

## 人工肺

医療法人徳洲会湘南藤沢徳洲会病院集中治療科，東京女子医科大学病院集中治療科

太田 圭  
Kei OTA



### 1. 緒言

人工肺は、心臓外科医 Gibbon によって1930年代に人工心肺による体外循環の研究が始まり、多くの研究者によりスクリーン型肺、フィルム型肺、気泡型肺が順次開発され、臨床で使用されてきた。1950年代半ばから70年代にかけてガス交換能と経済性に優れた膜型肺が登場してからは、実用化された新開発の人工肺はあらかず現在に至り、膜型肺のなかでも中空糸繊維を束ねた外部血液灌流型が用いられている。

2009年に流行したH1N1型インフルエンザによる重症呼吸不全に対してextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)による治療効果が高いことがわかり、2019年からのCOVID-19 (coronavirus disease 2019) パンデミックにより一般市民にもECMOという用語が幅広く認知された。Extracorporeal life support organization (ELSO)に登録されたデータでは、すでに世界で10,000例近くがECMOによる治療を受けているが、COVID-19流行鎮静化の見通しは立っておらず、ECMOの需要は高まり研究開発への期待が非常に大きい<sup>1)~5)</sup>。

急性呼吸不全の短期補助に関しては、臨床現場での患者管理の困難さはあるものの、多くの市販製品は安全に使用可能である。一方で、中長期補助に関しては人工肺やポンプが劣化するたびに交換が必要となる。全世界でドナー臓器は不足しており、肺移植が可能となる患者は末期呼吸不全のごく一部にすぎず、肺移植までの橋渡しであるbridge to transplantation (BTT)、移植適応外患者の永久使用であ

るdestination therapy (DT) が可能なwearableまたはimplantable人工肺は存在していない。左室補助人工心臓 (left ventricular assist device, LVAD) による長期心補助は、末期心不全に対する心臓移植までのBTTまたはDTとして選択されるが、実用に耐えうる中長期に使用可能な人工肺システム (人工肺本体、ポンプ、回路および送脱血管) はいまだに開発の初期段階と言ってもよいだろう。

制度面でも本邦では経皮的心肺補助法の診療報酬として初日11,100点、二日目以降3,120点が請求できるが、市販製品は6時間までの薬事承認しか認められておらず、矛盾が生じたオフラベルユースを強いられており、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業として「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が「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」を策定し、2021年3月にパブリックコメントの募集が終了したところである<sup>6)</sup>。ゲティンゲグループ・ジャパン社も独自に「体外式膜型人工肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation : ECMO) による治療を必要とする重症呼吸不全患者に対するMJ-CP042-01の臨床試験」として、30日間長期使用の治験 (JMA-IIA00327) を終えている<sup>7)</sup>。

このように、人工肺研究開発の動向として、多くの研究者において中長期肺補助システムの実現が念頭にあり、人工肺本体からシステム全体の開発と要素技術、患者管理の方法の研究まで幅広く行われている。

### 2. 研究開発の方向性

Arensらは植え込み可能な臓器としてのLong-term artificial lungs開発の総説において、関連技術の現状と臨床ニーズから7つの研究分野の重要性を挙げている。(表1)<sup>8)</sup>

1) 新しい抗凝固療法とバイオマーカー開発に関する研究

#### ■ 著者連絡先

医療法人徳洲会湘南藤沢徳洲会病院集中治療科  
(〒251-0041 神奈川県藤沢市辻堂神台1-5-1)  
E-mail. ota.kei@twmu.ac.jp

表1 人工肺研究・開発の方向性と重要な研究分野<sup>8)</sup>

患者側の要因	デバイス側の要因
新しい抗凝固療法やバイオマーカー	システムの小型化・統合 回路の改良
人工肺により誘発される炎症過程 の分析と治療法の開発	血流とガス交換の <i>in silico, in vitro</i> 分析
長期肺補助による生理学的変化の解析	<i>in vitro, in vivo</i> 検証法の開発
中空糸膜の生体適合性およびシステム表面の分析と設計	

- 2) 生体適合性のある膜およびシステム表面の分析と設計
- 3) 炎症メカニズムの分析と人工肺によって誘発される炎症の治療法
- 4) システムの小型化, 統合および接続のための技術的解決法
- 5) 血流とガス交換の *in silico* および *in vitro* 分析
- 6) 肺補助システムのための *in vitro* および *in vivo* 検証法の開発
- 7) 長期肺補助の病態生理学的影響

