

Fig. 2 Instantaneous flow waveform, mean pump flow and aortic pressure were recorded in case 3 (implant case) while the rotational pump speed was changed from 6,000 to 10,000 rpm. The pump could produce blood flow with a maximum flow rate of 8 L/min at the peak and over 5 L/min in mean at 10,000 rpm. The aortic pressure reduced its pulsatility with the increase in pump flow, demonstrating the pump progressively unloaded the left ventricle with continuous flow

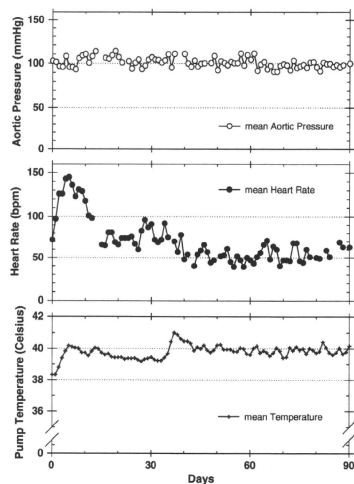
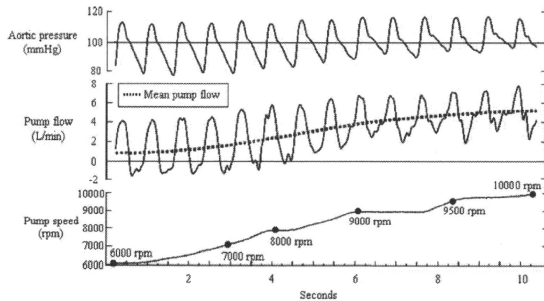


Fig. 3 Trends of mean heart rate, aortic pressure and pump surface temperature for 90 days of pump support in case 3 (implant case). Mean aortic pressure and pump surface temperature were stable during the experimental period. Tachycardia was observed after implantation of the pump, and thereafter it gradually improved

any of the cases. In addition, no material wear or contact scars inside the pump were observed. An outflow graft obstruction due to graft kinking was observed in case 1, and an inflow cannula obstruction or stenosis due to a

wedge thrombus and cellular fibrous tissue growth around the left ventricular apex neighboring the inflow cannula was observed in case 2 and 4.

Necropsy results of case 1, 2 and 4 demonstrated that there were no indications of thromboembolism or end-organ dysfunction. In case 3, a small macroscopic renal infarction was observed. In this case, a subtle deposition was observed at the connection of the pump with the outflow cannula. In both case 3 and 4, there were no heat injuries of the tissue around the pump (Fig. 5). Both the pump and the cable remained waterproof.

In both case 1 and 2, conduit infections progressed to the chest wall (Fig. 6). In case 3, a driveline infection was localized to the body surface. In case 4, a driveline infection was not observed (Fig. 7). In both case 3 and 4, the pump was encapsulated with connective tissue in the thoracic cavity (Fig. 7), and there were no findings indicating pump infection.

Discussion

The initial in vivo testing to evaluate the hemodynamic performance and the biocompatibility of the axial flow pump with hydrodynamic bearings was performed in the bovine model. Although experiments in case 1 and 2 were terminated because of reduction of pump flow resulting from the outflow graft kinking and inflow cannula obstruction, the pump itself demonstrated acceptable hemodynamic performance and biocompatibility in the present bovine model. A small macroscopic renal infarction was observed in one case (case 3); however, a subtle deposition was observed at the connection of the pump with the outflow conduit. This infarction was probably caused by a thrombus originating from the outflow conduit rather than the pump itself. The extent of hemolysis was

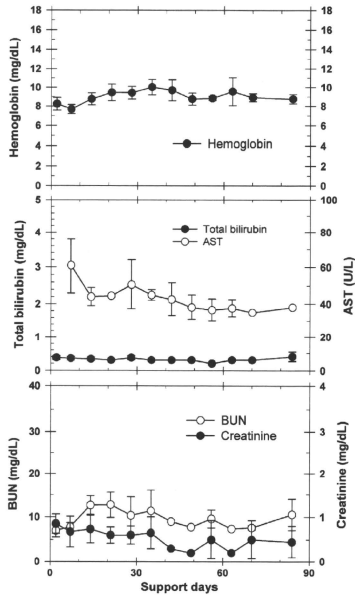


Fig. 4 Biochemical and hematological data obtained from in vivo testing demonstrated neither end-organ failure nor major hemorrhage occurring as evidenced by the total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and hemoglobin levels

Table 2 Results of qualitative tests of hemolysis in calves supported by the pump

Day	1	7	14	28	56	84
Case, n	4	4	4	4	3	2
Hemolysis, (-) ~ (3+) ^a	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

^a The chemistry analyzer assesses the extent of hemolysis in four qualitative levels from 0 to (3+); negative is equivalent to <20 mg/dl as free hemoglobin level, (1+) to 20–40, (2+) to 40–60 and (3+) to more than 60 mg/dl, respectively

demonstrated to be qualitatively negative throughout the experiments. Neither anemia nor hyperbilirubinemia caused by hemolysis was observed; therefore, the extent of hemolysis was considered to be within a tolerable range. The pump temperature increased up to 41°C. This reason

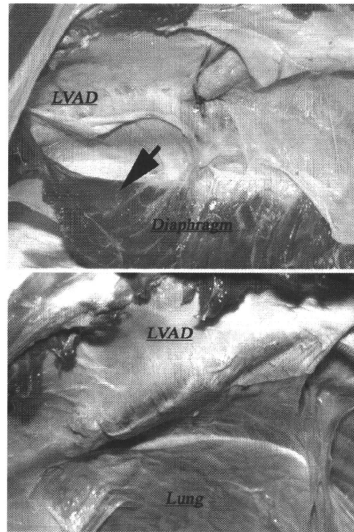


Fig. 5 View of the thoracic cavity when it was reopened through the diaphragm at autopsy. The pump was completely encapsulated. No findings suggested heat injury in the diaphragm or the lung close to the pump

