

学 位 論 文 題 名

左心補助人工心臓（LVAD）による
心筋梗塞領域に対する補助効果

とくに再梗塞モデルにおける検討

学位論文内容の要旨

I はじめに

補助人工心臓（ventricular assist device, VAD）と、不全に陥った心臓に対して、心臓ポンプ機能の一部または大部分を代行する機械的なポンプシステムである。左心補助人工心臓（LVAD）による左心バイパスは、急性心筋梗塞にみられる重症心原性ショックに対して有効な補助手段として、動物実験並びに臨床例において虚血心筋の回復も示されている。一方、急性冠動脈閉塞に対して PTCA, PTCR の施行例が増加しており、その救命率の上昇と共に、今後は再梗塞例が増加するものと考えられる。本研究では、犬を用いた再梗塞モデルにおいて、LVAD の左心補助効果及び心筋梗塞範囲の縮小効果について検討した。

II 実験方法

雑種成犬10頭を用い、静脈麻酔下に左第5肋間開胸にて心臓へ到達し、左冠動脈前下行枝（LAD）の灌流域の中心部に1対の5 MHz titanate - piezoelectric crystal を縫着し、segment length を持続的にモニターした。この方法によって、End - diastolic length（EDL）と End - systolic length（ESL）が同定され、segmental motion を示す% shortening は次のように算出した。

$$\% \text{ shortening } (\%) = (\text{EDL} - \text{ESL}) / \text{EDL} \times 100$$

LAD 第1対角枝より中枢側にてターニケットを装着し、LAD を1時間閉塞した後に再灌流した。

次いで2週間後に再び同じ麻酔下に、前回と同様、左第5肋間開胸にて心臓へ到着した。左心

房と下行大動脈間に空気駆動ダイヤフラム型ポンプを装着した。

2 回目の実験は 2 群に分けて検討した。I 群（5 頭）は、LAD を 120 分間閉塞し、この間ポンプは駆動せず 120 分後に再灌流した。II 群（5 頭）は LVAD 施行群で、LAD 閉塞 15 分後よりポンプの駆動を開始し、LAD 閉塞 120 分後にポンプを停止し、LAD を再灌流した。I 群、II 群とも再灌流 30 分にて犠牲死させた。心臓を摘出後、摘出心より両側心房と右心室を除去し、左心室のみとした。これを房室間溝と平行な 1.0cm の切片標本にし、標本を Nitro blue tetrazolium 溶液（NBT）に浸した。標本を写真撮影し、プランメータで求めた梗塞部の面積から梗塞部の重量を算出し、全左心室重量に対する比（weight ratio）を百分率で算出した。さらに心内膜から心外膜までの間における梗塞部の割合を transmuralitity として求めた。

III 実験結果

1. 初回冠動脈閉塞の実験成績

冠動脈閉塞時の ischemic segment length の変化として、急性心筋虚血によって、early systole の拡大（bulging）および mid - systole にかけてゆっくりした短縮、early diastole における急速な短縮、続く diastole にゆっくりした短縮がみられた。これら ischemic segment length の変化は、再灌流後も認められた。冠動脈閉塞後には segment length そのものの増大が認められ、再灌流後には更に増大した。

2. 冠動脈再閉塞の実験成績

% shortening は、I 群では $6.2 \pm 1.6\%$ から冠動脈閉塞 15 分後には $1.9 \pm 1.8\%$ に減少し、その後も漸減し、120 分後には $0.4 \pm 1.5\%$ となり、再灌流 30 分後では $0.3 \pm 0.9\%$ まで減少した。II 群では $7.7 \pm 1.9\%$ から 15 分後には $2.6 \pm 3.1\%$ に減少し、120 分後には $2.7 \pm 1.9\%$ となり、再灌流 30 分後では $3.6 \pm 1.9\%$ であった。再灌流 30 分後において I 群は II 群に比し有意に低下していた。

EDL は、I 群で冠動脈閉塞 15 分後には $102.7 \pm 2.5\%$ になり、その後漸増し 120 分後には $105.1 \pm 1.8\%$ 、再灌流 30 分後において $105.7 \pm 2.3\%$ であった。II 群は冠動脈閉塞 15 分後に $102.1 \pm 1.64\%$ になり、その後ポンピングの間は冠動脈閉塞前とほぼ同じ値を維持したが、再灌流後増大し、再灌流 30 分後において $102.2 \pm 1.0\%$ までであった。再灌流 30 分後において、I 群と II 群間に有意差はなかった。

