

補助人工心臓の現状と小児人工心臓の今後の展望

小野 稔

東京大学心臓外科

Key words:

extracorporeal membrane oxygenation, ventricular assist device, heart transplantation, end-stage heart failure, cardiomyopathy

Present Status and Future Perspective of Pediatric Ventricular Assist Device

Minoru Ono

Department of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is a standard mechanical circulatory support in a pediatric patient with advanced heart failure. Difficulty in long-term support by ECMO prompted the introduction of a ventricular assist device (VAD) dedicated for children in Europe and the USA. Although adult-size VADs were used for this purpose in Japan due to the lack of availability of a pediatric VAD, this was not the case for small children less than 20 kg. Berlin Heart Excor, which comes in a variety of sizes, has been widely implanted in more than 800 pediatric patients with an estimated one-year survival of 70%. A revised organ transplantation law enabled us to perform pediatric heart transplantation in Japan. It is expected, however, that waiting period will be long and any VAD support will be mandatory to reach transplantation safely. In order to cope with this difficult situation, a clinical trial of Excor that is led by surgeons' group was initiated in December 2010 in Japan. Several pediatric implantable VADs are under development in Japan, as well as in the USA and Europe. The expeditious application of these devices is needed to allow children with advanced heart failure to be discharged home.

要 旨

小児における重症心不全に対する機械的循環補助はECMOが標準的である。しかし、ECMOによる長期補助は困難であるために、欧米を中心に小児用補助人工心臓の臨床応用が進められている。わが国では、小児用装置がないために成人用の体外式補助人工心臓を使用してきたが、体重20kg未満では容易ではない。Berlin Heart社のExcorは新生児から成人体格までのサイズが使用でき、すでに800例以上の装着が行われ、1年生存率で約70%を達成している。2010年7月に臓器移植法が改正され、わが国においても小児心臓移植が可能となった。しかし、待機期間が長期に及ぶことは免れず、補助人工心臓が不可欠になる。このような中、Excorの導入に向けた医師主導治験が開始された。早期の承認が期待される。わが国および欧米において、小児用植込み型補助人工心臓の研究開発が進行中である。成人と同じように小児においても自宅療養が可能なシステムの早期臨床導入が望まれる。

はじめに

成人の重症心不全の治療において薬物治療や心室同期療法が限界に達した場合、補助人工心臓治療が広く行われている。わが国においては、これまで体外式の補助人工心臓(ventricular assist device: VAD)のみが保険適応されていたが、2010年4月より国内技術で

開発されたEVAHEART(サンメディカル技術研究所、諏訪)およびDuraHeart(Terumo Heart Inc., MI, USA)の2種の植込み型VADが保険適応され、成人における重症心不全治療の新たな時代の幕開けとなった。

一方、小児においては、慢性心不全の急性増悪、開心術後低心拍出量症候群(LOS)、劇症型心筋炎などによる重症心不全に対する機械的循環補助にはECMO

2011年3月15日受付 別刷請求先: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
2011年4月6日受理 東京大学心臓外科 小野 稔

(extracorporeal membrane oxygenation)がゴールドスタンダードとなっている。短中期の心肺補助においては、ECMOも有効であることが多い。しかしECMOには、中長期の補助が困難である、人工呼吸器鎮静下にベッド上安静が必要である、抗凝固療法に伴って出血性合併症が起りやすいなどの短所がある。さらに、大動脈に送血することによって左室に対する後負荷を増加させるために、左心機能の回復にはやや不利になることがある。

VADは直接に左室(体心室)または左房から脱血して大動脈に送血するために、前負荷と後負荷の両者を軽減できるという特徴を有している。成人においてはVADの装着による予後の改善効果、心臓移植への到達率の向上が数多く報告されている。特に植込み型VADの導入はVADを装着したまま自宅療養ができることを可能とし、重症心不全患者のQOL(quality of life)の向上に大きく貢献している。小児においても、心臓移植の橋渡しとして機械的循環補助を行うと、待機期間中の死亡が減少し、臓器利用効率が改善することが示されている¹⁾。劇症型心筋炎や開心術後LOSなどにおける心機能回復にも、機械的補助は極めて有用である。本稿では、小児におけるわが国のVADの現状と、欧米を中心に進められている新しいVADの展望について述べる。

