

博士論文

左室補助装置装着患者における  
拡張期左室内圧較差と左室補助装置流量の  
相関に関する研究

前川 真基

論文タイトル

「左室補助装置装着患者における拡張期左室内圧較差と左室補助装置流量の相  
関に関する研究」

所属：東京大学医学部医学系研究科博士課程 外科学専攻

指導教員：内田 寛治教授

申請者：前川 真基

## 第1章 要旨

定常流左室補助装置（LVAS）装着患者の LVAS 回転数設定は、循環動態が不安定になりがちな LVAS 装着術人工心肺（CPB）離脱直後の循環管理においては特に重要である。しかし、LVAS 流量と相関を示す簡便かつ客観的な臨床的指標が現時点で存在せず、多要因が短い時間の中で急激に変化する術中管理においては LVAS 回転数の調整に難渋する場面にしばしば遭遇する。

本研究では、経食道心エコー図の解析により測定される拡張期左室内圧較差（IVPD）が LVAS 流量／体表面積（BSA, body surface area）と相関を示すと仮定し、単施設後方視的観察研究によって、LVAS 装着術 13 例中の CPB 離脱時に定常状態で実施される LVAS 至適回転数を探るテスト中に両数値が相関を示すか非線形回帰分析で検証した。また、各症例での IVPD 値の推移と LVAS 流量の推移を個別に精査し、その実態を探った。これら解析によって、IVPD が LVAS 装着患者の循環動態を把握する簡便かつ客観的な臨床指標となる可能性について検討した。

13 症例で解析した結果、非線形回帰分析により LVAS 流量／BSA と IVPD は正の相関関係を示した（ $p < 0.001$ ）。また、各症例の個別解析によって、LVAS 回転数を徐々に上げていく中で、IVPD のピークと LVAS 流量のピークが一致する症例が 8 症例、IVPD のピークが LVAS 流量のピークに先んじて認められる

症例が 5 症例認められた。

研究前の臨床仮説通り、IVPD は LVAS 流量／BSA と正の相関を示した。また、IVPD 値のピークは LVAS 流量のピークよりも低い LVAS 回転数で認められる可能性が示唆された。LVAS 装着術中 CPB 離脱直後の急性期循環管理において、IVPD は LVAS 回転数調整する上での新たな簡便かつ客観的な指標となる可能性がある。

---

## 第2章 序文

### 左室補助装置 (LVAS : left ventricular assist system)

左室補助装置 (LVAS) とは、重度に自己心機能が低下した患者に対して装着手術が行われる機械デバイスであり、一般的には補助人工心臓とも呼ばれる。自己心臓の血液拍出が高度に低下した患者にとって、自己心の代わりに血液を全身に拍出してくれるデバイスであり、高度心不全患者にとっては他に代替手段のない非常に重要な治療法である(1)。例外的なケースを除いて、左室に脱血管を、上行大動脈に送血管を装着し、送脱血管の間をメインのポンプ機能を果たす機械デバイスでつなぐ構造をしている。

LVAS 装着手術は代替治療法のない高度心不全患者に対して実施されるものであるが、その実施目的は主に3つに分類される。1つ目は、心移植のドナーが現れるまでの待機期間に心不全死を免れることを目的として使用される(2)。心移植待機期間が一般的に諸外国よりも長い本邦においては最も一般的な使用方法といえる。2つ目は、可逆的な高度心不全に対して使用される方法で、最終的にはLVASからの離脱を目的として装着される(3,4)。3つ目は、心移植適応のない高度心不全患者に対して、その後の人生を常にLVAS装着状態で過ごすことを想定して使用されるものである(5)。

## 体外式拍動流型 LVAS から植込型定常流型 LVAS への変遷

歴史的に見て、元々本邦で一般的に使用されていた LVAS は、ニプロ（大阪、日本）の体外式拍動流型 LVAS であり、これが装着された患者では、左室に装着した脱血管と上行大動脈に装着した送血管が患者の皮膚を貫通し、LVAS のポンプデバイス本体は体外に設置された状態であり、またポンプの駆動方法が 1 拍毎に空気により膜を動かすことで拍出が行われる膜型人工心臓を用いた拍動流タイプであった(6)。このタイプの LVAS は、空気を送り込むための駆動装置が巨大であったことや、装着状態でいる限り入院していなければならなかったことなどから、患者本人に多大な苦痛を強いるものであった。

これらの欠点を克服すべく、本邦でもその後植込型 LVAS が保険適応となった。

植込型 LVAS は、脱血管～LVAS デバイス本体～送血管までがすべて体内に留置されるのが特徴で、患者の皮膚をポンプ本体につながっているドライブラインと呼ばれるコード 1 本が貫通するのみであった。植込型 LVAS 本体のポンプは、どれもが軸流型ないし遠心型の定常流型血液拍出デバイスであった。それは、LVAS 本体が空気を送り込む必要のない電気駆動のポンプであったためで、体内埋め込みのために小型化するためには必須の改良であった。本邦ではこういった植込型定常流型 LVAS が保険適応となったのを境に、心臓移植待機患者に対

しては植込型定常流型 LVAS を装着するのが一般的となっている。(なお、本研究を行った時期は、本邦で新型の植込型定常流型 LVAS が医療保険適応となっていたのは、心移植待機を目的とした患者のみであった。) この変遷によって、心移植登録患者で LVAS 装着を必要とする患者は、心移植のドナーが現れるまでの間、感染を代表例とする特別な合併症を抱えていない限り、退院して自宅待機することが可能となった。これは患者の苦痛を大きく軽減するとともに、病院経営においても非常に大きな前進となった。

本研究に登場する LVAS は、HeartWare HVAD (メドトロニック、ミネアポリス、アメリカ)、HeartMate II (アボット、シカゴ、アメリカ)、HeartMate III (アボット、シカゴ、アメリカ) の 3 種類である。すべてが定常流型の埋め込み型 LVAS である。HeartWare HVAD はメドトロニック社製の遠心ポンプ型 LVAS である(7)。Heart Mate II はアボット社製(開発はソラテックコーポレーション、アメリカ)の軸流型 LVAS である(8)。軸流タイプの LVAS は流量を出すために必要な回転数が遠心タイプのポンプに比べて多い。Heart Mate II はかつて世界で最大シェアを誇ったが、より新型 LVAS の登場により徐々にシェアを下げていく。Heart Mate III はアボット社製の磁気浮上システムを搭載した新型遠心ポンプ型 LVAS である。磁気浮上システムにより、回転軸が軸を支える部分と接しておらず、摩耗しないという改良がなされている(9)。

## LVAS 装着術中の急性期循環・麻酔管理

LVAS 装着術は、高度に心機能が低下した患者に対して行われる手術術式である。全身麻酔を導入し、人工心肺装置（CPB：Cardiopulmonary bypass）を使用した上で心臓外科医が LVAS の送脱血管を縫着し、CPB を離脱して LVAS を始動させた後に、止血および閉胸操作を経て、手術を完了させた上で集中治療室へ戻るのが一般的な流れである。その中で全身麻酔と循環管理を行って患者と外科医のサポートを担当するのが循環器麻酔科医である。LVAS 装着術中は、一般的な高度外科的侵襲に対処するのに加え、心機能が高度に障害された患者の循環生理への理解・CPB による全身への影響・手術操作に伴う循環動態への影響などを代表例とした多要因に対処する知識・経験が求められ、外科医が患者侵襲を少しでも減らそうと手術時間短縮を考えながら全力かつ迅速に手術を進める中で、刻一刻と変化する状況へ即座に対応していくことが求められる。

本研究で扱う CPB 離脱から手術を完了させて集中治療室へ帰室するタイミングでは、疼痛刺激を代表例とする一般的な外科的侵襲・CPB 使用に伴う肺障害を代表例とした全身炎症・出血および輸液輸血投与に伴う循環血液量の急激な変動・閉胸操作に伴う胸腔内圧変化や心嚢腔の物理的变化などへの対処が求められる。列挙したこれらの要因により、この急性期の循環動態は数分の時間差で劇的に変動する場面に遭遇することがしばしば認められる。そのたびに LVAS 回



転数・循環血液量・麻酔薬および循環作動薬の投与量・呼吸器設定などを代表例とする各種要因へ適切な介入を行い、臨床工学部技師と協力しながら循環動態を最適化するよう努めるのが循環器麻酔科医へ求められる仕事である。

### LVAS 装着術周術期の RVAS 装着 (RVAS : Right ventricular assist system)

LVAS 装着術中に、LVAS 装着が完了して CPB を離脱した後に各要因を最適化したとしても循環動態が不安定であった場合、それを解決する目的に RVAS 装着術が追加で実施されることがある(10)。主には右心機能をサポートする目的で実施されるが、多くのケースでは RVAS サポートを必要とするケースはあくまでも一時的なことが多く、恒久的な RVAS 装着術が必要とされるケースは決して多くない。

The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) のデータベースを用いた 2015 年の報告では、741 名の機械デバイスを埋め込んだ患者のうち、LVAS 単独患者が 636 名(85.8 %)であったのに対し、LVAS + temporary RVAS を使用した患者が 45 名(6.1 %)、LVAS + RVAS 長期使用に至ったのは 1 名(0.1 %)であった(11)。なお、合計が 100%でないのは、RVAS 単独患者や完全置換型人工心臓の患者が含まれるためである。

RVAS 装着術が追加で実施された場合でも短期間で RVAS から離脱が可能になるケースが多いとはいえ、その際にはまた追加で RVAS を取り外すための外科手術が必要とされる。患者へは追加で新たな外科侵襲が加わることになるし、医療経済的な観点からも、可能なのであれば不要な temporary RVAS 追加装着は極力避けたいのが基本的な方針であろう。しかし、RVAS 装着を躊躇する余りに患者が循環破綻をきたしては意味がなく、必要な RVAS 装着のタイミングが遅れることが予後に影響するという報告もある(12)。したがって LVAS 装着術中の追加 RVAS 装着術は、循環管理において非常に有効な循環サポート方法のひとつといえる。

### LVAS 装着術周術期の肺循環障害

RVAS 装着術が LVAS 装着術の周術期に一時的に追加で必要となる背景として、LVAS 装着術周術期に発生する肺循環障害が挙げられ、RVAS 装着が恒久的でなく一時的で済む要因とも考えられる。CPB が肺に悪影響を与えることはまず間違いないと考えられている(13)。しかし、その影響を開胸・胸水・圧迫などの手術操作自体に依存する影響と区別するのは非常に困難である。成人においては、人工心肺を使用しない心臓手術でも呼吸器合併症の発生頻度は大差ないという報告(14)もあり、周術期全体の肺障害と捉えてよいものと考えられる。また、周

術期肺循環障害の原因として、直接的な肺障害の他、CPB 使用による右心機能の一時的な低下が一因となることもある。

CPB 離脱後の CPB 起因性肺高血圧症は、基本的に小児循環器の領域で研究報告が盛んな事象である。その機序は、サーファクタントの減少(15)・内皮細胞の障害による内因性 NO 放出の減少(16)・補体活性化に伴う炎症反応(17)などが報告されている。しかし、特に成人領域においては、臨床的に問題となるような CPB 起因性肺高血圧症に関する質の高い報告はない。しかし、高度に心機能低下した患者に対して行われる LVAS 装着術では、RVAS 装着の可能性を少しでも低下させるべく、CPB 起因性肺高血圧を念頭に置いての CPB 離脱後一酸化窒素 (NO : Nitric oxide) 投与もしばしば行われている。

### **LVAS 装着術中の LVAS 回転数調整**

定常流型 LVAS 装着患者の安定期において、LVAS 回転数を変化させることで LVAS 流量を最大化するような至適回転数を探る試験を、Ramp test と呼ぶ(18, 19)。LVAS 装着術中に、CPB から離脱して LVAS を起動させる際にも、LVAS 回転数を低回転数から徐々に上げ、LVAS 流量がプラトーに達したところで回転数を下げ、その時点での至適回転数を探る Ramp test に準じたテストが実施される。本研究を実施した施設では、人工心肺離脱時のテストによる LVAS 回転

数の設定は、外科医は完全に手術操作を止め、麻酔科医も輸血輸液投与や薬剤使用量への介入を止めた定常状態で実施されるのが通常であった。

LVAS 回転数を上げると、基本的に LVAS の流量は上昇する。しかし、過度な高回転数に設定すると LVAS 流量は付随して上昇しなくなり、溶血や LVAS 流量低下の原因となったりする。LVAS 流量が不足していると十分に術前の低心拍出状態が改善されないが、過度な回転数が原因で LVAS 流量が低下すると、低回転数同様にまったく低心拍出状態改善の効果が望めない。そのため、LVAS 回転数を最適化することは LVAS 装着術中の循環管理において重要な要因である。

CPB から離脱した後に、各 LVAS 機種に設定された最低回転数からスタートし、後述する経食道心臓エコー図の所見を参考にしながら徐々に回転数を上げていく。本研究を実施した施設では、最小設定変更可能単位の 1 ～ 3 倍程度を数分おきに変化させて最適な回転数設定が模索された。そこで至適回転数を決定した後に、完全に CPB から離脱して止血・閉胸操作へと移り、手術は終了へ向かう。

