

人工肺 — 最近の進歩 2025

東京科学大学大学院医歯学総合研究科心臓血管外科学

藤原 立樹

Tatsuki FUJIWARA



1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック収束後も、体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) は重症呼吸・循環不全に対する標準治療として定着し、適応・運用のエビデンスが拡充している。本稿では「人工肺」を軸に、①国際レジストリーに基づく ECMO の現状、② ECMO の中長期使用とモニタリング、③心臓移植待機における ECMO の位置づけの変化、④新規デバイス開発の進捗、について概説する。

2. ECMO の現状

ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) が運営する ECMO 国際レジストリーは、世界 57 国 557 センターから収集された世界最大規模の ECMO データベースである。2009～2022 年の集計 (2024 年に公表) では、累計 20 万例超・生存退院 10 万例超に到達し、疾患別成績や合併症の最新像が示された¹⁾。成人の生存退院率は、呼吸補助 ECMO 57%、循環補助 ECMO 44%、体外循環式心肺蘇生 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 30% であった。COVID-19 パンデミックの影響で、2020～2021 年は成人の呼吸 ECMO が急増し循環補助数を上回ったが、2022 年には従前の比率に回帰した。成人 ECMO の駆動時間中央値は、呼吸補助が 233 時間 [IQR (interquartile range) 110～484]、循環補助が 113 時間 [53～196]、ECPR が 68 時間 [22～140] と報告された。また、成人呼吸 ECMO におけるモビライゼーション (離床) は、概ね 2 割前後が実

施されていた。これは、長期補助での管理において離床の重要性が浸透してきたことを反映している。

3. ECMO の中長期使用

膜型人工肺 (中空糸膜) は、均質シリコン、多孔質ポリプロピレン、非多孔性ポリメチルペンテン (polymethylpentene, PMP) へと進化し、血漿リークや血栓形成の抑制、ガス交換の安定性が高まった²⁾。システム面でも、ポンプや熱交換器、回路設計の洗練により「中長期使用」が現実的選択肢となりつつある。

本邦では、中長期間 ECMO/PCPS (percutaneous cardiopulmonary support) の評価ガイドライン案が整備され、GETINGE 社の ECMO システム HLS Set Advanced-LT が「最長 14 日間の使用」について薬事承認を取得し、2022 年に保険収載され、2023 年に国内販売が開始された³⁾。これは遠心ポンプ、人工肺および熱交換器が一体構造となったシステムで、GETINGE 社の ECMO 駆動装置 Cardiohelp にて使用するものである。一体型であることやその他の構造上の工夫により、従来製品と比べ血栓や血漿リークの発生率を抑えられることが確認されている。さらに、国立循環器病研究センター (National Cerebral and Cardiovascular Center, NCV) とニプロ株式会社が共同開発した ECMO システム「バイオセーバー®」が 2025 年 11 月 1 日に保険収載された。これは PMP 人工肺 BIOCUBE® と動圧浮上型遠心ポンプ BIOFLOAT-NCVC® を組み込んだ小型ポータブル ECMO システムであり⁴⁾、国産初の最長 14 日間の連続使用を可能とした製品である⁵⁾。

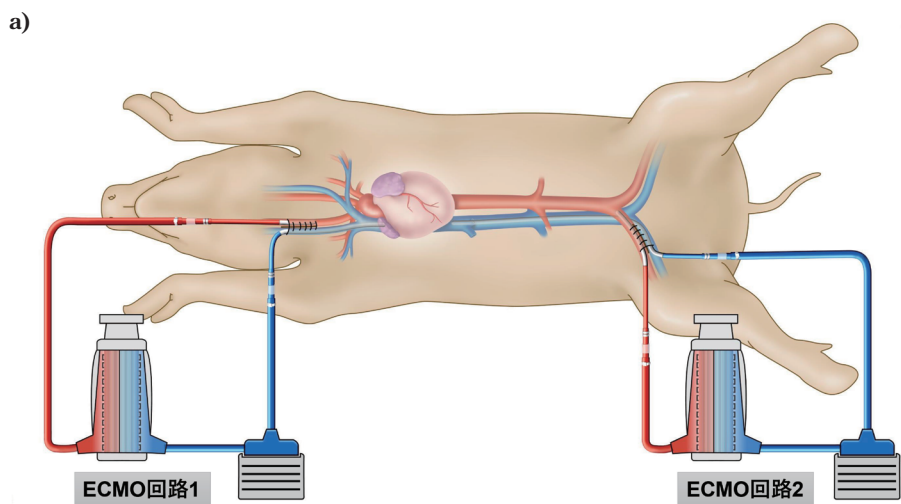
著者らは、血液ポンプの回転数の変調により拍動流を創出し、人工肺内部の血液滞留を予防することで膜型人工肺の抗血栓性を改善し得ることを、動物実験の結果をもとに

