

小児患者を対象としたECMO装置の開発課題

国立循環器病研究センター研究所人工臓器部

築谷 朋典

Tomonori TSUKIYA

1. はじめに

主に、遠心ポンプと膜型人工肺により呼吸および循環補助を行う extracorporeal membrane oxygenator (ECMO) は、1972年に成人患者の外傷後呼吸不全の治療で初めて報告され¹⁾、現在に至るまで徐々にその適用数が増加した結果、世界中で年間2万件弱使用されるに至っている²⁾。このような使用数の増加の背景には、遠心ポンプや膜型人工肺の性能が改良されたことや、高い耐久性を持つ抗血栓性コーティングなどの技術進歩が大きく貢献している。

一方でECMOシステムには、小児・乳幼児患者への適用を制限する場合が少なからず存在する。装置に関わる技術的側面に限定してその理由を大別すると、成人用システムにも共通した耐久性・安全性に関するものと、小児・乳幼児患者特有の事情に関するものに大別される。

本稿では、ECMOの重要な構成要素である遠心ポンプと膜型人工肺を対象にして、ECMOとして安全に使用するための課題とその技術的進化について概説し、小児・乳幼児患者を対象に開発されているシステムの現況について述べる。

2. ECMOの長期間使用を可能にした技術的進歩

1) 遠心ポンプ

ECMOに使用される遠心ポンプの発展についてはすでにJ Artif Organs誌³⁾にて解説を行ったので、ここでは概略にとどめる。ECMOに用いられる血液ポンプとして、ローラーポンプと遠心ポンプが使用されている。ローラーポン

プは容積型であり定量性に優れるため、血行動態の変化によらず一定の流量を送血できるという長所がある。一方で、閉塞時に回路破裂の危険性があることや長期使用に適していないことなどの理由により、ECMOの血液ポンプとして使用される頻度は低下傾向であり、成人ではほとんど使用例がない状況である。

遠心ポンプは羽根車を高速回転させることで液体を送る原理であり、一定の回転数で運転された場合は回路抵抗により流量が変化するため閉塞時の回路破裂は起こらない。高速で回転する羽根車による血液損傷が懸念されたが、問題を克服した遠心ポンプが開心術用人工心肺の血液ポンプとして実用化され、後にECMOにも応用されるようになった。高速で回転する羽根車の姿勢を安定化させる機械要素を軸受(ベアリング)と呼ぶが、血液用の遠心ポンプの進化はこの軸受の技術により説明することができる。

①第一世代：軸シールを有する転がり軸受型

初期の遠心ポンプでは、ポンプヘッド内で回転軸が転がり軸受によって支持され、羽根車の回転は外部から永久磁石により駆動されていた。この転がり軸受へ血液が侵入するのを防止するために「軸シール」というゴム製の部品を使用していたが、軸シール部は周辺の発熱や血流うっ滞により血栓好発部位となり、数日程度での交換を余儀なくされていた。

②第二世代：ピボット軸受を用いたシールレス型

この問題を解決する技術として、回転軸の先端を超高分子量ポリエチレンなどの低摩擦材料に押し当て、コマのように回転中心を固定することで、羽根車の姿勢を支持するピボット軸受方式のポンプが出現し、耐久性が大幅に向上した。これらのポンプには、ピボット軸受が1か所のタイプ[「ヨストラロータフロー遠心ポンプ」(Getinge)、「メラ遠心ポンプNSH-R」(泉工医科工業)、「JMSミクスフロー

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター研究所
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1)
E-mail. tsukiya@ncvc.go.jp

MP」(ジェイ・エム・エス))と、2か所のタイプ[「アフィニティCP遠心ポンプ」(Medtronic),「キャピオックス遠心ポンプSL」(テルモ)]が存在する。これらのポンプを用いたECMOシステムの耐久性については、数週間程度であれば連続使用でき、たとえばV-V(veno-venous)ECMOを装着した患者のECMO使用期間に関する報告によれば、約30%の患者が21日以上呼吸補助を受けたとされている⁴⁾。

