重症心不全治療

要 旨

標準的な心不全治療によってもNYHA (New York Heart Association) III度から改善せず、頻回に入院を繰り返す重症心不全は治療抵抗性であり、予後不良である。重症心不全に対して予後改善効果が認められている治療は心臓移植のみであり、いかに心臓移植につなげるかが重要である。そのためには、強心薬をはじめとする薬物治療だけでは不十分であることが多く、補助人工心臓 (ventricular assist device : VAD) を中心とする補助循環の使用が重要な役割を果たす。

[日内会誌 109 : 232~239, 2020]

彦惣 俊吾

坂田 泰史

Key words 重症心不全, 補助循環, 補助人工心臓 (VAD), 心臓移植

はじめに

心不全は進行性の疾患であり、最初は症状が軽度且つ安定していても、多くの症例では次第に悪化して重症化する。具体的には、「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」(日本循環器学会・日本心不全学会, 2018年; 以下, 日本循環器学会ガイドライン)¹⁾において、治療抵抗性心不全として分類されているstage D (図1) が重症心不全に該当する。Stage Dは、年間概ね2回以上の心不全入院を繰り返し、標準的な薬物治療を行っても、NYHA (New York Heart Association) III度より改善しなくなる治療抵抗性の状態である。このstage Dの心不全に対して唯一予後改善効果が明らかなのは心臓移植であり、薬物治療で改善しない場合には、補助循環を使いつつ、心臓移植にいかにつなげるかが最も重要である。そこで、本稿では、薬物治療抵抗性の重症心不全症例に対する補助循

環を用いた治療と心臓移植について解説したい。

1. 重症心不全に対する補助循環を使用した治療

1) 補助循環の使用を検討する時期

日本循環器学会ガイドラインで推奨されている薬物治療・非薬物治療によっても心不全による組織低還流及びうっ血が改善しない場合には、補助循環によるサポートを検討する必要がある。補助循環を用いる場合には、サポートしている間に何らかの形により心機能回復の見込みがあるかどうか (原疾患が急性心筋炎や冬眠心筋の存在が推定される心筋梗塞である等)、心機能回復が見込めない場合には次取るべき方法 (例えば、心臓移植等) があるのかも含め、慎重に適応を検討する必要がある。もし、補助循環を用いても次の道筋が描けない場合に

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

Clinical Practice of Heart Failure in Reiwa Era. Topics : III. Treatment of heart failure ; 5. Therapeutics for patients with severe heart failure. Shungo Hikoso and Yasushi Sakata : Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 心不全のステージ分類とステージC、Dにおける治療方針（文献1より一部改変）

ACE：angiotensin-converting enzyme, ARB：angiotensin II receptor blocker, MRA：mineralocorticoid receptor antagonist, ICD：implantable cardioverter-defibrillator, CRT：cardiac resynchronization therapy

表1 INTERMACS分類、J-MACS分類によるprofile分類と補助循環の選択（文献1，8をもとに作成）

レベル	INTERMACS	J-MACS	補助循環適応決定までの時間	補助循環の種類
1	critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	時間単位	IABP, ECMO, Impella®, 体外設置型VAD
2	progressive decline	進行性の衰弱	日単位	IABP, PCPS, Impella®, 体外設置型VAD, 植込型VAD
3	stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	数週間単位	植込型VAD
4	resting symptoms	安静時症状	月単位	
5	exertion intolerant	運動不耐容		
6	exertion limited	軽労作可能状態		
7	advanced NYHA III	安定状態		

PCPS：percutaneous cardiopulmonary support

は、緩和医療を検討する必要がある。緩和医療については、別稿で解説があるため、そちらを参照いただきたい。

補助循環の導入時期については、INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 分類及びJ-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 分類を用いて判断することが一般的である（表1）。

2) 補助循環の種類と特徴

重症心不全に用いられる補助循環の種類及び特徴は、以下のとおりである。

(1) 大動脈内バルーンパンピング (IABP)

