

BTTにおける5年を超える長期補助のために重要となる患者管理

名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座心臓外科学

六鹿 雅登

Masato MUTSUGA



1. はじめに

内科的治療抵抗性の重症心不全に対して、心臓移植は患者の生存率、生活の質 (quality of life, QOL) を改善させる最善の治療とされている。1997年に臓器移植法が制定され、法制下で心臓移植が施行され始めてから20年以上経過した。2010年に臓器移植法の改正により、臓器提供件数は緩徐であるが着実に増加してきている。しかしながら、年々増加する心臓移植希望登録者数の増加には追いついておらず、2022年には心臓移植待機期間が1,700日を超え、さらなる待機期間の延長が問題となってきた¹⁾。

待機状況としては、2011年に植込型左室補助人工心臓 (implantable left ventricular assist device, iLVAD) が保険償還され、本邦でも、体外式補助人工心臓装着状態で病院内で待機し、移植を何年も待つ時代から、在宅で移植を待機する時代に突入した。iLVADによる在宅管理になり、家族とともに生活ができ、状況に応じては復職も可能であり、QOLは体外式補助人工心臓での待機時代と比べてはるかに改善しプラスの要素も数多くあるが、その半面、安全に生活するためには、ケアギバーも含めた在宅での自己管理が重要となる。

心臓移植待機期間の延長¹⁾に伴い、5年を超える在宅管理が一般化している。本稿では、長期補助のために重要となる患者管理に関して概説する。

2. iLVADの在宅管理中の合併症

iLVADの在宅管理中に起こりうる合併症は、装置の不具

合、主要な感染 (菌血症、敗血症、縦隔炎、ドライブライン感染、ポケット感染)、神経機能障害 (脳梗塞、脳出血)、出血、右心不全、不整脈、溶血、消化管合併症など多岐にわたる。

最新のJ-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Statistical Report (2022年5月6日掲載分)²⁾から、5年 (1,825日) 経過で問題となる遠隔期合併症に注目してみる。

1) 生存率

本邦のiLVADの生存率は、1年、2年、3年生存率は海外のデータ^{3), 4)}と比べてもかなり高いものであり、これは各施設の努力の賜物であると感じている。

生存率曲線から分析した5年生存率も海外と比較すると大幅に高く、約77%である。4年生存率約80%から大きな低下はないものの、3年生存率約86%からみると、約9%の低下であり、生存に影響しているなんらかの因子がある可能性が高いと判断される。

2) 装置の不具合

装置の不具合として、ポンプ機能不全は主要な有害事象の1つであり、iLVADの患者は、術前の重度心不全状態であり、J-MACSでは「機械的循環補助システムの1つ、あるいは、複数の部品の故障が、不十分な循環補助状態 (低心拍出状態) か死亡の直接の原因になる場合、またはそれらの恐れがある場合」と定義している。中期遠隔期のポンプ機能不全の原因として多いものに、ドライブライン断線があり、海外では、HeartmateII (HMII) (Abbott社) 植込後の約3%に発生し、また、ポンプ交換の原因のうち46%を占めていたと報告されている⁵⁾。当院では、HMII植込後の19% (10/54例) に発生しており、全例でポンプの交換を要した。

本邦のドライブライン断線の発生率は海外よりも多く、

■ 著者連絡先

名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座心臓外科学
(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65)
E-mail. mutsuga@med.nagoya-u.ac.jp

全体の20~30%程度であるといわれているが、当院での発生率も同様である。当院でのドライブライン断線の原因として、過剰な体重増加や過剰な運動によるドライブラインへの負荷、当院で採用していたトリプルラインのドライブラインの貫通方法(筋膜下を左側から一度右側に出し、再度左側へ出す)に問題があると推測したが、ドライブライン断線が同じ部位に集中していることはなく、また、6本のラインのうち、断線している部分も異なり、事象に特徴を認めない結果となり、原因を特定することはできなかった。

磁気浮上型の遠心ポンプであるHeartMate3(HM3, Abbott社)に移行してから、ドライブラインの改良がなされており、ドライブライン断線の発生率は減少し、装置の不具合とそれによるポンプ交換は減少しているといわれている³⁾。当院でも、HM3においてドライブライン断線および装置の不具合は発生していない。J-MACS Statistical Report(2022)²⁾によると、5年間の血栓以外による装置の不具合発生率は約40%であり、装置内血栓による不具合発生率約10%と比較すると多い。

