

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月13日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591534

研究課題名（和文） 形状記憶合金を用いた人工心筋の研究

研究課題名（英文） The possibility of artificial myocardial assist system to support failed heart model.

研究代表者

秋山 正年（AKIYAMA MASATOSHI）

東北大学・病院・講師

研究者番号：80526450

研究成果の概要（和文）：先行研究である正常心に対する人工心筋補助効果に従い、同様の方法で心不全心に人工心筋を適用したが、心不全心に対する補助効果は不十分だった。当初は慢性実験としてスケジュールされていた本研究だが、正常心と心不全心とでは左室形態が異なることから、心不全の場合には従来とは異なる人工心筋の巻き方で補助効果を確認する急性実験となった。心不全心モデルを用いた Mock 回路で最も補助効果が高くなる人工心筋配置を決定した後、犬高頻度ペーシング心不全モデルに対する急性実験を行った。その結果左心機能の収縮性の指標を示す Emax の上昇、及び左室拡張および Geometry の変化に伴い生じた機能的僧帽弁閉鎖不全の軽減を認めた。以上のことから、楕円形である正常心と球形である心不全心とでは人工心筋の補助効果に相違があること、また適切に配置することにより心収縮力改善、機能的僧帽弁閉鎖不全の軽減に寄与する可能性が示唆された。今後慢性実験による人工心筋の有用性、耐久性、並びに安全性について証明する必要がある。

研究成果の概要（英文）：According to the results of our previous study, which was the hemodynamic support by artificial myocardium to the normal heart, the artificial myocardium was applied to the canine heart failure model induced by rapid ventricular pacing. However, its effect was not enough to improve hemodynamic parameters. The cause was suspected that the geometry of normal heart and failed heart was different. The wrapping pattern of artificial myocardium was studied using Mock circulation with the spherical sack, and the ideal pattern for failed heart was confirmed. We performed acute study using canine heart failure model again. The hemodynamic data was collected using the conductance catheter and echocardiography. The artificial myocardium led the increase of Emax value and the decrease of functional mitral regurgitation volume. These results support that the artificial myocardium could be the alternative therapy of advanced heart failure. In future, chronic evaluation of artificial myocardium is necessary for its effectiveness, durability, and safety.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心不全、僧帽弁閉鎖不全、低侵襲手術、人工心筋、心臓外科

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、移植待機期間の長期化が進んでいる。移植までの橋渡し治療目的に、主に体外設置型補助人工心臓が用いられているが、長期入院が必要である。また今後小児心臓移植が可能になるが、小児用補助循環装置は国内には存在しない。近年国内で使用可能になると思われる埋め込み型補助人工心臓は QOL の向上に貢献すると思われるが、欧米人に比べ小柄な日本人では適応外になる患者の比率も高くなる。また血栓形成や、その精密さ故に生じえる機械的合併症は引き続き課題として残っている。より低侵襲、よりシンプルな補助法の確立は、補助人工心臓や心臓移植の代替治療になる可能性がある。

2. 研究の目的

国内に限らず、欧米でもドナー不足は深刻であり、様々な代替治療法が実験レベルで報告され、その一部は臨床治験または臨床応用にまで進んでいる。心不全による心臓の形体的変化に注目して開発された治療がいくつか報告されている。我々は今日まで形状記憶合金を用いた人工心筋の *in vitro* または健常動物に対する急性実験を行い、その実用性について報告してきた。本研究では動物心不全モデル心に人工心筋を埋め込み、心不全に対する有効性、耐久性、そして安全性について検証することを目的とする。

3. 研究の方法

犬の高頻度ペーシング心不全モデルを作成し、人工心筋を埋め込みそれに伴う不全心の改善効果を、血行動態学的、病理形態学的

に評価する。

(1)人工心筋モデル

人工心筋は **Biometal** 社製 Ti-Ni 系形状記憶合金の線維よりなる。線維の径は 100 ミクロンで、シリコンコーティングされており、全体の径として 150 μm となる。電流の調整でジュール熱を変化させることにより収縮-弛緩運動が誘導される。形状記憶合金の分子構造は基本的に共有結合で構成されている。その分子構造が長さにして 5~10%の張力変化を引き起こす。その張力変化は分圧器を要さない **digital-servo system** によりコントロールすることができる。人工心筋は両心室全体を被うよう層状に配置される。

人工心筋を用いた先行研究では正常心機能の心臓に対して適応した。しかし、正常心と心不全心とでは **Geometry** が異なり、人工心筋の同様の当て方では補助効率が下がる可能性が考えられるため、動物実験に先立ち **Mock circulation** を用いた *in vitro* 実験を行った。心不全心を仮定した球形左室モデルを用いて補助効果を評価した。

(2)高頻度ペーシング心不全モデル作成期

12 頭の雑種犬(体重 20~30kg)で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、また下記の心エコーデータを採集後、透視下にペースメーカー埋め込みを行う。ジェネレーターは皮下ポケットに埋め込む。1 週後に 250 回/分のペーシングを開始する。4~5 週後に心エコーで **LVEF** が 30%未満である場合、心不全モデルとする。

