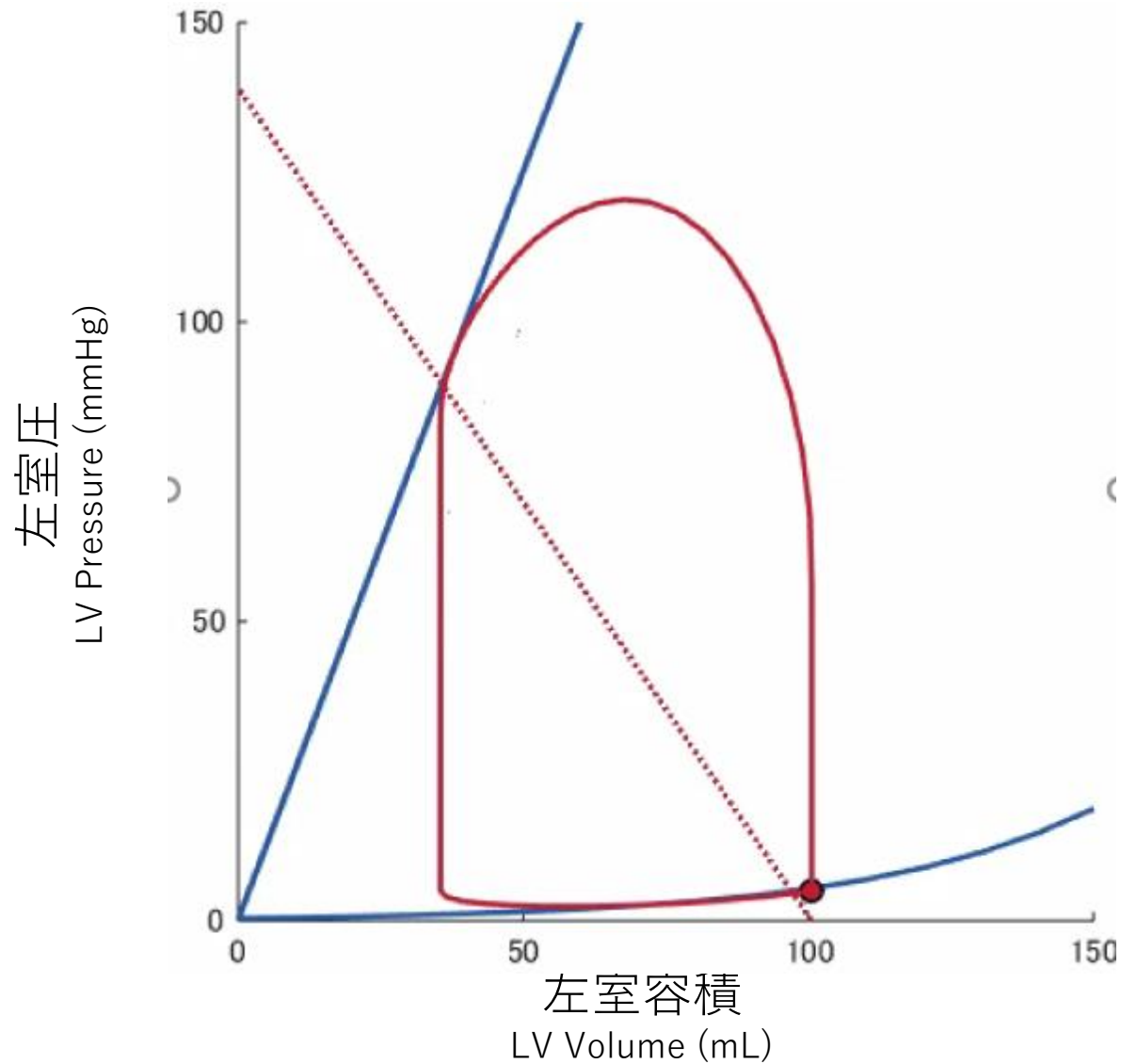


PVAに着目した心筋梗塞治療

朔 啓太

国立循環器病研究センター
循環動態制御部

左室圧容量曲線をもとにした心機能理解



心臓の収縮性
心臓の拡張性

心臓の前負荷
心臓の後負荷

心臓の酸素消費

心臓力学の基礎は循環動態メンバーが作った

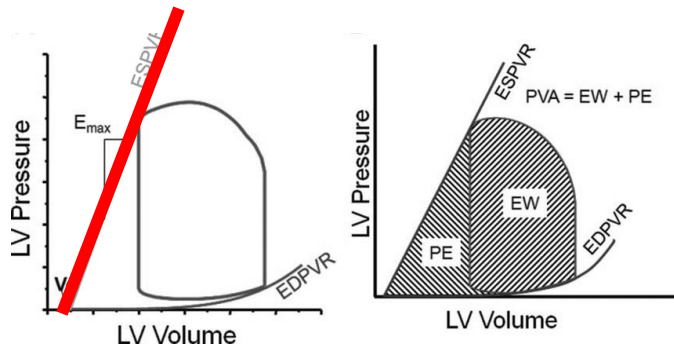
SuGa



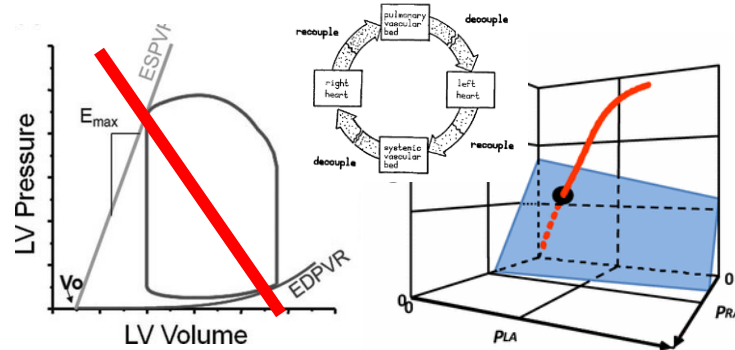
SunaGawa



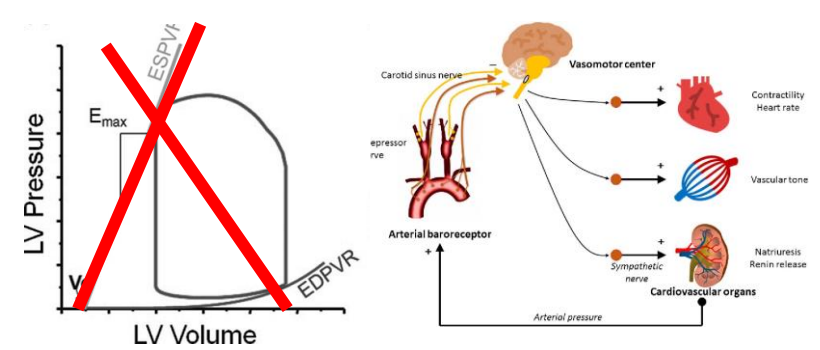
SuGimachi



- 心臓の収縮性 (E_{max}) を定義した。
- 心臓の仕事をPV loop上で定義し、エネルギー論を展開した。



- 心臓の後負荷 (E_a) を定義し、SVの成り立ちを説明した。
- PV loopから全身循環のマクロモデルを確立した。



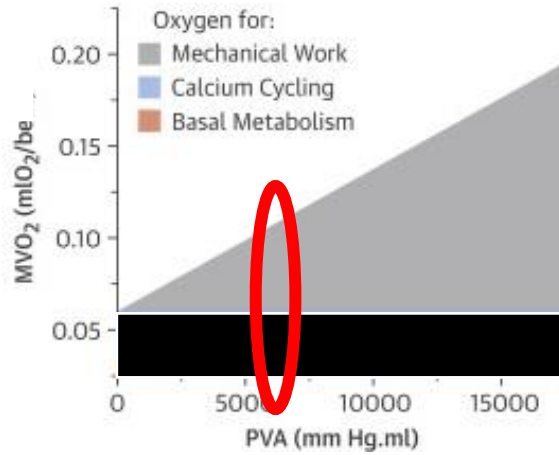
- 心臓の仕事効率をPV loop (E_a/E_{es}) で説明した。
- 循環の制御機構をモデル化し、治療システムに展開した。

