



Title	植込型補助人工心臓装着患者における運動耐容能とQuality of Lifeの長期推移に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 琢真
Description	配架番号 : 2762
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15444号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89949
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SATO_Takuma_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 佐藤 琢真

学位論文題名

植込型補助人工心臓装着患者における運動耐容能と Quality of Life の長期推移に関する研究
(Long-term preservation of functional capacity and quality of life in advanced heart failure patients with bridge to transplant therapy: A report from Japanese nationwide multicenter registry)

【背景と目的】心不全は心疾患における主要な死因の一つであり、近年の薬物治療や医療機器の進歩にもかかわらず、予後不良の臨床症候群である。さらに、その患者数も世界的に増加の一途を辿っており、この現象は心不全パンデミックと称され、社会問題となっている。左室補助人工心臓 (left ventricular assist device; LVAD) は左室機能の長期間の代行を可能とする機械的補助循環装置であり、末期重症心不全患者の心不全症状および生命予後を改善させる有効な医療機器として知られている。本邦においても、心臓移植への橋渡し (bridge to transplant; BTT)、および永久使用 (destination therapy; DT) として使用され、急速な普及をみている。近年の機器の発達により、合併症の頻度が減少し、本邦における LVAD 患者の 2 年生存率は約 90%と極めて良好な成績が報告されている。その一方で、LVAD 装着中の運動耐容能や生活の質 (quality of life; QOL) の長期推移に関しては十分な報告がなく、検討課題とされている。国際心肺移植学会 (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support; ISHLT) の国際レジストリ報告では、心臓移植待機患者のうち約半数が LVAD 装着を経て心臓移植に到達することが知られている。本邦においてはドナー不足の背景から心臓移植待機期間が 5 年以上と長く、結果として約 90%以上の移植待機患者が LVAD 装着を余儀なくされている。移植医療を必要とする患者は年々増加しており、今後の移植待機期間および LVAD 装着期間はさらに延長することが予想されている。米国では、2018 年 10 月より心臓移植における臓器分配システムに変更があり、体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation ; ECMO) などの短期機械的補助循環を装着した最重症の心不全患者が優先的に心臓移植を受けることができるようになった。その一方で、安定した LVAD患者における臓器分配優先度は上から 4 番目の Status 4 に位置付けられ、結果として LVAD 装着患者における移植待機期間の著しい延長が見込まれている。このような背景から、心臓移植を前提とした LVAD装着 (BTT-LVAD) 患者の長期間における運動耐容能や QOL の評価が急務とされている。これまでの米国における平均移植待機期間は 291 日 (中央値) であり、LVAD 患者の数年におよぶ長期成績報告は、移植を前提としない LVAD (DT-LVAD) 患者に限られてきた。移植待機を前提する BTT-LVAD 患者と移植を前提としない DT-LVAD 患者では患者背景が大きく異なるため、BTT-LVAD 患者に限定した予後解析が必要だが、前述の理由から欧米では BTT-LVAD 患者の数年におよぶ臨床データは存在しない。本邦における移植待機日数は先進国最長であり、2021 年 5 月まで DT が保険償還されていなかった背景から、BTT-LVAD 患者の長期臨床データは本邦特有のものである。本研究は本邦における多施設レジストリ研究を用いることで、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標の長期推移を明らかにすることを目的とする。

【対象と方法】本研究は多施設前向き観察研究レジストリ「日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集」(Japanese registry of assisted circulatory support; J-MACS) を用いて、2013 年 4 月から 2019 年 5 月の間に全国 30 施設において新規に LVAD (HeartMateII) を装着し、1 年以上追跡された患者 442 名を対象とした。主要評価項目は全死亡、4 大合併症 (機器不具合、大量出血、感染症、神経機能障害)、運動耐容能 (6 分間歩行試験 [6 minute walk test; 6MWT]、心肺運動負荷試験 [cardiopulmonary exercise test; CPET] によって得られた最大酸素摂取量 [peak oxygen uptake; peak VO₂])、QOL 指標 (European quality of life five dimensions [EQ-5D] および Visual Analogue Scale [EQ-VAS]) とし、副次評価項目に心エコー図検査、右心カテーテル検査から得られた血行動態指標、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、各種血液検査値、薬物療法を設定し、LVAD 装着前 (1 ヶ月以内)、装着後 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 ヶ月の時点で評価を行った。また、LVAD

装着後3ヵ月以内に発症した4大合併症が慢性期のQOLに与える影響を検討するために、合併症発症群、非発症群で2群に分け、混合効果モデルを用いた解析を行った。更に、競合リスクモデルを用いて2群間におけるQOL低下イベントの頻度に関して比較検討を行った。