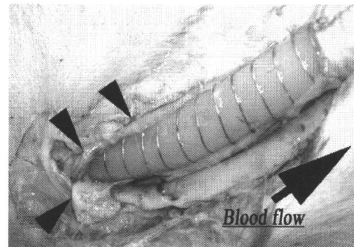
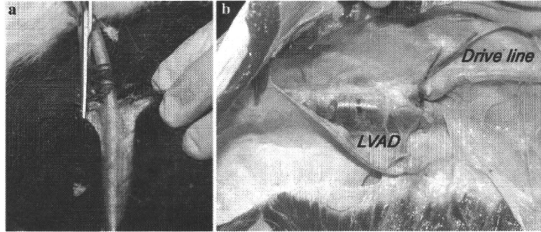


Fig. 6 Inflow conduit infection observed in case 2 (paracorporeal case). The infection retrogradely progressed to the chest wall

remains unclear. Concerning heat generation, careful observation must be performed; however, since tissue injury initiated by heat generation was not observed around

Fig. 7 Wound where the driveline was exteriorized (a) and the pump (b) in case 4 (implant case). No driveline infection was observed. The pump was completely encapsulated with connective tissue (the capsule was partly broken)



the pump, the pump was considered to demonstrate acceptable characteristics of heat generation in this study.

Bearing levitation systems, including magnetic or hydrodynamic bearings, maximize the antithrombogenicity and the durability of the blood pump; however, no study has revealed whether magnetic or hydrodynamic bearing is efficient for long-term support. Since the hydrodynamic bearing can support the impeller without active position control, this type of the bearing is simple and compact when compared with the other active levitation systems. The size of the pump used in this study is about that of a common size-D battery, and the pump weight is relatively small in comparison with other third generation blood pumps. The disadvantage of the hydrodynamic bearing is that there is a limited range of rotational speed at which the impeller can be stably levitated without mechanical contacts. The impeller is passively supported by the hydrodynamic force. In our bearing system, since the rotating impeller is passively supported to the radial and axial directions, mechanical contact of the impeller with the stationary part may occur when the pump is subjected to an excessive load or an impact. In this study, being subjected to variable head pressure during the cardiac cycle, the pump stably produced blood flow with no evidence of contact scars. It was confirmed that the bearing system worked in the calf with healthy heart as well as *in vitro*.

Hemorrhagic complication is one of major complications observed during LVAD support [5]. It has been reported that the rate of hemorrhagic events associated with either type of LVAD, the pulsatile flow device or continuous flow device, was almost ten times the rate of thromboembolic events [5]. Excessive anticoagulation and antiaggregation therapy initiates hemorrhagic complications. Since this study was terminated with no evidence of hemorrhagic complications or thrombus formation inside the pump, the current anticoagulation and antiaggregation therapy is considered to be at an appropriate degree. A subtle deposition was however observed at the connection of the pump with the outflow conduit, and redesign of

the pump assemblies is considered essential to complete a left ventricular assist system. Then, *in vivo* evaluation of the antithrombogenicity of the system under lower dose anticoagulation and antiaggregation therapy might be performed.

In this study the severity of the percutaneous lead infection in the implant case was mild compared to those of the conduit infection in the paracorporeal cases. Since the percutaneous lead of this device is thinner and more flexible than the inflow conduit, the thinner and more flexible structure is considered to contribute to the reduction of the severity. However, even a mild infection possibly influences survival in patients with a LVAD [4]. Depending on the frequency of infection in future studies, improvement of the percutaneous lead to a thinner, more flexible structure might be necessary. Concerning the improvement, it is important to optimize the lead into a flexible and durable structure because the main cause of device failure in the continuous flow device was reported to be breakage of the percutaneous lead [5].

The long-term influences of non-pulsatile support on the circulatory system, end-organ function and other *in vivo* systems remain unclear. However, taking experimental or clinical reports [7–9] into consideration, it seems that the current rotary blood pump may therefore potentially support a failing heart for longer periods of time without any adverse effects related to the non-pulsatile flow, although the long-term clinical results still need to be further investigated. In the present bovine model, the observed pulse pressure ranged from 10 to 20 mmHg, and there were no observations of any adverse effects related to the low pulsatility.

When higher pump flows are required, conventional axial flow pumps have higher rotational speed in comparison with centrifugal pumps because of lower torque generation. Therefore, conventional axial flow pumps generally have a mechanical wear problem associated with the rotational speed. Mechanical wear limits the durability, which worsens the prognosis in patients with LVAD [4]. In

this study, the axial flow pump produced a mean flow of 5 l/min, which is considered appropriate for a LVAD with no evidence of device failure or mechanical wear. The pump demonstrated reliable circulatory support in the present bovine model.

Further study

A durability test in vitro will start in the near future. Since conduit problems (inflow cannula obstruction and outflow graft kinking) were the main cause of experimental termination, it is essential to refine the inflow cannula and outflow graft. Since the behavior of the bearing system is theoretically influenced by the rotational speed and shock to the pump, the influence of those factors on the pump should be further examined.

Conclusions

The pump demonstrated acceptable hydrodynamic performance and biocompatibility in the bovine model for <90 days.

Acknowledgments This study was supported partly by the Japan Science and Technology Agency and by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the National Institute of Biomedical Innovation.

References

1. Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo SE, Sase K, Takatani S, Matsuda H. Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart Systems. *J Artif Organs*. 2007;10:187–94.
2. McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, Goormastic M, Hobbs RE, Starling RC, Young JB. One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:904–12.
3. Robbins RC, Kown MH, Portner PM, Oyer PE. The totally implantable Novacor left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:S162–5.
4. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435–43.
5. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241–51.
6. Kakuchi Y, Hidaka T, Okubo T, Osada T, Kosaka R, Maruyama O, Nishida M, Yamane T, Tsukiya T, Mizuno T, Tanaka H, Tatsumi E, Taenaka Y. Development of an axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings as a ventricular assist device. In: Proceedings of 15th congress of the international society for rotary blood pumps (ISRBP), p 48. Sydney, Australia; 2007.
7. Saito S, Nishinaka T. Chronic nonpulsatile blood flow is compatible with normal end-organ function: implications for LVAD development. *J Artif Organs*. 2005;8:143–8.
8. Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, Bowles C, Hipkins M, George R, Amrani M, Petrou M, Pepper J, Dreyfus G, Khaghani A. Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:199–203.
9. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Müller J. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:964–70.

1. Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo SE, Sase K, Takatani S, Matsuda H. Domestic and foreign trends in the

次世代型人工心臓の開発と臨床応用

異 英 介

人工心臓は、自然心臓のポンプ機能を代行して全身の血液循環を維持する装置であり、重症心不全患者に対する一時的使用や心臓移植までのつなぎとして広く臨床応用されている。また近年では、半永久的な使用を目的とした体内埋込み型人工心臓の開発・臨床応用も進められており、技術開発の進歩とともに臨床成績も急速に向上しつつある。このような次世代型的人工心臓システムは、心臓移植を受けることができない多くの重症心不全患者を救命するとともに、安全な長期間使用と高い生活の質を提供して社会復帰を実現し得るものであり、日常医療の一環となって多くの患者に福音をもたらす日が1日も早く訪れることが望まれる。

Keywords: artificial heart, ventricular assist device (VAD), total artificial heart (TAH), heart failure, heart transplantation, destination therapy (DT), bridge to transplantation (BTT), centrifugal pump, axial flow pump, quality of life (QOL)

1. ま え が き

心臓の最も重要な機能は、全身に血液を送り出すポンプとしての機能であるが、人工心臓はそのポンプ機能を肩代わりする装置である。人工心臓は、1958年に Akutsu らによって初めて動物実験での生存 (1.5 時間) が報告され¹⁾、以後開発・改良が進められてきた。1960 年代中盤には空気駆動方式の補助人工心臓 (Ventricular Assist Device: VAD) の臨床応用が行われて離脱成功及び長期生存例が得られ²⁾、1969 年及び 1981 年には空気駆動方式の全置換型人工心臓 (Total artificial Heart: TAH) が心臓移植までの一時使用 (ブリッジ) として臨床応用された³⁾。その後も米国や我が国を中心に継続的な開発が進められ、今日では重症心不全患者に対する一時的使用や心臓移植へのブリッジとして広く臨床応用されるに至っている。しかしながら、人工心臓のブリッジ使用の出口となる心臓移植の症例数には限界があることから、近年重症心疾患患者に対する半永久的な使用を目的とした次世代型的人工心臓開発に対する期待が急速に高まっている。次世代型人工心臓は、安全な長期間使用に加えてある程度の自由な活動を保証し、高い生活の質 (Quality of Life: QOL) を患者に提供し社会復帰を実現し得る体内埋込み型のシステムである。本稿では、このような次世代型人工心臓について、最新の研究開発と臨床応用の状況を含めて概説する。

2. 次世代型人工心臓研究開発の背景

心疾患は先進諸国における主要な死亡原因の一つであり、先進国全体で 2300 万人以上の人々が心不全を患ってい

る。心不全の診断を受けた患者の心原性突然死の頻度は通常の 6~9 倍に達し、診断後 1 年以内に 20%、5 年以内に 50% 以上が死亡する。重症心不全患者の QOL は極めて不良で、その症状のために低い QOL の生活を強いられている患者の数は死者数の約 30 倍に達する。米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) の「Heart Disease and Stroke Statistics」によると、現在米国には 1320 万人の冠疾患患者 (狭心症や心筋梗塞) 及び 500 万人の鬱血性心不全患者が存在するとされ、冠疾患患者による年間死亡数は 65 万人、また鬱血性心不全患者による年間死亡数は 29 万人に達する。我が国でも心疾患患者の年間死亡数は約 16 万人で死因の第 2 位を占め、臓器別の死因としてはトップキラーである。近年種々の心疾患治療法の発達に伴って多くの患者が救命されるようになりつつあるが、その一方で心疾患罹患数は増加の一途をたどっており、心疾患を克服するための対策の確立は先進諸国における重要な医療政策課題となっている。

現在、不可逆性重症心疾患患者に対する唯一の治療法は心臓移植であるが、ドナーの慢性的かつ圧倒的不足がその症例数を制限しており、心臓移植で救命される患者数は不可逆性重症心疾患患者の僅か数% に過ぎない⁴⁾。我が国においても 1997 年 11 月に臓器移植法が発効し心臓移植が再開されたが、現在まで 13 年間の症例数は僅か 73 例にとどまっており、かかる重症患者を救命するためには新たな治療方法の開発が必須な状況にある。近年、再生医療に関する研究の進展に伴い、かかる手法の心不全治療への応用が新たな治療手段として期待されつつある。しかしながら、心臓に関する再生医療的治療法の進展と臨床応用の普及に

国立循環器病研究センター研究所人工臓器部 〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1. e-mail: tatsumi@ri.ncvc.go.jp 分類番号 12.6
Development and clinical application of the next-generation artificial heart systems. Eisuke TATSUMI. Department of Artificial Organs,
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute (5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565)

は今後さらに相当の期間を要すると考えられ、また重症心不全患者死亡例の多くを占める急性症例においては再生医療的治療では迅速な循環補助効果が得られず、さらに心機能回復効果のものにも一定の限界が存在すると考えられる。豚心などを利用した異種心臓移植の研究も進められてつづけるが、免疫学的問題や未知のウィルス感染の危険性、倫理上の問題などの多くのハードルが存在する。

以上のような状況により、現時点では世界的に、心臓移植までのつぎとしての人工心臓治療 (Bridge to Transplantation: BTT) ないし恒久使用を目的とした人工心臓治療 (Destination Therapy: DT) が重症心不全における心臓移植治療を補完または代替する手段として最も有力な選択肢と考えられている。人工心臓を BTT 及び DT として用いるために必要な耐久性としては、それぞれ6カ月及び2年間の「イベントフリー」での使用が目安とされてきたが、後述のようにドナーが少ない我が国では BTT としての使用期間が平均で2年を超える状況となっており、実質的に DT に求められる耐久性が必要となる。また、DT の期間も延びつつあり、次世代システムの耐久性の目標は5年間程度は必要となるだろうと考えられる。

米国では、人工心臓の必要性を客観的に評価するために、National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) が 1989 年に各分野の専門家による独立した評価機関 Institute of Medicine (IOM) を設立し、多角的な必要性評価を行い、1991 年に報告を行っている⁹⁾。それによると、全米において 55 歳以下で年間 1 万~1 万 5000 人、75 歳以下で年間 3 万~3 万 5000 人、全年齢で年間 6 万~7 万人の患者が、心臓移植または人工心臓の恒久的使用の絶対的適用対象となり得るといふ。我が国では人工心臓必要患者に関する同様の推計調査は行われていないが、IOM のデータに基づいて我が国の状況を推察すると、心疾患死亡数を米国の 20~25% と仮定した場合、心臓移植または人工心臓の恒久的使用の絶対的適用対象となり得る患者数は 55 歳以下に限っても 2000~4000 人程度は存在するものと考えられる⁹⁾。