研究対象を心臓→循環→制御に広げ、エネルギー的に見事に効率化されていることを証明してきた！

Suga et al. AJP. 1979 (PMID: 426086)
 Uemura et al. AJP. 2015 (PMID: 14764438)
 Sugimachi et al. Basic Res. Cardiol 1993

悪い心臓はエネルギー効率が悪い

1心拍の心臓酸素消費

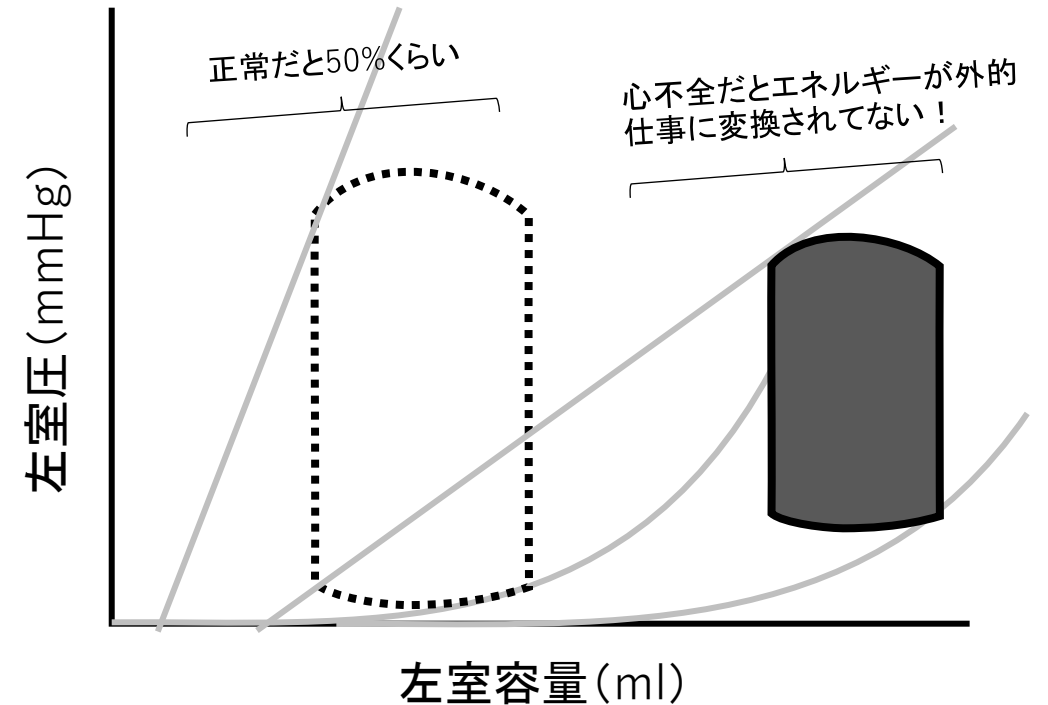


PVA

基礎代謝など

×回数（心拍数）

= 単位時間あたりの酸素消費量



悪い心臓

→PVAに占める外的仕事部分が少ない

→頻脈で代償

→不適切な酸素消費↑

もし、、、

- PVA（酸素消費）が任意に抑制できる
- 心拍数が任意に抑制できる
- 基礎代謝が任意に抑制できる

この3つの達成だけで、エネルギー効率是正を介してさまざまな心臓病治療が可能となるハズ
ただし、血行動態は保たなければならない

病態生理からニーズは明らか

心拍数上昇

心筋酸素需要 ↑

心拍出量 ↓
左室拡張末期圧 ↑

酸素
共有

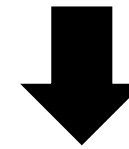
酸素
需要

心臓は酸素を血液からぎりぎりまで搾り取っているため、容易にバランス異常がおきる！

心機能低下

収縮性 ↓
拡張性 ↓ 弛緩能 ↓

- 急性心不全
- 心筋梗塞
- 慢性心不全



急性期治療にあまりよい方法がない！

- 10%くらいが急性期死亡
- 20%くらいが退院後1年で死亡
- 半数が発症4年で死亡



解決法：すでにある治療法および組み合わせ

- PVAの縮小

経皮的左室補助カテーテル



急性期に左室補助装置を導入することができ、PVA縮小と血行動態改善を両立できる

- 心拍数の抑制

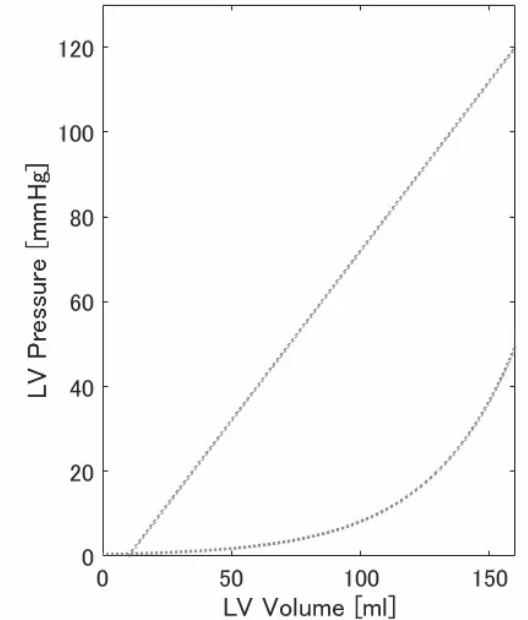
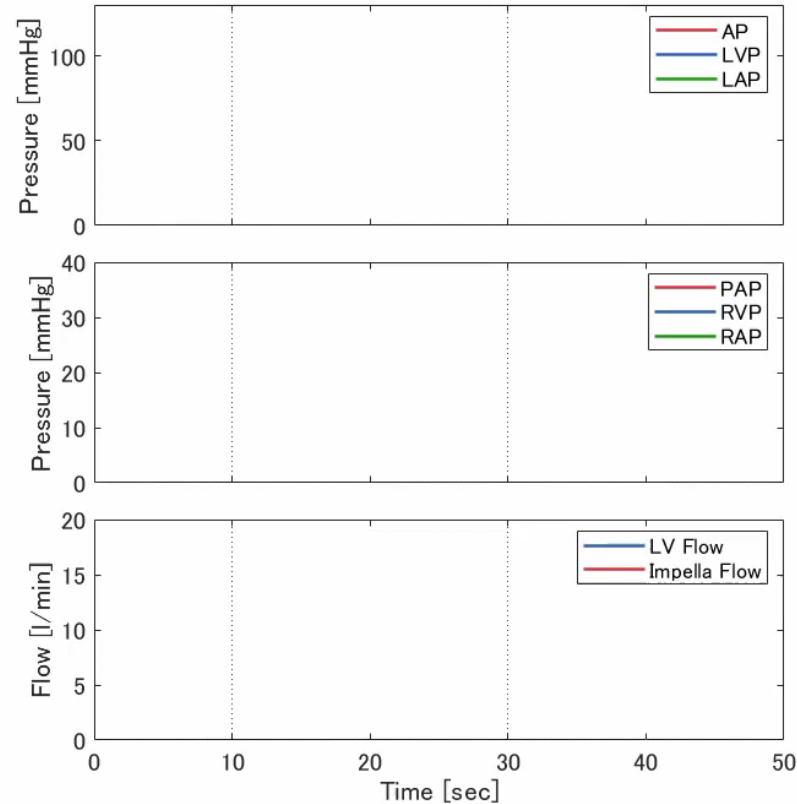
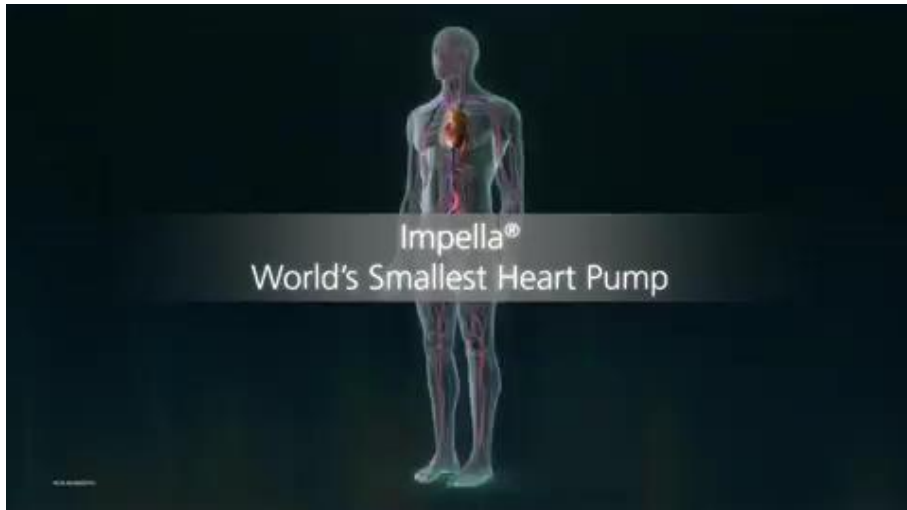
Ifチャネル阻害薬

