

原 著

左心補助人工心臓による心室細動下の循環維持

—関連度関数の手法を用いた交感神経
活動電位の周波数解析による検討—

山家智之*	仁田新一*	片平美明*
藺部太郎*	永沼滋*	秋保洋*
柿沼義人*	田中元直*	三浦誠**
内田直樹**	佐藤尚**	毛利平**
吉沢誠***	竹田宏****	

要 旨

交感神経活動の心拍性リズム発現に、人工心臓駆動がどのような影響を与えているのかを検討するために、左心補助人工心臓 (LVAD) を装着した雑種成犬において交感神経活動中の心拍リズム成分と LVAD リズム成分を、自然心臓拍動下と心室細動下においてスペクトル解析法を用いて評価した。心拍リズムのパワースペクトルの帯域パワー値及び動脈脈波と腎交感神経活動のコヒーレンスは LVAD による左心補助により有意に減少し、心室細動下ではさらに減少した。また LVAD 分時拍動数の周波数における帯域パワー値ならびにコヒーレンスは、LVAD 駆動下ではいずれも増加した。従って LVAD 駆動下では、圧反射系の発振機構が圧受容体よりの入力に引き込まれているものと思われた。

I. 緒 言

従来の治療法では救命し得ない重症心不全に対する最終的な循環維持手段として、補助人工心臓

(Ventricular Assist Device: VAD) 並びに完全置換型人工心臓 (Total Artificial Heart: TAH) の開発が、心臓移植と並んで注目を浴びている¹⁾²⁾。しかしながら、心臓移植及び TAH の臨床応用に対する社会的コンセンサスが得られていない現在、VAD の可能性に対する期待は高まる一方である。

VAD は本来、左心不全や右心不全に対して単独で使用するものであるが、不幸にして両心不全に陥った症例に対しては、両心バイパスの形にても用いられる。これに対して、左心補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device: LVAD) のみにて、全身の循環を維持する方式が提案され、種々の検討が行なわれてきている³⁾⁴⁾⁵⁾。このように人工臓器によって全身の循環を制御する方法論は、生体の循環系に外乱を与えるという結果になるので、その反応を観察することにより、循環系並びにその制御系のシステム同定及びその動特性の解明が可能になるという副産物も期待される⁶⁾。本研究では、種々の循環制御機構のうち、動脈圧受容体反射システムに着目し、その周波数領域における線形性について検討を加えた。

交感神経 Neurogram が周期性の経時的変動を呈するという報告は多くの研究者によりなされており、これらのリズム成分がどのような機序により発現するかについて検討した多数の仮説が報告されている⁷⁾。特にこれらのリズム成分のうち、心拍に同期したリズム、すなわち心拍性リズムは従来、脈波という周期的な血圧の変化に対する圧

本研究の一部は第29回日本ME学会にて発表した。

本研究の研究費の一部は文部省科学研究費No.63570656によった。

*東北大学抗酸菌病研究所電子医学

**同医学部胸部外科

***同工学部通信工学科

****同工学部電気工学科

受容体反射の結果として発現すると考えられてきた⁸⁾。本研究では、人工心臓という pulse generator が動脈圧波形を形成することにより、この非生理的な動脈圧波形が圧受容体反射システムを介した時、如何なる交感神経活動の周期性変動をもたらすかについて検討を行った。すなわち生体の循環系に VAD 駆動という外乱を与え、交感神経 Neurogram に表われるその反応を、スペクトル解析法を用いて定量的に観察した。この結果より、圧受容体反射系のシステム同定並びにその動特性に関して検討を加え、若干の知見が得られたので報告する。

II. 実験方法

1. 動物実験

健常雑種成犬 7 頭 (体重 14~30 kg) を Thiopental sodium (2.5 mg/kg) を静注して麻酔導入し、気管内挿管後、換気回数 14~18 回/分、換気量 15~20 ml/kg の調節呼吸下にて、笑気麻酔を加えた。呼吸回数、換気量は pH, PaO₂, PaCO₂ を適宜計測しながら決定した。動物実験の経過中 pH は 7.3~7.5 に、PaO₂ は 100 mmHg 以上に、PaCO₂ は 30~40 mmHg にコントロールされていた。

