

日であるが、移植後の成績は良好で全例生存している。

世界的にはHeartMate, Novacorに加え、体外設置型のThoratec, Berlin Heartが体格の小さい人や両心補助例などに用いられている。Thoratecは1,800例以上に適用され、その70%以上はBTTで補助期間は最長15年、平均2ヵ月弱である。Berlin Heartには小児用があり、生後2日の症例へも適用されている。体内収納型は体格の大きな患者（体表面積 $\geq 1.5\text{m}^2$ ）に対しBTTとして4,000例以上に適用され、55%前後が心臓移植を実施されている。その補助期間は、平均おのおの148日、373日で、最長は、おのおの25年、5.7年であった。

近年、米国において心臓移植不適応の末期心不全患者に対し、HeartMate VEと内科的治療を比較する臨床試験が行われ、HeartMate VEの成績が良好と報告された(図1)²⁾。さらにLVASの改良(Heart Mate XVE)もなされ長期成績が良好となり、最近保険でも認められるようになった。また、Novacorにおいても、血栓塞栓症への対策としてのマイナーチェンジを行い、同様の臨床試験が進められている。

図臨床試験中あるいは予定の人工心臓

拍動流完全埋込み型LVASとしてLion Heartの臨床試験が開始され、さらに長期使用と体格の小さい人への応用を考慮して表1に示す数種の無拍動流ポンプの開発が進められている。現在、軸流ポンプが先行して臨床応用され、遠心ポンプの臨床試験が開始されている。また、両心不全への対応として開発が進められているTAHについても完全埋込み型AbioCorの臨床試験が開始され、徐々に施行数が増加しており、今後の成績が注目されている。

図わが国の現状

わが国では、東洋紡製および日本ゼオン製LVASが世界で初めて1994年に健康保険で採用さ

れた。その後1999年から国産型東洋紡製において左室脱血型が導入された以外、国産の新たなシステムの導入がなかった。また、NovacorおよびHeartMate VEの治験が行われ、Novacorは健康保険による心臓移植待機患者への適応が開始される予定である。両者は米国では積極的に改良が行われ、審査で受け入れられ臨床応用が行われているが、現状ではわが国への新しい型式の導入時期は未定である。しかし、新たなシステムとして期待されている体内収納型遠心ポンプの一つである国産のEverheartの臨床試験が本年度計画されている。

図LVASによるBTR

LVAS補助により心筋症においても心機能の改善が得られることが明らかになり、さらにわれわれが経験している離脱後9年を経過した症例など離脱後も良好な心機能を維持している症例がある。このため、積極的に心機能の改善を図る治療法の開発へ注目が集まっており、細胞移植、成長ホルモン療法、遺伝子療法などの併用が検討されている。

図人工心臓を用いた心不全治療の今後

現在表1に示す多くのシステムの開発が進められ、さらにLVAS下での新たな心不全治療およびdestination therapyが検討されている。今後わが国においても病態に応じたシステムおよび治療法による心不全患者の治療選択が拡大することが期待される。

文献

- 1) 中谷武嗣：補助循環の適応と実際。心不全治療への挑戦。堀 正二編，Medical View，東京，2003，116-124
- 2) Rose, EA et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1435-1443

(中谷武嗣)

[検印省略]

新・心臓病診療プラクティス 2. 心疾患の手術適応と至適時期	定価 (本体 15,000 円+税)
2004年3月18日 第1版第1刷発行	編著 = <small>あかさか たかし よしかわ じゅんいち</small> 赤坂 隆史・吉川 純一 <small>かそめ ひろし はせ かずお</small> 笠置 宏・土師 一夫 <small>べつふ しんたろう まつざき ますのり</small> 別府慎太郎・松崎 益徳
	発行者 = 浅井 宏 祐 発行所 = 株式会社 文光堂 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 電話 東京 (03)3813-5478(営業) 東京 (03)3813-5411(編集)
乱丁・落丁の際はお取り替えます。	印刷所 = 広研印刷株式会社
©赤坂隆史・吉川純一・笠置 宏・土師一夫・別府慎太郎・松崎益徳, 2004 ISBN4-8306-1681-4	Printed in Japan

- ・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信 (送信可能化権を含む) に関する許諾権は株式会社文光堂が保有しています。
- ・**ICLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(03-3817-5670)の許諾を得てください。

体外設置式補助人工心臓

体外設置式補助人工心臓(VAS)は、心臓機能の100%代行が可能で、両心補助も行える流量補助手段であり、血液ポンプを体外に設置するため緊急例に対しても対応が可能である。また、血液ポンプに血栓など異常を認めた場合には、ポンプ交換が容易に行える。

国立循環器病センター臓器移植部

中谷 武嗣

NAKATANI, Takeshi



血液ポンプ 制御駆動装置
空気圧駆動 bridge to recovery
bridge to transplant

1. はじめに

重症心不全に対する機械的循環補助手段として、圧補助手段である大動脈内バルーンパンピング(IABP)や流量補助手段である経皮的心肺補助法(PCPS)あるいは補助人工心臓(VAS)がある。IABPやPCPSは簡便に用いることができるが、補助量や施行期間に問題がある。これに対しVASは、心臓機能の100%代行可能かつ、長期間の補助が可能で、自己心の仕事を軽減し、自己心機能が回復するまでの補助(bridge to recovery)を行うために用いられる。また、補助自己心機能が回復しない場合には、心臓移植までの橋渡し(bridge to transplant)が期待される。

VASは、自然心臓を摘出し機械的心臓によりポンプ機能を代行する全置換型人工心臓(TAH)とは異なり、自然心臓を温存しその近傍に設置される。このVASの動物実験は、1958年にKusserowにより行われた¹⁾。その後1963年にはDeBakeyが、空気圧駆動ダイアフラム型VASを僧帽弁置換術後の心不全患者に10日間

使用し救命している²⁾。以後積極的に開発が進められ、米国では1970年代後半には開心術後の急性心不全に対する臨床応用が行われ、1984年には心臓移植へのブリッジとして用いられた。わが国においても1970年代に開発が進められ、1980年から臨床応用が開始されている^{3), 4)}。

2. 体外設置式補助人工心臓(VAS)の構造

VASは、血液ポンプ、制御駆動装置、送血・脱血カニューレおよびエネルギー源よりなっており、血液ポンプと駆動装置を体外に設置する体外設置式と、血液ポンプを体内に埋め込む体内埋込み式がある。血液ポンプには拍動型とし

ACE: angiotensin-converting enzyme
AVDO₂: arteriovenous oxygen content difference
BUN: blood urea nitrogen
BVAS: bi-ventricular assist system
CVP: central venous pressure
IABP: intra-aortic balloon pumping
LVAS: left ventricular assist system
PCPS: percutaneous cardiopulmonary support
PCWP: pulmonary capillary wedge pressure
RVAS: right ventricular assist system
SGOT: serum glutamate oxaloacetic transaminase
SvO₂: mixed venous oxygen saturation
TAH: total artificial heart
VAS: ventricular assist system

左房脱血および左室脱血：従来わが国においては装着が容易として左房脱血が用いられてきたが、体位により流量が変化すること、高度左心機能不全例では直接

的な減負荷を行いにくく、さらに左室内血栓形成の危険性があることより、最近では左室脱血が採用されるようになった。

表1 急性重症心不全の判定基準

主徴	
左心不全	
心係数	< 2.0 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	< 2.0 l/min/m ²
収縮期動脈圧	< 80 ~ 90 mmHg
右房圧	> 18 mmHg
左房圧	< 5 mmHg
副徴	
尿量	< 0.5 ml/kg/h
SvO ₂	< 65%
AVDO ₂	> 7.0 vol%
臨床的印象	

でのダイヤフラム型、プッシャープレート型、サック型など、無拍動流型の遠心ポンプや軸流ポンプがある。駆動法としては空気圧や電気式などがあるが、空気圧駆動方式は外部からのあるいは内蔵の陽・陰圧発生装置が必要であり、体内埋込み式とするのは困難であるが、体外設置式としては信頼性が高い。

