

I 章

総説 ——植込型VADとは

1

VAD開発と臨床応用の歴史

1-1 世界における人工心臓開発と治療応用

1958年米国で Akutsu らが全置換型人工心臓 (total artificial heart : TAH) 動物実験成功例を報告¹⁾し、1960年代から国家プロジェクトとしてその開発が進められ、1980年代初頭体外設置型補助人工心臓 (ventricular assist device : VAD) が重症心不全治療、心臓移植へのブリッジ (bridge to transplant : BTT) として用いられ、1990年代初頭携帯植込型補助人工心臓 (第1世代) が導入された。

第1世代 VAD は拍動流が必要とされ、流入・流出弁、容量代償機構で大容積となり、耐久性も課題であった。定常流式 (非拍動流式) ポンプは、工業界で広く用いられ、人工弁や容量代償機構を必要とせず小型で長期耐久性を有している。1980年代慢性動物実験により非拍動流式ポンプで長期生存することが示され、1990年代に臨床応用された (第2世代)。2000年代には抗血栓性を向上させた第3世代が臨床応用された (図1)。

植込型 VAD による在宅患者数が増加し、心臓移植適応のない患者の治療 (destination therapy : DT) として開始され、REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) trial²⁾でその有効性が示され、現在広く行われている。

小児用 VAD はドイツで開発された体外設置型 EXCOR Pediatric (Berlin Heart 社) が世界的に用いられている。

1-2 世界で初めての製造承認は日本

1960年代空気圧駆動体外設置型血液ポンプ開発が進められ、1970年代から慢性動物実験が行われ、心臓手術後重症心不全患者に対し1980年東京大学型 (以下、東大型)、1982年国立循環器病センター型 (以下、国循型) が用いられた (図2)。1986年両者の治療が開始され、1990年世界初の製造承認を受け、1994年施設限定で急性心不全に対する適応が健康保険上認められた (図2)。

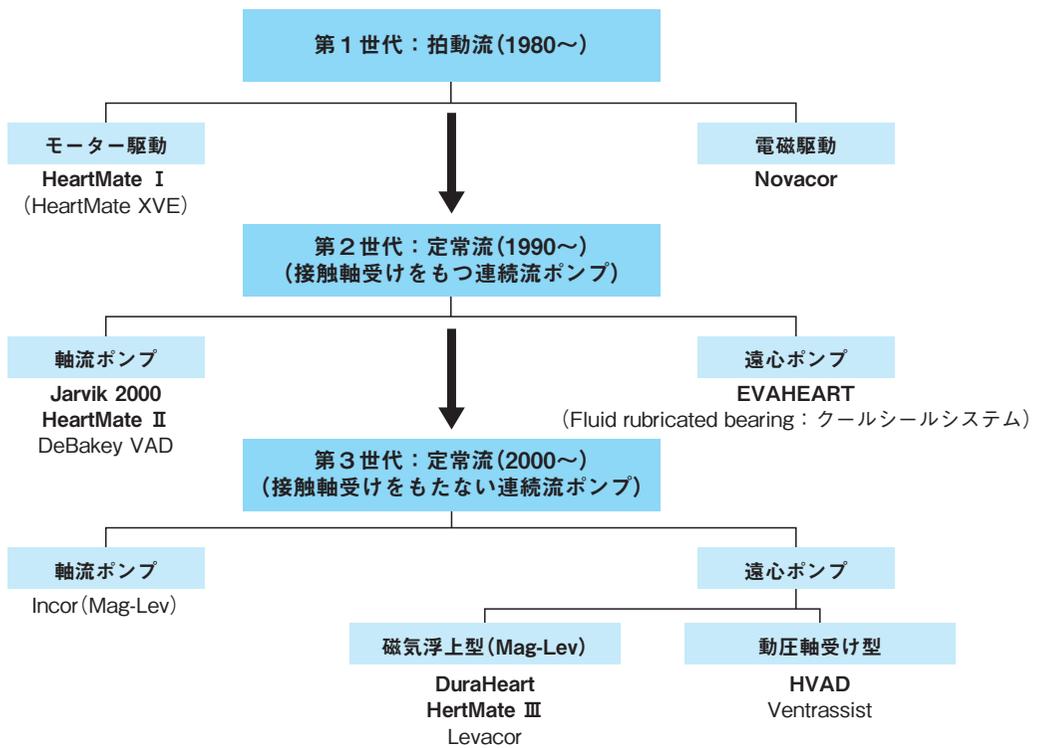


図1 植込型 VAD の開発と日本における臨床応用

(中谷武嗣 . わが国における補助人工心臓治療の歴史 . 今日の移植 2016; 28: 299-306 より引用)

