

人工肺—総説 2022

東京女子医科大学医学部臨床工学科

原 伸太郎, 市場 晋吾

Shintaro HARA, Shingo ICHIBA

1. 緒言

人工肺・体外式膜型人工肺 (ECMO) に関する研究は、2019年末の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックにより、それ以前とは比べものにならないくらい基礎研究者にまで浸透した。詳細については割愛するが、Google Trendsなどで「ECMO」や「人工肺」といったキーワードで検索すると、その注目度の著しさがわかる。また、令和4年度の診療報酬改定では、特定集中治療室等における重症患者対応体制の強化に係る評価に「人工呼吸器およびECMOを用いた重症患者についての院内院外研修」と重症患者対応体制強化加算として、新規に3日以内で750点、4~7日以内で500点、8~14日以内で300点の加算や、ECMOを用いた診療等に係る評価の見直しとして、体外式膜型人工肺 (1日につき) で初日3,0150点、2日目以降が3,000点、ECMOの治療に係る評価の新設として体外式膜型人工肺管理料 (1日につき) で7日目までが4,500点、8~14日までが4,000点、15日以降が3,000点と、急性呼吸不全あるいは慢性呼吸不全に関する呼吸管理については点数が加算された。それに伴い専従の常勤看護師1名以上、専従の常勤臨床工学技士1名以上、看護師2名以上といった条件が求められており、救急対応できるICU評価に対する厚生労働省の注目度がよくわかる¹⁾。

今後、これら診療加算があることにより各病院の救急・集中治療部門が拡充され、呼吸不全患者に対する治療が手厚くなると考えられる一方で、これらの点数が不足あるいは

過剰な環境にあるかを現場目線で評価していく必要がある。

2. 近年の研究開発環境 (基礎)

2020年から諸外国あるいは本邦でも、ワクチンのみならず、新興感染症に関しては補正予算を構築した上での基礎研究に向けた助成金が多く配賦されたことで、昨年末からそれらの成果をまとめた論文が多くの分野で増加傾向にある。特に抗血栓材料については、米国化学学会誌でも総説としてフォーカスされている²⁾。今後は世界的な潮流として、中長期的な補助を目的とした人工肺開発と臨床応用が進み、ヘパリンコーティングやMPC (2-methacryloyloxyethyl 1 phosphorylcholine) ポリマーなどの従来のコーティング材料のみならず、次世代型の抗血栓性材料の開発も続々と報告されると考えられる。

Alyssaらの研究では、血管内皮における抗凝固作用を発揮する一酸化窒素 (NO) を投与するのではなく、生体内で触媒として作用できるコーティング材料として銅系有機金属骨格、 $H_3[(Cu_4Cl)_3(BTTr)_8-(H_2O)_{12}]-72H_2O$ ($H_3BTTr = 1,3,5$ -tris (1H-1,2,3-triazole-5-yl) benzene) (CuBTTr) をTYGON® (サンゴバン) チューブに表面修飾する方法を開発し、72時間の生理食塩液下でのせん断応力曝露耐久試験と6時間の血液接触試験での結果を報告した³⁾。

Terynらも、NOフラックスとヘパリンコーティングを複合したコーティング材料の開発について報告した。しかし、コーティング材料が血液側に溶出されているという懸念もあることから、「今後は基材との表面修飾方法および安定性が重要になってくる」と述べている⁴⁾。

Murakamiらの研究では、ポリマーにおける固定水、中間水、自由水のうち、中間水に着目した血液適合性の解明について報告されている⁵⁾。

東京大学大学院工学系研究科高井研究室のKozukaらの研

■ 著者連絡先

東京女子医科大学医学部臨床工学科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)
E-mail. hara.shintaro@twmu.ac.jp

究では3つの構成からなる架橋型MPCポリマーを用いて、修飾したシリコン上の抗血栓材料に対して、ペプチドを追加修飾することで抗菌性を付与することに成功した⁵⁾。

基礎研究や臨床現場においても、抗血栓材料が修飾されていても抗凝固管理や血液流速の停滞などに起因して、血栓が人工肺にできていたことも多く経験する。Fabianらの研究は、抗血栓性材料ではなく血栓線溶に着目し、tPA(組織プラスミノゲン活性化因子)を利用し自己制御的に線溶を促すポリマーブラシ型のコーティング材料を開発した⁶⁾。このコーティングは常に線溶するわけではなく、必要に応じてactivatedされるフィードバック性を有するコーティングであるため、抗血栓材料とブロックポリマーなどで複合的にコーティングできれば非常に効果的であると考えられる。

