

# Right Ventricular (RV) Assistance in acute RV Free Wall Infarction and Chronic Right Heart Failure with Right Ventricular Free Wall Dynamic Cardiomyoplasty in Canine

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8398">http://hdl.handle.net/2297/8398</a>

## 骨格筋による右心不全に対する急性期および慢性期の心機能補助効果に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第一講座（主任：渡辺洋宇教授）

竹 村 博 文

（平成4年9月29日受付）

心臓移植，人工心臓に代わる重症心不全の治療法の開発を目的として自己骨格筋を用いた心機能補助に関する実験的研究を行った。右室自由壁梗塞による右心不全モデルを作製し，自己骨格筋を用いる右室自由壁の心筋形成術（dynamic cardiomyoplasty）の心機能補助効果を検討した。雑種の成熟イヌを用いて全身麻酔下に開胸し，右冠動脈と左冠動脈から右室自由壁に灌流する枝をすべて結紮し，右室自由壁梗塞を作製した。右室自由壁梗塞により動脈圧，肺動脈圧，右室収縮期圧，左房圧，心拍出量，右室仕事量は有意に低下し，右室拡張終期圧，中心静脈圧は有意に上昇した。急性実験では，心筋形成術を行うに先立ち，準備手術として心室抑制型ペースメーカーを用い，左広背筋を6週間慢性電気刺激トレーニング（preconditioning）を行った。右室梗塞作成後，トレーニングした広背筋を胸壁付着部と上腕骨付着部で剝離し，胸背動脈神経付きの有茎筋弁として胸腔内に誘導し，広背筋の中核側断端は肋骨骨膜に固定し，末梢側は梗塞に陥った右室自由壁を覆うように縫着した。自己心拍に2：1同期で，刺激電圧5V，刺激持続時間0.5msec，刺激間隔50msecの4連発刺激で広背筋を駆動すると，右室梗塞により低下した動脈圧，肺動脈圧，右室収縮期圧，左房圧，心拍出量，右室仕事量は有意に上昇し，また上昇していた中心静脈圧，右室拡張終期圧は低下する傾向にあった。右室梗塞前，梗塞後，心筋形成術後の容量負荷による右室機能曲線でも，梗塞による右室機能の低下と，心筋形成術による右室機能の改善を認めた。慢性実験では予め広背筋のトレーニングは行わず，一期的に右室自由壁梗塞作成と心筋形成術を行い，心臓に広背筋を巻き付けた状態で，広背筋を心室同期型ペースメーカーを用い，自己心拍に1：1同期で慢性刺激トレーニングした。6ヵ月後再び開胸し骨格筋非駆動時と駆動時の血行動態の変化を検討した。骨格筋の駆動により左室圧，右室圧，心拍出量，右室仕事量は有意に上昇し，左室拡張終期圧，右室拡張終期圧，中心静脈圧は低下する傾向にあり，慢性期においても心筋形成術の心機能補助効果が認められた。心臓に巻きつけた骨格筋による心拡張障害が懸念されたが，左室拡張終期圧，右室拡張終期圧はむしろ低下する傾向にあり拡張障害は認めなかった。屠殺後の標本では右室内腔は著明に拡張し右室自由壁は菲薄化，線維化していた。骨格筋に萎縮や線維化は認めなかった。組織学的にも右室自由壁には梗塞の所見である空胞変性，線維化を認めた。骨格筋には組織学的に壊死像，萎縮は認めなかった。以上のように右室自由壁梗塞法による右室不全を作成でき，この右室不全モデルに対しての右室自由壁心筋形成術による心機能の改善が，急性期ならびに慢性期ともに認められ，臨床応用の可能性が示された。

**Key words** skeletal muscle, cardiomyoplasty, right heart failure, cardiac assist, transformation

心臓手術の発達，循環作用薬の開発にも関わらず心不全は依然として高い死亡率を有する<sup>1)2)</sup>。欧米では日常的手術となっている心臓移植にも限界が指摘されており<sup>3)</sup>，また完全植え込み型人工心臓にも血栓，感染などの問題が山積している<sup>4)</sup>。これらに代わる治療法として自己骨格筋を心機能補助に応用する研究が注目されてきている。

骨格筋を応用する考えは古く，1957年に動物実験がなされており<sup>5)</sup>，多くの基礎的研究の後，1985年初めて臨床応用された<sup>6)</sup>。その後の臨床応用の報告では，対象は主に左心不全であり右心不全に対するのは少ない。従来，左心不全に対しては大動脈内バルーンポンピング<sup>7)8)</sup>や左室補助装置<sup>9)10)</sup>による補助効果が確立されているが，冠血行再建術あるいは左室瘤切除術後の右心

不全<sup>11)</sup>，また心室形成不全を有する先天性心疾患，不整脈起源性右室異形成症<sup>10)12)</sup>，左室補助装置使用時の合併症である右心不全<sup>13)14)</sup>等，臨床上右心不全の治療に難渋する症例も多い。

そこで今回の研究では，右心不全に対する新しい治療方法として骨格筋を右室に巻き付け骨格筋を収縮させる右室心筋形成術（dynamic cardiomyoplasty）による，急性期の心機能改善の可能性の検討を行い，同様に慢性実験による臨床応用可能性の検討を行った。

### 対象および方法

対象として雑種の成熟イヌを使用し，急性実験に17頭，慢性実験に5頭を用いた。

Abbreviations: Ao, aorta; BP, blood pressure; C. O., cardiac output; CVP, central venous pressure; ECG, electrocardiogram; HR, heart rate; LAD, left anterior descending artery; LAP, left atrial pressure; LDMF, left latissimus dorsi muscle; LV, left ventricle; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVP, left

### I. 急性右心不全モデルに対する心筋形成術による心機能補助効果 (急性実験)

図1に急性実験のプロトコールを示す。

17頭を以下の3群に分けた。

I群 (8頭), 右室自由壁梗塞による右心不全作成後, 心筋形成術を施行せず, そのまま2時間血行動態を測定した群。

II群 (6頭), 右心不全作成後, 心筋形成術を施行し2時間血行動態を測定した群。

III群 (3頭), 右心不全作成前, 作成後, 心筋形成術後に容量負荷による右室機能曲線を求め, 血行動態を評価した群。

#### 1. 右室不全モデルの作成

骨格筋による心機能補助効果を評価するために, まず右心不全モデルを作成することを目的として, I, II群の14頭 (体重13.2~18.8kg) を対象に, 冠動脈結紮法にて右室自由壁梗塞を作成した。5mg/kgの塩酸ケタミン (三共, 東京) の筋注による麻酔導入, 5mg/kg/hrのペントバルビタール (大日本製薬, 東京) の点滴静注の麻酔維持, 気管内挿管後 Harvard 型人工呼吸器 (Bodine Electric Company, Chicago, 米国) による全身麻酔で管理した。筋弛緩剤は使用しなかった。胸骨正中切開で開胸し, 図2に示すように右冠動脈と左前下行枝から右室自由壁に灌流する全ての冠動脈の枝を4-0ポリプロピレン糸 (Ethicon, New Jersey, 米国) を用いて結紮した。(左前下行枝からの枝の結紮が不十分であると完全な右室自由壁梗塞を作成で

きないため, できる限り結紮するよう努めた。) 右冠動脈本幹, 左前下行枝本幹は結紮しなかった。左室下壁梗塞を避けるため右冠動脈の後下行枝は結紮しなかった。冠動脈結紮により生じた心室性期外収縮はリドカイン (藤沢薬品工業, 大阪) 0.5~1 mg/kg の静注で制御した。

#### 2. 骨格筋の慢性電気刺激によるトレーニング

II, III群においては, 骨格筋の連続駆動に対する耐疲労性を獲得するために, 右心不全作成の実験に先んじて, 左広背筋の慢性電気刺激によるトレーニング (preconditioning<sup>19)</sup>) を行った。

トレーニングの方法: 10mg/kgの塩酸ケタミンの筋注麻酔, 自発呼吸下に左腋窩から左季肋部まで皮膚切開を加えた。左広背筋を露出し胸壁の肋間動脈あるいは腰動脈から広背筋に流入する副側血行を全て結紮切離した。そのまま閉創し骨格筋の無刺激期 (vascular delay<sup>20)</sup>) を3週間おいた。3週間後に再び10mg/kgの筋注麻酔, 自発呼吸下に左腋窩に小切開を加え, 胸背神経を剝離し, 心室抑制型のペースメーカー (Model 668, Siemens-Elcoma社, Solna, Sweden) に接続するペースングワイヤーを胸背神経に巻き付け, ペースメーカー本体を広背筋と胸壁の間に植え込んだ。術後5日間セファゾリンナトリウム (藤沢薬品工業) 50mg/kg/日を筋注した。初めの2週間は, 刺激様式を, 刺激電圧 5V, 刺激持続時間 0.5msec, 刺激頻度 30/min とし, 2週間以後は刺激頻度を 75/min に増加させた。

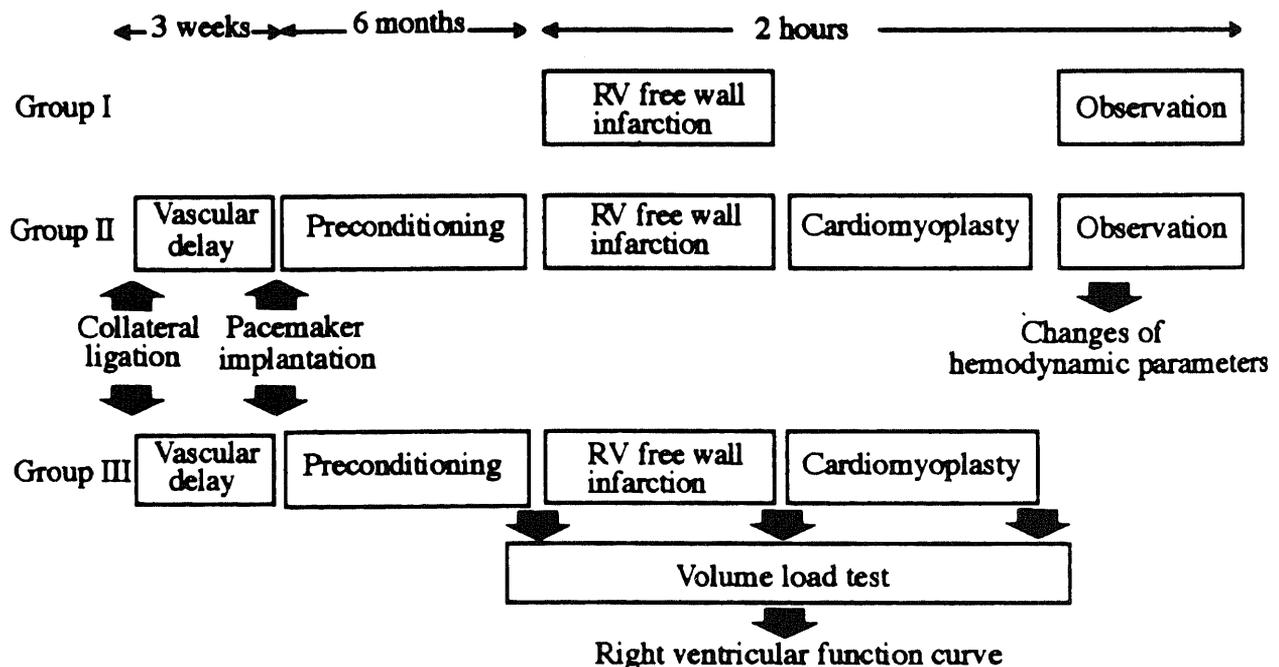


Fig. 1. Schematic representation of experimental protocols in each group. A total of 17 mongrel canines were divided into three groups. In group I (n=8), right ventricular (RV) free wall infarction was induced and hemodynamic changes were recorded for 2 hours. In group II (n=6), after induction of RV infarction, cardiomyoplasty was performed by wrapping RV free wall with preconditioned left latissimus dorsi muscle. Preconditioning means transformation of skeletal muscle into fatigue-resistant muscle by electrical stimulation. Preconditioning of the latissimus dorsi muscle preceded cardiomyoplasty over a 6 week period. Vascular delay means the recovery period after collateral vessel ligation. In group III (n=3), Volume loading was performed to obtain RV function curve before and after the induction of RV infarction and following cardiomyoplasty.

