



高度心不全に対する補助循環法としてのVentricular Assist Cupの有用性に関する実験的研究

筋, 隆

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-03-17

(Date of Publication)

2013-10-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2327

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3156477>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002327>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



高度心不全に対する補助循環法としての
Ventricular Assist Cupの有用性に関する実験的研究

筋 隆、山下 長司郎、岡田 昌義

神戸大学医学部外科学第二講座

(指導：岡田昌義教授)

key words : 高度心不全、循環補助、Ventricular Assist Cup、
non-blood-contacting device

要 約

我々は、血液と全く接触しないVentricular Assist Cupを作製し、その有用性について実験的検討を行った。すなわち、成犬の心室を包み込む、housingとdiaphragmの2層よりなるワイングラスのカップ様のVentricular Assist Cupを作製した。層間に空気を送気すると柔軟性のあるdiaphragmがカップ内に突出した形状となり両心室を外側から圧排し、圧補助が行えるようにした。心不全状態に対してVentricular Assist Cupを装着し自己心拍に同期させ駆動したところ、左室収縮期圧は 69.2 ± 6.5 mmHgから 88.7 ± 7.3 mmHgへと28%の上昇を示し、また体血圧の収縮期は 69.4 ± 3.7 mmHgから 90 ± 5.6 mmHgへと30%の上昇を示した。心拍出量は 0.67 ± 0.17 l/min.から 0.97 ± 0.31 l/min.へと45%の増加を示した。さらに心室細動下でのVentricular Assist Cup作動では血圧80/38mmHg、心拍出量は1.0 l/min.を維持することができ補助効果が認められた。Ventricular Assist Cupは補助循環として有効であり、かつ本法は血液と全く接触しないため、抗血栓性を考慮した場合、有用な手段であると考える。

key words : 高度心不全、循環補助、Ventricular Assist Cup、
non-blood-contacting device

緒 言

強力な薬物療法にもかかわらず心臓のポンプ機能が不全状態に陥り、全身の血行動態が維持できなくなった場合、何らかの補助循環が不可欠である。かかる重篤な病態に対して現在、本邦では、大動脈バルーンポンピング (Intra-Aortic Balloon Pumping : IABP)、静脈動脈バイパス (Veno-Arterial Bypass : VAB)、左心バイパス (Left Heart Bypass : LHB)、補助

人工心臓(Ventricular Assist Device : VAD)が、この順に一般的に応用されている。しかしいずれの補助循環法も血液と接触する方法であり、抗血栓性が大きな問題点となっている。そこで我々は、発想を転換して血液と接触しない補助手段としてVentricular Assist Cupを独自に作製し、その補助循環の有用性について実験的研究を行ったのでその成績を報告する。

対象並びに方法

成犬 10頭 (体重 8.5 ~ 15kg、平均12.6kg) を雄雌の区別なく使用して、まず、心室サイズおよび形状計測より、心室を包み込む内径50mm、深さ45mmのワイングラス様のカップ型のVentricular Assist Cupを作製した。構造はポリエーテルポリウレタン製のhousingとdiaphragmの2層よりなり、その間にチューブを介して空気を送気すると柔軟性があるdiaphragmがカップ内に突出した形状となり、吸引するとdiaphragmが元に戻るようにして、diaphragmにより両心室を壁外から圧排し、圧補助が行えるようにした。また、diaphragm側には心室中隔に沿うようにステント (ポリアミド補強パイプ) を接着し、その部分のdiaphragmが固定されるようにすることにより、右室、左室の自由壁が外側から均等に最も圧排されるようにした。Ventricular Assist Cup内腔の拡張期容積50 ml、最大収縮期容積15mlで、その間を調整可能とした (Fig. 1, 2)。

