

人工肺

テルモハート株式会社

押山 広明

Hiroaki OSHIYAMA



1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) に関して、世界保健機構 (World Health Organization, WHO) は2020年3月にパンデミックを宣言し、これに関連した急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) の重篤患者に、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) を適切な環境で導入することを推奨した。ECMO治療は、全世界の臨床現場で実施されるとともに有意義なエビデンスを示した¹⁾。国内においても、厚生労働省が発行する「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」でECMOの適応が示され、第5版の2021年5月時点で、ECMO治療患者は606例 (離脱341例, 死亡195例, 実施中70例) であり、ECMOの有効性が期待された²⁾。ECMOは重篤なCOVID-19患者の「最後の砦」であると、メディアでも取り上げられたことから一般の方にも認知されることになった。

日本人工臓器学会ホームページの「一般の方へ」のコンテンツ「人工臓器とは？」³⁾において、人工肺の使用目的と原理などについての解説がある。2002年当初は心臓手術用の人工心肺 (cardiopulmonary bypass, CPB) としての人工肺について解説していたが、ECMO治療に関わることになった一般の方を対象に、ガス交換の原理とECMO治療について著者が加筆し、2024年5月に改訂を行った。本稿では、ECMOにおける人工肺の歴史の流れと現状をまとめることを主旨とした。

■ 著者連絡先

テルモハート株式会社

(〒163-1450 東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー 49F)

E-mail. hiroaki_oshiyama@terumo.co.jp

2. 人工肺の使用目的

人工肺の使用目的は2つに分けられる。1つは、心臓手術におけるCPBの構成成分で、手術中にガス交換機能を一時的に代行するもの、もう1つは、呼吸機能や心機能の補助を行うECMOの構成成分であり、生体肺のガス交換機能の一部を代行するものである。これらを使用目的とする人工肺は、ガス交換のための原理および構造は基本的には同じであり、中空糸膜を介してガス交換を行い、人工肺のモジュールとして設計され、血液適合性および抗血栓性を高めた表面修飾が施されている。

同様の人工肺が用いられているにもかかわらず、臨床使用において、CPBとECMOでは臨床成績が大きく異なる。CPBパラメータと心臓手術後30日の死亡率を評価したオーストラリアとニュージーランドの多施設研究では、2011年～2020年における30,145人の患者のうち、735人(2.4%)が手術後30日以内に死亡した⁴⁾。一方で、全世界の主要なECMO施設が登録したデータを解析しているELSO (Extracorporeal Life Support Organization) による報告では、2009年～2022年のデータ解析において、退院までの生存率が、成人の呼吸器ECMOで57% (27,701/48,338)、成人の心臓ECMOで44% (20,264/45,830)、成人の体外循環式心肺蘇生 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) で30% (4,162/14,097)であった⁵⁾。これらの死因の一部は、人工肺の血栓形成やガス交換の性能低下などによる回路交換と関連しており、患者転帰を改善するために、回路交換の管理を向上させる個別の抗凝固療法や各種モニタリングが必要とされている⁶⁾。

使用目的が異なるCPBとECMOとの最も大きな違いは、循環時間にある。CPBは通常、数十分～数時間しか使用しないが、ECMOの使用は数日～数週間に至る。この循環時

間の違いにより、抗凝固療法への異なるアプローチが必要になるが、ECMOにおいては、循環中の出血を抑制するための最低限の抗凝固療法に伴い、血栓形成のリスクが高まる。また、CPBとECMOの使用では患者の状態に違いがあり、一般にECMO患者は重篤である⁷⁾。このようにECMOに用いられる人工肺の性能を含め、ECMO治療には多くの課題が残っている。

3. ECMOの歴史の流れ

心臓内を外科的に処置するためには、人工肺が必要であるとの認識で、人工肺が開発された。1950年代の初期に使用された人工肺は、フィルム型人工肺、気泡型人工肺と呼ばれるもので、血液と酸素ガスが直接接触することでガス交換を行う構造であるが、長時間の使用により血液損傷と共に様々な合併症を惹き起こした。生体肺と同様に膜を介してガス交換を行う膜型人工肺は、血液損傷を低減し、長時間の使用を可能にした。初期のものはポリエチレン(PE)膜などでガス透過性が低く、大きなガス交換面積が必要であったが、ポリジメチルシロキサン(PDMS)膜に優れたガス透過性が見いだされ、1970年代に実用化された。この人工肺を用いて長時間の肺機能の補助を行う治療法が、ECMO(体外式膜型人工肺)と呼ばれるようになった。

