

学術講演 I

人工心臓の現況と展望

高野久輝

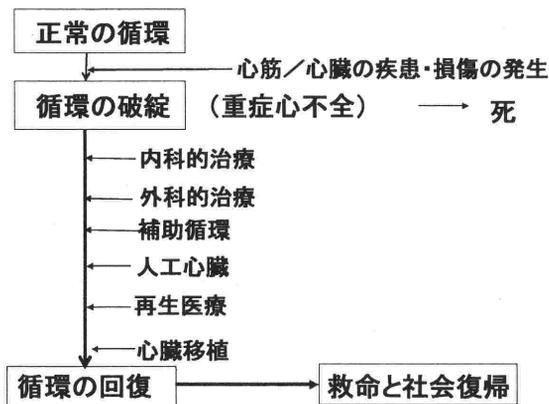
ニプロ株式会社総合研究所・人工臓器開発センター
 国立循環器病センター研究所・先進医工学センター

I. はじめに

心臓は一刻も休まず血液を全身および肺に送り出すポンプ機能を有するが、この機能が荒廃すると致命的である。従来からの内科的・外科的治療法や補助循環法の限界を超え、救命が極めて困難な急性および慢性重症心不全患者の治療と社会復帰を目的として、現代では図1のごとき手段を用いて治療が行われている。重症心不全患者の治療成績は、1960～70年代にかけて機械による循環を補助する方法、即ち補助循環法の発達により向上してきた。人工心臓および心臓移植等による臓器置換法が治療に取入れられ、更に最近では遺伝子治療法や細胞移植法の応用という再生医療法も目覚しく進歩してきている。

同期させて大動脈内でバルーンを拡張・収縮（パンピング）させ人工的に血圧を作り出して圧力的に心臓のポンプ機能を補助する大動脈内バルーンパンピング（Intra-Aortic Balloon Pumping: IABP）法と、全身から心臓に帰還する静脈血を導き出した後、人工肺で酸素を与え動脈血化して動脈に返して心臓と肺の役割を同時に代行する静-動脈バイパス（Veno-Arterial Bypass: VAB, 別称 Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO, Percutaneous Cardio-Pulmonary Support: PCPS）法がある。しかし前者は血圧に対する補助が中心で補助能力に限界（心拍出量の約15%程度の補助）があり^{1,2)}、後者は心拍出量の70%程度の補助能力を有するが、血液の破壊（溶血）や血栓形成、これを防止するための抗凝血剤投与による出血等の血液における影響が大きく、使用時間に問題がある³⁾。そこで、心臓のポンプ機能そのものを代行する人工心臓が開発されてきた。

図1：重症心不全の治療手段



III. 人工心臓とは

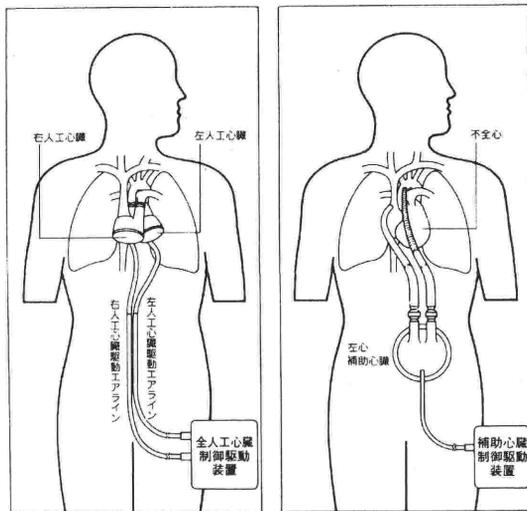
(1) 人工心臓の種類

人工心臓には、不全心が不足するポンプ機能の一部または大部分を代行して全身の循環を正常に維持するとともに不全心を回復させる補助人工心臓 [Ventricular Assist System(Device): VAS (VAD)]と、回復不能となった心臓と置換して左右の心臓ポンプ機能を同時に代行する全置換型人工心臓 [Total artificial heart: TAH] とがある (図2)。人工心臓は、実際に血液を搬送する血液ポンプとこれを作動させる制御駆動装置より成る。

II. 補助循環法の種類

代表的な補助循環法として、心臓の拍動に

図2：人工心臓の種類



左：全人工心臓 (TAH)

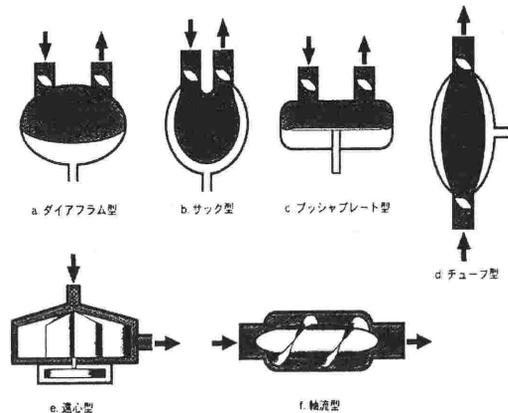
右：補助人工心臓 (VAS, VAD)

(2) 血液ポンプの種類

血液ポンプには、図3に示すごとき血液ポンプが実用化されている。(a)ダイアフラム型^{4,5)}、(b)サック^{6,7)}型および(d)チューブ⁸⁾型が最も一般的な形式である。(c)プッシャープレート型⁹⁾は、平板のダイアフラムにシャフト付きの円盤を固定し、円盤の位置をピストンで変位させ血液を拍出させるものである。a～dは拍動流型であり、ポンプの流入流出側に逆流を防止するための弁が必要である。国産で現在唯一使用されている拍動流型の血液ポンプである国立循環器病センター (NCVC) 型 VAS を図4左に示す^{5,10,11)}。(e)遠心型¹²⁾は高速回転刷る羽根車または円錐による遠心力を利用したポンプ、と(f)軸流型^{13,14)}は羽根車の付いた軸(タービン)の回転により血液を送るポンプで、ともに弁を必要としない、脈を打たない、水道の蛇口を捻った時のように連続的に流れる非拍動流(定常流)型である。

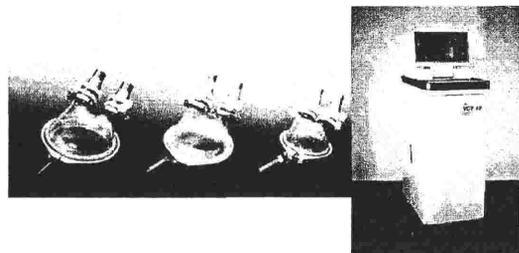
血液ポンプの材質としては、抗血栓性と機械的耐久性が要求される。代表的な医用高分子としては、segmented polyether polyurethane(Biomer¹⁵⁾、T-M シリーズ¹⁶⁾、等)、Cardiothane¹⁷⁾ (silicone rubber と polyurethane との重合体等がある。NCVC 型は T-M シリーズを用いている^{16,18)}。

図3：血液ポンプの種類



a～dは拍動流型で、eとfは非拍動流(定常流)型のポンプである。

図4：国立循環器病センター型の補助人工心臓システム (VAS)



図左：血液ポンプ

左：成人用(容量70mL,最大:7.0L/min)

中：小児用(容量40mL,最大:4.2L/min)

右：乳幼児用容量20mL,最大:1.8L/min)

図右：制御駆動装置

(3) 制御駆動装置

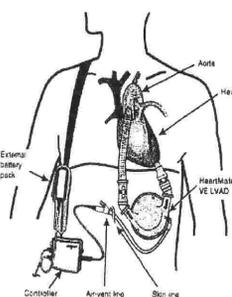
血液ポンプを実際に作動させるエネルギー源としては、空気圧、流体(シリコン油)、電気モーター、電磁力の駆動法が用いられている。代表例として図4右にNCVC型の空気圧駆動方式VAS用制御駆動装置を示す。

