

Review

【「小児重症心不全治療の現状と将来」シリーズ】

小児における機械的循環補助の現状と展望： Berlin Heart EXCOR を中心に

市川 肇

国立循環器病研究センター小児心臓外科

Present and Future Status of Pediatric Mechanical Circulatory Support

Hajime Ichikawa

Pediatric Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

The treatment of end-stage heart failure in adults has been improved with medical and device therapies, including mechanical circulatory support (MCS). However, there was no effective MCS device until the Berlin Heart EXCOR was introduced in clinical settings. In this article, the currently available MCS devices for the pediatric population and their future prospects are discussed.

Keywords: Berlin Heart, Jarvik, heart transplantation, ECMO, EXCOR

成人の LVAD（左室補助人工心臓）療法は心不全の非薬物療法、Bridge to transplantation として確立した治療法となり、米国ではすでに一万例以上、本邦でも 2010 年 9 月の JMACS（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）設立以来その登録数は 700 例を超している。世界的には Berlin Heart 社製の EXCOR が小児の重症心不全患者 1,800 例以上に対し使用されており、それまでの最終治療であった ECMO に比し有意に良好な成績を上げている。本邦でも医師主導治験を経て 2015 年 8 月より本邦でも保険償還されたが、極端な小児心臓移植ドナー不足という背景から米国のように普及したとはいえない。このような現状から小児でも長期間の待機を安全に自宅で行える小児用埋め込み型が左室補助人工心臓の開発が待ち望まれている。

はじめに

心不全の薬物療法の発達によって拡張型心筋症患者の治療は 20 年前と比較して格段の進歩を遂げている。しかしながらいまだに薬物療法では救命し得ない症例も多数存在し、小児心臓移植のほとんどない本邦では渡航移植に頼っているのが現状である。成人ではもはや確立された治療体系である補助循環、左心補助人工心臓が小児例においてこそ移植あるいは回復へのブリッジのために必要である。もともとドナーの少ない小児にこそ待機期間を安全に過ごすための機械的循

環補助法は必須と言えるが、成人用に比して大きく開発が遅れており、過去には成人用の体外式左室補助人工心臓が小児に使用されその成績は芳しいものではなかった。Berlin Heart EXCOR の登場によりその成績は向上したが、成人用埋め込み型のように QOL を保てるデバイスはいまだに存在しない。本稿では小児用左室補助人工心臓のこれまでの経緯と将来展望について述べる。

歴史と現状

小児に対する左室補助人工心臓による治療の歴史は、本来成人向けに開発されたデバイスをティーンエージャーやそれより若い、やや体格の大きい小児に流用していた経緯があるが、その成績は惨憺たるものであった。また仮にうまくいっても管理に大きな労力を要することが報告されている¹⁾。米国における小児心臓移植データベースの報告では²⁾ 14歳以上では6か月生存は成人用 LVAD の使用で 90%以上とされていたが、10歳以上では 38%と到底満足できない成績であった。唯一使用できた ECMO に関しても、全米での心不全入院の大規模調査において、死亡のリスクは腎不全と ECMO の使用と報告されており^{3,4)}、長期生存を得るためには小児用 LVAD の開発が必要であると考えられていた。

デバイス各論

1. Berlin Heart

1991年にドイツで臨床に導入され1996年にヨーロッパでは承認されていてすでに20年以上の歴史のある機器である。アメリカでの使用は2000年に人道的使用 (compassionate exemption) があり、2009年にカナダで、2011年にやっとアメリカでFDAの認可を取得した。その後は急速に使用数が増加し、今や北米とヨーロッパで1,700例以上の臨床使用があり、その成績はECMOと比較して補助期間は長く、生存率、移植到達率とも有意に良好である^{5,6)}。このデバイスは、患者の体重に応じたサイズが取り揃えられていることが特徴で、移植待機期間の長期化により乳幼児が成長することでポンプサイズも各種取り揃えられていて、最新では15mLが追加⁷⁾されたことにより10, 15, 25, 30, 50, 60mLの体外式ポンプが選択でき、これをIKUSというドライバと組み合わせて用いる (図1)。しかしながら実臨床では成人用埋め込み型