- 基礎代謝の抑制

薬剤だけでは、血行動態の不安定化リスクが高まるが、左室補助などの体外循環をうまく組み合わせることで安全に、心臓エネルギー効率を改善させることができる

β 遮断薬

Impellaの登場はPV loopへの注目度を変えた

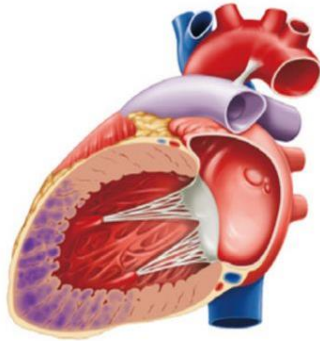


血行動態をより高いレベルで保ちながらPVAを小さくできる！

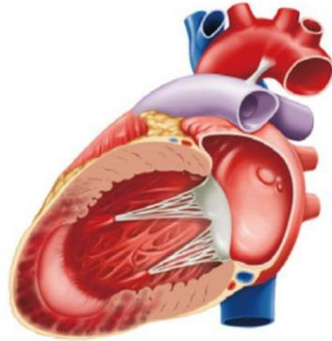
LVADでは当たり前だが循環器医療急性期にこのコンセプトが実現した！

心筋梗塞は心不全の主要要因

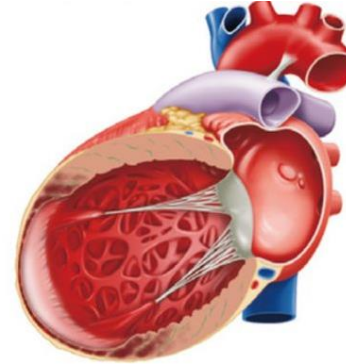
心筋梗塞



代償期



