

人工肺と ECMO/PCPS

国立循環器病研究センター人工臓器部

巽 英介

はじめに

生体肺の最も重要な役割は、血液に酸素を供給し血液から二酸化炭素を除去するガス交換の働き（呼吸機能）である。人工肺はこの生体肺の呼吸機能を肩代わりする装置で、主として開心術時の人工心肺装置の一部として用いられる。人工心肺装置を用いた体外循環は、1953年の最初の臨床応用以来開心術の普及とともに発展を遂げ、今日の開心術における最も基本的かつ重要な補助手段となっている。この間人工肺は多孔質中空糸ガス交換膜の開発などによって性能が向上し、現在では開心術用の使用においてはかなり満足できるガス交換性能を獲得するに至った。その一方で、全身ヘパリン化のもとで行われる開心術においても、血液接触面での血液反応の抑制やヘパリン投与量削減による出血量低減を期待して、血液適合化処理を施した人工肺や人工心肺回路の使用が試みられており、また呼吸循環補助を目的とした ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) や PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) として長期間使用を目的としたシステムの開発・実用化も進められている。本稿では、人工肺および ECMO/PCPS について、その研究開発と臨床応用の現況を中心に概説する。

I. 開心術と人工心肺

日本では毎年約4万例の、米国では毎年10万例以上の開心術が行われている。通常の開心術では、実際に心臓自体に手を加えている時間は2~3時間以内であり、術後はほとんどの患者さんが元気に退院、社会復帰している。開心術の病院死亡率は一般的な待機手術では1%以下、緊急手術や重症例を含めても3~4%程度であり、今日の開心術は広く定着した日常的な医療であると言える。開心術を安全に行う上で最大の契機となったのが人工心肺装置の登場である。人工心肺装置が

生体の心臓と肺の機能を肩代わりすることで、心臓内部を血液が殆ど流れない状態にしたり、心臓の動きを一旦停止させることが可能となり、これによって開心術が今日のように短時間で安全に行えるようになった。

人工心肺装置(図1)は、全身から血液が還ってくる大静脈と心臓が全身に向けて血液を送り出す大動脈の間で並列に患者と接続され、血液が生体の心臓と肺をバイパスする形で装置内を灌流することで体外循環が成立する。人工心肺装置は、大静脈に留置した脱血管を通して血液を装置に流れ込ませる脱血ライン、術野に貯まった血液を回収する吸引ライン、脱血した血液や吸引血を一時的に貯める貯血槽、ガス交換を行う人工肺、ガス交換後の血液を送血するための血液ポンプ、送血血液中の微小気泡や微小凝血塊を取り除く動脈フィルター、そして動脈に留置した送血管まで血液を導く送血ラインなどで構成される。そして、これらの構成パーツの中で中心的な役割を果たしているのが、ガス交換機能を担う人工肺である。

II. 人工肺の開発と臨床応用の歴史

人工肺開発の歴史を辿ると、実際の患者治療に使用するための装置としては、米国 Massachusetts General Hospital で外科医の Gibbon が、1937年に世界で初めて動物の呼吸と循環を代行する実験に成功したことに遡る。その後 IBM 社の協力を得て、金網の平板を並列させたスクリーン型という人工肺を完成させ、20年間に及ぶ研究を経て、1953年に Mayo Clinic において心房中隔欠損症患者の開心術として最初の臨床応用が行われた¹⁾。我が国においても、1956年には曲直部が本邦初の人工心肺使用下での開心術成功例を報告した²⁾。Gibbon のスクリーン型人工肺はフィルム型人工肺へと進化し、さらに Cross、Kay によって高性能・高耐久性を有する回転円板型人工肺が開発され³⁾、1960年代に広く普及した。これらのタイプはいずれも、金属表

