

骨格筋駆動ダイナミックパッチによる心機能補助効果に関する基礎的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9148

骨格筋駆動ダイナミックパッチによる 心機能補助効果に関する基礎的研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 渡辺洋宇教授)

高橋 政夫

心臓移植, 人工心臓に代わる重症心不全の治療法として, 自己骨格筋を用いた新しい循環補助法の可能性を検討することを目的として基礎的実験を行った. 広背筋の近位部のみを剝離し, その直線的牽引力により伸縮する蛇腹型駆動装置と, これに連動して拡張収縮するダイナミックパッチを考案作成した. A 群では, 人工心肺下に右心室自由壁を切除し, ダイナミックパッチにて置換した. 人工心肺離脱後に, 自己心拍に 2:1 同期で, 刺激電圧 5V, 刺激持続時間 1msec, 刺激間隔 200msec の 6 連発刺激にて広背筋を刺激し, 蛇腹型駆動装置によりダイナミックパッチを拡張収縮させ, 刺激前後の血行動態の検討を行った. 広背筋刺激により右房圧は有意に低下し, 右室収縮期圧は有意に上昇し, 有効な右心機能補助効果が認められた. また, 大動脈収縮期圧・平均圧, および平均大動脈血流量の有意な上昇が認められ, 右心機能のみならず, 心機能全体としての補助も有効であった. B 群では, 人工心肺下に左心室心尖部を乳頭筋直下まで切除し, ダイナミックパッチにて置換した. 人工心肺離脱後に, 自己心拍に 2:1 同期で, 刺激電圧 5V, 刺激持続時間 1msec, 刺激間隔 200msec の 6 連発刺激にて広背筋を刺激し, 蛇腹型駆動装置によりダイナミックパッチを拡張収縮させ, 刺激前後の血行動態の検討を行った. 広背筋刺激により大動脈の収縮期圧・平均圧, および平均大動脈血流量の有意な上昇が得られた. また左房圧は有意に低下し, 本装置によって有効な左心機能補助効果が得られた. 本研究は骨格筋駆動型ダイナミックパッチによる心機能補助法の初めての報告である. 有効な血行動態の改善が得られた点, また, 血液との接触はダイナミックパッチ内面に裏打ちした自己心膜のみであり血栓形成の危険性が低い点で, 臨床応用の可能性に富んだハイブリッド型装置であると思われた.

Key words skeletal muscle powered dynamic patch, circulatory assist device, latissimus dorsi muscle

1967年より臨床応用の開始された心臓移植¹⁾は, 重症心不全の外科治療としてめざましい発展を遂げてきた. しかし最近, ドナー不足や拒絶反応を抑える免疫抑制剤の長期投与などの点から, すでに限界が指摘されており, 移植を待つ間にも多くの患者が不幸な転帰をとっているのが現状である^{2)~4)}. また完全植え込み型人工心臓や補助心臓も血栓, 溶血, 感染などの点から長期的使用には問題が残されている. これらに代わる治療法として自己骨格筋の収縮力に着目した心補助法の研究が注目されてきている.

現在, 広背筋を心臓に巻き付け心収縮に同期した電気刺激により心機能補助を行う心筋形成術 (dynamic cardiomyoplasty) は, 既に全世界で200例を越えて臨床試験がなされているが⁵⁾, 臨床症状の改善に比べて血行動態の改善に関しては未だ意見の一致を見ていない. また, 骨格筋を大動脈に巻き付ける大動脈骨格筋形成術 (aortomyoplasty)^{6)~8)}や, 骨格筋で駆動ポンプを作成する骨格筋心室 (skeletal muscle ventricle) による循環補助^{9)~12)}などの実験的研究も種々報告されているが, いずれも有意な血行動態の改善と優れた抗血栓性の双方ともを兼ね備えた方法とは言えない.

そこで著者は, 骨格筋の収縮力を有効に利用できる新型骨格筋駆動装置を考案し, 得られたエネルギーをダイナミックパッチの駆動源として利用し, その循環補助効果について検討を行った.

対象および方法

I. 実験動物および麻酔法

実験動物は体重 12~23.5kg (平均 15.7kg) の雑種の成熟イヌ 15匹を用いた. 塩酸ケタミン 10mg/kg (三共製薬, 東京) の筋肉内投与により麻酔導入を行い, 気管内挿管下に Harvard 型人工呼吸器 (Bodine Electric, シカゴ, 米国) を使い, 毎分20回, 30~40ml/kg/回の調節呼吸下に手術を施行した. 麻酔の維持は 5mg/kg/hr のベントバルビタール (大日本製薬, 東京) の静脈注射を行い, 筋弛緩剤は投与しなかった.

II. 骨格筋駆動ダイナミックパッチの作成

1. 骨格筋の剝離

左広背筋を駆動源として用いた. 広背筋の剝離は, 左腋下に約 10cm 縦切開し, まず左広背筋の支配動静脈および胸背神経を同定した後, 広背筋近位部を約 5cm 自由に上腕骨付着部

平成7年4月25日受付, 平成7年7月6日受理

Abbreviations: AoF, aortic blood flow; AoP, aortic pressure; CMP, Dynamic cardiomyoplasty; DPP, dynamic patch pressure; ECG, electrocardiogram; HR, heart rate; LAP, left atrial pressure; LDM, latissimus dorsi muscle; RAP, right atrial pressure; RVP, right ventricular pressure

より剥離した。肋間動脈からの側副血行はすべて温存した。胸背神経神経筋移行部とそこから約 6cm 離れた広背筋遠位側に 2本のペースティング電極を縫着し、骨格筋刺激用とした(図1)。

2. 直線牽引型骨格筋駆動装置の作成

骨格筋の収縮力を最大限に利用するため、解剖学的構築から広背筋の直線牽引力を利用して駆動する装置を新たに考案作成した。装置は1つのポリビニール製ベローズ(蛇腹)とそれを支持する2つのプラスチック製シリンジよりなり、筋肉の直線牽

引力によりベローズが自在に伸縮できるよう工夫作成した(図2)。装置の一端には剥離した広背筋近位部をフェルトで補強縫着し、他端はその延長線上で柱に固定した。ベローズは可塑性のある蛇腹で一端に排出口を有し、骨格筋の収縮にて縮小し、骨格筋の弛緩時には自己の弾力にて伸展する(図3)。ベ

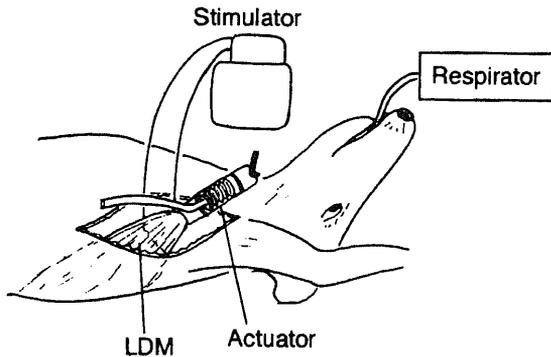


Fig. 1. Schema of dissection of the latissimus dorsi muscle. The proximal portion of the left latissimus dorsi muscle was harvested through a longitudinal incision in the left axilla, taking care to not injure the feeding artery. LDM, latissimus dorsi muscle.

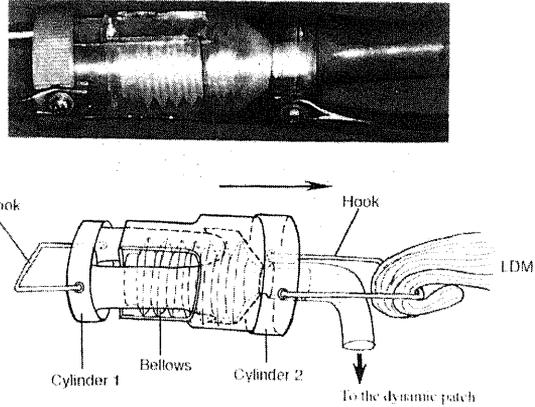


Fig. 2. Photograph and schema of the linear actuator. The actuator consists of a bellows supported by two cylinders. The self-retaining bellows can move unrestrictedly with linear traction of the latissimus dorsi muscle, and the configuration of the bellows can be retained on its own during muscle relaxation. LDM, latissimus dorsi muscle.

