

心臓移植適応について検討した患者の予後 —院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例—

小林 奈歩¹⁾、津田 悦子¹⁾、小野 安生²⁾、塚野 真也³⁾、
矢崎 諭¹⁾、山田 修¹⁾、越後 茂之¹⁾、中谷 武嗣⁴⁾、
八木原俊克⁵⁾

Key words:

orthotopic heart transplantation,
 β -blocker, dilated cardiomyopathy,
restrictive cardiomyopathy, left ven-
tricular assist support

国立循環器病センター小児科¹⁾、静岡県立こども病院循環器科²⁾、
新潟県立新発田病院小児科³⁾、国立循環器病センター臓器移植部⁴⁾、
心臓血管外科⁵⁾

Outcome of Pediatric Candidates for Orthotopic Heart Transplantation at National Cardiovascular Center in Japan

Naho Kobayashi,¹⁾ Etsuko Tsuda,¹⁾ Yasuo Ono,²⁾ Shinya Tsukano,³⁾ Satoshi Yazaki,¹⁾
Osamu Yamada,¹⁾ Shigeyuki Echigo,¹⁾ Takeshi Nakatani,⁴⁾ and Toshikatsu Yagihara⁵⁾

¹⁾Department of Pediatrics, National Cardiovascular Center, Osaka. ²⁾Department of Pediatrics, Shizuoka Prefectural Children's Hospital, Shizuoka. ³⁾Department of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata. Departments of ⁴⁾Organ Transplantation, and ⁵⁾Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Background: Compared with adults, many problems are involved in the treatment of children with severe heart failure. It is important to know the outcome of pediatric candidates for orthotopic heart transplantation (OHT).

Methods: The outcome of 60 candidates for OHT in our hospital between 1990 and 2006 were analyzed retrospectively.

Results: The ages ranged from less than one year to 27 years, with a median age of 13 years. Dilated cardiomyopathy accounted for 49% of cases. Cardiomyopathy including dilated cardiomyopathy, dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, and ischemic cardiomyopathy after Kawasaki disease accounted for 81% of the patients. Nineteen percent of patients had congenital heart disease. The percentage of patients less than 15 years old was 80%. Left ventricular assist support had been used in 8 patients (13%). In our conference, 33 patients (55%) were candidates for OHT. Thirty-three patients (55%) died: 29 patients died of heart failure, and 4 patients died suddenly. Twenty-six patients (43%) are alive. Fourteen patients underwent OHT, 12 patients overseas and two in Japan. The 5-year survival rate was 75%. Fourteen patients (23%) have preserved left ventricular ejection fraction by surgery or the use of β -blocker.

Conclusion: OHT was an effective treatment for heart failure. However, 86 percent of the patients were treated overseas. The waiting time for transplantation in Japan was very long. Induction of β -blocker can preserve cardiac function, and the time to OHT may be prolonged.

要 旨

背景：小児科領域での重症心不全に対する治療は、成人に比較し制約される点が多く、小児心臓移植候補者の予後を知ることは重要である。

方法：1990年から2006年までに院内臓器移植医学的適応症例検討会に、小児科から心臓移植適応について提示した60例(男42例、女18例)の予後について検討した。

結果：検討会提示時の年齢は0～27歳(中央値13歳)であり、15歳以下の小児が48例(80%)であった。診断の内訳は拡張型心筋症が49%で、拡張相肥大大型心筋症、拘束型心筋症、心筋炎、川崎病による虚血性心筋症を加えると80%を占め、先天性心疾患は19%であった。判定の結果は、移植適応が35例(58%)、不適応が9例(15%)、再検討が9例(15%)、外科治療の方針が7例(12%)であった。左室補助人工心臓装着した症例は8例(13%)であっ

平成19年11月29日受付
平成20年6月11日受理

別刷請求先：〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
京都府立医科大学小児循環器・腎臓部門 小林 奈歩

た。予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は、心不全死29例、突然死4例で、死亡時期は、検討会提示後4日~14年で、中央値137日であった。心臓移植施行は14例(23%) (海外12例、国内2例)で、移植時年齢は1~21歳で、中央値は5歳であった。移植後の死亡は3例で、5年生存率は75%であった。外科手術や β 遮断薬の導入による心機能保持率は14例(23%)であった。

結論：院内臓器移植医学的適応症例検討会に提示した小児の重症心不全患者の予後は極めて不良であった。しかし、心臓移植は予後を改善した。また、外科手術の介入や β 遮断薬の導入は予後を改善し得る。

はじめに

本邦では1997年10月に臓器移植法が施行され、2006年までに脳死からの心臓移植が45例に施行された。しかし、15歳未満の小児からの臓器提供は認められていないため、小児科領域の体格の小さい重症心疾患患者の心臓移植は海外渡航に頼らざるを得ない状況である^{1, 2)}。一方、成人では左心室収縮力の低下に基づく慢性心不全の治療法としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)、 β 遮断薬の有効性が確立され、小児科領域でも使用頻度が増加している³⁻⁵⁾。また、重症心不全に対する治療のデバイスも増加している。国立循環器病センターでは、1990年から臓器移植医学的適応症例検討会(以下、移植検討会)を定期的に施行し、心臓移植、肺移植、心肺移植の適応の有無を検討してきた。移植検討会へ提示する基準は、「心臓移植以外の治療では余命6カ月から1年以内と推定される症例」であった。移植検討会への提示は、本人、家族の移植希望の有無に関連なく、小児科の検討会で医学的に心臓移植の適応があると判断された症例であった。当院では、心臓移植へのブリッジとなる左室補助人工心臓(left ventricular assist support: LVAS)装着の適応は、原則として心臓移植の適応となる症例としているため、LVAS装着の際に移植検討会に提示した。また、低心機能症例に対するリスクの高い手術で、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定される場合も検討会に提示した。小児心臓移植候補者の予後を把握することは、小児の重症心不全に対する治療を行う際に役立つ。そこで、移植検討会に心臓移植適応判定について提示した患者の予後について検討した。

対象と方法

対象は、1990年10月から2006年6月までの約16年間に、当院移植検討会へ小児科から心臓移植の適応について提示した患者60例である。性別は、男42例(70%)、女18例(30%)で、移植検討会提示時の年齢は0~27歳(中央値13歳)である。なお、心肺移植の適応

となる症例については、今回の検討から除外した。方法は、該当患者の診断名、年齢、NYHA(New York Heart Association)のクラス分類、左心室(体心室)駆出率(ejection fraction: EF)、補助循環使用の有無、移植適応判定の有無、移植施行の有無、予後について移植検討会時に提出する心臓移植レシピエントデータシート、診療録から後方視的に検討した。生存率はKaplan-Meier法により算出し、log-rank検定を用いた。

結 果

1. 検討症例の概要

年次別の心臓移植検討症例数を示す(Fig. 1)。臓器移植法が施行された1997年以後は45例(75%)で、症例数の増加を認めた。心不全の原因となった疾患は、拡張型心筋症(DCM)29例(48%)、拡張相肥大型心筋症(d-HCM)8例(13%)、拘束型心筋症(RCM)6例(10%)、心筋炎3例(5%)、川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症3例(5%)、先天性心疾患11例(18%)であった(Fig. 2)。DCMのなかでは、先天性完全房室ブロックに対するペースメーカー植込み術後の心筋症3例、アドリアマイシン投与後の心筋症1例が含まれた。心筋炎では、2例が心筋炎後の心筋症であった。DCM、d-HCM、RCMは計43例で、全体の71%を占めた。また、先天性心疾患の内訳は、Fontan手術後3例、修正大血管転位術後2例、Fallot四徴術後2例、両大血管右室起始・肺動脈閉鎖術後1例、両大血管右室起始・共通房室弁口・modified Blalock-Taussigシャント(mBT)術後1例、左心室流出路狭窄を伴う肥大型心筋症を伴うFallot四徴・mBT術後1例と大動脈弁狭窄術後でRCM様の血行動態を示す1例であった。

移植検討会提示時の年齢は、0~5歳16例(27%)、6~10歳9例(13%)、11~15歳23例(40%)、16~20歳8例(13%)、21~27歳4例(7%)であった(Fig. 3)。国内での臓器移植が困難であると考えられる0~10歳までの症例は25例で42%を占め、15歳以下の小児が全体の80%であった。

移植検討会提出時のNYHAクラス分類についてはNYHA 1度1例、NYHA 2度6例(10%)、NYHA 3度6

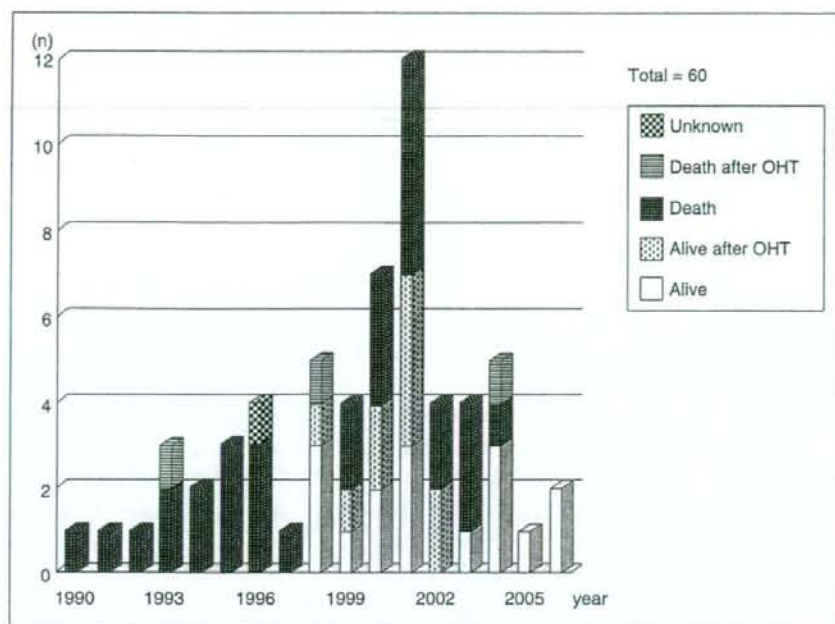


Fig. 1 Number and outcome in candidates for orthotopic heart transplantation (OHT) by year.

