

人工心臓(臨床)

北海道大学大学院医学研究院外科系部門外科学分野心臓血管外科学教室

大岡 智学

Tomonori OOKA



1. はじめに

本邦において、2011年4月より心移植へのブリッジ(bridge to transplant, BTT)デバイスとしての植込型補助人工心臓(implantable ventricular assist device, iVAD)が保険承認され、10年が経過した。また、臨床治験を経てHeartMate3(Abbott社)をデバイスとした長期在宅補助人工心臓治療(destination therapy, DT)が2021年4月より保険収載され、2023年7月にDT実施施設は7施設から19施設に増えた。一方で、iVADデバイスとしては、2022年4月にHVAD(Medtronic社)の特例使用が中止となり、6月にはJarvik2000(Jarvik Heart社)が輸入停止となったことやDTデバイスであることから、新規症例ではHeartMate3が主たるデバイスとなる。このような背景を鑑み、本稿では2023年にリリースされた2つの文献に焦点を当てた。

2. 国際心肺移植学会(ISHLT)の機械的循環補助に関するガイドライン¹⁾を読み解く

2013年にリリースされた国際心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)の機械的循環補助(mechanical circulatory support, MCS)に関するガイドラインが、10年振りにアップデートされた¹⁾。2023年版のガイドラインには、国内外を問わず10年の間に蓄積された治療経験や技術的進歩が反映され、かつ2013年版のガイドライン²⁾の5つのTask Forceに新たに4つが加わった。また、terminologyの観点では、LVAD

(left ventricular assist device)やCFVAD(continuous flow ventricular assist device)、iVADと表記が混在していた植込型補助人工心臓は、両心室補助を包括してDMCS(durable mechanical circulatory support)と表記された。今後、DMCSが標準的な表記として使用されると思われる。

本稿では、2023年版ガイドラインで注目すべき事項をいくつかピックアップする。

3. DMCS治療の導入時期

Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) データベースで用いられている心不全重症度の指標であるINTERMACS profileによるDMCS治療導入時期のリスク階層化が明記された。Profile 1~3にある心不全患者に対するLVAD装着は、その予後に対して利益をもたらすとされ、profile 4にある患者に対しては、助動詞「may」で修飾された確信度で表現された。これは、profile 4~7相当の心不全患者をコホートとしたROADMAP studyで示された臨床研究の結果を反映したと思われる。ROADMAP studyでは1年間の観察の結果、INTERMACS profile 4~7にある患者に対するLVAD治療は、内科的治療よりもfunctional status, QOL(quality of life)および抑うつ回避率の改善を伴った予後改善効果が示された³⁾。一方でShahらは、その予後改善効果はLVAD装着時の状態がINTERMACS profile 4の患者に限定されていたことを示した⁴⁾。この結果より、profile 4相当の心不全患者に対するDMCS治療適応がencourageされることとなった。

4. DMCSと弁膜症

近年、日本人工臓器学会大会などで、DMCS装着手術時に併存する弁膜症に対する介入基準に関する議論が活発に

■ 著者連絡先

北海道大学大学院医学研究院外科系部門外科学分野心臓血管外科学教室
(〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目)
E-mail. o-oka_cvts@pop.med.hokudai.ac.jp

なっている印象がある。BTTよりも、再手術を回避したいDTを目的としたDMCS装着症例の増加が予想される状況を鑑みて、各弁位における遠隔期重症化リスク因子を同定しようとする研究報告が散見される。そこで、2023年版ガイドラインにおけるDMCS装着時の各弁膜症のconcomitant procedureの適応や推奨される手技について検証する。

大動脈弁においては、DMCS装着後の新規大動脈弁閉鎖不全は右心不全発症の主たる要因であり、予後に影響することが知られている⁵⁾。介入が推奨される大動脈弁閉鎖不全の重症度は、2つのガイドラインで差はなく、「more than mild」、すなわちmoderate(場合によりmild to moderate)以上とされている。2023年版においては、手技に関する記述が加わり、生体弁による弁置換(class I)、弁閉鎖(class II b)の順に推奨されており、弁閉鎖の手技(patch closure)もしくはcentral cusp closure⁶⁾に関しては言及されていない。

