

博士論文

定常流型左室補助人工心臓に併用する自己心拍同期回転数制御
システムが術後慢性期・覚醒状態に生体に及ぼす影響について
の研究

伊 達 数 馬

目次

1 要旨

2 序文

3 実験

3.1 成ヤギに対する抗凝固療法に関する検討

3.1.1 方法

3.1.2 結果

3.1.3 考察

3.2 NHLCS の術後慢性期・覚醒状態に生体へ及ぼす影響に関する検討

3.2.1 方法(バイパス率変更実験・回転数差変更実験)

3.2.2 結果①(バイパス率変更実験)

3.2.3 結果②(回転数差変更実験)

3.2.4 考察

4 結論

1. 要旨

現在開発中である植込み型定常流左室補助人工心臓に対する制御システム(自己心拍同期回転数制御システム)を使用し、本研究では、正常心の成ヤギに EVAHEART を装着、術後 14 日目に、同システムを利用して Continuous mode(定常回転)、Co-pulse mode(収縮期に回転数が増加)、Counter-pulse mode(拡張期に回転数が増加)で駆動させ、さらにはバイパス率(ポンプ流量/大動脈流量+ポンプ流量)を変化させる検討、増加回転数を変化させる検討を行った。各モードにおいて拍動性・左室負荷・心拍数が定常回転と比較して収縮期補助で有意に増加し、拡張期補助で有意に減少した。また増加回転数の変化で拍動性が変化した。本研究により慢性期にも左室負荷・拍動性を制御できうることが示された。

2. 序文

重症心不全治療の現状

重症心不全患者に対する治療としては、強心剤・利尿剤・血管拡張剤などの内科的治療や、CRT や CRT-D などの心臓再同期療法、左室形成術や僧帽弁形成術などの外科的治療が行われ、ある一定の成績を得るようになってきたが、これらの治療が奏功しない患者に対しては、補助人工心臓（VAD）を始めとした補助循環治療や心臓移植が選択されるようになってきている。補助人工心臓は、本邦においては、1980 年代に国産型 TOYOBO に代表される拍動流型第 1 世代の臨床応用が始まり、これまで最も多く使用されてきたが、サイズや耐久性、出血や感染といった合併症の問題から、1990 年代後半より拍動性を持たない第 2 世代の定常流型補助人工心臓が開発され装置の小型化が進んだ。さらに長期耐久性を追及した結果、21 世紀に入り非接触式軸受けを持つ第 3 世代補助人工心臓が開発され現在に至っている。最近の調査では 10000 人以上の患者が人工心臓治療を受け、1 年生存率は 80%、2 年生存率は 70% 以上と報告されており¹、左室補助人工心臓(LVAD)は末期重症心不全患者に対する標準治療になりつつある。この進歩を支えているものは、これまでの経験に基づいた VAD 治療戦略・患者管理の向上だけでなく、より小さく、耐久性があり、信頼性が高い機械、特に定常流型 VAD の進歩に拠るところも大きいと考えられている。一方で、重症心不全に対する現状での究極的な治療法は心臓移植である。しかし、心臓移植の

施行数は世界的にも年間 3000 例程度と今後劇的に増加することは期待できない。本邦においても、1997 年 10 月に臓器移植法が施行され、脳死後の心臓移植が可能となったが、年間移植症例数は一桁であった。2010 年 7 月改正臓器移植法が全面施行され家族の承諾のみで臓器が提供できるようになり、また 15 歳未満からの臓器提供も可能となった。結果として移植症例数は少しずつ増加傾向にあるが、移植適応症例に比較する実際の移植症例数が極めて少ないという現実がある²。図 1 は本邦における LVAD 装着患者数と心臓移植患者数の推移を表したものである。

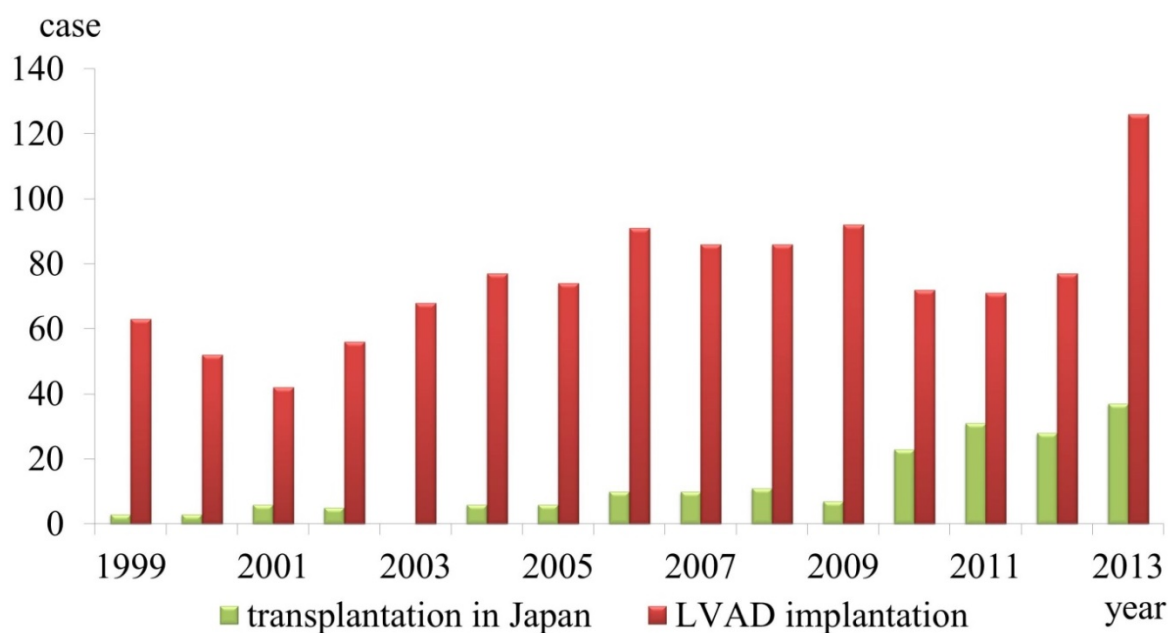


図 1：心臓移植ならびに左室補助人工心臓装着患者数の推移

1997 年 10 月臓器移植法が施行、脳死後の心臓移植が可能となったが、年間移植症例数は一桁であった。2010 年 7 月改正臓器移植法が全面施行され家族の承諾のみで臓器が提供できるようになり、また 15 歳未満からの臓器提供も可能となった。結果、移植症例数は少しずつ増加傾向にある。一方、補助人工心臓は 1994 年体外設置型が健康保険の適応となり年間 60-80 例程度装着されてきたが、2011 年 4 月植込み型補助人工心臓の保険償還により装着患者総数は増加の一途をたどっている。

BTR(Bridge to recovery)の考え方

VAD 装着の目的として当初は心臓移植へのブリッジ(BTT : Bridge to transplantation)としての使用法が一般的であったが、現在では補助中に自己心臓の機能回復により VAD を離脱する(BTR : Bridge to recovery)や、半永久的に VAD の補助を継続する(DT : Destination therapy)といった考え方も普及してきている。本邦においても 2011 年 4 月、EVAHEART と DuraHeart が BTT 適応として保険償還されて以降、VAD 装着患者総数は増加の一途をたどっている。一方で、心臓移植症例数は増加しているものの劇的な増加が見られるわけではなく、移植待機期間が数年に及ぶという結果となっている³。長期にわたる移植待機期間に対応するためにも、BTR を積極的に目指すことが、重症心不全患者にとって予後改善に寄与できる治療法ではないかと考えられているが、この実現には多岐にわたる集学的医療が必要であり、また離脱率を向上安定させるための離脱判断基準の検討を含めた難しい問題が山積している。これまでも、偶発的に LVAD 装着後心機能が回復した(いわゆる BTR)症例の報告はなされてきた⁴。LVAD 治療だけでなく、内科治療の進歩により、BTR が達成できる割合は増加が期待されており、1995 年から 2011 年の間に、ドイツの単一センターで実施された LVAD 植込みに おいて、原因となった心筋傷害の種類に関わらず 9.2%が BTR をなし得たとの報告⁵がある一方で、INTERMACS(Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)からの報告では BTR の割合は 1.2%に留まると報告されている¹。Frazier ら

は左室負荷を減弱させることで左室機能が回復すると報告している⁴。逆に、長期間左室を補助し続けることは心筋の萎縮を招きかねないといった報告もある⁶。これまでの様々な報告を総合し、私は自己心臓の機能回復においては、患者の状態に応じて適切な時期に左室に対する適切な負荷を与えることが有用ではないかと推測した。

拍動性について

近年普及してきた、定常流型 LVAD は、サイズが小さいことや植込みがより簡便になっていること、信頼性が向上していることなどの様々な利点を有しているが、拍動流ではない(拍動性が減弱する)という点は、全身の血管系や組織に対して悪影響を及ぼすのではないかという可能性も秘めている。本邦で保険償還されている定常流型 LVAD はその駆動回転数が一定であるが故に、収縮期圧が低下して拡張期圧が上昇し、左室機能低下による自己心拍出量の減少と併せて脈圧が消失し、拍動が減弱した血を全身に供給することとなる。

BTR との関連性では、左室への減負荷が BTR を促進することは、LVAD が生み出す流れのパターンによって、その達成率に変化が生じるかもしれないとも言われている。定常流と比較して拍動流において、BTR が起こりやすいという可能性が示唆されており、これまでの報告でもより適切な減負荷においては拍動流が好ましいとされている^{24, 25}。

慢性的な非拍動流の悪影響の一つとして挙げられている問題点が、複数の報告がなされている大動脈壁において組織学的な萎縮を引き起こし得るという点である²⁶⁻²⁸。更には、定常流型 LVAD を植え込まれた患者において、拍動性が減弱した結果、消化管出血などの非外科的な出血のリスクが増大したとも言われている⁷。また、定常流と比較して拍動流では末梢血管の活性化が進んだという報告がなされており、その中で著者らは定常流型 LVAD で補助されている患者は、最大限の拍動性が残存するよう最小限の回転数を設定するべきであると結論付けている³⁰。定常流型 LVAD が脳自動調節能には影響を及ぼさないといった報告もある³¹が、Markham らは定常流型 LVAD で補助されている心不全患者は圧受容器の減負荷に起因する交感神経の活性化に直面していると報告している²⁹。その報告の中で、著者らはこの慢性的な交感神経活性化が末梢臓器に対して悪影響を与え、心筋の機能回復を傷害していると推測している。長期にわたる定常流型 LVAD の補助が全身に対してどのような影響を及ぼし得るのかに関しては現在のところ、明らかな結論は出ていないが、これまでの報告を踏まえて私自身は生理的により近い拍動流による補助が補助には好ましいと信じている。拍動性に関する問題を解決する一つ的手段として、自己心電図に同期させて定常流型 LVAD の回転数を変動させることができる新しいポンプコントローラー、各種の駆動モードの開発が行われてきた。

EVAHEART

2011年4月に保険償還された EVAHEART(図2)⁸ は唯一の国産体内植込み型遠心ポンプ左室補助人工心臓であり、ポンプ中の羽根車が連続的に回転することによって発生する遠心力により血液を左心室より吸入し大動脈へ送血するという構造を有している。



図2：EVAHEART 本体(サンメディカル技術研究所)

図3にこのポンプの断面図を示すが、ポンプ中の直径40mmの羽根車が連続的に回転することによって発生する遠心力により血液を左室から脱血管を通じて吸入し、送血管から大動脈へ送り込むという構造である。羽根車はモーターコイルと連動したモーターローターで回転している。

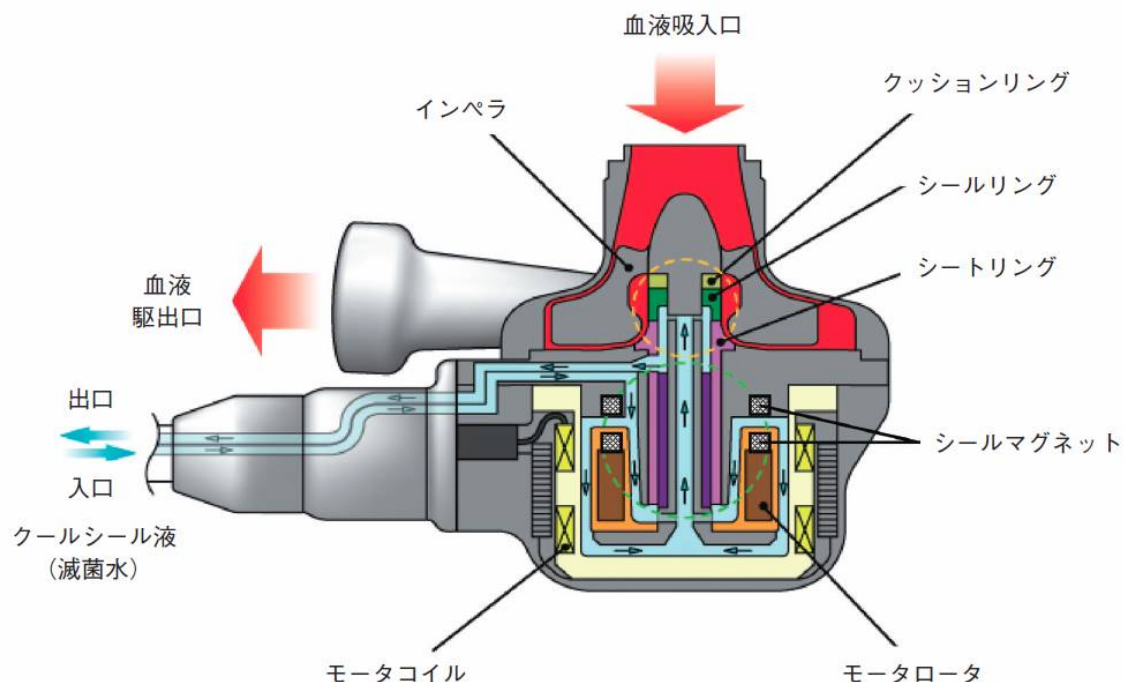


図 3 : EVAHEART の血液ポンプ内部構造

インペラと呼ばれる羽根車が回転することで遠心力を発生させ、血液を吸入し、駆出する。

新たなポンプ駆動モード

新規ポンプコントローラーの開発は、EVAHEART を開発および製造しているサンメディカル技術研究所の協力のもと、国立循環器病研究センター人工臓器部との共同で進めており、このコントローラーを使用することで、自己心拍動と同期させる形で定常流型 LVAD の回転数を変化させるシステムを構築し、収縮期に回転数を上げる収縮期補助モードや拡張期に回転数を上げる拡張期補助モードを作り出し、それぞれのモードにおける各種の生体データを収集・解析することで心筋や全身に与える影響を調べる研究が行われてきた。このシステムを自己心負荷制御システムとし、以下では NHLCS (Native Heart Load Control System) と表記する。これまで全身麻酔下の急性動物