例(10%), NYHA 4度47例(78%)であった。体心室のEFは20%未満19例(32%), 20~30%未満19例(32%), 30~40%未満11例(18%), 40~50%未満4例(6%), 50%以上7例(12%)であった。なお、体心室のEFが40%以上の症例は、RCMの全6例、d-HCMの2例、DCMの1例、Fallot四徴でHCM合併の1例、大動脈弁狭窄術後でRCM様血行動態を示す1例であった。LVEF 40%未満が全体の80%を占め、RCM以外の疾患ではEFの低下が著明であった。

2. 移植適応判定

当院移植検討会での移植適応判定結果を示す。移植適応は35例(58%)で、不適応9例(15%)、再検討9例(15%)、外科治療の方針7例(12%)であった。不適応の理由は、全身状態が悪化し多臓器障害が進行していた症例5例、全身性の代謝疾患を合併した症例2例であった。家族のサポートが得られない症例が2例あり、社会的な側面から不適応と判断された。再検討と判断された理由は、適応を判断するにはデータが不十分であった症例4例、いずれも移植が必要となる可能性はあるが現段階では適応ありとする時期ではないと判断された症例3例であった。また、移植後の医療を受

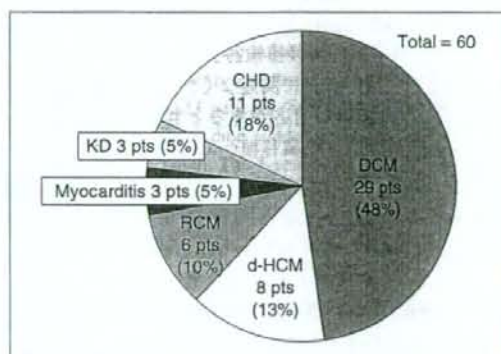


Fig. 2 Distribution of diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation.

DCM: dilated cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, KD: Kawasaki disease, CHD: congenital heart disease, pts: patients

ける際に、精神的な側面や知能の面から、自立可能であるかを再検討する必要があると判断された症例が1例ずつであった。

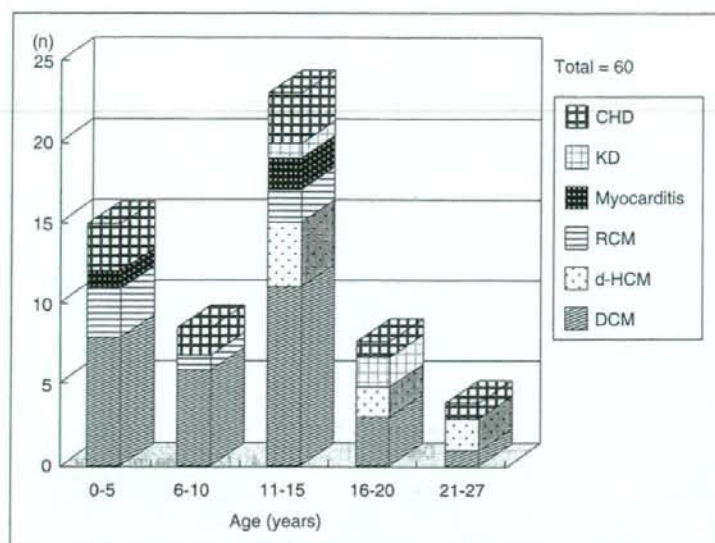


Fig. 3 Distribution of age and diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation.

3. 心臓移植

心臓移植施行症例は14例(23%)で、男7例、女7例であった。海外渡航移植12例、国内移植2例で、移植年齢は1~21歳であり、中央値は5歳であった。診断の内訳はDCM7例、RCM3例、川崎病による冠動脈障害による虚血性心筋症2例、心筋炎後の心筋症1例、Fallot四徴術後1例であった。このほかに、移植希望のため渡航したが移植に至らず死亡した症例が2例みられた。術前にLVASを装着した症例は5例であった。国内移植の2例はLVAS装着例であり、LVAS装着から移植までの期間はそれぞれ、362日と500日であった。移植後死亡は3例で、急性期の死亡2例、遠隔期の死亡1例であった。移植検討会提出後から移植までの期間は4カ月~6年3カ月(中央値9カ月)であった。移植後経過観察期間は5カ月~9年(中央値5年)で、移植後5年生存率は75%であった。

4. 左室補助循環装置の使用

LVAS装着は8例(13%)で、装着時の年齢は8~31歳(中央値19歳)であった。LVAS装着期間は15~584日(中央値239日)であった。LVAS装着症例の転帰は、心臓移植の施行は5例で、うち1例は死亡した。そのほかに死亡2例、心機能の回復による離脱1例であった。死亡2例のうち、1例は臓器移植法施行前の症例で、1例は国内移植待機中に脳出血のため死亡した。

経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support)装着は2例であった。1例は臓器移植法施行前の症例で、2日後死亡した。1例は離脱困難のためLVAS装着に至った。

5. 心機能保持群

外科的あるいは内科的介入によりEFの改善あるいはEF低下を抑え、NYHA2度以上を保持できた症例は、14例(23%)であった。うち外科手術を施行した症例は6例であった。DCMに対しては、僧帽弁形成術施行2例、Batista+僧帽弁形成術施行1例であった。先天性心疾患では、Fallot四徴術後の大動脈閉鎖不全に対する大動脈弁置換術施行1例、修正大血管転位Mustard術後に対する三尖弁置換術施行1例であった。この2例はEFが低下し、心不全が強く、手術のリスクが高く、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定されたため、移植検討会に提出した症例であった。上記の5例において、術後β遮断薬が導入された。そのほかに、HCMを伴うFallot四徴術後に対し心内修復術と心筋切除術を施行した症例1例であった。また、先天性完全房室ブロックのため、ペースメーカ植込み術後のDCMに対し両心室ペースングを行った症例1例とDCMでLVASを装着したが、心機能の回復によりLVASから離脱した症例1例であった。この2例にもβ遮断薬が導入されていた。そのほ

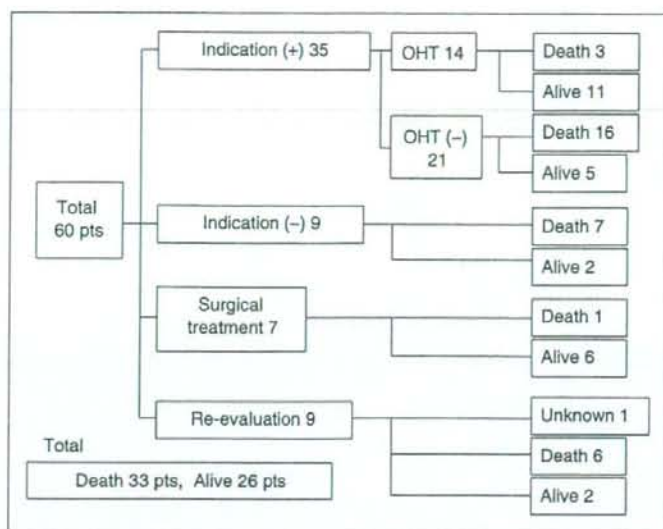


Fig. 4 Outcome in respective groups after conference. OHT: orthotopic heart transplantation

かに、1999年以降で β 遮断薬を導入することで心機能が改善したため移植の適応から除外された症例が5例であった。

6. 予後

予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は心不全死29例、突然死4例であり、死亡時期は、移植検討会提示後4日~14年で、中央値は137日であった。移植検討会での適応結果別の予後をFig. 4に示した。死亡には心臓移植後の死亡3例が含まれた。外科手術施行症例のうち、術後遠隔期死亡が1例にみられた。この症例は川崎病冠動脈障害による虚血性心筋症の症例であった。また、生存26例には、心臓移植施行後11例、移植ネットワーク登録国内移植待機中1例、外科手術施行6例、両心室ペースング施行1例、LVASから離脱1例、 β 遮断薬導入による心機能改善5例が含まれた。

移植検討会提出時からの全症例における生存曲線を示す(Fig. 5)。死亡、心臓移植施行、LVAS装着時点をエンドポイントとした。1年生存率は48%と半数以下となり、5年生存率29%、10年生存率22%であった。同様に、心筋症における診断別予後をFig. 6に示した。1年生存率は、DCM 43%、d-HCM 38%、RCM 83%、3年生存率は、DCM 39%、d-HCM 13%、RCM 33%、10年生存率はDCM 34%であった。DCMは1年生存率が50%以下となったが、それ以後の減少はなだらかであった。RCMは、1年生存率が高いが、その後

