

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09266

研究課題名(和文)単心室症における急性右心不全に対する補助循環の検討

研究課題名(英文)Mechanical support for right heart failure in single ventricle physiology

研究代表者

小谷 恭弘 (Kotani, Yasuhiro)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：90534678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：6頭の豚を用いて、手作りのY字形PTFEグラフトを使用してSVCとIVCを主要なPAに接続することでフォンタン循環を作成した。補助循環のサポートは、基準となる心拍出量(CO)の半分(50%)または全体(100%)の流量で調整した。フォンタン循環の確立後、上大静脈と下大静脈の両方の圧が著しく上昇し、COが低下しました(フォンタン循環不全)。100%の補助循環のサポートでは、COが基準レベルに回復し、SVCとIVCの圧が低下した。一方、部分的な補助循環のサポートによって、下大静脈の圧が100%低下し、COが基準の80%で増加しましたが、上大静脈の圧力が25mmHgを超えました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、フォンタン循環不全の際の補助循環の様式について検討したものである。フォンタン循環にて右心補助を行う際には、その解剖的な特徴から部分的な補助循環となるため、有効的な補助循環が行えるかどうか不明である。本研究では、有効的な補助循環を行うには、補助循環のサポート率の調整が必要であることが示唆され、臨床における判断基準となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：A total of 6 pigs weighing 30kg were used. Fontan pathway was constructed by connecting SVC and IVC to the main PA using a handmade Y-shaped PTFE graft. Total CPA was established by both SVC and IVC draining to MPA, whereas only IVC was drained in the partial CPA. The CPA support was adjusted at half (50%) or full (100%) flow of baseline cardiac output (CO). Hemodynamic were evaluated before and after the establishment of Fontan circulation with or without CPA.

Upon the establishment of Fontan circulation, both SVC and IVC pressure significantly increased, resulting in low CO (failing Fontan circulation). With 100% support of total CPA, CO recovered at the level of baseline with SVC and IVC pressure decreased. CO increased at 80% of baseline with IVC pressure decreased by 100% support of partial CPA but SVC pressure increased above 25mmHg. 50% support of partial CPA resulted in an increase in CO about 65% of baseline with SVC pressure of 20mmHg.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：フォンタン循環

1. 研究開始当初の背景

右心不全を発症したフォンタン手術後患者に対しては、内科的治療では限界があることから、心移植を視野に入れた治療が必要になってくる。一方で、わが国での心移植ドナー数は非常に限られており、先天性心疾患による心不全例に対して心移植を行った症例は2例のみである。したがって、フォンタン循環への補助循環の適応は、右心不全の急性増悪に対する唯一の治療となる役割を持つが、フォンタン循環に対する補助循環の報告は世界的に見ても数が少ない。申請者らはこれまでに、単心室症に対する豊富な治療経験から、右心不全に対する短期的な補助循環の有効性を報告してきた。

2. 研究の目的

フォンタン循環を有する単心室モデル動物を作製し、生体工学的手法により最適化された補助循環の効果を検証することで、フォンタン循環における右心不全の急性増悪に対する治療としての右心補助循環の有効性を探る。

3. 研究の方法

1) フォンタン循環モデル動物の作成

フォンタン循環に対する補助循環デバイスの試験評価を行うため、ブタを用いたモデル動物の作製を目的とする。フォンタン循環を確立するにあたり、上大静脈および下大静脈を一期的に同時に肺動脈に吻合する方法は、臨床の現場においても循環が不安定になりやすいことから行われていない。そのため、まずは一期目の手術として上大静脈を肺動脈に吻合するヘミフォンタン手術を施行し、循環の安定化を図る。次いで二期手術として、下大静脈からの血流を、肺動脈に導くように人工血管を用いて右心房内にトンネルを作成する(フォンタン手術)。

2) 血行動態シミュレーションによる補助循環の最適化

コンピュータ・シミュレーションを用いた我々の先行研究では(Shimizu et al. *J Physiol Sci.* 2016;66:249-55.) 下大静脈側からのみの右心補助でもフォンタン循環の血行動態が改善する可能性が示唆されている。そこで、動物実験に先駆けて血行動態シミュレーションを行い、最適な補助循環法を検討する。先行研究で用いたモデルは、心室・心房は時変弾性モデルで、血管系は3要素 Windkessel モデルで構築されており、このモデルを基として、フォンタン循環に対する補助循環の効果を評価できるシミュレーションモデルを作製する。モデルのパラメタについては、人間のものとは別に、実験に用いられる動物種に合わせて調節を行うものとする。シミュレータを用いて補助循環下の血行動態を再現することで、動物実験を行う前に、各補助循環法の効果を推定することが可能となり、効率良く動物実験に移行することができる。

3) モデル動物での補助循環の検証

前年度の研究にて作製されたフォンタン循環モデル動物に対して、シミュレーションで最適化

された補助循環法を適応し、シミュレーションと同様の効果が得られるかを検証する。麻酔下のフォンタン循環モデルブタに対して、補助循環装置を植え込み、右心補助を行う。マイクロスフィアを肺動脈に投与し、急性肺塞栓を起こすことで肺血管抵抗を上昇させ、補助循環により血行動態が維持できるかを検証する。

4．研究成果

6頭の豚を用いて、手作りのY字形PTFEグラフトを使用してSVCとIVCを主要なPAに接続することでフォンタン循環を作成した。補助循環のサポートは、基準となる心拍出量(CO)の半分(50%)または全体(100%)の流量で調整した。フォンタン循環の確立後、上大静脈と下大静脈の両方の圧が著しく上昇し、COが低下しました(フォンタン循環不全)。100%の補助循環のサポートでは、COが基準レベルに回復し、SVCとIVCの圧が低下した。一方、部分的な補助循環のサポートによって、下大静脈の圧が100%低下し、COが基準の80%で増加しましたが、上大静脈の圧が25mmHgを超えた。また、部分補助循環では、50%の補助で、COが基準の65%まで回復し、上大静脈の圧も20mmHgに維持することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Naoya Sakoda, Yasuhiro Kotani, Yasuyuki Kobayashi, Daichi Edaki, Shingo Kasahara
2. 発表標題 What is the optimal circulatory assist for failing Fontan? : Experimental study for clinical implication
3. 学会等名 The 102nd Annual meeting of American Society for Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 迫田直也、小谷恭弘、小林泰幸、枝木大治、笠原真悟
2. 発表標題 What is the optimal circulatory assist for failing Fontan? : Experimental study for clinical implication
3. 学会等名 American Association for Thoracic Surgery 102nd Annual Meeting (国際学会)
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
研究分担者	黒子 洋介 (Kuroko Yosuke) (20459184)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	朔 啓太 (Saku Keita) (40567385)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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	清水 秀二 (Shimizu Shuji) (80443498)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	
研究分担者	笠原 真悟 (Kasahara Shingo) (90233692)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	

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