

人工心臓(基礎)

国立循環器病研究センター研究所人工臓器部

築谷 朋典

Tomonori TSUKIYA

1. はじめに

体内植込み型補助人工心臓として国産の遠心ポンプ型VAD (ventricular assist device)であるEVAHEART(サンメディカル技術研究所)とDuraHeart(Terumo Heart)が承認されたのは2010年12月であり, それ以来計6機種の体内植込み型補助人工心臓が国内の製造販売承認を受けている。その間, 多くの臨床経験に基づいて補助人工心臓の管理が進歩し, 現在では重症心不全治療における治療装置として中心的な地位を確立しつつある。さらに, 植込み型補助人工心臓の適応はこれまで心臓移植登録患者にのみ認められていたが, 移植を前提としない恒久的使用(destination therapy, DT)についても新たに認可された¹⁾。また, 急性期の心不全治療においても血管内挿入型軸流ポンプであるImpella(Abiomed)による循環補助法が普及し, さらに体外設置型の遠心ポンプでも長期使用に耐えうるものが新たに承認されるなど, ラインアップが拡大している。一方で, 例えば成人用の植込み型補助人工心臓の適応が困難である小児患者, あるいは両心補助を目的としたデバイスが国内では実用化されておらず, 新しい機能を有するデバイスの新規開発が待たれている。

本稿では, 今後臨床応用が期待されているデバイスの開発状況についての国際的な報告を基にして, 人工心臓関連技術の開発状況を解説する。

2. 急性心不全治療に用いるデバイス

1) 体外設置型補助人工心臓

血液ポンプおよび閉鎖回路によって主に左室心尖部脱血および上行大動脈送血を行う体外設置型VADとしては, 現時点でも空気圧駆動式の拍動型ポンプのみが承認されたデバイスである。近年, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) 同様に耐久性・安全性の向上した人工心肺用遠心ポンプを応用し, 急性心不全患者の血行動態安定化と主要臓器機能の維持を目的とし, 患者の治療方針決定のために用いられる体外設置型補助人工心臓が使用され始めた。しかしながら, 数日から数週間連続して使用する必要があり, ECMOには含まれる人工肺を持たないために血栓性合併症のリスクは高いにもかかわらず, 認可された使用期間が画一的に6時間と定められており, 結果的にオフラベル使用されている。このような状況を打破するために, 動圧軸受を採用して羽根車を非接触で支持することによって, より抗血栓性を向上させた遠心ポンプが実用化され²⁾, 体外設置型VADの血液ポンプとしても承認された。拍動流型ポンプよりも高い流量補助を維持しつつ, 長期使用可能であることが期待されている。なお, 海外では磁気軸受を用いたCentriMag 遠心ポンプによるVADシステム³⁾が最長30日間使用という条件で認可されている。欧州でも同様の磁気浮上技術を用いた血液ポンプがECMO Life (EUROSETS, イタリア)というECMOシステムに使用されている⁴⁾。

これらの開発状況からわかるように, もともとは体内植込み型VADの抗血栓性を向上するために開発された非接触軸受の技術が体外設置型ポンプにも転用されてきた。技術的には高い精度と多くの部品が必要であるために, 製造コストをいかに抑えることができるかが普及にあたっての

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1)
E-mail. tsukiya@ncvc.go.jp

課題であると考えられる。

体内植込み型VADに関わる有害事象からはポンプ本体と同様に脱血、送血カニューレに起因する血栓も多く報告されていることから、長期使用を目的とした体外設置システム用カニューレの開発も重要な課題である。

2) 血管内留置型ポンプ

大腿動脈、鎖骨下動脈、あるいは上行大動脈などの動脈血管から挿入され、先端部が大動脈弁を超えて左心室内部に留置され、左心補助を行う超小型軸流ポンプであるImpellaは、開胸せず装着可能であることから急速に普及している。最も細い径のものは外径4 mmのImpella 2.5であるが、最大流量が2.5 l/minという機能面での限界があり、より高い補助流量に対応できるよう、Impella CP, Impella 5.0とサイズアップが図られてきた。さらに、新たに最大6 l/minまでの流量補助が可能なImpella 5.5が使用され始めている⁵⁾。

