人工心臓とその材料*

林 紘 三 郎**

Artificial Heart and its Materials

by

Kozaburo HAYASHI

(Department of Engineering Science, Kyoto University, Kyoto)

1 緒 言

人工衛星で代表される宇宙科学 (space science) に続くビッグサイエンスとして生命科学 (life science) の重要性が数年前より指摘され、種々の分野で精力的な研究が続けられている。人工心臓の開発、研究もその一環として、とくに米国ではその動力源としての原子エネルギーの平和利用ともあわせて最近の進展には目覚ましいものがあり、大きな成果が期待されている。ここでは、人工心臓の意義、歴史的経過、現状を簡単に説明したのち、これに使われている材料の紹介と、その周辺の研究成果について述べる。

2 人工心臓の意義

西側諸国の人口の少くとも25%が、心臓以外の各器官は正常でありながら心臓病で死亡しているという事実は、あらゆる努力を重ねてこの種病気を克服しなければならないという命題を我々に与える。我国においても心臓病による死亡の全体に占める割合は年々高くなってきており、少し古い統計であるが1970年の心臓病による死亡者は10万人余で、このうち65才以下は約3万人でありそのうちの3～5千人は心臓の置換¹⁾によって生命を救うことができたはずであるとされている。

心臓の置換として考えられる方法は基本的には、(1)他の生体心臓提供者の心臓の移植 (transplantation) と、(2)人工心臓の移植 (cardiac prostheses implantation) の二つがある。我国では臨床的心臓移植は唯一例しか行われていないが、世界では約300例行われ、最も成績の良い米国カリフォルニアの Shumway の研究室では、47%の患者が移植後1年、37%が2年、20%が5年経ったいま生存しており、もし患者が移植後

3か月間生きることができれば、その76%が少くとも²⁾1年間は生存できるという驚くべき成果をあげている。これらの患者は永久に (死ぬまで) 常に免疫学的反応を抑制するための処置と、適切な管理を必要とするのは当然であるが、それにしてもこの生体心臓移植は非常に有効な臨床的治療方法とみなせる。しかしながらこの方法では、(1)心臓提供者からの心臓を、移植されるべき患者の病院に迅速に輸送するための大きな組織、機関が必要であり、(2)特別にこの目的のために常時準備を整えている手術チームが必要であり、また(3)心臓提供者とこれを持つ患者の数の差が著しい、等の問題がある他、免疫学的問題をはじめ種々の非常に難しい医学的問題がある。また死亡の判定の難しさからくる問題や、他人の心臓を使うことに対する心理学的問題、社会倫理学的問題などがある。

一つにはこれらの問題を避けるためと、いま一つは著しい科学技術の進展に伴って必然的に脚光を浴びてきたのが人工心臓である。人工心臓の目的とするところは研究者によって様々であろうが、大別して、(1)人工心臓を永久に (死ぬまで) 生体に移植することによって心臓病患者の助けとする方向、および(2)もともと生体心臓移植が望ましいが、必要な心臓が提供されるまでの期間だけ人工心臓を移植しておき、生体心臓移植までの橋渡しとする方向がある。また副次的ではあるが、人工心臓を使った動物実験では、血液拍出の条件等を故意に種々変えることができるので、心臓血管系の生理的メカニズムの解明に寄与する可能性も大きい。たとえば極端な例として、非拍動性ポンプ (non-pulsatile pump)³⁾を使用し、種々の生理学的観察を行うことによって、生体に備わる心臓の拍動性の意義について知る可能性がある。

3 人工心臓研究の経過

* 原稿受理 昭和52年2月21日

** 正 会 員 京都大学工学部 京都市左京区吉田本町
現クリーブランドクリニック人工臓器部門

1957年クリーブランドクリニックにおいて, Akutsu, Kolff が人工心臓をイヌに移植し, 2時間の生存記録を得たのが人工心臓研究の最初とされており, その後15年間にわたる厳しい努力の結果, 1972年に生存時間100時間の壁が破られた。この100時間生存を境として, その後5年足らずの間に著しい進展がみられ, 73年に約1か月, 74年に約3か月の生存時間が, 昨年クリーブランドクリニックでは実に5か月弱(145日)の間仔牛を生存させることができた。この仔牛の体重は移植時に約90kgであったのが, 5か月の後には2倍の約180kgにも達しており, この間全く同一の人工心臓で血液が循環されていたのである。

人工心臓の実験は, そのプロジェクトの巨大さと重要さから国家的規模でなされるべき種類のものであり, 実際にごく限られた国と研究機関でしか本格的には行われていない。生存時間約1か月以上の記録をあげているのは, 著者の知るかぎりでは米国の3箇所(クリーブランドクリニック, ユタ大学, テキサス心臓研究所), ドイツ(ベルリン自由大学), 日本(東京大学医学部医用電子研)の5箇所にすぎない。人工心臓の移植には, 心臓本体の設計, 製造, 駆動装置およびその制御装置の設計, 製作, 管理, 外科的手術, 手術前後の動物管理等のために医学, 生物学, 工学の専門家から成る研究チームが必要であり, その裏付けとしての膨大な予算が要求される。しかしながら, 問題の巨大性のもつ必然性から, その裾野は広く, 周辺あるいは基礎的問題の地道な解決も一方では必要とされている。その一つが材料学的問題である。

4 人工心臓移植の問題点

人工心臓で生ずる問題点は, 図1に示すようにその移植期間(生存時間)によって異ってくる。移植後100時間程度までは外科手術の技術と, 人工心臓本体および駆動装置の作動が重要な因子であり, また心臓置換に伴う生理学的問題が生じてくる。移植後1週間を過ぎると前述の二つの技術的問題よりもむしろ, 材料に起因するより本質的な問題である血栓性と材料の強度, 耐久性が重要な問題となってくる。外科技術, 駆動装