LVADの普及により大きなサイズが使われることはほとんどないと言ってよく、実質上小児専用のVADである。

米国の承認以前2000～2007年の間に埋め込まれた73例の臨床成績の分析からは両心VADの使用、低体重などが死亡のリスクファクターとされた⁸⁾。米国承認前の2007年から2010年の207例のデータからは、平均サポート期間は40日で12か月の生存率は75%であり、64%が移植に到達、6%が離脱、5%がon deviceと報告されている⁹⁾。

Jaquissらが2011年の米国でのFDA承認後にIDE (investigational device exemption) 群と承認後患者群の全295症例で承認前後を比較した報告では、承認後にはより条件の悪い患者に装着しているにもかかわらず、心臓移植到達率、離脱生存率においては軽度悪化しているものの大きな差はなく、有用な治療方法であることが証明されている¹⁰⁾。しかしながら、先天性心疾患患者においては非先天性心疾患 (心筋症) との比較で先天性心疾患でのアウトカムは極めて悪く、特に1歳未満で先天性心疾患に手術がなされている場合、さらにECMOサポートを受けている場合は生存率は8%と報告されている¹¹⁾。

VADサポートの最も大きな、そして解決すべき問題は出血合併症、血栓塞栓症である。術後早期のヘパリン使用、ワーファリンによるINR3前後のコントロールが必要であるが、特に乳幼児では困難を極める。アジア人特に日本人においては、ワルファリンの効果延長、感受性増大傾向となる遺伝子多型を多く持っており特に注意が必要とされる^{12,13)}。出血・血栓のイベントは凝固のパラメーター (INR, APTT) のみならず、感染・炎症のマーカーとも関連があると言われており¹⁴⁾、術後炎症反応の強い時期や感染症を合併する際には特に頻繁なチェックとコントロールが必要である。本デバイスの大きな特徴としては体外式であるためポンプ内血栓が観察可能である。明るいLEDライトなどを用いて肉眼で観察すると慣れ



図1 Berlin Heart の各サイズポンプと駆動装置 IKUS

ば細かい血栓や血流内での可動性血栓も認識可能である。血栓の好発部位はポリウレタンの弁の部分、もう一か所は送血管又は脱血管とポンプの金属コネクタ部分である。この部分は毎日数回の観察と発見した場合にポンプ交換を考慮した治療戦略が必要である。

もう一つのデバイスの合併症としては送脱血管刺入部の感染、創傷治癒の問題がある。特にサポート期間が長期になり患者のアクティビティが高くなるに従い送脱血管周囲のトラブルは増加する。決定的な治療法は心臓移植をして VAD を取り除くことであるが、補助中にはその創傷治癒サポートに VAC (Vacuum Assisted Closure) が有効であるという報告がある¹⁵⁾。

神経学的発達の予後などの長期のフォローアップも必要と考えられており、何らかの神経学的、認知機能などに与える影響なども報告されている¹⁶⁾。

本邦では 2015 年 8 月より保険償還されているが、2017 年 3 月時点で治験症例を含む 27 例に植え込まれており、全例が LVAD のみで両心 VAD の症例は現時点ではない。またサイズは 10 mL pump が 9 割以上を占めている。米国の研究でハイリスクとされる低体重若年群にもかかわらず、現時点で死亡症例はなく世界的に見ても例外的に良好な臨床成績と言える。この良好な成績は、使用できる施設が限定されていること、そもそもデバイスが高価すぎてあまり普及していないことなども要因と考えられる。成績が良い反面、国内ドナー不足は改善されておらず渡航移植が多いという問題も生じてきている。

2. HeartWare

定常流の遠心ポンプで動圧浮上と磁気浮上のハイブリッドタイプであり、そのサイズは 50 cc 重量は 145 g と小型で、体格の小さい患者に適しており、ヨーロッパでは 2009 年に CE マークを取得しその実績は増加している。米国でも 18 歳以上の左心補助にしか FDA の承認がないものの小児に対する Off label use が増加

