

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870922

研究課題名(和文)心拍変動解析は補助人工心臓離脱を判定し得るか

研究課題名(英文)Can heart rate variability analysis determine the cardiac recovery on ventricular assist device?

研究代表者

岸本 諭 (Kishimoto, Satoru)

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60714532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：重症心不全のため左心補助人工心臓(LVAD)装着を要する患者の中には、心機能回復し、LVAD離脱に到達するものも存在する。LVADで負荷が軽減された状態で、補助を停止した時の真の心機能を評価する指標は確立されていない。我々は心電図から心臓自立神経機能を推定する心拍変動(HRV)に着目した。本研究では3頭の成ヤギに対して心不全モデルを作成した後LVADを装着し、術後1週間毎に心機能とHRVとの関連を解析した。1例LVAD装着後6週間の観察を達成した。心機能回復とHRV指標の上昇傾向が認められた。拍変動は心機能を反映する可能性が示唆された。また実臨床においてもHRV測定可能な環境を整えた。

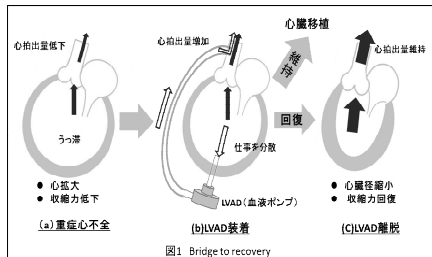
研究成果の概要(英文)：Some patients who need to implant a left ventricular assist device (LVAD) due to severe heart failure may recover cardiac function and reach LVAD withdrawal. With LVAD, no indicator has been established to evaluate true heart function when stopping assistance. We focused on heart rate variability (HRV) analysis which estimating cardiac autonomic nervous function from electrocardiogram. In this study, a heart failure model was introduced for three goats and then LVAD was implanted, and the relationship between cardiac function and HRV was analyzed every week after operation. One goat was observed for 6 weeks after implanting LVAD. Recovery of cardiac function and an upward trend of HRV index were observed. It was suggested that heart rate variability may reflect cardiac function. In addition, we have prepared a system that can measure HRV even in clinical practice.

研究分野：心臓血管外科、補助循環

キーワード：補助人工心臓 心拍変動解析 心不全

1. 研究開始当初の背景

薬物療法をはじめとした内科的治療では救命困難な重症心不全患者に対して心臓移植までの橋渡しの役割 (Bridge to transplantation; BTT) として左心補助人工心臓 (Left ventricular assist device; LVAD) が装着される。このような患者の中には心機能が回復し、LVAD を離脱できる患者が存在することが分かっている (Bridge to recovery; BTR) (図 1)。



心臓移植ドナーのきわめて少ない日本では、心臓移植申請を行っても約3年にわたってLVADを装着して待機せざるを得ない。技術の進歩した現在においても、LVADの長期使用は血栓、出血、感染といった、患者のQuality of Life; QOLを低下させる重大な問題を残している。ゆえに、心機能が回復しLVAD離脱可能な患者を適切に評価し、離脱させることは患者にとって有益である。しかしLVADで補助された状態では「真の心機能」また「取り外した後もその状態を維持できるのか」判断する指標がない。現在ではたとえばLVADを停止もしくは補助量を減量し、心臓にカテーテルを入れて検査をしなければならない。この手法ではLVAD内の血流のよどみから血栓を作ったり、患者が急な循環不全に陥る危険性がある。また心機能回復のスピードや程度も患者それぞれであり、侵襲的なカテーテル検査を漫然と繰り返すことは現実的でない。そこで申請者のグループは心拍変動 (Heart rate variability; HRV) 解析という手法に着目した。HRV解析とは心電図のR波とR波の間隔の変動を計測・解析する手法である。この手法により心臓自律神経を評価する試みが1980年代ごろより多数報告され、HRV解析による心臓自律神経評価はすでに信頼できる手法となっている。機能不全に陥った心臓をLVADにより減負荷 (unloading) することで、低下した心臓自律神経の機能が回復することが報告され、心不全治療におけるアドレナリン受容体遮断薬がもはや確固たる地位を得ているように、心臓自律神経の改善は心機能の改善と濃密に関係している。我々はこのHRV解析がLVAD補助状態における真の心機能を測る手段になり得ると考え研究を続けてきた。我々はこれまでに、心不全とLVAD、HRV解析に係わる研究として以下のことを行ってきた。

