

の距離が100分の1になりその二乗に比例するのですから、物質移動に要する時間が1万分の1にまで短縮されるというわけです。静脈血(状)の酸素濃度を動脈血(状)の濃度にするために要する時間を例にとると、移動に要する時間が約7分から0.04秒へと格段に短くなるのです。

「二点間の距離」というと難しく聞こえますが、これを「血管の細さ」に置き換えて考えてみると、血管が細くなればなるほど、物質の移動距離が短くなり、酸素や二酸化炭素の移動時間も格段に短くなります。しかも広い表面積をもった肺胞に無数に広がる毛細血管網はかなりの膜面積をもちますので、広い面積で効率のよいガス交換が行なわれることになります。

生体の肺は、肺胞に張り巡らされた毛細血管の細い径とその広いガス交換面積によって効率よくガス拡散できる血液流路構造となっていたのです。

ただし、実際のところ、血液のガス交換はもう少し複雑な現象です。物質移動にともなって、図4に示した二点の濃度はそれぞれ変化するため、微分方程式で表される関係式を解く問題になります。また、血液は流れているため、拡散現象だけではなく、移流現象も生じています。

移流現象とは、大気・海水中の水蒸気・塩分などの物質や圧力・温度・エネルギーなどの物理量が流れによって移動する現象です。紅茶やコーヒーといった液体にミルクや砂糖を入れたときに、スプーンなどで液体に流れを発生させたほうが早く濃度が均一になります。つまり移

流現象によって、物質移動が促進されます。

流現象によって、物質移動が促進されます。

さらに、血液中の酸素や二酸化炭素の多くが、水や赤血球との化学的な反応によって異なる成分（反応成分）に形を変えるため、血液中の酸素や二酸化炭素自体の濃度は、反応しなかった成分によるわずかな変化しかしません。それにより拡散の推進力である濃度差を高く維持できるとなっています。

ヒトの肺が効率よくガス交換を行なえるのには、こうしたいくつかの仕組みによっているからなのです。それらをひとつひとつ理解し、さらには人工肺の設計に応用することを考えるならば、工学的な分野の知識や技術だけでなく、医学や生物学の知識も不可欠になります。

人工肺が多彩な分野に関わる専門家の知識や技術を結実したものであることを知ってもらうために、その開発の歴史に少し目を向けてみましょう。

人工肺開発の歴史

人工肺では効率よくガス交換を行ないつつ、安全に体外循環を維持することが求められます。そのために、血液と吹送（酸素）ガスとの接触方法や構造設計について、多くの研究開発が進められてきました。現在までに臨床で使用されてきた人工肺は、フィルム型人工肺、気泡型人

工肺、膜型人工肺の3つに分けられます。

第二次世界大戦後の1953年5月、米国のギボン（Gibbon）博士はフィルム型人工肺と血液ポンプを使用し、世界で初めて体外循環を用いた心臓手術に成功しました。

——フィルム型…安定したガス交換性能

フィルム型人工肺では、平面に血液を薄く広げ、その表面で吹送（酸素）ガスと血液を直接接触させてガス交換を行ないます。長時間にわたって安定したガス交換性能を維持することができるすぐれた形式でしたが、サイズが大きい、高価で使い捨てに向かないなどといった理由から、現在ではまったく使用されなくなりました。

——気泡型…大量生産および使い捨てに向いた単純構造

次に開発された気泡型人工肺では、静脈血の中へ酸素ガスを吹送して2〜7mmの泡を発生させ、その泡周囲で血液と吹送ガスを直接接触させてガス交換を行ないます。魚を水槽で飼う際にエアープンプで泡を発生させる光景をよく目にしますが、原理は同じです。

気泡型人工肺では泡が多くかつ細かいほど、広いガス交換面積やすぐれた移流効果を得られます（発生させた泡は、そのままヒトの血管を詰まらせないように、ガス交換後に除泡網じょほうもうやスポンジで取り除かれます）。

気泡型人工肺は単純な構造であったため、大量生産および使い捨てが可能になり、広く普及

しました。しかし、泡が完全に取り除けないこと、酸素ガスが直接血液に触れることによって

しました。しかし、泡が完全に取り除けないこと、酸素ガスが直接血液に触れることによって血液成分の損傷が生じるなどの問題点がありました。

— 膜型…生体にならったガス交換方式

膜型人工肺が前述の2つの人工肺と大きく異なる点は、血液と吹送ガスを直接接触させるのではなく、ガスを透過する薄い膜を介して、間接的に接触させるということです。ヒトの肺が行なうガス交換に近い型式です。比較的長時間にわたる体外循環に向くと考えられました。

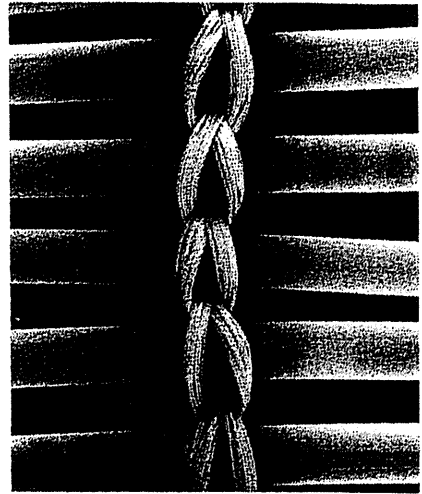
初期の膜型人工肺には積層型、コイル型という2つの型があります。積層型はシート状に折り重ねられた多数の膜の間を、血液と吹送（酸素）ガスが一層おきに流れるものです。コイル型はフィルム膜を長い扁平な帯状の袋とし、これをコイルのように巻いて袋の内部に血液を流し、外部には吹送ガスを流します。

しかし、コイル型の血液流路となる袋内を一定の幅に保つのが難しいということ、さらには小型化が難しかったこと、そして膜の中を流れる血液の量（血液充填量）が多いことが問題点としてあげられました。