下行大動脈内に留置したバルーンを心拍に合わせて拡張・収縮させることにより、左心室の後負荷を軽減し、冠動脈血流を増加させる機器である。後負荷軽減により心拍出量増加を目指すものであるが、その補助能力は限定的であり、自己の心機能が著しく低下している状況で

は十分な効果は期待できない。また、心房細動や頻脈時にも使用が困難である。重症心不全患者を対象として、大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping : IABP) の効果を検討した研究はないが、急性心筋梗塞後の心原性ショックを対象とした研究では、IABPによる生命予後改善効果は認められなかったため²⁾、その使用が強く推奨される状況にはない。ただし、導入や管理が比較的容易であるため、重症心不全においては、自己心機能はある程度残存しているものの、強心薬だけでは十分な場合に一時的に用いられる。これで改善が得られない場合は、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) もしくは補助人工心臓 (ventricular assist device : VAD) への移行を検討する。

(2) ECMO

体内から脱血した血液を、膜型人工肺を通して酸素化し、再び体内に送血することで循環補助を行う機器である。下大静脈から脱血し、大腿動脈に送血することが一般的であり、送脱血管の太さによるが、最大7 l/分の補助が可能である。補助量としてはIABPよりも著明に多く、重症心原性ショックの状況でも必要な補助量を得られる。ECMOを用いたランダム化比較試験はほとんどないため、エビデンスは限定的であるが、心停止及び心原性ショックを対象としたメタアナリシスにおいて、ECMOを使用しない場合もしくはIABP単独使用と比較した場合の有用性が示されている³⁾。ECMOの問題点は、①出血、下肢阻血ならびに感染等の合併症が多い、②左室脱血ではないこと、及び下行大動脈に送血することから、左心室の前負荷の軽減は限定的で、後負荷はむしろ増加する方向に働くため、左心室の減負荷による機能回復や肺うっ血の改善を図ることが難しいという点が挙げられる。

(3) 循環補助用心内留置ポンプカテーテル (Impella®)

循環補助用心内留置ポンプカテーテル

(Impella®) は、カテーテル型の経皮的挿入可能な補助循環装置であり、内蔵している軸流ポンプにより左心室から脱血し、上行大動脈に送血することにより、全身への血流を補助する⁴⁾(図2)。左心室から脱血するため、左心室の前負荷を大きく減らす効果があり、逆に後負荷を増大させるECMOと大きく異なる点である。補助流量が2.5 l/分、3.7 l/分、5.0 l/分の製品があり、前2者は大腿動脈からシースでの挿入が可能であり、挿入の際に外科的処置が不要である。経皮的に低侵襲で留置可能なVADという特徴は、重症心不全に対する補助循環を用いた治療に適したものであり、心原性ショックに陥った重症心不全の治療をさらに改善させる可能性を持っている。ECMO+IABPでは、左室の減負荷が十分ではなく、逆に左室後負荷の増大により、著明な肺うっ血が出現し、全身状態の回復が得られにくく、その間に補助量の不足による多臓器不全、下肢阻血等の血管合併症ならびに出血等により不幸な転帰をたどることがしばしばあった。Impella®単独もしくはECMOとの併用により、低侵襲で全身灌流を確保しつつ、左室の減負荷を図ることが可能となり、重症心不全治療において大きなアドバンテージである。欧米からの報告では、Impella®を使用した約7割の症例で植込み型VADや心臓移植等の次のステップに進めることができたと報告されている⁵⁾。現在、米国において大規模なレジストリー研究が進行中であり、Impella®の重症心不全における有用性を示す大規模研究の結果が待たれるところである⁶⁾。

(4) 補助人工心臓 (VAD)

VADは、ポンプが体外にある体外設置型及び体内にある植込み型がある。また、補助する部位により、左心室から脱血し、大動脈に送血する左心補助人工心臓 (left ventricular assist device : LVAD) 及び右心室から脱血し、肺動脈に送血する右心補助人工心臓 (right ventricular assist device : RVAD) に分類される。経皮型VAD

