

## 論文の内容の要旨

論文題目 定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数制御システムの臨床応用に  
向けた研究

氏名 内藤 敬嗣

重症心不全患者に対する治療としては、薬剤治療の他、心臓再同期療法、左室形成術や僧帽弁形成術などの外科的治療により、ある一定の成績を得ることが出来るようにはなったが、治療抵抗性患者に対しては、補助人工心臓(VAD)装着や心臓移植治療が選択される。以前は体外式であったVADも、可動性や感染性、さらには恒久使用性を考え小型植え込み式のものに開発の主流が変わってきた。これにより、現在ではさまざまな種類の植え込み型VADが治験・臨床使用段階に入っている。これらは定常流型ポンプと呼ばれ、一定の回転数で駆動する。植え込み型VADが臨床使用されるようになって以来、その装着患者数は増加の一途をたどっており、その短中期予後は心臓移植と比較しても遜色がない。一方で、心臓移植待機患者数の増加に心臓移植ドナー数が追いついておらず、全世界的にドナーが不足している。このため、VADによる補助期間が長くなってきている。深刻なドナー不足の状態にある本邦においては、待機期間が3年を超えることが珍しくない。更に、心臓移植の適応とならない重症心不全患者のQOL(quality of life)を向上させるために、植え込み型VADを装着する治療、すなわちdestination therapyが欧米では始まっている。本邦においても、治験が始まる予定である。こうした状況の中で、長期的なVAD装着による様々な合併症が指摘されるようになっている。特に、本邦のように心臓移植待機期間が長期となる患者では、できるだけVADに伴う合併症を減らすことが望まれる。また、VADを補助循環のみならず、治療デバイスとして利用し、VAD装着後に心機能が回復してVADから離脱することができる患者(bridge to recovery; BTR)を増やすことの意義も大きいと考えられる。

我々は、定常流型左室補助人工心臓(LVAD)であるEVAHEARTを用いて、心電図波形から自己心拍到同期させ回転数を変化させる自己心拍同期回転数制御システムを開発し、全身補助流量は保ちつつ、より生理的な血行動態や、心負荷を人為的にコントロールすることに成功し報告してきた。こうした効果により、心負荷のコントロールが可能となり、急性期には急性期には減負荷し心臓を「休息」させ、慢性期には負荷をかけて心臓の「リハビリテーション」をし、心機能の改善やVADの離脱を促す可能性を報告している。また、本システムを応用することで

冠動脈血流を増加させたり、大動脈弁閉鎖不全症の予防ができる可能性がある。本システムの研究開発の目標は、本システムを臨床応用し、VAD治療に貢献することである。本研究の目的は、自己心拍同期回転数制御システムの有用性を示し、その臨床応用に向けた研究開発を進めることである。そのために、以下の3つの実験を行った。

- 1) 後天性 von Willebrand病(AVWD)は定常流型VADにおける出血性合併症の原因として知られている。近年の報告では、von Willebrand 因子(vWF)の高分子重合体(HMWM)が破壊されることでAVWDが引き起こされるとされている。この機序については、完全に解明されていないが、高回転数およびポンプ内の狭い間隙により生じる高い剪断力とvWF切断酵素であるADAMTS-13が重要な役割を果たしていると考えられる。EVAHEART装着患者においては、AVWDや消化管出血の報告例が少ない。しかし、自己心拍同期回転数制御システムにより、回転数の上下が繰り返されることでvWFに悪影響を及ぼすかは明らかにされておらず、臨床に応用する前に解決すべき問題である。定常流型VADの回転数制御システムについては複数の報告があるが、それらがvWF動態に及ぼす影響についての報告はない。本実験では自己心拍同期回転数同期システムがvWFに与える影響についてin vitro試験を行い、検討した。麻酔下に犠死せしめた仔牛から脱血し、650mLの全血を模擬循環回路に満たした。ポンプはEVAHEART定常回転駆動(EVA-C; n=4)、EVAHEART自己心拍同期回転数制御システム駆動(EVA-RSM; n=4)、ROTAFLOW(ROTA; n=4)を用いた。流量 $5.0 \pm 0.2$ L/min、揚程 $100 \pm 3$ mmHg、血液温度 $37 \pm 1$ °Cの条件下に、6時間駆動した。回転数制御システムの駆動は回転数差500rpm、模擬心拍を60bpmに設定した。ポンプ駆動開始時と駆動開始から60分毎に全血サンプルを採取した。血球数(CBC)、normalized index of hemolysis(NIH)、vWF抗原量(vWF:Ag)、vWFリストセチンコファクター活性(vWF:Rco)、vWF:RcoとvWF:Agの比率(Rco/Ag)、vWF重合体(SDS-Agaroseゲル電気泳動)を測定し解析した。全ての群で6時間の駆動中にCBCの有意な減少は認めなかった。NIHはEVA-Cで $0.0031 \pm 0.0007$ 、EVA-RSMで $0.0035 \pm 0.0018$ 、ROTAで $0.0022 \pm 0.0011$ g/100Lであった。これらの値は溶血の指標として非常に良好な結果である。vWF:Ag、vWF:Rco、Rco/Agは、全ての群で有意な低下を認めなかった。電気泳動で得られた結果をdensitometryで解析した結果、6時間駆動後、全ての群でvWF高分子重合体(HMWM)の軽度な低下を認めたが、各群間で有意な差は認めなかった。in vitro試験において、本システムは定常回転駆動と比較してvWF動態に悪影響を及ぼさなかった。NIHが低い事、血球破壊が起こらない事も鑑みると、EVAHEARTは本システムで駆動した場合においてもhemocompatibleであると考えられる。
- 2) 自己心拍同期回転数制御システムは自己心周期に同期させてEVAHEARTの回転数を変動させるシステムである。このシステムを用いることで、左室負荷のコントロール、拍動

