

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592051

研究課題名(和文)左心補助人工心臓装着患者の右心不全に対する心房内シャント形成術の有効性評価

研究課題名(英文)Alternative approach for right ventricular failure after left ventricular assist device placement in animal model.

研究代表者

齋藤 友宏(Saito, Tomohiro)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・派遣研究員

研究者番号：20598221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：左心補助人工心臓(LVAD)患者における右心不全合併は救命率が低下することを受け、有効性の高い治療法確立を目的に考案された研究である。右心不全治療として侵襲度の低いバルーン心房中隔裂開術の有効性を急性動物実験で検討した。LVAD補助下に右心不全発症した成ヤギにおいて、バルーン心房中隔裂開術によりLVAD補助流量の増加と血行動態の安定化を保つことが示された。これらの実験結果は米国における国際学会と日本人工臓器学会において報告された。またEuropean journal of cardiothoracic surgeryのOriginal articleで投稿論文をアクセプトされる結果に至った。

研究成果の概要(英文)：Right ventricular dysfunction after implantation of left ventricular assist device (LVAD) leads high mortality. This study was conducted in acute animal experiments to develop a new methods to improve the outcome of the patients with LVAD complicated with right ventricular dysfunction. We assessed the balloon atrial septostomy (BAS) as an alternative treatment for the right ventricular dysfunction. Seven goats supported with LVAD were introduced right ventricular dysfunction and BAS was performed. BAS was safely underwent under the support of LVAD. LAVD flow was increased and the hemodynamics of the goats were significantly improved after the procedure. This results were presented at the Souther thoracic surgical association 59th annual meeting 2012 in Florida and the 52th annual meeting of the Japanese society for artificial organs 2014 in Sapporo, and published as original article after peer review by European journal of cardiothoracic surgery.

研究分野：胸部外科

キーワード：左心補助人工心臓 右心不全 低侵襲治療 急性動物実験

### 1. 研究開始当初の背景

左心補助人工心臓 (Left ventricular assist device, LVAD) 埋め込み術後の右心不全発症は重要な予後不良因子であり、右心補助人工心臓 (Right ventricular assist device, RVAD) 装着によってもその手術侵襲のため救命できないことも多い。特に二期的に RVAD を装着された患者群の予後は不良であると報告されている。一方で INTERMACS (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) の報告でも、RVAD による長期右心補助を必要とする症例は年々減少傾向にある。そのため、LVAD 補助中に発症した右心不全に対する治療法としては、1. 治療手段の導入が迅速で低侵襲 2. 治療完了後の離脱が容易に可能 3. 確実な右心不全治療効果が重要な要素であると考えた。

### 2. 研究の目的

RVAD を用いない非侵襲的な機械的右心補助法の開発。特にバルーン心房中隔裂開術 (Balloon atrial septostomy, BAS) は原発性肺高血圧症に対する右心不全治療法として小児先天性心疾患領域では確立された治療法であり、手術治療に比較し低侵襲であり導入も迅速であると考えられた。また、作成された心房内シャントの閉鎖は、カテーテルオクルージョンデバイスを用いることで可能であると予想された。LVAD 埋め込み術後の右心不全に対する BAS の有効性を動物実験で検討した。

### 3. 研究の方法

#### ・急性動物実験の概要

##### (1) 麻酔導入と準備

平均体重  $59 \pm 8$  kg (54 から 70 kg) の 7 匹の成ヤギを用い、急性動物実験を行った。全身麻酔導入、人工呼吸管理下に右側臥位、左第 6 肋間開胸にて胸腔内へ到達、同時に左頸動脈も剥離展開した。内胸動脈より圧トランスデューサを逆行性に挿入し末梢動脈圧を測定、左内胸静脈よりカテーテルを挿入し投薬ラインを設置した。心膜を切開し心嚢腔へ到達、圧トランスデューサを肺動脈幹、右心房内腔、左心房内腔へ直接留置し圧測定を行った。また電磁流量計を上行大動脈と肺動脈幹 (EMF-1000; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) に留置した。

