

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592048

研究課題名(和文) 右心不全に対する人工心筋を用いた全植え込み型右心補助デバイスの開発

研究課題名(英文) Development of implantable artificial myocardial assist device for right ventricular support

研究代表者

増田 信也 (MASUDA, SHINYA)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：30596094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：Mock回路にて補助効果を確認し、デバイスの構造を決定した。デバイスのmock回路での実験に平行し、右室自由壁にエタノールを注射し犬慢性右心不全モデルを作成した。エタノール注射後2週間で右室仕事量(RVSW)の低下および肝臓の病理学的所見でうっ血肝を呈しており、慢性右心不全モデルとした。人工心筋を用い、右心不全モデルに対し、急性実験を行った。人工心筋による右心補助により、左室拡張期末期容積の増大を認め補助効果を認めた。当初の予定の慢性実験は、デバイスの改良の後に行う計画としている。

研究成果の概要(英文)：We confirmed a supporting effect in Mock circuit and decided a structure of the device and made a canine right heart failure model by injected ethanol to a free wall of right ventricle. After 2 weeks on injection ethanol, in a canine model, RVSW reduced and a pathological liver congestion was revealed. We carried out an acute experiment for a right heart failure model with a device of artificial myocardium. The device of artificial myocardium led the increase of left ventricular end-diastolic volume. We would improve this device and perform the chronic experiment for effectiveness.

研究分野：医歯薬学

キーワード：右心不全 人工心筋 右心不全モデル 心臓外科 人工心臓

1. 研究開始当初の背景

重症心不全患者数が増加する一方で、深刻なドナー不足のため、移植待機期間が長期化しており、移植までの橋渡し治療目的に補助人工心臓治療が行われる。一般的に補助人工心臓を要したとしても、左心補助人工心臓 (LVAD) のみの装着で血行動態が安定する場合が多い。LVAD の駆動により、肺高血圧が軽減され右室負荷が軽減されることにより、十分な右心機能でなくとも静脈血を、肺循環を介して左心系に送り出すことができるからである。一方で、LVAD 装着後に右心不全が顕著となる患者も存在する。LVAD 装着による潜在的右心不全の顕在化や、心室中隔の変位、手術中の右心梗塞 (空気塞栓を含む)、心筋保護不良などのための **myocardial stunning**、不整脈、あるいは本来の右室機能不全 (心筋症、急性心筋炎など) などが原因として挙げられているが、右心不全発症の予測因子はなく、諸家らの論文では右心不全発生率は 15~40% と報告されている。一酸化窒素吸入や強心剤の持続点滴による内科的治療で右心不全を克服できる場合もあるが、右心系の機械的補助 (右心補助人工心臓 (RVAD) や右心バイパス、ECMO) が必要になる場合がある。仮に急性期に右心不全を回避または軽減したとしても、その後の移植待機期間は国内では 3~4 年は要すると考えられ、低右心機能が長期間の循環動態に影響を及ぼすことは明らかである。

右心系の機械的補助が必要になる場合、第一選択として自己肺酸素化良好の場合は右心バイパス、酸素化不良の場合は ECMO による短期的補助が行われるが、いずれのデバイスも中止する際には再開胸による離脱が必要になる。術前より重度の右心不全が明らかな場合は、長期の右心補助目的に RVAD が選択される。体外設置型の補助人工心臓を用いた両心補助となると、4 本の送脱血管を上腹部から体外に誘導する必要がある。長期の心不全状態のため Cachexia で腹壁が薄く、免疫能も落ちている患者の場合、縦隔炎を併発する可能性を高める。現在、国内でも植込み型補助人工心臓が使用可能となったが、両心補助人工心臓 (BVAD) が必要となった場合、痩せ型で体格が小さいことが多い心不全患者に、2 つのポンプを胸腔内に植込むスペースが十分あるとは限らず、ポンプによる圧迫で他臓器への影響が生じると思われる。

より低侵襲で、シンプルな RVAD の代替治療法が確立されれば、複数回手術の回避、**Mass effect** の少ない長期間の右心補助が可能となり、長期間の心臓移植待機期間に、より安定した循環動態を保つことが可能になると思われる。さらに、両心補助人工心臓 (BVAD) が必要な患者のみならず、心筋梗塞、急性心筋炎、心臓手術後の心筋保護不良などのための **myocardial stunning**、不整脈などを原因とした右室機能不全のみの補助に対し

