9. 中間期（3～6カ月）を目標とした 左心室補助型人工心臓

鷺津卓爾* 対島信子*² 守永典彦*³
葛西真一*⁴ 林 紘三郎*⁵ Y. Nose*⁶
R. Kiraly*⁶ G. B. Jacobs*⁶ H. Harasaki*⁶
K. Ouchi*⁶ K. Ozawa*⁶ T. Murakami*⁶

1. はじめに

近年ようやく本邦においても虚血性心疾患に対して外科的治療法が行われるようになり、手術件数も増加の傾向にある。しかし、対象となるのは安定期にあるものだけで、急性期の外科治療には制約があり、術後の低心拍出量（LCOS）に対処する方法の確立がのぞまれている。術後の LCOS は3期に分れ、術直後体外循環からの離脱を目的として **Ba-l-lon pumping** がすでに実用化され、さらには遠心型血液ポンプの単独または膜型人工肺との組み合わせ使用が研究されている¹⁾。同様の目的で Norman ら²⁾、Bernhard ら³⁾ は長期間移植を目的として開発された左室補助型人工心臓（left ventricular assist device-LVAD）を臨床例で体外に使用している。いずれにしてもこれらの補助手段は通常2週間以内、最大1カ月が限界で、ヘパリンによる抗凝固療法を不可欠とする。しかし、血行障害に陥った心筋の範囲によってはこの期間内に心機能の改善が望めない症例も予想される。これらの症例に対してはペースメーカーのごとく永久的に補助心臓を植込む必要がある。

* 名古屋大学医学部第1外科
*² 札幌斗南病院循環器科
*³ 久留米大学医学部第2外科
*⁴ 旭川医科大学第2外科
*⁵ 京都大学工学部機械工学科
*⁶ Cleveland Clinic

表1 実験番号と実験期間

Exp.No.	pump design	coating	inflow valve	outflow valve	Exp. period (days)	cause of termination
76062					207	rupture of aortic aneurysm
76070					83	accidental detachment of driving line
76072	old	1%			27	accidental overdriving
76084			old		96	increase in driving pressure
76089				bovine aortic	99	inflow restriction
76113					27	decrease in pump flow
76124					14	valvular malfunction
77135					70*	decrease in pump flow
77147		5%			57	decrease in pump flow
77168	new				5	pump malposition
77175					42	decrease in pump flow
77179			new		77	decrease in pump flow
77203				human dura mater	264**	
77230					41	decrease in pump flow

*---pump was removed. Animal was sacrificed on 130 day.
**---as of 5/25/1978 still in progress

左心室機能を完全に代行し、エネルギーを含んだ全装置の植込みが可能で、エネルギーの交換ができるものが研究開発されている⁴⁾。今回はこの前段階として、急性期、慢性期の中間に当たる3～6カ月間の使用を目的とした。胸腔内植込み型補助心臓の開発を行い、最長8カ月を超える動物実験を行ったので報告する。

2. 血液ポンプのデザインと材料

血液ポンプのハウジングは完全人工心臓と同様に内面はバイオライズ⁵⁾⁶⁾した牛の心外膜で作られ、当初は円型のものを使用した。（表1）しかし、内面に発育する偽内膜（Pseud Neo-intima-PNI）の厚さの研究とダイアフラムの運動の観察の結果図1のごとく楕円型状に変更した。

図1 血液ポンプのデザイン

図2 牛の胸腔横断面図

写真1 上がハウジング、下はダイアフラム

ダイアフラムは1975年からポリオレフィンを使用し、血液面は塩類結晶を利用して粗い表面構造になっている⁷⁾。この表面はさらにゼラチン液でコーティングされ、同様にバイオライズされる。(写真1)当初の6例には1%ゼラチン溶液が使用されたが、第7例以降は5%であった。(表1)

流入側の弁には28mmの人脳硬膜弁⁸⁾が使用された。流出側は初め牛の大動脈弁を加工したものが使用されたが、第10例から人脳硬膜弁に変更された。(表1)

