

「難治性心不全—Breakthroughはあるか?」

絹川 弘一郎

Koichiro KINUGAWA, MD

東京大学医学部付属病院循環器内科

症 例：44歳男性.**主 訴**：全身倦怠感，腹部膨満感.**既往歴**：特記事項なし.**家族歴**：特記事項なし.**生活歴**：喫煙18～36歳まで30本/day，飲酒18～36歳までビール350 ml/day.**現病歴**：2000年7月急性左心不全のため他院入院．心エコーにおいて左室拡張末期径63 mm，駆出率25%と左室拡大・収縮機能低下を認めたが，同時に右室・右房の拡大も認めた．冠動脈病変なく，2次性心筋症も否定的で，他院において利尿薬，ACE阻害薬， β 遮断薬，AAIペースメーカー植え込みなどの治療を施されたが2004年2月以降は右心不全による入退院を繰り返した．2006年1月以降カテコラミン離脱不能となったため，同年2月心臓移植レシピエントに登録となり，3月当院に転院となった．**現 症**：身長174 cm，体重64 kg，体温35.3℃．血圧80/50 mmHg．脈拍80拍/分整．眼球結膜軽度貧血様．頸静脈怒張なし．心音I→，II→，III(+)，IV(-)，心尖部で心雑音聴取 (Levine II度)．肺野ラ音聴取せず．腹部平坦かつ軟．肝臓，脾臓，腎臓を触知せず．腸音正常．腹部，鼠径部に血管雑音を聴取せず．下腿浮腫なし．

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 61 – 66

検査所見

- 胸部X線写真 (図1)：心胸郭比63.8%．AAIペースメーカー植え込み後，著明な心拡大を認めるが，肺うっ血は明らかでない．
- 心電図 (図2)：心拍数80の心房ペーシング調律．QRS巾は168 msと延長している．V1のP波の陰性部分が大きく，左房負荷の所見．+100°の右軸偏位．前胸部誘導のR波減高．T波はほぼ全誘導で平坦．
- 血液生化学検査：WBC 5,200/ μ l，RBC 384×10⁴/ μ l，Hb 12.1 g/dl，Hct 36.3%，Plt 20.1×10⁴/ μ l，TP 6.1 g/dl，Alb 3.6 g/dl，GOT 19 IU/l，GPT 9 IU/l，LDH 158 IU/l，ALP 161 IU/l， γ -GTP 57 IU/l，T.Bil 0.5 mg/dl，BUN 50.0 mg/dl，Cre 1.79 mg/dl，Na 126 mEq/l，K 4.3 mEq/l，Cl 91 mEq/l，CRP 3.94 mg/dl，Glu 136 mg/dl，BNP 930.3 pg/ml，PT 27.5%，

APTT 44.6 s，Fib 530 mg/dl.

- 血液ガス所見：pH 7.440，PO₂ 92.7 mmHg，PCO₂ 42.7 mmHg，HCO₃⁻ 21.0 mmol/l，BE-2.1 mmol/l，SpO₂ 97.7%.
- 心エコー所見 (図3)：IVS/PW 7/7 mm，LV Dd/Ds 64/62 mm，EF 22%，AoD 27 mm，LAD 43 mm，MR II (図3左上)，TR III (図3右上)と右心系拡大，RVSP 28 mmHg，中隔の扁平化 (図3左下)とparadoxical motion (図3右下)．
- 右心カテーテル所見：RA 13/3/9，RV 26/14，PCW 21/10/14，PA 25/11 (16)，CI 1.8.

入院後経過 (左室補助人工心臓 [LVAD] 装着まで)

入院後，内服薬の調節やドブタミンの増減を繰り返し，コントロールを図ったが，徐々に増悪し，2006年8月の時点でドブタミン7.5 γ ，ドパミン1.5 γ を投与されており，BNPは800台，Cr 1.2前後であった．カテコラミン離脱が困難であり，QRS幅が広いことを考慮して同年8月17日CRT-D植え