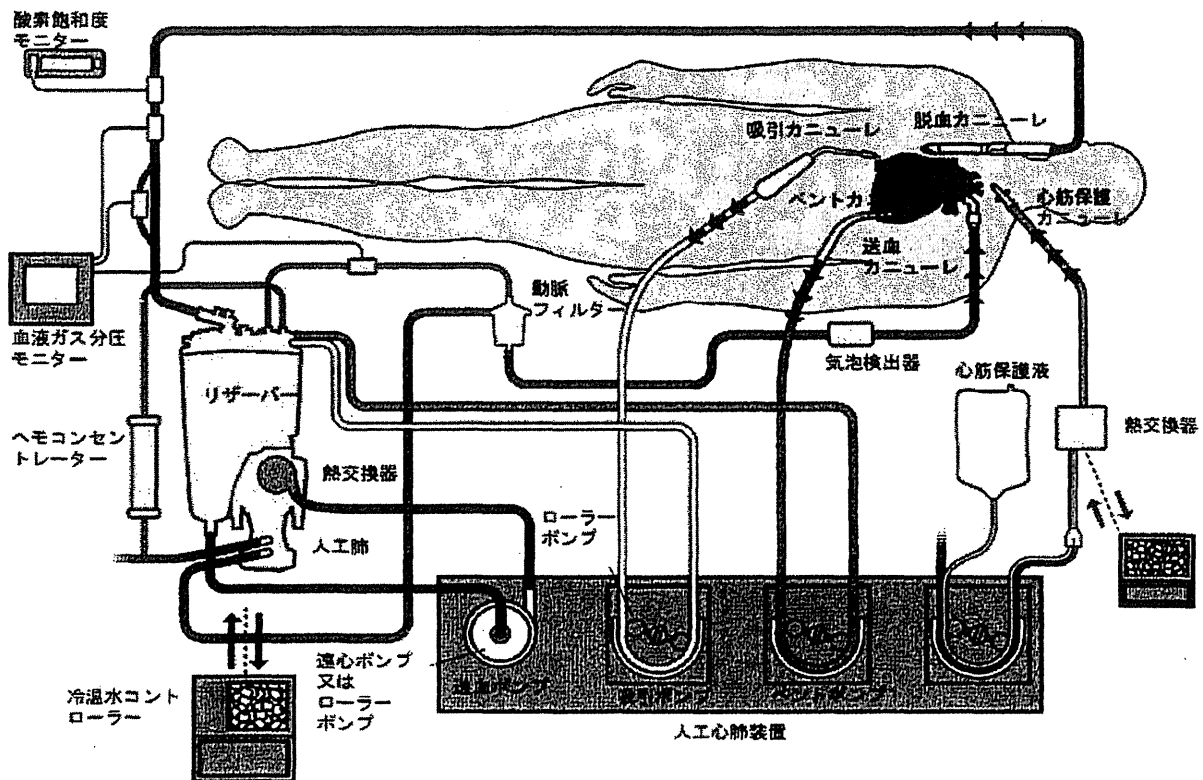


図1 人工心肺装置

面に静脈脱血した血液の薄膜を形成して吹送する酸素ガスとの間でガス交換を行うという機構であった。その後、大量生産・ディスプレイ化が可能な気泡型人工肺が出現し、1970年代を代表する人工肺となった。これは、血液と酸素ガスを直接混ぜ合わせて十分にガス交換を行った後に、血液中の気泡を取り除いて全身に返すという機構のものである。ただ、この気泡型人工肺は、ガス交換効率は非常に良好であったが、その一方で血液が大量の酸素ガスと直接接触するために、微小気泡の残存や血液損傷、さらに血液の凝固反応や炎症反応が著しく充進するという短所があった。

一方、1944年に Kolf が、透析患者の血液が人工腎のセロファン膜を介して酸素加される現象に気付いて人工肺への応用を試みたものが、現在主に用いられている膜型人工肺の開発の端緒である⁴⁾。血液と酸素が直接接触しない膜型人工肺は生理的人工肺として期待されたが、技術的困難も多く、1968年になってようやくシリコンラバー膜を用いたものが実用化された。これをコイル状に巻いた人工肺は Kolobow 肺として発展し、耐久性に優れていることから ECMO としての応用が提案・研究されるようになった⁵⁾。しかし、当初は気泡型に比べてガス交換性能が劣り、また充填時の気泡除去が難しく操作が煩雑で、さらにコストダウン

