

補助人工心臓による長期在宅治療

Destination Therapy by Left Ventricular Assist Device

許俊鋭^{1,*} 西村隆¹ 五條理志¹ 小野稔²

Shunei KYO, MD, FJCC^{1,*}, Takashi NISHIMURA, MD¹, Satoshi GOJO, MD¹, Minoru ONO, MD, FJCC²

¹ 東京大学医学部重症心不全治療開発講座, ² 東京大学医学部心臓外科

要約

これまで我が国では、30年前に開発された体外設置型東洋紡VADを2-3年に及ぶ心臓移植へのブリッジ(BTT)に用いたが、欧米先進国では在宅治療可能な植込型VAD治療が標準的重症心不全治療(BTT, DT)に用いられてきた。平成19年に「医療ニーズの高い医療機器」として指定された4種の植込型補助人工心臓のBTT臨床試験は順調に進んでいる。HeartMate XVEは平成21年11月に大臣承認され、DuraHeartとEVAHEART, Jarvik 2000は製造販売承認申請中である。一方、VAD治療の受け皿の一つである心臓移植は、平成21年6-7月によりやく臓器移植法改正案A案が衆議院と参議院で可決され、本年7月には小児心臓移植の道が開かれるとともに移植症例の増加が期待される。小児を含めた多くの移植待機症例はVAD長期ブリッジを必要とし、小児用VADを含めた優れた植込型VADの本邦導入は急務である。一方、心臓移植への期待は高まっているが実際のドナー提供は限られており、来年7月以後植込型VADを用いたLVAD長期在宅治療の必要性は更に高まるものと予測される。

<Keywords> 左心補助人工心臓
長期在宅治療
心不全

心臓移植
心臓移植へのブリッジ

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 75 – 84

はじめに

補助人工心臓 (ventricular assist device; VAD) の開発は1960年代に始まるが、初期のVADの臨床適応は開心術後心不全 (体外循環離脱困難および術後早期の心不全) であり、手術侵襲からの自己心機能の回復を目的としたものであった。その意味では、“bridge to recovery (BTR)” を目的とした使用であったが、1-2週間の短期補助による自己心機能の回復を目指したものであり、いわゆる心筋症に起因した末期的慢性心不全に対する長期補助を目的としたものではなかった。最近では、慢性心不全も含めてVAD装着とともに薬物治療・外科治療・心臓再同期療法・免疫吸着療法・再生医療などを組み合わせて用い自己心機能の回復をはかりVADよりの離脱生存を目的とした治療をBTRと総称する。

一方、1960年代に米国でスタートした人工心臓プロジェク

トは完全置換型・完全埋込み型のまさに究極の心臓移植代替治療としての人工心臓の完成を目指したもので、2001年のAbioCor (図1) の完成まで30年以上を要した。しかし、長期耐久性において未だ完成の域に達していない。究極の心臓移植代替治療としての人工心臓治療を欧米ではDestination Therapy (DT) と呼称しているが、長期耐久性に限界がある現時点では高齢や悪性疾患の合併などで心臓移植適応とされない症例を対象としている。しかし、人工心臓治療の10年生存率が心臓移植治療を上回るだけの成績向上が達成できれば、若年者を除いてDTが末期的重症心不全治療の標準治療となることも夢ではない。

日本の人工心臓治療

わが国のVAD治療は1980年に三井記念病院で開心術後体外循環離脱困難 (postcardiotomy heart failure; PCHF) 症例に東大型補助人工心臓 (後のゼオンVAD) が使用されたことに始まり¹⁾、2009年9月まで1,128例が登録されている (図2)。その大部分が体外設置型VADであり、東洋紡VAD (図3) がその主流を占める。心臓移植へのブリッジ使

* 東京大学医学部重症心不全治療開発講座
113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
E-mail: kyo-stm@umin.ac.jp
2010年4月5日受付, 2010年4月6日受理



図1 AbioMed 社製完全置換型・完全埋込み型人工心臓 (AbioCor)。

用 (bridge to transplantation; BTT) は1992年に埼玉医科大学で施行された拡張型心筋症例 (東洋紡LVAD使用) が本邦第一例であり、42日の補助が施行されたがブリッジには成功しなかった。翌1993年に大阪大学からテキサスに渡航し150日のVAD補助の後に心臓移植された16歳男子症例が本邦における最初のBTT成功例である。1997年の臓器移植法成立により本邦でも心臓移植治療が始まり、1999年に大阪大学で法制定後の第一例目が実施され、2009年度まで65例に心臓移植が行われた。本邦の心臓移植は、ドナー心不足から大半の症例 (85%) がBTT症例でありその平均補助期間も800日を超える。長期のVAD補助維持が心臓移植到達の基本要件であり、それが故に合併症の少ない長期耐久性の良い植込型LVAD (図4) が日本の移植治療には不可欠と考えられる。一方、本邦で心臓移植まで到達しえる症例は20%前後であり、数年以上の移植待機の末に心臓移植に到達できなかったVAD症例はBTTを治療目的にしたとしても実質的にはDTが行われたことになる。大部分の症例に用いられている体外設置型VADは入院治療が必要であり、DT治療が意味する心臓移植代替治療とするにはあまりにもQOLが低すぎる。まして心臓移植を受け皿としないDT適応症例に体外設置型VADを用いた積極的なDT治療に医療サイドの取り組む意欲は低い。しかしながら、植込型VADが臨床導入され患者の自宅復帰・社会復