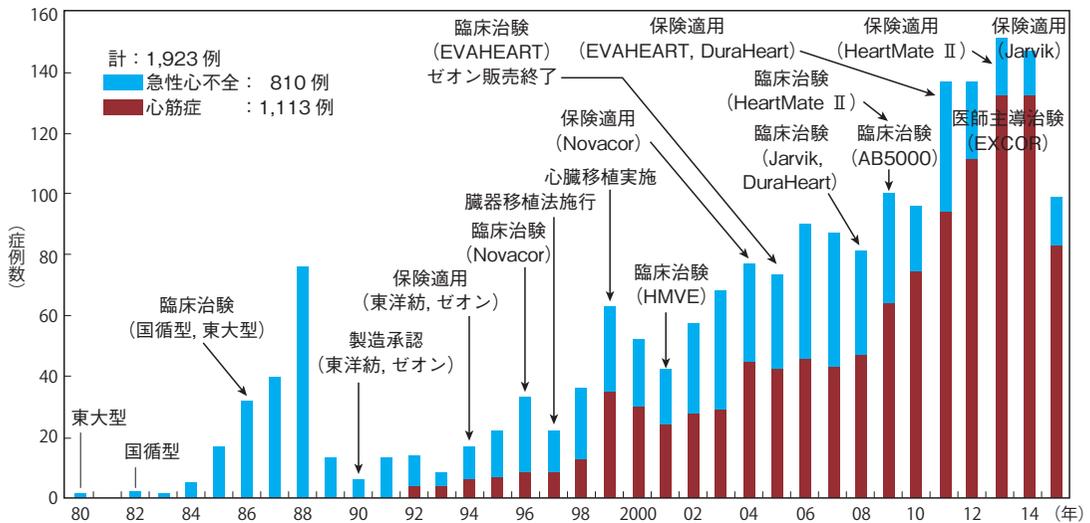


図2 日本における年次別 VAD 適応症例数の推移 (1980 ~ 2015 年 8 月)

[日本臨床補助人工心臓研究会 (JACVAS). 2015 年度補助人工心臓レジストリーより引用]

1-2-1 体外設置型 VAD

国循環型が最も多く用いられ、2015年8月までに1,036例報告されている。筆者が開発した左室脱血方式が1999年に導入され、補助期間は著明に延長し、BTTとして健康保険で使用可能な唯一のシステムとして長く用いられた。5年以上に及び移植された症例もある。

EXCOR Pediatricは医師主導の治験が行われ、2015年保険適用され、小児BTT例に用いられている。

1-2-2 第1世代植込型 VAD

Novacor (WorldHeart社)は2004年BTTとして健康保険で認められた。しかし、認可機器が初期型のためバッテリー等が供給困難となり2006年市場から撤退した。

HeartMate VE(Thoratec社)は2009年に製造承認されたが、市場には投入されなかった。両者とも血液ポンプが大きく、小さな体格の人への適応は困難であった。

1-2-3 第2, 第3世代植込型 VAD

国産のEVAHEART(サンメディカル技術研究所)は2005年より、DuraHeart(テルモ社)は2008年に治験が開始され、共に2011年に認可された。

その後、Jarvik2000(Jarvik Heart社)、HeartMate II、HeartWare Ventricular Assist Device(HVAD:Heart Ware社)の治験も行われ、製造承認されBTTとして用いられている。なお、DuraHeartは市場より撤退した。

