

本邦における destination therapy 導入までの歩み

東京都健康長寿医療センターセンター長，補助人工心臓治療関連学会（VAD）協議会初代代表

許 俊鋭

Shunei KYO



1. 緒言

世界の人工心臓開発は、「人工臓器の父」と呼ばれたKolffや、米国の心臓外科の創成期を担ったDeBakey, Cooleyが推進した。実際の開発では、DuraHeartの開発を推進した阿久津哲造やInternational Society for Rotary Blood Pumps (ISRBP) を設立し連続流植込型左心補助人工心臓 (LVAD) の臨床導入に貢献した能勢之彦，さらに、「日本の人工臓器」の父と呼ばれた。東大型VAD開発者の渥美和彦ら日本人の貢献は極めて大きく，彼らは心臓移植代替治療 (destination therapy, DT) としての人工心臓開発を目指した。

本稿では，世界と日本におけるDT導入までの歩みと今後の展望を述べるが，詳細は2022年の筆者と絹川弘一郎補助人工心臓治療関連学会協議会（VAD協議会）DT部会長の報告^{1),2)}を参照されたい。

2. 世界の人工心臓開発と臨床導入

1964年に始まった米国の人工心臓開発プログラムは次の4領域で進められた³⁾。

- ①緊急循環補助システム〔体外式膜型人工肺 (ECMO) など〕
- ②短期補助VAD〔自己心機能回復 (BTR)，心臓移植へのブリッジ (BTT)〕
- ③DTに用いる durable LVAD
- ④完全置換型人工心臓 (TAH)

1980年代初頭のcyclosporin Aの導入により心臓移植の成績が向上し，1990年代には世界で年間4,500例以上の心臓移植が実施されるようになった。その結果，移植待機期

間が長期化してVADによるBTTの需要が高まり，米国食品医薬品局 (FDA) は1980年以降，Novacor LVAD (1984年)，HeartMate IP (1991年)，HeartMate VE (1993年)，HeartMate II (2008年)，HeartMate3 (2017年) を次々とBTT承認した。

3. 日本の人工心臓開発と臨床導入

日本では1980年に，三井記念病院で東大型VADが最初に臨床使用された⁴⁾。1986年から，体外式の東洋紡（現在のニプロ，国循環型）VAD⁵⁾とゼオン（東大型）VADの臨床試験が始まり，1994年にBTR適応で保険償還された。ニプロVADは国産連続流植込型LVAD (DuraHeart, EVAHEART) が臨床導入されるまではBTTにも用いられ，海外渡航移植において活躍した。

日本への第2・第3世代連続流植込型LVAD臨床導入に向けて，経済産業省・厚生労働省指示の下，2007年に植込型LVADの開発（許俊鋭座長）・審査（松田暉座長）ガイドラインが策定された。このガイドラインは，日本の実情に合わせて治験症例数をfeasibility study 5例以内，pivotal study 15例以内とし，特に欧米で承認されたデバイスは6例程度で承認可能とした。行政もDT臨床導入を視野に入れて，BTT適応は6か月，DT適応は12か月で評価するとした。2008年に関連学会は，行政およびLVAD関連企業の協力を得てVAD協議会を設立し，2011年にEVAHEARTとDuraHeartが保険償還されたのを皮切りに，2019年までにHeartMate II，Jarvik 2000，HVAD，HeartMate 3がBTT適応で保険償還された。

4. DTの臨床導入とHeartMate LVADのDT使用

1982年に，Jarvik 7 (TAH) を用いたDTが世界で初めて米国・ユタ大学で実施され，患者は112日間生存した⁶⁾。以後，DTデバイス開発が続けられ，第一世代HeartMate

■ 著者連絡先

東京都健康長寿医療センター
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
E-mail. kyo_shunei@mail.goo.ne.jp

