

高齢者に対する補助人工心臓の応用

許 俊鋭

要 約 補助人工心臓 (VAD) 開発は 1960 年代に始まるが, 1980 年以後心臓移植へのブリッジ使用 (BTT) が普及した. VAD には左室補助 (LVAD), 右室補助 (RVAD), 両心補助 (BVAD) がある. また体外設置型 VAD と植込型 LVAD があり, 体外設置型 VAD は急性心不全に対する短期デバイス, 植込型 LVAD は BTT や心臓移植代替治療として Destination Therapy (DT) 等に用いる長期デバイスである. 1990 年代に第一世代拍動流植込型 LVAD (Novacor, HeartMate VE) が BTT デバイスとして用いられ, 2000 年に入り第二・第三世代連続流植込型 LVAD (HeartMate II, Jarvik 2000, HVAD, EVAHEART, DuraHeart など) が臨床導入され治療成績は飛躍的に向上した. 米国では REMATCH study の結果, 2002 年に心臓移植適応除外症例に対する DT が保険償還された. HeartMate II は 2008 年に BTT 適応が, 2010 年に DT 適応が保険償還され, 2014 年 4 月の時点では 17,000 例に使用され, 8,000 例が補助継続中 (on-going), 1,500 例が 3 年以上の長期補助症例である. 日本では BTT 適応のみ保険償還されている. 心臓移植代替治療としての植込型 LVAD の役割を鑑みた場合, 高齢者医療も視野に入れて, 早急に DT 導入について議論を始めるべきであろう. 更に, 世界の植込型 LVAD 開発は経皮的エネルギー伝送を用いた完全植込型 LVAD (Fully Implantable LVAD System) に向かっている. 植込型 LVAD 治療成績が心臓移植を凌駕する日が来ることも夢ではない.

Key words : 心不全, 植込型 LVAD, 心臓移植, 心臓移植へのブリッジ (bridge to transplantation), 長期在宅治療 (Destination Therapy)

(日老医誌 2014 ; 51 : 203-209)

緒 言

フラミンガム研究では, 心不全と診断された人々の 10 年間の死亡率は 1970 年代では 80% 以上, 治療が進んだ 90 年代でも 70% と非常に高い. 日本の東北 CHART 研究でも 5 年生存率は約 70% で, 心不全の予後は進行癌と同じくらい不良である. 心臓の左室や右室のポンプ機能を代行する装置を補助人工心臓 (VAD=ventricular assist device) という. VAD は心臓移植に替わりえる重症心不全治療として地位を確立しつつある. VAD の開発は 1960 年代に始まるが, 1980 年以後心臓移植の普及とともに心臓移植へのブリッジ使用 (BTT) が普及した. 1990 年代に第一世代拍動流植込型 LVAD (Novacor, HeartMate VE) が心臓移植へのブリッジ (BTT) デバイスとして用いられ, 2000 年にはいり第二・第三世代連続流植込型 LVAD (HeartMate II, Jarvik 2000,

HVAD, EVAHEART, DuraHeart など) が臨床導入され補助人工心臓治療成績は飛躍的に向上した. 米国では Heart Mate VE を用いた REMATCH study の結果, 2002 年に心臓移植適応除外症例に対する Destination Therapy (DT) が保険償還され, HeartMate II は 2008 年に BTT 適応が, 2010 年に DT 適応が米国で保険償還され驚異的な普及を見た. 今後日本での DT の導入が期待される.

