

博士論文

定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数
制御システムの臨床応用に向けた研究

氏名 内藤 敬嗣

定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数制

御システムの臨床応用に向けた研究

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：内藤 敬嗣

目次

- 1 要旨
- 2 序文
- 3 自己心拍同期回転数制御システムが von Willebrand 因子へ及ぼす影響
 - 3.1 目的
 - 3.2 方法
 - 3.3 結果
 - 3.4 考察
 - 3.5 結論
- 4 自己心拍同期回転数制御システムが末梢循環へ及ぼす影響
 - 4.1 目的
 - 4.2 方法
 - 4.3 結果
 - 4.4 考察
 - 4.5 結論
- 5 自己心拍同期回転数制御システムが僧帽弁閉鎖不全症へ及ぼす影響
 - 5.1 目的

5.2 方法

5.3 結果

5.4 考察

5.5 結論

6 総合結論

7 謝辞

8 参考文献

1. 要旨

現在、開発中である植え込み型定常流型左室補助人工心臓に用いる回転数制御システム（自己心拍同期回転数制御システム）の臨床応用に向けた研究を行った。牛血を用いた、6時間の *in vitro* 研究で、本システムが von Willebrand 因子動態へ悪影響を及ぼさないことが示された。また、本システムは末梢循環においても、良好な拍動性を作り出すことができることが示された。更に、本システムを用いることで、僧帽弁閉鎖不全症合併例において、右心系への悪影響を及ぼさずに逆流の制御が可能であることが示唆された。さらなる研究を続け、本システムの臨床実用化を目指す。

2. 序文

薬物治療や心臓再同期療法等の内科的治療に抵抗性の重症心不全に対する治療は補助人工心臓(Ventricular assist device; VAD)、及びそれに続く心臓移植が選択されることが増えてきている。世界における心臓移植治療成績は ISHLT(International Society for Heart and Lung Transplantation)により報告されており[1]、その生存率は上昇している。近年では1年生存率90%、3年生存率80%程度と良好な成績である。我が国では、1999年に脳死臓器移植法が制定され、2010年の臓器移植法改正を契機に心臓移植手術の症例数が年間40例程度まで増加した(図1)。1999年から2015年12月に至るまで、266例の心臓移植が国内で施行された[2]。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2)。

一方で、世界的に見ても心臓移植実施数は頭打ちであり(図3)、慢性的なドナー不足が問題となっている。特に、本邦に於いては、VAD装着患者数の増大にドナー数の増加が追いついておらず、深刻なドナー不足が続いている。人口100万人当たりの年間臓器提供者は臓器移植法改訂前0.05人、改訂後0.32人であり、欧米のそれ(5-6人)に比較して極端に少ない。その結果、移植待機期間が極めて長期になり、待機期間が3年を超えることは珍しくない [2]。

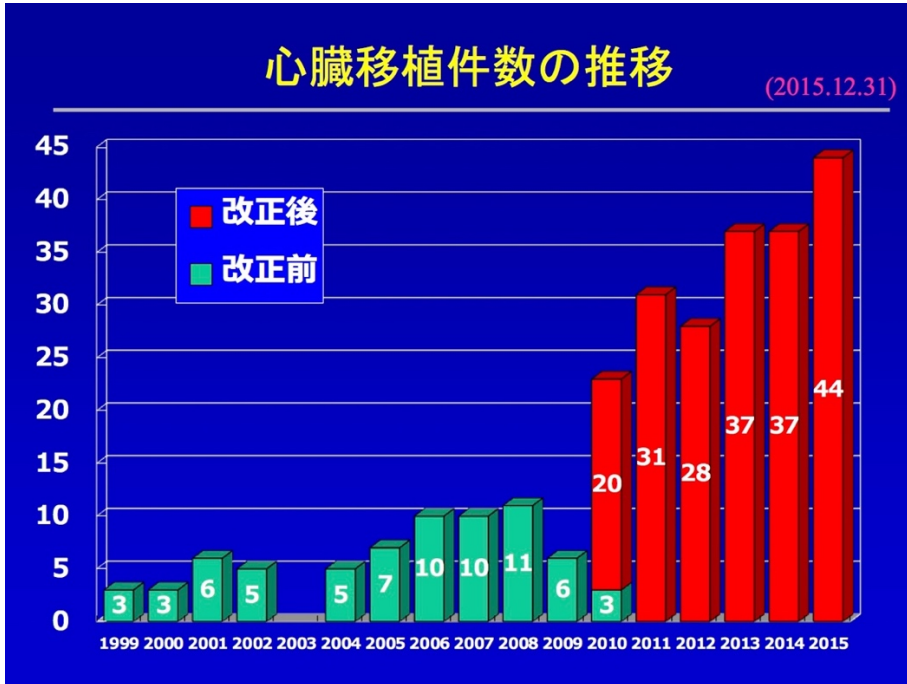


図 1. 日本心臓移植研究会報告による本邦における心臓移植件数
 (日本心臓移植研究会ホームページより引用
<http://www.jsht.jp/registry/japan/index.html>)

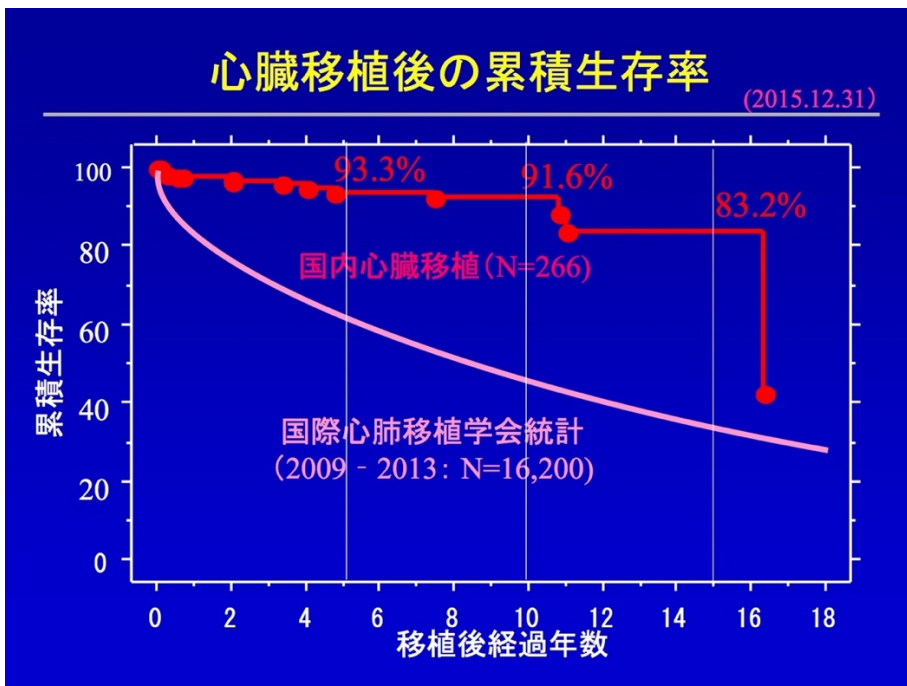


図 2. 日本心臓移植研究会報告による本邦と海外における心臓移植後生存曲線
 (日本心臓移植研究会ホームページより引用
<http://www.jsht.jp/registry/japan/index.html>)

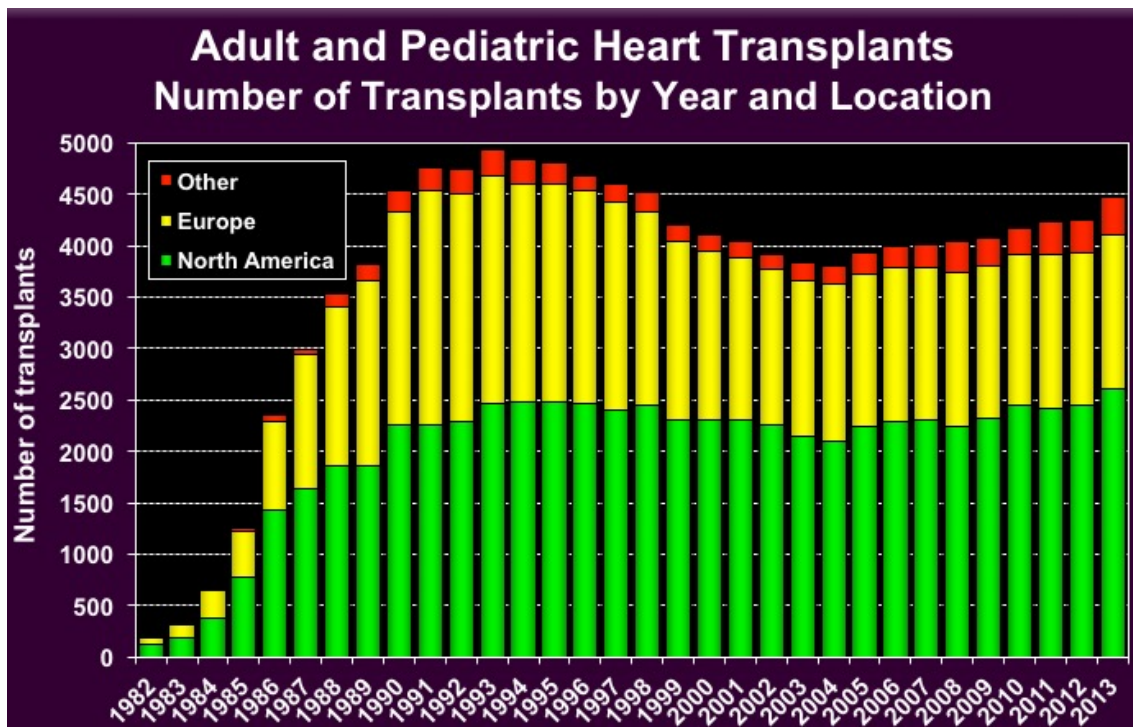


図 3. ISHLT(International Society for Heart and Lung Transplantation)報告による心臓移植ドナー数の推移
(ISHLT ホームページより引用)

<https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>)

1993 年頃を頭打ちに症例数の大きな変化はないことが分かる。

このような状況から、心移植を実施される患者の大多数が VAD による循環補助

助をされている(図 4)。本邦よりもドナー数の多い海外においても、心移植レ

シピエントの中、VAD やその他の循環補助を受けている患者の割合が年々増加

しており、近年では 50%にまで増加している[1]。この状況が急激に変わること

は考えにくく、今後は更なる長期間の VAD 装着および管理が必要であること

が予想される。

心臓移植件数の推移：移植直前の状態別

(2015.12.31)

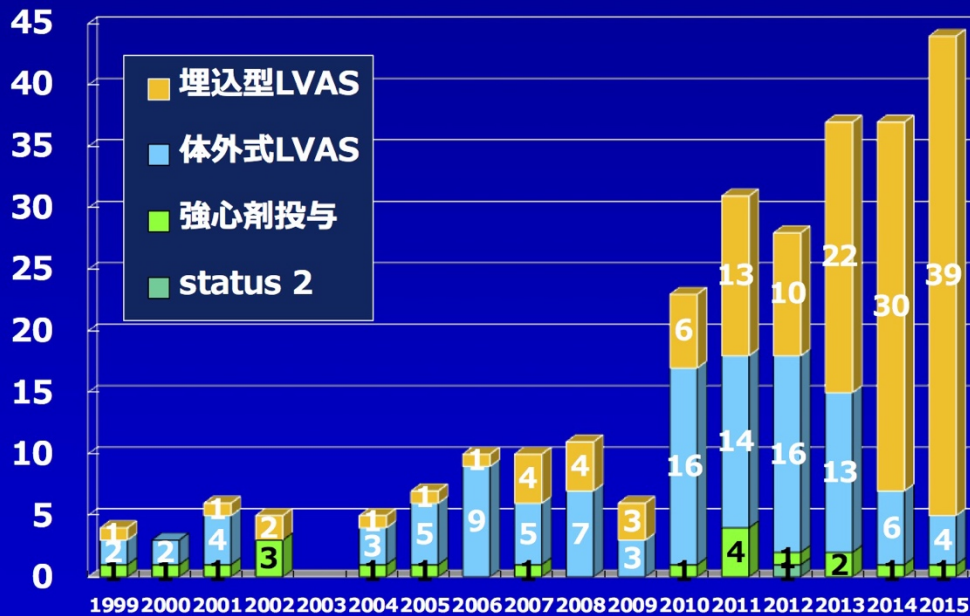


図 4. 日本心臓移植研究会報告による移植直前の状態別のレシピエント数
補助人工心臓非装着患者の症例数は非常に少ない。

(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/index.html>)

本邦において、1980年代に東洋紡製国立循環器病センター型の空気圧駆動式体外設置型補助人工心臓システム (現 NIPRO-LVAS システム) に代表される容積型ポンプが開発され、臨床で長く使用されてきた。容積型ポンプは、生体にとってはより生理的な拍動流を送血できるという利点がある。しかし、その一方で、血栓形成や出血、感染等の合併症が問題となる。更に、比較的大型のポンプや駆動装置のため、自宅退院ができず、QOL(Quality of life)が大きく損なわれる。1990年代後半からは遠心ポンプや軸流ポンプを主体とした定常流型 VAD

の開発が進み、本邦では 2011 年に植え込み型 VAD が保険償還された。2016 年 10 月現在で、4 機種 of 植え込み型 VAD が臨床使用可能である。植え込み型 VAD 装着症例数は世界的に増加傾向であり、本邦でも年間 100 例以上に新たに VAD が装着されている[3]。欧米では、心臓移植適応とならない重症心不全患者の QOL を向上させるために、植え込み型 VAD を装着する治療(DT; Destination therapy)が行なわれている。本邦でも、DT の治験が開始された。本邦における植え込み型 VAD の成績は、1 年生存率が 93%、2 年生存率が 90%と報告されており、その短中期的予後は心臓移植手術と比較しても、遜色がない成績である[3]。こうした治療成績の向上は、重症心不全治療全体の向上のみならず、VAD 患者管理、システムの改善、VAD 自体の進歩に拠ると考えられる。特に、近年の VAD 研究開発は目覚ましいもので、欧米では既に HeartMate III 等の新たなポンプが開発、臨床使用されている。

VAD の臨床経験が増え、長期間の VAD 装着患者が増えたことで、様々な合併症や問題が指摘されるようになった。植え込み型 VAD 装着後の再入院に関しては、患者の QOL や医療経済の観点からも非常に重要な問題となっている。

