

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791324

研究課題名（和文） ST 上昇型心筋梗塞に対する新たな治療法の実験的検討

研究課題名（英文） The effect of combined treatment with Impella® and landiolol in a swine model of ST-elevation myocardial infarction

研究代表者

吉武 勇 (YOSHITAKE ISAMU)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：60409034

研究成果の概要(和文):ST上昇型心筋梗塞(STEMI)に対する新たな治療法として β -blockerおよびLVAD(Impella®5.0)を組み合わせたHibernation therapy(HT)を考案し、ブタ虚血再灌流モデルにて検証した結果、その有効性が確認された。同治療による梗塞サイズの縮小効果および安定した循環動態のもとに行われる早期完全血行再建はSTEMI患者の大幅な予後改善をもたらす可能性があり、早期臨床応用が望まれる。

研究成果の概要(英文):We have developed a new approach named hibernation therapy (HT) for complete revascularization in the early stage of STEMI using a β -blocker (landiolol) and an Impella® left ventricular assist device, and verified the effect of this therapy in a swine model. HT at the early stage in STEMI stabilized the hemodynamic conditions and reduced infarct size and complications in a swine model. These results suggest that HT can improve the prognosis of patients with STEMI.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード:心臓大血管外科学

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群(Acute coronary syndrome: ACS)に対する積極的な早期再灌流療法により治療成績は向上してきているが、血行動態の悪化したST上昇型心筋梗塞(ST-elevation acute myocardial infarction: STEMI)に関しては未だにhigh morbidity and mortalityであるのが現状であり、新たな治療法を模索していく必要性があ

る。STEMIの治療で最も重要なのは早期完全血行再建を行うこと(Circulation. 91: 1923-28. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion)だが、多枝病変を伴う事も多く、血行動態を維持出来ない事から早期完全血行再建を断念せざるを得ないという局面も経験する。このような症例において

は大動脈内バルーンポンピング (Intra-aortic balloon pump: IABP) を用い、血行動態の維持に努めるが、その機械的な左室補助効果は 10% 程度であり、全ての症例に有効とは言えない。また、ショック状態に陥った症例では IABP に経皮的な心肺補助装置 (Percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) を組み合わせて用いることもあるが、PCPS は左心補助装置 (Left ventricle assist device: LVAD) とは異なり心負荷を取る事が出来ないため、STEMI に対する理想的な治療法にはなり得ない。現在まで、急性心不全および末期心不全に対する積極的な治療法として様々な LVAD が開発されているが、心臓手術後の低心拍出症候群に対する LVAD として開発され、経皮的に挿入可能な補助循環システムである Impella[®] もその一つであり、欧米を中心に臨床応用されている (J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 812-22. The impella recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: A three-center experience.)。その簡便性は IABP と同等であり、4.5~5.0L/min までの補助循環が可能であることから、ショックに陥った症例に対しても有効性が検証されている (J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1584-8. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction.)。

STEMI において発症早期に β -blocker を用いる事は心拍数を減らすことにより心筋酸素消費量を抑え、梗塞サイズを縮小し mortality を改善させる (Am J Cardiol 2007; 99: 1208-1211. Prognostic impact of acute beta-blocker therapy on top of aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in consecutive patients with ST-elevation acute myocardial infarction.) だけではなく二次予防効果 (Ann Pharmacother. 2004 Feb; 38(2): 286-93. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction.) も認める事が検証されているが、血行動態悪化をきたす恐れもありすべての症例において効果的に使用されてきていないのが現状である。そこで、STEMI 発症直後より Impella[®] を用いて十分な循環補助を行うことは上記 β -blocker の欠点をカバーするだけではなく相乗効果が期待され、血行再建後も Impella[®] を用いた循環補助、unloading を継続することにより梗塞サイズを最小限におさえ、虚血再灌流による早期合併症を予防するという理想的な治療法が可能となりうるのではないかと今回の研究を着想した。

