

## 心室細動下両心バイパス型人工心臓における 循環及び内分泌動態の検討

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 清水信義教授)

中 山 裕 宣

(平成 8 年 3 月 18 日受稿)

**Key words:** 左右非同期 variable rate mode, 両心バイパス型人工心臓,  
甲状腺ホルモン, 心房性ナトリウム利尿ペプチド

### 緒 言

回復不能の重度心機能障害に対して欧米では心臓移植が行われている。1988年以降は年間2700~3300例となり<sup>1)</sup>, 5年生存率67.8%, 10年生存率55.8%と確立した治療手段となっている<sup>1)</sup>。しかしドナー心不足のために心移植候補患者は長期の移植待機を強いられており, この間に1/5~1/3もの患者が移植を受けぬまま死亡している<sup>2~4)</sup>。このため心臓移植待機中に循環不全におちいった患者に対して, ドナー心が見つかるまでの期間人工心臓を用いて循環を維持する, いわゆる人工心臓のブリッジ使用が行われるようになった<sup>2,3)</sup>。心臓のポンプ機能を代行するための種々の置換型及びバイパス型人工心臓が開発され, 臨床上重症心不全患者の循環動態を改善し全身状態を著明に改善することが報告されている<sup>2~14)</sup>。

しかしこのような人工心臓使用時の循環生理については未だ不明の点が多い, また生体の神経系あるいは内分泌系のフィードバック機構による制御を受けない人工心臓のもとで内分泌動態にどのような影響が現れるのかについても十分には解明されていない。

本研究は両心バイパス型人工心臓を用いて慢性人工循環モデルを作成し, 人工循環が内分泌系に与える影響について検討したものである。

### 対 象 と 方 法

#### 1. 両心バイパス型人工心臓

血液ポンプは空気駆動式 pusher-plate 型ポンプ (左心用: 60ml, 右心用: 40ml) で, 流入口及び流出口にそれぞれ25mmと21mmの Björk-Shiley 弁 (Shiley Inc., Irvine, CA, USA) が装着され, pusher-plate とハウジングに1組の magnet と Hall effect sensor が組み込まれている<sup>15)</sup>。駆動装置はホールセンサ対応型人工心臓駆動装置 (Model-113, 安久工機, 東京) を使用し, 左右非同期 variable rate mode で駆動した。

血液ポンプに接続する送・脱血用のカニューレは内径12mmのポリ塩化ビニル製で, 送血カニューレの先端には吻合用の人工血管 (直径12mm) がとりつけられ, 脱血カニューレの先端には4個の側孔が開けられている。各カニューレの長さはそれぞれ右脱血用: 22cm, 右送血用: 14cm, 左脱血用: 19cm, 左送血用: 16cmである。抗血栓性を高めるためポンプ及びカニューレの血液接触面は segmented polyurethane (Biomer, Ethicon, Somerville, NJ, USA) でコーティングされている。

#### 2. 方 法

動物は成ヒツジ13頭 (45~60kg) を用い, ケタミン10mg/kg筋注とハロセン3.0%によるスローインダクションにて麻酔導入, 気管内挿管を行った後人工呼吸器により GOF 麻酔 (ハロセン0.8~1.5%, 笑気50%) を維持した。左第5

肋骨床にて開胸し、圧測定及び採血用の16Gのカテーテルを左内胸動静脈より挿入し、直ちに人工循環開始前のデータとしてコントロールの採血を行った。ヘパリン1 mg/kgを投与後、胸部下行大動脈を血管鉗子にてサイドクランプし送血カニュレの先端の人工血管部を端側吻合した。次いで左心耳に血管鉗子をかけてダクロンファブリック製の円筒形心房カフを縫着し、これを通して脱血カニュレを左心房に挿入し固定した。送脱血カニュレを開胸創より胸壁外へ導いて左心用血液ポンプと接続した。同様に主肺動脈に送血カニュレを端側吻合し、右心耳に縫着した心房カフを通して脱血カニュレを右心房に挿入固定し、胸壁外で右心用血液ポンプと接続した。各カニュレの胸壁貫通部には組織適合性を高め感染を予防するためにダクロンペロアを巻いた。こうして装着を完了した両心バイパス型人工心臓を左右非同期 variable rate mode で駆動開始し、電気細動器にて自己心臓を心室細動とした。したがって以後は体循環・肺循環とも完全に両心バイパス型人工心臓のみにて維持された (Fig. 1)。血圧は右房の高さを0とし右心ポンプの流量をもって総流量とし<sup>16)</sup>、血行動態の記録

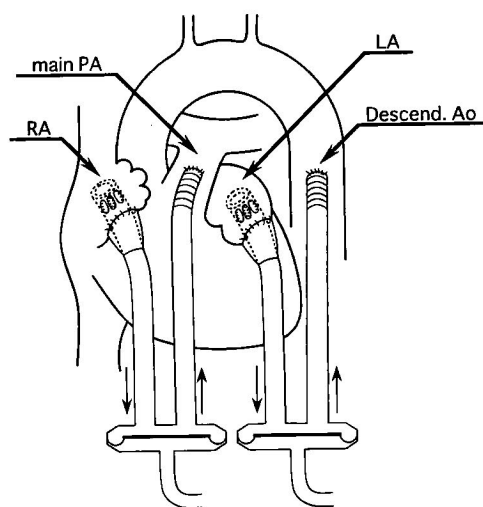


Fig. 1 The schema of biventricular bypass system using two pusher-plate pumps. 血液は右心房から主肺動脈へ、左心房から胸部下行大動脈へバイパスした。左右のポンプは非同期 variable rate mode で駆動した。

はポリグラフ (360システム, 三栄測器, 東京) で行った。輸血及び糖質の輸液は行わず、また抗凝固療法は術後行わなかった。

術後1, 3, 5, 7, 10, 14日目の安静空腹時にポンプ拍動数、大動脈圧、中心静脈圧を測定し、乳酸、ヘモグロビン、血清遊離ヘモグロビン、抗利尿ホルモン、コルチゾル、インスリン、アドレナリン、ノルアドレナリン、血清レニン活性、心房性ナトリウム利尿ペプチド、トリヨードサイロニン、サイロキシンの採血を行った。各測定値は平均値±標準偏差で表し、Student's-t検定により  $p < 0.05$  の場合を有意とした。なおトリヨードサイロニン、サイロキシンの測定感度以下のデータについては有田らの手法<sup>17)</sup>に従い測定感度の1/2の値として処理した。

