

博士論文（要約）

重症心不全に対する左室補助人工心臓装着後の  
予後予測因子に関する臨床的研究

辻 正樹

## 論文の内容の要旨

論文題目 重症心不全に対する左室補助人工心臓装着後の予後予測因子に関する臨床的研究

氏名 辻 正樹

「心不全」とは「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。心不全の治療は薬物治療と非薬物治療に大別される。薬物治療としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬の有効性が確立されており、非薬物治療として心臓再同期療法、心臓リハビリテーション、外科的治療などが挙げられる。心不全の進展ステージはA～Dに分類され、年間2回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立している薬物・非薬物治療が考慮されたにも関わらず New York Heart Association 心機能分類 III 度より改善しない状態はステージ D と定義される。ステージ D に分類される患者は補助人工心臓や心臓移植などの医療、もしくは終末期ケアの適応となる。

当院ではステージ D に該当する重症心不全患者に対して、左室補助人工心臓(left ventricular assisted device : LVAD)や心臓移植による治療を数多く行っている。本邦では心臓移植を待機する場合にのみ植込型 LVAD 使用の保険適応が認められており、この場合の治療戦略を bridge to transplantation (BTT) と呼ぶ。本邦では保険適応とされていないが、欧米では心臓移植の適応とならない患者が植込型 LVAD を生涯つける事があり、この場合の治療戦略を Destination Therapy と呼ぶ。本邦では増加傾向にある植込型 LVAD 植込み患者に比して心臓移植件数は圧倒的に少なく、諸外国と比較して心臓移植までの待機期間が長期であることが大きな問題であり、長期に渡る植込型 LVAD の管理が必要となる。植込型 LVAD は重症心不全患者の予後だけでなく生活の質の改善をもたらす。一方で、植込型 LVAD に関連する合併症は右心不全、不整脈、大動脈弁逆流、出血・血栓塞栓症、ドライブライン感染、機器のトラブルなど多岐に渡る。これら合併症による再入院率は高く、予後、生活の質、医療経済の観点から解決すべき課題である。LVAD 植込み後の予後予測として INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profile や HeartMate II Risk Score が報告されているが、いずれも欧米の患者を対象に導かれた予測モデルであり、植込型 LVAD により心臓移植までの長期間を管理しなければならない本邦における予後予測因子の同定が必要と考えられた。心不全は単一臓器の疾患でなく、他の多くの臓器・組織と関連しており、重症心不全ではその影響はより強くなる。そこで今回、心不全との関連が報告されつつある筋肉と肺に着目した。

サルコペニアは 1989 年に提唱された概念で、「筋肉量低下ならびに筋力低下または身体能力の低下を伴うこと」とされる。サルコペニアは加齢を原因とする一次性と、加齢以外

の廃用、低栄養、各種疾患を原因とした二次性として大別とされる。心不全は二次性サルコペニアの原因の一つであり、低栄養、炎症、神経体液性因子、異化・同化の不均衡など、様々な機序により心不全はサルコペニアを合併する。また、サルコペニアは心不全患者の予後を悪化させることが報告されているが、重症心不全患者を対象としたサルコペニアの検討は十分にされていない。そのため今回、植込型LVADを要する重症心不全患者においてサルコペニアが予後に与える影響について検討した（研究Ⅰ：植込型左室補助人工心臓植込み患者の予後予測因子として骨格筋量の有用性について）。

肺拡散能についてであるが、そもそも肺は心不全発症に特に強く関わる臓器の一つであり、心肺連関との呼び名もあるように心不全発症を大きく修飾する。心不全においては肺疾患の合併はなくても拘束性障害、閉塞性障害、肺拡散能低下などの呼吸機能障害の合併をしばしば経験するが、なかでも肺拡散能低下は左室拡張末期圧、左房圧、肺毛細血管圧の上昇から肺胞間質の浮腫を来すことに起因する障害であり、心不全との密な関連がある。肺拡散能は一酸化炭素を含んだガスの吸入による一回呼吸法で一酸化炭素拡散能（diffusing lung capacity for carbon monoxide：DLco）として測定可能である。DLcoは心不全の重症度や運動耐容能と相関するだけでなく、心不全の予後予測因子となることが報告されている。しかしながら重症心不全患者を対象とした肺拡散能の検討についてはこれまで十分にされていない。そのため植込型LVADを植込む患者の肺拡散能が予後に与える影響について検討した（研究Ⅱ：植込型左室補助人工心臓植込み患者の予後予測因子として肺拡散能の有用性について）。

