

# Cleveland Clinic における人工臓器開発

(神戸大学第二外科同門会誌 第33号 2005)

Cardiomyoplasty に関する研究で学位論文を頂いた後、アメリカ・Ohio 州の Cleveland Clinic に留学、Department of Biomedical Engineering にて『心不全の外科治療』の研究に従事して、早くも3年が経過いたしました。日本ではあまり研究が盛んではない分野の研究ではありますが、ここ Cleveland Clinic における人工臓器開発の現況につきまして御報告したいと思います。

## 1、 MagScrew Total Artificial Heart (TAH)

植え込み型人工心臓の開発は、宇宙開発と並びアメリカの国家プロジェクトにもなった人類の長年の夢でありました。しかし現在の電子・機械工学の発達に比べれば、まだまだ遅れをとっているといわざるをえないと思います。Jarvik 7 を前進として開発された CardioWest (現在名は Syncardia [1]) は、pneumatic pump として実際に臨床でも使用されておりますが、bridge to transplantation としての性格しか備えておらず、とても長期使用に耐えられるものではありません。

一方、2001 年から AbioCor TAH [2] も Full implantable TAH として、移植適応外の患者 7 名に対して移植が行われましたが、pre-load non-sensitive であるこのシステムは in-flow に閉塞防止のためにヒンジを必要としており、それが原因と考えられる血栓症などの問題が多く生じました。現在では Penn State TAH の技術を応用し、AbioCor II を新しく開発して動物実験が行われていますが、現在のところこれ以外の人工心臓には、アメリカにおいては我々 Cleveland Clinic で開発している人工心臓以外にはありません。

Cleveland Clinic における人工心臓開発は、1958 年の阿久津先生(現テルモ)による世界初のイヌへの人工心臓移植にまでさかのぼらなければいけません [3]。そしてそれ以後の人工心臓に対する技術・知識の蓄積の上、MagScrew TAH が開発されました [4]。MagScrew TAH の Pusher plate は磁力によって支えられているというのが特徴で、bearing などによる接触が無いため耐用年数が理論上非常に長くなります(Figure 1)。現在までに、Full system (Figure 2)を含めて TAH 移植が 9 例行われております。実際に臨床で使用するためには、まだまだ超えなければいけないハードルがたくさんありますが、耐久性に優れた素晴らしい人工心臓であると思います。

## 2、 CorAide Left Ventricular Assist Device (LVAD)

HeartMate や Novacor の様な拍動流型の LVAD はよく知られていると思いますが、人工弁・抗凝固療法の必要性、大型サイズである、耐用年数が限られている等の理由で、実際に臨床で用いる場合には様々な制約があります。特に体格の小さな東洋人の場合、なおさらです。一方、定常流型の LVAD は、小型であるというのが特徴です。大きく centrifugal pump と axial flow pump に分類されますが、我々の開発した CorAide LVAD [5] は、磁気浮上型の構造であるために、更に血栓性・耐久性にも優れたいわゆる第三世代の centrifugal pump です(Figure 3, Figure 4)。

Cleveland Clinic におけるこの pump の開発は 1996 年に始まり、その後 Arrow International と提携し動物実験を進めました。実験の後半には、全く抗凝固療法を使用しませんでした。優れた抗血栓性を示しています。2003 年 5 月の臨床治験第一例では、溶血の問題が生じまし

たが、一部改良を行い溶血の問題も解決し、現在ヨーロッパで再度臨床治験を行っている段階です。治験再開後これまで素晴らしい臨床成績を示しており、今後世界的にも使用される公算の大きい優れた LVAD です。

### 3、 DexAide Right Ventricular Assist Device (RVAD)

LVAD 移植後の右心不全は臨床においても問題になっており、約 20%の LVAD 移植患者が RVAD 移植も必要であるとされます。当院においても、2001 年 1 月から 2005 年 5 月までの間に 90 例の LVAD 移植術が行われましたが、そのうち 17 例(19%)には RVAD 移植術も行われております。しかし現在利用可能な RVAD は、Paracorporeal device である Thoratec や Bio-Pump 等しか無く、LVAD に比べると優れた device が無いのが現状である。