左心室心尖から左心室腔内へ挿入されるカニ

ューレは内径22mmでアクリル樹脂で加工され、管の内外両面、牛の心外膜で被覆される。

左室心尖と血液ポンプは図2のごとく、U字の彎曲を必要とするが、この部分は26mmのCooley woven Dacron graft が使用された。駆動に陰圧を使用するから、この部分がつぶれるのを防止するため外側を鋼線で保持した。古い型のもは一部鋼線と縫合しない部分を作り、左心室挿入後、この部に鉗子を使用する方式であったのを、全部縫合し、代りに側管を縫着し、ここからバルーンを挿入する方式に変更した。(表1)(写真2)

3. 駆動方法

血液ポンプの駆動は全例圧縮空気および陰圧を使用した。

第2, 3例は自然心の拍動に関係なく、一定

写真2 左が流入側、右が流出側でテープの部に電磁流量計プローブがある。中央の丸い空出部は空気抜用のゴム、ここを穿刺する。

医器学 Vol. 48, Suppl. (1978)

の拍動数、(毎分80または100)で実験が行われた。しかし、左心室への補助効果が十分でなく、またバイパス血液流量が十分に得られず、血液ポンプ内のPNIも他と比較し厚かったため、他の12例はすべて自然心と同期駆動された。左室心筋に植込まれた電極からえられた心電図のR波に同期してタイマが作動し、RR間隔によってあらかじめ設定されたT波の終期に一致して血液を駆出した。血液の駆出が完了したら陰圧をかけ、自然心の収縮期に血液を可能なだけ多量に血液ポンプに吸引した。

駆動チューブの血液ポンプに近い部分に拍出量制限器 (stroke volume limiter-SVL) を挿入し、ダイヤフラムの過伸展を防止すると共に、血液駆出の状況を目で直接観察することができる。

第6例以降全例この方式で駆動された。

駆動空気圧、陰圧、駆出時間はSVLの振幅が最大となるよう常時手動で調整されたい。

4. 動物実験

生後約3カ月、体重90kg前後の健全なホルスタイン雄、子牛が実験に使用された。

左側臥位、挿管全麻下に左第6肋間開胸、心臓切開後に写真4に示すごとく、シリコンゴム製リングをまず左室心尖に縫着した。次いで、コルク栓抜き状の心筋保持器を心尖から左心室内へ挿入し、左室カニューレ、円型ナイフを心筋保持器と組み合わせ、心筋を把持しながら円型ナイフを回転させ、心筋を切断すると同時にカニューレを挿入した。この間約1分ぐらいで、人工心肺装置等の補助手段を必要とせず、心筋を無理に伸展することによる心筋揮裂の危険はなく、空気塞栓、出血の危険もなかった。挿入したカニューレはリングに内蔵したワイヤで心

写真3 右端が心室カニューレ。グラフトはワイヤで保持される。

尖に固定され、切除心筋は円型ナイフと共に除去された。同時にカニューレの他端に装着したゴムチューブに鉗子をかけ出血を防止した。続いてグラフトの側管からバルーンを入れた。心室カニューレ挿入前に流出側グラフトは下行大動脈に側端吻合され、流入側グラフトと血液ポンプ流入側をクランプで結合することによって移植は完了する。

血液ポンプに刺入した針から空気を完全に除去し、駆動を開始した。

血液ポンプの流出側には電磁流量計プローブが組み込まれ、左心室壁にECG用ワイヤが装着され、左心室内にカーニスバーク圧トランスデューサが植込まれた。

術後1〜2週間、抗生物質が投与された。

血液抗凝固療法は全例、全期間を通して用いなかった。

左心室圧、バイパス血流量、脈拍数、駆動空気圧、陰圧等は全実験期間を通して毎時測定され、1日分を平均値±標準偏差として計算された。

毎日、血液ポンプを1〜2分間停止し、駆動時と停止時の左心室圧曲線から、収縮期の面積を求め、その比を% tention time index-TTI減少率とした。(図3)