## LVAS 装着患者の循環動態を把握するための心臓エコー所見

### ●左室サッキング

定常流型 LVAS 装着患者における循環不全の結果として、左室サッキングという現象が知られている。左室が LVAS の作る陰圧により虚脱し、右室が緊満し

た状態を指す用語である。これは LVAS 装着患者独特の、拍出した血液が肺循環の手前で停滞することにより起こる現象で、右室から左心系への血液循環が高度に妨げられた際に見られる所見であるが、他に循環血液量不足の際にも認められることもある(20, 21)。この所見が認められた際には LVAS 流量が極端に低下することが多く、LVAS 装着患者の循環動態はほとんど破綻した状態と考えられ、LVAS 回転数が過多であると判定される。そのため、即座に回転数を落とす対応がとられる。

### ●拡張期心室中隔奇異性運動

健常な心臓の拡張期には、心室中隔は左室側から右室側へと移動する方向に動く。しかし、左房血流量の相対的な低下が起こると心臓拡張期の右室充填が左室充填よりも先んじて起こるようになり、心室中隔が通常とは逆に右室側から左室側へと移動するようになる。これが拡張期心室中隔奇異性運動と呼ばれる所見であり、LVAS 装着患者で過度な LVAS 回転数に設定した際に前述した左室サッキングよりも先んじて観察される所見で、LVAS 装着患者の過度な回転数に起因した LVAS 流量低下を予見する際に使用される所見である(21, 22)。この所見に早期に気付くことは LVAS 装着患者の循環管理において重要と考えられる。しかし、この所見は数値化することが難しく、また動的指標であることからその読影に高度な熟練を要する。この所見が高度であった場合も、左室サッキングに

至らないよう、可及的速やかに LVAS 回転数を落とす方針がとられる。

### 現状で LVAS 装着術中に麻酔科が抱える臨床課題

CPB 離脱時に LVAS 回転数調整が完了しても、その後手術が終了するまで、そして集中治療室での管理へ移行した後も、LVAS 装着患者の循環動態を最適化するための調整は常に継続される。前述したように、LVAS 装着術で CPB を離脱した直後は、肺のコンディション不良を代表例とする各種要因により、どうしても循環動態が不安定になりやすい。本研究実施施設では、LVAS 回転数が最終的な定常状態に至るまでに、CPB 離脱後から数時間～数日の時間をかけて徐々に LVAS 回転数を上げていく方針を、周術期循環管理を担当する麻酔科医・集中治療医・臨床工学部技師で経験則的に共有していた。その裏を返せば、CPB 離脱直後が最も LVAS 回転数を上げにくく、循環動態が不安定な時間帯と考えられる。

LVAS 装着術の CPB 離脱直後から、循環血液量の調整・輸血製剤の適切な使用・電解質の是正・薬剤投与量の調整を行うと共に、改めて LVAS 回転数の設定への介入もしばしば行われる。具体的には、出血や輸血輸液に伴う肺のコンディションのさらなる悪化や、閉胸操作による胸腔内圧の上昇のために、肺機能や右室機能がさらなる増悪を示し、やむなく LVAS 回転数を下げなければならないケ

ースは時折みられる。それとは逆に、時間経過により肺障害が回復期へ移行した際には、CPB 離脱直後のテスト時よりも術中に LVAS 回転数をさらに上昇させられるケースも見られる。LVAS 回転数をその状況に合わせてその都度最適化することは、患者の循環破綻を回避し、RVAS 装着率を減らし、安定した治療成績を残す上で重要と考えられる。

しかしながら、手術中に状況が変わるたび、外科医の手術操作や、麻酔科医の薬剤投与量介入・輸液輸血投与を止めて定常状態を作り出してまで、頻繁に再度の LVAS 回転数最適化のテストを行うのはまったく現実的とは言えない。他の多要因が短時間に多様に変化する中で、LVAS 回転数変更の判断をつけなければならない場面はしばしば認められる。そのため、CPB 離脱直後の不安定な循環管理においては、LVAS 装着患者の循環動態を把握するための、簡便かつ客観的な判断指標が求められる。しかし、現状でそのような臨床指標がないのが大きな循環管理上の問題である。現状では、主には経食道心エコー図の画像パターンを肉眼的に定性的に判断することが多いが、簡便かつ客観的指標とは呼び難い。経食道心エコー図で拡張期心室中隔奇異性運動を即座に同定して、迅速かつ適切な LVAS 回転数への介入を行うのは、熟練した麻酔科医にとっても非常に難しい高度技術であると考えられる。

以上のように、近年の定常流型 LVAS 装着患者の周術期においては、至適回転数の設定を探ることは臨床的に重要なことである。また同時に、LVAS 回転数の設定に役立つ明瞭な臨床指標が既知の報告で何もないことが、急性期の循環管理を行う麻酔科の臨床課題である。熟練者による心エコー図の読影が手助けとなる(21, 22)ものの、現状のエコー指標には客観性および簡便性がなく、結局のところ、経験則頼みであったり、トライ & エラーで回転数を実験的に上げ下げしてみたりする方法がとられることも時折みられる。この複雑な多要素が多彩かつ短時間に変動しつつ関与する状況において、適切な循環管理を行うことによって temporary RVAS 装着率を下げられると証明した既存報告は残念ながらない。しかしながら、LVAS 装着手術急性期において、循環動態を適切に評価して適切な介入を行うことは非常に重要と考えられる。

---

#### **拡張期最大左室内圧較差 (IVPD : intraventricular pressure difference)**

IVPD とは、左室内に発生する圧較差のことで、拡張期に左室内に発生する圧較差により左室拡張機能を評価しようという試みである。初めて報告されたのは 1979 年・1980 年の犬による動物実験であった(23) (24)。同じく犬を対象にした動物実験によって、虚血性心疾患で IVPD の低下が認められたという報告(25)



をはじめ、心臓拡張機能の指標として実臨床での活躍が期待された指標であった。しかしながら、当初の IVPD 測定方法は、左心系カテーテル検査によって左房および左室内の複数か所の詳細な圧測定を行うという侵襲的な方法であり、なかなか実臨床への応用がなされなかった。

その後、心臓エコー図のカラードップラーM モードで流体力学のオイラーの方程式で圧較差を積分することによって IVPD を算出する方法が開発され、直接かつ侵襲的な圧測定による IVPD とかなり正確な相関を示すことが報告された(26)。なお、流体力学のオイラーの方程式とは、流体力学において非圧縮流体で粘性がないという仮定を置くことで、解を導き出すことが難解なナビエストークス式を簡略化し、圧較差を算出可能にしたものであり、具体的にはナビエストークス方程式から粘性項を省いたものである。

流体力学のオイラーの方程式

$$\frac{Dv}{Dt} = \frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla)v = -\frac{1}{\rho} \text{grad } p + g$$

$v$  : 流体の速度場、 $\rho$  : 密度場、 $p$  : 圧力場、 $g$  : 加速度場

従来の心臓超音波検査で圧較差を算出する方法といえば、

ベルヌーイの簡易式  $\Delta P \text{ (mmHg)} = 4 \times V_{\max}^2 \text{ (m/s)}$

で計算される方法が一般的であった(27)。IVPD はこれとは全く異なる圧較差の計算方法を元にしており、層流の微細な圧較差を算出することが可能となった。IVPD はどんなに高くても数 mmHg 程度しかない層流部位の圧較差であり、これはかつての簡易ベルヌーイの式では根本的に計算不可能であった臨床指標といえる。

従来の侵襲的な測定方法を脱却し、心臓心エコー検査によって非侵襲的に IVPD を測定することが可能となったことで、IVPD は実臨床に応用されるようになった。既存報告では、心臓の拡張機能を数値化する新たな方法として注目されている(28-30)。

### Vector Flow Mapping (VFM) の Relative pressure mode (RPM)

本研究で使用した IVPD を測定する方法は、エコー装置 LISENDO 880LE（日立、東京、日本）に搭載された VFM の RPM によるものである。

VFM は、2次元断層像でカラードップラー画像からスペクトルトラッキングで取得した壁運動情報から境界条件を得ることで、指定した心腔内の血流移動を速度ベクトルで表示する方法である(31)。原理は、心エコー図の2次元平面に極座標系を設定し、質量保存則を元にして、境界条件である心筋壁の運動ベクトル

を元に、カラードップラーで測定できない超音波プローベから出るビームと直行する方向の速度ベクトルを推定する(32)。

質量保存則

$$\frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0$$

極座標系：r:距離、 $\theta$ :角度、z:垂直方向、 $v$ ：各方向の速度成分

カラードップラーで測定可能な、超音波ビーム方向の速さは  $v_r$  である。

ここで z 方向の速さ成分を無視し、前式を積分することで、カラードップラーでは測定できない  $\theta$  方向の速さ成分を算出することが可能となる。

$$v_\theta = v_{\theta w} + \int \left( -v_r - r \frac{\partial v_r}{\partial r} \right) d\theta$$

$v_{\theta w}$ ：壁運動をトラッキングすることで算出される心筋壁と血流の境界における速度成分。積分定数に該当。

この  $v_\theta$  を、左右どちらかの心筋壁運動を使用して計算するかで、時計回り（clockwise）方向に算出した  $v_\theta^{cw}$  と、反時計回り（counter clockwise）方向に算出した  $v_\theta^{ccw}$  が求められるが、これは一般的に一致しない。この問題に重み関

数を使用して補正を行うのだが、この補正式が元々の方法論(32)と日立の方法論では異なっている。いずれにせよ、補正式により最終的にひとつの解を得て  $v_\theta$  が定められる。 $v_r$  と  $v_\theta$  のベクトル合力により、トラッキング内部各部位の速度ベクトルが算出され、LISENDO 880LE のシステムでは解析結果として表示される。

さらに RPM とは、その VFM によって求められた速度ベクトルの分布を利用して前述のオイラーの方程式によって VFM の解析範囲内の相対的圧較差を表示させる方法である。

---

本研究のように LVAS 患者で IVPD を測定したという報告はなく、LVAS 患者で IVPD がどのように規定されるのかは既存の報告ではまったく存在しない。前負荷を変化させることで IVPD が変化するという動物実験が存在し(33)、IVPD が左室前負荷の指標となりうる可能性があると考えた。これに加えて、次章で述べるような理論背景の着想を得たことが、本研究の足掛かりとなっている。

### 第3章 目的

本研究の目的は、「IVPD と LVAS 流量／BSA は相関する」という臨床仮説の真偽を検証し、また各症例の個別解析を行うことによって、IVPD が急性期の LVAS 回転数設定において役立つ客観的指標となる可能性について検討することである。

本研究を実施するにあたり、上記のような臨床仮説の理論背景として、私は以下のような予測を立てた。

#### LVAS 装着患者の IVPD（臨床仮説）

LVAS 装着患者で IVPD を測定したという体系的な報告は既知の範囲で存在せず、実際のところは研究計画の段階では何もわかっていなかった。私は以下のような臨床仮説を元にして、今回の研究計画を立て実施した。

#### <臨床仮説>

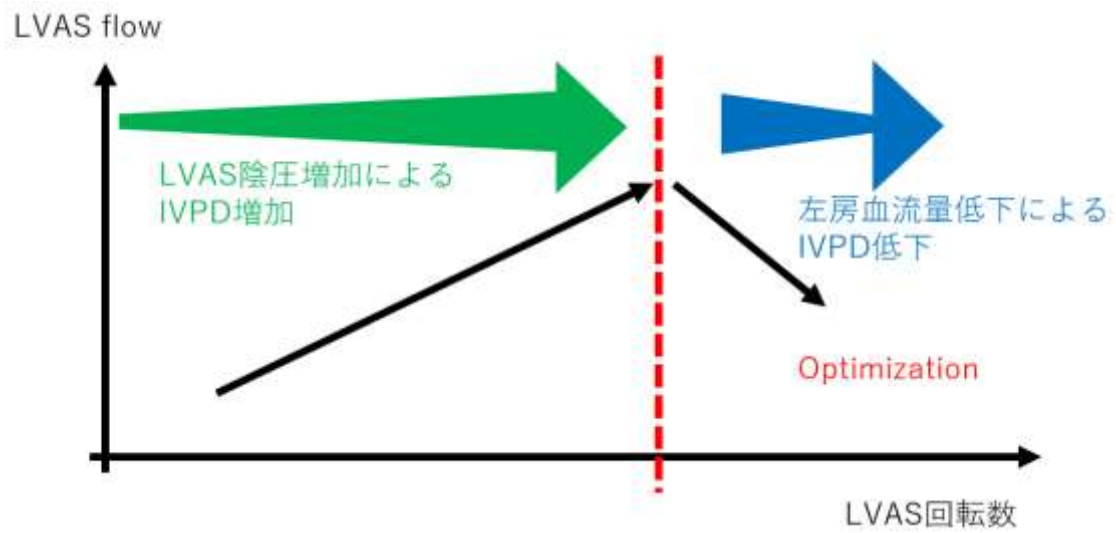
LVAS 装着される重度の心不全患者においては、自己心の拡張機能は高度に障害され、LVAS 装着患者の IVPD は、自己の左室拡張機能とは関係なく、左房圧および心尖部に存在する LVAS 脱血管の陰圧の2つにより規定される。