特に、本邦のように心臓移植待機期間が長期となる場合や DT 症例においては、VAD に伴う合併症をできるだけ減らすことが望まれる。そのためには、生

体適合性に富んだポンプシステムの開発、合併症の少ない駆動条件、患者管理が一つの鍵となりうる。

前述のごとく、植え込み型定常流型 VAD の治療成績は心臓移植と比較しても遜色がない。しかし、血栓塞栓、出血、感染といった、VAD に共通した合併症の他に、定常流に起因すると考えられる合併症が指摘されている。定常流型ポンプは、患者の心機能にも影響を受けるものの、拍動流型ポンプと比較して、脈圧が小さくなる。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、末梢循環障害(脳梗塞を含む)、大動脈弁閉鎖不全症、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[5,6,7]。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。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[8]。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、長期的に右心不全を合併することも示唆されている[9]。

2011 年 4 月に保険償還された EVAHEART(Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan)は国産植え込み型遠心ポンプ VAD である(図 5)。ポン

ンプ内の羽根車が一定回転数で回転することによって生じる遠心力により補助流量を得ている。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が共同で新たなポンプ制御システムを開発している。このシステムは、心電図から解析した自己の心周期と同期させながら、ポンプの回転数を変化させる。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)を利用して(図6)、様々な大動物実験を行い、その有用性を報告してきた。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た[10]。また、梅木らは本システムが心負荷のコントロールを可能とし、急性期には減負荷し心臓を「休息」させ、慢性期には負荷をかけて心臓の「リハビリテーション」をし、心機能の改善や VAD の離脱を促す可能性を報告している[11]。更に、Counter-pulse mode が冠動脈血流を増加させることも報告した[12]。岸本らは本システムの応用が左室補助人工心臓(LVAD)関連の大動脈弁閉鎖不全症を予防する可能性を示している[13]。

本システム開発の最終的な目標は、本システムを臨床応用し、VAD 治療に貢献することである。私は、本システムの臨床応用に向けた研究を行った。本研究の目的は、自己心拍同期回転数制御システムの有用性を示し、その臨床応用に

に向けた研究開発を進めることである。まず、臨床応用前に解決すべき点である、von Willebrand 因子に及ぼす影響に関して牛血を用いた *in vitro* 実験で検討した。次に、本システムが末梢循環に及ぼす影響を成ヤギの心原性ショックモデルを用いた大動物実験で検討した。最後に、しばしば臨床で経験する、VAD 装着患者に合併した僧帽弁閉鎖不全症に及ぼす影響について成ヤギの僧帽弁閉鎖不全モデルを用いた実験で検討した。それぞれの詳細な研究背景に関しては別項で述べる。



図 5. EVAHEART の外観
(サンメディカル技術研究所から提供)

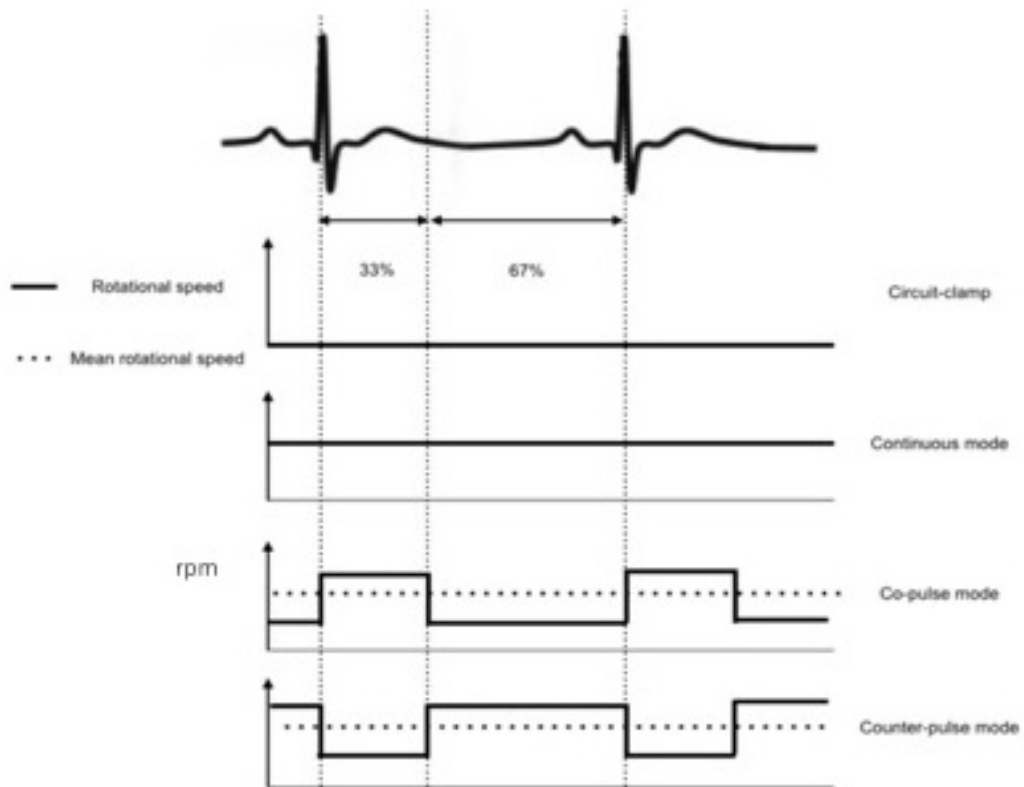


図 6. 自己心拍同期回転数制御システムによる駆動条件の概要

3. 自己心拍同期回転数制御システムが von Willebrand 因子動態に及ぼす影響

3.1 目的

後天性 von Willebrand 病(AVWD)は定常流型 VAD における出血性合併症の原因として知られている[8]。von Willebrand 因子(vWF)は血管内皮細胞や血小板で生成、放出され、止血反応の初期段階である血小板凝集に重要な働きを持つ。

vWF は重合体構造を形成しており、そのサイズが大きいほど血小板凝集能が強い。近年の報告では、vWF の高分子重合体(HMWM)が破壊されることで

AVWD が引き起こされるとされている。この機序については、完全には解明されていないが、高回転数およびポンプ内の狭い間隙により生じる高い剪断力と vWF 切断酵素である ADAMTS-13 が重要な役割を果たしていると考えられる。

すなわち、高い剪断力によって ADAMTS-13 が活性化されることで、HMWM の破壊が促進され、出血傾向を来す。逆に、ADAMTS-13 の活性が低下すると

HMWM が切断されず、過剰に血小板が凝集し、血栓性血小板減少紫斑病(TTP)が引き起こされる。

EVAHEART は羽根車とポンプケーシングの間隙が比較的広く設計されてお

り、他のポンプと比較しても剪断力が低い[14]。更に、EVAHEART は太い送脱

血管(16 mm)と圧-流量曲線の特異性(図 7)から、他のポンプと比較して拍動流を形

成しやすい。こうした理由から、EVAHEART 装着患者においては、AVWD や消化管出血の報告例が少ない[14-17]。しかし、自己心拍同期回転数制御システムにより、回転数の上下が繰り返されることで vWF に悪影響を及ぼす可能性は否定できない。定常流型 VAD の回転数制御システムについては複数の報告があるが、vWF 動態に関する報告はない。本研究では自己心拍同期回転数同期システムが vWF に及ぼす影響を検討した。

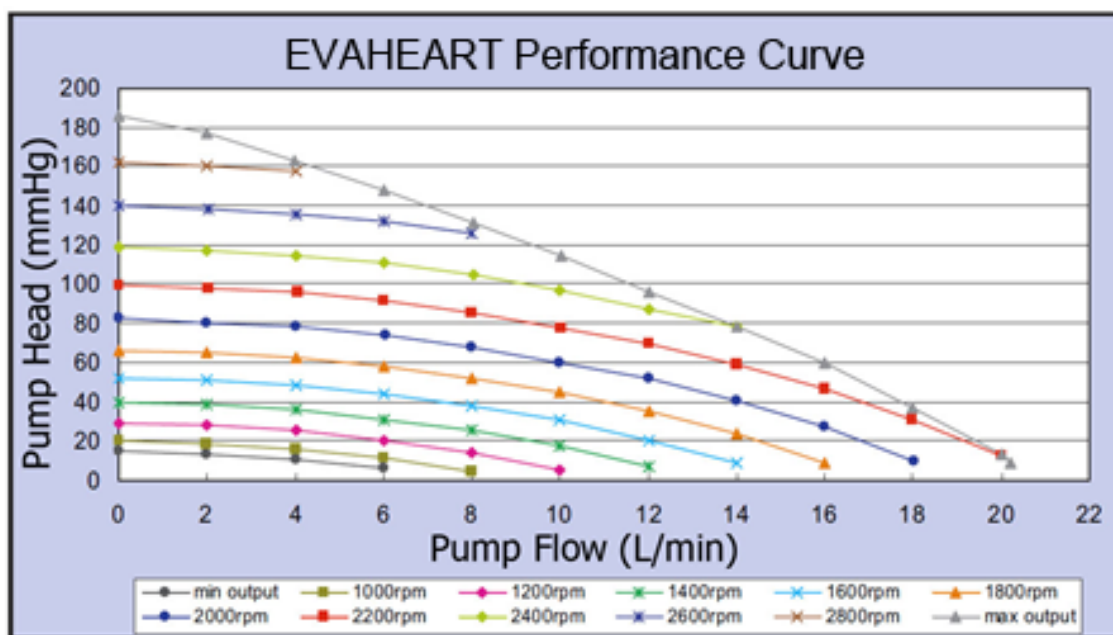


図 7. EVAHEART の圧流量曲線

他のポンプと比較して、平坦な曲線である。一定回転数で駆動した場合、小さな圧の変動で流量の変化が得られやすい(すなわち、拍動流が得られやすい)。(サンメディカル技術研究所から提供)

3.2 方法

全血採取

仔ウシの新鮮全血を用いた。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。仔ウシに塩酸ケタミン(8-10 mg/kg)を筋注した後に、isoflurane を用いて全身麻酔を導入した。体位を左下側臥位にし、右総頸動脈を露出した。300 IU/kg のヘパリン化の後、右頸動脈に 18 Fr チューブを留置して新鮮全血を採取した。血液保存液(ACD-A solution, Terumo Corporation, Tokyo, Japan)を濃度 7.5%となるように採取血に混注した。血液のヘマトクリットは $30 \pm 5\%$ に調整した。可及的に脱血させ、仔ウシを犠死せしめた。

模擬回路

ポリ塩化ビニル(PVC)製のチューブ、PVC製の血液リザーバー、回路抵抗(クランプ)、圧モニター、ポンプからなる回路を作成した(図 8-1、8-2)。各回路には 650 mL の血液を充填した。ポンプ送血部の PVC チューブに超音波流量計(Transonic TS401, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA)を装着した。また、ポンプ前、ポンプ後の回路内圧をポリグラフシステム(RM-7000, Nihon Koden Corporation, Tokyo, Japan)でモニターした。

