



図 1. 最初の臨床試験後に認識された、新しい治療法の有効性と均衡の関係を描いた線。初期の経験が非常に劇的なものであるという理由から、この治療法が、定義された集団でさらなる試験を行うことなく、承認されるべき「突破口」であると、科学者と規制当局の双方に認められることも起こり得る。最初の試みが成功を収め、科学者の間ではその有効性が十分納得できるものであると実証されているにもかかわらず、規制当局はさらなる情報を求める場合もある。比較のために非ランダム化コホートを前向きに定義し、限定された数の実施場所において臨床試験を継続することで、このギャップを埋めることができるだろう。多くの場合、最初の試験で有効性は確立されず、臨床的均衡はランダム化対照試験の実施のために維持することができる。新しい治療に関する患者の嗜好は臨床的均衡の右側にあることが非常に多いため、盲検化できない治療の場合、試験の実施が困難になることが予想される。均衡の右側への線が非対称であるのは、臨床評価を通して治療を推進するために必要な熱意を反映している。

機械的循環補助のための試験デザイン

全ての新しいデバイスは「十分に照査された科学的試験」または「妥当な科学的エビデンス」を通じて「安全かつ有効」であることが、医療器具修正法に準拠するよう要求されている。機械的循環補助デバイスは 3 つのリスクカテゴリーの最高ランクに含まれる。したがって、FDA から市販前承認（PMA）の決定を受ける前に申請者は臨床試験を実施しなければならない。機械的補助デバイスの試験を実施するためには、いくつかの特徴的な難問がある。左室補助装置（LVAD）がその好例と言えるデバイスの技術革新は拡大し、発展し続けているため、デバイスの臨床試験をいつ実施するのか、また研究段階や市販後の段階を通じて継続的に改良を続けていく中で、どの開発部分を「凍結」させるべきかを決定するのは困難である。疾患重篤度が高度であるために観察期間が制限され、人道的観点からプロトコルにない代替治療を考慮せざるを得ない場合の試験デザインについてはほとんど前例がない。癌や AIDS 等、生命を脅かす他の疾患により、厳密な市販後試験をより強調する方向に移行する一方、倫理的葛藤を最小限に抑え、PMA 手続きを短縮した研究デザインが考慮されるようになってきた。

ランダム化対照試験（RCT）は依然として、治療的インターベンションを比較するための最も強力かつ高感度のツールであり、新しいテクノロジーを容認させるためには最も説得力があると考えられている。前述で詳細を説明したとおり、薬物とデバイス間では相違点が多く存在する。そのため、医薬品の試験からの RCT を機械的補助デバイスの試験にそのまま当てはめるのは困難である。

機械的循環補助に関するランダム化対照試験の倫理。本会議では、機械的補助デバイス RCT

の倫理に関する考慮点が特に追求の対象となった。倫理的 RCT の基本原理は、試験が行われる治療について均衡が存在する、というものである。したがって、あるデバイスが、対象とする集団に対して「突破口」の範疇に入ることが最初の試験ですでに判明している場合、さらに RCT を実施することは非倫理的となる。現存するデータと試験担当者の好みとが実際に釣り合っているような理論上の均衡は、個々の臨床医にとっては実際には見出せないものであると推察される。臨床的均衡には、臨床の世界における純粋な議論と、また、不確実性が存在しており、より現実的で、当面の問題に関連性がある。当初、REMATCH 試験では困難であったが、3 カ月の時点でも LVAD による生存上の明らかな利益が認められなかった REMATCH 予備試験 (PRE-MATCH) からの予備的データの分析により、均衡の地位が高まった。

ランダム化が行われると、患者と主治医は選択された治療法を知ることになる。ここが、二重盲検の薬物試験におけるプラセボ群の参加者とは異なる。生命を脅かす疾患と非盲検化治療を組み合わせることで、試験開始時の医師の均衡を越えた倫理的問題が持ち上がる。試験経過中に、そのデバイスによる明らかな影響が、患者を追跡する試験担当医師にとっての均衡の維持を脅かす場合がある。遮蔽されていない情報に個人として反応するため、患者はランダム化の前でさえ均衡の立場を取ることが難しいと思われる。新しい試験に同意している患者は、すでにその処置を肯定的に受け止める方向に偏っている可能性があるため、対照群へのランダム化をすなわち希望喪失と捉え、個人的転帰に悪影響を与える恐れがある。

機械的循環補助のランダム化対照試験における実際的问题。 患者が、救命になると思われる特定の治療を希望することによって、登録に歯止めがかかることがある。同様の治療が別の経路から提供されることが分かっている場合は尚更である。方法論的な見地では、全ての集団が治療内容を理解している場合、ランダム化による評価の偏りを排除することはできない。AIDS に対する AZT の初期の試験で見られたように、患者が治療の選択に満足できないことで、追跡調査への遵守を脅かされ、試験結果を損なう可能性のあるプロトコル違反の治療となる公算が高くなる。

新しいデバイスのランダム化試験を開始するために発生するコストは、非対照の症例報告を継続するコストを大きく上回る。それでもこの努力を始めるためには、効果的なデバイスとして容認されるという最終的な価値が一貫して保証されていなければならない。財政的障害は、数々のデバイスの臨床試験の実施の大きな妨げとなっており、実際、返済不可能なコストが発生している。登録に対するこれらの阻害要素が原因となり、試験期間が延長され、それによって全体的コストが高まる。また、開発コストの回収を見込める時期が遅延されることになる。本会議では、科学的にデザインされていることが認められた試験における通常の保険診療コストと「条件付き適用」の治療コストの弁済に対する政府による支援を強く支持する。

多くの障害は残っているが、最適な内科的治療と比較した場合、永久使用としての植込み型機械的循環補助デバイスの効果を判定するための典型的デザインの RCT が完成に近づいている。REMATCH 試験において、デバイスによる集団の生存効果が確認されれば、基準に照らして同様のデバイスを試験することが可能となるかもしれない。試験の結果がどのようなものであれ、その実施中に得られた教訓と最終的な結果は、ともに将来の試験デザインに大きな影響を与えるだろう。

機械的心臓補助のランダム化対照試験の修正、転帰に対する治療の影響を評価するための方法論的判断基準は、やはりランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であることを認識しておかなければならない。しかし重度疾患における外科的インターベンションが、たとえば盲検化など、この方法論的判断基準のあらゆる面にうまく当てはまるとは限らないことも理解しておく必要がある。重度心不全に対する機械的循環補助の独特な問題に対する認識が高まるにつれ、ランダム化試験のデザインを変更することが考慮に値するようになっていく。

