

植込型補助人工心臓の現況と近未来

東京女子医科大学心臓血管外科

山崎 健二

Kenji YAMAZAKI



1. 生命予後を格段に改善した連続流型LVAD

欧米では、連続流型LVAD (left ventricular assist device) が心臓移植へのブリッジ (bridge to transplant: BTT) や destination therapy (DT) として年間約3,000~4,000例に植込まれ、一般的な治療法として普及しつつある。2014年のINTERMACSレジストリでは、LVAD適応はBTT 23.5%, BTC (bridge to candidacy) 33.4%, DT 42%とDT目的が最多であった。また心臓移植となった症例の50%以上が補助人工心臓装着症例からであった。LVAD全体の成績は、1年生存率80%, 2年生存率69%であり、従来の拍動型と比べ生命予後は格段に改善した(図1)¹⁾。適応別にみると、2年生存率でBT 74%, DT 63%と、約10%程度DTで劣っている²⁾。術前NYHA (New York Heart Association) III~IV度の重症度が術後3カ月以降には70%以上がI~II度に改善し³⁾、LVAD装置装着者の就労復帰、就学復帰、結婚等も可能となり、高いQOLも実現されている。

2. 様々な合併症と課題

一方、補助期間が延長するに従い、様々な問題点も明らかになってきた。感染症(ドライブライン感染、ポケット感染、敗血症、縦隔洞炎等)、心不全(ポンプ機能不全、右心不全)、装置故障(ポンプ、コントローラ)、デバイス血栓、溶血、不整脈、多臓器不全(肝、腎、肺等)、脳神経障害(脳梗塞、脳出血)等、従来のVAD関連合併症の他、消化管出血、大動脈弁逆流のように連続流型LVAD特有の合併症も問題

となっている。

INTERMACSデータの分析では、植込み後3カ月以内の死亡原因は、①心不全34.7%, ②多臓器不全18.2%, ③脳神経障害14.1%, ④感染症8.1%, ⑤呼吸不全7.7%, ⑥装置故障1.8%と報告されている。一方、感染症、出血、装置故障、脳梗塞、死亡の重大合併症回避率は1年で30%, 2年で19%と低値に留まっている(図2)²⁾。右心不全は0.17 PPY (patient per year)で、死亡原因の5%を占めており²⁾、1年生存率は右心不全を合併しない症例では78%であったのに対し、右心不全合併例では59%と明らかに不良であった⁴⁾。

大動脈弁閉鎖不全症は拍動型LVADよりも連続流型LVADで発現率が高い合併症として注目されている。Jordeらは中等度以上の逆流の回避率は1年で88%, 2年で82%と報告している⁵⁾。興味深いのは、大動脈弁に開放がみられる症例では逆流回避率が高く(1年で92%), 大動脈弁が閉鎖位で固定している症例では逆流回避率が低い(1年で54%)ことである。その理由としては、弁尖の癒合・変性もさることながら、閉鎖位で固定されている症例(より重症例)では、相対的に強い左室補助が必要となり、結果的に大動脈弁位での圧較差が大きくなることも関与しているものと思われる。中等度以上の大動脈弁逆流を来した事例では介入が必要となるが、治療法としては弁尖の縫合閉鎖、大動脈弁置換(生体弁)に加え、経カテーテル大動脈弁植込術(ステントバルブ)の症例報告もある⁶⁾。

最近のトピックスの1つにデバイス血栓症がある。軸流ポンプでデバイス血栓のためポンプ交換を要する症例が2年で12.3%と報告された⁷⁾。ポンプ交換自体が直接死亡原因となることは少ないが、医療経済的な問題は無視できない。また18~37%に軽度~重度の溶血が発現し、溶血症例では生命予後が不良となることが報告された⁸⁾。治験時

■ 著者連絡先

東京女子医科大学心臓血管外科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)
E-mail. syamazak@hij.twmu.ac.jp

