

氏名	くすもと ごう 楠本 剛		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1835 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Association between preoperative cardiac left ventricular dysfunction and perioperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery （人工心肺非使用下冠動脈バイパス術を受けた患者における術前の左心室機能障害と周術期大動脈内バルーンポンプ使用の関連）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	三浦 伸一郎
	（副 査） 福岡大学	教授	田代 忠
	福岡大学	准教授	上原 明

内 容 の 要 旨

【目的】

左室収縮能障害患者の冠動脈バイパス術において、予防的に大動脈内バルーンポンプ (intra-aortic balloon pump: IABP) を使用することで在院死亡率が低下する。近年、左室収縮能が保たれた患者の人工心肺非使用下冠動脈バイパス術 (off-pump coronary artery bypass surgery: OPCAB) において、左室拡張能障害が、術後 30 日、1 年の心臓合併症と並んで集中治療室滞在の予測危険因子であることが報告されている。しかし、OPCAB 施行患者における左室拡張能障害と IABP の術中・術後との関連については議論されていない。今回、OPCAB を受けた患者において術前の左室機能と IABP の周術期使用の関連を後ろ向きに検討した。

【対象と方法】

当院で 2011 年 1 月から 2014 年 8 月の間に同一の術者により OPCAB を受けた 100 名を対象とした。術前の経胸壁心臓超音波検査から、左室収縮能と拡張能に基づいて患者を 4 群に分けた。左室収縮能障害は左室駆出率 < 50% と定義した。左室拡張能障害は左室拡張早期血流速度 (E) と心室中隔側の僧帽弁輪の運動速度 (e') の比 (E/e') を用いて $E/e' > 15$ の症例、または $8 < E/e' < 15$ で、かつ脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic

peptide:BNP) > 200 pg/ml あるいは心房細動がある症例とした。麻酔は全身麻酔で行い、標準モニタリングに加えて観血的動脈圧、中心静脈圧、肺動脈圧、混合静脈血酸素飽和度を使用して管理した。IABP 使用の理由は麻酔記録から詳細は明らかではなかったが、一般的な適応基準では術中は冠動脈バイパス中の血行動態が不安定な場合、術後は低心拍出量状態が続いた場合、医師が必要と判断した場合である。本検討では患者背景、術前の左心室機能、周術期の IABP の使用、人工呼吸管理期間、集中治療室滞在期間、短期合併症、死亡率を診療記録から調べた。統計処理にマンホイットニー検定、カイ二乗検定、フィッシャー検定を使用し、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】

100 名の患者から術前の心臓超音波検査が不完全であった 9 名を除外した。残りの 91 名を左室機能正常群 ($n=43$)、左室収縮能障害群 ($n=13$)、左室拡張能障害群 ($n=21$)、左室収縮能拡張能障害群 ($n=14$) に分けた。

IABP の術中使用は左室収縮能障害群、左室拡張能障害群、左室収縮能拡張能障害群が左室機能正常群よりも有意に多かった ($p < 0.05$)。

IABP の術後使用は左室収縮能拡張能障害群が左室機能正常群よりも有意に多かった ($p < 0.05$)。心不全の発症を示唆する両側胸水は左室収縮能拡張能障害群が左室機能正常群、左室拡張能障害群より有意に多かった ($p < 0.05$)。集中治療室滞在期間は左室収縮能拡張能障害群が左室収縮能障害群よりも長かった ($p < 0.05$) が、死亡率に各群間に有意な違いはなかった。

【結論】

術前の左室収縮能障害だけでなく、左室収縮能拡張能障害も OPCAB の術中、術後の IABP の使用と関連がある。

左室拡張能障害で IABP の使用が増加する理由は明らかではないが、左室拡張容量の許容範囲が狭いために容易に血行動態不安定、肺水腫、心不全になりやすいためと考えられる。本検討でも、左室収縮能拡張能障害群に心不全を示唆する両側胸水の発症が多いことが IABP 使用の増加と関連し、結果として術後集中治療室滞在期間が長くなったと推測される。術前評価では左室収縮能だけでなく左室拡張能も重要であり、特に両者が低下した場合はリスクが高いと考えられる。