## 結 果

ヒツジは2~48日 (平均11.2日) 生存し (Fig. 2)、死亡原因は呼吸不全5、感染4、駆動装置の故障3、動脈圧ライン切断による出血1であった (Table 1)。

ポンプ流量は術後1日目  $91.1 \pm 9.1 \text{ ml/min/kg}$ 、術後3日目  $93.7 \pm 6.9 \text{ ml/min/kg}$ 、術後5日目  $94.7 \pm 7.6 \text{ ml/min/kg}$ 、術後7日目  $98.1 \pm 7.3 \text{ ml/min/kg}$ 、術後10日目  $98.8 \pm 7.6 \text{ ml/min/kg}$ 、術後14日目  $99.5 \pm 5.9 \text{ ml/min/kg}$  と実験期間を通じて約90~100 ml/min/kgと有意の変動なくほぼ一定の血流量が保たれた (Table 2, Fig. 3)。

平均大動脈圧はコントロール値  $85.3 \pm 10.9 \text{ mm Hg}$  であり、術後1日目は  $79.4 \pm 11.2 \text{ mm Hg}$ 、術

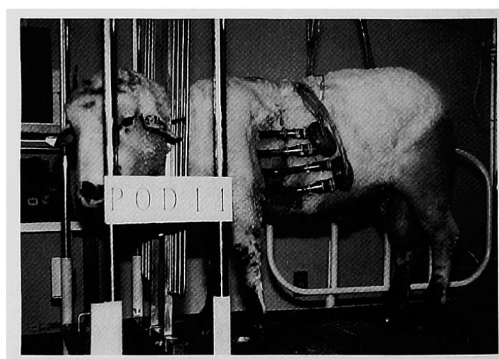


Fig. 2 The No.4 sheep in this experiment on the 44th post-operative day.

Table 1 Experimental animals.

No.	Body Weight (kg)	Duration (Days)	Cause of termination
1	52	12	bleeding from arterial line
2	55	6	pneumonia
3	60	3	drive console trouble
4	50	48	sepsis
5	60	9	drive line occlusion
6	57	20	respiratory failure
7	50	11	respiratory failure
8	53	3	sepsis
9	53	2	sepsis
10	45	5	respiratory failure
11	56	5	drive console trouble
12	51	15	sepsis
13	55	6	respiratory failure
mean±S. D.	53.6±4.0	11.2±11.8	

Table 2 Hemodynamic and hormonal data in this experiment.

	Control	1	3	5	7	10	14
Total flow (ml/min/kg)		91.1±9.1 (n=13)	93.7±6.9 (n=12)	94.7±7.6 (n=10)	98.1±7.3 (n=6)	98.8±7.6 (n=5)	99.5±5.9 (n=3)
Mean AoP (mmHg)	85.3±10.9 (n=13)	79.4±11.2 (n=13)	82.9±11.1 (n=12)	82.5±11.7 (n=10)	81.7±8.9 (n=6)	82.0±8.9 (n=5)	84.0±0.8 (n=3)
C. V. P. (mmHg)	4.9±1.1 (n=13)	13.2±3.5** (n=13)	13.1±2.4** (n=12)	12.8±3.7** (n=10)	10.7±1.0** (n=6)	10.5±2.8* (n=5)	10.0±1.4* (n=3)
Lactate (mg/dl)	15.1±4.8 (n=13)	10.8±3.7 (n=13)	7.3±3.2** (n=12)	9.0±2.3* (n=10)	8.3±2.6 (n=6)	6.6±1.4 (n=5)	5.9±0.7 (n=3)
Hb (g/dl)	9.0±1.2 (n=13)	9.9±1.2 (n=13)	9.1±1.2 (n=12)	8.2±1.3 (n=10)	8.1±0.6 (n=6)	7.9±0.9 (n=5)	7.3±0.9 (n=3)
Free-Hb (mg/dl)	2.5±1.6 (n=13)	9.6±4.4** (n=13)	7.3±5.0* (n=12)	6.6±5.5 (n=10)	4.7±4.0 (n=6)	3.7±0.8 (n=5)	6.2±2.2 (n=3)
ADH (pg/ml)	222±97 (n=10)	14±13** (n=10)	2.2±1.2** (n=9)	2.7±2.9** (n=8)	2.2±0.9** (n=5)	2.2±0.3* (n=4)	1.9±1.1* (n=3)
Cortisol (μg/dl)	8.7±2.7 (n=10)	6.6±3.2 (n=10)	1.3±0.8** (n=9)	1.4±1.3** (n=8)	0.8±0.4** (n=5)	0.8±0.3* (n=4)	0.9±0.6* (n=3)
Insulin (μU/dl)	7.0±2.5 (n=10)	12.2±4.5* (n=10)	12.4±4.2* (n=9)	10.1±1.4* (n=8)	12.0±2.5* (n=5)	13.8±2.3* (n=4)	11.0±1.4 (n=3)
Adrenaline (pg/ml)	91±74 (n=13)	173±109 (n=13)	115±131 (n=12)	125±104 (n=10)	105±85 (n=6)	154±154 (n=5)	113±86 (n=3)
Noradrenaline (pg/ml)	225±145 (n=13)	624±415* (n=13)	341±293 (n=12)	486±527 (n=10)	957±639* (n=6)	662±502 (n=5)	553±322 (n=3)
Renin (ng/ml/h)	1.3±0.9 (n=13)	0.3±0.2* (n=13)	0.7±0.5 (n=12)	1.5±1.2 (n=10)	0.5±0.4 (n=6)	0.8±0.8 (n=5)	0.7±0.5 (n=3)
A. N. P. (pg/ml)	31±10 (n=10)	28±9 (n=10)	38±19 (n=9)	91±43** (n=8)	131±32** (n=5)	129±24** (n=4)	157±17** (n=3)
Triiodothyronine (ng/dl)	133±33 (n=10)	12±6** (n=10)	25±14** (n=9)	48±28** (n=8)	56±15** (n=5)	51±13** (n=4)	47±14** (n=3)
Thyroxine (μg/dl)	6.7±1.4 (n=10)	0.7±0.4** (n=10)	1.4±1.3** (n=9)	3.0±1.8** (n=8)	3.7±1.6* (n=5)	3.3±1.5* (n=4)	3.4±0.2* (n=3)

Mean AoP : Mean aortic pressure, C. V. P. : Central venous pressure, Lactate : Venous lactate, Hb : Hemoglobin, Free-Hb : Serum free-hemoglobin, ADH : Antidiuretic hormone, Renin : Plasma renin activity, A. N. P. : Atrial natriuretic peptide.

