

本邦発の次世代型補助人工心臓 EVAHEART

山 寄 健 二*

左室補助人工心臓 (LVAS: Left Ventricular Assist System) による重症心不全治療の現状

内科的治療法に抵抗性の末期重症心不全症は心臓移植の適応となるが、本邦のみならず世界的にもドナー不足は益々深刻化している。そのため LVAS を用いた長期循環補助療法が、心臓移植または自己心回復後離脱までのブリッジ使用 (BT) だけでなく、心臓移植を前提としない一最終治療手段 (DT: Destination Therapy) としても用いられてきた。

LVAS にはポンプを体外に置く体外式と、ポンプを体内に埋設する植込み型があるが、より長期補助を要する症例では体内植込み型が生命予後、QOL の点で有利である。

第一世代の拍動型の植込み型 LVAS には、世界的に多く使用されてきた、HeartMate I (米国 Thoratec 社)、Novacor (カナダ World Heart 社) の 2 機種がある。米国において移植非適格患者に対して、

HeartMate I を用いた DT と、薬物治療との無作為抽出試験 (REMATCH study) の結果、生存率は薬物治療群 1 年: 25%, 2 年: 8% から LVAS 治療群 1 年 52%, 2 年 23% へと大幅に改善した¹⁾。これにより、植込み型 LVAS を用いた DT が FDA により認可され、保険償還もなされ LVAS の新時代の幕開けとなった。また LVAS 治療のデータベースが国際心肺移植学会 (ISHLT) により立ち上げられ、60 を超えるセンターより集計が行われ、2002~2004 年の全 655 例の成績が 2005 年に公表された (図 1)²⁾。適応は BT 目的が 78.3%, DT 目的が 11.9% であった。成績は生存率で、1 カ月 83%, 3 カ月 74%, 6 カ月 67%, 12 カ月 50% であった。DT の成績は BT より不良で、生存率で 6 カ月 65%, 12 カ月 34% であった。術後死亡の原因は多臓器不全 34.8% と出血性合併症 15.2%, 心血管障害 12.4%, 脳梗塞 10.1%, 感染症 7.9% であった。多変量解析によるリスク分析では、右室補助、年齢、女性、

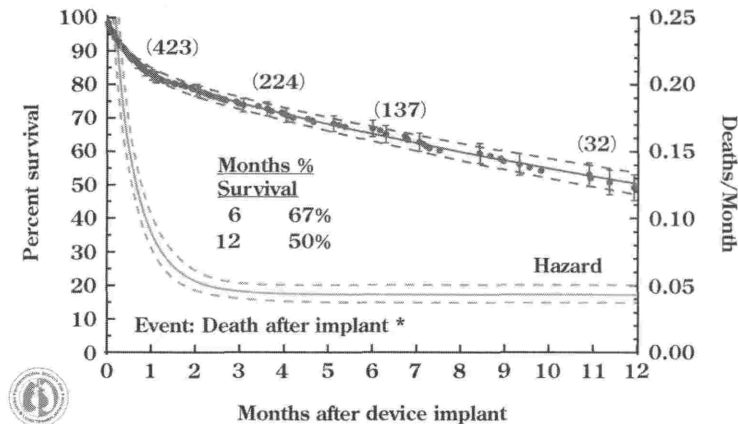


図1 補助人工心臓治療の生存率: 国際心肺移植学会の補助人工心臓データベース 2005 年 (60施設, 全 655 例: 文献2より引用)

*東京女子医科大学心臓血管外科

が危険因子であった。

本邦では体外式の VAS として、東洋紡、日本ゼオン、Abiomed BVS 5000 の 3 機種、体内植込み型では Novacor 1 機種が今までに製造承認・保険償還を受けている。1997 年の臓器移植法制定後は BT 使用が増加したが、本邦での BT は心臓移植に至るまでの平均補助期間が 740 日を超え際立って長期間である。これは米国における BT 平均補助期間 4~6 ヶ月の実に 4~6 倍に達している。現在 Novacor はバッテリー供給の問題で本邦での新規使用ができず、実質的に本邦では保険適応の体内植込み型装置が存在しないという由々しき事態となっている。