ventricular pressure; PA, pulmonary artery; PAP, pulmonary arterial pressure; RCA, right coronary artery; RV, right ventricle; RVEDP, right ventricular end-diastolic pressure; RVP, right ventricular pressure; RVSW, right ventricular stroke work; SMRVP, systolic mean right ventricular pressure; sys, systolic

以上の条件で左広背筋を6週間トレーニングした。

### 3. 心筋形成術の方法

Ⅱ, Ⅲ群においては, 右室梗塞を作成した後, 対象イヌの左腋窩より左季肋部にかけて斜切開を加え慢性電気刺激によりトレーニングした左広背筋を露出し, 広背筋の遠位付着部ならびに脊髄付着部位を切離し, 胸背動脈神経付き有茎筋弁とした。広背筋の上腕骨付着部も切離した。左第3肋骨を約3cm部分切除した部位より広背筋を胸腔内に導き遊離した広背筋近位付着部は第2肋骨骨膜に固定した。広背筋は図1に示すように右室流出路から右室横断面にかけて右室自由壁に4-0ポリプロピレン糸を用いて縫着した。移植した広背筋の神経移行部より約2cm末梢の近位部と, 心臓右縁に当たる遠位部2カ所に, 体外式ペースティングワイヤー(M-20, 松田医科, 東京)を縫い込んだ。左室心尖部にセンシング用のワイヤーを設置し, 自己心拍をトリガーとして, 電気刺激装置(cardiac stimulator SEC-2102, 日本光電, 東京)を用いて, 刺激電圧5V, 刺激持続時間0.5msec, 刺激間隔50msec, の4連発刺激で骨格筋の刺激を行った。

### 4. 血行動態の測定

血行動態の測定は以下のように行った。大腿動脈, 右心耳より右室, 外頸静脈より上大静脈, 左心耳より左房にそれぞれ直接圧測定用カテーテルを挿入し, 肺動脈には, スワングアンツカテーテル(Baxter社, California, 米国)を肺動脈主幹部よりたばこ縫合を用いて直接挿入した。熱希釈法のための冷水注入用に, 右外頸静脈より右房に2.5Fの冷水注入カテーテル(サーモダイリュレーションプローブ注入用カテーテル, Baxter社)を挿入し, これを用いて心拍出量測定を行った。ポリグラフィステ

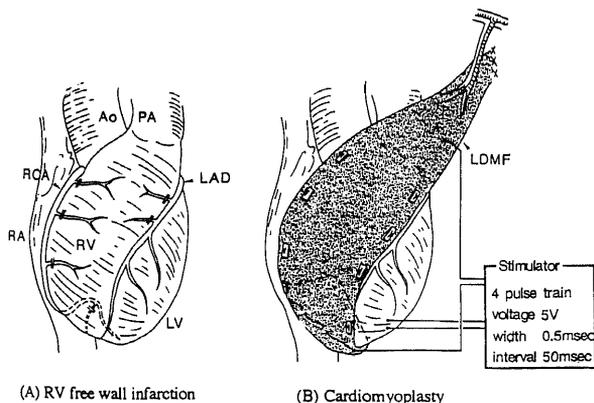


Fig. 2. The methods to make right ventricular free wall infarction and of right ventricular free wall dynamic cardiomyoplasty. (A), Right ventricular free wall infarction: All branches of right coronary and left anterior descending arteries, which supply right ventricular free wall, were ligated. The main right coronary artery and posterior descending artery were not ligated to avoid left ventricular inferior infarction. (B), Cardiomyoplasty: Left latissimus dorsi muscle was mobilized as a pedicled flap (LDMF). The humeral insertion was divided and sutured to the periosteum of the 2nd rib. The muscle was directed into the thorax and positioned longitudinally over the right ventricular free wall and sutured on to the myocardium. Ao, aorta; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle; LV, left ventricle; LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LDMF, left latissimus dorsi muscle flap.

ム(RM-6000, 日本光電)を用い, 血行動態パラメーターとして, 心拍数(heart rate, HR), 動脈圧, 肺動脈圧, 右室圧, 中心静脈圧, 左房圧, 心拍出量(cardiac output, C.O.)を測定し, また, 収縮期平均右室圧(systolic mean right ventricular pressure, SMRVP)を計算し, 右室仕事量(right ventricular stroke work, RVSW)を下記の式<sup>2)</sup>に従い算出した。

$$RVSW = C.O. \times 10^3 / HR \times SMRVP \times 0.0136 \times 9.8 \text{ (erg/beat)}$$

血行動態の測定は1群においては梗塞作成前, 梗塞作成後30分, 1時間後, ならびに2時間後に行い, Ⅱ群では梗塞作成前, 梗塞作成後30分後, 心筋形成術直後の骨格筋非駆動時, 骨格筋駆動の1, 2時間後に行い, Ⅰ群, Ⅱ群それぞれの血行動態パラメーターの変化を比較検討した。

### 5. 容量負荷に対する心筋形成術の効果

Ⅲ群の3頭(体重, 13.5~17.6kg)を用いて, 冠動脈結紮法を用いて右室自由壁梗塞を作成し, その後6週間の慢性電気刺激によりトレーニングした左広背筋を用いて右室心筋形成術を行い, 右室梗塞前, 右室梗塞後, 心筋形成術後に容量負荷試験を行い, 右室機能曲線を求め, 右室機能の評価を行った。5mg/kgの塩酸ケタミン筋注による導入, 5mg/kg/hrのペントバルビタール点滴静注の維持, 気管内挿管後, 人工呼吸による全身麻酔で管理し, 胸骨正中切開にて開胸し, 外頸静脈から右室に圧測定用のカテーテルを挿入し, また肺動脈に直接スワングアンツカテーテルを挿入し, 右室圧, 心拍出量を測定した。右心耳から右房に20Frの胸腔穿刺用Argyleトロッカー針(日本シャーウッド, 東京)を挿入し, 1Lのリザーバーに接続した。まず右室梗塞作成前に容量負荷試験を行った。全身ヘパリン化(100単位/kg)した後, リザーバーから代用血漿(ヘスパンダー, 杏林, 東京)を注入し, 右室拡張終期圧と心拍出量を測定しながら, 右室拡張終期圧が20mmHgをこえるかあるいは心拍出量がコントロール値の約3倍になるまで容量負荷を続け, 横軸に右室拡張終期圧, 縦軸に計算から求めた右室仕事量をプロットした右室機能曲線を求めた。右室梗塞作成前の右室機能曲線が求められた後, 右室拡張終期圧が容量負荷前値に復するまで右房からリザーバーへ脱血した。次に冠動脈結紮法により右室自由壁梗塞を作成した後, 血行動態の安定した時点より再び容量負荷試験を行い, 右室自由壁梗塞後の右室機能曲線を求めた。再び脱血した後, 心筋形成術を行い, 心筋形成術後の右室機能曲線を求めた。右室梗塞前, 右室梗塞後, 心筋形成術後の骨格筋駆動時の右室機能曲線の変化を検討した。

### Ⅱ. 心筋形成術の慢性期における心機能補助効果(慢性実験)

雑種の成熟イヌ5頭(12.5kg~19.7kg)を用いて, 以下の方法で慢性実験のイヌを作成した。

#### 1. 1期手術

5mg/kgの塩酸ケタミン筋注による導入, 5mg/kg/hrのペントバルビタール点滴静注の維持, 気管内挿管人工呼吸による全身麻酔で管理した。急性実験と同様に右冠動脈, 左前下行枝より右室自由壁に灌流する枝を全て血漿し, 右室自由壁梗塞を作成した。同時にトレーニングしていない左広背筋を周囲付着部位で剝離し, 胸背動脈神経付き有茎筋フラップとして, 第3肋骨部分切除部位より胸腔内に導き, 右室自由壁に縫着した。急性実験と同様に広背筋の中核側と末梢側にペースティング用のワイヤーを2本縫い込み, 肋間を通してワイヤーの末梢端を皮下に埋没し閉胸した。抗生剤としてセフザゾリンナトリウム

50mg/kg/日を5日間筋注投与した。

## 2. 2期手術

3週間の骨格筋無刺激期の後、10mg/kgの塩酸ケタミンの筋注麻酔、自発呼吸下に心室同期型ペースメーカー(Dialog 748L, Siemens-Elema社)を、予め埋め込んであった皮下のペースティングワイヤーに接続した。骨格筋に接続されたペースティングワイヤーからえられる自己心電図のR波をトリガーとして、自己心拍に対して1:1に同期させ、既に右室に縫着してある広背筋を刺激電圧5V、刺激持続時間0.5msecで6カ月間刺激した。抗生物質としてセファゾリンナトリウム50mg/kg/日を5日間筋注した。

## 3. 3期手術

6カ月後、全身麻酔下に、広背筋と胸壁の癒着に留意し、広背筋を損傷しないように開胸した。広背筋に縫着してあるペースティングワイヤーを用いて、電気刺激装置(cardiac stimulator SEC-2102, 日本光電)で、刺激電圧5V、刺激持続時間0.5msec、刺激間隔50msec、の4連発刺激にて、自己心拍に対し2:1で骨格筋を刺激し、血行動態の変化を検索した。心機能パラメーターとして左室圧、右室圧、中心静脈圧、心拍出量、



Fig. 3. Gross finding of right ventricular free wall following infarction of the right ventricle. (A), before infarction; (B), after infarction. The free wall becomes ischemic and akinetic after ligation of coronary branches. Bulging of free wall is observed.

Table 1. Hemodynamic parameter changes by right ventricular free wall infarction

n=14	control		after infarction		P
	mean	S.D.	mean	S.D.	
sys BP (mmHg)	154.3	31.2	131.8	24.9	<0.01
sys PAP (mmHg)	29.9	4.2	24.5	3.7	<0.01
sys RVP (mmHg)	37.3	7.2	29.5	7.2	<0.01
RVEDP (mmHg)	5.6	2.3	9.6	2.2	<0.01
CVP (mmHg)	5.5	1.3	6.7	1.4	<0.01
mean LAP (mmHg)	8.6	1.8	7.6	1.8	<0.01
C.O. (L/min)	1.77	0.45	1.15	0.28	<0.01
RVSW (x10 <sup>6</sup> erg)	0.300	0.152	0.193	0.070	<0.05

p, p values versus control (before right ventricular free wall infarction); sys, systolic; BP, blood pressure; PAP, pulmonary arterial pressure; RVP, right ventricular pressure; RVEDP, right ventricular end-diastolic pressure; CVP, central venous pressure; LAP, left atrial pressure; C.O., cardiac output; RVSW, right ventricular stroke work.