Fig. 1 に動物実験の模式図を示す。左第 4 肋骨床で開胸し、左心房内腔に経左心耳的に VAD 脱血カニューレを挿入し、下行大動脈に送血カニューレを装着して、人工弁を内臓したコネクタにてそれぞれポンプ本体と接続した。腎交感神経

活動 (Renal Sympathetic Nerve Activity: RSNA) の記録のために、まず左側腎臓及び腎動脈を経後腹膜的に露出し、ついで左腎動脈周囲の腎交感神経束を可能な限り温存的に結合組織から剥離した。神経鞘を丁寧に取り除き、神経束に外径 0.25 mm のステンレス双極電極を間隔約 2.0 mm なるべく全周性になるように巻き付け、不関電極を皮膚の上に置いた。

2. 使用した補助人工心臓システム

実験に使用した VAD は我々が臨床用に開発した TH-7B 型空気圧駆動式サック型ポンプで、脱血、送血カニューレとポンプ本体、そして人工弁を内臓した一対のコネクタより構成されている⁹⁾ (Fig. 2)。ポンプ本体は流れの可視化法に基づく流体力学的な解析により、ポンプ内の旋回流を最大限に維持するように設計されている¹⁰⁾。このポンプ本体とカニューレと接続するコネクタには内径 16 mm の Björk-Shiley 弁ないしシリコンボール弁が内臓され、VAD のパーツ化が計られている¹¹⁾。TH-7B 型 VAD を空気圧駆動ラインにて我々の開発した駆動装置に接続し、実験に使用した¹²⁾ (Fig. 3)。

3. 計測システム

計測システムは Fig. 1 の如く設定した。

血行動態の測定のため 7 F の大動脈圧測定用カテーテルを、大腿動脈より挿入し、また左心房内にも左房圧測定用のカテーテルを挿入した。圧トランスデューサーは SIEMENS-ELEMA E033E を、ポリグラフはフクダ電子 CM860 を用いた。