人工心臓開発の歴史

人工心臓には VAD と完全置換型人工心臓 (TAH=total artificial heart) があるが, TAH は自己心を完全に切除し 2 つのポンプで両心補助を行うデバイスであり, 日本に臨床例はない (図 1). VAD の開発は 1960 年代に始まるが, 初期の VAD の臨床適応は開心術後心不全 (体外循環離脱困難および術後早期の心不全) であり, 1~2 週間の短期補助による手術侵襲からの自己心機能の回復 "Bridge to recovery (BTR)" を目的としたものであった. VAD の補助様式としては左室補助装置 (LVAD=left ventricular assist device), 右室補助装置 (RVAD=right

Left ventricular assist device for elderly patients as bridge to transplantation and destination therapy
Shunei Kyo : 東京都健康長寿医療センター, 東京大学重症心不全治療開発講座

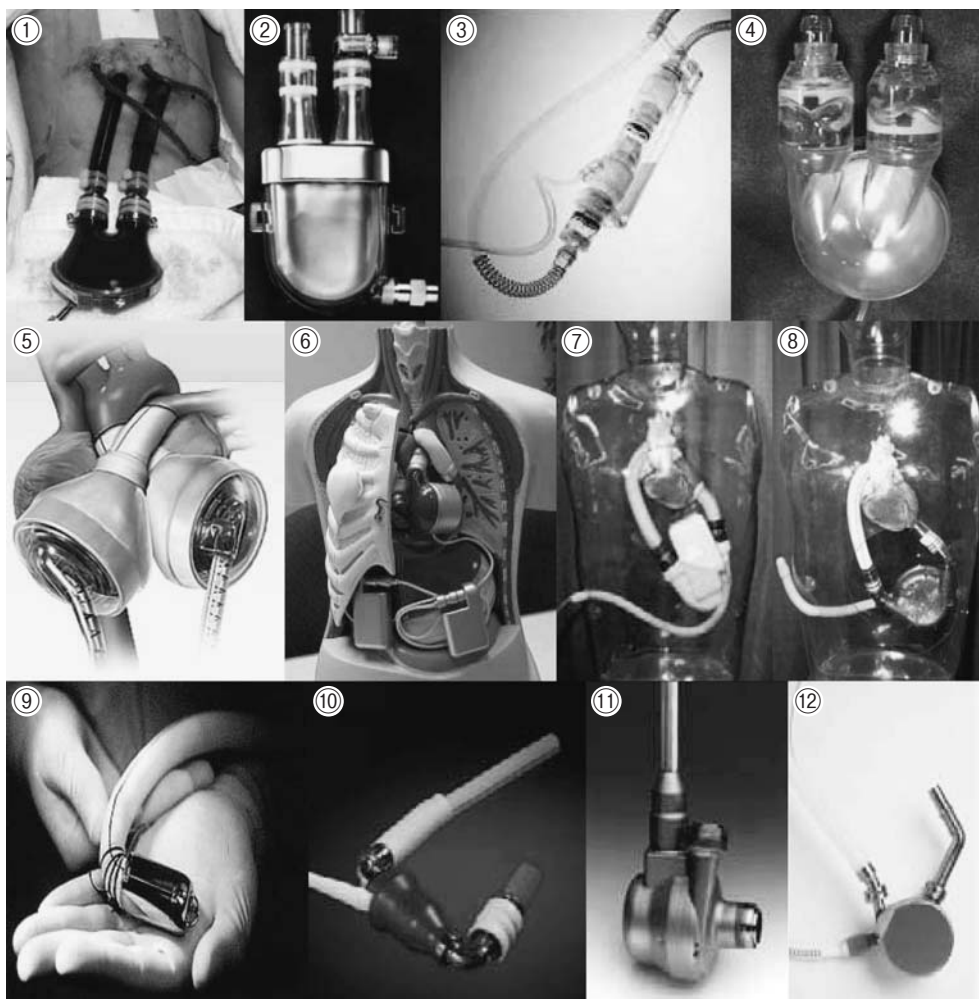


図1 主な人工心臓 (写真の大部分は製造各社提供)

