人工心臓と表面処理

井 街 宏*

Surface Modification in the Artificial Heart

Kou IMACHI*

Key Words : Artificial Heart, Blood Pump, Blood Compatibility, Segmented Polyurethane

人工心臓は、すでに多くの臨床例に用いられ始めているが、その材料の生体適合性にはまだ多くの問題点が残されている。ことに人工心臓用材料に求められている高度の耐久性や加工性を考慮するとき、材料の表面修飾技術が生体適合性向上の鍵を握っている。

1. はじめに

1957年に始まった人工心臓の研究は、幾多の紆余曲折を経てようやくその一部が臨床に用いられるようになり、多くの患者の救命に役立っている。しかし、その材料の生体適合性に関してはまだ多くの問題点が残されており、ことに長期の使用に際しては血栓形成、カルシウム沈着、感染などの問題が常につきまってくるのが現状である。

本稿では、人工心臓の臨床応用の現状、材料の問題点などについて紹介するとともにその表面処理としてどのような技術が期待されているかについて述べることにする。

2. 人工心臓の種類

血液の拍出機能の低下あるいは破綻した心臓に対してその不足した拍出量を補ってやるのが人工心臓であるが、その方式や機能、使い方などによって補助循環、補助心臓、完全人工心臓などと呼ばれている。補助循環は、心拍出量の10～30%程度の補助をする能力しかない人工心臓であるが、緊急時に簡便に末梢血管から経皮的にアプローチできるという特色を有している。代表的方法として大動脈内バルーンパンピング法 (IABP) と静-動脈 (V-A) バイパス法とがある。IABPは大腿動脈からバルーン付きのカテーテルを胸部下行大動脈内に挿入し、心臓の拡張期にバルーンを空気圧で膨らませて血圧の上昇と冠動脈血流の増加を計り、収縮期にはバルーンをしぼませて心臓の後負荷を減少させ心筋の酸素消費量を

を減少させることを目的とするものである。V-A バイパスは、大腿静脈から右房に脱血用カニューレを、大腿動脈に送血用カニューレを挿入し、両者をポンプおよび人工肺で接続して、酸素加した血液を動脈に送り、冠動脈を含めた全身循環の維持を計るものである。最近すべてのシステムを小型一体化し、経皮的にアプローチが可能な装置が製品化されており、PCPS (経皮的な心肺補助装置) と呼ばれている。

補助心臓は、心拍出量の50～70%、時には100%を補助するもので、その補助する部位が左心室か右心室、あるいは両心室かによってそれぞれ左心補助心臓、右心補助心臓、両心補助心臓と呼ばれている。通常は左心補助心臓が最も多い。補助心臓には完全人工心臓と同様の拍動流ポンプを用いるものと連続流によるものがある。いっぽう完全人工心臓とは、生体心臓の機能を左心も右心も100%代行するもので、現時点ではすべてが拍動流で行われている。

3. 人工心臓の臨床応用

人工心臓はその方式によって臨床での使用方法や普及度が異なっている。補助循環は、日常の臨床に定着した治療手段となっており、心臓手術の後に使われる他、急性の心筋梗塞時、心臓カテーテル検査後や経皮的冠動脈内拡張術 (PTCA) 時など内科的、予防的使用が多くなっている。V-A バイパスやPCPSでは血栓形成が依然として大きな問題である。補助心臓は、心臓手術後の補助として最も多く使われており、世界では1200例以上、わが国でも230例以上の臨床例が報告されている。平均の補助期間は拍動流ポンプの場合が1週間前後、連続流ポンプの場合が3日前後となっている。これらの症例では適度の抗凝固療法が用いられているが、40～50%

* 東京大学 医学部 医用電子研究施設 (〒113 東京都文京区本郷7-3-1)

Inst. of Medical Electronics, Fac. of Medicine, Univ. of Tokyo (7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113)

図1 遠心ポンプ (St. Jude Medical 社)

図2 空気圧駆動サック型血液ポンプ (日本ゼオン)

に出血が生じ、9～12%に血栓栓塞が起こっている。また、欧米では心臓移植の緊ぎとして補助心臓や完全人工心臓を使用することが定着しつつある。ことに補助心臓では400例近い症例が報告されており、その約半数が心臓移植を受けて退院している。補助期間は、連続流ポンプでは約8日、拍動流ポンプでは約50日と著しい差がある。これらの症例の約半数に出血が、17%に血栓栓塞が生じている。いっぽう、完全人工心臓は心臓移植の緊ぎとして191例、半永久的置換を目指して5例の臨床例が欧米で行われている。これらの最長生存は622日であるが、感染や血栓の問題で半永久使用は中止され、心臓移植の緊ぎは補助心臓に切り替えられつつある。

