

人工心臓(基礎)

杏林大学保健学部臨床工学科

福長 一義

Kazuyoshi FUKUNAGA



1. 人工心臓開発の変遷

人工心臓には、自然心臓と置換する全置換型人工心臓 (total artificial heart, TAH) と、不全心を切除せずに血液ポンプで循環を代行する補助人工心臓 (ventricular assist device, VAD) がある。世界初の心臓移植は1967年、日本初は1968年(和田移植)で、人工心臓の本格的な開発はその約10年前からスタートしている。1958年、米国において阿久津、Kolffらは、開発したTAH「アクツハート」によって動物を90分間生存させた¹⁾。その後、人工心臓開発は米国の国家的プロジェクトとなり、精力的に研究開発が進められた²⁾。この人工心臓開発プロジェクトは、同時期の米国宇宙プロジェクト(アポロ計画)と比較されることがあるが、1969年にアポロ11号が有人で月面着陸を実現した一方で、その約30年後の2001年に完成した完全植込TAH「AbioCor」(Abiomed)³⁾においても、当所想定した臨床成績には達することはできなかった。2024年現在の人工心臓の完成度を見てみても、いかに自然心臓と同等の人工心臓の開発が困難で奥深いか気付かされる。

当時、Kolffは「人工心臓とは、解剖学および生理学的に自然心臓の完全代行をする機械的装置のことをいう。人工心臓は、絶望的な自然心臓を完全に切除した後に、胸腔内に移植される」と定義したそうだが⁴⁾、血液ポンプ、駆動制御装置、バッテリーなどを全て心臓の容積と置き換えるのは、たとえ近未来であっても非常にハードルが高そうである。

当時の米国国立心臓・肺研究所は、必要とされる人工心

臓の基本システムとして、次の4つのカテゴリーを挙げていた⁵⁾。

- ・救急循環補助システム(緊急時や次の治療のために患者の生命を保つことを目的とする)
- ・短期循環補助システム(重症心不全の短期治療を目的とする)
- ・内蔵式長期循環補助システム(長期にわたり心臓の仕事のかなりの部分を代行することを目的とする)
- ・内蔵式完全代行システム(左右両心臓のポンプ機能を完全に代行することを目的とする)

現在、救急循環補助にはポンプカテーテル、短期循環補助には体外式VAD、内蔵式長期循環補助には植込型VAD、内蔵式完全代行にはTAHが開発されており、現状を鑑みても非常に思慮深い分類であったと感じる。

日本では、1970年代後半から空気駆動の拍動流血液ポンプを用いる体外設置型VADの開発が進められた。1980年代には、東大型(東京大学、日本ゼオン、アイシン精機)と国循型(国立循環器病センター、東洋紡)の2つのデバイスの臨床試験がスタートし^{6),7)}、1990年に製造承認され、1994年に保険収載に至った。このように書くとあっさりしているが、東大型ゼオンポンプはほぼ10年かけて100例以上の臨床試験データをそろえてやっと製造承認が得られたものの、保険収載までにさらに4年もの期間⁸⁾がかかり、日本での人工心臓製品化にとって苦難の時期であったことがうかがえる。

1997年には臓器移植法が施行され、国内で脳死下の心臓移植が可能となった。日本では移植まで長期間待機しなければならないため、国産植込型VAD「EVAHERAT」(サンメディカル技術研究所)、「DuraHeart」(テルモ)の開発が加速した。前述の体外設置型VADの承認までの経緯のように、日本での医療機器の承認審査は世界と比較して時間

■ 著者連絡先

杏林大学保健学部臨床工学科

(〒181-8612 東京都三鷹市下連雀5-4-1)

E-mail. fukunaga@ks.kyorin-u.ac.jp

と労力のかかるものだった。このような遅れを解消し、審査に前例のない新医療機器についても安全性と有効性を担保した上で効率的に承認するために、経済産業省と厚生労働省の合同事業として、2005年度より「次世代医療機器ガイドライン策定事業」が進められた。人工心臓についても、産官学(日本人工臓器学会, 日本胸部外科学会, 産業技術総合研究所, 国立医薬品食品衛生研究所など)の有識者により議論が重ねられ、

- ・体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)開発ガイドライン2007(経済産業省)⁹⁾
- ・次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標2008(厚生労働省)¹⁰⁾

が発行された。

DuraHeartの治験開始が2004年[39例(海外33, 国内6)], EVAHEARTの国内治験開始が2005年(国内18例), 高機能人工心臓システム開発ガイドライン制定が2007年, 評価指標が2008年, 両デバイスの承認申請が2009年, 両デバイスの製造販売承認が2010年, 保険収載が2011年という流れを追うと¹¹⁾, 産官学の協力によって国産植込型VADの審査が迅速に行われたことがわかる。

