

私が歩んだ「命を救う次世代型ECMOシステム」開発35年の道

国立循環器病研究センター名誉所員・客員部長

巽 英介

Eisuke TATSUMI



1. 日本人工臓器学会との出会いと関わり

私は1982年に大阪大学医学部を卒業、大阪大学第一外科に入局し、川島康生先生、松田 暉先生のご指導の下、心臓血管外科の修練を始めました。その中で、医療機器や人工臓器の研究開発、臨床応用に深い興味を覚えるようになり、1987年からは国立循環器病センター（国循、現国立循環器病研究センター）人工臓器部に移らせて頂きました。国循では、クリーブランドクリニックで世界で初めて全人工心臓（total artificial heart, TAH）の動物実験を成功させた故阿久津哲造先生や、国循型補助人工心臓（ventricular assist device, VAD）（国循型VAD＝東洋紡製VAD、現ニプロVAD）の開発者である故高野久輝先生をはじめとする多くの先生方にご指導頂きながら、人工心臓および人工肺に関する研究に従事してきました。国循に入職した際に、初めて日本人工臓器学会に入会したのですが、折しもその年の秋に、当時研究所副所長だった阿久津先生が吹田市のメイシアターで第25回の学会大会を主催され、その大会事務局の下端として会場係や受付を務めるとともに、2つの演題を発表したのが本学会との最初の関わりでした。研究について全くの素人であった私は、入職後、工学研究者の松田武久先生のご指導を受けながら、体外循環と血小板に関する研究を始めました¹⁾。何としても半年後の秋の学会大会で発表したくて、何日も泊まり込みながら必死で実験したのを覚えています。

日本人工臓器学会は、その後もずっと私の活動の中心となる学会でした。学会大会には、米国留学中の2回を除い

て、2023年の第61回大会まで全ての大会に皆勤賞で出席させて頂きました。会員歴は今年で37年、大会参加回数は35回ということになります。この間、1994年から評議員を28年間務めさせて頂くとともに、2006年から8年間は理事として編集委員長および研究推進委員長を務め、また2009年から6年間は富永隆治理事長および松田兼一理事長の下で副理事長を、さらに2016年から6年間は監事として、微力ながら学会の発展に力を尽くして参りました。

1998年に委員就任した編集委員会では、歴代委員長を務められた松田 暉先生、澤 芳樹先生の下、和文誌および英文誌の編集、さらに日本人工臓器学会編の単行本『人工臓器は、いま』の編集・刊行にも取り組みました。また、澤先生の後を引き継いだ編集委員長として『人工臓器イラストレイティッド』を編集・刊行し、2008年には英文誌創刊以来の悲願でありましたインパクトファクター掲載を何とか達成し、さらに2009年には和文誌のJ-STAGEへの掲載が決定・開始されるなどの成果もあげることができました。J-STAGE掲載では、和文誌『人工臓器』（1972年第1巻～）だけでなく、その前身誌であった『日本人工臓器学会雑誌』（1963年第1巻～1971年第8巻、第2巻のみ欠落）についても、川島先生から個人的にお譲り頂いたものをスキャンして掲載させて頂きました。60年前の我が国の人工臓器研究の貴重な記録であり、今読み返しても大変興味深い論文が多く掲載されています。

また、8年間委員長を務めた研究推進委員会においては、2005～2007年にかけて、本学会推薦委員として厚生労働省の次世代医療機器評価指標検討会および経済産業省の医療機器開発ガイドライン評価検討委員会のワーキンググループ委員を務めさせて頂き、これら委員会による検討結果は、保険適用を伴う臨床使用が開始された体内植込み型VADの薬事承認における前臨床試験、および臨床治験の内

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター

（〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1）

E-mail. tatsumi@ncvc.go.jp

容に大きく反映されました²⁾。これらに加えて、財務委員会、政策検討委員会、学会活性化委員会、大会あり方委員会、論文賞選出委員会など、複数の委員会に委員として参加させて頂きました。

以上のような、自分自身と日本人工臓器学会との関わりを人生の出来事や年齢と照らし合わせて振り返ってみると、私がいかにこの学会に傾倒し大切に思っていたかを改めて自覚します。学会との関わりの中で、その時々に行うべき仕事に懸命に取り組むこと以外ではできなかったのですが、学会の第一線での役割を終えた今では、お世話になった大先輩から後輩まで幅広い年代にわたる方々と学会を通じて知り合わせて頂いたこと、そして駆け出しの頃から現在に至るまで、本当に多くのことを学び成長させて頂いた本学会に対して、心の底から感謝しています。