- (1) 大動物を用いて安定した心不全モデルを作成した。
- (2) 大動物心不全モデルにおいて心不全の進行する過程の心機能低下とHRV指標の低下は相関することを示した (学会発表)。
- (3) LVADの補助条件を変化させて心臓の容量負荷を変えると容量負荷が大きいほどHRV指標が低下することを示した (学会発表)。
- (4) HRVはLVAD補助下の感染、出血イベントも鋭敏に反映し、LVAD補助下の総合的モニタリングとして有用であることを示した (学会発表)。

心不全に対する長期のLVAD治療での心機能の回復過程とHRV指標の変化、LVAD離脱後の心機能の変化とHRV指標の変化との関係はまだ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究はHRV解析を用いてLVAD治療における心機能回復を定量化し、LVAD離脱の指標としての有用性を明らかにすることを目的とする。

重症心不全患者に対してLVADを用いて心臓を機械的に補助する治療が本邦でも普及している。本来は心臓移植までの橋渡しの役割であったLVADを装着することで心機能が回復し、LVADを取り外せる患者が存在する。しかし、一見回復したように見えても、LVADで補助された状態では心臓が真に回復し、LVADを取り外した後も状態を維持できるか判断する指標はない。本研究はLVAD治療における真の心機能をHRV解析により定量化可能か、そしてLVAD離脱判定指標として有用か明らかにする。

3. 研究の方法

上記の背景と我々のこれまでの研究成果をもとに、本研究では以下のことを明らかにする (図2)。

- (1) LVAD補助状態での心機能とHRVの相関性・大動物心不全モデルに長期のLVAD治療を行う。心機能、HRVの推移を測定し、LVAD装着状態でのHRVが真の心機能 (クランプテスト時など) と相関するか明らかにする。
- (2) 臨床での心機能評価、離脱判定指標としての有用性・臨床部門との連携により、LVAD装着患者のHRVと心機能の推移を測定する。HRVがLVAD装着状態での心機能評価指標となり得るか、またLVAD離脱患者のフォローアップデータを解析し、離脱前のHRVが離脱後の心不全再燃、LVAD再装着などの予後を予測し得るか検討する。

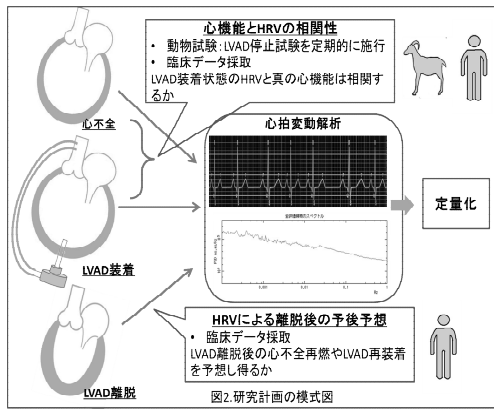


図2.研究計画の模式図

4. 研究成果

本研究ではまず3頭の成ヤギ(体重51~53kg)に対してマイクロシフトを用いた冠動脈微小梗塞と頻脈ペーシングにより心不全を作成した。28日間のペーシングの後、体外式遠心ポンプを用いたLVADを装着し、術後1週間毎のクランプテストで心機能を評価し、HRVとの関連を解析した(図3)。