している。トータル 8,000 例の植え込みに対して世界中で 240 例の小児使用が報告されており、2015 年の国際心肺移植学会にて、体表面積 1m^2 以下、体重 13 ~ 23 kg の 11 例で植え込みがなされ死亡症例なしという報告が、Edmonton, Berlin, New Castle 大学の三施設よりなされた¹⁷⁾。また、他の多施設よりの報告¹⁸⁾では 8 歳から 15 歳の重症心不全患者の小児に平均 234 日のサポートを外来観察にて行っている。植え込み型の大きなメリットは退院管理が可能であることであり、今後の長期の成績に期待ができる。また本 LVAD は体格が小さい場合その心外にでたハウジング部分は心嚢内か左胸腔内に位置させるが、腹膜前にポンプのハウジングを置くことでより体格の小さい小児に対応することができる¹⁹⁾。小児の VAD 治療ではすでにスタンダードな治療となっている Berlin Heart EXCOR とのマッチングさせた患者群間での後方視的な比較においては遜色のない結果であり²⁰⁾、QOL の優位性により適応する体格の小児患者ではさらに普及する可能性がある。小児 (体重 15 kg 以上) に用いることができる埋め込み型 VAD としては最も早く本邦で保険償還される可能性のあるデバイスである。

3. Jarvik Heart

Jarvik 2000 flow maker は埋め込み式軸流型ポンプで、心室内に本体が入るという点で小児においてポンプポケットがなく小型であるということは大きな利点である。2012 年ローマの Bambino Gesù 病院において Berlin Heart 植え込み後に重篤な感染を起こした 1 歳 6 か月の拡張型心筋症の男児に対し infant 用の Jarvik 2000 (図 2) の埋め込み手術が行われ、13 日間の補助を行ったという実績が報告されている。2014 年に米国の NHLBI による PumpKIN Trial (後述) で唯一生き残った LVAD である Infant 用 Jarvik 2000 と Berlin Heart EXCOR の prospective study が体表面



図 2 イタリアで実臨床に使われた Infant Jarvik 2000

積 0.6 以下または体重 4~16kg の心不全患者に対して 1:1 で目標症例数 88 (おのおの 44 例ずつ) の計画が立てられており、全米の 22 の小児心臓外科の基幹施設によって実施する計画が発表されたが、2015 年 4 月の時点では再び In vitro の実験に戻っているという報告があり、現時点ではそれ以上の情報は得られていない。

4. MVAD

小型の定常流ポンプで、本体のほとんどが心室内に入るハウジング部が小さいデザインであるので、全体で 15cc の容積しかなく、Jarvik 2000 に近い構造である (図 3)。上記の HeartWare 社製で動圧と磁気浮上のハイブリッド軸受方式の非接触型インペラデザインであるところは HVAD と同じである。

5. Nipro-NCVC M 型

1990 年代初めより臨床使用されている体外設置式左室補助人工心臓であり、国内では当初 Post Cardiotomy のみの適応であったが、現在は Bridge to transplantation デバイスとしての保険承認が下りている。当初は S, M, L の三種類があり臨床でも使用されたことがあったが、成人用の L 型以外は製造されなくなり 20 年以上販売が中止されている。近年小児用の VAD が本邦にないことから注目されたが、改良が必要であり、M 型 (40 mL) ポンプ (図 4) の前臨床研究が行われていて PMDA に申請中との情報を得ている。もともと保険収載されていたデバイスであるのですぐに使用できることも期待されたが、使用されている人工弁の製造中止などの問題もあり実現していない。

6. 一時左心バイパス

純粹に循環補助で、肺の酸素化、ガス交換に問題な

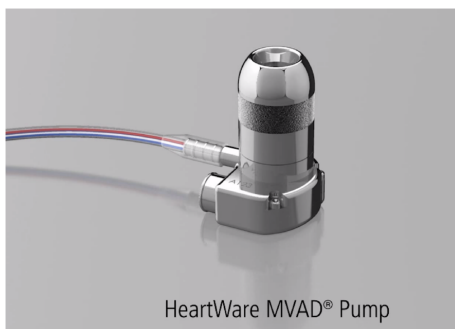
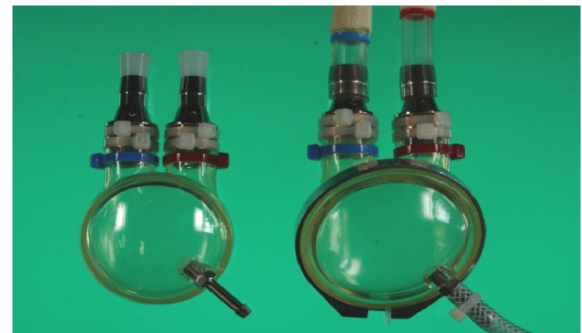