以上のVentricular Assist Cupを用いて成犬5頭に対して急性期実験を行った。まず、全身麻酔はketamine hydrochloride (10mg/kg) の筋注およびthiamylal sodium (5mg/kg) の静注にて導入した後、気管内挿管下に調節呼吸とし、pentobarbital持続静注およびpancuronium bromideの静注によって呼吸管理を維持した。手術は、胸骨を正中切開、心嚢切開のアプローチ下に心室を露出して、Ventricular Assist Cupを装着した。この際、心膜でカップを包み込み、さらにチューブを胸壁に縫着することにより、Ventricular Assist Cupを強固に固定することができた (Fig. 3)。

Ventricular Assist Cupの駆動装置は、TOYOBO社VCT-200を用いた。胸部上行大動脈に電磁流量計を装着して、心拍出量の測定を、大腿動脈にて動脈圧を、大腿動脈より挿入したカテーテル（5Fr pig tail）にて左室圧を、大腿静脈より挿入したSwan-Ganzカテーテルにて右室圧と中心静脈圧を各々測定した。

β -blockerの静注と容量負荷により作製した薬物性の心不全状態下にVentricular Assist Cupを心電図のトリガーのもとで自己心拍の収縮期に同期させ作動した。駆動条件としては、最大駆動圧を100mmHg、% systole（1心拍における収縮期時間の割合）を35%で行い、心拍出量、動脈圧をモニターしながら、その時点における最大補助ができるように駆動圧並びに% systoleを微調整した。その際の送気量は約20～25cc前後となった。

上述の各測定値はVentricular Assist Cup駆動後、循環動態が安定した後に測定した。一方、実験終了後に血栓の有無について検討した。

各測定値はmean ± standard errorsで表した。心不全モデルにおけるVentricular Assist Cup駆動前後の循環動態測定値の比較検討にはunpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと評価した。

本実験は、神戸大学医学部動物実験委員会の指針に基づいて施行した。

結 果

β -blockerの静注と容量負荷により、大動脈収縮期圧 69.4 ± 3.7 mmHg、心拍出量 0.67 ± 0.17 l/min.、中心静脈圧 14.4 ± 2.5 mmHgという心不全の状態を作成することができた。

Fig.4は、Ventricular Assist Cupを作動させた際の動脈および左室圧の波形を示すが、Ventricular Assist Cup作動時には収縮期圧の上昇が認められた。また、Ventricular Assist Cupを駆動したところ、左室収縮期圧は 69.2 ± 6.5 mmHgから 88.7 ± 7.3 mmHgへと28%の上昇を示し、また動脈収縮期圧も 69.4 ± 3.7 mmHgから 90.0 ± 5.6 mmHgへと30%の上昇を示した。心拍出量

は 0.67 ± 0.17 l/min.から 0.97 ± 0.31 l/min.へと45%の有意な増加を示し($p < 0.05$)有効な心補助効果が認められた。一方、右室収縮期圧は 25.8 ± 4.5 mmHgから 38.4 ± 3.9 mmHgへと49%の上昇を示した($p < 0.05$)。他方、中心静脈圧は、 14.4 ± 2.5 mmHgから 13.0 ± 1.9 mmHgへと10%の低下を示した($p < 0.05$)。さらに、左室および右室の拡張期圧に関して検討したが、それぞれ 12.0 ± 2.1 mmHgから 11.3 ± 1.2 mmHgと、 10.0 ± 2.6 mmHgから 9.9 ± 1.6 mmHgと有意な変化は認めなかった (Fig. 5)。成犬一頭で電氣的刺激による心室細動下にVentricular Assist Cupを駆動させたところ、血圧は80/38 mmHg、心拍出量は1.0 l/min.と良好な血行動態を維持することができた (Fig. 6)。

このように急性期実験では、Ventricular Assist Cupの駆動によりカップのずれや回転はなく、また心膜の裂傷等の損傷は認められなかった。また1時間のVentricular Assist Cupの駆動の後、実験を終了し心臓を摘出して心腔内を検索したが、血栓形成や心筋障害は認められなかった。