3. 人工心臓の種類

人工心臓は、自己心臓を体内に残したままポンプ機能の一部を代行する VAD と、自己心臓を切除してこれと置換して埋め込まれる TAH の二つに大別される。VAD は送脱血管によって生体と結合され、血液ポンプは体表または体内に置かれる。左心補助の場合、脱血管は左心室心尖に、送血管は大動脈に挿入置置または縫着されるのが一般である。自己心臓をポンプ機能の一部を肩代わりし、全身循環を保って不全心の負荷を軽減するとともに、冠状動脈血流量を維持して不全心の回復を促進する。自己心臓機能が回復すれば離脱し得るが、それが望めない重症例では BTT あるいは DT として用いられる。一方、TAH は回復不能となった自己心臓を切除した後と同様に埋め込まれ、自己心臓のポンプ機能の全てを肩代わりする。VAD と比べて

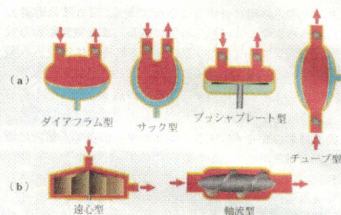


図1 駆動機構からみた人工心臓の種類、拍動流型(a)と連続流型(b)。

より優れた循環維持能力をもつ反面、胸腔内に埋め込まれるために厳格な解剖学的適合性が要求される。自己心臓を切除するため、現状では一部を除いてほぼ全例が BTT として用いられている。

人工心臓を駆動機構からみた場合には、血液を拍動性に駆出する拍動流型と拍動のない連続流で駆出する連続流型に分類される(図1)。拍動流型は血液ポンプを取締・拡張させて流入弁の働きで血液を一方方向性に駆出するもので、従来はこのタイプが一般的であった。血液ポンプにはポリウレタンなどの高分子材料が用いられるが、血液と直接接触するために良好な抗血栓性が求められる。駆動源としては圧搾空気による空気圧駆動方式のものが多く用いられてきたが、モーターや電磁力を用いた電気駆動方式のものも開発され臨床応用が進められてきた。しかしながら、拍動流型人工心臓は血液ポンプ内の血液量を拍動によって変化させる容積置換型ポンプであるため、どうしてもサイズが大きくなり体内埋め込みが制限されたり拍動に伴う機械的耐久性などが問題となり、近年は主役の座を連続流型人工心臓に譲りつつある。連続流型はモーターで羽振車(インペラ)を回転させて血液を送り出す電気駆動方式のターボポンプで、軸流型と遠心型に大別されるが、いずれも血液はポンプ由来の拍動がない連続流の形で駆出される。元来は心臓手術時の体外循環や一時的循環補助を目的に用いられてきたが、構造が単純でエネルギー効率も良好で、また非容積型のため小型化が可能などの利点を有することから、近年では体内埋込み型人工心臓として開発が進められ臨床応用が行われている。さらに、より長期間の使用が可能で連続流システムとして、ベアリング機構を完全になくしてインペラが他の部位と非接触の状態を回転することで耐久性や抗血栓性の向上を図ったシステムも開発されつつある。このような完全非接触型ポンプには、回転するインペラの位置・姿勢を電磁的に能動制御する磁気浮上方式と、ミクロン精度に加工された動圧溝で発生する動圧により受動的制御を行う動圧軸受方式がある。

人工心臓を患者の体にどのように設置するかという観点からは、血液ポンプを体表に置く体外設置型と体内に留置

する体内埋込み型に分けることができる。TAHは駆動方式に関わらず全て体内埋込み型に属し、また電気駆動方式のVADも全て体内埋込み型に分類される。体内埋込み型の電気駆動方式VADシステムは、ほとんどが駆動部分のみを体内に埋込み体外から皮膚を貫通するケーブルを通して直接電力を供給するタイプのものである。その一方で、駆動部分のみならず制御部やエネルギー伝送部も体内に埋め込んだ電気駆動方式のVAD及びTAHシステムも開発され、臨床応用も行われている。これらは完全体内埋込み型システムと呼ばれ、基本的には血液ポンプをアクチュエータからなる駆動ユニット、駆動制御部、体内電池、経皮エネルギー伝送部、経皮情報伝送部などで構成され、体内外を貫く駆動ラインなどが一切ない究極のシステムである。皮膚貫通パーツを完全になくすることで感染症の危険性を低減させ、また体外電池の装着によって患者の行動制限を大きく緩和することを目的としており、入浴時や急な停電時には体内電池による短時間の駆動も可能である。しかしながら、これらの完全体内埋込み型システムはいずれも拍動流型であり、血液ポンプを含む体内埋込みパーツの数も多く容量も大きくなる。そのため、適用可能な患者の体格は大福に制限され、埋込み手術も複雑で、また埋込みパーツに起因する周辺組織の圧迫などの合併症までに増加することになり、近年ではほとんど臨床使用されることはなく、なっている。

4. 拍動流システムの開発と臨床応用

図2に代表的な拍動流人工心臓システムを示す。拍動流VADは、空気圧駆動方式体外設置型のものが1963年アメリカで初めて臨床応用され⁹⁾、その後自己心が回復するまでの短期補助や心臓移植までのブリッジとして多くの症例に用いられてきた。我が国では国立循環器病センター（現国立循環器病研究センター）型と東京大学型の2種類の空気圧駆動方式VADが、薬事法の規定に基づいた臨床治験を経て、1990年に世界に先駆けて製造販売の承認を受けた。図3は現在国内で最も多く使われている国立循環器病センター型東洋紡製VADである。我が国のVAD臨床例は1000例以上に及び、適用例の半数弱で離脱に成功し、離脱例の半数以上の症例で長期生存が得られている。また、心臓移植症例数が極めて少ない我が国においては、移植待機患者の85%以上がVADを装着しており、平均補助期間も欧米の50~60日に対して800日を超える状況（最長4年以上）となっている。このような長期補助施行症例の増加に対処すべく、大型の駆動装置による患者の行動制限を緩和するための小型軽量の駆動装置なども開発されて患者のQOL改善に貢献しているが、安定した長期補助のためにはやはり体内埋込み型システムであることが必須である。