【結果】患者背景に関しては、年齢 45 ± 12 歳、女性 97 例 (21.9%)、BSA 1.6 ± 0.1 m²、INTERMACS profile 2/3 393 例 (88.9%)、NYHA IV度 343 例 (77.6%)、虚血性心疾患 45 例 (10.2%) であった。研究観察期間中 (中央値 30 ヶ月 IQR 18-42 ヶ月) に 100 例 (22.6%) に対して心臓移植が実施され、37 例 (8.3%) が死亡、14 例 (3.1%) が LVAD を離脱した。平均 peak VO₂、6MWT 歩行距離、QOL 指標 (EQ-5D、EQ-VAS) は LVAD 装着後 3 ヶ月で有意に改善した ($P = 0.0012$, $P = 0.0037$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)。更に、その効果は術後 60 ヶ月まで維持されていた。慢性期における運動耐容能および QOL は LVAD 装着 3 ヶ月以内に発症した有害事象 (4 大合併症) の有無に関わらず、良好に維持されていた ($P = 0.15$, $P = 0.22$)。また、有害事象発症群における QOL 低下イベントの頻度は有害事象非発症群と比較し、有意差を認めなかった (sHR 0.86, 95% CI 0.55-1.34, $P = 0.50$)。

【考察】今回、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標は術後 3 ヶ月で有意に改善し、その後長期間維持されていたことを示した。また、LVAD 装着後三ヵ月以内に有害事象を発症した患者群においても、長期待機期間中における運動耐容能・QOL 指標は非発症群と同様に維持されていた。ドナー不足を背景として、安定した BTT-LVAD 患者における移植待機期間の延長化は世界共通の課題である。今回我々は日本独自のデータを用いて、世界で初めて BTT-LVAD 患者の長期的な運動耐容能および QOL 指標の推移を明らかにした。今回の研究では、CPET より得られた peak VO₂ 値は LVAD 装着後に有意に改善し、その後長期間にわたり維持されていた。しかし、その値は全経過において比較的 low 値にとどまっていた。その原因として、LVAD の回転数は固定されているため、運動強度上昇による需要に LVAD や自己心による供給血流量が追従しないことが一つの理由として考えられた。一方で、6MWT による歩行距離は LVAD 装着後 12 ヶ月まで経時的に改善し、平衡状態に到達後、60 ヶ月まで低下なく維持されていた。6MWT の結果は血行動態だけではなく、骨格筋や血管内皮機能、神経体液性因子など多くの因子が複合的に影響することが知られており、LVAD による血行動態改善によって得られた副次的な効果が術後徐々に反映されたものと考えられた。QOL 指標に関してもまた、LVAD 装着後早期に改善し、その効果は長期間維持されていた。これまでの LVAD 装着患者の QOL に関する報告は LVAD 装着術前後に限られており、長期的にわたって観察した研究は DT-LVAD 患者を対象にしたものが主であった。従来、移植待機期間の延長は LVAD 患者の運動耐容能や QOL 低下に直結するものと考えられてきたが、本研究の結果からは、術後の改善状態が長期にわたり低下することなく維持されていたことが判明した。これは、近年の LVAD 機器や医学的管理の発達、患者選択の向上、治療戦略の変化が影響しているものと考えられた。これまで LVAD 装着術後 3 ヶ月以内に発症する合併症はその後の予後と大きく関連することが報告されていたが、今回の研究からは LVAD 装着術後 3 ヶ月以内の有害事象の発症が慢性期の QOL 指標に影響を与えていない可能性が示唆された。この理由として、本邦では 24 時間のケアギバーの付き添いが義務付けられていること、海外と比較してレシピエントの年齢が平均 45 歳と若年である (米国: 54 歳) こと、患者選択が欧米と比べて比較的保守的であること、LVAD 植込み術後の入院期間が平均 105.9 日と長く (米国: 24.8 日)、患者教育・家族教育に多くの時間が割かれていること、最も有害事象が多いとされる術後 3 ヶ月の期間に入院を継続している症例が多く、迅速な対応がなされた結果、深刻な後遺症に至らなかった可能性が考えられた。本研究の限界として、死亡、移植、検査スケジュールの都合などにより、各観察期間において取得データ数が異なること、検査施行が困難な重症患者は除外されるため、バイアスとなりうること、術前に 6 分間歩行試験が行われた症例が極端に少ないこと、心臓リハビリテーションの介入・非介入に関するデータがないこと、現在世界で最も広く用いられている LVAD は HeartMate II よりも合併症が少ないことが知られている HeartMate3 であり、本研究の結果は他のデバイスや国では当てはまらない可能性があることが挙げられた。

【結論】世界的に BTT-LVAD 患者の移植待機期間は延長傾向にあるが、依然として BTT は重症心不全治療における一つの有用な選択肢である可能性が示唆された。