

HFpEFに対するデバイス治療

Department of Biomedical Engineering, Lerner Research Institute,
Cleveland Clinic

深町 清孝, 宮城 ちひろ

Kiyotaka FUKAMACHI, Chihiro MIYAGI



1. はじめに

心不全の分類法としては、左室駆出率 (ejection fraction, EF) によるものが一般的であり、一般にEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) と心機能の落ちた心不全 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) とに大別することが多い。EF 40%をカットオフラインとするのか50%とするかが長年議論的であったが、2021年、アメリカ、ヨーロッパ、日本のそれぞれの心不全学会が合同で表明したところによると、EF 50%以上をHFpEFとし、EF 41~49%をheart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) とすると定義し、ようやくコンセンサスが得られた¹⁾。

HFpEFの罹患頻度は概ねHFrEFと同等で、いずれも心不全全体の46%を占め、予後もHFrEFと同等に悪い²⁾。HFpEFの特徴的な病態として、左室の弛緩が損なわれることにより左房からの血液の流入が妨げられ左房圧の上昇が生じる、いわゆる「拡張障害」、およびその上昇した左房圧、肺動脈楔入圧による労作性呼吸困難と運動耐用能低下が一般に挙げられる。特記すべきは、その患者背景がHFrEFに比べて非常に多様で、それゆえにHFpEF治療は非常に困難なものとなっているということである³⁾。HFpEF患者はHFrEF患者に比べて年齢、女性比率、肥満割合が高く、その死亡率や急性心不全入院後の再入院率はHFrEFと同等に高い。過去10年にわたって、HFrEFに対する治療の標準化と進化により生存率が飛躍的に向上したことに比べ

ると、HFpEFの治療法の探求はいまだ不十分と言わざるを得ず、唯一SGLT2 (sodium-glucose transport protein 2) 阻害薬が心不全入院率や心臓関連死亡率を下げたという報告がある⁴⁾ものの、その他の心不全治療薬や左室補助人工心臓 (left ventricular assist device, LVAD) はHFpEFの治療成績を改善するには至っておらず、いまだ有効な治療選択肢は非常に限られている現状がある。

そうした中で、HFpEFの特徴的な病態に特化した治療デバイスの研究と開発が注目され、その需要は高まりをみせている^{5), 6)}。本稿では、このHFpEFに対するデバイス治療の種類と特徴を包括的にまとめ、それぞれのデバイスの利点と欠点について考察する。

2. interatrial shunt devices (IASD)

HFpEFに対する治療デバイスの中で、現在最も一般臨床応用に近いのが心房間シャントデバイス (IASD) である。HFpEFに特徴的な高い左房圧を治療ターゲットとし、心房中隔に穴を開けて有孔のデバイスで固定することで左右シャントを作り出し、左房圧を右房側に逃がすという戦略である。特に労作時における左房圧上昇を防ぎ、運動耐用能の改善を目指している。代表的なデバイスとしては①Corvia Atrial Shunt System, ②V-Wave Device, ③Occlutech Atrial Flow Regulator (AFR) の3つが挙げられる。

いずれのデバイスも経皮的に比較的低侵襲な操作による留置が可能であり安全性が高いという利点がある一方で、左右シャントによる右心負荷の懸念や、左室の心拍出量に関してはむしろ減少する可能性があるなど対症療法的なアプローチであり、根本治療とはならないという欠点がある。

1) Corvia Atrial Shunt System

IASDのなかでも特に進んだ開発段階にあるのが、Corvia

■ 著者連絡先

Department of Biomedical Engineering/ND20
Lerner Research Institute, Cleveland Clinic
(9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, US)
E-mail. fukamak@ccf.org

