

最近の進歩2024：人工心臓（臨床）

愛媛大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学講座

西村 隆

Takashi NISHIMURA



1. 本邦における植込型補助人工心臓（LVAD）管理体制の近況

本邦における植込型LVAD治療は、保険償還されて12年の年月の中で成熟しつつあり、良好な治療成績を維持しながら植込み数を増やしている。2024年6月30日時点でのJ-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) に登録された症例数は2,069例に達し、体外式VADを除くと1,925例で、もうすぐ2,000例を超えるまでに増加してきた。その治療成績は極めて良好で、3年生存率は88%、5年生存率でも78%である。その中でも、合併症の発生率は、当初考えられていたものよりも低く抑えられており、装置内血栓症の5年発生率は6%、消化管出血は16%、右心不全は18%である。J-MACSの登録開始時の機種を含む治療成績であるため、脳卒中の5年発生率は32%、ドライブライン感染は41%と高率ではあるが、現在、主流として用いられているHeartMate3™に限定すると、より低率になることが見込まれている。このように良好な治療成績を背景に、2021年に保険治療として開始されたDT (destination therapy) 治療目的の植込型LVAD症例数も145例と徐々に増加しつつある。

2024年10月現在の植込型補助人工心臓実施施設数は、40施設で全国に広がっている。しかし、在宅管理の中心となる居住地近傍での管理を担う施設としては、まだ施設数、分布ともに不十分といえる。その不足分をカバーするために植込型補助人工心臓管理施設の認定が開始され、2024年9月現在は32施設に増加している。これらの施設が協力し

て治療を行うことによって、先に述べた良好な治療成績に到達できたといえる。

このような安定した治療成績を受けて、植込型LVADの治療体制の見直しも行われている。当初の本邦における植込型LVADの治療は、臨床治験時の体制がほぼ踏襲される形で開始された。しかし、現在までの治療成績を踏まえて、より実態に見合った必要不可欠なものに見直し、変更するという動きが始まった。2024年3月27日に補助人工心臓治療関連学会協議会から発行された「植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準」では、用語の改訂を含めると74項目の変更が行われた。この中で管理上、特に大きな影響を与えるものの1つに、「在宅治療安全管理基準」内の介護者に係るものがある。緊急時の対応について、従来は「介護者および病院は24時間対応が可能であること」と読み取れる文章で、介護者が常に付きっきりで介護することが求められていたが、今回の改訂では「緊急対応する病院は24時間対応が可能であること」と、介護者と病院の義務を明確に分けたことによって、介護者の負担を大きく軽減することができるようになった。また、従来は「介護者は患者と同居が望ましい」とされていたが、本改訂では「初回退院後6か月程度は患者と同居する」と期間が限定されて、より受け入れやすいものに変更された。さらに、ケアギバー（介護者）に加えて、サポーターの認定ができるようになり、復学、復職もしやすくなっている。

今まで、介護者への負担を危惧して、LVAD治療を忌避してきた症例でもこの治療への参加が可能となり、門戸が大きく開かれることとなった。また、DT治療を含めて超長期にわたる在宅VAD治療が、一層行いやすくなったといえる。

■ 著者連絡先

愛媛大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学講座
(〒791-0295 愛媛県東温市志津川454)
E-mail. nishimura.takashi.rb@ehime-u.ac.jp

2. 本邦における循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (IMPELLA) 治療の近況

本邦におけるIMPELLA臨床使用レジストリーであるJ-PVADの年次報告によると、2020年2月1日(市販後調査終了後)から2023年年末までで9,786本のIMPELLAが販売されており、使用施設も全国に246施設と増加している。使用に至った原疾患は56%が急性心筋梗塞で最も多く、次いで弁膜症8%、心筋症7%となっている。抜去後30日生存率はIMPELLA単独で73%、体外式膜型人工肺(ECMO)と併用するいわゆるECPELLAでは44.7%と、世界的にも良好な結果であった。特に、心筋炎に対するECPELLAの成績は極めて良好で、30日生存が69.1%であった。

これらの登録症例数から世界的に最も規模の大きいレジストリーとなっており、この解析結果の報告が注目されている。Todaらによると、劇症型心筋炎に対してECMO補助が必要な症例においてECPELLAを行った症例の63%が退院時生存しており、特に移植センターで治療を受けた症例では60日生存が83%と有意に良好で、生存の独立予測因子であることを報告した¹⁾。また、Nasuらによると、劇症型心筋炎に対するIMPELLA使用症例269例の解析において、30日生存率がIMPELLA単独症例で83.2%、ECPELLA症例でも68.5%と極めて良好であることが示された。しかし、有害事象が48.7%に認められ、出血や腎機能の悪化を含めてハイリスク治療であることも示された²⁾。一方、IMPELLA装着症例全体の出血性合併症に関しては、Nishimuraらによると、IMPELLA装着患者1,344例の解析において出血性合併症の発生率は6.92%であり、このうち血腫形成が1.41%、医療機器アクセス部位からの出血が4.09%と、従来の海外からの報告と比較してほぼ同程度であると報告している³⁾。

