

高精度な血液循環模擬による右心循環補助デバイスの医工学評価

Engineering Based Evaluation for Right Heart Circulatory Support Devices using the Sophisticated Hemodynamic Simulation

○ 坪子侑佑（東北大） 白石泰之（東北大） 山田昭博（東北大） 平恭紀（東北大）
井上雄介（東北大） 佐々木一益（東北大） 渡辺祥太（東北大） 池田純平（東北大）
荒川友哉（東北大） 弓場充（東北大） 山家智之（東北大）

Yusuke TSUBOKO, Yasuyuki SHIRAISHI, Akihiro YAMADA, Yasunori TAIRA, Yusuke INOUE, Kazumasu SASAKI, Shota WATANABE, Junpei IKEDA, Tomoya ARAKAWA, Mitsuru YUBA, Tomoyuki YAMBE, Tohoku University

Abstract: The authors newly developed sophisticated mechanical pulmonary mock simulator for the preclinical evaluation of right heart circulatory support devices. The system consists of a pneumatic-driven silicone right ventricle, a pneumatic-driven right atrium with a polymer tricuspid valve model, a pulmonary valve chamber, a pulmonary arterial compliance tubing, a pulmonary peripheral resistance unit, and a venous reservoir. Using the pulmonary mock circulatory system, we could successfully simulate right atrioventricular mechanical interaction and natural pulmonary hemodynamics. Our mechanical circulatory simulation might be effective for the quantitative examination of right heart circulatory support devices.

Key Words: Preclinical Evaluation, Pulmonary Circulation, Circulatory Support Device

1. はじめに

循環器系人工臓器の開発プロセスでは模擬循環による性能評価が有効である。重症心不全に対する左心室補助人工心臓開発・評価をはじめとして、これまで体循環の流体シミュレーションが数多くなされているが、技術進歩やデバイス性能の向上に伴い、右心系への循環補助治療ならびにそれらの非臨床解析のニーズに対応しうる右心循環に特化した評価系の開発が望まれている。特に、小児の先天性心疾患においては生まれながらの心臓の構造奇形による血液循環障害が問題となるが、その中でも三尖弁や肺動脈といった右心系の構造異常に起因する病態は少なくない^{(1),(2)}。また、現在なお臨床応用に向けて開発がすすめられている全置換型人工心臓においても、両心の循環制御バランスが破たんすれば肺高血圧となり右心不全のち両心不全へと移行するため、右心循環制御の方法論確立が必要であると考えられる。そこで本稿では、低圧である肺循環特有の血行動態に着目してそれらを再現し、新規右心補助デバイスの定量評価が行いうる実機シミュレータを開発した。

2. 方法

2.1 右心模擬循環回路

健常なヒトでの肺循環では、循環流量が左心系とほぼ同等ながら、循環における圧は左心系の約 1/5 となる^{(3),(4)} (Table 1)。これら肺循環の高精度な再現のため、低圧の右心血液循環に特化した流体シミュレータを新たに開発した。

Table 1 Normal range of hemodynamic parameters in pulmonary circulation.

Parameters	Normal range		
	Systolic	Diastolic	Mean
RAP			2-6
RVP	20-30	0-5	
PAP	15-30	2-8	10-15

RAP: right atrial pressure, RVP: right ventricular pressure, PAP: pulmonary arterial pressure.

回路は Fig. 1 に示すように、空気圧駆動右心房モデル、右心室モデル、肺血管および末梢血管抵抗モデル、静脈リザーバから構成される。右心房モデルは流体室と空気室がダイアフラムにより分画され、コンプレッサから供給される圧縮空気によりラテックス製ダイアフラムが流体室側へ押されることで流体拍出を行う。また、右心室モデルは砲弾形状シリコンサックの流体室周囲が円筒状の空気室となっており、陽圧によってサック全体が変形して右心室の収縮形態を再現する。房室モデル間には逆止弁として高分子ゴム製三尖弁モデルを装着してある。右房および右室モデルはマイコン制御によって空気圧駆動の心拍数、収縮・拡張力と位相を任意に調節でき、空気圧と肺血管抵抗を調節することで、小児から成人までの血圧・血流量を再現することが可能である。右心房、右心室、肺動脈部には圧力トランスデューサ（日本光電，DX-300）を接続し、右室流出部には電磁血流計（日本光電，FF-200T）を接続した。回路の任意の部位に評価対象となる循環補助デバイスを接続することで血行動態試験が可能であるが、本稿では模擬循環における基礎特性を得るため、臨床規格の機械式二葉弁（St. Jude Medical, Regent）を肺動脈弁位に接続した。