わが国におけるVADの現状

小児においても一定の体格を有していれば(体表面積 1.4 m^2 以上)、植込み型成人用VADを装着することが可能である。体格が小さい場合には体外式VADを使用せざるを得ないが、可能な最小の体格は体重 $20\sim 25\text{ kg}$ である。わが国においては、これまで保険適応されていた長期使用が可能なVADがニプロ東洋紡型(ニプロ株式会社、大阪：以下、ニプロ型)であるという事情があり、小児におけるVAD装着もニプロ型に限定されていた。

厚生労働省循環器病委託研究「小児重症心不全の治療成績向上のための機械的循環補助手段に関する総合的研究」において、2009年1月までにわが国で行われた15歳以下の小児に対するVAD装着のアンケート調査結果が発表された²⁾。それによると、2009年1月までに24例のVAD装着が行われた。年齢は平均9.6歳(最年少：3歳)、身長は平均 145 cm ($100\sim 175\text{ cm}$)、体重は平均 35.4 kg ($16.2\sim 61.3\text{ kg}$)、体表面積は平均 1.20 m^2 ($0.66\sim 1.66\text{ m}^2$)であった。原疾患は、拡張型心筋症15例、心筋炎後心筋症3例、その他心筋症3例、その他3例であった。術前循環補助として、ECMO/

PCPS(percutaneous cardiopulmonary support)が10例に、IABPが8例に行われ、19例が人工呼吸器管理を受けていた。使用された装置は22例でニプロ型VAD、1例で体外式のBVS 5000(Abiomed Inc., MA, USA)、成人体型の1例において植込み型であるHeartMate I(Thoratec Corporation, CA, USA)が装着された。補助期間は平均279日($28\sim 743$ 日)と長期補助が行われていた。転帰は、13例が心臓移植を受けることが可能であったが、15歳という臓器移植法旧法のドナー年齢制限のために12例は海外渡航移植であった。回復離脱生存が3例、補助継続が3例、死亡5例であった。

ニプロ型VADは従来3種類のポンプサイズ(20 cc 、 40 cc 、 70 cc)を含めて開発され、製造販売承認まで受けているが、現在臨床使用されているのは 70 cc の成人用だけである。小児の重症心不全治療における需要の拡大に伴って、現在 20 cc と 40 cc の中間サイズである 30 cc ポンプの性能試験が実施されている³⁾。成人用 70 cc ポンプがどの程度の体格まで装着可能かについては明らかではないが、われわれの経験からは体重 $20\sim 25\text{ kg}$ 、体表面積 $0.8\sim 1.0\text{ m}^2$ までは可能と考えられる。

しかしながら、Berlin Heart社のExcorの項目で後述するように、体重 15 kg 以下の小児のVADの需要はこれより体格の大きい小児よりもむしろ高いのが世界の現状である。わが国においては2010年7月から臓器移植法改正案が施行されて、国内における小児心臓移植が可能となった。しかし、ドナーの数が直ちに増加する可能性は少なく、長期の移植待機が必要となることは確実である。このため、体格の小さな小児に対する補助を可能にする目的で、2010年6月に早期導入が必要な医療ニーズの高い医療機器としてExcorが選定された。

これを受けて、Excorのわが国への導入に関する協議が行われ、2010年12月に医師主導治験が開始されることになった。参加予定施設は、小児心臓移植実施施設である東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センター病院の3施設である。2011年度中に治験計画が確定する予定である。

東京大学心臓外科における取り組み

次に、東京大学心臓外科における体格の小さな患者に対するVAD治療の成績について紹介する。東京大学では2002年4月から2011年2月までに71例のVAD治療を経験した。最少年齢は10歳であった。小児は6例で、年齢は10歳と13歳が各1例、11歳と16歳が各2例であった。71例を体表面積 1.4 m^2 以上

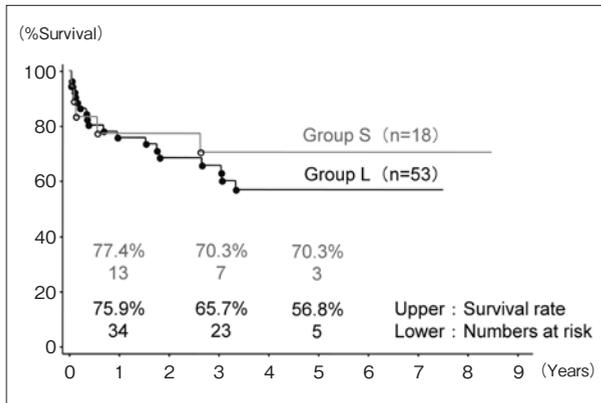


Fig. 1 Survivals after VAD implantation divided by body surface area. Group S includes patients <math>< 1.4 \text{ m}^2</math>, and Group L includes those $\geq 1.4 \text{ m}^2$