急激に低下した。d-HCMの1年生存率、3年生存率は3群のうち最も低値であった。

心臓移植施行を除くEF 40%未満の症例で、 β 遮断薬が導入されていない21例のうち生存例はみられなかったが、 β 遮断薬が導入できた10例中5例が生存していた。また、致死性心室性不整脈がみられた3例にアミオダロンが投与され、2例が生存していた。

移植検討会で、心臓移植適応ありと判断された35例のうち、心臓移植施行群(14例)と未施行群(21例)において、移植検討会提示時からの10年生存率は71%と17%で、心臓移植施行群の生存率は未施行群に比べ有意に高かった($p < 0.01$) (Fig. 7)。移植検討会提出時の年次別予後を示す(Fig. 1)。1997年以前までの提示症例では、不明の1例を除き、心臓移植後の1例も含め14例すべて死亡していた。1998年以後は、死亡例は18例(41%)に留まり、心臓移植、外科治療または β 遮断薬導入等の内科的治療により、生存症例がみられるようになった。

考 察

移植検討会へ提示する際に、患者の状態を評価するための「心臓移植レシピエントデータシート」を作成しなければならない。心臓については、原則的には断層心エコー図所見、心臓カテーテル検査による心内圧、心筋の組織所見などが必要となる。また、二次性疾患、多臓器疾患がある場合は、他臓器に関する所見も必要である。このため、初期のころは全身状態が急激

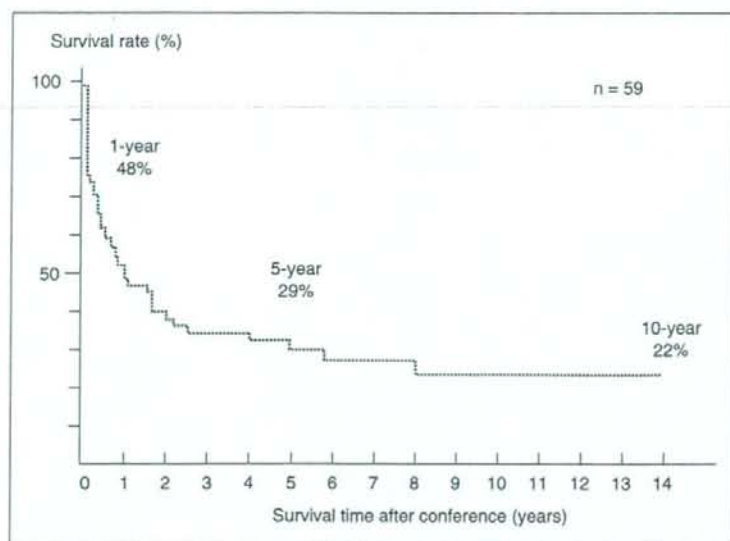


Fig. 5 Survival rates in candidates for orthotopic heart transplantation. Exclude one case unknown.

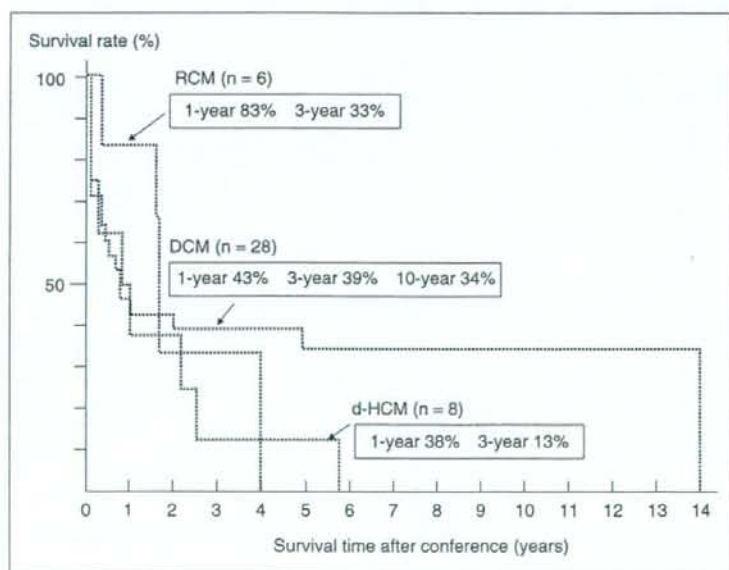


Fig. 6 Survival rates in patients with cardiomyopathy. DCM: exclude one case unknown. DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy

に悪化し検査が施行できず、データが不十分で判断できないため再検討となった場合があった。心臓移植は医学的、社会的なコンセンサスが必要とされるため、手続きとして院内移植検討会、日本循環器学会の心臓

移植適応検討小委員会の移植適応判定を受けなければならない。データが不十分ではコンセンサスを得ることができないため、これらのデータを得る時間も考慮に入れ、準備をしなければならない。

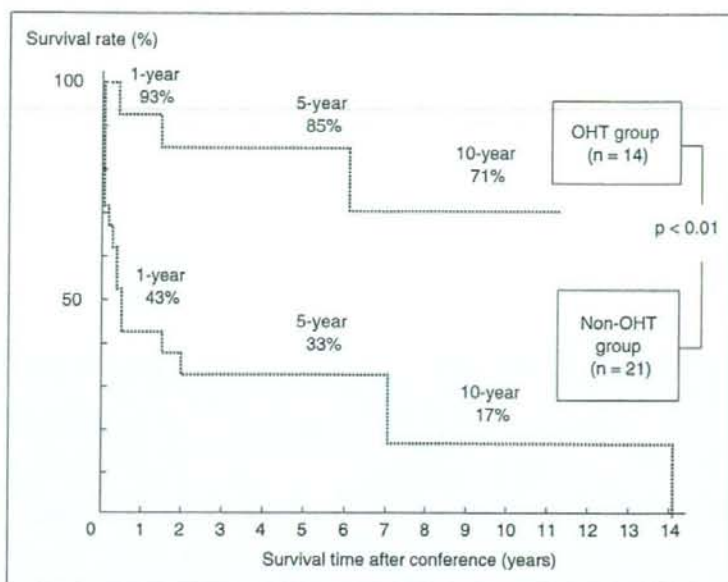


Fig. 7 Survival rates in heart transplantation group and non-heart transplantation group after conference.
OHT: orthotopic heart transplantation, Non-OHT: non-orthotopic heart transplantation

この検討結果では、心臓移植の適応となる疾患はDCMが約50%で、d-HCMとRCMを合わせると心筋症が71%を占めた。心筋炎後の心筋症や川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症の後天性の原因による心筋症を加えると全体の81%となった。移植検討会提示時の年齢別では15歳未満ではDCMとRCMが多く、11歳以上で後天性の原因による心筋症や、d-HCMがみられた。RCMではNYHAクラス分類、体心室駆出率は保たれている場合が多いが、肺高血圧の進行、突然死があるため、心臓移植適応時期について判断に苦慮することがある⁶⁾。d-HCMは、急速に心機能低下が進行した症例があった。また、全身性の疾患を合併した二次性心筋症の場合は、本邦では、現段階では移植適応とならない場合がある。

Pediatric Heart Transplant Study Group (PHTSG)の報告⁷⁾では、DCMは小児のなかで10万人当たり0.58人であり、心臓移植が施行された心筋症のなかで75%を占めていた。小児心臓移植は年間300~350例が施行されており、うち1歳未満の症例が最も多く、1歳未満の原因疾患は75%が先天性心疾患である。わが国では乳幼児の心臓移植が施行されていないため、容易に心臓移植を選択肢として考慮できないため、また、複雑心奇形に対して新生児期、乳児期に積極的に姑息手術、心

内修復術を施行しているため、諸外国の小児の心臓移植の年齢層と適応疾患の分布とは異なる。外科手術の進歩により、複雑心奇形術後症例やFontan術後の患者が増加している。これらの患者のうち、今後心臓移植の適応となる症例が増加する可能性がある。先天性心疾患術後については原因の心奇形も多様であるため、一概にはいえないが、術後の低心機能症例が問題である。体心室が左心室でない症例や、弁の閉鎖不全を伴う場合が多い。また、肺血管床にも問題がある場合も多いため、心肺移植の対象になり得る場合がある。

DCMを主体とする収縮不全に起因する心不全に対しては、成人領域における諸外国の大規模試験において、β遮断薬、ACE阻害薬の効果が報告され、推奨されている。小児科領域においても、症例数は少ないが有効性が報告されている⁷⁻¹¹⁾。米国の多施設共同研究では、DCMや先天性心疾患の46例にカルベジロールが投与され、67%の症状が改善し、左心室EFも16.2%から19.0%に有意に改善したと報告されている¹¹⁾。今回のわれわれの後方視的検討でも、β遮断薬導入によるEF保持例、心臓移植適応を離脱できた症例がみられた。重症心不全症例に対して至適時期に、β遮断薬やACE阻害薬を導入することにより、移植検討会提示に至らず、心機能や自覚症状が改善した例もみられ、