また、一定の期間毎に採血を行ない、血液学的検査、肝機能などが追究された。

図3 血行動態の1例。上から動脈圧、バイパス流量、左心室圧、駆動空気圧、血液ポンプを停止すると左心室圧が著明に上昇する。

5. 結 果

第1例は207日生存し、体重87kgの子牛が体重200kgを超えた。死亡前1カ月に突然虚脱状態に陥り、輸血等の治療でいったん回復したが、再び虚脱し死亡した。剖検の結果、下行大動脈壁に巨大な動脈瘤が発生し、破裂し、いったん人工回路を被覆したカプセル内に出血することによって死を免れていたのが、胸腔へ再破裂し死亡した。動物の成長に伴って短いバイパス回路が大動脈壁を引張ったのが原因と考えられた。第2, 3例は非同期駆動が行われ、事故により終了したが、剖検の結果PNIは厚く、十分な血液量をバイパスさせることができなかった。

実験76084, 76089は約3カ月間の同期駆動が行われた。前者は流出弁が硬化し、後者は流入路の一部にグラフトが陥凹し、そこを中心に狭窄が発生した。

同じ頃、特殊な透明ハウジングを用いてダイアフラムの運動を観察した結果、この血液ポンプは通常動物の体内で重力の低位から高位に向けて血液がバイパスされるが、空気で駆動されるため、血液ポンプ内で上部のダイアフラムが良く運動するに反し、下部に血液の貯溜がありダイアフラムが動きにくいことが判明した⁹⁾。その結果写真のごとくデザインが変更された。さらに完全人工心臓牛の長期生存の結果¹⁰⁾からゼラチン濃度が5%に変更された。流入部のグラフトが支持鋼線から外れやすいのを防止するため、さきにのべた方式に変更した。さらに、牛大動脈加工弁はバルサルバ洞をも含めて利用されていたが、この部分の中、外膜から石灰化が始る可能性が示唆されたため人脳硬膜弁に変更した。

実験76113—77147はこれらの流動期に行われたもので、76113では流量計プローブが外部から導線によって引張られ、流出路狭窄を起こし、77124では人脳硬膜弁の製作ミスによって77135は計画的に70日でポンプが摘出され、77147は流出路弁の石灰化によって実験を終了した。

77168では流出弁部が大きすぎ、所定の位置にポンプを置くことができず、肺門部を圧迫し肺機能障害が発生した。

実験77175はこれらの変更が完了してからの例で、第1例の経験から動物の発育によってバイパス回路が相対的に短くなっても大動脈壁を引張らないよう流出路グラフトを十分に長く植込まれたが、グラフトがねじれ、狭窄を来した。77179では植込み前の洗滌時に血液ポンプに誤って過度の圧力がかけられ、ゼラチン膜の揮裂が心配され、剖検時にこれに一致してダイアフラム面に厚いPNIが観察された。77230例では、剖検時に心室カニューレの先端が心室中隔に面し、80%の狭窄が認められた。77203例は現在8カ月を超えて実験が継続中で、異常は認められずなお5 l/min以上のバイパス流量が得られている。(図4)

血液所見ではこれらの諸因子と極めて密接に関連して狭窄部の発生または厚いPNIによって白血球数増加、血小板およびフィブリノーゲンは異常値を示した。腎機能、肝機能も全く同様で、何らかの異常によって腹部の塞栓症が発生した場合に機能障害が認められたが、それ以外には全て正常値を示した。

写真4 左心室先端にリングが縫着され、カニューレ固定用のワイヤが把持されている。心筋保持器と円型ナイフが組合わされた。

図4 平均バイパス血流量、血液ポンプの流出路に組込まれた電磁量計で測定。

図5 8カ月を超えて実験が行われている雄牛(術後250日), 背部鞍上にSVL. があり, 駆動チューブで装置とつながる。

血行動態で, バイパス流量は図4に示したごとく, 前記の諸因子と関係のない限り, 毎分5 l/min以上のバイパス流量を得ることができ, 最大20 l/minにも達した。しかし, T T I減少率は補助ポンプ移植直後は全例70—80%に達したにもかかわらず, 3カ月以内に徐々に下降した。左心室内圧も同様で, 直後に下降していたものが正常値に復した。左心室拡張末期圧も同様に3カ月以内に正常に復した。

