

心筋梗塞研究会

座長: 中田 淳 先生

Basic of Circulatory Dynamics

～ ショック時の循環補助を最適化するための臨床血行動態学～

Keita Saku, MD, PhD

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University

レクチャースライドの共有にあたって

- 心筋梗塞研究会スライドを共有させていただきます。
- 本資料を個人もしくは院内勉強会資料以外で使用される場合はアカデミー事務局までご連絡ください。
- スライド内の動画をご希望の方、その他、ご質問などはinfo@circ-dynamics.jpまでお願いします。

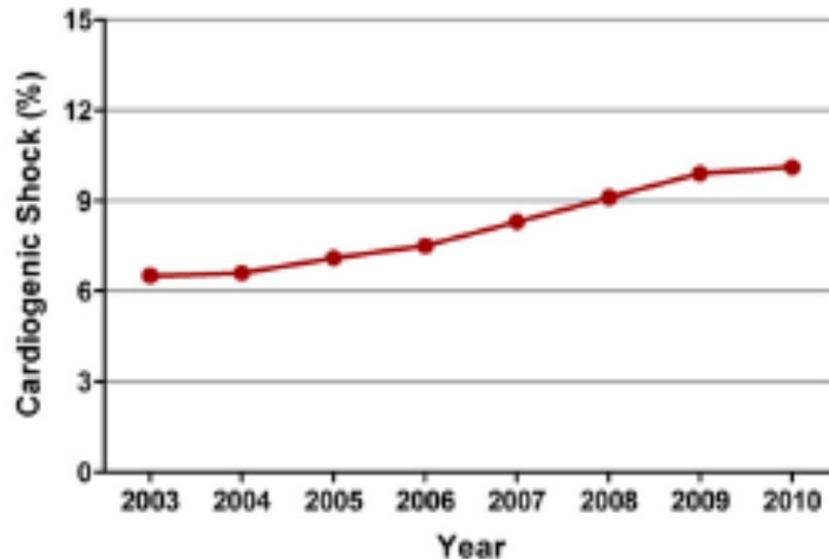
本日のAgenda

- ショック管理に必要な血行動態の基礎知識復習
- 循環補助デバイスが血行動態に及ぼす影響
- 新しい循環補助デバイス

百人会議システムで先生方の本音を聞きながら進めていきます！

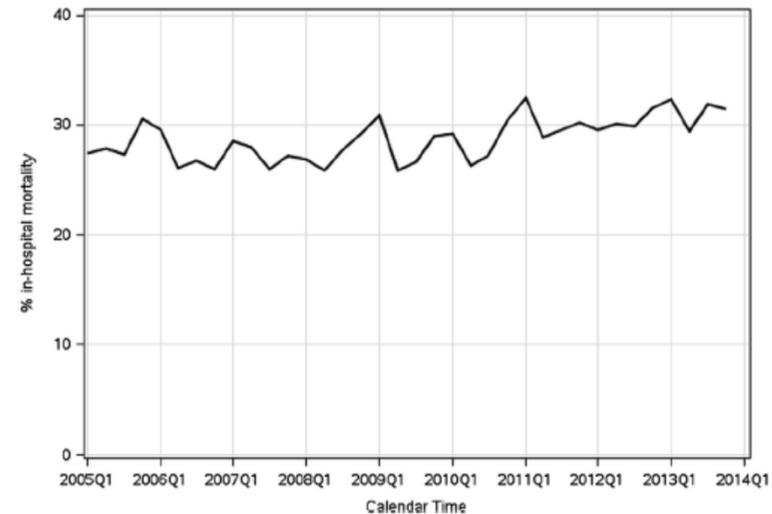
心原性ショック患者は予後不良

STEMI患者における心原性
ショックは増加している！



Kolte et al. JAHA 2014

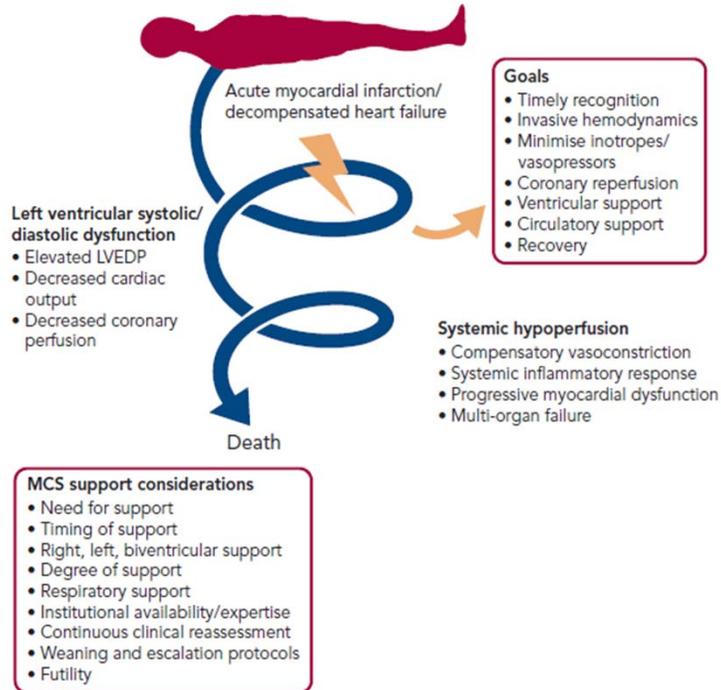
AMI-CS患者の院内死亡率
は改善していない！



Wayangankar et al. JACC Interv. 2016

心原性ショックと補助循環

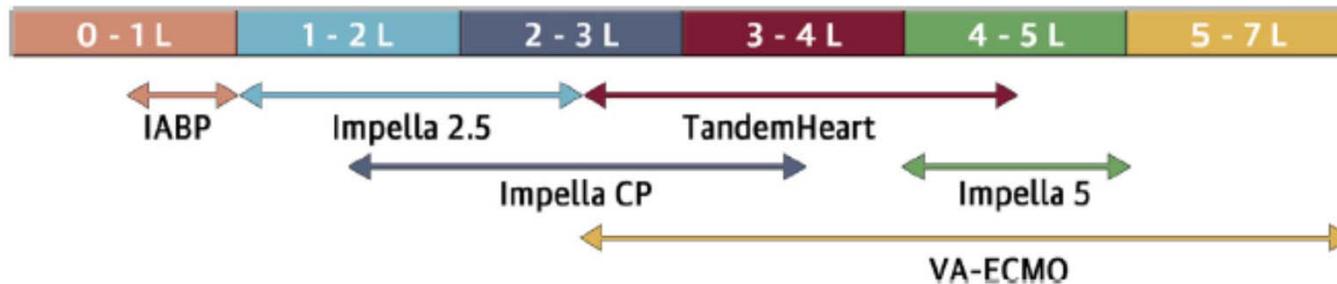
Cardiogenic shock pathophysiology and management



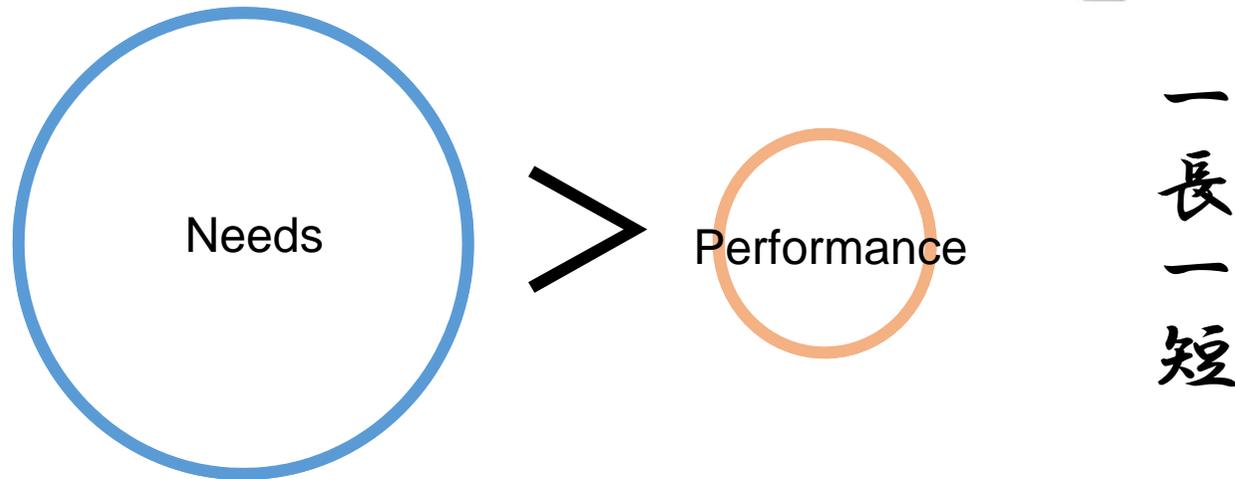
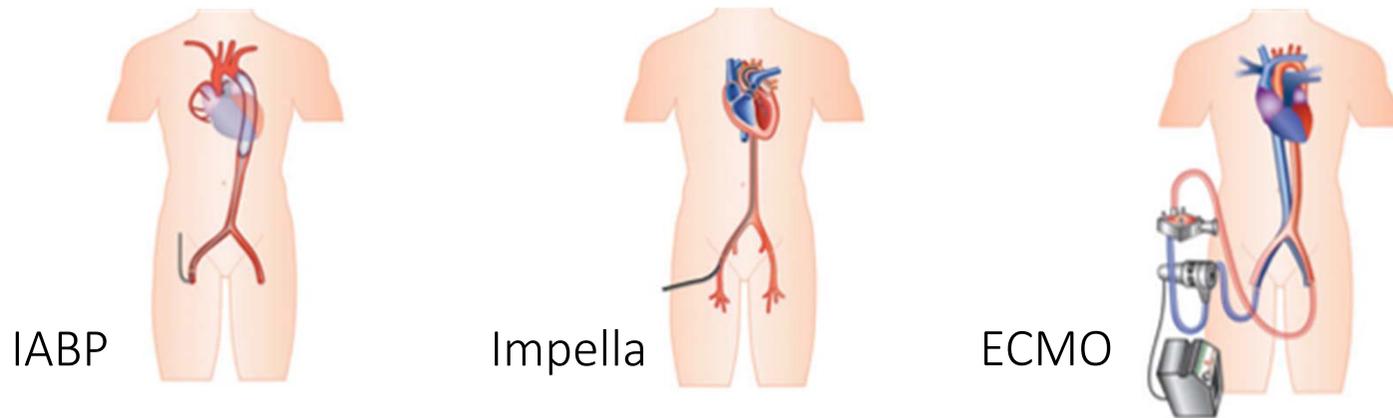
ショック時のデバイス

IABP	IMPELLA	TANDEMHEART	VA-ECMO
0.3-0.5 L/ min	1-5L/ min (Impella 2.5, Impella CP, Impella 5)	2.5-5 L/ min	3-7 L-min
Aorta	LV → AO	LA → AO	RA → AO
Weeks	7 days	14 days	Weeks
7-8 Fr	13-14 Fr Impella 5.0 - 21 Fr	15-17 Fr Arterial 21 Fr Venous	14-16 Fr Arterial 18-21 Fr Venous

最大流量



最適な使用 = 患者アウトカム



- 実臨床では、エビデンスだけで個々の症例への適応を決められない！
- 循環補助デバイス毎に特性(向き不向き)がある

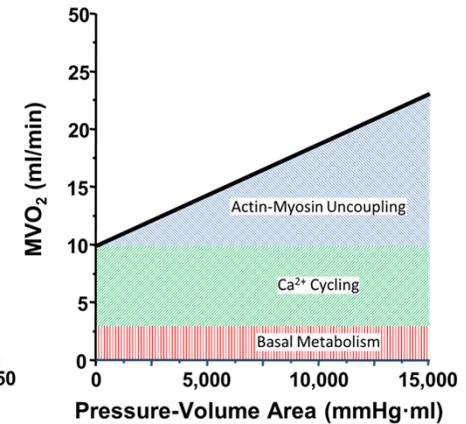
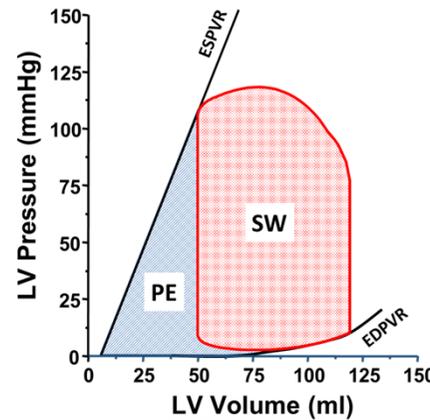
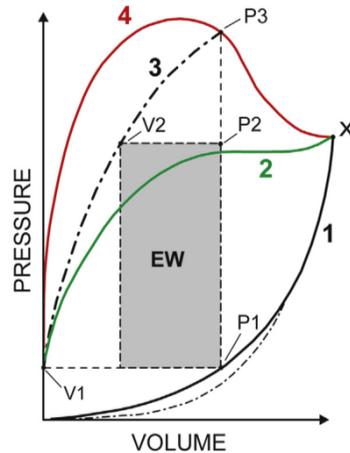
本日のAgenda

- ショック管理に必要な血行動態の基礎知識復習
- 循環補助デバイスが血行動態に及ぼす影響
- 新しい循環補助デバイスImpellaについて

マクロな心臓や血行動態の機能評価、モデル化は約30年前までにほぼ完成されている



Otto Frank
1865-1944



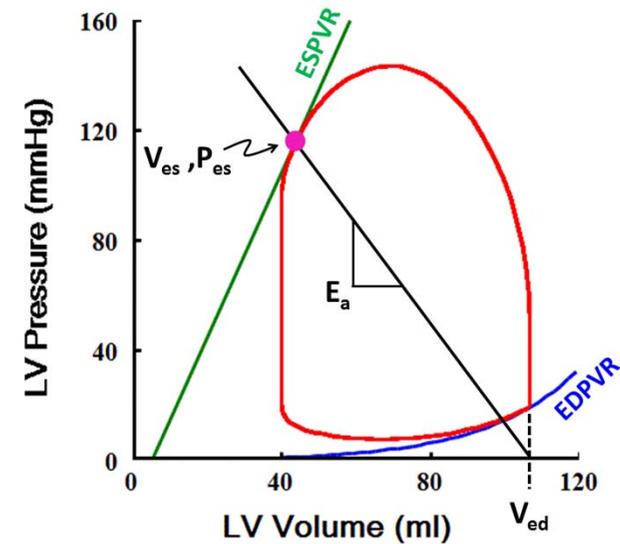
Kiichi Sagawa



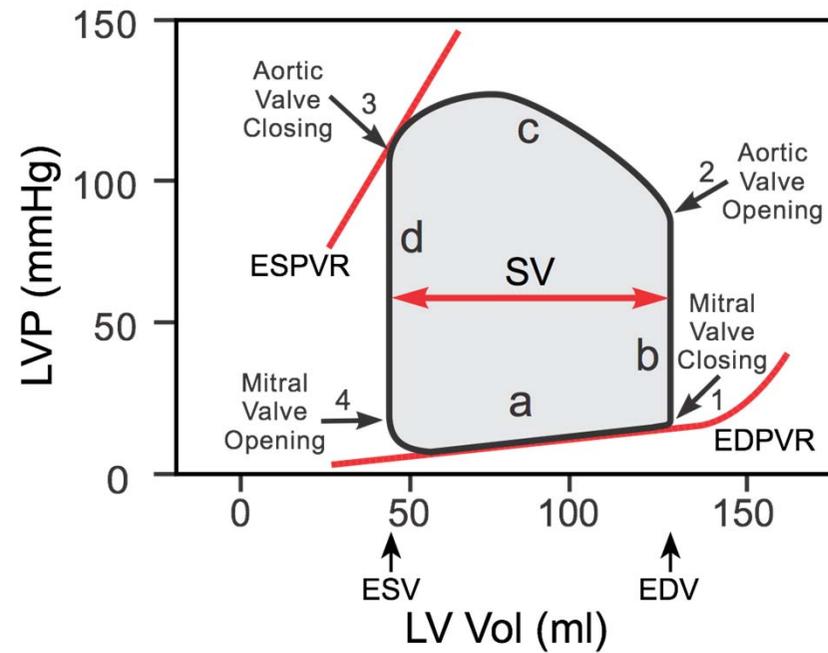
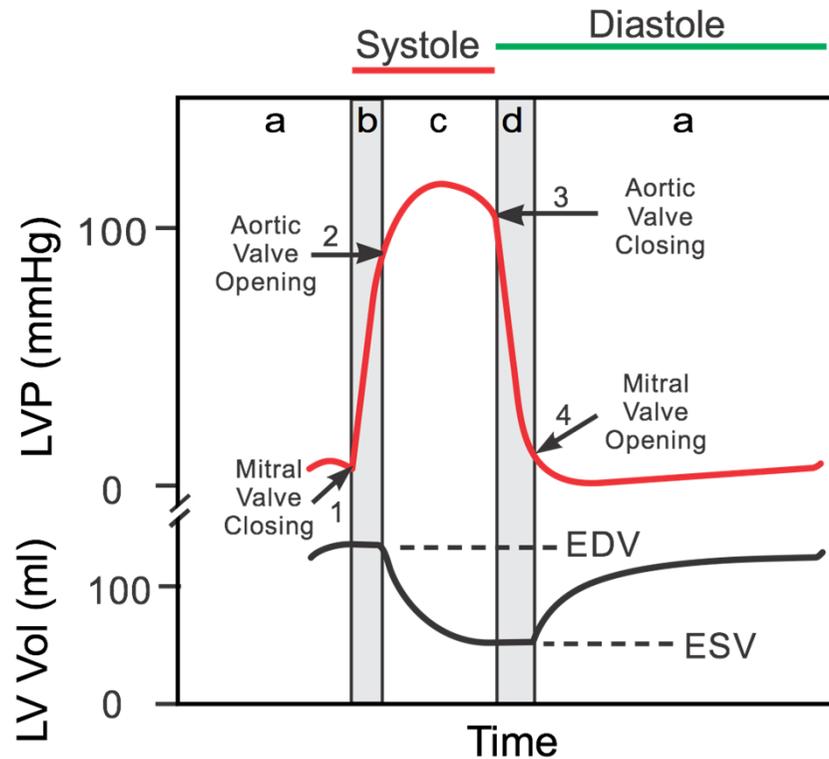
Hiroyuki Suga



Kenji Sunagawa

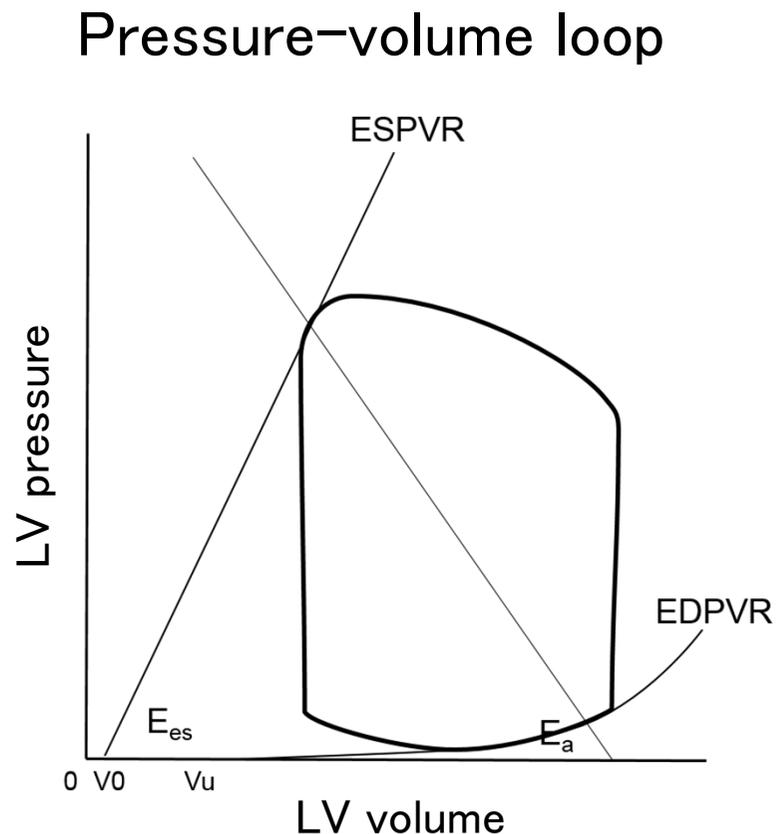


PV loop



ただ、記録してみても圧と容量の情報だけで特に理解は進まない！

PV loopを観察する意義

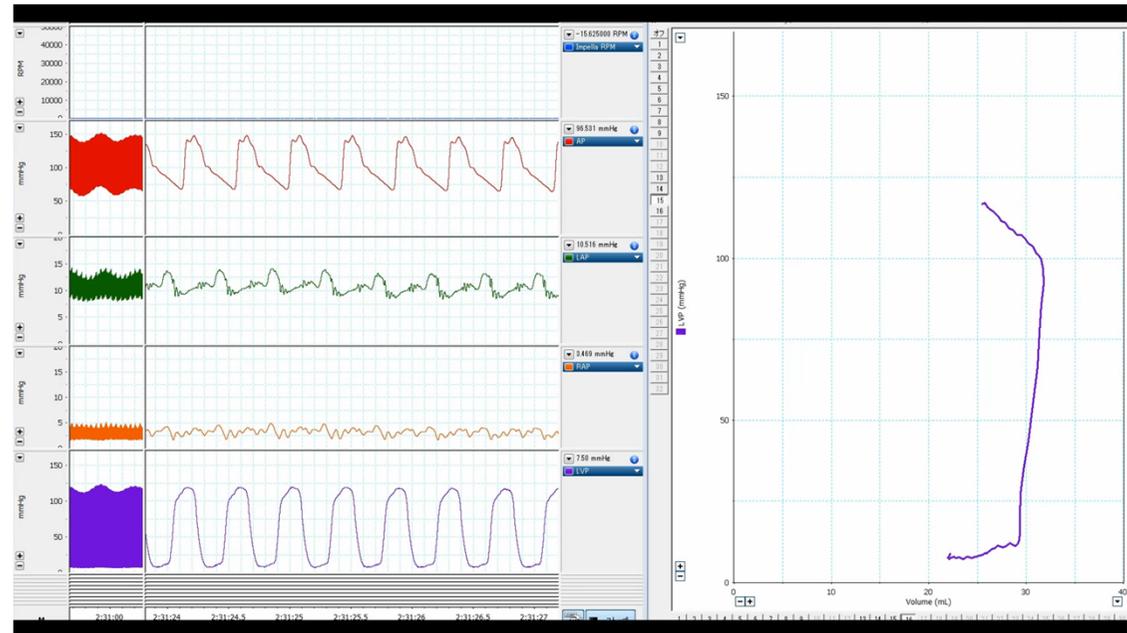
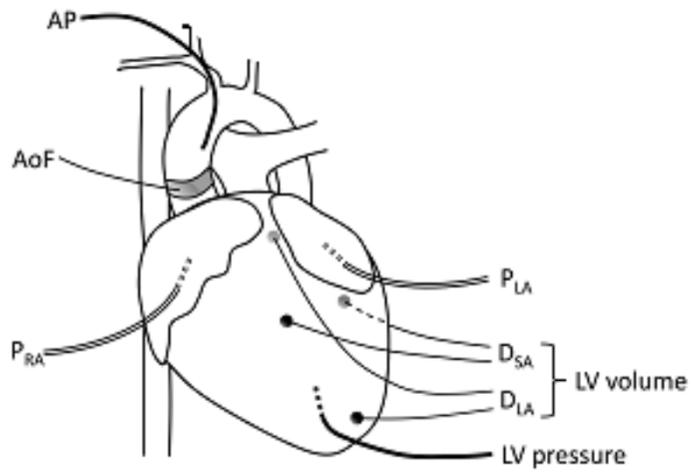


心臓の収縮性と
拡張性が定量化

心臓の前負荷と
後負荷が可視化

心臓の酸素消費
を反映

PV loopの取得方法



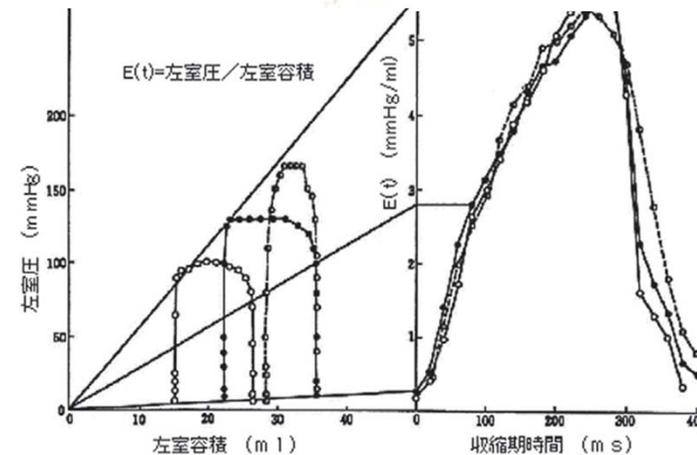
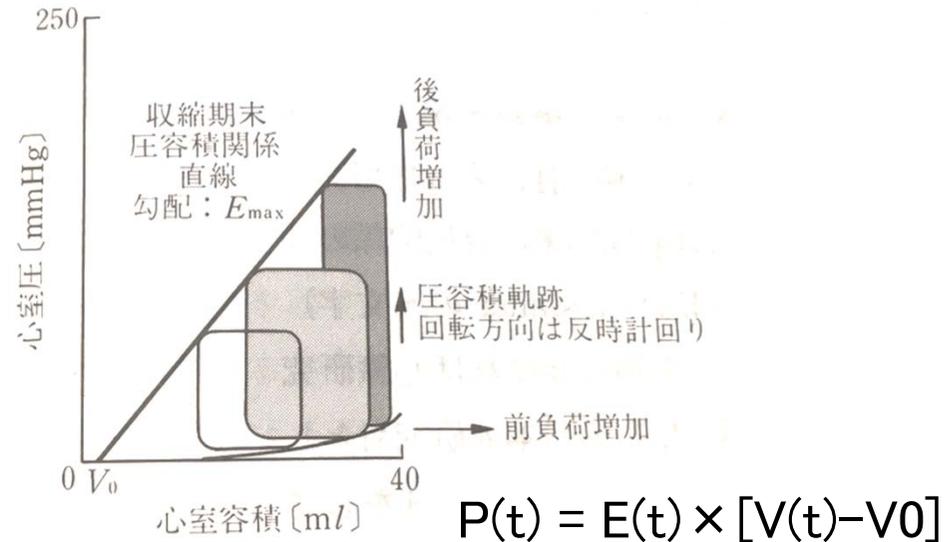
Sakamoto et al. AJP 2015

ESPVRの傾き $E_{es} = \text{心臓収縮性}$



菅 弘之 (1941-現在)

- 負荷様式を変えても最大の収縮期圧容量関係が変わらず直線が引ける。
- 心室の弾性率に着目し、時変弾性モデルへと展開させることで、見事に「心機能」を記述した。

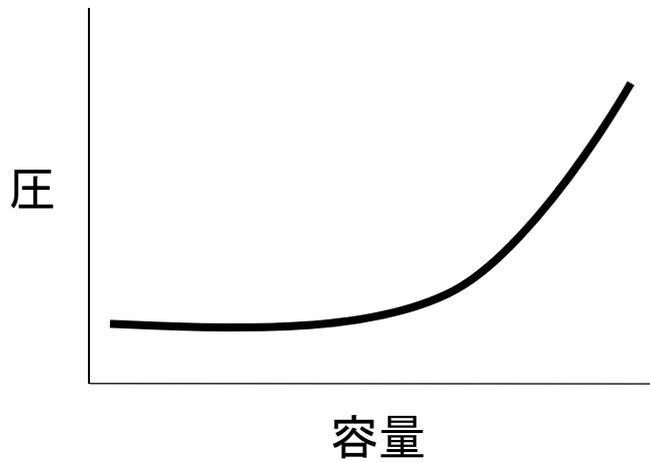
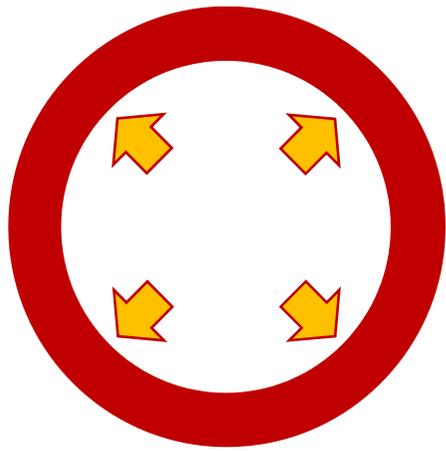