アメリカでは、空気駆動方式体外設置型であるThoratec社製のVADや、電気駆動方式体内埋込み型システムであるNovacor社製VAD、TCI社製VADなどが1980年代半ばから臨床応用が開始され、それぞれ現在までに数

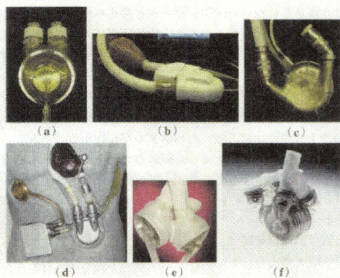


図2 ささまざまな拍動流型人工心臓。(a)空気駆動方式VADのThoratec、(b)電気駆動体内埋込み型VADのNovacor、(c)TCI HeartMate I、(d)完全体内埋込み型VADのArrow LionHeart、(e)空気駆動方式のSynCardia TAH、(f)電気油圧駆動方式完全体内埋込み型TAHシステムのAbioCore。

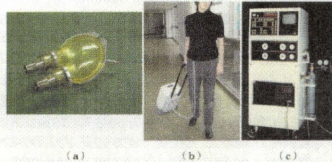


図3 国立循環器病研究センター型空気圧駆動方式補助人工心臓。血液ポンプ(a)及び現行の13kgの小型駆動装置(b)、(c)は従来型の駆動装置(210kg)。

千例に対して適用されている。NovacorやTCIのHeartMate Iシステムは腹腔内に埋め込まれるが、電気エネルギーは皮膚を貫通するケーブルで直接体外から送られる方式である。一方、Pennsylvania州立大学で開発された電気機械式システムは、経皮エネルギー伝送システムによって電気エネルギーが伝送され、皮膚を貫通するチューブやケーブルが一切存在しない完全な“tether free”システムとしてArrow International社により開発・臨床応用が進められてきたが、先に述べたような完全体内埋込み型システムに付随する問題点が理由となり、現在は使用されていない。

拍動流TAHに関しては、Utah大学の空気圧駆動方式TAHであるJarvik型を中心に開発・臨床応用が進められてきた。1982年からは5例に対して世界で初めてDTを目的とした埋込みも行われたが、当時感染症や血栓塞栓症が大きな問題となり、以後は全例BTTとして用いられている。Jarvik型TAHの技術はCardioWest社からSynCardia社へと引き継がれ、現在ブリッジ用のデバイスとして

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) による臨床試験が行われている。一方、電気駆動方式の体内埋込み型 TAH システムの開発は、重症心不全患者の 10~20% に必要であると考えられる心補助が可能な体内埋込み型システムのニーズ⁹ に応えるものであり、米国では 1988 年から国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の大型の開発プロジェクトとして開発が進められた¹⁰。その結果、Abiomed 社の電気油圧駆動方式の AbioCore システムが “tether free” の TAH システムとして 2001 年 7 月 2 日に初めて臨床応用が行われ、以後 14 例の患者に対して臨床試験が行われ、最長 1 年以上の生存が得られた。しかしながら、サイズは胸腔内ユニットだけでも大きめのグレープフルーツほどもあり、小柄な患者には適用が困難であり、現在は臨床使用が実質的に中断された状態にある。拍動流量 TAH に関しては、我が国でも国立循環器病研究センターや東京大学において空気駆動方式及び電気駆動方式の TAH が開発されているが、動物実験での長期生存は得られているものの、これまでに臨床応用された例はない。

5. 連続流システムの開発と臨床応用

図 4 に代表的な連続流人工心臓システムを示す。連続流型の血液ポンプは、元来はディスプレイの遠心ポンプが、心臓手術時の体外循環や一時的循環補助用として開発・使用されてきた。血液ポンプ内部の回転子が毎分数千回転で回転して、ポンプ中心部に流入した血液を遠心力によって最外周部に位置する流出口から吐出する。回転子のタイプによって、回転子に羽根をもつインペラ型、起伏のないコーン形状の回転子で血液の粘性によって発生するザリ応力により遠心力を得るコーン型、回転子に血液が外周部に向かう直線流路を設けた直線流路型、などに分類されている。いずれも、血液ポンプをセットする外部モータユニットとの磁気カップリングにより、磁石を内蔵した回転子が回転する。従来は回転子の軸がボールベアリングで支えられる構造で、軸周囲のシール破綻による血液侵入が問題であったが、最近では 1 点または上下 2 点のピボット軸受で支えられるシールレス機構のものが多くなってきている。

構造が比較的単純で小型化が可能な連続流ポンプは、1990 年代に入って体内埋込み型人工心臓とすることを旨として開発が進められた。しかしながら、心臓手術のような抗凝剤の全身投与と下での数時間の使用から、社会復帰

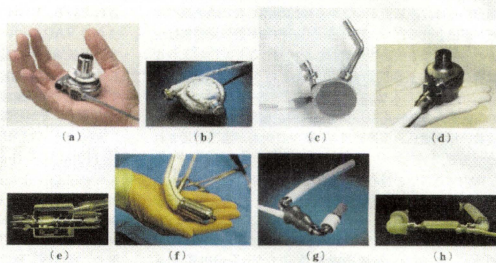


図 4 ささまざまな連続流型人工心臓 ((a)~(d): 遠心型 VAD, (e)~(h): 軸流型 VAD), (a) 動圧・磁気ハイブリッド軸受方式の HeartWare, (b) 磁気浮上型の WorldHeart Levacor, (c) Terumo DuraHeart, (d) 純水軸シール構造をもつ Sun Medical EvaHeart, (e) ピボット軸受機構を有する MicroMed HeartAssist 5, (f) Jarvik 2000, (g) Thoratec HeartMate II, (h) 磁気浮上型の Berlin Heart INCOR.