ドライブライン断線は、装置の不具合を予測できない因子であるため、発生後の対応こそが重要となる。当院では、HMIIのドライブライン断線が疑われた際には、すぐにバッテリー駆動に変更し、1~2週間以内にポンプ交換を準緊急で行う方針としている。HMIIは5年を経過してもドライブライン断線が発生する可能性があり、HMIIを使用する患者には注意を要する。

3) 感染

iLVAD患者は、術前の重度心不全状態にもよるが、肝機能障害、腎機能障害、低栄養状態、高度浮腫などを合併していることが多く、術後感染症を合併するリスクが通常の開心術と比較すると高い。術後急性期では、カテーテル関連血流感染症のリスクも高く、術後30日までの敗血症発症率も約10%といわれている。皮膚を貫通しているドライブラインの感染は、約10~30%に発生⁶⁾するといわれている。J-MACS Statistical Report(2022)²⁾によるとドライブラインの感染非発生率は、90日以内で94%(発生率6%)、180日以内で87%(同13%)、1年で78%(同22%)、2年で68%(同32%)、3年で61%(同39%)、5年で約57%(同43%)と年々増加する重大な合併症である。また、ポンプポケット・ポンプ内部感染においては、90日以内で99%(発生率1%)、180日以内で99%(同1%)、1年で98%(同2%)、2年98%(同2%)、3年96%(同4%)、5年約94%(同6%)である。ドライブライン感染は5年経過でみるとポンプポケット・ポンプ内部感染よりも約7倍多く発生しており、長期在宅管理においてはかなり重要な因子といえる。

3. ドライブライン感染を防止する取り組み

当院のiLVAD治療は、2013年に植込型補助人工心臓実施施設認定を取得後、現在までに交換も含めて97例(HMII 54例, HM3 42例, HVAD 1例)に実施してきた。開設当初は、HMIIを中心に使用し、ドライブラインは、心臓の下で左側の腹膜上のポケットからポケット内でループを1つ作製し、長さを調整した後に右側の腹直筋外縁方向にdirectに貫通させる方法を採用した(図1A-a)⁷⁾。これは、筆者が留学先のカナダアルバータ大学心臓外科で学んだ術式であり、また、海外では一般的な方法であるため採用した。しかし、この術式は、一度感染すると、腹直筋のバリアはあるものの、人工心臓があるポケットに近いので、デブリッドメントで感染制御を試みようとする、どんどん人工心臓に近くなるというデメリットがあることが判明した。実際に、あと5cmで人工心臓に感染してしまうという患者もおり、外来でドライブラインを消毒するたびに肝を冷やした経験がある。この患者は感染の再発もなく、心臓移植に到達することができた。この方法でのドライブライン感染率は、46%(6/13例)と高率であった。

次に、ドライブライン貫通方法を、ポケットから腹直筋膜下を右側から臍下中央の筋膜下を通り、左側の腹直筋外縁方向に出す方法に変更した(図1A-b)。筋膜下を通る距離が長く、この方法は、一度感染してもデブリッドメントを繰り返すことでポケット感染を予防できると考え採用した。

ドライブラインが体の真横に出るため、固定しやすく、可動時のドライブラインのひきつれもなく、感染率を有意に低下させることが可能となった。この方法でのドライブライン感染率は、5%(2/42例)であった。

HM3登場後は、ドライブラインが若干短くなり、ドライブラインの皮下トンネルの作製方法を変更せざるをえなくなった。ポケットから腹直筋膜下を左側から臍上中央の筋膜下を通り、右側の腹直筋外縁方向に出す方法(図1A-c)に変更した。感染症例を2年連続で経験することがなかった[0%(0例/25例), 図1B]。このドライブライン貫通方法の変更は、有意に感染率を減少させることができた方法の1つと考えている(図1C)。

もう1つ変更したのは、iLVADの患者のシャワーの使用方法である。施設の開設当初は、ドライブラインにシャワーを直接あてることを禁止した。しかし、学会および国際心肺移植学会でのシャワープロトコルにおいて、シャワーをあてても水道水から汚染されることはないといわれているが、もしくは、はっきりとしたプロトコルがなかった^{6), 8)}。