1-3 植込型VADの臨床応用とJ-MACS

日本においては国循環型が多く用いられてきたが、最近は各種の非拍動流式植込型が多く用いられている。対象疾患は当初急性心不全のみに限られていたが、1992年より心筋症にも適用された(図2)。使用目的は、最近ではBTTが大部分を占めている。最近施行されるわが国の心臓移植例は、ほぼVADによるBTT例である³⁾。

VAD治験は60例必要とされ、国循環型・東大型は保険適用まで8年を要した。Novacorは、米国で既承認のため6例治験とされたが、BTTとして保険適用されるのに8年を要している。日本でのVAD臨床応用に、時間と経費がかかることが問題となり、デバイスラグ解消のため2006年の「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で選定され、VADの承認の促進が図られた。また、VADの開発・審査を迅速に進めるため体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)開発ガイドライン及び審査ガイドラインも纏められた^{4),5)}。

植込型VAD実施基準が検討され、補助人工心臓治療関連学会協議会が「植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準案」を纏め、2011年1月に公表した。また、同年よ

り植込型補助人工心臓実施施設及び実施医の認定が開始された。さらに、VAD 装着患者（以下、VAD 患者）の在宅管理充実のため、3 学会 1 研究会により人工心臓管理技術認定士制度が発足した。

新たな VAD の認可をタイムリーに行うために、市販後調査の充実が課題となった。米国では、INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が開始されたが、日本でも植込型 VAD の性能把握と理解につとめ、リスクとベネフィットを明確化することを目的として、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)、関連 6 学会 1 研究会、医療機関、VAD 関連企業により J-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が設立された。2010 年 6 月から国産型 VAD で植込型に準じた BTT 症例での症例登録が開始された。その後、J-MACS 登録を条件に国産 2 機種が製造承認され、2011 年 4 月から J-MACS に報告されるようになった。また、米国開発の 2 機種も対象機器となった (図 3)。有害事象に関しては定期及び適宜報告し、有害事象判定委員会で検討されている。

2017 年の J-MACS 報告で初めて competing outcome が公表され、日本では BTT として装着後、2 年以上経過してようやく心臓移植に到達でき、3 年経過しても半数以上が待機中であるというわが国の VAD 治療の状況が世界に示された (図 4) ⁶⁾。

また、VAD の国際レジストリー (International Mechanical Circulatory Support Device Registry : IMACS) が設立され、J-MACS も参加し、国際的な検討が進められている ⁷⁾。

VAD 治療における課題の 1 つである終末期への対応に関しては、循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告) として、2010 年に報告された

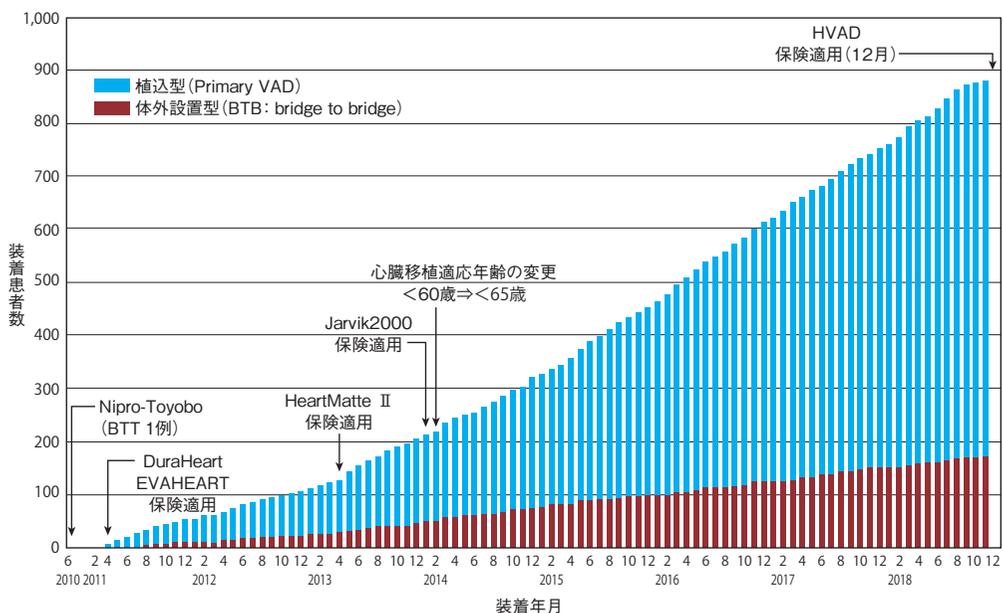


図3 J-MACS における BTT 症例登録患者数の推移と各機種の保険適用開始状況 (2010 年 6 月～ 2015 年 4 月)