2. 私が医療機器に興味を持つことに繋がった出来事

私は若い頃に、医療機器に興味を持つようになった幾つかの経験をしました。まず最初の経験ですが、医療の実践において医療機器の存在が非常に重要な役割を果たしているという、言葉で言う当たり前のようですが、これを身をもって思い知ったことがあります。話は少し飛びますが、この度の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行では、専門家会議を中心に医学的知見に基づく提言が次々と市民に対して行われました。飛沫感染や接触感染を防ぐ代表的な予防策として、不織布マスクの装着とアルコールによる手指消毒が示されました。しかしながら、一時期、マスクをしようにも不織布マスクは売り切れ、アルコール消毒をしようにも消毒薬が売り切れという状態がかなり長い間続いたのを覚えておられるかと思います。私が勤務している国循でも、それまではNGとされていた使い捨てマスクの使い回しまでもが一時的に必要になりました。つまり、普段はあって当たり前のマスクやアルコールという医療用具や薬剤が、実は医療の実践にはなくてはならないものであるということが改めて認識された出来事だったと思います。私はこれと同じ認識を、若い頃に思い知らされた経験があります。

それは、私が医師としてまだ駆け出しだった1982年の夏の話です。今の年齢が50歳位以上の方であれば覚えておられるかもしれませんが、残暑も厳しいこの年の8月21日の午後5時25分頃、堺市のダイセル化学工業の堺工場が大爆発して炎上するという大事故が起きました(図1)。死者6人、重軽傷者も200人以上、周辺家屋の損壊が約2,000戸、8,000人以上が罹災するという、まさに大爆発事故でした。そして、この爆発事故の爆心地から数十mほど

しか離れていないところに、ダイセル工業附属大和(だいわ)病院という病院があり、丁度爆発のあった日に私は大学から夜間当直医として派遣されていたのです。午後5時過ぎに病院に入ったのですが、当直室に入ってすぐにこの大爆発が起きました。当直室のドアは爆風で鉛のようにねじ曲がり、病院中の窓ガラスは殆ど割れてしまっていました。患者さんに言われるまで気が付かなかったのですが、私自身にも幾つもガラスの破片が突き刺さって、頭や顔は結構血まみれだったようです。

最初は何が起こったのか全くわからず、慌てて廊下に飛び出すと、ガラス片が刺さって出血した患者さんも多数おられて、皆殆どパニック状態です。白衣を着た私を見つけると、怪我した患者さんは「先生、何とかしてくれ」、そして夜勤の2人の看護師さんも「先生、どうしましょう」と、皆が新米医師の私を頼って治療や指示を求めてきます。突如として想像もしなかった状況に追い込まれた私は、できれば逃げ出したいと心底思いましたが、ここで踏み留まらなると多分一生後悔すると思って、何とか心を奮い立たせました。まず怪我の治療をするのに外科処置セットや薬が必要なので、1人の看護師さんと一緒に詰所に向かいましたが、その詰所も爆風で殆ど崩壊状態になっていました。その光景を見て、外科処置セットがなければ患者さんの怪我を治療することもできないということに気付き、何もできない無力感で本当に絶望的な気持ちになりました。その頃の私は、駆け出しの医師としては当然だったとは思いますが、医療機器や薬はあって当たり前で、それをどのように上手く使うかということばかりに一生懸命でした。医療機器や薬がない状態など全く想像したこともなく、この時初めて、あって当たり前と思っていたそれらの存在の重要性を思い知ったのでした。

さて、このままでは何もできないと必死の思いで瓦礫をかき分けると、幸運にも外科処置セットを掘り起こすことができ、それを持って懸命に、怪我を負った患者さんの治療に当たりました。薬棚も倒壊していて薬は何もなく、血圧が250以上に上がった高血圧の高齢患者さんにも、ひたすら言葉で落ち着かせることしかできませんでしたが、少しすると親切的な近所の薬局の方が使えそうな薬剤を薬箱に入れて早々に持ってきて下さり、それを使わせてもらって何とか対処することができました。この日は付近の鉄道も道路も完全な麻痺状態で、常勤医師も病院に近づくことすらできず、いつもなら夜中に2~3回起こされるだけの当直の筈でしたが、近くの小学校への患者さんの避難誘導なども含めて、結局一晩中働き詰めでした。後日頂いた当直料に、特別手当などの割り増しが1円もなかったのには



図1 1982年8月21日の化学工場の爆発事故を伝える翌日の読売新聞朝刊 (a: 1面, b: 23面, 株式会社読売新聞東京本社に許諾を得て掲載)