1) 呼吸ECMO

急性呼吸不全に対するECMO治療は、1972年にHillらによって報告された⁸⁾。前半の6例は、静脈から脱血し、静脈に送血するVV(veno-venous)バイパスによって呼吸補助が行われたが、成功例はなかった。後半の9例は、静脈から脱血し、動脈に送血するVA(veno-arterial)バイパスが行われ、1症例目が最初の成功例となった。患者は、胸部大動脈手術後に呼吸不全を発症し、ECMOによる呼吸補助が75時間行われた。VA群では良好な流量で、高い酸素分圧になったことが示された。

1974~1977年に、米国の9施設で成人ARDSに対するECMOの無作為比較試験(randomized controlled trial, RCT)が行われた。人工呼吸器群とVA-ECMO群の生存率はいずれも10%以下で有意差がなかった。この結果に対して、ECMO管理に不慣れな施設での実施や患者管理の問題などが指摘されたが、最終的に成人の呼吸ECMOが肯定的にみられることになった。

Bartlettらは、1976年に乳児と新生児に対するECMOの救命例を報告した⁹⁾。1972~1976年に行われた13症例で、全例がVAバイパスで行われ、4症例が生存した。その後、新生児の呼吸不全に対するECMOの有用性が統計学的に証明され、標準的治療法として確立された。さらに、

Bartlettらは呼吸ECMOを成人へ拡大し、高流量のVV-ECMOにより十分なガス交換を行い、人工呼吸器での管理を抑制し、肺の安静化を行うことで治療効果を高めた。

2000年代に英国のグレンフィールド総合病院でCESAR試験が行われ、6か月の生存率は従来治療群の47%に対して、ECMO治療群が63%と有意に高い結果を示した。また、2009年のインフルエンザ(H1N1)の世界的流行で、オーストラリアとニュージーランドでの救命療法としてECMOが使用され、ARDSとなった68人の患者がECMOによって治療され、その生存率は78%であったと報告された。

このようなECMOの治療成績が高まった背景には、疾患への理解、治療方法の改善および使用される装置の改良が含まれる。PDMS平膜人工肺とローラポンプからポリメチルペンテン(PMP)中空糸膜型人工肺と遠心ポンプへ、カニューレ技術および回路の血液適合性の進歩など、ECMOの新時代と見なされた¹⁰⁾。

2020年からのCOVID-19パンデミックにおいて、WHOによる推奨を受けて、全世界でECMOが導入され、ECMO治療により得られた知見の継続的な報告がなされている¹¹⁾。

2) ECPRと心臓ECMO

1990年代にECPRと呼ばれるようになった治療は、CPB登場の初期段階から行われた。肺塞栓症などによる心停止患者に適応した1976年の報告では、ポータブル人工心肺装置と大腿動静脈にカニューレを行うことで心停止から15分で補助循環を導入している¹²⁾。ただし、この人工肺は膜型人工肺ではなかった。経皮的に挿入可能なカニューレと、膜型人工肺、遠心ポンプで構成された閉鎖回路を用いた補助循環が1983年にPhillipsらにより報告され、心停止患者に対して5分で補助循環を導入している¹³⁾。緊急時であり、短時間での導入が重要とされた。

2008年にChenらにより、院内心停止患者の前向き観察研究が報告された¹⁴⁾。10分以上の心肺蘇生を受けた院内心停止患者を対象に、従来治療群とECPR治療群で比較したところ、退院時の生存率がECPR治療群で32.6%となり、従来治療群の17.4%に対して有意に高いことが示された。その後、院外心停止患者の前向き観察研究も行われ、ECPR治療群で神経学的に良好な生存率が示されている。

呼吸ECMOの治療成績を高めたのと同様に、ECPRや心臓ECMOにおいても、PMP膜を使用した人工肺などの改良されたECMO装置により合併症が軽減し、適応する疾患が拡大するとともに症例数も増加した。また、2012年の急性心筋梗塞に合併した心原性ショックに対する大動脈内バ