考 察

近年、補助循環の発達により不全心に対して大動脈バルーンポンピング (IABP)をはじめ、静-動脈バイパス(VAB)、左心バイパス(LHB)、補助人工心臓(VAD)等が広く臨床面で応用されている^{1, 2, 3, 4}。また経皮的に実施で経皮的心肺補助法(percutaneous cardiopulmonary support : PCPS)の出現により、さらに補助循環を施行する頻度が増加している^{5, 6}。しかしこれらはいずれも血液と接触する方法であり、血栓形成、塞栓やまたheparin等の抗凝固剤による出血の合併症を生じ致命的となる可能性が存在する^{7, 8, 9, 10, 11}。最近では回路のheparin coatingや抗血栓性材料の開発により、血栓形成を予防する実験的並びに臨床的研究が実施されているが、いまだ解決されていない問題が山積みしている^{12, 13, 14, 15}。そこで今回我々は、血液と全く接触しないVentricular Assist Cupを独自に作製して本研究を開始し

た¹⁶⁾。今回の我々の急性期実験では、心不全状態でVentricular Assist Cupを駆動したところ、左室収縮期圧で28%、大動脈収縮期圧で30%の上昇がみられ、また、心拍出量では45%と有意な増加を認め、心不全時における補助循環法としての本システムの有用性を確認した。本研究で心拍出量が著明に増加した点は、このVentricular Assist Cupが左室のみならず右室に対して均等に作動したため、両心での心補助効果が得られた結果であると考えられる。本法の様に心室を包むようにVentricular Assist Cupを取付けた場合、一方では心臓の拡張期障害をきたすのではないかという危惧も考えられる。しかし、本研究では装着時並びに駆動時には、中心静脈圧は $14.4 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ から $13.0 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ へと統計学的にむしろ有意に低下($p < 0.05$)したこと、また左右心室の拡張終期圧(end diastolic pressure)が駆動前後でそれぞれ $12.0 \pm 2.1 \text{ mmHg} \rightarrow 11.3 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ 、 $10.0 \pm 2.6 \text{ mmHg} \rightarrow 9.9 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ へと上昇を認めなかった事実から、Ventricular Assist Cupの装着に起因する拡張期障害は発生していないと考えられた。この様に心室を取り巻くようにして圧補助を行う概念は1960年代からAnstadtらによって一時見られたが、いまだに広く普及していないのが現状である^{17, 18)}。その理由としては、Anstadtらのカップは、カップ底に孔がありそこよりチューブを介して持続陰圧をかけ心室の心尖部を吸着することにより装着し、固定を行っていたのである。したがって、駆動装置以外に持続陰圧装置が必須となり、システムとしては大がかりとなるからである。われわれの作製したVentricular Assist Cupは、血液と全く接触しないこと、両心補助であることはAnstadtらのカップと共通である。しかし、その大きな相違点は、1) カップ内にステントがあり、心室中隔がこのステントに沿うようにカップを装着することにより、心室中隔の圧排変形を防止し、心室の自由壁が最も圧排されるようになっていること、2) またカップの装着固定を心臓に縫着することなく自己心膜にて包み込み、更にチューブを胸壁に縫着し、固定を補強している点である。本装置は心室壁の外側から圧排による補助であるため、心臓とVentricular Assist Cupとの接着が特に重要となる。心臓とカップの装着は、縫合固定や吸引固定などが、

一般的には考えられるが、われわれは予備実験で心臓に縫着を行った後駆動操作を施行したところ、心筋の裂症・出血のために実験の継続は不可能であった。また吸引固定の手段では、先に述べたように駆動装置とは別にあらたに吸引装置が必要となる。そこで我々は、Ventricular Assist Cupを心嚢腔に留置し、自己心膜で包み込む固定法を考案した。心膜は心臓血管外科領域においては心内修復の材料としても広く使用されており¹⁹⁾、²⁰⁾、十分な強度があると考え、これを応用した。今回の実験では、心膜の断裂、裂症は認められなかった。今回、我々の開発した装置ならびにその装着と固定のシステムにより、両心室へ圧力が有効に伝達され、心拍出量の増加、体血圧の増加が認められ、良好な補助効果が呈示された。

結 論

1) 今回われわれが作製したVentricular Assist Cupは補助循環法として有効であった。2) この方法は血液と全く接触しないため、抗血栓性の観点からみて臨床応用に対して非常に有望であると結論された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に御協力いただきました神戸大学医学部第2外科医局員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

1) DeBakey, M.E. : Development of a ventricular assist device. Artif. Organs 21: 1149-1153, 1997.

