

## 重症心不全に対する外科治療

信州大学医学部外科学教室心臓血管外科学分野

市村 創

## I はじめに

少子高齢化が進む本邦における心不全患者は、人口減少にもかかわらず増加傾向にあり、2040年までは増加の一途をたどると想定されている。薬物治療は病気の進行予防に有効であるが、虚血や弁膜症などによる心負荷により障害された心筋への根本的な治療とはならない。これは、心筋細胞の極めて低い自己再生能に起因している。すなわち、病気によって一旦障害された心機能の改善は困難であり、末期心不全患者においてはいまだに心臓移植が唯一の根本的な治療法となっている現状がある。

本稿では、急性期および慢性期心不全に対する外科治療について、最新の知見および将来期待される治療方法について紹介する。

## II 急性心不全

内科的治療抵抗性の急性心不全に対する治療手段として、機械的循環補助 (mechanical circulatory support: MCS) は大きな役割を担っており、対象となる疾患も心筋梗塞に伴う心原性ショック、劇症型心筋炎、慢性心不全の急性増悪、開心術後心原性ショック、難治性不整脈、肺血栓塞栓症など多岐にわたる。2017年10月より本邦での臨床使用が開始された循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (本邦では IMPELLA のみ使用可能) は、緊急導入が可能な低侵襲デバイスであるにもかかわらずその治療効果は高く、IMPELLA の導入以降、急性期の重症心不全治療が大きく変化している。さらに、従来より用いられてきた大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP) や経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) および体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) に IMPELLA を加えたデバイス選択を適正に行うことにより、急性期の重症心不全治療の治療成績向上が期待されている<sup>1)</sup>。

しかしながら、上記はいずれも大腿動脈より挿入することを基本としたデバイスであり、急性期治療を行った後にも遷延する心機能低下に対しては、中期的治療として central ECMO, IMPELLA のアップグレード、体外設置型補助人工心臓 (VAD) が考慮される。central ECMO は、開胸下に装着する ECMO のことを指し、装置自体は末梢アクセスの ECMO と同様のものを使用する。central ECMO の利点として、① 順行性血流であるため末梢からの V-A ECMO で時に発生する central hypoxia を避けられる、② V-A ECMO と比較して高流量の循環補助を行うことができる、といった点が挙げられる。我々は、症例によっては左心室の容量負荷軽減を得るため、central ECMO に左心室ベントを併用した central ECMO with LV vent を使用し、良好な治療成績を得ている (図 1)。IMPELLA の初期導入は、デバイス径が細い IMPELLA CP を用いて大腿動脈アプローチで留置されることが多いが、循環補助が不足する場合や留置が長期化する場合には、鎖骨下動脈からよりデバイス径が大きく高流量の IMPELLA 5.5 を留置することとなる。体外設置型 VAD は、ポンプおよび駆動装置を体外に置いた MCS であり、人工肺がない点が ECMO との最大の違いである。ECMO や IMPELLA よりも耐久性が高く、長期留置により適したデバイスであるため、肺機能に障害がなく、遷延する心機能低下症例に対して選択肢となる。

上記デバイスの共通するメリットとして、鼠径部の留置デバイスが不要となることにより、覚醒およびリハビリテーションを実施することが可能となる点が挙げられる。一方、デメリットとして、外科手技を必須とすることから侵襲性が高くなること、出血により管理に難渋することが時に問題となる。

とはいえ、central ECMO, IMPELLA, 体外設置型 VAD のいずれも長期使用は推奨されていない MCS であり、自宅退院も不可能である。そのため、長期化する心不全症例に対しては退院に向けた MCS として

