

### 3 人工心臓の分類

人工心臓には多くの分類法がある。まず、患者の心臓を取り去るか否かによって、二つに分けられる。心臓の働きが落ち、重い心不全となった患者の心臓を取り除き、同所性に埋め込んで心臓の働きを代行する「全置換型人工心臓 (total artificial heart : TAH)」と、重症の心不全になった患者の心臓はそのまま残し、その働きを助ける「補助人工心臓 (ventricular assist system (VAS) あるいは～device (VAD))」である。VAS もしくは VAD は主として左心室を補助する場合が多く、この場合 Left ventricular assist system (LVAS) あるいは～device (LVAD) と呼ぶ。

また、用いるポンプの型によってもいくつかの種類がある。図1に示すように、大きく分けると生体の心臓と同じように鼓動を生じる「拍動型」と、拍動を生じない「無拍動型」の2つがある。拍動型の場合、体積変化を生じるための仕組みと血流の方向を定める弁からなっており、チャンバーを2つに分割する膜が、一方の空間の圧力変化により他方の空間の血液を弁によって定められた方向に押し出すことでポンプとしての機能を果たす。このタイプには「ダイアフラム型」「サック型」「チューブ型」「プッシャープレート型」などがある。さらに、これらの体積変化を駆動する方式によって「空気圧方式」、「電気-機械方式」および「電気-流体方式」に分類できる。「空気圧方式」は、空気圧の差を利用して膜やチューブを動かし、血液を送り出す。「電気-機械方式」は、モーターの回転運動を往復運動に変えて血液の拍出を行う。この方式には電磁石を利用して往復運動を作り出す「ソレノイド駆動法」もある。「電気-流体方式」は、電動ポンプによる油圧で動作させる。用いるオイルとしてはシリコンオイルなどが使用される。一

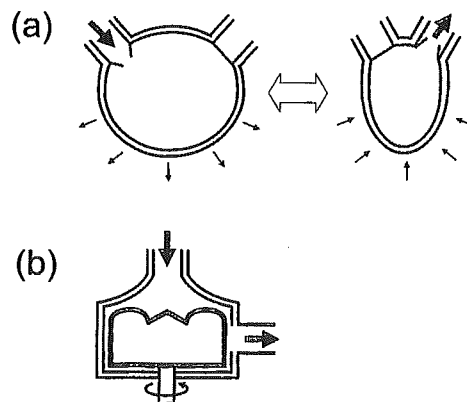


図1 (a)拍動型血液ポンプの概念図  
(b)無拍動型血液ポンプの概念図

方、無拍動型の場合、回転するらせん型スクリューによる「軸流ポンプ型」と、フィン付きローターが回転し、遠心力によって円周方向のポートから外部に血液を送り出す「遠心型」がある。無拍動型では人工弁が必要ないので、拍動がなく、さらに小型化が可能である。

血液ポンプが設置される位置による分類法もある。血液ポンプだけでなく、駆動部、制御部およびバッテリーなどすべてのシステムを体内に埋め込み、電気エネルギーを外部からアンテナで供給しバッテリーに充電させる仕組みを備え、体の内外をつなぐものが何もない「完全埋め込み型」、バッテリーなど一部を体外に置くものそれらを体に携帯できる「携帯型」、血液ポンプだけを埋め込んでその他のシステムは体外に置く「体外設置型」がある。完全埋め込み型以外は、生体の内と外をつなぐデバイスが必要であり、これを「経皮デバイス」という。人工心臓のこれまでの臨床例では、経皮部からの感染が原因で循環補助ができなくなる場合が非常に多く、優れた経皮デバイスの開発が望まれている。

#### 4 開発の歴史<sup>1, 2)</sup>

1957年に日本の阿久津博士と米国のコルフ博士によって、米国において「全置換型人工心臓」の動物実験が行われた。翌年には米国のクセロー博士が「補助人工心臓」の実験を行った。1962年には、ローラーポンプを用いた左心室の補助が行われ、1963年には、補助人工心臓による左心室補助の臨床応用が行われた。また、全置換型人工心臓は1969年、心不全の患者に対し、心臓移植が実施できるまでの期間を補助する“ブリッジ”（つなぎ）として臨床応用が開始された。これが現実的な臨床応用となったのは、1980年代に開発されたジャービク博士のJarvik-7型である。この最初の試みは620日間の補助に成功したが、最終的には患者の体内のポンプユニットと体外の駆動ユニットをつなぐデバイスを通したバクテリアによる感染症が原因で終結した。そして、1988年には電気駆動の完全埋込型人工心臓の研究がAbiomed社で開始され、2001年にFDAはAbioCor™の臨床応用を承認した。これは患者と体外のコンポーネントを結ぶチューブ類がない、完全な埋込型の人工心臓である。この人工心臓の血液接触部分であるダイアフラム膜と心臓弁はポリウレタンエラストマーであるAngioflex™で作られている。さらに、2004年にはJarvik-7から発展したCardioWest TAHがFDAから認可を受け臨床への応用が始まっている。補助人工心臓も軸流ポンプの改良型であるJarvik-2000型が臨床試験の段階である。

我が国においては、1970年代後半から本格的に人工心臓の開発が進められ、1980年代初頭には「東大型（日本ゼオン-アイシン）」と「国循型（東洋紡）」の臨床応用が心臓手術後の心不全の患者を対象に開始された。その後、両タイプとも1986～1988年に臨床応用する試験が行われ、1990年に製造承認を得て本格的な臨床応用が開始され現在に至っている。国循型はダイアフラ

大型、東大型はサック型のいずれも拍動型のポンプである。また、米国で開発された携帯型の拍動型補助人工心臓の「NovaCor™」「HeartMate™」も臨床試験が行われ、優れた成績を収めている。NovaCor™はソレノイド駆動プッシャープレート型、HeartMate™はプッシャープレート型血液ポンプを用いた空気圧駆動装置体外設置型とモーター駆動携帯型の2種がある。これらに抗すべく、現在、テルモ株式会社の「DuraHeart™」とサンメディカル株式会社の「EvaHeart™」が臨床試験の段階に入っている。これら2種の国産補助人工心臓はいずれも遠心ポンプ型である。

## 5 人工心臓膜について

人工心臓のうち膜部分が存在するのは拍動型のものであり、いずれもダイアフラムが該当する。ほとんどの拍動型人工心臓の血液接触部分の材質は、ポリウレタンである。ポリウレタンは、出発原料のイソシアナートとアミンの種類によってさまざまなものが合成できる。その中でも、強度と抗血栓性に優れたセグメント化ポリウレタン (SPU) が人工心臓用に用いられている<sup>3)</sup>。これらは、表面特性を考慮して分子設計された医用材料の実例である。図2にこれまで開発されてきた医療用ポリウレタンの構造を示す。中にはすでに開発が終了しているものもあるが、SPUの開発の一端を示すものとして参考として記載する。これらのポリウレタンは、表面組成が不均質で、異種ドメインが分散するモルフォロジーを有する特徴的な表面層を有している。このような凹凸構造が、抗血栓性を発現するには、血漿タンパク質の迅速な吸着層形成による界面不活性化が寄与していると言われている。ホモポリマーによる均一材料表面での抗血栓性獲得は、1970年代半ばまでに均一材料のみではなし得ないことが結論づけられ、それに代わる新しい概念として提案された2種類以上の異なるポリマー鎖を有する、いわゆる多相性高分子材料の考えに基づいている。SPUはエラストマーとしての優れた弾性係数に加えて高い耐疲労性を示し、人工心臓用の素材に要求される機能の1つを充分満たす<sup>4)</sup>。この特性は、分子中のハードセグメントが凝集してクラスターを作り、それがソフトセグメントの連続相に分散した構造をとるミクロ相分離構造によって発現されている (図3)。Lymanらの研究では、ソフトセグメントの主成分であるポリエーテルの鎖長を変えると血液適合性も大幅に変化し、最適値が存在する<sup>5)</sup>。同様な効果が、村山らによっても報告されている<sup>6)</sup>。ポリエーテルとしては、比較的疎水性のポリテトラヒドロフラングリコールがよく用いられるが、他にわずかに親水性度の強いポリプロピレングリコール (PPG)<sup>5)</sup> や、極めて親水性の高いポリエチレングリコール (PEG) によって親水性表面が形成される<sup>7, 8)</sup>。一方、両末端にアミノ基や水酸基を有する反応性ポリジメチルシロキサン (PDMS) をソフト成分として使用すると、PTMGよりも強い疎水性のセグメント化ポリウレタ