➡ 時変弾性モデル

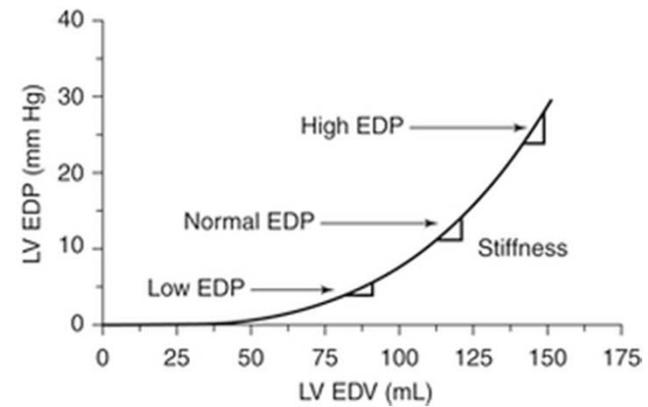
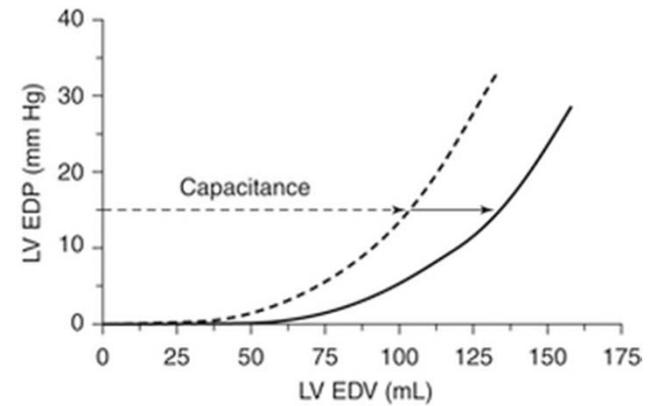
菅ら. 医用電子と生体工学. 1969

EDPVR = 拡張能

風船の硬さ

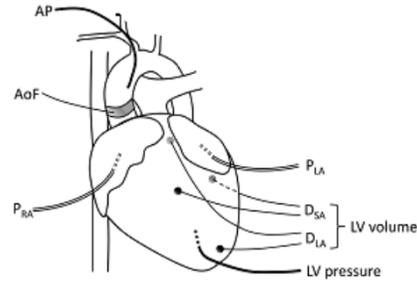


表現の仕方



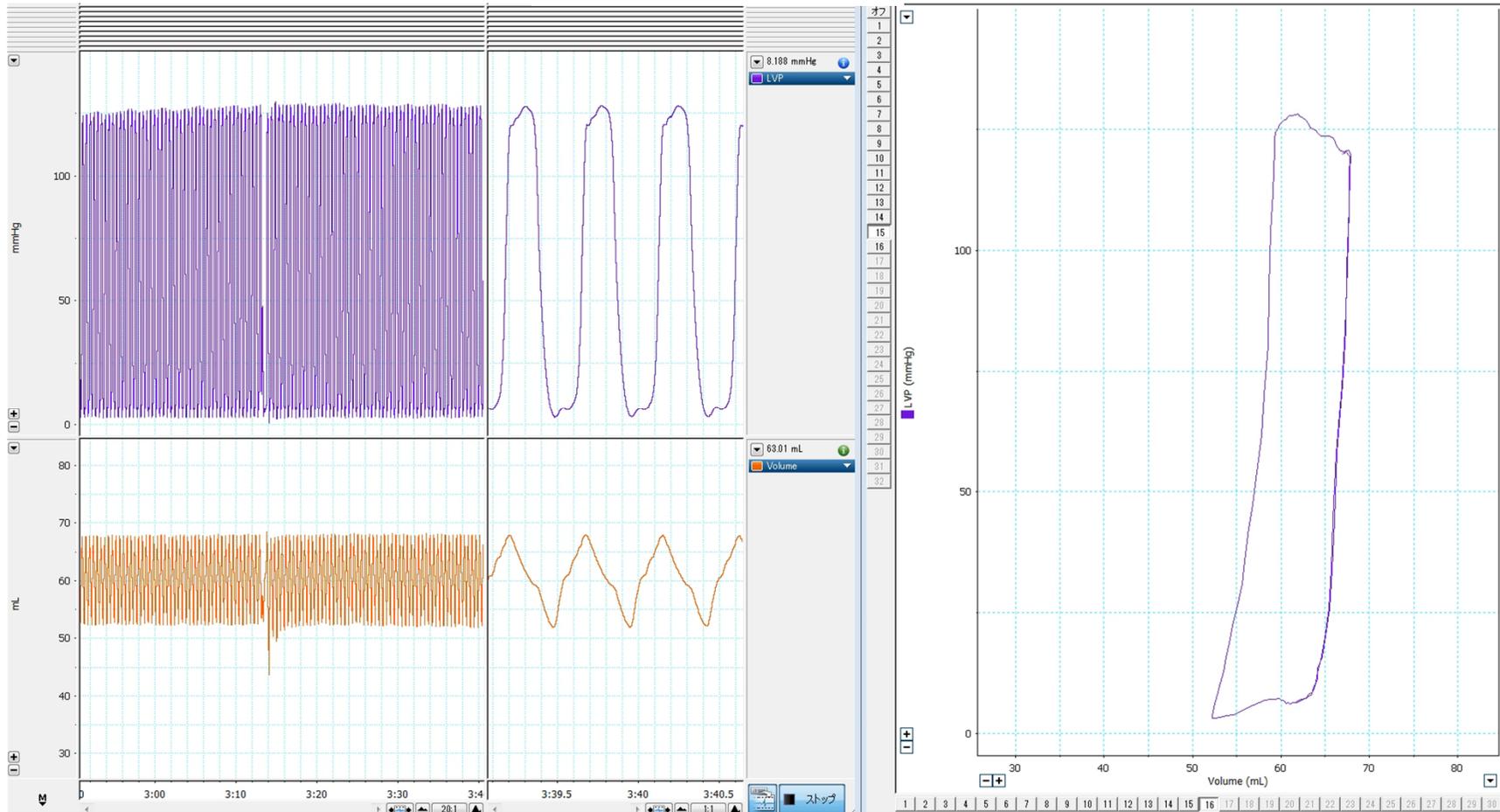
PV loopから得られる情報

IVC occlusion法



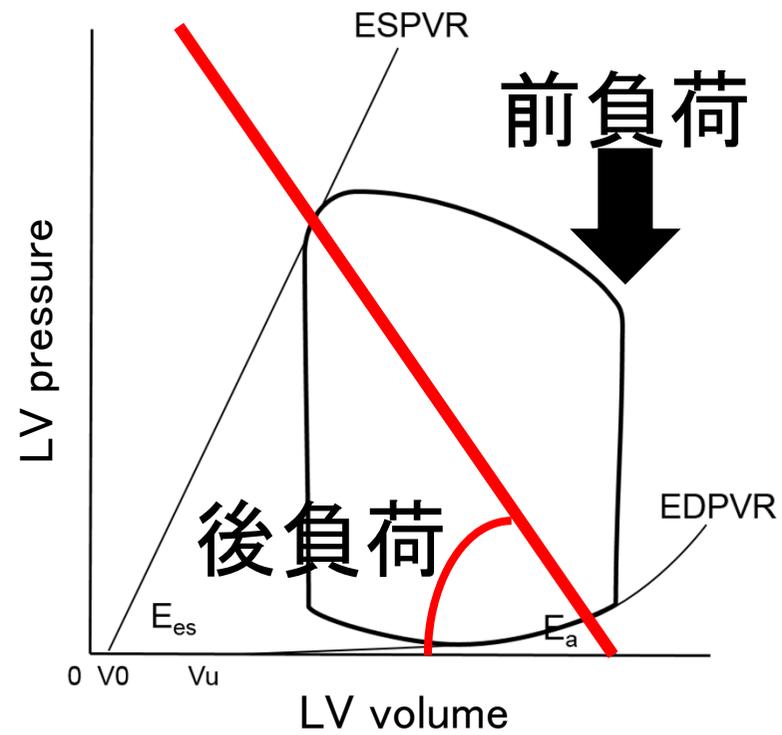
左室圧

左室容量



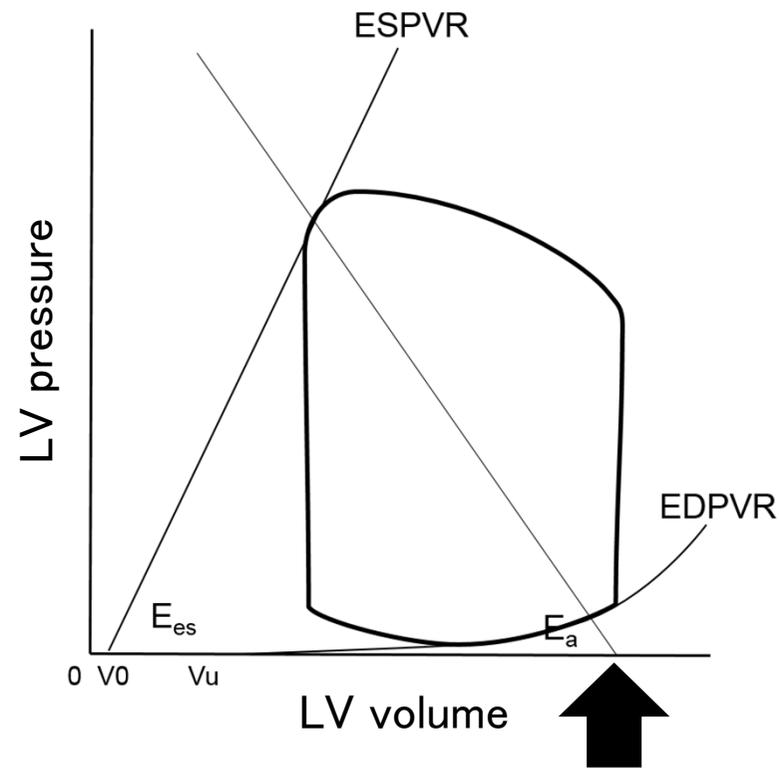
前負荷と後負荷

Pressure-volume loop



前負荷と後負荷

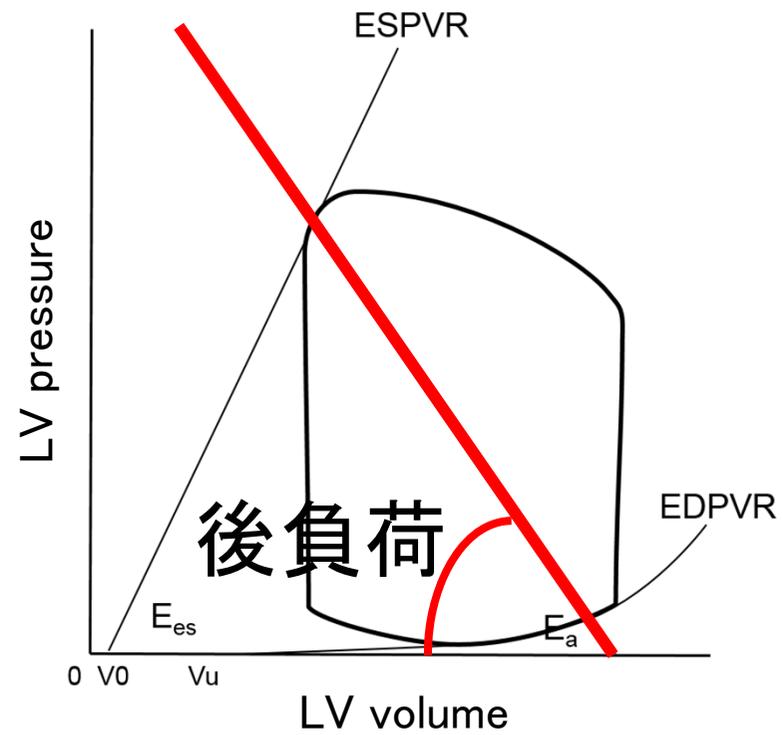
Pressure-volume loop



前負荷 = EDV

$E_a = \text{後負荷}$

Pressure-volume loop



$E_a = \text{後負荷}$

1心拍における血管抵抗みたいなもの

$P_m = R \cdot F$... 血圧と血管抵抗、心拍出の関係

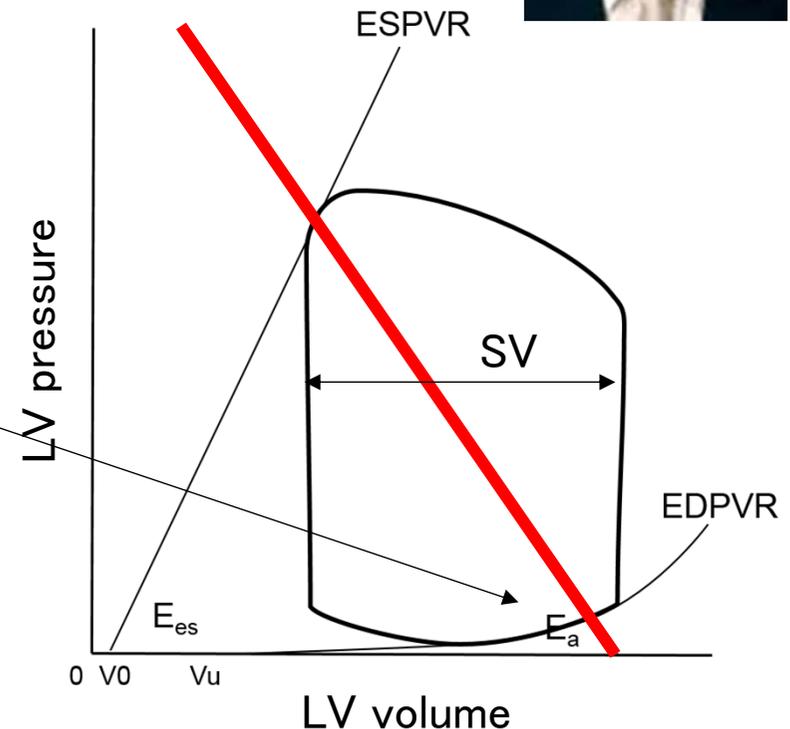
$$F = SV \cdot HR$$

$P_m \doteq P_{es}$ と近似、

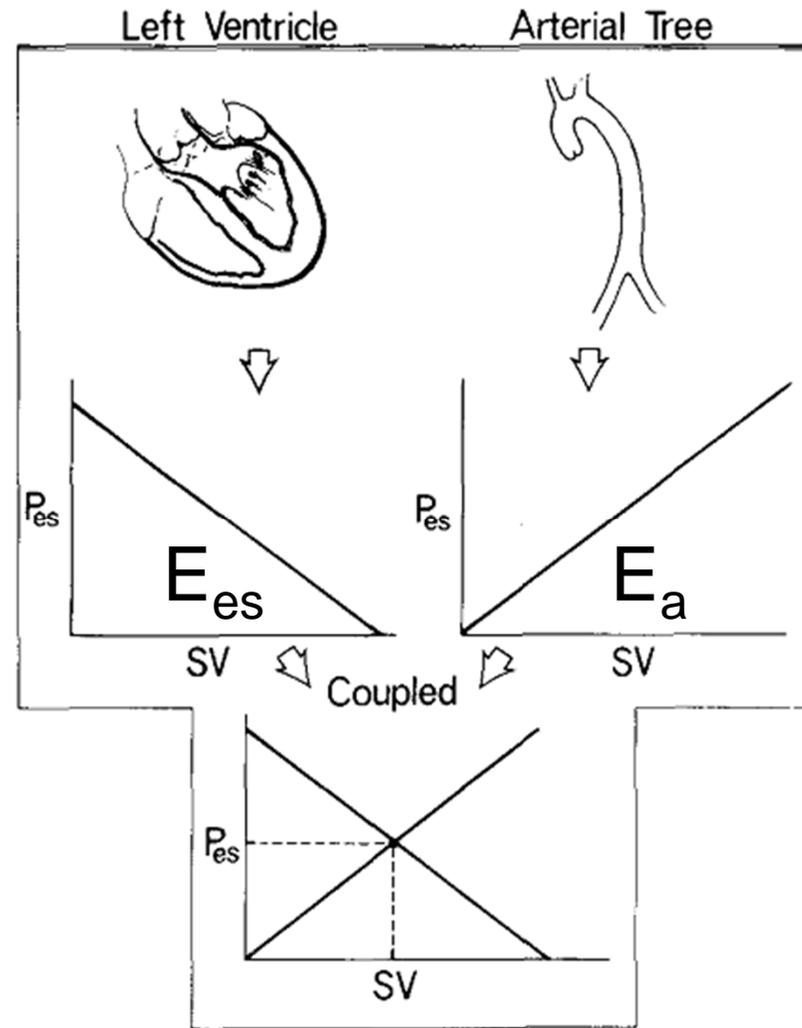
$$P_{es} \doteq R \cdot SV \cdot HR \\ = (R \cdot HR) \cdot SV$$

ここで $R \cdot HR$ は収縮末期圧・1回拍出量関係の直線の傾きであり、心室に対する実効的な「後負荷」の指標となる。これを実効動脈エラスタンス(E_a)と定義すると

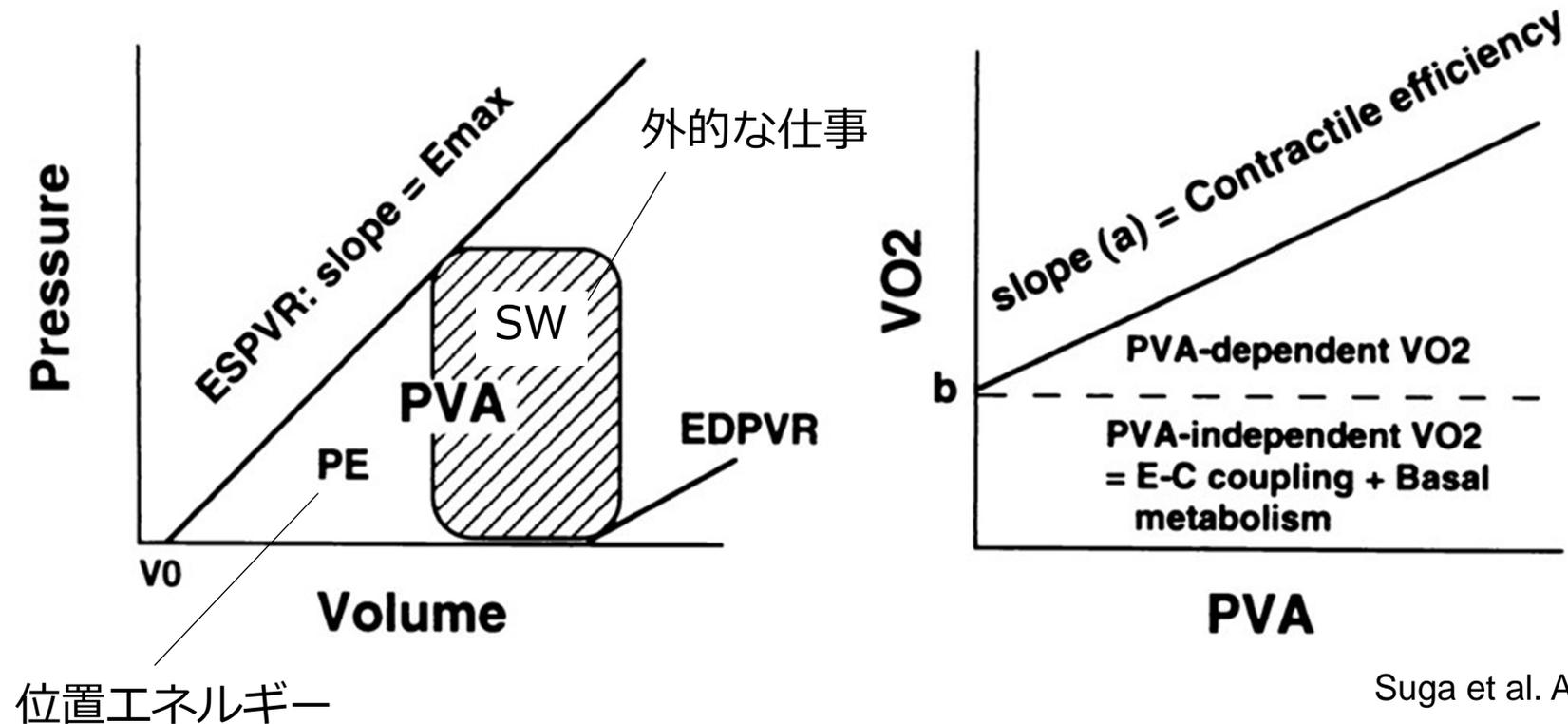
$$P_{es} = E_a \cdot SV$$



心室-血管カフスリング



PVAと酸素消費



Suga et al. AJP 1981.