## 【方法・結果】

### 研究Ⅰ 植込型左室補助人工心臓植込み患者の予後予測因子として骨格筋量の有用性について

2010年1月から2016年12月までに、東京大学医学部附属病院にてBTTとして植込型LVAD植込みを受けた患者111名を後方視的に検討した。18歳未満5名、体外設置型LVADから植込型LVADへのコンバート28名を除外し、78名を対象とした。植込型LVAD術前に施行したCT検査の第3腰椎レベルの画像を利用して骨格筋量を測定した。測定には画像ソフトimage jを利用してSkeletal muscle mass area(SMA)を計測した。SMAを身長<sup>2</sup>で除したSkeletal muscle mass index(SMI)を算出し、SMIを性別毎に三分位に分け、下位三分位をMuscle wasting群(26名)、中分位、上位三分位をNon muscle wasting群(52名)とした。全死亡を主要評価項目とし、脳出血とドライブライン感染を副次評価項目とした。平均観察期間738±379日、Muscle wasting群の死亡率は26.9%である一方、Non muscle wasting群は5.8%であり、死亡率はMuscle wasting群で有意に高かった( $p = 0.0094$ )。脳出血とドライブライン感染の合併については2群間で有意差を認めなかった。全死亡の術前予測因子についてはCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析で年齢(Hazard ratio, HR: 3.92; 95% confidence interval, CI: 0.97-26.1;  $p = 0.05$ )およびMuscle wasting(HR: 5.01;

CI: 1.39-23.2;  $p = 0.013$ )が有意であったが、多変量解析においてはMuscle wastingが全死亡の独立した予測因子であることが示された(HR: 4.32; CI: 1.19-20.2;  $p = 0.03$ )。

## 研究Ⅱ 植込型左室補助人工心臓植込み患者の予後予測因子として肺拡散能の有用性について

2007年11月から2018年9月までに、東京大学医学部附属病院にてBTTとして植込型LVAD植込みを受けた患者156名を後方視的に検討した。16歳未満2名、体外設置型LVADから植込型LVADへのコンバート37名、死亡退院2名、植込型LVAD植込み一年以内の呼吸機能検査が未施行である39名を除外し、76名を対象とした。主要評価項目は全死亡とし、副次評価項目を心不全再入院、不整脈再入院、心不全もしくは不整脈による再入院を心原性再入院と定義し、検討した。

術前の呼吸機能検査でDLcoを測定し、年齢と身長から算出する予測DLcoに対する割合である%DLcoを算出した。%DLcoの値に従って、Low DLco群(%DLco <80%、45人)とHigh DLco群(%DLco ≥80%、31人)の2群に分類した。平均観察期間は697±507日で、全死亡、心不全再入院、不整脈再入院は2群間で有意差を認めなかった。心原性再入院はLow DLco群で有意に多く見られた( $p = 0.038$ )。心原性再入院の術前予測因子についてはCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析でLow DLco(HR: 3.04; CI: 1.11-10.7;  $p = 0.029$ )及びINTERMACS Profile 2(HR: 2.55; CI: 1.04-6.15;  $p = 0.040$ )が有意であり、多変量解析においてもLow DLco(HR: 4.32; CI: 1.50-15.9;  $p = 0.005$ )、INTERMACS Profile 2(HR: 3.03; CI: 1.21-7.55;  $p = 0.019$ )が心原性再入院の有意な予測因子であった。

### **【結論】**

植込型左室補助人工心臓手術後の予後予測として、術前の骨格筋量の低下は全死亡の、肺拡散能の低下は心原性再入院の予測因子として有用である。