



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 佐藤 琢真

主査 教授 藤村 幹
審査担当者 副査 教授 近藤 英司
副査 教授 上田 佳代

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)

申請者は心臓移植への橋渡し（bridge to transplantation; BTT）として使用される左室補助人工心臓（left ventricular assist device; LVAD）患者における運動耐容能ならびに Quality of Life (QOL) 指標の長期推移に関する研究について発表した。結果として、運動耐容能と QOL が術後 3 か月で有意に改善し、その後長期にわたり維持されることを初めて示し、従来は転帰不良とされていた LVAD 3 か月以内に有害事象を発症した患者群においても運動耐容能ならびに QOL が非発症群と同様に維持されたことも解明した。今後、米国を中心に世界的に増加すると思われる BTT としての LVAD に関する臨床的にも価値の高い日本固有の報告と思われた。

審査にあたり、まず副査の近藤教授から、心臓移植後の一般的な予後に関して質問があり、申請者は国際レジストリにおける心臓移植後の 10 年生存率は 50%、本邦のレジストリでは 90%と報告されていると回答した。続いて LVAD 装着患者の予後が著しく改善している背景を鑑みて、今後心臓移植と人工心臓治療の選択はどのように変化していくことが予想されるかについて質問があり、申請者は最近の発表において HeartMate3 という世界で最も使用されているデバイスにおける 5 年生存率は心臓移植の 5 年生存率とほぼ同等であったことが報告されたこと、心臓移植を行うことで生涯にわたり免疫抑制療法を継続することが必要となり、結果として感染症や発がんのリスクが増加することを考慮すると、今後は心臓移植を前提としない人工心臓治療を選択する患者が増える可能性がある、と回答した。また申請者は、現時点では LVAD はペースメーカーのように体内に機器の全てが植え込まれておらず、体内の人工心臓と体外のコントローラーがケーブルでつながっているため、常に貫通部への配慮が必要であり、ゴルフなどの身体を捻る動作は望ましくないとされていること、現在動物実験レベルではあるが、ペースメーカーのように完全植込み型の LVAD が開発されていること、それらの登場によって今後さらに人工心臓治療の幅が広がる可能性があることを報告した。

次に副査の上田教授から、本研究における母集団は 442 人だが、レジストリ全体ではどの程度の人数がいたのか、442 人に含まれなかった患者群はどのような臨床的背景があるのか、またそれらの患者を除外したことで予後良好な群が残された可能性がないかどうかについて質問があり、申請者は 442 人に含まれなかった患者は術後 1 年経過していない患者および、今回対象とした HeartMateII 以外のデバイスが装着された患

者であること、除外される前の総数はおよそ 600 症例であったこと、442 人に含まれていない HeartMateII 以外のデバイス装着患者における臨床的な予後は異なる可能性はあるが、HeartMateII はこの研究期間において世界で最も使用されていたデバイスであり、他のデバイスよりも臨床成績も優れていた背景から、より国際的な臨床的意義を検討するために HeartMateII を装着した患者に限定した解析を行った背景を説明した。続いて、図 9、図 10 において欠損値が多いことを想定して線形混合効果回帰モデルを用いた解析を行ったものと考えられるが、データが欠損している患者群というのはどのような背景が予想されるのか、欠損値がある患者に共通した臨床背景は検討されているか、また予後と関連し得る性別などの要因を含めた解析を行ったかどうかについて質問があり、申請者は欠損値を生じた理由についてはレジストリに登録されていないため、欠損値が生じた患者群の背景は不明であること、LVAD 患者は原則的に月 1 度の外来受診が義務付けられているため、追跡不能になっている患者は本研究に存在しないこと、これまでの研究から LVAD 装着後の予後予測に有用な術前因子は明らかになっていないことから、今回特定の臨床因子を含めた解析は行っていない旨を回答した。欠損値が生じた群の臨床背景が不明であることは、本研究の限界として追記する方針となった。続いて、図 12 に関して考察を求める質問があり、申請者は、これまでの報告から EQ-5D index score が 0.064 以上の低下した場合に QOL 低下イベントありとし、その累計発生率を LVAD 装着後 3 ヶ月以内合併症発症群; SAE(+) と非発症群; SAE(-) において群間比較したものであることを回答した。統計学的な有意差はないものの、SAE(-) において QOL 低下イベントが SAE(+) より多い結果となったことに関しては原因が不明であり、今回の結果からは SAE(+) の非劣性を示すにとどまった旨があわせて回答された。これに対して、今後の更なる症例の積み重ねを行い、臨床的な検討を継続していくことが望ましいと指摘があった。

最後に主査の藤村から、LVAD 患者の具体的な生活自立度に関して質問があり、申請者は多くの LVAD 装着患者において社会復帰や復学を果たすレベルまで回復されていることを回答した。続けて、心不全の重症度がどの段階で LVAD を装着することが費用対効果の面で望ましいのかという質問があり、申請者は、心不全は増悪寛解を繰り返しながら徐々に悪くなる疾患であり、再入院を繰り返すことが医療費の面でも問題となっていること、費用対効果に関しては既に米国で検討されており、心不全が末期に至る前に比較的早期の段階で LVAD を装着することが、医療経済面でも患者の予後の面でも望ましいことが判明している旨が回答された。

審査員一同は、これらの成果ならびに審議内容を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。