図1 人工心臓移植後の時間経過に伴う問題点の変化⁶⁾

置の改良と駆動条件の検討, 人工心臓設計の改良と製造の品質管理などにより初期的な問題は解決され, これによってここ2, 3年の急速なる生存時間の延長が得られたものと考えられる。しかし数か月の生存が可能となった今後は, さらに難しいこれら二つの問題が大きくクローズアップされてくる。人工心臓用材料には, 抗血栓性が高く生体との親和性の良いすぐれた対生物的な特性と, 長時間にわたって加えられる応力と変形に対して強靱であり, しかも加工しやすいすぐれた物理的, 機械的特性を兼ねそなえたものが要求される。単一物質では対生物的な特性の良い材料が必ずしも物理的, 機械的特性が良いとはかぎらず, また逆に物理的, 機械的特性の良いものが必ずしも対生物的な特性にすぐれているとはかぎらないので問題は複雑である。

さらに人工物を生体内に埋込むのであるから滅菌と感染の問題を常に考えに入れなければならない。しばしばこの種問題で実験が失敗に終わることがある。術後の感染管理も重要であるが, まず人工心臓本体等体内に埋込まれる部材が容易に滅菌され, また有害な不純物を含まない材料が使われ, しかも厳しく管理された環境下で簡単な手順に従って製造されなければいけない。この点からも材料としての制約が生じてくる。

5 人工心臓の材料学的検討

5・1 抗凝血性の試験

生体は異物に対してこれを排除するために, 血液凝固や免疫学的拒否反応を必ず示す。これは生体にとって欠くことのできない防御反応の現れであって, この反応があるからこそ生物は生きていけるのである。したがって人工心臓などという異物を体内に埋込むということは, いわば生体が本来にして有する防御反応と対決することを意味する。

凝血は血液と血液に接触する材料(物)との間の種々の物理化学的な特性に起因する相互作用の結果として生ずるのであろうが, その機構は明らかでない。しかしながらより良い材料の選択のためには, 少なくとも何らかの方法で材料の血液に対する適合性を正しく評価しなければならない。生体内の環境は非常に複雑であり, これを生体外で再現することは非常に難しいので, より直接的には生体内(in vivo)で材料の抗凝血性を評価できればこれに優るものはない。しかしながら, その結果は血行動態に強く依存するので精度, 再現性の点で問題があることや, 生体を使つての実験は時間と手間がかかり, したがって経費も高くなるなどの欠点があるので, 生体外(in vitro)における試験方法の確立が望まれる。

in vitro での評価方法として臨床上に広く使われているのは Lee-White の凝固時間 (Lee-White clot-

ting time)⁸⁾である。臨床的には患者の血液をガラス管に採取し、たとえば30秒という決められた時間ごとにこの血液の流動性を観察しながら凝固するまでの時間を測定し、これでもってその血液の凝固能を診断する。材料の凝血性を比較するためには、試験材料で作った管あるいは試験材料で内面被覆したガラス管を用いて血液凝固時間を測定し、ガラス管を用いた場合の結果と比較する方法がとられる。結果の一例が表Iである。これらの材料ではシリコンゴムが最も抗凝血性にすぐれていることになる。

表 I 各種材料の Lee-White 凝血時間⁹⁾

材 料	凝固時間(分)
ポ リ ス チ レ ン	12
ポ リ エ チ レ ン	11
シ リ コ ン ゴ ム	20
ポ リ プ ロ ピ レ ン	12
セ ロ フ ァ ン	6
テ フ ロ ン	10
生 ゴ ム	8
エ ポ キ シ	13
フッ素化ポリビニル	10
エチレン・プロピレンゴム	13
ガ ラ ス	3.5

in vitro でより詳細に凝血性を評価する方法として、Nose らは kinetic clotting test を提案し、多くのデータを蓄積してきている。この方法は基本的には試験される材料でできた八つのセルと、基準材料（サイラスティック 372）の八つのセルとから成り、これらに血液を満しそれぞれある所定の時間保持したのちセルを開いて凝血の量を計測する。このセルは図2に示すように、試験材料または基準材料でできた2枚の薄い円板をアクリルのフレームで固定することによって作ることができ、血液を空気や他の材料に触れさせることのないように、この2枚の薄板の間（セル）に実験動物から直接吸引し、充満させる。そしてこれらのセルは血球が沈澱しないように低速度で回転する装置に取り付けられ、所定の時間経たのちに、試験材料のセルと基準材料のセルの一对ごとに開封される。

図2 kinetic clotting test の方法¹⁰⁾

凝血の大きさは、(1)直接法と(2)間接法の二つの方法で評価される。前者は形成された凝血の乾燥重量を測る方法であり、後者ではセル内に残存するまだ凝固していない血液中のヘモグロビン濃度を光電比色計で測る。図3はセグメント化ポリウレタンとサイラスティックについて、この kinetic clotting test で得られた結

図3 kinetic clotting test による凝血重量およびヘモグロビン濃度の測定結果の例¹¹⁾ 図4 kinetic clotting test による抗凝血性の評価（セグメント化ポリウレタン）¹¹⁾

果である。定量化のためにはさらに、各時間毎に試験材料の測定量から基準材料の測定量を差し引いて、図4のような図を作り、2時間までの積分量を求め、これらをそれぞれ直接指数 (direct index)、間接指数 (indirect index) とよび、試験材料の抗凝血性のパラメータとする。したがって直接指数はマイナス値が大きいほど、一方間接指数はプラス値が大きいほど抗凝血性が高いということになる。各種材料についてこれまでに報告されている結果を表Ⅱにまとめる。後に詳しく述べるが、バイオリズした材料 (biolized material) の抗凝血性の高いことがわかる。

表Ⅱ kinetic clotting test による各種材料の抗凝血性¹²⁾

材 料	直接指数 (分)	間接指数 (分)
セグメント化ポリエーテルウレタン (バイオマー)	-16.0	9.2
ラテックスポリエーテルウレタン	-10.3	9.5
ラテックスポリエーテルウレタン (バイオリズド)	-20.6	27.0
ポリオレフィン(ヘキシソ)	-7.8	12.1
アクリルハイドロゲル(ハイドロン)	-14.1	18.6
生ゴム	3.9	-8.0
生ゴム(ヘパリン化+バイオリズド)	-5.5	25.4
生ゴム(バイオリズド)	-9.3	15.0
ペレタン	-12.5	24.9
ウシ心のう膜 (フォルムアルデハイドによるバイオリズド)	-15.5	35.7
ウシ心のう膜 (グルタルアルデハイドによるバイオリズド)	-13.0	24.0
サイラスティク	0	0