の53例(L群)と 1.4 m^2 未満の18例(S群)に分けて検討した。S群の最小体格は10歳および11歳児の 1.0 m^2 であった。L群のうち43例にはニプロ型VAD、10例は各種植込み型VADが使用された。S群では成人1例(体表面積 1.38 m^2)でJarvik 2000を装着した以外はすべてニプロ型VADが使用された。全死亡をエンドポイントとして、Kaplan-Meier法で遠隔生存率を検討すると、1, 3, 5年生存率はL群で75.9%, 65.7%, 56.8%, S群で77.4%, 70.3%, 70.3%であり、両群で有意差はみられなかった(Fig. 1)。6例の小児の転帰については、4例が平均280日(200~361日)のVAD補助で米国において渡航移植を受け、全例復学を果たしている。1例が補助継続中で、1例が死亡した。6例のうち3例はBiVADとなり、うち2例はRVADの離脱に成功し、1例は200日のBiVADのままで心臓移植を受けた。

小児におけるVAD開発

小児におけるVADを開発するにあたり、いくつかの小児特有の問題点を考慮に入れなければならない^{4,5)}。まず、新生児から思春期まで体格の成長があり、体格に見合ったサイズを揃える必要がある。同時に、1年以上の長期にわたってVADを使用する場合には、成長に伴って循環補助量を増加させることを念頭に置かなければならない。体格の小さな小児に合う小型ポンプを設計する場合、単純に成人用のVADを縮小するだけでは十分でない。また、複雑心奇形と伴う先天性心疾患を適応に入れることになると、さまざまな解剖学的位置関係のバリエーション(心室位、大血管位、心臓の胸郭位置)に対応する必要性が出てくる。小児の重症心不全の場合には右心不全の合併も多く、両心



Fig. 2 Berlin Heart Excor pediatric pump (10 cc)

不全の形態を取ることが少なからずあり、左心補助、右心補助、両心補助のすべてに対応可能なシステムが要求される。

以下に現在世界で臨床使用されているVADについて概説し、続いて開発中のVADについて紹介する。特にBerlin Heart Excorについては欧米における報告が近年増加しており、その一部を紹介する。

Excor

ドイツBerlin Heart社(Berlin Heart GmbH, Berlin, Germany)製のExcorは、新生児から10歳代までの小児における補助を可能としているポンプである(Fig. 2)。ニプロ型VADと同じ体外式空気駆動ダイアフラム型で、成人用以外に小児用として10 cc, 25 cc, 30 cc, 50 cc, 60 ccの5種類のポンプサイズを揃えている。成人用が適応しにくい体格の小児に使用する10~30 ccポンプは、体重3~9 kg, 10~20 kg, 20~27 kgを適応としている。小さな機械弁がないために、流入・流出弁にポリウレタン製の三葉弁を使用している。1990年より臨床使用が開始され、2010年10月に800例の植込みを達成した⁶⁾。2010年6月に発表された759例については症例の詳細を知ることができる。装着患者の年齢は生後2日~17歳で、平均5歳、中間値2歳であった。年齢分布と体重分布をFig. 3に示す。LVADが422例(56%)、RVADが8例(1%)、BiVADが329例(43%)とBiVADの比率が高い。適応疾患では、拡張型心筋症が49%、先天性心疾患が21%、心筋炎が13%、拘束型心筋症3%、開心術後LOSが2%、その他12%であった。補助は最長902日に及び、平均は72.5日であった。Berlin Heart社から毎年発表されている平均補助期間は年々延びてきている。植込み

