

DuraHeart®左心補助人工心臓システムの市販後における改良に関する報告

補助人工心臓治療関連学会協議会DuraHeart有害事象検討委員会*1

補助人工心臓治療関連学会協議会DuraHeart特例使用適応検討委員会*2

1. はじめに

本邦においては植込型左心補助人工心臓 (left ventricular assist device, LVAD) の早期導入が求められ、開発・評価ガイドラインの策定、医療ニーズの高い未承認医療機器の早期導入、Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) の構築などの取り組み¹⁾が行われ、医療ニーズの高い未承認医療機器の早期導入では、4機種が選ばれ、うちDuraHeart®(テルモ社)、EVAHEART™(サンメディカル技術研究所)が市販されている。DuraHeart®は2011年4月より市販されたが、その後発生した不具合により2011年12月に新規植込み見合わせとなり、7学会2研究会の代表によって構成される補助人工心臓治療関連学会協議会(VAD協議会)が対応し、2013年7月より販売再開となったので、その経緯について

報告する。

DuraHeart®左心補助人工心臓システム(図1)は、「第3世代」といわれる非接触型連続流ポンプの一つで、磁気浮上²⁾を用いた遠心ポンプシステムである。磁気浮上を採用することにより、「血栓形成抑制」、「血流のうっ滞やせん断力の抑制による血液損傷軽減」などの利点を有している³⁾。欧州で行われた治験でも、その特性が示されるとともに、安全性と有効性が確認された⁴⁾。その後、本邦で実施された国内治験の6症例と欧州治験の33症例の結果を基に、「心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される」植込型補助人工心臓システムとして、2010年12月8日付にて製造販売承認を取得した。承認時に「磁気浮上センサー経路部に発生した断線について、引き続き情報収集、原因分析を実施し、必要な対策を実施すること」にあわせて、

*1 中谷 武嗣(国立循環器病研究センター移植部)：委員長
許 俊鋭(東京都健康長寿医療センター)
澤 芳樹(大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学)
戸田 宏一(大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学)
岩崎 清隆(早稲田大学大学院先進理工学研究科)
梅津 光生(早稲田大学大学院先進理工学研究科)
山根 隆志(神戸大学大学院工学研究科機械工学)

*2 中谷 武嗣(国立循環器病研究センター移植部)：委員長
荒井 裕国(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科心臓血管外科)
磯部 光章(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学)
小野 稔(東京大学大学院医科学研究科心臓外科学)
山崎 健二(東京女子医科大学大学院医学系研究科心臓血管外科学)：委員会オブザーバー

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター移植部、臨床栄養部
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)
E-mail. tnakatan@ncvc.go.jp

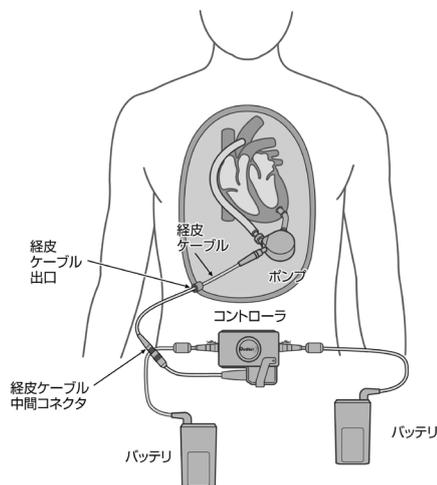


図1 システム構成図

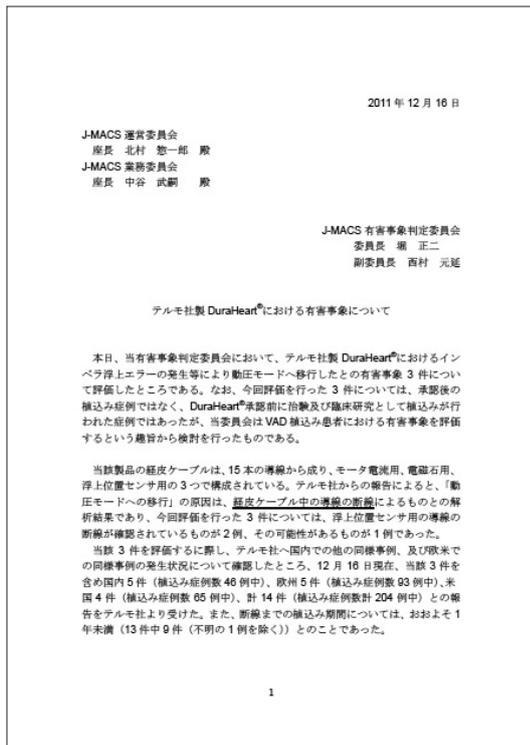


図2 J-MACS有害事象判定委員会の報告

J-MACS : Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

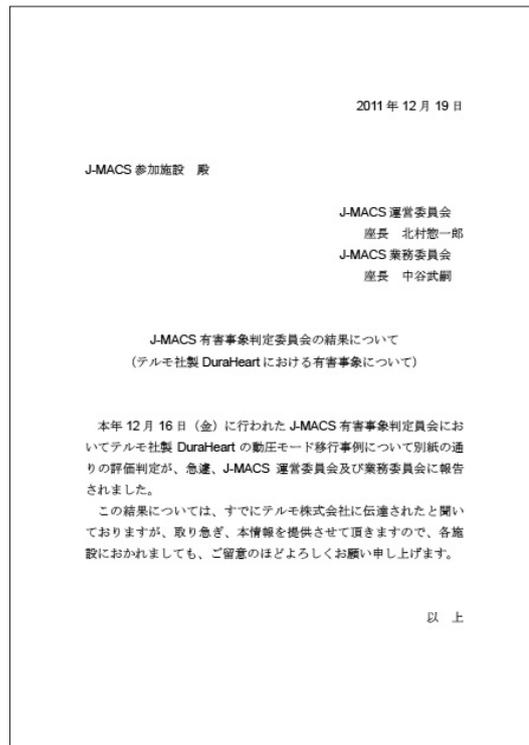


図3 J-MACS運営委員会・業務委員会からの連絡

J-MACS : Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

表1 VAD協議会における行政との協議および委員会設立の経緯

2011年12月16日	PMDAでのJ-MACS有害事象判定委員会からJ-MACS運営委員会・業務委員会へ「磁気浮上エラーおよび動圧モード移行事象発生率から植込み一時見合わせ」の提議(図2) VAD協議会での検討開始
12月19日	J-MACS運営委員会・業務委員会より関係医療機関への連絡(図3)
12月20日	テルモ社より関連医療機関への新規植込み一時見合わせを依頼
12月23日	テルモ社「DuraHeart®ドライプライン断線トラブル」に関するユーザー説明会実施 VAD協議会より同協議会構成学会理事長・協議会委員あてDuraHeart®不具合新規植込み見合わせおよび対応に関する協力理解要請
2012年1月4日	VAD協議会より厚生労働省へ協議会協力の書面申し入れ
1月20日	VAD協議会「DuraHeart®有害事象検討委員会」, 「DuraHeart®特例使用適応検討委員会」設立合意
1月24日	VAD協議会の本件対応について同協議会と厚生労働省の協力関係を構築する方針を合意

J-MACS : Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, VAD協議会 : 補助人工心臓治療関連学会協議会.