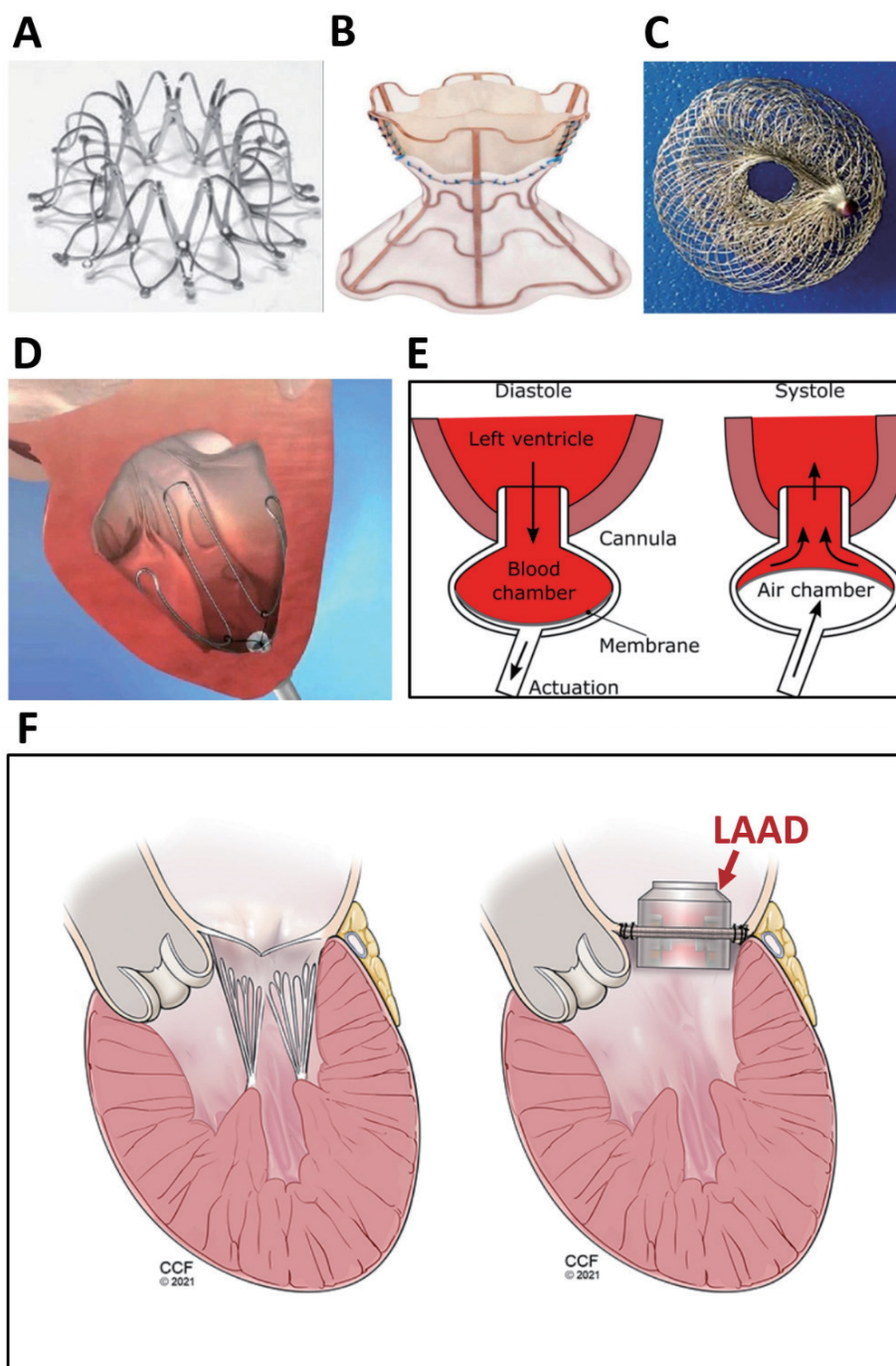


図1 代表的なHFpEF治療のデバイス (A～Eは文献5, Fは文献18から許可を得て転載)
A : Corvia Atrial Shunt System, B : V-Wave Device, C : Occlutech Atrial Flow Regulator (AFR), D : CORolla,
E : CoPulse, F : Left Atrial Assist Device (LAAD)

Medical社のAtrial Shunt Systemであり、これは外径19 mm, 内孔径8 mmの自己拡張型メッシュフレームを使用したデバイスである(図1A)。これまでにREDUCE LAP-HFトライアル⁷⁾, REDUCE LAP-HF Iトライアル⁸⁾を経て、2017年からはフェーズ3にあたるREDUCE LAP-HF IIトライアルという二重盲検ランダム試験がHFpEF患者

