

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17580

研究課題名(和文)重症心不全に伴う二次性臓器障害の可逆性と予測指標の検討

研究課題名(英文)Development of the method to evaluate and predict comorbidities in advanced heart failure

研究代表者

岩崎 慶一郎(iwasaki, keiichiro)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：40815346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：心臓の様々な病気により心臓の機能が落ちてしまうと心不全になります。心不全の中でも進行したものは重症心不全と言われ、約半分の方が半年以内に亡くなると言われていました。近年の心臓移植と植込型補助人工心臓治療の発達により、これら重症心不全の生存率は大きく改善しましたが、重症心不全によって起こる腎臓や筋肉など他の臓器機能の低下が問題となっています。本研究では、筋肉量の指標である尿クレアチニン量や血液指標である血小板数が重症心不全の死亡や出血と関連があることを示しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者では、全身への血の流れが悪くなることなどによる、全身の筋肉量の減少が多くの方で起こり、サルコペニアと呼ばれています。サルコペニアの標準的な評価方法はX線による被爆を伴いますが、尿クレアチニン総排泄量は尿検査だけで全身の筋肉量を推定することの出来る簡便な指標です。本研究により、重症心不全患者においても尿クレアチニン総排泄量から筋肉量を推定することが出来き、植込型補助人工心臓の手術後の経過を予測するのに有用であることが示されました。

研究成果の概要(英文)：Heart failure is a progressive condition in which the heart muscle couldn't pump enough blood. Advanced heart failure is a form of heart failure which has progressed to the most serious stage. Heart transplantation and implantable ventricular assist device revolutionized the management of advanced heart failure and drastically improved its survival. However, advanced heart failure is frequently complicated with comorbidities, such as renal dysfunction, hepatic dysfunction, pulmonary vascular failure, and sarcopenia. These comorbidities are known to worsen the morbidity and mortality in advanced heart failure, but the method of evaluation and prediction has not been well established. The current study revealed that urinary creatinine, sarcopenia indicator, and platelet count are associated with mortality or bleeding event in advanced heart failure.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 重症心不全 腎不全 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

心不全は薬物治療・デバイス治療の進歩にも関わらず予後不良な疾患であり、しばしば循環障害に伴う肝臓・腎臓・肺臓などの臓器機能障害を合併する。心臓のポンプ機能そのものを改善する心臓移植や補助人工心臓を含む Advanced therapy は重症心不全患者の生命予後を劇的に改善する治療であり、循環を改善することにより多くの症例で心不全に伴う二次的な臓器機能障害をも改善する。しかし、これらの治療の導入前に臓器機能障害がどの程度改善するかを判断する方法は確立されておらず、実際には可逆的な臓器機能障害にも関わらず不可逆的な臓器機能障害であると判断され、Advanced therapy を受けることが出来ない症例が存在する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Advanced therapy の対象となる重症心不全患者を対象として、心不全に合併した他臓器障害(肝臓機能障害、腎臓機能障害、肺高血圧症)が治療開始後にどの程度改善するかを明らかとし、Advanced therapy 導入前に臓器機能障害の可逆性を判断する方法を確立することである。

3. 研究の方法

国立循環器病研究センターにて補助人工心臓および心臓移植治療を実施する重症心不全症例を対象とし、補助人工心臓装着時や心臓移植術時に各臓器(肝臓、腎臓、肺臓)のバイオマーカー・各種画像検査・機能検査を行う。そして、心不全に合併した臓器機能障害(肝臓機能障害、腎臓機能障害、肺高血圧症、サルコペニア)が治療開始後にどの程度改善するか、経過および臓器機能の推移(肝臓:総ビリルビン、腎臓:推定糸球体濾過量 eGFR、肺臓:肺血管抵抗)を追跡する。Advanced therapy 導入時の臨床所見・検査所見と Advanced therapy 開始後の臓器機能障害の推移の関連を検討することにより、心不全に伴う二次的な臓器機能障害の可逆性を判断する方法を明らかとする。

4. 研究成果

1) 尿クレアチニン排泄量に関する解析

2020年に重症心不全患者の尿クレアチニン排泄量が補助人工心臓装着後の臨床転帰と関連があることを報告した(Circ J. 2020 Oct 23;84(11):1949-1956. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0238.)。クレアチニンは筋肉から発生する代謝物で、排泄を腎機能に依存することから腎機能指標として頻繁に用いられるが、時間当たりのクレアチニン

産生量は体内の筋肉量と関連するため、尿クレアチニン排泄量は筋肉量の指標として有用である。心不全患者においては、全身への不十分な血流、うっ血、炎症、低栄養など様々な要因で少なくない割合の症例がサルコペニアと呼ばれる筋肉量の減少した状態であることが知られており、予後不良と関連している。本研究においては、植込型補助人工心臓装着前の重症心不全患者におけるクレアチニン排泄量がCT計測上の筋肉量と有意に相関していることを初めて報告した。これら重症心不全症例におけるクレアチニン排泄量は一般人口における値と比較し、非常に低値であった。また、植込型補助人工心臓装着前の尿クレアチニン排泄量は装着後の頭蓋内出血と有意に関連していることを報告した。

