

左心補助人工心臓が冠循環に及ぼす影響に関する

実験的検討

An experimental study of influence for coronary
artery system under LVAD support

(要約)

日本大学医学部医学研究科博士課程

病理系人工臓器・移植医学専攻

有本 宗仁

修了年 2017 年

指導教員 折目由紀彦

【背景】

心臓は血液を全身に送り出すポンプの働きをしている。心臓のポンプ機能が低下することにより、全身に血液を十分送ることができず、全身からの血液が心臓に十分に返ってこられないため、全身に体液が溜まってしまう状態を心不全と定義される⁽¹⁾。心不全の原因としては、虚血性心疾患、弁膜症、先天性心疾患など多岐に渡る。心不全の治療としては、まず薬物療法、非薬物療法（ペースメーカー植込み）などの内科的治療や外科的治療がある。しかし、これらの治療で効果が得られないような重症心不全に対しては心臓移植や補助人工心臓の導入が、残された治療法となる⁽²⁾。現在、日本では、植込型補助人工心臓(left ventricular assist device; LVAD)は、心臓移植へのブリッジ (bridge to transplantation; BTT) を前提とした治療法となっている。近年、心移植を目的とせず、補助人工心臓 (ventricular assist device; VAD) を装着して生活の質 (quality of life; QOL) を向上させ余命を過ごす永久使用 (destination therapy: DT) の適応が欧米では認められ、一般化している。また、全身状態から移植認定を受けられない患者に対し、VAD 治療を行うことで、全身状態を改善させ、移植認定を受けられる状態まで回復させる BTC (bridge to candidacy) という適応も提唱されている。DT への治療拡大に関しては、世界的な流れとして重症心不全治療の手段として定着してきており、現在わが国で最も注目され、導入へ向け議論されている。また、また、劇症型心筋炎や、産褥心筋症など一時的に発生する重症心不全の治療として LVAD が用いられることがある。そうした背景の中で、LVAD 治療の必要性は高まってきている

【目的】

心臓移植が法的には認められたものの、ドナー数の不足から、移植までの待機期間は平均で 1000 日を超え、移植待機期間は、欧米と比較しても、長期に及ぶようになってきている⁽³⁾。LVAD 治療は、重症心不全患者に対して、心臓移植までの待機期間の心補助すなわち、BTT として臨床応用されている。本邦での移植の現状を考えると、移植までの待機期間は長期に及び、機械的補助を必要とする待機期間も長期に及んでいる。また、2016 年現在、本邦では、移植適応が、65 歳未満であり、移植適応のない患者に対して、今後、日本でも DT の導入が

検討されている。LVAD 治療が、そのまま、心不全治療として用いられる DT も長期にわたる LVAD 装着を必要とすると予測される。また、劇症型心筋炎や、産褥心筋症など一時的に発生する重症心不全の治療として LVAD が用いられることもある。そうした中で、LVAD 治療の必要性は高まってきているが、LVAD 装着後の冠循環動態に関しては、未だ明らかになっていない。我々は、正常心に LVAD を導入し、補助率を変化させることで、その時の冠循環動態について詳細に検討することを目的として実験的研究を行った。

【実験方法】

体重 42.0 ± 0.30 kg の雄ブタ 10 頭を全身麻酔下仰臥位に固定し、胸骨正中切開で開胸し、左冠動脈前下行枝 (left anterior descending branch; LAD) の seg.7 を心外膜から剥離した。LVAD を心尖部脱血、上行大動脈送血で定常流型 LVAD を導入した。自由に補助率 (ポンプ流量/大動脈流量) を変化させ、補助率を 0% から 100% (full bypass) まで変化させた。その時の、大動脈圧 (aortic pressure; AoP)、左室圧 (left ventricular pressure; LVP)、を計測し、また、トランジットタイム血流計 (transit-time flow meter; TTFM) ⁽⁴⁾ を用いて冠動脈流量波形を記録し、冠動脈流量 (coronary artery flow; CF) を計測した。また、その結果をもとに、流体力学的な数理モデルを用いて冠動脈抵抗 (resistance of coronary artery; Ra)、冠動脈末梢血管抵抗 (resistance of peripheral coronary artery; Rp)、冠動脈コンプライアンス (compliance of coronary artery; C)、リアクタンス (reactance of coronary artery; L) を算出した。また、血液ガスデータをもとに、各補助率における心筋酸素消費量 (myocardial oxygen consumption; MOC) を算出した。

