

ブタ LVAD 装着モデルにおける腎臓，腸管，全身の 代謝性変化に関する研究

学位論文内容の要旨

Left Ventricle Assist Device(以下LVAD)は、末期の心不全患者、人工心肺からの離脱不能例、また拡張型心筋症に対して、今日欧米では広く使われている。最近はドナー不足、またLVADの性能の向上からその使用期間が延長してきている。LVAD装着下の患者の血行動態はしばしば不安定であり、全身臓器の機能不全があり、代謝障害に陥っている。LVAD装着下で生体臓器に対する不均等な血流配分が生じた場合、低灌流状態での生体に及ぼす影響はさらに増幅され全身的な代謝障害を引き起こすことが予想される。急性期における患者管理のみならず、長期間にわたって補助心臓を植え込まれた患者のquality of lifeを向上させるためにもLVAD装着下での血流分布や代謝の変化を知ることは重要である。本研究はブタLVAD装着モデルを用いて、LVAD流量の変化、および吸入酸素濃度の変化に対する腎、腸管、全身への影響について検討した。10頭のブタを使用した。酸素飽和度および乳酸値を、内頸動脈、肺動脈(PA)、右腎静脈(RV)、上腸間膜静脈(SMV)でそれぞれ測定した。また腎動脈、上腸間膜動脈に血流計を装着した。LVADを装着したのち flow 3.5l/minとし安定した状態で上行大動脈を遮断、これにより全身の血流はLVADに依存した状態となった。

LVAD flowの変化 吸入酸素濃度を40%、体温を36℃に保った状態でLVAD flowを3.5l/min, 2.0l/min, 1.0l/minと変化させた。酸素飽和度はPA,SMV,RVともにLVAD flowを減少させると有意に減少した。乳酸値はPA,SMVともにLVAD flowを減少させると有意に増加した。SMVの乳酸値はPAの乳酸値より有意に高値であった。RVの乳酸値はLVAD flowの減少にかかわらず一定であった。上腸間膜動脈、左腎動脈の血流量はLVAD flowの減少に伴い有意に減少したが両者間には有意差はなかった。

吸入酸素濃度の変化 LVAD flowを3.5l/min、体温を36℃に保った状態で吸入酸素濃度を80%, 40%, 10%と変化させた。酸素飽和度はPA,SMV,RVともに吸入酸素濃度を減少させると有意に減少した。特にSMVはPA,RVよりも低い値であった。乳酸値はPA,SMVともに吸入酸素濃度を減少させると有意に増加した。PAの乳酸値はSMVの乳酸値より高値であったが両者間には有意差はなかった。RVの乳酸値はFiO₂を減少させると増加したが統計学的な有意差はなかった。PA, SMVの乳酸値はRVの乳酸値よりも有意に高値であった。上腸間膜動脈、左腎動脈の血流量は吸入酸素濃度の減少にかかわらず一定であった。

これらの結果より腸管はLVAD flowの減少、吸入酸素濃度の減少に対して最も虚血に陥

りやすいことを示した。最近、ショック状態、ICU管理下での腸管の重要性が報告されている。また人工心肺下での腸管に関する合併症、腸管粘膜への低血流による敗血症の発生も報告されている。LVADの必要な患者は、血行動態的に不安定でLVAD植え込み後も、特に腸管に対しては血流不足（例えばLVADからの離脱時）、低酸素状態（例えば人工呼吸器からの離脱時）に陥りやすい。血行動態的なモニター、尿量、PAの乳酸値、PAの酸素飽和度も腸管虚血を把握するのは困難である。以前より胃や大腸のトノメーターが腸管虚血のモニターとして使われており、トノメーターは非侵襲的であり簡単でもありその応用が期待される。腎臓はLVAD flowの減少、吸入酸素濃度の減少にも、その代謝需要が少ないため、他の臓器より比較的耐性があると思われる。LVADの必要な患者は、血行動態的に不安定で心拍出量の減少、尿量の減少、さらには急性腎不全に陥っている場合もある。しかし実験で示したように腎臓は血流の減少、低酸素にも比較的耐性があるため、LVAD使用により十分血流が確保されれば腎機能の回復まで透析などの補助が必要となるであろうが、やがて回復することが十分期待できる。本実験では腸管は血流の低下、低酸素状態では虚血に陥りやすいことを示した。また腎臓は血流の低下、低酸素状態にも、比較的耐性があった。LVAD装着下では、従来から行われている心血行動態や血液サンプリングのみでは腹部臓器の血行動態を的確に把握するのは困難であり、重篤な合併症である敗血症を回避するためにも臓器血流動態面からのさらなる研究が必要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 加 藤 紘 之