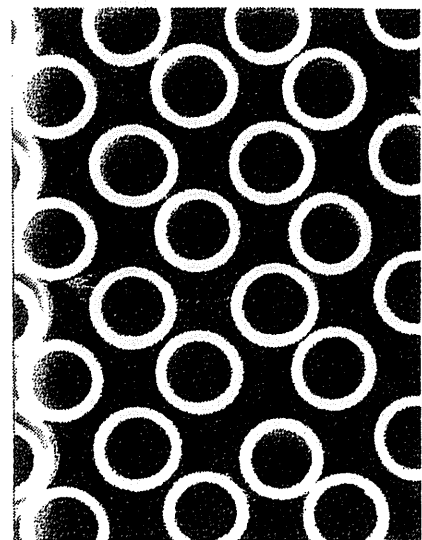
その後、高分子工業技術の進歩によって、膜素材を円筒状の中空系形状とすることが可能となりました。中空系膜は人工肺の容積に対して広い膜面積が得られ、耐圧性にすぐれていました。多数の中空系を束ねて人工肺とし、中空系の内側（または外側）を血液、外側（または内

図5 人工肺用中空糸膜の外観

中空糸束側面



中空糸束断面



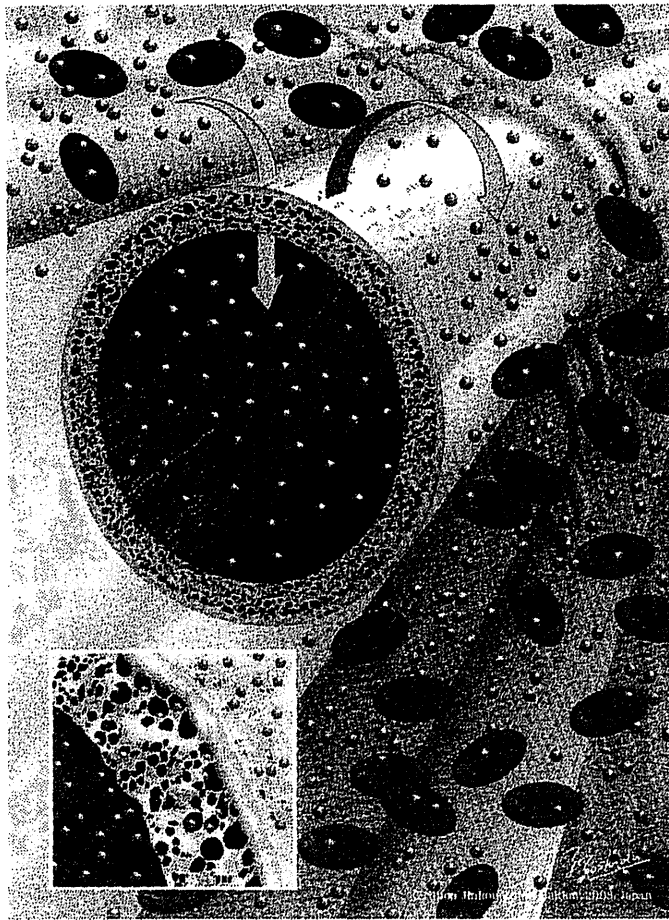
現在臨床で使用されている人工肺用の中空糸膜の一例である。一定の間隔になるように、直交した撚糸〔よりのいと〕による固定方法で並列に配糸されている。

側)を吹送(酸素)ガスが流れる中空糸膜型が開発され、小型かつ低充填量でガス交換効率の高い人工肺として、国内外を問わず主流となっています。

中空糸膜型人工肺——中空糸膜とは？

現在の中空糸膜型人工肺には、図5に示したような外径0・2〜0・3 mm程度の中空糸膜が使われています。麺の中で最も細い手延べそうめん(直径0・3 mm)以下の直径でありながら、ストローのように中空になっており、さらにガスの通り道となる膜構造になっているといえるのですから驚きです。

中空糸膜によるガス交換のイメージ



図は、人工肺内部での中空糸膜によるガス交換の様子をイメージしている。図面中央の円筒状のものが中

空糸膜であり、その中を吹送（酸素）ガスが流れる。中空糸膜と血液が接触し、中空糸膜の外から内へ向

かって血液中の二酸化炭素（多くは血液中に溶解している）が排出され、内から外へ向かって酸素が放出されている。血液に入った酸素の多くは赤血球の中に取り込まれ、真っ赤な血液となって人工肺から出ていく。なお、酸素や二酸化炭素は分子として移動し、実際の分子の大きさはこの図では表わせないほど小さい。

この中空系膜が数千本、数万本束ねられて、ガス交換部分となります。一般的な製作方法としては、まず、中空糸の束を円筒形状や直方体形状の筐体（ハウジング）に充填し、次に中空糸の両端に接着剤を流し込んで（ポッティング）、十分に接着剤が中空糸間に行き渡ったあとに固着させます。その後、ハウジング両端に突出した接着剤部分を中空糸ごと切断することにより、中空糸断面を露出させます。こうすることで、中空系膜内外を流れるガスと血液が接触しない構造とすることができるようになります。

現在、主に使用されている中空系膜型人工肺の膜面積は成人用のサイズでも $1.3 \sim 2 \text{ m}^2$ に満たない大きさですが、肺機能を代行するのに十分なガス交換性能を有しています。

それは、なぜでしょう。答えのひとつは、大気よりも高濃度の酸素（低濃度の二酸化炭素）ガスを用いていることにあります。そして、もうひとつは物質移動に有利な構造をもったからなのです。

人工肺内の血液の流れ方——外部灌流方式が主流に

中空系膜型人工肺の血液の流れ方（灌流方式）は、内部灌流方式と外部灌流方式の2つに分けられます。

内部灌流方式は中空系膜の内側に血液を流し、外側にガスを流す方式です。開発当初の中空

系膜型人工肺はこの方式でした。血液の流れが滞ることも少なく、安定したガス交換性能が得

糸膜型人工肺はこの方式でした。血液の流れが滞ることも少なく、安定したガス交換性能が得られました。

問題は圧力損失が大きいことでした。圧力損失とは血液と流路の壁との間に生じる摩擦などの抵抗によって、血液を流すために必要となる圧力のことです。血液流路の入口と出口の間の圧力差によって表わされます。