LVAS 回転数が低く、LVAS 流量が LVAS 回転数の上昇に追随して上昇する状

況では、左房圧が保たれているために、IVPD は主に心尖部の LVAS 脱血管の陰圧によって規定される。そのため、脱血管の陰圧が強くなるにつれて、IVPD は増加していく。

過度の LVAS 回転数により LVAS 流量が頭打ちになった状態では、LVAS 回転数の上昇に左房の充満が追随してくることができずに左房圧が低下している状況であるため、IVPD も低下する（図 1）。

図1 LVAS 回転数と LVAS 流量および IVPD の臨床仮説



以上により、IVPD と LVAS 流量／体表面積 (BSA) の 2 値は相関関係にあると

いう臨床仮説を立て、本研究はその仮説の真偽を検証した。

また、各症例の LVAS 回転数と LVAS 流量のグラフと、LVAS 回転数と IVPD

のグラフを個別検討し、IVPD の推移の実際について探った。これらの解析によ

って、LVAS 装着術中急性期循環管理において、IVPD 値が臨床的に役立つ指標

となりうるかどうかを検証した。



## 第4章 方法

本研究は前述の目的のために国立循環器病研究センターで行われた単施設後方視的観察研究である。本研究は当該施設の倫理委員会により研究計画の審査・承認を経たうえで行われた（承認 ID：R20007）。

### 患者

2019 年 8 月～2020 年 6 月に国立循環器病研究センターで実施された以下で規定したデータ取得可能であった定常流 LVAS 装着術 13 症例を対象に実施された。

CPB 離脱時点で両心室補助装置（LVAS+RVAS）装着済みであった患者、LVAS 装着術の手術開始時点で補助循環を使用していた患者を解析対象から除外した。

本研究の研究実施施設では、手術中に記録されたデータの研究利用に関しては包括同意がとられており、倫理委員会により本研究に関して独自の研究同意取得は必要ないと判断されたため、研究同意は改めて取得されなかった。

該当期間中に合計 36 例の LVAS 装着術が実施され、その中で術中経食道心エコー装置として IVPD が計測可能な機種である LISEND880LE を選択した症例が 14 例であった。なお、他の症例は EPIQ7 ないし iE33（フィリップス、アイン

トホーフェン、オランダ) が選択された。その 14 症例の中から、術前に Impella (アビオメッド、ダンバース、アメリカ) を使用していた虚血性心筋症の 1 例を除外し、ほかの 13 例を対象に本研究は実施された。

### データ収集

LVAS 装着術中、CPB 離脱時の定常状態において実施された LVAS 至適回転数を探るテスト中の、各 LVAS 回転数における LVAS 流量と、LISENDO 880LE の経食道心エコー図によりカラードップラーモードで左室の画像を記録した。

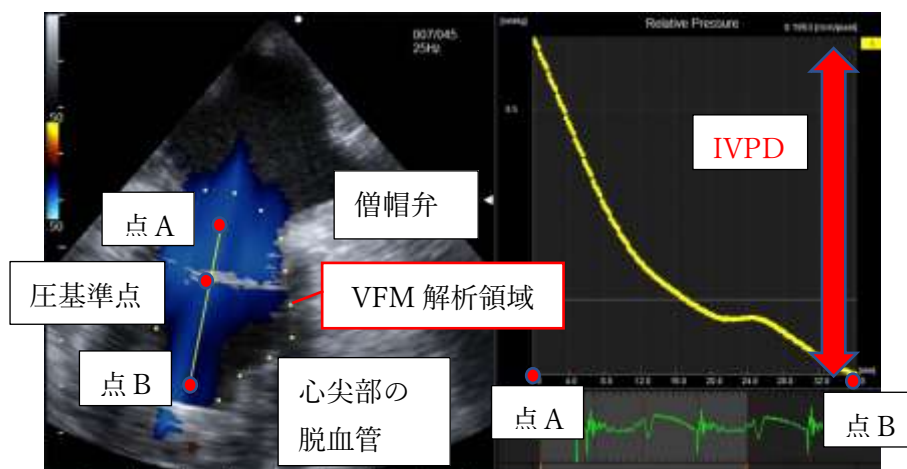
テストでは、LVAS の回転数を低回転数から徐々に上げていき、エコー画像を参考にしながら通常通りの方法で各患者の LVAS 至適回転数の設定を探った。過度の LVAS 回転数により左室サッキングが起こってしまった際には、即座に回転数を下げた。再掲となるが、テスト中の外科医は手を止めて手術操作は行われず、麻酔科医も薬剤の種類や投与量への介入は行われなかった。

LVAS 流量は LVAS 本体の回転数及び電力消費から推測されて専用コントローラーに表示される数値を使用した。IVPD は LISENDO 880LE の VFM の RPM により算出した (図 2) (34)。IVPD 算出は術中には行わず、LISENDO880LE 本体に保存したデータから、LISENDO880LE 本体に搭載された VFM モードを

使用して、手術終了後に解析を行って算出した。そのため、術中の LVAS 回転数最適化の判断に IVPD の値が使用されることはなかった。

LVAS 種類ごとに、LVAS 回転数と LVAS 流量／BSA の関係、および LVAS 回転数と IVPD の関係をまとめた。その後、後述する統計解析により、LVAS 流量／BSA と IVPD の関係を調べるとともに、LVAS 装着術中の LVAS 回転数調整に IVPD が役立つかどうかを検証した。

図 2 : Vector flow mapping の Relative Pressure imaging による IVPD の測定



実際に IVPD の算出を行っている解析画面。

左側図の上部が左房、黄色い点で囲まれた部分が左室 = VFM 解析領域、下部の高輝度の白い部分が LVAS 脱血管。

左側画面の黄色い直線 AB が、圧較差を算出する方向および距離を設定した直線で、この線 AB 上の相対的圧が右側画面に表示される（横軸が直線 AB、縦軸が圧）。

IVPD = 右図縦軸の最大最小値圧較差

※なお、圧基準点 0 mmHg は、解析領域内に、システムにより自動的に設定される。

## 麻酔・循環管理

LVAS 装着術中は全患者が全身麻酔下で行われ、プロポフォール（4~5mg/kg/時）、レミフェンタニル（0.4~0.5  $\mu$ g/kg/分）、ロクロニウム（7~8  $\mu$ g/kg/分）の持続投与によって全身麻酔の維持が行われた。

さらに、循環サポートを目的として、ドパミン・ドブタミン・ノルアドレナリン・カルペリチド・ミルリノンないしオルプリノンの持続投与が行われた。13 症例全例で、吸入濃度 20ppm の NO 吸入療法がテスト中に実施されていた。

使用薬剤および用量は担当麻酔科医に一任され、症例毎に循環動態が最適化するように努めた。

## 統計解析

IVPD と LVAS 流量／BSA の関係を評価するために、13 症例の全測定ポイントを用いて Huber-White sandwich estimator を使用した非線形回帰分析を行った。非線形回帰分析を選択した根拠は、LVAS 回転数と LVAS 流量が相関するタイミングと、LVAS 流量が頭打ちをした 2 系統のデータを混合して行われる解析であるため、線形回帰が難しい可能性を考慮したためである。

さらに、各症例の個別検討を行うことで、IVPD 値の推移と LVAS 流量の推移における関係性を精査した。また IVPD 値により層別化を行い、IVPD 値によって

LVAS 最大流量を記録する LVAS 回転数を特定する IVPD 値の感度・特異度の推定を行った。

事前にサンプルサイズの推測は行わず、測定したデータすべてを使用して解析を行った。

すべての統計解析は両側 5% で検定され、Excel (Microsoft、ワシントン、アメリカ)、EZR (自治医大さいたま医療センター、日本) および R 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing、ウィーン、オーストリア) を使用して解析を行った。

## 第5章 結果

該当する 13 症例のデータを収集した。

全ての症例において、LVAS 装着手術は予期せぬ重大なトラブルを起こすことなく終了した。

患者背景は以下のものであった（表 1）。

全例が、心臓移植ドナーが現れるまでの待機を目的として LVAS 装着術が実施される患者であり、心臓移植のレシピエント候補として日本臓器移植ネットワークに登録されていた。平均年齢は 48.6 歳であった。自己の心機能は、左室拡張末期径が平均 66.2mm（正常値 40～56mm）、左室収縮末期径が平均 61.2mm（正常値 20～32mm）であり、左室拡大が著明で、また収縮末期径が拡張末期径とほぼ差がなく、左室収縮機能が大幅に低下していた。

HeartWare HVAD が 2 症例に、HeartMate II が 2 症例に、HeartMate III が他 9 症例にそれぞれ使用された。

表 1 術前の患者背景

	N=13 (mean $\pm$ SD)
年齢 (歳)	48.6 $\pm$ 8.0
男性	8 (61.5%)
身長 (cm)	166.5 $\pm$ 10.3
体重 (kg)	63.2 $\pm$ 10.8
体表面積 BSA(m <sup>2</sup> )	1.69 $\pm$ 0.20
拡張期左室径 (mm)	66.2 $\pm$ 10.0
収縮期左室径 (mm)	61.4 $\pm$ 10.6
術前収縮期肺動脈圧(mmHg)	32.6 $\pm$ 9.0
術前拡張期肺動脈圧(mmHg)	18.1 $\pm$ 5.2
術前中心静脈圧(mmHg)	10.6 $\pm$ 3.5
術後収縮期肺動脈圧(mmHg)	25.6 $\pm$ 6.9
術後拡張期肺動脈圧(mmHg)	14.9 $\pm$ 4.5
術後中心静脈圧(mmHg)	12.3 $\pm$ 3.8



表 1 術前の患者背景（続き）

原疾患	
拡張型心筋症	5 (38.5%)
肥大型心筋症拡張相	4 (30.8%)
虚血性心疾患	1 (7.7%)
心サルコイドーシス	2 (15.4%)
周産期心筋症	1 (7.7%)
心電図リズム	
洞調律	6 (46.2%)
DDD ペースメーカー ※	6 (46.2%)
心房細動	1 (7.7%)

※DDD ペースメーカーは心室再同期療法を含む。

LVAS 至適回転数を探るテストにおいて、LVAS 流量が上がらなくなるまで回転数を上げた際の記録を残すことが可能であったのは、13 症例中の 7 症例のみであった（53.8%）。他の症例のうち、5 症例（38.5%）は LVAS 回転数設定が過多の状態を確認する前にテストを終了しており、残る 1 症例（7.7%）は LVAS 回転数を上げた際に循環破綻徴候を認めたために即座に回転数を落としたため、その際の記録を残すことができなかった。

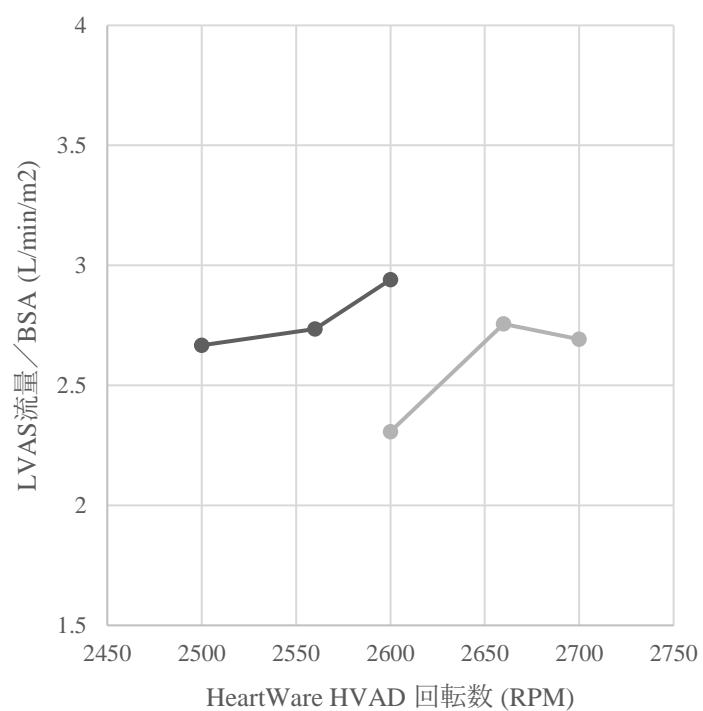
### LVAS 回転数と LVAS 流量／BSA の関係

HeartWare HVAD、HeartMate II、HeartMate III それぞれの LVAS 回転数および LVAS 流量／BSA の関係をまとめると以下のようであった（図 3）。