僧帽弁閉鎖不全(mitral regurgitation, MR)に関しては、2023年版で修正が加わった。2013年版では、severe MRに対しては心機能回復が期待できない場合は介入すべきでないと記載されているが、2023年版では重症度に関する記載はなく、心拍動下僧帽弁形成もしくは僧帽弁置換(生体弁)が考慮される可能性(class II b)があると記載された。弁形成手技としては、人工弁輪によるrestrictive annuloplastyやedge-to-edge repair(Alfieri stitch)について記載された。

三尖弁閉鎖不全(tricuspid regurgitation, TR)に関しては、遠隔期右心不全予防の観点から予防的介入が実施されることが多いが、その介入すべき重症度は両ガイドラインで異なり、2013年版では「moderate or greater」、2023年版では「greater than moderate」となっており、moderate TRに対する同時手術は推奨されなくなった。これは、meta-analysisを含む複数のlarge cohortを対象とした近年の報告⁷⁾において、TRに対する同時介入に遠隔期生存率改善や右心不全予防に関する優位性が示されなかったことを受けているが、いずれもretrospective analysisであることから、2023年7月現在、randomized trialが進行中と記載されている。

5. DMCS治療における右心不全

2023年版ガイドラインにおいては、その治療時期を問わず、DMCS治療における右心不全(right heart failure, RHF)管理の重要性が強調された。術前評価・患者条件の最適化の観点では、侵襲的な右心機能の血行動態評価は実施されるべきであり、低い肺動脈拍動指数(pulmonary artery pulsatility index, PAPI)⁸⁾は予後不良の予測因子であると

明記された(class I)。加えて、心臓超音波検査を含む複数のモダリティで右心機能および三尖弁機能を評価すべきとも明示され、特に心臓MRIによる定量的評価の重要性が強調された(class I)。

術中および術後急性期管理においては、一酸化窒素吸入療法、ホスホジエステラーゼ3阻害薬の使用、人工呼吸器管理における動脈血pHや二酸化炭素分圧値の適正化など詳細な記述も加わり、術後重急性期においては、硝酸塩の経口/静脈内投与、経口ホスホジエステラーゼ5阻害薬投与など、右室後負荷軽減、すなわち肺血管抵抗低下を目的とした治療手段が列挙されている。

また、発症時期にばらつき(植込14~90日後)が認められていたlate RHFの定義に関して、DMCS装着30日以降、在宅治療中に発症するRHFは広義のlate RHFとされ、さらに、装着後2週間~6ヶ月未満の発症はdelayed RHF、6ヶ月以降の発症は狭義のlate RHFと表記された。今後の研究では、delayed RHFとlate RHFが使い分けられていくと推察される。Richらの報告⁹⁾では、DTを適応としてHeartMate II(Abbott社)を装着した537症例のコホートで、delayed RHFとlate RHFの発症頻度は8%、発症時期の中央値は装着後480日であった。国内外を問わずDMCSの第一選択となっているHeartMate3装着例におけるdelayed RHFとlate RHF発症に関しては、今後の報告を待たねばならない。

6. DMCS関連有害事象

DMCS関連有害事象に関する新しい記述も多く加わった。脳血管障害の急性期治療においては、診断モダリティとしてCT angiographyが明記された。脳出血に対しては、抗凝固療法および抗血小板療法の中止とリパースを、脳血栓症に対しては、血管内治療を前提とした血管造影の実施を考慮すべきとされた。脳血栓塞栓症の急性期治療に機械的血栓回収療法の有効性は広く知られており、DMCS症例の脳血栓塞栓症に対する急性期機械的血栓回収療法の報告が散見される。一方で、再灌流後の脳出血や出血性脳梗塞の発症頻度が決して低くないため、適応や手技に関しては、未だ議論の余地が残されている。

7. 送血グラフトに関する問題

非血栓性合併症によるデバイス機能不全の原因はいくつかあるが、中でも送血グラフトに関する問題が新たにクローズアップされた。送血グラフト関連有害事象は、グラフトのねじれ(twist)・屈曲(kinking)、グラフト内血栓、外部圧迫によるグラフト狭窄(external outflow graft obstruction,

