

## 人工心臓(基礎)

Cardiac Surgery, Brigham and Women's Hospital

宮本 卓馬

Takuma MIYAMOTO

### 1. 現状と問題点

2023年に発表された第13回米国胸部外科学会(Society of Thoracic Surgeons)年次報告によると、現在米国食品医薬品局(FDA)に認可されているleft ventricular assist device(LVAD)はHeartMate3(Abbott社)のみとなっている<sup>1)</sup>。年間のLVAD植え込み件数はやや増減があるものの、米国で年に2,500件程度であり、2019年はHeartMate3のbridge to transplantation(BTT)やdestination therapy(DT)での認可、HeartWare™ Ventricular Assist Device(HVAD™)(Medtronic社)のDTでの認可があったことにより、ここ10年では最大で3,219件であった。最新の統計となる2021年は2,464件で、92.7%をHeartMate3が占めている。

植え込みの適応にも大きな変化がみられた、植込型LVADの治療成績向上を受け、2018年にUnited Network for Organ Sharingの心臓移植ドナーの割り当てが変わり、安定している植込型LVAD患者はレシピエント選択基準でステータス4となった。それによりDTでの植え込みが増え(2018年56.5%, 2021年81.1%), BTTでの植え込みは大幅に減っている(2018年18.9%, 2021年5.3%)。今は植込型LVADは移植へのつなぎの医療ではなく移植適応のない患者への代替医療となっており、長期補助が求められている。生存率をみてみると、2017年~2021年の1年生存率、5年生存率はそれぞれ83.0%, 51.9%であり、2012年~2016年の1年生存率、5年生存率81.2%, 43.0%と比較すると有意に改善がみられ、5年生存率はついに50%を超えた。また、合併症の発生率にも改善がみられ、消化管出血、

デバイスの故障、血栓、脳卒中、感染の発生率は減少しているが低いとは言えず、再入院回避率は1年で32.4%と再入院の多さを示している。

HeartMate3は磁気浮上型の遠心ポンプ(体積45 ml, 重量200 g, 直径50.3 mm, 厚さ55.8 mm)である。ポンプ内の血液流路が比較的広いこと、定期的な回転数の減少によりポンプ内の洗浄、大動脈弁の開放を期待できることが特徴となっている。HeartMate3とHeartMate IIの臨床成績を比較した多施設無作為試験であるMulticenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy with HeartMate3(MOMENTUM 3) trialでは、軸流ポンプであるHeartMate IIと比較してポンプ内血栓が大幅に減ったこともあり、5年複合回避率がHeartmate3で54.0%, HeartMate IIで29.7% (hazard ratio, 0.55)、さらに5年生存率がHeartMate3で58.4%, HeartMate IIで43.7% (hazard ratio, 0.72)と良好な成績となっている<sup>2)</sup>。

2022年には日本でも、無作為試験ではないものの、大阪大学、国立循環器病研究センターで植え込まれた75名のHeartMate3患者と197名のHeartMate II患者の臨床成績が比較されている<sup>3)</sup>。それによると、2年生存率は両デバイスともに非常に高く、HeartMate3で94.7%, HeartMate IIで92.3%であった。2年再入院回避率はHeartMate3で61.8%, HeartMate IIで26.9%と、HeartMate3で有意に回避率が高いことが示された。2021年5月から、日本でもDT適応のLVAD植え込みが認可され、今後の成績発表が待たれる<sup>4)</sup>。

このように、デバイスの進歩、主に磁気浮上型遠心ポンプであるHeartMate3の導入により、全体的なLVADの臨床成績の向上がみられており、さらに米国では、認可デバイスが1つしかないため独占状態である。しかし、再入院率

#### ■ 著者連絡先

Brigham and Women's Hospital  
(75 Francis St, Boston, MA, 02115, USA)  
E-mail. tmiyamoto@bwh.harvard.edu

