

特集

ステージ D の新しい治療戦略 —植え込み型補助人工心臓と内科医の関わり—

絹川 弘一郎*

はじめに

AHA/ACC の慢性心不全治療ガイドラインが改定され、ステージ D という分類が追加されたことは近年の重症心不全に対する治療の著しい進歩と軌を一にするところが大きい。これまでに収縮不全に対してエビデンスを集積してきた治療はその多くがステージ C までの心不全治療として標準化され、ステージ D は薬物療法と心臓再同期療法の nonresponder という位置づけである。すなわち、現時点においてはステージ D の心不全に対してエビデンスを有する治療は補助人工心臓と心臓移植しかないことになる¹⁾。心臓移植という観点では 2010 年 7 月来改正臓器移植法が施行され、年間 40 症例弱の心臓移植が行われるようになったが、臓器移植ネットワークへの登録患者数は増加傾向であるとともに、後述するような VAD 術後の生存率向上もあいまって、これまで 900 日前後であった移植までの待機日数が今後とも短縮される見込みは乏しく、むしろ延長するのではないかとさえ思われる。すなわち、我が国のように脳死ドナーが著しく少ない国において心臓移植は眼前の患者の治療という意味では全く無力というほかはなく、VAD のみが現実的な治療オプションという現状である。東大病院心臓移植適応委員会において適応と判断された症例においてカテコラミン持続点滴を要する Status 1 の患者の 1 年後 VAD 非装着生存率は 33%、2 年では 22%と著しく低いのはもとより、カテコラミン非依存性で適応委員会時点では外来通院可能であった Status 2 の患者においても 2

年の VAD 非装着生存率は 57%と決して楽観できない。すなわち、我が国における標準的な移植待機日数をもってすれば VAD というオプションなしに移植までブリッジすることは極めて困難であるということがわかる。

VAD の適応と自然予後

ところで、VAD の適応ということを考慮する際、VAD を装着しなければ当該患者がどのような転帰をたどるのがあらかじめ推測されていなければ、どの程度までの重症度の患者に VAD を装着することが適切であるか分からない。つまり、当該患者の VAD 非装着の予後が推定できるモデルが重要ということになる。これまでステージ D の患者を対象として予後を検討した研究はまだないが、NYHA クラス 4 の患者を対象とした大規模臨床研究の数字によれば、これらの研究は時期や背景治療が異なることを除いてもコントロール群の予後において著しい差異がある(表 1)¹⁾。このことから、NYHA クラス 4 というくくりで患者群を設定することがいかに無意味であるか分かるであろう。最近様々なパラメータを入力することでその患者の推定予後を計算してくれる Seattle Heart Failure Model²⁾が登場した。Web 上 <http://depts.washington.edu/shfm> で試しに入力してみたところ、パラメータを変化させて 1 年生存率 68%、2 年生存率 32%を下回ると初めて治療オプションとして VAD を選択できる。これは米国の公的保険である Medicare/Medicaid の VAD 植え込み基準に準ずるということであるが、この程度の予後が現状許容される VAD 治療の適応下限ということかもしれない。ただし profile 3 ないし 4 以上の重症患者はこの中に

*東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座

表1 NYHA クラス 4 の患者を対象とした大規模臨床試験の 1 年生存率 (文献1改変)

	CONSENSUS (1987)	RALES (1999)	BEST (2001)	COPERNICUS (2001)	REMATCH (2001)		COMPANION (2007)
					INO+	INO-	
コントロール群	48%	74%	76%	82%	23%	40%	56%
治療群	60%	82%	78%	89%	11%	16%	70%

