Journal of Cardiology 22: 713-720, 1992

左室補助心臓装着中の自己心臓内の異常：特に血栓の易形成性について

High incidence of left ventricular thrombosis and systemic embolism in patients with left ventricular assist system

別府慎太郎 Shintaro BEPPU
田中　教雄** Norio TANAKA**
野田　裕幸* Hiroyuki NODA*
中谷　武嗣* Takeshi NAKATANI*
中谷　敏 Satoshi NAKATANI
公文　啓二** Keiji KUMON**
高野　久輝* Hisateru TAKANO*
宮武　邦夫** Kunio MIYATAKE**

Summary

The purpose of this study was to determine the incidence of left ventricular (LV) thrombosis and systemic embolism in 14 patients with LV assist systems. Echocardiography was used to detect LV wall motion abnormalities, intracavitary smoke-like echoes and thrombosis, and the effect of anticoagulant therapy was serially examined. During full assist of the circulation, the aortic valve did not open in any patient. Smoke-like echoes were observed in 9 patients (64%) and thrombi in 8 (57%). The thrombus developed within the first 3 assist days. Systemic anticoagulant therapy decreased the thrombus size in only 3 patients, but there was a possibility of intracranial or mediastinal bleeding in other 3 patients. Systemic embolism was noted in 7 of 11 autopsy patients (64%). The characteristic finding was that there were multiple embolized organs, such as the brain, kidneys, spleen and liver, in all patients. Development of a thrombus is a serious complication in all patients with LV assist systems. However, the problem does not lie in the assist system but in the left ventricle of the patient's own heart. It is also noteworthy that systemic anticoagulation is not effective for an LV thrombus. A new method of assisting the failing heart, or a new anticoagulant delivery technique for the LV cavity to prevent LV thrombus development is needed.

Key words

Artificial heart　Echocardiography　Embolism　Thrombosis　Assist circulation

国立循環器病センター研究所　循環動態機能部
*同　人工臓器部
**同　病院
吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

Departments of Cardiovascular Dynamics and *Artificial Organs, Research Institute, and **Hospital, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita 565

Received for publication July 4, 1991; accepted August 30, 1991 (Ref. No. 36-181)

はじめに

左心補助心臓は不全心に対する治療方法であるが，現在の左心補助心臓は不全に陥った自己心臓の回復を期待し，補助する一時的治療法であり，永久的に使用するものではない．補助中は一個の個体の中に自己心臓と補助心臓の二つの血液駆出ポンプが並存する．それゆえ，自己心臓の挙動や補助心臓からの離脱方法が問題となる[1-5]．これらの問題点の一つとして，我々は既に自己心臓内の異常に注目し，左室壁運動の著しい低下と，左室内の血液鬱滞を示すモヤモヤエコーが心エコー図検査にて見られることを症例報告した[6]．自己心臓が機能を回復し，十分な血液駆出を行なえるようになってからはともかく，装着当初の左室腔内の血液の鬱滞は，腔内血栓形成と何らかの関係を有することが予想される．人工心臓の内面には抗血栓性の処理がなされ，その効果も明らかとなっているが[7,8]，補助を受けている自己心臓内の血栓生成に関しては，現在十分な知見が得られていない．そこで本研究では，左心補助心臓装着中の自己心臓内での血栓形成，および体循環系塞栓症の頻度を明らかにすることを目的とし，当センターでの左心補助心臓装着例を対象に検討した．

対象と方法

1. 対 象

1982年12月より1988年8月までに左室補助心臓を装着した21例のうち，3日以上装着した成人例14例を対象とした．年齢は33-73歳(平均58歳)で，その内訳は虚血性心疾患11例，弁膜症術後3例で，男性9例，女性5例である (**Table 1**)．なお，今回の対象とならなかった症例は，出血多量，右心不全，呼吸不全などにより左室補助心臓が無効であった5例，および小児2例である．