eOGO)が報告されている。これらは血液ポンプ後負荷増大につながり、また、血液ポンプのパラメータの変化は、ポンプ流量(flow)の減少、拍動性(pulsatility)の減少、消費電力(power)の減少で捉えられる。さらに、画像診断にはCT angiographyによる3DCT像が有用で、前述の3つの事象の鑑別に有効であるとされた。外科介入を要したeOGOの自験例では、axial imageでグラフト狭窄の重症度評価を行い、multi planar reconstructionや送血グラフトに沿ったcurved planar reconstruction (CPR)の所見でグラフト内血栓と鑑別した。CPR画像では、狭窄部の造影欠損部に突出するグラフト皺壁crimpが明確であった(図1)。血行動態悪化を伴う送血グラフト狭窄に対しては、ポンプ流量が減少することでポンプ内血栓が持続する可能性があるため、速やかな外科的介入が推奨されるが、一部の症例では経皮的血管内治療が有効な場合がある。

eOGOの場合、人工血管よりフィブリン成分が漏出し、その外側にある被覆材[人工血管、ePTFE(延伸ポリテトラフルオロエチレン)やウシ心膜など]やDMCSコンポーネント(HeartMate IIおよびHeartMate3のbend relief)との間に貯留するため、2023年版ガイドラインでは人工血管のwrappingは非推奨とされ、施設によってはbend reliefに開窓を加えることで、フィブリン成分がドレナージされる工夫を行っている¹⁰⁾。血行動態の悪化を伴うeOGO解除手段は、原則として手術(class I)が推奨されているが、症例によっては経皮的治療も適応可能(class II b)とされ、その報告も散見される。

8. ドライブライン感染症(DLI)の問題

DMCS装着後の再入院の理由の最多事象である感染の多くは、ドライブライン感染症(driveline infection, DLI)であり、その予防から治療を含むマネジメントは国内外を問わず課題であり、2023年版ガイドラインにおいても多くの記述が加わった。いくつかの研究結果¹¹⁾を基にDMCS手術時のDLに関する手技について、腹直筋鞘内を走行させること(class I)、2ヶ所の腹直筋鞘内を走行させるdouble tunneling techniqueも有効であること(class II b)、DLのvelourは露出させず皮下トンネル内に留めること(class I)、手術直後は腹壁の固定を行うこと(class I)が明示された。

急性期以降のDLマネジメントには、患者、介護者および多職種医療チームが関与するため、チーム間の時間縦断的な情報共有ツールとして貫通部写真を含む文書の有効性が示された(class II a)。現在、多くの施設が写真やアプリなどを職種間上の共有ツールとして用いており、その有効

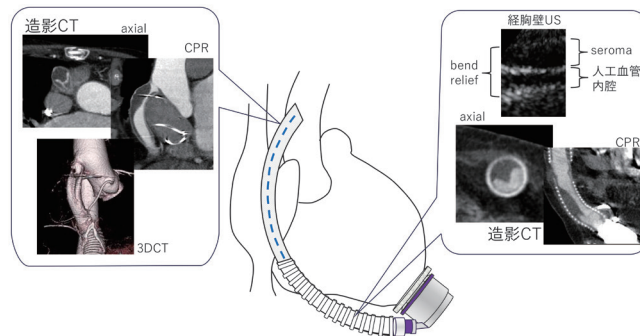


図1 eOGO自験例矢印(⇔)はCPRで明確となった人工血管のcrimp

性は臨床現場で確認されている。DLI治療の際、その深達度や他のコンポーネントへの進展を調べる画像診断として、18-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CTが有効であることも記載された(class II b)。臨床においては、感染と炎症の鑑別が問題となることが多く、複数のモダリティや細菌学的検査所見を総合的に判断し、治療方針や侵襲的治療の是非を検討することが多い。

9. J-MACS risk score²⁾を掘り下げる

DMCS治療のリスク階層化において本邦の実状に基づいた根拠となるJ-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) risk scoreが発表された¹²⁾。本邦における補助人工心臓に関連した市販後レジストリJ-MACSに2013年～2020年の間に登録された1,287症例をランダムに2群に分け、植込後3年間の全死亡をprimary endpointとしてderivationコホート(645症例)から導かれたJ-MACS risk scoreのリスク評価性能を、validationコホート(644症例)を対象に、HeartMate II risk score (HM II RS), Japanese HeartMate risk score (J-HMRS), HeartMate3 risk score (HM3RS), これら3つの既出のrisk scoreと比較した。

