

<特集 「心臓植込みデバイスの現状」>

補助人工心臓治療の潮流

五 條 理 志*

京都府立医科大学大学院医学研究科人工臓器・心臓移植再生医学講座

Evolving New Trend of Ventricular Assist Devices

Satoshi Gojo

Division of Regenerative Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

植込み型補助人工心臓が2011年4月に保険償還されて3年以上が経過した。アメリカのINTERMACSというレジストリとほぼ同等のJ-MACSと名付けられた補助人工心臓市販後レジストリシステムが、本邦でも稼働しており、補助人工心臓治療の透明性は他の先端医療の範になるまでになっている。J-MACSは補助人工心臓治療のリスク・ベネフィットの明確化と対象機器の植込み後の性能評価を行うことを目的に2010年6月に設立され、次世代の人工心臓開発、治療成績に影響を及ぼす因子解析を行うことによる管理方法の最適化を強力に推し進める役割を果たすと考えられている。アメリカでは、INTERMACSによる統計とSociety of International Heart and Lung Transplantationによる心臓移植統計がオープンな形で提供されており良好な連携が構築されてきたが、漸く本邦においても症例が蓄積され始め同様の状況が生まれた。これらの統計を見ても、重症心不全治療はここ数年で大きく転換し、心臓移植の立ち位置にも影響を及ぼす程になっている。本稿では、J-MACSによる統計データを基に、ここ数年の本邦における補助人工心臓治療を概観する。

キーワード：重症心不全，補助人工心臓，心臓移植。

Abstract

A database registering patients for newly developed medical device to be implanted has quite important role for not only regulatory authority to aim the safety, but also further innovation. As to ventricular assist devices, the pioneer registry system has been established in United State, called Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) has been instituted 4 years behind INTERMACS. This article overviews the current status of ventricular assist device in Japan, based on J-MACS statistical analysis.

Key Words: Advanced Heart Failure, Mechanical Circulatory Support, Ventricular Assist Device, Cardiac Transplantation.

平成25年10月30日受付

*連絡先 五條理志 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
gojos@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

重症心不全に対する治療の最終ラインは、心臓移植が標準治療となっている。しかし、ドナー不足・厳しい選択基準を背景に、その症例数は世界の統計においては2000年頃より4000例程度でプラトーに達している。日本においては臓器移植法が改正され、脳死心臓移植が多くなったが、それでも年間30例前後しか行われていない。医療統計学的には、どれほどの潜在的対象者として存在しているのか、心不全の詳細な統計データが存在しないため、欧米のデータである心不全の人口に占める割合が2~3%、重症心不全はその中の0.4%程度という数字を、日本の人口動態に当てはめ、75歳以下を30%程度と考えると、約2800人という数字が算出される¹⁾。このギャップは、まだ重症心不全の患者が治療の選択肢としての世界に既に存在する治療法の正しい情報を与えられぬままになっていることを示唆している。

人工心臓開発は1960年代に遡るが、当初は傍流であった完全置換型ではなく補助人工心臓が現在の主流となっている。更には、拍動流型が生理的であり開発目標とされてきたが、これも傍流であった定常流型が、その小型化の容易さと生体適合性の良好さの利点を十分に生かし、残存心筋機能と共に拍動流を作り出すことなどの利点から様々なハードルを越えてスタンダードとなっている。ここ最近の人工心臓の小型化とDestination therapy (DT: 長期在宅治療) という概念²⁾の普及は、欧米においては重症心不全治療としてのGold Standardである心臓移植のポジションにさえ大きな変化をもたらし始めていて、重症心不全治療(心臓移植と長期使用型人工心臓)の統計からも、それらの実施件数におけるトレンドが転換し、軸足を人工心臓に移していることが明らかである^{3,4)}。アメリカにおいては、The Interagency Registry For Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) という長期使用型人工心臓のデータベースが、保険診療とリンクして運営されており、現在では登録症例が6000例を越え統計学的に様々な

