

縮期血圧 90mmHg 以上、肺動脈楔状圧 15mmHg 以下を目指したい。

肺鬱血や容量負荷がある場合はループ利尿薬（フロセミド 20～80mg）を静脈内投与する。これは左室前負荷をコントロールし、肺鬱血や浮腫を改善させる。さらに、末梢血管抵抗を軽減し心拍出量の増加を図る（左室後負荷の低減）目的にて、血管拡張作用を有するニトログリセリンやカルベリチドの静脈内投与をする。

低血圧や末梢循環不全を伴う場合には陽性変力作用薬（強心薬）または昇圧薬（血管収縮薬）の静脈内投与を検討する。主要な薬剤としてドブタミン・ドーパミンやノルエピネフリンなどのカテコラミンが使用される。ドブタミンはドーパミンに比べて $\beta_1$ 受容体刺激による心臓の陽性変力作用が強い。また、 $\beta_2$ 受容体刺激による血管拡張作用を有し、肺血管抵抗や肺動脈楔入圧低下作用を有する。一方、ドーパミンは $\beta_1$ 受容体刺激による陽性変力作用と $\alpha_1$ 受容体刺激による昇圧作用を有する。ドーパミンの特徴として容量増加に伴う二相性の効果があげられる。5 $\gamma$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 以下の低容量では心拍出量増加と腎血管拡張作用があり、利尿効果が期待できる。それ以上の高容量では血管収縮作用により体血管抵抗が増加し血圧の上昇が優位となる。ノルエピネフリンは強力な末梢血管収縮作用を持ち、昇圧のためのツールとして有用である。しかし、心原性ショックの場合カテコラミン使用の目的は主に心拍出量増加であり、一般に高用量のドーパミンやノルエピネフリンは第一選択薬としては用いないことが多い。これらのカテコラミンは昇圧効果、強心効果、利尿効果を考慮しながら併用することが多いが、ともすると心筋酸素需要を増加させ、催不整脈作用など毒性を持つことも忘れてはならない。投与量は必要最小限とし、可能であれば適宜減量をする必要がある。

### 循環動態維持を目的とした急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの機械的補助循環法

適切な左室前負荷があり、いかなる薬物治療にもかかわらず心原性ショックから離脱できない場合、機械的補助循環による治療が考慮されるべき

である。これらを適切な時期に使用することで死亡率を減少させることができる。この項では大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic-balloon-pumping: IABP)、経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)、および左心補助人工心臓 (left ventricular assist system: LVAS) についてその適応、使用方法、有用性について述べる。

### 大動脈内バルーンパンピング (IABP)

IABP は、胸部下行大動脈に留置したバルーンを、駆動装置を用いて心拍に同期させて収縮と拡張させる（カウンタパルゼーション法）ことに循環補助を行う圧補助手段である。左室収縮期にバルーンを急速に収縮させることによって左室後負荷を軽減し心拍出を容易にする効果 (systolic unloading) と、左室拡張期にバルーンを拡張させることによって大動脈拡張末期圧を上昇させ冠血流量を増加させる効果 (diastolic augmentation) を有する。通常バルーンの挿入は大腿動脈の経皮的穿刺にて行われる。大腿動脈は左右どちらからでも挿入が可能であるが、解剖学的には右大腿動脈のほうが挿入は容易であり、穿孔の可能性も低く安全である。バルーンサイズは胸部大動脈径よりやや小さめのものを選び、腹腔内主要臓器への動脈を閉塞させないために、バルーン先端は大動脈弓部直下に置く。

循環動態に与える影響としては、左室後負荷を軽減することにより心筋仕事量、心筋酸素消費量を軽減させるが、その流量補助効果としては、左室機能の 15～20% 程度である。拡張期に冠血流量も 15～20% 程度増加させ、心筋への酸素供給量を増加させる<sup>3)</sup>。また、大動脈拡張末期圧が上昇することにより平均大動脈圧の維持にも有効である。これらの効果により心筋の酸素需給のバランスを改善させ、心不全の改善効果を発揮する。

IABP は比較的簡便に用いることができるため、薬物療法では循環動態が維持できない心原性ショック時にまず考慮されるべき補助循環である。一方で中程度以上の大動脈弁閉鎖不全が存在すると大動脈拡張末期圧の上昇により病状が悪化してしまうため使用できない。また、胸腹部大動

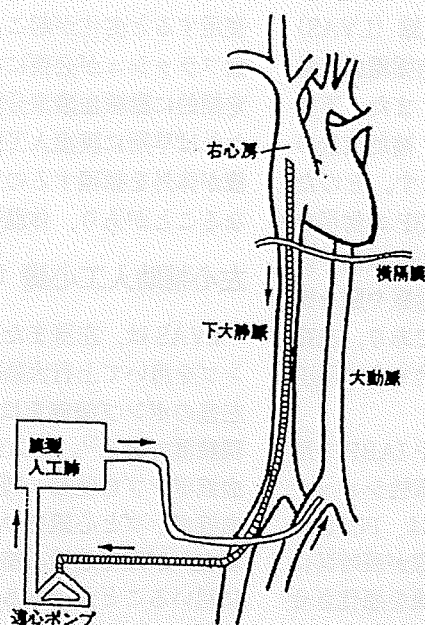


図1 経皮的心肺補助法 (PCPS) の装着図

脈瘤を有する場合や高度の動脈硬化性病変（狭窄・蛇行など）を有する場合も使用困難である。

IABP の効果を最大限に発揮するために、バルーンの収縮と拡張のタイミングは非常に重要である。概念的にはバルーンの拡張は大動脈弁の閉鎖と同時に最も効果がある。具体的には IABP バルーンの先端圧波形の *dicrotic notch* の直前あたりで拡張させる。このタイミングが早すぎると左室後負荷を増大させ心拍出量を減少させてしまう。バルーンの収縮に関しては左室等容性収縮期に一致させるために心電図 R 波トリガーにて収縮させる。IABP 使用中は基本的にはヘパリンを用いて、ACT (activated clotting time) で 150~200 秒を目標に維持する。

IABP の使用により心機能が改善し、血行動態が安定した場合には離脱を考慮する。通常は補助回数を減らすことでバルーンの作動容積を減少させる。心電図同期を 2:1 とし 6~12 時間程度経過を観察する。血行動態が維持できていればさらに 3:1 または 4:1 と補助回数を減じ、抜去する。作動回数が減じればバルーンに血栓を形成する可能性があるので抗凝固療法には十分注意する。

留意すべき IABP の合併症としては、バルーン挿入側の下肢の血行障害や感染、挿入部の出血、大動脈解離、腹腔内臓器の虚血、バルーンの破裂、機械的な破壊による血小板減少やヘパリン依存性血小板減少症 (heparin induced thrombocytopenia: HIT) があげられる。

### 経皮的心肺補助法 (PCPS)

PCPS は遠心ポンプと膜型人工肺からなる閉鎖回路の人工心肺装置で、右心房に挿入したカニューレより脱血した血液を人工肺で酸素化し下肢動脈へカニューレを介して送血する流量補助手段 (図 1) で、1~2 週程度の補助が可能である<sup>4)</sup>。カニューレの挿入は、現在では大腿動静脈の穿刺による挿入が一般的である。装着が比較的簡便であり、補助流量も 2~3L/分と大きいため急性心筋梗塞症に伴う心原性ショックの臨床ではきわめて強力なツールである。システムの準備も比較的短時間で、おおむね 5 分以内にプライミングの終了する機種もある。

PCPS の補助量は心拍出量の 50~70% であり、IABP と異なり自己の心拍出がない場合でも全身

循環の維持が可能である。しかしながら左室に対する前負荷の軽減は、左心補助人工心臓 (LVAS) とは異なり、右房からの脱血による肺循環血液量の減少を介する間接的なものである。また、下肢動脈に対する逆行性送血であるため、補助流量の増加に伴い左室後負荷の増大をきたす。そのため、左室後負荷を軽減する目的でIABPの併用を行うことが一般的である。また自己の肺機能が低下している場合には、低酸素血が冠動脈や脳を循環する可能性があるため注意が必要であり、左室前負荷の軽減および肺鬱血予防の目的も含め陽圧人工呼吸管理を併用することが多い。

PCPSは心停止や、カテコラミンやIABPを用いても循環維持のできない重篤な心原性ショックに特に有用である。緊急時の場合には、PCPSによる補助循環開始までの低拍出量状態が長時間になると、装着後に臓器障害が生じ予後を悪化させるため、可能な限り早く決断し短時間で装着することが重要である。急性心筋梗塞で短時間で血行動態の破綻が予測される場合には、あらかじめ大腿動脈が触知可能なうちに動脈ルートを確認しておくことが望ましい。

PCPS装着中の抗凝固療法、通常はヘパリンを用いてACT (activated clotting time) で200~250秒を目標に維持する。ヘパリンコーティングされた回路ではACT150~200秒程度が推奨される機種もある。

PCPSの合併症として留意すべきは、下肢動脈の虚血があげられる。挿入側下肢の末梢側に血管障害をきたした場合は、細いカニューレを送血管刺入部より末梢側に挿入して送血管側枝に接続するなど末梢の血流を維持するなどの工夫が必要である。刺入部の出血に関しては外科的に止血したり、必要に応じて輸血を行う。PCPSは遠心ポンプを用いているため、循環血液量の変化により流量が変動する。適宜輸液や輸血を行い循環血液量を調節して脱血不良を起こさないように注意する。また、必要以上の補助流量は、左室後負荷を増大し、左室前負荷と後負荷のミスマッチを増大することとなる。特に自己心の駆出が弱い場合には肺水腫をきたす場合もある。自己の動脈圧波形を観察し、できるだけ自己心からの駆出を保つ形