ルーンポンピング治療を行っても、死亡率が改善しなかったことから、ECMOの使用が増加したと報告されている¹⁵⁾。

院外心停止患者に対し、従来治療群とECPR治療群を比較したRCT、ARREST試験が2019年に米国で行われ、ECPR治療による生存率の向上が示された。この試験を含む、RCT4件のメタ分析が2023年に報告されている¹⁶⁾。全症例の比較では、良好な神経学的予後は、ECPR群の25% (61/220) に対し、従来群の16% (34/212) で有意差がみられなかったが、初期波形がショック適応リズムにおける良好な神経学的予後は、ECPR群が34% (55/164) であるのに対し、従来群が23% (38/165) で有意差があった。

4. 人工肺の設計

今日の膜型人工肺は、中空糸の内側にガスが流れ、中空糸の外側を血液が流れることによりガス交換が行われる。具体的には、酸素ガスは中空糸の内部から膜を横切り、中空糸の外部にある血液に移動する。血液中の酸素ガスの拡散がガス移動の律速となっているが、この拡散を考慮した人工肺のモジュール設計が重要となり、ハウジング形状や中空糸の配置、中空糸層間の角度などの要因を検討する必要がある。このようなガス移動を解析するために、人工肺モジュールにおける3次元の数値流体力学によるガス移動モデルの開発も行われている¹⁷⁾。

1) 人工肺の膜材料

中空糸膜は、1960年代から膜型人工肺として検討され、1980年代にポリプロピレン (PP) の多孔質中空糸膜を用いた人工肺が実用化された。ガスの拡散によって移動する均質膜とは異なり、多孔質膜はガスの移動抵抗がほとんどなく、中空糸膜は単位体積当たりの膜面積が大きく、血液損傷が少ないという利点から普及した。PP中空糸膜は、化学的安定性と機械的特性に優れ、モジュール化が容易で、血液適合性もあり、ガス交換膜として好適な材料である。また、疎水性材料であることにより、微細孔に血漿が浸入しないように設計されている。しかし、長時間の循環では、血漿の漏出が課題となった。

PP多孔質膜は、溶融紡糸延伸法もしくは熱誘起相分離法により製膜される。溶融紡糸延伸法では、ポリマーを高温で溶融し、紡糸口金で中空構造に成形し、その後、延伸して微細孔を形成するものである。熱誘起相分離法は、ポリマーと溶媒の混合物を高温で溶解し、高温紡糸口金から出して、冷却により再結晶化するものがある。また、熱誘起相分離法で製膜すると、細孔分布を小さくすることができる。

PMPポリマーは1980年代に合成され、その膜の優れた酸素透過性も実証されていた。溶融紡糸延伸法により製膜された中空糸膜は、膜の表面に薄い緻密層を有し、人工肺に応用されることになった。この中空糸膜を用いた人工肺により、血漿漏出の課題を大きく改善し、長時間の使用を可能にした。しかし、非対称膜と呼ばれるこの膜も更なる長時間の使用では性能が低下することがあり、その原因は膜表面での血栓形成や多孔質を含むガス流路での結露などが考えられる。この中空糸膜が開発されてから30年以上が経過し、他の素材による人工肺膜が検討されているが、実用化には至っていない。

ECMO用人工肺の新しい膜の候補材料として、ポリエステル、ポリセルロース、フッ素樹脂などのポリマーが検討されている。ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) やポリフッ化ビニリデン (PVDF) などのフッ素系ポリマーは、疎水性や疎油性、低表面エネルギー特性により、血漿タンパク質の吸着を抑制し、免疫反応と血液凝固の連鎖反応を防ぐため、有望であることが示されている¹⁸⁾。しかし、PTFEポリマーを薄い中空糸の形状に加工することは、その高い溶融粘度のために、依然として技術的に困難である。