ランダム化と対照群の問題は、事前に定めた時間または中間エンドポイントの達成後に「人道的使用」として有効デバイス治療を施す、という選択肢とともに非盲検試験に残すことができる（当初のコホートのみが比較されるため、これは真のクロスオーバーデザインとは言えない）。これにより、被験者の募集と保持という点において希望が生まれる可能性がある。しかし、対照群にランダム化された後も、全力を投じ続けるよう患者と医師をあらためて動機づける必要がある。患者の嗜好をある程度許容するランダム化試験のモデルであれば、被験者の募集と患者の満足度は向上すると思われるが、デバイス治療を望まない患者に対しては転帰に関するより多くの情報を提供しなければならない。患者の嗜好が治療の選択に影響する程度は、この疾患や他の生命を脅かす病態の大きな倫理的問題となっている。より実際的な見地からは、必要とされているサンプルサイズの増加よりデザイン修正の利点の方がどの程度価値があるのかは明らかではない。

非ランダム化コホートの比較。ランダム化対照群があっても、初めて比較の対象となる大規模な歴史的集団が存在する。現在のコホート試験は、比較を行わない観察的報告よりも優れた情報を提供してくれるが、新しい治療に好意的であるという大きな偏りの害を受ける。移植までのつなぎのコホート分析で得られたデータは、そのデバイスを適用することで大きな利益を得られることを示していた。このコホートデータは、非移植候補者で治療に関するランダム化試験を行うのは非倫理的である、ということを示唆するためにしばしば引用されたが、小規模なランダム化予備試験がこのデバイスと最適な内科的治療の早期転帰に大きな差はないことを示したことを考えると、この試験の異なる集団との関連性には疑問が残る。

代案として、前向き対照群を作成するために、短中期的情報が得られる強制的対照期間

を登録前に設けることによってコホートを定義するという方法も考えられるが、これでは、その後手術を受ける被験者の状態が初期評価よりも良かったり、または悪かったりと一定ではないかもしれない。手術を好む患者と内科的治療を好む患者を比較するためには、転帰に影響を与えるベースライン因子を広範に調整する必要がある、しかもその全てが特定可能とは限らない。非ランダム化コホートについては、ある患者に治療を施し、別の患者には施さないことの根拠となった要因の全てを調整することは不可能である。疾患重篤度に応じて調整される、転帰への別のアプローチが乳癌の治療に関して調査されているが、この試験では、リスクが最も大きい患者にのみ治療を割り付け、治療を受けた患者の転帰を、標準的治療を受けた重篤度が比較的低い集団から推定した転帰と、数学的モデルに従って比較する。この方法やコホートの相違を制御するために用いられる全ての回帰モデルでは、既存のものよりも重度心不全のリスクプロファイルや転帰に関する深い知識が必要となる。

レジストリの極めて重要な役割

広範な支持基盤を持つデータの欠如と、死亡率、罹患率および資源活用の影響が大きいことから、重度心不全のレジストリを創出することが強く求められている。このような多施設共同レジストリが実現すれば、転帰予測のためのリスクの層別化と、コホート間の相違の調整に役立つ多変量回帰モデルの考案がともに進歩すると考えられる。高リスク集団を特定する能力の信頼性が高まることで試験デザインが洗練され、突破口範疇のデバイスの認識が促される。標的集団の選択と事象発生率の予測が向上することにより、RCT のデザインも能率的になる。

今日、機械的循環補助の分野における信頼できる進歩には、承認前後の全ての植込み型デバイスを含む強制的レジストリの確立と維持が必要であるという幅広い合意がある。その規約を最初の承認時に正式に結び付けておくことで、デバイス承認後に機械的補助デバイスを使用している患者に関する特異的なベースラインデータの収集を求めることも可能となる。承認前の試験が容易で承認後の追跡が困難な薬物治療とは異なり、適切なレジストリ文書を伴う機械的循環補助デバイスは、治療が承認前のものであるか、承認後のものであるかによって、証拠の重さが違ってくる。その事実により、機械的循環補助デバイスは支持を勝ち得る可能性がある。

近い将来

今日のテクノロジーの利用により得られた教訓から、循環補助デバイスを使用している患者における植込みのタイミング、社会復帰の可能性および退院管理に関して形成的戦略が考案された。しかし、経皮的動力伝達経路で接続した外部電源を必要とするシステムに

は限界があることから、体内に完全に植え込まれるシステムが推奨され、多数考案された。これは、現在広く用いられている 2 つのアプローチの開発につながるようになった。第一は、Abiomed and Penn State/3M 完全人工心臓、Thoratec IVAD、Novacor II、World Heart Heartsaver VAD および Arrow LionHeart VAD など、植込み型拍動システムの改良である。これらのシステムの多くが、経皮的動力伝達と、一体型または別付けの容量補正メカニズムを利用している。第二の前進は、長期補助のための軸流テクノロジーという全く新しい概念を利用したもので、Nimbus/TCI HeartMate II、体内心室補助装置 (IVAS)、Jarvik 2000 IVAS および DeBakey/Micromed IVAS が含まれる。これらのシステムも経皮的動力伝達に依存しているが、容量補正は不要である。AB-180 循環補助システム、HeartMate III LVAD および CorAide は、遠心力原理に基づくデバイスである。後者のデバイス群の影響については不明な点が多いため、新たな試験デザイン原理が必要とされるだろう。

新しい機械的循環補助システムの前臨床評価に対する具体的な基準は定められていないが、ガイドラインは存在する。FDA が 1987 年 12 月に発行した「心室補助装置と完全人工心臓に関する予備的指針案」には更新が必要である。アメリカ人工臓器学会 (ASAIO) と胸部外科学会 (STS) が作成した共同論文はデバイスの長期的信頼性に関する懸念を扱ったもので新出テクノロジーには対応しておらず、前臨床試験の基準を備えた総合的基準がやはり必要である。臨床適用において短期、中期および長期補助の区別がますます曖昧になってきていることを考えると、ガイドラインの改訂の重要性がなおさら大きくなる。血液ポンプの前臨床評価に関する総合的基準の策定に取り組むためには、十分に柔軟に新しい臨床経験を採り入れながら、それぞれのシステムの独自性とその意図された用途を考慮に入れた学際的努力が必要である。

この分野の進歩に伴い、1 つの試験デザインや 1 組の基準で全てのデバイス、集団および開発段階に理想的あるいは適切というものは存在しないことが明らかになってきた。本文書は、第一線の科学者、臨床試験担当医、産業界と規制当局の代表者の合意と異論をともに示している。本会議の最も重要な成果の 1 つは、おそらく機械的循環補助の実際の進歩が今後の継続的な協力関係によって加速することが認識されたことである。

[要旨終わり]

I. 機械的心臓補助の現状

補助に対する適応に応じて、多種多様なデバイスが患者のために用意されている (1)。表 1 では、米国で 100 例を超える患者への使用実績があるデバイスを、現在の使用の決め手となった主要な特徴とともに列挙している。現在、特異的なデバイスの使用は FDA が規定している。