KondoらはIMPELLA装着症例2,551例の院内死亡のリスクを解析し、年齢、性別、BMI (body mass index)、劇症型心筋炎か否か、平均血圧、血清乳酸値、LDH (乳酸脱水素酵素) 値、総ビリルビン値、クレアチニン値、アルブミン値を含む「J-PVAD (Japanese registry for Percutaneous Ventricular Assist Device) risk score」を作成した。このリスクスコアによって院内死亡率を予測できることを示した⁴⁾。また、AraiらはECPELLAによって治療された急性心筋梗塞(AMI)による心原性ショック症例922例のリスク解析において、院内心停止、収縮期血圧90 mmHg未満、血清クレアチニン値1.5 mg/dl以上、血清乳酸値4.0 mmol/l以上のいずれかの因子を持つ80歳以上の高齢者では有意に死亡率が高いことを示した⁵⁾。

最初からIMPELLAを用いた症例と、先に大動脈内バルーンポンピング(IABP)を装着してからIMPELLAにエスカレーションした症例との違いについて以前から注目されていたが、Yokoiらはこの2群を比較して、IMPELLA開始時の臓器機能や強心薬使用量に差はあるが、30日死亡率には有意差がないことを示した。しかし、感染症の発生率は有意に増加するため、適切なタイミングでのエスカレーションが必要と思われる⁶⁾。

Suzukiらが週末や夜間の「off-hours」に装着されたIMPELLAの死亡率を調査したところ、ST上昇型心筋梗塞(STEMI)による心原性ショック症例にIMPELLAを用いた566例は、「on-hours」300例と比較して30日生存が30.3%から42.1%に上昇することを示し、「off-hours」の診療体制の強化や施設間格差の解消が必要であると述べている⁷⁾。

このように従来得られなかった様々な知見が、J-PVADレジストリーを用いて次々と報告されており、今後の更なるIMPELLA治療の進歩が世界中から期待されている。

3. 植込型LVAD治療における抗凝固療法の近況

LVAD治療において、出血性合併症は予後やQOL (quality of life) を低下させる大きな要因として注目されている。LVADの特性上、抗血栓性を維持するために抗血小板剤と抗凝固療法との併用が必要とされているが、逆に、これは出血性合併症を増加させる因子ともなっている。しかし、この必要性に関して十分にエビデンスが示されておらず、問題視されていた。特に本年、CE (Conformité Européenne) マーク承認後に開始されたELEVATEレジストリーの長期成績が公表され、HeartMate3™植込み後5年生存率は63.3%と良好であり、特に脳卒中の非発症生存率は58.1%であった⁸⁾。このように、他の機種と比較して血栓塞栓症の発生率が低いHeartMate3™に関しては、抗血小板剤を減少させることができるのではないかと従来の治療に対して疑問視されていた。

これに対して、ARIES-HM3 (Antiplatelet Removal and Hemocompatibility Events With the HeartMate 3™) 試験が行われ、その結果が示され大きな話題となっている。Mehraらによると、アスピリンの非使用によって安全に出血性合併症を減らせるかを検証するため、アスピリンとプラセボを用いた国際的無作為化二重盲検試験が行われた。HeartMate3™植込み症例628名に対してアスピリン群およびプラセボ群が割り当てられ、中央値追跡期間14か月で試験は行われた。12か月の血液適合性事象非発症生存率はプラセボ群で74%、アスピリン群で68%であり、プラセボ群の非劣性が示された。また、プラセボ群では出血事象の有意な減少も認められた⁹⁾。このアスピリンの非使用が

血栓塞栓リスクを増加させずに出血事象を減少させるという結果を受けて、欧米では既に多くの施設においてアスピリンを用いない管理が始まっている。

また、抗凝固療法に関してもワルファリンが必須であるか否か注目されている。Xa因子を阻害する経口抗凝固薬(DOAC)が、HeartMate3™植込み症例の管理において安全に血液適合性有害事象を抑えられるかは不明であった。NetukaらはHeartMate3™装着患者45名を無作為にワルファリン+アスピリン、アピキサパン+アスピリン、アピキサパン単独の3群に割り付け、6か月間経過観察(DOT-HM3 (Direct Oral Anticoagulant Therapy With the HeartMate 3™ LVAD) study)した。その結果、DOACを使用した群において血栓塞栓症は確認されず、単一センター、小規模研究、6か月の短期フォローアップという制限の中で、DOACによるLVAD管理の可能性が示唆された¹⁰⁾。同様に、ShahらもDOAC LVAD試験として、HeartMate3™植込み症例30例をアピキサパン群とワルファリン群に無作為に割り付け、24週間経過観察を行った。結果として、ワルファリン群で2名(14%)の消化管出血を認めたが、アピキサパン群では血栓塞栓症や出血性合併症の発症はみられず、DOACによるHeartMate3™の管理の可能性が示された¹¹⁾。