帰が可能となった場合は大きく事情が異なると考えられ、今年度後半より日本において心臓移植代替治療としてのDT治療が真剣に議論されるものと考えられる。

植込型VADを用いたDestination Therapy

ここ数年、学会では植込型VADを用いたDTに対してどのような訳語を当てるべきか議論されてきた。「最終治療」・「半永久使用」などの訳語も提案されたが、2008年に関連学会により「長期在宅治療」と意識することが提案され、一般的に受け入れられるようになった。1980年に実施された完全置換型人工心臓 (total artificial heart; TAH) であるJarvik 7²⁾や2001年に実施されたAbioCorの臨床試験³⁾はDTを目指したものであったが、TAHによるDT治療は何れも成功しなかった。むしろ左心植込型補助人工心臓 (LVAD) を用いたBTT臨床治療成績向上の中から、移植適応外患者に対するDT治療への展望が開かれてきた。2001年に発表されたHeartMate VE REMATCH study (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure)⁴⁾の結果、内科治療と拍動流植込型VAD (HeartMate VE) 治療の前向き無作為割付比較試験により内科治療に対してHeartMate VE LVAD治療が優れていることが証明され、2002年にFDAがHeartMate VEのDT適応を承認した。2005年に

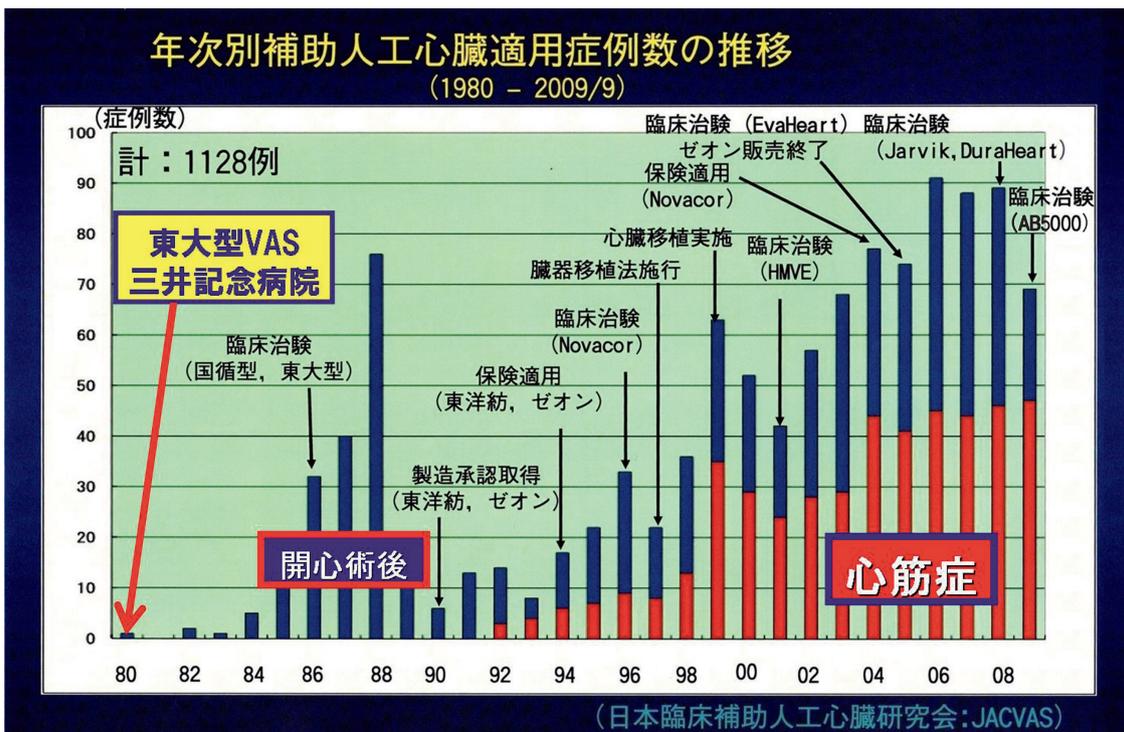


図2 日本における年次別補助人工心臓適用症例数の推移。

中谷武嗣：補助人工心臓レジストリー報告. 第15回日本臨床補助人工心臓研究会報告 (朱鷺メッセ:新潟コンベンションセンター, 2009年).



