

学 位 論 文 題 名

Mechanical Effects of Pumping of Left Ventricular Assist
Device on the Left Ventricular and Myocardial Function

（補助人工心臓の左心室及び心筋の
機能に及ぼす心力学的効果）

学位論文内容の要旨

心疾患による死亡率は、わが国はもとより世界的にも極めて高い。従来からの薬物療法では救命し得ない重症心不全患者に対して、心臓の機能を補助したり代行する目的で、種々の循環補助システムが開発されている。その中で最も高い能力を有するシステムの一つが補助人工心臓システムであって、既にその臨床使用も数百例を越えている。

補助人工心臓は主に左心室を血液がバイパスするように取り付けられ、血液循環を良好に保ち、冠血流を維持し、左心室を除負荷して休ませ、その回復を促す目的で使用されているが、最近諸外国では心臓移植に際して、移植心が提供されるまでの橋渡しとして使用される例も増えてきており、今後益々臨床での利用が増えるものと予想されている。従ってその効果に関する詳細な基礎的定量的検討は、このシステムをより効果的、効率的に利用していく上で必要不可欠であるが、これまでに行われてきた研究のほとんどは血行動態的な立場からの解析にとどまっており、心力学などを始めとする詳細な検討は極めて不足している。

本論文はこれまでほとんど検討されてこなかった心力学的立場から、補助人工心臓の左心室に及ぼす効果を、左心室全体のみならず局所心筋の機能について研究した結果についてまとめたものであり、9章から構成されている。特にこれまでよく行われてきたような健常心に対する実験のみならず、臨床で問題となる局所的な心筋梗塞が発生した場合の、不全心健常部位並びに虚血部位心筋の機能に補助人工心臓が及ぼす効果について、動物実験によって詳細に検討している。

第1章は本論文の序論であって、本研究の目的と本論文の構成について述べている。

第2章では循環補助の概念について説明し、本研究で取り扱う補助人工心臓システムの位置づけを行うとともに、本研究で使用したシステムを紹介している。使用した補助人工心臓システム

は、著者を含むグループで開発し、現在わが国で臨床使用されている、最も一般的な心房脱血—大動脈送血方式の空気圧駆動ダイアフラム型である。

第3章では、左心室機能を評価するために提案されてきた心力学的なパラメータを紹介、概説し、本研究で取り上げるパラメータである左心室全体及び局所心筋のなす外的機械的仕事量について説明している。これらは心室挙動の異方性を考慮して定量的に心室機能を論じることのできる数少ない指標の内の2つであって、第4章で述べる超音波変位計を本研究で新しく開発したことによって初めて、同時測定による比較検討ができるようになったものである。

第4章では、心室径、心筋長及び心室壁厚測定用超音波変位計及びそのセンサの開発、評価について述べている。この変位計では超音波パルスの生体軟組織および血液内伝播時間がほぼ一定であるとの原理を利用している。すなわち1対の超小型超音波センサを心筋内に埋め込んだり心室内に取り付けて、センサ間の超音波パルスの伝播時間からその間の距離を測定する方式を採用している。心臓の動きは一般的に等方性ではないので、複数の方向の長さを同時測定しなければならないばかりでなく、本研究のように、左心室全体及び局所心筋の挙動を比較するためには、複数の部位で同時測定する必要がある。しかしこれまでに開発されてきたシステムでは最高4チャンネル迄しか同時測定できないために、チャンネル数が不足であった。そこで本研究では既存の超音波変位計の特性を吟味してこの問題を解決し、新たに8チャンネル用のシステムの開発に成功した。

このシステムを利用した動物実験を4段階に分けて行った。まず第5章では、補助人工心臓駆動モードの影響の解析と手術手技、解析法の確立のために健常心モデルを用いて行った急性実験について述べている。この実験では、補助人工心臓駆動法として一般的に臨床で採用されている、生体心臓の拡張期に同期させて補助人工心臓を拍出させる、いわゆる心電図同期カウンタ・パルス駆動法を含む、6種類の駆動法について検討した。その結果、(1)体循環を良好に保つには心拍同期カウンタ・パルス方式の1心拍1回駆動が優れており、固定拍動数駆動法は適さない場合があること、(2)左心室の負荷を下げ、心筋を休ませる目的には同じく心拍同期カウンタ・パルス方式の2心拍1回駆動や固定拍動数駆動が優れていること、(3)左心室全体に対する補助率(補助人工心臓駆動を一時的に止めたときと補助人工心臓駆動時の左心室仕事量の比)と、局所心筋に対する補助率とはほぼ同じであること等が明らかになった。

次に第6章では、急性期の局所心筋虚血下の心機能に及ぼす補助人工心臓の影響を解析するために、虚血心モデルを作成して急性実験を行った結果について述べている。第5章の動物実験の結果をふまえて、カウンタ・パルス方式の1心拍1回拍動法と2心拍1回拍動法を用いて、冠動

脈左前下行枝を結紮して作成した虚血心への心補助効果について検討した結果、どちらの駆動方式で補助人工心臓が、（１）局所虚血部位心筋に負荷を与えることがないこと、（２）健常心の場合と同様に健常部位心筋の仕事量を減少させること等が明らかになった。また（３）不全心に対しては駆動モードの影響が健常心の場合よりも少ないことが示された。