学 位 論 文 題 名

ブタ LVAD 装着モデルにおける腎臓，腸管，全身の 代謝性変化に関する研究

Left Ventricle Assist Device(以下LVAD)は、拡張型心筋症などの末期の心不全患者、人工心肺からの離脱不能例、心臓移植待機患者に対するbridge useとして広く使われるようになっている。最近ではドナー不足、またLVADの性能の向上からその使用期間が延長する傾向にある。急性期における患者管理のみならず、長期間にわたって補助心臓を植え込まれた患者のquality of lifeを向上させるためにもLVAD装着下での血流分布や代謝の変化を知ることは重要である。LVAD装着下の患者の血行動態はしばしば不安定であり、このような状況下で諸臓器に対する不均等な血流配分が生じた場合、低灌流状態での生体に及ぼす影響はさらに増幅され全身的な代謝障害を引き起こすことが予想される。

本研究では、LVAD装着下での代謝について、低灌流、低酸素が各臓器に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

10頭のブタLVAD装着モデルを用い、LVAD流量の変化、および吸入酸素濃度の変化に対する腎、腸管、全身への影響について検討した。酸素飽和度および乳酸値を、内頸動脈、肺動脈(PA)、左腎静脈(RV)、上腸間膜静脈(SMV)でそれぞれ測定した。また腎動脈、上腸間膜動脈に血流計を装着した。LVADを装着し、流量3.5l/minとし安定した状態で上行大動脈を遮断した。

LVAD流量の変化：吸入酸素濃度を40%、体温を36℃に保った状態でLVAD流量を3.5l/min, 2.0l/min, 1.0l/minと変化させた。酸素飽和度はPA,SMV,RVともにLVAD流量を減少させると有意に減少した。乳酸値はPA,SMVともにLVAD流量を減少させると有意に増加した。SMVの乳酸値はPAの乳酸値より有意に高値であった。RVの乳酸値はLVAD流量を減少にかかわらず一定であった。上腸間膜動脈、左腎動脈の血流量はLVAD流量の減少に伴い有意に減少したが両者間には有意差はなかった。

吸入酸素濃度の変化：LVAD流量を3.5l/min、体温を36℃に保った状態で吸入酸素濃度を80%, 40%, 10%と変化させた。酸素飽和度はPA,SMV,RVともに吸入酸素濃度を

減少させると有意に減少した。特にSMVはPA, RVよりも低い値であった。乳酸値はPA, SMVともに吸入酸素濃度を減少させると有意に増加した。PAの乳酸値はSMVの乳酸値より高値であったが両者間には有意差はなかった。RVの乳酸値はFiO₂を減少させると増加したが統計学的な有意差はなかった。PA, SMVの乳酸値はRVの乳酸値よりも有意に高値であった。

LVAD患者はLVAD植え込み後も、LVADや人工呼吸器からの離脱時に低灌流、あるいは低酸素状態となるに陥りやすい。従来行われている心血行動態モニターや血液サンプリングのみでは腹部臓器の血行動態を的確に把握するのは困難であり、重篤な合併症である敗血症を回避するためにも臓器血流動態面からの検討が必要である。

公開発表に際して、副査の加藤教授からは流量低下に対するモデルの問題点、乳酸値と虚血の関係、translocationの証明、実際の臨床との関係について、副査の北畠教授からは臓器による至適灌流量の違い、腸管の虚血部位、LVADの臨床最長期間、管理上の問題、主査の安田教授からは欧米でのLVADの症例数、離脱例、病棟管理などの実際、腸管の組織学的検索についての質問があった。申請者は豊富な実験結果と、蓄積された学識でもって、誠実に、かつ概ね適切に回答し得た。

本研究はLVAD装着下で、とくに腸管が低灌流、低酸素で重篤な代謝障害に陥りやすいことをブタモデルを用いて明らかにしたことで意味があり、LVAD装着下での患者管理、長期間にわたって補助心臓を植え込まれた患者のquality of lifeの向上に寄与することができると思われる。

審査員一同は、申請者の豊富な学識に併せてこの研究が関連領域の進展に与える成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。