表 1. 機械的心臓補助デバイスの現状

デバイスのタイプ	ECMO	遠心型	Abiomed	Thoratec	Novacor	HeartMate	Cardiowest
FDA 承認適応症	不適用	不適用	心臓切開術後の回復	心臓切開術後の回復およびつなぎ	つなぎ	つなぎ	つなぎ*
位置	体外	体外	体外	体外	体内	体内	体内
心室補助	心肺	左室、右室または両室	左室、右室または両室	左室、右室または両室	左室のみ	左室のみ	左室および右室
患者の体格	小～大	小～大	小～大	中～大	大	大	大
平均使用期間	短期	短期	中期	中～長期	長期	長期	長期
動力源	電気	電気	空気圧	空気圧	電気	電気または空気圧	空気圧
カニューレ挿入部位	動脈および静脈	動脈、心房または心室	動脈、心房または心室	動脈、心房または心室	心室	心室	不適用
生来の心室	温存	温存	温存	温存	温存	温存	除去
抗凝固	あり	あり	あり	あり	あり	なし	あり
患者の移動	不可	不可	可、制限あり	可	可	可	可
装着性	不可	不可	不可	不可	可	可	不可
患者の退院	不可	不可	不可	不可	可	可—電気式、可—空気圧式*	不可
デバイス費用	\$	\$	\$\$	\$\$~\$\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$	不適用

*治験用医療機器に対する適用免除 (IDE)。ECMO=膜型人工肺；FDA=食品医薬品局。

循環補助のためのデバイスは現在、1) 1 カ月未満の補助の急性 CS、2) 30 日間から 1 年を超える期間の長期的補助、および 3) 移植の代わりとしての永久的補助という 3 つの大きなカテゴリの中で利用されている (2)。急性の短期のグループには、心臓手術後の心不

全、心筋梗塞 (MI) ショック、あるいは心筋炎その他の原因による急性心筋症で、回復の可能性のある患者が含まれる。中期または長期のグループには、本来、移植が必要であったが、心臓が手に入る前に悪化し、移植を待つ間、機械的補助が必要となった患者が含まれる。このような慢性 HF 患者の中には少ないパーセンテージながら、心室機能が回復し、移植の必要性がなくなり、その結果デバイスを取り外せるようになった患者もいる。第三のグループは、循環補助が必要な不可逆性の心不全であるが、心臓移植の候補としては適当でない患者である。したがって、デバイスを植え込む場合、それは永久的すなわち「destination therapy (心臓移植に代わる最終的治療)」と見なさなければならず、現在はまだ研究段階である。

急性心不全患者は現在でも心臓手術後に補助が必要になる割合が高く、毎年、米国で心臓手術を受ける患者 40 万例の約 1.5% を占める。心臓切開術後の患者には様々な理由から補助が必要になり、それは周術期 MI の続発症、弁膜疾患あるいは心筋保存の問題に関係していることが多い。心臓切開術後のショック患者の補助にはいくつかのデバイスを利用することができる。最も単純なデバイスは膜型人工肺 (ECMO) で、これは大腿または胸郭内の血管から動静脈カニューレを挿入する心肺バイパスシステムである。このシステムは 1 週間未満という短期間しか使用できないことや出血や凝固の問題もあり、限界がある。システムは最近、血栓塞栓症の発生だけでなく、抗凝固剤による出血の発生も抑えるヘパリンコーティング回路により性能が向上している。しかし、必ずしも回復の主要な決定因子である十分な LV 減圧をもたらすことができるとは限らない。ECMO システム、遠心型あるいは Abiomed VAD はしばしば重症患者を救済するための急性蘇生システムとして用いられるが、このような患者は後に移植候補になると判定されて移植までのつなぎデバイス (Thoratec、Cardiowest、Novacor および HeartMate) へと切り替えられるため、これらのシステムは「つなぎへのつなぎ」ということになる。現在 4 つの遠心ポンプが利用可能であり、これには両室補助という利点があるが、抗凝固の問題もある (3)。Abiomed (4) と Thoratec (5) という 2 つの VAD には、拍動性、多様なカニューレ挿入オプションがある特殊な一体型カニューレ、および高度に洗練されたコントロールシステムという利点がある。Thoratec VAD では移動が可能で、ICU 環境以外でも管理することができる。現在、米国では、これらのシステムによって、患者の退院が可能になることはない。しかし、携帯駆動装置を使った臨床試験 (Thoratec) が現在進行中であり、この駆動装置は他の国々では承認済みである。

心臓切開術後の補助の転帰は、使用したデバイスに関係なく同様であり (1)、主としてレシピエントの年齢、植込みのタイミングおよび完成した MI の程度に関連する (3,4)。生存率は 20~40% の範囲であり、合併症としては出血 (25~45%)、腎不全 (20~30%)、多臓器不全 (20~25%)、血栓塞栓症 (4~20%)、神経学的欠損 (5~20%) および感染 (35~60%) があるが、このうち実際にデバイスに関連するものはわずか 5~10% である。心臓切開術後グループの患者のうち、一定期間にわたり補助を受けても心機能が回復せず、最

最終的に心臓移植の候補となる患者は少数である。心臓切開術後の補助と移植までのつなぎの両方に承認されている唯一のデバイスである Thoratec VAD については、最近の心臓手術後に移植までのつなぎとしてこれを植え込まれた患者は 34 例であった。このうち 71% が移植を受け、53% が実際に退院に至った。これと比較して、最初から移植までのつなぎとして Thoratec VAD を植え込まれた患者 536 例では、328 例すなわち 61% が移植を受け、284 例が生存し（移植を受けた患者の 87%）、全体的生存率は 53% であった。しかし、心臓切開術後のグループでは移植患者の生存率がわずか 75% であった一方、心臓切開なしに初めから移植までのつなぎとして VAD を植え込まれた群では移植患者の生存率が 87% であった点に注意が必要である。

MI 後の補助は、VAD で治療された全ての患者の約 10% である。この種の患者には広範な併存疾患があり、手術を行う以前に多くは死亡してしまうため、この適用はあまり広く採用されていない。CS を伴う急性 MI 後に VAD を植え込まれた患者の大多数は、冠動脈血管再生術には適さないと見なされている。ただし、この集団においては、心臓切開術後や内科的管理失敗後のいずれであっても、移植までのつなぎや回復までのつなぎとして VAD が有効であり、あらたな適用可能性となっている。急性 MI から 14 日以内に LVAD を植え込んだ最近の経験では、移植や外植までの生存率が 74% であることが示されている (6)。この経験は、MI 後の CS に対する VAD 植込みが、現在の内科的管理による 65~80% という死亡率を低下させることができる可能性があることを示唆している。

急性拡張型心筋症の病因は多様であるが、最も多いのは心筋炎である (7)。これは、VAD を使用した全ての患者の約 15% において LVAD 植込みの適応となっている。転帰は極めて多様であるが、回復の可能性は、若い患者、心不全の期間が短い患者、および LVAD 植込み後の改善が早期に見られた患者ほど高くなる (8)。中期または長期のデバイス補助 (30 日間~1 年超) は、主として心臓が入手できる前に病状が悪化した心臓移植の候補者に用いられている。1997 年には米国で約 2,400 例の心臓移植が実施されたが、このうち 15% で移植までのつなぎとして循環補助デバイスが必要であった。つなぎに使用するデバイスのタイプには、体外 VAD、植込み型装着可能 LVAD および植込み型両室置換デバイスがある。この患者グループにおける最も重要な進歩は、植込み型装着可能 LVAD により患者を退院させることができるようになったことである。ただし、この LVAD では右室 (RV) 補助を得ることはできない。重度の右心不全が起こった場合、RV に対する別のデバイスを植え込まなければならない。したがって、重度 RV 不全を併発している患者には通常、体外 VAD または植込み型両室置換デバイスが植え込まれる。装着可能 VAD を植え込まれた全患者の約 10~15% には、別のデバイスによる右心補助が必要である。