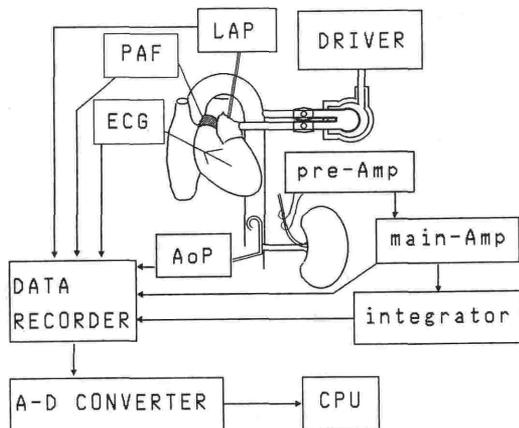


Fig. 1 A schematic illustration of the experimental system

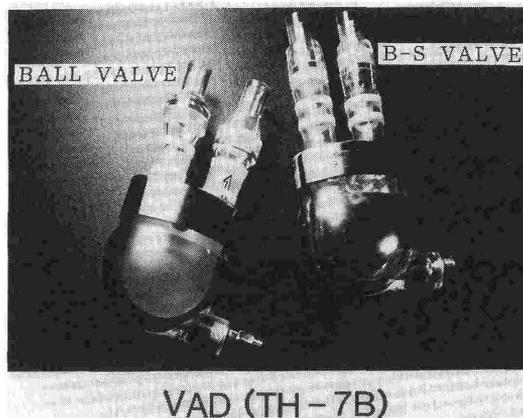


Fig. 2 TH-7B pneumatically driven sac type Ventricular assist device

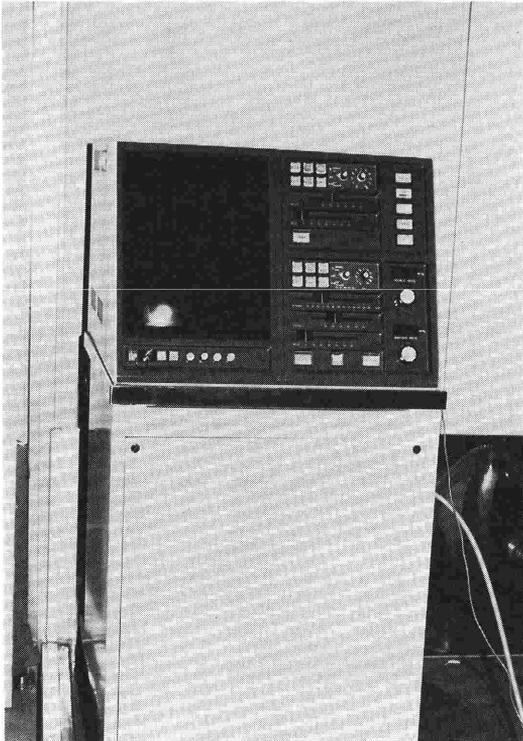


Fig. 3 Pneumatic driving unit of the ventricular assist device developed by the authors and colleagues

流量計はトランジットタイム式伝送型超音波血流量計 (ADVANCE:TRANSONIC T101) を用い、肺動脈血流量を測定した。

これらのデータはデータレコーダ (SONY NFR-3915) に入力すると同時にインクジェットレコーダ (SIEMENS-ELEMA:MINGOGRAF 804) を用いて記録した。

得られた Neurogram が交感神経活動電位であることを確かめるために、間野ら¹³⁾の基準に従って、その律動性変化や、呼吸による変動を確認した。さらに大動脈遮断実験により、動脈圧反射の存在を確認し、交感神経活動電位あることを同定したうえで実験を行なった。また実験の終りには、心停止時の RSNA を観察し、RSNA が劣化せずに計測されているのを確認した。

全てのデータは A-D コンバータを通してパーソナルコンピュータに入力し、(NEC PC9801VM21) 10 ms の sampling time で積分計算、定量化、統計処理等を行なった¹⁴⁾。また得られた Neurogram と動脈圧波形はスペクトルアナ

ライザー (YOKOGAWA ANALYSING-RECORDER MODEL 3655E, FFT MODULE 3659 20A) に入力し、パワースペクトル密度関数及び両者のコヒーレンス (関連度関数) を演算し、Kimura らの方法に準じて各周波数領域の圧受容体反射システムの線形性について検討を加えた¹⁵⁾。Neurogram の周波数が大きく、そのままサンプリングするとエリアシング現象が起こるので、時定数 0.1 秒にて Neurogram を積分し、解析周波数 0~50 Hz にてサンプル周波数 128 Hz でサンプリングを行ない、16 回平均加算を行なってパワースペクトル及びコヒーレンススペクトルを得た。得られた値は t 検定にて統計学的有意差の検定を行った。危険率 p が 0.05 以下のとき統計的に有意であるとした¹⁶⁾。

III. 実験結果

Fig. 4 に正常な循環動態下での交感神経 Neurogram の経時的变化を示す。Neurogram は自然心臓の拍動と同期して変化し、integrated Neurogram の peak の時相は、ECG の T 波の終りに、また大動脈圧波形の dicrotic notch にほぼ一致していた。さらに integrated Neurogram には 15~18/min の周期をもつ呼吸性的変動も認められた。

Fig. 5 に LVAD の心電図非同期駆動を開始した時点 (VAD on) と、LVAD 駆動を停止した時点 (VAD off) の、動脈圧と Neurogram の経時的变化を呈示する。LVAD を分時拍動数 50 の心電図非同期駆動で開始すると収縮期大動脈圧は一過性に上昇し、その後漸減する。その後、収縮期大動脈圧は駆動開始前よりも高い値に、拡張期大動脈圧は低い値に安定した。一方 integrated Neurogram は LVAD の駆動開始とともに低下し、その後動脈圧の減少とともに再び増加する現象が観察されたが、LVAD 駆動前と比較すると全体的に低下した。

integrated Neurogram の burst 発射のパターンを LVAD 駆動開始前と比較すると、LVAD 駆動開始前は自然心臓の拍動周期に一致した burst 発射のパターンを示していたが、LVAD 駆動開始後は、LVAD よりの拍出による脈圧の変化に一致した burst 発射を呈しているのが観察された。

