

## 人工肺

\*<sup>1</sup>国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院救命救急センター,

\*<sup>2</sup>国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院臨床工学室

植村 樹\*<sup>1</sup>, 小川 竜徳\*<sup>2</sup>

Tatsuki UEMURA, Tatsunori OGAWA

### 1. はじめに

人工肺を利用した人工心肺装置は、1953年にGibbonにより初めて心臓外科手術で臨床使用された。人工肺は70年の歳月を経て、形状や素材、用途も様々な発展を遂げている。近年では、中空糸膜の抗血栓性コーティング、低充填量化が施され、高性能な人工肺が主流となっている。これらにより心臓血管外科領域の人工心肺装置を使用した手術では、安全かつ安定した人工心肺管理が可能となっている。

また、集中治療領域では体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) が、従来の治療で管理が困難であった呼吸不全・循環不全に対して実施されている。2020年から始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行に伴い、本邦ではECMOの存在が世間に知られることとなったが、海外でも同様の傾向が見られ<sup>1)</sup>、全世界的にECMOの存在が広く知れわたり注目されることとなった。COVID-19に対して実施されたECMOについての報告もされてきており、ここではCOVID-19に特有な問題点も含め、人工肺 (oxygenator) について、歴史、現状、今後の展望について紹介していきたい。

### 2. 人工肺の歴史

人工肺には、様々なタイプ (フィルム型、気泡型、膜型など) が存在し、年代とともに発展を遂げてきた。現在、臨床において多く実用されている人工肺は膜型人工肺である

が、人工肺を構成する中空糸膜の構造も時代とともに改良が重ねられ、第1世代 (均質膜)、第2世代 (多孔質膜)、第3世代 (複合膜、特殊多孔質膜) と高性能化が図られてきた<sup>2)</sup>。中空糸膜は1980年代の本邦において盛んに研究・開発がされ、シリコン均質膜で問題点となっていたガス交換能を向上させたポリプロピレン多孔質膜が登場した。このポリプロピレン多孔質膜は、現在も心臓血管外科手術時に人工心肺装置の人工肺として使用されている。ただし、ポリプロピレン多孔質膜では、長期間使用時に細孔を通じて血漿成分が漏れ出す血漿漏出 (plasma leakage) が発生する。この現象の対策として、特殊ポリオレフィンであるポリメチルペンテン膜 (非対称膜) やポリプロピレン膜にシリコン薄膜を組み合わせた中空糸膜 (複合膜) が登場した。これらの中空糸膜で構成された人工肺により、長期間安定したガス交換が可能となり、人工肺使用期間が長期化するECMOにおいて実用されている。また、当初は中空糸膜内腔に血液が灌流し外部に吹送ガス (sweep gas) が流れる内部灌流方式であったが、1980年代後半に、中空糸膜内腔にsweep gasが通過し外側に血液が灌流するという、現在主流の外部灌流式が開発された<sup>3)</sup>。これにより、人工肺前後での血液の圧力損失が改善され、ケーシングや血流を工夫することによりガス交換能が向上してきた。

安定した人工肺の性能を長期間保つという意味では、抗血栓性も人工肺になくてはならない要件である。血液が生体外の異物に接触すると凝固系、線溶系、血小板などが活性化され、血栓形成へとつながる。そのため、人工肺では生物由来のヘパリンや非生物由来の高分子ポリマーなどで抗血栓性コーティングが施されている (ノンコーティングの製品も存在する)。加えて、症例に応じた抗凝固薬 (ヘパリン、メシル酸ナファモスタット、アルガトロバンなど)

#### ■ 著者連絡先

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院救命救急センター

(〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1)

E-mail. tuemura@hosp.ncmg.go.jp

を体外循環使用時に投与し、血液凝固管理を行う。1990年代以降に多く使用されているヘパリンコーティングには、持続性に優れるがやや抗血栓性に劣る共有結合型と、ヘパリンが溶出されることにより抗血栓性に優れるが残存性の低いイオン結合型とがあり、それぞれ特性が異なっている。2000年代になると各人工肺製造メーカーで非生物由来の高分子ポリマーコーティングが開発された。このコーティングは、ヘパリンコーティングと比べて遜色ない結果が報告され、現在では臨床で多く使用されている<sup>4)</sup>。

### 3. 現状について

様々な改良が重ねられ性能が向上している人工肺だが、現状では本邦の薬事承認上における使用期間の多くは、最大で6時間である。この使用期間は、心臓血管外科手術時に使用する際には概ね問題にならないが、集中治療領域にてECMO管理をする上では人工肺を6時間ごとに交換するのは現実的ではなく、使用期間を大幅に超えて使用せざるを得ない。特に、呼吸補助のために行われるveno-venous ECMOは、一般に長期にわたる管理が必要なが多い。2009年に報告されたCESAR trialでは、ECMO管理日数の中央値は9.0日であり<sup>5)</sup>、COVID-19に対してECMO管理を行ったELSO Registryの当初の報告では、ECMO管理日数の中央値は13.9日であった<sup>6)</sup>。これは本邦の薬事承認上とは大きな乖離がある。

