

氏 名	あら かわ まもる 荒 川 衛
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 469 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	定常流型左室補助人工心臓を用いた自己心拍同期回転数制御システムの 自己心に与える影響、および、合併症予防モードとしての可能性の検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 三 澤 吉 雄 (委 員) 教 授 荻 尾 七 臣 教 授 川 人 宏 次

論文内容の要旨

1 研究目的

重症心不全に対する左室補助人工心臓（LVAD）治療は標準化しつつあり、近年、定常流ポンプが主流になりつつある。移植医療が進まない本邦においては LVAD による長期補助が余儀なくされる。LVAD 装着により左室を減圧することで心機能が回復することが知られており、薬物治療やリハビリを併用することで人工心臓から離脱した症例も報告されている。しかしながら、過度の減圧は廃用性萎縮をもたらすことも知られており、LVAD による適正な補助に関しては依然として不明な点が多い。また、定常流ポンプによる補助は、人工心臓治療の成績を向上させたものの大動脈弁機能不全症や、腸管出血、脱血管周囲の血栓症などの合併症の増加が懸念されている。我々は近年、LAVD の血流パターンを自在に操作できる自己心拍同期回転数制御システムを開発した。これを用いて、LVAD 治療の各時期に対し、適切な負荷を行い、心機能の回復を促し LVAD 離脱に貢献することと、合併症を予防に寄与するモードを見だし、補助人工心臓治療全体の成績向上に寄与する駆動方法を見いだすことを目的とした。

2 研究方法

本研究に用いる自己心拍同期回転数制御システムは、心電図から R 波を認識し、植込み型補助人工心臓 EVAHEART(サンメディカル社)の回転数を瞬時に変動させる。これまで我々は心電図に合わせて収縮期に回転数を増加させる、収縮期補助モード、拡張期に回転数を増加させる拡張期補助モードを提唱してきた。さらに、経カテーテル的塞栓術によって作成した心不全モデルヤギに本システムを導入し、実臨床に近い状況を模擬し、その効果を検討した。

① 長時間使用に向けたプログラムの適正化

また長時間補助および臨床応用を見据えたプログラムの開発も検討した。心拍数の変動および不整脈に対し、自己心拍応答と不整脈対応可能なプログラムに変更した。また高度頻脈、徐脈時には回転数の変動が追従不能となる可能性が懸念されるため、定常回転駆動に自動的に切り替わるプログラムに改変した。模擬回路、模擬心電図を用いて、心拍変動または不整脈を人為的に作成し、プログラムの適正度を検討した。

② 慢性心不全モデルにおける長時間使用の検討

本研究では、上記の方法で EVAHEART を植込んだヤギに対し、定常回転駆動と、トレーニングモードを施行し、廃用性萎縮を防ぐ効果を検証する。LVAD 装着時の心筋生検から線維化の指標を検討するとともに、超音波クリスタルを用いた心機能測定を行い検証した。虚血性心疾患においては、冠血流量を保つことは重要であり、さらなる虚血の進行を防ぐだけではなく、側副血行路の形成を促す効果があると報告されている。しかしながら、LVAD 補助では冠血流量が低下するという報告もあるが、LVAD を用いた減負荷効果は、心不全によって進行する心内膜下梗塞の防止に寄与すると考えられた。本システムを用い拡張期に回転数を上昇させる心保護モードは、減負荷に加え拡張期の冠血流量を増加させる可能性がある。本研究では、上記の方法で EVAHEART を植込んだヤギに対し、定常回転駆動と、心保護モードを施行した。

③ 合併症予防に対する検討

本研究では、LVAD 装着後に懸念される合併症である、右心不全、大動脈弁機能不全、脱血管周囲の血栓症に関して検討した。コンダンクタンスマirrorカテーテルを用いた左室圧容量曲線を作成し、心臓超音波検査、左室造影を用いて、右心機能、心室中隔の動き、大動脈弁開放、左室内血流を検討した。

3 研究成果

① 本システムは収縮期幅を RR 間隔の 35%、拡張期幅を 60%として手動で入力をしていたが実臨床への応用を考え、自動計算プログラムを搭載した。また、重症心不全患者では不整脈を経験することも予想されるため、どの心拍数において適正な補助ができるかを検討した。心拍数 60 回/分から 170 回/分において、適正な補助が行えることを模擬回路で示した。しかしながら、ヤギを用いた実験では心拍数 80 回/分から 120 回/分において適正な補助および、効果を示した。また、不整脈対応モードを考案したことで、高度徐脈、高度頻脈時には本モードの使用を中止し、定常回転へ復帰するプログラムが有用であると考えられた。