左心補助心臓装着期間は5-41日間であった．補助から離脱し得たのは11例であり，離脱後の生存期間が30日を越えた例が5例，そのうち3例は退院可能となった．離脱不能ないし補助中死

Table 1. Patients' profiles

No.	Patient	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Assist	Removal	Cause of death
1	T.F.	56	F	Post MVR, LOS	14	1	MOF
2	A.K.	62	F	Post op VSR, AMI	15	35	Cerebral bleeding
3	T.Y.	67	M	Post CABG	7	11	MOF
4	Y.O.	72	F	Post op VSR, AMI	7	Alive	
5	F.Y.	60	M	Post CAGB, AMI	14	10	MOF
6	K.M.	69	M	AMI shock	12	0	Respiratory failure
7	T.M.	73	F	Post op VSR, AMI	6	Alive	
8	S.T.	44	M	Post ANRMtomy	6	0	MOF, medi bleed
9	H.H.	73	M	AMI shock	12	149	Infection
10	K.K.	57	M	Post CABG	7	Alive	
11	S.U.	64	M	Post CABG, AMI	41	0	Depend
12	M.M.	37	F	Post Bentall, Marfan	21	3	Cerebral bleeding
13	N.T.	65	M	Post CABG	8	7	MOF
14	I.K.	33	M	Post Bentall, Marfan	5	11	Infection

Assist=duration (days) of left ventricular assist; Removal=days alive after removal of assist device; MVR=mitral valve replacement; LOS=low output syndrome; VSR=ventricular septal rupture; AMI=acute myocardial infarction; CABG=coronary aortic bypass graft; ANRMtomy=left ventricular aneurysmectomy; MOF=multiple organ failure; medi bleed=mediastinal bleeding.

亡，および離脱後3日以内に死亡した例は計5例で，7日以降の離脱後死亡は6例であった．死亡11例全例病理学的検査が施行された．

2. 左室補助方法

左室補助心臓の装置，装着方法，駆動様式は従来の報告どおりで[7,8]，補助心臓により左房から脱血し，大動脈へ送血する．これにより自己心臓左室に対しては前負荷の減少となり，左室仕事量が減じられる．補助は心拍同期により行ない，総心拍出量と左房圧の定値制御により，補助量は自動的に決定される[9,10]．装着後のスケジュールとしては，始めの3日間は補助量を十分とし，体循環を良好に保持する．あくまでも自己の循環に必要な拍出量をまかなうものとし，補助を少なめにして自己心臓を働かせることはしない．ただし，もし自己心臓の機能低下が少なく，十分な補助循環にもかかわらず，自己心臓からの心拍出がある場合には，それを抑制してまで補助を行なうことはしない．その後は自己心臓の回復に応じて，自己心臓に過大の前負荷をかけないように，漸次左室補助心臓からの weaning をはかっている[9,10]．

3. 抗凝血薬療法

今回の対象者すべて同型の補助心臓が用いられ，送血量が 2.0 *l*/min 以上であれば装置内に血栓は形成されないことが，動物実験などにより証明されている[7,8]．それゆえ，装着時には基本的に抗凝血薬療法は行なわないが，心エコー図検査により後述の「モヤモヤエコー」や血栓を示唆する塊状エコーが検出されれば，ヘパリン(500-1,000 μ/hr) を全身的に投与した．

4. 心エコー図

装置は東芝製 SSH-11A, 60A, 65A を用いた．14例のうち，後半の8例には経食道心エコー図法も併用した．経食道心エコー図用探触子は東芝製 ESB-37SR を用いた．M モード心エコー図はストリップチャートに 50 mm/sec にて記録し，断層像はビデオテープに記録した．

検討項目：左心補助循環中の自己大動脈弁開放の有無，左室壁運動異常の範囲と程度（リアルタイム像の視覚判定)，左室腔内モヤモヤエコー(無，軽度，高度)，血栓の出現とその増減を検討した．左室壁運動異常の視覚判定の検者間の信頼性[11]，モヤモヤエコーの判定基準[12]，心腔内血栓の診断基準[13]に関しては既に報告のとおりである．