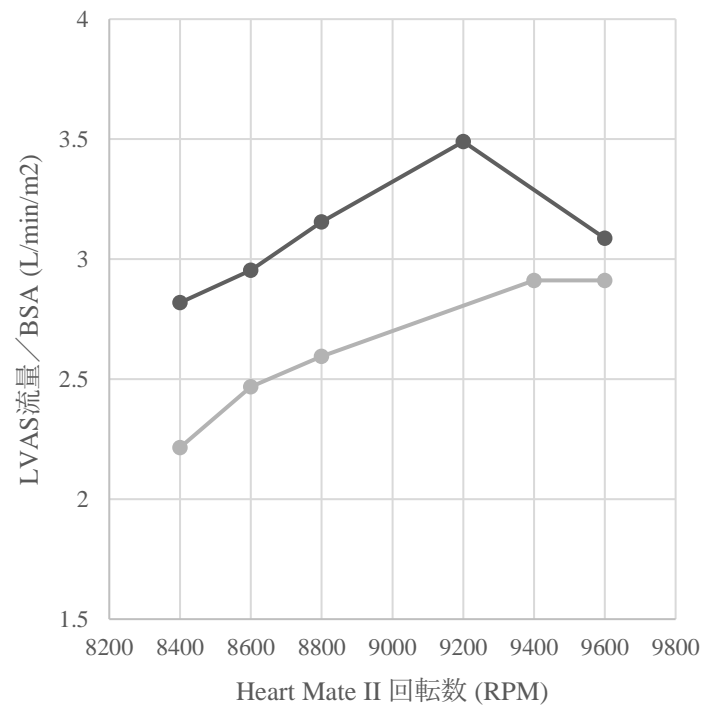
回転数は 1 分間の総回転数である RPM(Revolution Per Minutes)で表示した。

図 3 LVAS 回転数と LVAS 流量／BSA の関係

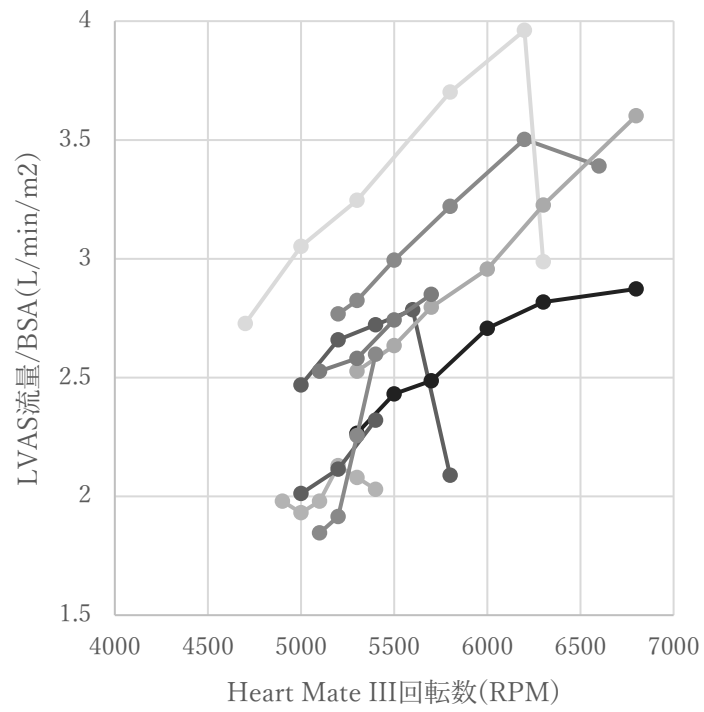
#### （1）HeartWare HVAD 2 症例



(2) HearMate II 2 症例



### (3) HeartMate III 9 症例

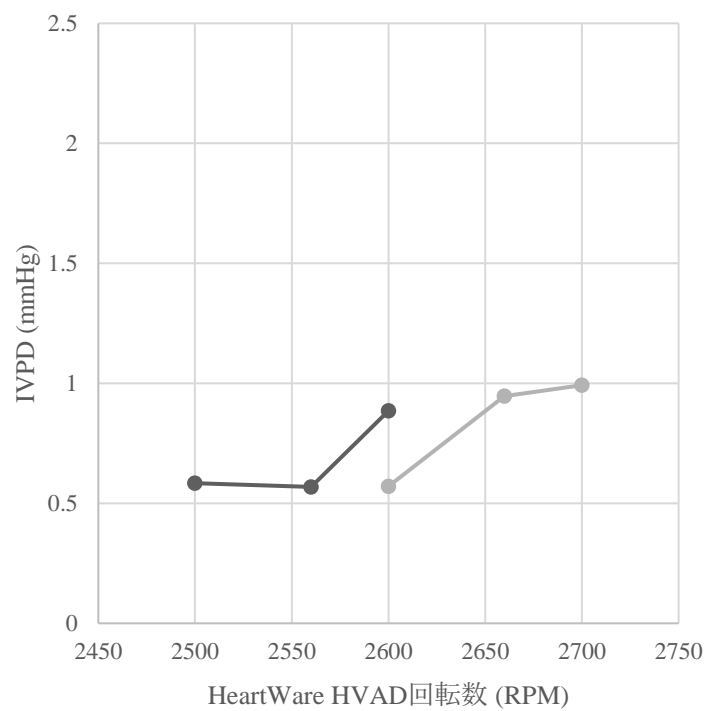


## LVAS 回転数と IVPD

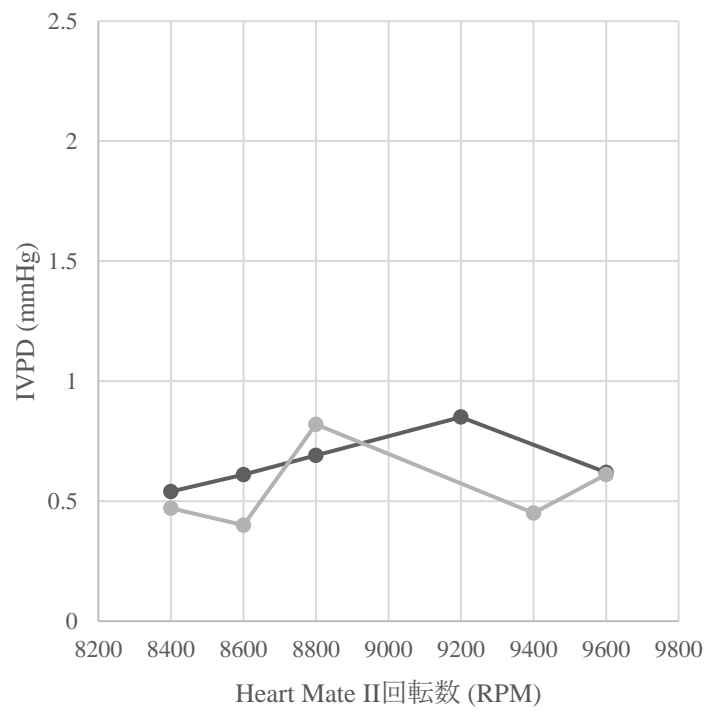
同様に、HeartWare HVAD、HeartMate II、HeartMate III それぞれに LVAS 回転数と IVPD の関係をまとめた（図 4）。

図 4 LVAS 回転数と IVPD の関係

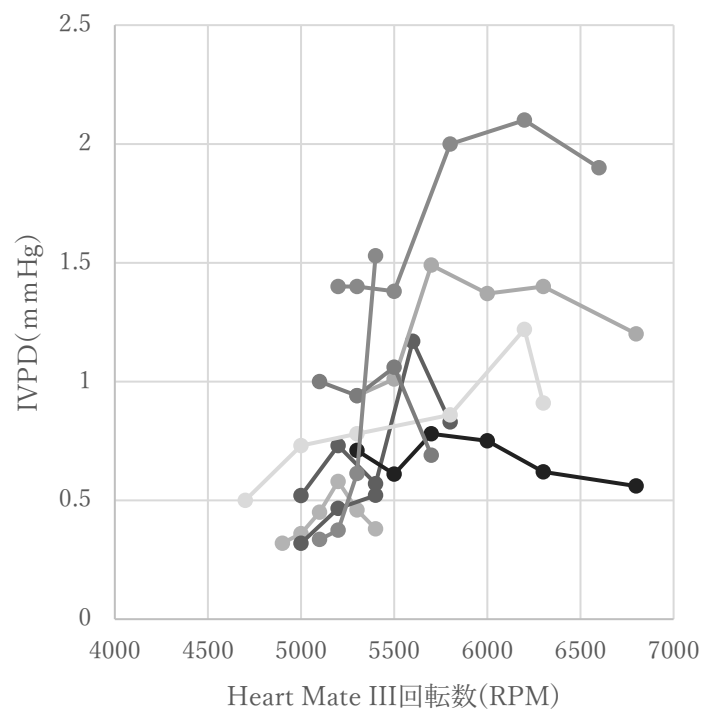
（1）HeartWare HVAD 2 症例



(2) HearMate II 2 症例



### (3) HeartMate III 9 症例



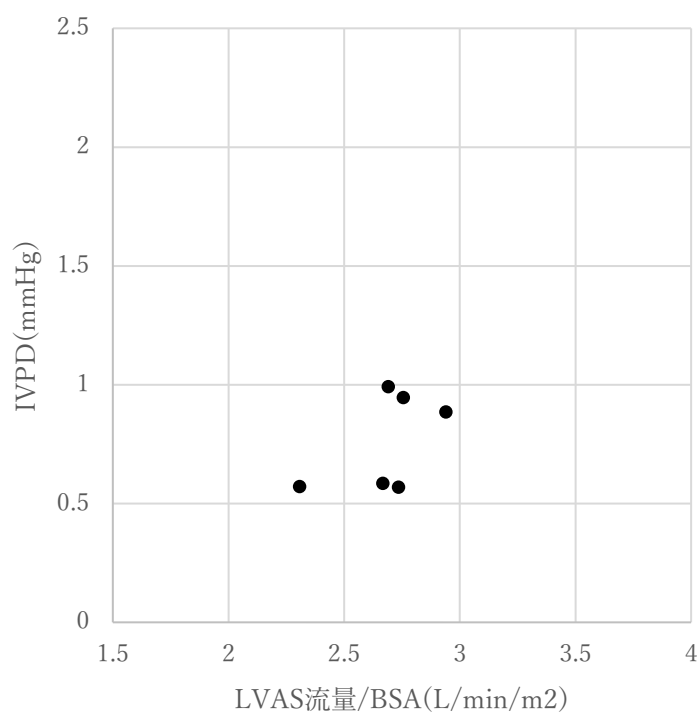


## LVAS 流量／BSA と IVPD

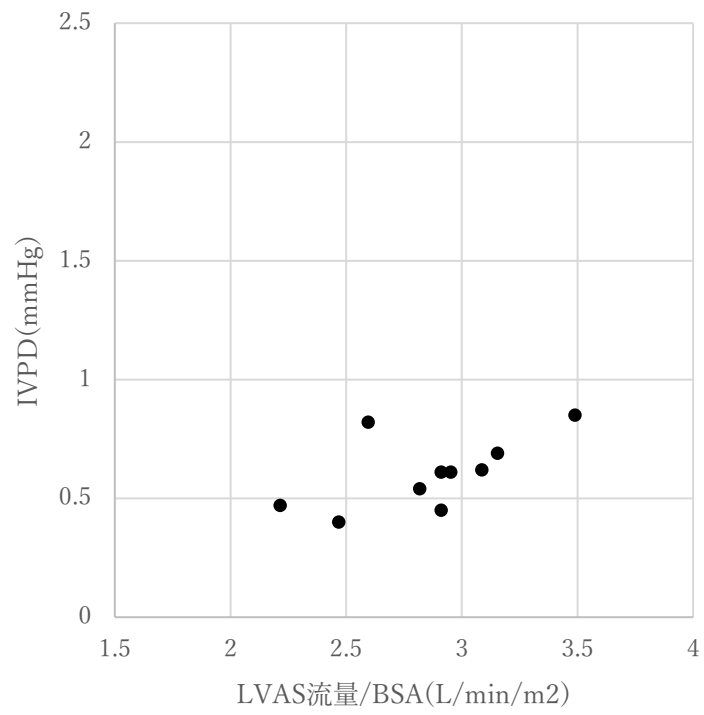
先の 2 グラフの縦軸であった LVAS 流量／BSA と IVPD を 2 軸とするグラフを  
散布図にまとめると以下のものであった（図 5）。

