

論文の内容の要旨

論文題目：定常流型左室補助人工心臓に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

氏名：伊達 数馬

要旨

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。VAD 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 VAD 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求した結果、21 世紀に入り非接触式軸受けを持つ第 3 世代 VAD 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%に上ると報告されており、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。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、臓器移植法案の改正により脳死移植が可能となるなど法整備が整ってきたとはいえ、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。

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。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。私は、このドナー不足に対応するためにも、BTR を積極的に目指すことが、最終的に最も患者予後に寄与できる治療法ではないかと考えている。しかし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。これまでの研究から、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

ことが有用はないかと推測した。また、定常流型 VAD が持つ拍動流ではない(拍動性が減弱する)という特徴は、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。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の手段として、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、各種の駆動モードの開発が行われてきた。

2011 年 4 月に保険償還された EVAHEART 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。新規ポンプコントローラの開発は、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が構築されてきた。収縮期に回転数を上げる収縮期補助モード(Co-pulse mode)や拡張期に回転数を上げる拡張期補助モード(Counter-pulse mode)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で、拍動性や左室負荷を制御できること、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 Counter-pulse mode で増加し Co-pulse mode で減少すること、心筋酸素消費量が Counter-pulse mode で減少し、Co-pulse mode で増加することも示された。

今後本システムを臨床応用へ近づけるための更なるデータ収集として、VAD 植込み術の侵襲から回復した術後慢性期での生体に対する影響であると私自身は考え、当初、慢性心不全モデルでの評価を目的としていたが長期生存しうる同モデルの改良が必要であったため、同時並行で正常心での慢性動物実験モデルを確立した。そのモデル確立の際に、これまでなされてこなかった、長期間にわたる抗凝固療法(特にワーファリン)に関する検討を実施した。そのうえで、慢性期覚醒状態で本システムが生体に及ぼす影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

成ヤギに対する抗凝固療法に関する検討では、3 頭の成ヤギ(雌)(57.8 ± 8.1 kg)を使用し、ワーファリン内服量を 5mg から 2 週間毎に 10・20・40・60mg まで増量、4 日間の休薬期間を経たのち、40mg で再開するとともに 5 日間の絶食状態とした。その後ワーファリン内服を継続しながら食事再開し 10 日後実験終了とした。ワーファリンの効果の指標としてプロトロンビン時間(PT)を使用し、さらには成人血液の計算式に則り国際標準化比(INR)で近似した。結果では、実験を実施した 3 頭のうち 2 頭が全工程を完遂し PT-INR の延長には成人より多量のワーファリンが必要であること、休薬期間は 4 日間でよいこと、人間同様食事摂取と関連があること、PT-INR の延長した状態においては出血傾向を惹起する可能性があることを示した。

NHLCS の術後慢性期・覚醒状態に生体に及ぼす影響に関する検討では、実施した 9 頭の成ヤギ(雌)のうち、術直後死亡した 2 頭を除く 7 頭(59.3 ± 4.6 kg、観察期間 55 ± 31 日)を対象とし、左開胸によ

り EVAHEART を植え込み術後 14 日目に Continuous mode(回転数が一定)・Co-pulse mode・Counter-pulse mode をバイパス率 50%・75%・100%で駆動させる実験(バイパス率変更実験)ならびに、100%バイパスにおいて Co-pulse mode・Counter-pulse mode における増加回転数を 250・500・750 回転と変更する実験(回転数差変更実験)を実施した。それぞれの個体が座位であること(安静時と定義)を確認し、それぞれの設定駆動モードで 10 分間駆動させ、最後の 2 分間の解析用データを記録した。バイパス率変更実験において、左室負荷・拍動性・心拍数が 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。また、回転数差変更実験では Co-pulse mode で増加回転数が大きくなるに伴い、Counter-pulse mode で増加回転数が小さくなるに伴い拍動性が有意に増加、心拍数についても同様の傾向を示した。

これまでの実験の結果から私は 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した。本研究では、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これまでと同様の結果であることを確認した。また、本研究では、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 で拍動性が減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)では心負荷を減弱させつつ、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。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、臨床使用で合併症の一つである大動脈弁機能不全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。また、詳細なメカニズムを解明するには至らなかったが、LVAD の駆動条件によって心拍数が変化することが示され、心拍同期駆動と心臓自律神経系の関連に関する可能性が示唆された。

本研究は正常心モデルで実施したが、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。慢性動物実験に適した心不全モデルの改良が一つのテーマである。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必要であると考えている。また、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。また定常回転として設計された EVAHEART の変動回転での耐久性についても検討項目の一つである。NHLCS の開発を通じて、定常流型 LVAD を変動回転駆動させることによって人工的な拍動流を作り出し、増加の一途をたどる VAD 患者の予後の改善、心機能回復率の増加に寄与したいと考えている。