材 料	時 間	リング内腔の凝血状態
ポリカーボネート(レキサン)	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
ポリ塩化ビニル	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
ポリプロピレン	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
ポリエチレン(中密度)	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
ポリエチレン(高密度)	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
メチルメタクリレート	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
メチルメタクリレート(シリコーン被覆)	1	○ ○ ○ ○ ○
	2	○ ○ ○ ○ ○
メチルメタクリレート(グラファイト被覆)	1	○ ○ ○ ○ ○
	2	○ ○ ○ ○ ○
メチルメタクリレート(クワファイト被覆, 負荷電)	1	○ ○ ○ ○ ○
	2	○ ○ ○ ○ ○
メチルメタクリレート(クワファイト被覆, 正荷電)	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
シリコーンゴム	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●
四ふっ素化エチレン(テフロン)	1	● ● ● ● ●
	2	● ● ● ● ●

図5 Gott ring による各種材料の凝血性の試験結果¹³⁾¹⁴⁾
(各材料について5個のリングを使用し、1時間後開
存のある場合には再度大静脈内にはめ込まれ試験継続)

一方、凝血性の in vivo での評価方法としては、Gott らの静脈リング (caval ring または Gott ring)¹³⁾¹⁴⁾ を用いる方法がよく知られている。試験材料から鋳込みか機械加工により、長さ9mm、外径8mm、内径7mmの円筒を作り、これを実験動物(イヌ)の右心房から大静脈に挿入し、この円筒内に血液を流させる。所定の時間経たのちこの円筒を取り出し、その内部の凝血付着状態を観察する方法である。実験に手間がかかるうえ、再現性、定量性に欠点があるが、図5に示す結果の例からもわかるように、結果の理解が非常に容易な直接的方法である。

5・2 抗血栓性

従来人工心臓移植後の凝血発生を避けるために各種の試みがなされ、シリコンゴムとポリウレタンが他の同様な弾性を有する高分子材料に比較して抗凝血性が高い材料であるとしてしばしば使われてきた。これらの材料を使う場合に、基本的には人工心臓の内面、すなわち血液に接触する部分ではできるだけ“滑らか”になるように設計されているのが普通である。抗血栓性に関しては材料自体の抗凝血性もさることながら、人工心臓を通過する血液の流れの様子も重要であってその設計にあたっては、後述するように血流が極端に低速度 (low flow velocity) になる部分や、淀み (stagnation) を生じないように工夫しなければいけない。このような滑らかな内表面を有する人工心臓では、その面にフィブリン^{*1}等の沈着やその生長を避けるようにするのが基本的な考え方であって、このような人工心臓は“滑らかな面の人工心臓” (smooth surface device) とよばれる。

他の試みとしては、上述の滑らかな内面とは逆に、ダクロンベルブ (Dacron velour) や織布 (woven fabrics) などのような布で人工心臓の内面を覆う方法がある。これは“粗い面の人工心臓” (rough surface device) とよばれ、人工血管の成功にヒントを得て試みられてきたものである。積極的に凝血を起させ、生成したフィブリン等の沈着物が表面を覆い、やがて生体に適合する偽内膜 (pseudo-intima) に成長することをねらったもので、移植後短期間のうちに血液をこのようにしてできる偽内膜とだけ接触させ、人工心臓本体の材料とは触れさせないようにする方向である。しかしながらこの偽内膜の成長を管理するのが非常に難しく、しばしばこれが厚くなりすぎて心臓内の血行障害となることがある。¹⁶⁾

この“滑らかな面”、“粗い面”という表現は実にあ

*1 血液凝固の過程で、血漿中のプロトロンビンが活性化された凝血要素であるトロンビンが、血漿中の水溶性タンパク質フィブリノゲンに作用して生ずる水不溶性のゲルに転化して析出されるタンパク質。

いまいなものであって、視野の大きさによってはどちらともいえることがしばしばある。そこで Nose らはより正確で現実的な表現として“偽内膜を形成する表面” (pseudointima generating surface) と“偽内膜を形成しない表面” (pseudointima non-generating surface)¹⁷⁾を提案した。

Gott らは偽内膜を形成しない表面もしくは滑らかな表面を有する材料で、抗凝血性が高いとされている材料の表面を分類している。その第1はヘパリン化された表面 (heparinized surface)¹⁴⁾である。ヘパリン (heparin) は動物の組織、とくに肝臓に存在する生理的抗凝血作用を有する多糖類であり、体内では最も強く負に帯電している有機物質であるとされている。このヘパリンを材料の表面に付着させるのがねらいで、たとえば米国バートル研究所 (Battelle lab.) で開発した方法は、図6(a)に示されるように高分子材料の表

図6 抗凝血性表面の例¹⁴⁾

(a)ヘパリン化表面 (b)不活性表面

面に TDMAC(tridodecylmethyl ammonium chloride)¹⁸⁾を吸着させ、この上にヘパリンを結合させるやり方である。この他に高分子材料の表面をグラファイト(G)で被覆し、ベンザルコニウム(B)を介してヘパリン化(H)する GBH なる方法もあるが、硬い材料にしか適用できない欠点がある。この種ヘパリン化材料では、使用中にヘパリンが血液の中に徐々に溶出していくので、これを長期間使用するにはヘパリン化の効果が弱くなるおそれがある。¹⁴⁾

分類の第2は、材料表面を負に帯電させる方法 (surface imposed negative electrical charge) である。ヘパリンの抗凝血性の機構は明らかでないが、強く負に帯電していることが抗凝血性に何らかの役割を果たしているものと考えられること、また通常の血管壁内面および血液成分が負に帯電していることなどから、材料表面を負荷電することは抗凝血性に有効と予想される。実際に図5でも示したように、メチルメタクリレートにグラファイトを被覆して表面を極度に滑らかにしたのち、この表面を正荷電した場合と負荷電した場合と