また、抗血栓材料のコーティングには抗血栓材料としての性能も大切な一方で、被修飾材料(中空糸材料であるシリコン、ポリプロピレンやポリメチルペンテンなど)との相性も大事である。Yiwenらはそれら既存の材料に次ぐ材料として、poly(sodium 4-styrenesulfonate)と架橋型poly(vinyl alcohol)からなる新しい薄膜複合(TFC)膜に関する報告をした。ヒト全血を用いた28日間の試験についても長期的な抗凝固性能を発揮し、酸素、二酸化炭素、窒素のガス透過測定についても良好であった⁷⁾。またECCO₂R(extracorporeal CO₂ removal)においては二酸化炭素除去が重要なパラメータとなるが、Dandanらの研究では化学気相成長(CVD)を利用したナノポーラスグラフェンの製造で、これまでの高分子材料より高い二酸化炭素の透過性が報告された⁸⁾。

また、以前から開発が進められている、中空糸に代わるガス交換デバイスとなりうるマイクロ流路を用いた人工肺に関しても、何例か報告された^{9),10)}。マイクロ流路は薬理現象や再生医療、Organ-on-chip(動物実験代替デバイス)などで用いられるデバイスだが、Vedulaらは、均質膜型人工肺と同様の材料である紫外線硬化型液状シリコンゴム(PDMS)製のマイクロ流路を複数重ねることで、マイクロ流路の流路抵抗を軽減させた人工肺に関する報告を行った¹¹⁾。この研究では、血液を用いたガス透過性に関する性能までの評価となったが、最大流量は8層積み重ねたデバイスで480 ml/minまでの流量を達成している。これは、一般的なECMOで使用される流量値よりもかなり低い。「今後は動物実験に対しても実施していく」と述べられていることから、より積層枚数を重ねて圧力損失を低減させたデバイスに関する報告が期待される。

Mohammadhosseinらは、低体重新生児をターゲットに

したマイクロ流路からなる人工胎盤型新生児肺補助デバイス(LAD)で、新生児を模擬した子ブタを用いて循環補助を行ったと報告した¹²⁾。これは、現在のマイクロ流路の設計手法に基づいて作製した、PDMS製マイクロ流路からなる人工肺と人工呼吸器を併用した形での動物実験に関するデータである。マイクロ流路に関しては、これまでの研究の経緯も含めて単層レベルで最適化などが行われていたが、本研究のように動物実験まで実施した報告は少ない¹³⁾。今後、中長期的な人工肺デバイスの開発へと舵を切る際に、既存の人工肺と同様に圧力損失、流量そしてガス交換性能といった問題点の解決と抗凝固療法などの管理に関して、どれだけ既存の中空糸膜型人工肺を超えられるかが、研究発展のカギとなる。Allaらは、ここ10年のマイクロ流路の製造技術からも毛細血管程度の寸法の流路が作製できる点に触れつつも、新生児のような血流量の少ない人工肺としての活路は可能であったが、成人用の人工肺は中空糸膜型人工肺の性能には遠く及ばない点について言及し、マイクロ流路の流路や膜厚などにフォーカスを当てて酸素伝達効率の点に着目した改善策を報告している¹⁴⁾。本研究が進展すれば、中空糸を超えるマイクロ流路型人工肺の開発が期待される。

その一方、中空糸構造でさらなるガス交換を目指すモデルも報告されている。Fleixらは、人工肺の性能向上についてはガス移動に際して拡散抵抗に伴う境界層が問題であるとして、3次元構造空気圧監視システム(TPMS)を有する新規膜構造について提案した¹⁵⁾。鋳造によって得られた3種類のTPMSモジュールはすべてシリコンで構成され、膜厚は800 μmである。それらの構造体については、比較対象である中空糸と比べて26.0~69.8%程度、酸素移動速度が速いことを確認した。これまでマイクロの人工肺構造体としての乱流ではなく、マクロ構造体としてのガス交換に着目した本研究は、多孔質(非対称膜)、均質膜、複合膜につながる膜構造として、今後、臨床応用が期待される。