現在わが国で広く用いられているのは、体外設置式拍動型 VAS である。

3. 心補助法

心補助法としては、左心補助(LVAS)、右心補助(RVAS)および両心補助(BVAS)があり、病態に応じて適応される。特に、左心補助か両心補助が必要であるかが臨床的に問題になるが、LVAS 駆動には左心系へ血液が流入してることが必要であり、右心機能により LVAS の補助流量が規定される。最近では、右心補助手段として一酸化窒素の吸入や三尖弁形成術(三尖弁逆流を伴う場合)が積極的に用いられるよ

表2 慢性心不全における急性増悪例に対する補助人工心臓の適応基準

1) 左心補助人工心臓 内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全
1) 血行動態 PCWP ≥ 20 mmHg および 収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0
2) 副徴 1 時間排尿 ≤ 0.5 ml/kg SvO ₂ ≤ 60% 臨床経過 急激な血行動態の変化 進行する腎機能障害* 進行する肝機能障害**
2) 右心補助人工心臓 左心補助人工心臓駆動下において一酸化窒素(NO)吸入を含む内科的治療および三尖弁形成術(高度三尖弁逆流例)に反応しない右心不全 CVP < 18 mmHg では、収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0
3) 適用除外
1) 回復不能な腎機能障害
2) 回復不能な肝機能障害
3) 呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)
4) 高度な血液障害(出血傾向など)
5) 重症感染症
6) インフォームド・コンセントがとれない場合
* : 進行する腎機能障害の指標 BUN ≥ 40 mg/dl および / あるいはクレアチニン ≥ 2 mg/dl 1 時間排尿 ≤ 0.5 ml/kg (利尿剤の使用下)
** : 進行する肝機能障害の指標 総ビリルビン ≥ 2.0 mg/dl および / あるいは SGOT ≥ 200 U/l

うになり、右心補助を必要としない症例が増加している(表1, 表2)。

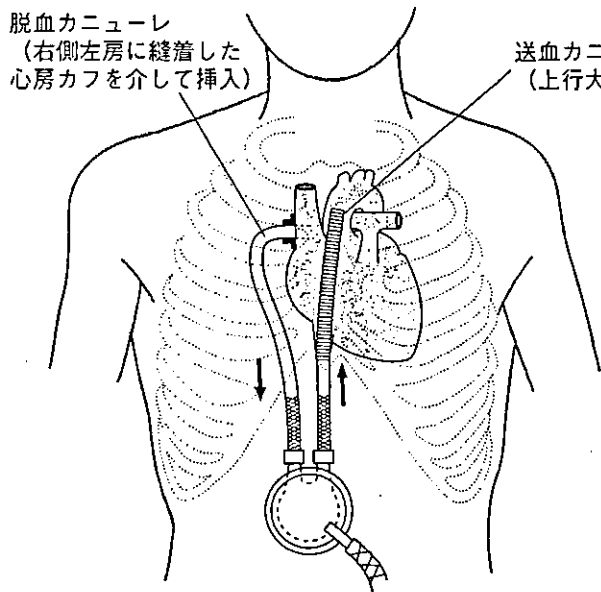
4. 体外設置式 VAS の装着法

装着は全身麻酔、開胸、体外循環下に行われる。

fill-to-empty (full-fill full-empty)モード：血液ポンプ内の血液充満の状態をセンシングし、血液が十分に充満した状態で駆動を開始し、血液が十分に排出さ

れた段階で拡張を開始する駆動法で、血液ポンプの効率がよく、血栓形成の危険性が少なく、さらに生体の状況に応じた駆動が行える。

a) 左房脱血方式左心補助



b) 左室脱血方式左心補助

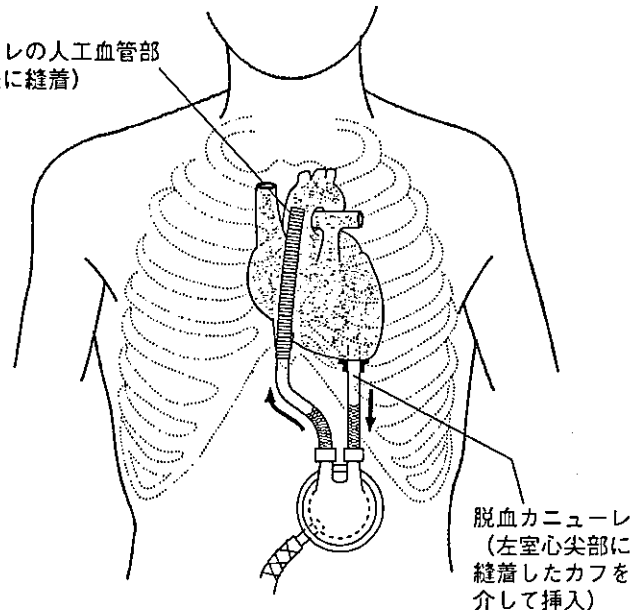


図1 体外設置式補助人工心臓

LVASの場合、左房脱血方式では右側左房に心房カフを縫着し、このカフを介して脱血カニューレを挿入する(図1a)。また、送血カニューレの人工血管部を上行大動脈に縫着し、血液ポンプを右上腹部に固定する。左室脱血方式では、左室心尖部にカフを縫着し、このカフを介して脱血カニューレを左室に挿入する(図1b)。血液ポンプは左腹部に固定する。

RVASでは、右心房に心房カフを介して脱血カニューレを挿入し、送血カニューレの人工血管部を肺動脈に縫着する。血液ポンプは右上腹部に固定する。LVASとの併用時には、左房脱血であればRVASがLVASの左側に、また左室脱血であれば右側に設置される。

5. VAS 駆動条件の設定

空気圧駆動における駆動は、通常、駆動陽圧および陰圧、収縮時間、トリガモード、ポンプ駆動回数などを設定して行う。駆動圧は、生体

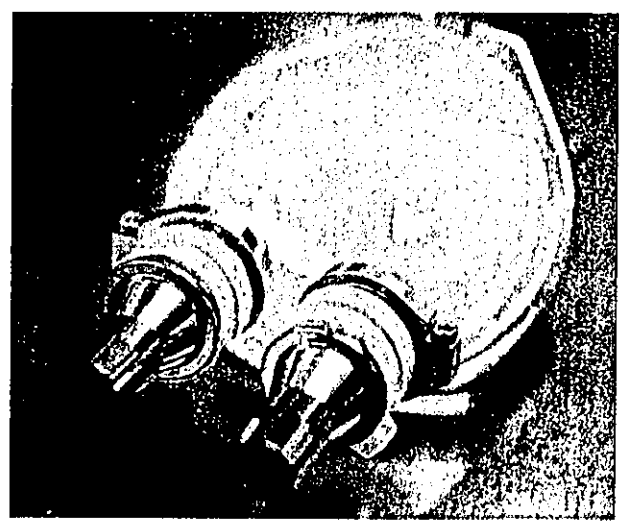
の血圧、駆動チューブ長などを考慮して設定される。トリガ方式には、心電図同期、固有レート、fill-to-empty (full-fill full-empty)モードなどがある。装着早期あるいは自己心機能の低下が著明な状態では、最大のポンプ拍出量が得られるように調整する。トリガ法の選択では、IABPと同様にcounterpulsation^{*1}効果を期待して心電図同期が優先される場合もある。心電図同期が良好に行われる場合には有効である。しかし、VAS装着早期は種々の不整脈を伴うことが多く、不整脈時にVASの駆動が不規則になり、流量が低下する。さらに、心電図波形を良好にモニタし続けることは困難である。また、長期補助中にリハビリを開始すると、良好な心電図波形を安定してモニタすることは困難となる。

VASは圧補助法のIABPと異なり、心電図同期を行わなくても血液ポンプに血液が流入すれば血液の駆出は可能である流量補助法であり、

AS 駆動中の循環管理: VAS による循環補助を必要とする場合、短期の補助では心機能の回復が得難いことが多い。ACE 阻害剤やβブロッカーなどの内科的

な抗心不全治療の併用および不整脈のコントロールが心機能の回復を得る上で重要である。

a) 血液ポンプ



b) 制御駆動装置 (VCT-50)



