

人工心臓(臨床)

大分大学医学部臨床医工学センター

穴井 博文

Hirofumi ANAI



1. はじめに

我が国の人工心臓の歴史は、1980年代の体外設置型の補助人工心臓(ventricular assist device, VAD)の開発から始まり、1990年代に急性重症心不全治療において使用されてきた。1999年の心移植の開始により慢性重症心不全患者の心移植までの繋ぎ、bridge to transplantation (BTT)に保険適応が拡大され、年間のVAD実施数は10年間で3倍に増加し2010年には年間100例近くに及んだ¹⁾。同時期に人工心臓は、拍動型の人工心臓から定常流ポンプを用いた人工心臓へと進化し、小型化が進められ、体内植込型VADへの革新的進歩を成し遂げた。2011年、我が国で植込型VADの臨床使用が始まって、末期重症心不全に対する人工心臓を用いた治療における新時代が訪れたと言える。一方で、欧米と異なり心移植実施数の限られる我が国では、より長期の合併症対策が課題となってきた。

2. 適応, 目的の変化

重症心不全に対するVADを用いた治療の目的は、時代および社会のバックグラウンドと共に変遷してきた。急性重症心不全に対する循環補助から、BTTに適応が拡大した後も、心移植数に限りがある我が国では、補助期間が長期に及び、その間に離脱可能となる症例が出てくようになり、bridge to recovery (BTR)使用²⁾と呼ばれた。また急性心不全に対し治療方針決定までの繋ぎとしての循環維持に用いるbridge to decision (BTD)²⁾、INTERMACS Profile 1³⁾に該当するcrash and burn症例など、慢性心不全の急性増

悪で植込型VAD装着に変更するまでの繋ぎとして実施するbridge to bridge (BTB)²⁾という適応が提唱された。近年、心移植を目的とせず、VADを装着してQOL (quality of life)を向上させ余命を過ごすdestination therapy (DT)^{2),4)}という適応が欧米では認められ、一般化している^{5),6)}。また全身状態から移植認定を受けられない患者に対し、VAD治療を行うことで全身状態を改善させ、移植認定を受けられる状態まで回復させるbridge to candidacy (BTC)²⁾という適応も提唱されている。DTへの適応拡大に関しては、世界的流れとして重症心不全治療の手段として定着しており、現在我が国で最も注目され、導入へ向け論議されている。

3. BTT: 植込型VAD実施状況

2011年に国産2機種、2013年に外国製2機種の植込型VADが認可され、現在4機種の臨床使用が行われている。4機種に関しては前回詳細な記載⁷⁾があり、今回は我が国での集計を中心に述べる。植込型VAD実施施設も2015年で40施設におよび、実施数も年々増加している。J-MACSの集計⁸⁾では2015年3月までに累計で450例が登録されている。2014年の1年間ではBTT目的で147症例が登録され、内訳は植込型124例、体外式23例である。近年のこのような症例数増加の背景には、2013年2月に心移植登録年齢が65歳未満へ引き上げられ、適応患者数が増加したことから、植込型VAD実施施設認定において、2015年から認定基準が緩和され、より認定を受けやすくなったことが挙げられる。機種ごとの実施症例数は、2015年前半までのまとめで、治験も含め、EVAHEART: 100例、DuraHeart: 85例、HeartMate II: 133例、Jarvik 2000: 43例であり、最長補助期間は7年を超えている。2015年4月の集計で植込型VADの実施症例の生存率は1年: 92%, 3年: 82%と

■ 著者連絡先

大分大学医学部臨床医工学センター

(〒879-5593 大分県由布市狭間町医大ヶ丘1-1)

E-mail. anaiana@oita-u.ac.jp

INTERMACSの報告⁹⁾をはるかに凌ぐ良好な結果である。一時期ドライブラインのトラブルから新規植え込みを見合わせていたDuraHeartも、2013年7月から対策が終わり植え込みを再開している。さらに現在、小型で新機種であるHeartWare HVAD^{7),10),11)}の我が国での臨床試験が行われており、承認、臨床使用が期待されている。このようにBTT目的でのVAD装着患者数が年々増加している反面、我が国の国内心移植の実施数は、年間10例程度であったものが2010年の臓器移植法改正のあと急増したものの、2013年、2014年とも37例にとどまっております^{12),13)}、VAD装着で移植待機の患者数、待機期間は年々増加の一途をたどっている。ここ数年間のStatus 1での心移植待機期間は900日に達し¹³⁾、現在人工心臓植え込みを受けた患者が心移植を受けるのは5～6年後になるとも試算されている。