そこで、圧力損失が高い場合には、ポンプにより血液流入部側に高い圧力をかけるのですが、その際に血液に与える物理的な負荷が大きくなるため、今では使用される機会が減ってきています。

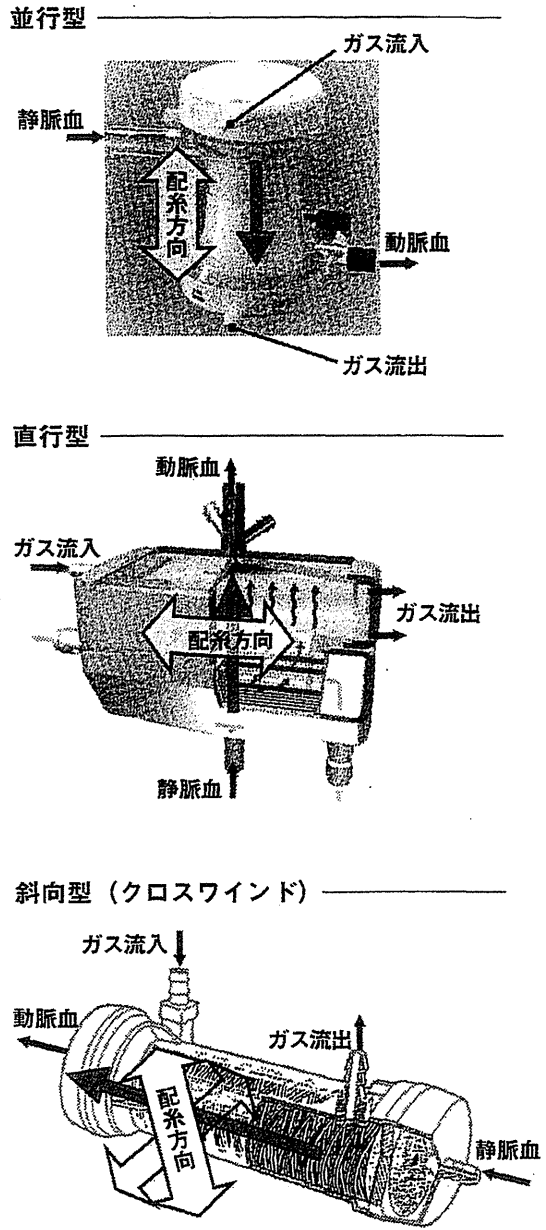
一方、外部灌流方式は中空糸膜の内側にガスを流し、外側に血液を流す方式です。現在、中空糸膜型人工肺のほとんどがこの方式です。その理由はつぎの3つです。

ひとつは、内部灌流方式で起きる中空糸の血液流入口での抵抗を減らせたため、血液側の圧力損失が少なくなりました。

もうひとつは、中空糸間の流路が複雑になったことで、効果的なガス交換を実現しているのです。こういったことでしょうか？ 少し説明が要りますね。

内部灌流では、中空糸の内側を流れる血液の流れは中空糸軸方向（中空糸の向きに沿った一方向）だけだったのですが、外部灌流とすることで、血液は中空糸と中空糸の間を縫うように

図6 外部灌流方式の中空糸膜型人工肺



すべて臨床使用されている外部灌流方式の中空糸膜型人工肺であり、血液の流れ方向に対する中空糸膜の向きが異なる代表的な3種類である。

して流れます。血液は、中空糸の近くを流れたり、中空糸から離れたところを流れたりを繰り返します。それにより物質移動を促進する移流現象が起きていますと考えられるのです。

このような特徴により、外部灌流方式はガス交換の効率をあげています。

現在臨床応用されている外部灌流方式の中空糸膜型肺には、血液の流れ方向に対して中空糸膜の配系(はいし)方向(中空糸の並べ方)方向の異なる製品があります。これは、移流現象による効果を狙ったものです(図6)。

最後にもうひとつ、触れておかなければならないことがあります。それは、コンパクトな中

最後にもうひとつ、触れておかなければならないことがあります。それは、コンパクトな中空糸膜の配系技術（中空糸同士の間隔をその内径よりさらに狭く、密に束ねられるようになりました）や、ガス交換性能の向上によって、小型化が可能になったことでした。

膜材料の開発——長期耐久性とガス交換性能

人工肺に使用される中空糸膜には、いろんなタイプがあります。均質膜、多孔質膜、複合膜、非対称構造多孔質膜といったように、次々に開発が進められてきました（図7）。

現在は中空糸膜型人工肺にとって基本的な機能であるガス交換性能を十分に確保しつつ、長期耐久性や小型化に向けた膜材料の開発が行なわれています。

当初開発されたシリコン製の均質膜では、ガスが膜に溶解して拡散することで移動します。ガス交換性能が比較的 low、機械的強度が弱いという欠点がありました。

次に開発されたポリプロピレン製の多孔質膜（図8）は、膜の小さな孔（ $0.03 \sim 0.07 \mu\text{m}$ ）を気体分子が通過し、血液と直接接触してガス交換を行ないます。ガス交換性能にすぐれています。使用時間が5～6時間を超えると、プラズマリークを起こすとの報告がされています。

プラズマリークとは、長時間にわたり血液を循環させると、次第に膜表面の水をはじく特性

図7 年代別人工肺用中空糸膜の膜構造の分類
(左から順に開発の歴史が古い)