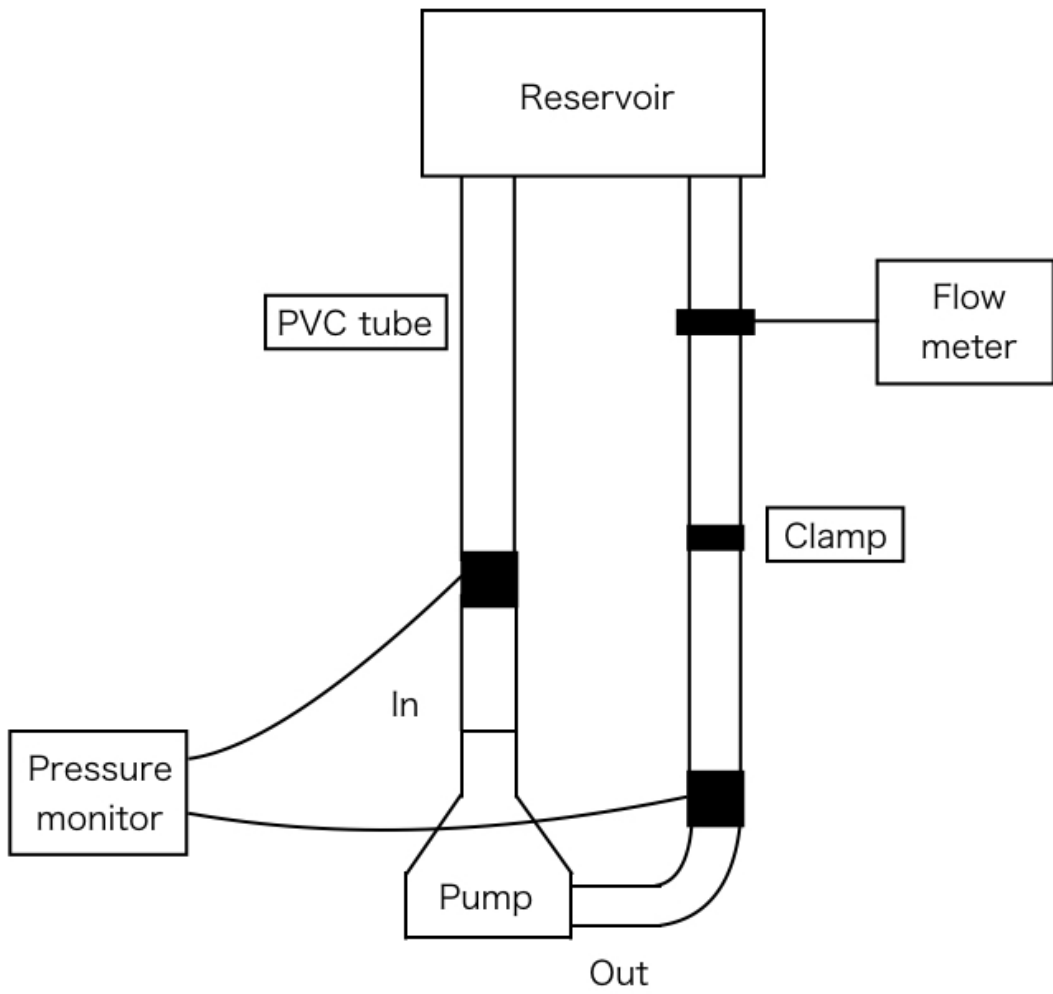


図 8-1. 模擬回路の模式図

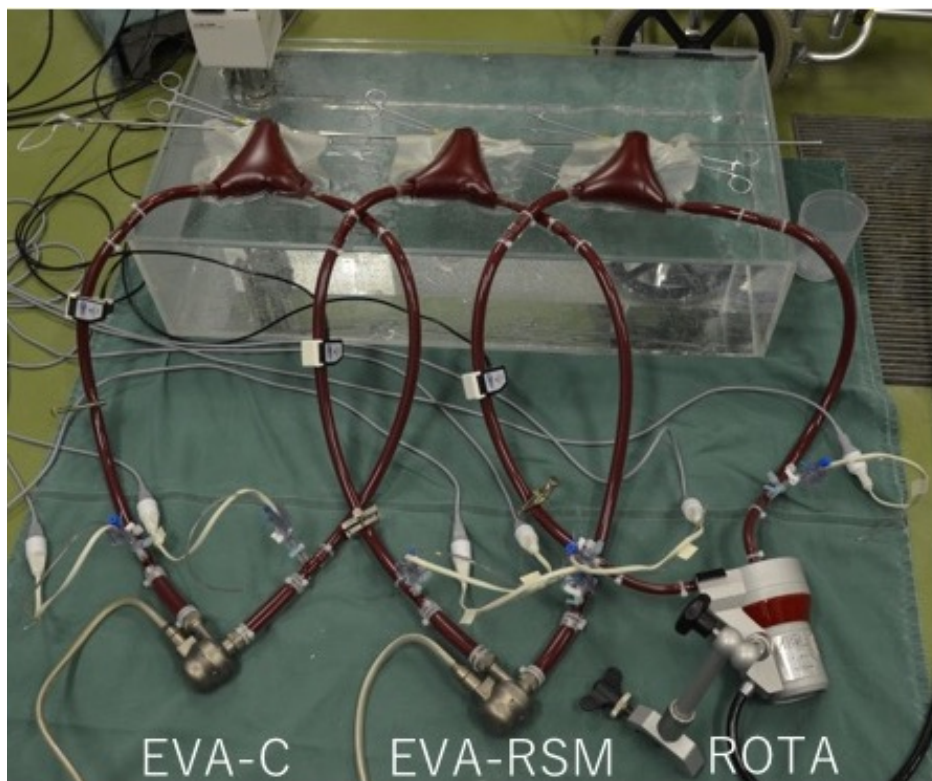


図 8-2. 模擬回路の写真

実験条件およびポンプ駆動条件

自己心拍同期回転数制御システムでは、心電図の RR 間隔の 33%を収縮期、67%を拡張期と規定している。本研究では、パルスジェネレーター(Medtronic 5330, Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を用いて模擬 R 波を発生させ、Co-pulse mode で駆動させた(図 6)。模擬心拍数は 60 bpm、回転数差は 500 rpm に設定した。ポンプは平均血流 5.0 ± 0.2 L/min、平均圧揚程は 100 ± 3 mm Hg の条件下で 6 時間駆動した。クランプを閉めることで、回路抵抗を調整し、上記の駆動条件を達成した。ポンプの駆動条件については American Society of Testing and Materials (ASTM)のガイドラインに準じた[18]。EVAHEART 自己心拍同期回転

数制御システム駆動(EVA-RSM)の他に、EVAHEART 定常回転駆動(EVA-C)、
ROTAFLOW(MAQUET GmbH & Co. KG, Rastatt, Germany)(ROTA)を同条件で駆
動し、コントロールとして使用した。新たな牛血及び、回路を用いて、計4回
実験を行った。

ポンプ駆動直前と、駆動開始後から60分毎に回路より全血を採取した。血
算、血清遊離ヘモグロビン(Pf Hgb)、vWF抗原 (vWF:Ag, 正常値: 40-190
IU/dL)、vWF リストセチンコファクター活性 (vWF:Rco, 正常値: 40-170
IU/dL)、vWF:Rco と vWF:Ag の比 (Rco/Ag, 正常値: >0.65) を測定、vWF 重
合体解析を行った。vWF:Ag は STA Liatest vWF (Diagnostica Stago, Asnieres sur
Seine, France)、vWF:Rco は Siemens BC Von Willebrand Reagent (Siemens, Mergentheim,
Germany)を用いて測定した。vWF 重合体は1%アガロースゲル電気泳動及び免
疫ブロットで解析した。一次抗体として polyclonal Rabbit anti-human Von
Willebrand factor antibody (Dako, Carpinteria, CA, USA)、二次抗体として IRDye
800CW anti-Rabbit antibody (LICOR Biosciences, Lincoln, NE, USA)を使用した。
vWF 重合体の比率(低分子量重合体; LMWM、中分子量重合体; MMWM、高分
子量重合体; HMWM)を比較するために、densitometry (ImageJ, National Institutes
of Health, Bethesda, MD, USA)を用いた。以前の報告[19]をもとに、5バンド分を

LMWM、6-10 バンド分を MMWM、残りを HMWM とした。溶血の指標として、normalized index of hemolysis (NIH)を計算した[18]。NIH は次の計算式で算出した。NIH (g/100 L) = $\Delta Pf \text{ Hgb} \times V \times (100 - \text{Hct}) / 100 \times 100 / (Q \times T)$ 。V ; 回路充填量 (L)、Q ; 血液流量 (L/min)、T ; ポンプ駆動時間 (min)。

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 repeated measures ANOVA を行い、群間に有意差が認められた場合は Tukey 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 R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。

3.3 結果

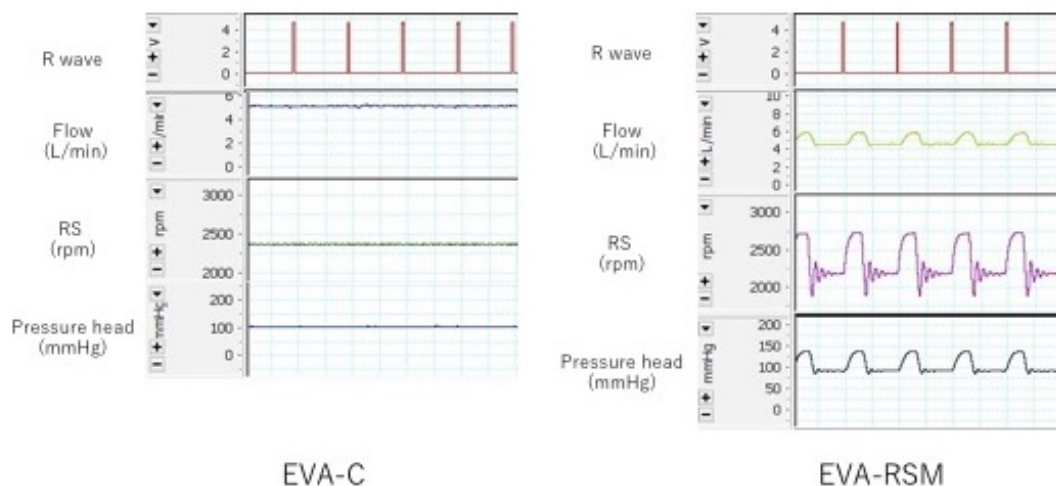
表 1 にポンプ駆動中の血行動態を示す。各群で有意な差は認めなかった。EVA-RSM、EVA-C、ROTA の平均回転数はそれぞれ、 2356.99 ± 22.08 rpm、 2294.94 ± 36.47 rpm、 2054.06 ± 5.62 rpm であり、臨床で使用されるよりも高い回転数が必要であった。

	EVA-C	EVA-RSM	ROTA
Blood flow (L/min)	4.94 ± 0.02	4.89 ± 0.05	4.90 ± 0.03
Mean RS (rpm)	2356.99 ± 22.08	2294.94 ± 36.47	2054.06 ± 5.62
Pressure head (mmHg)	101.48 ± 2.16	98.13 ± 2.73	101.62 ± 0.77

RS, rotational speed.

表 1. 各駆動条件における、血行動態
各群で有意な差は認めなかった。

図 9 に EVA-C および EVA-RSM の圧、流量波形を示す。EVA-RSM において、
 模擬 R 波に同期した回転数の変動に伴い、ポンプ血流量と圧に拍動性が認めら
 れた。



RS, rotational speed.

図 9. ポンプ駆動中の圧、流量波形

表 2 にポンプ駆動中の血算を示す。全ての群において、血算は 6 時間のポンプ駆動で有意な減少を認めなかった。6 時間駆動後の NIH は EVA-C で 0.0031 ± 0.0007 、EVA-RSM で 0.0035 ± 0.0018 、ROTA で 0.0022 ± 0.0011 g/100 L であり、有意な差を認めなかった。これらは溶血の指標としては非常に良好な値である。

	Time (hour)	EVA-C	EVA-RSM	ROTA
WBC (10^3 cells/mL)	0	6.15 ± 0.35	6.18 ± 0.22	6.04 ± 0.31
	3	5.89 ± 0.44	6.08 ± 0.33	5.89 ± 0.29
	6	6.06 ± 0.36	5.84 ± 0.30	6.29 ± 0.72
	P value	0.81	0.412	0.729
RBC (10^6 cells/mL)	0	6.62 ± 0.37	6.55 ± 0.27	6.62 ± 0.28
	3	6.51 ± 0.34	6.54 ± 0.17	6.43 ± 0.12
	6	6.56 ± 0.31	6.52 ± 0.21	6.27 ± 0.25
	P value	0.953	0.989	0.329
Platelet (10^3 cells/mL)	0	447.50 ± 27.57	449.00 ± 7.07	445.00 ± 29.69
	3	441.50 ± 28.99	430.50 ± 37.47	435.50 ± 31.82
	6	443.75 ± 35.35	437.00 ± 39.59	437.75 ± 43.84
	P value	0.973	0.848	0.96

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell.

表 2. 駆動時間経過による血算の変化

表 3 に vWF:Ag、vWF:Rco、Rco/Ag の変化を示す。これらの値は全て、6 時間の駆動で有意な変化を認めなかった。また、同一駆動時間において 3 群間で比較しても、有意な差を認めなかった。vWF:Ag は vWF の絶対量を示し、vWF:Rco と Rco/Ag は vWF の活性を示す。従って、全ての群において vWF 絶対量と活性は低下しなかった。

Time (hour)		EVA-C	EVA-RSM	ROTA	P value
vWF:Ag (IU/dL)	0	58.25 ± 24.17	60.00 ± 23.98	59.50 ± 23.21	0.994
	3	56.50 ± 20.07	58.25 ± 21.23	57.25 ± 21.93	0.993
	6	59.00 ± 19.64	57.50 ± 19.87	57.75 ± 20.84	0.994
	P value	0.986	0.986	0.989	
vWF:Rco (IU/dL)	0	161.75 ± 83.66	161.50 ± 81.80	166.00 ± 84.73	0.996
	3	138.25 ± 81.11	148.25 ± 84.03	145.50 ± 82.21	0.984
	6	152.50 ± 87.21	149.50 ± 98.64	147.25 ± 94.13	0.997
	P value	0.924	0.973	0.935	
Rco/Ag	0	2.69 ± 0.44	2.60 ± 0.34	2.68 ± 0.43	0.936
	3	2.29 ± 0.78	2.42 ± 0.66	2.40 ± 0.57	0.965
	6	2.42 ± 0.68	2.37 ± 0.90	2.34 ± 0.84	0.991
	P value	0.688	0.882	0.738	