「国内治験において発生した両電源が途絶するリスクに対する低減措置の継続検討とともに仕様自体の変更」が指示事項とされた。

2011年4月より心臓移植へのブリッジを適用として保険償還がなされ、市販が開始された。その後、2011年12月16日に開催された医薬品医療機器総合機構(PMDA)でのJ-MACS有害事象判定委員会において、磁気浮上エラーが発生し動圧モードへ移行する事象について検討された。国内の発生率だけでなく、欧米の発生率、断線までの期間から、今後も同様事例が早期に発生する可能性が高いと判断

されたため、本製品の植込み一時見合わせの提議がなされるとともに、直ちにJ-MACS運営委員会および業務委員会に報告され、DuraHeart®使用施設にも連絡が行われた(図2, 図3)。さらに、これを受けてVAD協議会において今後の対応について検討が開始された。表1にその経緯を示す。

VAD協議会において検討が開始されるなか、テルモ社は、関連医療機関へ直ちに情報提供を行い、全植込み患者への対応を依頼し、12月22日に新規植込み一時見合わせを公表した。

VAD協議会では、DuraHeart®を用いた治療成績が良好

であることを踏まえ(図4)、今回の問題の解明とともに、その間におけるDuraHeart®の臨床使用について検討するために、DuraHeart®有害事象検討委員会(有害事象委員会)およびDuraHeart®特例使用適応検討委員会(特例委員会)を立ち上げた。

有害事象委員会では原因解明とともに改良に関する検討を進め、必要に応じてテルモ社へ専門的な指導を行い、2013年7月18日にテルモ社が一連の改良について承認を取得するに至った。特例委員会では、改良が行われるまでの適応は、「DuraHeart®からDuraHeart®への植替え」および「臨床上やむをえず必要とする場合」のみに限定するのが妥当とし、同委員会での承認を得た上で、テルモ社から供給することとした。その後、手続きを経て3症例におい

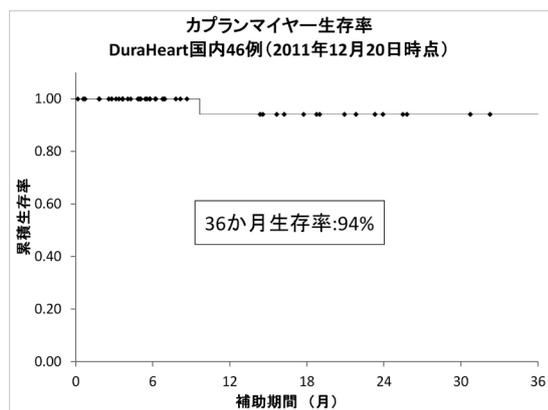


図4 本邦におけるDuraHeart®生存率

て植込みが実施された。表2にその活動の経緯を示す。

2. 使用状況

DuraHeart®は本邦において、2011年12月20日まで国内治験(6症例)、販売承認取得前に個人輸入された臨床研究(12症例)、および市販(28症例)により、合計46症例の患者に植込みが実施された。また、海外においては欧州治験、欧州市販後、米国治験により植込みが実施された。国内外において、累計209症例の患者に植込みが実施され、ポンプ交換を含め合計224個のポンプが使用された。2012年10月31日時点では、43症例の患者で補助循環が行われていた。使用状況を表3に示す。

また、表4に2012年10月31日時点において発生した磁気浮上エラーの状況を示す。

3. 磁気浮上エラーの原因解析

1) 磁気浮上エラーの原因となった不具合の解析

磁気浮上エラー全43件における解析結果を図5に示す。コネクタ内のピンとソケットの接続不良(2件)、中間コネクタの緩み(1件)、中間コネクタの半田不良(1件)、ソフトウェア不具合(2件)の計6件については、新規申請時に対策がとられ、対応済みであった。当該6件を除いた37件について、テルモ社で解析が行われた。

解析の結果から、磁気浮上エラーの原因は、そのほとんどがケーブルワイヤ固定部近傍での断線、ショートであり、さらに固定部から40 mm以内のワイヤ固定部近傍に集中

表2 VAD協議会および有害事象委員会、特例委員会の活動

2011年	12月22日	テルモ社および厚生労働省において植込み一時見合わせを公表
2012年	1月20日	テルモ社よりVAD協議会へ断線原因と対策を説明
	2月11日	VAD協議会・有害事象委員会、特例委員会立上げ
	4月13日	有害事象・特例委員会合同開催一両委員会内容・今後の進め方を検討
	5月12日	有害事象・特例委員会合同開催一テルモ社より改良進捗報告および改良に関する検討
	5月29日	VAD協議会一テルモ社より改良進捗報告および改良に関する検討
	8月30日	VAD協議会一テルモ社より「両電源外れ」「ケーブル改良進捗」報告および改良に関する検討
	9月11日	一部変更申請(両電源外れ対策:プロテクトカバー)
	11月7日	一部変更承認(両電源外れ対策:プロテクトカバー)
	11月30日	VAD協議会一一部変更申請方針承認について検討、承認
	12月19日	VAD協議会一テルモ社より進捗報告および改良に関する検討
	12月19日	一部変更申請(ケーブル・ソフトウェア)
2013年	1月4日	特例委員会 特例1:東北大学・他機種からDuraHeart®への移行(1月24日植込み)
	2月5日	特例委員会 特例2:東京大学・他機種からDuraHeart®への移行(2月22日植込み)
	3月19日	特例委員会 特例3:大阪大学・DuraHeart®からDuraHeart®への植替え
	5月24日	VAD協議会一テルモ社より進捗報告および今後の対応検討
	7月18日	一部変更承認(改良ケーブル・ソフトウェア)
	8月20日	有害事象・特例委員会合同開催 総括

VAD協議会:補助人工心臓治療関連学会協議会。

表3 DuraHeart®使用状況 (2012年10月31日現在)

	日本	欧州	米国	計
植込み症例数	46	97	66	209
移植	11	42	36	89
離脱	2	3	1	6
ポンプ交換 (DuraHeart®⇒他社)	1	8	7	16
死亡	3	38	14	55
補助継続中	29	6	8	43

表4 磁気浮上エラー発生状況 (2012年10月31日現在)

発生地域	症例数	植込みポンプ数	エラー発生症例数	エラー発生件数	初回エラーが発生した 平均植込み後日数±標準偏差
国内	46	49	9	11	357 ± 202
海外	163	175	28	32	416 ± 312
合計	209	224	37	43	401 ± 287