② 慢性心不全モデルに対する植込み

経カテーテル的塞栓術および高頻脈ペーシングで作成した慢性心不全モデルヤギに対し EVAHEART を植込み、1~2 ヶ月間の生存を目標とし実験を行った。本実験においては、これまで、麻酔下、開胸下、正常心で行っていた実験をより臨床に近い状態で行うことを目的としたが、その代償に、回路遮断が不可能であることや、測定器機が限られることなどが問題点としてあった。そこで超音波クリスタルを用いた左室径の経時的測定、および左室圧モニターから左室容量曲線、冠動脈主幹部に流量計を装着し冠血流量を測定し収縮期補助モード、拡張期補助モードの効果を検討した。収縮期補助モードは、全身の流量補助を保ちつつ、自己心の左室仕事量、左室拡張末期容量は定常回転と比較して増加することが示された。それに対して、拡張期補助モードは、定常回転と比較して左室仕事量は低下し、冠血流量は増加することが示された。

③ 右心機能に対する影響は回転数を心電図同期にさせ収縮期に補助を弱めることで、心臓自体の収縮を損ねないという働きを認めた。超音波検査による右室面積縮小率(%FAC) で定常回転 $44.7 \pm 4.0\%$ から拡張期補助モードで $59.0 \pm 4.6\%$ へと、回路クランプの $56.8 \pm 8.8\%$ に近

い値を示した。大動脈弁機能不全症に対する影響に関しては、自己心の収縮に合わせ、やや遅らせて回転数を増加させることで、大動脈弁の開放を促しその後に補助をする遅延収縮期補助モードが有利に働くことが示された。また、収縮期補助モードは左室拡張末期容積を増加させることで脱血管周囲にスペースを作ることができ、それにより左室脱血管周囲の洗い流し血流をもたらし左室内血栓の予防に寄与する可能性が示唆された。

4 考察

本モードを用いることで、補助人工心臓をもちいて心臓を治療するという新たな戦略を展開することが示唆された。LVAD 植込み後、早期には減圧および右心補助が必要であると考えられるため、減圧効果および冠血流増加効果のある拡張期補助モードが有用であると考えられた。そして、患者の状態が安定し、自己心機能の回復を視野に入れた治療を行う際には収縮期補助モードに変更することで、自己心の廃用性萎縮を防ぐことができると考えられた。また、収縮期補助モードは、左室拡張末期容量を増加させることで、脱血管周囲の周囲に洗い流し血流をもたらすことができると考えられ、さらには、大動脈弁の開放が不十分な患者に対してはそれを遅延収縮期補助モードにすることで大動脈弁を開放することができると考えられた。

上記に関してはヤギにおける検証であり、実際に心機能の回復や、右心不全予防、左室内血栓の予防、大動脈弁機能不全の予防を可能にしたというデータは無く、動物実験における限界であると考えられた。

5 結論

本研究の結果から LVAD 治療に、駆動方法の選択という新しい治療戦略を提案し、患者の状況に合わせた駆動方法を選択することで、LVAD 治療の成績が向上することが期待された。

論文審査の結果の要旨

研究目的は定常流型左室補助人工心臓を自己心に同期させて回転数を制御して循環補助の有用性を検討するとあり明確に示されている。拍動型人工心臓と定常流型人工心臓の長所短所から、これらを補完する新たな補助循環モードの検討であり、独創性がある。

これまでに得られた結果では、心室の高頻脈ペーシング等で得られた心不全モデルにおいて収縮期補助モードで左室仕事量の増加が、拡張期補助モードでは左室仕事量低下と冠血流増加などが確認された。

以上の研究結果から、自己心の病態によって定常流型左室補助人工心臓を収縮期補助モードあるいは拡張期補助モードを駆使することにより、循環補助中の自己心の廃用性萎縮や大動脈弁機能不全の予防のみならず左室の機能回復が期待されるとした。

既に心臓血管外科系有力雑誌に掲載されており、学位論文として適切と考えるが、学位論文内に略語記載や計算式の説明不足等があり、訂正を求めた。

最終試験の結果の要旨

発表内容を十分理解しており、背景から実験目的また今後の展開などを分かり易く説明した。また審査委員からの質問にも真摯な態度で対応し、その内容も理解し易かった。

また最終試験時は審査委員から求められた加筆や訂正については、適切に記載がなされていることを各審査委員が最終論文にて確認し、合格と判定した。