次世代型補助人工心臓 EVAHEART の特徴

より長期の循環補助を目的として開発されたロータリー式次世代型補助人工心臓のいくつもの治験が世界的に進行している。EVAHEART は東京女子医科大学、早稲田大学、東京大学、サンメディカル技術研究所とで協同開発された植え込み型の遠心ポンプである。直径 40mm の羽根車をモータにより毎分約 2000 回転で駆動し、発生する遠心力により、血液を左心室より吸引し人工血管を介して上行大動脈へ駆出する。EVAHEART は、(1) 小型・高効率、(2) 高流量・拍動流補助が可能、(3) 低騒音・低振動・低発熱、(4) 人工弁が不要、(5) 長寿命、(6) 退院、外来管理が可能、等多くの利点を持っている。

EVAHEART システムは、体内に植え込まれる遠心ポンプ(420g、図2)と、体外の携帯コントローラ(A4 サイズ)からなる。EVAHEART は 100mmHg の圧力で毎分 14 L/min 以上の強力な送血能力を持ち、

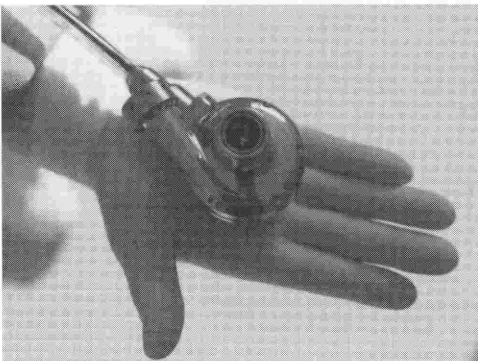


図2 植込み型遠心ポンプ EVAHEART

機能不全に陥った左心室を完全に代行することができる。遠心ポンプは左胸腔内に植え込まれ、駆動ケーブルが右腹壁の皮膚を貫通し体外の携帯コントローラに接続される。滅菌された純水が遠心ポンプのモータ内部を還流し、回転軸受けの潤滑、血液シールの維持、モータの冷却を行い、ポンプコントローラ間を循環する。ポンプ内部には精密な電子部品やセンサー類は一切存在せず、流体潤滑により非接触で回転する動圧軸受と相まって、優れた長期耐久性を持つ³⁾。また血液接触面には抗血栓性の MPC コーティングが施されている⁴⁾。システムは充電式メインバッテリー 2 個と非常用バッテリーにより、連続 10 時間以上のバッテリー駆動が可能である。電源はバッテリーの他、通常の家庭用コンセントや、車のシガーライターにも直接接続することができる。装置装着患者さんはコントローラを携帯し電源管理を行えば、入浴はシャワーのみといった制限があるものの、ほぼ日常生活を行うことが可能である。前臨床試験では 18 台のシステムの連続 2 年間の長期耐久試験で重大な故障を認めず、生物学的安全性試験、機械的安全性試験、電気的安全性試験もクリアした。米国における一連の長期動物実験も良好な成績で完了、東北大学での長期動物実験では 2 年以上の長期記録も達成した。

EVAHEART の臨床治験

EVAHEART の臨床治験は新 GCP 法に準拠し、first-in-man trial ということもあり、パイロット・スタディとピボタル・スタディの 2 相に分けて実施された。

適応は、

① 不可逆性の末期重症心不全患者で、心臓移植の適応があること。

② 年齢は 18 歳以上 65 歳未満(パイロットでは 20 歳以上 60 歳未満)。

③ 血管拡張薬・利尿薬・ β 遮断薬等の内科的治療を試みたにも拘らず回復しない心不全で、現在強心薬の持続点滴を受けていること。

④ NYHA 心機能分類でクラス IV に該当する重症心不全症。

⑤ 左心房圧(LAP)または肺動脈楔入圧(PCWP) \geq 20mmHg で、かつ、収縮期血圧が \leq 80mmHg、ま

たは心係数(CI)が ≤ 2.2 L/min/m².