が困難であるなど、まだまだ多くの問題を抱えていた。

そんな中で、人工肺開発の歴史上の大きなターニングポイントとなる革新的技術が我が国の研究グループによってもたらされた。それは1979年の「多孔質中空糸膜」の開発である⁶⁾。サブミクロンの微小孔を有する高分子膜を用いた多孔質膜人工肺では、材料の疎水性によって血液は微小孔から漏れ出ない（ただし長期間の使用では、蛋白吸着・疎水性低下によって血漿成分がガス相に漏れ出す「血漿漏出」が起こる）。この人工肺は、従来のシリコンラバー膜型肺と気泡型肺の利点を併せ持つ人工肺として、またたく間に汎用人工肺としての地位を確立した。

Ⅲ. 膜型人工肺の構造

現在我が国で用いられている人工肺は膜型人工肺がほぼ100%を占める。

膜型人工肺に用いられるガス交換膜としては、シリコンラバー製の均質膜およびポリプロピレン製を中心とする多孔質膜があり、特殊な多孔質膜として薄い均質層をもつ非対称膜がある（図2）。シリコンラバー膜の膜厚は100 μm 程度で、血液と酸素ガスは直接接触せず、膜を介する拡散によってガス交換が行われる。一方、多孔質膜の膜厚は20~30 μm で、孔径0.03~0.07

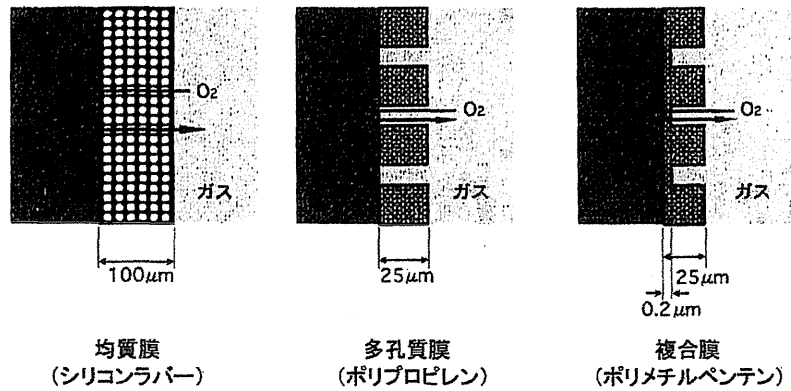


図2 膜型人工肺に用いられる主なガス交換膜

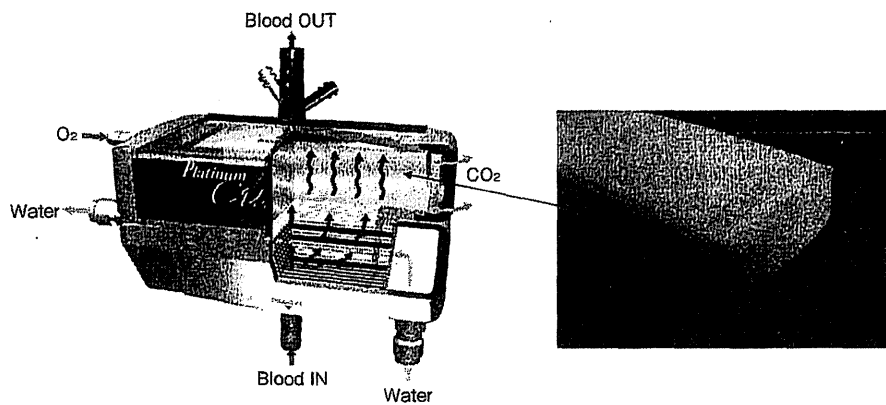


図3 中空糸バンドルのガス交換膜を内蔵した膜型人工肺

μm の多数の微小孔が膜を貫通して内外面で開口し、血液接触面において微小な血液/ガス界面を形成してガス交換が行われる。

膜モジュールの形態としては平膜と中空糸膜があるが、シリコンラバー膜のKolobow肺を除いて、現在はほぼ全てが中空糸膜である。直径 $200\sim 300\mu\text{m}$ の中空糸膜は、それ自体が支持組織となるため設計の自由度も高く、体積当たりのガス交換膜面積が多く人工肺内部の血流状態の制御性も良好であるなど、多くの利点を有している。開発当初は中空糸の内側を血液が流れる内部灌流方式であったが、現在は中空糸の外側を血液が流れる外部灌流方式が主流となっている。外部灌流方式の方が人工肺内部の圧損失が低く、また設計の工夫によってより効率的なガス交換性能が得られるからである。