で補助することが望ましい。膜型人工肺は長期間使用すると劣化が起るため酸素化が悪化し、酸素フラッシュが必要になることがある。そのため定期的に動脈血酸素分圧を計測し、低下が認められれば早期に膜型人工肺の交換を行う。また、血液が体外を循環するので、体外循環中に低体温となることがあり、体温管理も重要である。

### 左心補助人工心臓 (LVAS)

LVASは、左房または左室から脱血し、血液ポンプを用いて上行大動脈に送血することにより、左室のポンプ機能をほぼ100%代行できる補助循環装置である<sup>9)</sup>。システムとしては血液ポンプ、血液ポンプを駆動・制御するコンソール、および血液ポンプと心臓をつなぐ送・脱血管よりなる。現在わが国で急性心筋梗塞による心原性ショックに用いることができるシステムとしては、東洋紡績製国立循環器病センター型 (国循型) と Abiomed社製BVS-5000がある (図2)。東洋紡績製国循型は空気駆動ダイアフラム型で、1回拍出量70ml、最大拍出量7L/分である。装着方法は右側左房より心房にカフを装着して脱血する左房脱血方式と、左心室心尖部にカフを装着して脱血する左室心尖脱血方式がある。送血管は人工血管を介して上行大動脈に装着し、血液ポンプは上腹部に固定する (体外固定)。循環動態が安定すれば立位や座位もとれ、さらに歩行や自転車こぎなども可能であり、心臓移植待機者に年余にわたって使用されることがある。一方、BVS-5000は急性期に1~2週程度使用されることを想定して開発されており、チューブ型の血液ポンプは体から離れて設置される。心房にあたるコンプライアンスチャンバー (プラダーと呼ばれる) と心室にあたる駆動チャンバー (血液チャンバーと呼ばれる) の2つのチャンバーが直列に配置されポリウレタン製人工弁が組み込まれており、左心系への循環補助は、右側左房または左室心尖部より脱血され、上行大動脈送血となる。プライミングボリュームが大きく抗凝固療法は必須であり、ポンプ寿命が2週間と短い、落差脱血であり、操作が簡便なことが特徴である。流量は脱血の状態によって左右されるため、駆動回数・流量・プラ



東洋紡製国循環型

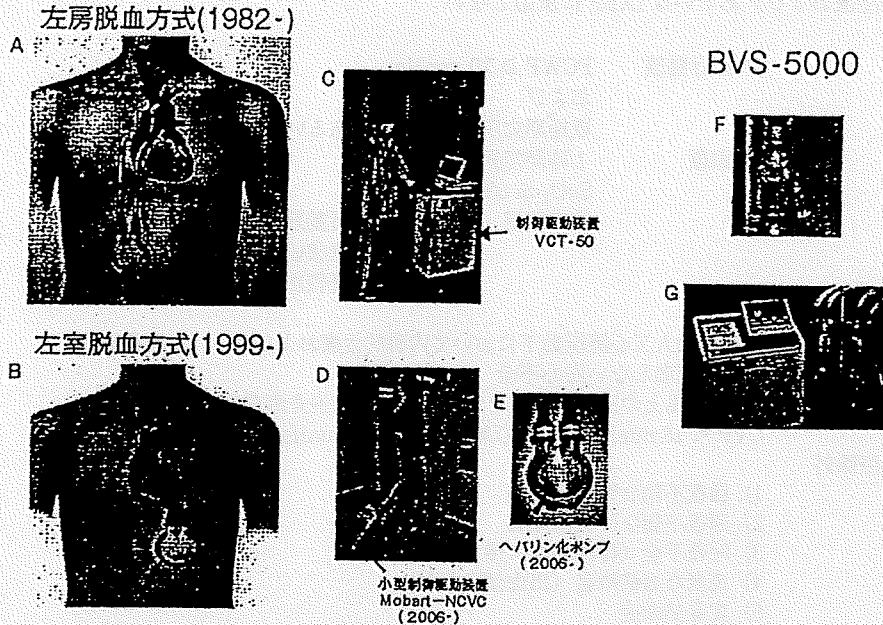


図2 左心補助人工心臓 (LVAS)

- A~E: 拍動流体外設置型 LVAS (東洋紡製国立循環器病センター型)  
 A: 左房脱血方式装着図  
 B: 左室脱血方式装着図  
 C: 制御駆動装置 (VCT-50)  
 D: 小型制御駆動装置 (Mobart-NCVC)  
 E: 血液ポンプ  
 F, G: BVS-5000

ダーの状態を観察しながら、血液ポンプの高さや循環血液量を調節する。最大拍出量は4L/分である。

LVASの装着により、ほぼ完全に左室前負荷(容量および圧負荷)が軽減され、自己の左室機能の改善が期待される。全身循環はほぼLVASによる拍出量に依存し、十分な補助が得られるため、臓器障害の改善や全身状態の安定が期待できる。LVASの拍出量は主に前負荷とシステムの駆出性能に依存する。前負荷は右心機能や肺血管抵抗、循環血液量で規定され、特に右心機能に依存するため自己の右心機能が極端に低下している場合には十分な拍出が得られないことがある。なお、内科的治療およびNO(一酸化窒素)吸入に反応し

ない高度右心不全例では、右房-主肺動脈間の右心補助人工心臓(RVAS)が必要となる。

急性心筋梗塞の心原性ショックの場合で、IABPやPCPSを含む内科治療に反応しない場合にLVASの適応となる。表1に補助人工心臓の適応基準を示すが、気絶心筋やハイパーネーションにより経時的に心機能の回復が期待できる急性心筋梗塞症例では積極的に適応を検討すべきである。装着のタイミングとしては、肝臓や腎臓などの重要臓器に不可逆な障害が発生する前に装着すべきであり、個々の症例によって異なるが、血清総ビリルビン<3mg/dl、血清クレアチニン<2mg/dlが目安である<sup>5)</sup>。また、LVASを装着しても高度呼吸障害を伴う場合には、呼吸補助として



表1 重症心不全患者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 $\geq$ 20 mmHg および 収縮期血圧 $\leq$ 80 mmHg あるいは心係数 $\leq$ 2.0
2) 副徴	1時間排尿 $\leq$ 0.5 ml/kg SvO <sub>2</sub> $\leq$ 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内科的治療およびNO（一酸化窒素）吸入に反応しない右心不全 (中等度以上の三尖弁逆流を伴う場合には三尖弁形成術を併用) CVP $<$ 18 mmHg では、収縮期血圧 $\leq$ 80 mmHg あるいは心係数 $\leq$ 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 (慢性心不全の急性増悪例)	

\* : 進行する腎機能障害の指標

BUN  $\geq$  40 mg/dl および/あるいはクレアチニン  $\geq$  2 mg/dl1時間排尿  $\leq$  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  $\geq$  2.0 mg/dl および/あるいはSGOT  $\geq$  200 U/L

のPCPSを併用せざるを得なくなるため、肺水腫が高度になる前に装着すべきである。

LVAS装着中の抗凝固は東洋紡製国産型ではポンプ内の血栓を観察し、適量ヘパリンあるいは低分子ヘパリンを増減する。1~2週間程度でワーファリンに移行し、最終的にはPT-INRにて3~4にコントロールする。また、外科的出血が安定してからは、アスピリンなどの抗血小板薬を併用する。BVS-5000の場合にはヘパリンを用いてコントロールする。ACTで200秒以上が推奨され、ポンプ流量が3L/分以下のときは300秒以上が目安となる。

心エコーなどにより自己心機能評価を行い、回復が得られればLVASからの離脱を考慮し、徐々にLVASの補助流量を減少させる。減少させすぎ

ると、ポンプ内に血栓を形成しやすくなり、血栓塞栓症のリスクが高くなるので最低流量に関しては注意を要する。心原性ショックを合併した急性心筋梗塞においては、諸臓器機能を含む全身状態が異なることもあり短期補助後の明確な離脱の基準はなく、個々の症例で判断するしかないのが現状である。経験的には流量を減量した時の動脈圧波形で自己心拍の波形が明確でありかつ十分な圧がある、大動脈弁の開放がしっかり得られる、左室心筋のシッキングが明確に得られた場合などは離脱に成功する可能性が高い<sup>6)</sup>。LVAS離脱後は必要に応じてIABPにて循環補助を行い、徐々に補助回数を減少し離脱をはかる。LVAS装着中の合併症は、外科的な問題として挿入部や創部の出血。内科的な問題としては主に血栓塞栓症と感

染症である。LVAS 装着中はポンプ内血栓の観察を数時間おきに行い、血栓が認められた場合には速やかに抗凝固療法を調節する。必要に応じてポンプ交換を考慮する。LVAS の送脱血管の刺入部は感染症を起こしやすく、発症すれば敗血症に移行し重症化する可能性が高い。また、一旦発症すると完全に治癒することは困難であり、LVAS から離脱する以外に方法がなくなる可能性が高い。また、自己心機能回復不良例において、全身状態が良好な 60 歳未満の症例において心臓移植の適応も考慮すべきであるが、心臓移植の適応とならない場合には、LVAS による補助を続けざるを得ない<sup>7)</sup>。

