

Impella時代の循環器診療を乗り 切るための臨床血行動態学入門

CVIT北海道地方会

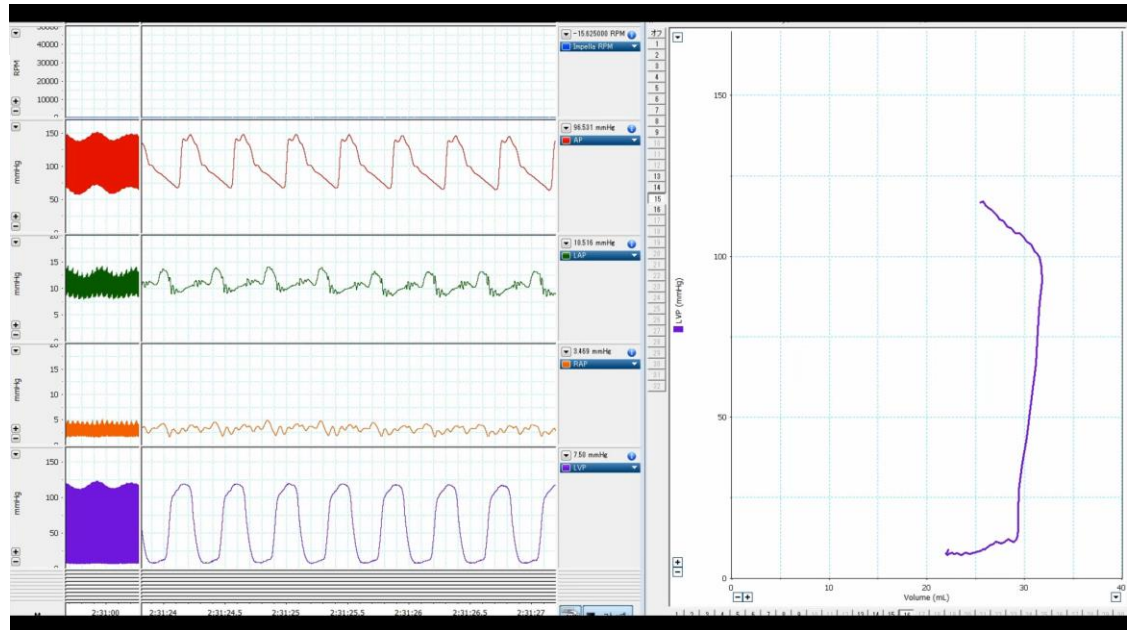
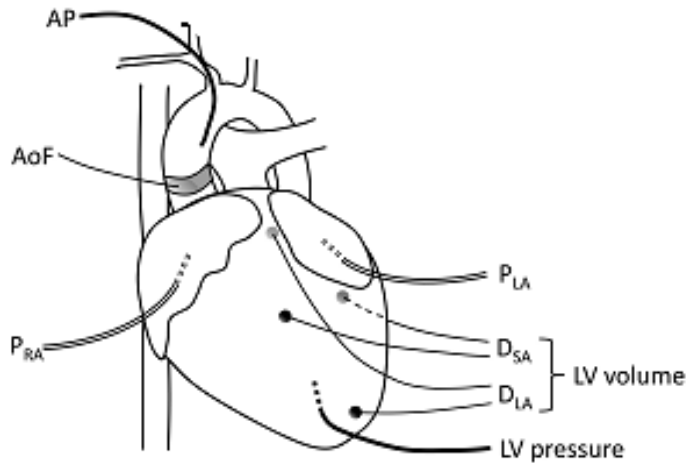
座長
國分宣明 先生

演者
朔 啓太

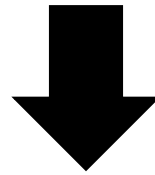
Agenda

- 血行動態の基礎知識復習
- 補助循環による血行動態への影響
- 臨床血行動態学を用いた循環器急性期治療ガイドの試み ーパターン認識で攻略しよう！ー
- Impellaが切り開く心筋梗塞治療のミライ

PV loop



なぜPV loopをまなぶのか？



基礎知識としての側面

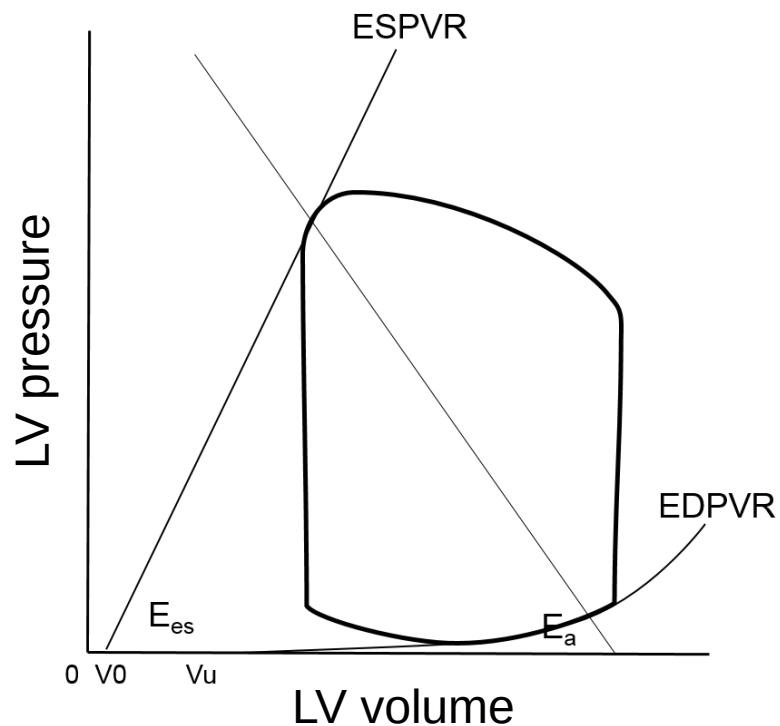
PV loopを知る過程に心機能の基礎知識が全て入っているから。

診療ツールとしての側面

図形で考えることで直感的にイメージできるから（可視化ツール）。

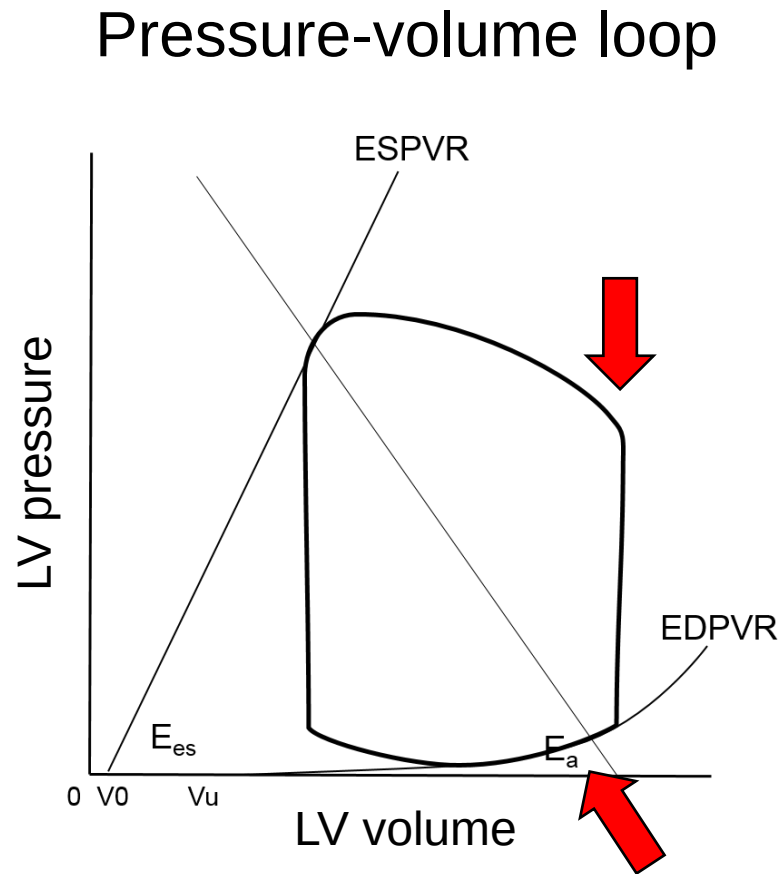
なぜPV loopをまなぶのか？

Pressure-volume loop



ただ、見ても圧と容量の情報だけ、、、

PV loopから得られる情報



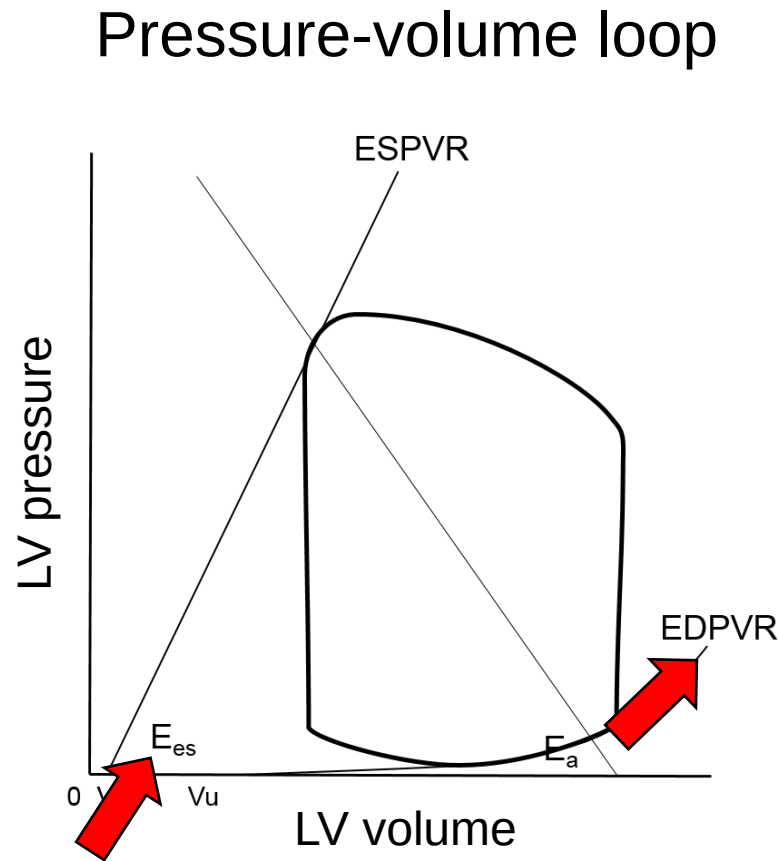
心臓の前負荷と
後負荷が可視化

心臓の収縮性と
拡張性が定量化

心臓の酸素消費
を反映

ただ、見ても圧と容量の情報だけ、、、

PV loopから得られる情報



心臓の前負荷と
後負荷が可視化

心臓の収縮性と
拡張性が定量化

心臓の酸素消費
を反映

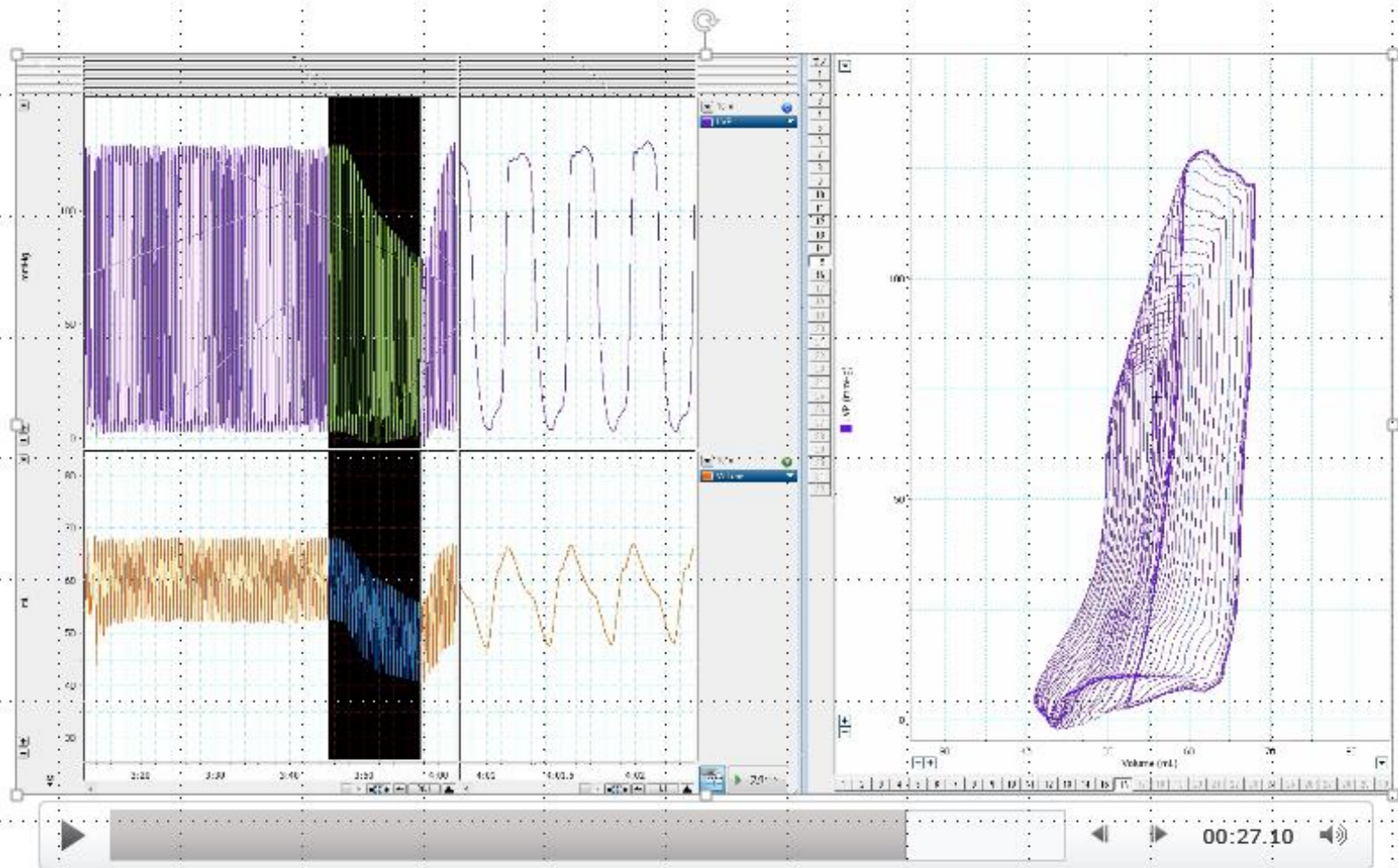
ただ、見ても圧と容量の情報だけ、、、

PV loopから得られる情報

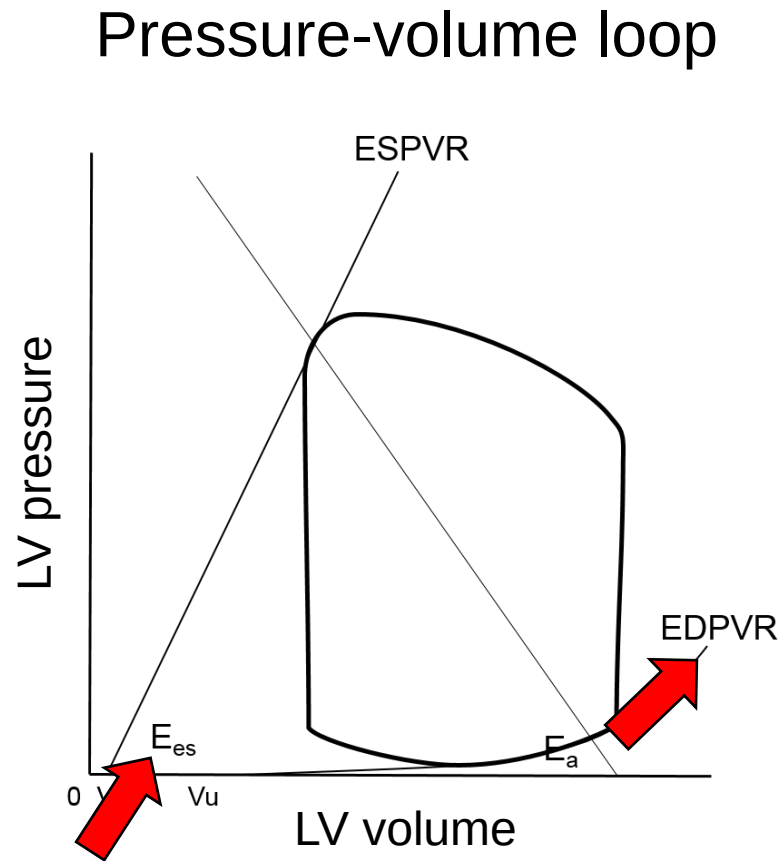
IVC occlusion法

左室圧

左室容量



PV loopから得られる情報



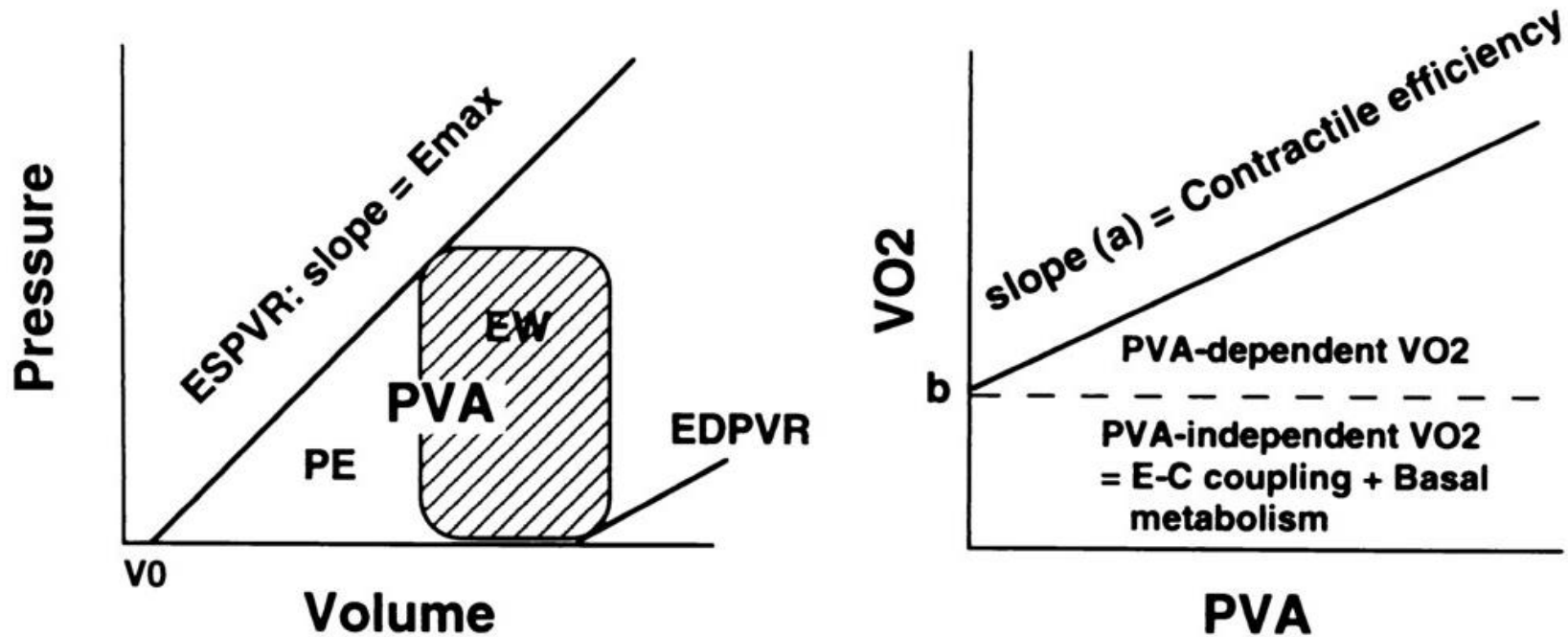
心臓の前負荷と
後負荷が可視化

心臓の収縮性と
拡張性が定量化

心臓の酸素消費
を反映

ただ、見ても圧と容量の情報だけ、、、

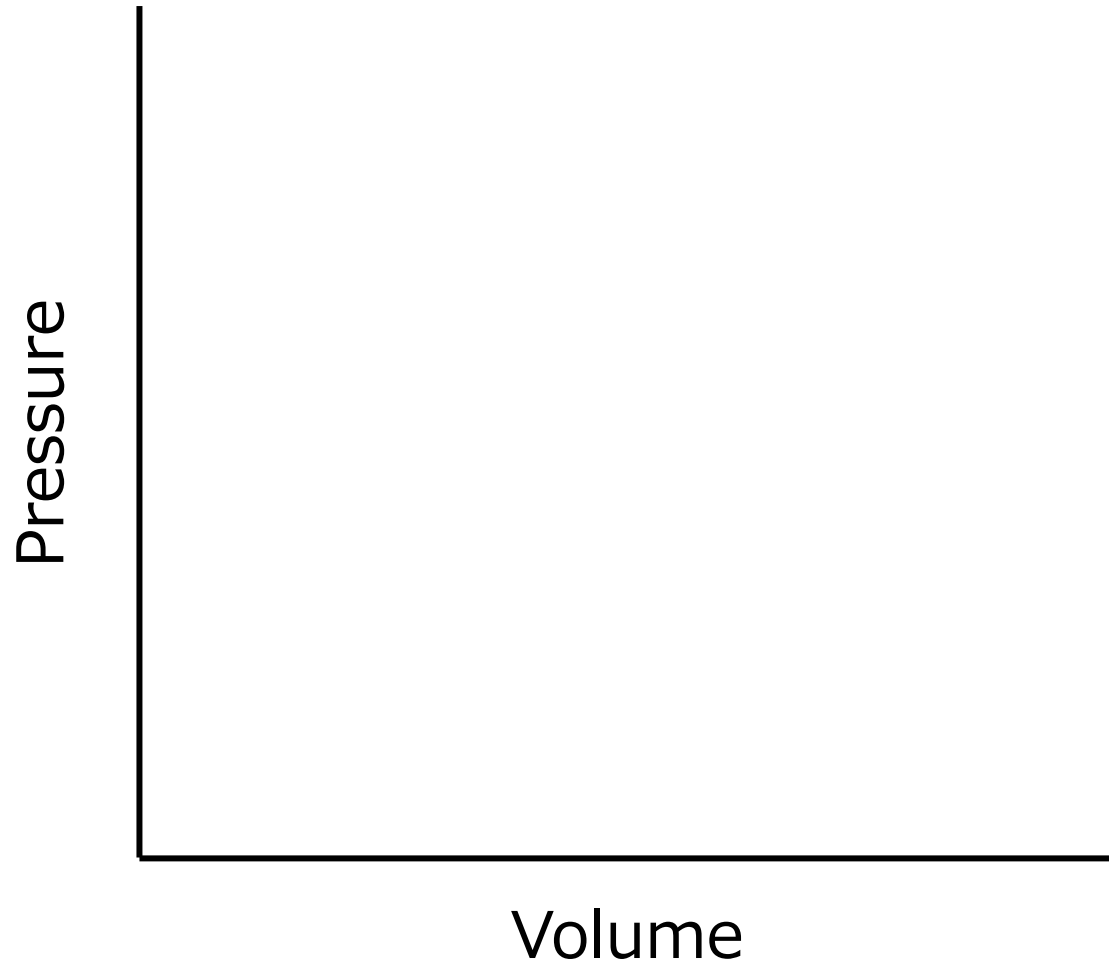
PVA = Myocardial oxygen consumption



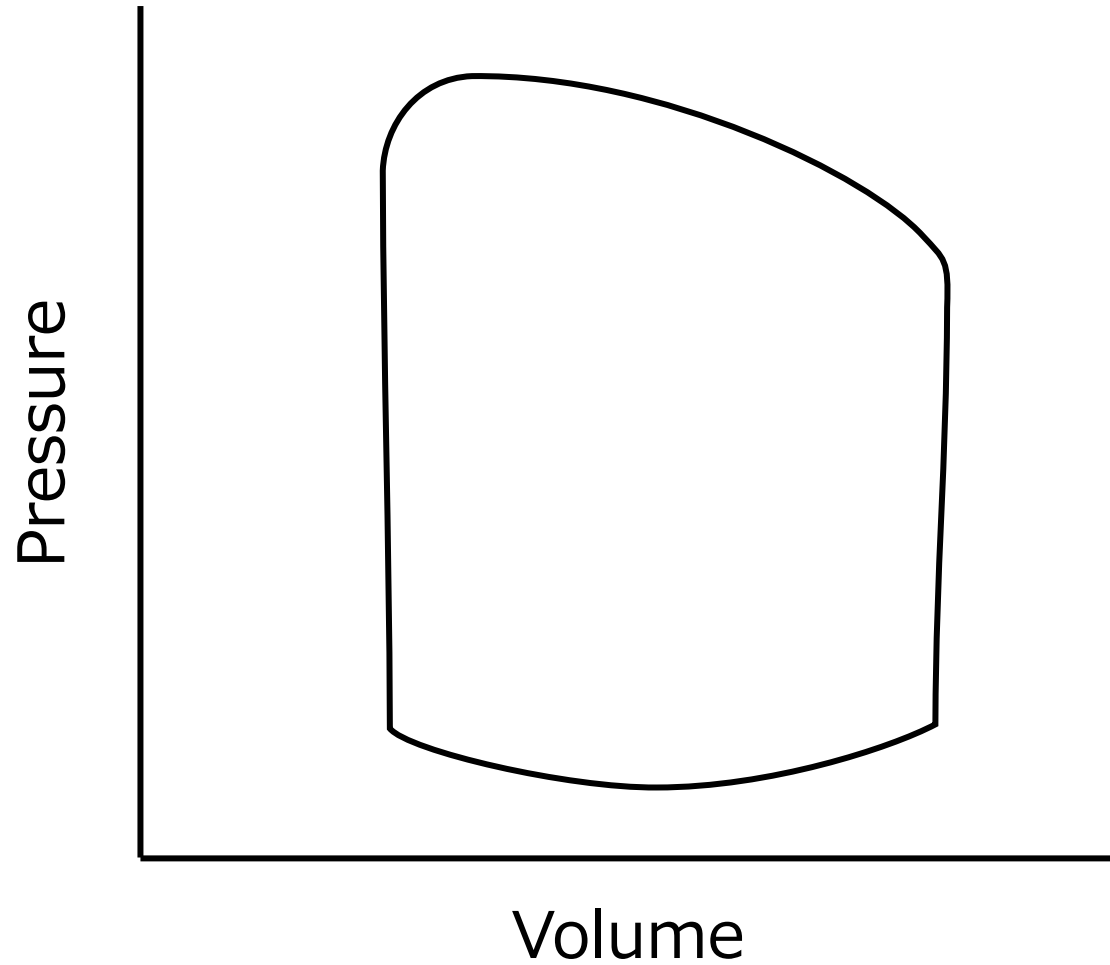
Suga et al. AJP 1981.