非代償期



心不全発症

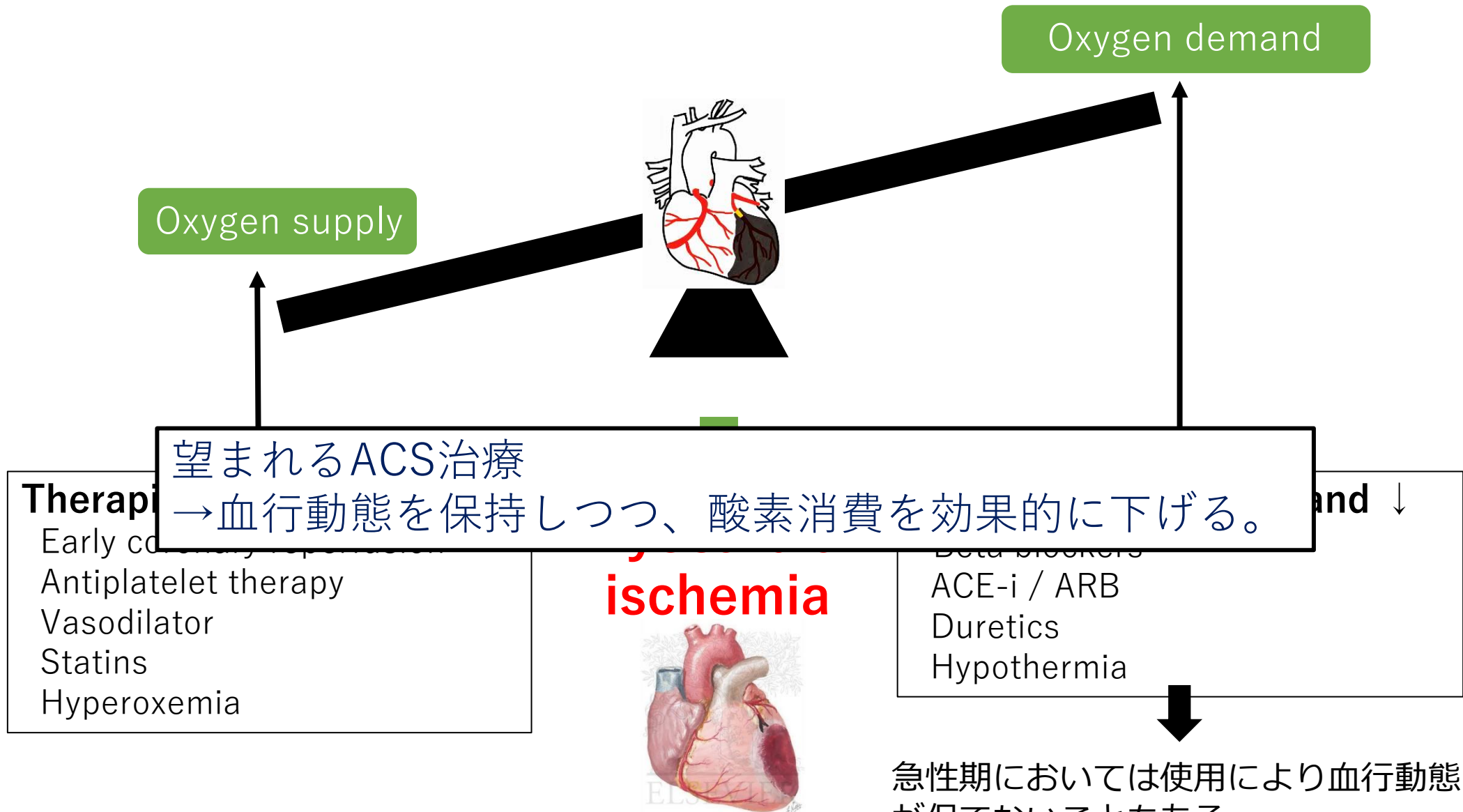


早期再灌流療法による虚血解除



- 現状の治療では20-30%の心筋梗塞患者は心不全を発症する。
 - 心臓が壊死した領域が少ないほど将来の心不全発症は少ない。
- 心筋壊死を最小限にする治療が必要

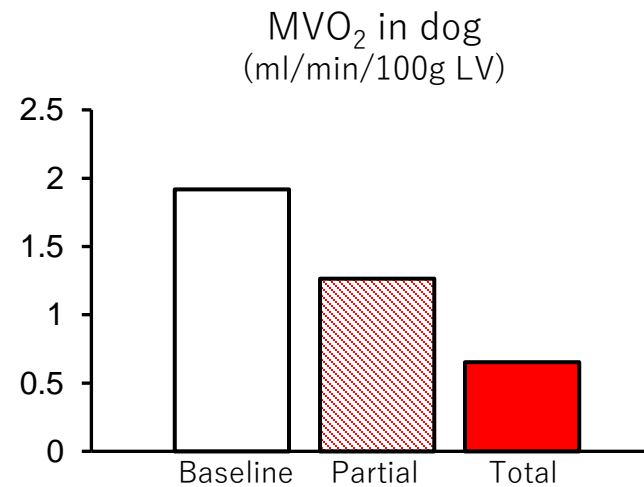
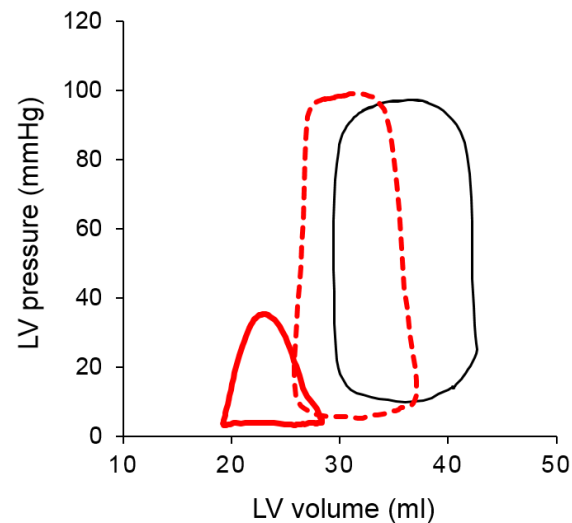
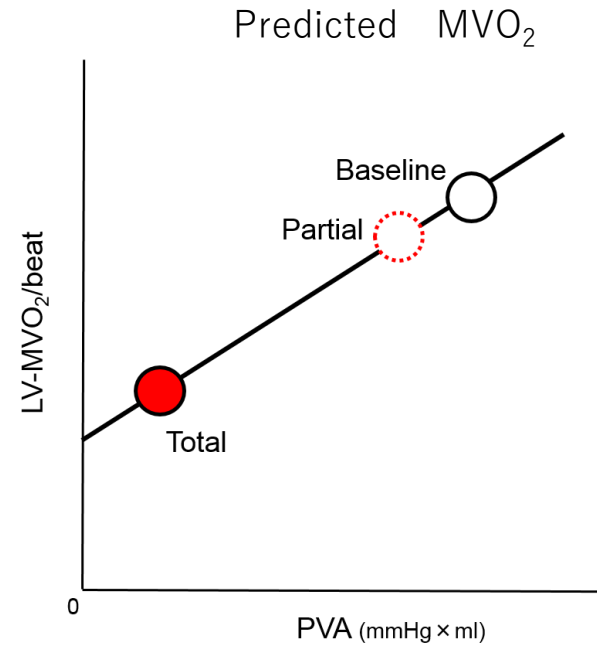
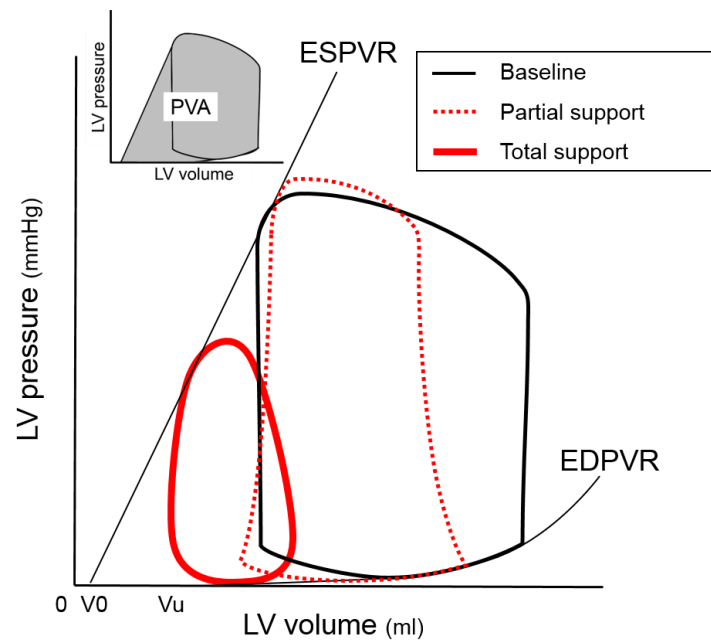
心筋梗塞は病態生理上、最適なターゲット