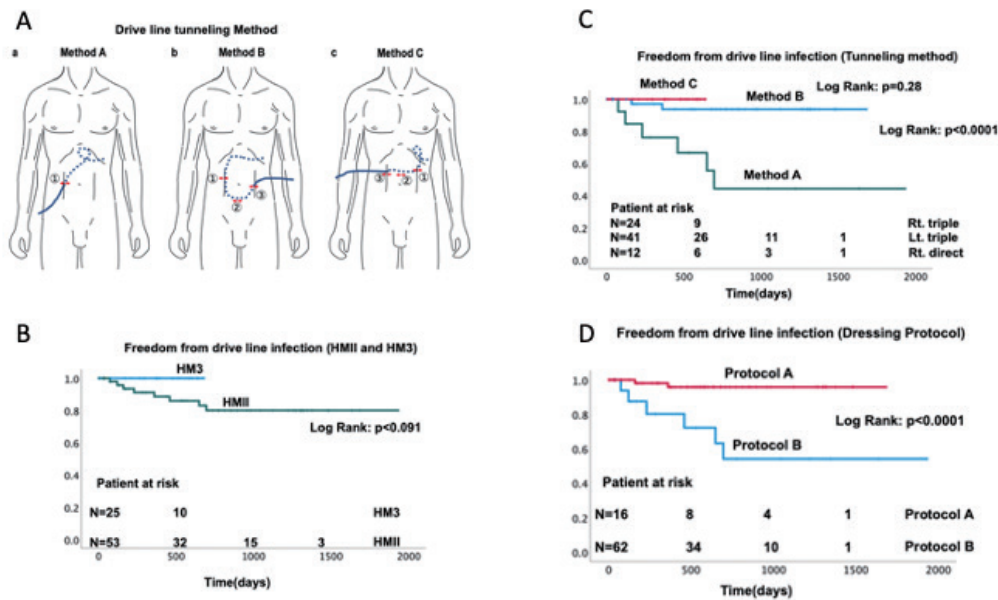


図1 ドライブライン貫通方法 (A), HMII, HM3でのドライブライン感染比較 (B), ドライブライン貫通方法での比較 (C), シャワープロトコルでの比較 (D)

創部感染した患者の創部に直接シャワー洗浄を行っていた経験もあったため、一部の患者でシャワーをドライブラインに直接あてて、洗浄する試みを行った。しかしながら、ドライブラインの緑膿菌感染を3例経験した。この3例は数か月のドライブラインデブリッドメント、トランスロケーション処置でも改善せず、ポンプ交換を余儀なくされたが、その後は感染の再発がなく、2例は心臓移植に到達し、1例は移植待機中である。3例のうち2例は入院中に感染したが、病棟のシャワーヘッドで緑膿菌が検出され、これが原因であろうと推測された。これ以降は、完全プロテクト法に変更した。ドライブライン感染率は、完全プロテクト法以前 (Protocol A) が38% (6/17例)、完全プロテクト法以後 (Protocol B) が3% (2/62例) で有意に低下した⁷⁾ (図1D)。

他施設でも様々な方法 (ドライブラインの繊維部分を皮下トンネル内に収める⁹⁾、感染予防のために抗菌活性を持つ銀イオン含有創傷被覆材の使用など¹⁰⁾で、ドライブライン感染を減らす試みがなされているが、感染制御が患者個人の管理になるので、出口部に異状がみられた際には悪化しないようにいかに早く来院してもらえるかが重要な要素となりうる。早期の対応であれば、抗菌薬投与やドレナージのみで軽快する症例も多いと思われる。

1) 神経機能障害

iLVADの在宅管理中に起こりうる神経機能障害の中で、梗塞、出血を含めた脳合併症が重要であり、脳梗塞の発生

頻度は、急性期に高くなった後、いったん低下し、再び遠隔期に高くなる二峰性を呈するとの報告もある¹¹⁾。しかしながら、J-MACS Statistical Report (2022)²⁾によると、神経機能障害の中で脳卒中の非発生率は、90日以内で89%発生率11%)、180日以内で84%(発生率16%)、1年で78%(発生率22%)、2年で72%(発生率28%)、3年で69%(発生率31%)、5年で約65%(発生率35%)であり、遠隔期の増加はそれほどない印象である。