右室仕事量を測定、計算し、骨格筋の駆動時、非駆動時の血行動態を比較した。

## 4. 骨格筋の耐疲労性獲得の確認

骨格筋の駆動を4時間連続して行い、中心静脈を一定に保つように輸液管理を行い、左室圧、右室圧の変化を連続的に測定し、骨格筋の耐疲労性獲得の有無を検討した。

## 5. 心臓超音波検査による検討

心臓超音波検査をT型プローブ(SSD-500, アロカ社, 東京)を用いて行った。骨格筋の上から走査し、右室の収縮状態を描出し、骨格筋駆動時の収縮状態を検討した。

## 6. 組織学的検討

血行動態測定後屠殺し、梗塞作成後6カ月後の右室自由壁と、6カ月間慢性電気刺激を行った広背筋を採取し、10%ホルマリンで固定し、H-E(Hematoxylin-Eosin)染色後、組織学的に検討し、右室自由壁の状態、骨格筋の筋萎縮、線維化等の有無を検討した。

## III. 統計学的検討

測定項目は平均値±標準偏差で表し、対応ある2群間の平均値の差の検定には、Student's paired t testを行い、2群間の血行動態の経時変化の比較検討には、各パラメーターの、右室自由壁梗塞後の値に対する%変化率を二元配置分散分析法を用い検討した後、Tukey-Kramer法にて多重比較を行い、いずれも5%の危険率以下を有意差とした。

## 成 績

### I. 急性右心不全に対する心筋形成術の心機能補助効果

肉眼的観察では、右室自由壁梗塞により右室は図3に示すように膨張し無収縮状態となった。また右室自由壁の色調も虚血性に暗示色となった。

### 1. 右室自由壁梗塞による右心不全作成の評価

I群とII群を合わせた14頭を対象にした右室自由壁梗塞による血行動態の変化を表1と図4に示す。図4は右室自由壁梗塞前の対象値の平均値を100としたときの%変化で示した。動脈収縮期圧は154.3±31.2mmHgから131.8±24.9mmHg(p<

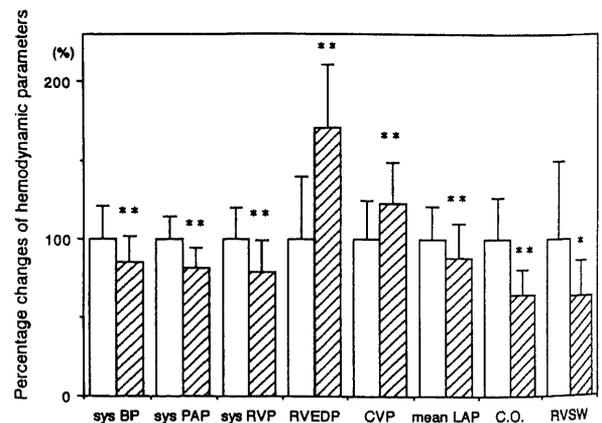


Fig. 4. Hemodynamic deterioration following induction of right ventricular free wall infarction. □ represents control and ▨ represents values after right ventricular free wall infarction. Values are percentage of controls expressed as mean±S.D.. \*, p<0.05 versus control; \*\*, p<0.01 versus control by paired t test. Abbreviations are the same as in Table 1.

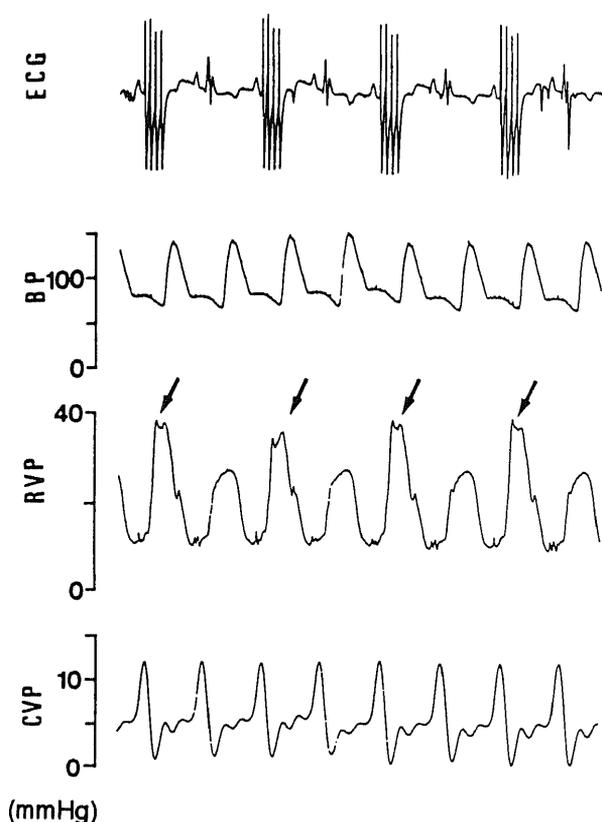


Fig. 5. Simultaneous tracings in ECG, blood pressure (BP), right ventricular pressure (RVP) and central venous pressure (CVP). The muscle was stimulated in 2:1 synchronous mode triggered with native R wave. Right ventricular pressure increased significantly with muscle stimulation as indicated with arrows. Blood pressure and central venous pressure showed no obvious changes.

0.01) に、肺動脈収縮期圧は  $29.9 \pm 4.2$  mmHg から  $24.5 \pm 3.7$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に、右室収縮期圧は  $37.3 \pm 7.2$  mmHg から  $29.5 \pm 7.2$  mmHg ( $p < 0.01$ ) まで有意に低下し、右室拡張終期圧、中心静脈圧はそれぞれ  $5.6 \pm 2.3$  mmHg から  $9.6 \pm 2.2$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に  $5.5 \pm 1.3$  mmHg から  $6.7 \pm 1.4$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に有意に上昇した。また右室の左心系への駆出効果を反映する左房圧は  $8.6 \pm 1.8$  mmHg から  $7.6 \pm 1.8$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に有意に低下した。心拍量、右室仕事量ともに  $1.77 \pm 0.45$  L/min から  $1.15 \pm 0.28$  L/min ( $p < 0.01$ )、 $0.300 \pm 0.152 \times 10^6$  erg から  $0.193 \pm 0.070 \times 10^6$  erg ( $p < 0.01$ ) まで有意に低下した。以上のように右室自由壁梗塞により心機能は有意に低下した。

## 2. 骨格筋刺激による各心機能パラメーター変化の I, II 群間の比較

図5にII群の1頭における心電図、血圧、右室圧、中心静脈圧の骨格筋駆動による変化を示す。心電図のR波に2:1で同期して、4連発刺激で骨格筋が駆動されると、骨格筋の駆動に伴い、矢印で示すように右室圧は有意に上昇した。I, II群における各心機能パラメーターの変化を表2に、各パラメーターの右室梗塞後の値に対する%変化率の変化を図6~13に示す。

### 1) 動脈収縮期圧

右室梗塞により有意に低下した動脈収縮期圧は、I群においてはその後2時間低下したまま推移したが、II群においては骨格筋の駆動により、 $131.0 \pm 26.6$  mmHg から  $152.3 \pm 30.7$  mmHg に有意に上昇し ( $p < 0.05$ )、両群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。2時間後においてもI群では動脈収縮期圧は上昇したまま経過し両群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図6)。

### 2) 肺動脈収縮期圧

右室梗塞により有意に低下した肺動脈収縮期圧は、I群においては2時間低下したままであったが、II群では骨格筋の駆動

Table 2. Hemodynamic parameter changes in group I and II before and after right ventricular free wall infarction, after wrapping of skeletal muscle, and 1 hour and 2 hours after the initiation of muscle stimulation

Group I n=8	control		after infarction		1 hr		P	2 hr		P
	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.		mean	S.D.	
sys BP (mmHg)	150.1	20.3	132.4	23.7	130.5	26.9	NS	120.8	29.9	NS
sys PAP (mmHg)	30.4	3.9	24.9	3.6	24.9	3.6	NS	24.8	4.7	NS
sys RVP (mmHg)	37.6	8.8	30.2	8.8	31.6	9.8	NS	29.0	8.9	NS
RVEDP (mmHg)	5.5	2.9	9.8	2.4	9.3	1.9	NS	8.9	1.6	NS
CVP (mmHg)	5.7	1.5	6.5	1.6	6.6	1.5	NS	7.2	1.4	NS
mean LAP (mmHg)	8.8	2.2	8.0	2.2	8.0	1.7	NS	8.1	1.3	NS
C.O. (L/min)	1.77	0.54	1.17	0.28	1.02	0.39	NS	0.95	0.35	<0.05
RVSW ( $\times 10^6$ erg)	0.319	0.187	0.200	0.079	0.183	0.091	NS	0.182	0.105	NS

Group II n=6	control		after infarction		wrapping		1 hr		P	2 hr		P
	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.		mean	S.D.	
sys BP (mmHg)	159.9	40.7	131.0	26.6	135.9	20.6	152.3	30.7	<0.05	152.9	38.3	NS
sys PAP (mmHg)	29.3	4.6	23.8	3.6	24.9	4.9	29.2	5.2	<0.01	29.3	5.6	<0.05
sys RVP (mmHg)	36.9	4.3	28.8	3.9	34.4	5.6	43.0	9.7	<0.05	40.0	6.3	<0.05
RVEDP (mmHg)	5.7	1.2	9.4	1.8	10.9	2.6	8.3	1.7	NS	7.7	1.3	NS
CVP (mmHg)	5.2	0.9	7.0	1.0	6.9	1.3	5.9	1.0	<0.05	6.2	1.1	<0.05
mean LAP (mmHg)	8.3	0.9	7.1	0.8	7.7	1.0	8.8	0.9	<0.05	8.9	0.9	<0.05
C.O. (L/min)	1.76	0.28	1.12	0.26	1.03	0.14	1.48	0.29	<0.05	1.33	0.16	NS
RVSW ( $\times 10^6$ erg)	0.284	0.051	0.184	0.047	0.205	0.045	0.385	0.173	<0.05	0.326	0.089	<0.01

P, p values versus after infarction. Abbreviations are the same as in Table 1.