QOLを保ちながら経過観察できる期間も長くなりつつある。また、適応は限られるがDCMに対する僧帽弁形成術などの外科的介入も有用であった。1990年代と比べ2000年代では、DCMを主体とする重症心不全の子供が改善しつつある。さらに、dyssynchrony(同期不全)がある低心機能症例に対する心臓再同期療法が施行され、小児においてもこれらの報告症例が増加しつつある¹²⁾。両心室ペーシング療法を小児に導入した多施設共同研究では、先天性心疾患、心筋症、先天性完全房室ブロックの103例に導入され、QRS間隔を改善すると同時に、体心室のEFは26.2%から39.9%へと有意に改善しており、うち3例は移植待機リストからも除外されたと報告されている¹³⁾。また、低心機能で致死性心室性不整脈がみられる患者に対して、アミオダロンの導入も考慮すべきである。

2000年代になり渡航移植による長期生存症例もみられるようになり、移植後の5年生存率は諸外国のそれと同程度か上回る¹⁴⁾。移植後の新しい免疫抑制薬の開発とともに移植後の生存率は上昇しつつある。しかし、渡航移植は渡航までの手続きの準備期間、長距離の移動というハンディをもつため、移植に至らず死亡する場合もある。国内移植ではドナーが少ないため、LVAS装着症例であっても、待機期間が1~2年とたいへん長く、移植を受けられる症例はごくわずかである。本邦では、諸外国に比べ移植に至るまでの障害が大きく、移植を取り巻く環境を改善していく必要がある。LVASを合併症なく長期に使用できることは、心臓移植への可能性を高めることができ得る。しかし、現在使用可能なLVASは体重が30kg以上である。低年齢症例の心臓移植までのブリッジとして使用できる補助循環装置の今後の開発に期待しなければならない。小児の重症心不全に対する治療法は成人に比べ、いろいろなデバイスの使用についても制約される点が多いが、医療の進歩により選択肢は増加しつつある。至適時期に治療し、慎重に経過観察していくことが重要である。

結 語

移植検討会に提示した小児の重症心不全患者の子供は極めて不良であった。しかし、心臓移植は子供を改善した。また、外科手術の介入やβ遮断薬の導入は子供を改善し得る。

【参考文献】

- 1) 福島教偉, 松田 暉: 本邦・世界における小児心臓移植の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp64-71
- 2) 小林俊樹: 小児海外渡航心臓移植症例の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp72-73
- 3) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
- 4) Shaddy RE: β -blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J* 1998; 136: 19-21
- 5) 大内秀雄, 越後茂之: 小児心不全に対する β ブロッカー治療の検討. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp12-15
- 6) Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, et al: Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J* 2007; 71: 1534-1539
- 7) Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al: Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: AHA scientific Statement. *Circulation* 2007; 115: 658-676
- 8) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816
- 9) Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, et al: Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038
- 10) Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al: Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003; 13: 333-336
- 11) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511
- 12) Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-3059
- 13) Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multi center study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2277-2283
- 14) 小野安生, 福島教偉: 小児期拡張型心筋症の自然予後: 心臓移植対象例における検討. 山口 徹, ほか(編): Annual Review 循環器 2008. 東京, 中外医学社, pp297-301

特集

重症心不全治療戦略の新展開

補助人工心臓の現状と今後の展望*

中谷武嗣¹

はじめに

心不全治療として ACE 阻害薬, β 遮断薬などの薬物治療に加え再同期療法なども行われるようになったが, 心筋障害が高度な症例においては, 心臓ポンプ機能の代行あるいは置換法である人工心臓や心臓移植が必要となる。人工心臓には自己心臓を切除する全置換型人工心臓(total artificial heart; TAH)と, 自己心臓近傍に血液ポンプを設置し自己心臓を温存する補助人工心臓(ventricular assist system; VAS)があり, 後者では血液ポンプを体外に設置するタイプと, 体内に埋込むタイプがある。

人工心臓の開発研究は, 1957年に実験動物の循環を TAH で代行してから積極的に進められるようになった。臨床応用は, VAS が 1960年代初頭に心臓手術後の重症心不全例に対し行われ, 1975年には腹腔内埋込み型 LVAS が心臓移植へのブリッジとして用いられ, 1979年には現在も用いられている体外設置型の Pierce-Donachy 型(Thoratec 社製)が使用された。1980年代半ばには, 体内埋込み型左心補助人工心臓(LVAS)の Novacor および HeartMate-IP が心臓移植へのブリッジとして臨床応用が開始され, 1990年代初頭にはそれぞれ携帯型の HeartMate-VE および Novacor の臨床応用が開始され, 現在, 無拍動流型の臨床応用も開始されている。

TAH は 1969 年代に心臓移植へのブリッジとして用いられ, 1982 年より空気圧駆動方式の Jarvik 型が心臓移植の適応とならない重症心不全患者に永久使用を目的として適応された。しかし, 血栓塞栓症など長期補助に問題があるとされ永久使用としては中止されたが, 1980年代半ばからは心臓移植へのブリッジとして用いられるようになり, 現在も少数例に用いられている。

本稿では, 世界的に広く用いられている補助人工心臓について, わが国での臨床応用の現状と今後の展望に関して述べる。

わが国で用いられる人工心臓

わが国における人工心臓の研究は 1960 年代から行われ, 空気圧駆動体外設置型 VAS の臨床応用が 1980 年には東京大学型, 1982 年には国立循環器病センター型で各々開始された。1986 年には両者がそれぞれ日本ゼオン/アイシン精機製および東洋紡製として治験が開始され, 世界に先駆けて 1990 年に製造承認を受け, さらに 1994 年には施設限定で急性心不全に対する適応が健康保険に採用された(図 1)。その後, 日本ゼオンは 2005 年に血液ポンプの販売を終了した。このため, 現在わが国で用いられる体外設置型 VAS は, 東洋紡製国立循環器病センター型 VAS(図 2 a)と, 米国で開発された Abiomed 製 BVS 5000 である。東洋紡製は, セグメント化ポリウレタン製空

* Present Status and Future View of Ventricular Assist Systems

¹ 国立循環器病センター臓器移植部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1) Takashi Nakatani: Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center

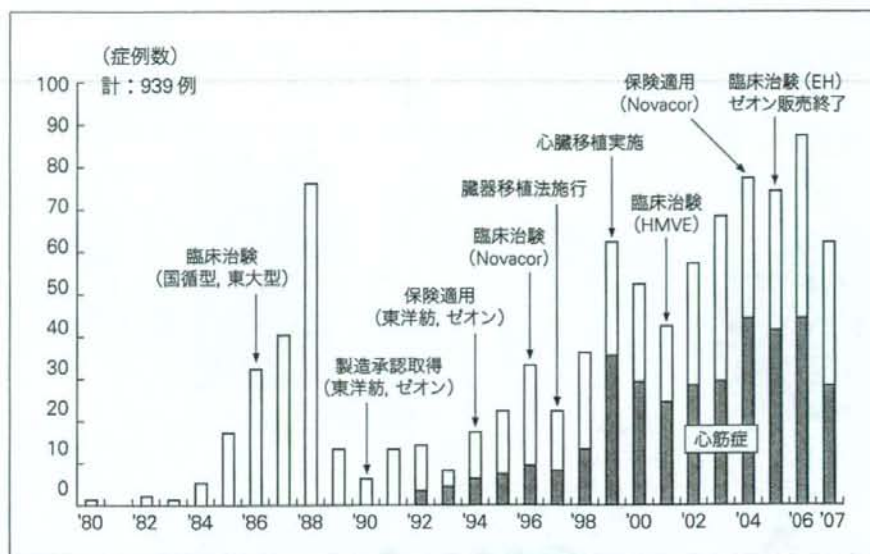


図1 わが国における年次別補助人工心臓適用症例数の推移 (1980～2007年9月, 日本臨床補助人工心臓研究会)

気圧駆動ダイアフラム型血液ポンプ(1回拍出量70 ml, 最大拍出量7 l/min)を用い, 体重30 kg前後までの患者に適応可能である。制御駆動装置(VCT-50)は, 固有レートおよび心電図同期の駆動可能で, 内蔵するバッテリーと空圧ポンプで病棟や病院内の移動が可能である。装着は, 開胸体外循環下に, 左心補助(LVAS)では脱血管を左房に挿入する左房脱血方式(LA-LVAS)あるいは左室心尖部に挿入する左室脱血方式(LV-LVAS)があり, 送血管は人工血管を上行大動脈に縫着する。これら送・脱血管は上腹部で体外へ出し, 上腹部に設置した血液ポンプに接続し, この血液ポンプと制御駆動装置を駆動チューブで接続する。補助期間は左室脱血方式により著明に延長した。右心補助(RVAS)は, 脱血管を右房に挿入し, 送血管を主肺動脈に装着する。また, 抗血栓性の向上を期待したヘパリンコーティング血液ポンプおよび移動を考慮した小型駆動装置 Movart-NCVCが臨床導入されている。BVS 5000は, 血液ポンプがチューブ型で体から離れて設置する。1～2週程度の使用を想定しており, ベッド上管理となる。

埋込み型LVASは, 米国で開発された World-

Heart社製 Novacor LVASおよび Thoratec社製 HeartMate-VE (Vented Electric) LVADが用いられている(図2b)。前者は電磁力駆動プッシュプレート型で耐久性に優れ, 後者はモーター駆動プッシュプレート型で粗面構造の血液接触面を有し抗血栓性に優れている。また, 後者では空気圧駆動(implantable pneumatic type; IP)方式があり, VEでモーター駆動ができなくなった場合, 空気圧駆動に切り替えできる。両者とも左室心尖脱血-上行大動脈送血で, 血液ポンプを左腹壁あるいは腹腔内に収納し, 皮膚を貫通する制御およびエネルギー供給用のチューブにより体外の制御装置およびエネルギー源に接続される。小型制御装置とバッテリーを体側に設置することで良好な活動性を得られ, 退院在宅管理が可能である。しかし, 両者とも血液ポンプが大きく, 体表面積1.5 m²以上の患者が対象となり, 小さな体格の人への適応は困難である。なお, Novacorは, 2006年4月から心臓移植へのブリッジとして心臓移植施設での使用が健康保険で認められるようになったが, 用いられているバッテリーシステムが第一世代のため供給を続けられず新規使用はできなくなった。また, HeartMate-VEは