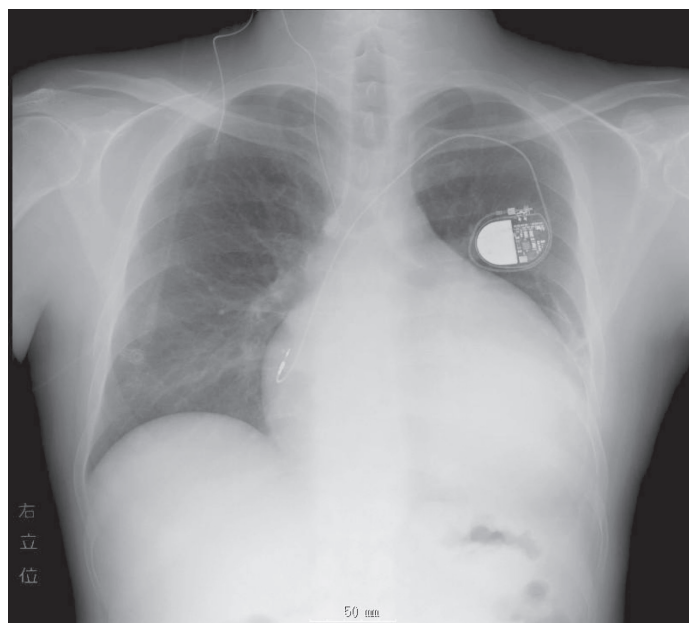


図1 入院時胸部X線.

mmol/l, SpO₂ 97.7%

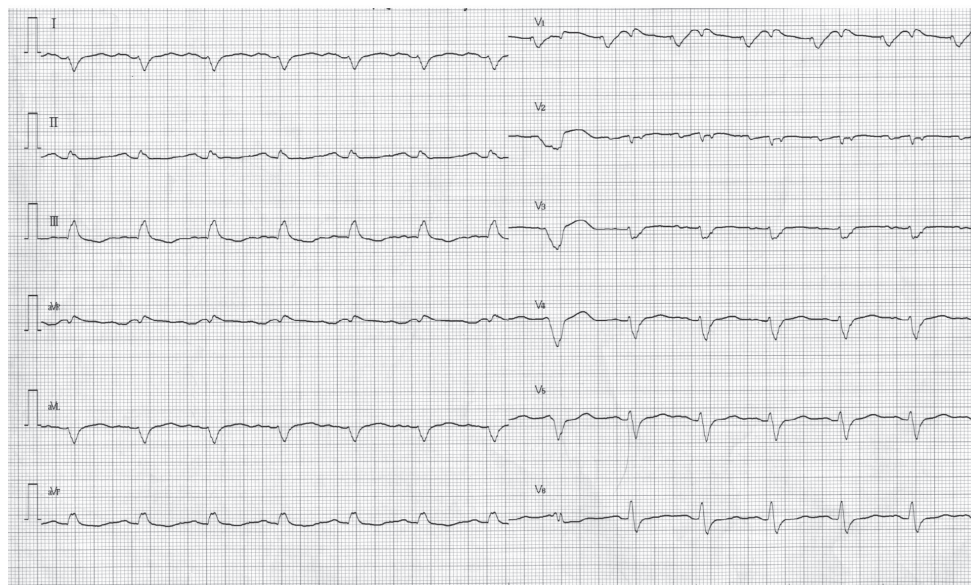


図2 入院時心電図.

込みを施行したが、2006年9月中旬にはむしろ症状増悪し、non-responderと考えられた。同年11月初旬の時点でドブタミン8 γ 、ドパミン1.5 γ 、ミルリーラ0.5 γ 、アカルディ5 mg、ラシックス160 mg、フルイトラン2 mg、アルダクトンA 50 mgまで増量しても体重も増加しCrも上昇し続け2を越えた。これ以上低心拍出量による腎機能障害を持続させ

ることは不可逆性の腎障害に陥る危険があると考え、同年11月14日LVAD (TOYOBO) を挿入した(僧帽弁・三尖弁形成術も同時に施行)。LVAD挿入時に採取した左室と右室の心筋組織標本を図4に示す。左室においても心筋細胞の肥大、錯綜配列、間質の線維化を認めるが、右室の変化はより強く、高度の心筋細胞の脱落と線維化を認め、右心不