(日本胸部外科学会 J-MACS 委員会. J-MACS Statistical Report 2019 年 6 月より改変引用)

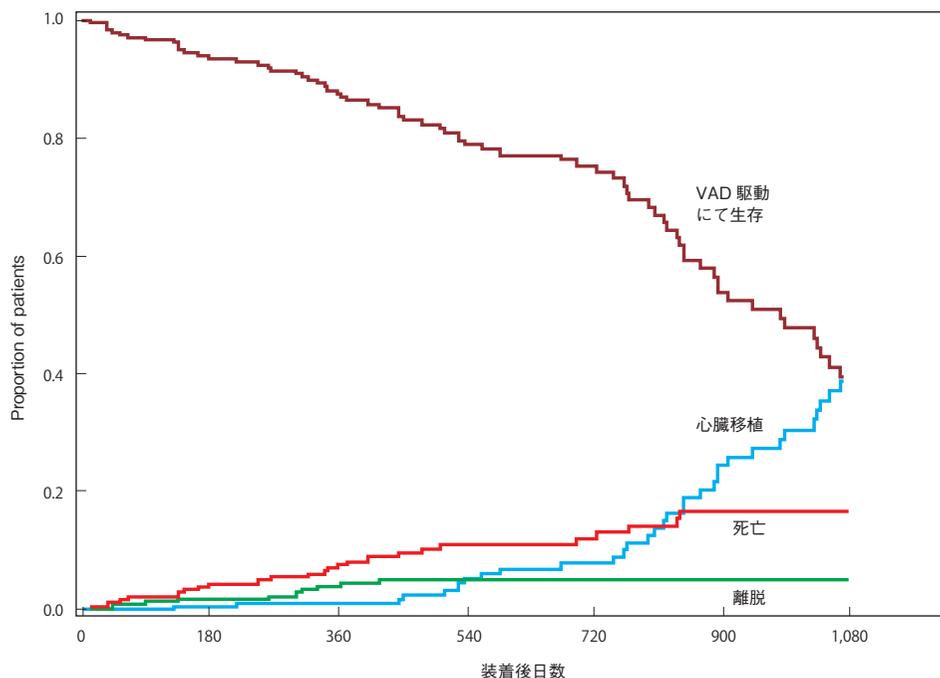


図4 J-MACS における植込型 VAD 患者における competing outcome による分析

[Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, et al. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First Report. J Heart Lung Transplantat 2017; 36:1087-96 より引用]

循環器疾患における末期医療に関する提言の中で、「補助循環における終末期の定義」と、「終末期における治療の継続について」が提示された。その後、この提言をもとに種々の検討が進められている。[中谷武嗣]

文献

- 1) Akutsu T, Kolf WJ. Permanent substitutes for valves and heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1958; 4: 230.
- 2) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1435-43.
- 3) 中谷武嗣．心臓移植の現状と展望．成人病と生活習慣病 2016; 46: 982-8.
- 4) 巽 英介, 中谷武嗣, 井街 宏, ほか．国内外の心不全の動向と我が国における次世代型人工心臓の必要性について：次世代型高機能人工心臓審査ガイドラインワーキンググループからの提言．人工臓器 2007; 36: 6-12.
- 5) 中谷武嗣．わが国における補助人工心臓治療の歴史．今日の移植 2016; 28: 299-306.
- 6) Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, et al. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. J Heart Lung Transplant 2017; 36: 1087-96.
- 7) Kirklin JK, Cantor R, Mohacci P, et al. First annual IMCS report: A Global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support. J Heart Lung Transplant 2016; 35: 407-12.