実験において、安藤・梅木らが拍動性⁹や左室負荷¹⁰を制御できることを示してきた。また、梅木らは冠動脈にマイクロスフェアを注入し急性心不全モデルを作成したうえで、冠血流量が拡張期補助モードで増加し収縮期補助モードで減少することを明らかにした¹¹。また、梅木らは同モデルにおいて心筋酸素消費量が拡張期補助モードで減少し、収縮期補助モードで増加することも示してきた¹²。これらの結果は補助人工心臓をつけた後の患者の状態に応じてその心筋負荷を変化させることで、より効率よく自己心の回復につながられる可能性を示唆している。さらに、安藤らは自己心機能が回復した際のその評価方法として、植込み式でありながらほぼ回路クランプと同様の状況を作り出すオフテストモードの開発、検証も実施した¹³。また、岸本らは長期に補助人工心臓を留置し自己拍出量が低下した状態が続くことによっておこる大動脈弁機能不全症に対しても NHLCS を積極的に使用することで防止できうること¹⁴や、荒川らが駆動モードによって左室容量を増減させることによって右室負荷を制御し VAD 植込み後の右心不全を防止する可能性があること¹⁵を報告してきた。また、荒川らは実際の臨床に即した形に発展させるため急性心不全モデルと似た方法で冠動脈にマイクロスフェアを注入し慢性心不全モデルを作成し、そのモデルにこのシステムを適応することで左室負荷を制御できうることも報告してきた¹⁶。荒川・岸本らは NHLCS が溶血に対して影響を及ぼさないことは、*in vitro*、*in vivo* 試験で検証を行った^{16,17}。

本研究の新規性

これまでの急性実験を踏まえて、本システムを臨床応用へ近づけるためには、VAD 植込み術の侵襲から回復した術後慢性期において本システムが生体に対して及ぼす影響の観察、血行動態への影響などの更なるデータ収集が有益な検討になると考えた。データ収集の際には、慢性心不全モデルに対して NHLCS を適用したデータ採取がなされれば、NHLCS の有用性について説得力が増すと考え、実験を進めたが、慢性心不全モデルは長期生存が困難であったため、更なる改良が必要と考えられた。このため、正常心での慢性動物実験モデルを確立することとした。

成ヤギでのワーファリン内服

慢性動物実験モデルを確立するためには、EVAHEART ポンプ本体での血栓形成などを予防するためにワーファリンを使用した抗凝固療法を行わなければならない。世界中で行われている補助人工心臓の開発を目的とした慢性動物実験では心拍出量や循環血液量が成人と類似しているため、羊・牛・ヤギの使用が主に報告されている¹⁸。

日本においては、比較的安価であること、飼育しやすさや従順であるといった性格的要因(頸部を固定されたケージにおける飼育環境でも環境要因に起因する大きな問題は生じない)などから成ヤギが使用されていることが多く、これまでの本システムを検証する急性実験でも成ヤギが使用されてきた。また、成ヤギを使用した長期間にわ

たる補助循環への評価実験の報告はなされてきたが¹⁹、長期間に渡る抗凝固療法(特にワーファリン)に関する検討はこれまでなされてこなかった。

本研究の目的

本研究では、まず慢性動物実験モデルを確立する前提として、ワーファリンによる抗凝固療法が成ヤギに対して有効かどうか、食事摂取量との関係に関する検証を行った。その結果を踏まえて、慢性実験モデルを確立し慢性期覚醒状態で NHLCS が心拍数を初めてとした血行動態、拍動性、左室に対する負荷に及ぼす影響を検証することを本研究の目的とした。実際の人工心臓の臨床使用でポンプ流量や上行大動脈の流量を測定していないことから正確なバイパス率の測定が困難であること、これまで NHLCS を利用した研究において特にきちんとした根拠を持たずに収縮期・拡張期の回転数差を 500 回転で実施してきたことを踏まえ、本研究では NHLCS の駆動方法として、様々なバイパス率での影響を検証するためのバイパス率を変更する実験ならびに、至適回転数差を探るための収縮期・拡張期の回転数差を変更する実験を実施した。

3. 実験

3. 1. 成ヤギに対する抗凝固療法に関する検討

3. 1. 1. 方法

実験は3頭(Goat 1-3)の成ヤギ(雌)(体重：57.8(平均)±8.1(標準偏差)kg)を用いて行った。飼料として500gのヘイキューブ(CLEA Japan, Inc., Tokyo, Japan)を1日4回(計2kg)を与えることとし、飲水はフリーとした。本研究で使用した動物については、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。

血液検査

週3回外頸静脈穿刺により採血を実施、プロトロンビン時間(PT：Thromborel S; International Sensitivity Index [ISI]: 1.08; SYSMEX CORPORATION, Hyogo, Japan)については週3回、生化学検査(DRI-CHEM 7000Z; FUJIFILM, Tokyo, Japan)については週1回実施した。プロトロンビン時間に関しては、成人血液の計算方式に則り、国際標準化比(INR：International Normalized Ratio)で近似した(PT-INR と表記する)。

ワーファリン投与方法

ワーファリンの内服開始量は 5 mg とし、2 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg に増量、目標 INR 域は PT-INR で 2.0–3.0 と LVAD 植込み時を想定した値に設定した。PT-INR が目標域に達したのち、4 日間ワーファリン内服を中止、PT-INR が内服開始前の値に戻っていることを確認後、40 mg で内服再開するとともに食餌摂取を中止した。5 日間の絶食期間中、飲水は自由とした。絶食期間が終了したのちは、再度食餌摂取を再開するとともにワーファリンは 40 mg で内服継続し、その 10 日後実験を終了した。表 1 にワーファリン内服量の推移、絶食期間を表した。

Day(日)	1-13	14-27	28-41	42-55	56-72	73-76	77-81	82-91
内服量(mg)	5	10	20	40	60	0	40	40
食餌							絶食	

表 1：成ヤギに対する抗凝固療法検討におけるワーファリン内服量の推移

3. 1. 2. 結果

Goat1・2は実験期間中絶食期間を除いて、連日投与した餌は全量摂取し、飲水量も一定であり、予定投与スケジュールを満了することができたが、Goat3は実験開始27日目(ワーファリン内服量10mg・13日目)で自力での立位が困難となったため犠死させた。この個体に関しては、実験開始時より食餌摂取量が不良であり、最終的にはほぼ不可能な状態となっていた。解剖所見では、多数の皮下出血・肝萎縮・消化管出血などを認め(図4)、人間同様ワーファリンによる効果が出血傾向を惹起することが確認された。

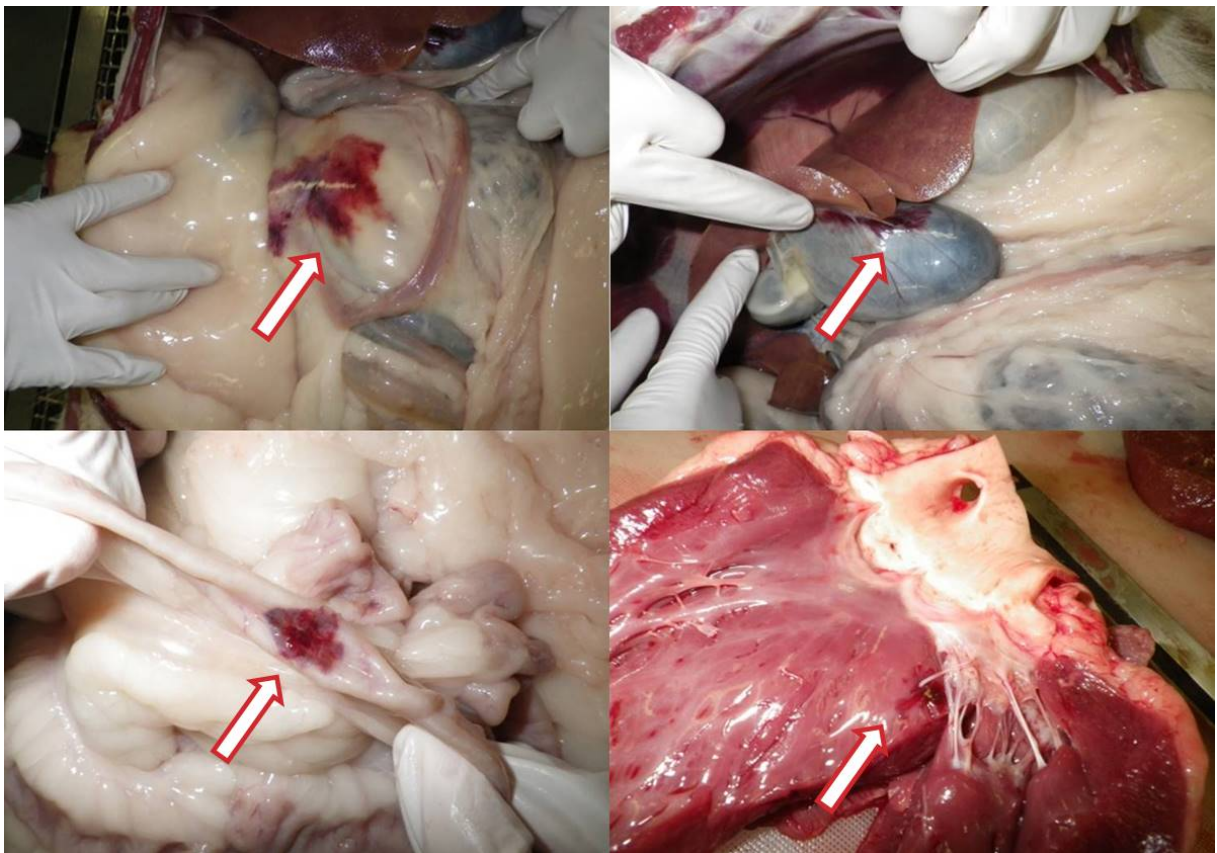


図4：実験中止となった成ヤギの解剖・肉眼所見
矢印で示した部分、胃・胆嚢・小腸・心内に血腫が認められる。

図5にワーファリン内服量並びにPT-INRの推移を示す。実験中止となった個体(Goat 3)のみワーファリン投与開始時より急激にPT-INRの上昇が認められ、最終的に高い方向に測定限界を超えた。残りの2頭(Goat1・2)では徐々に上昇し、PT-INRが2.5前後に到達するには60mgの内服量を要した。休薬期間後には、PT-INRは開始時と同程度にまで戻ることが確認できた。予定実験を完遂した2頭については絶食期間中、PT-INRは急激に上昇したが、絶食終了後ワーファリンを40mgで内服継続させたが、すぐにPT-INRが2.5前後にまで低下していることも確認できた。

また、図6には肝腎機能の推移を表す。血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT : glutamic oxaloacetic transaminase)や血清クレアチニン(Cre : Creatinine)は、問題なく実験期間を経過した2頭(Goat 1・2)では絶食期間中であっても特に大きな変化は認めなかったが、実験中止となった個体(Goat 3)では実験開始時より軽度上昇しており、実験終了時点では異常高値を示していた。

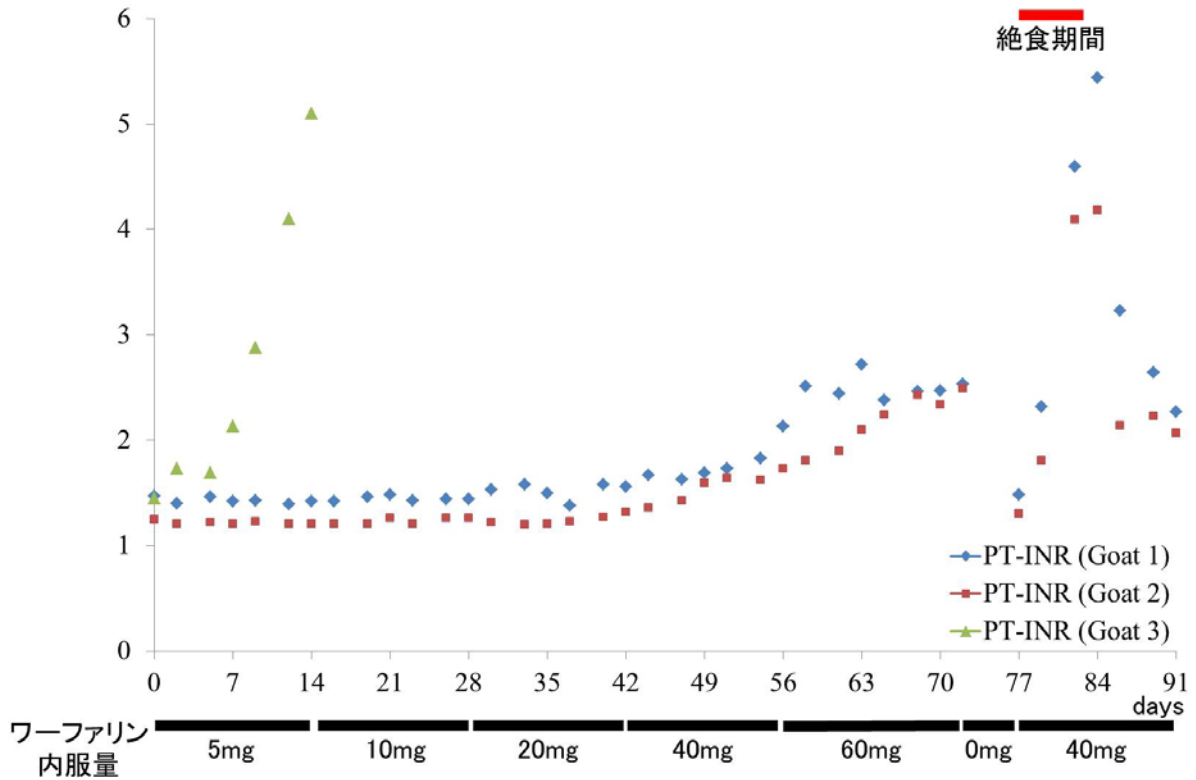


図5：ワーファリン内服量ならびにそれぞれの個体のPT-INRの推移

2週間毎にワーファリンを増量、Goat 3では、最終的にPT-INRは測定不能となった。他の2頭(Goat1・2)ではワーファリン60mgで目標域に到達、内服中止5日間で内服前の状態に戻り、絶食開始とともに急上昇、食事再開後低下した。

