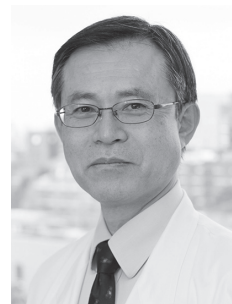


進化し続ける補助人工心臓

東京大学心臓外科

小野 稔

Minoru ONO



1. はじめに

米国で2005年にHeartMate II (HM-II, Thoratec) のBTT (bridge to transplantation) 治験が開始されたが、同年にわが国ではEVAHEART (サンメディカル技術研究所) のBTT治験が開始された。わが国では引き続きDuraHeart (テルモハート), Jarvik 2000 (Jarvik Heart), HM-II のBTT治験が行われ、2011年春からEVAHEARTとDuraHeart, 2013年にHM-II, 2014年にJarvik 2000がBTTの保険適用となった。米国ではInteragency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) 登録が2006年に開始された。わが国においても、2011年からJapanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) への植込み型VAD症例の登録が始まった。

2010年7月に改正臓器移植法が施行されて臓器提供が増加に転じたものの、希望登録者数の増加に追いつかず、移植待機期間は4年を超えている。わが国では、植込み型VAD (ventricular assist device) によるBTTは必須の治療ストラテジーとなっている。また、わが国においてもHM-II (2016年～) およびHVAD (Medtronic, 2019年～) のDT (destination therapy) 治験が行われ、早ければ2021年の保険償還が期待されている。

2. 植込み型VADの変遷

欧米では1980年後半に拍動流植込み型VAD (第1世代VAD) が開発され、患者は病院外に出ることが可能となった。第1世代VADはポンプ本体が大きく、植込み可能な患

者体型に大きな制限があった。第1世代VADは多くの部品で拍動流を作り出し、血液逆流防止を目的に生体弁を組み込んでいたため故障が多く、脳梗塞も少なくはなく、安定した長期補助は困難であった。1990年代後半以降、小型の連続流型VADが臨床応用され始めた (第2世代VAD)。連続流型VADは、動く部品がimpeller 1つであるために故障が少ない。当初はimpellerの安定した高速回転のために接触軸受が必須であり、軸受における熱発生によって血栓が形成され、脳梗塞などの血栓塞栓症やデバイス血栓症が少なくなかった。21世紀に入り、磁気浮上や動圧浮上を利用してimpellerの非接触回転を実現した第3世代VADが誕生し、合併症は大幅に減少した。

3. 各種植込み型VADの特徴 (図1)

1) EVAHEART

EVAHEARTは第2.5世代遠心ポンプ型VADである。2011年に保険適用されてから約200例の植込みが行われ、1年および2年生存率は89.8%および82.3%と優れた成績である¹⁾。血栓源となる得る左室内へ突出する脱血カニューレをなくし、コアリングした心尖部へ人工弁の要領で縫着する画期的な心尖カフ (double-cuff tipless cannula) が臨床導入された。次世代のEVAHEART 2は駆動コントローラともに小型軽量化された。

2) HeartMate II

HM-IIは第2世代軸流ポンプ型VADである。世界でこれまで27,000例以上の実績があり、補助期間も10年を超えている。米国DT治験²⁾では2年生存率58%と優れた成績で、2010年1月に認可された。わが国では、2013年4月にBTT目的で保険償還されてから7年で約640例の装着が行われ、最も多く使用されている (2021年2月現在)。1年、2年および3年生存率は95.0%, 92.5%, 90.8%と非常に優れ

■ 著者連絡先

東京大学医学部附属病院心臓外科
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail. minoruono61@gmail.com