検査のプロトコールは装着後1週間は毎日，その後は週2回の割で行なった．死亡剖検の11例では体循環系への塞栓部位を検索した．

結　　果

補助心臓装着直後は，自己心臓の極度の収縮能不全と補助心臓による完全補助により，いずれの例においても左室壁は無収縮ないし不調和運動を示し，大動脈弁は閉鎖位置に留まったままであった．左室腔内のモヤモヤエコーは擬陽性例を含め9例(64%)に認められた (**Fig. 1**, **Table 2**)．経過とともに左室壁運動異常は，程度の差こそあれ全例で改善したが，モヤモヤエコーの程度が減じた症例は3例のみであった (**Table 2**)．

左室内血栓は8例(57%)に形成された (**Fig. 1**, **Table 2**)．いずれも血栓の形成は補助開始後3日以内の早期であった．補助期間が1週間以内の例では6例中1例(17%)，8日から15日の補助例では6例中5例(83%)，それ以上の補助では2例とも血栓が発生し，自己心臓の機能回復が不良な例ほど血栓の合併頻度が高くなる傾向を示した (**Fig. 2**)．これらの症例に対し全身的な抗凝血薬投与がなされたが，血栓が縮小したのは3例のみであり，その効果は全体として見れば明らかでなかった．逆に抗凝血薬投与例のうち，脳内出血にて2例が死亡し，1例に多量の縦隔心嚢内出血が見られた．

剖検11例のうち5例(45%)に左室内に血栓が存在した (**Table 2**)．心エコー図上の血栓正診例は4例で，偽陽性の2例 (Case 1, 6) ではいずれも血栓エコーはゼリー状であり，これらは病理学的には血栓ではなく血餅と診断された．偽陰性例の1例 (Case 9) は血栓が消失したと診断されたものであるが，病理学的には残存した例であっ

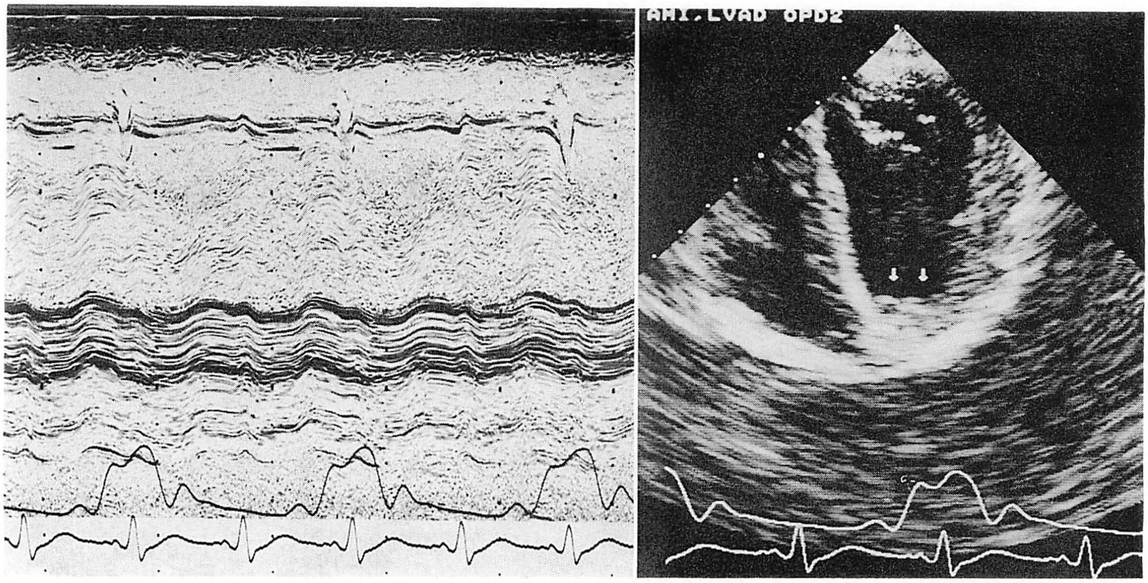

Fig. 1. Smoke-like echo (left panel) **and apical thrombus** (indicated by arrows in right panel) **in the left ventricular cavity** (Case 9).