その後米国では、患者のQOLを考慮して、血液ポンプと駆動装置が一体化した、体内埋め込み型の人工心臓が開発されてきた^{19,20)}(図5)

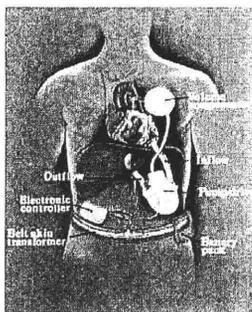
図5：体内埋め込み型 VAS

HeartMateポンプ

NOVACORポンプ

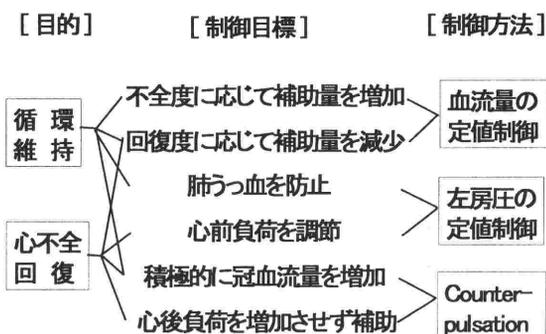


左：モーター駆動方式の HeartMate ポンプ



右：電磁力駆動方式の Novacor ポンプ

図6：左心補助人工心臓 (LVAS)の目的と制御目標およびその制御手段



IV. 補助人工心臓 (VAS)

現在国の内外で広く用いられている VAS に関して解説を加える²¹⁻²⁴⁾。

(1) 左心補助人工心臓 (LVAS) の目的と制御

VAS の目的は、不全心に代わって重症心不全患者の全身循環を良好に維持することと、不全に陥った心臓を回復させることにある。このための制御目標は、図6のごとくである。通常重症左心不全患者をICUで管理する場合、全身への必要血流量と左房圧を適正に維持するように管理しているので、VAS の制御においても臨床医が管理しやすいように、これらを定値に維持して補助量を自動的に決定する補助量自動制御法が望ましい。また心臓の動き、即ち心拍と自動同期し心臓に負担をかけず、心臓の拡張期に送血して冠状動脈に多くの血液を送り心臓を回復させるカウンターパルスーション法(心拍自動同期拡張期送血法)で制御するのが望ましい(図6)。国立循環器病センター(NCVC)型の制御駆動装置には、補助量を自動決定する、補助量自動制御機構と心拍自動同期駆動機構をともに具備している^{10,25,26,27)}。

(2) 適用病態

VAS の適用病態は、表1のごとき病態があげられる。

(3) 重症心不全の判定基準

重症心不全の判定基準はそれぞれの施設で定められているが、概ね表2のごときである。この基準に達した心不全に対しては、薬物治

表1：VAS の適用病態

急性重症心不全	慢性重症心不全
①体外循環離脱困難	①心筋症
②術後低心拍出症候群	②広範囲心筋梗塞
③急性心筋梗塞後心原性ショック	③高度心筋障害を伴う弁膜疾患
④急性心筋炎	④先天性心疾患に伴う重症心不全
⑤その他の急性循環不全	⑥その他の進行性心不全等の心移植へのブリッジ

表2：重症心不全の判定基準

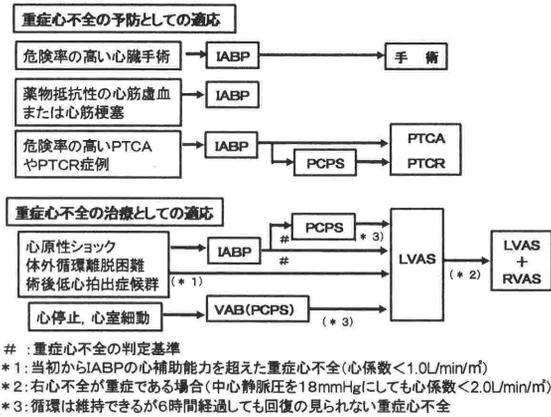
主徴	
左心不全	
心係数 (成人)	< 2.0 L/min/m ²
(小児)	< 2.3 L/min/m ²
収縮期動脈圧	< 80-90 mmHg
左房圧	> 18 mmHg
右心不全	
心係数 (成人)	< 2.0 L/min/m ²
(小児)	< 2.3 L/min/m ²
収縮期動脈圧	< 80-90 mmHg
中心静脈圧	> 18 mmHg
左房圧	< 5 mmHg
副徴	
尿量	< 0.5 mL/h
SvO ₂	< 65%
A-VDO ₂	> 7.0 Vol%
臨床的印象	

療、補助循環を適用するが、それでもなおこの基準にある場合は、VAS を適用する。

(4) 急性重症心不全の治療手順

図7に示す。

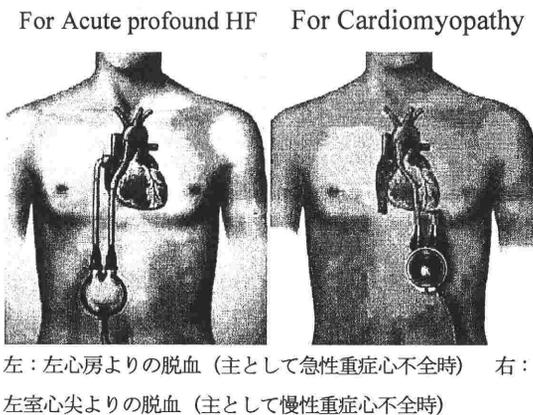
図7：補助循環法を用いた重症心不全の予防と治療



(a) VAS 装着法

VASの装着法は、図8のごとくである。急性重症心不全患者の救命を目的とした場合は多くは短期間(2~4週間)の使用であるから、脱血は心筋を損傷しないために左心房から行う。最近では流量を多く取るために、左室心尖から行うこともある。送血は大動脈に接続して左心補助を行う。なお右心用VASは右房-肺動脈間に装着する。

図8：LVASの装着法

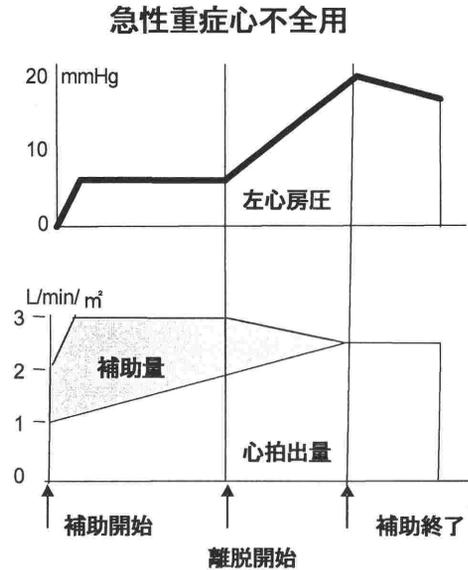


(b)循環管理方針，補助量の制御

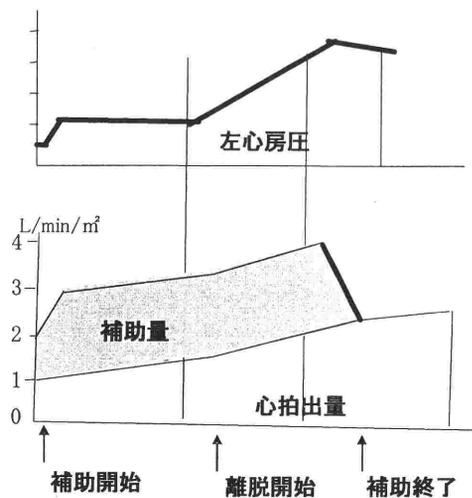
急性重症心不全に対しては、図9上に示すごとく、全身状態を良好に維持すべく、全身への血流量を成人では2.5~3.5 L/min/m² (小児では2.7~3.5)以上に維持するが、混合静脈血酸素飽和度や乳酸値を参考にする。左房圧は初期には損傷を受けた心筋の負荷軽減と肺