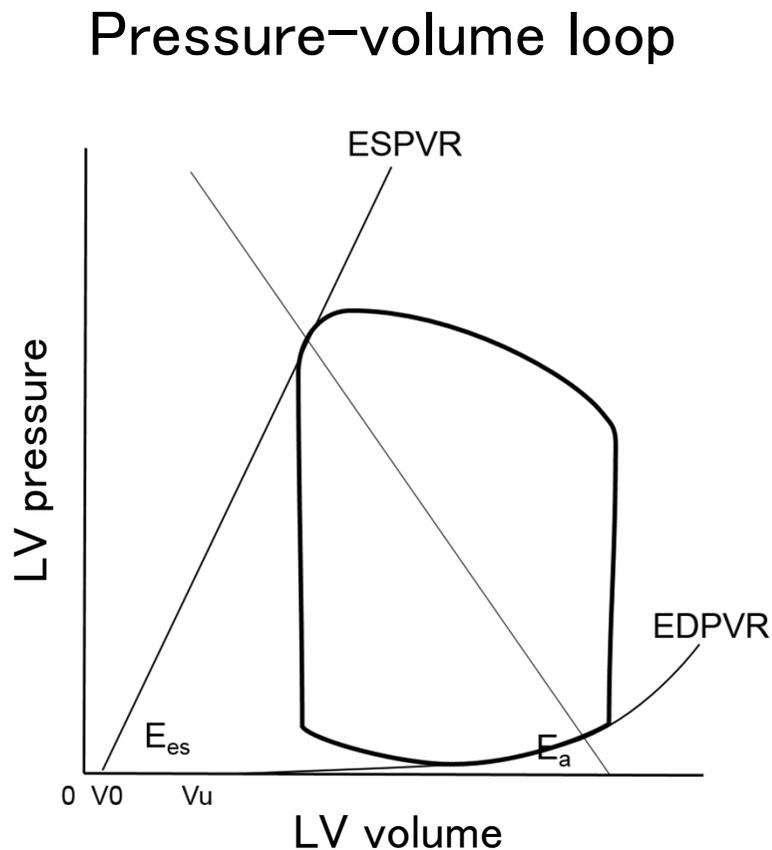
PVAの低下

= 心筋酸素消費の低下

= Impellaの理解にはとても重要

PV loopを観察する意義

ただの圧と容量のグラフが
「心臓の声を聴く」ツールになる



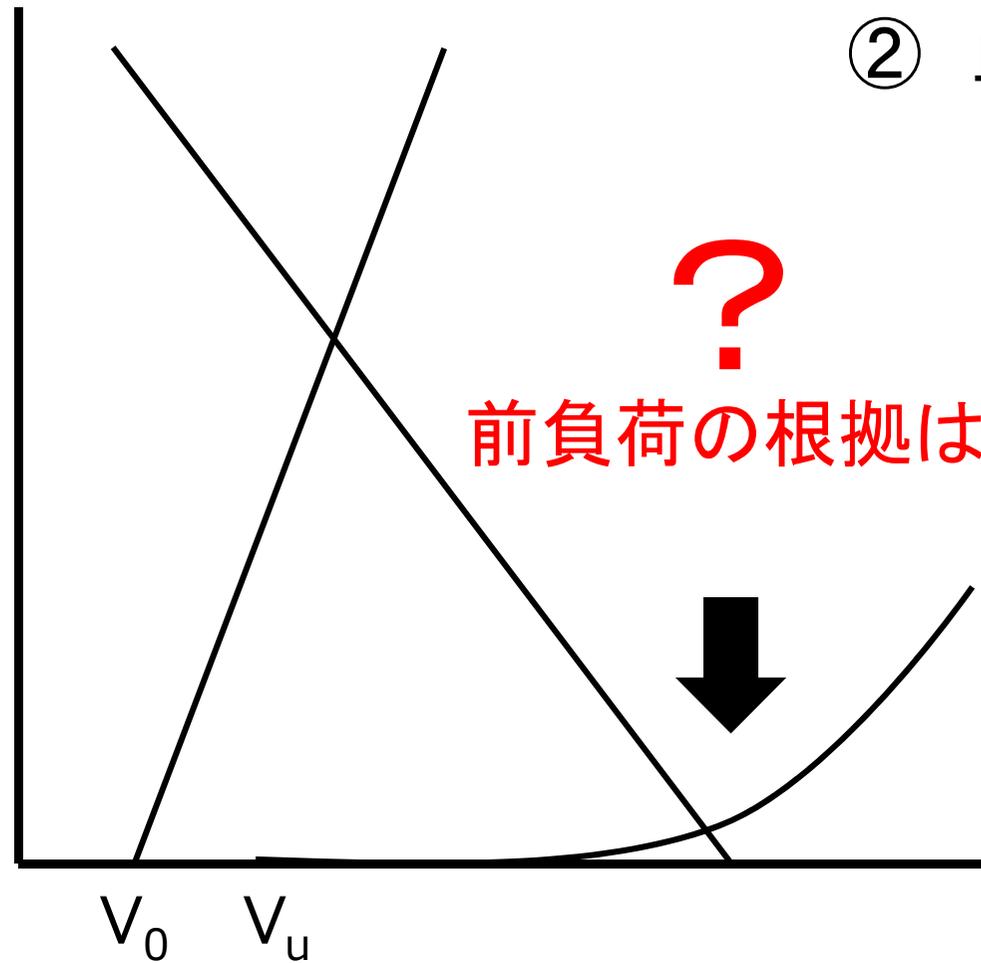
心臓の収縮性と
拡張性が定量化

心臓の前負荷と
後負荷が可視化

心臓の酸素消費
を反映

PV loopの弱点

- ① 心臓の性質
- ② 血管の性質



PV loopの弱点

**前負荷はPV loopだけの勉強では
決定できない！**

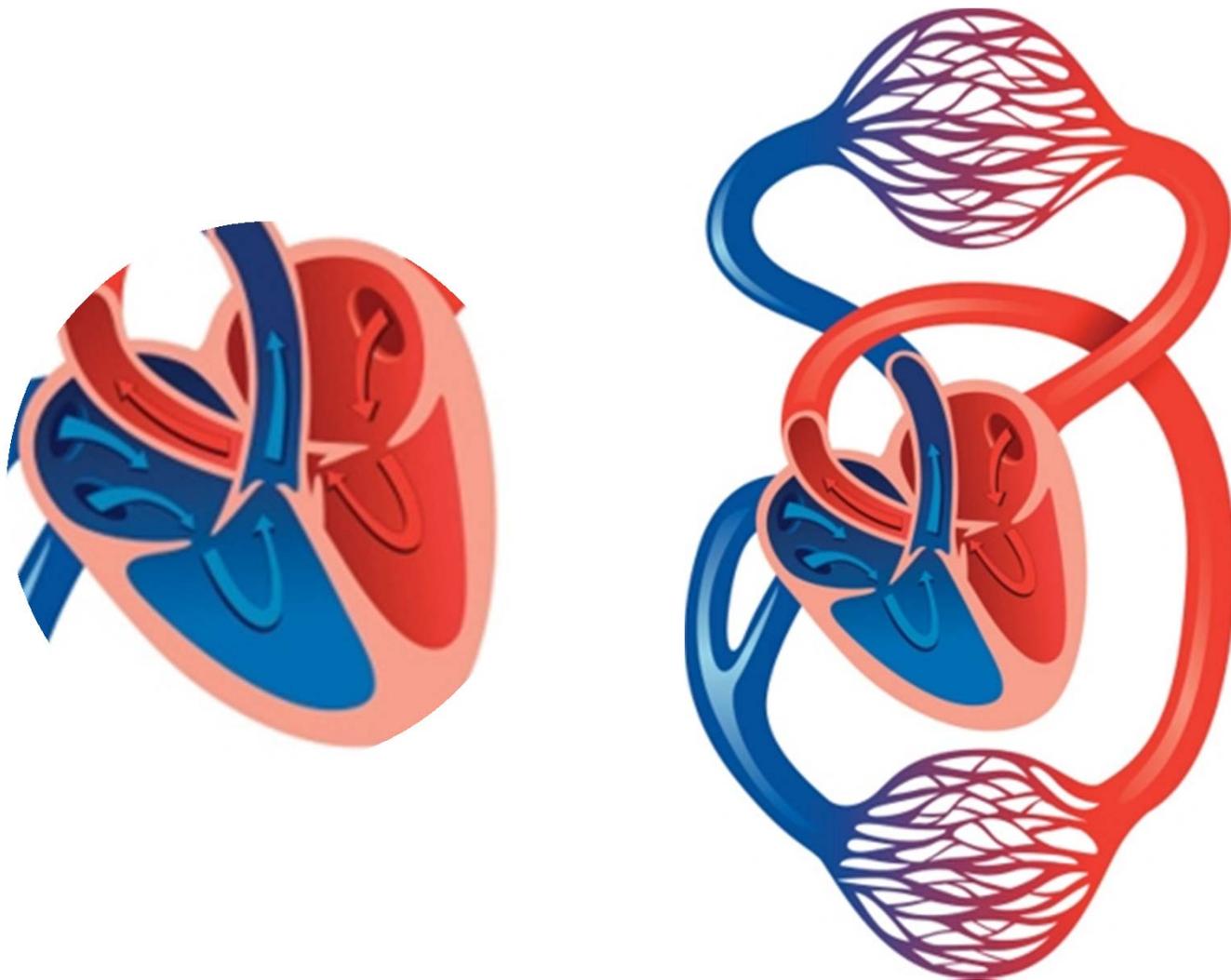


知識を血行動態に還元できない



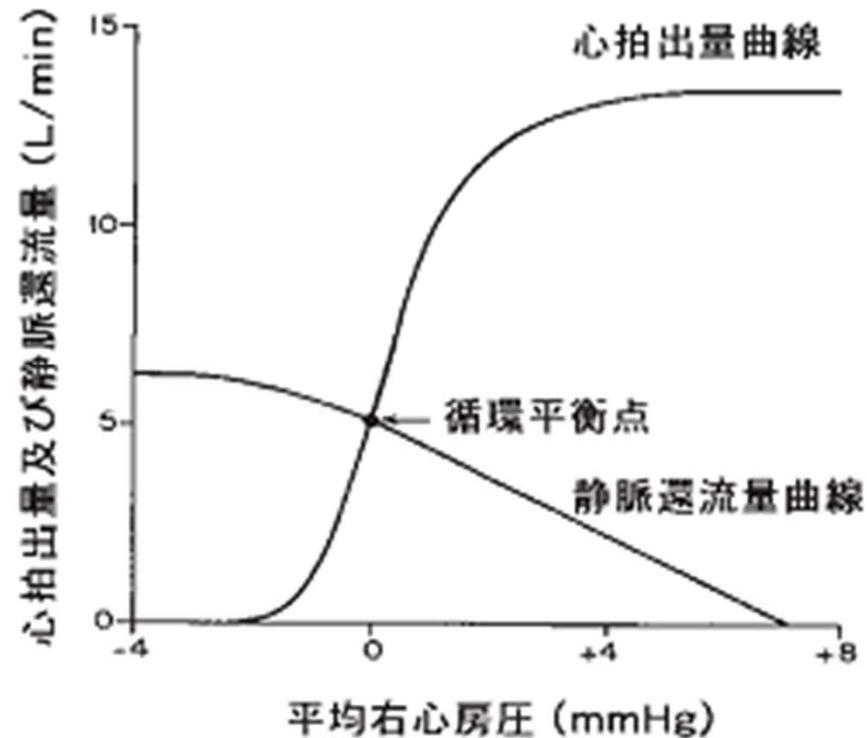
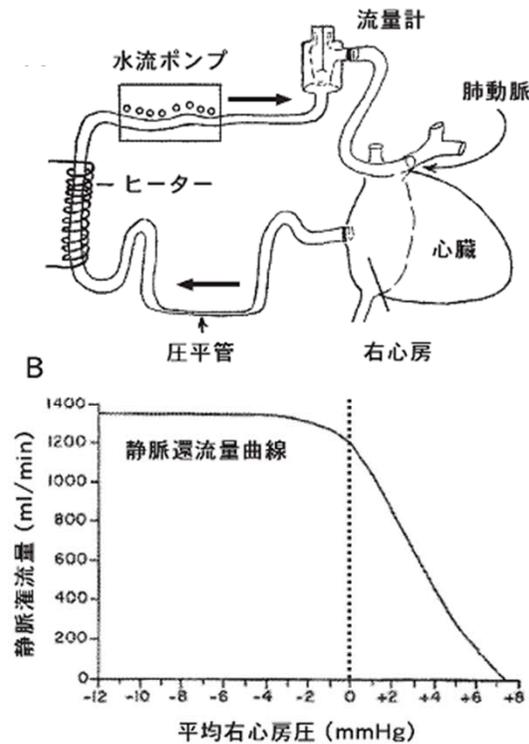
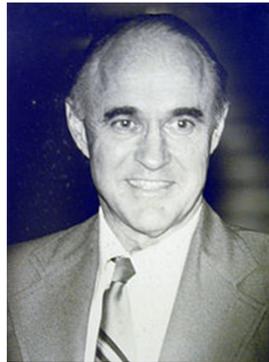
思ったより病態理解の役に立たない

**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**

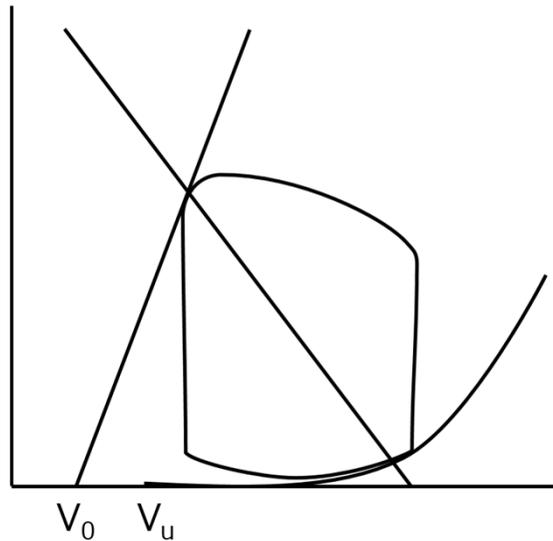


すでにガイトンが答えを出している

Arthur Guyton (1919-2003)



心拍出曲線はPV loopより導出される



$$P_{es} = E_{es} (EDV - V_0 - SV)$$

$$P_{es} = E_a \times SV$$

↓

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

↓

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

↓

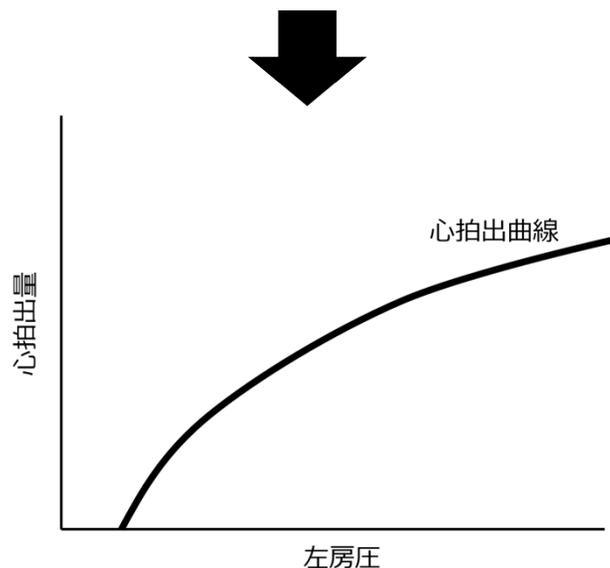
EF

$$CO = SV \times HR$$

EDVをEDVPRの式よりEDPで表す

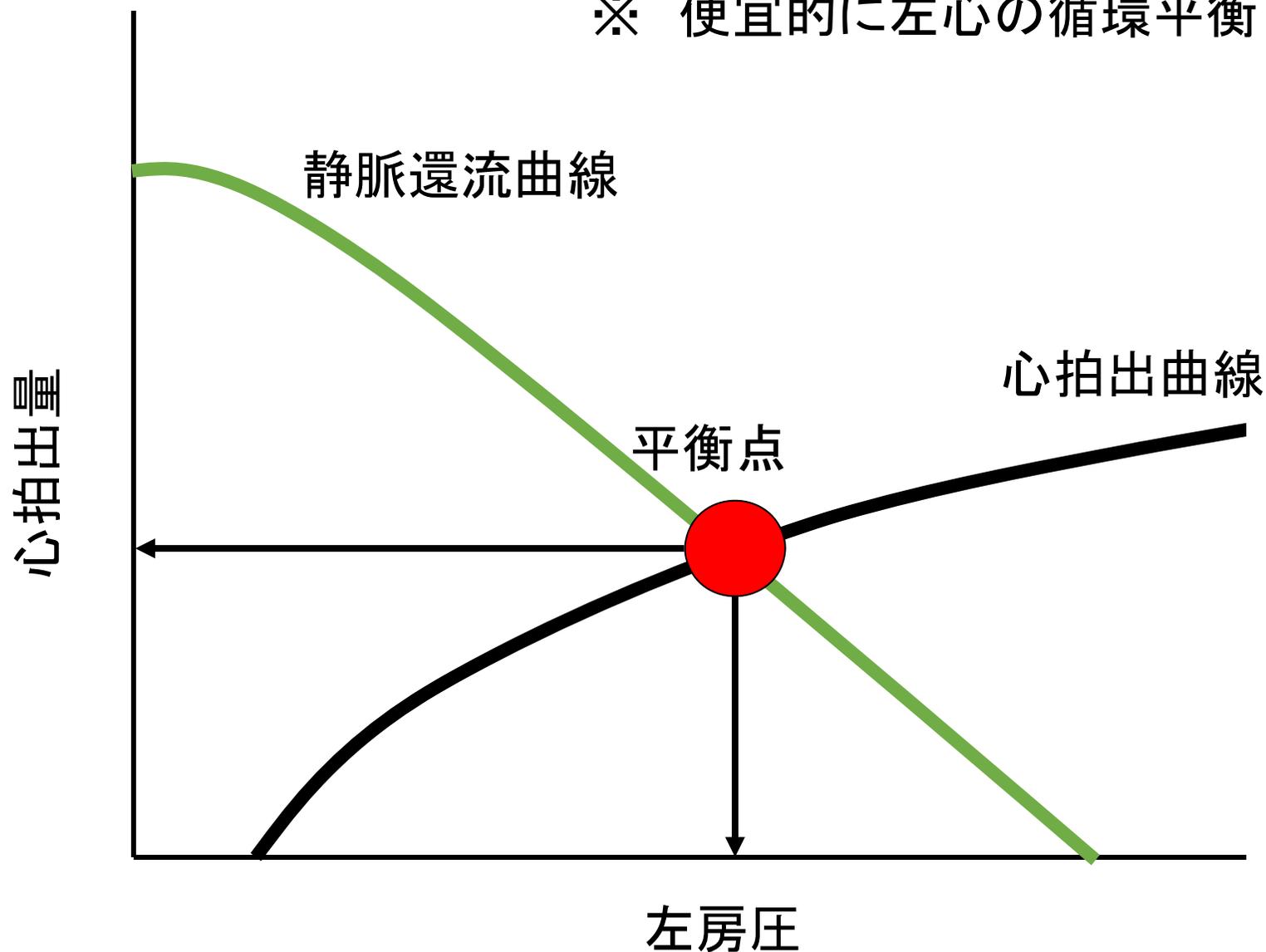
↓

$$CO = S \times (\log(LAP - F) + H)$$



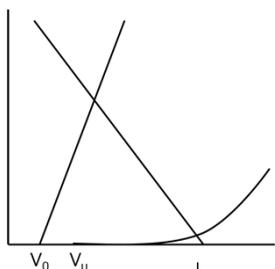
着目したい心室のみの循環平衡

※ 便宜的に左心の循環平衡



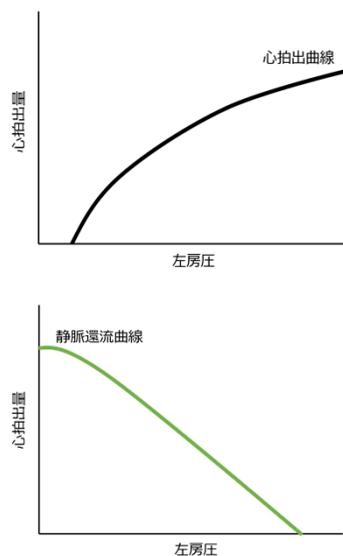
血行動態の決まり方

心室と血管の
性質

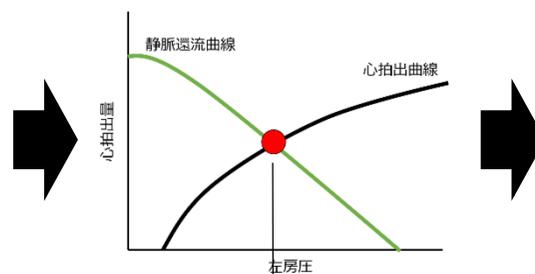


この時点では前負荷は定義できない！

心機能曲線
+
静脈還流

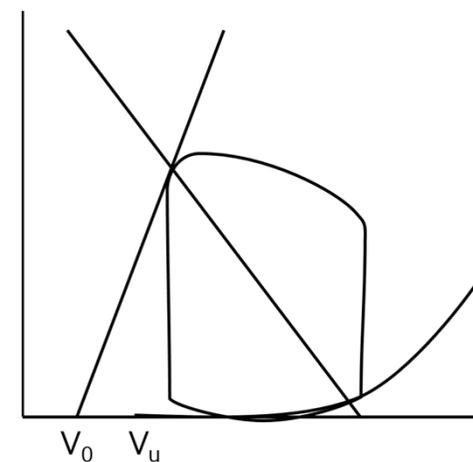


循環平衡



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



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？

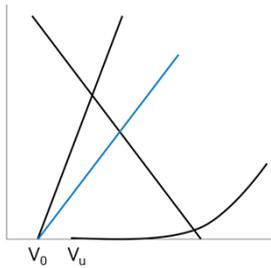
$$SV = E_{es} / (E_{es} + E_a) \times (EDV - V_0)$$

心収縮低下時のPV loopと循環平衡

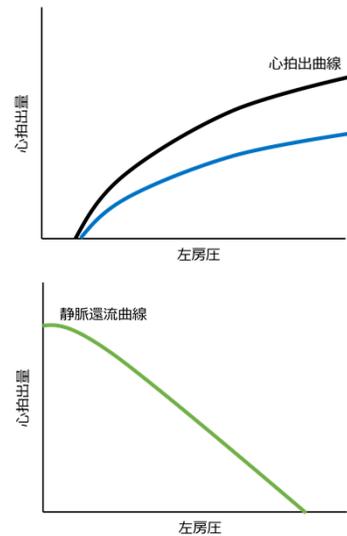
心収縮低下 = E_{es} のみ低下したら？

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

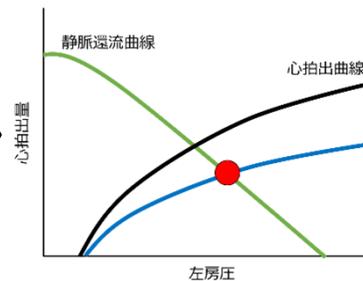
心室と血管の
性質



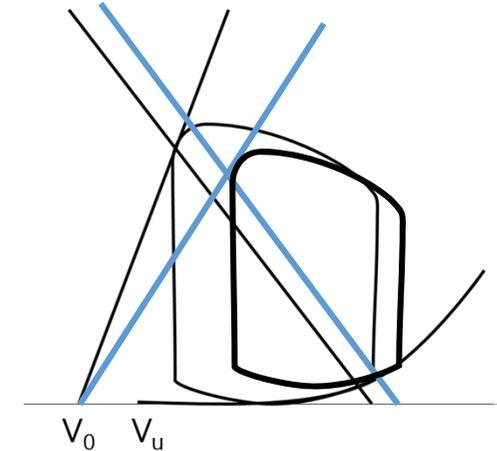
心機能曲線
+
静脈還流



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

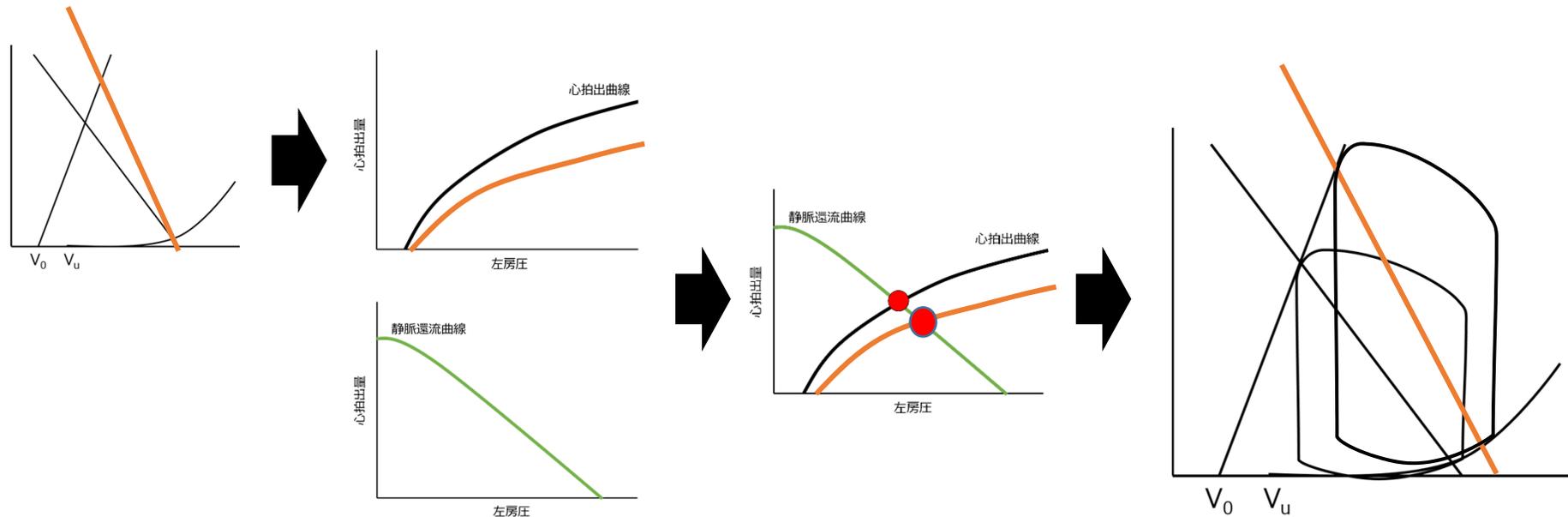
血管抵抗上昇 = E_a のみ上昇したら？

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

血管抵抗上昇時のPV loopと循環平衡

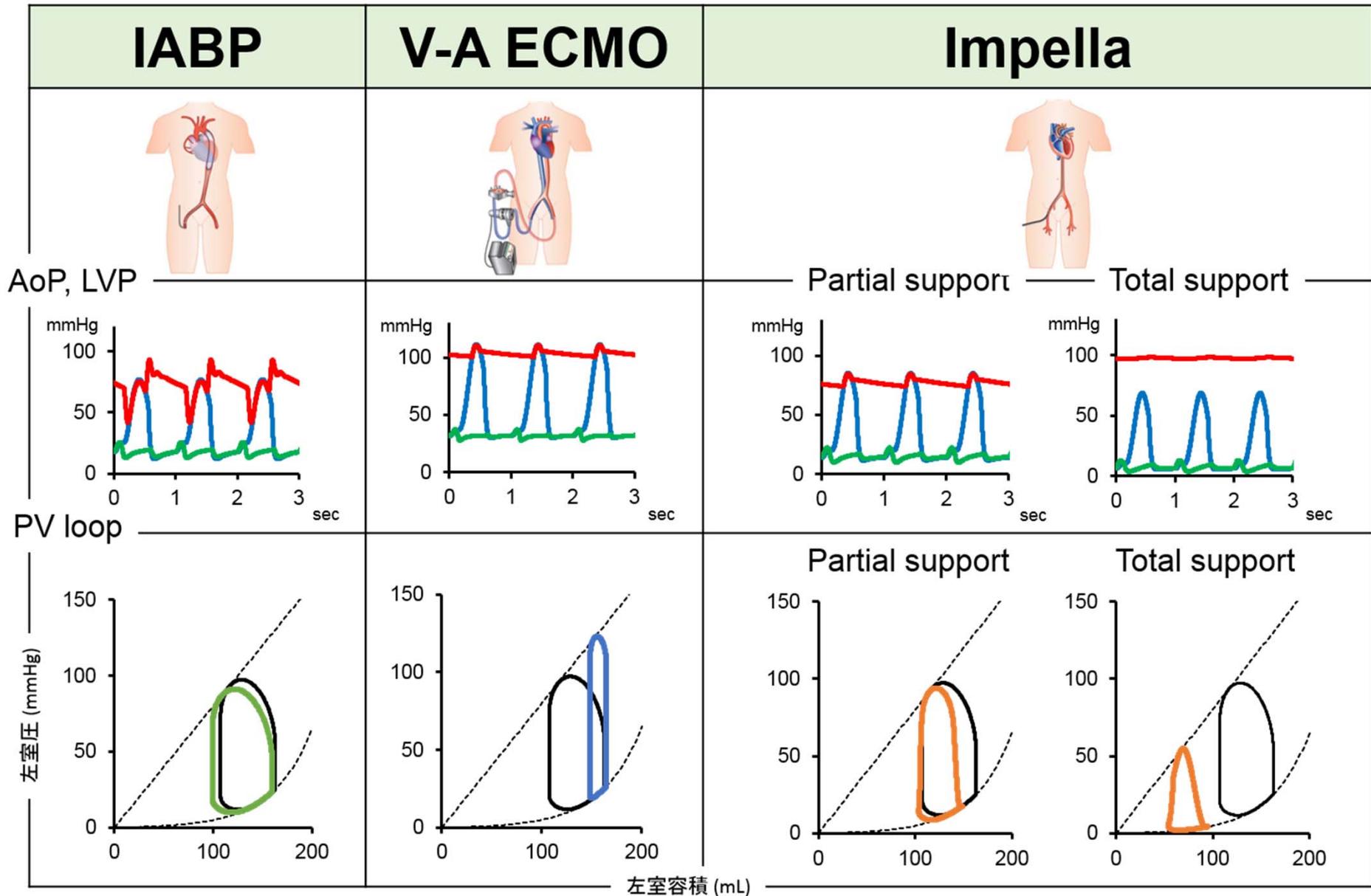
血管抵抗上昇 = E_a のみ上昇したら？

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



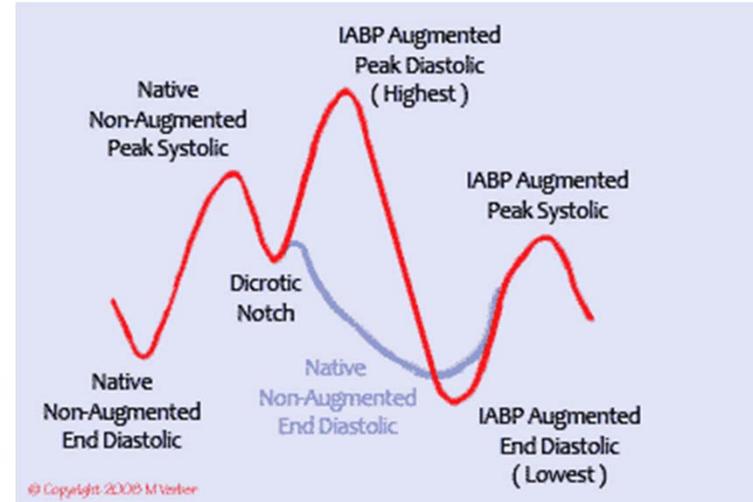
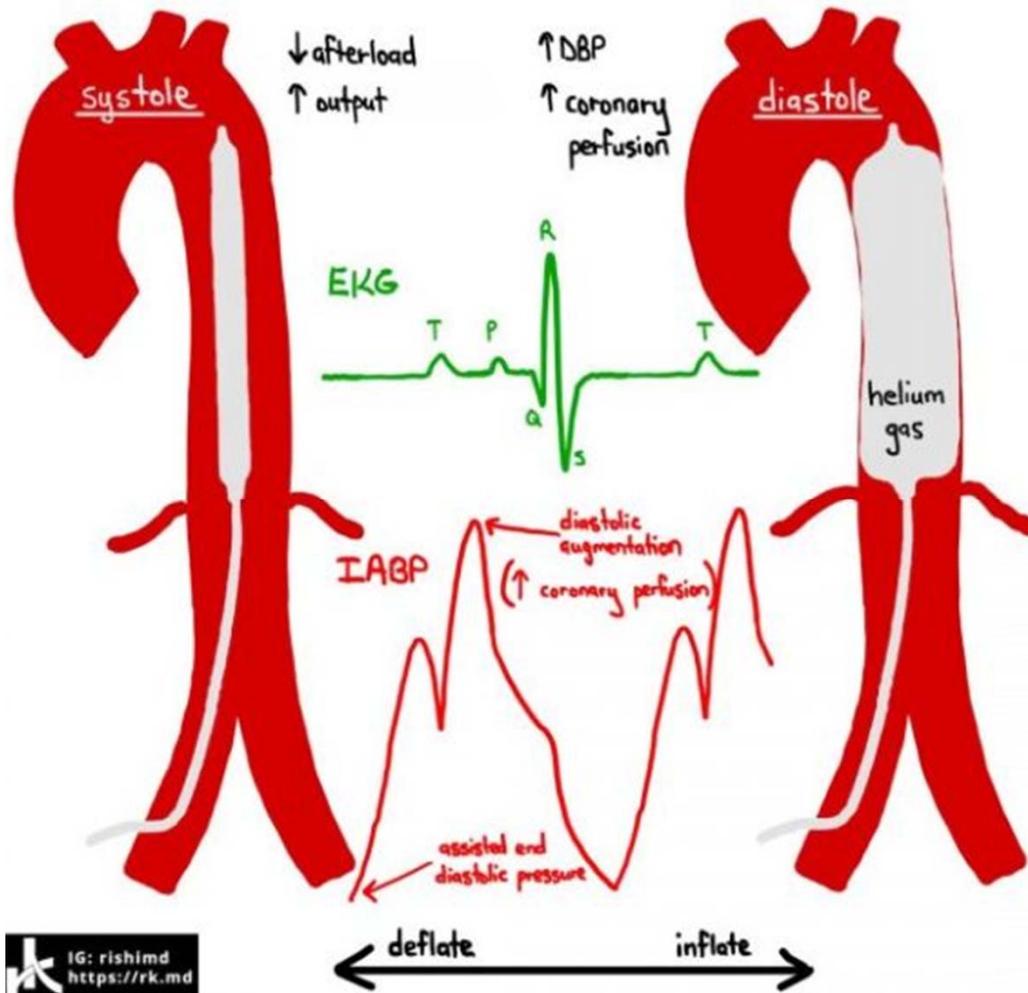
E_a が上昇することでSVが低下し、LVEDPが上昇するメカニズムが可視化でき、理解が容易になる。

