弁無し拍動流血液ポンプの開発に関する研究*

内 貴 猛^{*1}, 川 口 学^{*2}, 狩 野 猛^{*1}

Development of Valveless Pulsatile Flow Blood Pump

Takeru NAIKI, Manabu KAWAGUCHI and Takeshi KARINO

Artificial valves are used in most artificial hearts to pump up blood against high aortic pressure. However, they cause serious damage to blood by inducing hemolysis and thrombus formation. To solve these problems, we have devised a prototype model of a valveless blood pump which can produce pulsatile flow by periodically compressing from one end to the other a lunar-shaped polyurethane-made blood chamber with an oscillating disk. The pumping characteristics of the blood pump were studied by setting up a mock circulatory system. It was found that the pump could generate flow and pressure waves which were similar to those generated by a natural heart in vivo. The amount of hemolysis caused by this blood pump was comparable to that caused by an ordinary roller pump and a centrifugal pump. These results indicate that the new apparatus could serve as a blood pump in clinical practice.

Key Words: Pump, Unsteady Flow, Medical Engineering, Blood Pump, Valve, Hemolysis, Artificial Heart

1. 緒 論

生体心臓の機能改善や機能代行を目的として、多くの拍動流型人工心臓が研究開発され、臨床的にも用いられている。一般に拍動流型人工心臓では、人工弁を使用して圧力の高い大動脈内へ血液を送り出している。しかしながら、そのために人工弁の装着部位に血流の停滞が起こり、血栓形成が促進されたり⁽¹⁾⁽²⁾、血液に高せん断応力が作用して溶血が起こり⁽³⁾⁽⁴⁾、長期に渡る使用が困難になっている。従って、このような問題を回避するためにも人工弁を使用しない血液ポンプの実現が望まれる。また、取扱いの容易さ等の点から人工心肺等の短期利用用として定常流血液ポンプが使われるが、そのような目的にも取扱いの容易な人工弁無しの拍動流型血液ポンプがあったら有効であろうと考えられる。そこで、本研究では補助人工心臓への応用を目的に、人工弁を使用せずに高い後負荷に対してでも血液を送り出せ、しかも生理的な流量・圧波形を有する拍動流を発生できる血液ポンプの開発を試みた。そして、試作した血液ポンプのポンプ特性および溶血量を

in vitro 実験により測定し、補助人工心臓への応用の可能性を検討した。

2. 試作した血液ポンプ

2・1 血液ポンプの構成 本研究で設計、試作した血液ポンプは、Fig. 1 に示したように、血液チャンバ、チャンバを押しつぶす円板、円板を揺動運動させるためのロータと円錐体、それらを納めるポンプハウジング、ポンプの駆動力源である超音波モータ（フコク社製:USR-60W）により構成されている。ポンプハウジング、ロータ、円錐形台座、円板等については、加工および観察の容易なアクリル樹脂を用いて作製した。ポンプハウジングは、内径 110 mm、外径 120 mm、高さ 80 mm とし、円錐体の傾斜度は 20 度とした。ロータは、直径 68 mm、厚さ 5 mm とし、その周辺部に 5 個のカムフォロアボールベアリング（THK: CF3MR）を等間隔で装着した。また、十分に血液チャンバを押しつぶせるように、円板のチャンバ側の表面に厚さ 5 mm のスポンジシートと厚さ 1 mm のゴムシートを、そしてチャンバと円板との摩擦を軽減するために、更にその上に厚さ 0.4 mm のテフロンシートを貼り付けた。

血液チャンバには抗血栓性が高いセグメント化ポリウレタン（東洋紡績：TM-3）を素材として用い、デ

* 原稿受付 1996 年 7 月 15 日。

*¹ 正員、北海道大学電子科学研究所（〒060 札幌市北区北 12 条西 6 丁目）。*² 北海道大学大学院。

IPPING法とロストワックス法⁽⁵⁾⁽⁶⁾により作製した。具体的には、固形ワックスでチャンバの原型を作製し、その上にポリウレタン溶液を塗布、乾燥することによりポリウレタン膜を重層して、最後にワックスを溶出させて血液チャンバを作製した。外周がほぼ円形で、内周に膨らみを持ち、その位置が異なる5種類の血液チャンバを作製し、実験に使用した。なお、血液チャンバの流入口径および流出口径を共に10 mmとし、無負荷時の内容積を約60 mLとした。