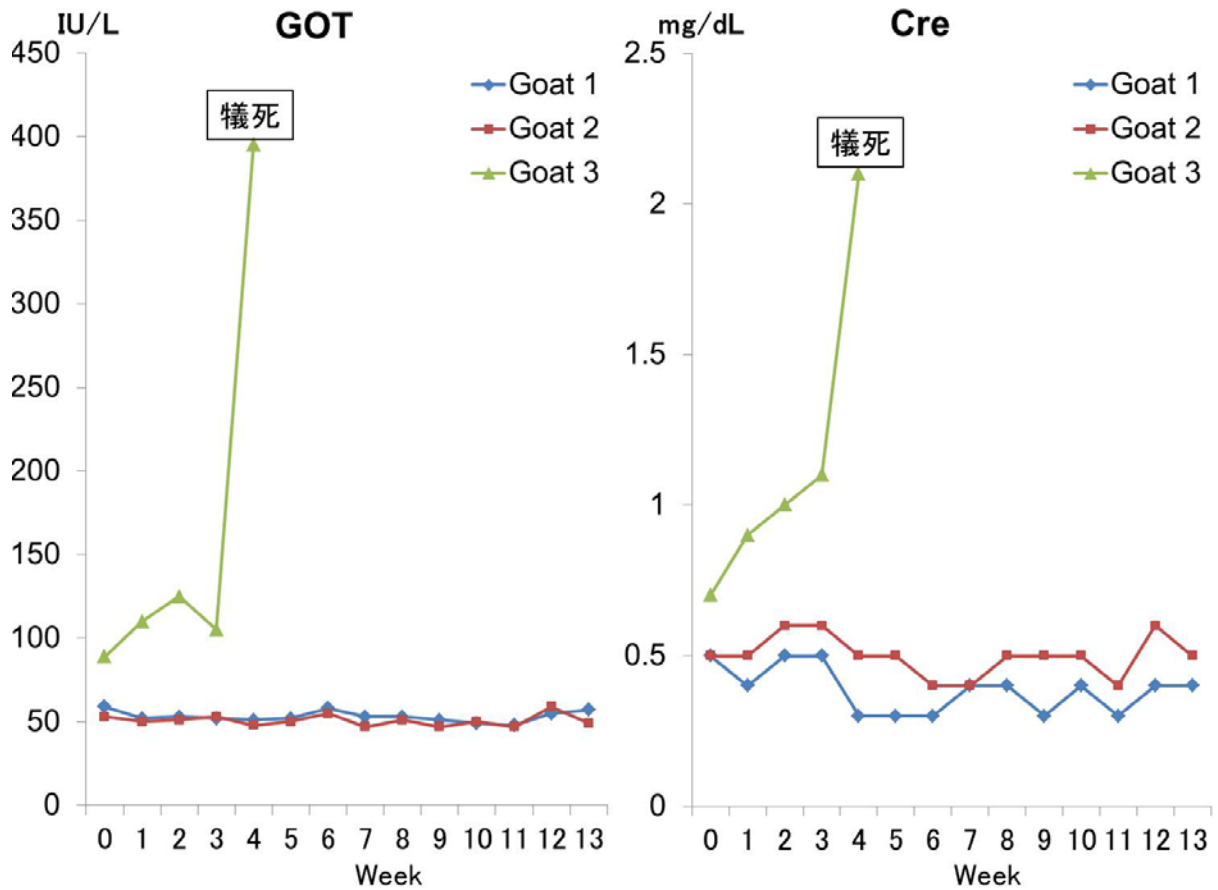


図 6 : 血清 GOT・Cre の推移

肝腎機能の指標として血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)ならびにクレアチニン(Cre)を測定した。Goat 3 では実験開始時よりこれらが軽度高値を示しており、犠死時点で異常高値となった。他の2頭の個体では実験期間中大きな変動は認めなかった。

3. 1. 3 考察

成ヤギに関する凝固系パラメーターを報告した研究は、知りうる限りでは2報のみであり、この2報の研究では、平均PTは約12秒であると一致した結論が得られている^{20,21}。一方で正常な成人のPTは11-14秒の間とされており²²、両者が比較的近似した数値をとることも、循環補助に用いる機器開発における動物実験で成ヤギが使用されている理由の一つである。また、検索した限りにおいては、過去に成ヤギに対してワーファリンの効果を検証した論文は唯一つである。その報告の中で、ConnellらはPT-INRが2.5以上に達するためには体重当たり0.6mgを1日で投与しなければならないとしている¹⁸。本研究においても、成ヤギの経口摂取が十分である際には、PT-INRが2.5を超えるためには60mgのワーファリンを必要としたため、今回使用した成ヤギの体重に換算すると約1mg/kgとなる。これまでの報告も踏まえて、成ヤギにおいては目標域に到達させるために通常臨床現場で我々が成人に投与するよりはるかに多い量を必要とすることが確認された。一方で、休薬期間4日間でPT-INRは元のレベルに戻ることが認められ、この点に関しては成人とほぼ同様であった。反芻するという人間と異なる消化管機能を有している成ヤギにおいて、ワーファリンに対する薬理的相違については本研究では解明できなかった。

また、成人ではワーファリンの効果はしばしば食事摂取量に影響を受けることが判明している。そのため、本研究では成ヤギにおいても同様の現象が認められるかどうかを検証するために、絶食期間を設けてその間にPT-INRがどのように推移するのか

観察した。結果としては、2頭の健康な個体に関しては、絶食開始後 PT-INR が急激に上昇し、更に実験中止となった個体においても食餌摂取が不良である状況において、低用量のワーファリンで非常に高値となることが判明し、人間同様に食餌摂取とワーファリン効果に関しては関連があることが示唆された。また、実験中止となった個体の解剖所見からは、内臓の肉眼的出血が多数認められ、肝腎機能の低下と関連している可能性もあるが、ワーファリンによる凝固機能の破綻状態では成人と同様に出血傾向を来たし得ることが示唆された。

本研究においては、3頭という少ない個体数での結果であり、うち一頭は全身状態悪化により実験中止となったため、この結果から普遍的な結論を導き出すことは困難ではある。健康であった個体においては、3か月間特に大きな副作用を引き起こすことなく内服を継続することができ、成ヤギを使用した慢性動物実験モデルにおける凝固療法にワーファリンが安全に使用できるということを示唆している。本研究の結果から、循環補助デバイスを外科的に植え込んだ際、術直後の経口摂取が不良である時期ではワーファリンの効果がより強く発現する可能性があるため、内服開始時には開始量や食餌摂取量を十分に留意しなければならないことが判明した。この知見に基づいて、次章で述べる NHLCS の術後慢性期・覚醒状態における生体へ及ぼす影響に関する検討では、食事摂取量を見ながら PT-INR を目標域で維持するようワーファリン内服量を調整して実験を実施した。

3. 2. NHLCS の術後慢性期・覚醒状態に生体へ及ぼす影響に関する検討

3. 2. 1 方法(バイパス率変更実験・回転数差変更実験)

実験は、成ヤギに対する抗凝固療法に関する検討を実施した成ヤギとは別個体の 9 頭の成ヤギ(雌)で実施した。うち 2 頭が術当日抜管後の心室細動ならびに呼吸不全で死亡したため残り 7 頭を対象とした(体重：59.3(平均) ± 4.6(標準偏差)kg・観察期間：55 ± 31 日(17-90 日))。以下の表 2 は各個体の転帰を示したものである。本研究での検討は、いずれの個体も手術侵襲から十分回復したと判断された LVAD 植込み後 14 日目に以下の実験を実施した。また、本研究で使用した動物については、国立循環器病研究センター動物実験管理委員会にて策定されたガイドラインに基づいて飼育されており、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。

Case	体重 (kg)	観察期間	実験転帰	実験日
1	56	17	ドライライン感染	14
2	57	0	抜管後心室細動	除外
3	55	28	僧帽弁閉鎖不全に伴う肺水腫	14
4	65	79	流量計による上行大動脈破裂	14
5	55	37	流量計による上行大動脈破裂	14
6	66	41	感染性心内膜炎	14
7	62	0	僧帽弁閉鎖不全による抜管後呼吸不全	除外
8	58	90	犠死	14
9	60	90	犠死	14

表 2：実験結果

Case2 ならびに 7 において、術当日抜管後に死亡。

LVAD 植込み

各個体は、48 時間前から絶食とし、手術 12 時間前から飲水も中止した。また、前日右外頸静脈に中心静脈用カテーテルを挿入し 100ml/h で外液による補液を開始した。術直前、ケタミン(1mg/kg)で筋肉注射し鎮静をかけたのち、イソフルレン吸入(1-3% in oxygen)により麻酔導入した。各個体を右側臥位で固定、胃内容を排液した後、気管内挿管を実施し工呼吸器管理とした。左側方第 5 肋間床で開胸し、心膜切開ののち心臓を露出。大動脈圧(AoP : Aortic Pressure)、中心静脈圧(CVP : Central Venous Pressure)測定用の圧ラインを左内胸動静脈にそれぞれ挿入した。上行大動脈を剥離テーピングし、18 あるいは 20 mm 超音波流量計(TS420, Transonic System, Inc., Ithaca, NY, USA)を大動脈流量(AoF : Aortic Flow)測定目的に装着した。奇静脈を露出切離したのち、下行大動脈を露出。下行大動脈を部分遮断したのち 15 cm の送血管(16 mm J-graft SHIELD NEO, Japan Lifeline, Tokyo, Japan)を下行大動脈に端側吻合した。送血管の人工血管には 18 mm の超音波流量計(TS420, Transonic System, Inc., Ithaca, NY, USA)を装着しポンプ流量測定(PF : Pump Flow)に備えた。全身ヘパリン投与(300U/kg)後、19 mmパンチャーで左室心尖部に孔を作成し、20 mm 脱血管(人工血管部分は 17cm)を左室に挿入した。回路内の空気抜きを実施、送脱血管を EVAHEART(Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan)⁸に接続した。ポンプ回路を確立後、短軸での左室径を測定するために超音波クリスタル(transonic Systems; Ithaca, NY)を 2 対左室前壁と

後壁の心内膜に刺入するとともに、左室圧(LVP : Left Ventricular Pressure)測定用に圧ラインを左室前壁より左室内に挿入した。更に、心電図を測定するためのペーシングリードを右室左室前壁表面に縫着した(図 7)。EVAHEART 本体は、第 13 肋骨(成ヤギでの最も低い肋骨)に固定、ドライブラインは第 12 肋間から体外へ誘導した。大動脈圧・中心静脈圧・左室圧の 3 本の圧ラインは第 6 肋間から体外に誘導、大動脈流量・ポンプ流量の流量計のケーブル並びに心電図測定用のペーシングリードは創部から体外に誘導するとともに、超音波クリスタルは左前脚基部の皮膚に誘導した(図 8)。

閉創後、全身麻酔を終了。未覚醒・人工呼吸器管理のまま飼育ケージに移動させた。通常 1 時間以内に全身麻酔から覚醒、自発呼吸が十分であることを確認後抜管。術当日より飲水食餌を含めた経口摂取を再開した。

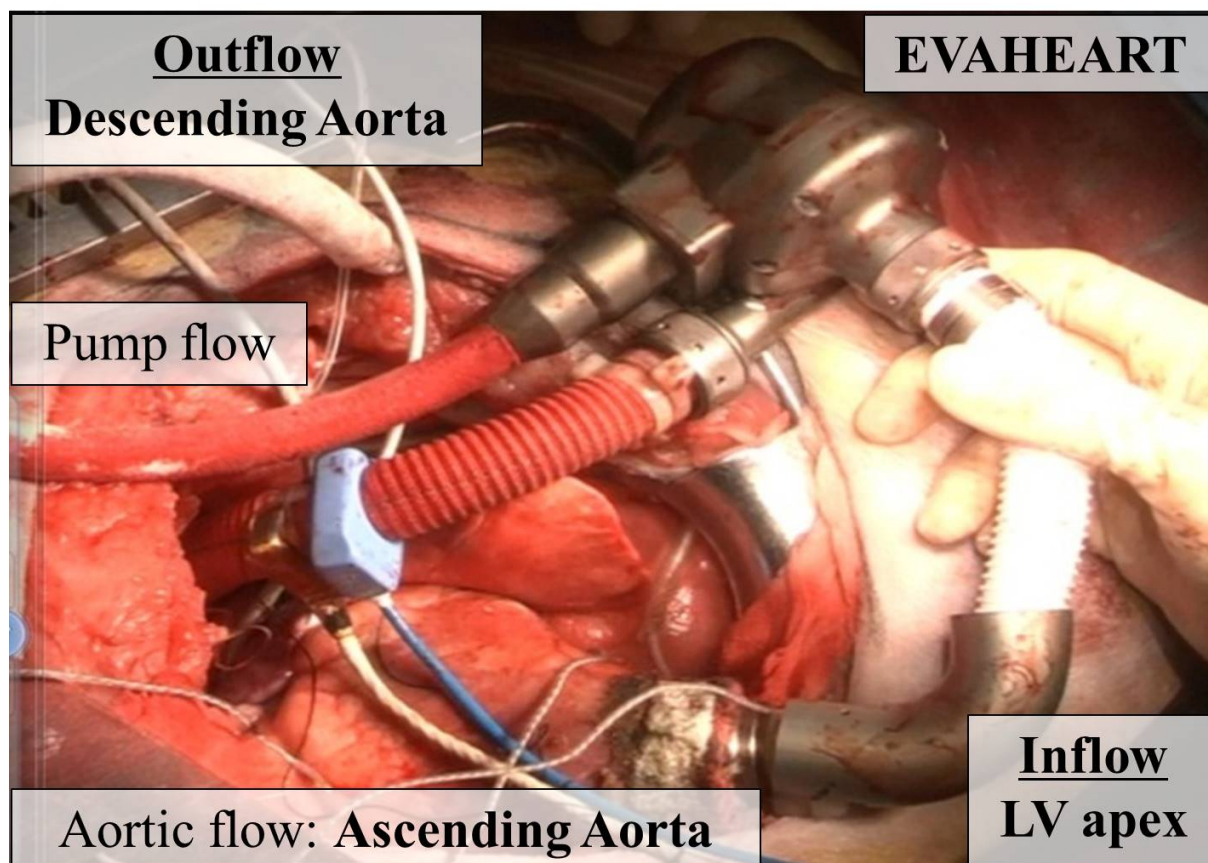


図 7 : EVAHEART 植込み術

下行大動脈に 16 mm 人工血管を送血管として端側吻合、左室心尖部に 20 mm 脱血管を挿入固定している。送血管の長さは 15 cm、脱血管の長さは 17 cm とし空気抜き後 EVAHEART 本体に接続。上行大動脈、送血人工血管にそれぞれ超音波流量計を装着し、大動脈流量、ポンプ流量測定用とした。超音波クリスタルを 2 対左室前壁と後壁の心内膜に刺入するとともに、左室圧測定用に圧ラインを左室前壁より左室内に挿入した。更に、心電図を測定するためのペーシングリードを右室左室前壁表面に縫着した。

