

次世代ECMO

国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター副センター長

巽 英 介

(聞き手 池田志孝)

次世代ECMOについてご教示ください。

<東京都勤務医>

池田 巽先生、次世代ECMOについて質問が来ているのですが、このECMOというのはいつ頃から開発されたものなのでしょうか。

巽 ECMOは、呼吸補助あるいは循環補助、あるいはその両者の心肺補助に用いられるものですが、もともとの起源は心臓の手術に使われる人工心肺装置に始まります。人工心肺装置を用いた開心術というのはだいたい2～3時間から長くても5～6時間以内に終わるのですが、ここで使う装置を簡素化し、より使いやすくしたかたちでICUや病棟で、日単位あるいは週単位、より長期間用いようというのがECMO装置です。人工心肺を用いた開心術が世界で初めて行われたのが1953年、一方ECMOによる最初の救命例が報告されたのは1971年です。しかし、その後1980年代前半まではECMOの臨床

的な有用性を示すことがほとんどできませんでした。1980年代後半に入ってECMOは徐々に普及していき、1990年代には欧米でECMOセンターも設置され、2009年のH1N1インフルエンザでは多くの患者さんがECMOで救命されました。

池田 これはどのような原理なのでしょうか。

巽 もともと人工心肺装置ですので、静脈の血液を抜いてきて、血液ポンプで人工肺を通します。その人工肺で炭酸ガスを除去すると同時に酸素を添加して、人間の肺の肩代わりをします。動脈血化した血液を循環補助の場合は動脈に戻して、機能が低下した自己心に代わって血液を全身に送ります。一方、呼吸補助の場合は、安全性も考慮して、動脈血化した血液をもう一度静脈に戻します。血液は右心室の働き

で肺循環に送られます。血液を動脈に送る方式をV-A ECMO、静脈に送る方式をV-V ECMOと呼びます。

池田 肺のような構造物に入れる、これはどのようになっているのでしょうか。

巽 ガス交換膜という素材のガス層に酸素ガスを流して、血液との間でその膜を介して酸素と二酸化炭素のやり取りをする。基本的な機能は生体の肺と同じですが、それを高分子の膜によって行っています。高分子の膜というのは、最初はシリコン膜が用いられていましたが、わが国の研究者が1970年代に発明した多孔質ポリプロピレン中空糸膜、これが世界中で使われるようになって広く普及するに至りました。この膜にはだいたい500~1,000オングストロームぐらいの直径の微小孔という孔が開いていて、そこを介して酸素ガスと血液が接触するのです。接触している部分は表面張力で血液の液体成分は漏れ出さず、その接しているところでガス交換を行うのですが、ECMOの場合は長期間使用しているうちに、「血漿漏出」といって血漿成分が突然ガス層に漏れ出すという現象が起り、そういったところの改良も当然必要となります。

池田 今のECMOは、どのぐらいの時間使えるのでしょうか。

巽 もともとは開心術用の人工心臓装置を簡素化して作っていて、そもそ

図



も6時間ぐらいの性能しか担保されていないものを改良して使ってきたのです。しかし、長期間ECMOを行っていると、先ほど申し上げたような人工肺からの血漿漏出とか、それから遠心型の血液ポンプを長いこと使っていると、ポンプの内部に血栓ができたり溶血が起こってきます。ですので、開発当初、ECMOというのは数時間から数日以内に人工肺がまずだめになって交換を余儀なくされる、さらに血栓や溶血のために遠心ポンプも交換が必要となる、そういう使われ方をしていました。ところが、その後、機器の性能が少しずつ改良され、今は交換をしながら数日使うこともあります。

ただ、シングルデバイス、つまり交換なしの単一のECMO回路としての連続使用は、従来のものであれば1週間はなかなかいかない。2009年のH1N1インフルエンザのときのデータでは、その施行期間の平均値が8.5日ぐらい、1週間以上なのに対して、回路の交換は平均4日ごとに行われています。

池田 そんなに頻回になるのですね。

巽 そうですね。そうすると、機器に生命を全面的に依存している患者さんにとっては、交換の行為そのものが状態を悪化させてしまうことになりかねないのです。また、回路の交換は医療者にとっても大きなストレスになります。ですので、できるだけ長く安定して使える機器というものがECMOでは求められることになります。

池田 そこで次世代ECMOを開発されたということですが、簡単にいつどのような特徴があるのでしょうか。

巽 従来のECMO装置の問題点は3つぐらいに整理できると思います。一つは耐久性が乏しい。先ほど申し上げましたが、人工肺の微小孔から突然血漿成分がガス層に漏れ出す血漿漏出が起きます。COVID-19の感染が拡大している中で重症例に対してECMOが行われていますが、こういう血漿漏出が起これると、漏れ出してきた血漿の中にもウイルスが入っている可能性もあり、医療者の感染リスクを高めることにもなります。そもそも人工肺がだめ

になると呼吸補助ができなくなってしまふので、必ず交換しなくてはならないのですが、そのときに患者さんの状態が悪くなってしまう可能性があります。そこで私たちはまずガス交換膜、ポリプロピレン製の500オングストローム以上の微小孔が開いたガス交換膜の改良から取りかかりました。

