

## 人工心臓 (基礎)

茨城大学大学院理工学研究科

長 真啓

Masahiro OSA



### 1. はじめに

日本国産の植え込み型補助人工心臓 (ventricular assist device: VAD) が承認されてから10年が経ち、本邦においてもVADの臨床応用は著しく普及してきている。海外デバイスも次々と製造販売が認められ、患者や病状に合わせて機種や治療法式の選択肢が様々に広がっている。このため、近年では臨床に関する課題点の解決など、使用者側の視点での研究に遷移してきており、新デバイス開発などの基礎に関する研究報告が少なくなっている印象がある。過去数年にわたる人工心臓 (基礎) の記事を読み返してみても、その傾向が感じられる。そこで本稿では、はじめに人工心臓デバイスの構造種別や、現在の連続流式VADの根幹を担う軸受機構、人工心臓の周辺装置などの要素技術に関する内容に立ち返って要約し、これからの人工心臓の研究開発にかかるヒントを模索しながら、人工心臓の基礎研究に関する最近の動向について概説する。

### 2. VADに関する要素技術

人工心臓の機構に関しては、自己心と同様に血液を拍出する拍動流式ポンプを第一世代、接触式軸受によりインペラ (回転翼) を支持する連続流式人工心臓を第二世代、連続流式ポンプのインペラを非接触で支持する機構を採用した人工心臓を第三世代と呼び、研究開発が進められてきている。

拍動流式人工心臓は、ニプロ株式会社のニプロVADやBerlin Heart社のEXCORのような、フレキシブルな血液貯

蔵チャンバと血流を制御するための逆止弁から構成されるポンプが代表的であり、血液の吸引と拍出を繰り返す構造から容積型ポンプとも呼ばれる。チャンバ内の膜の移動量 (一回拍出量) と拍動周期 (拍動数) を調節することで、自己心と同様の拍動性を実現できる特徴を持つ。一方、容積型ポンプは、一定量の体積を必要とするため思い切った小型化が困難、フレキシブルな膜と逆止弁の耐久性の確保が必要、チャンバ内には周期的に一定時間血液が貯蔵されるため抗凝固療法に工夫が必要、などの課題がある。

対して、連続流式人工心臓はインペラを回して血液を送出するターボポンプ (人工心臓においては、遠心ポンプや軸流ポンプなど) を採用するため、小型化に向き人工心臓の体内植え込みに大きく貢献する<sup>1)</sup>。また、逆止弁が必要なく血液鬱滞部が少ないため、拍動流式人工心臓と比較して抗血栓性に優れる特徴を有する。連続流式人工心臓におけるキーテクノロジーは、小型、高耐久性、優れた血液適合性を有する軸受機構である。

第二世代の人工心臓ポンプで使用される軸受機構の一つがピボット軸受である。ピボット軸受は小型化が可能であり、第二世代の人工心臓としては、体内植え込みに供せる小型軸流ポンプであるAbbot社のHeartMate IIやJarvik Heart社のJarvik 2000などが代表的である。ピボット軸受はインペラと軸受の接触面積を最小限に抑えることで、溶血や血栓形成が比較的少ない特徴を持つ。しかし、機械的摺動部分が血液に触れるため、軸受部での発熱、血液鬱滞による血栓形成、高速回転時の高せん断応力による溶血が課題となる場合も少なくない。

第三世代の人工心臓に用いられる非接触式の軸受機構においては、動圧軸受と磁気軸受に大別される。動圧軸受は、回転部表面に数十 $\mu\text{m}$ の溝を掘り、回転時に段差で生じる流体力 (動圧) を利用して受動的にインペラを非接触支持

#### ■ 著者連絡先

茨城大学大学院理工学研究科

(〒316-8511 茨城県日立市中成沢町4-12-1)

E-mail. masahiro.osa.630@vc.ibaraki.ac.jp

する軸受である<sup>2)</sup>。動圧浮上型のポンプとしては、Medtronic社のHVAD、Ventracor社のVentrAssistや株式会社サンメディカル研究所のEVAHEARTが代表的である。動圧浮上型ポンプはポンプ表面に掘られた動圧溝のみで、他に追加的な機構を必要としないため、装置の簡素化、小型化に向いている。一方、十分な浮上力を発生させるためには、軸受隙間(血液流路)を少なくとも100  $\mu\text{m}$ オーダーまで狭くする必要があることから、高せん断応力による溶血回避のために高度な流路設計が必要となる。また、浮上力はインペラ回転数に依存し、低回転域では浮上ができないため、サッキング解消のための低速回転駆動、拍動流生成やポンプ内洗い流しのための回転数変調のような積極的な回転数変更には限界がある。

