

## 5. Destination therapy承認に至るプロセスと今後の課題

富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二

絹川 弘一郎

Koichiro KINUGAWA



ステージD心不全、すなわちおおむね年間2回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療が考慮されたにもかかわらず、NYHA (New York Heart Association) 分類Ⅲ度より改善しない患者と定義される<sup>1)</sup>。我が国におけるステージD心不全の実数はまったく不明であるが、米国のOlmsted Countyのデータから推定した全米の約20万人という数値<sup>2)</sup>から考えると、最低でも日本人で数万人は存在すると考えられる。このステージD心不全に対する予後改善治療とは、cardiac replacement therapyである心臓移植と左室補助人工心臓 (left ventricular assist device, LVAD) しかない。ご存じのように我が国における心臓移植数は世界中で人口あたり最も少ない部類に入り、100万人あたりの臓器提供者数は0.77人しかない。2010年に臓器移植法が改正されて、臓器提供意思表示カードの記載は必須でなくなり家族の同意で脳死判定可能となったが、同様のシステムである韓国でも8.66人、米国では33.32人である。ここでその議論をする余地はないが、一方で心臓移植を希望する患者数は2011年以来、飛躍的に増加しており、2021年現在、918人が日本臓器移植ネットワークに登録されている。この飛躍的増加は他臓器とは一線を画すものがあり、植込み型LVADが2011年から実臨床に適應されたことが大きな要因と考えられる。

さて、この植込み型LVADは米国で1998年から拍動流型で臨床応用されており、当初は移植までのブリッジ使用であった。これをbridge to transplantation (BTT) と呼ぶが、我が国においては2011年まで、BTTを体外設置型VADで

待機する時代が長かった。2010年ごろでも移植待機は平均で3年以上であったが、植込み型LVADにより自宅待機が可能となった2011年以降は、先ほど述べたように著しく移植希望者が増え、その一方で心臓移植のドナーは微増にとどまったため、結果として2020年の平均待機期間は1,500日を超えることになっている<sup>3)</sup>。事実、重症心不全の状態でも静注強心薬依存である場合に、数年以上たとえ入院していたとしても、生きながらえることは困難である。したがって、数年移植待機をするということは、ほとんどの場合LVADが必要であり、2020年に心臓移植を受けた半数以上の患者が4年以上LVADを装着していた。不幸なことに2020年の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックの到来は脳死ドナーの激減を世界中でもたらしており、元々少ないドナーが我が国においてさらに減少している結果、2019年にやっと84例に達した年間移植数が2020年には54例となり、2021年はさらに減ると考えられる。とはいえ、心臓移植希望者はまったく減少しておらず、今後は5~7年の待機が必要なことは確実である。

このようなLVADと移植のミスマッチ現象は我が国において著しいけれども、欧米のような移植数の一見多い環境でもミスマッチ感は大いにあり、すでに2001年に拍動流型LVADであるHeartMate I (Thoratec) を使用した移植適應外の患者に対する臨床試験REMATCH trial<sup>4)</sup>が施行されている。これは空前絶後の内科治療とLVADの比較であり、今後行われることはないスタイルであるが、今からみるとLVADでも2年間生存する人はわずかであり、内科治療より生命予後が改善しているとはいえ、現在とは隔世の感がある。この移植適應外のdestination therapy (DT) は2002年から臨床応用されたが、当初はさほど件数は伸びなかった。しかし、2009年に連続流 (軸流) 型HeartMate IIがHeartMate XVE (拍動流、HeartMate Iの後継機種) とDT患

### ■ 著者連絡先

富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二

(〒930-0194 富山県富山市杉谷2630)