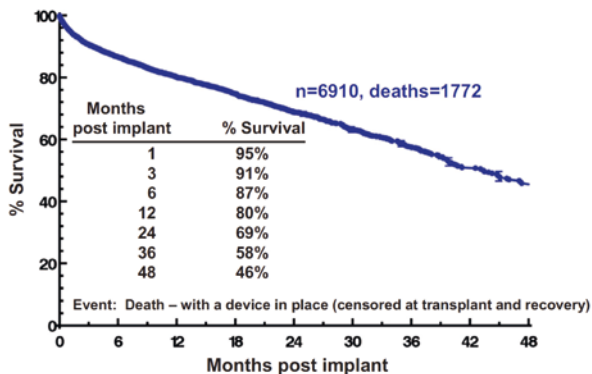


図1 INTERMACS LVAD 生存率¹⁾

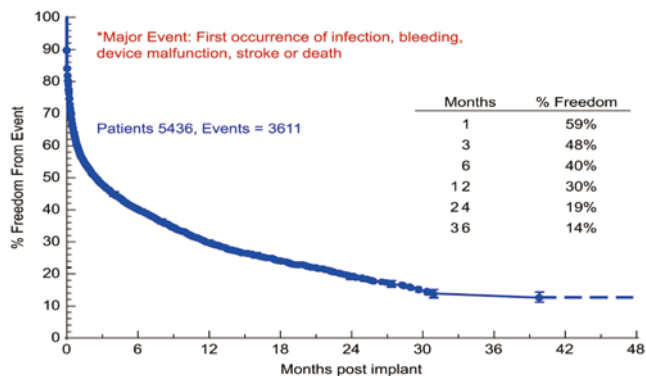


図2 重篤な有害事象(感染症, 出血, 装置故障, 脳梗塞, 死亡)の回避率²⁾

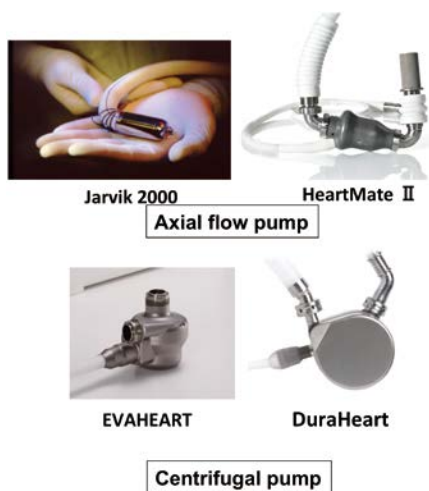


図3 本邦で保険償還されている植込型LVAD 4機種

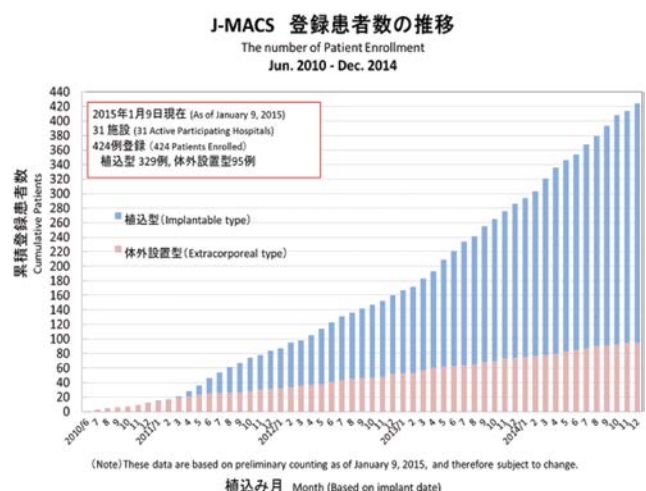


図4 本邦でのLVAD累積患者数の推移¹³⁾

よりもデバイス血栓や溶血の頻度が増加した理由は定かではないが、後述する出血性合併症に対処するため抗凝固療法を従来よりも弛めにしたことが影響しているのかもしれない。

