

博士論文

連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用及び
末梢循環に関する検討

島村淳一

連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用及び
末梢循環に関する検討

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻心臓外科

指導教官： 小野 稔

申請者： 島村 淳一

目次

1. 要旨
2. 序文
3. 連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用に関する検討
 - 3.1 背景
 - 3.2 方法
 - 3.3 結果
 - 3.4 考察
 - 3.5 結論
4. 連続流補助人工心臓治療における末梢循環に関する検討
 - 4.1 背景
 - 4.2 方法
 - 4.3 結果
 - 4.4 考察
 - 4.5 結論
5. 総合結論
6. 謝辞
7. 参考文献

1. 要旨

本研究では、連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用及び末梢循環に着目し、同治療が循環動態及び生体に及ぼす影響に関して検討を行なった。

まず、連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用の一因として、両心室間に心室容積変化の相違(機械的心室間同期不全)が生じることを、両心室にコンダクタンス法を適応することにより観察し、定量化を行なった。本現象は左室補助人工心臓による補助率や、左室減負荷の程度に関連を認め連続流補助人工心臓治療に特徴的な現象と考えられた。

次に、補助人工心臓治療下において、非侵襲的で詳細な末梢循環の観察を行うことを目的に、眼科領域で臨床応用されているLaser Speckle Flowgraphy技術を用いて、網膜中心動脈血流の評価を行い、連続流補助人工心臓治療における末梢循環解析を行なった。これにより、補助人工心臓治療時における、末梢循環パターンの観察や拍動性の評価が可能であった。

これらの結果から得られた知見は、補助人工心臓治療における心室間相互作用や末梢循環の理解に役立ち、より生理的で安全な治療方法の解明に寄与するものと考えられる。

略語集

VAD: Ventricular Assist Device

LVAD: Left Ventricular Assist Device

RVAD: Right Ventricular Assist Device

CF-LVAD: Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device

BiVAD: Biventricular Ventricular Assist Device

BTT: bridge to transplantation

DT: Destination Therapy

BTR: bridge to recovery

LV: Left Ventricle

RV: Right Ventricle

Ao: Aorta

PA: Pulmonary Artery

CA: Carotid Artery

LVV: Left Ventricular Volume

RVV: Right Ventricular Volume

LVP: Left Ventricular Pressure

RVP: Right Ventricular Pressure

LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume

LVESV: Left ventricular end- systolic volume

LVEF: Left ventricular ejection fraction

LVSV: Left Ventricle Stroke Volume

LSFG: Laser Speckle Flowgraphy

MBR: Mean Blur Rate

vWF: von Willebrand Factor

FDA: Food and Drug Administration

2. 序文

人口高齢化と共に先進国では心不全患者数は増加の一途を辿っている。重症心不全に対する治療としては薬物療法、心臓再同期療法をはじめとする内科的治療が行なわれるが、エビデンスの集積や治療手段の改善にも関わらず、non responder と呼ばれる内科的治療抵抗性の重症心不全患者群が存在する[1, 2]。それらの重症心不全に対する内科治療予後は依然不十分であり[3]、内科的治療抵抗性(Stage D)の重症心不全患者に対して、左室補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device: LVAD)および心臓移植が選択される[1, 4]。

歴史的には補助人工心臓の開発は1960年代に始まり、1980年以降心臓移植の普及とともにLVADの心臓移植へのブリッジ使用(bridge to transplantation: BTT)が普及した。

LVADデバイスの変遷を見ると、1990年代には心臓の拍動を模擬した第一世代拍動流植込型LVAD(Novacor, HeartMate VE)が用いられたが、2000年代に入り第二・第三世代連続流植込型LVAD(CF-LVAD: HeartMate II, Jarvik 2000, HVAD, EVAHEART, DuraHeartなど)が臨床使用され、治療成績の飛躍的な向上をみた。

図1



図1. 補助人工心臓の種類

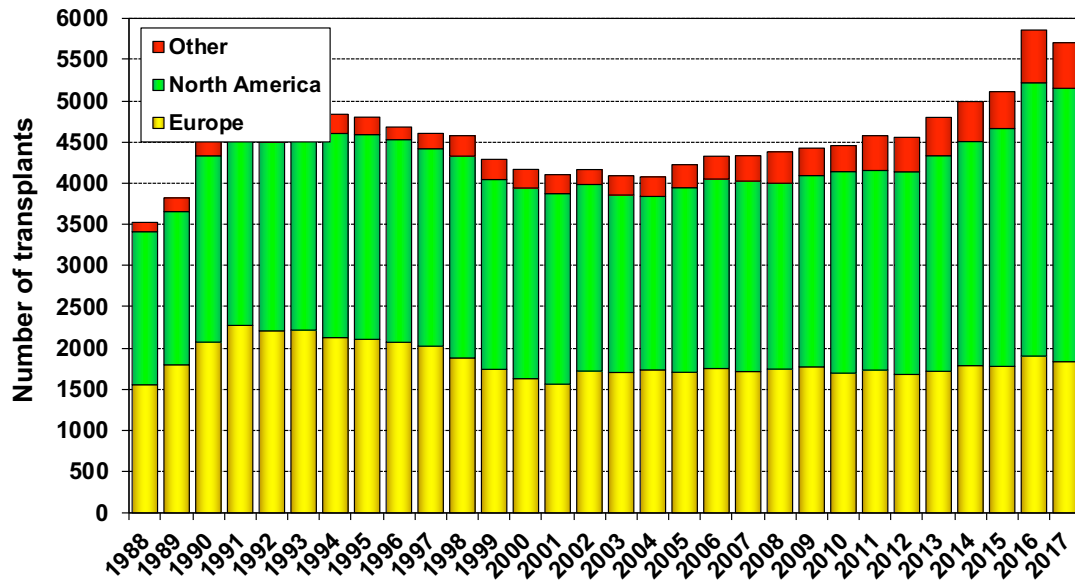
日本機械学会HPより引用

http://www.jsme-fed.org/newsletters/2016_2/no2.html

そしてその治療方法が改善したことから、移植適応のない症例に対する心臓移植代替療法としての LVAD 治療 (Destination Therapy: DT) も検討されるようになった。米国で行われた重症心不全に対する内科治療と植込型 LVAD による無作為前向き割り付け臨床試験の結果では植込型 LVAD の優位性が示され [3, 5]、2010 年に DT 治療が米国 FDA (Food and Drug Administration) で承認された。日本においては、2011 年 4 月植込型補助人工心臓の BTT 保険償還の認可がなされ、DT についても現在治験が進行中である。

心臓移植の治療成績に関しては、国際心肺移植学会 (ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation) の報告によると、近年では年間 5500 例前後の心臓移植が報告され、その術後累積生存率は 1 年生存率 90%、3 年生存率 80% 程度と報告されている。 [6-9]

Adult and Pediatric Heart Transplants Number of Transplants by Year and Location



NOTE: This figure includes only the heart transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, the presented data may not mirror the changes in the number of heart transplants performed worldwide.

図2. ISHLT(International Society for Heart and Lung Transplantation)報告による

心臓移植件数推移 (ISHLTホームページより引用)

<https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>

我が国では、1997年の臓器移植法制定、2010年の臓器移植法改正を契機に、心臓移植手術症例数が年間約50例程度まで増加した。1999年から2019年8月に至るまで、477例の心臓移植が国内で施行された。

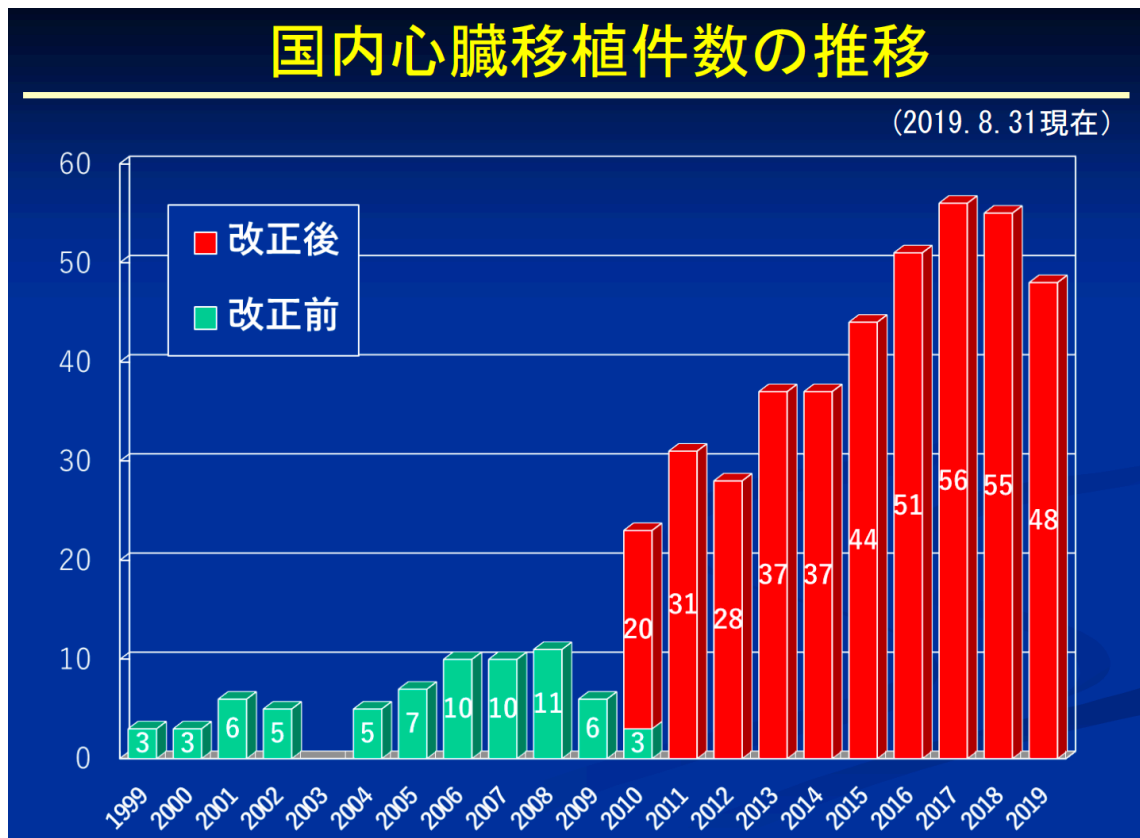


図3. 日本心臓移植研究会報告における心臓移植件数(日本心臓移植研究会ホームページより引用 <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

心臓移植治療成績に着目すると、国内における心臓移植後累積生存率は、5年92.5%、10年89.1%と、その成績は諸外国に比較しても非常に良好な成績である。

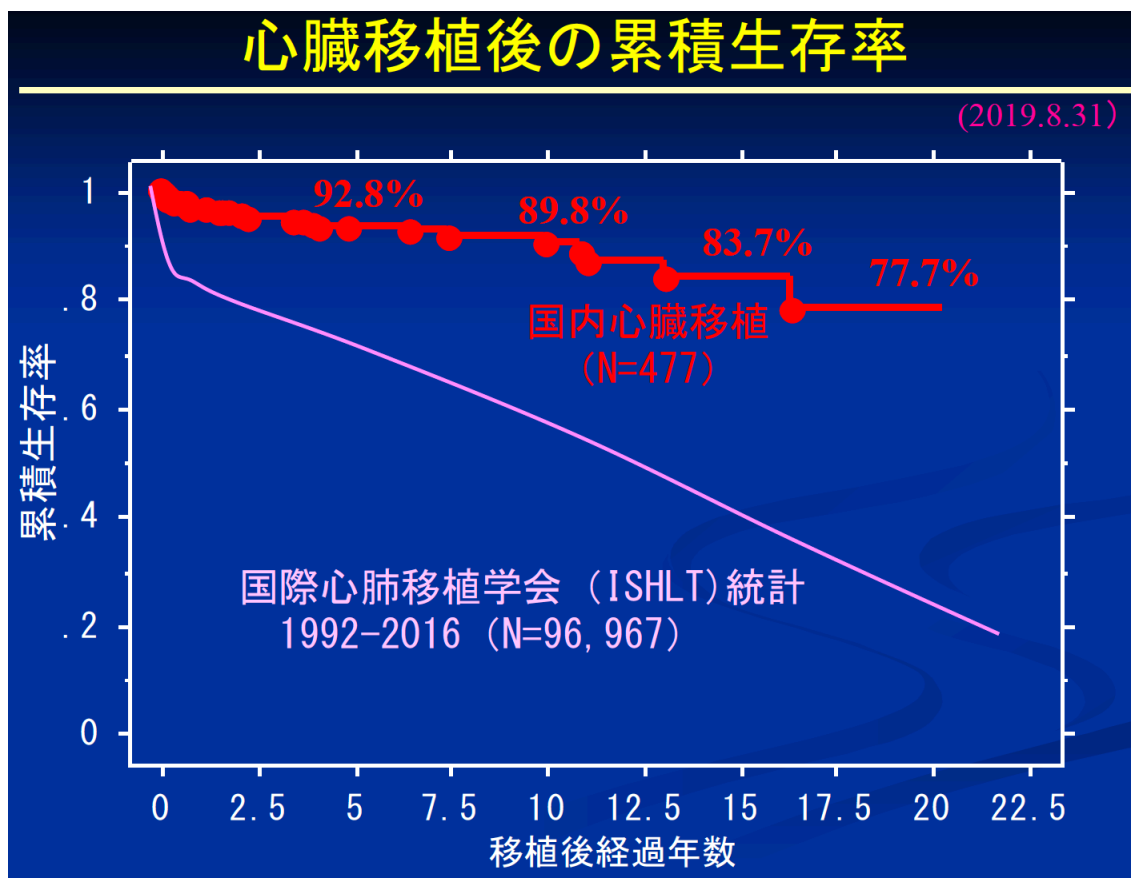


図4. 日本心臓移植研究会報告における本邦及び海外における心臓移植後累積生存率(日本心臓移植研究会ホームページより)

<http://www.jsht.jp/registry/japan/>

一方で、本邦に於いては、慢性的なドナー不足が深刻な問題となっている。その結果、移植待機期間が極めて長期になり、近年ではStatus 1における待機期間が3年を超えることは珍しくない。

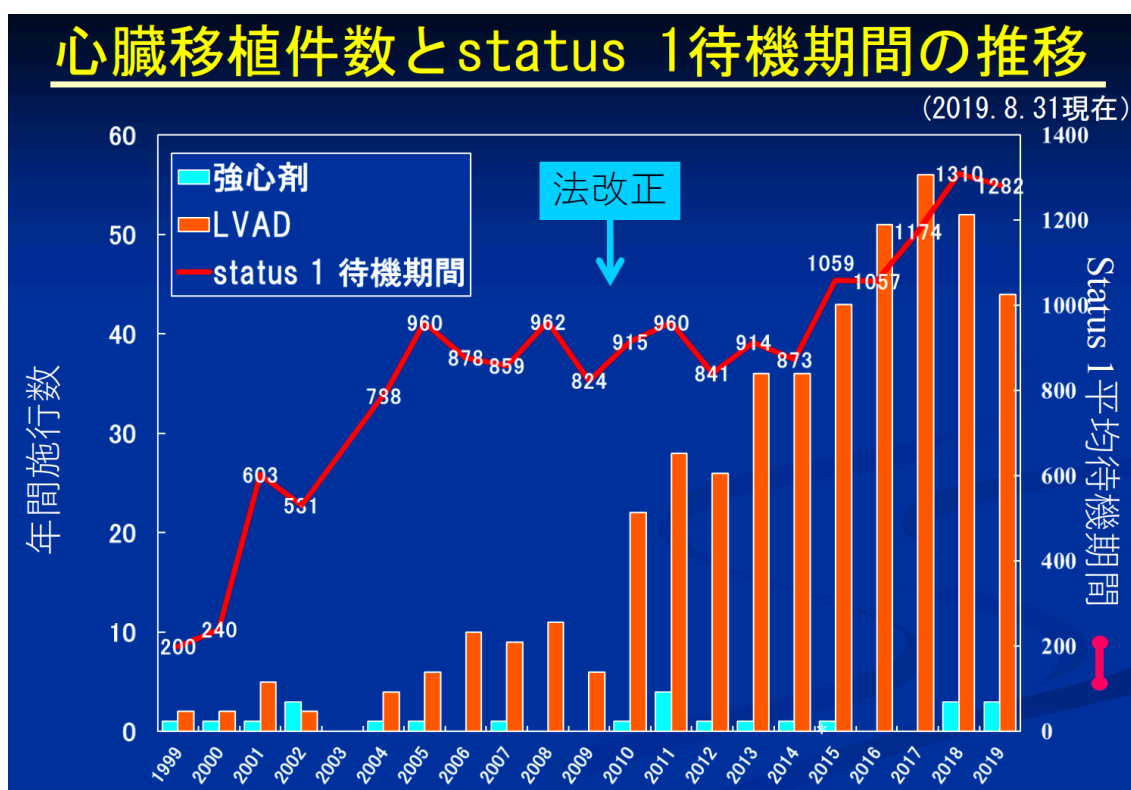
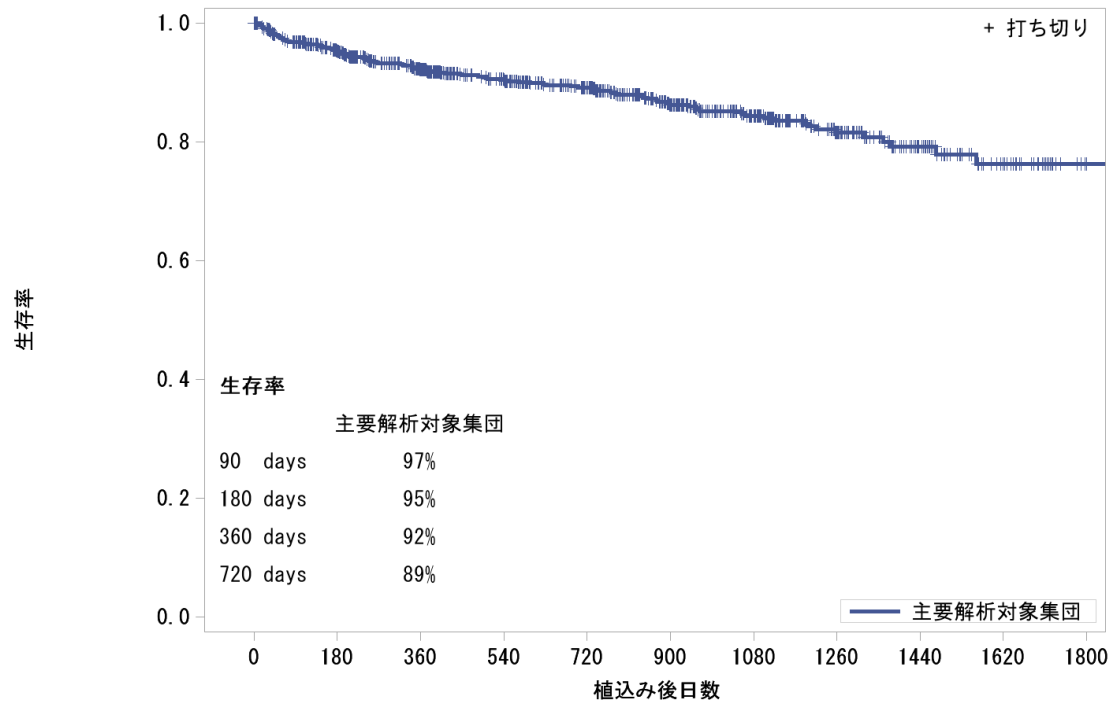