医療用マテリアルと機能膜

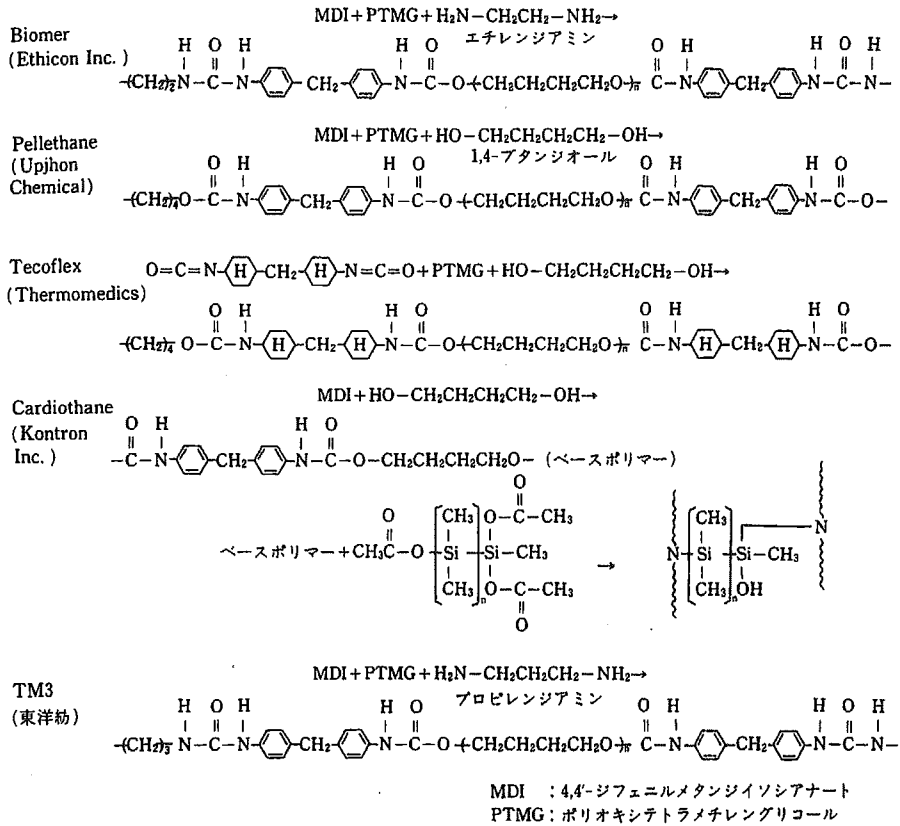


図2 医療用ポリウレタンの化学構造

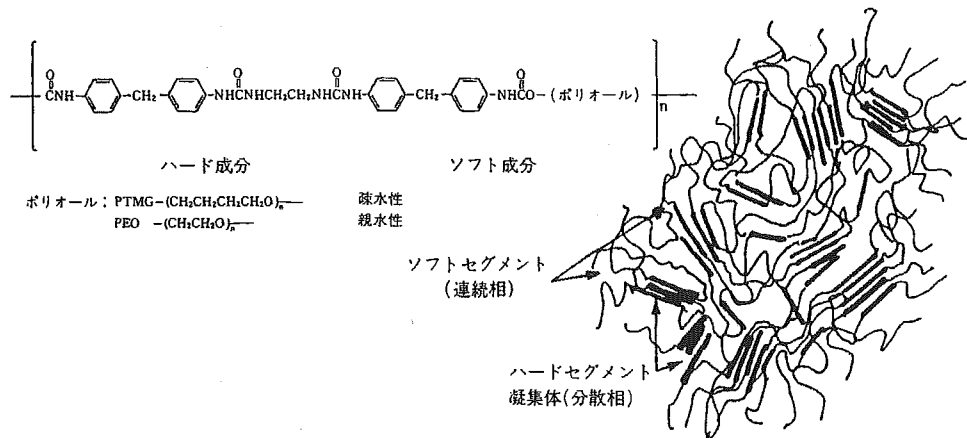


図3 セグメント化ポリウレタンの二重構造  
 (ハード成分凝集体がソフト成分の連相に分散している)

### 第3章 人工心臓膜

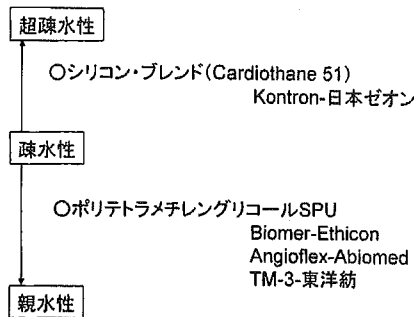


図4 親水性から疎水性までのセグメント化ポリウレタンの分類

ンが合成できる。また、A-B-A ブロック型のポリエーテル (PEG-PPG-PEG) や PEG-PDMS-PEG を用いることができる。PEG などの親水性のポリエーテルをベースとするセグメント化ポリウレタンでは、界面張力が極めて小さく、またゼータ電位もほぼゼロであり、水和された PEG の溶解鎖が界面に濃縮された構造をとっている可能性が示唆され、血液適合性の発現が期待された。しかしながら図4に市販レベルのSPUを表面特性にまとめたが、これを見て明らかのように、疎水的なSPUが実用的であることがわかる。これは分子間凝集による強度の保持については、疎水的なブロックのほうが有利であるためであると考えられる。上で述べた親水的なSPUについては、表面とバルクにおける分子の局在のコントロールが困難なため、血液など水中においては親水的ブロックに水分が進入し、全体の強度を低下させることが問題となっている。強度を必要としない部分への応用は可能であるが、繰り返し疲労に対する耐久性が要求される人工心臓用ダイアフラム膜への応用については、分子レベルでの改良が必要であると考えられる。

SPUの研究は1980年代に数多くの報告がなされ、多種多様なSPUが一般用、工業用に応用された。医療用途としては、これまでにあげたSPUが人工血管や人工心臓用として検討し続けられ、そのうちのいくつかは、現在、人工心臓用として用いられている。しかし、人工心臓用SPUの研究は現在では沈静化しており、部分的な改良が続けられている状況である。これは、これまでに開発されたSPUが一定の性能を有していることと、超長期の応用の実例が少ないために、人工心臓用膜に対する要求よりも、ポンプデザインや血液状態維持のための内科療法の併用などの効果の判定に主眼が移っているためと考えられる。しかしながら、人工心臓の研究の現場では、抗血栓性および血液適合性などの材料に対する要求は依然として高く、材料研究者の対応が望まれている。

## 6 おわりに

人工心臓の開発は、世界的な状況では臨床応用段階に移行しつつあり、技術的な成熟度は一定のレベルに達している。そのために、人工心臓の個々の要素（ポンプや制御など）についての基礎研究については一段落している状況であるが、現在の臨床応用の成果が積み重ねられるにつれて、さらに高機能な性能が要求されることは必須である。このうち、血液ポンプについては、TAHの半永久的使用に耐える耐久性と血液適合性が、また心筋再生などの再生医療技術との併用として低侵襲補助のためのポンプなどへの関心が高まっている。これまでに多相系医用材料の開発など、人工心臓が医用材料研究に与える目標値は研究の発展を促進してきた。人工心臓の臨床成績の動向について、今後の進展が注目される。

