

機関番号：36102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20360086

研究課題名（和文） 動特性試験による人工心臓用血液ポンプの信頼性評価

研究課題名（英文）

Reliability evaluation of blood pump for mechanical heart by dynamic response test

研究代表者

田中 浩平 (TANAKA KOUHEI)

徳島文理大学・理工学部・臨床工学科・教授

研究者番号：60449949

研究成果の概要（和文）：研究では、血液ポンプに対し水圧変化および管路抵抗の変化、また血液ポンプ回転数の周期変動試験を組み込んだ自動負荷試験機を開発し、生体の循環動態同様の機械的な負荷能力の機能を確認することにある。開発した試験機については、疑似血液、拍動成分、コンプライアンス管などの追加と生体循環に近似した病態プログラムの機能を付加し、血液試験や動物実験回数を減少させつつ、多様な血液ポンプ類の特徴を明らかにし評価することが可能である。

研究成果の概要（英文）：Before ventricular assist devices and replacement artificial hearts can be applied clinically, device performance must be evaluated. We developed a tester simulating bio-circulation in order to evaluate the stability of blood pumps across states ranging from resting to active. Automated load testers will prove useful in the development and evaluation of blood pumps, reducing the number of blood tests and animal experiments required.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
2009年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：生体循環シミュレータによる血液ポンプの評価

科研費の分科・細目：機械工学・流体力学

キーワード：血液ポンプ、生体循環、シミュレータ、模擬試験機、人工心臓、動特性、評価試験、動特性

1. 研究開始当初の背景

移植ドナーの不足のため、心臓移植までのつなぎ(Bridge to Transplantation; BTT)に、補助人工心臓や置換型人工心臓が適応される。また、近年では、BTTにとどまらず、心臓移植の代替療法として、人工心臓設置治療法(Destination Therapy; DT)などにより、人工心臓用血液ポンプは、高性能化が要求さ

れている。補助人工心臓や置換型人工心臓は、臨床応用に先立ち、生体循環を模擬した試験装置による性能評価、それに続く in vivo 性能評価として、血液試験、動物実験に続き、臨床試験などによって、生体内における機能、温度上昇、解剖学的適合性について評価される。しかし、倫理上、血液試験や動物実験の回数を減らすことが望ましい。このようなこ

とから生体循環模擬試験自体の評価精度の向上が望まれており、また人工心臓も含めた医療機器性能評価のための生体模擬装置の開発が急がれている。特に、生体の循環状態の変化に対する血液ポンプの応答評価については明らかにされていない。これまで血液ポンプの性能評価には、基本性能及び血栓、溶血、生体適合性などに関するものが多く、また、試験モデルが実際の循環動態とは異なる場合、現実の生体循環モデルとはいえない。特に安静時と運動時では、心拍出量が大幅に異なるうえに、各器官への流量配分も違うため、循環動態が変化してしまう。従って、生体の安静から運動状態への移行するような急な状態変化と同様の負荷を血液ポンプに加えたときの応答評価が重要になるものと考えられる。人工心臓用血液ポンプとして、定常流型ポンプは多様な形式のものが開発されている。このような定常流ポンプの動特性に関しては理論と実験で流量変動によってポンプ性能が準定常変化から外れてしまう。このような各種血液ポンプに対し生体循環に近似した負荷動態を与えることができれば、その特性を比較・評価することができる。

2. 研究の目的

研究では、安静時から運動時に亘る広範な運転域における各種血液ポンプの信頼性や安定性などを総合評価できるものとして、生体循環を模擬した生体循環試験機を開発することで、医療用血液ポンプの動特性試験による評価を行う。

3. 研究の方法

Fig1の概略図に示す通り、供試ポンプ1、温度センサ4、圧力センサ（吐出し）5、電磁流量計6の順に並び、上部のタンクに接続されている。また、上部のタンクは下部のタンクに接続され、下部タンクと供試ポンプの吸込み側管路が接続され閉ループ構成となっている。閉塞制御バルブ7は流量制御用の電動式のアクチュエータにより管路を絞ることで流れを制御するものである。上部タンクは、昇降用の電動アクチュエータにより上下にタンクを移動できるもので、その水位は超音波センサで測定される。上部タンクから下部