2004 年、NIH funding により DexAide RVAD の開発プログラムが Cleveland Clinic において開始されました。この RVAD は、前記の CorAide LVAD のデザインを基礎に開発されたもので、これも磁気浮上型の centrifugal pump です。CorAide LVAD は、左心系とは異なる後負荷の非常に低い右心系で用いることは出来ないのですが、CorAide LVAD の設計を一部変更することにより、DexAide RVAD の右心系での使用を可能としています(Figure 5)。現在までに inflow cannula のデザイン変更を行いながら、慢性動物実験を行っています。この 5 年のプログラムには Cleveland Clinic における Clinical Trial も含まれており、今後市場に出る可能性の高い pump の一つである。

### 4、 PediPump LVAD

成人に対する TAH, LVAD の開発が進歩を示しているのに対して、小児に対する device 治療は大きく遅れをとっているのが現状である。Berlin Heart などの小型人工心臓なども開発されてはいるが、所詮 pneumatic pump であり数々の制約があるのが実情である。

2004 年、NIH は 5 つの小児用の補助循環装置開発に対して funding を行った。(1)University of Pittsburgh の PediaFlow Pediatric VAD (Centrifugal Pump)、(2)Penn State-Hershey Medical Center の Pulsatile Pediatric VAD (Pneumatic Pump)、(3)Enson Inc.の Integrated Pediatric Cardiopulmonary Assist System (短期間の心肺補助)、(4)Cleveland Clinic の PediPump (Axial Flow Pump) [6] (Figure 6)、(5)Jarvik Heart Inc.の Infant and Child-size Jarvik 2000 Hearts (Axial Flow Pump)の 5 つである。我々のプログラムも始まったばかりではあるが、開発は順調な滑り出しを見せている。1996 年に NIH から Innovative Ventricular Assist Systems (IVAS)として funding された Jarvik 2000, Heart Mate II, CorAide が、現在臨床で実際に使用されていることを考慮すれば、これら 5 つのシステムのいくつかは必ずや将来世界中で使用される pump の一つになると考えられる。

### 5、 Coapsys device

心不全の外科治療として、拡張した左室を縮小するという Myosplint [7]は、Myocor Inc.によって開発され、我々の Laboratory によってその有効性がテストされた device であるが、同じ会社から Coapsys device [8] (Figure 7, Figure 8)という機能的僧帽弁逆流を治療する device が開発され、我々の施設で実験が施行された。対外循環を用いずに、僧帽弁長径に垂直に右室前壁から左室後壁に ePTFE chord を刺入し僧帽弁輪を縫縮するとともに、後壁の Pad によって乳頭筋の位置を変移させるというものだが、非常に有効な動物実験結果が得られました。現在インドな

どを中心に臨床治験が行われているが、動物実験と同様に非常に優れた結果が得られている。

機能的僧帽弁逆流に対して、Coronary sinus からのアプローチによる経皮的僧帽弁輪縫縮術も行われるようになってきているが、体外循環を用いないこういった非侵襲的治療法が、今後ますます行われていくであろう。

## 6、 その他

我々の Laboratory は人工臓器の開発だけではなく、Cardiovascular Dynamics Laboratory という名前が示すように、Conductance catheter や Flow probe を用いての心機能・冠動脈血流などの解析も行っている。外科的治療領域における心機能等の評価は、まだまだ不明な部分が多いだけに、今後も外科治療に貢献できる研究が行われていくものと考えられる。