拍動型LVADよりも連続流型LVADになって出血性合併症が増加した。その原因の1つにポンプ内部の高いせん断応力によるvon Willebrand因子の障害がある。von Willebrand因子は内皮細胞や巨核球で産生される凝固因子で、損傷された血管部位に凝着し血小板を活性化凝集させ凝固止血機転を進展させる機能を持つ。このvon Willebrand因子の高分子マルチマーがせん断応力により欠損することで機能障害を起こすのである⁹⁾。

出血性合併症でも特に消化管出血が高率に発現することが知られており、特に脈圧が小さい患者ほどリスクが高いと報告されている¹⁰⁾、その原因に消化管粘膜における動静脈瘻の形成がある¹¹⁾。その機序は、脈圧の小さい連続流

による循環下では、血管壁の周期的拡張や壁応力の減弱のため、血管筋層の筋緊張が高まり、細動脈の拡張障害が生じる¹²⁾。その結果、消化管の部分的な灌流不全が起こり動静脈瘻が形成されると推測されている。

DTの症例数が増加するに従い、終末期の対応、介護者不足、高額な医療コスト等の社会的な課題も問題となっている。

3. 本邦の現況

本邦においては、現時点で植込型補助人工心臓実施施設は全国で33施設あり、今後も増加する見込みである。EVAHEART, DuraHeart, HeartMate II, Jarvik 2000の4機種のデバイスが保険償還され(図3)、心臓移植までのブリッジとしてこれまで累積330例以上の植込みが施行された(図4)¹³⁾。またHVADの臨床治験も進行している。成績は1年生存率91%、2年生存率87%と世界的にみても非

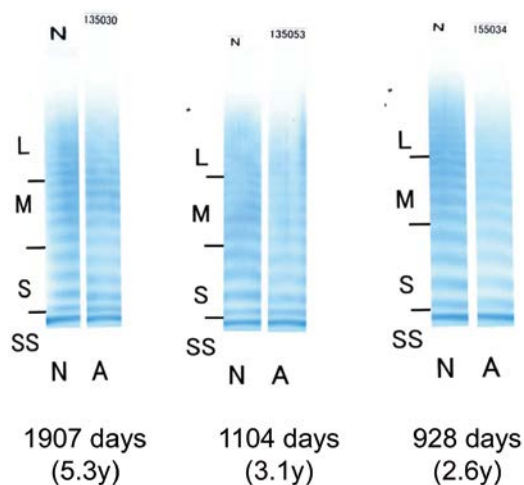


図5 EVAHEARTで長期補助を行った症例でのvon Willbrand 因子の解析結果

N：コントロール，A：長期補助中。いわゆる high molecular multimer の欠損は認められなかった。

常に良好な成績である。一方で、1年時における有害事象回避率は、感染症44%、神経機能障害57%、大量出血82%と有害事象の頻度は高く、これらをどう改善していくかが重要である。

EVAHEARTは、せん断応力が小さく拍動効果の高い循環補助が可能である特性を持つが、von Willebrand 因子の障害が少なく(図5)出血性合併症が少ない(0.11 PPY)。またデバイス血栓(0.01 PPY)、溶血(0.11 PPY)、右心不全(0.02 PPY)、ポンプ交換(0 PPY)も非常に低率であった¹⁴⁾。ドライライン感染症(0.28 PPY)、脳梗塞(0.37 PPY)については今後の改善が望まれた。最近、脳血管障害の主原因である脱血管周囲の楔状血栓を回避すべく、内皮化を誘導できるチタンメッシュを用いた新型脱血管が承認された(図6)¹⁵⁾。臨床導入して20例程度と少数で観察期間は短い、1年時におけるdisabling stroke [modified Rankin Scale (mRS) >3]はなく、今後が期待される。

本邦における心臓移植は年間30~40例と絶対的にドナーに限られている一方、移植待機登録患者数はその数倍の勢いで増加している。現在、平均待機期間は3年に近いが、今後さらなる長期化が進むのは必至である。また2年以上装着した長期補助症例が多数存在し、最長では7年を超えて社会生活を送っている実績もあり、DTの導入も検討が開始された。

