

学 位 論 文 題 名

A Novel Percutaneous Cardiopulmonary Bypass Support
System Combined with a Closed-chamber Type Venous Blood
Reservoir for Cardiac unloading during Circulatory Assist

（閉鎖チャンバー式静脈血リザーバを併用した経皮的心肺補助装置の

左室前負荷軽減に関する研究）

学位論文内容の要旨

Objective: The use of percutaneous cardiopulmonary bypass support (PCPS) is a device that allows the percutaneous establishment of an extracorporeal circulation from the peripheral arteries and veins without thoracotomy. However, PCPS has several disadvantages in terms of cardiac loading conditions. PCPS does not allow reduction of left ventricular loading, preload and afterload. The reduction of preload or afterload considerably affects myocardial oxygen consumption. We have newly designed a PCPS circuit combined with a closed-chamber type venous blood reservoir which can control the venous blood removal volume for preventing left ventricular distension during circulatory assist for relatively long time. Using this simple circuit, we examined whether we can control the left ventricular preload both at base line and after left ventricular ischemia in 5 pigs.

Methods: The use of animals, 5 cloned Landrace large White Duroc class pigs that were 3.5 months of age was consistent with the US National Institute of Health (NIH Publication No.85-23, revised 1996). PCPS was established by insertion of a perfusion cannula in the thoracic descending aorta and a drainage cannula in the right atrium. These cannulas were connected to a centrifugal pump and a membrane oxygenator. The venous blood reservoir was placed in the middle of the venous blood drainage line. In protocol 1, 15 minutes after introduction of general anesthesia, the venous blood of 100, 200, 400 mL was sequentially removed into the venous blood reservoir. All the blood volume in the venous blood reservoir was then returned to the PCPS circuit, and the left ventricular venting was started. The hemodynamic parameters were recorded at the each time point after the procedures: systolic arterial pressure, mean arterial pressure, left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), left atrial pressure (LAP), and right atrial pressure. In protocol 2, acute left ventricular ischemia was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery (LAD). The protocol thereafter was the same as protocol 1.

Results: Compared with the base line, LVEDP and LAP significantly increased after acute left ventricular ischemia by LAD ligation due to reduced left ventricular contractile function. In protocol 1, the effects of the venous blood removal procedures on hemodynamic parameters were not evident. In protocol 2(after acute ischemia), LVEDP (5.1 ± 1.2 v.s. 10.4 ± 1.2 mmHg) and LAP (5.6 ± 1.8 v.s. 11.4 ± 1.5 mmHg) significantly decreased when the maximum venous blood volume was removed into the venous blood reservoir compared with those after PCPS introduction. All the blood volume in the venous blood reservoir was then returned to the PCPS circuit, and the venting from the left ventricular apex was started at the maximum rate. Fifteen minutes after the left ventricular venting was started, LVEDP and LAP also significantly decreased compared with those after PCPS introduction. No significant difference was found in LVEDP and LAP values between maximum removal of venous blood and left ventricular venting alone.

Conclusions: By adjusting blood removal volume using the venous blood reservoir, we can achieve a significant decrease in left ventricular preload similar to the degree by left ventricular venting alone, which might prevent over-distension of the failed heart.

学位論文審査の要旨

主査	教授	筒井裕之
副査	教授	森本裕二
副査	教授	松居喜郎
副査	教授	丸藤哲

学位論文題名

A Novel Percutaneous Cardiopulmonary Bypass Support System Combined with a Closed-chamber Type Venous Blood Reservoir for Cardiac unloading during Circulatory Assist

(閉鎖チャンバー式静脈血リザーバを併用した経皮的心肺補助装置の
左室前負荷軽減に関する研究)

経皮的心肺補助装置（以下PCPS）は、臓器灌流における強力な補助を可能とする反面、対向流となるために左室後負荷が増大すること、また左室前負荷コントロールできないことが短所とされ、収縮期左室壁ストレスや心筋酸素消費量の増大を来し、心不全症例における心筋保護の観点から長期使用には不利とされる。そこで、左室前負荷の調整を可能とすべく、閉鎖チャンバー式静脈血リザーバ（以下リザーバ）を組み入れたPCPS回路を考案し、血行動態の変化と左室前負荷に与える影響に関して検討した。