審査の結果の要旨

本論文は、人工心肺非使用下冠動脈バイパス術を受けた患者における術前の左心室機能障害と周術期の大動脈内バルーンポンプ使用の関連を示した論文である。

以下に審査における主査・副査による審議結果を示す。

1. 斬新さ

近年、左心室収縮能低下だけでなく拡張能低下が心不全患者の予後に大きな影響を与えることが明らかになっている。心不全患者や冠動脈疾患患者に対する大動脈内バルーンポンプ（IABP）の使用は有効な治療法として確立されているが、人工心肺非使用下冠動脈バイパス術患者、特に拡張能低下患者におけるIABPの有効性は明らかではない。本論文は、人工心肺非使用下冠動脈バイパス術患者における拡張能障害の重要性とIABPの有効性に注目した初めての報告であり、斬新なものであると判断した。

2. 重要性

日本人の死因において、心疾患は第3位を占めており、その中でも冠動脈疾患患者の死亡率が増加している。冠動脈疾患の治療には生活習慣の改善や投薬による内科的治療と血行再建に分類される。血行再建では、経皮的冠動脈インターベンションの増加が著しいが、狭窄の部位等により外科的冠動脈バイパス術は依然として重要な治療法であり、特に術後合併症を軽減する人工心肺非使用下冠動脈バイパス術は有用である。人工心肺非使用下冠動脈バイパス術の周術期循環管理は困難を伴うことも多く、その管理に関連する本報告は、非常に重要であると判断した。

3. 研究方法の正確性

本研究は後ろ向き研究であり、研究方法は適切に立案されている。またデータの解析には適切な統計方法が用いられていると判断した。

4. 表現の明確さ

英語論文の表現は明確であると判断した。ただし、質疑応答において、提出された日本語要約の一部に不明確な表現があるとの指摘があった為、指摘に従い申請者が修正を行った。

5. 主な質疑応答

Q: スタディデザインがシンプルでよくできている。左室拡張能は、E/Aで評価する場合とE/E'で評価する場合があるが、今回左室拡張能をE/Aではなく、E/E'で評価した理由は何か。

A: E/Aは左室拡張能の重症化によっては偽正常化することがあるため、拡張能の判断が難しい場合がある。E/E'は一般的には偽正常化しななので、本研究でE/E'を使用した。

Q：心房細動がある患者は E/E' の値が低くても拡張能障害に含めたのか。

A：仰る通りです。

Q：IABP 使用群と非使用群の比較ではなく、IABP の使用率で検討したのは何故か。

A：OPCAB における左室拡張能低下と術中・術後の IABP の使用との関連を検討した論文は過去にない。左室拡張能が OPCAB において IABP の使用とどのように関連するか検討したいと考えた。

Q：論文内容の要旨の目的に、「左室拡張能障害と IABP との関連については議論されていない」とされているが、表現が適当ではないと考える。本研究は術後の拡張能障害と IABP の使用について論議しているのではないか。

A：本研究から術前に左室拡張能が低下した患者では術中・術後に IABP が必要になる可能性があり、左室拡張能低下患者に IABP を使用することが患者に有益であると考えている。しかし IABP には合併症の危険もあり、適応に注意する必要がある。術中と術後の IABP の使用頻度を検討したことが、本研究の新しい点であると考えている。

Q：審査で紹介した過去の報告は、冠動脈バイパス術を受けた患者についての報告か。

A：一部は左室拡張能が低下した OPCAB 患者に IABP を使用して術中のみの左室拡張能の変化を検討したものであるが、非手術患者での検討や動物での報告が含まれている。