で、凝血の形成が極端に違うことから明らかである。

第3は材料(表面)を相対的に不活性にする方法 (relatively inert surface) であって、特殊な表面処理をしないで、しかも抗凝血性のよい材料はこの分類に入る。代表的な材料はセグメント化ポリウレタンで、図6(b)に示すように硬い尿素有のセグメントがウレタンを介して軟らかいセグメントであるポリエーテルグリコールに結合して不活性化されている。バイオマー (Biomer)、アブコサン (Avcothane) の名称で医用材料として使われているのもセグメント化ポリウレタンで、表Ⅱに示すように血液適合性にすぐれている。

人工心臓における凝血で重要な点は、沈着したフィブリン等やこれが成長してできる偽内膜等が心臓内の血行を妨げることに、このようにしてできた沈着物等から小片が分離され、これが血流によって末梢の細い血管内へ運ばれ、そこで血栓となって血流を遮断する問題がしばしば生ずることである。このように末梢の血行が妨げられると、関係する臓器の機能不全を起し、結果に重大な影響を及ぼすので、この点も抗血栓性の問題として真剣に考慮されなければならない。

5・3 機械的性質

人工心臓用の材料として要求される機械的性質は、その各部分によってそれぞれ異なるので一概には言えないが、一般的には弾性に富み、引張強度、耐久性が高く、しかも変質や腐蝕されにくいことであろう。とくにダイヤフラム型やサック型の人工心臓では、ダイヤフラムやサックは局所的には非常に大きな弾性変形を日に 10^5 回以上繰返されるので、その材料強度的可酷さは通常の機械構造物とは比較にならないほどである。安全を見込んで少なくとも10年間、材料の破壊なしに人工心臓を使うには、 10^8 から 10^9 回の繰返し変形に耐える材料を用いなければならない。現存する材料でも空気中あるいは水中ではこの程度の繰返しに耐えるものがあるかもしれないが、複雑な成分を含む血液や組織液に接し、しかもある程度の圧力でもって血液を拍出し、この間高い弾性を維持するのは容易なことではない。おそらくこれらの条件を満たす材料は現存しないのではないと思われる。人工衛星の研究に際して、超耐熱、耐蝕軽合金がいくつか開発されたように、人工心臓の実現にあたっては抗凝血性超耐久性弾性材料が開発されなければならないようである。勿論人工心臓自体の設計あるいは機構を再検討し、材料の強度的問題の生ずる箇所を極力減らす工夫も必要であるが、これだけでは問題は解決しそうにない。

このような点を考えるといかに生体臓器、組織が理想的にできているかを再認識せざるを得ない。心臓は胎内にある時から死ぬまでの実に 10^9 から 10^{10} 回、その

動きを繰返すのであり、組織の代謝、新生があるにしてもいかに耐疲労性に富む材料であるかがわかる。²¹⁾大動脈にしても同じで、数%というかなりの大変形を、上述の回数繰返してこれに耐えるのである。このような生体の仕組みがどこからきているのかは完全には明らかにされていないが、少くとも我々はこのような生体の有する必然性をよく理解する必要がある。これより将来の人工心臓用材料への手掛りが得られる可能性があるかもしれない。

このように材料の機械的性質は、抗血栓性と双壁をなす程度に重要な因子であるにもかかわらず、現実には医用材料の機械的性質に関するデータの蓄積はごくわずかである。静的引張試験データは散見されるが、疲労特性などの動的試験結果はほとんどない。高分子材料の機械的性質は材料成分の配合、製造過程、試験条件などによって著しい影響を受けるために、その再現性は金属材料よりもはるかに低いので、より多くのデータの蓄積が望まれる。現在使用されている人工心臓のほとんどすべては経験的にその形状、寸法が決められており、強度設計はまずなされていないと言ってよい。しかもその製造がほとんど手作業に委ねられているので、ただでさえ大きい材料特性のばらつきに加えて、形状、寸法のばらつきが入ってくるからその耐久性は信頼できない。生存時間が飛躍的に延びてきている最近、必ずや今後この方面の問題が次第に非常に重要になってくるものと考えられる。

このような点を考慮して、実物の人工心臓を使ったり、とくに破損が問題となるダイヤフラム部を用いて、²³⁾水中あるいは生理食塩水中で疲労試験²⁴⁾の行われている例もある。表Ⅲは後者の結果の例である。クリーブランドクリニックでは当初、半球かく形状のポリオレフィン(Hexsyn)ダイヤフラムの表面をいわゆる“粗く”するためにテフロン布で被覆していたが、移植実験でこのテフロン布の分断に基づくダイヤフラムの破損が幾例か生じた結果、その改善を迫られ、このような実験を行うことになった。その後の検討により、ポ

リオレフィンダイヤフラムの表面を直径20~100 μ 、深さ100 μ 以下の小孔で覆う方法(textured surface)を開発し、これによりダイヤフラム破損による事故は解消した。²⁴⁾

5・4 生体材料の利用

バイオマテリアルズ(biomaterials)とは通常、生体に応用される広い意味での人工材料を指しており、生体材料(biological material または natural tissue)をこれに含めない。しかしながら、心臓移植や腎移植などでは、まさに生きている生体材料(生体臓器)そのものを利用するのであって、このように生体組織、臓器をそのまま、あるいは修飾して再び生体の補綴に使う例は多い。この場合に常に問題となるのは生体のもつ拒否反応であるが、これに関する研究は近時とくに精力的に行われているので、近い将来この問題が解決されれば生体材料、臓器が人工臓器に利用される例が多くなるものと予想される。