- ①ニプロ (東洋紡) VAD (国循センター型), ②ゼオン VAD (東大型), ③ BVS5000 (AbioMed 社), ④ AB5000 (AbioMed 社), ⑤ TAH (SynCardia 社), ⑥ AbioCor TAH (AbioMed 社), ⑦ Novacor LVAD (World Heart 社), ⑧ HeartMate XVE LVAD (Thoratec 社), ⑨ Jarvik 2000 (Jarvik 社), ⑩ HeartMate II (Thoratec 社), ⑪ EVAHEART (サンメディカル社), ⑫ DuraHeart (テルモ社)
 ①～④体外設置型補助人工心臓, ⑤完全置換型人工心臓, ⑥完全埋め込み完全置換型人工心臓,
 ⑦⑧第一世代植込型補助人工心臓, ⑨～⑫第二・第三世代定常流植込型補助人工心臓

ventricular assist device), 両心補助装置 (BVAD=bi-ventricular assist device) の3種類がある。LVADの場合は, 左房または左室より脱血しポンプで上行大動脈(または下行大動脈)に送血する。補助人工心臓には, 体外設置型 VAD と植込型 LVAD があり, 体外設置型 VAD は急性心不全に対する短期使用デバイスと考えられ, 本邦では 30 日使用デバイスとして製造販売承認されている。1980 年以後心臓移植の普及とともに補助人工心臓のブリッジ使用 (BTT=bridge to transplantation) が普及し, 1990 年以後レシピエントの増加とドナー心提供の不足から心臓移植待機期間が長期化するにつれて, 第一世代拍動流植込型補助人工心臓 (Novacor, Heart-

Mate IP, VE, XVE) による BTT が世界の標準的治療となった。2000 年以後, 植込型補助人工心臓は定常流ポンプを用いた EVAHEART や HeartMate II, Jarvik 2000 などの第二世代, DuraHeart, HVAD などの第三世代が実用化された。また, 経皮的手法による左心バイパスも広い意味では補助人工心臓に入り, Tandem-Heart や Impella が欧米で使用されている。体外設置型第三世代連続流補助人工心臓 CentriMag も欧米で普及している。

INTERMACS カテゴリーと補助人工心臓の適応

2001 年に心臓移植非適応症例に対する内科治療との

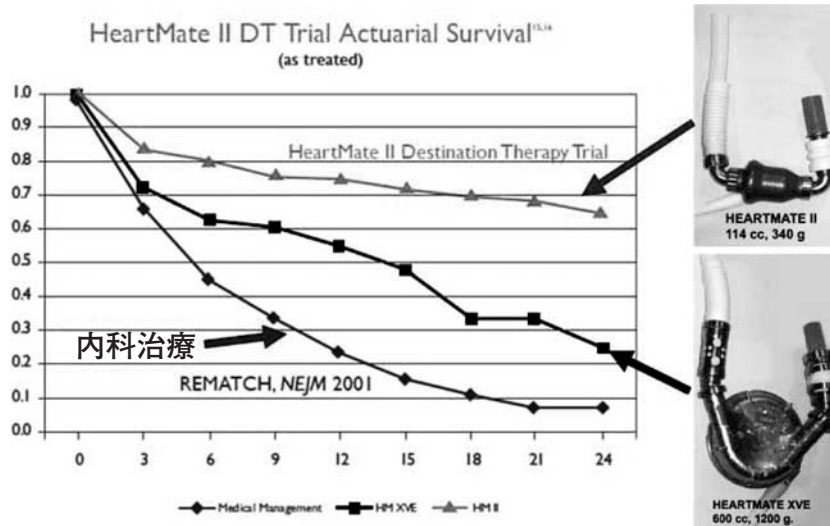


図2 HeartMate II Destination study の治療成績 (REMATCH study における内科治療との比較) (Thoratec 社提供, 一部改変)

INTERMACS (J-MACS) Profiles

レベル	INTERMACS	J-MACS	INTERMACSのニックネーム	VAD適応決定までの時間
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	Crash and burn	hours
2	Progressive decline	進行性の衰弱	Sliding fast	days
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	Dependent stability	few weeks
4	Resting symptoms	安静時症状	Frequent flyer	months
5	Exertion intolerant	運動不耐容	House-bound	
6	Exertion limited	軽労作可能状態	Walking wounded	
7	Advanced NYHA III	安定状態		