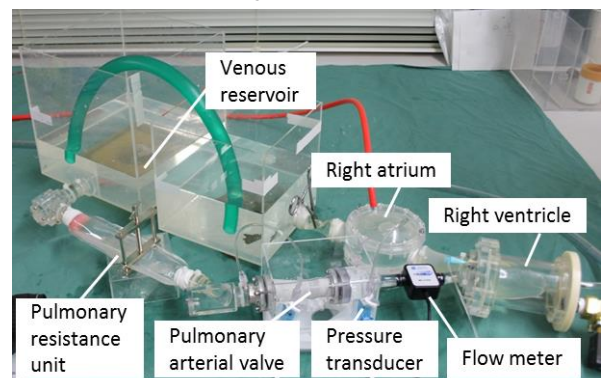


Fig. 1 Whole view of the pulmonary mechanical circulatory system

2.2 肺循環シミュレーション

前述した右心模擬循環において，作動流体に生理食塩水を用いて拍動条件下での右心房圧 (RAP)，右心室圧 (RVP)，肺動脈圧 (PAP) および肺動脈流量 (PAF) を，ポリグラフシステム (日本光電，LEG-1000) により 1 kHz サンプリングで記録した．回路駆動条件を Table 2 に示す．なお，右房および右室モデルの 1 周期内あたりの収縮比，房室間の収縮遅延時間は文献値より決定した^{(5),(6)}。

Table 2 Experimental conditions

Parameters		Values
Pump rate	[bpm]	60
Flow rate	[L/min]	1.2
Pneumatic driving pressure	RA	5
	RV	25
Systolic fraction	RA	15
	RV	40
Atrioventricular phase delay	[ms]	200

RA: right atrium, RV: right ventricle

3. 結果

Fig. 2 に右心模擬循環によって得られた血行動態波形を示す．各圧力パラメータは，収縮期，拡張期にわたり健常右心での範囲内の変動を示した．また，右心房の収縮による右室拡張末期圧の上昇が確認された．

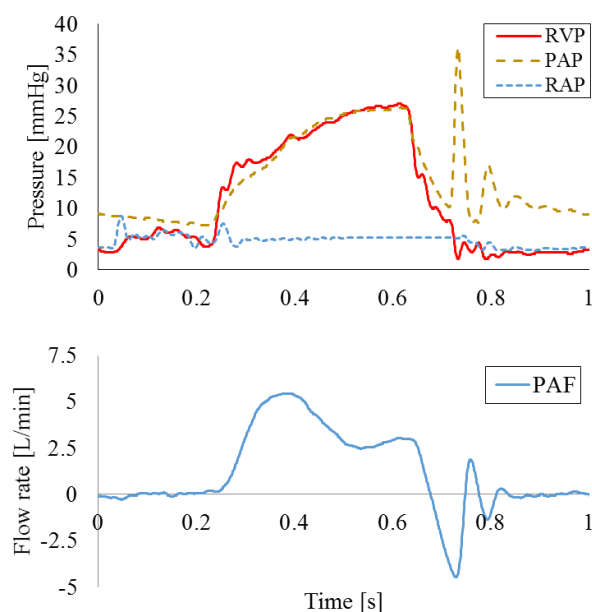


Fig. 2 Pressure (top) and flow (bottom) waveforms obtained from hemodynamic examination using pulmonary mechanical circulatory system.