【実験結果】

左冠動脈前下行枝の流量波形は、自己心では、拡張期に最大流量となるような二相性の波形を認めていた。LVAD の補助率を徐々に上げると、冠動脈流量波形は、脈圧の低下を認め、流量波形も変化を認めた。また、左冠動脈前下行枝の平均流量は、有意に減少していた。

AoP、LVP に関しては、LVAD の補助率を上げても、圧波形の周期は変化を

認めなかった。AoP は、補助率を上げても、一定であることが、統計学的に示された。また、最大 LVP は補助率を上げると、有意に低下を認めた。また、冠動脈流量を保持するための圧、すなわち拡張期大動脈圧と拡張期左室圧の差 (AoDP-LVDP) を計測すると、LVAD の補助率が 0% から 40% までは統計学的に一定となっていることが示され、40% から 100% (fullbypass) 時にかけては、統計学的に有意に上昇を認めた。

流体力学的数値モデルを用いて算出した冠動脈のリアクタンス (L) は、補助率を上げると有意に減少を認めた。また、冠動脈抵抗 (Ra) は、LVAD の補助率を上げると、有意に減少し、高い補助率でも低値で一定となっていた。冠動脈末梢血管抵抗 (Rp) も同様に、LVAD による補助を開始すると、有意に減少し、補助率を上昇させても、抵抗値の上昇を認めなかった。MOC は、補助率を上昇させると、有意に減少していた。

【考察】

心臓移植のドナーが少ない本邦において、増加する重症心不全を有する患者に対する治療として LVAD の果たす役割は非常に大きい。今後、高齢化社会がすすみ、心不全患者の増加が予測され、同時に、機械的補助を必要とする重症心不全患者もさらなる増加が予測される。心臓移植に限られた治療法であり補助人工心臓を必要とする患者は今後も増加していくと考えられる。LVAD が重症心不全の治療に対して有効であるという報告は多い⁽⁵⁾。しかし、定常流型補助人工心臓の冠循環に与える影響は、未だ解明されておらず、不明な点が多い。LVAD 導入中の冠循環の動態について検討した研究は見当たらない。LVAD を導入し、自己心の拍動に対して定常流での自己心の補助が冠動脈において悪影響を及ぼしているのではないかと懸念される。しかしながら、臨床の現場において、補助人工心臓を導入し、その補助率を変化させて、冠循環動態を直接確認することは不可能であり、評価することはできない。我々は、以前より、冠動脈や冠動脈バイパス術時のグラフト吻合部の狭窄率を自由に設定できる実験モデルを作成し、冠動脈やグラフトの流量波形のデータを分析してきた⁽⁶⁾。その手法と経験を生かし、冠動脈の弾性や血管抵抗に注目して、流体力学的に算出されたパラメータを用いて、LVAD の補助率を自由に変化させることができる実験モデルを作成し、左心補助人工心臓が冠循環および左心に与える影響を検討した。