PVAの低下 = 心筋酸素消費の低下

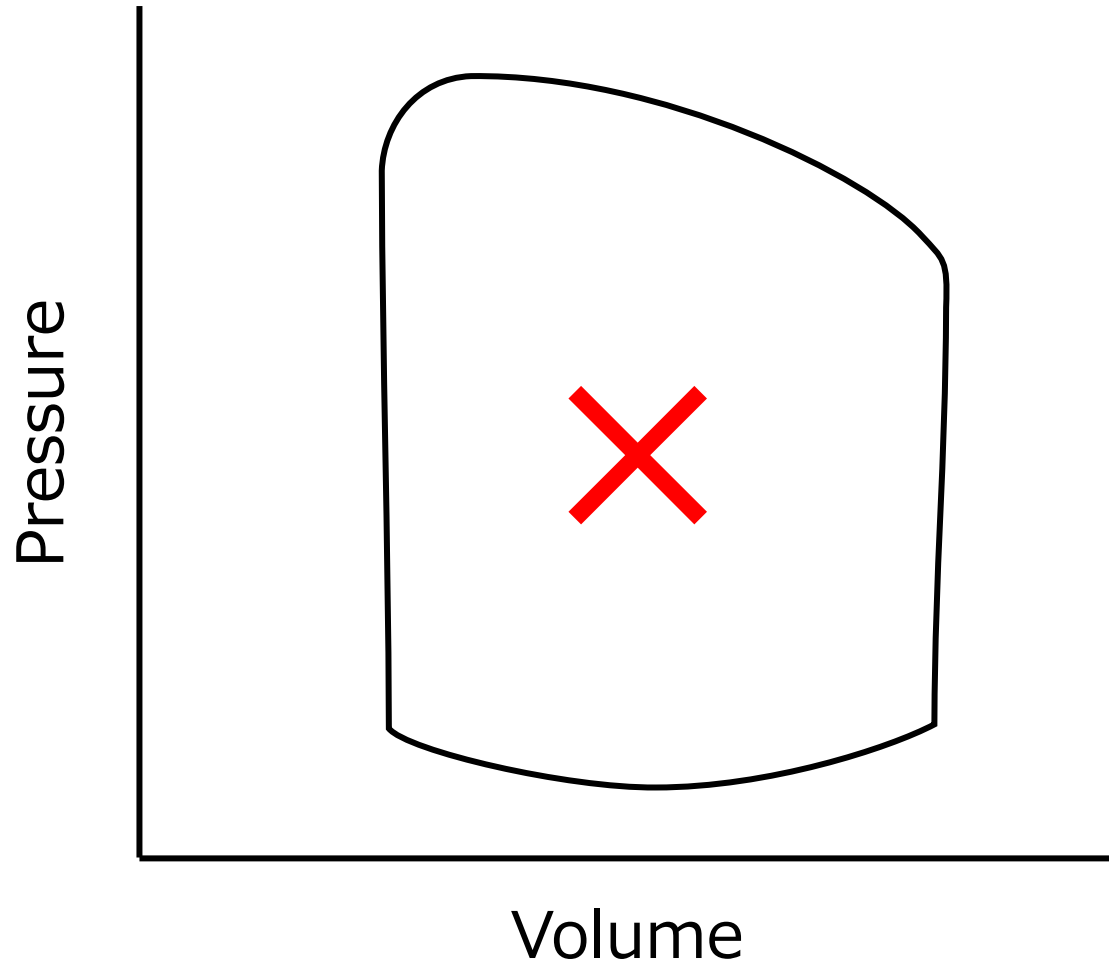
PV loopを書いてみる



PV loopを書いてみる

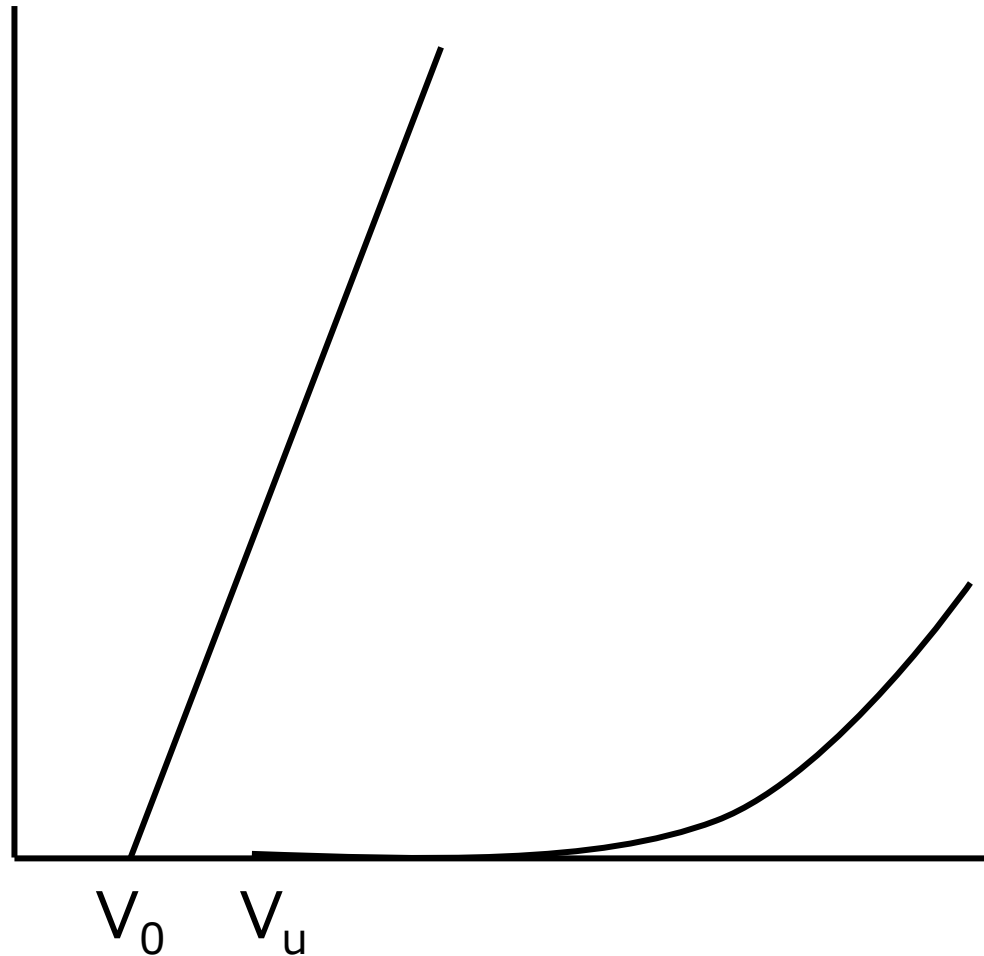


PV loopを書いてみる



PV loopを書いてみる

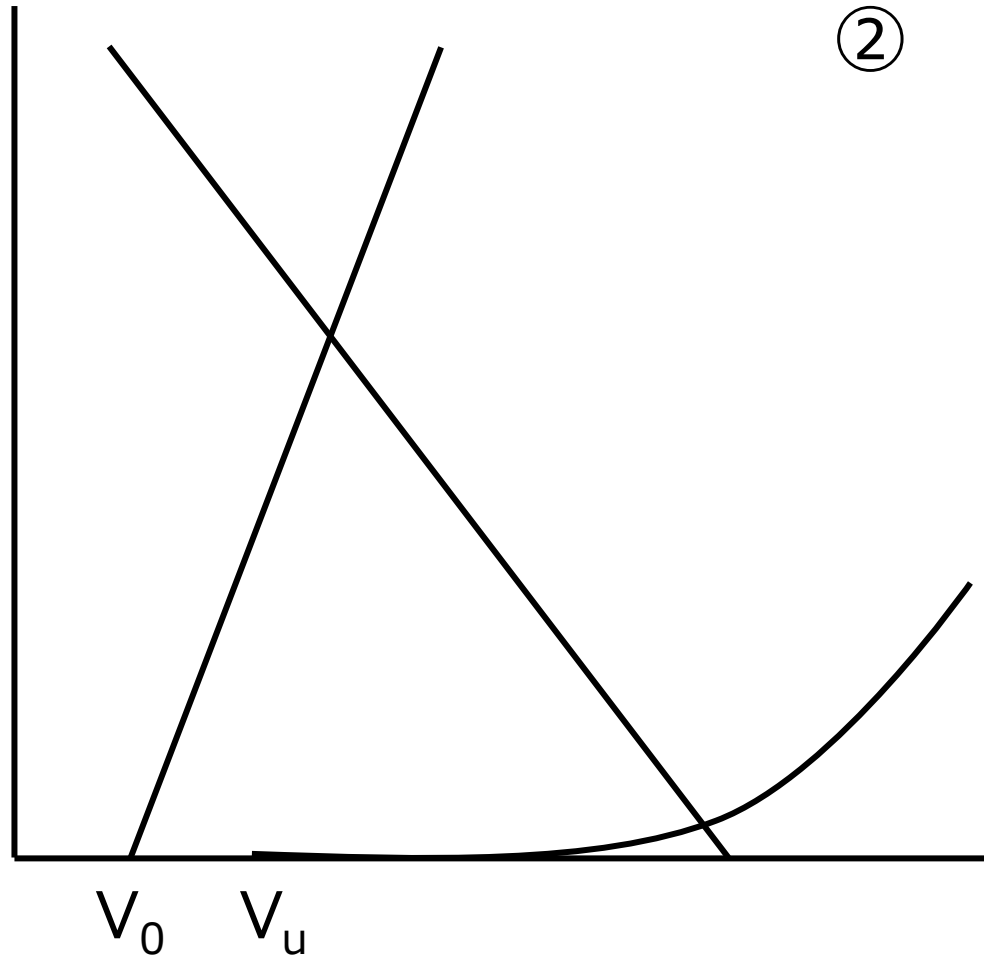
① 心臓の性質



PV loopを書いてみる

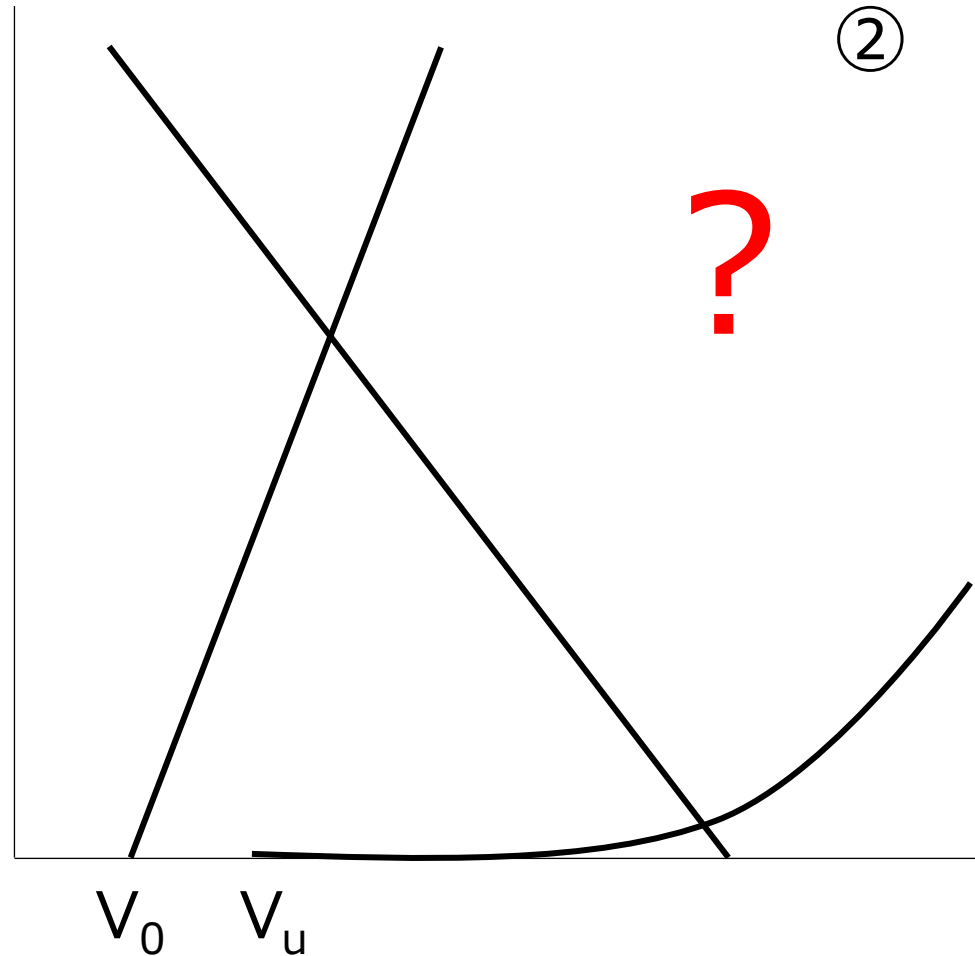
① 心臓の性質

② 血管の性質



PV loopを書いてみる

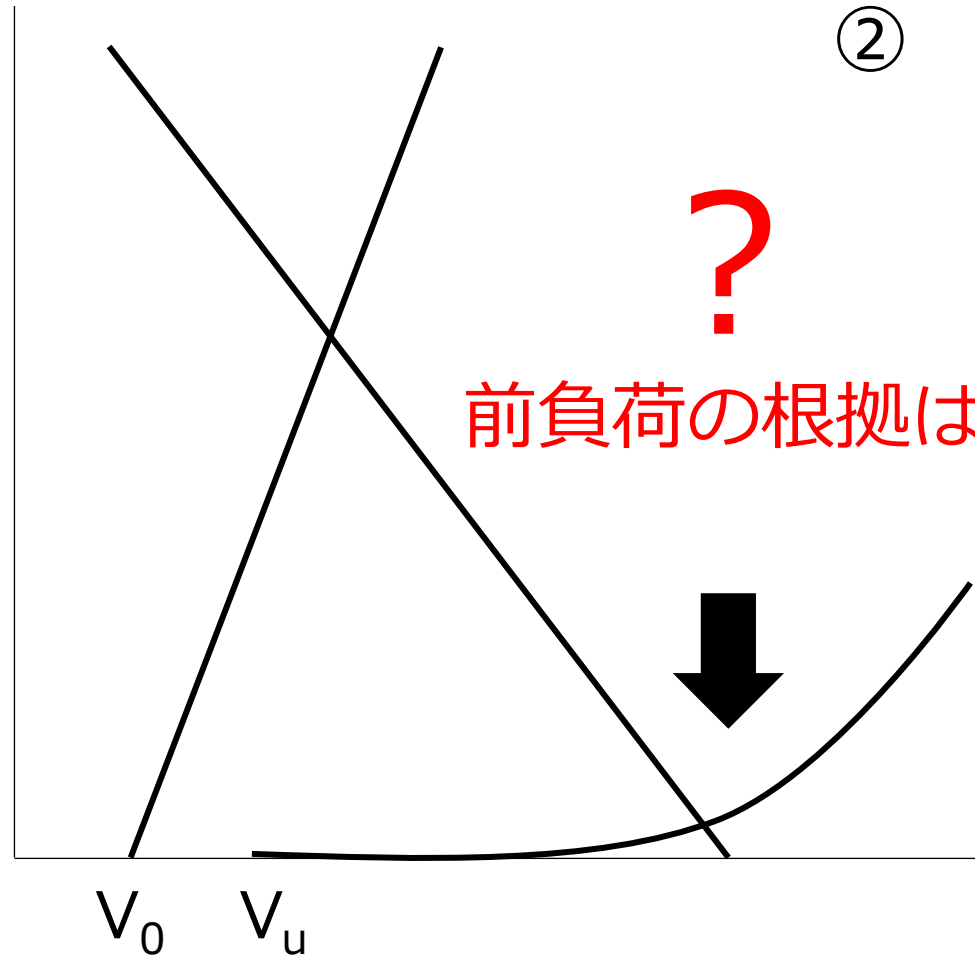
- ① 心臓の性質
- ② 血管の性質



PV loopを書いてみる

① 心臓の性質

② 血管の性質



**前負荷はPV loopだけの勉強では
決定できない！**

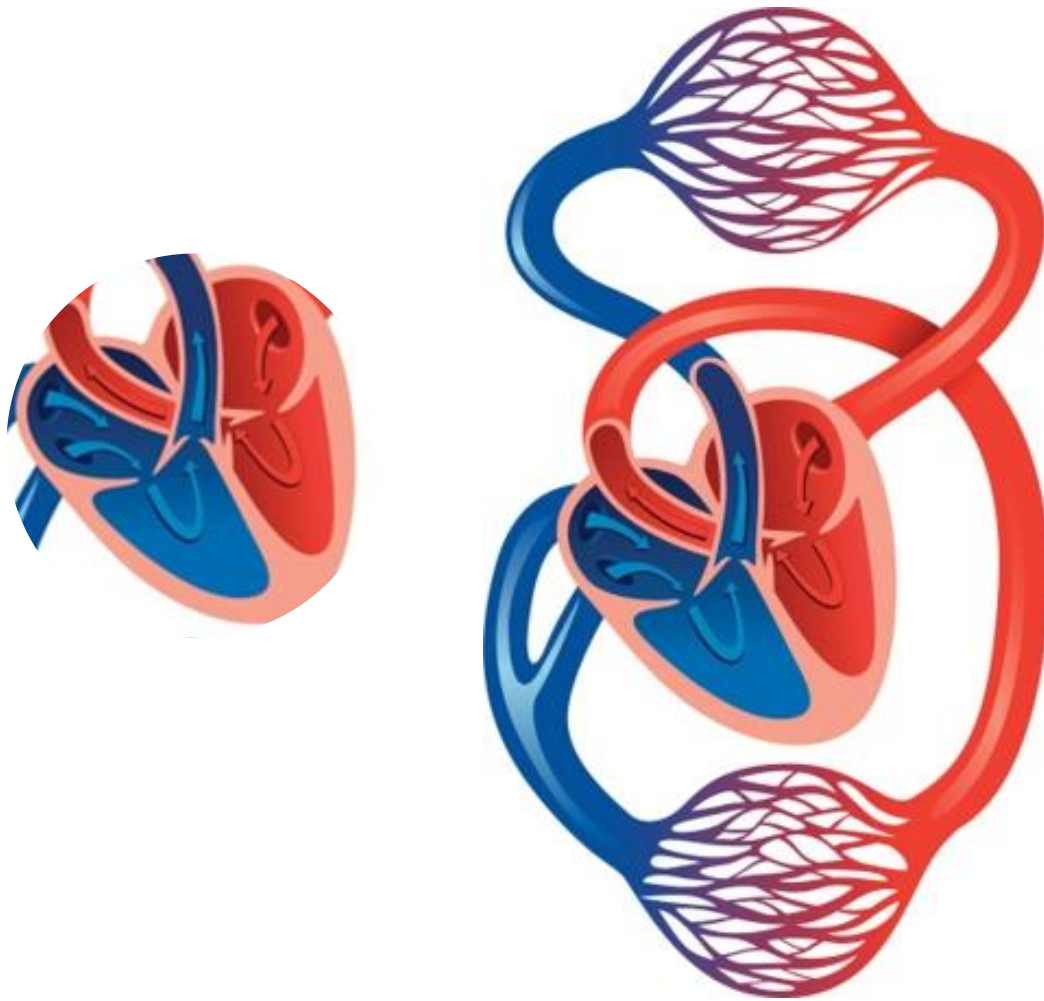


知識を血行動態に還元できない



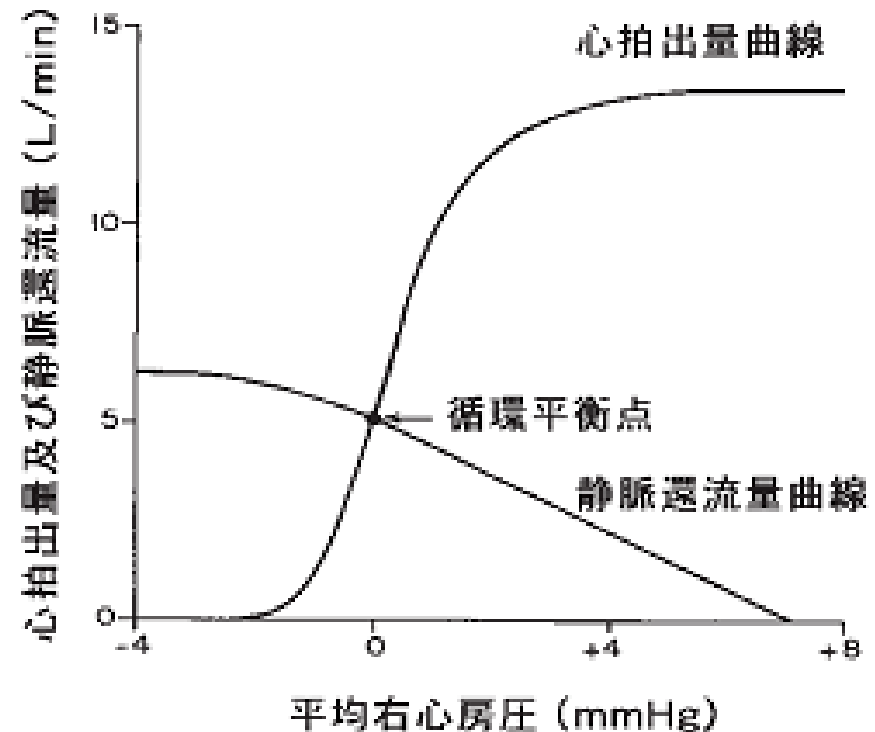
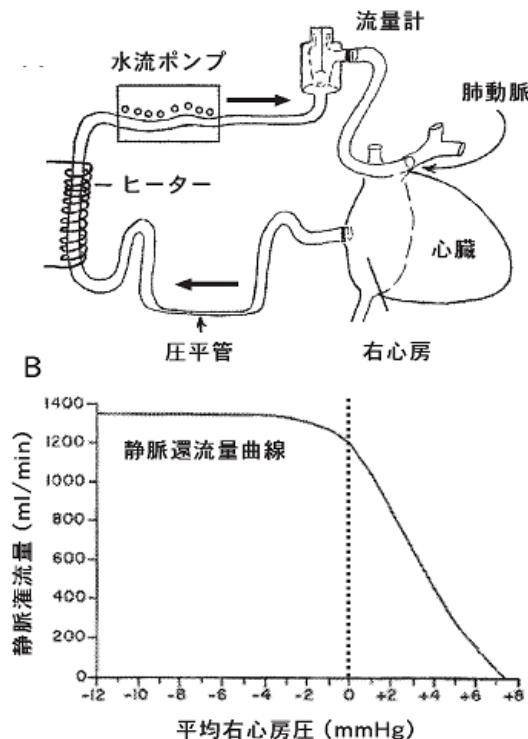
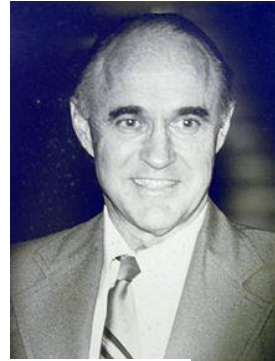
思ったより病態理解の役に立たない

**心ポンプ機能だけ切り取っても
血行動態はなにも決まらない**



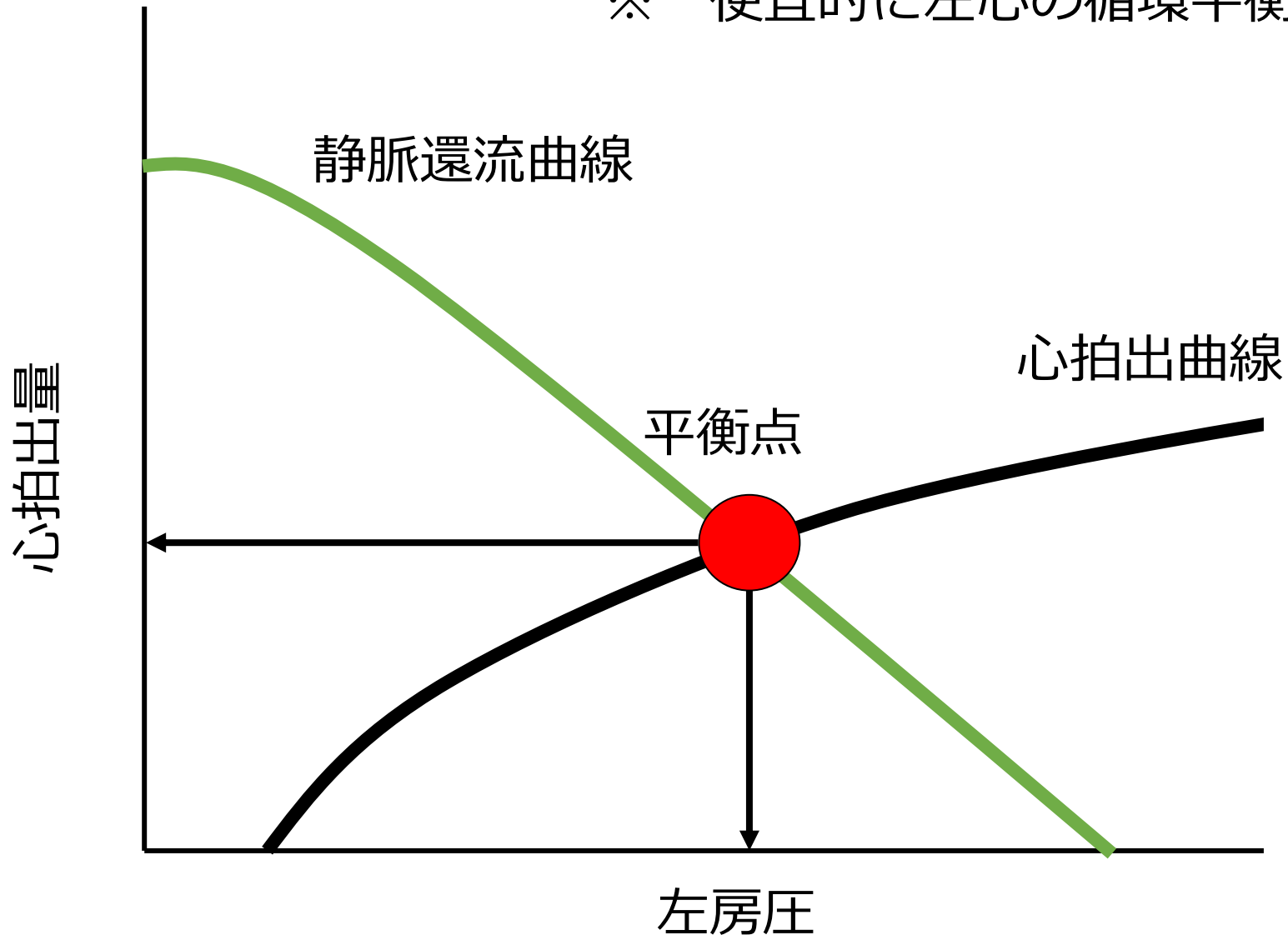
すでにガイトンが答えを出している

Arthur Guyton (1919-2003)