### まとめ

心原性ショックを合併した急性心筋梗塞における循環動態維持を目的とした機械的補助循環は非常に有用な治療手段である。患者の血行動態、重症度を正確に評価し、各々の補助循環の特性を理解した上で最適の補助循環を選択し、時期を逸することなく使用することが重要である。

### 文 献

- 1) Steven MH, Clifford JK, Joseph EP : Cardiogenic shock review. *Ann Internal Med* 131 : 47-59, 1999
- 2) Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction : Results of the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36 (3 SuppleA) , 2000
- 3) Mueller H, Ayres SM, Giannelli S, et al : Effect of isoproterenol, l-norepinephrine, and intraaortic counterpulsation on hemodynamics and myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction. *Circulation* 46 : 335-351, 1972
- 4) Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al : Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *European Heart J* 26 : 2185-2192, 2005
- 5) 中谷武嗣 : 補助循環・人工心臓, 杉本恒明, 矢崎義雄編, 内科学 (第9版), 朝倉書店, p205-209, 2007
- 6) Nakatani T, Takano H, Beppu S, et al : Practical assessment of natural heart function using echocardiography in mechanically assisted patients. *ASAIO Trans* 37 : M420-421, 1991
- 7) 中谷武嗣, 加藤倫子, 眞野暁子, 他 : 移植医療—機械的循環補助も含めて—. *循環器科* 62 : 67-73, 2007

# 体外設置型補助人工心臓

## — 東洋紡補助人工心臓 —

体外設置型補助人工心臓(VAS)は、緊急例への対応も可能で、両心補助も行うことができ、比較的体格の小さな症例へも適応可能である。さらに、東洋紡 VAS では 4 年におよぶ補助例もあり、長期補助が可能である。小型駆動装置も開発され QOL の改善が図られている。植込型 VAS の現状からは、当面体外設置型東洋紡 VAS を有効に用いていくことが必要である。

国立循環器病センター

中谷 武嗣

NAKATANI, Takeshi

### ● Key Word

補助人工心臓 東洋紡 左心補助 右心補助  
両心補助 体外設置 制御駆動装置

### 1. はじめに

重症心不全に対する補助循環手段として、心臓ポンプ機能を 100% 代行し、長期補助が可能な補助人工心臓(VAS)の開発が進められた。わが国では、1970 年代に東京大学や国立循環器病センター(国循)などで急性心不全に対し自己心機能が回復するまでの補助(BTR)が可能で装着も行きやすい体外設置型の開発が行われ、1980 年には東大型、1982 年には国循型が開心術後重症心不全例に対し臨床応用された。1986 年からは日本ゼオン・アイシン精機製東大型および東洋紡製国循型 VAS の治験が行われ、1990 年には製造承認を受け、1994 年に施設限定で急性心不全への適応が健康保険に採用された<sup>1), 2)</sup>。1992 年からは心筋症による重症心不全にも用いられるようになった。2007 年度の日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーによれば、これまでにゼオン VAS が 160 例に、東洋紡 VAS が 575 例に用いられている<sup>3)</sup>。2005 年に日本ゼオンが販売を終了したため、2006 年では東洋紡 VAS がわが国での VAS 例

の 70% 強に用いられた。本稿においては、東洋紡 VAS について概説する。

### 2. 東洋紡 VAS における血液ポンプおよび制御駆動装置

#### 1) 血液ポンプ(図 1a)

血液ポンプは、セグメント化ポリウレタンを用いた空気圧駆動ダイヤフラム型で良好な機械的耐久性が得られ、さらに良好な抗血栓性を得るため血液接触面を TM-3 でコーティングしている。成人用(一回拍出量 70 ml, 最大拍出量 7 l/min)および小児用の一回拍出量 40 ml と 20 ml の血液ポンプが開発されたが、現在は成人用のみが販売されている。流入および流出弁は、当初 Bjork-Shiley Mono-strut 弁(#23 mm)が用いられ、同弁の製造販売中止後は SORIN Biomedica Carbocast 弁(#23 mm)に変更された。脱血管の生体側内径は 9 mm で、

BTR: bridge to recovery

BTT: bridge to transplant

IABP: intraaortic balloon pumping

PCPS: percutaneous cardio-pulmonary support

PT-INR: prothrombin-international normalized ratio

QOL: quality of life

VAS: ventricular assist system



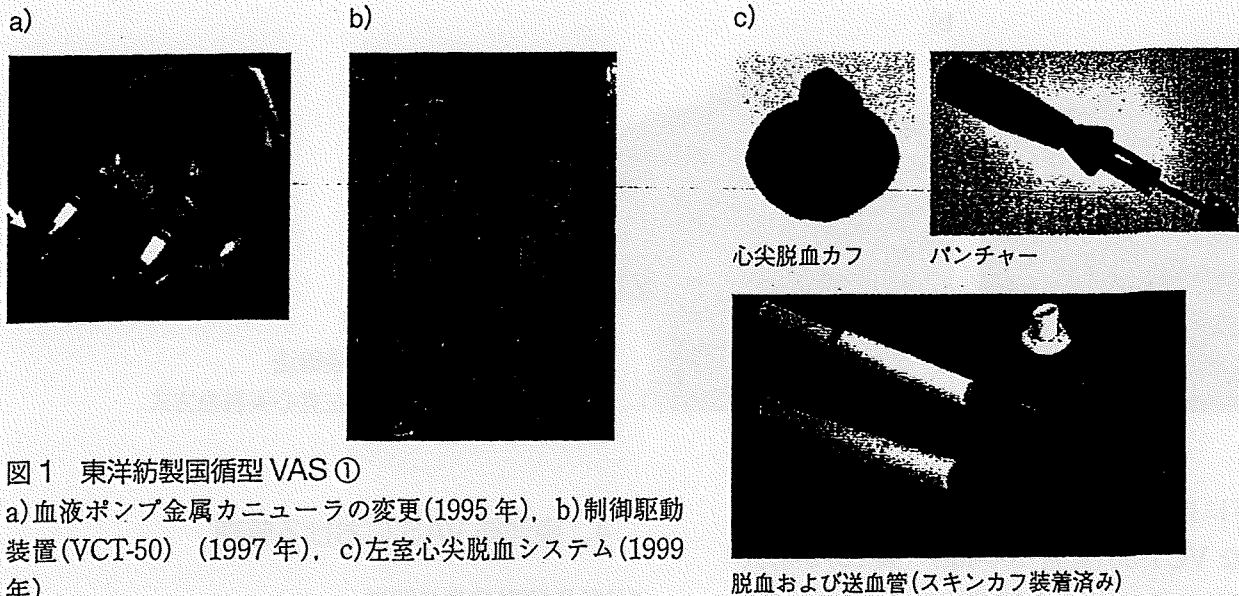


図1 東洋紡製国循環型 VAS ①

a) 血液ポンプ金属カニューラの変更(1995年), b) 制御駆動装置(VCT-50) (1997年), c) 左室心尖脱血システム(1999年).

脱血および送血管(スキンカフ装着済み)

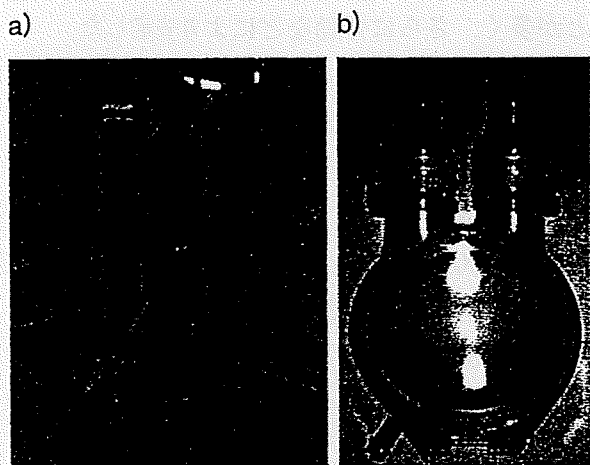


図2 東洋紡製国循環型 VAS ②

a) 制御駆動装置(Mobart-NCVC), b)ヘパリンコーティング(TNC)血液ポンプ.

送血管には内径 12 mm の人工血管(Cooley graft)が組み込まれている。なお、この人工血管はプレクロッティングを行っても出血コントロールに難渋することが多く、我々は1999年から同部をシールドグラフトである Intergard Woven #14 mm に置換して用いている。

血液ポンプの送血部および脱血部と送血および脱血管を接続する金属コネクタの管を装着する部分は、ストレートで 10 mm であった。しかし、VAS 装着患者でのリハビリが積極的に行われるようになったため、送・脱血管の固定を安定して行えるように接続部を長く(17 mm)かつ先端より 10 mm の部分に段差をつ

けた。

また、抗凝固能の向上を目指しヘパリンコーティング法の開発が進められ、2006年からヘパリンコーティング(TNC)VAS(図2b)として従来型とともに販売されている<sup>4)</sup>。

## 2) 制御駆動装置(CDU)

空気駆動方式である東洋紡 VAS の CDU は、陽・陰圧発生装置を内蔵し、外部から空圧が得られないときや移動時などに作動する。通常は病院での中央配管による外部からの陽・陰圧を用い、電磁弁による陽・陰圧切り替えで駆動を行うようになっているため、駆動時の音は静かである。

ベッドサイドでの使用を想定し移動を考慮しない片心用 VCT-20 および両心用 VCT-100 が臨床応用され、1991年には IABP 駆動も行える VCT-30 および VCT-200 が販売された。補助量の測定は、当初電磁流量計を人工血管部に装着して行っていたが、長期補助が行われるようになって安定性や感染が懸念されるようになり、インピーダンス法などが検討され、超音波流量計が用いられることもある。しかし、長期補助を行う装着患者の可動性も考慮し、現在では流量計を装着しないことが多い。駆動法としては、心電図同期駆動および固定レートがある。