3. 近年の研究開発環境(動物実験, 臨床)

臨床関連については、人工肺やECMOを使用したCOVID-19の臨床現場からのフィードバックが多い。Michalらの研究では、retrospectiveに短期周術期ECMO治療を受けた肺移植患者の血液試料に関する抗凝固検査とフォン・ウィブラント因子(VWF)の解析結果が報告された¹⁶⁾。しかし、肺移植の実働的な問題により夜間での計測なども多く含まれており、専門スタッフ不在での計測も多かったことから、検査の精度や信頼性については疑問とすべき点が多いと著者らが述べている。COVID-19におけるECMO装着時の生存率などの評価について、Barbaroらより2020年より続く形

で、ECMO治療による有効性についての評価が更新されている¹⁷⁾。また、Tomらは、COVID-19でも話題になったサイトカインについて、酸素化前後の血液を96時間にわたり観察した¹⁸⁾。その結果、輸血などの処置に関係なく、サイトカインは測定期間において上昇し続けていることが確認された。しかし、IL (interleukin)-12p70に関しては、3日目の酸素投与時に有意に低下しており、その臨床的な意義についてはまだ不明である。

また、ECMOに関しては、デバイス機能の向上も必要である一方で、それを管理・運用する院内システムも非常に重要である。Nagaokaらのグループは、COVID-19患者の急増を受けて構築したlow volume ECMOセンターでのECMO管理について、小規模でも管理体制の構築が必要であることについて報告した¹⁹⁾。ほかにも、肺移植においては心臓移植と異なり、適応に関してECMO装着の状況はlung allocation score (LAS) には明示的に考慮されていない。DavidらはUnited Network for Organ Sharing (UNOS) のデータベースを用いて後ろ向きコホート研究を行い、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のECMO装着患者は他の肺移植適応患者とは異なり、移植率が低いことを報告した²⁰⁾。補助人工心臓のような2年間使用可能なデバイスがないことも一因ではあるが、ある程度頻回な交換が必要な現状であれば、交換の容易なwearable人工肺というのも選択肢の一つとなりうる²¹⁾。過去に本邦から報告された論文でもwearable人工肺に関する研究は実施されており²²⁾、そこから抗血栓材料やデバイス設計などで多くの知識が蓄えられている。心臓外科医と同様、呼吸器外科医と集中治療医を中心とした肺移植へのブリッジデバイスとしての人工肺・ECMOに関するさらなる研究報告が期待される。

4. 結語

人工臓器、特に人工肺に関する研究では、デバイスを設計できる機械工学者、ガス交換材料や抗血栓材料などを選択できる材料系研究者、動物実験や臨床試験を主導する研究医が相互的に時間をかけて開発する必要がある。また、それらを実施できるインフラとしての実験施設や最終的に商品化・保険償還をサポートできる企業が早期段階でサポートすることで、短期的な予算での浮沈に伴わない研究開発体制を構築できる。さらに実用化の段階では、それを管理する看護師や臨床工学技士、薬剤師などの医療従事者の意見も必要となり、移植へのブリッジであれば、それを加味したシステムづくりと医学・工学・薬学のみならず、倫理や法律との連携も必要である。しかし、それらをすべて統括した研究グループをつくと巨大なグループとな