鬱血の防止の目的で0~5mmHgに維持する。なお循環血液量と右心機能も考慮して循環制御を行う^{22,23,27}。図9下は、慢性重症心不全で、全身状態の改善を目標としており、主として心臓移植へのブリッジ時に適用する。

図9：VASの循環管理方針・補助量の制御



心筋症用

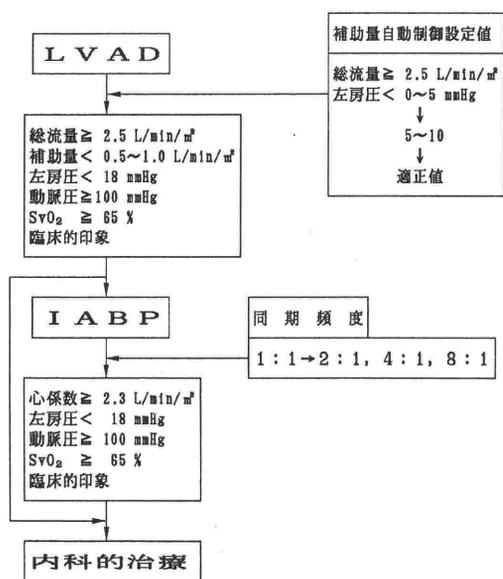


(c) 離脱基準と手順

VASにより血行動態が安定していても、急速に補助量を減少させると、心臓がその量を引き継ぎ得ない場合がある。従って離脱基準

を設け、これに従って安全に離脱を行う。図10に離脱基準と手順を示す。多量のカテコラミンを使用している場合は、この減量を先に行う。次いで全身への総血流量を維持しながら左房圧を徐々に高く設定して不全心への仕事量の積極的な増加を計る。左房圧が18 mmHg以下で、心拍出量が安定して2.3~2.7 L/min/m² (小児、乳幼児では2.7)を越えた時点でIABPを挿入しVASを除去する²³⁾。

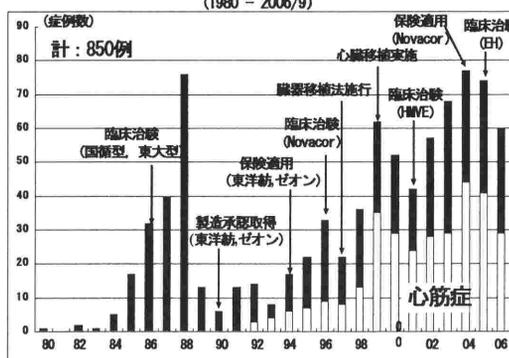
図10: LVAS (LVAD)からの離脱基準と手順



(5) 年次別補助人工心臓適用症例数の推移
国内におけるVASに関する特記事項と臨床使用状況は、表3のごとくである²¹⁾。国内における総症例数は850例である。棒線が症例数で、このうち黒色は急性重症心不全に対する適用で、白色は慢性重症心不全(心筋症)に対する適用である。

(6) VAS 適応症例
集計の遅れたBVAS5000を除くVASの適用症例数は全国で758例で、急性重症心不全に対しては456例(9ヶ月~82歳, 平均53 ± 17歳)(男女比309:120), 慢性重症心不全に対しては302例(7~78歳, 平均37 ± 14歳)(男女比232:65)であった(平成18年9月末現在, 不明例を除く)。

表3: 年次別VAS適用症例数の推移 (1980 - 2006/9)



棒線が症例数で、黒色が急性重症心不全症例白色は慢性重症心不全(心筋症)症例である

(7) 急性重症心不全に対するVASの適応
456例のうちVASを離脱し得た症例178例(42.0%), 長期生存例は113例(26.7%)であった。

(a) 適用ポンプの種類
国循型(東洋紡績製)250例, 東大型(日本ゼオン製)143例, Novacor3例, HeartMate-IP 1例, その他20例であった。

(b) 適応症例別臨床成績
体外循環離脱困難例は230例(51.8%), 離脱例は103例(44.8%), 長期生存例は47例(20.4%), 術後LOS例は119例(26.8%)で, 離脱例は44例(37.0%), 長期生存例は22例(18.5%), 心原性循環不全例は95例(21.4%), 離脱例は41例(43.2%), 長期生存例は31例(32.6%)であった(表4)。

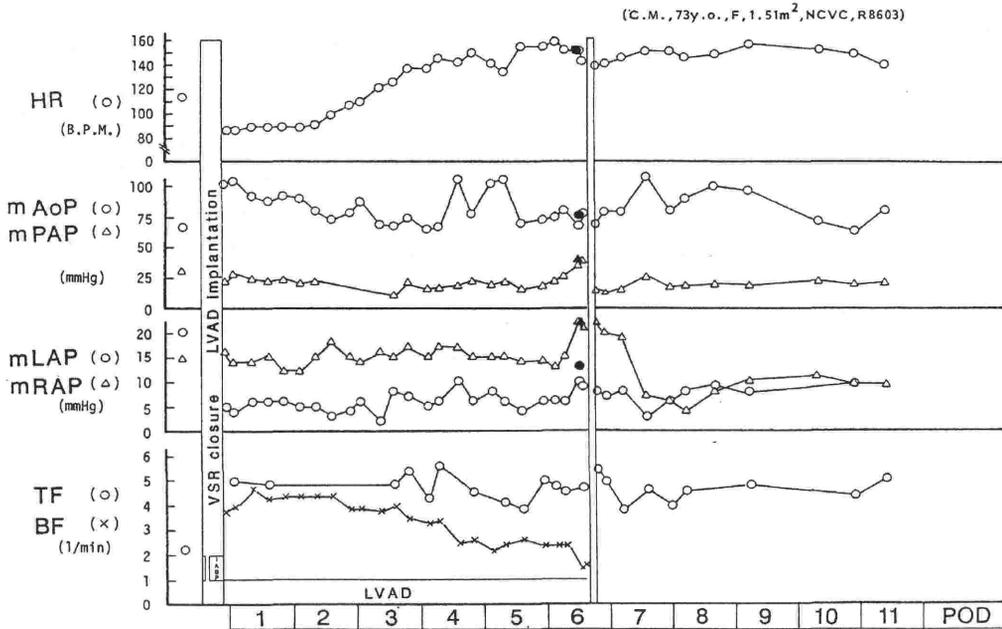
表4: 急性重症心不全に対するVASの適応; 適応理由別臨床成績

(1980 - 2006/9)			
	症例(%)	離脱(%)	生存(%)
ECC離脱困難	230(51.8)	103(44.8)	47(20.4)
術後LOS*	119(26.8)	44(37.0)	22(18.5)
心原性循環不全**	95(21.4)	41(43.2)	31(32.6)
計	444(100)	188(42.3)	100(22.5)

#: 施行中1例および移植2例を含む
#: 施行中3例、移植2例および他システムへの移行1例を含む

(BVS-5000症例を除く) (日本臨床補助人工心臓研究会)

図 11：良好な経過で VAS を離脱した 1 例
(急性心筋梗塞後心室中隔穿孔(VSR)を合併して心源性ショックに陥った症例)



