

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月20日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390396

研究課題名（和文） 心不全に対する埋め込み型補助人工心臓による社会復帰を目指した新たな治療法の導入

研究課題名（英文） Introduction of new strategy for end-stage heart failure by implantable ventricular assist device aiming to long-term-support with reintegration into society: Survey for the background and possible candidates.

研究代表者

松田 暉（MATSUDA HIKARU）

兵庫医療大学・学長

研究者番号：00028614

研究成果の概要（和文）：

我が国での末期的心不全への植え込み型補助心臓による社会復帰を目指した最終的治療（Life-Long-Support, LLS）の導入について、循環器内科医を中心に、意識調査とともに、これまで行われていない対象症例の背景について調査を行った。全体で LLS への関心は高く、導入にも好意的であった。対象となる症例群について、遡りと前向き調査を行い LLS の導入を検討する上で有用な臨床的情報が得られた。

研究成果の概要（英文）：

The treatment of end-stage heart failure by ventricular assist device has been remarkable, and final therapy, Life-Long-Support (LLS), instead of heart transplantation has been the matter of concern. This study was conducted to gather the basic information about cardiologists' attitude to LLS and also to search the profile of such patients that possibly become the candidates of LLS by retrospective and prospective fashion. This study was the first one in the setting of LLS in Japan.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総計	11,200,000	3,360,000	14,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：慢性心不全 心臓移植 補助人工心臓 destination-therapy 社会復帰

1. 研究開始当初の背景

高度の心不全、特に心筋症を母体とする慢性心不全に対しては、心臓移植の役割は依然として大きい。しかし、ドナーが限られること

や免疫抑制剤の服用という縛りもあり、人工心臓や再生医療への期待も高くなっている。最近登場してきた埋め込み型人工心臓（imp-VAD）は遠心ポンプないし軸流ポンプ

で小型化され、活動性にも優れ、在宅管理が出来るようになった。また耐久性にも優れていることから、米国等ではBTT(移植へのブリッジ)とは別のコンセプトで、心臓移植は適応しないで最終治療とするDT(Destination Therapy)が登場してきた。一方我が国では従来の治療では対応できない慢性心不全患者が比較的高齢者で増加しており、心臓移植が60歳未満で適応となることもあり、移植以外でQOLの高い社会復帰を目指した治療が求められるようになってきている。¹⁾ 今後の慢性心不全患者への治療体系の確立にはVADによる治療の導入も必要と考えるが、我々は末期的心不全患者への前向きな社会復帰を目指したimp-VAD適用を、DTのように最終治療ということではなく、心臓移植も将来的に否定しないで、社会復帰を主目的とした在宅管理でのLLS(Life-Long-Support)を考えた。しかし、かかる新しい治療体系を導入するには、まずその対象となる比較的高齢(60歳以上)の末期的慢性心不全患者の実態について把握する必要があるが、これまでかかる研究は行われていない。

2. 研究の目的

本邦でimp-VADによるLLS導入を考え、その予備調査として、循環器内科・外科医の末期的心不全患者へのVADによる治療の経験とLLSへの考えを知るとともに、比較的高齢の慢性心不全患者でVAD治療を要すると考えられる群の臨床的背景を明らかにし、もって社会復帰を目指したVADによるLLSを本邦で展開するための基礎的資料を収集することを目的とした。

3. 研究の方法

関連学会の協力のもと、主として循環器専門医を対象にLLSを導入するにあたっての意見と調査協力の有無を調査した後、遡って症例調査を行い、その結果を踏まえて前向き調査を多施設で進める。

① 循環器専門医習練施設対象にアンケート調査で、過去にLLSの対象となったと考えられる患者群の概略を把握すると共に、LLSへの意識調査を行う。

② 前向き調査として循環器基幹施設に絞り、心臓移植の適応とならない進行した慢性心不全患者について症例登録を行う。データベースを作成し、臨床的特徴、予後とそれに影響する因子などについて追跡調査を進める。