## 7、 最後に

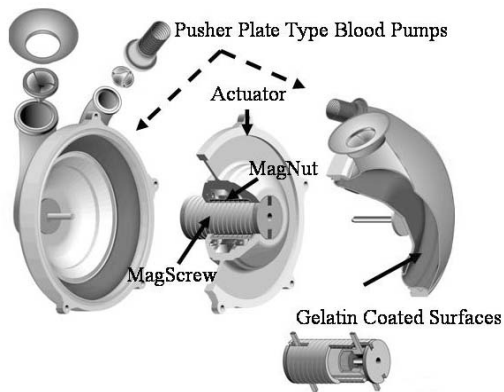
日本から Cleveland Clinic に留学して、痛切に感じたことの一つが組織力の強さである。個人個人の力からすれば、日米に差は無いと思うし、ともすれば日本の方が個人個人の力は優れていると感じることも多い。しかし、こういった device の開発・研究だけではなく、医療・経済・政治においても世界を引っ張るアメリカの組織力には、全く感心させられてしまう。前述の各種 device について学ぶものは非常に多いのだが、それだけではなくこのアメリカの組織力そのものが、私にとっては日々勉強になっているような気がする。

私自身、大学の独立法人化に立ち会っていないので、最近の日本における研究事情については明るくない。しかし、電化製品や自動車に代表されるような技術大国の日本において、医療における優れた device が開発出来ないわけが無いと信じている。今後日本に帰国の際には、こういった人工臓器の分野でも、日本の医療に少なからず貢献できれば幸せである。

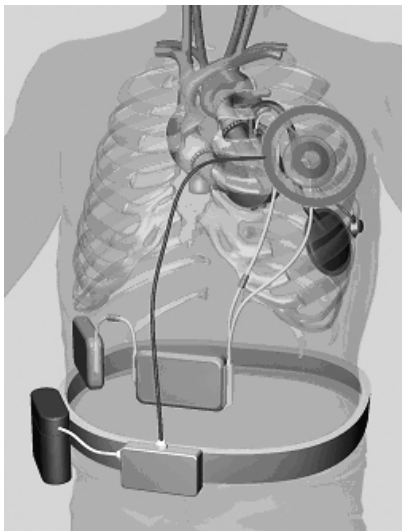
## Reference

1. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, McClellan D, Tsau PH, Sethi GK, Bose RK, Banchy ME, Covington DL, Slepian MJ. Total artificial heart bridge to transplantation: a 9-year experience with 62 patients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:823-31.
2. Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:131-41.
3. Akutsu T. Experiments of the total heart substitute in a living dog. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1958;4:230-3.
4. Schenk S, Weber S, Luangphakdy V, Klatte RS, Flick CR, Chen JF, Kopcak MW Jr, Ootaki Y, Kamohara K, Hirschman GB, Vitale NG, Chapman PA Jr, Smith WA, Fukamachi K. MagScrew total artificial heart in vivo performance above 200 beats per minute. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1378-83.
5. Doi K, Golding LA, Massiello AL, Kopcak MW Jr, Gerhart RL, Schenk S, Inoue M, Ootaki Y, Fukamachi K. Preclinical readiness testing of the Arrow International CorAide left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2103-10.
6. Duncan BW, Lorenz M, Kopcak MW, Fukamachi K, Ootaki Y, Chen HM, Chapman PA, Davis SJ, Smith WA. The PediPump: A New Ventricular Assist Device for Children. *Artif Organs* 2005;29:527-30.
7. McCarthy PM, Takagaki M, Ochiai Y, Young JB, Tabata T, Shiota T, Qin JX, Thomas JD, Mortier TJ, Schroeder RF, Schweich CJ Jr, Fukamachi K. Device-based change in left ventricular shape: a new concept for the treatment of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:482-90.
8. Fukamachi K, Inoue M, Popovic ZB, Doi K, Schenk S, Neme H, Ootaki Y, Kopcak MW, Dessoify R, Thomas JD, Bianco RW, Berry JM, and McCarthy PM. Off-pump mitral valve repair using the Coapsys device: a pilot study in a pacing induced mitral regurgitation model. *Ann Thorac Surg* 2004;77:688-93.

