

The Next Generation

秋本 剛 秀*

ピッツバーグ市とピッツバーグ大学

1998年1月より、東京女子医科大学循環器外科小柳 仁教授のご高配により、補助人工心臓研究、開発のため米国ピッツバーグ大学に赴きました。

ピッツバーグは5大湖の一つ、エリー湖の南約120マイルに位置し、Allegheny川とMonongahela川に挟まれた三角州の中に位置します。鉄鋼と煤煙で有名な街でしたが、今ではすっかり生まれ変わり、全米でも最も安全な住みやすい町の1つとして有名です。三角州の先端にはオフィス街があり、劇場や博物館、多目的ドームなどもあり文教地区となっています。そこから丘一つ越えたところにピッツバーグ大学が街を形成していて、さらに東方に日本人も多く住む住宅街が広がります。このあたりでは夜10時頃でも女の子がジョギングが出来るような環境です。車で30分も走れば通過できてしまうほどのこじんまりとした街ですが、都市部の人口は全米でも20位くらいで、その昔鉄鋼が栄えていた頃の影響で1地方都市にしては、フットボール、アイスホッケー、野球と3つもプロチームを抱える、なんでも有りの豊かな街です。

私が在籍するのはUniversity of Pittsburgh Medical CenterのDepartment of Surgeryで、Chief of Cardiothoracic SurgeryであるBartly P. Griffith教授が主催するArtificial Heart and Lung Programに属します。

ピッツバーグ大学は早くから移植医療が有名で、特に免疫抑制剤が導入された1980年頃より肝臓、腎臓、心臓、肺等の臓器で数多くの業績を上げてきました。中でも当大学で臨床開発を行ったFK 506は移植医療の発展に大きな貢献をしたと思わ

れます。心臓移植は1980年よりGriffith教授が再開して以来、全米の中でも指導的な立場を維持しています。この中でGriffith教授が早くから着目し、必要性と有用性を説いてきたのが、人工心臓です。1985年、ピッツバーグ大学は全置換型人工心臓Jarvik-7を臨床応用した世界で2番目、その後の心臓移植に成功した世界最初の施設となりました。以来、最多の20症例を手がける中で、全置換型人工心臓の限界を学び、1987年より植え込み型補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device: LVAD) Novacorの臨床応用・研究を開始し、現在でも補助人工心臓の分野で最先端の位置にあります。

Novacorは拍動型の補助人工心臓ですが、ピッツバーグ大学では1991年よりNimbus社(Sacramento, USA)と、植え込み型の回転羽型補助人工心臓(rotary blood pump)の開発を行っています。1992年には大学キャンパスから車で5分ほどのMonongahela川の河川敷に、Center for Biotechnology and Bioengineeringという4階建て



写真1 Biotechnology Center 全景

*東京女子医科大学循環器外科

の大きな研究棟が作られました。この建物は1階には大型動物の実験室などがあり、ICUは最大6頭のウシが収容可能で、大学卒の calf sitter (ウシの世話係)により、24時間3交代制で毎時間バイタルサイン、ポンプの諸データが、ウシによっては半年以上も記録されています。2, 3階には遺伝子研究を行っているチームの研究室とオフィスがあり、4階には Artificial Heart and Lung Program のオフィスと研究室があります。この研究室には博士号 (Ph.D.) を持つエンジニアが多くいて、ポンプの設計から試作まで一貫して行うことができ、機械工学、生体工学、血液学、流体力学、電子工学、高分子化学等に携わる研究チームが1つになって補助人工心臓の開発に取り組んでいます。

現在、Artificial Heart and Lung Program では1991年よりピッツバーグ大学が独自に開発している磁気保持型軸流ポンプ、1993年よりSunMedical社(長野, 日本)の植え込み型遠心ポンプの研究開発も行っており、ポンプの植え込み実験は3機種平行で進められ、毎週いずれかの実験が行われています。さらにこの合間をぬってThoratec class, Novacor class, Abiomed class と呼ばれる臨床用拍動型LVADのウシを使った装着実習が全国各地の心臓外科医を対象に行われ、ポンプの研究開発だけでなく、臨床家をも育てるといったprogramの目的が遂行されています。私は、Philip Litwak 助教授のもとで、ポンプの植え込み実験、LVAD実習、人工肺チームの動物実験を行うほか、動物の術後管理(夜間は3日に1度のオンコール体制)やポンプの設計開発に対する助言が仕事で、医師(本当は獣医ですが)として、ウシ1頭当たり週2回行われるウシのトレッドミル運動負荷にも立ち会い、結構忙しい日を送っています。

人工心臓の開発と The Next Generation

人工心臓には拍動型ポンプと非拍動型ポンプがありますが、拍動型の臨床応用が先で、しかも現在でも認可されているものは完全置換型ではなく、左心室を補助する左心バイパス型の機種です。これらのLVADは、全て、心臓移植までのbridgeとしての使用に限定されていますが、すでに2000例以上の臨床経験があり、薬で移植待機をしてい

た人々の群に対しても有意に生存率が良いという結果が出始めています。さらに米国ではドナー心の不足が深刻で、年間4000例近い移植適応の新患が出るのに対し、移植の数は2500例で頭打ちになっており、少なくとも年間30,000から40,000人が心不全で死亡しているという統計が出ています。移植の待機日数も入院外待機では平均300日以上となり、LVAD装着日数も平均100日近く、最長では600日以上症例が報告されています。しかしながら、現在のLVADの長期使用において、1年を越すあたりから機械的な故障が多くなることが報告されています。