## 文 献

- 1) J. G. Copeland, F. A. Arabia, P. H. Tsau, P. E. Nolan, D. McClellan, R. G. Smith, M. J. Slepian, *Cardiol Clin*, **21**, 101 (2003)
- 2) F. A. Arabia, J. G. Copeland, R. G. Smith, M. Banchy, B. Foy, R. Kormos, A. Tector, J. Long, W. Dembitsky, M. Carrier, W. Keon, A. Pavie, D. Duveau, *Artif Organs*, **23**, 204 (1999)
- 3) M. C. Belanger, Y. Marois, R. Roy, Y. Mehri, E. Wagner, Z. Zhang, M. W. King, M. Yang, C. Hahn, R. Guidoin, *Artif Organs*, **24**, 879 (2000)
- 4) 鶴田禎二 (今西幸男, 櫻井靖久, 妹尾学, 竹本喜一編), 医用材料と生体, 講談社サイエンスティフィク, 262 (1982)
- 5) D. J. Lyman, K. Knuston, B. McNeil, *Trans. ASAIO*, **21**, 49 (1975)
- 6) 村山健, 生体材料, **2**, 25 (1984)
- 7) V. Sa da Costa, D. B-Pussell, E. W. Salzman, E. W. Merrill, *J. Colloid Interface Sci.*, **80**, 445 (1980)
- 8) T. Matsuda, T. Akutsu, *ACS Preprints*, **48**, 48 (1983)

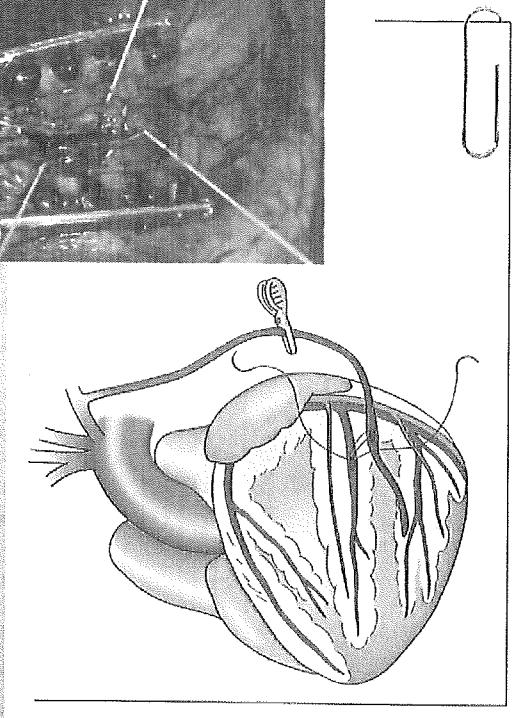
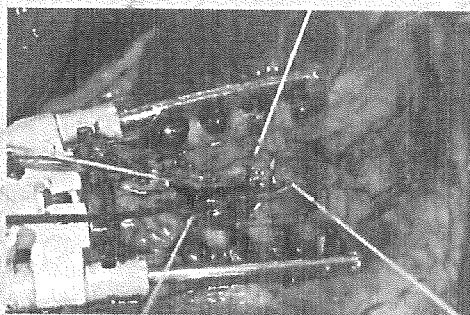
心臓外科

# Knack & Pitfalls

## 冠動脈外科の 要点と盲点

監修 ▶ 高本眞一  
[東京大学教授]

編集 ▶ 竹内靖夫  
[東京女子医科大学教授]



## 2) 内胸動脈

樋上哲哉

[島根大学医学部循環器消化器総合外科]

### はじめに

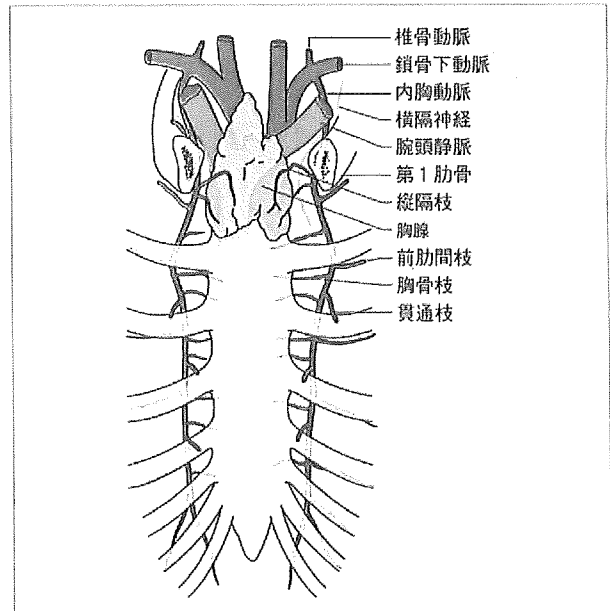
冠動脈バイパス術 coronary artery bypass grafting (CABG) において、内胸動脈 internal thoracic artery (ITA) は最も信頼のおけるグラフト材料であることはいうまでもなく、最近ではその採取法の進歩により、より長く、より太く、より有効に使用できるようになり、左 ITA のみならず右 ITA の利用可能範囲も格段に向上している。ここでは ITA を最大限に有効利用するための採取法を中心に詳述する。

### 1. ITA の解剖

#### 1 ITA の走行

ITA は鎖骨下動脈から椎骨動脈の起始と相対して下方にはほぼ垂直に分岐し、鎖骨下静脈の背側をくぐり頸部胸膜（胸膜頂）の前面を横隔神経と伴走して第1肋骨上縁に達する。この付近で横隔神経と交差して前胸壁の後面、胸骨縁の約1cm側方を肋骨ならびに肋間筋と endothoracic fascia との間のスペースを2本の伴走静脈と平行して下行する。ただし、伴走静脈は第1肋間より頭側では1本となり ITA から少し離れて走行しているのが通常である。また、第1肋骨上縁より頭側・縦隔側に腕頭静脈が張り出しており、これは ITA の内側（縦隔側）～前側（前額側）に位置する。

一方、第4肋間～第5肋骨の高さより尾側では胸横筋が発達している場合が多く、endothoracic fascia は胸横筋と連続して不明瞭となる。ITA は



[図1] ITA の走行と分枝（正面からみた解剖図）

第6肋骨～第6肋間の高さで上腹壁動脈と筋横隔動脈の2終枝に分かれる（図1）。

[ポイント] 第1肋間より頭側部 ITA 採取においては、腕頭静脈および横隔神経の走行に十分注意することが重要である

#### 2 ITA の枝

ITA の枝は3方向に分岐する3種類がその主なもので、正中側（胸骨裏面）に分岐する胸骨枝、胸骨縁を貫く貫通枝、外側へ分岐する前肋間枝である。これらは肋間数相応に存在し、ITA 採取時に確実に処理すべき大きな枝である。

この胸壁側に分岐する枝以外に ITA 上部（第1肋骨～第1肋間付近）で縦隔側へ分岐する1～



2本の枝（胸腺枝，縦隔枝）があり，この部の剝離操作においては注意すべきである．また，ときに第1肋骨より上方に外側に分枝する比較的太い枝をみることもあり，これを処理することはITAの走行をより直線的にし，有効長の延長に貢献する．

## ◆ 2. ITA 採取手技

### 1 thick pedicle と skeletonization

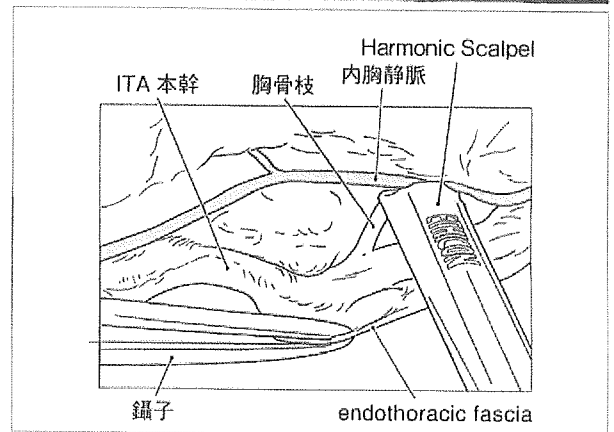
ITA は左右ともグラフトとしての血管の性状（質・太さ）の点では申し分なく，長期開存性もきわめて良好である．しかし，従来の thick pedicle 採取法ではその長さや流量に関して若干の懸念があり，両側 ITA の採取は胸骨への血流低下に基づく縦隔炎発生の懸念もあり一般的でなかった．