2.2 血液ポンプの作動原理 本研究で試作した血液ポンプでは、Fig. 1に示したように円錐形をした台座の上に同心円上に置いた血液チャンバを、中心を合わせて配置した円板で部分的に上から押しつぶし、その際にできる時計の指針のような密着面の位置を連続的に移動させて血液を拍出するようになっている。なお、押しつぶしている部分の移動は、回転軸に対して傾斜して取り付けられているロータを回転させて、その下にある円板を揺動運動させることにより行っている。この機構により、まず、血液を血液チャンバの入口から出口へと一方向に送り出す事が可能になり、さらに、血液チャンバの横断面積を入口から出口にかけて変化させることにより拍動流を発生させる事を可能にした。

Fig. 1 The structure of the present blood pump

似たような構造で人工弁をもたない血液ポンプに完全埋込型人工心臓として壁井ら⁽⁷⁾、阿部ら⁽⁸⁾が開発している揺動円板型遠心血液ポンプ、波動ポンプがある。これらのポンプは容積が非常に小さく優れているが、血液に遠心力を与えるためにモータを3,000 rpm位の非常に速い速度まで回転させて、血液を高速旋回させている。本機構では、モータが1回転する毎に血液ポンプが1拍動するようになっており、50 ~ 90 bpmの低速でモータを回転させるため、本血液ポンプでは上の2つの血液ポンプより血球に与える損傷を少なくできと思われる。また、血液は押しつぶされている部分の移動に伴って血液チャンバへ受動的に流入することになり、そのため、一部の人工心臓など血液を能動的に吸引する血液ポンプとは異なり、左心房等の流入側の生体組織を痛める危険性も極めて低い。そして、この拍出機構のもう一つの長所は、血液の拍出と流入を同時に行えることである。このことにより、比較的高い拍動数においてもポンプ平均拍出流量があまり減少しないことが期待できる。

3. In vitro 実験によるポンプ特性の測定

3.1 In vitro 実験装置 試作した血液ポンプの性能を調べるため、Fig. 2に示すような生体の体循環を模擬した機械式の循環回路を作製した。血液ポンプの入口側には左心房を模擬したリザーバタンクを取り付け、出口側には血管系のコンプライアンスを模擬したコンプライアンスチャンバと末梢抵抗を模擬したニードルバルブを取り付けた。コンプライアンスチャンバでは空気の圧縮性を利用して血管のコンプライアンスを模擬できるようにしている。循環流体としては、生理食塩水(0.9% NaCl水溶液)あるいはウシ新鮮血を使用した。なお、生理食塩水の実験温度(25℃)における粘度および比重は、それぞれ1.0 cP, 1.000 g/cm³で、ウシ新鮮血の実験温度(37℃)におけるそ

Fig. 2 Schematic drawing of the mock circulatory system

これらの値は、それぞれ 4.8 cP (せん断速度 230.4 sec⁻¹において)、1.054 g/cm³であった。

3.2 実験方法 まず、ポンプ入口とリザーバタンク内の液面との水頭差を調節して左心房圧に相当する前負荷の平均値を設定した。次に血液ポンプを駆動し、ニードルバルブの締め具合を調節して動脈圧に相当する後負荷の平均値を設定した。更に、後負荷の変動幅をコンプライアンスチャンバ内の空気量で調節した。本研究では、まず平均前負荷 ($\overline{P_{in}}$) を 15 mmHg, 平均後負荷 ($\overline{P_{out}}$) を 100 mmHg, 後負荷変動幅を 40 mmHg, 拍動数 (PR) を 75 bpm になるように設定し、この状態を基準にして各条件を変化させ、その時に拍出される流量を測定した。

血液ポンプの拍出流量 (Q_{out}) については電磁血流量計 (日本光電工業: MF-27) で、前負荷 (P_{in}) および後負荷 (P_{out}) については圧力トランスデューサ (日本データインスツルメンツ: Model 420ASCA-AB) で測定した。それらのデータおよび超音波モータへの入力電流 (I), 入力電圧 (V) の値を DATA acquisition / control unit (Hewlett packard: 3852A) を介して、パーソナルコンピュータ (Epson: PC-286X) に取り込んだ。