E-mail. kinugawa@med.u-toyama.ac.jp

者において比較検討された結果<sup>5)</sup>, 著しく予後を改善させ、2010年に米国においてDTの保険償還を受けた後からDT使用が年々増加し、Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) のLVAD 植込み件数でおよそ半数がDT使用になってきた<sup>6)</sup>。連続流ポンプは拍動流型より小型であり、部品も少なく、逆流防止弁が不要である。さらに、血液成分に対する影響も少なく、ポンプ故障、感染や血栓症という合併症は明らかに減少した。また、患者選択やマネジメントの向上により、HeartMate II を使用している患者の生命予後はこの10年でさらに改善するという結果を生んだ。後述するMOMENTUM3試験のHeartMate II の2年生存率は77%に達している。

このような中、2017年完全磁気浮上型という装備で(残念なことに、この完全磁気浮上という技術は我が国でテルモの野尻知里先生がDuraHeartで実用化したものを、経営判断で海外企業に譲り渡してしまった)登場したより小型のHeartMate3 (Abbott) は、HeartMate II との比較において生命予後こそ前述の2年生存率77%をわずかに上回る79%であった。しかし、ポンプ血栓(そして、その結果としてのポンプ交換)や脳卒中、そしてその後の解析で消化管出血もより少なく、再入院も減ることがわかり<sup>7)</sup>、2017年にはBTT、2018年にはDTで相次いで米国での保険償還を受けたのちはHeartMate II は市場から姿を消した。2018年の米国の臓器(心臓)配分システム(heart allocation system)の変更は、安定したLVAD患者の移植待機順位を著しく下げるものであり、2019年のINTERMACSに登録されたLVAD患者の70%以上がDT使用となる激変をみせている<sup>6)</sup>。

さて、米国を中心とした世の中はこのように動いてきたが、残念ながら我が国の情勢は2011年にEVAHEART(サンメディカル技術研究所)とDuraHeart(テルモ)が承認され、その後2013年にHeartMate II、2014年にJarvik2000(JarvikHeart)、2018年にHVAD(メドトロニック)、2019年にHeartMate3と機種だけはそれなりに承認されてきたが、いずれもBTTにのみの限定使用であった。そこで、欧米で標準的な適応となっているDTを我が国にも導入すべく、2010年にHeartMate II がDT使用を開始したその夏、東日本大震災の余波覚めやらぬ中、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に有志で訪問し、DTについての意見交換会を行った。これが私のDTへの第一歩であった。そもそも、このPMDAとの会合もかなり低調で「まずは学会コンセンサスを得てからですね」、と言われて帰ってきたものである。そして、そこからの長い道りは表1に示す通りであ

る。2013年補助人工心臓治療関連学会協議会(VAD協議会)内に設立したDTワーキンググループ(第1次WG)はその後難航を極め、構成する関連学会にアンケート調査をするというところまで漕ぎつけたものの、一部の学会から極めて厳しい否定的意見が述べられて、ほとんど私自身はお手上げ状態であった。しかし、既にニプロ社はHeartMate II でDT治験を計画しており、PMDAも治験を施行すること自体に否定はしなかったこともあり、2014年には第1次WGの成果として今でも日本臨床補助人工心臓研究会のホームページ<sup>8)</sup>に掲載されている「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方: Destination Therapyについて」がまとまった。これは、主として治験の対象患者をどのように選択するかということのためであった。その中で年齢制限を明示的には書けないというところを打破するために、その時分に発表されていたHeartMate Risk Score (HMRS)<sup>9)</sup>を改案して、

$$\begin{aligned} J\text{-HMRS} = & 0.0274 \times \text{Age} - 0.723 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.74 \times \\ & \text{Cre (mg/dl)} + 1.136 \times \text{INR} + 0.807 \times (0 \text{ or } 1) \\ & (\text{center volume: 3 implants/2 years}) \end{aligned}$$

なるものを提唱した。すなわち、選択基準に入れるまでにはしないが参考にして、65歳以上はこの数値が1.58未満の低リスク群であること、65歳未満でも2.48未満の中リスク群以下であること、としたのである。結局、この考え方が現在の保険償還の条件にも残ってしまっている。元々、BTTと比較すると、DTでは移植適応外になる要件があるわけでも予後は2~3年みると-10%くらいにはなってしまうということが、INTERMACSの報告で知られていた<sup>10)</sup>。また、そのリスクファクターとして年齢、腎機能、肝機能、右心機能、栄養状態、profileなどが挙げられていたことから<sup>10)</sup>、我が国においてDTを導入する際に良い成績を担保したいという行政側の強い意向と、DT反対派の学会幹部へのexcuseのためにはこのようなスコアリングを導入する必要があったのである。