ここでは生体材料利用の一つの例として心臓弁について簡単に述べる。生体からとった心臓弁あるいは生体材料で作られる弁(あわせて生体材料弁とよぶことにする)を使う理由としては、弁の流体力学的特性が置換される弁に近いこと、凝血性の問題がほとんどないので抗凝固剤が不要であること、弁の破損の程度が低くしかも材料退化が遅いこと、適当に選択され、保存された弁を使うと抗原、抗体反応が殆んど認められないことなどである。生体材料弁として臨床的に、あるいは実験的に使われているのは、同種の動物から得た心臓弁を使う方法(homologous valve)、異種の動物から得た弁を使う方法(heterologous valve)、自己の他の組織、たとえば心のう膜(pericardium)や大腿筋膜(fascia lata)を弁のリーフレットとして使う方法(autologous tissue)、同種の動物の他の組織を使う方法(homologous tissue)、および異種の動物の他の組織を使う方法(heterologous tissue)がある。これらのうちで、もし取出した弁の貯蔵に十分な注意が払われ、その生育性(viability)を保つことができるなら homologous valve が最も良いようである。死体から滅菌下で取り出された弁を、抗生物質を含む組織培養液中に保存すると2~3週間はその生育性を保持することができ、これまで数年間の追跡調査では人工弁と同じぐ²⁶⁾²⁷⁾らいかあるいはそれよりも良い成績が得られている。²⁷⁾²⁸⁾

生体材料を保存する方法には二つの方向がある。たとえば上述のような方法で保存し、しかもできれば元と同じ環境(位置)に移植することによって組織の生育性を維持する方向であり、いま一つは生育性を維持することができなくても適当な処理、貯蔵によってその組織、構造を保つ方法である。²⁵⁾後者は原則的には、組織から抗原性材料を除去し、残存するコラーゲン

表Ⅲ ポリオレフィンダイヤフラムの耐久試験²⁴⁾
(37°C生理食塩水中、毎分100サイクル、フル
ストローク振幅**)

	表 面	裏板の 形状	繰返し数	状 況
1	テフロン布	円	5×10 ⁷	テフロン布に1cm以下の裂け
2	テフロン布	円	5×10 ⁷	テフロン布に2個の小孔
3	テフロン布	だ円	5.8×10 ⁷	異常なし
4	テクスチュア	円	1.5×10 ⁷	異常なし*

* その後試験は継続されており、6.5×10⁷の繰返し数でも異常なし

** 生体内移植の際に使われる負荷条件

図7 (a) トリミングしたのちグルタルアルデハイド処理された仔牛大動脈弁

(b) ヒト脳硬膜で作られた3尖弁

(collagen, 膠原質) 組織を安定化させて保存することになる。²⁹⁾たとえば仔牛の大動脈弁を取り出し形状を整えたのち、その組織、構造の維持と滅菌のために0.45%グルタルアルデハイドに貯蔵したもの(図7(a))が人工心臓の流出弁として使われている。このような生体材料の処理は次節で詳しく述べるバイオライゼーション(biolization)とよばれる方法である。

弁以外の組織を使う例の一つとして、ヒトの脳を覆う強い組織である硬膜(dura mater)で3尖弁を作り、³¹⁾ヒトの弁置換や仔牛用人工心臓の流入弁に利用し、³²⁾良好な成績があげられている。死後12時間以内に硬膜を取出し、室温で98%グリセリンに貯蔵する簡単な処理で免疫学的反応はなくなり、2年間にわたる貯蔵でも組織変化は認められず、強度が増し、しかも滅菌されるといわれている。³³⁾図7(b)はこのように処理された脳硬膜を、ダクロン被覆したステンレススチールのフレームに縫いつけて作られた3尖弁である。

5・5 バイオライゼーション(biolization)について

5・5・1 バイオライゼーション 前節で述べたように生体材料を人工臓器に使う場合には、機械的性質

図8 バイオライゼーション(Biolization)の過程²⁵⁾³⁰⁾

を維持し、主たる要素であるコラーゲンの変性を防止し、組織の抗原性を除去しなければならない。アルデハイド処理はこれらの点で非常に有効な方法であり、すでに20年以上も以前から主として動脈置換、弁置換などに採用されてきている。図8に示すようにこの処理方法は単に生体材料そのものに対してのみならず、プロテイン等の生体材料を付与した合成材料に対して

図9 コラーゲン線維の構造³⁰⁾

フォルムアルデハイド処理

グルタルアルデハイド処理

図10 トロポコラーゲンとアルデハイドの反応³⁰⁾

も有効である。このように処理された材料はバイオライズドマテリアル (biolized material) とよばれる。²⁵⁾

バイオライゼーションの機構はまだ明確ではないが、図9に示されるコラーゲンの最小要素であるトロポコラーゲン (tropocollagen) のアミノ基が、図10に示されるようにアルデハイド中に含まれるカルボニル基と反応して、トロポコラーゲン間にメチレン架橋 (cross link) を形成することによって、材料の強度が増し、変性に対する抵抗性が強くなるのではないかとされている。とくにグルタルアルデハイド処理の場合には、図10でも示されるようにコラーゲンの二つの異なる分子のアミノ基と反応する能力があるために、フォルムアルデハイド処理よりも多くの架橋を形成する可能性がある³⁶⁾ので、より有効な処理とみなされている。³⁰⁾

5・5・2 生体材料のバイオライゼーション 図11はアルデハイド処理したウシ心のう膜の引張応力-ひずみ曲線を、処理していないもののそれと比較したもので、アルデハイド処理により強度が著しく増加し、しかもグルタルアルデハイド処理のほうが強化に対してより有効であることがわかる。通常の生体軟組織に観察されるように、応力-ひずみ曲線は上に凹であって、変形の小さい領域では低い傾きを、変形の大きい領域では著しく大きい傾きを有する2相性の挙動を示す。これはこの種材料が主として弱くて変形しやすいエラスチン (elastin, 弾性系) と、強く変形しにくいコラーゲンから成る複合材料であることに起因しており、変形の小さい領域が前者の、大きい領域が後者の挙動を示している。³⁸⁾ アルデハイド処理がコラーゲンの架橋に寄与すると考えられるから、応力-ひずみ曲線の変形の大きい領域、すなわち曲線が立上ったのちの領域の傾きを求め、処理による効果を検討すると表IVに示す結果が得られる。³⁹⁾ トロポコラーゲンあたりの架橋の数が3であることを仮定し、これらの弾性係数

表IV ウシ心のう膜の弾性係数、架橋数に及ぼすアルデハイド処理の効果⁴³⁾

処 理 方 法	弾 性 係 数 (dynes/cm ²)	トロポコラーゲン あたりの架橋数	
		ゴム弾性 理論	熱力学 理論
未処理	1.26×10 ⁸	3.0	3.0
4%フォルムアルデハイド処理	6.26×10 ⁸	10.0	19.0
4%グルタルアルデハイド処理	7.23×10 ⁸	11.5	17.5