③ 海外の施設でVADの応用で実績を上げている先導的施設を訪問し、心不全治療におけるDTの現状を調査する。

4. 研究成果

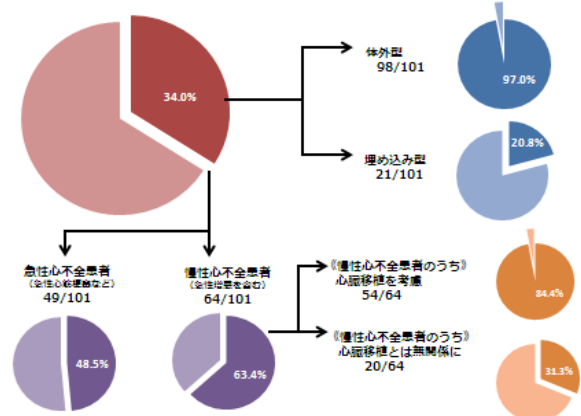
1) 循環器専門医に対するVADについての意

識調査: VAD治療の現状への理解についてのアンケートは総数585名に送り、297名から回答があった。その内容をまとめると、最近のVADの種類や適応について一部では理解はされているが、内科系の中では認識が乏しかった。過去5年間で自身の患者でVADの植え込みを経験したのは34%で体外式が殆どであるが、一部植え込み型も経験していた(21%)。慢性心不全への適用ではBTT以外にも使用していたという回答が31%あった。

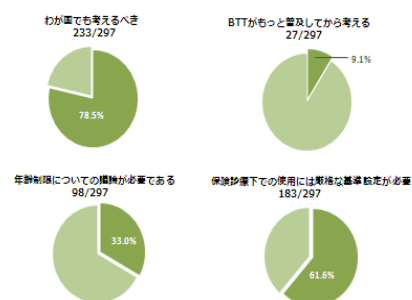
海外のDTについては75.8%が知っているとの回答で、必要と思うは88.6%であった。

我が国への在宅管理と社会復帰を目指したImp-VADの適用については、78%が考えるべきとしていた。以下、図参照(2010年第14回日本心不全学会発表²⁾)

【設問】過去5年の間で先生の関係する患者さんでVADを装着された経験はありますか? (回答数297)



【設問】BTT以外の長期在宅管理による社会復帰を目指したVADの適応について(海外のDTに拘らなくて) (複数回答可) (回答数297)



2) 逆のぼり症例調査:

この科研調査での症例の調査に参加できるとした122施設に、過去3年間、移植以外でVAD適応が考えられたか、振り返ってその可能性があった症例について調査を行った。

77施設から回答があり、総数123人の患者がその適応と考えられる時期があったことが判明した。その中から、本調査の対象となりうる

症例を 111 症例に絞って、臨床プロファイルを分析した。

その結果、疾患は心筋症が 79%、年齢は 16-78 歳(平均 55 歳)、VAD 装着 15% 生存 vs 死亡では 46/62 であった。心筋症の内訳では拡張型心筋症が 54%、虚血性心筋症が 19%、その他が 6% であった。VAD 装着の有無と予後では、VAD+ (N=17) での生存と死亡は、44% vs 56% で拮抗したが、VAD-(N=89) では生存 39% に対し死亡は 59% と後者が多い傾向にあった。

さらに、その中から 5 症例以上の記載があった施設を対象に、臨床経過等のデータを追加調査した。

予後までのデータが集まった症例 52 例について分析した。その結果、60 歳未満の 25 例と 60 歳以上の 27 例を比べると、生存している率は 20% および 33% と後者で高かった。また、現時点で心臓移植が対象とならない 60 歳以上の群で、心不全管理の可・不可で見ると、可(病態が安定している) 10 例、不可(病態が不安定) 17 例となり、生存は前者群に限られていた。両群の比較では、管理不可では、冠動脈疾患合併が多く(20 対 40%)、人工呼吸器装着、血清ビリルビン値、AST および ALT 値、で高い傾向にあった。一方、VT/VF の既往では死亡群が低かった。血清 BNP、左室 EF では差はなかった。このことから、心不全管理が困難になった症例は既に臓器不全が進行していることを表していた。