これらの急性実験の結果をふまえて、第７章では、超音波変位計の長期使用の可能性を確かめるとともに、長期除負荷の心機能並びに心筋性状に及ぼす効果を調べるために、健常心モデルを用いた慢性実験について述べている。この実験は第８章で述べる実験の予備実験でもある。補助人工心臓を心電図同期２心拍１回駆動カウンタ・パルス法で１カ月間駆動した結果、（１）超音波変位計が長期測定に利用できること、（２）外膜側や中心部の心筋よりも内膜側の心筋に萎縮が起きる可能性が高いこと、（３）心筋萎縮の程度は補助人工心臓駆動下の生体心臓の仕事量と関係があること等が示された。

最後に第８章で、補助人工心臓による不全心・心機能の回復過程を解析するために、梗塞心モデルを用いて行った慢性実験について述べている。ここでは、冠動脈左前下行枝の血流領域に虚血部位を作成した心臓を、補助人工心臓で回復させた後、補助人工心臓から離脱させ、その後の経過を観察した。その結果、（１）本来梗塞になるはずであった心筋の一部が、補助人工心臓の効果により生存できうること、（２）しかしながらその部位の心筋がなしうる仕事量は十分でなく、心臓全体としての機能の回復は健常部位心筋の機能補償効果によりもたらさせること等が明らかとなり、（３）補助人工心臓で救い得る心筋梗塞の大きさの指標が示された。

第９章では本研究の成果を整理、要約している。

学位論文審査の要旨

主査	教授	林	紘三郎
副査	教授	勇田	敏夫
副査	教授	山本	克之
副査	教授	石川	博将

本論文は、重症心不全患者の治療用に開発された補助人工心臓の左心室補助効果を、これまでほとんど行なわれてこなかった心力学的立場から動物実験によって詳細に解析した結果をまとめ

たものである。特に臨床で問題となる局所的な心筋梗塞が発生した場合の、左心室全体、並びに不全心健常部位と虚血部位の心筋機能に及ぼす補助人工心臓の効果について検討している。

本研究では、著者を含むグループで開発し、既に臨床使用されている心房脱血－大動脈送血方式の空気圧駆動ダイヤフラム型補助人工心臓を用いている。また、超音波パルスの伝播時間から距離を測定する方式の8チャンネル変位計、並びにこれに用いる心筋内埋め込み用の超小型センサを開発し、心力学的解析に利用している。

動物実験では、この変位計で左心室径、心筋長及び心筋壁厚を測定し、これらと左心室内圧から、左心室全体のなす外的仕事量と局所心筋のなす仕事量を求め、これらを補助人工心臓の除負荷効果の指標として用い、その心補助効果を解析している。

補助人工心臓の補助効果を調べる動物実験は、4段階に分けて行なわれている。まず補助人工心臓駆動モードの影響の解析と手術手技、解析法の確立のために健常心モデルの急性実験を行ない、(1) 体循環を良好に保つには、補助人工心臓駆動法として一般的に臨床で採用されている、生体心臓の拡張期に同期させて補助人工心臓を拍出させる、いわゆる心電図同期カウンタ・パルス駆動方式の毎回駆動が優れており、固定拍動数駆動法は適さない場合があること、(2) 左心室の負荷を下げ、心筋を休ませる目的には同じく心拍同期カウンタ・パルス方式の2心拍1回駆動や、固定拍動数駆動が有利であること等を明らかにしている。

次に、急性期の局所心筋虚血下の心機能に及ぼす影響を解析するために、冠動脈左前下行枝を結紮して作成した虚血心に対する心補助効果を検討し、(1) 補助人工心臓が虚血部心筋に外乱を与えることなく負荷を下げ、その生存の可能性を高めること、(2) 局所健常部位心筋の仕事量を健常心の場合と同様に減少させ得ること等を明らかにしている。

これらの急性実験の結果をもとに、超音波変位計の長期間使用の可能性を確かめ、長期間除負荷の左心室全体並びに局所心筋の機能、及び心筋組織に及ぼす効果を調べるために、健常心モデルを用いた1カ月間の慢性動物実験を行なっている。その結果、(1) 超音波変位計の長期間使用が可能であること、(2) 内膜側の心筋に萎縮が起きる可能性が高いこと、(3) 萎縮の程度は補助人工心臓駆動下で生体心臓がなす仕事量と関係があること等を明らかにしている。

最後に補助人工心臓による心機能の回復過程を解析するために、冠動脈左前下行枝の血流領域に梗塞を作成した心臓を補助人工心臓で回復させ、補助人工心臓を離脱する過程、及びその後の経過を観察する実験を行なっている。その結果、(1) 本来梗塞になるはずであった心筋の一部が、補助人工心臓の効果により生存し得ること、(2) 心臓全体としての機能の回復は主に健常部位の機能補償効果によりもたらされること、(3) 健常部位の心筋線維が肥大すること等を

出している。さらに（４）補助人工心臓で救い得る心筋梗塞の大きさの指標を与えている。

これを要するに、著者は、心力学的立場から補助人工心臓の左心室補助効果を詳細に解析し、種々の重要で有益な新知見を得ており、生体工学的並びに医学的、生理学的学問分野の進歩に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。