

人工心臓：最近の話題とEVAHEARTの進歩

*¹北海道循環器病院先進医療研究所, *²EVAHEART Inc., *³サンメディカル技術研究所

山崎 健二*¹, 本村 禎*², 小林 信治*³

Kenji YAMAZAKI, Tadashi MOTOMURA, Shinji KOBAYASHI



1. 補助人工心臓の最近の話題

米国では年間2,500例を超える新規植込みがあり、累積22,866例の登録データから第8次INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 報告がなされた¹⁾。LVAD (left ventricular assist device) 適応はBTT (bridge to transplantation) 26.4%, BTC (bridge to candidacy) 23.3%, DT (destination therapy) 49.8%と心臓移植を前提としないDT目的が最も多い治療カテゴリとなっている。適応別生存率は、BTT: 1年85%, 2年77%, DT: 1年78%, 2年66%と約10%程度DTで劣っていた。死因は上位から、脳神経障害、多臓器不全、感染症、装置故障、右心不全等であった。ポンプ交換をした群では1年、2年生存率でいずれも約20%も低下することが明らかとなった。

6ヶ月時点の再入院回避率は、INTERMACS profileに関わらず約40%と低値に留まっており、結論として「補助人工心臓 (ventricular assist device, VAD) は生命予後を大きく改善したが、近年その適応・普及はプラトーに達した感があり、これを打破するためにはこれら合併症の回避が最も重要である」と述べている¹⁾。

VAD治療においては、感染症(ドライブライン感染、ポケット感染、敗血症、縦隔洞炎等)、心不全(ポンプ機能不全、右心不全)、装置故障(ポンプ、コントローラ)、デバイス血栓、溶血、不整脈、多臓器不全(肝、腎、肺等)、脳神経障害(脳梗塞・脳出血)等、従来の合併症の他、消化管出血、大動脈弁逆流のように連続流LVAD特有の合併症が問題と

なっている。大動脈弁閉鎖不全症は、大動脈弁に開放がみられる症例では逆流回避率が高く、大動脈弁が閉鎖位で固定している症例では逆流回避率が低いと報告されている²⁾。中等度以上の大動脈弁逆流を来した事例では、弁尖の縫合閉鎖、大動脈弁置換(生体弁)に加え、ステントバルブ(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)の症例報告もある³⁾。消化管出血は、高いせん断応力によるvon Willebrand factor (vWF)の障害⁴⁾と、脈圧低下による動静脈瘻の形成^{5),6)}が関連しており、機序の解明が進んでいる。

磁気浮上型遠心ポンプHeartMate 3の多施設治験MOMENTUM 3の2年の成績が報告された⁷⁾。HeartMate 3: 189例, HeartMate II: 172例の比較では、2年時においてdisabling stroke (mRS > 3) やポンプ交換のない生存例は、HeartMate 3: 77.9%, HeartMate II: 56.4%とHeartMate 3の方が優れていた(図1)。この差は主に、デバイス血栓症の発生率の違い(HeartMate 3: 1.1%, HeartMate II: 15.7%)による。Disabling stroke, 出血性合併症, 感染症, 右心不全等に関しては有意差はなかった。欧米においては軸流ポンプのHeartMate IIから遠心ポンプのHeartMate 3へと世代交代が進行している。

本邦において、植込型VAD実施施設は全国で49施設となり、4機種で総計700例を超える植込型LVADが装着された。1年生存率91%, 2年生存率87%と非常に良好な成績を上げている。動圧軸受けを用いた小型遠心ポンプHVADは本年度内に承認の見込みである。HeartMate IIを用いたDT治験も進行中で、来年度には承認される可能性が高い。Jarvik2000は駆動ケーブルの電線のコネクタ脱落で一時自主回収となったが、一早い対応・改善により再び使用可能となった。頭蓋骨固定の電源コネクタ仕様では皮膚貫通部の感染が起り難く、入浴も可能となるなど利点の大きいことから本邦への導入が期待されている。