タンク間は柔軟な管路で接続され作動流体が下部タンクに流れ込む構造になっている。下部タンクは水位を一定にするため、上部タンクから流れ込んだ作動流体は再びマグネットポンプで下部水槽へ再循環させ、下部水位を一定にする回路で連結されている。全体の管路材質は、内径9.5mm直径の硬質の樹脂管とし管路長約3.077mの閉ループとした。ただし、閉塞制御バルブ7の流量制御部分については管路をアクチュエータで圧縮し抵抗を変化させるシステムを組み込んだことから内径3/8インチのTYGONチューブを300mm連結した。各種出力されたデータはデータロガーで収集し、PCに取り込み解析用ソフトで評価を行う。

生体の血圧調節には多くの生体因子が関与しており、心拍出量は循環血漿量や神経活動、血清電解質とともに、主に、生体の血圧は心拍出量と動脈血管弾性の相互作用によって発生し、その血圧を調節しているのが心臓および血管平滑と考えられている。正常であれば血圧の動揺は2sec程度で是正される。血圧が急激に低下した場合、心臓を支配する交感神経を興奮させ、副交感神経の興奮を抑制することにより心拍数および収縮力を増加させ、心拍出量を増大させる。同時に血管収縮性の交感神経を興奮させて末梢血管抵抗を増大させその結果血圧は上昇する。上記のことから、心拍出量の増大の結果血圧上昇が生じることを水圧変化、また血管抵抗の増大を管路径の変化として生体循環制御に置き換え再現するものである。

〈水位変化機能〉

血液ポンプへの負荷を連続的に与えるために、Fig.1の12に示すような水位を変化させる水槽タンクの昇降が必要である。Fig2に自動的に水位レベルを変化させるタンクの昇降を示す。この水位変化によって生体の血圧変化を模擬するものである。タンクのヘッド水位は超音波変位センサーで正確に計測し、タンクが上下する昇降動作は、電動アクチュエータで行った。昇降タンクの移動速度は120mm/sである。タンクを連続的にかつ自由に变化させることにより血液ポンプに与える負荷を変化させる仕組みである。この水圧レベルは、標準的なヒト(成人)の動脈側の平均血圧および低血圧時を想定し、約100mmHg

とし、水位が低下することにより生体の血圧が低下した状況で、この 50mmHg は心不全の循環動態を想定したものである。また吸い込み側下部タンクの水压については、血液ポンプに空気を吸い込まないことを考慮し、安定した水位を維持できる 7.35mmHg と、静脈圧と同様の値を選択した。

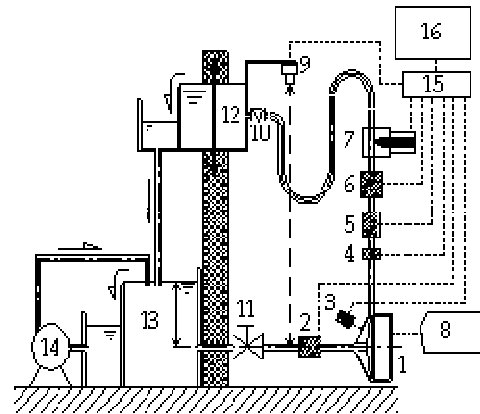
〈管路抵抗変化機能〉

生体の心臓血管系の試験モデルでは、心臓と末梢血管系は管壁の伸展率などについての損失を見積もる必要もあることからウィンドケッセルモデルを組み込むが、拍動流れにおいて平坦化が生じてしまうことから、本試験機ではあえて硬質管路で構成することとした。管路径を変化させるには、ポンプ吐出しからヘッドタンクまでの管路の途中で Fig.1(7) に示すような管路抵抗用の閉塞アクチュエータを取り付けた。Fig3 に実際の管路抵抗器を示す。主管路の硬質樹脂管とは別に、管路径を変化させ流量を制御するための弾性管路を取り付け、アクチュエータがチューブを圧縮することで、流路径を減少させ抵抗を負荷する仕組みとした。管路の締め付けはアクチュエータの圧縮部先端が管路に接触する移動距離 5.0mm の位置を基準とし、実際の締め付け率 0%と決定した。締め付けの変動幅は 5.0mm (0%)～14.5mm (88%)を制御範囲とし、この制御により送血流量に影響を与えることが可能である。88%の締め込みではほぼ閉塞状態である。0%～88%および 88%～0%までの締め付け最高移動速度は 15mm/s である。