長期管理において現実的には、原疾患を問わず64歳で心臓移植登録をした場合、5年経過すると69歳となり、その後は70歳代に突入することになるので、移植待機患者以外の患者と同様に動脈硬化性の脳梗塞、脳出血のリスクは増大する可能性が高いと予想される。当院では、60歳代以上のiLVAD患者における動脈硬化性脳梗塞は、6% (1/16例)の発症率であった。治療としては、脳血管内血栓溶解療法、血管内治療があり、いずれも出血の危険があり、注意を有する^{12),13)}。

2) 大量出血

大量出血のイベントとして重要なのは、消化管出血である。

J-MACS Statistical Report (2022)²⁾によると、大量出血の中で消化管出血の非発生率は、90日以内で97%(発生率3%)、180日以内で96%(発生率4%)、1年で95%(発生率5%)、2年で93%(発生率7%)、3年で91%(発生率9%)、

5年で約87%（発生率13%）であり、遠隔期の増加はそれほどない印象である。海外の報告では最大40%^{14)~16)}発生しており、本邦での発生率は、低いと思われる。消化管出血の発症メカニズムには、抗凝固療法、von Willebrand factorの変化に伴う後天性von Willebrand症候群、血小板抑制などがあげられるが、von Willebrand factorの影響がデバイス間で異なるともいわれており、報告が待たれる。

3) 右心不全

J-MACS Statistical Report (2022)²⁾によると、右心不全の非発生率は、90日以内で95%（発生率5%）、180日以内で94%（発生率6%）、1年で93%（発生率7%）、2年で91%（発生率9%）、3年で88%（発生率12%）、5年で約83%（発生率17%）であり、遠隔期の増加はそれほどない印象である。術後早期には発症せず遠隔期に右心不全が顕在化するものを総じてLate-onset right ventricular failure (RVF) ということになってきているが、この発症要因は、LVADによる左心室吸引の結果、中隔が変形し、右心室の形態が変化することとされている。

当院では、最近の7~8年間は、rigid ringを用いた。三尖弁弁輪縫縮術を基本術式に組み込んでおり、術後遠隔期の右心形態の変化が少なく、右心不全の発症率は少ない。明らかな右心不全を発症したのは2%（2/99例）であり、いずれの症例も心臓移植に到達した。なお、いずれも施設開設から5年間の症例であり、1例は三尖弁弁輪縫縮術を未施行で、大動脈弁閉鎖不全症の悪化を期に右心不全も増悪したもう1例は、三尖弁弁輪縫縮術施行後であったが、小さいリングを選択されており、大動脈弁閉鎖不全症の悪化のため左室形態変化あり、弁尖の引き込みおよびペーシングリードによる三尖弁逆流の増悪あり、右心不全も増悪した。

4) 大動脈弁閉鎖不全症

中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症がLVAD手術前にある場合には、大動脈弁置換術もしくは、Park's stitchなどの大動脈弁形成術、大動脈弁閉鎖術などを施行する。術前に大動脈弁閉鎖不全症を認めない症例でも、中期遠隔期に新規に増悪する*de novo*症例もある。その場合、一時的に回転数を上げ、心拍出量を増加させることができるが、長期的には大動脈弁閉鎖不全症が増悪してくる症例も多い。J-MACS Statistical Report (2022)²⁾のデータには大動脈弁閉鎖不全症の項目がないため、当院のデータを提示するが、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症の回避率は、1年で98%（発生率2%）、2年で89%（発生率11%）、3年で78%（発生率22%）、5年で67%（発生率33%）であり、遠隔期の増悪が認められている。大動脈弁介入の回避率は、1年で100%（発生率0%）、2年で100%（発生率0%）、3年で91%（発生

率9%）、5年で91%（発生率9%）であるため、手術介入している症例が増加しているということではない。中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症でも大動脈弁が開放している症例もあり、そのような症例では、BNPも低値で推移している例が多い印象である。安静時に大動脈弁が閉じていても運動時に開放している症例においては、大動脈弁閉鎖不全症が発症しにくいという報告もある^{17),18)}。