LVAD の駆動を停止した際の、大動脈圧と交

感神経 Neurogram の経時的变化を観察すると、LVAD 駆動の停止とともに大動脈圧は著明な減少を示し、その後漸増して、LVAD 駆動開始前と同じレベルに達した。交感神経 Neurogram は LVAD の駆動停止とともに増加し、また再び自然心臓の拍動に一致した burst 発射のパターンを示した。

この burst 発射のパターンを定量的に解析するために Neurogram のパワースペクトル密度関数を観察すると、Fig. 6 に示すように LVAD 駆動前には、自然心臓拍動数の周波数に一致した周波数帯域に鋭いピークが認められたが、LVAD の駆動を開始すると、自然心臓拍動周波数のピークの帯域パワー値は減少し、LVAD 分時拍動数の帯域パワー値が増加し、ピークが2峰性になっているのが観察された。

動脈圧波形成分による周期性入力、中枢を介して交感神経活動の周期性変動に与える影響を定量的に評価するため、出力系列のうち入力系列に

基づく成分のパワーの比率を表わすコヒーレンス関数（関連度関数）を kimura らの方法に準じて演算した¹⁵⁾。これにより入力成分と線形の関係にある成分、すなわち入力系列との間に位相的な干渉性を持つ成分の比率を表わした。Fig. 7 にその1例を提示する。自然心臓拍動数の周波数に一致した帯域パワー値のピークが、動脈圧波形と Neurogram のパワースペクトル密度関数平均加算波形に認められ、このピークはコヒーレンスの波形にてはより鋭いピークとして認められた。

Fig. 8 に LVAD 非駆動時と駆動時における、動脈波と腎交感神経活動のコヒーレンススペクトルを提示する。LVAD 駆動下にては、自然心臓心拍リズムの周波数帯域における帯域ピーク値は減少し、LVAD 拍動リズムの周波数帯域における帯域ピーク値が大きく増加しているのが観察された。