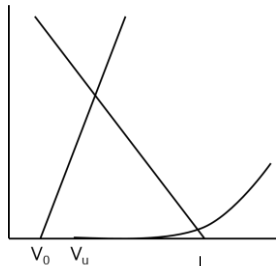
着目したい心室のみの循環平衡

※ 便宜的に左心の循環平衡



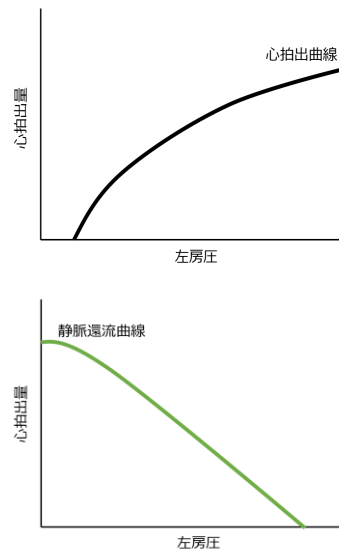
血行動態の決まり方

心室と血管
の性質

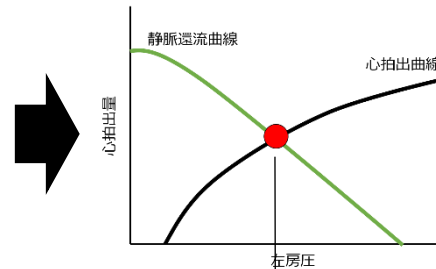


この時点では前負荷は定義できない！

心機能曲線
+
静脈還流

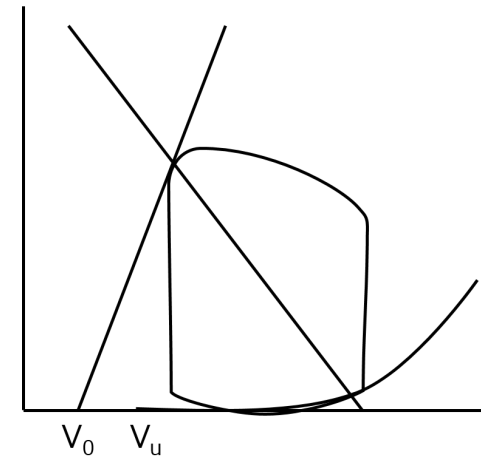


循環平衡



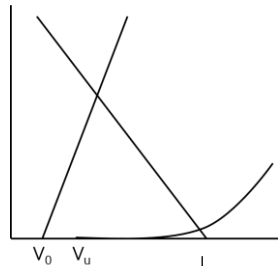
ここで前負荷が定義

前負荷から E_a を書き
入れてPV loop完成



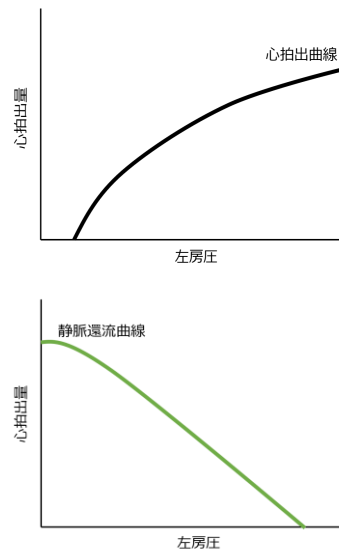
血行動態の決まり方

心室と血管
の性質

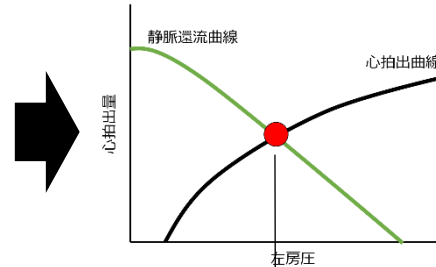


この時点では前負荷は定義できない！

心機能曲線
+
静脈還流

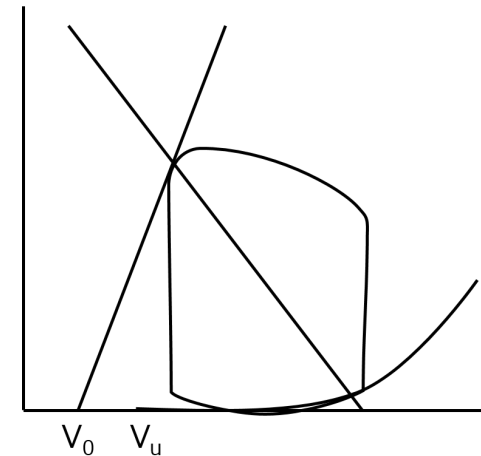


循環平衡



ここで前負荷が定義

前負荷から E_a を書き入
れてPV loop完成



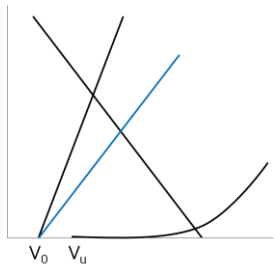
順を追って考えることで病態理解が進む？

心収縮低下時のPV loopと循環平衡

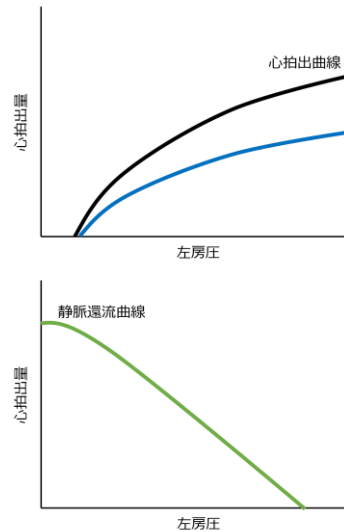
心収縮低下 = E_{es} のみ低下したら？

$$SV = E_{es} / (E_{es} + E_a) \times (EDV - V_0)$$

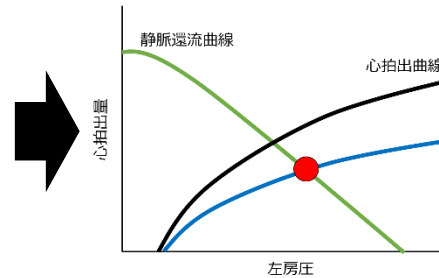
心室と血管
の性質



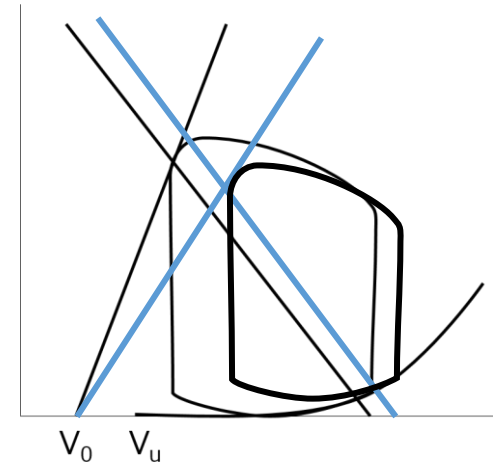
心機能曲線
+
静脈還流



循環平衡



PV loop

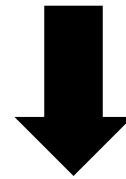


E_{es} が低下することでSVが低下し、LVEDPが上昇する
メカニズムが可視化でき、理解が容易になる。

血管抵抗上昇時のPV loopと循環平衡

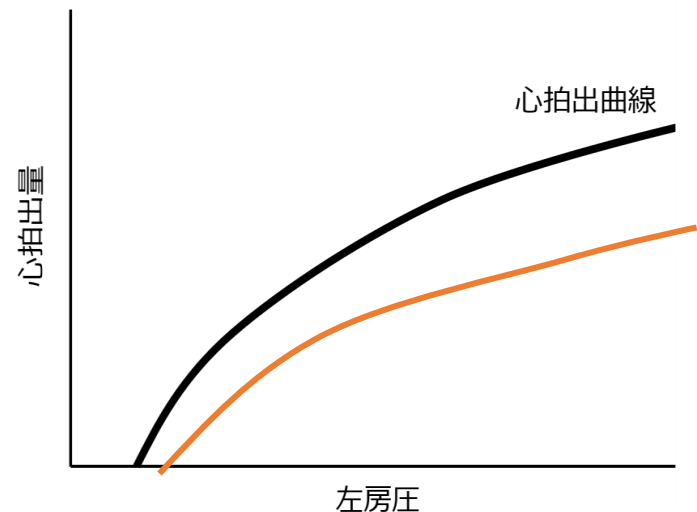
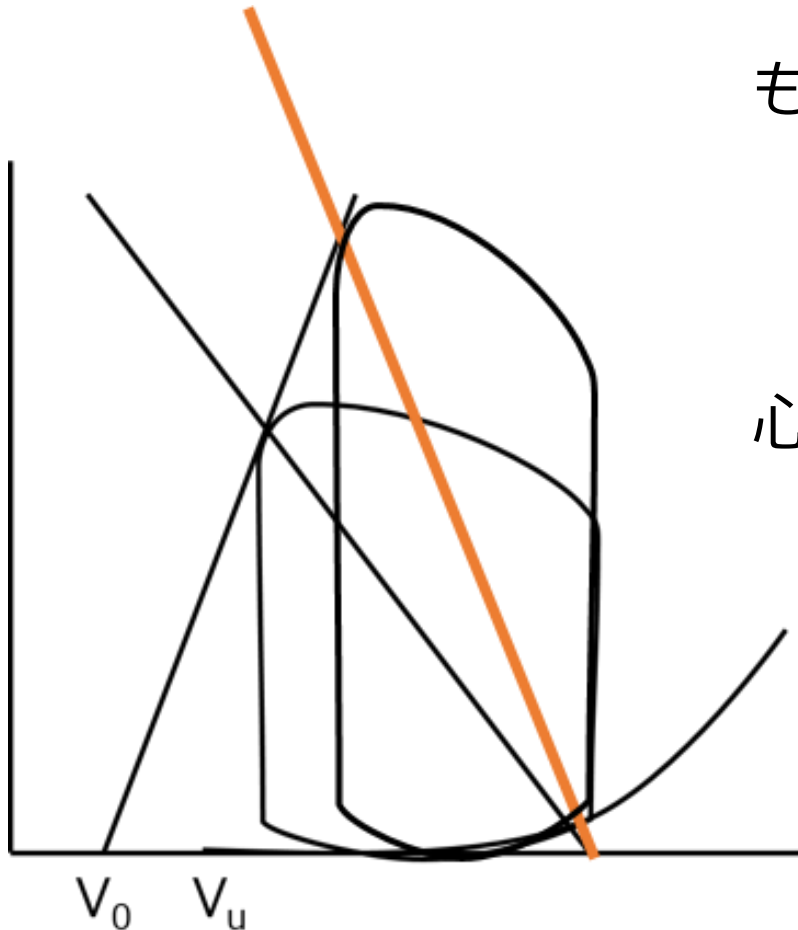
血管抵抗上昇 = E_a のみ上昇したら？

もし前負荷が同じだったらSVが低下



$$SV = E_{es} / (E_{es} + E_a) \times (EDV - V_0)$$

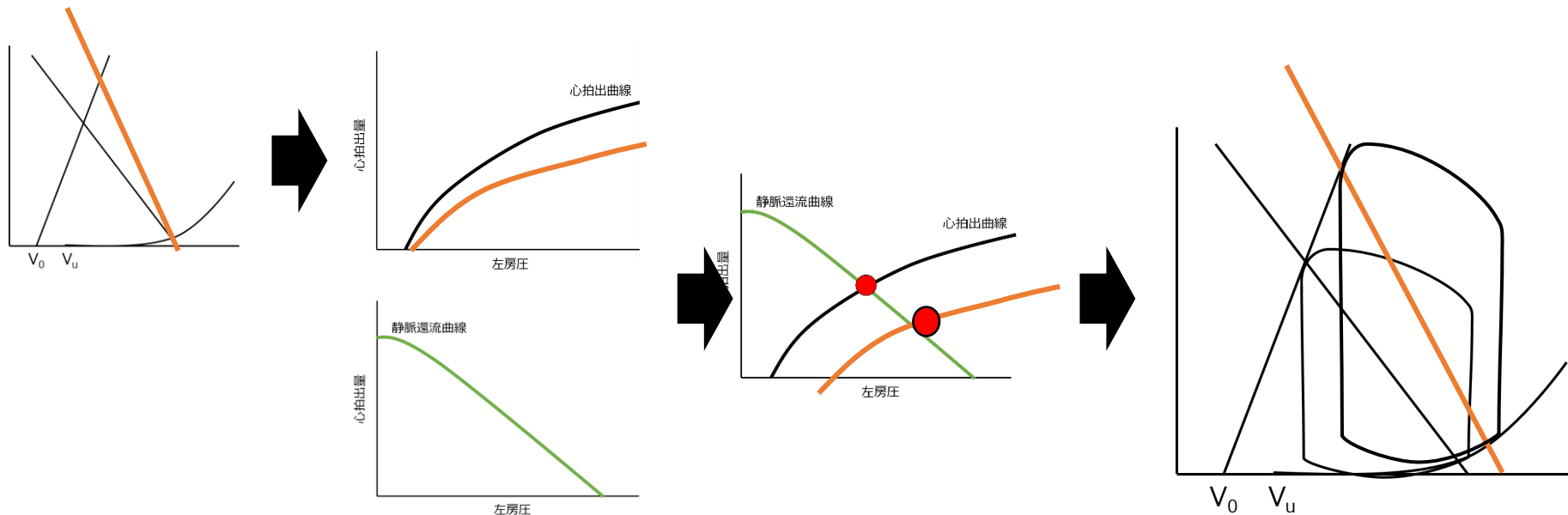
心拍出曲線は低下する方向に！



血管抵抗上昇時のPV loopと循環平衡

血管抵抗上昇 = E_a のみ上昇したら？

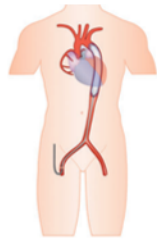
$$SV = E_{es} / (E_{es} + E_a) \times (EDV - V_0)$$



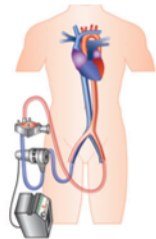
E_a が上昇することでSVが低下し、LVEDPが上昇するメカニズムが可視化でき、理解が容易になる。

補助循環装置はPV loopにどう影響？

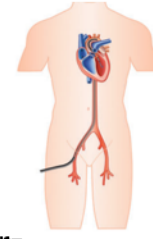
IABP



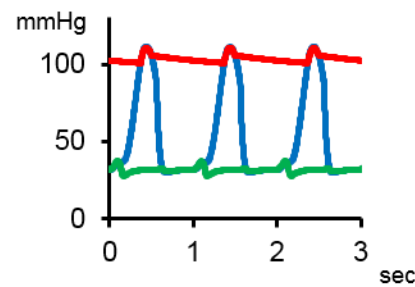
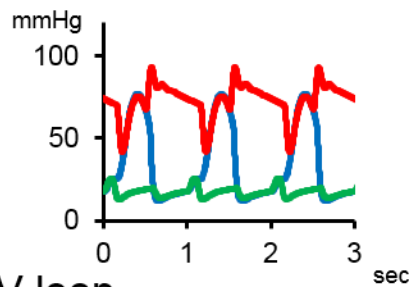
V-A ECMO



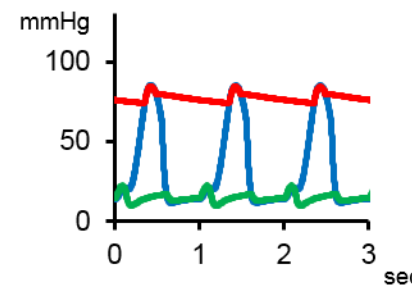
Impella



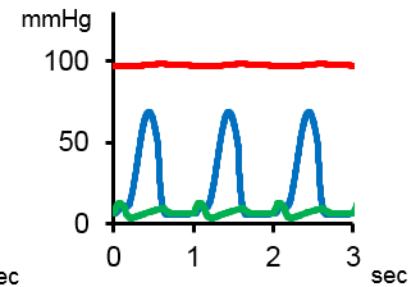
AoP, LVP



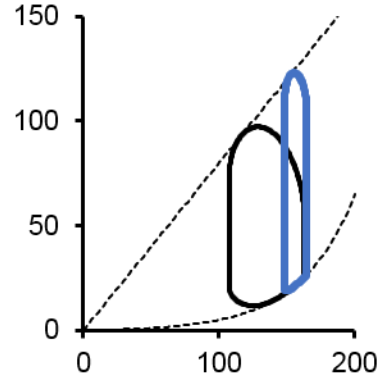
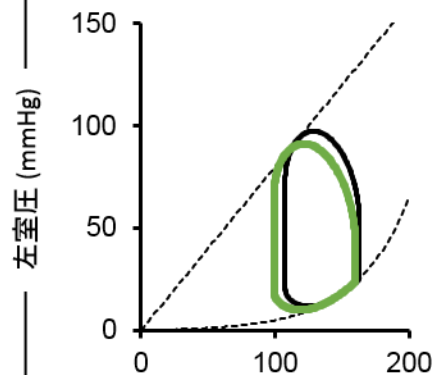
Partial support



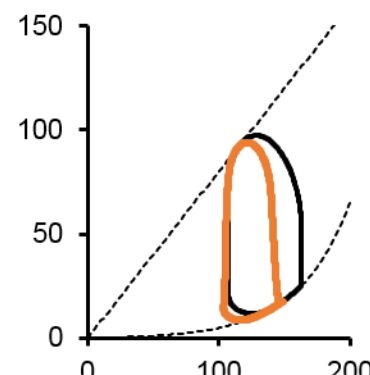
Total support



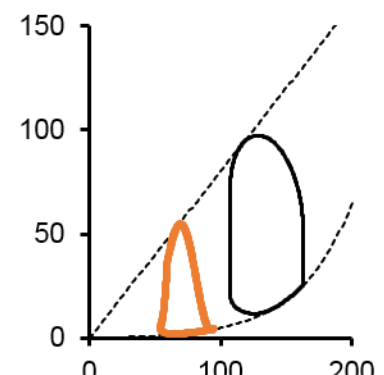
PV loop



Partial support

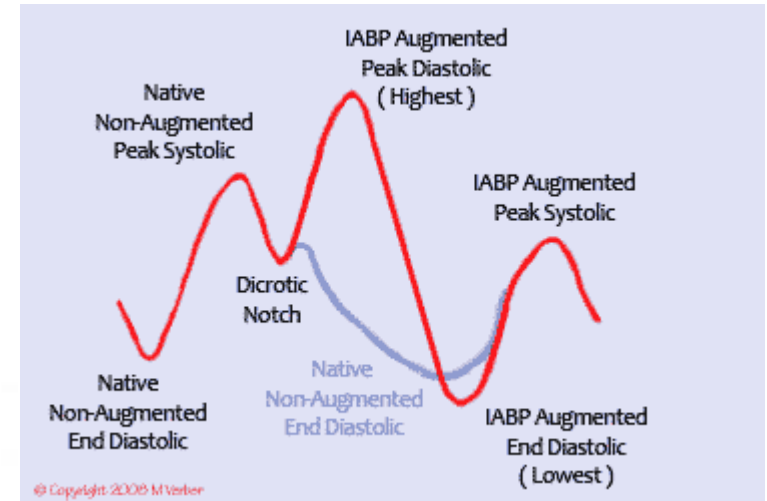
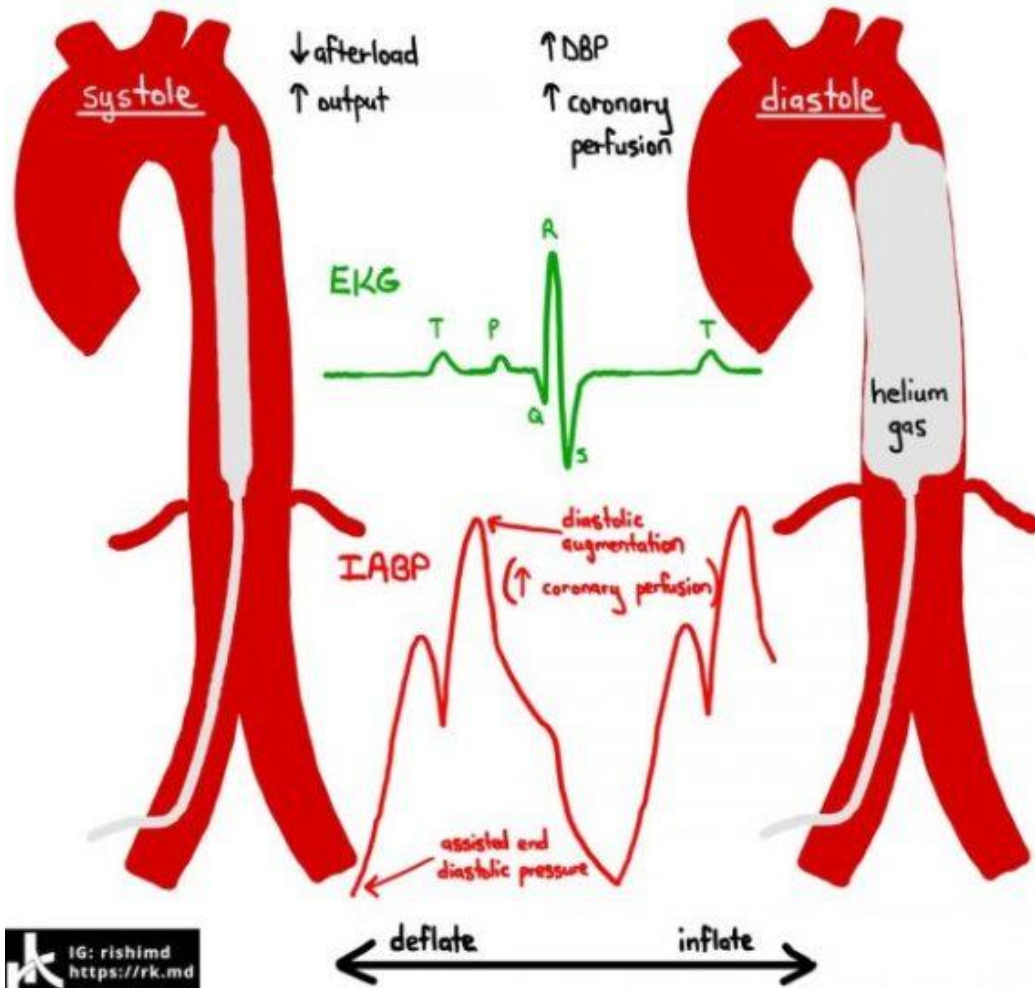


Total support



左室容積 (mL)