ても応用可能と考えられる。

2. 研究の目的

難治性心不全に対する最終治療手段は心臓移植であるが、ドナー不足による長期待機期間の橋渡しの役割として補助人工心臓 (VAD) がある。通常は左心系のみの VAD で長期待機期間をするが、慢性期の右心不全遷延は循環悪化因子となる。一方で 2 つの VAD を用いた両心 VAD での長期待機は成績も不良である。侵襲の少ない、効率的右心補助が可能となれば右心不全を回避し、移植到達の可能性は高まる。本研究では人工心筋を用いた全植込み型右心補助デバイスを開発し、慢性右心不全モデルを作成し、デバイスを装着、血行動態学的、病理学的評価を行い、その長期耐久性、有効性について確認することを目的とする。

3. 研究の方法

エタノール右室心筋内注入法を用いて犬の右心不全モデルを作成する。その右心不全モデルの右心室表面に人工心筋を縫着する。心拍動に同期して作動するようペーシングリードを装着。ジェネレーターと人工心筋を接続して埋め込みを終了する。装着前後、及び慢性期においてカテーテルなどを用いた血行動態評価、屠殺後の肝臓組織を用いた病理形態学的評価により、右心不全に人工心筋を用いた右心循環補助療法の有効性、安全性について評価する。

(1) 小型右心補助人工心筋

従来開発を行ってきた左心型人工心筋を改良し、体重 15kg 程度の動物の心臓に装着できるよう小型化改良を行った。形状記憶合金線維を並列接続とした構造で、一端から電力を供給することによってベルト状の形状記憶合金バンドが収縮し装着された心臓壁面に対して力学的に収縮サポートする構成とした。従来型では、これらの駆動構成部分をシリコンラバーで接着させた構造であったが、狭小な胸腔内および胸腔内への埋め込みと、右室壁に対してコンプライアンスを小さくする必要から、シリコンラバー厚を従来形状よりも薄型とし、接合部分を縫合糸による固定とシリコンラバー接着を併せて実施することで、中型動物以下の心臓壁にも装着可能となった。人工心筋バンド構成の概要と心室壁への装着の模式図を Fig. 1 に示す。

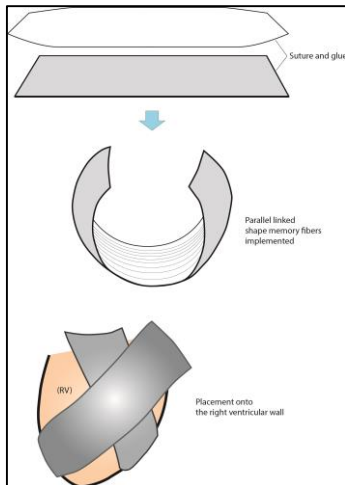


Fig.1 人工心筋構成と装着概要

(2) 制御系設計

心電図同期とし、各支援拍の間隔を調整するため、心電図 R 波トリガとシグナル変換システムを用いて計測制御系を構築した。計測制御系のダイアグラムを Fig. 2 に示す。試験においては、心筋デバイスの非拍動拍と力学的支援を伴うサポート拍とを区別し、コントローラのトリガーをモニタするとともに不感時間を設定して収縮駆動時を決定した。また、人工心筋の駆動に必要な電力源は、外部に設置した直流安定化電源を用い、人工心筋の形状記憶合金線維の Pulse wave modulation (PWM) 駆動により駆動電力を変化させ、また電圧値を調節用パラメータとして駆動用電流を調整し、収縮サポートを行う構成とした。人工心筋駆動用のパルスコントローラは、マイクロコンピュータ (Arduino Due, Arduino CC, Italy) による制御とし、心電図 R 波トリガによる時間遅れと駆動電力調節用 PWM 入力を設定可能な構成とした。

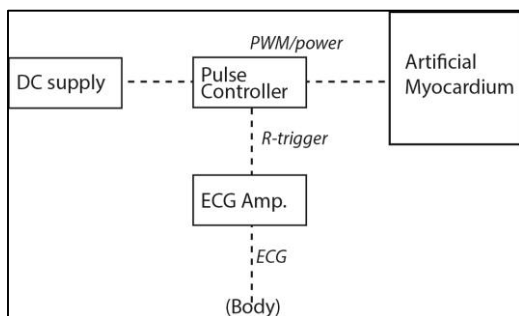


Fig. 2 計測制御系の概要ダイアグラム

(3) 右室心筋内エタノール注入右心不全モデル作成

雑種犬(体重 13~17kg)で右心不全モデルを作成する。モデル作成に先立ち、心不全作成前のデータ収集をする。全身麻酔下に右頸静

脈から Swan-Ganz catheter、右頸動脈から conductance catheter を挿入し下記の血行動態データを採集する。また経胸壁エコーを行い、形態学的評価を行う。