図 5 LVAS 流量／BSA と IVPD

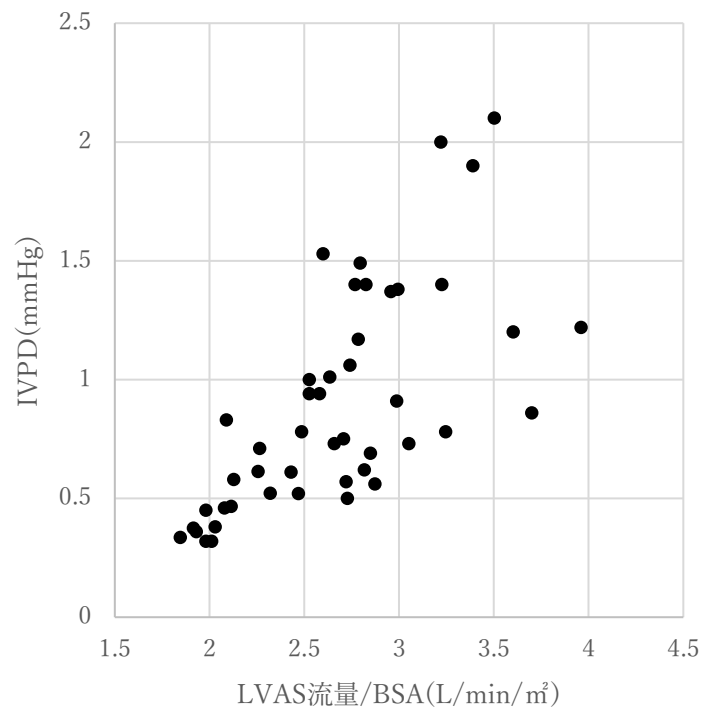
（1）HeartWare HVAD 2 症例



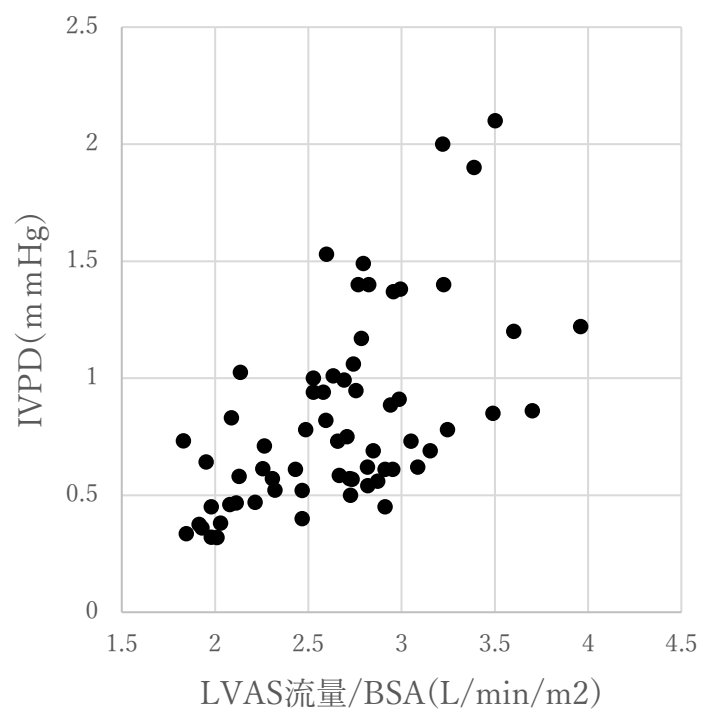
(2) HeartMate II 2 症例



(3) Heart Mate III 9 症例



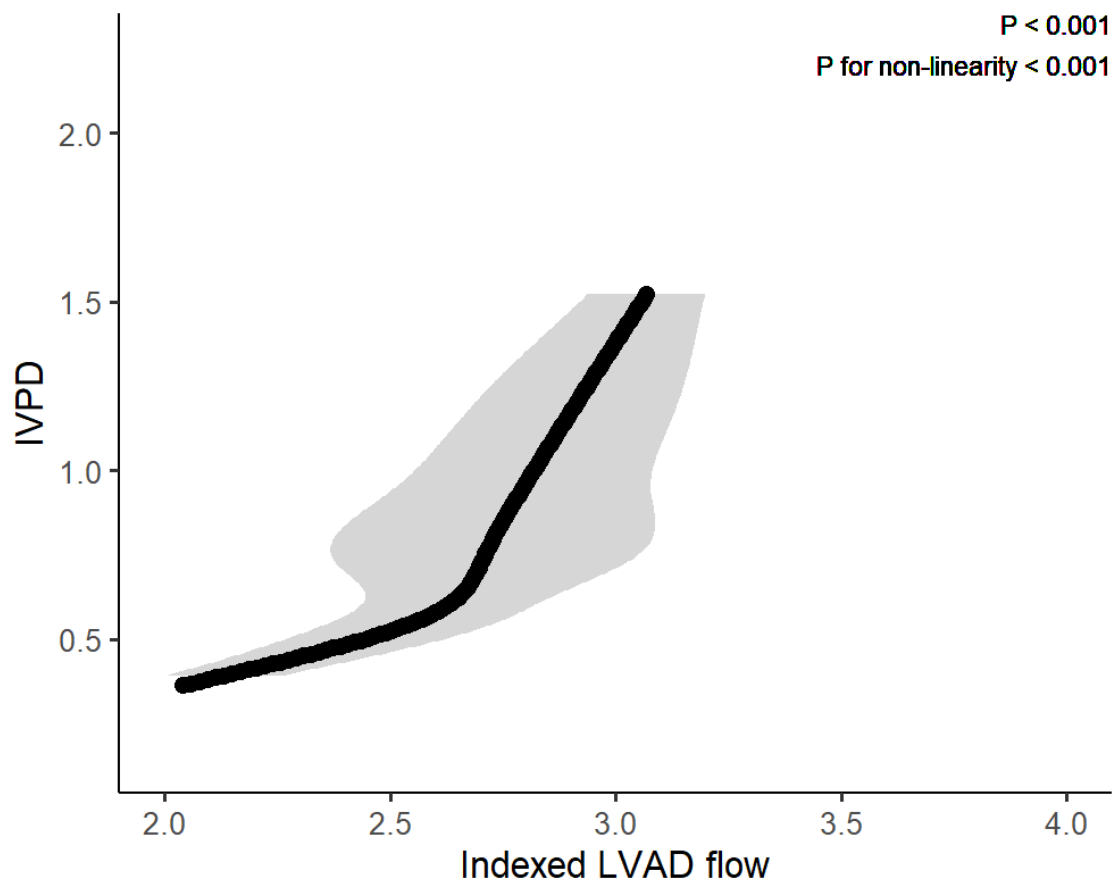
(4) 全 13 症例



### LVAS 流量／BSA と IVPD 非線形回帰分析

また、前述の方法に記載した非線形回帰分析を行うと、LVAS 流量／BSA と IVPD は統計学的に有意に正の相関関係にあった ( $p < 0.001$ )。

図6 非線形回帰分析 LVAS 流量／BSA と IVPD



p < 0.001

回帰式 : Indexed LVAS flow =  $0.902 + 3.135 \times \text{IVPD} - 13.842 \times \text{pmax}[(\text{IVPD} - 0.375), 0]^3 + 31.537 \times \text{pmax}[(\text{IVPD} - 0.569), 0]^3 - 18.293 \times \text{pmax}[(\text{IVPD} - 0.730), 0]^3 + 0.573 \times \text{pmax}[(\text{IVPD} - 0.965), 0]^3 + 0.025 \times \text{pmax}[(\text{IVPD} - 1.490), 0]^3$

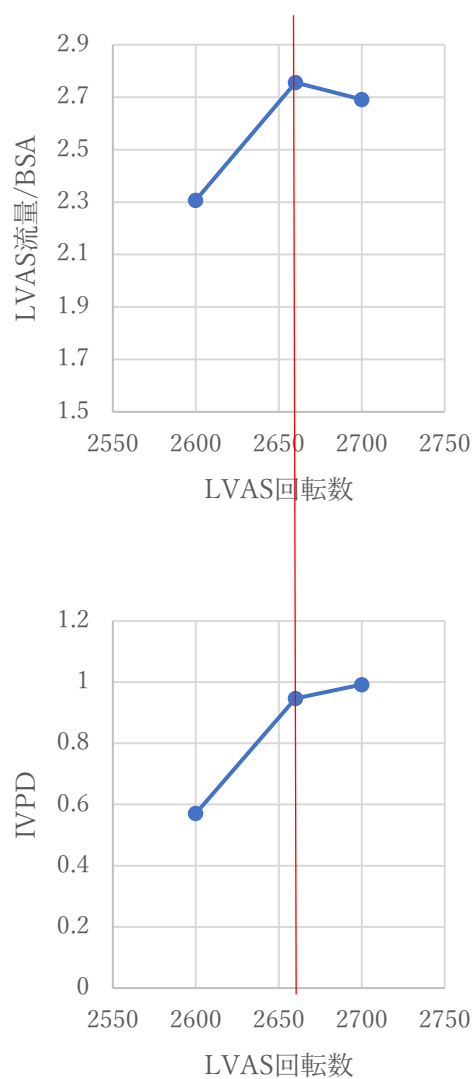
※ pmax[a, b] : a と b のうちでより大きい方の値

また、個別に症例検討を行った。LVAS 回転数ごとの LVAS 流量/BSA と IVPD の関係性は以下のものであった。(図 7)

図 7 症例の個別検討

※赤線は、それ以上に回転数を上げてても LVAS 流量が増加しないことが確認された回転数を示す

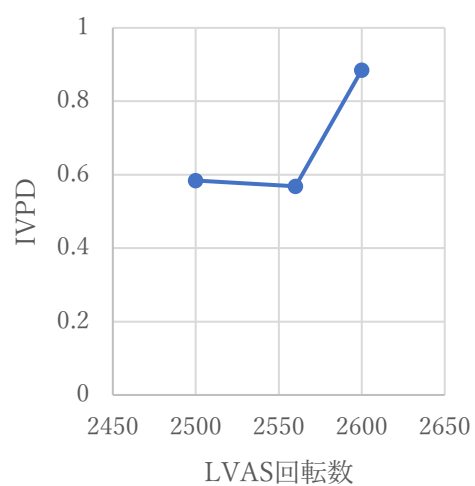
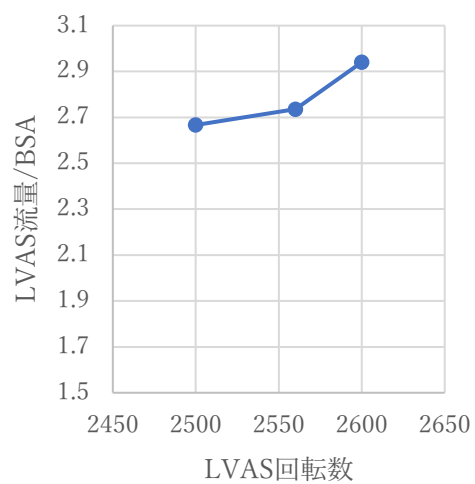
症例 1 拡張相肥大型心筋症、HeartWare HVAD



回転数 2660RPM で LVAS 流量、IVPD 共にプラトーに達した。LVAS 流量の最大値は 2660RPM 時で、IVPD 最大値は 2700RPM 時であった。

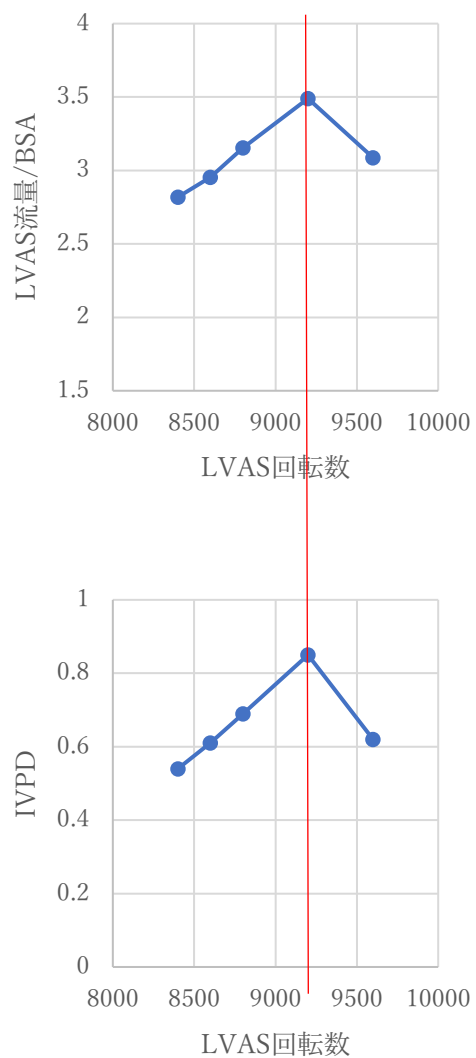


## 症例 2 拡張相肥大型心筋症、HeartWare HVAD



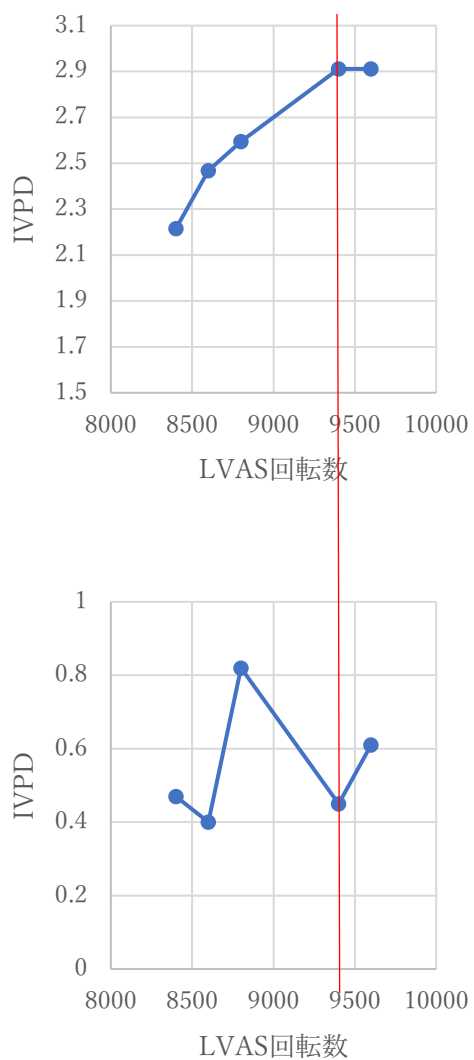
2600RPM よりさらに上げると LVAS 流量が増加するかどうか確認せずにテストを完了。流量・IVPD 共に 2600RPM の際に最大値を記録。