これに対して，ultrasonic complete skeletonization 法は ITA の活用法に対する考え方を根底から変えるに値する有用かつ安全な方法であり，両側 ITA による *in situ* grafting を容易にする採取法である<sup>2)</sup>．電気メスを利用した semi skeletonization, full skeletonization 法も用いられているが，ここでは ultrasonic complete skeletonization 法による ITA 採取法のコツを詳述する．

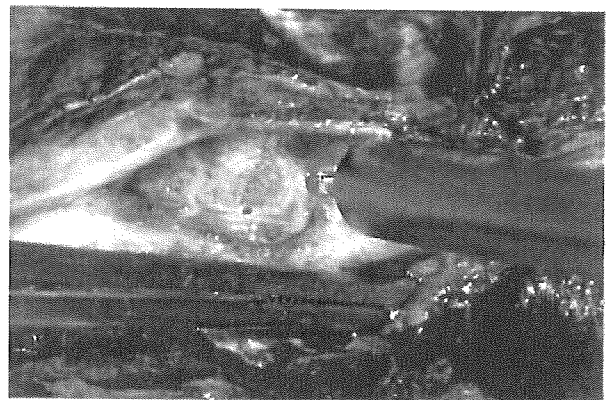
### 2 ultrasonic complete skeletonization (UCS) 法

#### a 内胸静脈の分離

採取に先立って胸膜を胸骨裏面から剝離して endothoracic fascia を露出する．第3肋骨あたりで ITA 走行の約 1cm 正中寄りの endothoracic fascia を切開する．endothoracic fascia の切開はあくまでも ITA に伴走する内胸静脈より正中寄り（視野上方）で行うべきであり，これが余計な静脈損傷を防ぐのみならず ITA の剝離をより効率的に行うコツでもある．疎性結合織・脂肪織を超音波メス（Harmonic Scalpel, DH105; Ethicon）で軽く quick touch をすると ITA の



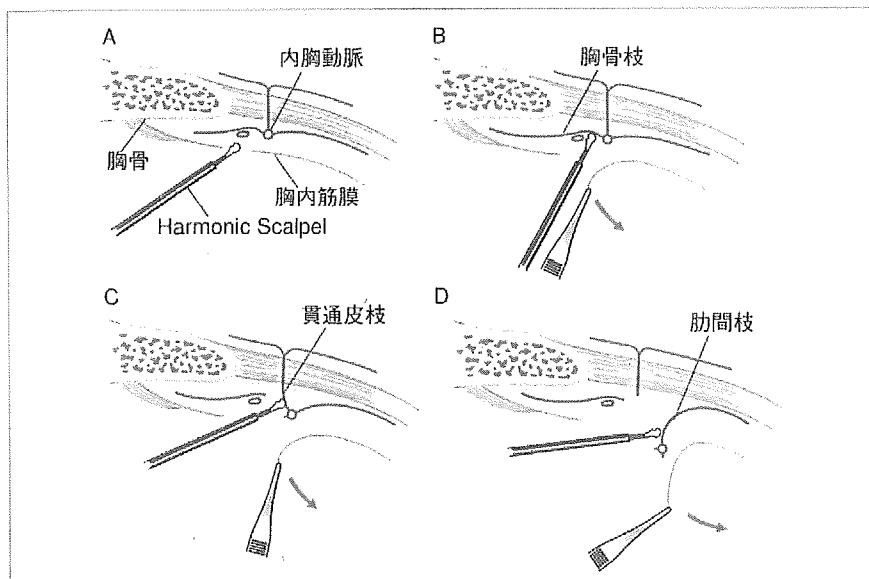
【図2】 ITA の視野上半分および枝の剝離・露出  
内胸静脈を上方に払い上げ ITA の上半分を quick touch にて露出する．



【図3】 ITA の枝の処理  
ITA 本幹から 1mm 離して，プローベを枝に垂直に均一応力で押し当てる．

正中寄りを伴走する内胸静脈が現れる．

“quick touch”とは，超音波メスの持つ cavitation 現象を利用して ITA 周囲組織を安全かつ素早く除去する手法を名づけたものであり，quick touch の要点は ITA との接触時間を 0.2 秒以内



[図4] 超音波メスによるITAの剥離と分枝処理  
ITA分枝をmelting cutで処理しながらITA本幹を視野手前下方に転回する。(文献1)より引用)

とすることと同一箇所にも何度も触れないようにすることである。

視野手前の内胸静脈がはっきり認識できたならばこれをquick touchで視野上方へ払い上げる。この際のコツは、超音波メスのプローブを内胸静脈の長軸方向に水平にして、フック側を左に向け内胸静脈の視野の下方から右斜め上方へ内胸静脈表面をかすめるように払い上げるイメージを持つことである(図2)。

[ポイント] 内胸静脈の枝の大部分はITAより胸骨側にある。したがって、視野手前の伴走静脈を視野上方へ払い上げることは、これを胸骨側に押し上げ静脈の枝の処理を全く行うことなくITAへ到達できる合理的な方法といえる。ITA採取に際して当初より静脈を遠く離すこと、静脈から出血させないことがultrasonic complete skeletonization法にとって重要である

#### b ITAの露出と枝処理

ITA露出は、まず視野中のITAの上半分の領域のみをquick touchし、ITAの下方、すなわちendothoracic fascia側の結合織を残し、この筋膜を引き下げることによりITAを手前下方に転回することを基本とする。

枝の処理はendothoracic fasciaを左手鉗子で把持して手前下方に牽引しつつ視野正面に認められる胸骨枝をmelting cutすることから始める。

ついでendothoracic fasciaを下方奥へ牽引することによってITAを手前に90°転回させ、貫通枝を視野正面でmelting cutし、さらにITAを90°手前に転回させ、前肋間枝を視野正面でとらえmelting cutする(図3)。最後にITAをendothoracic fasciaから遊離するとその領域のcomplete skeletonizationが完了する(図4)。

[ポイント] “melting cut”とは超音波メスの持つ蛋白凝固作用を利用して行う枝処理の手法を名づけたものであり、この際にHarmonic Scalpelのプローブの先端を本幹から1mm離すことと、三次元的直角をつくること、つまり本幹・枝・プローブのいずれの角度も直角にすることが重要である

#### c ITA中枢側の剥離

中枢側、特にendothoracic fasciaのはっきりしなくなる第2肋骨～第1肋間より中枢部では、少々採取方法がこれまでとは異なる。

まず、胸膜側よりITAを胸骨側へ押し上げるようにツッパルなどで鈍的に剝離しITAの走行を確認する。縦隔側へ向かう枝を処理し、ITAを視野手前～縦隔側へ転回しつつmelting cutにて胸壁側へ向かう枝を処理する。最終的に横隔神経の走行を確認しITAと交差する部分まで剝離を進める(図5)。

[ポイント] 中枢部分のskeletonizationに際して、

- 超音波メスによる ITA の剥離は 5Hz を意識した quick touch を用いる。
- ITA の枝処理は本幹から 1mm 離して約 3 秒間の melting cut で安全・確実に行える。
- 第 1 肋間より中枢の ITA 剥離では胸膜側からの走行確認と横隔神経の視認が大切である。

ITA と横隔神経の走行を視認した後に超音波メスを用いることが重要である

#### d skeletonization の完成

通常、ITA 末梢側は上腹壁動脈と筋横隔動脈との分岐部までの剥離で十分である。これより先の ITA は、肉眼的にも組織学的にも明らかに性状の異なる動脈であり、通常時の graft としては不適切で使用すべきでない。

ITA 剥離が終われば 10% パパペリン液に浸したガーゼで被覆しておく。これで ITA 採取における鉗子での牽引や転回などの刺激に対する spasm は十分に解消される。全身ヘパリン化のうち、末梢側最終枝分岐部で切離し free flow を確認する。最終的な ITA の free flow は、通常、100 ml/min 以上である。