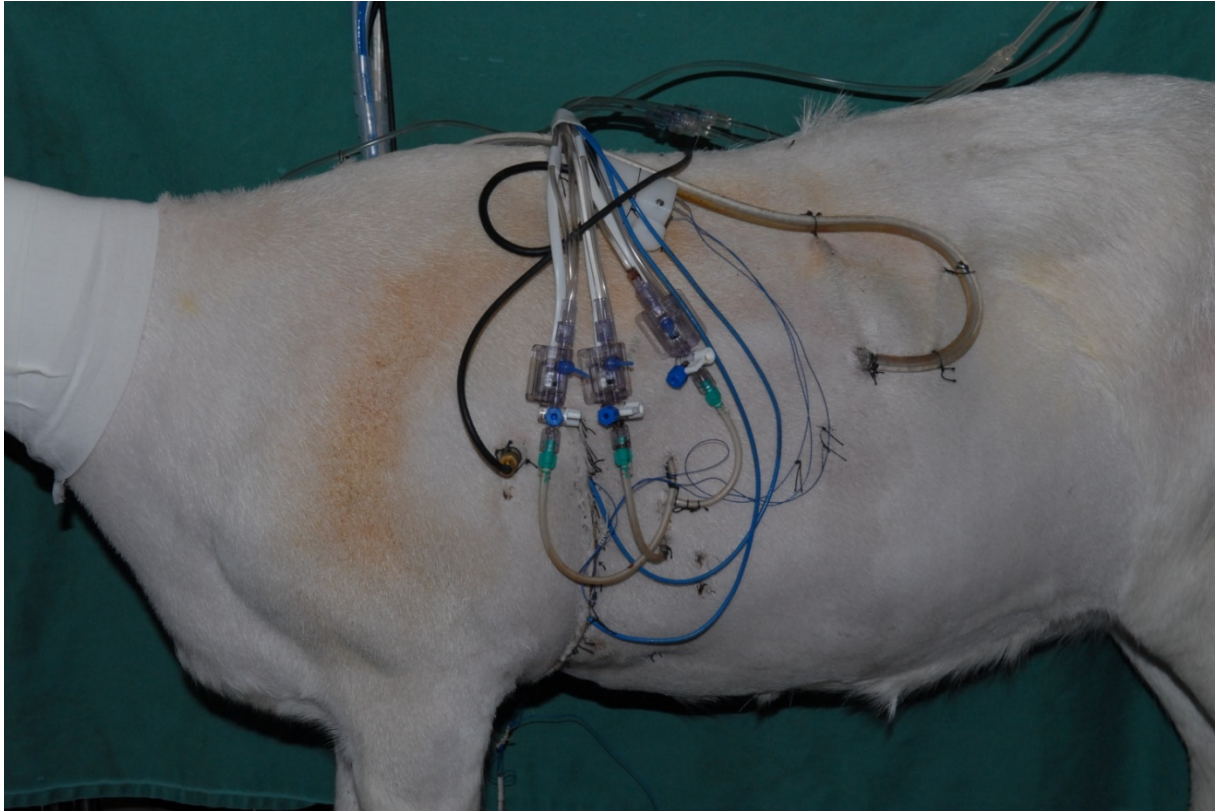


図 8 : 各種ラインの固定方法

EVAHEART 本体は体内で固定、ドライブラインは第 12 肋間から、各種圧ラインは第 6 肋間から体外へ誘導、各種流量計・ペーシングリードは創部から、超音波クリスタルは左前脚基部からそれぞれ体外に誘導した。

データ分析並びに統計処理

血行動態・流量のデータは LabChart 7 ソフトウェア (ADI instruments, Castle Hill, Australia) で 24 時間記録した。心内膜下に植え込んだ超音波クリスタルは左室短軸径を測定するために使用し、この短軸を単軸球体モデルとして左室容量を推定するために利用した。別の左室圧と併せて、Cardio SOFT (Sonometrics; London, ON, Canada) を利用して左室圧-容量 (PV) ループを描出した。EVAHEART の実際の回転数は回転速度計 (TDP3931-GHA10; Coco Research, Inc., Tokyo, Japan) で感知したデータをコンピューターのデジタル信号に変換し、先述の LabChart に記録した。全ての数的データは平均±標準偏差で表すこととし、統計分析には PASW Statistic 18 (IBM SPSS) を使用、一元配置分散分析で $p < 0.05$ を統計学的有意とし、各群間は Bonferroni 法に順じ有意差水準を $p < 0.017$ として検定した。データの表記方法に関しては、表では平均値±標準偏差を使用し、グラフでは平均値+標準誤差を使用した。

実験プロトコールならびに NHLCS を利用した LVAD 制御

手術中ポンプ回路確立後より、定常回転(Continuous mode)で EVAEHART の駆動を開始した。術後から実験日までは 100%バイパスになるよう、各個体の状態に応じて回転数の調整を行ったが、バイパス率(BR : Bypass Rate)は次の計算式($BR = PF / PF + AoF$)で計算し、100%バイパスに関しては BR が 95-105%の範囲内であることと定義した。

慢性実験室(飼育ケージ)においては、1日2回抗菌剤(1g セフトリアム+40mg ゲンタマイシン)の経静脈投与を実施するとともに、抗凝固療法として 81mg のアスピリンとワーファリンを連日経口投与した。ワーファリンに関しては前章での結果に準じて食事摂取量などを見ながら週1回採血で PT-INR を測定し、目標域を 2.0-3.0 と設定、目標域内に収まるように内服量を調整した。

NHLCS を利用した回転数制御に関しては、安藤・梅木らがこれまで報告しているように心周期に同調して回転数を増減させた^{9,10,16}。NHLCS のコントローラーが心室心電図から R 波を感知し、速やかに回転数を指令回転数まで増減させた。指令回転数の維持時間も設定できる設計としているが、これまでの報告と同様に本研究においても心電図上 RR 間隔(隣り合った R 波間の間隔)のうち始めの 33%を収縮期、残りの 67%を拡張期と定義した(図 9)。収縮期補助(Co-pulse mode)では収縮期に回転数を増加させ、拡張期補助(Counter-pulse mode)では拡張期に回転数を増加させた。

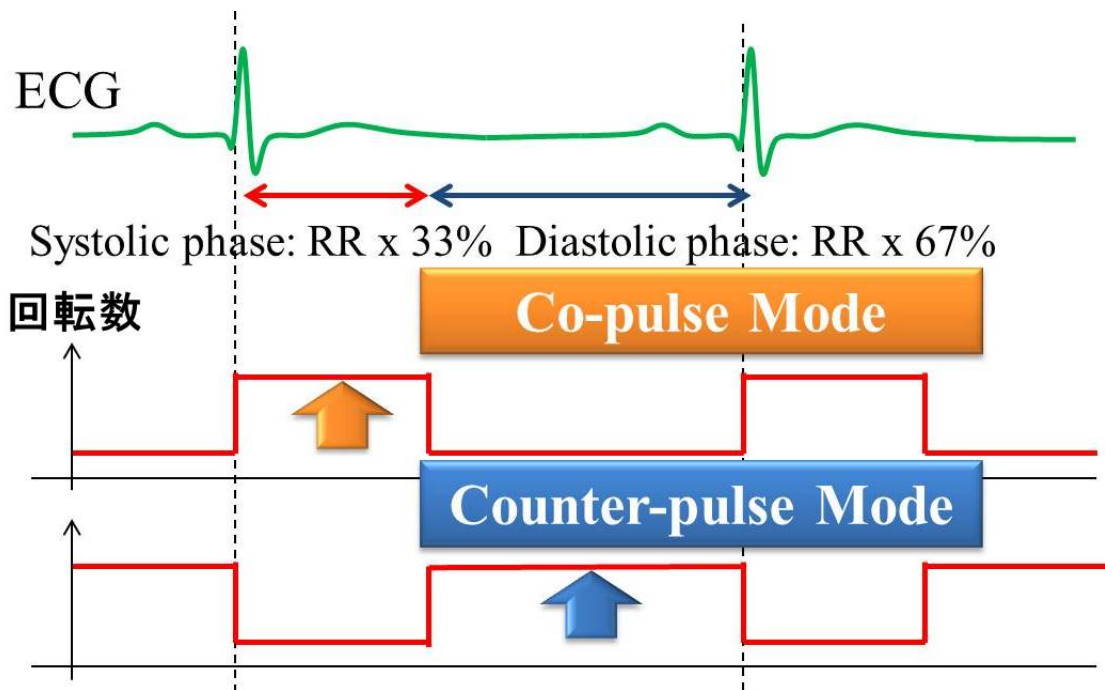


図 9 : NHLCS 制御の実際

心室に縫着したペーシングリードから心電図を感知、その中で R 波を特定、RR 間隔の始めの 33% を収縮期、残り 67% を拡張期と定義、収縮期補助・拡張期補助では各期間で回転数を増加させてポンプ駆動を実施した

実験実施日(LVAD 植え込みから 14 日目)、個体が座位であること(安静時と定義)

を確認、それぞれの設定モードを 10 分間駆動させ、最後 2 分の血行動態・流量・PV ループを解析用に記録した。本研究では以下の 2 実験を実施した。

① バイパス率変更実験

Continuous mode(定常回転)・Co-pulse mode・Counter-pulse mode で駆動、バイパス率を 100%・75%・50%に変更した。増加させる回転数は全て 500 rpm に設定した。

② 回転数差変更実験

Co-pulse mode・Counter-pulse mode で駆動、バイパス率は 100%に設定し、それぞれのモードで増加させる回転数を 250・500・750 rpm に変更した。

左室負荷・拍動性の評価

左室負荷を表す指標として PV ループ(図 10)から先述の CardioSOFT を利用して計算した左室拡張末期容積(LVEDV : Left Ventricular end-diastolic Volume)ならびに、左室仕事量(SW : stroke work)を利用した。これらの指標については 2 分間の平均とした。

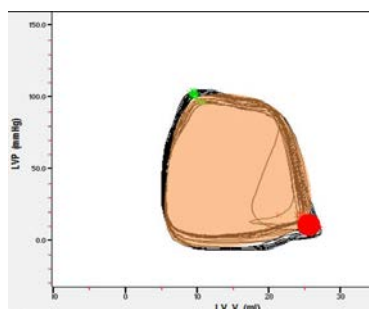


図 10 : PV ループ

横軸は左室容量(超音波クリスタルから短軸径を利用した単軸球体モデルで推定)、縦軸は左室圧を表す。右下の赤い点が左室拡張末期に相当し、その容量を LVEDV とした。また、ループ内の面積を SW として計算した。

同様に、拍動性の指標としては脈圧(PP : Pulse Pressure 大動脈圧から測定した収縮期圧と拡張期圧の差)ならびに大動脈圧における $\max dP/dt$ of AoP(大動脈圧上昇曲線の傾きの最大値)(図 11)を利用した。

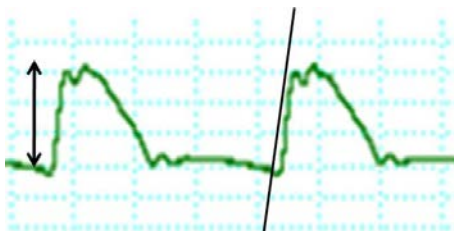


図 11 : PP ならびに $\max dP/dt$ of AoP

大動脈圧波形における収縮期圧 - 拡張期圧を PP、上昇曲線の傾きの最大値を $\max dP/dt$ で計算。

3. 1. 2 結果①(バイパス率変更実験)

図 12 はバイパス率変更実験での循環動態、流量、超音波クリスタルから得られたサンプル波形データを表したものである。

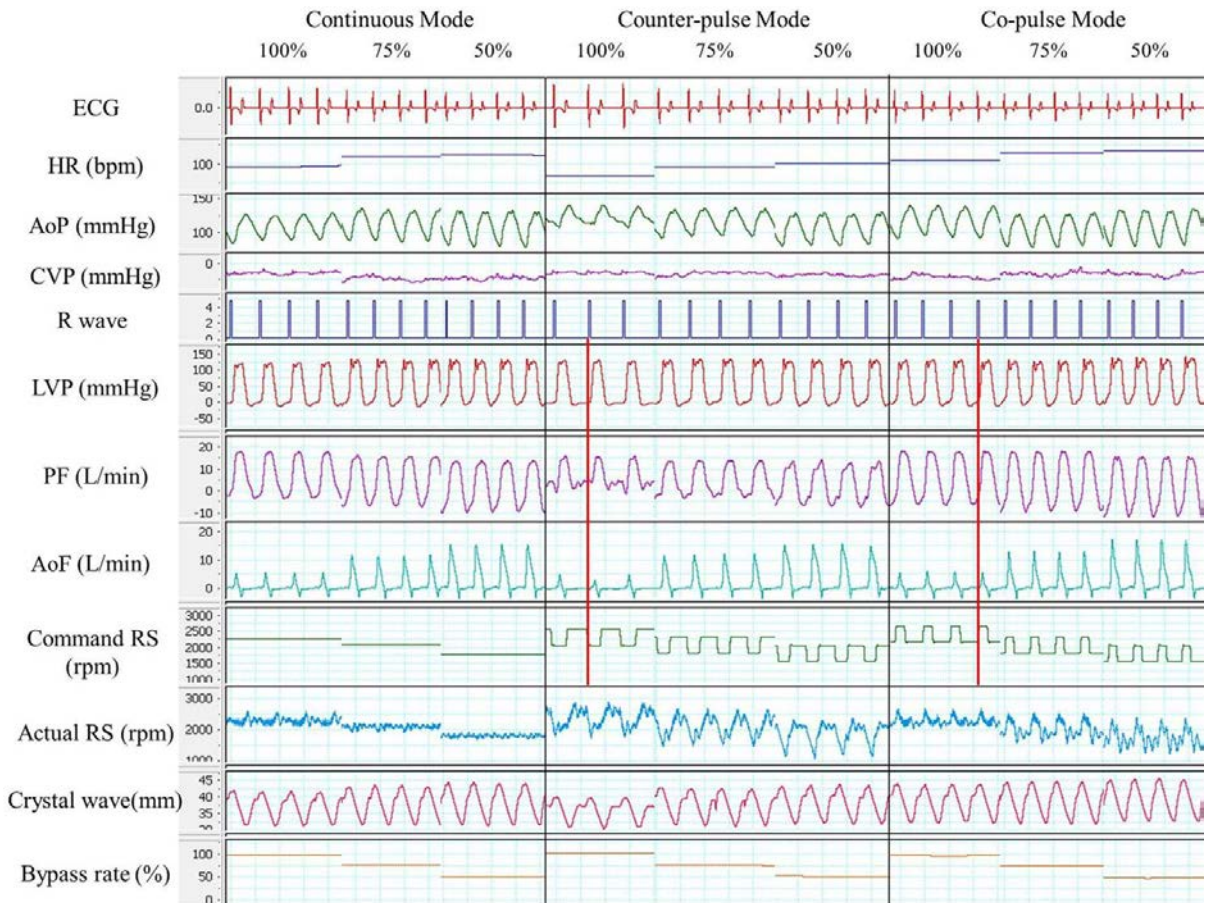


図 12 : バイパス率変更実験における血行動態、流量、超音波クリスタルについてのサンプル波形

Counter-pulse mode では回転数が拡張期に増加しており、Co-pulse mode では収縮期に回転数が増加している。結果として、ポンプ流量も Continuous mode と比較して Counter-pulse mode では拡張期に、Co-pulse mode では収縮期に増加している。各駆動モードで心拍数の変化が認められる。

ECG, 心電図 ; AoP, 大動脈圧 ; CVP, 中心静脈圧 ; LVP, 左室圧 ; PF, ポンプ流量 ; AoF, 上行大動脈流量 ; RS, 回転数を表す。

最下段にバイパス率を示した。Co-pulse mode では回転数増加が心電図 R 波のタイミングと同調しているが、Counter-pulse mode では回転数減少が R 波のタイミングと同調している。この結果、Continuous mode と比較して Co-pulse mode では収縮期における回転数増加に合わせてポンプ流量の増加がより大きく認められるのに対して、Counter-pulse mode ではポンプ流量の増加は小範囲にとどまっている。心拍数に関しても各駆動モード・バイパス率で変化している。

図 13 に 100%バイパス時の各モードのサンプル PV ループを示した。Continuous mode と比較して Counter-pulse mode で LVEDV が減少し、Co-pulse mode で増加した。