中空糸は束ねたり編んだりしてバンドル化されて、人工肺のケーシングに収容される(図3)。バンドルの両端はポッティング剤で固められる。バンドル化に際しては、内部の血流状態を最適化することが重要であ

り、中空糸をできるだけ均等な間隔で、しかも適当な密度(充填率)で配置する必要がある。中空糸間の距離が不均一だと流れにチャンネルリングが生じてガス交換効率は低下し、逆に密に束ね過ぎると圧力損失が大きくなって血球破壊や血液の鬱滞を招く。血液が効率的に混ざり合うような血流状態の確保も重要であり、これらの要因を勘案した最適な充填率は、経験的に $40\sim 45\%$ 程度とされている。

また、開心術時の体外循環や補助循環装置として用いられる人工肺には、ガス交換性能のみならず、耐久性や血液適合性、操作性・安全性、熱交換性能などが求められる。従って、具体的設計においては、ガス交換部のみならず、熱交換部、貯血槽や除泡部、ポートや血流分配構造、ケーシングやホルダーなど、周辺部分も含めた様々な材料的・構造的ノウハウを集積しなくてはならない。

現在の人工肺は、熱交換器を内蔵するものが一般的である。熱交換器には金属管(直径 2mm 前後のステンレス管を複数用いた多管式やペローズ型など)を用

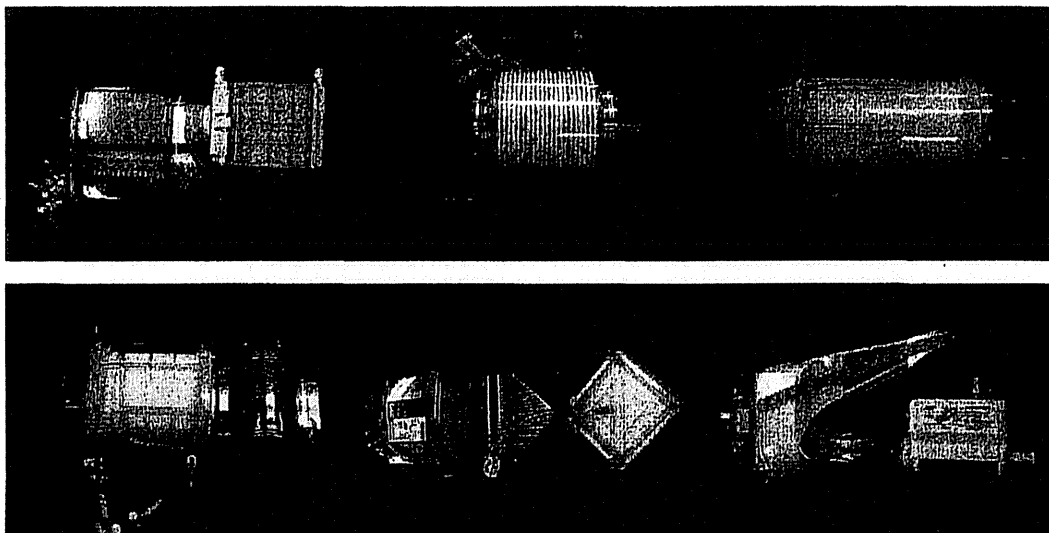


図4 外部灌流方式中空糸膜型人工肺の製品例

いるものが多いが、最近ではポリマー製のものも使用されるようになってきている。毎分10L以上の温冷水を灌流して冷却・復温を行うために、耐久性が求められ、また血流抵抗をあまり増加させることなく熱交換効率を向上させるための流路や形状の最適化に工夫がなされている。