2) 葉玉哲生、高崎英巳、森義顕：心臓手術における体外循環離脱困難例および術後重症心不全にたいする補助循環としてのVAバイパスの有効性に関する検討。日外会誌 94：1153-1158, 1993.

3) Lick, S.D., Conti, V.R., Zwischenberger, J.B., and Kurusz, M. : Simple technique of left heart bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 61: 1555-56, 1996.

4) Magovern, G.J.Jr. : Adult placenta: the ECMO experience in patients with a coronary artery bypass graft and post cardiectomy cardiogenic shock. *ASAIO-J.* 42: 19-23, 1996.

5) Sasaoka, Y., Nakatani, T., Nonogi, H., Miyazaki, S., Kito, Y., Takano, H., and Kawashima, Y. : Clinical experience of percutaneous cardiopulmonary support. *Artif. Organs.* 20: 733-736, 1996.

6) Urbanek, P., Bock, H., and Vicol, C. : Percutaneous cardiopulmonary support (PCPS). *Cardiology.* 84: 216-221, 1994.

7) Barnett, M.G., Swartz, M.T., Peterson, G.J., Naunheim, K.S., Pennington, D.G., Vaca, K.J., Fiore, A.C., McBride, L.R., Peigh, P., and Willman, V.L. : Vascular complications from intraaortic balloons: risk analysis. *J. Vasc. Surg.* 19: 81-89, 1994.

8) McManus, M.L., Kevy, S.V., Bower, L.K., and Hickey, P.R. : Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 126: 900-904, 1995.

9) Sakamoto, T., Maruyama, T., Sugano, T., Arai, H., and Suzuki, A. : Prevention of left ventricular thrombus formation during pneumatic pump assist. *Cardiovasc. Surg.* 3: 84-86, 1995.

10) Spanier, T., Oz, M., Levin, H., Weinberg, A., Stamatis, K., Stern, D., and Rose, E. : Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 1090-1097, 1996.

11) Stallion, A., Cofer, B.R., Rafferty, J.A., Ziegler, M.M., and Ryckman, F.C. : The significant relationship between platelet count and hemorrhagic complications on ECMO. *Perfusion.* 9: 265-269, 1994.

12) Lazzara, R.R., Magovern, J.A., Benckart, D.H., Maher, T.D.Jr., Sakert, T., and Magovern G.J.Jr. : Extracorporeal membrane oxygenation for adult post cardiomyopathy cardiogenic shock using a heparin bonded system. *ASAIO-J.* 39: 444-447, 1993.

13) 中谷武嗣、西村隆、江屋一洋、戸田宏一、脇坂佳成、武輪能明、宮崎幸治、馬場雄造、増澤徹、巽英介、妙中義之、高野久輝、佐藤正喜、柏原進 : ヘパリン化ポリウレタンを用いた補助人工心臓用血液ポンプの検討。 *人工臓器* 26 : 86-92, 1997.

14) Palmer, K., Ehren, H., Benz, R., and Frenckner, B. : Carmeda surface heparinization in neonatal ECMO system: long-term experiments in a sheep model. *Perfusion.* 10: 307-313, 1995.

15) Slater, J.P., Rose, E.A., Levin, H.R., Frazier, O.H., Roberts, J.K., Weinberg, A.D., and Oz, M.C. : Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *Ann. Thorac. Surg.* 62: 1321-1328, 1996.

16) 筋隆、岡田昌義、芳村直樹、野原秀晃、安宅啓二、太田稔明 : Ventricular Assist Cupに関する実験的研究。 *人工臓器* 24: 938-940, 1995.

17) Anstadt, G.L., Schiff, P., and Baue, A.E. : Prolonged circulatory support by direct mechanical ventricular assistance. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs* 12: 72-79, 1966.