を含む年単位の安全な使用へとステップアップするためには、さまざまなハードルを克服する必要がある。毎分数千~1 万数千回転でインペラが回転する遠心ポンプや軸流ポンプでは、赤血球溶血などの血液損傷・破壊を防がなくてはならず、また長期間の抗血栓性と機械的耐久性を獲得する必要もある。体内埋込み型連続流ポンプにおいては、最初は軸シールをなくすためにピボット軸受機構を採用して同部分の耐久性向上と血栓防止を進めてきたが、近年ではさらなる耐久性や抗血栓性獲得を目指して、支持機構を完全になくした非接触型インペラを有するシステムの開発が進められている。先述のように、このような完全非接触型ポンプには磁気浮上方式と動圧軸受方式があるが、前者では回転するインペラの位置・姿勢を電磁的に制御する高度のメカトロニクス技術が必要であり、サイズの制御部分に加わることでやや大きめとなる。一方、後者ではミクロン精度に加工された動圧溝によって発生する動圧により受動的制御を行うが、極めて高い加工精度が求められるものの、制御部分の追加は必要でないためより小型化が可能である。

また、電気駆動方式の体内埋込み型システムではエネルギー効率も重要である。エネルギー効率が高ければ携帯バッテリーによる駆動時間が長くなり、体内埋込み時の熱発生も抑制することができる。ヒトの心臓の外的仕事量は大体 1 W 程度であるが、例えば人工心臓のエネルギー効率が 10% であれば 10 W の入力が必要となり、9 W が体内で熱となって放散される。ヒトの組織が耐えられる体内の熱発生は 0.08 W/cm² 程度といわれているので、血液への熱放散を考えなければ人工心臓に許される表面積は 112.5 cm² ということになる。エネルギー効率や表面積がそれ以下なら、体内に埋め込んだときに火傷による組織障害や壊死を引き起こす可能性が生じるのである。一方、生理学的

観点からは、連続流ポンプからは拍動性のない連続流で血液が駆出されるため、特に自己心の拍動が弱い場合には全身の血液循環も拍動性が減弱した状態となり、このような状態に生体が長期間耐えられるかということが問題となる。2000年代に入り、このような医学的・工学的なさまざまな問題を徐々に克服しながら開発が進められ、現在では複数の体内埋込み型連続流VADシステムが臨床応用されつつある。

体内埋込み型の遠心型VADで臨床応用されているものとしては、動圧・磁気ハイブリッド軸受方式のHeartWare International社のHeartWare、磁気浮上型ではWorldHeart社のLevacorやTerumo Heart社のDuraHeart、純水による軸シール構造をもつSun Medical社のEvaHeartなどがある。また体内埋込み型の軸流型VADとしては、ピボット軸受機構を有するMicroMed Cardiovascular社のHeartAssist 5やJarvik Heart社のJarvik 2000、Thoratec社のHeartMate IIなどが、磁気浮上型ではBerlin Heart GmbH社のINCORがある。これらのうちDuraHeartとEvaHeartは我が国で開発されたシステムであり、現在これらに加えてJarvik 2000が我が国での治験を終了して承認申請中である。またHeartMate IIについても現在治験が行われている。

6. 人工心臓の臨床成績

人工心臓の恒久的使用の有効性に関する大規模臨床試験としては、米国でREMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) 試験が行われ、2001年にその結果が報告された⁷⁾。これは、心臓移植に不適格であった末期心不全患者129例(全例心不全NYHA分類最重症のIV度)を埋込み型VAD(68例)または最適な内科的治療(61例)に無作為に割り付け、埋込み型VADの恒久使用(destination therapy)の有効性を検討したものである。その結果は、心不全患者に対するVAD適用の有効性を明白に示すものであった。1年生存率はVAD群で52%、内科治療群で25%であり、VAD群で総死亡リスクが相対的に48%有意に減少し、当初の予想を超える成績をおさめた。2年生存率はそれぞれ23%および8%であり、生存日数の中間値も内科治療群の150日に対してVAD群は408日であった。QOLも1年の時点でVAD群に有意な改善が見られ、解析し得た患者の72%がNYHA分類IV度からI度またはII度になった(内科的治療群では18%)。その一方で、REMATCH試験の結果によって人工心臓の問題点も同時に明らかとなった。すなわち、死亡例は全例で人工心臓に特徴的な合併症である感染症、血栓症、機器故障のいずれかが死因となっており、この事実はDTを目的として人工心臓を使用するためにはこれらの点についてさらなる改善が必要であるという問題提起となった。

VADの長期使用に際しての合併症については、国際心肺移植学会のレジストリ⁸⁾においても、同様の傾向が報告

されている。これは30日以上長期使用を目的として開発されたVADについての国際的レジストリであるが、やはり機器故障以外の装着後の合併症として感染症、出血、血栓塞栓症がほとんどを占めており、特にドライブラインなどに起因する感染症が、経時的に増加を続ける最大の問題点であることが明瞭に示されている。

2006年からは米国を中心とした人工心臓のレジストリINTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が開始された。これは、NIHの下部組織であるNHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)、連邦保健福祉省のCMS (Centers for Medicare and Medicaid Services)、FDAなどの政府系機関や、臨床医、研究者、そして人工心臓関係の企業、さらに全米臓器配分機関 (United Network for Organ Sharing: UNOS) などが協力して行う世界規模の市販後調査で、FDAの認可を受けた長期使用目的のVAD及びTAHのデータベースである。中間報告⁹⁾によると、使用目的はBTTが80%、DTが15%で、装着後6カ月の時点で継続装着中が42%、心臓移植を受けたものが33%、人工心臓から離脱できたものが3%、死亡したものが22%であった。死因の上位には、血栓塞栓症や感染、装置の作動不全などに起因するものが多くみられており、これらの研究結果から、現在は少なくとも2年間以上人工心臓に特徴的な合併症を引き起こすことなく「イベントフリー」で安全に使用することが可能で、かつ高いQOLを提供し得る、次世代型人工心臓の開発が求められている。