⑥インフォームド・コンセントが可能で、同意書に本人およびその家族の署名が可能であること。

2005年5月に東京女子医科大学にて第一例目の臨床治験が行われた。

拡張型心筋症の46歳男性でBSA 1.96m², 大量の強心剤(DOA 6 γ , DOB 6 γ , ミルリノン 0.6 γ)を投与中の重症心不全症で、ベッド上安静の状態であった。BNPは4460pg/mlと高値であった。心臓カテーテル検査ではRA(17)mmHg, PA 42/24(31)mmHg, PCWP(24)mmHg, LVEDVI 164, EF 11%, CI 1.8 L/min/m²であった。心エコーではLVDd 74mm, LVDs 69mm, FS 0.07, Mr mildであった。手術は胸骨正中切開で行い、人工心肺下に心尖部にインフローカニュラを挿入固定し、上行大動脈にアウトフローグラフトを逢着し、左季肋部へのポンプ植込みを行った(図3)。装置植込み後は、毎分

1900rpm, 消費電力4~5Wで6~9L/minの十分なポンプ流量が得られ、心係数は術後3.5 L/min/m²以上に改善し、PCWPは12mmHgへと改善した。

2005年7月には、東京女子医大にて拡張型心筋症の29歳の男性でBSA 1.59m²に2例目の植込みが行われた。DOB 4.5 γ 投与でNYHA IV度, VTに対してICDの植込の既往があった。心臓カテーテル検査ではCVP(7)mmHg, PAP57/29(42)mmHg, PCWP 24mmHg, CI 1.9 L/min/m²であった。心エコーではLVDd 67mm, LVDs 58mm, FS 0.13, MR moderateであった。手術後は毎分2000rpm, 消費電力4~5Wで5~7 L/minの十分なポンプ流量が得られ、心係数は3.5 L/min/m²以上に改善した。

両症例において、完全補助循環下で自己大動脈弁が常時閉鎖した状態になっても、左室内圧変化によりポンプ駆出はほぼ完全な拍動流となり(図4)、結果として15~20mmHgの脈圧が温存された⁵⁾。

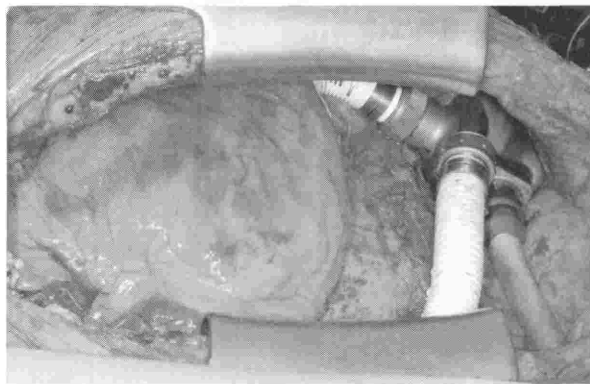


図3 術中写真

小型のポンプは左季肋部への植込みも容易である。

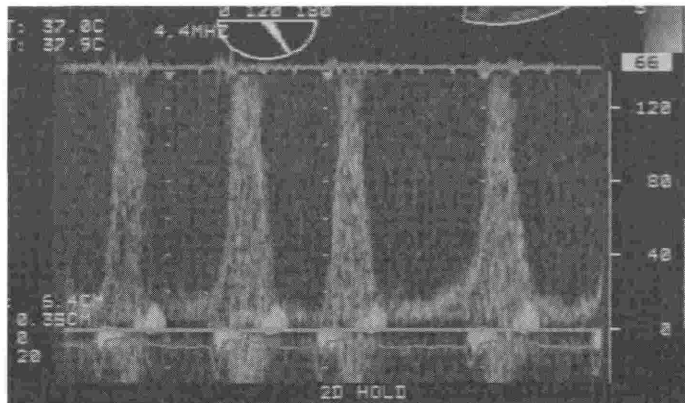


図4 人工血管でのドップラー血流エコー

一定回転数で5~7L/minの完全補助下においても自己心拍に一致した完全拍動流が得られている。



図5 就労復帰された症例1の患者さん

コントローラーをバックパックに携帯し、食品会社で原料の粉袋(約20kg)の運搬作業を行っている。週5日間、9時から17時まで健康人と全く変わりなく肉体労働をこなしている。

