腔内圧計測センサーによるヤギ胸腔内圧の実測値 (ITP:intra thoracic pressure)

-2.56 ± 0.80mmHg であった。

6.2.3 サッキング発生頻度、左心房圧および胸腔内圧

図 6.9 に示すように、波動型補助人工心臓の駆動条件を低めの PWM (Pulse width modulation) 値 =120 に設定すると、ポンプ流量は毎分 3.33L で、サッキングは発生しない (図 6.9 左)。駆動条件を高め PWM 値 =170 に設定すると、ポンプ流量は毎分 4.83L で、鋭い陰圧側のスパイクが生じ、サッキングが発生していることがわかる (図 6.9 右)。このサッキングは毎心拍ごとに解除されていることから slight sucking である。

図 6.10 に、波動型補助人工心臓の駆動条件とサッキングの発生頻度との関係図を示す。PWM 値 =140 まではサッキングの発生がなかったが、PWM 値 =170 では、サッキングの発生頻度は 99% を越えた。

図 6.11 は、駆動条件と左心房圧および駆動条件と胸腔内圧の関係を示す。グラフより、駆動条件が増加すると左心房圧は低下するが、胸腔内圧はほぼ一定であることが分かる。

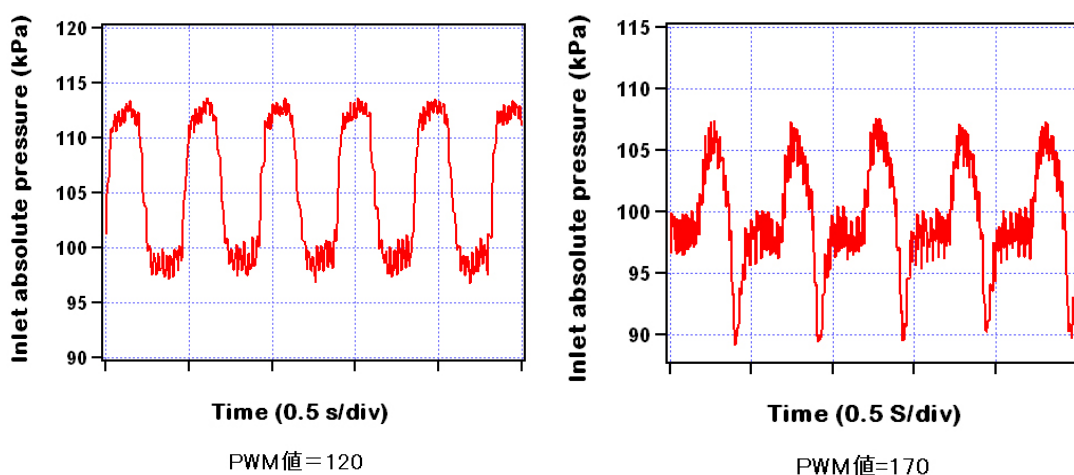


図 6.9 駆動条件とサッキング波形

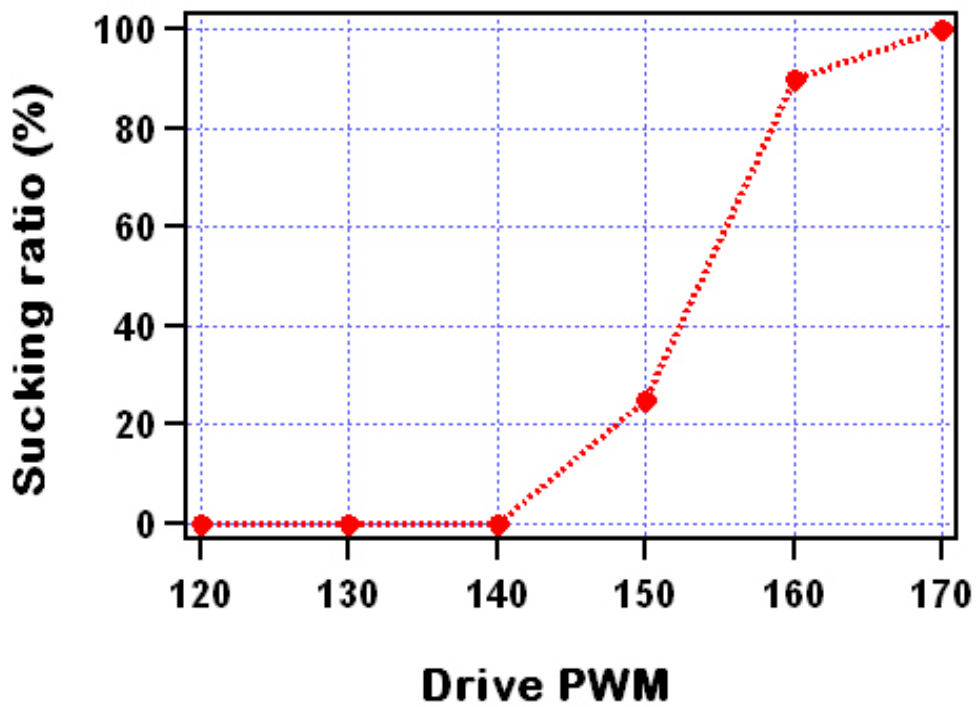


図 6.10 駆動条件とサッキング発生頻度の関係

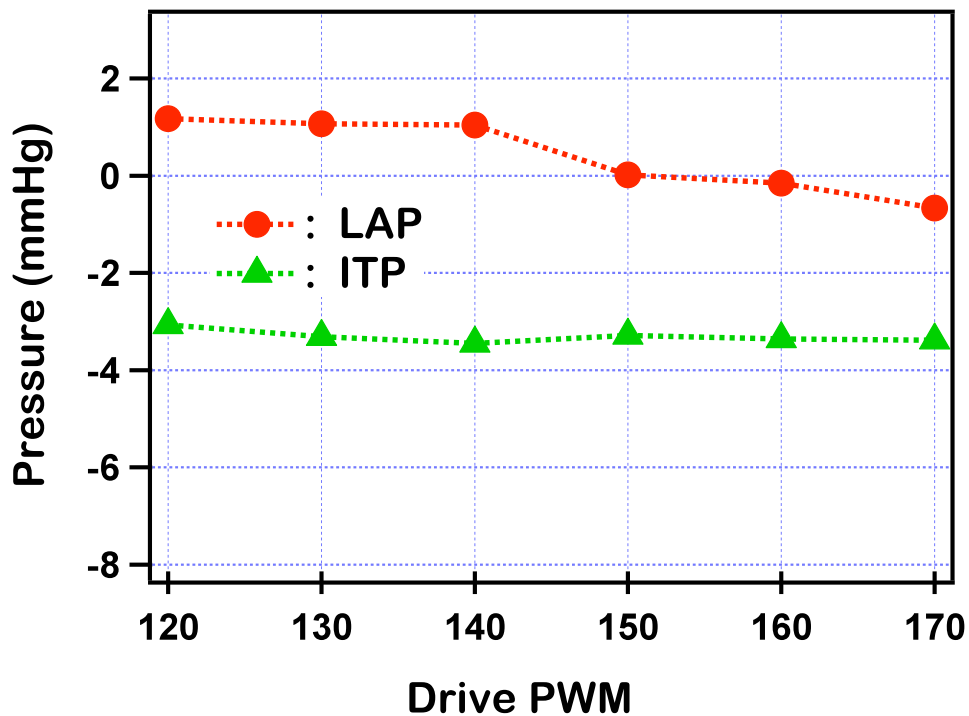


図 6.11 駆動条件と左心房圧および駆動条件と胸腔内圧の関係 (ITP: intra thoracic pressure, LAP:left atrial pressure)

6.2.4 校正圧の計算結果

模擬循環回路では、校正圧は3分間連続計算して求めたが、動物実験では、呼吸性変動を考慮し、校正圧は5分間連続計算して求めた。計算結果のヒストグラムの例を図6.12に示す。ヒストグラムを見る限り、呼吸性変動はかなり小さいことがわかる。このときの平均校正圧±標準偏差は95.26 ± 0.29 kPaであり、この時点での校正圧は95.26 kPaと算出される。

計測した全データに対して同様にヒストグラムを計算し、その標準偏差を図6.13に示す。標準偏差の平均値は、0.425kPa(3.19mmHg)であったことより、模擬循環回路による計算よりはばらつきが大きかったが、呼吸性変動を考慮しても、かなり小さな範囲に収まっていた。