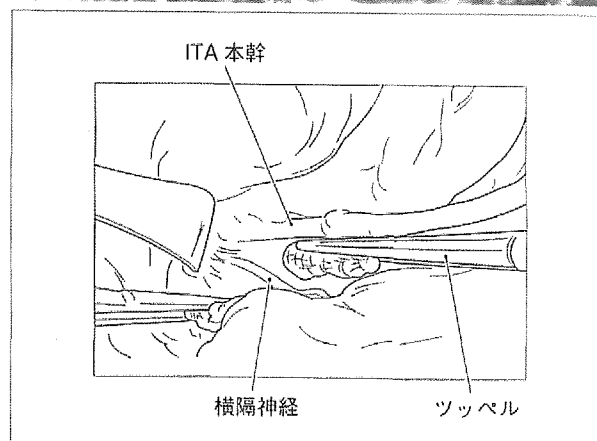
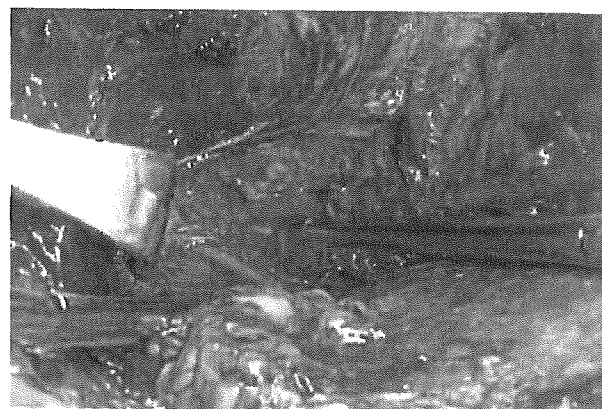
万一、50 ml/min 以下なら ITA の損傷を考慮すべきである。ITA 損傷の主な原因は、枝抜けによる局所の hematoma もしくは dissection による内腔の圧迫か、quick touch の不備もしくは失敗による外・中膜の熱損傷である。

こうして採取した左 ITA は前下行枝領域および回旋枝領域の全枝に *in situ* で吻合可能となり、右 ITA も *in situ* で左前下行枝、回旋枝の大部分に吻合可能となる (図 6)。

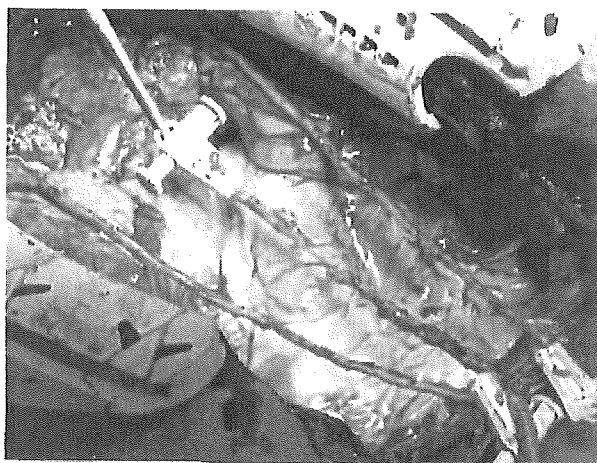
[ポイント] 長さ・太さ・流量のいずれの点でも全く不足のない両側 ITA を安全かつ容易に採取しうる ultrasonic complete skeletonization 法はグラフト準備に最適な採取法として推奨される

#### 文献

- 1) Higami, T et al : Skeletonization and harvest of the internal thoracic artery with an ultrasonic scalpel. *Ann Thorac Surg* 70 : 307-308, 2000
- 2) 樋上哲哉 : 超音波メスによる新しい内胸動脈採取法—Ultrasonic Complete Skeletonization 法, 金芳堂, 京都, 2004



【図 5】 ITA の中枢側の剥離  
中枢側に限っては鈍的に剥離を行い、ITA と横隔神経の走行を視認ののち超音波メスを使用する。



【図 6】 skeletonized ITA と GEA  
左右の ITA は横膈膜に達するほどの十分な長さを有する。

# ITA の長所と短所 or/with 使用法と吻合のコツ 樋上哲哉<sup>[島根大学医学部循環器消化器総合外科]</sup>

## ■ ITA の長所

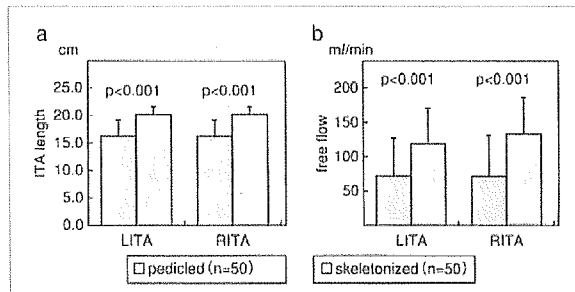
ITA の長所はいうまでもなく良好な長期開存性であろう。ITA を用いることで生命予後が改善される。現在用いられているグラフト材料のうち ITA が最も優れた血管であることに議論の余地はない。さらに、ultrasonic complete skeletonization 法で採取した ITA では手術時の取り扱いの点でその長所は倍増する。有効長は thick pedicle で採取するより約 5cm (30%) 長くなり、太さも 20% 程度太くなる。さらには、100 ml/min 以上の free flow を確保でき、これは thick pedicle 採取の 50% 増に当たる。長さの点から、*in situ* で可能な吻合範囲が格段に広がり、左 ITA では左前下行枝の全領域および回旋枝の全領域がその対象となる。

右 ITA ではその利用範囲の拡大は thick pedicle とは比較にならず、ほとんどの前下行枝領域および回旋枝最終枝以外の回旋枝領域に *in situ* で吻合可能である。また、流量の点から左主幹部病変例に対しても両側 ITA のみで十分に対処できるばかりでなく、sequential bypass の多用も十分可能である。さらに、太さの点から吻合はより平易になり、特に off-pump 時の吻合に際してより平易さを実感できる。

[ポイント] ultrasonic complete skeletonization 法により、長さ・太さ・流量の点で ITA の長所が十二分に引き出されるばかりでなく、両側 ITA の使用が容易となり、さらなる長期予後の向上が期待される

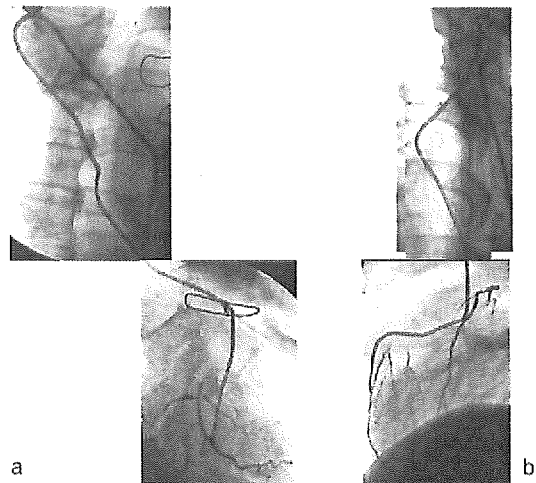
## ■ ITA の短所

ITA においては短所という短所はないが、しいていうならば、冠動脈との解剖学的位置関係であろう。特に thick pedicle 採取での右 ITA は *in situ* で吻合できる冠動脈領域がきわめて限られるため、その有用性は左 ITA と比べ格段に低かった。しかも、糖尿病をはじめとする high risk 群での両側 ITA 使用による縦隔炎発症の懸念は強く、右 ITA を用いる不利益さが広く一般に認識され、その利用はきわめて低率で、特殊例に限



【図1】採取法の違いによる ITA の比較

- a 有効長は skeletonization により約 5cm 伸びる。  
b free flow は skeletonization により 100 ~ 130ml/分に著増する。



【図2】 skeletonized ITA による sequential bypass 十分な長さや流量により sequential bypass も余裕をもって *in situ* graft で可能である。