本研究では、まず、血液ポンプの拍出流量波形および後負荷波形がどの程度動脈内の流量・圧波形に似ているかについて検討した。次に、前負荷や後負荷、拍動数等の各条件がポンプ平均拍出流量とポンプ効率に与える影響 (前負荷特性、後負荷特性、拍動数特性) を調べ、従来の拍動流型人工心臓のそれらと比較した。血液ポンプ自体の効率 (η) は、(1)式に示すように、血液ポンプ全体の効率 (流体に与えた仕事/入力電力) をモータ効率 ($\eta_{motor} \approx 1.0\%$) で除することによ

り求めることができる。本研究では、この効率を血液ポンプの評価に使用した。

$$\eta = (P_{out} - P_{in}) \cdot Q_{out} / (I \cdot V) / \eta_{motor} \cdots \cdots (1)$$

3.3 溶血量の評価方法 溶血量の測定には、クエン酸ナトリウムで凝固阻止したウシ新鮮血約 10 L を用いた。なお、実験中は血液をできるだけ生体内における状態に保つために、循環回路全体をビニールシートで覆い、内部の温度を 37 °C に維持した。血液ポンプを平均前負荷 15 mmHg, 平均後負荷 100 mmHg, 拍動数 75 bpm で駆動し、循環開始から 6 時間後まで 1 時間毎に血液試料を採取した。この際に、自然に起こる溶血の量も同時に測定するために、循環回路とは別に血液を入れたビーカーをタンク近傍に静置し、それからも血液試料をコントロールとして採取した。採取した血液試料を 10,000 rpm で 15 分間遠心分離し、血漿成分のみを取り出し、SLS-ヘモグロビン法⁽⁹⁾により血漿中の遊離ヘモグロビンの濃度を測定した。そして、(2)式により各循環時間における遊離ヘモグロビン濃度から回帰的に 100 L の血液を拍出した時の血漿中に遊離するヘモグロビンの総量を推定し、これを溶血の指数 (IH: Index of hemolysis) とした。

$$IH = V \cdot (1 - Hct) \cdot \Delta Hb \times 100 / (Q_{out} \cdot t) \cdots \cdots (2)$$

ここで、 V は循環回路中の血液総量 (= 10 L), Hct はヘマトクリット値 (≈ 0.45), ΔHb は t 時間後の循環した血液とコントロールの血液の血漿中のヘモグロビン濃度の差 (g/L), Q_{out} はポンプ平均拍出流量 (L/min), t は循環時間 (min) である。

また、比較のために、一般的に使用されているローラポンプ (Cole-Parmer Ins., Master-flex PA-71B) や遠心ポンプ (Nikkiso Eiko, Model CP10-PPRV-10) の引き起こす溶血量も測定した。なお、これらのポンプでは、平均前負荷を 15 mmHg, 平均後負荷を 100 mmHg, 平均拍出流量を 2 L/min に設定して、血液を循環し、測定を行った。

4. 結果および考察

4.1 ポンプ拍出波形および拍出特性 本研究で作製した膨らみの位置の異なる 5 種類の血液チャンバについて、ポンプ特性を調べた結果、Fig. 1 に示した入口と出口のほぼ中間に膨らみを持つ血液チャンバが最も良い拍出特性を示すことがわかった。本報では、この血液チャンバを使用したときの結果のみを示す。なお、

Fig. 3 Segmental volume of the blood chamber

この血液チャンバの無負荷時の内容積とポンプハウジング内に組み込んだ時の内容積は、それぞれ 58 と 30 mL であった。また、血液チャンバを 45°おきに 8 等分した部分の内容積は Fig. 3 のように分布していた。Fig. 4 は、生理食塩水による in vitro 実験で得られた流量・圧波形の 1 例を示している。拍出流量には高い周波数の振動が重畳しているものの、その値は 0 から 5 L/min の間で周期的に変動し、その平均値は 1.97 L/min であった。また、後負荷を 40 mmHg 程度の変動幅で変動させることができ、その時に後負荷は三角形の波形を示した。前負荷も血液ポンプの駆動により変動し、瞬間的には 50 mmHg まで達していた。拍出流量と後負荷の波形が生体心臓の拍出波形に似ていることから、本血液ポンプでは生理的な拍動流が形成されていると言える。なお、Fig. 5 に示したように、血液を用いて実験を行った場合にも同様の波形が得られた。