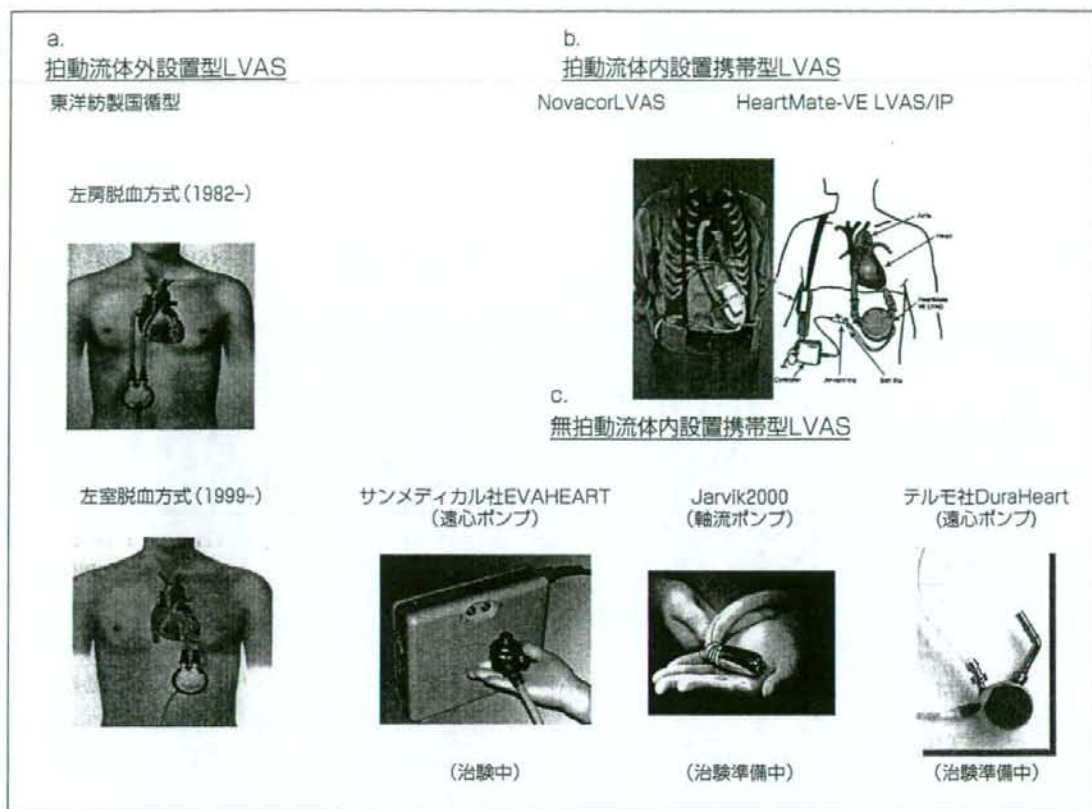


図2 わが国で臨床応用されている、あるいは準備中の補助人工心臓

治験を終了し改良型の HeartMate-XVE で薬事審査中である。

これまで用いられてきた人工心臓は自然心臓と同じように拍動流を作り出す拍動流ポンプによるもので、拍動を得るために流入弁および流出弁があり、容積を必要とする。これに対し、流入および流出弁を必要とせず容積が小さくなり小型化が容易となるとして、無拍動流(連続流)血液ポンプが注目されるようになった(図2c)。既に欧米では無拍動流血液ポンプによる埋込み型 LVAS として、軸流ポンプを用いる MicroMed DeBakey VAD, Jarvik 2000-flowmaker, HeartMate II, Incor などの臨床治験が行われ、Jarvik 2000-flowmaker はわが国でも使用された。また、長期使用に有利と考えられている遠心ポンプを用いた Cor-Aid や VentrAssist などの臨床治験も行われている。わが国では遠心ポンプを用いた2種のシステ

ムが開発されている。テルモ社製 DuraHeart は、ヨーロッパで2004年より臨床治験が行われ最近認可され、現在わが国での臨床治験を準備中である。また、サンメディカル社 EVAHEART は2006年よりわが国で臨床治験が行われている。

わが国における人工心臓の臨床応用

2007年度の日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーによると、939例にVASが適応され、図3に示すごとく主な使用ポンプは体外設置型の東洋紡製で61%を占めており、拍動流携帯埋込み型(Novacor, HeartMate)が6%であった。図1に年次別の推移を示すが、1992年より心筋症にも適応されるようになり、最近では年40例程度となっている。なお、2006年からは東洋紡 LVAS の心臓移植へのブリッジ使用も健康保険で認められるようになった。

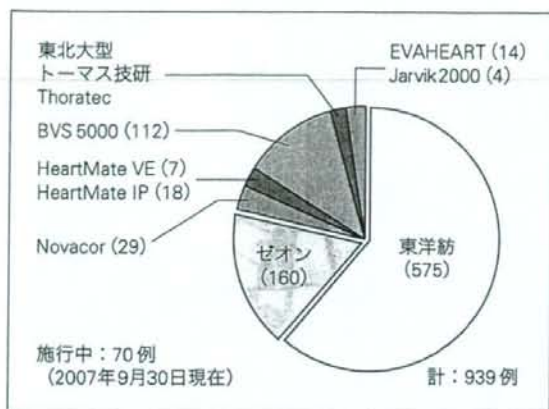


図3 わが国における血液ポンプ別症例数 (1980~2007年9月, 日本臨床補助人工心臓研究会)

表1 わが国における心筋症に対する補助人工心臓の適応 (1992~2007年9月)

ポンプ	例数	施行期間(日)(平均)	median	移植数
東洋紡	255 (43)	2~1,444 (317)	198	48
LV-LVAS	201 (42)	2~1,444 (368)	297	46
ゼオン	16	1~178 (49)	30	-
Novacor	27 (3)	6~1,157 (400)	608	8
HeartMate-IP	17	2~1,232 (277)	188	2
HeartMate-VE	7	25~1,056 (613)	653	3
EvaHeart	14 (12)	32~876 (345)	254	-
Jarvik 2000	4 (3)	31~726 (422)	592	1
計	340 (61)	1~1,444 (318)	198	62

() : 施行中 (日本臨床補助人工心臓研究会)
(BVS-5000 症例を除く)

表2 日本における心臓移植例

症例数	49例
年齢	8~61(平均38.1)歳
性別	男性:34例, 女性:15例
原疾患	DCM:36例, dHCM:6例, ICM:3例, 心筋炎後CM:2例, 薬剤性CM:1例, 先天性:1例
待機状況	Status 1:全例(LVAS装着40例, 強心薬持続投与9例)
待機期間(status 1)	29~1,390日 (平均740日, 1年以上41例)
LVAS補助期間	21~1,444日(平均733日, 1年以上33例)
東洋紡-左房型	2例(39日, 964日)
東洋紡-左室型	27例(99~1,444日; 1年以上21例)
Novacor	5例(125~1,087日)
HeartMate-IP	3例(518日, 590日, 1,144日)
HeartMate-VE	2例(993日, 1,056日)
Jarvik 2000	1例(482日)

移植施設

国立循環器病センター:22例, 大阪大学:15例,
東京女子医科大学:3例, 埼玉医科大学:3例,
東京大学:3例, 九州大学:2例, 東北大学:1例

DCM:拡張型心筋症, dHCM:拡張相肥大型心筋症
TCM:虚血性心筋疾患, CM:心筋症

Mate-VE 7例で, 2005年より無拍動流型 LVAS のサンメディカル社製 EVAHEART が 14 例, Jarvik 2000 が 4 例に用いられている。平均施行日数は 318(最長 1,444)日で, 東洋紡左室脱血型では平均 368(最長 1,444)日であった。移植例は 62 例(国内 34 例, 渡航 28 例)あり, 46 例が心機能の改善を認め離脱した。

わが国での心臓移植は, 臓器移植法施行後の 1999 年の第 1 例以降これまでに 49 例施行され, 82%(40 例)が LVAS 装着例であった(表 2)。補助期間は平均 740 日で, 1 年以上が 33 例あり, 最長例は東洋紡製左室脱血型の 1,444 日であった。移植後の成績は長期 LVAS 補助例が多数を占めているが安定しており, 最長 8 年を超え死亡は 2 例で, 累積生存率は 8 年で 88%である(図 4)。

今後のわが国における LVAS の展望

わが国における VAS の臨床応用において特記すべきことは, 世界に先駆けて体外設置型 VAS の認可および健康保険での採用が行われたことである。また, 臓器移植法による心臓移植実施例において 1 年以上の LVAS 長期補助例が 67%を占めているが, その成績は国際レジストリーよりも良好であることである。また, 日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーにおいて, LVAS 補助後に自己心機能の改善をみた離脱生存例も 10%以上報告されている⁸⁾。しかし, 主に用いられているシステムは体外設置型であり, 病院内での管