図2 Impella®の概略

(Int J Angiol 28 : 118-123, 2019及びAbiomed社ホームページから許可を得て作成)

大腿動脈（もしくは鎖骨下動脈）から挿入し、先端を左心室内に留置する。左心室内から脱血した血液を上行大動脈に送血することにより全身への血液供給と左心室の減負荷を行う。

であるImpella®は耐久性が1～2週間しかないが、体外設置型VADは約30日（最長は3年）、植込み型VADは年単位での使用が可能であり、長期の補助循環が必要な症例に用いられる。

体外設置型は、体外のポンプやコンソールが大きく、送脱血管が皮膚を貫いているため、ADL (activities of daily living) が大きく限定され、常に入院管理が必要である。耐久性も基本的に月単位であることから、主に急性重症心不全の心機能回復もしくは心臓移植を目的とした植込み型VAD装着までの橋渡しに使用する。植込み型VADは、体外のコンソールとバッテリーが持ち運び可能なサイズであり、ADLは体外設置型より格段に向上し、植込み後に自宅退院も可能である。長期の使用が可能であるため、後述の心臓移植待機中の循環維持のために使用する。近年、海外では、心臓移植を前提としない永久使用 (destination therapy) も行われている⁷⁾。補助流量は最大10～20 l/分と非常に多く、装着後

に運動することも可能である。

VADの装着のタイミングは、基本的にINTERMACS分類に基づいて行う。profile 1は体外式VADの適応、profile 2～3が主として植込み型VADの適応とされているが、なるべく安定した時期に植込み型VADに移行する方が成績が良いため、profile 3で導入することが望ましいと考えられている。

植込み型VADの問題点は合併症である。遠隔期合併症として、装置の不具合、脳合併症（脳出血、脳梗塞）、感染、大動脈弁逆流ならびにVADポンプ機能不全（ポンプ内血栓）等がある。感染は、体外のコンソールと体内のポンプを結ぶドライラインが皮膚を貫いている部分に生じやすく、コントロールに難渋することが多い。また、大動脈弁逆流は、機序は不明であるが、大動脈弁の開閉が消失している症例に多いとされており、近年主流になっている定常流型VADで発生が多いとされている。発生すると、

表2 心臓移植の適応条件と除外条件

(日本循環器学会心臓移植委員会：心臓移植レシピエントの適応。 <http://www.j-circ.or.jp/hearttp/HTRecCriteria.html>から抜粋)

心臓移植の適応条件	
1. 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合	
a. 長期間またはくり返し入院治療を必要とする心不全	
b. β 遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHA 3度ないし4度から改善しない心不全	
c. 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例	
2. 年齢は65歳未満が望ましい	
3. 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること	
心臓移植の除外条件	
I. 絶対的除外条件	
a. 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害	
b. 活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む）	
c. 肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上）	
d. 薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む）	
e. 悪性腫瘍	
f. HIV（Human Immunodeficiency Virus）抗体陽性	
II. 相対的除外条件	
a. 腎機能障害、肝機能障害	
b. 活動性消化性潰瘍	
c. インスリン依存性糖尿病	
d. 精神神経症 （自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、何ら改善がみられない場合に除外条件となることがある）	
e. 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変	
f. 膠原病などの全身性疾患	

ACE：angiotensin-converting enzyme

左室拡張末期圧が上昇して肺うっ血を来したり、全身への血流が減少して運動耐容能の低下を来したりする等VADの効果を減弱させるため、大きな問題である。

2. 心臓移植

高度に心機能が低下し、あらゆる標準的治療を用いて最適化を行ってもNYHA III度から改善せず、頻回の心不全入院を繰り返す、その他の方法では救命困難な症例に対して心臓移植が考慮される。心臓移植は、stage Dの重症心不全に対する予後改善効果が明らかな唯一の治療法である。心臓移植の待機期間は非常に長期化して