ようやく治験への道筋がたった頃、VAD協議会代表主導で2015年にDT研究会が年2回のペースで始まっていった。私自身も2018年に第8回を主宰させていただいた。2022年10月には第13回のDT研究会が予定されている。この研究会での議論は、当初主として終末期医療における法律家や医療倫理の専門家との意見の著しい食い違いを露呈するところとなって、実際の臨床現場で応用するには相当の準備が必要かと感じられたものである。しかし、その中で2014年の3学会合同の「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン」<sup>11)</sup>策定など、我が国におけるコンセンサスが徐々に変化してきて今回のDT保険償

表1 DT承認までの長い道のり

	2009年 11月	HeartMate II DT trial発表 (AHA)
	2010年 1月	FDA, HM II のDT適応承認, 以降INTERMACSにおいて半数がDT適応となる
	2010年 8月	許 俊鋭先生・坂田泰史先生とPMDAにてDTの説明会→産官学共同で取り組むべき課題と認識するも, まずは学会コンセンサスを, と言われた
	2011年 4月	EVAHEARTとDuraHeartがBTT使用開始
	2013年 3月	VAD協議会にDTWGを設立(座長:萩原誠久先生)
1st DT-WG	2013年 4月	HM II がBTT使用開始
	2014年 5月	各学会にアンケート調査実施
	2014年 12月	DTWGの検討結果としてJACVASホームページに「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方: Destination Therapyについて」を掲載
	2015年 6月	第1回DT研究会(会長:澤 芳樹先生), 2018年11月第8回私(絹川弘一郎)が会長, 次回(第13回)は2022年10月
DT治験	2016年 9月	HM II によるDT治験開始
	2017年 11月	HM3 MOMENTUM3 short term cohort発表 (AHA), 2017年8月BTT承認 (FDA)
	2018年 4月	HM3 MOMENTUM3 long term cohort発表 (ISHLT), 2018年10月DT承認 (FDA)
	2019年 4月	HM3, BTTで治験なしPMSなしで承認
2nd DT-WG	2019年 5月	日本循環器学会にDT指針検討WG設立(座長:坂田泰史先生)
	2019年 12月	HM3でDT適応申請
DT部会	2020年 8月	指針確定, VAD協議会にて継続的に細目を議論するためDT部会設立(部会長:私, 絹川弘一郎)
	2020年 12月	HM3, DT適応承認
	2021年 3月	DT実施基準案・事前指示書・チェックリスト決定
	2021年 5月	HM3, DT保険償還開始

AHA, American Heart Association; BTT, bridge to transplantation; DT, destination therapy; FDA, Food and Drug Administration; HM, HeartMate; ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation; JACVAS, Japanese Association For Clinical Ventricular Assist Systems; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMS, post marketing surveillance; VAD, ventricular assist device; WG, Working Group.

還への雰囲気醸成されたことが、私にとって大変幸運であった。

ということで、HeartMate IIの治験への環境がともかく整い、2016年から治験が開始された。しかし、我が国の治験にしては類をみない成績に終わってしまった<sup>12)</sup>。計10例の植込み手術が施行されたが、もちろんsingle armの試験である。比較対象をどうするか、数値目標をどこに取るなどはいつものように曖昧なままであったが、これまでHeartMate IIやHVADのBTT導入に際しての6~8例前後のsingle arm試験でとても成績が良かったことを考えると、このDT治験の成績は理解ができないほど悪い。Modified Rankin Scale > 3の脳卒中やポンプ交換のない1年生存率が主要評価項目であったが、なんと60%しか達成できなかった。2年の評価では40%の達成率である。1年生存率は80%で、2年生存率は60%しかない。死因は3例が脳出血、1例が多臓器不全(MOF)であった。いかに日本人で脳出血が多いかわかる。これは私たちがJ-MACSで報告したとおりである<sup>13),14)</sup>。10年前のHeartMate II DT試験の成績<sup>5)</sup>とやっと同じくらいであり、その後成績がリアルワールドでも向上したのちのMOMENTUM3試験<sup>7)</sup>でのHeartMate

