

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17514

研究課題名(和文) 植込型VAD装着後の運動耐容能低下に関する器質的・血行動態学的・分子生物学的解析

研究課題名(英文) Morphological, Hemodynamical and Molecular Biological Analysis Regarding Exercise Intolerance after Ventricular Assist Device Implantation

研究代表者

岩花 東吾 (Iwahana, Togo)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00789307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：植込型補助人工心臓(VAD)装着後も運動耐容能が十分回復しない原因を解明し、最適なVADの設定を決定するプロトコルを開発することを目的とした。植込型VAD装着後に心エコー、侵襲的血行動態評価、心肺運動負荷試験を実施し、相互の関連性を検証した。先行研究の結果と合わせ、運動耐容能に関連する血行動態指標として、脈圧・右房圧・大動脈弁閉鎖不全の3因子を同定した。回転数を変更し複数の設定で血行動態と運動耐容能指標を測定した結果、既報と同様に回転数が高い方が運動耐容能の指標が改善する傾向がみられた。目標症例数に到達するまで継続し、詳細な解析を追加する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症心不全に対する植込型補助人工心臓(VAD)の適応が拡大し、今後さらに普及していくと考えられる。一方で合併症や運動耐容能が不十分であることが問題となっており、生活の質は十分とは言えない。本研究は、植込型VADの最適な設定を調整する方法を開発するために行い、良好な運動耐容能を予測する複数の因子を同定した。また、VADの回転数を上昇させることで血行動態および運動耐容能を向上させる可能性が示唆された。症例数を増やしてさらなる検討を行う余地があるが、植込型VAD装着後の運動耐容能を向上させるために有益な情報となると期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to elucidate the cause that exercise capacity is not fully improved even after ventricular assist device (VAD) implantation, and to establish the protocol of determining the optimal setting of VAD. Invasive hemodynamic examination and cardiopulmonary exercise testing were performed concomitant with echocardiography, and examined the association each other. We identified the three factors associated with exercise capacity; pulse pressure, right atrial pressure and aortic insufficiency. Comparison of hemodynamic and exercise parameters between several settings of VAD suggested that the exercise capacity is better with the higher settings, which is compatible with the previous reports. We continue patient inclusion to the targeted number and add detailed analysis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：植込型VAD 補助人工心臓 重症心不全 左室逆リモデリング

1. 研究開始当初の背景

植込型補助人工心臓(Ventricular Assist Device, 以下 VAD)は、通常の心不全治療では治療困難で心臓移植適応と判定された重症心不全の患者に装着することで、内科的治療のみの場合と比較して生命予後が明らかに良好であることが示されている。しかし、最大 8L/min もの血流を生み出すことができるにも関わらず、健常者や心臓移植を受けた後の患者と比較して運動不耐となりやすく、時に顕性の心不全を呈する。その一因として、VAD の回転数設定の不足、VAD が補助できない右室機能の悪化、大動脈弁機能不全(Aortic Insufficiency, 以下 AI)などが挙げられる。VAD の回転数を増加させることで運動耐容能が改善したとする報告も散見されるが、回転数を上げすぎることによって溶血が悪化したり、右心不全が悪化する可能性がある。一部の症例では左室の縮小とともに左室機能が改善することがあり、左室逆りモデリングと呼ばれる。中には VAD を離脱できる症例もあり、一般的には予後良好因子とされるが、左室内にある VAD の脱血管が左室心筋に吸い付いて心室性不整脈や脱血不良を起こす(Sucking)可能性があるため、むしろ回転数を減じる必要がある。またその詳細な機序も不明である。

このように、植込型 VAD 装着後も経時的に血行動態的・器質的变化が生じ、運動耐容能・QOL の低下、さらには心不全再入院につながり、依然として大きな問題となっている。その背景にある右心不全・AI・左室逆りモデリングなどの現象がどのような症例・機序で生じ、血行動態や運動耐容能にどのように影響しているかについては不明なところが多い。さらに、VAD のポンプ回転数を調整することで運動耐容能が改善する可能性はあるが、最適なポンプ回転数の設定方法や、その効果について言及した報告も存在しない。

2. 研究の目的

本研究では、千葉大学医学部附属病院で植込型 VAD 装着を行った症例を対象とし、術後 1 年の時点で Swan-Ganz カテーテル・心エコーを用いた Ramp test を実施するとともに、CPET で運動耐容能を評価する。血行動態的・運動耐容能的に最適と考えられる回転数を設定し、その設定における日常生活での QOL を評価する。右心不全の進行や左室逆りモデリングなどの心筋性状の評価について、心筋組織の病理組織学的および次世代シーケンサーを用いた RNA-sequence も併せて行い、評価する。

