



Title	Hepatic Dysfunction After Left Ventricular Mechanical Assist in Patients With End-Stage Heart Failure : Role of Inflammatory Response and Hepatic Microcirculation
Author(s)	正井, 崇史
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44544
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	まさ い たか ふみ 正 井 崇 史
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17284 号
学位授与年月日	平成14年9月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Hepatic Dysfunction After Left Ventricular Mechanical Assist in Patients With End-Stage Heart Failure : Role of Inflammatory Response and Hepatic Microcirculation (末期重症心不全患者における機械的左室補助循環施行時の肝機能障害増悪機序に関する検討：全身性炎症反応及び肝微小循環の関与)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 嘉 (副査) 教授 白倉 良太 教授 真下 節

論文内容の要旨

〔目的〕

近年、重症心不全治療として補助人工心臓(VAD)の臨床応用が増加し、心移植までのブリッジ使用としての成果も挙げられている。しかし、VAD 施行時には、術前心不全に起因する主要臓器障害からみた適応、成績に関する問題も多く残されている。特に、術前高度の肝機能障害合併例では、VAD による全身循環改善後も、しばしば肝障害が重篤化し、多臓器不全(MOF)へと進行するが、その機序は明らかにされていない。一方、最近外科手術や外傷後の MOF の発生機序として手術侵襲や感染により惹起された全身性炎症反応及びこれに伴う臓器血流障害の関与が注目されている。そこで、本研究では重症心不全における補助人工心臓治療の成績向上を目的として、その予後を左右する主要臓器不全、特に肝機能障害の発生機序を、全身性炎症反応及び肝微小循環より臨床的に検討した。

〔方法〕

1992年4月より2000年3月に左室補助人工心臓(LVAD)を装着した末期心不全症例16例(18~64歳:平均48歳、男/女:15/1)を対象とした。疾患は、拡張型心筋症9例、肥大型心筋症4例、虚血性心筋症3例で、全例薬物治療抵抗性の心不全(心係数 $2.0 \pm 0.2 \text{ L/min/m}^2$ 、肺動脈楔入圧 $25 \pm 0.6 \text{ mmHg}$)を呈し、12例でLVAD装着前より他の機械的補助(大動脈内バルーンパンピング12例、経皮的心肺補助4例)を要した。使用したLVADは、13例が東洋紡製体外式LVAD、3例が体内埋め込み式LVAD(NOVACOR)であった。16例中LVAD装着後高ビリルビン血症を呈する肝不全が進行し、MOFに至り死亡した5例を肝不全群、重篤な肝機能障害に至らなかった11例を非肝不全群(心移植後生存2例、LVAD下に退院移植待機1例、MOF以外で死亡8例)とした。LVAD装着前及び装着後20日間の血行動態、肝機能、炎症性サイトカインの推移、及び肝類洞微小循環の指標として血清ヒアルロン酸値を2群間で比較検討した。

〔成績〕

1) 血行動態: LVAD装着前の心係数、肺動脈楔入圧、中心静脈圧(CVP)は両群間で有意差を認めなかった。LVAD流量は、全例 3.0 L/min/m^2 前後と良好であり、CVPとともに術後を通じ2群間で有意差を認めなかった。2) 肝機能: LVAD装着前後のALT、ASTは2群間で有意差を認めなかった。LVAD装着前の総ビリルビン値(T-Bil)は、

肝不全群 5.1 ± 1.4 (mean \pm SEM) mg/dl と非肝不全群 1.9 ± 0.3 mg/dl に比し有意 ($p < 0.05$) に高値であった。動脈血ケトン体比は、装着前、肝不全群で有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、装着後は 2 群間で有意差を認めなかつた。

3) 炎症反応 : CRP は LVAD 装着前 (肝不全群 : 15 ± 5.9 mg/dl、非肝不全群 5.9 ± 1.2 mg/dl) 及び装着後 6、10、20 日目において、肝不全群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。Interleukin-6 (IL-6)、IL-8 は、非肝不全群では LVAD 装着直後に軽度上昇後、装着後 20 日目までに正常に回復したが、肝不全群では両者とも術後急激に上昇し、改善を認めなかつた。IL-6 は、装着後 4、6 日において、IL-8 は、装着前 (肝不全群 : 106 ± 28 pg/ml、非肝不全群 : 22 ± 7.4 pg/ml) 及び装着後一貫して、肝不全群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。CRP、IL-6、IL-8 は、いずれも T-Bil 値と有意な正の相関 (CRP : $r = 0.49$ 、 $P < 0.01$; IL-6 : $r = 0.52$ 、 $P < 0.01$; IL-8 : $r = 0.84$ 、 $P < 0.01$) を示した。4) 血清ヒアルロン酸値 : 最近の 7 例 (肝不全群 2 例、非肝不全群 5 例) で測定した血清ヒアルロン酸値は T-Bil 値と有意な正の相関 ($r = 0.63$ 、 $p < 0.01$) を示した。

[総括]

1) LVAD 装着例 16 例中、装着後高ビリルビン血症を呈する肝不全が進行した 5 例 (肝不全群) において、LVAD 装着前の T-Bil 値及び CRP、炎症性サイトカイン値は、非肝不全群に比し有意に高値であった。2) 炎症所見を示す CRP、IL-6、IL-8 は、LVAD 装着後、肝不全群では LVAD により血行動態改善後も進行性に増悪したが、非肝不全群では正常に回復した。また、T-Bil 値といずれも有意な正の相関を示した。3) 肝類洞微小循環障害を示す血清ヒアルロン酸値は、T-Bil 値と有意な正の相関を示した。4) 以上より、重症心不全に伴う肝機能障害が、LVAD 装着による血行動態の改善後も増悪する機序に、LVAD 装着前の臓器障害及び LVAD 装着に伴い惹起された感染を含む全身性炎症反応と、これに関連した肝微小循環障害の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

重症心不全治療として、心移植までのブッリジ使用など、補助人工心臓 (VAD) の臨床応用が増加する中で、VAD 装着後の多臓器不全への進展が、依然成績を左右する重大な問題として残されている。特に、VAD 装着前に循環不全による肝機能障害を合併した症例では、VAD により全身循環改善後も、しばしば肝障害が重篤化し、多臓器不全へと進行するが、その機序は明らかにされていなかった。本研究により、肝機能障害の増悪に、感染を含めた全身性炎症反応及びこれに関連した肝微小循環障害の関与が示唆された。本研究は、VAD 装着患者の多臓器不全への進展機序を解明する糸口として、重症心不全患者に対する補助人工心臓治療成績向上に貢献する研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。