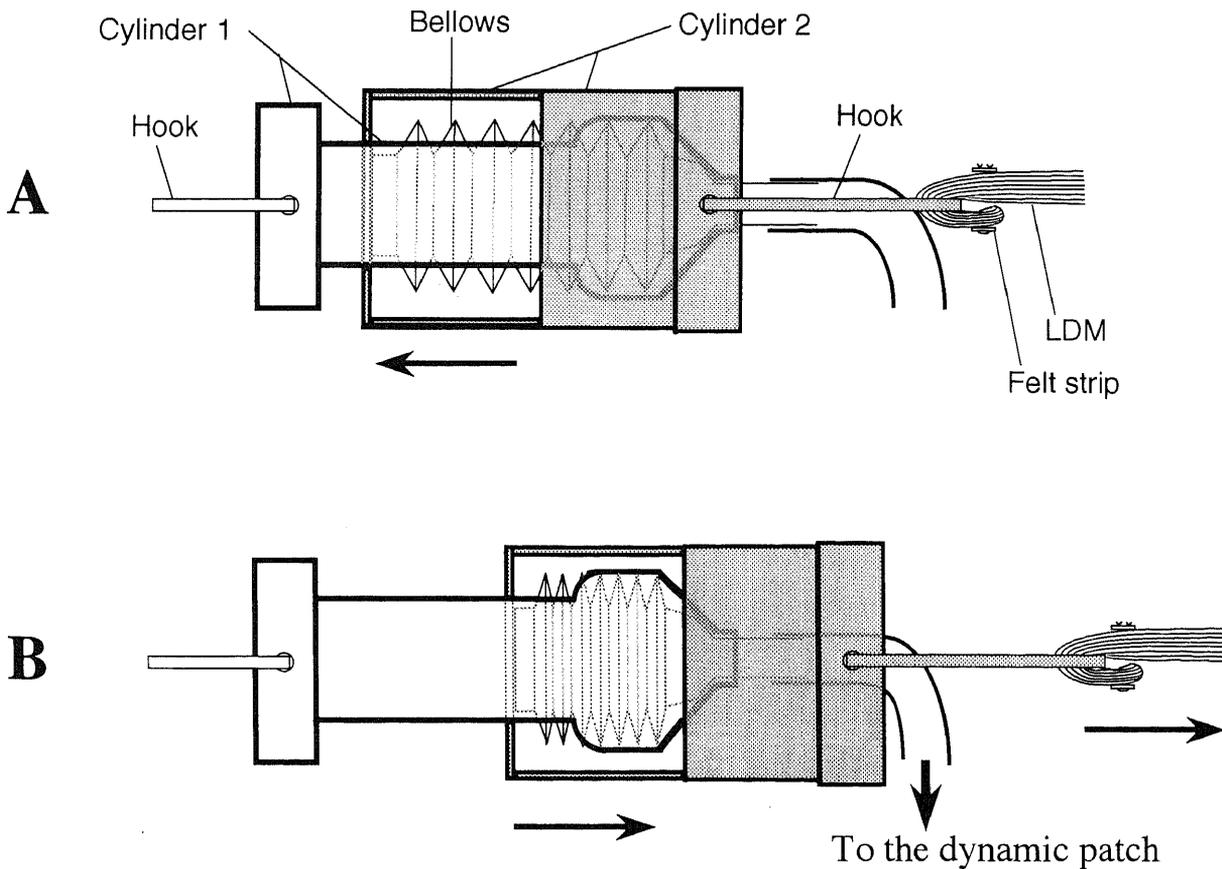


Fig. 3. Mechanism of the actuator. The bellows expanded and contracted in concert with muscle contractions. (A) During the diastolic phase, The latissimus dorsi muscle is relaxed and the bellows expands by itself. (B) During the systolic phase, The bellows contracts as the results of the latissimus dorsi muscle stimulation. LDM, latissimus dorsi muscle.

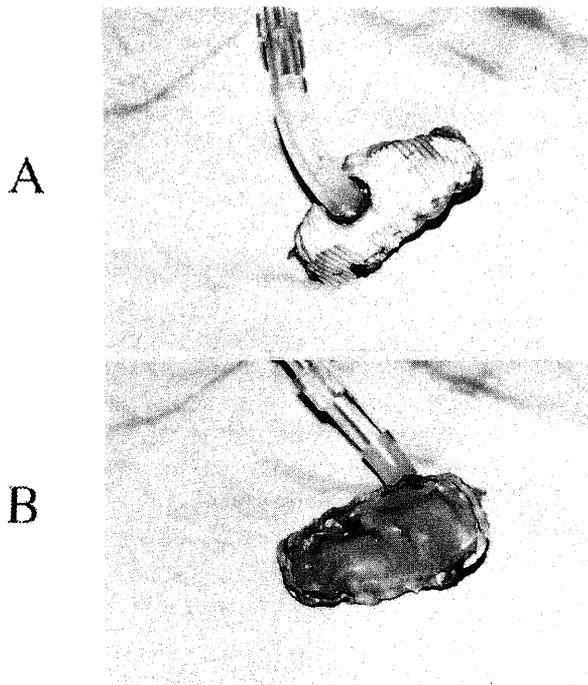


Fig. 4. Right ventricular dynamic patch (RVDP). (A) Outer side. (B) Inner side. The dynamic patch consists of an elastic outer shell with a polyvinyl chloride tube and a flexible latex balloon. The shape is oval and hemispheric to fit over an excised right ventricular free wall. It is covered with a woven Dacron prosthesis and lined with glutaraldehyde-pretreated autologous pericardium.

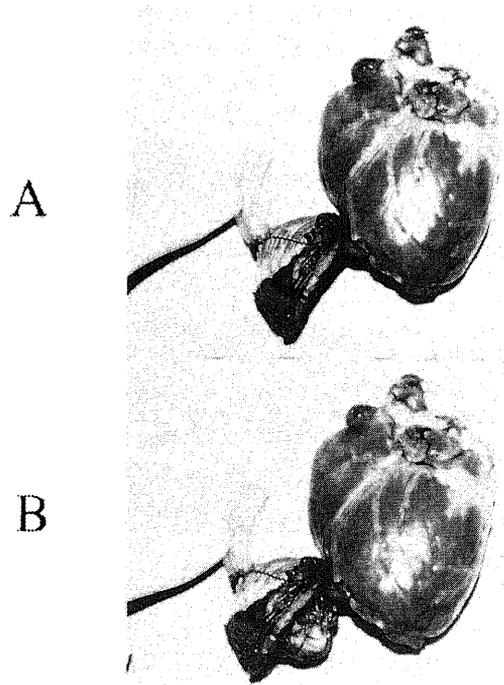


Fig. 5. Left ventricular dynamic patch (LVDP). (A) Diastolic phase. (B) Systolic phase. The dynamic patch has a rigid plastic outer shell that consists of a flexible latex balloon with a polyvinyl chloride tube. The plastic shell was shaped like a hemisphere so that it could fit over an excised left ventricular apex. It was covered with a woven Dacron prosthesis and lined with glutaraldehyde pretreated autologous pericardium.

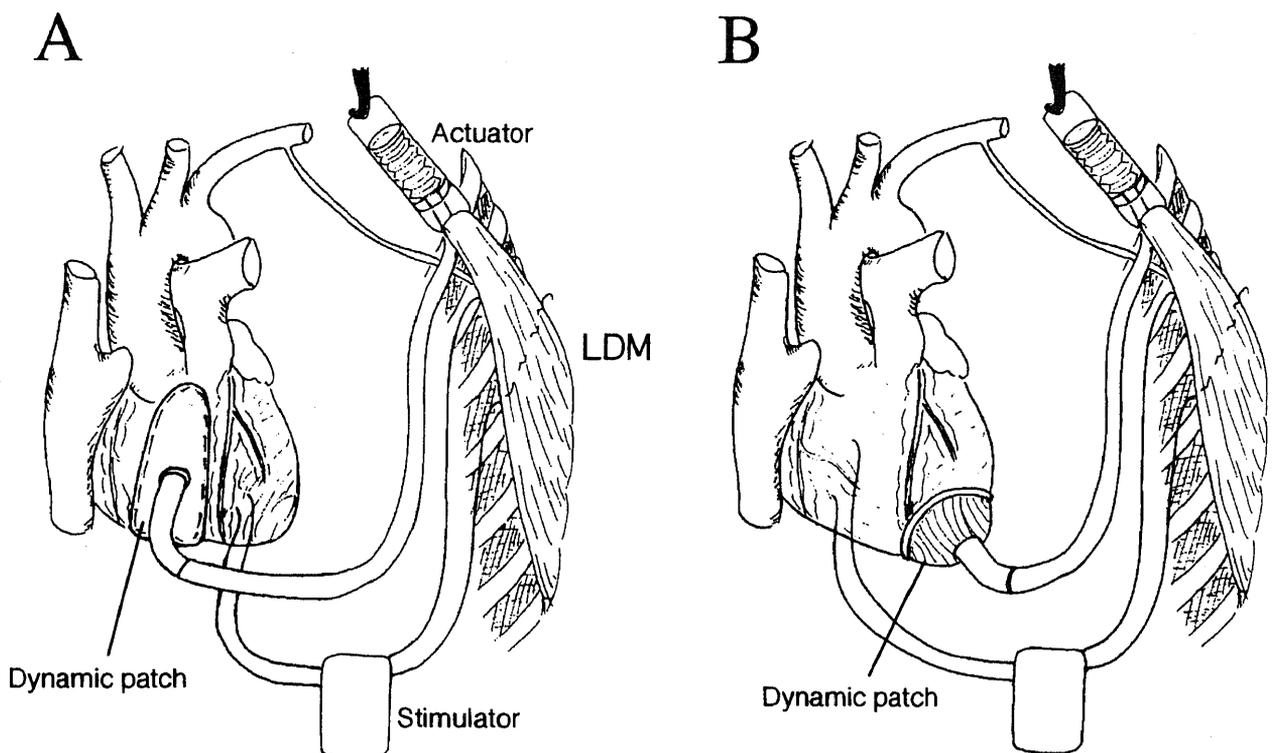


Fig. 6. Canine model of the dynamic patches. (A) Right ventricular dynamic patch (RVDP). (B) Left ventricular dynamic patch (LVDP). The actuator was sutured to the proximal portion of the latissimus dorsi muscle. The other side was fixed to the anchoring pole. The actuator was connected to the dynamic patches, that were implanted in the right ventricular free wall or left ventricular apex. LDM, latissimus dorsi muscle.