現在の標準的なサルコペニアの評価方法はX線を用いた評価であり、被曝を伴う。尿クレアチニンは非侵襲的な被曝のない評価方法であり、また本研究により植込型補助人工心臓装着後の臨床転帰との関連が示されたことから、今後の重症心不全診療において有用な指標となる可能性がある。

2) 植込型補助人工心臓装着患者における再開胸を要する出血に関する解析

植込型補助人工心臓装着患者において、術後急性期の出血は稀ではなく、再開胸を要する出血が他の心臓血管外科手術と比較し多いことが知られている。補助人工心臓内のポンプ血栓形成を予防するために術後急性期から抗血栓療法が必要であること、補助人工心臓内で高速で回転

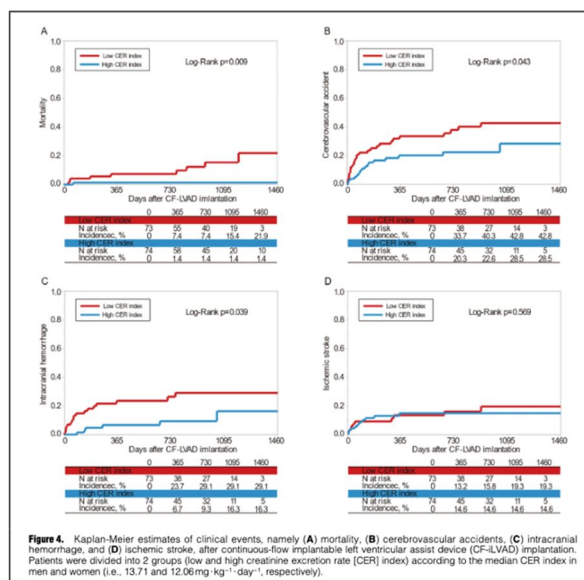
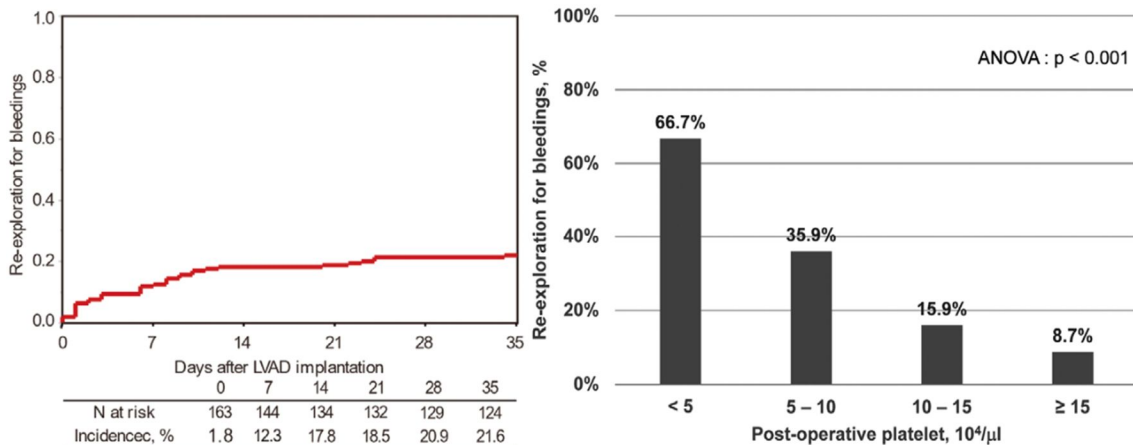


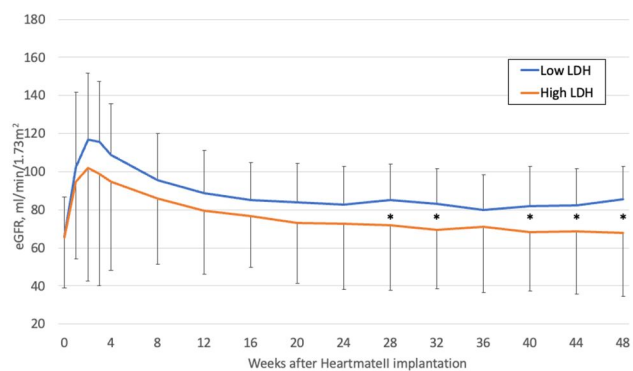
Figure 4. Kaplan-Meier estimates of clinical events, namely (A) mortality, (B) cerebrovascular accidents, (C) intracranial hemorrhage, and (D) ischemic stroke, after continuous-flow implantable left ventricular assist device (CF-LVAD) implantation. Patients were divided into 2 groups low and high creatinine excretion rate (CER) index according to the median CER index in men and women (i.e., 13.71 and 12.06 mg·kg⁻¹·day⁻¹, respectively).