\* : Significant compared with Control (p<0.05).

\*\* : Significant compared with Control (p<0.01).

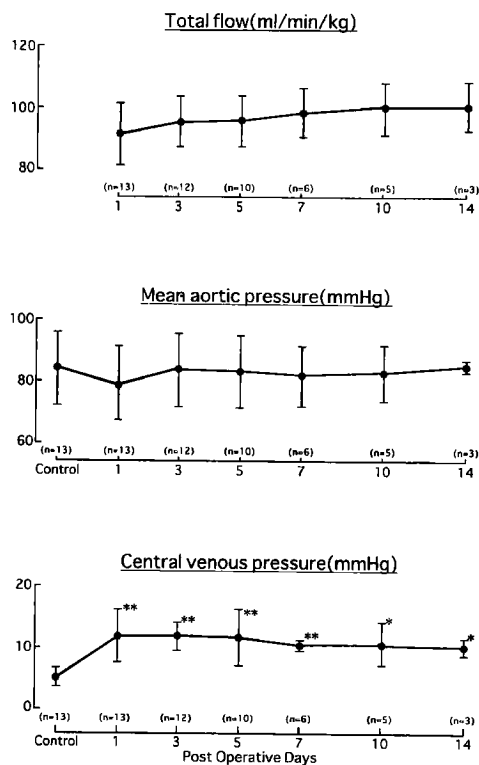


Fig. 3 Hemodynamic changes.

\* : Significant compared with Control ( $p < 0.05$ ).

\*\* : Significant compared with Control ( $p < 0.01$ ).

術後3日目82.9 $\pm$ 11.1mmHg, 術後5日目82.5 $\pm$ 11.7mmHg, 術後7日目81.7 $\pm$ 8.9mmHg, 術後10日目82.0 $\pm$ 8.9mmHg, 術後14日目84.0 $\pm$ 0.8mmHgと人工循環開始後も有意の変動なく良好に維持された (Table 2, Fig. 3).

中心静脈圧 (CVP) はコントロール値は4.9 $\pm$ 1.1mmHgであったが, 術後1日目13.2 $\pm$ 3.5mmHg, 術後3日目13.1 $\pm$ 2.4mmHg, 術後5日目12.8 $\pm$ 3.7mmHg, 術後7日目10.7 $\pm$ 1.0mmHg, 術後10日目10.5 $\pm$ 2.8mmHg, 術後14日目10.0 $\pm$ 1.4mmHgと術後1日目より術後14日目までコントロール値に比し有意に上昇し10~13mmHgとなった (Table 2, Fig. 3).

静脈血乳酸値はコントロール値15.1 $\pm$ 4.8mg/dlに対し, 術後1日目10.8 $\pm$ 3.7mg/dl, 術後3日目7.3 $\pm$ 3.2mg/dl, 術後5日目9.0 $\pm$ 2.3mg/dl, 術後7日目8.3 $\pm$ 2.6mg/dl, 術後10日目6.6 $\pm$ 1.4

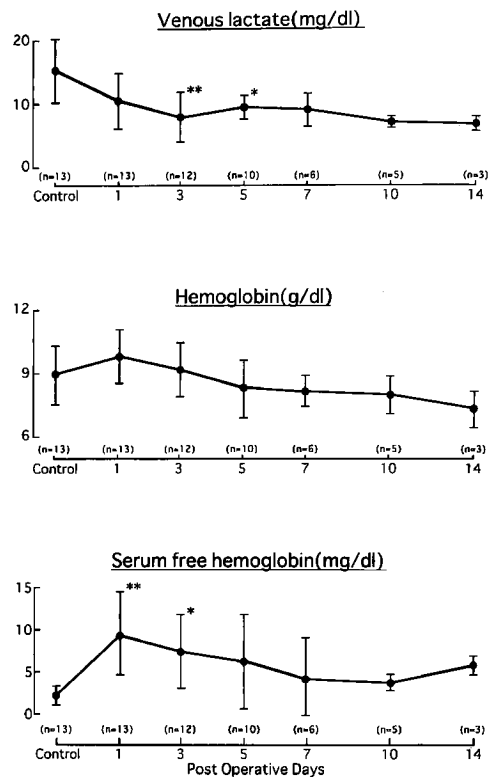


Fig. 4 Changes in venous lactate and hemoglobins.

\* : Significant compared with Control ( $p < 0.05$ ).

\*\* : Significant compared with Control ( $p < 0.01$ ).

mg/dl, 術後14日目5.9 $\pm$ 0.7mg/dlと術後低下する傾向にあり, 術後3日目と5日目に有意差が認められた (Table 2, Fig. 4).

ヘモグロビンはコントロール値9.0 $\pm$ 1.2g/dlに対し, 術後1日目9.9 $\pm$ 1.2g/dl, 術後3日目9.1 $\pm$ 1.2g/dl, 術後5日目8.2 $\pm$ 1.3g/dl, 術後7日目8.1 $\pm$ 0.6g/dl, 術後10日目7.9 $\pm$ 0.9g/dl, 術後14日目7.3 $\pm$ 0.9g/dlと有意差は認めないものの次第に低下する傾向を示した (Table 2, Fig. 4).

血清遊離ヘモグロビンはコントロール値2.5 $\pm$ 1.6mg/dlであったが, 術後1日目9.6 $\pm$ 4.4mg/dl, 術後3日目7.3 $\pm$ 5.0mg/dl, 術後5日目6.6 $\pm$ 5.5mg/dl, 術後7日目4.7 $\pm$ 4.0mg/dl, 術後10日目3.7 $\pm$ 0.8mg/dl, 術後14日目6.2 $\pm$ 2.2mg/dlと人工心臓使用前に比して術後1日目と3日目は

有意に上昇したが、術後5日目以降は4~7 mg/dlと比較的低値に保たれた (Table 2, Fig. 4).