■ 著者連絡先

北海道循環器病院先進医療研究所
(〒064-8622 北海道札幌市中央区南27条西13-1-30)
E-mail. yamaken964@gmail.com

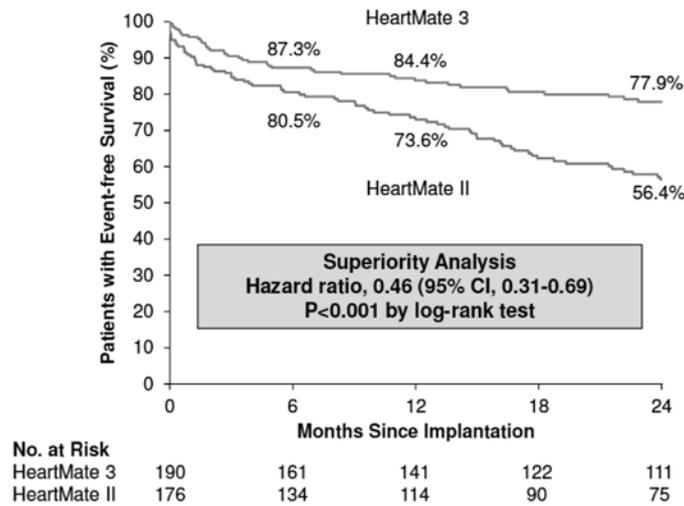


図1 MOMENTUM 3

Survival at 2 years free of disabling stroke (> mRS 3) or reoperation to replace or remove a malfunctioning device (文献7より引用).

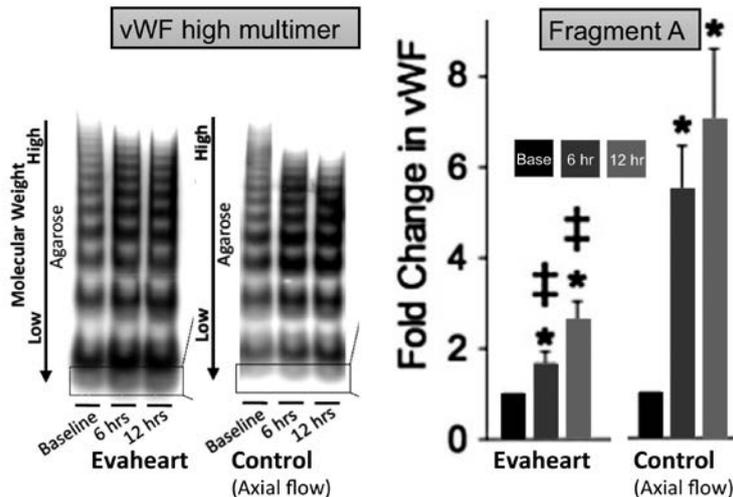


図2 人血を用いた von Willebrand factor 障害実験結果 (*in vitro*)
EVAHEARTでは軸流ポンプと比較してvWFの障害が少ない(文献9より引用)。

小児用EXCORは30例以上に植込まれたが、極めて良い成績を上げている。またカテーテル補助循環装置IMPELLAが承認・保険償還され、左室負荷軽減効果の高い流量補助装置としてBTR (bridge to recovery) やBTB (bridge to bridge) の有用な選択肢となった。

2. EVAHEART 2, チップレスインフローカニューレと体外式EVAD

EVAHEARTは非常にフラットな圧-流量曲線を持ち、高い拍動流効果を持つ⁸⁾。また、ポンプチャンバー内のせん断応力が小さいため血液成分の障害が少ない。ヒト血液を用いた軸流ポンプ・EVAHEARTとの*in vitro*比較試験⁹⁾