プレコネクトによる操作性の向上を考慮して、貯血槽や除泡部を人工肺本体と一体化させた製品も多い。さらに近年では、動脈血フィルターを内蔵した人工肺がテルモ社からCAPIOX FXとして製品化されており、プレコネクト化を進展させて回路チューブの一部を廃することにより、血液充填量の減少や圧力損失の低減効果が期待される。最近の外部灌流方式中空糸膜型人工肺の製品例を図4に示す。

IV. 人工肺の臨床使用の現状と動向

我が国における最近の人工肺の使用状況については、出荷数ベースの調査⁷⁾によると、2009年度の総出荷数は44,470個で、このうち一般開心術用が39,400個、経皮的心肺補助(PCPS)や呼吸補助(ECMO)など補助循環用が5,070個となっている。開心術用人工肺の使用数は2003年頃までは毎年1,000~2,000個前後のコンスタントな増加(年間増加率3~6%)を示してきたが、以後は明らかな頭打ち傾向を示している。これには、冠動脈ステントなどの経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の普及、そして体外循環を使わない冠動脈バイパス術(off-pump CABG)症例の増加などが大きく影響しているものと考えられる⁸⁾。また、CABG症例数が2003年の22,188例をピークに漸減傾向を示す中で、off-pump症例数も2004年の12,018例をピーク

に減少傾向にあることから、2005年以降の虚血性心疾患に対するDrug Eluting Stent(DES)症例数の増加がこれらの傾向に大きく影響を及ぼしているものと推察される。

一方、補助循環症例への使用数も2002年頃までは毎年10~20%前後の顕著な増加を示してきた。近年は増加傾向がやや鈍りつつあるが、今後も引き続き補助循環目的での使用数増加は継続するものと予想される。膜型人工肺研究会が毎年行っているアンケート調査によると、2007年のECMOの施行症例数は、回答のあった75施設の合計で465例となっている⁹⁾。また、PCPS研究会が行った全国集計調査(回答施設148施設)では、PCPS症例数は年間700~800例に達し、臨床成績も明らかに向上してきている¹⁰⁾。日本胸部外科学会による補助循環の統計¹¹⁾では、2007年の人工肺を用いた心肺補助症例数は1,356例となっているが、循環器内科領域や救命救急、集中治療領域での使用数は集計に入っていないため、実際の症例数はこの数倍に上るものと考えられる。

世界的な集計としては、米国ミシガン大学を拠点とするExtracorporeal Life Support Organization(ELSO)が毎年全世界の主要なECMOセンターにおける症例の登録・解析を行っている。2010年6月の報告¹²⁾によると、調査が開始された1987年以降の累積症例数は43,330例に達し、離脱率は74%、生存率は62%となっている。最近の年間症例数は2,500例近くに上っており、年々増加する傾向にある。また、成人のECMOでは2008年からダブルルーメンカニューレを用いた静脈-静脈(V-V)ECMOの比率が急増しており、2010年には50%を超える症例に対して用いられている。

V. 新型インフルエンザに対する ECMOの適用

2009年は、新型インフルエンザ(H1N1)が世界的に猛威をふるい、とくに小児や妊婦などを中心に急性呼吸促進症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS)を合併して急激に重症化する症例が多く見られた。我が国では、抗インフルエンザ薬の早期投与率が高かったためか、重症化の頻度は諸外国と比較して低かったとされるが、それでもこのシーズンだけで1万人以上が入院し、約200人が死亡した(米国では約2,600人が死亡)。

北半球に先行してH1N1インフルエンザのパンデミックを経験した南半球のオーストラリア・ニュージーランドの経験では、人工呼吸器による従来の治療法では対処不可能な最重症例に対してECMOが導入され、非常に有効であったと報告されている¹³⁾。それによると、人工呼吸療法を受けた201例のうち68例(33.8%)にECMOが導入され、そのうち48例(71%)がICUを生存退出することができた。また、2011年4月13日時点でのELSOのH1N1 Registry¹⁴⁾によると、新生児4例、小児94例、成人225例の合計323例に対してECMOが用いられ、転帰が判明している312例のうち196例(63%)で生存が得られたと報告されている。これらの成績は、何れもELSOの重症呼吸不全に対するECMO累積総合成績である約54%の生存退院率と比べて良好であり、比較的若年齢層の患者が多いH1N1インフルエンザによる重症ウイルス性肺炎に対しては、ECMOの有効性が非常に高いことを示している¹⁵⁾。