HR:心拍数, mAoP:平均動脈圧, mPAP:平均肺動脈圧, mLAP:平均左房圧, mRAP:平均右房圧,
TF:総血流量(全身への血流量), BF:バイパス流量

(c) 補助期間

0.2時間~1122日(平均7日)であった。非離脱例の最長が1122日、離脱例の最長は902日であった。

(d) 代表的離脱救命症例の供覧

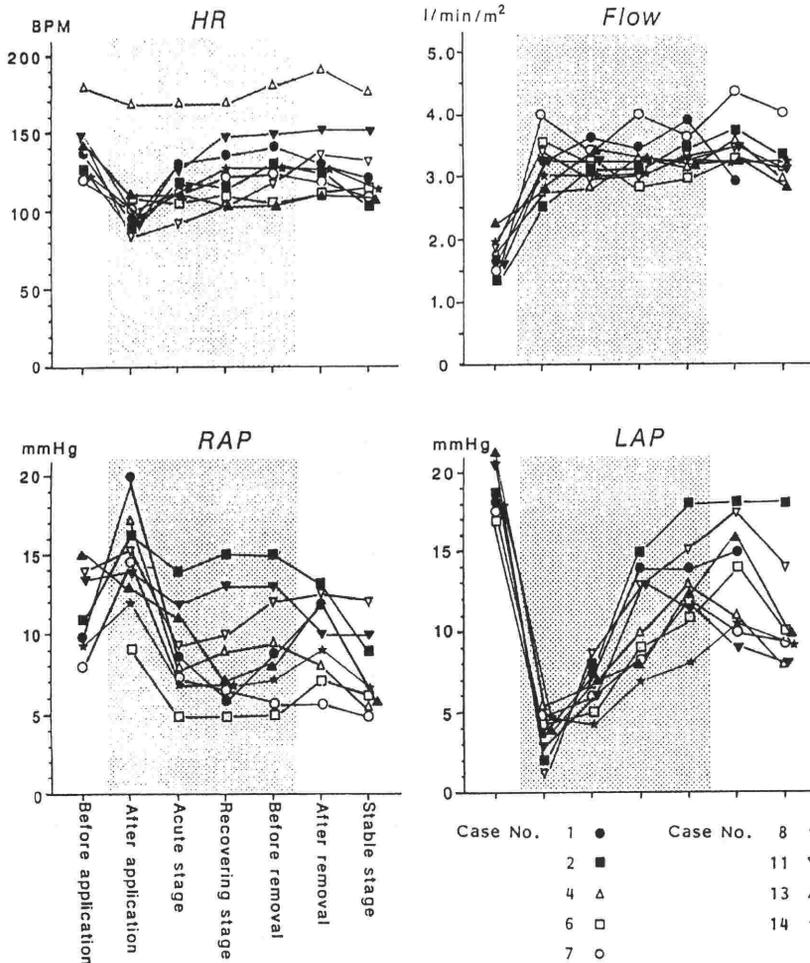
73歳の女性で、急性心筋梗塞に心室中隔穿孔を合併した症例に対して、心室中隔穿孔の閉鎖術を施行したが、体外循環からの離脱が不能となり、VASの装着を行った。上昇していたLAPも5mmHgに低下させ、3日目より徐々にLAPを上昇させて左室に対する負荷を増加させたところ、全身に流れる血流量を維持しながら順調に補助量を減すことができ、6日目にVASを外すことができた。十分に補助を行っている間は脈拍数はきわめて少ないが、補助量を減すにつれて増加している(図11)。

(e) 離脱症例の血行動態の変化

当施設で左心用VASを離脱した症例の血行動態の推移を見ると、多くの症例の初期は両心不全であったが、右房圧(RAP)を17

mmHg位に高め、またカテコラミンを投与することにより、通常右心不全は3日以内に改善した。しかし、心室中隔穿孔合併例や心室頻拍合併例は高めのRAPを必要とした。左房圧(LAP)の設定値は初期には十分に左室負荷を軽減させるために5mmHg以下に、回復期には徐々に高めていったところ不全心は徐々に回復し、自己心の心係数が2.5-2.7L/min/m²を越えた時点でIABPにバトンタッチした。脈拍数は左心用VASの適用により減少するが、回復を促進するための左室負荷の増加に伴って増加した。全身への血流量は全経過を通じて心係数で3.0L/min/m²前後に維持し得たが、個々の症例に応じて、例えば発熱などがあれば多くしなければならず、従ってSvO₂、乳酸値を指標とし、それぞれ65%以上、10mg/dL以下に維持することにより諸臓器機能を良好に維持し得た。離脱後は多少の心不全は残るにしろ、自己心のみで全身循環を維持し得た(図12)。

図 12：離脱症例の VAS 装着前・中・後の血行動態の変化



HR:心拍数, Flow:全身への総血流量 RAP : 右房圧, LAP : 左房圧 (網目は VAS 施行中)

(f) 代表的回復不能症例

VAS によっても回復の見られなかった症例も多く経験している。本例は、急性心筋梗塞で PTCA が施行されたが、その直後心原性ショックに陥った症例で、IABP の挿入が試みられたが、心拍出量の増加が期待できず、直ちに左心用 VAS を適用した。3日目より離脱を開始したが、カテコラミンの投与、循環血液量の調節を行っても、不整脈が頻発し、自己の拍出が全く見られず、補助量を 30%以下に下げることが困難で、数度の離脱を試みたが、全くの VAS 依存となり、最後に自己の左室内血栓による脳梗塞で 41 日目に死亡した。しかし VAS のみによって全身の循環は維持されていた (図 13)。本症例の心臓病

理所見では、左室の 70~75%領域が出血を伴った梗塞で 41 日間の間に繊維化が見られ、心機能の回復は不能と判断された (図 14)。しかし左心用 VAS のみでも全身循環の維持が可能であった。全左室の 75%以上の梗塞は、VAS の治療の限界と思われた。

(g) 適用症例における死亡原因

VAS 適用に伴う死亡原因は、離脱例、非離脱例ともに、心不全と多臓器不全 MOF が多く見られた(表 5)。心不全は、心不全度が高度で回復が不可能であったもの、また両心不全なのに左心補助のみしか適用されなかった場合が見られた。

図 13：代表的離脱（回復）不能症例

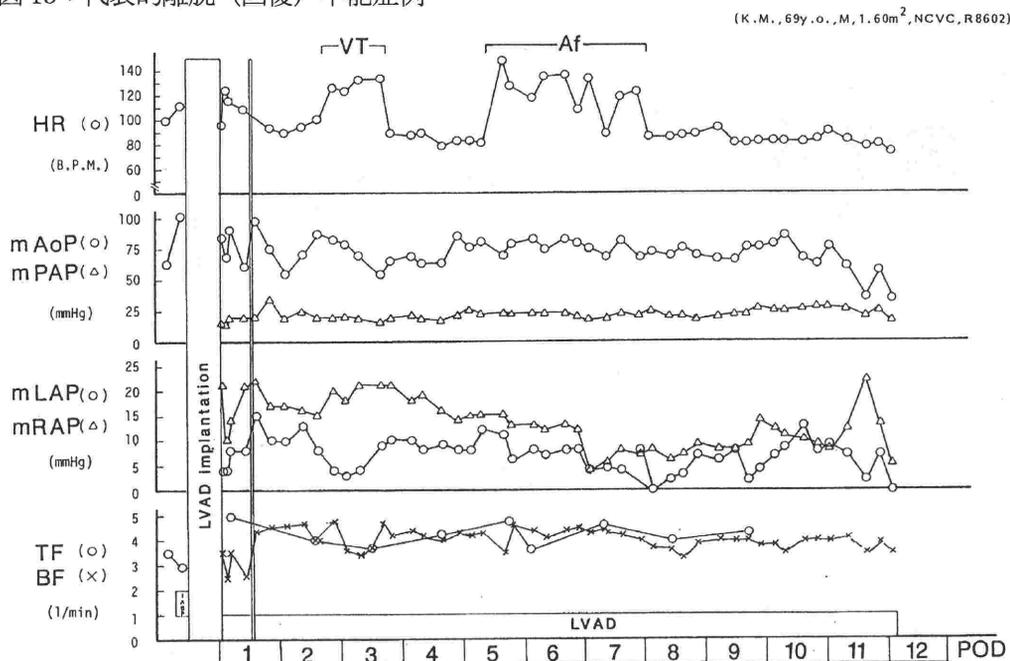
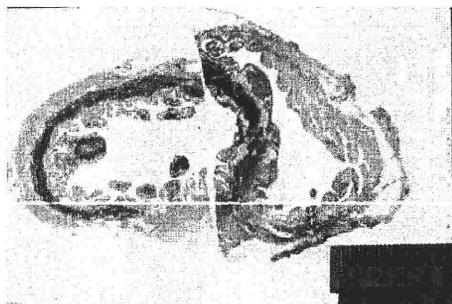


