

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 6 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21249073

研究課題名(和文) 重症心不全患者の心機能回復を目指した補助人工心臓による心臓リハビリシステムの構築

研究課題名(英文) Construction of the heart rehabilitation system by the assisted artificial heart which aimed at the cardiac functional recovery of serious heart failure

研究代表者 西村 隆 (NISHIMURA TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：80433655

研究成果の概要(和文)：本研究によって、自己心拍に同期してポンプ駆動状態を制御して自己心に対する負荷をコントロールできる Native Heart Load Control System(NHLCS)が開発された。本システムは自己心拍数の変化や不整脈にも追従して駆動することができることも確認され、急性動物実験にて自己心の負荷を変化させることに成功した。また、心収縮力を落として不全心を作成した実験モデルに装着しても、同様に有効であることも確認できた。最終的に、慢性動物実験にて慢性安定期の心不全モデルに対しても同様に有効であることまで確認しえた。さらに、本システム駆動中に冠動脈血流を増加させうることも発見され、新たに虚血性心不全に対する効果も期待させることとなった。また、本システムの駆動によって全身血流における動脈圧の拍動性も増加させうることも解明された。現在、これら様々な付加的効果も含めて、今後の人工心臓実機への搭載が検討されている。

研究成果の概要(英文)：We have been developed Native Heart Load Control System (NHLCS) through this project, which can control the load on the native heart by controlling the pump drive state in synchronization with the heartbeat. This system was confirmed that it is possible to drive to follow suit to arrhythmia and heart rate changes on the acute animal experiments. Moreover, this system was confirmed to be effective on the chronic heart failure animal model. In addition, it was also been found that may increase coronary blood flow in this drive system, which is also expected to be a novel ischemic heart failure treatment. And it also may increase pulsatile arterial pressure in systemic blood flow by driving the system. Currently, including the additive effect of these various, mounted to the actual future artificial heart has been expected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計

2009年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2010年度	11,200,000	3,360,000	14,560,000
2011年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
年度			
年度			
総計	34,200,000	10,260,000	44,460,000

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：補助人工心臓、bridge to recovery、心臓リハビリテーション、心不全、
心筋酸素消費量

1. 研究開始当初の背景

現在まで、自己心機能回復のため様々な治療法が試されており、我々は補助人工心臓装着患者に心臓再同期療法や骨髄幹細胞移植を行い、心機能が回復した症例について報告してきた。しかし、これらのごく限られた症例においてしか効果を発揮できておらず、その原因として補助人工心臓による心室に対する補助効果が安定しないことが考えられる。心室減負荷の程度により心機能回復速度は大きく影響を受けることはよく知られているが、逆に過度の減負荷は心筋に廃用萎縮を引き起こし、回復を妨げる結果となる。この様に、必要な期間だけ適切な減負荷を行い、以後徐々に負荷をかけて心臓リハビリテーションを行うことが重要であるとされている。従来の拍動型人工心臓では、自己心に再度負荷をかけるため補助流量を減少させる方法がとられてきた。しかしこの方法では全身循環状態や抗血栓性のため限界がある。そこで研究代表者らは2000年に非拍動型補助人工心臓の駆動状態が自己心に与える影響について報告して以後、非拍動型補助人工心臓を用いて自己心にコントロールされた負荷をかける方法につき検討してきた。本年、非拍動型補助人工心臓(EVAHEART、

Jarvik2000、DURAHEART)(図2)の臨床試験の経験を元に、新しい非拍動型補助人工心臓制御法を発明した。非拍動型補助人工心臓は電気モーターで羽根車を回して血流を発生させるという基本構造で、電流量を制御することにより容易に補助流量を増減できる。自己心周期に同期させて補助流量を増減させると、圧負荷や容量負荷を自在にコントロールし得る。また、全身循環補助流量は一定に保ちながら心負荷のみコントロールすることも可能である。

2. 研究の目的

本研究はこの人工心臓制御法を用いて不全心にリハビリテーションを行い、心機能を回復することを目的とする。

3. 研究の方法

計画全体としては、心周期を検出して収縮期・拡張期に自動的に補助流量を変更する制御を非拍動型血液ポンプ(本研究では現存する血液ポンプのうち最も高い瞬間最大流量(20L/min)を拍出しうるEVAHEARTを用いる)に搭載し、循環シミュレーター、急性・慢性動物実験で評価する。並行して臨床補助人工心臓症例のデータから目標とする心臓