本邦でもHeartMate3™の臨床導入に伴って、脳卒中の発生が減少していることは実感されており、近年の知見を受けてLVAD管理に大きな変革が訪れる可能性があるため、今後も注視していく必要がある。

4. Brio VAD®の近況

近年はHVAD (HeartWare Ventricular Assist Device)の新規植込みが中止され、LVAD植込みの機種を選択肢が極めて少ない状況が続いている。このような状況の中で、中国で開発されているBrio VAD®(モデル名CH-VAD)の開発進捗が注目されている。WangらはJ Heart Lung Transplantに掲載された論文で、2017年6月～2023年8月にFuwai HospitalにてCH-VADを植込んだ50名の成績を報告している。平均年齢は47.9歳で、INTERMACSプロファイル2が56%、プロファイル3が26%である。1年生存率は93%、2年生存率は93%、3年生存率は89%と極めて良好な結果であった。有害事象は右心不全が10%、出血が8%、不整脈が8%、ドライブライン感染が16%であった。また、デバイストラブルはなく、脳卒中は3例のみであった¹²⁾。この良好な結果を受けて、同デバイスを開発しているBRIOHEALTH社によると、INNOVATE試験として米国食品医薬品局(FDA)より臨床試験承認を取得したとのことである。

この結果次第では、今後のLVAD治療オプションが増え

る可能性もあり、注目されている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Toda K, Ako J, Hirayama A, et al: Outcomes of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation With Percutaneous Left Ventricular Unloading in Fulminant Myocarditis. *ASAIO J* **70**: 258-63, 2024
- 2) Nasu T, Ninomiya R, Koeda Y, et al: Impella device in fulminant myocarditis: Japanese Registry for Percutaneous Ventricular Assist Device (J-PVAD) registry analysis on outcomes and adverse events. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **13**: 275-83, 2024
- 3) Nishimura T, Toda K, Ako J, et al: J-PVAD investigators: Prevalence of bleeding events in real-world Japanese registry for Percutaneous Ventricular Assist Device. *J Artif Organs*, 2024
- 4) Kondo T, Yoshizumi T, Morimoto R, et al: Predicting survival after Impella implantation in patients with cardiogenic shock: The J-PVAD risk score. *Eur J Heart Fail*, 2024 [Epub ahead of print]
- 5) Arai R, Murata N, Saito Y, et al; J-PVAD Investigators: Prognostic Survey of ECPELLA in Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock-Findings From the Japanese Registry for Percutaneous Ventricular Assist Device (J-PVAD). *Circ J*, 2024 [Epub ahead of print]
- 6) Yokoi M, Ito T, Shintani Y, et al; J-PVAD Investigators: Clinical characteristics and short-term outcomes in patients with cardiogenic shock undergoing mechanical circulatory support escalation from intra-aortic balloon pump to impella: From the J-PVAD registry. *J Cardiol*, 2024 [Epub ahead of print]
- 7) Suzuki T, Asano T, Yoneoka D, et al: Impact of off-hours admissions in STEMI-related cardiogenic shock managed with microaxial flow pump-insights from J-PVAD. *EuroIntervention* **20**: 987-95, 2024
- 8) Schmitto JD, Shaw S, Garbade J, et al: Fully magnetically centrifugal left ventricular assist device and long-term outcomes: the ELEVATE registry. *Eur Heart J* **45**: 613-25, 2024
- 9) Mehra MR, Netuka I, Uriel N, et al; ARIES-HM3 Investigators: Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **330**: 2171-81, 2023
- 10) Netuka I, Tucanova Z, Ivak P, et al: A Prospective Randomized Trial of Direct Oral Anticoagulant Therapy With a Fully Magnetically Levitated LVAD: The DOT-HM3 Study. *Circulation* **150**: 509-11, 2024
- 11) Shah P, Looby M, Dimond M, et al: Evaluation of the Hemocompatibility of the Direct Oral Anticoagulant Apixaban in Left Ventricular Assist Devices: The DOAC LVAD Study. *JACC Heart Fail* **12**: 1540-9, 2024
- 12) Wang X, Zhou X, Chen H, et al: Long-term outcomes of a novel fully magnetically levitated ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure in China. *J Heart Lung Transplant* **43**: 1806-15, 2024