解析が可能な状況になっている。アメリカの心臓移植統計も毎年統計を発表しており、オープンに詳細に比較検討が出来る環境が整っている。この環境が、新しいテクノロジーのさらなる発展を促進し、より良い治療を確立するための重要な基盤をなしている。一方、日本では、2011年4月に植込み型補助人工心臓が保険診療の下で使用可能となった。ただ、その適応は心臓移植へのブリッジ(Bridge to Transplantation: BTT)のみである。日本においてもINTERMACSに当たるJ-MACS (Japanese registry of Mechanically Assisted Circulatory Support) が立ち上がり⁵⁾、本治療における統計値も定期的に報告されるようになってきている⁶⁾。本稿では様変わりしつつある重症心不全の現況をJ-MACSのデータを基本にその概要を報告する。

重症心不全の定義

心不全の定義は、“心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血を来たし日常生活に障害を生じた病態”とされている(慢性心不全ガイドライン)。客観的な指標としては、左室駆出率は有意な指標にはならず、 $\dot{V}O_2$: 14 ml/kg/min 以下であることや6分間歩行が300 m 以下であること等であるが、心臓そのものの機能の客観的な指標が存在しない⁷⁾。現在、重症心不全を対象とする植込み型補助人工心臓の適応を決定する上において、リスクが層別化され、INTERMACS Profiling (Fig. 1A) が提唱され、その妥当性はレジストリデータから証明されている。

重症心不全の治療戦略

重症心不全は、時間とともに病状は著しく変化するもので、その経過と全身状態によって治療法は決定されるもので、極めて流動的である。それは、初期の適応のみでなく、人工心臓治療を行っている間においても同様の配慮が必要である⁸⁾。また、人工心臓の種類は体外式・植込み型、一時型・長期使用型に分けられ、適切

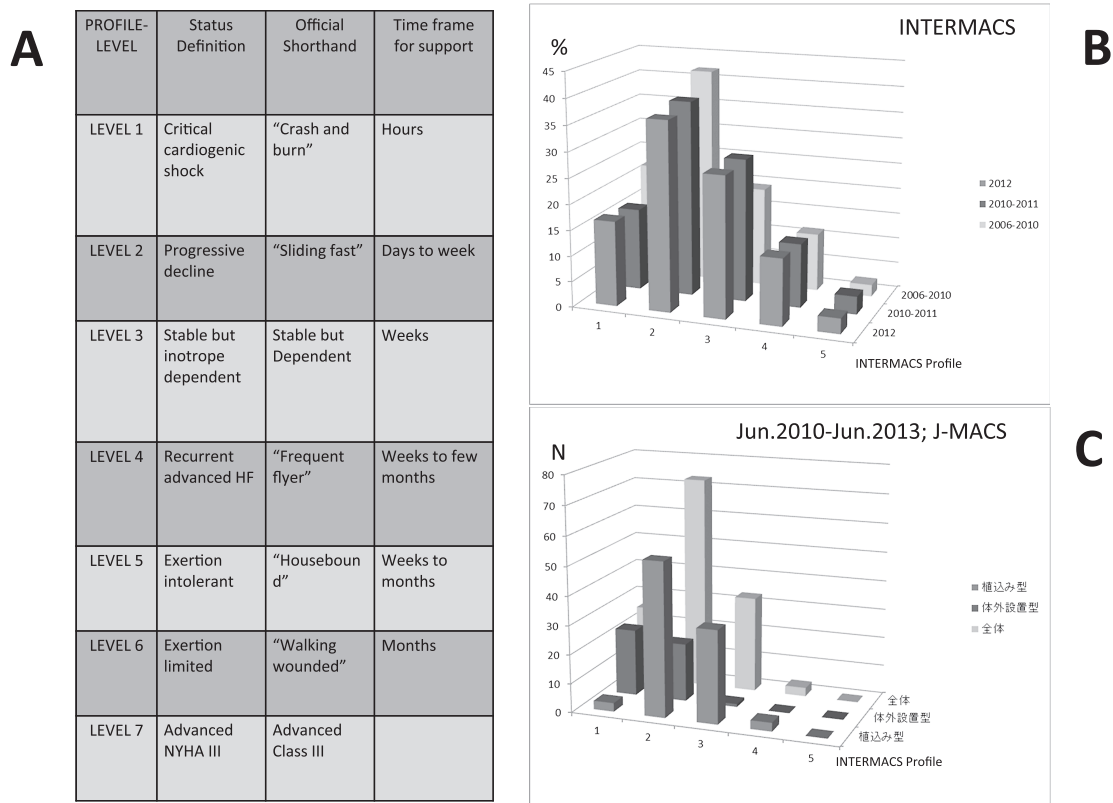


Fig. 1. A : INTERMACS Profiling, B : INTERMACS 層別化による補助人工心臓症例推移, C : 本邦における INTERMACS 層別化による補助人工心臓症例数