の高さ、合併症の重症度を考慮するとLVAD、人工心臓の分野にはまだまだ進歩の余地があるように思われる。

本稿では主に研究段階の技術について、LVAD関連の装置、新しいLVAD、連続流完全人工心臓の進捗、その他のデバイスについて述べる。

## 2. 完全植込型LVAD, transcutaneous energy transmission systems (TETs)

DTの適応が広がり、LVAD補助の長期化が予想される中、ドライライン感染は重要な合併症であり、完全植込型LVADもしくはtotal artificial heart (TAH)への期待が高まっている。完全植込込みにはtranscutaneous energy transmission systems (TETs)が必要であるが、現在、本格的に臨床に応用されているものはない。TETsは体外の送り手である1次コイルから体内の受け手である2次コイルへ電力を供給するシステムであり、体内の植込込み部分は基本的には2次コイルとバッテリーである。これまでTETsを搭載した補助人工心臓 (VAD) とTAHは、2機種で臨床研究が行われた。AbioCor TAH (Abiomed社)の内部コンポーネントは胸部ユニット、コントローラ、リチウムバッテリー(腹部)、2次TETコイル(前胸壁)からなり、外部コンポーネントはコントロールコンソール、バッテリーパック、1次コイルからなる。ポンプは充電なしで最大30分間駆動する。このポンプは臨床研究として米国で14名に植込まれた。30日の生存率は71%で、最長で512日の生存がみられた。脳血栓塞栓症がポンプの主な問題であったが、感染症の発生は報告されておらず、TETsの有効性が期待された。

The LionHeart LVD-2000 (Arrow International社)は完全植込型の拍動流式ポンプであり、臨床研究で23名に植込まれ、1年生存率、2年生存率はそれぞれ39%、22%であったが、デバイスの不具合と脳卒中が主な問題であった。TETsの不具合も報告されており、それは2次コイルが皮下の深い位置に植込まれたことによる電力不足であった<sup>5)</sup>。TETsの問題点は大きく2つあり、1つはトランスミッション部分の電力喪失で、1次コイルと2次コイルは数mmの距離に置かれなければならない、さらに角度的にも制限が強い。もう1つの問題は、電力伝導効率の低下により起こる皮膚の高温化と損傷である。温度上昇を抑えるために、拍動式の電位伝導や磁力作動のポンプと組み合わせることにより、低電力で充電可能なシステムの構築など、様々な努力がされている<sup>6),7)</sup>。

Free-range Resonant Electrical Energy Delivery (FREE-D) systemは完全植込型の駆動システムであり、

様々なポンプで使用できる。従来のTETsとは異なり、磁気共鳴型の電力伝導である。2つの共鳴器が磁場を共有することにより効率的にエネルギーを交換することができる。ベンチテストではHeartMate IIを用いている。HeartMate IIを8,000 rpm、8 Wの条件で駆動させて8時間のベンチテストを行っている。その結果は、10 cmの距離で共鳴器の効率が92.3%、整流器の効率が77%~82%であり、温度上昇は25℃の室温で22℃~27℃に上昇した。さらに、HVADを用いて4時間のプタを用いた急性動物実験を行っている。HVADはFREE-Dsystemにより安定して作動し、1,700 rpm~2,500 rpmで2 l~4 lの流量を確保できた。また、短距離(10 cm)と長距離(50 cm)での電力供給を試験したところ、システム効率が10 cmの距離で25%、50 cmの距離で20%であり、皮膚温上昇が2℃以上上昇することはなかった。

## 3. 長期留置型モニタ

長期LVAD補助中の心不全の予防、運動能力の改善のために、より効率的で生理的なサポートが求められている。この生理的なコントロール方法は大きく分けて2つあり、1つは現在得られるポンプからのインプット(電力、回転数など)により循環動態を予測計算して、回転数を変えたり心臓内のサッキングを感知して予防したりするもの<sup>8),9)</sup>で、もう1つは長期間使用できる植込型のモニタを用い、インプットを増やすことで補助効率を上げる方法である。CardioMEMS (St. Jude Medical社)は植込型の肺動脈圧測定装置であり、肺動脈遠位に留置することにより遠隔的・持続的に肺動脈圧を記録することができる。心不全患者を対象とした無作為多施設試験では、CardioMEMSを植込込み肺動脈圧を測定した群とCardioMEMSを植込込んだが肺動脈圧を測定しなかった群(コントロール群)とに分けて比較した。結果は、死亡率には差が認められなかったものの、CardioMEMSを植込込み肺動脈圧を測定した群で、心不全による入院がコントロール群と比較し有意に低かった<sup>10)</sup>。

2023年にCardioMEMSをLVAD患者に植込込み多施設前向き試験の結果が報告された。全体で101名(HeartMate II : 52名, HeartMate3 : 49名)が調査され、結果は、CardioMEMSを植込込むことにより6か月後の肺動脈拡張期圧は有意に下がり、さらに、6分間歩行テストで改善がみられた。さらに、肺動脈拡張期圧を20 mmHg以下にコントロールできた症例では、心不全での再入院が抑えられたことが確認された。Titan left atrial pressure monitoring systemもまたmicromechanical sensorであり、外部のモニ

タと接続することにより左房圧を測定できる。4例の治験例が報告されている。この装置による合併症は報告されておらず、また、ランプテスト時に測定左房圧は有意に左室、左房径、肺動脈楔入圧、ポンプスピードとの相関がみられた。今後、さらなる研究に期待したい。

