

## 究極の完全人工心臓を目指して

日本医療科学大学保健医療学部医療・基礎教育科

阿部 裕輔

Yusuke ABE



### 1. はじめに

まさか私にこの原稿執筆依頼がくるとは夢にも思いませんでした。私のような全然偉くない研究者の歩んだ道を語っても、今時の若い研究者の参考になるのかはなはだ疑問ですが、大変名誉なことなので、ご笑読頂きたく存じます。

### 2. 医用工学との出会い

2017年の夏に、新潟県田上温泉で中学校の還暦記念同窓会というのがあり行ってみたら、小須戸中学校の同級生はみんな老けて、顔が分からない人もけっこういて、「月日が経つのは早いなあ」としみじみ思いました。そのときの同級生の話で分かったことは、中学を卒業するときには、私は将来弁護士になる予定だったということでした。しかし、高校で理系を選択したので、弘前大学医学部に進学しました。

当時は、「のんびりと町医者をやるともいいな」みたいに気楽に考えていたように思います。弘前大学4年生のときに、同級生の中山博文君が、何かのイベントで、故渥美和彦先生を弘前大学に招いて講演会を開催しました。当時クラス委員長だった私は接待係だったので、懇親会の接待をしていたら、渥美先生に「君は将来見込みがある」とおっしゃって頂きました。講演会で私がするどい質問をしたので、私を覚えていて下さったようです。もちろんリップサービスだと思いますが、気をよくした私は、次の年の夏休みに東京大学医学部附属医用電子研究施設の渥美研究室

を見学に行きました。そこにいたのは、完全人工心臓ヤギでした。ポリカーボネートのハウジングの中で、塩化ビニールのサックが血液を拍出しているのを見て、未来を見た気がしました。「これはすごい！」と思いました。

結局、町医者になる前に、人工心臓の研究をしようと思った私は、弘前大学を卒業後、東京大学の大学院に入学しました。渥美先生から外科研修をするように言われ、当時補助人工心臓の臨床治験を行っていた瀬在幸安先生の日本大学医学部(以下、日大)第二外科医局員となりました。その後も、日大第二外科には大変お世話になり、長期にわたり関連病院で非常勤医師として臨床経験を積ませて頂きました。外科研修が一段落して渥美研究室で研究を開始することになりましたが、人工心臓の研究は、当時助手の井街宏先生が中心となり、日本全国から来られた多くの研究生が推進しておりましたので、私はもう1人の助手の中島正治先生の下でレーザー医学の研究を行うように言われました。しばらくして、中島先生が厚生省(当時)に移動になり、井街先生も助教授に昇任されましたので、私が助手になるように言われました。私が大学院3年生のときでした。私の予定としましては、大学院を卒業して、しばらく病院をローテーションして、できればドイツに留学して、適当な時期に開業することにしておりましたので、このときは大変悩みました。結局、東京大学先端科学技術研究センターに移動になった当時助教授の故藤正巖先生に、「行きたいときに行くよりも、来てほしいと言われたときに行く方が歓迎されるんだよ」と言われて、なるほどと思い、大学院を中退して渥美研究室の助手になりました。

### 3. 完全人工心臓の研究と開発

レーザー医学の研究について私は、低エネルギーレーザーの生体作用から始めて、低エネルギーレーザー治療器

#### ■ 著者連絡先

日本医療科学大学保健医療学部医療・基礎教育科  
(〒350-0435 埼玉県入間郡毛呂山町下川原1276)  
E-mail. abe@bme.gr.jp

の治験が終わったあと、エキシマレーザーを用いた冠動脈レーザー内視鏡の開発に携わりました。しかし、プロトタイプは完成したのですが、残念ながら、バブルが弾けて共同研究先が消滅し、終了となってしまいました。その後、井街先生が教授となり、米沢卓実先生が助手としてレーザー医学の研究に加わりましたので、私は人工心臓の研究をすることにしました。1990年頃だったと思います。当時の研究室の課題は、完全人工心臓の制御と体内埋込式完全人工心臓の開発でした。