##### (2) 遠心ポンプの接続

心尖部脱血 (Nipro inflow cannula 24 F; Nipro, Osaka)、頸動脈送血 (Bio-Medicus Femoral cannula 21 F; Medtronic, Minneapolis, MN) にて遠心ポンプ (Jostra RotaFlow; Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) を接続した。また、ポンプ送血側と頸動脈送血管の間に膜型人工肺 (Biocube 6000; Nipro, Osaka) を設置した。

ポンプ送血量も計測され (TS420; Transonic Systems Inc, Ithaca, NY)、有効補助流量が得られるように 2200-3300rpm の間で回転数を調整した。実験中、膜型肺にはガス血流量比 1:1 で FiO<sub>2</sub> 0.8 の酸素が吹送された (Figure 1)。

##### (3) 肺動脈絞扼術

肺動脈幹には 1cm 幅のテフロンフェルトテープを置き、肺血流量をモニタリングしながら肺動脈絞扼テープを締め上げ、肺血流が 1-2L/min になる部位に 2-0 プロリンでマーキングスチッチを置いた。マーキングスチッチを絞めることで、実験中一定の絞扼程度を維持できるよう再現性を保った。

##### (4) BAS 手技

左心房壁にパーストリングスーチャーを置き、エコーガイド下に心房中隔に向けて 8Fr シースを先進させ、シース内を通して肝生検用穿刺針 (クリエートメディック社、yokohama) を用いて心房中隔穿刺しシースの先端を右心房内腔に留置した。シース内より BAS 用のバルーンカテーテル (5-F Miller balloon atrial septostomy catheter, Edwards Lifesciences Japan, Tokyo) を右心房まで進め、バルーンを最大径 19mm まで膨張させた後、鋭く左心房内まで引き抜くことで心房中隔シャントを作成した。心房内シャント作成の正否はエコーにて確認された。

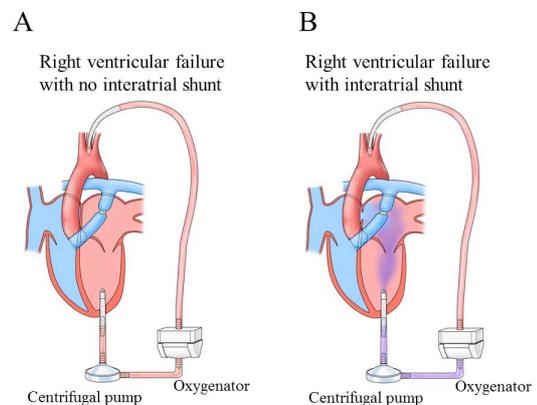


Figure 1. 実験回路シエマ。遠心ポンプと膜型肺を直列に配置し右心不全を作成した (A)。シャント作成後は左室心尖部より脱血された血液は常に酸素化され頸動脈へ送血された (B)。

##### (5) 血行動態の観察と計測

作成された心房シャントは更に径の大きなオクルージョンバルーン (Nipro occlusion balloon catheter; Nipro, Osaka) をインフレートすることで閉鎖され、シャント開閉前後での血行動態の変化 (体血圧、肺動脈圧、右心房圧) と、ポンプ送血量の変化を計測した。データは LabChart (AD Instruments Pty Ltd, Bella Vista, Australia) を用いて記録された。心房内シャントがオクルージョンバルーンで閉鎖された状態を”ベースライン”、肺動脈絞扼を行った状態を”右心不全”、そしてオ

クルージョンバルーンをデフレートさせシャントを開放した状態”右心不全下に心房内シャントを開放した状態”として各々30秒間記録した。

#### (6) 肉眼的観察

実験終了後にヤギを犠牲させ心臓を摘出、心房内シャントの形態観察とBASによる他の心内構造物への影響を肉眼的に観察した。

- ・右心不全作成と慢性動物実験モデルの検討  
発展的研究として、別の手法による右心不全モデル作成と慢性動物実験モデルの作成を目標としたが、いずれにおいてもモデル確立と有効な実験結果には至らなかった。