データ採取後、右室心筋内エタノール注入による右心不全モデルを作成する。右第 4 肋間開胸し、右室を露出。開胸下での各血行動態データを採集後、体重当たり 0.5mL の 96%エタノールを右室心筋内に注射針を用いて広範囲に注入する。循環動態が安定した後に閉胸する (Fig. 3)



Fig.3 右室自由壁エタノールを注入した慢性右心不全モデル

(4) 動物実験における計測系

作成した右心不全モデルを 2 週間後に再開胸し、右心補助人工心筋を装着し、血行動態へ及ぼす血行力学的影響を調べた。四肢誘導心電図、肺動脈圧、大動脈圧およびスワンガンツカテーテルを用いた心拍出量計を用いて循環パラメータを計測した。これらのデータは、ポリグラフアンプによりモニタ接続した後、デジタルレコーダ (ES-8, TEAC, Japan, および PowerLab 16/35, ADInstruments Pty Ltd, Australia) によってサンプリング周波数 1 kHz において記録した。また、右室人工心筋補助下での左室圧容積関係を取得するため、コンダクタンスカテーテル (3S-RH8DN-116, Alpha-Medical, Japan) を総頸動脈より左室内に留置し、心室容積測定アンプ (LEYCOM SIGMA-5DF, Cardiodynamics, USA) を用いて左室容積を計測した。左室内圧は、コンダクタンスカテーテルに接続した圧力トランスデューサにより計測し、血圧アンプ (AP-610J, Nihon Koden, Japan) により増幅後、圧力容積関係をモニタ (Daqcard-6062E, National Instruments, USA) を用いて描出し、デジタルデータレコーダに同時記録を行った。計測系の概要を Fig. 4 に示す。

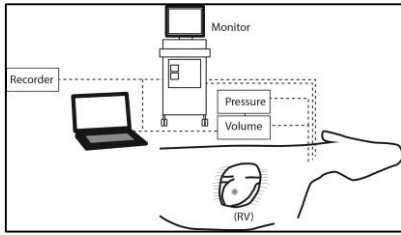


Fig.4 実験計測概要

4. 研究成果

a. 慢性右心不全モデルに対する人工心筋の補助効果（急性実験）(Fig.5 Fig.6)



Fig.5 使用した人工心筋モデル



Fig.6 人工心筋による右心不全モデルに対する補助実験

収縮サポートの対する血行力学的影響について、支援拍前（Pre）および支援拍後（Post）の非サポート拍と収縮サポート拍とを比較対象とし、また前後収縮サポート後の過程も観察した。収縮拍の時系列波形の例を示す（Fig. 7）

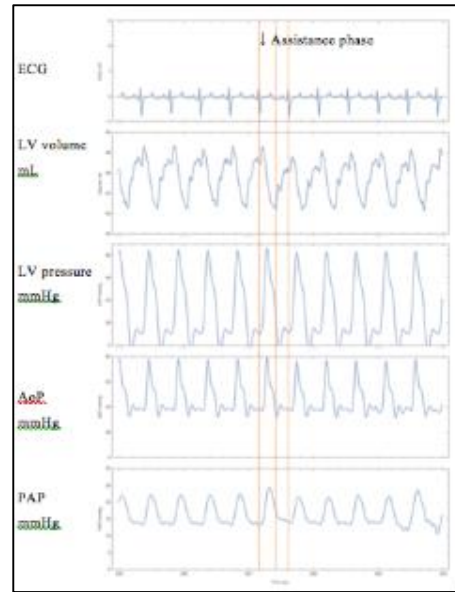


Fig. 7 収縮拍の血行動態データ例

b.人工心筋サポート前後の一回拍出量および拡張期特性

右室人工心筋サポート前後での心室容積変化を拡張期および一回拍出量で比較し、Fig. 9–11 に示す。Fig. 9 には Preassistance 拍は収縮サポート拍の直前心拍とし、Post-assistance から連続3拍のデータをまとめ、コンダクタンスカテーテ