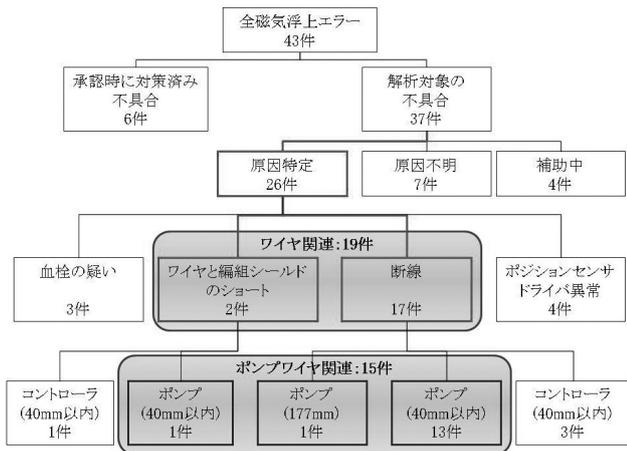


図5 全磁気浮上エラー 43件の解析結果

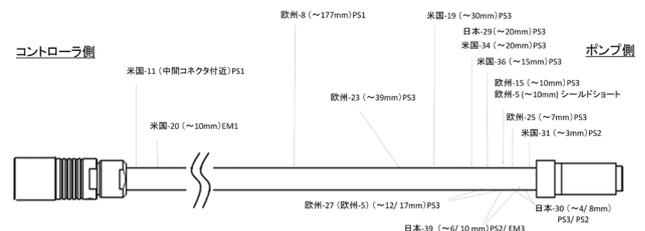


図6 ケーブルのワイヤのダメージ発生部位 (15件)

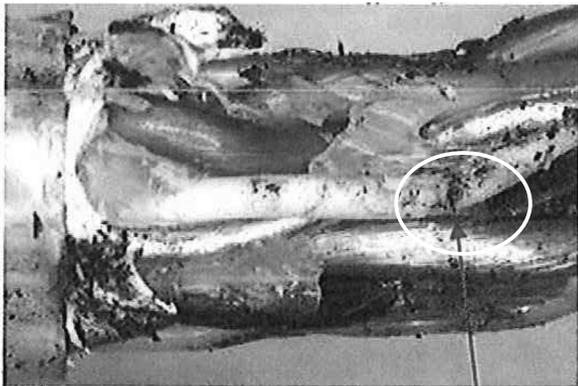
していることが確認された。1件は、経皮ケーブル出口部付近での断線であり、同様の事象は他の患者では認められておらず、患者の動きによる経皮ケーブル出口部への大きな負荷がかかったとの見解が示された。それ以外では、①臨床時の抗凝固療法管理による血栓の疑い、②ハードウェアの不備によるポジションセンサドライバ異常が確認された。

2) 経皮ケーブル破断位置の分析

前述のワイヤ断線およびワイヤと編組シールドのショートの前19件のうち、ポンプ側経皮ケーブルに関する事象が15件であった。図6に15件のポンプ側経皮ケーブル (全長約48 cm) のワイヤ断線およびワイヤと編組シールドのショート発生位置を示す。

15件のうち、12件は体内に植込まれていたポンプ側コ

ネクタ付近において確認されたものであり、ポンプ側コネクタから40 mm以内に集中していた。これより、ワイヤ断線およびワイヤと編組シールドのショートは、ポンプ側コネクタ付近への応力集中より発生したことが確認された。ポンプ側経皮ケーブルに関する事象15件のうち、ワイヤと編組シールドのショート1件、および中間コネクタ付近で発生した2件を除く12件について、分析が行われた。報告された詳細分析では、電子顕微鏡による破断面の解析が実施され、破断面の周辺に疲労破断に特有のビーチマークが認められ、繰返し応力がかかったことによる金属疲労が発生していたことが確認された。また、導線同士が磨耗することにより、導線が痩せているところも確認されており、これも繰返し応力によるものと考えられた。



Embedded epoxy-area of white conductor break

図7 断線した症例のケーブル

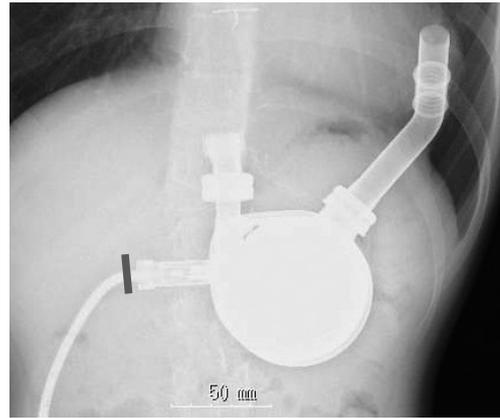


図8 ポンプ植込み後のX線写真

3) 破断要因である応力集中要因について

① 過剰エポキシ樹脂による応力集中について

断線したケーブルにおいて、過剰なエポキシ樹脂の浸入が確認された症例がみられた。図7に過剰なエポキシ樹脂の浸入を伴った破断部の例を示す。このケーブルの症例は図8にX線写真を示すものと同一症例であり、植込み後281日目に浮上エラーが発生し、283日目に植替えが実施された。ポンプ側コネクタから4 mmの位置でセンサワイヤ3が断線していた。

この分析結果より、過剰なエポキシ樹脂は、エポキシ樹脂で固められたワイヤ、もしくは、エポキシ樹脂の末端付近のワイヤに応力集中を引き起こす要因の一つと考えられた。

回収できたポンプ123個についてエポキシ樹脂過充填の有無を確認した。図9に体内でのワイヤ断線に対する、エポキシ樹脂充填量の影響の分析結果を示す。この検討結果より、エポキシ樹脂の充填量が、ポンプの非故障率に影響していることが判明した。

② ケーブル屈曲について

ケーブル、ワイヤは基本的にその折り曲げ角度が大きくなると、ワイヤの内側と外側で距離の違いによる歪みが発生し、その歪みが大きくなると破断をきたす原因になり、寿命が短くなると言われている。つまり、曲げられた部位での曲率半径が小さくなり、屈曲回数が多くなると断線しやすくなる。

本品のケーブルは血液ポンプに接続する端部が固定されている。断線箇所はコネクタ近傍に集中していたが、ケーブルの端部がコネクタに固定されていることにより、固定部を基点として小さな曲率半径で屈曲した部位があったと考えられた。一方、ケーブル固定部から離れた位置での断線は発生していないことから、固定部から遠位部では、ワ

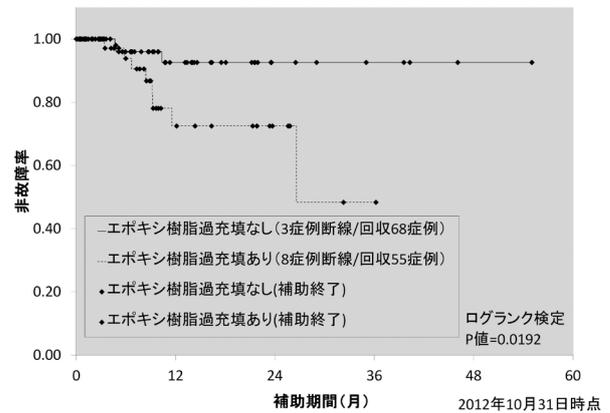


図9 断線に対するエポキシ樹脂充填の影響

イヤ仕様の結束における「捩り」により応力集中が分散され、曲率半径が小さくなることがなかったと推察された。

図8に、植込み後281日目に磁気浮上エラーが発生し、283日目にポンプ交換を実施した症例のX線写真を示す。線で示した部位に断線が発生したが、ポンプ固定部から4 mmの位置であり、センサワイヤ3が断線していた。このX線画像からもわかる通り、固定部近傍は、折り曲げ角度が大きく応力が集中することがある。この折り曲げによる応力集中が断線へ影響を及ぼすことが、以下の解析からも明らかとなった。