移植までのつなぎとして循環補助デバイスを植え込まれた 3,000 例を超える患者のうち、実際に移植を受けたのは 60~70% である。移植を受けた患者のうち生存して退院できるまでになったのは 85~90% であった (9-11)。移植までのつなぎとして植込みを受けた患者のうち、約 5% は心室機能が回復し、心臓移植なしでも生存した。移植までのつなぎに VAD

を植え込まれた 100 例を超える患者のシリーズでは約 25% で心室機能が回復し、生存者のうち 14 例がその後も良好な心機能を保持したが、それ以外の患者においては後に死亡という場合もあり、また、心臓移植が必要になった患者もいた (8)。

去年は植込み型装着可能 LVAD を受けた患者の 50% 以上が退院可能となり、患者が補助を受けている期間は数週間から 4 年以上にまで及んでいる。退院した患者は感染、抗凝固または出血の問題で再入院が必要になることもあるが、これらの患者の看護費用は院外看護という選択肢により有意に低減している。現在、このオプションは植込み型装着可能 LVAD でのみ可能で、体外 LVAD や植込み型両室置換デバイスでは不可能である。しかし、これを選択することは経済的に重要な意味を持つ可能性がある。

移植までのつなぎの期間中に発生する合併症は、個別のシリーズでは十分に文書で立証されているが、残念ながら、転帰を判定できるほどの信頼性の高い共通レジストリは現在存在していない。個別のシリーズでは、再手術が必要な出血の発生は 5~30% で、感染は 40%、そしてデバイスに関連した感染はわずか 5~30% であると報告されている。患者の 5~25% で血栓塞栓症が報告されており、卒中発生率は 2.7~25% である。パネル反応性 (既存) 抗体 (PRA) の上昇は、LVAD による移植へのつなぎを損なう場合がある。これは、血液製剤によって誘発された抗 HLA 抗体、デバイスそのものに対する交差反応性抗体、あるいはフィブリン接着剤 (外用牛トロンビン) への曝露や周術期の輸血による抗リン脂質抗体によるものと推定されている。その結果としての PRA の上昇がドナー特異的クロスマッチを「陽性」にするため、移植が遅延してしまう。TCI HeartMate デバイスによる大規模なシリーズ (12) では、LVAD 植込み後の患者の 66% で PRA が 10% 以上上昇したが、移植の時点までそれが持続した患者は 22% のみであった。しかし、数人の患者には PRA を低下させるための免疫抑制療法と血漿交換療法が必要であった。

未だ十分に定義されていない最後の患者群については、明らかに不可逆性の心不全があるが心臓移植手術を受けるのにふさわしい患者ではない。ランダム化対照 REMATCH 試験の登録はほぼ完了している (13) あり、この試験では、心臓移植の候補にあがらない患者において、TCI HeartMate ベント式電気 LVAD と最適な内科的治療を比較する。FDA は最近、心臓移植の候補ではない重度心不全患者のための「destination therapy」としての永久的植込みに関する同様の試験の開始を Novacor に許可した。REMATCH 試験と異なり Novacor 試験にはランダム化対照群は含まれない。このような長期的デバイス治療の成功に対する明らかな障害は、体外エネルギー源に関連した感染のリスク、血栓塞栓性事象の脅威、および機械的故障である。現存する研究からはこれらの疑問に回答できるデータは得られていない。しかし、長期的結果がこれらの問題の解決いかにかかっていることは明らかである。上記の試験によって有効性を実証することができれば、このテクノロジーによっておそらく恩恵を被るだろうと思われる米国の同様の疾患を持つ推定 5~10 万もの患者に、この治療を考慮するのは適切であるとみなされるだろう (14)。

II. 心不全治療の進歩

A. 心不全に対する内科的治療

心不全治療の進歩には、現在適正な比較臨床試験による検証が適切に行われていない戦略が数多く含まれている（表 2）。報われない事例経験を経て、これまで多くの治療法が正式な試験を受けることなく断念されてきた。今を遡ること 2,000 年ほど前、かつて「dropsy（浮腫）」と呼ばれた疾患の治療法は、基本要素と補足的液素のバランスを回復させることを目的としていた (15,16)。より現代的な治療法を歴史的に概観すると (17)、1683 年には、Thomas Sydenham が放血、瀉下薬、水疱形成、ニンニク、ワインを勧めていた。その 1 世紀後、William Withering が英国シュロップシャー州のメイドの dropsy 治療におけるジギタリスの効果について正確な記述を残した。瀉下と放血は 19 世紀も継続して行われ、20 世紀初期には、硝酸アミル、水銀利尿薬およびジギタリス配糖体が利用可能となった。

ヒトの心臓移植の進歩を可能にする実験的経験を重ねるにつれて、心不全に対する内科的治療は、ジギタリス、チアジド系利尿薬（1962 年に導入）およびフロセミド（1965 年に導入）に限られるようになった。ジゴキシン中断に関する対照試験は 1993 年まで実施されなかった (18,19)。また、ジゴキシン投与に関する対照試験は、1997 年 (20) まで実施されなかった。なお、利尿薬に関する試験は、他剤を試験した 2 試験のサブ試験を除いて存在しなかった (21,22)。特定集団における効果的な治療法の処方からエビデンスの基礎を築こうと努力するようになったのは比較的最近のことである (23)。心不全に対する血管拡張薬の概念は、1974 年のニトロプルシドの急性使用によって導入され、1977 年のヒドララジンがこれに続いた。死亡をエンドポイントとした心不全における最初の大規模ランダム化臨床試験が終了したのは 1986 年のことであり (24)、ヒドララジンと硝酸イソソルビドの併用で生存率の上昇が実証された。1980 年にカプトプリル、1984 年にエナラプリルが発売されると、多くの大規模ランダム化プラセボ対照試験によってアンジオテンシン変換酵素阻害薬が治療の基礎として確立され、この薬物クラスの血管拡張作用のみから予想される以上の予期しない広範な効果が得られた (25-28)。

表 2. 重度心不全に対する治療法の開発

薬理学的治療

薬草療法（瀉下薬、天然利尿薬、ジギタリス）

製薬化合物

- **ジギタリス配糖体
- *利尿薬
- *ニトロ血管拡張薬 (**併用)
- ヒドララジン (**併用)
- Neg**：フロセキナン
- Neg**：エポプロステノール
- **アンジオテンシン変換酵素阻害薬
- **アンジオテンシン受容体遮断薬
- **アルドステロン拮抗薬
- Neg**：カテコールアミン関連経口強心薬
- Neg**：ホスホジエステラーゼ関連経口強心薬
- Neg**：カルシウムチャネル遮断薬
- **ベータアドレナリン受容体拮抗薬