IABP



収縮期：

バルーンがしぼんだ分だけ圧がさがり、心室にとっての後負荷がさがる。

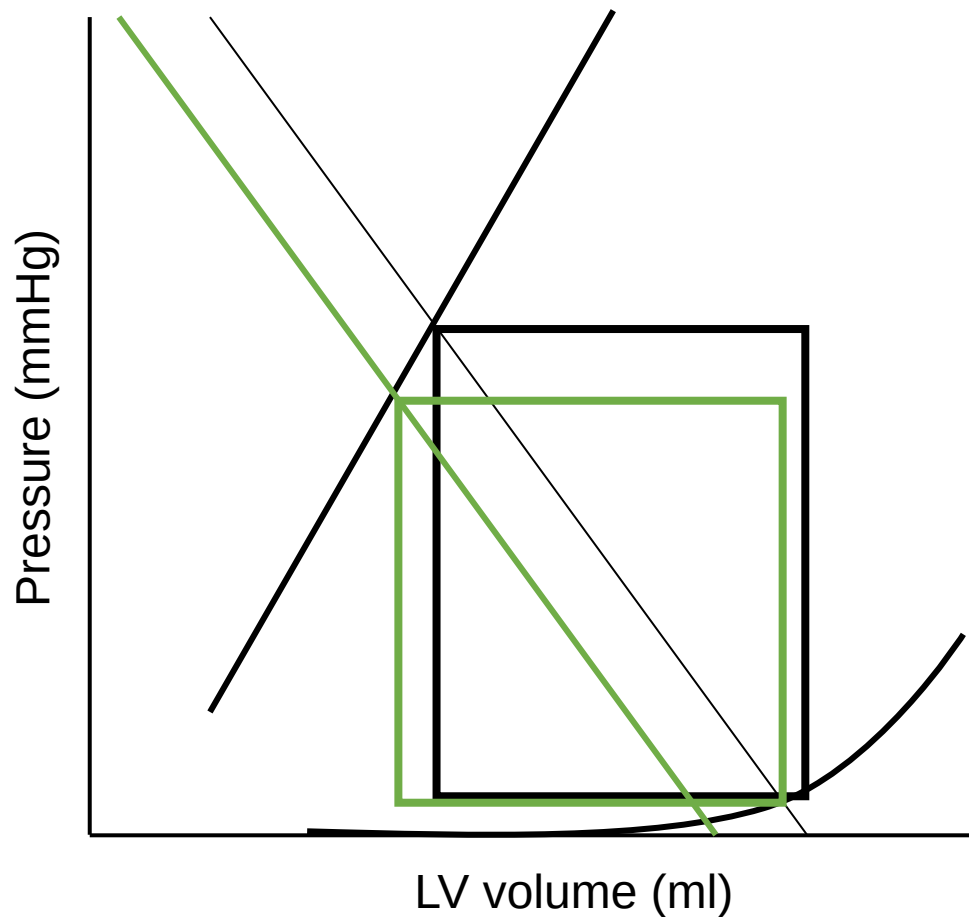
心臓に直接効果

拡張期：

バルーンが開いた分だけ圧があがり、冠血流上昇もしくは維持を介した心機能に影響

冠血流と心機能の関係次第

IABP→PV loop

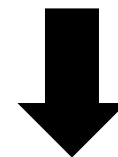


血管の特性は変わらないが、収縮期の
血圧さがる。急性の瀉血をした感覚？

下がる血圧

= バルーン容量×血管エラスタンス

心室後負荷: E_a そのものの傾きは変わ
らないはずだが、バルーン分の血圧が
さがるので、 E_a のラインは下へさがる。



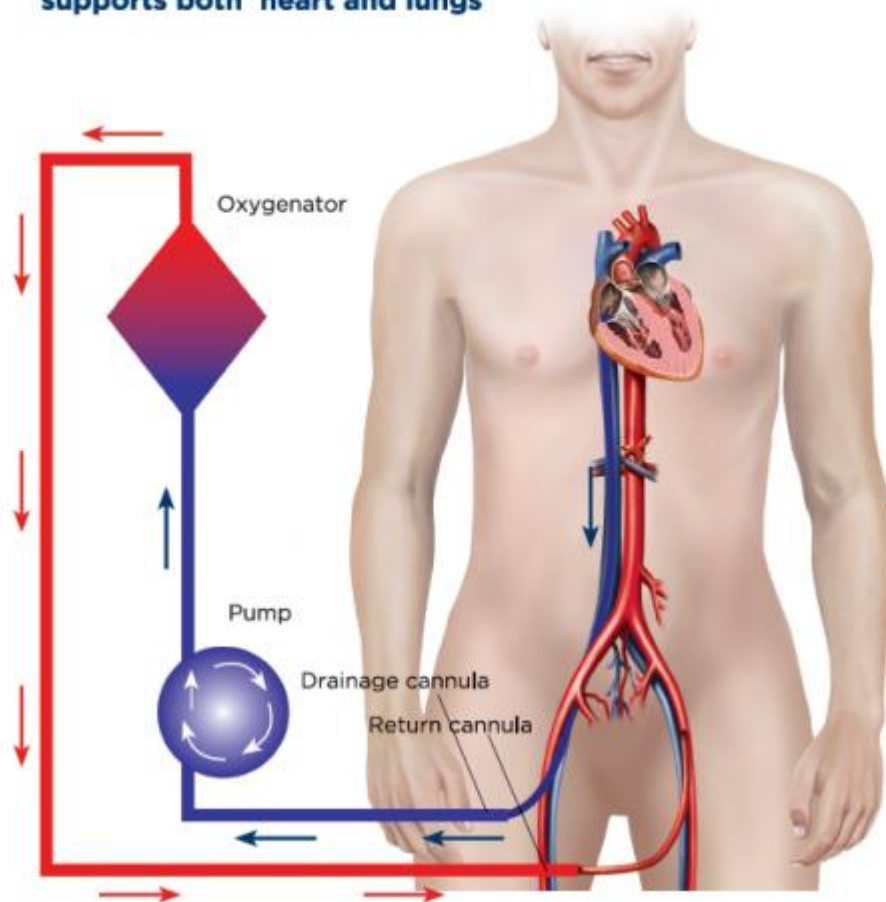
全体としてわずかにSV増加があり、
EDVも低下し得る。

※冠血流増加により心収縮: E_{es} が増加
したら、さらに心拍出増加

VA-ECMO

Veno-arterial (VA) ECMO

supports both heart and lungs



Pulmonary circulation

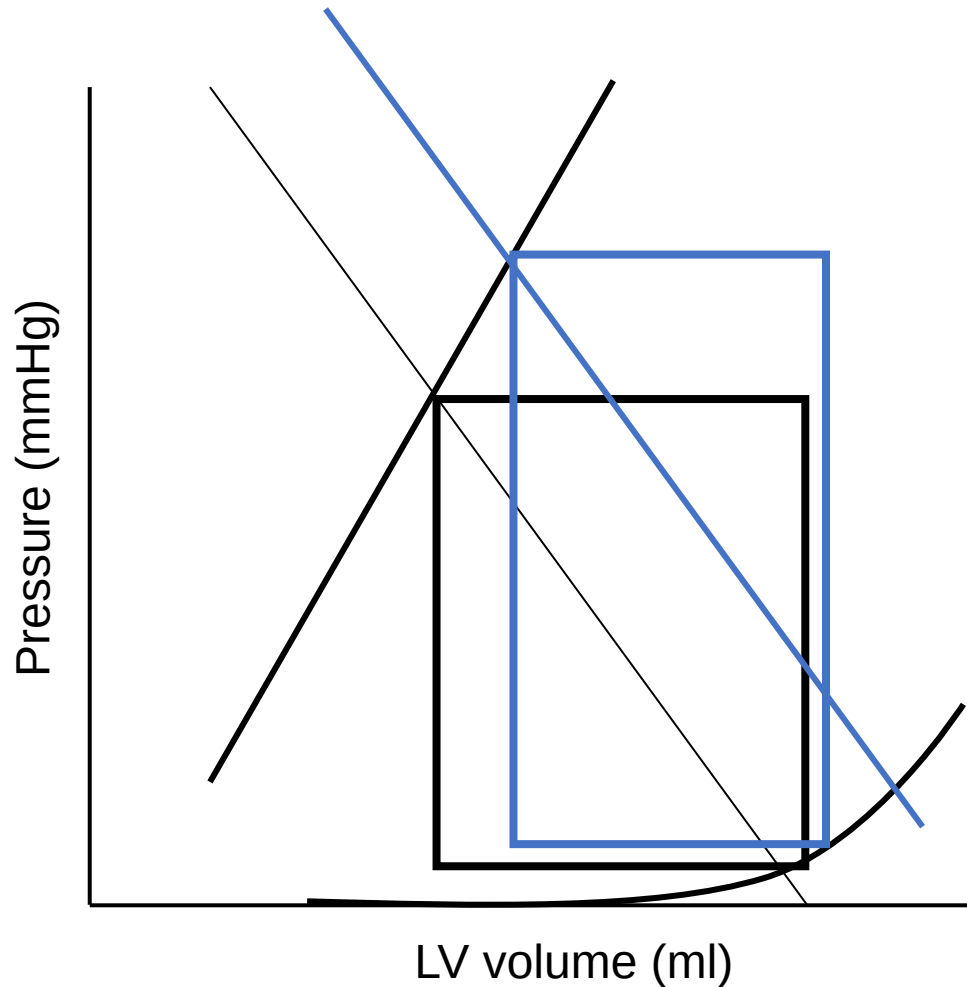


Systemic circulation

心臓には直接触らない！

心臓に入ってくる血液を抜いて、その血液を動脈へ送血

ECMO→PV loop

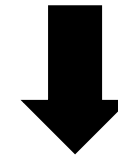


心臓には直接触らない！

心臓に入ってくる血液を抜いて、その血液を動脈へ送血

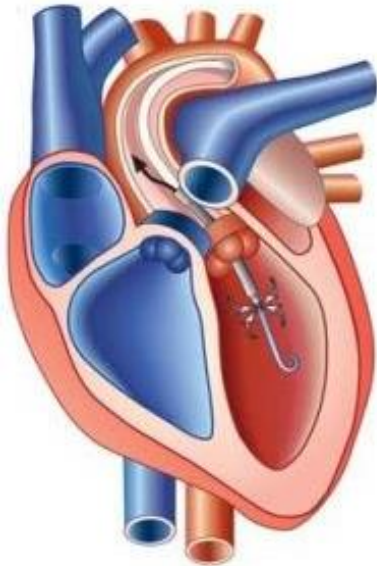
上がる血圧

= ECMO Flow × 血管エラスタンス

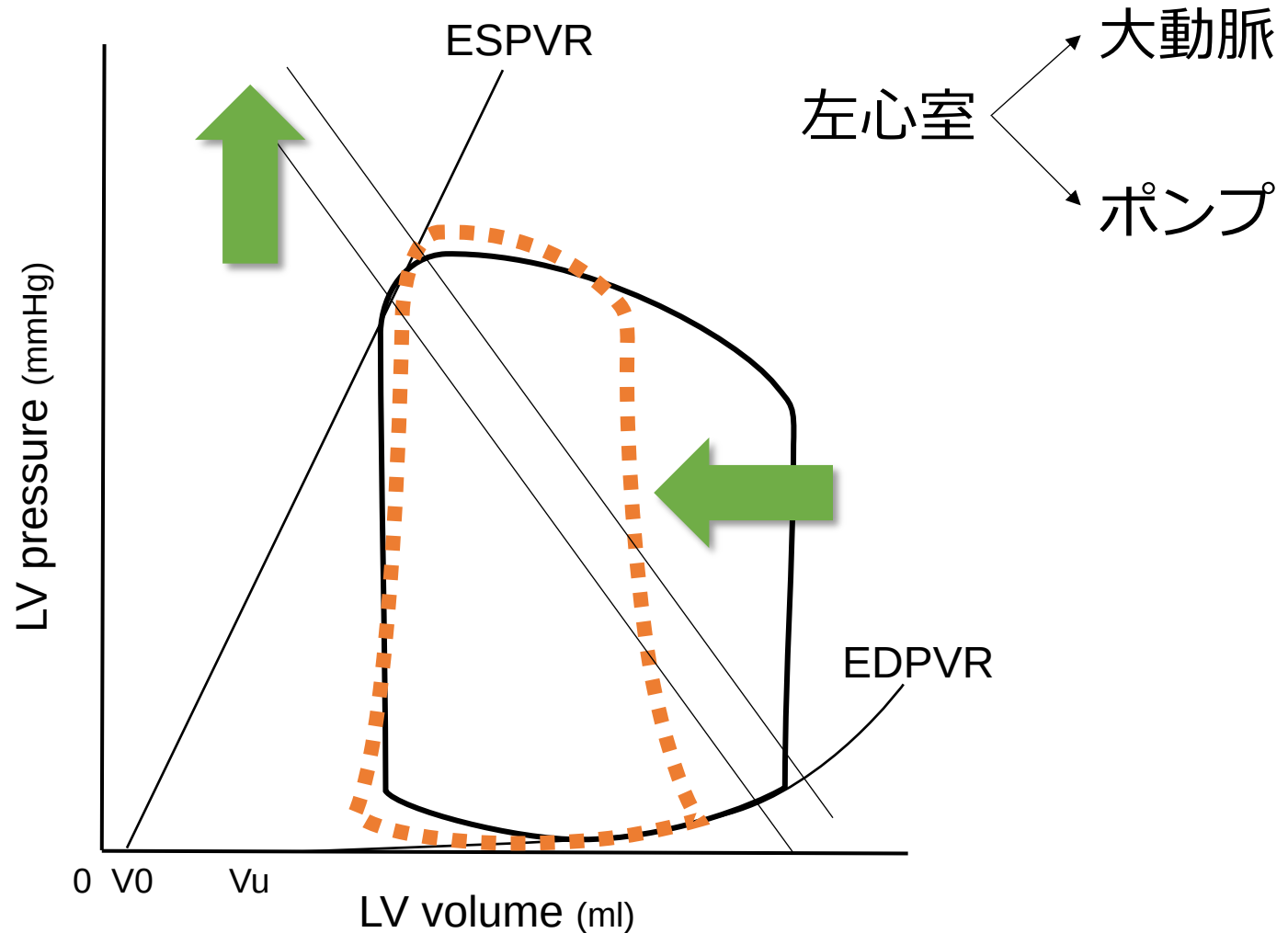


ECMO flow依存の後負荷上昇のために自己心拍出（SV）は低下するが、ECMO flowが足されるために血圧としては上昇することが多い。

Impella

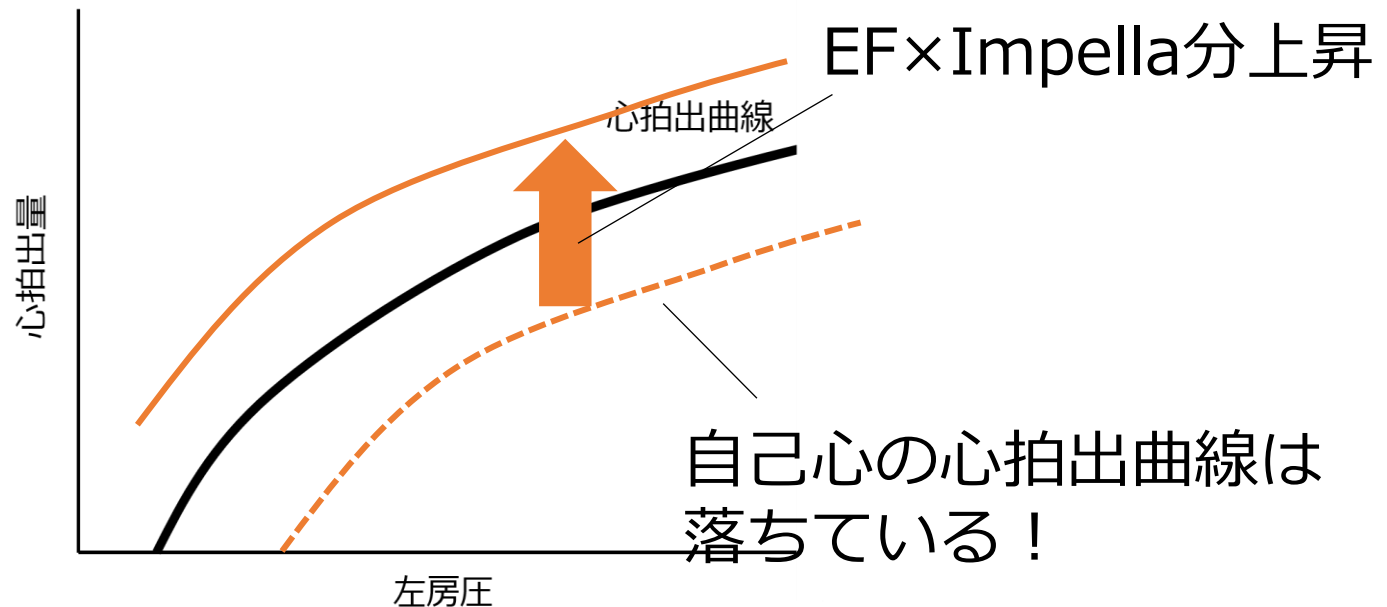


Impella→PV loop A弁が閉じている時



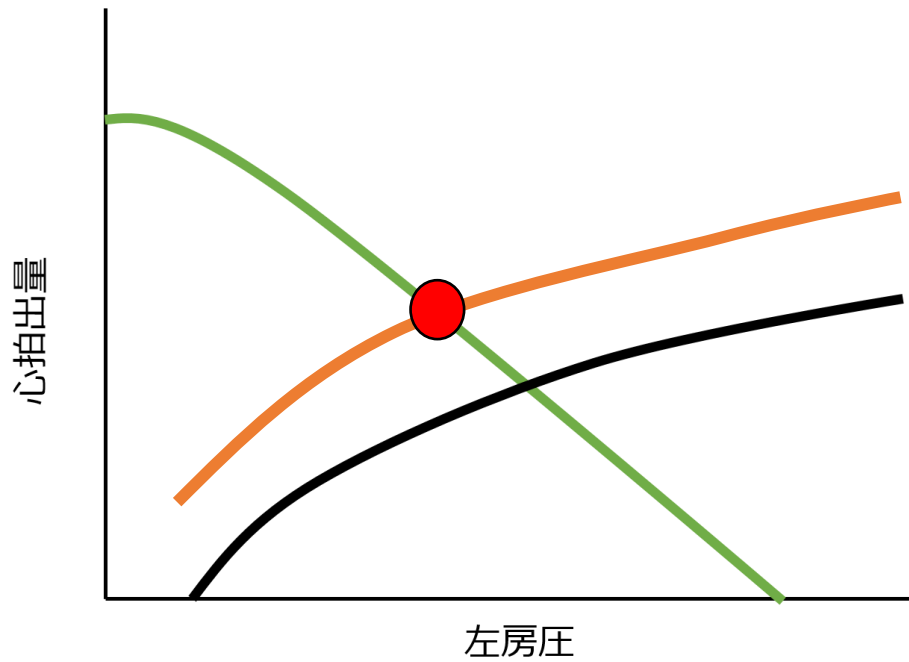
Impella partial support

$$\begin{aligned} \text{CO} &= S \times (\log(\text{LAP}-F) + H) \\ &\quad - (1-\text{EF}) \times \text{Impella} \cdots \text{ECMOと同じ} \\ &\quad + \text{Impella} \cdots \text{Impella流量} \\ &= S \times (\log(\text{LAP}-F) + H) + \text{EF} \times \text{Impella} \end{aligned}$$