抗利尿ホルモン (ADH) はコントロール値  $222 \pm 97$  pg/ml に対して、術後1日目  $14 \pm 13$  pg/ml, 術後3日目  $2.2 \pm 1.2$  pg/ml, 術後5日目  $2.7 \pm 2.9$  pg/ml, 術後7日目  $2.2 \pm 0.9$  pg/ml, 術後10日目  $2.2 \pm 0.3$  pg/ml, 術後14日目  $1.9 \pm 1.1$  pg/ml と術後1日目より有意に著減し、以後その低値を維持した (Table 2, Fig. 5).

コルチゾールはコントロール値  $8.7 \pm 2.7$   $\mu$ g/dl, 術後1日目  $6.6 \pm 3.2$   $\mu$ g/dl, 術後3日目  $1.3 \pm 0.8$   $\mu$ g/dl, 術後5日目  $1.4 \pm 1.3$   $\mu$ g/dl, 術後7日目  $0.8 \pm 0.4$   $\mu$ g/dl, 術後10日目  $0.8 \pm 0.3$   $\mu$ g/dl, 術後14日目  $0.9 \pm 0.6$   $\mu$ g/dl と術後3日目より有意に低下し、以後その低値を維持した (Table 2, Fig. 5).

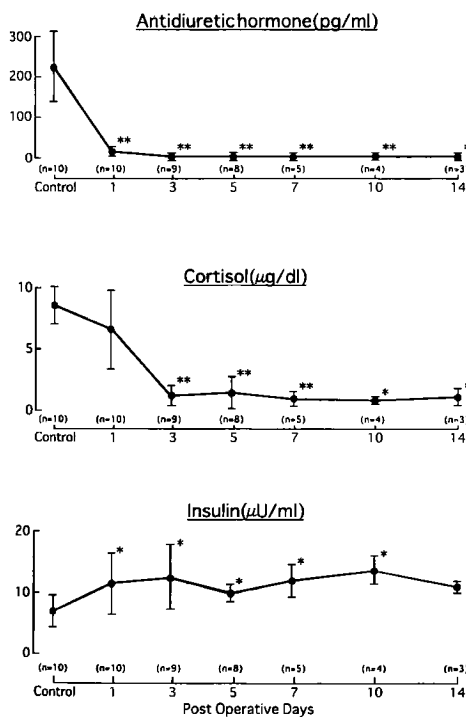


Fig. 5 Changes in the hormonal levels: antidiuretic hormone, cortisol and insulin.

\* : Significant compared with Control ( $p < 0.05$ ).

\*\* : Significant compared with Control ( $p < 0.01$ ).

インスリンはコントロール値  $7.0 \pm 2.5$   $\mu$ U/dl, 術後1日目  $12.2 \pm 4.5$   $\mu$ U/dl, 術後3日目  $12.4 \pm 4.2$   $\mu$ U/dl, 術後5日目  $10.1 \pm 1.4$   $\mu$ U/dl, 術後7日目  $12.0 \pm 2.5$   $\mu$ U/dl, 術後10日目  $13.8 \pm 2.3$   $\mu$ U/dl, 術後14日目  $11.0 \pm 1.4$   $\mu$ U/dl と術後1日目に有意に上昇し、その後はほぼ一定の値を示した (Table 2, Fig. 5).

アドレナリンはコントロール値  $91 \pm 74$  pg/ml に対し、術後1日目  $173 \pm 109$  pg/ml, 術後3日目  $115 \pm 131$  pg/ml, 術後5日目  $125 \pm 104$  pg/ml, 術後7日目  $105 \pm 85$  pg/ml, 術後10日目  $154 \pm 154$  pg/ml, 術後14日目  $113 \pm 86$  pg/ml と術後1日目に高い傾向を示したが有意の変動は示さなかった (Table 2, Fig. 6).

ノルアドレナリンはコントロール値  $225 \pm 145$  pg/ml に対し、術後1日目  $624 \pm 415$  pg/ml, 術後3日目  $341 \pm 293$  pg/ml, 術後5日目  $486 \pm 527$  pg/

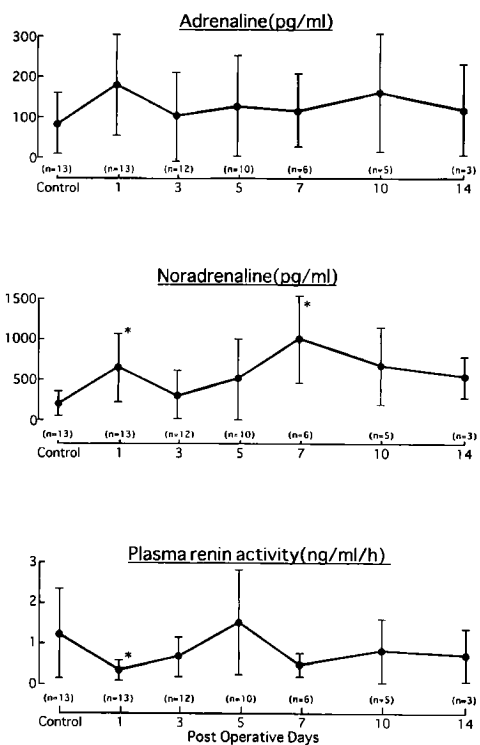


Fig. 6 Changes in the hormonal levels: adrenaline, noradrenaline and plasma renin activity.

\* : Significant compared with Control ( $p < 0.05$ ).

ml, 術後7日目 $957 \pm 639$  pg/ml, 術後10日目 $662 \pm 502$  pg/ml, 術後14日目 $553 \pm 322$  pg/mlと術後1日目と7日目に有意な高値を示した (Table 2, Fig. 6).

レニン活性値はコントロール値 $1.3 \pm 0.9$  ng/ml/h に対し, 術後1日目 $0.3 \pm 0.2$  ng/ml/h, 術後3日目 $0.7 \pm 0.5$  ng/ml/h, 術後5日目 $1.5 \pm 1.2$  ng/ml/h, 術後7日目 $0.5 \pm 0.4$  ng/ml/h, 術後10日目 $0.8 \pm 0.8$  ng/ml/h, 術後14日目 $0.7 \pm 0.5$  ng/ml/hと術後1日目に有意な低下を示しその後もやや低値を示す傾向にあった (Table 2, Fig. 6).