③第三世代：非接触軸受型

しかしながら、ピボット軸受にも回転軸とケーシングの間に機械的接触が存在し、摩擦熱による変性や血液のうっ滞などに起因する血栓が形成されるため、ポンプの回転を妨げるか、飛散して下流の膜型人工肺を閉塞することにより交換を必要とする場合がある。この問題解決のために、非接触で羽根車を支持する軸受方式を採用したポンプが開発されている。羽根車とケーシングとの隙間をあえて狭くすることにより、回転中に隙間内で発生する圧力を利用して接触を防止する動圧軸受を持つタイプ[「バイオフィロート遠心ポンプ」(ニプロ)]や、電磁石により羽根車を浮上させる磁気軸受を持つタイプ[「CentriMag™」(Abbott), 日本未販売])が存在する。

2) 膜型人工肺

膜型人工肺についても多くのすぐれた解説記事(例えば文献5, 6)があるので、概略のみ示す。膜型人工肺は細径化された中空糸膜を密に配置し、膜内部に酸素ガスを外部から供給することにより、膜外部を通過する血液との間で拡散することで酸素および二酸化炭素の交換を行う装置である。かつては、比較的ガス透過性の高い材料であるシリコンの均質中空糸膜が使用されていたが、ガスの移動抵抗が高いという欠点があった。その後、実用化されたポリメチルペンテン(polymethylpenten, PMP)製の多孔質中空糸膜は、ガス交換能に優れていた。さらに、血液接触面に緻密層を配置した非対称膜やシリコン薄膜をカバーした複合膜を用いた膜型人工肺は、長期間の使用においてもプラズマリークが少ないという利点を有しており、多くのECMOシステムに採用されている。

また、小児患者用の膜型人工肺に求められる仕様として低い充填体積が挙げられるが、国内で使用可能な膜型人工肺のうち、小児患者を対象としたサイズ展開を行っているものは、「Quadrox-i」(Getinge),「Biocube」(ニプロ),「オキシア」(ジェイ・エム・エス)などである。成人用の膜型人工肺の膜表面積はおおよそ1.5~2.5 m²の範囲内であるが、小児用では0.5 m²以下の製品も存在し、充填体積は50 ml以下を実現している。

3. 小児患者用ECMOとして運用した場合の技術的問題点

1) 遠心ポンプ

小児患者用ECMOにおいて遠心ポンプに関する最も大きい問題点は、流量が極めて低いことである。産業用として100年以上の歴史を持つ遠心ポンプの設計法はほぼ確立しており、原則的には要求される流量、揚程(=出入口の圧力差)に基づいて羽根車の諸元が決定される。理想的には、ポンプ内部を流れる液体はすべて羽根に沿って流れ、羽根車を出てからポンプ出口に至る間に流路面積が拡大することで流速が下がり、速度エネルギーを圧力エネルギーに変換する。実際には、液体の摩擦により完全に羽根に沿って流れることはなく、壁からはがれるように流れる剥離や、内部での渦によりエネルギーを損失する。この損失が最も小さくなり、高い効率が得られる運転条件を最高効率点と呼び、ここから流量が増えても減ってもポンプ内の損失が増えるためにポンプの効率は低下する。ECMOを含む呼吸・循環補助システムに使用する遠心ポンプは、使用条件が流量・揚程ともに広範囲にわたるため、設計点の決定が困難であるが、小児患者用に使用される場合は最高効率点よりもかなり低流量側での運転となる。循環補助システムの血液ポンプにおいて低流量運転に関わる問題点として、①エネルギー損失、②キャビテーションの発生が挙げられる。