心筋症以外の急性心不全に対する適応では, 補助期間は median 1 週間で, 離脱 41.1%, 生存 22.2%であった。心筋症への適応は 340 例に達し, システムは表 1 に示すように東洋紡製左室脱血型が 201 例と最も多く, 埋込み型は Novacor-LVAS 27 例, HeartMate-IP LVAD 17 例, Heart

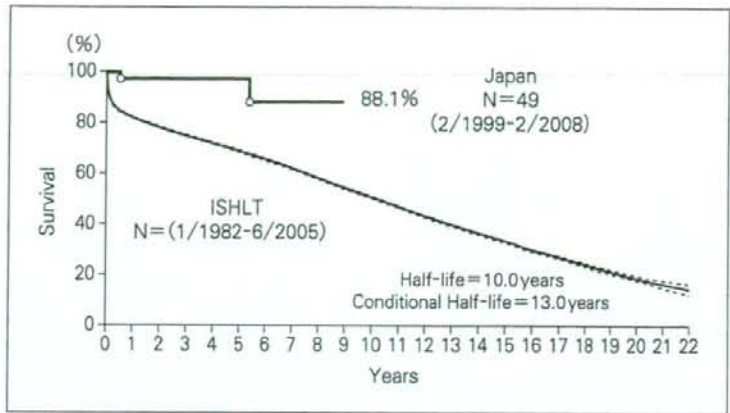


図4 世界および日本における心臓移植の累積生存率(文献⁹⁾より引用改変)

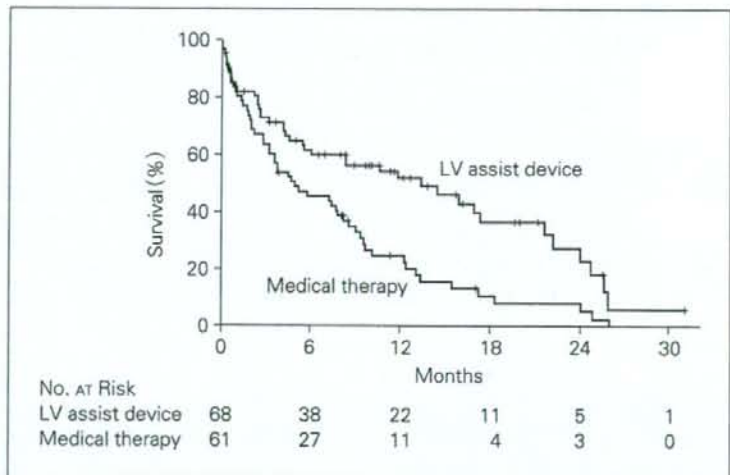


図5 REMATCH studyにおける左心補助人工心臓装着例と内科的治療における累積生存率(文献¹¹⁾より引用)

理を余儀なくされ、活動範囲も制限される。最近、東洋紡製 LVAS には小型駆動装置が臨床導入され QOL の改善が図られているが、在宅療法を行うには更なる検討が必要である。

VAS 装着患者の QOL からは埋込み携帯型 LVAS が望まれ、拍動流型の Novacor LVAS や HeartMate-VE LVAS がわが国でも導入された。しかし、これらは米国成人男性を想定して開発されたこともあり大型であり、小さな体格の患者に適應することが困難であった。このため、小型化可能な LVAS として各種の無拍動流血液ポンプを用いた LVAS が開発され、わが国で開発された 2 種を含め臨床治験が積極的に行われている。

人工心臓開発当初より人工心臓が心臓移植の代

替手段となることが期待されてきた。心臓移植を行うためには、臓器提供が必要であり、施行数に限界があるが、これまでに全世界で 7 万例以上施行され、最近の成績では 10 年生存率が 50% となっている。これに対し、LVAS での最長例は 7 年程度であり、数年以上の施行例も限られている。しかし、近年の LVAS 成績の向上により、LVAS の長期使用の可能性について心臓移植適応外の末期心不全患者を対象とした体内埋込み型 HeartMate-VE と最大の内科的治療の成績を比較する二重盲検試験 (REMATCH study) が行われ、HeartMate-VE 装着患者の成績が良好であることが報告された (図 5)¹¹⁾。この結果を受けて、米国では 2003 年から心臓移植適応外の末期心不全患者に対し埋込み型 LVAS による destination

therapyが認められるようになり、無拍動流血液ポンプを用いた埋込み型LVASによる臨床試験も行われるようになった。わが国においても埋込み型LVASによる長期在宅療法の検討が開始されている。

また、LVAS装着により自己心機能が改善し離脱する例があることより、積極的に離脱率を向上させる試みがなされている。われわれも、成長ホルモン類似の増殖因子(IGF-1)の併用により離脱しえた症例を経験しており、細胞移植や心筋シートなどの併用により離脱した症例も報告されている。今後、LVASがより安全に長期施行可能となれば、早期から積極的にLVAS装着を行い、種々の療法を併用することで自己心機能の改善を期待しようとする。

今後のわが国でのLVAS療法を考えるうえでの大きな問題点は、治験および認可に時間を要することである。初期の東洋紡ポンプおよびゼオンポンプにおいても開始から保険収載まで8年を有しており、埋込み型のNovacorにおいても同様であった。また、認可は治験開始時のシステムで行われ、種々の改良を取り入れるために再度治験が必要とされる場合もあり、欧米での改良のスピードについていけず、Novacorでは、バッテリーシステムが旧式となり新たな供給を受けることができなくなり、新規の症例に用いることができなくなった。このような問題は他の医療機器でも経験されており、わが国における医療機器の認可をスムーズに行えるようにすることが望まれている。そこで、医療ニーズの高い医療機器の導入への委員会が設置され、補助人工心臓もその課題の一つとして選定され、4つのシステムで作業が進められている。また、開発審査を円滑に進めるためのガイドライン作りも厚生労働省および経済産業省の協力で行われた。現在、HeartMate-

XVEの審査が進められ、EvaHeartの国内治験が行われており、DuraHeartおよびJarvik 2000の治験の準備が進められている。さらに、これらの埋込み型LVASの適応基準、施設基準や在宅療法のありかたなどの検討も行われており、わが国で開発された埋込み型LVASが広く用いられる体制の整備が望まれる。

おわりに

高度心筋障害を伴った重症心不全に対する有効な治療選択として、いつでも適応可能な心臓ポンプ機能置換システムである補助人工心臓が期待されている。今後、わが国においても心臓移植と補助人工心臓が状況に応じて選択されうるようになることが望まれる。

文 献

- 1) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345: 1435-1443, 2001
- 2) 中谷武嗣: LVASによる重症心不全治療。許俊鋭、齊藤明、赤池敏宏(編), 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所, pp64-68, 2005
- 3) 許俊鋭: NovacorとHeartMateの臨床成績。許俊鋭、齊藤明、赤池敏宏(編), 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所, pp58-63, 2005
- 4) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, et al: EVA-HEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 461-465, 2002
- 5) Nojiri C, Kijima T, Maekawa F, et al: Terumo implantable left ventricular assist system(T-ILVAS): results of long-term animal study. *ASAIO J* 46: 117-122, 2000
- 6) 中谷武嗣: わが国における人工心臓の現状と将来展望(世界の状況もふまえて)。心臓38: 579-584, 2006
- 7) 中谷武嗣, 加藤倫子, 真野暁子, 松津俊宏: 移植医療—機械的補助循環も含めて。循環器科62: 67-73, 2007
- 8) 日本心臓移植研究会: 本邦心臓移植登録報告。移植42: 427-429, 2007

循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法

中谷 武嗣 築瀬 正伸

要約：心原性ショックを合併した急性心筋梗塞における循環動態維持を目的とした薬物療法として、陽性変力作用薬（強心薬）または昇圧薬（血管収縮薬）であるドブタミン・ドーパミンやノルエピネフリンなどのカテコラミンが使用される。これらのカテコラミンは昇圧効果、強心効果、利尿効果を考慮しながら併用することが多いが、心筋酸素需要を増加させ、催不整脈作用など心毒性を持つことに留意する必要がある。薬物療法の限界と判断される場合には、機械的補助循環は非常に有用な治療手段で、IABP、経皮的心肺補助法あるいは左心補助人工心臓が用いられる。患者の血行動態、重症度を的確に評価し、各々の補助循環の特性を理解した上で最適の補助循環を選択し、時期を逸することなく使用することが重要である。

はじめに

急性心筋梗塞に合併した心原性ショックとは、虚血に基づく原因で心拍出量が減少し、血圧が低下した結果、末梢循環不全や組織循環不全を呈する状態を指し、最終的には多臓器不全をきたし死に至る重篤な状態である¹⁾。その大半は広範囲の心筋障害による左心室のポンプ機能障害による左心不全であり、狭義の心原性ショックと位置づけられ、その頻度は78.5%との報告もある²⁾。その他の原因として虚血に伴う急性僧帽弁閉鎖不全、心室中隔穿孔、右室梗塞、心破裂・心タンポナーデ、重篤な不整脈などがあげられるが、本項では広範な左室心筋障害による心原性ショックを合併した急性心筋梗塞症例の循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法について述べる。