II群の成績には及ばない。このような状況ではHeartMate IIでDTを承認することは難しかった可能性もあったが、前述のようにHeartMate3が既にこの治験審査中にHeartMate IIに置き換わり、我が国でも治験なしでBTTに承認され、そして何より脳卒中が少ないと報じられていることから、これも例を見ないことであるが審査品目を途中からHeartMate3に変更申請することをPMDAが認めた。その結果として承認への道筋がついたのである。

しかし、未だ実臨床での使用に耐えうるガイドラインができておらず、2019年に第2次DTワーキンググループが今度は日本循環器学会において組織され、まずは2020年に大枠のDT指針を策定した。その後、細目を検討するDT部会が再度協議会内に構成され、私が部会長を務めることになった。この部会は承認を2020年末、保険償還を2021年春に想定して、時間を区切ったのかなり忙しいものとなった。ちょうどCOVID-19蔓延の時期と重なり、すべての議論はWebベースで行われ、計6回開催して様々な事項を議論した。循環器内科医、心臓外科医、実地医家、緩和ケア専門医、コーディネーター、臨床工学技士、医療倫理専門家、法学者、医療メディエーターなどの多職種から構

成され、活発な議論が繰り広げられた。座長として、各構成員の皆様に改めてここにお礼申し上げます。また、この議論の間、PMDAや厚生労働省との関係部署とは緊密に連絡し、その都度行政側の意向を聞き、反映できるところは反映させ、譲れないところは議論して解決を図った。

その結果は現在、VAD協議会のホームページ<sup>15)</sup>に掲載している「植込型補助人工心臓」DT実施基準にまとめられている。またこの基準内容は英文化して、2021年9月末現在Circulation Journalにstatementとして掲載済みである<sup>16)</sup>。なお、bridge to candidacy (BTC) は欧米ではDTに含めて考えることが多く、今回の実施基準でもBTCを含めて考えている。そのため、65歳未満でDTとして施行されるLVADのうち相当数は、将来的に移植登録へ向かうBTCであるともいえる。BTCとしての期間は様々であり、腎機能の改善などを目論むだけなら短期間での登録もありうるし、アドリアマイシン心筋症の場合などでは悪性腫瘍の根治が専門家から認定されて数ヶ月から数年(現在は5年だが、今後変更の見込みがあるため、このような表記にした)後に登録可能となることもある。適応や除外規定にBTTとの違いはいくつかあるが、65歳以上はprofile 2での植込みを推奨しない。これは高齢者の場合、終末期をLVADで迎える可能性が高く、profile 2では事前の説明に不足が生じる可能性があると思われるためである。

一方で、むしろprofile 4で入退院を繰り返しているような場合こそ、高齢者のDT-LVADにはよいと思われ、今回から適応に入れた。Profile 4でLVADの方が予後がよいというデータは、ROADMAP試験<sup>17)</sup>やREVIVAL試験<sup>18)</sup>で明らかである。リスクスコアについては既に述べたとおりである。特に重要な変更点はケアギバーの同居を退院後6ヶ月程度でよいとした点である。これは生涯にわたるDT-LVAD患者のケアを同居で行うことはケアギバーの肉体的・金銭的・精神的負担を著しく増大させるため、このように緩和したのである。しかし、一方で独居のLVAD患者が将来的に増えてくることを考え、特に65歳以上の場合、自己管理能力を術前から把握し、一定程度の自己管理能力のある患者にのみ適応とした。具体的にはMMSE (Mini-Mental State Examination) 24点以上、かつTMT (Trail Making Test) -B 300秒以上である。TMT-Bの300秒というのは60歳代の平均値プラス1SDが概ね300秒であることによる<sup>19)</sup>。MMSE 24点という目安は、それ以下は認知症の疑いが強いという判断基準となることによる<sup>20)</sup>。また、終末期医療に関しては事前指示書に代理意思決定者を設定し、共同で内容を確認の上、署名してもらうことで、終末期の処置について医療者が動きやすくなることを目指した。LVAD