(図2)や、臨床例においてEVAHEARTはvWFの障害が少なく¹⁰⁾、多施設臨床データにおいても消化管出血はまれであった¹¹⁾。大動脈弁閉鎖不全症は大動脈弁が閉鎖位に固定され、脈圧が乏しい症例において高率に発症すると報告されている²⁾。減弱した脈圧により大動脈壁のリモデリングが起こることや、大動脈弁位での圧較差の増大が弁尖逸脱の機序と考えられる。拡張期に血液をほとんど吸引せず脈圧が高いEVAHEARTでは、大動脈弁逆流の進行が比較的緩やかであると報告された¹²⁾。

小型化されたEVAHEART 2が2017年末に承認された。従来の羽根車、ポンプチャンバーデザインは全く同一でありながら、モータの小型高効率化、勘合を用いた組み立て、



図3 EVAHEART (左)とEVAHEART 2 (右)
羽根車・ポンプチャンバーは全く同一で約40%の小型軽量化を実現した。

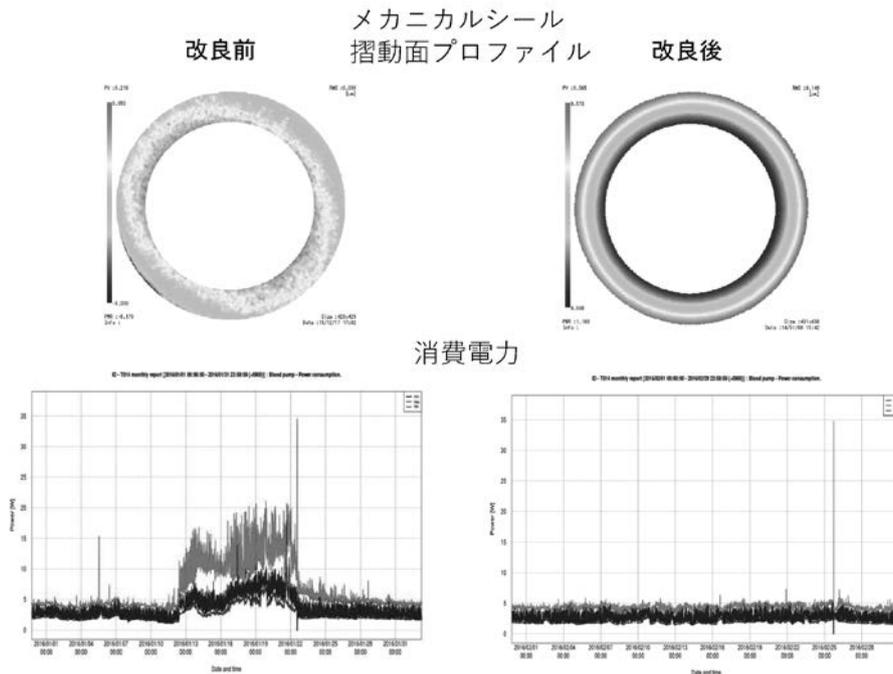


図4 メカニカルシール改良前(左上)と改良後(右上)での摺動面プロファイル(上段)とポンプ消費電力変化(下段)
摺動面にわずかな傾斜を施すことで回転抵抗は格段に安定した。

ケーブルの細径化等により約40%の小型軽量化を実現した(図3)。また、メカニカルシールの摺動面にわずかな傾斜($<1\mu\text{m}$)を施すことで回転抵抗は格段に安定し、アラーム発報の煩わしさは解消された(図4)。

脱血管周囲のいわゆるwedge thrombusを完全に解決する手段として、チップレスインフローカニューレを開発した。国立循環器病研究センターの慢性動物実験で、フェルトフリンジの付いたチップレス脱血管を子牛に植込み評価した結果、2ヶ月時点において左室より脱血管にスムーズに内皮化が認められ、血栓形成はなかった¹³⁾(図5)。より簡便に植込み可能なチップレスカニューレとして、ダブルカフ・チップレスインフローカニューレを開発した(図6)。これは人工弁輪様のカニューレ形状で、心尖部に適正かつ簡便に縫着が可能となっている。チップレスインフローカニューレでは、脱血管入口部が左室壁に片当りする