な適応において使用される必要がある。人工心臓を用いた治療戦略としては Bridge to Transplantation (BTT), Bridge to Transplantation Candidacy (BTTC), Destination Therapy (DT), Bridge to Decision (BTD), Bridge to Recovery (BTR) が挙げられる。日本では、現在、DTへの保険償還の為に交渉が行われており、更には心臓移植適応の年齢制限である 65 歳が植込み型補助人工心臓においても適応されているが、65 歳以上への適応拡大も検討され始めている。

J-MACS : 日本の補助人工心臓市販後レジストリ

2008 年に本レジストリは産官学の連携において計画が開始し、2010 年 6 月に日本において市販されている補助人工心臓に関するデータ収集を目的に、全例登録を義務付けた観察的レジ

ストリとして登録が開始された。現在は、承認済みの植込み型 3 機種 (DuraHeart, EVAHEART, HeartMate II) 及び体外型 1 機種 (Nipro VAS) を対象に、H25 年 6 月の時点で 27 施設が参加している。目的は、使用される人工心臓の長期成績を様々な交絡因子と共にデータベース化し、客観的な機械の性能と管理方法の改善による成績向上を目指すものである。ステークホルダーは、植込み医療機関、人工心臓関連企業、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、関連学会 (日本人工臓器学会、日本臨床補助人工心臓研究会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本循環器学会、日本心不全学会、日本心臓病学会) と独立したデータセンターからなっている。医療機関はインターネットを介して症例登録をデータセンターに対して行い、それを人工心臓関連企業は自社製品に関してのみ閲覧すること

ができる。企業はこの情報を、薬事法に基づく不具合報告等に利用することができる。関連学会・PMDAは連携してこのデータベースをスーパーバイズする体制が取られている。医療機関はSource data validationとしてデータセンターからの査察を受けなければならない。

登録は、術前に患者プロフィール、既往歴、合併症、NYHA分類、血行動態、薬物治療、臨床検査値、QOL指標、6分間歩行などを記録し、手術後1週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後、それ以降は半年ごとに装置のパラメーターと共に記録がなされる。イベント発生時には随時、その詳細が報告される仕組みとなっている。データセンターはNPO法人日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)へ委託され、プロジェクトオーナー・リーダーの下、プロジェクト・オペレーション、データマネージメント、監査、システム支援、品質保証の部門に分かれて10数名のスタッフによって運営されている。

有害事象の登録と関連企業への通知は、このシステムの中でも特記すべきものである。死亡(植込み15日以内)、装置の不具合、主要な感染、神経障害、大量出血(いずれも植込み30日以内)等の主要なものを含めて、右心不全、心筋梗塞、不整脈、心嚢水貯留、高血圧、非中枢系動脈血栓塞栓、静脈血栓塞栓、溶血、腎機能障害、肝機能障害、呼吸不全、精神症状、創部離開なども定義を行い、迅速に登録することとなっている。これはデータセンターより当該人工心臓関連企業にメールにて通知されることとなっている。これにより、企業は迅速に不具合情報を入手し、対応策を行うことが可能となる。このようなシステムは、植込み型デバイスの領域にあって極めて先駆的なシステムであり、安全・安心な医療デバイスの今後の進路を示すものであると考えられる。

J-MACS Statistical Report から

2010年6月のJ-MACSの運用開始より2013年3月31日までに補助人工心臓植込みを行われた患者181症例の中で、左室補助人工心臓のみ(両室補助は除かれている)、19歳以上、初回の