表 3. 駆動時間による vWF:Ag、vWF:Rco、Rco/Ag の変化

図 10-1 および図 10-2 に電気泳動の結果を示す。全てのポンプ駆動条件で

HMWM の軽度な低下が見られた。表 4 に HMWM、MMWM、LMWM の比率

を示す。駆動時間が進むに従い、HMWM の比率が減少し、LMWM の比率が上

昇した。しかし、これらの変化に統計学的有意差を認めなかった。同一駆動時

間において HMWM、MMWM、LMWM の比率をそれぞれ 3 群間で比較したと

ころ、有意な差を認めなかった。

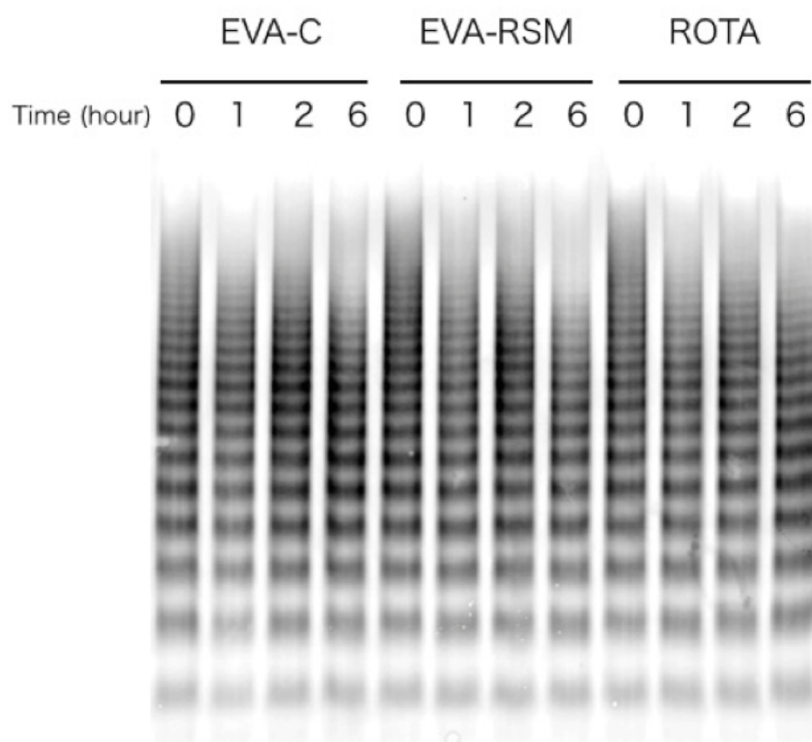


図 10-1. 電気泳動図

全ての群で経時的に高分子重合体(図で上側のバンド)の軽度低下(濃度の減少)が認められた。

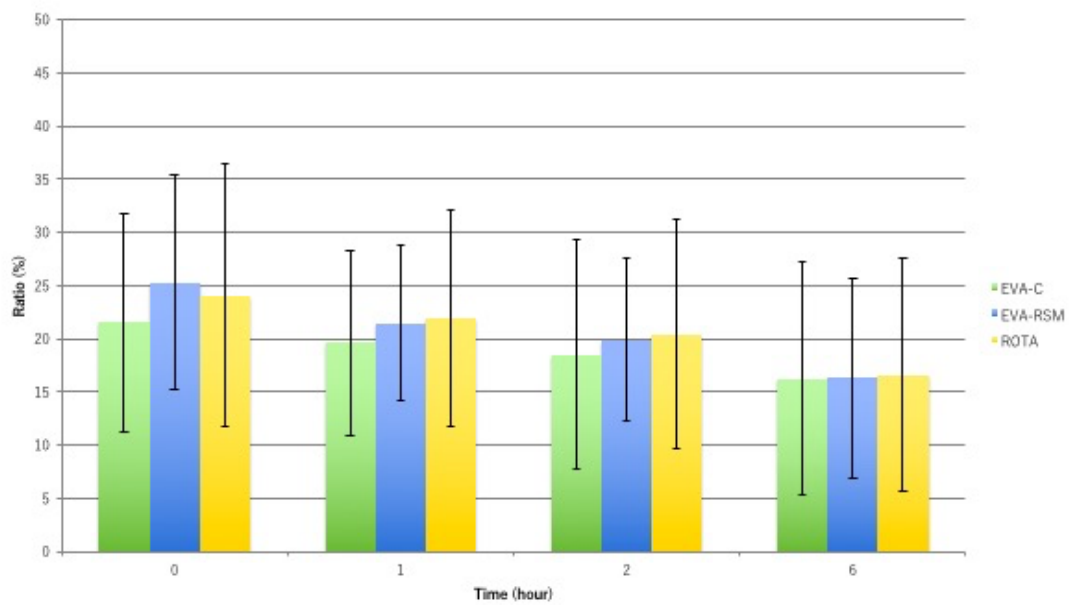


図 10-2. 高分子重合体の比率の時間経過による変化

全ての群で時間経過と共に、比率が低下しているが、各群間では有意な差がなかった。

	Time (hour)	EVA-C	EVA-RSM	ROTA	P value
HMWM	0	21.54 ± 10.25	25.30 ± 10.07	24.08 ± 12.38	0.99
	1	19.65 ± 8.70	21.50 ± 7.32	21.99 ± 10.18	0.891
	2	18.53 ± 10.83	19.87 ± 7.66	20.43 ± 10.79	0.945
	6	16.28 ± 10.95	16.34 ± 9.36	16.61 ± 10.93	0.973
	P value	0.378	0.301	0.329	
MMWM	0	39.16 ± 3.17	39.42 ± 3.11	35.35 ± 4.36	0.98
	1	40.45 ± 1.77	39.37 ± 2.78	38.74 ± 3.20	0.795
	2	40.68 ± 2.94	41.49 ± 2.21	39.87 ± 3.64	0.932
	6	40.72 ± 3.24	39.83 ± 2.58	38.28 ± 2.71	0.976
	P value	0.796	0.919	0.801	
LMWM	0	39.3 ± 8.09	35.29 ± 7.44	40.57 ± 12.98	0.906
	1	30.91 ± 7.42	39.14 ± 4.58	39.27 ± 6.99	0.682
	2	40.79 ± 8.47	38.63 ± 5.62	39.71 ± 7.16	0.961
	6	43.00 ± 8.57	43.83 ± 8.29	45.12 ± 9.33	0.887
	P value	0.596	0.694	0.768	

HMWM, high molecular weight multimer; MMWM, medium molecular weight multimer; LMWM, low molecular weight multimer.

表 4. 高分子、中分子、低分子重合体の比率の変化

3.4 考察

AVWD は定常流型 VAD 装着患者において、適切な抗凝固療法を行っていても起こり得る出血性合併症である。その原因として、ポンプにより生じる剪断力自体が vWF の HMWM を破壊するのみならず、剪断力により活性化された ADAMTS-13 が、剪断力により三次元構造が引き伸ばされた vWF を切断することが示唆されている。植え込み型定常流型 VAD は容積型ポンプに比較してサイズが小さい。特に軸流ポンプでは十分な補助流量を出すために高い回転数が

必要となり、これが高い剪断力を生じる原因となっている。一方で、拍動流型 VAD では AVWD を起こしにくいと報告されている[20]。程度の差はあるが、どのような種類の遠心ポンプでも AVWD を起こし得ることが指摘されている[21-24]。これは、植え込み型 VAD の他に体外設置型の遠心ポンプや短期間使用の補助循環システムでも例外ではない。ポンプを選択する際にはポンプそれぞれの特性に注意を払う必要がある。また、ポンプを開発する際には、生体適合性や溶血と共に、AVWD の可能性について十分評価をする必要がある。更に、AVWD は手術後早期に(もしくは手術中できえ)、引き起こされ[21]、術中や術後早期の非外科的出血と関連している可能性があることを知っておくべきである[25, 26]。これを裏付けるように、ポンプ駆動開始後間もなく HMWM の減少が引き起こされると報告している *in vitro* 実験もある[27]。

前述のごとく、EVAHEART の大きな特徴として、広いポンプ内間隙とそれに起因する低い剪断力、平坦な圧-流量特性と径の大きな inflow および outflow に起因するある程度の拍動性が挙げられる。これらの特徴が AVWD や消化管出血の低い発生率に貢献していると考えられる。こうした利点にも関わらず、EVAHEART を自己心拍同期回転数制御システムで駆動させた場合、vWF 動態に悪影響を及ぼすかどうかは不明であり、繰り返す回転数の変動が、定常回転

駆動よりも剪断力を増加させ、AVWDを増悪させる可能性は否定できない。そのため、これは臨床応用をする前に解決しておくべき問題の1つである。岸本らは4時間のin vitro実験で本システムが溶血を増加させる事はないと報告している[28]。本研究では、更に長い6時間で駆動させたが、同様の結果が示された。前述の通り、vWFのHMWMの分解がAVWD発症に重要な役割を果たしている[29]。しかし、VADにおける出血性合併症の原因はAVWDのみではない。また、逆にHMWMが低い患者全てが出血性合併症を起こすわけではないことが知られている[8、30、31]。他の原因として、定常流(すなわち低い脈圧)に起因する局所的な低酸素血症、血管拡張、動静脈奇形の形成等が関与していると考えられている。そのため、拍動流自体が出血性合併症発生率を低下させると推察される。本研究では本システムがvWF動態に対して悪影響を及ぼさない可能性があることが示唆された。これは臨床応用へ向けた大きなステップであると考えられる。

本研究では、6時間の自己心拍同期回転数制御システム駆動でvWFの定量および活性に変化が無いことが示された。全ての群でHMWMの経時的な低下傾向が明らかになったが、この結果は血管内皮や血小板からのvWFの供給が無いことにより増悪されている可能性がある。Dassanayakaらは模擬回路実験で

vWF の分解が早期(120 分以内)に起こされると報告しており [22]、本研究でも同様の結果が示された。3 群間で HMWM、MWMW、LMWM の比率に有意な差がないことから、自己心拍同期回転数制御システムは少なくとも定常回転駆動よりも vWF に対して悪影響を及ぼすことはないと考えられる。回転数を変動させることで剪断力がどのように変化するか定量することは困難であるが、回転数差 500 rpm は vWF 動態に対して大きな問題とならないことが示された。これまでの研究から、自己心拍同期回転数制御システムの効果を得るためには回転数差が 500 rpm あれば十分であると考えられる[28]。本研究における、EVAHEART の平均回転数は約 2,300rpm であった。山根らは EVAHEART を回転数 2,300rpm で駆動させた場合、剪断速度はポンプ流量 6L/min 下で 15,000/s、4L/min 下で 14,000/s と報告している[29]。理論的には、臨床で使用した場合に剪断速度は本研究よりも低くなるはずである。本研究の結果から、15,000/s 程度の剪断速度は HMWM の分解に大きな悪影響を及ぼさないと考えられる。一方で、Selgrade らは現在欧州で使用され始めている植え込み型遠心ポンプである HeartMate III は 4L/min のポンプ流量下で最大剪断速度が 20,000/s 以上であると報告している[30]。現在臨床使用されている軸流ポンプ(HeartMate II や Jarvik 2000)に関して公開、出版されているデータが乏しいため、正確な剪

断速度は不明であるが、HeartMate III よりも高い剪断速度になるはずである。

本研究の結果から、EVAHEART に用いる自己心拍同期回転数制御システムは vWF 動態に悪影響を及ぼさない可能性がある。また、血算の変化が無いこと、低い NIH を鑑みると、本システムは hemocompatible であると考えられる。

本研究は、模擬回路における、6 時間の実験である。そのため、生体内での vWF 動態の変化を評価するには不十分である。特に、生体からの vWF の供給が無いことで、HMWM の破壊が過剰に評価されている可能性がある。AVWD が VAD 装着患者の出血性合併症の重要な要素であることは間違いない。しかし、HMWM が低下している患者全てに出血性合併症が見られることはなく、複数の因子が関連していると考えられる。今後、大動物での長時間駆動実験で評価することが必要である。

3.5 結論

本研究により、EVAHEART に用いる自己心拍同期回転数制御システムは定常回転駆動と比較して von Willebrand 因子動態に悪影響を及ぼさなかった。低い溶血指数と血球数の減少がないことを鑑みると、EVAHEART は回転数を変動させて駆動させても、hemocompatible と考えられる。

4. 自己心拍同期回転数制御システムが末梢循環へ及ぼす影響

4.1 目的

自己心拍同期回転数制御システムは自己心周期に同期させて定常流型左室補助人工心臓(LVAD)である EVAHEART の回転数を変動させるシステムである。このシステムを用いることで、左室負荷のコントロール、拍動流の発生、冠動脈血流の増加等の効果があると報告がされてきた[10-12]。しかし、本システムの末梢循環に及ぼす影響は未だ不明である。拍動流と定常流のどちらが生体にとって有利かに関して、長く議論がされてきたが[5、35]、生物の長い進化の過程で拍動血流が保たれてきた事を鑑みれば、拍動性の減弱はこの進化に逆行していると考えられる。1980年代には、2台の体外設置型遠心ポンプを用いた非拍動流循環による長期(3ヶ月)の大動物実験が行われた[36]。また、近年では定常流型LVAD補助下に5年以上の長期生存例も少なくない。しかし、慢性的な拍動性の減弱が血流の滞留(血栓形成)、末梢血管、末梢臓器機能に悪影響を及ぼし、LVADの慢性期合併症の原因となっている可能性は否定できない。拍動流型LVADや定常流型LVADの末梢臓器灌流に関して数多くの報告があるが[37-40]、定常流型LVADに用いる回転数制御システムの末梢臓器循環に及ぼす影響の報告は少

なく、新規性が高いと考えられる。本研究では、自己心拍同期回転数同期システムが末梢循環に及ぼす影響について検討した。

4.2 方法

実験動物

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。

外科的手技および、*EVAHEART* 装着

各動物は、手術 48 時間前から絶食とし、手術前夜から絶飲食とした。手術前々日に、右外頸静脈に中心静脈カテーテルを留置し、100 mL/hr の酢酸リンゲル液を投与した。

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、イソフルレン吸入(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器管理を開始した。

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。開胸創腹側で左内胸動静脈に 16 G の圧ラインを留置し、それぞれ大動脈圧(AoP;

Aortic pressure)、中心静脈圧(CVP; Central venous pressure)の測定をした。上行大動脈を剥離し、テーピングした。上行大動脈に 18-22 mm 径の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、上行大動脈流量(AoF; Aortic 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 16 mm の送血グラフト(J-graft SHIELD NEO, Japan Lifeline, Tokyo, Japan)を 4-0 prolene 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 縫合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 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。

EVAHEART を定常回転で駆動し、送血グラフトに径 16 mm 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(PF; Pump flow)を測定した。総血流量(TF; Total flow)は $AoF + PF$ 、バイパス率(BR; Bypass rate)は PF/TF と定義し、計算した。7 Fr の圧容量測定用コンビネー

ションカテーテル(CA-71083-PL, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を左室心尖部から挿入し、上行大動脈に向けて留置した。

腰部脊椎の左側を切開し、後腹膜アプローチで腹部大動脈を露出し、前腸間膜動脈(人間の上腸間膜動脈にあたる)、左腎動脈周囲を剥離して、4 mm の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着した。これらの血流量を MF(Mesenteric arterial flow)、RF(Renal arterial flow)と定義した。また、左総頸動脈を確保し、同様に 4mm の超音波流量計を装着、この血流量を CF(Carotid arterial flow)とした。組織血流計(Omegawave, Tokyo, Japan)のプローベを左心室表面および、大網に装着し、これらの血流量を TBFH(Tissue blood flow of the heart)と TBFO(Tissue blood flow of the omentum)と定義した。

血行動態は LabChart 7 software (ADInstruments, Castle Hill, New South Wales, Australia)を用いて記録した。また、このソフトを用いて、CF、MF、RF、TBFH、TBFO の Pulsatility index(PI; (最大血流量-最低血流量)/平均血流量)および、CF、MF、RF の最大時間微分(max dQ/dt)を計算した。これらを拍動性の指標とした。左室の圧容量データは Leycom Sigma 5 system (CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を用いて記録した。左室拡張末期容積(LVEDV; Left

ventricular end-diastolic volume)、左室収縮末期容積(LVESV; Left ventricular end-systolic volume)は記録した圧容量データから解析した。左室駆出率 (LVEF; Left ventricular ejection fraction)は以下の計算式で算出した。 $100 \times (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ 。

心原性ショックモデル

選択的 β_1 ブロッカーである、Esmolol の左房内投与(2mg/kg)により、急性心原性ショックモデルを作成した。心原性ショックは心拍出量の 25%以上の減少もしくは、10 mm Hg 以上の平均血圧の低下と定義した。心原性ショックの状態を保つ為、Esmolol(50-500 mcg/kg/min)を持続静脈内投与した。

実験条件および、EVAHEART 駆動条件

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 Esmolol と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。

図 6 に自己心拍同期回転数制御システムによるポンプ駆動について示す。このシステムでは心電図 RR 間隔の 33%を収縮期、67%を拡張期と規定している。

開発中のポンプコントローラーは心電図から検出した RR 間隔の移動平均を自動的に算出し、次の心拍の RR 間隔を予測する。予測された RR 間隔をもとに

収縮期や拡張期に回転数(RS; Rotational speed)を変化させる。今回の実験では、4つの駆動条件でデータを採取した。すなわち、1. Circuit-clamp(LVADの補助なし)、2. Continuous mode(一定回転数)、3. Co-pulse mode(収縮期補助モード; 収縮期にRSを増加させる)、4. Counter-pulse mode(拡張期モード; 拡張期にRSを増加させる)である。Circuit-clamp以外ではBRを100%に設定した。また、これまでの実験に従い、回転数差は500 rpmに設定した。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。群間の比較は repeated measures ANOVA を行い、群間に有意差が認められた場合は Tukey 法にて比較を行った。心原性ショック誘導前後での血行動態の比較には t 検定を用いた。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 R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。

4.3 結果

表5に baseline と心原性ショック誘導後の血行動態パラメーターを示す。心原

性ショック誘導後、心拍出量(CO; Cardiac output)は 2.8 ± 0.2 L/min から 1.8 ± 0.3 L/min に、LVEF は $26.3 \pm 2.1\%$ から $19.8 \pm 0.8\%$ に、それぞれ有意に減少した。AoP、CF、MF は心原性ショック群で低い傾向にあった。心原性ショック誘導に関連する死亡はなかった。

	Baseline	Cardiogenic shock
HR (bpm)	79.3 ± 14.2	55.6 ± 7.5
mean AoP (mmHg)	52.6 ± 2.6	46.0 ± 4.3
mean CVP (mmHg)	4.3 ± 2.6	5.0 ± 2.1
CO (L/min)	2.8 ± 0.2	1.8 ± 0.3 *
CF (mL/min)	161.5 ± 56.3	116 ± 29.7
MF (mL/min)	449.7 ± 164.3	292.4 ± 97.5
RF (mL/min)	172.4 ± 37.2	114.4 ± 30.4 *
AoP max dP/dt (mmHg/s)	839.4 ± 294.9	577.2 ± 25.3 *
PP (mmHg)	33.4 ± 6.2	28.9 ± 5.4
EF (%)	26.3 ± 2.1	19.8 ± 0.8 *

HR, heart rate; AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; CO, cardiac output; CF, carotid arterial flow; MF, mesenteric arterial flow; RF, renal arterial flow; PP, pulse pressure; EF, ejection fraction.