■ 著者連絡先

東京科学大学大学院医歯学総合研究科心臓血管外科学

(〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)

E-mail, tfujiwara.cvsg@tmd.ac.jp



b)

	Case A	Case B	Case C	Case D
定常流				
血栓領域	10.6%	42.1%	60.2%	96.7%
拍動流				
血栓領域	5.2%	8.4%	9.9%	65.8%

図1 遠心ポンプの拍動流による人工肺内の血栓予防効果 (b) 文献6より転載)

a) 異なる回路を同一の実験環境で評価すべく、1個体に異なる2つのECMO回路を装着する急性動物実験モデルを考案した。b) 定常流(拍動流なし)と比較し、拍動流の人工肺内の血栓抑制効果を認めた。

提唱した(図1)⁶⁾。これはECMOの中長期使用において、「流体力学的介入」という新しい最適化の方向性を提示するものである。

4. ECMO回路のモニタリング

ECMO回路の状態を詳細にモニタリングし、抗凝固療法を最適化することは重症心肺不全患者のECMO管理を行う上で極めて重要である。特に長期補助では、適切なタイミングでの回路交換が重要である。回路交換の指標としては、ガス交換能(O_2 移送・ CO_2 除去)、膜型人工肺の圧力較差(ΔP)、回路の目視観察結果(血栓)、凝固・線溶指標(フィブリノゲン、Dダイマー、血小板等)、溶血指標(遊離ヘモグロビン・LDH)、臨床イベント(患者の病態、出血、塞栓)など、多因子を多職種チームでアプローチすることが重要で

あると提唱されている⁷⁾。また、従来の指標に加え、動脈血液ガスの一酸化炭素ヘモグロビン(carboxyhemoglobin, COHb)のモニタリングが、膜型人工肺の性能低下と相関し、回路交換の予測因子になり得ることが後ろ向き研究で示された(COHbの上昇が人工肺後の酸素分圧の低下と関連)⁸⁾。COHbは溶血とも相関しており、ルーチンの血液ガス測定で頻回に測られることから、簡便で有用性が高いため、エビデンスの蓄積が待たれる。

回路の目視観察は、しばしばECMO回路交換の重要な判断根拠となるが、血栓を正確に評価することには熟練を要する。著者らは、ECMO回路(主に膜型人工肺)の血栓検出法として、インドシアニングリーン(indocyanine green, ICG)蛍光造影を用いた血栓の観察方法「ICG法」を確立することに成功した⁹⁾。目視観察において、血液と血栓は濃

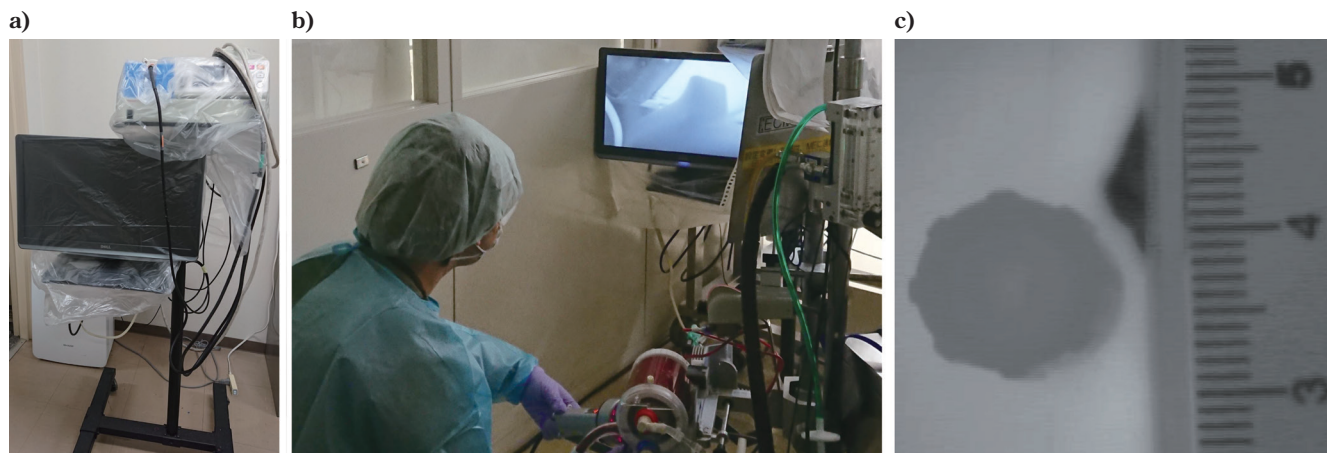


図2 ICG法の臨床現場における検証の実際

a) COVID-19対策として、ビニール袋で機器全体を覆った、b) 防護服を装着し、1日に1～2回のICG法による血栓チェックを行った、c) 人工肺の血栓 (ICG画像)。