補助循環装置はPV loopにどう影響？



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。

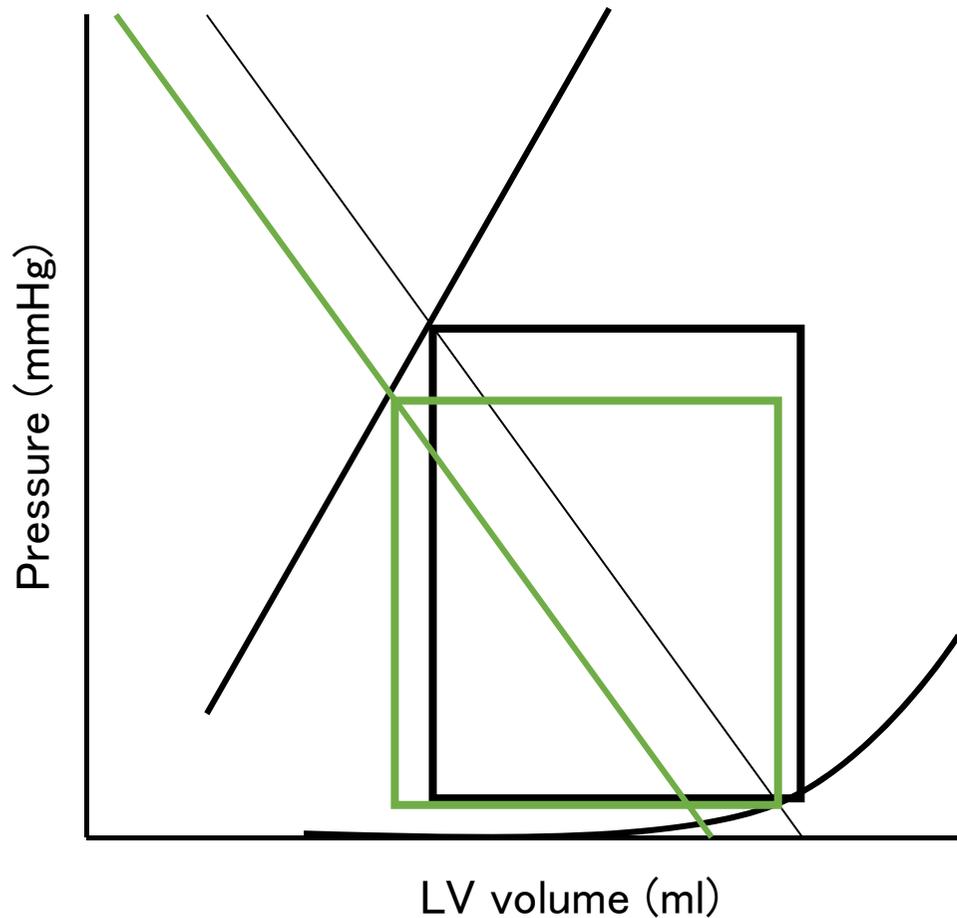
心臓に直接効果

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

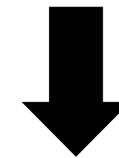


血管の特性は変わらないが、収縮期の血圧さがる。急性の瀉血をした感覚？

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。

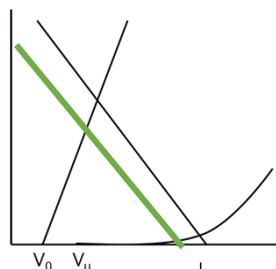


全体としてわずかに心拍出増加があり、EDVも低下し得る。

※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

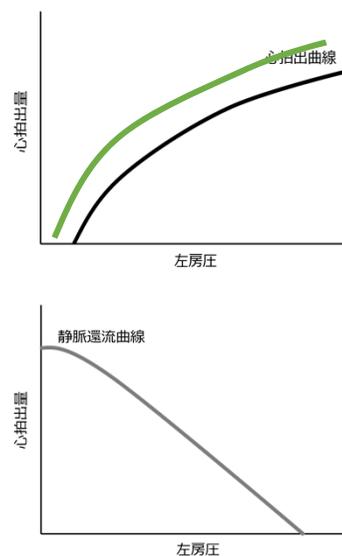
IABP時の血行動態の決まり方

心室と血管
の性質

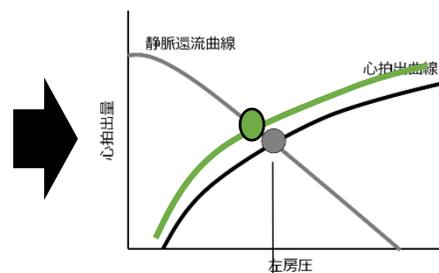


この時点では前負荷は定義できない！

心機能曲線
+
静脈還流

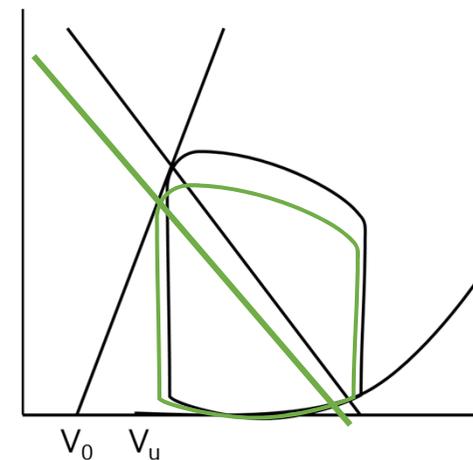


循環平衡



ここで前負荷が定義

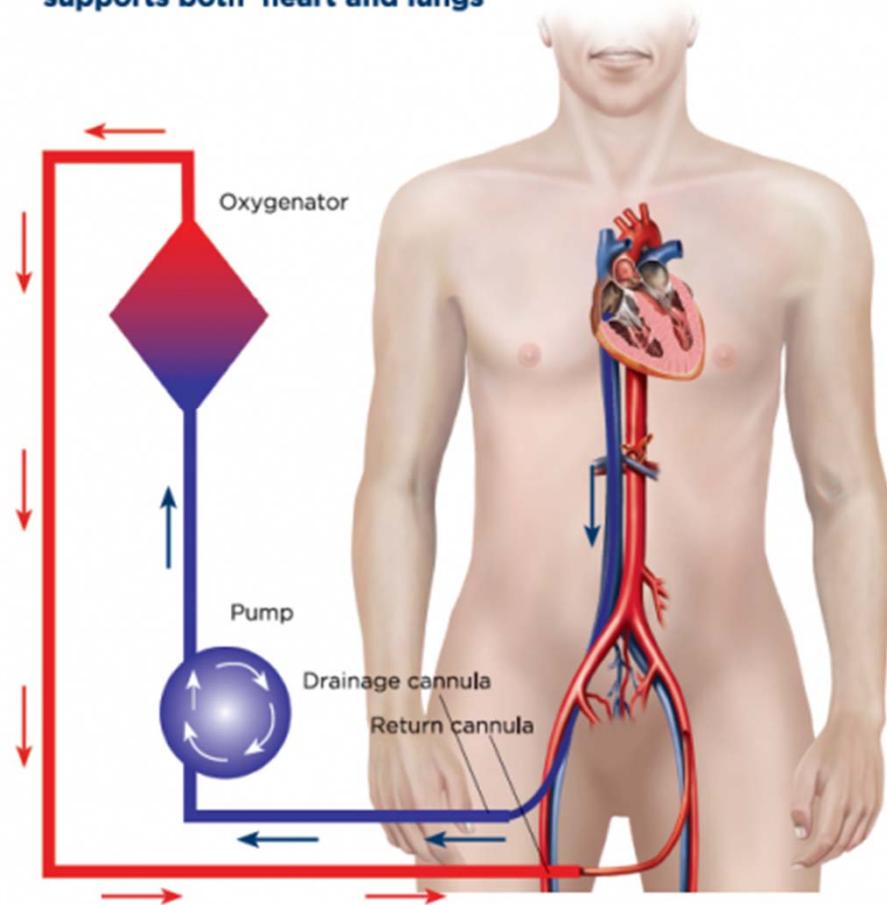
前負荷から E_a を書き
入れてPV loop完成



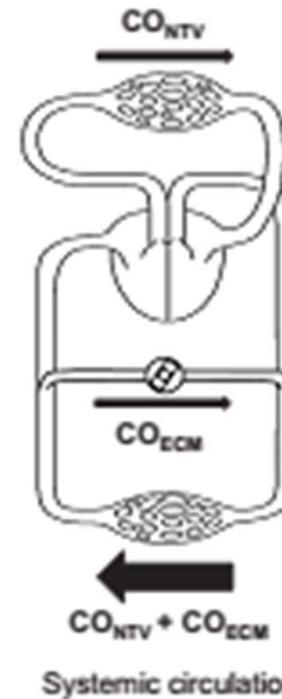
VA-ECMO

Veno-arterial (VA) ECMO

supports both heart and lungs



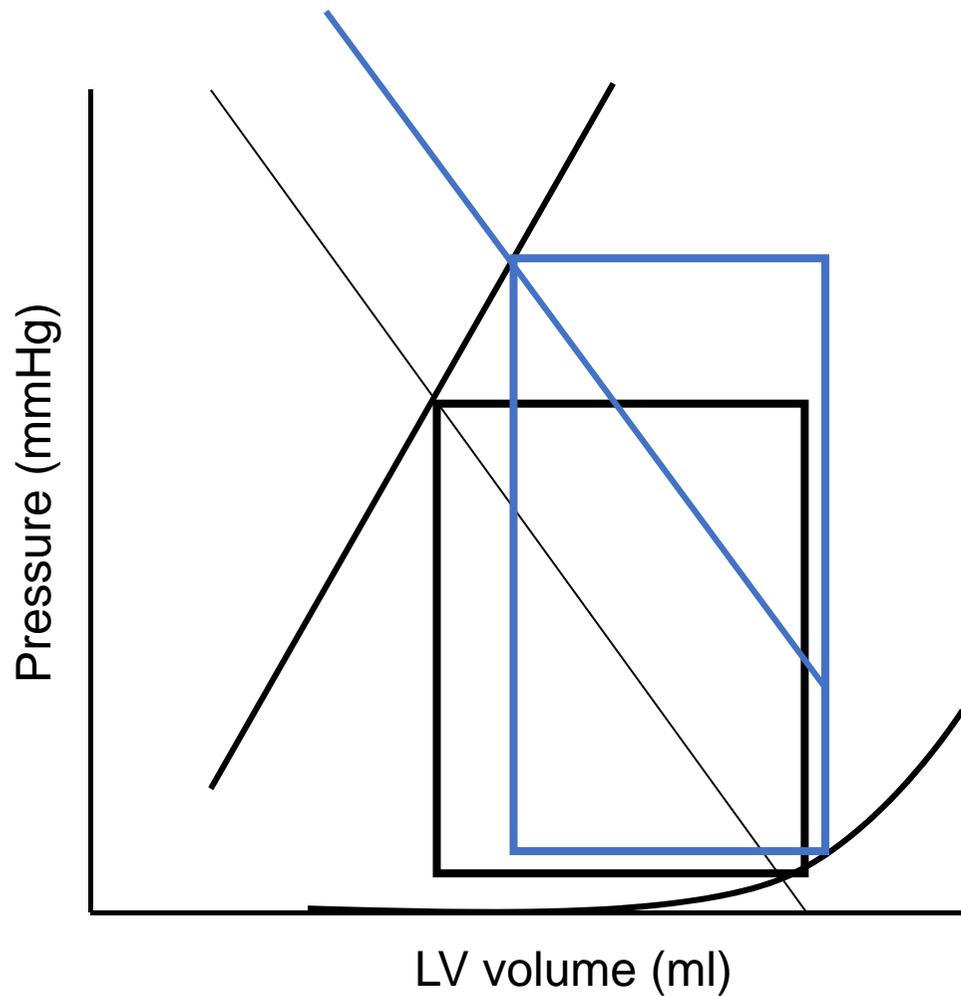
Pulmonary circulation



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

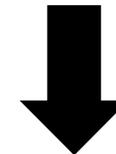


心臓には直接触らない！

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

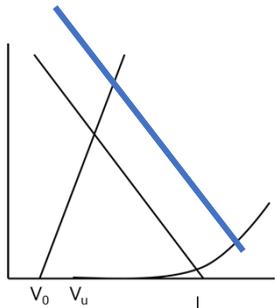
=ECMO Flow × 総血管抵抗



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

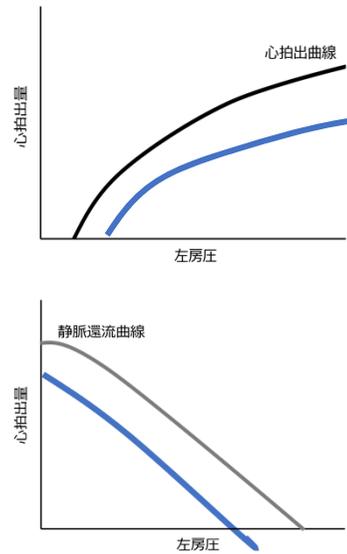
ECMO時の血行動態の決まり方

心室と血管の性質

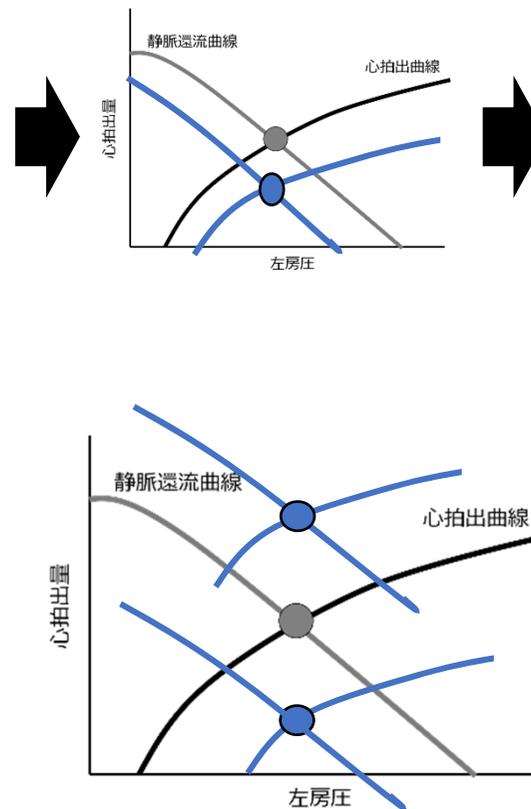


この時点では前負荷は定義できない！

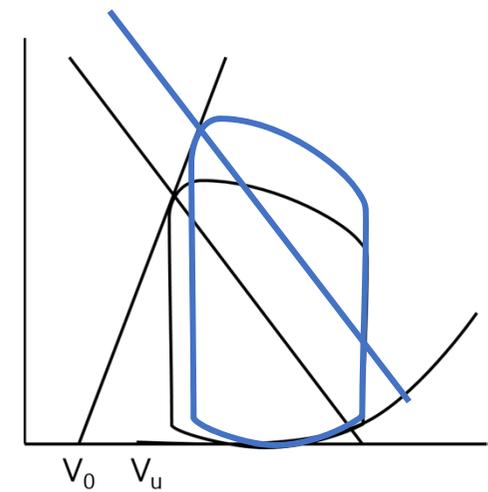
心機能曲線
+
静脈還流



循環平衡

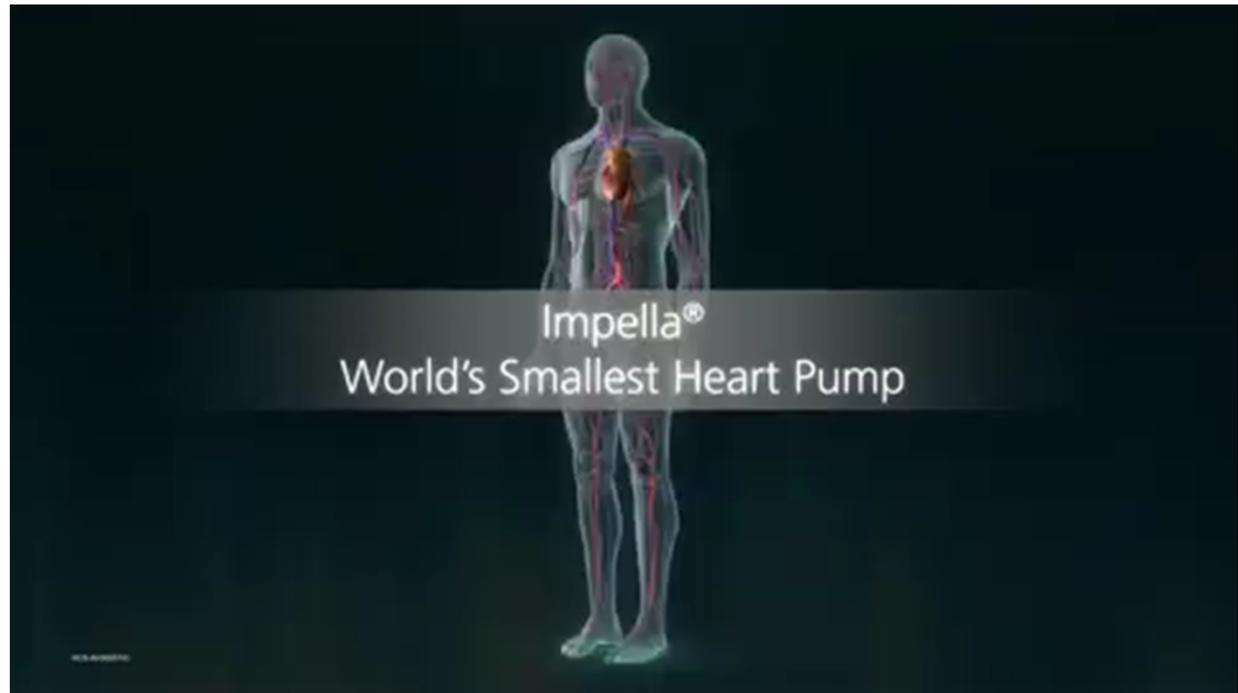
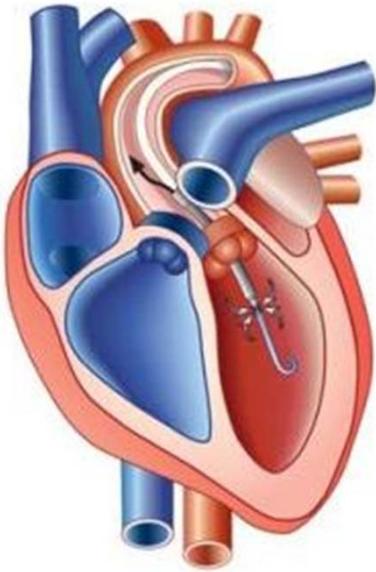


前負荷から E_a を書き入れてPV loop完成



ECMO flow

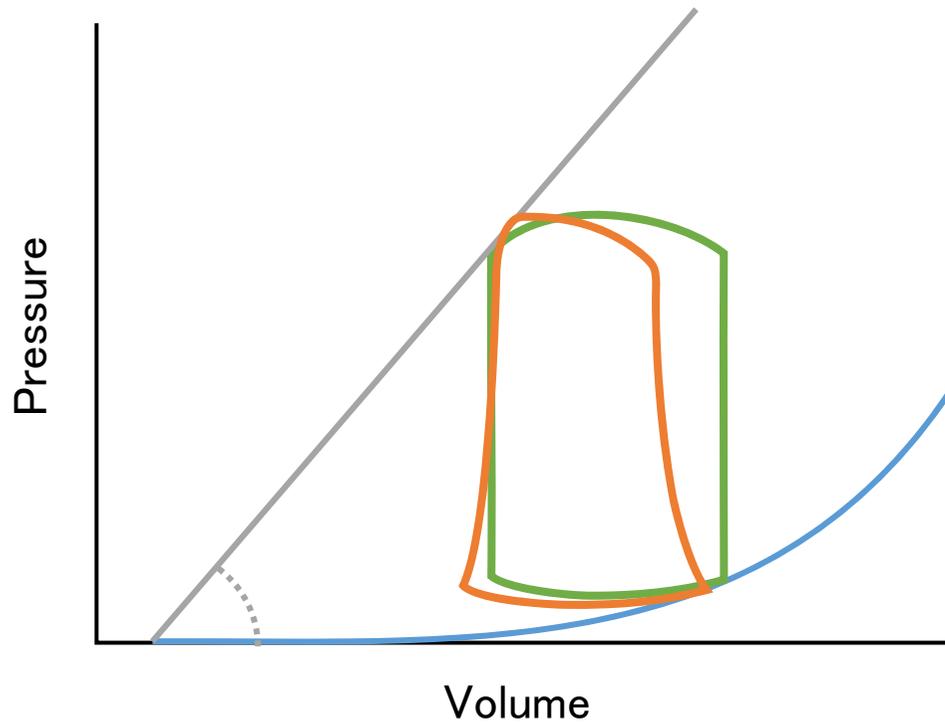
Impella



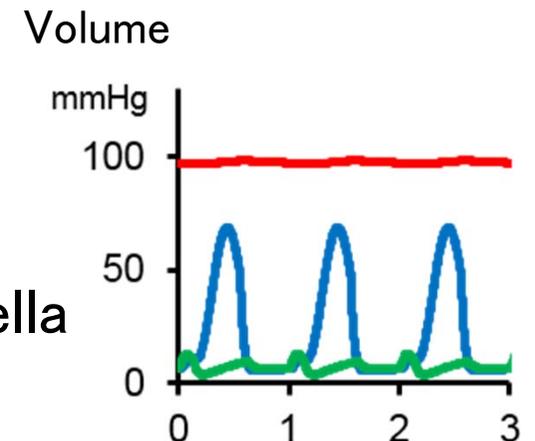
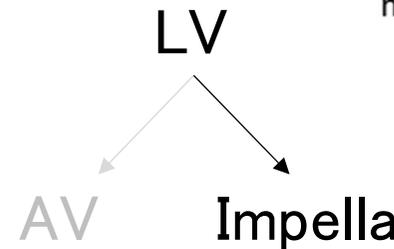
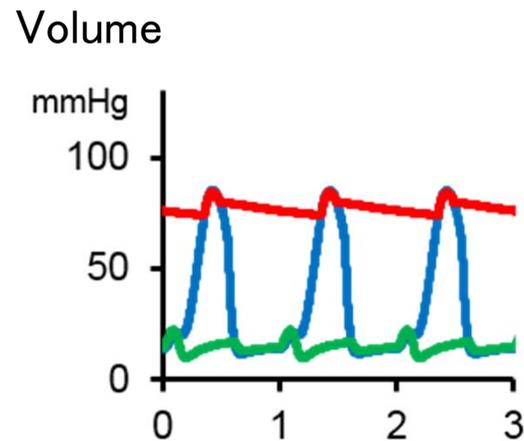
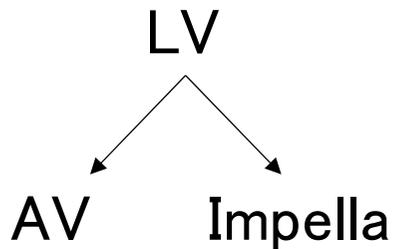
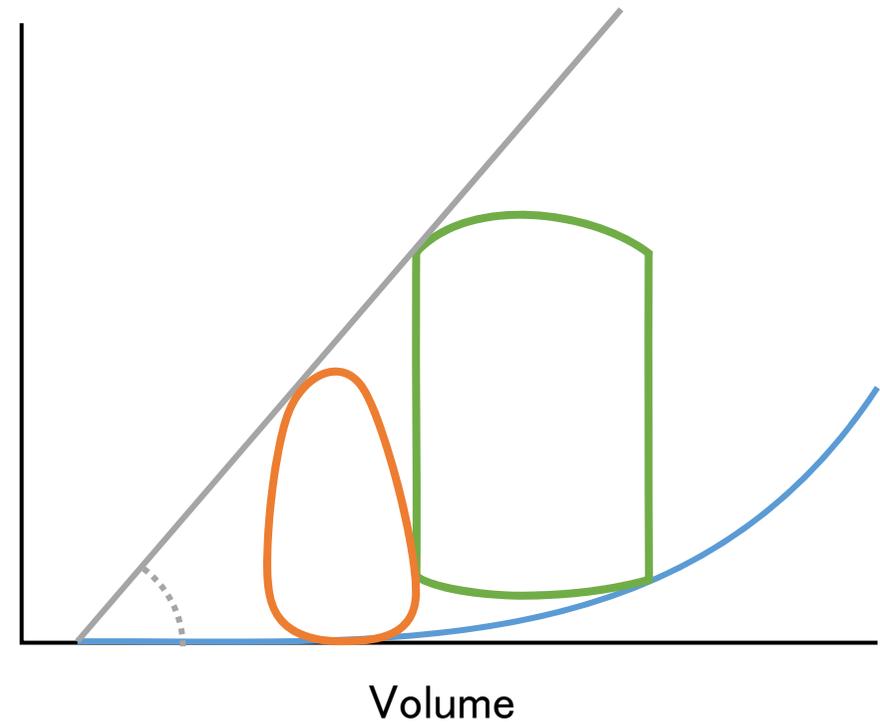
Impella® PV loop