Both were recorded by transesophageal echocardiography. Systemic arterial pressure tracing and electrocardiogram were recorded simultaneously. The mitral valve opened every other beat accompanied by 2: 1 assist.

Table 2. Echocardiographic and autopsy findings of patients with left ventricular thrombus and systemic embolism

No.	Smoke	Thr(echo)	Thr(aut)	Embol	Brain	Kidney	Spleen	Others
1	2+ → +	+	−	+	−	+	+	−
2	?	−	−	−	Bleeding	−	−	−
3	−	−	−	+	−	−	+	Liver
4	−	−	x					
5	−	+	+	+	−	+	+	Adren
6	−	+	−	−	−	+	−	−
7	−	−	x					
8	2+ → −	−	−	−	−	−	−	−
9	2+ → −	+ → −	+	+	+	+	−	−
10	+	2+ → +	x					
11	2+	2+ → +	+	+	+	+	+	Intestine
12	2+	+	+	+	+	+	+	−
13	?	+	+	+	+	+	+	Intestine
14	2+	−	−	−	−	−	−	−

Smoke=smoke-like echoes in the left ventricular cavity; Thr=thrombus; aut=autopsy; x=not examined; Embol=systemic embolism; Adren=adrenal gland.

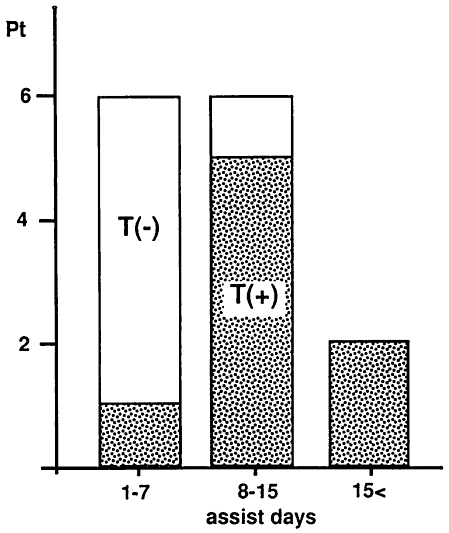

Fig. 2. Number of patients (Pt) with left ventricular thrombus (T) grouped by the duration of left ventricular assist.

The longer the duration of assist, the higher the incidence of left ventricular thrombus.

た.

体循環系の塞栓は剖検 11 例中 7 例 (64%), 心エコー図にて左室内血栓を有すると判定された症例ではすべての例で血栓の存在が認められ, 脳, 腎臓, 脾臓, 肝臓, 大小腸など, 複数臓器に及んでいるのが特徴的であった (**Table 2**). これらが死因の多数を占めた多臓器機能不全の原因の一つとなった可能性は高い.

以上のような高頻度の左室内血栓, 体循環系塞栓症の合併を考慮し, 最近の 1 例 (Case 14) において, 左房より左室内に挿入した細いチューブを介して持続的に少量のヘパリンを投与した (12 μ/hr). この例ではモヤモヤエコーは認められたが, 血栓は形成されなかった. 補助期間は 5 日と短かかったとはいえ, 剖検上も, 左室内血栓や体循環系の塞栓症も認められなかったことは注目に値する.