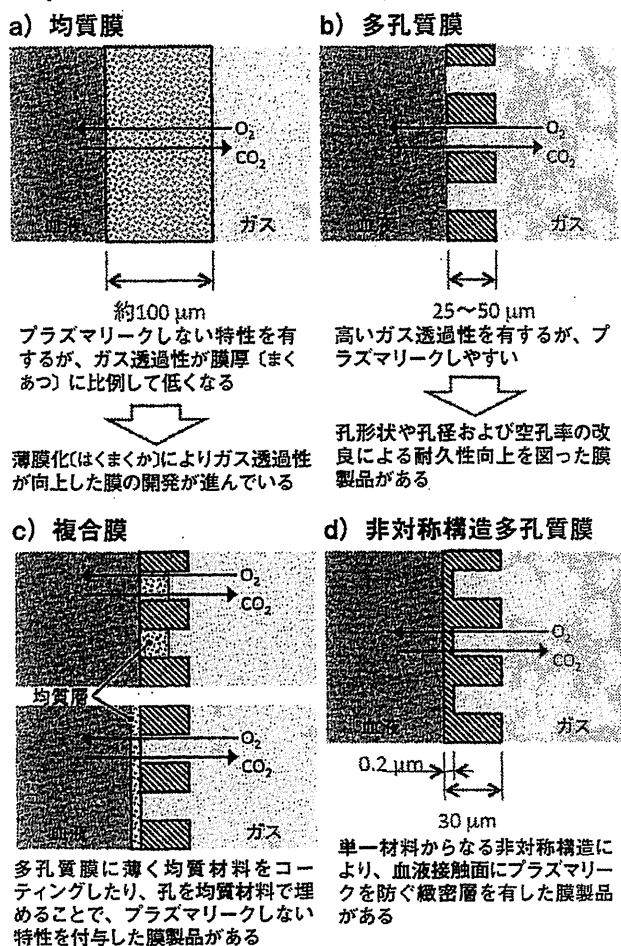
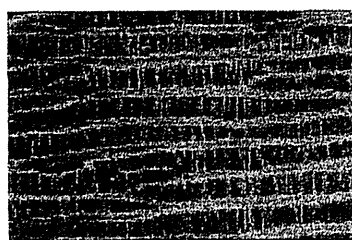


図8 多孔質膜の概観



代表的な多孔質膜であるポリプロピレン製中空糸膜の表面の拡大写真である。膜にある孔の形は単純な円状でなく、製造方法によってこのような亀裂〔きれつ〕状になっている。この膜の孔サイズは約0.1~0.3 μmであり、赤血球などの血液中の血球成分を通さず、材料の水を弾く特性(疎水性〔そすいせい〕)によりプラズマリークがすぐには起きないようになっている。

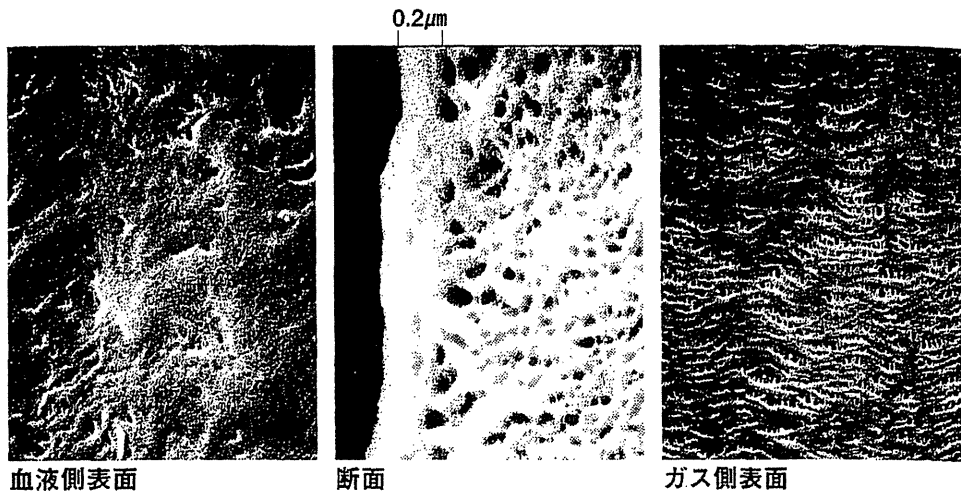
が失われていき、血漿(血液の液体成分)が中空糸膜内側に漏れる現象です。プラズマリークが生じると(外部灌流方式の場合)ガス側の流路が塞がれ、ガス交換性能が大幅に低下してしまいます。

このため、多孔質膜に耐久性を与えた製品として、ガスを透過す孔の形状や割合(空孔率)の改良を図った膜や、膜の血液接触面に均質なシリコーンコーティングを施した複合膜、そして

大をぐ

血液接触面の緻密な緻密層と多孔質層からなる

図9 非対称構造多孔質膜の構造



非対称構造多孔質膜であるポリメチルペンテン（PMP）製中空糸膜の特徴的な拡大写真を示した。平均膜厚 $30\mu\text{m}$ の多孔質膜の血液層側に平均 $0.2\mu\text{m}$ の緻密〔ちみつ〕層を単一材料にて実現したことにより、多孔質膜で問題となるプラズマリークを長期に防ぐ特性をもっている。

血液接触面の極薄な緻密層と多孔質層からなる非対称構造のポリメチルペンテン（PMP）製膜（図9）などがすでに製品化されています。また、そもそも孔がなく、プラズマリークを生じないシリコーン均質膜に対して、ガス透過性の向上を図ることで長期耐久性をもたす研究開発も行なわれています。

呼吸補助のための人工肺

科学技術の進歩に伴い、高性能なガス交換膜が開発され、長期間の使用にも耐えられるようになってきました。たとえば、極めて重症な急性肺障害の患者さんに対し高性能の膜型人工肺を用い、体外循環で傷んだ肺を1〜2週間休めて回復を待つといった治療法が日本を含めた先進国で行なわれています。

もっと長期間にわたって呼吸補助を可能とするための研究も進められています。膜の表面を生体の細胞表面に類似した構造にする試みはそのひとつですし、あるいは、組織工学を取り入れて、中空糸膜の血液との接触面を血管内皮細胞で被覆したハイブリッド型人工肺の研究もあります。

これらの超高性能膜型人工肺が実現すれば、肺移植を待つ患者さんの長期呼吸補助として安全に使用できるようになるでしょう。というのも、日本では、移植が必要なほど肺の状態が悪い患者さんの平均待機期間は3年近くに及んでおり、移植前に人工心肺装置にて命をつないでいる場合が少なからずあるのです。