Fig. 10 に自然心臓拍動周波数帯域と、VAD 分時拍動数の周波数帯域に於ける、動脈圧波形と

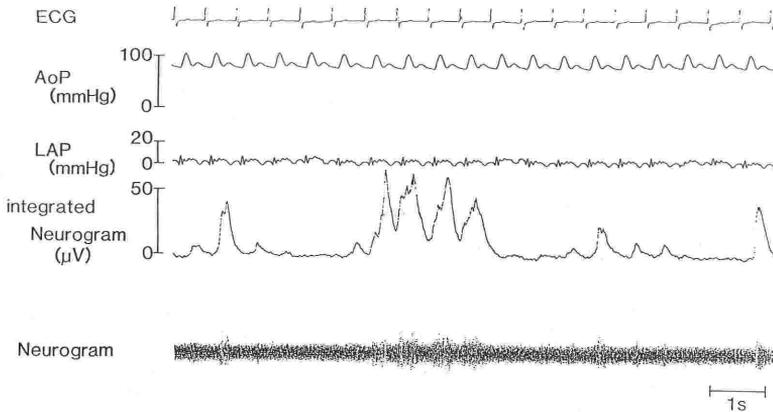


Fig. 4 Time series data obtained from an adult mongrel dog

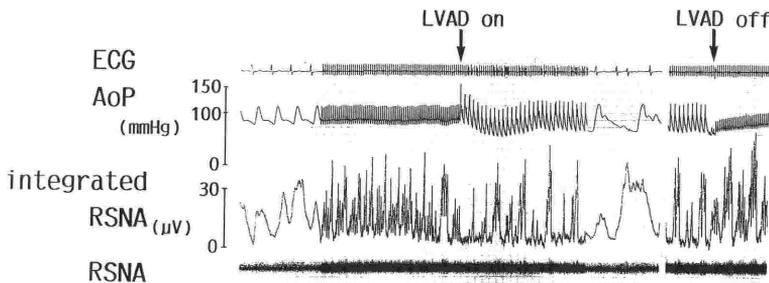


Fig. 5 Responses of the Aop and the RSNA to LVAD assistance

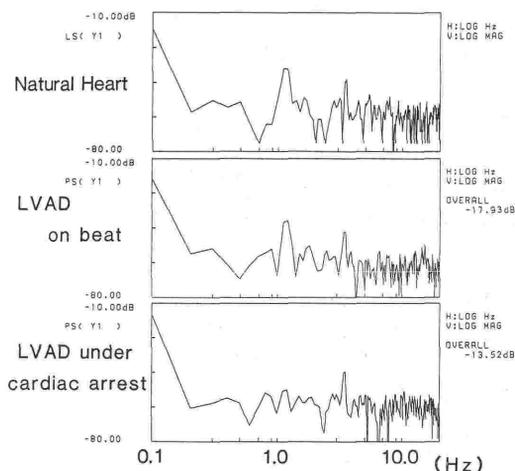


Fig. 6 Power spectrum analysis of the RSNA during LVAD assistance

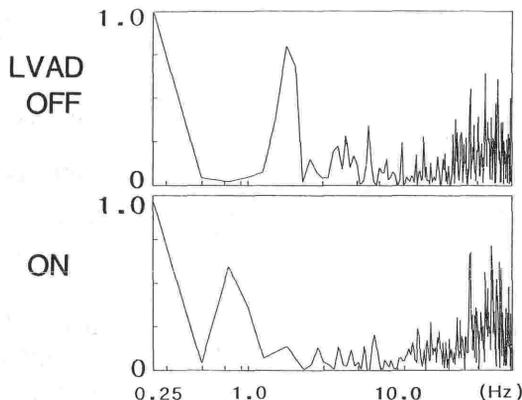


Fig. 8 Coherence spectra between the aortic pressure waveform and the RSNA during LVAD assistance

左心房は減少し、動脈圧は増加し、全身の循環が維持されているのが観察された。しかしながらRSNAを観察するとLVADの駆動中も増加傾向にあることが観察される。

このRSNAのパワースペクトル密度関数をFig. 6に示す。自然心臓拍動下でLVADを駆動させると、自然心臓拍動数に一致した周波数のピークの帯域パワー値は減少し、LVAD分時拍動数の周波数の帯域パワー値が増加し、ピークが2峰性になっているのが観察されたが、さらに心室細動を電氣的に誘発すると、自然心臓拍動周波数のピークが減少しているのが観察される。

Fig. 10に動脈圧波形とRSNAのコヒーレンススペクトルのピーク値を提示する。VADの駆動を開始することにより、自然心臓拍動周波数帯域に於けるコヒーレンスは低下し、さらに自然心臓を心室細動にすると、さらに大きく減少した。VAD分時拍動周波数帯域に於けるそれはLVAD駆動により増加するが、自然心臓を心室細動にすると、減少する傾向が認められた。

IV. 考 察

交感神経活動の遠心性 Neurogram には通常呼吸同期性や、心拍同期性等の周期性変動が認められ、肺や心血管由来の末梢入力による修飾を受けている可能性が指摘されている⁸⁾。

そこで本研究においては、これらの周期性変動に与えるLVADの影響を定量的に評価するために、スペクトル解析法を用い、腎交感神経活動の

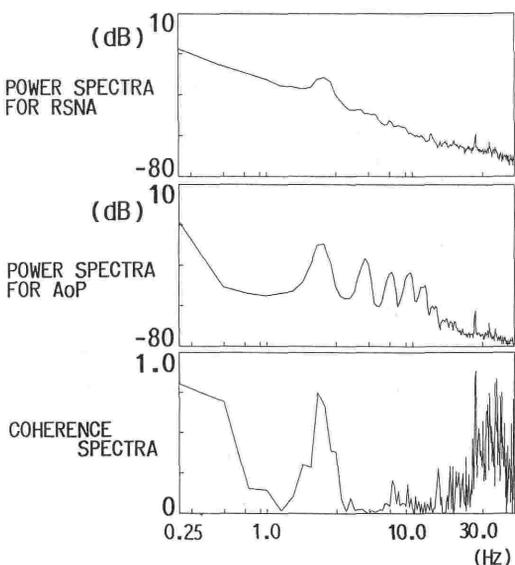


Fig. 7 Coherence spectra between the aortic pressure waveform and the RSNA

RSNAのコヒーレンススペクトルのピーク値を提示する。VADの駆動を開始することにより、自然心臓拍動周波数帯域に於けるコヒーレンスは 0.62 ± 0.15 から 0.23 ± 0.18 に低下し ($p < 0.005$)、VAD分時拍動周波数帯域に於けるそれは 0.09 ± 0.05 から 0.53 ± 0.20 に増加した ($p < 0.005$)。

