

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2018

課題番号：25293294

研究課題名(和文) 心拍同期制御を用いた補助人工心臓による広範囲心筋梗塞に対する新しい治療法の確立

研究課題名(英文) Novel treatment method for extensive myocardial infarction with ventricular assist device using an electrocardiography-synchronized rotational speed control

研究代表者

西村 隆 (Takashi, Nishimura)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授(常勤)

研究者番号：80433655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：定常流型補助人工心臓の心拍同期制御システムを構築して、その広範囲心筋梗塞症例用いた場合の効果と影響について解明した。広範囲心筋梗塞に高頻度に併発する重度僧帽弁逆流に対しては、これを減少させ左心系の減圧が得られることを発見した。また、心拍同期制御によって生じる瞬間的な高回転に伴う血液の損傷について実験を行い、凝固系へ悪影響を及ぼさないことを解明した。さらに、心筋梗塞後虚血部と健常部の間で生じる局所的同期不全を是正して、良好な心拍出を生じうることを証明した。これらの種々の効果によって、広範囲心筋梗塞は補助人工心臓の心拍同期制御によってより効果的に治療できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって明らかにされた定常流ポンプの自己心拍同期制御の広範囲心筋梗塞に及ぼす影響は、今後、極めて死亡率の高い本疾患の死亡率を軽減せしめる可能性を有するのみならず、本疾患に伴う心不全を軽減させて社会復帰にまで導く可能性もある。今回明らかにした効果をより詳細に検討することによって、重症心不全治療戦略全体に影響を与える可能性もある。

研究成果の概要(英文)：Effects of an electrocardiography-synchronized rotational speed control of continuous flow ventricular assist device for extensive myocardial infarction were clarified. Severe mitral valve regurgitation which accompanying with massive myocardial infarction can be controlled by this system using reduction of left ventricular end-diastolic pressure. Also found damage to momentary high rotation by blood caused by the electrocardiography-synchronized rotational speed control system that does not negatively affect to the coagulation system. Local dyssynchrony caused by massive myocardial infarction can treated by this system and the cardiac output will be recovered. These various effects through massive myocardial infarction revealed that can more effectively treated by an electrocardiography-synchronized rotational speed control of continuous flow ventricular assist device.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：補助人工心臓 心拍同期制御 Bridge to Recovery

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

広範囲心筋梗塞に対して PCI や IABP、PCPS など様々な治療法が提唱されてきたが、急性心不全を合併した症例の予後は極めて不良である。これに対して、近年、補助人工心臓の使用が提唱され、心原性ショックに至った症例でも 40%程度の生存率が報告されるようになった (Ann Thorac Surg 2010;90:706-12) が、生存しえた場合にも心不全が残存する症例が多く報告されている。残存心筋保護と梗塞範囲縮小のためには早期の血行再建が最も重要であるが、再灌流後早期の冠血流や血行動態も大きな影響を及ぼす。特に、左心補助人工心臓を使用した場合、左室脱血によって左室内圧を低下させ、心内膜下の虚血にまで血流が到達して虚血範囲が縮小することが報告されている。しかし、その効果は先の報告にもある通り、十分ではない症例が多く存在している。一方、我々は重症心不全症例の自己心機能回復を目指して左心補助人工心臓を自己心拍に同期させる制御を開発してきた。これは、補助流量を一定に保ちながら自己心拍に同期させて流量を増減させることによって、心室に対する負荷を変化させるシステムである。この研究で、補助流量を自己心の拡張期にのみ増加させる制御 (拡張期補助モード) を用いると、左室内圧を一層低下させうることを明らかにした (J Artif Organs. 2012;15(2):128-33)。同時に、拡張期の血圧が上昇するため、冠血流が増加することも明らかとなった (Artif Organs. 2011;14(3):185-91)。これらの結果から、補助人工心臓自己心拍同期制御の拡張期補助モードを広範囲心筋梗塞症例の循環補助に用いることにより、左室内圧を低下させつつ冠動脈血流を増加させることによって、虚血範囲を縮小させて心機能を回復させる可能性が示唆された。しかし、現在のところ急性心筋梗塞に対する効果はどの程度あるのか明らかにはされていない。