考　　按

従来, 補助心臓装着中の血栓形成, 塞栓症発症は, すべて人工心臓側に問題があるとされ, 抗血栓性に優れた素材の研究開発がなされてきた[7,8]. しかし今回明らかとなったことは, 補助心臓側ではなくて, むしろ補助を受けている自己心臓左室内に高頻度に血栓が形成され, 塞栓を招来していたことである. 左室内血栓は一般に心筋梗塞後に合併するが, その頻度は 10% から 30 数 % といわれる[13-17]. それに比し, 今回の対象例における左室内血栓形成の頻度は 57% と明らかに高い. 血栓形成の重要な因子は血液鬱滞であるが, その状況は心エコー図上モヤモヤエコーとして表現される[12]. 以前の我々の検討では, 心筋梗塞 57 例中 4 例(7%), 拡張型心筋症 11 例中 3 例(27%)にモヤモヤエコーが検出されたが[18], 今回の対象では 67% の高頻度に見られ, その差は明らかである. 左室壁運動の低下が血液鬱滞を招来し, 血栓形成の原因となることは理解に難くなく, 心筋梗塞例では, 左室駆出分画が 60% 以上の例では血栓合併率が 5% に満たないのに対し, 駆出分画 30% 以下の例では大略 1/3 に合併する[13]. 剖検心での検討で, 梗塞サイズが 20% 以下では血栓は 15% に過ぎないが, 80% 以上の梗塞サイズでは 93% の多きに血栓が見られるといわれている[14]. 左心補助を必要とするほどの壁運動能の低下を来した左室では, 当然, 血液の鬱滞は強く, 左房脱血による左心補助はそれだけ左室前負荷を減少させ, 自己左室からの拍出を抑制し, 左室腔内の血液の鬱滞をより助長する. これが左室腔内の血栓形成頻度が著しく高い理由であろう.

心筋梗塞例の左室内血栓に対しては抗凝血薬療法が有効であり, ヘパリン投与により, 血栓形成頻度を 27% 減少させ得る[19]. 自験例でも概ね 80% の左室内血栓でその大きさを縮小できた[13]. しかし, 補助心臓装着中では, 左室に形成された血栓に対しての全身的な抗凝血薬の投与がほとんど無効であった点は注目に値する. 左心補助中, 左房内の血液は補助心臓により直接大動脈へバイパスされ, 左室腔内の血液の入れ替わりが少なくなる. それゆえ, 全身的に投与された抗凝血薬は

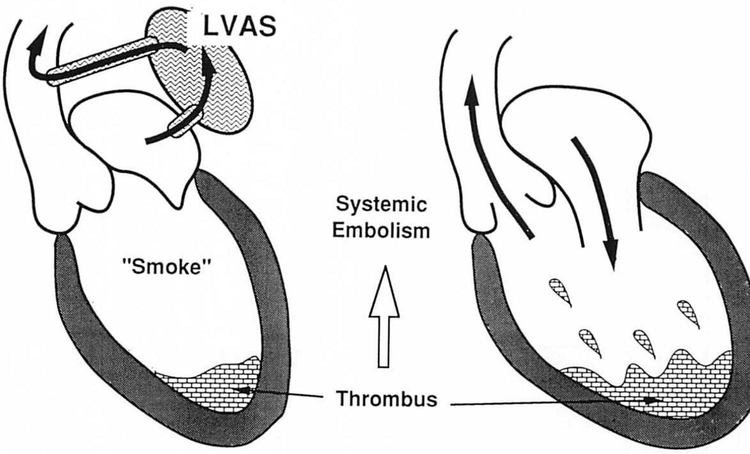

Fig. 3. Scheme of the turnover of blood during left ventricular assist and after removal of its system (LVAS).

During assist, blood in the left atrium is bypassed into the LVAS and ejected into the aorta. The blood in the left ventricle is not refreshed, and is stagnant. Smoke-like echo is developed and thrombus is formed. After removal of the LVAS, the blood flows into the left atrium and washes out the thrombus, inducing systemic embolism.