図5. 日本心臓移植研究会報告における心臓移植件数と待機期間推移(日本心臓移植研究会ホームページより引用 <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

LVAD治療は主に、心臓移植までの補助（BTT: bridge to transplant）、心臓移植代替療法としてのLVAD治療（DT: Destination Therapy）、または心機能改善までの補助（BTR: bridge to recovery）、としての側面を持つ。

移植待機期間が長期の日本においてはLVAD治療の持つ意味は特に大きく、急性期・慢性期に十分な循環維持を得つつ、合併症を予防する必要がある。

本邦におけるVAD治療においては手術成績の向上、デバイス関連技術の向上、周術期、術後管理方法の改善により、植込み後1年生存率92%、2年生存率89%と良好な成績が報告されている[10, 11]。



各時点におけるリスク集団 (Patients at risk(人))

主要解析対象集団	945	774	644	552	463	347	237	148	75	36	8
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---

図6. J-MACS Statistical Reportにおける植込型補助人工心臓装着後累積生存率

(日本胸部外科学会ホームページ)

http://www.jpats.org/modules/jmacs/index.php?content_id=2)

より引用)

LVAD治療成績が改善するにつれて、LVADサポート期間が延長し、長期補助による合併症が顕在化している。これにより、血栓塞症[12, 13]、出血、感染症[14, 15]といった、VAD治療に共通した合併症の他に、連続流補助に起因すると考えられる合併症が指摘されている。[16, 17]

連続流ポンプは、当初の拍動流ポンプに比べ小型化が可能であるだけでなく、耐久性にも優れていることから急激に普及が進んでいった。連続流ポンプは、内部で羽根車を高速で回転させることにより、血液に運動エネルギーを与え、血液を連続的に駆出している。

補助人工心臓として使用される連続流ポンプは、その形状より遠心型と軸流型に分類される。

遠心ポンプにおいては、モーターが回転することにより羽根車が高速回転を行い、羽根車内の血液は回転により運動エネルギーと共に、遠心力を付与され、出口より高い圧力の血液が流出する。

軸流ポンプにおいては、モーターが回転することにより羽根車が高速回転を行う機構は同じであるが、羽根が羽根車に固定されており、羽根に作用する揚力の反作用として血液に上向きの力が作用し、血液が出口方向に流出する。[18]

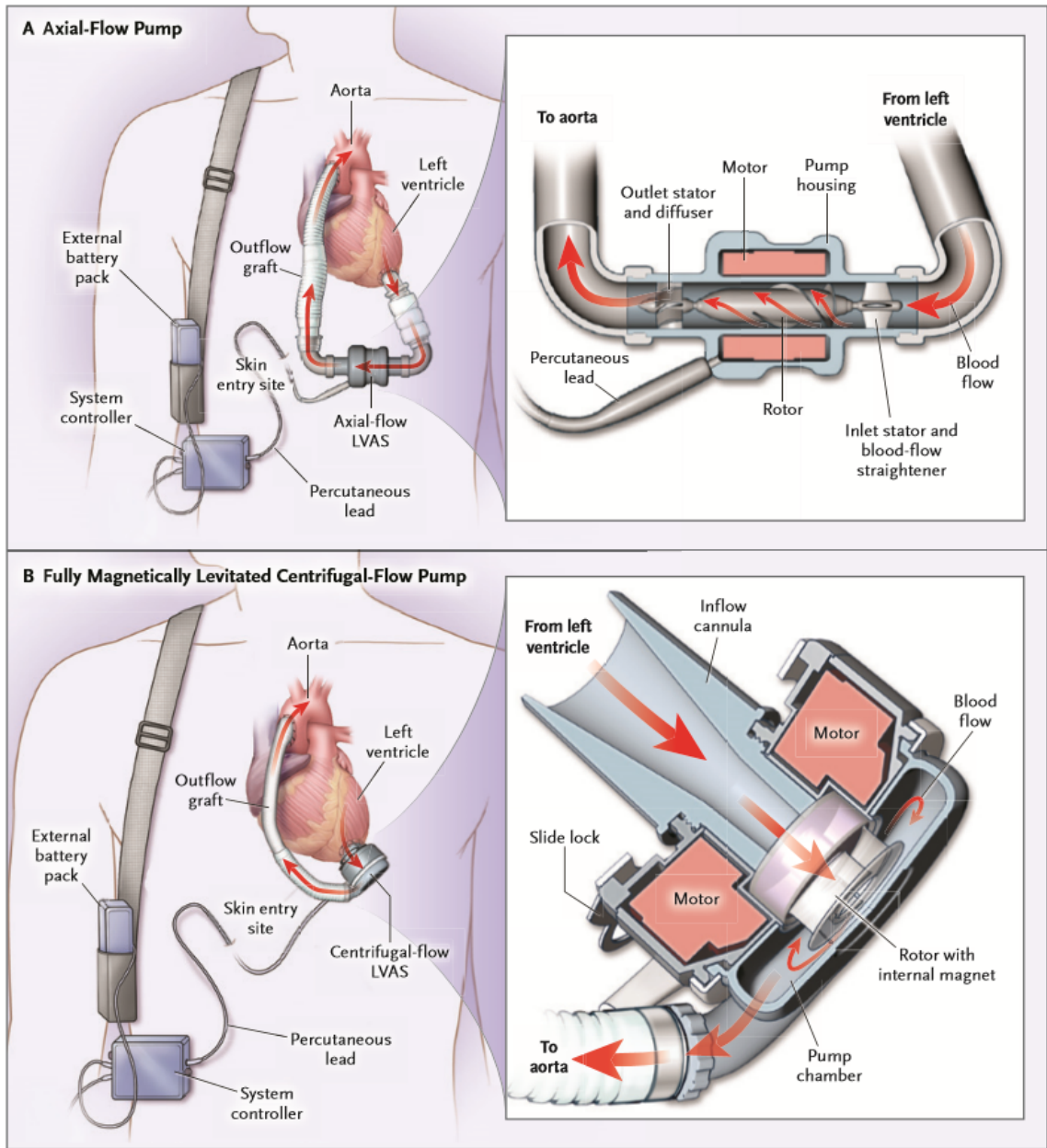


図7. 軸流ポンプおよび遠心ポンプの構造比較

Mehra MR et al. N Engl J Med 2017;376:440-450 より引用

連続流ポンプは、患者の心機能にも影響を受けるものの、拍動流ポンプと比較して、脈圧および全身血流の拍動性が低下する[19, 20]。慢性的に拍動性が低い状態が続くことで、大動脈壁の萎縮や、末梢血管機能の低下[20-22]、末梢循環障害(脳梗塞を含む) [15, 23, 24]、大動脈弁閉鎖不全症[25]、動静脈奇形(Arterio-venous malformation)の形成とそれに伴う消化管出血が起こされ得るとい
う報告がある[26, 27]。

また、ポンプの小型化に伴い、羽根車の必要回転数が高くなり、ポンプ内の狭い間隙を血液が通過する際に高い剪断力が形成される[17]。その結果、von Willebrand 因子重合体が破壊され、出血性合併症が増加するという報告がされている。

更に、一定回転数でポンプを駆動させることで、拡張期における心室中隔の左室への偏位が生じ[28, 29]、長期的に右心不全を合併することも示唆されている。

中でも、連続流補助に伴う合併症である右心不全、また末梢血管機能不全は未解決の重要な合併症である。これら合併症の解決が遅れている原因として、これら合併症の病態理解が不十分な点があげられる。

今後、LVAD臓治療の成績をより改善するために長期補助に伴う合併症の病態理解、並びにより生理的な補助を可能とする補助条件やデバイスの開発が必要であると考えられる。

本研究で連続流ポンプとして使用したEVAHEART[®](Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan)は2011 年4月に保険償還された国産植込型遠心ポンプ VAD である。血液ポンプ中の直径40 mmの羽根車が連続的に回転することにより発生する遠心力を利用して血液を送り出している。血液ポンプ本体の外容積は132 ml、重さは420 gである。



図8. EVAHERATの外観

(サンメディカル 技術研究所から提供)

EVAHEARTは血液ポンプと回転軸が一体となったダイレクトドライブ方式を取り、回転軸の血液シールには滅菌水(クールシール液)が循環してシール部を冷却するシステムを用いたクールシールシステムを用いている。動圧軸受け部分は回転軸が滅菌水により周囲と接触しない構造となっておりこれにより長期耐久性を確保している。

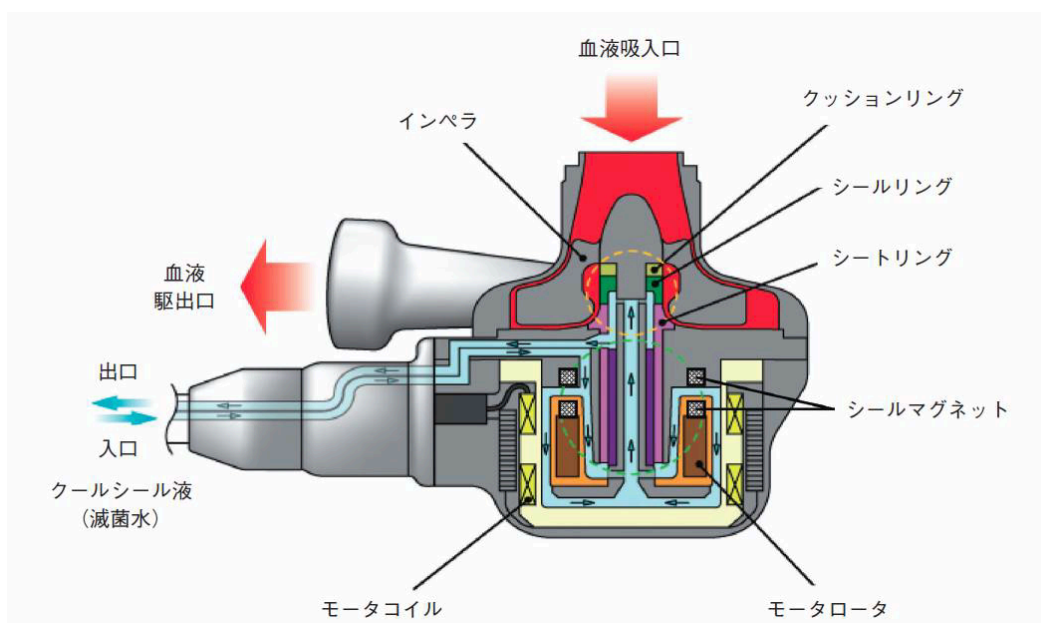


図9. EVAHERATの内部構造

(サンメディカル 技術研究所から提供)

EVAHEARTの特筆すべき特徴として、左心室—大動脈圧較差の低い領域(収縮期)においても高いピークフローが得られるため、連続流補助下においても拍動性のある循環補助を得やすい傾向にある点があげられる。

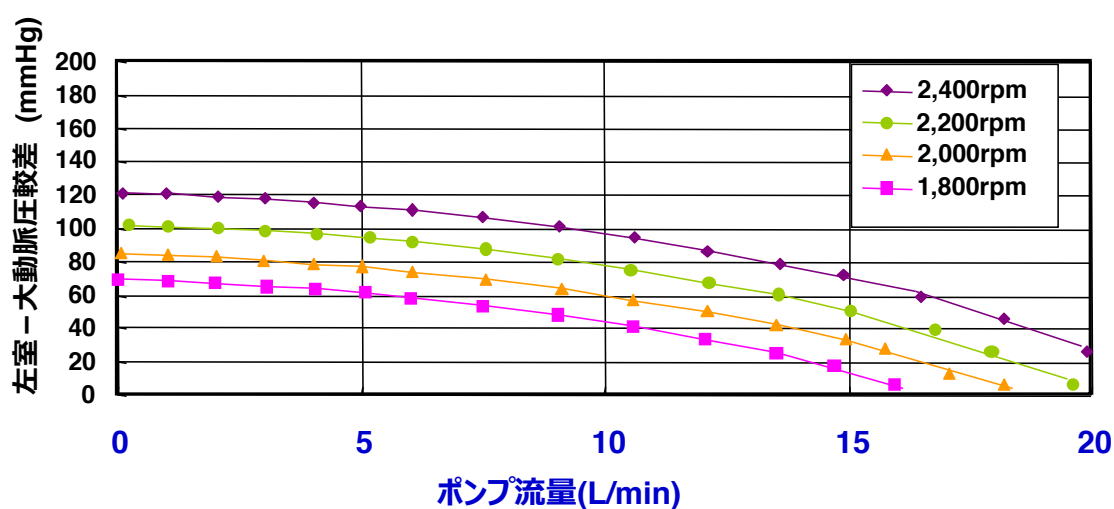


図10. EVAHEARTの血液ポンプ流量と大動脈—左心室圧較差、回転数の関係

(サンメディカル 技術研究所から提供)

EVAHEART の製造開発元であるサンメディカル技術研究所と国立循環器病研究センター研究所人工臓器部は、より生理的で合併症の少ない連続流左室補助人工心臓治療を目指し、新たな左室補助人工心臓のポンプ制御システムである心拍同期制御システムを開発した。[30]

このシステムは、心電図信号から解析した自己の心周期とポンプの回転数変化を同期させることができるシステムである。

すなわち、通常の一定回転数によるポンプ補助に加えて、収縮期に回転数を上昇させるCo-pulse mode(収縮期補助モード)、拡張期に回転数を上昇させるCounter-pulse mode(拡張期補助モード)による補助が可能である。

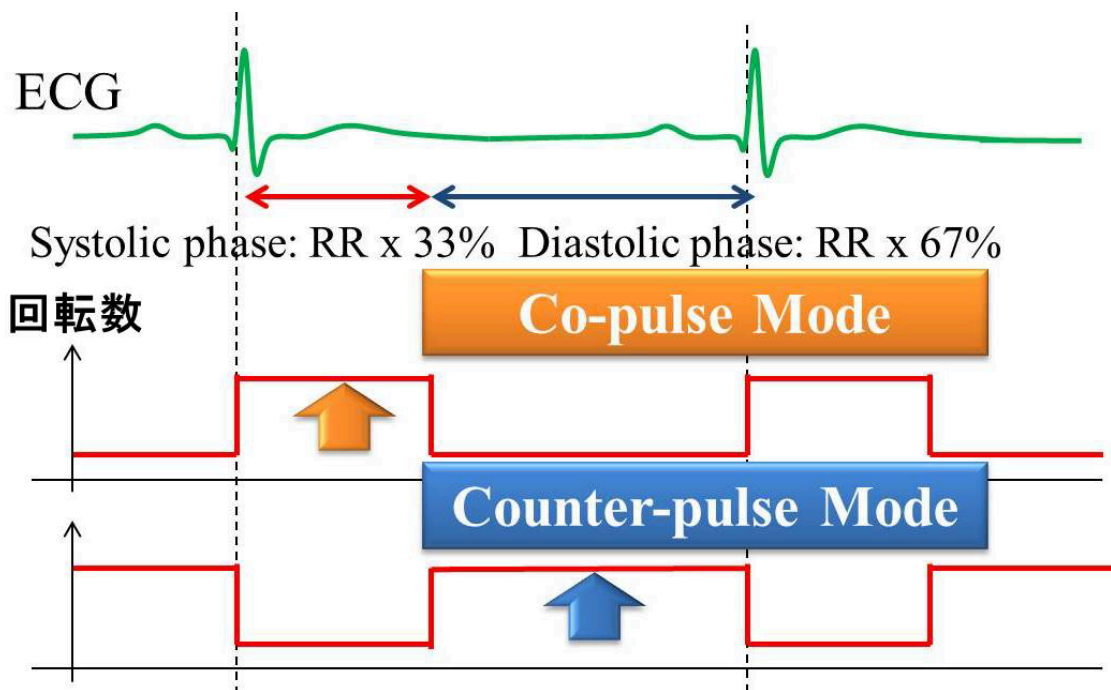


図11. 自己心拍同期回転数制御システムによる駆動条件の概要

心電図信号よりR波を検出し、心拍周期の33 %を収縮期、67 %を拡張期に設定し、補助回転数の設定を行うことにより、従来のcontinuous mode(定常回転数モード)に加えて、収縮期に回転数を上昇させるCo-pulse mode(収縮期補助モード)、拡張期に回転数を上昇させる Counter-pulse mode(拡張期補助モード)による補助が可能である。

これまでに、本システムを利用して、モック模擬回路実験及び大動物実験を行い、循環動態及び生体に及ぼす影響を検討することにより、自己心拍同期回転数制御システムの様々な有用性が報告されている。

安藤らは、本システムの Co-pulse mode が大動脈圧の拍動性を増すことを示し、Counter-pulse mode は冠動脈血流を増加させると共に、LVAD離脱時における回路内逆流を減らし、より安全な離脱プロトコール設定に寄与する可能性を示した。[31-36]

梅木らは心拍同期制御システムが左室圧負荷や仕事量から見た心負荷や心筋酸素消費量のコントロールを可能とすることから、急性期には十分な左室減負荷を得つつ、慢性期には適切な心負荷をかけることにより、心機能の改善や VAD のスムーズな離脱を促す可能性を報告している[37, 38]。岸本らは心拍同期制御のタイミングを調整したdelayed co-pulse modeを設定し、delayed co-pulse mode がLVAD治療時における大動脈弁閉鎖不全症を予防する可能性を示している[39-41]。荒川らは、慢性心不全モデルにおいて自己心拍同期制御システムが左室負荷や右室機能に及ぼす影響に関して検討を行い、counter-pulse modeがより積極的な左室減負荷を可能にし、右室機能不全の予防にも有用である可能性を示した[42-44]。伊達らはLVAD装着後慢性期においても心拍同期制御システムを用いて、左室負荷・拍動性を制御しうる可能性を示した[45, 46]。内藤らは

LVAD治療時におけるvWF (von Willebrand Factor)動態に着目し、心拍同期制御による補助を行ってもvWFの定量及び活性変化に定常回転補助モードと比して悪影響が及ぼされないことを示した。また、counter-pulse modeを用いることにより僧帽弁閉鎖不全合併例において右心系への悪影響を及ぼすことなく僧帽弁逆流の制御が行える可能性を示した。さらに超音波流量計や組織血流計を用いた評価を行うことにより、co-pulse modeが末梢臓器循環に拍動性を付与する可能性を示した。[47-49]

以上のように、補助モードを適切に選択することにより、様々な病態に対して、より生理的で合併症の少ない連続流補助を行える可能性を心拍同期制御システムは示唆しているが、今後本システムの臨床応用を目指す上で、左室補助人工心臓治療中における心室間相互作用や末梢循環の解明は重要な課題であると考えられる。

本研究ではまず、心室間相互作用の一因として両心室間における心室容量変化の相違に着目し(心室間機械的同期不全)、本現象がLVADサポート中の循環動態に与える影響に関して考察した。本研究は心拍周期とは無関係に一定の回転数でのLVAD補助で検討した。コンダクタンス法を用いた定量的な評価により連続流補助人工心臓治療に伴う両心室間における心室容量変化の相違が、LVAD補助率や、LVAD駆動に伴う左室減圧の程度と相関して顕在化することが