〈血液ポンプの回転数周期変化機能〉

本研究における対象の供試ポンプは体外循環で用いられる代表的な定常流型の遠心型血液ポンプを用いた。血液ポンプは生体の心臓に相当するものであることから、圧受容体反射系同様 2 秒程度で変動した血圧および心拍出量を是正することが求められる。このことから、血液ポンプについても同様に送血流量を維持する追従性が必要となる。本試験機では血液ポンプが送血流量を維持する追従性について評価するため、血液ポンプの回転数を強制的に周期的に変動させることとした。Fig.1(8) に血液ポンプの回転数コントローラ本体の回転数ダイヤルにステッピングモータを直接取り付け、遠心ポンプの回転数が急変動したときの流量の変化を確認した。回

転数の周期については流量ダイヤルの角度により回転を低回転から高回転までを周期とした。Fig4 に実際の周期変動器の取り付け図を示す。回転数の周期は $n=2000\sim 4000$ rpm 間で、 $f=0.05, 0.1, 0.16, 0.25, 0.5, 1.0$ Hz 間で変化させた。回転数については光学回転計によりポンプの回転数を実測した。



1. Centrifugal blood pump
2. Inlet pressure sensor
3. Photo rotate sensor
4. Thermo sensor
5. Outlet pressure sensor
6. Electro-magnetic flow meter
7. Occlusion control valve
8. Pump controller
9. Head sensor
10. Needle valve
11. Gate valve
12. Variable head Reservoir
13. Under Reservoir
14. Circulation pump
15. Data logger
16. Computer

Fig.1 Schematics of experimental setup and measurement instruments

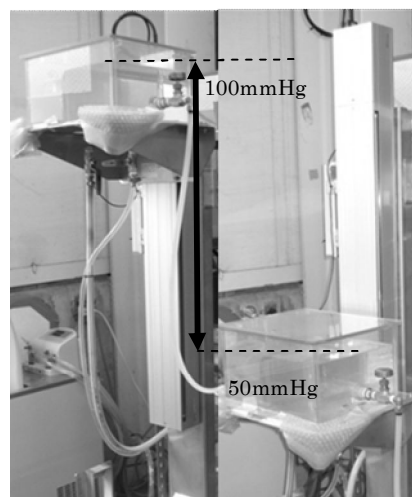


Fig2 自動水压制御機能

Fig1(12):100mmHg～50mmHg 間で水の入ったタンクをアクチュエータで自動昇降させる機能。水位レベルは超音波センサで計測。

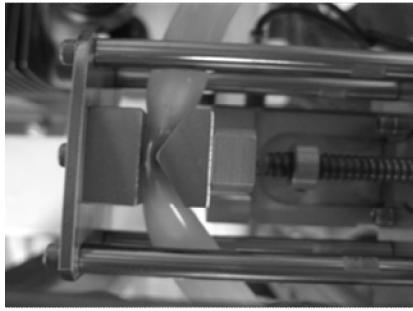


Fig3 管路抵抗制御機能

Fig1(7):3/8インチチューブを0%-88%まで自動開閉アクチュエータで1%間隔にて管路を圧縮し流路を閉塞させる自動抵抗器。



Fig4 血液ポンプの回転数周期変動器

Table 1 試験条件

試験対象ポンプ	HPM-15
作動流体	water
負荷水圧範囲 [mmHg]	50-100
管路開閉範囲 [%]	0-88
周期変動範囲 [rpm]	2000-4000