18) Coogan, C.P., Casey, H.W., Skinner, D.B., and Anstadt, G.L. : Direct mechanical ventricular assistance. *Arch. Path.* 87: 423 - 431, 1969.

19) Khoury, W., Lang, Lazdunski, L., Vernant, F., Thibert, M., and Leca, F. : Pedicled pericardium for repair of right ventricular outflow tract and pulmonary arterial stenosis in tetralogy of Fallot; a six year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 424-432, 1996.

20) 小宮達彦、石井修、山崎和裕、山田和紀、河内和宏、神崎義雄 : 急性心筋梗塞に合併した亜急性型左室自由壁破裂に対する外科治療ー特に心膜パッチ接着法についてー。 *日胸外会誌* 44 : 806-810, 1996.

EXPERIMENTAL STUDY ON USEFULNESS OF VENTRICULAR ASSIST
CUP AS A MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT
FOR SEVERE HEART FAILURE

Takashi AZAMI, Chojiro YAMASHITA, and Masayoshi OKADA

Division II, Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

ABSTRACT

We developed Ventricular Assist Cup which can assist without contacting blood directly, and evaluated its usefulness using 5 mongrel dogs. This device, shaped like a wineglass, has a size enough to wrap the right and left ventricles and consists of hemisphere housing and an inner diaphragm fixed to the housing by a stent. The compressed air sent into the space between the housing and diaphragm, inflates the flexible diaphragm into the inside of the cup so that the bilateral ventricles are pressed from the outside of the heart. When the movement of diaphragm was synchronized with heart beats, the left ventricular systolic pressure (mean \pm SE) increased from 69.2 ± 6.5 mmHg to 88.7 ± 7.3 mmHg. The systemic systolic pressure increased from 69.4 ± 3.7 mmHg to 90.0 ± 5.6 mmHg. The cardiac output also increased from 0.67 ± 0.17 L/min. to 0.97 ± 0.31 L/min. In a mongrel dog with ventricular fibrillation, blood pressure and cardiac output maintained 80/38 mmHg and 1.0 L/min., respectively, by means of Ventricular Assist Cup. These results indicate that our newly developed Ventricular Assist Cup

is useful for circulatory support to severe heart failure. Our device has no direct contact with blood, therefore anticipating the decrease in a frequency of the risk of thrombosis.