4. チーム医療の浸透

VADの適応が慢性重症心不全の治療領域へ移行し、さらに補助期間が長期に及ぶようになって、VAD治療の中心は、心不全治療から、在宅治療を目標とした、デバイス管理、患者管理、教育・支援などへと変遷してきた。VADが急性期治療にのみ使用されていた時代には、心臓外科が治療の舞台であったが、慢性心不全に適応拡大されて以来、心移植実施施設を中心に、病院内各部署と連携した重症心不全治療チームを形成し、チーム医療として患者の治療に携わることが進められてきた。全国に植込型VAD実施施設が増えるに従い、このような体制作りと地域でのネットワーク形成が全国に浸透してきたと言える。人工心臓装着前は心不全管理と移植登録が主体であり循環器内科の主導となる。VAD装着から超急性期管理は、心臓外科、集中治療部の医師を中心に行われる。慢性期の治療の主体は、デバイス管理と患者管理および在宅治療へ向けた教育・支援にまとめられる。デバイス管理は、人工心臓管理技術認定士が主に携わる。患者管理は全身状態の管理のほか循環管理、感染制御、抗凝固療法と精神的管理であり、循環器内科医の主導で行われる。感染制御はドライブラインの貫通部の管理が最も重要であり、創の管理においては、看護師による観察、処置、自己管理のための教育・指導が主体となるが、外科医の参加も必要である。精神的管理には、精神科医、カウンセラーの介入が必要となる。教育・社会的支援は、在宅治療を念頭に置いた、リハビリテーション、機器の自己管理、シャワー浴などの患者および家族に対する指導と教育を中心としたトレーニング、退院へ向けた段階的試験など、院内で看護師、臨床工学士、理学療法士が関わるもののほか、自宅の視察、地域の保健師、福祉施設、救急隊お

よび消防署との連携を行う地域連携部が主体となる業務もある。各部門が連携し、多職種のスタッフが集合して定期的なディスカッションを行いながら、入院からVAD装着、在宅、心移植に至るまでの治療、教育・支援を行うチーム医療が、全国の心移植施設以外の施設においても浸透してきたことが、昨今の臨床現場の大きな変化である。このようなチーム医療はBTTだけでなく急性期治療においても重要であり、植込型VAD実施施設以外の施設でも体外式VAD装着や、一時的循環補助における成績向上へつなげると考える。

5. 顕著化してきた諸問題

我が国で植込型VADの臨床使用が認可される以前より、欧米でいくつかの問題点が指摘されていたが、特にVAD装着から心移植に至る待機期間が約3年間と、欧米に比し3倍にも達する我が国では、植え込み後の合併症対策が予後の面からも特に重要となる。

1) 心不全

心不全の主な要因は不整脈と右心不全である。すでに β -blocker、抗不整脈剤の投与、CRTD (cardiac resynchronization therapy defibrillator) の植え込みを受けている患者も多いが、薬物治療抵抗性の不整脈は治療に難渋する。現状では右心不全に植込型VADの適応が認められていないため、高度の右心不全に対しては、体外設置型のVADを使用せざるを得ない。今後の小型植込型VADの右心不全への適応拡大が切望される。

2) ドライブライン皮膚貫通部の感染

ドライブラインの感染は、ポンプポケット感染に進展すると人工心臓摘出を余儀なくされる危険性があり、ドライブライン皮膚貫通部のケアは、患者の予後、QOLに大きな影響を及ぼす遠隔期合併症対策で最も重要なポイントの1つである。しかし、J-MACSの報告では、主な感染回避率は1年で約48%と高率に感染が起こっている⁸⁾。ドライブラインの固定にはそれぞれの施設、デバイスで工夫がなされているが、患者のADL (activities of daily living) が向上し活動が増えると、より確実な固定が必要となる。貫通部の観察、異常所見と発見、シャワー浴と消毒法を、患者教育と共に実施していかねばならない。