AHA/ACC	Stage A	Stage B	Stage C	Stage D
NYHA	I	II	III	IV
INTERMACS			7	6 5 4 3 2 1
Status				2 1

図3 INTERMACS Profile と心不全重症度 NYHA 分類, Stage 分類 (文献3) より (一部改変)

前向き無作為比較試験 (REMATCH study) により, 内科治療よりも植込型補助人工心臓が優れていることが示され¹⁾, 更に 2009 年には前向き無作為比較試験 (HeartMate II Destination study)²⁾ により HeartMate XVE に対する HeartMate II の優位性が報告された (図2). 結果, 2002 年に HeartMate XVE の, 2008 年には HeartMate II の DT (destination therapy) 適応が FDA により承認された. 2008 年に HeartMate II が BTT 承認され, 2010 年に DT 承認された結果, 植込型 LVAD マー

ケットは拡大した. 2014 年 4 月の時点で, HeartMate II は世界で 17,000 例以上の症例に植え込まれ, 8,000 例が補助継続中 (on-going), 1,500 例以上が 3 年以上の長期補助を受けている. 米国の補助人工心臓レジストリー (INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) では 2008 年以後連続流込型 LVAD が爆発的な普及を示していることが示されている. 植込型 LVAD 米国レジストリー (INTERMACS) および本邦レジストリー (J-MACS) では植込

表1 「植込型補助人工心臓」実施基準 (案) (http://www.jacvas.com/standard_i.html)

[1. 適応基準]		
対象	疾患・病態	心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で、対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症などが含まれる。
選択基準	心機能	NYHA：クラス III-IV (IV の既往あり)
	ステージ	D (重症の構造的疾患があり、最大限の内科治療にもかかわらず、安静でも明らかな心不全症状がある患者)
	薬物治療	ジギタリス・利尿薬・ACE 阻害薬・ARB・硝酸塩・β 遮断剤などの最大限の治療が試みられている
	強心薬・補助循環	ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDEIII 阻害薬などに依存、または IABP、体外設置型補助人工心臓などに依存
	年齢	65 歳以下が望ましい (身体能力によっては 65 歳以上も考慮する)
	BSA	システムにより個別に規定
	血行動態	stage D, NYHA クラス IV の既往
	条件	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者
	治療の理解	補助人工心臓の限界や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる
除外基準	感染症	重症感染症
	呼吸器疾患	重度の COPD 高度の肺高血圧症 30 日以内に発症した肺動脈塞栓症
	循環器疾患	開心術後早期 (2 週間程度) 治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患 胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔破裂 中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症 胸部大動脈に重篤な石灰化
	神経障害	重度の中脳神経障害 薬物中毒またはアルコール依存の既往 プロトコールに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害
	その他の臓器不全	重度の肝臓疾患 重度の出血傾向、高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例、癌などの生命予後不良な悪性疾患、膠原病などの全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病
	妊娠	妊娠中
	その他	著しい肥満、輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例

型 LVAD を含めた補助人工心臓の適応を 7 つのカテゴリーに分類 (図 3) している。日本においては、心原性ショックに陥った病態 (INTERMACS 1) は体外設置型 VAD の適応とし、原則的には植込型 LVAD の適応除外、INTERMACS 2, 3 の病態が植込型 LVAD の標準的な適応と考えられている³⁾。

表 1 に補助人工心臓治療関連学会協議会が定めた「植込型補助人工心臓」実施基準をあげるが、基本的には心機能を除いては不可逆的な多臓器不全に陥っていない心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全症例で、「他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者」と規定