示唆された。

次に、新たな末梢循環解析方法として、眼科及び皮膚科領域で臨床応用されているLSFG(laser speckle flowgraphy) 技術を用いて、LVAD駆動中における末梢循環の観察を行なった。その結果、網膜中心動脈血流評価により、末梢循環可視化並びに拍動性評価が可能であることが示された。これらの研究から得られた知見はLVAD治療に伴う合併症の病態解明に役立ち、より生理的で安全なLVAD補助に寄与するものと考えられる。

3. 連続流補助人工心臓治療における心室間相互作用に関する検討

3.1 背景

LVAD治療は重症心不全患者の予後改善をもたらしたが、その主要な未解決問題の一つとして、LVAD装着後の右室機能不全が挙げられる。文献により差があるがその発症頻度は10-50%と報告され、LVAD装着後右心不全の発症は装着後の予後不良因子とされる[50, 51]。LVAD装着後右心不全を発症した症例では、LVAD補助条件の調整や、強心薬の投与等で治療を行うが、重症例に対しては右室補助人工心臓(RVAD: Right Ventricular Assist Device)の導入が検討される。しかし、RVADを導入し、両心補助循環装置(BiVAD: biventricular assist device)管理となった症例の治療予後は不良であり[52, 53]、術前から右心不全の発症予測とともに、LVAD装着後に適切な管理を行い右心不全の発症を予防することが肝要である[29, 54]。

LVAD装着後右室機能不全の原因として、術前からの左心不全に続発した右室機能低下、右室のafterload mismatchや、心拍動とは無関係の持続的左室吸引による心室中隔偏位(septal shift)および三尖弁閉鎖不全の進行、肺高血圧症などが考えられるものの、その詳細なメカニズムは依然解明されていない[28, 55-58]。病態解明、治療方法の確立においては、左室補助人工心臓治療時における心室間相互作用の理解が必要不可欠である。

本研究では心室間相互作用、並びに右心機能不全に関与しうる新たな要因としてLVAD治療に伴う心室間における容量変化の相違に着目した。

LVAD補助が心周期に及ぼす影響に着目すると、LVAD回転数および補助流量の増加に伴い、等容性収縮時間の短縮や、大動脈弁が開放されなくなることに伴う駆出期の消失が生じる結果、心周期における左室収縮期時間は短縮する。そのため、右室における収縮拡張のタイミングとの間に相違が生じ、心室間で心室容積変化の相違(機械的心室間同期不全)が生じることが予想される[59]。

荒川らは、動物実験においてLVAD補助中における両心室圧曲線の比較から両心室間において収縮拡張のタイミングの相違が生じる可能性を示唆している[43, 44]。

様々な心疾患により両心室間で相対的な伝導障害が生じ、心室間で同期不全が生じる現象はこれまでに知られているが、前述したLVAD補助中の同期不全現象は、心周期とは無関係にLVAD駆動により左室の減負荷が連続的に行われることにより生じ、必ずしも伝導障害を伴わない連続流LVAD駆動に特徴的な現象である。また本現象が増悪した場合には、右室の収縮拡張や心室中隔に対する影響を及ぼすことが推測されるが、本現象に関するin vitro及びin vivoにおける詳細な情報は少ない。そこで、本研究においては、まず同現象の観察、並びに定量化を行うこととした。

同期不全(dyssynchrony)の評価はこれまで心エコーMモードによる時相差の測定により主に行われてきたが、検査の再現性やreal timeでの評価や定量化が難しいなどの

課題を有している[60, 61]。

Steendijkらはこれらに代る方法として、心室圧及び各セグメント間における容量変化の解析が可能なコンダクタンスカテーテルを心室内に挿入し、心室内各セグメントにおける圧容量変化を連続的に捉えることにより心不全患者におけるinterventricular dyssynchronyの定量化を行い、報告している[62-64]。すなわち、心室セグメントの容量変化と心室総容量変化の増減が逆の状態を心室内同期不全と定義し、同期不全状態の時間が心拍周期に占める割合を求めることにより、同期不全時間(DYS: dyssynchronous time)として定量化した。

本研究ではこの方法を応用し、動物実験においてLVAD装着時に両心室にコンダクタンスカテーテルを挿入し、LVAD駆動を行いながら両心室容量変化の観察を行うことにより、心室間同期不全現象の定量化を行った。(図12)

続いて本現象が、LVAD補助下における循環動態に及ぼす影響に関して検討を行うため、本現象と左室減負荷の程度に関して検討を行った。

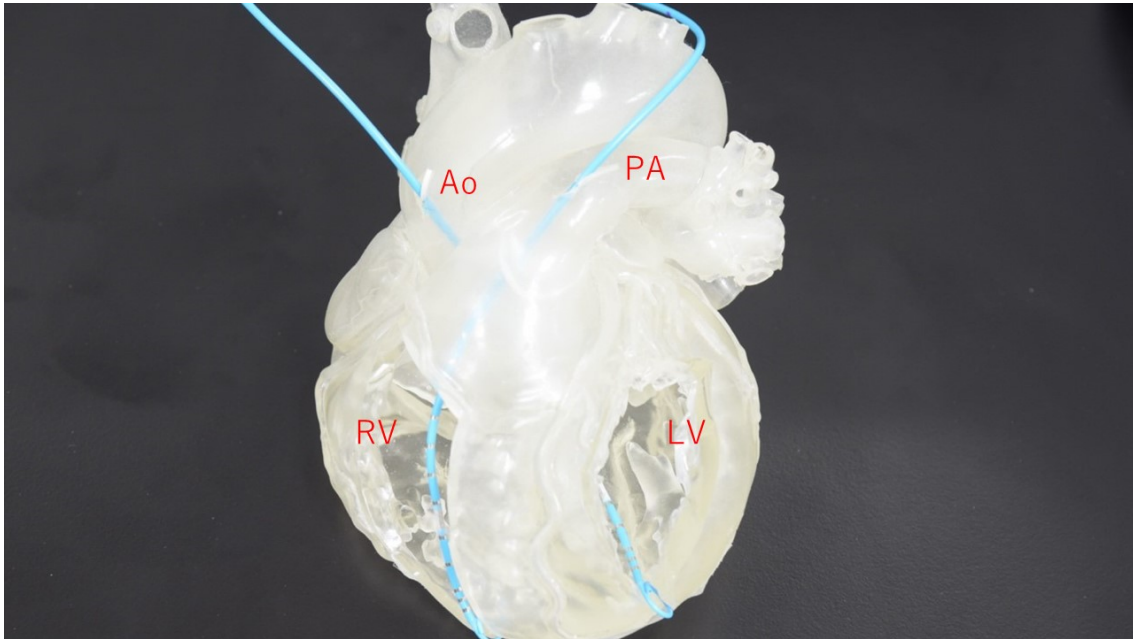


図12. 両心室に対するコンダクタンス法の適応

弓部大動脈より左心室に、肺動脈より右心室にコンダクタンスカテーテルを挿入した。

先端に位置する圧センサーから心室圧の測定が、また心尖部から基部にかけて位置する電極間のsegment 1～5においてそれぞれのセグメントにおける容量測定が可能である。

(Ao: Aorta, PA: Pulmonary Artery, LV: Left Ventricle, RV: Right Ventricle)

3.2 方法

実験には、雌の成ヤギ 7 頭(体重 44.5 ± 6.5 kg)を用いた。使用した動物は国立循環器病研究センター動物実験管理委員会で策定されたガイドラインに基づいて飼育、人道的に管理されており、本研究プロトコルは国立循環器病研究センター動物実験調査委員会の承認を受けたものである(番号19025)。以下の要領でLVAD装着手術を施行した。

塩酸ケタミン 1 mg/kg を臀部に筋肉内注射して鎮静をした後、インフルレン吸入(1-3 vol %/100 mL in oxygen)で全身麻酔を導入した。体位を右下側臥位に固定し、気管切開をして人工呼吸管理を開始した。

左第 5肋骨床アプローチで開胸した。この際に、第5肋骨は切除した。左内胸動脈に16Gの圧ラインを留置して測定し、それぞれ大動脈圧(AoP; Aortic Pressure)、中心静脈圧(CVP; Central Venous Pressure)とした。肺動脈に14-18 mm径の超音波流量計 (TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、肺動脈流量 (PA Flow; Pulmonary Artery flow)を測定した。胸部下行大動脈を横断している、半奇静脈を結紮切離した後に、胸部下行大動脈周囲を十分に剥離した。大動脈を部分遮断し、血行動態が問題無いことを確認して、径 14 mm の送血グラフト(J-graft SHIELD NEO, Japan Lifeline, Tokyo, Japan)を4-0 ポリプロピレン糸を用いて連続縫合し、端側吻合した。次いで、血行

動態に注意して心尖部を脱転し、左室心尖部周囲に計 8 針のプレジエット付き 2-0 ポリエステル糸を水平マットレスでかけた。これらの糸を脱血管のカフにも通した。200 U/kg のヘパリンを全身投与し、心尖部に径 19 mm のパンチャーで孔を作成し、脱血管を挿入した。あらかじめかけておいた糸を結紮し、脱血管を固定、止血を確認した。EVAHEART血液ポンプと送脱血管を接続し、回路内の空気抜きを十分に実施した。LVAD装着後、LVAD送血側回路を遮断した状態をLVAD clampとした。送血側回路に1/2 inch用の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、ポンプ駆動後にポンプ流量(Pump flow)を測定した。総血流量はPA Flowとし、バイパス率(Bypass rate)は以下の計算式で算出した。

$$\text{Bypass rate (\%)} = (\text{Pump Flow} / \text{PA Flow}) \times 100$$

コンダクタンス法による両心室圧容量測定

心膜切開後に、2本の7Fr 圧容積測定用コンビネーションカテーテル(CA-71083-PL, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を弓部大動脈から左室、肺動脈より右室にそれぞれ挿入し連続的に両心室における圧容量データの記録を行なった。

血行動態は LabChart 7 software (ADInstruments, Castle Hill, New South Wales, Australia)を用いて同一記録画面に心電図、左室容量(LVV: Left Ventricular Volume Segment 1-5)、右室容量 (RVV: Right Ventricular Volume Segment 1-5)、左室圧

(LVP: Left Ventricular Pressure)および右室圧(RVP: Right Ventricular Volume)を連続的に記録した。

左室、右室における総容積は、それぞれの心室に挿入されているカテーテルの1-5セグメントで得られた容量計測値の総和により求めた。(図13)

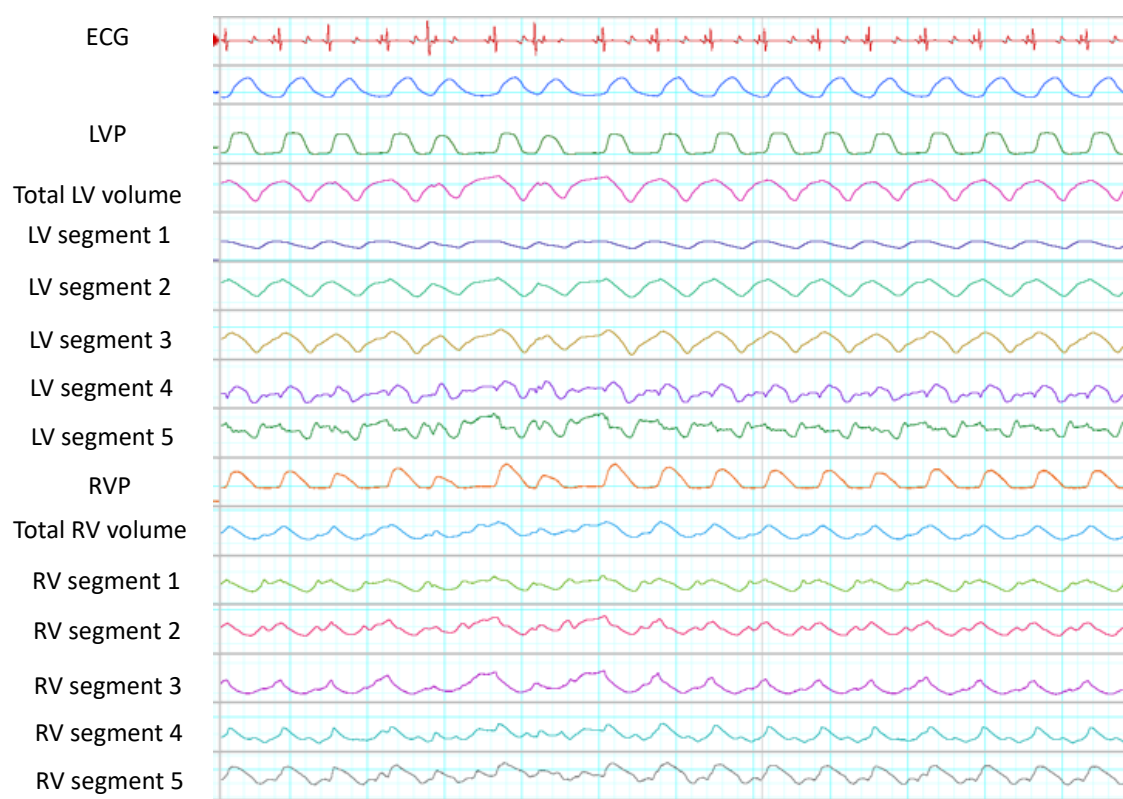


図13. 実験中の心室圧容積データ波形

心電図、LVP (左室圧)、LVV(左室容積 segment 1-5)、RVP(右室圧)、RVV(右室容積 Segment 1-5)を連続的に計測した。

上で得られた心室圧容量データから圧容量曲線の描出を行い、左室拡張末期容量 (LVEDV; Left ventricular end-diastolic volume)、左室収縮末期容積(LVESV; Left ventricular end-systolic volume)を求めた。左室駆出率 (LVEF; Left ventricular ejection fraction)は以下の計算式で算出した。

$$\text{LVEF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100$$

データ採取中は心臓の前負荷と後負荷が大きく変わらないように、主に輸液量と麻酔濃度を調整した。データ採取中には心室性不整脈予防に投与した 2% lidocaine (1 mg/kg/hr) 以外の循環作動薬は投与しなかった。心室圧容積を含む血行動態関連パラメーターは不整脈を認めない安定した血行動態の下で行った。

統計学的検定

全ての数的データは平均値±標準偏差にて表記をした。群間の比較は Kruskal-Wallis検定を用いて行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett法にて比較を行った。全ての検定は両側検定で行い、p 値が 0.05 未満の場合、統計学的に有意とした。解析には JMP® 14(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

心室間同期不全定義および定量化指標

コンダクタンス法により両心室容積変化をリアルタイムに解析し、Steendijk らの報告を参考にして心室間同期不全を定義し、定量化した[64]。即ち、左室右室において心室容積変化の増減が逆となっている状態、(すなわち左室容積(LVV: Left ventricular volume)増加、右室容積(RVV: Right Ventricular volume)減少もしくは左室容積減少、右室容積増加の状態)を心室間同期不全であると定義した。数学的には以下の数式により定義される。

$$(dLVV/dt) \times (dRVV/dt) < 0.$$

さらに心周期において心室間同期不全の状態である時間の割合を%算出し、同期不全時間の定量化指標としてDYSと定義した。

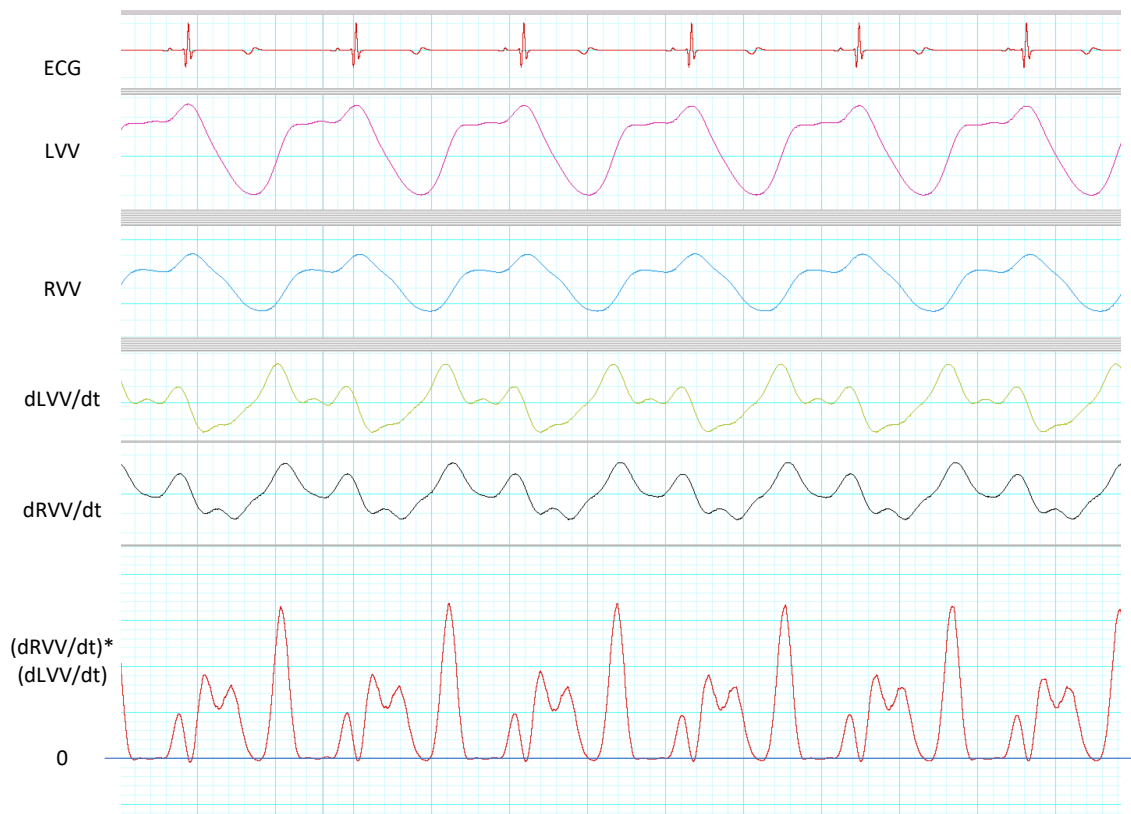


図14-1. LVAD駆動前における両心室容量変化

LVAD駆動前には両心室の容量変化はほぼ同様の傾向を示す。

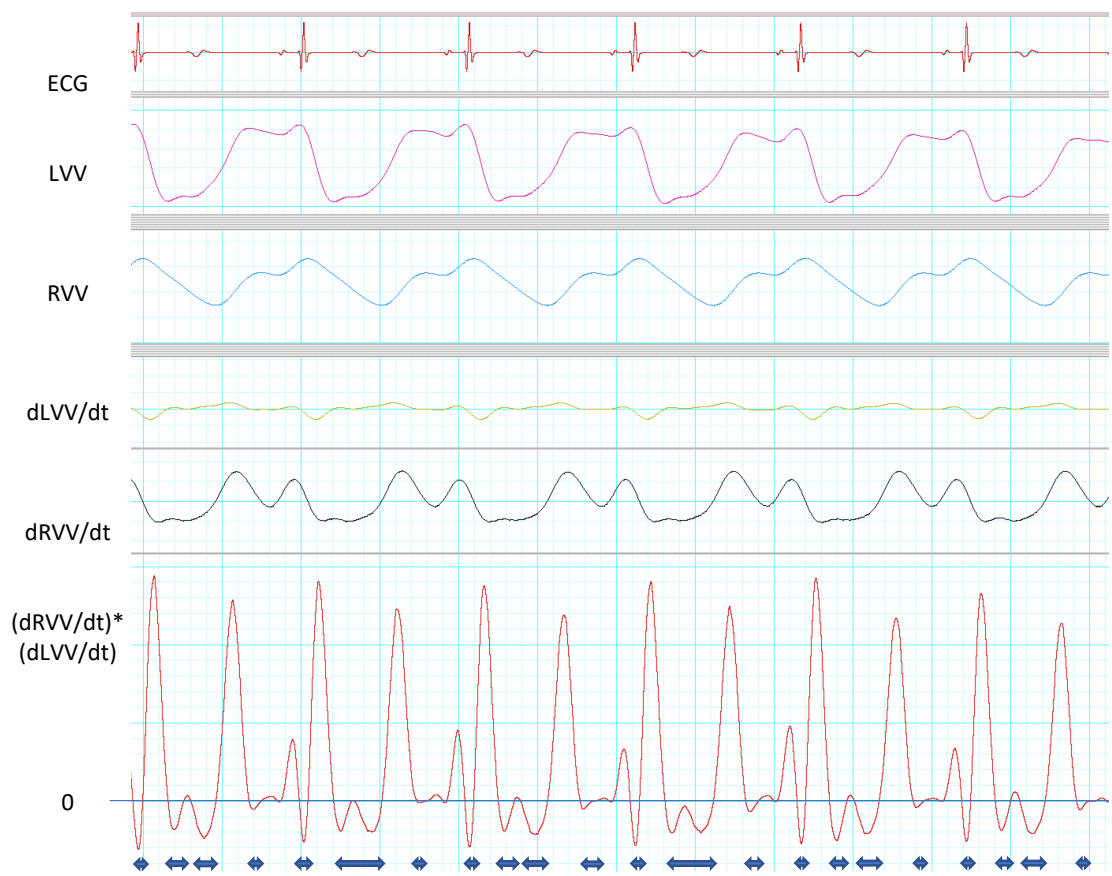


図14-2. LVAD駆動後における両心室容量変化と心室間同期不全

LVAD補助下においては、両心室の容量変化に相違が認められ、心室間同期不全が生じていることが分かる。(矢印部分)