植込みに限定して135症例を検討した報告がなされている。植込み型91症例、体外設置型44症例が登録され、術前診断は、体外設置型・植込み型ともに約80%が拡張型心筋症によって占められている。虚血性心疾患が多くを占めている欧米とは対照的な結果となっている。INTERMACS Profilingでの層別化(Fig. 1A)では、レベル1においての植込みは、そのほとんどが体外設置型で行われている。レベル1への人工心臓植込みにおける割合が全体の20%に及ぶ割合は、欧米での割合より若干多いものの、そのほとんどが体外設置型であることは、大きな違いである(Fig. 1B)。欧米においてのレベル1への対応は、神経障害を有する者に関しては、簡易型ECMO(Extracorporeal Membrane Oxygenation)へと移行し、Bridge to Decisionのための循環補助が行われ、補助人工心臓の植込みは行われていないが、それ以外の場合は必要があり、かつ経験を豊富に有する施設であれば以前よりは前向きに植込み型人工心臓を装着する状況とに変化している(Fig. 1C)。また、本邦においてはレベル4,5においてはまだほとんど人工心臓植込みの実績はない状況にあり(Fig. 1B)、これもINTERMACSのデータとは好対象である。欧米では2006年以降、植込み型補助人工心臓の成績が極めて良好であること、一世を風靡した左室形成術の限界、移植のドナー不足、医療経済的に良好なデバイスであることが認知されたことなどが相まって、適応も極めて急速に軽症例にシフトし(Fig. 1C)、逆に重症例においては判断を行うために安価な遠心ポンプを用いたECMOが使われるようになっている。

補助人工心臓症例数はほぼ一定に累積数を延ばしており、人工心臓治療のOutcomeデータを解析するに足るものになっている(Fig. 2A)。結果は、心臓移植の予後が世界のデータに比べて格段に良好な状況と同様に、極めて良好であることが改めて示される結果となった。全体としての一年生存率は86%を示し、植込み型87%、体外設置型84%となっている(Fig. 2B & C)。INTERMACSの層別化を行ったデータでも、レ