Q：冠動脈疾患と左室収縮能障害・拡張能障害の因果関係をどうか。冠動脈の病変部位は左室の収縮能障害や拡張能障害にどの様に影響するのか。

A：冠動脈血流が低下した場合、まず拡張能障害が先行すると報告されている。

Q：博士学位申請論文内容の要旨の目的を、「OPCAB における左室拡張能障害と IABP との術中・術後の関連については議論されていない」に修正した方がよい。

A：日本語訳が不十分であった。指摘の通り修正する。

Q：術中と術後の IABP 使用の割合が拡張能低下患者で異なるがなぜか。

A：術中のみ IABP を使用した患者が含まれている。

Q：拡張能低下患者は術後管理に影響ないということか。

Q：実臨床では、IABP 使用の大半は術中のみである。安定していれば主治医や麻酔科医の判断で吻合後に IABP を抜去する。抜去しないで継続した患者が術後の収縮能・拡張能低下群に多かったのではないか。

Q：術後の収縮能拡張能低下群で両側胸水貯留が多いのは何故か。

A：両側胸水の出現は心不全の症状であると考えている。

Q：片側胸水だと外科的操作により血液、術中使用した水分が流入することがある。両側胸水と表現したのは外科的操作に起因する胸水ではなく、心不全により胸水が貯留したことを伝えたかったのではないか。

Q：収縮能拡張能低下群で術前 BNP は 600pg/ml と上昇しており、生理学的に興味深い。この時胸水は貯留していたのか。

A：術前の胸水は検討していない。

Q：透析患者が含まれていることが影響している可能性がある。BNP 値はどの時点での値か

A：手術直前の値である。

Q：このような BNP 高値である患者は、緊急 CABG 患者が多いのか。

A：緊急と予定手術の内訳は検討していない。

Q：多くは予定患者と考える。中央検査室の超音波検査がない患者はスタディデザインから外れるため。

Q：収縮能拡張能低下群の EuroSCORE は高いのでリスクはあると考える。

Q：本研究の統計方法はどのように使い分けたのか。

A：頻度を検討する際はカイ二乗検定やフィッシャー検定を使用し、連続変数を検討する際はマンホイットニー検定を使用した。

Q：マンホイットニー検定で有意差が出やすいということはあるのか。

A：有意差が出やすいという理由で採用したわけではない。

Q：前向き検討と後ろ向き検討とはどういう検討か。

A：後ろ向き検討は、現在から過去に遡ってデータを検討する。前向き検討は現在から未来に向けての検討である。

Q：対象例に IABP を使用するかしらないかを非作為的に行うのが前向き研究である。重症例である患者に IABP を使用しないと人道的に問題である。重症患者を前向きに検討することは困難だ。

Q：スライドの「今後の研究の方向性」で前向き介入研究とあるが、なかなか難しいのではないか。

A：仰る通りです。

Q：むしろ後ろ向き検討で、患者数を増やして最終決定しても良いのではないか。

Q：多数例の多施設の後ろ向き検討も良いのではないか。

A：仰る通りです。

Q：左室拡張能の評価法は大変興味深い。E/E' は使用しやすいのか。

A：測定に時間を要し簡単ではない。麻酔しながら測定することは現実的には難しい。

Q：超音波検査は施行者により差異が生じる場合が多い。今回 E/A では各群に有意差が出ていないが、E/E' では有意差が出ているのでスタディデザインがよい。E/A と E/E' のデータをみてどう思うか。

A : E/A 単独で拡張能を評価することは難しい。E/E' を併用して拡張能を評価すべきだ。

今までに注目されなかった拡張能に注目した点が評価できる。
議論は尽くされた様なので、これで質疑応答を終わりとしたい。

以上、医学部 B 会議室において、略式紹介等約 2 分、発表時間約 23 分、質疑応答時間約 29 分、合計約 54 分で学位論文の内容審査が行われた。

本論文は、人工心肺非使用下冠動脈バイパス術患者における術前の左心室機能障害と周術期の IABP の関連を示し、拡張能障害を有する同手術における IABP の有効性を初めて示唆した論文であり、学位論文に値すると評価された。