また同様にSwolらの総説では, 人工肺研究初期に指摘された問題点が今日も続いており, それらは出血, 血栓症, デバイス感染, コスト, そして患者の生活の質の向上が挙げられ, 将来の主なアプローチは肺を修復, 回復, 交換, または再生することであるとしている<sup>9)</sup>。

新しい概念として, 半導体産業を中心とした工業分野の技術である *microfluidics* を応用した微細流路でのガス交換能の高性能化による長期補助, 体内移植の可能性のある生体模倣デバイスや, 細胞工学, 再生医療技術の進歩により機械代替を超えて肺そのものを作り上げる *biohybrid* 人工肺の研究も進んでおり, 移植可能で耐久性のあるデバイスの実現が求められている。

### 3. 最近の研究成果

2021年6月開催の66th American Society for Artificial Internal Organs annual conferenceの肺領域で注目される報告を挙げる。

ロチェスター工科大学のグループは工業分野から発展した *microfluidics* を応用した膜型肺の研究を行っている。*microfluidics* デバイスに関して血液損傷の可能性は研究されておらず, マイクロチャネル配列, ギャップやポートを変えた物理モデルでチャネル内に発生した流れによるせん断応力が赤血球損傷をどのように引き起こすか評価した。基本型と比較してギャップとポートを減少させたデバイスでは赤血球損傷が最も大きく, ヘリンボン型ではわずかな増加が観察された<sup>10)</sup>。

米国CardiacAssist社は自社の人工肺EOS<sup>®</sup>とTandemLung<sup>®</sup>のバンドルサイズ, ハウジング形状, 血液流路の違いによる圧損失, ガス交換能をモック回路で検討した。バンドルの設計が, 特定の臨床シナリオで人工肺を選択する際に考慮すべき性能のトレードオフにつながることを示した<sup>11)</sup>。同社は *veno-venous* ECMO デバイスの大動物 (平均85 kg仔ウシ) による長期耐久性試験の報告もしており, 最大8 l/分の流量を発生するLifeSPARC<sup>®</sup> 磁気ビボット遠心ポンプと血漿耐性ファイバーを使用し, 5 l/分で75 mmHg未満の圧力損失性能を持つTandemLung<sup>®</sup>人工肺で構成されたプライミング量375 mlのコンパクトな回路で14日間の試験を行った。ガス交換能・生化学・血液学的検査, 安楽死後に肉眼および組織病理学を評価した。各パラメータは実験全体を通しておおむね正常範囲内にとどまり, 14日間で許容できる信頼性と安全性を示した<sup>12)</sup>。

米国のAutonomous Reanimation and Evacuation ProgramのRobertsらは *extracorporeal life support* (ECLS) システムの *ex vivo* 血液適合性試験の標準化について検討した。同システムを使用したブタ血液循環モデルと生体ブタにおける6時間の実験結果は血小板凝集の傾向が有意に異なっており, *in vivo* 試験の重要性を強調している<sup>13)</sup>。

カーネギーメロン大学の研究グループは, 慢性肺疾患を対象としたECMOシステムで使用するために設計した小膜面積 (0.9 m<sup>2</sup>), 低プライミング量の新しいPulmonary Assist Device (PAD) のガス交換性能をウシ血液で評価した。各フロー条件で, CO<sub>2</sub>移動速度と人工肺出口酸素飽和度はブスター肺として機能するのに十分な性能を示した<sup>14)</sup>。

トマスジェファーソン大学のグループは *extracorporeal CO<sub>2</sub> removal* (ECCO<sub>2</sub>R) に関する, 20年間25件の研究 (826人) を対象としたSystematic Reviewを報告した。適応症例の大半は, 急性呼吸窮迫症候群 (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) および慢性閉塞性肺疾患 (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) であった。PaCO<sub>2</sub> は, 介入前の63.1 (95% CI : 55.6~70.7) mmHg から48.2 (95% CI : 41.5~54.9) mmHg に減少 ( $P < 0.01$ ), 院内死