磁気軸受は、永久磁石や電磁石によって発生する磁力により、インペラを非接触で支持する軸受である<sup>3)</sup>。この磁気軸受は、Berlin Heart社のINCOR、テルモ株式会社のDuraHeart、Abbot社のHeartMate3などの人工心臓に応用されている。磁気浮上型人工心臓では、血液流路を数100  $\mu\text{m}$ と広く設計できるうえ、駆動回転数によらず浮上力を発生させることが可能であるため、非常に良好な血液適合性を有することができる。また、システムの状態に応じてインペラの浮上位置を能動的にフィードバック制御するため、広い使用域で安定なポンプの駆動が可能となる。一方、限られたデバイスサイズの中で、制御系やドライブラインを含むシステム全体の小型化、軽量化が必須である。

どのデバイスにも一長一短があり、用途、対象患者に応じてデバイス設計に工夫が施されている。新デバイスの研究開発に関する報告が少なくなってきたものの、新たなデバイスが断続的に生み出されてきている。近年では、体内植え込みに供せる拍動流式人工心臓の開発報告もあり、従来の大型化しやすい膜型ポンプとは異なる構造で拍動流を生成する人工心臓ポンプが提案されている。

人工心臓は機械的に血液循環を補助する装置であるため、駆動のために外部からの電力供給が必須である。現在の人工心臓には、外部のバッテリーから皮膚を介するドライブラインを用いて電力を供給している。このため、ドライブラインの皮膚貫通部における感染症が課題となっている。これに対して、体外用コイルから体内用コイルへ電磁誘導を利用して経皮的にエネルギーを送る技術(transcutaneous energy transmission system: TETS)が研究開発されている<sup>4),5)</sup>。本技術が実用化できれば、人工心臓システムの完全植え込みの実現に近づくが、電力貯蔵のための二次電池の使用回数の制限や安全性の観点からいまだ実現には至っていない。この他にも、ドライブライン刺入

部の周辺組織とケーブルを密着させて感染症を回避する、スキンボタンの研究開発が行われている。

人工心臓の基礎研究においてはハードウェアの開発のみではなく、人工心臓の制御技術に関する研究が必要である<sup>6)</sup>。補助人工心臓においては、大動脈弁閉鎖不全症予防や自己心機能回復を目的に、自己心拍と同期したポンプ回転数変調制御の研究が行われている。また、全人工心臓(total artificial heart: TAH)においては、左右心のバランス制御と心拍出量の制御が不可欠であり、各デバイスでいかに心拍出量を制御するか検討が重ねられている。

### 3. 補助人工心臓に関する研究

本章では、International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) 2019におけるデバイスアップデートセッション、関連学会の論文に基づき、補助人工心臓関連の研究開発動向を紹介する。

動圧浮上型補助人工心臓のHVADおよび磁気浮上型補助人工心臓のHeartMate3<sup>7)</sup>においては、専用ワイヤレス端末を用いた患者の遠隔モニタリングによる、人工心臓システムのスマートデバイス化について紹介された。HVADではモニタリング結果を参照して生理学的なポンプ駆動(拍動流生成)の構想について<sup>8),9)</sup>、HeartMate3ではワイヤレス端末の組み込みを想定したドライバなどの周辺機器の小型化、簡素化の構想について報告があった。また、両人工心臓において、最終的には人工心臓システムの完全植え込みを見据えている。株式会社サンメディカル研究所のEVAHEART2は、モータ小型化と高効率化、ケーシングの薄肉化により、ポンプ重量を420 gから262 gへと削減し、デバイスの大幅な小型化を実現している。脱血管周辺の血流鬱滞や偏りを回避可能なチップレスカニューレの医学的評価に基づく有効性<sup>10)</sup>が報告されている。また、ドライブライン感染回避のためのスキンボタンについて、動物実験を実施<sup>11)</sup>していることが報告された。CH Biomedical社の小型磁気浮上型補助人工心臓であるCH-VAD<sup>12)</sup>については、2019年10月時点で15症例の植え込みを経験していることが報告された。また、2020年に条件付き早期認証制度へ申請する計画が報告された。Abiomed社の補助循環用ポンプカテーテルImpella<sup>13)</sup>のデバイス設計について報告があった。Impella 5.5では、カニューレおよび駆動用モータの改良により、既存のImpella 5.0が21 Frのポンプモータ径で最大流量が5.0 l/minだったのに対し、より小径な19 Frのポンプモータ径で最大で6.2 l/minまでの循環補助を実現する<sup>14)</sup>。Leviticus Cardio社からは、同軸上に配置した体内コイルと体外コイルによるTETSを用いてJarvik

