

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16522

研究課題名(和文) 小型軸流式補助循環ポンプを用いた新しい心肺蘇生法の開発

研究課題名(英文) New cardiopulmonary resuscitation system with axial flow pump circulation assist device.

研究代表者

丸橋 孝昭 (Maruhashi, Takaaki)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：10772478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：小型軸流式循環補助ポンプは、左室補助を目的として現在普及しはじめており、さらに心臓に対する長期機能温存という点においても有用であることが示されている。迅速なカニューレション、左室ベント、脳循環の維持や中枢への効果的な酸素化血流の供給といった心肺蘇生において、生命予後・神経予後を改善させるのに欠かせない要素も兼ね備えており、この軸流式ポンプの心肺蘇生への応用を検討した。結果、左室補助デバイスではあるものの、一定の条件下に心停止下にも頸動脈圧や体循環圧を維持することが可能であり、新しい心肺補助法として利用できる可能性を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在行われている循環補助デバイスであるECMOを用いた心肺蘇生法(ECPR)では、カニューレションに伴う合併症や時間的制約などいくつかの問題があり、その効果は頭打ちの状態であった。今回の検証によって、ECMOよりも迅速に挿入できる軸流式循環補助デバイスが心肺停止状態においても効果的に作用することが証明できたことから、ECPRに代わる新たな心肺蘇生法として臨床的にも十分に応用可能であり、最終的には心肺停止患者の生存率や神経予後を改善が期待できると思われる。

研究成果の概要(英文)：Axial flow pump circulation assist devices are now becoming popular for left ventricular assist and have also been shown to be useful in terms of long-term functional preservation of the heart. The application of this axial-flow pump to cardiopulmonary resuscitation was investigated, as it also has elements essential for improving survival rates and neurological prognosis during CPR, such as rapid cannulation, left ventricular venting, maintenance of cerebral circulation, and effective supply of oxygenated blood flow to the central nervous system. As a result, although it is a left ventricular assist device, it is capable of maintaining carotid artery pressure and circulatory pressure under certain conditions even during cardiac arrest, and we found the possibility of using it as a new cardiopulmonary assist method.

研究分野：蘇生

キーワード：心肺蘇生 循環補助デバイス 軸流式

## 研究課題：小型軸流式補助循環ポンプを用いた新しい心肺蘇生法の開発

### 1. 研究開始当初の背景

院外心停止の生存率はいまだに 10%程度であり、生存率を向上は救急医学分野における最大かつ喫緊の課題である。経皮的な心肺補助装置を用いた心肺蘇生法 (ECPR) では生存率を 22.7% まで改善することが示された。しかし、現在その効果は頭打ちであり、原因として以下の ECPR の欠点が影響している可能性がある。

#### 非生理的な逆行性血流

経皮的な心肺補助装置では、大腿静脈から挿入されたカニューレから遠心ポンプでくみ上げ脱血し、酸素化された血液を大腿動脈のカニューレから体内に戻すシステムである。そのため各臓器に灌流する血液は大腿動脈から上行する非生理的な逆行性血流となるため臓器灌流不全が起こりやすい。特に脳は最も補助循環血流が届きにくい遠位部にあるため、ECPR では神経学的予後の改善は示すことができていない。

#### 体外循環

心肺補助中は回路内に血栓が生じやすくなるため抗凝固薬の使用が必要であり、重篤な出血合併症が増加する可能性がある。

#### 後負荷増大

心停止蘇生後には、自己の心拍出と心肺補助装置による灌流は相対する血流であり、心臓に対しては後負荷が増えることになる。

#### 移動が困難

経皮的な心肺補助装置には回路を形成する 2 本の大口径カニューレ、遠心ポンプ、膜型人工肺だけでなく、酸素化を行うための酸素ポンプ・ブレンダー、遠心ポンプのコントローラーなどが必要となり極めて大がかりな機器となる。そのため装着した後は CT 室や手術室への移動が困難となる。

今後、本邦における心肺停止患者の蘇生率や社会復帰率をさらに向上させていくためには、これらの欠点を補いながら、生命予後のみならず神経予後の改善が期待できる新しい心肺蘇生法を研究・開発を推進していく必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究の究極的な目的は、循環補助デバイスを用いた心肺蘇生法を進化させ院外心停止患者の救命率はもちろん、社会復帰率を向上させることである。そのために、上述した ECPR の欠点を補完する小型軸流式循環補助装置 (Impella®: ABIOMED) を用いた新たな心肺蘇生法の可能性を検証することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