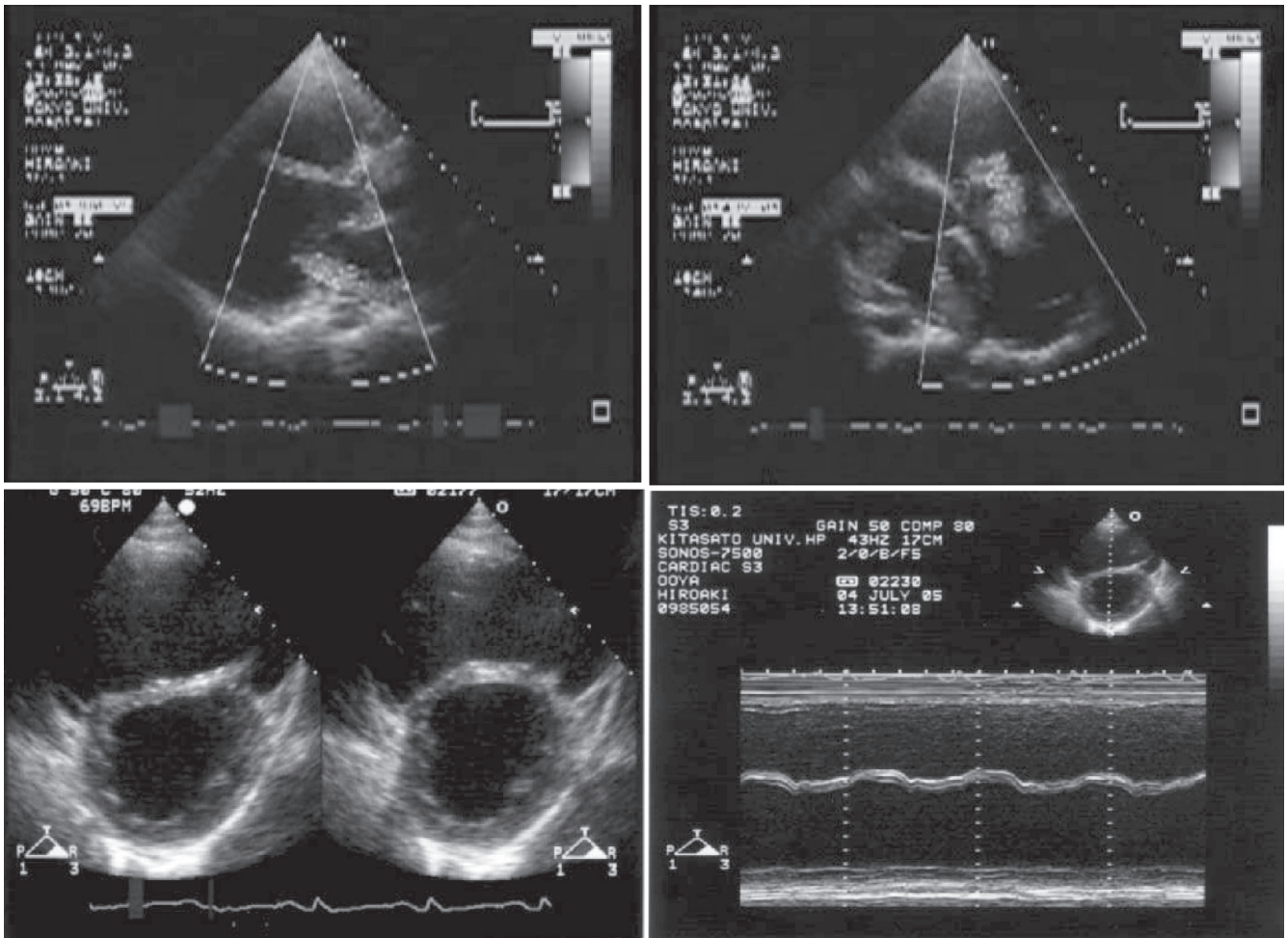


図3 入院時心エコー.