図 3 MVAD

く長期になる場合 ECMO では人工肺の耐久性が問題になる。そこで左心系からの脱血、動脈への送血での左心バイパスで回路交換の頻度が少なくなるので ECMO よりも長期補助を行うことが可能となる。世界的には CentriMag^{21, 22)} は急性期の左心バイパス用ポンプとして最も使われているデバイス (図 5) であるが、基本的には Rota Flow, Bio-Medicus, Tandem-Heart などの耐久性の良い新世代の遠心ポンプであればカニューラとチューブの組み合わせで施行可能である。長期 VAD に移行できるかどうかを見極める Bridge to Decision のデバイスとしての位置づけであるが、米国の実際の臨床では急性期、患者の全身状態が極めて悪く人工心肺を使用せずに装着したい場合には左心房脱血、上行大動脈送血を通常の送血管、脱血管を用いて行い、患者の全身状態が人工心肺下に耐えうると考えられる場合には Berlin Heart などのカニューラを用いてそこに遠心ポンプを接続することがしばしば行われている。



M-VAS

L-VAS

図 4 Nipro LVAS ポンプ

(左)小児用 (30 cc), (右)成人用 (70 cc)



図 5 Centrimag 遠心ポンプ

7. TAH (全置換型人工心臓)

両心補助の必要な場合 VAD を二台装着することも可能ではあるが、そういった患者では全置換型人工心臓が良い適応である場合がある。LVAD が普及し、左心補助のみでも多くの症例が RVAD なしに救命できていることから開発当初に比してまだ遅れている感が否めないが、Syncardia (CardioWest 社) などの全置換型の人工心臓では小型バージョン (50cc/50cc) の登場で先天性心疾患の患者にも応用されつつある²³⁾。左室補助人工心臓では十分なサポートのできないフォンタン型手術後の患者において全置換型人工心臓が有効との報告がある^{24, 25)}。

Pedimacs について

Intermacx のなかに Pedimacs があり、これは Intermacs が成人で長期使用が承認された LVAD 症例を対象にしているのと異なり、Pedimacs では一時使用を含む 19 歳未満の小児 VAD 全般を対象にしている²⁶⁾。小児では術前の病態、合併症の定義、頻度も異なるので小児 VAD に特化して成績の改善の期待因子、そして合併症のリスクファクターなどを明らかにすることでより良い成績を得られるためのガイドライン作成を目指して 2012 年から始められている。興味深いデータは世界中の約 250 例の小児 VAD データ中、5 歳以上の患者では 80% 以上に定常流ポンプが埋め込まれている点である。Berlin Heart EXCOR の成績は小児 VAD の治療成績を劇的に改善したというものの大きなサイズの EXCOR を使う施設はほとんどないというのが現状である。

小児 LVAD 導入時期について

成人の LVAD の導入時期に関しては Faster is better が原則であり、かつ成人の重症心不全の進行スピードは緩徐で、進行程度、進行時間を予測することが小児のそれに比べて容易である。しかも埋め込み型定常流 LVAD の発達により治療成績が飛躍的に向上し、脳血管障害をはじめとした合併症発生率が減少していることから、この 2006 年と 2011 年を比較すると年間で Intermacs Profile 1 で埋め込まれる率が半分以下になり、Profile 3 での埋め込み率が 3 倍以上になっている。現時点で唯一使用できる Berlin Heart の治療成績が向上しているとはいえ脳血管障害の発生率は約 30%⁶⁾ であり、埋め込み型定常流 LVAD に比較するといまだに高いと言える。以上より現時点であまり早

期の LVAD 導入は小児では好ましくないと考えられる。

まとめ

現時点 (2017 年) においては小児用補助人工心臓として本邦で使用できるものは Berlin Heart 社の EXCOR に限定されており、その台数が限られていることより本治療が普及しているとはいいがたい。適切に使用すれば今まで救命できていなかった末期小児重症心不全患者の救命方法としては極めて有効である。成人のような埋め込み型で自宅待機、就学職場復帰のようなデバイスの出現が理想ではあるが、現時点では技術的な問題点の克服にまだ年月がかかると予想される。世界的にも 2006 年の米国 National Heart Lung and Blood Institute が公募した小児用機械的循環補助プログラム (Pumps for Kids, Infants and Neonates: PumpKIN trial) に採択された 5 つのプロジェクト中に三種類の植え込み式左心補助人工心臓の計画 (Pedipump VAD²⁷⁾, infant Jarvik, PediaFlow VAS²⁸⁾) が含まれていたが、現時点では Jarvik のみしか残っておらず、しかもヨーロッパでの数例の臨床応用の後臨床使用は行われていない事実からみて、現時点では先天性心疾患に対する埋め込み型人工心臓は成人並みの体格に達した症例に限られ、体重 40kg 以上は成人用、15~40kg は HVAD、それ以下は Berlin Heart という図式が当分続くと考えられる。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Masuoka A, Katogi T, Asano H, et al: Successful use of the Toyobo left ventricular assist device in a 16-kg girl awaiting cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1181-1183
- 2) Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, et al: Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: A multi-institutional study. *Circulation* 2006; **113**: 2313-2319
- 3) Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al: Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: A population-based study. *J Card Fail* 2012; **18**: 459-470
- 4) Shamszad P, Hall M, Rossano JW, et al: Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013; **19**: 672-677
- 5) Imamura M, Dossey AM, Prodan P, et al: Bridge to car-