1例LVAD装着後6週間の観察を達成した。

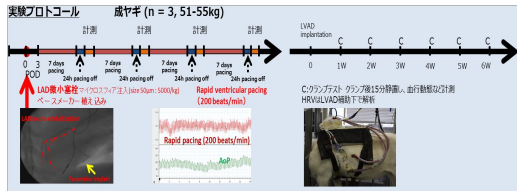


図3 大動物実験プロトコル

他2例はそれぞれ冠動脈塞栓後不整脈、LVAD装着手術後合併症で失った。生存例のベースラインの心機能はCO = 5.8 L/min、FS = 44%、Low frequency power (LF)/ High frequency power(HF) = 1835/1536 ms²。28日間ペーシングの後CO = 3.1 L/min、FS = 18%、LF/HF = 6.3/9.8 ms²まで低下した。LVAD装着後、肺塞栓・呼吸不全を発症する4週目まで、心機能回復とHRV指標の上昇傾向が認められた。クランプ下(off)の測定では、1週目(LF/HF = 38.6/5.8 ms². off; CO = 4.8 L/min、FS=29%)、4週目(LF/HF=216.6/9.6 ms². off; CO = 5.0 L/min、FS=41%)であった(図4)。

また本実験における定点採血から自律神経興奮の指標である血清カテコラミン(アドレナリン(Ad)、ノルアドレナリン(NAd))活性を計測し、心拍変動の指標と比較した。ベースラインのAd/NAd=21/23 pg/ml、この時LF=1835 ms²であった。心不全モデル作成後、Ad/NAd = 104/289 pg/mlに上昇し、LF = 6.3 ms²まで低下した。LVAD装着後1週間でLF=38.6 ms²と回復するとともに、Ad/NAd=25/96 pgと低下した。さらにLVAD装着4週間ではLF=216 ms²とさらなる回復を見せるとともに、Ad/NAd = 19/101 pgとなった。

従来、LFは主に交感神経系の賦活の指標といわれてきたが、本実験においてはLF値とカテコラミン活性値は逆相関を呈した。臨

実験結果(4週間観察を達成した1例)

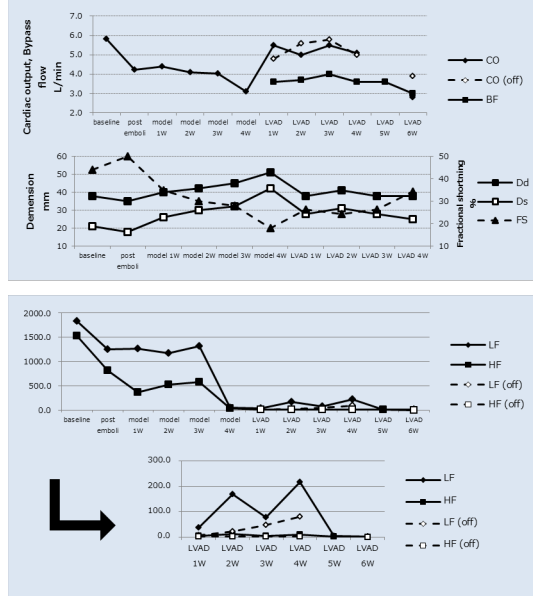


図4 大動物実験結果

床的にも心不全状態では交感神経系が賦活化されているとされ、交感神経系を抑制する遮断薬が予後改善に確固たる地位を得ている。本実験では心機能回復とLF値の上昇、カテコラミン活性値の低下とLF上昇には関連性があることが示唆され、LF値の上昇は心不全治療効果および心機能を測る指標として有用である可能性が示唆された。

本動物実験で長期観察を達成した1例は、肺塞栓・呼吸不全となったときにLF値が大きく低下した。その間心エコー検査でわかる明らかな心機能の変化はなかった。心臓の代償機能は働いていたことが予想され、なにかしらの心負荷を反映していた可能性は考えられる。一方で呼吸不全も交感神経系を賦活する一因と考えられ、HRVは心臓以外の不調も鋭敏に反映していた可能性もまた考えられる。本解析法は真の心機能を含む全身状態の指標として有用であると考えられた。