を使ってゴム弾性の理論から計算した架橋数、およびFloryが提出した熱力学の理論をもとに計算した架橋数もあわせてこの表に示している。いずれにしてもアルデハイド処理によってトロポコラーゲンの架橋が3倍以上になる結果が得られている。⁴³⁾

このような処理を受けたウシ心のう膜の生体適合性を調べるために、コラーゲン分解酵素であるコラゲナーゼ (collagenase) 溶液中に18時間保持したのち、引張応力-ひずみ曲線を求めた結果が図12である。³⁰⁾ 未処理の心のう膜の弾性係数は著しく減少するのに対して、アルデハイド処理したものはこの影響をほとんど受けておらず、この処理が生体適合性にも効果のあることがわかる。

図12 コラゲナーゼ溶液中に浸せきされたアルデハイド処理ウシ心のう膜と未処理心のう膜の応力-ひずみ関係³⁰⁾

このようなアルデハイド処理された心のう膜は、また表IIからわかるように抗凝血性も高い。アルデハイド処理による架橋数の増加が抗凝血性を高めるのかどうか、またこれが事実としてもその機構は明らかにされていない。もともと生体組織材料自体が抗凝血性に富むという臓器移植での経験からもこのような結果は予想されるが、アルデハイド処理の効果は不明である。ウシ心のう膜の表面は細かい波状パターンを示しており、これが血漿中のフィブリン等の沈着を促進し、やがて偽内膜が形成され、抗凝血性の効果を示すのではないかと考えられる。一般にこのようにバイオライズされた材料の表面は、生体材料、合成材料を問わず

図11 ウシ心のう膜の応力-ひずみ関係に及ぼすアルデハイド処理の効果³⁷⁾

で述べた“偽内膜を形成する表面”であるので、抗凝血性が高いとされている。

5・5・3 合成材料のバイオライゼーション バイオライゼーションの最も特徴的とする点は、この方法が合成材料にも簡単に適用できることである。図8で示したように、合成材料にプロティン等の生体組織の成分、要素を加えたのち、アルデハイド処理して含まれるコラーゲンの架橋を増加させてやればバイオライズされたことになる。付与する材料としてはゼラチンが適当である。図13は生ゴムに10%のゼラチンを混合した材料、およびこれをグルタルアルデハイド処理した材料（バイオライズドマテリアル）の応力-ひずみ曲線である。ゼラチンは軟らかい材料であるのでその混合によって強度は相対的に低下するが、アルデハイド処理によってこれが著しく改善される。図14は10%のゼラチンを含む生ゴムを水中に浸せきした際に生ずる重量変化、すなわち水分子の吸収度を示す結果で、バイオライズした材料はおそらく架橋の増加のためと考えられるが、その変化が非常に少くなっている。

生ゴムそのものは表Ⅱに示したように、基準材料であるサイラステックよりも凝血性の高い材料であるが、

図13 生ゴムのバイオライゼーション過程における応力-ひずみ関係の変化⁴³⁾

図14 バイオライゼーションの水吸収特性に及ぼす効果⁴³⁾

表Ⅴ ラテックスポリエーテルウレタンのバイオライゼーション過程における機械的性質の変化⁴⁴⁾

	引張強さ	破断伸び
ラテックスポリエーテルウレタン(空気中試験)	146kg/cm ²	780%
同上に7%ゼラチン混合 (同上)	50 "	730 "
同上 (48時間生理液浸せき)	22 "	1284 "
同上バイオライズド (0.2%グルタルアルデハイド)	30 "	57 "

* 乳酸塩リンゲル液

これをバイオライズすることによりその抗凝血性は著しく改善される。またすでに述べたようにポリウレタンはそれ自体非常に抗凝血性の高い材料であり、すでに人工心臓等にもよく使われているが、これに7%のゼラチンを混合したのちバイオライズすると、やはり表Ⅱに示したようにその抗凝血性はいっそう良くなる。この結果からするとバイオライズドポリウレタンは今後の人工心臓用材料として非常に有望と考えられるが、表Ⅴに示されるようにその機械的性質に問題が残るようである。

6 人工心臓の例

現在実験に供されている人工心臓のおおむねは、ダイヤフラムまたはサックを加圧-減圧の繰返しによって往復駆動させ、心臓の流入側と流出側に設けた弁により血液の流れを一方方向にする方法がとられている。駆動には主として空気が使われ、加圧と減圧（真空圧利用）を制御するための駆動装置が開発されているが、現在その動力源は体外にあるので体内の人工心臓との結合のために管が皮ふを貫通しており、この部分がしばしば感染の原因となって実験に悪影響を及ぼすことがある。1971年以来米国原子エネルギーに関する機関が原子力駆動の完全人工心臓の開発に乗り出して以来、この方面の研究も進められており、近い将来に原子力を利用した駆動装置が、人工心臓とともに体内に埋込まれることになると予想される。

人工心臓本体は上述のダイヤフラムまたはサック、ハウジング、流入弁、流出弁、必要に応じては人工血管から成っており、各研究グループによって材料の選択、設計に関して種々の工夫がなされている。表Ⅵに代表的な人工心臓の各部の構成と材料を簡単にまとめておく。この分野の研究の進展は非常に早く、しかも試行錯誤の繰返しを余儀なくさせられている部分も多いので、その内容も一日毎に変わっているのが現状である。したがってここに示したものが必ずしも現用されているとはかぎらないが、材料に関するかぎりそれぞれのグループで特徴的な使い方がなされている。

図15はクリーブランドクリニックで使われている完全バイオライズド人工心臓 (totally biolized artificial heart) の構成を示している。ダイヤフラムには耐久性