Fig. 9にLVADのみにて全身の循環を維持した際の血行動態を提示する。電氣的に心室細動を発生させると動脈圧は急激に減少し、左心房は上昇する。その後、LVADの駆動を開始させると、

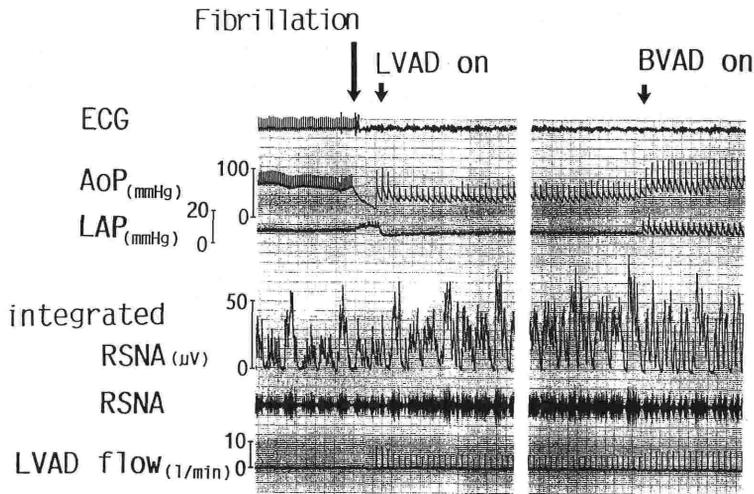


Fig. 9 Responses of the Aop and the RSNA to LVAD assistance during ventricular fibrillation

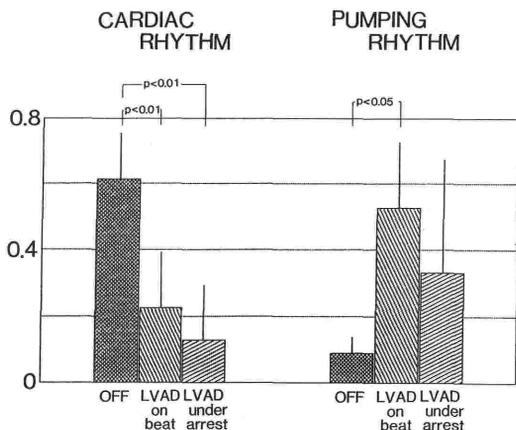


Fig. 10 Coherence at the cardiac rhythm and the LVAD pumping rhythm frequency during natural heart beating and during ventricular fibrillation

パワースペクトル密度関数並びに動脈圧波形と腎交感神経活動のコヒーレンスを求めた。コヒーレンスは、観測信号の中で入力信号と線形関係にある成分の占める割合を示し、圧受容体システムが真に線形であり、雑音成分がなければコヒーレンスは1になる¹⁵⁾。

本研究の結果から LVAD 駆動下においては、自然心臓拍動下においても、心室細動下においても、自然心臓拍動周波数における動脈圧とコヒーレンスが大きく減少し、LVAD 拍動周波数にお

けるコヒーレンスが増加しているのが判明した。すなわち動脈圧波形を入力とし、腎交感神経 Neurogram を出力とした動脈圧反射システムを仮定すると、最も大きな線形性を示す周波数が、自然心臓拍動周波数の帯域から LVAD 分時拍動数の周波数帯域へ移行していることを意味している。