隣接する病院で、当直医として勤務に入った直後の17時25分頃に突然大爆発が起こった。道路も鉄道も完全な麻痺状態で応援医師は何時間も近付けず、私は2人の看護師とともに朝まで懸命に患者の治療に当たった。瓦礫の中から運良く見つけ出した外科処置セットで多くの患者の創傷処置を行うことができたが、この時、普段はあって当たり前の医療機器の有り難さを身をもって知った。また、この時、生まれて初めて自分の名前が新聞に載った。

少しがっかりしましたが、冷静に考えたら病院も親会社もそれどころではなかったのだと思います。しかし、この予期しない貴重な経験は、医療における医療機器の存在の重要性を駆け出しの頃に身をもって思い知ったという点で、その後、医療機器開発の道に進む上で大きく影響したのではないかと考えています。

次に、私がextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)の研究に入るきっかけとなったある症例について、少しご紹介します。当時卒後5年目の私は、大学医局の人事で和歌山県田辺市の紀南総合病院の心臓血管外科に勤務していました。その患者さんは、心室中隔欠損症の生後2ヶ月の女児でした。手術自体は問題なく終了したのですが、術後数時間後に、突然重症の呼吸不全を合併し、とうとう心停止となってしまいました。私は懸命に心臓マッサージを続けましたが、あまりにも呼吸状態が悪すぎてなかなか心蘇生できず、かなり絶望的な気持ちになっていました。しかしその時、当時の医長の笹子佳門先生と部長の奥田彰洋先生が、人工心肺装置の回路や透析の回路を利用して、即席で瞬く間にECMO装置を組み上げて呼吸補助を開始したのです。今から38年前の当時はECMOそのものがまだ全く一般的ではなく、世界的にもExtracorporeal

Life Support Organization (ELSO)が設立される何年も前のことでした。しかし、当時大阪大学第1外科心研(現大阪大学心臓血管外科)では、既にECMOの研究がかなり前から進められていたため、ECMOに造詣の深い笹子先生と奥田先生によってこのような迅速なECMO実施が可能だったのだと思います。

ECMOについて殆ど何も知らなかった当時の私は、ECMOの補助下で見事に患者さんが蘇生したことにただただ驚くばかりでした。その後、ECMOからの離脱にも成功したのですが、ECMOの使用に必要な抗凝血薬の副作用で、残念ながら患者さんを救うことはできませんでした。この症例は、私の将来進む方向に大きく影響する強烈なインパクトを与えてくれました。この貴重な経験を通じて、私はECMOの強力な補助効果を目の当たりにすると同時に、今後解決しなくてはならない様々な問題点を認識することになりました³⁾。そしてECMOの将来の発展性を確信し、もし機会があればECMOの研究開発・臨床応用に関わってみたいと思うようになりました。幸いにもそれから数年後、国循で人工臓器の研究開発に従事する機会を得て、以後定年までの35年間、ECMOをライフワークとして研究開発・臨床応用・製品化に取り組み続けてきたという

ことになります。

3. 国立循環器病研究センターへの着任

さて、国循ではまだECMOの有用性が不透明であった時代の1986年に、その将来性を見据えて研究開発が開始されました。そのきっかけとなったのが、私が入職した時に人工臓器部長だった高野先生が申請して採択された、ヒューマンサイエンス振興財団の大型研究です。ただ、「長期間の抗血栓性及びガス透過性を有する高分子膜の開発、改良技術と評価」という課題名のついた研究は、ECMOそのものではなく、ECMO用として長期間用いる人工肺のための、新しいガス交換膜の開発、という内容でした。そして、私はこの研究を担当する流動研究員として採用して頂いたのです。

私が着任した1987年の国循では、丁度国循型VADの臨床治験の真最中でした。求められる症例数は60症例以上と本当に大変な治験でしたが、自ら研究開発を進めた人工心臓を自らが中心となって臨床応用を進めるということで、メンバー全員が力を合わせて苦勞を顧みず取り組んでいる姿がもの凄く新鮮で活き活きとしていたことを覚えています。私は右も左も分からないままこの治験に参加させて頂いたのですが、その時の経験は、後のBIOFLOAT-NCVC連続流VADやポータブルECMOシステムの研究開発・製品化を進める際に、プロジェクトを統括して推進していく上で大きく役立ったのではないかと思います。