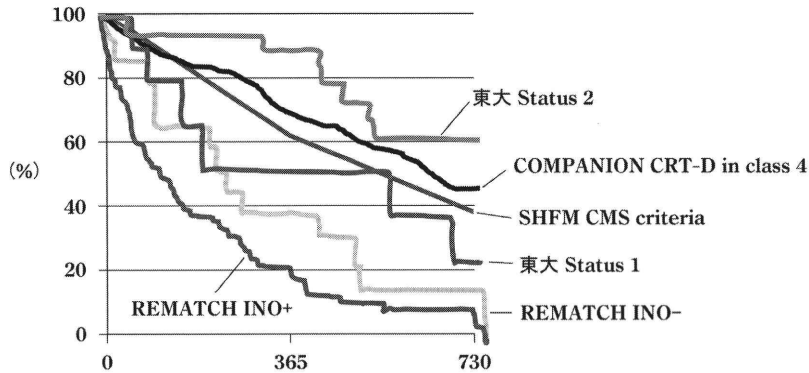
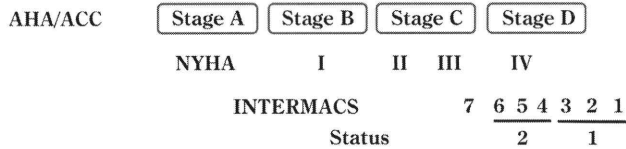


図1 1年・2年生存率のまとめ

表2 INTERMACS の profile 分類 (文献1改変)

	Nickname	Time to VADs
1 Critical cardiogenic shock	Crash and burn	hours
2 Progressive decline	Sliding fast	days
3 Stable but inotrope dependent	Dependent stability	few weeks
4 Resting symptoms	Frequent flyer	months
5 Exertion intolerant	House-bound	
6 Exertion limited	Walking wounded	
7 Advanced NYHA III		



は含まれておらず、おおむね ambulatory NYHA クラス 4 までと考えたほうがよいであろう。図1 に 1 年と 2 年の生存率のまとめをしてある。ステージ D の心不全は薬物治療と心臓再同期療法の non-responder という定義から COMPANION 試験の NYHA クラス 4 に対するサブ解析における CRT-D 群³⁾がステージ D の生存率の上限であり、その他の各群はそれぞれステージ D 心不全の細分化といえる。そして、ここに超重症患者を追加すれば INTERMACS の profile 分類⁴⁾が再構成できる。

INTERMACS の profile 分類

INTERMACS の profile 分類は表2 に示す通りであるが、1 から 6 までがおおむねステージ D の細分といえる。さきほどの図1 に profile を重ねたものを図2 として示す。図1 において東大の status 1 や REMATCH の INO+あたりが profile 3 に相当する。INTERMACS による拍動流 VAD の成績⁵⁾と比較すると、拍動流 VAD は profile 3 に対して十分使用可能であるといえる。我が国においては拍動流 VAD の大半は体外式であったため QOL の観点か