さらに、体内に装着することにより、肺移植の適応にならない慢性呼吸障害の患者さんの肺の代替え臓器にもなり得るでしょう。

(市場晋吾／片桐伸将)

循環器—人工心臓 I : 次世代型人工心臓研究開発の現況

(独)国立循環器病研究センター 巽 英介

3節 循環器—人工心臓 I :

次世代型人工心臓研究開発の現況

1 はじめに

心臓の最も重要な機能は、全身に血液を送り出すポンプとしての機能であるが、人工心臓はそのポンプ機能を肩代わりする装置である。

心疾患は先進諸国における主要な死亡原因の一つであり、先進国全体で2,300万人以上の人々が心不全を患っている¹⁾。我が国では心疾患患者の年間死亡数は約16万人で、死因の第2位を占めるとともに、臓器別の死因ではトップキラーとなっている。近年、治療法の発達に伴って多くの心疾患患者が救命されるようになりつつあるが、その一方で心疾患罹患数は増加の一途をたどっており、これを克服するための対策の確立は、先進諸国における重要な医療政策課題である。

現在、不可逆性重症心疾患患者に対する唯一の治療法は心臓移植であるが、ドナーの不足がその症例数を制限しており、心臓移植で救命される患者数はそれを必要とする患者のわずか数%にすぎない²⁾。このような状況下で、心臓移植までのつなぎとしての人工心臓治療(bridge to transplantation ; BTT)、さらに恒久使用を目的とした人工心臓治療(destination therapy ; DT)に大きな期待が寄せられている。

2 人工心臓の歴史と現在の開発目標

1958年、Akutsuらが全置換型人工心臓(total artificial heart ; TAH)による動物実験で1.5時間の生存を得ることに成功したことが、本格的な人工心臓の研究開発の幕開けであるとされる³⁾。以後、1963年には空気駆動方式の補助人工心臓(ventricular assist device ; VAD)の臨床応用が行われて離脱成功および長期生存例が得られ⁴⁾、1969年および1981年には空気駆動方式のTAHがBTTとして臨床応用され

た⁵⁾。その後も米国や我が国を中心に継続的な開発が進められ、今日では重症心不全患者に対する短期使用やBTTとして広く臨床応用されるに至っている。

一方、BTTの出口となる心臓移植の症例数には限界があり、重症心疾患患者に対するDTとしての次世代型人工心臓が現在の開発目標となっている。次世代型人工心臓は、長期間安全に使用可能で、また自由な活動が可能なtether-freeとすることで高い生活の質(quality of life ; QOL)を患者に提供し、社会復帰を実現しうる体内埋込型のシステムである。我が国ではDTを必要とする患者に関する推計調査は行われていないが、1989～1991年に米国National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI)が設立した評価機関Institute of Medicine(IOM)のデータ²⁾に基づいて推察すると、心疾患死亡数を米国の20～25%と見積もって、55歳以下に限っても年間2,000～4,000人程度の必要患者が存在するものと考えられる⁶⁾。

人工心臓をBTTおよびDTとして用いるために必要な耐久性としては、それぞれ6ヵ月および2年間のevent freeでの使用が目安とされてきたが、心臓移植の症例数が少ない我が国ではBTTとしての使用期間が平均で2年を超える状況となっており、実質的にDTに求められる耐久性が必要となる。現在の実際の臨床成績上も、埋込み型VADを装着した患者が、我が国で5年以上、欧米では7年以上、良好な全身状態で長期生存している。これらのことから、次世代型システムの耐久性としては5年間以上を目標とすることが必要であろうと考えられる。

3 全置換型人工心臓(TAH)と補助人工心臓(VAD)

人工心臓を心機能の代替形態からみた場合、左心

および右心の全ポンプ機能を代替する TAH と、自己心臓を体内に残したまま左心または右心のポンプ機能の一部を代行する VAD の2種類に分類される。TAH は回復不能となった自己心臓を切除した後に同所性に埋め込まれ、ポンプ機能のすべてを肩代わりする。きわめて優れた循環維持能力をもつ反面、胸腔内に埋め込まれるために厳格な解剖学的適合性が要求される。自己心臓を切除するため、現状では一部を除いてほとんどが BTT として用いられている。一方、VAD は送脱血管によって生体と結合され、血液ポンプは体表または体内に置かれる。VAD は大多数の症例で左心補助に用いられるが、この場合脱血管は左心室心尖に、送血管は大動脈に挿入留置または縫着されるのが一般的である。全身循環を保って不全心の負荷を軽減するとともに、冠状動脈血流を維持して不全心の回復を促進する。自己心機能が回復すれば離脱しうが、それが望めない重症例では BTT あるいは DT として継続的に用いられる。

4 拍動流人工心臓と連続流人工心臓

血液の駆出形態からみた場合には、人工心臓は血

液を拍動性に駆出する拍動流型と、拍動のない連続流(定常流)で駆出する連続流型に分類される(図1)。拍動流型(図2)は、血液ポンプを収縮・拡張させて流入出弁の働きで血液を一方向性に駆出するもので、従来はこのタイプが一般的であった。血液ポンプは血液と直接接触するために良好な抗血栓性が求められ、血液適合性のよいポリウレタン等の高分子材料が用いられる。ほとんどのものでは血液接触面を smooth surface として血栓形成防止を図っているが、意図的に rough surface として偽内膜形成を促進して抗血栓性を得るタイプのものもある(図2(e))。人工弁には、チタンや pyrolytic carbon で作られ一般の人工弁置換術に用いられている機械弁、もしくは血液ポンプと同様の高分子材料で作られる各 VAD システム独自のポリマー弁(人工弁置換術には用いられない)が組み込まれる。駆動源としては、陽陰圧を交互に加える空気圧駆動方式のものが多く用いられてきたが(図2(a), (b), (c), (g)), 1980年代半ばから米国でモーターや電磁力を用いた電気駆動方式のものも開発され臨床応用が進められてきた(図2(d), (e), (f), (h))。しかしながら、拍動流型人工心臓は容積置換型ポンプであるためサイズが大きく体内埋込みが困難で、また拍動に伴う機械的耐久性も問題となり、近年の開発目標の主流