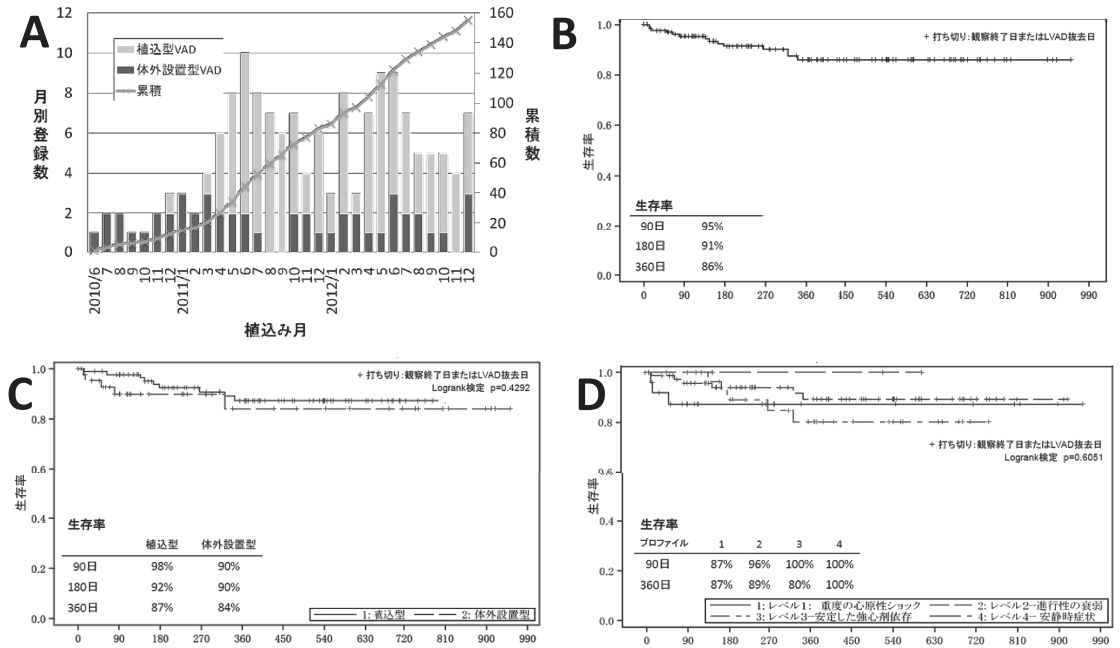


Fig. 2. A : 本邦における人工心臓装着症例推移, B : 補助人工症例生存率, C : 植込み型/体外設置型補助人工心臓別の生存率, D : INTERMACS 層別化による生存率 (J-MACS Statistical Report (2010年6月~2013年7月) 改変)

ベル1 : 87%, レベル2 : 89%, レベル3 : 80%, レベル4 : 100%となっており (Fig. 2D), レベル1で有意に低い傾向は示されず, レベル1においても Heterogeniety があり十分な症例の選択を行うことで, その成績は維持することが可能なかもしれない. しかしながら, まだそれを示すには十分な症例数の蓄積が必要で, 更なる層別化の基準が必要であろう.

有害事象に関しては, 装置の不具合, 感染, 神経機能障害, 大量出血が比較的割合が高いものであると報告されている. Kaplan-Meier Plotにおいて1年間での非発生割合を植込み型, 体外設置型で検討されている. 装置の不具合に関しては, 植込み型は外部コントローラ, 外部バッテリー, 接続コード, ポンプ駆動部に発生したものが主要なもので, 体外設置型においては装置内血栓が主要なものであり, それぞれ52%と49%であった (Fig. 3A). 主要な感染症は43%と24%であり, 体外設置型において指摘されていたドライブライン感染の多さが明らかとなった (Fig. 3B). しかしながら, 植込み型にお

いても6割もの感染が起こっていることはまだまだ感染対策を次世代の人工心臓開発に盛り込む必要が有ることを示している結果である. 神経機能障害においても, 植込み型, 体外設置型での非発生率はそれぞれ54%, 62%と有意ではないにせよ, 体外設置型以上に, 植込み型において約半数で神経機能障害が生じていることとなり, その抗凝固管理は未だに大きな問題を抱えていることを示唆している (Fig. 3C). 一方, 大量出血の非発生率は85%, 78%であり, 多くは周術期に発生しており, 安定した状況では起こりづらいことが分かったが, 感染を契機に体外設置型では2年以降において再び発生率の上昇が見られ, 体外設置型での移植待機の限界を示す結果が明らかとなった (Fig. 3D).

5th INTERMACS annual report から

INTERMACSが設立されてより5回目の年次レポートによると⁴⁾, 植込み型定常流補助人工心臓の増加傾向も落ち着きを示しており, 2012年上半期では862例の実績となり年間約1800