循環動態維持を目的とした急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの薬物療法

急性心筋梗塞による左心不全は、一般に左室収縮機能の障害を主体とするポンプ機能障害である。その治療は、安静や酸素吸入（血中酸素飽和度が低い場合や呼吸状態が不安定な場合には挿管し人工呼吸管理）に加えて左室前負荷および後負荷の適正化、左室収縮力の増大を目的とした薬物療法を速やかに行う必要がある。薬剤治療の主なツールは、利尿薬、血管拡張薬、カテコラミンである。治療の目標は心原性ショックからの離脱であり、具体的には心係数 $2.0\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$ 以上、収縮期血圧 80mmHg 以上、肺動脈楔状圧 20mmHg 以下、尿量 $0.5\text{ml}/\text{kg}/\text{hour}$ 以上などが治療の目安となる。可能であれば心係数 $2.2\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$ 以上、収

Medical Therapy and Mechanical Support for Cardiogenic Shock Patients of Acute Myocardial Infarction

国立循環器病センター臓器移植部（〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1）
ICUとCCU(31):1061~1067, 2007

縮期血圧 90mmHg 以上、肺動脈楔状圧 15mmHg 以下を目指したい。

肺鬱血や容量負荷がある場合はループ利尿薬（フロセミド 20~80mg）を静脈内投与する。これは左室前負荷をコントロールし、肺鬱血や浮腫を改善させる。さらに、末梢血管抵抗を軽減し心拍出量の増加を図る（左室後負荷の低減）目的にて、血管拡張作用を有するニトログリセリンやカルベリチドの静脈内投与をする。

低血圧や末梢循環不全を伴う場合には陽性変力作用薬（強心薬）または昇圧薬（血管収縮薬）の静脈内投与を検討する。主要な薬剤としてドブタミン・ドーパミンやノルエピネフリンなどのカテコラミンが使用される。ドブタミンはドーパミンに比べて β_1 受容体刺激による心臓の陽性変力作用が強い。また、 β_2 受容体刺激による血管拡張作用を有し、肺血管抵抗や肺動脈楔入圧低下作用を有する。一方、ドーパミンは β_1 受容体刺激による陽性変力作用と α_1 受容体刺激による昇圧作用を有する。ドーパミンの特徴として容量増加に伴う二相性の効果があげられる。5 μ g (μ g/kg/min) 以下の低容量では心拍出量増加と腎血管拡張作用があり、利尿効果が期待できる。それ以上の高容量では血管収縮作用により体血管抵抗が増加し血圧の上昇が優位となる。ノルエピネフリンは強力な末梢血管収縮作用を持ち、昇圧のためのツールとして有用である。しかし、心原性ショックの場合カテコラミン使用の目的は主に心拍出量増加であり、一般に高用量のドーパミンやノルエピネフリンは第一選択薬としては用いないことが多い。これらのカテコラミンは昇圧効果、強心効果、利尿効果を考慮しながら併用することが多いが、ともすると心筋酸素需要を増加させ、催不整脈作用など心毒性を持つことも忘れてはならない。投与量は必要最小限とし、可能であれば適宜減量をする必要がある。

循環動態維持を目的とした急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの機械的補助循環法

適切な左室前負荷があり、いかなる薬物治療にもかわらず心原性ショックから離脱できない場合、機械的補助循環による治療が考慮されるべき

である。これらを適切な時期に使用することで死亡率を減少させることができる。この項では大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic-balloon-pumping: IABP)、経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)、および左心補助人工心臓 (left ventricular assist system: LVAS) についてその適応、使用方法、有用性について述べる。

大動脈内バルーンパンピング (IABP)

IABP は、胸部下行大動脈に留置したバルーンを、駆動装置を用いて心拍に同期させて収縮と拡張させる（カウンタパルゼーション法）ことに循環補助を行う圧補助手段である。左室収縮期にバルーンを急速に収縮させることによって左室後負荷を軽減し心拍出を容易にする効果 (systolic unloading) と、左室拡張期にバルーンを拡張させることによって大動脈拡張末期圧を上昇させ冠血流量を増加させる効果 (diastolic augmentation) を有する。通常バルーンの挿入は大動脈の経皮的穿刺にて行われる。大動脈は左右どちらからでも挿入が可能であるが、解剖学的には右大腿動脈のほうが挿入は容易であり、穿孔の可能性も低く安全である。バルーンサイズは胸部大動脈径よりやや小さめのものを選び、腹腔内主要臓器への動脈を閉塞させないために、バルーンの前部は大動脈弓部直下に置く。

循環動態に与える影響としては、左室後負荷を軽減することにより心筋仕事量、心筋酸素消費量を軽減させるが、その流量補助効果としては、左室機能の 15~20% 程度である。拡張期に冠血流量も 15~20% 程度増加させ、心筋への酸素供給量を増加させる³⁾。また、大動脈拡張末期圧が上昇することにより平均大動脈圧の維持にも有効である。これらの効果により心筋の酸素需給のバランスを改善させ、心不全の改善効果を発揮する。

IABP は比較的簡便に用いることができるため、薬物療法では循環動態が維持できない心原性ショック時にまず考慮されるべき補助循環である。一方で中程度以上の大動脈弁閉鎖不全が存在すると大動脈拡張末期圧の上昇により病状が悪化してしまうため使用できない。また、胸腹部大動

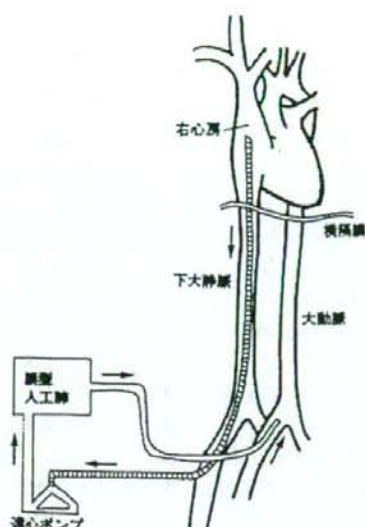


図1 経皮的心肺補助法 (PCPS) の装着図

脈瘤を有する場合や高度の動脈硬化性病変（狭窄・蛇行など）を有する場合も使用困難である。

IABP の効果を最大限に発揮するために、バルーンの収縮と拡張のタイミングは非常に重要である。概念的にはバルーンの拡張は大動脈弁の閉鎖と同時に最も効果がある。具体的には IABP バルーン先端圧波形の diastolic notch の直前あたりで拡張させる。このタイミングが早すぎると左室後負荷を増大させ心拍出量を減少させてしまう。バルーンの収縮に関しては左室等容性収縮期に一致させるために心電図 R 波トリガーにて収縮させる。IABP 使用中は基本的にはヘパリンを用いて、ACT (activated clotting time) で 150~200 秒を目標に維持する。

IABP の使用により心機能が改善し、血行動態が安定した場合には離脱を考慮する。通常は補助回数を減らすことでバルーンの作動容積を減少させる。心電図同期を 2:1 とし 6~12 時間程度経過を観察する。血行動態が維持できていればさらに 3:1 または 4:1 と補助回数を減じ、抜去する。作動回数が減じればバルーンに血栓を形成する可能性があるため抗凝固療法には十分注意する。

留意すべき IABP の合併症としては、バルーン挿入側の下肢の血行障害や感染、挿入部の出血、大動脈解離、腹腔内臓器の虚血、バルーンの破裂、機械的な破壊による血小板減少やヘパリン依存性血小板減少症 (heparin induced thrombocytopenia : HIT) があげられる。

経皮的心肺補助法 (PCPS)

PCPS は遠心ポンプと膜型人工肺からなる閉鎖回路の人工心肺装置で、右心房に挿入したカニューレより脱血した血液を人工肺で酸素化し下肢動脈へカニューレを介して送血する流量補助手段 (図 1) で、1~2 週程度の補助が可能である⁴⁾。カニューレの挿入は、現在では大腿動静脈の穿刺による挿入が一般的である。装着が比較的簡便であり、補助流量も 2~3L/分と大きい急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの臨床ではきわめて強力なツールである。システムの準備も比較的短時間で、おおむね 5 分以内にプライミングの終了する機種もある。

PCPS の補助量は心拍出量の 50~70% であり、IABP と異なり自己の心拍出がない場合でも全身

循環の維持が可能である。しかしながら左室に対する前負荷の軽減は、左心補助人工心臓 (LVAS) とは異なり、右房からの脱血による肺循環血液量の減少を介する間接的なものである。また、下肢動脈に対する逆行性送血であるため、補助流量の増加に伴い左室後負荷の増大をきたす。そのため、左室後負荷を軽減する目的でIABPの併用を行うことが一般的である。また自己の肺機能が低下している場合には、低酸素血症が冠動脈や脳を循環する可能性があるため注意が必要であり、左室前負荷の軽減および肺動脈予防の目的も含め陽圧人工呼吸管理を併用することが多い。

PCPSは心停止や、カテコラミンやIABPを用いても循環維持のできない重篤な心原性ショックに特に有用である。緊急時場合には、PCPSによる補助循環開始までの低拍出量状態が長時間になると、装着後に臓器障害が生じ予後を悪化させるため、可能な限り早く決断し短時間で装着することが重要である。急性心筋梗塞で短時間で血行動態の破綻が予測される場合には、あらかじめ大腿動脈が触知可能なうちに動脈ルートを確保しておくことが望ましい。

PCPS装着中の抗凝固療法、通常はヘパリンを用いてACT (activated clotting time) で200~250秒を目標に維持する。ヘパリンコーティングされた回路ではACT150~200秒程度が推奨される機種もある。