おり、心不全が重症化した時点で早期に心臓移植の適応の可能性を念頭に置き、適切なタイミングで心臓移植実施施設にコンサルトしていただくことが重要である。

1) 心臓移植の適応とその評価・判定

心臓移植の主な適応条件と除外基準は表2に示すとおりである⁸⁾。この基準を参考に、①運動耐容能が低下した非可逆性の心機能障害を有しているかどうか、②心臓移植に耐え得る身体的状況にあるかどうか、③心臓移植に耐えられる社会環境にあるかという主に3点を検討し、心臓移植の適応の有無を判定する。心臓移植の適応判定は、移植実施施設での施設内検討と日

図3 我が国の心臓移植実施施設（文献8より）
黒字：成人移植実施施設，赤字：成人＋小児移植実施施設

本循環器学会の検討委員会による検討の二重審査で行っている。なお、移植実施施設は全国に10施設（2019年10月現在）である（図3）。適応判定のためには非常に多くの検討項目があり、必要な検査も多岐に亘っている。心筋生検を含めた精査により可逆的な心機能低下の原因の見落としがないことや、心臓移植以外の治療が十分に行われている、もしくは十分に検討されていることも重要なポイントであるため、早期から心臓移植を見越した患者管理を行うことが望ましい。しかし、経験が乏しい施設では必ずしも容易ではなく、そのため、心臓移植の適応があっても適応評価に至らない症例も多く存在すると考えられる。

2) 待機期間

2010年の改正臓器移植法施行後にドナー数は増加傾向となったが、移植待機患者数も年々増加しており、ドナー数は絶対的に不足してい

る。そのため、待機期間は長期化しており、2017年に心臓移植を受けた患者の平均は1,173日（213日～1,711日）と3年を超えている。一般的に心臓移植の適応となるような重症心不全患者の予後は1年生存率が50%程度であることを考えると、この待機期間は絶望的に長い。そのため、心臓移植適応と判定された症例は、基本的には植込み型VADを装着下で待機しており、2018年8月末の時点で心臓移植を受けられた患者の約95%にVADが装着されていたと報告されている⁹⁾。また、植込み型VADは、前述のとおり、状態が比較的安定しているINTERMACS profile 2～3で導入することを目指す。また、植込み型VAD装着後も、心機能の回復を促す、もしくはさらなる心機能障害の進行を防ぐために、 β 遮断薬等の心筋保護薬は最大限使用することが推奨されている。VAD自体が最も強力に心臓の減負荷をもたらすため、装着中に著明な心機能改善（reverse remodeling）が生じること

があり、その場合には、植込み型VADの離脱を行うことも検討する。

植込み型VADの出現により、待機期間中の状態を比較的安定して保てるようになってはいるが、それでも2017年11月までに登録された1,613人のうち、364人(22.5%)が待機中に亡くなっており⁹⁾、待機期間をいかに乗り切るかは非常に大きな問題である。

3) 移植後の成績と管理

国内で2017年8月までに心臓移植を受けた408人の生存率は、5年で92.5%、10年で89.1%、15年で85.1%であり⁹⁾、移植しない場合の1年間で50%以上という死亡率と比較すると、心臓移植により重症心不全患者の予後は劇的に改善する。国際心肺移植学会の統計では、2003年から2010年までに心臓移植を受けた14,021人の生存率は、5年で72.5%であり⁹⁾、我が国の生存率は国際平均と比較しても非常に良好である。心臓移植後の管理として、免疫抑制療法の継続(カルシニューリン阻害薬、核酸合成阻害薬ならびにステロイドによる3剤併用)及びそれに伴う感染症の予防が重要であり、移植後も厳重な服薬管理・自己管理が必要である。また、遠隔期に移植心冠動脈病変が発生し、無症候性の心筋虚血が生じて心機能低下の原因となることがある。移植後は心臓周囲が除神経されており、虚血が発生しても症状が出ないところが問題である。