7. むすび

次世代型人工心臓を中心に、開発と臨床応用の現状について述べた。米国では心不全が心疾患との闘いにおける最後の戦場であるとされており、心不全を患う患者の多くが生命の危機にさらされている。世界中で増加し続ける心不全の現在の状況は人類史上最悪の状態であるといわれているが、それと同時に種々の「武器」が発展してきた今は心不全と闘う準備が整いつつあるともいわれる。現在我が国は、先進諸国の中では心不全による死亡頻度は少ないが、生活様式の欧米化に伴って他の先進諸国と同様の推移をたどることが予想される。我が国で心臓の置換または恒久的補助を必要とする患者は55歳以下に限っても年間2000~4000人程度、全年齢では年間1~2万人程度発生するものと推定される。これらのうち心臓移植が受けられない多くの患者にとっては、半永久使用を目的とした次世代型人工心臓が現状では唯一の治療手段である。我が国は次世代型人工心臓開発のための人的、技術的資源を豊富に有しており、専門分野や所属組織の垣根を越えた緊密な共同研究により英知を集結させることで、世界をリードするシステムを完成させることが可能である。このようなシステムの開発は心臓移植を受けることができない多くの患者に福音をもたらすものであり、重症心不全患者の救命・社会復帰が一般的な日常医療の一部となる日が1日も早く訪れ

ることが望まれる。

文 献

- 1) T. Akutsu, W. J. Kolff: Permanent substitutes for valve and hearts. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **4**, 230 (1958).
- 2) M. E. DeBakey: Left Ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am. J. Cardiol* **127**, 3(1971).
- 3) D. A. Cooley, D. Liotta, G. K. Hallman *et al.*: First human implantation of cardiac prosthesis for staged total replacement of the heart. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern Organs* **15**, 252 (1969).
- 4) Committee to Evaluate the Artificial Heart Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Health Care Service, Institute of Medicine. *The Artificial Heart: Prototypes, Policies, and Patients*. J. R. Hogness, M. VanAntwerp, eds, Washington DC, National Academy Press (1991).
- 5) E. Tatsumi, T. Nakatani, K. Imachi, M. Umezu, S. Kyo, K. Sase, S. Takatani, and H. Matsuda: Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System, *J. Artif. Organs* **10**, 187 (2007).
- 6) Request for Proposal No. NHLBI-HV-92-28, Bethesda, National Heart, lung, and Blood Institute, 1992.
- 7) E. A. Rose, A. C. Gelijns, A. J. Moskowitz, D. F. Heitjan, L. W.

- Stevenson, W. Dembitsky, J. W. Long, D. D. Ascheim, A. R. Tierney, R. G. Levitan, J. T. Watson, P. Meier, N. S. Ronan, P. A. Shapiro, R. M. Lazar, L. W. Miller, L. Gupta, O. H. Frazier, P. Desvigne-Nickens, M. C. Oz, and V. L. Poirier: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* **15**, 345, 1435 (2001).
- 8) M. C. Deng, L. B. Edwards, M. I. Hertz, A. W. Rowe, B. M. Keck, R. Kormos, D. C. Naftel, J. K. Kirklin, and D. O. Taylor: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report-2005. *J. Heart Lung Transplant* **24**, 1182 (2005).
 - 9) W. L. Holman, W. E. Pae, J. J. Teutenberg, M. A. Acker, D. C. Naftel, B. C. Sun, C. A. Milano, and J. K. Kirklin: INTERMACS: interval analysis of registry data. *J. Am. Coll. Surg.* **208**, 755 (2009).

(2010年9月1日 受理)



異 英介

1982年大阪大学医学部卒，第一外科入局。83年紀南総合病院医員。86年大阪大学第一外科医員。87年国立循環器病研究センター人工臓器部。07年より同部長。91～93年米国コタ大学留学。日本人工臓器学会副理事長及び編集委員長，米人工臓器学会編集委員，国際回転血液ポンプ学会理事などを務める。

Development and in vivo long-term testing of a novel skin button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system.

Toshihide MIZUNO DVM PhD, Yashushi NEMOTO Ph.D, Tomonori TSUKIYA Ph. D, Yoshiaki TAKEWA MD Ph.D, Yoshiyuki TAENAKA MD PhD and Eisuke TATSUMI MD PhD

Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Fujisiro-dai 5-7-1, Suita, Osaka Japan. 565-8565

TEL +81-6-6833-5012
FAX +81-6-6835-5406
E-mail toshi@ri.ncvc.go.jp

Key words Skin button, Driveline infection, segmented polyurethane, porous material

Corresponding author: Toshihide MIZUNO

Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Fujisiro-dai 5-7-1, Suita, Osaka Japan. 565-8565

TEL +81-6-6833-5012
FAX +81-6-6835-5406
E-mail toshi@ri.ncvc.go.jp

Abstract

Driveline infection is major serious complication in the long-term therapy using a ventricular assist device. However, the measure against this complication has not been sufficient. In this study, we evaluated our newly developed infection-resistant skin button system against the driveline infection of an implantable ventricular assist device in a chronic animal study. The skin button is made of two flanges using tissue-compatible segmented polyurethane. The exposed upper layer is made of a nonporous sheet with relatively flexibility similar in texture to the skin. In addition, this shape was designed to defuse an excessive stress at the edge of skin caused by the external force put on the driveline. The lower layer, which is implanted subcutaneously, is made of a porous material with a three-dimensional reticular structure. The combination of these two flanges with different features enables the driveline to fix on the skin without epithelial downgrowth and peri-driveline pocket formation, and can prevent bacterial infection over a prolonged period. In the result of 90 days-animal test, the skin button were maintained secure adhesion to the skin and did not exfoliate without special daily treatments such as dressing or disinfection, and there were no infections and inflammations at the exit site area. This study demonstrates that our newly developed skin button system can be a useful tool in preventing infections at the driveline exit site.

Introduction

Ventricular assist device (VAD) has become widely used as useful treatment option for patients with severe heart failure [1, 2]. However, the infection related to percutaneous driveline remains major problem for patients with long-term implantable VAD therapy [3]. Recent improvements of the thinner and more flexible drivelines of an implantable VAD hold promise for a lower incidence of driveline infections [4, 5], and some antibiotic methods to prevent the driveline infection at the exit site have been extensively developed [6], and immobilized fixation of the driveline, such as occlusive dressing and outer fixing belt to avoid torsion or pulling at cutaneous junctions generally, recognized as methods to prevent late driveline infection [7]. However, few have been able to maintain the adhesion between the driveline and the surrounding tissue for long periods. This infection occurs frequently in a peri-driveline pocket that is formed by epidermal invagination along the driveline at the site of skin penetration, and these pocket formations predisposes to bacterial colonization and bleeding, and are considered to exacerbate driveline infection during VAD therapy.