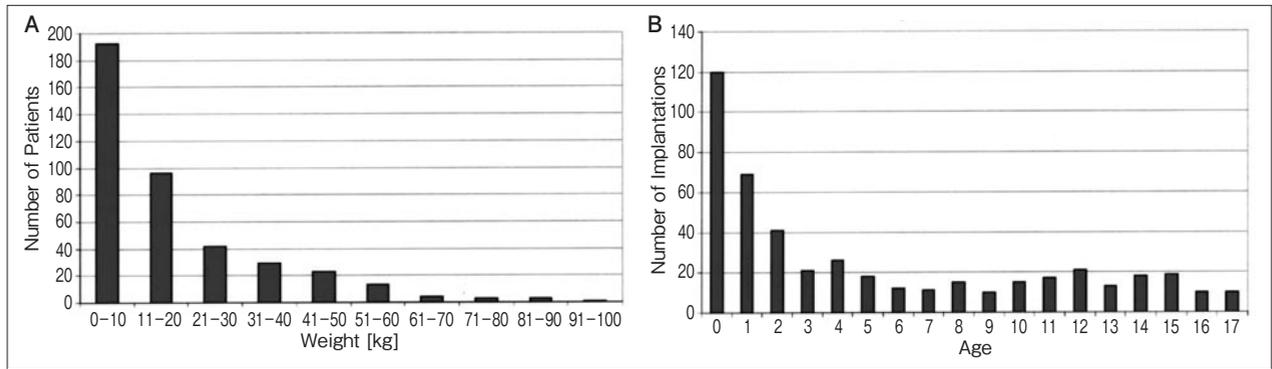


Fig. 3 Weight (A) and age (B) distribution of patients with Excor implantation. Data were provided by Berlin Heart company

後の予後は、拡張型心筋症・拘束型心筋症・心筋炎では120日生存率で70～80%、複雑心奇形で120日生存率は50%程度であった。ヨーロッパで主に使用されてきたが、現在では世界32カ国で臨床応用されている。米国においては、体表面積<0.7m²と0.7～1.5m²の2つのコホートを設けた治験が行われ、すでに食品医薬品局(FDA)にデータが提出され、審査が進行中である。

ドイツ心臓病センターにおける20年にわたるExcorの小児植込み経験が報告された⁷⁾。94例を1990年から2001年の前期45例と2002年から2009年4月

Table 1 INTERMACS profile (heart failure severity for which VAD implantation is considered)

Profile 1: Critical cardiogenic shock
Profile 2: Progressive decline
Profile 3: Stable but inotrope dependent
Profile 4: Resting symptoms
Profile 5: Exertion intolerant
Profile 6: Exertion limited
Profile 7: Advanced NYHA III