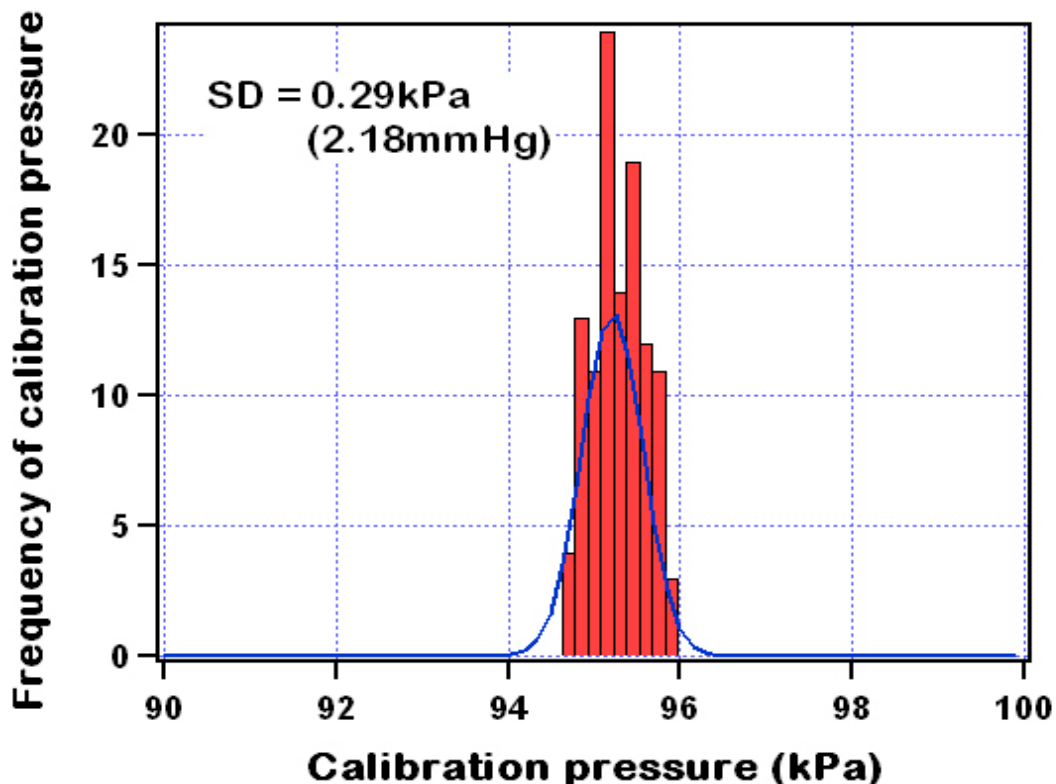


図6.12 動物実験で校正圧を5分間連続計算した結果のヒストグラムの例

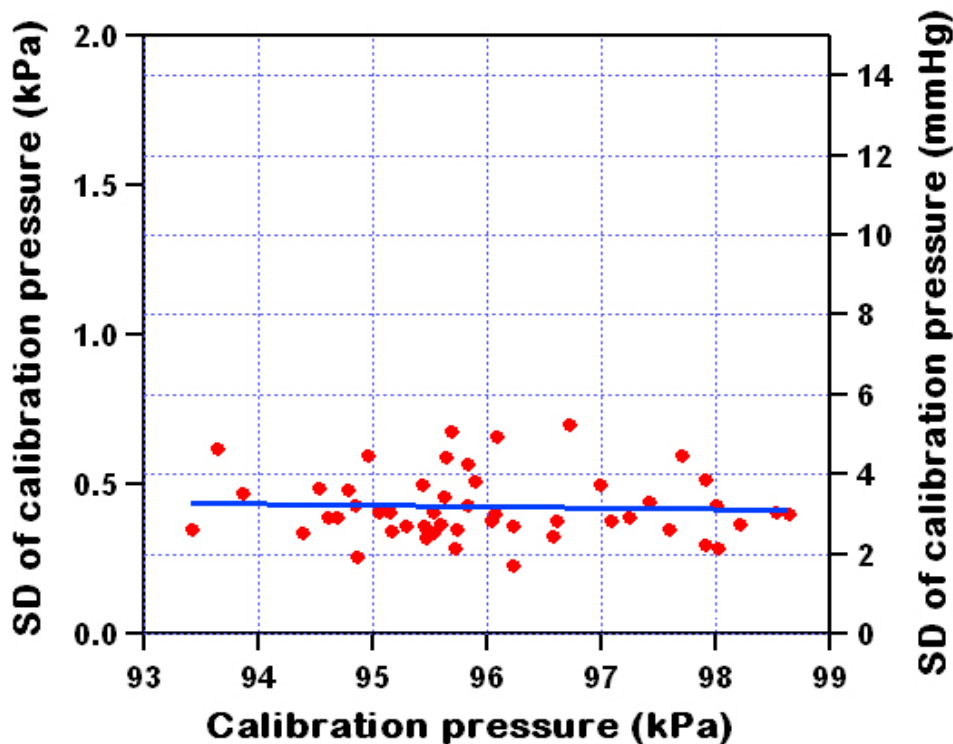


図 6.13 動物実験での全データの標準偏差

6.2.5 校正圧と左心房圧の関係

図 6.14 に、補助人工心臓流量、左心房圧、胸腔内圧および流入圧のダイナミック波形を示す。左心房圧は、僧帽弁の水撃で波形が乱れるために、ダイナミックでの解析は出来なかった。そこで、平均値で解析を行った。

図 6.15 は、5 分間の校正圧の平均値と、その 5 分間における左心房圧の平均値の関係を、2 ヶ月間 1 日 1 回計測を行ったの計測データで示したものである。横軸である校正圧の変動は約 5kPa (37.5mmHg) であるが、これは大気圧の変動としては大きすぎる値であるため、2 ヶ月間のオフセットドリフトが加わったものである。グラフより、平均左心房圧は $0.068 \pm 0.57\text{mmHg}$ であり、校正圧を計測している状況（すなわち Slight sucking が発生している状況）では、左心房圧の平均値は、一定の値をとっていることがわかった。

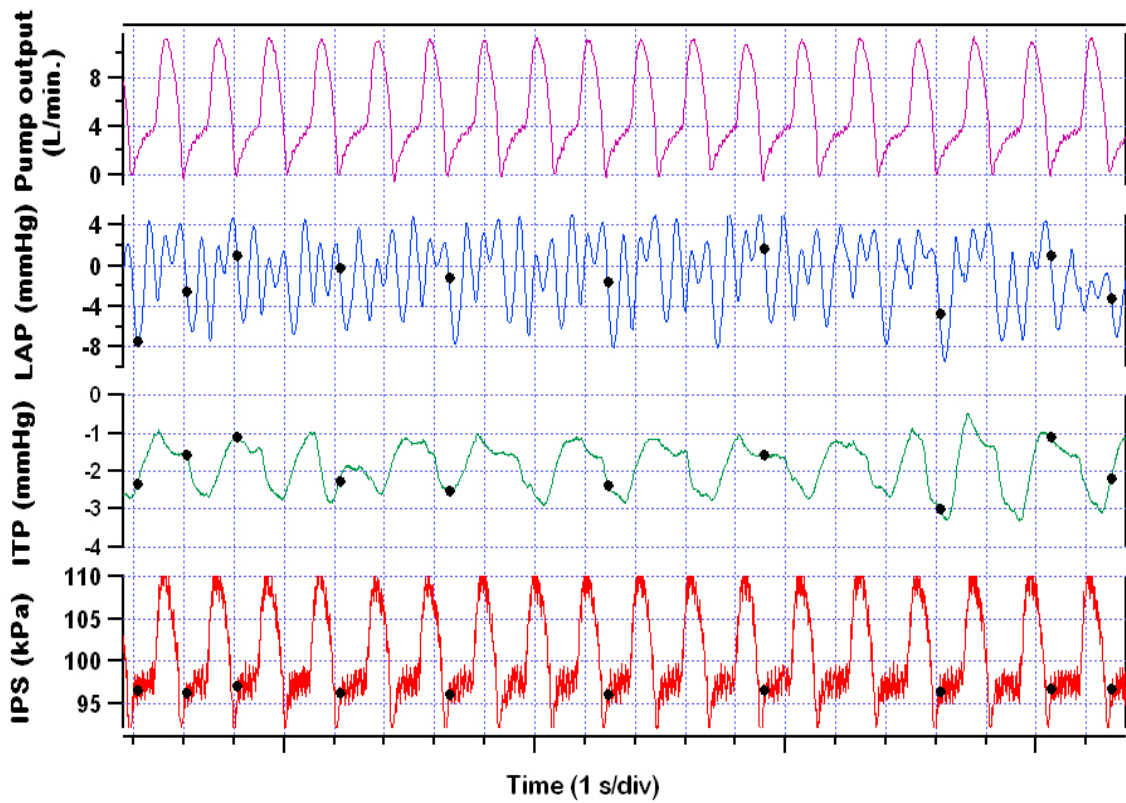


図 6.14 補助人工心臓流量、左心房圧、胸腔内圧および流入圧のダイナミック波形 (PWM 値=165)、(LAP:left atrial pressure ITP:intra thoracic pressure, IPS:implantable pressure sensor)