Saku et al. 月刊「循環器内科」

Partial support

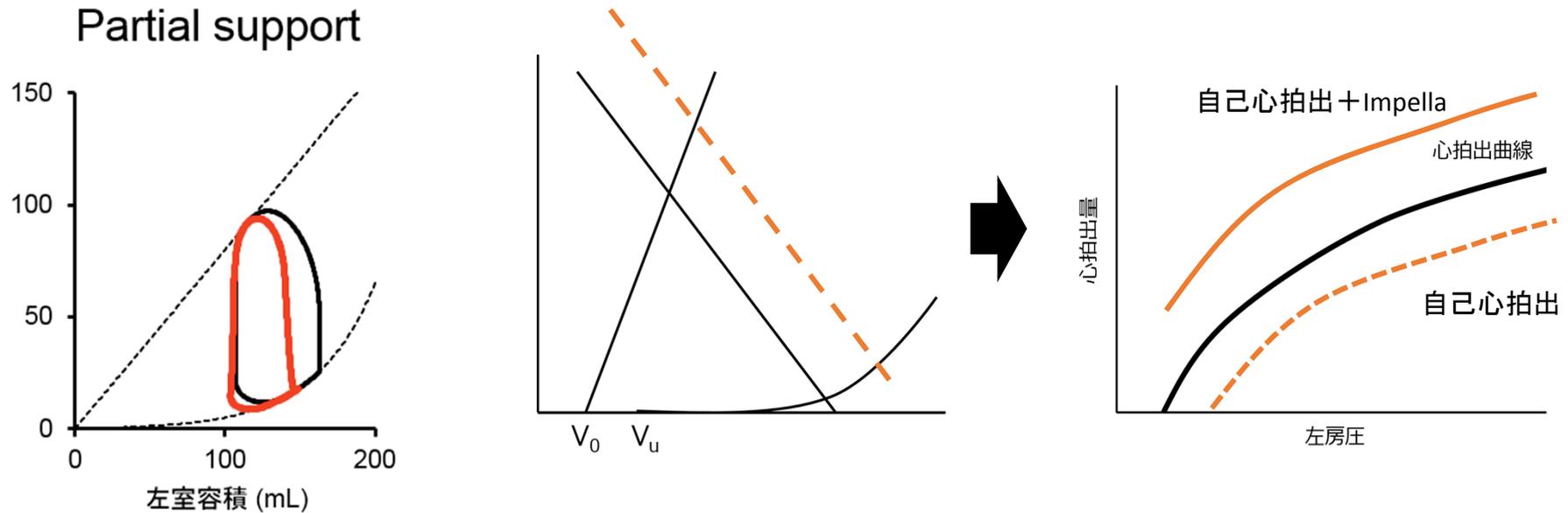


Total support

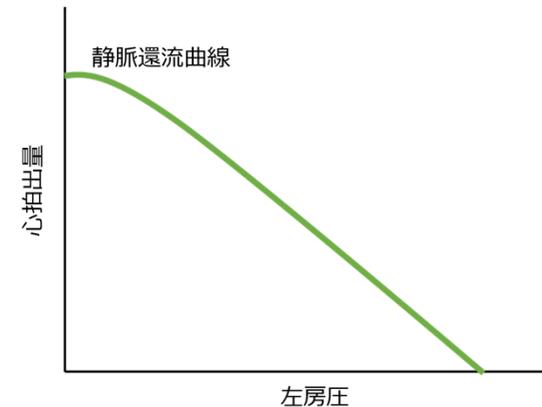


Impella partial support

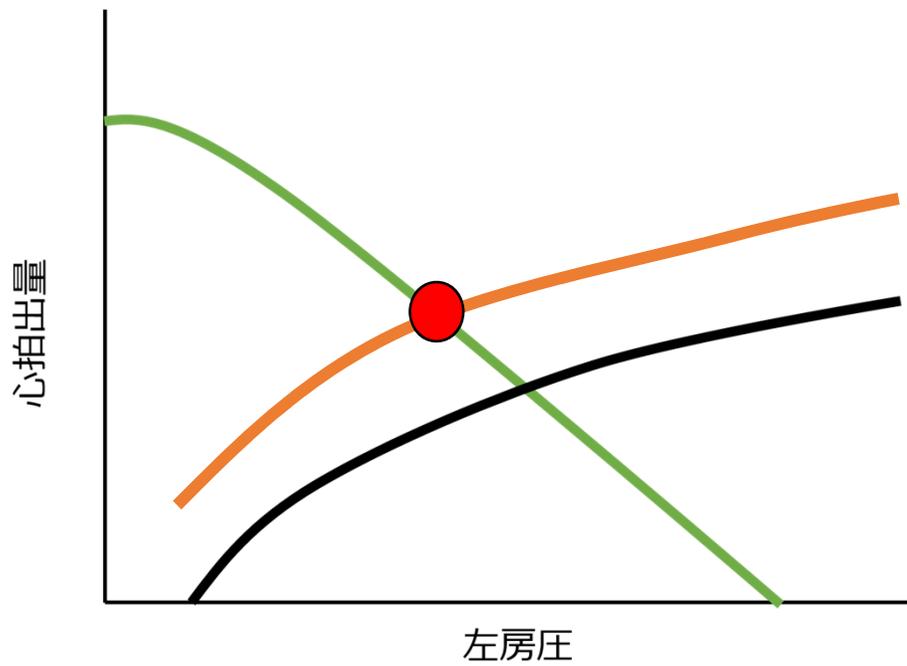
Impella補助をしているが、自己心室からの駆出もある時



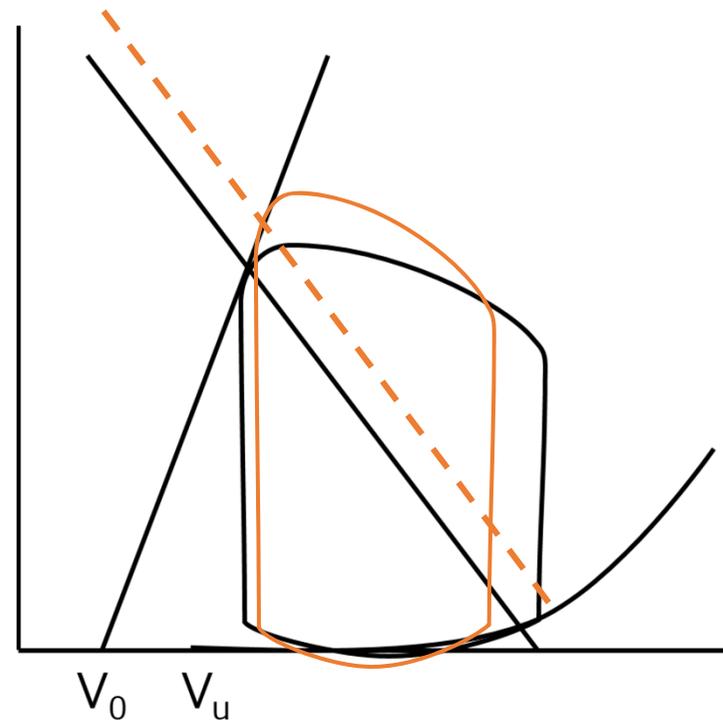
サポートによる血圧上昇は心臓から見たら後負荷上昇であり、SVは低下(点線)。ただ、Impellaは左心室からポンプで駆出するために実効的にサポート流量分、心拍出曲線が上昇。



Impella partial support



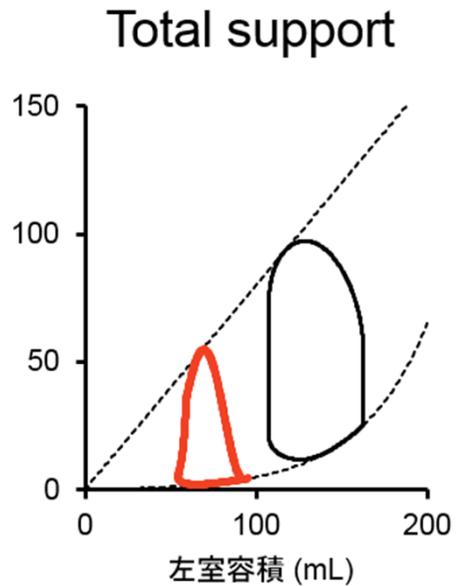
循環平衡



PV loop

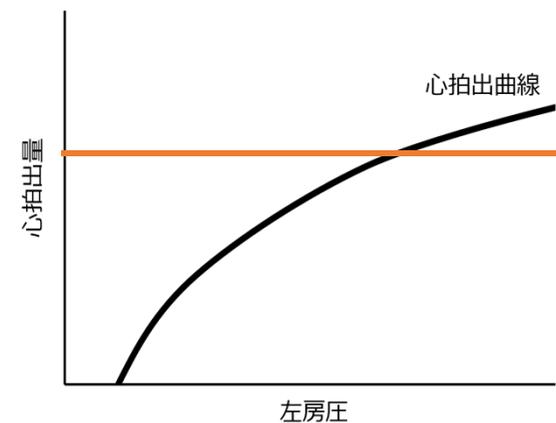
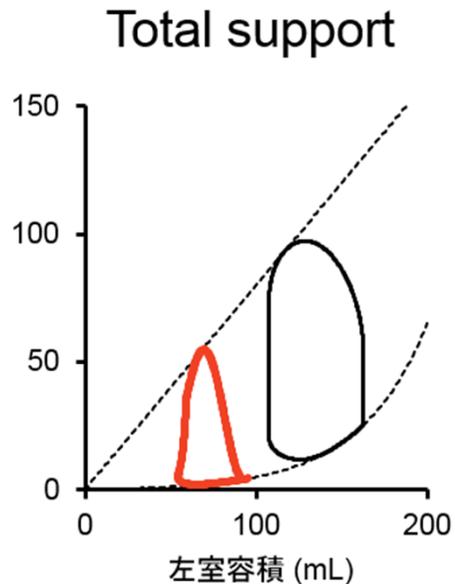
Impella partial support

完全にImpella依存の循環で大動脈弁が閉じている

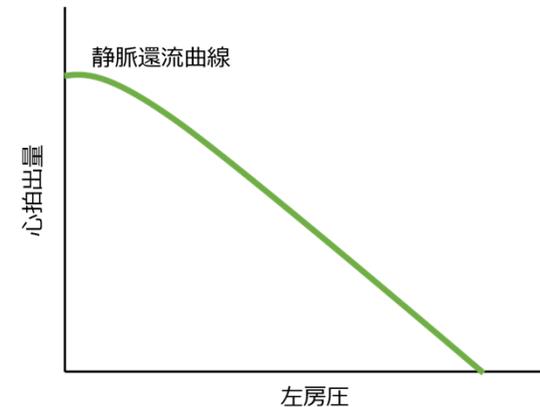


Impella total support

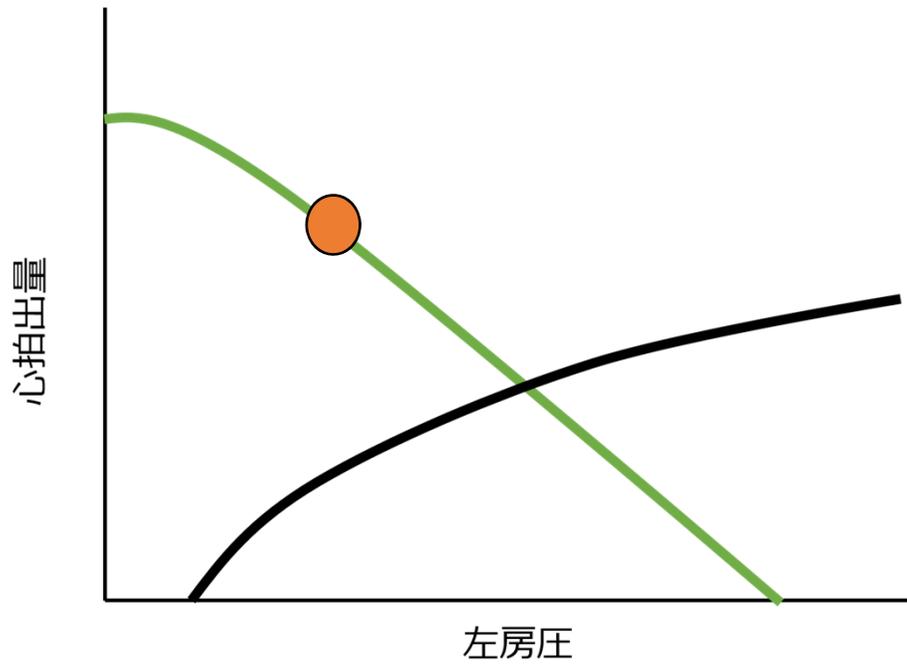
完全にImpella依存の循環で大動脈弁が閉じている



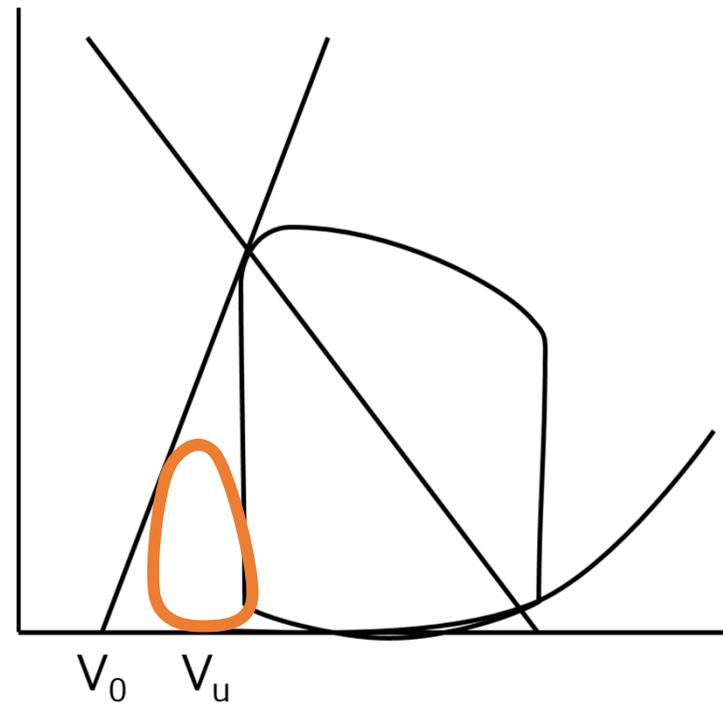
心臓から拍出がないので、PV loopは血管とカップリングしない形。循環平衡における心機能曲線は、ポンプ流量そのものになるため直線で表せる。



Impella total support

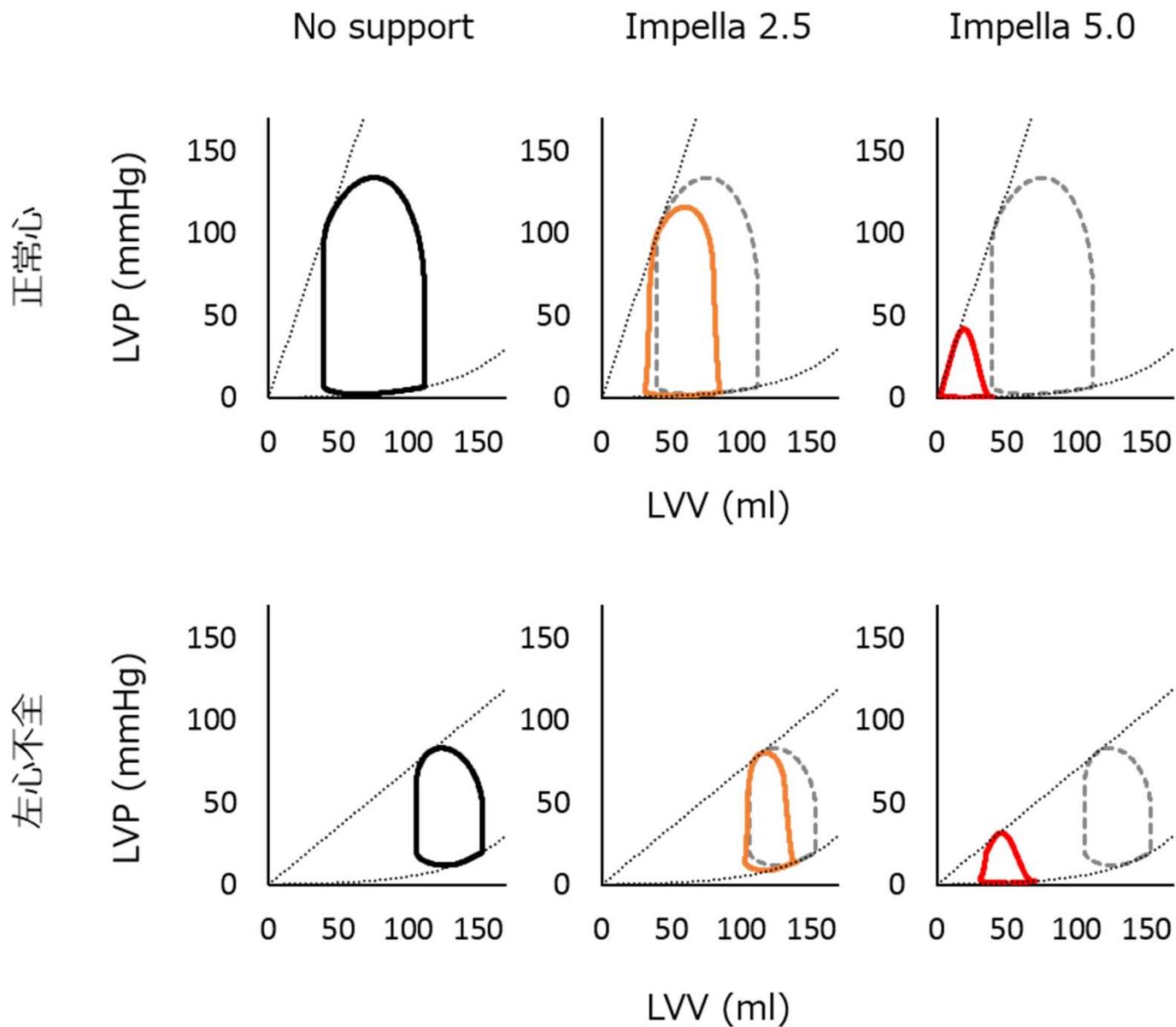


循環平衡

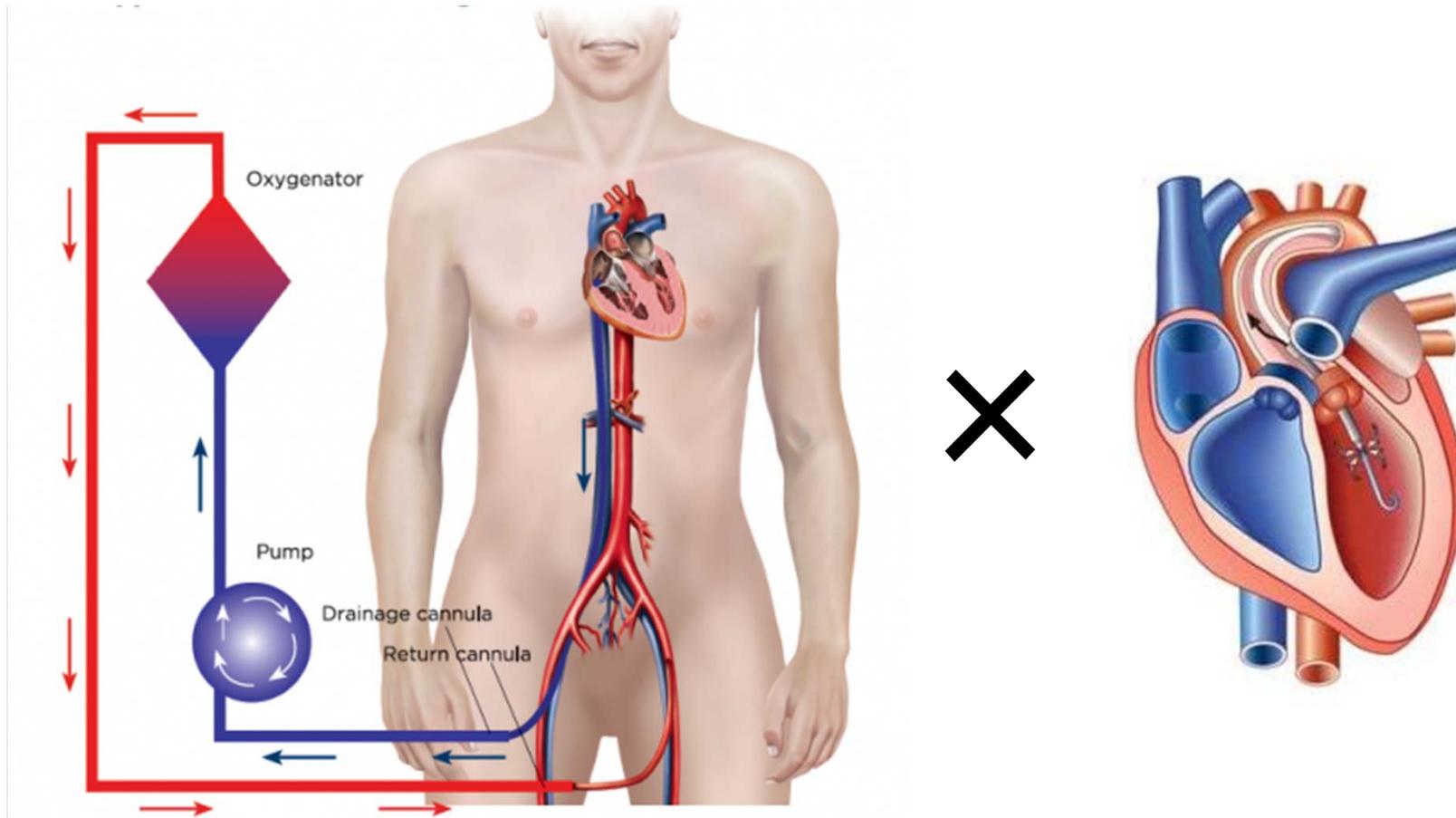


PV loop

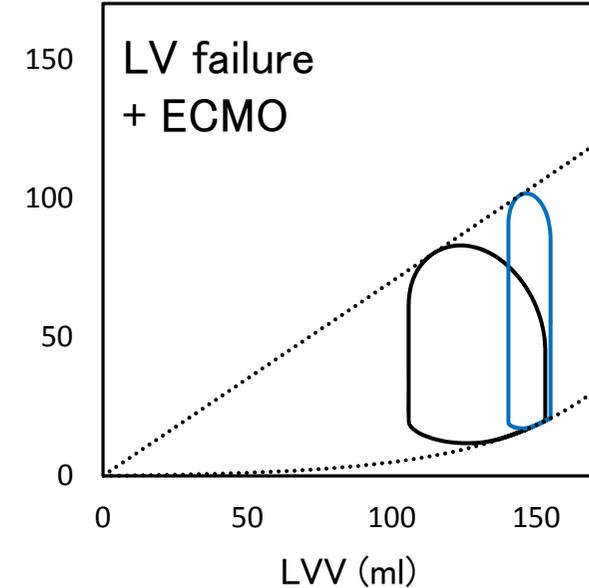
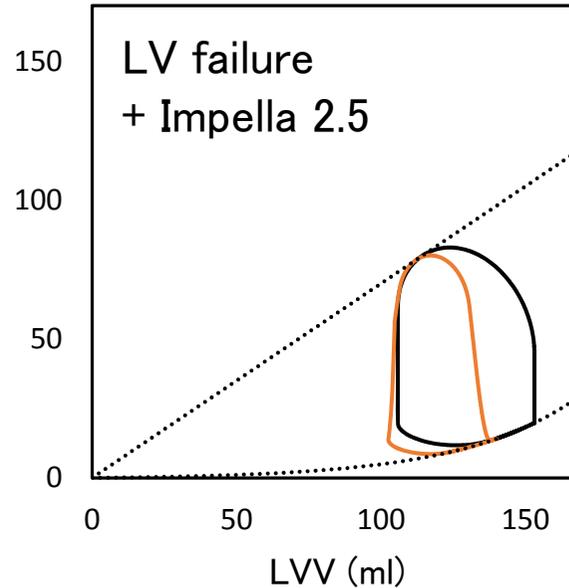
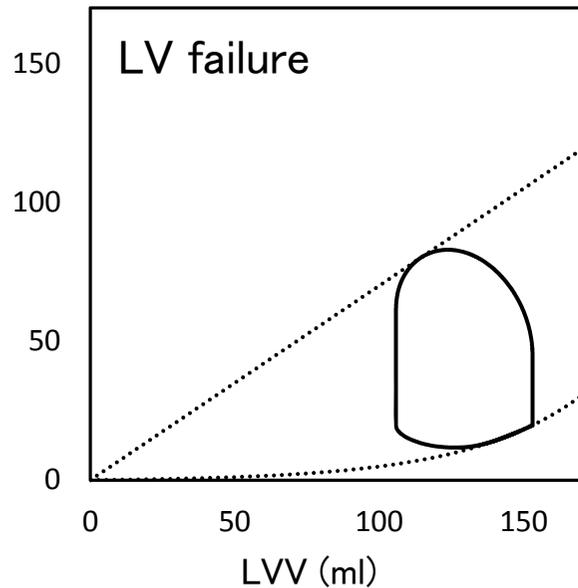
極論するともパターン



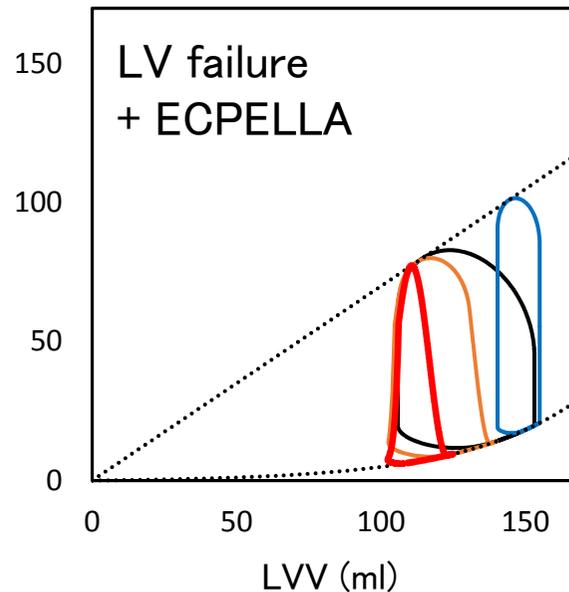
ECPELLA



ECPELLAによるPV Loopの変化



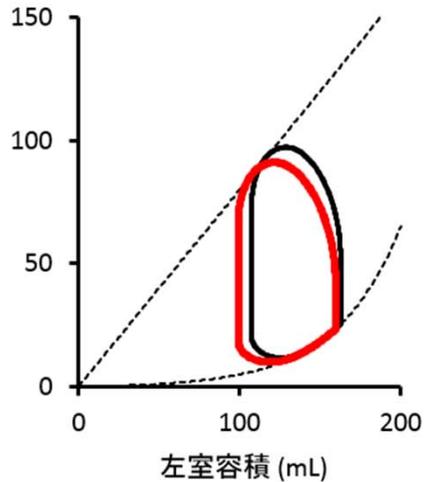
- No support
- Impella 2.5
- ECMO 4L/min
- ECPELLA (4+2.5)



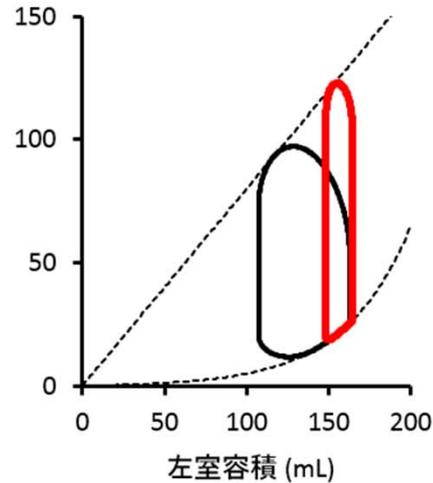
- ECMOだけだとPVAは大きくなる。
- Impellaを併用するとPVAが小さくなる。
- LVEDPやLVEDVが下がっていればPVAは小さくなっている！