初期の体外設置型VADの適応症例は, 体外循環からの離脱困難や術後心不全であったが, 臨床での管理技術向上と患者需要が相まって心臓移植へのブリッジ使用(bridge to transplantation, BTT)が行われるようになった。さらに, 植込型VADの登場により在宅管理が可能となったことで, 本格的なBTT使用だけでなく心臓移植を受け皿としない長期在宅治療(destination therapy, DT)が行われるようになった。2021年に, HeartMate3™(Abbott)がDT適用として保険収載されたことで, 心臓移植に限界がある日本において人工心臓を用いたDTが本格的に幕を開けたといえる。

近年, このような背景のもと, 前述したガイドラインの改定や新たな関連ガイドラインの公開が行われている。本稿ではその一部を紹介する。

2. 医療機器開発ガイドライン

経済産業省は厚生労働省との連携の下, 実用化が期待される先進的な医療機器について, 医療機器開発や薬事審査の円滑化・迅速化に資する「医療機器開発ガイドライン(手引き)」を産学の協力を得て策定している。医療機器開発ガイドラインには, 工学的安定性や生物学的安定性等に資する詳細な評価基準等が明記されており, 製品化を目指した人工心臓開発に有用である。

1) 体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)開発ガイドライン2007⁹⁾

BTTあるいはDTの使用に耐えられる, 植込型VADおよびTAHの開発を対象としたガイドラインである。機器の動作原理, 設計根拠, システム構成に加え, 解剖学的適合性や機器停止リスクの回避のために考慮したことなど, 開発段階で留意すべき点が示されている。また, 植込型となることで自宅など病院外環境においても安全の確保, 良好なQOL(quality of life)を保つ必要があることから, 想定される次のような使用環境や人的要因についても明示されている。

- ・自動車などの乗り物の振動, 転倒による機械的な衝撃
- ・航空機などの気圧の変化, 環境の温湿度変化
- ・放射線CTの施行
- ・体位, 体動による機器および体内接続部の不具合
- ・植え込まれた機器およびドライラインなどが組織, 臓器に与える影響
- ・機器の騒音および振動
- ・携帯コントローラの大きさおよび重量
- ・バッテリー交換の操作性
- ・ドライラインの接続に誤操作が生じない機構
- ・アラーム警告機能とアラームで患者がパニックにならないような安全性の確保

さらに, ポンプ流体性能, 発熱特性, 電気的安全性, 電磁環境両立性, 機器制御・モニタ, 流入出コンデュイット等, 素材安全性, 生体適合性, 動物実験, 信頼性(耐久性試験), 臨床評価について項目立てされており, それぞれ準拠すべき国際標準化機構(International Organization for Standardization, ISO), 国際電気標準会議(International Electrotechnical Commission, IEC)などの規定とともに人工心臓開発で留意すべきことが記述されている。また, 開発段階から自宅復帰を考慮し, 臨床試験を行う段階では自宅復帰プログラムが必須となることも明記されている。

2) 人工心臓開発ガイダンス(案)2024¹²⁾

高機能人工心臓システム開発ガイドライン2007から15年以上経過し, 技術の進歩や人工心臓の臨床応用が拡大していることを鑑みて, 「人工心臓開発ガイダンス」として改訂案が2024年6月に高機能人工心臓システム開発ワーキンググループより出された。この改訂案では, 後述する「植込型補助人工心臓に関する評価指標2023」と併せて用いることを想定し, 内容を精査するとともに, 現在実際に使用されている用語への切り替えや定義の明確化, リスクマネジメントプロセス, ユーザビリティエンジニアリングの基本的事項, *in vitro* 評価(数値流体解析や血栓形成評価試験を含む)を中心に, 内容がアップデートされている。これ

らの正式公開が待たれるところである。

3) 補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン2023(手引き)¹³⁾

DTで保険収載されたHeartMate3TMは、磁気浮上遠心ポンプを体内に植え込むが、コントローラやバッテリーは体外で携帯するため、ドライラインは皮膚を貫通させる必要がある。ドライラインの皮膚貫通部は、皮膚細胞をケープ内まで増殖させることができるような素材で覆われており、皮膚細胞によるバリア機能により感染リスクの低減が期待されるものの、完全にドライライン感染を抑制できるものではない。現在でも、ドライライン感染はVAD治療の合併症として大きな課題となっている¹⁴⁾。身近なところでは携帯電話の充電などにワイヤレス給電が利用されているが、この技術を用いれば磁界や電界などを介して体外と体内装置との結合により電力を供給できるため、植込型VADのドライライン感染の根本的な解決策となるだけでなく、入浴なども可能となり在宅でのQOL向上にも有効である。