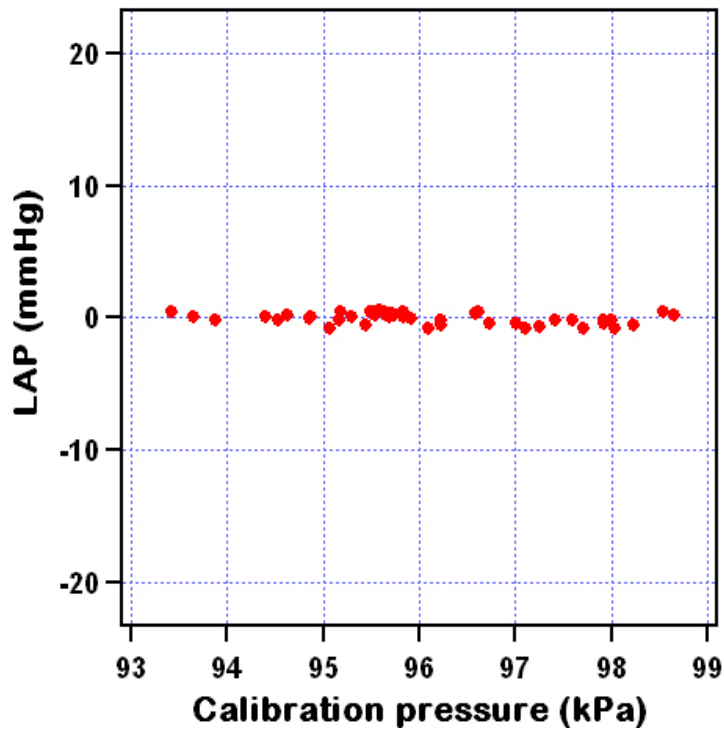


図 6.15 校正圧と左心房圧の関係 (LAP:left atrial pressure)

6.2.6 校正圧と胸腔内圧の関係

図 6.14 のグラフより、校正圧の瞬時値と胸腔内圧の瞬時値には、相関がある傾向が伺える。図 6.16 は、5 分間計測した校正圧の瞬時値と、その時点での胸腔内圧の瞬時値の関係を示したものである。校正圧と胸腔内圧との相関係数は 0.57 であり、ある程度相関してはいるが、相関度は低い。校正圧の計算誤差に胸腔内圧の変動が大きく影響するのであれば、校正圧と胸腔内圧の相関度は高くなるはずである。したがって、この結果より、自動校正の計算誤差の影響の方が、胸腔内圧の変動による影響よりも大きいことが分かる。

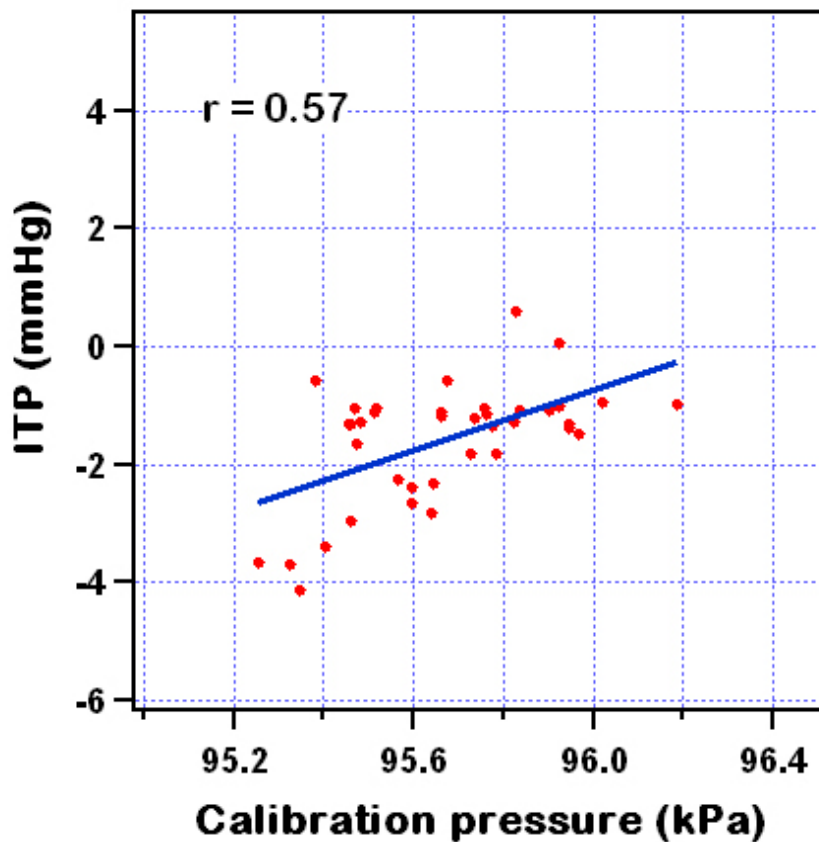


図 6.16 校正圧と胸腔内圧の関係 (ITP:intra thoracic pressure)

6.2.7 校正圧と大気圧の関係

校正圧と大気圧の関係を調べるために、2ヶ月間計測したデータを使用した。ただし、体内埋込型圧センサーは、2ヶ月の間にオフセットドリフトがあるために、生データで比較することはできない。そこで、流入カニューレのサイドチューブに接続した圧力トランスデューサの計測値（ゲージ圧）を使用して、校正圧の5分間の平均値に加わっているオフセットドリフトをキャンセルすることにより、オフセットドリフトが発生する前の状態（すなわち実験開始時）と同条件にして調べた。なお、オフセットドリフトの値は、以下の式（式6.1）で計算した。計測時の体内埋込型圧センサーで計測した圧力を絶対圧1とし、そのときのゲージ圧および大気圧をゲージ圧1および大気圧1とし、オフセットドリフトがない状態（すなわち実験開始時）に体内埋込型圧センサーで計測した圧力を絶対圧0とし、そのときのゲージ圧および大気圧をゲージ圧0および大気圧0とすると、

$$\begin{aligned} \text{オフセットドリフト} = & (\text{絶対圧1} - \text{絶対圧0}) - (\text{ゲージ圧1} - \text{ゲージ圧0}) \\ & - (\text{大気圧1} - \text{大気圧0}) \end{aligned} \quad (\text{式6.1})$$

となるため、オフセットドリフトの値が計算できる。以下のグラフでは、2ヶ月間計測したデータを使用して、オフセットドリフトをキャンセルした校正圧の5分間の平均値と5分間における胸腔内圧および大気圧の平均値を使用した。

校正圧と大気圧の関係には、胸腔内圧と大気圧の関係および胸腔内圧と校正圧の関係が関与する。図6.17に胸腔内圧と大気圧の関係を、図6.18に胸腔内圧と校正圧の関係を示す。胸腔内圧はゲージ圧で計測しているが、図では絶対圧に直して表してある。図より、胸腔内圧は、大気圧と平行して変動していることがわかる。また、同様に、胸腔内圧は、校正圧と平行して変動していることがわかる。