現状把握→パターン認識

IABP



ECMO

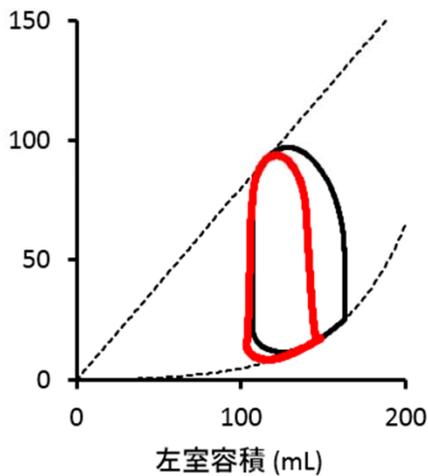


PV loop
知ると聞こえる
「心」の声

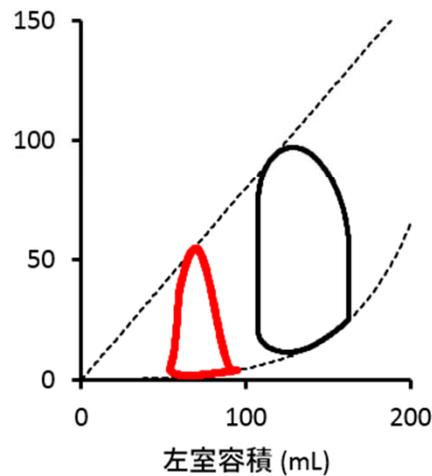


Impella

Partial support

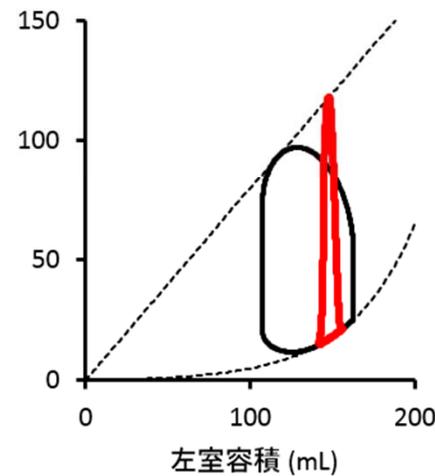


Total support

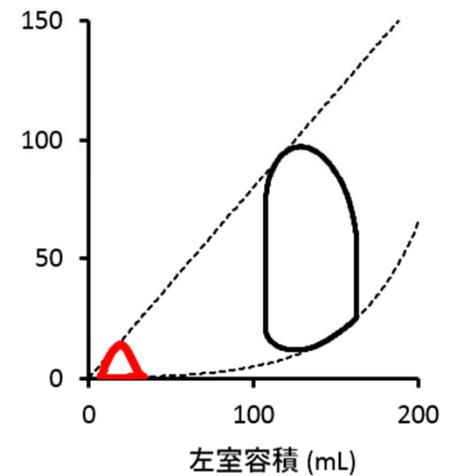


EC-pella

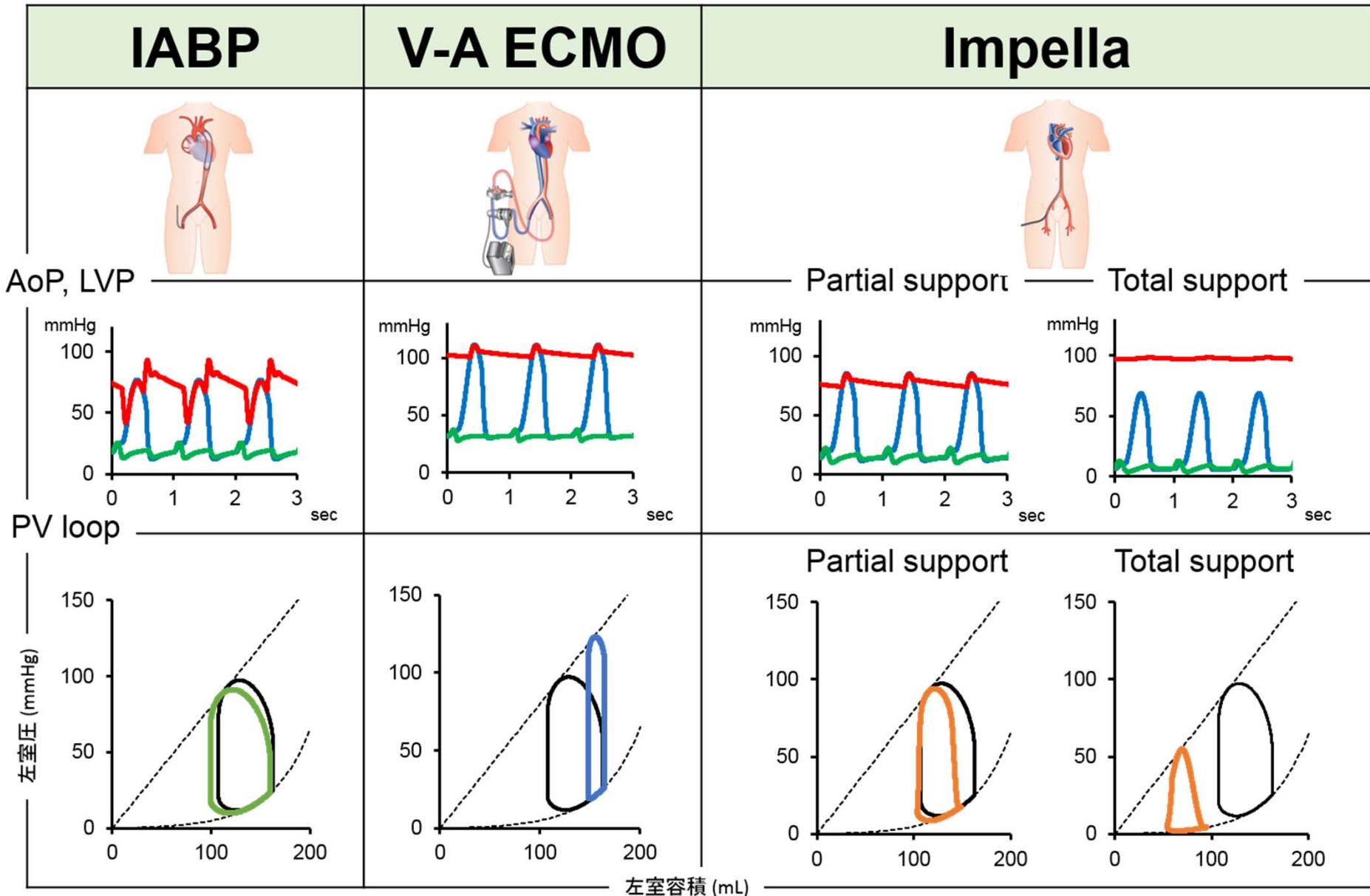
EC-pella (low)



EC-pella (high)



PVAにこそImpellaの特徴がでる！



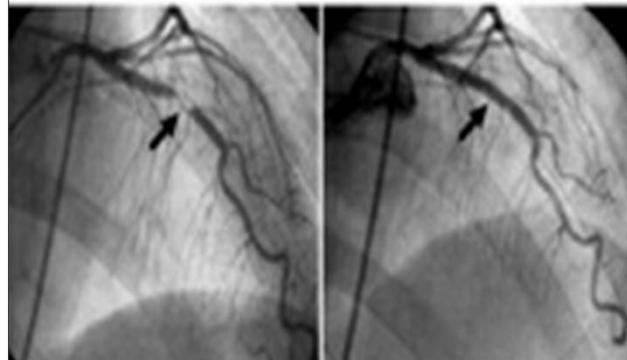
PV loopで起こる変化=PVA抑制 を臨床にどう生かすか？

- ✓ 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

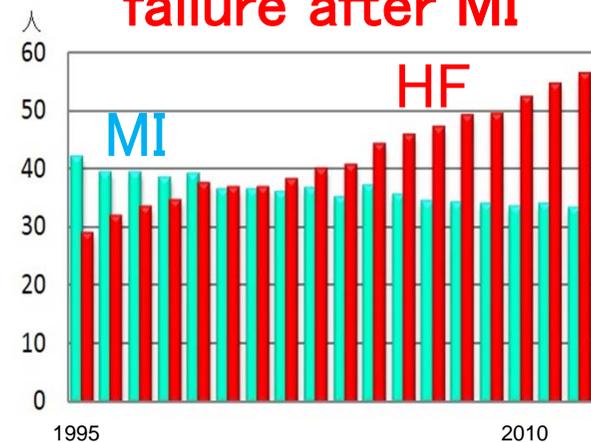
AMI



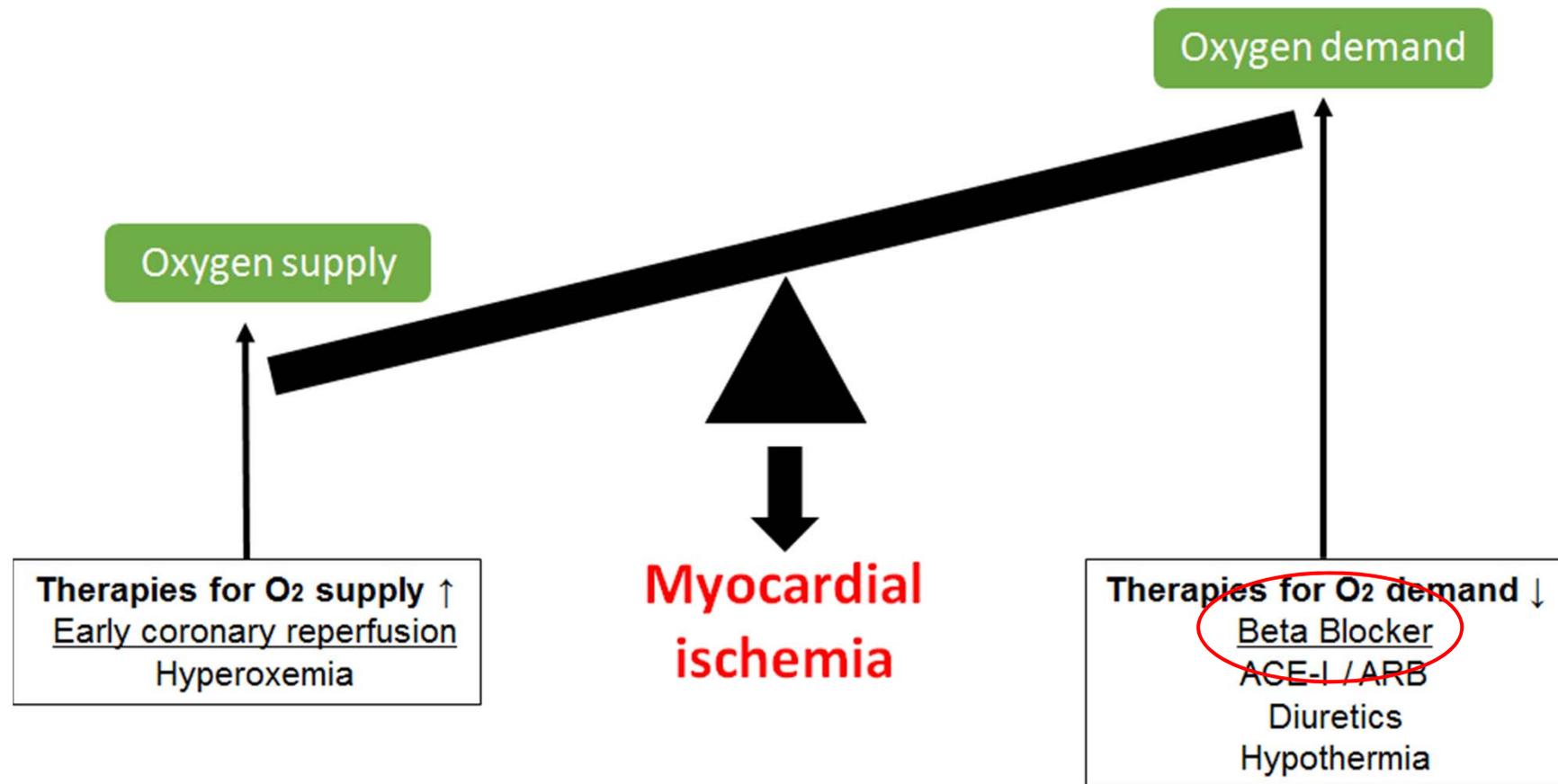
Early reperfusion



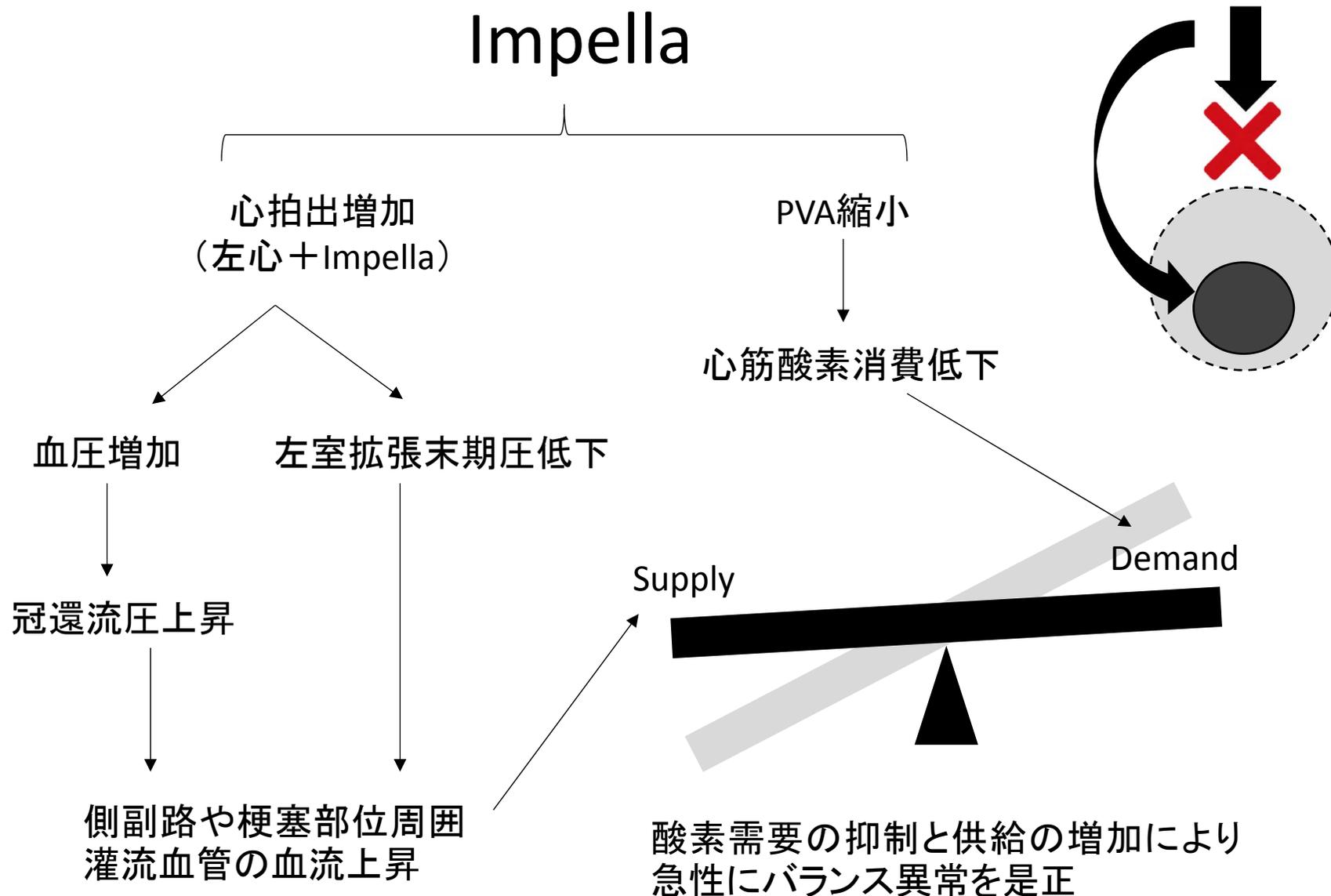
Increasing in heart failure after MI



Oxygen supply-demand imbalance = Myocardial ischemia



虚血に対してのImpellaの効果



Impella in AMI reduces MI size

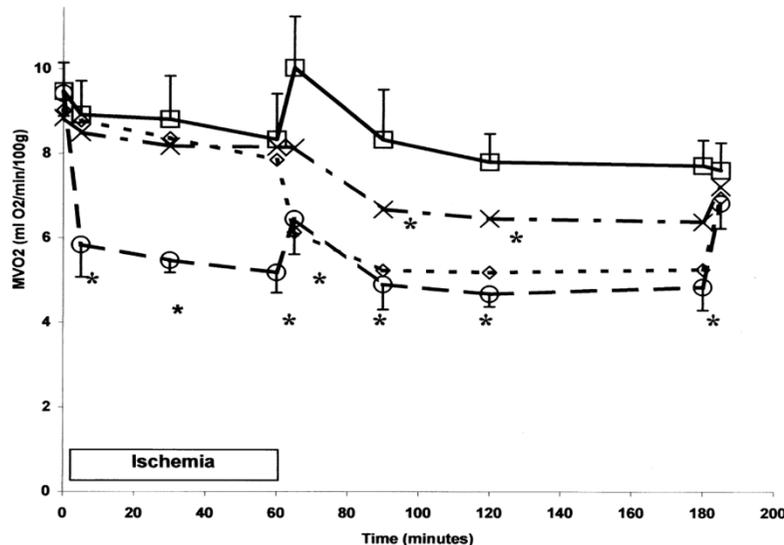
Left Ventricular Support by Catheter-Mounted Axial Flow Pump Reduces Infarct Size

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

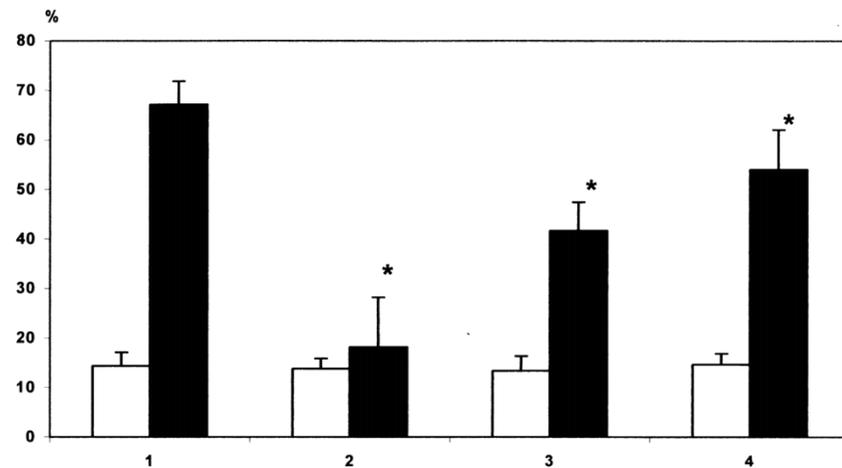
- Swine
- 1 hr MI and 3 hrs reperfusion

- 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 (%)



Meyns et al. JACC 2003.

Impella in AMI reduces MI size

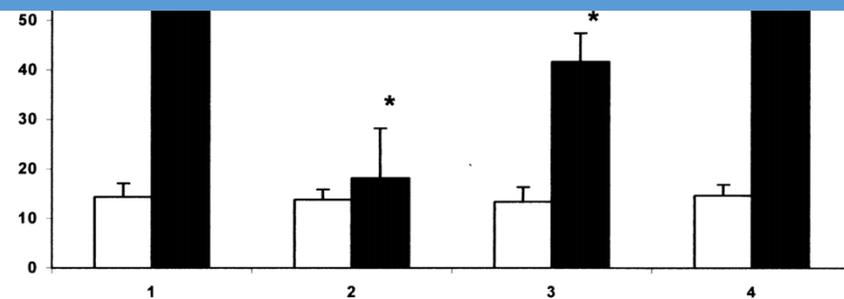
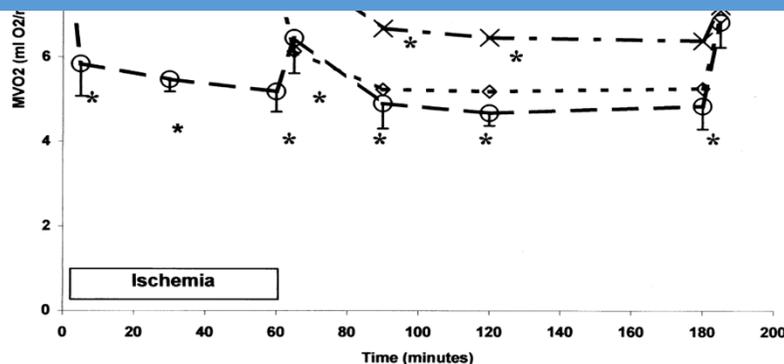
Left Ventricular Support by Catheter-Mounted Axial Flow Pump Reduces Infarct Size

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

● Swine

Group 1 : Control group

- Impellaを心筋梗塞に用いると梗塞サイズが縮小する。
- 「早期に」「高流量で」用いることで効果があがる。



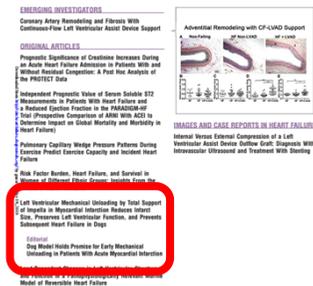
Meyns et al. JACC 2003.

Total support of Impella reduces MI and prevents the worsening of HF

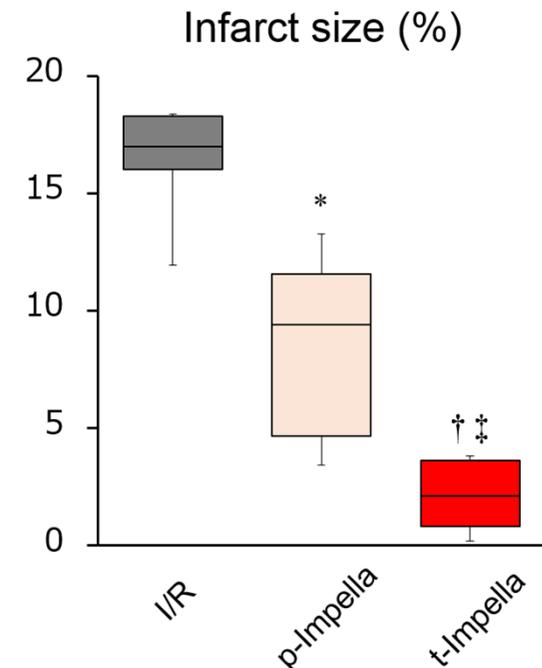
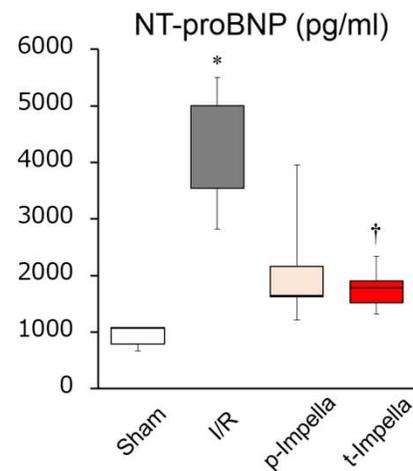
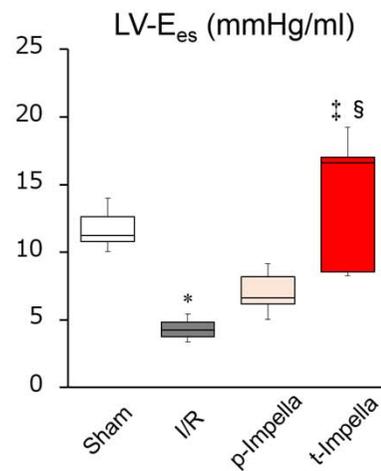
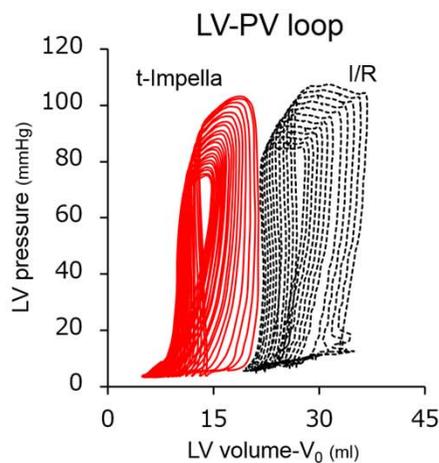
ORIGINAL ARTICLE

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



- Dog
- 3 hrs MI and reperfusion
- Assessment in a month after MI
- Impella CP



Saku et al. Circ Heart Fail 2018.

Total support of Impella reduces MI and prevents the worsening of HF

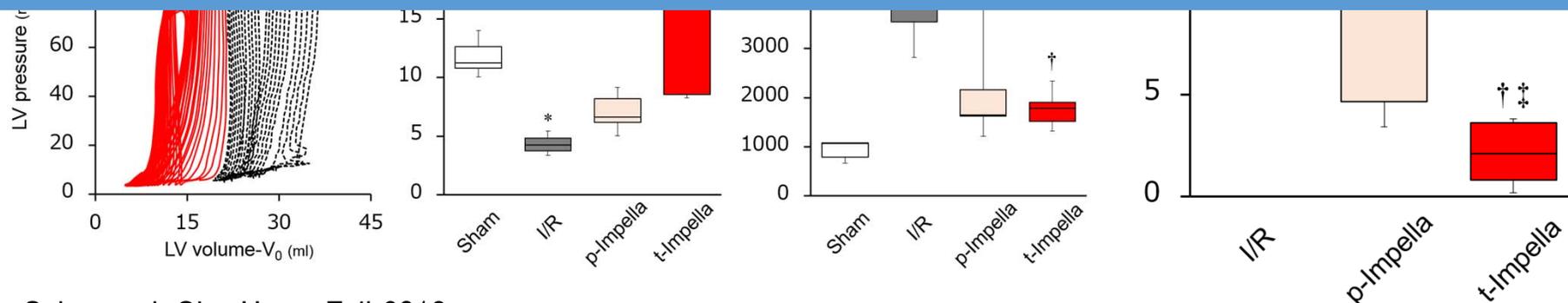
ORIGINAL ARTICLE

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



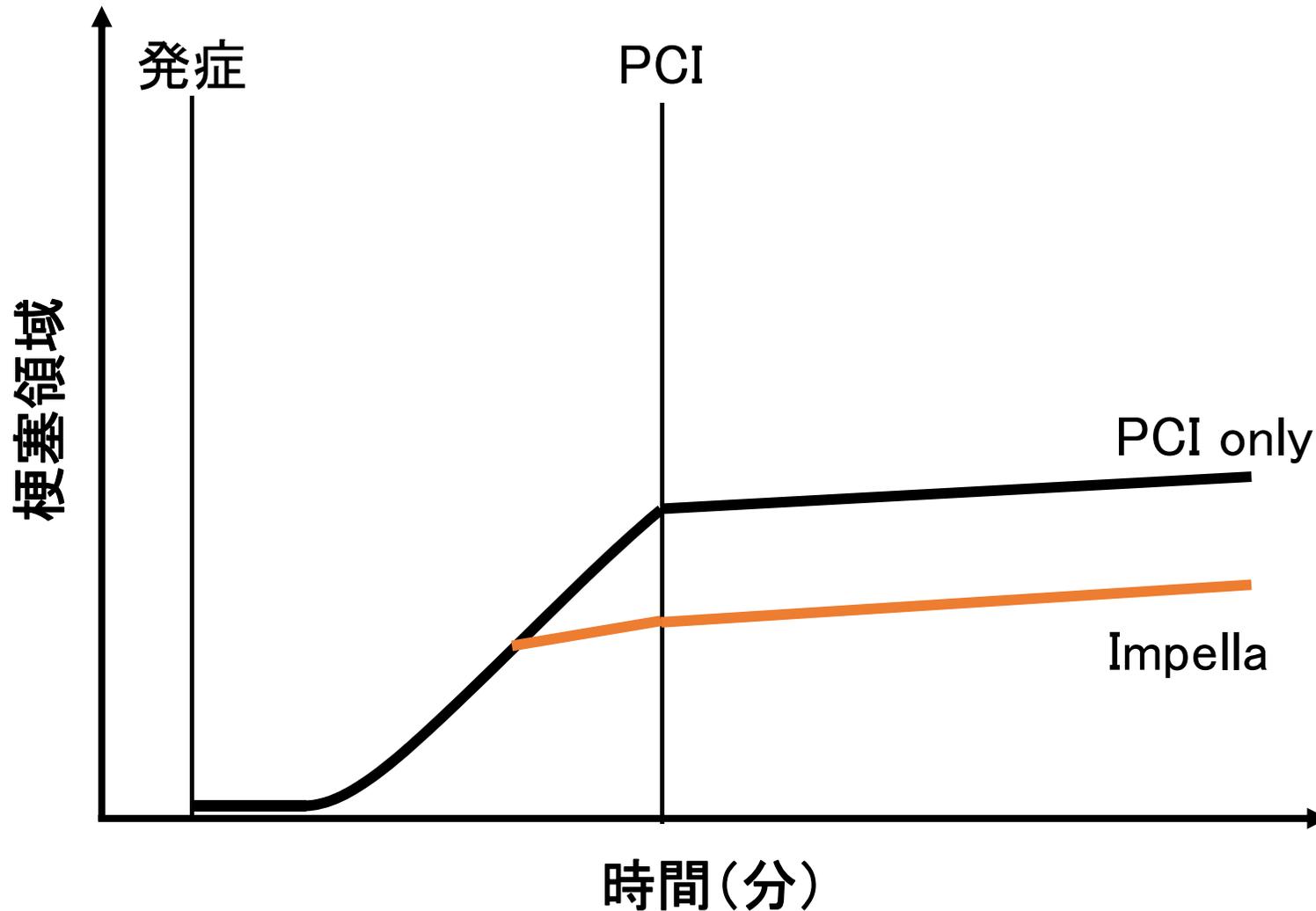
- ImpellaはTotal supportにすると著明な梗塞縮小効果を発揮する。
- 梗塞サイズ抑制により心筋梗塞遠隔期に増悪する心不全が予防される。