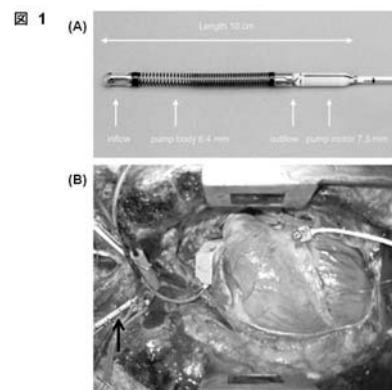
2. 研究の目的

本研究の目的は、ACSにおける新たな治療法の

確立、とくに血行動態の悪化した STEMI に関する新たなアプローチを提案していくことであり、STEMI 発症後の梗塞サイズを最小にするための理想的な治療法として、 β -blocker を用いた active rate control (HR 50 前後) による梗塞サイズ縮小および二次予防効果と経皮的に挿入可能な LVAD である Impella[®] を用いた循環補助効果および unloading による梗塞サイズ縮小効果を組み合わせた Hibernation therapy (HT) を新たに考案し、ブタを用いた虚血再灌流モデルによりその効果を検証することである。

3. 研究の方法

雄ブタ 18 頭に対し第二対角枝分岐後の前下行枝 (left anterior descending coronary artery : LAD) を一時的に結紮・解除することで虚血再灌流モデルを作成。以下の 3 群に分け、HT による梗塞サイズ縮小効果を生化学的マーカー (トロポニン I、CK-MB) および 1% Evans' blue、1% triphenyltetrazolium chloride (TTC) による肉眼的組織評価によって検証し、HT による有害事象を血行動態および心合併症の有無によって検証した。【A群:対象群】2時間虚血、4時間再灌流のみ。【B群:LVAD群】虚血発症1時間30分後に Impella[®] 5.0 を装着 (図 1、A) し、再灌流後も4時間にわたり補助を継続。【C群:HT群】虚血発症1時間30分後に Impella[®] 5.0 を装着し、 β -blocker (Landiolol) による active rate control を開始。再灌流後も4時間 HT を継続。



(手術手技) ミタグラムおよびプロポフォルによる麻酔導入の後に吸入麻酔 (セボフルレン、プロポフォル) にて全身麻酔維持し、人工呼吸器管理のもとに胸骨正中切開にてアプローチ。心膜を切開した後に LAD を露出し第二対角枝分岐直後の LAD を確保し、同部位を一時的に結紮・解除することで虚血再灌流モデルを作成。また結紮部位より中枢側の LAD 冠動脈血流測定用に超音波血流計を装着。循環動態評価を目的とした動脈ライン、スワンガンツカテーテルおよび採血用に冠状静脈洞へカテーテルを留置し、測定用の器械 (超音波血流計、圧ライン)

を設置した(図 1、B)。B、C群ではImpella®5.0 をあらかじめ確保した右腕頭動脈より経大動脈弁的に左心室へ挿入し、透視下にポジショニングを行い治療開始までスタンバイする。各群プロトコルに従い2時間虚血および4時間再灌流を施行。虚血再灌流終了後に心臓を摘出し、0.3% Evans' blue dye による梗塞危険領域の同定(実験終了後に大動脈基部より生食を注入し血液のwash outを行った後に、再度LADを結紮し0.3% Evans' blue dye を100mmHgで約500ml 注入し染色する)を行い、その後ホルマリンによる外固定を行ったのちに病理検査へ提出し、梗塞範囲の同定および測定を施行。