長期施行例が増加するにつれて病院内での移動を考慮した CDU が望まれるようになり、

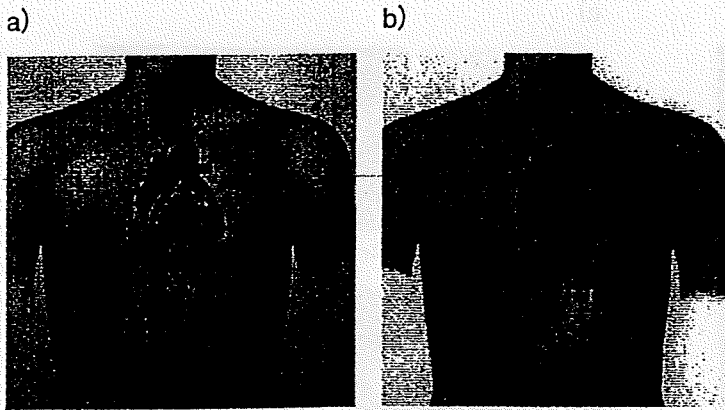


図3 東洋紡 LVAS 装着法  
a)左房脱血方式, b)左室心尖脱血方式

1997年に内蔵バッテリーによる30分間の駆動が可能なVCT-50(重量100kg)(図1b)が導入され,2007年には,小型化するためにIABP駆動部を除きVAS駆動部のみとしたVCT-50x(20%サイズ減少)が開発された。なお,両心補助時はVCT-200が用いられたが,最近ではVCT-50を2台接続して行われる。

また,患者の移動を考慮したCDUが開発され,2006年にMobart-NCVC(本体重量13kg,1時間駆動可能バッテリー(0.8kg)2個搭載,マニュアルモードとオートモード装備)の臨床応用が開始された(図2a)<sup>4)</sup>。

### 3. 東洋紡 VAS の装着法

#### 1)左心補助

当初図3aに示す左房脱血方式が用いられた。これは右側左房に心房カフを縫着し,このカフを介して脱血管を挿入し,血液ポンプを右上腹部に固定する。

この左房脱血方式では,左室の直接減負荷ができず,姿勢などによる流量変動があり,左室内血栓形成に伴う血栓塞栓症がしばしば経験された。そこで,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ラを左室に挿入し,血液ポンプは左腹部に固定する左室心尖脱血方式が開発され<sup>5)</sup>,1999年から臨床応用された(図1c,図3b)。

#### 2)右心補助

右心房に心房カフを介して脱血カニューラを挿入し,送血カニューラを肺動脈に縫着し,血液ポンプを右上腹部に固定する。

### 4. 東洋紡 VAS における管理

#### 1)VAS 駆動条件の設定

トリガモードでは,心電図同期は不整脈を伴うことが多く,さらに体動などにより安定した心電図を得ることが困難で駆動が不安定となるため,通常固有レートが設定される。装着早期あるいは自己心機能が低下した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ため,駆動回数は100~120bpmを選択する。その後自己心機能に応じて80~90bpm前後に設定し,自己心機能が良好であれば60bpmまで減少する。

駆動陽・陰圧の設定は,血圧,脱血状況,駆動チューブ長などを考慮する。駆動陽圧は,通常,自己最高血圧より100mmHg程度以上を維持する。装着初期は血圧変動があるため250mmHg前後に設定し,循環動態が安定した段階では200mmHg前後とする。駆動陰圧は通常40~50mmHg前後に設定する。なお,駆動陰圧を上げても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・完全駆出を行えるように設定する。なお,完全充満をすべての駆動時にみられるようにすると,急激に左心系への血液流入が増加する場合に対応できないため,数拍に1拍ないし2拍みられるように適宜調節する。

#### 2)抗凝固療法および抗血小板療法

VAS装着後,外科的出血がコントロールさ

表1 心筋症に対する補助人工心臓の適応：使用ポンプ別成績(1992～2007年9月)(中谷ほか<sup>7)</sup>より一部改変引用)

ポンプ	例数	施行期間(日)(平均)	死亡例	生存例
東洋紡	255 [43]	2～1444 (317)	198	48
LV-LVAS	201 [42]	2～1444 (368)	297	46
ゼオン	16	1～178 (49)	30	-
Novacor	27 [3]	6～1157 (400)	608	8
HeartMate-IP	17	2～1232 (277)	188	2
HeartMate-VE	7	25～1056 (613)	653	3
EvaHeart	14 [12]	32～876 (345)	254	-
Jarvik2000	4 [3]	31～726 (422)	592	1
計	340 [61]	1～1444 (318)	198	62

[ ]：施行中(BVS-5000 症例を除く) (日本臨床補助人工心臓研究会)

れた段階で開始する。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、ワーファリン(目標 PT-INR：3～4)および抗血小板剤を併用する。抗血小板剤としては、アスピリン単独や他剤との併用が投与されるが、ずり応力下血小板血栓形成能検査などでモニタし調整する。

### 3) 血液ポンプの交換

東洋紡 VAS 血液ポンプは1カ月使用として開発され、30日で交換することとされている。しかし、単独ポンプにより数カ月以上の駆動が可能で、1年以上用いられる場合もある。血液ポンプ内血栓形成を認めた場合には、血栓の状態(大きさ、範囲、可動性の有無、形状の変化の程度など)を観察し、抗凝固および抗血小板療法が不十分な場合は、血栓の推移に注意しながら適正化を図る。大きなあるいは著明な可動性を認める血栓に対しては、ポンプ交換を考慮する。ポンプ交換は、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)投与後に駆動を停止しポンプを交換する。自己心機能低下例では、カテコラミン投与あるいはPCPS併用を考慮する。

### 4) 血液ポンプの固定

送血および脱血管部の感染を予防するためにも血液ポンプの固定は重要で、血液ポンプを保護する固定バッグを用いて固定する。

## 5. 東洋紡 VAS の臨床応用の現状

日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーに

よると、2007年度までに575例使用された<sup>6)</sup>。また、脱血方式では左房および左室はほぼ同数で、近年90%前後が左室脱血であった。

心筋症以外の急性心不全320例に用いられ、多くは左心補助で、施行中を除き40%が離脱し、22%が生存した。適応理由別では約半数が体外循環離脱困難例であった。補助期間はmedian 10日で、最長は1122日であった。

心筋症へは1992年から臨床応用され、255例に用いられ、そのうち201例は左室心尖脱血であった(表1)<sup>7)</sup>。年齢は平均36歳であった。施行日数は2～1444(平均317)日で、左室脱血型のみの平均補助期間は368日で、わが国での現状での最長補助後のBTT例は東洋紡左室脱血による1444日例である。

当センターでは、東洋紡VASを128例に用い、そのうち78例が心筋症で、42例が1年以上の補助例であった。この1年以上補助例では、体重32～70(平均51)kg、体表面積1.23～1.88(1.54)m<sup>2</sup>と体格の小さい症例が多かった。東洋紡VAS(左室脱血)装着例での補助期間と生存率をみると、図4に示すように最長補助期間は1444日であるが、5～7年で50.2%と良好であった。

## 6. おわりに

体外設置型東洋紡VASは4半世紀用いられてきたが、長期使用を考慮した金属カニューレの変更、制御駆動装置CDUの改良、左室脱血方式の導入が行われ、BTRに加えBTTとして



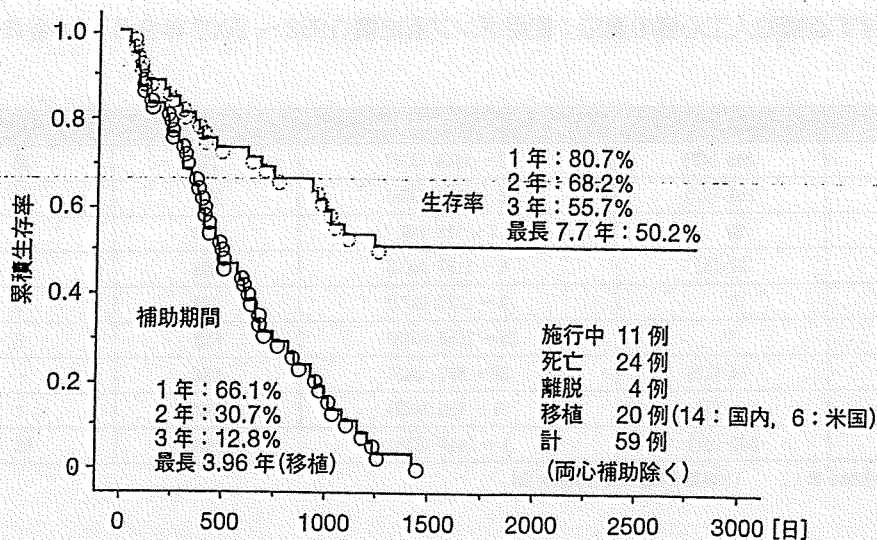


図4 国立循環器病センターにおける東洋紡 VAS(左室脱血方式)による慢性心不全急性増悪例への適応例の補助期間と生存率

用いられ、最長では1444日の補助後に心移植がなされた症例も経験されている。体外設置型であるため、現状では病院内での管理が必要であるが、その生命予後からは選択すべき治療手段の1つといえる。さらに小型駆動装置、ポンプのヘパリン化が行われ、通常の空路を用いた患者の搬送も可能となり、病院間の連携も行えるようになった。