- a 右 ITA-#12-#15 (*in situ*), b 左 ITA-#9-#8 (*in situ*)

られていた。しかし、この右 ITA の欠点ともいえるべき吻合可能領域の狭さと、縦隔炎発症の危険性は ultrasonic complete skeletonization 法によりほぼ解消され、安全かつ平易に右 ITA の使用が可能となった。

## 文献

- 1) Higami, T et al : Early results of coronary grafting using ultrasonically skeletonized internal thoracic arteries. Ann Thorac Surg 71 : 1224-1228, 2001

# Harmonic Scalpel の使い方

樋上哲哉 [島根大学医学部循環器消化器総合外科]

## ■ Harmonic Scalpel のもつ二つの機序

超音波メス (Harmonic Scalpel ; Ethicon) を使いこなすには、その特徴を熟知することが必須である。本稿ではフック型プローベの使い方を詳述する。

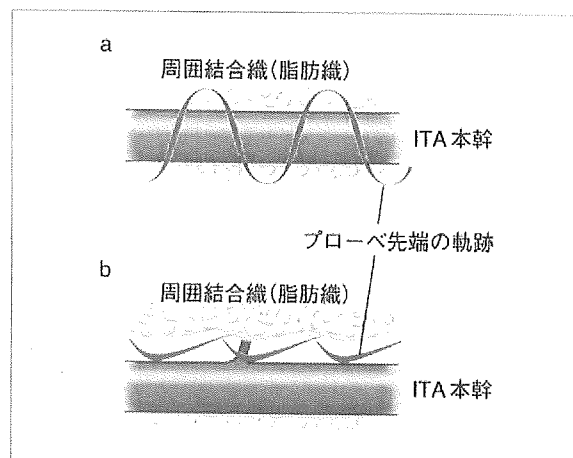
Harmonic Scalpel は二つの作用機序をもつ。第1は cavitational fragmentation と呼ばれ、脂肪組織に代表されるコラーゲン線維の少ない組織では、超音波により組織圧が低下し細胞が膨化破裂して泡沫状に飛び去るといった現象である。これにより、外膜を損傷することなく動脈を露出することができ、この手法を“quick touch”と呼ぶ。第2は、超音波振動による物理的な蛋白融解凝固変性 (protein coagulation) を引き起こすことである。これを応用した動脈分枝の止血処理法を“melting cut”と呼ぶ。以上の二つの機序に基づく“quick touch”と“melting cut”をマスターすれば、ITA の ultrasonic skeletonization は迅速・安全かつ確実なものとなる。

## ■ quick touch による動脈の露出・剝離

実験的・臨床的経験から quick touch では ITA との接触時間を 0.2 秒以内にすればまず問題はない。実際はプローベ先端を 10 ~ 20mm くらいの振幅でもって 1 秒間に 5 回 (5Hz) 以上の往復運動をさせ、かつ、同一箇所にも何度も触れないようにする (brush mode)。また、ITA の長軸方向にチェックマークをつけるごとくに行う quick touch も有用である (Nike mode) (図 1)。

## ■ melting cut による枝の処理

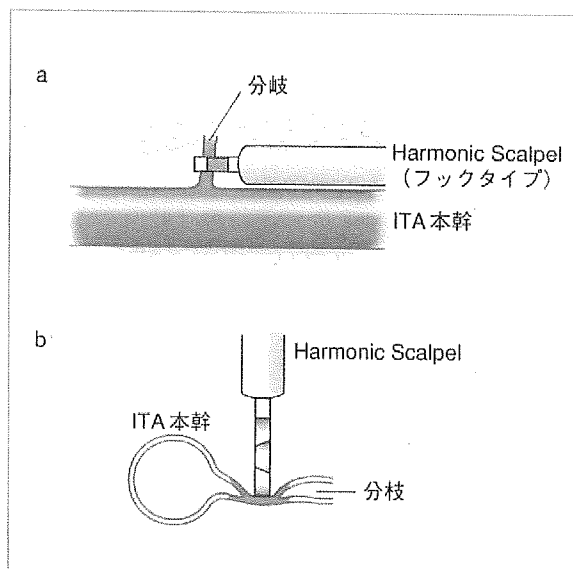
内胸動脈や橈骨動脈の枝に Harmonic Scalpel のフック型プローベの先端 (blunt side) を均一応力で一定時間 (level 2 の出力で約 3 秒) 押し当てると、枝は切離されると同時に蛋白凝固により確実に閉鎖される (図 2)。正しい手法通りにすれば血管内膜への熱損傷の到達距離はプローベ接触縁から約 0.6mm であり、したがって本幹から 1mm 離して枝の処理をすることで本幹に熱損傷を与えることなく安全かつ確実に枝処理が完了



[図 1] quick touch 時のプローベ先端の動きのイメージ

a brush mode : ITA 本幹表面の露出に使用。

b Nike mode : ITA 本幹の上半分および枝の露出に使用。



[図 2] melting cut 時のプローベの位置と角度

a 正面図 (ITA 長軸面)

b 断面図 (ITA 短軸面)

する<sup>1)</sup>。

## 文献

- 1) Higami, T et al : Histologic and physiologic evaluation of skeletonized internal thoracic artery harvesting with an ultrasonic scalpel. J Thorac Cardiovasc Surg 120 : 1142-1147, 2000

## 2C11

## 微小振動による細胞の接着制御の検討

(東医歯大・生材研) ○岸田晶夫, 木村 剛  
 (茨城大・工) 草間 淳, 石丸正臣, 増澤 徹  
 (国立循環器病セ・研究所) 藤里俊哉

## 1) 目的

人工材料と細胞との相互作用については、種々の観点からの検討が行われている。我々は材料表面の分子運動の影響を考える基礎研究として、微小振動表面上での細胞の機能変化を検討している。これにより、分子運動性の生物刺激機能の評価を行うとともに、物理刺激による細胞の機能制御法の開発を目指している。現在、特に注目しているのは、再生医療などへの応用が期待されている幹細胞類である。本研究では自作の水平方向振動負荷装置を用いて、微小振動の機能細胞への影響について検討を行った。

## 2) 実験

細胞としてマウス胎児線維芽細胞 (MEF)、ブタ骨髄幹細胞 (PMBC) を用いた。接着性および増殖性への影響の検討として、細胞播種後に一定時間の振動を付加し、その後の接着数あるいは細胞数の増加分を測定して比較した。微小振動付加時間は、60 分間とした。振動周波数は 0Hz (control), 10Hz, 100Hz, 1kHz, 10kHz の 5 種類に設定した。細胞を播種する基材としてプラズマ処理した treated 基材と、プラズマ処理していない non-treated 基材を用いた。一定期間経過後に細胞数をカウントし、接着・増殖性の評価とした。

## 3) 結果

図 1 および 2 は、それぞれ MEF 細胞を Non-treated 基材上で 1 時間培養した位相差顕微鏡写真である。1 は静置培養 (0Hz) および 2 は 10kHz で水平振動を行っている。図より明らかなように、2 の振動刺激を付加した方が、細胞の進展が良好である。元来、Non-Treated 基材上では細胞は接着し難いことが知られており、1 の

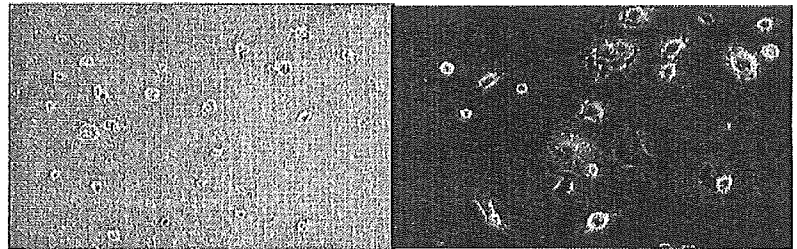


図 1 静置培養

図 2 振動培養

0Hz での結果は従来と同じ結果が得られている。2 では、水平振動を付加するだけで、細胞の偽足の進展や接着面積の増大が観察され、微小振動が接着機能に影響を与えていることが明確にわかる。