図2 東洋紡製VAS (国立循環器病センター型)

自己心との同期を必要としない。したがって、ASの駆動を安定して行うためには、固有レーズンや fill-to-empty モードを選択する。

6. おもな血液ポンプ体外設置式VAS

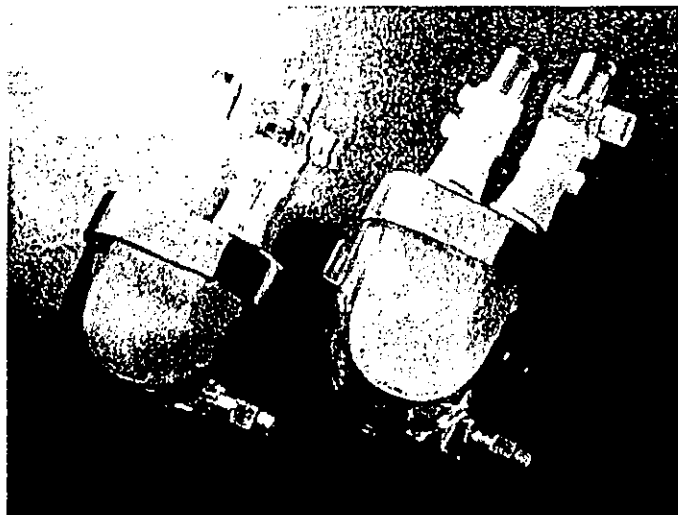
1) 東洋紡製国立循環器病センター型(国循型)(図2)
東洋紡 VAS は、空気圧駆動ダイヤフラム型で、材料にはセグメント化ポリウレタンを使用し、血液接触面は TM-3 が用いられ、良好な抗血栓性および機械的耐久性が得られている⁵⁾。成人用血液ポンプとして、Sorin 弁 (23 mm) が組み込まれ、1 回拍出量 70 ml、最大拍出量 7.1 l/min で、2 l/min 以上の流量を維持することが推奨されている。脱血管の生体側内径は 9 mm で、送血管には内径 12 mm の人工血管が組み込まれている。従来、電磁流量計を人工血管部に装着して流量を測定していたが、長期使用時にける安定性や感染防止を考慮して最近では装着しないことが多い。体外の送血管に超音波流量計を装着して流量測定が行われることもある。駆動制御装置は、通常は外部からの陽・陰

圧を用いるが、内部に陽・陰圧発生装置を内蔵している。駆動法としては、心電図同期、固定レートがおもに用いられるが、左房圧および電磁流量計によるポンプ流量を入力することによる定値制御やインピーダンス法による fill-to-empty 駆動も可能である。また、VCT-50 は可動性を考慮した形状で、内蔵バッテリーにより 30 分間の駆動が可能で、病院内での移動が行える。最近では、左室脱血方式により 3 年以上の補助例もあり、また 2 年 4 カ月後に心臓移植が行われた症例もみられるようになっている。

2) 日本ゼオン・アイシン精機製東京大学型(図3)

血液ポンプは日本ゼオン社製空気圧駆動式塩化ビニル製サック型である⁵⁾。カニューレを含む血液接触面は、ポリウレタン・シリコンゴム共重合体の cardiothane で被覆し抗凝固性を高めており、血流計プローブが送血側に組み込まれている。また、1 回拍出量が 40 ml および 60 ml のものがあり、おのおの 1.5 l/min 以上および 2.3 l/min 以上の流量を維持することとされ

a) 血液ポンプ



b) 制御駆動装置(コラートBP1-V)



図3 日本ゼオン・アイシン精機製VAS(東京大学型)

ている。なお、40 mlポンプでは、19 mmのSorin弁が装着されており、脱血管の内径は8 mm、送血管先端の人工血管は内径10 mmのゴアテックスが用いられている。

駆動装置はアイシン精機製で、コラートBP1-VはIABPの駆動も可能である。駆動モードとしては、心電図モード、動脈圧モード、INTモード、EXTモードがある。また、30分以上のバッテリー駆動が可能である。

3) Thoratec VAS(図4)

血液ポンプおよび送・脱血管は、ポリウレタンのThoralonで作製されており、2相とし血液接触面においては抗血栓性を高め、もう1相では機械的耐久性を高めるようにしている⁶⁾。また、血液ポンプはBjork-Shiley Monostrut弁を使用し、送血管には14 mmのDacronグラフトを用い、1回拍出量65 ml、最大7.2 l/minである。制御駆動装置は、病院内で使用するものと、ブリーフケース大で9.8 kgのバッテリー駆動のもの(TCL-II)がある。駆動法には、固定モード、心電図同期モード、fill-to-emptyモード(内蔵のセンサで拍出量を計測)があるが、通常fill-to-emptyモードが用いられる。

7. 東洋紡VASにおける駆動条件の設定

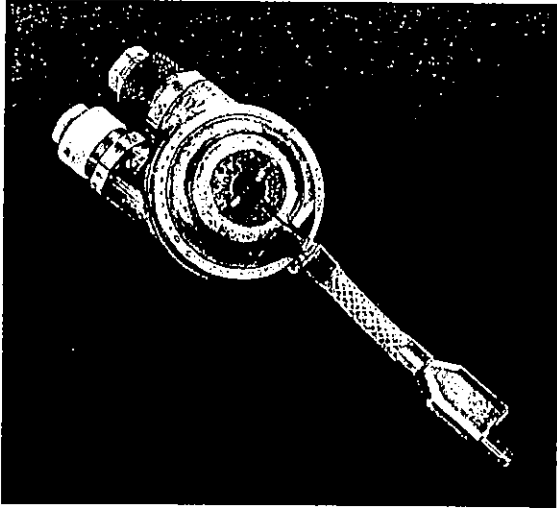
東洋紡VASでは、通常、固有レートを選択し、

駆動回数は装着初期は100～120 bpmを選択する^{7),8)}。その後自己心機能に応じて80～90 bpm前後に減少する。駆動陽圧は、最高血圧より50 mmHg以上を維持するようにし、装着初期には血圧の変動などがあるため250 mmHg前後に設定する。その後、循環動態が安定すれば210～220 mmHg前後に設定する。血圧が高い場合には、積極的にACE阻害剤やβブロッカーなどを併用する。また駆動陰圧は、通常、40～50 mmHg前後に設定する。なお、駆動陰圧を50 mmHg以上に上げて補助流量は大きく変化しない場合が多い。%-systole(収縮時間)は、ポンプ内血液充満の程度をみながら、完全充満・完全駆出を行える条件に設定する。この場合、完全充満をすべての駆動時にみられるようにすることは、急激な左心系への流入血液量の増加に対応できないため、数拍に1拍ないし2拍みられるように調節する。

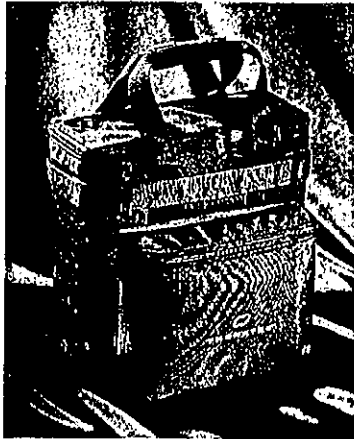
8. 抗凝固療法

VAS装着後、外科的出血がコントロールされた段階で開始することが多い。経口摂取ができない場合には、ヘパリンあるいは低分子ヘパリンが用いられる。経口摂取開始後は、ワーファ

a)血液ポンプ



b)制御駆動装置(バッテリー駆動, TCL-II)



c)制御駆動装置(病院内使用型)