心室間同期不全および左室stroke volumeの関連

LVAD駆動による左室減負荷(unloading)が心室間同期不全現象に及ぼす影響を検討した。LVAD補助に伴い左室圧負荷及び容量負荷の減少が見られるが、本研究が主に心室容積変化に関する検討であり、LVAD装着後以降は心筋障害など手術侵襲が新たに加わらないと考えられることから、左室一回拍出量の変化はLVADによる左室減負荷によりもたらされると考え、同期不全時間と左室一回拍出量(LV stroke volume)の関連に関して検討した。実験動物毎の左室容積の相違による影響を除外するために、unloadingの程度は以下に示すLVSV ratioを用いた。LVSV ratioはLVAD clamp条件におけるstroke volumeに対する各条件におけるstroke volumeを%表示して示した。

$$\text{LVSV ratio} = (\text{LVSV in each bypass rate}) / (\text{LVSV with LVAD clamp}) \times 100.$$

そして、DYSならびにLVSV ratioをLVAD clamp, LVAD bypass rate 50, 75, 100%においてscatter plot 法により表示した。

3.3 結果

LVAD装着前、LVAD clamp、LVAD各サポート条件(bypass rate 50%,75%, 100%)における血行動態パラメーターを表1に示す。

LVAD装着前後における比較では、平均左室圧はLVAD補助後にLVAD装着後回路クランプ状態に比べて有意に低下を認めた。さらに左室末期収縮期圧はLVAD 100%補助においてLVAD補助前に比べて有意な低下を認めた。

右室に関する心室圧、心室容積の各パラメーターはLVAD補助前後において統計学的有意な差を認めなかった。

Hemodynamic parameters	Pre-LVAD implantation	LVAD clamp	LVAD 50% bypass	LVAD 75% bypass	LVAD 100% bypass
Heart rate (bpm)	94.4 ± 10.4	92.9 ± 26.4	95.3 ± 24.4	96.6 ± 21.6	95.7 ± 19.7
Mean AoP (mmHg)	78.5 ± 13.8	61.7 ± 17.5	63.8 ± 10.2	66.8 ± 11.4	66.6 ± 13.3
Pump flow (l/min)	0	0	1.51 ± 0.55	2.46 ± 0.70**	3.20 ± 0.93**
Total systemic flow (l/min)	3.88 ± 1.52	3.03 ± 0.97	3.05 ± 0.93	3.11 ± 0.99	3.18 ± 0.91
Mean LVP (mmHg)	44.2 ± 8.20	34.5 ± 10.5	27.3 ± 6.56*	26.2 ± 8.03*	22.0 ± 10.8*
Bypass rate (%)	0	0	49.8 ± 6.87	75.3 ± 5.20**	100.6 ± 10.3**
DYS (%)	5.57 ± 1.59	8.70 ± 2.38	8.63 ± 2.76	15.1 ± 5.13	25.5 ± 8.02*
Rotational speed (rpm)	0	0	1473 ± 256	1680 ± 246**	2023 ± 404**
Stroke work (mmHg·ml)	2097 ± 582	1799 ± 840	1630 ± 711	1525 ± 733	906 ± 782*
Stroke volume (ml)	21.9 ± 9.64	24.8 ± 8.53	15.6 ± 8.52	15.7 ± 7.18	14.1 ± 7.84
LVEDV (ml)	109 ± 15.1	105 ± 8.81	97.1 ± 12.3	94.9 ± 13.9	87.2 ± 13.5
LVESV (ml)	87.0 ± 9.81	80.5 ± 20.4	81.5 ± 12.1	79.2 ± 12.2	73.1 ± 9.85
LVEDP (mmHg)	7.06 ± 2.62	7.12 ± 2.19	7.28 ± 2.76	6.15 ± 2.81	4.03 ± 2.72
LVESP (mmHg)	88.6 ± 13.5	73.0 ± 12.7	72.6 ± 9.73	72.5 ± 10.8	62.6 ± 15.5*
RVEDV (ml)	82.8 ± 15.1	86.9 ± 8.81	84.7 ± 12.3	84.3 ± 13.9	84.5 ± 13.5
RVESV (ml)	61.7 ± 9.81	64.9 ± 10.4	63.2 ± 12.1	67.3 ± 12.2	65.0 ± 9.85
RVEDP (mmHg)	6.81 ± 2.62	5.03 ± 3.59	4.47 ± 2.94	4.72 ± 2.73	3.89 ± 2.78
RVESP (mmHg)	30.9 ± 9.06	30.2 ± 8.79	2.94 ± 8.57	31.0 ± 8.73	32.6 ± 9.57

AoP: aortic pressure; LVP: left ventricle pressure; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVESV: left ventricle end-systolic pressure; LVEDP: left ventricle end-diastolic pressure; LVESP: left ventricle end-systolic pressure; RVEDV: right ventricle end-diastolic volume; RVESV: right ventricle end-systolic pressure; RVEDP: right ventricle end-diastolic pressure; RVESP: right ventricle end-systolic pressure; LVAD: left ventricular assist device

* p < 0.05 if compared with LVAD clamp

** p < 0.05 if compared with 50% bypass LVAD support values

表1. 各条件における血行動態関連パラメーター

補助率変化に伴う心室間同期不全時間

図15にLVAD装着前、50% 補助、100%補助における心室容積変化曲線を示す。

LVAD心室装着前、50%補助において、両心室容量変化は概ね同期しているものの、100%補助では両心室間の容量変化に相違が生じており、心室間同期不全時間はLVAD 100%補助において他2条件に比べ明らかに延長し、主に収縮期末期のタイミングで観察されることが分かる。

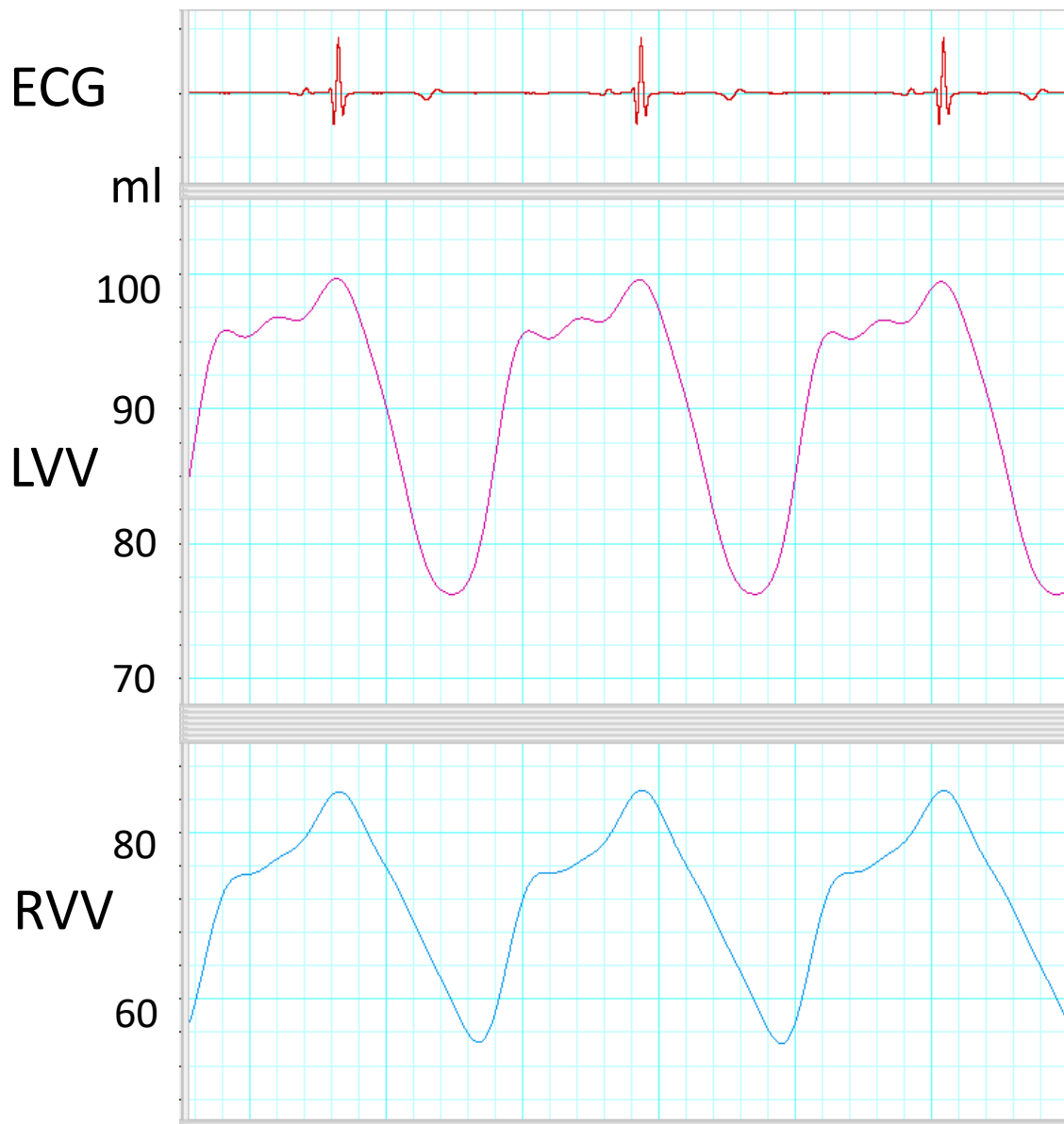


図15-1. LVAD装着前における心室容量変化の比較

両心室の容量変化はほぼ同様の傾向を示す。

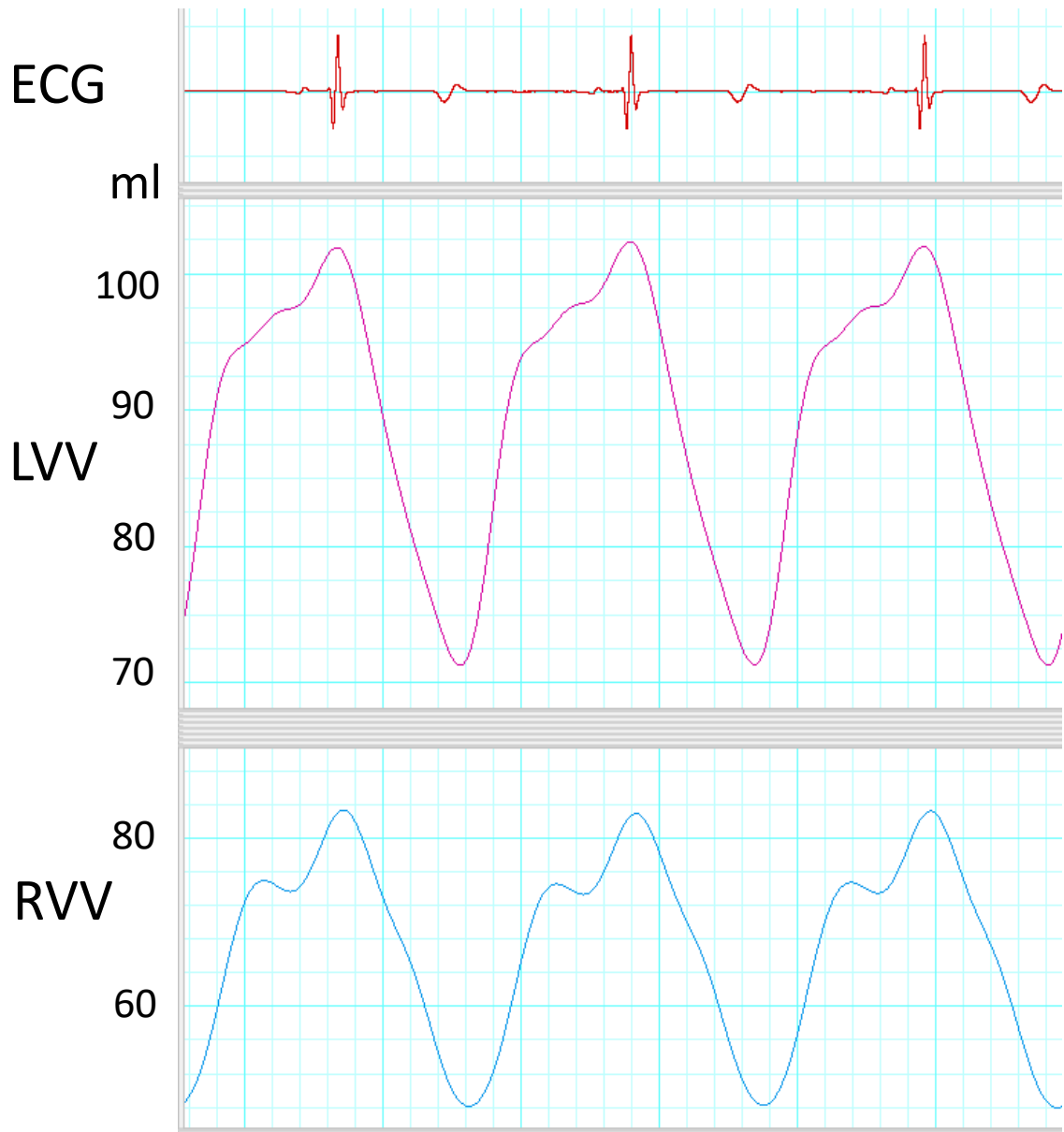


図15-2. LVAD 50%補助における心室容量変化の比較

両心室の容量変化はほぼ同様の傾向を示す。

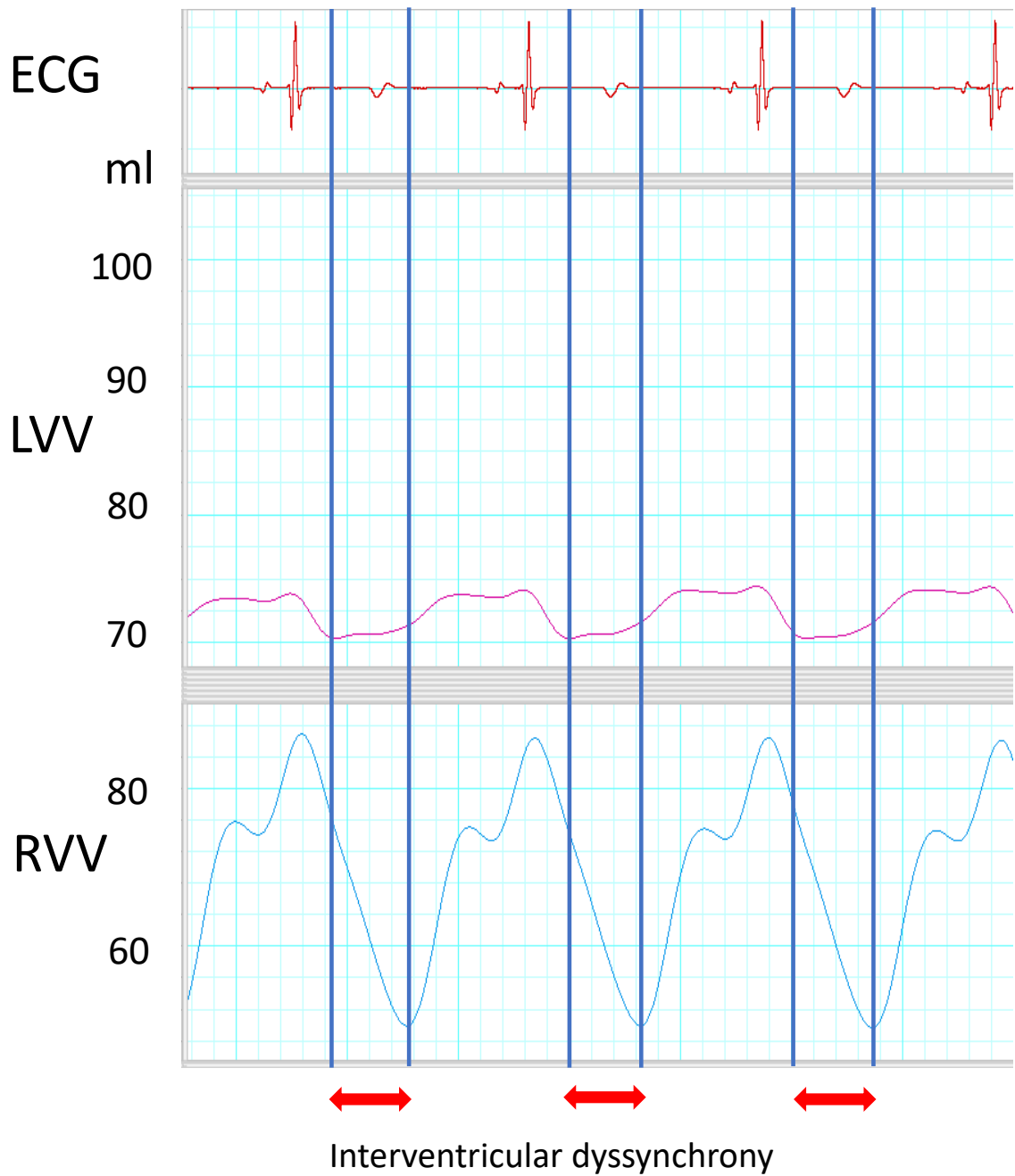


図15-3. LVAD 100%補助における心室容量変化の比較

明らかな心室間同期不全を認めている。

LVAD補助前後における心室圧容積曲線変化

図16にLVAD装着前、LVAD装着後50%補助、100%補助下における両心室の圧容積曲線を示す。

左室の圧容積曲線を比較すると、LVAD clamp時、LVAD 50%補助における台形型から、LVAD100%補助において三角形に変化しており、心室容積は減少している。