4. 考察

開発した模擬循環での拍動試験によって，生体右心の血行動態の再現ができた．位相制御による右房 - 右室間の相互収縮を再現したことで，右心房の収縮が拡張末期の右室拡張機能を増強し，右心系特有の低圧での効率的な血液循環が達成されたと考えられる．右室収縮末期には弁閉鎖時の水撃が観測されたが，これは右室流出部に機械弁を用いたことと流体管路に硬質のチューブを用いたためであると考えられ，今後の改良によって，生体循環に近い血行動態評価が行いうる．本稿で再現した循環動態は健常右心のものであるが，循環補助治療の対象となるさまざまな疾患の機能的・解剖学的循環形態の再現についても今後の検討を

要する．

また，肺循環における主な抵抗要素は肺の小血管・毛細血管であるが，これらの抵抗性は呼吸の位相により変動し，右心の圧・流量のベースラインを変化させる．とくに小児先天性心疾患のフォンタン循環などにおいては呼吸位相によって起こる静脈還流の逆流が長期予後に影響する^{(7),(8)}ため，治療用デバイス開発においても肺血管抵抗の変動は考慮すべき課題である．可変肺血管抵抗のモデル化をすすめ，右心模擬循環と組み合わせることで，より高精度な右心循環模擬と，それに基づいた右心補助人工心臓や先天性心疾患補助をはじめとした循環補助・治療用具の医工学的定量評価が可能になると考えられる．

5. まとめ

本稿では低圧の右心循環における実機評価が可能な循環シミュレータの開発を行った．今後より一層臨床ニーズが高まるであろう各種右心循環補助デバイスの性能評価系の構築のため，空気圧駆動模擬循環により健常右心血行動態の再現を達成できた．研究展開によって，新規開発の循環器系医療機器の非臨床試験の迅速化が期待される．

参考文献

- (1) P.J. Gruber and J.A. Ebstein, Development gone away: congenital heart disease, *Circulation Research*, Vol. 94, No. 1, pp. 273-283, 2004.
- (2) 越後 茂之, 市川 肇, 上野 高義, 角 秀秋, 富田 英, 丹羽 公一郎, 村上新, 山村 英司, 井出 春樹, 安藤 政彦, 大内 秀雄, 黒寄 健一, 島田 衣里子, 立野 滋, 中村 真, 山田 修, 石井 正浩, 賀藤 均, 中澤 誠, 八木原 俊克, 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告), 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2012年改訂版), p. 3, 2012.
- (3) D.B. Badesch, H.C. Champion, M.A.G. Sanchez, M.M. Hoepfer, J.E. Loyd, A. Manes, M. McGoon, R. Naeije, H. Olschewski, R.J. Oudiz and A. Torbicki, Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension, *Journal of American College of Cardiology* Vol. 54, No. 1, pp. 55-66, 2009.
- (4) W.W. Nichols, M.F. O'Rourke and C. Vlachopoulos, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, Sixth Edition, CRC Press, p. 359, 2011.
- (5) A.N. Damato and S.H. Lau, Concealed and Supernormal Atrioventricular Conduction, *Circulation* Vol. 43, No. 6, pp.967-970, 1971.
- (6) A.M. Scher, M.I. Rodoriguez, J. Liikane and A.C. Young, The mechanism of atrioventricular conduction, *Circulation Research* Vol. 7, No. 1, pp. 54-61, 1959.
- (7) S.S. Kutty, Q. Peng, D.A. Danford, S.E. Fletcher, D. Perry, G.A. Talmon, C. Scott, J.D. Kugler, K.F. Duncan, R.E. Quiros-Tejeira and S. Kutty, Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study, *Journal of Hepatology* Vol. 59, No. 1, pp. 251-260, 2014.
- (8) K. Pundy, K.N. Pundi, P.S. Kamath, F. Cetta, Z. Li, J.T. Poterucha, D.J. Driscoll and J.N. Johnson, Liver disease in patients after the Fontan operation, *American Journal of Cardiology*, Vol. 117, No. 3, pp. 456-460, 2016.