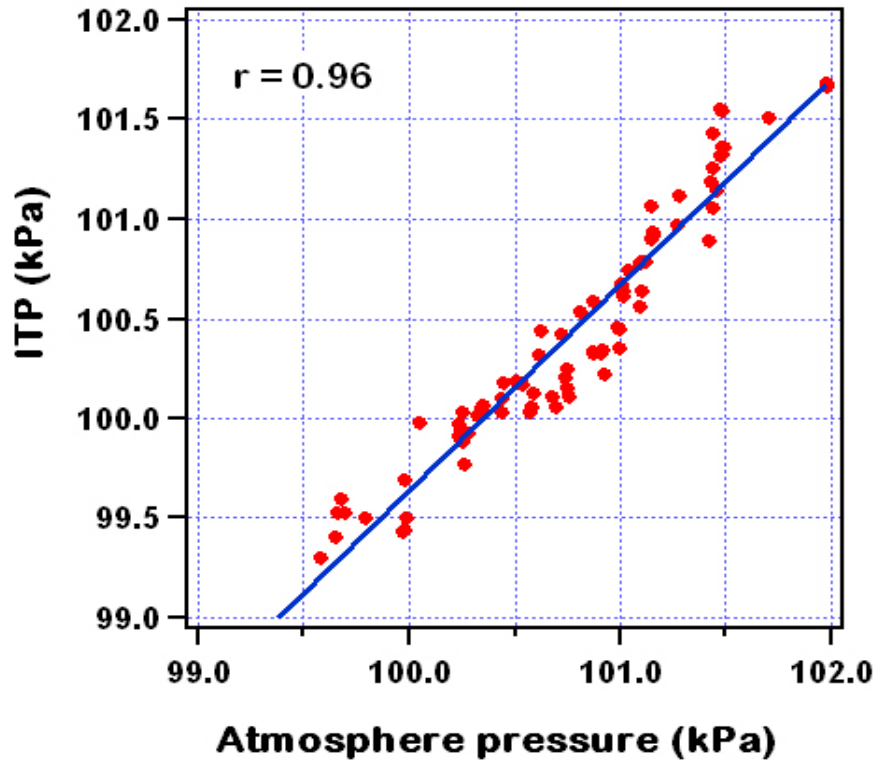


図 6.17 胸腔内圧と大気圧の関係 (ITP:intra thoracic pressure)

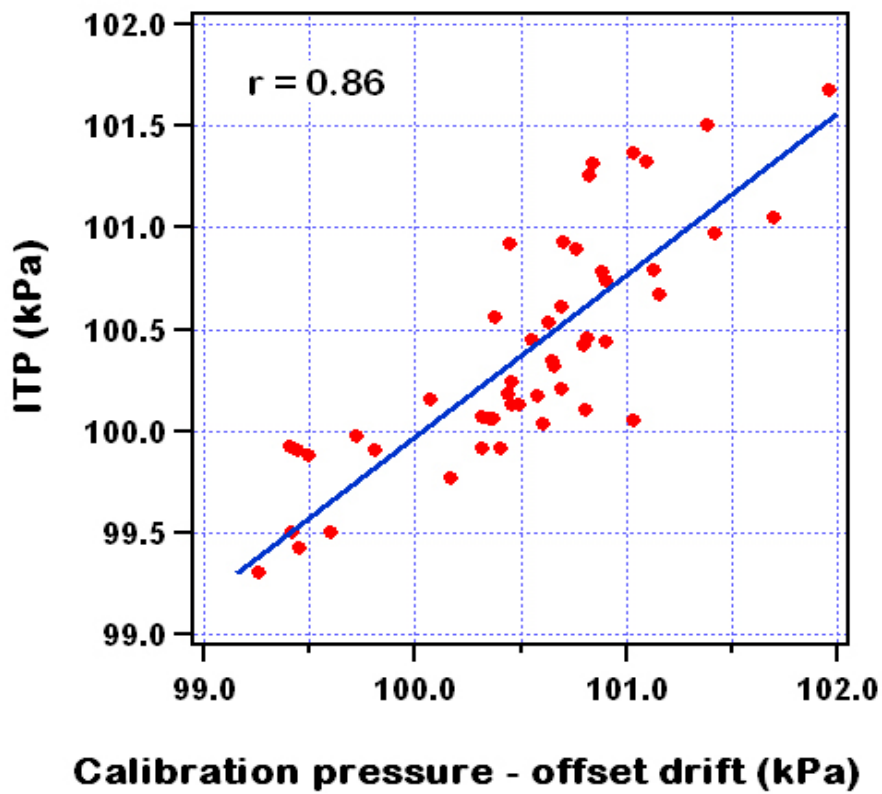


図 6.18 胸腔内圧と校正圧の関係 (ITP:intra thoracic pressure)

このデータから、大気圧と校正圧は相関することが推定できる。

図 6.19 は、実際の大気圧と校正圧の関係を示したものである。図より、校正圧と大気圧は傾き 1 の正比例関係にあることがわかる。校正圧の標準偏差は 0.326kPa (2.45mmHg) であった。また相関係数は 0.87 であり、高い相関が得られた。この結果は、体内埋込型絶対圧センサーを校正する際に、高精度の校正はできないものの、校正圧の平均値を大気圧の代わりに参照可能であることを示している。また、校正圧と大気圧とのずれは平均 -0.209kPa (-1.57mmHg) であった。

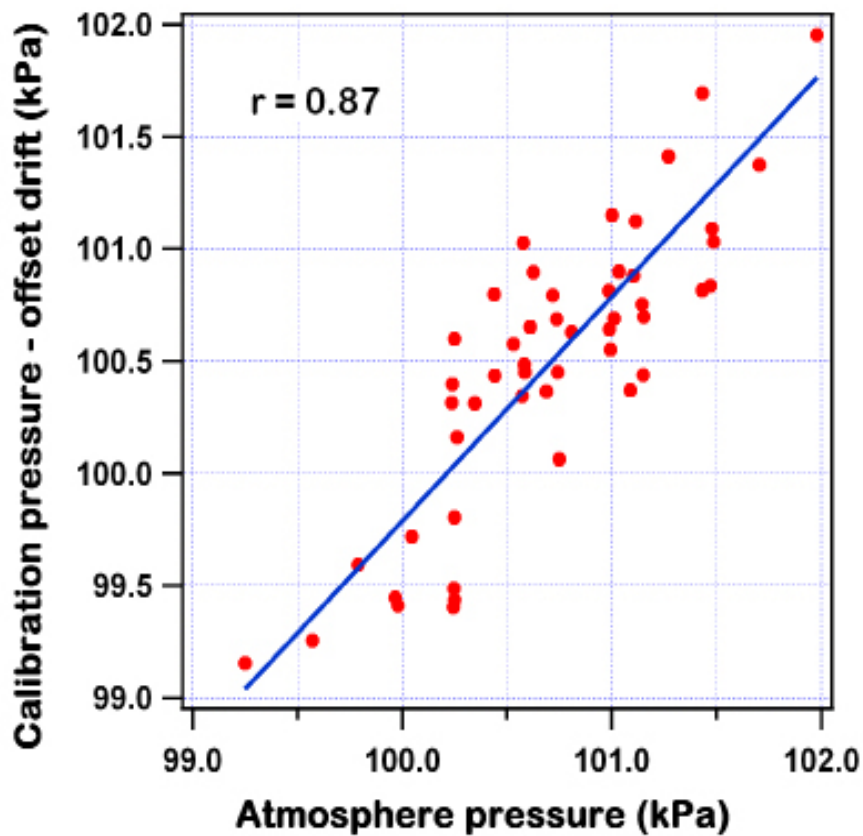


図 6.19 校正圧と大気圧の関係

第7章 考 察

7.1 自動校正法

現在の人工心臓には、生理的なシステムとしての自動制御が組み込まれていない。現在臨床で主流となりつつある体内埋込型補助人工心臓でさえ、制御は手動で行っているのが現状である。その背景としては、信頼性の高い埋め込み用の圧センサーが実用化されていないことに起因するところが大きい。現在まで体内埋め込み用の圧センサーが実用化出来なかった大きな理由は、体内に埋め込んだ埋め込み用の圧センサーを校正する方法がなかったためである。

そこで、本研究では、対象を体内埋込型定常流補助人工心臓に絞って、その流入圧センサーの自動校正に関する基礎研究を行った。対象を体内埋込型定常流補助人工心臓用流入圧センサーとした理由は3つある。1つは、人工心臓の生理的制御を実現しようとする場合、流出圧や流入圧およびポンプ流量などのパラメータの連続計測が必要となるが、ポンプの揚程（流出圧と流入圧の差圧）とポンプ流量はモーター電流とポンプ回転数から推定可能であるため（73-74）、流入圧が計測できれば、制御に必要なパラメータが計測（もしくは推定）可能となること。2つ目は、定常流補助人工心臓ではサッキングが発生するが、サッキングの程度を検出するには流入圧センサーが最適であること。3つ目は、サッキング現象を利用すると、流入圧センサーの自動校正ができる可能性がある、と考えたことである。

我々が研究開発している体内埋込型圧センサーは、半導体絶対圧センサー素子を使用している。現在の素子の性能からすると、素子単体ではドリフトはほとんどないレベルにまで進歩している。しかし、この素子を血圧センサーに使用する