LVAD補助に伴い左室容積の減少が生じ、また高流量補助下においては、大動脈弁が開放しなくなることに関連する形態変化であると思われる。

一方、右室においては各条件において圧容量曲線の形態に明らかな変化を認めなかった。

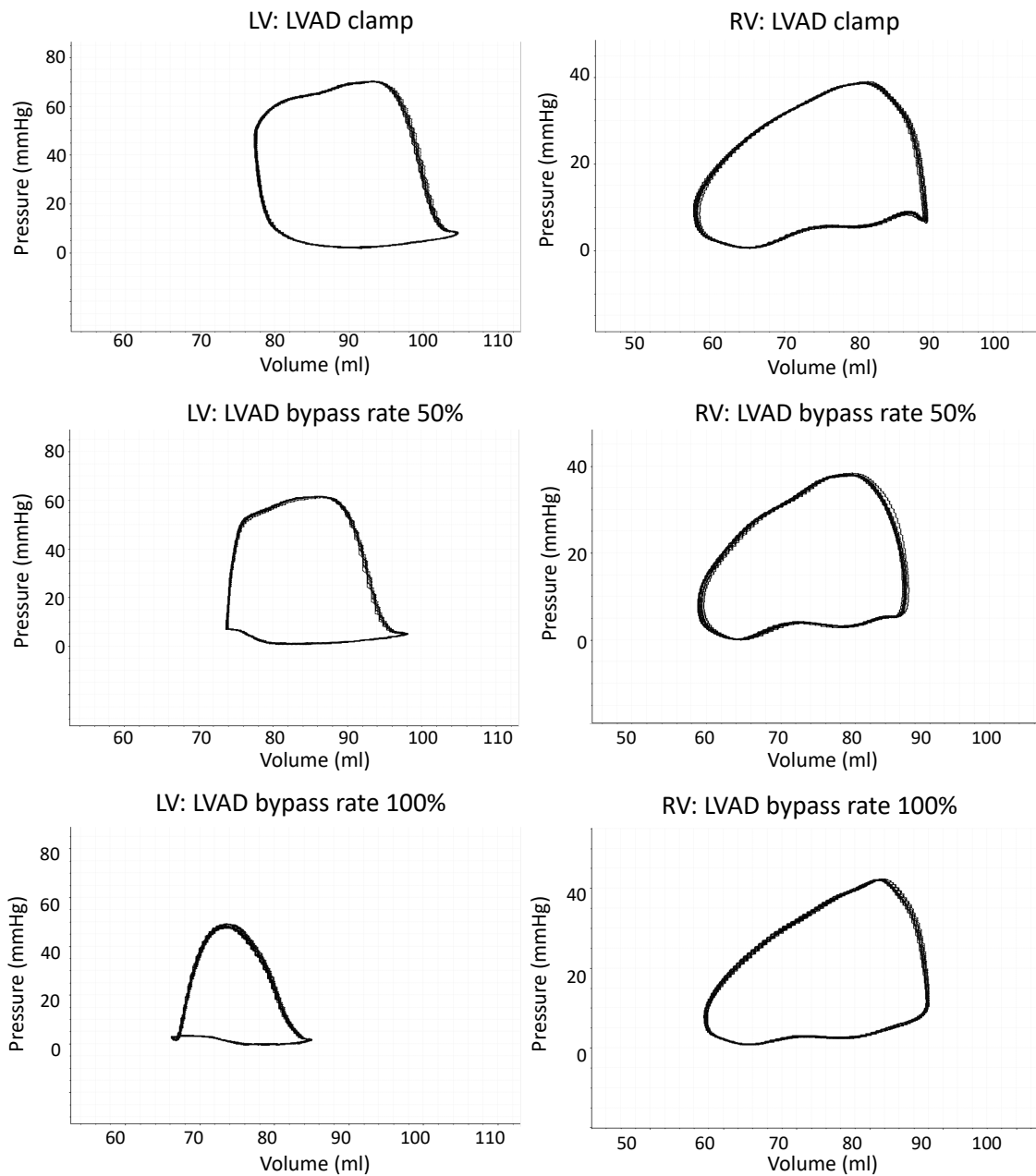


図16.各条件における両心室圧容量関係

左室においてはLVAD補助流量の増加につれて、圧容量曲線形態は台形型から三角形に変化している一方、右室では明らかな形態変化は認めない。

LVAD補助条件による同期不全時間変化

各サポート条件における心室間同期不全時間の変化を図17に示す。コントロール、LVAD clamp, 50% 補助下では同期不全時間は5-10 %程度であったが、75%補助下では15%程度、100%補助下では25-30%前後に認め、バイパス率により増加する傾向にあった。

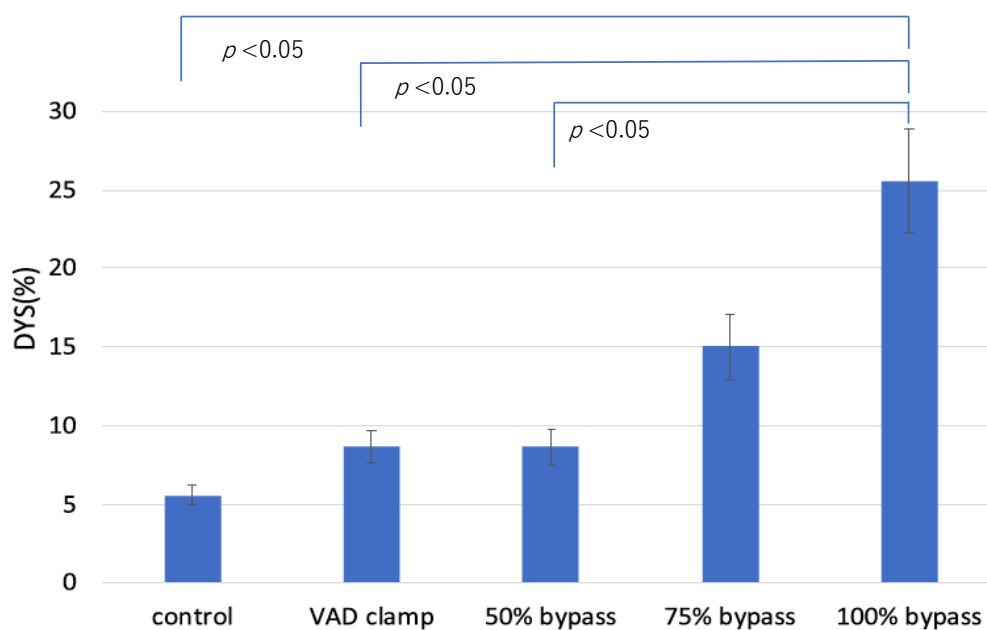


図17.各条件における心室同期不全時間の比較

LVAD 50%補助以降に心室同期不全時間は延長し、100%補助下では25-30%程度に認めている。

LVAD駆動に伴う左室減負荷と心室間同期不全時間の関係

心室間同期不全時間(DYS)および左室心拍出量比(LVSV ratio)の関係を図18に示す。

LVAD clampおよびLVAD 50%補助において、DYSはLVSV の変化によらず5-10%前後で推移している

一方、LVAD 100% 補助においてはLVSV低値(40%未満)およびDYS高値(概ね20%以上)を示した。75% 補助においてはDYSならびにLVSV ratioは二峰性の分布を示した。

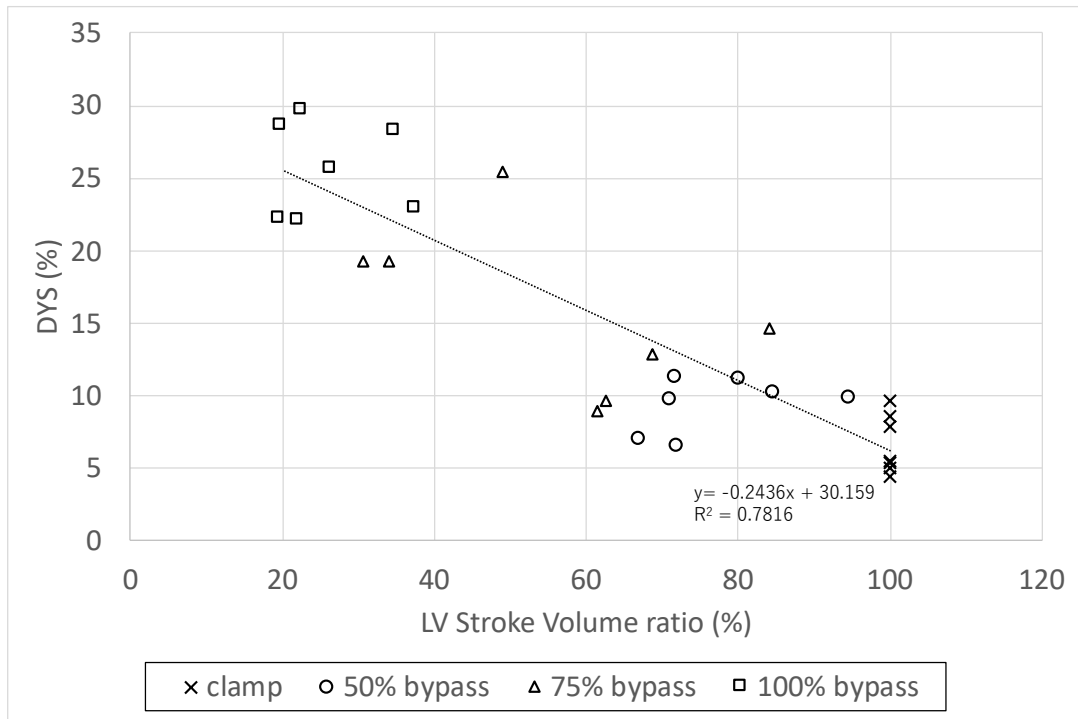


図18. LVAD駆動に伴う左室減負荷と心室間同期不全時間の関係

LVAD clamp、LVAD 50%補助においてLVSVはclamp時の60%以上、同期不全時間は10%程度であるのに比べ、100%補助においてLV stroke volumeは40%以下、同期不全時間は20%以上を示している。

3.4 考察

本研究は、連続流補助人工心臓治療時の心室間における心室容積変化の相違(心室間同期不全現象)を、両心室にコンダクタンス法を適応することにより定量化し、様々な補助条件で本現象がどのように変化するかを検討した。また、心室間同期不全の程度と、左室心拍出量の比較を行うことにより、本現象と左室減負荷の関係を検討した。本研究で得られた結果は以下の通りである。

1. 心室間同期不全時間はLVAD 100% 補助において著明に観察され、心周期の 25.5 ± 8.0 %において認められた。
2. 心室間同期不全時間は補助流量の低下に従って減少し、LVAD 50%補助においては心周期の 8.6 ± 2.8 %において認められた。
3. 心室間同期不全は、左室stroke volumeの変化からみた左室減負荷の程度との間に相関を認めた。

心室内同期不全は虚血性心疾患、心筋疾患を始めとする各種心疾患において認められ、局所的な伝導障害が生じることにより、心室内の収縮拡張タイミングの同期性が失われ、心室内各セグメントにおいて容量変化に相違が生じている。

本研究では、LVAD装着時に心拍周期とは無関係に左室の減負荷が行われることで、右室との間に容量変化の相違が生じる心室間同期不全に着目した。上記の結果の通り、本現象は補助率や左室の減負荷の程度に応じて顕在化し、最大で心周期の平均約25%の時間に認められた。本現象は主に収縮期後半に観察されており、LVADによる脱血により左室収縮が右室に比べ早期に完了し、左室が拡張するタイミングで右室がなおも収縮を続ける状態において主に生じる現象と理解できる。

LVAD治療時における心室間相互作用は、前負荷及び後負荷の変化や、中隔運動を介した影響、三尖弁逆流の程度など様々な要因が関連した多因子からなる複雑なメカニズムによるものであるが、本現象もLVAD補助下における心室間相互作用の一因になりうるものと考えられる。

本現象が中隔運動や右室機能に与える影響に関して、本研究では直接的な検討を行っていないものの、本現象が長期にわたり顕在化した場合、正常な右室の収縮拡張運動や中隔運動が障害されることにより、LVAD装着後右心不全の一因になりうる可能性も考えられる。

重症心不全患者の治療に際しては、循環補助や臓器保護に十分な補助流量を得るために、高回転数によるLVAD補助がしばしば必要になるが、そのような100%補助に近い条件においては、本現象が生じている可能性も考慮する必要がある。全身臓器保護や左室の減負荷に十分なLVAD流量を保ちつつ、本現象が顕在化しないような

LVAD設定により補助を行うことで、右心機能の保護が行える可能性があると思われる。

本研究では、心室間同期不全現象を明らかにするために、定常回転数LVAD補助により検討を行ったが、本現象が心拍周期によらない左室脱血により引き起こされることを考慮すると、前述した心拍同期制御システムによる補助も本現象の制御に有用な可能性があると考えられる。心拍同期制御システムによる補助が心室間同期不全や血行動態に及ぼす影響に関して、今後の検討が期待される。

本研究における主な限界は以下の通りである。

本研究では、心室間同期不全が生じるような高回転数LVAD補助下においても右心系各パラメーターに関して、LVAD装着前に比して明らかな変化を認めず、明かな右心不全は呈さなかった。そのため、本現象が右室機能に及ぼす影響に関して直接的な検討を行うことが困難であった。これは、本実験系が正常心機能における観察であることや、術後急性期における評価であること、また連続流ポンプの中でも拍動性が保たれやすく右心不全を惹起しにくいと言われているEVAHEARTを実験に用いたことが要因と考えられる。そのため、今後心不全モデルや術後慢性期における評価に加え、軸流ポンプのように比較的右心不全を惹起しやすいと考えられるデバイスにおける本現象の検討が必要と考えられる。

4. 連続流補助人工心臓補助下における末梢循環の観察に関する検討

4.1 背景

左室補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device: LVAD)は末期心不全患者に対し強力な循環補助効果及び臓器保護効果を有する。近年、初期の拍動流デバイスに変わり連続流デバイスが主流になっている。連続流デバイスは拍動流デバイスに比して、様々な利点を有するものの、定常流(非拍動流)循環に伴う特徴的な合併症が報告されており、なかでも拍動性の減弱に伴う末梢血管機能不全は、LVAD装着後の合併症や予後に関係しており、臨床的にも重要な課題である。

連続流補助に伴う末梢循環関連合併症としては、消化管出血、動静脈奇形、大動脈弁閉鎖不全症、鼻出血など様々な病態が報告されている[12, 13, 16, 19-26, 65-76]。したがって、連続流補助人工心臓による連続流補助が末梢血管に及ぼす影響は、拍動性の維持や臓器保護の観点からも重要な観点であるが、これら合併症が生じる詳細なメカニズムは依然十分に明らかにされていない。その原因として、末梢循環のリアルタイムな観察が難しく、再現性の高い診断技術に乏しいことがあげられる。

Laser speckle Flowgraphy (以下LSFG)技術は本邦において開発され、眼科領域において臨床適用されている診断技術であり、視神経乳頭、網膜、脈絡膜などの血流診

断が可能な診断技術である。対象領域の測定が4秒間という短時間で行えることに加え、測定機器の装着や対象血管へのインターベンションを必要としない低侵襲的な測定技術であり、その妥当性や有用性はこれまでに文献的に報告がなされている[77-88]。そこで本研究では同技術を用いたCF-LVAD補助中における末梢循環の観察、評価を行うことを目的とした。

LSFG技術概要

LSFGはレーザー散乱を利用した血流画像化技術であり、対象物質である生体表面にレーザー光を照射すると、散乱光が干渉し、ランダムな斑点模様を呈する現象を利用している。得られた斑点模様は、レーザースペックル (Laser Speckle) と一般的に呼ばれており、その不鮮明度合いにより赤血球移動速度を推測することが可能である。赤血球の移動速度が早い場合には、斑点模様が不鮮明になり、移動速度が遅い場合には、鮮明になることから、本技術で得られる計測値である、Mean blur rate (以下MBR)は、対象領域の相対的な血流速度を示している。MBRの変化は心拍に応じて計測が可能であり、画像上の各点についてスペックル値の時間変化率を求め、数値に対応した色調を対応させることにより各領域における血流パターンの可視化が可能である。(図19)

眼科領域においては糖尿病性網膜症や動脈硬化性疾患に伴う網膜血流の変化や緑内障時の視神経乳頭の血流分布測定に臨床応用されている。2008年1月に医療機器認証を取得し LSF_G-NAVI[®] (Softcare Co., Ltd., Fukuoka, Japan)として販売されている。LSFGは従来の造影法において困難であった血流の定量化が可能であり、造影剤不要で低侵襲的な検査方法である[77-80, 82]。また測定後に任意の領域の計測が可能である。(図20)

近年では、眼虚血症候群に対して頸動脈内膜剥離術前後での脈絡膜血流の変化をLSFGにより定量的に測定し、同治療の眼血流改善効果を検討した報告がなされるなど、末梢血管病変に対する治療効果判定にも利用されている[83-87]。

また同様の技術を用いて、皮膚血流測定が可能ことから、近年では糖尿病足病変に伴う下肢血流の評価や、下肢閉塞動脈硬化症に対する治療効果判定、重症度判定にも臨床応用されている。[81, 89] (図21)



図19-1.眼科用LSFGシステム全体像(ソフトケア社提供)

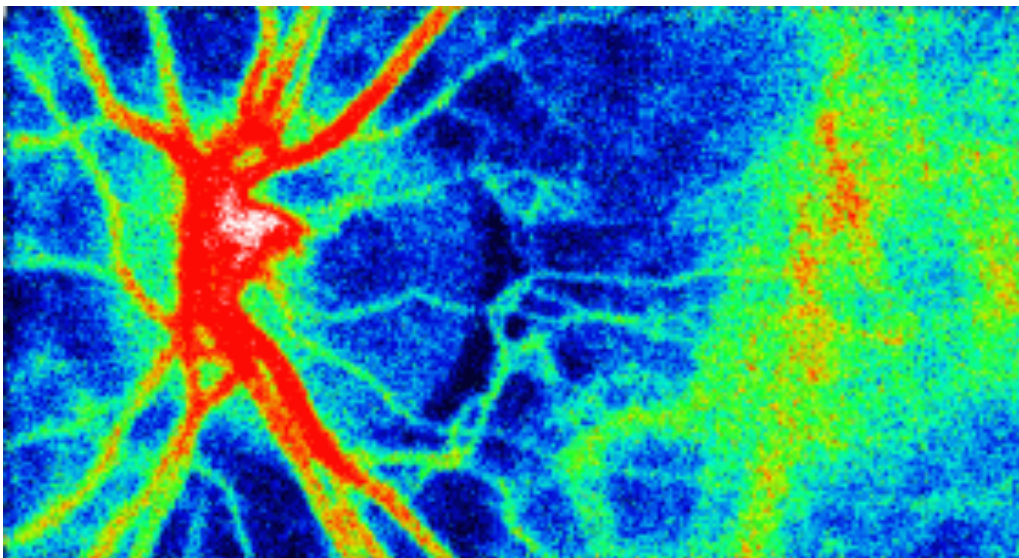


図19-2.LSFGを用いた網膜血流マッピング画像(ソフトケア社提供)

