

氏名(本籍) やん 山 べ 家 とも 智 ゆき 之

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 博 第 1029 号

学位授与年月日 平 成 元 年 3 月 24 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科
(博士課程)内科学系専攻

学位論文題目 左心補助人工心臓駆動の腎交感神経活動に与える
影響についての実験的研究

(主 査)
論文審査委員 教授 田 中 元 直 教授 毛 利 平
教授 滝 島 任

論文内容要旨

I 緒 言

重症心不全に対する最終的な循環補助手段として補助人工心臓（VAD）の臨床応用が注目されているが、その長期生存率はいまだに満足すべき成績ではない。その長期生存を阻む要因の一つとして多臓器不全の併発が挙げられているが、中でもその重要な一因となる急性腎不全に対する対応は、今後の臨床成果を上げて行く上で極めて重要な課題である。これまでのVAD駆動下の血行動態の研究より、多臓器不全の発生に自律神経系の関与が推定されているが、VAD駆動下にて直接自律神経活動電位を計測して、これを証明した報告は認められない。そこで本研究では左心補助人工心臓（LVAD）駆動下にて腎交感神経活動（RSNA）を直接計測して、LVAD駆動が生体に与える影響を神経学的な側面から検討した。

II 実験方法

健常雑種成犬7頭を用い、左第4肋骨床にて開胸し、左房脱血、大動脈送血のルートで東北大学で開発したTH-7B型VADを装着した。左房、大動脈に圧測定用カテーテルを挿入し、肺動脈本幹にはトランジットタイム式伝送型超音波血流計を装着した。経後腹膜的に左側腎臓を露出し、左腎交感神経を可能な限り温存して剥離し、ステンレススチール製双極電極を間隔約2mmにて装着した。得られた神経活動電位はプリアンプを通じた後増幅器にて増幅した。RSNAの定量化のために得られた神経活動電位をR-C積分器にて処理し、integrated Neurogramとして血行動態のデータとともに記録した。RSNAの定量化はkoyamaらの方法に従い、単位時間当たりの積分波形の面積にて表示した。LVADの駆動条件は駆動回数50/min、陽圧200mmHg、陰圧-40mmHg、収縮時間200msの心電図非同期駆動と、陽圧200mmHg、陰圧40mmHg収縮時間100msの心電図同期駆動で、自然心臓の収縮期に一致するco-pulsation mode (CoP) と自然心臓の拡張期に一致するcounter-pulsation mode (CP) の3種類の駆動モードとした。これらの条件でLVAD駆動前後にてRSNAを計測し、血行動態との関連を比較検討した。データレコーダに入力したデータはA-Dコンバータを通してコンピュータに入力し、定量化した。平均値の差はpaired t-testを用いて検定し、 $P < 0.05$ の時には統計上有意差があるとした。

III 実験結果

LVAD駆動開始前のRSNAは心拍及び呼吸に同期した周期性、律動性の変化を示し、間野らの基準等を参照して、交感神経活動電位と同定した。LVADの駆動を開始するといずれの駆

動条件にても、動脈圧は一過性に上昇し、その後漸減しつつ周期性の変動を示したが、駆動開始前に比較して高い値を保持した。またいずれの駆動条件でも肺動脈血流量は増加し左房圧は減少し、そのままの値を保持した。RSNAはLVAD駆動開始と共に一過性に大きく抑制された後、動脈圧の周期性変動に一致した変動を示し、駆動前に比較して低い値に安定した。またいずれの駆動条件にても、RSNAは駆動開始前と比較して有意に抑制されていたが駆動条件を変えて比較するとCoPに比較してCPにてRSNAはより抑制された。