X線画像より、ポンプ固定部から80 mm以内の部位において、最も屈曲している箇所の曲率半径が20 mm以下の画像を「屈曲あり」とし、曲率半径が20 mmより大きい画像を「屈曲なし」と分類し、体内でのワイヤダメージに対するポンプ根元部の屈曲の影響について、カプラン-マイヤー法により、それぞれの非故障率を比較した。それぞれの補助期間と非故障率の関係を図10に示す。断線が確認された3症例については、いずれも「屈曲あり」群であり、国内

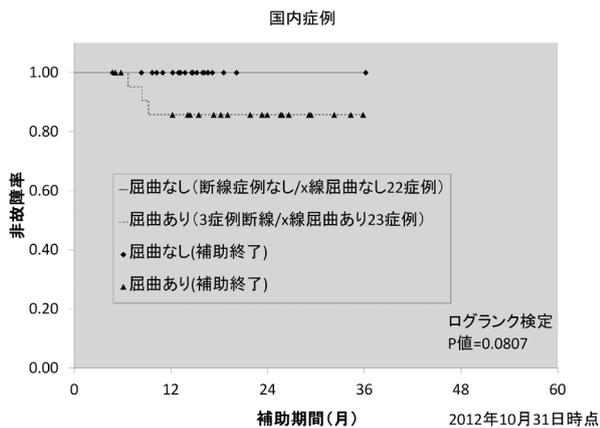


図10 ワイヤ断線3件に対する屈曲の影響

においても同様の状況が経皮ケーブルのポンプ側コネクタ部に発生していることが確認された。

③ワイヤ位置による応力集中

ワイヤ断線はセンサ3において多発していることが確認されたことから、ケーブル構造に起因して、センサ3に応力が集中するという可能性が示唆された。ケーブルの構造では、26 AWGのモータワイヤのトリプレットが最も構造体として強固であり、隣に26 AWGの電磁石ワイヤのペアが位置している。この部分がケーブルとしては強固であり、この場合、ケーブルの曲げ部分を固定しないで負荷を与えると、モータのトリプレットの反対側に位置するセンサ3のワイヤのペアに負荷が集中した状態でケーブルが変形すると想定された。

4) 原因解析のまとめ

電線の断線の主たるメカニズムには、一般的に「引張(張力によるもの)」「疲労(折り曲げ疲労によるもの)」の2つがあることは広く知られている。前者は、電線にかかる張力が電線の抗張力を超えた結果、導体素線が伸びて破断するもの、後者は繰り返し曲げを加えた結果、導線素線の塑性変形を伴う疲労により断線するものであると言われている。また、金属疲労は力学的負荷が継続的または繰返し与えられることにより発生することが広く知られており、その繰返し応力に対する耐性は、縦軸に応力振幅(stress amplitude)、横軸に繰返し回数(N)をとったS-N曲線で表される。ただし、材料の形状や温度変化、腐食などの性質の変化、時間的に非連続的な応力がかけられた場合の耐久性への影響は、別途考慮する必要があるとされている。

本品は、これまでに累計209症例に対し、224個のポンプが使用されている。そのうち、磁気浮上エラーが発生し、その原因が体内のコネクタ近傍のワイヤ断線であると特定

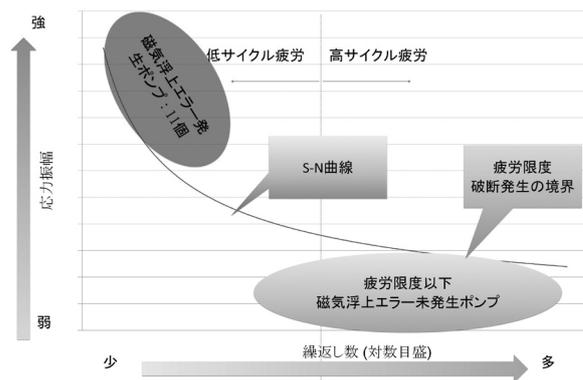


図11 応力振幅(ケーブルに作用する最大応力・最小応力)と破断繰返し数(ケーブル断線までの寿命)の関係を示すS-N曲線の概念図

されたポンプは11個であり、発生時期も植込み後103日で発生したものから、1,069日で発生したものまで期間の差異があった。また、2,350日(2012年10月31日現在補助継続中)を超えて使用しても断線が発生しないものもあった。図11に本品における断線のS-N曲線模式図を示す。

通常、S-N曲線に示される通り、同じ仕様のケーブルおよびワイヤであれば、その材料特性から、同様の応力振幅を受けた時点で破断が発生し、その破断時期は等しくなると考えられる。しかしながら、本品での応力振幅には、使用される臨床状況から、患者個々の解剖学的植込み位置や体動の差異、ケーブルの体内での取り回しの差異などが複合的に影響し、断線の発生有無、発生時期に違いが起こったと推察される。

ケーブル破断の原因は導線の破断面分析から、「引張(張力によるもの)」と「疲労(折り曲げ疲労によるもの)」に明瞭に識別できる。破断要因である応力集中については、以下の3要因があることが確認された。

- ・ケーブル分析から「過剰なエポキシ樹脂による影響」
- ・臨床使用状況分析から「折り曲げによる影響」
- ・構造分析から「ケーブル構造におけるワイヤ位置による影響」

4. 磁気浮上システムおよびエラー発生症例への対応

1) 開発時の経皮ケーブルの設計

経皮ケーブルは、インペラを回転させる電磁石モータへ電力を供給する26 AWGのモータワイヤ3本、磁気浮上用電磁石へ電力を供給する26 AWGのワイヤのツイストペアが3組、32 AWGの磁気浮上用センサワイヤのツイストペアが3組で合計15本の電線および信号線により構成される。

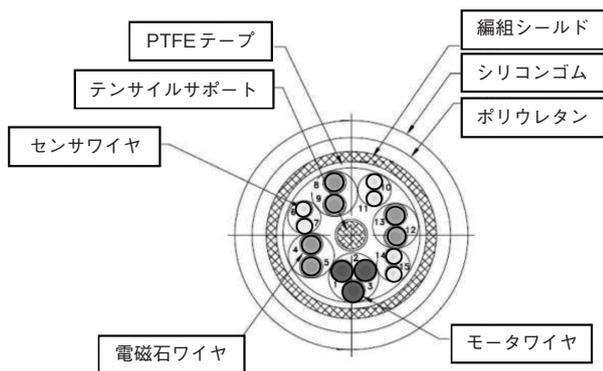


図12 経皮ケーブル断面図

26 AWGのワイヤには、 $2\mu\text{m}$ の銀メッキが施されたカドミウム-クロミウム銅合金の44 AWGの単線66本の集合撚線を、32 AWGのワイヤには同素材、同メッキの46 AWGの単線27本の集合撚線を使用している。

15本の各ワイヤは可動性を付与することにより応力を分散させる目的として、ケーブル内で互いに撚られた構成となっている。ケーブルの中心にはテンサイルサポートが、導電体である15本のワイヤを引っ張りによる負荷から保護する目的で設定されている。さらに、15本のワイヤは、ケーブル内での摩擦特性の付与を目的に、polytetrafluoroethylene (PTFE) テープでバンドルされており、その外周を40 AWGのステンレススチールで構成された編組シールドで覆っている。さらに編組シールドは同様のPTFEテープでバンドルされ、内側はポリウレタン、外側はシリコンゴムの二重のケーブル被覆をそれぞれ押し出し成形して製造されている。ケーブル断面図を図12に示す。