#### 4. 開発中の心補助装置

EVAHEART 2 (サンメディカル技術研究所) はEVAHEARTを小型化したものである。ハウジングの壁を薄くすることにより、インペラを含む血液接触面や流路の寸法を変えずに重量で30%、体積で26%の小型化に成功している。さらにEVAHEART 2は特徴的なdouble-cuff tipless (DCT) インフローカニューレを付属しており、これにより血栓形成、左室のサクシオン予防を期待している。ウシを用いた8例のEVAHEART 2の慢性動物実験が報告されており、解剖所見で2例に左室内のインフローカニューレ周囲にパルス形成を認めたが、サクシオンイベントやウェッジスロンブスの形成は認められなかった。EVAHEART 2はCOMPETENCE Trialとして多施設前向き無作為非劣勢試験が、米国で行われている。この試験は、HeartMate3の臨床成績と比較しEVAHEART 2の非劣勢を証明するものである。全体で399症例 (EVAHEART 2 : 266例, HeartMate2 : 133例) を目標としており、報告によると最初の患者は2020年12月に登録され、2023年1月の報告では25例 (EVAHEART 2 : 16例, HeartMate3 : 9例) が登録されている<sup>11)</sup>。

CH-VAD (Suzhou Tongxin Medical Equipment社) は中国で開発された磁気浮上型の遠心ポンプであり、体積45 ml、重量350 g、直径56 mm、厚さ31 mmの小型ポンプである。3,000 rpmで100 mmHgの圧較差に対し、5 l/minを流すことができる。2016年に報告されたヒツジ6例の慢性動物実験の報告では、装着期間最大38日間で、6例中1例にポンプ不全、1例に呼吸不全がみられた他は良好な成績であった<sup>12)</sup>。universal VAD (U-VAD) は米国のCleveland Clinicで開発されていた磁気・流体軸受けの遠心ポンプであり、特徴としてポンプ内の圧較差によりポンプ出口の開口径が変化することがある。これにより、他のポンプと比較し拍動流が得られること、幅広い圧較差に対応することができ、LVADとRVADの両方に使用できること、さらにポンプが呈した際には開口部が閉まり、ポンプ内の逆流を防ぐことが期待できることが利点である。ウシを用いた5例の急性動物実験ではLVADおよびRVADとして植え込まれており、幅広い補助範囲、拍動性の流量変動、ポンプ停止時の逆流防止効果を証明している<sup>13), 14)</sup>。

拡張性心不全は収縮性心不全と同様の入院率、死亡率であるが、有効な治療法がないのが現状であり、左室が小さいためLVADの成績も良くない。その拡張性心不全の機械補助として、Cleveland Clinicではleft atrial assist device (LAAD)を開発している<sup>15)</sup>。LAADは磁気、流体軸受け型のポンプであり、重量39.7 g、直径33.5 mm、厚さ33.5 mmで、180 mmHgの圧較差に対し10 l/minまで流すことができる。LAADは左室の小さい拡張性心不全に対し、僧帽弁位に植え込まれるように設計されている。ウシを用いた急性動物実験では、左室内にバルーンを挿入することにより拡張期心不全モデルを作製し、心拍出量の低下と左房圧の上昇が認められた。その拡張期心不全モデルのウシにLAADを植え込み補助することにより、心拍出量の増加、左房圧の低下がみられた。今後も慢性実験の報告が待たれる。

#### 5. 連続流型完全人工心臓

LVADが拍動流ポンプから連続流ポンプに移行したように、continuous-flow total artificial heart (CFTAH) は両心不全患者の心移植の代替医療として期待されており、かねてより開発が行われている。Cleveland ClinicのKurodaらは、CFTAHを用いたウシの30日慢性動物実験例を報告している<sup>16)</sup>。Cleveland Clinic CFTAHは左右のポンプハウジング、ロータ、ステイターの4つの部分で構成されており、特徴的なのは右心側のポンプの自動流量制御システムである。ポンプ中央に位置するロータは両端にインペラがあるが、ロータが心房間の圧較差により左右にわずかに移動することで、自動で右心側の流量を制御し、左右の圧・流量のバランスを外部からの制御なしに保っている。以前のポンプでは、圧較差が非常に大きくなった場合にロータのハウジングへの接触がみられたが、今回のモデルでは内部磁石の調整により制御範囲が広がっており、また拍動流による回転数の変化にも耐えられるようになっている。ウシの30日間の慢性動物実験の詳細な結果が報告されているが、ポンプは2,800 rpmで平均8.8 l/minで、CFTAHでの完全補助の場合、脈圧の喪失が長期補助の懸念の1つである。しかし、実験では30%の周期的な回転数制御により脈圧25 mmHgを認めている。30日間、ウシは体重増加を続け、平均動脈圧、肺動脈圧は $94.8 \pm 14.4$ ,  $34.2 \pm 3.1$  mmHgであり、また平均左房圧、平均右房圧は $15.5 \pm 3.3$  mmHg,  $12.8 \pm 2.2$  mmHgであった。解剖所見では小さな肺血栓以外に多臓器に血栓を認めず、また、ポンプ内にも大きな血栓を認めなかった。