LVAD の補助率を上昇させると、冠動脈前下行枝の流量波形より、自己心が

温存された状態で、流量波形は変化を受けるが、自己心の拡張期に最大流量を示すことには変わりがないことを認めた。これは、補助率を上昇させると、最大流量、最低流量に変化を認めるものの、平均流量はわずかながら減少を認め、LVAD による左室補助の影響で冠動脈は定常流化し、LVAD により仕事量の減った分、LVAD 導入前の流量を必要としなかったことによると考えられた。冠動脈流量の減少を受けて、心筋酸素量も減少したと考えられた。LVAD 導入前の大動脈圧波形は、収縮期に最大となり拡張期に最小となる自己心の波形と等しかった。補助率を徐々に上昇すると、徐々に、脈圧は低下し、full bypass 時には、脈圧は最小となっていた。平均大動脈圧は、LVAD を導入する前と導入後で明らかに有意な差を認めず、ほぼ、一定に保たれていた。また、補助率を上げると、最大大動脈圧は低下し、逆に最小大動脈圧は、上昇していた。大動脈の脈圧が低下し、定常化される場合、全身循環と冠動脈循環に対する影響が問題となる。全身循環に関しては脈圧が低下しても、ある程度の時間が経過すると生体がこれに適応することが知られている。これは、自己心と LVAD により、定常流化を行っても、全身に必要な血液を送り出すための大動脈圧を維持しているのではないかと考えられた。拍動流に比べて、定常流化された血液は、各臓器に灌流されるが、脳、消化器系臓器、腎などの臓器に関しては、定常流循環にも自動調節能が維持されることを示唆している。また、LVAD 流量の上昇に伴い、リアクタンスの減少を受けてコンプライアンスが上昇することから、補助率の増加に伴い、高流量の定常流により、弾性力が上昇し、血流が保たれ、流れやすくなったと考えられた。また、定常流化することで、冠動脈血管抵抗、冠動脈末梢血管抵抗が減少し、低値で推移することから、定常流が、冠動脈に有害とならずに、自己制御能が働いて、必要な心筋酸素量を確保し、自己心の冠動脈循環のホメオスターシスが保たれたと考えられた。これは、冠動脈疾患が存在しない心筋症のような場合は、自己心の自動制御機能が作用して、冠循環を維持する方向に冠循環のホメオスターシスが保たれることを示唆している。本研究で得られたこれらの結果の臨床的意義を考察すると、VAD 患者を補助循環からの離脱を目的として治療する場合 (BTR)、ポンプの流量を徐々に低下させ、最終的に VAD から離脱する場合、もし高流量補助により冠循環が何らかの障害を受けている場合は BTR の目的が達成されずに冠動脈循環障害は表面化、顕著化してしまうことが予想されるが、今回の研究で得られた知見はこのような危険性は無く、高流量補助が続いた場合でも BTR としての試行は十分可能であることが示唆された。

【結語】

定常流型補助人工心臓による左室補助により、左室の仕事量は減少するも、冠動脈流量は維持される。また、LVADの補助率を上昇させても、冠動脈抵抗、冠動脈末梢血管抵抗は上昇せず、自己心の自己調節能により冠循環機能は、維持され、LVADの補助率を上げて冠循環に悪影響を及ぼさないと考えられる。

【参考文献】

- (1) Yokota T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society (JCS) New aspects of guidelines for treatment of chronic heart failure (JCS 2010). *Nihon Rinsho.*, Sep;69(9):1691-7, 2011
- (2) 許 俊鋭, 磯部光章, 小野 稔, 他.重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン.Guidelines for Device Therapy: Implantable Left Ventricular Assist Device for Patients with Severe Heart Failure (JCS/JSCV), 2013.
- (3) 日本臨床補助人工心臓研究会 2013年度補助人工心臓レジストリー
<http://plaza.umin.ac.jp/~jacvas/registry.htm>
- (4) Walpoth BH, Bosshard A, Genyk I, Kipfer B, Berdat PA, Hess OM, Althaus U, Carrel TP: Transit-time flow measurement for detection of early graft failure during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* , 66: 1097- 110,1998
- (5) Akihide Umeki, Takashi Nishimura, Masahiko Ando, et al. 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.*,15:128–133, 2012
- (6) 高森達也、折目由紀彦、中田金一、他. 冠動脈バイパス術におけるグラフト流量波形分析に関する実験的検討., *冠疾患誌*;18:12-20,2012