また、やはり私が入職した頃、米国留学されていた妙中義之先生が帰国され、当時高谷節雄先生が開発されていたプッシュプレート型のTAHの動物実験が開始されました。VADはもちろんのこと、TAHに至ってはその存在すら全く知らなかった当時の私は、自己心を切除して同所性にTAHを植え込まれた動物が元気に動いている姿を見て、とても大きな衝撃を受けました。その後、妙中先生にTAH植込み手術のノウハウを徹底的に教えて頂いたお陰で、後に留学したユタ大学(ボスはDonald B Olsen教授)で、電気駆動型TAH開発のNational Institutes of Health (NIH)の大型プロジェクトで動物試験の植込み責任者を任された時も、自信を持って手術を行うことができました⁴⁾。

なおユタ大学は、人工腎臓による腎不全患者の治療に世界で初めて成功したWillem J Kolff博士(私の留学中も現役で隣の研究室で研究しておられました)や、Kolff博士の研究室でJatvik-7 TAHを開発したRobert K Jarvik博士(後に体内植込み式連続流VAD Jarvik 2000を開発)が在籍した大学で、また1982年にはDr. William C DeVriesによって世界初の恒久使用目的でのJatvik-7 TAHの植込みが行われた

ことでも有名です。ユタ大学はユタ州の州都Salt Lake Cityにあり、私は1991～1993年の2年数ヶ月の間住んでいました。ユタ州内には国立公園が5つあり、さらに、周辺のコロラド、アリゾナ、ワイオミング、ネバダ、ニューメキシコを入れると合計17も国立公園があり、またSalt Lake Cityから車で30分～1時間くらいのところに、SnowbirdやPark City, Deer Valleyなど巨大なスキー場も幾つもあったので、仕事以外でもとても充実した留学生活を経験させて頂きました。

さて、国循に話を戻しますと、着任当時の私は、自分自身の血小板関係の研究や高野先生の新規ガス交換膜開発プロジェクトの担当に加えて、国循型VADの治験やTAHその他様々な動物実験への参加など、目が回るような忙しさではありましたが、何もかもが新しい経験で、もの凄く充実した日々でした。そんな当時の国循の人工臓器部には、本当に凄い先生方が集まっておられました。医師では、国循の総長で、1956年に大阪大学第1外科で我が国初の人工心肺装置を用いた開心術を成功させた曲直部寿夫先生をはじめとして、阿久津先生、高野先生、妙中先生らがおられ(中谷武嗣先生は米国留学中)、さらに、当時30歳の私も含めた6名の若手医師が在籍していました。また工学者では、林 紘三郎先生、松田武久先生、梅津光生先生、岩田博夫先生、高谷節雄先生、中村孝夫先生といった、後に高名な大学教授となられる錚々たる先生方が、まるで奇跡のように一堂に会しておられました。

4. ECMOの研究開発を開始

そんな国循に私は赴任したのですが、当時は国循型VADの臨床治験やTAHの長期動物試験を行うなど、人工心臓の研究開発については間違いなく世界最先端に行く施設の1つだったと思います。しかし、実はECMOの研究開発に関しては殆ど手つかずの状態でした。僅かに梅津先生が、製品化された人工肺の性能評価を動物実験を用いて行っておられたので、私はまずその評価方法を学ぶとともに、何とかECMOの長期評価を行えるようにするための動物実験モデルの開発から始めることにしました。ECMOの長期評価を行うということは、即ち慢性動物実験で長期ECMOを行うことに他ならないのですが、当時そのようなことを行っている例は殆どなく、唯一熊本大学麻酔科のグループが、覚醒下の慢性動物実験で1週間程度の連続ECMO動物試験に成功しているのみでした。

私は、ECMOの回路が動物の立位や坐位などの体動に影響されないようにしなくては覚醒動物で何週間もの連続ECMOはできないと考え、VADやTAHの動物実験モデル

を参考にして独自の工夫を重ね、血液ポンプを含むECMO回路全体を動物の体表に配置した実験モデルを開発しました⁵⁾。このモデルは、現在でも国循のECMOなどの動物実験の基本形の1つとなっています。このようにして何とかECMOの慢性動物実験を立ち上げたのですが、最初の10年位は実験はなかなか上手く行かず、成績は伸びませんでした。しかし、幾つかの技術的なブレークスルーを経て成績は着実に向上し、2000年代に入ると安定して1ヶ月以上、最長3ヶ月以上、しかも抗凝血薬のヘパリンを全く投与しないECMOを行うことができるようになりました⁶⁾。これは、当時は勿論、現在でもECMOの動物実験としては世界に誇れる優れた成績ではないかと思えます。