生活改善

- ナトリウム制限
- アルコール制限
- *運動トレーニング

デバイス治療

- 末梢浮腫から排液するためのサウジー管
- (*)植込み型除細動器
- AV インターバルペーシング
- (*)両室ペーシング

外科的治療

- 甲状腺切除術
- 心膜切除術
- 心臓弁膜手術
- *冠動脈血管再生術
- 心臓リモデリング
- 動脈瘤形成術/動脈瘤切除術
- (*)梗塞縮小術
- 心室縮小手術
- 心臓移植
 - 同所
 - 異所
- 心室補助デバイス
 - 心臓切開術後
 - 心筋症からの回復までのつなぎ
 - 移植までのつなぎ
 - (*)Destination therapy (永久使用)

*限られた試験エビデンス；**実質的な試験エビデンス；Neg**=害または効果欠如の実質的エビデンス；(*)進行中の試験。害または効果欠如は対照試験を行わなくても確認できることが多い点に注意が必要である。

複数の試験により、確固たる理論的根拠を持つ治療法の多くは持続的な臨床効果を得られないことが実証された。心不全患者における急性の血行力学的改善は、1972年にドパミン、1974年にドブタミンを用いて容易に実証されたが、慢性治療中の持続的な血行力学的効果や死亡率の低下は強心薬では得られなかった。実際、初期の経験で示され、さらに大規模試験で確認されているとおり(29)、これらの患者では死亡率が上昇している。過剰な心筋カルシウム濃度が進行と死亡の原因になるとされているが、後向き分析と前向き試験では、カルシウムチャネル遮断薬で心不全と生存率が悪化している。心室性不整脈を抑える多くの抗不整脈薬は、大規模試験において心不全患者の死亡増が示された。アミオダロンは、心不全における死亡率上昇を伴わない抗不整脈薬として現在唯一使用可能であり、実際には、突然死よりも心不全エンドポイントに有効と思われる。軽度～中等度の心不全に関する最近の大規模試験において、ベータアドレナリン遮断薬は、初期に血行力学を悪化させたが、それが忍容されれば、最終的には血行力学と生存率を向上させた。

心不全治療の導入、採用および断念したケースの歴史を見直した結果、現在のインターベンションの付加的影響を定義する際の大規模対照試験の貢献度が明らかになった。心不全に対する現在の内科的治療の指針となるエビデンスの基礎の確立過程において、プラセボ治療と並行投与できる医薬品の厳密な試験のための枠組みが策定されてきた。この枠組みを利用すると、患者と医師の両者ともに新しい治療を受けている人物を知ることなく、生存、臨床状態、心血管系機能および費用効果といったエンドポイントを評価することができる。

しかし、ランダム化プラセボ対照試験には、一般に、重度の心不全症状の緩和を切望する患者または切迫する死からの救済を望んでいる患者は含まれていない。たとえば、心不全における肺水腫の呼吸困難の治療に際する静脈内利尿薬の迅速な影響、およびCSにおいて急性に灌流を改善する強心薬治療の迅速な効果は、プラセボ対照ランダム化試験では検証されていない。このような状況では典型的に直ちに因果反応が観察されるため、医師はプラセボ治療に代えようとしない。比較的軽度の入院患者群でさえ、プラセボ対照試験は、静脈内治療を緊急に必要とする患者を除外し、またはプラセボ治療を短期間に制限して早期に有効治療へのクロスオーバーへと移行する。

B. 心不全に対する外科的治療

心不全に対する初期の外科的手技には、甲状腺切除術、心膜切除術および弁置換術があった。1961年に提唱されたCSに対する大動脈内バルーン反対拍動法(30)や1962年に導入された慢性HFに対するLV動脈瘤切除術(31)など、その後の手技はより系統的に試験され報告されたが、効果を比較するための特異的対照群が設定されていなかった。ヒトで同所心臓移植が実施されるようになるとすぐに多くの施設が当該移植を行ったが、当初の結果は不良であった。主としてスタンフォードチームの粘り強い取組みにより、転帰は着

実に向上した。医療保険制度（Medicare）による標準的治療としての心臓移植の認定は、移植を行わなければ6カ月間の死亡率が50%を超える（順番待ちリストに早期登録した人の死亡に基づく概算値で、根拠となる対照群はない）と予想された患者コホートに関する転帰の丁寧な記述に基づいて下された。移植の順番待ち時間が長くなるに従い、心臓移植までをつなぐデバイスとしての機械的循環補助の使用が拡大してきた。つなぎデバイスを用いない患者コホートとの比較では、移植や退院までの生存率が向上することが示唆されたが、「つなぎ」が広く受け入れられるようになるまでランダム化試験は行われなかった。

ドナー心臓の供給が限られているため、心不全に対する他の手術の選択肢へと研究は続けられた。かつては駆出率が低い場合には禁忌であると考えられていた冠動脈血管再生術と心臓弁膜手術が心不全集団にも拡大適用されたが、まだこれらの役割は定義されていない。最近、多様な心臓リモデリング手技（動脈瘤形成術／動脈瘤切除術、梗塞排除術、心臓拘束および心室固定デバイスの適用）が導入されたが、報告例は少ない。より系統的な評価が勧められている（31）。事実、心室再構築を行う場合と行わない場合の手術群のさらなるランダム化により、虚血性心不全において内科的治療と外科的治療を比較する全国的なランダム化試験の計画が策定されつつある。

障害があるにもかかわらず、重度心疾患の外科的治療に関する大規模ランダム化臨床試験がいくつか実施されている。冠動脈バイパス術に関する画期的な3つの試験では、冠動脈心疾患による罹患率と死亡率の低減におけるその役割が明確にされた（32-34）。三枝病変を持ちLVEFが低下している患者に関する比較的小規模な分析では特別な効果が実証されたが、これには典型的な心不全患者はほとんど含まれていなかった。心筋形成術に関する非対照経験から生じた勢いを受け、心筋形成術を行わない患者の非盲検化対照群を含む心筋形成術-骨格筋補助ランダム化試験（Cardiomyoplasty-Skeletal Muscle Assist Randomized Trial；C-SMART）という意欲的な試験（35）が行われた。患者の募集と有効治療を受けるための中止にまつわる初期の問題により、当該プロトコルは1年後に有効治療へのクロスオーバーを許可するように変更された。患者募集と医療費償還に関する問題が続いていたため、5年後にわずか100例の患者しか募集できず、手術群では転帰向上の傾向がみられていたにもかかわらず、試験は中止された。

血管再生術は、急性虚血事象によるCSの標準的治療法として広く採用されている。「心原性ショックに対して閉塞冠動脈を緊急に再開通させるべきか」。この命題に対するSHOCK試験（36）は、CSを引き起こす冠動脈症候群に対する血管再生術であり、5年後にわずか患者302例のまま完了した。血管再生術による生存効果は1カ月目には明らかではなかったが、75歳未満の患者では6カ月目の評価までに効果が示された。同時に、SHOCK試験としての血管形成術のスイス多施設共同試験が登録不足により中止となった（37）。

