

## 装着可能な人工肺 (wearable artificial lung) の開発と展望

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科呼吸器外科, \*<sup>2</sup> 東京都健康長寿医療センター呼吸器外科

登 祐哉\*<sup>1</sup>, 安樂 真樹\*<sup>1,2</sup>

Yuya NOBORI, Masaki ANRAKU



### 1. はじめに

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) は臨床現場においてすでに広く使用され、近年では重症呼吸不全に対する治療や肺移植への橋渡しに使用する respiratory ECMO が注目されている。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) の報告<sup>1)</sup>によると、respiratory ECMO の症例数は年々増加傾向にあるが、さまざまな点において改良の余地があるのも現状である。その一つに体外循環システムによる体動制限の克服が挙げられる。従来の ECMO では人工肺・ポンプ・コンソールの重量やサイズ、大血管へのカテーテル留置と長いチュービング、さらにガス・電力供給に伴うコード接続などにより、患者はベッド上で仰臥位の状態を強いられ、原則鎮静下に管理されることがほとんどであった。しかし、近年呼吸不全患者における筋力低下や栄養不良が予後不良因子と認識されており<sup>2)</sup>、ECMO 下での歩行を含むリハビリテーション (以下、リハビリ) の充実や、人工呼吸器からの離脱、覚醒状態での管理などが予後改善につながると示されてきた<sup>3),4)</sup>。ECMO 機材の軽量化・小型化は、患者搬送を容易にするだけでなく、覚醒状態での管理によるリハビリをさらに容易にする。また人工呼吸器フリー (気管内チューブ抜管) にすることで、経口摂取やコミュニケーションも可能になり、患者の苦痛軽減につながる<sup>5),6)</sup>。

その他の改良点として、長期使用を可能にする人工肺の耐久性向上が挙げられる。移植までの橋渡しで人工肺を使用する場合、週から月単位の使用が想定されることから、

抗血栓性やガス交換能の維持・向上が必要である。また、従来の人工肺は開心術などでの術中使用を目的として薬事承認を受けており<sup>7)</sup>、respiratory ECMO で6時間を超えて人工肺を連続使用する場合、現場医師の裁量に委ねられているのが現状である。今後、respiratory ECMO を中長期使用に積極的に使用するためには、生体適合性の向上のみならず、承認の形についても検討する必要がある。

これらの改良点は、年々進歩する重症呼吸不全治療の臨床的な要求に応じるための「装着可能性 (wearable)」を指向している。本稿では、現在の人工肺の研究開発におけるいくつかのポイントを概説する。続いて開発段階の取り組みについても紹介し、今後の展望について考察する。

### 2. 装着可能な人工肺の開発におけるポイント

重症肺障害の回復期の呼吸機能代替や、肺移植までの橋渡しに使用可能な人工肺システムを開発するには、人工肺、ポンプ、チューブ、血管アクセス部位など多岐にわたる研究が必要となる。さらに、治療対象となる疾患や病態などについても、開発に際して考慮しなければならない。

#### 1) 血管アクセス部位と方法

装着可能な人工肺の使用方法を想定すると、血管アクセスは上部体幹からが望ましい。Respiratory ECMO での血管アクセス方法としては、静脈脱血・静脈送血の venovenous ECMO (VV-ECMO) が主に用いられている<sup>2),8),9)</sup>。近年、右内頸静脈からアクセスし、カニューレで送脱血を可能とする dual lumen catheter (DLC, Avalon Elite™ (Getinge) など) が臨床使用されている<sup>10)</sup>。体動制限を減じ、リハビリを可能にする点で非常に画期的である。肺移植への橋渡しなどの長期使用には、カニューレ挿入部位の不安定性には課題が残る、皮下を通した固定などが検討され得る。

#### ■ 著者連絡先

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻呼吸器外科  
(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)  
E-mail. noboriy-sur@h.u-tokyo.ac.jp

表1 Devices under research: For ambulatory respiratory supports

	Mode	System	Duration	O <sub>2</sub> transfer (ml/min)	Membrane surface area (m <sup>2</sup> )	Pump
Kentucky PAL <sup>8),10)</sup>	VV (DLC, 27 Fr)	Non-integrated pump and lung	10 ~ 24 days	110 (2 l flow)	NS	CentriMag™
Pittsburgh PAAL <sup>9),11)</sup>	VV (DLC, 27 Fr)	Integrated	~ 6 hours	180 (3.5 l flow)	0.65	Centrifugal
Michigan cTAL <sup>12) ~ 15)</sup>	PA-PA PA-LA	Lung alone	~ 14 days	180 (3.2 l flow)	2.4	Not applicable
Maryland PediPL <sup>16) ~ 18)</sup>	VV, VA (RA-PA) (RA-Aorta)	Integrated	~ 30 days	50 ~ 180 (1 to 3.5 l flow)	0.8	Maglev system UltraMag™

cTAL, compliant thoracic artificial lung; DLC, dual lumen catheter; LA, left atrium; PA, pulmonary artery; PAAL, Pittsburgh ambulatory assist lung; PAL, paracorporeal artificial lung; PediPL, pediatric pump-lung; RA, right atrium; VA, venoarterial; VV, venovenous.