淡が違うものの同じ赤色調であるため、血栓を評価することは難易度が高い。ICG法では「血液は白、血栓は黒」と白黒2色で表現され、客観性の高い評価が可能である。本手法を動物実験で検証後、施設の倫理委員会に臨床研究として申請し、コロナ禍において実際に集中治療室でICG法を用いたECMO回路の血栓チェックを実施した(図2)¹⁰⁾。ICG法による正確な血栓の評価が、ヘパリン投与量の調整や回路交換のタイミングの検討に大変有用であった。本手法は特許公開(血栓検出システム及び血栓検出方法、公開番号：特開2023-008212)されている。

5. 心臓移植待機におけるECMOの位置づけの変化

アメリカでは臓器提供と移植待機リストの管理は、非営利団体「United Network for Organ Sharing (UNOS)」によって行われている。2018年にUNOSは、心臓移植の優先順位を決定するシステムを大幅に変更した。新しいシステムでは以前より詳細に重症度が定義され、医学的緊急性を重視して優先順位が決定されている。特筆すべき点としては、植込型左室補助人工心臓 (implantable left ventricular assist device, iLVAD) を装着して安定している患者より、ECMOや循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (IMPELLA) などの短期用機械的循環補助 (mechanical circulatory support, MCS) で維持されている患者が優先されるようになった。

システム変更後3年間のデータの分析によれば、変更後はLVAD患者の比率が下がり (変更前34.9% vs. 変更後25.1%, $P<0.0001$)、ECMO患者の比率が上がり (変更前0.5% vs. 変更後3.7%, $P<0.0001$)、移植待機日数が短縮された (変更前 369.2 ± 459.5 日 vs. 変更後 84.9 ± 105.1 日, $P<0.0001$) ことが示された¹¹⁾。最近の文献でも、このよ

うな心臓移植までのECMOによる橋渡し「BTT (bridge to transplant)-ECMO」の良好な成績が報告されている¹²⁾。

本邦においても、重症度最優先 (Status 1A) の考え方を明文化した心臓移植のガイドラインが日本循環器学会から公表され、重症度の高い待機患者を優先する方向性が示された¹³⁾。本制度の実装には日本臓器移植ネットワークの運用システムの改修を伴う必要があるが、この導入が進めば、iLVADのみでは管理困難であった病態を含め、待機患者の死亡率の低減に資する可能性がある。

6. 新規デバイス開発の進捗

1) Hemolung®

体外式CO₂除去装置 (extracorporeal CO₂ removal, ECCO2R) の代表機器であるHemolung® Respiratory Assist System (ALung Technologies社) は、ECCO2Rとして2021年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) の承認を取得し、成人の急性呼吸不全領域でのCO₂除去補助の道を開いた。しかし多施設ランダム化比較試験 (VENT-AVOID試験) では、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) の急性増悪に対する標準治療への上乗せとしての有効性は示されなかったため¹⁴⁾、適応選択と運用の最適化が今後の課題である。

2) Abiomed Breethe OXY-1

Abiomed Breethe OXY-1 (Abiomed社/Johnson & Johnson社) は、ポンプと膜型人工肺を一体化した小型のECMO装置である。コンソールには3.5時間使用可能な充電式バッテリー、3 l/分の内蔵酸素濃縮器、さらに周囲空気を1～10 l/分で送るファン (CO₂スイープガス) を備えている。VV/VAの双方に対応し、IMPELLAとの併用 (ECPELLA) も想定しており、歩行リハビリテーションが

可能な運用が強調されている。2020年に、米国FDAで「体外循環 (cardio-pulmonary bypass, CPB) 用途・最長6時間」の適応を取得し、COVID-19パンデミックの緊急事態下では、FDAガイダンスにより6時間超の使用が一時的に許容された¹⁵⁾。ただし現時点の正式適応はCPB用途であるため、今後の展開が注目される。