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はコントロール値 $31 \pm 10$  pg/ml, 術後1日目 $28 \pm 9$  pg/ml, 術後3日目 $38 \pm 19$  pg/ml, 術後5日目 $91 \pm 43$  pg/ml, 術後7日目 $131 \pm 32$  pg/ml, 術後10日目 $129 \pm 24$  pg/ml, 術後14日目 $157 \pm 17$  pg/ml

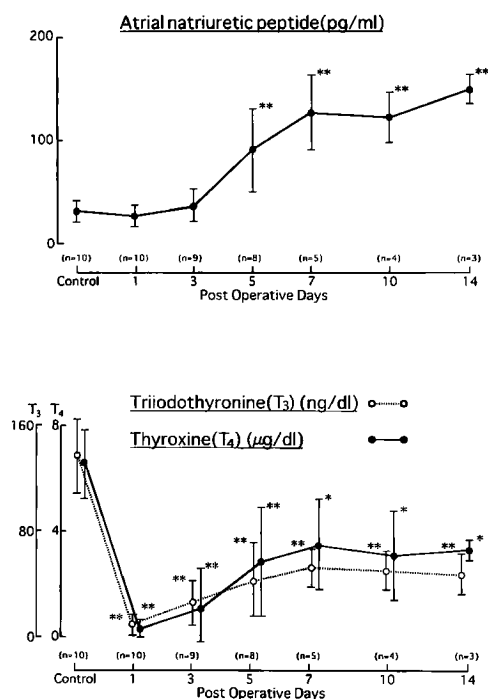


Fig. 7 Changes in the hormonal levels; atrial natriuretic peptide, triiodothyronine and thyroxine.

\* : Significant compared with Control ( $p < 0.05$ ).

\*\* : Significant compared with Control ( $p < 0.01$ ).

と術後5日目より有意に上昇し, 術後5日目でコントロール値の約3倍, 術後7日目で約4倍, 術後14日目で約5倍の値を示した (Table 2, Fig. 7).

甲状腺ホルモンはトリヨードサイロニン ( $T_3$ ) がコントロール値 $133 \pm 33$  ng/dl, 術後1日目 $12 \pm 6$  ng/dl, 術後3日目 $25 \pm 14$  ng/dl, 術後5日目 $48 \pm 28$  ng/dl, 術後7日目 $56 \pm 15$  ng/dl, 術後10日目 $51 \pm 13$  ng/dl, 術後14日目 $47 \pm 14$  ng/dl, サイロキシン ( $T_4$ ) がコントロール値 $6.7 \pm 1.4$  μg/dl, 術後1日目 $0.7 \pm 0.4$  μg/dl, 術後3日目 $1.4 \pm 1.3$  μg/dl, 術後5日目 $3.0 \pm 1.8$  μg/dl, 術後7日目 $3.7 \pm 1.6$  μg/dl, 術後10日目 $3.3 \pm 1.5$  μg/dl, 術後14日目 $3.4 \pm 0.2$  μg/dlとそれぞれ術後1日目にコントロール値の約10%にまで有意に低下した後徐々に上昇したが, 術後5日目以降は $T_3$ がコントロールの約40%,  $T_4$ が約50%でプラトーを示し, ほぼ一定となった (Table 2, Fig. 7).

## 考 案

人工心臓の心移植へのブリッジ使用について欧米での統計によると, 1989年の一年間では2990例の心移植が行われた<sup>1)</sup>が, そのうち76例にブリッジ使用 (最長153日間) が行われ, この内訳は左心バイパス型補助人工心臓 (LVAD) が23例, 両心バイパス型補助人工心臓 (BVAD) 33例, 完全置換型人工心臓 (TAH) 20例であった<sup>18)</sup>. その成績は平均使用日数, 心移植数, 退院数, 退院%の順にそれぞれ, LVAD: 28日, 12例, 43%, BVAD: 11日, 18例, 12例, 36%, TAH: 16日, 12例, 2例, 10%とバイパス型補助人工心臓使用例で良好な成績を示した<sup>18)</sup>. また心移植後30日目での死亡率も報告されているが, ブリッジなしでの心移植症例で10~12%, LVADブリッジ後の心移植例では9%, BVADブリッジで18%, TAHブリッジでは23%であり, この点でもバイパス型補助人工心臓使用例で良好な成績を示した<sup>19)</sup>. また1990年1月に米国 Food and Drug Administration (FDA) が代表的 TAHの Jervik-7 の臨床治験許可を取り消したためその後 TAHブリッジ使用例は激減し, 1993年の1年間では LVAD 20例, BVAD 10例に対

し TAH は 0 例となった<sup>20)</sup>。このためこれ以降バイパス型補助人工心臓と完全置換型人工心臓の臨床成績の比較検討は行われていない。

バイパス型人工心臓は自然心を切除しないため最小限の侵襲で運用を開始することができ、また心移植時に胸腔内の癒着も少ない。症例によっては自己心の回復も期待できる場合もある。以上より心移植へのブリッジとしてあるいは回復可能な重症心機能障害に対する一時的な循環補助装置として適したシステムであると考えられる。

今回使用した pusher-plate 型血液ポンプでは Hall effect sensor により pusher-plate の位置を検出し、ポンプ駆動の制御及び拍出量の計算を行う。Variable rate mode は fill-empty の駆動方式であり、前負荷の増減に応じてポンプ拍動数が自動的に増減しポンプ流量を変化させる。このためポンプ駆動に際し、生体側パラメータのモニタリングを必要としない利点を有する。また pusher-plate を接着したダイアフラムは常に動いており、ポンプ内残存血液量も少なくポンプ内血栓形成の可能性も抑えられる。左右非同期 variable rate mode は上記のモードで駆動する 2 個のポンプを独立して使用したものである。