ローズの容量は右心室用 60ml と左心室用 16ml の 2 種類を作成した。

3. ダイナミックパッチの作成

右心室用パッチの形状は、死体犬の右心室石膏モデルから右心室自由壁切除部の形を考慮して楕円形とし、右室流出路に当たる部位はやや細く、横隔膜面に当たる部位は広く作成した。構造はウーブンダクロン人工血管の内側に約 8mm の縫い代を

残して、ラテックス製楕円形バルーンを貼り付けたものである。ダイナミックパッチには駆動用ポート(チューブ)を装着した。最内側は0.9%グルタルアルデヒドで処理した自己心膜を裏打ちすることにより、人工物が血液と直接接しないようにした。大きさは 80mm×35mm で容量 6.3ml のものと 75mm×35mm で容量 5.5ml のものの 2 種類を作成した(図4)。

左心室用パッチの形状は、左心室心尖切除部の形を考慮し半

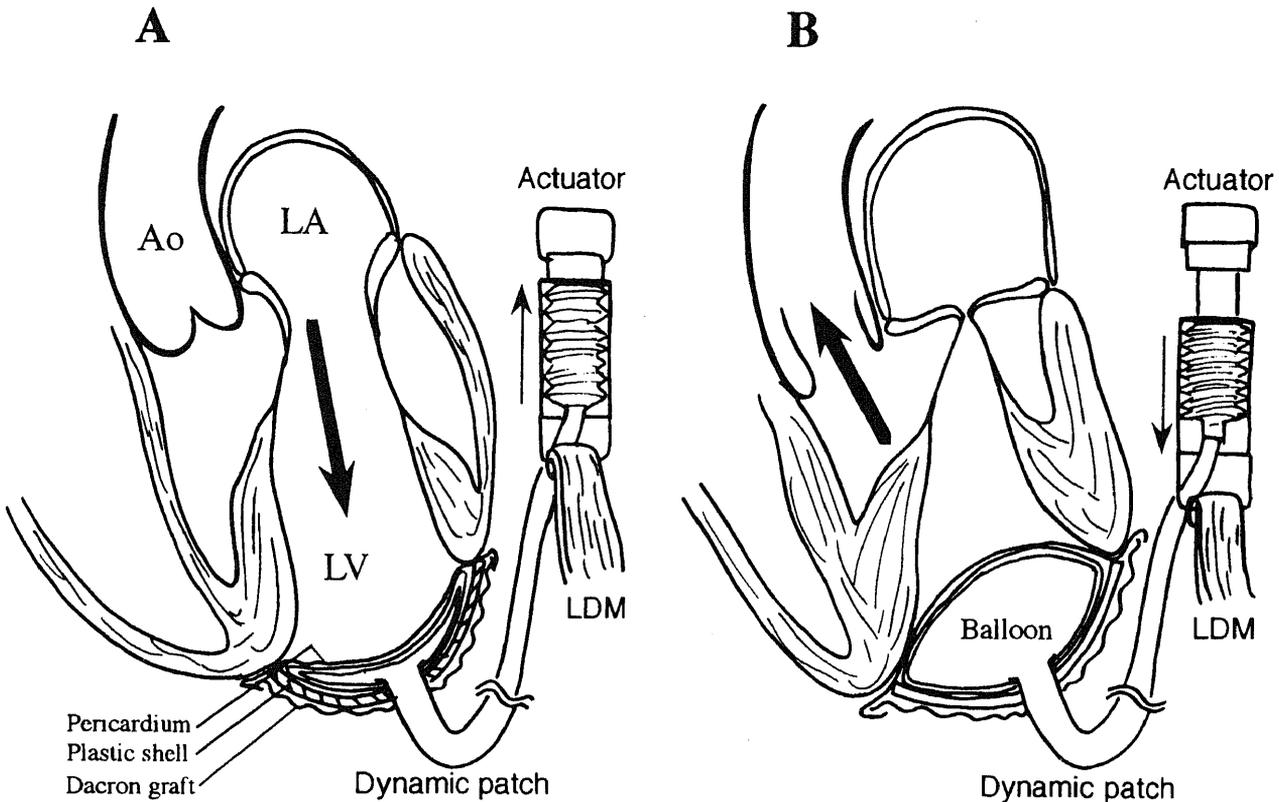


Fig. 7. Mechanism of the skeletal muscle powered dynamic patch. (A) When the latissimus dorsi muscle relaxed during diastolic phase, the bellows expanded by itself and the balloon contracted, which helped draw blood into the left ventricle. (B) During the systolic phase, the bellows was contracted by the latissimus dorsi muscle stimulation and this induced balloon dilation, thereby causing aortic blood flow to increase. Ao, aorta; LA, left atrium; LDM, latissimus dorsi muscle; LV, left ventricle.

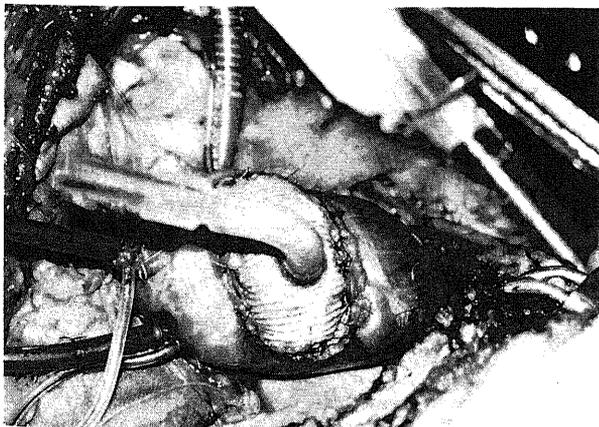


Fig. 8. Implantation of the right ventricular dynamic patch. The right ventricular free wall was excised under cardiopulmonary bypass, and the dynamic patch was implanted.

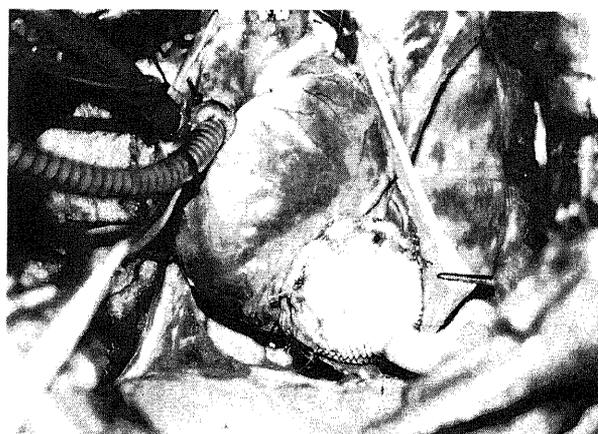


Fig. 9. Implantation of the left ventricular dynamic patch. The left ventricular apex was excised under cardiopulmonary bypass, and the dynamic patch was implanted.