東洋紡補助人工心臓駆動装置



VCT-20



VCT-30



VCT-50、50X



モバートNCVC

図3 体外設置型東洋紡補助人工心臓と駆動装置 (VCT-20, VCT-30, VCT-50・50X, モバートNCVC).

医療ニーズの高い医療機器等に関する要望書 (H18.12)

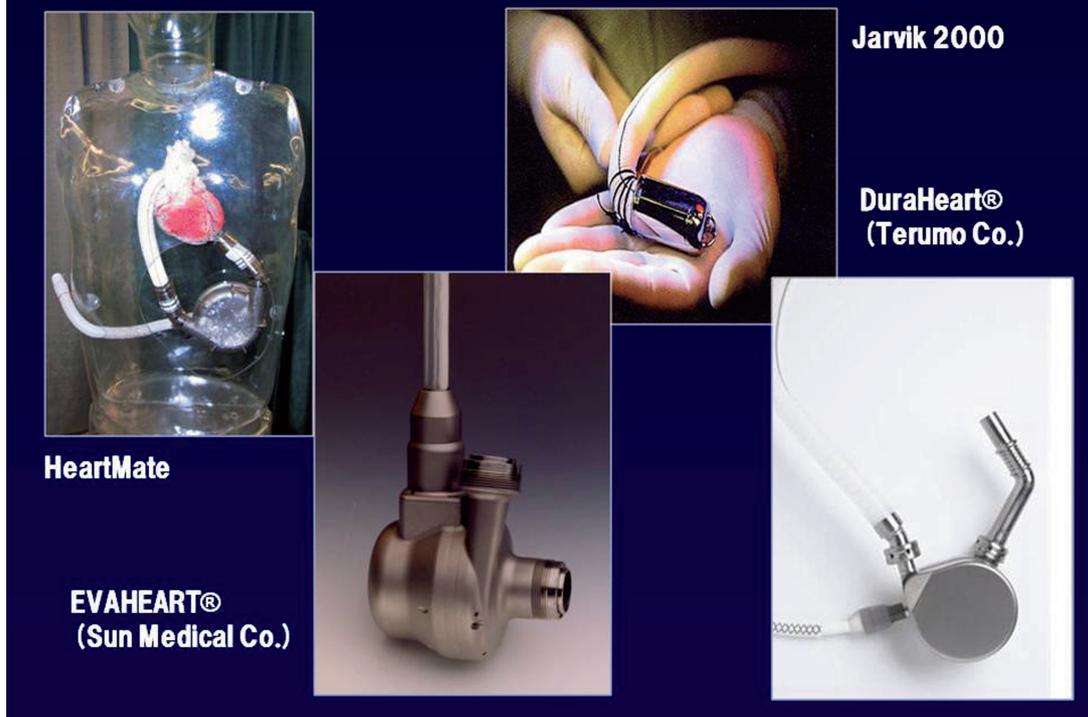


図4 医療ニーズの高い医療機器等に関する学会からの要望書で提出された HeartMate XVE, EVAHEART, DuraHeart および Jarvik 2000 の4機種 of 植込型 VAD.

は同様の HeartMate XVE study 結果が報告され、更に DT 治療成績の向上が確認された⁵⁾(図5)。米国ではその後 HeartMate II のDT臨床試験が実施され、HeartMate XVE との比較で圧倒的に優れた治療成績が達成され2009年の米国心臓学会 (AHA) に報告された⁶⁾(図6)。2010年1月に HeartMate II のDT適応も承認された。

Destination Therapyの適応

今日のVAD治療は、開心術後症例と同様に急性心筋梗塞や激症型心筋炎などの急性心不全に対する適応と、拡張型心筋症や虚血性心筋症などの慢性心不全に対する適応に大きく二つに分類されるが、その境界は徐々に不明確になりつつある。すなわち、急性心不全症例でもVAD依存状態となった場合、慢性心不全症例と同様、①心臓移植を待機する(BTT)、②VAD依存状態のまま長期生存を目指す(DT)、③薬物治療・心臓再同期療法(CRT)・心臓再生医療など

集学的治療により自己心機能の回復を目指す(BTR)の3つの治療目的の選択を常に考慮してVAD治療が行われる(図7)。もちろんドナー心の提供が極めて少ない日本では、BTTを目指してもドナー心の提供が得られず結果としてDTとなったり、BTTを目指していたが徐々に自己心機能の回復が得られ、結果としてBTRに成功することもまれではない。心臓移植待機期間が2-3年に及ぶ日本においてはBTT症例でも最低2年のVAD補助が必要である。VAD補助期間からは日本におけるBTTデバイスは欧米におけるDTデバイスと同様の長期耐久性能が要求される。また、欧米では心臓移植適応と考えられる症例でも60歳以上の症例は日本では移植登録できないため、欧米ではBTT適応と考えられる60-65歳症例もDT症例とならざるを得ない。しかしながら、わが国では内科治療に対してLVAD DT治療の優位性を示すエビデンスは構築されていない。今後DT治療が保険償還されるべく産官学の一層の努力が必要である。わ