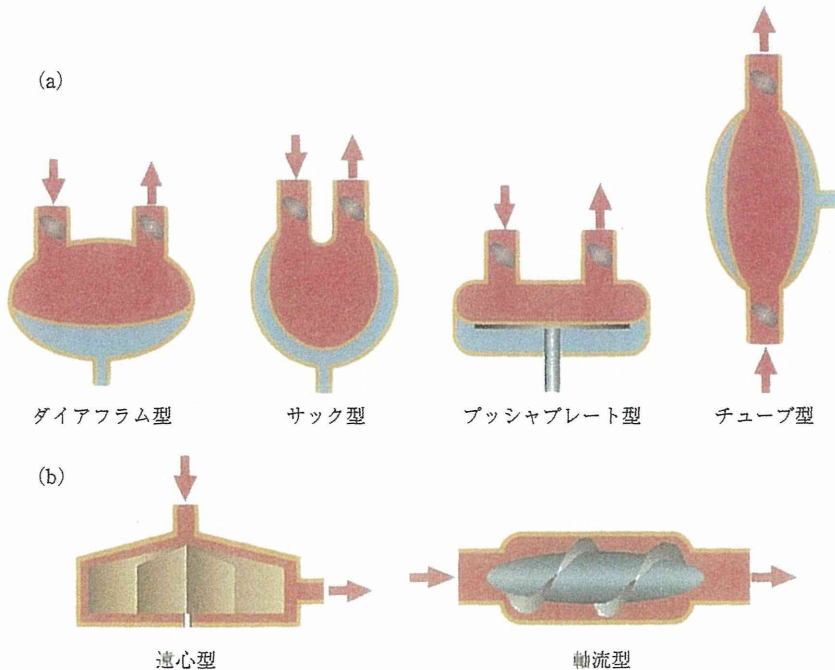


図1 拍動流型人工心臓(a)と連続流型人工心臓(b)(口絵⑩参照)

は連続流型人工心臓となっている。

連続流型は、モーターでインペラを回転させて血液を駆出する電気駆動方式のターボポンプで、軸流型と遠心型に大別されるが、いずれも血液はポンプ

由来の拍動がない連続流で駆出される(図3)。もともと心臓手術時の体外循環や一時的循環補助を目的に、ディスクローザブルのポンプヘッドをもつ遠心型ポンプが使われてきたが、構造が単純でエネルギー

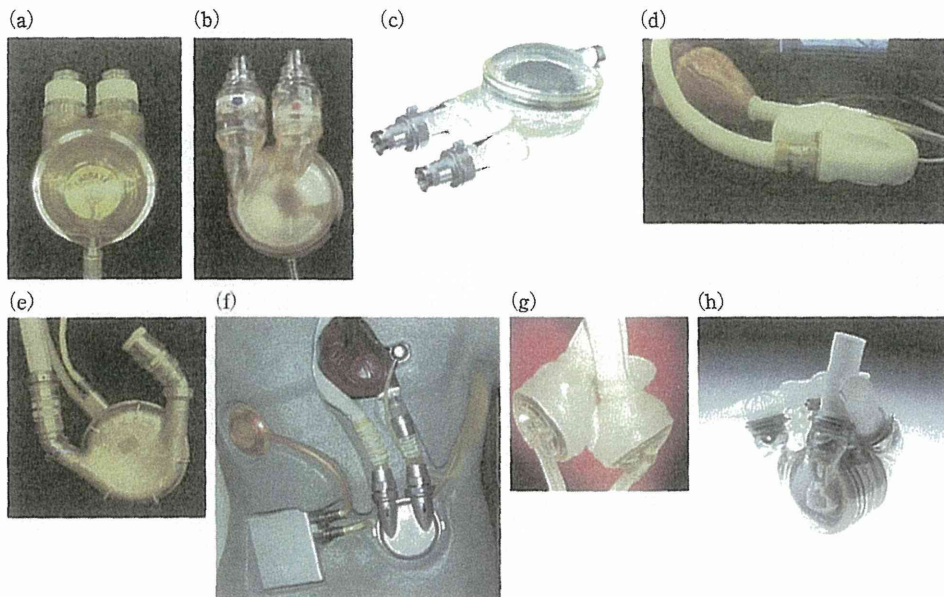


図2 拍動流型人工心臓(口絵⑩参照)

(a) 空気駆動方式 VAD の Thoratec, (b) Abiomed AB5000, (c) BerlinHeart EXCOR, (d) 電気駆動体内埋込み型 VAD の Novacor, (e) TCI HeartMate I, (f) 完全体内埋込み型 VAD の Arrow LionHeart, (g) 空気駆動方式 TAH の SynCardia, (h) 電気油圧駆動方式完全体内埋込み型 TAH の AbioCor

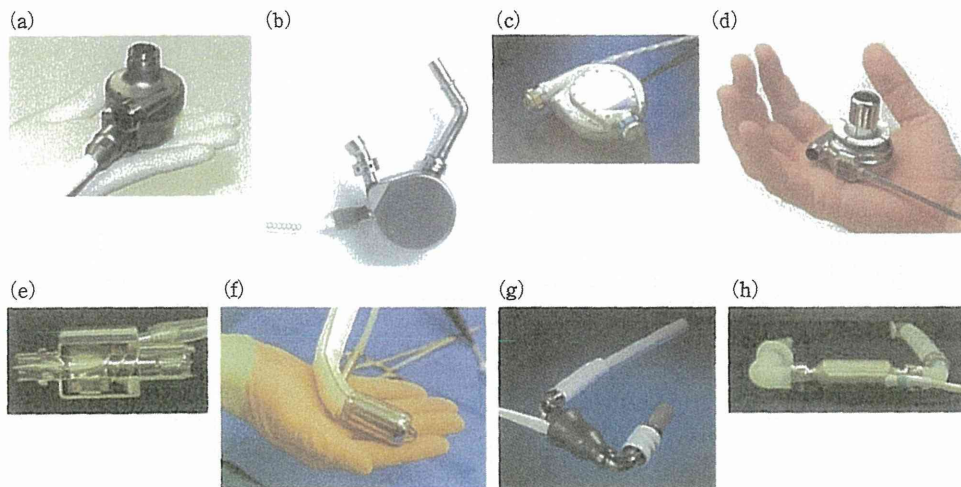


図3 連続流型人工心臓(口絵⑩参照)