により、 $23.8 \pm 3.6 \text{ mmHg}$  から  $29.2 \pm 5.2 \text{ mmHg}$  に有意に上昇した ( $p < 0.01$ )。1, 2時間後とも両群に有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図7)。

### 3) 右室収縮期圧

右室梗塞により有意に低下した右室収縮期圧は、I群においては2時間低下したままであったが、II群では骨格筋の駆動により、 $28.8 \pm 3.9 \text{ mmHg}$  から  $43.0 \pm 9.7 \text{ mmHg}$  に有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。1, 2時間後でもともに両群間に有意差を認め

た ( $p < 0.05$ ) (図8)。

### 4) 右室拡張終期圧

右室梗塞により有意に上昇した右室拡張終期圧は、I, II群ともに低下する傾向にあったが、有意な変化ではなかった。II群で骨格筋の駆動により低下する傾向を示し、少なくとも骨格筋の縫着、駆動により右室拡張終期圧は上昇しなかった (図9)。

### 5) 中心静脈圧

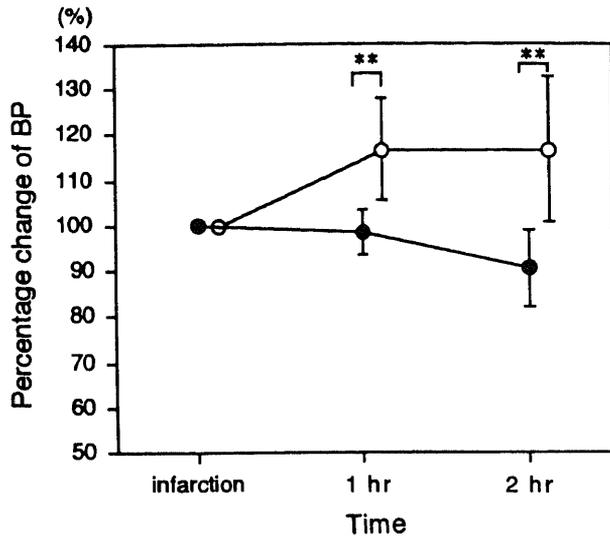


Fig. 6. Comparison of changes in systolic blood pressure 1 hour and 2 hours after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

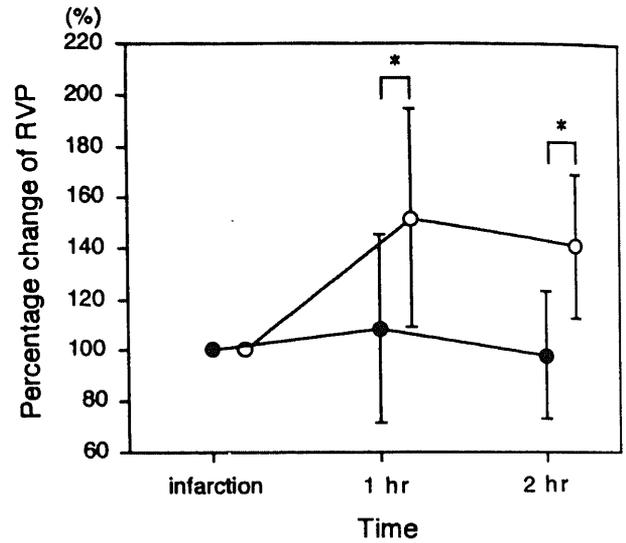


Fig. 8. Comparison of changes in systolic right ventricular pressure after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*,  $p < 0.05$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

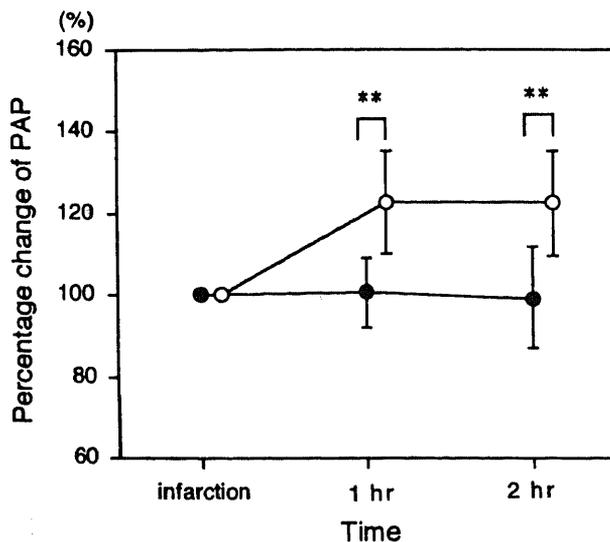


Fig. 7. Comparison of changes in systolic pulmonary arterial pressure after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

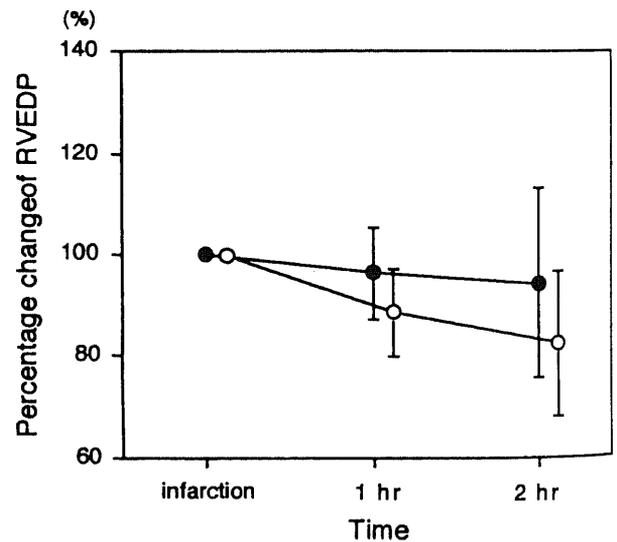


Fig. 9. Comparison of changes in right ventricular end-diastolic pressure after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. There were no significant differences between 2 groups. ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

右室梗塞により有意に上昇した中心静脈圧は、I群においてはその後もしばらく上昇したままであり、II群においては中心静脈圧は骨格筋の駆動により、 $7.0 \pm 1.0 \text{ mmHg}$  から  $5.9 \pm 1.0 \text{ mmHg}$  に有意に低下し ( $p < 0.05$ )、1、2時間後ともに有意な差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図10)。

6) 左房圧

右室梗塞により有意に低下した左房圧は、I群において骨格筋の駆動により梗塞前値に復し、 $7.1 \pm 0.8 \text{ mmHg}$  から  $8.8 \pm$

$0.9 \text{ mmHg}$  に有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。II群では低下した左房圧はそのまま推移した。1、2時間後ともに両群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図11)。

7) 心拍出量

右室梗塞により著明に低下した心拍出量は、I群においてはその後もしばらく低下し続けたが、II群においては骨格筋の駆動により、 $1.12 \pm 0.26 \text{ L/min}$  から  $1.48 \pm 0.29 \text{ L/min}$  に有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。両群間には1、2時間後ともに有意差を認めた

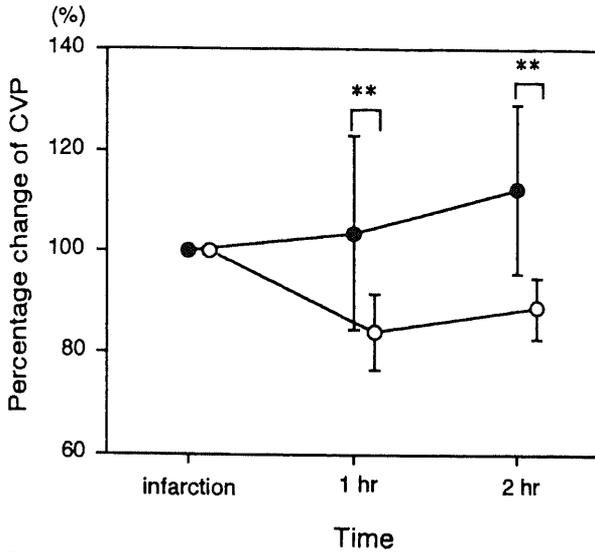


Fig.10. Comparison of changes in central venous pressure after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean±S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

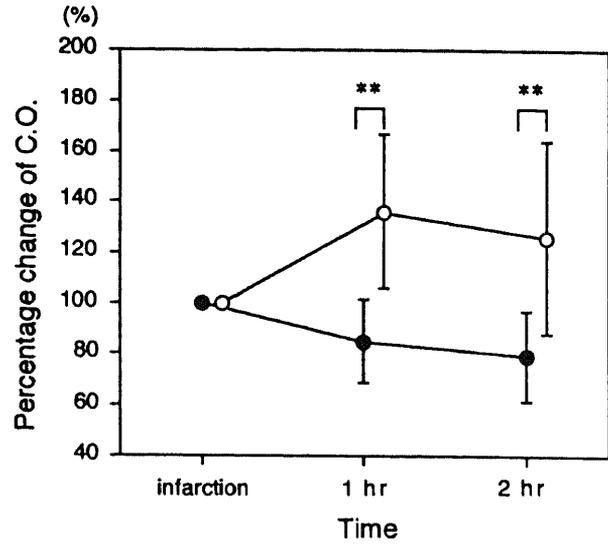


Fig.12. Comparison of changes in cardiac output after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean±S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

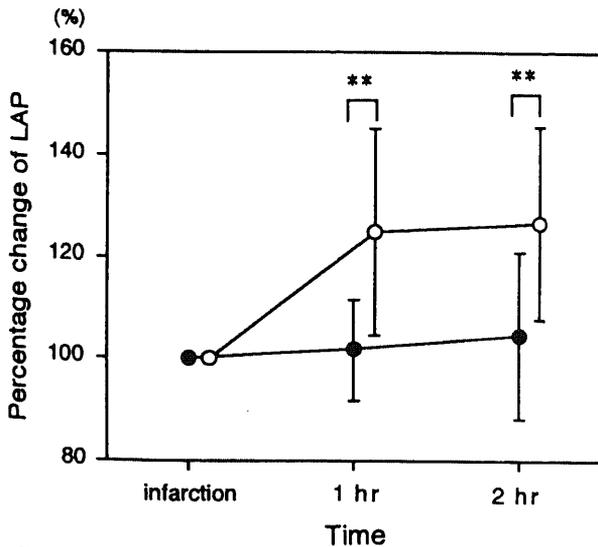


Fig.11. Comparison of changes in mean left atrial pressure after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean±S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

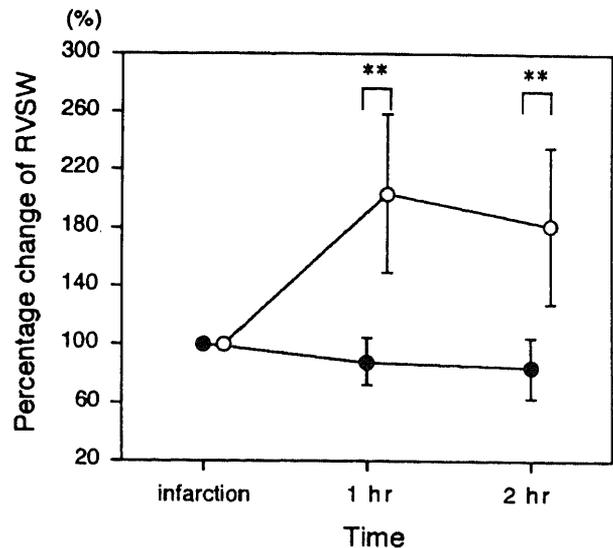


Fig.13. Comparison of changes in right ventricular stroke work after right ventricular free wall infarction between group I and group II. Values are mean±S.D. percentage changes compared with values after right ventricular infarction. \*\*,  $p < 0.01$  between 2 groups by 2-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's multiple comparison, ●, group I ( $n=8$ ); ○, group II ( $n=6$ ).

( $p < 0.01$ ) (図12).

8) 右室仕事量

右室梗塞により著明に低下した右室仕事量は、I群においてはその後2時間低下したままであったが、II群においては骨格筋の駆動により、 $0.184 \pm 0.047 \times 10^6$  erg から  $0.385 \pm 0.173 \times 10^6$  erg に有意に上昇した。1, 2時間後ともに両群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図13).

