

令和元年5月27日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10446

研究課題名(和文) 長期左心補助人工心臓使用下における弁機能・形態変化の多角的解析

研究課題名(英文) Analysis valve function and morphologic change in the patients with long-support LVAD

研究代表者

秦 広樹 (HATA, HIROKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80638198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は重症心不全患者に対する長期の左心補助人工心臓(LVAD)補助が大動脈弁、僧帽弁、三尖弁に与える影響を多角的に解析することである。これまで、国立循環器病研究センター及び大阪大学にてデータ収集、解析を行い、LVAD装着時に必ずしも僧帽弁閉鎖不全を治療する必要はないこと、平成30年6月発行の【Journal of Artificial Organ】誌に発表した。また、日本国内レジストリ(J-MACS)のデータを解析し、平成31年4月に開催された国際心肺移植学会にて発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左心補助人工心臓(LVAD)手術数は年々増加し現在約150例/年である。LVAD装着後、心移植待機中に弁膜症が発生・増悪することがあり、その関連因子や対処法の検討が重要である。我々はこれまで、有意な大動脈弁閉鎖不全と三尖弁閉鎖不全はLVAD装着時に手術介入したほうが良いが僧帽弁閉鎖不全に関しては必ずしも介入しなくて良い、という研究結果を得て論文発表を行った。また、術後の右心不全発生にはLVAD装着時の弁手術は関係なく術前右心機能が関連因子となるという解析結果を得た。今後Destination Therapyの導入でLVAD装着患者は更に増加する見込みであり、本研究の意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to analyse impact of long-term LVAD support on cardiac and valve function. We have assessed a lot of data collected at National Cerebral and Cardiovascular Center and Osaka University and found that mitral valve intervention might not be always necessary at LVAD implantation. Our paper was accepted for publication in the "Journal of Artificial Organ" in 2018. We also reviewed the data collected in J-MACS (Japanese registry) and the results were presented at the annual meeting of ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) in 2019.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：左心補助人工心臓 僧帽弁閉鎖不全 大動脈弁閉鎖不全 三尖弁閉鎖不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

内科的治療では治癒できないような末期重症心不全患者に対し、左心補助人工心臓(LVAD)装着は生命予後、生活の質(QOL)を改善しうる有効な治療手段である。日本でも 2011 年に体内植え込み型 LVAD が保険償還開始となり、その後装着数は劇的に増えている。長期の植え込み型 LVAD 補助下に種々の弁膜症が心機能や予後に影響を与えることが報告されているが、これら弁膜症の発生・進行する機序や頻度、適切な予防手段や治療法は未だ解明・確立されていない。

#### 2. 研究の目的

本研究の目的は、末期重症心不全患者に対する長期の左心補助人工心臓(LVAD)補助が大動脈弁、僧帽弁、三尖弁に与える影響を、生理学的及び組織学・病理学的に評価・検討し、LVAD 補助下での弁機能変化及びそれに伴う心機能・血行動態変化のメカニズムを解明して予後や合併症に関連する因子を明らかにすることである。

#### 3. 研究の方法

長期 LVAD 補助後に心移植に至った症例、及び新規症例に関し大動脈弁、僧帽弁、三尖弁のサイズ、形態、組織学的変化等を計測・評価する。また、それら症例の LVAD 補助開始後の心臓超音波検査、CT 検査、カテーテル検査、採血検査等の結果を経時的に整理し弁膜症の有無、心機能や心臓サイズの推移、血行動態の変化等を評価する。これらを統計学的に解析し長期 LVAD 補助が心臓弁に及ぼす影響を調べ、LVAD 補助下での弁膜症発生・進行のメカニズムとその危険因子や予防・治療手段について解明を試みる。

#### 4. 研究成果

(1) これまで、LVAD 装着下では大動脈弁にかかる血行動態が変化し、大動脈弁閉鎖不全症の新規発症もしくは増悪が多く観察され、それは予後不良因子の一つであることを示し、それを病理学的に検証した。

(2) 有意な大動脈弁閉鎖不全と三尖弁閉鎖不全は LVAD 装着時に手術介入したほうが良いが僧帽弁閉鎖不全に関しては必ずしも介入しなくて良い、という研究結果を得て論文発表を行った。また、長期 LVAD 補助下では左室はリバースリモデリングを起こして縮小し僧帽弁閉鎖不全症は軽減する傾向にあるが僧帽弁輪の拡大はそのまま残ることを病理学的検討で明らかにした。

(3) また、右心機能は LVAD 装着後の重要な予後規定因子の一つであり、LVAD 装着時に三尖弁閉鎖不全症を修復することが予後改善につながることを明らかにし、術後の右心不全発生には LVAD 装着時の弁手術の有無は関係なく、術前右心機能 (Right ventricular stroke work index) が関連因子となるという解析結果を得て国際学会で発表した。

(4) 今後 LVAD の Destination Therapy 導入が見込まれており、LVAD 装着患者数は更に増加することが予想されるなかにおいて、患者の良好な生命予後と生活の質(QOL)を保つことに今回の検討結果を役立てたいと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hata H, Fujita T, Ishibashi-Ueda H, Kuroda K, Seguchi O, Matsumoto Y, Yanase M, Sato T, Nakajima S, Fukushima N, Kobayashi J. Impact of mitral valve intervention with left ventricular assist device implantation on postoperative outcomes and morphologic change. J Artif Organs. 査読有. 21:164-171, 2018.

〔学会発表〕(計 4 件)

“Impact of concomitant valve surgery at the time of HeartMate II left ventricular assist device implantation; Japanese multicenter study” Hiroki Hata (International Society for Heart and Lung Transplantation, 2019)

“補助人工心臓による重症心不全の最前線” Hiroki Hata (日本循環器学会学術集会, 2019)

“植え込み型 LVAD の長期サポートにおける合併症と再入院の現状と対策; DR 導入に向けて心臓外科医ができること” 秦 広樹 (日本人工臓器学会, 2018)

“Should mitral regurgitation be corrected at the time of left ventricular assist device implantation?” Hiroki Hata (European Association for cardio-Thoracic Surgery, 2016)

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：小林 順二郎

ローマ字氏名： KOBAYASHI, junjiro

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：副院長

研究者番号（8桁）：20393233

研究分担者氏名：藤田 知之

ローマ字氏名： FUJITA, tomoyuki

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：部長

研究者番号（8桁）：10457012

研究分担者氏名：福嶋 教偉

ローマ字氏名： FUKUSHIMA, norihide

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：部長

研究者番号（8桁）：30263247

研究分担者氏名：植田 初江

ローマ字氏名： UEDA, hatsue

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：部長

研究者番号（8桁）：40522983

研究分担者氏名：瀬口 理

ローマ字氏名： SEGUCHI, osamu

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：医長

研究者番号（8桁）：60570869

研究分担者氏名：松本 順彦

ローマ字氏名： MATSUMOTO, yorihiko

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：医師

研究者番号 (8桁): 10781908

研究分担者氏名: 戸田 宏一

ローマ字氏名: TODA, koichi

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 准教授

研究者番号 (8桁): 40379235

研究分担者氏名: 吉川 泰司

ローマ字氏名: YOSHIKAWA, yasushi

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 寄付講座准教授

研究者番号 (8桁): 40570594

研究分担者氏名: 堂前 圭太郎

ローマ字氏名: DOMAE, keitaro

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 20774219

研究分担者氏名: 吉岡 大輔

ローマ字氏名: YOSHIOKA, daisuke

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 40645959

## (2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。