*de novo*の大動脈弁閉鎖不全症の危険因子としては、女性、大きい体表面積、60歳以上、術前mildの大動脈弁閉鎖不全症などといわれている^{19),20)}。10年の経過で、特定の症例に大動脈弁介入の比率の増加が認められた場合には、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症を手術適応としていたが、そのストラテジーを変更する必要が出てくる可能性もある。

4. まとめ

5年を超える在宅管理の長期補助のために重要となる患者管理に関して概説したが、5年経過後30~40%以上の発生率となるHMIIのドライライン断線、ドライライン感染、*de novo*の大動脈弁閉鎖不全は、経時的に増加するものであり、長期管理においては、管理側も注意する必要があると考えられる。そのなかでもドライライン感染は、貫通方法、プロトコルの見直しで改善する余地があると思われる。*de novo*の大動脈弁閉鎖不全も、定期的な心臓超音波検査、右心カテーテル検査による血行動態の変化の確認などをハートチームで行えば、対処しうるものと考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本心臓移植研究会：日本の心臓移植レジストリ：心臓移植の現状20220831現在 <http://www.jsht.jp/registry/japan/> Accessed 1 Feb 2023
- 2) 日本胸部外科学会：J-MACS Statistical Report 最新版 <https://www.jpats.org/society/jmacs/report.html> Accessed 1 Feb 2023
- 3) 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
- 4) Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al; MOMENTUM 3 Investigators: A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* **376**: 440-50, 2017
- 5) Moazami N, Milano CA, John R, et al; HeartMate II Investigators: Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low

- mortality. *Ann Thorac Surg* **95**: 500-5, 2013
- 6) Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, et al: An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant* **36**: 1137-53, 2017
 - 7) Mutsuga M, Okumura T, Morimoto R, et al: Impact of an improved driveline management for HeartMate II and HeartMate 3 left ventricular assist devices. *Artif Organs* **47**: 387-95, 2023
 - 8) Cannon A, Elliott T, Ballew C, et al: Variability in infection control measures for the percutaneous lead among programs implanting long-term ventricular assist devices in the United States. *Prog Transplant* **22**: 351-9, 2012
 - 9) Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, et al; HeartMate II Clinical Investigators: Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* **29**: S1-39, 2010
 - 10) Kormos RL, Holman W: Mechanical Circulatory Support: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Chapter 13: Adverse events and complications of mechanical circulatory support. ed by Kormos RL, Miller LW, Elsevier, Amsterdam, 166-82, 2012
 - 11) Frontera JA, Starling R, Cho SM, et al: Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* **36**: 673-83, 2017
 - 12) Moazami N, Smedira NG, McCarthy PM, et al: Safety and efficacy of intraarterial thrombolysis for perioperative stroke after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* **72**: 1933-9, 2001
 - 13) Kitano T, Sakaguchi M, Yamagami H, et al: Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with left ventricular assist device. *J Neurol Sci* **418**: 117142, 2020
 - 14) John R, Kamdar F, Eckman P, et al: Lessons learned from experience with over 100 consecutive HeartMate II left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* **92**: 1593-9; discussion 1599-600, 2011
 - 15) Morgan JA, Paone G, Nemeš HW, et al: Gastrointestinal bleeding with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **31**: 715-8, 2012
 - 16) Kushnir VM, Sharma S, Ewald GA, et al: Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device. *Gastrointest Endosc* **75**: 973-9, 2012
 - 17) Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, et al: Opening of Aortic Valve During Exercise Is Key to Preventing Development of Aortic Insufficiency During Ventricular Assist Device Treatment. *ASAIO J* **61**: 514-9, 2015
 - 18) Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, et al: Advantage of Pulsatility in Left Ventricular Reverse Remodeling and Aortic Insufficiency Prevention During Left Ventricular Assist Device Treatment. *Circ J* **79**: 1994-9, 2015
 - 19) Sayer G, Sarswat N, Kim GH, et al: The Hemodynamic Effects of Aortic Insufficiency in Patients Supported With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail* **23**: 545-51, 2017
 - 20) Truby LK, Garan AR, Givens RC, et al: Aortic Insufficiency During Contemporary Left Ventricular Assist Device Support: Analysis of the INTERMACS Registry. *JACC Heart Fail* **6**: 951-60, 2018