Area of infarction は weight ratio および transmuralitity で評価したが、weight ratio では、I 群 $10.9 \pm 3.6\%$ 、II 群 $11.3 \pm 1.4\%$ であり、両群の間に有意差はなかった。Transmuralitity

では、Ⅰ群 $81.2 \pm 8.9\%$ 、Ⅱ群 $61.0 \pm 5.1\%$ で、両群の間に有意差がみられた。

Ⅳ 考 察

VAD は、重症心不全に対し有効な治療法であるが、特に LVAD による左心バイパスは、急性心筋梗塞後の重症心原性ショックに対して有効に補助手段である。LVAD による虚血心筋の回復は、動物実験並びに臨床例においても示されているが、これらの研究の多くは、循環状態の維持を心拍出量と動脈圧によって評価し、心臓の unloading は、心筋の酸素消費量や左室圧の減少によって評価されている。全心機能を反映するこれらのパラメータでは、補助循環によって虚血心筋の心機能が正常に保たれているかどうかは、明らかにできない。補助循環による虚血心筋の回復は、局所心筋の動きと代謝から正しく評価されねばならない。

本研究では、虚血心筋に対する左心バイパスの効果を % shortening や EDL の局所心筋の動態を示すパラメータと、Tetrazolium 法で示される心筋梗塞範囲から評価した。2 回目の冠動脈閉塞では、% shortening はⅠ群で $6.2 \pm 1.6\%$ から $1.9 \pm 1.8\%$ へ低下し、その後 akinesis の状態が続き、再灌流によっても殆ど変化しなかった。Ⅱ群では $7.7 \pm 1.9\%$ から $2.6 \pm 3.1\%$ へ低下したが、その後はほぼ同じ値が続き、再灌流後は若干増大し、 $3.6 \pm 1.9\%$ まで回復した。すなわち、左心バイパスによって虚血部心筋の収縮能は保たれていたと考えられる。EDL はⅠ群で $10.2.7 \pm 2.5\%$ へ増大し、その後徐々に増大を続け、再灌流は $105.7 \pm 2.3\%$ となった。Ⅱ群では $102.1 \pm 1.6\%$ まで増大したが、左心バイパスによって初期値とほぼ同じ値で推移し、再灌流後 $102.2 \pm 1.0\%$ まで増大したが、Ⅰ群よりは有意に低値であった。局所心筋の動態からみると、LVAD による左心バイパスによって虚血領域の心筋収縮能は保たれていたと考えられ、左心バイパスの有効性が示された。

急性心筋梗塞に対する左心バイパスの有効性については、循環動態の維持のみならず、梗塞範囲の縮小効果に対しても多くの研究がなされ、Epicardial ST mapping、心筋酸素消費量、心筋 pH の変化、Tetrazolium 法、左室造影等によって有効性が証明されている。今回の実験では、LVAD による梗塞範囲の縮小効果は、weight ratio でみるとⅠ群とⅡ群に差は認めなかった。これは冠動脈の灌流域に差があり、冠動脈閉塞による虚血領域にバラツキがあるためと考えられた。しかし、transmurality でみるとⅠ群よりⅡ群の方が低値を示しており、LVAD による梗塞領域の縮小効果は明らかであった。

左心バイパスの有効なメカニズムは、左室 decompression による仕事量の減少であり、新たな副血行路を開き虚血領域への血流が再分布されるものと考えられる。

IV 結 語

1. 雑種成犬を用いて心筋梗塞モデルを作成し、LVAD による梗塞領域に対する補助効果について検討した。
2. I 群（対照群）では、再灌流30分において虚血部心筋の収縮力は回復を示さなかったが、II 群（LVAD 群）では、収縮力の低下は認められるが、I 群と比べて有意に保持されていた。
3. NBT 染色にて求めた心筋梗塞範囲は、transmurality で検討するとII 群の方が小さかった。
4. LVAD は、再梗塞時においても虚血部心筋の収縮力保持と梗塞範囲の縮小に有効と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 邊 達 三
副 査 教 授 劍 物 修
副 査 教 授 北 畠 顯