- diac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 1894–1901, discussion, 1901
- 6) Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med* 2012; **367**: 532–541
 - 7) De Rita F, Griselli M, Sandica E, et al: Closing the gap in paediatric ventricular assist device therapy with the Berlin Heart EXCOR(R) 15-mL pumpdagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; ivw437
 - 8) Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, 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) Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al: Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; **127**: 1702–1711
 - 10) Jaquiss R, Humpl T, Canter C, et al: Postapproval outcomes: The Berlin Heart EXCOR Pediatric in North America. *ASAIO J* 2017; **63**: 193–197
 - 11) Morales DL, Zafar F, Almond CS, et al: Berlin Heart EXCOR use in patients with congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 2017; DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.003
 - 12) Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, et al: Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**: 253–263
 - 13) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al: Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; **16**: 101–110
 - 14) Iyengar A, Hung ML, Asanad K, et al: Association between hematologic and inflammatory markers and 31 thrombotic and hemorrhagic events in Berlin Heart Excor Patients. *Pediatr Cardiol* 2017; **38**: 770–777
 - 15) Kouretas PC, Burch PT, Kaza AK, et al: Management of deep wound complications with vacuum-assisted therapy after Berlin Heart EXCOR ventricular assist device placement in the pediatric population. *Artif Organs* 2009; **33**: 922–925
 - 16) VanderPluym JH, Robertson CM, Joffe AR, et al: Neurologic, neurocognitive, and functional outcomes in children under 6 years treated with the Berlin Heart Excor ventricular assist device. *ASAIO J* 2017; **63**: 207–215
 - 17) Miera O, Kirk J, Buchholz H, et al: Multicenter review of heartware ventricular assist device in small children. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: s328–s329
 - 18) Schweiger M, Huebler M, Jeewa A, et al: Outpatient experience with Heartware® ventricular assist device system in children: A multicenter experience. *J Heart Lung Transplant* 2014; **32**: s18–s19
 - 19) Adachi I, Guzman-Pruneda FA, Jeewa A, et al: A modified implantation technique of the HeartWare ventricular assist device for pediatric patients. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 134–136
 - 20) Nassar MS, Hasan A, Chila T, et al: Comparison of paracorporeal and continuous flow ventricular assist devices in children: Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **51**: 709–714
 - 21) Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al: Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *ASAIO J* 2014; **60**: 487–497
 - 22) Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al: The cost impact of short-term ventricular assist devices and extracorporeal life support systems therapies on the National Health Service in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; **19**: 41–48
 - 23) Wells D, Villa CR, Simon Morales DL: The 50/50 cc Total artificial heart trial: Extending the benefits of the total artificial heart to underserved populations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2017; **20**: 16–19
 - 24) Rossano JW, Goldberg DJ, Fuller S, et al: Successful use of the total artificial heart in the failing Fontan circulation. *Ann Thorac Surg* 2014; **97**: 1438–1440
 - 25) El-Banayosy A, Arusoglu L, Morshuis M, et al: CardioWest total artificial heart: Bad Oeynhausen experience. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 548–552
 - 26) Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, et al: The outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the US: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *Circulation* 2014; **130**: A11760
 - 27) Duncan BW, Lorenz M, Kopcak MW, et al: The PediPump: A new ventricular assist device for children. *Artif Organs* 2005; **29**: 527–530
 - 28) Maul TM, Kocyildirim E, Johnson CA Jr, et al: In vitro and in vivo performance evaluation of the second developmental version of the PediaFlow pediatric ventricular assist device. *Cardiovasc Eng Technol* 2011; **2**: 253–262