継続中のREMATCH試験（13）は二重の難題に直面している。すなわち、外科的試験であること、以前の対照試験に比べて重度の心不全集団に関する試験であることである。当初の候補基準は、2年間の生存率が25%と予想される患者を含めるよう計画していた。移

植候補者の「つなぎ」による大きな効果を示唆するコホート経験から得た過去の情報を考慮した結果、本試験は患者の救命治療を拒否しているという点で非倫理的である、という懸念が生じてきた。実際、REMATCH に先立つ患者 21 例の予備的試験ではほぼ 30% という 3 カ月間の死亡率が実証され、内科群と外科群に明らかな差は認められなかった。中間リスクの集団を見つけようと、REMATCH の試験対象基準が後に拡大され、重度症状の期間の要件は 90 日間から 60 日間に変更され、静脈内強心薬への依存または 12 ml/kg/分未満のピーク酸素濃度という条件はピーク酸素濃度が 14 ml/kg/分未満に変更された。試験登録は、手術手技に対する医療費償還、指定施設における局地的募集の困難さ、生命を脅かす疾患があり、新しい治療法が救命になるかもしれないという状況でランダム化を受け入れることに対する患者と家族さらには医師の躊躇という問題により制限されている。それでも、2001 年に本試験が完了すれば、将来の試験の内科群とデバイス群に対する新たな基準を得ることができるかと期待される。

C. 新しい外科的治療のリスクのシフトダウン

重度疾患に対する新しい手術手技の成功が認められれば、場合によっては、結果の向上と集団の定義拡大の連鎖が実現すると考えられる。この種の治療の進歩は、薬物や運動によるインターベンションの開発とは対照的である。インターベンションは、通常、軽度疾患の患者で開始され、中等度疾患の試験で妥当性が確認され、最終的に、画期的試験から除外されていた重度疾患の患者へと広がる (38)。心不全に対する外科的治療には、早期死亡率が高いと予想される患者では吸収が容易な前倒しリスクが伴う。これらの絶望的な患者で生存と機能の向上が認められるようになるに従い、早期疾患の患者にも外科的治療法が求められるようになる。早期疾患患者では、外科的治療法により初期の被験者に比べて良好な結果が得られる可能性が高い。しかし、リスクのシフトダウンにより、外科的治療法を行った場合の転帰と行わなかった場合の転帰の差として計算される実際の効果は、有意差がほとんどないと考えられる。心臓移植の進歩は、リスクの「シフトダウン」の好例である (39-41)。候補者たちは、当初「余命 6 カ月未満」と予想されていたが、移植により 1 年後の生存率が 60~70% となった。現在の心臓移植後 1 年間の生存率は 80~85% であり、移植後 10 年間の生存率は約 50% である。静脈内強心薬を必要としない外来の心不全患者でも、移植を行っていない患者の生存率が 1 年間に死亡も緊急移植も認められることなく多くの試験で 60~70% に向上しており、早期有効性はごくわずかである。しかし、危篤状態にある患者や強心薬の点滴に頼っている患者にとっては、心臓移植のプラス効果は依然注目に値するものである。当初の経験を経て、リスクもシフトアップすると考えられるが、移植を待っている間に臓器不全を起こす候補者がいることから分かります。おそらく以前に比べて重症患者にも外科的治療法が適用されるようになると考えられる。心不全に対する新しい外科的治療が導入され、適用集団がますます拡大しているため、標的集団を

監視し、初期の経験から予想された効果がきちんと得られていることを確認することが極めて重要である。

III. 機械的循環補助の標的集団とエンドポイント

A. デバイス補助の適応症

機械的循環補助の試験に適した集団は、試験するデバイスで予想される転帰よりも、現在のクオリティ・オブ・ライフと予後が測定可能な程度に悪化している患者である。結果の一般化を最大限に活かすために、この集団はできるだけ広義に定義する必要がある。具体的な試験対象基準は個々のデバイスや適応症によって異なるが、疾患重篤度の尺度に沿って考慮することができる一般的患者カテゴリーが存在する（表 3）。疾患重篤度が増すにつれて、切迫した死に関する確実性が高まり、デバイスの性能やデバイス植込み後の患者の転帰に関して確実性が必要ではなくなる。しかし一般に、疾患重篤度が増すと、デバイスよりも患者に起因する有害な転帰のリスクが同時に増大する。重篤度が比較的 low、死が切迫していない場合には、機械的循環補助によって予想される機能とクオリティ・オブ・ライフに関する詳細がより重要となる。ある試験において、安静時の心不全症状が継続すると予想されている患者の大多数は、より正常な機能に復帰できるチャンスを求めて余命の 50%以上を犠牲にする、すなわち 50%以上の死亡リスクを受け入れることを快諾した（42）。

表 3. 重度心不全の重篤度による余命

心不全の重篤度	50%以上の予想死亡率
心原性ショック	入院中
危機的な低拍出量状態へと悪化していく慢性心不全	入院中
急性心筋梗塞	入院中
心臓切開術後のショック	入院中
慢性心不全（静脈内強心薬治療に依存）	3～6 カ月
慢性心不全（経口治療でクラスⅡの症状）	12～24 カ月
安静時または極小労作時の難治性症状	12 カ月以下
ナトリウム低下、クレアチニンおよび/または血中尿素窒素の上昇といった危険因子	
クラスⅡとして安定化	24 カ月以上
心不全（難治性心室性不整脈）	多様、予測不能
同種移植血管障害を伴う慢性で重度の移植後移植片機能障害	12 カ月以下

1. 心原性ショック

a. 慢性心不全の悪化による危機的な低拍出量状態

現在の移植までのつなぎとしての機械的補助経験の大部分は、組織の灌流と器官の生存を脅かす非常に低い拍出量状態にまで代償不全になった慢性 HF 患者の集団に由来する。可逆性の因子が存在しなければ、この状態は通常、退院前の死亡につながる。移植と移植へのつなぎが選択肢とならない場合、あるいは現在のつなぎ技術を適用できない場合、この集団に対して新しい補助システムの試験を検討することができる。これらの試験ではこの種の患者の早期発見が望ましいが、器官系機能不全の可逆性を識別することが難しく、かつ臨床的進行が急速であるため混乱を生じる。ある試験で急性生理学および慢性健康評価 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; APACHE II) スコアリングシステムの性能を評価し、肺ラ音、S3、末梢浮腫、30%未満の駆出率、80 mmHg 未満の収縮期血圧、進行性腎前性高窒素血症、意識レベルの変化、胃腸の虚血または鬱血、あるいは、持続性であるが可逆性の肺高血圧の患者における VAD 植込みの最適なタイミングを判定した (43)。追跡期間の終了時まで、VAD 患者の生存期間の方が長くなっていた (560 日に対して 256 日)。ベースライン時の APACHE II スコアが低 (10 以下)、中 (11~20) および高 (20 超) であった非 VAD 患者のカプラン-マイヤー分析により、APACHE II スコアが大きくなるほど生存期間が短くなることが明らかになった。同様の転帰が VAD 治療患者でも認められた。APACHE II 低スコアの患者では、VAD 補助の有無に関わらず同様の転帰となった。しかし、APACHE II 中スコアの VAD および非 VAD 患者を比較した場合は VAD 治療患者の方が生存期間が長く、これはベースライン時の APACHE II スコアについてコントロールした後のモデルで確認された。本試験は、APACHE II で測定した疾患重篤度により移植へのつなぎのためのデバイス植込み時期の決定に利用できると結論づけたが、早急に destination therapy が必要な患者を発見するためにも利用できると思われる。しかし、原発性心血管系疾患の患者における短期死亡率を予測するための APACHE II スコアの利用には限界があり、スコアリングシステムの解釈のばらつきや、データ収集時のエラーによりさらに複雑化する (44)。APACHE II 修正スコアリングシステムを利用すれば、これらの方法の精度と再現性が向上すると考えられる (45)。機械的補助の潜在的候補者のリスク層別化における APACHE II システムの役割をさらに定義するためには、APACHE II (あるいは変法) に関する広範な前向き評価が必要である。