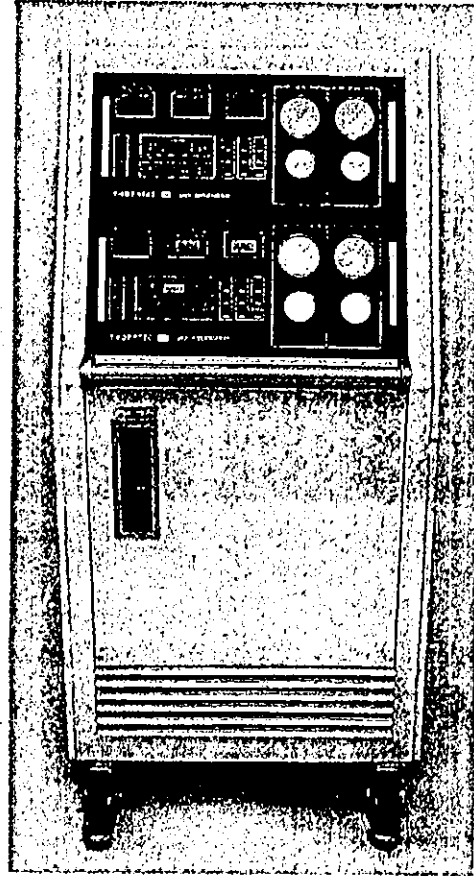


図4 Thoratec VAS

リン(P_T-INR *² 3~3.5)および抗血小板剤の併用が行われる。ポンプ流量が少なくなると血液が凝固しやすくなり、血栓形成が促進されるため、ポンプ流量を一定以上に保つようにする。

9. 血液ポンプの交換

東洋紡および日本ゼオン社製の血液ポンプは1カ月の使用を目標として開発されたものであり、30日で交換することとされている。東洋紡製ポンプにおいては、これまでの臨床経験上数カ月以上単独ポンプでの駆動が可能であり、注意深い観察を行いながら異常を認めない場合には、数カ月程度単独ポンプによる駆動が行われている。

東洋紡製ポンプでは、通常、ポンプ内に血栓形成を認めた場合、血栓の状態(大きさ、範囲、

可動性の有無など)を観察し、小範囲の非可動性血栓で、その時点での抗凝固療法が不十分な場合には、血栓の推移に注意しながら抗凝固療法の適正化を図る。血栓が大きいあるいは可動性がある場合には、ポンプ交換が必要となる。ポンプ交換は、通常手術室で覚醒下に行う。自己心機能が安定していれば、ヘパリン(100単位/kg)投与後にポンプの駆動を停止し、ポンプ交換を行う。自己心機能が低下している場合には、一時的なカテコラミンの投与あるいはPCPS補助下でのポンプ交換を考慮する。

10. 感染予防

VASによる循環補助を長期行う場合、感染予防が重要となる⁹⁾。特に体外設置式では2つのカニューレが皮膚を貫いているため、医療スタッフのみならず患者本人や患者家族にも感染防止の重要性を理解してもらうようにすることが大

切である。血液ポンプに触れる場合、手洗いと消毒を徹底し、手袋を使用する。さらに、カニューレの皮膚貫通部に力を加えないように配慮し、同部の創傷治癒の促進を図る。また、血液ポンプの動揺が少なくなるように固定カバーを用いる。同部の発赤や発熱など感染兆候に注意し、感染対策室と連携して抗生剤の投与などを行う。

11. 機器および環境の整備

VAS 適用患者では、常に駆動が必要であり、定期的に装置の異常がないかチェックする。また、安定した電源と空気圧源の確保を行う。バッテリーの完全充電には通常24時間以上かかり、フル充電しても、内蔵空気圧装置を用いた場合の持続時間は30分程度であり、常にバッテリーをAC電源に接続しておく。

12. 最後に

最大限の薬物治療やIABP, PCPSなどの補助循環を使用しても改善しない重症心不全患者がVASの対象となる。長期の使用を考慮すれば体内埋込み式が望ましいが、現在使用できる装置は大きく、体格の面で使用できない患者が多い。また、両心補助が必要な場合にも体外設置式で対応せざるを得ない。また、緊急症例では体外設置式が第一選択となる。体外設置式においても3年以上の駆動が可能であり、小型駆動装置が導入されれば病院外での生活も可能となるため、当面、体外設置式VASは必要と考えられる。

■著者連絡先メールアドレス

tnakatan@res.ncvc.go.jp

用語解説

*1 counterpulsation

心周期に同期させて、自己心の収縮時にIABPのバルーンを収縮させる、あるいはVAS血液ポンプへの血液流入を行い、自己心の拡張時にIABPのバルーンを膨張させる、あるいはVAS血液ポンプからの拍出を行うことで、心収縮力の有効利用(systolic unloading)を行なうとともに、冠血流を増大させる(diastolic augmentation)。

*2 PT-INR

プロトロンビン時間(PT)は、抗凝固薬として用いられるワーファリンの効果を判定するために用いられてきた。しかし、このPT値には施設間でのばらつきがあるため、PTの測定結果を標準化するために、最近ではInternational Normalized Ratio (INR: 国際標準比)で表すようになった。人工弁装着患者では通常PT-INRを2~3に維持するようにワーファリンの投与が行われる。

■文献

- 1) Kusserow BK: A permanently indwelling intracorporeal blood pump to substitute for cardiac function, *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 4: 227, 1958
- 2) DeBakey ME: Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience, *Am J Cardiol* 27: 3-11, 1971
- 3) 中谷武嗣: 重症心不全に対する体外設置型補助人工心臓治療—わが国の臨床経験, *Heart View* 3(4): 78-82, 1999
- 4) 中谷武嗣: 各種の補助人工心臓の種類とわが国の患者登録(補助人工心臓のABC), *ICUとCCU* 25(7): 471-478, 2001
- 5) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump, *Ann Thorac Surg* 61: 317-322, 1996
- 6) Farrar DJ: The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure, *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 12: 243-250, 2000
- 7) 中谷武嗣, 花谷彰久, 庭屋和夫: 補助人工心臓のメンテナンス, *ハートナーシング* 2002年秋季増刊: 228-233, 2002
- 8) 中谷武嗣: 補助循環と心臓移植, *カレントセラピー* 22: 71-76, 2004
- 9) 平川祐子, 堀由美子, 奥田理恵子ほか: 補助人工心臓装着中の患者看護, *ハートナーシング* 2002年秋季増刊: 101-118, 2002



人工肺・体外循環 2

中谷 武嗣 (国立循環器病センター臓器移植部)

工藤 龍彦 (東京医科大学八王子医療センター心臓血管外科)

人工肺・体外循環 2 の一般演題 5 題に関して報告する。

第 67 席：「波動型ポンプの人工心臓使用時における酸素化能の遠心ポンプとの比較」と題して、北里大学医療衛生学部臨床工学専攻電子工学研究室の佐藤直己氏が東京大学との共同研究として発表された。波動型ポンプは、東大グループが完全植込型人工心臓用として開発を進めているが、その特性として、小型で高い応答性があり、低回転で高流量を得ることができ、拍動流も作り出せることが挙げられている。さらに流量波形に表れる振動（リップル）が人工肺での酸素化を増加することが期待できるとして、人工心臓における血液ポンプとして、遠心ポンプとの比較を行っている。その結果、リップルがないほうが酸素化能が良好であった。しかし、振幅および周波数の調整によってさらにより酸素化能が得られる可能性が示唆されたと報告した。波動型ポンプが、人工肺の酸素化能を向上させる小型血液ポンプとして人工心臓に用いることができるのか興味あるところであり、今後の検討を期待したい。

第 68 席：「横流式血液ポンプの開発とその評価」と題して、東京電気大学大学院理工学研究科の芳仲章氏が発表された。PCPS 装置の小型化を行うために、血液ポンプから人工肺への血液流入を均一化し高性能なシステムの開発を目指し、ポンプハウジングの異なる横流式血液ポンプを試作し、その流量特性および揚程を検討した。横流式血液ポンプの試作は CAD および光造形機を用いて行い、充填量 120 ml のものを作製している。その性能は、回転数 2000 rpm/時、流量 5.2 l/min、揚程 42 mmHg で、新しい一体型人工肺の血液ポンプとしての可能性があると報告した。今回の検討は血液ポンプのみの検討であり、今後人工肺と一体化した状態でのポンプ性能や抗血栓性および溶血の評価について、報告を待ちたい。