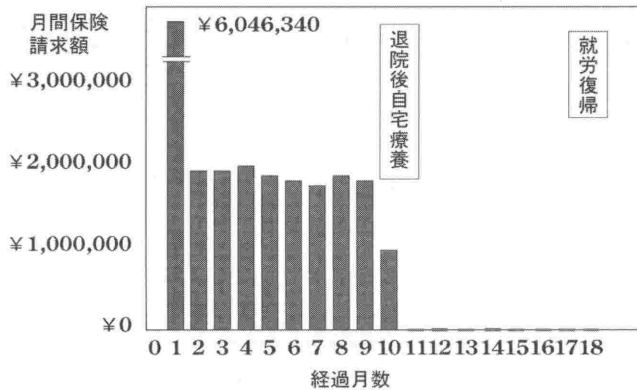


図6 月間保険請求額の推移(症例1)

退院・外来管理移行後、後医療費は約1/100に激減した。

ポンプの作動音や振動が無いので、患者さんはポンプを植込んでいる自覚がほとんど無かった。術後の抗凝固療法は、ワーファリン(PT-INR 2.0~3.0)とバイアスピリン(100mg)を併用し、ほぼ人工弁置換術後に準じたプロトコールで行った。術後経過は順調で、LDHの値は100~300 I/U程度に留まり溶血は無く、約2週間で歩行可能となり、半年経過時より自宅療養トレーニングを開始、現在は両名共自宅療養、外来通院管理に移行した。1名は装置装着状態での就労復帰を実現し、一般企業において、午前9時から午後5時まで週5日間の肉体労働を含む就業を健康人と全く変わらずにこなしている(図5)。NYHAは術後両例共I度へ改善、簡易認知機能(MMSE)スコアは術前のレベルに保たれ、心不全のQOLの指標であるミネソタ心

不全スコア(高いほど不良)は術前22.5から術後1.5に改善した。3例目は国立循環器病センターにて拡張型心筋症の40歳の女性に植込みが行われ順調に経過し、退院・外来通院へ移行した。医療費について当科症例について検討したところ、月間保険請求額は、症例1, 2共に、入院中は約200万円前後かかっていたものが、退院後は月2~6万円と1/30~1/100へと激減した(図6)。退院・外来管理に移行できることは、医療経済的観点からも極めて大きなインパクトを持つことが明らかとなった。

2006年6月より治験の第2相である多施設本治験目が開始され、埼玉医科大学、大阪大学、東京大学が治験施設に加わった。現在(2008.4.2)までに全体で総計18症例の治験を実施した(東京女子医科大学8例、国立循環器病センター3例、埼玉医

表1 EVAHEART 治験の症例一覧

case.	age/sex	diagnosis	Institute	support duration (2008.4.2)
1.	46 y M	DCM	TWMU	1061+ (alive, on going)
2.	29 y M	DCM	TWMU	1001+ (alive, on going)
3.	40 y F	DCM	NCVC	997+ (alive, on going)
4.	57 y M	DCM	SMUH	645+ (alive, on going)
5.	34 y M	DCM	SMUH	572+ (alive, on going)
6.	43 y M	DCM	SMUH	565+ (alive, on going)
7.	47 y M	ICM	SMUH	62 (died)
8.	50 y F	DCM	NCVC	297 (died)
9.	18 y M	DCM	NCVC	395+ (alive, on going)
10.	51 y M	ICM	OUH	388+ (alive, on going)
11.	40 y F	ICM	TWMU	370+ (alive, on going)
12.	52 y M	DCM	TWMU	254+ (alive, on going)
13.	48 y M	DCM	OUH	229+ (alive, on going)
14.	47 y F	sarcoid	TWMU	61 (died)
15.	56 y M	ICM	TUH	142+ (alive, on going)
16.	22 y M	DCM	TWMU	110+ (alive, on going)
17.	21 y M	DCM	TWMU	83+ (alive, on going)
18.	54 y M	DCM	TWMU	48+ (alive, on going)

DCM: 拡張型心筋症, ICM: 虚血性心筋症, TWMU: 東京女子医科大学, NCVC: 国立循環器病センター, SMUH: 埼玉医科大学, OUH: 大阪大学, TUH: 東京大学