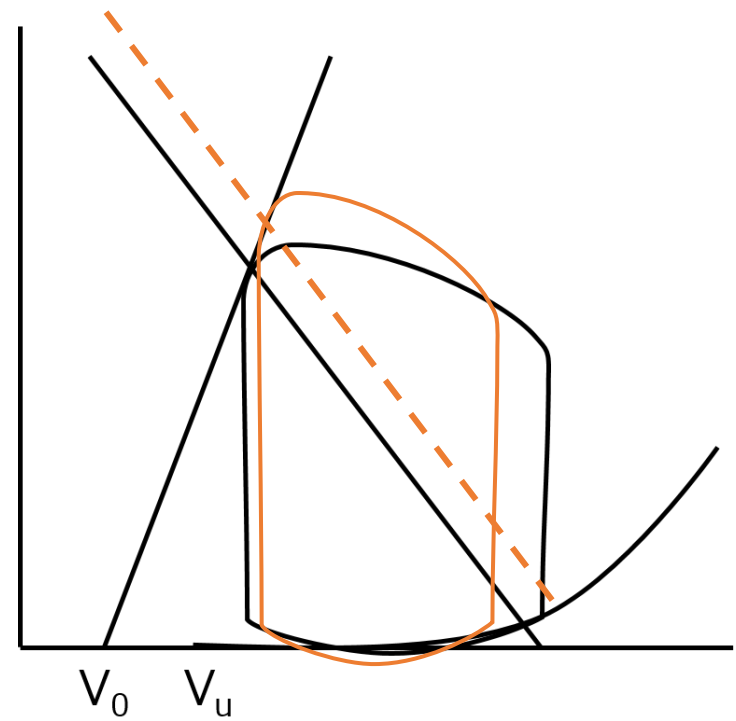


Impella partial support

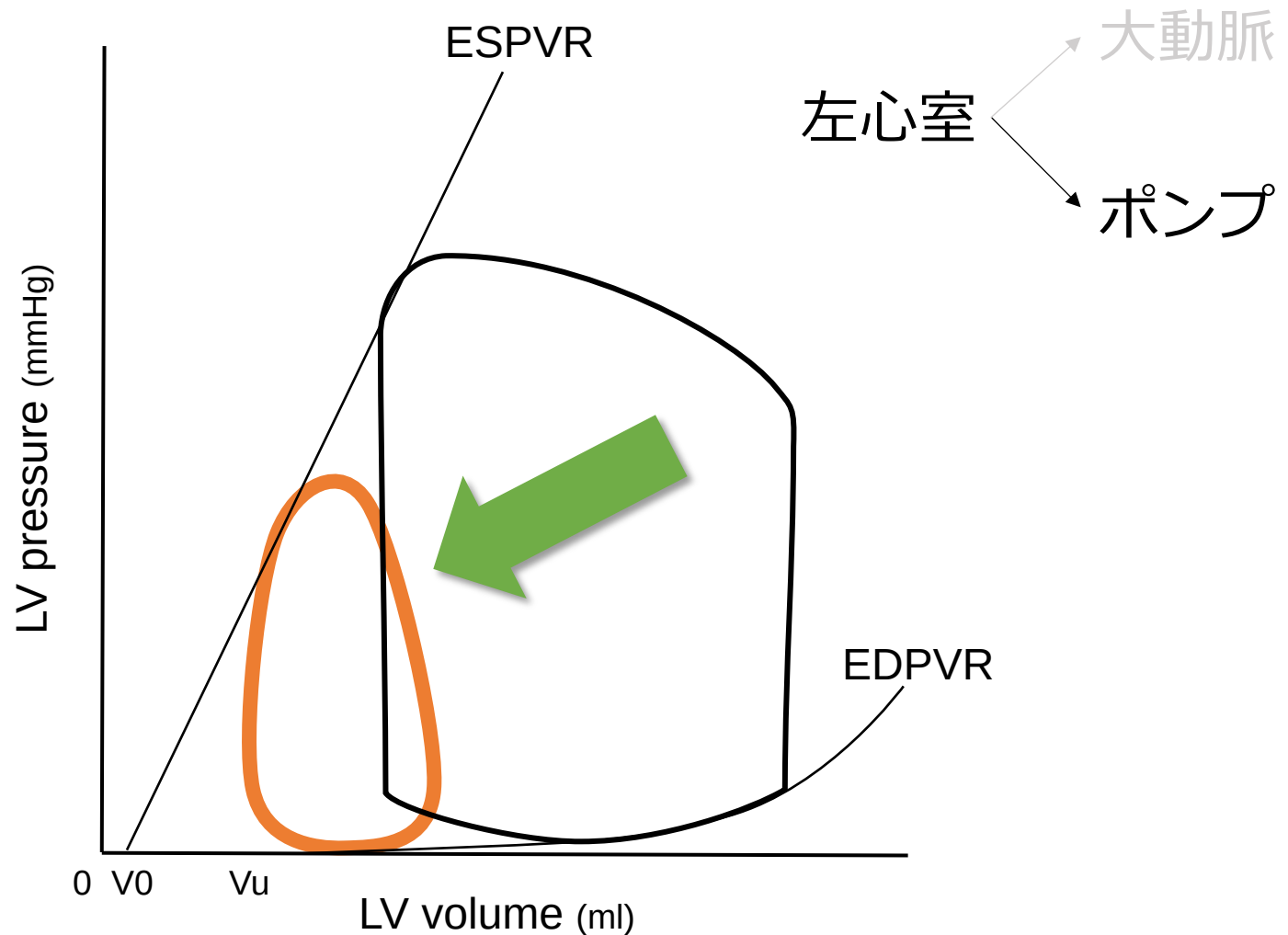
循環平衡



PV loop

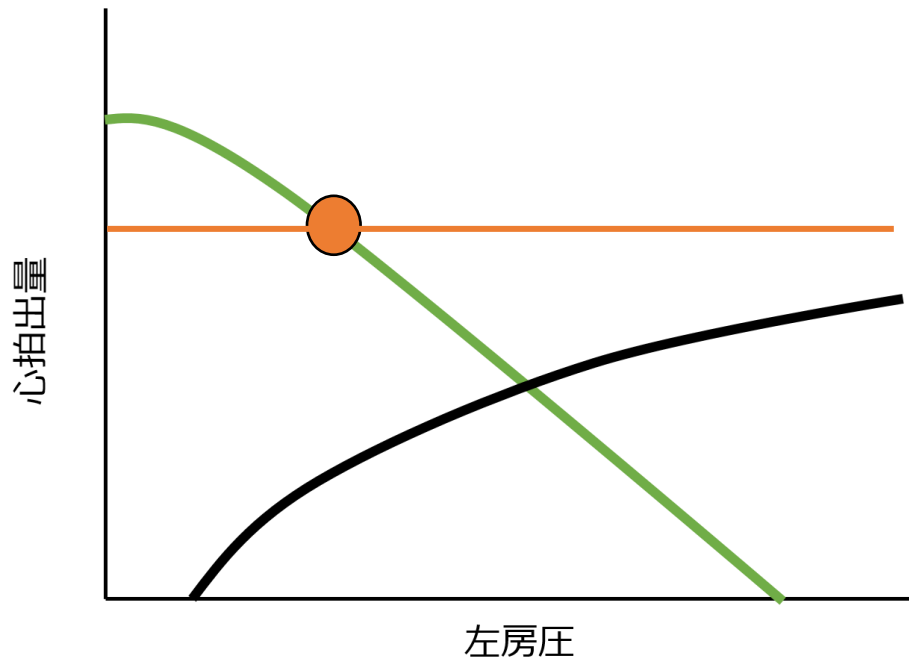


Impella→PV loop A弁閉鎖時

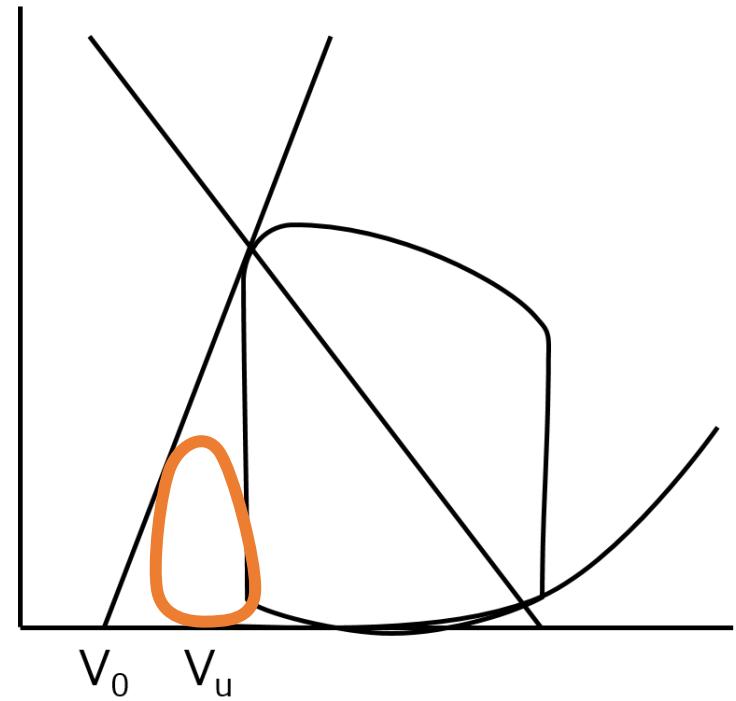


Impella total support

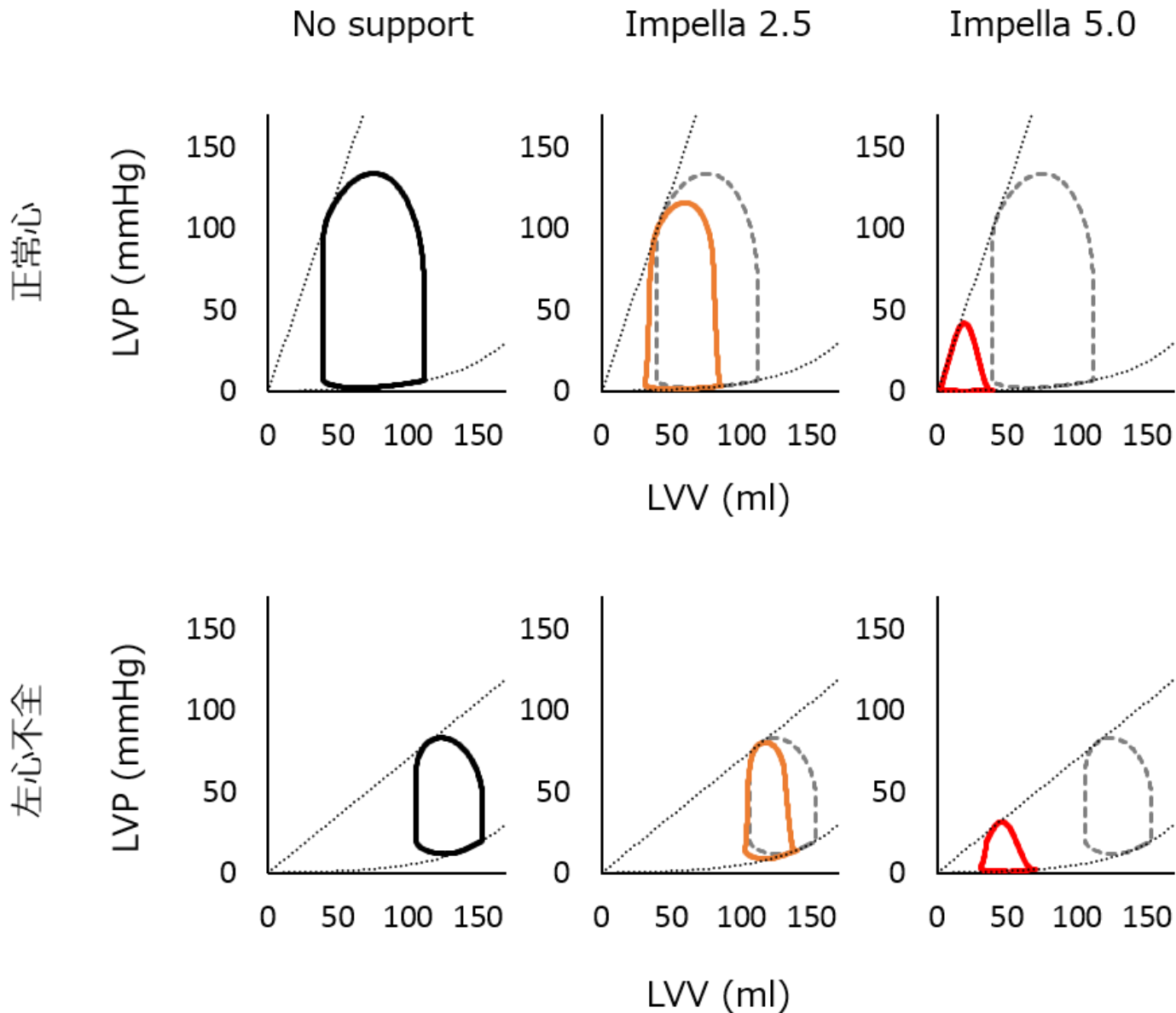
循環平衡



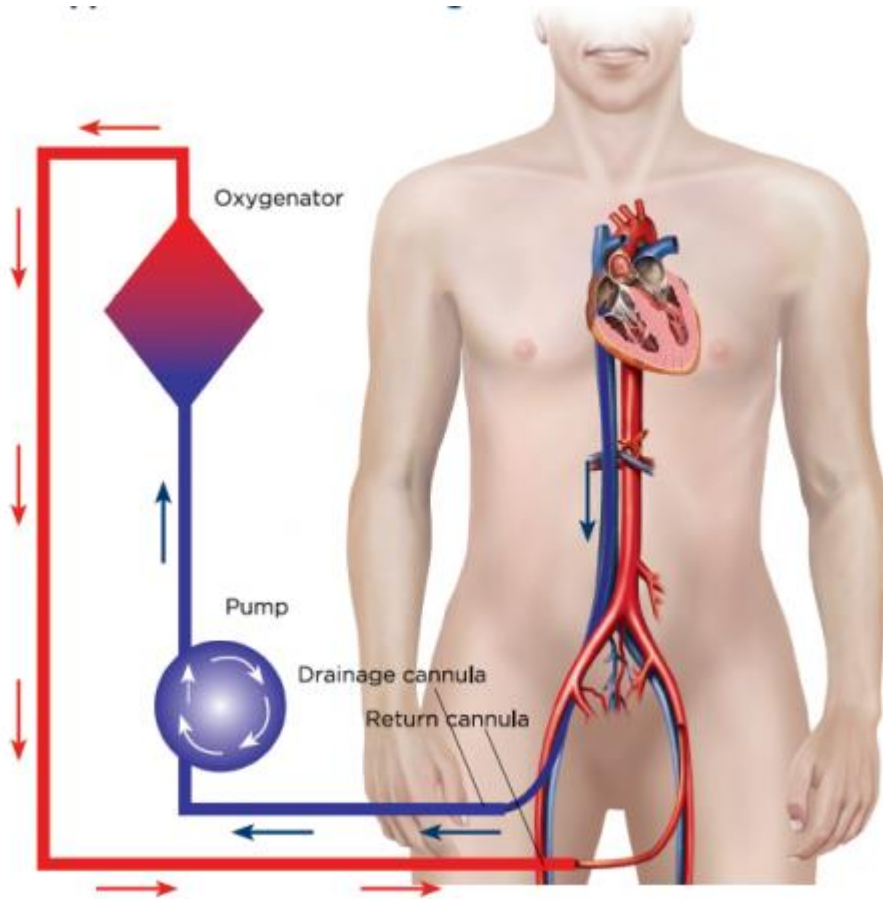
PV loop



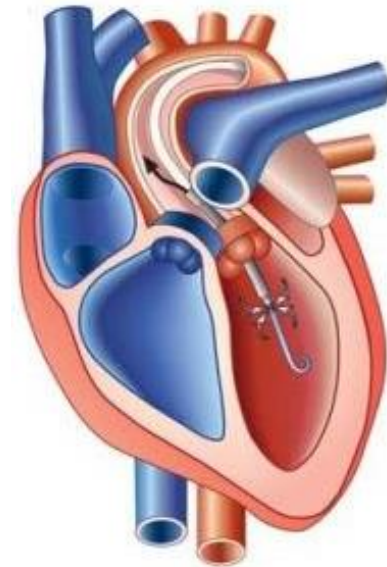
極論すると6パターン



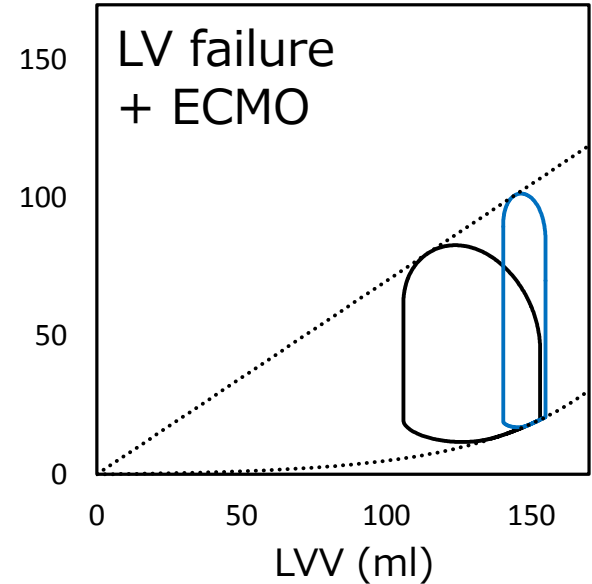
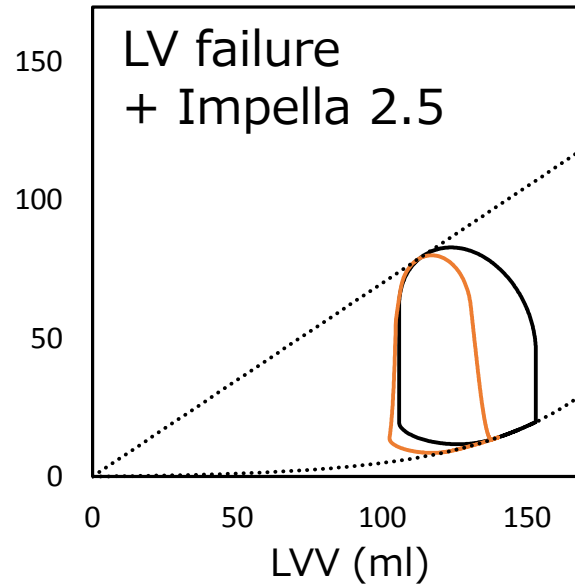
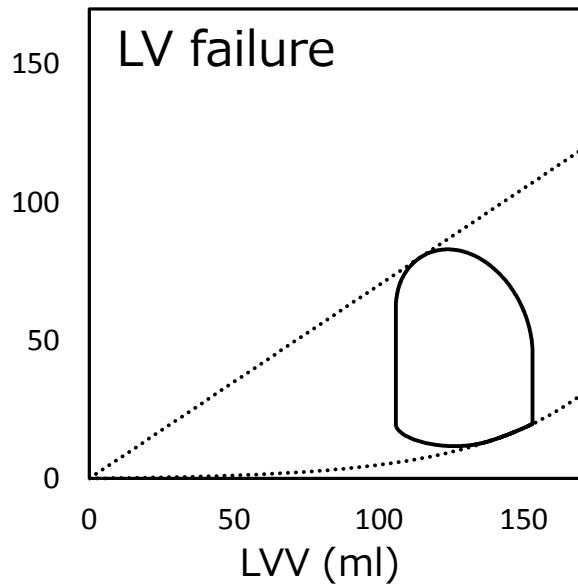
ECPELLA



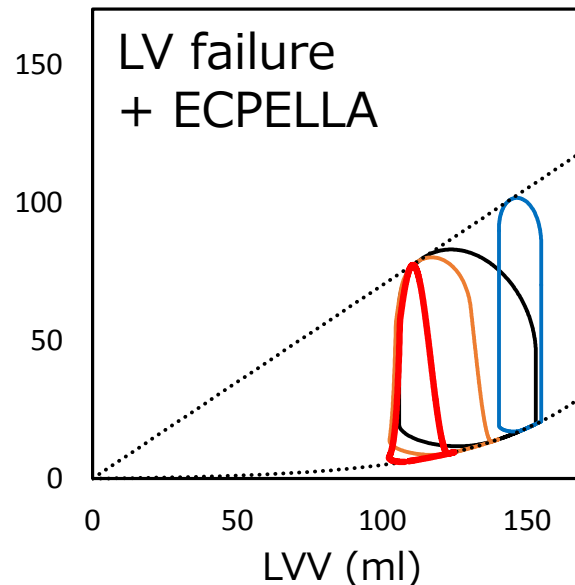
×



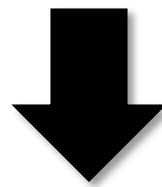
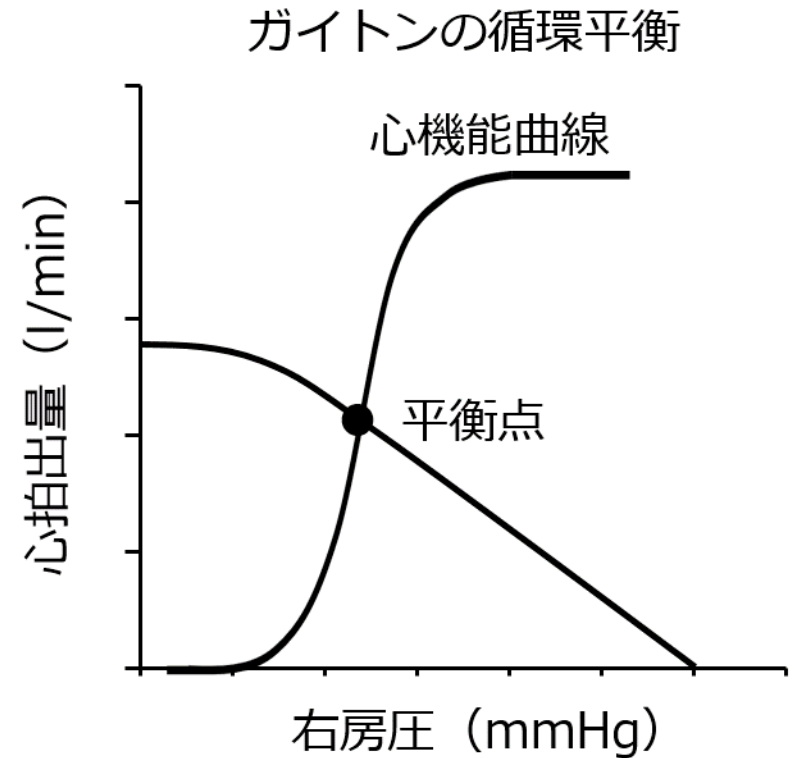
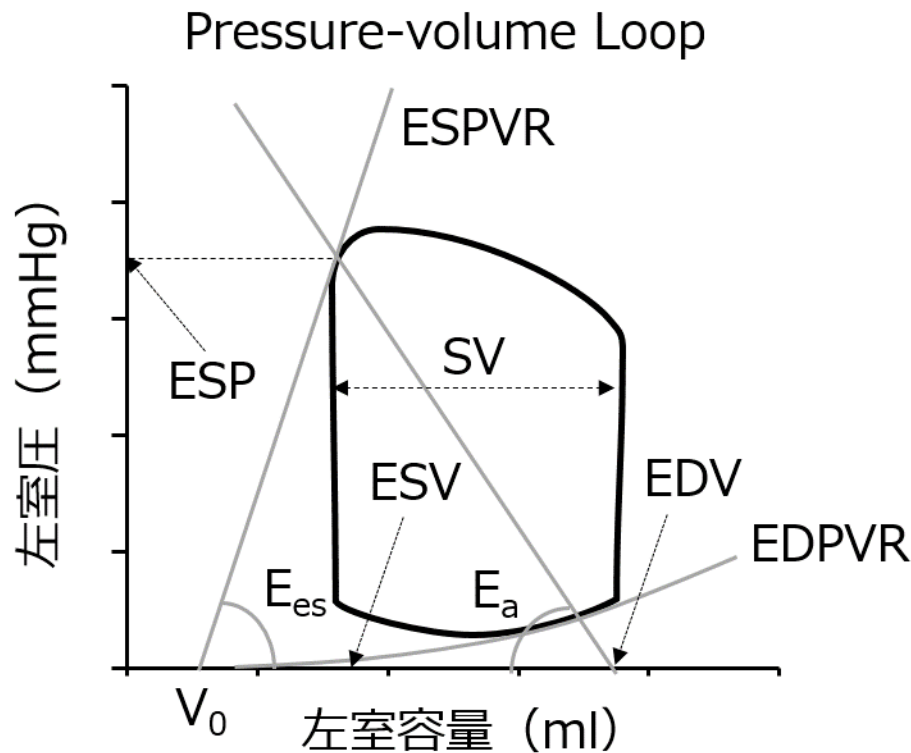
ECPELLAによるPV Loopの変化



- No support
- Impella 2.5
- ECMO 4L/min
- ECPELLA (4+2.5)

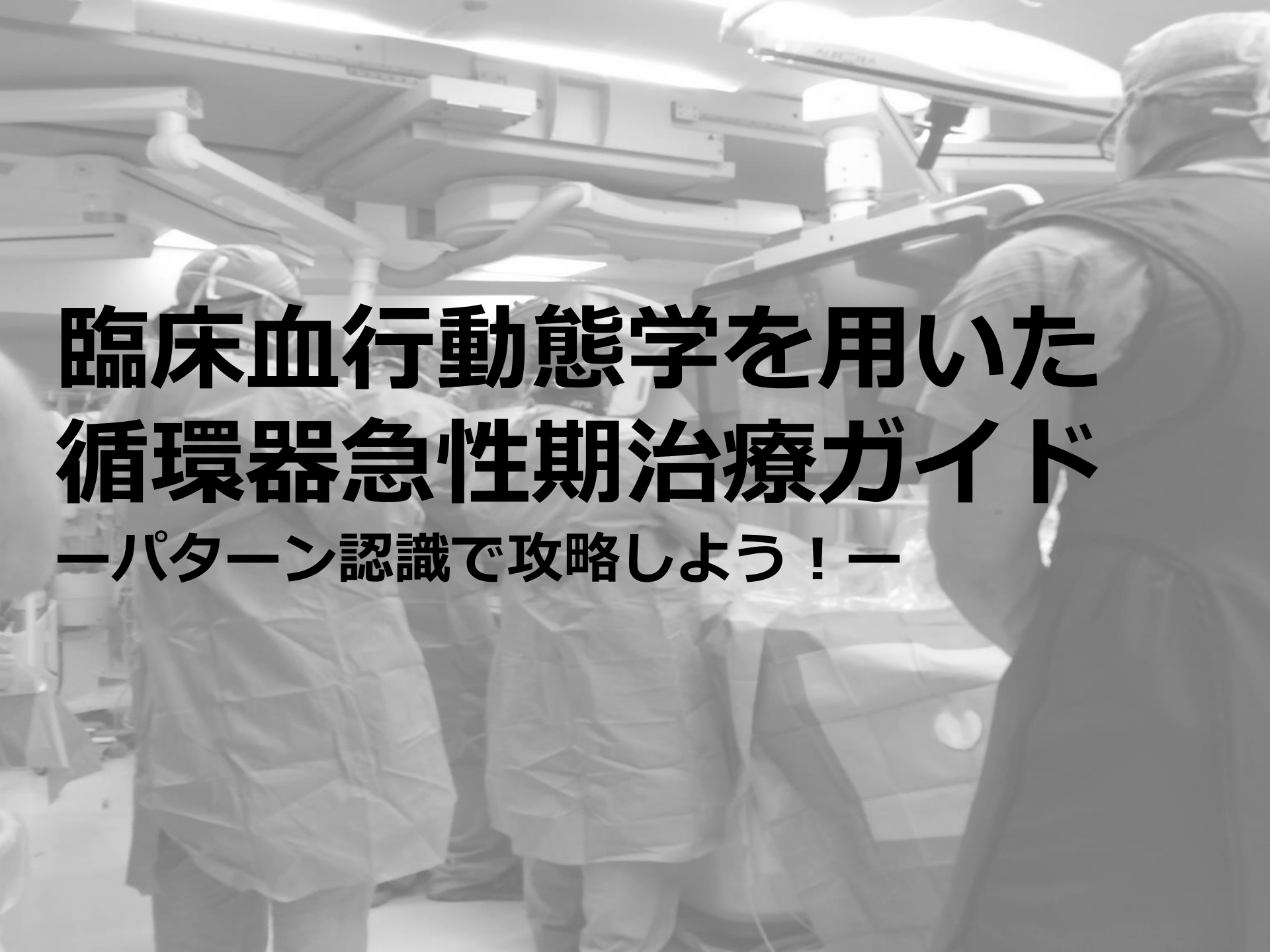


- ECMOだけだとPVAは大きくなる。
- Impellaを併用するとPVA小さくなる。
- LVEDPやLVEDVが下がっていればPVAは小さくなっている！



患者さんの診療に生かす！

Bench to bedside / マニアから全ての医療従事者へ

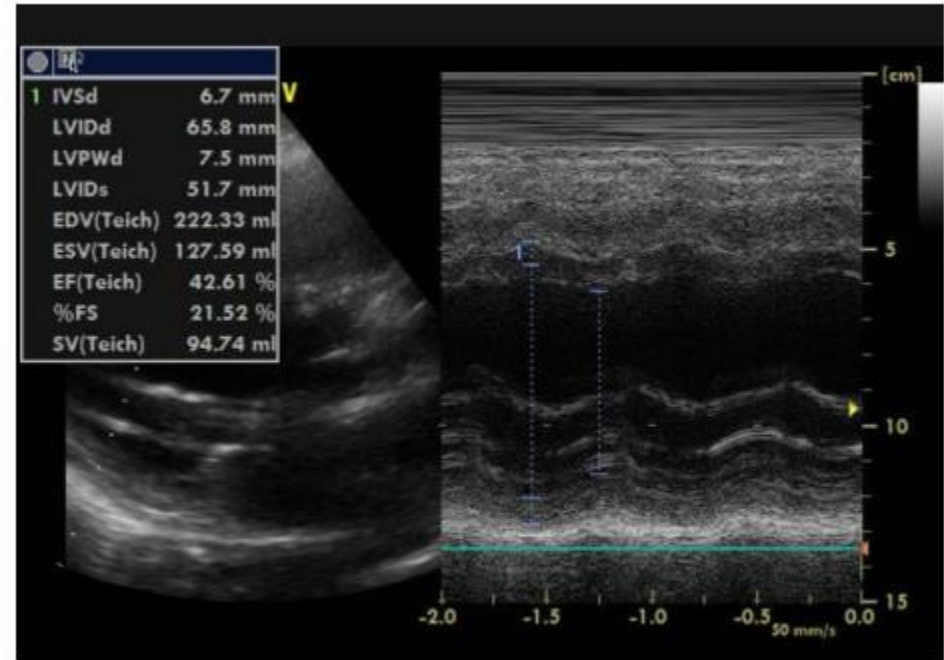


臨床血行動態学を用いた 循環器急性期治療ガイド ーパターン認識で攻略しよう！ー

症例①

3VD患者が心不全症状増悪で緊急搬送。

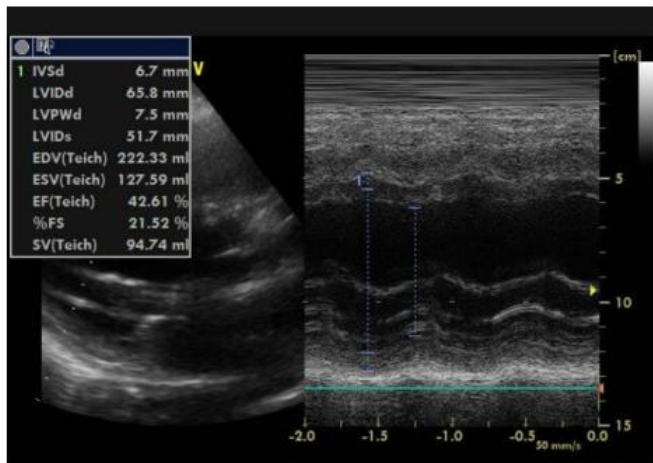
21	22
14:06	14:10
88.0	85.0
85.0	83.0
145.0	152.0
103.0	102.0
83.0	78.0



搬入時は、血圧は正常範囲（～高血圧）、心拡大著明、LVEFは低いがまだ余力あるレベル、酸素投与で酸素化が保てるレベルの左房圧

→入院後、ショックとなりECPELLAで管理した

どんな心臓と血管？



収縮性の観点

- ・ LVEFは低下している。
- ・ 血圧はやや高い。
- ・ 慢性的な変化で左室は拡大している。

➡ $E_{es} \downarrow$

※中等度の低下

拡張性の観点

- ・ 左室は拡大している。
- ・ 左房圧は高い（おそらく18 mmHg付近）。

➡ $EDPVR \rightarrow$



前負荷の観点

- ・ 心拍出はそれほど落ちていない。
- ・ 左室は拡大している。
- ・ 肺うっ血あり

➡ $LVEDP \uparrow$

後負荷の観点

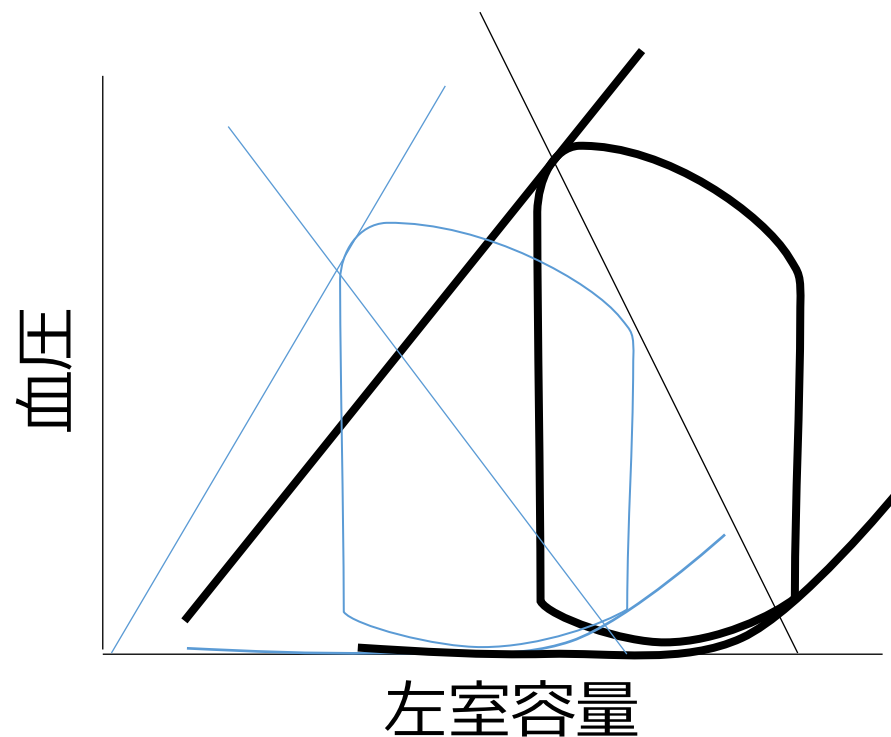
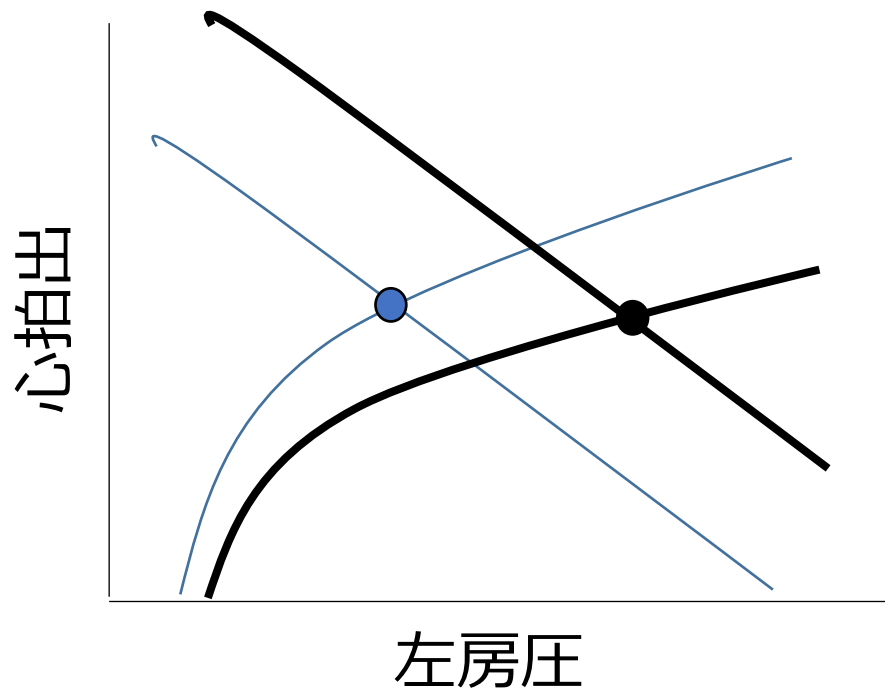
- ・ 血圧が高い
- ・ 血管抵抗上昇
- ・ 心拍数上昇