亡率は30% (95% CI: 22~38%)であった。ポンプベースおよびポンプレスECCO<sub>2</sub>Rのサブグループ比較では、院内死亡率に有意差はなかった[27% (95% CI: 18~38%) vs. 36% (95% CI: 24~51%),  $P=0.26$ ]。この結果から効果的なCO<sub>2</sub>除去にもかかわらず、死亡率は高くECCO<sub>2</sub>Rアプローチに明確な利点がないと主張している<sup>15)</sup>。

次に2020年以降の人工肺関連論文の中で独創的な注目される研究を紹介する。千葉大学救急集中治療医学の高橋らは第54回日本人工臓器学会大会のYoshimi Memorial T.M.P. Grantを受賞したユニークな研究をすすめ、酸およびアルカリ注入、膜型肺、持続的血液透析濾過装置を含むExtracorporeal Lung and Renal Assist Device (ELRAD)を開発して、ブタ*in vivo*研究を実施した。酸塩基平衡を正常範囲内に維持しながら、低血流量でCO<sub>2</sub>を効率的に除去し、人工呼吸器の分時換気量を減らして肺保護が期待できることを示した<sup>16),17)</sup>。

Biohybrid人工肺研究ではハノーバー医科大学のPflaumらが内皮細胞をポリメチルペンテン (polymethylpentene, PMP) ガス交換膜に播種させ、保存培地上で内皮コロニー形成細胞 (endothelial colony forming cells, ECFC) の生着率を検討して、ガス交換膜上でのECFC単層の最大2週間の低温保存への応用の可能性を示した<sup>18)</sup>。同グループは、computational fluid dynamics (CFD) を用いて内皮化表面のせん断応力の分布や血流の不均一性評価も並行して行っている<sup>19)</sup>。

アーヘン工科大学のHellmanらが開発中である抗血栓性、抗炎症性の表面を備えた長期血液適合性のendothelialized oxygenator devices (EndOxy) は、ヒト臍帯静脈内皮細胞をRGD共役ポリジメチルシロキサン (RGD-conjugated polydimethylsiloxane, RGD-PDMS) 膜に播種させて作製している。動的条件下で内皮細胞のガス交換速度、細胞密度およびmicrofluidicsバイオリアクターによる壁せん断応力耐性を検討したところ、ガス交換速度は安定しており、細胞密度は増加して壁せん断応力の増加に抵抗していた。免疫細胞化学はCD31およびvon Willebrand因子が陽性であった。ガス交換膜の内皮化アプローチによる非血栓形成性と抗炎症性表面形成は、biohybrid人工肺の実現可能性を示している<sup>20)</sup>。

マサチューセッツ総合病院再生医療センターのKitanoらはドナー臓器不足と免疫抑制の合併症を克服するため、患者由来の細胞を用いたバイオエンジニアリング研究を進めている。ヒト由来の気道上皮細胞および臍帯静脈内皮細胞をブタ脱細胞化肺スキヤホールドに播種し、biohybrid人工肺を作製して同所移植の実現可能性と生体内機能を死

体肺を対照として評価した。移植片における内皮細胞および上皮細胞の生着は組織学的に確認され、灌流と換気が可能であったが、24時間後すべての移植片で肺動脈が血栓で閉塞しており、さらなる研究が必要である<sup>21)</sup>。また、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) を使用して患者固有の移植可能なサイズの肺を作製することも試みられている。ラットおよびブタの移植モデルでは血管系および気道の吻合が成功し、再灌流後にガス交換能が明らかになっているものの、血管床と遠位肺上皮が未成熟であるため長期的な機能維持は達成されていない<sup>22)</sup>。

Wearable人工肺は、覚醒した状態での管理やり取りを容易にすることにより予後を改善する可能性がある<sup>23)</sup>。長期の院外呼吸サポートを目的としてAmbulatory ECMOの研究も進められている。患者の活動レベルにより酸素消費量と代謝は変動するため、必要となるサポートレベルも大きく変化する。メリーランド大学のConwayらは、このような変化に自律して対応するautoregulatory ECMOシステム (AR-ECMO) を考案し、急性ヒツジモデルで概念実証を行った。AR-ECMOシステムは、通常のECMO回路とファジー論理制御アルゴリズムで血流量と吹送ガス流量を調整し、静脈酸素飽和度と人工肺排気ガスCO<sub>2</sub>濃度の2つの非侵襲的センサを利用して、さまざまな需要に対応できる構成である。人工呼吸器の停止やoff-on-offなどの条件下に4頭で6時間評価して、安定した血行動態と各パラメータ (SpO<sub>2</sub> = 96.3% ± 4.29, pH 7.44 ± 0.09, PCO<sub>2</sub> = 38.9 ± 9.9 mmHg, PO<sub>2</sub> = 237.9 ± 123.6 mmHg) を維持した<sup>24)</sup>。今後は長期の覚醒動物実験での評価が待たれる。

