

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学領域再生再建理論外科学教育研究分野 氏名 齊藤良明
<p>(論文題目)</p> <p><b>Direct epicardial assist device using artificial rubber muscle in a swine model of pediatric dilated cardiomyopathy.</b> (人工ゴム筋肉を用いた心補助装置の開発とブタ小児拡張型心筋症モデルにおける血行動態的評価)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【目的】</b> 成人の拡張型心筋症の慢性心不全に対する機械的左室補助は心移植への <b>bridge therapy</b> として有用であり、治療のスタンダードとして確固たる地位を築いてきている。しかしながら若年者・小児においては依然として生体適合性、血液学的適合性、血栓塞栓・出血などの問題がクリアされたとは言い難い。近年ロボット技術の進歩によって脚光を浴びる人工筋肉を用いて心外膜側から直接心筋を補助するデバイスを開発し、小児ブタ拡張型心筋症モデルを用いてその血行動態的有用性を評価した。</p> <p><b>【方法】</b> 右室高頻度ペーシングを用いてブタ拡張型心筋症モデル (HF 群) を 6 頭作成した。雑種ブタが 10-12kg の際にペースメーカー移植術を施行した。30 mg/kg のケタミンを筋注、0.1 mg/kg のミダゾラムを静注し麻酔導入を行った。気管挿管を行い、麻酔維持はミダゾラム持続静注(0.1-0.2 mg/kg/hr)、レミフェンタニル持続静注(0.25 µg/kg/min)で行った。左頸部を斜切開し、右内頸静脈からメドトロニック社製のタインドリードを右室に誘導した。左頸部皮下にポケットを作成し、メドトロニック社製のペースメーカーを移植後 170 beat per minute で右室ペーシングを開始した。6～8 週間のペーシングの後に補助装置移植を行った。補助装置移植前の血行動態を健常ブタコントロール群 (C 群、N=6) と比較した。補助装置はドイツ Festo 社製のゴム人工筋肉を用いた。ゴム人工筋肉は圧縮空気を動力としており、電磁弁で収縮をコントロールする。装置の駆動機序は以下のとおりである。ブタ心房電位をペーシングリードで感知し、ペースメーカープログラマー (DDD モード) を用いてシークエンサーに 5V 電位を入力する。シークエンサーが電磁弁の開放をラダープログラムで制御する。これによって人工筋肉の収縮と心室収縮と同期させる。Terminal study は心不全導入と同様の麻酔プロトコルで麻酔導入・維持を行い、さらにアミオダロンの持続投与も行った。デバイスの移植は胸骨正中切開で行った。左右の鎖骨にテフロンテープを用いて装置を固定した。血行動態データはデバイス装着前、装着後、人為的心室細動誘発後に採取した。血行動態データは PiCCO2、肺動脈カテーテル、心室圧モニター、心エコーを用いて評価した。</p> <p><b>【結果】</b> C 群の心拍出量 <math>3.1 \pm 0.4</math> L/min に対して HF 群では <math>1.39 \pm 0.2</math> L/min と有意に低下していた。デバイスの収縮力は強力であり、AV-delay の調節で心収縮との同期も可能であった。心拍出量はデバイス装着前 <math>1.39 \pm 0.24</math> L/min vs 装着後 <math>1.96 \pm 0.46</math> L/min (<math>p = 0.02</math>)、(心拍出量変化量 <math>0.29</math> L/min - <math>0.9</math> L/min)。左室拡張末期容量は EDV 装</p>	

着前  $44.0 \pm 12.2$  ml  $\rightarrow$  装着後  $35.0 \pm 12.1$  ml、Stroke volume は 装着前  $14.5 \pm 3.2$  ml  $\rightarrow$  装着後  $20.1 \pm 4.3$  ml ( $p < 0.01$ )、左室収縮率は装着前  $25.2 \pm 3.6\%$   $\rightarrow$  装着後  $47.7 \pm 7.8\%$  ( $p < 0.01$ )といずれも有意に改善した。VF 誘発後の心拍出量は  $1.33 \pm 0.2$  L/min、stroke volume  $13.0 \pm 4.9$  ml、systemic blood pressure  $74.5 \pm 21$  mmHg、dP/dt max  $297 \pm 76.5$  mmHg/sec であり一定時間の生命維持が可能であった。

#### 【考察・結論】

人工筋肉を用いたジャケットタイプの direct epicardiac assist device はブタ心不全モデルにおいて循環動態の改善をもたらした。しかしながら健常ブタの正常血行動態を得るには不十分であり、現段階ではデバイスの形状やサイズ、人工筋肉の柔軟性など、改善の余地がある。人工筋肉が長すぎれば心筋へのフィットが悪くなり、十分な補助が得られない。逆に短すぎれば心筋の拡張障害を惹起し、循環動態を更に悪化させかねない。自由な長さ設定ができるような工夫が必要となる。人工筋肉自体は工業仕様であり、ソフトな心筋に対してそのままでは不適かもしれない。心筋に対する物理的障害や摩擦熱による障害が危惧される。生体適合性に関しては今後慢性期実験が必要となる。現段階で心外膜側より直接心臓を補助する装置は CorCap、HeartNet が存在しているが、いずれも拡張心筋に対する remodeling 予防を目的とした”Passive”な補助装置である。心外膜から”Active”に心筋を補助する装置の報告は少なく、その点で本研究は有意義である。当装置は右室への同時補助も期待できる点でも比類ない。当装置は直接血液に接触することがない点で、従来の左室補助デバイスの欠点を克服し、小児拡張型心筋症に対する循環補助のひとつの代替方法となりうるものと考えられた。