り、またそれを統括する代表の多岐にわたる業務で圧迫されてしまうだろう。諸外国と比べて開発スチームの長い本邦の医療機器開発において、本当の意味でのマイルストーンとなるべき研究開発プロトコルがあれば、スピード感のある開発になると考えられる。医療機器の貿易赤字を改善するためにも、AMEDにはより実態に沿ったサポートを期待したい。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 厚生労働省：令和4年度診療報酬改定の概要。令和4年3月4日版。2022 <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000960417.pdf> Accessed 17 Nov 2022
- 2) Zhang M, Pauls JP, Bartnikowski N, et al: Anti-thrombogenic Surface Coatings for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Narrative Review. *ACS Biomater Sci Eng* **7**: 4402-19, 2021
- 3) Melvin AC, Wick TV, Zang Y, et al: Development and Blood Compatibility of a Stable and Bioactive Metal-Organic Framework Composite Coating for Blood-Circulation Tubing. *ACS Biomater Sci Eng* **8**: 3438-49, 2022
- 4) Roberts TR, Garren MRS, Wilson SN, et al: Development and In Vitro Whole Blood Hemocompatibility Screening of Endothelium-Mimetic Multifunctional Coatings. *ACS Appl Bio Mater* **5**: 2212-23, 2022
- 5) Murakami D, Yamazoe K, Nishimura SN, et al: Hydration Mechanism in Blood-Compatible Polymers Undergoing Phase Separation. *Langmuir* **38**: 1090-8, 2022
- 6) Obstals F, Witzdam L, Garay-Sarmiento M, et al: Improving Hemocompatibility: How Can Smart Surfaces Direct Blood To Fight against Thrombi. *ACS Appl Mater Interfaces* **13**: 11696-707, 2021
- 7) Yiwen W, Yang L, Qiu H, et al: A novel poly (4-methyl-1-pentene)/polypropylene (PMP/PP) thin film composite (TFC) artificial lung membrane for enhanced gas transport and excellent hemo-compatibility *Journal of Membrane Science* **e649**: 120359, 2022
- 8) Hou D, Zhang S, Chen X, et al: Decimeter-Scale Atomically Thin Graphene Membranes for Gas-Liquid Separation. *ACS Appl Mater Interfaces* **13**: 10328-35, 2021
- 9) Marco Lindner, Georg Bauer：ヒト iPS 細胞技術の実用化に向けたマイクロ流路デバイス。日薬理誌 **149**: 115-8, 2017
- 10) 木村啓志：マイクロフルイディクスを利用した Microphysiological System (MPS)。Drug Delivery System **34**: 243-8, 2019
- 11) Vedula EM, Isenberg BC, Santos J, et al: Multilayer Scaling of a Biomimetic Microfluidic Oxygenator. *ASAIO J* **68**: 1312-9, 2022
- 12) Dabaghi M, Rochow N, Saraei N, et al: A Pumpless Microfluidic Neonatal Lung Assist Device for Support of Preterm Neonates in Respiratory Distress. *Adv Sci (Weinh)* **7**: 2001860, 2020
- 13) Thompson AJ, Ma LJ, Plegue TJ, et al: Design Analysis and Optimization of a Single-Layer PDMS Microfluidic Artificial Lung. *IEEE Trans Biomed Eng* **66**: 1082-93, 2019

- 14) Gimbel AA, Hsiao JC, Kim ES, et al: A high gas transfer efficiency microfluidic oxygenator for extracorporeal respiratory assist applications in critical care medicine. *Artif Organs* **45**: E247-E264, 2021
- 15) Felix H, Nils S, Patrick B, et al: J Jutta A Structure-dependent gas transfer performance of 3D-membranes for artificial membrane lungs *Journal of Membrane Science* **634**, 15: 119371, 2021
- 16) Garaj M, Durila M, Vajter J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation seems to induce impairment of primary hemostasis pathology as measured by a Multiplate analyzer: An observational retrospective study. *Artif Organs* **46**: 899-907, 2022
- 17) Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al; Extracorporeal Life Support Organization: Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet* **398**: 1230-38, 2021
- 18) Liu T, Amos SH, Ganga AL, et al: Evaluation of cytokine response to extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* **46**: 146-54, 2022
- 19) Nagaoka E, Arai H, Ugawa T, et al: Efficacy of multidisciplinary team approach with extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 in a low volume ECMO center. *Artif Organs* **45**: 1061-7, 2021
- 20) Furfaro D, Rosenzweig EB, Shah L, et al: Lung transplantation disparities based on diagnosis for patients bridging to transplant on extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transplant* **40**: 1641-8, 2021
- 21) 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
- 22) 舟久保昭夫, 内田英司, 樽田佳章, 他: 装着を目的とした呼吸補助システムの開発. *エル・エス・ティ学会誌* **1** (Suppl) : 138-41, 1986