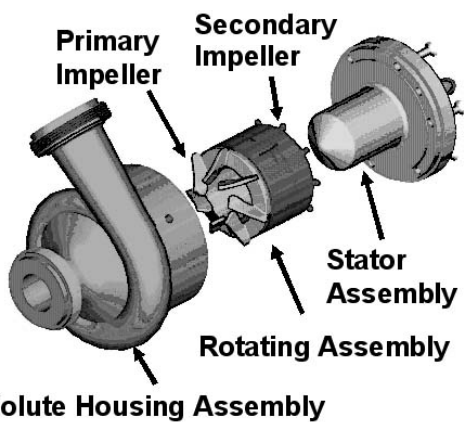
## Figures



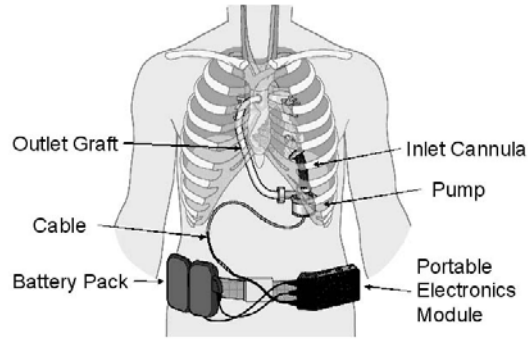
**Figure 1. MagScrew TAH system.**



**Figure 2. Totally implantable system of the MagScrew TAH.**



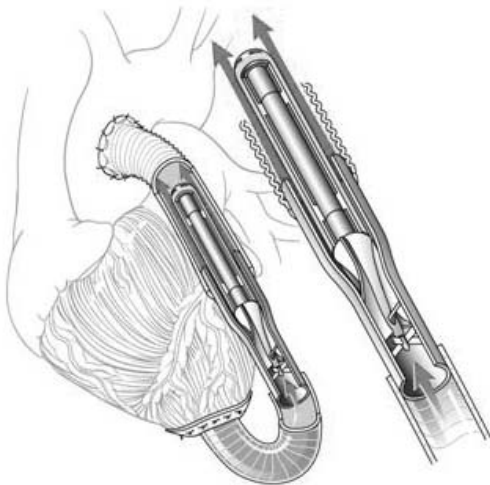
**Figure 3. Three major components of the CorAide blood pump.**



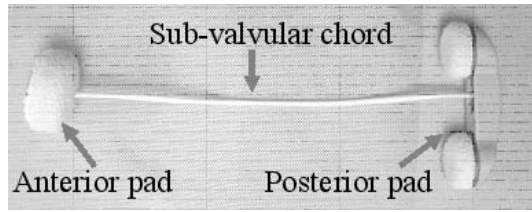
**Figure 4. Configuration of the CorAide percutaneous system.**



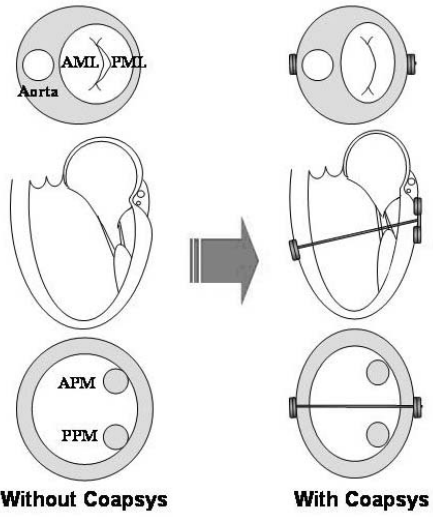
**Figure 5. Comparison of DexAide RVAD (left) and CorAide LVAD (right) primary impellers.**



**Figure 6. The PediPump LVAD in a newborn.**



**Figure 7. Myocor Coapsys Device.**



**Figure 8. Concept of Myocor Coapsys device.**