4) 心臓移植の問題点と

その解消に向けた取り組み

これまで述べたとおり、心臓移植の効果は絶大であるが、ドナー数が絶対的に不足していることと、心臓移植が担当医の念頭にない、もしくは移植実施施設へのアクセスがないために適応検討までに至らないこと等が要因となり、心臓移植の恩恵を受けられる患者数が限られているという問題がある。

ドナー数の不足に対しては、2010年に法律が改正され、ドナーの対象となり得る範囲が拡大され、それにより一定数の増加を認めたが、未だ十分とは言えない。社会の脳死下臓器移植に対する認知・理解をさらに進める努力を続けると共に、臓器提供が可能な施設を増やす等の取り組みも必要であろう。

移植適応判定に至らない症例について、1つの試算として、60歳未満で心臓移植の適応となり得る患者は年間約400～500人程度とされており、新規に心臓移植適応評価で申請されるのは年間約150～200人程度であることから⁹⁾、残りの患者は移植の適応評価に至らずに亡くなっているものと考えられる。もちろん、これらの症例のなかには、心臓移植のハードルの高さ故に、移植適応判定にまで至らなかった症例も多く含まれている可能性もある。移植適応判定に至る患者数を増やすためには、移植実施施設へのアクセスを改善することと、移植適応評価の経験を積んだ医師を増やすことが有効であると考えられる。著者が所属する大阪大学では、全国の医療機関から心臓移植適応の判断に関するコンサルトを受けており、患者の重症度によっては往診で検討に伺うことも多い。また、心臓移植適応評価を含めた重症心不全診療の経験を持つ医師の養成を目的として、大阪大学の社会人教育プログラムとして、重症心不全・移植専攻医育成プログラムを開講しており、修了者には法律に基づいた大阪大学の修了証を発行している。

おわりに

重症心不全の予後改善は、現在のところ、心臓移植実施の可否にかかっていると言っても過言ではない。しかし、心臓移植はドナー数が限られているため、治療を受けられる症例数が極めて限られるという大きな限界がある。VADの永久使用等の新たな方策も検討されているが、重症心不全の病状・予後を改善し得る薬物療

法・非薬物療法の開発が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：彦惣俊吾；講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, 大塚製薬, 小野薬品工業, 第一三共, 田辺三菱製薬), 研究費・助成金 (アボットメディカルジャパン), 寄附金 (アボットメディカルジャパン, 大塚製薬, 第一三共, 田辺三菱製薬, バイオトロニックジャパン), 寄附講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン), 坂田泰史；講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, 大塚製薬, 小野薬品工業, 第一三共, 田辺三菱製薬), 研究費・助成金 (アボットメディカルジャパン), 寄附金 (アボットメディカルジャパン, 大塚製薬, 第一三共, 田辺三菱製薬, バイオトロニックジャパン), 寄附講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン)

文献

- 1) 日本循環器学会, 他：日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018.
- 2) Thiele H, et al : Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 367 : 1287–1296, 2012.
- 3) Ouweneel DM, et al : Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42 : 1922–1934, 2016.
- 4) Glazier JJ, Kaki A : The Impella device : historical background, clinical applications and future directions. *Int J Angiol* 28 : 118–123, 2019.
- 5) Hall SA, et al : Use of a percutaneous temporary circulatory support device as a bridge to decision during acute decompensation of advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 37 : 100–106, 2018.
- 6) Vetrovec GW, et al : The cVAD registry for percutaneous temporary hemodynamic support : a prospective registry of Impella mechanical circulatory support use in high-risk PCI, cardiogenic shock, and decompensated heart failure. *Am Heart J* 199 : 115–121, 2018.
- 7) Park SJ, et al : Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail* 5 : 241–248, 2012.
- 8) 日本循環器学会：2016年版 心臓移植に関する提言.
- 9) 日本移植学会：2018臓器移植ファクトブック.