

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：37128

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11601

研究課題名(和文) 救急蘇生に用いられる補助循環における心電図同期型拍動流発生装置の開発

研究課題名(英文) Development of a pulsatile flow generator synchronized by ECG for emergency revival treatment

研究代表者

稲盛 修二 (Inamori, Syuji)

純真学園大学・医療工学科・教授

研究者番号：60412334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：現在、心原性ショックによる心機能低下および生命維持を含めた救急医療において、経皮的心肺補助法(PCPS)は年間約7,000程度施行されているが、治療成績は十分満足できるレベルに達していない。その一因として補助循環による拍動の消失が指摘されており、我々は補助循環時に生理的拍動流を供給できる装置を開発し、動物実験を中心に拍動効果の検証と装置の安全性に関して検討を行った。結果、生体に対して十分な拍動流の供給が確認され、長期使用における安全性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、心機能低下および生命維持を目的とした補助循環(PCPS)は年間約7,000例行われているが、治療成績は未だ不十分である(生存率50～60%)。要因として現行の補助循環システムは生理的拍動流を供給できない。そこで我々は心電図同期可能な拍動流発生装置を開発し、拍動効果と装置の安全性を検証する目的で動物実験を行い、種々の拍動効果が認められ、長期の使用においてもシステムの異常は生じなかった。今後、拍動流補助循環が一般的に普及すれば治療成績の向上に繋がる可能性が有る。

研究成果の概要(英文)：In the emergency care for a cardiac function drop and the life support, as for the PCPS(Pericardial Cardio Pulmonary Support), it is enforced around 7000 cases a year, but the treatment result is not satisfactory enough now.

Non-pulsatile flow by the PCPS was pointed out as a cause of high mortality, and we development of a pulsatile flow generator synchronized by ECG, and We performed animal experiment for the purpose of identifying the safety of the device and the proof of the pulsatile flow effect.

In results, the supply of the enough pulsatile flow and safety in the long-term was confirmed by animal experiment.

研究分野：体外循環、補助循環

キーワード：拍動流 心電図同期 ラット体外循環

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、急性期の心機能低下に対する治療時に、経皮的心肺補助法(以下、PCPS)が年間約5,000例適用されている¹⁾。これらは、人工肺を用いた体外循環が行われ、長期間の使用であることから、送血手段として遠心ポンプが用いられるが生理的拍動流の供給は不可能である。さらにPCPSの治療成績が生存率50~60%と十分満足できるものではなく、この一因として定常流のみの供給であることが考えられる²⁾。本来生体は、自己心による拍動還流が行われており、定常流は非生理的状态となる。特に心臓は、拡張期冠血流増大機能(Diastolic augmentation)によって冠血流を維持していることから、拍動流の役割は重大である^{3,4)}。

2. 研究の目的

我が国での人工肺を用いた体外式補助循環は、1988年に札幌医科大学の伊藤ら⁵⁾により臨床応用が始まり、1990年代半ばより遠心ポンプ、人工肺そして回路等が、プレコネクタされているキットが販売され、緊急症例に対する適応が急激に増加し現在も増え続けている。しかし、補助循環の治療成績は生存率が50~60%と未だ満足できるものではない⁶⁾。また現行のPCPSでは生命維持は可能だが心臓に対して左心前負荷の軽減以外に直接の補助効果はなく、さらに大腿動脈からの送血は、逆行性灌流となり流量補助が多いほど左室の後負荷は増大することになり、不安材料も多いことから適応基準も明確ではない。

本研究はこれらの諸問題に対し、我々が開発した心電図同期可能な拍動流発生装置(K-beat)を用いて実験動物(ウサギ)において拍動流および定常流補助循環を施行し、拍動流補助循環法の有意性を検証すること、ならびに装置の安全性を立証することを目的とする。

3. 研究の方法

実験にはウサギ(Japan white種、オス 2.5 ~ 3.0 kg n=5)が用いられ、任意に定常流補助循環群(以下、NP群)と拍動流補助循環群(以下、P群)に分別された。専用ボックスにて酸素流量3L/min、イソフルラン5%で麻酔導入を行った。また経腹腔的にペントバルビタール40mg/kgを投与し、以降実験終了まで20mg/kg/hの追加投与を行った。次に仰臥位に固定した後、耳静脈に23G留置針外筒を用いて静脈(V)ラインを確保した。さらに8Fr気管チューブを用いてカットダウン法により気管挿管を行った。設定は一回換気量:10ml/kg、呼吸回数:25b/min、FiO₂:100%、イソフルラン3%、I:E比1:2で人工呼吸管理を行った。次に心電図および直腸温度プローブを装着し、血圧測定を目的とした動脈(A)ライン(16G留置針外筒)を大腿動脈に確保した、頸部剥離後、右総頸動脈に送血管(16G留置針外筒)を挿入したのち5mg/kgの全身heparin化を行った。さらに脱血管(12Fr)を右心房へ留置し補助循環が確立された。以降補助循環を4時間継続し各測定ポイント(Initial, After 2h, After 4h)においてレザ-血流計を用いて心筋組織灌流量を計測した(Fig.1)。また心筋ダメージマ-カ-(CK-MB, Myoglobin, Troponin T)および遊離ヘモグロビン値の測定も並行して行った。実験配置図をFig.2に示す。