➡ $E_a \uparrow$

Framework study

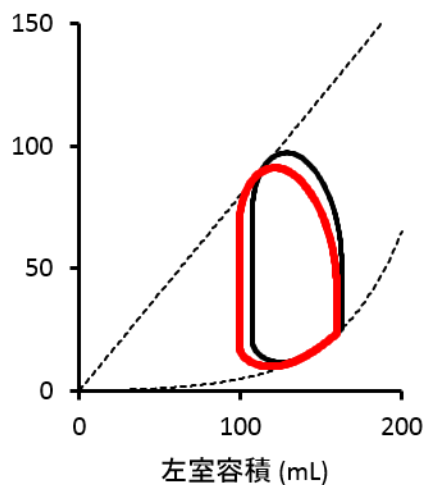
循環平衡とPV loopによる定性的状態把握

青：正常 黒：本症例

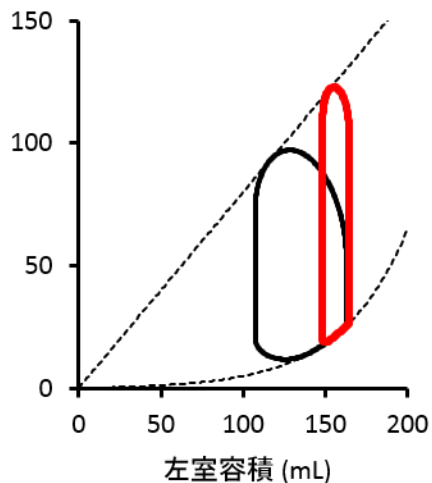


現状把握→パターン認識

IABP

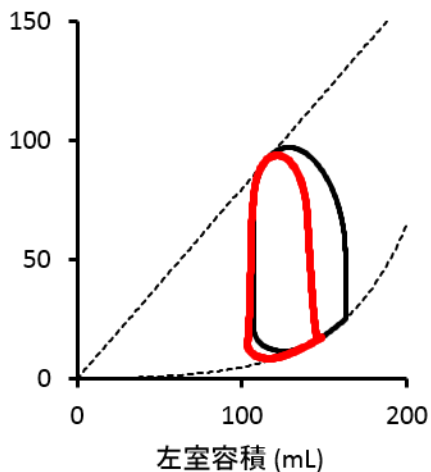


ECMO

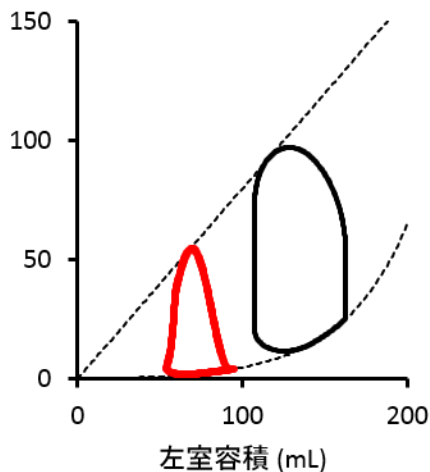


Impella

Partial support

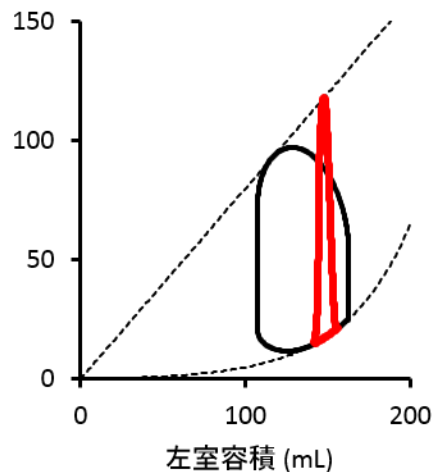


Total support

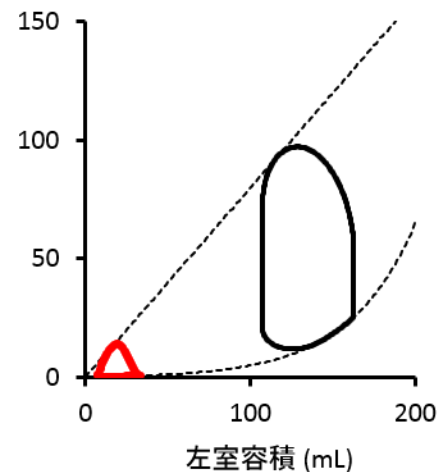


EC-pella

EC-pella (low)

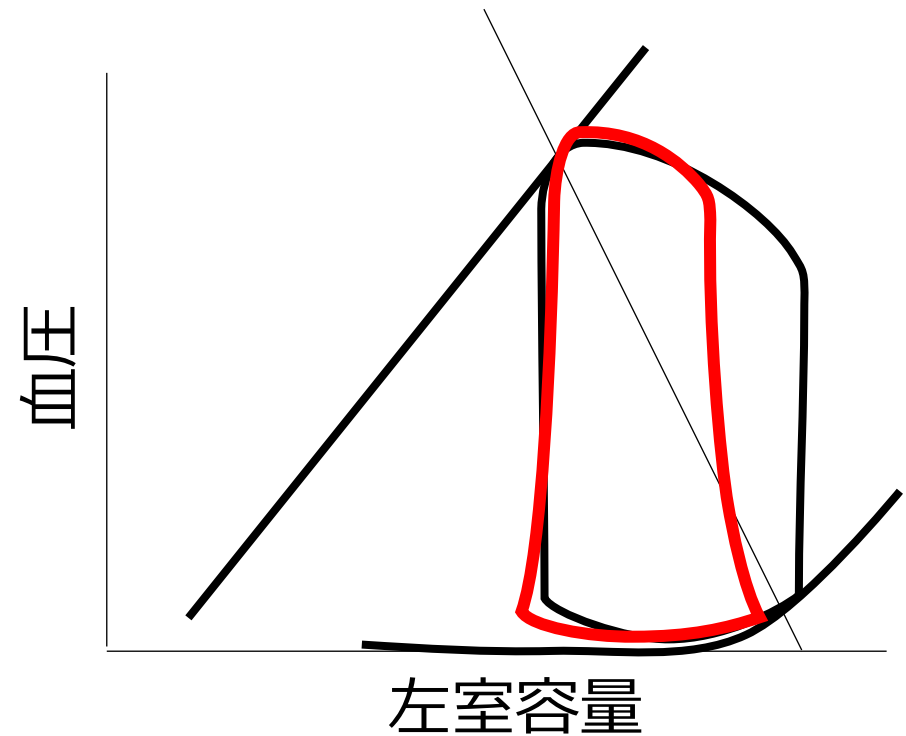
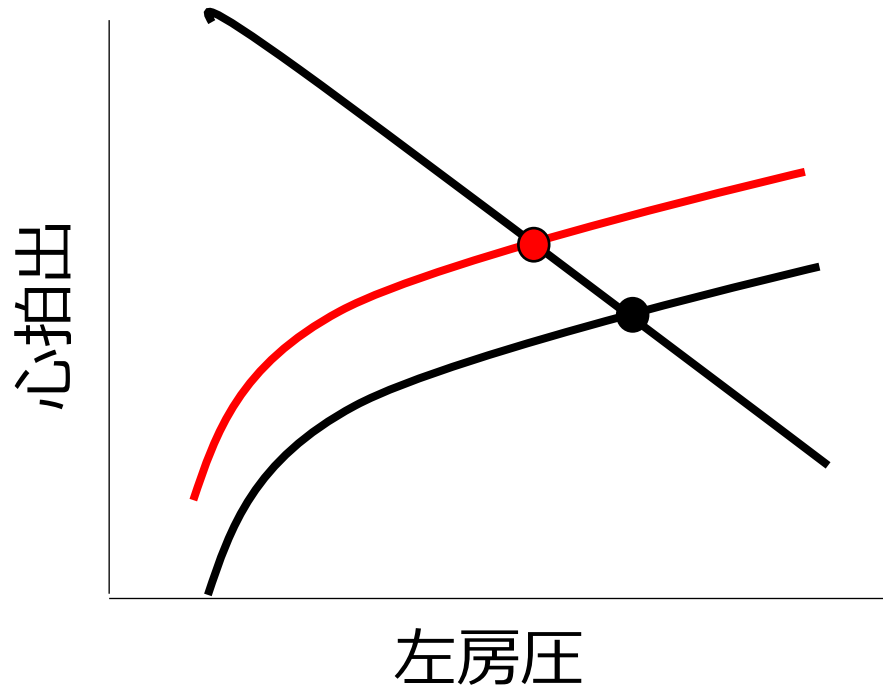


EC-pella (high)



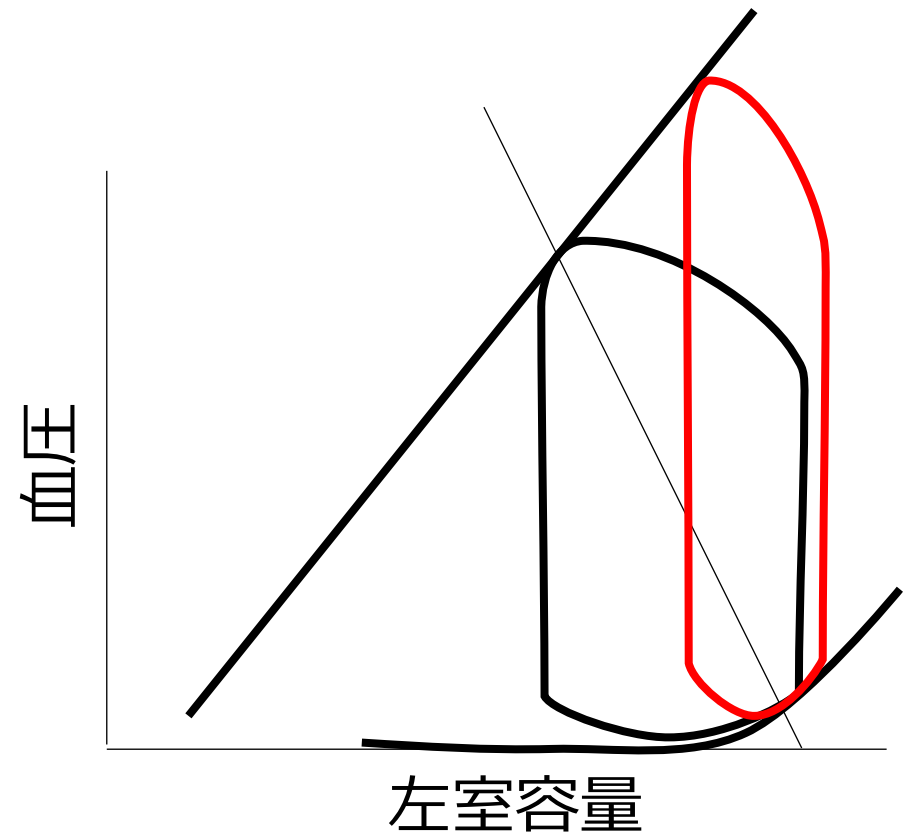
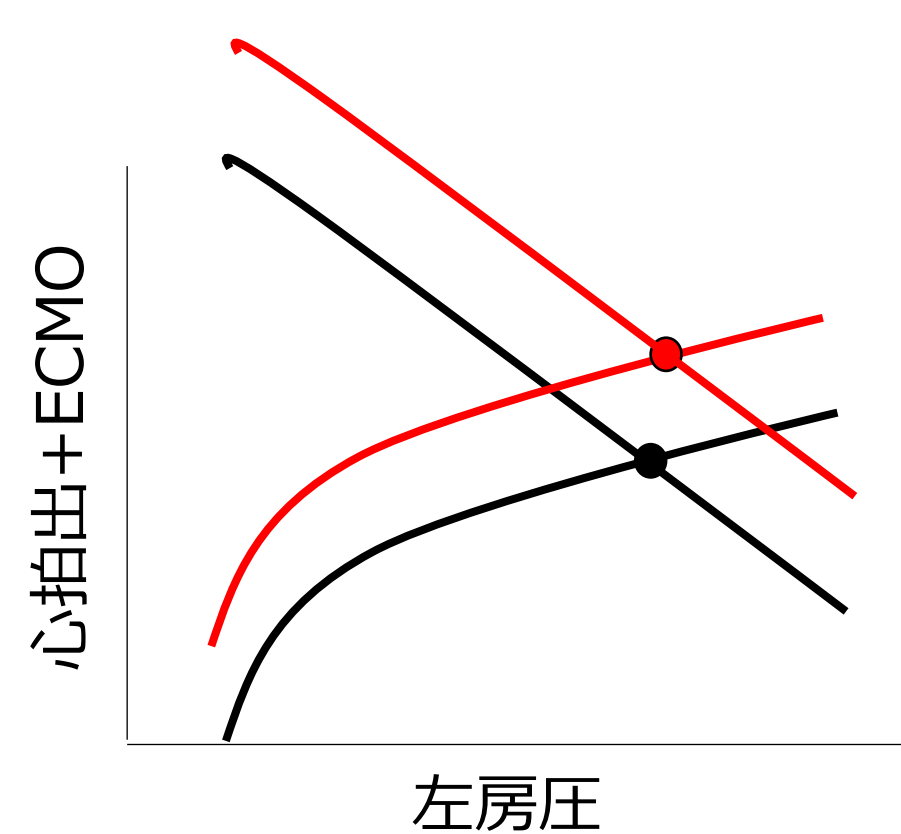
Framework study

もしImpella 2.5をいれたら？



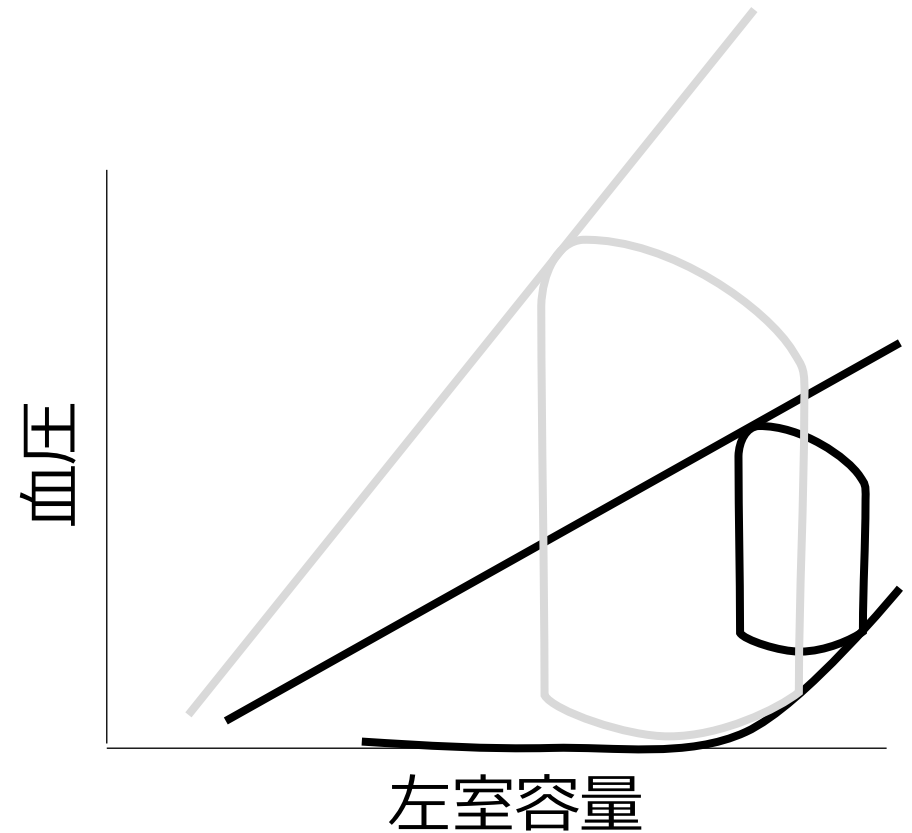
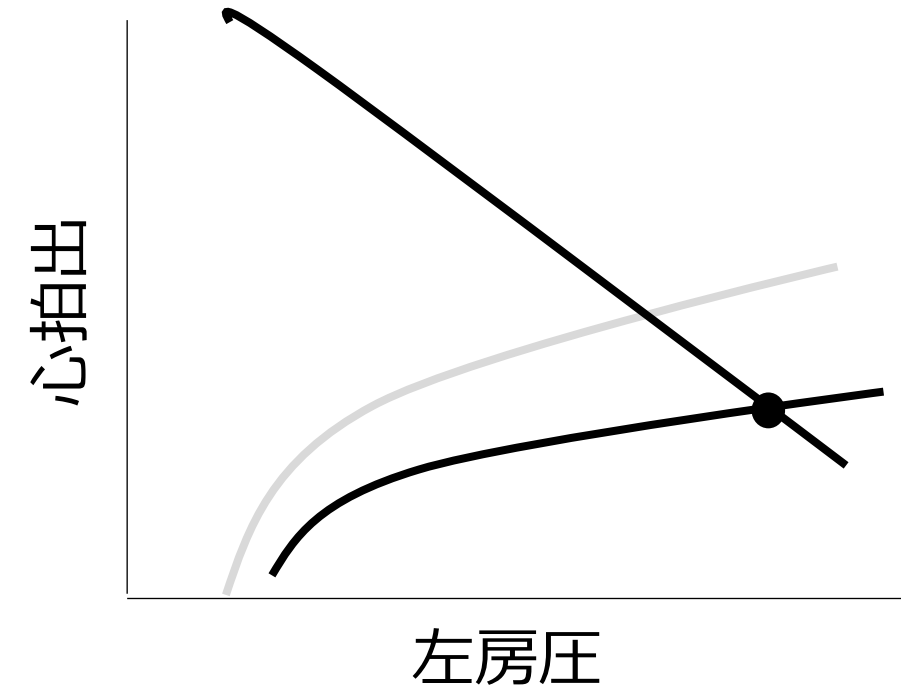
Framework study

もしECMOをいれたら？



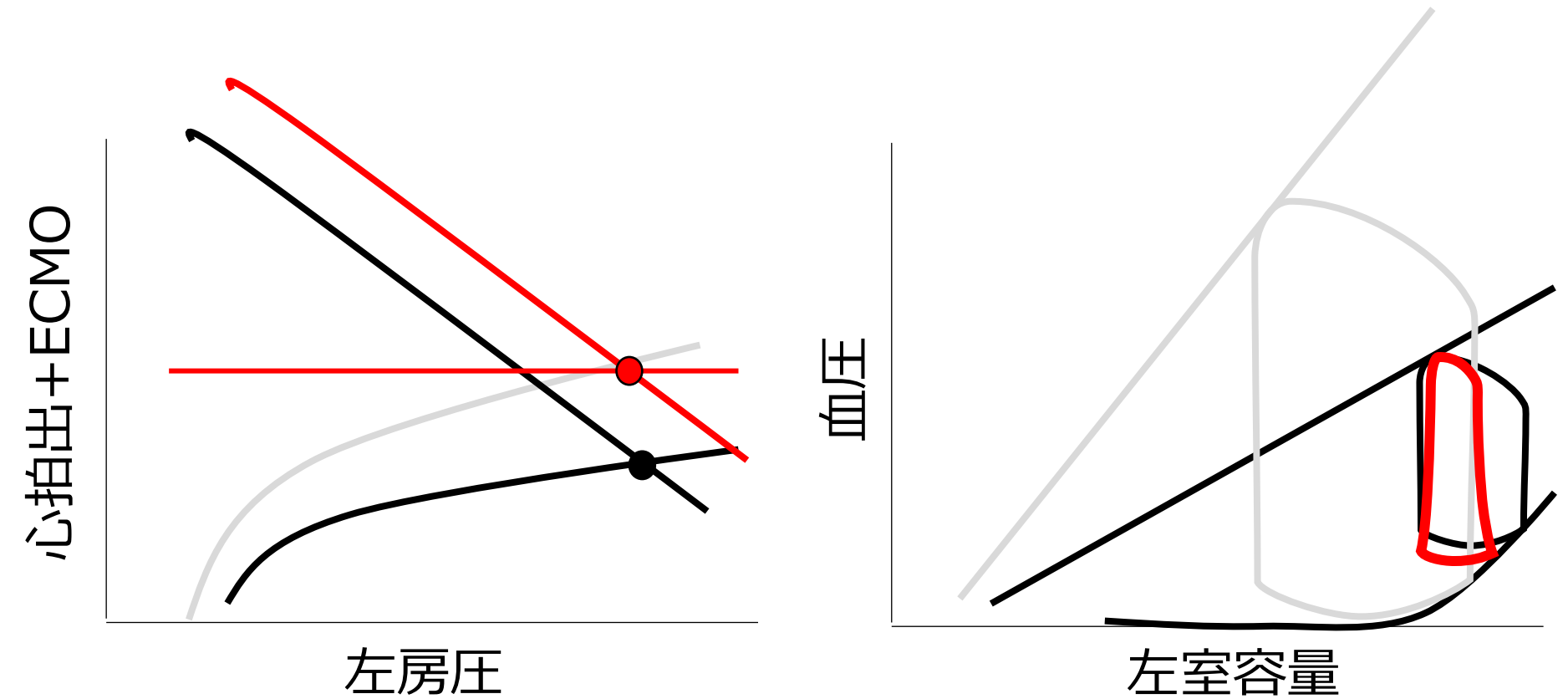
Framework study

さらに心機能悪化したら？



Framework study

ECPELLAになると、、、



Framework simulation

1. Framework simulation

血行動態Frameworkの上で「今」を把握し、次の介入で起こりうる変化をざっくりと考察する。



順を追って考えれば誰でも同じ答えになる。

紙とペンでできる。

心臓の機能や負荷が模式的に可視化できる。

介入（とくに循環補助デバイス）による理論的な方向性が把握できる。

現状さえ正確に把握できていれば次に起こることはパターン認識である程度詰めれる！！！！



Impellaが切り開く 心筋梗塞治療のミライ

PV loopで起こる変化=PVA抑制 を臨床にどう生かすか？

- ✓ 心筋梗塞の急性期死亡は10%未満までに低減した
- ✓ しかし、心筋ダメージ（壊死心筋）の残存はその後の心室機能低下を引き起こし、心筋梗塞患者の30%が心不全を発症する
- ✓ 将来的な心不全発症まで考慮すると現行の治療は十分とは言えない

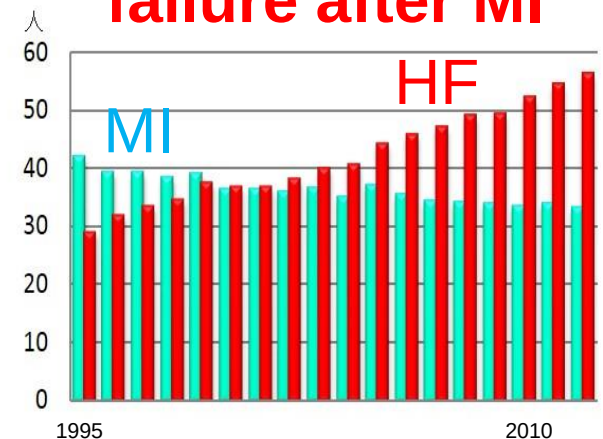
AMI



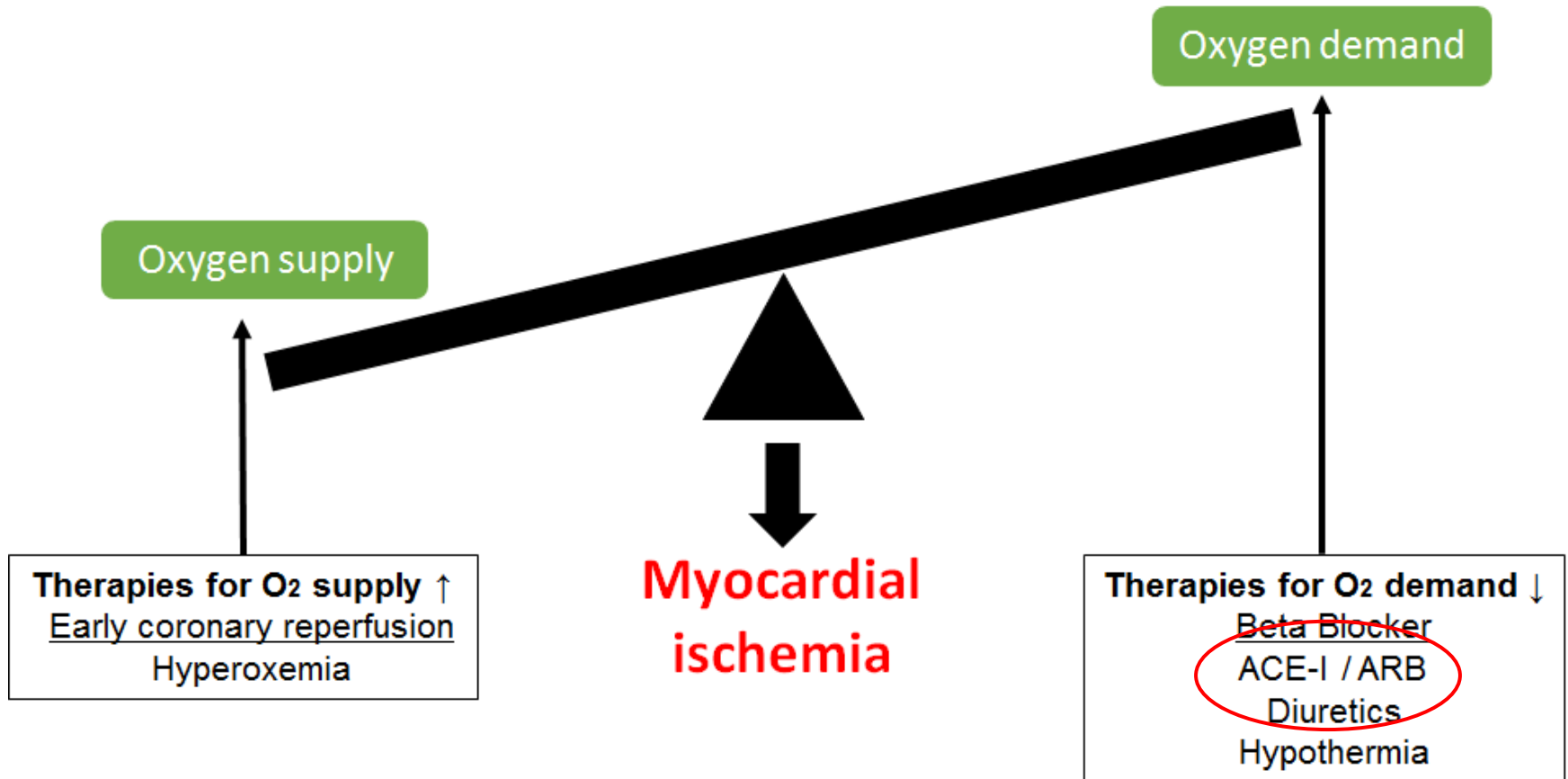
Early reperfusion



Increasing in heart failure after MI



Oxygen supply-demand imbalance = Myocardial ischemia



Reducing MVO₂ in MI is “Functional reperfusion”.