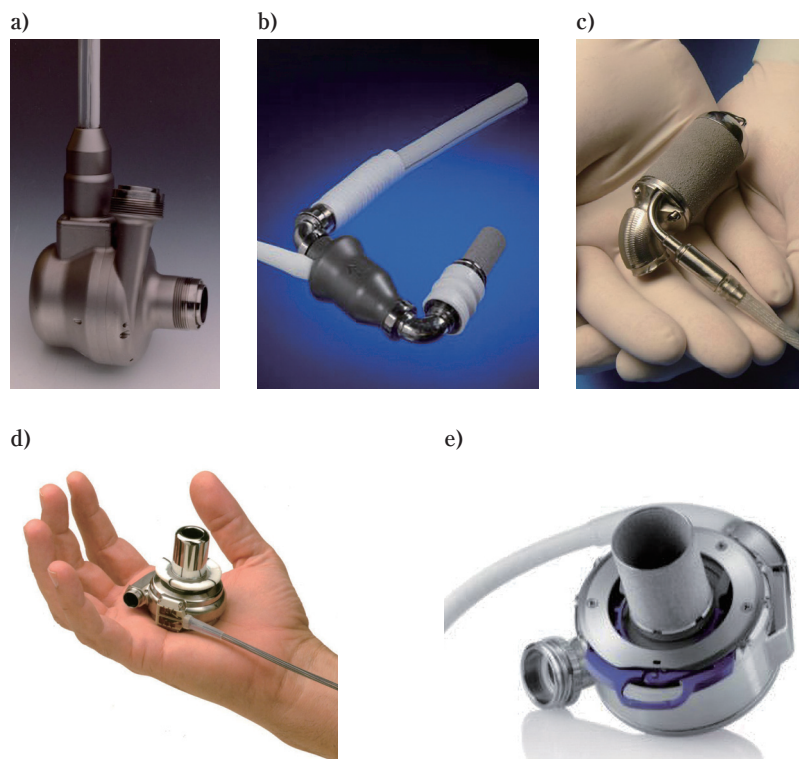


図1 わが国で使用されている植込み型補助人工心臓
 a) EVAHEART, b) HeartMate II, c) Jarvik 2000, d) HVAD, e) HeartMate 3

た成績である³⁾。2016年から国内でDT治験が開始され、早ければ2021年に承認される見込みである。

3) Jarvik 2000

Jarvik 2000は第2世代軸流ポンプ型VADで、成人用植込み型VADの中では最小・最軽量(90 g)である。ポンプ本体を左室内へ直接挿入留置する。定期的に大動脈弁を開放される目的で、ポンプ回転数を減少させるILS (intermittent low speed) modeを搭載している。欧州とわが国を中心に、1,000例以上の植込みがある⁴⁾。保険償還されてから6年間で約200例の装着が行われた。BTB (bridge to bridge, 体外設置型から植込み型への変更)を除くBTT症例の1年および2年生存率は89%, 88%であった。ドライブライン接続部を耳介後部に設置するモデルがわが国でも承認された。小児用植込み型VADであるChild Jarvik (Jarvik 2015)が米国PumpKIN (Pumps for Kids and Infants)プログラムに選定されて、体重10 kg以上の小児を対象とした治験が開始された⁵⁾。

4) HVAD

HVADは第3世代遠心ポンプ型VADである。磁気浮上と動圧浮上の両者を併用するハイブリッド制御を、初めて採用した。重量140 gと小型軽量である。脱血管がポンプと一体化していて、ポンプ先端の脱血管を左室内へ挿入する。

体表面積1.0 m²の体格の小さな患者にも装着が可能である。ポンプ血栓症ならびに遠隔期大動脈弁閉鎖不全を予防する目的で、定期的にポンプ回転数を上下させるアルゴリズム (Lavare cycle) を搭載しており、世界で19,000例以上に装着されている。米国DT治験の追加試験 (ENDURANCE supplemental trial⁶⁾)で、平均血圧を85 mmHg以下にコントロールすることで、脳血管障害やポンプ血栓症が大きく減少し、2017年にDTデバイスとして承認された。わが国においてはBTT目的で2019年1月に保険償還され、1年半で約80例に装着された。2019年4月からわが国でDT治験が開始され、患者登録が終了して観察期間中である(2021年2月現在)。

5) HeartMate 3

HeartMate 3 (HM-3)は、6軸方向の完全磁気浮上システムを搭載した最も新しい遠心ポンプ型VADである。ポンプ内の血液流路が広く設計され、ポンプ回転数を定期的に上下させる駆動モードを搭載している駆動アルゴリズムを搭載し、ポンプ血栓症や溶血を回避し、長期予後を改善させる期待がもたれている。米国で次に述べるMOMENTUM 3 trialが行われ、2019年4月に長期補助群の成績がNEJMに発表され、世界で装着数が急速に伸びた。わが国では2019年6月にBTT目的で保険償還され、約1年間で100例