ことがなくサッキングが起き難いこと、左室内に血液鬱滞する場所がなくwedge thrombusができないこと、取付場所の選択範囲が広いこと等の利点がある。前臨床試験、子牛を用いた慢性動物実験等で良好な結果を得て一部変更申請を行った(図7)。

EVAHEARTは分解・再組み立て可能な構造であることを利用して、体外式VADとして用いるEVADを開発した。インフローカニューレ・アウトフローグラフトは現行の植込型のものを使用し、ポリウレタン製中継管を介して体外に設置するポンプ本体に繋いで使用する。現行のコントローラをそのまま使用でき、体内植込型に移行する際は、中継管を外して植込み用のポンプを直接インフローカニューレ・アウトフローグラフトに接続して植込むことが可能である(図8)。BTTのみならず、BTB, BTC用のデバイスとしても有用となり得る。

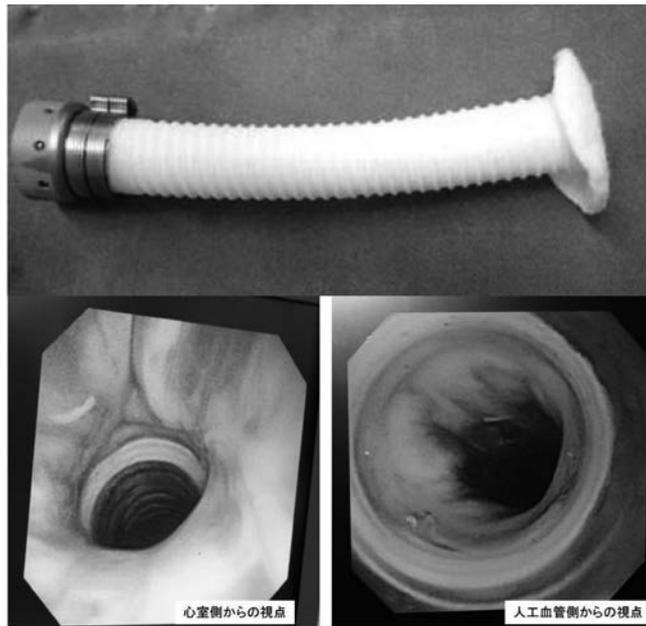


図5 チップレスインフローカニューレと慢性動物実験結果
 上段：チップレスインフローカニューレ（人工血管にフェルトフリンジを付けたもの）
 下段：子牛を用いた慢性動物実験2ヶ月後の内視鏡所見（左：心室側からの視点、右：人工血管側からの視点）



図6 ダブルカフ・チップレスインフローカニューレを組み込んだEVAHEART 2（右）と左室心尖部への植込みシエーマ（左）

EVAHEARTはこれまで計180例以上の植込みが施行されているが、現在までケーブル断線も含めデバイス故障によるポンプ交換事例はなく、優れた長期耐久性を示してきた。

DTはBTTよりも補助期間は長期になり患者も高齢になるので、長期耐久性に優れ出血性合併症の少ない本装置はDTにおいてよりその有用性を発揮するものと思われる。現在本邦でのDT導入の準備を行っている。

利益相反の開示

山崎 健二：株式会社サンメディカル技術研究所技術顧問
 本村 禎：EVAHEART LVAS 米国販売会社代表取締役

小林 信治：株式会社サンメディカル技術研究所取締役

文 献

- 1) Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al: Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant **36**: 1080-6, 2017
- 2) Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, et al: Prevalence, significance, and management of aortic insufficiency in continuous flow left ventricular assist device recipients. Circ Heart Fail **7**: 310-9, 2014
- 3) D'Ancona G, Pasic M, Buz S, et al: TAVI for pure aortic valve insufficiency in a patient with a left ventricular assist device. Ann Thorac Surg **93**: e89-91, 2012
- 4) Crow S, Chen D, Milano C, et al: Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device