移植候補者における HF に合併する CS の頻度を移植への「つなぎ」のレシピエントの 15% から推定するのは困難である。なぜなら、機械的補助の有益性に対する認識の高まりにより、循環不全が切迫している、あるいは予想される患者への機械的補助の適用が広まってきたからである。また、この集団には、MI や心臓切開術後の不全など、より一般的な CS の原因に対してつなぎを受けた患者も含まれる。

b. 急性心筋梗塞後の心原性ショック

米国では毎年 110 万人の患者が急性 MI を起こすと概算されている。このうち約 3 分の 1 は来院前に死亡する (46)。大規模な多施設共同の閉塞冠動脈に対するストレプトキナーゼと組織プラスミノゲン活性化因子の世界的利用 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; GUSTO) 試験では、患者の 7.2% に CS が発生したが、これは試験全体における全死亡の 58% に相当した (47)。米国における梗塞後 CS の病院内での概算年間発生数は 5 万件である。SHOCK レジストリでは、MI 後の CS 患者における病院内死亡率は約 60% であった (48)。ショックを起こした患者のうち、来院時にすでに発症していたのは 10.6% で、残りの 89.4% は入院後の通常 48 時間以内に発症した (49)。GUSTO のある下位試験では、予後判定アルゴリズムにより CS を合併した急性 MI 患者における 30 日間死亡率を高い精度で予測できた。年齢の上昇が 30 日間死亡率を予測する上で最大の人口統計学変数であり、来院時のショックは、以後に発症したショックよりも転帰が良好であった。臨床的予測因子は、意識の変化、冷たくじっとりした皮膚および乏尿といった末梢低灌流の所見に集中していた。有意な血行力学的予測因子は、1.5 L/分未満の心拍出量または 20 mmHg 超の肺動脈楔入圧であった。予後判定アルゴリズムの重大な限界は、血管再生術の考慮が欠如している点である。これは、別の GUSTO 下位試験で 30 日間死亡率を低下させることが認められ、SHOCK 試験では 6 カ月間死亡率を低下させることが明らかになっている (36)。これらのデータに基づくと、MI 後に CS を起こした患者は、特に血管再生術の候補とならない場合には、長期機械的補助の候補になり得ると考えられる。

c. 心臓切開術後ショック

米国では毎年、心臓手術を受けた患者 40 万例のうち約 1.5% で心臓切開術後ショックが報告されている。すでに考察したとおり、退院までの生存率は 20~40% の範囲である (1-6)。つなぎデバイスを経て移植へと進んだ少数の患者は退院までの全体的死亡率が 40~60% であった。移植の候補とならない患者は、永久的機械的補助の試験を考慮できるが、移植に不適格となった原因がデバイスでの転帰にも影響し得ることを認識しておかなければならない。手術後の状態も悪い転帰になる傾向がある。なぜなら、移植への機械的つなぎの結果は、始めからつなぎであることを目的として移植を受けた患者に比べて、この集団ではわずかに不利なものとなっているからである。

2. 静脈内強心薬補助に依存性の心不全

静脈内強心薬補助を必要とする患者集団は、特に顕著なリスクを伴う患者の場合、新しい心不全治療の潜在的候補群と見なされることが多くなってきている。しかし、この集団の定義は、即時的に測定可能なパラメータに基づく他の定義に比べて正確さが劣る。心不全

の悪化で入院した患者の多くは、利尿促進あるいは効果的な経口療法を再計画するために短期的な静脈内強心薬治療を実施し、その後、強心薬治療を中止する。体液バランス達成のための持続的努力、症候性低血圧と重度腎機能不全を避けるための異なる血管拡張薬の代用または併用、および心不全管理プログラムへの登録により、多くの場合、静脈内注入に頼っていた患者のクオリティ・オブ・ライフを経口療法で妥当なレベルに維持できるようになる (50)。

外来の心不全患者に対する慢性的および間欠的静脈内強心薬治療については多くの報告があるが、静脈内強心薬治療の継続的必要性を判定する具体的な基準はまだ確立されていない。疾患重篤度の分類は曖昧である。なぜなら、強心薬の注入を受けている患者は、当初クラスⅡ症状の臨床レベルに再分類されるが、中止後の悪化が明らかになるには 24 時間以上を要する場合があるからである。「離脱の試みの失敗 (failed weaning attempts)」の定義が提唱されているが (14)、「症候性低血圧」と「腎機能不全の悪化」の発見は依然として主観的なものである。静脈内強心薬補助について統一された基準は存在しないが、病院外で慢性的あるいは間欠的強心薬注入を受けている患者の予後はかなり一定している。これは、注入そのものにより確認されているおよび／あるいは優勢的な有害作用よりも、集団の高い均質性を反映していると考えられる。代表的シリーズで報告されている死亡率は、6 カ月目で概ね 30～50%の範囲である。

多施設共同の移植前データベースの移植リストに Status II として載せられた患者のうち、リスト掲載時に静脈内強心薬注入を受けていたのは約 10%で、このうち 90%以上が 1 年経過後までに死亡または Status I へと悪化した (51)。REMATCH 前の予備試験では、患者の 80%がランダム化の時点で強心薬注入を受けており、内科群の患者の 53%が退院後に強心薬注入を受けていた (52)。REMATCH 試験の予備実験の内科的治療群における死亡率は 3 カ月目で 30%であり、強心薬治療について報告されている経験と一致している。クオリティ・オブ・ライフに関して、留置カテーテルの維持と注入を必要とする慢性的静脈内強心薬治療と、その他の器具を必要とする LVAD による当該治療を比較できる十分なデータはない。静脈内強心薬治療に対する真の依存度を確定する問題とは関係なく、この群の患者は、機械的補助デバイスを考慮する候補として妥当と考えられ、デバイスによる中期的転帰が同等以上になると予想される。