している。日本循環器学会は平成 25 年 2 月に心臓移植適応年齢の推奨を「60 歳未満が望ましい」から国際水準並みの「65 歳未満が望ましい」に改訂し、この改訂に伴って BTT 適応で使用される植込型 LVAD の適応も 65 歳未満となった。今回の心臓移植年齢の改訂は、平成 22 年の臓器移植法改正によりドナー心提供が 3~5 倍に増加したことによるもので医学的な絶対的根拠は殆どない。むしろ、改訂議論の中で「何故 65 歳以上の患者を年齢で差別するのか」という法律家の問題指摘があったと聞く。もちろん、ドナー心提供数の限界から若い患者さんにより大きなチャンスを与えたいとする社会的通念は著者も共有するものであり心臓移植登録における年齢制限は基本的には賛成である。しかし、高齢者か

表2 65歳以上の植込み手術時の重症度の変遷

PATIENT PROFILE AT TIME OF IMPLANT	IMPLANT DATE PERIOD						TOTAL	
	<2010		2010-2011		2012-2013 (Jan-Mar)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 Critical Cardio Shock	75	24.0%	108	10.3%	82	9.1%	265	11.7%
2 Progressive Decline	144	46.1%	385	36.9%	320	35.5%	849	37.6%
3 Stable but Inotrope dependent	41	13.1%	301	28.9%	275	30.5%	617	27.3%
4 Resting Symptoms	36	11.5%	188	18.0%	158	17.5%	382	16.9%
5 Exertion intolerant	10	3.2%	36	3.4%	42	4.6%	88	3.9%
6 Exertion limited	3	0.9%	19	1.8%	14	1.5%	36	1.5%
7 Advanced NYHA Class 3	3	0.9%	4	0.3%	10	1.1%	17	0.7%
TOTAL	312	100.0%	1041	100.0%	901	100.0%	2254	100.0%

文献6) より

表3 INTERMACSにおけるVAD植え込み前 policy

	Pre 2001		2001		2012 (Jan-Jun)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BTT Listed	1245	39.8%	421	22.6%	189	21.0%	2155	32.4%
BTC Likely	994	25.6%	417	22.4%	196	21.8%	1607	24.2%
BTC Moderate	392	10.1%	186	9.9%	79	8.8%	657	9.9%
BTC Unlikely	127	3.2%	75	4.0%	23	2.5%	225	3.3%
Destination Therapy	714	18.4%	725	38.9%	395	44.0%	1834	27.6%
BTR	57	1.4%	16	0.8%	9	1.0%	82	1.2%
Rescue Therapy	33	0.8%	9	0.4%	4	0.1%	46	0.6%
Other	14	0.3%	12	0.6%	1	0.4%	27	0.4%
Total	3876	100%	1861	100%	896	100%	6633	100%

登録完了後の植込みは2割程度、BTCの方が多くなってきている

Kirklın et al. J Heart Lung Transplant 2013 ; 32 : 141-56

らのドナー心を65歳未満の待機患者が誰も受け取らなかった場合、65歳以上の患者さんにチャンスがあっても良いのではないかと。まして、工業生産物である植込型LVADによる心不全治療を65歳未満に限る医学的根拠は殆どないといっても過言ではない。それ故、心臓移植登録の年齢制限には法律論的にも大きな問題があるために、あくまで「望ましい」という表現を取っているのである。植込型LVAD治療は全身状態ならびに体力的に医学上問題なければ65歳にこだわる必要はなく、関連学会は「65歳以下が望ましい（身体能力によっては65歳以上も考慮する）」という年齢適応を提唱している。

欧米では、より軽症患者へ補助人工心臓適応がシフトしていて、特にDTではその傾向が強い。INTERMACSレジストリーではProfile 1が減少する一方、Profile 4が増加傾向にある（表2）⁴⁾。治療成績の向上とともに、欧米では循環器内科医の植込型LVAD適応の判断が大きく変化している現状を反映している。植込型LVAD