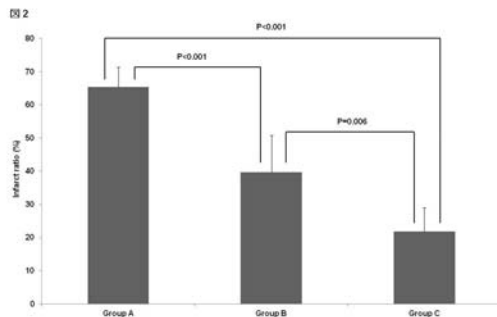
4. 研究成果

	Group A (n=6) (Control group)	Group B (n=6) (LVAD group)	Group C (n=6) (Hibernation therapy group)	P Value
Baseline				
CK-MB (ng/ml)	5.9±3.2	5.5±4.0	3.7±2.9	0.284
Tnl (ng/ml)	0.6±0.6	0.4±0.4	0.4±0.4	0.509
Pre-treatment (90min after ischemia)				
CK-MB (ng/ml)	9.4±8.8	23.0±15.7	7.7±3.8	0.779
Tnl (ng/ml)	4.1±5.7	6.3±7.1	1.8±0.5	0.466
Rep. 120				
CK-MB (ng/ml)	64.0±104.7	38.3±21.1	30.7±8.9	0.355
Tnl (ng/ml)	67.4±45.4	84.6±49.5	73.0±30.9	0.824
Rep. 240				
CK-MB (ng/ml)	58.0±32.8	42.3±21.6	39.4±35.4	0.308
Tnl (ng/ml)	65.9±41.9	67.7±21.4	54.9±20.6	0.535
Maximum value				
CK-MB (ng/ml)	87.9±94.0	48.9±23.3	44.8±31.0	0.223
Tnl (ng/ml)	75.9±42.9	80.4±44.4	73.4±30.8	0.917

CK-MB indicates Creatine Kinase MB; Tnl, Troponin I; Rep. 120, 120min after reperfusion; and Rep. 240, 240min after reperfusion. Data are mean ± SD.

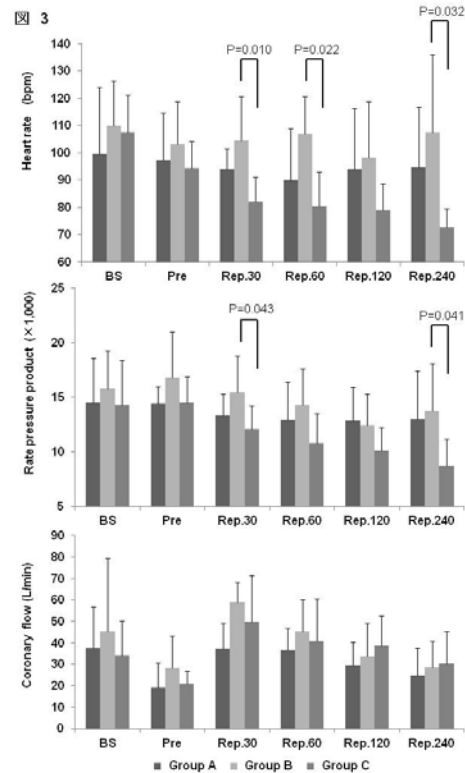
表 1 心筋バイオマーカーの推移

生化学的マーカーは各群間で有意差なし(表1)。肉眼的組織評価では梗塞巣(pixel)、梗塞危険領域(pixel)および梗塞率(%)はそれぞれ以下の通りであった。



A 群 :296154.75±415423.45、437504.50±508631.88、55.17±19.82、
 B 群 : 279211.00±185667.12、761639.50±460219.73、36.31±12.57、
 C 群 : 158160.00±205673.67、563165.25±603119.39、20.82±11.34
 梗塞巣および梗塞危険領域にはグループ間の有意差は認めず、梗塞率においてグループ間の有意差(p=0.031)、A-C 群間の有意差(p=0.025)を認めた(図 2)。
 冠血流量は、LVAD を用いることにより、より高流量が得られる傾向にあったが有意差は認めなかった。心拍数は、β-blocker 投与による心拍数