上部体幹からのアクセス方法として、肺動脈脱血・左房送血のpulmonary artery-left atrium ECMO (PA-LA ECMO)はカニューレ装着に外科的侵襲を伴うが、長期サポートの課題を克服できる可能性がある。すなわち、カニューレ挿入部位がventricular assist device (VAD)と同様の管理となることから長期に保ち得る。特に肺高血圧症症例では、右心系をunloadすることから右室保護も期待できる<sup>2)</sup>。

## 2) ガス交換能

本稿での人工肺は膜型を想定して述べるが、すでに臨床使用されている膜型人工肺も酸素添加、二酸化炭素除去において相当のガス交換能を有している。今後求められるのは、さらなる耐久性、抗血栓性、生体適合性を有する膜型人工肺となる。中空糸膜の素材やサイズ(中空糸径)、コーティングの素材、チャネリング最小化によるガス交換効率の改善、圧力損失の最小化など、課題は多岐にわたる。移植までの橋渡しが目的であれば、自己肺機能の補助を行う位置付けと考えると人工肺の小型化を優先し、呼吸補助システムを最適化していくことが必要かもしれない。

## 3) 人工肺に付随するポンプやチューブ回路

ポンプによるECMO回路の駆出圧サポートがどの程度必要か想定することで、ポンプに要求される性能が決まってくる。生体側の因子である循環動態や心機能、デバイス側の因子であるカニューレの内径、チューブ回路の長さや内径、そして膜型人工肺そのもので生じる圧力損失などの要素を考慮して開発することになる。チューブ回路長は、装着型の場合、必要十分に短いことが望ましい。膜型人工肺やポンプ交換によって生じうるチューブ回路短縮についても解決する工夫を要する。

## 4) 患者管理

装着型システムによって歩行や立位のリハビリが可能に

なると、血中ガス圧や酸塩基平衡のモニタリングを検討する必要がある。さらに、血中溶存酸素ガス圧(もしくは酸素飽和度)、二酸化炭素分圧に応じて呼吸補助の程度が連動することが望ましい。臥位安静時と歩行運動時では、要求される酸素量や除去されるべき二酸化炭素量も変動するからである。

生体側の因子である抗血栓療法についても、静注薬か内服薬か、また抗血小板薬か抗凝固薬のどちらか、またはその両方を用いるのか、出血や血栓の合併症とのバランス、膜型人工肺の耐久性との兼ね合いなど、総合的に最適な管理方法を検討していかなくてはならない。

## 5) 耐久性の評価系

膜型人工肺やポンプの耐久性、生体適合性の向上の検証には、それに適した評価系が求められる。ECMOシステムによる血栓形成の有無や溶血の程度、中空糸膜表面のコーティング効果などの検討は、各パーツの*in vitro*での評価と、大動物を用いたECMOシステム装着モデルによる検討を組み合わせて行う。ただし、ヒトと凝固線溶系が異なることから、最適な抗血栓療法の検討には課題が残る。

## 3. 海外における人工肺システムの開発

海外の研究機関で進んでいる人工肺システムの開発について表1にまとめた。米国の大学を中心に研究開発が行われており、各々の施設において対象疾患や患者群、管理の目標が異なっていることから、同列に比較するのは妥当でない。

### 1) VV-ECMO システム

2008年に米国のケンタッキー大学で、前述のDLCが開発された経緯がある<sup>10)</sup>。さらにDLCを応用して、2012年に長期使用を目的とした歩行可能なparacorporeal artificial