図 14：代表的な回復不能症例の心臓病理像



多臓器不全と適用時期を見ると、高度心不全から回復した症例のうち、腹膜灌流や血漿交換等を必要とし、結果的に救命し得ない症例を経験する。生化学的には主要臓器の機能不全を呈し、病理学的にも正常組織内に播種状の壊死や瘢痕を認めている。これらの所見はLVASで循環が維持される前に長時間乏血に晒されていたことを示唆している。即ちVASの適用が遅延すると、心臓は回復せしめ得ても他の主要臓器に後遺症の発生することが確認されている。臨床における完全なる救命のためには、VAS適用の時間的判断と速やかな実行が必要である。

表 5：急性重症心不全でVASを装着した症例の死亡原因

(1980 - 2006/9)
(報告例のみ)

死因	非離脱例	離脱例	計
多臓器不全	69	18	87
心不全	54	9	63
出血	40	5	45
脳障害	25	7	32
感染	19	8	27
呼吸不全	15	2	17
腎不全	6	9	15
不整脈	3	7	10
肝不全	-	2	2
その他	3	1	4

(8) 心筋症に対するVASの適応

慢性重症心不全の代表的な病態は心筋症である。近年心筋症患者における循環増悪に対処すべく、臓器移植法の発令とともに302例の心筋症患者に適用されだした。

(a) 装着法

急性重症心不全では、心筋の損傷を避けるため、左心房脱血を行うが、心筋症では移植を前提とするため、流量を多く取るため、また自己心左室のwash-outのためにも、図8右に示すごとく、左室心尖からの脱血を行っている。

(b) 循環管理

心臓移植に対する循環管理は、図9下に示すごとく、全身の循環の維持に重点を置き、常に全身に十分な血流量を補助している。なお、血栓の形成が時に認められるため、抗凝血療法も変更したとき²⁴⁾。

(c) 使用ポンプの種類と使用期間

使用ポンプは国循型 161 例、東大型 15 例、Novacor 19 例、HeartMateIP 17 例、HeartMate-VE 7 例である。最長使用期間は国循型の 1,444 日である (図 15)。

図 15：慢性重症心不全（心筋症）に対する使用ポンプと補助期間

(1992 - 2006/9)

ポンプ	例数	施行期間(日) (平均)	心臓移植数
東洋紡	226 [46]	3- 1444 (287)	38
ゼオン	16	1 - 178 (49)	-
Novacor	27 [6]	6 -1090 (327)	5
HeartMate-IP	17 [1]	2 -1204 (276)	1
HeartMate-VE	7	25 -1056 (613)	3
EvaHeart	6 [6]	16 - 511 (256)	-
Jarvik2000	3 [3]	27 - 361 (249)	-
計	302 [62]	1 -1444 (284)	47

[] : 施行中、

(d) 心筋症に対する補助人工心臓の適応と成績

成績は表6のごとくである。VAS から心臓移植へ安全にブリッジされた症例は、国内渡航を合わせて 47 例である。なお、VAS で補助中に重症心不全から回復し得た症例が 39 例あり、その後も長期生存し社会復帰し得た症例が 28 例あった。しかし 150 例はドナーが無く移植に至らなかったかもしくは、回復も見られなかった例である。現在も引き続き VAS を装着して移植待機している患者は 62 例である²¹⁾。

(e) 離脱した症例の供覧²⁸⁾。

VAS 適応前 (図 16) は CTR が 61%, LVDd が 80mmHg であった。VAS 適応中の超音波のパラメータの経緯は図 17 である。当初 ejection time は短く、左室は極めて拡大していたが、LVAS を心拍同期で駆動すると、ejection time は増加し、LVDd は減少した。

表 6：心筋症に対する VAS の臨床成績 (1992 - 2006/9)

移植	47*
離脱	39#
埋込型へ移行	4
施行中	62
死亡	150
計	302

*: 24: 本邦、 23: 渡航

#: 28: 生存、 1: 移植、 2: 再VAS、 8: 死亡)

(日本臨床補助人工心臓研究会)

図 16：心筋症による重症心不全から VAS により回復した離脱症例の術前の胸部レントゲン写真と超音波所見

(case 1) 17-year-old-male

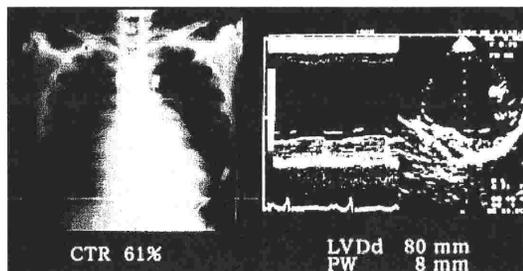
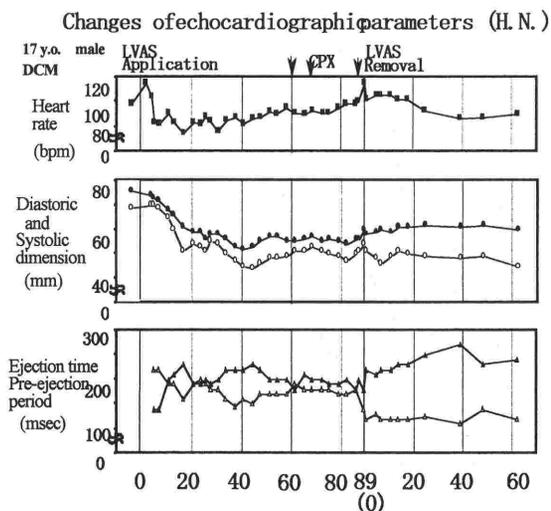
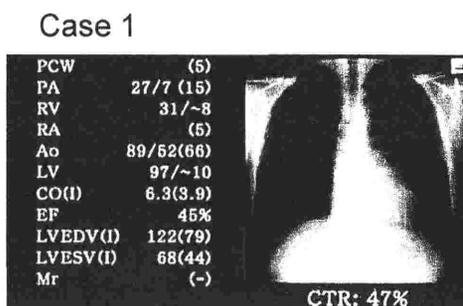


図 17：超音波所見の推移



LVAS からの離脱を目指して補助法は心拍非同期補助とするとともに患者に運動させ、補助量を徐々に減少させて自己心への負荷を徐々に増加させた。心機能は図のごとく改善した。図 18 はこの症例の LVAS 離脱後 2 ヶ月目の所見である。心胸郭比は 47%に改善し、血行動態的にも正常化している。89 日間の左心補助により VAS を取り外すことができ、現在離脱後 8 年 10 ヶ月になるが、元気に社会復帰している。心筋症が治癒したのではなく、心不全から回復した。