球状とした。構造は堅い半球状プラスチック殻の内腔に、ラテックス製球形バルーンを貼り付けたものである。ダイナミックパッチには屈曲したチューブを接続し、半球の頂点を通して外へ出した。右心室用パッチと同様に、パッチ最外側にはウーブンダクロン人工血管を、最内側は0.9%グルタルアルデヒドで処理した自己心膜を装着した。大きさは直径 38mm、深さ 20mm で、容量は 7.5ml であった (図 5)。

4. 骨格筋駆動ダイナミックパッチシステム

上記の直線牽引型骨格筋駆動装置とダイナミックパッチを径 8.5mm のポリビニールチューブで接続し、骨格筋駆動ダイナミックパッチとした (図 6)。骨格筋駆動装置とダイナミックパッチ間のエネルギー伝達物質として、右心室用では空気を、左心室用では生理食塩水を満たした。本装置の機序を図 7 に示す。骨格筋収縮により骨格筋駆動装置内のペローズが収縮し、伝達物質を介してダイナミックパッチを拡張させることにより心室内での心拍同調収縮期補助 (co-pulsation) 効果により、循環補助効果が生み出される。また、骨格筋弛緩時 (拡張期) にはペローズは自己の弾力にて伸展し、ダイナミックパッチを縮小させ、血液の左室充満を助ける。

5. 骨格筋刺激方法

骨格筋刺激装置は電気生理学検査用刺激装置 (multi-programmable stimulator, SEC-2102, 日本光電, 東京) を用い、自己心拍同期の 6 連発刺激を 2:1 で行い、刺激電圧 5V, 刺激持続時間 1msec, 刺激間隔 200msec とした。2 本のセンシング用電極は左心室または右心室に装着した。

Ⅲ. 骨格筋駆動ダイナミックパッチによる心機能補助効果の検討

1. 右心機能補助効果

動物 7 匹を用いた。全身麻酔下に左広背筋近位部のみを剝離し、骨格筋駆動装置を I で述べた如く装着した。次に左傍胸骨縦切開にて開胸し、奇静脈を結紮した。全身ヘパリン化 (0.3mg/kg) した後、人工心肺の準備を行った。上行大動脈に送血管を、上下大静脈に脱血管を挿入し、左房にはベントチューブを置いた。上下大静脈をテーピングして、完全体外循環とした。人工心肺はバイオポンプ (Bio-Pump, Medtronic Bio-Medicus, ミネアポリス, 米国) と膜型人工肺 (Menox AL-2000, クラレ, 大阪) を用い、総プライミング量は約 300ml で、乳酸リンゲル液 150ml, 25% アルブミン 50ml, 代用血漿 85ml, 塩化カリウム 15ml にて満たした。軽度低体温 (28-30°C) にて上行大動脈を遮断し、心筋保護液 (15ml/kg) を注入して心停止を得た。右室自由壁を右室流出路から横隔膜面まで十分切除し、3-0 ポリプロピレン系の連続縫合にてダイナミックパッチを縫着した (図 8)。心腔内の空気を排除し大動脈遮断を解除した後、直流電気刺激にて自己心拍に戻した。補助循環を平均 29.3±2.7 分間行った後、人工心肺を停止した。ダイナミックパッチと骨格筋駆動装置を接続し、人工心肺離脱直後より骨格筋刺激を開始し、駆動実験を行った後、実験を終了した。

2. 左心機能補助効果

動物 8 匹を用いた。右心室用ダイナミックパッチの場合と同様に、人工心肺下に大動脈遮断し心筋保護液 (15ml/kg) 注入にて心停止を得た。左心室心尖部を乳頭筋附着部直前まで十分切除し、ここに 10 から 12 針のフェルト付き 3-0 ポリエチレン系のマットレス縫合にてダイナミックパッチを縫着した (図 9)。

心腔内の空気を排除し大動脈遮断を解除した後、直流電気刺激にて自己心拍に戻した。補助循環を平均 32±2.7 分間行った後、人工心肺を停止した。ダイナミックパッチと骨格筋駆動装置を接続し、人工心肺離脱直後より骨格筋刺激を開始し、駆動実験を行った後、実験を終了した。

Ⅳ. 測定項目

本実験において用いた測定項目は、心拍数 (heart rate, HR), 大動脈圧 (aortic pressure, AoP), 右房圧 (right atrial pressure, RAP), 右室圧 (right ventricular pressure, RVP), 左房圧 (left atrial pressure, LAP), ダイナミックパッチ内圧 (dynamic patch pressure, DPP), 大動脈血流量 (aortic blood flow, AoF) である。AoP, RAP, RVP, LAP はそれぞれ上行大動脈, 右心房, 右心室, 左心房に留置したカテーテルにて測定した。DPP は、ダイナミックパッチと骨格筋駆動装置の接続チューブ側管から圧モニターを介して測定した。また、AoF は超音波トランジットタイム血流計 (T101, TRANSONIC System, イサカ, 米国) を上行大動脈に装着し測定した。圧データおよび血流量の記録には 16 チャンネルポリグラフ (T-16, Siemens-Elema AB, ソルナ, スウェーデン) を用いた。

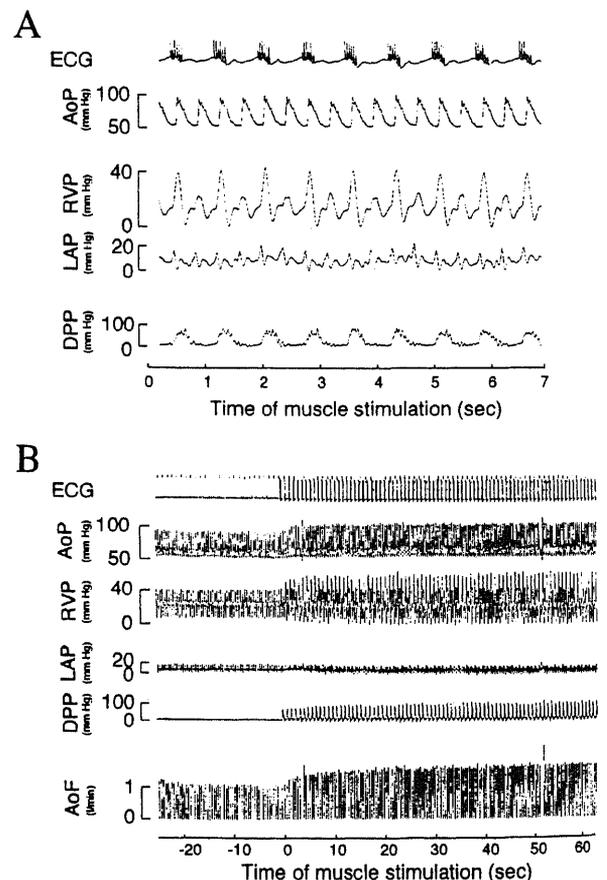


Fig. 10. Pressure tracings recorded with the right ventricular dynamic patch at a rate of 1:2. (A) Records at a paper speed of 25 mm/sec. (B) Records at a paper speed of 5 mm/sec. Latissimus dorsi muscle stimulation significantly increased right ventricular pressure, aortic pressure and aortic blood flow. Dynamic patch pressure tracings demonstrated a suprasystolic right ventricular pressure. AoF, aortic blood flow; AoP, aortic pressure; DPP, dynamic patch pressure; ECG, electrocardiogram; LAP, left atrial pressure; RVP, right ventricular pressure.

Table 1. Mean hemodynamic results of right ventricular dynamic patch

Stimulation	HR (beats/min)	Systolic AoP (mmHg)	Diastolic AoP (mmHg)	Mean AoP (mmHg)	RAP (mmHg)	Systolic RVP (mmHg)	Diastolic RVP (mmHg)	Mean AoF (l/min)	DPP (mmHg)
Off	137±3.6	78.1±2.0 \uparrow	45.3±3.3	56.2±2.6 \uparrow	14.3±1.0 \uparrow	41.0±1.5 \uparrow	6.0±0.7 \uparrow	0.73±0.13 \uparrow	0
On	137±3.6	91.3±3.4 \uparrow	47.7±2.1	62.2±1.8 \uparrow	9.6±0.4 \downarrow	55.6±2.1 \uparrow	2.1±1.1 \downarrow	0.97±0.17 \uparrow	84.1±4.2

Each value represents $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (n=7). *p<0.05, **p<0.01. HR, heart rate; AoP, aortic pressure; RAP, right atrial pressure; RVP, right ventricular pressure; AoF, aortic blood flow; DPP, dynamic patch pressure; off, before stimulation of latissimus dorsi muscle (LDM); on, after stimulation of LDM.