### 1) 完全人工心臓の制御

完全人工心臓の制御に関連する循環生理的な問題として、中心静脈圧(右心房圧)の上昇がありました。完全人工心臓を装着して2週間くらいすると右心房圧が上がってきて、1ヶ月もすると多量の腹水と肝臓の腫大が発生しました。中心静脈圧の上昇は、世界中の完全人工心臓研究者が頭をかかえていた問題でした。右心房圧が上がってきたときに、人工心臓の拍出量を増やして右心房圧を下げても一時的で、しばらくするとまた右心房圧が上がってきました。あるとき、ピンときて、完全人工心臓を装着したヤギ自身に自分の人工心臓を制御させれば、問題が解決するのではないだろうかと考えました。比較的安定に計れるパラメーターで、かつヤギが自身で変えられるものとしては末梢血管抵抗だけでしたので、まずはコンダクタンス(1/R:末梢血管抵抗の逆数)の変化に比例して、人工心臓の駆動条件を変化させてみました。この方法では、ヤギの術後の回復がよく、固定駆動より元気でしたが、2つ問題がありました。1つは、やはり右心房圧が上昇することで、もう1つは、ヤギが興奮したときや排尿時に、血圧が急上昇して拍出量が著しく低下し、制御が破綻することがありました。そこで、血圧が急上昇したときにはどうしたらよいか考えました。

当時、ペンシルベニア州立大学では、早くから末梢血管抵抗に着目して、動脈圧を一定に制御するという方法で完全人工心臓の長期生存に成功していました。ペンシルベニア州立大学で制御方法を開発したアラン・スナイダー先生とは個人的に研究交流がありましたが、彼は制御の時定数を遅くするという方法で血圧の急上昇に対処していました。私の制御方法は、根本的な考え方は違いますが、実質的には似たような方法でしたので、制御を鈍感にすればよいことは分かっていたのですが、スナイダー先生の方法では根本的解決にならないと考え、 $\alpha$ 作用と $\beta$ 作用の關係に着目しました。つまり、血圧の急上昇は $\alpha$ 作用によるものと考え、 $\beta$ 作用のみに比例して人工心臓の駆動条件を変化させる方法を考えました。これには、もう1つの考えがあり



図1 1/R制御により532日生存した完全人工心臓ヤギ(366日目)

ました。それは、血管には $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体があるのに、なぜ心臓には $\beta$ 受容体しかないのだろうか、ということでした。つまり、心臓と血管は $\beta$ 作用を通じて同じ方向に働く可能性があると考え、総コンダクタンスを動脈圧の上昇率で補正して、人工心臓の駆動条件がコンダクタンスの $\beta$ 作用による変化のみに比例するように制御式を作成しました。結局、この方法でうまくいき、右心房圧は完全に制御することができ、かつ運動負荷では自然心臓とほぼ同じプロファイルで心拍出量が増減することが確認できました。

おまけに、完全人工心臓の動物実験で問題となっていた貧血や甲状腺ホルモンの低下も起こらず、制御に関連すると考えられた問題点はすべてクリアできました。この制御方法を東北大学の山家智之先生が「1/R制御」と名付けてくれました。その後、スナイダー先生が、「Conductance and arterial pressure-based control」という正式名称を付けてくれました。スナイダー先生とは、1/R制御をペンシルベニア州立大学のデバイスに委嘱する方法を検討しましたが、向こうのグラントが終了してしまいました。当時はフロッピーディスクベースのPC9801という非力なコンピュータを3台駆使して制御していた時代でしたが、1995年には、体外設置式の空気圧駆動式サック型ポンプを用いて、完全人工心臓ヤギの532日の生存を達成できました(図1)。この生存記録は、完全人工心臓の動物実験としては現在でも世界最長生存記録です。その後、1/R制御は、斎藤逸郎君により簡略化され、 $\Delta P$ 制御となり螺旋流完全人工心臓に適用されました。

### 2) 体内埋込式完全人工心臓の開発

1/R制御の研究と時を同じくして、体内埋込式完全人工心臓の開発も始めました。この頃は、世界中の人工心臓開発者が、サックやダイヤフラムをプッシャープレートやシリコンオイルで駆動する体内埋込式完全人工心臓の開発に邁進している時代でした。私は、機械駆動では容積効率的