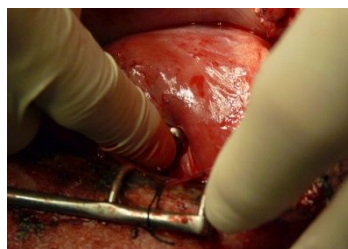


Fig. 1 LAD領域の血流量測定

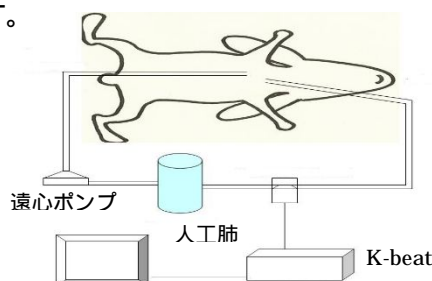


Fig. 2 拍動流補助循環の実験配置

4. 研究成果

4-1, 心筋組織灌流量

4-1-1 RCA 領域

右冠動脈は右室基部の房室間溝を走行し主に右室自由壁と心房, 房室結節, 心室中隔に分枝を出している。最初の枝は円錐枝であり続いて洞房結節枝を分枝する。さらに何本かの右室枝を分枝し鋭縁部で大きな鋭縁枝を分枝し房室枝および後下行枝を分枝している。NP 群および P 群における RCA 領域の組織灌流量を Fig.3 に示す。

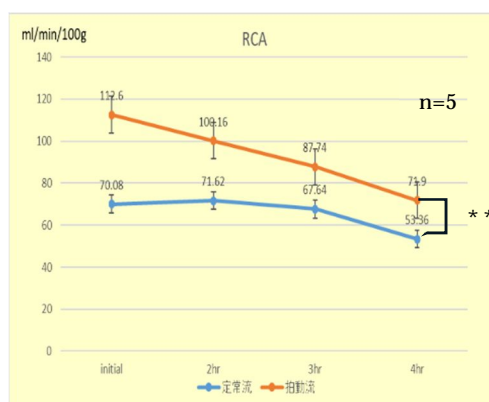


Fig.3 RCA 領域における組織灌流

NP 群および P 群での初期値は 70.0 ± 3.0 , 112.6 ± 6.6 ml/min/100 g となり有意差が認められた。終了時 (after 4 h) ではそれぞれ 53.3 ± 4.2 vs 74.9 ± 4.9 ml/min/100 g となりやはり有意差を示した。

4-1-2 LAD 領域

左前下行枝は右室と左室の前室間溝を下り心室中隔前部と左室自由壁前壁に分枝していく。最初の分枝は動脈円錐枝でありついで心臓の前側面を灌流する対角枝を数本分枝する。さらに心室中隔の前壁を灌流する中隔枝が垂直に分枝している。NP 群および P 群における LAD 領域の組織灌流量を Fig.4 に示す。

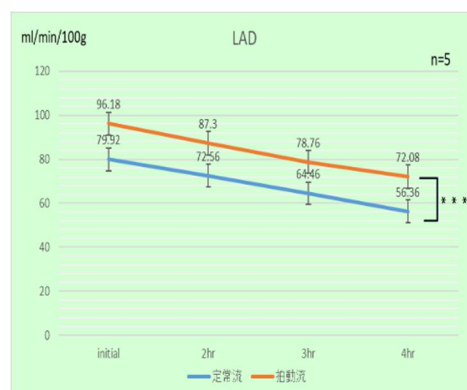


Fig.4 LAD 領域における組織灌流

NP 群および P 群での初期値は 79.9 ± 6.1 , 96.1 ± 6.2 ml/min/100 g となり有意差が認められた。終了時 (after 4 h) ではそれぞれ 56.3 ± 4.6 vs 72.0 ± 6.9 ml/min/100 g となりやはり有意差を示した。

4-1-3 Apex 領域

NP 群および P 群における APEX 領域の組織灌流量を Fig.5 に示す。



Fig.5 Apex 領域における組織灌流

NP 群および P 群での初期値は 48.4 ± 2.7 , 63.8 ± 4.3 ml/min/100 g となり有意差が認められた。終了時 (after 4 h) ではそれぞれ、 27.8 ± 2.8 vs 37.8 ± 5.0 ml/min/100 g となり有意差を示した。