V. 統計学的検定法

測定結果は平均値±標準誤差で表示し、各血行動態パラメータに関して骨格筋刺激前後で Student's T 検定を施行した。なお危険率5%以下を有意差ありと判定した。

成 績

I. 骨格筋駆動ダイナミックパッチによる右心機能補助効果
全例、ダイナミックパッチ装着後、人工心肺からの離脱が可能であった。人工心肺離脱後、平均 106±16.8 分 (45~180 分) の駆動実験を行い、十分な右心機能補助効果が得られた。切除心筋の重量は平均 7.4±1.2g で、切除率は対心室重量比 6.79%であった。

図10の如く、骨格筋刺激により AoP, RVP, AoF は有意に上昇した。また DPP は骨格筋収縮時には平均 84.1±4.6mmHg まで上昇し、常に右室収縮期圧 (55.6±2.1mmHg) を上回っていた。

表1に骨格筋刺激前後での各測定値の変化を示した。HR に有意差は認められなかった。大動脈収縮期圧は 78.1±2.0 mmHg から 91.3±3.4mmHg へ、また、大動脈平均圧は 56.2±2.6mmHg から 62.2±1.8mmHg へ有意に上昇した。右室収縮期圧は 41.0±1.5mmHg から 55.6±2.1mmHg へ有意に上昇した。AoF は 0.73±0.13 l/min から 0.97±0.17 l/min へと有意に上昇した。RAP は 14.3±0.99mmHg から 9.57±0.37 mmHg へ有意に低下した。

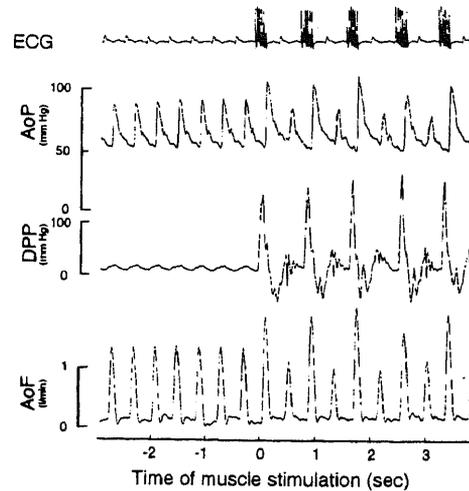
II. 骨格筋駆動ダイナミックパッチによる左心機能補助効果
全例、ダイナミックパッチ装着後、人工心肺からの離脱が可能であった。人工心肺離脱後、平均 210±60 分 (48~490 分) の駆動実験を行い、十分な左心補助効果が得られた。切除心筋の重量は平均 6.9±1.0g で、切除率は対左室重量比 10.3±0.5%であった。

図11の如く、骨格筋刺激により AoP, AoF は有意に上昇した。また DPP は骨格筋収縮時には平均 197±5.1mmHg まで上昇し、常に大動脈収縮期圧 (112.1±4.8mmHg) を上回っていた。さらに骨格筋非収縮時には陰圧となり、これが血液の左室充満を助けた。

表2に骨格筋刺激前後での各測定値の変化を示す。HR に有意差は認められなかった。大動脈収縮期圧は 91.6±3.2mmHg から 112.1±4.8mmHg へ、また、大動脈平均圧は 65.2±2.4 mmHg から 73.0±2.9mmHg へ有意に上昇した。AoF は 0.77±0.1 l/min から 0.92±0.1 l/min へと19.5%有意に上昇した。LAP は骨格筋刺激により 17.9±0.3mmHg から 16.6±0.4mmHg へと有意に低下した。

本実験では骨格筋の慢性長期刺激による訓練 (preconditioning) を行わなかったが、広背筋の剝離を近位部のみにとどめ側

A



B

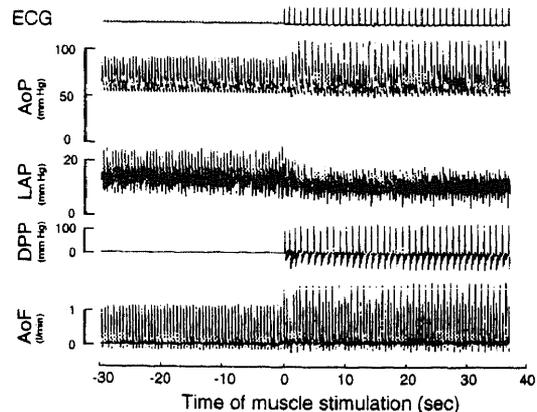


Fig. 11. Pressure tracings recorded with the left ventricular dynamic patch at a rate of 1:2. (A) Records at a paper speed of 25 mm/sec. (B) Records at a paper speed of 5 mm/sec. Aortic pressure and aortic blood flow increased remarkably when the latissimus dorsi muscle was stimulated. Dynamic patch pressure was usually higher than systolic aortic pressure during systolic phase, and negative pressure was observed during diastolic phase. Left atrial pressure significantly decreased during stimulation. AoF, aortic blood flow; AoP, aortic pressure; DPP, dynamic patch pressure; ECG, electrocardiogram; LAP, left atrial pressure.

Table 2. Mean hemodynamic results of left ventricular dynamic patch

Stimulation	HR (beats/min)	Systolic AoP (mmHg)	Diastolic AoP (mmHg)	Mean AoP (mmHg)	Mean LAP (mmHg)	Mean AoF (l/min)	DPP (mmHg)
Off	147±2.3	91.6±3.2 _γ	52.0±2.1	65.2±2.4 _γ	17.9±0.3 _γ	0.77±0.1 _γ	0
On	147±2.3	112.1±4.8 _↓	53.4±2.1	73.0±2.9 _↓	16.6±0.4 _↓	0.92±0.1 _↓	197±5.1

Each value represents $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (n=8). **p<0.01. HR, heart rate; AoP, aortic pressure; LAP, left atrial pressure; AoF, aortic blood flow; DPP, dynamic patch pressure; off, before stimulation of latissimus dorsi muscle (LDM); on, after stimulation of LDM.

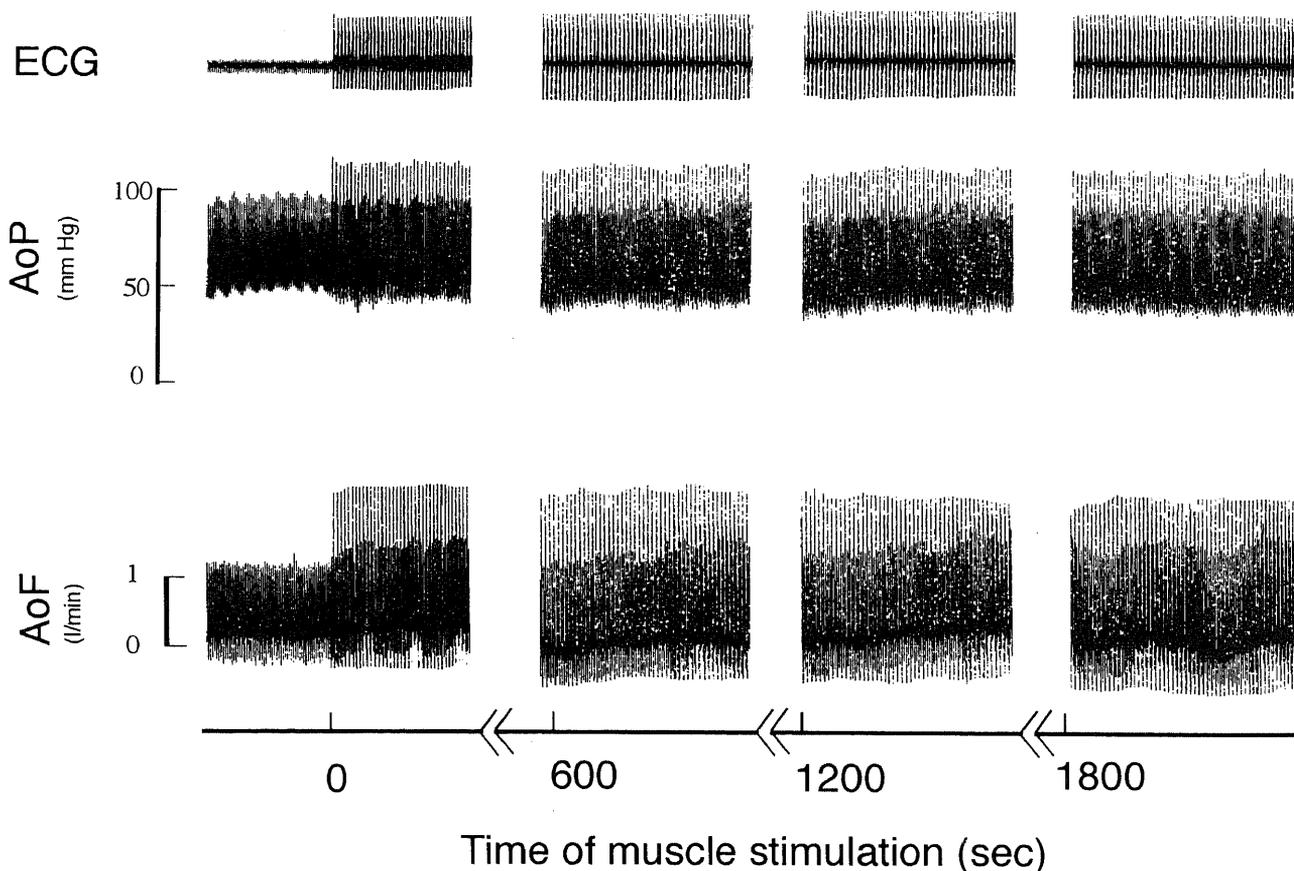


Fig. 12. Hemodynamic changes during the first 30 min (1800 sec). The deterioration in function took place slowly, and the muscle power retained was enough to cause the hemodynamics to improve. The mean systolic aortic pressure decreased from 124 mm Hg just after stimulation to 112 mm Hg after 30 min. The mean aortic blood flow decreased from 0.97 to 0.92 l/min. AoF, aortic blood flow; AoP, aortic pressure; ECG, electrocardiogram.