2) 植込み手技とケーブルの設計

テルモ社での開発時には、ポンプ植込み手術後、経皮ケーブルは癒着して固定されるため、体内でのケーブル屈曲は極めて限定的であり、最も大きな負荷は、様々な日常生活でケーブルの体外部に与えられる屈曲であると想定していた。すなわち「日常生活で経皮ケーブルに与えられる体外での負荷」とは、体外にある経皮ケーブルが生活上の動作や体動によって「屈曲」することを想定したもので、具体的には、「寝返り」や「着替え」などの動作により、経皮ケーブル体外部の全体もしくは一部が大きな角度で屈曲することを想定していた。そのため、開発段階におけるケーブル設計の耐久性については、経皮ケーブルに与えられる体外での負荷を想定し、引張負荷試験と屈曲負荷試験が実施されていた。検証試験の結果はすべて判定基準を満たしていたため、経皮ケーブルの強度と耐久性は問題ないレベルであ

ると判断された。経皮ケーブル体外部のみに注目していたため、植込み手技におけるケーブルの屈曲に関する注意喚起は実施されていなかった。そこで、開胸切開、ポケット作成に関しては、患者の体格に基づき医師の判断に委ねていた状況であった。

3) 動圧モードになった場合の管理に関する注意喚起

これまでに磁気浮上エラーが発生した症例において、エラー発生後に動圧モードに移行した症例では、国内での初期発生症例では早期のポンプ交換を行うこととされ、3例で実施された。しかし、その後の調査で動圧モードが継続され、長期に維持された症例があった。なお、ポンプ側のモータワイヤが損傷し、突然、血液ポンプ駆動停止に至った症例は現時点で市販後の製品では発生していない。しかし、動圧モードの駆動に対しては、血液損傷やポンプ停止のリスクなどを考慮し、ポンプ植替えを検討する必要がある。

開発において、動圧モードは磁気浮上モードのバックアップとして短時間の駆動を想定し、6時間以上の駆動については検討されていなかった。そこで、海外における動圧モードで継続的に補助された患者の臨床データを検討すると、臨床上許容できないレベルの血液損傷が発生し、最終的にポンプ停止に至った事例が1例報告された。その後摘出されたポンプの解析を行ったところ、ポンプ停止の原因は血栓形成によるものであることが判明した。国内での動圧モードでの補助循環においても同様の「血液損傷が発生する可能性」や「ポンプの動作が不安定なことからポンプ停止に至る可能性」が考えられることから、有害事象委員会における検討を基にテルモ社が「観察項目と異常の目安」を作成した(表5)。その上で、テルモ社は該当する医療機関に対して、連続した動圧モードでの補助中は、前述のリスクを低減できるよう、入院管理や表5に示す異常の目安を基にポンプ交換の必要なタイミングを検討することを含め、適切な管理を行うように依頼した。

4) 動圧駆動を継続した症例の状況報告

動圧モードで継続して補助を行った日米欧の総症例数は9例で、このうち3例が補助継続中(2013年1月31日現在)である。補助後150日程度でlactate dehydrogenase (LDH) が急上昇した症例が2例認められた。また400日以上動圧モードでの駆動を継続している症例が2例あった。概要を表6に示す。

5. ケーブル断線による磁気浮上エラーへの対応

ケーブル断線は、前述の通り繰り返し応力により発生し、ポンプコネクタ近傍の局所的な応力集中や振幅が複合要素

表5 観察項目と異常の目安

	観察項目	異常の目安
機械に関する事項	モータ電流	1 A以上継続
	異音	継続的に発生
臨床検査	LDH	1,000 U/l以上
	LDH/AST	30以上
	PFHb	40 mg/dl以上
	PT-INR	管理範囲外
	その他	ヘモグロビン尿 自覚症状(めまいなど)

AST : aspartate aminotransferase, LDH : lactate dehydrogenase, PFHb : plasma free hemoglobin, PT-INR : prothrombin time international normalized ratio.

表6 継続動圧駆動発生9症例の状況概要(2013年1月31日時点)

地域-No.	動圧補助日数	転帰	ポンプ交換または離脱理由	LDH最大値(U/L)
欧州-1	154	DH植替え	LDH上昇	5,010(154日後)
欧州-2	192	移植	—	366(3日後)
欧州-3	152	離脱	LDH上昇, ポンプ停止	3,000(152日後)
米国-1	469	補助中	—	412(78日後)
米国-2	25	HMI植替え	LDH上昇	586(3日後)
米国-3	31	HMI植替え	モータ電流上昇(1.2 A) 息切れ, めまい	データなし
日本-1	127	補助中	—	データなし
日本-2	56	移植	—	457(17日後)
日本-3	408	補助中	—	230(156日後)

DH : DuraHeart®, HMI : HeartMate II®, LDH : lactate dehydrogenase.

として影響を及ぼす。植込まれたポンプおよびケーブルには、心拍、呼吸、体動などの振幅の小さな負荷が繰り返し印加されるが、局所的な応力集中を軽減させることにより、早期のケーブル断線を回避できると考えられる。そこで、局所的な応力集中の軽減、振幅の低減を目的として、ポンプコネクタ部のストレインリリーフの長さや形状の変更が実施された。図13に改良品のストレインリリーフの形状を示す。

本改良により、ポンプコネクタ部の物理的屈曲範囲が制限され、局所への応力集中が軽減されることが期待される。

また、過剰なエポキシ樹脂のワイヤ末端部への浸入がワイヤの自由度を制限し、局所への応力集中に繋がったことから、ストレインリリーフの形状変更とあわせてケーブル製造工程の改良によりエポキシ樹脂充填の適正化が図られることとなった。以上をまとめると、前述の検証結果より、ケーブル断線による磁気浮上エラーへの対応として、以下の対応がとられることとなった。

- ・ストレインリリーフの長さ・形状を変更
- ・ケーブル自体の仕様は現行のまま、エポキシ樹脂の充

填管理を中心としたケーブル製造工程の改善を図り製造起因による品質のばらつきを排除

1) 経皮ケーブル改良に関する設計検証

磁気浮上エラーが発生した事象の分析で、経皮ケーブル断線が、体外よりも体内のコネクタ付近に集中していたことが確認された。詳細な解析の結果、経皮ケーブルがコネクタに固定されているため、ケーブル内のワイヤの自由度が制限され、ケーブル全体の屈曲による応力がセンサワイヤなど一部のワイヤに集中していたことが推測された。