装着患者のQOLからは植込型VASが望ましく、わが国においても治療が開始されている。

しかし、当面その適応数は限られており、東洋紡VASで対応せざるを得ない。

また、体格の小さな症例や、両心補助を必要とする症例、あるいは急激に全身状態が悪化する症例に対しても体外設置型で対応せざるを得ないと考える。

■著者連絡先メールアドレス

tnakatan@hsp.ncvc.go.jp

■文献

- 1) Takano H, Kyo S, Taenaka Y, Nakatani T, et al: CLINICAL EVALUATION OF TOYOBO-NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER VENTRICULAR ASSIST SYSTEM, Jpn J Artif Organs 19: 1432-1443, 1990
- 2) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump, Ann Thorac Surg 61(1): 317-322, 1996
- 3) Takano H, Taenaka Y, Nakatani T, et al: Development and evaluation of ventricular assist blood pump to salvage patients with profound heart failure, Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 37(10): 2072-2081, 1989
- 4) 西中知博ほか: 血液適応化医用材料表面処理技術と軽量小型駆動装置の開発による国立循環器病センター型補助人工心臓システムの改良, Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 50: 210, 2002
- 5) Nakatani T, Anai H, Eya K, et al: Development and in vivo evaluation of an implantable left ventricular assist system with an impedance based monitoring and control system, ASAIO J 41(3): M324-327, 1995
- 6) 中谷武嗣ほか: 東洋紡製補助人工心臓の臨床応用の状況と将来展望, 人工臓器 36: 239-243, 2007
- 7) 中谷武嗣, 北村惣一郎: 日本臨床補助人工心臓研究会レジストリー, 人工臓器, 投稿中

# 心不全の機械的補助最前線

中谷武嗣\*

## abstract

高度心筋障害を伴う心不全症例に対しては心臓ポンプ機能の機械的補助が必要であり、長期代行を要する症例では、人工心臓や心臓移植が必要となる。心臓移植は世界では7万例以上、わが国で58例に行われているが、その施行数は限られている。これに対し、補助人工心臓は、いつでも適応可能な高度心筋障害例に対する治療選択として期待されている。また、欧米では心臓移植適応外の末期心不全患者に対し埋め込み型左心補助人工心臓 (left ventricular assist system : LVAS) による destination therapy が認められるようになっており、わが国においてもLVASによる長期在宅治療が期待されるようになってきた。現在、わが国で開発された無拍動流血液ポンプを用いた埋め込み型LVASの導入が進められており、わが国においても心臓移植と補助人工心臓が状況に応じて選択できるようになることが望まれる。



### はじめに

高度心筋障害を伴う心不全症例に対しては心臓ポンプ機能の機械的補助が必要であり、一時的補助手段として大動脈バルーンパンピング (intraaortic balloon pumping : IABP) や経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) が用いられる。しかし、慢性心不全の急性増悪例など長期代行を要する症例においては、人工心臓や心臓移植が必要となる。

心臓移植は世界では7万例以上に施行され<sup>1)</sup>、わが国では1997年10月に「臓器の移植に関する法律」が施行されてから、2008年9月1日現在、58例に行われているが、その施行数は限られている。これに対し、人工心臓には自己心を切除する全置換型人工心臓 (total artificial heart : TAH) と、自己心臓を温存しその近傍に血液ポンプを設置する補助人工心臓

(ventricular assist system : VAS) があり、わが国ではVASの臨床応用が積極的になされてきた。さらに、人工心臓はその性能が向上すれば心臓移植の代替手段になることが期待されている。特に、心臓移植適応外の末期心不全患者を対象とした体内埋め込み型左心補助人工心臓 (left ventricular assist system : LVAS) と最大の内科的治療の成績を比較する二重盲検試験 (REMATCH study) の結果、LVAS装着患者の成績が良好であることが報告された<sup>2)</sup>。その結果、欧米では心臓移植適応外の末期心不全患者に対し埋め込み型LVASによる destination therapy が認められるようになっており、わが国においてもLVASによる長期在宅治療が期待されるようになってきた。



### わが国で用いられるVAS

わが国では1960年代から人工心臓の開発研究が行

\* 国立循環器病センター臓器移植部長

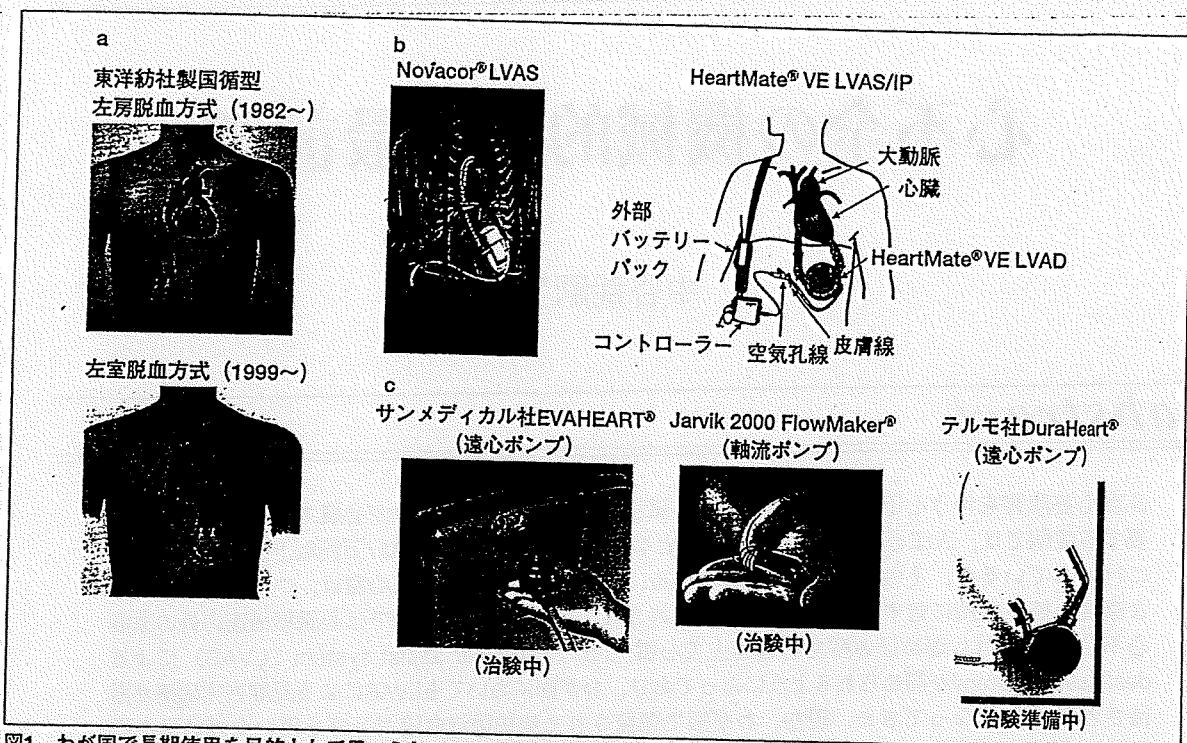


図1 わが国で長期使用を目的として用いられている各種補助人工心臓  
 a: 拍動流体外設置型LVAS, b: 拍動流体内設置携帯型LVAS, c: 無拍動流体内設置携帯型LVAS

われ、当初、空気圧駆動体外設置型の開発が進められた。その臨床応用は1980年に東京大学型が、1982年には国立循環器病センター型が各々心臓手術後の重症心不全例に対して行われた。さらに1986年からそれぞれ日本ゼオン/アイシン精機社製および東洋紡社製による治験が開始され、1990年に世界に先駆けて製造承認を受け、1994年には急性心不全 (acute heart failure: AHF) に対する適応が施設限定で健康保険に採用された。1992年からは心筋症例に対してもVASが用いられるようになり、数種のシステムが導入されている。現在わが国で長期使用を目的として用いられるVAS (導入が予定されているものを含む) を示す (図1)。

東洋紡社製の血液ポンプは、1回拍出量70mLのセグメント化ポリウレタン製空気圧駆動ダイヤフラム型で、体重30kg前後までの患者に適応可能である (図1-a)。制御駆動装置は、固有レートと心電図同期での駆動が可能で、内蔵するバッテリーと空圧ポンプで病院内の移動が行える。LVASの装着は、脱血管は左房 (LA-LVAS) あるいは左室心尖部 (LV-LVAS) に挿入し、送血管は人工血管を上行

大動脈に縫着する。送・脱血管は上腹部で体外へ出し血液ポンプに接続する。上腹部に設置した血液ポンプは駆動チューブで制御駆動装置に接続する。補助期間は左室脱血方式により著明に延長した。右心補助 (RVAS) は、脱血管を右房に挿入し、送血管を主肺動脈に装着する。最近、抗血栓性の向上を期待したヘパリンコーティング血液ポンプおよび移動を考慮した小型駆動装置Movart-NCVCが臨床導入された。また、2006年からは心臓移植へのブリッジ使用も健康保険で認められるようになった。

埋め込み型LVASには、米国で開発された拍動流型であるWorldHeart社製Novacor® LVASおよびThoratec社製HeartMate® VE (Vented Electric) LVADがある (図1-b)。前者は電磁力駆動プッシャープレート型で耐久性に優れている。後者はモーター駆動プッシャープレート型で粗面構造の血液接触面を有し抗血栓性に優れ、空気圧駆動 (Implantable pneumatic type: IP) 方式もある。血液ポンプは左腹壁あるいは腹腔内に収納され、皮膚を貫通する制御およびエネルギー供給用のチューブにより体側に設置した小型の制御装置およびバッテリーに接続す