ときに、抗血栓性の問題から血液と素子表面を直接接触させることが出来ない。したがって、血液からセンサー素子までの圧力伝達系に使用される媒体の経時変化により経時ドリフトが発生する。我々の体内埋込型圧センサーは、血液接触面には抗血栓性ポリウレタンの膜を使用し、圧センサー内にメディカルグレードのシリコンオイルを封入してセンサー素子までの圧力伝達を行っている。動物実験では、この方法でゲインドリフトはほとんど発生せず、オフセットドリフトのみの発生であった。したがって、本センサーでは、ゼロ点のみの1点校正でよいということが、本研究を行う前提条件となっている。

ゼロ点の校正に必要な計測は、大気圧の計測である。現在臨床で動脈圧や静脈圧の連続計測に使用されている圧力トランスデューサでは、ゼロ点の校正は圧ラインを大気に解放して、同トランスデューサで大気圧を計測して行っている。しかし、体内埋込型圧センサーの場合、流入カニューレに埋め込んだ体内埋込型圧センサーは常時血液に接触しているため、大気に解放することは不可能であり、また胸腔内において大気圧を計測することも困難である。そこで、大気圧の代わりに胸腔内圧を利用することとした。胸腔内圧は、大気圧と比較すると若干陰圧になってはいるものの、絶対圧で見た場合には、大気圧と相関して変動しているはずである。次に、流入カニューレに埋め込んだ体内埋込型圧センサーで計測される圧力波形から胸腔内圧を推定する方法を考えた。具体的には、サッキングが解除される瞬間の流入圧から胸腔内圧を推定できる可能性があると考えた。

まず、体内埋込型圧センサーで計測される圧力波形からサッキングが解除される瞬間の圧を算出するアルゴリズムを考案し、校正圧の自動計算プログラムをC言語で開発した。このアルゴリズムは、模擬循環回路を作製して検証することとし、模擬循環回路においてサッキングを再現するためにサッキングポンプを作製した。さらに模擬循環回路に特有の人工弁による水撃作用を低減するために

ジェリーフィッシュ弁を作製し、サッキング波形の再現と校正圧の自動計算を試みた。その結果、模擬循環回路でサッキングを再現することに成功した。模擬循環回路でのサッキング波形は、動物実験でのサッキング波形と多少異なっていたものの、アルゴリズムの検証が可能であった。計算結果の標準偏差の平均は 0.175kPa (1.31mmHg) であり、ばらつきは非常に小さな範囲に収まっていた。また、サッキングポンプの駆動陰圧が動物実験での胸腔内圧に対応することを利用して、サッキングが発生する範囲内で駆動陰圧を変えた場合に、駆動陰圧に相関して校正圧が変動することも確認した。さらに、3分間の平均をとることにより、校正圧と大気圧の関係が傾き 1 で正比例することから、本研究で提案する自動校正ロジックが上手く動作する可能性があることがわかった。また、本計算アルゴリズムのばらつきの精度が確保されるのは、心臓の拍動数が 130bpm 程度までであることもわかった。

次に、動物実験により、アルゴリズムの検証と、実際に自動校正法が上手く動作することを検証した。胸腔内で校正を行う場合、胸腔内圧に呼吸性変動の影響が加わる。したがって、呼吸性変動を検出するために、胸腔内圧検出センサーを作製した。実際には 3 頭のヤギで実験を行ったが、2 頭は、胸腔内圧検出センサーをバルーンで作製したものを埋め込んだ。1 頭目は肺出血で早期に失い、2 頭目は胸腔内でバルーンが血餅に埋もれて胸腔内圧が上手く計測できなかった。この結果を踏まえて、3 頭目は胸腔内圧検出センサーをチャンバーで作製し、膜部分を肺に接触させるように胸腔内に設置することにより、長期的に胸腔内圧を計測することに成功した。本研究データは、3 頭目のヤギで採取したものである。結果的には、計算された校正圧の標準偏差は平均 0.425kPa (3.19mmHg) であり、呼吸性変動が加わっても、ばらつきはかなり小さな範囲に収まっていた。校正圧の 5 分間の平均値を取ってみると、校正圧（平均値）は大気圧と傾き 1 で正比例し、相

関係数もよい。この結果は、校正圧の平均値を用いれば（本研究では5分間の平均値を用いた）、自動校正が可能であることを示している。ただし、校正圧には胸腔内圧と大気圧との相違分の陰圧が数 mmHg 乗っているために、校正圧をそのままゼロ点に使用すると、若干陰圧側にオフセットが乗ることになる。また、標準偏差は 0.326kPa (2.45mmHg) であるため、高精度の校正はできないが、制御やサッキングの程度検出には使用できると思われる。今後、症例数を増やして検討を進めなければならないが、本方法により、体内埋込型圧センサーの実用化の可能性を見いだしたと考えている。

臨床においては、体内埋込型圧センサーの校正に当たって、高頻度でサッキング (slight sucking) が発生する駆動条件は不適切であり、できるだけ少ないサッキング頻度で校正を行う必要がある。数 mmHg のオフセットドリフトが発生した場合に校正を行うこととすると、1〜2週間に1回程度校正をする必要があるが、この頻度であれば、サッキング (slight sucking) を発生させてもさほど問題にならない可能性はあると思われる。定常流ポンプに対して、サッキングが発生することは不可避なので、本研究はこのどうしても妨げないサッキング (slight sucking) を用いて、体内埋込型圧センサーの校正法を開発した。しかし、生体に対して、サッキングがどの程度許容可能なのかという問題に関して、特に slight sucking の生体への影響に関しては、今後検討する必要がある。

なお、絶対圧センサーでは、大気圧を参照圧としてゲージ圧を算出するため、血圧を計測するためには、同時に常時大気圧の計測が必要である。本研究の自動校正法により大気圧を推定して常時ゲージ圧を推定することも可能であるが、サッキングが高頻度（1日数回程度）に発生する状況でなければ困難である。参照圧に関しては、体内埋込型圧センサーと同じ絶対圧センサー素子を用いて体外で大気圧を同時計測し、経皮的通信システムを使って、体内体外の2つの絶対圧センサー素子出力からゲージ圧を算出するという方法がよいと思われる。体外で絶対

圧センサー素子を用いて大気圧を計測する場合においては、ドリフトはほとんどないため、本方法は、現実的かつ実用的な手法であると思われる。

7.2 他の人工心臓への適用可能性

本研究においては補助人工心臓として、波動型補助人工心臓に自動校正法を適用して研究を行ったが、軸流ポンプや遠心ポンプを使用した体内埋込型定常流補助人工心臓においてもサッキングは発生するため(43-53)、本研究の自動校正法は、他の体内埋込型定常流補助人工心臓においても問題なく応用できるはずである。

次に、心臓を完全に置き換える完全人工心臓への適用可能性を考えた場合、完全人工心臓では心室が切除されているため、補助人工心臓の流入圧に相当する血圧は心房圧となる。また、定常流ポンプを用いて完全人工心臓を構成した場合、拍動流モードで駆動しても、心房への血液還流量よりも駆動条件が相対的に高い場合には、心房のサッキングが発生する(74-75)。無拍動流モードでは、さらに心房のサッキングが発生しやすい(76)。補助人工心臓では、サッキングが解除された瞬間の心室がつぶれた状態でかつ心室の筋肉が弛緩しているときの心室内圧を、人工心臓への流入圧により計測して、胸腔内圧を推定した。完全人工心臓では、心房は心房細動となっており、拍動はしない。この状態では、心房がサッキングされた後に、肺から心房へ血液が流入しはじめてサッキングが解除された瞬間は、心房がつぶれた状態にありかつ心房の筋肉は心房細動で弛緩している。したがって、この瞬間の心房圧は胸腔内圧を反映していると考えられるため、本研究の自動校正法は完全人工心臓へも適用可能であると考えられる。完全人工心臓への適用可能性に関しては、今後、完全人工心臓の動物実験により実証したい。