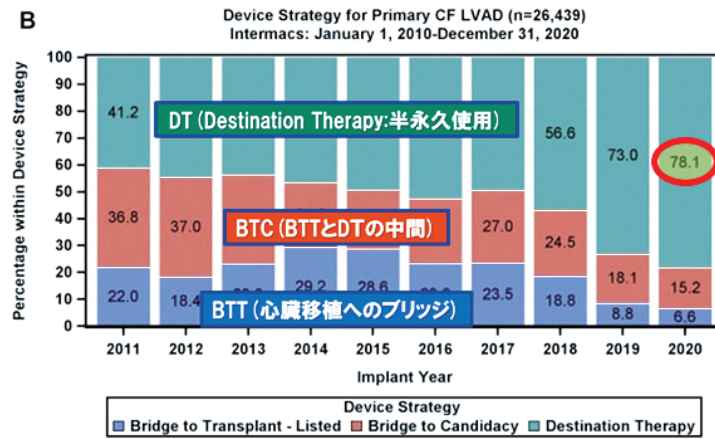


図1 植込型LVADの適応比率
(INTERMACS統計, 文献8より引用)
New heart allocation systemにより, 2020年には植込型LVADのDT適応が78%となった。

VEが2002年にDT承認されたが, 耐久性が十分でなかった。また, 2000年以降, 連続流植込型LVADの治療成績が飛躍的に向上し, 特に2010年にDT承認されたHeartMate IIはすぐれた長期耐久性からDTデバイスとしての地位を確立した。2018年にHeartMate 3がDT承認され, これによりポンプ血栓に起因する合併症が激減した⁷⁾。2022年の時点でのHeartMate IIによる最長生存例は18年に及ぶ(Abbott: HeartMate™ LVAD Worldwide Implants. October 2022)。

IINTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 統計によると2016年以降, 植込型LVAD適応の50%以上がDT適応となり, 2018年のUNOS (United Network for Organ Sharing) のドナー心のallocation systemの変更で植込型LVAD症例の移植優先順位が低下したことにより, 2020年にはBTT適応は6.6%まで減少し, DT適応は78.1%まで増加した⁸⁾ (図1)。米国に約20年遅れて日本でも, 2021年5月にHeartMate3のDT適応が保険償還されたが, この19か月間のDT症例は46例にすぎない。2022年末の心臓移植待機数(status 1, status 2)は861人であるが, これは年間心移植数の10倍以上である。死因別死亡数でも, DT適応となり得る75歳未満の心疾患死亡数は年間4万5千人以上であり, 仮にこのうち1%がDT適応であるとしても, 年間450症例になる。日本では欧米以上にDTの必要性が高い。速やかなDTの普及には, 2023年現在は治験7施設に限られているDT認定施設を全国に拡大するとともに, 管理施設・管理医・在宅治療コーディネータの育成と全国への拡大を含めた社会基盤づくりが必要である。

5. 今後の植込型LVAD DTの展望

世界では, 経皮的エネルギー伝送装置を用いた完全埋込型 (fully implantable) LVADの開発に向かって競争が激化しており, 実現すれば感染関連合併症が激減すると期待され

ている⁹⁾。完全埋込型LVADの臨床治験は2025年までに始まり, 2030年前後には市場導入されると予測される。完全埋込型LVADにより平均10年以上の生命予後の改善が達成されれば, 植込型LVADが真に心臓移植代替治療として確立されると期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 許 俊鋭: 補助人工心臓の臨床導入から植込型LVADによるDestination Therapy (DT) 導入までの軌跡. 循環器医 **31**: 127-31, 2022
- 2) 絹川弘一郎: Destination Therapy承認に至るプロセスと今後の課題. 人工臓器 **50**: 236-39, 2021
- 3) Executive Summary. the Artificial Heart Prototypes, Policies, and Patients. MEDTECHDIVE published Feb. 4, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234437/> Accessed 27 Feb 2023
- 4) 古田昭一, 許 俊鋭, 渥美和彦, 他: 補助人工心臓の臨床. 人工臓器 **10**: 657-60, 1981
- 5) 高野久輝, 許 俊鋭, 妙中義之, 他: 東洋紡績製国立循環器病センター型補助人工心臓の臨床的評価. 人工臓器 **19**: 1432-43, 1990
- 6) Joyce LD, DeVries WC, Hastings WL, et al: Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 Total Artificial Heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs: **29**:81-7, 1983
- 7) Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al: Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. JAMA **328**: 1233-42, 2022
- 8) Shah P, Yuzefpolskaya M, Hickey GW, et al: Twelfth Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Report. Ann Thorac Surg **113**: 722-37, 2022
- 9) Abbott wins breakthrough tag for fully implantable LVAD system, following Medtronic. MEDTECHDIVE published Feb. 4, 2020 <https://www.medtechdive.com/news/abbott-wins-breakthrough-tag-for-fully-implantable-lvad-system-following-m/571670/> Accessed 27 Feb 2023