

論文の内容の要旨

論文題目 補助人工心臓治療における最適な患者選択方法の多面的な検討 -
新たなスコアリング構築の試み

今村 輝彦

【背景】

近年、基礎医学・臨床医学の進歩には目を見張るものがあり、実際の医療現場においても、今まではベテラン医師の勘や経験に頼っていた医療がエビデンスに基づいた戦略的な治療に置き換えられつつある。我が国における死亡原因の上位にある「心不全」においても、特に急性期治療の発達によって初回発症時の救命率は著明に上昇した。しかしながら、初発の心不全でなんとか延命されたとしても、心不全は進行性の疾患であり、寛解・増悪を繰り返しながら徐々に不可逆的な病態へ陥っていく。生活習慣の変化や高齢化に加えて上述の医学の進歩によって逆に、内科的治療に抵抗性の重症心不全症例が爆発的に増加しているのもまた事実である。

このような重症心不全に対する究極的な治療として、心臓移植術がここ四半世紀の間に台頭してきた。弱った心臓を健康な心臓と完全に取り替えてしまうため、術後の悪性腫瘍や移植心冠動脈病変、細胞性・液性拒絶の問題は我々が過去に報告したようにそれぞれ対応が必要なものの、理論上患者は心不全の苦しみからは自由の身となる。

しかしながら深刻なドナー不足のために移植待機期間は年々延長しており、現在では 2 年以上の待機を強いられる。移植適応と認定されるほどの重症心不全をもつ患者が 2 年以上内科治療のみで生存できるはずもなく、そこで移植までの「繋ぎ」として血行動態維持の大部分を補う補助人工心臓治療が世界規模で盛んに行われるようになった。

一方、症例が蓄積されていくにつれて補助人工心臓治療中にもデバイス感染、血栓症、右心不全や多臓器不全などの看過できない致命的な合併症が多く生じる事が判明し、また症例によってはたとえ補助人工心臓治療を行ったと

してもほとんど延命効果すら得られない場合もある事がわかった。従って、心不全症例に対して闇雲に補助人工心臓を植えれば良いのではなく、より良好な成績が望めるような最適な患者選択の方法を構築する事が重要であると考えられるようになった。

最適な患者選択の方法を考える上で、補助人工心臓治療後の予後を前もって予測する事は極めて重要である。過去にも欧米諸国から予後を予測するスコアリングがいくつか提唱されているが、医療従事者の介入に影響されやすい項目が多く組み込まれていたり、項目が多岐に渡るため計算が煩雑であったりという欠点があった。そこで今回我々は、医師の主観が入りにくい比較的客観的なデータのみに基づく、補助人工心臓治療後の予後を予測する簡便なスコアリングの構築を試み、既存のスコアリングとの比較を行った（研究1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築）。

また、補助人工心臓治療のタイミングを考える上で臓器障害の有無は極めて重要である。補助人工心臓治療を受けるほどの重症心不全症例ではしばしば「ある程度」の心不全に伴う臓器障害を合併している。「ある程度」までならば補助人工心臓治療で臓器障害が正常化するが、不可逆的な臓器障害を合併している場合はたとえ心臓移植を行っても予後が不良であり、心臓移植のみならず植込み型補助人工心臓治療までも我が国では禁忌とされている。他臓器の可逆性を術前に予測できれば確信をもって補助人工心臓治療に踏み切れるが、その方法は現在まで存在していない。従って今回我々は、心不全に伴う臓器障害の可逆性を術前に予測するスコアリングの構築を試みた（研究2：末梢臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築）。

【方法と結果】

研究1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築

2002年から2010年までの間で10人の植込み式、49人の体外式補助人工心臓治療を受けた患者のデータを解析した。ロジスティック解析を行い、下記の4項目から構成される新たなスコアリングシステム「TODAI VAD score (TVAD score)」を作成した；8点：血清アルブミン<3.2mg/dL（オッズ比 8.475）、7点：血清総ビリルビン>4.8mg/dL（オッズ比 7.300）、6点：左室拡張末期径<55mm（オッズ比 5.917）、5点：中心静脈圧>11mmHg（オッズ比 5.128）。

ROC解析の結果0.864と高いAUCが得られ、これは過去に提唱されたいずれのスコアリングシステム（Leitz-Miller、Columbia、Seattle Heart Failure Model、APACHE II）よりも有意に高かった（全て $p<0.05$ ）。低リスク群（0-8点）、中等度リスク群（9-17点）、高リスク群（18-26点）の1年生存率はそれぞれ95%、54%、14%であり有意に層別化された（全て $p<0.001$ ）。

研究 2：末梢臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築

18 人の連続流型、51 人の拍動流型補助人工心臓治療を受けた合計 69 人の患者データを解析した。補助人工心臓治療後 6 カ月目の血清総ビリルビン、クレアチニン値がそれぞれ 1.5mg/dL 以上をもって、遷延性の肝腎障害と定義した。単変量・多変量解析の結果、年齢と術前総ビリルビン値、年齢と術前クレアチニン値がそれぞれ遷延性の肝腎機能障害に対する独立した規定因子であったため、オッズ比を参考にして下記のスコアリングを作成した。

ビリルビンスコア： $0.15 \times (\text{年齢}) + 1.1 \times (\text{術前総ビリルビン値})$

クレアチニンスコア： $0.2 \times (\text{年齢}) + 3.6 \times (\text{術前クレアチニン値})$

ROC 解析でそれぞれ高い AUC が得られた（ビリルビンスコア 0.794、クレアチニンスコア 0.839）。ビリルビンスコア、クレアチニンスコアでそれぞれ高リスク群（11.0 点以上と 14.1 点以上）の患者は生存例に限っても、術後 6 カ月で遷延性の有意な末梢臓器障害を呈した（総ビリルビン： 1.32 ± 0.51 mg/dL、クレアチニン： 1.23 ± 0.41 mg/dL、低リスク群と比較していずれも $p < 0.001$ ）。さらに、両スコアリングを組み合わせる事で 6 カ月生存率を 3 群に有意に層別化する事が可能であり、特に両スコアリングとも高リスク群であった集団は 6 カ月生存率が 16.7%と低値であった。

【結論】

今回我々が開発した、補助人工心臓治療後の生命予後を予測する TVAD score、末梢臓器障害の可逆性を予測するビリルビンスコア・クレアチニンスコアを参考にする事で、より最適な患者選択が行えると予想され、確信をもった補助人工心臓治療戦略が展開できると期待される。