完全人工心臓においては循環の維持を人工心臓そのものが行わなくてはならないため制御が不可欠である。定常流ポンプを使用した完全人工心臓で必要な制御

は、サッキング制御、左右心のバランス制御および血流量の生理的制御である。サッキング制御は、サッキングの発生を早期に検出して解除を行う制御である。左右心のバランス制御は、基本的には左心房圧の上昇を抑えて肺水腫が発生するのを防止する制御である。血流量の生理的制御は、時々刻々と変化する生体の代謝に対応して適切な血液流量を駆出する制御である。生理的制御としては、現在のところ、東京大学で長い年月をかけて動物実験で開発された 1/R 制御が世界で唯一である (77-82)。また、1/R 制御が開発されたことにより、空気圧駆動式完全人工心臓を用いて 532 日という完全人工心臓の動物実験としては世界最長生存記録 (現在でも世界最長生存記録) を達成した (80)。現在、我々は、波動ポンプを用いた波動型完全人工心臓の研究開発を行っているが、現段階の血圧計測システムは、図 7.1 右に示すように、4 本の経皮チューブを介して、体外設置圧カトランスデューサを用いて左右心房圧、肺動脈圧および大動脈圧を計測しており、この血圧の計測を基にして上記 3 つの制御を行っている。もし、体内埋込型圧センサーで心房圧が長期に安定して計測できると、モーターの駆動パラメータによるポンプの揚程とポンプ流量の推定を加えて、このいずれの制御も埋込型コントローラで行うことが可能となり、体内完全埋込型完全人工心臓が実現できる。体内完全埋込型完全人工心臓が完成すれば、患者にとっては、QOL (Quality Of Life) の向上、例えばゆっくりお風呂に入る、軽く運動をするなど、生きることに優しい完全人工心臓を実現できる。本研究は究極の完全人工心臓を実現させるためにも重要な研究であると言える。

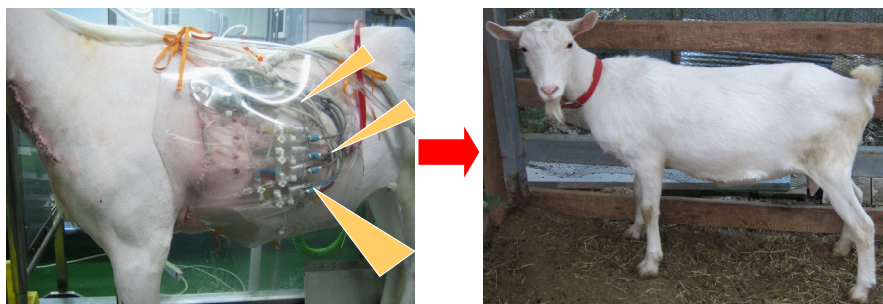


図 7.1 現段階の血圧計測システム (左) と将来 (右)

第8章

結 論

波動型補助人工心臓および体内埋込型圧センサーを用いて、体内埋込型定常流補助人工心臓用流入圧センサーの自動校正方法に関する基礎研究を行った。参照圧として大気圧の代わりに胸腔内圧を利用し、流入カニューレによる心室のサッキング現象を利用して胸腔内圧を推定する自動校正ロジックを提案した。サッキングが解除された瞬間の流入圧が胸腔内圧を反映するため、この圧をゼロ点補正のための校正圧とし、流入圧波形から校正圧を検出するアルゴリズムを作成した。このアルゴリズムを検証するために、サッキングを再現できる模擬循環回路を作製した。この模擬循環回路を用いて検出アルゴリズムを検証した結果、計算された校正圧の標準偏差は平均 0.175kPa (1.31mmHg) であり、ばらつきは非常に小さな範囲に収まっていた。動物実験では、校正圧に呼吸性変動が加わるが、それでも計算された校正圧の標準偏差は平均 0.425kPa (3.19mmHg) であり、ばらつきはかなり小さな範囲に収まっていた。動物実験により、校正圧の5分間の平均値を計算し、実際の大気圧と比較したところ、校正圧（平均値）と大気圧は傾き1の正比例関係にあり、相関係数は0.87と高い相関が得られた。また、このときの標準偏差は0.326kPa (2.45mmHg)であった。この結果は、高精度の校正はできないものの、校正圧の平均値を使用すれば流入圧センサーの自動校正が可能であることを示している。今後、症例数を増やして検討を進めなければならない。また、サッキングがどの程度許容可能なのかという問題や、本自動校正法の完全人工心臓への適用可能性に関しても、今後の課題である。

謝 辞

私が研究者として旅立つ学位論文の完成に当たり、先ず阿部裕輔先生に深甚な感謝の意を表します。2004年10月に、臨床医学出身で日本語もままならぬ私を、暖かく迎え入れていただいて以来、先生から直接学んだことの量と質は測り知れません。時には優しく、時には厳しく、愛の鞭で私を鞭撻することが無かったら、この論文は完成に至らなかったかもしれません。私を本日までに歩ませてくださったのは、根底において、何よりも先生の御蔭であることを、私はよく自覚しております。

磯山隆先生、斎藤逸郎先生と中川英元先生にも、とりわけ深くお礼を申し上げます。私が研究室に入った時から、臨床医学出身の私に、人工心臓の研究に必要な不可欠なデータ分析、情報処理、制御、3D CADでの作図と作製、シミュレーションなど物理学と工学の知識と技能を、親身になって、その手解きしてくださったのは、御二方の先生であります。そして、知識の伝授ばかりではなく、日頃の学習指導、論文の作成に至るまで、様々な面に於いて御二方の先生に大変お世話になりました。

更に、ゼミでは一貫して私の研究に真摯に助言をしてくださり、日頃の研究に於いても、学問的に多くを学ばせてくださった、技術専門員の河野明正さん、技術専門職員の小野俊哉さん、秘書の高森治子さん、同じく大学院生の井上雄介さん、石井耕平さん、学部生の太田英仁さん、宮原和洋さんに篤くお礼申し上げます。

最後に、論文の作成に止まらず、これまでに、私は一留学生として、学問を通じて、直接間接の接触を通じて、不断に学び、刺激を受けさせてくださった、様々な職業・年齢・国籍の方々にお礼を申し上げます。一々お名前を挙げることはできませんが、この方々の恩顧も、私は決して忘れません。

参考文献

- 1) Takatani S, Matsuda H, Hanatani A, Nojiri C, Yamazaki K, Motomura T, Ohuchi K, Sakamoto T, Yamane T. Mechanical circulatory support devices (MCSD) in Japan: current status and future directions. *J Artif Organs*, 2005; 8:13-27
- 2) Koul B, Solem JO, Steen S, Casimir-Ahn H, Granfeldt H, Lonn UJ. HeartMate left ventricular assist device as bridge to heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1625-1630
- 3) Portner PM, Jansen PG, Oyer PE, Wheeldon DR, Ramasamy N. Improved outcomes with an implantable left ventricular assist system: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:205-209
- 4) Mehta SM, Pae WE Jr, Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, Frank DJ, Thompson JJ, Pierce WS. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S156-161; discussion S183-184
- 5) LD Joyce and DB Olsen RK Jarvik WJ Kolf WC DeVries, WL Hastings. Response of the human body to the first permanent implant of the jarvik - 7 total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Vol. 29, pp. 81–87, 1983.
- 6) DG Pennington, LR McBride, MT Swartz, KR Kanter, GC Kaiser, HB Barner, LW Miller, KS Naunheim, AC Fiore, and VL Willman. Use of Pierce-Donachy ventricular assist device in patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, Vol. 47, pp. 130–135, 1989.
- 7) Platis A, Larson DF. CardioWest temporary total artificial heart. *Perfusion*. 2009 Sep; 24(5): 341-6. Epub 2009 Nov 16.

- 8) El-Banayosy A, Arusoglu L, Morshuis M, Kizner L, Tenderich G, Sarnowski P, Milting H, Koerfer R. CardioWest total artificial heart: Bad Oeynhausen experience. *Ann Thorac Surg*. 2005 Aug; 80(2): 548-52.
- 9) Samuels L. The AbioCor totally implantable replacement heart. *Am Heart Hosp J*. 2003 Winter; 1(1): 91-6.
- 10) Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan; 127(1): 131-41.
- 11) Abe Y, Isoyama T, Saito I, Mochizuki S, Ono M, Nakagawa H, Taniguchi N, Mitsumune N, Sugino A, Mitsui M, Takiura K, Ono T, Kouno A, Chinzei T, Takamoto S, Imachi K. Development of mechanical circulatory support device at the university of tokyo. *J Artif Organs* 2007; 10:60-70
- 12) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Mabuchi K, Imanishi K, Kouno A, Atsumi K, Fujimasa I, Imachi K (1995) Basic study to develop the undulation pump for practical use: antithrombogenicity, hemolysis, and flow patterns inside the pump. *Artificial Organs* 19:691-693
- 13) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Mochizuki S, Mabuchi K, Baba K, Matuura H, Sun Y P, Kouno A, Atsumi K, Fujimasa I, Imachi K (1997) Development of the undulation pump total artificial heart. *Artificial Organs* 21:665-669
- 14) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Mochizuki S, Saito I, Guba P, Karita T, Sun Y P, Kouno A, Suzuki T, Baba K, Mabuchi K, Imachi K (1999) Present status of the total artificial heart at the University of Tokyo. *Artificial Organs* 23:221-228
- 15) Imachi K, Mabuchi K, Chinzei T, Abe Y, Imanishi K, Yonezawa T, Nozawa H, Isoyama T, Kouno A, Ono T, Atsumi K, Iwao F. The jellyfish valve: a polymer