するインペラとの干渉などにより血中のフォン・ヴィレブランド因子が物理的に破砕される二次性フォン・ヴィレブランド病などが主たる原因として考えられているが、植込型補助人工心臓における再開胸を要する出血に関する解析は報告が少なく、本邦においても詳細な報告はなかった。本研究では、国立循環器病研究センターで植込型左室補助人工心臓を装着した162例を対象として、解析を行った。解析の結果、本邦においても21.6%の症例が術後に再開胸を要する出血を合併していることが明らかとなった。また、再開胸を行ったタイミングの中央値は6日目と他の心臓血管外科手術と比較し、遅いタイミングで再開胸血腫除去術を行っていることも明らかとなった。更に術前・術中・術後の因子を解析し、術直後の血小板数が独立して再開胸を要する出血と関連し、量的関係があることも明らかとした。

3) 植込型補助人工心臓における乳酸デヒドロゲナーゼと腎機能悪化に関する解析

植込型補助人工心臓において、血流は高速回転するポンプ内を通過する必要があるため、血管内溶血は程度の大小はあるものの合併する現象である。これらの患者において血管内溶血を評価する方法はいくつか知られているが、血中乳酸デヒドロゲナーゼが最も診断に優れた方法であると報告されている。一方、植込型補助人工心臓装着後は腎機能が劇的に改善するが、1ヶ月以降は徐々に腎機能が悪化し、1年経過すると術前とほぼ同じ程度の腎機能まで悪化することが報告されている。血管内溶血は腎障害を来しうる現象であり、一部血液疾患で血管内溶血と腎不全との関連が報告されているが、補助人工心臓において血管内溶血と腎機能の関連を報告したものはない。



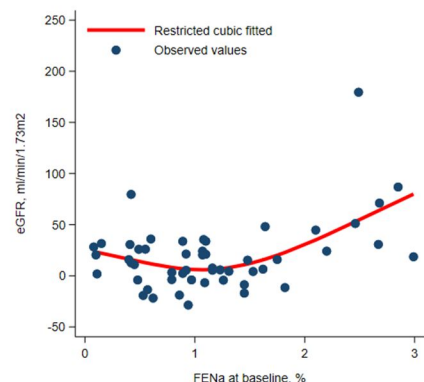
本研究では、植込型補助人工心臓症例の臨床データを後方視的に解析し、血中乳酸デヒドロゲナーゼと腎機能推移の関連を検討した。結果として、術後の血中乳酸デヒドロゲナーゼが比較的低値であった症例は、比較的高値であった症例と比較し、1年後の腎機能は有意に高かった。多変量解析に置いて術後の血中乳酸デヒドロゲナーゼ高値は腎機能と独立して有意に関連していた。

上記の結果は2020年の国際心肺移植学会で報告予定であったが、COVID流行に伴い学会参加を中止した。現在は論文化を目指している。

4) 植込型補助人工心臓装着前の尿ナトリウムクリアランスと腎機能可逆性に関する解析

重症心不全症例における腎機能の可逆性は、その有無が心臓移植適応等の判断に関わるため極めて重要な点であるが、その予測指標は十分に確立されていない。本研究は、術前の尿ナトリウムクリアランスと植込型補助人工心臓装着後の腎機能改善の程度との関連を検討した。結果として、術前尿ナトリウムクリアランスは術後の腎機能改善と非線形の関連があることを明らかにした。

Fig 2a. eGFR increase



上記の結果は2020年のヨーロッパ心臓病学会で報告予定であったが、COVID流行に伴い学会参加を中止した。現在は論文化を目指している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Iwasaki K, Seguchi O, Murata S, Nishimura K, Yoshitake K, Yagi N, Sujino Y, Anegawa E, Mochizuki H, Kuroda K, Nakajima S, Watanabe T, Yanase M, Fukushima S, Fujita T, Kobayashi J, Ito H, Fukushima N | 4. 巻 84(6) |
| 2. 論文標題 Effect of the Creatinine Excretion Rate Index, a Marker of Sarcopenia, on Prediction of Intracranial Hemorrhage in Patients With Advanced Heart Failure and a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Circ J | 6. 最初と最後の頁 949-957 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0930 | 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 Iwasaki K, Yoshitake K, Yagi N, Sujino Y, Anegawa E, Mochizuki H, Kuroda K, Nakajima S, Watanabe T, Seguchi O, Yanase M, Fukushima S, Fujita T, Kobayashi J, Ito H, Fukushima N | 4. 巻 84(11) |
| 2. 論文標題 Incidence, Factors, and Prognostic Impact of Re-Exploration for Bleeding After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation - A Japanese Single-Center Study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Circ J | 6. 最初と最後の頁 1949-1956 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0238 | 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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiichiro Iwasaki |
| 2. 発表標題 Subclinical persistent hemolysis may affect late renal function deterioration after HeartMateII implantation |
| 3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2019 (国際学会) |
| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|