治療と予後では、管理可では心臓再同期療法 CRT、外科治療とも予後良好であったが、管理不可では外科治療が 7 例に行われているが、全て死亡していた。

3) 前向き症例調査: 多施設からの症例の情報収集においては倫理的および個人情報の管理が問題となり、まず研究責任施設として兵庫医療大学倫理審査委員会に申請し、平成 22 年 3 月に承認を得た。その後、それまで協力の意思があった施設に施設内倫理審査を依頼した。最終的に 22, 23 年度において 9 施設で施設内倫理委員会の承認が得られた。同時に、症例登録のデータベース(DB)を構築した。なお、研究分担施設から追加の症例(17 例)の仮登録があり、総数 49 例となった。以下に 23 年 3 月末までに登録された 32 症例の結果を示す。

① 症例のエントリークライテリアは、年齢 70 歳以下で、慢性心不全で入退院を繰り返しかつ心臓移植適応外の症例とした。

② 登録された症例は年齢では平均 61.7±9.8 歳、疾患では DCM が 56.3%、ICM が 18.8% であった。登録時の心不全の程度では、NYHA IV 度は 31%、III 度 40%、Stage-D が 40.6% であった。Intermacs Profile でみると、記載のあった 13 例では 1 が 2 例、2 が 1 例、3 が 1 例、4 以下が 9 例であった。血清 BNP 値で

は 23-2831 pg/ml であり、腎機能障害例が 33.3%、肝機能障害例が 6.7% であった。

③ 1-3 年の経過観察で、4 例が心不全死し、生存群(28)と死亡群(4)の比較では、年齢は 61.8 vs 64.7 歳で死亡群が高い傾向にあり、NYHA 分類(3.0 vs 3.5 度)、INTERMACS Profile (3.0 vs 3.2)、左室駆出率(27.8 vs 22.7%)、血清 BNP 値(534 vs 1849 pg/ml)、等で心不全進行の程度が強い傾向にあった。これらの分析は、コホートとしては数が少なく、経観察期間が短く、解析法も不十分であるが、現在の循環器専門病院での慢性心不全患者の管理において、心不全進行度は高いにも関わらず、内科治療で比較的安定した経過を取っている将来がかなり存在することが伺われる。しかし、その中で、3 年間で予後不良症例が約 10% 強出ていることより、今後かかる症例への適切な時期に imp-VAD による LLS が考慮される可能性があるかと推察される。

なお、データの詳細な分析は現在進行中である。

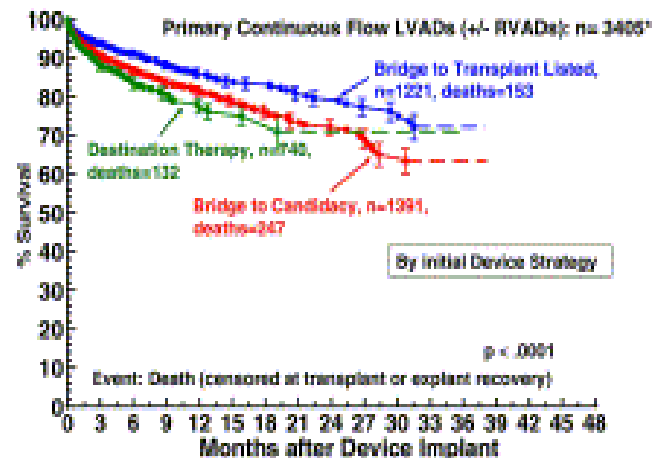
4) 海外での DT についての調査: 心臓移植、Destination Therapy において国際的にリーダーシップをとっている米国ニューヨーク市コロンビア大学医学部附属病院(Columbia University Medical Center)の中好文教授、およびピッツバーグ大学医学部附属病院

(Pittsburgh University Medical Center)の Kormos 教授を訪問し、心臓移植・補助人工心臓病棟での患者管理、DT の現状、等について意見交換と情報収集を行った。また、新しい小型デバイスの開発では、Jarvik Heart Inc の Dr. Jarvik を訪問した。コロンビア大学では HeartMate-II (HM-II) の DT としての認定施設であり、心臓移植とともに多数の症例の実績を持ち、DT で外来フォロー中の患者さんへのインタビューも出来た。当施設での DT プログラムについては、そのプロトコルを得る機会があったので、我が国への導入においては参考になると考える。ピッツバーグ大学医学部では Kormos 教授の指導の下、心臓移植のブリッジおよび DT 以外に種々に心不全患者への VAD の適応を行っていた。施設訪問時に HM-II の DT 認可(継続)のためのセミナーが行われていて、参加の機会があった。循環器内科医もこの講習を受ける必要があり、適応や患者管理などについて詳細な実物を見ながらの研修コースが行われていた。米国での DT 対応機種は保険で認可されているのは HM-II のみであるが、BTT を含め既に 2005 年以降 6000 例を超える植え込みの実績がある。最後に、現在米国で DT の治験の申請中である Jarvik2000 について、同社社長の Jarvik 博士と面談し、小型 imp-VAD