600人以上を対象に行われ、その結果が待たれている。これまで報告されている範囲内では、患者が自覚する心不全症状のスコアや全死因死亡に改善はみられたものの、実際の肺動脈楔入圧や心臓関連死といったパラメーターの長期的な改善効果は有意ではない。とはいえ、留置操作における有害事象はほぼなく、低侵襲で安全性は高いため短期的

な心不全症状の改善には有効といえるかもしれない。

2) V-Wave Device

イスラエルで開発されている V-Wave 社の V-Wave Device は、これまでに第1世代と第2世代が開発されている砂時計型の自己拡張型デバイスである(図1B)。第1世代では、右房から左房への逆流を防止するためにデバイスの右房側が3尖のブタ心膜弁となっていたが、36名の心不全患者における多施設前向き研究にて、挿入から1年でその約半数におよぶ18名がシャントの閉塞($n=5$)または狭窄($n=13$)を経験した。この結果を踏まえ、ブタ心膜弁を取り外した第2世代では、砂時計型はそのままに逆流防止弁のないデザインとなり、10名の心不全患者による1年の臨床研究では良好な開存率が報告された⁹⁾。効果に関しては Corvia 社の Corvia Atrial Shunt を上回るものではなく、New York Heart Association (NYHA) 機能分類の改善や6分間歩行距離の短期間(3か月)での改善はわずかにみられるものの、1年時点でのさらなる改善はみられなかった¹⁰⁾。

3) Occlutech Atrial Flow Regulator (AFR)

Occlutech 社の AFR も自己拡張型で、ディスクが二枚重なった形のワイヤーメッシュ素材からなるデバイスである(図1C)。特徴としては、シャント孔のサイズを6 mm, 8 mm, 10 mm と選択でき、外径もそれぞれ18 mm, 24 mm, 30 mm と異なるサイズとなっている。AFR は当初は肺高血圧症患者の右房・右室圧を下げる目的で開発され、右左シャントの作成を意図されていたが、前出の2つの IASD の台頭により心不全患者への適応が始まった。HFpEF 患者単独での臨床試験はまだなく、多施設での国際非ランダム化試験(HFpEF 29名, HFrEF 24名)が2020年9月に完了しており、NYHA 分類クラスの改善と生活の質の改善、6分間歩行距離の改善が認められている¹¹⁾。

3. LV Expander

LV Expander はその名の通り、左室を内側もしくは外側から拡張させることに主眼を置いたデバイスである。現在までに2つのデバイス(いずれも CorAssist 社)が登場し、内側からアプローチするものが CORolla (図1D)、外側から拡張させるものは ImCardia と名付けられている。しかしながら、現時点で開発を継続しているのは CORolla のみであり(ImCardia は臨床試験が中断した状態である)、その CORolla デバイスもまだ学会発表やウェブサイト上での情報しか得られていない。

CORolla は、心尖部から挿入された自己拡張型のデバイスにより心内膜側から拡張期の左室拡張力を補助することで左室拡張末期圧を下げ、左室への血液の流入を改善しよ

うとするものである。心尖部アプローチによる低侵襲手術により、オフポンプで留置が可能である。文献化された情報はほぼないが、10名の HFpEF 患者に対する安全性試験が現在進行中であり、結果が待たれている。

4. LVAD

LVAD は末期 HFrEF 患者にとっての標準的で必要不可欠な治療であるが、HFpEF に対する治療効果についてはかなり限定的である。これは、HFpEF の病態のメインである拡張障害をきたした心臓は得てして左室内腔が狭く、LVAD ポンプへの脱血カニューラ部分でのサクションが起こりがちであるためである。HFpEF に含まれる肥大型心筋症の患者での LVAD 使用の症例報告もいくつかは存在しており、一定の効果は示しているが¹²⁾、いまだに HFpEF に対する LVAD の適応については慎重な検討が必要である。

興味深い試みとして、LVAD の脱血カニューラを左室ではなく HFpEF の拡大した左房に装着して脱血することでサクションリスクを減らそうというものがある¹³⁾。まだ症例報告レベルの試みではあるが、左房から大動脈への血流を作り出すという発想は、現在開発中の次項のデバイスでも多く使用されており、その効果や安全性の評価が待たれるところである。