第 69 席：「横流式血液ポンプ一体型人工肺の性能評価」と題して、東京電気大学大学院理工学研究科の富塚史郎氏が発表された。この発表は、前席での横流血液ポンプを人工肺と一体型とし、デバイスとしての評価を行っている。人工肺にはポリオレフィン膜を用い、膜面積 1.1 m²、充填量 360 ml とし、生理食塩水および牛血液を用いて検討

された。流量は牛血液で、2000 rpm にて 2.15 l/min であった。また、揚程は牛血液で締切圧 61 mmHg、開放圧 43 mmHg であった。今回の検討では、流量および揚程ともに一体型人工肺システムとして必要な血液ポンプ特性を満足していなかった。一体型人工肺システムは、回路の低充填量化や迅速なセットアップに有用であるが、横流血液ポンプを用いるためにはその流量特性を向上させる工夫が必要である。今後発表者が述べているように、羽車の直径を大きくする、あるいは羽根形状を変更するなどした上での検討結果の報告を待ちたい。

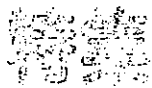
第 70 席：「モジュール形状が人工肺性能に与える影響のシミュレーション解析」と題して、早稲田大学理工学部の稻生雄一郎氏が発表された。外部灌流膜型人工肺の性能は、その形状や中空糸の配糸方法により変化するが、実験での定量的評価は困難である。そこで、発表者は、至適な形状決定の指針を得る方法として、圧力損失と酸素移動速度への形状の影響をシミュレーション解析による定量的評価を試みた。今回の検討では、中空糸膜面積およびプライミングボリュームを一定とし、モジュール高さ、入り口・出口側血流流路幅を固定し、モジュール芯径を変化させ、血液流動状態をシミュレーション解析し、圧力損失を評価し、さらに酸素移動速度も評価した。その結果、芯径が大きくなるほど、圧力損失および酸素移動速度が減少した。しかし、単位圧力損失当たりの酸素移動速度を評価基準とすると、芯径が大きい程その値が大きくなった。したがって、芯径が大きいほど高性能であったが、今回の検討では、芯径が大きいほど人工肺も大型化するため、臨床で必要とされる小型化には問題があった。今後、人工肺形状に関するパラメータを組み込んだシミュレーションにより、高性能小型人工肺のデザインが行えることが期待された。

第 71 席：「小児用人工心臓装置を細径化するための検討」と題して、聖隷浜松病院臨床工学室の北本憲永氏が発表された。人工心臓の初期充填量を軽減するために、回路長の短縮に加え、回路径を小さくすることも重要である。そこで、5/32、3/16、1/4 インチチューブを用い、流量と回路長の関係を検討した。その結果、小児用として一般的

な1/4インチチューブでは、回路長100cm、流量2.0 l/minで43 mmHgの抵抗であった。これに対し、3/16インチチューブを用いると流量2.0 l/minで同様の抵抗は約30 cm(25 cmで38 mmHg)であった。発表者の施設では、メインチューブを3/16インチとし、ポンプ出口からカニユーレ接続部までを33.5 cmとすることで、回路抵抗を増さずに低充填化を行っていると報告している。小児用人工心肺回路の低充填化においては、回路径を細くすると

もに、回路径が細くなることによる回路抵抗にも配慮することの重要性が示された。

本セッションにおいては、人工心肺における小型低充填システムの実現に向けた新たな血液ポンプの開発、血液ポンプおよび人工肺の形状および回路に関する検討が報告され、今後さらに臨床応用へ向けた研究成果の発表を期待したい。



骨髄幹細胞の心筋細胞への分化

中谷 武嗣 富田 伸司

心筋障害が高度な心不全に対して、心臓移植は有力な治療手段でその治療成績も良好であるが、ドナー心の不足が問題である。心補助手段の一つとして、骨格筋を心臓周囲にまきトレーニングを行うことで心補助を行う心筋形成術が試みられた¹⁾。しかし、手術侵襲が大きい割にその補助効果が遅発性で、かつ限定的であるため、現在では行われなくなった。その研究の中で、骨格筋を細胞レベルに細分し心筋へ移植することで、移植細胞の心筋化を伴い、心機能改善効果を得られるのではないかと、心臓への細胞移植の研究がスタートした²⁾。その後、移植する細胞種について種々の研究がなされたが、本稿では、細胞源としての骨髄幹細胞を中心に概説する。

① 外因性幹細胞移植

骨髄細胞は細胞移植に用いる細胞種として種々の利点を持っている。まず、細胞の採取法としての骨髄穿刺は臨床的な手技として確立している。また、自己組織を用いるため、免疫抑制の必要がなく、倫理的にも問題とならない。骨髄細胞の多くは造血幹細胞であるが、間葉系の幹細胞が存在し、条件により骨、軟骨、脂肪細胞へ分化誘導が可能である。骨髄細胞を経代培養すると、接着能の弱い造血幹細胞は除去され、線維芽細胞に似た“間葉系幹細胞”を含む集団となるが、この間葉系幹細胞を同定する方法が確立されていない。このため、間葉系幹細胞の研究が遅れている。

心筋細胞が 5-azacytidine 処理を行った骨髄細胞

から分化誘導されるとする報告が 1999 年に行われた^{3,4)}。さらに、経静脈的に移植された骨髄細胞も心筋細胞へ分化し得ることが報告され⁵⁾、心筋細胞移植の細胞源として骨髄が注目されるようになった。

多くの研究グループが心筋細胞、内皮細胞、平滑筋細胞などの表現型(phenotype)を示す成人幹細胞の分離を試みてきた。Orlic らは Lin-C-kit⁺細胞が梗塞心筋細胞を再生すること⁶⁾を、また Jackson らは SP(side population)細胞が虚血心筋を再生すること⁷⁾を報告した。最近では、Beltrami らが、Lin-C-kit⁺細胞を虚血心に注入すると、新生血管や心筋細胞を含む心筋を再構築されることから、Lin-C-kit⁺細胞が心幹細胞であると報告している⁸⁾。これに対して、Murry ら⁹⁾や Balsam ら¹⁰⁾は、造血幹細胞(Lin-c-kit⁺細胞, Lin-c-kit⁺Scar⁺)は、心筋梗塞において心筋細胞に分化しないことを示した。多くの研究者が幹細胞を *in vitro* や *in vivo* で操作することを試みているが、現状では、ヒト心筋細胞や心筋芽細胞を効率よく臨床応用に十分な量を培養する技術は確立されていない。

細胞移植においては、ホスト細胞とドナー細胞が電氣的結合を行い同期して収縮することにより心臓ポンプ機能を改善することを目指している。しかし、この電氣的結合が不完全であると不整脈の誘引となることが問題視されている。2000 年にフランスの Menasche らは、自己骨格筋芽細胞を虚血心筋へ細胞移植を行う第 1 相の臨床試験を

Differentiation of bone marrow derived stem cells to cardiac cells

Takeshi Nakatani [著者連絡先] 国立循環器病センター 臓器移植部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)
Shinji Tomita : オークランドシティー病院 心臓血管外科(オークランド市, ニュージーランド)

行ったが、10 例中 4 例において心室頻拍のため埋め込み型除細動器(AICD)の装着を行ったと報告している¹¹⁾。しかし、その後これらの AICD が不整脈による作動はみられなかった。われわれの動物実験での検討では、致死的な不整脈の発生を認めなかった¹²⁾。この不整脈の問題に関しては、今後さらに検討が必要である。