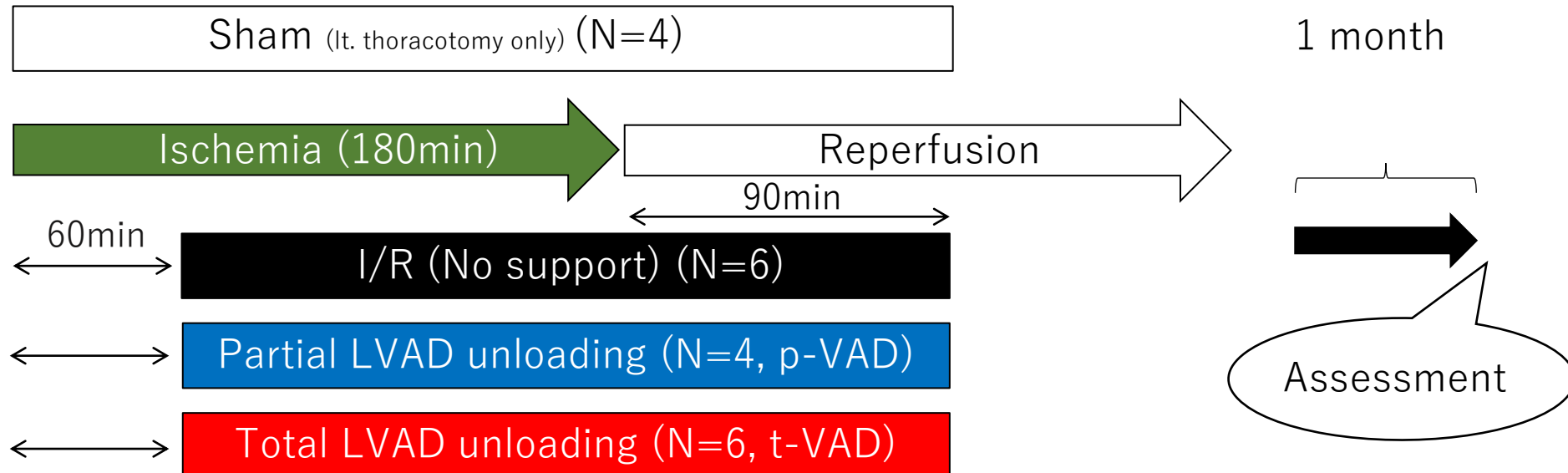
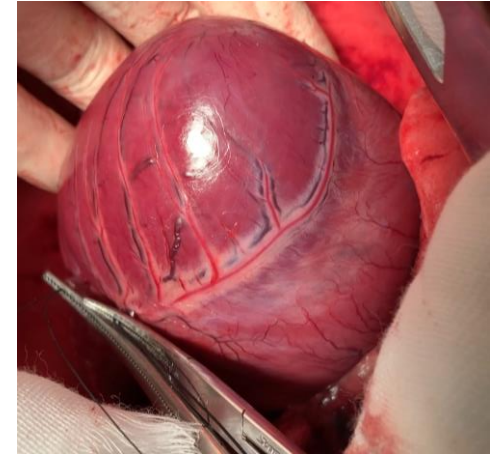
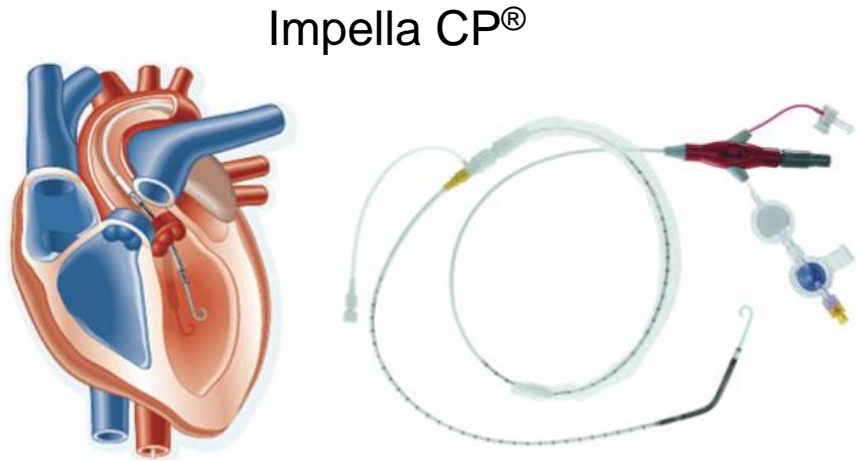
仮説