図 18：VAS 離脱後 2 ヶ月目の血行動態と胸部レントゲン像



(f) 死因

脳障害と多臓器不全が多い。急性重症心不全と同様であるが、心筋症の場合長期使用とともに血液ポンプまたは自己左心室内に血栓が形成されやすく、血栓塞栓症による脳梗塞が見られた(表6)。

表6：心筋症に対するVAS症例の死亡原因

(1992 - 2006/9)

死因	計
脳障害	59
多臓器不全	40
感染	29
心不全	13
肝不全	3
出血	3
デバイス関連	2
腎不全	1

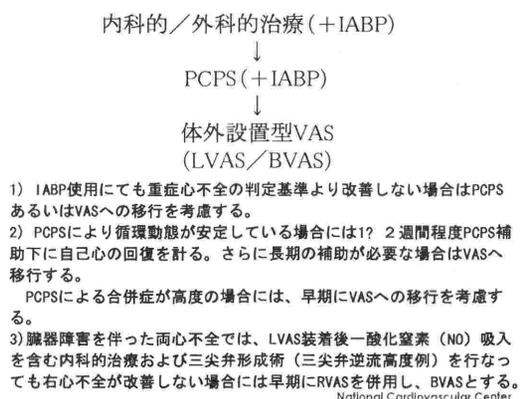
(BVS-5000症例を除く) (報告例のみ)

V. 重症心不全における VAS の選択

(1) 急性重症心不全患者に対する循環補助の手順

内科的/外科的治療において急性重症心不全の判定基準にある場合は、第一選択として IABP を適用する。IABP 使用にても重症心不全の判定基準より改善しない場合は PCPS あるいは VAS への移行を考慮する(図 19)。

図 19：急性重症心不全患者に対する循環補助の手順乃至補助循環等の適応における考慮すべき事項



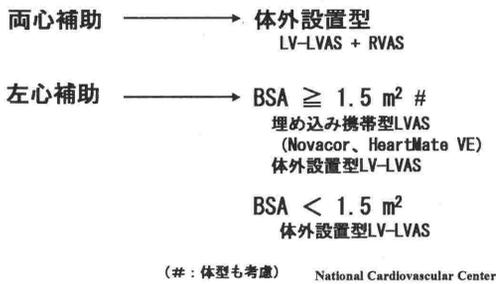
PCPS により循環動態が安定している場合には1~2週間程度 PCPS 補助下に自己心の回復を計る。さらに長期の補助が必要な場合は VAS へ移行する。PCPS による合併症が高度の場合には、早期に VAS への移行を考慮する。両心補助 (BVAS) が必要な場合も少なからずあるので、体外設置型 VAS が望ましい²⁴⁾。

(2) 慢性難治性重症心不全患者に対する VAS の選択

両心補助が必要な場合は、体外設置型を選ぶべきである。両心補助用の体内埋め込み型は未だ開発されていないからである。左心補助のみの場合は、体表面積 (BSA)が 1.5m²以下では、体外設置型を選ぶべきで、BSA が 1.5m² 以上では体型も考慮して埋込携帯型 VAS を選ぶことが可能である²⁴⁾(図 20)。

図 18 で示したごとく米国製体内設置型 VAS (Novacor,HeartMate) は欧米人を対象に

図 20：慢性難治性重症心不全患者に対する VAS の選択

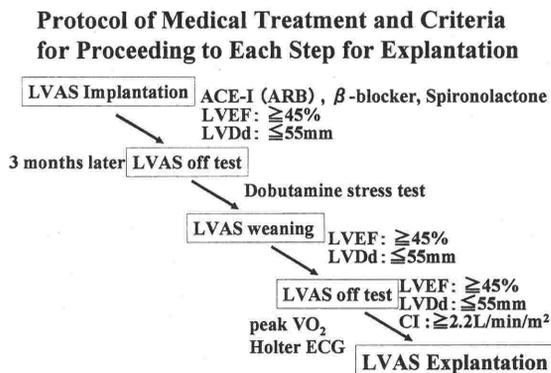


して開発されたものであるのですが、日本人には大きすぎる。腹部に入れるので、胃を圧迫して胃穿孔ないし潰瘍形成、さらに皮膚が閉じられずに皮膚破裂が報告されているからである。

(3) 慢性重症心不全における VAS の離脱手順

LVAS 装着後血行動態が安定していても、IV- (7) で述べたごとく、直ちに自己心はその量を引き継ぎ得ない場合があるので、心筋症の場合は、ARB, β -blocker, Spironolactone 等の投与下でも LVAS の on-off テストをおよび Dobutamin 負荷試験を行い、LVEF が 45% 以上、LVDd が 55 mm 以下で、心係数 2.2 L/min/m² が維持されていれば LVAS の取り外しを試みるべきであろう (図 21)。

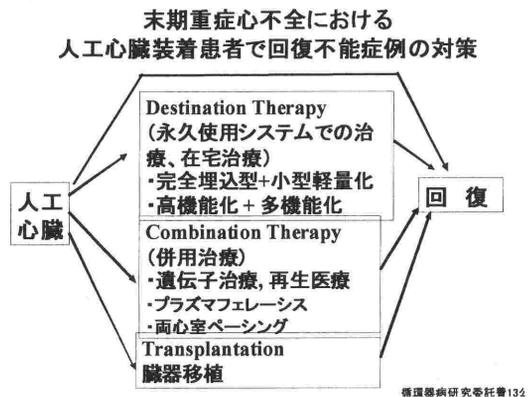
図 21：心筋症に対する左心補助人工心臓 (LVAS) の離脱手順



VI. LVAS を装着の末期心不全に対する次の手段の検討 (末期重症臓器機能不全における回復不能症例の対策)

併用療法 (combination therapy) と永久使用システム (destination therapy) の開発の必要がある (図 22)。

図 22：末期重症心不全における人工心臓装着患者で回復不能症例の対策 (Destination Therapy と Combination Therapy)



(1) 併用療法 (combination therapy)

(a) 他の治療手段 (人工臓器) の併用

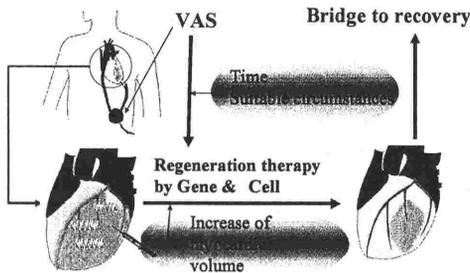
まず心筋症に対して、プラズマフェレーシスが有効な場合がある。心筋症の原因が、心筋の α -アドレノレセプターの抗体ができて²⁹⁾、心臓を収縮させるアドレナリンが心筋に結合しなくなることが認められている。そこで、この α -アドレノレセプター抗体をプラズマフェレーシスで除去させるとアドレナリンが結合できるようになり、心不全が回復する。また、両心室ペーシングが著効を奏する場合がある。

(b) 再生医療の併用

広範囲の心筋梗塞の場合、まず VAS を装着して全身の循環の維持を図る。次いで遺伝子治療ないし至再生医療の細胞移植による心筋の再生を試みる。梗塞部の心筋が再生されて心筋梗塞が縮小する。心筋の収縮力が回復して、不全心が回復して、心臓移植なしで社会復帰が可能となると云う構想である (図 23)。

図 23：Combination Therapy の 1 例；VAS に遺伝子治療または細胞移植等の再生治療の併用によって心筋の量を増加させて、心臓機能の改善を図る。