Fig. 6 は、(a)前負荷、(b)後負荷および(c)拍動数の変化に対するポンプ平均拍出流量およびポンプ効率の変化を示している。Fig. 6(a)のように、前負荷の増大に伴いポンプ平均拍出流量は増加した。しかし、平均前負荷が 20 mmHg の時と 10 mmHg の時の平均拍出流量の差は 0.7 L/min 程度であり、プッシュャープレート型人工心臓等の受動的に血液流入を行う従来の拍動流型人工心臓 (1.0~1.5 L/min 程度⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾) と比べると小さいことがわかった。この違いは、血液を拍出する機構の違いによると考えられる。本血液ポンプでは、血液を拍出している最中にも血液チャンバの押しつぶ

されている部分の入口側では血液の流入が起こるため、従来の人工心臓よりも長時間血液を吸入することになり、より多くの血液をポンプ内に入れることができる。そのために、本血液ポンプでは前負荷変化による平均拍出流量の変化が小さく現れたと考えられる。

後負荷特性では、Fig. 6(b)に示したように、後負荷の増大にともない平均拍出流量はほぼ直線的に減少した。これは、血液チャンバの押しつぶされている部分で僅かな流体の逆流が起こっていて、その量が後負荷の増大に伴って増加することを示している。ポンプハウジングに組み込んだ時（無負荷の時）の血液チャンバの容量は 31 mL であったことから、75 bpm の拍動数で血液ポンプを駆動した場合のポンプ平均拍出流量を算出すると、その値は 2.3 L/min になる。このことから、30 mmHg の後負荷で駆動した時には、ほとんど逆流が起こっていないことがわかる。ポンプ効率は、後負荷を大きくするに従い、ほぼ直線的に上昇し、平均後負荷が 200 mmHg では 18 %であった。このことから、本血液ポンプは人工弁を使用しなくても従来の血液ポンプと同等の圧力を生成でき、ポンプ効率も同程度の値が得られる事がわかった。

本血液ポンプの 1 回当たりの拍出量 (SV) は、Fig. 6(c)に示したように、測定を行った 50~90 bpm の範囲内ではほぼ一定であった。その結果、拍動数の増加にともないポンプ平均拍出流量は増加した。このことから、本血液ポンプはかなり高い拍動数でも血液を拍出できることが期待でき、本血液ポンプの拍出機構が血液ポンプの拍出機構として適していると思われる。

Fig. 4 Examples of flow and pressure waveforms obtained by perfusing saline

Fig. 5 Examples of flow and pressure waveforms obtained by perfusing bovine blood

Fig. 6 Pumping characteristics of the present blood pump

以上の結果から、本血液ポンプは、ポンプ特性に関して従来の拍動流型人工心臓よりも優れた特徴を持っていて、拍動流型血液ポンプとしてよく機能する事がわかった。

4・2 溶血量の評価 溶血試験は、本血液ポンプについて4回、ローラポンプについて3回、遠心ポンプについて3回行い、それらの結果得られた IH の平均値を比較した。それぞれの実験におけるコントロールの血漿遊離ヘモグロビン濃度の実験開始時と終了時の値にはほとんど変化がなかったの、コントロールの血漿遊離ヘモグロビン濃度の平均値を用いて溶血指数 IH を算出した。その結果、表1に示したように、本血液ポンプ、ローラポンプ、遠心ポンプの IH 値の間には有意な差は見られなかった。

一般に血液ポンプによって引き起こされる溶血は、赤血球に高いせん断応力や乱流応力（レイノルズ応力）、圧縮力が働くことによると考えられる。しかし、本血液ポンプでは単に血液チャンバ内の血液を一方に押し出すだけであり、かつ出口での平均レイノルズ数は1,000程度であり、それほど高くないので、血液チャンバ内の血流が乱流状態になっているとはとても思えない。後負荷を100 mmHgに設定したときには約0.3 L/minの逆流が血液チャンバ内に生じていたことから、0.01 cmの隙間が4.2 cmの幅の血液チャンバに