3. 研究の方法

VAD 装着前：年齢・性別・心不全原疾患・血液検査・心エコー図検査・右心カテーテル検査および実施可能であれば CPET 検査を実施する。

VAD 装着後 Ramp test：標準的には装着後 6-12 か月に実施する。ベースラインとして心エコー図検査、CPET を実施する。Swan-Ganz カテーテルを用いた侵襲的血行動態評価では、ベースラインの測定他、複数段階の回転数での計測を行う。既報に沿って右房圧 <12 mmHg, 肺動脈楔入圧 <18 mmHg, 心係数 >2.2 L/min/m² を満たす回転数へ調整する。いずれの設定でも目標達成不能の場合には左室虚脱が起こらない程度に回転数を上げた状態で終了する。ベースラインですでに目標が達成されている場合には、AI を有する場合は回転数を下げ、AI やサクシオンの懸念がない場合には回転数を上げる。その設定において、翌日再度 CPET を実施する。侵襲的血行動態評価では、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右室圧、右房圧、動脈圧、心拍出量(Fick 法)を測定し、心係数や肺血管抵抗を算出する。CPET では、最大酸素摂取量 (peak V_{O2})、嫌気性代謝閾値 (AT point)、VE/VCO₂ slope を測定する。

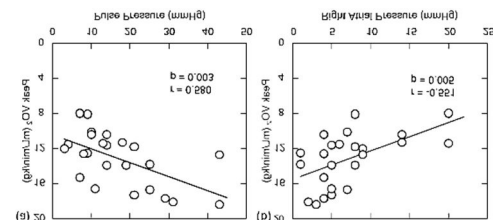
4. 研究成果

はじめに、COVID-19 パンデミックの影響により、検査入院および深呼吸を必要とする CPET 検査の実施が大いに制限された。因果関係は不明であるが、VAD を必要とする重症心不全症例自体も減少したため、症例の組み入れが大幅に遅れた。そのため、研究期間を延長させていただいた。

(1) VAD 装着患者の血行動態と運動耐容能指標の関係性について

まず、先行症例も含め、VAD 装着患者の血行動態と運動耐容能の関係性を解析した。Jarvik 2000 を装着した 18 症例の解析では、VAD 装着後 6 か月以降に、心エコー図検査と Swan-Ganz カテーテルを用いた安静時の侵襲的血行動態評価を実施し、既報に沿って右房圧 <12 mmHg, 肺動脈楔入圧 <18 mmHg, 心係数 >2.2 L/min/m² を満たす回転数へ調整し、CPET を実施した。体格によらず、血行動態・運動耐容能とも概ね optimize 可能であることを報告した(J Artif Organs. 2022 Sep;25(3):204-213.)。

Jarvik 2000 と HeartMate 3 を中心とした 24 症例の解析では、良好な運動耐容能を予測する安静時の血行動態指標の同定を試みた。多変量解析を行い、動脈圧の脈圧、右房圧、大動脈弁閉鎖不全が独立した最大酸素摂取量の予測因子となった。右房圧は右心機能を反映し、脈圧は左室における運動時の拍出の予備能を反映すると考察し、Journal of Artificial Organ 誌に報告し(J Artif Organs. 2024 Mar;27(1):7-14.)、



複数の国内学会で発表した。

(2) VAD の至適回転数設定方法について

本研究プロトコールに沿った解析については、目標症例数に到達しておらず、研究を継続する必要がある。また、研究期間内に、植込型 VAD の主流が HeartMate II や Jarvik 2000 といった軸流ポンプから、HeartMate 3 の磁気浮上型遠心ポンプにシフトした。軸流ポンプの場合、溶血の懸念から回転数を必要以上に上げないことを意識していたが、磁気浮上型遠心ポンプでは溶血は起こりにくく、右心不全・AI・サクションが問題とならなければ回転数を高めに維持することは容認される。至適回転数設定方法にも変化が生じている。

10 例時点での解析では、Ramp test により 5 例で回転数を増加し、5 例で減少させたが、4 例ではいかなる回転数でも目標とする血行動態指標を得ることができなかった。高い回転数では肺動脈圧・肺動脈楔入圧は低下し、最大酸素摂取量・嫌気性代謝閾値は上昇する傾向にあった。この所見は既報と矛盾しないものの、新たな知見を見出すためにはさらなる症例の積み重ねが必要であると考えられる。

(3) 心筋組織の病理組織学的および遺伝子発現解析

先行研究として行っていた研究のまとめを行った。非虚血性心筋症において左室心筋組織での GADD45 および NDUF1 が 1 年後の心機能回復を予測する因子であることを同定し、論文で報告した(BMC Cardiovasc Disord. 2020 Mar 5;20(1):116.)。その後の症例については、VAD 装着症例数自体が少なく、特に虚血性心筋症の割合が多く対象外となるため、十分な症例数での解析には至っていない。