4. 血液ポンプと血液適合性

人工心臓のポンプには拍動流ポンプと連続流ポンプがある。連続流ポンプとしては遠心ポンプが最も普通に用いられている。遠心ポンプはケーシングの中で羽根を高速回転させ、遠心力によってポンプの中心から血液を吸引してケーシングの接線方向に拍出するポンプである。工業的には古くから使われている方式であるが羽根の形状、軸受けの構造などを工夫することによって臨床応用が可能になったものである。通常、毎分2000～3000回転という高速で回転される。図1にその代表的な図を示す。拍動流ポンプは、入口と出口に人工弁を有し、サックまたはダイアフラムを流体または機械的に駆動することによって血液を吸引・拍出する方式である。前者をサック型、後者をダイアフラム型ポンプと呼んでいる。拍動流ポンプは、毎分60～100回駆動されるので、1日に10万回、1年では4000万回も駆動されることになる。図2は著者らが基礎開発して日本ゼオン(株)が製品化したサック型の臨床用補助心臓ポンプを示す。

血液ポンプが血液と接触すると表1に示すような様々

表1 材料と血液との反応

1. 血栓形成
 巨視的血栓形成
 微小フィブリン沈着
 血栓栓塞
2. バヌス形成
3. カルシウム沈着
4. 溶血
5. 血球の変形
6. 血液凝固因子の活性化

表2 人工心臓の抗血栓性に影響を及ぼす因子

●材料	—表面構造 (化学的、物理的)
●ポンプの形状	—淀み、乱流
●継目 (弁、コネクタ)	—隙間での淀み
●ポンプ流量	—接触時間、乱流
●血液性状	—血小板数、Ht 値、凝固因子活性
●抗凝固剤、抗血小板剤	—凝固因子活性、血小板機能
●感染	—凝固因子放出、活性化
●成形加工環境、取り扱い	—埃、不純物、気泡、タルク (手術手袋)

な反応が起こる。その第一は血栓形成である。ポンプ内の血栓形成は巨視的な赤血栓や白色血栓の他に微小なフィブリンの沈着があり、これらは成長するとはく離して末梢臓器に血栓栓塞を起こす。血液ポンプ内の血栓形成には多くの因子が関与する。表2は、人工心臓の抗血栓性に影響を及ぼす因子を示したものである。材料に関しては表面の化学的構造はもちろんであるが、表面粗さ

などの物理的構造も大きく影響を及ぼす。著者らの実験では、表面粗さが3ミクロンを越えると血栓形成を促進することが明らかになっている。流れの淀みや乱流を生じる部位では、血液と材料の接触時間が長くなり血液の凝固反応が進展して血栓形成を生じる。したがってポンプの形状、コネクタや弁での段差や継目が血栓形成に大きな影響を及ぼす。同様の理由で血流速度も血栓形成の重要な関与因子で、血流速度が遅くなり過ぎると抗凝固剤使用下でも血栓が形成される。逆に血流速度が速くなり過ぎると乱流を生じ、渦流による流れの停滞や高剪断流れによる溶血などが起こる。溶血は赤血球の膜が破損する現象であるが、これによって血液凝固因子の放出が起こり血栓形成が促進されると言われている。また、血液の性状変化も血栓形成を大きく左右する。たとえば血液のヘマトクリット値（血球の容積比）の上昇や血液粘度の増加は、血流速度を遅くする方向に働き、血栓形成を促進する方向に作用する。凝固因子の濃度や活性も大きな要因となる。抗凝固剤や抗血小板剤は血液凝固反応を抑制したり、血小板の活性を押さえるのに有用であるが、これらは万能ではない。血流速度が極端に遅い場合には効果は激減するしこれらの薬剤の血中濃度が一定でない場合には、かえって凝固活性が促進される場合もある。感染も凝固因子の放出による活性化を招く恐れがあり、重要な促進因子である。成形加工環境や製品の手術時などの取り扱いも重要で、不純物、気泡の混入、埃、手術用手袋からのタルクの付着や血液の付着などはすべて血栓形成を促進する方向に働く。また、ポンプ表面に直接血栓が形成されていない場合でも、ポンプによって活性化された凝固因子が、末梢の組織や臓器に血栓形成をし栓塞を引き起こすこともある。