低下を認め、再灌流 30 分後(p=0.010)、再灌流 60 分後(p=0.022)、再灌流 240 分後(p=0.032)において B 群に比較し C 群の心拍数が有意に低下した。コントロール群と比較しても C 群の心拍数が低下傾向にあったが、有意差は認めなかった。酸素消費量の指標である二重積は C 群で他群にくらべ低い傾向にあり、再灌流 60 分後(p=0.043)、再灌流 240 分後(p=0.041)において B 群に比較し C 群で有意に低下した。その他 HT による有害事象は認めなかった。(図 3)。



今回の実験的検討により、STEMIの初期治療にImpella®を用いることで、(1)安定した血行動態を得ることが出来ること (2)梗塞サイズを有意に縮小することが出来ることが証明された。また、β-blocker投与およびImpella®によるHTは、血行動態の破綻を来すことなく、最も有意に梗塞サイズを縮小させる効果があることが証明された。Impellaを用いた最近の臨床報告には、心筋梗塞後機械的合併症である心破裂(Dahlin LG, Peterzen B. Impella used for hemostasis by left ventricular unloading, in a case with left ventricular posterior wall rupture. Ann Thorac Surg. 2008; 85: 1445-7.)や心室中隔穿孔に対する有効例(Patane F, Grassi R, Zucchetti MC, et al. The use of Impella Recover in the treatment of post-infarction ventricular septal defect: A new case report. Int J Cardiol. 2010; 144: 313-315.)、high-risk PCI患者(Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the

Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. JACC Cardiovasc Interv. 2009; 2: 91-6.)やショックを合併したステント血栓症による心筋梗塞に対する有効性(Lilli A, Vecchio S, Chechi T, et al. Left ventricular support device for cardiogenic shock during myocardial infarction due to stent thrombosis: A single centre experience. Int J Cardiol. 2011; 148: 337-40. Epub 2010 Jan 19.) が示されており、これらの報告も同治療の後押しをするものとする。

STEMI の初期治療として HT を行うことは、(1)安定した血行動態下に PCI もしくは CABG による早期完全血行再建が可能であること(2)HT により梗塞サイズを最小限に抑えることが可能であること (3)AMI の急性期致死性合併症である不整脈および機械的合併症に関して有効であること (4) 早期心臓リハビリテーションの導入が可能であり、長期臥床による合併症の低下、早期社会復帰が期待できること (5)二次予防効果が期待できること

など多くの利点があり、重症例を含めた全 AMI 患者、とくに血行動態破綻した STEMI 患者の大幅な予後改善効果が期待され、早期臨床応用が望まれる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Yoshitake I, Hata M, Sezai A, Unosawa S, Wakui S, Kimura H, Nakata K, Hata H, Shiono M The Effect of Combined Treatment with Impella® and Landiolol in a Swine Model of Acute Myocardial Infarction, Journal of Artificial Organs, 査読有, in press

[学会発表] (計 3 件)

- ① Yoshitake I, Hata M, Sezai A, Kimura H, Takahashi K, Nakata K, Hiroaki H, Shiono M Effect of Combined Therapy Used by Landiolol and Impella® in a Swine Model of Myocardial Infarction, The Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery 20th Annual Meeting, バリ インターナショナルコンベンションセンター(インドネシア), 平成 24 年 3 月 11 日
- ② 吉武 勇, 中田金一, 秦光賢, 瀬在明, 宇野澤聡, 和久井真司, 木村玄, 高橋佳奈, 畑博明, 塩野元美 急性心筋梗塞(STEMI)モデルにおける β -blocker および impella® を用いた Hibernation therapy (HT) の有効性について、第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会、名古屋国際会議場(愛知県)、

平成 23 年 10 月 10 日

- ③ 吉武 勇, 秦光賢, 瀬在明, 飯田充, 宇野澤聡, 高山忠輝, 塩野元美 Effect of Hibernation Therapy Used by Landiolol and Impella® in a Swine Model of Acute Myocardial Infarction, 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県)、平成 23 年 8 月 4 日

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉武 勇(YOSHITAKE ISAMU)

日本大学・医学部・助手

研究者番号:60409034