さて、1987年から30年以上の年月をかけて私が進めてきたECMOの研究開発と実用化について改めて振り返ってみると、この期間を通じて取り組み解決してきた従来のECMO装置の問題点は、大きく3つに整理することができます。まず第1に、装置の耐久性が乏しいこと。特に人工肺の長期使用によって人工肺から血漿漏出が起これ、そのため数日ごとに危険を伴う交換を行う必要がありました。第2に、システムの抗血栓性に乏しいこと。ECMO中は血栓塞栓症を防ぐためにヘパリンを全身投与するのですが、そうすると逆に、出血性の合併症などを惹起します。私が紀南総合病院で経験した症例も、抗凝血療法に起因する合併症が直接の死因でした。第3に、移動性・携帯性に乏しいこと。従来のECMO装置は大きくて複雑なため、殆ど集中治療室でしか使用できません。もしこれを、持ち運べるほどコンパクトで使いやすい装置にできれば、院外や搬送時の使用も含めてECMOの使用範囲をもっと広げることができるだろうと考えました。

5. 世界初のPMP製人工肺の開発・製品化とT-NCVCコーティングの実用化

まず、人工肺の耐久性に関してですが、血漿漏出を起さない全く新しいタイプの人工肺の開発に取り組みました。ご存じの方もおられると思いますが、ノーベル物理学賞の研究が行われたカミオカンデやスーパーカミオカンデには、殆ど不純物を含まない超純水が数万トンも蓄えられています。この超純水を作るために大日本インキ社が開発したのが、ポリメチルペンテン (PMP) 製の非対称物質交換膜です。私たちはこの物質交換膜を人工肺のガス交換膜に応用することができないかと考え、クラレ社とともに研究を進めました。その結果、1990年に世界で初めて、PMPガス交換膜を用いた耐久性に優れた人工肺Menoxの製品化を達成しました⁷⁾。世界で2番目のPMPガス交換膜を

用いた人工肺であるJostra社 (現在Maquet社傘下) のQuadrox-Dが製品化されたのが1998年 (Menoxの8年後) のことです。当時の私たちの研究開発がいかに世界の最先端であったかが分かります。このMenox人工肺は、その後中空糸を細径化したMenox-*a*、微小孔サイズを改変してガス透過性を向上させた*a*-Cube、T-NCVCヘパリンコーティングを施したPlatinumCube-NCVCと継続的に改良を重ね、現在のニプロ社のBIOCUBEに発展してきました。このように、世界初のPMP製人工肺の開発により、人工肺の血漿漏出という大きな問題をほぼ解決することができました。

次に、抗血栓性に関してですが、まずクラレ社とともにヘパリン共有結合のコーティング材料を開発しましたが、十分な抗血栓性を得るまでには至りませんでした。しかし、人工肺の開発とは別プロジェクトとして1990年代後半から東洋紡社と共同開発を始めたヘパリン化材料は、イオン結合でありながら、分子設計の工夫により共有結合と同等の極めて高い耐久性が得られ、また従来の共有結合化材料と比べてヘパリン分子を50倍以上の密度で固定できて、強力な抗血栓性を発現しました。この材料を1999年にT-NCVCコーティングと名付けて実用化し、開発してきたPMP製人工肺に応用して、2001年にPlatinumCube-NCVC (現BIOCUBE) の製品化を達成しました。これによりヘパリンの全身投与量の大幅削減を達成し、動物実験では最長3ヶ月以上の抗凝血療法非施行下のECMOに成功するまでになりました。

6. 世界初の動圧浮上ディスコ遠心ポンプ BIOFLOAT-NCVCの開発とVADへの展開

もう1つ、ECMOの抗血栓性向上のために絶対に解決しなくてはならなかったのが、ECMOに用いられる血液ポンプである遠心ポンプの抗血栓性の問題です。そもそも軸と軸受けが接触しながらインペラが回転する接触回転型の遠心ポンプは、全身フルヘパリン化のもとで短時間使用する上では特に問題はなかったのですが、ECMOとして6時間の承認範囲を超えてオフラベル使用でどんどん延長して使われるようになって、ようやく接触回転する軸周りの血栓形成の問題が認識されるようになってきました。私たちは動物試験でいち早くこの問題に気付くとともに、インペラがどこにも接触せず血液中で浮き上がった状態で回転する非接触回転機構をECMO用の遠心ポンプに応用できないかと考えました。当時は、体内植込み型VADの開発において、非接触回転型ポンプとして磁気浮上方式VADが開発され、さらに小型化が期待できる動圧浮上方式VADの開発が