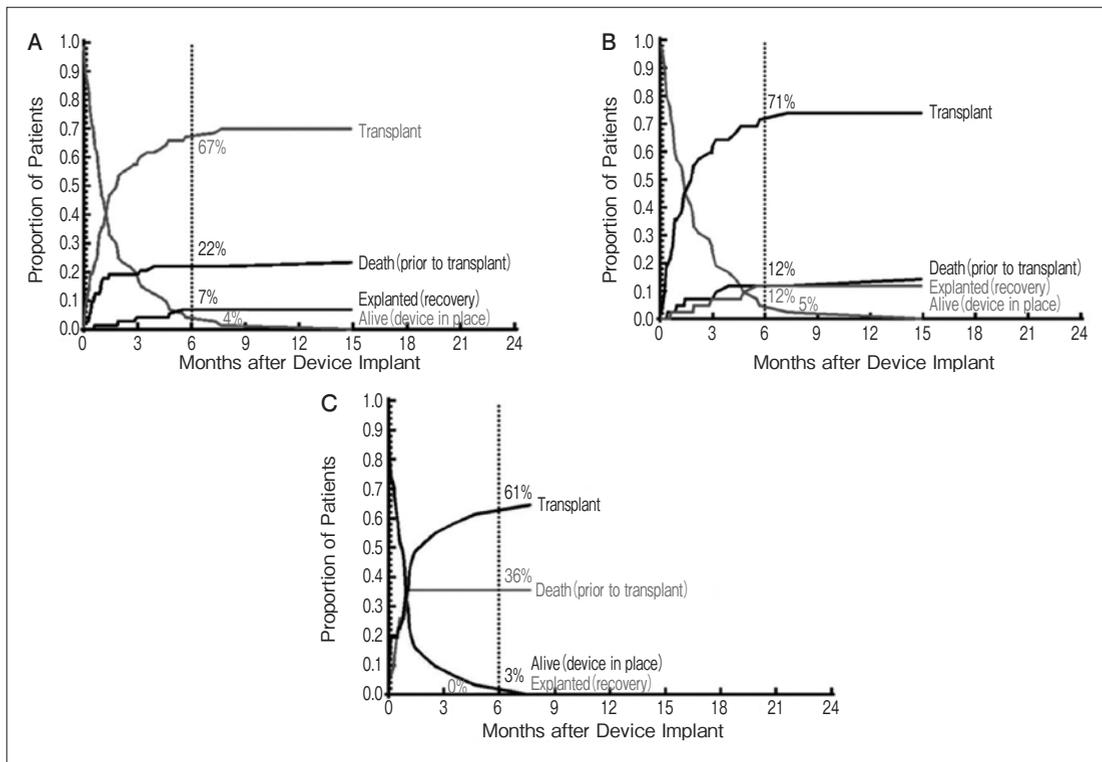


Fig. 4 Outcomes analysis for the entire cohort (A). Outcomes analysis for LVAD only cohort (B). Outcomes analysis of BiVAD cohort (C). Note that death rate is much lower at 6 month in LVAD only cohort. (From reference 8)

までの後期 49 例に分けて比較検討している。全体を通じた疾患の内訳は、拡張型心筋症 40 例(43%)、心筋炎 16 例(17%)、開心術後 LOS 15 例(16%)、先天性心疾患 14 例(15%)などであった。2001 年以降は血液接触面がヘパリン処理されたシステムが導入された。体格に関しては早期では、平均年齢 7 歳(0～17 歳)、体重 22 kg(2.2～115 kg)で、後期の 6 歳(0～17 歳)、19 kg(3.6～80 kg)と差がなかった。装着前、人工呼吸器管理は後期で有意に少なく(前期：後期 = 58%：27%)、腎機能が後期で有意に良好であった(前期：後期 = 1.19：0.70 mg/dl)。また、心肺蘇生の割合も後期で低い傾向であった(前期：後期 = 44%：29%)。つまり、後期の方がより安定した術前状態で装着する傾向にあり、その結果、後期で BiVAD が有意に少なく(前期：後期 = 67%：22%)、補助期間も有意に長期となっていた(前期：後期 = 10 日[0～110 日]：40 日[0～420 日])。特記すべきことは、前後期を通じてポンプ構成品や駆動システムに致命的な不具合がなかったことである。後期 49 例の転帰は、回復離脱 11 例、心臓移植 23 例、補助継続 1 例、死亡 14 例と、生存率 71%であった。特に 1 歳未満 15 例では 93%(前期 17%)という高い生存率であった。

2000 年から 2007 年 5 月まで米国では 97 例の装着が行われた。このうちデータの提供があった 17 施設 73 例についての解析が報告された⁸⁾。年齢および体重の中間値は 2.1 歳(12 日～17.8 歳)、11 kg(3～87.6 kg)であった。疾患の内訳は、拡張型心筋症 42 例(58%)、先天性心疾患 19 例(26%)、心筋炎 7 例(10%)などであった。装着前状態は、重症心原性ショック (INTERMACS⁹⁾ profile 1)が 38 例(52%)と多く、profile 2 (progressive decline)は 33 例(45%)、残りが profile 3 以下であった (Table 1)。装着前には人工呼吸器管理が 53 例(73%)で行われ、ECMO からの移行は 22 例(30%)で、カテコラミン依存が 48 例(70%)であった。LVAD が 42 例(57%)に行われ、BiVAD は 31 例(43%)であった。転帰については、1.6 カ月の補助(1 日～7.7 カ月)で心臓移植に 51 例(70%)の症例が到達し、3.1 カ月(19 日～5.5 カ月)の補助の後に 5 例(7%)の症例で回復離脱が可能であった。残りの 17 例(23%)は 1.8 カ月(0 日～14.9 カ月)の補助中に非離脱死亡したが、56 例(77%)が生存する優れた成績であった。装着後 6 カ月の時点での転帰は、67%が心臓移植に到達し、7%が回復離脱し、4%が補助継続中で、22%が死亡という結果であった (Fig. 4)。これを LVAD と BiVAD に分けて解析すると、6 カ月時点での死亡は LVAD 群で 12%に対して BiVAD 群で 36%と有意に不良であった。