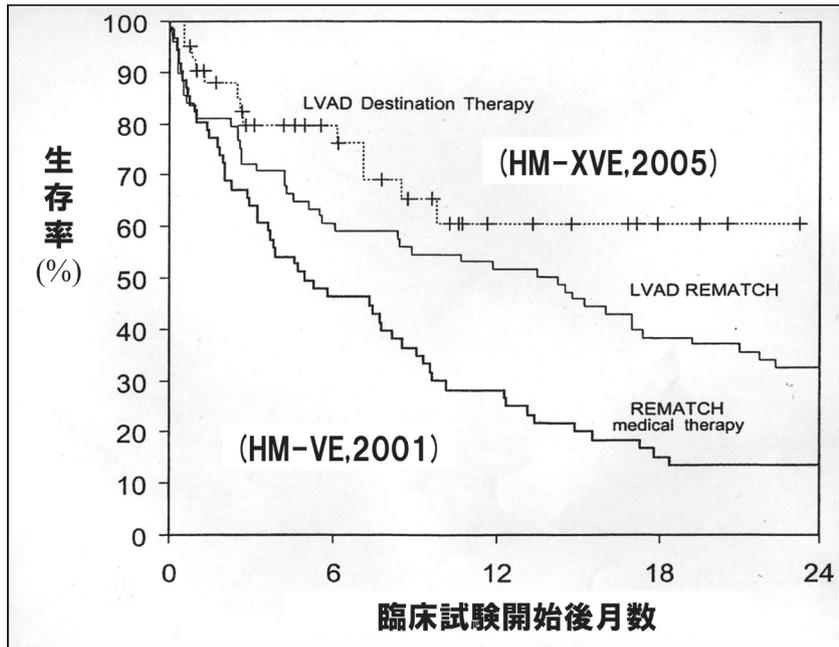


図5 Heart Mate II Destination Therapy Trialの生存曲線.
 REMATCH studyと合わせた表示 (文献4, 5より).

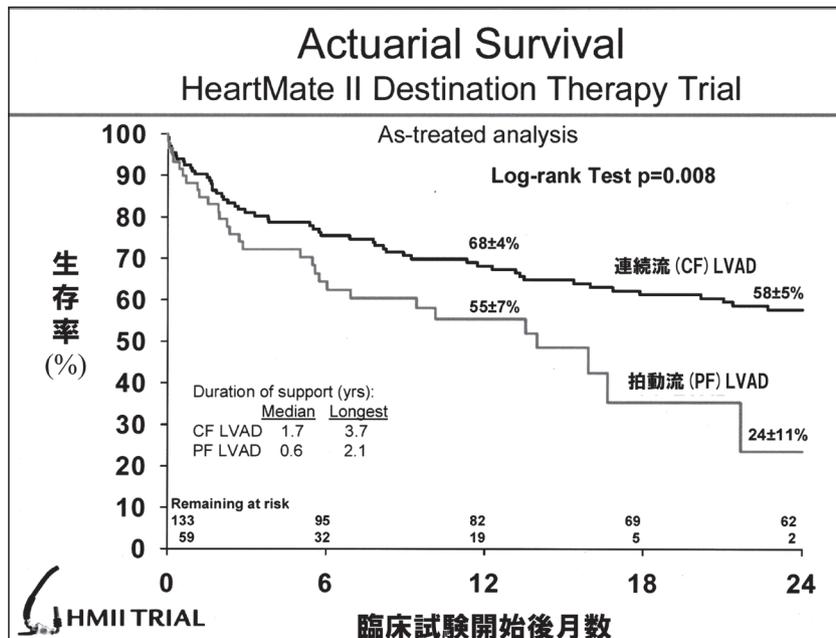


図6 Heart Mate II Destination Therapy Trialの生存曲線.
 CF LVAD = HeartMate II, PF LVAD = HeartMate XVE. 2年生存率 (58% vs 24%)
 で有意差を持って HeartMate II が高い生存率を示した (文献6より).