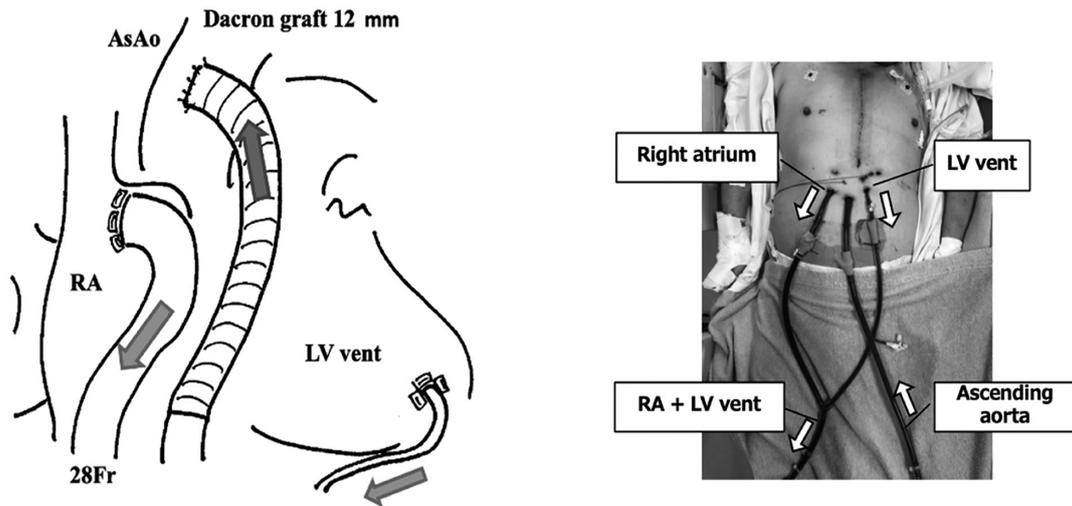


図1 Central ECMO with LV vent

左：Central ECMO with LV vent の模式図。右心房（RA）からの脱血，上行大動脈（AsAo）への送血路に，左心室へのベント回路（LV vent）を追加する。

右：送血管，脱血管，ベント回路が心窩部から体外に導出されている。

（Komatsu M, et al. J Artif Organs, 2023より引用）

植込み型補助人工心臓，また根治治療として心臓移植が選択される。

### Ⅲ 慢性心不全

進行した慢性心不全患者や，急性心不全後の心機能低下が遷延する患者においては，根本治療である心臓移植が検討される。しかしながら，本邦における心臓移植件数は，2010年の臓器移植法改正後も緩徐な増加にとどまっており，長期化した待機期間中に多くの心不全患者が死亡するという現状がある。こうした状況を改善するため，2013年，「重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン」が発表され，以後心臓移植待機患者に対する植込み型VADが普及してきている。当初，植込み型LVADは心臓移植へのブリッジ治療（bridge to transplantation: BTT）でのみ保険償還され，心臓移植登録基準を満たす症例にのみ植え込み可能なデバイスであった。そのため，特に心臓移植適応がない65歳以上の症例に対しては，BTTを前提とした植え込み型VADの利用は難しく，体外設置型VADなどの体外式デバイスを装着した状態で退院困難となる症例も散見されていた。こういった心臓移植適応のない症例に対して，米国においては2010年に植込み型VADの長期在宅補助治療（destination therapy: DT）が承認され，現在では植込み型VADの約半数がDT症例への適応となっている。デバイ

スの改良によって長期予後も向上してきており，欧米においては心臓移植適応のない患者に対する長期予後改善のための治療選択肢として推奨されている。本邦においても，2021年4月に植込み型VADのDT症例への使用が保険収載され，適応症例が増加しているが，ポンプ内血栓による塞栓症，人工物感染による感染制御困難などの合併症が大きな課題となっている<sup>2)</sup>。

心臓移植は現在も重症心不全に対する唯一の根治治療である。本邦でも現在年間50-60件の心臓移植が実施されており，心臓移植後の累積生存率も20年で74.3%と，国際レジストリと比較しても非常に良好な成績である。しかしながら，ドナー不足は未だ深刻であり，心臓移植待機期間は1,800日超と，米国の待機期間56日と比較し極めて長いことが大きな問題である。また，生存症例の臨床成績が蓄積されることにより，遠隔期合併症も明らかになってきた。急性および慢性，液性拒絶反応に加え，長期免疫抑制剤を使用することによる感染症，特にサイトメガロウイルス感染により惹起される移植心冠動脈病変や，同じく免疫抑制剤の長期使用による悪性腫瘍，移植後リンパ増殖性疾患についても問題となっており，特に悪性腫瘍については移植後5年以降の死因としては悪性腫瘍が最も多いとされている<sup>3)</sup>。現在も，こういった問題を解決すべく，免疫抑制剤やその合併症に対する複数の臨床研究が世界中で実施されている。