一様に存在していたと仮定すると、血液に働くせん断応力の最大値は約3,400 dynes/cm²になる。実際には血液チャンバの内周側と外周側の端で局所的に逆流が生じていて、その流路面積は上で仮定したよりも狭いと考えられるため、もっと高いせん断応力が血液には働いていると考えられる。1,000 dynes/cm²のオーダーのせん断応力が数msの間血液に作用することによっても、赤血球や血小板に損傷が生じて、溶血は起こると言われている⁽¹²⁾。このことから、本血液ポンプで起こった溶血は、血液チャンバ内で発生した逆流が原因になっていると考えられる。したがって、血液チャンバ内で起こる逆流を抑える工夫をすることにより、溶血量を減少できると思われる。

今回の溶血試験では、人工弁を装着した拍動流型人工心臓とは比較できなかったが、本血液ポンプによる溶血量は、ローラポンプや遠心ポンプと同程度である事がわかった。

5. 結 論

補助人工心臓への利用を目的に、人工弁を使用せず高い後負荷に対して血液を拍動的に送り出すことができ、次の特徴を有する新しい機構の血液ポンプを考案・試作した。

(1) 人工弁を使わず、かつ血液を低速で旋回させるため、溶血量を少なくできる。

(2) 血液を受動的に脱血するため、生体組織に損傷を与える危険性を低下できる。

(3) 血液の注入と拍出を同時に行うため、比較的高い拍動数でも血液を拍出できる。

そして、その特性を調べた結果、以下に示す結論が得られた。

Table 1 Comparison of the indices of hemolysis (IH) obtained with 3 different pumps

	IH (g/100 L) (mean $\pm$ SE)
Present blood pump	0.19 ± 0.12 (n = 4)
Roller pump	0.23 ± 0.14 (n = 3)
Centrifugal pump	0.22 ± 0.09 (n = 3)

(1) 本血液ポンプは、人工弁を使用せずに高い後負荷に対しても血液を拍出し、動脈内で観察される波形に似た拍出流量波形および後負荷波形を有する拍動流を発生できる。

(2) 本血液ポンプの前負荷特性、後負荷特性は従来の拍動流型の人工心臓と同等の性能である。

(3) 本血液ポンプの1回拍出量は50～90 bpmの間で一定であり、従来の拍動流型の人工心臓の限界値より高い拍動数でも血液を拍出できることが予想される。

(4) 本血液ポンプによって引き起こされる溶血量は、ローラポンプや遠心ポンプによる溶血量と同程度である。

これらの結果から、本血液ポンプの拍出機構は補助人工心臓用の拍動流型血液ポンプとして十分利用可能であることがわかった。今後、更に血液チャンバ内に生じる逆流を抑えて溶血量を低減すると共に、一回拍出量を多くすることが必要である。また、ポリウレタンで作製した血液チャンバの耐久性、抗血栓性について十分に検討する必要がある。

本研究の一部は、平成8年度文部省科学研究費補助金（内貴猛，奨励研究A 08780810）により行われた。

本研究に多大なる助言を頂いた北海道大学電子科学研究所の和田成生講師に謝意を表す。また、ポリウレタンを提供していただいた東洋紡績（株）に感謝する。

文 献

- (1) Yoganathan, A.P., et al., *Circulation*, **58** (1978), 70.
- (2) Zeien, L.B., Klatt, E.C., *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **114** (1990), 933.
- (3) Tarbell, J.M., et al., *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, **108** (1986), 232.
- (4) Baldwin, J.T., et al., *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, **116** (1994), 190.
- (5) Walburn, F.J., et al., *Transactions of the ASME*, **102** (1980), 284.
- (6) Kerber, C.W., et al., *Biorheology*, **26** (1989), 1041.
- (7) 壁井信之, 土屋喜一, *人工臓器*, **24** (1995), 327.
- (8) 阿部裕輔, 他, *人工臓器*, **24** (1995), 319.
- (9) 大城 徹, 他, *臨床病理*, **29** (1981), 203.
- (10) 岡本英治, *北海道大学工学研究科修士論文*, (1988).
- (11) 増澤 徹, 他, *人工臓器*, **24** (1995), 377.
- (12) Wurzinger, L.J. et al., *Biorheology*, **22** (1985), 437.