Acute Impella reduces MI size

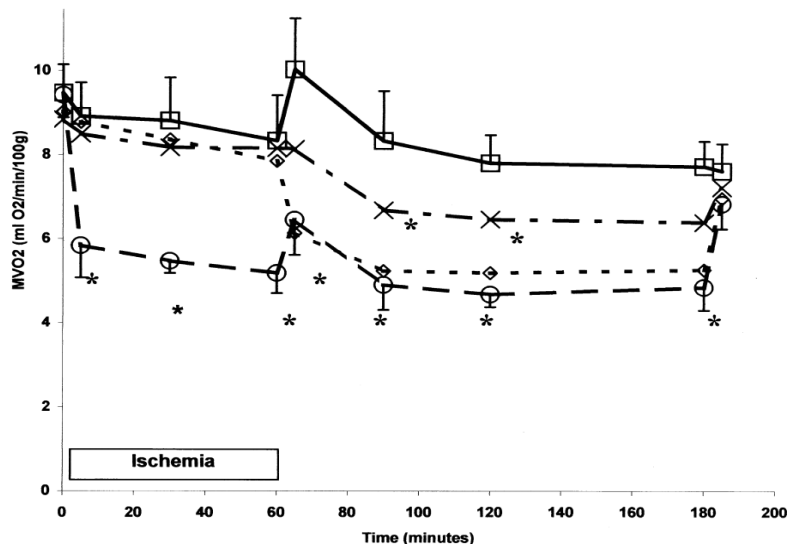
Left Ventricular Support by Catheter-Mounted Axial Flow Pump Reduces Infarct Size

Bart Meyns, MD, PhD, Jarek Stolinski, MD, Veerle Leunens, Erik Verbeken, MD, PhD, Willem Flameng, MD, PhD

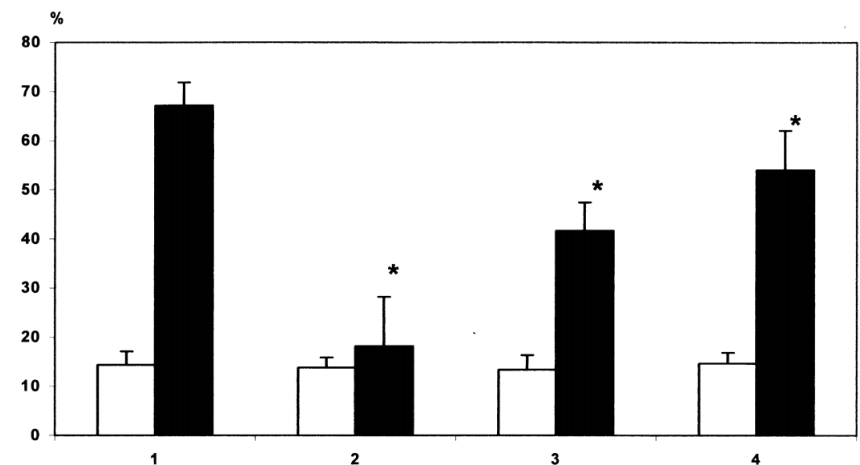
- Swine
- 1 hr MI and 3 hrs reperfusion

- Group 1 : Control group
Group 2 : Maximum Impella entire exp.
Group 3 : Maximum Impella during reperfusion
Group 4 : Partial Impella during reperfusion

Changes in MVO₂



MI size (%)



Impellaのサポート形式を意識した犬心筋梗塞モデルにおける実験を施行

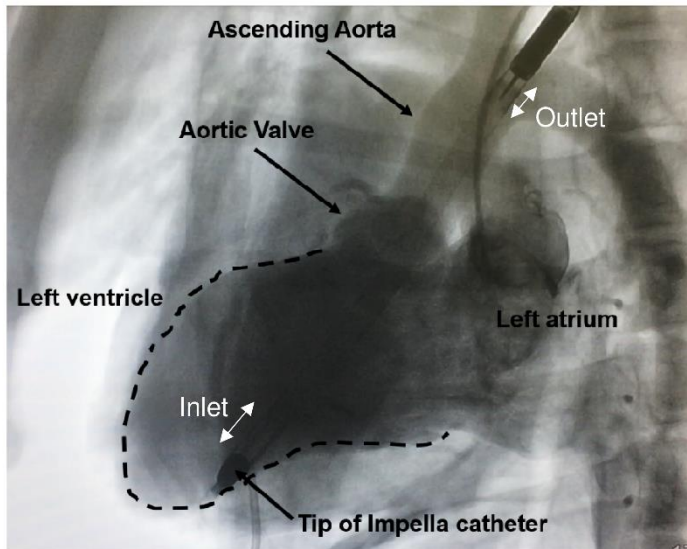
ORIGINAL ARTICLE

Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs

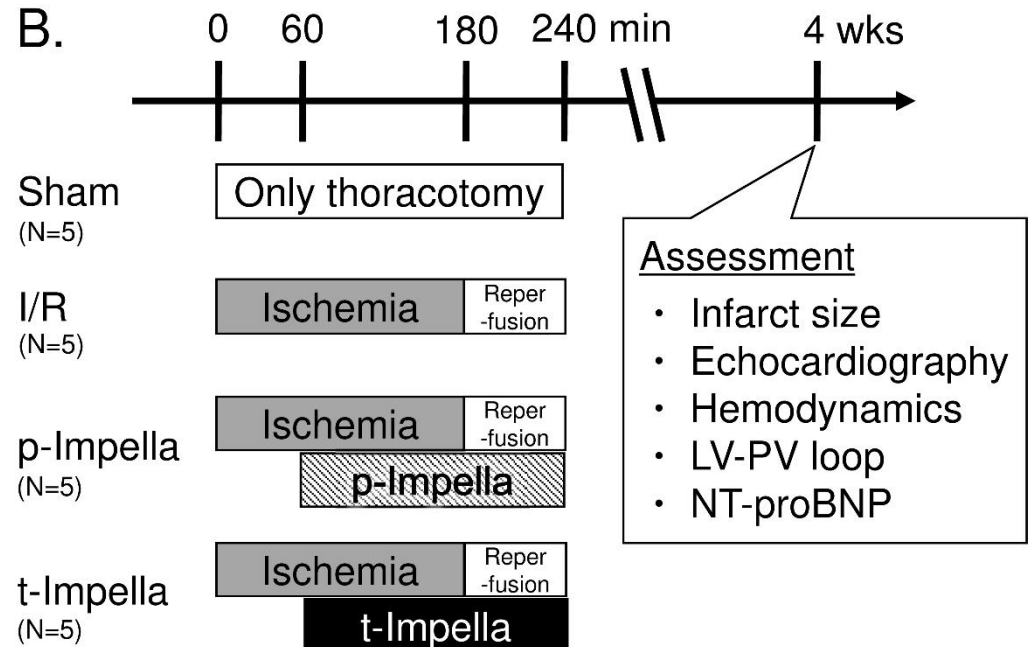
Circulation: Heart Failure



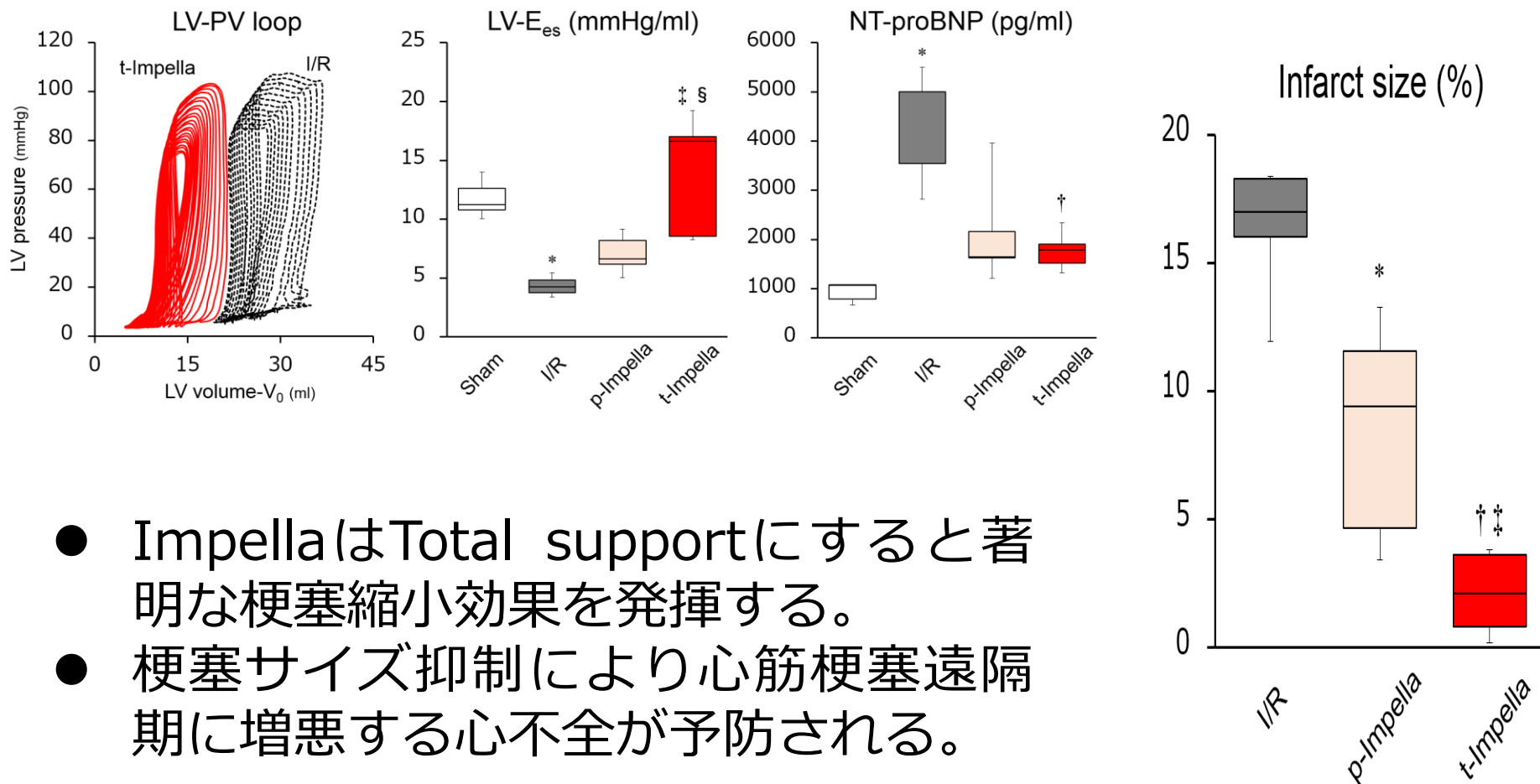
A.



B.



Impellaのサポート形式により、遠隔期の成果は大きくかわる



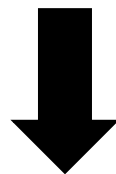
- ImpellaはTotal supportにすると著明な梗塞縮小効果を発揮する。
- 梗塞サイズ抑制により心筋梗塞遠隔期に増悪する心不全が予防される。

ACU

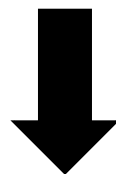


AMI

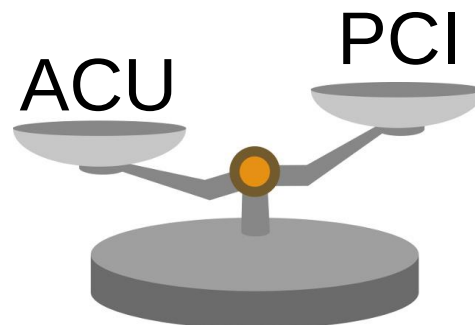
これまでの報告は、ACU（酸素消費を下げる）を行なうことで虚血に効果を持つということで理論が成り立っている。



そのロジックだと虚血中にACUをしないと梗塞サイズを縮小できない。



AMIにおいて、より早期のPCIと天秤にかけてACUの出番はあるのか？



Door to Unloading

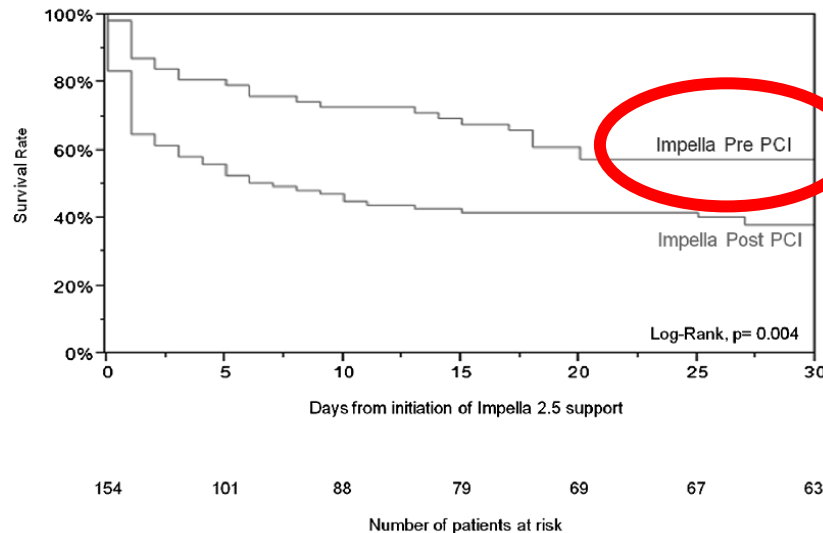
過去のImpellaの基礎実験

40 Years of LV Unloading Science (1978-2018)

Animal Model	Year	Duration of Ischemia (min)	Duration of Reperfusion (min)	Mechanical Support Before or After Reperfusion	Occluded Vessel	Method of Occlusion	Device	Reduction in Infarct Size?	Reference
Canine	1978	480	X	Before	LAD	Ligation	IABP	Yes	Roberts & Gay [6]
Baboons	1979	1440	X	Before	LAD	Ligation	IABP	No	Haston & McNamara [7]
Porcine	1980	1440	X	Before	LAD	Ligation	IABP	No	Laas & Replogle [8]
Porcine	2008	60	240	Before vs After	LAD	Ligation	IABP	Yes / No	Ledoux & Smalling [9]
Canine	1983	240	X	Before	LAD	Ligation	LA-FA Bypass	Yes	Catinella & Spencer [12]
Porcine	2013	120	120	Before	LAD	Balloon angioplasty	TandemHeart	Yes	Kapur & Karas [13]
Canine	1989	120	60	Before	LAD	Ligation	Hemopump	Yes	Mehrig & Wampler [14]
Canine	1992	120	60	Before	LAD	Snare ligation	Hemopump/IABP	Yes	Smalling & Amirian [15]
Canine	2005	120	240	Before vs After	LAD	Snare ligation	Hemopump	Yes / No	Achour & Smalling [16]
Sheep	2003	60	120	Before vs After	LAD	Ligation	Impella 5.0	Yes	Meyns & Flameng [17]
Porcine	2015	90	120	Before	LAD	Balloon angioplasty	Impella CP	Yes	Kapur & Karas [18]
Porcine	2015	120	120	Before	LCx	Ligation	Impella LD	Yes	Sun & Wang [20]
Porcine	2018	90	120	Before	LAD	Balloon angioplasty	Impella CP	Yes	Esposito & Kapur [21]

Unloading before not after Reperfusion is required to reduce infarct size

過去のImpellaの臨床試験



2つのレジストリー研究において、PCIに先行してImpellaを使用した方が、MI患者の生存含めた予後が良いことが明らかになった。

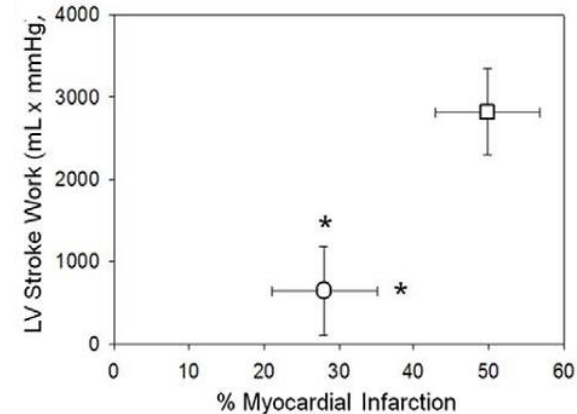
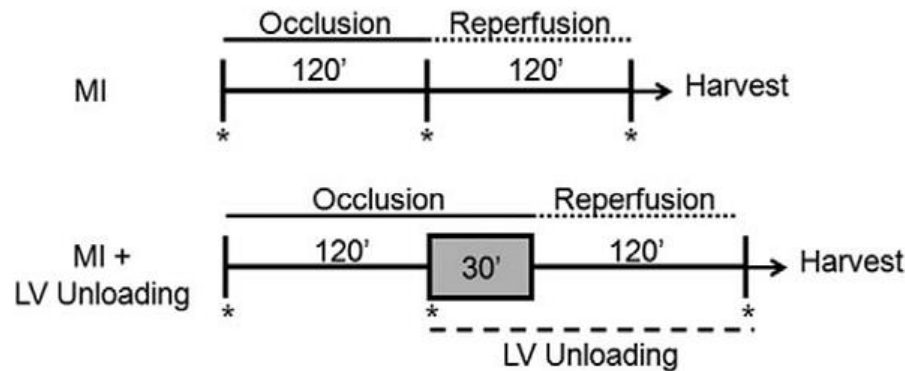
Figure 3. Kaplan-Meier curve survival to 30 days. CS, cardiogenic shock; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; MV, mechanical ventilation; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease; SBP, systolic blood pressure.

Variable	Estimate	StandardError	Pr > Chi-Square	Odds Ratio Estimate	Lower 95% Confidence Limit for Odds Ratio	Upper 95% Confidence Limit for Odds Ratio
Age	-0.0184	0.00242	<.0001	0.982	0.977	0.986
Gender - Male	0.0362	0.0327	0.2678	1.075	0.946	1.222
PA catheter use	0.2538	0.0298	<.0001	1.661	1.478	1.867
Impella used Pre PCI	0.1467	0.0291	<.0001	1.341	1.196	1.503
Impella CP use	0.1241	0.0341	0.0003	1.282	1.121	1.465

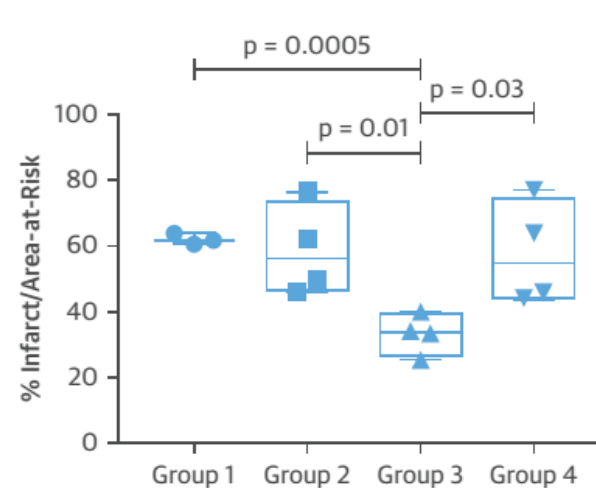
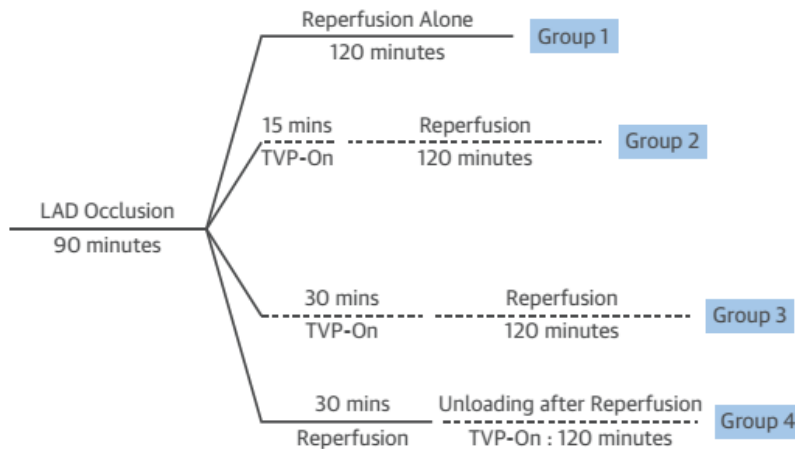
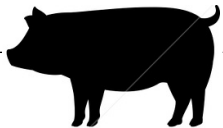
D2BよりD2U?

Navin Kapur, MD, PhD

30分前のUnloadingで梗塞サイズ縮小



Circulation 2013



JACC 2018

STEMI DTU Pilot trial

STEMI DTU SAFETY & FEASIBILITY STUDY

STEMI patient indicated for PPCI

Patient meets all inclusion criteria

- Age 21-80 years
- First MI
- Acute STEMI (ST elevation ≥ 2 mm in ≥ 2 contiguous or ≥ 4 mm ST-segment deviation sum in anterior leads)
- Presents within 1-6 hrs symptom onset

Informed Consent

Enrollment and Randomization

30 min unloading, then
PPCI

Initiate unloading,
immediate PPCI

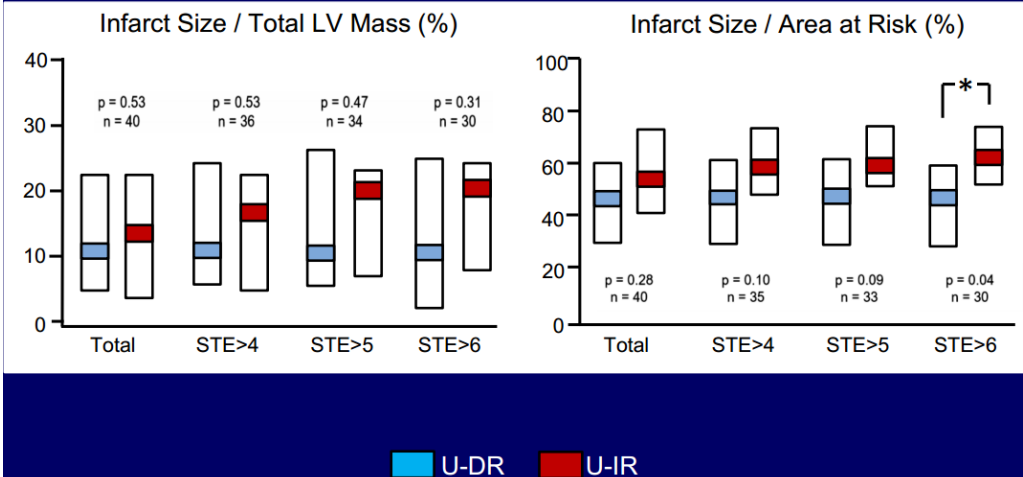
Explant Impella after 3-4 hrs support

Composite of MACCE at 30 days

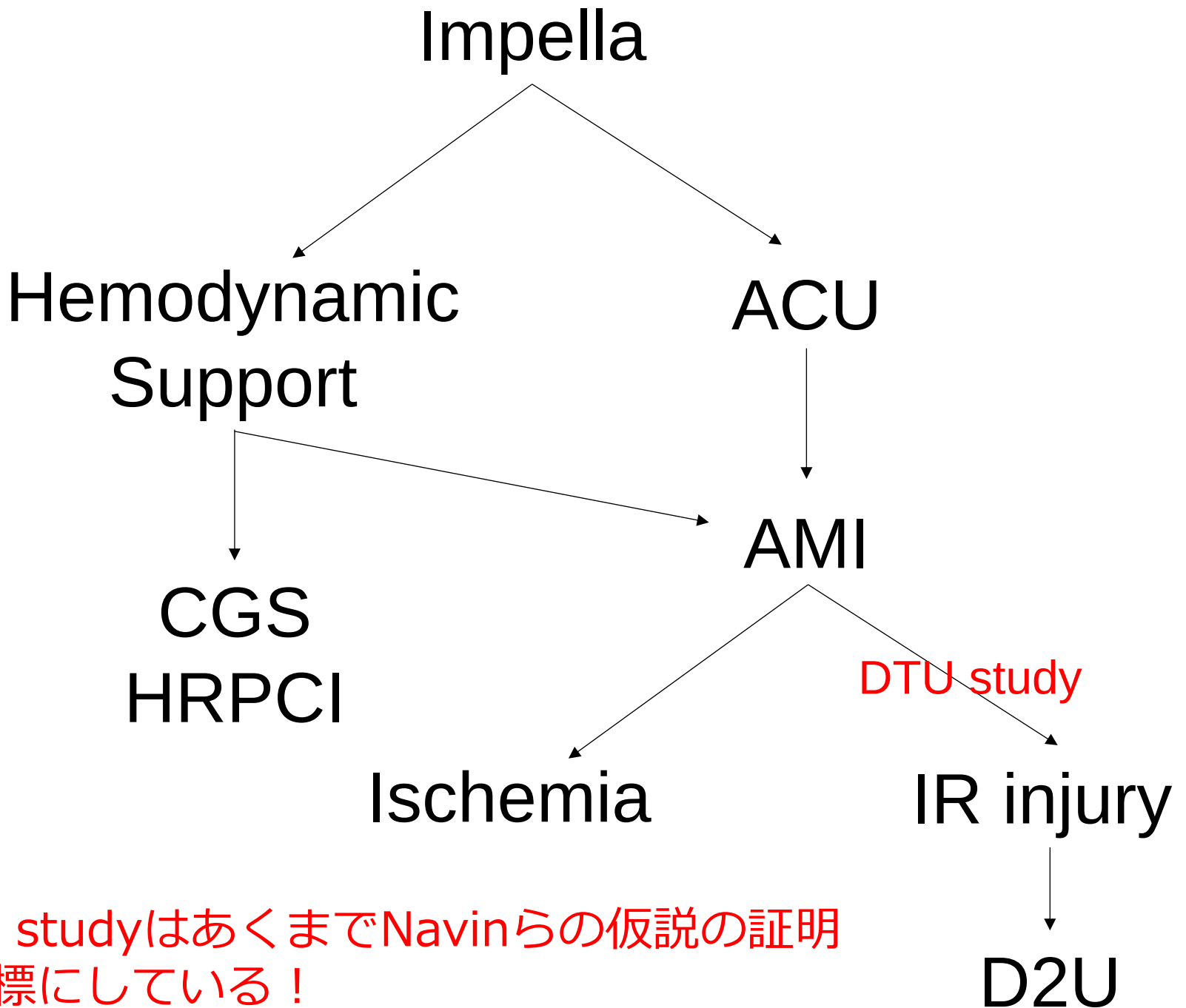
DTU-STEMI Results: Primary Safety Outcome

Clinical Variable	U-IR (n=25)	U-DR (n=25)	p-value
CV mortality, n (%)	1 (4%)	1 (4%)	NS
Reinfarction, n (%)	0	0	NS
Stroke or TIA, n (%)	1 (4%)	0	NS
Traditional 30-Day MACCE, n (%)	2 (8%)	1 (4%)	NS
Major Vascular Events, n (%)	0	2 (8%)	NS
Total Composite 30-Day MACCE, n (%)	2 (8%)	3 (12%)	NS

DTU-STEMI Results: Exploratory Subgroup Analysis



→ 少なくともPivotal trialに進むことは可能な結果



DTU studyはあくまでNavinらの仮説の証明
を目標にしている！

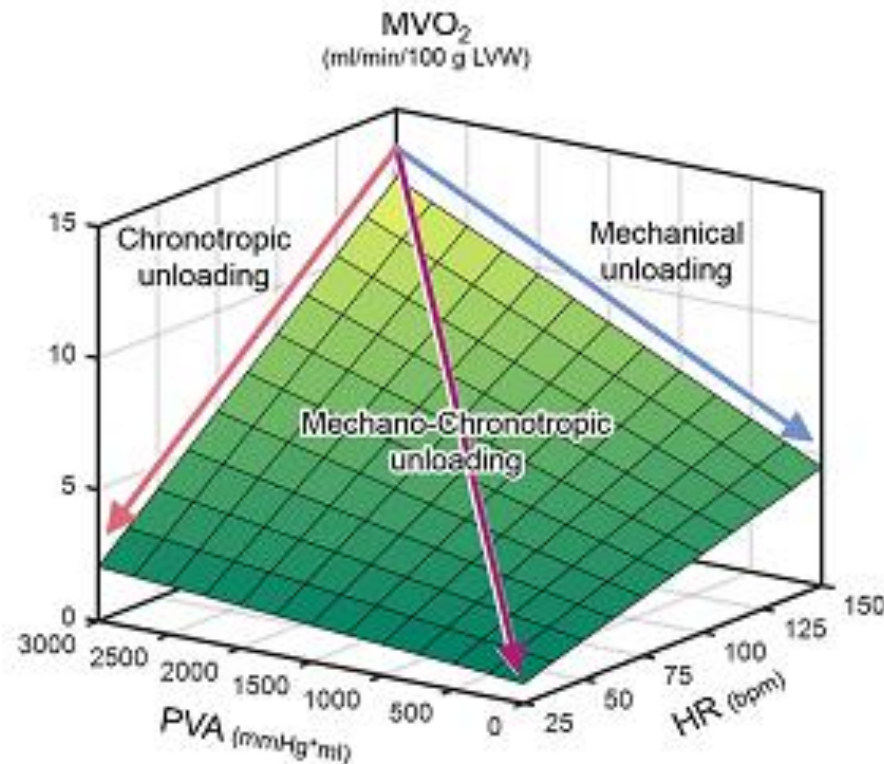


What's Next?