3) 神経機能障害

神経機能障害は血栓塞栓症による脳梗塞と、抗凝固および凝固因子消耗による脳出血が主体である。神経機能障害回避率は1年で62%であり⁸⁾、比較的高頻度に発生している。

4) 血栓塞栓症

脳梗塞の原因となる血栓塞栓はポンプ内血栓に起因するものと、脱血管周囲のwedge thrombusに起因するものがある。Pivot bearingを有する軸流ポンプはポンプ内血栓、ポンプ停止のためのポンプ交換を要した症例もある⁷⁾。Jarvik 2000ではpivot bearingからcone bearingに変更することで抗血栓性の向上が図られている⁷⁾。欧米より長期の補助期間を想定しなければならない我が国では、今後のさらなる検討が必要である。脱血管周囲のwedge thrombusに対しては欧米の機種で多く採用されている、脱血管周囲をtextured surfaceにすることが有用と考えられている。EVAHEARTは2013年9月にtextured inflow cannulaへの変更後、血栓塞栓症の報告がない。抗凝固療法は、機種によって若干の差があるがPT-INR (prothrombin time-international normalized ratio) で2.0~3.0でコントロールし、抗血小板剤の併用が推奨されている。

5) 出血

植え込み後1年での大量出血の発生率は20%⁸⁾であり、少なくない。血栓塞栓症対策の抗凝固療法により、脳出血、消化管出血のリスクがあることは体外式VADと同様で、慢性期の大きな合併症の1つとして捉えられていたが、定常流ポンプの新たな問題として浮上したのが、von Willebrand因子欠乏による出血傾向である。von Willebrand因子は、血流による剪断応力によって破壊され消耗することが知られており、定常流ポンプのインペラの剪断応力によって減少し出血傾向となる。特に回転数の高い軸流ポンプを用いた人工心臓では問題視されている¹⁴⁾。

血栓塞栓症対策と出血に対する対策は相反する治療となり、厳重な抗凝固療法管理、凝固因子の補充が行われなければならない。

6) 大動脈弁閉鎖不全症, aortic insufficiency (AI)

機種によって差はあるが、欧米の報告では1年間で30~40%に合併すると報告されている¹⁵⁾。人工心臓の補助により大動脈弁を通る自己心拍出がなくなり大動脈弁が閉鎖した状態が続くことにより弁尖の癒合、短縮が起り、AIに至ると考えられており、弁閉鎖術が必要になる場合もある。植え込み術前の心機能により、必要に応じ植え込み時の大動脈弁形成術および閉鎖術を行うこともある。予防策として、ポンプの補助量を一時的に低下させ、大動脈弁の開放を促す方法などがとられている。EVAHEARTは高流量が得られるポンプであるが、AIの発生率は低い。大動脈と送血管のなす角度とAI発生率との因果関係も示唆されており、さらなる検討がなされている。

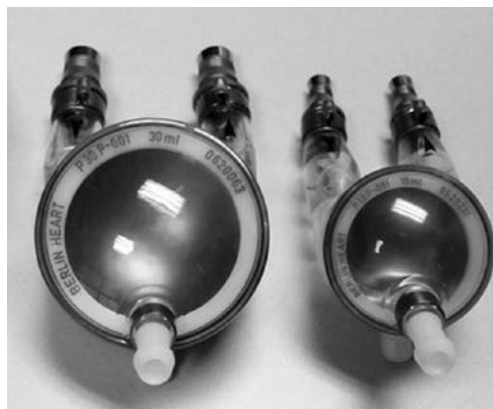


図1 Berlin Heart EXCOR

6. 体外式VADの役割と変化

植込型VADの時代を迎え、体外設置型VADの役割は変化している。BTTとしての実施数は圧倒的に体内植込型が占めるようになったが、INTERMACS Profile 1に該当するcrash and burn症例では、いわゆるBTD, BTB, BTCとして体外設置型が使用される²⁾。植込型VADは、左心不全のみに保険承認されており、右心不全の合併がある場合には通常体外設置型のVADや一時的循環補助が行われる。また急性重症心不全に対する使用は従来通り行われている。特筆すべきことは、2015年6月18日に待望の小児用VAD, Berlin Heart EXCOR¹⁶⁾ (図1) の臨床使用が承認されたことである。これまで長い間小児用のVADとして我が国で承認されたものはなく、小児の重症心不全症例に対してはNipro LVASの装着を余儀なくされてきたが、体格の小さい症例では使用限界があった。EXCORは体表面積0.7 m²以下の小児においても、長期の補助を行える唯一のVADであり、世界で2,000例以上の植え込み実績がある。今後の小児重症心不全治療において大きく道が開けたと言える。