ルで取得した左室内容積の拡張期末および収縮期末の差を収縮サポート前のデータを基準として変化傾向をまとめた。収縮サポート拍を含む全 5 拍中で、サポート直後は容積が低下するものの、数拍後には左室容積が同等となる。また、左室拡張速度は、サポート直後から増大する傾向が見られ、支援直前拍に比べてサポート後に流入速度が増大する傾向が見られた（Fig. 10）。左室拡張期末容積については、Fig. 11 に示すように、収縮による変化はほとんど見られないが、Fig. 12 に示すように収縮サポート後の拡張期末容積が増大する拍も観察され、右室サポートによる左室心機能への影響が示

された。

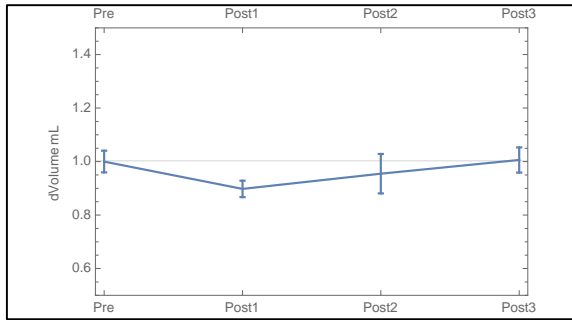


Fig. 9 収縮サポート前および直後 3 拍の左室容積変化

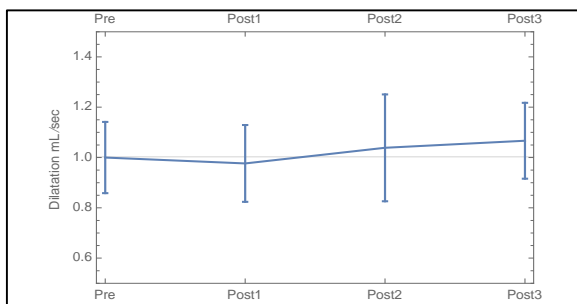


Fig. 10 収縮サポート前および直後 3 拍の左室拡張速度変化

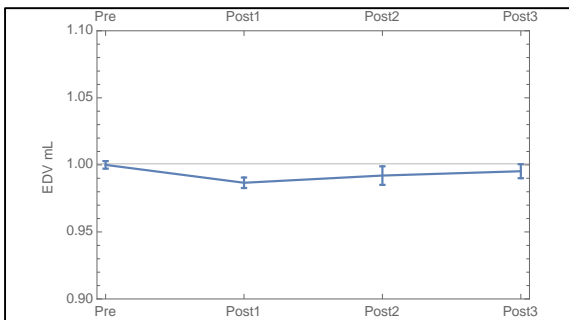


Fig. 11 収縮サポート前および直後 3 拍の左室拡張期末容積の変化

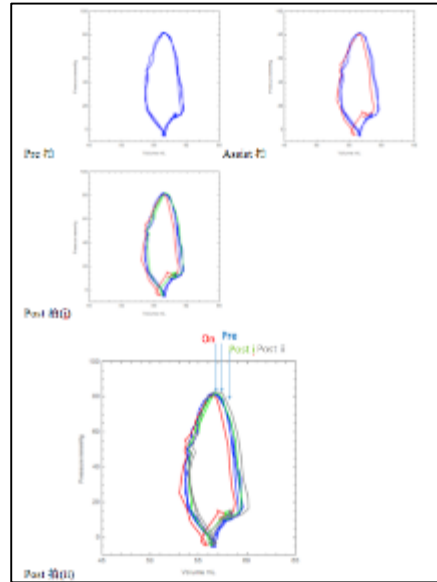


Fig.12 右心サポートによる左室圧容積関係の変化の一例

人工心筋の装着により、右心不全に対する補助効果が示唆されたが、長期的な補助および臨床応用を行うためにはデバイスのさらなる改良が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

発表者 白石泰之

発表表題: 形状記憶合金線維を応用した完全埋込型右心補助人工心筋開発設計

学会名: 第 52 回 日本人工臓器学会

発表年月日: 2014 年 10 月 18 日

発表場所: 京王プラザホテル札幌 (札幌)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 信也 (MASUDA SHINYA)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 30596094

(2) 研究分担者

渋谷 拓見 (SHIBUYA TAKUMI)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 10526453

川本 俊輔 (KAWAMOTO SHUNSUKE)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 20400244

齋木 佳克 (SAIKI YOSHIKATSU)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50372298

山家 智之 (YANBE TOMOYUKI)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号: 70241578

秋山 正年 (AKIYAMA MASATOSHI)
東北大学・病院・講師
研究者番号: 80526450