また、骨髄細胞による心臓血管系の再生に関して、Asahara らは、末梢血に骨髄からの血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells: EPC)が存在し、虚血心筋において脈管新生(vasculogenesis)や血管新生(angiogenesis)に貢献していることを報告した¹³⁾。また、Shintani らは、骨髄単核球細胞(bone marrow mononuclear cell: BM-MNC)による虚血肢における血管新生を報告し¹⁴⁾、わが国において臨床応用が行われている。BMMNC の利用は、培養する必要がなく用いやすい。また、骨髄細胞からのサイトカインが血管新生に大きな役割を果たしていると考えられている¹⁵⁾。さらに、虚血心筋に対しても外科的に注入する方法が試みられている¹⁶⁾。これらは、骨髄細胞による vasculogenesis や angiogenesis により、虚血心臓を再生させようとするものである。

骨髄細胞を用いることの容易さもあり、種々の臨床研究が進められている^{17,18)}が、これらは、血管新生と心筋細胞の新生の二つを合わせようとするものである。骨髄細胞移植による心機能改善のメカニズムについては、未だ詳細は不明であり、今後の研究が必要である。

2) 内因性幹細胞移植

これまで成人の心筋細胞は増殖再生しないとされてきた。1998 年頃から Anversa らのグループは、成人心筋細胞も分裂増殖することができ、体内に存在する幹細胞(内因性幹細胞)による病的心臓の自己再生能を報告した¹⁹⁾。外因性の細胞と異なり、外科的手術や増殖を行う必要がないため、汎用性は高いと考えられる。さらに、内因性幹細胞の働きを人為的に賦活化できれば、外部からの細胞移植は不要になる。

Olic らは、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)と幹細胞因子(SCF)をマウス急性心筋梗塞モデル

に投与したところ、心機能の改善、生存率の改善を得られたと報告し、G-CSF と SCF による幹細胞の賦活化が示された²⁰⁾。しかし、再生された心筋がホストの心筋由来か骨髄由来かについては不明である。

そこで、著者らは、この内因性幹細胞は骨髄由来かどうかを確認するために、GFP 遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を放射線照射後の C57b6 マウスに移植し、キメラマウスを作製した。心筋梗塞モデルにおいて、心筋梗塞 1 ヶ月後には、G-CSF 投与群において生存率の改善傾向を認めた²¹⁾。また、心筋梗塞境界部では、G-CSF 群において、GFP-BMC 数がコントロール群より有意に増加した。さらに、その GFP-BMC のうち約 20%がトロポニン I 陽性細胞で、ネスチン陽性細胞も多数認められた。同様の結果は doxorubicin による心不全モデルにおいても確認された²²⁾。この結果から、再生心筋の細胞源のひとつは骨髄であり、G-CSF によりその効果が増強されることが示唆された。しかし、骨髄由来の心筋細胞数は少なく、心臓ポンプ機能の改善効果には限界があることが示されている²³⁾。また、G-CSF はさまざまな生理学的な役割を持っており、われわれは、G-CSF が病的な心筋に直接働き、G-CSF レセプターを介してトロポニン-I 陽性細胞の増殖を増強することを確認している²⁴⁾。最近 Beltrami らは、心臓幹細胞が心臓内に存在することを報告している²⁵⁾。

2002 年に Sata らは、造血幹細胞が動脈硬化に寄与することと報告した²⁶⁾。また、韓国のグループが、急性心筋梗塞後に冠動脈内ステント挿入術が行われた患者に対して G-CSF 治療を行ったところ、高率でステント内再狭窄を認めたと報告している²⁶⁾。内因性幹細胞は、障害された心筋とともに動脈硬化巣にも遊走する可能性があることを警鐘している。今後、内因性幹細胞遊走の生理学的メカニズムが解明することができれば、心筋障害に対する内因性幹細胞を用いた治療を効果的に行うことが可能となる。

3) 心臓内環境因子

幹細胞の心筋への分化に環境因子(cardiac

milieu)が重要とされている^{27,28)}が、その詳細は不明である。

著者らは、細胞同士の直接接触が環境因子のひとつであるとして以下の実験を行った²⁹⁾。ラット新生児心筋細胞を宿主心筋(CM)とし、GFP遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を移植細胞とし、共培養実験系を作製した。GFP-BMCとCMとの間に隔壁をおいたdouble chamber培養では、GFP-BMCに特に変化を認めなかった。これに対し、GFP-BMCとCMを混合した共培養系では、あるGFP-BMCは、2日後からCMと同期収縮を開始するものが現れた。また、免疫組織染色では、myosin heavy chain-slow(1日後から)、コネキシン43と心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)(2日後から)、トロポニンI(4日後から)が経時的に発現し漸増した。5日後にはmyosin heavy chain-slow陽性細胞はおよそ2.5%になった。この結果、幹細胞の心筋分化には、ホストの心筋細胞との直接接触が重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、循環血液中のヒト骨髄細胞が心筋細胞に分化することが報告されている³⁰⁾。2002年に、細胞融合(cell fusion)の問題が報告された³¹⁾。この報告は、ES細胞とGFPマウス由来骨髄細胞との共培養により、一見GFPを発現した細胞が分化増殖するようみえるが、その細胞の核内にはES細胞由来のDNAも含んでいたとしている。しかし、細胞融合の割合が低いため、この現象は十分には解明されていない。Ohらは、成人心臓からの幹細胞抗原-1を発現する心臓前駆細胞が、ホスト細胞との融合があってもなくても、ほぼ同等に心筋へ分化することを報告した³²⁾。融合が生理的過程として起こっているのであれば、今後の研究が必要となるであろう。

おわりに

心臓への細胞移植について種々の研究がなされており、その中で用いる細胞種の一つとして骨髄幹細胞がある。また、従来からの外因性細胞移植のみならず内因性細胞移植による心筋再生も注目されている。さらに、心筋への分化における環境因子に関しても検討されている。骨髄幹細胞は、

倫理的側面を含み臨床応用が行いやすい細胞種であり、今後さらに検討が進むものと考えられる。

●文献

- 1) 中谷武嗣, 高野久輝: Cardiomyoplasty, 心臓血管外科, 川島康生(編), pp 846-850, 朝倉書店, 東京, 2000
- 2) Marelli D et al: *Cell Transplant* 1: 383-390, 1992
- 3) Makino S, Fukuda K, Miyoshi S et al: *J Clin Invest* 103: 697-705, 1999
- 4) Tomita S, Li RK, Weisel RD et al: *Circulation* 100(19 Suppl): II 247-II 256, 1999
- 5) Bittner RE, Schofer C, Weipoltshammer K et al: *Anat Embryol (Berl)* 199: 391-396, 1999
- 6) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: *Nature* 410: 701-705, 2001
- 7) Jackson KA, Majka SM, Wang H et al: *J Clin Invest* 107: 1395-1402, 2001
- 8) Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al: *Cell* 114: 763-776, 2003
- 9) Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al: *Nature* 428: 664-668, 2004
- 10) Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL et al: *Nature* 428: 668-673, 2004
- 11) Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT et al: *J Am Coll Cardiol* 41: 1078-1083, 2003
- 12) Fujii H, Tomita S, Nakatani T et al: *J Am Coll Cardiol* 43: 1299-1305, 2004
- 13) Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al: *Science* 275: 964-967, 1997
- 14) Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al: *Circulation* 103: 897-903, 2001
- 15) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: *Lancet* 360: 427, 2002
- 16) Hamano K, Li TS, Kobayashi T et al: *Ann Thorac Surg* 73: 1210-1215, 2002
- 17) Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al: *Circulation* 106: 1913-1918, 2002
- 18) Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al: *Circulation* 106: 3009-3017, 2002
- 19) Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J et al: *N Engl J Med* 344: 1750-1757, 2001
- 20) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10344-10349, 2001
- 21) Fukuhara S, Tomita S, Ohtsu Y et al: *Circulation* 106(suppl II): A 1870, 2002
- 22) Tomita S, Ishida M, Nakatani T et al: *J Heart Lung Transplant* 23: 577-584, 2004
- 23) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T et al: *J Heart Lung Transplant* (in press)
- 24) Hamamoto M, Tomita S, Nakatani T et al: *J Heart Lung Transplant* (in press)
- 25) Sata M, Saiura A, Kunisato A et al: *Nat Med* 8: 403-409, 2002
- 26) Kang HJ, Kim HS, Zhang SY et al: *Lancet* 363: 751-756, 2004