*は有意な差($p < 0.05$)を示している。

表 5. Baseline および、心原性ショック誘導後の血行動態

表 6 に各駆動条件における血行動態データを示す。BR は Circuit-clamp 以外では 100% に設定した。AoP、PF、CF、MF、RF は Co-pulse mode でやや低い傾向にあったが、有意な差は認めなかった。AoP の最大時間微分(max dp/dt)と脈圧 (PP; Pulse pressure)は Co-pulse mode で高い傾向にあり、これまで研究と同様に、Co-pulse mode で大動脈圧の拍動性が上昇していることが示唆された。

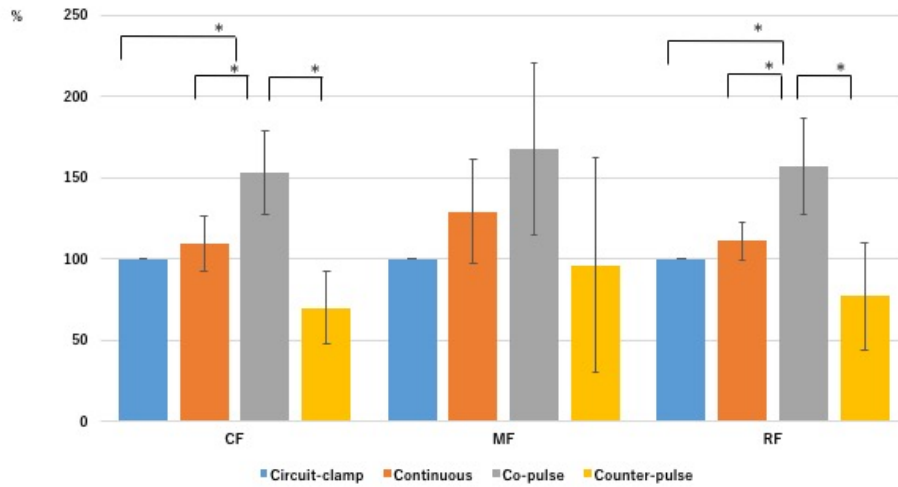
	Circuit-clamp	Continuous	Co-pulse	Counter-pulse
HR (rpm)	55.6 ± 7.5	57.3 ± 11.7	54.5 ± 8.9	52.7 ± 6.0
AoP (mmHg)	46.0 ± 4.3	50.5 ± 9.4	42.4 ± 5.7	50.5 ± 9.4
CVP (mmHg)	5.0 ± 2.1	5.3 ± 2.1	5.4 ± 1.9	4.9 ± 2.0
PF (L/min)	0 ± 0	1.7 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4
AoF (mL/min)	1.8 ± 0.3	-0.1 ± 0.1	0 ± 0.1	-0.1 ± 0.2
CF (mL/min)	116.0 ± 29.7	112.9 ± 28.3	97.8 ± 28.6	110.4 ± 25.9
MF (mL/min)	292.4 ± 97.5	274.6 ± 84.0	238.3 ± 77.4	273.3 ± 91.1
RF (mL/min)	114.4 ± 30.4	108.7 ± 23.1	88.2 ± 27.6	99.5 ± 17.2
RS (rpm)	0 ± 0	1211.1 ± 91.3	1155.5 ± 47.4	1236.2 ± 150.9
BR (%)	0 ± 0	104.3 ± 10.9	104.0 ± 5.8	104.2 ± 10.9
AoP max dP/dt				
(mmHg/s)	577.2 ± 25.3	510.2 ± 94.3	609.0 ± 121.1	439.2 ± 116.1
PP (mmHg)	28.9 ± 5.4	30.9 ± 4.5	35.6 ± 4.9	25.9 ± 6.4

HR, heart rate; AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; PF, pump flow; AoF; aortic flow; CF, carotid arterial flow; MF, mesenteric arterial flow; RF, renal arterial flow; RS, rotational speed; BR, bypass rate; PP; pulse pressure

表 6. 各駆動モードにおける、血行動態データ

図 11 に CF、MF、RF の PI を示す。それぞれの駆動条件の PI は Circuit-clamp における PI(=100%)の百分率で示されている。CF、RF の PI は Co-pulse mode で他の駆動条件よりも有意に高かった。図 12 に CF、MF、RF の Max dQ/dt を示す。PI と同様に各駆動条件の値は Circuit-clamp の値の百分率で記した。CF と MF の Max dQ/dt は Co-pulse mode で Counter-pulse mode よりも有意に高かった。有意差はないものの、CF、MF、RF の Max dQ/dt は Co-pulse mode で他の駆動条件よりも高い傾向にあった。これらの結果から、Co-pulse mode は末梢血管において、より高い拍動性を作り出す可能性があることが示唆された。

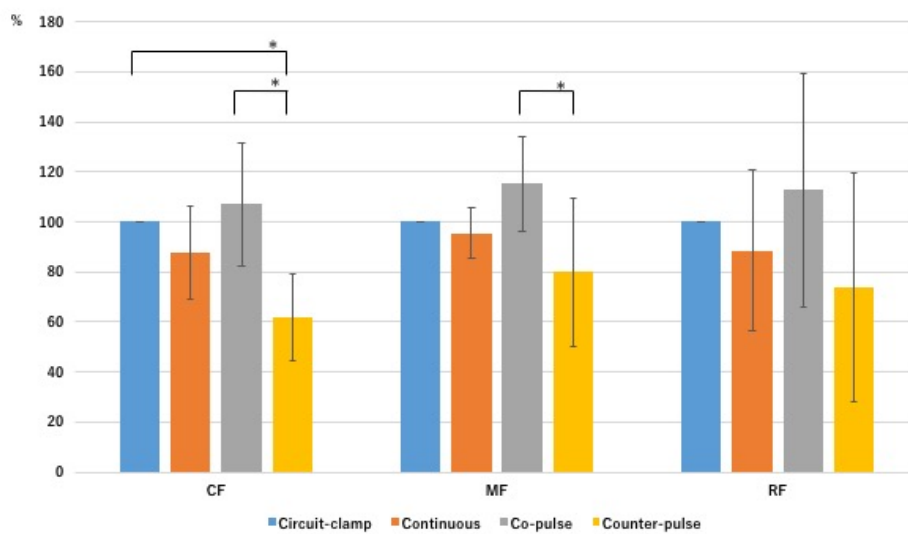
図 13 に TBFH と TBFO の PI を示す。これも、同様に各駆動条件の値は Circuit-clamp の値の百分率で記した。TBFH、TBFO の PI は Co-pulse mode で高い傾向にあった。この結果から、Co-pulse mode は末梢臓器循環においても、より高い拍動性を作り出す可能性があることが示唆された。



CF, carotid arterial flow; MF, mesenteric arterial flow; RF, renal arterial flow

*は有意な差(p < 0.05)を示す。

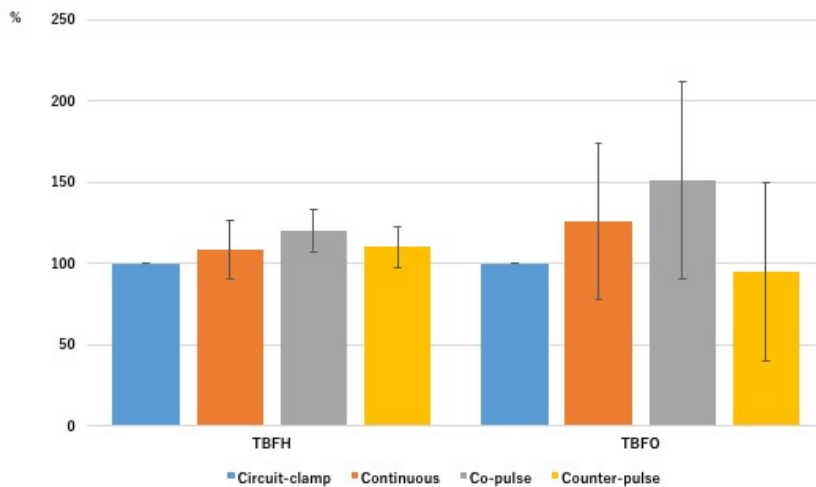
図 11. 各駆動条件における頸動脈、腸間膜動脈、腎動脈血流の Pulsatility index



CF, carotid arterial flow; MF, mesenteric arterial flow; RF, renal arterial flow

*は有意な差(p < 0.05)を示す。

図 12. 各駆動条件における頸動脈、腸間膜動脈、腎動脈血流の max dQ/dt



TBFH, tissue blood flow of the heart; TBFO, tissue blood flow of the omentum

図 13. 心臓および大網表面の組織血流の pulsatility index

4.4 考察

植え込み型定常流型 LVAD が臨床使用開始されて以来、その患者数は増加の一途をたどっている[3、4]。機器自体、周術期管理、手術手技等の改善により、植え込み型定常流型 LVAD による重症心不全治療成績は、容積型 LVAD のそれと比較して非常に良好なものである[2、4]。定常流と拍動流の優劣に関しては、長い間研究がされているが、未だ議論の余地がある[5、37]。ただ、定常流は拍動性が低いという点で、生理的ではないことは確かである。生物の長い進化の過程で、拍動性血流を保ってきた。この 10-20 年で人類は初めて定常血流で生活することが可能となった。そのため、定常流が全身、特に血管に及ぼす影響に関して、未だ不明なことが多い。定常流により、腸管、腎臓等の末梢臓

器の微小循環や酸素代謝が障害される可能性が示唆されている[40]。すなわち、拍動エネルギーの低下により、微小循環まで十分灌流されない可能性がある。特に、動脈狭窄がある場合、その末梢への血流が低下する可能性が指摘されている。しかし、脳における autoregulation は定常流下においても保たれており、血流分布に大きな変化はないとされている[43-45]。拍動性の低下により、大動脈や末梢血管の血管の菲薄化、脆弱化を来すことが報告されている[40-42]。更に、血管内皮機能の低下により、von Willebrand factor の産生が低下し、腸管の微小循環における拍動性の低下により、動静脈奇形(arterio-venous malformation)が形成される。これらの結果、消化管出血のリスクが増すことが知られている[5、7、22、24、31]。一方で、拍動性の低下により、血管内皮からの一酸化窒素産生が低下し、血管内血栓形成が促進されることも報告されている[5、38]。

現在問題となっている、植え込み型定常流型 LVAD に関連した長期合併症の原因の一部に長期の拍動性低下が関与している可能性が否定できない。前述のごとく、現在定常流型 LVAD の成績が良いのは、小型、植え込みが可能であること、それ故に感染や出血、血栓の合併症が少ないからであり、定常流が拍動流に対して優れているわけではないかもしれない。本研究では、本システムを用い

ることで、植え込み型定常流型 LVAD でありながら、末梢循環においても拍動性を保つことができることが示唆された。これにより、拍動流型ポンプと植え込み型定常流型ポンプの利点を併せもつことになる。その結果、植え込み型定常流 LVAD に関連する合併症を減らす可能性がある。今後、本邦では益々心臓移植待機期間が延びていくことが予想され、Destination therapy の治験が本年より開始された。こうした情勢から、LVAD の長期的な合併症を減らすことは患者の QOL の向上、医療経済の観点から非常に重要であると考えられる。

本研究は、急性動物実験であり、血行動態を観察した研究である。酸素代謝や、von Willebrand 因子への影響、血管内皮機能への影響等、長期駆動による影響は考慮していない。また、本実験では Esmolol により誘導した両心不全モデルを対象としているため、LVAD 補助流量が少なかった(30 mL/kg 程度)。今後、左心不全モデル用いた慢性動物実験で更なる研究をする方針である。

4.5 結論

本研究により、EVAHEART に用いる自己心拍同期回転数制御システムの Co-pulse mode は末梢動脈や末梢臓器循環においてさえも、良好な拍動性を作り出す可能性が示された。

5. 自己心拍同期回転数制御システムが僧帽弁閉鎖不全症に及ぼす影響

5.1 目的

LVAD 装着が必要な重症心不全患者に、僧帽弁閉鎖不全症(MR)が合併することは珍しくない。その多くは、僧帽弁輪の拡張に伴う、機能的 MR である。

LVAD による左室容量の減少とそれに伴う弁輪拡大の改善により、MR が改善することが示されている。LVAD 装着時に MR の同時外科的手術をすべきか否かについては、議論の余地があるが、同時外科的手術の必要はないと結論づける報告が複数見られる[46、47]。手術時間の延長やそれに伴う短期予後の悪化のみならず、MR に対する外科的手術をした方が長期予後が悪い可能性も示唆されている。

MR を制御するために過剰な左室容量減負荷を行うことで心室中隔の左方偏位が起り、右心機能への悪影響が起りうる[48]。その一方で、左室の容量減負荷は肺動脈圧を減少させ、結果的に右室に対する後負荷が減弱するため、右心系に有利に働く可能性もある。LVAD 装着患者における、右心不全は重大な合併症として知られるが[48、49]、心室中隔の偏位と右心後負荷のどちらが重要な要素であるかは結論がついていない。MR 合併症例の LVAD 管理において、右心系への悪影響は最小限にしつつ、十分な補助流量を確保し、MR の逆