副血行が温存されていたため、約30分間持続して施行した連続刺激にも骨格筋収縮力はほとんど減少しなかった(図12)。また骨格筋疲労の回復も早く、数回の骨格筋刺激実験を行った後もわずかの休息にて、その収縮力は実験終了時まで保たれていた。

考 察

第1例目の心臓移植¹⁾が行われてから28年が経過し、重症心不全に対する心臓移植の治療成績は目ざましい向上を遂げてきた。しかし、拒絶反応とドナー不足の問題により、現状ではその施行数が頭打ちである²⁻⁴⁾。一方、補助人工心臓や完全置換型人工心臓も近年著しく発展し臨床応用の段階に入ったが、血栓

形成による塞栓症や機械駆動であるが故のバッテリー装置の問題のため長期使用に耐え得るとはいい難い。そこで最近注目されてきた新しい心機能補助法として、機械や他の心臓に頼ることなく自己骨格筋の力を利用した循環補助法がある。

電気刺激した骨格筋を循環補助法として用いた最初の実験的報告は、1959年 Kantrowitz ら¹⁰⁾が行った。彼らは自己横隔膜を心臓または下行大動脈に巻き付け、収縮期または拡張期に筋刺激を行い、後者の大動脈ポンピング法にて有効な循環補助を得た。以後、横隔膜を用いた循環補助法がいくつか報告¹⁵⁻¹⁷⁾されたが、いずれも動物実験を脱し得なかった。1966年 Termet ら¹⁸⁾は初めて広背筋を有茎で応用し、心機能改善により優れた方法であると報告した。しかし、筋肉の早期疲労と単発電気刺

激による収縮力不足のため、循環補助効果は不十分であり、これらの研究は一時中断されていた。骨格筋を用いた循環補助の研究発展に大きく寄与したのは、慢性電気刺激により易疲労性骨格筋が耐疲労性骨格筋に変化することが明らかにされてからである。この骨格筋の慢性長期刺激による訓練に関する研究は、1969年 Salmons ら¹⁹⁾に始まり、以後種々の組織学的・電気生理学的検討^{20)~23)}がなされてきた。また、骨格筋の刺激様式に関する研究^{24)~27)}も活発に行われ、現在では確立された方法となっている。

骨格筋による循環補助の最初の臨床例は、1985年フランスの Carpentier ら²⁸⁾によって報告された。これは胸背動脈神経のみを残して剝離した左側自己広背筋を心臓全体に巻き付け、特殊ペースメーカーにて刺激し心補助を行う方法であり、現在までに200例以上の臨床例の追試が施行されている⁹⁾。このいわゆる心筋形成術 (dynamic cardiomyoplasty, CMP) は、薬物治療抵抗性の拡張型心筋症や虚血性心筋症で心臓移植適応外の患者を主に手術適応としており、ニューヨーク心臓協会機能分類の改善²⁹⁾や心不全による年間入院回数の減少³⁰⁾などの良好な臨床結果が報告されている。Carpentier らは CMP の5年生存率が70%と報告し、薬物治療のみを行った拡張型心筋症患者の場合と比較して著明な延命効果があることを証明した³¹⁾。しかし、未だいくつかの問題点を抱えていることも事実である。血行動態の改善についての意見は統一されておらず³²⁾、現在のところ臨床例で明白な圧データ改善の報告は一部の施設からのみである³³⁾。その原因として考えられることは、広背筋の心臓への固定方法が不安定であることや、巻き付けられた骨格筋の遠位側は筋肉が薄く、剝離の際に胸壁からの栄養血管が切断されていることからほとんど収縮に関与していないことなど、広背筋の筋力が十分生かされていない点が大きいと思われる。

さて近年、骨格筋を利用した循環補助法として先に述べた CMP の他に、大動脈に直接広背筋を巻き付けた大動脈骨格筋形成術 (aortomyoplasty)^{34)~36)}や、広背筋で作成した骨格筋心室 (skeletal muscle ventricle) を用いた循環補助^{37)~39)}などの実験的研究が数多く行われている。しかし、大動脈骨格筋形成術や骨格筋心室にしても、そのメカニズムが心拍同期拡張期心補助 (counterpulsation) に基づいている以上、血行動態の改善には自ずと限界があり、また、CMP と同様に広背筋を完全に剝離することからくる筋力不足が大きな問題点となっている。さらに骨格筋心室では人工物中を血液が通過するため血栓形成の危険性は避けられず、完全置換型人工心臓と同様、抗血栓性の問題を避けることは出来ない。このように上述した骨格筋利用法では、いずれも血行動態上の有意改善と優れた抗血栓性の双方ともを兼ね備えた方法とは言えないのが現状である。

ダイナミックパッチの概念は1960年 Kantrowitz ら^{24)~27)}から始まり、補助人工心室 (auxiliary ventricle) と呼ばれ、1966年には臨床応用された²⁸⁾。この人工心室がダイナミックパッチの形状として臨床に用いられた最初は、1976年 Kantrowitz が報告した機械駆動による大動脈ダイナミックパッチ³³⁾であり、その循環補助の有効性と抗血栓性に優れた点が明らかにされた。その後のダイナミックパッチに関する研究は、主として心拍同調収縮期心補助 (co-pulsation) を目的とした左心室用パッチへ応用され、Schubach ら⁴⁰⁾により基礎実験が開始され、有効な左心補助効果を有する人工心筋 (prosthetic myocardium) として注目された。また、左室ダイナミックパッチにより、残存心筋

の酸素消費量の減少と収縮力の増加⁴¹⁾⁴²⁾が得られ、さらに、冠動脈血流量も増加すること⁴³⁾などが報告され、ダイナミックパッチの有用性が示されたが、これ以後本研究は一時中断することとなった。その理由は、体外式の大きな駆動装置が必要で患者は離床困難である点、また、離脱時には再手術が必要となる点などであった。

そこで著者は、自己骨格筋の収縮力をダイナミックパッチの駆動源とすることにより、従来の機械駆動型ダイナミックパッチの問題を解決した。抗血栓性に優れたダイナミックパッチの最内側にさらに自己心膜を裏打ちし、人工物が直接血液と接触することを避け血栓形成を予防した。また、骨格筋の収縮力を最大限に活用するため、広背筋の近位側のみを剝離することにより胸壁からの栄養血管をも温存した新しい直線牽引式駆動装置を考案した。この直線牽引型骨格筋駆動装置とダイナミックパッチを結合させた骨格筋駆動ダイナミックパッチは、新しい概念としてのハイブリッド型心機能補助装置である。骨格筋の力をエネルギー媒体を介してダイナミックパッチに伝えることで、血液が人工物に直接触れず血栓形成の危険性を回避でき、長期に渡って安全に循環補助を行い得る。

今回の実験の結果では、右室ダイナミックパッチでは、心拍同期2:1にて骨格筋刺激を行い十分な右心補助効果が認められた。ダイナミックパッチの駆動により、RAP は有意に低下し、右室収縮期圧は有意に上昇した。右室ダイナミックパッチは、右室自由壁を代用し得る人工心筋であることが示された。さらに、大動脈収縮期圧が有意に上昇し、また AoF は骨格筋刺激により33%上昇したことより、右心機能のみならず、心機能全体としての補助効果も示された。

左室ダイナミックパッチにおいても、心拍同期2:1にて骨格筋刺激を行い十分な左心機能補助効果が認められた。血行動態については、AoP が骨格筋刺激により有意に上昇し、また LAP は有意に減少しており、今回の実験結果として AoF すなわち心拍出量で19.5%の左心補助効果が得られた。切除心筋に関しては、本実験では急性期の正常心であったため、10%前後の心筋切除に留まったが、巨大左室瘤などの場合ではより大きなパッチ置換が可能であり、左室ダイナミックパッチのデザインにより、さらに大きな効果が期待できるものと考えられた。