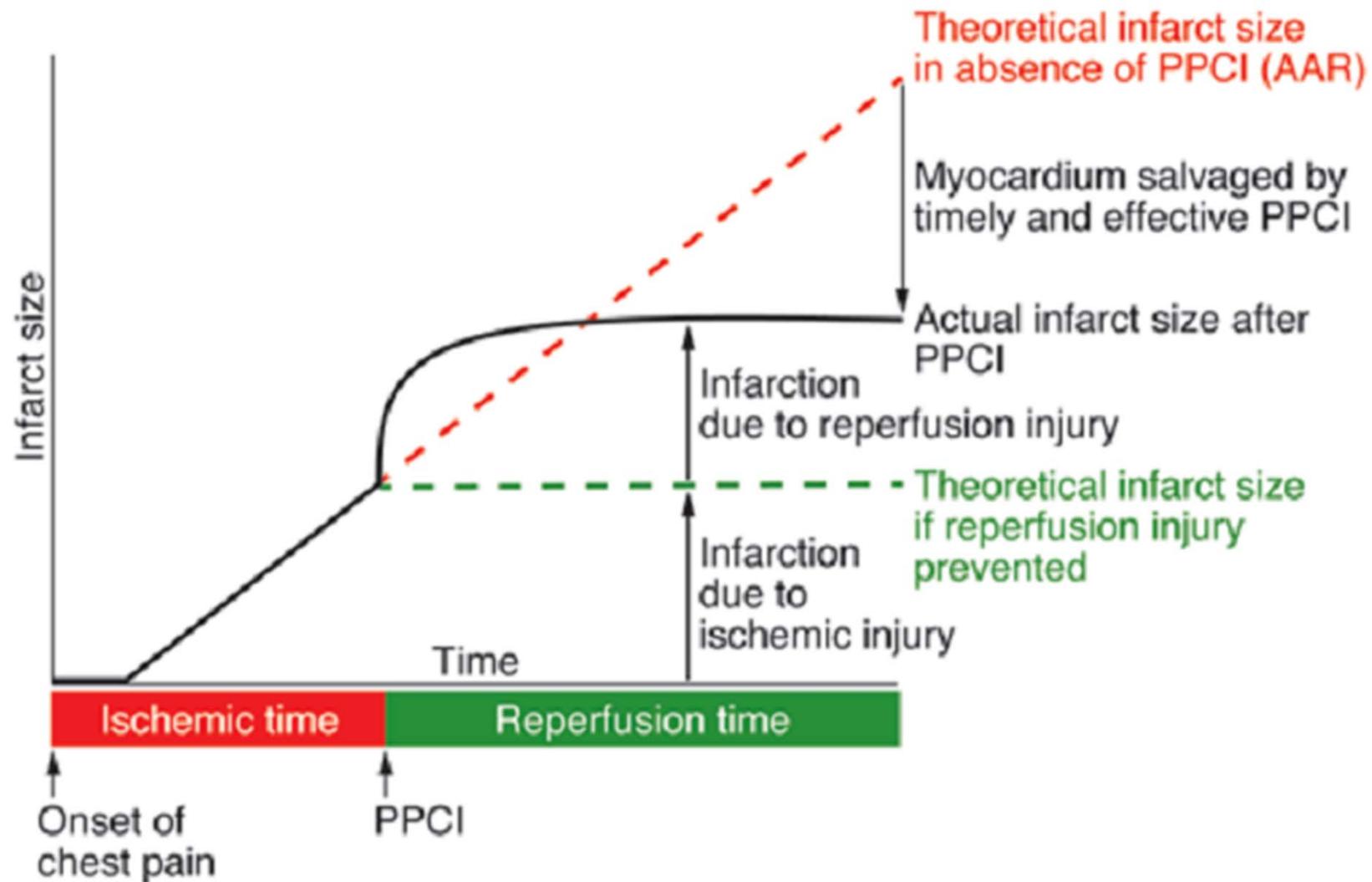
Saku et al. Circ Heart Fail 2018.

AMIで至適なImpellaのタイミングは？

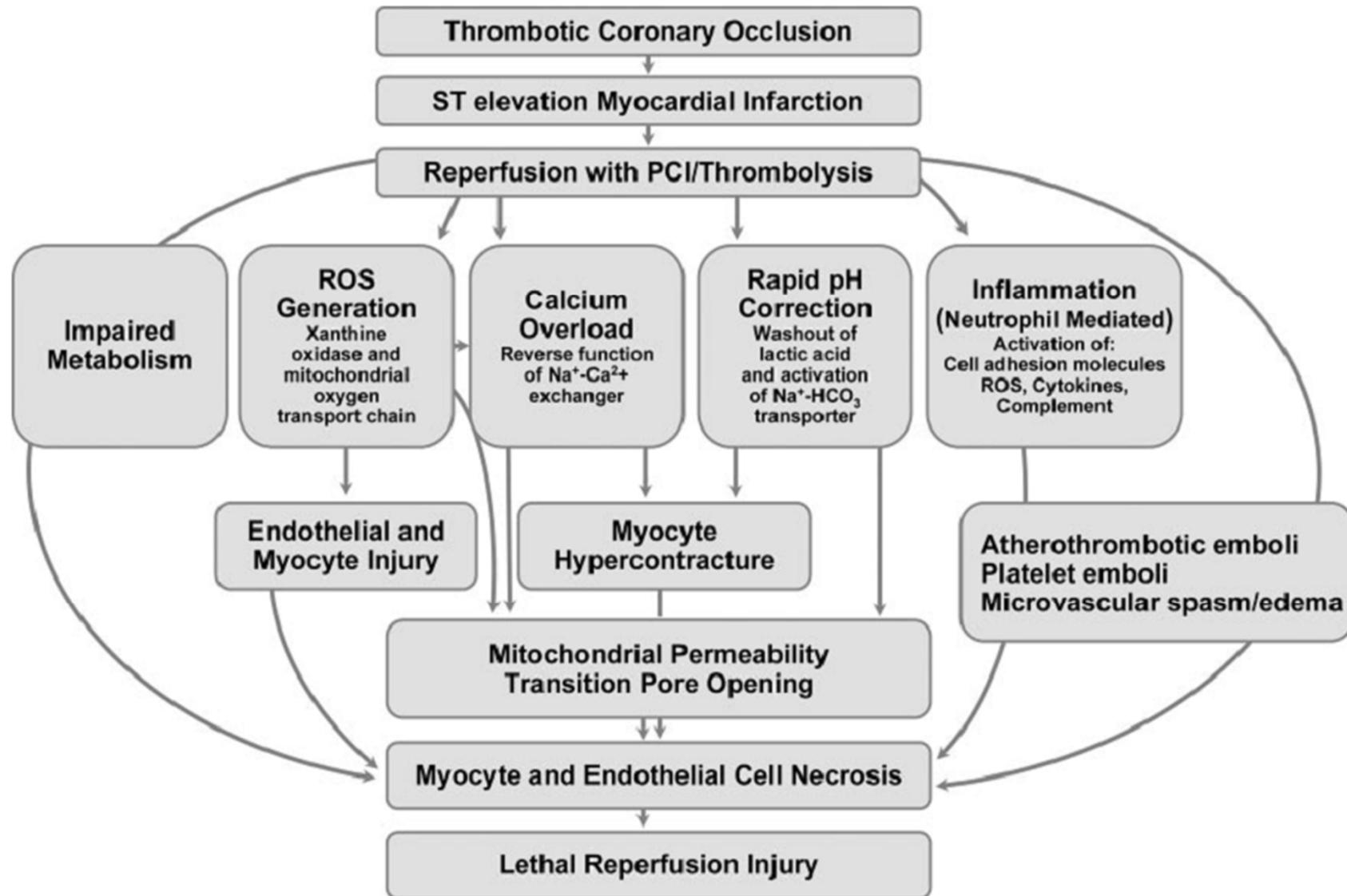
もし再灌流により梗塞巣拡大が完全に止まるなら、
Impellaは早く入れないと意味がでない！



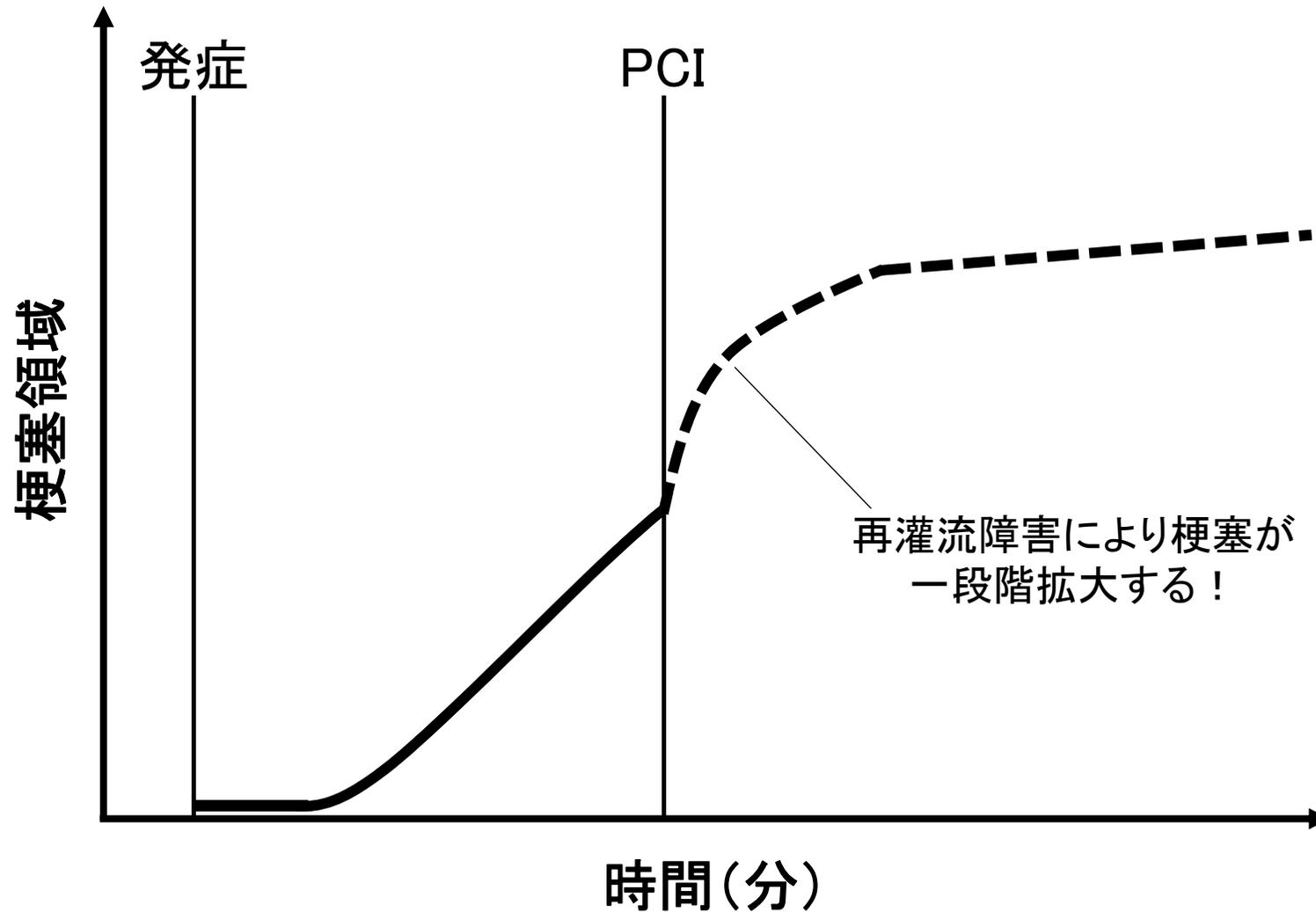
Ischemia-reperfusion injury



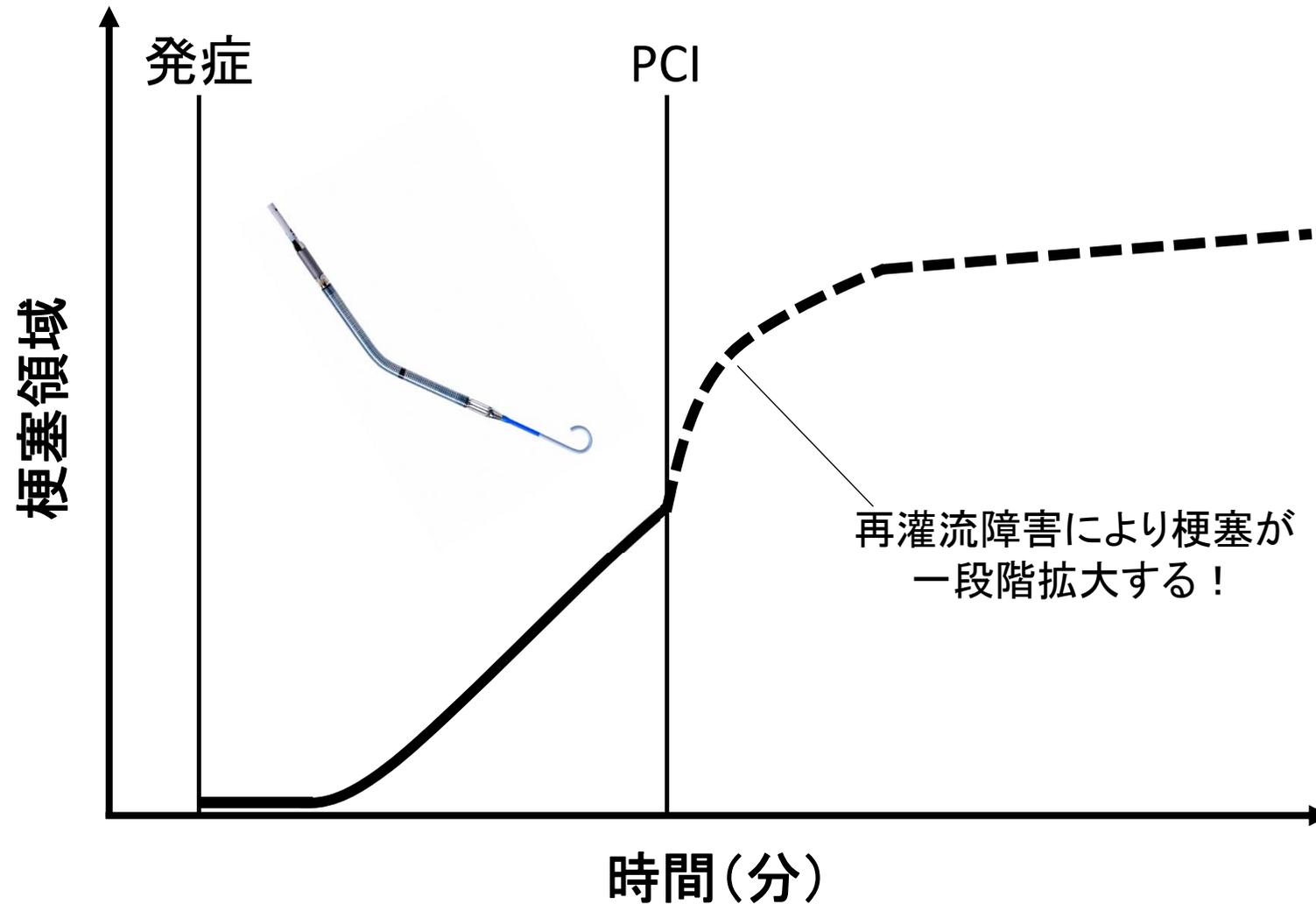
Pathophysiology of IR injury



The concept of IR injury



ImpellaはIRにどのように効く？

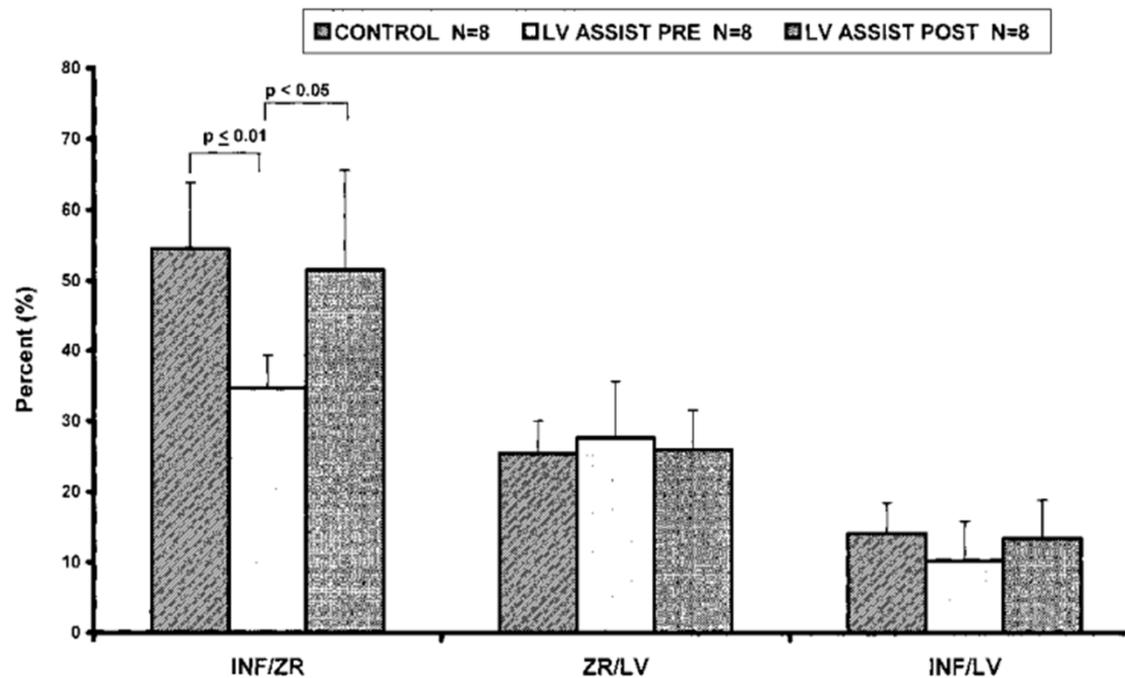


Unloading “before” reperfusion

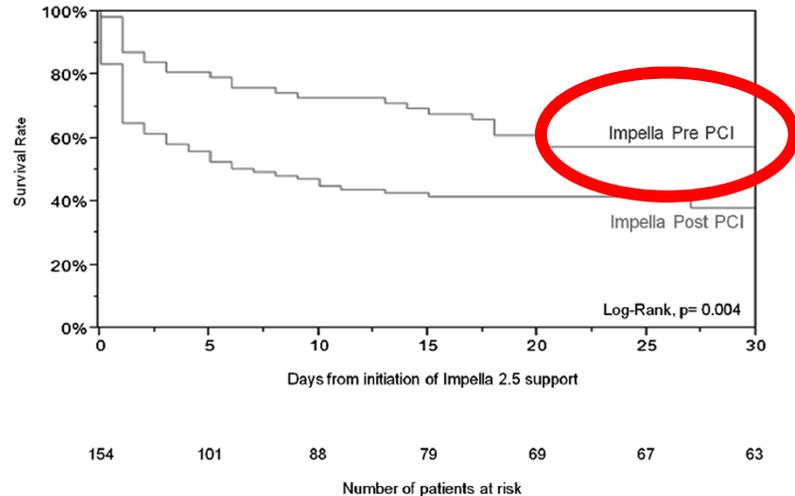
Basic Science Review

Mechanical Left Ventricular Unloading Prior to Reperfusion Reduces Infarct Size in a Canine Infarction Model

Hela Achour, MD, Fernando Boccalandro, MD, Patricia Felli, James Amirian,
Margaret Uthman, MD, Maximillian Buja, MD, and Richard W. Smalling,* MD, PhD



これまでのレジストリー研究はPre-PCI

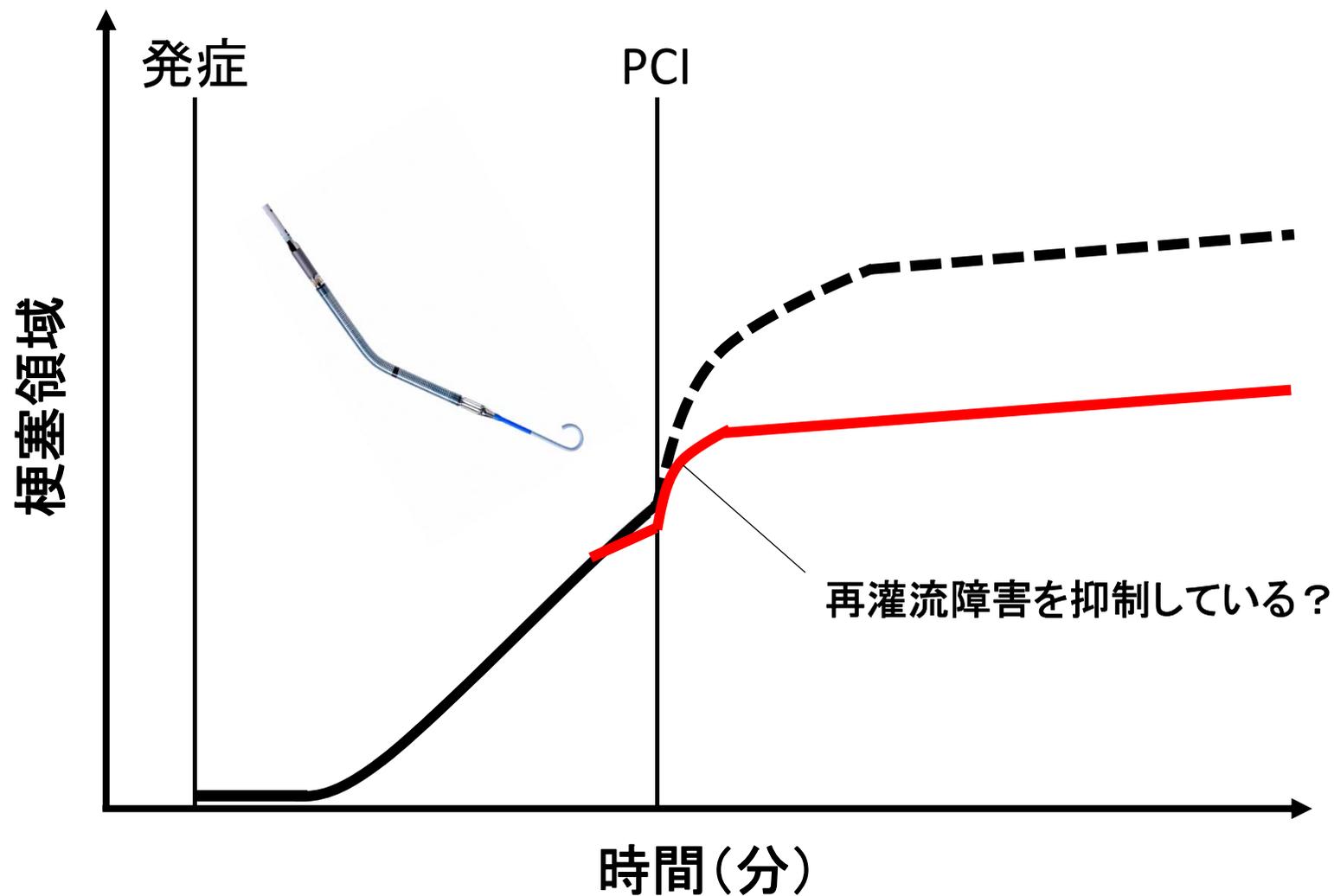


PCIに先行してImpellaを使用した方が、MI患者の生存含めた予後が良いことUS-pella registry や cVAD registry、IQ databaseで明らかになった。

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	Standard Error	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

再灌流前だと梗塞抑制する！

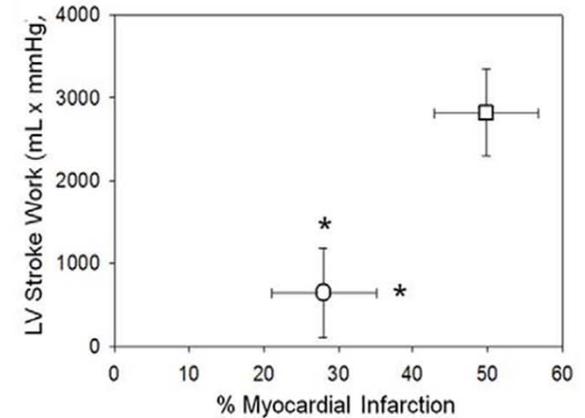
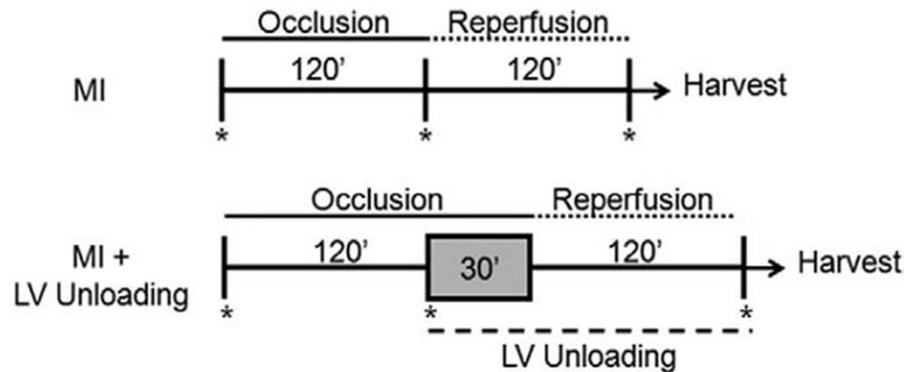


再灌流前のImpellaで再灌流障害抑制

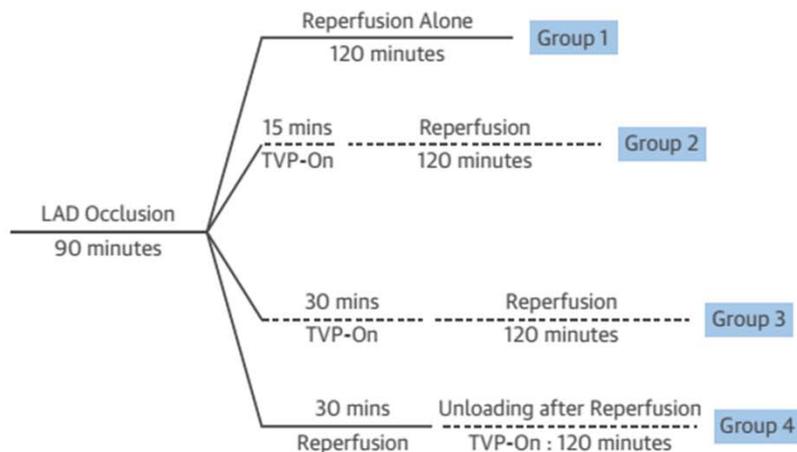
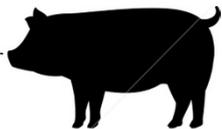
Navin Kapur, MD, PhD