(4) その他

上記の課題を解決するためには植込型 VAD 治療そのものが適切に普及することが重要であり、特に Destination therapy が始まったこともあり、適切な症例選択や手術時期の見極めが重要となる。そのためには重症心不全の薬物治療による reverse remodeling の可能性予測も重要である。臨床データを用いてそれらの解析を行い、複数の学会で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kato H, Iwahana T, Ono R, Okada S, Matsumiya G, Kobayashi Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Hemodynamic parameters at rest predicting exercise capacity in patients supported with left ventricular assist device	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-023-01388-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwahana Togo, Kohno Hiroki, Okada Sho, Kato Hirotohi, Ono Ryohei, Matsumiya Goro, Kobayashi Yoshio	4. 巻 November
2. 論文標題 Performance of the Jarvik 2000 left ventricular assist device on mid-term hemodynamics and exercise capacity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 1,10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-021-01302-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Takanori, Iwahana Togo, Ito Ryo, Kondo Yusuke, Kobayashi Yoshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Right ventricular dominant myocarditis requiring cardiac resynchronization therapy defibrillator: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5572 ~ 5576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwahana Togo, Saito Yuichi, Okada Sho, Kato Hirotohi, Ono Ryohei, Kobayashi Yoshio	4. 巻 16
2. 論文標題 Safety and efficacy of esaxerenone in Japanese hypertensive patients with heart failure with reduced ejection fraction: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0259485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0259485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwahana Togo, Okada Sho, Kanda Masato, Oshima Motohiko, Iwama Atsushi, Matsumiya Goro, Kobayashi Yoshio	4. 巻 20
2. 論文標題 Novel myocardial markers GADD45G and NDUFS5 identified by RNA-sequencing predicts left ventricular reverse remodeling in advanced non-ischemic heart failure: a retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 1,12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-020-01396-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩花 東吾、加藤 央隼、小野 亮平、青木 薫子、岡田 将、小林 欣夫
2. 発表標題 Probability and Characteristics of Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients with New-onset Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy and Severely Reduced Ejection Fraction
3. 学会等名 第26回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩花 東吾、加藤 央隼、小野 亮平、青木 薫子、岡田 将、黄野 皓木、渡邊 倫子、松宮 護郎、小林 欣夫
2. 発表標題 DTでのVADを普及させるために必要なことは何か？ 連携施設への調査と千葉大学病院の心不全治療データに見る要因と、循環器内科側の課題
3. 学会等名 日本臨床補助人工心臓研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩花 東吾、加藤 央隼、小野 亮平、青木 薫子、岡田 将、黄野 皓木、渡邊 倫子、松宮 護郎、小林 欣夫
2. 発表標題 千葉大学病院の心不全治療データの解析から見るDTのニーズと、循環器内科医が果たすべき役割
3. 学会等名 第60回 日本人工臓器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩花 東吾、加藤 央隼、小野 亮平、青木 薫子、岡田 将、黄野 皓木、渡邊 倫子、松宮 護郎、小林 欣夫
2. 発表標題 DTでのVADを普及させるために必要なことは何か？循環器内科の視点から
3. 学会等名 第51回 人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩花 東吾
2. 発表標題 iVAD装着で心臓移植待機における内科医、外科医の役割
3. 学会等名 第87回 日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Togo Iwahana, Hirotohi Kato, Ryohei Ono, Kaoruko Aoki, Sho Okada, and Yoshio Kobayashi
2. 発表標題 Probability of Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients with Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy and Extremely Reduced Ejection Fraction
3. 学会等名 第87回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩花 東吾、加藤 央隼、小野 亮平、岡田 将、黄野 皓木、渡邊 倫子、松宮 護郎、小林 欣夫
2. 発表標題 千葉大学病院でのDTの準備状況と、J-HMRSから考える至適なVAD装着時期に関する検討
3. 学会等名 第12回 DT研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Togo IWAHANA, Hirotoishi KATO, Ryohei ONO, Sho OKADA, Goro MATSUMIYA, and Yoshio KOBAYASHI
2. 発表標題 Serial Changes of J-HeartMate Risk Score and Impact of Age in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
3. 学会等名 第86回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩花 東吾
2. 発表標題 Destination Therapy (DT)時代におけるLVAD戦略
3. 学会等名 第86回 日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩花 東吾、岡田 将、加藤 央隼、小池 俊光、大塚 勇平、小林 欣夫
2. 発表標題 植込型補助人工心臓装着後の運動耐容能と血行動態の関連性の検討
3. 学会等名 日本リハビリテーション学会 第5回関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩花 東吾
2. 発表標題 左室補助循環・心臓移植
3. 学会等名 第57回 日本臨床生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Togo IWAHANA, Sho OKADA, Hirotoishi KATO, and Yoshio KOBAYASHI
2. 発表標題 Concomitant use of percutaneous ventricular assist device (Impella) with extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: comparison with intraaortic balloon pumping
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Togo IWAHANA, Sho OKADA, Ryohei ONO, Hirotoishi KATO, and Yoshio KOBAYASHI
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Esaxerenone for Hypertensive Patients with Heart Failure: a Retrospective Study
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩花 東吾、岡田 将、小池 俊光、大塚 勇平、小林 欣夫
2. 発表標題 Swan-Ganzカテーテルを用いた、植込型補助人工心臓装着後の運動耐容能を規定する因子に関する検討
3. 学会等名 第25回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩花 東吾、佐藤 貴範、岡田 将、伊藤 竜、近藤 祐介、小林 欣夫
2. 発表標題 右室優位の心筋障害と完全房室ブロックを伴い、CRT-D植え込みを要した劇症型心筋炎の1例
3. 学会等名 第23回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------