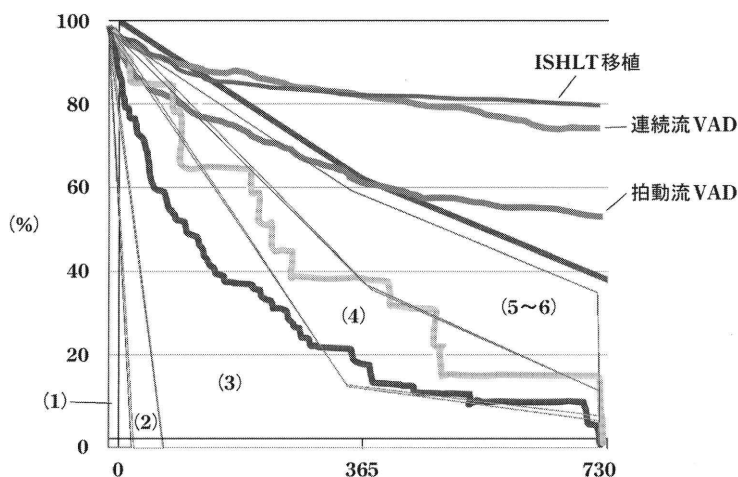


図2 Profile 別の想定自然予後

ら profile 1~2 にしか適応されなかったが、予後だけからみると植え込み型拍動流 VAD が我が国においてもう少し定着していれば profile 3 に対しては適応と考えられる。しかし、それは現在もはや過去の話であり、最近の INTERMACS の連続流 VAD の予後⁵⁾は profile 5~6 の推定予後をはるかに上回っている。米国の公的保険が profile 5~6 までを VAD 植え込み適応としていることはこのような背景があると考えてよいであろう。さらにいえば、ISHLT による心臓移植患者の予後⁶⁾と比較しても連続流 VAD の 1~2 年の予後は遜色なくなってきており、連続流 VAD の有用性は極めて高いと考えられる。

どこまで軽症な患者に VAD 治療が容認されるかという点、profile 5~6 程度の 1 年生存率 62% あたりということになるであろう。しかし、profile 5~6 に対する植え込みを決定する客観的指標は極めて少なく、心肺機能検査における最大酸素摂取量くらいしかない。移植の適応を 14mL/kg/min としているが、VAD 植え込みという場合は 11mL/kg/min 以下程度が適応ではないかと私見では思っているが今後検証する必要がある。

Profile 4 は入退院を繰り返すフリークエントフライヤーがほとんどであるが、INTERMACS の少し以前のデータであるが profile 3 より profile 4 の患者のほうが VAD 装着術後の予後は不良である⁷⁾。これはおそらく入退院を繰り返すことで他臓器の障害をより進行させてしまった結果ではないかと思われる。このレベルの患者においてはカテコラ

ミンの持続点滴を躊躇せず無理に退院させず移植登録から profile 3 での VAD 植え込みを目指す戦略が最適と考えられる。また profile 3 の時期が最も移植登録や VAD 植え込みに適しており、すべての患者でそのような低め安定の時期があるとは限らないにしても、ある場合には逃さず登録作業を怠らないようにすべきである。

Profile 2 の移植登録

Profile 2 の患者については移植登録が完了していれば植え込み型 VAD の適応であることに全く異論はないが、この場合問題は移植登録に要する数ヶ月の余裕が profile 2 の患者の多くにおいて無いことである。急速に進行する臓器障害がそもそも profile 2 の定義なのであるから、それ以前に安定していた時期があれば良いがそうとも限らない。2012 年 4 月より診療報酬改定に伴い、植え込み型連続流 VAD は JOT 未登録でも植え込み実施施設において移植適応と判断された場合は保険償還されることになった。しかし、植え込み後確実に移植へブリッジできるためには術前の臓器障害の評価法の確立が望まれる。現状の移植登録システムにおいて profile 2 の患者の一番問題となるのは肝機能や腎機能の reversibility ではないかと思われる。総ビリルビン値や血清クレアチニン値が 2.5mg/dL を常に超えているような症例が時々あり、それが VAD 装着によって回復するかどうか事前に推測するのは難問である。米国においては bridge to candidacy という概念での植え込みが相当数施行され

表3 VAD 植え込みストラテジーの年次変遷(文献5改変)

Strategy	植え込み年						総数
	2006	2007	2008	2009	2010	2011(~Jun)	
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Bridge to recovery	4 (4.0)	14 (4.1)	15 (2.1)	12 (1.3)	12 (0.8)	6 (0.8)	63
Bridge to transplant	45 (43.7)	148 (43.2)	360 (49.6)	469 (49.4)	442 (29.2)	173 (23.7)	1,637
Bridge to candidacy	36 (34.9)	132 (38.4)	300 (41.2)	421 (44.4)	581 (38.3)	295 (40.5)	1,765
Destination	16 (15.5)	43 (12.5)	39 (5.4)	37 (3.9)	464 (30.6)	248 (34.0)	847
Rescue	2 (1.9)	6 (1.8)	12 (1.7)	5 (0.5)	8 (0.5)	0 (0.0)	33
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	9 (0.6)	7 (1.0)	21
Total	103	343	726	949	1,516	729	4,366