4. さらなるデバイスの小型化と、より軽症な患者への適応について

欧米ではさらなる小型化デバイスの開発研究が進ん

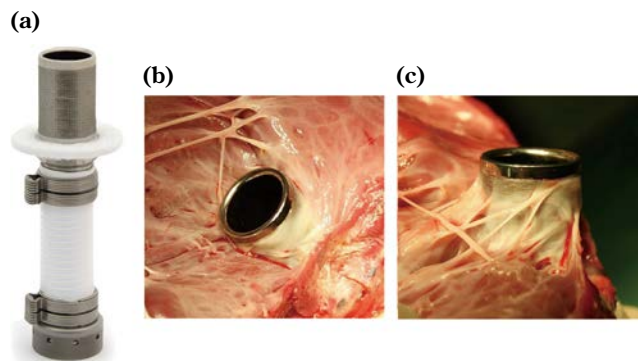


図6 新型脱血管

(a) 血栓形成を予防するため内皮化を促進するチタンメッシュを用いた脱血管(EVAHEART)。(b) (c) 子牛を用いた動物実験において植込み後2ヶ月で完全に内皮で覆われていた¹⁵⁾。

でいる。Thoratec社はHeartMate IIIの治験を開始し、HeartMate Xの開発を進めている。HeartWare社はCircuLiteを傘下に収め、MVAD (miniature ventricular assist device)の開発も進めている。このような小型デバイスをMICS (minimally invasive cardiac surgery)で植込む算段である。小型化の技術革新により、完全植込型のシステムも実現可能性を増す¹⁶⁾(図7)。

「低侵襲で植込み可能なデバイスを、適応を前倒ししてより軽症な患者(NYHA III度)に植込む戦略」の是非はどうか。利点としては、軽症であれば3 l/min程度の部分補助ですみ、自己心機能もそこそこあるので脈圧も維持できる。大動脈弁が開放するので大動脈弁逆流も起こりにくい。NYHA I度への機能改善が見込まれ、生存率の絶対値は高まる。そして企業の立場からはより膨大な数の患者が見込める。と一見良い事づくめと思われる。

一方、この戦略への反論はどうか。まず外科的に低侵襲で植込み可能なことと血液に対して低侵襲であることは別である点があげられる。むしろ、小型化するほどポンプ効率は低下し、ポンプ内部のせん断応力は高まり、血液成分へのストレスは増大する。また生存率の絶対値は高まるが、NYHA III度では内科的薬物療法でも生存率は良いので、survival benefitが得難い。現在のLVAD治療の有害事象発生率は高値であるが、小型化することでこれらを改善できる根拠がない。薬物治療に比較して医療コストが高い。等があげられる。実際NYHA III度(EF (ejection fraction) < 35%、強心剤なし、INTERMACS level 4~7)の患者に対する薬物治療とLVAD治療の無作為治験REVIVE-IT¹⁷⁾が2013