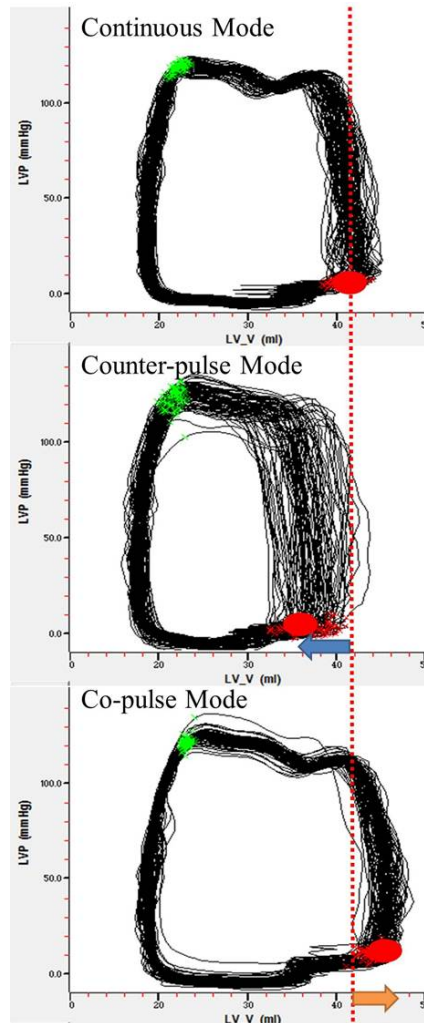


図 13 : バイパス率変更実験におけるサンプル PV ループ(100%バイパス)
 横軸は左室容量、縦軸は左室圧を表し、右下に示されている赤い点が LVEDV を表し、
 ループ内の面積が SW を表している。Continuous mode と比較して Counter-pulse mode
 では LVEDV が左方に移動し(すなわち減少)、Co-pulse mode では右方に移動(すなわち
 増加)する。

表 3 に循環動態ならびに流量データ(平均 AoP、収縮期、拡張期 AoP、平均 LVP、
 平均 CVP、指令 RS(収縮期ならびに拡張期)、平均実測 RS、PF、AoF、BR を示した。
 流量に関しては、バイパス率が減少するにつれて AoF は増加し、PF は減少している
 が 3 モード間では有意差は認めなかった。心拍数は、図 14 にも別途示すように全ての
 バイパス率で Continuous mode と比較して Counter-pulse mode で減少し、Co-pulse mode
 で増加した。

100 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
Mean AoP (mmHg)	101.81 ± 18.89	102.43 ± 21.96	99.38 ± 23.36
Systolic AoP (mmHg)	115.93 ± 23.30	113.64 ± 25.90	116.52 ± 26.61
Diastolic AoP (mmHg)	87.76 ± 16.77	92.66 ± 20.11	81.79 ± 20.45
Mean LVP (mmHg)	39.43 ± 11.21	38.61 ± 7.30	42.41 ± 11.36
HR (/min)	117.90 ± 20.58	112.71 ± 21.37	121.95 ± 17.83
Systolic RS (指令) (rpm)	2171 ± 163	1807 ± 260	2486 ± 287
Diastolic RS (指令) (rpm)	2171 ± 163	2307 ± 260	1986 ± 287
Mean RS (実測) (rpm)	2153 ± 161	2064 ± 251	2115 ± 245
PF (L/min)	5.51 ± 1.10	5.17 ± 1.03	5.31 ± 0.84
AoF (L/min)	0.02 ± 0.17	0.06 ± 0.15	0.02 ± 0.21
Bypass rate (%)	99.49 ± 2.83	101.95 ± 3.31	99.79 ± 3.43
75 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
Mean AoP (mmHg)	100.73 ± 16.53	98.16 ± 19.88	99.33 ± 18.34
Systolic AoP (mmHg)	115.67 ± 18.99	112.88 ± 23.37	116.51 ± 22.10
Diastolic AoP (mmHg)	82.57 ± 15.04	84.28 ± 18.46	78.88 ± 16.50
Mean LVP (mmHg)	48.77 ± 5.71	43.29 ± 6.70	51.91 ± 8.22
HR (/min)	122.96 ± 18.09	116.91 ± 19.06	126.12 ± 16.41
Systolic RS (指令) (rpm)	1936 ± 227	1586 ± 287	2229 ± 225
Diastolic RS (指令) (rpm)	1936 ± 227	2086 ± 287	1729 ± 225
Mean RS (実測) (rpm)	1912 ± 232	1851 ± 272	1864 ± 223
PF (L/min)	3.96 ± 0.77	3.75 ± 0.60	3.79 ± 0.71
AoF (L/min)	1.24 ± 0.25	1.25 ± 0.26	1.26 ± 0.32
Bypass rate (%)	76.15 ± 1.51	76.25 ± 3.42	74.00 ± 0.84
50 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
Mean AoP (mmHg)	96.59 ± 18.30	97.12 ± 18.26	95.46 ± 20.26
Systolic AoP (mmHg)	112.94 ± 21.35	114.19 ± 20.98	112.47 ± 23.66
Diastolic AoP (mmHg)	75.62 ± 14.94	79.83 ± 15.15	72.15 ± 18.36
Mean LVP (mmHg)	50.92 ± 8.12	47.65 ± 7.01	53.24 ± 10.33
HR (/min)	124.87 ± 16.35	119.34 ± 18.54	128.73 ± 14.50
Systolic RS (指令) (rpm)	1693 ± 205	1436 ± 253	1986 ± 287
Diastolic RS (指令) (rpm)	1693 ± 205	1936 ± 253	1486 ± 217
Mean RS (実測) (rpm)	1670 ± 205	1690 ± 249	1623 ± 217
PF (L/min)	2.41 ± 0.33	2.38 ± 0.40	2.22 ± 0.29

AoF (L/min)	2.35 ± 0.29	2.32 ± 0.26	2.18 ± 0.35
Bypass rate (%)	50.62 ± 2.07	51.39 ± 2.84	49.78 ± 1.35

表 3 : バイパス率変更実験における各種 vital、流量、回転数のデータ

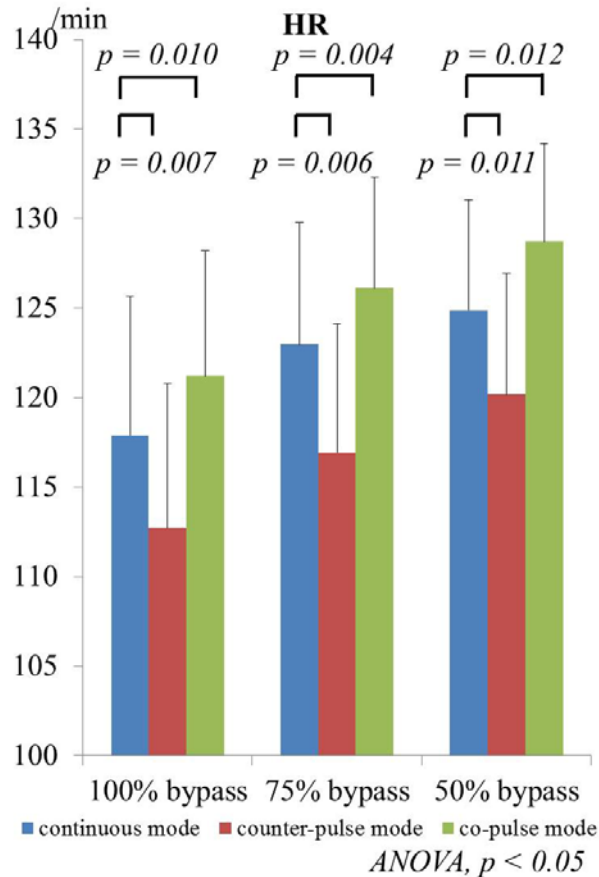


図 14 : バイパス率変更実験における心拍数の変化(n = 7)

心拍数はバイパス率が減少するにつれて増加するが、同じバイパス率で比較すると Continuous mode と比較して Counter pulse mode で有意に減少し、Co-pulse mode で有意に増加する。

図 15 はバイパス率変更試験におけるそれぞれの駆動条件での平均 LVEDV と SW の変化を表したものである。各指標の実際のデータに関しては別途表 4 にまとめる。

LVEDV・SW とともにバイパス率が減少するとともに増加し、更には全てのバイパス率で、Continuous mode と比較して Counter-pulse mode で有意に減少し、Co-pulse mode で有意に増加した。

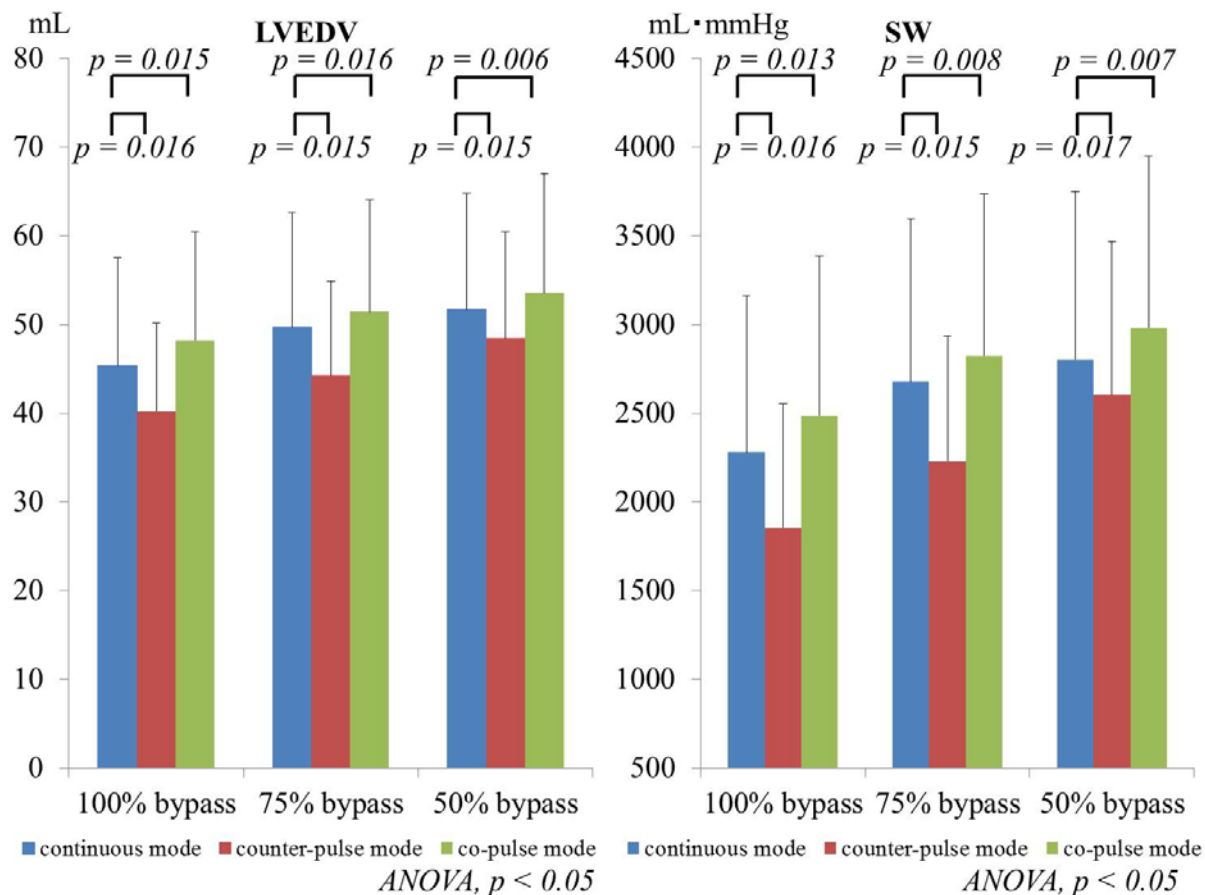


図 15 : バイパス率変更実験における各駆動条件による LVEDV と SW の推移(n = 7) バイパス率が減少するにつれて、LVEDV・SW とともに増加、すべてのバイパス率において、同じバイパス率では Continuous mode と比較して Counter-pulse mode で有意に減少し、Co-pulse mode で有意に増加している。

100 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
LVEDV (mL)	45.30 ± 27.31	40.19 ± 22.27	48.23 ± 27.27
SW (mL·mmHg)	2280.96 ± 1970.70	1854.95 ± 1557.46	2487.44 ± 2013.73
75 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
LVEDV (mL)	49.69 ± 28.95	44.26 ± 23.80	51.43 ± 28.22
SW (mL·mmHg)	2675.99 ± 2056.39	2228.79 ± 1575.34	2823.60 ± 2039.48
50 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
LVEDV (mL)	51.68 ± 29.30	48.46 ± 26.91	53.55 ± 29.99
SW (mL·mmHg)	2801.18 ± 2124.60	2604.60 ± 1930.73	2979.76 ± 2166.97

表 4 : バイパス率変更実験における各駆動条件による LVEDV と SW のデータ

図 16 はバイパス率変更実験におけるそれぞれの駆動条件での平均 PP ならびに max dP/dt of AoP の変化を表したものである。各指標の実際のデータは別途表 5 にまとめ
 る。バイパス率の減少とともに PP ならびに max dP/dt of AoP は増加し、更には全ての
 バイパス率において Continuous mode と比較して Counter-pulse mode で有意に減少し、
 Co-pulse mode で有意に増加した。

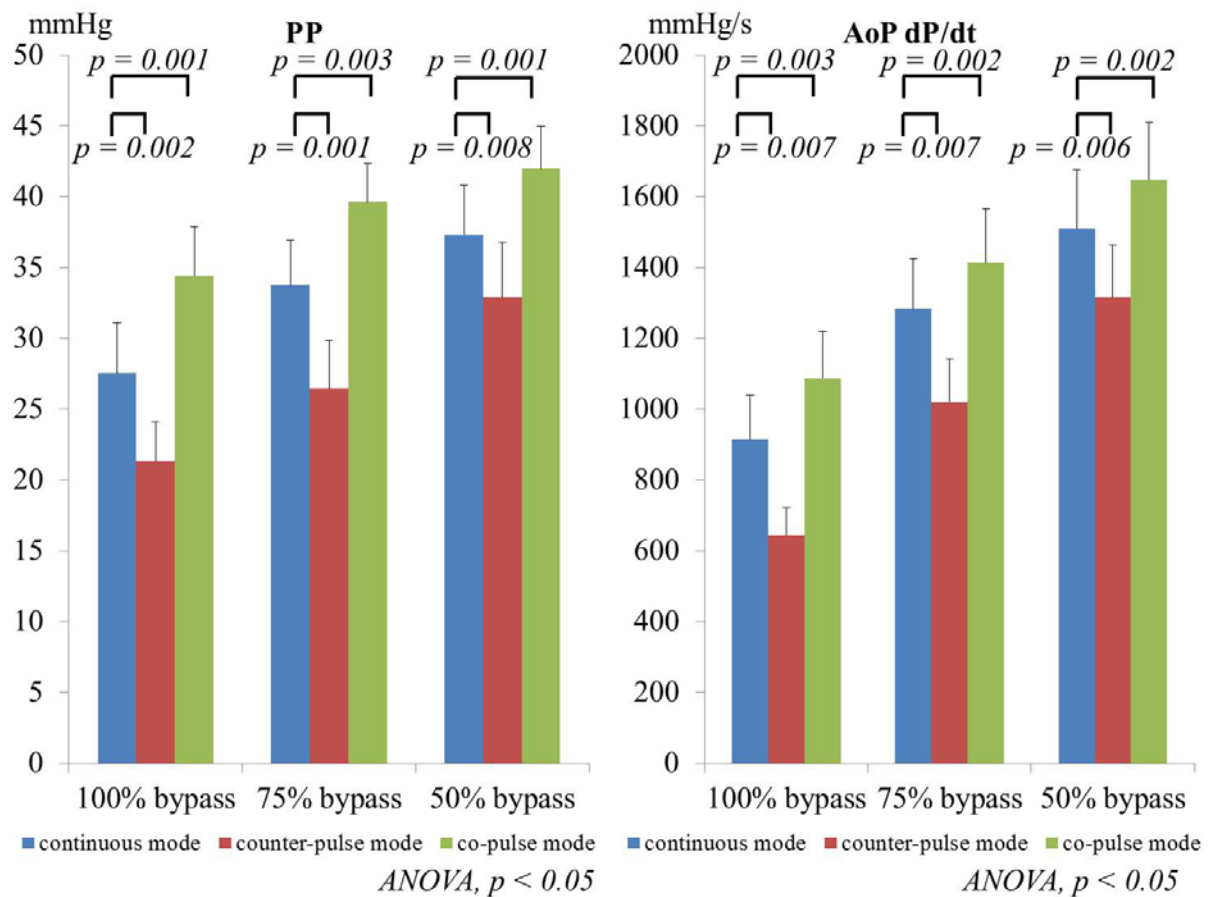


図 16 : バイパス率変更実験における平均 PP と max dP/dt of AoP の推移(n = 7)
 バイパス率の減少とともにこれらの指標は増加、同じバイパス率では Continuous mode
 と比較して Counter-pulse mode で有意に減少、Co-pulse mode で有意に増加した。