また、これらのワイヤはケーブル内の微小な隙間の中で極度な屈曲を生じたため、ケーブル全体の屈曲度合いとしては小さいと予想される体内においても、繰り返しの振幅により疲労破断が生じたとの結論に至った。

改良品で実施した経皮ケーブルの屈曲耐久性試験においては、現行品(8 mm)および改良品(38.1 mm)のストレインリリーフを組み込んだ経皮ケーブルの屈曲耐久性性能の比較が行われた。ストレインリリーフは、ポンプ側コネクタへのケーブル固定部の近傍に加えられる屈曲負荷を分散させ、ケーブル内のワイヤに過度な屈曲を与えないようにす

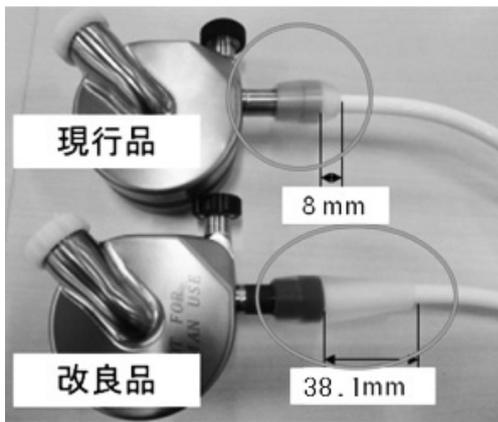


図13 ストレインリリーフ形状

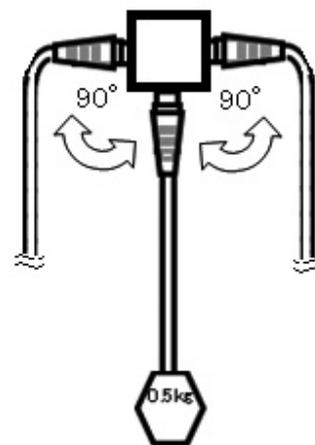


図14 屈曲耐久性試験

ることを目的とした部材である。

当該試験では改良ストレインリリーの効果検証を目的としており、本試験条件による現行ストレインリリーフとの比較は、実際にワイヤ断線が集中しているケーブル固定部近傍への屈曲負荷に対する改良ストレインリリーの効果検証試験として妥当なものであると判断する。

現行品(8 mm)および改良品(38.1 mm)のストレインリリーフを組み込んだ経皮ケーブル各9個について、屈曲耐久性性能の比較を行った。屈曲耐久性試験条件は図14とし、試験後に、外観、導通、絶縁耐圧検査を実施した。結果を表7に示す。

検証の結果、改良ケーブルは、3,967,541回まで断線せずに到達することを86%の信頼度で保証出来ることが明らかになった。この回数は、現行ケーブルが断線に至った際の回数の23倍程度にあたる。改良ケーブルにおいては、断線が発生しなかったため信頼区間を求めることは出来ないが、改良前後のケーブルにおける故障モードが同じであると仮定した場合、両ケーブルの信頼区間は同じとなる。

6. 両電源外れへの対策

1) 発生状況とこれまでの対応

欧州治験では被験者33例に対して23例(30件)の両電源外れが発生した。国内治験では被験者6例のうち3例(5件)において、同時に2系統の電源を外してしまう事象が発生した。この事象の5件全ては、ポンプ停止後、患者自身による電源の再接続により自動復帰した。この事態を踏まえ、退院後も患者に対しての継続的なトレーニングを医療機関で実施することとした。なお、承認申請時には本事象に対して「電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も検討すること」との指示が出されていた。

それ以外の事象として、患者自身の誤操作ではなく、少

表7 ストレインリリーの屈曲耐久性試験 試験結果

	平均値	最小値	最大値	標準偏差
現行品	158,924	22,991	351,196	101,490
改良品	4,052,614	3,967,541	4,194,904	107,397

なくとも1系統の電源が接続しているとの認識のもとで、全電力喪失に伴うポンプ停止および自動復帰の事象が5例(6件)で発生した。本事象解析の結果、接続部のコネクタが十分に嵌合されていない状態で電源交換が行われたことが、一因であると判明した。コントローラ電源接続ポートにはロック機構が備えられており、ロックを外す動作を行わない限り、コネクタを引っ張っただけでは外れない仕組みになっているが、本事象はロックが不十分で、接続が緩んだことが原因であった。この検討を踏まえ、2011年9月よりテルモ社は下記の対策を実施した。

①教育用ツールの作成

コネクタと電源接続ポートの印をあわせてロックするよう、患者や介護者などの教育トレーニングを強化した。

②添付文書の改訂

* 1-1 バッテリーケーブル又はコンソール/チャージャケーブルのコネクタ(グレー)を持ち(コネクタ先端をつかまないこと)、電源接続ポート及びコネクタ内部に異物及び損傷がないことを確認する。

* 1-2 コネクタ(グレー)の白い矢印を、コントローラの電源接続ポートの白い点の位置に合わせて差し込む。

* 1-3 コントローラを手でしっかりと固定した状態で、コネクタをポートにしっかりと押し込み、コネク



図15 注意喚起ラベル

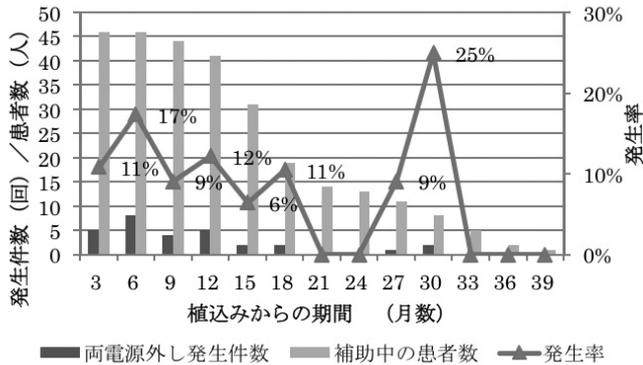


図16 発生時期分布と総患者数からの発生率について

タ先端を時計回りに回転させ、確実にロックする。白い矢印と白い点の位置が合っていることを確認する。

以上の内容で添付文書を改訂した。

③注意喚起ラベルをコントローラに貼付

コネクタの白い矢印とポートの白い点を図示したラベルを作成し、コントローラに貼付した(図15)。

④品質のばらつきの排除

ロックされたときに「カチッ」というコネクタの「はまった音」がするものとし、ないものがあり、製品の個体差が確認された。このことを踏まえ、ロックされていることが、より分かり易くなるように、ロック時の音の有無を確認する作業を追加した。

しかしながら、これらの対策を実施した後においても同様の事象が発生したため、J-MACS有害事象判定委員会は、2011年9月にテルモ社に対して以下2点の指摘を行った。

1点目として、コネクタのロックに個体差が生じてしまうような品質のばらつきが認められることは問題であり、改善が必要であるとの指摘を行った。これに対して、テルモ社より、部品の受入検査の強化などにより改善に努めるとの回答があった。

また、2点目として、患者自らが在宅で使用するもので

表8 発生状況(2012年9月12日時点)

