

人工肺

株式会社ジェイ・エム・エス中央研究所第3研究室

迫田 亨

Tohru SAKODA



1. はじめに

1953年、Gibbonが自ら考案した人工心肺装置により、初めて体外循環を利用した心臓手術（心房中隔欠損）に成功¹⁾し、本邦においても1956年に榊原ら、曲直部²⁾が体外循環下での直視下心臓内手術を成功して以降、体外循環を利用した心臓手術は急速に発展した。

最近では、オフポンプバイパス術（off pump CABG）や経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）が増加しているが、矢野経済研究所の資料³⁾によると、虚血性心疾患（off pump含む）では、体外循環の利用は右下がり傾向にある。一方で、心臓弁膜症に関しては、TAVIの症例があるものの症例数が増加傾向値を示し、また胸部大動脈瘤も胸部stent graftの影響で、伸び率は鈍化しているが、一部であるがポンプが使用される、またhybrid症例もあることで、体外循環の利用は右上がりの推移になっている。

これらの市場の動向はあるものの、本邦においては、2013年現在、開心術用として48,560ヶ（うち小児・低体重者用6,061ヶ）、補助循環用として5,820ヶの人工肺が使用されている。

2. 構造及び仕様

人工肺の構造はフィルム型、気泡型等を経て、現在は膜型（中空糸型）人工肺が世界的にも主流である。一般的な構造としては、血液はステンレス鋼（SUS）等の金属製もしくはポリウレタン等の高分子製の熱交換器を通過することで熱交換がなされ、ポリプロピレン等の高分子製のガス交

換膜を通過することで酸素化及び脱二酸化炭素化される。多くの場合、リザーバを筐体やジョイントで接続した構造になっている。また、近年では、プライミング操作を短時間で行えるよう、ガス交換膜通過後に血液フィルタを配したフィルタビルトイン人工肺が開発され、世界的に主流になってきている。

人工肺の仕様は、使用する患者の体外循環血液量の違いによって、適したガス交換膜の膜面積及び血液充填量が異なり、大別すると、成人用及び小児・低体重者用の規格がある（図1, 2）。特に小児においては、対象患者の体外循環血液量が僅かであるため、更に規格が細分化され使用されている。

3. 材質（ガス交換膜）

日本国内及び海外各社から様々な人工肺が開発されているが、人工肺のガス交換膜の材質は、ポリプロピレンが主流であり、長期使用のためにシリコーンやポリメチルペンテンのような特殊ポリオレフィンをガス交換膜とするものもある。

膜構造としては、中空糸の外側から内側までの構造が均質である均質膜と、内側と外側で主に疎密の構造が異なる不均質膜とがある。人工肺に使用している膜において、均質膜としてはガス透過性の高いシリコーンを中空糸状に成形したものや、ポリプロピレンを一旦中空糸状に成形し、さらに延伸してガス交換するためのポアを形成させたものがあり、不均質膜としては湿式紡糸法により、ポリプロピレンやポリメチルペンテンといった高分子を一旦溶剤に溶解させ、脱溶剤させるスピード等をコントロールしてポアを形成させたものがある。

■ 著者連絡先

株式会社ジェイ・エム・エス中央研究所第3研究室

（〒730-8652 広島県広島市中区加古町12-17）

E-mail. t-sakoda@jms.cc



図1 成人用人工肺



図2 小児・低体重者用人工肺

表1 日本国内で販売されている人工肺のコーティング一覧

製造販売業者	生物由来コーティング	非生物由来コーティング
株式会社ジェイ・エム・エス	ヘパリン (COAFREE) ⁷⁾	MPC : Phosphorylcholine (Legacoat)
泉工医科工業株式会社	ヘパリン (NSH コーティング) ⁸⁾	ポリエチレングリコール, シリコン, アルキル基からなる3元共重合体 (SEC) ⁹⁾
ソーリン・グループ株式会社	—	MPC : Phosphorylcholine (PHISIO) ¹⁰⁾
テルモ株式会社	—	PEMA : Poly-2-Methoxyethylacrylate (Xコーティング) ¹¹⁾
ニプロ株式会社	ヘパリン (T-NCVC コーティング)	—
マッケジャパン株式会社	—	Synthetic Polymer (Softline) ¹²⁾
日本メドトロニック株式会社	ヘパリン (Carmeda Bioactive Surface)	PEO : Poly (ethylene oxide) (Balance Biosurface) ¹³⁾

化合物名及びコーティング名は文献及びカタログから引用した。

4. 生体適合性(コーティング)