3. 症候性心不全の外来患者—どの患者に中間的リスクがあるか？

退院が可能になるほど生存できそうにないことが予想される危篤患者を特定することは比較的容易である。この集団における術後の生存により影響を与えるのは、デバイスの特徴より、むしろ感染、腎不全、肝不全および栄養不良が関係した患者関連因子であると考えられる。また、術後 2 年以上生存が可能と考えられる、機能的能力が良好で、心不全の症状が軽度である患者を見極めるのも比較的容易である。この集団では新しい手技に対して患者関連のリスクが加わることはほとんどないが、測定可能なほどの改善が転帰に認めら

れるチャンスは大きいものではない。リスクと死亡率が中間の集団を特定することは、依然として大きな課題である。

心不全における転帰に関する情報の大部分は、主として軽度～中等度の心不全で1年死亡率が20%未満の患者を対象とした多施設共同心不全試験に由来している。進行したクラスⅡおよびクラスⅢが含まれることを意図した試験集団であっても、実際の1年死亡率は一般に30%未満であり、疾患が重度であるとは言い切れないことを示唆している。これらの集団における死亡率を予測する多様な生化学的、構造的および機能的特徴が、単独および複合スコアで確認されているが、機械的補助の必要性を考慮すべき患者ではより均一に異常になっている。移植のために紹介されてきたクラスⅡおよびクラスⅢの心不全患者一合計でほぼ1,000例に及ぶ患者一の2つのシリーズでは、死亡と緊急移植という複合エンドポイントが移植後2年以内に患者の約50%で認められた(53,54)。心拍数、LVEF、平均血圧、心室内伝導遅延、ピーク酸素消費量および血清ナトリウムという連続変数を含む多変量モデルでは、緊急移植なしの場合の1年生存率が30～40%となる症例が、集団の19%を占めると確認された(53)。もう1つの試験は、クラスⅢの症状を示して紹介されてきた患者は、血清ナトリウムまたはLVの寸法によって二つのグループに分けられることを示した。血清ナトリウムが134 mEq/L未満またはLVの拡張期の寸法が75 mm超であれば1年生存率は50%未満である(54)。移植リストにStatus IIとして載せられた患者967例の多施設共同試験では、リスト掲載時のクラスⅢの症状、すなわち高めのクレアチニン、高めの肺毛細血管楔入圧、虚血性心疾患の診断および強心薬治療は、比較的悪い転帰が予測された(51)。しかし、移植待ちの患者の中でも、非切迫状態としてリストに掲載されている患者では転帰が比較的良好で、翌年のうちに死亡または切迫状態へと悪化したのはわずか30%であった一大部分の死亡が突然死である。今後、植込み型除細動器の使用が拡大することが考えられるため、これまでのリスクの予測を今後の予測に適用することは難しくなるだろう。

病院外で経口治療を続けている患者は、臨床所見に基づいて大きく識別される。クラスⅢの症状を伴って紹介されてきた患者の多くは安定性を取り戻すことができる一それは即時的に実現する場合もあれば、しばらくの間薬物療法を慎重にモニターしながら調整を行った後に達成する場合もある。実際的な観点から言うと、多くの患者が数カ月間にわたり不安定な動的状態を示し、食傷、季節的なウイルス感染、およびその他の外的因子に関連し、悪化が見られることがある。外来の心不全患者については、内科的あるいは外科的のいずれにしても、試験治療を受ける決心をさせる大きな要素は、現在の臨床状態がどれほど受け入れ難いかという点である。綿密な経過観察中に鬱血が起こらない状態にまで回復し、それを維持することができた患者では、最初の入院時の症状がクラスⅢであっても、2年生存率がほぼ80%となる(55)。患者がクオリティ・オブ・ライフと生存期間のどちらを尊重するかは、疾患重篤度の全てのレベルにおいて、かなりのばらつきが見られる(42)。心臓移植のための評価を受けている重度心不全患者の中には、移植前のある特定の危険因子の存在が原因で、移植がかなり高リスクの選択肢となってしまう場合がある(56)。リスクの

増大にもかかわらず、この患者に対しても移植は提案されるであろうが、それに代わる治療様式として機械的補助が挙げられる。また、社会的、心理的、あるいは宗教的理由から移植を拒否する患者もいる。このような患者では、医学的基準によると移植が適応となるが、機械的補助によってもクオリティ・オブ・ライフや寿命が向上する可能性がある。患者が移植を拒否した場合に、その患者をデバイスの臨床試験から除外するべきかどうかは明確にされていない。

4. 管理不能な心室性不整脈

心不全による死亡の約半数は突然死である (57)。不測の心臓死は通常、頻脈性不整脈によるものであるが、一般シリーズの 10%は徐脈性不整脈や電気機械解離が原因であり、心疾患の末期に近づくにつれてその頻度は増大する。植込み型電氣的除細動器は、急速に再発を繰り返したり、連続的に生じる不整脈の治療においてはその有効性に限界がある。その理由として電池寿命に限りがあること、重度心筋症の心室において除細動閾値が高い値を示すこと、および血行力学的不安定性の急降下が挙げられる。また、麻酔なしでの除細動を頻繁に行うことにより、クオリティ・オブ・ライフが耐え難いものになる可能性がある。

アミオダロンや他の抗不整脈薬との併用治療を行うことで、デバイスの放電回数を耐えられる程度の頻度にまで減らすことができる場合がある。特定可能な病巣からの再発性の頻脈性不整脈は、カテーテル切除法に反応する場合がある。実行可能であるあらゆる手段を講じても症候性の心室性頻脈を管理することができない場合は、心室補助や完全人工心臓の植込みが必要になるだろう (58)。心室補助が血行力学的支持を提供するためにうまく利用され、難治性不整脈に対する移植までのつなぎとして効果的な薬理学的不整脈抑制を可能にしている (59-62)。難治性の頻脈性不整脈の患者における移植までのつなぎとしては LV 補助で十分な場合が多いが、永久的な補助の提供には完全補助デバイスの方が優れている。

5. 同種心臓移植片の機能障害および/または同種心臓移植片の血管障害

同種移植片に重度 CAD がある患者の中期生存率は非常に不良である。Keogh らは、スタンフォード大学からの 353 例の心臓移植レシピエントに関する試験で、移植後の平均追跡期間 5.5 年での重度 CAD 患者の死亡率を報告した (63)。この試験では、CAD で死亡した患者の平均生存期間は冠動脈疾患の検出から 15 カ月間 (範囲は 1~74 カ月間) であった。主要な心外膜冠動脈における狭窄が 70%を超えている患者では、生存率が統計学的に不良であった。2 年目における生存率は 13%であった。この集団における 3 本の主要な心外膜血管に 70%超の狭窄が診断されてからの実際の生存率は 1 年目で 50%未満であり、この患者の半数が最初の 6 カ月以内に死亡した。心臓移植研究データベースからの最近の試験で、左主幹部または主要血管の 2 枝以上の狭窄が 70%超である場合、あるいは 3 つの冠動脈系の全てに 70%を超える孤立性分枝血管の狭窄が存在する場合の CAD を「重度」と定義した