

長期呼吸循環補助を目的とした小型人工心肺システムの開発と評価

-慢性動物実験での呼吸循環完全代行による検討-

学位論文内容の要旨

長期呼吸循環補助を目的とした小型人工心肺システムを開発し、慢性動物実験にてその性能を評価した。開発した人工心肺システムは、空気駆動式拍動型補助人工心臓(VAD)と小型膜型人工肺から成る。VADは、1回拍出量70ml、最大拍出量7L/minの性能を有し、材質はセグメント化ポリウレタンである。すでに200例を超す臨床例から、優れた抗血栓性と機械耐久性を有することが示されている。膜型肺は、膜面積1.2m²、充填量140mlと非常に小型である。また、熱交換器を廃した構造であり、圧力損失が最大血流量6.0L/min時で約50mmHgと低値であるため、VADへの組み込みも可能である。膜型肺のガス交換膜には、血液接触面が盲端となっているポリオレフィン製中空糸が用いられている。したがって、長期使用時においても血漿漏出をきたさない。また、膜型肺の全血液接触面には新たに開発した共有結合のみからなるヘパリン結合が施されており、長期間にわたり優れた抗血栓性を有すると考えられる。システムの評価には、体重28-36kgの成山羊7頭を用いた。完全心肺バイパスを設立することにより、覚醒下の動物のガス交換能および血液ポンプ機能をほぼ完全に代行させ、最長336時間にわたり評価を行った。評価期間中は、抗凝血療法は一切施行しなかった。実験期間を通じて、システムの酸素添加能は142から174ml/min、炭酸ガス除去能は78から148ml/minと良好に維持され、動物の動脈血液ガス所見も、酸素分圧が146から323mmHg、二酸化炭素分圧が38から50mmHgと良好に保たれた。全身血液灌流量は、実験期間を通じて107から130ml/kg/minと完全心肺バイパス開始前の心拍出量の128ml/kg/minとほぼ一致する値に維持された。しかしながら、平均大動脈圧は前値の98mmHgより完全心肺バイパス開始後62から82mmHgへと低下した。一方、中心静脈圧は、前値の7mmHgから完全心肺バイパス開始後は著明な変化を示さなかった。凝固・線溶系の指標では、フィブリノーゲンが前値の250mg/dlから完全心肺バイパス開始後は96から205mg/dlで推移し軽度の低下を示したが、プロトロンビン時間およびFDPはほとんど変化を認めなかった。血小板数は、前値の45.2万/mm³から完全心肺バイパス開始24時間後に32.2万/mm³へと軽度の低下を認めた。血漿遊離ヘモグロビン値は、前値の5.7mg/dlから完全心肺バイパス開始後は9.8から16.2mg/dlの間に維持され、著明な変化を示さなかった。実験終了後の人工心肺システムは、感染症を合併した一動物に適用された膜型肺とVAD

に肉眼的な血栓の形成を認めた。その他のシステムは、最長 336 時間の評価後のものを含めて、肉眼的には明らかな血栓の形成は認めなかった。また、動物の腎・脾・脳・消化管・肝などの主要臓器には、いずれも明らかな出血あるいは塞栓症などは認めなかった。以上より、開発した人工心肺システムは移植までのブリッジなどの長期呼吸循環補助療法にも十分に使用可能な性能を有すると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 北 島 顕
副 査 教 授 川 口 秀 明

学位論文題名

長期呼吸循環補助を目的とした小型人工心肺システムの開発と評価 —慢性動物実験での呼吸循環完全代行による検討—

末期呼吸不全患者に対する治療法としては、現在では肺あるいは心肺移植が唯一の有効な手段である。しかし、臓器提供者の不足は欧米でも深刻な問題であり、移植に代わる新たな治療手段の開発が望まれている。人工臓器による呼吸循環補助療法や臓器置換治療法は、その有望な手段の一つとして開発が期待されている。本研究では、人工臓器による呼吸循環補助療法を確立すべく、長期使用が可能な人工心肺システムを開発することを目的とした。