始まった頃でした。国循でも妙中先生が中心となり、火力発電所や原子力発電所で使用されている巨大な非接触回転型のタービンを製作している三菱重工社との共同研究により、動圧浮上方式の軸流型体内植込み式VADの開発が進められていました。その技術をECMO用のディスポーザブル遠心ポンプに応用する研究開発を2006年に開始しましたが、重さ400～500tのタービンに用いられている動圧軸受け技術を重量1000万分の1以下のポリマー製の遠心ポンプに応用するためには、動圧軸受けに必要なミクロン単位の精度を達成する必要がありました。そして、約10年間の研究開発を経て、2016年に、世界初かつ唯一となる動圧浮上方式による非接触回転型のディスポーザブル遠心ポンプの開発に成功しました⁸⁾。

このポンプは、BIOFLOAT-NCVCという製品名で、2016年にまず人工心肺用の血液ポンプとしてニプロ社から製品化を達成しました。一方、このポンプは従来の拍動流型VADと比較しても駆動装置も含めて圧倒的に小型軽量で、ポンプの駆出能力も拍動流型の2倍近くの流量が出せるという極めて優れた性能を示しました。そこで、このBIOFLOAT-NCVCを新しいタイプのVAD、すなわち連続流型の体外式VADシステムとして製品化しようと計画し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と相談しながら最長3ヶ月の非臨床長期動物試験を実施したところ、VADとして安定した優れた成績が得られました。2017年には国循の移植医療部、心臓外科とともに医師主導型の臨床治験を行い、2021年3月に我が国初の連続流型体外式VADとしての薬機承認、同年8月には体外設置型VADとしての保険収載を達成しました。もともとBIOFLOAT-NCVCはECMOを目的として開発を始めた血液ポンプだったのですが、このようにしてまずVADとしての製品化を達成したのです。

7. 世界最小・最軽量の次世代型高機能ポータブルECMOシステムの開発と臨床応用

前述のように、人工肺と血液ポンプについては、ECMO用として極めて高性能のものができあがりました。これらを組み合わせたECMO装置は非常に良好な動物実験成績を示したため、私たちは並行して2011年から最後の課題であった移動性・携帯性を目指したポータブルECMO装置の研究開発に取り組みました。目標は、できる限りコンパクトな装置にして、救急車はもちろんドクターヘリのような最も狭く厳しい環境でも使用できるようにすることです。そして、約8年間の研究開発を経てできあがったのが、図2に示す世界最小最軽量の超小型ECMO装置です⁹⁾。このECMO装置は1人で持ち運ぶことも可能で、内蔵バッテ



図2 国立循環器病研究センター型ポータブルECMO

研究開始から30年以上の歳月を経て開発された、世界最小・最軽量の国循型ECMOシステム(左側は従来型のECMO装置)。スタンドアロンの状態で1時間以上(最長3時間)の連続使用が可能。全ての計測機器は装置に組み込まれ、データはディスプレイで一括表示される。モータ排熱の利用で回路内結露は完全に防止される。2022年に長期使用の臨床治験(院外搬送使用も含む)を完了した。

リーと着脱可能な酸素ポンプユニットにより、完全なスタンドアロンの状態で1時間以上(最長3時間)連続使用できて、院外や搬送時などの使用も可能です。また、従来のECMO装置では、様々な生体情報の計測装置が後付け・外付けで取り付ける必要があったため、装置が複雑で大きくなる原因となっていました。このポータブルECMO装置では全ての計測機器を駆動装置と回路内に組み込み、データはディスプレイで一括表示できるようにしました。それから、モータ排熱の利用で回路内結露を完全に防止することに成功し、ECMO中の管理の手間も大幅に低減されることになりました。さらに、使用前の充填操作も5分以内に行うことができ、緊急使用にも対応することが可能です。

2020年～2022年にかけて、国循の移植医療部、心臓外科とともにこのポータブルECMOシステムの医師主導型臨床治験を行い、新型コロナウイルス感染症の重症呼吸不全症例にも用いられました。使用現場からは非常に高く評価され、特に病院内や救急車で搬送時はとてもコンパクトで取り扱いやすいと大変好評でした。また、1ヶ月以上の長期使用例もありましたが、安定した呼吸補助を行うことが可能でした。持ち運びも可能なことから、院外装着や

院外搬送への使用環境の拡大も期待でき、また安全な長期使用は、人工呼吸器を用いずにECMOにガス交換を任せて障害肺の回復を促す「lung rest」の治療法を発展させたり、さらに肺移植や心肺移植へのブリッジとしての使用も期待されます。近い将来、薬機承認、保険収載を経て、臨床応用が広がってECMOの成績向上に繋がることが期待されます。