21世紀の補助人工心臓治療

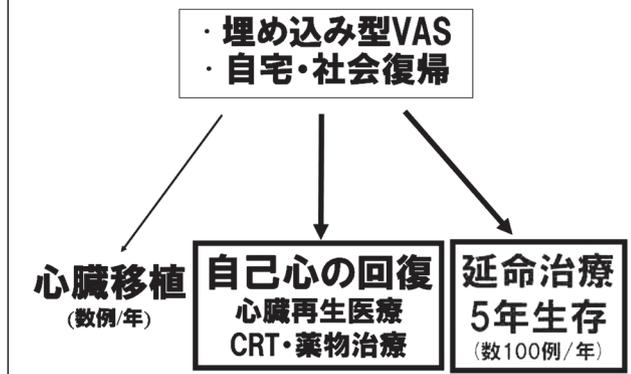


図7 植込型補助人工心臓の治療目標。

心臓移植の極端に制限された日本では、カテコラミン依存性となった重症心不全症例に対し植込型 VAD 治療により、自宅復帰・社会復帰を達成することが主たる VAD 治療目標となる。ゴールが心臓移植 (BTT) になるか、自己心機能回復 (BTR) あるいは延命治療 (DT) になるかは結果論と考えるべきである。

が国では循環器内科専門医が薬物治療や CRT-D 治療はもとより IABP や PCPS を含むあらゆる内科医が実施しえる治療によっても心不全が進行的に増悪する Stage D の状態 (表1)、あるいは心停止に至る病態をもって LVAD 治療適応とする傾向が強い。LVAD はこれまで生命を維持する最後の治療手段として緊急避難的に使用されてきたため、内科治療との治療成績や治療コストに関する比較検討は皆無に近い。しかし、国際的にも循環不全が高度に進行した Stage D 状態での LVAD 装着治療成績は不良である。最近欧米では “Bridge to decision” (治療方針決定のための短期使用の LVAD を装着し、全身状態の回復が見込めれば長期使用の LVAD に移行する治療) という概念が一般化しつつあり⁷⁾、高価な長期使用可能な植込型 LVAD を全身状態のよい成功率の高い症例に選択的に用いるという治療方針は医療経済から見ても必要である。

LVAD Destination Therapy と今後の展望

2009年11月に開催されたAHA (American Heart Association) において第1世代拍動流ポンプ HeartMate XVE (PF LVAD) と第2世代軸流型定常流ポンプ HeartMate II (CF LVAD) (図8) の前向き無差別割付臨床試験 (HeartMate II Destination Therapy Trial) 結果

が発表された。HeartMate II のポンプサイズは HeartMate XVE の5分の1、重量において3.5分の1と小型化した。植込手術手技も容易となり、小柄な症例に対しても使用が可能となった。この臨床試験は第一世代拍動流ポンプと第二世代定常流ポンプの比較試験であり、結果 HeartMate II の2年生存率における優位性が証明された⁶⁾。HeartMate II Destination Therapy Trial ではポンプ交換や重篤な脳合併症を含まない2年実生存率で HeartMate II が46% (62/134) に対して HeartMate XVE が11% (7/66) であった。本試験は DT study が故に、年齢・肥満・肺高血圧・糖尿病・腎不全・近接期悪性腫瘍などの様々な除外基準により心臓移植適応がないと診断された重症例を対象としており、46%の2年実生存率は驚異的な治療成績であった。平均年齢は62-63歳であり、虚血性心筋症が3分の2を占め20%近くの症例が脳卒中の既往を持つ患者を対象としている。術後合併症の検討でも、ポンプ交換・感染・右心不全・不整脈・呼吸不全・腎不全などの合併症は HeartMate II で有意に少なく、結果として再入院も有意に少なかった (図9)。とりわけ、HeartMate XVE で大きな問題であった植込後1-2年の間に生じるポンプ破損によるポンプ交換は激減し (0.06/y vs. 0.51/y)、HeartMate II のポンプ交換率は年間100例当たり6例まで改善されたことになる。この臨床試験結果は拍動流ポンプと定常流ポンプの耐久性とサイズの違いが大きく反映したものである。2010年1月に HeartMate II の DT 適応が承認され、今後 HeartMate II を用いた DT 治療は米国において飛躍的に普及するものと考えられる。

LVAD Destination Therapy の問題点と米国における動向

高価な植込型 VAD は、VAD 治療先進国である米国でも15万ドル以上の手術医療費を必要とし DT 適応は極めて厳格にコントロールされた。初期においては各々の医療保険会社と病院との間の契約によっては、病院側はかなりの経済的負担を覚悟して植込型 VAD 治療を実施することが必要であった⁸⁾。わが国でも Novacor は BTT 適応として2004年に保険償還されたが、承認されたデバイスモデルが旧式であったことと、更に BTT と雖も DT と同様の長期管理が必要となったため、BTT 目標の6カ月後のバッテリーの供給を含めた機器管理負担に企業が耐えられず、わずか2年間で本邦市場から撤退した経緯がある⁹⁾。学会からはデバイス管理

表1 「植込型補助人工心臓」実施基準(案).