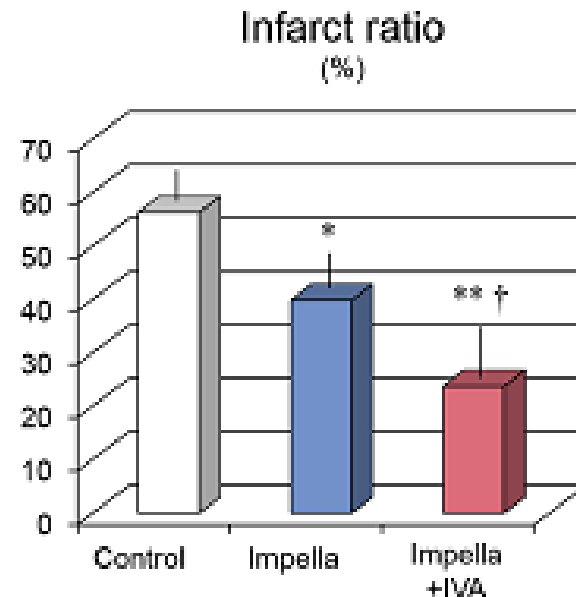
Impellaに徐拍薬を追加することでさらに！

Mechano-chronotropic Unloading During the Acute Phase of Myocardial Infarction Markedly Reduces Infarct Size via the Suppression of Myocardial Oxygen Consumption

Genya Sunagawa¹ · Keita Saku² · Takahiro Arimura¹ · Takuya Nishikawa¹ · Hiroshi Mannoji¹ · Kazuhiro Kamada¹ · Kiyokazu Abe³ · Takuya Kishi² · Hiroyuki Tsutsui¹ · Kenji Sunagawa⁴



- Dog
- 3 hrs MI and 3 hrs reperfusion
- Treatment started from 1 hr after MI
- Partial support with Impella CP

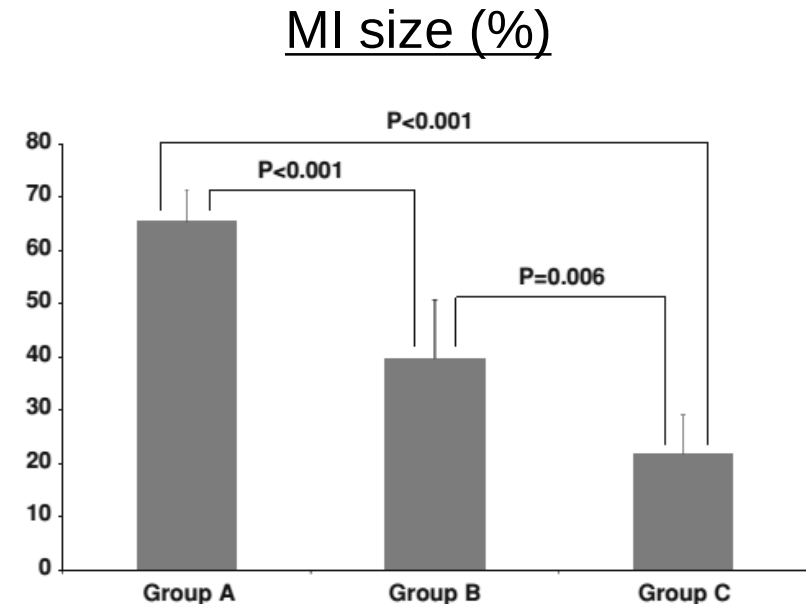
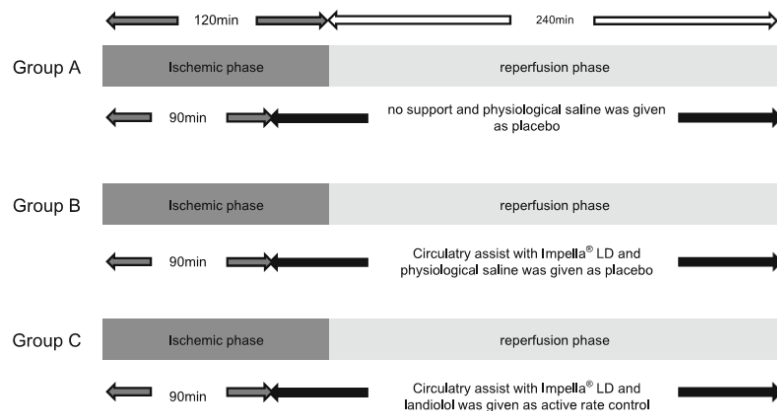


Impellaに超短時間型 β 遮断薬静注を追加することでさらに！

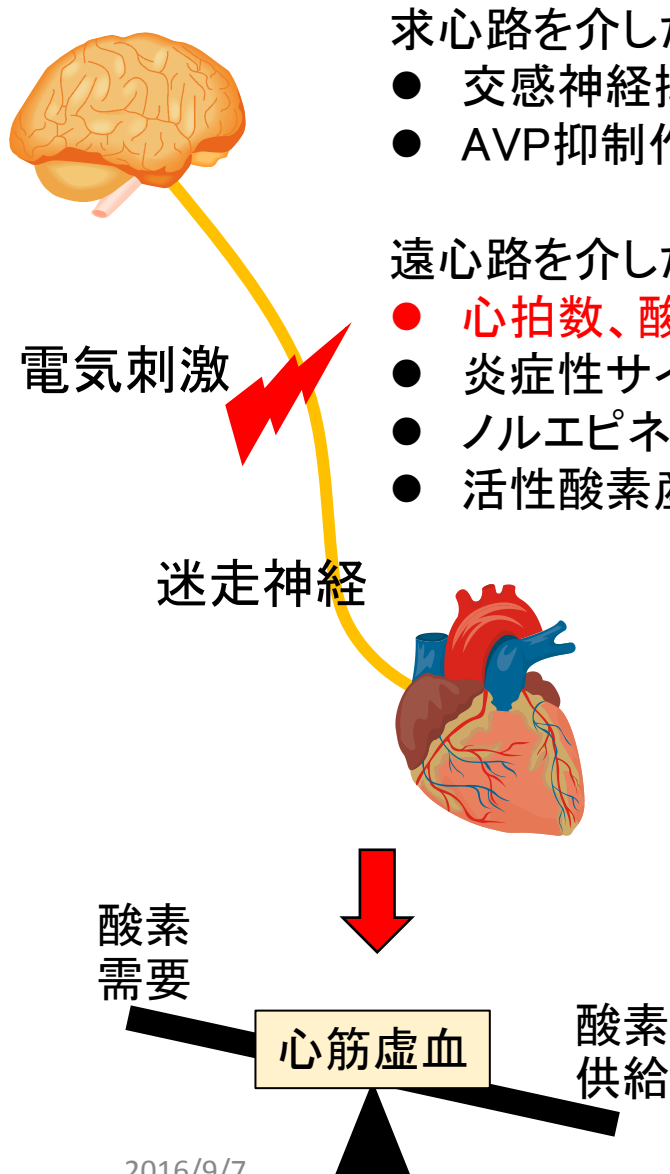
The effect of combined treatment with Impella[®] and landiolol in a swine model of acute myocardial infarction

Isamu Yoshitake · Mitsumasa Hata · Akira Sezai ·
Satoshi Unosawa · Shinji Wakui · Haruka Kimura ·
Kin-ichi Nakata · Hiroaki Hata · Motomi Shiono

- Swine
- 2 hrs MI and 4 hrs reperfusion
- Impella LD and landiolol 0.5 mg/kg/min



迷走神経刺激の著明な抗虚血効果



求心路を介した効果

- 交感神経抑制作用
- AVP抑制作用

遠心路を介した効果

- 心拍数、酸素消費の低下
- 炎症性サイトカインの低下
- ノルエピネフリンの低下
- 活性酸素産生の抑制

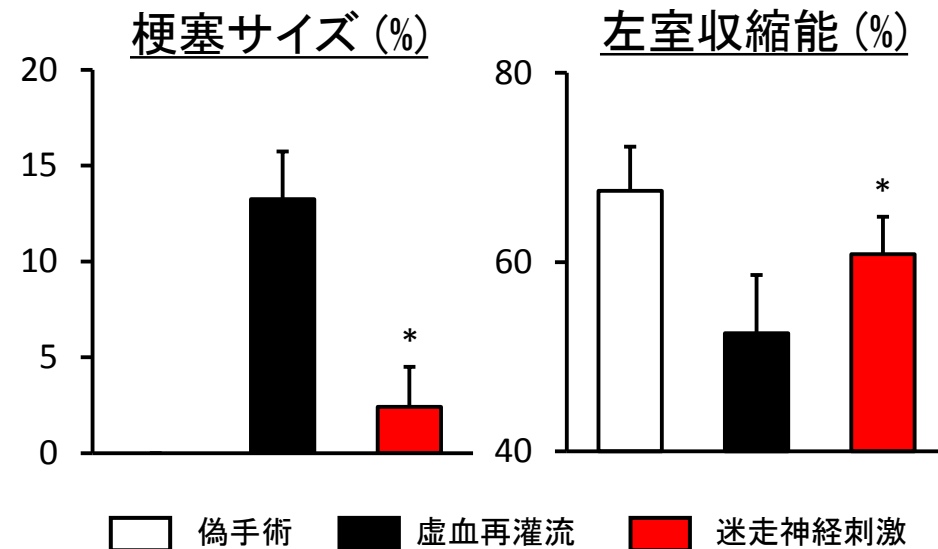
著明な梗塞サイズ縮小効果



虚血再灌流
(無治療群)



迷走神経刺激



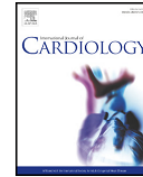
頸静脈的迷走神経刺激の有効性確立



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



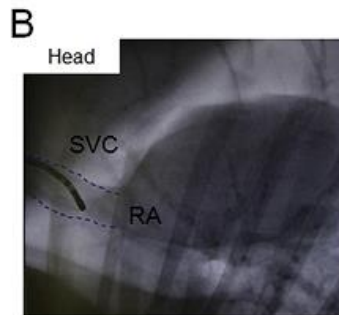
Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure

Takahiro Arimura^a, Keita Saku^{b,*}, Takamori Kakino^a, Takuya Nishikawa^a, Takeshi Tohyama^a, Takafumi Sakamoto^a, Kazuo Sakamoto^a, Takuya Kishi^c, Tomomi Ide^a, Kenji Sunagawa^b

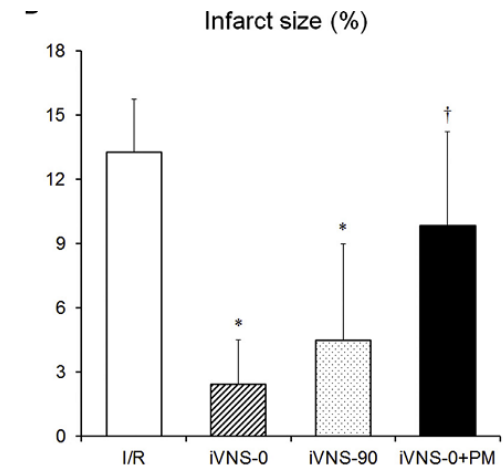
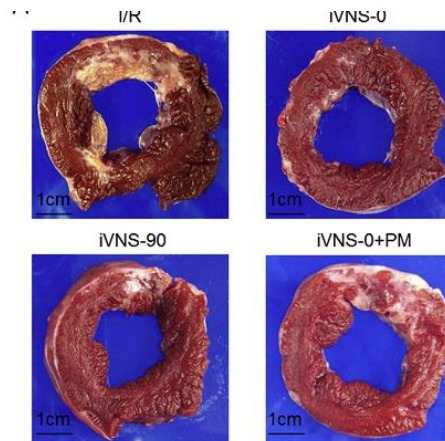
既存のペースングカテーテルによる上大静脈からの迷走神経刺激を急性期の2時間に行うことで徐拍効果、心筋梗塞サイズ縮小効果、心不全進行抑制効果を示した初めての論文



Anteroposterior view



Right lateral view (90°)



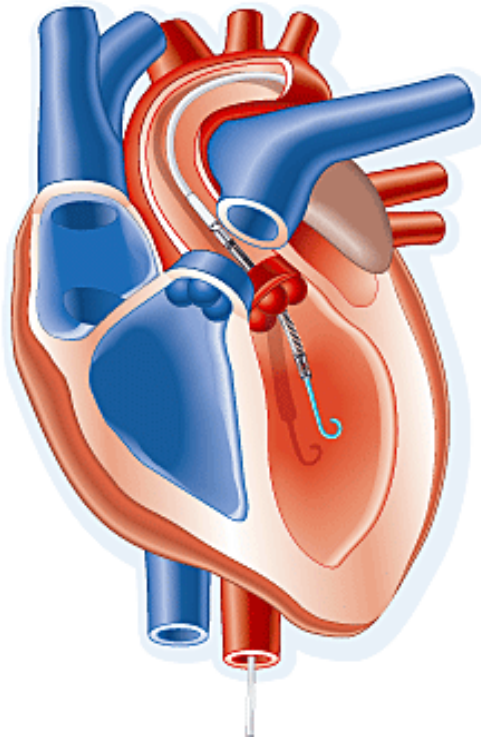
Impella + 頸靜脈的迷走神經刺激 (iVNS)



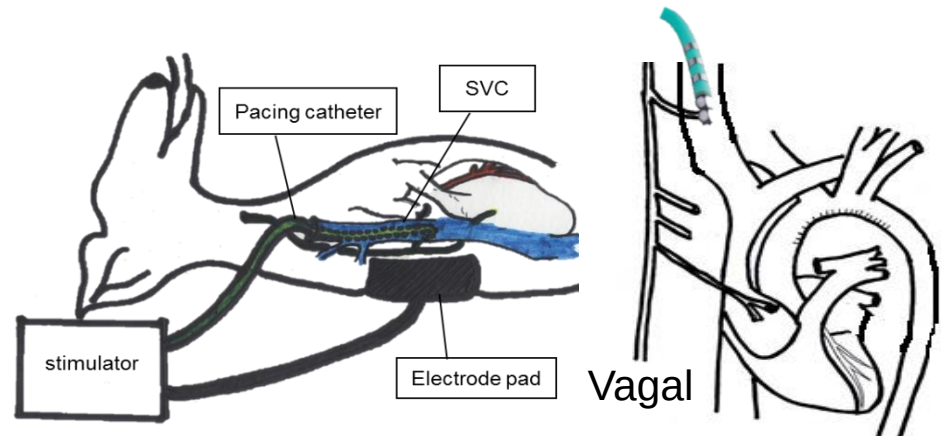
Mongrel dogs (15-18kg)

Transvascular LVAD

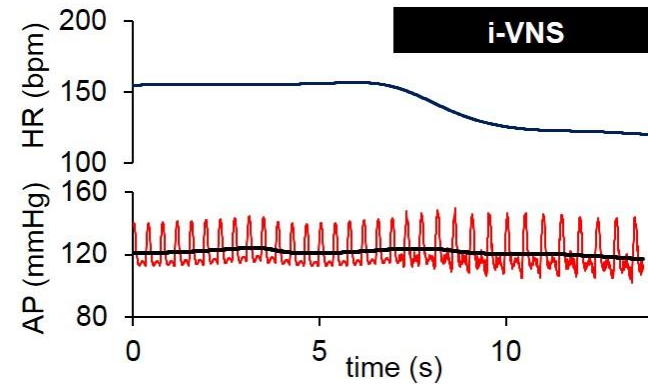
(Impella CP[®])



Transvascular VNS



10Hz, 2-5 Volts



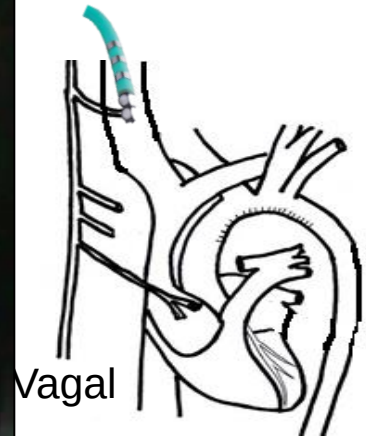
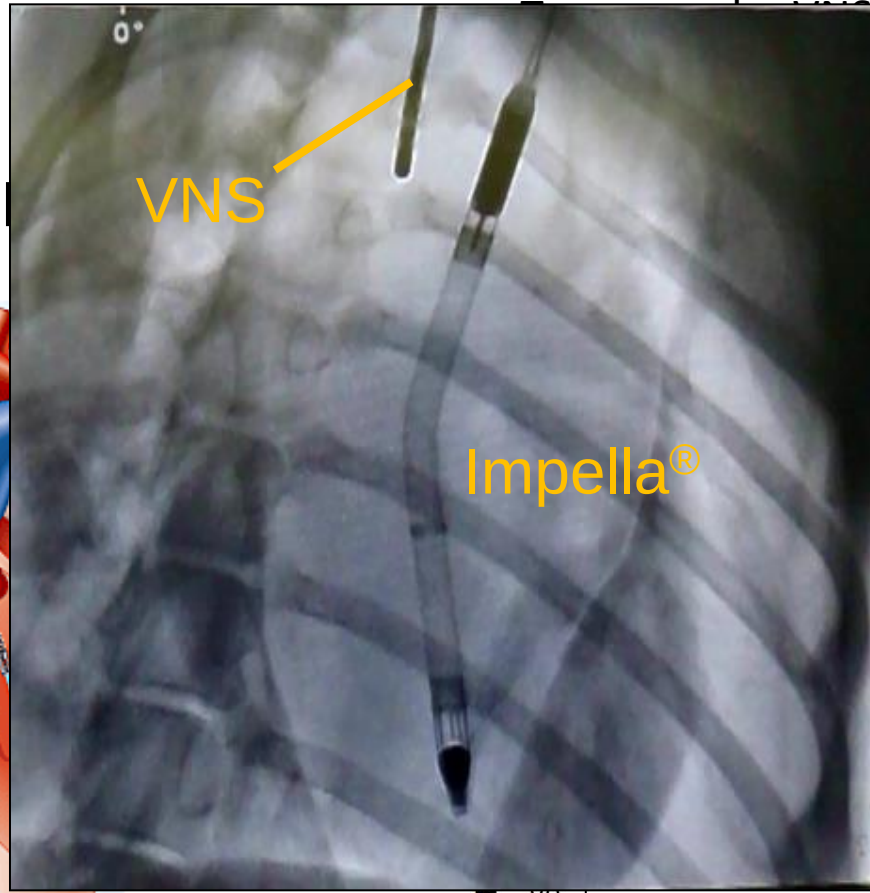
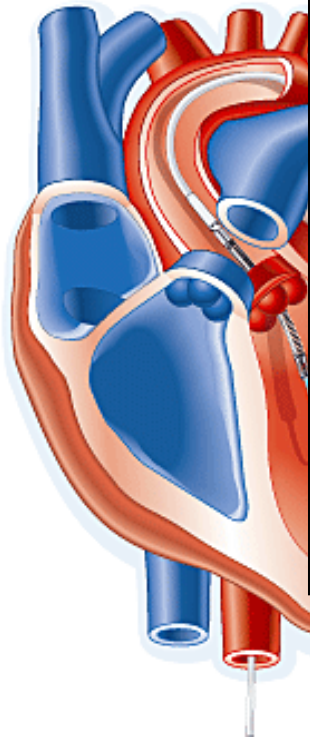
Impella + iVNS



Mongrel dogs (15-18kg)

Transvascular LVAD

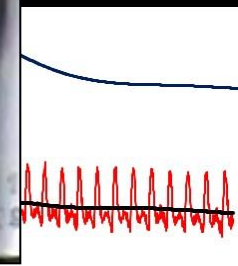
(Impella CP)



Vagal

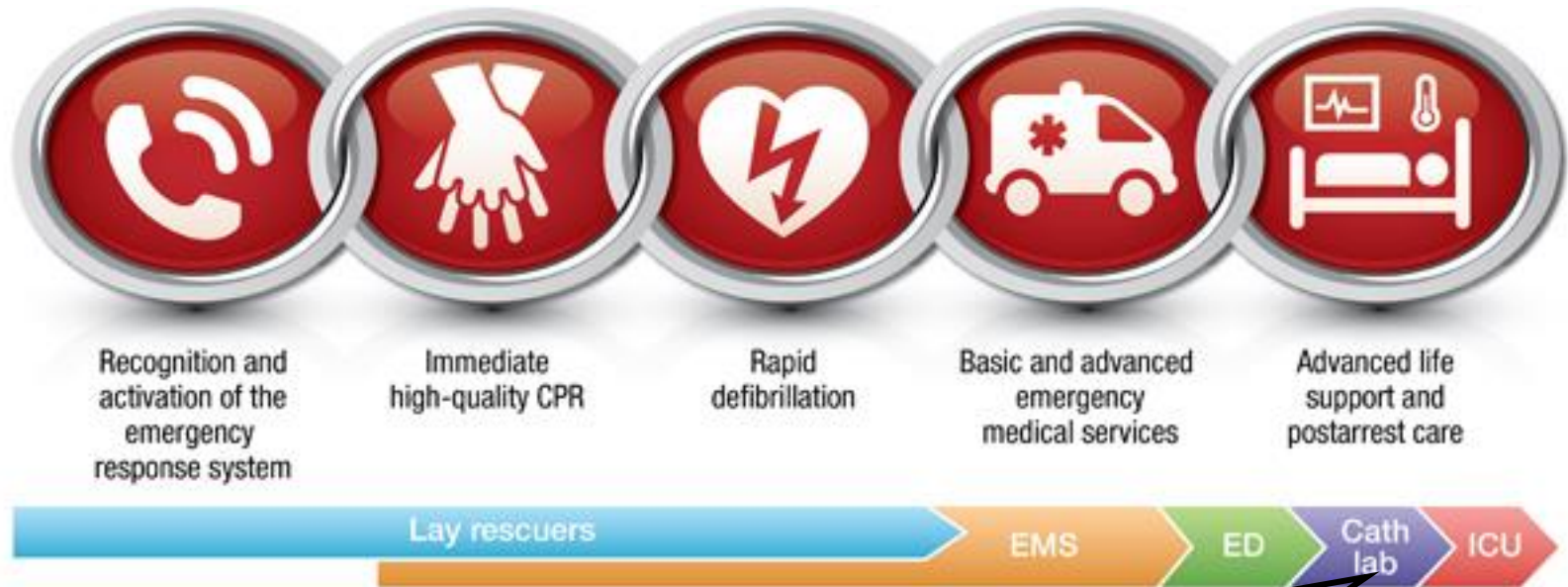
Hz, 2-5 Volts

i-VNS

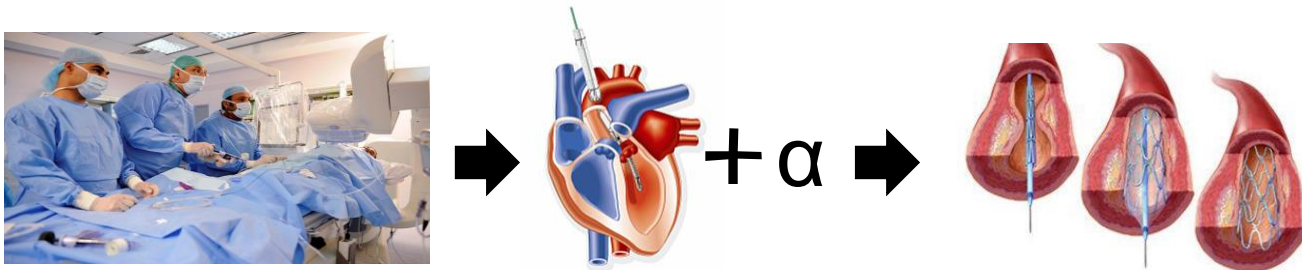


time (s)

心筋梗塞治療の未来



Door to Unloading and stimulation ?



まとめ

- 血行動態の生理学は臨床のcriticalな決定に直結する非常に大事な知識である。
- Impellaの導入により、その理解は一段と重要度を増している。
- 本日の発表スライドは御希望あれば共有します。



saku@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp



- 朔 啓太
- Cardiovascular Physiology and Innovation Group
- 循環動態アカデミー



<https://ivns.circ-dynamics.jp/>

<https://circ-dynamics.jp/>

循環動態アカデミー

Circulatory Dynamics Academy

循環動態アカデミーは基礎－臨床－テクノロジーを支えるあらゆる人々が臨床に生かせる心血管ダイナミクスの知識を学ぶことができる日本語 Web プラットフォームです。

- ・教育コンテンツの提供
- ・研究会の開催
- ・アカデミー会員の活動報告

などを行ない、この「知」をシェアしていきたいと思っています。



Webサイトへは上記QRコードよりアクセスしてください。

メンバー限定コンテンツとして講演スライドPDFをご覧いただけます。入会申込フォームからお申し込みください。後日パスワードをお送りいたします。

circ-dynamics.jp