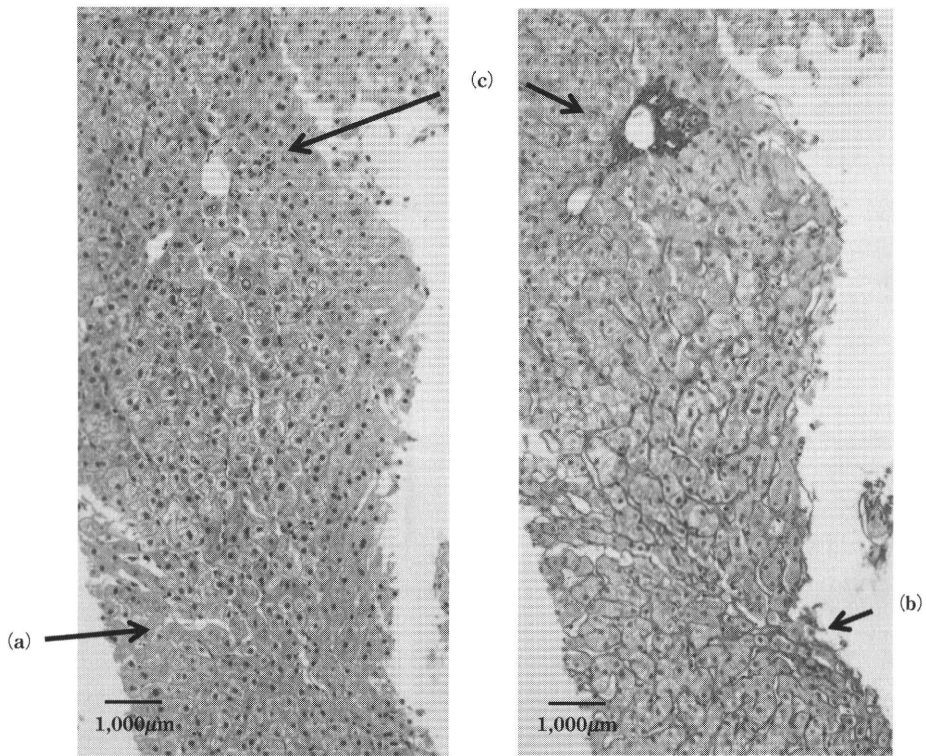


図3 経静脈的肝生検による組織所見(文献8改変)

左: H-E 染色, 右: EVG 染色

(a) うっ血による類洞拡大; (b) 中心静脈周囲の軽度の線維化, (c) 正常門脈.

ている(表3)⁵⁾. 肝機能の reversibility については, 肝生検の組織診断により繊維化がほとんどないことを証明することが良いと思われる. この際, 経皮的肝生検は出血のリスクが高いが, 経静脈的肝生検により十分診断可能である(図3)⁸⁾. 一方, 腎生検は出血リスクの点で施行不可能であるが, 腎機能は多くの場合血圧依存性であることが多いので, IABP を試験的に挿入して圧補助をすることで血清クレアチニンの低下があれば reversibility があ

ると考えてよいのではないと思われる⁸⁾. また尿所見において沈渣陰性, 蛋白陰性などは腎実質の障害でない腎前性の要素を強く示唆し, 補助的な診断ツールとなることを付記しておく.

Profile 1 の VAD 適応

最後に profile 1 の適応についてであるが, 現在 PCPS 挿入下からの植え込み型 VAD は適応外となっている. これは PCPS が必要となる心原性ショッ

表4 **Todai VAD (TVAD) Score** (文献9改変)

パラメータ	p value	odds ratio	weighted score
血清アルブミン値 (<3.2mg/dL)	0.003*	8.475	8
総ビリルビン値 (>4.8mg/dL)	0.008*	7.300	7
左室拡張末期径 (<55mm)	0.036*	5.917	6
中心静脈圧 (>11mmHg)	0.031*	5.128	5