遠心型 VAD(上段) : (a) 水封型軸シール構造をもつ Sun Medical EvaHeart, (b) 磁気浮上型の Terumo DuraHeart, (c) WorldHeart Levacor, (d) 動圧・磁気ハイブリッド軸受け方式の HeartWare
 軸流式 VAD(下段) : (e) ピボット軸受け機構を有する MicroMed HeartAssist 5, (f) Jarvik 2000, (g) Thoratec HeartMate II, (h) 磁気浮上型の Berlin Heart INCOR

効率も高く、また非容積型のため小型化が可能などの利点を有することから、近年体内埋込み型人工心臓として開発・臨床応用が進められている。最近では、回転軸を支持するベアリング機構をなくしてしまい、インペラがポンプ内部で非接触の浮遊状態で回転することで耐久性や抗血栓性の向上を図ったシステムも開発されている。このような完全非接触型ポンプには、回転するインペラの位置・姿勢を電磁的に能動制御する磁気浮上方式(図3(b), (c), (h))と、ミクロン精度に加工された動圧溝で発生する動圧により受動的な非接触制御を行う動圧軸受け方式(図3(d))がある。

5 体内埋込み型人工心臓

人工心臓の装着位置の点からは、血液ポンプを体表に置く体外設置型(図2(a), (b), (c))と体内に留置する体内埋込み型に分類できる。TAH(図2(g), (h))は駆動方式にかかわらずすべて体内埋込み型であり、また電気駆動方式VAD(図2(d), (e), (f), 図3(a)~(h))もすべて体内埋込み型である。体内埋込み型の電気駆動方式VADシステムは、ほとんどが血液ポンプとモーターからなる駆動部分のみを体内に埋め込み、体外から皮膚を貫通するケーブルを通して直接電力を供給するタイプのものである。その一方で、駆動部分のみならず独立駆動が可能な全サブシステムを体内に埋め込んだ電気駆動方式のVADおよびTAHシステムも開発され、少数ながら臨床応用も行われてきた(図2(f), (h))。これらは完全体内埋込み型システムと呼ばれ、基本的には血液ポンプを含む駆動ユニット、駆動制御部、体内電池、経皮エネルギー伝送部、経皮情報伝送部などで構成され、体内外を貫く駆動ラインなどが一切ない究極のシステムである。皮膚貫通部をなくすことで感染症のリスクを低減させ、体外電池の装着によって患者の行動制限を緩和することを目的としており、入浴時や急な停電時には体内電池による短時間の駆動も可能である。しかしながら、これらのシステムは現状ではいずれも拍動流型であり、体内埋込みパーツの数も多く、装置の全容積も大きくなる。そのため、適用可能な患者の体格は制限され、埋込み手術も複雑で、また埋込みパーツによる周辺組織の圧迫などの合併症が逆に増加することになり、近

年ではほとんど臨床使用されなくなっている。

6 拍動流型VADの開発

拍動流VADについては、我が国では東京大学型と国立循環器病センター(現国立循環器病研究センター)型の2種類の空気圧駆動方式VADが、臨床治験を経て1990年に薬事承認を得た。図4は、現在国内で最も多く使われている国立循環器病研究センター型のニプロ社製VADで、ポリウレタン製のダイヤフラム型のものである。我が国のVAD臨床例は累積で1,100例以上に及び、適用例の30~40%が離脱に成功し、25~35%の症例で長期生存が得られている⁷⁾。また、我が国では心臓移植待機患者の85%以上がVADを装着しており、平均補助期間も欧米の50~60日に対して2年を超える状況となっている(最長4年以上)⁸⁾。このような長期補助例の増加に対して、大型の駆動装置による患者の行動制限を緩和するため、小型軽量のキャリーバッグ型駆動装置(Mobart-NCVC)が国立循環器病研究センターで開発されて、患者のQOL改善に貢献している。しかし、安定した長期補助のためには、やはり体内埋込み型システムであることが必要である。

欧米では、空気駆動方式体外設置型であるThoratec(図2(a))やAbiomed AB5000(図2(b))、BerlinHeart EXCOR(図2(c))、電気駆動方式体内埋込み型のNovacor(図2(d))、TCI HeartMate-I(図2(e))などが、これまで数千例以上の多くの患者に対して臨床応用されている。NovacorやHeartMate-I

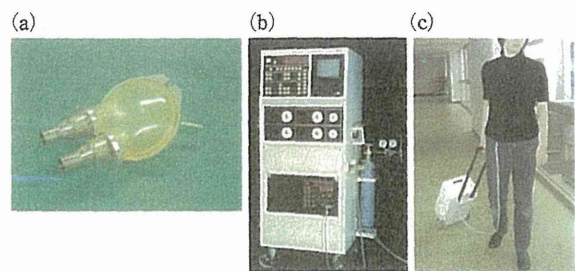


図4 (a) 国立循環器病研究センター型空気圧駆動方式補助人工心臓血液ポンプ
(b) 開発当初の重量 210 kg の駆動装置
(c) 重量 13 kg のキャリーバッグ型小型駆動装置 Mobart-NCVC。

は腹腔内に埋め込まれ、電気エネルギーは皮膚を貫通するケーブルで直接体外から送られる。一方、Pennsylvania 州立大学で開発された電気機械式の完全埋込み型 VAD システム(図 2(f))は、Arrow International 社により開発・臨床応用が進められてきたが、前述のような問題点が理由となり、現在では使用されていない。