治療は心臓移植代替治療であるとの認識が進み、BTT適応比率が減少し2012年にはDT適応比率が44%と著明に増加している。その中で植込型LVAD手術時にはBTT或いはDTの適応についてどちらとも判断できず、治療結果を見てその後の治療方針を決めるとする“bridge to candidacy”も30%程度あり、2012年には植込型LVAD装着手術時に明確にBTT適応が決まっている症例は21%に過ぎない（表3）⁵⁾。日本でも、補助人工心臓治療関連学会協議会内に植込型LVAD適応検討ワーキンググループが立ち上がり、“bridge to candidacy”および“DT”への適応拡大の議論が始まった。

欧米の高齢者に対する人工心臓治療の実際

日本では植込型LVADはBTT適応しか保険償還されないため、65歳以上の植込型LVAD症例は極めて少数例しか報告されていない。しかし、欧米では2010年にHeartMate IIがDT適応で保険償還されて以後、

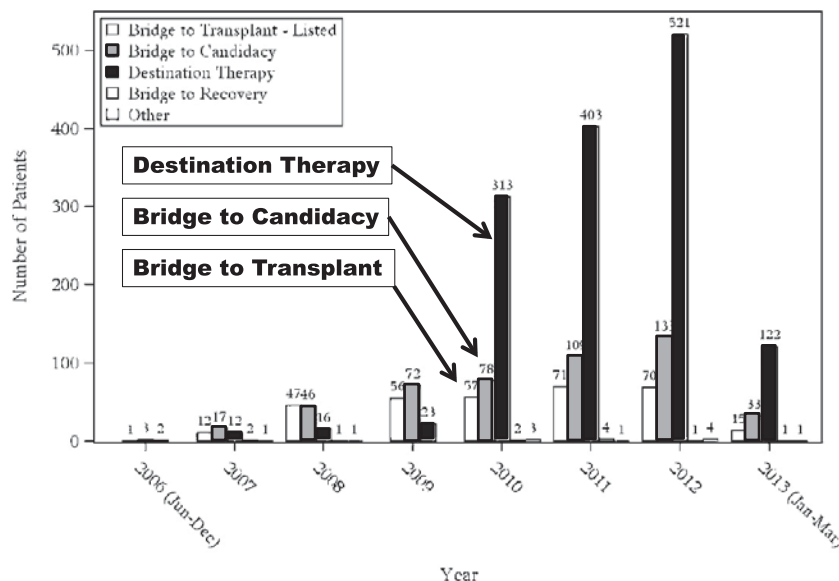
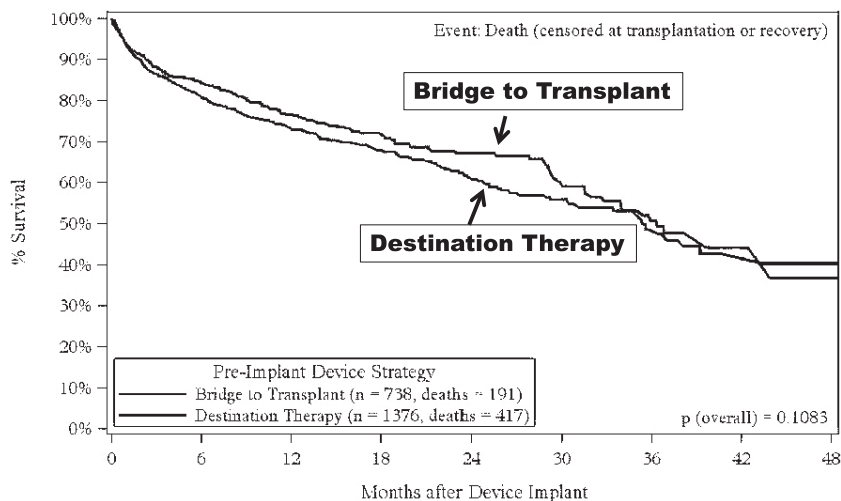