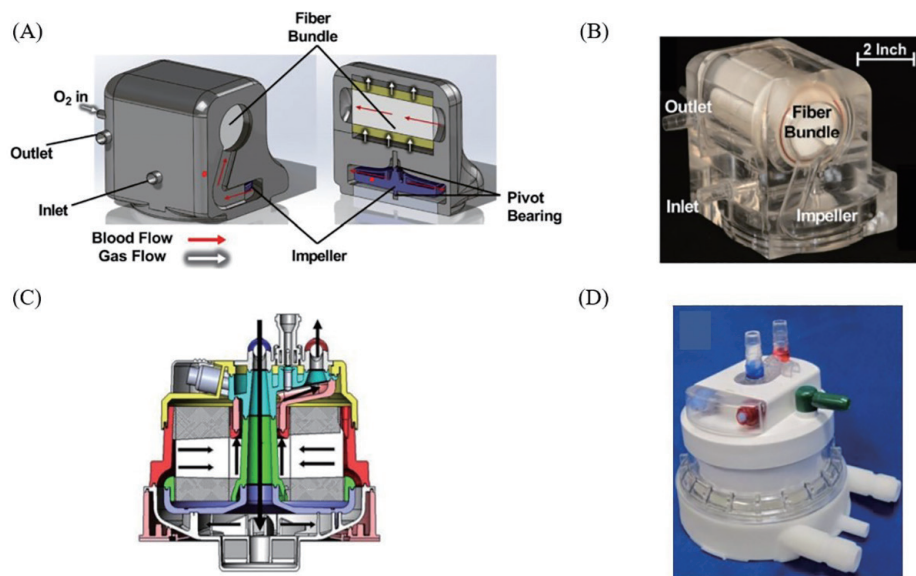


図1 Integrated pump-lung devices under research  
 (A) (B) The illustration and picture of the PAAL device<sup>9)</sup>. (C) (D) The design and photograph of the PediPL device<sup>18)</sup>.

lung (PAL) が報告された<sup>8)</sup>。本人工肺システムは、DLCと小型化されたPALを組み合わせてチューブ回路長も短縮し、より携帯性を高めているのが特徴である。大動物モデル(ヒツジ)での実験では、最長24日間の連続使用が可能であったことを報告している。

2017年に米国のピッツバーグ大学から報告されたPittsburgh ambulatory assist lung (PAAL)<sup>9)</sup>でも、DLCによるVV-ECMOが採用されている。本システムの特徴は、ポンプと人工肺を一体型にして装置の小型化を図った点にある(図1A, B)。人工肺は長径4.5 cmの中空糸膜を束状構造にまとめ、遠心ポンプを一体に配置することで小型化に成功した。重量は約1.8 kgと報告されている。2019年には大動物モデル(ヒツジ)での5日間の連続使用に成功したことを報告している<sup>11)</sup>。

## 2) PA-LA ECMOシステム

2012年に米国のミシガン大学から報告されたcompliant thoracic artificial lung (cTAL)<sup>12),13)</sup>は、末期呼吸不全患者における右心系の保護を目的としたPA-LA装着タイプのECMOである。このシステムではポンプを使用せず(pumpless)、患者の右心室の駆出力に依存して人工肺への血液還流を行う。膜型人工肺の筐体が柔らかいポリウレタン製で、その伸張性により血流の時間的・空間的な均質性を保つことで、圧力損失の減少、ガス交換性能の向上、血栓形成の制御を可能とした点の特徴である。2013年には体循環系の血栓症を回避する目的で、proximal pulmonary artery to distal pulmonary artery ECMO (PA-PA ECMO)で

のシステム装着方法の報告も行っている<sup>14)</sup>。2017年には14日間の大動物モデルでの検証が報告されている<sup>15)</sup>。

2009年に米国のメリーランド大学から報告されたポンプと人工肺の一体型のECMOシステム(artificial pump-lung, APL)も、PA-LAタイプのECMOで、肺高血圧症への適応を目指して開発が進められた<sup>16)</sup>。その後、さらに小型化を進め、小児の肺移植待機患者を対象とした人工肺(pediatric pump-lung, PediPL)を開発し、約30 kgのヒツジを用いた大動物モデルで30日の連続使用に成功している<sup>17),18)</sup>。一体型のポンプと人工肺の重量は約280 gで、非常に軽量なのが特徴である(図1C, D)。

## 4. 近年のトピック

2020年のアメリカ人工臓器学会(American Society of Artificial Internal Organs, ASAIO)年次学術集会における呼吸器関連のセッションで、米国ピッツバーグ大学からスルホベタイン(sulfobetaine)を使用した膜コーティングによる、*in vitro*での抗血栓性の検証結果について報告された<sup>19)</sup>。この研究は、Modular Extracorporeal Lung Assist System (ModELAS)という装着可能な一体型人工肺の開発の一部として進められており、膜コーティングによりシステム内に沈着した血小板が著明に減少したことが報告された。また米国ミシガン大学から装着歩行が可能なシステム開発の一環として、二酸化炭素除去に関する自動制御システムの研究報告があった<sup>20)</sup>。これは人工肺出口での血中二酸化炭素ガス圧を測定し、その値に応じてあらかじめ設

定された目標値に向けて二酸化炭素除去能を自動制御するものである。タッチパネル方式で調整ができるように開発されており、移動や積極的なリハビリなど病床を離れて使用する際に有用と考えられる。