広背筋の収縮力の有効利用に関して、今回の著者が考案した直線牽引式骨格筋駆動装置では、広背筋の近位側のみを剝離で良くその栄養血管は完全に温存されるため、その収縮力が最大限に活用された。その持続力も訓練されていない広背筋を用いたにもかかわらず30分以上保たれ、十分な心補助効果が認められた。また、解剖学的にも広背筋はその筋線維方向へ収縮するため、エネルギーの損失が少ないものと思われた。従来から考案されてきた骨格筋心室の動力源は、広背筋の巻き付けによるものであり、肋間動脈からの側副血行の切断は避けることができず、筋収縮部は主に近位側のみとなり広背筋の収縮力にかなりの損失が考えられる。また、訓練されていない骨格筋を用いた場合、持続した心補助効果は2~4分しか保てなかったとの報告⁴⁴⁾もある。また、実際臨床で行われている CMP において、広背筋剝離に相当時間がかかり手術侵襲は大きくなる。本法の如く、骨格筋剝離を最小限とし手術時間を短縮することは、重症心不全患者における手術の安全性を高めることにもつながると思われた。

従来機械駆動や骨格筋駆動装置の動力エネルギーを伝える媒

体は気体を用いられてきた。これは1つは骨格筋の収縮力が弱く液体の媒体の場合、エネルギーが十分伝達しないためであった。しかし、今回の直線牽引式骨格筋駆動装置では十分な骨格筋収縮力が得られるため、液体の抵抗にも耐え得ることが可能であった。また、気体の場合、圧に対する容積縮小率が大きく低圧系である右室補助には十分であるが、良好な追従性をもって左室圧に耐える駆動を得ることは非常に困難である。本研究では低圧系の右室補助には容量変化を大きくすることが可能な気体媒体を用い、左室補助には骨格筋の力が直接ダイナミックパッチに伝わり、容量変化の少ない液体を用いた。両者ともダイナミックパッチ収縮期内圧は、右室収縮期圧または大動脈収縮期圧よりも高値を示した。しかし、空気媒体で左心機能補助を試みた場合、大動脈収縮期圧が60mmHg以上になるとダイナミックパッチの追従力不足で十分な拍出量を得ることは不可能であった。臨床応用への展望として、右室ダイナミックパッチには不整脈源性右室低形成症、三尖弁閉鎖症、重症Ebstein病などによる右心不全患者が、また、左室ダイナミックパッチには心筋梗塞後巨大左室瘤による左心不全患者が最も良い適応と考える。自己骨格筋を駆動源として用いた本装置は、拒絶反応や感染など合併症の懸念がなく、患者は離床可能であり、臨床応用の可能性に富んだ心補助装置であると考えられる。

結 論

雑種成熟イヌ15匹を使用し、電気刺激した骨格筋の収縮力を利用した右心または左心機能補助の実験的検討を行った。

1. 側副血行を温存し骨格筋の収縮力を最大限に利用する新型の直線牽引式駆動装置を考案・作成した。これを右心室自由壁または左心室心尖部に置換したダイナミックパッチの駆動源とすることで、骨格筋の電気刺激により有効な心補助効果が得られた。

2. 動物7匹を用いた骨格筋駆動右室ダイナミックパッチの実験にて、右室収縮期圧は41.0mmHgから55.6mmHgへ有意に上昇し、平均右房圧は14.3mmHgから9.57mmHgへ有意に低下し、有効な右心機能補助効果が得られた。大動脈収縮期圧は78.1mmHgから91.3mmHgへ、AoFは0.73 l/minから0.97 l/minへと有意に上昇し、心機能全体としての補助も有効であった。

3. 動物8匹を用いた骨格筋駆動左室ダイナミックパッチの実験にて、大動脈収縮期圧は91.6mmHgから112.1mmHgへ、AoFは0.77 l/minから0.92 l/minへと有意に上昇した。また、LAPは骨格筋刺激により17.9mmHgから16.6mmHgへと有意に低下し、有効な左心機能補助効果が得られた。

4. ダイナミックパッチ内面に自己心膜を用い血栓形成を予防した点で、本装置は臨床応用の可能性に富んだハイブリッド型装置であった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導と御校閲を賜りました恩師渡辺洋字教授に深甚なる謝意を現します。また、金沢大学医学部第一外科学教室の諸先生型に深く感謝いたします。統計学的処理について御懇篤な御指導を戴きました金沢大学医学部衛生学教室橋本和夫名誉教授に深謝致します。

本論文の要旨は第5回骨格筋の心臓への応用研究会(1993年, 仙台)、第6回「骨格筋の心臓への応用」研究会(1994年, 東京)、第47回日本胸部外科学会総会(1994年, 千葉)にて発表した。

文 献

- 1) **Barnard, C. N.:** The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S. Afr. Med. J.*, **41**, 1271-1274 (1967).
- 2) **Kaye, M. P.:** The registry of the international society for heart and lung transplantation: Tenth official report. *J. Heart Lung Transplant.*, **12**, 541-548 (1993).
- 3) **McManus, R. P., O'Hair, D. P., Bettzinger, J. M., Schweiger, J., Siegel, R., Breen, T. J. & Olinger, G. N.:** Patients who die awaiting heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, **12**, 159-172 (1993).
- 4) **Kubo, S. H., Ormaza, S. M., Francis, G. S., Holmer, S. C., Olivari, M. T., Bolman, R. M. & Shumway, S. J.:** Trends in patients selection for heart transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **21**, 975-981 (1993).
- 5) **Stephenson, L. W.:** Invited letter concerning: Dynamic cardiomyoplasty acutely impairs left ventricular diastolic function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **106**, 938-939 (1993).
- 6) **Chachques, J. C., Grandjean, P. A., Fischer, E. I. C., Latremouille, C., Jebara V. A., Bourgeois, I. & Carpentier, A.:** Dynamic aortomyoplasty to assist left ventricular failure. *Ann. Thorac. Surg.*, **49**, 225-230 (1990).
- 7) **Pattison, C. W., Cumming, D. V. E., Williamson, A., Clayton-Jones, D. G., Dunn, M. J., Goldspink, G. & Yacoub, M.:** Aortic counterpulsation for up to 28 days with autologous latissimus dorsi in sheep. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **102**, 766-773 (1991).
- 8) **Chachques, J. C., Haab, F., Cron, C., Fisher, E. C., Grandjean, P., Bruneval, P., Acar, C., Jabara, V. A., Fontaliran, F. & Carpentier A.:** Long-term effects of dynamic aortomyoplasty. *Ann. Thorac. Surg.*, **58**, 128-134 (1994).
- 9) **Spotnitz, H. M., Merker, C. & Malm, J. R.:** Applied physiology of the canine rectus abdominus: Forced-length curves correlated with functional characteristics of a rectus powered ventricle.: Potential for cardiac assistance. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **20**, 747-756 (1974).
- 10) **Chiu, R. C. J., Waish, G. L., Dewar, M. L., Simon, J. H., Khalafalla, A. S. & Ianuzzo, D.:** Implantable extra-aortic balloon assist powered by transformed fatigue-resistant skeletal muscle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **94**, 694-701 (1987).
- 11) **Kochamba, G., Desrosiers, C., Dewar, M. & Chiu, R. C. J.:** The muscle-powered dual-chamber counterpulsator: Rheologically superior implantable cardiac assist device. *Ann. Thorac. Surg.*, **45**, 620-625 (1988).
- 12) **Acker, M. A., Anderson, W. A., Hammond, R. L., Chin A. J., Buchanan, J. W., Morse, C. C., Kelly A. M. & Stephenson, L. W.:** Skeletal muscle ventricles in circulation: One to eleven weeks' experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **94**, 163-174 (1987).