そのほかの新規システムの大動物実験としては、ピッツバーグ大学のOrizondoらがModular Extracorporeal Lung Assist System (ModELAS) を開発中で初期試験からのフィードバックとCFD (computational fluid dynamics) 分析による設計最適化をすすめ、覚醒ヒツジにおいて2.0~2.5 l/分の流量で30日程度の連続運転が可能との報告をしている<sup>25)</sup>。ルーヴェン大学とドイツEnmodes社では、受動的に圧力損失が可変する人工肺RAS-Q<sup>®</sup>の研究開発が進められている。RAS-Q<sup>®</sup>はシリコンチューブが人工肺内に組み込まれ、血液側圧力の増加に対して受動的にシリコンチューブの体積が減少することで圧力損失が変動する構造である。肺動脈脱血-左房送血で生体肺をバイパスして右心負荷を軽減すると同時に人工肺による呼吸補助が可能となる。肺動脈絞扼によるヒツジ肺高血圧モデルを用いた実験では、平均肺動脈圧/平均動脈圧比は正常に低下し、心拍出量は正常レベルに回復し得た<sup>26)</sup>。

#### 4. 本邦発の新しいデバイス

国立循環器病研究センター研究所人工臓器部は耐久性に優れた人工肺の開発を続けて製品化につなげ、新規超小型呼吸循環補助システムが実用段階に近づいている。世界最小クラスの超小型システムは、プレコネク回路、ポンプ駆動装置と計測機器を統合した専用ユニット〔W298×D205×H260 mm (設置面積595 mm<sup>2</sup>), 6.8 kg〕および酸素ボンベユニットで構成される。非臨床評価を終え、治療による有用性と安全性の評価が国内の複数の病院で始まり、数年のうちの市販化を計画している。先行の携帯性に優れたゲティンゲグループ・ジャパン社のCARDIOHELP®とともに、本邦での重症呼吸・循環不全治療に大きく寄与するものと思われる<sup>27),28)</sup>。

#### 5. 結語

新規性の高い人工臓器機器の研究開発は、基礎から臨床使用に至るまで相当の長期間を要する。先述の国立循環器病研究センターの超小型ECMOシステムの開発経過は30年にわたっており、筆者はその一部に関与していたため、間もなく市販化されることは大変感慨深い。臨床医はいま手元にあるデバイスを用いて治療にあたるが、患者管理の工夫だけでは克服できない事態にしばしば直面する。周辺技術や異業種からの新しい発想により画期的な機器が生み出されることもあるため、人工臓器研究者と臨床医がより近い関係であることが望ましい。近年の民間企業によるスピード感のある宇宙開発のように、優れた人工肺デバイスでいち早く治療ができるような研究推進を期待したい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

#### 文 献

- 1) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al: Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* **302**: 1888-95, 2009
- 2) Freed DH, Henzler D, White CW, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anaesth* **57**: 240-7, 2010
- 3) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al; Committee of Crisis Control, the Japanese Society of Respiratory Care Medicine and Committee of Pandemic H1N1 Surveillance, the Japanese Society of Intensive Care Medicine: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* **26**:

650-7, 2012

- 4) 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* **10**: 1071-8, 2020
- 5) The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Full COVID-19 Registry Dashboard. <https://www.elseo.org/Registry/FullCOVID-19RegistryDashboard.aspx> Accessed 1 Aug 2021
- 6) 中長期呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案) (2017年3月策定). 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. <https://www.pmda.go.jp/files/000221644.pdf> Accessed 1 Aug 2021
- 7) 体外式膜型人工肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO) による治療を必要とする重症呼吸不全患者に対する MJ-CP042-01 の臨床試験. 国立保健医療科学院臨床研究情報ポータルサイト. [https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jm?trial\\_id=JMA-IIA00327](https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jm?trial_id=JMA-IIA00327) Accessed 1 Aug 2021
- 8) Arens J, Grottke O, Haverich A, et al: Toward a Long-Term Artificial Lung. *ASAIO J* **66**: 847-54, 2020
- 9) Swol J, Shigemura N, Ichiba S, et al: Artificial lungs- -Where are we going with the lung replacement therapy? *Artif Organs* **44**: 1135-49, 2020
- 10) Imtiaz N, Mansouri M, Day SW: Experimental Measurements Of Blood Damage In Geometrical Variants Of Membrane Based Microfluidic Devices. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 59, 2021
- 11) Dacey C, Johnson G, Murawski P, et al: Effect Of Oxygenator Geometry On Performance Characteristics. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 59, 2021
- 12) Johnson G, Murawski P, Linehan M, et al: Evaluation Of The Lifesparc® Pump And Tandemlung® Oxygenator For 14 Days In A Calf Model. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 62, 2021
- 13) Roberts TR, Harea GT, Batchinsky AI: Comparison Of Ex Vivo Versus In Vivo Extracorporeal Circulation Models On Coagulation Outcomes. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 61, 2021
- 14) Roberts KG, Comber EM, Lee L, et al: *In Vitro* Gas Exchange Performance Of A Pulmonary Assist Device Designed To Support Chronic Lung Disease Patients. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 62, 2021
- 15) Yu TZ, Saxena A, Yost CC, et al: Utilization And Outcomes Of Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal: Systematic Review Meta-Analysis Of Pumpless And Pump-based Approaches. *ASAIO J* **67** (Suppl 2): 64, 2021
- 16) Takahashi N, Nakada TA, Sakai T, et al: A CO<sub>2</sub> removal system using extracorporeal lung and renal assist device with an acid and alkaline infusion. *J Artif Organs* **23**: 54-61, 2020
- 17) 高橋 希: Extracorporeal Lung and Renal Assist Device (ELRAD) の開発. *人工臓器* **46**: 30, 2017
- 18) Pflaum M, Merhej H, Peredo A, et al: Hypothermic preservation of endothelialized gas-exchange membranes. *Artif Organs* **44**: e552-65, 2020
- 19) Dipresa D, Kalozoumis P, Pflaum M, et al: Hemodynamic Assessment of Hollow-Fiber Membrane Oxygenators Using Computational Fluid Dynamics in Heterogeneous Membrane Models. *J Biomech Eng* **143**: 051010, 2021
- 20) Hellmann A, Klein S, Hesselmann F, et al: EndOxy:

- Mid-term stability and shear stress resistance of endothelial cells on PDMS gas exchange membranes. *Artif Organs* **44**: e419-33, 2020
- 21) Kitano K, Ohata K, Economopoulos KP, et al: Orthotopic Transplantation of Human Bioartificial Lung Grafts in a Porcine Model: A Feasibility Study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* S1043-0679 (21) 00118-0, 2021 [online ahead of print]
- 22) Ohata K, Ott HC: Human-scale lung regeneration based on decellularized matrix scaffolds as a biologic platform. *Surg Today* **50**: 633-43, 2020
- 23) 登 祐哉, 安樂真樹: 装着可能な人工肺 (wearable artificial lung) の開発と展望. *人工臓器* **49**: 138-41, 2020
- 24) Conway RG, Berk ZB, Zhang J, et al: Evaluation of an autoregulatory ECMO system for total respiratory support in an acute ovine model. *Artif Organs* **44**: 478-87, 2020
- 25) Orizondo RA, Omecinski KS, May AG, et al: Month-long Respiratory Support by a Wearable Pumping Artificial Lung in an Ovine Model. *Transplantation* **105**: 999-1007, 2021
- 26) Verbelen T, Halwes M, Meyns B: First in vivo assessment of RAS-Q technology as lung support device for pulmonary hypertension. *Int J Artif Organs* **44**: 243-50, 2021
- 27) 片桐伸将: 人工臓器 – 最近の進歩 人工肺. *人工臓器* **48**: 163-67, 2019
- 28) 超小型呼吸循環補助システム. 国立循環器病研究センター 研究所人工臓器部. [https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/artificial\\_organs/11-theme02.html](https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/artificial_organs/11-theme02.html) Accessed 1 Aug 2021