8. ISO13485取得と中長期ECMOおよび体外式連続流VAD評価ガイドラインの策定

このような中長期使用可能な次世代型ECMOシステムや、BIOFLOAT-NCVCのような体外式連続流VADシステムなど、循環器系の新しい先進医療機器を開発・実用化していく過程においては、研究開発を進めて新しい機器を創出することに加えて、臨床応用に至る環境整備も同時に進めていくことが、迅速な製品化のためにとっても重要です。その観点で私たちも様々な努力を積み重ねてきましたが、その内の代表的な取り組みを2つ紹介したいと思います。

1つ目は国循でのISO13485の取得です。これは2011～2015年度にかけて「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の中で行った取り組みで、管理監督者(top management)を先進工医学部門長であった私が務め、設計開発を担当する人工臓器部と管理を行う知的資産部とともにISO13485体制を構築し、5年間の計画を立てて段階的にリスクマネジメントや医療機器品質管理監督システム(QMS)体制の整備を進めました。その結果、2015年8月に、アカデミアとしては我が国初となるクラス4医療機器研究開発のISO13485認証を取得することができました。経費の問題で認証の継続はその後困難となってしまったのですが、このプロセスで確立されたQMS体制は現在もしっかりと人工臓器部で維持されており、実施した非臨床試験のデータがそのまま薬事申請に使用可能なQMS試験となり、クラス4医療機器の迅速開発を行うための環境整備が大きく前進しました。これにより、BIOFLOAT-NCVCのような体外式連続流VADシステム、そして次世代型中長期ECMOシステムの長期*in vivo*評価を含む非臨床試験は、確立したQMS体制下でPMDAとの相談のもとで迅速に進めることができました。

2つ目は、2012～2016年度にかけて厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において行った、「次世代型補助循環システムの評価方法」の策定事業です。これは、新規の先進医療機器が開発・承認・保険収載の各プロセスにおいて正しく評価されることを目的として行われた事業ですが、その中で「体外設置型連続

流VADシステムの評価ガイドライン(案)」および「中長期間呼吸/循環補助(ECMO/PCPS)システムの評価ガイドライン(案)」を策定しました。両ガイドラインのワーキンググループとも私が総括研究代表者となり、委員構成は臨床医、研究医、工学研究者、企業委員、薬事専門家、事業化専門家など、さらに複数のPMDA審査官もオブザーバとして参加して頂き、様々な立場の委員が一堂に会して協議を進めました。3年半の検討期間で約30回の会議を重ね、さらに策定案に対してはPMDA内で収集した意見を反映させてガイドライン策定を進めました。研究期間終了後もさらに最終案の策定を進め、パブリックコメントを経て2011年3月に2つガイドラインが厚労省から通知として発出されました¹⁰⁾。そして、これらは実際に国循の「BIOFLOAT-NCVC」や「次世代型の中長期ECMOシステム」の非臨床試験および医師主導型治験における評価基準の根幹となる役割を果たしたのです。

9. おわりに

私のライフワークとも言うべき次世代型ECMOシステムの開発の推移を、図3に年表調にまとめてみました。随分長くかかったと思われるかもしれませんが、今振り返ってみると、革新的な医療機器の開発は3年や5年の期間では到底困難なのであって、やはり少なくとも10～20年スパンの視野が必要だと思います。これは創薬や再生医療でも同じで、例えば、本庶 佑先生のニボルマブ(オプジーボ)は、1992年のPD-1タンパク質の発見から治験開始まで14年、製品販売まで22年かかっていますし、山中伸弥先生のiPS細胞(人工多能性幹細胞)も、1993年の研究開始からマウスiPS作製まで13年、最初の臨床応用であるヒトiPS細胞由来網膜細胞移植まで21年かかっています。こういった研究開発のスパンに対して、それを進めていくために不可欠な公的研究費の助成期間は1年から長くてもせいぜい5年位までです。したがって、これを5回、10回と連続して採択され続けていく必要があり、そのためには目標を達成するまでの道筋を示して支援を得るための、現実性と説得力が必要なのだと思います。

その一方で、何年、何十年にわたる継続的な努力の過程は一般にはなかなか理解されにくく、昨今は特にできるだけ早い成果のみが求められる傾向にあります。「こんな装置を開発するべきだ、技術的には可能なはずだ」という意見をよく耳にしますが、その裏付けとなる技術を生み出した営々たる研究の過程がふり返られることはあまりなく、開発する装置を「使い物になる」ようにするための地味な努力への評価は決して高くはありません。それはそれで仕