また近年の変化として、このような目的での使用に、拍動型の体外設置型LVADに代わって、定常流ポンプを用いた一時的な心補助が行われるようになってきたことが挙げられる。拍動型LVADが高価であり長期の補助を目的とすることに対し、安価、disposableで、交換可能であり中長期の耐久性を持ち、BTD, BTB目的に使用する定常流ポンプの開発が行われ、臨床でも普及しつつあり、さらに小型、高性能のポンプの開発も行われている。

7. 人工心臓の臨床における課題

現在、最も論議され実現へ向けて動きが活発化しているのが、DTへの適応拡大と終末期医療の在り方である。

BTTを目的とせず、重症心不全患者のQOLを高める目的で使用されるのがDTである。心移植数がBTT目的としたVAD実施数に比し圧倒的に少ない我が国では、現在植え込みを実施された患者は実質上DTとなってしまう見込みが高いともいえる。欧米ではすでにDT使用が承認され、実施されているが^{3),6)}、我が国ではまだ治験が始まっていない。植込型VADの治験段階からを含めると7年を超えた補助が行われている症例もあり、DTの現実性も示唆される一方で、重篤な合併症も報告され、合併症のための再入院回避率は2年で20%に満たない。DTは在宅治療でQOL向上を図ることが目的であるので、いかにVADによる合併症を予防し、再入院を回避するかが重要な鍵となる。さらに、DTの場合患者はデバイスを装着した状態で生涯を終わられるので、実施前から、患者の意思決定支援、合併症が発生しQOLが増悪するなどDTの目的を達しえなかった場合の緩和ケア、エンド・オブ・ライフケアなどの終末期医療を見据えて、DT治療に踏み切らねばならず、多くの課題を抱えている。さらに医療経済の問題もあり、まだまだハードルは高いが、実現へ向けての動きが高まっているのが現状である。

8. まとめ

植込型VAD実施施設の増加に伴い、全国に植込型VAD治療が普及しつつあるが、VADに起因する合併症も顕著化し、重症心不全患者の真のQOL向上を目指したVADチーム医療が必要とされる。一方で、今日においても、小型、高性能のVADの開発が続けられており、今後さらに植込型VADを用いた在宅医療が普及してゆくと考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) 日本臨床補助人工心臓研究会：2013年度補助人工心臓レジストリー。 Available from: http://www.jacvas.com/VAS_registry2013.pdf

2) 西村 隆：植込型補助人工心臓時代における体外式補助人工心臓の役割。人工臓器 **41**: 86-9, 2012

3) Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al: INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* **28**: 535-41, 2009

4) 高山 博夫：米国における植込型補助人工心臓治療の現状。人工臓器 **41**: 90-2, 2012

5) Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, et al: Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* **11**: 133-8, 2005

6) Birks EJ: A changing trend toward destination therapy: are we treating the same patients differently? *Tex Heart Inst J* **38**: 552-4, 2011

7) 正井 崇史：人工心臓（臨床）2013～2014年。人工臓器 **43**: 150-3, 2014

8) 医薬品医療機器総合機構，日本臨床補助人工心臓研究会，日本人工臓器学会，他：日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集（J-MACS: Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）。 Available from: <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>

9) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al; The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* **31**: 117-26, 2012

10) Strueber M, Larbalestier R, Jansz P, et al: Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE). *J Heart Lung Transplant* **33**: 486-91, 2014

11) Nishi H, Toda K, Miyagawa S, et al: Initial experience in Japan with HeartWare ventricular assist system. *J Artif Organs* **17**: 149-56, 2014

12) Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al: The registry report of heart transplantation in Japan (1999-2013). *Circ J* **78**: 2604-9, 2014

13) 日本心臓移植研究会：心臓移植レジストリー。 Available from: <http://www.jsht.jp/registry/japan/>

14) 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

15) Patil NP, Sabashnikov A, Mohite PN, et al: De novo aortic regurgitation after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* **98**: 850-7, 2014

16) Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al: Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* **127**: 1702-11, 2013