様々な植込型医療機器でワイヤレス給電が望まれることから、2017年に厚生労働省から「植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン」¹⁵⁾が公表された。この評価ガイドラインによって、体内に植え込まれた医療機器に対する非接触給電装置の開発についての指標や安全性を確保するための評価指標が明示された。しかし、この非接触給電システムに関する評価ガイドラインは、消費電力が10 mW程度の人工内耳から50 W程度のTAHまで想定していたものの、現在の技術水準でVADやTAHへの給電(20 W以上)を実現しようとするガイドラインに示された規準を満たすことが困難であることが明らかとなり、「補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン2023(手引き)」¹³⁾が新たに、2023年に公開された。なお、人工心臓領域ではワイヤレス給電機器のことを経皮的エネルギー伝送システム(transcutaneous energy transmission system, TETS)と呼んでいる。TETS開発ガイドラインは、VADへのワイヤレス給電を目的とした最大20 W程度の電力伝送を対象としており、熱作用、刺激作用、漏れ電流、高周波漏れ電流、イミュニティ、エミッションなどについて指針が示されている。このようにVAD用のワイヤレス給電に特化したTETS開発ガイドラインが発行されたことは画期的であると考えられ、今後、国産での製品化に期待したいところである。

3. 評価指標

医療ニーズが高く、実用の可能性が高い次世代医療機器

について、製品開発の効率化および承認審査の迅速化を図る目的で、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成した評価指標が厚生労働省から公表されている。

1) 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標¹⁰⁾

人工心臓の評価指標については、体外設置型VADの承認審査でのあわただしさを繰り返さないためにも、2008年にいち早く公開された。前述したように、この評価指標を活用して国産2機種¹⁶⁾の植込型VADが承認に至っている。

2) 植込型補助人工心臓に関する評価指標2023¹⁶⁾

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標の発行から15年近く経過した。在宅管理を含めたVAD治療の状況変化も踏まえて、現時点での科学的根拠を基盤とし、かつ国際ハーモナイゼーションも考慮した非臨床および臨床における品質、有効性および安全性評価を、適正かつ迅速に進める手助けとなることを意図して埋込型VADに関する評価指標が改訂された。評価にあたって留意すべき事項として、基本的事項(主に開発に関すること)、非臨床試験(*in vitro*, *in vivo*)、臨床試験、治療管理プログラム、市販後の実施体制および安全対策が明示されている。

4. おわりに

これらガイドラインは、ISOやIEC、国際非電離放射線防護委員会(International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ICNIRP)などの国際的な基準を取り入れつつも、人工心臓関係のガイドラインとして世界に先駆けて作成されたものが多いことから、日本の人工心臓開発の底力を感じた。

なお、本稿で用いた一部の呼称は、リスペクトを込めて当時のまま用いているものもあるが、ご容赦いただきたい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Akutsu T, Kolff WJ: Permanent substitutes for valve and hearts. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **4**: 230, 1958
- 2) 能勢之彦, 小沢勝男: 補助人工心臓の現況. *人工臓器* **10**: 651-6, 1981
- 3) Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, et al: Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* **127**: 131-41, 2004
- 4) 渥美和彦: 人工心臓の過去、現在および未来. *人工臓器* **6**: 153-69, 1977
- 5) 石井威望: 人工心臓とシステム工学. *人工臓器* **2**: 146-8, 1973
- 6) 古田昭一, 鰐淵康彦, 井野隆史, 他: 補助人工心臓の臨床. *人工臓器* **10**: 657-60, 1981
- 7) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems:

- experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump.
Ann Thorac Surg **61**: 317-22, 1996
- 8) 山家智之：私の歩んだ道＝「学会」の「存在」の「失敗」をみながら，人工臓器 **51**: 213-7, 2022
 - 9) 経済産業省：体内埋め込み型能動型機能分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007． 2007
 - 10) 厚生労働省：次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標．薬食機発第0404002号，2008
 - 11) 山根隆志：体内埋め込み型補助人工心臓が承認に至るまでの産学官連携．日本コンピュータ外科学会誌 **13**: 21-3, 2011
 - 12) 人工心臓開発ガイダンス（案）2024，医療機器等開発ガイドライン策定事業高機能人工心臓システム開発WG, 2024
 - 13) 経済産業省，国立研究開発法人日本医療研究開発機構：補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン2023（手引き）． 2023
 - 14) 松宮護郎，西村 隆編，日本人工臓器学会監：必携！在宅VAD管理，はる書房，東京，2019
 - 15) 厚生労働省：植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン．薬生機審発 0809第7号，2017
 - 16) 厚生労働省：植込型補助人工心臓に関する評価指標．薬生機審発 0331第5号，2023