流量を制御する駆動条件が望まれる。

本研究では、植え込み型定常流型 LVAD である EVAHEART に用いる自己心拍同期回転数同期システムが MR に及ぼす影響を大動物実験で検討することが目的である。これまで、大動物を用いた様々な MR モデルが報告されてきた。その多くは、開胸手術やカテーテル手技を要し、モデル作成に長い期間を要している（数ヶ月）。更に、高い死亡率が問題となる。本研究では、成ヤギにおいて、一時的下大静脈(IVC)フィルターを用いて急性重症 MR モデルを作成した。この方法を用いることで、モデル作成における死亡率 0%を達成した。MR モデルに LVAD を用いた大動物実験は報告例が無く、新規性が高いと考えられる。

5.2 方法

実験動物

実験には、雌の成ヤギ 6 頭(体重 66.4 ± 10.7 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。

外科的手技および、EVAHEART 装着

各動物は、手術 48 時間前から絶食とし、手術前夜から絶飲食とした。手術

前々日に、右外頸静脈に中心静脈カテーテルを留置し、100 mL/hr の酢酸リンゲル液を投与した。

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、イソフルレン吸入(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器管理を開始した。

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。開胸創

腹側で左内胸動静脈に 16 G の圧ラインを留置し、それぞれ大動脈圧(AoP;

Aortic pressure)、中心静脈圧(CVP; Central venous pressure)の測定をした。上行大

動脈と肺動脈主幹部をそれぞれ剥離し、テーピングした。上行大動脈に 18-22

mm 径の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY,

USA)を装着し、上行大動脈流量(AoF; Aortic 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 16

mm の送血グラフト(J-graft SHIELD NEO, Japan Lifeline, Tokyo, Japan)を 4-0

prolene 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 縫合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 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。EVAHEART を定常回転で駆動し、送血グラフトに径 16 mm 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(PF; Pump flow)を測定した。総血流量(TF; Total flow)は $AoF + PF$ 、バイパス率(BR; Bypass rate)は PF/TF と定義し、計算した。

右心室、肺動脈主幹部、左心房にそれぞれ 16 G のカテーテルを留置して、それぞれ右室圧(RVP; Right ventricular pressure)、肺動脈圧(PAP; Pulmonary artery pressure)、左房圧(LAP; Left atrial pressure)の測定用とした。7 Fr の圧容量測定用コンビネーションカテーテル(CA-71083-PL, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を左室心尖部から挿入し、上行大動脈に向けて留置した。

血行動態は LabChart 7 software (ADInstruments, Castle Hill, New South Wales, Australia)を用いて記録した。また、このソフトを用いて、左室と右室の $max dp/dt$ (それぞれ、LV $max dp/dt$ 、RV $max dp/dt$)を計算した。左室の圧容量データは Leycom Sigma 5 system (CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を用いて記録

した。左室拡張末期圧(LVEDP; Left ventricular end-diastolic pressure)、左室拡張末期容積(LVEDV; Left ventricular end-diastolic volume)、左室収縮末期容積(LVESV; Left ventricular end-systolic volume)、左室左室一回拍出仕事量(LVSW; Left ventricular stroke work)は記録した圧容量データから解析した。左室駆出率(LVEF; Left ventricular ejection fraction)は以下の計算式で算出した。100 x (LVEDV-LVESV)/LVEDV。

僧帽弁閉鎖不全症モデル

図 14-1 と 14-2 に僧帽弁閉鎖不全症モデル作成の模式図および写真を示す。

0.035 インチガイドワイヤーを左室心尖部から透視下に挿入し、僧帽弁を通して左心房外まで誘導した。一時的 IVC フィルターをガイドワイヤーをとおして左室心尖部から挿入し、僧帽弁位まで誘導、それを拡張させて急性重症僧帽弁閉鎖不全症(severe MR)を作成した。僧帽弁閉鎖不全症の重症度は左室造影及び、エコー(心臓表面アプローチ)をもとに決定した。左室内に直接挿入した 14 G カテーテルから造影剤を投与して左室造影を行った。

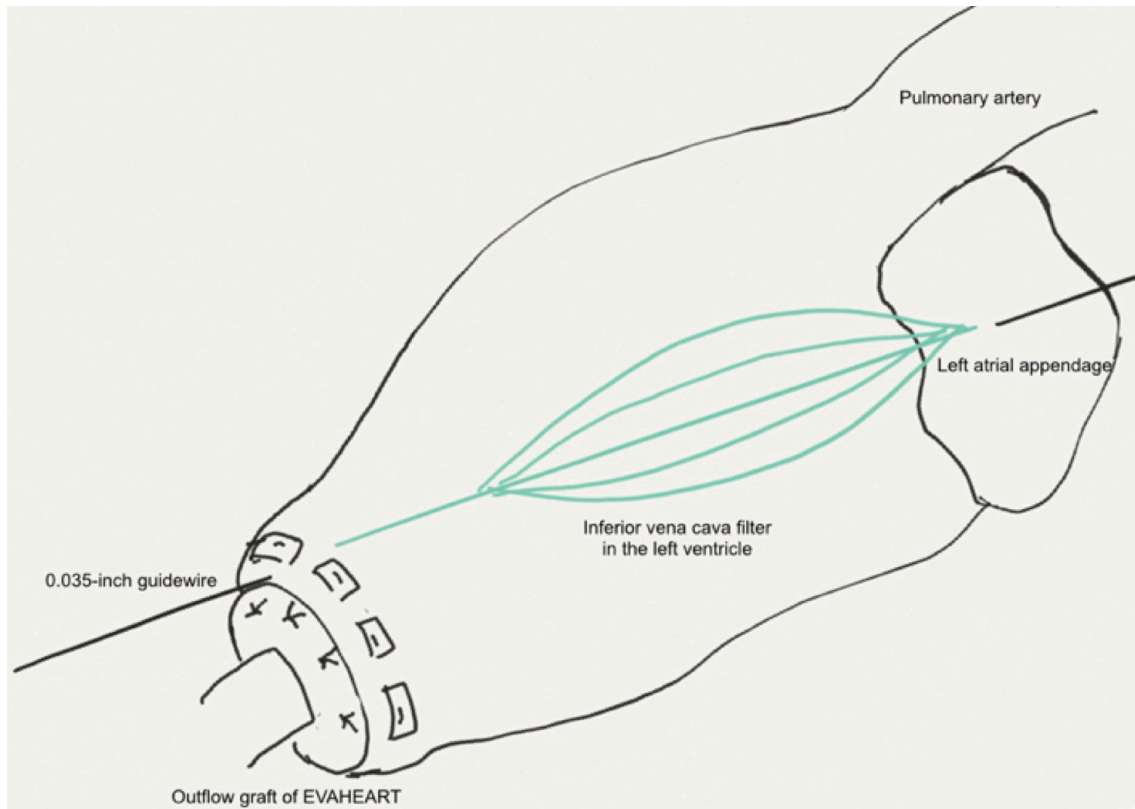
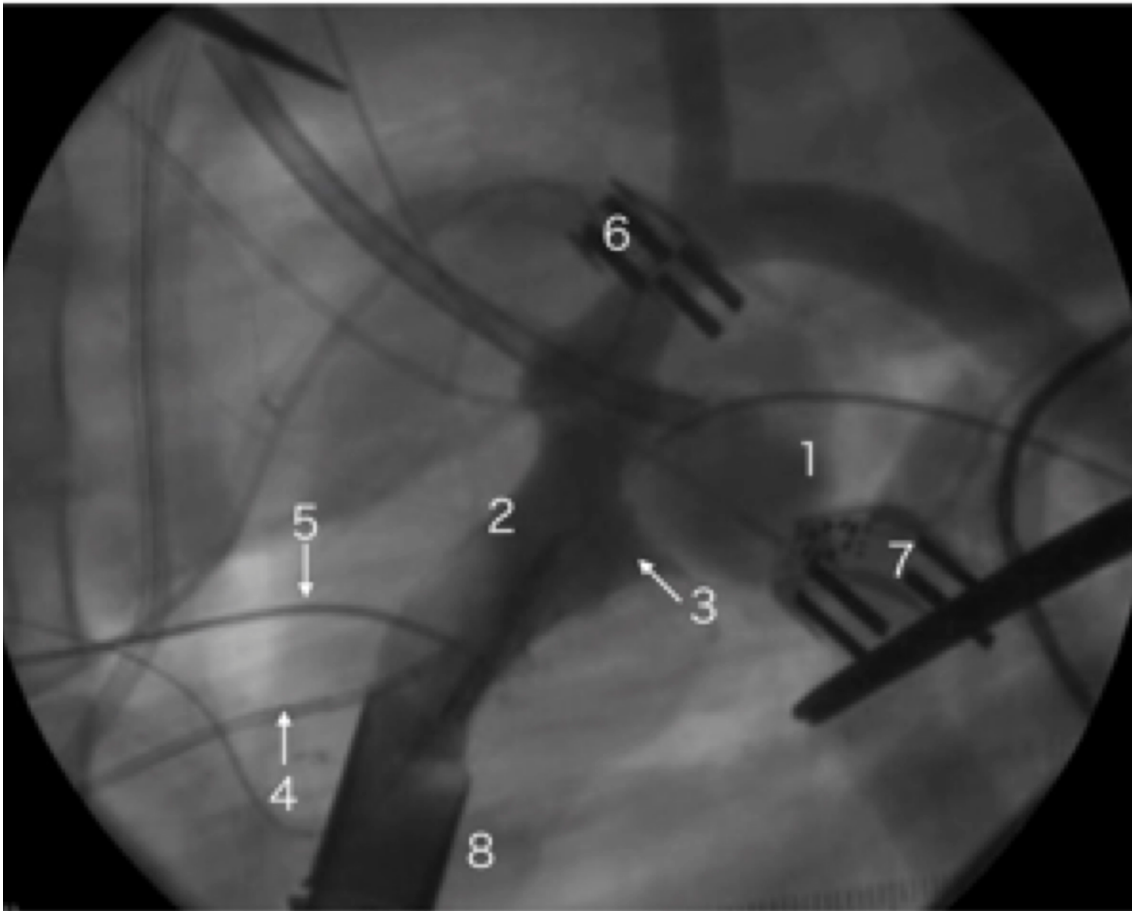


図 14-1. 僧帽弁逆流症モデル作成の模式図

心尖部、脱血管傍から 0.035 インチのガイドワイヤーを挿入し、左房外まで誘導した。ガイドワイヤーに沿って、下大静脈フィルターを心尖部から挿入、僧帽弁位に留置した。フィルターを拡張させ、僧帽弁逆流症を誘導した。



1. 左房; 2. 左室; 3. 下大静脈フィルター; 4. 圧容量測定カテーテル; 5. 左室造影用カテーテル; 6. 超音波流量計(上行大動脈); 7. 超音波流量計(送血管); 8. 脱血管

図 14-2. 僧帽弁閉鎖不全症誘導後の左室造影

実験条件および、EVAHEART 駆動条件

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て収縮期 AoP を 80-120 mm Hg、CVP を 10-15 mm Hg、心拍数(HR)を 80-120 bpm に保つようにした。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。

図 6 に自己心拍同期回転数制御システムによるポンプ駆動について示す。この

システムでは心電図 RR 間隔の 33%を収縮期、67%を拡張期と規定している。

開発中のポンプコントローラーは心電図から検出した RR 間隔の移動平均を自動的に算出し、次の心拍の RR 間隔を予測する。予測された RR 間隔をもとに収縮期や拡張期に回転数(RS; Rotational speed)を変化させる。今回の実験では、4つの駆動条件でデータを採取した。すなわち、1. Circuit-clamp(LVAD の補助なし)、2. Continuous mode(一定回転数)、3. Co-pulse mode(収縮期補助モード; 収縮期に RS を増加させる)、4. Counter-pulse mode(拡張期モード; 拡張期に RS を増加させる)である。Circuit-clamp 以外では BR を 100%に設定した。また、これまでの実験に従い、回転数差は 500 rpm に設定した。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。

心表面心エコー

右室機能の評価をするため、心表面アプローチ心エコーを用いた。エコーは Vivid E9 system および M5S-D sector transducer (GE Healthcare, Horten, Norway)を使用した。長軸断面を描出し、右室拡張末期面積と収縮末期面積を計測し、RVFAC(Right ventricular fractional area change)を以下の計算式から求めた。

$RVFAC = 100 \times (\text{右室拡張末期面積} - \text{右室収縮末期面積}) / \text{右室拡張末期面積}$ (図

15)。

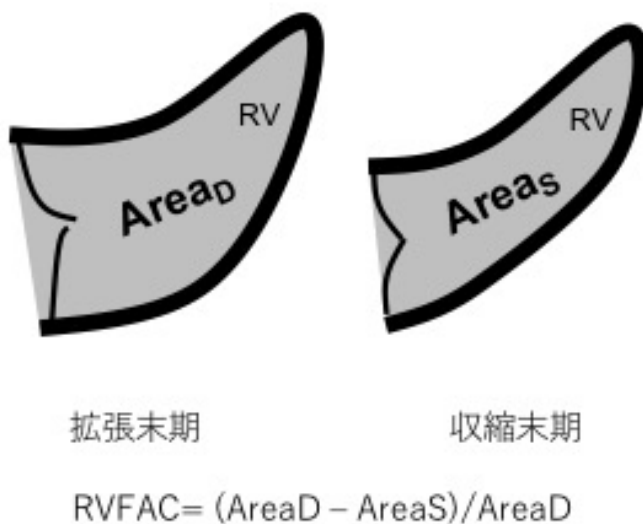


図 15. RVFAC の求め方

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 repeated measures ANOVA を行い、群間に有意差が認められた場合は Tukey 法にて比較を行った。severe MR 誘導前後での血行動態の比較には t 検定を用いた。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 R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。

5.3 結果

表 7 に baseline と severe MR 誘導後の血行動態パラメーターを示す。IVC フィルターを拡張させ、severe MR 誘導後、mean LAP、LVEDP および LVEDV は有意に上昇し、LVEF は有意に低下した。統計学的に有意ではなかったが、左室圧の最大時間微分(LV max dp/dt)は severe MR 群で低い傾向であった。severe MR 誘導に関連する死亡はなかった。

	Baseline	Severe MR (circuit-clamp)
HR (bpm)	73.6 ± 13.0	71.8 ± 14.3
Mean AoP (mmHg)	61.5 ± 8.2	62.4 ± 11.1
Mean CVP (mmHg)	12.0 ± 3.8	14.1 ± 5.9
Mean LVP (mmHg)	29.8 ± 3.8	33.3 ± 4.8
LV max dp/dt (mmHg/s)	1,207.0 ± 426.7	1,021.3 ± 213.5
Mean PAP (mmHg)	22.6 ± 5.0	25.1 ± 5.5
Mean LAP (mmHg)	14.0 ± 5.6	18.2 ± 6.6 *
LVSF (mmHg·mL)	3,055.4 ± 1,318.4	3,855.4 ± 1,533.1
LVEDP (mmHg)	12.9 ± 13.8	16.2 ± 14.7*
LVEDV (mL)	203.5 ± 90.2	279.5 ± 107.3*
LVEF (%)	34.79 ± 13.31	19.59 ± 6.59*
AoF (L/min)	2.99 ± 0.99	3.27 ± 1.09

HR, heart rate; AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; LVP, left ventricular pressure; PAP, pulmonary arterial pressure; LAP, left atrial pressure; LVSF, left ventricular stroke work; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; AoF, aortic flow.