- 13) Mannion, J. D., Acker, M. A., Hammond, R. L., Faltmeyer, W., Duckett, S. & Stephenson, L. W.: Power output of skeletal muscle ventricles in circulation: Short-term studies. *Circulation*, 76, 155-162 (1987).
- 14) Kantrowitz, A. & Mckinnon, W. M. P.: The experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. *Surg. Forum*, 9, 266-268 (1959).
- 15) Nakamura, K. & Glenn, W. W. L.: Graft of the diaphragm as a functioning substitute for the myocardium: An experiment study. *J. Surg. Res.*, 4, 435-439 (1964).
- 16) Shepherd, M. P., Tamaki, H. & Mustard, W. T.: Experimental study of the paced denervated diaphragmatic pedicle graft. *Br. J. Surg.*, 55, 91-92 (1968).
- 17) Kusaba, E., Shraut, W., Sawatani, S., Jaron, D., Freed, P. & Kantrowitz, A.: A diaphragmatic graft for augmenting left ventricular function: A feasibility study. *Trans. Am. Soc. Artif. Organ*, 19, 251-257 (1973).
- 18) Termet, H., Chalencou, J. L., Estour, E., Gaillard, P. & Kantrowitz, A.: Transplantation sur le myocarde d'un muscle strie excite par pacemaker. *Ann. Chir. Thorac. Cardiol.*, 5, 260-263 (1966).
- 19) Salmons, S. & Vrbova, G.: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. *J. Physiol.*, 201, 535-549 (1969).
- 20) Al-Amood, W. S., Buller, A. J. & Pope, R.: Long-term stimulation of cat fast-twitch muscle. *Nature*, 244, 225-227 (1973).
- 21) Salmons, S. & Sreter, F. A.: Significance of impulsed activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature*, 263, 30-34 (1976).
- 22) Mannion, J. D., Bitto, T., Hammond, R. L., Rubinstein, N. A. & Stephenson, L. W.: Histochemical and fatigue characteristics of conditioned canine latissimus dorsi muscle. *Circ. Res.*, 58, 298-304 (1985).
- 23) Lucas, C. M., Havenith, M. G., Van Der Veen, F. H., Habets, J., Van Der Nagel, T., Schrijvers-Van Schendel, J. M., Penn, O. C. & Wellens, H. J.: Changes in canine latissimus dorsi muscle during 24 wk of continuous electrical stimulation. *J. Appl. Physiol.*, 72, 828-835 (1992).
- 24) Dewar, M. L., Drinkwater, D. C., Wittnich, C. & Chiu, R. C. J.: Synchronously stimulated skeletal muscle graft for myocardial repair. *J. Thrac. Cardiovasc. Surg.*, 87, 325-331 (1984).
- 25) Acker, M. A., Hammond R. L., Mannion, J. D., Salmons, S. & Stephenson L. W.: Skeletal muscle as a potential power source for a cardiovascular pump: assessment in vitro. *Science*, 236, 324-325 (1987).
- 26) Grandjean, P. A., Herpers, L., Smits, K., Bourgeois, I., Chachques, J. C. & Carpentier, A.: Implantable electronics and leads for muscle cardiac assist. *In* R. C. J. Chiu (ed.), *Biomechanical Cardiac Assist*, 1st ed., P103-114, Futura, New York, 1986.
- 27) Chachques, J. C., Grandjean, P., Schwartz, K., Mihaileanu, S., Fardeau, M., Swynghedauw, B., Fontaliran, F., Romero, N., Wisnewsky, C., Perier, P., Chauvaud, S., Bourgeois, I. & Carpentier, A.: Effect of latissimus dorsi dynamic cardiomyoplasty on ventricular function. *Circulation*, 78 (Suppl. III), 203-216 (1988).
- 28) Carpentier, A. & Chachques, J. C.: Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: first successful clinical case. *Lancet*, 1, 1267 (1985).
- 29) Grandjean, P. A., Austin, L., Chan, S., Terpstra, B. & Bourgeois, I. M.: Dynamic cardiomyoplasty: Clinical follow-up results. *J. Cardiac. Surg.*, 6 (Suppl.), 80-88 (1991).
- 30) Chachques, J. C., Grandjean, P. A. & Carpentier, A.: Patient management and clinical follow-up after cardiomyoplasty. *J. Cardiac. Surg.*, 6 (Suppl.), 89-99 (1991).
- 31) Carpentier, A., Chachques, J. C., Acar, C., Relland, J., Mihaileanu, S., Bensasson, D., Kieffer, J. P., Guibourt, P., Tournay, D., Roussin, I. & Grandjean, P. A.: Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106, 42-54 (1993).
- 32) Anderson, W. A., Anderson, J. S., Acker, M. A., Hammond, R. L., Chin, A. J., Douglas, P. S., Khalafalla, A. S., Salmons, S. & Stephenson, L. W.: Skeletal muscle grafts applied to the heart: A word of caution. *Circulation*, 78 (Suppl. III), 180-190 (1988).
- 33) Moreira, L. F. P., Stolf, N. A. G., Bocchi, E. A., Pereira-Barretto, A. C., Meneghetti, J. C., Giorgi, M. C. P., Moraes, A. V., Lette, J. J., Da Luz P. L. & Jatane, A. D.: Latissimus dorsi cardiomyoplasty in the treatment of patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 82 (Suppl. IV), 257-263 (1990).
- 34) Kantrowitz, A.: Functioning autogenous muscle used experimentally as an auxiliary ventricle. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 6, 305-307 (1960).
- 35) Nose, Y., Schamaun, M. & Kantrowitz, A.: Experimental use of an electronically controlled prosthesis as an auxiliary left ventricle. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 9, 269-273 (1963).
- 36) Kantrowitz, A., Nose, Y., Russel, F. & Gradel, F.: A plastic auxiliary ventricle permanently implanted in the chest. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 40, 982-983 (1964).
- 37) Gradel, F. O., Akutsu, T., Chaptai, P. A., Cottle, H. R., Kantrowitz, A. R. & Kantrowitz, A.: Prolonged arterio-arterial pumping in dogs with a mechanical auxiliary ventricle. *Ann. Surg.*, 163, 347-353 (1966).
- 38) Kantrowitz, A., Akutsu, T., Chaptal, P. A., Krakauer, J., Kantrowitz, A. R. & Jones, R. T.: A clinical experience with an implanted mechanical auxiliary ventricle. *JAMA*, 197, 525-529 (1966).
- 39) Kantrowitz, A.: Challenge to conventional treatment for myocardial failure--mechanical assist. *Biomater. Med. Dev. Artif. Organs*, 4, 1-20 (1976).
- 40) Schupbach, P., Sujansky, E., Tomecek, J., Santa, A., Freed, P. S. & Kantrowitz, A.: An experimental prosthetic myocardium. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 15, 434-439 (1969).

- 41) Kyo, S., LaRaia, P. J., Levine, F. H., Austen, W. G. & Buckley, M. J.: Effect of dynamic patch left ventricular assist device (Patch ILVAD) on the ischemic failing heart. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 557-562 (1982).
- 42) Kyo, S., Emoto, H., Yamanaka, H., Takamoto, S., Yokote, Y., Omoto, R., Buckley, M. J. & Austen, W. G.: Effect of the concomitant use of dynamic patch left ventricular assist device and counterpulsation on the ischemic failing heart. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **29**, 584-588 (1983).
- 43) Liapis, C. D., Levine, F. H., Nugent, W. C., Kyo, S., Tsai, C. H., Singh, P. I., Petschek, B. A. H., Austen, W. G. & Buckley, M. J.: Development of an implantable left ventricular assist device. *Surg. Forum*, **32**, 244-246 (1981).
- 44) Mannion, J. D., Hammond, R. & Stephenson, L. W.: Hydraulic pouches of canine latissimus dorsi. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **91**, 534-544 (1986).

Circulatory Assistance Using A Skeletal-Muscle-Powered Dynamic Patch Masao Takahashi, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **104**, 454—464 (1995)

Key words skeletal-muscle-powered dynamic patch, circulatory assist device, latissimus dorsi muscle

Abstract

The overall purpose of circulatory assistance utilizing a skeletal muscle is to develop the most efficient device with greater clinical potential than previous methods. The present study is the first successful experiment in circulatory assistance using a skeletal-muscle-powered dynamic patch. A new actuator was developed which used linear traction power from the latissimus dorsi muscle (LDM) to transmit muscle contraction energy directly to the dynamic patch. Proximal portion of the left LDM was dissected through an axillary and was reattached to the actuator. Two pacing leads were placed on the LDM. The dynamic patch was lined with autologous pericardium to decrease the incidence of thromboembolism. In seven dogs, the right ventricular free wall was excised under a cardiopulmonary bypass and the dynamic patch was implanted. After termination of the cardiopulmonary bypass, the LDM was stimulated using synchronous 33 Hz bursts of impulses. Hemodynamic studies were performed during the acute phase. LDM stimulation significantly increased systolic aortic pressure (78.1 versus 91.3 mmHg, $p<0.01$), systolic right ventricular pressure (41.0 versus 55.6 mmHg, $p<0.01$), and aortic blood flow (0.73 versus 0.97 l/min., $p<0.01$), and significantly decreased right atrial pressure (14.3 versus 9.57 mmHg, $p<0.01$). In eight dogs, the left ventricular apex was excised before implantation of the dynamic patch under a cardiopulmonary bypass. After removal of the cardiopulmonary bypass, the LDM was stimulated using synchronous 33 Hz bursts of impulses. Hemodynamic studies were performed during the acute phase. LDM stimulation significantly increased the systolic aortic pressure (91.6 versus 112.1 mmHg, $p<0.01$), the mean aortic pressure (65.2 versus 73.0 mmHg, $p<0.01$), and the aortic blood flow (0.77 versus 0.92 ml/min., $p<0.01$). Left atrial pressure decreased from 17.9 to 16.6 mmHg ($p<0.01$). The results suggested that the skeletal-muscle-powered dynamic patch is useful in the treatment of refractory heart failure in ischemic and congenital heart diseases. This hybrid circulatory assist device has notable clinical advantages because of its remarkable efficacy in assisting circulation and the possibility of avoiding thromboembolic complications.