- membrane valve for the artificial heart. In: Akutsu T, Koyanagi H (eds) Heart Replacement - Artificial Heart 4. Tokyo: Springer-Verlag, 1993; 41-44
- 16) Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol.* 2010 Apr 1; 105 (7):1030-5. Epub 2010 Feb 13.
- 17) Takatani S, Matsuda H, Hanatani A, Nojiri C, Yamazaki K, Motomura T, Ohuchi K, Sakamoto T, Yamane T. Mechanical circulatory support devices (MCS) in Japan: current status and future directions. *J Artif Organs.* 2005; 8 (1):13-27.
- 18) Furukawa K, Motomura T, Nosé Y. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: the need for an implantable right ventricular assist device. *Artif Organs.* 2005 May; 29 (5): 369-77.
- 19) Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H, Kayne HL, Poirier VL, Dasse KA. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg.* 1995 Sep; 222(3): 327-36; discussion 336-8.
- 20) Frazier OH, Macris MP, Myers TJ, Duncan JM, Radovancević B, Parnis SM, Cooley DA. Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jun; 57(6) :1416-22; discussion 1421-2.
- 21) Tayama E, Chihara S, Kosuga T, Akasu K, Kawano H, Ohashi M, Fukunaga S, Hayashida N, Aoyagi S.: A Virtual Experience of Long-distance Transportation of Patients With a Paracorporeal Left Ventricular Assist System. *J Artif Organs* 3: 62-69, 2000
- 22) 西中知博、 妙中義之、 巽英介、 北村惣一郎：小型、軽量、低電力消費、かつ

音が静かな国産空気圧駆動式補助人工心臓用携帯型駆動装置の開発、人工臓器 30:S36,2001

- 23) Nojiri C, Kijima T, Maekawa J, Horiuchi K, Kido T, Sugiyama T, Mori T, Sugiura N, Asada T, Umemura W, Ozaki T, Suzuki M, Akamatsu T, Westaby S, Katsumata T, Saito S. Development status of Terumo implantable left ventricular assist system. *Artif Organs* 2001; 25:411-413
- 24) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Griffith BP, Kurosawa H. EVAHEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Japanese J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:461-465
- 25) Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101:111-116
- 26) Chung MK, Zhang N, Tansley GD, Qian Y. Experimental determination of dynamic characteristics of the VentrAssist implantable rotary blood pump. *Artif Organs* 2004; 28:1089-1094
- 27) Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101:111-116
- 28) Kashiwa K, Nishimura T, Kubo H, Tamai H, Baba A, Ono M, Takamoto S, Kyo S. Study of device malfunctions in patients with implantable ventricular assist devices living at home. *J Artif Organs*. 2010 Sep; 13(3):134-8. Epub 2010 Aug 26.
- 29) Russo CF, Fratto PA, Milazzo F, Vitali E. Successful replacement of malfunctioning TCI HeartMate LVAD with DeBakey LVAD as a bridge to heart transplantation.

- Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004 Dec; 3(4):542-3.
- 30) Ono M. [Ventricular assist device and heart transplantation in Japan] [Article in Japanese] Masui. 2009 Mar; 58(3):327-36.
- 31) Silva JN, Canter CE. Current management of pediatric dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Mar; 25(2):80-7.
- 32) Yamazaki K. [EVAHEART: next-generation ventricular assist device] [Article in Japanese] *Nippon Rinsho*. 2007 May 28; 65 Suppl 5:594-600.
- 33) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Griffith BP, Kurosawa H. EVAHEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Nov; 50(11):461-5.
- 34) Morshuis M, Schoenbrodt M, Nojiri C, Roefe D, Schulte-Eistrup S, Boergermann J, Gummert JF, Arusoglu L. DuraHeart magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system for advanced heart failure patients. *Expert Rev Med Devices*. 2010 Mar; 7(2):173-83.
- 35) Yoshitake I, El-Banayosy A, Yoda M, Hata M, Sezai A, Niino T, Wakui S, Koerfer R, Minami K. *Artif Organs*. First clinical application of the DuraHeart centrifugal ventricular assist device for a Japanese patient. 2009 Sep; 33(9):763-6.
- 36) Gibber M, Wu ZJ, Chang WB, Bianchi G, Hu J, Garcia J, Jarvik R, Griffith BP. In vivo experience of the child-size pediatric Jarvik 2000 heart: update. *ASAIO J*. 2010 Jul-Aug; 56(4):369-76.
- 37) Anastasiadis K, Antonitsis P, Papakonstantinou C, Westaby S. Use of Jarvik 2000 left ventricular assist device for treating acutely decompensated heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Jan; 35(1):172. Epub 2008 Nov 21.

- 38) Nojiri C, Kijima T, Maekawa J, Horiuchi K, Kido T, Sugiyama T, Mori T, Sugiura N, Asada T, Umemura W, Ozaki T, Suzuki M, Akamatsu T, Westaby S, Katsumata T, Saito S. Development status of Terumo implantable left ventricular assist system. *Artif Organs* 2001; 25:411-413
- 39) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Griffith BP, Kurosawa H. EVAHEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Japanese J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:461-465
- 40) Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101:111-116
- 41) Chung MK, Zhang N, Tansley GD, Qian Y. Experimental determination of dynamic characteristics of the VentrAssist implantable rotary blood pump. *Artif Organs* 2004; 28:1089-1094
- 42) Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101:111-116
- 43) Ferreira A, Boston JR, Antaki JF. A control system for rotary blood pumps based on suction detection. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009 Mar;56(3):656-65. Epub 2008 Oct 3.
- 44) Y. C. Yu and J. Porter, "Mathematical modeling of ventricular suction induced by a rotary ventricular assist device," *Proc. IEEE Amer. Control Conf.*, Minneapolis, MN, Jun. 2006, pp. 707–712.
- 45) A. Ferreira, M. A. Simaan, J. R. Boston, and J. F. Antaki, "Frequency and time-frequency based indices for suction detection in rotary blood pumps," in *Proc. IEEE*

ICASSP, Toulouse, France, May 14–19, 2006, pp. 1064–1067.

- 46) A. Ferreira, S. Chen, M. A. Simaan, J. R. Boston, and J. F. Antaki, “A discriminant-analysis-based suction detection system for rotary blood pumps,” in Proc. 28th IEEE EMBS, New York, Aug. 30–Sep. 3, 2006, pp. 5382–5385.
- 47) M. Vollkron, H. Schima, L. Huber, R. Benkowski, G. Morello, and G. Wieselthaler, “Development of a suction detection system for axial blood pumps,” *Artif. Organs*, vol. 28, no. 8, pp. 709–716, 2004.
- 48) Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, Shiota T, Greenberg NL, Thomas JD. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Jan; 294(1):H505-13. Epub 2007 Nov 21.
- 49) Vollkron M, Voitl P, Ta J, Wieselthaler G, Schima H. *J Heart Lung Transplant*. Suction events during left ventricular support and ventricular arrhythmias. 2007 Aug; 26(8):819-25.
- 50) Reesink K, Dekker A, Van der Nagel T, Beghi C, Leonardi F, Botti P, De Cicco G, Lorusso R, Van der Veen F, Maessen J. Suction due to left ventricular assist: implications for device control and management. *Artif Organs*. 2007 Jul; 31(7): 542-9.
- 51) Ferreira A, Boston JR, Antaki JF. A rule-based controller based on suction detection for rotary blood pumps. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007; 2007: 3978-81.
- 52) Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Development of a suction detection system for axial blood pumps. *Artif Organs*. 2004 Aug; 28(8):709-16.
- 53) Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Development of a reliable automatic speed control system for rotary blood pumps. *J*

Heart Lung Transplant. 2005 Nov; 24(11):1878-85.