植込み症例数	46例
両電源外れ発生症例数	18例(39%)
ログ解析を行った累積補助日数	16,995日(46.5年)
両電源外れ発生件数	29件
ログ解析を行った累積補助日数から算出した発生率	0.62件/年
内訳(発生場所)	院内 10件(34%) 院外 13件(45%) 不明 6件(21%)
内訳(1症例あたり発生回数)	1回 13例(72%) 2回 2例(11%) 3回 2例(11%) 6回 1例(6%)

あり、ヒューマンエラーにより両電源喪失が発生してしまう構造にも問題があると考えられることから、電源の接続外れを防ぐフェールセーフ、またはフルプルーフなどの構造的な対策(改良)を早急に検討すべきであるとの指摘を行った。

2) 発生原因の分析

有害事象委員会が活動を行っている2012年8月26日に両電源消失に伴う高次脳機能障害を生じた事象の発生を受け、テルモ社は入手しているポンプログデータの詳細解析を実施し、既報告事例10件のほか、18例(29件)において、同事象が発生していたことを確認した。今回の検討により、何らかの誤操作や短時間の電源外れが発生したものの、再接続によりポンプが正常に自動復帰し、復帰したと推定された。なお、植込みを行った全46症例の補助期間に対し、ポンプログデータの回収率は、71%であった。表8にその概要を示す。

院内、院外ともに事象発生率に大きな差異はないものの、院外が上回っていることが確認された。また2回以上発生した症例は5例であった。

植込みからの期間と発生率について、図16に示す。76%が植込み後1年以内の発生であったが、25~30ヶ月でも発生が確認されており、恒久的な対策と継続的なトレーニングの必要性が確認された。なお、図中30ヶ月目の高発生率は、同一症例での繰り返し事象によるものであった。

3) 改良のための設計の概要

①プロテクトカバー

国内の製造販売承認後、電源外れによるポンプ停止は10件あり、そのうち、健康被害を伴った事例が5件発生した。このような状況を受け、テルモ社は電源の取り扱いについて、再度、注意喚起を実施した。また、これまでの両電源外れの事象には、コントローラ電源コネクタ部のゆるみに



図17 プロテクトカバー

よる意図しない外れが原因と考えられるものが複数あったことより、これを防止するための緊急対応として、コネクタの接続を確保するパーツ（プロテクトカバー）を一部変更（一変）申請にて追加規定することとした。図17にプロテクトカバーの外観を示す。

プロテクトカバーでコネクタ部の接続が確保されることにより、バッテリー交換やチャージャへの接続切り換え時の電源コネクタ部の接続操作における、不嵌合状態によるコネクタ部の意図しない外れが防止されると考えられる。さらに、電源部コネクタの接続に際して、ねじ込み型、あるいは開閉型のロック機構を設けることにより、確実なコネクタの嵌合を促すことも期待できる。

②ソフトウェア

これまでの仕様は、コントローラから1系統の電源が外れた時に確認音が「ブプッ」と鳴り、その後、30秒間の電源未接続が続いた場合に、警報音を発するものであった。両電源外れの対策として、コントローラから片側の電源を外した1秒後より警報音が発せられるようソフトウェアが変更された。

7. 特例使用

1) 特例使用の対象

2011年12月22日新規植込み一時見合わせ公表後、改良品が提供されるまでの間におけるDuraHeart®の使用を検討するために、特例委員会を立ち上げた。

まず、新規症例への使用は、ケーブル改良・電源外れ対策を含めた改善が必要であり、一変承認を経るべきであると判断された。「DuraHeart® からDuraHeart® への植替え」および「体外設置型ニプロ補助人工心臓からの植込型への変更 (bridge to bridge, BTB)」が医学的に必要となった患者には、医学的、臨床的にDuraHeart® を選択することが他の植込型補助人工心臓を選択するより適切であると合理的

に判断できる場合に限って特例的に使用を検討すべきであると考えられた。

なお、特例使用にあたっては下記の条件が満たされているべきであるとした。

- ①テルモ社内製ケーブルについて、磁気浮上エラー発生率が許容範囲であった欧州治験時と同等品質であることが確認されること。
- ②テルモ社より、上記、内製化ケーブルの提供ができること（2012年5月提供開始見込み）。
- ③動圧モード駆動時の使用条件、管理方法、注意点の設定がされること。

ただし、DuraHeart® の不具合などによってDuraHeart® への植替えが必要となる患者については、緊急を要するケースが予想され、特に時間的猶予がないことが懸念されるため、この場合については、別途設定された基準（植替え目途とする異常値）を満たしていれば、委員会への連絡のみで施術し、委員会での確認（委員会開催またはメール持ち回り）は、事後でも可とした。

2) 特例1例目

2012年12月26日に東北大学より緊急のBTB症例へのDuraHeart® 適応申請が出された。

①症例

30歳代女性。家族性拡張型心筋症で10年間の加療、2012年2月にventricular tachycardia (VT) stormとなり、intra-aortic balloon pumping (IABP) 装着し、2月18日に東北大学病院転院、percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) 装着するも肝・腎機能低下あり。院内検討会で補助人工心臓適応ありと判断し、同年2月21日にニプロ補助人工心臓を装着。同年6月27日に心臓移植適応と判定され、翌28日に登録。同年9月14日以降12月18日まで6回脳神経障害を発症。また、同年11月には膝関節内出血も認めた。ニプロ補助人工心臓の血液ポンプ血栓に対し、

血液ポンプ交換で対応した。抗凝固療法に難渋しつつ、同年12月にも血液ポンプ交換を1回行った。その後も、出血に注意しながらprothrombin time international normalized ratio (PT-INR) 3.5~4.0前後でコントロールを続けたがポンプ内血栓を認めたため、12月17日ニプロ補助人工心臓血液ポンプからメラ遠心ポンプ(泉工医科工業)に交換、左心バイパスによる循環補助を継続した。その後、回路接続部の血栓形成のため、メラ遠心ポンプおよび回路交換を2回行った。当初はニプロ補助人工心臓から、翌春には認可されると見込まれたHeartMate II®への移行を考えていたが、上記の状態でも長期に補助を続けるのは困難と判断した。なお、皮膚貫通部の感染症は認めなかった。

上記病状からニプロ補助人工心臓と互換性の高いDuraHeart®しか救命できるデバイスはないと判断した。

ニプロ補助人工心臓からDuraHeart®へのBTBは心尖カフや送血管人工血管断端をそのまま利用できるため、手技がより簡便で手術侵襲をより小さくできる側面がある。

断線による磁気浮上エラー発生状況を含めたDuraHeart®に関するインフォームドコンセントを行った。本人、家族ともDuraHeart®の不具合発生状況を十分に理解した上で、現状におけるDuraHeart®への変更に同意した。

②決議事項

東北大学から申請のあった特例使用希望症例については、臨床的見地からDuraHeart®適応であると判断した。なお、以下2条件が付記された。①手術時期については、脳血管障害発症例であることを考慮して検討すること、②学内の倫理委員会や適応検討会などで承認を得ること。

付記事項への対応を行った後、2013年1月24日にDuraHeart®への植替え術を施行、その後、循環状態は改善。抗凝固療法も安定し、脳血管障害も併発せず、リハビリテーションも継続している。