- 27) Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J et al : *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 : 999-1006, 2000
- 28) Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF et al : *Nat Med* 6 : 1282-1286, 2000
- 29) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T et al : *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 : 1470-1480, 2003
- 30) Badorff C, Brandes RP, Popp R et al : *Circulation* 107 : 1024-1032, 2003
- 31) Terada N, Hamazaki T, Oka M et al : *Nature* 416 : 542-545, 2002
- 32) Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 12313-12318, 2003

お知らせ

広島がんセミナー・鳥取バイオサイエンス振興会
国際シンポジウム
Cancer and Epigenetics

—Basic Research and Clinical Implication—

2004年10月30日(土)～31日(日) 広島国際会議場

日時 2004年10月30日(土)～31日(日)

場所 広島国際会議場
(広島市中区中島町1-5 広島平和記念公園内
TEL 082-242-7777)

Symposium

1. To be announced
Jean-Pierre Issa (University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA)
2. Studies of epigenetic regulation in imprinted domains in cancer
Mitsuo Oshimura (Tottori University, Tottori)
3. The role of histone modification in the imprinted gene
Satoshi Fujii (Hiroshima University, Hiroshima)
4. Role of histone modifications in tumor suppressor gene silencing in cancers
Yutaka Kondo (University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA)
5. The epigenetic hypothesis of cancer
Andrew P. Feinberg (Johns Hopkins University, USA)
6. Role of methylated DNA-binding proteins in transcription and genome stability
Mitsuyoshi Nakao (Kumamoto University, Kumamoto)
7. Function and regulation of the AML1 transcription factor complex
Issay Kitabayashi (National Cancer Center Research Institute, Tokyo)
8. Methylation pressure in neuroblastomas with poor prognosis
Toshikazu Ushijima (National Cancer Center Research Institute, Tokyo)
9. Epigenetic regulation of human genome universally involves CTCF/BORIS binding regions
Victor V. Lobanenkov (NIH-NIAID, USA)
10. Genetic and epigenetic regulation of cell cycle genes in human aging
Hidetoshi Tahara (Hiroshima University, Hiroshima)
11. Histone deacetylases—Novel targets for cancer therapy—
Eric Verdin (University of California, San Francisco, USA)
12. Chemical genetic approach to cancer therapy
Minoru Yoshida (RIKEN Wako Institute, Saitama)

主催 財団法人広島がんセミナー

財団法人鳥取バイオサイエンス振興会

参加登録 事前登録要(参加費当日支払 5000円)

問合・申込先 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

分子病理学研究室(旧病理学第一)内

国際シンポジウム事務局 安井 弥

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL 082-257-5145 FAX 082-257-5149

Home page : <http://www.convention.co.jp/hcs/>

最近の話題から

ここまで進んだ 補助人工心臓

中谷武嗣

国立循環器病センター部長



なかに・たけし

1951年生まれ。神戸大学医学部卒業。専門は人工臓器、補助循環、心臓移植、組織および細胞移植、心臓血管外科

人工心臓には、患者さんの心臓を取り去って人工心臓に置き換える「全置換型」と、心臓はそのまま残しながら、心臓の働きを助ける「補助人工心臓」があります。補助人工心臓には「体外設置型」と「体内埋め込み型」がありますが、最近では体内に埋め込んで使用するタイプの研究開発が積極的に進められ、2004年4月から、体内埋め込み型補助人工心臓に健康保険が適用されています。ここでは、新型の補助人工心臓について紹介します。

新型補助人工心臓とは

◎ 外出も可能な体内埋め込み型

人工心臓の開発研究は、1950年代後

半から進められてきました。現在は、重症の心臓病の治療には心臓移植が行われますが、移植のための臓器の不足が問題であり、心臓移植を受けるまでの「つなぎ」の治療として補助人工心臓が位置づけられています。開発当初は全置換型が主流でしたが、その後、補助人工心臓で十分に心臓の働きが助けられることがわかり、現在はこちらの開発が中心に行われています。

しかし、体外設置型では、大きな装置が必要であり、その装置につながれるため、患者さんは病院内は歩くことができても、外に出ることはできません。そこで近年積極的に開発研究が進められているのが、体内に埋め込むタイプの補助人工心臓です。

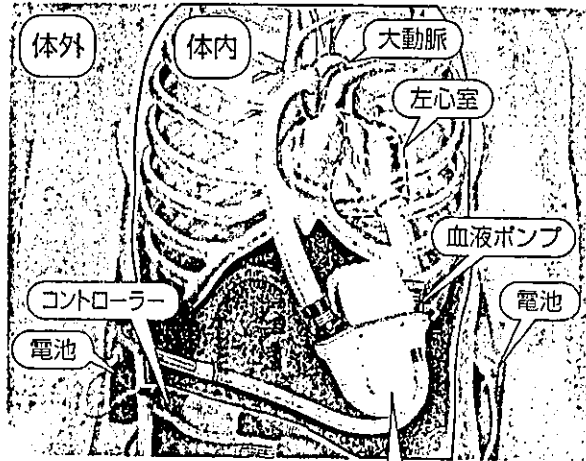
◎ 主として左心室の働きを補助する

心臓は、肺で酸素を取り込んだ血液を「左心室」から全身に送り出し、戻ってきた血液を「右心室」から肺に戻す循環の働きをする臓器です。このうち左心室は、血液を全身に送り出すために大きな力を必要とします。ところが、心臓の筋肉（心筋）が障害される「心筋症」のような病気になると、心臓の収縮力が弱まり、弱い力で血液を全身に送ろうとするために、左心室は徐々に大きくなります。そして、大きくなると、さらに収縮力が落ちてしまうという慢性的な悪循環に陥ります。このような変化は数年かけて進行することが多く、最後は心臓が伸びきった風船のようにな

治療の条件

- 「拡張型心筋症」「拡張相肥大型心筋症」で、心臓移植待機中の患者さん
- 心臓以外の臓器に大きな障害がない
- 装置を埋め込むのに十分な体格

拍動流型補助人工心臓



上図の赤い部分は体外。左上腹部に装置を埋め込み、左心室の先端に管を入れて血液をポンプ内に導き、電気で作動させ大動脈に送る。



拍動流型補助人工心臓の内部。通常1分間に70～80回拍動する。

り、十分に機能しなくなる、重症の「心不全」となります。

補助人工心臓は、このような状態の患者さんに対して、主に左心室の働きを助けるために使用します。

●体内埋め込み型の仕組み

体内に「血液ポンプ」を埋め込み、「左心室」に管を入れて、血液をポンプ内に取り込み、ポンプの拍動によって、大動脈へ

と送り込みます。つまり、心臓内で行われる左心室から大動脈への血液の送り出しを、

心臓の外部で行うこととなります。拍動数はポンプに流れ込む血液の量に応じて変化しますが、通常は1分間に70～80回です。

体内には血液ポンプと駆動装置を埋め込み、電源や制御装置は体外に設置します(左の囲み参照)。電池は4～5時間有効で、取り換えることができます。睡眠時はコンセ

ントにつないで充電することができます。

また、装置の耐久性は良好ですが、使用期間が長くなれば、新しい装置との交換が必要となります。

●治療を受けられる場合

埋め込み型の補助人工心臓による治療で健康保険が適用されるのは、「拡張型心筋症」か「拡張相肥大型心筋症」で、「心臓移植」待機中の患者さんです。

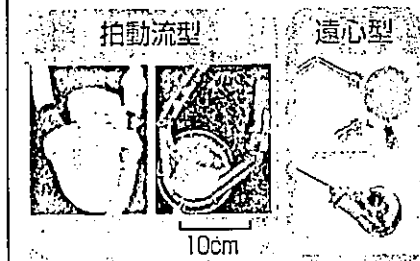
また、使用するためには、「心臓以外の臓器に大きな障害がない」「装置を埋め込むだけのスペースがある体格である」などの条件を満たす必要があります。