作動流体は常温の水とし、本試験では市販されている HPM-15 を供試血液ポンプとして用いた。なお、拍動機能は用いず定常流とした。

4. 研究成果

〈血液ポンプの性能曲線の抽出〉

Fig.5 に本試験機に組み込んだ供試用血液ポンプの性能曲線を示す。本供試血液ポンプは国内で数多く用いられる体外循環用血液ポンプを対象とした。揚程曲線は回転数 $n=2000\text{rpm}, 3000\text{rpm}, 4000\text{rpm}, 5000\text{rpm}$ 、抵抗曲線は本試験機におけるそれぞれの水圧と管路締付けなしの状態と締付け 14.5mm の状態をそれぞれ示しており、二本の曲線の交点が最大流量でありそれぞれの作動点を示している。また、供試ポンプにおける揚程曲線を無次元化したグラフを Fig.6 に示す。Fig.6 は供試血液ポンプが負荷圧 100mmHg の場合で、揚程係数は右下がりの安定な曲線で示されている。試験回転数の範囲の負荷圧 75mmHg

および 50mmHg についても同様の試験結果を示した。

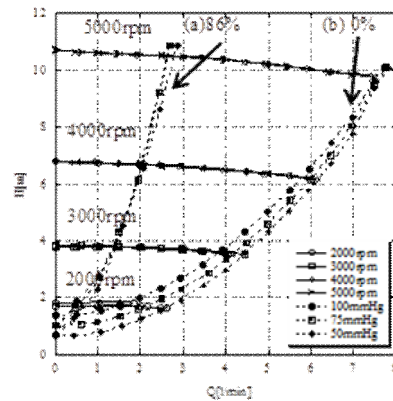


Fig.5 開発した模擬試験機による HPM-15 の性能曲線 (各回転数および水圧変化と管路抵抗(a)は 0%で全開、(b)88%が閉塞状態で、86%は閉塞直前)

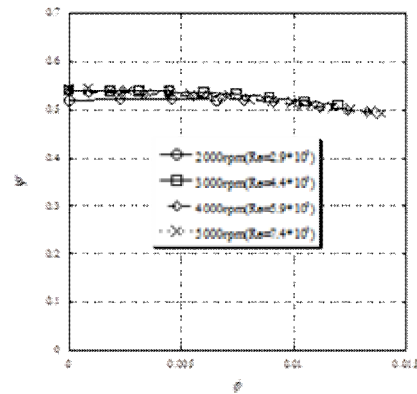


Fig.6 供試ポンプ (HPM-15) における水圧 100mmHg 時のヘッドカーブ

〈水圧変動機能と血液ポンプの応答〉

流量一定 ($Q=5\text{l/min}$) とした状態から可変式のヘッドタンクをそれぞれ 10sec かけて上下させることとした。負荷圧を連続的に変化させることで動脈血圧の変動を模擬した。Fig.7 に水圧変動させたグラフを示す。負荷圧の変動範囲は 100mmHg~50mmHg とした。この図より、負荷圧を 50mmHg に低下させた時は最大 5.7%程度送血流量が増加した。これは、Fig.5 の交点の流量を読み取ることで説明できる。50mmHg~100mmHg の負荷圧の変動においては大きな変動が示されなかった。また、各負荷圧に対する流量の分布を Fig.8 に示す。この図の補間曲線より読み取った値を Fig.8 にプロットして流量を比較してみた場合、負荷圧連続変動時の流量は各負荷圧に対する流量に追従していることから、負荷圧変動時間が 10sec の場合には準定常状態となる。

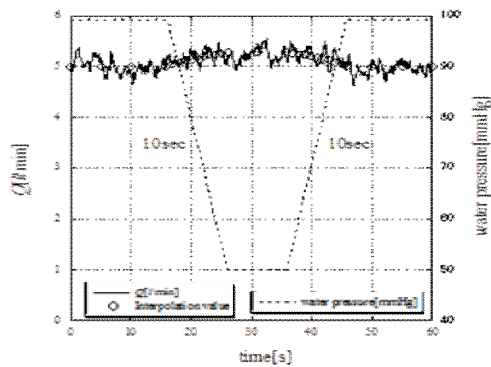


Fig.7 供試血液ポンプに対し水圧を 100mmHg～50mmHg(10sec)まで負荷を与えた時の送血流量の変化(管路抵抗 0%)