にも性能的にも自然心臓に及ばないため、自然心臓のように血液をダイレクトに駆出する方法を考えていました。当時は血液をダイレクトに駆出するポンプとして遠心ポンプと軸流ポンプがありましたが、いずれも綺麗な拍動流が作れませんでした。そこで、試行錯誤して発明したのが波動ポンプ(undulation pump)でした。波動ポンプの発想元はローラーポンプで、ローラーポンプをローラーの代わりに揺動円板(waving disc)でチューブを潰す形態に変換し、チューブの外側を省いて内側のみをポンプのシールとして残したものです。容積移動型なので1回転でも流量が得られ、制御追従性が非常によいため、モーターの回転を制御して綺麗な拍動流を作ることが可能でした。

「東京大学医学部附属医用電子研究施設」は、大学院重点化により「東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座」となりましたが、井街研究室には、慢性動物実験用のデバイスが作れるようにクラス100のバイオクリーンルームがあり、そのバイオクリーンルーム内には塩化ビニールのカニューレなどが作製できる炉もありました。また、工作室には5軸のマシニングセンターやNC旋盤など多種の加工機械があり、樹脂や金属の加工も自前でできました。さらに、真空注型器もありましたので、ウレタンやエポキシ、シリコンなどの樹脂部品も自作できました。細胞培養設備や組織標本作製設備もあり、研究と開発に必要な設備はほとんど揃っていました。

早速、左心用と右心用の2種類の波動ポンプを作製して波動型完全人工心臓(undulation pump total artificial heart, UPTAH)を試作し、ヤギに埋め込みましたが、何回やってもヤギは術後に肺水腫となり数日しか生存できませんでした。1年くらいこの原因が分かりませんでした。あるとき、術後に徹夜でポンプの状況を観察していた鎮西恒雄先生が、術後の循環血液量が少なく心房圧が低いときに、右心ポンプが心房壁を吸着して血液が駆出できなくなることがあり、そのときにヤギが興奮すると、動脈圧が急上昇するとともに、静脈還流が劇的に改善して心房壁の吸着が解除された瞬間、右心ポンプが大流量を駆出し、かつ動脈圧の急上昇により左心房圧が高いため、肺動脈圧が瞬時に80 mmHgくらいに上昇して、肺水腫となることを発見しました。この心房のサッキングという問題は、これまでの空気圧駆動式サック型ポンプでは顕著ではありませんでしたが、ちょうど掃除機がカーテンを吸着して取れないときの状態に似ており、連続流ポンプの特徴でした。

当初、駆動条件はマニュアルで制御していましたが、心房のサッキングは瞬時に発生し、マニュアル制御で回避することは不可能だったため、鎮西先生が専用の制御システ

ムを設計・製作し、心房圧とモーターのトルク変動を自動計測して、心房のサッキングが防止できるように自動制御しました。また、もし心房のサッキングが起こったときでも速やかに解除できるプログラムを開発して、ようやく長期の生存が得られるようになりました。次に、運動負荷の実験をするために、ポンプ性能を上げなければならなくなりました。完全人工心臓を小型高性能化すると、モーターの発熱の処理が難しくなります。そこで、発熱する左心のモーターを、左心と右心のポンプでサンドイッチにして血液で冷却することにより、高性能なUPTAHが完成しました。このデバイスを用いて、運動負荷をはじめ様々な研究を行うことができました。UPTAHのヤギでの生存日数は、最長153日で、死因はポンプ内血栓でした。

### 3) 究極の完全人工心臓を目指して

2004年に井街先生が定年となり東北大学に移動されたあと、私は准教授のまま教室主任として研究室を引き継ぐことになりました。臨床では、連続流ポンプによる補助人工心臓が実用化されはじめた時期で、耐久性も重要視されはじめていました。そこで、次の目標は長期耐久性を備えた完全人工心臓を開発することにしました。UPTAHの研究により、連続流ポンプを用いた完全人工心臓の可能性は証明されていましたが、セラミックボールベアリングの摩擦限界から、波動ポンプの耐久性は2年程度と見積もられていました。最も単純な方法は、植込式補助人工心臓に使用されている遠心ポンプか軸流ポンプを高性能化して完全人工心臓を作ることでしたが、自然心臓のポンプ(心室)からの入出力が同一方向に出ているのに対して、遠心ポンプも軸流ポンプも入力ポートと出力ポートが同一方向に出ません。したがって、これらのポンプは完全人工心臓を組み立てにくい形状でした。