2. 研究の目的

本研究の基礎となる「補助人工心臓の自己心拍同期制御」は既に実験機に搭載されており、模擬循環回路、正常心動物実験、心不全動物実験を行い、その効果につき評価してきた。しかし、本研究の目的となる急性心筋梗塞に対する効果は明らかとはなっていない。我々はこのシステムを用いて急性心筋梗塞後再灌流モデルに対して循環補助を行い、虚血心に対する心筋保護効果を明らかにしてきた。本研究の基礎となる補助人工心臓制御システム (NHLCS) は既に実験機に搭載されており、模擬循環回路、正常心動物急性実験、不全心動物急性実験にてその効果を評価した。そこで、本研究では NHLCS による長期心臓リハビリテーションを慢性心不全モデルに対して行い、自己心機能回復のメカニズムを解明するとともに、最も効果的な心臓再負荷の強度とタイミングを明かにする。また、これと並行して臨床の補助人工心臓症例における心臓負荷状態と心機能回復の関係の評価、運動負荷・薬物負荷・電気的負荷等の心不全治療としての心臓再負荷療法の有効性評価を行い、補助人工心臓を用いた血行動態的負荷の目標を設定する。一方、医工学的には装置を模擬循環回路に接続してシステムの長期耐久試験を行う。これに、先の慢性動物実験結果を合わせて臨床前検討を本研究中に完了する。

3. 研究の方法

心周期を検出して拡張期に自動的に補助流量を変更する制御 (拡張期補助モード) を連続流型血液ポンプ (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) に搭載して用いる。不整脈対応制御開発等の制御システムの構築を行った後、溶血試験等の *in vitro* 試験で評価する。次いで急性動物実験にて設定パラメーターの妥当性を評価する。これに引き続き、広範囲心筋梗塞後再灌流モデルに EVAHEART を装着し、

様々な制御条件下で拡張期補助モードの駆動を行い、心機能、心筋酸素消費量、冠動脈血流量、心筋内血流分布、心筋梗塞範囲の変化等を比較して最も効果的な拡張期補助モードを確定するものである。最終的に、慢性動物実験にて定常補助モード群と拡張期補助モード群の間で梗塞範囲縮小効果および心機能回復効果につき比較検討する。これらの期間を通し、新たに明らかになる駆動上の問題点(不整脈、大動脈弁・僧帽弁逆流、心室間流量バランスなど)についても適宜検討を加えることとした。

4 . 研究成果

本研究の前提となる補助人工心臓の自己心拍同期制御の補助効果については、既に明らかとされている。まず、このシステムの feasibility の検討として行った溶血性能試験では、本制御モードにて溶血の増悪を認めないことがわかった。次いで、本制御法を慢性期の心不全状態の実験動物で使用することが出来る事が明らかとなった。そして、定常流補助人工心臓の臨床上問題とされている von Willebrand Factor の障害についても、本制御法にて増悪しないことが確認された。これらの検討にて、本制御法は基本的に臨床上必要とされる症例に使用しうる可能性が示された。一方、不整脈がある場合や心拍数がある程度高い状態での効果について疑問視されていたが、これについても一定の効果を有することを確認した。また、心電図と同期させなくても同様の効果が得られるのではないかとの疑問に対しても、比較検討した結果、非同期においても拍動性は一定の範囲で向上させうるが、同期させた方がより効率的に改善できることが分かった。ここまでの検討で一定の効果をもたらすことは期待できたが、広範囲心筋梗塞症例に実際に用いる際に問題となるいくつかの点についても明らかにしておく必要が提起された。最初に、広範囲心筋梗塞症例に多く併発する重度僧帽弁逆流に与える影響とその改善方法について検討し、本制御法を用いる事によって僧帽弁逆流量が減少し、改善させることが明らかとなった。次に、慢性期の管理にて大きな問題となる大動脈弁逆流についても、本制御法を用いる事によって、軽減させうる可能性を示すことが出来た。最後に、本制御によって瞬間的に大流量の補助を行うことによる心室中隔偏移の臨床的意義についても危惧されたが、右心機能に対して明らかな悪影響を及ぼすことがない事を証明し、逆に、右心補助効率を改善させうる可能性を示した。これらの成果を発表することによって、本制御法を臨床使用するために問題となる点を解明してきたが、実際の慢性虚血再灌流動物モデルに使用して、その効果を証明するには至らなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

K. Iizuka, D. Akiyama, Y. Takewa, T. Tsukiya, T. Mizuno, T. Nishimura, E. Tatsumi. Electrocardiogram-synchronized Rotational Speed Modulation System Can Reduce the Recirculation Due to Aortic Insufficiency in LVAD Support. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(4): 266.(査読有)

Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. Rotational speed modulation used with continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Jan 1;26(1):119-123. (査読有)

Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Fujii Y, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. Novel Rotational Speed Modulation System Used With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2017 Nov;104(5):1488-1495. (査読有)

Date K, Nishimura T, Arakawa M, Takewa Y, Kishimoto S, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono

M, Tatsumi E.; Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2017 Mar; 20(1):18-25. (査読有)

Date K, Nishimura T., Takewa Y, Kishimoto S, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. Shifting the pulsatility by increasing the change in rotational speed for a rotary LVAD using a native heart load control system. *J Artif Organs*. 2016 Dec; 19(4):315-321 (査読有)

Naito N, Nishimura T., Takewa Y, Kishimoto S, Date K, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E.; What Is the Optimal Setting for a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device in Severe Mitral Regurgitation? *Artif Organs*. 2016 Nov; 40(11):1039-1045. (査読有)

Arakawa M, Nishimura T., Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Kishimoto S, Fujii Y, Date K, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E.; Pulsatile support using a rotary left ventricular assist device with an electrocardiography-synchronized rotational speed control mode for tracking heart rate variability. *J Artif Organs*. 2016 Jun; 19(2):204-7 (査読有)

Naito N, Mizuno T, Nishimura T., Kishimoto S, Takewa Y, Eura Y, Kokame K, Miyata T, Date K, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E. Influence of a Rotational Speed Modulation System Used With an Implantable Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device on von Willebrand Factor Dynamics. *Artif Organs*. 2016 Jan; 40(9):877-883. (査読有)

Arakawa, M; Nishimura, T.; Takewa, Y; Umeki, A; Ando, M; Adachi, H; Tatsumi, E.; Alternation of left ventricular load by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in a chronic heart failure model; *JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY*; 2014(148);698-704 (査読有)

Arakawa, M; Nishimura, T.; Takewa, Y; Umeki, A; Ando, M; Kishimoto, Y; Fujii, Y; Kyo, S; Adachi, H; Tatsumi, E.; Novel control system to prevent right ventricular failure induced by rotary blood pump; *JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS*; 2014(17);135-141 (査読有)

Kishimoto, S; Date, K; Arakawa, M; Takewa, Y; Nishimura, T.; Tsukiya, T; Mizuno, T; Katagiri, N; Kakuta, Y; Ogawa, D; Nishimura, M; Tatsumi, E.; Influence of a novel electrocardiogram-synchronized rotational-speed-change system of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on hemolytic performance; *JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS*; 2014(17);373-377 . (査読有)

〔学会発表〕(計 31 件)

Takashi Nishimura, Junichi Shimamura, Daichi Akiyama, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi; Native heart load control system (NHLCS) for continuous-flow LVAD: a comprehensive review and update. APSAO 2018 Annual Conference (Taipei) 2018.10.26

Takashi Nishimura, Junichi Shimamura, Daichi Akiyama, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi; Native heart load control system (NHLCS) for continuous-flow LVAD: a comprehensive review and update. 56th JSAO annual meeting IFAO session (Tokyo) 2018.11.2

Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto, Kazuma Date, Noritsugu Naito, Daichi Akiyama, Kei Iizuka, Eisuke Tatsumi; The current situation of Native Heart Load Control System (NHLCS). The 2017 International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) Conference (Arizona) 2017.10.16-18

Kei Iizuka, Daichi Akiyama, Yoshiaki Takewa, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Eisuke Tatsumi: Electrocardiogram-Synchronized Rotational Speed Modulation System Can Reduce the Recirculation Due to Aortic Insufficiency in LVAD Support. The 2017 International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) Conference (Arizona) 2017.10.16-18

Daichi Akiyama, Takashi Nishimura, Minoru Ono, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi: Development of accurate quantification method of aortic insufficiency during LVAD by thermodilution technique. The 2017 International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) Conference (Arizona) 2017.10.16-18

Daichi Akiyama, Takashi Nishimura, Minoru Ono, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi: ECG-synchronized rotational speed change system has preventive effect on right heart failure during continuous-flow left ventricular assist device support. 44th European Society for Artificial Organs (ESAO) (Vienna) 2017.9.7-9

Masuzawa T, Ohno K, Satoh R, Osa M, Nishimura T, Kyo S: RELATIONSHIP BETWEEN FLUID FORCE FLUCTUATION AND IMPELLER DESIGN FOR MAGNETICALLY LEVITATED CENTRIFUGAL PUMPS. 44th European Society for Artificial Organs (ESAO) (Vienna) 2017.9.7-9