図4 65歳以上の補助人工心臓植込み手術時の適応の年次別変遷
文献6)より



Shaded areas indicate 70% confidence limits

図5 65歳以上のBTTおよびDT適応の補助人工心臓治療成績
文献6)より

BTT・DTともに増加しつつあり、DT症例の増加は顕著である(図4)。INTERMACSの2013年第一四半期の報告⁶⁾では65歳以上の補助人工心臓治療成績が纏められている。2006年6月～2013年3月にINTERMACSに登録された65歳以上の補助人工心臓治療症例は2,254例あり2,207例(98%)が65～79歳、47例(2%)が80歳以上であった。心臓移植適応(BTT)症例が329例(14.5%)、DT症例が1,412例(62.6%)、BTC症例491例(21.8%)であった。DT症例は保険償還が得られた2010年以後飛躍的に増加(2009年以前53例、2010年

以後1,359例)した。また、治療成績はLevel1(Cardio-genic shock)で植込手術をした場合、成績は良くないが、適応別ではDTもBTTも治療成績は殆ど変わらない(図5)。

日本における高齢者に対する補助人工心臓治療の将来展望

今後の課題は、遠隔期の感染制御を目的とした完全埋込み型(totally implantable, fully implantable)デバイスの開発である。電気自動車開発競争の中で小型バッテ

リー製造技術は飛躍的に進歩し Thoratec 社は経皮的エネルギー伝送装置やコントローラーをバッテリーと一体化した FILVAS (Fully Implantable LVAD System) を開発中である。機械的耐久性の向上に加えて、完全埋込み型デバイスの開発によりドライライン感染・ポケット感染を回避することが可能になれば、植込型 LVAD 治療成績が心臓移植成績を超える事も夢ではなくなり、重症心不全治療体系が大きく塗りかえられることになろう。

欧米では治療成績の優れた第二・第三世代植込型 LVAD 導入以後数多くのガイドライン^{7)~12)}が作成され、適応においても BTT, DT, BTC という適応概念が既に欧米では導入されている。近い将来日本でも従来の急性心不全・慢性心不全にとらわれない体外設置型 VAD, 植込型 LVAD 共通の重症心不全治療アルゴリズムが形成されていくであろう。すなわち、VAD 治療は「重症心不全からの回復が究極の目標」であり、薬物治療・非薬物治療を併用し、最終目標が心臓移植であろうと Destination Therapy であろうと補助人工心臓を最大限有効に使うという考え方である。そのような基本的な概念に立てば、BTT だから植込型 LVAD を使用してよいが、DT 使用は許さないといった一部の人々の硬直した考え方が如何にナンセンスなものか即座に理解できるであろう。現状のように植込型 LVAD を極めて限定した BTT 使用に限り続ければ植込型 LVAD の生産コストは下がらず、標準的治療として日本では普及しないといった自己矛盾は永遠に解決することができないであろう。我々は、市場が極端に制限されたために日本からの撤退を余儀なくされた Novacor LVAD の教訓を忘れてはならない。

文 献

- 1) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
- 2) Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al; HeartMate II Investigators: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-2251.
- 3) Kinugawa K: How to treat stage D heart failure?—When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps?— *Circ J* 2011; 75: 2038-2045.
- 4) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al: Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 115-123.
- 5) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al: The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 117-126.
- 6) INTERMACS Quarterly Statistical Report Centers for Medicare & Medicaid Services 2013 1st Quarter Implant and event dates: June 23, 2006 to March 31, 2013 (http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/CMS/CMS_Report_2013_Q1.pdf)
- 7) Dickstein K, et al: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
- 8) Dickstein K, et al: 2010 focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: and update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677-2687.
- 9) Hunt SA, et al: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation* 2009; 119: c391-c479.
- 10) Mc Kelvie RS, et al: The 2011 Canadian cardiovascular society heart failure management guidelines update: Focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Canadian J Cardiol* 2011; 27: 319-338.
- 11) Peura JL, et al: Recommendation for use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection. *Circulation* 2012; 126: 2648-2667.
- 12) <http://www.advisory.com/Research/Technology-Insights/The-Pipeline/2012/11/Highly-anticipated-HeartWare-HVAD-receives-FDA-approval>