New strategy for severe heart failure
The combination Therapy



(2) 永久使用システム (destination therapy) の開発

装着したまま患者を社会復帰させる体内完全埋込型人工心臓の必要性は極めて高い。これを目指して駆動装置と血液ポンプおよび他の構成要素を一体化させて体内に埋め込み出来る人工心臓が開発されてきた。

(a) 体内完全埋め込み型補助人工心臓(VAS)の開発

全ての装置を体内に収納して、体壁を貫くチューブ類がない補助人工心臓システムで、全要素を体内に設置する方式の補助人工心臓が開発されている。

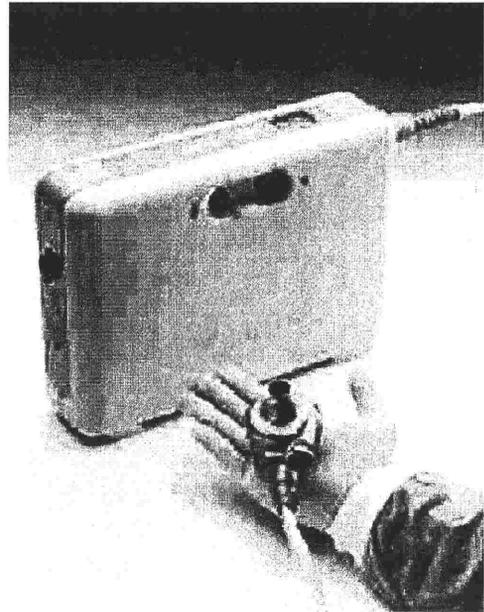
(i) 拍動流型 VAS

図 5 で示した如き電磁力駆動方式の Novacor²⁰⁾、モーター駆動方式の HeartMate¹⁹⁾ が米国で開発され、国内でも使用されたが、日本人にはやや大きすぎて、ポンプによる胃の圧迫による胃穿孔や、皮膚縫合不全が発生し、QOL が逆に低下する事体が生じている。Novacor は現在国内での発売が停止している。

(ii) 非拍動流型 VAS

図 3 の(e)(f)で示した脈を打たないが小型化し易い、容積が非代償型の非拍動流(定常流)型の遠心ポンプや軸流ポンプが国内でも開発されてきた。代表例を図 24 に示す。

図 24：サンメディカル社製 EVAHEART 遠心ポンプ



(b) 完全体内埋込型全人工心臓 (TAH) の開発

移植は、提供心 (donor 心) の不足が我が国では深刻な問題で、装着したまま患者を社会復帰させる体内完全埋込型人工心臓の必要性は極めて高い。左右の心臓ポンプ機能を同時に代行する TAH の開発は、1957 年に Akutsu らによって塩化ビニール製空気圧駆動サック型の左右ポンプをイヌの心臓に同所性に植え込んで 1.5 時間生存させたことに始まる³⁰⁾。その後世界的に開発が試みられ、1969 年には、Liotta らが開発した空気圧駆動ダイアフラム型 TAH を Cooly が心臓移植までのブリッジとして使用 64 時間後に心臓移植が行われたが 32 時間後に死亡した。1980 年代より、Utah 大学型 TAH の Jarvik-7 型³¹⁾ (図 25) が永久使用を目的に現在でも用いられている。これらは空気圧駆動であったが、患者の QOL を考慮して 21 世紀に入って、米国において臨床応用が開始されたモーター駆動油圧式の完全埋め込み型 TAH (Abiocror) が臨床応用された³²⁾ (図 26)。適用は 1 ヶ月以内に死亡が予想される末期重症心不全で、心臓移植が不可能な症例 (年齢制限等) である。

図 25 : Utah 大学型 (Jarvik-7 型) TAH

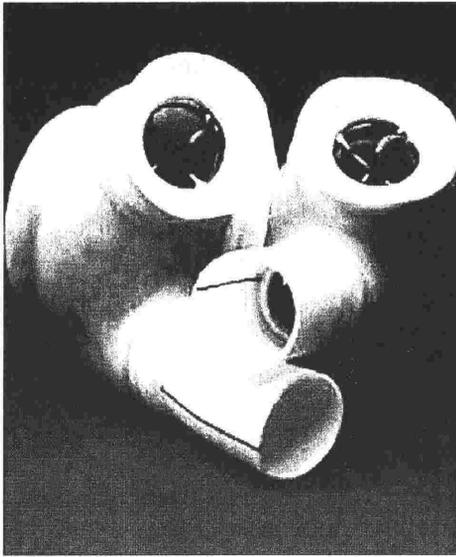
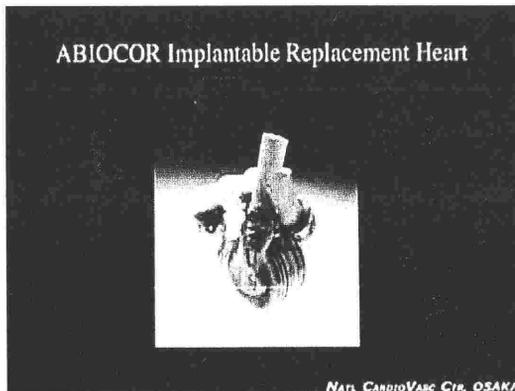


図 26 : 米国製 Abiocor TAH

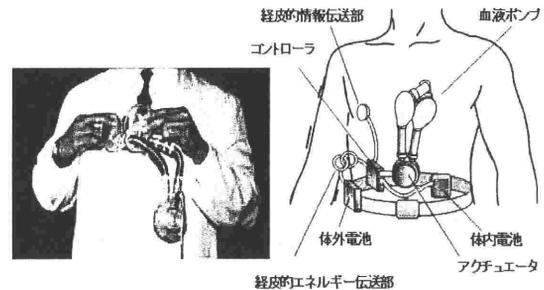


臨床応用第 1 例は、2001 年 7 月に行われ、151 日間生存した。現在までの症例数は 14 例で、最長生存期間は 17 ヶ月 (512 日) であった。死因は血栓、出血、脳卒中、多臓器不全であった。この TAH は現在臨床使用が中断されている。全ての要素部品が体内に入れ切れないためである。

国内では未だ TAH の臨床応用は無いが、開発研究は進められている。NCVC では、電気油圧方式の駆動装置を開発し、血液ポンプや制御装置など他の構成要素と組み合わせて世界で 3 例目、我国では初の体内完全埋込システムの慢性動物実験を成功させ、充分な循環維持能力、解剖学適合性、温度上昇の低減な

どの優れた性能を実現してきた³³⁾ また経皮電力伝送システムについても、慢性動物実験で高い効率での電力伝送が可能であることを明らかとし、体内二次電池の実用化、経皮的な情報通信システムの開発、体内小型制御駆動回路の実現など、体内完全埋込型システムの完成に向かって進歩させてきた。慢性動物実験として約 3 ヶ月以上の生存例を得ることができるようになってきた (日本最長生存記録) (図 27)。

図 27 : NCVC で開発している電機油圧 TAH (EHTAH システム)



VII 終わりに

VAS の重症心不全患者の救命において、従来の補助循環の限界を超えた高度心不全に対して極めて強力な循環補助・代行手段であることが確認されている。しかし適用が遅延すると不全心が回復しても他の主要臓器に後遺症を招来する。したがって完全なる救命のためには、適応の時間的判断と速やかな実行が必要である。

1) 重症心不全に対する心臓補助循環法は、従来の IABP や PCPS 等の補助循環法に加えて VAS の出現により、病態に応じた手段を選ぶことが可能になった。