*は有意な差(p < 0.05)を示す。

表 7. Baseline と severe MR 誘導後の血行動態データ

表 8 に各駆動条件における血行動態パラメーターを示す。平均左室圧(LVP; Left ventricular pressure)は Circuit-clamp(33.3 ± 4.8 mm Hg)と比較して Co-pulse mode(20.5 ± 8.9 mm Hg)および Counter-pulse mode(20.2 ± 7.3 mm Hg)で有意に低かった。この結果により、本システムが左室圧負荷を十分減圧できていることが示唆される。Circuit-clamp を除いた各駆動条件における平均 RS はほぼ同程度であったが、TF は Counter-pulse mode で他の駆動条件よりも高い傾向にあった(統計学的有意差はなし)。

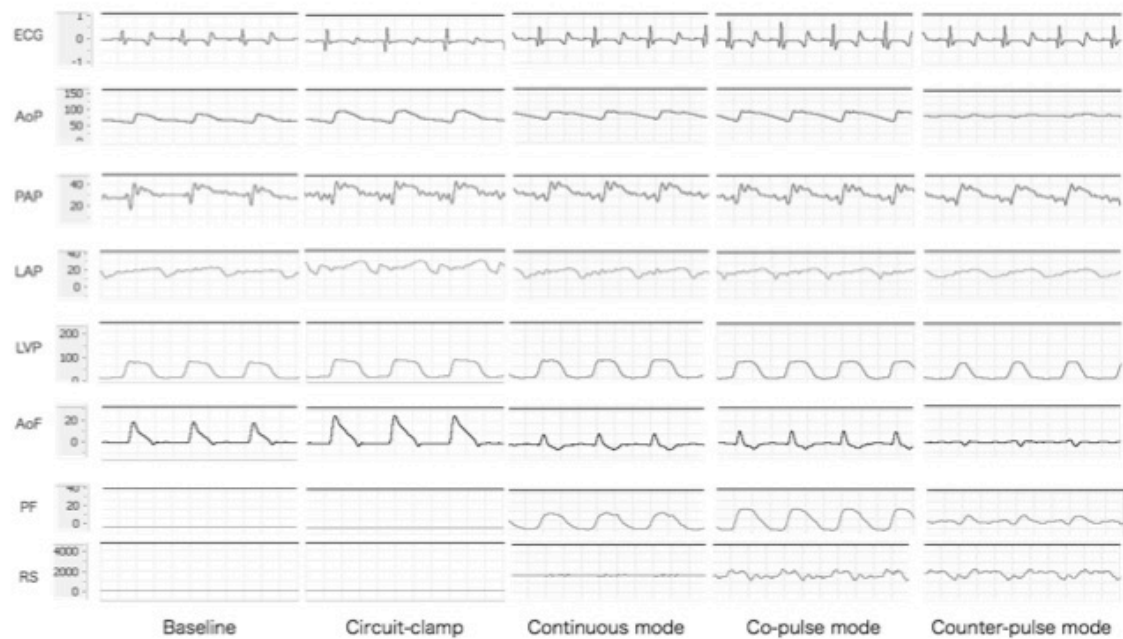
図 16 に各駆動条件における圧、流量波形を示す。Co-pulse mode および Counter-pulse mode では心電図の R 波に同期して回転数が変化していることが分かる。Counter-pulse mode では他の駆動条件と比較して、AoP の拡張期圧が高く、収縮期圧が低かった。また、LVP の収縮期圧、すなわち左室後負荷が低い傾向にあった。一方で、AoP や PF の振幅は Counter-pulse mode で他の駆動条件より低く、拍動性が小さかった。

	Circuit-clamp	Continuous mode	Co-pulse mode	Counter-pulse mode
HR (bpm)	71.8 ± 14.3	70.2 ± 14.6	73.4 ± 17.7	73.2 ± 16.4
Mean AoP (mmHg)	62.4 ± 11.1	70.8 ± 12.4	63.1 ± 11.2	71.4 ± 10.6
Mean CVP (mmHg)	14.1 ± 5.9	13.3 ± 5.3	13.1 ± 4.9	13.1 ± 5.2
Mean LVP (mmHg)	33.3 ± 4.8	22.7 ± 8.4	20.5 ± 8.9 *	20.2 ± 7.3 *
Mean RS (rpm)	0.0 ± 0.0	1687.3 ± 116.8 *	1658.2 ± 106.7 *	1695.4 ± 95.5 *
PF (L/min)	0.0 ± 0.0	3.67 ± 2.02 *	3.54 ± 2.41 *	3.88 ± 2.50 *
AoF (L/min)	3.27 ± 1.09	-0.15 ± 0.22 *	-0.09 ± 0.26 *	-0.13 ± 0.32 *
TF (L/min)	3.27 ± 1.09	3.51 ± 2.14	3.45 ± 2.58	3.75 ± 2.39
Bypass rate (%)	0.0 ± 0.0	107.8 ± 11.4 *	105.5 ± 11.5 *	104.8 ± 11.9 *

HR, heart rate; AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; LVP, left ventricular pressure; RS, rotational speed; PF, pump flow; AoF, aortic flow; TF, total flow.

*は circuit-clamp と比較して有意差(p < 0.05)があることを示している。

表 8. 各駆動条件における血行動態



ECG, electrocardiogram; AoP, aortic pressure; PAP, pulmonary arterial pressure; LVP, left ventricular pressure; AoF, ascending aortic flow; PF, pump flow; RS, rotational speed.

図 16. 各駆動条件における波形

表 9 に左心系のパラメーターを示す。平均 LAP、LVEDP、LVEDV および LVSW は Circuit-clamp(=100%)に対する百分率として示した。LAP は Circuit-clamp と比較して他の駆動条件で有意に低下したが、各駆動条件間での有意な差は認めなかった。LVEDP および LVSW は Counter-pulse mode で Circuit-clamp よりも有意に低かった。また、LVEDV は Continuous mode と Counter-pulse mode で Circuit-clamp よりも有意に低下した。これらの結果から、Counter-pulse mode は僧帽弁逆流を良好に制御し、左心系の圧および容量負荷を低減させることが示唆された。

	Circuit-clamp	Continuous mode	Co-pulse mode	Counter-pulse mode
% LAP (%)	100	74.48 ± 11.61 *	73.84 ± 19.29 *	65.62 ± 19.95 *
% LVEDP (%)	100	68.79 ± 26.66	63.1 ± 22.79	54.43 ± 32.05 *
% LVEDV (%)	100	92.41 ± 4.15 *	92.72 ± 4.25	89.60 ± 4.23 *
% LVSW (%)	100	72.62 ± 23.91	68.52 ± 25.10	60.30 ± 28.41 *

LAP, left atrial pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVSW, left ventricular stroke work.

*は circuit-clamp と比較して有意な差がある(p < 0.05)ことを示している。

表 9. 各駆動条件における左心系パラメーター

表 10 に右心系のパラメーターを示す。左心系と同様に、各駆動条件における平均 PAP、RV max dp/dt は Circuit clamp(=100%)に対する百分率として示した。PAP および RV max dp/dt は各駆動条件間で統計学的な有意差を認めなかったが、Counter-pulse mode において PAP は低く、RV max dp/dt は高い傾向にあった。更に、RVFAC は Counter-pulse mode(68.44 ± 5.31%)において Co-pulse mode(51.49 ± 5.31%)と比較して有意に高かった。これらの結果は、Counter-pulse mode において、右室機能への悪影響が少ないことが示唆される。

	Circuit-clamp	Continuous mode	Co-pulse mode	Counter-pulse mode
% PAP (%)	100	94.94 ± 11.2	90.08 ± 9.40	88.59 ± 10.72
% RV max dp/dt (%)	100	120.82 ± 32.13	102.12 ± 21.26	122.59 ± 23.54
RVFAC (%)	60.57 ± 6.77	55.07 ± 7.24	51.49 ± 8.54	68.44 ± 5.31 *

PAP, pulmonary artery pressure; RVFAC, right ventricular fractional area change.

*はco-pulse modeと比較して有意差(p < 0.05)があることを示している。

表10. 各駆動条件における右心系パラメーター

5.4 考察

LVAD 装着時に僧帽弁閉鎖不全症が合併していることは珍しくない[46、47]。

LVAD 装着により、左室の減負荷が得られる。その結果、左室拡張末期容積や

僧帽弁輪径が縮小し、僧帽弁閉鎖不全症の重症度が改善すると考えられてい

る。そのため、定常流型 LVAD 装着手術時に同時に僧帽弁手術を行うことは必

ずしも推奨されてはいない。実際に John らは LVAD 装着時に僧帽弁手術を同

時に行うことで、死亡率が上昇する可能性を指摘している[50]。しかし、定常

流型 LVAD と僧帽弁閉鎖不全症合併例に関する大規模な臨床研究は多くない。

更に、重症僧帽弁閉鎖不全症を合併した患者や部分的循環補助(partial support)

症例に対する戦略は議論の余地があるところである。現状では、LVAD 装着手

術時に僧帽弁閉鎖不全症に対する手術をするか否かはそれぞれの施設や術者の

裁量によるところが大きい。

これまで、大動物における僧帽弁閉鎖不全症モデルについて、様々な報告があ

る。例えば、経カテーテル的な冠動脈閉塞、それにペースメーカーによる頻脈ス

トレスを加えたもの[51、52]、心内内視鏡を用いて弁輪に切開を加えて弁輪を

拡張させるもの[53]、心筋生検鉗子を用いて一部の腱索を切除する方法[54、55]

などが挙げられる。これらの方法は、モデル作成に関連した死亡率が高く、モ

デル作成までに時間を要する。更に、LVAD 留置前に開胸操作を加えることは、強固な癒着形成の観点から避けた方が良いと考えられる。すなわち、LVAD 装着時に広範囲な癒着剥離を行うことで、出血量の増加、手術時間の延長や死亡率の上昇の原因となり得る。また、腱索切除による方法では、重症度をコントロールしにくい。再現性のある、低死亡率のモデル作成が難しいため、これまでに僧帽弁閉鎖不全症に対する定常流型 LVAD の大動物実験報告は多くない。我々の知見によれば、本研究は世界で初めて僧帽弁閉鎖不全症モデルを用いた LVAD 駆動条件に関する研究である。本研究で、我々は一時的 IVC フィルターを用いることで、重症僧帽弁閉鎖不全症モデルを作成することができた。理論的には IVC フィルターの拡張度により、僧帽弁閉鎖不全症の重症度を調整できると考えられる。一方で、本研究は全身麻酔下、開胸下、急性僧帽弁閉鎖不全モデルを用いた実験であり、慢性および覚醒中の僧帽弁閉鎖不全症に対する結果に外挿することは困難である。

重症僧帽弁閉鎖不全症合併患者においては、逆流量を制御し、十分な全身の補助血流量を確保するために回転数を高めに設定する必要がある。高回転数により、肺動脈圧(すなわち、右心系に対する後負荷)が低減することが期待されるが、過剰な左室の減負荷は心室中隔の左方偏位の原因となり、右室不全のリス

クファクターとなり得る[48、56、57]。LVAD 装着中の患者において、良好な右心機能は重要な予後決定因子と考えられている[58]。更に、LVAD 装着中の右心機能が心移植後の予後にも影響を及ぼすという報告もある[49]。患者の血行動態、逆流量等の状態によるが、僧帽弁閉鎖症合併例に対する LVAD の至適設定には良好な僧帽弁閉鎖症のコントロールと十分な補助循環血液量、右心機能障害を伴わない左室の減負荷が重要であると考えられる。

梅木らは、急性虚血性心不全モデルにおいて、Counter-pulse mode は左室拡張末期容積を有意に減少させることを示している[59]。左室拡張末期容積は僧帽弁逆流症による容量負荷を反映する重要な因子である。僧帽弁逆流は収縮期に生じることから、Co-pulse modeの方が逆流量の制御と右心系に対する後負荷の減弱に有利なように思われる。しかし、本研究で得られた、低い補助流量、高い左室拡張末期容量および圧の結果から、重症僧帽弁閉鎖不全症に対して、Co-pulse mode は至適な駆動条件ではないと考えられた。僧帽弁閉鎖不全症合併例に対する定常流型 LVAD のコンピューターシミュレーションでは、逆流量による右心後負荷に対する影響は大きくないと報告されており[60]、本研究の結果と合致する。むしろ、心室中隔の左方偏位が右心機能に対する重要な役割を果たしていると思われる。Counter-pulse mode は拡張期に回転数を上昇させ、収

縮期に回転数を低下させる。心周期にあわせた、このような回転数の変化は右心室の拡張と収縮に影響すると考えられる。荒川らの報告[61]では、急性虚血性両心不全モデルにおいて、**Counter-pulse mode** は心室中隔の動きを最適化させ、十分な左室の減負荷および全身補助流量を得ることができた。

Counter-pulse mode は右心機能に対する影響のみならず、僧帽弁逆流の制御の点でも **Continuous mode** や **Co-pulse mode** よりも優れていると考えられる。これは拡張期における回転数の上昇が、拡張期の左室容量負荷を減少させ、収縮期に逆流する血液容量が残らないためと考えられる。また、**Counter-pulse mode** における低い左室後負荷も僧帽弁逆流量を減少させる要因であると考えられる。

本研究では、我々が開発中の自己心拍同期回転数制御システムが自己心負荷や拍動性をコントロールするのみでなく、循環補助における更なる有効な治療選択肢となり得ることが示唆された。

本研究では、一時的 IVC フィルターを用いて僧帽弁閉鎖不全症モデルを作成した。しかし、LVAD 装着が必要な症例の大多数では僧帽弁閉鎖不全症は慢性である。左室壁や心室中隔の菲薄化や肺高血圧、左室拡張、収縮能低下等の慢性的な変化はこのモデルで模擬できていない。更に、心室中隔の偏位は心嚢内圧に影響される。これらの理由から、今後、慢性僧帽弁閉鎖不全症モデルを用い