その他現在使用されている小児用 VAD

1. MicroMed DeBakey VAD Child⁶⁾

DeBakey VAD Child (MicroMed Cardiovascular Inc., TX) は米国 FDA で最も早く小児への使用が許可された。2004 年 2 月に FDA から人道的な理由 (Humanitarian Device Exemption) で 5～16 kg で体表面積 0.7～1.5 m² の心臓移植登録をしている小児に使用が許可された。成人型の DeBakey VAD とポンプ本体(7.1 × 3.0 cm, 92 g)は同一であるが、小児への植込みが可能となるように inflow と outflow カニューレが細く変更され、inflow カニューレとポンプ本体の接続角が大きくなっている。Heart Assist 5 と呼ばれる改良型がヨーロッパで認可を受けた。流量計が設置されていて、補助量をリアルタイムに実測することが可能である。体重 18 kg まで植込みが可能である (Fig. 5)。

2. Medos VAD⁷⁾

ドイツ Medos 社 (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Germany) 製の補助人工心臓で、1994 年に臨床導入され、ヨーロッパで主に使用されている。Berlin Heart ポンプと同様の体外式空気駆動型 VAD でポリウレタンの人工弁を備えている。小児用ポンプには左心用に 10 ml と 25 ml、右心用に 9 ml と 22.5 ml の 2 種類あり、専用のカニューレがある。現在のシステムは VAD III と呼ばれている。左心、右心および両心補助を可能としている。

小児用 VAD の開発

米国の国立心臓呼吸器血液研究所 (The National Heart, Lung, and Blood Institute: NHLBI) は 2004 年に小児循環補助プログラムを開始し、5 機種の新しい機器開発をサポートすることを決定した²⁾。これらの開発状況を受けて、最終的にこの中の 3 種類の循環補助装置 (2 種類の VAD および 1 種類の ECMO) が小児用ポンプ PumpKIN (Pumps for Kids, Infants, and Neonates) プログラムとしてさらに開発を進めるべき機種として 2010 年初頭に採用された⁸⁾。4 年間で前臨床試験を完了して、臨床治験を行うことが目標として設定されている。PumpKIN プログラムに選ばれた開発中の 2 機種の VAD について概要を述べる。

1. PediaFlow VAD⁹⁾

PediaFlow VAD は、植込み型の磁気浮上型ポンプである (Fig. 6)。拍動流・連続流をとにも可能としている。ピッツバーグ大学とワールドハート社が中心となって

開発が進められ、第3世代モデル PF3 の前臨床試験が進行している。重量 50 g、大きさは単3電池程度で、新生児から2歳児(体重3~15 kg)を対象としている。補助流量は0.3~1.5 L/分で、左上腹部に植込み、1本のドライラインが皮膚を貫通するのみである。センサーによる流量コントロールを備え、bridge-to-recovery も視野に入れている。通常は、左室心尖部脱血、上行大動脈送血となるが、右心系にも植込み可能で、両心補助も可能としている。

2. Pediatric Jarvik 2000¹⁰⁾

成人用に開発された軸流ポンプである Jarvik 2000 の300例以上に及ぶ装着経験に基づいて、Jarvik Heart社とメリーランド大学を中心として2種類のサイズの植込み型ポンプが設計されている(Fig. 7)。小児サイズは重量35 g、長さ59 mm、直径18 mmで、15~25 kgの小児を対象として、1~2.5 L/分の補助が可能である。乳児サイズは重量12 g、長さ38 mm、直径10 mmで、3~15 kgの小児を対象として設計されている。いずれも、成人用のポンプの単なる小型化ではなく、インペラのデザインが一新されている。軸受は円錐状セラミックとして、さらに血栓抑制のために軸受形式を成人モデルとともに改良した(cone bearing)。また、抗血栓性の向上のためにポンプ全体をダイヤモンドでコーティングする技術を導入した。小児サイズポンプの開発が進み、前臨床試験の結果が報告されている。子羊6頭に10 mmのグラフトを使用して装着した。2カ月以上の補助を行った3頭では溶血もなく、ポンプ本体・心臓内には血栓形成がなく、剖検で塞栓症もみられなかった。ヨーロッパにおいて臨床治験を準備中である。