半導体の洗浄には超純水が使われており、またノーベル物理学賞の研究が行われたカミオカンデ、スーパーカミオカンデには大量の超純水が蓄えられています。この超純水を作るために開発されたのが、ポリメチルペンテン(PMP)製の物質交換膜です。私たちはこれに着目して、企業との共同研究を進めました。PMP製の物質交換膜は、開いている微小孔のサイズが極めて小さいので、血漿漏出も非常に起こりにくいですし、ウイルスも通過しない。そこでこのPMP製の物質交換膜をガス交換膜として用いた人工肺を、1990年に我々が世界で初めて製品化しました。現在ではECMO装置に用いられているほとんどの人工肺で、このPMP製ガス交換膜が用いられるに至っています。これが1番目の特徴です。

それから2番目の特徴ですが、抗血栓性に関して、これも企業との共同研究で、ヘパリンという抗凝固物質をポンプの材料の表面に固定する技術の研究を進めました。このヘパリンは、従来のECMO、あるいは人工心肺を行う

ときに全身の血液中に投与する必要があって、それによって血液はほとんど固まらなくなり、装置の中に血栓はできなくなるのですが、その一方で患者さんには出血傾向が出現し、合併症も起こっていたのです。そこで、ヘパリンコーティングという、材料そのものの表面にヘパリン分子をくっつけることで、抗血栓性を高める研究を続けてきました。

その結果、従来のヘパリンコーティングの技術に比べて単位面積当たり50倍以上のヘパリンをくっつけることに成功し、極めて強力なヘパリンコーティング材料「T-NCVCコーティング」を開発して、1999年に製品化しました。ちなみにT-NCVCのNCVCは国立循環器病研究センターの略号となっています。

池田 すごいですね。材質自体にヘパリンが高濃度でコーティングされているのですね。

巽 はい。抗血栓性に関しては、もう一つ大きな技術革新があります。これは比較的最近明らかになったことなのですが、ECMOの血液ポンプには遠心ポンプが使われているのですが、この遠心ポンプでは羽根車がポンプのケーシングの中に内蔵されていて、それが1分間に数千回回転して血液を駆出します。その羽根車には大きなシェアストレス（せん断応力）がかかって赤血球が溶血したりするのですが、そう

いう問題点も解決して開発が進められてきました。さて、羽根車が回転するには軸と軸受けが必要で、軸受けに軸がはまって接触回転することで、遠心ポンプは安定して回転することができます。ヘパリンを全身投与しながら数時間使うにはそれで大丈夫だったのですが、日単位あるいは週単位で使うと接触回転している部分に血栓ができて、だいたい数日から1週間程度経つと細かい血栓を血液中に飛ばし出すという問題が、私たちの研究でわかってきました。

そこで、ある重工メーカーと共同研究を始めました。その重工メーカーでは、原子力発電所、火力発電所に用いられる巨大なタービンを作っていました。このタービンは300tとか400tの重さがあります。このような巨大なタービンも軸で支えられながら回転するのですが、接触回転させる構造だと、軸受けがその重さに耐えきれず即座に壊れてしまうこととなります。そこで、軸と軸受けの間に流体を入れることによって非接触で回転する「動圧軸受け」という機構が使われていたのです。この技術を血液ポンプに応用しようと、その重工メーカーとの共同研究で、タービンに比べて1,000万分の1の重量の血液ポンプにこの動圧軸受け技術を応用することに成功しました。この非接触で回転する世界初のディスプレイ遠心ポンプは、「BIOFLOAT-NCVC」

と名づけましたが、このポンプではポンプの軸受け部の血栓が大幅に低減、というよりはほとんどできなくなりました。

もう一つの特徴は、超小型軽量のECMOシステムに仕上げたことです。従来のECMO装置というのは、テレビの報道でご覧になった方も多いと思いますが、血液ポンプや人工肺などのコアのパーツに加えていろいろなセンサーを付ける必要があり、非常に複雑な回路構成になっています。また大きくて重い従来のECMO装置は、移動が非常に難しく、ICU以外ではなかなか使えないという状況でした。そこで、必要なセンサー類も全部回路と駆動装置内に組み込んで、しかも1人で持ち運べるようなECMO装置に仕上げようと考えました。人工肺と遠心ポンプを含む回路はいいものができ上がったので、今度はそれを装填して駆動する小型軽量の駆動装置を作ろうということになったのです。そして、8年ぐらいの研究開発を経て、世界最小、最軽量の、1人で持ち運びができるECMO装置が完成しました。この超小型の次世代ECMOシステムは、2020年の3月から臨床治験に入っています。

池田 電池か何かで駆動するのでしょうか。

巽 このポータブルECMO装置は、内蔵のバッテリーと、それから脱着可能な酸素ボンベユニットにより、完全なスタンドアロン状態、つまりどんなラインにもつながれていない状態で1時間以上駆動することができます。このような持ち運びとスタンドアロン駆動が可能になると、例えば病院の外の救急現場にこのECMO装置を持って行って、そこで装着して救急車まで運ぶことも可能になってきます。

池田 例えばドクターヘリに应用したり、救急車に应用したりできるのですね。今後の使われ方もそうですが、先生が今行われている治験が期待されますね。

巽 そうですね。今回はCOVID-19の患者さんにも用いられていますが、COVID-19がたとえ落ち着いたとしても、今後同じように重症呼吸不全を起こす新たな感染症がパンデミックとして起こってくる可能性もあるので、私たちとしてはそれに備えるような装置をきちんと製品化して準備しておきたいという思いがあります。

池田 ありがとうございます。