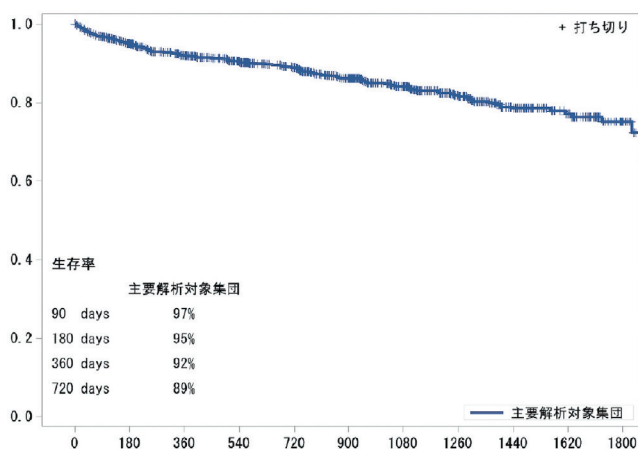


図2 J-MACS報告⁹⁾における植込み型VAD装着後予後

以上の植込みが行われた。

4. MOMENTUM 3 trial^{7),8)}

MOMENTUM 3 trialは、HM-IIとHM-3を1対1に割り付ける非盲検前向き無作為割付試験である。装着後6か月(short-term)と2年(long-term)の2時点で、HM-3の非劣性を示すことが主目的である。主要評価項目は、後遺障害のある脳血管障害(modified Rankin Scale >3)の回避かつ血栓によるポンプ交換・抜去の回避生存率である。米国の植込み型VAD治療で、初めてBTTとDTを分けずに施行された。6か月観察群をBTTと同等、2年観察群をDTと同等としている。2年目評価における両群の背景因子はほぼ同等で、DT目的での装着はHM-3で61.4%、HM-IIで60.5%であった。装着前の重症度では両群ともにprofile 2が約30%、profile 3が約50%であった。2年における主要評価到達では、HM-3群74.7%、HM-II群60.6%と、HM-3群が非劣性のみならず、優位性評価でも有意に優れていた($P < 0.001$)。ポンプ不良による再手術の頻度はHM-3群で有意に少なかった(2.3% vs. 11.3%)。全生存率では両群に有意差はなかったが、脳血管障害発生率(9.9% vs. 19.4%, $P < 0.0001$)および後遺障害を残す脳血管障害発生率(5.0% vs. 7.5%; $P = 0.008$)はHM-3群で有意に少なかった。

5. 植込み型VAD登録システムから見たわが国の現状

2020年4月末までに植込み型VAD装着を受けた患者1,096例(初回VAD 887例, BTB 209例)のJ-MACS解析報告が発表された⁹⁾。男性815名(74%), 年齢: 43.5歳, BSA: 1.64 m²で、米国より10年以上若く、体格は日本人の標準であった。拡張型心筋症が65%と最も多い。重症

度ではprofile 3が46%、profile 2が40%で、最近はより軽症のprofile 3が増加している。植込み型VADの1年および2年生存率は92%、89%と、欧米と比較して極めて良好である(図2)。初回植込みおよびわが国独自の治療戦略であるBTBの1年、2年生存率は、それぞれ94%、91%と87%、84%であった。2020年6月現在の植込み実施認定は44施設で、植込み型VAD治療の地域格差をなくすために管理施設制度が開始され、2020年現在で14施設ある。

6. わが国へのDT治療導入を目前に控えて

心臓移植の適応がないものの、重症心不全のために長期の入院生活を余儀なくされる、あるいは入退院を繰り返し日常生活に著しい障害をきたす心不全患者に対するDT治療が2021年にも承認される見込みである(2021年2月現在)。BTTは心臓移植まで到達することが最終目標であるが、DTでは日常生活のQOLを向上・維持するという生活レベルの維持にゴールがある。DT治療を開始するにあたり、年齢・他臓器機能・活動性や意欲・家族サポートなどを十分に考慮に入れた上で、適応を決定することが重要となる。また、DT治療中に脳血管障害や併存疾患の増悪などによって自立した生活が営めなくなった場合にどこまで治療を濃厚に行うのか、あるいは終末期になった場合に治療の進め方をどのようにするのかといった問題を想定した、事前の相談と意思確認が推奨される。補助人工心臓治療関連学会協議会DT部会では、DT治療の導入に向けた課題の洗い出しと解決への道筋を模索する議論が続けられている。また、2021年3月には植込み型補助人工心臓治療ガイドラインの改訂版が発表される予定で、DT治療に係る諸問題に対する踏み込んだ考え方を盛り込むことになっている。

7. これからの補助人工心臓治療

5年以上の長期補助が可能となりつつある現在、これらの植込み型VADに何が求められるのであろうか。最後に5項目を示したい。

- ①人工弁置換なみの低い再入院を実現できる植込み型VAD
- ②ドライラインを不要とする完全植込み型VAD
- ③小児(まずは体重20 kgが目標)に装着可能な植込み型VAD
- ④自己心機能回復の可能性を高める駆動アルゴリズムと管理法
- ⑤中等度～高度の右心不全であってもLVADのみで補助できるデバイスと管理法

利益相反の開示

小野 稔：【講演料など】サンメディカル技術研究所
【研究費・寄附金】日本メドトロニック, サンメディカル技術研究所

文 献

- 1) Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al: 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
- 2) Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* **361**: 2241-51, 2009
- 3) Ono M, Sawa Y, Nakatani T, et al: Japanese Multicenter Outcomes With the HeartMate II Left Ventricular Assist Device in Patients With Small Body Surface Area. *Circ J* **80**: 1931-6, 2016
- 4) Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, et al: Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* **134**: 199-203, 2007
- 5) Baldwin JT, Adachi I, Teal J, et al: Closing in on the PumpKIN Trial of the Jarvik 2015 Ventricular Assist Device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* **20**: 9-15, 2017
- 6) Milano CA, Rogers JG, Tatrooles AJ, et al: HVAD: The ENDURANCE Supplemental Trial. *JACC Heart Fail* **6**: 792-802, 2018
- 7) Mehra M, Naka Y, Uriel N, et al: A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *New Engl J Med* **376**: 440-50, 2017
- 8) Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al: A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. **380**: 1618-27, 2019
- 9) 日本胸部外科学会 : J-MACS Statistical Report : http://www.jpats.org/modules/jmacs/index.php?content_id=2, Accessed on Feb 6, 2021