3) その他

ミシガン大学が右心 (肺動脈圧) で駆動できる極低抵抗の胸腔内人工肺 (compliant thoracic artificial lung, cTAL) として、肺動脈-左房間に接続するようにデザインされたBioLungTMの開発を進めている。ヒツジで約30日程度の使用が報告されているが、血栓に伴うデバイス交換が課題で、臨床到達には至っていない¹⁶⁾。

本邦では、AnrakuらがMPC (methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) ポリマーコーティングが施された非多孔性シリコン中空糸を使用した、新しい人工肺を開発中である。ヤギを用いた前臨床試験では、50日以上の評価を報告した¹⁷⁾。臨床実装には更なる検証が必要だが、「長期に安全に使用可能な人工肺」への道を拓く成果である。

7. おわりに

本稿では、ECMOを中心に人工肺をめぐる最近の臨床的進歩を概観した。ECMOはCOVID-19パンデミック収束後も、重症呼吸・循環不全に対する確立した治療として定着した。次なるパンデミックに備えて、ECMOの血栓予防・血栓検出技術を向上させることは有用であり、特にECMO中長期使用の安全性を担保するためには不可欠である。また心臓移植領域に関して、欧米では重症度優先のアロケーションがECMOの位置づけを変え、BTT-ECMOの成績も良好である。本邦においては、最重症の心臓移植待機患者を適切に救う制度設計が急務である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, et al; Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Member Centers Group: Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO J* **70**: 131-43, 2024
- 2) Fukuda M: Evolutions of extracorporeal membrane oxygenator (ECMO): perspectives for advanced hollow fiber membrane. *J Artif Organs* **27**: 1-6, 2024
- 3) 補助循環システム HLS SET Advanced-LT添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/630376/30200BZX00270000_A_01_01/30200BZX00270000_A_01_01?view=body Accessed 10 Sep 2025
- 4) 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
- 5) ニプロ株式会社ニュースリリース. https://www.nipro.co.jp/assets/document/newsrelease/251104_2.pdf Accessed 13Nov 2025
- 6) Sakurai H, Fujiwara T, Ohuchi K, et al: New Findings on Pulsatile ECMO: Verification of the Potential to Improve Antithrombogenicity of a Membrane Oxygenator Using Pump-Generated Pulsatile Flow in an Innovative Animal Model. *Artif Organs* 2025
- 7) Butt SP, Razzaq N, Saleem Y, et al: Improving ECMO therapy: Monitoring oxygenator functionality and identifying key indicators, factors, and considerations for changeout. *J Extra Corpor Technol* **56**: 20-9, 2024
- 8) Erlebach R, Buhlmann A, Andermatt R, et al; BonHanZA (Bonn-Hannover-Zurich-ARDS) study group: Carboxyhemoglobin predicts oxygenator performance and imminent oxygenator change in extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* **12**: 41, 2024
- 9) Sakurai H, Fujiwara T, Ohuchi K, et al: Novel application of indocyanine green fluorescence imaging for real-time detection of thrombus in a membrane oxygenator. *Artif Organs* **45**: 1173-82, 2021
- 10) 藤原立樹. 研究者の最新動向 ECMO中長期使用に求められるECMOデバイスの血栓検出・血栓予防技術の開発. *Precision Medicine* **7**: 845-50, 2024
- 11) Agronin J, Brown M, Calvelli H, et al: Three-Year Left Ventricular Assist Device Outcomes and Strategy After Heart Transplant Allocation Score Change. *Am J Cardiol* **226**: 1-8, 2024
- 12) Rali AS, Patel H, Lander MM, et al: BTT-ECMO Trends and Outcomes Under Revised Heart Allocation System. *JHLT Open* **7**: 100180, 2024
- 13) 日本循環器学会, 日本心不全学会, 日本小児循環器学会, 他: 2025年改訂版心臓移植に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Saiki.pdf Accessed 10 Sep 2025
- 14) Duggal A, Conrad SA, Barrett NA, et al; VENT-AVOID Investigators: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to Avoid Invasive Ventilation During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: VENT-AVOID Trial - A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* **209**: 529-42, 2024
- 15) Griffith BP, Wu ZJ, Zhang J; Pasta for all: Abiomed Breethe extracorporeal membrane oxygenation system. *JTCVS Open* **8**: 108-13, 2021
- 16) 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
- 17) Anraku M, Yokoi R, Hara S, et al: Long-term in vivo performance of silicone membrane lungs coated with novel methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers: A pilot study. *Artif Organs* **49**: 842-51, 2025