In order to prevent driveline infection, we already have developed a segmented polyurethane porous material that is flexible and biocompatible and can be subjected to long-term indwelling, and optimized pore size so that the driveline can tightly adhere to the surrounding tissue without the pocket

formation [8]. In this study, furthermore, we have developed infection-resistant skin button system using these new porous materials for simpler management of the driveline at percutaneous exit site during prolonged VAD support, and we evaluated the newly developed skin button system for the driveline of an implantable VAD in an animal study.

Device description

Our newly developed skin button consists of two flanges made of tissue-compatible segmented polyurethane (Fig. 1). The exposed upper layer is made of a nonporous sheet with relatively flexibility similar in texture to the skin. In addition, this shape was designed to defuse an excessive stress at the edge of skin caused by the external force put on the driveline. The lower layer, which is implanted subcutaneously, is made of a porous material with a three-dimensional reticular structure. Pore size (approximately 300 μm) and mechanical flexibility of this material were optimized for strong adhesion with the surrounding tissue in our previous study [8]. The combination of these two flanges with different features enables the driveline to fix on the skin without epithelial downgrowth and peri-driveline pocket formation, and can prevent bacterial infection over a prolonged period.

In vivo animal study

A trial material was applied to a chronic animal study using a calf (body weight 91.5 kg) of left ventricular bypass with implantable axial flow blood pump. This driveline connecting from the blood pump in thoracic cavity to the external control unit penetrated the skin of the chest wall, where our newly developed skin button was surgically implanted at exit site of the driveline. No special treatment, such as dressing or disinfection, was done after taking out the stitches. The study was conducted for 90 days, and the gross findings and the fixativity of the driveline (against pulling and bending stresses) at the area around the percutaneous exit site were evaluated. After termination of this study, pathohistological examination was performed.

Results

During the study period, there were no gross findings such as infections or inflammations around the skin button in spite of no disinfection. When external forces were put on the driveline, the skin button maintained to strongly adhere to the skin and did not find traumatic injury at the edge of the skin (Fig. 2A&2B). Pathohistological examination showed that there was no epithelial downgrowth and no pocket formation around the skin button. In addition, infiltration of connective tissue in the porous material and vascularization were observed, and this granulomatous tissue showed mature formation (Fig. 2C).

Discussion

Our present results demonstrated that our newly developed skin button system effectively prevented driveline infection which have become a problem in long-term VAD therapy. The unique feature of our skin button is the flange installed on the skin surface and not subcutaneously as have been previously done [9]. In addition, a relatively flexible and highly biocompatible-segmented polyurethane similar in texture to the skin surface was used. This upper layer was designed to separate the driveline surface and skin by the nonporous flange for preventing some excessive stress at the exit site. Furthermore, the inhibition of epithelial downgrowth prevented the formation of pockets around the device because of well tissue ingrowth of the lower porous layer in subcutaneous tissue. This combined flange could play an important role to immobilize driveline at the exit site and to separate the cutaneous junction from the driveline. As a result, our skin button was effective in preventing driveline exit site infections over a prolonged period. We speculated that our unique system was able to decrease critical damage at the edge around the skin button and diminished the risk of bacterial invasion for long-term use.

Conclusion

In conclusion, we demonstrate that our newly developed skin button system seems to be preferable device in preventing bacterial infections at the driveline exit site.

Reference

1. Miller MA, Ulisney K, Baldwin JT. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support): A New Paradigm for Translating Registry Data Into Clinical Practice, *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 738-740
2. Christopher AT, Brantley DG, Francisco AA, Daniel JC, Alina MG. Ventricular Assist Devices Today and Tomorrow. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 656-680
3. Mario CD, Leah BE, Marshall IH, Amanda WR, Berkeley MK, Robert K, David CN, James KK, David OT. Mechanical Circulatory Support Device Database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third Annual Report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1182-1187
4. William LH, Salpy VP, David CM, Jose AT, Martin C, James KK. Device Related Infections: Are We Making Progress? *J Cardio Surg* 2010; 25: 478-483.

5. Hendry P. Invited commentary. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 520-521

6. Hernandez MD, Mansouri MD, Aslam S. Efficacy of combination of N-acetylcysteine, gentamicin, and amphotericinB for prevention of microbial colonization of ventricular assist devices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:190-192.

7. Baradarian S, Stahovich M, Krause, S. Clinical management of persistent mechanical assist device driveline drainage using vacuum-assisted closure therapy *ASAIO J* 2006; 52: 354-356

8. Aoyama M, Mizuno T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nemoto Y, Okamoto Y, Takemoto Y, Naganuma T, Nakatani T. An Animal Study of a Newly Developed Skin-Penetrating Pad and Covering Material for Catheters to Prevent Exit-Site Infection in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis *Artif Organs* 2009; 33: 1127-1132.

9. Twardowski ZJ. History of peritoneal access development. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 2-40

Legends

Fig.1 (A) Newly developed skin button for the driveline of an implantable VAD. (B) The button is made by integrating two parts. All parts were made of the same segmented polyurethane. The exposed upper flange (1) is made of non-porous material, and the lower flange implanted into the subcutaneous tissue (2) is made of newly developed porous material.

Fig. 2 (A) 90 POD after implantation. Our skin button maintained secure adhesion to the surrounding tissue at the exit site of the driveline. (B) Tensile test for the driveline, the skin button continued to strongly adhere to the skin and did not come off. (C) Histological section at the suture of the skin button (Azan stain). Mature granulomatous tissue infiltrated into the lower porous layer of skin button (★), and pocket formation and bacterial infection was not observed between skin button and skin (arrow). Bar=100 μ m

Fig. 1

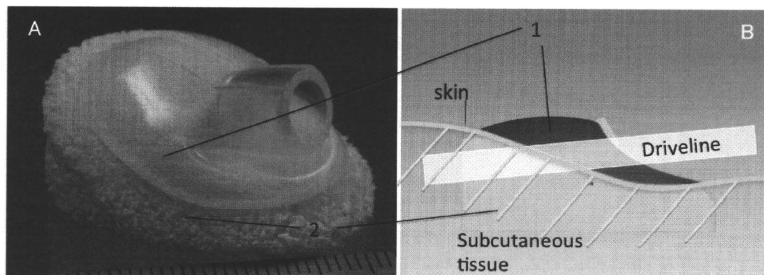


Fig. 2A, 2B&2C