流の発生、冠動脈血流の増加等の効果があると報告がされてきた。しかし、本システムの末梢循環に及ぼす影響は未だ不明である。本実験では、自己心拍同期回転数同期システムが末梢循環に及ぼす影響について検討した。成ヤギ7頭(体重 56.2 ± 8.1 kg)に左開胸下に EVAHEART を装着し、選択的  $\beta$  ブロッカーである Esmolol を投与して心原性ショックモデルを作成した。左頸動脈、前腸間膜動脈、左腎動脈に超音波流量計をかけて、それぞれの血流(CF、MF、RF)を測定した。拍動性の指標として pulsatility index; PI((最大血流量-最小血流量)/平均血流量)と血流量の最大時間微分(max dQ/dt)を求めた。また、組織血流計プローベを心臓表面と大網に装着し、組織血流量(それぞれ TBFH、TBFO)を測定し、これらの PI を求めた。4つの駆動条件でデータを採取した。すなわち、回路クランプ、一定回転数駆動、Co-pulse mode(収縮期に回転数を増加させる)、Counter-pulse mode(拡張期に RS を増加させる)である。バイパス率(ポンプ流量/(上行大動脈流量+ポンプ流量))は 100%に設定した。CF、MF、RF の PI と Max dQ/dt は Co-pulse mode で他の駆動条件よりも高かった。また、TBFH と TBFO の PI も Co-pulse mode で他の駆動条件よりも高かった。これらの結果から、本システムの Co-pulse mode は末梢動脈や末梢臓器内循環において、高い拍動性を作り出す可能性が示唆された。

- 3) LVAD 装着が必要な患者では、僧帽弁閉鎖不全症(MR)を合併することが少なくない。通常、定常流型 LVAD を装着する場合には、MR に対する同時外科的介入は必要ないとされている。しかし、重症 MR 症例のみならず、LVAD の離脱を目指す症例や partial support を行う症例において、外科的介入を検討するべき場合があると考えられる。MR に対する外科的介入については明確な基準がなく、術者や施設の裁量によるのが現状である。また、LVAD 装着により volume unloading がもたらされることで、心室中隔の偏位や右室拍出量の低下等、右心系に対する影響が引き起こされることが示唆されている。従って、MR 合併 LVAD 症例においては、MR を制御しつつ右心系に悪影響の与えない、最適な駆動条件を設定する必要がある。大動物 MR モデルに対する LVAD 装着の影響を評価した報告はなく、逆流量が調整可能な、再現性の高い MR モデルを作成することには大きな意義がある。本実験では成ヤギ急性 MR モデルに対する、自己心拍同期回転数制御システムの影響を評価することを目的とする。成ヤギ 6 頭(体重 66.4±10.4kg)を対象とした。左開胸下に EVAHEART を装着後、左室尖部から 0.035 インチガイドワイヤーを挿入し、左房外まで誘導した。一時的な下大静脈フィルターをガイドワイヤー越しに左室心尖部から挿入した。透視下にフィルターを僧帽弁位に誘導し、拡張の程度を変化させて僧帽弁逆流量を調整した。重度 MR に対して、自己心拍同期回転数制御システムを利用して回路クランプ、一定回転数駆動、Co-pulse mode、Counter-pulse mode で駆動させた。バイパス率は 100%に設定した。MR の制御(左房圧: LAP、左室拡張末期圧: LVEDP、左室拡張末期容積:

LVEDV)、右心系パラメーター(右室圧最大 dp/dt: RVP max dp/dt、心外膜アプローチ心エコーにより算出した右室 fractional area change: RVFAC)を評価した。Counter-pulse において LAP、LVEDP、LVEDV が他の駆動条件よりも低かった。また、total flow(大動脈流量+ポンプ流量)は Counter-pulse mode で多かった。右心系パラメーターとしては、Counter-pulse mode において RVP max dp/dt と RVFAC が他の駆動条件よりも高かった。自己心拍同期回転数制御システムの Counter-pulse mode は、拡張期に容量負荷を十分低減させ、収縮期に逆流する血液を減少させることで、僧帽弁閉鎖不全症を良好に制御すると考えられた。また、Counter-pulse mode における多い total flow と高い RVFAC から、同モードは右室機能に悪影響を及ぼしにくいことが示唆された。

これらの実験結果から、開発中の自己心拍同期回転数制御システムの有効性を示すことができた。今後、更なる研究を進め、臨床応用を目指す。