表 VI 代表的な人工心臓に使われている材料、部品

研究グループ	駆 動 部		ハウジング (ケーシング)	弁	
	裏 板	ダイヤフラム, サック		流 入 側	流 出 側
クリーブランドクリニック ²⁴⁾	エポキシ	ゼラチン被覆ポリオレフィンゴム (バイオライズド)	血液接触側からウシ心のう膜、 生ゴム、ポリウレタンの三層 構造 (バイオライズド)	ヒト脳硬膜の三尖弁 (グリセリン貯蔵)	ウシ大動脈弁 (バイオライズド)
ユタ大学 ⁴⁰⁾	アルミニウム	ダクロンメッシュ 強化ポリウレタン	ダクロンメッシュ強化ポリウレタン	Björk-Shiley のディスク弁 (バイロリティックカーボン)	生体弁を手術中に 整えてそのまま使用
ペンシルベニア州立大学 ⁴⁷⁾⁴⁸⁾		セグメント化ポリウレタン (バイオマー)	エポキシまたはポリカーボネート	ボールかご型弁または Björk-Shiley 弁	ボールかご型弁
テキサス心臓研究所 ⁵⁰⁾		サイラスティク	サイラスティク (ステンレススティール強化)	単一膜リーフレット 型弁(サイラスティク)	S型二尖弁 (サイラスティク)
東京大学医用電子研究所 ⁵⁴⁾		ポリ塩化ビニール	ポリ塩化ビニール	ドア型 OED 弁	ドア型 OED 弁
ベルリン自由大学 ⁵³⁾⁵⁵⁾		サイラスティク	サイラスティク	ディスク弁	ディスク弁

図15 クリーブランドクリニックで使われている完全バイオライズド人工心臓の構成²⁴⁾

の強いポリオレフィンゴム(表Ⅲ)を用い、その血液接触面はゼラチンで被覆されたのち、グルタルアルデヒド処理されている。また一方ハウジングの血液接触面には図16(a)で見られるようにウシ心のう膜が張られ、同じくグルタルアルデヒド処理され、これをポリウレタンと金属線が強化している。図16(b)はダイヤフラム部をハウジングにはめ込む前の血液接触面を示し、(c)は左心室と右心室の二つの人工心臓の外観である。流入弁である硬膜で作られた三尖弁(図7(b))は手術中にはめ込まれるので、これらの写真には現れていないが、図16(a)には流出弁であるバイオライズドされたウシ大動脈弁(図7(a))が見える。この型の人工心臓の性能は図17に示すように、12Lt./min 近くの拍出量が得られるように設計されている。

図18はペンシルベニア州立大学の、セグメント化ポリウレタンのサックを用いた人工心臓⁴⁷⁾である。彼らは

(a) ハウジングの内面

(b) ダイヤフラム部とハウジング

(c) 左心室と右心室の外観

図16 クリーブランドクリニックで使われている完全バイオライズド人工心臓

図17 クリーブランドクリニックで使われている完全バイオライズド人工心臓(左室)の性能試験結果²⁴⁾
 (標準条件 心拍数: 100/min, 収縮期間: 40%,
 流出側圧力: 100mmHg,
 駆動圧: 180mmHg,
 駆動真空圧: 20mmHg,
 流入側圧力: 4mmHg)

サックの可撓部分を図に示すように3種類に変えて、左心室補助ポンプ^{*2}(left ventricular assist device)として動物実験し、内部の血栓形成を調べて図19に示す結果を得た。凝血はサックの先端や根元の部分に多発するようで、これは丁度血流の速さが低いか、淀みの生ずる部分に対応している。Kolff⁴⁸⁾らも図20に示すようにハウジングとダイヤフラムの結合部分や、血流速度の低い弁座や縫合部によく凝血が形成される点を指摘している。⁴⁹⁾

このような凝血と流れ状態との関係は、動脈硬化の前段階と考えられるアテローム性病変⁵⁰⁾(atheromatous plaque)やヒト脳動脈の分枝部に認められる内膜肥厚⁵¹⁾(intimal pad)が血流の淀みや低速の領域にしばしば観察されることと対応して非常に興味深い。生体の血管壁自体は当然のことながら抗凝血性材料の最も理想とするところであるから、このようなpadやplaqueの形成は、流れの状態に密接に関係することは間違いない。⁵²⁾抗凝血性の高い材料の開発とならんで、人工心臓の内部およびその周辺の血液の流れの状態を詳細に観察、検討し、これをその設計に反映させなければならないように思われる。⁵³⁾

*2 機能が充分でない生体心臓を補助することを目的として、生体心臓の左心室から胸部大動脈や腹部大動脈へ血流をバイパスさせるためのポンプ。

図18 ペンシルベニア州立大学で使われている人工心臓⁴⁷⁾⁴⁸⁾

図19 人工心臓内に形成される凝血の位置⁴⁸⁾

図20 ダイアフラム型人工心臓において凝血が観察される位置⁵⁰⁾

7 結 言

人工心臓の研究は、1972年の100時間生存を境として、それまでの長い間の試行錯誤的研究態勢からある程度科学的裏付けのある方向へと転換したようである。しかしながら、ここで述べたように材料と設計だけをとっていても経験のみに頼っている部分が多く、したがって不明、不足点が非常に多く残されており、必然性を理解するのに苦しむ場合がしばしばある。この種の開発研究は、たとえば米国におけるように主として国家機関のコントラクト (contract) の予算で行われるために、目に見える成果、たとえば生存時間への要求が性急となるあまり、基礎研究の比重が非常に軽かったような印象を受ける。今後の人工心臓移植の発展のためには、基礎研究を充実させ、各部分の必然性を一つ一つ詳細に検討していき、その裏付けのもとに研究を進める必要があるように思われる。とくに材料の分野に関しては、抗血栓性についてはまだしも、もう一つの重要な因子である機械的性質についてはほとんど研究されていないといっても過言でない。まず早急に現在用いられている材料のデータの蓄積とその検討、これをもとにして必要な設計の変更や材料の開発を行わなくてはならないようである。