2

植込型VAD治療の現状

2-1 ガイドライン作成

特発性心筋症，心サルコイドーシスなど特殊な2次性心筋症，冠動脈疾患の終末像としての虚血性心筋症（ischemic cardiomyopathy：ICM）による重症心不全に対して植込型VAD装着は有効な治療手段となりうる。日本でも植込型VADが2011年に製造承認，保険適用されて以降，症例数は徐々に増加してきており2013年には日本循環器学会より「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」が作成されている¹⁾。

2-2 適応基準, 実施・管理施設

2-2-1 INTERMACS を基に作成

現時点では，健康保険適用は心臓移植までの血行動態の維持・改善を目的としたBTT目的に限られているため，植込型VADの適応は原則として心臓移植の適応と同義となる。すなわち，65歳未満の症例で，可能な限りの虚血の解除， β 遮断薬，ACE阻害薬，抗アルドステロン薬等の心筋保護薬の十分な量の導入と一定期間の維持，症例によっては心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy：CRT）や機能性僧房弁逆流に対する非薬物的介入等を行ったうえでもNYHA III度より運動耐容能が改善しない重症心不全症例が適応となる。しかしながら，僧帽弁逆流に対する外科的介入等の侵襲の大きい治療に関しては，心機能の程度によっては耐術困難であることが予想されるため，治療により心臓移植を避けられるのかを熟慮のうえ，その適応は慎重に検討する必要がある。

近年，VADのレジストリーINTERMACSの中でVADを必要とする重症度とその緊急性についての分類が提唱されている²⁾。わが国ではINTERMACSをモデルに作成したJ-MACS（表1）³⁾を基準としており，基本的にはレベル1の症例は体外設置型VADの適応，レベル2～3の症例は植込型VADの適応としている。レベル4の症例では，薬物治療困難な不整脈や強心薬アレルギー等の特殊な理由のある症例に限り植込型VADの適応としている。また，とくにICMはその背景として高血圧，糖尿病，腎機能障害の合併が多く，それらの疾患が十分にコントロールされていることが必要である（表2）。植込型VADは患者

表 1 INTERMACS (J-MACS) Profiles —— 補助人工心臓を必要とする重症度とその緊急性についての分類

レベル	INTERMACS	J-MACS
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック
2	Progressive decline	進行性の衰弱
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存
4	Resting symptoms	安静時症状
5	Exertion intolerant	運動不耐容
6	Exertion limited	軽労作可能状態
7	Advanced NYHA III *	安定状態

* AHA/ACC Stage A Stage B Stage C Stage D
 NYHA I II III IV
 INTERMACS/J-MACS 7 6 5 4 3 2 1
 心臓移植医学的緊急度 2 1

[日本循環器学会／日本心臓血管外科学会合同ガイドライン（2011-2012 年度合同研究班報告）. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン, 2013: 154 より改変引用]

表 2 植込型 VAD の除外基準

除外規定	感染症	重症感染症
	呼吸器疾患	重度の COPD, 高度の肺高血圧症等
	循環器疾患	開心術後早期, 中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症 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
	神経障害	重度の中枢神経障害や精神神経障害, 薬物中毒またはアルコール依存の既往
	臓器不全	重度の肝臓疾患, 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, 癌等の生命予後不良な悪性疾患, 膠原病等の全身性疾患, インスリン依存性重症糖尿病

[日本循環器学会／日本心臓血管外科学会合同ガイドライン（2011-2012 年度合同研究班報告）. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン, 2013: 155 より改変引用]

自身が在宅で管理を要することもあり, 家族を含め VAD 管理の十分な理解も要求される。

2-2-2 実施施設, 管理施設の認定

わが国では日本補助人工心臓研究会が認定した施設において認定実施医（植込型補助人工心臓実施医）のみが手術可能である。成人, 小児にてそれぞれ実施医が決められている。2019 年 4 月現在, 成人において実施医は全国で 140 名, 実施施設（植込型補助人工心臓実施施設）は 47 施設である。また小児の実施医（小児用補助人工心臓実施医）は 35 名, 実施施設（小児用補助人工心臓実施施設）は 13 施設である。