①エネルギー損失

羽根車内部で速度エネルギーを得た液体のうち一部だけが流出することになるため、ポンプ内で再循環する割合が増える。ポンプ内部の再循環は、極めて複雑な現象であるため明確な分類は難しいものの、①羽根車内部での循環、②羽根車出口から出た流体の一部が羽根車内部へ逆流、③羽根車を出た流体が羽根車の裏(ケーシングとの隙間)を通過して羽根車入口部周辺へ逆流、というように大別できる。③については、漏れ損失(leakage loss)と呼ばれる。これらは、いずれも血液にとって好ましくない現象といえる。特に②および③は、ポンプ内部でせん断応力の高い領域を血液が循環し続けるため、血球にとってせん断応力による負荷が蓄積することとなり、溶血の一因になり得る。図1は、著者が開発に関わった遠心ポンプの羽根車内流れ数値シミュレーションを行った結果であり、流路中心断面における流れ(羽根車内部は相対速度)を示している。なお、ポンプの運転条件は回転数5,000 rpm、流量1.0 l/minである。

羽根車内部では、外周付近に①の再循環を示す渦が形成

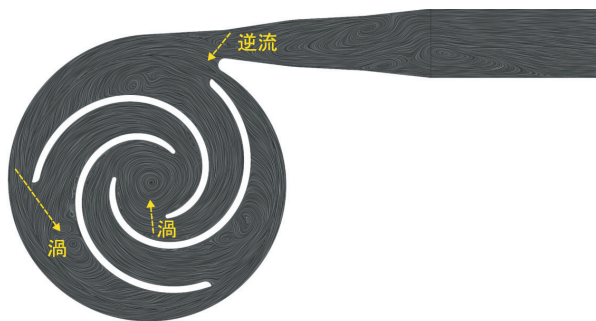


図1 低流量運転時の羽根車内流れ数値シミュレーション結果
(流速分布)

バイオフロート遠心ポンプ，回転数=5,000 rpm，流量=1.0 l/min。
流路内や中心部に渦が形成されている。また，出口ポート分岐部から羽根車
内へ再流入する流れの存在が示されている。

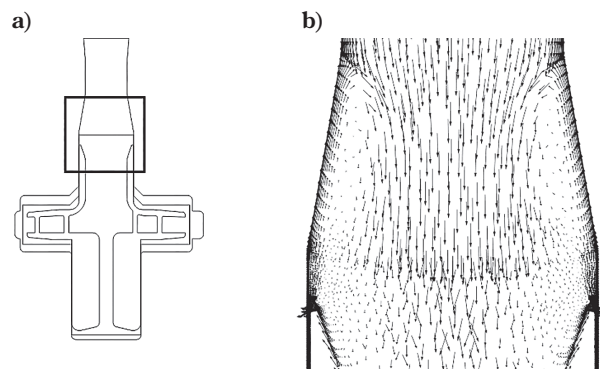


図2 羽根車入口部 (a) 近傍における逆流 (b)

囲み部分は，羽根車を出て隙間を通過してきた逆流が主流と合流する領域

されている。また，ポンプ出口流路に分岐する領域において，②のタイプの逆流が示されている。図2は図1と同じ条件での流速分布を回転軸を含む断面上で示しており，羽根車入口部および底面部に③の逆流が確認できる。

この時，羽根車を出て隙間を通過し入口部へと戻る③のタイプの逆流の流量は計算することが可能であり，ポンプから出た流量の約27%にも達している⁷⁾。これらのポンプ内再循環は，せん断応力の高い領域を通過することを繰り返すため，せん断応力による負荷が短時間で蓄積するなど，血球の破壊に少なからず影響を与える可能性がある。溶血の面から，安全な運転条件に関するしきい値を求めることは困難であるものの，成人患者での運転条件に基づいて設計された遠心ポンプを低流量で運転せざるを得ない場合には，このような逆流の影響による溶血に注意すべきである。

では，低流量のみを重視し，小児患者用に寸法も充填体積も小型化したポンプを設計すればよいのであろうか。例えば，文献8などで報告されているように，小児患者へのECMO適用の際には解剖学的な理由により細径カニューレの使用を余儀なくされ，相対的に高めの流量を送ろうとする場合には，カニューレの圧力損失がポンプの最大揚程を超えてしまう可能性がある。羽根車の直径と回転数により決定する揚程については，大きく下げることができないことが従来の設計理論の適用を困難にしている要因であると考えられる。