パヌス形成は、人工材料と生体血管を縫合その他で結合した際に生体血管から細胞組織が人工材料側に絞り状に成長していく現象で流路の狭窄や閉塞を招くことになる。人工心臓ではとくに残存心房と血液ポンプの流入口を結ぶ心房カフの部分に好発する。パヌス形成の原因は接続部の流路の形状と材質であることが明らかになっており、流路を流線型にして乱流をなくし、表面が平滑な材料を用いるとほとんど生じなくなっている。

カルシウム沈着は、血液中のリンとカルシウムが結合してハイドロキシアパタイト様の結晶を材料表面に析出する現象である。これにより、材料の硬化やそれに伴う破損、その表面への血栓形成などが起こる。カルシウム沈着の生ずるメカニズムに関してはまだ明確にされていないが、動物の種類や年齢、材料の物性、材料表面の欠陥、形成された血栓、応力の集中する部分などが関与することが経験的に知られている。年齢に関してはカルシウム代謝の盛んな成長期には特に著しいことが小児への生体弁埋植の結果から明らかになっている。材料では親

水性材料では比較的短期間に生ずることが昔から知られていたが、ポリウレタンのような疎水性に近い材料でも長期間（数か月以上）使用されると生ずることは人工心臓の実験で初めて明らかにされた。カルシウム沈着が応力集中部位に好発する理由ははっきりしないが、長期間の応力集中によって材料表面にマイクロクラックを生じたり、高分子の分子間隔が引き伸ばされたりして、そこに入り込んだ血漿タンパクが変性していわゆる dystrophic calcification を引き起こしていることが考えられる。

5. 血液ポンプの血栓形成とカルシウム沈着

それでは現在の血液ポンプの血液適合性の限界はどこにあるのであろうか。遠心ポンプは拍動流ポンプに比して抗血栓性は著しく悪く、溶血も生じ易い。遠心ポンプの血栓形成は羽根の回転軸部分、羽根の裏側を中心に生じ、羽根のフィンとフィンの間に生じることも少なくない。回転軸の血栓形成は軸のシール部分を中心に生ずる。これには軸シールの隙間と回転摩擦による熱の発生の関与が指摘されている。羽根の裏側の血栓形成は流れの鬱滞が主たる原因で、フィンのあいだの血栓形成は乱流の形成が考えられている。いずれにしても遠心ポンプの血栓形成は抗凝固剤の使用にもかかわらず数日以内にほぼ確実に生ずるため、補助心臓として使用する場合も1日か2日毎にポンプを交換せざるをえないのが現状である。これを解決するために、羽根の磁気による浮上（軸シールの廃止）、羽根裏側の流れの改善、フィンの間の流れの解析などが行われている。

一方、拍動流ポンプの抗血栓性は、近年非常に優れたものとなり、遠心ポンプとは比べようがないものであるが、人工弁やコネクタとポンプとの繋ぎ目、サックの辺縁部やダイヤフラムとハウジングとの繋ぎ目（D-H junction）などは依然として血栓の好発部位となっており、特に低流量で使用した場合やヘマトクリット値が上昇している場合、感染がある場合は血栓形成が避けられない場合が少なくない。血液ポンプの弁としては大部分のものが Bjork-Shiley 弁など臨床の弁置換用の機械弁を用いているが、このため弁座の金属とポンプとを隙間なく完全接着することが不可能で、この隙間にリング状血栓が形成される。このため、昔から生体弁に構造の似た三尖弁を高分子材料で作り、ポンプと一体化することが試みられているが、弁の製作が難しく歩留まりが悪い、弁尖の根元の部分に血栓形成を生じるなどの理由で実用化になっていない。著者らは7年前から、今までの弁とは発想も構造も異なる高分子膜製の弁を開発し、長期の動物実験での評価を行っている。Jellyfish 弁と名づけられたこの弁は、図3に示すように100ミクロン以下の厚みのポリウレタンの薄膜の中心をスポーク状の支