我が国ではH1N1インフルエンザによる重症呼吸不全に対してECMOが適用された報告例は稀で、死亡者数が200人に上ったことを考慮すると、重症例に対するECMO適用数は少数に留まったのではないかと推察される。そのような中で、岡山では、H1N1インフルエンザに起因する11歳女児の急性重症呼吸不全症例が、ECMOによって救命されたと報告されている¹⁵⁾。この女児は軽い咽頭痛の訴えから僅か1日半で極めて重症な呼吸不全に陥り、岡山大学付属病院のERに搬送された。人工呼吸器による管理では呼吸の維持が不可能(100%酸素下で動脈血ガス:pH 6.91、PaCO₂ 142mmHg、PaO₂ 85mmHg)であり、緊急のV-V ECMOが適用された。そして、73時間に及ぶ補助により重症期を乗り切り、それ以後は迅速に回復して退院となった。遅れることなくECMOを適用することにより良好な結果が得られた典型的な症例といえる。今後も、H1N1型だけではなく、致死率の極めて高いH1N5型などを含めた新型インフルエンザのパンデミックの危険性を常に考慮し、重症呼吸不全合併例に対する積極的なECMO

導入の体制を整えておくことが重要である。

VI. 人工肺の高機能化：血漿漏出の防止

人工肺は、現在では開心術の人工心肺装置としての使用においてはほぼ十分なガス交換性能を有するに至ったと言える。その一方で、ECMOやPCPS等の補助循環への応用が進むとともに、さらなる小型化や、長期耐久性、高い抗血栓性などが求められるようになり、ガス交換膜材質の開発・改良や回路への抗血栓性付与などに重点をおいた研究開発が続けられている。

通常のポリプロピレン製多孔質膜では、長期間使用時に疎水性が失われて微小孔からの血漿漏出を生じるため、数日程度の使用が限界である。また、血液-ガス界面を有するために、微小気泡の混入や生体の炎症反応・血液凝固反応を亢進させる。テルモ社では相分離方式を用いた独自の製膜技術によって、微小孔径の均一化による耐久性向上を図ったポリプロピレン製多孔質膜を開発し、製品に用いている。血液-ガス直接接触の問題を克服するガス交換膜としては、種々の複合膜が検討されている。シリコンやシリカの微小孔への充填、血液接触面へのフッ素コーティングなど、ガス交換性能をできるだけ維持し得る材料で多孔質膜の微小孔を封じる試みが行われ、シリコンで表面コーティングを施した多孔質膜は既に実用化されている¹⁶⁾。また、単一素材のガス交換膜として、シリコン中空糸膜¹⁷⁾や含フッ素ポリイミド中空糸膜¹⁸⁾などが開発されており、今後の製品化が期待される。

血漿漏出を防止して長期耐久性を得る上で、現在最も広く用いられているのがポリメチルペンテン製の非対称膜(PMP膜)である(図5)。世界的にはMembrana GmbH社製のPMP膜がよく知られているが、もともと半導体製造やスーパーカミオカンデで用いる超純水を作成するために開発されたPMP製物質交換膜を人工肺に応用したのは、クラレ/大日本インキ/国立循環器病研究センターのグループによるものが最初である¹⁹⁾。1991年に世界で初めてMenox人工肺としてPMP膜を用いた人工肺が製品化され²⁰⁾、その後中空糸径を細径化したガス交換膜²¹⁾を用いた人工肺が1998年Menox-aとして、さらに改良を加えてガス透過性を向上させた中空糸を用いた人工肺が2001年にa-Cubeとして順次製品化された。PMP膜では、多孔質膜の血液接触面に極薄の緻密層を形成して血液相とガス相を遮断することで血漿漏出を防止しているが、このような微小構造は耐久性のみならず血液適合性の面からも大きな利点である。