J-MACS risk scoreは次のように定義されており、年齢、心臓手術の既往の有無、中心静脈圧(CVP)と肺動脈楔入圧(PAWP)の比が因子に含まれるのは、HM3RSに類似している。

$$\begin{aligned} \text{J-MACS risk score} \\ = 0.105 \times \text{年齢(年)} + 2.06 \times \text{心臓手術の既往有} + 3.56 \times \\ \text{血清クレアチニン値(mg/dl)} + 2.61 \times \left(\frac{\text{CVP}}{\text{PAWP}} > 0.71 \right) \end{aligned}$$

Validationコホートにおける検証では、J-MACS risk scoreを含む4つのrisk scoreとも統計学的有意差を伴うリスク階層化が可能であったが、受信者動作特性曲線(ROC)

解析では、J-MACS risk scoreが最も高いAUC (area under curve) 値を示した (J-MACS risk score : 0.73, HM3RS : 0.69, HM II RS : 0.52, J-HMRS : 0.52)。ただし、筆者らも言及しているように、配慮すべき点が2つある。1つは、対象となったコホートでは、2019年5月に保険収載されたHeartMate3装着例が少なく、多くはHeartMate II装着例である点、2つ目にDMCS装着の適応がBTTのみであった点である。今後、DMCSの主軸デバイスがHeartMate3となり、DT症例が混在するDMCS治療の成績を反映させたrisk scoreの修正が必要となるであろう。

10. おわりに

臨床における人工心臓の現況や最近の進歩に関して、10年振りに2023年に改訂されたISHLTの機械的循環補助に関するガイドラインおよび2023年に発表されたJ-MACS risk scoreを中心に述べた。本稿では触れなかったが、最近補助循環用ポンプカテーテルImpella®のラインナップに、連続30日間の循環補助が可能なImpella® 5.5が加わったほか、動圧浮上非接触回転型遠心ポンプBIOFLOAT®NCVC®を組み込んだ体外設置型連続流VADシステム「バイオフロート補助人工心臓セットHC」が保険収載され、bridge to decision デバイスに新たな選択肢が加わった。これらのことは、急性重症心不全に対する短期的MCS適用から始まり、BTTもしくはDTを適応とするDMCS装着に至る重症循環不全の治療戦略を大きく変えたと言え、短期MCS適用時には、DMCS装着を見越した手技や工夫が必要となる。一方で、平均5年を超える移植待機期間が短縮する目処は立たず、治療期間が限定されないDT症例が増加することから、これまで以上にDMCS長期管理の質の向上が成否を左右すると思われる。加えて、移植実施施設および植込型補助人工心臓管理施設に対する、DMCS装着例増加と治療長期化という相乗的な負担増に対応すべく、植込型補助人工心臓管理施設の拡充によるshared care体制の構築は、喫緊の課題となっている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, et al: The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year

Update. *J Heart Lung Transplant* **42**: e1-222, 2023

- 2) Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation: The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* **32**: 157-87, 2013
- 3) Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al; ROADMAP Study Investigators: Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol* **66**: 1747-61, 2015
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Park SJ, Liao KK, Seguro R, et al: Management of aortic insufficiency in patients with left ventricular assist devices: a simple coaptation stitch method (Park's stitch). *J Thorac Cardiovasc Surg* **127**: 264-6, 2004
- 7) Veen KM, Caliskan K, de By TMMH, et al: Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: a propensity score matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* **56**: 1081-9, 2019
- 8) Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al: Pulmonary Artery Pulsatility Index Is Associated With Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Surgery. *J Card Fail* **22**: 110-6, 2016
- 9) Rich JD, Gosev I, Patel CB, et al; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investigators: The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **36**: 50-8, 2017
- 10) Färber G, Kirov H, Schwan I, et al: Bend relief fenestration might prevent outflow graft obstruction in patients with left ventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **35**: ivac149, 2022
- 11) Dean D, Kallel F, Ewald GA, et al; SSI Registry Investigators: Reduction in driveline infection rates: Results from the HeartMate II Multicenter Driveline Silicone Skin Interface (SSI) Registry. *J Heart Lung Transplant* **34**: 781-9, 2015
- 12) Imamura T, Kinugawa K, Nishimura T, et al; J-MACS Investigators: Novel Scoring System to Risk Stratify Patients Receiving Durable Left Ventricular Assist Device From J-MACS Registry Data. *Circ J* **87**: 1103-11, 2023