## 4) まとめ

細胞膜は固定されたものでなく、常時流動しており、またそこにはめ込まれている膜タンパク質も同様に流動している。これらの分子を特異的に刺激することにより、細胞のシグナル経路を活性化し、細胞機能を制御できる可能性がある。本研究で試みた振動刺激では 10kHz という比較的低周波 (分子の運動と比較して) 領域に於いて接着現象に影響を与えることが示された。今後、より広範囲の振動、波形、付加時間および細胞種について検討することにより、有用細胞の機械的刺激による機能制御法が開発されると期待される。

Study of the effect of nano-vibration on cell functions., Akio Kishida, Tsuyosi Kimura (Tokyo Medical and Dental University), Jun Kusama, Masaomi Ishimaru, Tohru Masuzawa (Ibaragi University), Toshiya Fujisato (Natl Cardiovasc Center Res Inst), 2-3-10 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan. TEL:03-5280-8028, FAX:03-5280-8005, email: kishida.fm@tmd.ac.jp

*In-situ regeneration*

198

**NANO-VIBRATING CELL CULTURE SYSTEM FOR TISSUE ENGINEERING**

Akio Kishida, Tsuyoshi Kimura, Tsutomu Furuzono, Toshiya Fujisato, Tooru Masuzawa

Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University  
2-3-10 Kanda-Surugadai Chiyoda-ku 101-0062 JAPAN

One of key factors affecting the effective application of tissue engineering is the handling of cells. Especially, providing the large amount of cell is one of the major concern. Physical stress and stimuli, such as 2-D stretch, static pressure and shear stress, have been extensively studied for controlling cell function for example, adhesion, proliferation and secretion of useful proteins. In this study, we report the effect of physical stimulation on the cell function, cell adhesion and proliferation. Here, we adopted nano-vibration stimulation system as a novel physical stimulation method. The equipment was assembled using piezo-electric actuator and set to apply micrometer- to nanometer- amplitude. To investigate the effect of nano-vibration, HUVECs, L929 and mouse embryonic fibroblast (MEF) cells were used as model cells. Adhesion and proliferation of those cells were investigated. In case of initial-adhesion, the cell adhesion was emphasized by nano-vibration to become 1.3 times higher adhered cell number in 1 hour incubation. The effective frequency was different according to the cell. In case of nano-vibrating the adhered cells, the proliferation of HUVECs was promoted at different frequency, respectively. The most drastic effect of nano-vibration was observed in the case of MEF adhesion and proliferation. As basic study to use this system to stem cell culture, porcine bone marrow cell (PMBC) was cultured on this equipment. The same kind of effect on PMBC was observed. These findings may lead to a novel cell culture systems to proliferate and control stem cells.

---

第23回医用高分子研究会講座●講演要旨集

---

# ブレイクスルーを誘発する医用 高分子研究における基礎

---

2005年11月21日(月) ～ 22日(火)

---

東京・東京大学山上会館大会議室

---



社団法人 高分子学会 THE SOCIETY OF POLYMER SCIENCE, JAPAN

---



## 医療デバイス開発における医用高分子

(東京医科歯科大学生体材料工学研究所) 岸田 晶夫  
TEL & FAX 03-5280-8028 e-mail kishida.fm@tmd.ac.jp

### 1. はじめに

ポリメチルメタクリレートがコンタクトレンズとして、また再生セルロースが人工腎臓として用いられて以来、人工血管、人工肺、人工心臓など、高分子材料は医療デバイスの中心的存在であり、材料開発の進展が医療デバイス自体の改良・発展を支えていた。

1990年前後より、材料開発のスピードが鈍化し、新しい人工臓器の構造に関する新規アイデア提案数の鈍化などから、人工臓器自体の開発スピードも鈍化した。さらに、これと平行するように、再生医療・組織工学の概念が提案され、人工素材としては生体分解吸収性材料のみが脚光を浴びる状況となった。再生医療の基盤技術としての生分解性材料の研究は、材料自体の開発そのものの研究よりはむしろ、マイクロ加工、ナノファイバー化、パターン表面など、製造プロセスを対象とするものが多く、新規生分解性高分子に関する提案は数すくない。このように、現在もしくはこれからの医療および医療デバイス開発における医用高分子の重要度については、医療現場からの実際のニーズの把握と、新しい工学要素の導入がなされない限り、低下する可能性がある。このような観点から、本発表では、これまでの医療デバイス開発の経緯を振り返り、さらに講演者の考え方と実際の研究を紹介する。

### 2. 医療デバイスの現状

現在、臨床に応用されている高分子系医療デバイスとしては、人工腎臓（透析膜）、人工肺、補助人工心臓、コンタクトレンズなどがある。これらの医療デバイスは、いずれも膜型デバイスであり、材料自身のもつ特性、すなわち高強度性、血液適合性、物質透過性および光学特性、を主体に構築されている。それぞれのデバイスでは、(高分子)材料に対する要求特性は明確であり、それに併せて研究者の創意工夫を取り入れて発展してきた。

例えば、人工肺については、酸素付加についての性能が要求され、それは透過性が高ければ高いほど、優れた人工肺用膜として価値が認められてきた。しかし、人工肺の基本構造は、100%酸素ガスから血液への酸素分子が移動するものであり、酸素分子の濃度勾配をこれ以上に高めることは困難である。また、酸素分子の人工肺用膜の透過性とは、膜の特性としては、酸素分子の物質移動抵抗と言い換えることが出来る。現在用いられている人工肺用膜の酸素分子の物質移動抵抗値は十分に低く、ほぼ酸素ガスと直接に接触している状況に近い。それにもかかわらず、人工肺の性能は、生体肺の機能にまったく追いついておらず、高い酸素付加能に対する要求は依然として高い。このような状況の原因は、人工肺用膜の物質移動抵抗は、ほとんどがその境膜抵抗であることに起因している。境膜抵抗は血液流れに影響される値であり、乱流の度合いを表すレイノルズ数の増加とともに小さくなる。しかし、血球破壊の危険性を考慮すると、乱流度合いの増加には制限があり、このことが人工肺の性能向上の足かせとなっている。境膜抵抗は材料特性に依存しないと報告されており、何かしらの新しい工学要素が必要とされている。

近年、注目されている医療デバイスとしては、薬物溶出型ステント、埋め込み型徐細動器 (ICD)、および核磁気共鳴診断装置、ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) がある。いずれも我が国の政策上、重要課題として推進されているものであるが、高分子材料の重要度としては低いものである。また、高分子に限らず、材料自体の特性に依存しているものではなく、電気・電子・情報および機械工学の複合産物であることが特徴である。

### 3. 医用高分子についての考察

これまで、医用高分子の開発戦略は、医療側のニーズを把握し、これを実現するために、すでに実現している素材を基盤にして、ニーズに適応する改良を加える、というものであった。多くの研究者が指摘する、いわゆるレディメイドもしくはテーラーメイド型医用材料である。この開発戦略は、短時間で医療行為に必要な性能を備えたデバイスを開発するためには有効な方法であり、今後も医用材料開発の一般的な方法論であり得ると考えられる。ただし、この戦略を有効たらしめるためには、工学研究者と医療側との密接な情報交換と議論が必要であり、両者が共通に情報交換の可能なプラットフォームの整備もひとつであろう。一方、医療側のニーズに応えるために、全く新しい材料を開発する、いわゆるオーダーメイド型の開発戦略はこれまであまり執られてこなかった。これは開発に時間がかかることと、医療側のニーズを満たすための基礎的な方法論から構築する必要があり、これを実現するための基盤整備が行われてこなかったことも原因の一つである。これを打開するためには、細胞生物学や分子生物学が現代医療の基盤となっているのと同じく、材料工学も医療の基盤となるべく、基礎的な研究や材料もしくは材料特性のデータベース化などを進める必要があると考える。これが進めば、新しい材料から発想される医療、という成果も上がることが期待される。基礎的な研究には、界面反応、生体コロイドとの相互作用、力学的特性の影響、長期成績の推測法など多くの未解決の問題点の解明が挙げられる。