人工肺の中長期使用時に临床上懸念される特有の現象としては、人工肺のガス交換能低下と血液凝固がある。人工肺のガス交換能低下は、人工肺の結露(いわゆるwet lung)や血漿漏出により生じる。結露は、人工肺を構成する中空糸膜の血液相から気相へ水蒸気が移動し、sweep gasにより冷却され、結露水となり中空糸膜内腔のガス流路を閉塞することによって生じ、ガス交換能低下の原因となる(図1)。血漿漏出は、時間経過による膜の劣化や損傷などにより血液相から気相へ血漿が漏出し、中空糸膜内腔のガス流路を閉塞させ、ガス交換能を低下させることになる。これらの対策としては、sweep gasを一時的に高流量とし、閉塞している液体成分を除去すること(gas flash)<sup>7)</sup>や、血漿漏出には効果がないものの、人工肺を温めることにより温度差を減らして結露水が生じにくい環境にするなどの方法があるが、構造的な根本解決には至っていない。

血液凝固管理において、各メーカーの人工肺では抗血栓性コーティングが施されているが、血栓予防のため抗凝固薬を適宜投与する必要がある。人工心肺使用時は、人工材料や空気との接触が多くなり、各活性化反応が亢進するため、抗凝固管理の指標となる活性化凝固時間(activated clotting time,

ACT)を400~480秒と高値に保つ必要がある<sup>8)</sup>。ECMOでは全身の抗凝固、血小板減少、血小板機能障害などの理由により、出血が発生するため、特に適切な管理を求められる。そのため、ACTやAPTT(activated partial thromboplastin time)などで正常値の1.4~1.5倍程度の延長を目安に凝固管理を行うものの、実際には出血と凝血と相反した現象とが同時多発的に起こり、しばしば管理が困難となる<sup>9)</sup>。したがって、ACT、APTTのみならずFDP(fibrin degradation products)、D-dimer、ATⅢ(antithrombinⅢ)、フィブリノーゲンなどの項目も確認し、必要に応じて適宜凝固因子の補充を行うなどの対応が重要である<sup>10)</sup>。また近年では、血液粘弾性検査(viscoelastic testing, VET)を用いて血液凝固管理を行うことの有用性についても報告がされている。

人工肺の中長期使用に関しては、このように臨床的に様々な課題があるが、人工肺を含む回路の中長期使用に関する臨床試験も実施されている。補助循環システムHLS Set Advanced-LT(GETINGE社)について、ECMOを要する重症呼吸不全患者20例を対象に回路の中長期使用について検討したところ、その平均使用日数は15.13日であり、14日目までの不具合に伴う交換は9.1%であるという結果<sup>11)</sup>であった。同システムは2022年12月に本邦で薬事承認上初めてとなる14日間の中長期使用が認められ、保険収載された。また、本邦でも小型で長期使用できるECMO回路の研究がされており<sup>12)</sup>、臨床応用が期待される。

一方、ウイルス血症を来たしうる感染症に対して人工肺を使用する際には、ウイルスが血液中から中空糸膜を通じ外界へ漏出する可能性が懸念されており、医療者への感染管理の点からも注目されている。実際、COVID-19に対してシリコンコートポリプロピレン(PPP)膜から構成される人工肺を使用した際にSARS-CoV-2 ribonucleic acid(RNA)がガス排出ポートから検出されたとの報告があり<sup>13)</sup>、人工肺にカバーをかけるなどの対策が有効ではないかと考えられている。ポリメチルペンテン(PMP)膜から構成される人工肺からはSARS-CoV-2は漏出しないとの報告<sup>14)</sup>もあるが、ウイルス血症の症例ではないもののECMO管理中にPMP膜から血漿漏出した報告<sup>15)</sup>もあり、理論上も人工肺を構成する中空糸膜を通過し、血液中から外界にSARS-CoV-2が漏出する危険性があることが示されている<sup>16)</sup>。COVID-19のようなウイルスによる重症新興呼吸器感染症では呼吸ECMOの役割が大きく、今後ウイルスの漏出に対して抵抗性の強い人工肺の開発が望まれる。