IV 考 察

交感神経活動は動脈圧受容体、心肺圧受容体等の圧受容体により反射性に影響を受けることが知られており、本研究のごとくLVAD駆動によりRSNAが抑制されたのも、これらの反射機構が関与しているものと考えられた。LVAD駆動による動脈圧の上昇は、動脈圧反射を介して交感神経活動を抑制する方向に作用するが、左房圧の減少は心肺圧受容体の圧反射により交感神経系を活発化すると報告されており、LVAD駆動下のような循環動態において交感神経系がどう変化するか興味深いところである。他に冠循環や左室の受容体も交感神経系に反射性の影響を与えると報告されている。本研究において、LVAD駆動下のような循環動態においては、RSNAが抑制されることが判明した。これは様々な圧受容体の作用が中枢において統合された結果と推測される。RSNAが抑制されると、腎血管抵抗は減少し、腎血流量が増加することが知られていることから、LVAD駆動は腎血流量低下による腎前性腎不全を予防する方向に働くことが推測された。

V 結 語

LVAD駆動下のRSNAと血行動態を駆動開始前と比較検討した。

今回設定した駆動条件下ではLVAD駆動によりRSNAは抑制された。

RSNAはco-pulsation mode よりもcounter-pulsation modeのLVAD駆動にてより大きく抑制された。

審査結果の要旨

補助人工心臓（VAD）臨床応用例の長期生存を阻む要因の一つとして多臓器不全（MOF）が上げられている。これまでのVAD駆動下の血行動態の研究により、MOFの発生に自律神経系が関与していることが推定されているが、直接自律神経活動電位を計測してこれを究明した報告は極めて少ない。本研究はかかる点に鑑み、左心補助人工心臓（LVAD）駆動下にて腎交感神経活動（RSNA）を直接計測して、LVAD駆動が生体に与える影響を神経学的な側面から検討したものである。

健康雑種成犬を用い、左第4肋骨床にて開胸し、VADを装着した。RSNAの記録のため経後腹膜に左腎臓を露出し、左腎交感神経を剥離し、ステンレス製双極電極を間隔約2mmにて装着した。得られた神経活動電位はR-C積分器にて処理し、血行動態のデータとともに記録した。RSNAの定量化はkoyamaらの方法に従い、単位時間当たりの積分波形の面積にて表示した。LVADの駆動条件は心電図非同期駆動と、心電図同期駆動で、自然心臓の収縮期に一致するco-pulsation mode（CoP）と自然心臓の拡張期に一致するcounter-pulsation mode（CP）の3種類の駆動モードとした。これらの条件でLVAD駆動前後にてRSNAを計測し、血行動態との関連を比較検討している。

LVADの駆動を開始するといずれの駆動条件にても、動脈圧は一過性に上昇し、その後漸減しつつ周期性の変動を示したが、駆動開始前に比較して高い値を保持した。またいずれの駆動条件でも肺動脈血流量は増加し左房圧は減少し、そのままの値を保持した。RSNAはLVAD駆動開始と共に低下した後、動脈圧の周期性変動に一致した変動を示しつつ、駆動前に比較して低い値を示した。またいずれの駆動条件にても、RSNAは駆動開始前と比較して低下したが、駆動条件を変えて比較するとCoPに比較してCPにてより低下した。

以上の研究は、生体の循環系に対するLVAD駆動の負荷がRSNAへ与える影響を検討したものである。これまで左房圧の低下はRSNAを増加させ、大動脈圧の上昇はRSNAを低下させると報告されているが、著者の所見では、左房圧の低下と大動脈圧の上昇が同時に起こるにも関わらず、RSNAは低下するという所見であった。これは左房内の心肺圧受容体と大動脈圧受容体との相互作用により現われた結果と考えられる。臨床的にLVADを負荷する際には、一般的には循環不全の状態にあり交感神経の緊張状態にある。従ってLVAD負荷によりRSNAが抑制されるならば、少なくとも急性期においては、腎血流は保持されることを示唆するので、腎循環不全に対しては有効に働いていると言える。LVADの負荷が生体に与える影響については、慢性効果について引き続き検討することが必要であるが、本論文は急性期の影響について新知見