ウェブサイト公開用

(様式 10)
(海外特別研究員事業)
平成 31 年 4 月 1 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長　殿

採用年度　平成 29 年度
受付番号　23
氏　　名　今村輝彦
(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地：　シカゴ　（国名：　米国　）

2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと違わないように記載すること。
重症心不全に対する補助人工心臓治療における最適な患者選択と治療戦略の構築

3. 派遣期間：平成　29 年　4 月　1 日　～　平成　31 年　3 月　31 日

4. 受入機関名及び部局名
シカゴ大学循環器内科

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意　**書式任意（A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可）**
（研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等）
（注）「6. 研究発表」以降については様式 10－別紙 1～4 に記入の上、併せて提出すること。

海外特別研究員事業
海外特別研究員最終報告書

目的の遂行状況および成果

採用年度　平成 29 年度
受付番号　23
今村輝彦
シカゴ大学循環器内科

日本学術振興会海外特別研究員として 2017 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までシカゴ大学循環器内科で臨床研究に従事致しました。主に、重症心不全に対する補助人工心臓治療中の血行動態の変化と同治療中の合併症との関連に関して研究を行いましたので、ご報告させていただきます。

１．補助人工心臓治療中の血行動態の正常化と予後との関連
補助人工心臓治療によって重症心不全患者の血行動態は劇的に改善します。大部分の症例では、血行動態は正常化すると考えられておりました。しかしながら、我々のチームは、半数の患者で血行動態の正常化が達成されないことを報告致しました。また、ランプテストと呼ぶ、補助人工心臓の回転数を変更させて血行動態を評価して回転数を調整すること血行動態の最適化を目指す手技を提唱して参りました。しかしながら、血行動態を正常化させることの臨床的な意義に関しては判明しておりませんでした。

私の研究の結果、血行動態の最適化は心不全による再入院の低下に繋がることが判明致しました。さらに、心不全だけでなく、消化管出血や塞栓合併症の発症頻度も低下させることも判明致しました。

血行動態の中でも、特に拡張期肺動脈圧と左房圧の圧格差をデカップリングと名付け、これは肺動脈高血圧症が残存している指標のひとつで、心不全の再燃、特に右心不全の発症を予測する因子であること、消化管出血や塞栓合併症の危険因子にもなりうることを報告致しました。

補助人工心臓の回転数を上昇させると左房圧は低下して、肺動脈圧も一般的には低下するものですが、肺高血圧症が残存していると、左房圧は低下しても肺

動脈圧は高値のままで低下せず、この現象はその後の心不全の再燃と深いかかわりがあることを報告致しました。

２．補助人工心臓の植え込み位置と予後の関連

補助人工心臓はそれぞれのパーツに可動性があるために、植え込み時に様々なポジショニングをとることが可能です。しかしながら、いくつかのポジショニングはポンプ内血栓症などの合併症との関連が知られています。そこで我々は、補助人工心臓のポジショニングと血行動態の関連、しいては心不全の再燃などの合併症との関連を研究し、報告致しました。同様の発想で、現在使用可能なHeartMate II、HVAD、HeartMate 3 のそれぞれの機種に関する報告を行いました。

３．大動脈弁不全症

補助人工心臓治療中の重大な合併症のひとつに大動脈弁不全症が挙げられます。通常の大動脈弁逆流症は拡張期に大動脈から左室に血液が引き込まれて逆流する病態を言いますが、補助人工心臓治療中はその特異な血行動態の変化によって大動脈弁が変性を起こして、収縮期にも及ぶ強い大動脈弁の逆流を呈するようになります。

問題点のひとつとして、この特徴的な大動脈弁の逆流をうまく定量する方法がありませんでした。そこで我々は、送血管流入部から得られるドップラー超音波を用いて、非侵襲的に大動脈弁不全症の重症度を定量化する方法を発見して、提唱致しました。さらに、この定量化法を用いることで、大動脈弁不全症がその後の心不全の再燃や消化管出血、塞栓合併症とも関連していることを報告致しました。

４．消化管出血に対する治療法

消化管出血も補助人工心臓治療中の重大な合併症のひとつです。通常の消化管出血と異なる点として、補助人工心臓治療中に活性化される慢性炎症や血管新生因子によって消化管壁に異常血管が生成されることが原因であることが挙げられます。この治療法として、従来は抗血小板薬や抗凝固薬を減量したり、補助人工心臓の回転数を低下させたりする方法が提唱されていましたが、根本的な治療方法は確立されておりませんでした。

我々のチームは、まず消化管を還流する血管を攣縮させて消化管出血を軽減させるオクテレオチドを二次予防薬として、慢性炎症・血管新生因子を抑制して

異常血管の生成を抑制させるオメガ-3 を一次予防薬として、それぞれ投与することで消化管出血の発生を予防することを報告致しました。

特にオメガ-3 に関しては、血液マーカーの解析によって、異常血管の新生に重要な役割をもつアンギオポエチン-2 がオメガ-3 によって有意に抑制されていることを発見し、報告致しました。

５．非侵襲的な血行動態の評価
補助人工心臓治療中であっても血行動態は必ずしも正常化する訳ではなく、その評価や最適化への努力が予後改善に結びつくことが判明してきた。しかしながら血行動態を評価するためのゴールドスタンダードは血管穿刺を伴うカテーテル検査であり、抗凝固療法下にある補助人工心臓治療中の患者に繰り返しこの検査を行うことは出血性合併症の危険を伴います。そこで我々のグループは以前から、非侵襲的に血行動態を評価する方法論に関する研究を続けてきました。

HVAD という補助人工心臓は、ポンプ内流量をリアルタイムにモニター上に表示する機能があります。このポンプ内流量の変化は左室内圧の変化と連動するという仮説のもとに、我々は、この流量波形の「形」から左室前負荷を推定する計算式を考案致しました。さらにこの「形」が心不全の再燃を予測する因子であることも報告致しました。

HVAD を使用していなくても左室前負荷を推定できるデバイスとして、電磁波を用いたベストを 1 分間着用することで胸郭内水分含有量を推定するデバイスを考案して、その有用性を報告致しました。

左室前負荷だけでなく、右室前負荷の推定も体内水分量のコントロールの目安として重要です。今まで用いられてきた方法に心臓超音波検査がありますが、定性的であり、術者の技能にも結果が依存します。そこで我々は、右心系にリードを留置している患者に対して血行動態検査を行い、リードのインピーダンスの値から右室前負荷を推定する計算式を考案致しました。

これらの非侵襲的検査を自動化させることで、自動的に補助人工心臓の回転数が最適化される「スマートポンプ」という概念を提唱致しました。我々の研究が次世代の補助人工心臓の開発に結びつくことを願い、研究を続けていきます。