

論文の内容の要旨

論文題目 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
氏名 島村 淳一

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。心不全に対しては、薬物療法や心臓再同期療法をはじめとする内科的治療がまず選択されるが、内科的治療抵抗性の重症心不全患者に対しては、心臓移植および左室補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device: LVAD)治療が選択される。本邦に於ける心臓移植治療成績は諸外国に比較しても良好である一方、慢性的なドナー不足が深刻な問題となっており、心臓移植待機期間が3年を超えることも珍しくない。心臓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。心臓ポンプ機能を代替するLVADデバイスに着目すると、当初は心臓拍動を模擬した拍動流ポンプが用いられたが、その後、小型化が可能で耐久性にも優れた連続流ポンプの開発が行われた。これらデバイス関連技術、手術成績、周術期、術後管理の改善により、LVAD植込み後の良好な成績が報告されている。治療成績が改善するにつれて、LVAD補助期間が延長し、長期補助による合併症が顕在化している。具体的には血栓塞症、出血、感染症といった、LVAD治療に共通した合併症の他に、連続流左室補助人工心臓(continuous-flow left ventricular assist device; CF-LVAD)による、拍動性の減弱した定常流循環に起因する様々な合併症が指摘されている。中でも、右心不全、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、連続流補助に伴う心室間相互作用や、末梢循環のメカニズムの理解が不十分な点があげられる。そこで、本研究では成ヤギを用いた大動物実験により、以下の生理学的検討を行った。

1. 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

1. 背景 CF-LVAD装着後の右心不全は、LVAD装着後の予後不良因子であり、術前から発症を予測し、装着後に適切な管理を行い、右心不全を予防することが肝要であるが、その詳細なメカニズムは依然説明されていない。CF-LVAD装着後右心不全の病態説明や治療方法の確立においては、LVAD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、並びに右心機能に関与する新たな要因として、CF-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。CF-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(心室間同期不全)が生じる。本現象は、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CF-LVAD駆動に特徴的な現象である。また増悪した場合には、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予想されるが、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。

2. 方法 成ヤギに連続流ポンプとしてEVAHEARTを装着し、両心室に心室圧及び心室容量の連続的な計測が可能なコンダクタンスカテーテルを挿入した。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。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するため、本現象と左室減負荷の程度に関して検討を行った。補助条件はLVAD装着後回路クランプ、補助率(総血流量に対するポンプ流量の割合)を50,75,100%と変化させた。両心室間において心室容積変化の増減が逆となっている状態、(すなわち左室容積増加、右室容積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。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た。次に、LVAD駆動による左室減負荷が心室間同期不全現象に及ぼす影響を検討するために、心室同期不全時間と左室stroke volume変化の相関に関して検討した。
3. 結果 心室間同期不全時間はVAD回路クランプで $8.70 \pm 2.38\%$ 、LVAD 50%, 75%, 100% 補助下で、それぞれ 8.63 ± 2.76 , 15.1 ± 5.13 , $25.5 \pm 8.02\%$ に認め、補助率により増加する傾向にあった。また、心室同期不全時間は、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。
4. 考察 以上のように、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、100%補助下では心周期の約25%の時間に認められた。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に影響しうるものと考えられる。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、そのような高流量補助下においては、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設定による補助を行うことで、右心機能の保護が行える可能性がある。

2. 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

1. 背景 CF-LVAD 装着後に拍動性の減弱した定常流循環に起因すると考えられる様々な合併症が指摘されている。中でも末梢血管機能不全は、消化管出血、動静脈奇形、脳血管障害など様々な病態に関係しており、臨床的にも重要な課題である。したがって、CF-LVAD による定常流循環が末梢血管に及ぼす影響は、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、血流波形や拍動性に関する情報が乏しいことがあげられる。Laser speckle Flowgraphy (LSFG)技術は、微小血管の定量的な血流診断が可能な低侵襲的な診断技術であり、その妥当性や有用性はこれまでに文献的報告がなされている。本研究では同技術を用いた網膜血流計測を行うことにより、CF-LVAD 補助中における末梢循環の観察、定量的な評価を行うことを目的とした。

2. 方法 成ヤギに連続流ポンプとして EVAHEART を装着し、網膜中心動脈における LSFG 計測を LVAD 装着前及び LVAD 装着後 100%補助下に行ない、末梢循環動態の観察を行った。拍動性指標として LSFG 計測パラメーターの一つである Fluctuation を使用した。LSFG による末梢循環計測の妥当性を評価するため、網膜中心動脈の支配血管である外頸動脈に超音波流量計を装着し、頸動脈血流波形、pulsatility index と、LSFG 波形、Fluctuation との比較を行なった。
3. 結果 網膜中心動脈レベルにおいて、LVAD 装着前には拍動性を有する血流波形が、100%補助においては拍動性の弱い血流波形が観察された。LSFG fluctuation 値はLVAD 装着前 $14.7 \pm 1.86\%$ に比べ、LVAD 装着後 100%補助において $3.85 \pm 0.61\%$ と有意に低下を認めた。頸動脈に装着した超音波流量計から得られた pulsatility index と LSFG fluctuation 値の間に良好な相関関係を認めた。
4. 考察 以上の結果から、網膜中心動脈における LSFG 評価により、超音波流量計による計測と類似した末梢循環の観察並びに拍動性評価が可能であることが示された。これは、CF-LVAD 装着前後において末梢循環のリアルタイムな観察が繰り返し可能であることを意味し、本研究の末梢循環観察方法を応用し、LVAD 装着後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検討を行うことにより、末梢血管機能不全の早期診断、末梢血管機能を保護する循環補助条件の設定、治療前後のフォローアップなどが行える可能性があると考えられる。

以上のように、本研究では連続流補助人工心臓治療時における心室間相互作用および末梢循環に関する生理学的検討を行った。これらの知見は、LVAD治療に伴う合併症の病態解明に役立ち、効果的な補助条件の検索やデバイスの開発を通して、より生理的で安全なLVAD治療の確立に寄与するものと考えられる。