密接な連携が望まれている医療分野に、再生医療および遺伝子医療がある。先にも述べたように、再生医療との連携については、生分解性高分子が主に用いられているが、今後、再生に関わる細胞の機能解析などが進むと、材料に対する新しい要求が生まれてくることが考えられる。また、感温性高分子を用いた細胞シートによる再生医療は、材料が主体となって新しい再生医療を実現している数少ない例である。遺伝子医学については、遺伝子多型の迅速解析や遺伝子治療のための非ウイルス性ベクターの開発が挙げられる。これらの分野については、新しい高分子材料が多種、提案されており、今後の発展が期待される。

一方、従来からの医療側からの要請については、ガン、心疾患、脳疾患のいわゆる成人病三大疾病に対する新たな治療法の要求、例えばDDS、小口径人工血管などが挙げられる。さらに患者が増え続けている腎不全、糖尿病、骨粗鬆症および要介護人口を減少させるための認知症などの対策に対応する技術が望まれている。また、医療費の削減、QOLの向上、僻地医療などの社会的要請に対応する技術も望まれている。

### 4. 医用高分子の将来について

これらの状況を鑑みて、筆者等は次世代の医療デバイス開発のための基礎研究として、

- 1) 生体相互作用の基本的理解、
- 2) 新しい工学技術の提案、
- 3) 問題解決型研究、につ

いて実施している。これらについて、簡単に紹介する。

#### 4-1. 生体相互作用の基礎理解

人工材料が生体と接触した場合の、生体側あるいは材料側の反応について詳細な検討が必要である。特に、医療用途への応用を目指すためには、経時的な変化についても検討する必要がある。生体側の反応については、これまでに細胞接着・増殖性および細胞内のメッセンジャーRNAの発現解析等を行ってきた。最近では、新しく報告された表面開始リビングラジカル重合を用いて、精密制御された表面を作成し、タンパク質吸着の詳細な検討を行っている。特に、表面が分子が運動の自由度を有する場合には、表面の2次元の性質だけでなく、深さ方向への分配エネルギーをも考慮する必要があることを明らかにした。

#### 4-2. 新しい工学技術の提案

①微小振動表面の応用：再生医学・細胞工学において細胞の分化や組織形成等を人為的に制御できれば、初代培養細胞や幹細胞等の数少ない細胞の量的な確保等に有用である。これまでに細胞膜あるいは細胞骨格に存在するタンパク質が細胞機能の発現に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。筆者らは、ナノ振動という工学的手法を用いて細胞の増殖や分化、及び組織形成などのシグナルを人為的に認識させ操作することを試みている。機械的微小振動を細胞に与えるための装置を開発し、種々の細胞について細胞の接着への影響、分化、増殖などへの影響を解析した。その結果、ヒト血管内皮細胞を用いた実験では、初期接着が改善されることが確認された。細胞増殖についても促進されることが明らかとなった。

②超高压処理を用いた水素結合性分子集合体の応用：6000気圧以上の超高压処理により、水酸基をもつ合成高分子・ポリビニルアルコール（PVA）とDNA（デオキシリボ核酸）との複合体の形成に成功した。形成した複合体を用いた培養細胞への遺伝子導入も確認しており、大きなサイズのDNAを細胞に導入するための新しいベクター（運び手）として遺伝子治療への応用が期待される。筆者等は、超高压下では分子の水素結合性が高くなり、水素結合性構造体を形成しやすいことに着目し、DNAに非イオン性ポリマーを結合させた複合体を形成できると考えた。そこで、側鎖に水酸基を有する最も単純な構造のポリマーであるPVAをモデル物質として、超高压下での複合体形成を試みた。複合体形成の過程で水素結合性高分子が集合化し、ハイドロゲルが得られることも明らかになった。ゲル形成の条件を調べてみると、高濃度・高圧・長時間であるほど、ゲル形成が進むことが分かった。このような条件では、分子間相互作用がより大きくなり、高分子同士の架橋が進むからと考えられる。

#### 4-3. 問題解決型研究

人工弁についてはすでに臨床で広く使用されており、成功した医療デバイスであるといえる。しかし、QOLあるいは適用の狭さ（小児患者には負担が多きい）などから、長期使用が可能で、かつ成長性を有する人工弁が望まれている。特に後者の要求を実現するためには、再生医療技術を用いることが必須である。現在、心臓弁の再生に関して研究されているスキャフォールド材料としては、吸収性縫合糸等で利用されているポリグリコール酸やポリ乳酸等の生体内分解吸収性人工材料と、同種あるいは異種心臓弁組織からドナー由来細胞を除去した脱細胞化マトリックスとがある。

人工材料製スキャフォールドを用いた代表例として新岡らの報告がある。脱細胞化マト

リックスを用いた先駆例としては、米国 CryoLife 社による SynerGraft 心臓弁がある。1999 年から脱細胞化ブタ大動脈弁の臨床使用を開始し、2001 年には世界初の再生型心臓弁と称して欧州で市販を開始した。移植後数ヶ月間で自己細胞が組織内に浸潤し、自己組織化すると報告しているが、移植後に破断の生じた例も報告されている。ドイツ・ハノーバー医科大学の Haverich らは、1998 年より異種生体弁から動物由来細胞を除去し、代わりにレシピエントの自己血管内皮細胞を播種する動物実験を行い、界面活性剤である Triron X-100 やタンパク分解酵素であるトリプシン溶液を細胞除去に用いている。英国リーズ大学の Ingham らは種々の薬液で細胞除去効果を検討し、SDS が最も細胞除去に適していると報告している。また、ドイツ・フンボルト大学の Konertz らはヒツジを用いた 6 ヶ月間の実験で、脱細胞化ブタ肺動脈弁に自己内皮細胞を播種することで弁の変形や石灰化も見られなかったと報告しており、臨床使用も開始している。

我々は 2000 年から、脱細胞化した生体弁に患者自身の細胞を組み込むテーラーメイド心臓弁の開発を開始した。生物組織を選んだのは、以前から凍結保存同種弁の臨床使用に取り組んできたことと、心臓弁の複雑な形状を人工材料で造形することが容易でないこと、及び人工材料は生体よりも硬いために生体と同等の力学特性を持たせるのが難しいと考えたためである。免疫反応の主因を成すドナー由来細胞を除去し、コラーゲン線維や弾性線維などの構造マトリックスからなる脱細胞化スキャフォールドに患者の自己細胞を組み込むことで、生体適合性を高めるとともに、自己修復性や成長性を有する代用弁が創製できると期待できる。このためには、完全な脱細胞化処理法の開発が必要であり、筆者等は超高压処理を用いた新しい技術を提案している。

## 5. まとめ

以上のように、医療デバイスに必要とされる技術としての医用高分子材料の考え方について、筆者の考えを紹介した。我が国の高分子化学技術は世界的にみても高い水準にあり、独創的なアイデア、緻密な合成技術などを有している。また、電子工学、情報工学、機械工学等においても世界をリードする実力を備えている。同じ工学分野でありながら、これらの学問領域と綿密な連携があったとはいえなかった。新しい医療デバイスの開発のためには、異種領域の研究交流が必須であり、我々、高分子科学者が中心的役割を果たす未来を期待している。

## 謝辞

脱細胞化組織の研究は、国立循環器病センター研究所再生医療部室長藤里俊哉博士との共同研究である。アパタイト複合化の研究は、国立循環器病センター研究所生体工学部室長古菌 勉博士との共同研究である。分子ブラシ表面へのタンパク質吸着の研究は、京都大学化学研究所の吉川千晶博士、辻井敬亘助教授、福田 猛教授との共同研究である。また、研究の一部は、厚生労働科学研究費、循環器病研究委託費事業、創薬等ヒューマンサイエンス研究事業、経済産業省地域コンソーシアム事業、科学技術振興調整費補助金および日本学術振興会科学研究費補助金の補助を受けて行われました。