[1. 適応基準]		
対象	疾患・病態	心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で、対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症などが含まれる
選択基準	心機能	NYHA: クラス III-IV (IV の既往あり)
	ステージ	D (重症の構造的疾患があり、最大限の内科治療にもかかわらず、安静でも明らかな心不全症状がある患者)
	薬物治療	ジギタリス・利尿薬・ACE 阻害薬・ARB・硝酸塩・β 遮断剤などの最大限の治療が試みられている
	強心薬・補助循環	ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDE III 阻害薬などに依存、または IABP、体外設置型補助人工心臓などに依存
	年齢	65 歳以下が望ましい (身体能力によっては 65 歳以上も考慮する)
	BSA	システムにより個別に規定
	血行動態	stage D, NYHA クラス IV の既往
	条件	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者
	治療の理解	補助人工心臓の限界や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる
除外基準	感染症	重症感染症
	呼吸器疾患	重度の COPD
		高度の肺高血圧症
		30 日以内に発症した肺動脈塞栓症
	循環器疾患	開心術後早期 (2 週間程度)
		治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患
		胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔破裂
		中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症
	神経障害	胸部大動脈に重篤な石灰化
		重度の中樞神経障害
薬物中毒またはアルコール依存の既往		
その他の臓器不全	プロトコールに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害	
	重度の肝臓疾患	
その他	重度の出血傾向、高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例、癌などの生命予後不良な悪性疾患、膠原病などの全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病	
	妊娠	妊娠中
	その他	著しい肥満、輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例

6 学会 1 研究会「植込型補助人工心臓」要件策定検討委員会 (平成 20 年 3 月 31 日).

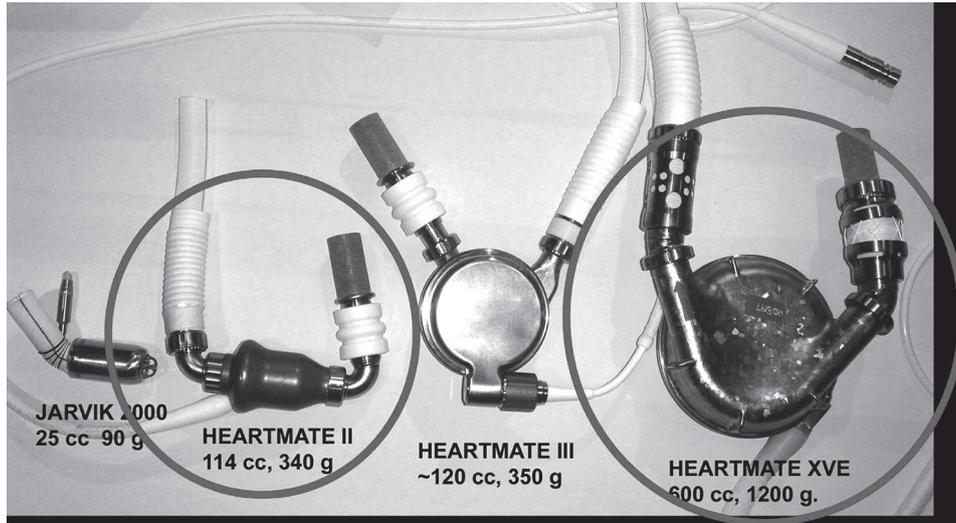


図8 HeartMate XVE (第一世代), HeartMate III (第三世代), HeartMate II (第二世代), Jarvik 2000 (第二世代) のサイズの比較。
軸流ポンプである HeartMate II と Jarvik 2000 は第1世代の拍動流ポンプと比較して圧倒的にサイズが小さい。