その一部しか左室腔内に到達しないことになる．これがヘパリンを全身的に投与しても有効でなかった理由であろう．

心筋梗塞症例では，体循環系への塞栓症は左室内血栓を有しない例では1％に過ぎないが，血栓を有する例では25％前後であり，血栓と塞栓症の関連が強調されている[17,20]．塞栓症に対しても抗凝血薬療法は有効で，例え左室内に血栓が存在しても，臨床的には塞栓症の合併を防止できる[16,17]．しかし左室補助を受けた今回の対象例では，左室内血栓例の100％に多発性の塞栓症が見られ，それが致死的合併症となった可能性が高い．これらに対しても全身的ヘパリン投与は無効であった．左室補助循環の特異性として，左室壁運動が回復し，それに伴って補助量を下げ，左室に前負荷がかかるようにすると，それだけ自己左室の血液の入れ替わりは大きくなり，腔内に存在した血栓を洗い流す方向へ働くと考えられる(**Fig. 3**)．すなわち左心補助心臓からの離脱手順が，左室内血栓の遊離を助長するのであろう．

このように，左室内血栓形成と体循環系の塞栓症の発生が左室補助心臓の重大な合併症であることが明らかとなった．この原因は左房脱血・大動脈送血の補助心臓が左室内の血液鬱滞をより増長させることにあるから，予防的措置として，一つには左房脱血ではなく，左室脱血にして左室内の血液鬱滞を防止する方法がある．また一つには，我々が試行したごとく，左室内に細いカテーテルを入れ，そこから抗凝血薬を持続注入することで，局所の血液凝血能を低下させる方法である．この例ではモヤモヤエコーが生じるほどの血液鬱滞が見られたが，血栓は形成されなかった．この方法は今後も試みて然るべきものと考えている．いずれにしろ，循環補助を受けている自己左室内の血栓形成，体循環系塞栓症の防止に対し，今後，左室補助方法や抗凝血薬投与方法に何らかの工夫が必要であろう．

要　約

左心補助人工心臓を装着した成人14例を対象に，自己心臓内の血栓形成および体循環系塞栓症の頻度を検討した．心エコー図により，左室壁運

動，左室腔内モヤモヤエコー，血栓の有無を診断し，抗凝血薬に対する反応を経日的に検討した．完全補助時に大動脈弁の開放はなく，9例(64%)に左室腔内にモヤモヤエコーが，8例(57%)に血栓が検出された．血栓の形成はいずれも補助開始後3日以内の早期であった．全身的な抗凝血薬投与を行なったが，血栓が縮小したのは3例のみで，逆に脳内出血，心嚢縦隔出血にて3例が死亡した．剖検の11例のうち7例(64%)に塞栓を認め，いずれも脳，腎臓，脾臓，肝臓など複数臓器に及んでいるのが特徴的であった．補助心臓では血栓形成が重大な合併症であるが，問題はその場所が人工臓器側ではなく，自己心臓内であることである．それに対して全身的な抗凝血薬療法が無効であることも注目すべきで，今後左室補助方法や抗凝血薬投与方法に何らかの工夫が必要であろう．

文　献

1) Nakatani T, Takano H, Beppu S, Noda H, Fukuda S, Fujita T, Akutsu T, Nimura Y, Manabe H: Natural heart recovery under left ventricular assist device pumping studied by echocardiography. Trans Am Soc Artif Intern Organs **32**: 461–466, 1986

2) Termuhlen DF, Swartz MT, Pennington DG, Samuels LD, McBride LR, Kanter KR, Ruzevich SA: Predictors for weaning patients from ventricular assist devices (VADs). Trans Am Soc Artif Intern Organs **33**: 683–688, 1987

3) 中村孝夫，林　紘三郎，関　淳二，中谷武嗣，野田裕幸，木下正之，妙中義之，高野久輝，阿久津哲造：補助心臓の心補助効果に関する心力学的研究(慢性動物実験による不全心回復過程の検討)．人工臓器 **17**: 902–905, 1988

4) Binkley P, Galbraith T, Shaffer P, Starling R, Murray K, Howanitz P, Watson K, Myerowitz D: Influence of an extracorporeal artificial ventricle on native ventricular performance. Am Heart J **115**: 1119–1121, 1988