最終年度は臨床現場においてHRVを解析するシステムの構築を行い、実際の現場でのHRV解析を試みた。手術室のモニターから直接心電図波形を取得し、専用のパーソナルコンピュータ上でリアルタイムHRV解析装置(Memcalc/Tonam2C、株式会社ジー・エム・エス、東京)を用いて解析した。LVAD装着患者で、心機能が回復したためにLVADを取り外すことになった患者の離脱試験でHRVをリアルタイム測定した。心機能が十分回復していたためか、LVAD停止の前後で血行動態、HRV指標に大きな変動はなかった。しかし一定の傾向はないものの、試験の過程でLFが大きく上昇する場面があった。患者は覚醒状態にあり、血行動態測定のため息止めや声かけを行った際に、上昇しているものと考えられた。残念ながら、ICUには解析装置を設置することができず、本患者が回復していく過程で連続的解析はできなかった。

まとめ

本研究は LVAD を装着した患者の真の心機能を侵襲なく測る手法がないという点、自律神経機能が心機能と密接にかかわるという点から、自律神経機能の指標である HRV が心機能の指標となるか、という着想のもとスタートした。研究時間や予算の多くを動物実験にあてた。実際の人間では決して観察できない、無治療で直線的に心不全が進行していく過程、また LVAD 単独で心機能が回復していく過程を観察し、侵襲的な血行動態測定、HRV の連続的測定を施行し得た。大動物心不全モデルの作成と LVAD の装着は挑戦的な実験となり、得られたデータは限定的で、統計学的な結論を得るまでには至らなかったが、本研究の結果、我々の仮説通り HRV は LVAD 装着状態の心機能や全身状態の指標として有用である可能性が示唆されたものと考えている。HRV は実臨床で常時モニターされている心電図を、ケーブルを用いて解析機に取り込むだけで、患者に追加の侵襲を与えることは決してない。今後、臨床現場でのデータ収集により、HRV を用いた心機能評価手法を検討していきたい。

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 10 件)

Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, et al., 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 Sep;40(9):877-83. 査読あり

②Date K, Kishimoto S, Tatsumi E, et al., Effects of feeding state on anticoagulation in adult goats treated with warfarin. *J Artif Organs*. 2016 Sep;19(3):301-4. 査読あり

Date K, Nishimura T, Kishimoto S, et al., Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2016 Jul 19. [Epub ahead of print] 査読あり

Arakawa M, Kishimoto Y, Kishimoto S, et al., 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. 査読あり

Naito N, Nishimura T, Kishimoto S, et al., What Is the Optimal Setting for a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device in Severe Mitral Regurgitation?

Artif Organs. 2016 May 19. [Epub ahead of print] 査読あり

Date K, Nishimura T, Kishimoto S, et al., 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 May 14. [Epub ahead of print] 査読あり

Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yasuhide Nakayama, et al., Sutureless aortic valve replacement using a novel autologous tissue heart valve with stent (stent biovalve): Proof of concept., *J Artif Organs*. 2015 Jun;18(2):185-90. 査読あり

Sumikura H, Nakayama Y, Kishimoto S, et al., In vitro hydrodynamic evaluation of a biovalve with stent (tubular leaflet type) for transcatheter pulmonary valve implantation. *J Artif Organs*. 2015 Dec;18(4):307-14. 査読あり

Satoru Kishimoto, Kazuma Date, Mamoru Arakawa, et al., Influence of a novel electrocardiogram-synchronized rotational-speed-change system of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on hemolytic performance., *J Artif Organs*. 2014 Dec;17(4):373-7. 査読あり

Konomi Togo, Yoshiaki Takewa, Satoru Kishimoto, et al., Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo. *J Artif Organs* 2014 Dec 5. [Epub ahead of print] 査読あり

[学会発表](計 3 件)

岸本諭、岸本祐一郎、他、当院における植込型補助人工心臓治療の医療費に関する検討、第 45 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2017 年 2 月 18 日、山梨県笛吹市

②岸本諭、岸本祐一郎、他、当院における VA-ECMO 使用の現状と課題、第 54 回日本人工臓器学会、2016 年 11 月 24 日、鳥取県米子市

Yuichiro Kishimoto, Satoru Kishimoto, et al. Could Tolvaptan Prevent the New Onset of Arterial Fibrillation After Cardiac Surgery?, American Heart Association Scientific Session 2016, November 13, 2016, New Orleans, USA

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岸本 諭 (KISHIMOTO SATORU)

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60714532