最後に本稿をまとめるにあたり、この分野の研究に参加する機会を与えていただきましたクリーブランドクリニック人工臓器部門部長能勢之彦先生、東京女子医大心研教授桜井靖久先生、京都大学医学部脳外科教授半田肇先生、広島大学医学部外科講師鷺津卓爾先生（現クリーブランドクリニック人工臓器部門）に謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) Atsumi, K., *et al.*, *Biomat., Med. Dev., Art. Org.*, **3**, 277 (1975).
- 2) Schroeder, J. S., *et al.*, *Transplant. Proc.*, **8**, 5 (1976).
- 3) Jhonston, G. G., *et al.*, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **22**, 323 (1976).
- 4) Akutsu, T., and W. J. Kolff, *Trans. Amer. Soc.*

- Artif. Int. Organs*, **4**, 230 (1958).
- 5) Tsushima, N., *et al.*, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **23** (1977) 印刷中
- 6) Nose, Y., and W. J. Kolff, *Perspectives in Biomedical Engineering*, **15** (1973) Macmillan
- 7) 駒井 喬他, *人工臓器*, **4**, 205 (1975).
- 8) Lee, R. I., and P. D. White, *Am. Jnl. Med. Sci.*, **145** (1913).
- 9) Gibbons, D. F., *Handbook of Engineering in Medicine and Biology* (Ed. by D. G. Fleming and B. N. Feinberg), 253 (1976) CRC Press
- 10) Imai, Y., and Y. Nose, *Jnl. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 165 (1972).
- 11) Kambic, H., *et al.*, *National Bureau of Standard Special Pub.*, 415, 75 (1975).
- 12) Nose, Y., *et al.*, *Biolized Latex Polyurethanes* (Annual Report, NIH-NOI-HB-3-2914-4), 21 (1976, Aug.).
- 13) Gott, V. L., *et al.*, *Surgery*, **50**, 382 (1961).
- 14) Gott, V. L., and A. Furuse, *Federation Proceedings*, **30**, 1679 (1971).
- 15) Kolff, W. J., *Artificial Organs*, 24 (1976) Jhon-Wiley and Sons
- 16) Bernhard, W. F., *et al.*, *Jnl. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, **58**, 801 (1969).
- 17) Nose, Y., *et al.*, *Platelets, Thrombosis and Inhibitors* (Ed. by P. Didisheim *et al.*) 87 (1974) Schattauer Verlag
- 18) Grode, G. A., *et al.*, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, **15**, 1 (1969).
- 19) Whiffen, J. D., and D. C. Beeckler, *Jnl. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, **52**, 121 (1966).
- 20) Sawyer, P. W., J. W. Pate, and C. H. Weldon, *Amer. Jnl. Physiol.*, **175**, 108 (1953).
- 21) Hayashi, K., *et al.*, 4th New England Bioengineering Conf., Yale Univ. (1976).
- 22) 林紘三郎, *機械の研究*, **27**, 855 (1975); **27**, 1001 (1975).
- 23) 井街 宏 (東大医学部医用電子研) 私信
- 24) Nose, Y., *et al.*, *Development and Evaluation of Cardiac Prostheses* (Annual Report, NIH-NOI-HV-4-2960-2) (1976).
- 25) Kiraly, R. J., and Y. Nose, *Biomat., Med. Dev., Art. Org.*, **2**, 207 (1974).
- 26) Reichenbach, D. D., *et al.*, *Jnl. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, **62**, 690 (1971).
- 27) Angell, W. W., N. E. Shumway, and J. C. Kosek, *Jnl. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, **64**, 329 (1972).
- 28) Ross, D. N., *Circulation*, **45**, 1259 (1972).
- 29) Carpentier, A., *et al.*, *Jnl. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, **58**, 469 (1969).
- 30) Kambic, H., *et al.*, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, **22**, 664 (1976).

- 31) Puig, L. B., *et al.*, Jnl. Thoracic and Cardiovas, Surg., **64**, 154 (1972).
- 32) Nakiri, K., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, **21**, 573 (1975).
- 33) Piggosi, N., Implantacao da dura-mater homogenea conservada em glicerina estodu experimental em caes, Thesis, Univ. Sao Paulo, Fac. Medicine(1964).
- 34) Creech, O., *et al.*, Surgery, **36**, 431 (1954).
- 35) Miller, A., and B.A.D.Perry, Jnl. Mol. Biol., **75**, 441 (1973).
- 36) Cater, C.W., Jnl. Soc. Leather Trades Chem., **47**, 259 (1963).
- 37) Nose, Y., *et al.*, Development of Blood and Tissue Compatible Materials (Annual Report, NIH-NHLI-73-2914) 14 (1974).
- 38) 林紘三郎他, 材料, **20**, 1001 (1971).
- 39) Zimmerman, B. K., *et al.*, Jnl. Biochem., **16**, 217 (1970).
- 40) Dixit, S. N., and H. B. Bensusan, Biochem. and Biophys. Res. Comm., **52**, 1 (1973).
- 41) Trelor, L. R. G., The Physics of Rubber Elasticity (1958) Oxford Univ. Press
- 42) Flory, P. J., Jnl. Amer. Chem. Soc., **78**, 5222 (1956).
- 43) Nose, Y., *et al.*, Characterization of Biolized Polymers (Annual Report, NIH-NOI-HB-3-2914-2) 4 (1975).
- 44) Nose, Y., *et al.*, Biolized Latex Polyurethanes(Annual Report, NIH-NOI-HB-3-2914-3) 8 (1976, Mar.).
- 45) Mott, W.E., and D. W. Cole, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **18**, 152 (1972).
- 46) Cole, D.W., W.S. Holman, and W. E. Mott, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **19**, 537 (1973).
- 47) Pierce, W. G., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **22**, 347 (1976).
- 48) O'Bannon, W., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **22**, 450 (1976).
- 49) Lawson, J. H., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **21**, 368 (1975).
- 50) Gessner, F. G., Circulation Res., **33**, 259 (1973).
- 51) Hassler, O., Neurol. Scand., **36** (Suppl. 154), 1 (1961).
- 52) 森竹浩三, 日本外科宝函, **44**, 87 (1975).
- 53) Affeld, K., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **22**, 460 (1976).
- 54) Atsumi, K., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Org., **21**, 545 (1975).
- 55) Bucherl, E. S., Med. Progr. Technol., **4**, 61 (1976).
- 56) Honda, T., *et al.*, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **21**, 362 (1975).