### 症例 3 拡張型心筋症 HeartMate II



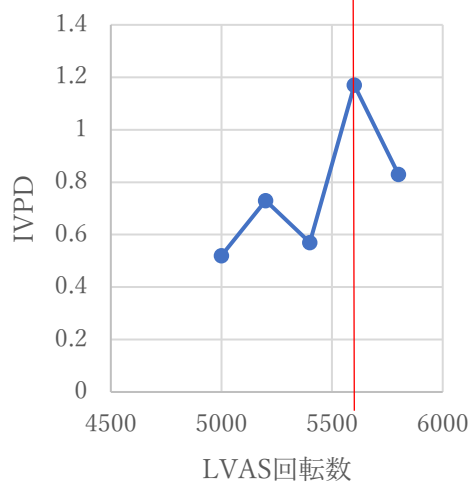
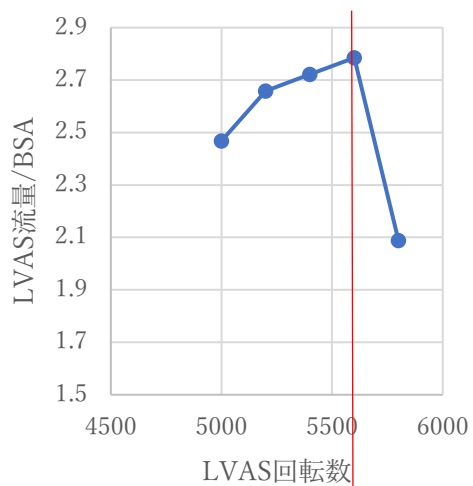
9200RPM で流量・IVPD 最大値を記録し、それ以上に回転数を上げると共に減少した。

#### 症例 4 拡張相肥大型心筋症 HeartMate II



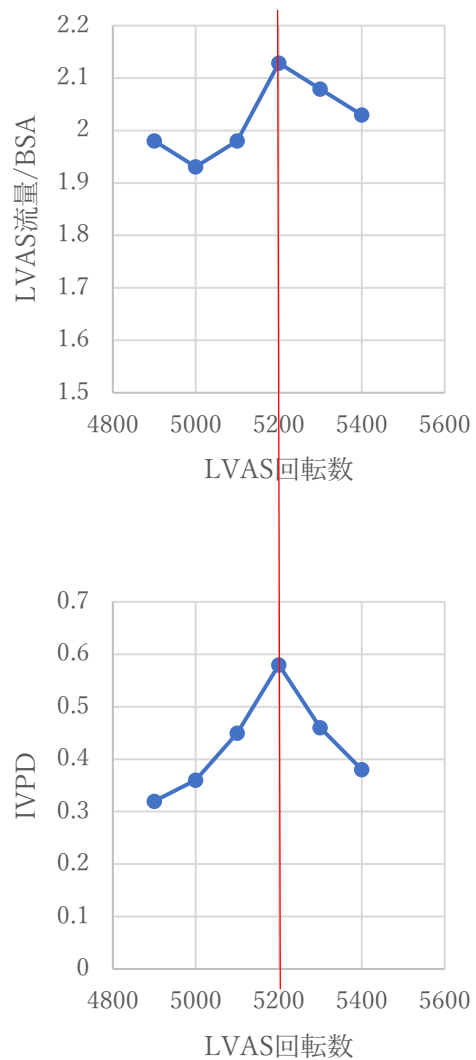
9400RPM で LVAS 流量は最大値を示し、その後は回転数を上げても流量は増加しなかった。IVPD は LVAS 流量が最大となる前に最大値を記録した。

## 症例5 心サルコイドーシス Heart Mate III



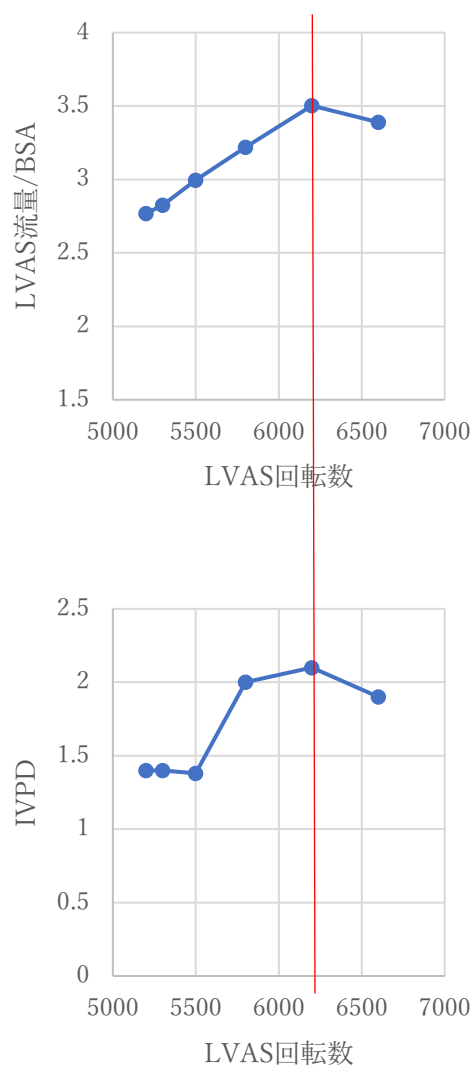
5600RPM で流量・IVPD 共に最大値を記録し、それ以上にあげると急激に LVAS 流量は減少した。低回転数では IVPD は単調増加ではなく増減していたが、LVAS 流量がプラトーに達したところで急上昇した。

## 症例 6 亜急性期心筋梗塞、Heart Mate III



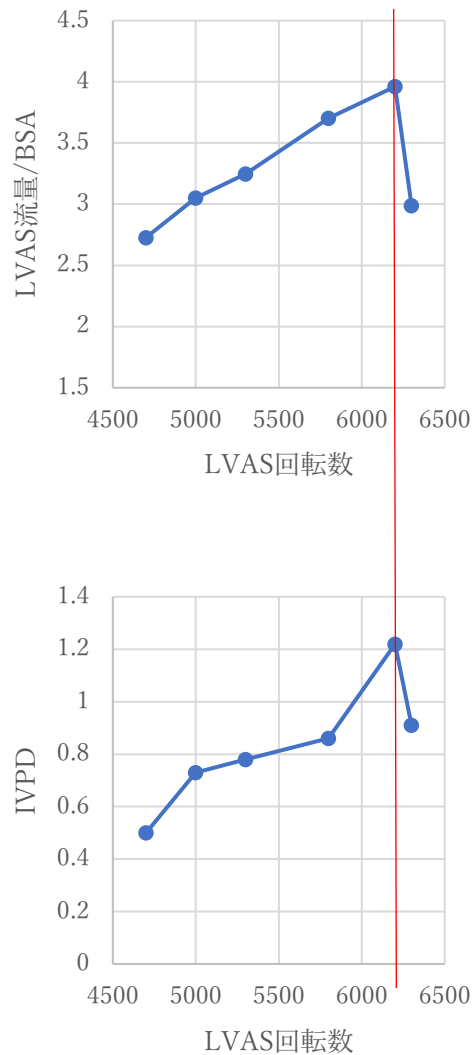
5200RPM で流量・IVPD 共に最大値を示し、それ以上の回転数ではともに減少した。

## 症例 7 拡張型心筋症、Heart Mate III



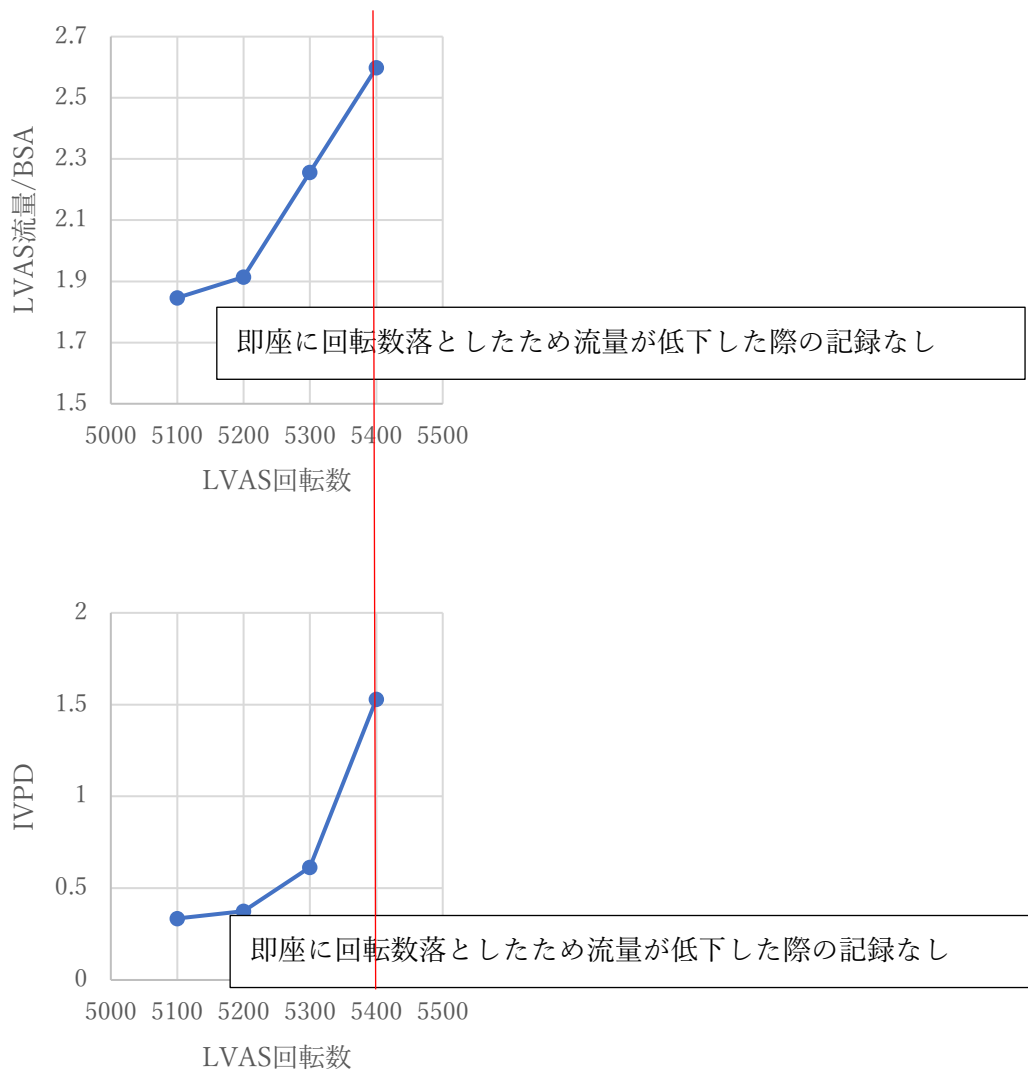
IVPD は、流量が最大となる回転数よりも低い回転数で、より早くプラトーに達した。

## 症例 8 拡張型心筋症、HeartMate III



IVPD は低回転数で一度プラトーに達し、最大流量を記録した回転数でさらに一段階上昇した。その後流量急落と共に IVPD も減少した。

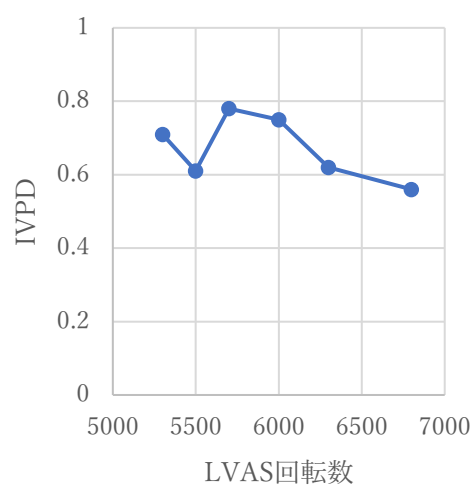
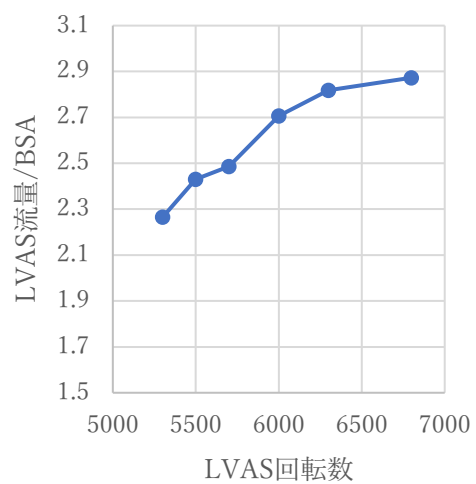
## 症例 9 周産期心筋症、HeartMate III