VII. 人工肺の高機能化：血液適合化処理

現行の人工肺は抗血栓性に乏しく、使用に際して生体由来抗凝血薬であるヘパリンを患者に投与する必要

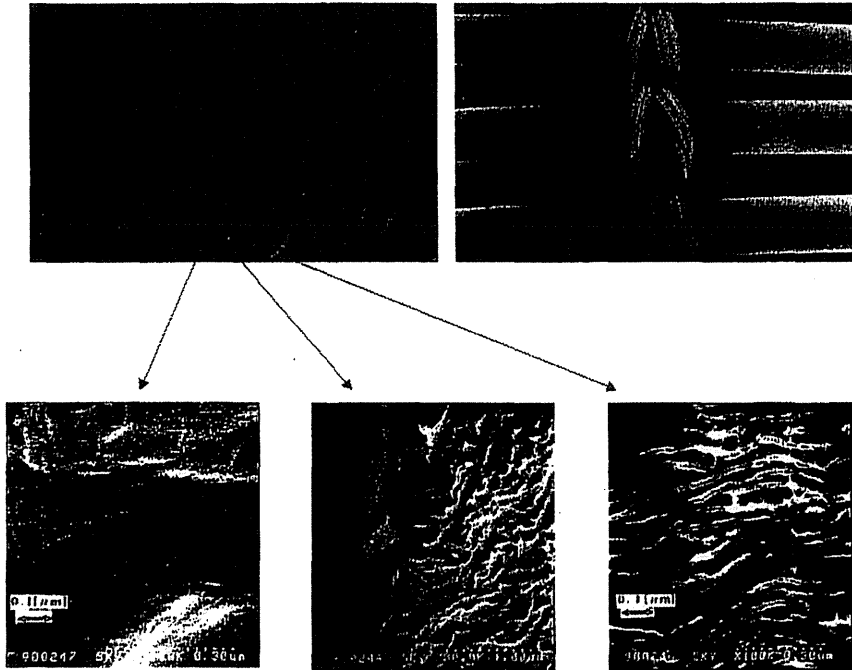


図5 ポリメチルベンテン製の非対称ガス交換膜

がある。開心術等の短時間使用であればあまり大きな問題とはならないが、補助循環等の長期使用においては、出血傾向を惹起してリスクが増大する。これまで、ヘパリン投与量の低減を目的として人工肺に抗血栓性を付与するための様々な試みが行われてきたが、現在主に用いられているのは、血液接触面に化学的にヘパリンを導入（徐放または固定化）する方法である。とくにヘパリンを共有結合によって回路表面に固定化する技術は長期の抗血栓性が期待され、テルモ社の Hepaface やメドトロニック社の Carmeda Bioactive Surface などが実用化されている。このようなヘパリン処理を行った人工心肺回路の使用報告では、短時間の使用においては凝固系・血小板系の活性化抑制効果などが示されているが²²⁾、出血量抑制や手術成績などではあまり顕著な効果は示されていない。ECMO や PCPS などでは血液適合性に加え耐久性を向上させる効果も指摘されているが²³⁾、抗凝固薬の全身投与は、投与量の減量は可能ながらも未だに必須であり、これをほぼ不要化するためにはより強力な抗血栓性の獲得が必要である。

国立循環器病研究センターでは、東洋紡績社との共同研究で、強力な抗血栓性と長期間の効力を有し、処理工程も簡単かつ低コストの優れたヘパリンコーティング T-NCVC コーティングの開発に成功した²⁴⁾。上述の PMP 膜を用いて T-NCVC コーティングを施した人工肺は、2001 年に Edwards 社から PlatinumCube-NCVC として製品化され、現在は技術を継承したニプロ社から BIOCUBE として販売されている。また、BIOCUBE

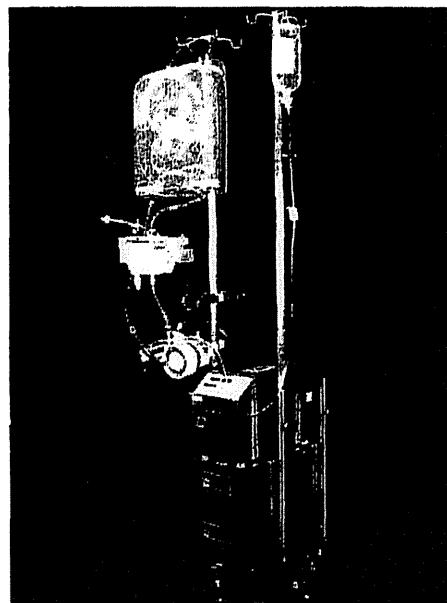


図6 抗血栓性と耐久性に優れ急速充填が可能な PCPS システム [ENDUMO]