2000を駆動し、2症例について植え込み後30日間の臨床結果<sup>15)</sup>が報告された。

Windmill社のTORVAD、Corwave社のCorWave LVADは、連続流ポンプと同等サイズで連続流式補助人工心臓を実現する。TORVADは体内植え込み型のトロイダルポンプであり、ブラシレスDC (direct-current) モータを用いてポンプ内で流体潤滑される2つのピストンリングを交互に駆動して拍動流を生成する。連続流式補助人工心臓と比較して低いせん断応力、低溶血性を示している。心拍のセンシング方法として、心電センサを用いた物理的計測、カルマンフィルタを用いた圧力推定による手法<sup>16)</sup>が報告された。また、本デバイスを用いた60日間の慢性動物実験を実施し、良好な血液適合性が示された。CorWave LVADは、遠心ポンプに似た外形を持つ体内植え込み型人工心臓であり、可動子を振動させて膜を魚の尾ひれのように振動させることで拍動流を生成する。膜を圧力センサとして用いることで、心拍到同期したポンプ駆動を実現できる。試作デバイスのポンプ特性、および60日間の慢性動物実験での低溶血性<sup>17)</sup>が報告された。

体外設置テンプラリーVADに関して、国立循環器病研究センターから、動圧浮上型補助人工心臓であるBIOFLOATを用いた臨床研究においてbridge to decision (BTD) デバイスとしての有効性<sup>18)</sup>が報告された。また茨城大学から、磁気浮上型血液ポンプの浮上インペラ変位と、ポンプ流量の相関関係からセンサレスで流量推定を行う手法<sup>19)</sup>について報告された。さらに、東京工業大学と産業技術総合研究所から、磁気浮上型血液ポンプの浮上インペラを微小振幅で強制加振し、その周波数特性から血液粘性を推定する手法<sup>20)</sup>と、近赤外イメージングによる血栓検手法<sup>21)</sup>について報告された。

#### 4. 小児用補助人工心臓に関する研究

小児循環補助において、臨床に供せるデバイスはBerlin Heart社の体外設置型拍動流式補助人工心臓であるEXCOR pediatricとJarvik Heart社の植え込み型連続流式補助人工心臓であるJarvik 2015がある。EXCOR pediatricについては、患者の選択、装着時期、術式や術後管理を改善し続けることで、体重10 kg以下の小児患者の生存率が2010～2012年と比較して2013～2017年で改善されたことが報告された<sup>22)</sup>。また、ベビーカーと一体化できる15 kgサイズのモバイルドライバの開発や、クランプオン流量センサの実装に関する構想が紹介された。一方、Jarvik 2015においては、2018年から米国での臨床治験が開始されており、臨床応用に関する論文<sup>23)</sup>が報告されている。

新たなデバイスについても報告があり、拍動流式補助人工心臓については、Windmill社のTORVADの小型化による小児応用<sup>24)</sup>に関して報告があり、5 ccから40 ccサイズまでのバリエーションの可能性が示された。また、植え込み型連続流式補助人工心臓については、ロシアのNational Research University of Electronic Technologyから、接触軸受を用いた外径10 mm、高さ60.4 mmの軸流式人工心臓(補助流量1～5 l/min)が提案され、数値流体解析(computational fluid dynamics)によるポンプ性能推定、および試作初号機の開発とその性能評価<sup>25)</sup>について報告があった。本邦からは、茨城大学で研究開発している、外径22 mm、高さ34 mmの全軸制御型磁気浮上モータを採用した磁気浮上式補助人工心臓<sup>26)</sup>に関する報告があり、溶血試験および対外設置で実施した急性動物実験において、1 l/minの低流量補助での低溶血性と抗血栓性についての結果<sup>27)</sup>が示された。