3. その他開発中の VAD

上記以外にも多くの VAD が開発段階にある。わが国においては、三菱重工製の小型軸流ポンプが NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構)の「次世代型高機能血液ポンプシステムの研究開発」機種に選定された。第3世代動圧浮上方式を採用し、成人のみならず、小児における補助を目指している。米国では、Pediatric Ventricular Assist Device (PVAD), PediPump, PedVAD, Syncardia, CentriMag Pediatric, Circulite Pediatric, Impella Pediatric Pump, UltraMag Pediatric などが開発のさまざまな段階にある。

おわりに

小児重症心不全に対する VAD 治療の現状と将来展

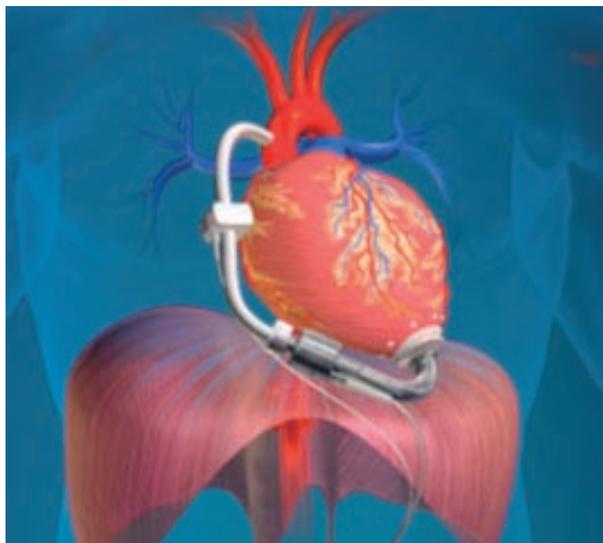


Fig. 5 Heart Assist 5



Fig. 6 PediaFlow VAD



Fig. 7 Jarvik 2000. From left to right: adult size, child size and infant size

望について述べた。2010年7月に臓器移植法が改正され、悲願であった国内における小児の心臓移植の道がついに開かれた。わが国においても、小児用VAD、さらには病院外で長期補助が可能なVADの採用・臨床使用が望まれる。

【参考文献】

- 1) Goldman AP, Cassidy J, deLeval M, et al: The waiting game: bridging to pediatric heart transplantation. *Lancet* 2003; **362**: 1967-1970
- 2) 厚生労働省循環器病委託研究「小児重症心不全の治療成績向上のための機械的循環補助手段に関する総合的研究」: 主任研究者 八木原俊克
- 3) 第39回人工心臓と補助循環懇話会抄録集, 2011年2月鳥取
- 4) Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, et al: The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. *Circulation* 2006; **113**: 147-155
- 5) Pauliks L B, Undar A: New devices for pediatric mechanical circulatory support. *Curr Opin Cardiol* 2008; **23**: 91-96
- 6) Berlin Heart 社ホームページ: <http://www.berlinheart.de/index.php/home>, accessed March 10, 2011
- 7) Hetzer R, Potapov EV, Alexi-Meskishvili V, et al: Single-center experience with treatment of cardiogenic shock in children by pediatric ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 616-623
- 8) Morales DLS, Almond CSD, Jaquiss RDB, et al: Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: The initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 1-8
- 9) Fitzpatrick JA III, Woo YJ: Mechanical circulatory assistance. *Circ J* 2011; **74**: 38-46
- 10) Padalino MA, Ohye RG, Chang AC, et al: Bridge to transplant using the MicroMed DeBakey ventricular Assist Device in a child with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 1118-1121
- 11) Medos 社ホームページ: <http://www.medos-ag.com>, accessed March 10, 2011
- 12) NIH ホームページ: <http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2689>: NIH News, accessed March 11, 2011
- 13) Vandenberghe S, Dur O, Lara M, et al: Pulsatile in vitro simulation of the pediatric univentricular circulation for evaluation of cardiopulmonary assist scenarios. *Artif Organs* 2009; **33**: 967-976
- 14) Chopski SG, Throckmorton A: Pediatric circulatory support: current strategies and future directions. *Biventricular and univentricular mechanical assistance. ASAIO J* 2008; **54**: 491-497
- 15) Gibber M, Wu ZJ, Chang WB, et al: In Vivo experience of the child-size pediatric Jarvik 2000 Heart: Update: *ASAIO J* 2010; **56**: 369-376