負荷を決定し、リハビリテーションシステムを完成させる。

平成 21 年度に心電図からの心周期の検出、このシグナルを用いた心周期同期制御の構築、模擬循環回路を用いた心負荷状態の評価を行う。これに引き続き完成したシステムを用いて、実験動物に補助循環を確立し、自己心機能に及ぼす影響を評価する。この際、心筋酸素消費量、PV loop 等の詳細な生理的パラメーターを用いた評価を行い、最適な駆動条件を設定する。これと並行し、年間 30 例程度見込まれる東京大学病院における補助人工心臓装着症例の臨床データから、心臓負荷状態と心機能回復の関係、他の心不全治療との併用時の影響等を解析し、目標駆動状態の解明を行う。平成 22 年度以降は得られた結果を元に、急性動物実験にて心不全モデルを作成して、不全心に対する効果と影響を評価する。一方、EVAHEART の開発で培った *in vitro* 耐久試験のノウハウをベースにシステムの信頼性試験を 3 年目までに行う。また、臨床実機への搭載を目指して、慢性動物実験によるシステム全体の耐久試験も 3 年間の研究期間内に行う。なお、本システムによる血行動態的心臓リハビリテーション(心臓再負荷)の効果のみならず、 β 刺激薬・運動負荷・OPTIMIZER(電気刺激負荷)等の心臓再負荷療法的心機能回復メカニズムの解明も同時に進めていく。

4. 研究成果

自己心機能回復を目指した補助人工心臓による心臓リハビリシステムの構築を目指して、補助人工心臓制御システムを用いた心不全モデルに対する急性実験および覚醒下での慢性実験にてシステムの有効性評価を行った。作成した制御システムを用いて 15 頭の成山羊に対してマイクロスフェアの冠動脈動注によって急性虚血性心不全を作成し、

急性実験を行い、より臨床に近い心不全状態に対するシステムの有効性の評価を行った。本実験において、上記システムにて駆動する EVAHEART を左室心尖部脱血・下行大動脈送血にて生体内に植え込み、様々な条件にて駆動させた際の心筋酸素消費量と冠動脈血流量の変化を計測した。制御法として自己心電図同期下に拡張期に回転数を上昇させる Counterpulse モードと収縮期に回転数を上昇させる Copulse モードを用いた。Copulse モードにおいては拡張末期左室圧と心筋酸素消費量が有意に上昇した。Counterpulse モードでは冠動脈血流量が有意に増加した。また、心筋酸素消費量の実測値と圧容積面積の間には有意な相関関係が成立していることが示された。これらの結果は昨年度に不全心急性期モデルで得られた初期成績と同様であり、本システムが収縮力が低下した心不全状態に対しても有効に駆動できることを示している。また、8 頭の成山羊に対してマイクロスフェア冠動脈動注およびラピッドペーシング法にて作成した、慢性心不全モデルによる検討でも、急性実験とほぼ同等の結果が得られた。以上の結果より、本研究の最終目的である自己心にかかる負荷量を自由に調整することができるシステム (Native Heart Load Control System NHLCS) の構築が現在の制御システムによる自己心拍同期モードによって可能であり、臨床においても使用可能である可能性が示唆された。

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 12 件)

1. Ando M, Takewa Y, Nishimura T, et al.; Coronary vascular resistance increases under fullbypass support of centrifugal pumps- relation between myocardial

perfusion and ventricular workload during pump support;

Artif Organs;査読有; 36;2012; 105-110

10.1111/j.1525-1594.2011.01298.x.

2.Masahiko Ando, Takashi Nishimura, Kenji Yamazaki, Shunei Kyo, Minoru Ono, Tomonori Tsukiya, Toshihide Muzuno, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi;Electrocardiogram-Synchronized Rotaional Speed Change Mode in Rotary Pumps Could Improve Pulatility Artificial Organs;査読有; 35;2011; 941-947
10.1111/j.1525-1594.2011.01205.x.

〔学会発表〕(計 15 件)

1.Takashi T. ; Durability and Hemocompatibility of Mera Monopivot Centrifugal Pump; American Society of Artificial Internal Organs;

2011 年 6 月 12 日; Washington, DC (米国)

2.Nishimura T. ; The continuous-flow LVAD with Native Heart Load Control System (NHLCS) for bridge to recovery could control myocardial consumption of oxygen in acute heart failure model; American Society of Artificial Internal Organs; 2011 年 6 月 10 日; Washington, DC (米国)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 隆 (NISHIMURA TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：80433655

(2) 研究分担者

許 俊鋭 (KYO SHUNEI)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：30153232

山崎 健二 (YAMAZAKI KENJI)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：30241087

巽 英介 (TATSUMI EISUKE)

国立循環器病研究センター・人工臓器部・部長

研究者番号：00216996

小野 稔 (ONO MINORU)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40270841

五條 理志 (GOJO SATOSHI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：90316745