体外循環に使用する医療機器において、血液の異物反応をいかに抑制するかということは最大の命題であり、国内外の大学等の研究機関及び企業において、長年研究開発がなされてきた^{4),5)}。

人工心肺を用いた体外循環においても、近年体外循環血液量の低減等より大きな進歩を遂げてきたが、体外循環中には凝血等の様々なインシデント及びアクシデントがあり⁶⁾、これらを減らすためにも生体適合性を向上させることは重要な取り組みである。

先述の膜材質やハウジング等の材質について一定以上の生体適合性を有した材料を選定することは古くから行われており、更なる取り組みとして優れた生体適合性を有する材料をコーティングすることによって生体適合性を向上さ

せることが行われている。1990年代に抗凝固剤であるヘパリンを、リガンドを介してコーティングするヘパリンコーティングが各社で開発され、製造販売されるにいった。それ以降も研究開発がなされ、テルモのXコーティングに代表される非生物由来コーティングの開発が盛んになされ、現在では表1に示すとおり数多くのコーティングが開発されている。これらのコーティングされた人工肺については、引用文献に示すとおり、多くの生体適合性に関する報告がなされており、国内ではコーティングされた人工肺の占有率は矢野経済研究所の2014年度のデータ³⁾から計算するとほぼ99%である。

なお、当社では、2001年にヘパリンコーティングであるCOAFREEを施した人工肺(オキシア)の製造販売を開始し、2014年には日本発の生体適合性材料であるホスホリコリン(phosphorylcholine: MPC)をコーティングした

Legacoatを施した人工肺の製造販売を開始している。

5. おわりに

人工肺は体外循環で使用する医療機器の中でも重要な機能を担う医療機器である。半世紀以上もの間、構造面及び材質面の双方から、大学及び企業において研究開発が盛んに行われ、物質移動の構造開発では化学工学の技術が活かされ、血液適合性材料の開発では高分子化学や生化学等の技術が活かされた医療機器である。今後も患者のQOL (quality of life) 向上と安全で安心な体外循環を実現するために、さらなる研究開発が期待される。

本稿の著者は株式会社ジェイ・エム・エスの社員である。

文 献

- 1) Gibbon JH Jr: The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. *Surg Gynecol Obstet* **69**: 602-14, 1939
- 2) 曲直部 寿夫：人工心肺による直視下心臓内手術(1956). *日外会誌* **57**: 1466, 1956
- 3) 2014年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析. 矢野経済研究所, 東京, 2015, 75-92
- 4) 筏 義人：バイオマテリアルの開発. シーエムシー出版, 東京, 1989, 468-84

- 5) 石原 一彦, 畑中 研一, 山岡 哲二, 他：バイオマテリアルサイエンス. 東京化学同人, 東京, 2003, 140-5
- 6) 坂本 喜三郎, 吉田 靖, 安達 秀雄：体外循環の安全管理—人工肺内圧上昇への対応. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会 2014
- 7) 伊藤 新一, 與座 千沙子, 河藤 壮平, 他：コーティング人工肺とノンコーティング人工肺による体外循環中の血小板数変動の比較. *体外循環技* **33**: 38-41, 2006
- 8) 佐藤 正喜, 柏原 進, 田中 秀典, 他：新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価. *人工臓器* **28**: 502-8, 1999
- 9) 飛田 瑞穂, 佐藤 耕一, 山下 雄作, 他：新しい生体適合性高分子コーティングの性能評価. *人工臓器* **43**: S-114, 2014
- 10) Albes JM, Stöhr IM, Kaluza M, et al: Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating. *J Thorac Cardiovasc Surg* **126**: 1504-12, 2003
- 11) Ikuta T, Fujii H, Shibata T, et al: A new poly-2-methoxyethylacrylate-coated cardiopulmonary bypass circuit possesses superior platelet preservation and inflammatory suppression efficacy. *Ann Thorac Surg* **77**: 1678-83, 2004
- 12) Han DK, Lee NY, Park KD, et al: Heparin-like anticoagulant activity of sulphonated poly(ethylene oxide) and sulphonated poly(ethylene oxide)-grafted polyurethane. *Biomaterials* **16**: 467-71, 1995
- 13) Reser D, Seifert B, Klein M, et al: Retrospective analysis of outcome data with regards to the use of Phisio®, Bioline® or Softline®-coated cardiopulmonary bypass circuits in cardiac surgery. *Perfusion* **27**: 530-4, 2012