PCPSの合併症として留意すべきは、下肢動脈の虚血があげられる。挿入側下肢の末梢側に血行障害をきたした場合は、細いカニューレを送血管刺入部より末梢側に挿入して送血管側枝に接続するなど末梢の血流を維持するなどの工夫が必要である。刺入部の出血に関しては外科的に止血したり、必要に応じて輸血を行う。PCPSは遠心ポンプを用いているため、循環血液量の変化により流量が変動する。適宜輸液や輸血を行い循環血液量を調節して脱血不良を起こさないように注意する。また、必要以上の補助流量は、左室後負荷を増大し、左室前負荷と後負荷のミスマッチを増大することとなる。特に自己心の駆出が弱い場合には肺水腫をきたす場合もある。自己の動脈圧波形を観察し、できるだけ自己心からの駆出を保つ形

で補助することが望ましい。膜型人工肺は長期間使用すると劣化が起るため酸素化が悪化し、酸素フラッシュが必要になることがある。そのため定期的に動脈血酸素分圧を計測し、低下が認められれば早期に膜型人工肺の交換を行う。また、血液が体外を循環するので、体外循環中に低体温となることがあり、体温管理も重要である。

左心補助人工心臓 (LVAS)

LVASは、左房または左室から脱血し、血液ポンプを用いて上行大動脈に送血することにより、左室のポンプ機能をほぼ100%代行できる補助循環装置である⁵⁾。システムとしては血液ポンプ、血液ポンプを駆動・制御するコンソール、および血液ポンプと心臓をつなぐ送・脱血管よりなる。現在わが国で急性心筋梗塞による心原性ショックに用いることができるシステムとしては、東洋紡績製国立循環器病センター型 (国循環型) と Abiomed社製BVS-5000がある (図2)。東洋紡績製国循環型は空気駆動ダイアフラム型で、1回拍出量70ml、最大拍出量7L/分である。装着方法は右側左房より心房にカフを装着して脱血する左房脱血方式と、左心室心尖部にカフを装着して脱血する左室心尖脱血方式がある。送血管は人工血管を介して上行大動脈に装着し、血液ポンプは上腹部に固定する (体外固定)。循環動態が安定すれば立位や座位もとれ、さらに歩行や自転車こぎなども可能であり、心臓移植待機者に年余にわたって使用されることがある。一方、BVS-5000は急性期に1~2週程度使用されることを想定して開発されており、チューブ型の血液ポンプは体から離れて設置される。心房にあたるコンプライアンスチャンバー (ブラダグと呼ばれる) と心室にあたる駆動チャンバー (血液チャンバーと呼ばれる) の2つのチャンバーが直列に配置されポリウレタン製人工弁が組み込まれており、左心系への循環補助は、右側左房または左室心尖部より脱血され、上行大動脈送血となる。プライミングボリュウムが大きく抗凝固療法は必須であり、ポンプ寿命が2週間と短い。落差脱血であり、操作が簡便なことが特徴である。流量は脱血の状態によって左右されるため、駆動回数・流量・ブラ

東洋紡製国循環型

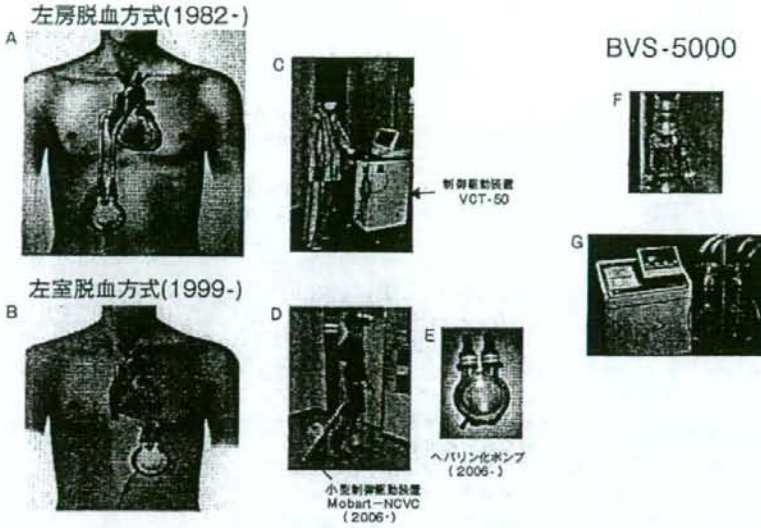


図2 左心補助人工心臓 (LVAS)

- A~E: 拍動流体外設置型 LVAS (東洋紡製国立循環器病センター型)
 A: 左房脱血方式装着図
 B: 左室脱血方式装着図
 C: 制御駆動装置 (VCT-50)
 D: 小型制御駆動装置 (Mobart-NCVC)
 E: 血液ポンプ
 F, G: BVS-5000

ダーの状態を観察しながら、血液ポンプの高さや循環血液量を調節する。最大拍出量は4L/分である。

LVASの装着により、ほぼ完全に左室前負荷(容量および圧負荷)が軽減され、自己の左室機能の改善が期待される。全身循環はほぼLVASによる拍出量に依存し、十分な補助が得られるため、臓器障害の改善や全身状態の安定が期待できる。LVASの拍出量は主に前負荷とシステムの駆出性能に依存する。前負荷は右心機能や肺血管抵抗、循環血液量で規定され、特に右心機能に依存するため自己の右心機能が極端に低下している場合には十分な拍出が得られないことがある。なお、内科的治療およびNO(一酸化窒素)吸入に反応し

ない高度右心不全例では、右房-主肺動脈間の右心補助人工心臓(RVAS)が必要となる。

急性心筋梗塞の心原性ショックの場合で、IABPやPCPSを含む内科治療に反応しない場合にLVASの適応となる。表1に補助人工心臓の適応基準を示すが、気絶心筋やハイパーネーションにより経時的に心機能の回復が期待できる急性心筋梗塞症例では積極的に適応を検討すべきである。装着のタイミングとしては、肝臓や腎臓などの重要臓器に不可逆な障害が発生する前に装着すべきであり、個々の症例によって異なるが、血清総ビリルビン<3mg/dl、血清クレアチニン<2mg/dlが目安である⁵⁾。また、LVASを装着しても高度呼吸障害を伴う場合には、呼吸補助として

表1 重症心不全患者に対する補助人工心臓の適応基準

1) 左心補助人工心臓	
内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全	
1) 血行動態	PCWP \geq 20 mmHg および 収縮期血圧 \leq 80 mmHg あるいは心係数 \leq 2.0
2) 副徴	1時間排尿 \leq 0.5 ml/kg SvO ₂ \leq 60% 臨床経過 急激な血行動態の変化 進行する腎機能障害* 進行する肝機能障害**
2) 右心補助人工心臓	
左心補助人工心臓駆動下において内科的治療およびNO（一酸化窒素）吸入に反応しない右心不全 （中等度以上の三尖弁逆流を伴う場合には三尖弁形成術を併用） CVP $<$ 18 mmHgでは、収縮期血圧 \leq 80 mmHg あるいは心係数 \leq 2.0	
3) 適用除外	
1) 回復不能な腎機能障害	
2) 回復不能な肝機能障害	
3) 呼吸不全（循環不全に伴うものは除く）	
4) 高度な血液障害（出血傾向など）	
5) 重症感染症	
6) インフォームドコンセントがとれない場合 （慢性心不全の急性増悪例）	

*：進行する腎機能障害の指標

BUN \geq 40 mg/dl および/あるいはクレアチニン \geq 2 mg/dl
1時間排尿 \leq 0.5 ml/kg（利尿剤の使用下）

**：進行する肝機能障害の指標

総ビリルビン \geq 2.0 mg/dl および/あるいはSGOT \geq 200 U/L

のPCPSを併用せざるを得なくなるため、肺水腫が高度になる前に装着すべきである。

LVAS装着中の抗凝固は東洋紡製国産型ではポンプ内の血栓を観察し、適宜ヘパリンあるいは低分子ヘパリンを増減する。1~2週間程度でワーファリンに移行し、最終的にはPT-INRにて3~4にコントロールする。また、外科的出血が安定してからは、アスピリンなどの抗血小板薬を併用する。BVS-5000の場合にはヘパリンを用いてコントロールする。ACTで200秒以上が推奨され、ポンプ流量が3L/分以下のときは300秒以上が目安となる。

心エコーなどにより自己心機能評価を行い、回復が得られればLVASからの離脱を考慮し、徐々にLVASの補助流量を減少させる。減少させすぎ

ると、ポンプ内に血栓を形成しやすくなり、血栓塞栓症のリスクが高くなるので最低流量に関しては注意を要する。心原性ショックを合併した急性心筋梗塞においては、諸臓器機能を含む全身状態が異なることもあり短期補助後の明確な離脱の基準はなく、個々の症例で判断するしかないのが現状である。経験的には流量を減量した時の動脈圧波形で自己心拍の波形が明確でありかつ十分な圧がある、大動脈弁の開放がしっかり得られる、左室心筋のシクニングが明確に得られた場合などは離脱に成功する可能性が高い⁶⁾。LVAS離脱後は必要に応じてIABPにて循環補助を行い、徐々に補助回数を減少し離脱をはかる。LVAS装着中の合併症は、外科的な問題として挿入部や創部の出血。内科的な問題としては主に血栓塞栓症と感