### 4. 研究成果

#### (1) 急性動物実験の結果

肺動脈絞扼術により作成された右心不全下では右房圧は  $18 \pm 5 \text{ mmHg}$ 、血圧中央値は  $41 \pm 12 \text{ mmHg}$ 、LVAD ポンプ流量は  $0.9 \pm 0.6 \text{ L/min}$  のショック状態であったが、心房内シャントの開放によりポンプ流量は  $2.7 \pm 0.6 \text{ L/min}$  ( $p < 0.001$ ) に増加、右房圧は  $15 \pm 5 \text{ mmHg}$  へと低下 ( $p = 0.001$ )、血圧は  $53 \pm 18 \text{ mmHg}$  にまで上昇し ( $p = 0.006$ ) ショック状態を脱するという結果を得られた (Figure 2)。また膜型人工肺の存在により、右左シャントに伴う低酸素血症は認められず、ヘモグロビン値は  $7.4 \text{ g/dL}$  と低値であったが、シャントに伴う溶血というよりは輸液による希釈が疑われた。

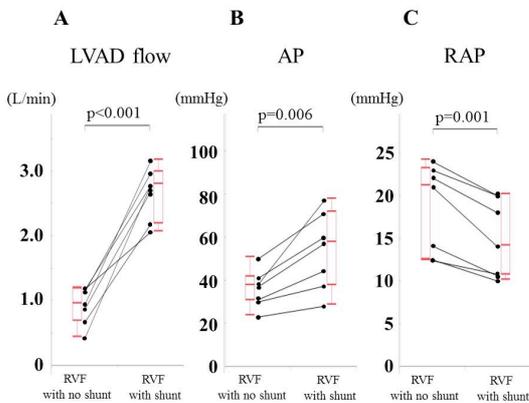


Figure 2. 心房内シャント開放前後のLVAD流量(A)、体血圧(B)、右房圧(C)の変化。

#### (2) 肉眼的観察

シャント径は19mmバルーン径の47%に相当する  $9 \pm 1 \text{ mm}$  であることが確認され、その他の心内構造物や血管への損傷を認めず、全てのシャントは卵円窩に一致して作成されていた (Figure 3)。



Figure 3. 実験終了後の心房内肉眼所見。

#### (3) シャント径と流量の検討

実験中エコーにて大動脈弁の閉鎖が確認されていたため、ポンプ流量は肺動脈血流量とシャント流量の和に等しいと仮定され、シャント通過血流量は  $1.9 \pm 0.4 \text{ L/min}$  と算出、ポンプ流量の  $73 \pm 8 \%$  に相当した。また、シャント血流量とポンプ流量には強い相関を認めたが (Figure 4)、シャント血流量とシャント径には相関を認めなかった (Figure 5)。19mm のバルーンを用いてシャントを作成する限りは血行動態を補助するに十分な大きさのシャントが作成されることが示された。

Figure 4. LVAD流量とシャント流量の相関関係図

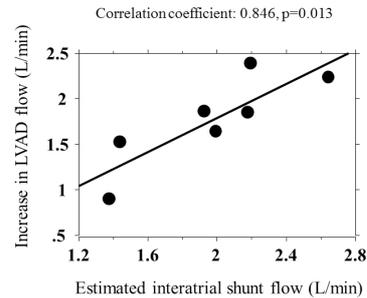
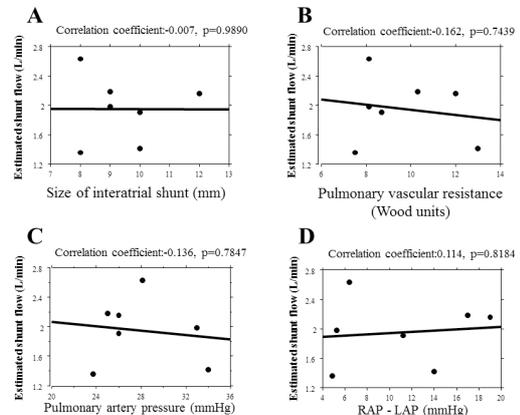