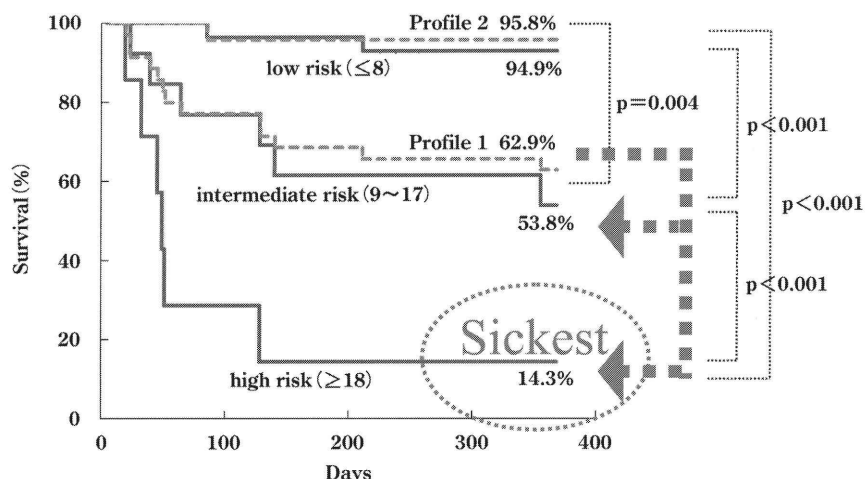


図4 TVAD スコアにより層別化した K-M 曲線と INTERMACS profile 分類との比較 (文献9改変)

クからの VAD 術後成績があまりよくないことによる。前述した様に profile 1 の成績が悪いのは我が国においては profile 1 の大部分を占めると考えられる PCPS からの植え込み成績が悪いと置き換えても良い。しかし、PCPS を挿入するタイミングは必ずしも一定ではない。臓器障害が著しく進行した状態での挿入もあれば、比較的状态は良いけれども VAD 植え込みへつなぐ意味での挿入もあり得る。その意味で profile 1 という定義は多分に主治医の治療方針に依存する部分があり、profile 1 全般で予後を考えるというより、もう少し客観的指標を取り入れて本当に予後の悪い群を選別してはどうかと考えた。我々は VAD 植え込み後 1 年間の生存をエンドポイントとして死亡に対するリスク因子を選び出し、血清アルブミン 3.2mg/dL 以下に 8 点、血清総ビリルビン 4.8mg/dL 以下に 7 点、左室拡張末期径 55mm 以下に 6 点、中心静脈圧 11mmHg 以上に 5 点を加えてスコアリングを構築した(表4)⁹⁾。このスコアリングを使用すると総

得点 8 点で感度 93% であり、すなわち 8 点以下ならばほとんど死亡はない、逆に総得点 18 点で特異度 98% であり、すなわち 18 点以上ではほとんどすべて死亡というデータであった。ちなみに 8 点以下の低リスク群では 1 年生存率 95%、18 点以上の高リスク群では 1 年生存率 14% である。この 18 点以上の高リスク群は全員 profile 1 であり、要するに profile 1 の中でわけても死亡率の高い群を選別できていることになる(図4)⁹⁾。したがって、このような高リスク群へは植え込み型 VAD は引き続き適応外でよいと思われるが、それ以外の profile 1 へは今後は植え込み型 VAD の適応も検討材料であろう。また、profile 2 以下の患者では特に総得点が 8 点以下のうちに安全に植え込みすべきであるということも分かる。

文 献

1) Kinugawa K: How to treat stage D heart failure?—When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps?—. Circ J 2011; 75: 2038-45.

- 2) Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al: The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-33.
- 3) Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al: Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204-12.
- 4) 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.
- 5) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al: The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 117-26.
- 6) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1089-103.
- 7) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al: Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1-10.
- 8) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al: How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients? *J Artif Organs* 2012; in press
- 9) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al: Novel risk scoring system with preoperative objective parameters gives a good prediction of 1-year mortality in patients with a left ventricular assist device. *Circ J* 2012; 76: 1895-903.