100 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
PP (mmHg)	27.53 ± 9.44	21.23 ± 7.27	34.40 ± 9.25
max dP/dt of AoP (mmHg/s)	914.72 ± 328.72	644.05 ± 205.00	1086.25 ± 349.75
75 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
PP (mmHg)	33.74 ± 9.47	26.46 ± 8.96	39.63 ± 7.19
max dP/dt of AoP (mmHg/s)	1284.08 ± 371.24	1020.15 ± 324.57	1414.00 ± 403.44
50 % bypass Mode	Continuous mode	Counter-pulse mode	Co-pulse mode
PP (mmHg)	37.32 ± 9.22	32.90 ± 10.17	41.94 ± 7.98
max dP/dt of AoP (mmHg/s)	1509.81 ± 435.53	1315.98 ± 388.17	1647.04 ± 437.07

表 5 : バイパス率変更実験における平均 PP と max dP/dt of AoP のデータ

3. 1. 2. 結果②(回転数差変更実験)

図 17 は回転数差変更実験での循環動態、流量、クリスタルデータを表したものである。

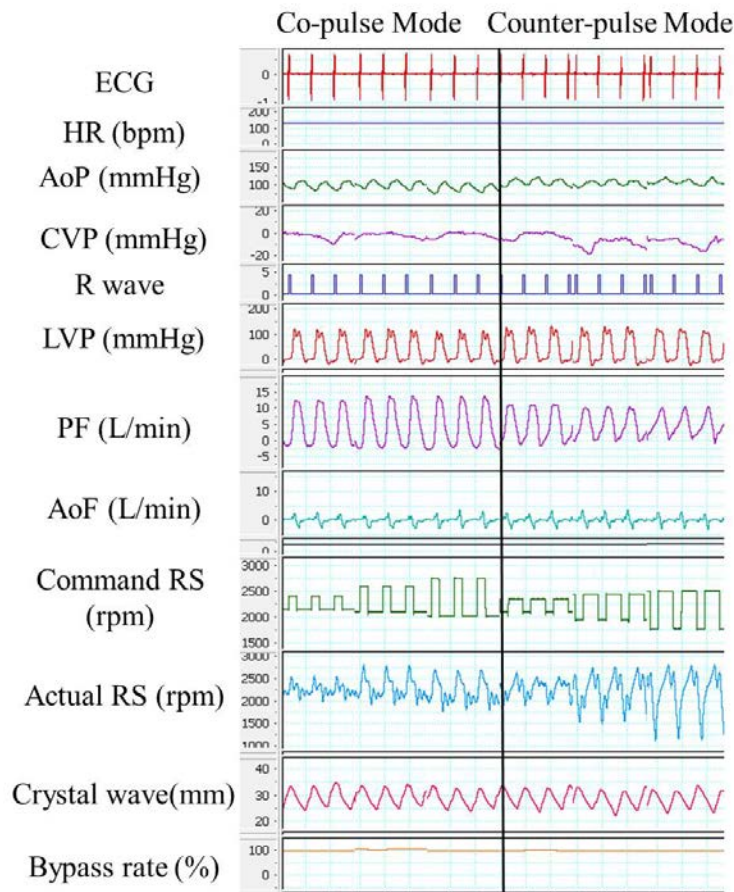


図 17 : 回転数差変更実験における血行動態、流量、超音波クリスタルについてのサンプル波形

指令回転数は 250 回転・500 回転・750 回転と増加させているが、実際の回転数は追従せず、約 2600 回転以上には上昇していない。

ECG, 心電図; AoP, 大動脈圧; CVP, 中心静脈圧; LVP, 左室圧; PF, ポンプ流量; AoF, 上行大動脈流量; RS, 回転数を表す。

指令回転数ならびに実測回転数がこの図で表されているが、指令回転数は先述の駆動モードに沿って Co-pulse mode ならびに Counter-pulse mode において 250 回転・500

回転・750回転増加するよう指令したにも関わらず、実際の回転数は指令どおりはなされておらず、約2600回転あたりで頭打ちの状態となっている。これは後述するようEVAHEARTポンプ特性によるものと考えている。

表6は回転数差変更実験における循環動態ならびに流量データ(平均AoP、収縮期・拡張期AoP、平均LVP、平均CVP、指令RS(収縮期ならびに拡張期)、平均実測RS、PF、AoF、BRを表したものである。心拍数を除く循環動態を表すパラメーター、流量、バイパス率は各駆動条件で有意差は認めなかった。心拍数は図18に示すようにCo-pulse modeにおいて増加回転数を増加させるにつれて上昇し、Counter-pulse modeでは増加回転数を増加させるにつれて減少した。平均実測回転数は、同じmode内では、増加回転数にかかわらず有意な差異は認めなかったが、mode間で比較するとCounter-pulse modeよりCo-pulse modeにおいて高値であった。また、表7には回転数差変更実験におけるLVEDVとSWの推移をまとめた。LVEDV、SWともにCounter-pulse modeと比較してCo-pulse modeで有意に増加していたが、同じモードで比較すると回転数差の増加の程度によるこれらのパラメーターの有意差を見出すことはできなかった。

指令回転数における増加回転数 (rpm)	Co-pulse mode		
	250	500	750
Mean AoP (mmHg)	99.01 ± 11.18	98.16 ± 12.66	96.45 ± 15.49
Mean LVP (mmHg)	39.72 ± 4.07	40.49 ± 5.52	40.28 ± 5.15
HR (/min)	117 ± 21	122 ± 18	125 ± 17
Systolic RS (指令) (rpm)	2350 ± 233	2529 ± 253	2729 ± 256
Diastolic RS (指令) (rpm)	2100 ± 233	2029 ± 253	1979 ± 256
Mean RS (実測) (rpm)	2131 ± 200	2117 ± 216	2126 ± 188
PF (L/min)	5.15 ± 1.11	5.09 ± 0.97	5.06 ± 1.07
TF (L/min)	5.31 ± 1.10	5.12 ± 0.94	5.16 ± 1.12
BR (%)	101.39 ± 1.75	100.71 ± 2.51	98.15 ± 2.06

指令回転数における増加回転数 (rpm)	Counter-pulse mode		
	250	500	750
Mean AoP (mmHg)	102.53 ± 12.81	101.41 ± 8.96	101.14 ± 11.24
Mean LVP (mmHg)	40.61 ± 2.18	39.39 ± 2.46	37.72 ± 6.68
HR (/min)	118 ± 19	115 ± 20	111 ± 21
Systolic RS (指令) (rpm)	1971 ± 214	1821 ± 241	1679 ± 329
Diastolic RS (指令) (rpm)	2221 ± 214	2321 ± 241	2429 ± 329
Mean RS (実測) (rpm)	2098 ± 216	2054 ± 196	2023 ± 267
PF (L/min)	5.11 ± 0.86	5.17 ± 0.98	5.23 ± 1.09
TF (L/min)	5.11 ± 0.86	5.19 ± 0.94	5.25 ± 0.99
BR (%)	100.21 ± 1.42	100.48 ± 2.64	99.26 ± 2.56

表 6 : 回転数差変更実験における各種 vital、流量、回転数のデータ

心拍数を除く Vital、流量、バイパス率は各駆動条件で有意差は認めない。平均実測回転数は Counter-pulse mode と比較して Co-pulse mode で有意に上昇していた。心拍数は Co-pulse mode で増加回転数を大きくすればするほど上昇し、Counter-pulse mode では逆に低下していた。

Mode	Co-pulse mode		
指令回転数における増加回転数(rpm)	250	500	750
LVEDV (mL)	44.33 ± 26.98	45.43 ± 30.32	44.76 ± 25.33
SW (mL·mmHg)	2244.69 ± 1848.04	2306.28 ± 2283.36	2283.79 ± 1837.83
Mode	Counter-pulse mode		
指令回転数における増加回転数(rpm)	250	500	750
LVEDV (mL)	40.68 ± 28.14	40.68 ± 28.05	39.22 ± 25.41
SW (mL·mmHg)	1839.16 ± 1332.82	1835.14 ± 1767.93	1840.12 ± 1323.56

表 7 : 回転数差変更実験における LVEDV と SW のデータ

増加回転数に関わらず、LVEDV・SW とともに Counter-pulse mode と比較して Co-pulse mode で有意に増加していたが、同じ mode 内で比較すると有意差を見出すことはできない。

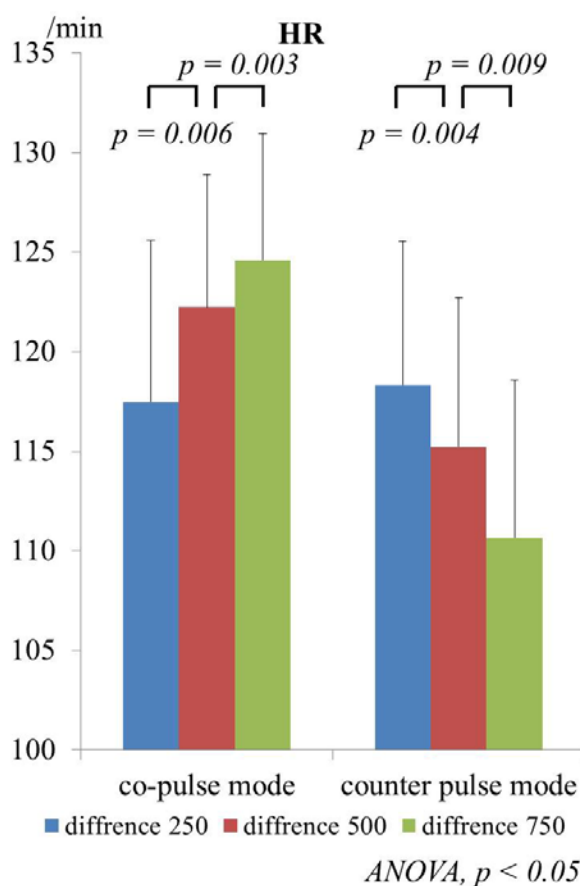


図 18 : 回転数差変更実験における心拍数の変化(n = 7)

Co-pulse mode では回転数差が増加するにつれて心拍数が増加し、Counter-pulse mode では回転数差が増加するにつれて心拍数が減少していた。

図 19 には回転数差変更実験におけるそれぞれの駆動条件での平均 PP、max dP/dt of AoP の変化を表したものである。各指標の実際のデータは別途表 8 にまとめる。平均 PP、max dP/dt of AoP とともに Co-pulse mode では増加回転数が大きくなるとともに有意に増加し、Counter-pulse mode では逆に有意に減少した。また、mode 間の比較では両パラメーターとも Counter-pulse mode より Co-pulse mode で有意に高値であった。

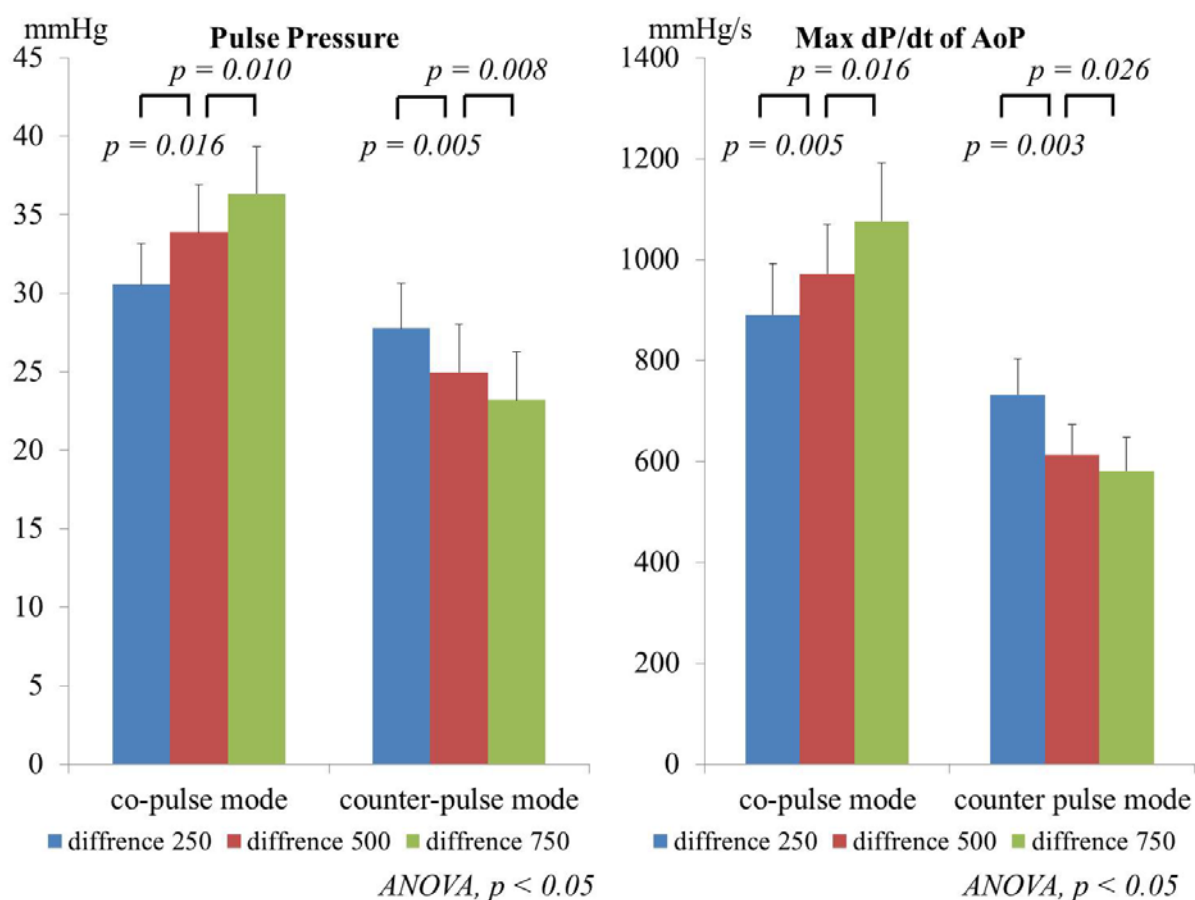


図 19 : 回転数差変更実験における平均 PP と max dP/dt of AoP の推移(n = 7)