Figure 5. シャント流量とシャント径(A)、肺血管抵抗(B)、肺動脈圧(C)、心房間圧較差(D)の相関関係図



#### (4) 右心不全作成方法と慢性動物実験モデルの検討

右心不全モデルの作成に関しては、急性動物実験においてそれぞれ2頭ずつの成ヤギで Drug induced model と Rapid pacing model で実験を行った。Drug induced model では  $\beta$  ブロッカー (Propranolol,  $2 \text{ mg/kg}$ ) 投与を行い血圧低下は認めるが、中心静脈圧上昇は認めず、 $\beta$  ブロッカー投与単独による心不全作成のためには薬物投与量の再検討と、エコーなどその他画像診断も含めた心不全指標の再構築が必要と考えられた。文献的にも  $\beta$  ブロッカー投与による左心機能への影響は報告されているが、右心不全指標についての

検討報告は少ない。

また、Rapid pacing model に関しては、180bpm, 200bpm, 220bpm で RV pacing を施行した VT モデルと、細動誘発器による VF モデルでの検討を行ったが、いずれも Low cardiac output による著明な低血圧となり、LVAD の脱血流量が保たれず実験モデルの再検討が必要と考えられた。関連して慢性実験モデルに関しては、段階的に肺動脈絞扼術もしくは右心不全心作成→LVAD 埋め込み術→心房内シャント作成術→シャントからの離脱という多段階手術が必要と考えられ、実験個体が耐えられないことから慢性実験モデルの確立には至らなかった。

## 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. 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 (2014), doi: 10.1093/ejcts/ezu364、査読あり

[学会発表] (計 2 件)

1. Toda K, Saito T, Takewa Y, Tatsumi E. Alternative approach for right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. Southern Thoracic Surgical Association 59<sup>th</sup> annual meeting, Naples, Florida, November 7-10, 2012. 口演
2. 齋藤 友宏、戸田 宏一、三隅 祐輔、武輪 能明、片桐 伸将、大沼 健太郎、住倉 博仁、藤井 豊、角田 幸秀、花田 繁、築谷 朋典、水野 敏秀、巽 英介：左心補助人工心臓装着後の右心不全に対する心房内シャントの有用性、第 52 回日本人工臓器学会大会 札幌 2014 年 10 月 17-19 日 口演

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 友宏 (SAITO TOMOHIRO)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・派遣研究員  
研究者番号：20598221

### (2) 研究分担者

戸田 宏一 (TODA KOICHI)  
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)  
・准教授  
研究者番号：40379235

三隅 祐輔 (MISUMI YUSUKE)  
国立循環器病研究センター・病院  
・レジデント  
研究者番号：20631477

### (3) 連携研究者

築谷 朋典 (TSUKIYA TOMONORI)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・室長  
研究者番号：00311449

大沼 健太郎 (OHNUMA KENTARO)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・流動研究員  
研究者番号：50527992

花田 繁 (HANADA SHIGERU)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・派遣研究員  
研究者番号：90514547

片桐 伸将 (KATAGIRI NOBUMASA)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・特任研究員  
研究者番号：00463274

住倉 博仁 (SUMIKURA HIROHITO)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・流動研究員  
研究者番号：20433998

水野 敏秀 (MIZUNO TOSHIHIDE)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・室長  
研究者番号：40426515

武輪 能明 (TAKEWA YOSHIAKI)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・室長  
研究者番号：20332405

巽 英介 (TATSUMI EISUKE)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・部長  
研究者番号：00216996

妙中 義之 (TAENAKA YOSHIYUKI)  
国立循環器病研究センター・研究所  
・副所長  
研究者番号：00142183