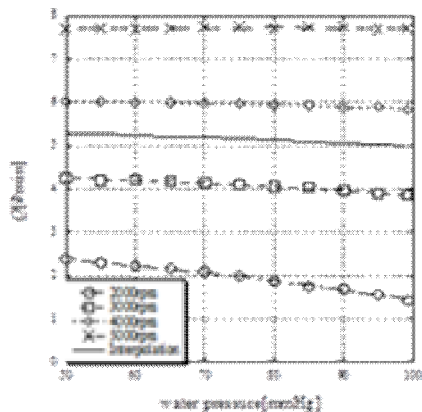


Fig.8 Quasi-stationary curve (water pressure)

〈管路抵抗変動における血液ポンプの応答〉
 流量一定($Q=5\text{l/min}$)とした状態からアクチュエータにより管路を締付けることで血管の収縮を模擬し、連続的に変化する管路抵抗に対する流量のグラフを Fig. 9 に示す. 締付けの範囲は 5mm～14.5mm で、5sec の速度で管路を閉塞させることが可能である. この図より、管路締付けが約 12mm (64%) を超えた辺りから流量が急激に減少していることが分かりますと共に、管路抵抗の変化は水圧の変化と比べて供試血液ポンプの送血に大きな影響を及ぼすことが分かる. また、締付け率 50% 以降の各締付け率における流量の分布を Fig. 10 に示す. この図からも流量低下の様子を確認することができ水圧変動時と同様と確認できたため、管路抵抗変動時間が 10sec の場合では準定常状態である. しかしながら、管路が完全に閉鎖する直前で急激な流量低下が生じたこと、また管路を円形断面のまま締付ける制御方法が難しい点なども踏まえ、今後、管路抵抗を変化させる制御方法の改良が必要と考えられた.

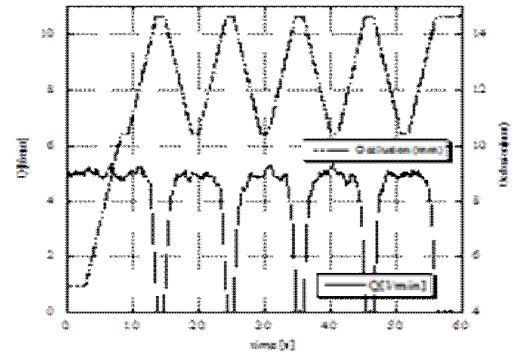


Fig.9 管路抵抗(上段)を 0%～88%まで周期的に変化させた場合の送血流量(下段)の変化(水圧 100mmHg 時)定常流ポンプにおける回転数周期変動と応答

生体の急激な循環動態変化に追従する必要性から回転数を強制的に $n=2000\sim 4000\text{rpm}$ の範囲で連続的に変化させ、管路系を含んだ供試血液ポンプの応答性を確認した Fig. 11. 追従性については、供試血液ポンプの HPM-15 の場合、回転周期 2sec 以下において流量および揚程が低下した. これは各種血液ポンプの応答性についても同様に確認することが可能である. 周期変動試験では予め管路の慣性効果を見積もる必要があるが、流体機械では、羽根車回転数の 10 分の 1 以下の周波数の変動に対しては、準定常の条件が適用できることが知られているため、機械内の流体の慣性効果は以下に示す見掛けのヘッドにより考慮できるとしている.