図3 国立循環器病研究センターにおける次世代型ECMOシステム開発の歴史

1986年の新規ガス交換膜開発から研究を開始し、長期動物実験モデル、ポリメチルベンテン製人工肺、T-NCVCヘパリンコーティング、BIOFLOAT動圧浮上遠心ポンプ、超小型ECMO装置と順次開発・製品化を進めた。また、ISO13485取得とQMS体制の確立、次世代型ECMOシステムや体外式連続流VADシステムの評価ガイドライン策定も並行して行った。

方のないことだと思うのですが、それだけに実際に開発を進めていく研究者は、その行程をやり遂げるための力を与えてくれる「夢」をもつことが大切だと思います。また、そうでなければ決して素晴らしい人工臓器はできないとも思います。臨床ニーズや開発の現実性は時間とともに変化するものであり、一方で人工臓器の開発には時間を要します。臨床ニーズは他の治療法の進歩などによっても左右され、開発の現実性は要素技術の発展などによって大きく変化します。研究開発者は、臨床現場からの要請にはいつもアンテナを高くしておくべきですが、そのみに囚われて安易に目標を定めるべきではなく、十分な思慮に基づく専門家としての視座をもつことが大切だと思います。これからの人工臓器の若い研究者の方々には、このようなダイナミックに変化する夢と現実のバランスをいつでも確認しながら、しっかりと足元を固めて研究を進めていってほしいと思います。

次世代型ポータブルECMOシステムの開発と臨床応用は、国循のECMO開発における大きなマイルストーンになりました。しかし、患者さんの命を救う先進医療機器の開発には終着点はありません。これからもより性能の優れたECMOシステムを目指して、継続的な開発改良が続けられていくものと思います。振り返ると、私の場合は、若い頃のECMO症例の経験を心に刻んで、いつも目指すECMO

像(=夢)を思い描きながら研究開発を続けることができました。35年前の高野先生の大型研究によって国循に入職させて頂き、それからずっと素晴らしい指導者、先輩、後輩、同僚に恵まれ、また多くのアカデミアや官公庁、企業の方々と力を合わせて仕事ができ、とても充実した研究者人生を送らせて頂きました。私はこれで第一線を退いて一旦区切りをつけることになりましたが、この次世代型ECMOシステムがあれば、私に大きな転機を与えてくれることになったあの女兒の症例でも、今度は血漿漏出や出血傾向に悩まされることなく救命できると思います。駆け出しの頃に思い描いた夢が何とか現実のものになり、自分としては「足るを知る」ことができた幸せな研究者人生だったと思います。最後に、これまで私を支えて頂いた全ての方々には心より感謝申し上げて、本稿の筆を擱きたいと思えます。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) 巽 英介, 松田武久, 岩田博夫, 他: 新しい生理活性ペプチド, RGDS—その抗血小板作用と体外循環への応用の可能性について—, 人工臓器 17: 1354-59, 1988
- 2) Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, et al: 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* **10**: 187-94, 2007
- 3) 巽 英介, 正井崇史, 江本 節, 他: 術後急性呼吸不全に対し緊急にECMOを施行した乳児VSDの1例. *膜型肺* **10**: 63-8, 1987
 - 4) Tatsumi E, Khanwilkar PS, Rowles JR, et al: In vivo long-term evaluation of the Utah electrohydraulic total artificial heart. *ASAIO J* **39**: M373-80, 1993
 - 5) Tatsumi E, Takano H, Taenaka Y, et al: A novel method for long-term respiratory support. *ASAIO Trans* **35**: 671-3, 1989
 - 6) Tatsumi E, Nishinaka T, Taenaka Y, et al: Over two months heparinless venoarterial bypass in goat with a newly developed cardiopulmonary support system treated with novel antithrombogenic material. In: Soslowsky LJ, Skalak TC, Wayne JS, et al, eds. *BED 51, Proc 2003 Summer Bioengg Conf. ASME*; pp671-3, Key Biscayne, FL, June 25-29, 2003
 - 7) Tatsumi E, Taenaka Y, Nakatani T, et al: A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. *ASAIO Trans* **36**: M480-3, 1990
 - 8) Shimamura J, Mizuno T, Takewa Y, et al: Miniaturized centrifugal ventricular assist device for bridge to decision: Preclinical chronic study in a bovine model. *Artif Organs* **43**: 821-7, 2019
 - 9) Akiyama D, Katagiri N, Mizuno T, et al: Preclinical biocompatibility study of ultra-compact durable ECMO system in chronic animal experiments for 2 weeks. *J Artif Organs* **23**: 335-41, 2020
 - 10) 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された評価ガイドラインの公表について(「中長期間呼吸/循環補助(ECMO/PCPS)システムの評価ガイドライン」及び「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン」)(薬生機審発0326第1号, 令和3年3月26日付 薬生機審発0326第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)