のdeactivationですら、今回はいくつかの条件のもとで可能としたことは画期的であると考えている。細かい条件はDT実施基準に付記したQ&Aをご覧ください。

今後、このDT実施基準は年々成績や実態をみて改訂される必要がある。実際、重症心不全患者がDT-LVADを受ける場合、移植待機とは違ってゴールは死亡であり、わざわざ遠隔地の病院まで手術を受けに行ったり、定期外来に通ったりということは、あまり想定し難い。現在、DT実施施設を治験7施設に限定しているのも、行政側の強い意向の結果我々が譲歩せざるを得なかったからであるが、患者のニーズを考えるとなるべく早く施設数を拡大すべきである。また、理想的には紹介病院でVADの依頼を受けられるように、現在進められているVAD管理施設を全国に拡充することと、その施設におけるVAD管理医の認定も急務である。いずれもシステムとしては既に開始されており、今後啓発を含めて拡充への努力が必要である。

以上、長い道のりであった我が国におけるDT承認について、ご紹介した。ぜひ、この治療が重症心不全の標準的治療となる日を目指したいと思って、この稿を終える。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group: JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J* **83**: 2084-184, 2019
- 2) Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al: Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* **115**: 1563-70, 2007
- 3) 日本の心臓移植レジストリ. 日本心臓移植研究会. <http://www.jsht.jp/registry/japan> Accessed 29 Sep 2021
- 4) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* **345**: 1435-43, 2001
- 5) 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* **361**: 2241-51, 2009
- 6) Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al: The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* **111**: 778-92, 2021
- 7) Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al; MOMENTUM 3 Investigators: A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med* **380**: 1618-27, 2019

- 8) 我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方：Destination Therapyについて。日本臨床補助人工心臓研究会。 <https://www.jacvas.com/view-dt/> Accessed 29 Sep 2021
- 9) Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, et al: Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol* **61**: 313-21, 2013
- 10) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al: Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* **33**: 555-64, 2014
- 11) 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会, 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. <https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf> Accessed 29 Sep 2021
- 12) 審議結果報告書. 医薬品医療機器総合機構. [https://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2021/M20210115001/390147000\\_23100BZI00006\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/390147000_23100BZI00006_A100_1.pdf) Accessed 29 Sep 2021
- 13) Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, et al; J-MACS investigators: The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **68**: 102-11, 2020
- 14) Imamura T, Kinugawa K, Ono M, et al: Bridge-to-Bridge Left Ventricular Assist Device Implantation Strategy vs. Primary Left Ventricular Assist Device Implantation Strategy. *Circ J* **84**: 2198-204, 2020
- 15) 植込型補助人工心臓DT実施基準. 補助人工心臓治療関連学会協議会. <https://j-vad.jp/dt-lvad/> Accessed 29 Sep 2021
- 16) Kinugawa K, Sakata Y, Ono M, et al: Consensus Report on Destination Therapy in Japan— From the DT Committee of the Council for Clinical Use of Ventricular Assist Device Related Academic Societies—. *Circ J* **84**: 1906-17, 2021
- 17) Shah KB, Starling RC, Rogers JG, et al; ROADMAP Investigators: Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant* **37**: 706-14, 2018
- 18) Kittleston MM, Shah P, Lala A, et al; REVIVAL Investigators: INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* **39**: 16-26, 2020
- 19) Toyokura M, Tanaka H, Furukawa T, et al: Normal aging effect on cognitive task performance of information-processing speed: Analysis of paced auditory serial addition task and trail making test. *Brain Sci Ment Disord* **7**: 401-9, 1996
- 20) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189-98, 1975