②キャビテーションの発生

循環補助におけるキャビテーションの発生は，血液ボリューム低下や脱血カニューレの位置不良の結果生じる脱血カニューレ先端と血管壁との干渉に起因することが多く，血液ポンプ単体の理由で発生することは稀であると考えられる。しかしながら，この状態が回避できない場合に

は遠心ポンプ入口部において高度の陰圧状態が持続し，キャビテーションが発生するリスクが高まる⁹⁾。一般に，キャビテーションは液体が飽和水蒸気圧を下回ることにより水分子が気化する蒸気キャビテーション (vapor cavitation) と，液体中の溶存気体が溶出し，気体分子の拡散により成長するガスキャビテーション (gaseous cavitation) に分類されるが，36℃の水の飽和蒸気圧は約-700 mmHgであるため，ECMO回路で観察されるキャビテーションは，蒸気キャビテーションではなくガスキャビテーションと判断できる。

ガスキャビテーションの成長速度は蒸気キャビテーションに比べかなり遅く，秒～十秒のオーダーが必要である¹⁰⁾。よって，キャビテーションを防止するためには，気泡核が数秒以上低圧領域にうっ滞しないようにすることが重要である。例えば，数値計算による入口部付近の流速分布 (図1) を見ると，最も低圧であるポンプ中心部において，翼間の流路に入らず中心部付近を旋回し続ける流れが示されており，脱血状態がよくない場合にはキャビテーション発生リスクが高い。また，長時間低圧に曝される流量が低い条件でポンプ入口部の平均流速も低下することから，ポンプ入口のコネクト部の段差などに付着した微小気泡が停滞し成長する可能性も高くなる。以上のような理由により，低流量運転はキャビテーションの面からも好ましくないと考えられる。

2) 膜型人工肺

前述のように，小児患者を想定し基本的な構造は同一のまま膜面積を小さくした膜型人工肺のラインアップは，各メーカーから販売されている。低流量に対応するために流路断面積を小さくすることにより，平均流速は上昇し中空糸膜バンドルにおける血栓形成のリスクを抑制する効果が

期待できる。一方で、人工肺による圧力損失を抑制するために流路形状設計は重要である。主に抗血栓性の向上を目的とした膜型人工肺の研究例も報告されており、X線CTを用いて膜型人工肺の内部血栓を可視化した研究¹¹⁾では、流速の遅い領域ではなく、むしろ流速の高い人工肺流入ポート近傍で血栓が形成した例が多いことが示されている。この原因として、著者らは流速が早く乱流となることで血小板が活性化される可能性を指摘しており、血液のうっ滞以外の要因が関与を示唆するものである。現在、膜型人工肺には様々な方式の抗血栓性コーティング技術が実装されているものの、このような流速の要因で血栓形成に至る場合には、抗血栓性コーティングの効果にも限界があるものと考えられる。

4. 小児患者を想定した開発例

小児患者を想定したデバイスも開発されている。遠心ポンプとしては、磁気軸受式のCentriMag™の小児仕様といえるPediMag™が販売されている。これはCentri Mag™を原形として全体の直径を縮小し、さらに出入口ポートを1/4 inchに変更したものである¹²⁾。充填体積は14 mL、最大流量は1.5 l/min、最高揚程は540 mmHgである。承認範囲は6時間までの使用にとどまっているようであるが、補助人工心臓として使用した場合にCentriMag™よりも血栓形成が少なかったという報告もある¹³⁾。

膜型人工肺としては、各メーカーから販売されているものの他にも、中空糸膜バンドルやポートの配置を最適化することで抗血栓性の獲得を目指した小児用人工肺の開発例¹⁴⁾が報告されている。また、直接の目的としては小児患者用ではないものの、ラットなどの動物実験に使用する目的で超小型の膜型人工肺の圧力損失を低減するための研究¹⁵⁾も行われている。