3) 特例2例目

2013年2月5日に東京大学よりBTB症例へのDuraHeart®適応申請が出された。

①症例

40歳代男性。2012年11月20日発症の急性心筋梗塞による重症心不全に対し、同年12月3日に体外設置型ニプロ補助人工心臓植込み実施。心筋梗塞発症から再灌流まで11時間を要し、経過中にcreatin kinase (CK)が16,000以上まで上昇。補助人工心臓装着後の心筋シンチグラフィでも残存心筋がわずかであることが確認された。心臓移植適応であると判断し、登録を行った。左室内腔(LVDd/Ds: 39/34 mm)が極めて狭小なため脱血管径の細い

DuraHeart®の適応と判断した。また、当該症例はDuraHeart®と互換性の高いニプロ補助人工心臓からの植替えであり、さらに、body surface area (BSA)は1.64(身長160 cm/体重62 kg)であり、DuraHeart®適応に問題はない。

②決議事項

本症例は、前回の東北大学の症例における救命という観点からは緊急性は低いと考えられたが、現状で全身状態が安定していることより、在宅治療の可能性について考えると、①これまでの経験に基づき、ニプロ補助人工心臓装着後、3ヶ月以内で施行することが望ましい、②植替えにおいて、問題となる感染症のないタイミングでの植替えが好ましいと判断された。使用可能な機器としてEVAHEART™も検討されたが、本症例は急性心筋梗塞後で、ニプロ補助人工心臓が装着されていた時点では、左室が狭小であることより、EVAHEART™は不適と考えられた。これに対し、DuraHeart®は、ニプロ補助人工心臓からの植替え手術も円滑に行えることを含め、妥当な機種と判断された。

また、本症例では、本人および家族が現状について十分理解した上で、DuraHeart®への植替えを希望していた。

本委員会での討議の結果、追加資料提出・日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会への手続きおよび明確なインフォームドコンセントを行うことを条件に、DuraHeart®特例使用の適応と判断した。

本症例については、使用条件への対応が行われてから植込みが施行され、その経過は良好で在宅での治療となっている。

4) 特例3例目

2013年3月18日に大阪大学よりDuraHeart®からDuraHeart®植替え適応申請が出された。

①症例

30歳代男性。

2009年11月5日

拡張相肥大型心筋症の診断にて1週間の体外設置型ニプロ補助人工心臓による補助後、DuraHeart®へ交換。問題なく退院し経過良好であった。

2012年1月28日

デカップリングが起り入院。コントローラー交換によりデカップリング現象はなくなり、以降問題なく外来通院。

2013年3月18日 15:10頃

高レベルアラームに伴い息切れがおこり、当院へ連絡あり(後日のログ解析によると15:29以降少なくとも6回以上のデカップリングに伴うポンプ停止

が起こった)。予備のコントローラに付け替え1分程で症状は消失し、デカップリングも消失したが、再度症状を伴ったデカップリングを繰り返すため当院へ救急搬送。

同日 16:30頃

当院到着。息切れあるが意識清明。当院でのコントローラ交換で10分間程復帰していたが、再びデカップリングを繰り返すためPCPSを挿入し、送血管のバルーンオクルージョンのため心臓カテーテル検査室へ。

同日 17:20頃

心臓カテーテル検査室でポンプ停止し復帰せず。送血管をバルーンオクルージョンさせPCPS:2~3 l/min程度に維持して手術室に入室。ポンプ交換施行。

②決議事項

予め合意、決定した緊急を要するDuraHeart®からDuraHeart®への植替え症例であったため、委員会へ連絡があり事後検証とし、使用を優先とした。本症例は、3ヵ月後に心臓移植が行われ、その後退院となった。なお、事後、委員会の検証で適応と確認された。

テルモ社で回収されたポンプの解析を行い、ポンプ側経皮ケーブルのモータ制御ワイヤの断線があったことが確認され、断線位置が体外であったことから極端な負荷がかかったことが原因と推察された。

8. まとめ

テルモ社製「DuraHeart®左心補助人工心臓システム」は、磁気浮上を用いた遠心ポンプシステムで、長期使用における「血栓形成抑制」、「血流のうっ滞やせん断力の抑制による血液損傷軽減」をコンセプトに開発された。2004年から欧州で臨床試験を開始し、2007年にCEマークを取得した。本邦では2008年に治験を開始し、「心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される植込型補助人工心臓システム」として、2010年12月に承認を取得、2011年4月より市販された。その後、J-MACS有害事象判定委員会から指摘された磁気浮上エラー発生率の高さから2011年12月22日にテルモ社は新規植込み一時見合わせを発表した。

今回、テルモ社から提示された資料、原因解析試験および改良品検証試験結果について、有害事象委員会の専門的

な検証から、委員会としてその改良は有効であり、検証も十分に行われていると判断した。その後、2013年7月18日に改良内容が承認され、販売再開後、2013年9月25日現在、4例の植込みが実施されている。

本システムは、厚生労働省が選定する「医療ニーズの高い医療機器」に採択され、少数例での治験で承認・導入された品目であり、有害事象や不具合に関するモニターは市販後調査に重きが置かれた。

充実した市販後調査のためPMDAは関連企業と関連学会と協力してJ-MACS⁵⁾を構築した。適切な適応のもとに所定の植込型補助人工心臓治療成績が確保されていることを常に企業と行政・関連学会が確認、担保し、重大な支障が生じたときには関連学会が協力して問題解決にあたるシステムが構築されている。今回のDuraHeart®不具合対応では、PMDAでのJ-MACS有害事象判定委員会で事象が検討され、その使用について提言が出された。また、その対策については、VAD協議会および有害事象委員会・特例委員会、行政(厚生労働省・PMDA)およびテルモ社での産官学および医療者で迅速かつ適切な対応が行われた事例である。

補助人工心臓のみならず植込型医療機器の不具合に対する効果的な取り組みとして今後の参考にすべき事案と捉え、ここに報告を行うこととする。

謝 辞

本委員会の活動にあたり、J-MACSに関連した情報提供およびオブザーバーとして参加したJ-MACS事務局であるPMDA安全第一部に感謝の意を表す。また、本報告のデータ提供はテルモ社より行われた。

利益相反の開示

小野 稔：テルモ株式会社(奨学寄附金)

本報告の作成にあたり、上記以外に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 許 俊鋭, 西村 隆, 小野 稔: 植込型補助人工心臓治療の社会基盤. 人工臓器 **41**: 64-7, 2012
- 2) 赤松英明: 磁気浮上遠心血液ポンプの開発研究. ターボ機械 **29**: 7-16, 2001
- 3) 野尻知里: 磁気浮上型人工心臓. 日外会誌 **103**: 607-10, 2002
- 4) Morshuis M, El-Banayosy A, Arusoglu L, et al: European experience of DuraHeart™ magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system. Eur J Cardiothorac Surg **35**: 1020-8, 2009
- 5) 石井健介: 植込み型補助人工心臓市販後のデータ収集レジストリ「J-MACS」. Clin Eng **22**:1025-8, 2011