Takashi Nishimura, Daichi Akiyama, Minoru Ono, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi: (Symposium) Control of LVADs: The Native Heart Load Control System. 44th European Society for Artificial Organs (ESAO) (Vienna) 2017.9.7-9

Daichi Akiyama, Takashi Nishimura, Minoru Ono, Yoshiaki Takewa, Masahiko Ando, Akihide Umeki, Mamoru Arakawa, Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto Kazuma Date, Noritsugu Naito, Eisuke Tatsumi: ECG-synchronized rotational speed change system has preventive effect on right heart failure during continuous-flow left ventricular assist device support. American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) 63th annual conference (Chicago) 2017.6.21-24

Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Ono M; Novel rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility on peripheral organ perfusion. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions New Orleans 2016.11.12-16

Akiyama D, Nishimura T, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E: What is the optimal setting for a continuous flow left ventricular assist device in aortic insufficiency? -Potential Utility of novel heart load control system to reduce the magnitude of AI-. 24th International Society for Rotary Blood Pump (ISRBP) (Mito) 2016.9.21-22

Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E: Influence of a rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device on peripheral perfusion. 24th International Society for Rotary Blood Pump (ISRBP) (Mito) 2016.9.21-22

Sato R Masuzawa T, Osa M, Nishimura T, Kyo S, Naito N, Tatsumi E: Magnetically levitated blood pump for extracorporeal circulation driven to synchronize with heart beat. 24th International Society for Rotary Blood Pump (ISRBP) (Mito) 2016.9.21-22

Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Umeki A, Arakawa M, Kishimoto Y, Date K, Naito N, Akiyama D, Tatsumi E: The Effect of Continuous-flow LVAD Control with Cardiac Cycle Synchronization. 24th International Society for Rotary Blood Pump (ISRBP) (Mito) 2016.9.21-22

Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E: Influence of a novel rotational speed modulation system used with VA-ECMO on left ventricular afterload and coronary arterial flow. 62th American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) San Francisco 2016.6.15-18

Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E; What is an optimal setting of continuous-flow left ventricular assist device for severe mitral regurgitation?; American Heart Association Scientific Sessions 2015; Orlando, USA; 2015/11/8

Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, Mizuno T, Takewa Y, Ehara-Higuchi Y, Kokame K, Ono M, Tatsumi E; Influence of a rotational speed modulation of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on von Willebrand's factor dynamics; 23rd Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pump; Dubrovnik, Croatia; 2015/9/28

Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E; Control of mitral regurgitation by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart control system; 61st Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs; Chicago, USA; 2015/6/25

Nishimura T, Naito N, Takewa Y, Ando M, Umeki A, Arakawa M, Kishimoto Y, Date K, Tatsumi E; The effects of continuous flow LVAD control with cardiac cycle synchronization; 3rd. Annual conference of the Asia-Pacific Society of Artificial Organs; Gangwondo, Korea; 2015/10/24

Kazuma Date, Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Satoru Kishimoto, Mamoru Arakawa, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Toshihide Mizuno, Tomonori Tsukiya, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi; Control of left ventricular load and pulsatility by a continuous flow left ventricular assist device with a Native Heart Load Control System in a chronic awake phase; 2014 AHA scientific sessions; Chicago, IL, USA; 2014/11/15-19

① Kazuma Date, Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Satoru Kishimoto, Mamoru Arakawa, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Toshihide Mizuno, Tomonori Tsukiya, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi; What is the optimal difference of the change in the rotational speed with a rotary LVAD by a Native Heart Load Control System?; 22nd congress of ISRBP; San Francisco, CA, USA; 2014/9/25-27

② Kazuma Date, Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Satoru Kishimoto, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi; The comparison between synchronization and non-synchronization with cardiac beat under pulsatile mode with a rotary LVAD by a Native Heart Load Control System; 41st annual ESAO congress; Roma, Italy 2014/9/17-20

③ Kazuma Date, Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Satoru Kishimoto, Mamoru Arakawa, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Toshihide Mizuno, Tomonori Tsukiya, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi; Alternation of left ventricular load by a continuous-flow left ventricular assist device with a Native Heart Load Control System in chronic awake phase; ASAIO 60th annual conference; Washington, DC, USA; 2014/6/18-21

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：巽 英介

ローマ字氏名：Eisuke Tatsumi

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：研究所 人工臓器部

職名：部長

研究者番号(8桁)：00216996

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。