4-2, 心筋ダメ - ジマ - カ

心筋バイオマ - カ - には時間的変動が大きいという特徴がある。心筋が傷害されると心筋バイオマ - カ - はリンパ液・細胞間質を伝わって血中に出現するためにラグタイムが生じる。このラグタイムは、マ - カの種類、重症度など種々の因子により異なり、早くても発症後数時間を要する。発症3時間以内の超急性期ではミオグロビンやH-FABPが優れており、6時間以内の急性期では心筋トロポニンやCK-MBが優れた指標と言われている。

4-2-1 CK-MB 分画

定常流および拍動流補助循環における各測定時点でのCK-MB分画の経時変化をFig.6に示す。NP群およびP群での初期値は 2.18 ± 0.76 、 2.16 ± 0.70 U/Lとなり有意差は認められなかった。終了時(after 4 h)ではそれぞれ、 11.78 ± 0.80 vs 3.64 ± 0.40 U/Lとなり有意な差を示した。

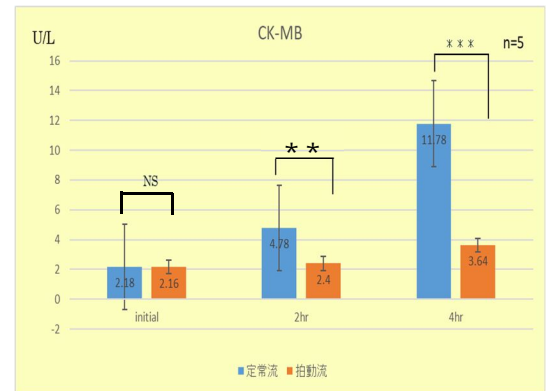


Fig. 6 CK-MB

4-2-2 Myoglobin

NP群およびP群における各測定時点でのミオグロビン値をFig.7に示す。NP群およびP群での初期値は 1505 ± 63 、 1388 ± 37 ng/mlとなり顕著な差は認められなかった。終了時(after 4 h)ではそれぞれ 844 ± 77 vs 214 ± 33 ng/mlとなり有意な差を示した。両者とも外科的侵襲により当初高値を示しているが最終的に定常流では44.6%減少、拍動流では85.0%の減少であった。

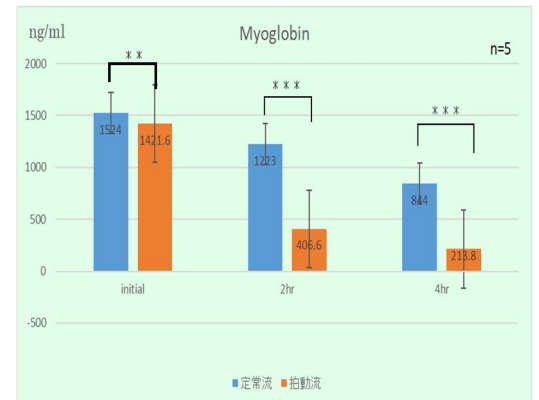


Fig. 7 Myoglobin

4-2-3 Troponin T

NP群およびP群における各測定時点でのトロポニンT値をFig.8に示す。NP群およびP群での初期値は 0.43 ± 0.45 、 0.07 ± 0.01 ng/mlとなり有意差は認められなかった。終了時(after 4 h)ではそれぞれ 4.38 ± 0.69 vs 1.34 ± 0.37 ng/mlとなり有意な差を示した。

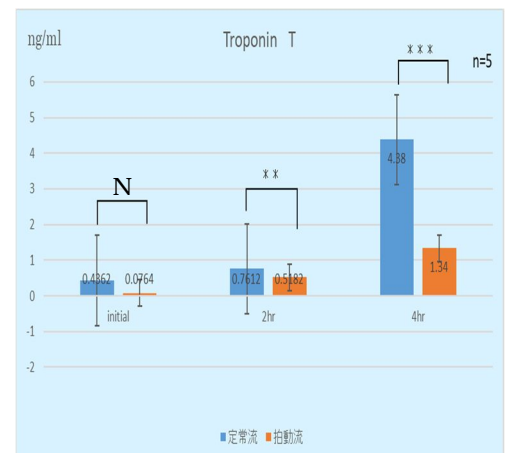


Fig. 8 Troponin T

4-3, 遊離ヘモグロビン値

K-beat の血球に対する影響を確認するため経時的に血漿遊離ヘモグロビン値を測定した。結果, $1.8 \pm 1.4 \sim 16.3 \pm 2.4$ mg/dL となり初期値において, ヒトにおける正常値の 3 倍程度の値を示したが補助循環の希釈により急激な低下が見られた後, 経時的な上昇傾向を示した。しかしいずれの症例においても急性腎不全の発症を懸念させる値には至らず許容範囲であった(Fig.9)。