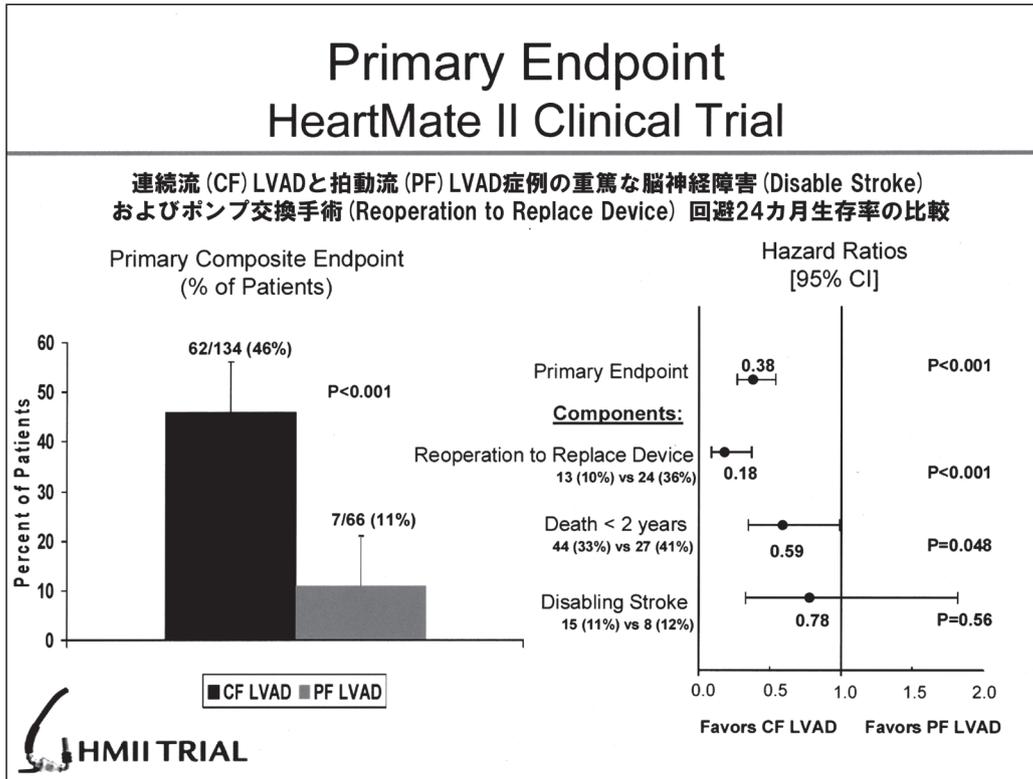


図9 Heart Mate II Destination Therapy Trial の Primary endpoint 達成例 (高度脳障害およびデバイス交換を除く症例) の2年生存率および観察された不具合事例の比較 (文献6より)。

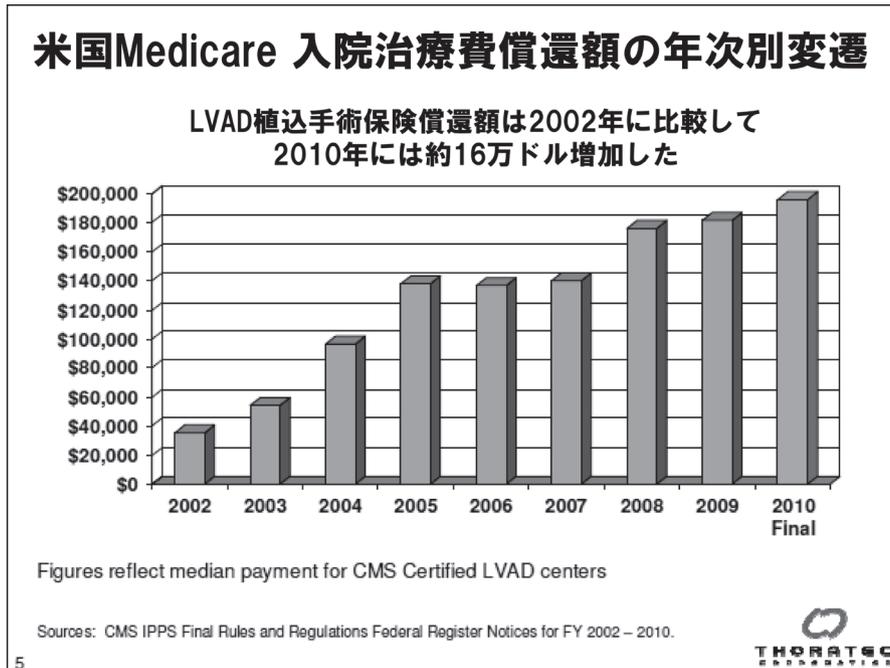


図 10 米国における Medicare の HeartMate LVAD 植込手術入院医療費 (保険償還額) の変遷。

DT が承認された 2002 年では 4 万ドル弱の保険償還であったが 2008 年に HeartMate II の BTT が承認され 2010 年には HeartMate II の DT が承認される見込みであり、臨床的有用性が認められ保険償還は 20 万ドル弱となる見込みである (Thoratec Data: 2009/2010 Reimbursement Overview: HeartMate II)。

費用を含めた在宅安全管理費用として植込型 VAD 治療 (K604) の 91 日以後のデバイス管理に対する保険償還改定を強く要望しているが現時点では見通しは立っていない。2 年以上の長期生存を目的とする DT 治療では、治療成績が向上すればするほどデバイス管理費用を含めた在宅安全管理費用がかかり、病院および企業の負担が大きくなる。今後保険償還される植込型 VAD も現状の保険償還条件では Novacor 撤退の「二の舞」になることが強く危惧される¹⁰⁾。一方、米国での DT 承認 (2002 年) 後の CMS 認定施設 (Centers for Medicare & Medicaid Services) における植込型 VAD 治療に対する保険償還額は、2002 年に DT 適応となった初期の 4 万ドル以下のレベルから、2009 年度には 19.6 万ドル (平均) まで引き上げられている (図 10)。特に Teaching Hospital における HeartMate II 植込手術には 29 万ドル (約 30,000 万円) の医療費が支払われており、医療機関にとっては経営的にも、また「医療の質の高さを示す