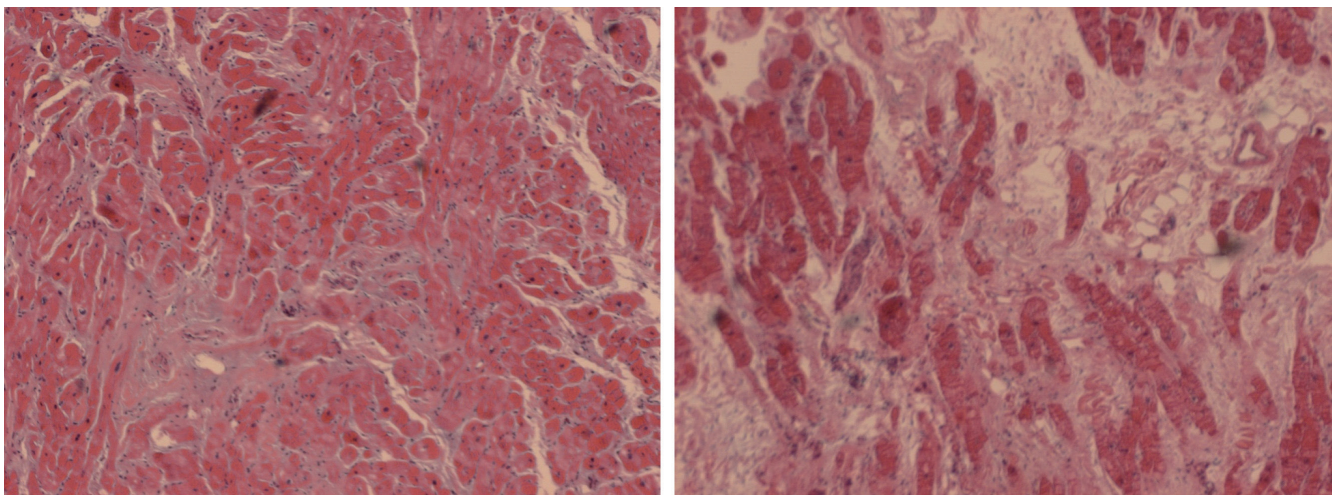


図4 LVAD 挿入時に採取した心筋組織標本 (HE 染色).

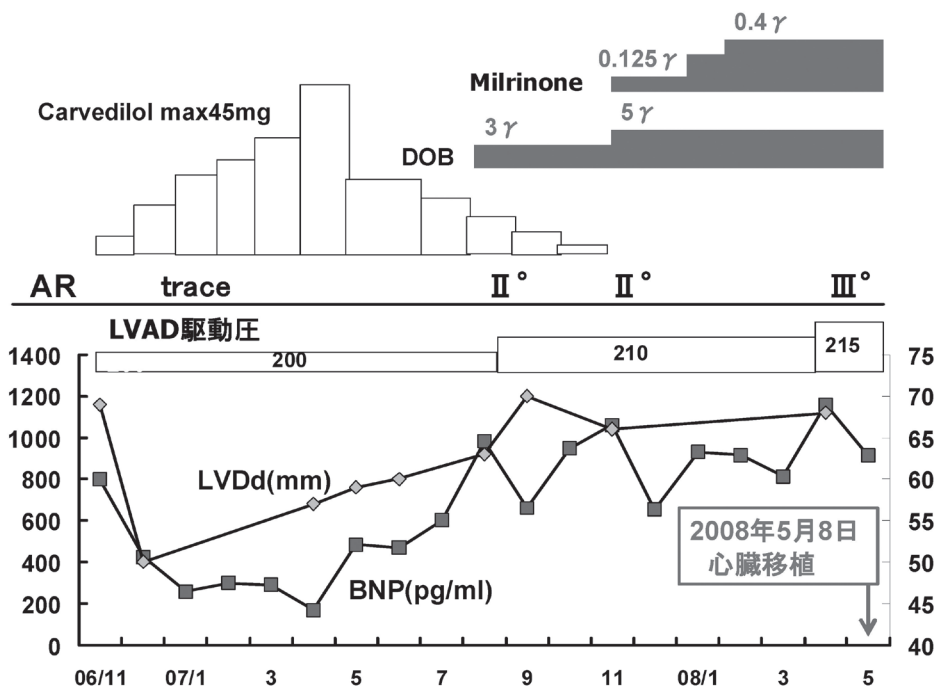


図5 LVAD 挿入後の臨床経過.

全優位の臨床症状と合致した.

入院後経過 (LVAD 装着後心臓移植まで)

LVAD 挿入後の臨床経過を図5に示す. LVAD 挿入術直後は血行動態が安定し, Crも1.0程度まで低下した. アーチストを再開した上でリハビリも進み, 2007年4月の心肺機能検査での最大酸素摂取量が10.4 ml/kg/minまで改善した. CTRは59%でやや改善した. この時点でBNPは300台で心エコー上はLVDd/Ds 57/53 mm, EF 15%であったが(図6上左), 大動脈弁の開放は全く認められなかった(図6上右). なお, 大動脈弁は三尖で(図6下左), この時点では大動脈弁逆流はまったく認められなかった(図6下右).