図3 Jellyfish 弁

えを有するウレタン製の弁座の中心に接着するだけの簡単な構造で、中心部の一見血流が滞留しそうな部分は膜が開いたときおおりで1回1回完全に洗い流される構造になっている。この弁は血液ポンプと継目や段差なしに一体化できるため、数百日使用後も血栓形成は見られていない。

血液ポンプのカルシウム沈着は数か月の駆動後に見られる。長期間使用したヒトの場合にはカルシウム沈着が生じたという報告は未だないが、動物実験では、ことに仔ウシを用いた場合に3～6カ月後に高頻度でカルシウム沈着が起こることが各施設から報告されている。カルシウム沈着はダイアフラムなどの可動部分を中心に生じ、D-H junction など応力集中が大きい部位ほど強度になっている。いったんカルシウム沈着が起こると、その上に血栓が形成され、さらにカルシウム沈着が生ずるという堆積現象を繰り返し、ひどい場合にはポンプ内腔が完全に埋め尽くされてしまう。著者らは成ヤギを使用していることと比較的応力集中の少ないサック型ポンプを使用しているため、長期の生存例が多数有るにもかかわらずカルシウム沈着が生じた例は数例しかない。しかし、生じる場合はやはり最も大きな曲げ応力を受けるサック辺

縁部が中心になっている。

6. 血液ポンプの材料とその表面処理

図4は、人工心臓用材料の歴史的変遷を示したものである。血液ポンプ用材料の流れは生体を利用したものと合成高分子の二つに大別できる。前者は心臓の膜やコラーゲンなど生体由来の材料で血液接触面を覆い、いわゆる生体化表面によって血栓形成を防止するものとフロックとかペルーアと呼ばれる数百ミクロン長の単繊維やループ状繊維を高分子材料表面に植え付け擬内膜を形成させて抗血栓性を確保する方法（擬内膜法）に分類できる。生体化表面の研究は1960年代の後半から米国クリーヴランド病院で行われ、当初はグルタルアルデヒド処理したウシの心臓の膜や大動脈、動脈弁などが用いられていたが、1975年頃からはグルタルアルデヒド処理したウシのゼラチンを小孔を表面に設けた合成ゴムや焼結した金属表面に塗布する方法が開発された。人工弁にもヒト硬膜やウシ心臓の膜を縫合した弁が用いられている。擬内膜法は表面が平滑な合成高分子では抗血栓性の確保が難しいという理由で1965年頃考案された方法で、1970年代の初頭にかけて盛んに用いられたが、ユタ大学の実験でダイアフラムなど可動部分に用いると擬内膜がどんどん肥厚してポンプ内腔を埋め尽くしてしまう現象が生じたため1975年頃を境に使用されなくなった。しかし、最近米国で開発された埋込型補助心臓のプッシュプレート型ポンプにはこの方法が採用され、数百日を越える臨床例でも良好な成績をおさめている。

一方、表面が平滑な高分子としては、人工心臓の研究開始当初は、ポリ塩化ビニル、ポリエステル型ポリウレタン、天然ゴムなどが用いられ、1960年代になるとシリコンゴムが用いられるようになったがいずれも、強度、抗血栓性の面で満足なものではなかった。しかし、1967年 Boretos らによって開発されたブロック・エーテル・ウレタンは従来の材料に比して著しく優れた抗血

図4 人工心臓用高分子材料の歴史的変遷

栓性と耐久性を示した。この材料はのちに Biomer という商品名で Ethicon 社で商品化されるようになるが、Pierce らは1972年頃からこの材料を血液ポンプに応用するための研究を始め、その後最近までこの材料が血液ポンプ材料の主流を占めるにいった。一方、Nyilas らは、ポリウレタンの抗血栓性を改良するためにポリジメチルシロキサンとの共重合体を作り Avcothane と命名した。Avcothane は、Biomer 以上の抗血栓性を示し、大動脈バルーンとして用いられたのをはじめとして人工心臓の材料として各地で使われるようになった。Avcothane はその後商品名を Cardiothane と変え、1980年以降は日本ゼオン社にライセンスされた。この他 Biomer に近い材料として Pelethene (Upjohn 社), Angioflex (Abiomed 社), TM-3 (東洋紡) が実際に人工心臓用材料として用いられている。しかし、Dow Chemical 社の乳房へのシリコンインプラントの事故や PL 法の制定などを契機に材料の長期体内埋め込みに対して関連材料企業が撤退の動きを示し、Biomer も昨年から供給中止となっており、Pelethene も同調する動きがある。