## 5. 東京大学における装着可能な人工肺システム開発

現在、富士システムズ株式会社と共同でシリコン中空糸を用いた長期耐久性を有する膜型人工肺の研究開発を進めている。膜型人工肺と一体型の遠心ポンプの開発には東京大学大学院医学系研究科医用生体学講座・磯山研究室が、人工肺中空糸膜コーティング材料とコーティングの技術開発は同大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻・高井研究室が参画している。大動物(ヤギ)を用いたPA-LA ECMO システムのモデルを確立し、*in vitro*での人工肺ガス交換能試験、コーティングやポンプの耐久性試験などを実施している。今後30日間を目標とした長期耐久性試験を実施予定である(日本医療研究開発機構:医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム「肺移植患者に装着可能な長期耐久型人工肺システムの開発」研究代表者 安樂真樹)。

## 6. 今後の展望

現在の膜型人工肺は体外式(extracorporeal)だが、今後技術開発が進み小型化・軽量化が進めば、将来的には装着型(paracorporeal)、埋込型(intracorporeal)などへ発展可能である。肺にはガス交換以外にも多様な機能(発声、免疫、代謝など)があり、長期にわたる呼吸補助を可能にするには、種々の生体恒常性を保つ機能への影響にも考慮した開発が必要であろう。

本稿は、日本医療研究開発機構(医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム)の助成を得て執筆された。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): ECLS Registry. International summary. January 2020. <https://www.else.org/Registry.aspx> (Accessed 11 Jul 2020)
- 2) Rajagopal K, Hoepfer MM. State of the Art: Bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Heart Lung Transplant* **35**: 1385-98, 2016
- 3) Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **145**: 862-7, 2013
- 4) Rehder KJ, Turner DA, Hartwig MG, et al: Active

rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Respir Care* **58**: 1291-8, 2013

- 5) Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM: Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* **152**: 20-32, 2016
- 6) Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* **185**: 763-8, 2012
- 7) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ: 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)(2014年12月策定)
- 8) Zhou X, Wang D, Sumpter R, et al: Long-term support with an ambulatory percutaneous paracorporeal artificial lung. *J Heart Lung Transplant* **31**: 648-54, 2012
- 9) Madhani SP, Frankowski BJ, Burgreen GW, et al: In vitro and in vivo evaluation of a novel integrated wearable artificial lung. *J Heart Lung Transplant* **36**: 806-11, 2017
- 10) Wang D, Zhou X, Liu X, et al: Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO J* **54**: 606-11, 2008
- 11) Madhani SP, Frankowski BJ, Ye SH, et al: In vivo 5 day Animal Studies of a Compact, Wearable Pumping Artificial Lung. *ASAIO J* **65**: 94-100, 2019
- 12) Schewe RE, Khanafer KM, Arab A, et al: Design and in vitro assessment of an improved, low-resistance compliant thoracic artificial lung. *ASAIO J* **58**: 583-9, 2012
- 13) Scipione CN, Schewe RE, Koch KL, et al: In-parallel attachment of a low-resistance compliant thoracic artificial lung under rest and simulated exercise. *Ann Thorac Surg* **94**: 1688-94, 2012
- 14) Scipione CN, Schewe RE, Koch KL, et al: Use of a low-resistance compliant thoracic artificial lung in the pulmonary artery to pulmonary artery configuration. *J Thorac Cardiovasc Surg* **145**: 1660-6, 2013
- 15) Skoog DJ, Pohlmann JR, Demos DS, et al: Fourteen Day In Vivo Testing Of a Compliant Thoracic Artificial Lung. *ASAIO J* **63**: 644-9, 2017
- 16) Zhang T, Cheng G, Koert A, et al: Functional and biocompatibility performances of an integrated Maglev pump-oxygenator. *Artif Organs* **33**: 36-45, 2009
- 17) Liu Y, Sanchez PG, Wei X, et al: Effects of Cardiopulmonary Support With a Novel Pediatric Pump-Lung in a 30-Day Ovine Animal Model. *Artif Organs* **39**: 989-97, 2015
- 18) Wei X, Sanchez PG, Liu Y, et al: Extracorporeal Respiratory Support With a Miniature Integrated Pediatric Pump-Lung Device in an Acute Ovine Respiratory Failure Model. *Artif Organs* **40**: 1046-53, 2016
- 19) Orizondo RA, Ye S, De BN, et al: In vitro performance of a sulfobetaine thromboresistant coating in a pump-lung device. *ASAIO J* **66**(Suppl 2): 4, 2020
- 20) Shaikh N, Nikpreljevic B, Jenter J, et al: Toward a sweep gas controller to automatically regulate CO2 removal in wearable artificial lungs (WALs). *ASAIO J* **66**(Suppl 2): 66, 2020