#### 5. 全人工心臓に関する研究

ReinHeart社の拍動流式全人工心臓であるReinHeart TAHでは、リニアモータによりプッシャープレートを駆動してフレキシブルな膜を変形させることで左右心の拍動流を生成する<sup>28)</sup>。本デバイスにおいては、リニアモータに輸入される電流とプッシャープレートの位置との関係に基づき、前負荷、後負荷および流量を検出する方法と検証結果<sup>29)</sup>が報告された。Cleveland ClinicのCFTAHは、シングルピースで左右心用ポンプを構成する、動圧浮上型連続流式全人工心臓である。本デバイスは、前負荷の変化に応じて浮上インペラが変位することで、受動的に左右心のバランス制御を実現する<sup>30)</sup>。本左右心バランスの自動調整機能、または回転数変調時のモータ電流変化や、駆動電力と回転数によって描かれるヒステリシスループからサクション検出を行う方法について報告があった。BiVACORのBiVCOR TAHは、CFTAH同様にシングルピースで全人工心臓を構成する。唯一の可動部である左右心ポンプ用のインペラは、磁気浮上により能動的に支持される。本デバイスでは、磁気軸受の消費電力を最小に抑えるゼロパワー制御を用いることで、前負荷に応じて浮上インペラの位置が変化して左右心のバランスをとることができる。現在は、臨床試験に供せるシステムの構築<sup>31)</sup>と2020年のEarly Feasibility Studiesの申請を計画していることが報告された。本邦においても、茨城大学が開発するシングルピースの磁気浮上型全人工心臓において、前負荷感受性を高めることを目的とした遠心ポンプの圧流量特性改善<sup>32)</sup>について報告された。