3. 骨格筋駆動による心機能補助効果

II群において、右室自由壁梗塞後の各心機能パラメーターの平均値を100とした時の、骨格筋駆動から1, 2時間後の変化率を図14にまとめた。動脈収縮期圧は1時間後は有意に上昇し、2時間後にも上昇の傾向にあった。肺動脈は1, 2時間後ともに有意に上昇した。右室収縮期圧は1, 2時間後ともに有意に上昇した。右室拡張終期圧は低下の傾向にあったが有意な差はなかった。左房圧は有意に上昇し、中心静脈圧は有意に低下

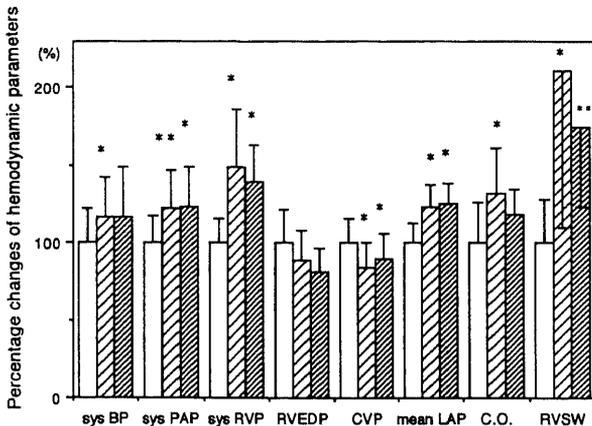


Fig. 14. Hemodynamic parameters utilizing muscle stimulation after cardiomyoplasty. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage changes versus control.  $\square$  represents values after right ventricular free wall infarction as control.  $\text{▨}$  and  $\blacksquare$  represents values at 1 and 2 hours respectively after the initiation of muscle stimulation. \*,  $p < 0.05$  versus control; \*\*,  $p < 0.01$  versus control by paired t test. Abbreviations are the same as in Table 1.

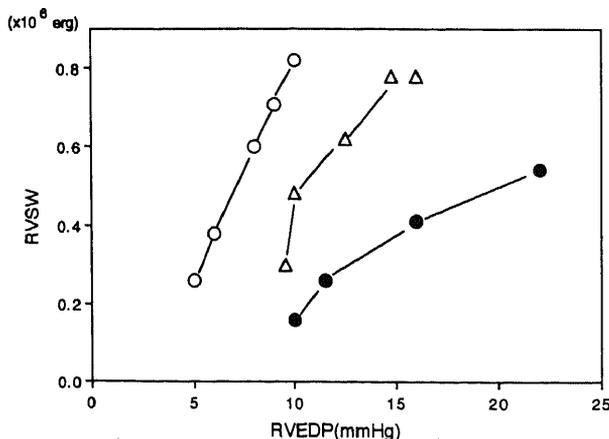


Fig. 15. Representative changes of right ventricular function curve before right ventricular free wall infarction as control, after infarction, and after cardiomyoplasty. Right ventricular function curve  $\circ$ , before right ventricular free wall infarction;  $\bullet$ , after infarction;  $\triangle$ , after right ventricular free wall cardiomyoplasty.

した。心拍出量は1時間後に有意に上昇しており、右室仕事量は2時間後まで有意に上昇した。

4. 右室機能曲線からの心筋形成術の心機能補助効果の評価

図15はII群の3頭の内の1頭における容量負荷時の右室機能曲線である。右室梗塞前は少ない容量負荷で右室仕事量は急峻に上昇した。右室梗塞後では、右室機能曲線は右方に変位し、傾斜も緩やかになり、右室機能の低下を示した。心筋形成術により右室機能曲線の傾斜は正常に近づいた。他の2頭でも同様の結果を認めた。

II. 心筋形成術の慢性期における心機能補助効果

1. 骨格筋駆動による血行動態の変化

表3は心筋形成術6カ月後の骨格筋駆動による各血行動態パラメーターの変化を示し、図16は骨格筋非駆動時の平均値を100としたときの変化率を示している。骨格筋駆動により左室収縮期圧は  $90.1 \pm 6.9$  mmHg から  $103.0 \pm 8.9$  mmHg ( $p < 0.05$ ) に有意に上昇した。右室収縮期圧は  $31.2 \pm 2.8$  mmHg から  $42.0 \pm 4.8$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に有意に上昇し、心拍出量は  $1.46 \pm 0.15$  L/min から  $2.07 \pm 0.25$  L/min ( $p < 0.001$ ) に有意に上昇した。右室仕事量も  $0.155 \pm 0.018 \times 10^6$  erg から  $0.290 \pm 0.035 \times 10^6$  erg ( $p < 0.001$ ) に有意に上昇した。左室拡張終期圧、右室拡張終期圧、中心静脈圧は低下の傾向を示したが有意

Table 3. Hemodynamic changes by muscle stimulation on chronic phase

n=5	control		muscle stimulation		p
	mean	S.D.	mean	S.D.	
sys LVP (mmHg)	90.1	6.9	103.0	8.9	<0.05
LVEDP (mmHg)	13.5	5.5	13.5	4.9	NS
sys RVP (mmHg)	31.2	2.8	42.0	4.8	<0.01
RVEDP (mmHg)	3.4	1.5	2.3	1.0	NS
CVP (mmHg)	5.9	2.5	5.4	2.3	NS
C.O. (L/min)	1.46	0.15	2.07	0.25	<0.001
RVSW ( $\times 10^6$ erg)	0.155	0.018	0.290	0.035	<0.001

p, p values versus control LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVP, left ventricular pressure. Other abbreviations are the same as in Table 1.

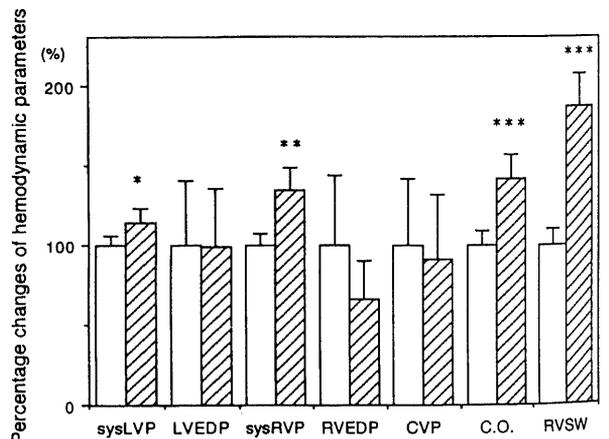


Fig. 16. Augmentation of hemodynamism by right ventricular free wall dynamic cardiomyoplasty in chronic right failure model. Values are mean  $\pm$  S.D. percentage change versus control.  $\square$  represents values before muscle stimulation as control.  $\text{▨}$  represents the values after muscle stimulation. \*,  $p < 0.05$  versus control; \*\*,  $p < 0.01$  versus control; \*\*\*,  $p < 0.001$  versus control by paired t test. Abbreviation are the same as in Table 1 and 3.

な変化ではなかった。

## 2. 骨格筋の耐疲労性獲得の検討

骨格筋を4時間連続して駆動し、中心静脈圧を一定に保つように輸液管理を行った時の左室圧、右室圧の変化を図17に示す。骨格筋の駆動により左室圧と右室圧は上昇し、その効果は4時間後まで変わらず、骨格筋に疲労は認めなかった。

## 3. 超音波心エコーによる検討

図18は骨格筋駆動時の右室心エコー図であるが、2:1の駆動に伴い、骨格筋の壁厚の増加を認め、右室内腔の狭小化が観察された。

## 4. 組織学的検討

血行動態測定後の心臓の短軸横断面の肉眼的所見(図19)では、右室壁は菲薄、線維化しており、右室腔は著明に拡張していた。右室自由壁の外側に縫着した広背筋に筋萎縮は認めなかった。広背筋の外側には脂肪組織が発達しており、胸壁との強固な癒着を軽減していた。左室下壁には梗塞は認めなかった。

光顕的所見では、右室自由壁心筋に空胞変性、線維化を認め、本研究の冠動脈枝結紮法で右室自由壁心筋が梗塞に陥ることが証明された(図20)。骨格筋の構造は良好に保たれており、筋萎縮、筋細胞壊死などの所見は認めなかった(図21)。

## 考 察

うっ血性心不全の治療として心臓移植や人工心臓が内科的治療法に代わる方法として長年にわたって研究、臨床応用されてきた。しかし、本邦においては心臓移植に対して脳死問題が依然障壁となっており、また欧米においては現在ドナーの絶対的不足が問題となっている<sup>3)</sup>。完全植え込み型人工心臓は1992年ようやく臨床的検討が始まったばかりであり、長期使用には血栓、バッテリーの問題が未だ解決されていない<sup>4)</sup>。これらに対して自己の骨格筋を循環補助に利用できれば、拒絶の懸念はなく、心臓移植が抱えるドナー不足の問題、人工心臓が抱えるバッテリー等の問題は解決される。

骨格筋を循環補助に利用しようとする試みはそれほど新しくはなく、1957年 Kantowitz<sup>5)</sup> によりはじめて横隔膜を大動脈に巻き付け、大動脈ポンピング法としての補助効果を目的とした実験が行われた。また、1968年 Shepherd ら<sup>22)</sup> により横隔膜を右室に直接巻き付けて、心収縮そのものの補助を目的とした実験がなされた。その他にも Nakamura ら<sup>23)</sup>、Kusaba ら<sup>24)</sup>の横隔膜を用いての実験が報告されている。しかし、1969年 Salmons ら<sup>25)</sup> が骨格筋の慢性刺激により易疲労性の骨格筋(Type II)から耐疲労性の骨格筋(Type I)に変化することを報告するまで骨格筋を循環補助に利用する試みは進展がなかった。しかし、それ以後、再び骨格筋利用の研究が進み、1983年 Carpentier<sup>6)</sup> によりはじめて臨床応用された。彼らは巨大左室腫瘍切除後の大欠損部を広背筋を用いて閉鎖し、しかも、その骨格筋が本来持つ収縮力を心機能補助に利用した。いわゆる dynamic cardiomyoplasty という言葉が意味するところは心筋の一部を動的に、骨格筋で心筋形成することである、これまで100例を超える心筋形成術の報告がある<sup>26)</sup>が、そのほとんどが左心補助を目的にしたものであり、右心補助に関する報告は少ない。臨床における心機能補助に関しては左心補助は右心補助に比べ、頻度、必要性とも高いが、右心不全も臨床において重要な病態である<sup>13)27)~30)</sup>。

右室の機能は体静脈血を受けとめ、肺循環へ送り出し、ひいては左心系の前負荷になる重要な機能を有している。右心不全の定義は大きく二つの考え方に分けられる。一つは、右心機能そのものの障害に起因した右室拍出量の低下、体静脈圧、体毛細血管内圧の上昇、及びうっ血を右心不全と定義し、左心機能の障害に続発した右心系の循環障害は右心不全の範疇からは除外する考え方であり、もう一つの考え方は、左心機能障害のため続発した右心系の循環障害も右心不全に含めるというものである<sup>31)</sup>。今回の実験で作成した右心不全モデルは前者の定義によるものである。そしてこの実験モデルに当てはまる臨床病態としては、先天性心疾患に伴う右心不全、右室心筋梗塞後の右心不全<sup>27)28)</sup>、特発性肺高血圧症、不整脈源性右室異型症<sup>14)15)</sup>、右