5. 開発中の機械的循環補助装置

HFpEF の特徴的な解剖および病態に対応した HFpEF 専用の機械補助デバイスの開発は急務であり、数々の血液ポンプがその需要に応えるために生み出されてきている。現在臨床使用されているものはないが、代表的なデバイスとして挙げられるものは① CoPulse, ② Synergy System, ③ PulseVAD, ④ VADovations, ⑤ left atrial assist device (LAAD) の5つである。

1) CoPulse

CoPulse は、弁のない単カニューラ式の拍動流型ポンプである。左室心尖部に直接脱血カニューラを挿入し、約30 ml のスペースを左室容量に追加することで心拍出量の増加を目指すというのがそのコンセプトである(図1E)。HFpEF の狭い左室内腔の拡大を図ることができ、左室から大動脈へ生理的な血流を保つことが可能であるという利点があるが、その一方で、脱血カニューラは元々の厚い心筋に埋め込まれ、狭い左室内腔に開口する形となるので、サクションのリスクとしては LVAD と変わらず高いと考えられる。また、心周期との同期が必須であり、心房細動の患者には使いづらいという欠点がある。*In vitro* の血行動態評価では、左房圧や肺動脈圧を低下させ、血圧および心拍

出量を増加させる効果が示された¹⁴⁾。

2) Synergy System

Medtronic社のSynergy Systemは、現在は使用されていないデバイスであるが、ポンプ本体は乾電池サイズと小型で、左房から脱血して右鎖骨下動脈に送血するタイプの定常流ポンプである。当初はHFrEFを対象に開発されていたものだが、左房圧を下げる効果に着目したBurkhoffらにより、HFpEF治療への適応が検討され始めた¹⁵⁾。右開胸アプローチによりオフポンプで装着手術が可能であり、左房圧減少および心拍出量増加が効果的に期待できるが、左房脱血で左室を丸ごとショートカットする形となるので、左室内での血液うっ滞が起こる可能性がある。これは前述のLVADの左房脱血での使用を含め、左室からの脱血路のない左房脱血－大動脈送血型のポンプでは避けられない欠点となる。また、LVADなどと同様に拍動性の減少も懸念される。

3) PulseVAD

Northern Development社のPulseVADも同様に左房脱血－大動脈送血型のポンプであるが、送血先が下行大動脈であるというのが特徴である。やはりオフポンプの低侵襲手術が可能である。Synergy Systemとの違いは心臓表面の心電図を使用して心周期と同期した拍動流を供給できるところであり、下行大動脈への送血であることも含めると脳塞栓症のリスクは下がる可能性がある。最新の報告では¹⁶⁾、ヒツジへの植え込み実験が行われ、11日間有害事象なしでの生存が報告されている。

4) VADovations

同じ左房脱血－大動脈送血型でも、VADovationsはSynergy Systemよりもさらに小型のポンプであり、驚くべきことに経皮的な留置が可能とされている。左房と上行大動脈の近接する心臓背側において、左房と上行大動脈とを直接つなぐような形で留置され、脱血管も送血グラフトもなしで直接血液を送り出すことが可能である。HFpEFとHFrEFの両方を対象に、LVADと右室補助としても使用可能なポンプとして開発されており、90日の慢性期大動物実験も行われているが、結果はいまだ文献化されておらず、詳細は不明である。

5) left atrial assist device (LAAD)

当研究室で開発中のleft atrial assist device (LAAD)は、直径・高さともに33.5 mmと比較的コンパクトな定常流ポンプで、僧帽弁位に留置され(図1F)、左房から左室へと直接血液を送り込むことで左房圧を下げ、左室への血液充填を改善させることができる。左房から左室、大動脈へと生理的な血流を維持しつつ、また脈圧も保ちながら心拍出量