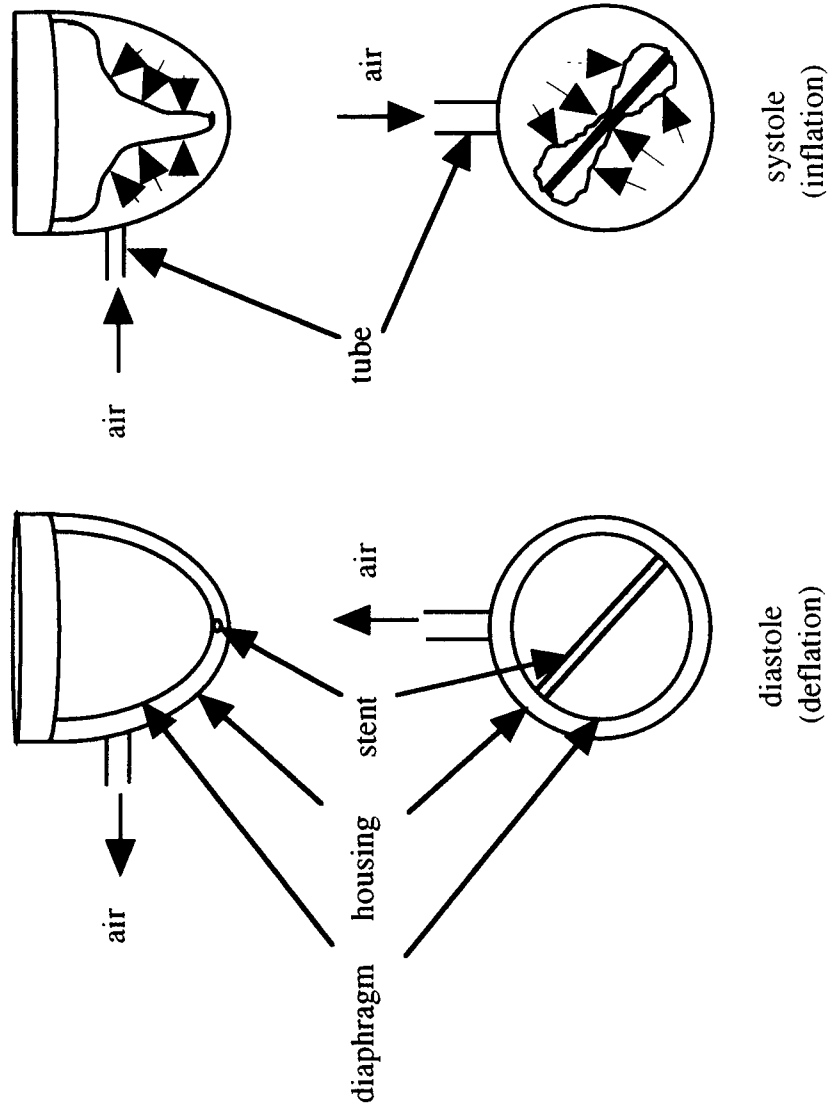


Fig. 1 Ventricular Assist Cupの図式

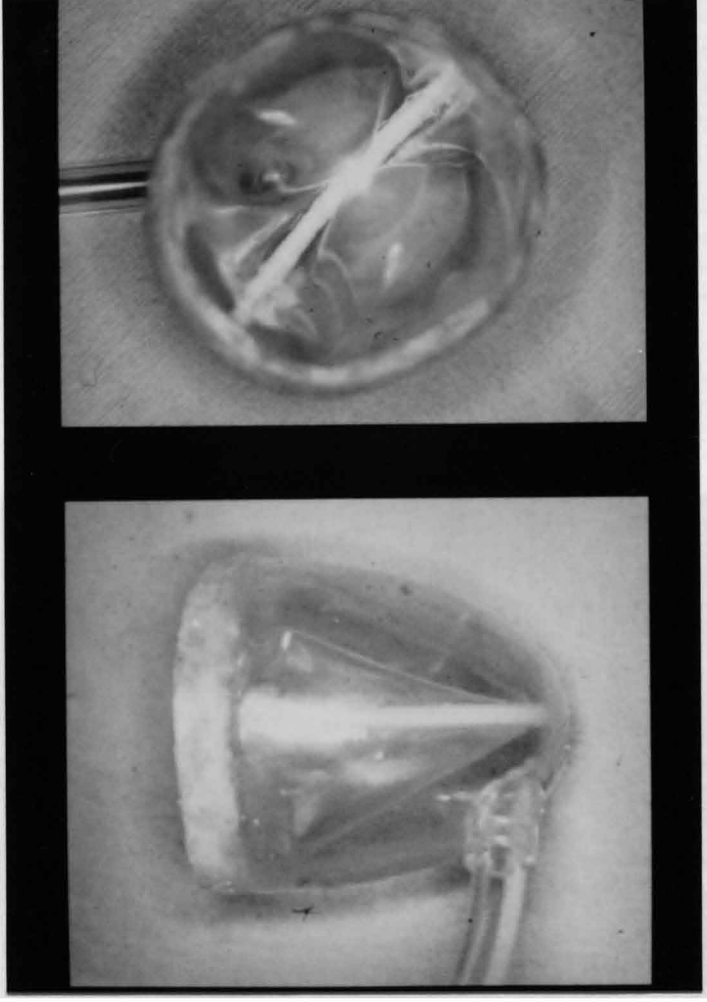


Fig. 2 開発したVentricular Assist Cup (収縮期)