小児はもちろん成人でも, すべての都道府県に実施施設が存在するわけではなく, 植え込みには近隣の施設と連携していくことになる。また, 在宅にて VAD 管理を行うことが多くなったことより, VAD 患者を管理する施設（植込型補助人工心臓管理施設）の認定も始まった。2019 年 4 月現在 9 施設が認定されている。各種講習会の受講記録, 管理の経験, 緊急時の対応が可能な医療チームの形成, VAD を植え込む実施施設との連携等が求められる。

2-3 植込型VADの実態, 高い生存率

2-3-1 実施数

実施数は日本の VAD レジストリーである J-MACS (前項参照) に全例登録されている。2019 年 6 月現在初回装着としての植込型 VAD 実施数は 711 例であり, 体外設置型の 168 例が 植込型 VAD へ移行し, 計 879 例の植込型 VAD 装着が行われたことになる。

2-3-2 臨床的背景 (表 3)

最初から 植込型 VAD が選択された 711 例のうち, 男性は 75%, 年齢の平均は約 44 歳で 40 代, 50 代が多いが, 10 代の症例も 5% 存在する。疾患別では拡張型心筋症が最も多く全体の 66% を占め, 次いで肥大型心筋症が 11% となるが, これはいわゆる拡張相 (end-stage hypertrophic cardiomyopathy : end-stage HCM) 症例と考えられる。海外では多いとされる冠動脈疾患に起因するものは 11% と日本では少数である。

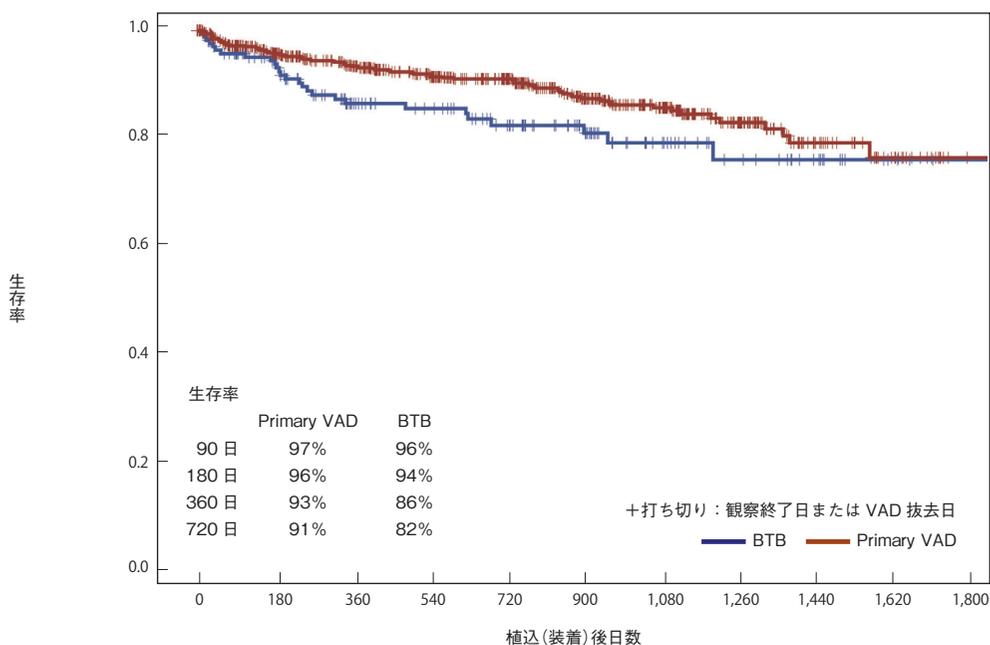
表 3 植込型 VAD の患者背景

項目 (単位)	全体 平均±標準偏差	Primary VAD 平均±標準偏差	BTB 平均±標準偏差
年齢 (歳)	43.5 ± 13.2	44.2 ± 13.1	40.6 ± 13.3
身長 (cm)	166.9 ± 8.7	166.9 ± 8.9	166.9 ± 8.2
体重 (kg)	57.4 ± 11.6	57.6 ± 11.5	56.4 ± 12.0
BMI (kg/m ²) Body Mass Index (ボディマス指標)	20.5 ± 3.3	20.6 ± 3.3	20.1 ± 3.5
BSA (m ²) Body Surface Area (体表面積)	1.64 ± 0.18	1.64 ± 0.18	1.62 ± 0.19