をダイレクトに増加させることが可能となる。

模擬循環回路を用いた*In vitro*での実験では、模擬回路上に様々なレベルの拡張障害が再現され、LAADの導入によって心拍出量の著明な改善が得られることが観察された¹⁷⁾。直近の報告では¹⁸⁾、6頭の仔ウシ(84.1 ± 11.8 kg)に対する急性期の植え込み実験が行われ、左室流出路を狭窄させることなく植え込み可能であることが確認された。使用された仔ウシの心臓はいずれも健常機能を有していたため、拡張障害下での評価のために左室内バルーンの挿入によって疑似拡張障害の再現が試みられた。LAADの導入により、左房圧の低下や心拍出量の増加が観察されたが、拡張障害条件下においては、人工心肺使用の影響によると思われる収縮障害の併発もあり、明らかな効果はまだ急性期のみの評価では十分には観察されていない。今後、慢性期実験での評価が待たれると同時に、大動物における拡張障害モデルの作成も急がれる。

LAADの特長の1つとしては、左室に容量・圧負荷をかけることで左室のリモデリングが期待されることである。つまり、HFpEFにとってはbridge-to-recoveryを目指した治療となり得る可能性があるということである。LAADの使用により左室拡張能が改善した場合には、僧帽弁位に人工弁置換を行うことが可能となる。

懸念としては、強制的な左室への送血による左室の拡張末期圧上昇が挙げられる。これまでの急性期*In vivo*の評価では急激な上昇は認めていないが、人工心肺使用の影響がない状態での正確な観察が必須である。左室拡張末期圧の上昇は冠血流や右室機能に影響を与える可能性があり、注意深い評価が必要となるであろう。

6. おわりに

HFpEFの病態、予後を改善するために様々な試みが導入されてきているが、中でもデバイス治療は最も注目を集めている分野である。心房間シャントデバイスが簡便で安全性と汎用性の高いデバイスであるが、効果は限定的になりがちであり、長期的な根本治療には向かない。一方で血液ポンプを使用した治療は、そのほとんどがいまだ前臨床段階で、侵襲性の高い治療にはなるものの、HFpEFの循環動態に焦点を当てた根本治療として開発が進んでおり、臨床応用に着実に近づきつつある。各々の治療選択肢に関して、長期成績や安全性、抗凝固の必要性やデバイス間干渉の有無など、より詳細な情報が必要とされている。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al: Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*, 2021
- 2) Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al: Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* **134**: 73-90, 2016
- 3) Del Buono MG, Iannaccone G, Scacciavillani R, et al: Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis* **63**: 570-84, 2020
- 4) Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al: Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* **145**: 184-93, 2021
- 5) Miyagi C, Miyamoto T, Karimov JH, et al: Device-based treatment options for heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev* **26**: 749-62, 2021
- 6) Rosalia L, Ozturk C, Shoar S, et al: Device-Based Solutions to Improve Cardiac Physiology and Hemodynamics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci* **6**: 772-95, 2021
- 7) Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, et al: Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* **6**: 62-9, 2019
- 8) Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al: One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* **3**: 968-77, 2018
- 9) Guimarães L, Bergeron S, Bernier M, et al: Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention* **15**: 1426-8, 2020
- 10) Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, et al: Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience with the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* **11**: 2300-10, 2018
- 11) Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, et al: One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: The PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail* **23**: 800-10, 2021
- 12) Patel SR, Saeed O, Naftel D, et al: Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Card Fail* **23**: 859-67, 2017
- 13) Kiamanesh O, Rankin K, Billia F, et al: Left Ventricular Assist Device with a Left Atrial Inflow Cannula for Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Case Rep* **2**: 2090-4, 2020
- 14) Escher A, Choi Y, Callaghan F, et al: A Valveless Pulsatile Pump for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Hemo- and Fluid Dynamic Feasibility. *Ann Biomed Eng* **48**: 1821-36, 2020
- 15) Burkhoff D, Maurer MS, Joseph SM, et al: Left atrial decompression pump for severe heart failure with preserved ejection fraction: theoretical and clinical considerations. *JACC Heart Fail* **3**: 275-82, 2015
- 16) Gude E, Fiane AE. Can mechanical circulatory support be an effective treatment for HFpEF patients?. *Heart Fail Rev*, 2021
- 17) Fukamachi K, Horvath DJ, Karimov JH, et al: Left atrial assist device to treat patients with heart failure with preserved ejection fraction: Initial *in vitro* study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **162**: 120-6, 2021
- 18) Miyagi C, Fukamachi K, Kuban BD, et al: Left Atrial Circulatory Assistance in Simulated Diastolic Heart Failure Model: First *in vitro* and *in vivo*. *J Card Fail*, 2021