## 6. おわりに

本稿では、主に血液ポンプの機器開発に焦点を当て人工心臓の最近の進歩を紹介した。昨今、心不全治療に供せるデバイスが多岐にわたり実用化され、人工心臓使用時に生じる問いが加わることで、人工心臓の研究開発はより複雑かつ高度なものになってきている。その中で、医学と工学が密に連携しながら、今後なお続いていく基礎研究が患者のQOL (quality of life) 向上の土台として貢献できることを期待する。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) 築谷朋典：遠心型ポンプと軸流型ポンプ. 人工臓器 **43**: 61-5, 2014
- 2) 西田正浩, 小阪 亮：機械軸受と流体軸受. 人工臓器 **43**: 70-4, 2014
- 3) 増澤 徹：電磁力応用 —モータと磁気軸受—. 人工臓器 **43**: 66-9, 2014
- 4) 岡本英治：人工心臓と二次電池. 人工臓器 **43**: 82-5, 2014
- 5) 柴 建次：人工心臓の完全埋込み化技術. 人工臓器 **43**: 86-8, 2014
- 6) 阿部裕輔：人工心臓の制御技術. 人工臓器 **43**: 75-7, 2014
- 7) Netuka I, Sood P, Pya Y, et al: Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* **66**: 2579-89, 2015
- 8) Loforte A, Montalto A, Attisani M, et al: Hemocompatibility-related adverse events and physiological circulatory interface of different generation of left ventricular assist devices: A preliminary analysis, Abstract from the 27th congress of the International Society for Mechanical Circulatory Support: E110, 2019
- 9) Brown MC, Ramos V, Voskoboinikov N: Evolution and clinical adoption of the Autologs system, An automated analysis for enhanced patient management: in MCS. *Artif Organs* **44**: 935-8, 2020
- 10) Kawamura A, Toda K, Sawa Y: First clinical experience with the double cuff tipless inflow cannula in the EVAHEART left ventricular assist system: Case report. *Artif Organs* **44**: 436-7, 2019
- 11) Motomura T, Shiraishi Y, Yambe T, et al: Development of a percutaneous access device for preventing driveline infection, Abstract from the 27th congress of the International Society for Mechanical Circulatory Support: E83, 2019
- 12) Wu G, Yang L, Li H, et al: ESTABLISHMENT OF OVINE MODEL FOR CH-VAD IMPLANTABLE VENTRICULAR ASSIST DEVICE. *J Mech Med Biol* **19**: 1-10, 2019
- 13) 日本アビオメッド：アビオメッド, 「IMPELLA補助循環用ポンプカテーテルIMPELLA CP®」の日本での正式販売を開始. <http://abiomed-private.s3.amazonaws.com/assets/files/1586903079afc14eb2326b7ceabe1327df50660670.pdf> Accessed Aug 2019
- 14) Abiomed. Impella 5.5® with SmartAssist®. <https://www.abiomed.com/impella/impella-55-with-smartassist> Accessed 1 Oct 2020
- 15) Pay Y, Maly J, Bekbosynova M, et al: First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **38**: 339-43, 2019
- 16) Rapp ES, Pawar SR, Gohean JR, et al: Estimation of Systemic Vascular Resistance Using Built-In Sensing From an Implanted Left Ventricular Assist Device. *ASME J of Medical Diagnostics* **2**: 1-9, 2019
- 17) Botterbusch C, Barabino N, Cornat F, et al: Acute and Chronic Pre-Clinical Implants of the CorWave LVAD: Hydraulic, Hemocompatibility and Hemodynamic Results. *J Heart Lung Transplant* **39**: S190, 2020
- 18) Osamu S, Fujita T, Kitahata N, et al: A Novel Extracorporeal Continuous-Flow Ventricular Assist System for Patients With Advanced Heart Failure - Initial Clinical Experience. *Circ J* **84**: 1090-6, 2020
- 19) Shida S, Masuzawa T, Osa M: Effects of gravity on flow rate estimations of a centrifugal blood pump using the eccentric position of a levitated impeller. *Int J Artif Organs*. online ahead of print. 2020
- 20) Hijikata W, Maruyama T, Suzumori Y, et al: Measuring real-time blood viscosity with a ventricular assist device. *Proc Inst Mech Eng H* **233**: 562-9, 2019
- 21) Li J, Sapkota A, Kikuchi D, et al: Red blood cells aggregability measurement of coagulating blood in extracorporeal circulation system with multiple-frequency electrical impedance spectroscopy. *Biosens Bioelectron* **112**: 79-85, 2018
- 22) Rubino A, Vitagliano E, Caiazzo A, et al: Long term outcomes after mechanical circulatory support with berlin heart EXCOR: Single center experience, Abstract from the 27th congress of the International Society for Mechanical Circulatory Support: E126, 2019
- 23) Adachi I, Spinner JA, Spigel Z, et al: First Clinical Experience of Jarvik 2015 in North America: The New Era of Pediatric-Specific VAD Support. *J Heart Lung Transplant* **38**: S181, 2019
- 24) Gohean JR, Larson ER, His BH, et al: Scaling the Low-Shear Pulsatile TORVAD for Pediatric Heart Failure. *ASAIO J* **63**: 198-206, 2017
- 25) Telyshev D, Denisov M, Pugovkin A, et al: The Progress in the Novel Pediatric Rotary Blood Pump Sputnik Development. *Artif Organs* **42**: 432-43, 2018
- 26) Osa M, Masuzawa T, Orihara R, et al: Performance Enhancement of a Magnetic System in a Ultra Compact 5-DOF-Controlled Self-Bearing Motor for a Rotary Pediatric Ventricular-Assist Device to Diminish Energy Input. *Actuators* **8**: 31, 2019
- 27) Osa M, Masuzawa T, Katagiri N, et al: Hemolysis testing and acute animal experiment of next generation ultra - compact centrifugal pediatric VAD with full magnetic levitation, Abstract from the 27th congress of the International Society for Mechanical Circulatory Support: E78, 2019
- 28) Unthan K, Gräf F, Laumen M, et al: Design and Evaluation of a Fully Implantable Control Unit for Blood Pumps. *BioMed Res Int* **2015**: 1-9, 2015

- 29) Diedrich M, Hildebrand S, Lommel M, et al: A total artificial heart as a physiological sensor, Abstract from the 27th congress of the International Society for Mechanical Circulatory Support: E56, 2019
- 30) Karimov JH, Horvath D, Byram N, et al: Mechanical Circulatory Support for Biventricular Heart Failure Using Continuous-Flow Total Artificial Heart. J Heart Lung Transplant **38**: S343, 2019
- 31) Emmanuel S, Watson A, Connellan M, et al: First in Man Anatomical Fitting Study of the BiVACOR Total Artificial Heart. J Heart Lung Transplant **39**: S189
- 32) 牧田丈靖, 増澤 徹, 信太宗也, 他: 全置換型磁気浮上連続流人工心臓の流量バランス制御のための数値流体解析を用いた右心用ポンプの改良. ライフサポート **31**: 116-22, 2019