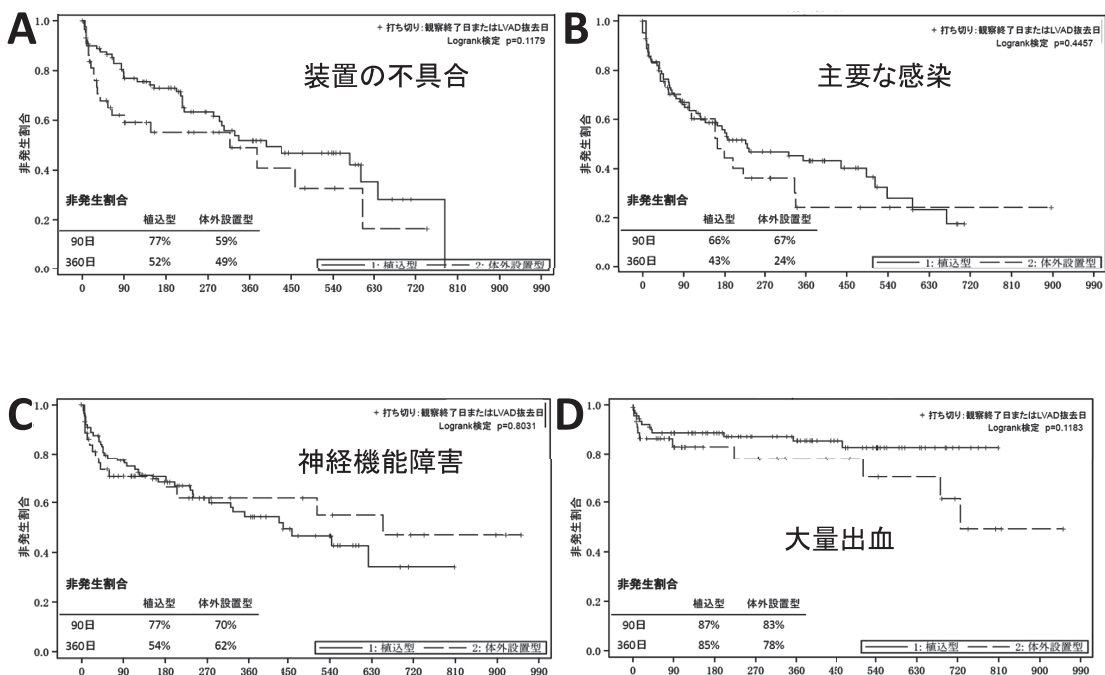


Fig. 3. A : 本邦における補助人工心臓装置不具合の非発生率, B : 主要感染症の非発生率, C : 神経機能障害の非発生率, D : 大量出血の非発生率 (J-MACS Progress Report (2012年版) 改変)

症例程度と見込まれ、2011年からはほぼ増減なしという状況となりそうである。2008年より極めて急激に増加傾向を示して心臓移植症例を追い抜くかに思える状況であったが、ほぼ同数の症例を分かち形に落ち着いていく様相を示している。一方、DTは2010年に500症例を越える実績を示し、2012年も800症例に達する見込みであり、DTが市民権を確立した状況が読み取れる。術前のINTERMACS Profilingにおいては、一時期はレベル1に関してはほとんど植込み型補助人工心臓の適応外とも言えるような状況であったが、最近では再びレベル1に対しても患者病態の更なる評価基準が作られ、慎重な患者選択のもと人工心臓総植込み数の16%程度がレベル1の患者が占めるに至っている。日本においては、数年前の欧米の状況に引きずられる形で、レベル1に関してはほぼ体外設置型を適応している現状であるが、そろそろ植込み型補助人工心臓を注意深い患者選択の下に、慎重に施行していく時期に来ていると考えられて

いる。植込み型定常流左室補助人工心臓の生存率は1年が80%で、2年が70%、それ以降も1年にほぼ10%の死亡が発生するカーブを描いている。一方、拍動流型においては1年生存率が60%程度までと悪く、2年に及んでは50%を切るまでに落ち込んでいる。この結果が著しい植込み型への傾斜に繋がっており、日本においてはほとんど差がでていないことと比較すると、ここでも鮮明な違いが生じている点は特記すべきである。ただ、両心室補助人工心臓の周術期死亡率は拍動流でも定常流でも同等で30%程度の死亡率を示している。INTERMACSによる生存率は、植込み型補助人工心臓が行われ始めた当初はその層別化と良好に相関したが、現在はレベル1~4において有意な生存率に相違はない結果となっている。これは、層別に管理の方法が十分に調整され、それが周知され実行されていることを物語っており、INTERMACSというレジストリがもたらした大きな成果の1つであると考えられている。

おわりに

重症心不全治療が補助人工心臓を用いて行われるようになり、装着後在宅でのQOLも向上し、就学・就職・結婚・アウトドアでのレジャーをも行っている患者さんを見るようになっていく。機械との共生はテクノロジーの進歩とともに、更に質の高いものを提供してくれるように

なることは想像に難くない。J-MACSのようなデータベースは、それら先端医療の透明性を担保し、より良い技術開発に欠かせない存在であり、クラウド技術の発展とともに患者情報はテクノロジーを進化させる重要なパートナーとなると考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Trochu JN, Leprince P, Bielefeld-Gomez M et al. Left ventricle assist device: when and which patients should we refer? Arch Cardiovasc Dis 2012; 105: 114-121.
- 2) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1435-1443.
- 3) Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation-introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 1045-1051.
- 4) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 141-156.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課. J-MACS. http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_kiki/track.html 2013.
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課. J-MACS Statistics. http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_kiki/file/J-MACS_Statistical_Report_201309.pdf 2013.
- 7) Metra M, Ponikowski P, Dickstein K et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2007; 9: 684-694.
- 8) Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS et al. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Device Strategies and Patient Selection: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2012; 126: 2648-2667.