使用ポンプ	例数	施行期間(日)(平均)	median	移植数
東洋紡	255[43]	2-1,444(317)	198	48
LV-LVAS	201[42]	2-1,444(368)	297	46
日本ゼオン	16	1-178(49)	30	—
Novacor®	27[3]	6-1,157(400)	608	8
HeartMate® IP	17	2-1,232(277)	188	2
HeartMate® VE	7	25-1,056(613)	653	3
EVAHEART®	14[12]	32-876(345)	254	—
Jarvik 2000 FlowMaker®	4[3]	31-726(422)	592	1
計	340[61]	1-1,444(318)	198	62

表  
わが国における心筋症に対する補助人工心臓の適応(1992~2007/9)  
□:施行中  
(BVS-5000症例を除く)  
(日本臨床補助人工心臓研究会  
[参考文献7]より一部改変)

ることで良好な活動性が得られ、在宅管理を行える。しかし、両者とも血液ポンプが大きく、小さな体格(体表面積1.5m<sup>2</sup>未満)の人への適応は困難である。Novacor®は、2006年4月から心臓移植へのブリッジとして心臓移植施設での使用が健康保険で認められたが、バッテリーシステムが第一世代のため供給を続けられなくなり、現在新規使用ができなくなった。HeartMate® VEは治験を終了したが、現在改良型のHeartMate® XVEで薬事審査中である。

人工心臓の開発は、自然心臓と同様の拍動流をつくり出す拍動流ポンプで行われてきたが、流入および流出弁を必要とし、容積が大きくなる。これに対し、流入・流出弁を必要としない無拍動流(連続流)血液ポンプが、小型化が容易として注目されるようになった。欧米ではこの無拍動流血液ポンプを用いた埋め込み型LVASとして、軸流ポンプによるMicroMed DeBakey VAD®, Jarvik 2000 FlowMaker®, HeartMate® II, Incor社製などの臨床治験が行われ、Jarvik 2000 FlowMaker®はわが国でも用いられるようになった(図1-c)。また、長期使用に有利とされる遠心ポンプを用いたCorAidやVentrAssist™などの臨床治験も行われている。わが国でも2種の遠心ポンプを用いたシステムが開発され(図1-c)、テルモ社製DuraHeart®は、ヨーロッパで臨床治験後に認可され、現在わが国での臨床治験を準備中である<sup>3)</sup>。また、サンメディカル社製EVAHEART®は、2006年よりわが国で臨床治験が行われている<sup>4)</sup>。

### III わが国における人工心臓の臨床応用

2007年度の日本臨床補助人工心臓研究会レジスト

リーでは、わが国でこれまでに939例のVAS適応があり、体外設置型の東洋紡社製が60%以上に、また拍動流携帯埋め込み型(Novacor®, HeartMate®)が6%に用いられた<sup>5)-7)</sup>。1992年より心筋症へも用いられているが、最近では年40例程度となっている。

心筋症以外のAHFに対する適応では、補助期間はmedian 1週間で、離脱41.1、生存22.2%であった。心筋症への適応は表に示すように340例に達し、東洋紡社製左室脱血型が201例と最も多く、埋め込み型は拍動流および無拍動流ともに用いられるようになっていく。施行日数は平均318(最長1,444)日で、東洋紡社製左室脱血型では平均368(最長1,444)日であった。また、移植(ブリッジ)例は62(国内34、渡航28)例あり、心機能の改善を認め46例が離脱した。

わが国での心臓移植は2008年9月1日までに58例施行されたが、80%以上がLVAS装着例であった。長期LVAS補助例が多数を占めているが移植後の成績は安定しており、最近の2例を除く56例での累積生存率を図2<sup>1)</sup>に示すが、最長9年を超え死亡は2例で、9年での生存率は93%と、国際レジストリーより良好である。

### IV 今後の展望

わが国は世界に先駆けて体外設置型VASの認可および健康保険での採用が行われた。また、わが国での心臓移植実施例は58例で、VASによるブリッジ例が80%以上を占めているが、その成績は国際レジストリーよりも良好である<sup>8)</sup>。また、LVAS適応後、自己心機能の改善をみて離脱した症例も10%以上報告されている<sup>9)</sup>。しかし用いられているシステムが主に体外設置型の東洋紡社製であり、最近小型

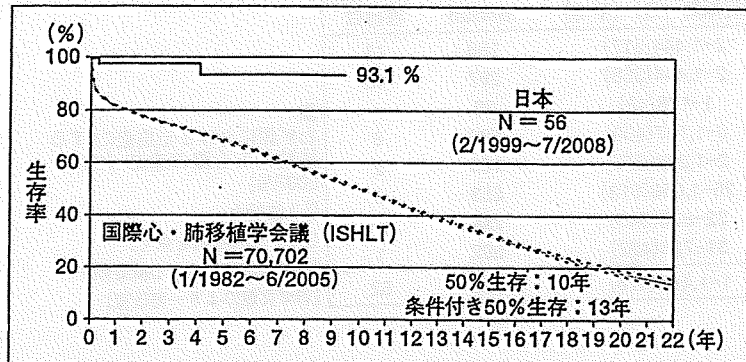


図2 世界および日本における心臓移植の累積生存率  
47例 (84%)：ブリッジ例  
最長：東洋紡社製LV-LVAS；1444日  
〔参考文献1〕より改変

駆動装置が用いられるようになり、QOLの改善が図られてはいるものの、病院内での管理を余儀なくされ、活動範囲も制限されている。

このため、在宅管理が可能な埋め込み携帯型LVASとして、拍動流型のNovacor<sup>®</sup> LVASやHeartMate<sup>®</sup> VE LVASがわが国でも導入されたが、治験開始から保険認可まで前者では8年を要し、後者も審査中である。また、両者ともシステムが大きいため小さな体格の患者へ適応できない。このため、小型化可能なLVASとして各種の無拍動流血液ポンプを用いたLVASが開発され、わが国で開発された2種を含め臨床治験が積極的に行われている。しかし、これまでわが国では新しい医療機器の導入に時間を要したため、新たに設置された「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において埋め込み型VASが取り上げられ、図1に示すHeartMate<sup>®</sup> VE LVAS、Jarvik 2000およびわが国で開発された2種の遠心ポンプを用いたシステム (EVAHEART<sup>®</sup>, DuraHeart<sup>®</sup>) の早期承認に向けた活動がなされている。このなかで、厚生労働省および経済産業省の協力で開発審査を円滑に進めるためのガイドラインづくりや、埋め込み型LVASの適応基準、施設基準や在宅療法のありかたなどの検討も行われた。また、VASにおける臨床応用上の問題点を明らかにし、さらに新たなLVAS開発へつなげるためのレジストリーとして、米国で活動を開始したINTERMACSを参考として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構を中心に学会、病院、製造業者により「日本における長期使用型補助人工心臓適応患者のレジストリー (仮称)」の構築に向けて作

業が進められている。



おわりに

VASは、いつでも適応可能な高度心筋障害例に対する治療選択として期待されている。今後、わが国においても心臓移植とVASが状況に応じて選択できるようになることが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al : Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-fourth official adult heart transplantation report-2007. J Heart Lung Transplant 26 : 769-781, 2007
- 2) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al ; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group : Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 345 : 1435-1443, 2001
- 3) Nojiir C, Kijima T, Maekawa J, et al : Terumo implantable left ventricular assist system : results of long-term animal study. ASAIO J 46 : 117-122, 2000
- 4) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, et al : EVAHEART : an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 50 : 461-465, 2002
- 5) 中谷武嗣, 松津俊宏, 加藤倫子ほか : 東洋紡製補助人工心臓の臨床応用の状況と将来展望. 人工臓器 36 : 239-243, 2007
- 6) 許 俊鋭 : NovacorとHeartMateの臨床成績. 先端医療シリーズ37, 人工臓器・再生医療の最先端 (許 俊鋭, 斎藤 明, 赤池敏宏編) 413p. p58-63, 先端医療技術研究所 東京, 2005
- 7) 中谷武嗣, 北村惣一郎 : 2007年度補助人工心臓レジストリー. 人工臓器 37 : 8-13, 2008
- 8) 中谷武嗣, 加藤倫子, 真野咲子ほか : 移植医療, 機械的補助循環も含めて. 循環器 62 : 67-73, 2007
- 9) Mano A, Nakatani T, Oda N, et al : Which factors predict the recovery of natural heart function after insertion of a left ventricular assist systems? J Heart Lung Transplant 27 : 869-874, 2008

## 特集「移植における臓器保存」

## 心臓移植における保存法

中谷武嗣

国立循環器病センター臓器移植部

## ■ ■ はじめに

2008年度国際心肺移植学会報告によると、2006年6月までに74,267例、年間3,000例以上の心臓移植が施行されている<sup>1)</sup>。心臓移植におけるドナー心に対する保存法として、これまで簡便さもあり単純浸漬法が主に用いられてきた。しかし、長時間の保存法として冠灌流保存法の検討も行われ、近年新しい機器も開発され臨床応用も開始されている。わが国では1999年に臓器移植法下の心臓移植が開始されてからこれまでに59例が施行されたが、死亡例は感染に基づく2例のみと良好な心機能が得られている。本稿では、現状における心保存法について概説する。