心筋梗塞急性期にPVAに着目した酸素消費抑制治療を行うことで心筋梗塞縮小から遠隔期の心不全抑制が狙える

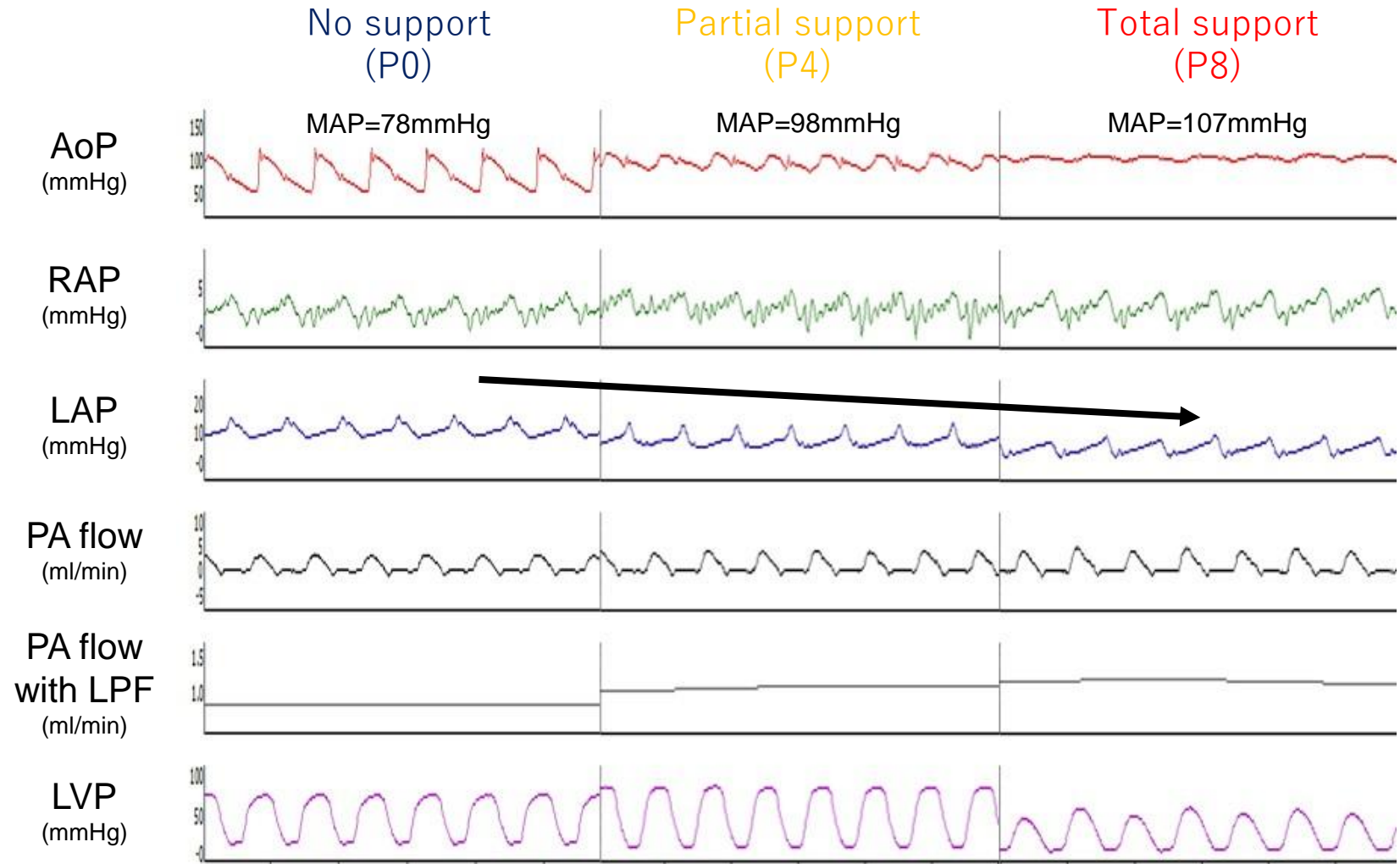
PVA縮小効果と酸素消費



実験



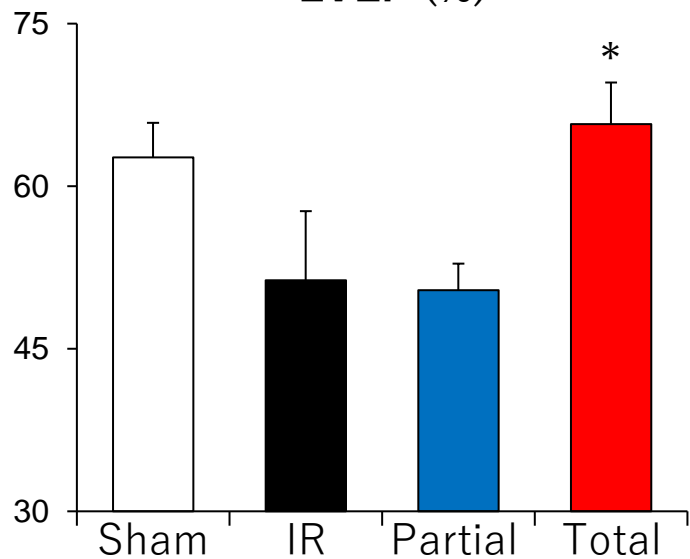
血行動態の違い



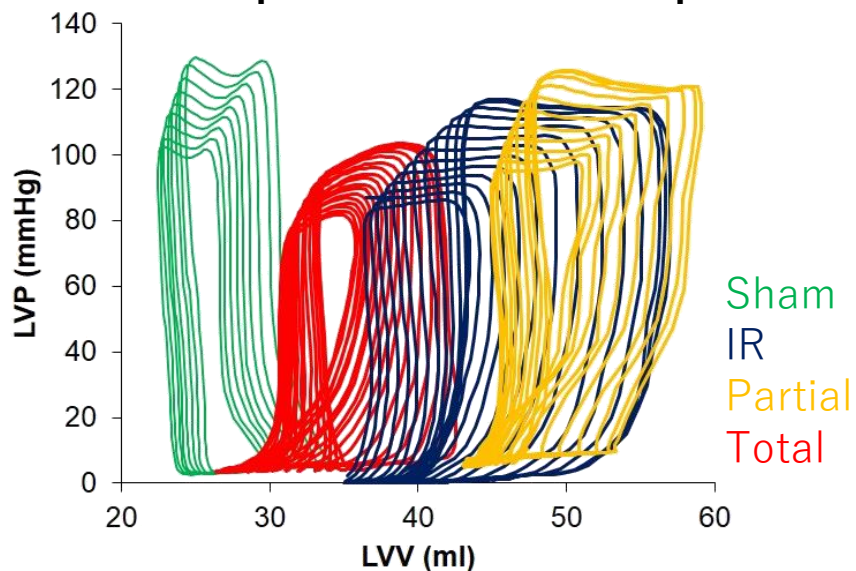
※ 3hrs after reperfusion

PVA縮小と梗塞サイズ縮小

LVEF (%)



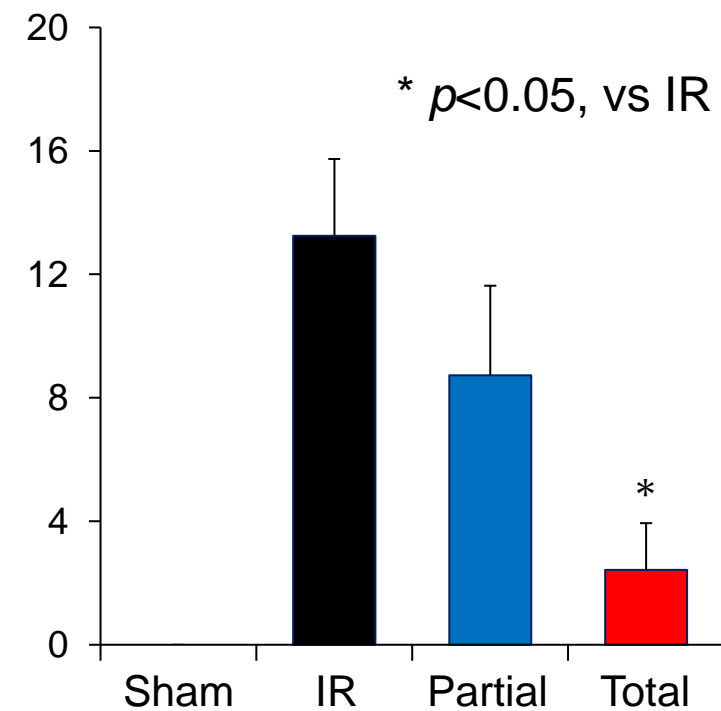
LV pressure volume loop



* $p < 0.05$, vs IR

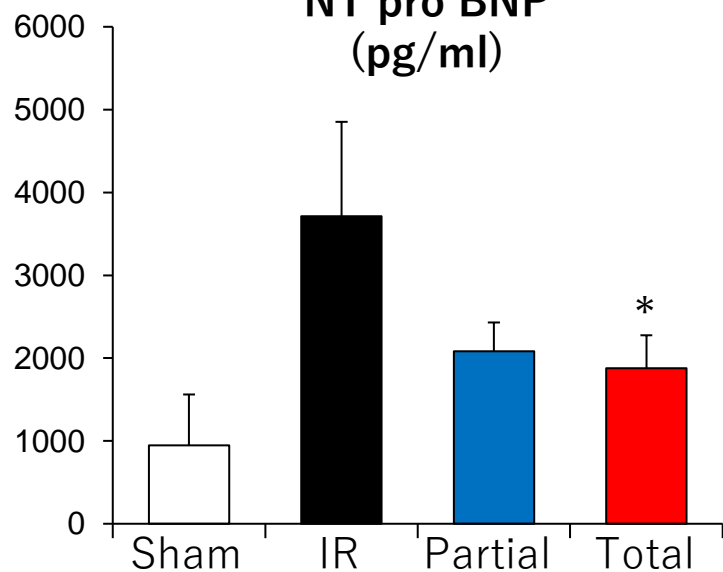


Infarct size (%)