- 54) Y. C. Yu, J. R. Boston, M. A. Simaan, and J. F. Antaki, "Estimation of systemic vascular bed parameters for artificial heart control," *IEEE Trans. Autom. Control*, vol. 43, no. 6, pp. 765–778, Jun. 1998.
- 55) L. Golding, A. Medvedev, A. Massiello, W. Smith, D. Horvath, and R. Kasper, "Cleveland clinic continuous flow blood pump: Progress in development," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 6, pp. 447–450, 1998.
- 56) G. Giridharan, G. Pantalos, S. Koenig, K. Gillars, and M. Skilar, "Achieving physiologic perfusion with ventricular assist devices: Comparison of control strategies," in *Proc. Amer. Contr. Conf.*, Portland, OR, Jun. 2005, pp. 3823–3828.
- 57) D. M. Karantonis, N. H. Lovell, P. J. Ayre, D. G. Mason, and S. L. Cloherty, "Identification and classification of physiologically significant pumping states in an implantable rotary blood pump," *Artif. Organs*, vol. 30, no. 9, pp. 671–679, 2006.
- 58) N. Stergiopoulos, J. Meister, and N. Westerhof, "Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure," *Amer. J. Physiol.*, vol. 270, no. 6, pp. H2050–2059, 1996.
- 59) D. M. Karantonis, S. Cloherty, D. Mason, P. Ayre, and N. Lovell, "Noninvasive pulsatile flow estimation for an implanted rotary blood pump," in *Proc. 29th IEEE EMBS*, Lyon, France, Aug. 23–26, 2007, pp. 1018–1021.
- 60) M. A. Konstam, B. Czerska, M. Böhm, R. M. Oren, J. Sadowski, S. Khanal, W. T. Abraham, A. Wasler, J. B. Dahm, A. Gavazzi, S. Gradinac, V. Legrand, P. Mohacsi, G. Poelzl, B. Radovancevic, A. B. Van Bakel, M. R. Zile, B. Cabuay, K. Bartus, and P. Jansen, "Continuous aortic flow augmentation: A pilot study of hemodynamic and renal responses to a novel percutaneous intervention in decompensated heart failure,"

Circulation, vol. 112, no. 20, pp. 3107–3114, 2005.

- 61) Nitta S, Katahira Y, Yambe T, Sonobe T, Hayashi H, Tanaka M, Sato N, Miura M, Mohri H, Esashi M. Micro-pressure sensor for continuous monitoring of a ventricular assist device. *Inter J Artif Organs* 1990; 13:823-829
- 62) Bullister E, Reich S, d'Entremont, Silverman N, Sluetz, J. A Blood Pressure Sensor for Long-Term Implantation. *Artif Organs* 2001; 25:376-379
- 63) Yamagishi H, Sankai Y, Yamane T, Jikuya T, Tsutsui T. Development of Built-In Type and Noninvasive Sensor Systems for Smart Artificial Heart. *ASAIO J* 2003; 49:265-270
- 64) Cong P, Young DJ, Hoit B, Ko WH. Novel long-term implantable blood pressure monitoring system with reduced baseline drift. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; 1: 1854-7
- 65) Abe Y, Isoyama T, Saito I, Mochizuki S, Ono M, Nakagawa H, Taniguchi N, Mitsumune N, Sugino A, Mitsui M, Takiura K, Ono T, Kouno A, Chinzei T, Takamoto S, Imachi K. Development of mechanical circulatory support devices at the University of Tokyo. *J Artif Organs.* 2007; 10(2):60-70. Epub 2007 Jun 20.
- 66) Yambe T, Abe Y, Imachi K, Shiraishi Y, Shibata M, Yamaguchi T, Wang Q, Duan X, Liu H, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Umezu M, Matsuda T, Nitta S. Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of organ circulation. *Artif Organs.* 2004 Oct; 28(10):940-4.
- 67) Kobayashi S, Imachi K, Abe Y, Isoyama T, Nitta S, Yambe T. Development of the crank-motor vibrating flow pump for the left ventricular assist system. *J Congestive Heart Failure and Circulatory Support*, 1(4), 351-353, 2001

- 68) 阿部裕輔、鎮西恒雄、磯山隆、井街宏、今西薫、満洲邦彦、藤正巖．新しい小型容積型連続流血液ポンプ：Precessional Displacement Pump (PDP)、人工臓器, Vol. 22, No. 3, pp.683-688, 1993.
- 69) 阿部裕輔、鎮西恒雄、磯山隆、井街宏、今西薫、満洲邦彦、藤正巖．小型容積型連続流血液ポンプ (PDP) の完全埋込型人工心臓への応用、人工臓器, Vol. 23, No. 1, pp. 25-29, 1994.
- 70) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Mochizuki S, Mabuchi K, Baba K, Matsuura H, Sun YP, Kouno A, Atsumi K, Fujimasa I, Imachi K. Development of the undulation pump total artificial heart. *Artif Organs*. 1997 Jul; 21(7):665-9.
- 71) Abe Y, Chinzei T, Ono T, Mochizuki S, Saito I, Guba P, Karita T, Sun Y, Kouno A, Isoyama T, Baba K, Imachi K. Implantation of the undulation pump total artificial heart in the goat. *Artif Organs*. 1999 Oct; 23(10):932-8.
- 72) Imachi K, Mabuchi K, Chinzei T, Abe Y, Imanishi K, Yonezawa T, Nozawa H, Isoyama T, Kouno A, Ono T, Atsumi K, Iwao F. The jellyfish valve: a polymer membrane valve for the artificial heart. In: Akutsu T, Koyanagi H (eds) *Heart Replacement - Artificial Heart 4*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993; 41-44
- 73) Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan; 27(1):99-103.
- 74) Yoshizawa M, Sato T, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S, Nosé Y. Sensorless estimation of pressure head and flow of a continuous flow artificial heart based on input power and rotational speed. *ASAIO J*. 2002 Jul-Aug; 48(4):443-8.
- 75) Araki K, Oshikawa M, Onitsuka T, Nakamura K, Anai H, Yoshihara H. Detection of total assist and sucking points based on pulsatility of a continuous flow artificial heart:

- in vitro evaluation. *ASAIO J.* 1998 Sep-Oct; 44(5):M708-11.
- 76) Oshikawa M, Araki K, Nakamura K, Anai H, Onitsuka T. Detection of total assist and sucking points based on the pulsatility of a continuous flow artificial heart: in vivo evaluation. *ASAIO J.* 1998 Sep-Oct; 44(5):M704-7.
- 77) Saito I, Chinzei T, Isoyama T, Miura H, Kouno A, Ono T, Nakagawa H, Yamaguchi-Sekino S, Shi W, Inoue Y, Kishi A, Abe Y. Implementation of the Natural Heartbeat Synchronize Control for the Undulation Pump Ventricular Assist Device Using the Inflow Pressure. *IFMBE Proceedings* 2008; 19: 62-65
- 78) Abe Y, Saito I, Isoyama T, Miura H, Shi W, Yamaguchi S, Inoue Y, Nakagawa H, Ono M, Kishi A, Ono T, Kouno A, Chinzei T, Imachi K. A nonpulsatile total artificial heart with 1/R control. *J Artif Organs.* 2008;11(4):191-200. Epub 2008 Dec 17.
- 79) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Kobayashi S, Ono T, Saito I, Iwasaki K, Ishimaru M, Baba A, Kouno A, Ozeki T, Tohyama T, Imachi K. Advance in animal experiments with the undulation pump total artificial heart: 50 and 54 day survival periods with 1/R control. *ASAIO J.* 2003 May-Jun; 49(3):325-32.
- 80) Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Mochizuki S, Saito I, Guba P, Karita T, Sun YP, Kouno A, Suzuki T, Baba K, Mabuchi K, Imachi K. Present status of the total artificial heart at the University of Tokyo. *Artif Organs.* 1999 Mar; 23(3):221-8.
- 81) Saito I, Chinzei T, Abe Y, Ishimaru M, Mochizuki S, Ono T, Isoyama T, Iwasaki K, Kouno A, Baba A, Ozeki T, Takiura K, Tohyama T, Nakagawa H, Imachi K. Progress in the control system of the undulation pump total artificial heart. *Artif Organs.* 2003 Jan; 27(1):27-33.
- 82) Abe Y, T. Chinzei, K. Mabuchi, T. Isoyama, K. Baba, H. Matsuura, A. Kouno, T. Ono, S. Mochizuki, Y. Sun, K. Imanishi, K. Atsumi, I. Fujimasa, and K. Imachi : Over 500

Days Survival of a Total Artificial Heart Goat with 1/R Control. Akutsu T, Koyanagi H,
ed: Heart Replacement-Artificial Heart 6, Springer-Verlag, Tokyo, p34-40, 1998