記録に残った回転数以上に回転数を上げると LV サッキングを起こしたため即座に回転数を落とし記録なし。LV サッキング直前の流量最大となった回転数時の IVPD は、低回転数の時の IVPD よりも 2 倍以上に上昇していた。

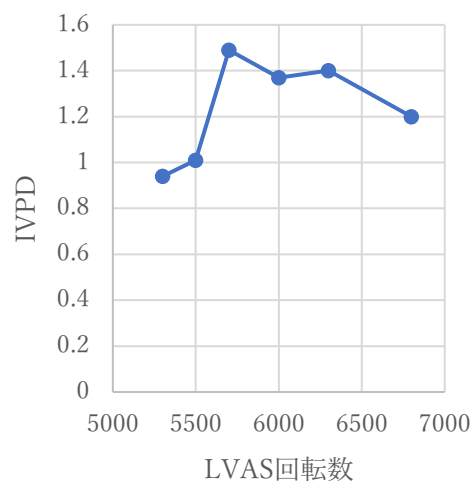
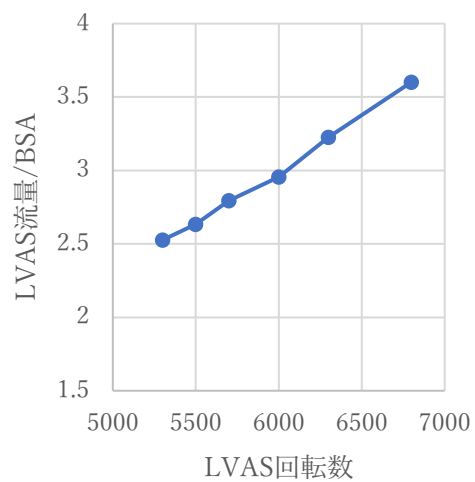


## 症例 1 0 拡張型心筋症、HeartMate III



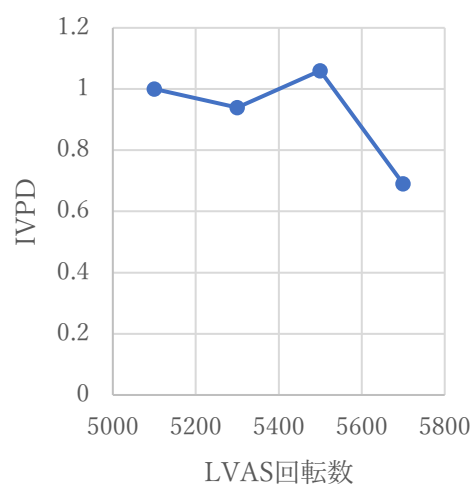
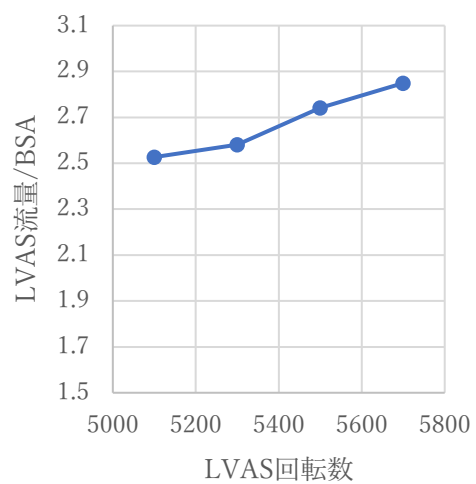
LVAS 流量の減少を確認するまで回転数を上げることなくテストを完了。流量が  
プラトーに達する前に IVPD はプラトーに達し、その後減少に転じた。

### 症例 1 1 心サルコイドーシス、HeartMate III



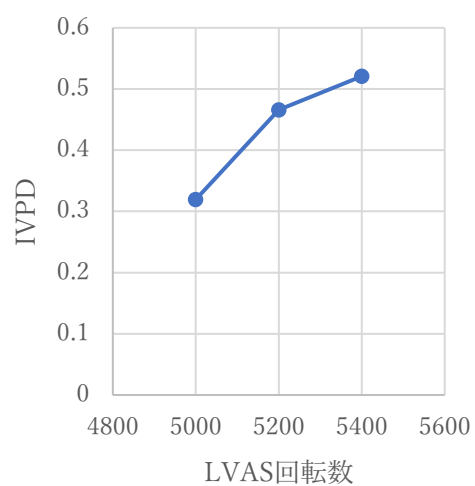
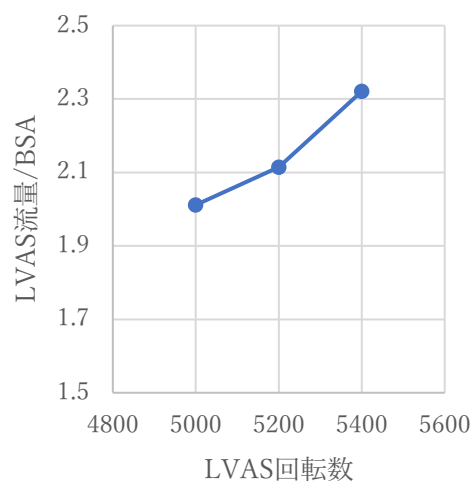
LVAS 流量の減少を確認するまで回転数を上げることなくテストを完了。流量が  
プラトーに達する前に IVPD はプラトーに達し、その後減少に転じた。

## 症例 1 2 拡張型心筋症、HeartMate III



LVAS 流量の減少を確認するまで回転数を上げることなくテストを完了。流量が  
プラトーに達する前に IVPD はプラトーに達し、その後減少に転じた。

### 症例 1 3 拡張相肥大型心筋症、HeartMate III



LVAS 流量の減少を確認するまで回転数を上げることなくテストを完了。IVPD も回転数を上げるとともに単調増加傾向にあった。

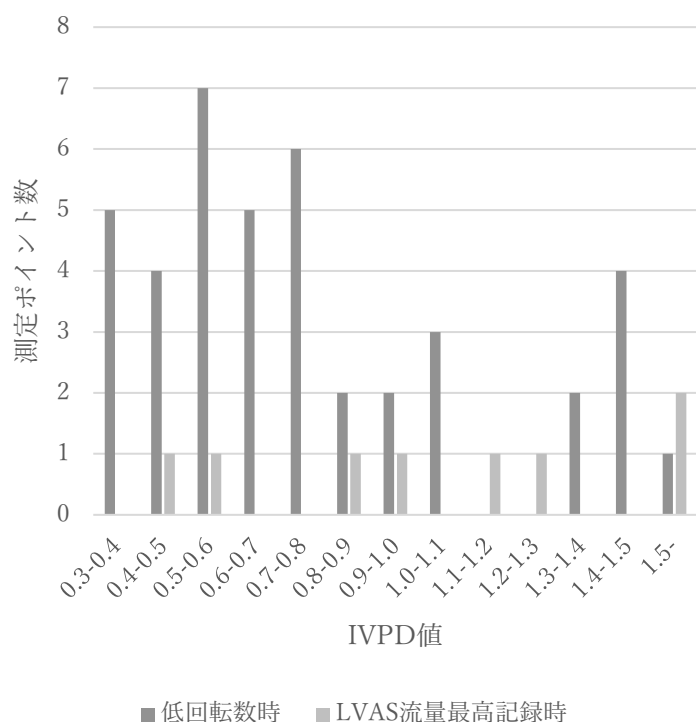
本研究では、13 症例に合計 62 条件での測定がなされた。

LVAS 流量が上昇しないことが確認されるまで回転数を上げた 8 症例（即座に回転数を落としたため急落時の記録がない 1 症例を含む）中に合計 40 条件での測定が行われた。40 条件の内訳は、LVAS 最高流量を記録した回転数での測定が 8 ポイント、それよりも高回転数での回転数過多の条件での測定が 8 ポイント、より低回転数の条件での測定が 24 ポイントであった。

一方で、LVAS 回転数を上げた際に LVAS 流量が減少するまで回転数を上げずにテストを完了した 5 症例中に合計 22 条件で測定が行われた。それより回転数を上げると流量がどうなるか未確認の 5 ポイントと、より低回転数での測定 17 ポイントであった。

測定時の回転数以上に回転数を上げてても LVAS 流量が増加しないことが確認された 8 ポイントの IVPD 値（平均  $1.11 \pm 0.53 \text{ mmHg}$ ）の分布と、より低回転数で測定された 41 ポイントの IVPD 値（平均値  $0.78 \pm 0.39 \text{ mmHg}$ ）の分布をまとめると図 8 のようになった。

図8 IVPD 値による分布図



IVPD 閾値について、0.85mmHg 以上をカットオフ値とすると、LVAS 流量最高記録を検出する際の感度と特異度の和が最大となった。

※LVAS 流量最高記録時 8 ポイント中、IVPD $\geq$ 0.85mmHg であったのが 6 ポイント（感度 75.0%）

※低回転数時 41 ポイント中、IVPD<0.85mmHg であったのが 28 ポイント（特異度 68.3%）

## 第6章 考察

本研究前に立てた臨床仮説の通り、本研究の結果では LVAS 流量／BSA と IVPD は正の相関関係にあった ( $p < 0.001$ )。

本研究結果から、本研究を実施する上で事前に立てた臨床仮説は、LVAS 装着患者の循環動態をある程度的確に捉えていたと考えられた。CPB 離脱時のテスト中の IVPD 値の変動を測定しておけば、テスト後に多要因が短時間で変動する術中の回転数設定において有効に使用できる可能性がある。

また、図7の各症例個別症例検討において、IVPD の変遷と LVAS 流量の変遷パターンは必ずしも一致しない可能性が合わせて示唆された。巨視的な評価ではないものの、13 症例のうちに IVPD と LVAS 流量のピークがほぼ同等であった8 症例に対し、IVPD 値のピークが LVAS 流量のピークよりも低い LVAS 回転数に認められる症例が5 症例 (38.5%) 認められた。この差異が何により生み出されるものかは本研究から探ることは不可能だが、本研究により、症例の何らかの条件によっては IVPD 値上昇のピークが LVAS 流量のピークよりも先んじて認められる可能性が示唆された。

LVAS 流量と相関する簡便かつ客観的な臨床指標が既存報告にないのが、LVAS

装着術の CPB 離脱直後の不安定な急性期の循環管理における循環器麻酔科医にとっての臨床課題であった。前述したように、LVAS 装着患者の LVAS 回転数過多に伴う循環不全徴候は、他に類似した循環挙動を呈する状況がない非常に特殊な循環動態であり、その特殊な循環動態を正確に捉えることが可能な臨床指標に乏しいのであろう。心エコー図が有用ではあったが、動的な定性的評価であり、客観性に乏しく簡便性にも欠けていた。

本研究の臨床仮説では、LVAS 回転数を上昇させたにも関わらず IVPD が低下する所見は、左房圧の低下が認められるケースであると予想した。これは、左房血流量の相対的な低下によって認められる心エコー図の拡張期心室中隔奇異性運動と基本的な概念は同一であると考えられる。本研究前に立てた臨床仮説では、「左房圧の低下=LVAS 流量の低下」を前提としており、左房圧が低下すれば LVAS 流量は低下すると予測していた。しかしながら、IVPD のピークが LVAS 流量のピークに比べてより低回転数で認められた症例が複数含まれた本研究の結果を踏まえると、この前提は必ずしも正しくない可能性が示唆された。過去の報告で、LVAS の陰圧によって心室中隔が左室側へ引き込まれることで右室の壁応力が上昇して肺循環が悪化するという報告(35)がある一方で、左房圧低下で右室の後負荷が低下して肺循環が改善することを右心系カテーテルと 3D 心エ



コー図を用いて右室の圧容量曲線を描くことによって示した研究(36)もある。

したがって、左房圧の低下は、必ずしも LVAS 装着患者の循環動態悪化を意味しない可能性がある。そして、IVPD 値では、この相反する循環動態変動のどちらが起きているのかを、LVAS 流量の変動と組み合わせて評価することで鑑別することが可能になるかもしれない。この現象を正しくとらえて評価するためには、IVPD 値と右心系カテーテルによる測定圧との比較や、IVPD 値と熟練したエコー検者による定性的エコー読影所見との比較を行うさらなる研究が求められる。