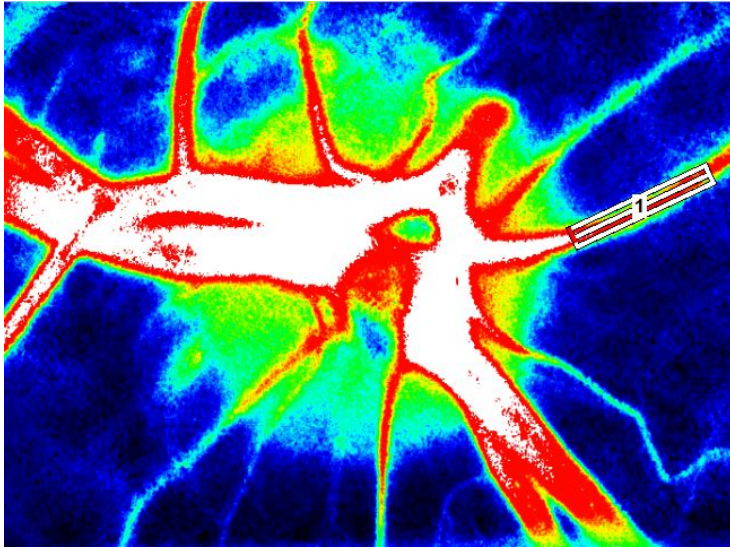


図20-1.眼科用LSFGを用いた網膜血流評価画像(ソフトケア社提供)

網膜中心動脈にラバーバンドを置いて血流解析を行っている。

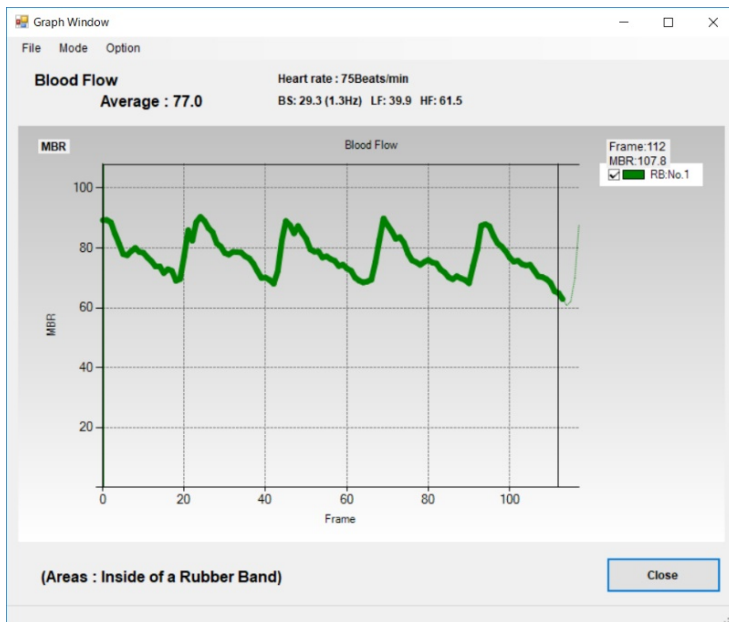


図20-2.MBR波形(ソフトケア社提供)

網膜中心動脈におけるMBR波形から末梢循環パターンの解析が可能である。

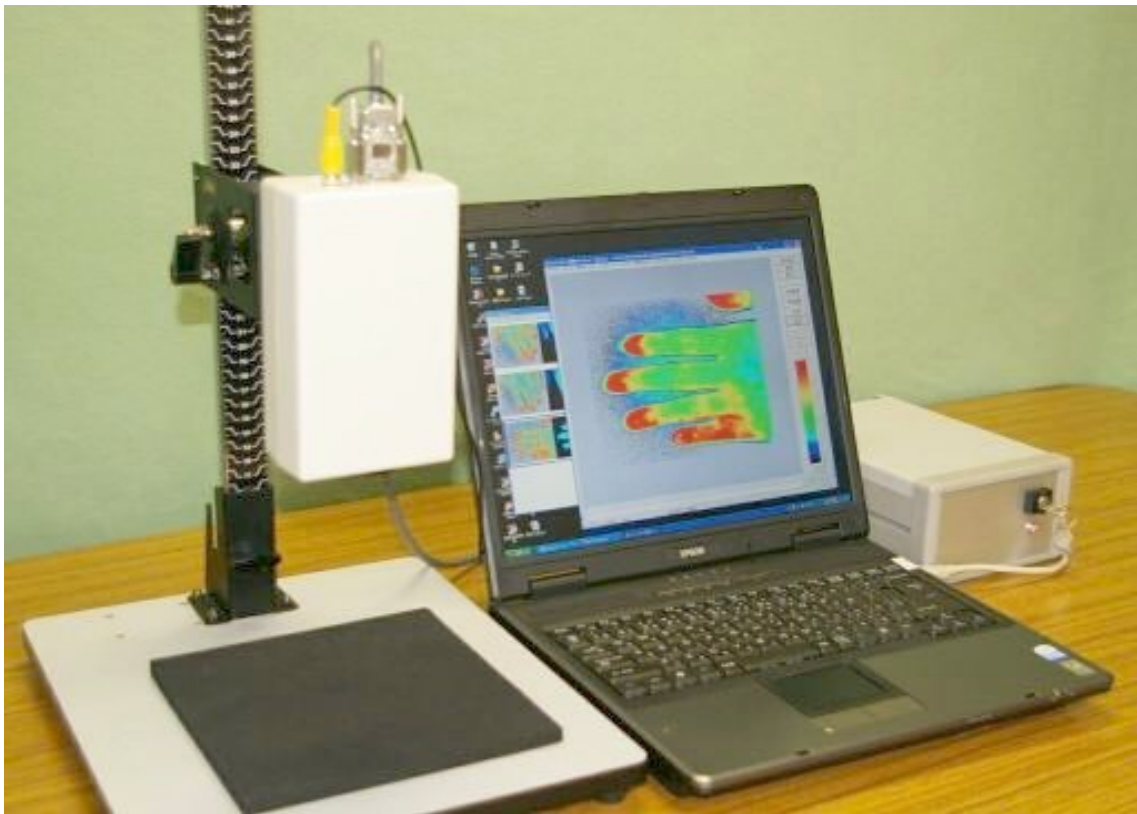


図21.皮膚用LSFGデバイス全体像(ソフトケア社提供)

さらに、得られたMBR波形を解析することにより様々なパラメーターの算出が可能で

あるが、そのうちの一つであるfluctuationは以下の計算式より算出される。

$$MOF = \sum_{n=0}^{frame\ max} \frac{MBRn - Mean}{frame\ max}$$

$$Fluctuation = C \times \frac{MOF}{Mean}$$

MOF: mean of fluctuation; C: constant of promotion

Fluctuation 計測方法の概要を図22に示す。同計測値は、得られたMBR波形成分の
平均値からの差の総和を、MBR平均値で除した値と相関し、その計算方法より拍動性
評価の指標として有用であると考えられる。

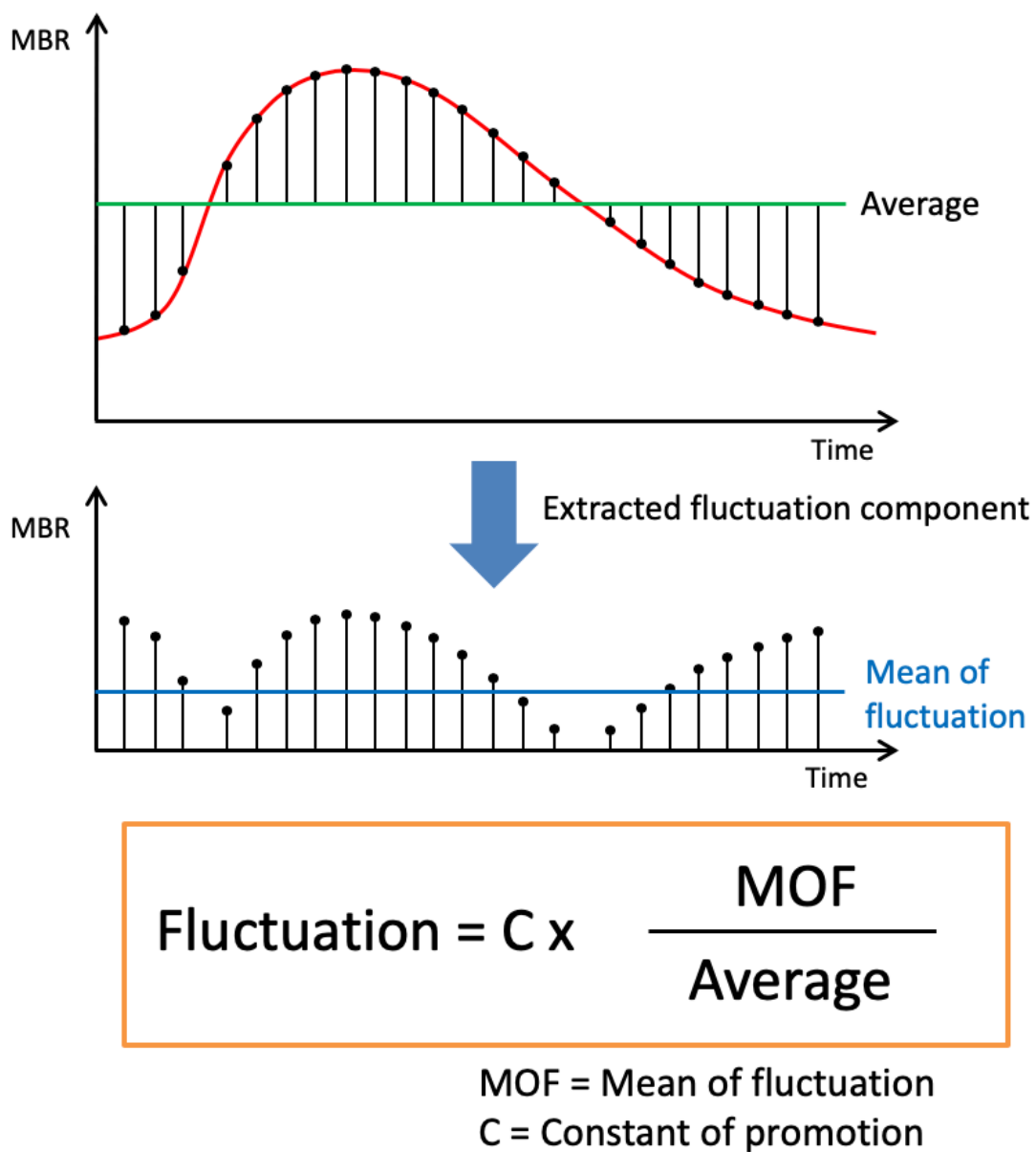


図22. Fluctuation値 算出方法概要(ソフトウェア社提供)

本研究では、これまでに連続流左室補助人工心臓駆動中における詳細な末梢循環に関する情報、特に血流波形、拍動性に関する報告が少ないことに鑑みて、本技術を用いた末梢循環解析を行うことを目的とした。

本技術による末梢循環解析の妥当性を評価するために、網膜中心動脈の支配血管である外頸動脈を分岐する総頸動脈に、超音波流量計を装着し、LSFG測定と同時に総頸動脈の血流パターン解析、拍動性指標評価を行い、両測定方法から得られたパラメーターの比較検討を行なった。

4.2 方法

実験には、雌の成ヤギ 7 頭(体重 56.2 ± 8.1 kg)を用いた。使用した動物は国立循環器病研究センター動物実験管理委員会で策定されたガイドラインに基づいて飼育、人道的に管理されており、本研究は国立循環器病研究センター動物実験調査委員会の承認を受けたものである(番号19025)。以下の要領でLVAD装着手術を施行した。

塩酸ケタミン 1 mg/kg を臀部に筋肉内注射して鎮静をした後、インフルレン吸入(1-3 vol %/100 mL in oxygen)で全身麻酔を導入した。体位を右下側臥位に固定し、気管支鏡補助下に気管内挿管をして人工呼吸管理を開始した。

左第 5 肋骨床アプローチで開胸した。この際に、第 5 肋骨は切除した。左内胸動静脈に16Gの圧ラインを留置して測定し、それぞれ大動脈圧(AoP; Aortic Pressure)、中心静脈圧(CVP; Central Venous Pressure)とした。肺動脈に14-18 mm径の超音波流量計 (TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、肺動脈流量 (PAF; Pulmonary Artery flow)を測定した。胸部下行大動脈を横断している半奇静脈を結紮切離した後に、胸部下行大動脈周囲を十分に剥離した。大動脈を部分遮断し、血行動態が問題無いことを確認して、

径 14 mm の送血グラフト(J-graft SHIELD NEO, Japan Lifeline, Tokyo, Japan)を 4-0ポリプロピレン糸を用いて連続縫合し、端側吻合した。血行動態に注意して心尖部を脱転し、径 20 mm の脱血管の挿入に備えて、左室心尖部周囲に計 8 針のプレジェット付き 2-0 ポリエステル糸を水平マットレスでかけた。これらの糸を脱血管のカフにも通した。200 U/kg のヘパリンを全身投与し、心尖部に径 19 mm のパンチャーで孔を作成し、脱血管を挿入した。あらかじめかけておいた糸を結紮し、脱血管を固定、止血を確認した。EVAHEART血液ポンプと送脱血管を接続し、回路内の空気抜きを十分に実施した。送血側回路に1/2 inch用の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、ポンプ流量(Pump flow)を測定した。総血流量はPA Flowとし、バイパス率(BR; Bypass rate)は以下の計算式で算出した。

$$\text{Bypass rate (\%)} = (\text{Pump Flow/PA FLOW}) \times 100$$

データ採取中は心臓の前負荷と後負荷が大きく変わらないように、主に輸液量と麻酔濃度を調整した。データ採取中は心室性不整脈予防に投与した 2% lidocaine (1mg/kg/hr) 以外の循環作動薬は投与しなかった。駆動条件を変更した際は、血行動態を安定させるため最低 15 分の間隔をあけてからデータを採取した。

統計学的検定

全ての数的データは平均値±標準偏差にて表記をした。郡間比較はWilcoxon testを用いて行った。全ての検定は両側検定で行い、p 値が 0.05 未満の場合、統計学的に有意とした。解析には JMP® 14(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

LSFG計測

計測に先立ち左眼にアトロピン点眼液の局所投与を行いLSFG観察に十分な散瞳を得た。LSFG-LITE[®] (Softcare Co., Ltd., Fukuoka, Japan) を用いて眼底血流評価を施行した。1回の計測時間は4秒間であり、心周期を反映している。測定ラバーバンドを網膜中心動脈におき、計測を施行した。ラバーバンド及び計測位置は計測毎に同じとなるように調整を行なった。拍動性指標としてFluctuationを使用した。LVAD装着前後における末梢循環を比較検討するために、LVFG計測はLVAD装着前及びLVAD装着後100%補助下に行なった。

頸動脈における血流波形及び拍動性評価

LSFG計測による拍動性指標の妥当性を評価するため、左頸部を小切開し、左網膜中心動脈の支配血管である外頸動脈に6Fr超音波流量計を装着した。頸動脈血流波形、pulsatility indexを求め、LSFG波形、Fluctuationとの比較を行なった。

4.3 結果

LSFG を用いた眼底血流撮影は全ての症例において可能であった。表2にLVAD装着前、装着後100%補助下における血行動態パラメーターを示す。左室圧、LSFG fluctuation値、総頸動脈のpulsatility index値は両群間において有意な差を認めた。

網膜中心動脈および頸動脈における血流波形比較

図23-1, 2にLSFG計測から得られたLVAD装着前後のMBR波形を示す。図23-3, 4にLVAD装着前後の総頸動脈血流波形をそれぞれ示す。両計測方法において、LVAD装着前に拍動パターンを有する血流波形が観察され、LVAD装着後100%補助下において拍動性の減弱した血流波形が得られた。

LVAD補助に伴うMBR fluctuation 変化

MBR fluctuation値はLVAD装着前 $14.7 \pm 1.26\%$ 、LVAD装着後100%補助下において $3.86 \pm 0.63\%$ であり統計学的有意な差を認めた。(図24)

LSFGおよび超音波流量計による拍動性指標比較

図25にMBR Fluctuation値と頸動脈血流から得られたpulsatility indexの比較を示す。両パラメーターは良好な相関関係にあった。

	Pre-LVAD implantation	LVAD 100% bypass	<i>p</i> value
Heart rate (bpm)	80.7 ± 10.9	79.1 ± 14.8	0.751
Mean AoP (mmHg)	89.5 ± 10.4	82.5 ± 12.3	0.196
Mean LVP (mmHg)	44.7 ± 4.89	34.7 ± 3.93	0.04
Pump flow (L/min)	0	3.84 ± 0.65	<0.01
PA flow (L/min)	3.53 ± 0.62	3.96 ± 0.48	0.132
CA flow (ml/min)	212 ± 71.2	239 ± 75.1	0.229
Rotational speed (rpm)	0	2094 ± 205	<0.01
Bypass rate (%)	0	95.8 ± 5.3	<0.01
LSFG fluctuation	14.7 ± 1.86	3.85 ± 0.61	<0.01
CA pulsatility index	3.75 ± 1.73	1.09 ± 0.65	<0.01

AoP: aortic pressure; LVP: left ventricle pressure; PA: pulmonary artery; CA: carotid artery; LSFG: laser speckle flowgraphy; LVAD, left ventricular assist device.