まずリザーバを人工肺、遠心ポンプと直列に配したPCPS回路を作成し、Pilot Studyを実施した。リザーバ内貯血量調整による左室拡張末期圧、左房圧の低下を確認し、貯血量調整による左室前負荷軽減の可能性が示唆された。一方で、リザーバ内の大量血栓形成を認め、長期使用に向けた改善が必要であった。リザーバ内の血栓形成に関する要因を検討すべく、牛血によるモック回路を作成した。リザーバ内血流に着目した検討結果、血流滞留部位の可及的削減が抗血栓性を高めることが予想された。そこで、メイン回路およびリザーバ上部に各々大小シャント回路を設けた改良型PCPS回路を考案し、長時間実験として抗血栓性を確認した。結果として、約12時間の作動中に血行動態に影響を及ぼす血栓の形成は認めなかった。

上記Pilot Studyの結果を踏まえ、幼豚5頭による主研究を実施した。全身麻酔下に下行大動脈送血/右房脱血による改良型PCPS回路を確立し、正常心モデルおよび左冠動脈前下行枝を結紮した急性心筋梗塞により作成した心不全モデルにおいて、リザーバ内貯血量調整（各貯血量 0ml/100ml/200ml/400ml、15分毎に調整変更）および左室ベント使用時（リザーバ内貯血量 0ml）の各状態での血行動態の観察と血液サンプリングを行った。結果として、心不全モデルにおいて、

base lineおよびPCPS導入後との比較で、リザーバ内貯血量400mlの状態および左室ベント使用時に左室拡張末期圧の有意な低下効果を認めた。リザーバ内貯血量400mlの状態と左室ベント使用の間では、左室拡張末期圧の低下効果に差はなく、リザーバ内への貯血調整により、左室ベント使用時と同様の血行動態を再現することが可能であった。一方で、動脈血及び冠静脈洞血液の酸素飽和度の差と冠血流量から計算した1心拍あたりの心筋酸素消費量に関しては、心不全モデルにおいてリザーバ内貯血量を増加させることで心筋酸素消費量の低下傾向を認めたが、有意差を認めるまでには至らなかった。

上記発表に対して、副査 森本教授より①心不全モデル作成、②リザーバの概要について質問があった。①について、心筋梗塞作成により可視的な壁運動低下、base lineとの比較で心不全モデル作成後では有意に左室拡張末期圧が高値であったこと、心不全モデル作成後は容易に不整脈が誘発されたことから、心不全モデルは確実に作成できたと回答した。②について、本リザーバは人工心肺使用下での一時的貯血目的ですでにJMS社(広島市)より市販されている旨を説明した。続いて副査 丸藤教授より、回路の安全性、とくに溶血に関する評価に関して質問があった。5頭中、2頭のための検討ではあるが血清学的検査において溶血は問題ないレベルであったことを確認していることを回答した。主査 筒井教授より、①心筋酸素消費量の検討についての学位論文への記載不備の指摘と、②貯血量変更時の血行動態指標に関する質問があった。①については最終的な論文提出時にデータの追加記載を行うこと、②について、貯血量変更後の観察期間内の平均値を算出している旨を回答した。最後に副査 松居教授より、当回路の今後の臨床応用に関して質問があった。本実験は当初より臨床応用を念頭に行っており、抗血栓性についても出血が懸念されないレベルでの抗凝固管理内で解決を図るべくシャント回路追加などを実施したこと、溶血に関しては、回路内に高流量を必要とする部位はあるが基本的には送脱血管のサイズの影響が大きいことが考えられ、当回路による溶血に影響は少ないであろうことを説明し、今後の臨床応用は問題ないと考えている旨を説明、回答した。

以上のごとく、各審査員からの質問に妥当な回答が可能であった。

この論文は、PCPS 回路内で静脈血を適切に貯血量調整することが、左室拡張末期圧の低下、すなわち左室前負荷の軽減を可能とした点において高く評価され、機械的循環補助を必要とする心不全症例における自己心機能回復過程への寄与が、今後期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、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。