開発した人工心肺システムは、空気駆動式拍動型補助人工心臓 (VAD) と小型膜型人工肺から成る。VAD は、1回拍出量 70ml、最大拍出量 7L/min の性能を有し、材質はセグメント化ポリウレタンである。すでに 200 例を超す臨床例から、優れた抗血栓性と機械耐久性を有することが示されている。膜型肺は、膜面積 1.2m²、充填量 140ml と非常に小型である。また、熱交換器を廃した構造であり、圧力損失が最大血流量 6.0L/min 時で約 50mmHg と低値であるため、VAD への組み込みも可能である。膜型肺のガス交換膜には、血液接触面が盲端となっているポリオレフィン製中空糸が用いられている。したがって、長期使用時においても血漿漏出をきたさない。また、膜型肺の全血液接触面には新たに開発した共有結合のみからなるヘパリン結合が施されており、長期間にわたり優れた抗血栓性を有すると考えられる。システムの評価には、体重 28-36kg の成山羊 7 頭を用いた。完全心肺バイパスを設立することにより、覚醒下の動物のガス交換能および血液ポンプ機能をほぼ完全に代行させ、最長 336 時間にわたり評価を行った。評価期間中は、抗凝血療法は一切施行しなかった。実験期間を通じて、システムの酸素添加能は 142 から 174ml/min、炭酸ガス除去能は 78 から 148ml/min と良好に維持され、動物の動脈血液ガス所見も、酸素分圧が 146 から 323mmHg、二酸化炭素分圧が 38 から 50mmHg と良好に保たれた。全身血液灌流量は、実験期間を通じて 107 から 130ml/kg/min と完全心肺バイパス開始前の心拍出量の 128ml/kg/min とほぼ一致する値に維持された。しかしながら、平均大動脈圧は前値の 98mmHg より完全心肺バイパス開始後 62 から 82mmHg

へと低下した。一方、中心静脈圧は、前値の7mmHgから完全心肺バイパス開始後は著明な変化を示さなかった。凝固・線溶系の指標では、フィブリーノーゲンが前値の250mg/dlから完全心肺バイパス開始後は96から205mg/dlで推移し軽度の低下を示したが、プロトロンビン時間およびFDPはほとんど変化を認めなかった。血小板数は、前値の45.2万/mm³から完全心肺バイパス開始24時間後に32.2万/mm³へと軽度の低下を認めた。血漿遊離ヘモグロビン値は、前値の5.7mg/dlから完全心肺バイパス開始後は9.8から16.2mg/dlの間に維持され、著明な変化を示さなかった。実験終了後の人工心肺システムは、感染症を合併した一動物に適用された膜型肺とVADに肉眼的な血栓の形成を認めた。その他のシステムは、最長336時間の評価後のものを含めて、肉眼的には明らかな血栓の形成は認めなかった。また、動物の腎・脾・脳・消化管・肝などの主要臓器には、いずれも明らかな出血あるいは塞栓症などは認めなかった。

以上の結果より、開発した人工心肺システムは移植までのブリッジなどの長期呼吸循環補助療法にも十分に使用可能な性能を有すると結論した。

学位論文の公開発表に際して、副査の川口教授からは基材に結合したヘパリン分子の抗血栓性の効果および長期使用時の脱離の有無、開発した人工肺の構造、動物実験における人工肺のガス交換能の経時的変化、副査の北島先生からは実験動物の死亡原因、人工肺で肺を完全に置換した場合に生体に生じる影響、臨床使用する場合に適応となる疾患、主査の安田教授からは人工臓器を使用した場合に生じるサイトカインの活性化などを含む生体反応、ポータブルな小型人工心肺システムの臨床使用の可能性について等の質問があったが、申請者は豊富な実験結果と、蓄積された学識をもって、誠実にかつ概ね適切に回答し得た。

この研究は長期使用が可能な人工心肺システムを開発することを目的とし、開発された人工心肺システムが長期呼吸循環補助療法にも十分に使用可能な性能を有し、人工臓器による心肺同時置換の生体におよぼす病態の解明と、心肺移植待機患者へのブリッジ使用への応用に開いた点で高く評価され、今後臨床例への使用に向けての装置の信頼性試験をつめることが期待される。

審査員一同は、申請者の豊富な学識に併せてこの研究が関連領域研究の進展に与える成果を評価し、申請者が博士（医学）を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。