また LVAD 駆動下においても自然心臓が拍動している時点には、自然心拍動周波数帯域には、小さなピークが残存しており、また LVAD 分時拍動数の周波数帯域に於けるピークは、LVAD 非駆動時の自然心臓拍動周波数帯域のピークと比較して、若干減少する傾向が認められた。従って LVAD 駆動下においては、2つの pulse generator によって形成される動脈圧波形が共に交感神経 Neurogram の経時的変動に影響を与えているものと考えられる。さらに電氣的に心室細動を発生させると、パワースペクトル密度関数からも明らかのように、自然心臓拍動周波数におけるピークはさらに減少する。しかしながら LVAD 駆動周波数帯域のピークは、バラつきが大きく、自然心拍動下に比較して、さらに大きくなる傾向とはならなかった。関連度関数におけるコヒーレンスのピーク値が減少する要因としては、

- ①システムが線形でない場合
- ②観測雑音が存在する場合
- ③他の入出力関係が、出力に影響している場合

等があるが¹⁷⁾、今回は心室細動下に LVAD のみにて全身循環を維持しているため、右心系は無拍動流として循環している⁴⁾。この異常な圧波形が、右房及び肺動脈に存在する求心性圧受容体に影響を与え、圧受容体全体の線形性が変化したものと思われた。

Gebber らの提唱しているように、交感神経の基礎活動を決定する脳幹内の神経回路網の中に、周期的な活動を発生する発振機構が存在し、圧受容体反射系よりの入力に引き込まれて発振するとすれば、LVAD 駆動下のピークコヒーレンスの移行は説明が出来るものと思われる¹⁸⁾。さらに LVAD 駆動下においては、LVAD 分時拍動数の周波数帯域におけるピークコヒーレンスは、LVAD 非駆動時の自然心臓拍動周波数帯域のピークコヒーレンスと比較して、若干減少する傾向が認められた。従って LVAD 駆動下においては圧受容体反射システムの線形性が若干減少する傾向にあるものと推定される。この線形性の減少は、pulse generator が2つに分裂した際に、一方の影響が残存し、もう一方が減少するという可能性が原因の一つとして考えられる。また Sugimachi らは頸動脈洞にガウス白色雑音により形成された圧波形を入力することにより、圧受容体反射系の各周波数領域に於ける線形性について言及し、反射系の動特性について検討しているが、この各周波数領域に於ける線形性の違いを鑑みると、LVAD 駆動下に於けるピークコヒーレンスの周波数帯域の移行が、この線形性の減少に影響している可能性もあるものと考えられた¹⁹⁾。

本研究の如く人工循環による脈波の形成が、圧受容体反射システムに与える反射効果をスペクトル解析法にて定量的に評価する方法論は、圧受容体反射の中枢内統合機構の解明に寄与することが大きいものと考えられた。