循環動態については CVP の軽度の上昇が認められた他には平均大動脈圧、ポンプ流量ともに良好に維持された。CVP の変化について、一時的に駆動条件の変更を試みたがやはり CVP の低下は認められなかった。また術中モニタでは閉胸操作による CVP の変化は認められなかった。CVP 上昇の原因については脱血カニュレの流入抵抗、心房の atrial kick の消失、カニュレ装着に伴う変形による心房のリザーバとしての機能的容積の減少等が複合的に関与しているものと考えられた。

静脈血乳酸値は細胞レベルでの循環不全による細胞の酸素濃度低下により起こる嫌気代謝で上昇するため末梢循環の良き指標と言われているが、これが低値を示したことより末梢循環も良好に維持されたことが示された。

血清ヘモグロビン値は次第に低下する傾向にあったが、血清遊離ヘモグロビン値は比較的低

値に保たれたことから、血液ポンプによる溶血以外の機序が推察された。これについては自己心切除あるいは心室細動により自己心拍動を失った人工循環動物における貧血が滝戸らより報告されている<sup>21)</sup>が、自己心拍動が保たれている場合にはこの貧血が完全に回復した<sup>22)</sup>ことから、この原因として自己心拍動欠如状態での甲状腺ホルモンの低下を指摘し、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) を投与してこの貧血の改善を示した<sup>21)</sup>。我々の結果でも後述する如く甲状腺ホルモンの低下が認められ、貧血と甲状腺ホルモンとの関連が推察された。

抗利尿ホルモンとコルチゾルの変化については開胸直後に採取されたコントロール値がもっとも高値を示し、手術後は低下し以後再上昇は認められなかった。生体に侵襲が加えられるとその刺激は視床下部から下垂体後葉に伝わり抗利尿ホルモンの分泌が促進され、さらに下垂体副腎系が刺激されて ACTH、コルチゾルの分泌が亢進する<sup>23,24)</sup>。実際 Webster らも TAH 装着手術の前、中、後で採血したところ我々と同様の変化をしたことを報告している<sup>25)</sup>。インスリンについても同様に手術などの侵襲によりインスリン分泌が抑制される<sup>26)</sup>ことが知られており (Surgical diabetes)、手術侵襲によりコントロール値が低下していたものと考えられた。抗利尿ホルモンが術後 1 日目、コルチゾルが術後 3 日目、インスリンが術後 1 日目に安定したことから手術侵襲の影響は術後 3 日目にはほぼ消失したことが示唆された。

カテコラミンは手術侵襲、動脈圧の低下、レニン-アンギオテンシン系の賦活等で上昇することが知られており、人工心臓装着後約 2 週間のアドレナリンの上昇、約 1 ヶ月間のノルアドレナリンの上昇が報告されている<sup>27)</sup>。本研究の結果では、アドレナリンは個体差が大きく術後特に一定の傾向を示さなかった。ノルアドレナリンの変化について術後 1 日目の上昇は術後疼痛などのストレスが原因と考えられたが、術後 7 日目の上昇については不明であった。レニンは糸球体細動脈圧の低下により増加するが、これが上昇しなかったことより人工循環下でも腎血流が良好に保たれたことが示唆された。

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は主に心房筋内で合成・貯留され血中に分泌され、腎に作用し強力な利尿作用やナトリウム排泄作用により水・電解質代謝や体液量の調節を司るほか、血管平滑筋弛緩により血管拡張作用や血圧降下作用等を示す。この作用の目的は心肺系の負担を軽減し体内の水分電解質平衡を是正することにあると考えられており、ANP の分泌刺激は心房筋の伸展<sup>28)</sup>及び心房脱分極の頻度<sup>29)</sup>であるが、心不全や高血圧で ANP の上昇している患者では各種臓器の ANP レセプタが down-regulation されていることも報告されている<sup>30)</sup>。我々の結果からは CVP の上昇に引き続いて ANP の上昇が見られ、ANP の上昇は CVP の上昇による心房筋の伸展がその原因と考えられたが、数日のタイムラグが生じた原因については不明であった。人工循環動物における ANP の動態については Taenaka らの報告<sup>31)</sup>があるが、左心バイパス型人工心臓 (LVAD) を装着したヤギでは CVP・ANP とともに低値で、LVAD を装着し心室細動としたヤギでは CVP が上昇し ANP も上昇した。しかし、心室を切除した完全置換型人工心臓 (TAH) 装着ヤギでは CVP が上昇したが ANP の上昇は見られず、心房の機能の障害が示唆された<sup>31)</sup>。また Mabuchi らは TAH 装着ヤギにおいて ANP の低下は認めなかったものの、CVP の上昇に対する ANP の分泌反応の低下及び組織における ANP に対する感受性の低下を示した<sup>32)</sup>。しかし、臨床使用例では TAH のブリッジ使用で ANP 分泌に異常は認められず、CVP に対する反応も良好であり<sup>33)</sup>、重症心不全のため CVP とともに上昇していた血中 ANP が TAH 装着により CVP が低下し ANP が低下した<sup>34)</sup>ことが報告されている。また Mabuchi らは TAH 装着動物に外因性の ANP を投与し、TAH 装着前には正常であったその反応が TAH 装着後には抑制されていたことを報告している<sup>35)</sup>。これは TAH 装着により交感神経系その他に変化が生じて、臓器の ANP レセプタが down-regulation された可能性を示唆しており、我々の場合も ANP 上昇の一因として臓器の ANP レセプタの down-regulation に対する positive feedback 反応が考えられた。

また心耳の部分切除に伴い ANP の分泌反応が低下することが報告されている<sup>36)</sup>が、今回の実験では心房筋の切除は行っていないものの両心房にカニュレ挿入用のカフを縫着するために血管鉗子をかけるなどの操作が加わっており一時的に ANP 分泌能に異常が生じて CVP 上昇に対する反応が遅れた可能性が考えられた。

甲状腺ホルモンは  $T_3$ 、 $T_4$ とも術後1日目にコントロール値の約10%にまで低下した後徐々に上昇したものの術後5日目以降もコントロール値の約40%及び50%の値にとどまった。前述した如く人工循環動物において自己心拍動欠如状態での甲状腺ホルモンの低下が報告されている<sup>21)</sup>が、人工循環動物でも自己心拍動が保たれた場合には甲状腺ホルモンが回復すること<sup>37)</sup>、頸部交感神経節の電気刺激により甲状腺ホルモン分泌が促進されること<sup>38)</sup>等を受けて、Imachi らは人工循環動物の自己心拍動欠如状態で生じた甲状腺機能低下に対し、左房電極から矩形波電気刺激を加えて甲状腺機能が回復することを示しており<sup>39)</sup>、拍動自然心から交感神経系を介して甲状腺機能を賦活する機構が推定されるが、我々の結果でも自己心拍動の欠如による賦活機構の破綻がその一因と推察された。