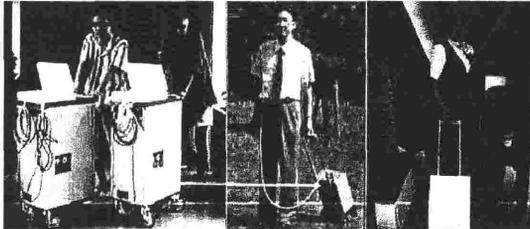
2) VAS は心臓のポンプ機能そのものを代行する強力な補助循環手段である。心筋障害からの回復の期待および心臓移植までの循環維持に有用な手段 (ブリッジ使用) である。その結果、現在の心臓移植を定着させた。

3) VAS の適用は心臓そのものを含む主要臓器が回復不能に陥る前に、遅れることなく適用することと実行することが、VAS を効率良く使用する重要な因子である。

4) VAS は従来の補助循環法の代替手段であるが、心臓移植に代わる手段ではない。VAS の適用でも回復し得ない場合は、TAH や心臓移植に切り替えるべきである。

5) さらに改良しなければならぬ問題点は、多々あるので、今後さらなる改良、開発の検討が行われている。装着患者の QOL を考えて、駆動部やバッテリーをポンプとともに体内に埋め込む開発が行われたが、体内に入り切れない事態が生じて、逆に患者の QOL が低下した。そこで小型化できる非拍動流ポンプが開発されてきた。一方、現在広く用いられている空気圧駆動 VAS のために、NCVC では携帯型駆動装置を開発した (図 28)。

図表—28：駆動装置の携帯化



左：従来の VAS 用制御駆動装置

中：携帯型 VAS 用駆動装置 (アイシン精機製モバート)

右：航空機内で使用可能

6) 最後に、我が国においても未だ十分とはいえないが、VAS が臨床の場において汎用され、心臓移植へのブリッジが報告されるようになったが、将来的に Destination Therapy としての在宅治療に向けた、小型で耐久性に優れた、信頼性の高い完全体内埋め込み型人工心臓の出現が望まれている。一方、VAS でブリッジするとしても、細胞移植等の再生医療を主とした Combination Therapy のさらなる発展が期待される。

参考文献

- 1) 高野久輝, 康 義治: 田中一彦, 他: 大動脈内バルーン・パンピング (IABP) による急性重症心不全の治療と予防. 心臓, 14: 357, 1982
- 2) Sanfelippo PM, Baker NH, Ewy HG, et al: Experience with intraaortic balloon counterpulsation. Ann Thorac Surg 41:36, 1986
- 3) 小田切重遠, 竹内成之, 相馬康弘, 他: V-A バイパスによる補助循環の臨床. 日胸外会誌, 29: 683, 1981
- 4) Wolner E, Deutsch M, Losert U, et al: Clinical application of the ellipsoid left heart assist device. Artificial Organs 2:268, 1978
- 5) 高野久輝, 妙中義之, 松田武久, 他: 臨床用補助人工心臓システムの開発—ポンプの改良と評価. 人工臓器 12: 390, 1983
- 6) 渥美和彦, 藤正 巖, 井街 宏, 他: 人工心臓ポンプの抗血栓性の改善. 医用高分子材料編集委員会編 医用高分子材料, 東京, 学会出版センター, 138, 1982
- 7) Pierce WS, Donachy JH, Landis DH, et al: Prolonged mechanical support of the left ventricle..Circulation 58(Suppl 1):133-46, 1978
- 8) Bernhard WF, Berger RL, Stetz JP, et al: Temporary left ventricular bypass: factors affecting patient survival. Circulation 60:131-41, 1979
- 9) Whalen RL: Toward a blood pump for longterm left ventricular assist device. In Assisted Circulation ed by Unger F, New York, Springer-Verlag, 161, 1979
- 10) 高野久輝, 許 俊鋭, 妙中義之, 他: 東洋紡績製国立循環器病センター型補助人工心臓の臨床的評価. 人工臓器 19: 1432, 1990
- 11) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems; Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump. Ann Thorac Surg 61:317, 1996
- 12) Bernstein EF, Cosentino LC, Reich S, et al: A compact, low-hemolysis, non-thrombogenic

- system for nonthoracotomy prolonged left ventricular system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20:643,1974
- 13) Frazier OH, Wampler RK, Duncan JM, et al: First human use of the Hemopump, a catheter-mounted ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 49:299,1990
 - 14) Jarvik RK: Systems considerations favoring rotary artificial hearts with blood-immersed bearings. *Artificial Organs* 19:565,1995
 - 15) Boretos JW, Pierce WS: Segmented polyurethane. *J Biomed Mat Res* 2:121, 1968
 - 16) 村山 健: 医用エラストマー・TM-3 の開発. *生体材料* 2:25,1984
 - 17) Nyilas E: Material aspects of cardiac assist devices :The case history of Avcothane 51 elastomer. In *Assisted circulation*, ed by Unger F, New York, Springer-Verlag, 483, 1979
 - 18) Matsuda T, Takano H, Hayashi K, et al: The blood interface with segmented polyurethanes; Multilayered protein passivation mechanism. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:353,1984
 - 19) McGee MG, Parnis SM, Nakatani T, et al: Extended clinical support with an implantable left ventricular assist device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35:614, 1989
 - 20) Portner PM, Oyer PE, Pennington DG, et al: Implantable electrical left ventricular assist system: Bridge to transplantation and the future. *Ann Thorac Surg* 47:142,1989
 - 21) 日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーより
 - 22) 高野久輝, 妙中義之, 中谷武嗣: 左心用補助人工心臓 (LVAD) の臨床における問題の検討. *人工臓器* 17:896,1988
 - 23) 高野久輝: 末期重症心不全患者救命のための補助人工心臓の実用化に関する基礎的研究および臨床応用. *日医会誌* 131:57,2004
 - 24) 中谷武嗣, 高野久輝: 補助人工心臓の進歩とポンプ失調の治療動向. 冠動脈の臨床(下) *日本臨床* 61(増刊号): 472, 2003
 - 25) 高野久輝, 川島康生, 藤田 毅, 他: 補助循環用制御装置の試作—駆動 timing 設定の新方式に行いて. *人工臓器* 13: 241, 1984
 - 26) 高野久輝, 梅津光生, 妙中義之, 他: 補助人工心臓駆動の自動制御. *精密工学会誌* 56: 25,1990
 - 27) Takano H, Taenaka Y, Nakatani T, et al: Successful treatment of profound left ventricular failure by automatic left ventricular assist system. *World J Surg* 9: 78, 1985
 - 28) Takano H, Nakatani T: Treatment of profound heart failure by ventricular assist system. In *Heart failure: Frontiers in cardiology*, ed by Kitabatake A, Sasayama S, Tokyo, Springer-Verlag 237, 2000
 - 29) Theodoridis V, Muller J, Weng YG, et al: Mechanical circulatory support (MCS) using implantable cardiac assist devices for more than 200 days. *ASAIO J* 42:33,1996
 - 30) Akutsu T and Kolff WJ, Permanent substitutes for valves and hearts, *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 4:230-35,1958
 - 31) Olsen DB, ISAO International registry . Bridge to transplant experience with the Jarvik-7-70 total artificial heart. *Artif Organs* 11: 63,1987
 - 32) Kung RTV, Yu LS, Ochs BD, et al: Progress in the development of the Abiomed total artificial heart. *ASAIO J* 41:M245,1995
 - 33) Tatsumi E, Masuzawa T, Nakamura M, et al: In vivo evaluation of the National Cardiovascular center electrohydraulic total artificial heart. *Artif Organs* 23:242,1999