Mode 間での比較では Co-pulse mode で Counter-pulse mode と比較して有意に高値であり、増加回転数を大きくするに伴い、両パラメーターともに Co-pulse mode では有意に増加し、Counter-pulse mode では減少した。

Mode		Co-pulse mode		
指令回転数における増加回転数(rpm)	250	500	750	
PP (mmHg)	30.53 ± 6.84	33.89 ± 8.07	36.33 ± 7.89	
max dP/dt of AoP (mmHg/s)	890.17 ± 267.81	971.96 ± 260.01	1076.27 ± 304.69	
Mode		Counter-pulse mode		
指令回転数における増加回転数(rpm)	250	500	750	
PP (mmHg)	27.77 ± 7.55	24.97 ± 8.03	23.21 ± 8.05	
max dP/dt of AoP (mmHg/s)	731.85 ± 190.03	613.99 ± 158.81	581.30 ± 177.25	

表 8 : 回転数差変更実験における平均 PP と max dP/dt of AoP のデータ

3. 2. 4. 考察

左室負荷について

心機能の一部は前負荷に依存しているため、左室補助が LVEDV に与える影響を考慮することは重要である。Frank-Starling の法則によると、収縮期において LVEDV が低下していると一回拍出量や収縮力が低下することになる。また、エネルギーの観点からすると SW は左室からの駆出によって消費されるエネルギーとして定義される。SW が低下するということは、左室の仕事量が減少していることを意味し、その結果左室の減負荷が図られることとなる。このように LVEDV と SW は密接に関連しており、心負荷の観点からは両パラメーターを考慮すべきである。実際の臨床においても、拡張型心筋症患者において、治療の効果を表す評価項目の一つとして LVEDV の減少が挙げられる。一方、SW は虚血性心不全患者に対してより適切な指標であるとされており、その理由としては残存心筋のエネルギー消費や酸素要求量に関連しているためであるとされている²³。

これまで NHLCS を利用して梅木らが全身麻酔下の急性動物実験において LVEDV が変化すること¹⁰や、荒川らが LVAD 植込み術後 2 日目に本システムが左室負荷をコントロールしうること¹⁶が報告してきた。これらの結果から私自身は Co-pulse mode、Counter-pulse mode に関しては次のような考え方を持つに至った。すなわち、Co-pulse mode は左室により大きな負荷を与える(reloading)ことができるため、心筋トレーニング

グモードであり、Counter-pulse mode は左室負荷を減弱(unloading)させることができるため心筋休息モードであるとみなすこととした。本研究においては、LVAD 植込み術後慢性期、覚醒状態において本システム(Co-pulse mode・Counter-pulse mode)の効果を検証するとともにバイパス率を変更しても左室に与える負荷に関して過去の急性実験で得られた結果と同様であることを確認した。

拍動性について

本研究において、拍動性を評価するために私は PP ならびに max dP/dt of AoP を使用した。PP は臨床の現場でも簡単に測定することができる因子である。この因子は最も標準的な生理的・病理的状況表すためには十分な拍動性の指標であると考えられている。また、max dP/dt of AoP は、AoP の上昇曲線の傾きの最大値を示しておりこちらも拍動性の指標として使用されているものである。成人における正常な生理的な拍動流では、平均 max dP/dt of AoP は 420 から 480 mmHg/s の間と推定されている³²。しかし、本研究においては最も低値であった実験条件(Counter-pulse mode でバイパス率 100%、回転数変化が 750 回転)でも平均 581 mmHg/s であり(図 13)、最高値は Co-pulse mode でバイパス率 50%(回転数差 500 回転)の状況において平均 1647 mmHg/s とこれまで報告されているよりもはるかに高い値となっている。これは、後述するような EVAHEART のポンプ特性や回路特性、NHLCS がより鋭敏に自己心拍に反応している

といえなくもないが、動物実験での結果であるため今後臨床応用に際しては、十分留意しなければならないと考えている。

もともと、EVAHEARTはポンプ回転数とポンプ前後の圧較差によって流量が決まるという特徴を有しており、自己心の拍動が残存している場合、収縮期に左室内圧が上昇すると大動脈との圧較差が減少するためこれに伴いポンプ流量が増加、逆に拡張期には左室内圧の低下により圧較差が増加するためポンプ流量が減少するとされている。

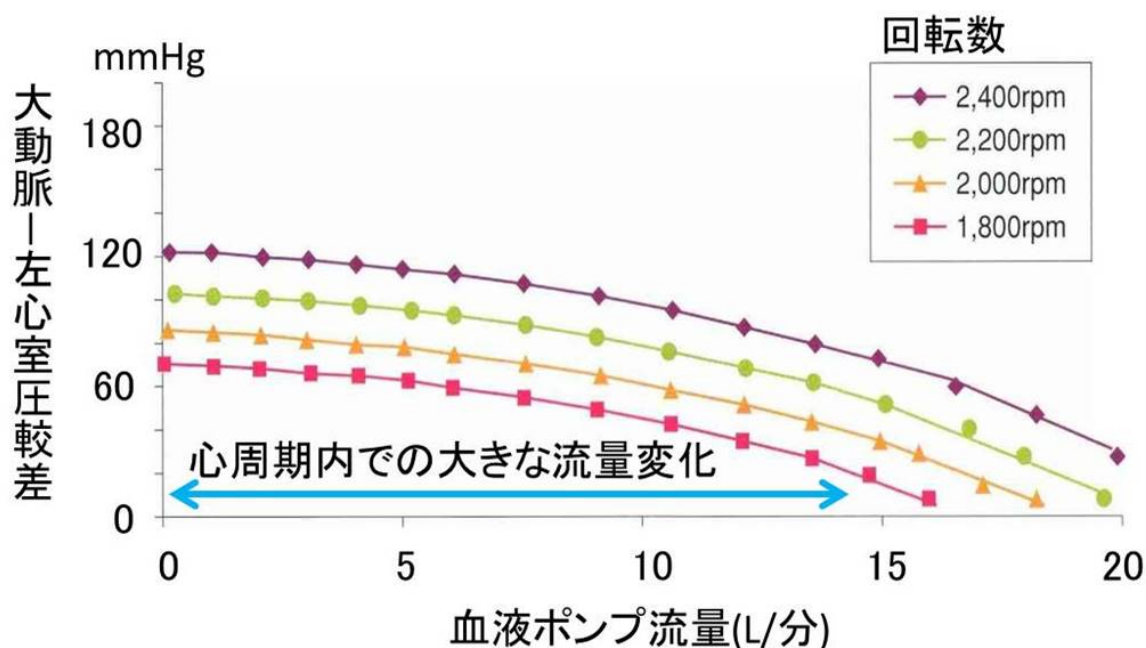


図 20 : EVAHEART における血液ポンプ流量と大動脈-左室圧較差・回転数の関係
大動脈と左室の圧較差が低圧(いわゆる収縮期)である状況で、高い流量が得られている。

臨床使用においては、左心室-大動脈圧較差の低圧領域(収縮期)に非常に高いピークフローが得られる(図 20)。そのため、患者の残存心機能の程度にもよるが、拡張期の流

量をほぼゼロにする回転数を設定することで、一定の回転数化においても拍動流に準じた循環補助が可能となりうるとされている⁸。更に、実際の臨床使用においても送脱血カニューレは外径 18 mm と比較的太いカニューレを使用しており、本研究でも脱血管はほぼ実際の臨床で使用しているものを使用し(成ヤギの体格を考慮し、人工血管部分を延長)、送血管に関しては 16 mm 人工血管と近接したもの(成ヤギの下行大動脈が人間と異なり少し細いことを考慮)を使用した。このことにより、回路抵抗が减弱するため、ポンプのエネルギー伝達が有効に働くと考えられる。このように、ポンプ・回路の特性から EVAHEART はもともと拍動性に関しては利点を有していると考えられていたが、私は現在開発中である NHLCS を加えることによって、拍動性に関しては更なる効果を与えることができると考えている。本研究においては、慢性期においても異なるバイパス率において、Co-pulse mode で拍動性が増強し、Counter-pulse mode で拍動性が减弱することが確かめられた。更には、Co-pulse mode で増加させる回転数を大きくすることでさらに拍動性が増強し、Counter-pulse mode では逆に回転数差を小さくすることで拍動性を維持できうることが示唆された。左室負荷に与える影響も考慮すると、心筋トレーニングモード(Co-pulse mode)では心負荷を維持したまま回転数差を大きくすることで、より大きな拍動性を与えることができ、心筋休息モード(Counter-pulse mode)では心負荷を减弱させつつ、回転数差を小さく設定することである程度の拍動性を維持できると考えている。

大動脈弁機能不全との関連について

実際の植込み型補助人工心臓の臨床使用において、大きな問題となっている合併症の一つが大動脈弁機能不全(aortic insufficiency)である。過去の報告によると、重症 aortic insufficiency の発生率は 52%に上るとされ、発症までの期間は LVAD 植え込みから 187 日であったとされている¹⁹。また、拍動流型 LVAD と比較して定常流型 LVAD での補助で発生率が高くなることから、定常流型 LVAD の補助により自己の大動脈弁の開閉が少なくなることが aortic insufficiency 発生に密接に関連しているのではないかと指摘されている¹⁸。また、拍動性の減弱が aortic insufficiency を引き起こしている可能性も指摘されている。拍動性が消失し、大動脈基部の圧力が永続的に上昇すると、左室圧を上回る状況が続く可能性が考えられる。この状況により自己の大動脈弁の開放を妨げられ aortic insufficiency が引き起こされているという論拠である。この状況を回避するためには、ある程度ポンプ流量を下げることで、自己心からの拍出を増加させることが一つの選択肢をなすが、末期重症心不全患者にとっては、ポンプ流量の減少は十分な補助が受けられないという好ましくない状況に陥ることとなる。このことは、実際の臨床使用においてバイパス率が測定できないということも一因であるが、本研究の結果からはバイパス率に関わらず左室負荷や拍動性が駆動モードの変更によってコントロールしうるということが証明されたため、自己の大動脈弁が開閉できる流量に設定しながらも左室に与える負荷を制御できうることが示唆され、aortic

insufficiency 予防の観点からも本研究の結果は非常に意義深い結果であると考えている。

心拍数変化について

本研究においてのもう一つの発見は、LVAD の駆動条件によって心拍数が変化することである。心拍数と自律神経系が密接に関連しているのは良く知られたことである。動脈圧における周期変動が、自律神経を介した圧受容体によって心拍数に影響を及ぼしているとされている。そして、末梢血管抵抗における振幅も、動脈圧に影響を及ぼし、その影響も圧受容体反射を介して心拍数における補償的变化を引き起こしているとされている³³。また、心拍数は洞結節由来の心周期に応じて変化し、心臓の伝導系によって修飾されている。洞結節が生み出すペースは心臓の自律神経系によって制御されているとされている。これまで動物実験において、西中らは、非拍動流による長期間の左心バイパスが心臓の自律神経系(交感神経系並びに副交感神経系)を活性化させると報告した²⁸。また、山家らは LVAD によって作り出される人工的な拍動が交感神経活性に影響を及ぼしていると報告した³⁴。LVAD の臨床使用においても、重症心不全患者に対する LVAD 補助が心自律神経制御に好影響を及ぼすといった報告もある³⁵。本研究においては、バイパス率変更実験においては拍動性と左室負荷の両方に呼応して心拍数が変化し、増加回転数差変更実験においては拍動性に呼応して心拍数

が変化したといえる。心拍数の変化が、圧受容体反応を反映しているとしても、本研究で使用しているシステムは自己心拍に同期して人工拍動を作り出すことができるため、この人工的な拍動が洞結節などを刺激している可能性もある。しかし本研究においては心拍数変化を引き起こす詳細なメカニズムを解明するに至らなかった。心拍変動に関する更なる検討が必要であると考えている。

本研究の限界について

本研究は様々な限界を有している。まずは、正常心を使用した比較的短時間の動物実験であるということである。手術侵襲により心機能は低下すると思われるが、本研究では術後2週間で実験を実施しており、その侵襲の影響は排除できたと考えている。その結果、すべての駆動モードで比較的高い回転数を要し、特に増加回転数変更実験では100%バイパスを作り出すため Co-pulse mode で収縮期においてさらに高い回転数を要する結果となった。増加回転数変更実験において、100%バイパスの状況で回転数差を変更しても左室負荷に有意な変化が認められなかったことも心機能が正常であったことに起因している可能性もある。また、NHLCS のコントローラーは50回転刻みでの回転数調節機能を有しているが、できるだけ100%バイパスに近接させることを試みた際、バイパス率が100%を超える瞬間が認められた。この現象では、上行大動脈から左室への瞬間的な逆流が生じているものと考えている。瞬間的なもので

あるため、正常心であれば心臓への影響は少ないと推測しているが、不全心においては心負荷を増大させるなど悪影響を及ぼす可能性もあり、今後検証しなければならない課題の一つであると考えている。

これまで大動物を利用しての心不全モデル作成では世界中で様々な報告がなされているが、確立されたものはまだ報告されていない³⁶。心不全モデル作成に際して、私はこれまで報告されてきた冠動脈にマイクロスフェアを注入しび慢性に心筋梗塞を作り出すことに加え、30日間の rapid pacing を実施する方法¹⁶を参考に慢性心不全モデルの作成を試みた。しかし、実際の臨床現場で LVAD 植込みの適応となるレベルにまでの心機能低下を来たしたモデル作成とは至らず、更にはその心臓に LVAD を植え込んで長期生存を達成する実験系を確立することが、困難な状況に直面し慢性動物実験モデルの改良を余儀なくされた。また、本研究のデータはそれぞれの駆動条件を10分間継続し、最後の2分から得られたデータを使用したものであり、比較的短時間の駆動状況となっている。実験環境を揃えるため、安静時を模して各個体が座位である際に実験を実施したが、バイパス率変更実験は計9個、増加回転数変更実験は計6個の駆動条件を試したため、覚醒状態にある各個体で座位を維持させるには10分程度が限界であったと考えている。