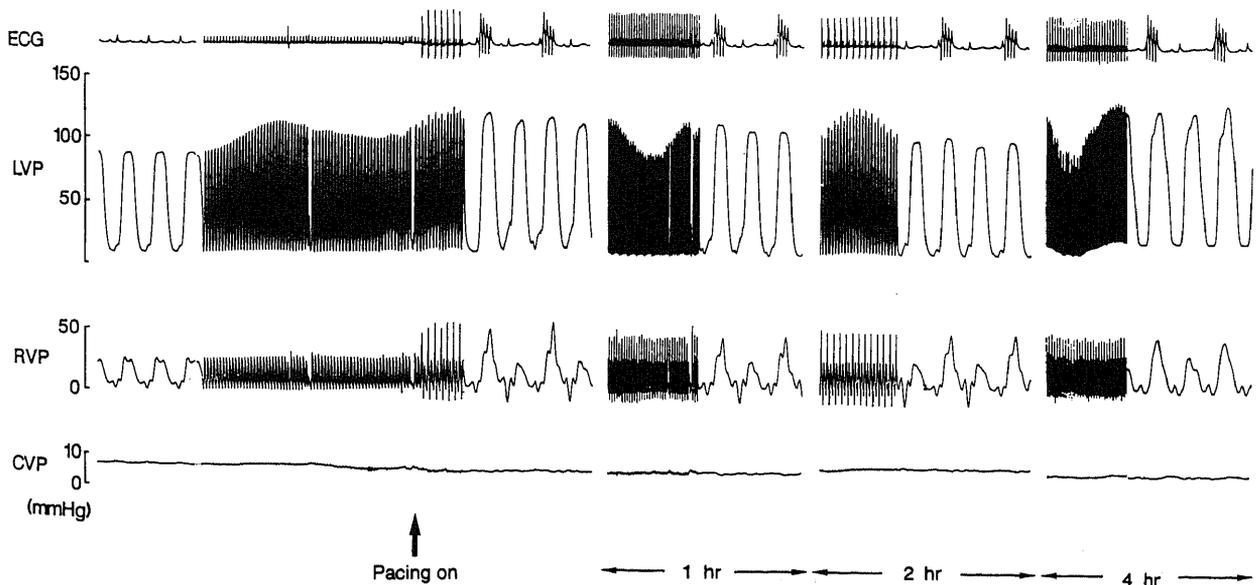


Fig. 17. Changes of left ventricular pressure and right ventricular pressure during four hours after the initiation of electrical stimulation. LVP, left ventricular pressure; RVP, right ventricular pressure; CVP, central venous pressure.

室型心筋症<sup>39)</sup>などの疾患が考えられ、これら多くは臨床的にも治療に難渋する。

右心不全モデルの作成法として、これまでに右冠動脈の結紮や右室切開、三尖弁の破壊などの報告があるが<sup>33)~38)</sup>、本研究では右室自由壁梗塞を作成し、有意に血行動態を悪化させた。右室自由壁の役割について1941年の Starr ら<sup>36)</sup>によると、右室焼却実験で右室自由壁焼却後も全身の血行動態に大きな変化のみられないことより右室は単なる容量心室として考えられ、右室のポンプ機能は軽視される傾向にあった。しかし1975年 Sade ら<sup>37)</sup>は右房-肺動脈バイパス実験で右室のポンプ機能の重要性を示した。また Tani<sup>38)</sup>は右冠動脈結紮による右室自由壁梗塞群と、左前下行枝の中隔枝を結紮した群とを比較して、心室中隔より右室自由壁が右室ポンプ機能に重要な役割を果たしていると報告している。本研究では右室自由壁の傷害として右冠動脈本幹の結紮は用いないで、右室自由壁に灌流する枝のみを結紮する方法を用いた。これにより右冠動脈の後下行枝の血

流は保たれるため、左室下壁ならびに心室中隔には虚血による障害はおこさず、純粹に右室機能低下のみ作成できたと考えられる。心筋形成術の心機能補助効果に判定するには不全モデルの導入が必要である<sup>40)</sup>。すなわち、正常心筋にそれより収縮が弱いであろう骨格筋を巻きつけ骨格筋を収縮させても、厚い心筋を介しての効果は望むべくもなく、また正常な血行動態の状態で外から力を加えれば悪影響を与えこそすれ、補助効果は判断できない。今回の方法で右室自由壁梗塞を作成した14頭の血行動態の変化では体動脈圧、肺動脈圧、右室圧の有意な低下、さらに中心静脈圧、右室拡張終期圧の有意な上昇、心拍出量、右室仕事量の有意な低下が認められ、これを右心不全モデルとした。

電気的刺激による骨格筋の耐疲労性獲得の機序として、ミトコンドリア容積の増加、酸素化磷酸化系酵素活性の増加、myosin ATPase の活性低下による Type II 線維から Type I 線維へのタイプ変換 (transformation) が証明されている<sup>29)</sup>。本研究の予備実験で慢性電気刺激によるトレーニングをしていない広背筋を用いて右室梗塞後に心筋形成術を行い、心機能補助効果の検討を行ったが、骨格筋駆動5分後には骨格筋は疲労を

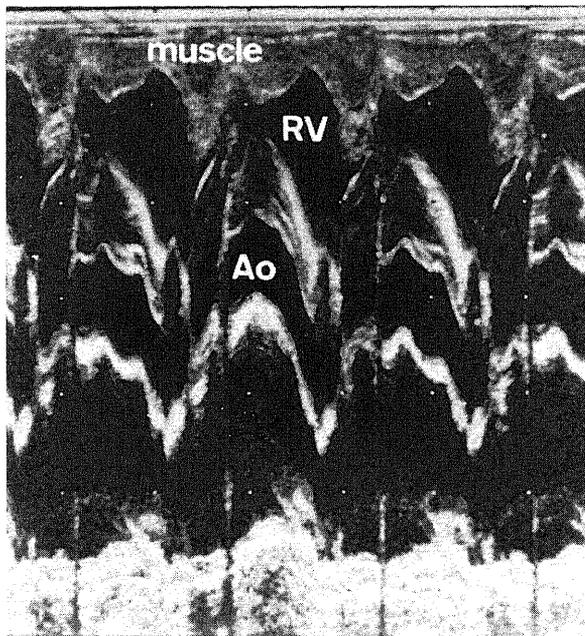


Fig. 18. Echocardiographical finding showing the efficacy of cardiomyoplasty.

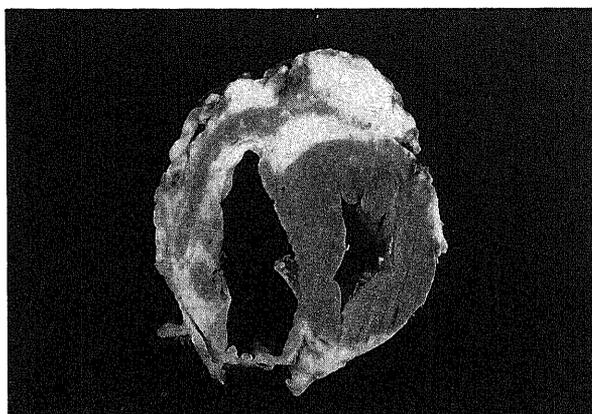


Fig. 19. Gross finding of sacrificed heart in short axis view. Right ventricular chamber is obviously dilated.

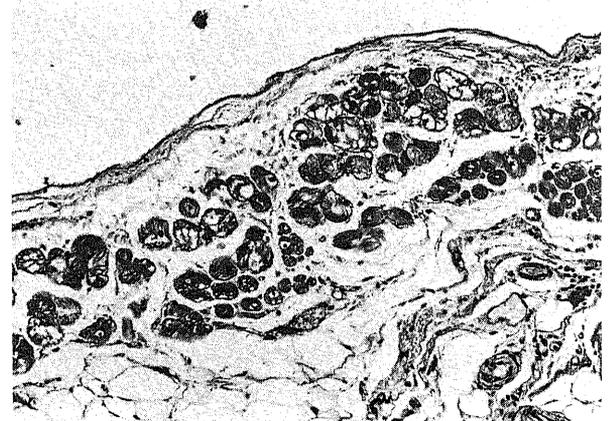


Fig. 20. Histological finding of right ventricular free wall 6 months after infarction. Vacuole degeneration and fibrosis are detected in right ventricular free wall. Hematoxylin-Eosin stain  $\times 200$ .

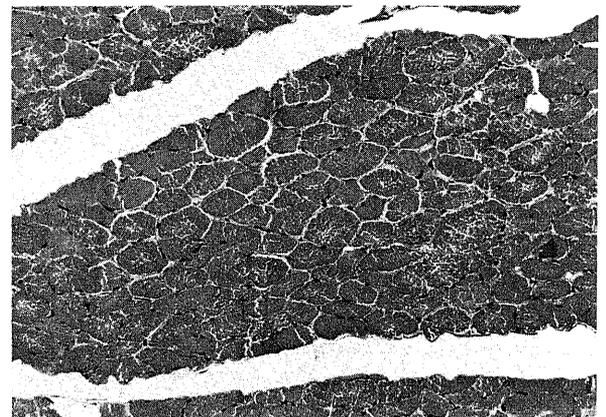


Fig. 21. Histological finding of skeletal muscle after electrical stimulation for 6 months. No atrophic change is detected in transformed muscle. Hematoxylin-Eosin stain  $\times 200$ .

呈し、心機能補助はそれ以後不可能であった。また広背筋は胸背動脈からの血流供給のみならず、肋間動脈あるいは腰動脈から側副血行を受けているため、広背筋の遠位端剝離に際してこれらの側副血行が遮断され、広背筋の末梢が虚血に陥る。このため側副血行遮断後の毛細血管網の再生を待つための骨格筋無刺激期が必要となる<sup>20</sup>。これら慢性電気刺激によるトレーニングと骨格筋無刺激期が、骨格筋を循環補助に用いる際、必要であることは多くの報告にあるが<sup>19)20)41)~43)</sup>、本研究でもこれに習い、急性実験では3週間の骨格筋無刺激期と6週間のトレーニング期間、慢性実験では3週間の骨格筋無刺激期と6カ月のトレーニング期間を設けた。

急性実験では、広背筋を移植する前にトレーニングし、トレーニング終了後、その広背筋を移植し心筋形成術を行った。右室自由壁のポンプ機能の原理は右室自由壁の縦軸方向の収縮と、心室中隔への接近であるが<sup>44</sup>、本研究で用いた広背筋の巻き方はこの原理に合致していると思われる。そして骨格筋の駆動により、動脈圧、肺動脈圧、右室収縮期圧、心拍出力、右室仕事量の有意な上昇を認め、さらに右室拡張終期圧、中心静脈圧の低下を認め、心機能の改善を認めた。心機能の評価として、容量負荷を加え、いわゆる前負荷-心室仕事量曲線で示した右室機能曲線による評価がより信頼性がある<sup>38)45)</sup>。容量負荷実験においても、右室自由壁梗塞で右室機能曲線は右方に大きく移動し、右室拡張終期圧も上昇した。骨格筋の駆動により機能曲線は傾斜が回復し、心機能の改善を示した。梗塞後容量を負荷し右室拡張終期圧が15mmHgを越えると右室自由壁は著明に伸展し全く収縮を認めなかったが、心筋形成後は右室拡張終期圧が15mmHgになっても骨格筋は良好に収縮し、右室駆出を補助していた。