表2. LVAD装着前後における血行動態関連パラメーター

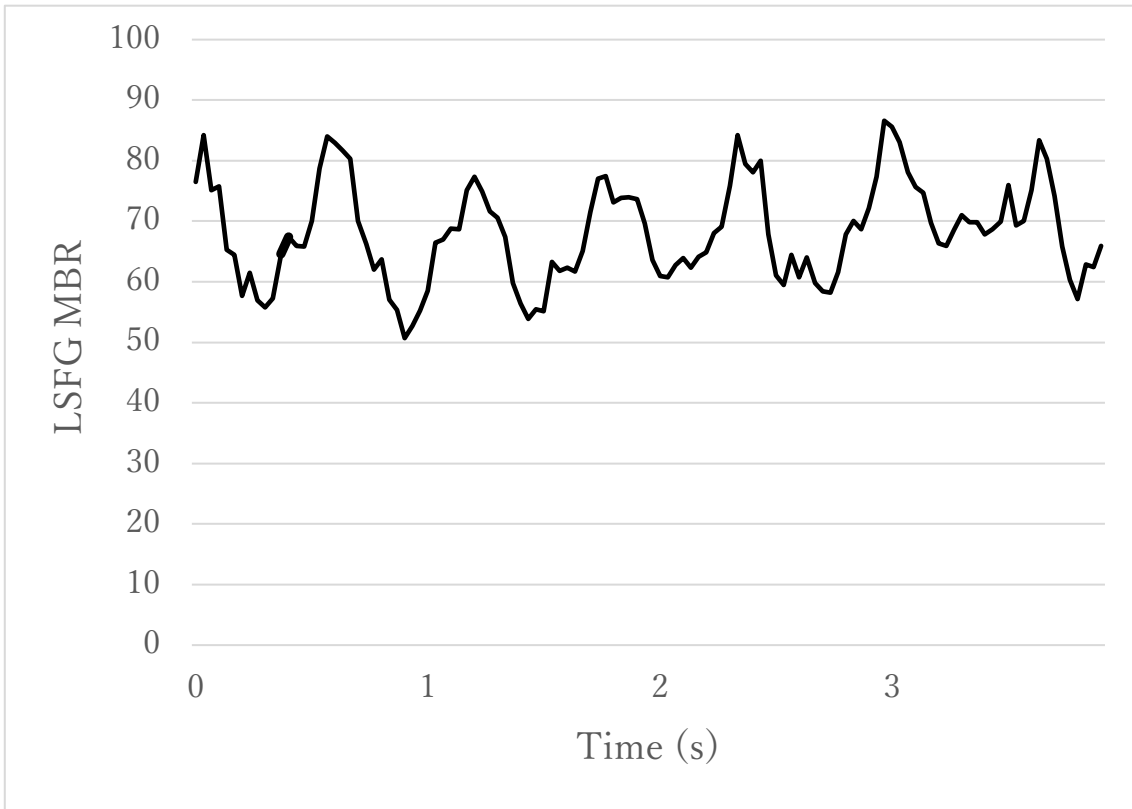


図23-1. LVAD装着前における網膜中心動脈血流波形

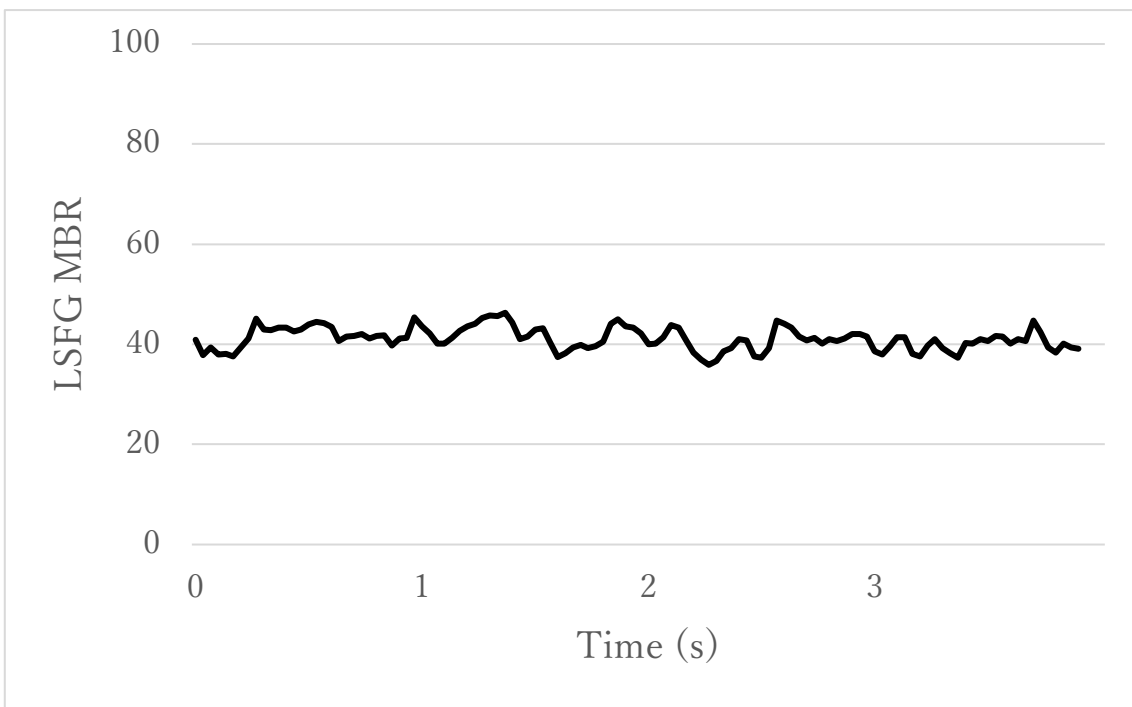


図23-2. LVAD装着後100%補助下における網膜中心動脈血流波形

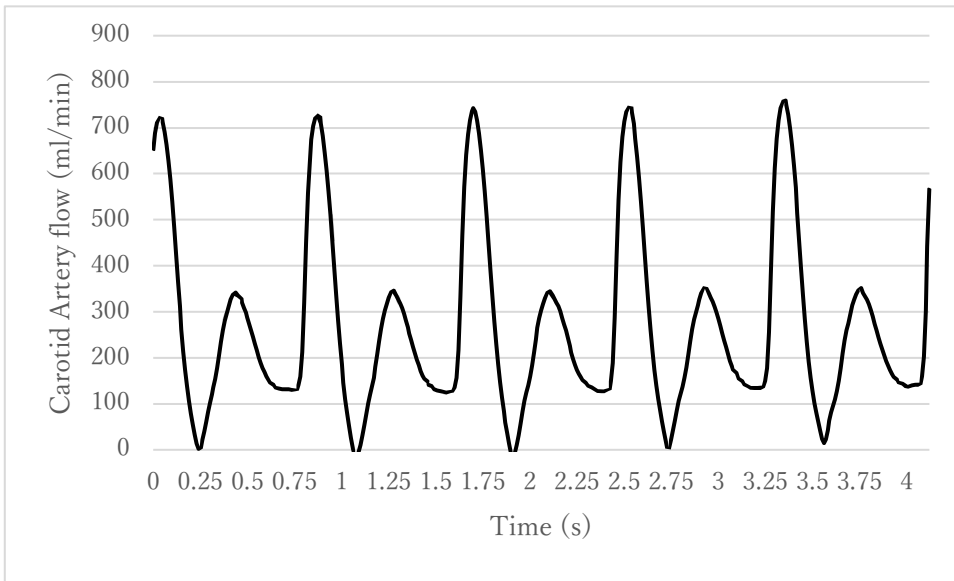


図23-3. LVAD装着前における総頸動脈血流波形

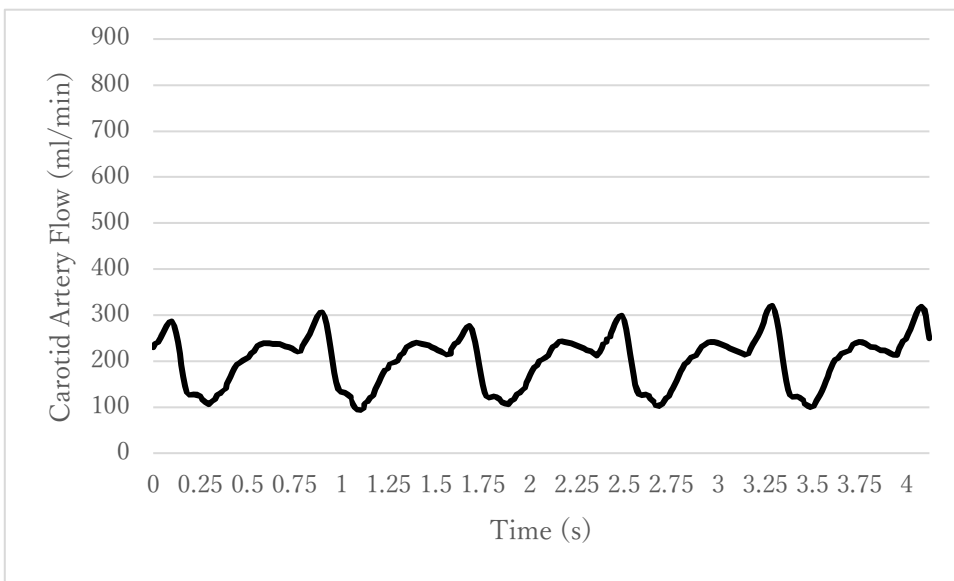


図23-4. LVAD装着後100%補助下における総頸動脈血流波形

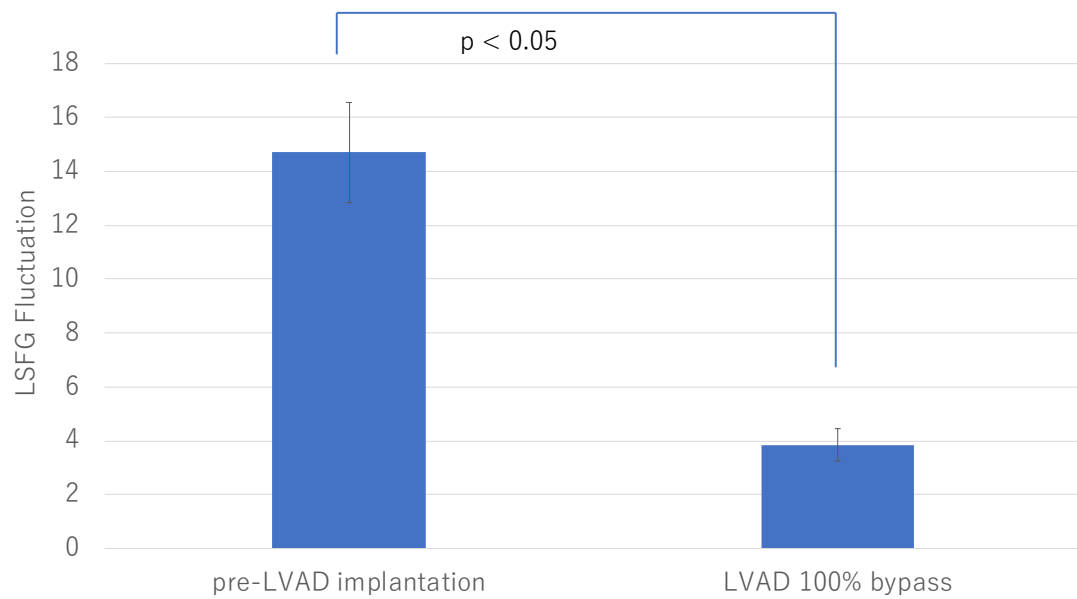


図24. LVAD装着前後におけるLSFG fluctuation比較

LVAD装着前に比べLVAD装着後100%補助においてfluctuation値は著明な低下を認めている。

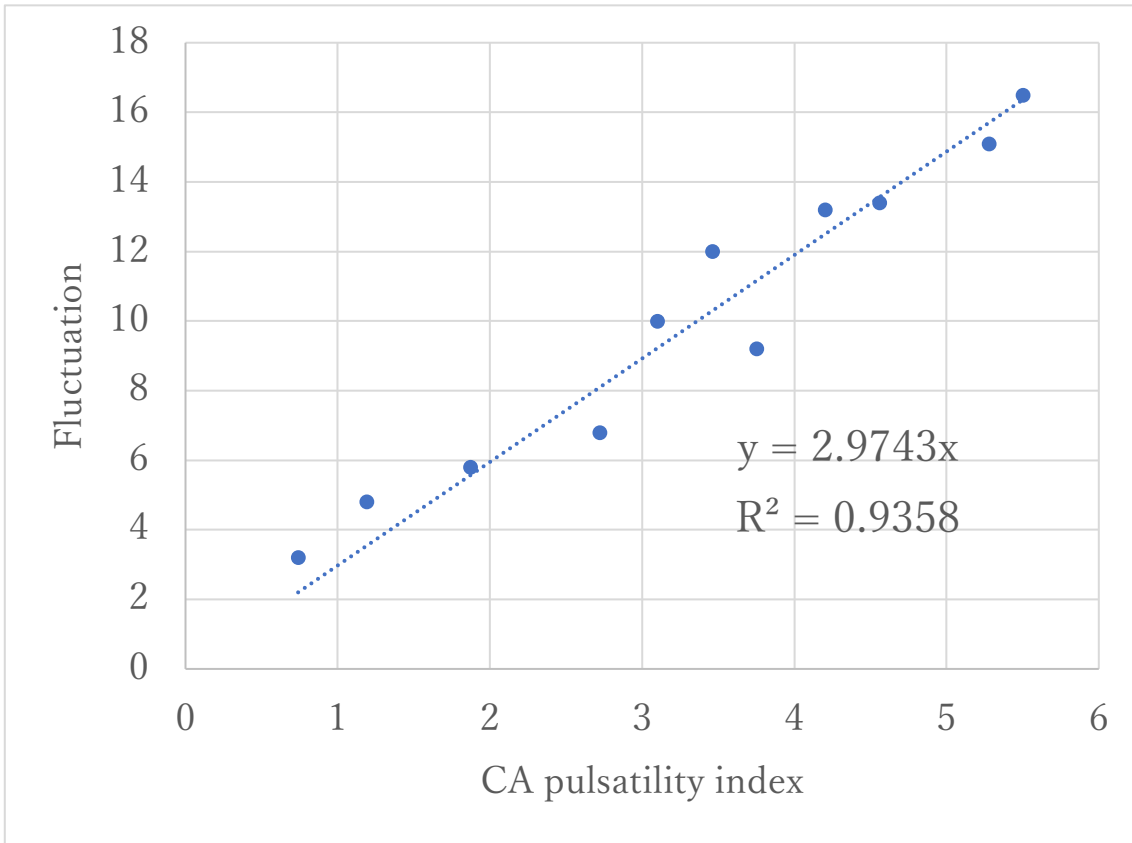


図25.LSFG fluctuation値および頸動脈pulsatility index値の比較

両パラメーター間に良好な相関関係を認める。

4.4 考察

本研究ではLaser Speckle Flowgraphy技術による眼底血流評価を行うことにより、定常流補助人工心臓駆動中の網膜中心動脈における末梢循環パターン並びに拍動性評価を行なった。本研究で得られた主要な結果は、以下の通りである。

1. 網膜中心動脈レベルにおいて、定常流補助人工心臓装着前には拍動性血流波形が、100%補助においては拍動性の弱い血流波形が観察された。
2. LSFSG fluctuation値はLVAD装着前に比べ、LVAD装着後100%補助において有意に低下を認めた。
3. 頸動脈に装着した超音波流量計から得られたpulsatility indexとLSFSG fluctuation値の間に良好な相関関係が観察された。

これまでに、拍動性の減弱した連続流補助人工心臓治療が末梢組織、末梢循環に及ぼす影響に関しては広く議論が行われてきたものの、末梢循環に関する詳細な情報はモニタリング、計測上の限界があり不十分な状況である。

末梢循環の観察方法として、これまでにcapillary refill timeやbody temperature gradient、前腕駆血・解放時における反応性充血の血流増加速度など複数の指標が提唱されているものの[89-91]、それぞれの計測指標には再現性や即時性などの問題

点を有しており、定常流補助人工心臓治療の主要な合併症である末梢血管機能不全の病態解明には至っていない。

本研究で着目した眼底血流は体表から末梢循環を直接観察可能であるという解剖学的特徴を有している。一方、LSFG技術は眼科領域において導入され、眼底血流の可視化、定量的な評価が可能な診断技術である。また、本技術は侵襲が低く、再現性の高い診断方法であり、末梢循環の詳細な評価方法として優れた技術と考えられる。本技術は既に、眼科領域において有用性が確立され、臨床現場における眼科疾患の診断、及び治療前後の効果判定に使用されている他、動脈硬化や糖尿病などの全身疾患に伴う末梢血管病変の診断にも有用であることが報告されている。

本研究で明らかになった末梢循環観察方法を利用し、末梢血管機能不全を有する病態において、その特徴的な末梢循環パターンの解明が進めば、本技術が末梢血管機能不全の早期診断や、末梢血管機能を保護しうる補助条件の設定や、治療前後のフォローアップに有用である可能性があると考えられる。

本研究では、これまでに明らかにされていない網膜レベルにおいてLVAD補助時の血流パターンおよび拍動性の変化に関する情報が得られ、高回転数補助下においても拍動性が維持されやすいEVAHEARTの特徴も観察が可能であった。

本研究では、正常心機能を有する大動物モデルにおける末梢循環の観察を行ったが、臨床例においては術前からの心不全自体による末梢循環への影響を考慮せねば

ならないため、今後心不全モデルや、治療後慢性期においてLVAD治療が末梢循環に及ぼす影響に関しても検討が期待される。

本研究には主に以下の限界が挙げられる。

第一にLSFG技術は直接血流速度を計測する技術ではないため、本技術で得られた血流数値であるMBRの絶対値の解釈には注意が必要である。すなわちMBRは相対値であり、異なる個体間における血流比較には適していない。そのため、Fluctuation値はその計算方法から拍動性指標として妥当と考えられるが、頸動脈から得られた血流数値との比較を行い妥当性の検討を行った。

次に、LVAD長期補助を行った結果、眼科領域において網膜血流パターン変化に起因すると思われる合併症や、脳血管領域や消化管領域で報告されるような出血性イベントの増加や動静脈奇形の形成など報告はこれまでにない。今後、本法による末梢循環解析を行う上では、これらの解剖学的差異に関しても考慮する必要があると考えられる。

最後に、本研究がCF-LVADの中でも拍動性が保たれやすいEVAHEARTを用いた実験によるものであることを考慮すると、拍動性が減弱しやすい軸流ポンプなど他デバイスにおける末梢循環への影響に関しても検討が期待される。

5. 総合結論

薬剤抵抗性重症心不全に対するLVAD治療においては手術成績の向上、デバイス関連技術の向上、周術期、術後管理方法の改善により、治療成績の向上が得られ、以前に比べより長期間のLVAD補助が可能となっている。特に、長期の心臓移植待機期間を要する本邦においては、LVAD治療の意義は大きく、より安全で合併症の少ないLVAD治療が望まれる。

一方で長期LVAD治療に伴う合併症が顕在化しており、中でも連続流補助に伴う右心機能不全、また末梢血管不全は主要な未解決合併症である。これら合併症の解決が遅れている原因として、これらの病態理解が不十分な点があげられる。そこで、本研究ではこれら2つの病態に対する理解を深めるため、大動物実験を用いた生理学的な検討を行った。

本研究ではまず、LVAD補助の程度に応じて、両心室間における心室容量変化の相違が顕在化することを示し、LVAD治療時における心室間相互作用に影響しうる可能性を示した。

次に、定量的かつ再現性の高い血流解析方法を用いて、LVAD補助中における網膜中心動脈の血流評価を行い、LVAD補助中における末梢循環の可視化、および拍動性評価が可能であることを示した。

これらの実験結果により、CF-LVAD治療に特徴的な心室間相互作用や、末梢循環動態に関する情報を得ることが可能であった。

前述のとおり、拍動性減弱した心拍周期によらない非生理的な連続流補助を長期間行うことにより、各種の合併症が顕在化している。

これらの合併症の予防や治療においては、合併症のメカニズム解明に加え、小型かつ耐久性の高い連続流ポンプの特徴に加え、拍動性を維持し、心拍周期に同期した生理的なLVAD補助が望ましいと考えられる。