ところが, 2007年8月息切れが増悪し, 体重も増加し, BNPも900台まで上昇しCTRも67%と拡大した. 同時期に心エコーでIII度の大動脈弁逆流が認められ(図7左), LVDd/Ds 70/68 mm, EF 6%であった(図7右).

その後ドブタミン, ミルリーラ, ハンプ, ラシックス持続静注など心不全治療とともにLVADの駆動圧を増加していったが, BNPは常に900台を推移し, 自覚症状の改善も認められなかった. また2008年4月末までにCr 1.5前後まで再上昇していた. 最終的には同年5月8日にドナーが発生し, 移

植登録後Status 1待機日数804日目, LVAD装着後541日目にて心臓移植を受け, 現在は経過良好である.

考 察

この症例は拡張型心筋症の重症例でLVAD挿入となったものであるが, 術前は右心不全が優位な病態であった. もとより, 左心機能障害も著明なものがあり, カテコラミン持続点滴によっても臓器障害が進行する場合のLVAD適応ということに関して異論はないと思われるが, 術前から懸念されていたのは左心補助のみで術後血行動態が回復するかということであった. 周術期にPDE阻害薬を積極的に導入し, 術直後はNOの吸入なども併用することにより, 比較的短期間に回復を認めたことは幸いであった.

術後数カ月は順調に経過していたが, 2007年4月より次第にBNPが上昇しており, 左室拡張末期径も増大している. この時期には有意な大動脈弁逆流があったわけではない. また, サポートされていない右心不全の進行だけでは左室径の増大は説明しにくい. LVAD植え込み後の患者に対してはbridge to recoveryを目指しておよそ1 mg/BW kgの量までアーチストを増量することを当院では試みている. 当該患者でも45 mgまで増量してきたが(目標は約60 mgで