(3)人工心筋埋め込み術 (Cardiomyoplasty)
 人工心筋埋め込みはペーシングを Off の状態で行う。全身麻酔後にカテーテルを挿入し、開胸前データを収集する。その後左開胸で心臓を露出する。人工心筋埋め込み直前にデータ収集を行う。心エコーで測定した左室拡張末期径および左室長軸長から人工心筋のサイズを選択する。人工心筋を心臓の周りに被せて、房室間溝付近で心臓に縫着する。全心周期にわたり、人工心筋と心室壁との間に隙間がないことを確認する。心同期用センシングリードを心房及び心室壁に縫着する。人工心筋作動後のデータ収集をする。

[付]

・ Swan-Ganz catheter 及び Conductance catheter データ

心拍出量、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、左室収縮期圧、左室拡張末期圧、収縮期血圧、拡張期血圧、全身血管抵抗、肺血管抵抗、LVdP/dt max、LVdP/dt min、左室収縮末期期容積、左室拡張末期容積、左室駆出率、E_{max}、実効動脈エラストランス、収縮末期圧容積比、拡張末期圧容積比

・ 心エコーデータ

僧帽弁輪径、乳頭筋レベル左室径、左室駆出率、左房径、僧帽弁閉鎖不全症の程度、三尖弁閉鎖不全症の程度

4. 研究成果

(1)人工心筋モデル

Mock circulation

正常心機能心に適応していた Mono band (一本の人工心筋) と心不全心に対応するために検討した Multi band (複数の人工心筋) との人工心筋装着法の違いによる補助効果の変化を観察した。

図 1. Mock circulation における条件設定

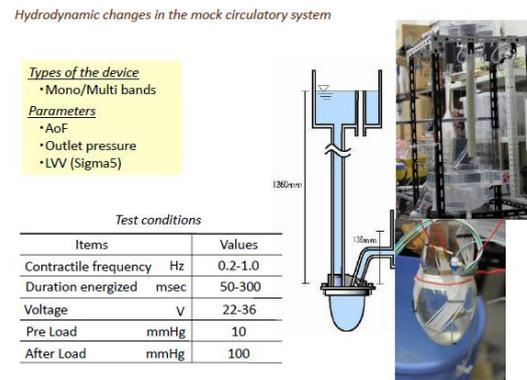


図 2. Mono band と Multi band での血行動態に及ぼす影響の比較

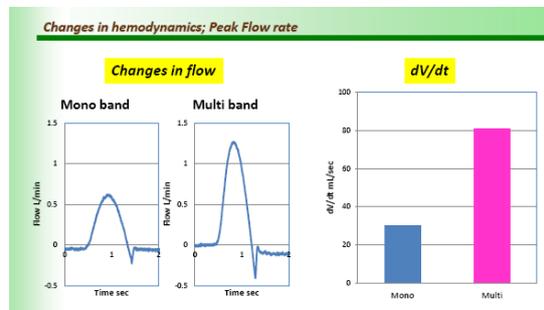
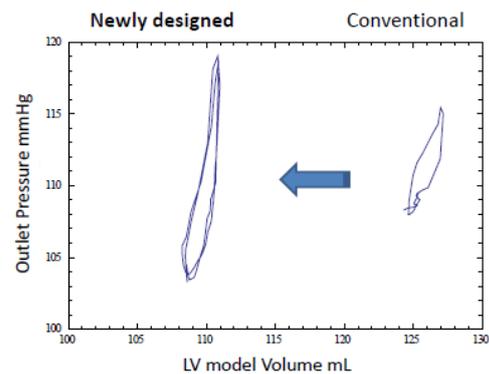


図 3. Conventional (Mono band) と Newly designed (Multi band) との PV-loop による補助効果の比較



従来の方法に比べ本研究で新たに開発した Multi band 法の方が、心不全モデルにおいては補助効果が優れていることが明らかにされた。

(2)犬心不全モデルに対する人工心筋の補助効果 (急性実験)

図 4. 犬高頻度ペーシング心不全心に対する人工心筋試験（急性実験）の結果

	PMI (normal heart)	CHF model (After THx)	CHF model (AM on, cont-)	CHF model (AM on, cont+)
E max (mmHg/ml)	3.94	1.98	2.10	3.56
VO (ml)	61.6	47.8	45.7	59.4
C.O	1.6	1.0~1.1	—	—
CVP	5	10	10	—
MR	0	4	0~1	0~1

人工心筋の装着により、**E_{max}** の増加、機能的僧帽弁逆流（MR）の減少を認めた。

以上の結果から、人工心筋による心不全心補助効果の可能性が示唆された。ただし、従来予定していた慢性実験までには到達しておらず、今後長期の補助効果、耐久性の証明が必要になる。

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 2 件）

1. Yukihiro Hayatsu, Masatoshi Akiyama, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Kazumasu Sasaki, Shunsuke Kawamoto, Tomoyuki Yambe, Yoshikatsu Saiki, First Analysis Of Artificial Myocardium Applied To Chronic Heart Failure In Canine Model (ASAI0 59th Annual Conference(2013)) 2013. 6. 12-15 シカゴ、米国
2. 白石泰之, 山田昭博, Mohamed Hashem Omran, 坪子侑佑, 三浦英和, 西條芳文, 山家智之, 秋山正年, 早津幸弘, 齋木佳克, 本間大 極細形状記憶合金線維の多層化による人工心筋システムの改良 (2012 年日本人工臓器学会) 2012. 11. 22-24 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

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

(3) 連携研究者