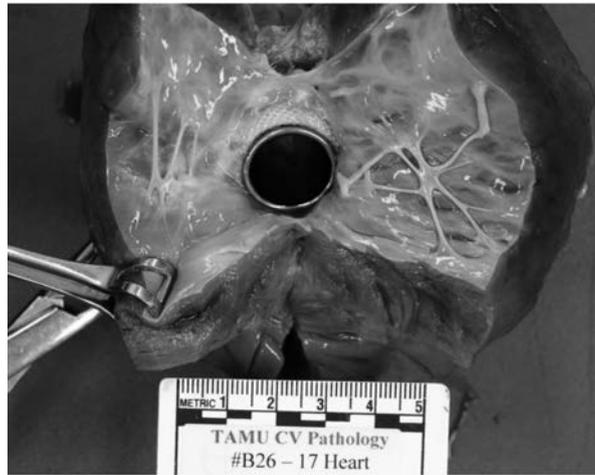


図7 ダブルカフ・チップレスインフローカニューレの慢性動物実験所見(子牛: POD 42)
Wedge thrombus は全く認められない。

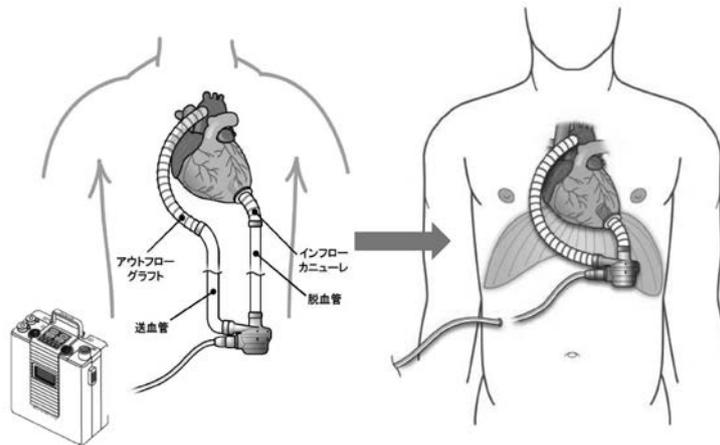


図8 体外式EVAHEART (EVAD) のコンセプト

インフローカニューレ・アウトフローグラフトは植込型のものを使用、ポリウレタン製中継管を介し体外のポンプ本体に繋ぐ。中継管を外して植込型にスイッチすることが可能。

- recipients. *Ann Thorac Surg* **90**: 1263-9, 2010
- 5) Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al: Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **30**: 849-53, 2011
 - 6) Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, et al: Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail* **6**: 517-26, 2013
 - 7) Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al; MOMENTUM 3 Investigators: Two-year outcomes with magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* **378**: 1386-95, 2018
 - 8) Yamazaki K, Saito S, Kihara S, et al: Completely pulsatile high flow circulatory support with a constant-speed centrifugal blood pump: mechanisms and early clinical observation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **55**: 158-62, 2007
 - 9) Bartoli CR, Kang J, Zhang D, et al: Left ventricular assist device design reduces von Willebrand factor degradation: A comparative study between the HeartMate II and the EVAHEART left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* **103**: 1239-44, 2017
 - 10) Ichihara Y, Nishinaka T, Komagamine M, et al: Preservation of von Willebrand factor multimers and function in patients with an EVAHEART centrifugal-type, continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **36**: 814-7, 2017
 - 11) Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al; J-MACS Research Group: Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: A Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant* **33**: 599-608, 2014
 - 12) Imamura T, Kinugawa K: Centrifugal pump EVAHEART prevents development of aortic insufficiency preserving pulse pressure. *Int Heart J* **57**: 127-8, 2016
 - 13) Iizuka K, Yamazaki K, Motomura T, et al: Development of a novel tip less inflow conduit for left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant (suppl)* **36**: S325, 2017