$$H_c = -\left\{L_{eq}/(gA_0)\right\}(dQ/dt) \quad (1)$$

ここで(1)式の L_{eq} , A_0 は等価管の長さおよび断面積である. 定常流血液ポンプにおける周期変動試験では、0.5Hz 以上ではポンプの回転応答が遅れはじめ、これ以上周波数では十分に回転数が上昇しなかった. 本試験機における HPM-15 での応答性能としては 0.5Hz が限界であった. ただし、体外循環用の供試ポンプの試験結果として 0.5Hz であったが、将来的に、応答の良い人工心臓用の定常流血液ポンプに求められるものとして、生物学的各種条件とともに考慮されるものと考えられる. 本試験機で、定常流で用いる遠心ポンプに対し周期変動を与えた. 血液ポンプに与える周波数が高まるにつれ回転数の追従が追い付かなくなり供試血液ポンプの限界点を確認できた. 血液ポンプの低回転から高回転まで周期的に変動しうる機能を有している場合、抵抗で流量を調整するのではなく、回

転数制御により血圧の動揺を収束させ、送血流量を変化させることが可能となる。これは、血液ポンプの回転数で生体の心臓同様、また圧受容体反射系なみに血圧および心拍出量を安定させることができることになる。

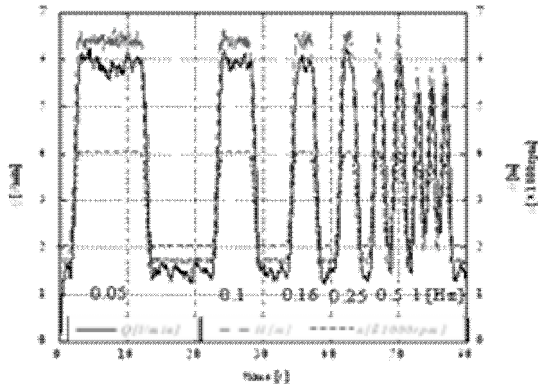


Fig. 11 模擬試験機による水圧100mmHg時の定常流型血液ポンプの回転数周期変動応答

血液ポンプを評価するためには、生体循環に近似した循環機能に近似した自動負荷試験機が必要である。研究では、人工心臓などに用いられる血液ポンプの特性把握を行うため、水圧、管路抵抗、応答試験としてポンプ回転数の周期変動について3種類の試験を行った。今後の開発に向け改善すべき点として水モデルの限界が確認できた。作動流体を血液の流動状態に近似血液、また拍動器とともにコンプライアンス管を加えること、さらには、管路抵抗と水圧が連動し正常な循環動態から心不全などの病態変化を再現できる自動プログラム開発が必要と考えられる。血液ポンプ用の自動負荷試験機を血液ポンプ開発及び評価試験に用いることで、血液試験や動物実験回数を減少させつつ、多様な血液ポンプ類の特徴を明らかにすることで、多くのユーザーが有益な情報を受けとり、最適な血液ポンプの選択を行うことができるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計6件)

- ① 田仲 浩平, 血液ポンプ負荷変動型循環試

験機の開発, 第23回バイオエンジニアリング講演会, 2011年1月, 熊本大学

- ② 田仲 浩平, 遠心性血液ポンプのための試験装置の開発, 第48回日本人工臓器学会, 2010年11月, 仙台国際センター

- ③ 田仲 浩平, 定常流ポンプ試験機の試作と機能評価, 定常流ポンプ研究会2010, 2010年11月, 仙台国際センター

- ④ 大西 健司・田仲 浩平, 遠心性血液ポンプを用いた体外循環シミュレータの研究, 2010日本機械学会中国四国支部・九州支部徳島講演会, 2010年10月、徳島大学

- ⑤ 田仲 浩平, 血液ポンプシミュレータの試作と機能評価, 第34回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2010年9月, 岡山大学

- ⑥ 田仲 浩平, 体外循環用遠心性血液ポンプ試験装置の研究, 2010年度日本機械学会年次大会, 2010年9月, 名古屋工業大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田仲 浩平 (TANAKA KOUHEI)

徳島文理大学・理工学部・臨床工学科・教授

研究者番号：60449949

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

塚本 寛 (TSUKAMOTO HIROSHI)

北九州工業高等専門学校・校長

研究者番号：50117305

(H20：研究代表者)

福富 純一郎 (FUKUTOMI JUNICHIRO)

徳島大学大学院・ソシオテクノサイエンス研究部・教授

研究者番号：30035646