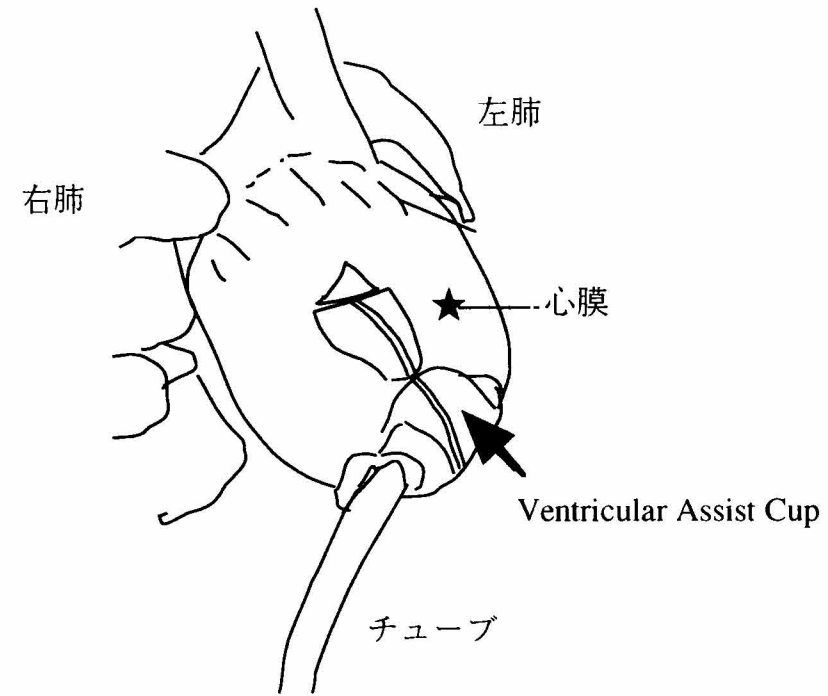


Fig. 3 Ventricular Assist Cupを成犬心に装着した実際の写真とその模式

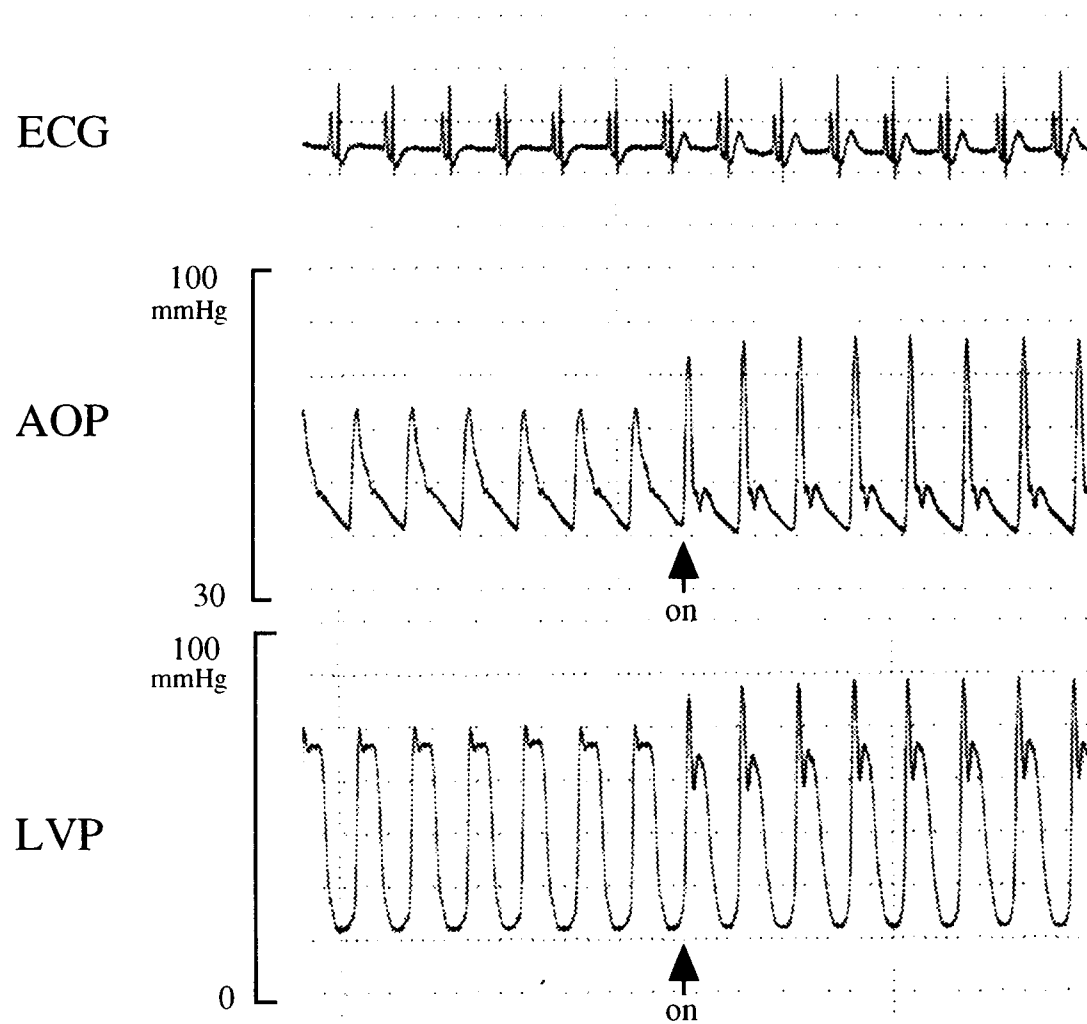


Fig. 4 Ventricular Assist Cup駆動時における圧波形