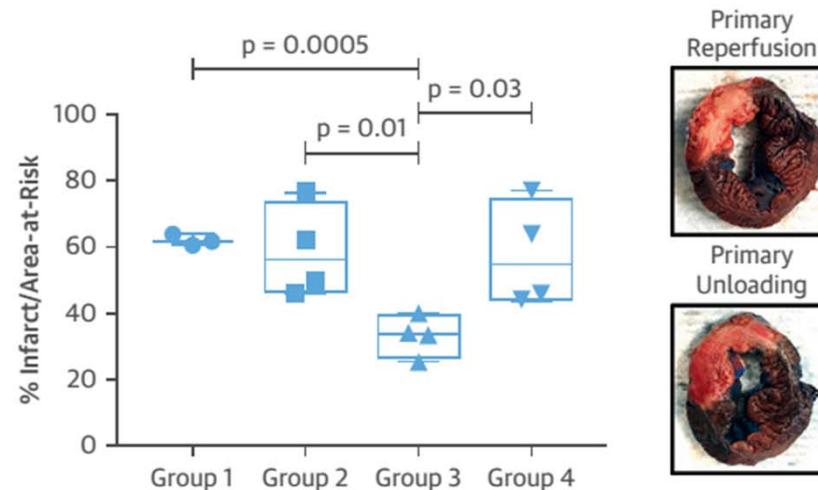
30分前のLV Unloadingで梗塞サイズ縮小



Circulation 2013

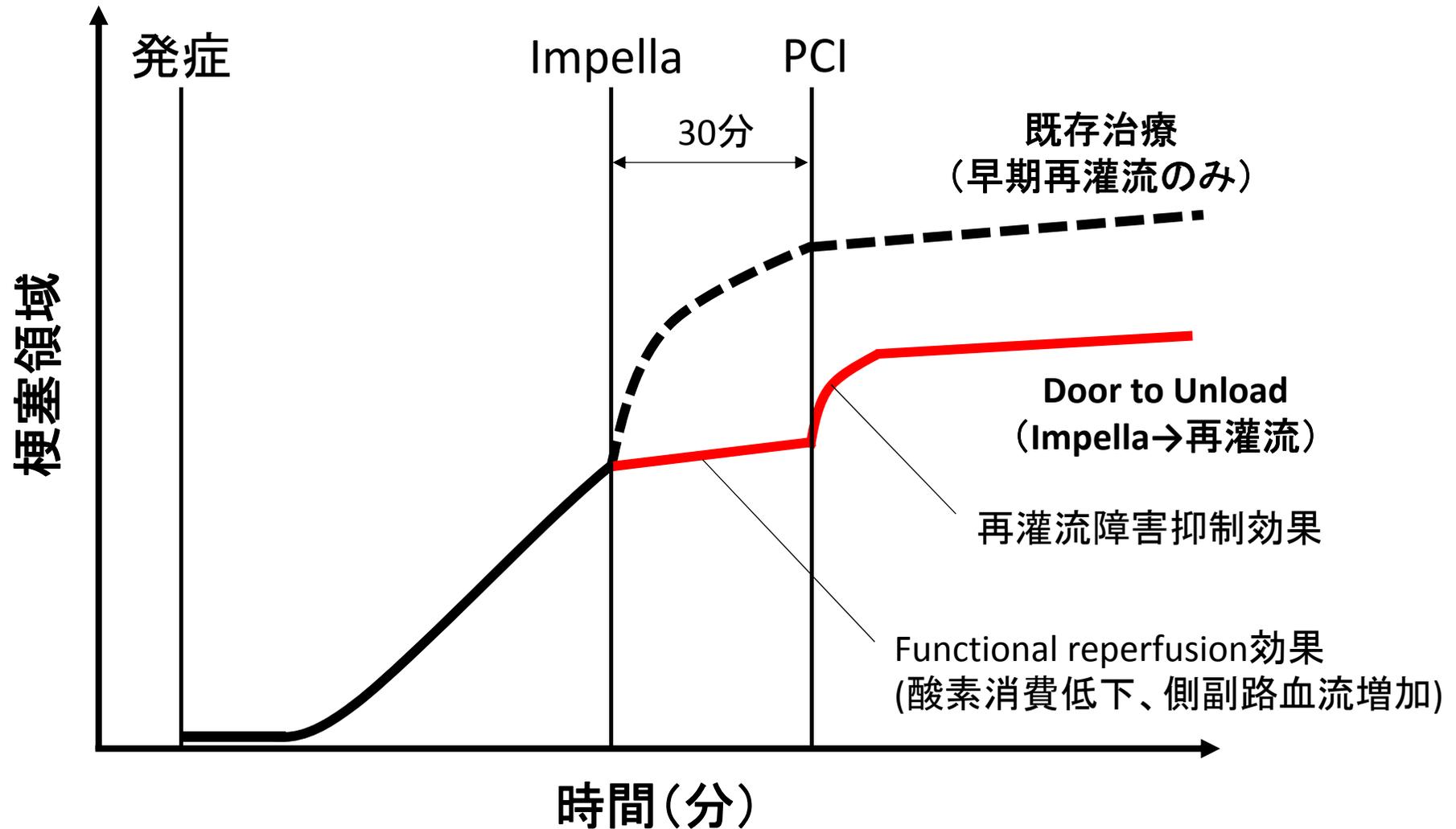


JACC 2018



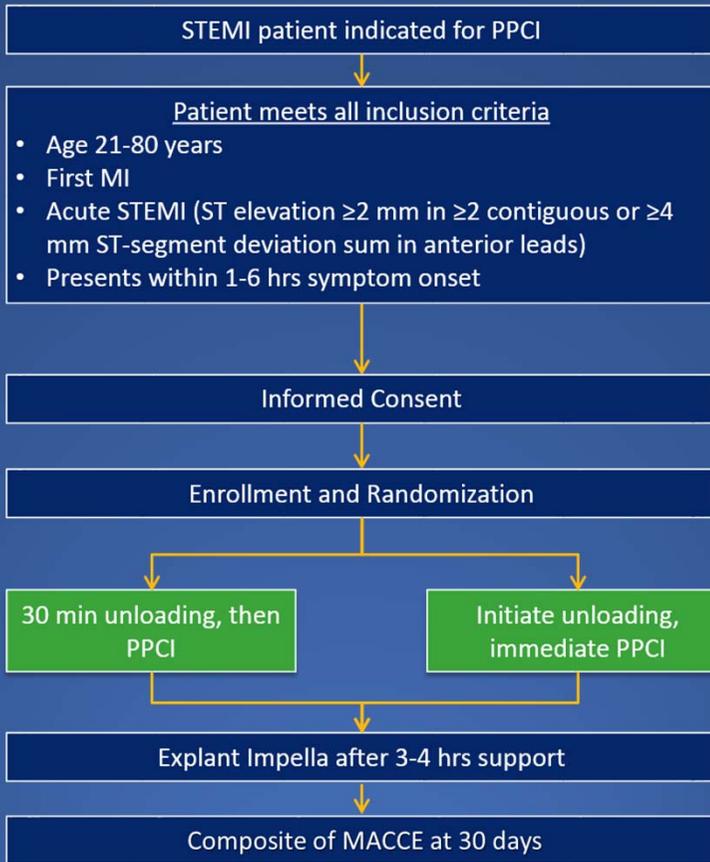
The concept of DTU

2-Hitメカニズムで梗塞サイズ抑制！



STEMI DTU Pilot trial

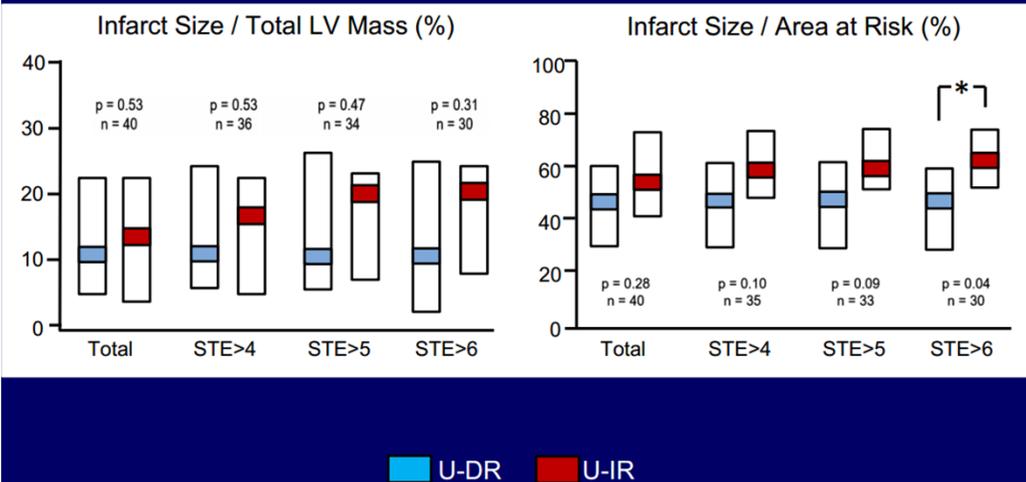
STEMI DTU SAFETY & FEASIBILITY STUDY



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



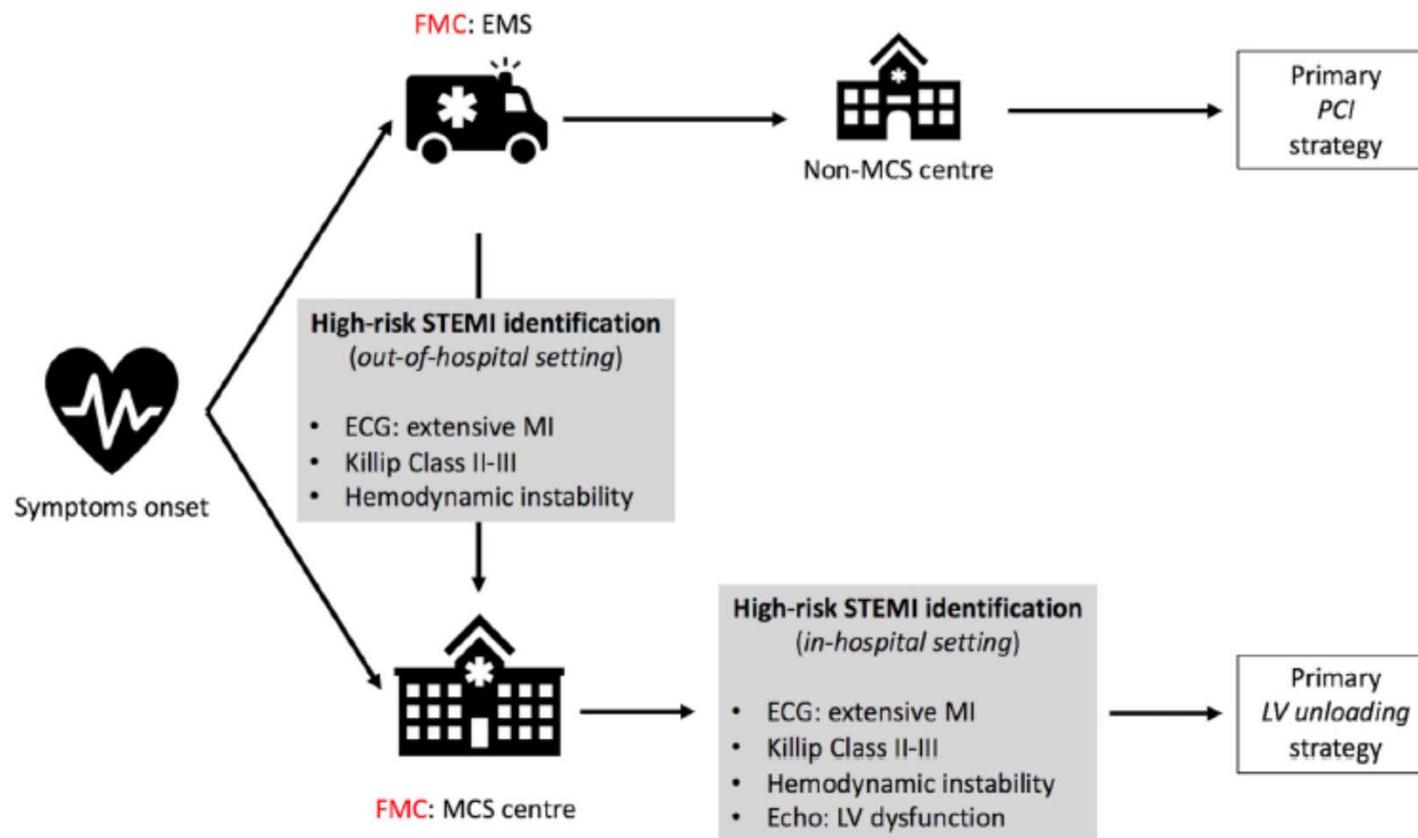
→ 少なくともPivotal trialに進むことは可能な結果

医療体系のパラダイムシフト！？

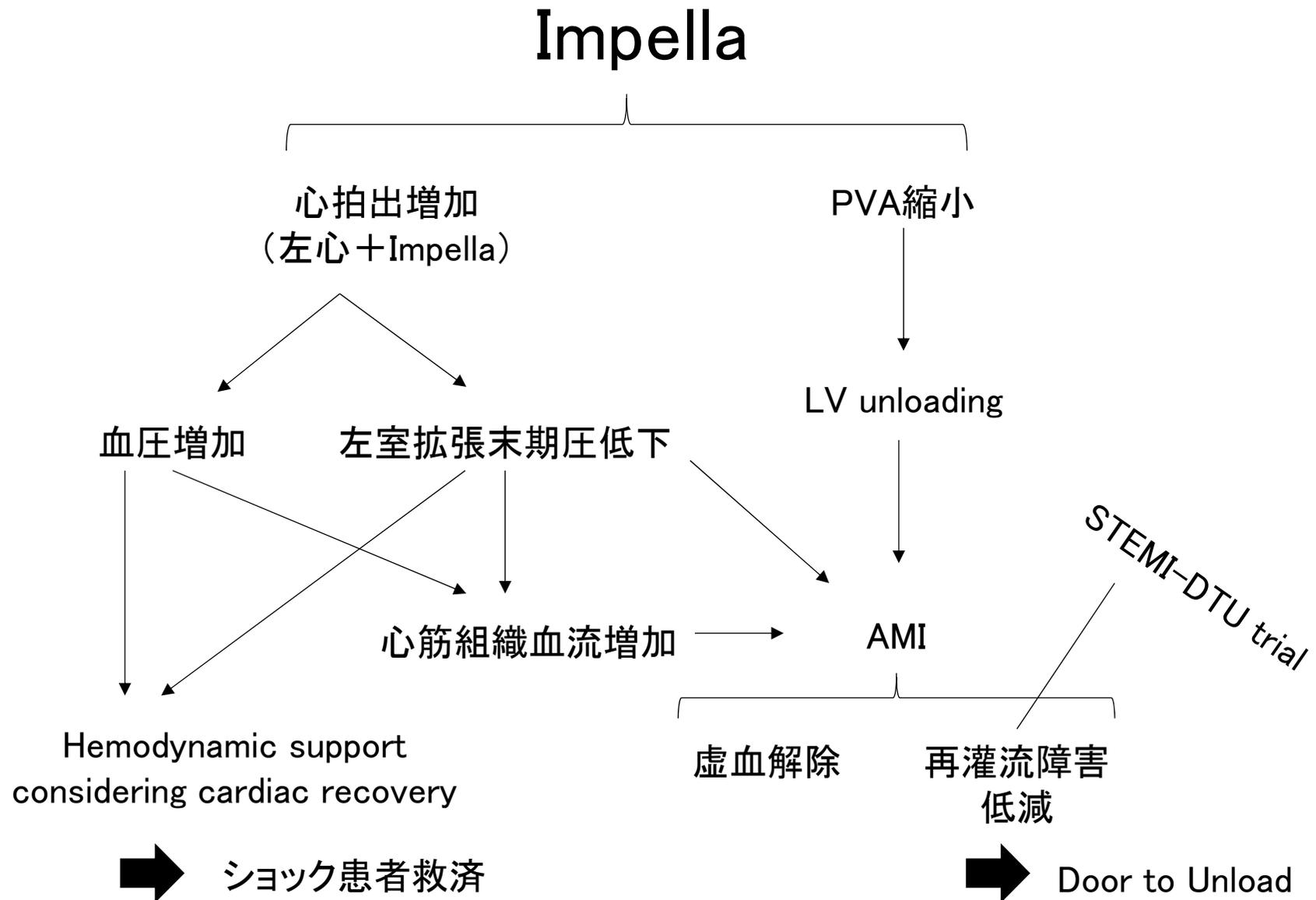
Primary mechanical unloading in high-risk myocardial infarction:
Perspectives in view of a paradigm shift

Luca Baldetti *, Alessandro Beneduce, Federico Pappalardo

Intensive Cardiac Care Unit, Advanced Heart Failure and Mechanical Circulatory Support Program, Cardio-Thoracic-Vascular Department, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy



Impellaの効果と可能性

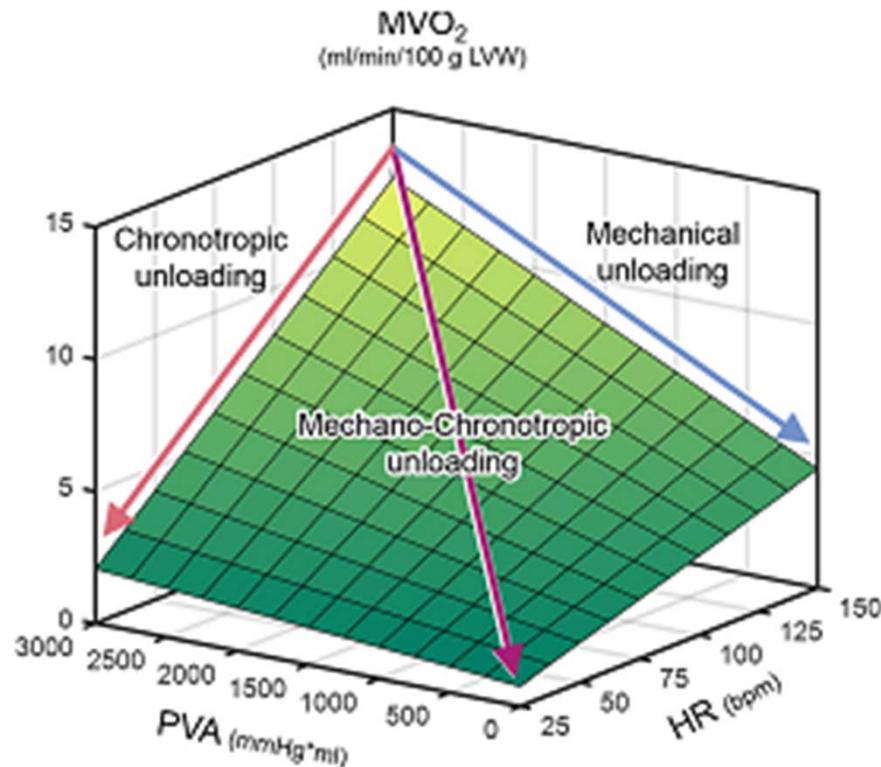


What's next?

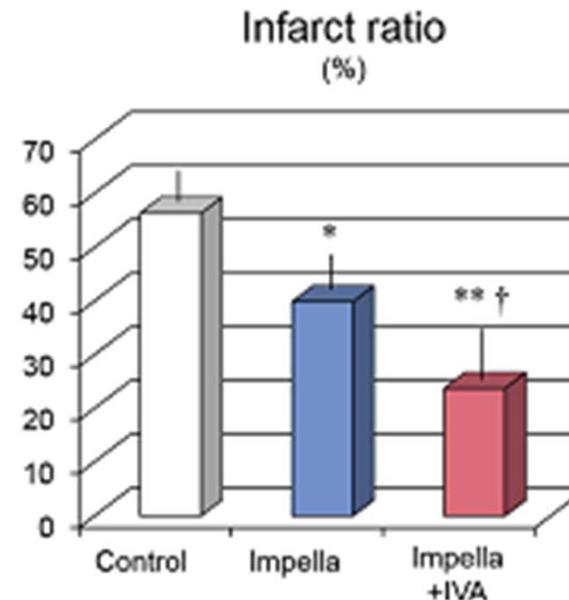
Impella+Ivabradine

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

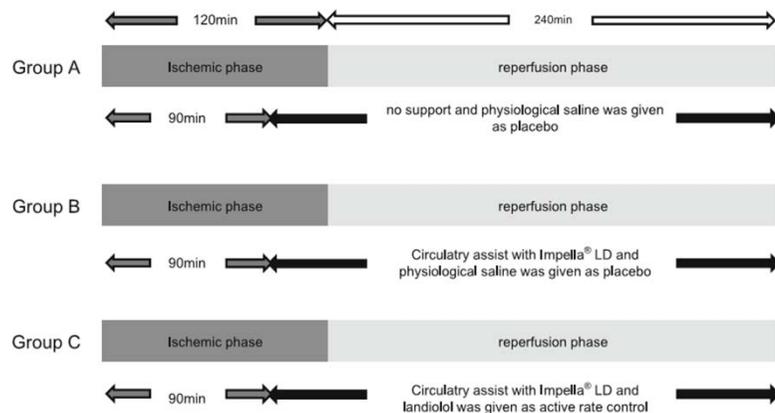


Impella + Landiolol

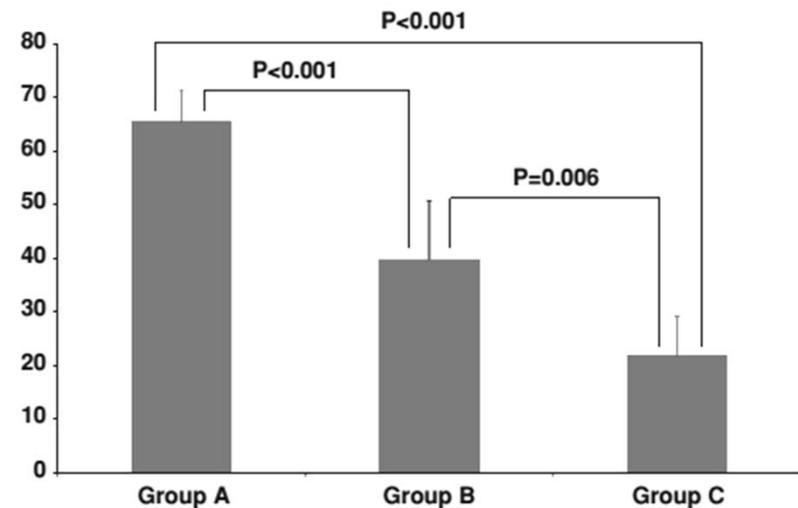
The effect of combined treatment with Impella[®] and landiolol in a swine model of acute myocardial infarction

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

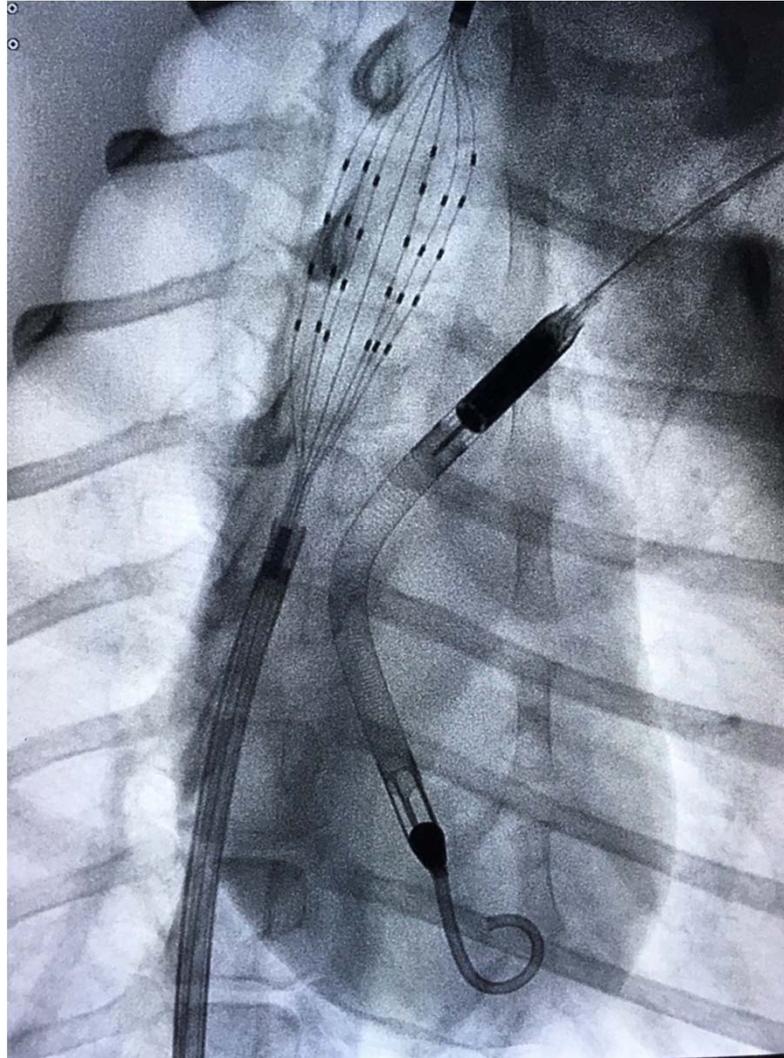
- Swine
- 2 hrs MI and 4 hrs reperfusion
- Impella LD and landiolol 0.5 mg/kg/min



MI size (%)



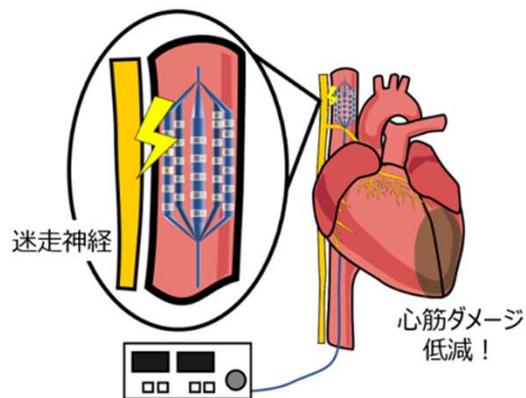
Impella+Vagal nerve stimulation



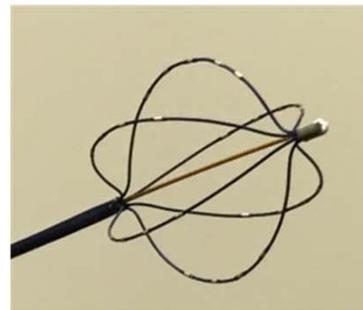
iVNS(*intravenous VNS*)

AMED支援事業として本気で臨んでいます！

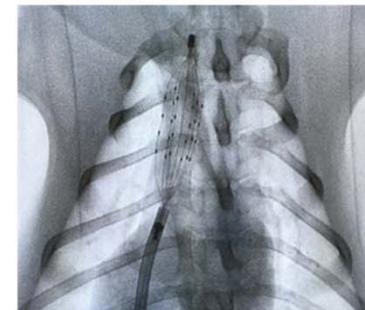
Neuroceuticals
Moving at lightning speed in the Medical device market



刺激カテーテル先端

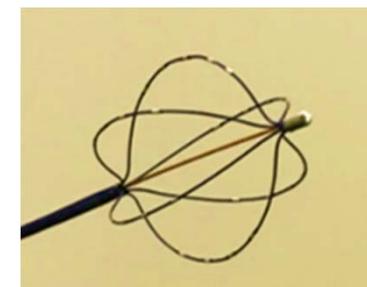
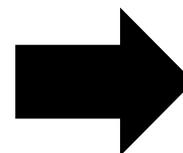
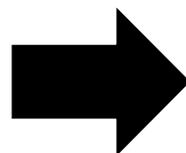


カテーテル留置像



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

小文字の「i」と言えば、、、



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。
- Door to Unloadingという新しいAMI治療の可能性が示唆されている。
- 基礎的な知識を楽しく学び、患者さんを救うツールにしていただけるように先生方からのフィードバックをお待ちしています！