現在、米国で臨床認可されている拍動型LVADは4種類ありますが、皆ポリウレタンなどでできた血液室を空気または電磁石などを使ったpusher plateで押しつぶして血液を駆出する構造です。血液室は70ml前後の容量を持つため、小型化には限界があり、また可変部分を持ち、構造が複雑で、長期耐久性の点で不利です。加えて、2つの人工弁を有するためにコストが高くなります。その点、rotary pumpは回転はするものの変形部分を持たず構造が単純で、長期耐久性に優れ、小型化が可能、量産に向き、低コスト化が期待できるという特徴があります。拍動型LVADの耐久性は、本来bridge useが目的であったために、せいぜい2年くらいといわれています。現在、私共が開発している次世代非拍動型LVADの耐久性は3年から5年を目標にしてい

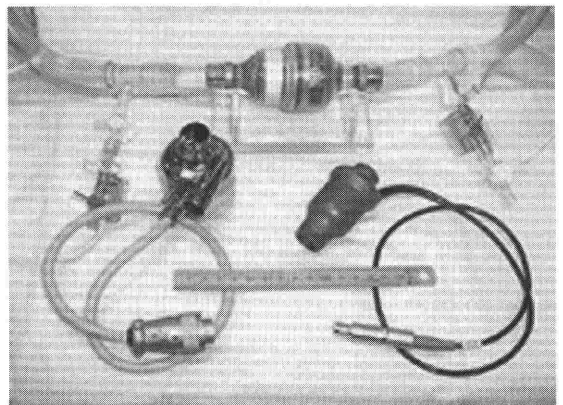


写真2 上段"Streamliner" Pittsburg大学開発 下段左 "EVAHEART" SunMedical社製(写真は3号機、現在は6号機) 下段右 "Axipump" Nimbus社製

ます。5年間で event free が80%を越えるようなものを造れば、現在の心移植後の5年生存率をも上回る結果となり、心臓移植に変わる治療手段になるかもしれません。いやそれどころか現在、年齢、全身状態（癌など）、費用等の面で移植リストに載れない何万人という人々にすら、治療手段を与えることが出来るかもしれないと考えています。

ピッツバーグ大学で開発されている rotary pump は3種類有り、それぞれ特徴があります。Nimbus社のAxipumpは軸流型 rotary pump で、モーター軸とポンプ羽が一体化していて、軸の両端をピポットベアリングで把持し、100 mmHgの揚呈に対し11000 rpmで8L/minの流量が出せる鶏卵大の、電源コードが1本出るだけの小型ポンプです。SunMedical社のEVAHEARTは遠心ポンプ型で、既に工業用で耐久性が証明されているメカニカルシールとジャーナルベアリングの組み合わせで5年以上の使用を考えて作られています。こちららも大きさは鶏卵大で100 mmHgの揚呈に対し2300 rpmで7L/minの流量が出せるポンプです。どちらの機種もポンプとしての完成度は高く、躯体は既にチタン性で工業製品化がそのまま可能で、生体適合性の面での最終的なつめが行われている状態です。SunMedical社は本年より pre-IDE の本試験に入り、来年には日米両国での臨床治験を開始する予定で、Nimbus社も本年度中にFDAへ臨床治験の申請をめざしており、他施設を含めどこが1番のりを果たすか注目が集まっています。残る1つはピッツバーグ大学の独自の研究で作られているもので、躯体はまだ、アクリル樹脂製ではありますが、rotary blood pumpの最大の泣き所であるシールとベアリングといった構造物を一切なくし、ポンプ軸を磁力で保持するというものです。現在動物実験で、6時間ほどの使用が可能でした。

The Next Generation と私

私はもともと東京女子医科大学で肺循環を含めた補助循環における循環動態の研究に従事してい

ましたが、最近では臨床畑一筋であったため、臨床の中で遭遇するPCPSを含めた遠心ポンプ使用時における血行動態の変化に強い興味を持ちつつも、多忙な中、研究解析を果たせないでいました。

遠心ポンプによる心補助は、PCPSを使った救命と言った場面だけでなく開心手術時にもこれから大勢を占めていくと思われます。こうした中で、最適の心補助を行うには遠心ポンプをいかに駆動すべきか、もっと根本的なことを言えば血行動態の理解を、例えば、心拍動下、定回転でポンプ駆動中に流量が自然に増えたらそれをどう解釈すべきかを学びたいと、常に思っていました。血行動態の理解など、最近の循環器系の研究の手法からすれば非常に古典的な分野ではありますが、臨床家としてこの理解なくしてはポンプ一つ回せない、ひいては患者の生命に関わると考えられます。私がよい臨床家でありたいと思う限り、この新しい循環補助の理解は必須であり、今回の留学はまさに渡りに船であったと思います。幸いなことに、私の研究室における協力体制は特筆すべきもので、アメリカ人がこんなにも微に入り細に渡って人の世話をしてくれるものかと新しい発見をしたように思います。おかげで、研究は順調に進み、慢性期遠心ポンプ補助下における運動負荷においてポンプと自己心拍出の特性の解析や高血圧下のポンプ特性などで新しい知見が得られたように思います。

現在、米国で、欧州で、そして日本でも、第2世代といわれるLVADが完成しようとしています。小型で高性能、現在臨床使用されているLVADとはまったくコンセプトの違う rotary pump LVADはThe Next Generationと呼ぶにふさわしい新しい治療体系を世界に投じるポテンシャルを秘めていると思います。そして私共臨床家はそれを使いこなす必要に迫られているのです。その時に向けて私の研究がいくらかでも役に立てば望外の喜びであります。最後となりましたが、このような機会を与えてくださった関係諸兄にお礼申し上げます。