の今後と DT への適応について意見を交換した。

【考察】本邦では心臓移植が 2010 年の法改正（施行）とともにその数も増えつつあり、これまで 120 例ほどの心臓移植が行われ、その 8 割が VAD からの移植であった。即ち、BTT といえども現状の VAD は 2-3 年といった長期待機を余儀なくされ³⁾、期間だけで見ると DT が行われているという見方も出来る。しかし、在宅管理には程遠い状況であり、本邦で LLS を考える上では、imp-VAD の普及がまず求められる。循環器内科医の意識としてはかかる LLS のような治療戦略の導入に関心が高く、肯定的な回答が多かったことは、今後の調査や導入準備において、後押しになるのではないかと考える。また、重症心不全患者への積極的な治療を行う中で、内科治療や外科治療の限界も見えてきている。内科治療や CRT で比較的安定した管理が行えている症例もあるが、進行し臓器不全が現れてからの VAD の成績は不良であり、特に Intermacs Profile 1,2 ではその確率は少なくなる。本研究の遡り調査では症例の登録要件が明確でないため、その分析でもって何か結論的なことを導くことは困難であったが、60 歳以上の 27 例の情報は今後の LLS の適応要件やその時期についての参考資料となると期待される。本研究の主な目的である他施設参加の前向き調査については、対象となる年齢が 70 歳までとしたことや、VAD 治療が広く行われているという状況ではなく、最終的な参加施設は 10 施設と予想に比べ少なかった。それでも 50 例近い症例が集まったことは有意義であったと考える。特に、慢性心不全患者、特にステージ D に近くなった患者群に対しての予後調査は皆無であり、LLS ということではなく種々の情報を提供してくれると考える。また前向き調査を何らかの方法で数年継続できれば、興味ある結果が出る可能性があると考え。DT については Rose らの HM-XVE を用いた REMATCH 試験の成績が嚆矢であり、その結果米国で DT が保険適応となったことは有名である。⁴⁾ その成績は確かに内科治療に比べ生存率では優れていたが、2 年生存が 40%を下回っていた。その後、連続流 VAD が登場し、HM-II が DT の適応になりその数は飛躍的に増加している。最近の報告でも、Heat Mate-II（連続流 134 例）と Heat Mate XVE（拍動流 66 例）に分けた調査で、追跡期間は 2 年（2005 年 3 月～2007 年 5 月）で生存率では連続流 58%で出血、不整脈、再入院などの有害イベントが少なくなっている。⁵⁾ INTERMACS は米国 NIH が支援して、認可された補助人工心臓の臨床データベースへの登録を義務付け、

2005 年より開始されている。その最初の報告が 2008 年になされていて、それによると 2006-2007 年で 420 例の登録がなされている。⁶⁾ ここでは登録時の患者の状態を Intermacs Profile として 1 から 7 までに分類している。1 から 5 が NYHA の IV 度に相当する。適応別では、BTT が 123 例 と最も多いが、DT も 60 例と 15%程度を占めている。REMATCH 試験より合併症が少なく生存率も全体ではあるが 1 年で 56%と向上している。成績向上の背景には、連続流 VAD の利点、小型で耐久性に優れ活動性も高いこと、などが挙げられる。DT の適応についてはまだまだ議論があるが、INTERMACS Profile の 1 は適応外ではあるが、2-3 は適応範囲としている。一方、拍動型時代の経験から DT のリスクスコア (DTRS) が提唱されていて、その分析結果が連続流症例での分析が最近報告されている。この DTRS は、血小板数、血清アルブミン値、INR、血管拡張療法、平均肺動脈圧、AST などをスコア化し、その合計で、ハイリスク、中間リスク、低リスクに分けたものである。⁷⁾ INTERMACS の最新報告⁸⁾ では、2009-2011 年では連続流 VAD が殆どで、その数は 3405 例となっている。その中で BTT は 1221 例、DT 749 例で 21 年生存率でもあまり差はなく、