## ■ ■ 単純浸漬法

単純浸漬法は通常低温の心保存液を注入し、すみやかに心停止を得るとともに冠血管床を洗い出し、その後摘出したドナー心を保存液に浸漬し、4度前後の低温に保存する。この低温の心保存液の注入(初期灌流)により、細胞浮腫を予防し、細胞内アシドーシスを防止し、さらに細胞膜機能を維持するのに十分な細胞内ATPレベルを維持することが重要である<sup>2)</sup>。さらに、長時間保存においてドナー心機能を良好に維持するために、低温保存中に低下するATPの産生を促進する前駆物質、再灌流時に発生するフリーラジカルによる細胞障害を抑制する抗酸化薬、Ca<sup>2+</sup>過負荷による障害を抑制する物質などを加えた保存液が開発されている。

細胞浮腫の予防として細胞膜を通過しにくい物質を

適量含むことや血漿より高い浸透圧を有することが必要で、細胞膜不透過性の陰イオンである lactobionate、浸透圧を上げる mannitol, glucose, raffinose あるいは pentafraction などが添加される。フリーラジカルによる障害を抑制するために、再灌流時のフリーラジカルスカベンジャーである reduced glutathione や allopurinol の添加が行われる。ATPの産生を促進する前駆物質としては、adenosine や glutamate が用いられる。Ca<sup>2+</sup>過負荷を防ぐためには、初期灌流液および再灌流液に含まれるCa<sup>2+</sup>の含有量を低くすることが重要で、さらに高Mg濃度とすることや lactobionate のようなカルシウムキレート剤の添加によりCa<sup>2+</sup>流入を抑えることも有用である。表1に各種心保存液の組成を示す。

通常的心臓手術において用いられる cardioplegic solution は、細胞外液組成に類似した細胞外液型が用いられてきた。このため、心移植が開始された初期においては、この細胞外液型 cardioplegic solution である GIK 液による初期灌流で心停止を得た後、低温の生理食塩水に浸漬されていた。その後、心臓手術において長時間の心保存が行える cardioplegia として開発された St. Thomas 液が心保存液としても用いられるようになった<sup>3)</sup>。さらに、1994年には心臓移植に用いる心保存液として細胞外液型の Celsior 液が開発された<sup>4)</sup>。

この心臓保存液の状況に対し、腎臓や肝臓など腹腔内臓器の移植における臓器保存においては、1960年代初め細胞外液組成に類似した電解質液などが用いられた。しかし、低温状態ではNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaseの活動が停止しNaポンプが機能せず、Na<sup>+</sup>と水分が細胞内に取り込まれ細胞内浮腫を来し、良好な臓器保存が行



表1 各種心保存液の組成

タイプ		Celsior	St-T	UW	HTK	EC	Collins
電解質		細胞外液	細胞外液	細胞内液	細胞内液	細胞内液	細胞内液
Sodium	mmol/l	100	120	30	15	15	10
Potassium	mmol/l	15	16	125	9	115	115
Chloride	mmol/l	41.5	160		32.03	15	15
Calcium	mmol/l	0.25	1.2		0.015		
Magnesium	mmol/l	13	16	5	4		30
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	mmol/l			5			30
HPO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	mmol/l					42	42.5
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	mmol/l			25		15	15
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l		10			15	10
Metabolic agents							
Glucose	g/dl					194	140
Glutamate	mmol/l	20					
α-Ketoglutarate	mmol/l				1		
Tryptophan	mmol/l				2		
Insulin	units			40			
Dexamethasone	mg			16			
Adenosine	mmol/l			5			
Impermeants							
Lactobionate	mmol/l	80		100			
Mannitol	mmol/l	60			30		
D+raffinose	mmol/l			35.36			
Pentafraction	g			50			
Antioxidants							
Allopurinol	mmol/l			1			
Reduced glutathione	mmol/l	3		3			
Buffers							
Histidine	mmol/l	30			180		
Histidine-HCl	mmol/l				18		

St-T : St. Thomas 液, UW : University of Wisconsin 液, HTK : Bretschneider histidine-tryptophan-ketoglutarate 液, EC : Euro-Collins 液

(文献 11 より改変して引用)

えなかった。そこで、高 K<sup>+</sup>、高 Mg<sup>2+</sup>、低 Na<sup>+</sup>の細胞内液型の保存液の開発が行われ、Collins 液や Euro-Collins 液、さらに University of Wisconsin (UW) 液が開発され、これら細胞内液型の保存液も心保存での有

効性が示されるようになった<sup>5,8)</sup>。また、心臓手術における cardioplegic solution として Bretschneider らにより histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) 液が開発され、ヨーロッパでは多くの心臓手術においても用いら

れている<sup>9,10)</sup>。

各種の心保存液について報告がなされている<sup>11)</sup>が、現在用いられる代表的な保存液である細胞内液型の UW 液と、細胞外液型である Celsior 液について述べる。

## 1. UW 液

細胞内液型の保存液で当初脾臓移植用として開発され、その後、肝臓、腎臓の腹部臓器に加え、胸腔内臓器である心臓や肺にも用いられるようになった<sup>12,13)</sup>。リン酸を緩衝剤とし、細胞浮腫予防には細胞膜不透過性の lactobionate, raffinose, pentastarch を、再灌流時における高エネルギーリン酸の前駆物質として adenosine を、Ca<sup>2+</sup>流入を防ぎ、細胞膜の安定化を図るために magnesium を、さらに再灌流時のフリーラジカルスカベンジャーとしては reduced glutathione, allopurinol を含有している。6 時間程度の心保存が可能とされている。しかし、高 K 濃度と高粘稠度であることが、初期灌流における血管攣縮や血管内皮の損傷を引き起こすとの報告もある。また、ウサギ心を用いた実験より UW 液が Celsior 液より優れ、初期灌流に UW 液を用いても細胞外液型の cardioplegia を用いたときと差がないとする報告がなされている<sup>14)</sup>。

## 2. Celsior 液

心移植における心保存液として 1994 年に開発された<sup>9)</sup>。緩衝剤として histidine が用いられ、低粘稠度であることが特徴である。細胞浮腫予防に、mannitol, lactobionate を、高エネルギーリン酸基質として glutamate, 再灌流時のフリーラジカルスカベンジャーとして、reduced glutathione を含有し、UW 液と同様の添加物を有している。種々の心保存液との比較において初期の灌流および保存において安全で有用であると報告されている<sup>15)</sup>。

## 灌流保存

冠灌流を維持しながら保存することにより、栄養素の補給、代謝産物の除去が可能であり薬剤の持続投与を行うことができる。1980 年代後半には autoperfusion による心臓および心臓移植が行われたが、システムが複雑すぎ用いられなくなった。各種の薬剤を用いた低温持続灌流による長時間保存が可能であることが実験的に報告されている。しかし、装置の複雑さなどから

臨床的には用いられなかった<sup>16,17)</sup>。

近年、酸素化したドナー血液を用いてドナー心の拍動を維持しながら搬送するシステムが開発され、臨床応用が開始されている。このシステムではドナー心の評価も行うことができ、ヨーロッパで用いられ、最近では米国でも用いられるようになった<sup>18)</sup>。

## 臨床例における虚血時間の影響

2008 年度の国際心肺移植学会レジストリーにおいて、各種の心保存液による単純浸漬法が用いられている状況で、虚血時間が延長するにつれて移植後 1 年の死亡率が高くなっている (図 1)。現在わが国ではドナー発生時におけるレシピエントの決定において、虚血許容時間として 4 時間以内に血流再開することを最優先しているが、現状では妥当と考えられる。

## わが国における心保存の状況

臓器移植法下での大阪大学で行われた第 1 例目においては、GIK 液による初期灌流を行った後、modified Collins 液を用いた心保存が行われた<sup>19)</sup>。再灌流においては、虚血時間が 3 時間を越えたことより terminal warm cardioplegia with leukocyte depleted blood (LDTC) により行われた<sup>20)</sup>。当センターで第 2, 3 例目では、St. Thomas 液を用いて初期灌流および保存が行われた<sup>21)</sup>。再灌流においては、retrograde reperfusion with leukocyte-depleted blood が用いられた<sup>22)</sup>。これらの症例における移植術後の心機能は良好であった。

その後、7 施設で 58 例の心臓移植が行われたが、これまでに用いられた保存液は図 2 に示すように細胞外液型の St. Thomas 液および Celsior 液、細胞内液型の modified Collins 液、Bretschneider HTK 液および UW 液で、この 1 年では 1 施設が UW 液を用いたが他の施設は Celsior 液を用いるようになった<sup>23)</sup>。

当センターでは、当初上記したように当初 St. Thomas 液を用いていたが、現場で最終的な準備が必要であった。そこで、第 7 例目からは心保存用に開発されており、1 バッグ 1ℓ 入りで、特に作業を行わずに用いることができる Celsior 液を用いている。通常初期灌流に 2ℓ 用い、摘出した心臓を Celsior 液に浸漬して、保冷庫に入れて搬送している。レシピエント手術では局所冷却を追加し、大動脈の吻合終了後、再灌流を antegrade terminal blood warm blood cardioplegia で