そこで、試行錯誤して発明したのが螺旋流ポンプ(helical flow pump, HFP)でした。HFPの発想はジェット機のタービンエンジンの直列コンプレッサーからきており、直列コンプレッサーの羽根の1枚だけを使用し、入出力ポートを両方も周側面の同一方向に開口させ、入力ポートから入った流体がポンプ内を螺旋状に回転して、出力ポートに出ていくポンプです。このポンプも容積移動型のポンプなので、制御追従性が非常によく、細かな制御が可能でした。さらに、モーターをポンプの中心部に設置して、血液で効率よく冷却できるようにしました。インペラーとモーターの間には動圧軸受けを設けて、インペラーを動圧浮上させることにより、非接触で駆動することにしました。そのためには、インペラーにかかる力を回転中心にバランスさせる必要があったので、ダブルポリューートの流路を採用しました。

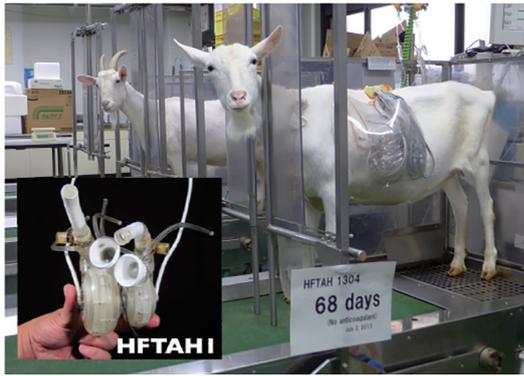


図2 螺旋流完全人工心臓(左下)とそれを埋め込んだヤギ(68日目)

将来の臨床応用を念頭に置いて、螺旋流完全人工心臓(helical flow total artificial heart, HFTAHI)は、両心バイパス用のデバイスとしても使用できるように、左右のポンプを独立させた形態にすることにしました。この頃には、研究の中心は大学院生でした。私はHFTAHIの断面図を1枚書くだけでよく、その断面図を基にして学生がcomputer-aided design (CAD)を使って全ての部品の3D設計図を作り、モーター部品と動圧シャフト部品の加工を外注して、それ以外の部品は全て研究室内で自作し、バイオクリーンルームで慢性動物実験用のHFTAHIを組み上げてくれました。私の仕事は、もっぱらヤギへの埋込み手術とヤギ当番になりました。HFTAHIは最初、セラミックインペラーを用いて30年の耐久性を目標に設計しましたが、おそらく臨床初号機は加工が容易なチタン合金インペラーを用いると思われたので、流体摩擦の関係で耐久性は当面10年くらいと見積もられました。HFTAHIのヤギでの生存日数は、最長100日でした(図2)。死因は、1/R制御をかけて右心房圧を正常値近くまで下げた結果、心房のサッキングが発生し、右心ポンプ内の圧力分布が異常となり、動圧軸受けがロックされ、右心ポンプが停止したことでした。



図3 阿部研究室の研究プロジェクト関係者

#### 4. おわりに

渥美先生は、退官された後も、たまにお会いすると、「世界一の研究を行っているか」と声をかけてくださいました。井街先生は、「オリジナリティが一番重要なんだよ」といつも言っておられました。私はこの二人の師匠の教えを守って、精力的に研究を続け、また学生の指導を行ってきました。図3は、2018年3月に、私が東京大学を定年になったときの送別会の写真ですが、優秀な学生と研究員やスタッフに恵まれて、様々な研究プロジェクトを推進することができました。東京大学の完全人工心臓プロジェクトは、究極の完全人工心臓の完成が見えてきたところで、私の定年により終了となりましたが、独創的研究能力を有するリーダーを養成するという当研究科の目的には、少しだけ貢献できたように思います。また、研究プロジェクトで得られた多くの研究データは、科学の進歩に役立つものと信じています。いろいろな方に多方面でお世話になりました。深く感謝いたします。

本稿の著者には規定されたCOIはない。