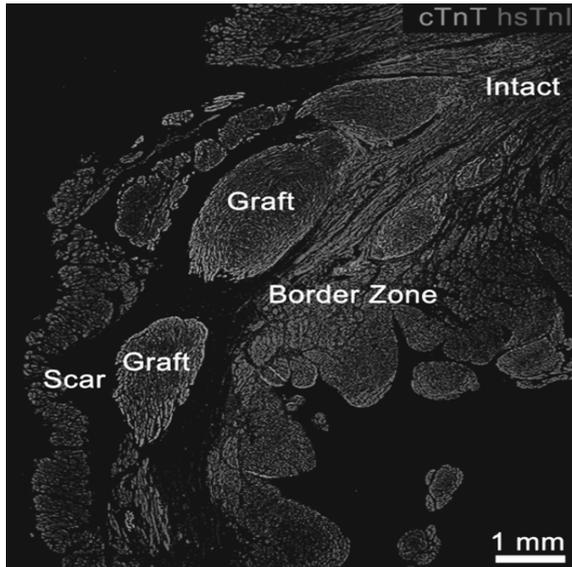


図2 多能性幹細胞由来心筋細胞移植後の組織所見  
ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (Graft) がカニクイザル心臓に良好に生着している。  
(文献5より抜粋引用)

#### IV 再生医療

前述の通り、本邦における心臓ドナー不足は極めて深刻であり、また植込み型 VAD についても合併症（血栓症、感染症）の問題があることから、これらの治療の代替方法として、心臓の再生治療が注目されている。

心臓の再生治療は、過去複数の細胞腫で臨床研究が

なされてきたが、有効性が証明できた研究はない。その中で、多能性幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞）を用いた再生医療が近年注目されており、2000年以降多能性幹細胞による心筋再生について、動物実験での有用性が多数報告されている。我々もカニクイザルを用いてその有用性を報告してきた（図2）<sup>4)5)</sup>。

臨床研究も国内外で開始されており、2018年にフランスで ES 細胞由来心筋細胞を用いた世界初の臨床試験が実施された。国内でも、2020年に大阪大学で iPS 細胞由来心筋細胞から作成した心筋細胞シートを用いた医師主導試験が開始となり、2022年には慶應大学発のベンチャー企業である Heartseed 社による iPS 細胞由来心筋細胞から作成した微小组織（心筋球）を用いた第 I / II 相試験が開始されており、その結果が待たれる。

#### V まとめ

現在の重症心不全に対する外科治療を解説した。重症心不全患者に対する治療方法は多岐にわたり、医療技術の進歩に伴い治療選択肢およびその治療成績は大きく向上しているが、MCS や心臓移植に伴う合併症、ドナー不足など解決すべき課題は多く残されている。また代替療法として期待される再生医療は、国内での試験が始まっているものの保険適応にはまだまだ多くの時間を要すると思われることから、現在使用可能な医療資源を最大限活用し有効な治療方法を模索していくことが必要である。

#### 文 献

- 1) 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本心臓病学会/日本心血管インターベンション治療学会合同ガイドライン 2023年フォーカスアップデート版 PCPS/ECMO/循環補助用心内留置型ポンプカテーテルの適応・操作
- 2) 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会合同ガイドライン2021年改訂版重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン
- 3) ダイジェスト版2016年心臓移植に関する提言
- 4) Yuji S, Toshihito G, Tatsuichiro S, et al: Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. Nature 538: 388-391, 2019
- 5) Kobayashi H, Shugo T, Hajime I, et al: Regeneration of Nonhuman Primate Hearts With Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Spheroids. Circulation 150: 611-621, 2024