著者らは、天然ゴム (1960~1965), シリコンゴム (1965~1970) を用いてきたが、抗血栓性、耐久性、加工性のいずれも満足なものではなかった。このため1970年からは加工性を重視してポリ塩化ビニルのペーストレジン (以下 PVC) を血液ポンプ材料として用いるようになった。この材料は抗血栓性や耐久性は低い方が極めて加工性に優れ、数日間で血液ポンプを成形できるという利点があり能率よく動物実験を行うことが可能となった。1976年にはこの材料を用いて抗凝固剤非使用下で100日の生存を得ることができた。これは当時としては画期的な成果であったが、この実験では血液ポンプ表面に強度の血栓形成が見られ、動物の死因も血栓栓塞であった。このことは本材料の抗血栓性の限界をはっきりと示し、抗血栓性材料の必要性を初めて痛感させられた。そこで、Avcothane と PVC が共通溶媒 (THF) をもつことに着目し、PVC 表面に Avcothane をコーティングすることを思いつき、1978年より本格的な使用に踏み切った。これによって血液ポンプの抗血栓性は著しく向上し、抗凝固剤非使用下で200日以上生存が可能となった。このポンプは日本ゼオン社によって臨床用補助心臓ポンプとして商品化され、現在臨床に用いられている。

このような表面被覆の技術を用いて各種材料の抗血栓性の比較を行う新しい方法を考案し1979年から実施した。同じ血液ポンプのサック内に数種類の材料をスポット的に塗布して左心バイパスの方式でヤギに装着し、血栓形成を誘起するような比較的低流量で1週間前後駆動し、各材料表面の血栓形成の度合いを肉眼的さらには走

査電顕的に観察比較した。これによってフッ素化ポリウレタン (FPU: 旭ガラス), KP-13 (鐘淵化学), K III (日本ゼオン) などが非常に優れた抗血栓性を有していることが明らかになった。

表面修飾の方法としては最近ヘパリン化材料の開発およびその応用が盛んになりつつある。メドトロニクス社ではスウェーデンで開発された Carmeda 社のヘパリン化方法によって遠心ポンプや人工肺を含んだ PCPS の全血液回路をヘパリン被覆して販売している。その臨床評価はまだ定まっていないが、今後の一つの方向であることは確かである。わが国でもテルモ社が自社開発したヘパリン化方法を人工肺に適用し動物実験段階であるが人工心臓にも用い始めている。著者らも宇部興産で開発されたヘパリン化ポリウレタンの人工心臓材料としての可能性を評価しつつある。また、ヘパリン以外でも表面にリン脂質を有した材料がこの分野に応用されようとしている。中林、石原らによる MPC ポリマーや仲矢らによるホスファジルコリン基を有するポリウレタンなどである。松田らは光化学反応によって基材表面にハイドロゲルを固定化して抗血栓性を向上させる方法を開発し、人工心臓への応用を考えている。この方法によれば成形後の複雑な形状のポンプ内面の表面修飾が光ファイバの導入によって可能となる。物理的表面修飾方法として著者らはイオン注入法のこの分野への応用を考えている。ことに可動部分へのカーボンや貴金属の注入はカルシウム沈着の防止に有効である可能性があり、現在イオン工学研究所との共同研究を推進中である。

7. おわりに

現在、人工心臓の血液ポンプ材料にはセグメント化ポリウレタンが主として用いられている。ある程度の血液適合性と耐久性を兼ね備えているというのがその主たる理由である。しかし、上述したようにその血液適合性はまだ不完全で血栓形成やカルシウム沈着など未解決な点が多い。しかし、現時点ではポリウレタンに代わる強度を有した合成高分子はなく今後開発される見通しも今のところはないのが現状である。このような状態で血液ポンプの生体適合性を確保するには、表面修飾法の開発が極めて重要であり、また無限の可能性を秘めている。しかし、人工心臓での表面修飾法のポイントは、サックやダイヤフラム、弁などの可動部分を含めて、どれだけの低流量域まで有効かということとどれだけの長期間効果を持続できるかという点である。ヘパリン化、リン脂質表面、ハイドロゲル化などの方法は残念ながらまだ短期間の使用経験しかなく、低流量で試された経験も少ない。今後人工心臓が最低の目標としている5年間という期間をクリアできる方法の開発が待ち望まれている。

(1995-8-28 受理)