2) 人工肺の表面修飾

血液が人工肺材料の表面に接触すると、さまざまな反応を引き起こす。まず、血漿タンパク質が材料の表面に付着し、変性する。血小板は変性した血漿タンパク質に付着し、活性化する。活性化された血小板は、活性因子を放出し、トロンビンの生成を促進する。最終的に、血小板や赤血球、フィブリンが材料表面に凝集して血栓形成する。これらの反応を抑制するために人工肺材料の表面修飾が行われてきた。表面修飾は、①biopassive修飾〔ホスホリルコリン、アルプミン、ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)〕、②bioactive修飾(ヘパリン、一酸化窒素、直接トロンビン阻害薬)、③血液接触面の内皮化という3つの主要なグループに分類できる。

biopassive修飾は、表面の化学的性質と形態を制御することにより、血液適合性を高めることを目的とする。親水性高分子を用いた表面改質の考え方は、水素結合によって生成された生体材料表面に薄い水和層を誘導し、タンパク質が直接接触するのを防ぐことである。今日では、材料表面へのタンパク質吸着に寄与する熱力学的因子について理解も深まっている¹⁹⁾。一方、bioactive修飾の原理は、内皮層の特性の性質を模倣し、凝固カスケードなどの生化学的経路に積極的に関与する。抗凝固薬ヘパリンによるコーティングは、現在の臨床診療で最も広く利用されている生理活性アプローチである。しかしながら、ヘパリン起因性

血小板減少症に対する材料の有効性と安全性に懸念も示されている。

5. まとめ

今日の人工肺は、血液の性状を含めて安定した状態で使用され、短時間でかつ待機的な心臓手術におけるCPBでは、生体に与える影響は少ないと考えられる。一方、虚血再循環や全身炎症反応などのリスクが高い状態で使用され、かつ長時間の循環が必要なECMOでは、生体での炎症反応をさらに助長することになる。

理想的な人工肺は、長時間にわたり安定して十分なガス交換を提供し、生体反応を抑制する血液適合性があり、適切なコストで製造可能なものである。また、このような人工肺を最適な状態で使用するために、患者モニタリングを含むシステム全体の改良が必要であると考えられる。

利益相反の開示

本稿の著者はテルモハート株式会社の代表取締役社長である。

文 献

- 1) Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al; Extracorporeal Life Support Organization: Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* **396**: 1071-8, 2020
- 2) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第5版. 2021年5月26日
- 3) 日本人工臓器学会：人工臓器とは？. <https://www.jsao.org/public/what/> Accessed 15 Aug 2024
- 4) Newland RF, Baker RA: Cardiopulmonary bypass parameters improve the prediction of 30-day mortality following cardiac surgery. *Perfusion* **39**: 479-88, 2024
- 5) Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, et al; Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Member Centers Group: Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO J* **70**: 131-43, 2024
- 6) Butt SP, Razzaq N, Saleem Y, et al: Improving ECMO therapy: Monitoring oxygenator functionality and identifying key indicators, factors, and considerations for changeout. *J Extra Corpor Technol* **56**: 20-9, 2024
- 7) Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al: The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation

- (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care* **20**: 387, 2016
- 8) Hill JD, De Leval MR, Fallat RJ, et al: Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **64**: 551-62, 1972
 - 9) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, et al: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **22**: 80-93, 1976
 - 10) MacLaren G, Combes A, Bartlett RH: Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* **38**: 210-20, 2012
 - 11) Tran A, Fernando SM, Rochweg B, et al: Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* **11**: 235-44, 2023
 - 12) Mattox KL, Beall AC Jr: Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **22**: 436-42, 1976
 - 13) Phillips SJ, Ballentine B, Slonine D, et al: Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **36**: 223-5, 1983
 - 14) Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al: Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* **372**: 554-61, 2008
 - 15) Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al: Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* **42**: 889-96, 2016
 - 16) Scquizzato T, Bonaccorso A, Swol J, et al: Refractory out-of-hospital cardiac arrest and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis of randomized trials. *Artif Organs* **47**: 806-16, 2023
 - 17) Focke JM, Bonke PL, Gendron N, et al: The Influence of Membrane Fiber Arrangement on Gas Exchange in Blood Oxygenators: A Combined Numerical and Experimental Analysis. *J Memb Sci* **710**: 123147, 2024
 - 18) Yi E, Kang HS, Lim SM, et al: Superamphiphobic blood-repellent surface modification of porous fluoropolymer membranes for blood oxygenation applications. *J Memb Sci* **648**: 120363, 2022
 - 19) Crago M, Lee A, Hoang TP, et al: Protein adsorption on blood-contacting surfaces: A thermodynamic perspective to guide the design of antithrombogenic polymer coatings. *Acta Biomater* **180**: 46-60, 2024