 心電図(electrocardiogram : ECG)、動脈圧(aortic pressure : AOP)、左室圧(left ventricular pressure : LVP)

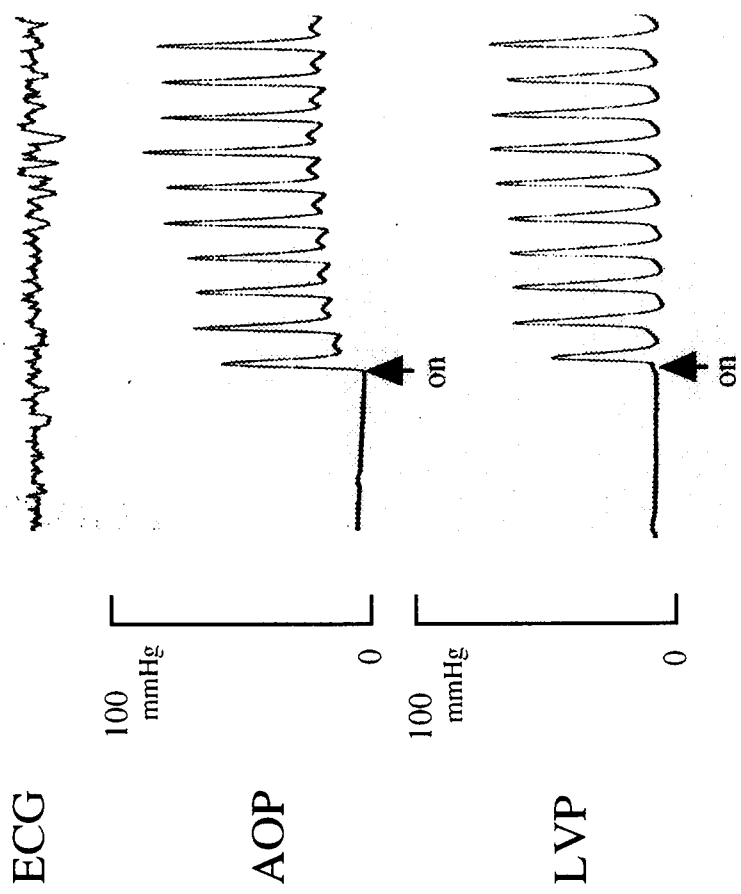


Fig. 6 心室細動下におけるVentricular Assist Cup駆動時の大動脈および左室圧波形