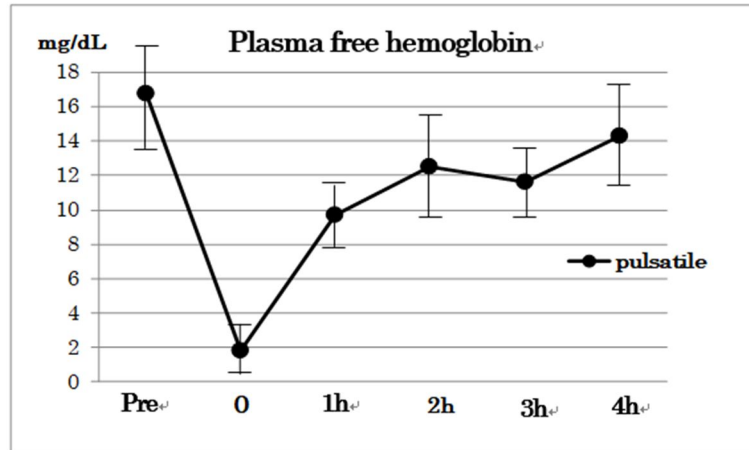


Fig. 9 遊離 Hb

4-4, 回路内評価

K-beat による拍動流補助循環が生体におよぼす侵襲について検証するため, 走査電子顕微鏡を用い実験開始前および終了後の pillow における同一圧閉部位の撮影を行った。4 時間の連続駆動に対しても回路内の劣化や血栓の付着等は認められなかった (Fig.10)。

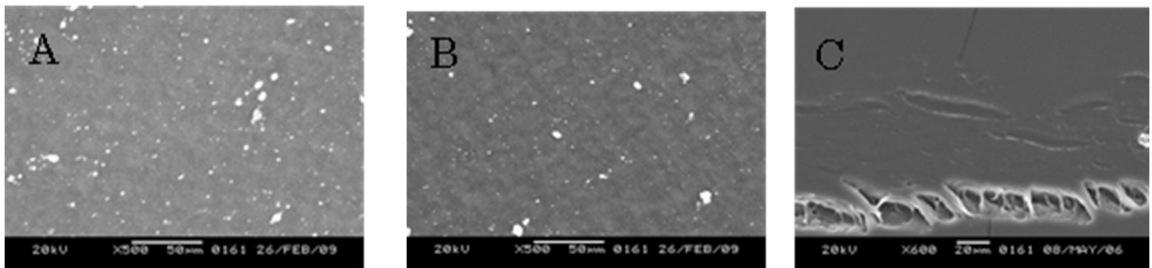


Fig. 10 走査電子顕微鏡による回路内評価

A は補助循環開始前の回路内, B は 4 時間後を示し回路内の劣化や血栓形成等は見られない。C は拍動流発生装置の初期開発段階において回路内の破損が生じた事例を示す。

< 引用文献 >

- 1) Walker.G et al.Extracorporeal life support statethe art. Paediatr Respir Rev 4:147-152,2003
- 2) S.A. Wesolwaski, Extracorporeal circulation: continuous, controlled variation of the frequency, volume and systolic rise time of the pulse. Am.J Physiol. 1954 ;(185):809-814.
- 3) Taylor KM. Pulsatile perfusion,Cardiopulmonary Bypass(ed by tatlor KM).Chapman & Hall,London. 1986:89.
- 4) Levine FH et al. The effect of pulsatile perfusion on preservation of left ventricular function after aortocoronary bypass grafting. Circulation. 1981;(64):1140-1144.
- 5)伊藤 靖, 金子正光, 氏家良人. 心肺脳蘇生における Cardiopulmonary bypass の応用.日救急医学会誌 1.1997: 25-33.
- 6)Morgan IS, Codispoti M, Sanger K. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: Prospective randomized trial. Eur J Cardiothorac Surg 1998;(13): 526-532.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujii Yutaka, Akamatsu Nobuo, Yamasaki Yasunori, Miki Kota, Banno Masayuki, Minami Kenta, Inamori Shuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of a Pulsatile Flow-Generating Circulatory Assist Device (K-Beat) for Use with Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Pig Model Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biology9060121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 赤松伸郎
2. 発表標題 新しい心筋保護法～SPring-8で見えてきた可能性
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村上 貴志 (Takasi Murakami) (30747978)	大阪市立大学・大学院医学研究科・登録医 (24402)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------