図1 心臓移植後1年における虚血時間による危険率

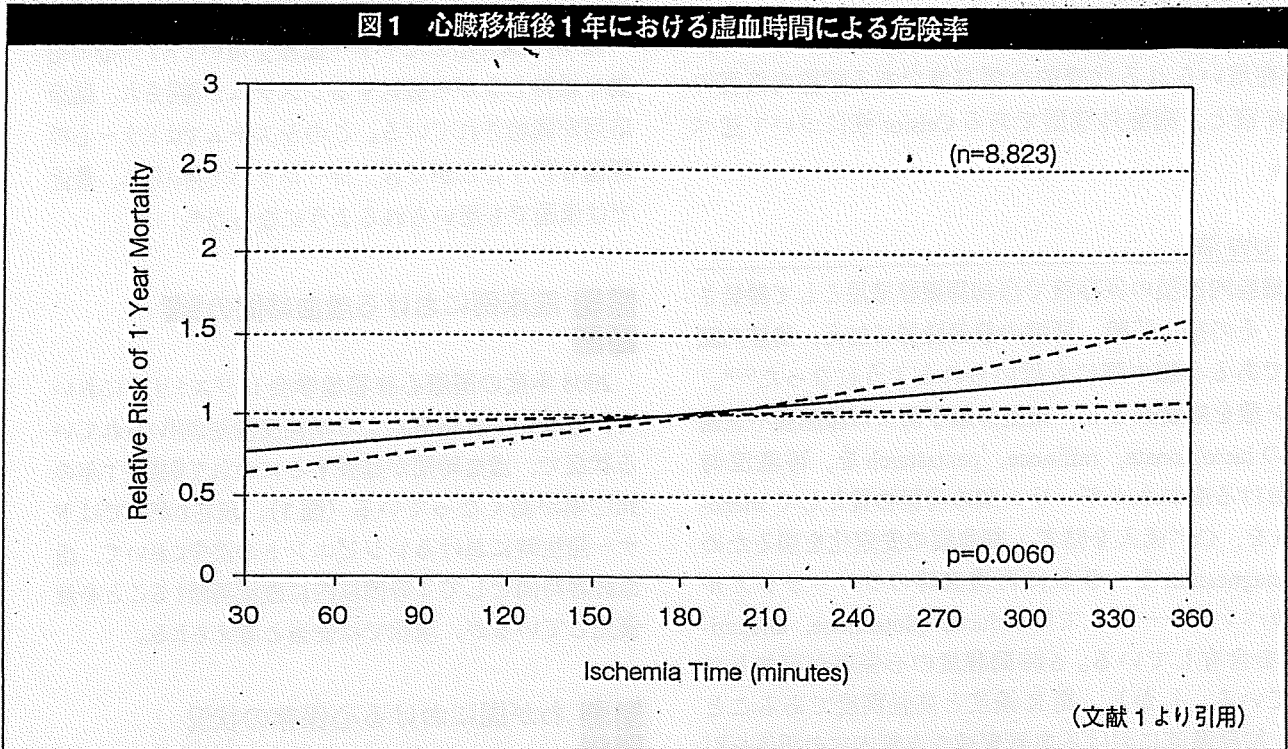
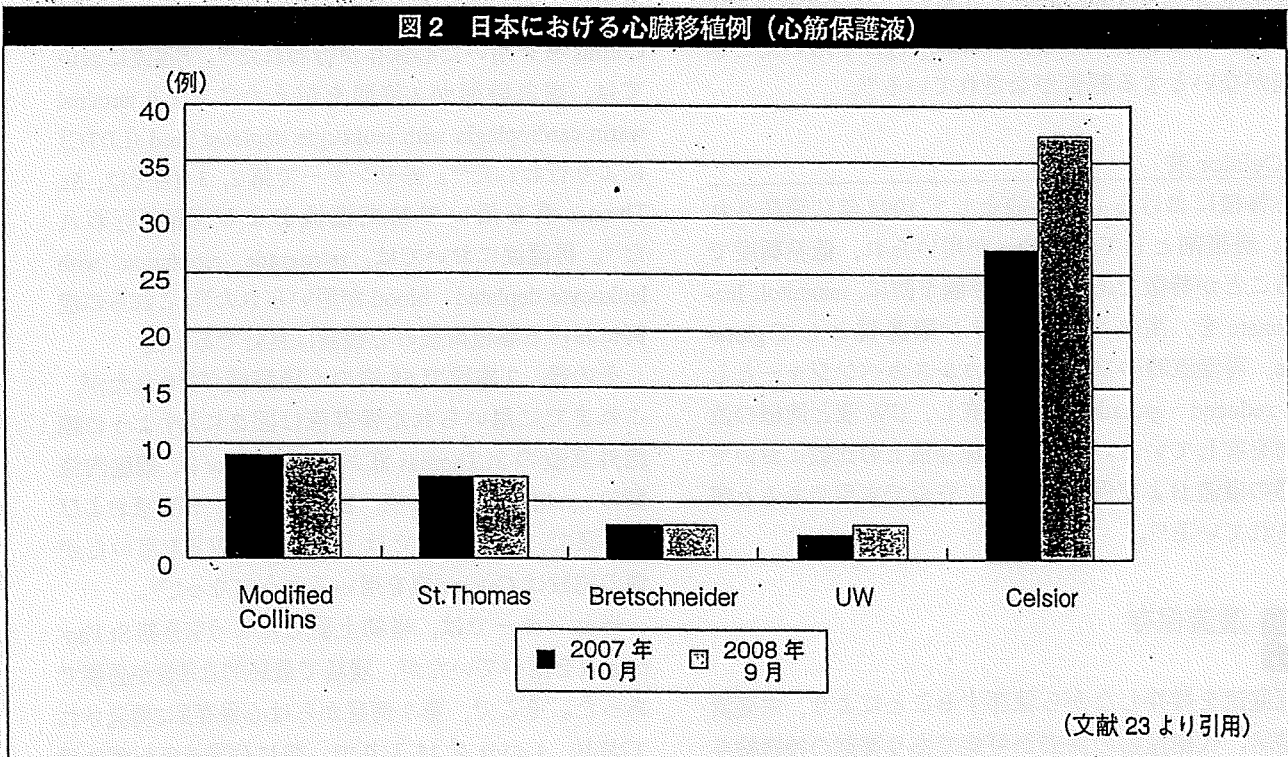


図2 日本における心臓移植例 (心筋保護液)



行っている。これまでの24例での虚血時間は133～255 (平均208) 分であったが、心移植術後に心保存による問題は特に認めていない。

■ おわりに

心臓移植術におけるドナー心の保存は、心保存用に開発された Celsior 液などを用いた単純浸漬法により



4時間を超えて安全に行えるようになってきている。今後、さらに保存時間を延長するために、また marginal donor 心や心停止ドナー心への対応を行うための保存液や保存法の開発<sup>29)</sup>や、現在臨床応用が行われるようになった持続灌流法の検討などが必要である。

### 文 献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943-956.
- 2) Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676.
- 3) Choong YS, Gavin JB. Functional recovery of hearts after cardioplegia and storage in University of Wisconsin and in St. Thomas' Hospital solutions. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 537-546.
- 4) Menasché P, Termignon JL, Pradier F, *et al.* Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 207-213.
- 5) Collins GM, Wicomb WN. Present status of kidney preservation for transplantation. *Heart Transplant* 1983; 2: 94-103.
- 6) Sakata K, Kawashima Y, Ichikawa H, *et al.* University of Wisconsin solution versus modified collins solution for canine heart preservation: an experimental study. *Int J Angiology* 1997; 6: 176-179.
- 7) Kohno H, Shiki K, Ueno Y, *et al.* Cold storage of the rat heart for transplantation. Two types of solution required for optimal preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 86-94.
- 8) Dzielak DJ, Raju S, Woolley S. Enhanced myocardial viability with hypothermic storage in Euro-Collins solution. *Transplant Proc* 1989; 21: 1364-1365.
- 9) Hölscher M, Groenewoud AF. Current status of HTK solution of Bretschneider in organ preservation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2334-2337.
- 10) Saitoh Y, Hashimoto M, Ku K, *et al.* Heart preservation in HTK solution: role of coronary vasculature in recovery of cardiac function. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 107-112.
- 11) Michel P, Vial R, Rodriguez C, *et al.* A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1030-1039.
- 12) Stein DG, Drinkwater DC Jr, Laks H, *et al.* Cardiac preservation in patients undergoing transplantation: a clinical trial comparing University of Wisconsin solution and Stanford solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 657-665.
- 13) Jeevanandam V, Barr ML, Auteri JS, *et al.* University of Wisconsin solution versus crystalloid cardioplegia for human donor heart preservation: a randomized blinded prospective clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 194-199.
- 14) Boku N, Tanoue Y, Kajihara N, *et al.* A comparative study of cardiac preservation with Celsior or University of Wisconsin solution with or without prior administration of cardioplegia. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 219-225.
- 15) Vega JD, Oschner JL, Jeevanandam V, *et al.* A multicenter, randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1442-1447.
- 16) Shimada Y, Yamamoto F, Yamamoto H, *et al.* Temperature-dependent cardioprotection of exogenous substrates in long-term heart preservation with continuous perfusion: twenty-four-hour preservation of isolated rat heart with St. Thomas' Hospital solution containing glucose, insulin, and aspartate. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 485-495.
- 17) Tsutsumi H, Oshima K, Mohara J, *et al.* Cardiac transplantation following a 24-h preservation using a perfusion apparatus. *J Surg Res* 2001; 96: 260-267.
- 18) Tenderich G, El-Banayosy A, Rosengard B, *et al.* Prospective multi-center European trial to evaluate the safety and performance of the Organ Care System for heart transplants (PROTECT). *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S 64.
- 19) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, *et al.* First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 499-505.
- 20) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, *et al.* Study of