拍動流 TAH に関しては、Utah 大学の空気圧駆動方式 TAH である Jarvik 型を中心に、開発・臨床応用が進められてきた。1982 年からは 5 例に対して世界で初めて DT を目的とした埋込みも行われたが、当時感染症や血栓塞栓症が大きな問題となり、以後は全例 BTT として用いられている。Jarvik 型 TAH の技術は CardioWest 社から SynCardia 社へと引き継がれ、現在に至っている(図 2(g))。一方、電気駆動方式の体内埋込み型 TAH システムは、両心補助が可能な体内埋込型システムのニーズ²⁾に応えるものとして、米国では 1988 年から国立衛生研究所(National Institutes of Health ; NIH)の開発プロジェクトとして開発が進められた⁹⁾。その結果、Abiomed 社の電気油圧駆動方式の AbioCor システム(図 2(h))が 2001 年 7 月に初めて臨床応用され、以後 14 例の患者に対して臨床試験が行われて、最長 1 年以上の生存が得られた。しかしながら、サイズの小さな患者には適用が困難であり、現在は臨床使用が実質的に中断された状態にある。

7 連続流型 VAD の開発

連続流型 VAD では、血液ポンプ内部のインペラが毎分数千回転で回転して、流入した血液を流出口から吐出する。もともとはインペラの軸がボールベアリングで支えられる構造で、軸周囲のシール破綻による血液侵入が問題であったが、その後 1 点または 2 点のピボット軸受けなどでインペラが支えられるシールレス機構が開発された(図 3(e), (f), (g))。このような接触型インペラの軸受けの材料には、サファイア、チタン、セラミック、超高分子量ポリエチレンなどが用いられる。磁石を内蔵したインペラが、外部モーターユニットと磁気カップリングして回転する。構造が比較的単純で小型化が可能のため、1990 年代に入って連続流ポンプを用いた体内埋込み型 VAD の開発が進められたが、年単位の安全な

駆動を実現するために、毎分数千~1 万数千回転で回転するインペラによる血液損傷・破壊を防ぐとともに、長期間の抗血栓性と機械的耐久性を獲得する必要があった。近年では、さらなる耐久性や抗血栓性獲得を目指して、支持機構を完全になくした非接触型インペラを有するシステムの開発も進められている。このような完全非接触型ポンプには磁気浮上方式(図 3(b), (c), (h))と動圧軸受け方式(図 3(d))があるが、前者ではインペラの位置・姿勢を電磁的に能動制御する高度のメカトロニクス技術が必要で、サイズの制御部分の追加によりやや大きめとなる。一方、後者ではミクロン精度に加工された動圧溝によって発生する動圧により受動的制御が行われ、きわめて高度の加工精度が求められるものの、制御部分は必要でないため、より小型化が可能である。

また、電気駆動方式の体内埋込型システムではエネルギー効率も重要である。エネルギー効率が高いほどバッテリーによる駆動時間が長くなり、体内での熱発生も抑制することができる。ヒトの組織が耐えられる体内の熱発生は 0.08 W/cm^2 程度といわれているので、体内に埋め込んだときに火傷による組織障害や壊死を引き起こさないように、VAD の表面積やデザインも、周辺組織や血中への熱放散を考慮して決定する必要がある。また、連続流ポンプからは拍動性のない連続流で血液が駆出されるため、とくに自己心の拍動が弱い場合には全身の血液循環も拍動性が減弱した状態となる。このような状態に生体が短期的・長期的にどのように反応するかといった、VAD 使用時の病態生理も同時に検討していく必要がある。2000 年代に入ってからはこのような医学的・工学的課題を克服しながら開発が大きく進展し、現在では図 3 に示したような複数の体内埋込み型連続流 VAD システムが臨床応用されつつある。これらのうち Sun Medical 社の EvaHeart(図 3(a))および Terumo Heart 社の DuraHeart(図 3(b))は我が国発の体内埋込み型 VAD システムであり、ともに 2010 年後半の薬事承認を経て、2011 年 4 月に保険償還が開始された。今後、これら体内埋込み型 VAD の臨床例が大幅に増加していくことが予想される。

8 おわりに

人工心臓について、研究開発の現況を中心に述べた。長期使用が可能な次世代型人工心臓システムの開発は、不可逆性重症心不全を患う患者に福音をもたらすものであり、人工心臓を装着した患者の救命・社会復帰が一般的な日常医療の一環となる日が一日も早く訪れることが望まれる。

【引用・参考文献】

- 1) J.G. Cleland, A. Khand and A. Clark : The heart failure epidemic : Exactly how big is it?, *Eur. Heart J.*, **22**, 623-626(2001).
- 2) J.R. Hogness and M. VanAntwerp (eds.) : Committee to Evaluate the Artificial Heart Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Health Care Service, Institute of Medicine, The Artificial Heart : Prototypes, Policies, and Patients, National Academy Press, Washington DC(1991).
- 3) T. Akutsu and W.J. Kolff : Permanent substitutes for valve and hearts, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **4**, 230-232(1958).
- 4) M.E. DeBakey : Left ventricular bypass pump for cardiac assistance, Clinical experience, *Am. J. Cardiol.*, **127**, 3-11(1971).
- 5) D.A. Cooley, D. Liotta, G.K. Hallman et al. : First human implantation of cardiac prosthesis for staged total replacement of the heart, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **15**, 252-263(1969).
- 6) E. Tatsumi, T. Nakatani, K. Imachi, M. Umezu, S. Kyo, K. Sase, S. Takatani and H. Matsuda : Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts : A survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System, *J. Artif. Organs*, **10**, 187-194(2007).
- 7) 日本臨床補助人工心臓研究会 : レジストリー(2009).
- 8) 心臓移植. 日本臓器移植ネットワーク *News Letter*, **5**, 5-6(2005).
- 9) Request for Proposal No. NHLBI-HV-92-28, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda(1992).

<巽 英介>