BiVCOR (BiVACOR社) は磁気浮上型の遠心ポンプの

CFTAHAであり、abstractでしか報告がないが、ポンプの6時間の耐久テストにおける溶血検査とウシの30日間の慢性動物実験の結果が報告されている。耐久テストは1年を超えており、溶血は12 l/minで $4 \pm 2$  mg/100 lである。5例のウシが30日間の慢性動物実験に成功しており、正常な循環・臓器機能を保つことができた。なお、摘出されたポンプには、大きな血栓の存在は認められなかった。初の臨床試験開始が近いとされている。

## 6. まとめ

HeartMate3の導入により、LVAD市場は現在、この1つのポンプに独占されている。臨床成績の向上もみせているが5年生存率は50%程度であり、さらに再入院率の高さを考慮すると、さらなる技術的改善が求められる。今後、見込まれる変化としては、ポンプの小型化、完全植え込み化のほか、植え込みセンサもしくはコントローラの改善による、より生理的なポンプ制御と周辺機器の最適化などであろう。さらには、LVADでは十分に治療できない心不全(拡張型心不全、重度の両心不全)の機械補助は未だ確立されていないため、前臨床段階のデバイスのさらなる開発が求められている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文献

- 1) Yuzefpolskaya M, Schroeder SE, Houston BA, et al: The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: Focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System. *Ann Thorac Surg* **115**: 311-27, 2023
- 2) Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al: Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA* **328**: 1233-42, 2022
- 3) Inoue K, Fujita T, Yoshioka D, et al: Short-Term Outcomes of Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure-The Japanese Cohort. *Circ J* **86**: 1961-7, 2022
- 4) Kinugawa K, Sakata Y, Ono M, et al: Consensus Report on Destination Therapy in Japan-From the DT Committee of

the Council for Clinical Use of Ventricular Assist Device Related Academic Societies. *Circ J* **85**: 1906-17, 2021

- 5) Slaughter MS, Myers TJ: Transcutaneous energy transmission for mechanical circulatory support systems: history, current status, and future prospects. *J Card Surg* **25**: 484-9, 2010
- 6) Karim ML, Bosnjak AM, McLaughlin J, et al: Transcutaneous Pulsed RF Energy Transfer Mitigates Tissue Heating in High Power Demand Implanted Device Applications: In Vivo and In Silico Models Results. *Sensors (Basel)* **22**: 7775, 2022
- 7) Horie H, Isoyama T, Ishiyama K: Design of an Innovative Wireless Left Ventricular Assist Device Driven by either Extracorporeal Magnets or an Intracorporeal Battery Pack. *ASAIO J* **69**: e73-9, 2023
- 8) May-Newman K: A Mathematical Model of Artificial Pulse Synchronization for the HeartMate3 Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J* **69**: 284-9, 2023
- 9) Rocchi M, Gross C, Moscato F, et al: An in vitro model to study suction events by a ventricular assist device: validation with clinical data. *Front Physiol* **14**: 1155032, 2023
- 10) Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al; CHAMPION Trial Study Group: Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* **387**: 453-61, 2016
- 11) Allen SR, Slaughter MS, Ahmed MM, et al: COMPETENCE Trial: The EVAHEART 2 continuous flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **42**: 33-9, 2023
- 12) Xu C, Wu G, Liu X, et al: Preclinical Study of Anticoagulation Regimens in Sheep After Implantation of CH-VAD Blood Pump. *Artif Organs* **42**: 891-8, 2018
- 13) Miyamoto T, Kado Y, Horvath DJ, et al: An advanced universal circulatory assist device for left and right ventricular support: First report of an acute in vivo implant. *JTCVS Open* **3**: 140-8, 2020
- 14) Karimov JH, Polakowski AR, Fukamachi K, et al: Universal ventricular assist device for right and left circulatory support: the Cleveland Clinic concept. *Ann Cardiothorac Surg* **10**: 271-3, 2021
- 15) 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* **28**: 789-98, 2022
- 16) Kuroda T, Miyamoto T, Miyagi C, et al: Pulsatility hemodynamics during speed modulation of continuous-flow total artificial heart in a chronic in vivo model. *Artif Organs* **46**: 1555-63, 2022