Impella®は左室から血液を汲みだして大動脈に噴射することで心拍出を補助し、脳血流や体血圧維持することができるものの、あくまで左室補助デバイスであり、単独で心停止下に同様の効果が得られるか、あるいはもし同様の効果が得られるとすれば、どのような条件下が最適か、を検証する必要がある。

そこで、全身麻酔下の大動物 (ヤギ) を用いた動物実験において、心停止時の Impella 補助下の循環動態を、いくつか条件を変えて詳細に検証した。

実験に先立ち心臓の各内圧測定と共に臓器灌流をモニタリングするため、頸動脈血流、主肺動脈血流、冠動脈血流も同時にモニタリングした。その状態で、心臓に直流電流をかけ心室細動を誘発し、心室細動モデルを作成した。この心室細動モデルに軸流式左室補助装置 (Impella) を挿入し、サポートレベル (P0, P4, P8) および循環血液容量、肺血管抵抗をそれぞれ変化させ、臓器灌流を計測した。循環血液量は 100ml ずつ段階的に脱血することで変化させ、肺血管抵抗は主肺動脈にマイクロビーズを少量ずつ注入することで肺高血圧状態を再現した。

肺血管抵抗値 (mmHg\*min/L) = 平均肺動脈圧 - 平均左房圧 / 平均肺動脈血流量、SBV (有効循環血液量) = (肺動脈血流量 + 19.61 × 右房圧 + 3.49 × 左房圧) × 0.129 より算出した。

平均血圧が 60mmHg を十分な循環動態と定義して、この十分な循環動態が得られる条件を検証した。

### 4. 研究成果

心停止下にも安定的に Impella 駆動が得られ、大動脈圧、頸動脈血流および冠動脈血流が維持されることが分かった。(図 1)

有効循環血液量を変化させた場合、右房圧 17.5 ± 1.9 から 9.9 ± 1.9mmHg、有効循環血液量 52.4 ± 6.4 から 26.5 ± 8.1ml/kg まで減少させた段階でサクションポイントとなった。続けて肺高血圧状態では肺血管抵抗が 8.0 から 20.0mmHg × min/L へ急激に上昇させるとサクションポイントとなった。(図 2) すなわち、十分な循環血液量と低い肺血管抵抗が心停止下の安定的駆動の条件であることが判明した。この血行動態は Fontan 循環を再現しており、急性 Fontan 循環を確立することで、心停止下にも左室補助デバイスのみで臓器灌流を維持できることを証明した。この

結果は、共同研究者である国立循環器病研究センター朔啓太室長が開発した循環動態シミュレータ = SimAuthor による in silico 系の検証でも同様の結果が再現され、理論的にも一致することが示された。

今後、実臨床での応用には、この低い肺血管抵抗を事前に検知するための方法と、レントゲン透視がない病院前のような状況で Impella を確実に左室まで挿入する方法の確立が必要である。