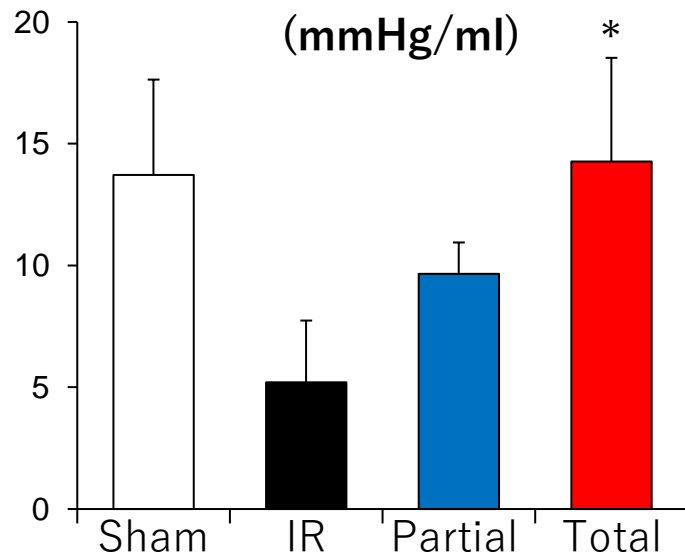


* $p < 0.05$, vs IR

NT pro BNP (pg/ml)



Ees (mmHg/ml)



解決法：すでにある治療法および組み合わせ

- PVAの縮小

- 心拍数の抑制

- 基礎代謝の抑制

経皮的左室補助カテーテル



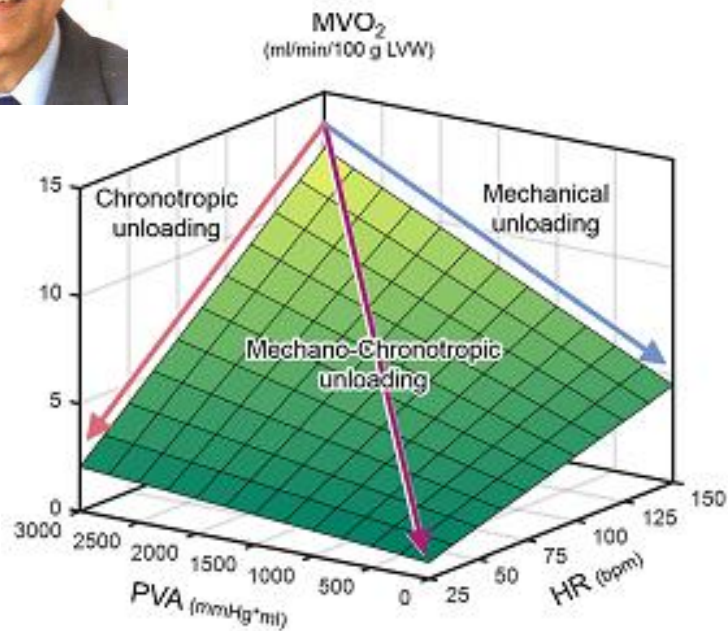
Combination!

Ifチャネル阻害薬

β 遮断薬

Combination!

薬剤との組み合わせ治療へ発展

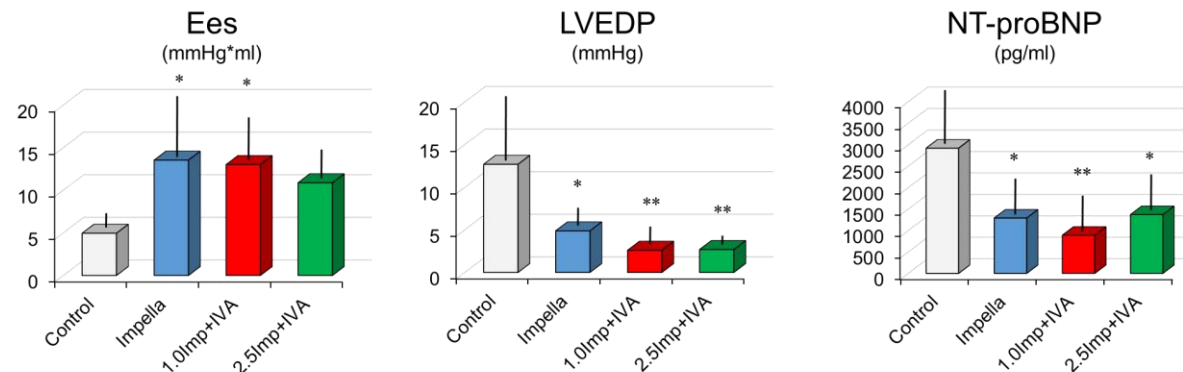


$$MVO_2/min = A \cdot PVA \cdot HR + B \cdot HR + C$$

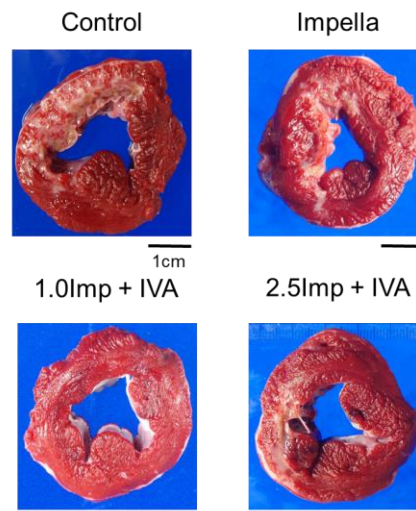
PVA縮小とHR縮小を同時に行うことで酸素消費は著明に減少する

Tanaka et al. Jpn J Physiol. 1990 40(4):503-521.

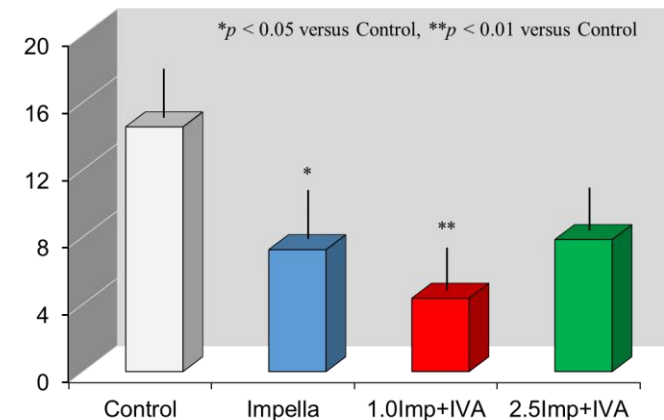
イヌ虚血再灌流モデル
急性期PVA抑制 (Impella) + 心拍数抑制 (IVA)
→1か月後の心臓、循環への効果



Representative slices of LV in each group



Infarct ratio
(%, Normalized by LV area)



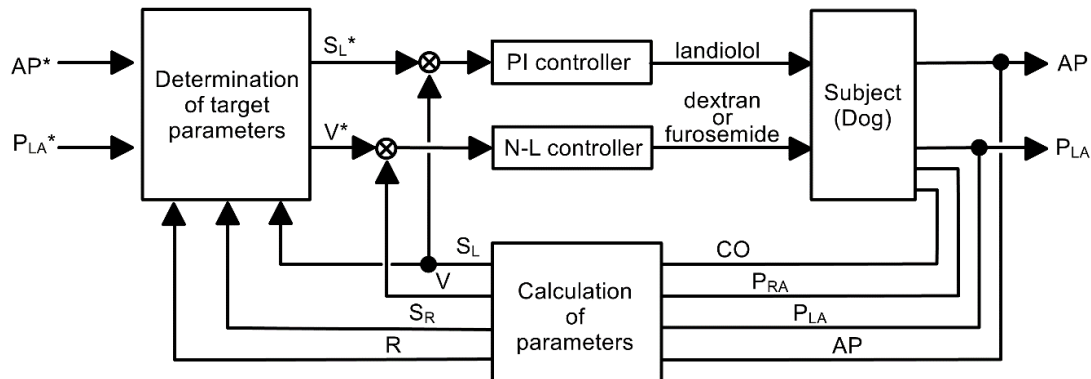
Sunagawa et al. J Cardiovasc Transl Res. 2019 12(2):124-134.