### 4. 今後の展望

本邦では薬事承認を未取得であるが、海外では様々な人

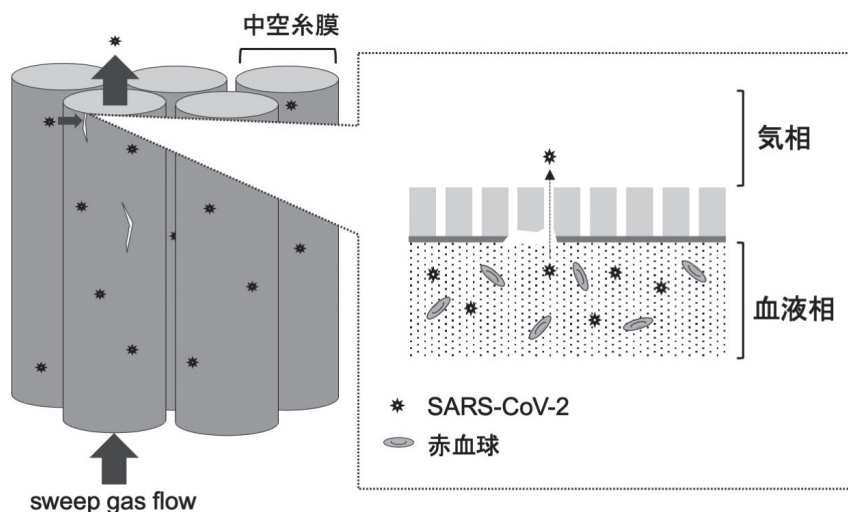


図1 SARS-CoV-2が血液中から外界に漏出するイメージ

工肺・回路が存在する。CO<sub>2</sub>除去 (extracorporeal CO<sub>2</sub> removal, ECCO<sub>2</sub>-R) を目的としたHEMOLUNG® (ALung Technologies社), 人工肺と遠心ポンプが合体した小型なOXY-1 System™ (ABIOMED社), 圧力や温度などのデータマネージメントの合理化がされたNautilus™ Smart ECMO Module (Medtronic社) などが実用化されている。

本邦においても, 国立循環病研究センター人工臓器部を中心とした研究グループが, 小型化, 搬送可能かつ抗血栓性に優れた耐久性のある次世代型心肺補助システムの開発に成功しており<sup>12)</sup>, 早期の実用化が望まれる。COVID-19については, 現時点で重症患者数の減少によりECMO使用数は減ってきたが, 次なる重症新興呼吸器感染症への備えは危機管理として重要であり, 重症患者へ安定してガス交換ができ中長期使用できる人工肺の開発・検証が望まれる。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Aleman R, Patel S, Frieder JS, et al: GoogleTrends as a patient therapeutic education resource on extracorporeal life support: What do patients want to know?. *J Card Surg* **37**: 2000-5, 2022
- 2) Fukuda M: Evolutions of extracorporeal membrane oxygenator (ECMO): perspectives for advanced hollow fiber membrane. *J Artif Organs* : 1-6, 2023
- 3) 名取 宏, 宮本 晃, 北村信三, 他: 外部灌流式中空糸型人工肺の開発. *人工臓器* **5**: 1080-3, 1986
- 4) Tanaka M, Motomura T, Kawada M, et al: Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA)--relationship between protein adsorption and platelet adhesion on PMEA surface. *Biomaterials* **21**: 1471-81, 2000
- 5) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR trial collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal

membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **374**: 1351-63, 2009

- 6) 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* **396**: 1071-8, 2020
- 7) Tojo K, Fujii M, Kinoshita H, et al: Experimental examination of the oxygenator gas flash. *Japanese Journal of Extra-Corporeal Technology* **41**: 1-10, 2014
- 8) Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, et al: STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* **50**: 5-18, 2018
- 9) Kumar G, Maskey A: Anticoagulation in ECMO patients: an overview. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* **37** (Suppl 2): 241-7, 2021
- 10) McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al: 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J* **68**: 303-10, 2022
- 11) ゲティンゲグループ・ジャパン株式会社: 補助循環システム HLS SET Advanced-LT 添付文書 (第1版). 2023
- 12) Akiyama D, Katagiri N, Mizuno T, et al: Preclinical biocompatibility study of ultra-compact durable ECMO system in chronic animal experiments for 2 weeks. *J Artif Organs* **23**: 335-41, 2020
- 13) Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, et al: SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *ASAIO J* **67**: 511-6, 2021
- 14) Dres M, Burrell S, Boutolleau D, et al: SARS-CoV-2 Does Not Spread Through Extracorporeal Membrane Oxygenation or Dialysis Membranes. *Am J Respir Crit Care Med* **202**: 458-60, 2020
- 15) Kida Y, Ohshimo S, Kyo M, et al: Rapid-onset plasma leakage of extracorporeal oxygenation membranes possibly due to hyperbilirubinemia. *J Artif Organs* **21**: 475-8, 2018
- 16) Fukuda M, Furuya T, Sadano K, et al: Electron Microscopic Confirmation of Anisotropic Pore Characteristics for ECMO Membranes Theoretically Validating the Risk of SARS-CoV-2 Permeation. *Membranes (Basel)* **11**: 529, 2021