3. 体内植込み型補助人工心臓

磁気軸受を利用して羽根車の非接触駆動を実現しているHeartMate3 (Abbott)は高い抗血栓性を有していることが使用実績からも明らかになってきており⁶⁾、現在最も多く使用されている体内植込み型VADである。遠心ポンプ流入口が脱血カニューレを兼ねており、ポンプは心尖部外壁に密着した形で固定される。同様の植込み様式は先にMedtronicのHVADで実現されていたが、最近同ポンプの販売中止が発表され、大きな衝撃を与えた⁷⁾。HeartMate3はHeartMate XVE (Thoratec)、HeartMate II同様、抗血栓性向上のためにチタン表面に微小なビーズを焼結させ、材料表面での擬内膜生成を促進する、いわゆるsintered surfaceを用いているが、高速回転する羽根車およびその近傍以外のすべての血液接触面をsintered surfaceとしていることが特徴である。また、定期的に回転数を増減させ、血液ポンプ内部のうっ滞を解消する⁸⁾という制御上の工夫がなされている。磁気浮上による非接触軸受はDuraHeartにより初めてVADに応用された⁹⁾が、ポンプ内部の洗い流しを良好に保つことによって抗血栓性の確保に著しい貢献をしていると考えられる。磁気浮上を用いたVADとしては、中国のCH BiomedicalによるCH-VADが開発されており、臨床使用に向けた準備中であるとの報告がある¹⁰⁾。

体内植込み型VADに関わる有害事象として最も顕著であるのはドライライン感染であるが、これを解決する手段として長く研究されているのが、いわゆるワイヤレス給電の技術である。2019年には、Jarvik2000 (Jarvik Heart)を装着した患者に対してワイヤレス給電によって駆動した

例の報告¹¹⁾があった。このシステムでは右肺下葉部の周囲に体内コイルを配置し、ジャケットに縫合された体外コイルから給電を行う方式であり、VADを駆動するのに十分な電力の伝送が可能であったことが報告されている。

4. 全置換型人工心臓 (total artificial heart, TAH)

TAH専用が開発されたシステムでは、フランスのCarmat SAのAeson TAHが欧州で認可を受け、さらに米国でもearly feasibility study (EFS) という制度の下で臨床応用が開始された¹²⁾。このTAHは、正逆回転な羽根車によりポンプ内部でオイルを移動させることによって、左室ポンプと右室ポンプを交互に拍出する構造となっている。また、両心の流量バランスを維持するためにポンプ外壁が軟質膜で覆われているという特徴を持つ。ほかにも、ドイツのReinHeartではリニアモータを用いてプッシュプレートを交互駆動する拍動型ポンプが開発されている¹³⁾。また、スウェーデンのRealHeartでは血液ポンプ内部で円柱を振動させることによって主に流体の慣性を利用した方法により拍動流を発生させるシステムの開発を行っている¹⁴⁾。

連続流ポンプを用いたTAHとしては、Cleveland Clinic FoundationによりCFTAHが開発されている¹⁵⁾。このシステムはモーターの回転子を兼ねた単一のローターの両端にそれぞれ左心用、右心用の羽根車を搭載している。最大の特徴は、左房と右房の圧力差を駆動力としてローターの位置が軸方向に移動し、羽根車と流路との隙間が変化することによって流量が自律的に調節されることである。同様にローターの両端に羽根車を配して磁気軸受により浮上・回転させるBivacorのTAHは、現在臨床応用を目指して開発が進められている¹⁶⁾。

また、前述のHeartMate3は植込み型の両心補助人工心臓としても使用されているが、心室を切除して得られた空間にHeartMate3を2つ組み合わせてTAHとして使用した症例が報告された¹⁷⁾。

TAHならびにBiVAD (biventricular assist device)の両心補助デバイスでは、人工心臓開発の黎明期から議論されているように左右ポンプの流量バランスを自動的に制御する方法が重要な課題である。

5. 小児患者用補助人工心臓

現在唯一使用できるのは、体外設置型の空気圧駆動式血液ポンプをもつドイツのBerlin HeartのExcor pediatricのみであり、日本では実質的に容量10 ccの血液ポンプが乳幼児に対して用いられている。一方、体内植込み型としては米国でPumps for Kids, Infants and Neonates (PumpKIN)