### 本研究のデータ採取における制約

後方視的観察研究の限界として、あくまでも通常診療の範囲内で観察した事象を観察的に捉えているのみであり、本研究の IVPD 測定に対して厳密な測定ポイントが統一されておらず、症例毎の画一化がされていない。LVAS 流量が頭打ちするまで回転数上昇をさせていない症例も 5 例 (38.5%) 存在し、その 5 例においてさらに LVAS 回転数を上昇させた際に IVPD 値が同様の推移を示すかどうかはわからない。また症例毎の測定ポイント数や、LVAS 回転数を徐々に上げていく方法も統一されていない。図 8 では IVPD 値の層別化を行い、IVPD の絶対値による LVAS 最大流量を記録する回転数を同定する指標としての価値を探

ったが、各症例によって測定ポイント数が不統一で、また全例で LVAS 最大流量を記録する LVAS 回転数を同定することもできていない。したがって本研究ではあくまでも参考解析と考えられ、真の感度・特異度を判定するためには、体系的なデータ取得に基づくさらなる研究が必要である。

### VFM の RPM による IVPD 測定による制約

左室内 VFM は、2 次元平面上の左室壁運動を境界条件として、左室内の血流をベクトルとして表記する解析方法である。したがって、VFM の原理に記載した通り、2 次元平面に対して法線方向の運動に関しては完全に無視をして解析を行っている。

また、VFM の RPM により IVPD を測定する最大の制約は、時間分解能の低下である。カラードップラーモード単独による測定結果から IVPD を算出する方法と比較して、VFM により IVPD を測定すると、左室全体のカラードップラー画像が必要となることから、その撮像範囲の大きさのためにフレームレート (FR) が大きく低下してしまうという制約を有する。今回の研究では左室拡大を呈している患者が多く含まれており、左室内腔の断面積が正常よりも大きいため、その分だけ時間分解能は低下し、本研究においては大きな制約となる。具体的には、カラードップラーモードにより算出した FR が 80–90Hz に到達するのに対し、

本研究で行った左室 VFM 解析では、20–25Hz 程度の FR であった。IVPD が拡張期の最大圧較差を定義したものであるため、時間分解能の低下は、測定結果の不正確さにつながる恐れがある。

### 今後の発展性における制約

LVAS 装着患者で IVPD を測定するためには、経胸壁心エコー図では不可能で、経食道心エコー図でなければならないという制約がある。LVAS 装着患者で IVPD 測定を測定するためには、左房と左室を超音波プローベから長軸方向に捉える必要がある。短軸方向で捉えても、カラードップラーで正しく評価できず、圧較差の積分値を算出できないためである。LVAS 装着患者では、左室心尖部に LVAS 本体の機械デバイスが留置されてしまうため、経胸壁心エコー図検査の心尖部アプローチにて左室と左房を超音波ビーム上に描出することが不可能である。そのため、経胸壁心エコー図検査よりも侵襲度の高い経食道心エコー図検査を施行する必要がある。

本研究のように、LVAS 装着術周術期の急性期管理に IVPD 値を利用する上では、患者が全身麻酔下であるため、LVAS 装着術中の急性期管理を行う上での指標として使用する上では大きな制約とはならない。しかし、慢性期など覚醒状態の患者に対して施行する場合には、検査自体の侵襲度を考慮に入れる必要があ

る。

### IVPD の強み

IVPD の具体的な強みは

- ・手順さえ覚えてしまえばさほど測定に技術を必要としないこと
- ・明瞭に数値として表現できること
- ・本研究では術後に解析を行ったが、実際には手術中にその場で数分以内に算出可能であること

---

であると考え。IVPD は図 2 で提示した心エコー図で算出することが可能である。IVPD 算出に必要な画像の条件は、左房と左室が超音波ビーム方向に捉えられていることである。これは経食道心エコー図検査においては描出することは比較的容易で、心室中隔の拡張期奇異性運動を動的に正確に読影することに比較すれば熟練を必要としない。CPB 離脱直後の定常状態で実施されるテスト中の IVPD 値を参考にして、その後の術中及び集中治療分野における循環管理に活用させる方法が考えられる。また数値化可能な指標であるため、絶対的な指標として確立させることも今後の研究次第では可能かもしれない。現状では LVAS 装着術周術期の LVAS 回転数への介入は担当者毎の経験則に依存する部分も大

きく、絶対的な方法論があるとは言い難い。そのような領域における簡便かつ客観性を担保しうる指標は、臨床的に大きな意味があることだと考える。

---

## 第7章 結語

単施設後方視的観察研究の結果、LVAS 装着術 13 症例中の CPB 離脱時に行われる LVAS 至適回転数を探るテストにおいて、IVPD は LVAS 流量/BSA と正の相関関係を示した ( $p<0.001$ )。また各症例の個別解析の結果、IVPD 値のピークが LVAS 流量のピークよりも先んじて観察されるケースが 5 症例 (38.5%) 認められた。

LVAS 装着術中 CPB 離脱時に行われるテスト中の IVPD 値を測定しておくことにより、その後の急性期管理において IVPD 値は簡便かつ客観的な臨床指標となる可能性がある。

---

## 謝辞

本論文は、筆者が東京大学医学部医学系研究科博士課程における研究成果をまとめたものである。本研究にあたり、東京大学医学系研究科麻酔科学講座において、内田寛治教授および山田芳嗣前教授には指導教官として本研究実施の機会を与えていただき、また国立循環器病研究センターの麻酔科：大西佳彦部長、吉谷健司医長、金沢裕子医長、渡邊健司専門修練医にはデータ取得において多大な御協力をいただいた。ここに深謝の意を表する。国立循環器病研究センター外科系集中治療科：南公人医師にはデータ取得・統計解析において多大な御協力をいただいた。ここに深謝の意を表する。国立循環器病研究センター心臓外科には本研究への深い御理解と御協力をいただいた。ここに深謝の意を表する。

---

## Reference

1. Brouwers C, Denollet J, De Jonge N, Caliskan K, Kealy J, Pedersen SS. Patient-Reported Outcomes in Left Ventricular Assist Device Therapy: A Systematic Review and Recommendations for Clinical Research and Practice. 2011;4(6):714-23.
2. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of Bridge to Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Posttransplantation Mortality. *Circulation*. 2019;140(6):459-69.
3. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM, Hothi S, Tzeng BH, Brodie DA, Birks E, Tan LB. Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1924-33.
4. Kumpati GS, McCarthy PM, Hoercher KJ. Left ventricular assist device bridge to recovery: a review of the current status. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S103-8; discussion S14-5.
5. Allen LA, McIlvennan CK, Thompson JS, Dunlay SM, LaRue SJ, Lewis EF, Patel CB, Blue L, Fairclough DL, Leister EC, Glasgow RE, Cleveland JC, Jr., Phillips C, Baldrige V, Walsh MN, Matlock DD. Effectiveness of an Intervention Supporting Shared Decision Making for Destination Therapy Left Ventricular Assist Device: The DECIDE-LVAD Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):520-9.
6. Kohne I. Review and reflections about pulsatile ventricular assist devices from history to future: concerning safety and low haemolysis-still needed. *J Artif Organs*. 2020.
7. Mariani S, Hanke JS, Li T, Merzah AS, Chatterjee A, Deniz E, Haverich A, Schmitto JD, Dogan G. Device profile of the heartware HVAD system as a bridge-to-transplantation in patients with advanced heart failure: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(12):1003-15.
8. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF, Poirier VL, Butler KC. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S116-20; discussion S4-6.
9. Bourque K, Gernes DB, Loree HM, 2nd, Richardson JS, Poirier VL, Barletta N, Fleischli A, Foiera G, Gempp TM, Schoeb R, Litwak KN, Akimoto T, Watach MJ, Litwak P. HeartMate III: pump design for a centrifugal LVAD with a magnetically levitated rotor. *ASAIO J*. 2001;47(4):401-5.
10. Yoshioka D, Takayama H, Garan RA, Topkara VK, Han J, Kurlansky P, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, Takeda K. Contemporary outcome of unplanned right ventricular assist



device for severe right heart failure after continuous-flow left ventricular assist device insertion. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2017;24(6):828-34.

11. de By TM, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, Leprince P, Martinelli L, Meyns B, Morshuis M, Netuka I, Potapov E, Zittermann A, Delmo Walter EM, Hetzer R, members E. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):770-6; discussion 6-7.

12. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1495-504.

13. Ghia J, Andersen NB. Pulmonary function and cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 1970;212(4):593-7.

14. Celik SK, Cevik A, Buket S, Charchafli J, O'Connor MF. Case 3--2004: acute multisystem organ failure in the immediate postoperative period after routine CABG surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(3):366-74.

15. Friedrich B, Schmidt R, Reiss I, Gunther A, Seeger W, Muller M, Thul J, Schranz D, Gortner L. Changes in biochemical and biophysical surfactant properties with cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med*. 2003;31(1):284-90.

16. McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ, Johengen MJ, Kon A, Heidersbach RS, Black SM, Fineman JR. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III172-8.

17. Chello M, Mastroroberto P, Cirillo F, Bevacqua E, Carrano A, Perticone F, Marchese AR. Neutrophil-endothelial cells modulation in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14(4):373-9.

18. Albert CL, Estep JD. How to Optimize Patient Selection and Device Performance of the Newest Generation Left Ventricular Assist Devices. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21(9).

19. Uriel N, Burkhoff D, Rich JD, Drakos SG, Teuteberg JJ, Imamura T, Rodgers D, Raikhelkar J, Vorovich EE, Selzman CH, Kim G, Sayer G. Impact of Hemodynamic Ramp Test-Guided HVAD Speed and Medication Adjustments on Clinical Outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(4).

20. Bohonos CJ, Bechtum EL, Luckhardt AJ, Clavell AL, Stulak JM, Boilson BA. Ventricular tachycardia and preload deficiency post LVAD - The importance of integrated assessment. *Heart Lung*. 2020.

21. Topilsky Y, Maltais S, Oh JK, Atchison FW, Perrault LP, Carrier M, Park SJ. Focused review on transthoracic echocardiographic assessment of patients with continuous axial left

ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:187434.

22. Paluszkiwicz L, Borgermann J. The value of echocardiographic examination in predicting right ventricular heart failure in patients after the implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(6):931-7.
23. Ling D, Rankin JS, Edwards CH, 2nd, McHale PA, Anderson RW. Regional diastolic mechanics of the left ventricle in the conscious dog. *Am J Physiol.* 1979;236(2):H323-30.
24. Falsetti HL, Verani MS, Chen CJ, Cramer JA. Regional pressure differences in the left ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1980;6(2):123-34.
25. Courtois M, Kovacs SJ, Ludbrook PA. Physiological early diastolic intraventricular pressure gradient is lost during acute myocardial ischemia. *Circulation.* 1990;81(5):1688-96.
26. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(6):H2507-15.
27. Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults. Non-invasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1985;54(4):396-404.
28. Ohara T, Niebel CL, Stewart KC, Charonko JJ, Pu M, Vlachos PP, Little WC. Loss of adrenergic augmentation of diastolic intra-LV pressure difference in patients with diastolic dysfunction: evaluation by color M-mode echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(9):861-70.
29. Rovner A, Greenberg NL, Thomas JD, Garcia MJ. Relationship of diastolic intraventricular pressure gradients and aerobic capacity in patients with diastolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2081-8.
30. Yamamoto Y, Takahashi K, Takemoto Y, Kobayashi M, Itatani K, Shimizu T, Itakura A, Takeda S. Evaluation of Myocardial Function According to Early Diastolic Intraventricular Pressure Difference in Fetuses. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(11):1130-7 e1.
31. Asami R, Tanaka T, Shimizu M, Seki Y, Nishiyama T, Sakashita H, Okada T. Ultrasonic Vascular Vector Flow Mapping for 2-D Flow Estimation. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(7):1663-74.
32. Garcia D, Del Alamo JC, Tanne D, Yotti R, Cortina C, Bertrand E, Antoranz JC, Perez-David E, Rieu R, Fernandez-Aviles F, Bermejo J. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29(10):1701-13.
33. Matsuura K, Shiraishi K, Sato K, Shimada K, Goya S, Uemura A, Ifuku M, Iso T, Takahashi K, Tanaka R. Left ventricular vortex and intraventricular pressure difference in dogs under various loading conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(4):H882-H8.
34. Jensen JA, Nikolov S, Yu ACH, Garcia D. Ultrasound Vector Flow Imaging: I: Sequential

Systems. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control. 2016;1-.

35. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new "twist" on right heart failure with left ventricular assist systems. J Heart Lung Transplant. 2017;36(7):701-7.

36. Kanemaru E, Yoshitani K, Kato S, Fujii T, Tsukinaga A, Ohnishi Y. Comparison of Right Ventricular Function Between Patients With and Without Pulmonary Hypertension Owing to Left-Sided Heart Disease: Assessment Based on Right Ventricular Pressure-Volume Curves. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(1):143-50.