2番目の本研究の弱点は EVAHEART ポンプの構造に起因するものである。図3にポンプの断面図を示したが、モーターの特徴(コイル抵抗や温度上昇)によりパワー消

費がより高くなるため最大回転数が制限されてしまい、3000 回転以上にはならないようデザインされている。しかも 3000 回転というのはポンプのみで空回しした状況でなしうるものである。実際の血液を通した使用においては、2500~2600 回転程度しか上がらないが、臨床の現場では約 2000 回転程度であるため大きな問題とならないとされている。本研究において、バイパス率変更実験では特に問題にならなかったが、増加回転数差変更実験において問題が生じた。増加回転数が 750 回転に設定した駆動条件において収縮期の指令回転数は 2700 回転を超えていたため、実際の収縮期の回転数は 2500 回転程度にとどまるという結果となった(図 17)。図 17 からは、Co-pulse mode で増加回転数が 500 回転と 750 回転に設定した駆動条件では、実際の収縮期の回転数がほぼ同じであることがわかる。この状況にも関わらず、拍動性や心拍数において有意差が見られた原因は、この 2 つの駆動条件において、拡張期の回転数が、増加回転数 750 回転においてより低い回転数となっていたためと分析している。

増加回転数差変更実験を実施するにあたり、100%バイパスにおける Continuous mode の平均回転数が 2100 回転程度であるため、回転数差をその約 1/8(250 回転)、約 1/4(500 回転)、約 1/3(750 回転)と設定した。約 1/2 である 1000 回転差での駆動を試みたが、先述の理由により 100%バイパスを達成しえなかったため断念した。このことも正常心での実験であることが一因であり、最適な増加回転数を確立するためには、必要とする回転数が低い不全心での更なる検証が必要であると考えている。

3 番目の弱点として、収縮期を RR 間隔の最初の 33% と設定している点である。これはこれまでの動物実験の結果に基づくものであるが、厳密に言えば生理的にやや不正確である。現在臨床で使用されている大動脈内バルーンポンピングに類似したより正確な収縮期と拡張期を検知するシステムの開発が必要であると考えている。

今後の展望について

NHLCS の臨床応用が私の最終的な目標である。岸本、荒川らはこのシステムの溶血に対する影響がないということを確認してきた^{16,17}。また、von Willebrand 因子に対する影響がないことも *in-vitro* 試験では確認している。臨床応用に際して障害となっている点の一つが LVAD 植込み後患者の心電図をより簡便に検出する方法を確立することである。入院中であれば、体表心電図などの選択肢も考えられるが、植込み型 LVAD はあくまで社会復帰など病院外での活動にも主眼が向けられているため、病院外での状況においても簡便に心電図を検出しなければならず、現在より適切な方法を求めて検討中である。NHLCS は、Continuous mode、Counter-pulse mode、Co-pulse mode と複数のモードで駆動できるよう開発がなされてきた。それゆえ、LVAD 植込み後の患者の状態に応じて異なるモードを選択することができる。私自身が考えている LVAD 植え込みから BTR すなわち LVAD 離脱までの想定している戦略は図 21 のとおりである。植込み当初は、Counter-pulse mode で積極的に左室の減

負荷を図り不全心において reverse remodeling を誘導する。慢性期において LVAD 離脱の可能性が見えたところで、Co-pulse mode を使用して左室に負荷を与えることで心筋トレーニングを誘導するとともにより大きな拍動性のもと全身循環を改善させる。これに加えて、再生医療や遺伝子治療、薬物療法を組み合わせることによってさらに LVAD 離脱の可能性が高まることを期待している。最後に安藤らによって示されたオフテストモード¹³を使用することで回路クランプが困難な植込み型 LVAD においてもクランプと同等の駆動状態を作り出し、より安全に離脱を図るという戦略である。

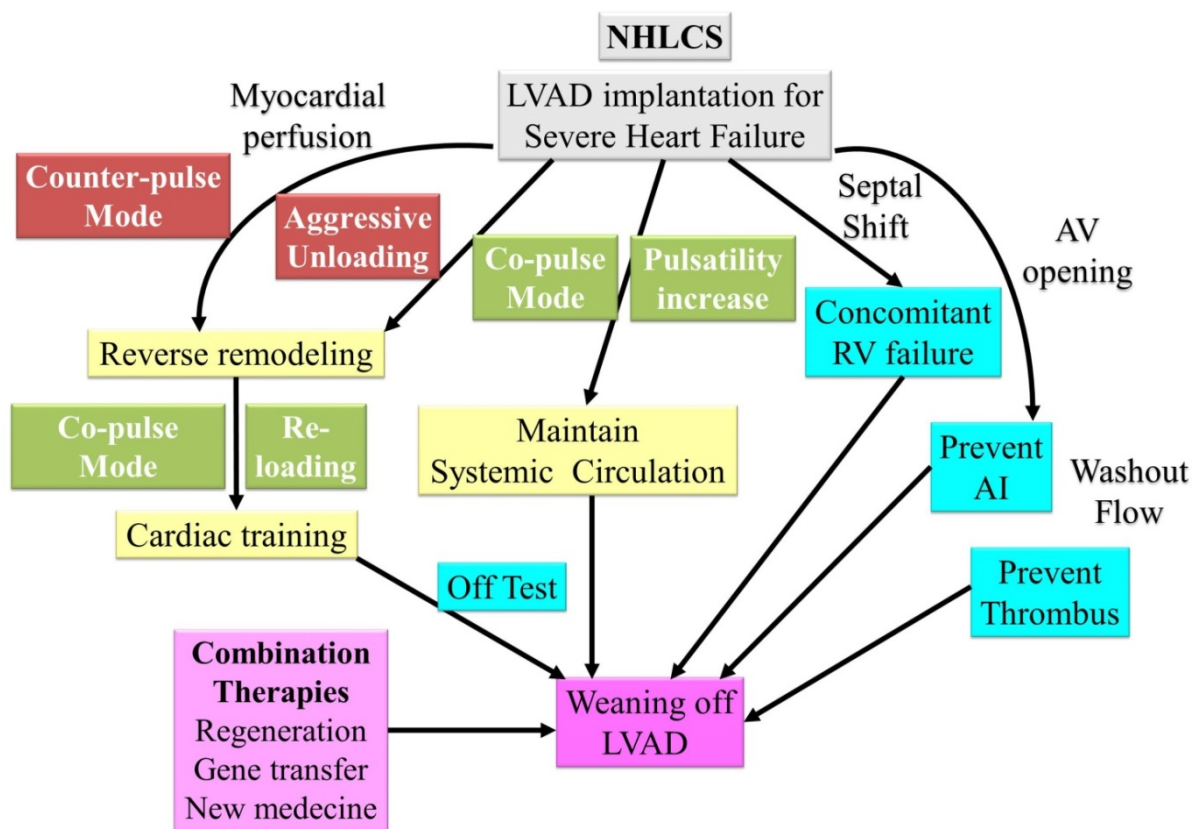


図 21 : NHLCS を利用した LVAD 植え込みから離脱までの戦略

NHLCS が持つオプションについて、岸本らにより開発された大動脈弁の開放を促し大動脈弁機能不全を防止するモード¹⁴や荒川らが示した Counter-pulse mode に右心不

全を抑制する可能性¹⁵も有効に利用できると考えている。また、脱血管周囲の血栓形成などが臨床上問題になることもあるが、これに関しても本システムを利用することで脱血管周囲に wash out flow つまり洗い流し効果が得られるのではないかと考え検証中である。また、臨床現場においては重症心不全患者において僧帽弁逆流を併発している患者も認められるため、この逆流に対する本システムを利用した駆動モードによる影響についての検討も行っている。

先述しているように、本システムの臨床応用という最終目標に向けては、本システムが不全心の心機能回復に寄与することを証明しなければならない。また、EVAHEART の耐久性を確認することも必要となってくる。EVAHEART そのものは定常回転で駆動するように設計されており、Co-pulse mode や Counter-pulse mode など短時間で回転数が増減するような駆動は開発段階では想定していなかったものである。これまでの検討においては、12 時間変動回転を駆動させたことが最長となっており、実際の BTR に関してはさらに長い期間の駆動が必要と考えられているため、NHLCS を使用した EVAHEART の安全性試験も必要な検討項目の一つと考えている。

私自身は、慢性動物実験に適した心不全モデルの改良が現時点での最大のテーマであると考えている。そのモデルに対して本システムを長期間にわたって適用した際に心機能の回復が実際に認められるかどうかの検証が臨床応用に向けて重要であると考えている。

4. 結論

今回、本研究において成ヤギに対するワーファリンによる抗凝固療法に関して評価し、健康で食事摂取が問題ない成ヤギにおいては成人よりも多量のワーファリンを要するものの、PT-INR を目標域に達せさせられることを示した³⁷。また、食事不良状態や絶食状態においては、PT-INR が急上昇し、またその状態においては出血傾向を来し得ることを示し、慢性動物実験における抗凝固療法ではこれらのことを念頭において服薬コントロールを行わなければならないことが示唆された。

術後慢性期・覚醒状態で NHLCS が血行動態や拍動性、左室負荷に対して与える影響に関しては、駆動時間が 10 分間という比較的短時間ではあるものの、拍動性や左室負荷や拍動性が効果的に制御できることが確認された。更にはこの左室負荷と拍動性変化の影響により定常流型 LVAD の駆動モードによって心拍数が変化することが示され、駆動形態が心臓の交感神経系に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

NHLCS は適切な時期に適切な負荷を左室に与えることが慢性期においても確認され、重症心不全治療における LVAD 治療の各段階においてこのシステムを利用することで BTR の成功率を上げることに寄与しうると考えられた。今後、慢性心不全モデルでの長期間使用において実際に心機能を回復させることを示すため、更なる研究が必要であると考えられた。

引用文献

1. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Sixth intermacs annual report: A 10,000-patient database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33:555-564
2. Kitamura S. Heart transplantation in japan: A critical appraisal for the results and future prospects. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;60:639-644
3. Ono M, Nishimura T, Kinoshita O, Shiga T, Kinugawa K, Nagai R, Kyo S. Improved survival in patients with continuous-flow ventricular assist device for bridge to heart transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2013;45:2017-2018
4. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, Macris MP, Delgado R, Buja LM. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;62:675-681; discussion 681-672
5. Dandel M, Knosalla C, Hetzer R. Contribution of ventricular assist devices to the recovery of failing hearts: A review and the berlin heart center experience. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16:248-263
6. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *The Annals of*

Thoracic Surgery. 1996;61:640-645

7. 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. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6:517-526
8. Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Griffith BP, Kurosawa H. Evaheart: An implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;50:461-465
9. 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. *Artificial Organs*. 2011;35:941-947
10. 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). *Journal of Artificial Organs*. 2012;15:128-133
11. 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. *Circulation Journal*. 2013;77:995-1000
12. Umeki A, Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Arakawa M, Kishimoto Y, Tsukiya T, Mizuno T, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. Change in myocardial oxygen consumption employing continuous-flow lvad with cardiac beat synchronizing system, in acute ischemic heart failure models. *Journal of Artificial Organs*. 2013;16:119-128
13. 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143:1176-1182
14. 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. *Journal of Artificial Organs*. 2013;16:129-137
15. 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. *Journal of Artificial Organs*. 2014;17:135-141
16. 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148:698-704
17. 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. *Journal of Artificial Organs*. 2015;18:185-190
18. Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Hisagi M, Nishimura T, Yao A, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. *Circulation Journal*. 2011;75:1147-1155
19. Aggarwal A, Raghuvir R, Eryazici P, Macaluso G, Sharma P, Blair C, Tatoes AJ, Pappas PS, Bhat G. The development of aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device-supported patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95:493-498

20. Breukink HJ, Hart HC, von Arkel C, den Velden NAv, den Watering CCv. Congenital afibrinogenemia in goats. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe A.* 1972;19:661-676
21. Lewis JH. Comparative hematology: Studies on goats. *American Journal of Veterinary Research.* 1976;37:601-605
22. Poller L. The use of the british comparative thromboplastin for uniformity of laboratory control of oral anticoagulants. *British Journal of Haematology.* 1969;17:606-607
23. Pirbodaghi T, Axiak S, Weber A, Gempp T, Vandenberghe S. Pulsatile control of rotary blood pumps: Does the modulation waveform matter? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012;144:970-977
24. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Drews T, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2008;118:S94-105
25. Krabatsch T, Schweiger M, Dandel M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R. Is bridge to recovery more likely with pulsatile left ventricular assist devices than with nonpulsatile-flow systems? *The Annals of Thoracic Surgery.* 2011;91:1335-1340

26. Nishimura T, Tatsumi E, Nishinaka T, Taenaka Y, Nakata M, Takano H. Prolonged nonpulsatile left heart bypass diminishes vascular contractility. *The International Journal of Artificial Organs*. 1999;22:492-498
27. Nishimura T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nishinaka T, Nakatani T, Masuzawa T, Nakata M, Nakamura M, Endo S, Takano H. Effects of long-term nonpulsatile left heart bypass on the mechanical properties of the aortic wall. *ASAIO Journal*. 1999;45:455-459
28. Nishinaka T, Tatsumi E, Nishimura T, Taenaka Y, Masuzawa T, Nakata M, Takano H, Koyanagi H. Cardiac autonomic nervous function during long-term nonpulsatile left heart bypass. *Artificial Organs*. 1999;23:500-503
29. Markham DW, Fu Q, Palmer MD, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Levine BD. Sympathetic neural and hemodynamic responses to upright tilt in patients with pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist devices. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6:293-299
30. Amir O, Radovancevic B, Delgado RM, 3rd, Kar B, Radovancevic R, Henderson M, Cohn WE, Smart FW. Peripheral vascular reactivity in patients with pulsatile vs axial flow left ventricular assist device support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25:391-394
31. Cornwell WK, 3rd, Tarumi T, Aengevaeren VL, Ayers C, Divanji P, Fu Q, Palmer D,

- Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Zhang R, Markham DW, Levine BD. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33:1295-1303
32. Bourque K, Dague C, Farrar D, Harms K, Tamez D, Cohn W, Tuzun E, Poirier V, Frazier OH. In vivo assessment of a rotary left ventricular assist device-induced artificial pulse in the proximal and distal aorta. *Artificial Organs*. 2006;30:638-642
33. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *The American Journal of Physiology*. 1985;249:H867-875
34. Yambe T, Nitta S, Katahira Y, Sonobe T, Naganuma S, Akiho H, Chiba S, Kakinuma Y, Hayashi H, Tanaka M, et al. Postganglionic sympathetic nerve activity with correlation to heart rhythm during left ventricular assistance. *Artificial Organs*. 1991;15:212-217
35. Kim SY, Montoya A, Zbilut JP, Mawulawde K, Sullivan HJ, Lonchyna VA, Terrell MR, Pifarre R. Effect of heartmate left ventricular assist device on cardiac autonomic nervous activity. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61:591-593
36. Dixon JA, Spinale FG. Large animal models of heart failure: A critical link in the translation of basic science to clinical practice. *Circulation. Heart Failure*.

2009;2:262-271

37. Date K, Kishimoto S, Fujii Y, Togo K, Kakuta Y, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa T, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E. Effects of feeding state on anticoagulation in adult goats treated with warfarin. *Journal of Artificial Organs*. 2016 (Epub ahead of print)

謝辞

本研究を行うにあたり、懇切なる御指導・御鞭撻を賜りました、東京大学医学系研究科外科学専攻心臓外科学分野 小野稔 教授に心から感謝申し上げます。

また、本研究に当たっては動物実験が必要不可欠であり大型動物実験に関する丁寧なご指導いただいた国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 巽英介 部長に深く感謝申し上げます。