## 結 論

成ヒツジ13頭に左右非同期 variable rate mode の両心バイパス型人工心臓を装着し、自然心を心室細動にしてその循環動態及び内分泌動態を検討した。

循環動態は CVP の上昇が認められたもののほぼ良好に維持され、平均11.2日、最長48日間生存した。

内分泌動態では抗利尿ホルモン、コルチゾル、インスリンは術後3日目には安定した。アドレナリンは有意の変動を示さず、ノルアドレナリンはやや上昇する傾向を示し、レニンはやや低下する傾向を示した。心房性ナトリウム利尿ペプチドは術後5日目以降有意に上昇し、トリヨードサイロニン及びサイロキシンは有意に低下した。

稿を終えるに鑑み、終始御懇篤なる御指導御校閲



を賜りました恩師清水信義教授に深甚なる謝意を捧げますとともに、本研究に直接御指導を頂きました寺本滋名誉教授、村上泰治博士、入江博之博士、石野幸三博士に心から感謝致します。また研究期間中

たえず御協力頂いた教室の諸兄に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第38回米国人工臓器学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Kaye MP : The registry of the international society for heart and lung transplantation : Tenth official report-1993. *J Heart Lung Transplant* (1993) **12**, 541—548.
- 2) Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, Copeland J, McAleer MJ and Riley JE : The role of mechanical support and transplantation in treatment of patients with end-stage cardiomyopathy. *Circulation* (1985) **72**, II7—II12.
- 3) Farrar DJ, Hill JD, Gray LA, Pennington DG, McBride LR, Pierce WS, Pae WE, Glenville B, Ross D, Galbraith TA and Zumbro GL : Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. *N Engl J Med* (1988) **318**, 333—340.
- 4) Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, Antaki JF, Armitage JM, Pristas JM, Hardesty RL and Griffith BP : Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Ann Thorac Surg* (1990) **49**, 261—272.
- 5) McCarthy PM, Portner PM, Tobler HG, Starnes VA, Ramasamy N and Oyer PE : Clinical experience with the Novacor ventricular assist system. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1991) **102**, 578—587.
- 6) McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo RRN, James KB, Goormastic M and Cosgrove DM : Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1995) **109**, 409—418.
- 7) Kristen E, Johnson RN, Prieto M, Joyce LD, Pritzer M and Emery RW : Summary of the clinical use of the symbion total artificial heart : A registry report. *J Heart Lung Transplant* (1992) **11**, 103—116.
- 8) Golding LAR, Stewart RW, Sinkewich M, Smith W and Cosgrove DL : Nonpulsatile ventricular assist bridging to transplantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1988) **34**, 476—479.
- 9) Takano H, Taenaka Y, Noda H, Kinoshita M, Yagura A, Tatsumi E, Seki H, Sasaki E, Umezu M, Nakatani T, Kyo S, Omoto R, Akutsu T and Manabe H : Multi-institutional studies of the National cardiovascular center ventricular assist system ; Use in 92 patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1989) **35**, 541—544.
- 10) Phillips SJ, Balentine B, Vanderhaar J, Slonine D, Core M, Zeff RH, Kongtahworn C, Skinner JR, Grignon A, Toon RS, Wickemeyer W, Spector M and Wampler R : Hemopump support for failing heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1990) **36**, 629—632.
- 11) Massiello A, Kiraly R, Butler K, Himley S, Chen JF and McCarthy PM : The Cleveland Clinic-Nimbus total artificial heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994) **108**, 412—419.
- 12) Tatsumi E, Khanwilkar PS, Rowles JR, Chang Y, Burns GL, Long JW, Hansen AC, Holfert JW, Bearns GB, Crump KR, Krivoy SR, Smith NL and Olsen DB : In vivo long-term evaluation of the Utah electrohydraulic total artificial heart. *Am Soc Artif Intern Organs J* (1993) **39**, 373—380.
- 13) Hill JD : Bridging to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* (1989) **47**, 167—171.
- 14) Rowles JR, Mortimer BJ and Olsen DB : Ventricular assist and total artificial heart devices for clinical use in 1993. *Am Soc Artif Intern Organs J* (1993) **39**, 840—855.
- 15) Takatani S, Harasaki H, Suwa S, Murabayashi S, Sukalac R, Jacob G, Kiraly R and Nose Y :