心拍同期制御システムをはじめとする適切なLVAD補助条件の選択を行うことにより、本研究で考察を行ったLVAD治療における心室間相互作用や末梢循環を制御することにより、循環維持や臓器保護効果の高いLVAD治療の選択が可能になるものと考えられる。

6. 謝辞

本研究にあたり、ご指導とご鞭撻を賜りました、東京大学医学部附属病院医学系研究科外科学専攻心臓外科分野 小野稔教授に深く感謝致します。

また、本研究の実施にあたり、多くの助言、ご指導を賜りました、国立循環器病研究センター研究所人工臓器部 西中知博先生、武輪能明先生、水野敏秀先生、築谷朋典先生、巽英介先生、愛媛大学医学系研究科心臓血管・呼吸器外科 西村隆准教授に心より感謝致します。

7. 参考文献

1. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 21. 519-534. 2015.
2. Kinugawa K. How to treat stage D heart failure? - When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps? *Circ J.* 75. 2038-2045. 2011.
3. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 345. 1435-1443. 2001.
4. Katz JN, Waters SB, Hollis IB, Chang PP. Advanced therapies for end-stage heart failure. *Curr Cardiol Rev.* 11. 63-72. 2015.
5. Slaughter MS. Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy. *J Card Surg.* 25. 490-494. 2010.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 38. 1056-1066. 2019.
7. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusef RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 35. 1158-1169. 2016.
8. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the

- International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 38. 1042-1055. 2019.
9. Hayes D, Jr., Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Khush KK, Lehman RR, Meiser B, Rossano JW, Hsich E, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 38. 1015-1027. 2019.
 10. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, Saiki Y, Niinami H, Nunoda S, Matsumiya G, Nishimura M, Arai H, Morita S, Yanase M, Fukushima N, Nakatani T, Sakata Y, Ono M. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019.
 11. Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, Akiyama M, Horie M, Nawata K, Nishinaka T, Tanoue Y, Toda K, Tozawa M, Yamazaki S, Yanase M, Ohtsu H, Ishida M, Hiramatsu A, Ishii K, Kitamura S. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. *J Heart Lung Transplant*. 36. 1087-1096. 2017.
 12. Yoshioka D, Okazaki S, Toda K, Murase S, Saito S, Domae K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Daimon T, Sakaguchi M, Sawa Y. Prevalence of Cerebral Microbleeds in Patients With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Am Heart Assoc*. 6. 2017.
 13. Cornwell WK, 3rd, Ambardekar AV, Tran T, Pal JD, Cava L, Lawley J, Tarumi T, Cornwell CL, Aaronson K. Stroke Incidence and Impact of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Cerebrovascular Physiology. *Stroke*. 50. 542-548. 2019.
 14. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes A, Elias B, Loebe M. A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 11. 28-32. 2015.
 15. Aslam S. Ventricular Assist Device Infections. *Cardiol Clin*. 36. 507-517. 2018.
 16. Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Frazier OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 26. 815-818. 2007.
 17. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically

- Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 38. 352-363. 2019.
18. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Jr., Colombo PC, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Jorde UP, Pagani FD, Aaronson KD, Dean DA, McCants K, Itoh A, Ewald GA, Horstmanshof D, Long JW, Salerno C. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 376. 440-450. 2017.
 19. Travis AR, Giridharan GA, Pantalos GM, Dowling RD, Prabhu SD, Slaughter MS, Sobieski M, Undar A, Farrar DJ, Koenig SC. Vascular pulsatility in patients with a pulsatile- or continuous-flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133. 517-524. 2007.
 20. Hasin T, Matsuzawa Y, Guddeti RR, Aoki T, Kwon TG, Schettle S, Lennon RJ, Chokka RG, Lerman A, Kushwaha SS. Attenuation in peripheral endothelial function after continuous flow left ventricular assist device therapy is associated with cardiovascular adverse events. *Circ J.* 79. 770-777. 2015.
 21. Sakaki M, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakatani T, Kinoshita M, Akagi H, Masuzawa T, Matsuo Y, Inoue K, Baba Y, et al. Pulmonary function in a non-pulsatile pulmonary circulation. *Asaio j.* 38. M366-369. 1992.
 22. Purohit SN, Cornwell WK, 3rd, Pal JD, Lindenfeld J, Ambardekar AV. Living Without a Pulse: The Vascular Implications of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail.* 11. e004670. 2018.
 23. Izzy S, Rubin DB, Ahmed FS, Akbik F, Renault S, Sylvester KW, Vaitkevicius H, Smallwood JA, Givertz MM, Feske SK. Cerebrovascular Accidents During Mechanical Circulatory Support: New Predictors of Ischemic and Hemorrhagic Strokes and Outcome. *Stroke.* 49. 1197-1203. 2018.
 24. Kadakkal A, Najjar SS. Neurologic Events in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Cardiol Clin.* 36. 531-539. 2018.
 25. Gasparovic H, Kopjar T, Saeed D, Cikes M, Svetina L, Petricevic M, Lovric D, Milicic D, Biocina B. De Novo Aortic Regurgitation After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg.* 104. 704-711. 2017.
 26. Amer S, Shah P, Hassan S. Gastrointestinal bleeding with continuous-flow left ventricular assist devices. *Clin J Gastroenterol.* 8. 63-67. 2015.
 27. Kim JH, Brophy DF, Shah KB. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device-Related Gastrointestinal Bleeding. *Cardiol Clin.* 36. 519-529. 2018.

28. Hendry PJ, Ascah KJ, Rajagopalan K, Calvin JE. Does septal position affect right ventricular function during left ventricular assist in an experimental porcine model? *Circulation*. 90. ii353-358. 1994.
29. Bellavia D, Iacovoni A, Scardulla C, Moja L, Pilato M, Kushwaha SS, Senni M, Clemenza F, Agnese V, Falletta C, Romano G, Maalouf J, Dandel M. Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail*. 19. 926-946. 2017.
30. Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. Mathematical evaluation of cardiac beat synchronization control used for a rotary blood pump. *J Artif Organs*. 22. 276-285. 2019.
31. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. Creating an ideal "off-test mode" for rotary left ventricular assist devices: establishing a safe and appropriate weaning protocol after myocardial recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 143. 1176-1182. 2012.
32. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular-assist-device explantation? Intracircuit back-flow analysis in a mock circulation model. *J Artif Organs*. 14. 70-73. 2011.
33. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counterpulse drive mode of continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. *J Artif Organs*. 14. 74-79. 2011.
34. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Electrocardiogram-synchronized rotational speed change mode in rotary pumps could improve pulsatility. *Artif Organs*. 35. 941-947. 2011.
35. Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion. *J Artif Organs*. 14. 185-191. 2011.
36. Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Coronary vascular resistance increases under full bypass support of centrifugal pumps--relation between myocardial perfusion and ventricular workload during pump support. *Artif Organs*. 36. 105-110. 2012.

37. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: development of a native heart load control system (NHLCS). *J Artif Organs*. 15. 128-133. 2012.
38. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Change of coronary flow by continuous-flow left ventricular assist device with cardiac beat synchronizing system (native heart load control system) in acute ischemic heart failure model. *Circ J*. 77. 995-1000. 2013.
39. Kishimoto S, Date K, Arakawa M, Takewa Y, Nishimura T, Tsukiya T, Mizuno T, Katagiri N, Kakuta Y, Ogawa D, Nishimura M, Tatsumi E. Influence of a novel electrocardiogram-synchronized rotational-speed-change system of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on hemolytic performance. *J Artif Organs*. 17. 373-377. 2014.
40. Kishimoto S, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Date K, Sumikura H, Fujii Y, Ohnuma K, Togo K, Katagiri N, Naito N, Kishimoto Y, Nakamura Y, Nishimura M, Tatsumi E. Novel temporary left ventricular assist system with hydrodynamically levitated bearing pump for bridge to decision: initial preclinical assessment in a goat model. *J Artif Organs*. 21. 23-30. 2018.
41. Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E. Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous-flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat. *J Artif Organs*. 16. 129-137. 2013.
42. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Adachi H, Tatsumi E. Alternation of left ventricular load by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in a chronic heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 148. 698-704. 2014.
43. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Fujii Y, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E. Novel control system to prevent right ventricular failure induced by rotary blood pump. *J Artif Organs*. 17. 135-141. 2014.
44. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Kishimoto S, Fujii Y, Date K, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E. Pulsatile support using a rotary left ventricular assist device with an electrocardiography-synchronized rotational speed control mode for tracking heart rate variability. *J*

- Artif Organs. 19. 204-207. 2016.
45. Date K, Nishimura T, Arakawa M, Takewa Y, Kishimoto S, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs*. 20. 18-25. 2017.
 46. Date K, Nishimura T, Takewa Y, Kishimoto S, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. Shifting the pulsatility by increasing the change in rotational speed for a rotary LVAD using a native heart load control system. *J Artif Organs*. 19. 315-321. 2016.
 47. Naito N, Mizuno T, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Eura Y, Kokame K, Miyata T, Date K, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. Influence of a Rotational Speed Modulation System Used With an Implantable Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device on von Willebrand Factor Dynamics. *Artif Organs*. 40. 877-883. 2016.
 48. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. Rotational speed modulation used with continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 26. 119-123. 2018.
 49. Naito N, Nishimura T, Takewa Y, Kishimoto S, Date K, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. What Is the Optimal Setting for a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device in Severe Mitral Regurgitation? *Artif Organs*. 40. 1039-1045. 2016.
 50. Turner KR. Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Placement-The Beginning of the End or Just Another Challenge? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 33. 1105-1121. 2019.
 51. McCabe C, White PA, Rana BS, Gopalan D, Agrawal B, Pepke-Zaba J, Hoole SP. Right ventricle functional assessment: have new techniques supplanted the old faithful conductance catheter? *Cardiol Rev*. 22. 233-240. 2014.
 52. Dandel M, Krabatsch T, Falk V. Left ventricular vs. biventricular mechanical support: Decision making and strategies for avoidance of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. 198. 241-250. 2015.
 53. Ranganath NK, Smith DE, Moazami N. The Achilles' heel of left ventricular assist device therapy: right ventricle. *Curr Opin Organ Transplant*. 23. 295-300. 2018.
 54. Kiernan MS, French AL, DeNofrio D, Parmar YJ, Pham DT, Kapur NK, Pandian NG, Patel AR. Preoperative three-dimensional echocardiography to

- assess risk of right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail.* 21. 189-197. 2015.
55. Mandarino WA, Morita S, Kormos RL, Kawai A, Deneault LG, Gasior TA, Losken B, Griffith BP. Quantitation of right ventricular shape changes after left ventricular assist device implantation. *Asaio j.* 38. M228-231. 1992.
 56. Sack KL, Dabiri Y, Franz T, Solomon SD, Burkhoff D, Guccione JM. Investigating the Role of Interventricular Interdependence in Development of Right Heart Dysfunction During LVAD Support: A Patient-Specific Methods-Based Approach. *Front Physiol.* 9. 520. 2018.
 57. Farrar DJ, Chow E, Compton PG, Foppiano L, Woodard J, Hill JD. Effects of acute right ventricular ischemia on ventricular interactions during prosthetic left ventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 102. 588-595. 1991.
 58. Farrar DJ, Chow E, Wood JR, Hill JD. Anatomic interaction between the right and left ventricles during univentricular and biventricular circulatory support. *ASAIO Trans.* 34. 235-240. 1988.
 59. Lim HS, Howell N, Ranasinghe A. The Physiology of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail.* 23. 169-180. 2017.
 60. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 40. 2022-2030. 2002.
 61. Miyazaki A, Sakaguchi H, Noritake K, Hayama Y, Negishi J, Kagisaki K, Yasuda K, Ichikawa H, Ohuchi H. Interventricular dyssynchrony in a patient with a biventricular physiology and a systemic right ventricle. *Heart Vessels.* 32. 234-239. 2017.
 62. Staal EM, Baan J, Jukema JW, van der Wall EE, Steendijk P. Transcardiac conductance for continuous measurement of left ventricular volume: validation vs. angiography in patients. *Intensive Care Med.* 30. 1370-1376. 2004.
 63. Staal EM, Steendijk P, Koning G, Dijkstra J, Jukema JW, Baan J. Continuous on-line measurement of absolute left ventricular volume by transcardiac conductance: angiographic validation in sheep. *Crit Care Med.* 30. 1301-1305. 2002.
 64. Steendijk P, Tulner SA, Schreuder JJ, Bax JJ, van Erven L, van der Wall EE, Dion RA, Schalijs MJ, Baan J. Quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony by conductance catheter in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 286. H723-730. 2004.

65. Bozkurt S. Effect of Cerebral Flow Autoregulation Function on Cerebral Flow Rate Under Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Support. *Artif Organs*. 42. 800-813. 2018.
66. Castagna F, Stohr EJ, Pinsino A, Cockcroft JR, Willey J, Reshad Garan A, Topkara VK, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, McDonnell BJ. The Unique Blood Pressures and Pulsatility of LVAD Patients: Current Challenges and Future Opportunities. *Curr Hypertens Rep*. 19. 85. 2017.
67. Holman WL, Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Desvign-Nickens P, Camacho MT, Ascheim DD. Infection after implantation of pulsatile mechanical circulatory support devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 139. 1632-1636.e1632. 2010.
68. Holman WL, Naftel DC, Eckert CE, Kormos RL, Goldstein DJ, Kirklin JK. Durability of left ventricular assist devices: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) 2006 to 2011. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 146. 437-441.e431. 2013.
69. Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant*. 28. 352-359. 2009.
70. Kanda H, Kunisawa T, Iida T, Tada M, Kimura F, Ise H, Kamiya H. Cerebral Circulation During Retrograde Cerebral Perfusion: Evaluation Using Laser Speckle Flowgraphy. *Ann Thorac Surg*. 107. 1747-1752. 2019.
71. Kanda H, Kunisawa T, Kitahara H, Iida T, Toyama Y, Kanao-Kanda M, Mori C, Kamiya H. Cerebral Hypoxia Caused by Flow Confliction During Minimally Invasive Cardiac Surgery With Retrograde Perfusion: A Word of Caution. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 32. 1838-1840. 2018.
72. Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Tatsumi E. Differences in clotting parameters between species for preclinical large animal studies of cardiovascular devices. *J Artif Organs*. 21. 138-141. 2018.
73. Moazami N, Dembitsky WP, Adamson R, Steffen RJ, Soltesz EG, Starling RC, Fukamachi K. Does pulsatility matter in the era of continuous-flow blood pumps? *J Heart Lung Transplant*. 34. 999-1004. 2015.
74. Petrucci RJ, Rogers JG, Blue L, Gallagher C, Russell SD, Dordunoo D, Jaski BE, Chillcott S, Sun B, Yanssens TL, Tatoes A, Koundakjian L, Farrar DJ, Slaughter MS. Neurocognitive function in destination therapy patients receiving continuous-flow vs pulsatile-flow left ventricular assist device support. *J Heart*

- Lung Transplant. 31. 27-36. 2012.
75. Petrucci RJ, Wright S, Naka Y, Idrissi KA, Russell SD, Dordunoo D, Jaski B, Chillcott S, Feldman D, Yanssens T, Heatley G, Koundakjian L, Farrar DJ, Aaronson KD. Neurocognitive assessments in advanced heart failure patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 28. 542-549. 2009.
 76. Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, Saidi A, Stoddard GJ, Gilbert EM, Labedi M, Reid BB, Davis ES, Kfoury AG, Li DY, Stehlik J, Bader F. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail*. 6. 517-526. 2013.
 77. Alnawaiseh M, Ertmer C, Seidel L, Arnemann PH, Lahme L, Kampmeier TG, Rehberg SW, Heiduschka P, Eter N, Hessler M. Feasibility of optical coherence tomography angiography to assess changes in retinal microcirculation in ovine haemorrhagic shock. *Crit Care*. 22. 138. 2018.
 78. Calzetti G, Fondi K, Bata AM, Luft N, Wozniak PA, Witkowska KJ, Bolz M, Popa-Cherecheanu A, Werkmeister RM, Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. Assessment of choroidal blood flow using laser speckle flowgraphy. *Br J Ophthalmol*. 102. 1679-1683. 2018.
 79. Hayashi H, Okamoto M, Kawanishi H, Matsuura T, Tabayashi N, Taniguchi S, Kawaguchi M. Ocular Blood Flow Measured Using Laser Speckle Flowgraphy During Aortic Arch Surgery With Antegrade Selective Cerebral Perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 30. 613-618. 2016.
 80. Hayashi H, Okamoto M, Kawanishi H, Tabayashi N, Matsuura T, Taniguchi S, Kawaguchi M. Association Between Optic Nerve Head Blood Flow Measured Using Laser Speckle Flowgraphy and Radial Arterial Pressure During Aortic Arch Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 32. 702-708. 2018.
 81. Kikuchi S, Miyake K, Tada Y, Uchida D, Koya A, Saito Y, Ohura T, Azuma N. Laser speckle flowgraphy can also be used to show dynamic changes in the blood flow of the skin of the foot after surgical revascularization. *Vascular*. 27. 242-251. 2019.
 82. Kimura F, Kanda H, Toyama Y, Kunisawa T, Nagaoka T, Yoshida A, Kitahara H, Kamiya H. Evaluation of cerebral circulation during retrograde perfusion by laser speckle flowgraphy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 65. 527-531. 2017.
 83. Luft N, Wozniak PA, Aschinger GC, Fondi K, Bata AM, Werkmeister RM, Schmidl D, Witkowska KJ, Bolz M, Garhofer G, Schmetterer L. Ocular Blood

- Flow Measurements in Healthy White Subjects Using Laser Speckle Flowgraphy. *PLoS One*. 11. e0168190. 2016.
84. Matsumoto T, Itokawa T, Shiba T, Katayama Y, Arimura T, Mizukaki N, Yoda H, Hori Y. Reproducibility of Neonate Ocular Circulation Measurements Using Laser Speckle Flowgraphy. *Biomed Res Int*. 2015. 693056. 2015.
 85. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, Ring M, Schmetterer L, Bolz M. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a Pilot study. *Sci Rep*. 8. 5343. 2018.
 86. Nenekidis I, Geiser M, Riva C, Pournaras C, Tsironi E, Vretzakis G, Mitilis V, Tsilimingas N. Blood flow measurements within optic nerve head during on-pump cardiovascular operations. A window to the brain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 12. 718-722. 2011.
 87. Ohsugi Y, Nagashima Y, Nakatsu S, Sato K, Chiba A, Fujinaka H, Yano Y, Niki Y. Age-related changes in gingival blood flow parameters measured using laser speckle flowmetry. *Microvasc Res*. 122. 6-12. 2019.
 88. Omodaka S, Endo H, Doi H, Shimizu H, Fujimura M, Aizawa N, Nakazawa T, Tominaga T. Usefulness of laser speckle flowgraphy for the assessment of ocular blood flow in extracranial-intracranial bypass. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23. e445-448. 2014.
 89. Lima A, Bakker J. Clinical assessment of peripheral circulation. *Curr Opin Crit Care*. 21. 226-231. 2015.
 90. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 24. 106-111. 2014.
 91. Vosborg F, Malmqvist L, Hamann S. Non-invasive measurement techniques for quantitative assessment of optic nerve head blood flow. *Eur J Ophthalmol*. 1120672119858891. 2019.