性別	全体例数 (%)	Primary VAD (%)	BTB (%)
男	654 (74)	535 (75)	119 (71)
女	225 (26)	176 (25)	49 (29)
合計	879	711	168

年齢区分	全体例数 (%)	Primary VAD (%)	BTB (%)
10 歳未満	1 (0)	1 (0)	0 (0)
10 ~ 19	49 (6)	36 (5)	13 (7)
20 ~ 29	92 (10)	69 (10)	23 (14)
30 ~ 39	174 (20)	135 (19)	39 (23)
40 ~ 49	233 (27)	189 (27)	44 (26)
50 ~ 59	230 (26)	194 (27)	36 (21)
60 ~ 69	99 (11)	86 (12)	13 (8)
70 ~ 79	1 (0)	1 (0)	0 (0)
合計	879	711	168

(日本胸部外科学会 J-MACS 委員会 . J-MACS Statistical Report 2019 年 6 月より引用)



各時点におけるリスク集団 (Patients at risk (人))

BTB	168	136	100	88	74	54	34	22	14	4	1
Primary VAD	711	574	487	410	342	250	174	92	43	21	4

図1 J-MACS レジストリーにおける VAD 患者の生存率曲線

(日本胸外科学会 J-MACS 委員会. J-MACS Statistical Report 2019 年 6 月より引用)

2-3-3 成績 (図1)

図1に植込型 VAD, J-MACS に同時に登録されている体外設置型 VAD の生存率曲線を提示する。これは、観察終了日または VAD 抜去日を打ち切りとしているため、心臓移植へ移行した患者も打ち切りに含まれており、実際の生存を示しているのではない。しかし、残念ながら日本では移植登録後 2 年以内に移植に到達する症例はほとんどないため、少なくとも約 2 年 (720 日) の生存率は植込型 VAD のままでの生存と考えられる。図の通り日本では 89% と世界的に見ても十分高い生存率であり、これは現在の植込型 VAD に関係しているすべての医療者、そして患者とその家族 (介護者) の管理努力のたまものと考えられる。

2-4 QOL 向上の課題

2-4-1 合併症対策

J-MACS の報告によると、植込型 VAD 症例において、720 日までになんらかの感染症を合併した患者は 53%、神経機能障害は 32%、大量出血は 24% 認められている。これは、

体外設置型 VAD ではそれぞれ 60%, 36%, 25% 認められたことと比べると改善されているものの、まだ満足な値とはいえない。植込型 VAD となり、多くのデバイスが体内に埋め込まれている一方、電源を確保するドライブラインは依然体外に出ていることが関係していると考えられる。体外から充電可能なデバイスが出現すれば完全植込型 VAD 開発の可能性も出て、多くの合併症がさらに減少すると考えられるため、今後の開発が期待されている。

2-4-2 目的の変化

前述の通り現在は BTT が植込型 VAD の目的であるが、2018 年 4 月現在植込型 VAD の永久使用目的、いわゆる DT の治験が行われている。既に海外では 植込型 VAD のおおよそ 50% が DT 目的とされていることより⁴⁾、DT が日本でも認められるようになれば、その管理も大きく変わることになる。

DT 患者は心臓移植を最終目標としていない。よって、合併症による入院が長期にわたる場合、それは即座に生活の質 (quality of life : QOL) の低下のみならず、生きる目的の喪失にほかならない。植え込み後の管理のみならず、右室機能評価など適応症例から選択を慎重に行わなければならない。[坂田泰史]

文献

- 1) 日本循環器学会／日本心臓血管外科学会合同ガイドライン (2011-2012 年度合同研究班報告) . 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. 2014. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_h.pdf Accessed 21 Feb 2019
- 2) Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 535-41.
- 3) 日本胸部外科学会 J-MACS 委員会 . J-MACS Statistical Report 2017 年 10 月 . [http://www.jpats.org/uploads/uploads/files/J-MACS% 20Statistical% 20Report](http://www.jpats.org/uploads/uploads/files/J-MACS%20Statistical%20Report) Accessed 21 Feb 2019
- 4) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1495-504.