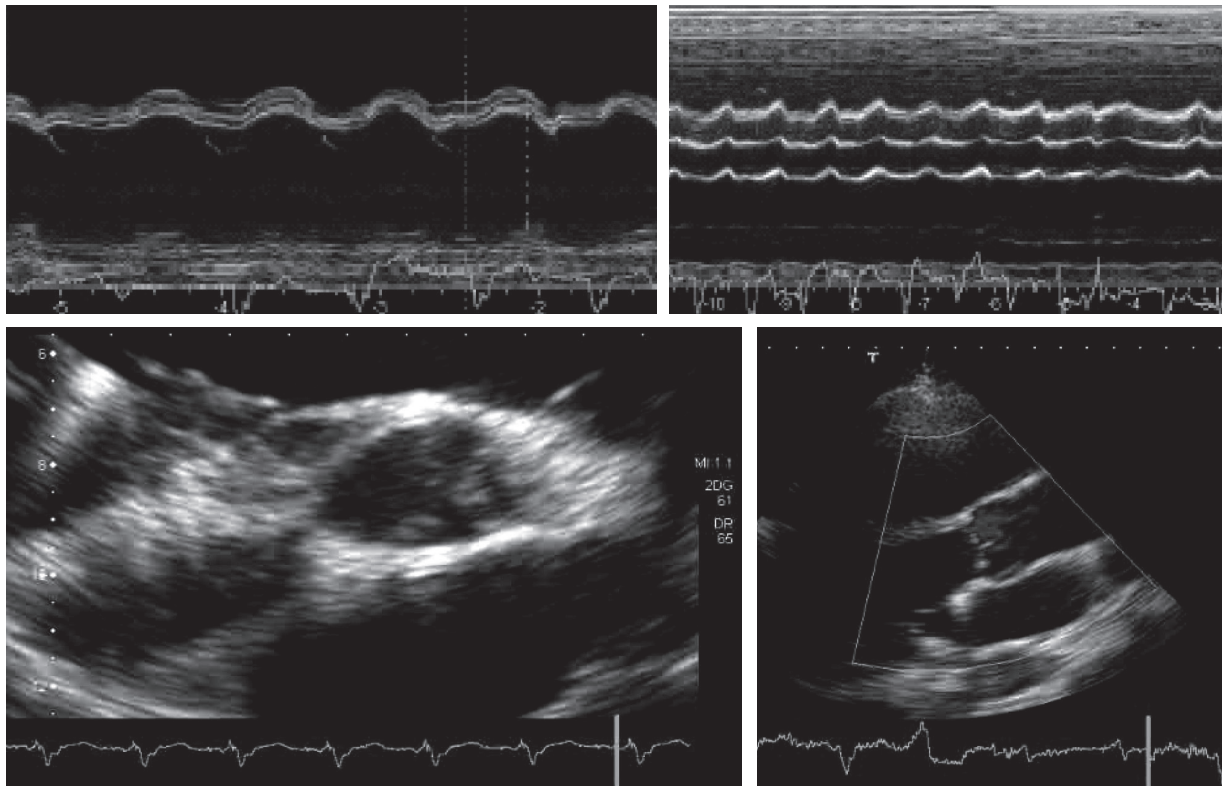


図6 LVAD 挿入後安定期の心エコー。

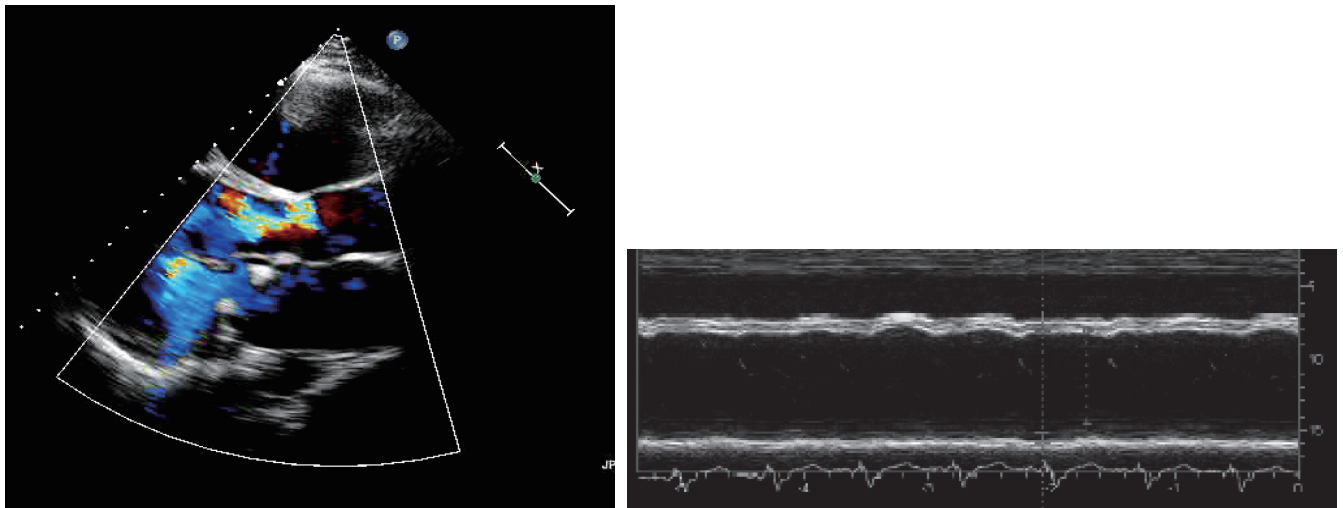


図7 LVAD 挿入後心不全増悪期の心エコー。

あった), 2007年4月の時点でBNPの上昇と左室径の増大を認めたため以降は漸減することになった。β遮断薬の増量がremodelingをむしろ促進した可能性もあり, LVADサポート下ですらβ遮断薬のnon-responderが存在するといえ

るかもしれない。

しかし, 2007年8月以降の心不全症状の顕性化は明らかに大動脈弁逆流の結果である。LVADは相当程度の左心機能低下にも対応できるが, 大動脈弁逆流が存在する場合に