著者プロフィール



五條 理志 Satoshi Gojo

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科人工臓器・心臓移植再生医学講座・教授

略 歴：1990年3月 奈良県立医科大学卒業

1990年4月 奈良県立医科大学第三外科入局

1997年4月 Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital, Dept. of Surgery, Transplantation Biology Research Center; Research Fellow

1999年4月 埼玉医科大学医学部第一外科学助手

2000年1月 埼玉医科大学総合医療センター心臓血管外科助手

2002年7月 埼玉医科大学総合医療センター心臓血管外科講師

2007年3月 埼玉医科大学総合医療センター心臓血管外科助教授

2008年5月 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座特任准教授

2011年10月 現職

専門分野：人工臓器, 再生医療, 心臓血管外科

最近興味のあること：医療の国際展開（特にアジアに向けて）

主な業績（府立医大着任後）：

1. Ando T, Kawashima D, Kim H, Joung S, Liao H, Kobayashi E, Gojo S, Kyo S, Ono M, Sakuma I. Direct minimally invasive intraoperative electrophysiological mapping of the heart. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2013; In Press
2. Fei G, Kishida T, Ejima A, Gojo S, Mazda O. Myostatin acts as an autocrine/paracrine negative regulator in myoblast differentiation from human induced pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 431: 309-314
3. Kami D, Ishii R, Toyoda M, Makino H, Gojo S, Ishii T, Umezawa A. Placenta to Cartilage: Direct conversion of human placenta to chondrocytes with transformation by defined factors. *Mol Biol Cell* 2012; 18: 3511-21.
4. Kimura M, Toyoda M, Gojo S*, Itakura Y, Kami D, Miyoshi S, Kyo S, Ono M, Umezawa A. Amniotic membrane-derived mesenchymal stromal cell transplantation. *J Stemcells & Regenerative Med* 2012; 8: 171-180.
5. Kyo S, Minami T, Nishimura T, Gojo S, Ono M. New era for therapeutic strategy for heart failure: Destination therapy by left ventricular assist device. *J Cardiol* 2012; 59: 101-109
6. Furuya M, Tanaka R, Miyagi E, Kami D, Nagahama K, Miyagi Y, Nagashima Y, Hirahara F, Inayama Y, Aoki I. Impaired CXCL4 expression in tumor-associated macrophages (TAMs) of ovarian cancers arising in endometriosis. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 671-680. Epub 2012 Jun 1.
7. Furuya M, Okuda M, Usui H, Takenouchi T, Kami D, Nozawa A, Shozu M, Umezawa A, Takahashi T, Aoki I. Expression of angiotensin II receptor-like 1 in the placentas of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 227-235.
8. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2011; 57: 169-176.
9. Gojo S, Toyoda M, Umezawa A. Tissue engineering and cell-based therapy toward integrated strategy with artificial organs. *J Artif Organs* 2011; 14: 171-177.
10. Yoko Itakura, Mitsutoshi Kimura, Satoshi Gojo, Masashi Toyoda, Daisuke Kami, Akihiro Umezawa, Shunei Kyo, and Minoru Ono. Glycan profile using lectin microarray is a novel validation tool for monitoring the damage of freeze-thaw cell. *Low Temp Med* 2012; In Press.
11. Kami D, Takeda S, Itakura Y, Gojo S, Watanabe M, Toyoda M. Application of magnetic nanoparticles to gene delivery. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3705-3722.
12. Kami D, Takeda S, Makino H, Toyoda M, Itakura Y, Gojo S, Kyo S, Umezawa A, Watanabe M. Efficient transfection method using deacylated polyethylenimine-coated magnetic nanoparticles. *J Artif Organs* 2011; 14: 215-222.