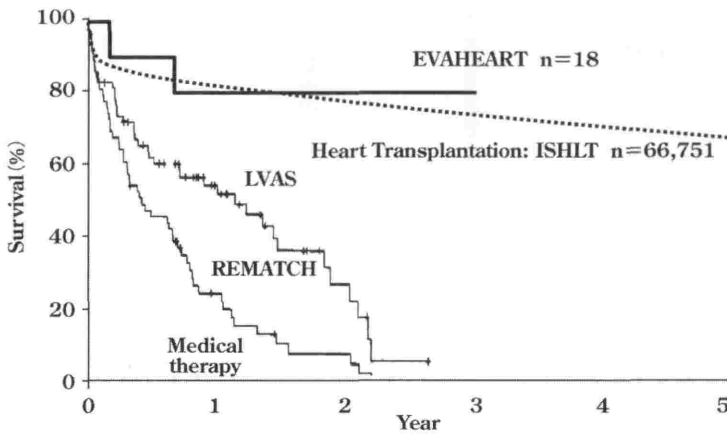


図7 EVAHEART と心臓移植 (ISHLT データベースによる) の生存率の比較

術後3年の時点ではほぼ同等の生命予後が得られている。

(注: REMACH のデータは対象が移植非適格患者であるため単純な比較はできない。)

科大学4例, 大阪大学2例, 東京大学1例: 表1). 平均年齢は42歳(18~57), 女性は4名(24%), 体表面積は平均1.6m²(1.4~2.1)であった. 疾患は拡張型心筋症12名, 虚血性心筋症4名, 心サルコイドーシス1名であった. 全例にて拍動流補助による心係数の著明な改善を得た. 15名は補助継続中で, 平均補助期間457日(48~1,061日)であり, 14名(78%)がNYHA I度へ改善した. 補助期間は6カ

月以上: 12名(67%), 1年以上: 9名(50%), 2年以上: 3名(18%)である. 心臓移植症例はまだ無い. 2名を脳出血, 1名を脳梗塞にて失った. 剖検時の検証では3例とも装置内に血栓を認めなかった.

Kaplan-Meier 生存率は, 6ヵ月: 88%, 1年: 79%, 2年: 79%と第一世代と比較し著明な生命予後改善効果を得ている(図7). 平均補助期間404日(48~1,061日), 累積補助日数は7,280日(19.9年)



図8 装置装着状態で結婚された患者さん(左)と奥様(右)
(東大：許 俊鋭先生より御提供)

であった。既に10名は退院・自宅療養へ移行した。さらに2名は装置装着状態で一般企業に就労復帰を果たした。また1名は装置装着状態で結婚されるなど、高いQOLが実現されている(図8)。長期循環補助における3大予後決定因子は、脳血管障害・感染症・装置故障である。脳血管障害により3名を失ったが、感染症は1/10以下へと大幅な改善を得、装置故障については、拍動シミュレータを用いた18台の長期耐久性試験(累積試験期間42年)と、臨床治験18例(累積補助期間19.9年)共に、重大な故障0であり、極めて高い長期信頼性を実証した。

おわりに

本邦では極端に少ない移植症例数のため、半年程度で移植ができる欧米と比べ、移植待機期間は著しく延長し平均補助期間は既に2年を超えている。したがって本邦ではBTと言っても実質的には「移植適格者に対するDT」に近い治療と言わざるをえない。したがってより長期の機械的信頼性・生命予後改善効果を、高いQOLと共に達成しなくてはならず、本邦は世界でも最も厳しい環境といえる。EVAHEARTは本邦での治験開始後3年

の時点において、心臓移植とほぼ遜色無い良好な生命予後・QOLと、優れた長期信頼性を実証しており、心臓移植の代替治療としての可能性を充分示しているものと思われた。

文 献

- 1) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
- 2) Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1182-7.
- 3) 山崎健二: 体内植込型遠心ポンプ EVAHEART: 循環冷却システムを用いた低温度メカニカルシール (Cool-Seal system) の考案, *人工臓器* 2006; 35: 168-9.
- 4) Ishihara K, Tanaka S, Furukawa N, et al: Improved blood compatibility of segmented polyurethanes by polymeric additives having a phospholipid polar group. I. Molecular design of polymeric additives and their functions. *J Biomed Mater Res* 1996; 32: 391-9.
- 5) Yamazaki K, Saito S, Kihara S, et al: Completely pulsatile high flow circulatory support with a constant-speed centrifugal blood pump: mechanisms and early clinical observation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 55: 158-62.