慢性実験においては、一期的に、右室自由壁を作成したのち、広背筋を心室に縫着し、3週間後より自己心拍に1:1の同期で広背筋を刺激しトレーニングした骨格筋の駆動により心機能補助効果が有効に認められた。さらに長時間の骨格筋駆動でも骨格筋は疲労せず良好に収縮し、補助効果も持続して認められた。Guiraudonら<sup>46)</sup>はMedtronic社のModel SP 1005 (Medtronic社、Mineapolis、米国)を用いて、Chachquesら<sup>47)</sup>のプロトコールに則り2週間の骨格筋無刺激期の後、2Hz、10Hz、30Hzと刺激頻度を上昇させながらトレーニングを行った。現在本邦においては、Medtronic社の骨格筋刺激装置が入手不能であるため、本研究では刺激様式が1:1ではあるが、心室同期型ペースメーカーを用いてトレーニングし、右室自由壁心筋形成術の慢性モデルを作成した。6カ月後に心筋形成術の有効性を検討した結果、慢性期においても骨格筋の駆動により左室圧、右室圧、心拍出力、右室仕事量の有意な上昇を認めた。また心臓超音波検査でも骨格筋の有効な壁厚の増加を認め右室自由壁の心室中隔への接近、右室内腔の狭小化を認めた。

骨格筋のトレーニング方法として、骨格筋を元の位置でトレーニングし、タイプ変換された骨格筋を移植する方法と、一期的に心臓に巻き付けてから心同期の下でトレーニングし、タイプ変換させる方法が考えられる。本研究において急性実験では前者の方法を、慢性実験では後者の方法を用いたこととなる。Sobermanら<sup>38)</sup>は右室部分切除により右心不全モデルとした実験で両者の比較を行い、両者ともに右室圧、右室駆出率が改善し両者の補助効果に有意な差はなかったと報告した。そして前者においては手術回数が増える分、死亡率、合併症が増え

る可能性があり、一期手術を薦めている。本研究では両者の方法でトレーニングしたが、両者いずれにおいても有意に心機能の改善を認めたことより、臨床に应用する場合は、一期的に骨格筋を心臓に縫着してから心同期の下にトレーニングした方がよいと考えられた。

自己心拍に1:1の慢性刺激による骨格筋のタイプ変換の確認が必要であるが、組織学的に筋萎縮のないこと、4時間連続駆動にても筋疲労が認められなかったことからタイプ変換はされていると思われた。右室自由壁梗塞作成に関して、本研究法で慢性期に右室腔の拡大、右室梗塞壁心筋細胞の空胞変性<sup>48)</sup>、線維化が認められて、梗塞が完成されていることが組織学的にも確認された。故に慢性期においても心筋形成術の評価に必要とされる心不全モデルの導入が成功しており、心筋形成術の心機能補助効果が慢性期にも認められ、心筋形成術の臨床応用の可能性が示唆された。

心筋形成術においては、骨格筋を直接心筋に巻き付けるために生じる拡張能障害や、心臓を外部から圧迫するために生じる冠動脈循環量の減少が危惧される。Kawaguchiら<sup>49)</sup>は摘出心を用いて心筋形成術にて冠動脈血流量が減少しないこと、心筋酸素消費量が増加しないことを証明した。またKaoら<sup>40)</sup>は右室拡張終期圧はわずかに上昇したのみで左室拡張終期圧は変化がなく、心筋形成術は心筋の拡張に障害を与えなかったとしている。本研究でも広背筋を巻き付けた直後は右室拡張終期圧の軽度上昇、中心静脈圧の軽度上昇を認めたが、広背筋の駆動によりそれぞれ有意に低下し、右室自由壁心筋形成術では少なくとも右室の拡張能は障害していないと考えられた。

骨格筋を循環補助に利用する様々な方法が試みられているが、現在臨床応用可能な使用方法としては、心筋形成術が最も有力である<sup>25)50)</sup>。その他の方法として、大動脈に巻き付け、大動脈の外側からの大動脈バンピング<sup>51)</sup>として用いる方法、骨格筋自体で心室を作成し骨格筋心室の駆出を用い、右心もしくは左心バイパスとして<sup>51)</sup>、あるいは大動脈バンピング法として<sup>52)</sup>用いる方法、さらには心室補助装置の駆動源として骨格筋を用いようとする試み<sup>53)</sup>がなされている。これらの方法が臨床応用可能ならばその恩恵は絶大なものである。しかし骨格筋の応用にも限界が指摘されており<sup>54)</sup>、エネルギー的に右室補助は可能でも左室補助は不可能である<sup>55)56)</sup>とする報告も多く、骨格筋の力をいかに多く引き出せるかが今後の課題になるとと思われる。

## 結 論

骨格筋による心機能補助の臨床応用の可能性を検討するために、右室自由壁梗塞によって作成した右心不全モデルに対して、左広背筋を用いて右室自由壁心筋形成術を行い、急性ならびに慢性実験で骨格筋駆動による心機能の変化を測定し以下の結論を得た。

1. 右、左冠動脈から右室自由壁に灌流する冠動脈枝を全て結紮し右室自由壁梗塞を作成した。これにより動脈圧、肺動脈圧、右室収縮期圧、左房圧、心拍出力、右室仕事量の有意な低下を認め、右室拡張終期圧、中心静脈圧の有意な上昇を認め、右心不全モデルが作成できた。

2. 慢性電気刺激でトレーニングされた左広背筋を右室自由壁に縫着した後、骨格筋の駆動により動脈圧、肺動脈圧、右室収縮期圧、左房圧、心拍出力、右室仕事量の有意な上昇を認めた。右室拡張終期圧は低下する傾向を認め、中心静脈圧は有意

に低下し、右室自由壁梗塞で作られた急性右心不全状態は改善され、その補助効果は骨格筋の駆動2時間後にも認められた。

3. 右室自由壁心筋形成術の臨床応用の可能性を検討するために行った慢性実験でも、骨格筋の駆動により、左室収縮期圧、右室収縮期圧、心拍出量、右室仕事量の有意な上昇を認め、左室拡張終期圧、右室拡張終期圧、中心静脈圧は低下する傾向にあり、心筋形成術6ヵ月後にも有意な心機能補助効果が認められた。心機能補助効果は骨格筋駆動から4時間以上認められた。

4. 右室自由壁梗塞の慢性期には、右室腔は拡大し、右室自由壁は菲薄化し、組織学的には心筋細胞の空胞編成、線維化を認め、今回行った右室自由壁梗塞による右心不全モデル作成方法は適当であると思われた。

#### 謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導と御校閲を賜りました恩師渡辺洋宇教授に深甚なる謝意を捧げます。また研究の初めより御指導賜りました恩師岩 番名誉教授に心より深謝致します。研究に直接御指導いただいた川筋道雄助教授、御協力いただいた金沢大学第一外科の諸兄に感謝いたします。また、統計学的処理について御懇篤な御指導を戴きました金沢大学衛生学教室橋本和夫教授に深謝致します。

本論文の主旨は第91回日本外科学会総会(1991, 京都), 第29回日本人工臓器学会(1991, 東京), 4th World Symposium on Transformed Skeletal Muscle for Cardiac Assist(1990, Palm Springs, 米国)において発表した。

#### 文 献

- 1) McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M. & Kannel, W. B.: The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N. Engl. J. Med.*, 285, 1441-1446 (1971).
- 2) Franciosa, J. A., Wilen, M., Ziesche, S. & Cohn, J. N.: Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 51, 831-836 (1983).
- 3) Kriett, J. M. & Kaye, M. P.: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Eighth official report -1991. *J. Heart Lung Transplant.*, 10, 491-498 (1991).
- 4) McCarthy, P. M., Portner, P. M., Tobler, H. G., Starnes, V. A., Ramasamy, N. & Oyer, P. E.: Clinical experience with the Novacor ventricular assist system. Bridge to transplantation and the transition to permanent application. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 102, 578-587 (1991).
- 5) Kantrowitz, A. & McKinnon, W. M. P.: The experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. *Surg. Forum*, 9, 266-268 (1959).
- 6) Carpentier, A. & Chachques, J. C.: Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: First successful clinical case. *Lancet*, 1, 1267 (1985).
- 7) Kantrowitz, A., Tjønneland, S., Krakauer, J. S., Phillips, S. J., Freed, P. S. & Butner, A. N.: Mechanical intraaortic cardiac assistance in cardiogenic shock: Hemodynamic effects. *Arch. Surg.*, 97, 1000-1004 (1968).
- 8) Sturm, J. T., McGee, M. G., Fuhrman, T. M., Davis, G. L., Turner, S. A., Edelman, S. K. & Norman, J. C.: Treatment of postoperative low output syndrome with intraaortic balloon pumping: Experience with 419 patients. *Am. J. Cardiol.*, 45, 1033-1036 (1980).
- 9) Pae, W. E., Pierce, W. S., Pennock, J. L., Campbell, D. B. & Waldhausen, J. A.: Long-term results of ventricular assist pumping in postcardiotomy cardiogenic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93, 434-441 (1987).
- 10) Pennington, D. G., Merjavy, J. P., Swartz, M. T. & Willman, V. L.: Clinical experience with a centrifugal pump ventricular assist device. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 28, 93-99 (1982).
- 11) Bolman III, R. M., Spray, T. L. & Cox, J. L.: Heart transplantation in patients requiring preoperative mechanical support. *J. Heart Transplant.*, 6, 273-280 (1987).
- 12) Bolman III, R. M., Cox, J. L., Marshall, W., Kouchoukos, N., Spray, T. L., Cance, C., Genton, R. E. & Saffitz, J.: Circulatory support with a centrifugal pump as a bridge to cardiac transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 47, 108-112 (1989).
- 13) Parr, G. V. S., Pierce, W. S., Rosenberg, G. & Waldhausen, J. A.: Right ventricular failure after repair of left ventricular aneurysm. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 80, 79-84 (1980).
- 14) Fontaine, G., Guiraudon, G., Frank, R., Fillette, F., Cabrol, C. & Grosgeat, Y.: Surgical management of ventricular tachycardia unrelated to myocardial ischemia or infarction. *Am. J. Cardiol.*, 49, 397-410 (1982).
- 15) 岩 喬, 三崎拓郎, 鎌田栄一郎, 三井 毅, 橋爪泰夫, 川筋道雄: 非虚血性心室性頻拍に対する外科的根治療法. *臨胸外*, 3, 31-38 (1983).
- 16) Elbeery, J. R., Owen, C. H., Savitt, M. A., Davis, J. W., Feneley, M. P., Rankin, J. S. & VanTrigt, P.: Effects of the left ventricular assist device on right ventricular function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99, 806-816 (1990).
- 17) Farrar, D. J., Compton, P. G., Hershon, J. J. & Hill, J. D.: Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation*, 72, 1279-1285 (1985).
- 18) Yada, I., Wei, C. M., Hattori, R., Saito, K., Imura, M., Okabe, M., Yuasa, H. & Kusagawa, M.: Right ventricular function during left heart bypass evaluated by two-dimensional echocardiography. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 31, 17-19 (1985).
- 19) Macoviak, J. A., Stephenson, L. W., Armenti, F., Kelly, A. M., Alavi, A., Mackler, T., Cox, J., Palantianos, G. & Edmunds, L. H. Jr.: Electrical conditioning of in situ skeletal muscle for replacement of myocardium. *J. Surg. Res.*, 32, 429-439 (1982).
- 20) Mannion, J. D., Velchik, M., Hammond, R., Alavi, A., Mackler, T., Duckett, S., Staum, M., Hurwitz, S., Brown, W. & Stephenson, L. W.: Effects of collateral blood vessel ligation and electrical conditioning on blood flow