6. おわりに

急激な成長期にある幼若な子牛を使用して, 人工心臓の研究を行なうことの可否についてはすでに完全人工心臓の実験においても報告されているが^{10) 11)}, 今回の実験においても同様のことが最大の課題の1つであった。しかし, この問題には多くの背景があり, 今回ここで討論することを避けたいと思う¹²⁾。

実験77230でみられた心室カニューレの左心室腔に対する方向決定の問題は本実験では重要であり, 向後さらに改善すべきである。心尖部にリングを縫着する際, 縫着部が上方に移行しやすく, 移行するとカニューレ先端は中隔に面する。これを防止するため, 左心房から僧帽弁を通してガイドワイヤを挿入することを考慮すべきであった。

従来, 補助人工心臓の実験において, 8カ月を超える報告例はないが, 実験に必ずしも適当でないホルスタイン雄子牛を使用しても, 長期の使用が可能であることが証明された。

成長のない臨床例においてはより長期間の使用が可能で, 現在デザインの変更を行って

る。

文 献

- 1) Leonard A. Golding, Floyd D. Loop, Yukihiro Nosé: Patient selection for possible temporary left ventricular assist. The second international Symposium for artificial organs. Tokyo 1977.
- 2) Norman, J. C.: Hemodynamic Effects of Intracorporeal (abdominal) Left ventricular assist device (ALVAD) Pumping in man (XL). Cardiovascular Diseases. Bull. Texas Heart Institute 3: 249. 1976
- 3) Radvany P., M. Pine, R. Weintraub, W. H. Abelman, W. F. Bernhard: Mechanical circulatory support in postoperative cardiogenic shock. J. Thorac. Cardiovasc. Surg 75: 97-103. 1978
- 4) T. Washizu, R. Whalen, N. Morinaga, H. Harasaki, N. Tsushima, K. Ouchi, K. Hayashi, J. Snow, R. Sukalac, G. Jacobs, R. Kiraly, and Y. Nosé: Parathoracic Left Ventricular Assist Device (PVAD) Trans. Am. Soc. Artif. Organs, XXIII: 301-308, 1977
- 5) Imai, Y., K. Tajima, Y. Nosé: Biolized materials for cardiovascular prosthesis. Am. Soc. Artif. Int. Organs. 17: 6-9, 1971
- 6) Kambic, H., G. Picha, R. Kiraly, I. Koshino and Y. Nosé: Application of aldehyde treatments to cardiovascular devices. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs, 22: 664-671. 1976
- 7) R. J. Kiraly, R. Arconti, D. Hillegass, H. Harasaki and Y. Nosé: High Flex Rubber for Blood Pump Diaphragms. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs, 23: 127-133, 1977
- 8) Nakiri K., J. G. Jacobs, P. Pennza, C. Arancibia, R. Kiraly, and Y. Nosé: Dura mater valve for cardiac prostheses. Trans. Am. Artif. Int. Organs. 22: 573, 1975
- 9) Hayashi, K., J. Snow, T. Washizu, G. B. Jacobs, R. J. Kiraly and Y. Nosé: Biolized Intrathoracic Left Ventricular assist Device (LVAD). Medical Instrumentation 11: 202-207, 1977
- 10) Kasai, S., I. Koshino, T. Washizu, G. B.

- Jacobs, N. Morinaga, R. Kiraly and Y. Nosé : Survival for 145 days with a total artificial Heart. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 73 : 637-646, 1977
- 11) 福増広幸, Don B. Olsen, 中垣 満, John Lawson, Tom Kessler, Steve Nielsen, J. Kolff
- 医器学 Vol. 48, Suppl. (1978)
- W. J. Kolff : 184日の人工心臓による長期生存例 (牛) 人工臓器 7 : 156-159, 1978
- 12) G. Jacobs, T. Washizu, R. Kiraly, Y. Nosé : Is the calf an adequate animal for artificial heart program ? Abstracts of ASAIO 6 : 39, 1977