指標」としても植込型補助人工心臓治療を実施することは有益と考えられる。臨床的有用性と医療費は市場原理によって相関するのが資本主義経済の原則であり、それ故に臨床的有用性の高い高度医療機器開発のモチベーションが構築される^{11,12)}。また、このモチベーションは産業立国である日本の医療機器産業にとっても極めて重要である。

おわりに

わが国で 30 年前に開発され、1994 年に 30 日使用で保険償還された体外設置型東洋紡 VAD を 2-3 年に及ぶ BTT に用いること自体がナンセンスである。数年に及ぶブリッジ期間入院治療を強いることは、極めて低い QOL を患者に強いているのみならず、極端に低い入院ベッドの稼働効率を高度先進医療を担うべき医療機関に強いていることになる。常時 20 名以上の長期入院 VAD 患者を抱えることは病院にとって極めて大きな負担であり、結果として VAD 治療の恩恵が

受けられる患者は極端に制限される。すなわち、本邦のVAD治療は、質においても量においても行政によって恣意的に低く抑え込まれていると言わざるを得ない。在宅治療可能な植込型VAD治療が標準的重症心不全治療（BTT, DT）となっている欧米先進国を鑑みれば、VAD治療患者総数を抑えることでVAD医療総額を抑制しようとする患者不在の政策（実際には抑制になっていない）はもはや許されない事ではないだろうか。国民皆保険医療を守るという大義名分の下に30年前に開発された低いQOLしか得られない東洋紡VADを装着させ、心臓移植されるか死亡するまで患者を病院内に閉じ込めておく今の医療政策に対して人道的見地からはっきりと「間違っている」と宣告する必要がある。平成19年に「医療ニーズの高い医療機器」として指定された4種の植込型補助人工心臓のBTT臨床治験は順調に進んでいる。First end-pointである植込後6カ月の経過観察も終了し、HeartMate XVEは平成21年11月に大臣承認された。DuraHeartとEVAHEART, Jarvik 2000は製造販売承認申請中である。一方、VAD治療の受け皿の一つである心臓移植はこの10年間遅滞として進まず、ようやく臓器移植法改正案A案が平成21年6-7月に衆議院と参議院で可決され、本年7月には小児心臓移植の道が開かれるとともに移植症例の増加が期待される。しかしながら、小児を含めた多くの移植待機症例はVAD長期ブリッジを必要とし、小児用VADを含めたすぐれた植込型VADの本邦導入は急務である。それ故、心臓移植への期待は高まったとしても実際のドナー提供は限られており、来年7月以後LVAD長期補助の必要性は更に高まるものと予測される。

文 献

- 古田昭一, 鰐渕康彦, 井野隆史, 許俊鋭, 漆久保潔, 金子公一, 小池龍平, 小野哲章, 渥美和彦, 藤本巖, 井街宏, 三宅仁, 滝戸直人, 中島正治. 補助人工心臓の臨床. 人工臓器 1981; 10: 657-660.
- Joyce LD, DeVries WC, Hastings WL, Olsen DB, Jarvik RK, Kolff WJ. Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 Total Artificial Heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 81-87.
- Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 131-141.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; 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* 2001; 345: 1435-1443.
- Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, Delgado R, Frazier OH. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: Improved outcomes since the REMATCH Study. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 133-138.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-2251.
- Brinkman WT, Rosenthal JE, Eichhorn E, Dewey TM, Magee MJ, Savor DS, Riley AG, Prince SL, Worley CM, Herbert MA, Mack MJ. Role of a percutaneous ventricular assist device in decision making for a cardiac transplant program. *Ann Thorac Surg* 2009 88: 1462-1466.
- 李啓充. 神の委員会(14) Destination therapyに対する「しほり」. (連載) 続 アメリカ医療の光と影. 週間医学界新聞: 医学書院; 第2572号 (2004年2月16日).
- 許俊鋭. 循環器診療の質の向上とそれを阻害するもの. 埋め込み型LVASの臨床導入: ノバコア保険償還の経緯と今後の課題. *Cardiovascular Med-Surg* 2005; 5: 17: 87-91.
- Hernandez AF, Shea AM, Milano CA, Rogers JG, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Peterson ED, Curtis LH. Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries. *JAMA* 2008; 300: 2398-2406.
- Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Miller LW, Deng M, Naka Y, Mancini D. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy: analysis of the Thoratec HeartMate Registry, 1998 to 2005. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 3-10.
- 許俊鋭, 小野稔, 西村隆, 遠藤美代子, 清野一男, 田倉智之, 絹川弘一郎, 五條理志, 永井良三, 高本真一. 移植 2009; 44: 10-17.