小児患者を対象としたECMOシステムとして開発されたものは、米国のPumpKIN (Pumps for Kids, Infants, and Neonates) Projectにて開発されていたPediPL (pediatric pump-lung)¹⁶⁾がある。これは磁気軸受ポンプと円筒形の人工肺を一体化した構造を持っており、小児患者の運転状態に適しているだけではなく携帯性にも優れるといった特徴を持っている。開発者らはこのシステムの開発を継続しており、最近新たなバージョンの動物実験評価結果を発表している¹⁷⁾。

5. まとめ

ECMOに使用される装置は、技術的進歩により耐久性・安全性が大幅に向上してきた。しかしながら、小児・乳幼

児患者に対してのECMOの適用においては、装置の運転条件が成人患者の場合と大きく異なり、流量が低いという特徴に起因する問題のうち、特に血栓や溶血といった要因となりえることを工学的な観点から解説した。また、小児患者を対象に開発されているECMO要素の動向についても紹介した。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* **286**: 629-34, 1972
- 2) Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book 6th Edition, ed by MacLaren G, Brodie D, Lorusso R, et al. Extracorporeal Life Support Organization, Michigan, 2022
- 3) Tsukiya T: Progress of extracorporeal centrifugal pumps for mechanical circulatory supports. *J Artif Organs* **8**, 2025 [Epub ahead of print]
- 4) Chandel A, Fabian KD, Mendelsohn S, et al: Prevalence and Survival of Prolonged Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: An Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med* **52**: 869-77, 2024
- 5) 松久弘典：小児体外式膜型人工肺装置の現状. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* **36**: 107-15, 2020
- 6) 市場晋吾, 鈴木健一, 清水敬樹, 他：ECMO関連デバイスの特徴と注意点. *Jpn J Respir Care* **34**: 138-48, 2017
- 7) Tsukiya T, Nishinaka T: Numerical simulation of the leakage flow of the hydrodynamically levitated centrifugal blood pump for extracorporeal mechanical circulatory support systems. *J Artif Organs* **26**: 176-83, 2023
- 8) 甲谷太一, 井上聡己, 恵川淳二, 他：小児VA-ECMO症例における送脱血管径の選択に難渋した一例. *蘇生* **40**: 73-6, 2021
- 9) 岩田浩一, 阿部敬二郎, 宇都宮精治郎：PCPSの状態の違いによる気泡発生の実験的検討. *体外循環技術* **31**: 68-70, 2004
- 10) Epstein PS, Plesset MS: On the Stability of Gas Bubbles in Liquid-Gas Solutions. *J Chem Phys* **18**: 1505-9, 1950
- 11) Dornia C, Philipp A, Bauer S, et al: Analysis of thrombotic deposits in extracorporeal membrane oxygenators by multidetector computed tomography. *ASAIO J* **60**: 652-6, 2014
- 12) Abbott: CentriMag™ and PediMag™ Blood Pumps, <https://www.cardiovascular.abbott/content/dam/cv/cardiovascular/hcp/products/heart-failure/centrimag/documents/hf-centrimag-pedimag-pumps-spec-sheet.pdf> Accessed 6 Mar 2025
- 13) Gerrah R, Charette K, Chen JM: The first successful use of the Levitronix PediMag ventricular support device as a biventricular bridge to transplant in an infant. *J Thorac Cardiovasc Surg* **142**: 1282-3, 2011
- 14) Fukuda M, Tokumine A, Noda K, et al: Newly Developed Pediatric Membrane Oxygenator that Suppresses Excessive Pressure Drop in Cardiopulmonary Bypass and

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).
Membranes (Basel) **10**: 362, 2020

- 15) 内山駿佑, 住倉博仁, 藤井 豊, 他: シリコン素材を用いたラット用外部灌流型人工肺の試作. 生体医工学 **62**(Abstract): 218, 2024
- 16) 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

- 17) Leibowitz JL, Awad MA, Han D, et al: In-Vivo Evaluation of
a Novel Integrated Pediatric Pump Lung in a 30-Day Ovine
Animal Model. ASAIO J **70**: 704-12, 2024