図 1 . 心停止下の Impella による血行動態

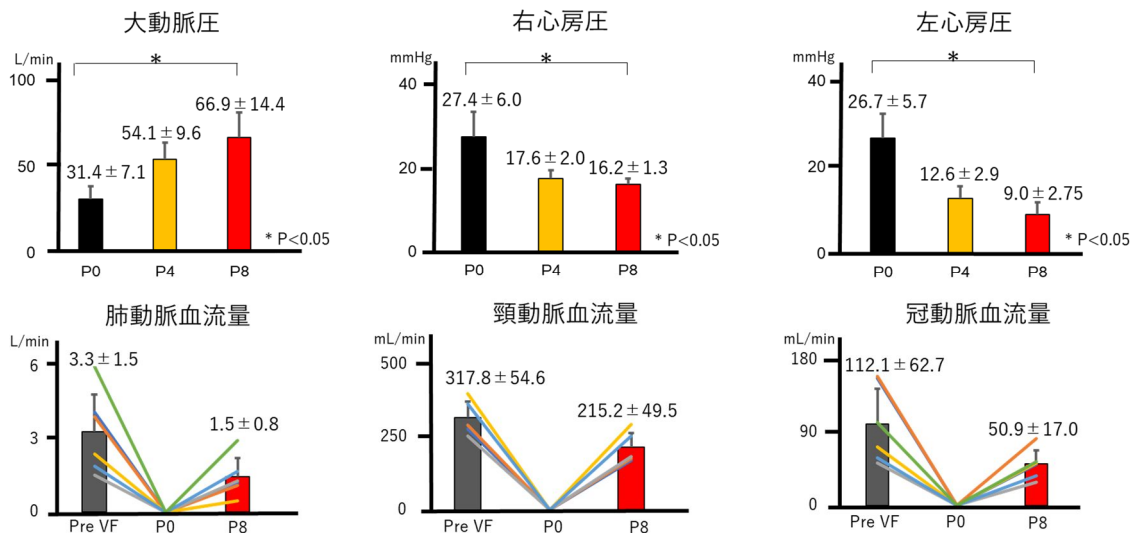
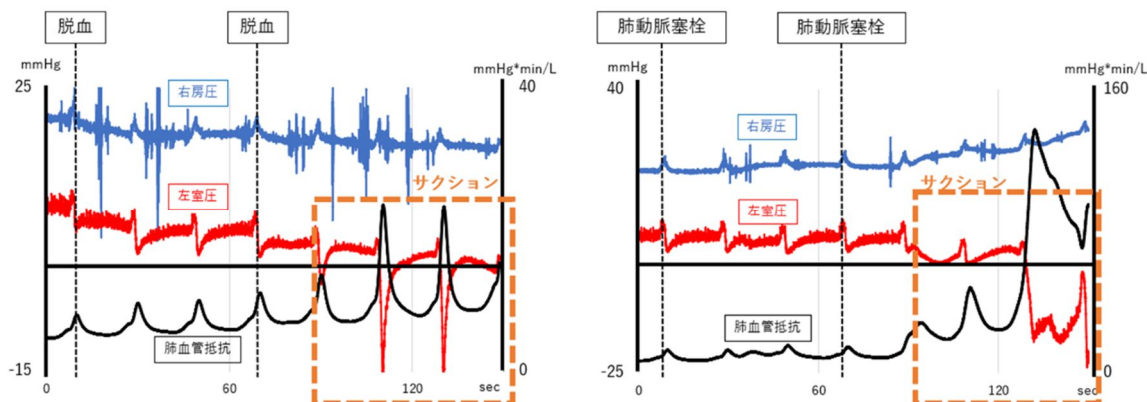


図 2 . 有効血液量と肺血管抵抗を変化させたときのサクションポイントの変化



図は第 26 回日本心不全学会発表スライド (横田翔平、丸橋孝昭、他) より転載

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 丸橋孝昭、朔啓太、西川拓也、此内緑、栗原祐太郎、大井真里奈、北村遼一、横田翔平、浅利靖
2. 発表標題 ECPRの限界と今後の新たな心肺蘇生法の検討
3. 学会等名 第49回日本救急医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田翔平、丸橋孝昭、此内緑、上村和紀、川田徹、朔啓太
2. 発表標題 Impellaの急性的Fontan循環を確立することで心室細動時の血行動態を保持する
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸橋孝昭、朔啓太、西川拓也、古藤里佳、栗原祐太郎、大井真里奈、浅利靖
2. 発表標題 血行動態解析からみた左室補助人工心臓装着中の致死性不整脈への対応と管理
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸橋孝昭、朔啓太、西川拓也、此内緑、栗原祐太郎、大井真里奈、北村遼一、横田翔平、浅利靖
2. 発表標題 小型軸流式補助循環ポンプによる新たな心肺蘇生法の可能性
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田翔平、丸橋孝昭、松下裕貴、此内緑、横井愛美、鶴木崇、朔啓太
2. 発表標題 Impellaは急性Fontan循環を確立することで心室細動中の体血流、脳血流および冠血流を維持する
3. 学会等名 第26回日本心不全学会総会
4. 発表年 2022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
研究協力者	朔 啓太  (Saku Keita)		
研究協力者	横田 翔平  (Yokota Shohei)		

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
---------	---------