小括

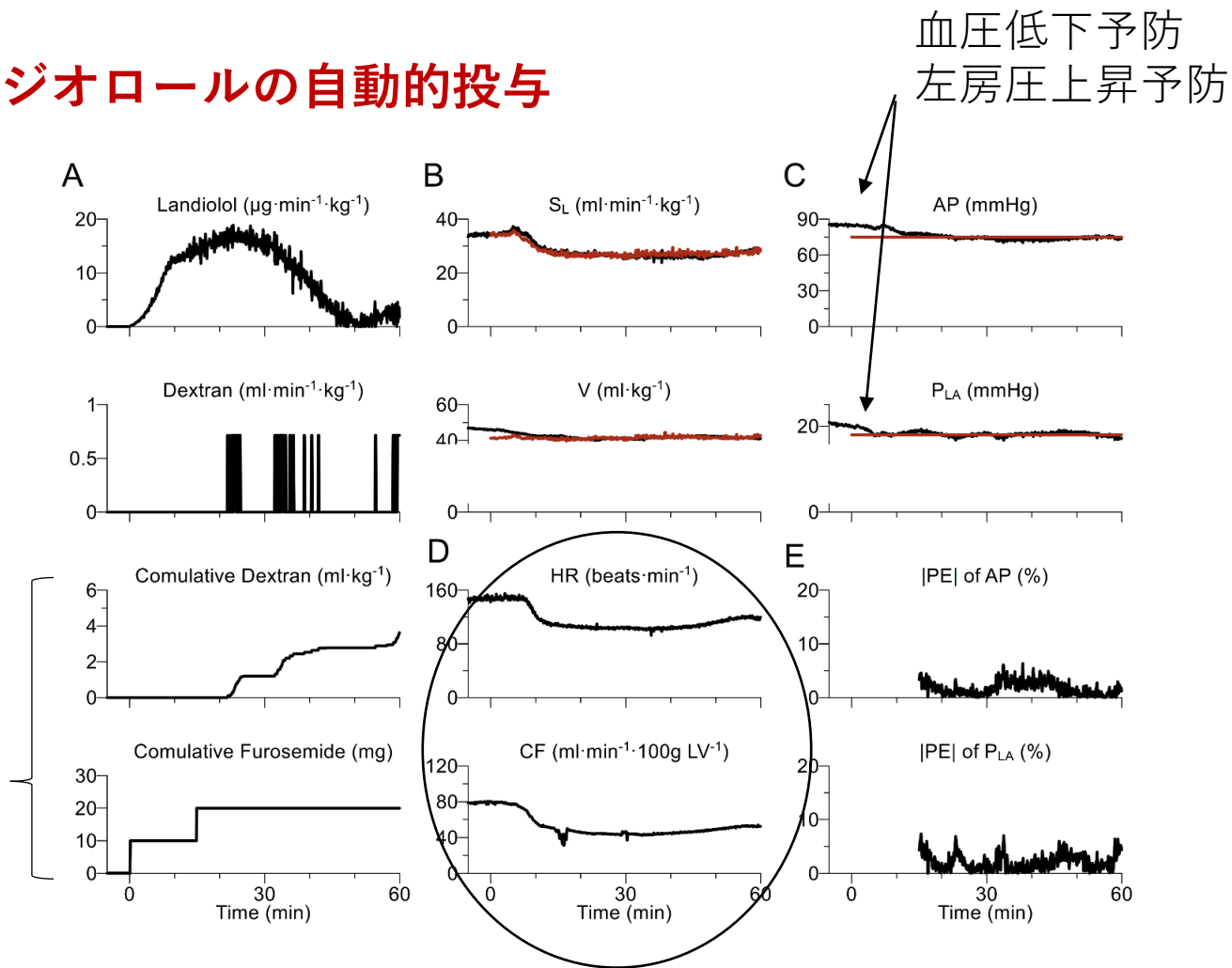
- PVAを抑制しながら、総血流量を上昇できるカテーテル型左室補助装置により急性心不全病態における血行動態是正と心臓負荷低減の両立が可能となった
- PVAを縮小する左室補助デバイスに徐拍薬や β 遮断薬を追加することでさらに高いレベルの心臓負荷低減や血行動態是正を誘導できる

最近の話題： β 遮断薬自動制御

ランジオロールの自動的投与



輸液もしくは利尿薬で調整



酸素消費抑制

まとめ

- PVAを抑制しながら、総血流量を上昇できるカテーテル型左室補助装置により急性心不全病態における血行動態是正と心臓負荷低減の両立が可能となった
- PVAを縮小する左室補助デバイスに徐拍薬や β 遮断薬、を追加することでさらに高いレベルの心臓負荷低減や血行動態是正を誘導できる
- 酸素消費への介入を自動化することで、さらにさらに厳格かつ安全な心臓エナジェティクス治療ができるかもしれない

循環動態制御部

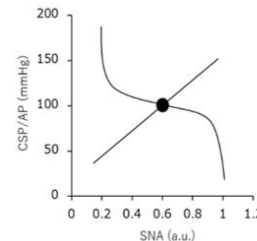
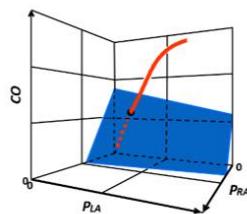
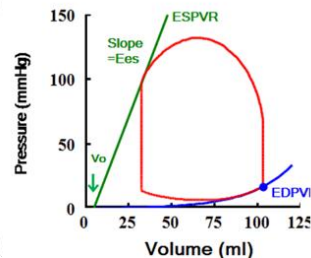
巨視的に循環を記述する (基礎研究)

- 左室や循環の機能を数式化し、グラフにより可視化する
- 病態による異常を把握する

心室圧容量関係

循環制御理論

臨床実装を考慮した心臓シミュレーターへの統合



デバイス統合による動的自動治療システムの開発

循環を操る (基礎研究)

- 循環の制御機構を利用した病態治療方法の提案と実証
- 自律神経刺激方法の開発

循環制御を基礎とした 医療機器を開発する

- 循環の制御機構を利用した医療機器開発
- 企業導出と臨床試験の実施

非侵襲循環モニター (血圧計)

自律神経修飾デバイスの開発

臨床医への
知識普及

- 循環器疾患治療や医療機器開発に直結する研究
- 既存臨床治療の最適化に資する活動

企業への開発
アドバイス

是非、NCVCへ

- 医局や病院からの短期国内留学可能！
- 論文作成のお手伝い可能！
- 学位取得可能！
- 研究員での雇用可能！
- 医療機器開発に参加可能！
- 大動物での手術可能！

半端ない立地！
半端ない施設！
半端ない経験！

ワンチャンあるよ