DT でほぼ 70%となっている (図参照⁸⁾)。

【まとめ】

我が国での末期的心不全への植え込み型 VAD による社会復帰を目指した LLS 治療の導入について循環器内科医を中心に、想定される症例について調査した。アンケート調査では多くは欧米で言う DT への関心は高く、導入にも好意的であった。対象となる可能性のある症例について、遡り調査と前向き調査を行った、前者で 52 例、後者では約 50 例が集まった。これらの集計から我が国における

LLS の導入について科学的根拠を出せるには至っていないが、今後の検討において貴重な資料となると考える。最後に、ご協力いただいた分担研究者ならびに調査に協力していただいた多くの施設に感謝いたします。

前向き調査参加施設（倫理委員会承認）：東京大学（循環器内科）、東京女子医科大学（心臓血管外科）、九州大学（循環器内科）、自治医科大学（循環器内科）、東宝塚さとう病院（心臓外科）、名古屋大学（心臓外科）、名古屋第二赤十字病院（心臓血管外科）、新潟大学（第一内科）、岐阜総合医療センター（心臓血管外科）、大阪大学（心臓血管外科）

【参考文献】

- 1) 松田 暉：日本における補助人工心臓—Destination Therapy への展望。呼吸と循環 2007；55:S19-21
- 2) Matsuda H, Morisawa T. Surveillance and prospective study for the candidates of Life-Long-Support by ventricular assist device in Japan. J Card Failure 2010;16:S17(abstract)
- 3) 日本心臓移植研究会ホームページ <http://www.jsht.jp/>
- 4) Rose EA, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001; 345(20):1435-43.
- 5) Leitz K et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. Circulation. 2007；116(5): 497-505.
- 6) Kirklin JK et al. INTERMACS data base for durable devices for circulatory support: First annual report. J Heart Lung Transplant 2008;27:1065-1072
- 7) Teuteberg JJ et al. Risk Assessment for Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: Does the Destination Therapy Risk Score Work? An Analysis of Over 1,000 Patients. J Am Coll Cardiol. 2012；Apr 11 (published online)
- 8) Kirklin JK, et al. The fourth INTERMACS annual report: 4000 implants and counting. J Heart Lung Transplant 2012;31:117-26

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔図書〕（計1件）

心臓移植、監修松田 暉、Springer Japan 2011, destination therapy への展望 (p357-359)

〔学会発表〕（計2件）

① 松田 暉 心不全治療の最前線、重症心不全への外科治療 神戸循環器理学療法研究会 2011年11月20日兵庫医療大学(神戸)

② Matsuda H, et al. Surveillance and prospective study for the candidates to Life-Long-Support by ventricular assist device. 第14回日本心不全学会 2010年10月8日（東京 京王プラザホテル）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 暉 (MATSUDA HIKARU)

兵庫医療大学 学長

研究者番号：00028614

(2) 研究分担者

和泉 徹 (IZUMI TOHRU)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：80143775

許 俊鋭 (KYO SHUNEI)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：30153232

中谷 武嗣 (NAKATANI TAKESHI)

国立循環器病センター・臓器移植部・部長

研究者番号：60155752

松宮 護郎 (MATSUMIYA GORO)

千葉大学・医学研究院・教授

研究者番号：20314312

磯部 光章 (ISOBE MITSUAKI)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・

教授

研究者番号：80176263

澤 芳樹 (SAWA YOSHIKI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00243220

森本 紳一郎 (MORIMOTO SHIN-ICHIRO)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：60101870

山崎 健二 (YAMAZAKI KENJI)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：30241087

平松 治彦 (HIRAMATSU HARUHIKO)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：40304125

森沢 知之 (MORISAWA TOMOYUKI)

兵庫医療大学・医療福祉学部・講師

研究者番号：80552512