プロジェクトによって開発されたJarvik2015軸流ポンプの治験が進められている。これは成人用のJarvik2000を小型化した構造を持ち、ポンプケーシングの外径は15 mmであり、最高回転数は18,000 rpm、最大補助流量は3.0 l/minとされている。現在治験が進んでいるが、人道的使用された報告¹⁸⁾では、体重7.3 kgと10 kgの患者に植え込まれた。抗血栓性の観点からは、成人用デバイス同様に軸受の接触部が好発部位となる可能性があるため、非接触軸受を持つポンプの開発も切望されている。茨城大学では磁気軸受の研究成果を応用し、磁気浮上型超小型遠心ポンプの開発を行い、小児用VADとしての応用を目指している。ポンプの様式によらず、一般的にはポンプが小型になるにしたがってエネルギー効率が低下する。よって、小児用デバイスに対してはデバイスからの発熱にも注意する必要がある。

6. おわりに

成人患者用の体内植込み型補助人工心臓については承認されてから10年以上経過し、デバイスごとの特徴はあるものの適応が確立されてきたように見える。一方で、使用可能な機種が減少していることは危惧されるべき事態である。人工心臓の適応をより広げるための開発研究もさることながら、人工心臓という治療法が安定的に利用されるためにも人工心臓関連技術開発が継続して行われることを願う。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 審議結果報告書. 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/390147000_23100BZI00006_A100_1.pdf Accessed 24 Sep 2021
- 2) Seguchi O, 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
- 3) Loforte A, Musumeci F, Montalto A, et al: Use of mechanical circulatory support devices in end-stage heart failure patients. *J Card Surg* **29**: 717-22, 2014
- 4) Berdajs D, von Segesser LK, Maisano F, et al: Performance characteristics of the new Eurosets magnetically suspended centrifugal pump. *Perfusion* **36**: 183-9, 2021

- 5) Ramzy D, Soltesz E, Anderson M: New Surgical Circulatory Support System Outcomes. *ASAIO J* **66**: 746-52, 2020
- 6) Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al; MOMENTUM 3 Investigators: Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med* **378**: 1386-95, 2018
- 7) Deshpande SR, Slepian MJ, Alsoufi B: HeartWare HVAD Market Withdrawal and Impact on the Pediatric Field. *ASAIO J* **67**: 825-6, 2021
- 8) Wiegmann L, Thamsen B, de Zélicourt D, et al: Fluid Dynamics in the HeartMate 3: Influence of the Artificial Pulse Feature and Residual Cardiac Pulsation. *Artif Organs* **43**: 363-76, 2019
- 9) Nishinaka T, Schima H, Roethy W, et al: The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience. *Circ J* **70**: 1421-5, 2006
- 10) Wang Y, Smith PA, Handy KM, et al: In vivo Hemodynamic Evaluation of an Implantable Left Ventricular Assist Device in a Long-term Anti-coagulation Regimen. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* **2020**: 2589-93, 2020
- 11) Pya Y, Maly J, Bekbossynova 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
- 12) Han JJ: Aeson-The Carmat total artificial heart is approved for enrollment in the United States. *Artif Organs* **45**: 445-6, 2021
- 13) Hildebrand S, Diedrich M, Brockhaus M, et al: Controlling the flow balance: In vitro characterization of a pulsatile total artificial heart in preload and afterload sensitivity. *Artif Organs* [online ahead of print] 2021
- 14) Dual SA, Nayak A, Morris AA, et al: From Benchtop to Bedside: Patient-specific Outcomes Explained by In-vitro Experiment. *ASAIO Journal* **67**: 24, 2021
- 15) Karimov JH, Horvath DJ, Fukamachi K: Cleveland Clinic Total Artificial Heart. In: Karimov J, Fukamachi K, Starling R (eds). *Mechanical Support for Heart Failure*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47809-4_30 Accessed 24 Sep 2021
- 16) Emmanuel S, Jansz P, McGiffin D, et al: Outcomes of Temporary Percutaneous Right Ventricular Anatomical Human Fitting of the Bivacor Total Artificial Heart. *Heart Lung Transplant* **40**: S401. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(21\)01141-4/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(21)01141-4/pdf) Accessed 24 Sep 2021
- 17) Angleitner P, Schlöglhofer T, Wiedemann D, et al: The HeartMate 6 and CardioMEMS for Fixed Pulmonary Hypertension. *ASAIO J* [online ahead of print] 2021
- 18) Spinner JA, Tunuguntla HP, Tume SC, et al: "Compassionate" Cases of the Jarvik 2015 Ventricular Assist Device. *ASAIO J* (online ahead of print) 2021