左心補助人工心臓（LVAD）は急性心筋梗塞にみられる心原性ショックに対して有効な機械的補助手段となってきた。しかし再梗塞例に対する研究はほとんどない。本研究では、犬を用いた再梗塞モデルにおいて、LVAD の左心補助効果及び心筋梗塞範囲の縮小効果について検討した。

初回実験において、左冠動脈前下行枝（LAD）を1時間閉塞した後に再灌流し、再梗塞モデルを作成した。

2 回目の実験は2週間後に、2 群に分けて検討した。I 群（対照群：5 頭）は、LAD を120 分間閉塞し、この間左心房と大動脈の間に装着した LVAD は駆動しなかった。II 群（LVAD 群：5 頭）は、LAD 閉塞15分後に LVAD を駆動し、LVD 閉塞120分後に停止し、LAD を再灌流した。

左心室に1 対の 5 MHz titanate - piezoelectric crystal を装着し、局所の心筋長を連続的にモニターした。この方法によって、End - diastolic length（EDL）と End - systolic length

(ESL) が同定され, segmental motion を示す % shortening は次のように算出した。

$$\% \text{ shortening } (\%) = (\text{EDL} - \text{ESL}) / \text{EDL} \times 100$$

I 群, II 群とも再灌流30分にて犠牲死させた。心臓を摘出後, 左心室のみとし, 1.0cmの切片標本にした。

これらを Nitro blue tetrazolium 溶液 (NBT) に浸し, プラニメータで求めた梗塞部の面積から梗塞部の重量を算出し, 全左心室重量に対する比 (weight ratio) を百分率で算出した。さらに心内膜から心外膜までの間における梗塞部の割合を transmuralit y として求めた。

実験結果は, % shortening は, I 群では $6.2 \pm 1.6\%$ から冠動脈閉塞15分後には $1.9 \pm 1.8\%$ に減少し, その後も漸減し, 120分後には $0.4 \pm 1.5\%$ となり, 再灌流30分後では $0.3 \pm 0.9\%$ まで減少した。II 群では $7.7 \pm 1.9\%$ から15分後には $2.6 \pm 3.1\%$ に減少し, 120分後には $2.7 \pm 1.9\%$ となり, 再灌流30分後では $3.6 \pm 1.9\%$ であった。再灌流30分後において I 群は II 群に比し有意に低下していた。EDL は, I 群で冠動脈閉塞15分後には $102.7 \pm 2.5\%$ になり, その後漸増し120分後に $102.1 \pm 1.64\%$ になり, その後ポンピングの間は冠動脈閉塞前とほぼ同じ値を維持したが, 再灌流後増大し, 再灌流30分後において, $102.2 \pm 1.0\%$ までであった。再灌流30分後において, I 群と II 群間に有意差はなかった。Area of infarction は weight ratio および transmuralit y で評価したが, weight ratio では, I 群 $10.9 \pm 3.6\%$, II 群 $11.3 \pm 1.4\%$ であり, 両群の間に有意差はなかった。Transmuralit y では, I 群 $81.2 \pm 8.9\%$, II 群 $61.0 \pm 5.1\%$ で, 両群の間に有意差がみられた。

本研究では, LVAD 応用による再梗塞虚血心筋に対する効果を検討し, % shortening で示される心収縮性は保たれ梗塞範囲の縮小も認めた。これらの結果からみて LVAD は再梗塞時においても循環動態の維持のみならず, 心筋虚血による心筋障害を減少させるものと考えられた。左心バイパスが有効なメカニズムは, 左室 decompression による仕事量の減少であり, 新たな副血行路を開き虚血領域への血流が再分布されるものと考えられた。

口頭発表において, 鯛物教授より再灌流の循環動態, モデルの選択, 臨床応用に向けての展望, 北畠教授より実験条件の設定, 古舘教授より重量比での成績, EDL の成績などについて質問があったが, 申請者はおおむね妥当な回答をなした。また鯛物, 北畠両教授には個別に審査を受け合格と判定された。

機械的心臓補助手段を心筋梗塞側に応用して, その有用性を確かめた本研究は臨床的意義が大きく学位授与に値すると思う。