補助人工心臓の効果

体内埋め込み型の補助人工心臓の効果は以下のようになります。

▼延命効果……米国で慢性心不全の患者さんを、補助人工心臓による治療と薬物治療に分けて、効果を比較した研究が行われました。その結果を1年生存率で比較すると、薬物治療では25%でしたが、補助人工心臓をつけた場合は52%でした。

▼生活の質の向上……体力が戻り、楽に動



拍動流型のうち、写真左が健康保険適用になった装置。写真右の拍動流型は、臨床試験が終わったところ、遠心型は臨床試験の準備段階。



◎遠心型の仕組み◎

羽根車が高速で回転して血液を吸い込み、送り出す。血液は拍動によって送られるのではなく、継続して流れる。弁がないので拍動流型より小型。

けるようになります。一般に、重症の心不全で薬物治療を行っている場合、「体が非常にだるく、ベッドの上でも動くことができない」などの状態になります。補助人工心臓をつけると、そのだるさやつらさが解消されます。あまり激しい運動はできませんが、通常のデスクワークなどではできるようになります。

▼心臓機能の回復……補助人工心臓をつけていることで、自分の心臓の負担が減り、機能が回復した例があります。

●生活上の注意点

▼抗血小板薬と抗凝固薬の服用……補助人工心臓を入れると、血栓がでやすくなりますので、この2種類の薬を服用して血栓を予防します。ただし出血した場合、血が止まりにくくなりますから、けがなどをしてないように注意する必要があります。

▼感染症に注意……人工物を体内に入れているため、感染症の治療が困難になります。感染症にかからないよう、小さな傷なども速やかに対処してください。また、入浴の際、湯船につかることはできません。装置の挿入口を覆ってシャワーを浴びます。

今後の課題と展望

●さらに進む研究開発

体内埋め込み型の補助人工心臓で現在使われているのは、「拍動流型」といわれる装置です。このほかに、さまざまなタイプの開発が進められており、実用可能になれば、患者さんに合った安全性の高いもの、

体格に合ったものを選べるようになるでしょう。例えば「遠心型」は、逆流防止弁がないため小型で、体の小さい人も使用できるようにすることが期待されます（上の囲み参照）。ほかに、制御装置まで埋め込むタイプの研究も進められています。

●将来は治療の選択肢になることも

日本では、94年からこれまで約20人の患者さんが今回健康保険に採用された体内埋め込み型補助人工心臓を設置し、使用期間は平均1年くらいで、最長3年でした。補助人工心臓を長期間使用する一因として、心臓移植を必要としている人に対する臓器の不足が挙げられます。臓器提供に関する意思表示カードの普及率が低く、心臓移植が少ないことが、日本の心不全治療の課題の一つといえるでしょう。

現時点では、補助人工心臓は、心臓移植までのつなぎの治療です。しかし、ヨーロッパには補助人工心臓を6年使い続けている例もあり、将来的には、心臓移植か補助人工心臓による治療かを選択できるようになることが期待されます。

（この内容は5月31日に放送されたものです）

XII

特集

Brain & Heart attack — 脳虚血性疾患と心臓血管系の関連 —

補助人工心臓，心臓移植時の Brain attack

Brain attack in the patients with ventricular assist systems
and after heart transplantation

国立循環器病センター臓器移植部

Office of Heart Transplant Project, Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center

中谷 武嗣 (部長) 花谷 彰久
Nakatani Takeshi Hanatani Akihisa

KEY WORDS

- 補助人工心臓
- 免疫抑制剤
- 抗血小板療法
- PT-INR

SUMMARY

補助人工心臓および心臓移植は，末期心不全患者に対する強力な治療選択であるが，それぞれ血栓塞栓症および感染症対策と，拒絶反応の制御が患者管理において重要である。補助人工心臓施行例における補助期間は，体外設置方式においても1年を越えるようになってきたが，死因としては脳障害および感染症が大部分を占めている。このため，ワルファリンおよび抗血小板剤による強力な抗凝結療法が行われるが，脳障害，特に脳出血を引き起こすと早期にPT-INRの是正を行わなければ致命的となる。また，感染症から引き起こされる脳出血もあり，補助人工心臓システムの皮膚貫通部における感染管理が重要である。心臓移植においては免疫抑制療法が行われるが，主要免疫抑制剤であるシクロスポリンおよびタクロリムスに脳症を起こす可能性があり，注意が必要である。

はじめに

末期心不全に陥った症例に対しては、心臓機能置換としての補助人工心臓 (VAS) あるいは心臓移植の適応が考慮される。両者ともに強力な治療選択肢であり心臓ポンプ機能の代行は可能であるが、VAS においては血栓塞栓症や感染症、心臓移植においては拒絶反応の管理が大きな問題となる。本稿においては、Brain attack の観点から両者について自験例を中心に述べる。

補助人工心臓 (VAS) における Brain attack

1. VAS システムおよび抗凝結療法¹⁾

現在わが国で用いられる主な VAS としては、体外設置方式の東洋紡型およびゼオン型と、体内収納方式の Novacor[®] および HeartMate[®] がある。HeartMate[®] 以外の VAS の血液接触面は、smooth surface となっており、抗凝結療法として、ワルファリンおよびヘパリンによる抗凝固療法と、抗血小板療法の併用が行われる。これに対し、HeartMate[®] は rough surface としているが抗血栓性に優れており、通常は抗血小板療法のみが行われる。

われわれはこれまで主に東洋紡型 VAS を使用してきた。当初ワルファリン (PT-INR の目標値: 2~3) あるいはヘパリンによる抗凝固療法による管理を行ったが、早期に血液ポンプ内に血栓形成を認めることが多く、頻回の血液ポンプ交換を行わざるを得なかった。装着術後早期の血栓形成においては、白色血栓が多く、白血球数 1 万/mm³ 以上および血小板数 10 万/mm³ 以上になった場合に発生しやすかった。そこで、現在では smooth surface である東洋紡型および Novacor[®] における抗凝結療法として以下のように行っている。

経口摂取が開始された段階で、ワルファリンを開始し、当初の目標 PT-INR は 2 とし、その後 3 ~

表 1 左心補助人工心臓装着患者における抗凝固療法

PT-INR	ワルファリン	フラグミン [®] (単位/kg/時間)	凍結血漿
< 2	増量	10	(-)
2~2.5	増量	7.5	(-)
2.5~3	増量	5	(-)
3~4	【目標域】	(-)	(-)
4~5	減量, 休薬	(-)	(-)
5~5.5	休薬	(-)	(考慮)
5.5<	休薬	(-)	投与

4 を目標値とする。経口摂取ができない場合には、経鼻胃管からの投与を試みるが、経口や経鼻胃管からの投与が早期に行えない場合には、外科的出血が落ち着いた段階で低分子ヘパリンを投与する。なお、PT-INR が目標値以下の場合には、表 1 に示すようにワルファリン増量による調整と、低分子ヘパリン (フラグミン[®]) を併用する。また、PT-INR が目標値以上の場合には、ワルファリンの減量、休薬と凍結血漿の投与を表 1 のプロトコールに従って行う。なお、経口摂取不良となった場合、発熱、疼痛などにより鎮痛解熱薬を投与した場合、および感染症を伴った場合には、PT-INR の上昇に注意する必要がある。併用する抗血小板療法としては、経口摂取が開始された段階で、外科的出血を考慮したうえで、アスピリン 81mg[®]: 1 錠/日で開始する。また、血小板数が 10 万/mm³ を超えた場合にはできるだけ早期に投与を開始する。投与開始 4 日から 1 週後に血小板機能検査 (ずり応力下血小板血栓形成能) を行い、必要に応じ投与量の追加あるいは減量を行う。その後、適宜、血小板機能検査を行い、アスピリンの投与量を調整する。

2. 国立循環器病センターにおける VAS 適応患者における Brain attack

当センターにおける慢性心不全急性増悪例に対する VAS 適応例は 66 例 (HeartMate[®] VE 3 例およ