た、覚醒下、閉胸状態での慢性動物実験を行う必要がある。

5.5 結論

自己心拍同期回転数制御システムの Counter-pulse mode は、拡張期に容量負荷を十分減弱し、収縮期に逆流する血液を減少させることで、僧帽弁閉鎖不全症を良好に制御し得る。また、多い補助流量と高い RVFAC を鑑みると、同モードは右室機能に悪影響を及ぼしにくいと考えられる。

6. 総合結論

これまで、VAD 装着患者の心機能やその状態に応じて自己心拍同期回転数制御システムの駆動モードを選択し、自己心の回復を図る可能性を報告してきた。

すなわち、急性期には Counter-pulse mode で左室を減負荷し、十分な冠血流量を保ち、慢性期には Co-pulse mode で左室に負荷をかけて「心臓のリハビリテーション」を行い、VAD の離脱を促進することである(図 17)。

本研究において、Counter-pulse mode と Co-pulse mode にそれぞれ利点があることが示された。MR 合併例では右心への悪影響を少なくしつつ、MR を良好に制御できる Counter-pulse mode が有利であり、末梢血管血流や末梢臓器血流の拍動性に関しては Co-pulse mode が有利であると考えられる。したがって、MR 合併例では急性期に Counter-pulse mode で駆動し、左室を十分に減負荷し、MR の制御がついた慢性期には拍動流を作り出すことができる Co-pulse mode で駆動するというような駆動法の使い分けが可能となり得る。

また、近年、植込み型定常流型 VAD において問題となっている AVWD に関して、本システムは定常回転駆動と比較して悪影響を及ぼさないことが示唆された。

本研究から得られたこれらの知見は、本システムの臨床応用に向けた大きなステップであると考えられる。本システムの研究開発を続け、早期の臨床応用を目指す。

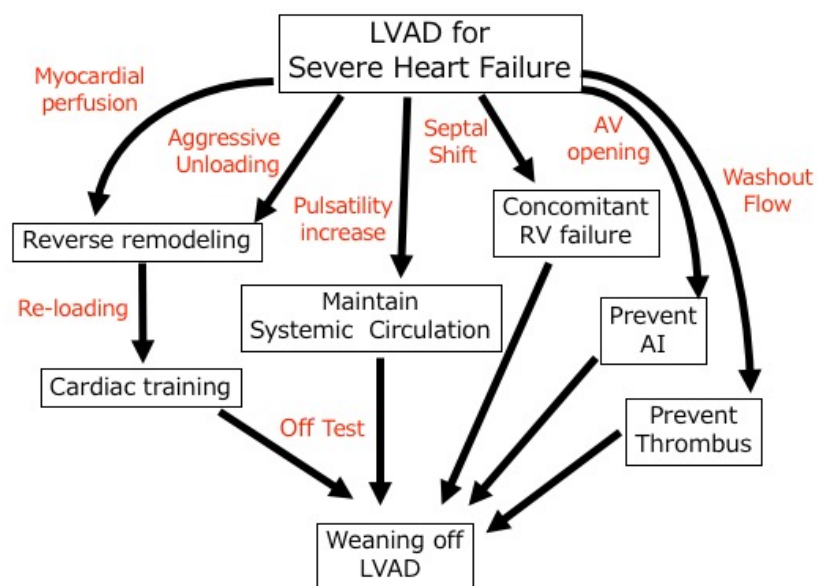


図 17. 自己心拍同期回転数制御システムの利用コンセプト

7. 謝辞

本研究にあたり、懇切な御指導と御鞭撻を賜りました、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。

本研究の実施にあたり、多くの御助言と懇切丁寧な御指導を賜りました、国立循環器病研究センター研究所人工臓器部部長 巽英介先生、並びに 同部室長 武輪能明先生に深く感謝致します。

本研究の立案者であり、動物実験、論文作成を通じて多大なる御指導とご協力を賜りました、東京都健康長寿医療センター心臓外科部長 西村隆先生に心より感謝致します。

8. 参考文献

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-second official adult heart transplantation report-2015; Focus theme: Early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1244-1254
2. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Nunoda S, Sawa Y, Isobe M. The registry report of heart transplantation in Japan (1999-2014). *Circ J* 2016;80:44-50
3. 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;34:1495-1504
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療情報活用推進室. 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集：J-MACS statistical report 2016 年4月
5. 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 2015;34:999-1004

6. Soleimani B, Haouzi A, Manoskey A, Stephenson ER, El-Banayosy A, Pae WE.

Development of aortic insufficiency in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices. ASAIO J 2012;58:326-329

7. Letsou GV, Shaha N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Fraizier OH.

Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the Jarvik 2000 axial-flow left ventricular assist device J Heart Lung Transplant. 2005;24:105-109

8. Crow S, Chend D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V 3rd, Shama R, Wu J,

Arepally G, Bowles D, Rogers J, Villamizar-Ortiz N. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. Ann Thorac Surg 2010;90:1263-1269

9. Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during

left heart assist and the effects of volume loading in a canine preparation. Circulation 1984; 70:708–716

10. 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* 2011;35:941–947
11. 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. *J Artif Organs* 2013;16: 119–28.
 12. 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* 2013; 77:995–1000
 13. 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* 2013;16:129–137
 14. Ichihara Y, Nishinaka T, Komagamine M, Yamada Y, Miyamoto T, Suzuki K, Tsukui H, Saito S, Yamazaki K. Gastrointestinal bleeding was rare with centrifugal type continuous flow left ventricular assist device EVAHEART. *J Heart Lung*

Transplant 2013;32:S233–234

15. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G; J-MACS Research Group. Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:599– 608
16. Chan CH, Pieper IL, Fleming S, Friedmann Y, Foster G, Hawkins K, Thornton CA, Kanamarlapudi V. The effect of shear stress on the size, structure, and function of human von Willebrand factor. *Artif Organs* 2014;38:741–50
17. Ichihara Y, Nishinaka T, Yamada Y, Hoki R, Kashiwamura C, Komagamine M, Tsukui H, Saito S, Nagashima M, Yamazaki K. Impact of vWF activity in the long-term management of centrifugal type continuous-flow LVAD patients. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:S87
18. ASTM. ASTM F1841-91. Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps. 2005.

19. Marggraf O, Schneppenheim S, Daubmann A, Budde U, Seiffert M, Reichenspumer H, Treede H, Blankenberg S, Diemert P. Correction of acquired von Willebrand syndrome by transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 2014;26:654–658
20. Crow S, Milano C, Joyce L, Chen D, Arepally G, Bowles D, Thomas W, Ortiz NV. Comparative analysis of von Willebrand factor profiles in pulsatile and continuous left ven- tricular assist device recipients. *ASAIO J* 2010;56:441–445
21. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Trummer G, Berchtold-Hertz M, Schlensak C, Zieger B. Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1328– 1333
22. Dassanayaka S, Slaughter MS, Bartoli CR. Mechanistic pathway(s) of acquired von Willebrand syndrome with a continuous-flow ventricular assist device: in vitro findings. *ASAIO J* 2013;59:123–9
23. Chan CH, Pieper IL, Hambly R, Radley G, Jones A, Friedmann Y, Hawkins KM, Westaby S, Foster G, Thornton CA. The CentriMag centrifugal blood pump as a

benchmark for in vitro testing of hemocompatibility in implantable ventricular assist devices. *Artif Organs* 2015;39:93–101

24. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2014;2:141–145

25. Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 2011;4:779–784

26. Goda M, Jacobs S, Rega F, Peerlinck K, Jacquemin M, Droogne W, Vanhaecke J, Van Cleemput J, Van den Bossche K, Meyns B. Time course of acquired von Willebrand disease associated with two types of continuous-flow left ventricular assist devices: HeartMate II and CircuLite Synergy Pocket Micro-pump. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:539–545

27. Egger C, Maas J, Hufen T, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. Establishing a method for in vitro investigation of mechanical parameters causing acquired von Willebrand syndrome in ven- tricular assist devices. *Artif Organs* 2013;37:833–839
28. 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* 2014;17:373–377
29. Bartoli CR, Restle DJ, Zhang DM, Acker MA, Atluri P. Pathologic von Willebrand factor degradation with a left ventricular assist device occurs via two distinct mechanisms: mechanical demolition and enzymatic cleavage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:281-289
30. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, Berchtold-Herz M, Schiensak C, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med* 2012;38:62–8

31. Islam S, Cevik C, Madonna R, Frandah W, Islam E, Islam S, Nugent K. Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: a narrative review of case reports and case series. *Clin Cardiol* 2013;36:190–200
32. 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* 2014;148:698– 704
33. Yamane T, Nishida M, Kawamura H, Miyakoshi T, Yamazaki K. Flow visualization for the implantable ventricular assist device EVAHEART®. *J Artif Organs* 2013;16:42–48
34. Selgrade BP, Truskey GA. Computational fluid dynamics analysis to determine shear stresses and rates in a centrifugal left ventricular assist device. *Artif Organs* 2012;36:E89– 96

35. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg* 2014;6:573-581
36. Yada I, Golding LR, Harasaki H, Jacobs G, Koike S, Yozu R, Sato N, Fujimoto LK, Snow J, Olsen E, Murabayashi S, Venkatesen VS, Kiraly R, Nose Y. Physiopathological studies of nonpulsatile blood flow in chronic models. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;29:520-5
37. Tatsumi E, Miyazaki K, Toda K, Taenaka Y, Nakatani T, Baba Y, Masuzawa T, Wakisaka Y, Eya K, Nishimura T, Takewa Y, Ohno T, Takano H. Influence of non pulsatile systemic circulation on tissue blood flow and oxygen metabolism. *ASAIO J* 1996;42:M757-M762
38. 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. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 391 – 394.

39. Nakano T, Tominaga R, Morita S, Masuda M, Nagano I, Imasaka K, Yasui H.
Impacts of pulsatile systemic circulation on endothelium-derived nitric oxide release
in anesthetized dogs. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 156 – 162.
40. Ootaki C, Yamashita M, Ootaki Y, Kamohara K, Weber S, Klatte RS, Smith WA,
Massiello AL, Emancipator SN, Golding LA, Fukamachi K. Reduced pulsatility
induces periarteritis in kidney: Role of the local renin-angiotensin system. *J Thorac
Cardiovasc Surg* 2008;136:150-158
41. Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezai S, Biehschmidt
C, Lehmkuhl HB, Weng Y, Pasic M, Hubler M, Hetzer R, Krabatsch T. Arterial
wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory
support. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1171-6.
42. Nishimura T, Tatsumi E, Takaichi S, Taenaka Y, Wakisaka Y, Nakatani T,
Masuzawa T, Takewa Y, Nakamura M, Endo S, Nakata M, Takano H. Prolonged
nonpulsatile left heart bypass with reduced systemic pulse pressure causes
morphological changes in the aortic wall. *Artif Organs* 1998;22:405–10

43. Cornwell WK 3rd, Tarumi T, Aengevaeren VL3, Ayers C, Divanji P, Fu Q, Palmer D, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JI, 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. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1295-1303
44. Sezai A, Shiono M, Orime Y, Nakata K, Hata M, Iida M, Kashiwazaki S, Kinoshita J, Nemoto M, Koujima T, Furuichi M, Eda K, Hirose H, Yoshino T, Saitoh A, Taniguchi Y, Sezai Y. Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. *Artif Organs* 1999;23:280-285
45. Tominaga R, Smith WA, Massiello A, Harasaki H, Golding LA. Chronic nonpulsatile blood flow: I. Cerebral autoregulation in chronic nonpulsatile biventricular bypass: carotid blood flow response to hypercapnia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:907-912
46. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, Starling RC, Chen L, Boyle AJ, Chillcott S, Adamson RM, Blood MS, Camacho MT, Idrissi KA, Petty M, Sobieski M, Wright S, Myers TJ, Farrar DJ; HeartMate II Clinical

Investigators. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010;29: S1–39

47. Stulak JM, Tchanchaleishvili V, Haglund NA, Dabis ME, Schirger JA, Cowger JA, Shah P, Aaronson KD, Pagani FD, Maltais S. Uncorrected pre-operative mitral valve regurgitation is not associated with adverse outcomes after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:718–723

48. Neragi-Miandoab S, Goldstein D, Bello R, Michler R, D’Alessandro D. Right ventricular dysfunction following continuous flow left ventricular assist device placement in 51 patients: predictors and outcomes. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:60

49. Takeda K, Takayama H, Colombo PC, Jorde UP, Yuzefpolskaya M, Fukuhara S, Mancini DM, Naka Y. Late right heart failure during support with continuous-flow left ventricular assist devices adversely affects post-transplant outcome. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:667–674

50. John R, Naka Y, Park SJ, Sai-Sudhakar C, Salerno C, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Milano CA. Impact of concurrent surgical valve procedures in patients receiving continuous-flow devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:581–589
51. Shen YT, Lynch JJ, Shannon RP, Wiedmann RT. A novel heart failure model induced by sequential coronary artery occlusions and tachycardiac stress in awake pigs. *Am J Physiol* 1999;277:H388–398
52. Bjerre M, Jensen H, Andersen JD, Ringgaard S, Smerup M, Wilerup P, Hasenkam JM, Nielsen SL. Chronic ischemic mitral regurgitation induced in pigs by catheter-based coronary artery occlusion. *J Heart Valve Dis* 2008;17:283–289
53. Yamauchi H, Feins EN, Vasilyev NV, Shimada S, Zurakowski D, del Nido PJ. Creation of nonischemic functional mitral regurgitation by annular dilatation and nonplanar modification in a chronic in vivo swine model. *Circulation* 2013;128:S263–270
54. Dixon JA, Spinale FG. Large animal models of heart failure: a critical link in the translation of basic science to clinical practice. *Circ Heart Fail* 2009;2:262–271

55. Tuzun E, Bick R, Kadipasaoglu C, Conger JL, Poindexter BJ, Gregoric ID, Frazier OH, Towbin JA, Radovancevic B. Modification of a volume-overload heart failure model to track myocardial remodeling and device-related reverse remodeling. *ISRN Cardiol* 2011;2011:831062
56. Holman WL, Acharya D, Siric F, Loyaga-Rendon RY. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J* 2015;79:478–486
57. Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during left heart assist and the effects of volume loading in a canine preparation. *Circulation* 1984; 70:708–716
58. Saito T, Toda K, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Alternative approach for right ventricular failure after left ventricular assist device placement in animal model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:98–103
59. 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 2011;15:128–133

60. Jelenc M, Jelenc B, Vrtovec B, Knezevic I. Mitral regurgitation and axial flow left

ventricular assist device: a computer simulation study. *ASAIO J* 2013;59:405–409

61. 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* 2014;17:135–141