文 献

- 1) Nitta, S., Kagawa, Y., Hongo, T., et al.: Clinical experience of left and right ventricular assist devices. Akutsu, T.: Artificial Heart 1, Springer-Verlag, Tokyo, 153-158, 1986.
- 2) Devries, W. C.: The permanent artificial heart-four case reports. JAMA 259(6):849-859, 1988.
- 3) Henning, E., Weidemann H, Keilbach H, et al: Maintaining the circulation with only left pump after total artificial heart replacement. Life support system Proc 10th Ann Mtg European Society of Artificial Organs:1-4, 1983.
- 4) 高野久輝, 妙中義之, 中谷武継他: 左心補助人工心臓による心停止下の長時間循環維持法の検討—心臓移植までの循環維持法の検討. 日本胸部外科学会誌 37(3): 411-421, 1989.
- 5) 山家智之, 仁田新一, 片平美明他: 補助人工心臓駆動下の腎交感神経活動—左心補助人工心臓と単心室人工心臓についての検討. 医用電子と生体工学 28(suppl.):190, 1990.
- 6) 吉沢 誠, 馮 金山, 竹田 宏他: 補助人工心臓駆動下の循環系オンライン同定. 医用電子と生体工学 26: 2, 9-17, 1988.
- 7) Adrian, E. D., Bronk, D. W. & Phillips, G.: Discharges in mammalian sympathetic nerves. J. Physiol. 74:115-133, 1932.
- 8) Alexander, R. S.: Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. J. Neurophysiol 9:205-217. 1946.
- 9) 山家智之, 仁田新一, 片平美明他: 補助人工心臓用コネクタ内臓型人工弁とカニューラ内臓型人工弁の水力学的機能特性の検討. 医用電子と生体工学 25(特別号): 524, 1987.
- 10) Katahira, Y., Nitta, S., Tanaka, M., et al: Flow visualization study of artificial heart and its quantitative analysis. Harada, M: Fluid control and measurement, Pergamon, Oxford, 165-170, 1985.
- 11) 山家智之, 仁田新一, 片平美明他: 補助人工心臓用コネクタ内臓型ボール弁の水力学的機能特性の検討. 医用電子と生体工学 27(特別号): 426, 1989.
- 12) 仁田新一, 片平美明, 山家智之他: 補助人工心臓および IABP 併用駆動装置の開発と評価. 医用電子と生体工学 24(特別号): 335, 1986.
- 13) 間野忠昭, 斉藤 満, 岩瀬 敏: 自律神経活動のニューログラム解析. 自律神経 23: 4, 1986.
- 14) Yambe, T., Nitta, S., Katahira, Y., et al.: Effect of left ventricular assistance on sympathetic tone. Intern. J. Artif. Organs 13(10):681-686, 1990.
- 15) Kimura, N., Kato, F., Takano, K. et al: Spectral analysis of cardiac-related sympathetic nerve activity in rabbits. Nakamura K: Brain and Blood Pressure Control, Elsevier, Amsterdam, 153-162, 1986.
- 16) Yambe, T., Nitta, S., Katahira, Y., et al: The prospective control of a total artificial heart using sympathetic tone and hemodynamic parameters. Akutsu, T.: Artificial Heart 3, Springer-Verlag, Tokyo (in press).
- 17) 伊藤正美: 生体システムの線形解析, 伊藤正美: 生体信号処理の基礎. オーム社, 東京, 169~232頁, 1985年.
- 18) Gebber, G. L.: Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. Am. J. Physiol., 239:H143-H155, 1980.
- 19) Sugimachi, M., Imaizumi T., Sunagawa K., et al: A new method to identify dynamic transduction properties of aortic baroreceptors. Am. J. Physiol., 258:H887-H895, 1990.

Spectral analysis of cardiac-related sympathetic nerve activity during left ventricular assistance under ventricular fibrillation

Tomoyuki Yambe*, Shin-ichi Nitta*, Yoshiaki Katahira*
Taroh Sonobe*, Shigeru Naganuma*, Hiroshi Akiho*
Yoshito Kakinuma*, Motonao Tanaka*, Makoto Miura**
Naoki Uchida**, Naoshi Satoh**, Hitoshi Mohri**
Makoto Yoshizawa*** and Hiroshi Takeda****

*Department of Medical Engineering and Cardiology, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

**Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Tohoku University

***Department of Communication Engineering, Faculty of Engineering, Tohoku University

****Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Tohoku University

To determine the effect of left ventricular assistance on cardiac related sympathetic activity, renal sympathetic nerve activity (RSNA) were analysed by power spectrum and coherence function during LV assistance under natural heart beating and ventricular fibrillation. Our TH-7B pneumatically driven sac type ventricular assist device was used in this experiment. In 7 dogs in this series, ventricular assist device (VAD) were inserted between the left atrium and the descending aorta. After the left frank was opened, bipolar electrode was attached to the left renal sympathetic nerve via retroperitoneal approach to detect the RSNA.

VAD were driven at the rate of 50/min. Values of the squared coherence between the arterial pressure waveform and RSNA were measured at the same frequency of cardiac rhythm and VAD pumping rhythm.

With the LVAD pumping, coherence at the cardiac rhythm was decreased and coherence at the VAD pumping rhythm was increased during natural heart beating and ventricular fibrillation. These results indicate that arterial pulse wave which was made by the LVAD assistance contributed to the postganglionic sympathetic activity.

Key words: ventricular assist device (VAD), baroreceptor reflex, coherence spectra, power spectra, renal sympathetic nerve activity (RSNA)