

超小型心肺補助システム

*¹国立循環器病研究センター, *²ニプロ株式会社, *³株式会社レクザム

巽 英介*¹, 片桐 伸将*¹, 武輪 能明*¹, 築谷 朋典*¹, 水野 敏秀*¹,
八木 秀樹*², 柳園 宜紀*², 小原 大輔*², 大森 英範*³, 原田 敏司*³,
清家 裕*³, 川崎 政志*³

Eisuke TATSUMI, Nobumasa KATAGIRI, Yoshiaki TAKEWA, Tomonori TSUKIYA,
Toshihide MIZUNO, Hideki YAGI, Yoshinori YANAGISONO, Daisuke KOBARA,
Hidenori OHMORI, Satoshi HARADA, Yutaka SEIKE, Masashi KAWASAKI



1. 目的

従来治療では救命困難な急性重症心不全・呼吸不全の治療において、人工肺と遠心血液ポンプを用いた心肺補助システム (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) は、唯一の機械的心肺補助手段として大きな役割を果たしている。しかしながら、現行のシステムは、エビデンスに基づく薬機法承認上の使用は6時間までに限られており、緊急対応性・可搬性に乏しく、抗血栓性・耐久性も不十分であり、オフラベル使用で比較的安全に用いることができる期間は数日程度と考えられる。本研究開発では、これら現行ECMOシステムの問題点を解決し、高い緊急対応性・携帯性・抗血栓性・耐久性をもつ次世代型ECMOシステムの開発を行った。

2. 開発経緯と方法

国立循環器病研究センター人工臓器部では、抗血栓性と長期耐久性に優れたECMOシステムの開発を目指して、1986年から研究開発を進めてきた。1991年には、世界で初めてポリメチルペンテン (PMP) 製中空糸膜を用いた高耐久性人工肺「Menox」を、クラレ社とともに開発・製品化した。このPMP膜は、ノーベル賞受賞研究が行われたスーパーカミオカンデに蓄えられる5万トンの超純水の脱気用に用いられたDIC社製の物質交換膜をガス交換膜に応用

したもので、現在多く用いられているMembrana社製PMP膜の最初の人工肺「QUADROX-D」が1998年に製品化される7年も前のことであった。その後「Menox」人工肺は、中空糸を細径化した「Menox-a」(DIC社)、微小孔径を最適化した「a-Cube」(DIC社, Edwards社)、T-NCVCコーティングを施した「PlatinumCube-NCVC」(DIC社, Edwards社)と改良を続け、現在はニプロ社から「BIOCUBE」として販売されている。

一方、接触回転型の遠心ポンプを承認範囲の6時間を超えて連続使用した場合、数日～1週間程度で接触回転する軸受周辺部に血栓が形成され、微小血栓として剥離して血液中に流れ出す。大きな血栓は人工肺中空糸束でトラップされるが、150 μm以下の微小血栓はその隙間をすり抜けて全身に散布されることになる。臨床的には末梢循環不全や臓器機能低下を招来するが、これらの症状がデバイスからの微小血栓に起因するという判断は困難で、遠心ポンプの軸ぶれによる溶血や異音が生じて初めてデバイスの異常に気付くことが多い。この問題を解決するために、我々は三菱重工社、産業技術総合研究所との共同研究で、世界初かつ唯一となる動圧軸受式の非接触回転型ディスプレイ遠心ポンプを開発し、2016年にニプロ社から「BIOFLOAT-NCVC」として製品化した。動圧軸受による受動的な非接触回転型は、電磁的な能動制御で非接触回転を行っている米国Thoratec社の「CentriMag」と比べて、故障リスクが少なく小型化も可能である。BIOFLOAT-NCVCを用いた連続流型体外式補助人工心臓システムは、2018年に医師主導治験を完了し、現在承認申請準備中である。

ECMO時の抗凝固療法緩和のために、血栓性を向上させ

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)
E-mail. tatsumi@ncvc.go.jp

るヘパリンコーティングやポリマーコーティングの開発・応用が行われているが、抗血栓性のレベルは時間的変化も含めてコーティングによって千差万別である。我々は東洋紡社との共同研究のもとで、極めて強力な抗血栓性をもつヘパリンコーティング「T-NCVCコーティング」を開発・実用化した(2001年)。従来のヘパリンコーティングと比べて単位面積当たりのヘパリン固定量が数十倍と高く、また長期活性も維持され、慢性動物実験では最長3ヶ月以上のヘパリンフリーでの連続ECMOにも成功している。

今回開発を行った超小型ECMOシステムでは、回路ユニットをBIOCUBEとBIOFLOAT-NCVCによって構成し、全血液接触面にT-NCVCコーティングを施した。高い緊急対応性・携帯性を得るために、パッケージ化した専用回路ユニットを、新たに開発した専用の多機能集積型の超小型ドライバに装填して即座に使用できるシステムとし、迅速セットアップも可能とした。

3. 結果

完成した超小型ECMOシステム(図1)は、コアサイズは29×20×26 cm、重量は6.6 kgの世界最小・最軽量のECMOシステムで、極めて優れた携帯性・可搬性をもつ。4分以内の迅速セットアップが可能で、さらに電源や酸素供給のないスタンドアロン環境下でも、内蔵バッテリーと脱着型酸素ボンベユニットにより1時間以上の連続使用が可能で、院外装着や救急車搬送にも対応できる。また優れた抗血栓性と耐久性により、抗凝固療法を最少化した安全な長期使用を可能としている。血液流量、血液温度、回路内圧、酸素飽和度、ガス分圧などのセンサ類は全て回路ユニットまたはドライバに内蔵され、駆動開始直後から自動的にモニタできる。さらに、ドライバにはモータ廃熱を利用した独特の結露防止装置(特許取得済)を組み込むことで、従来のECMOでは必須であった結露フラッシュ操作も不要化した。

本ECMOシステムを用いた長期動物実験評価(信頼性保証体制下非臨床試験)は2週間を4例、4週間を3例、計7例に対して実施し、全例において予定期間の長期連続ECMOを問題なく完遂することができた。これによって機器の開発プロセスはほぼ完了し、本年中の臨床治験開始を目指して準備を進めている。

4. まとめ

優れた性能をもつ世界最小・最軽量・最高性能の超小型心肺補助システムを開発した。今後、臨床治験を経て薬機法承認を得ることで、現行ECMO承認範囲の6時間を超え



図1 世界最小・最軽量の超小型心肺補助システム

るエビデンスに基づく数週間単位の長期使用、さらに院外装着や搬送時の使用など、これまで薬機法上認められなかった使用も可能となる。本システムの製品化・臨床応用が進むことにより、重症心不全・呼吸不全の治療成績を大きく向上させ得ることが期待される。

謝辞

画期的な性能を有する本ECMOシステムは、30年以上に及ぶ、国立循環器病研究センター人工臓器部における継続的な次世代型ECMOシステム研究開発の集大成である。この間、本研究開発に多大なる貢献を頂いた共同研究企業やアカデミア、人工臓器部のOB・現役諸氏を含む全ての方々に心から感謝の意を表する。

利益相反の開示

巽 英介、片桐伸将、武輪能明、築谷朋典、水野敏秀：ニプロ株式会社(共同研究費)

八木秀樹、柳園宜紀、小原大輔はニプロ株式会社の社員である。

大森英範、原田敏司、清家 裕、川崎政志は株式会社レクザムの社員である。