5) Beppu S, Nakatani T, Tanaka N, Noda H, Kumon K, Taenaka Y, Nakatani S, Takano H, Miyatake K, Nimura Y: Human heart recovery during weaning from a left ventricular assist system: Time course and outcome prediction. J Cardiol **21**: 707–716, 1991 (in Japanese)

6) Beppu S, Nakatani T, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Ohara K, Fujita T, Manabe H, Taenaka Y, Takano H, Akutsu T, Nimura Y: Left ventricular thrombus formation and cuspal fusion of the prosthetic valve during left heart bypass: Their pathophysiological significance and echocardiographic observations. J Cardiogr **14**: 623–631, 1984 (in Japanese)

7) 高野久輝，妙中義之，松田武久，梅津光生，中村孝夫，林　紘三郎，阿久津哲造，曲直部寿夫：臨床用補助人工心臓システムの開発：ポンプの改良と評価．人工臓器 **12**: 390–394, 1983

8) 高野久輝，妙中義之，中谷武嗣，野田裕幸，木下正之，松田武久，阿久津哲造，曲直部寿夫：急性重症心不全患者の救命を目的とした補助人工心臓用血液ポンプの開発と評価．日胸外会誌 **37**: 2072–2081, 1989

9) 中谷武嗣，高野久輝，林　紘三郎，梅津光生，妙中義之，田中　隆，中村孝夫，高谷節雄，松田武久，阿久津哲造：実験的重症心不全モデルに対する左心補助人工心臓の定値制御系の検討．医用電子と生体工学 **21**: 293–294, 1983

10) Takano H, Taenaka Y, Nakatani T, Akutsu T, Manabe H: Successful treatment of profound left ventricular failure by automatic left ventricular assist system. World J Surg **9**: 78–88, 1985

11) Beppu S, Park YD, Yoshikawa J, Ueda E, Yutani C, Nagata S, Kato H, Yanagihara K, Okumachi F, Yoshida K, Sakakibara H, Nimura Y: Two-dimensional echocardiography in diagnosing the region of myocardial infarction: A comparative study by several independent examiners. J Cardiogr **15**: 31–42, 1985 (in Japanese)

12) Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S: Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: Its features and significance. J Am Coll Cardiol **6**: 744–749, 1985

13) Beppu S, Park YD, Sakakibara H, Nagata S, Nimura Y: Clinical features of intracardiac thrombosis based on echocardiographic observation. Jpn Circ J **48**: 75–82, 1984

14) Jordan RA, Miller RD, Edwards JE, Parker RL: Thrombo-embolism in acute and in healed myocardial infarction: I. Intracardiac mural thrombosis. Circulation **6**: 1–7, 1952

15) Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, Hodges M: Incidence of left ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction serial evaluation by two-dimensional echocardiography. N Engl J Med **305**: 297–303, 1981

16) Keating EC, Gross SA, Schlamowitz RA, Glass-

man J, Mazur JH, Pitt WA, Miller D: Mural thrombi in myocardial infarctions: Prospective evaluation by two-dimensional echocardiography. Am J Med **74**: 989–995, 1983

17) Jugdutt BI, Sivaram CA, Wortman C, Trudell C, Penner P: Prospective two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombus and embolism after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **13**: 554–564, 1989

18) 朴 永大，長崎孝太郎，別府慎太郎，永田正毅，増田喜一，仁村泰治，榊原 博：心筋梗塞及び拡張型心筋症における左室腔内流動エコーについて．超音波医学 **11**: 68–76, 1984

19) Gueret P, Dubourg O, Ferrier A, Farcot JC, Rigaud M, Bourdarias JP: Effects of full-dose heparin anticoagulation on the development of left ventricular thrombosis in acute transmural myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **8**: 419–426, 1986

20) Johannessen KA, Nordrehaug JE, Lippe G, Vollset SE: Risk factors for embolisation in patients with left ventricular thrombi and acute myocardial infarction. Br Heart J **60**: 104–110, 1988