- in dog latissimus dorsi muscle. *J. Surg. Res.*, **47**, 332-340 (1989).
- 21) Yang, S. S., Bentivoglio, L. G., Maranhão, V. & Goldberg, H.: From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters, 3rd ed., p189-225, F. A. Davis, Philadelphia, 1988.
- 22) Shepherd, M. P., Tamaki, H. & Mustard, W. T.: Experimental study of the paced denervated diaphragmatic pedicle graft. *Br. J. Surg.*, **55**, 91-92 (1968).
- 23) Nakamura, K. & Glenn, W. W. L.: Graft of the diaphragm as a functioning substitute for the myocardium: An experimental study. *J. Surg. Res.*, **4**, 435-439 (1964).
- 24) Kusaba, E., Schraut, W., Sawatani, S., Jaron, D., Freed, P. & Kantrowitz, A.: A diaphragmatic graft for augmenting left ventricular function: A feasibility study. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **19**, 251-257 (1973).
- 25) Salmons, S. & Vrbová, G.: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. *J. physiol.*, **201**, 535-549 (1969).
- 26) Lee, K. F., Dignan, R. J., Parmar, J. M., Dyke, C. M., Benton, G., Yeh, T. Jr., Abd-Elfattah, A. S. & Wechsler, A. S.: Effects of dynamic cardiomyoplasty on left ventricular performance and myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **102**, 124-131 (1991).
- 27) Cohn, J. N., Guiha, N. H., Broder, M. I. & Limas, C. J.: Right ventricular infarction: Clinical and hemodynamic features. *Am. J. Cardiol.*, **33**, 209-214 (1974).
- 28) Lorell, B., Leinbach, R. C., Pohost, G. M., Gold, H. K., Dinsmore, R. E., Hutter, A. M. Jr., Pastore, J. O. & Desanctis, R. W.: Right ventricular infarction: Clinical diagnosis and differentiation from cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 465-471 (1979).
- 29) Shah, P. K. & Swan, H. J. C.: Predominant right ventricular dysfunction in acute myocardial infarction. *Med. Grand Rounds*, **3**, 2-9 (1984).
- 30) Jensen, D. P., Goolsby, J. P. Jr. & Oliva, P. B.: Hemodynamic pattern resembling pericardial constriction after acute inferior myocardial infarction with right ventricular infarction. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 858-861 (1978).
- 31) Constant, J.: *Bedside Cardiology*, 2nd ed., p405-406, Little Brown, Boston, 1976.
- 32) Fitchett, D. H., Sugrue, D. D., Macarthur, C. G. & Oakley, C. M.: Right ventricular dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **51**, 25-29 (1984).
- 33) Fischer, E. I. C., Willshaw, P., Armentano, R. L., Delbo, M. I. B., Pichel, R. H. & Favaloro, R. G.: Experimental acute right ventricular failure and right ventricular assist in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **90**, 580-585 (1985).
- 34) Soberman, M. S., Wornom III, I. L., Justicz, A. G., Coleman III, J. J., Austin, G. E., Alazraki, N. P. & Sink, J. D.: Latissimus dorsi dynamic cardiomyoplasty of the right ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **99**, 817-827 (1990).
- 35) Guiha, N. H., Limas, C. J. & Cohn, J. N.: Predominant right ventricular dysfunction after right ventricular destruction in the dog. *Am. J. Cardiol.*, **33**, 254-258 (1974).
- 36) Starr, I., Jeffers, W. A. & Meade, R. H. Jr.: The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease. *Am. Heart J.*, **26**, 291-299 (1941).
- 37) Sade, R. M. & Castaneda, A. R.: The dispensable right ventricle. *Surgery*, **77**, 624-631 (1975).
- 38) Tani, M.: Roles of the right ventricular free wall and ventricular septum in right ventricular performance and influence of the parietal pericardium during right ventricular failure in dogs. *Am. J. Cardiol.*, **52**, 196-202 (1983).
- 39) Hinton, C. B., Cornum, R. L., Elliott, D. C., Edwards, F. H., Macon, M. G., Callahan, S. & Graeber, G. M.: The use of centrifugal flow pumps in a model of experimental right heart failure. *Curr. Surg.*, **45**, 471-473 (1988).
- 40) Kao, R. L., Christlieb, I. Y., Magovern, G. J., Park, S. B. & Magovern, G. J. Jr.: The importance of skeletal muscle fiber orientation for dynamic cardiomyoplasty. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **99**, 134-140 (1990).
- 41) Eisenberg, B. R. & Salmons, S.: The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study. *Cell Tissue Res.*, **220**, 449-471 (1981).
- 42) Mannion, J. D., Bitto, T., Hammond, R. L., Rubinstein, N. A. & Stephenson, L. W.: Histochemical and fatigue characteristics of conditioned canine latissimus dorsi muscle. *Circ. Res.*, **58**, 298-304 (1986).
- 43) Bridges, C. R. Jr., Hammond, R. L., Dimeo, F., Anderson, W. A. & Stephenson, L. W.: Functional right-heart replacement with skeletal muscle ventricles. *Circulation*, **80** (Suppl. III), 183-191 (1989).
- 44) Morris, J. J. & Wechsler, A. S.: Right ventricular function: The assessment of contractile performance. *In* R. L. Fick (ed.), *The Right Heart*, 1st ed., p3-18, F. A. Davis, Philadelphia, 1987.
- 45) Suga, H., Sagawa, K. & Shoukas, A. A.: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.*, **32**, 314-322 (1973).
- 46) Guiraudon, G. M., Morell, T., Boughner, D. R., McLellan, D. G., Sharma, A. D., Kostuk, W. J. & Guiraudon, C.: Right ventricular free wall dynamic cardiomyoplasty on a canine chronic right ventricular failure model: Primary report. *In* R. C. J. Chiu (ed.), *Transformed Muscle for Cardiac Assist and Repair*, p209-218, Futura, New York, 1990.
- 47) Chachques, J. C., Grandjean, P., Vasseur, B., Hero, M., Perier, P., Bourgeois, I., Fardeau, M. & Carpentier, A.: Electrophysiological conditioning of latissimus dorsi muscle flap for myocardial assistance. *In* Y. Nose, C.

- Kjellstrand & P. Ivanovich (eds.). *Progress in Artificial Organs*. p409-412. ISAO Press, Cleveland, 1986.
- 48) Robbins, S., Angell, M. & Kumar, V.: *Basic Pathology*. 3rd ed., p3-27. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.
- 49) Kawaguchi, O., Goto, Y., Futaki, S., Ohgoshi, Y., Yaku, H. & Suga, H.: Mechanical enhancement and myocardial oxygen saving by synchronized dynamic left ventricular compression. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **103**, 573-581 (1992).
- 50) Jatene, A. D., Moreira, L. F. P., Stolf, N. A. G., Bocchi, E. A., Seferian, P. Jr., Fernandes, P. M. P. & Abensur, H.: Left ventricular function changes after cardiomyoplasty in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **102**, 132-139 (1991).
- 51) Watanabe, G., Iwa, T., Misaki, T., Mukai, A., Tsubota, M. & Otake, Y.: Skeletal-muscle ventricle used for right ventricular assistance. *In* R. C. J. Chiu (ed.), *Transformed Muscle for Cardiac Assist and Repair*, p311-319, Futura, New York, 1990.
- 52) Gonzalez-Lavin, L., Gu, J., McGrath, L. B., Amiri, S. B., Cernaianu, A., Graf, D., DeSandis, L. & Dalosio, C.: Pulmonary artery balloon counterpulsation for right ventricular failure after right ventriculotomy in the swine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **99**, 153-160 (1990).
- 53) Sakakibara, N., Takemura, H., Tedoriya, T., Kawasuji, M., Misaki, T. & Iwa, T.: Ex vivo performance of muscle powered cardiac assist device: Potential for right ventricular support. *J. Cardiac Surgery*, **6**, 171-174 (1991).
- 54) Jegaden, O., Delahaye, F., Montagna, P., Vedrinne, C., Blanc, P., Rossi, R., Tabib, A., Pierre, A. S., Delahaye, J-P. & Mikaeloff, P. H.: Cardiomyoplasty does not preclude heart transplantation. *Ann. Thrac. Surg.*, **53**, 875-881 (1992).
- 55) Anderson, W. A., Anderson, J. S., Acker, M. A., Hammond, R. L., Chin, A. J., Douglas, P. S., Khalafalla, A. S., Salmons, S. & Stephenson, L. W.: Skeletal muscle grafts applied to the heart: a word of caution. *Circulation*, **78** (Suppl. III), 180-190 (1988).
- 56) Bridges, C. R. Jr., Brown, W. E., Hammond, R. L., Anderson, D. R., Anderson, W. A., Dimeo, F. & Stephenson, L. W.: Skeletal muscle ventricles: Improved performance at physiologic preloads. *Surgery*, **106**, 275-282 (1989).

**Right Ventricular (RV) Assistance in acute RV Free Wall Infarction and Chronic Right Heart Failure with Right Ventricular Free Wall Dynamic Cardiomyoplasty in Canine** Hirofumi Takemura, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. Juzen Med Soc.*, **101**, 859-872 (1992)

**Key words** skeletal muscle, cardiomyoplasty, right heart failure, cardiac assist, transformation

#### Abstract

In the treatment of congestive heart failure, electrically conditioned skeletal muscle may be an excellent alternative to current surgical treatments such as heart transplantation or a ventricular assist device. The feasibility of right ventricular assistance utilizing right ventricular free wall cardiomyoplasty was studied. A right heart failure model was produced by ligation of all branches of the right coronary artery and left anterior descending artery supplying the right ventricular free wall. Hemodynamic parameters were measured before and after right ventricular free wall infarction. After coronary branch ligations, significant decreases were noted in systolic blood pressure (BP), systolic pulmonary arterial pressure (PAP), cardiac output (C.O.) and right ventricular stroke work (RVSW). Significant increases in central pressure (CVP) and right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP) were noted as well. The preconditioned left latissimus dorsi muscle was then dissected from the chest wall, and right ventricular dynamic cardiomyoplasty was performed by wrapping the right ventricular free wall with latissimus dorsi muscle. Preconditioning of the latissimus dorsi preceded cardiomyoplasty utilizing electrical stimulation over a 6 week period. Hemodynamic parameters improved with significant increases of BP, PAP, RVP, C.O. and RVSW. CVP and RVEDP fell in comparison with values immediately after right ventricular infarction. Augmentation of circulatory function was also apparent 2 hours after muscle stimulation. The efficacy of right ventricular free wall cardiomyoplasty in a chronic right-heart failure model was also studied. Simultaneous induction of right-heart failure and wrapping of the right ventricle with unconditioned left latissimus dorsi muscle was performed. A 6-month program of electrical training of the latissimus muscle was begun 3 weeks after the surgery. Right ventricular cardiomyoplasty performance was evaluated by stimulating skeletal muscle after completion of the training. Left ventricular systolic pressure, RVP, C.O. and RVSW increased significantly. Left ventricular end-diastolic pressure, RVEDP and CVP tended to decrease. The augmentation of right ventricular function by cardiomyoplasty could be observed for at least four hours without skeletal muscle fatigue. Pathological evaluation revealed right ventricular chamber enlargement and free wall thinning grossly, with vacuole degeneration and fibrosis detected on microscopic examination of the right ventricular free wall after ligation of coronary vascular branches. There were no atrophic changes or fibrosis in transformed skeletal muscle. From the result of the present study, it can be concluded that right ventricular free wall dynamic cardiomyoplasty appears to be able to provide a significant contribution to right ventricular function after RV infarction.