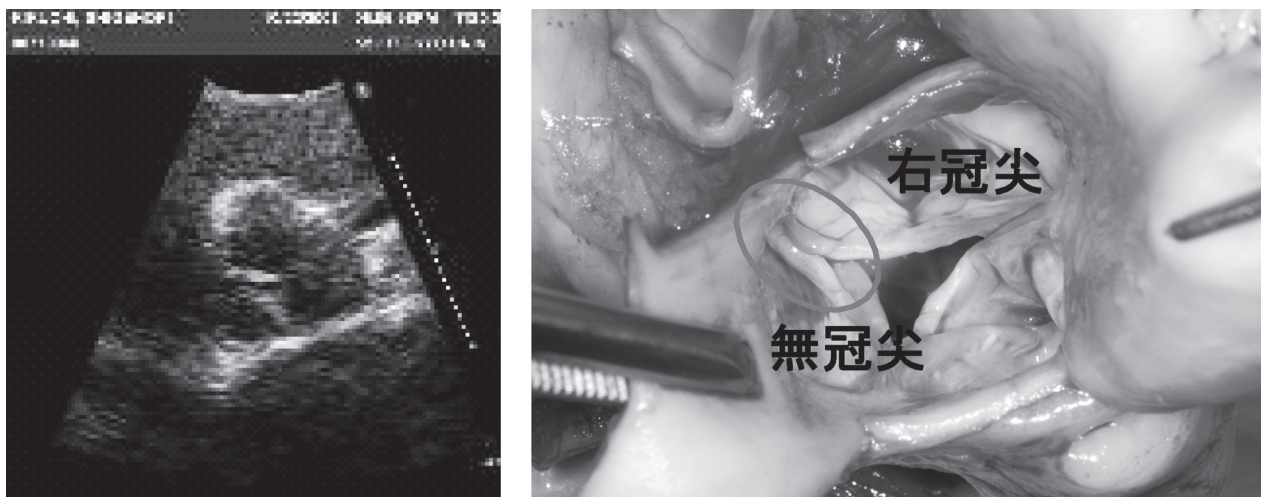


図8 右冠尖と無冠尖の癒合(心エコー[左], 移植時の肉眼的所見[右]).

はその効率が著しく低下することはそのメカニズムから明らかである。術前に有意な大動脈弁逆流が存在する場合に大動脈弁置換術を施行するか、閉鎖してしまうかは議論の余地が多い¹⁾。人工弁置換は血栓形成のリスクが高く特に連続流のデバイスでは適応とはならないが、拍動流であっても人工弁を介したフローが全く期待できない(超)低左心機能患者ではやはりリスクが高いと考えられる。そのため、生体弁置換を推奨する施設もある²⁾。大動脈閉鎖術は血栓形成のリスクは少なくなるが、一方左心機能のリカバリーを目指すうえでは大きな障害となる。このように一長一短であるが、当該症例のように経過中に生じてきた大動脈弁逆流では内科的に対処するしかない。欧米ではわが国のような長期の移植待機ではないため、もし仮に待機期間中に大動脈弁逆流が生じても比較的速やかに心臓移植を受けることにより問題は解消する。しかし、年間移植数の極めて少ないわが国ではこのような症例を長期間(当該症例では有意な逆流が生じてから約9カ月間)内科的に対処せざるを得ない。強心薬や利尿薬などの一般的な心不全治療以外に心拍出量増加のためポンプの陽圧を増加させたが、これは今になって振り返ると大動脈への陽圧が増加して、より一層逆流を増やす原因になったのではないかと反省している。

われわれはこの症例を踏まえて、他のLVAD患者においても大動脈弁逆流が生じていないかどうか検討してみた。その結果、自己の大動脈弁が開放しない、すなわち左心補助下においても極めて心機能が悪い患者において大動脈弁逆流が有意に多い結果が得られた。同様の報告は2報^{3,4)}ある

が、ともにその原因として大動脈弁尖の癒合が指摘されている。当該患者では移植時に明らかでなかったが、別の患者において有意な大動脈弁逆流の発生と図8に示すような弁尖の癒合を確認している。

まとめ

Destination therapyが導入されてくれば、欧米においても長期のLVAD患者が増加してくると思われる。このように大動脈弁逆流が生じてくる原因やそれへの対処法などはさらなる検討が必要であろう。

文献

- 1) Bryant AS, Holman WL, Nanda NC, Vengala S, Blood MS, Pamboukian SV, Kirklin JK. Native aortic valve insufficiency in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: e6-e8.
- 2) Feldman CM, Silver MA, Sobieski MA, Slaughter MS. Management of aortic insufficiency with continuous flow left ventricular assist devices: bioprosthetic valve replacement. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1410-1412.
- 3) Letsou GV, Connelly JH, Delgado RM 3rd, Myers TJ, Gregoric ID, Smart FW, Frazier OH. Is native aortic valve commissural fusion in patients with long-term left ventricular assist devices associated with clinically important aortic insufficiency? *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 395-399.
- 4) Mudd JO, Cuda JD, Halushka M, Soderlund KA, Conte JV, Russell SD. Fusion of aortic valve commissures in patients supported by a continuous axial flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1269-1274.