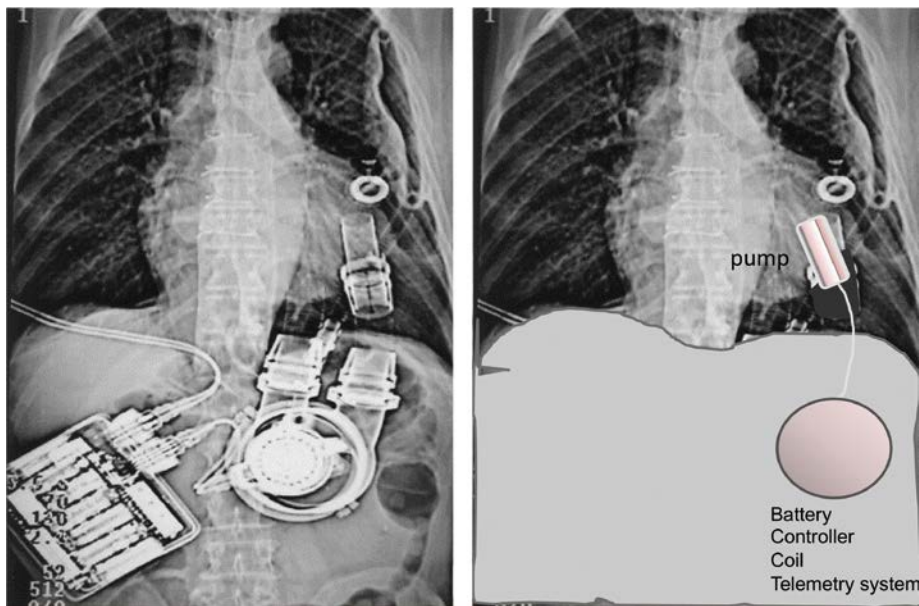


図7 完全植込型LVADは可能か？

左図の完全植込みの拍動型Lion Heart LVAS¹⁶⁾では過剰な容積を占めていた全体システムも、右図のように左室内植込み型の小型連続流ポンプとバッテリー一体型のコントローラを用いれば、完全植込み型の実現も現実的に思える。

年に開始されたが、エンロールがなかなか進んでいない。

5. おわりに

重症心不全に対する連続流型LVAD治療により生命予後・QOLは著しく改善し普及しつつあり、DTの導入も検討されている。デバイスに関してはさらなる小型化も含め開発が進行している。一方で、解決すべき医学的な課題や医療経済的な問題、介護者や終末期対応等の社会的、倫理的問題も明らかとなってきた。今後、本邦にふさわしい適切な補助人工心臓治療体系の整備と普及が望まれる。

また今後、連続流ポンプによる長期補助の生理的影響の詳細や、pulsatilityの持つ根源的な意義の解明にも興味が続く。

利益相反の開示

山崎 健二：【役員・顧問職】株式会社サンメディカル技術研究所

【研究費・寄付金】エドワーズライフサイエンス株式会社、テルモ株式会社、セント・ジュード・メディカル株式会社、センチュリーメディカル株式会社、川澄化学工業株式会社、旭化成ファーマ株式会社、グンゼ株式会社、エーザイ株式会社

文 献

1) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al: Interagency registry for Mechanically assisted circulatory support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **33**: 12-22, 2014

- 2) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al: Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* **32**: 141-56, 2013
- 3) Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, et al; HeartMate II Investigators: Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* **55**: 1826-34, 2010
- 4) Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al; HeartMate II Clinical Investigators: Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* **139**: 1316-24, 2010
- 5) Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, et al: Prevalence, significance, and management of aortic insufficiency in continuous flow left ventricular assist device recipients. *Circ Heart Fail* **7**: 310-9, 2014
- 6) D'Ancona G, Pasic M, Buz S, et al: TAVI for pure aortic valve insufficiency in a patient with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* **93**: e89-91, 2012
- 7) Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al: Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Eng J Med* **370**: 33-40, 2014
- 8) Cowger JA, Romano MA, Shah P, et al: Hemolysis: a harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* **3**: 35-43, 2014
- 9) Crow S, Chen D, Milano C, et al: Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* **90**: 1263-9, 2010
- 10) Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, et al: Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail* **6**: 517-26, 2013

- 11) Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al: Atriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **30**: 849-53, 2011
- 12) Pinaud F, Loufrani L, Toutain B, et al: In vitro protection of vascular function from oxidative stress and inflammation by pulsatility in resistance arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* **142**: 1254-62, 2011
- 13) J-MACS report. Available from: <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>
- 14) Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al; J-MACS Research Group: Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant* **33**: 599-608, 2014
- 15) Yamada Y, Nishinaka T, Mizuno T, et al: Neointima-induced inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *J Artif Organs* **14**: 269-75, 2011
- 16) El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, et al: Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. *Ann thorac Surg* **75**: 1469-75, 2003
- 17) The Randomized Evaluation of VAD InterVENTion Before Inotropic Therapy REVIVE-IT. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369407>