- Pusher-plate type TAH system operated in the left and right free-running variable rate mode. *Artif Organs* (1981) **5**, 132—142.
- 16) Tanaka T, Takatani S, Umezu M, Nakatani T, Adachi S, Noda H, Fukuda S, Takano H and Akutsu T : Factors affecting left-right heart output differences in artificial heart implanted animals. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1985) **31**, 37—41.
  - 17) 有田和徳, 魚住 徹, 沖 修一, 大谷美奈子, 田口治義, 盛生倫夫 : 脳死患者における視床下部及び下垂体系機能. *脳神経外科* (1988) **16**, 1163—1171.
  - 18) Miller CA, Pae WE and Pierce WS : Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation : Fourth official report-1989. *J Heart Transplant* (1990) **9**, 453—458.
  - 19) Pae WE : Ventricular assist devices and total artificial hearts : A combined registry experience. *Ann Thorac Surg* (1993) **55**, 295—298.
  - 20) Mehta SM, Aufiero TX, Pae WE Jr, Miller CA and Pierce WS : Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation, Sixth official report-1994. *J Heart Transplant* (1995) **14**, 585—593.
  - 21) 滝戸直人, 藤正 巖, 井街 宏, 宮本 昇, 中島正治, 満洲邦彦, 塚越 茂, 稻生紀夫, 渥美和彦 : 人工心臓動物実験で見られる甲状腺機能の低下と貧血の研究. *人工臓器* (1984) **13**, 209—212.
  - 22) Atsumi K, Fujimasa I, Imachi K, Miyake H, Takido N, Nakajima M, Kouno A, Ono T, Yuasa S, Mori Y, Nagaoka S, Kawase S and Kikuchi T : Three gouts survived for 288 days, 243 days and 232 days with hybrid total artificial heart (HTAH). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1981) **27**, 77—83.
  - 23) Hume DM and Egdahl RH : The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann Surg* (1959) **150**, 697—712.
  - 24) Traynor C and Hall GM : Endocrine and metabolic changes during surgery : anaesthetic implications. *Br J Anaesth* (1981) **53**, 153—60.
  - 25) Webster LR, Stanley TH, Jarvik R, Philbin D and Kolff WJ : Plasma cortisol and antidiuretic hormone concentrations after artificial heart implantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1978) **24**, 305—309.
  - 26) Allison SP, Prowse K and Chamberlain MJ : Failure of insulin response to glucose load during operation and after myocardial infarction. *Lancet* (1967) **1**, 478—81.
  - 27) Stanley TH, Liu WS, Gentry S, Kennard L, Isern-Amaral J, Olsen D and Lunn J : Blood and urine catecholamine concentrations after implantation of an artificial heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1976) **71**, 704—710.
  - 28) Ledzome JR, Wilson N, Courneya CA and Rankin AJ : Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can J Physiol Pharmacol* (1985) **63**, 739—742.
  - 29) Nishimura K, Nakao K, Saito Y, Imura H and Ban T : Atrial natriuretic polypeptides stimulated by atrial pacing without elevation of atrial pressure in conscious dogs with complete atrioventricular block : in *Advances in atrial peptide research*, ASH symposium series Vol 11, Raven Press, New York (1988) pp448—451.
  - 30) 斎藤能彦, 中尾一和, 菅原 照, 森井成人, 山田敏行, 伊藤 裕, 向山政志, 荒井宏司, 細田公則, 白神豪太郎, 西村和修, 奥村 謙, 尾畑憲司, 伴 敏彦, 泰江弘文, 井村裕夫 : 心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (ANP) の臨床応用とその問題点. *最新医学* (1988) **43**, 118—127.
  - 31) Taenaka Y, Yagura A, Takano H, Matsuda T, Noda H, Kinoshita M, Takatani S and Akutsu T : Altered humoral control of circulating volume during artificial circulation. *Trans Am Soc Artif*

- Intern Organs (1988) **34**, 692—695.
- 32) Mabuchi K, Nakajima M, Imachi K, Fujimasa I, Abe Y, Chinzei T, Maeda K, Imanishi K, Asano M, Yonezawa T and Atsumi K : Is atrial natriuretic polypeptide a cause of pathophysiology in total artificial heart animals? Trans Am Soc Artif Intern Organs (1988) **34**, 463—465.
- 33) Schwab TR, Edwards BS, DeVries WC, Zimmerman RS and Burnett JC : Atrial endocrine function in humans with artificial hearts. N Engl J Med (1986) **315**, 1398—1401.
- 34) Trubel W, Wieselthaler G, Buxbaum P, Rokitansky A, Schima H, Schreiner W, Vierhapper H, Waldhausl WK, Losert UM and Wolner E : Atrial natriuretic factor production and secretion during clinical total artificial heart-bridge-to-transplantation. Trans Am Soc Artif Intern Organs (1989) **35**, 718—721.
- 35) Mabuchi K, Hayakawa H, Hirata Y, Iizuka M, Imachi K, Chinzei T, Nozawa H, Abe Y, Yonezawa T, Suzukawa M and Fujimasa I : Suppression of the natriuretic effects of exogenous atrial natriuretic peptide in animals with total artificial hearts. Trans Am Soc Artif Intern Organs (1991) **37**, 214—216.
- 36) Nishimura K, Saito Y, Hidaka T, Ishihara T, Nakao K, Imura H, Okamoto Y and Ban T : Does atrial appendectomy aggravate secretory function of atrial natriuretic polypeptide? J Thorac Cardiovasc Surg (1991) **101**, 502—508.
- 37) 滝戸直人, 藤正 巖, 井街 宏, 宮本 昇, 中島正治, 満洲邦彦, 塚越 茂, 稲生紀夫, 河野明正, 小野俊哉, 渥美和彦 : 人工心臓動物実験でみられる甲状腺機能の低下と貧血に関して. 心臓 (1983) **15**, 1347—1348.
- 38) Melander A, Nilsson E and Sundler F : Sympathetic activation of thyroid hormone secretion in mice. Endocrinology (1972) **90**, 194—199.
- 39) Imachi K, Fujimasa I, Nakajima M, Mabuchi K, Tsukagoshi S, Motomura K, Miyamoto A, Takido N, Inou N, Kouno K, Ono T and Atsumi K : Overall analysis of the causes of pathophysiological problems in total artificial heart in animals by cardiac receptor hypothesis. Trans Am Soc Artif Intern Organs (1984) **30**, 591—596.

**Hemodynamic and hormonal changes under  
the biventricular bypass system with  
ventricular fibrillated hearts**

**Hironobu NAKAYAMA**

**Second Department of Surgery,  
Okayama University Medical School,  
Okayama 700, Japan**

**(Director: Prof. N. Shimizu)**

Hemodynamic and hormonal changes were studied in 13 sheep whose entire circulation was maintained by a biventricular bypass system with a pair of pusher-plate type blood pumps. Ventricular fibrillation was induced and pneumatically driven pumps placed outside the body kept the animals alive for 2-48 days (average: 11 days). Pump output and aortic pressure stayed within physiological ranges, but central venous pressure was elevated from 5 to 10-13 mmHg after surgery. Serum levels of antidiuretic hormone, cortisol and insulin were stabilized soon after surgery. Adrenaline level and renin activity did not change significantly. For unknown reasons, the noradrenaline level showed a temporary increase after a week. Atrial natriuretic peptide (ANP) increased significantly 5 days after surgery. There were significant drops in triiodothyronine ( $T_3$ ) and thyroxine ( $T_4$ ) levels after surgery with gradual recovery afterward to 40% and 50% of the control levels, respectively. These results suggested that the biventricular bypass system maintained hemodynamic conditions similar to those maintained by the natural heart, although ANP,  $T_3$  and  $T_4$  values were changed.