を用いて全血液接触面に T-NCVC コーティングを施した ECMO システムは、慢性動物実験でヘパリン投与を行うことなく3ヶ月以上の連続使用を達成し、臨床例においても出血を合併する重症患者などに用いられて優れた成績を収めている²⁵⁾。本システムを基本として、さらに2分以内の急速充填を可能とする回路を付加した ECMO システムは、ENDUMO システムとして製品化されている (図6)。

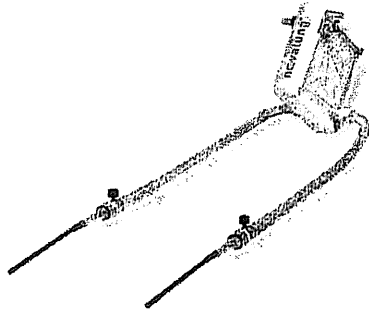
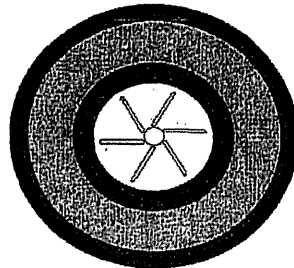
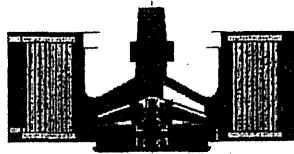


図7 Novalung社の動-静脈バイパス方式ポンプレスECMOシステム「iLA」



コアサイズ： 56×φ135 mm
 充填液量： 165 mL
 膜面積： 1.48 m²

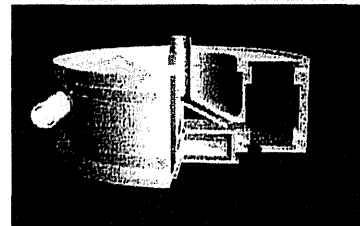
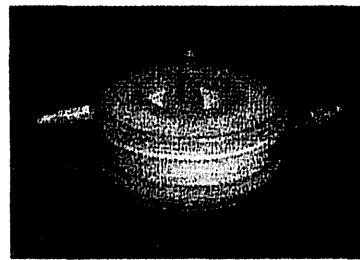


図8 遠心ポンプと人工肺を組合わせた超小型呼吸循環補助システム

一方、ヘパリンコーティングが生物由来材料を用いていることから、供給安定性や品質管理の面で問題が指摘されている。この問題に対して、高分子材料を用いた抗血栓性コーティングの開発・臨床応用が進められており、テルモ社のXコーティングやマッケグティング社のソフトラインコーティングがすでに製品化されている。未だにヘパリンコーティングを凌駕する程の抗血栓性は得られていないが、今後の発展が期待されるコーティング技術である。

VIII. 新しいシステムの開発と臨床応用

通常のECMOやPCPSでは、循環補助であれば静脈-動脈(V-A)バイパス、呼吸補助であればV-Aバイパスまたは静脈-静脈(V-V)バイパス方式で施行されるため、送血用の血液ポンプが必要となる。一方、動脈-静脈(A-V)バイパス方式であれば、二酸化炭素除去に機能は限定されるが(arterio-venous CO₂ removal :

AVCO₂R)、バイパス血流量が過大でなければ動脈圧で人工肺を灌流できる可能性があり、血液ポンプをなくすることができる。このA-Vバイパス方式ポンプレスECMOシステムは、Novalung GmbH社によってiLAという名前で製品化され(図7)、重症肺炎や外傷性ARDS、肺移植へのブリッジなどを中心に、欧州で既に3,000例以上の症例に対して用いられている²⁶⁾。

人工肺では、血流が鬱滞しやすい部位で血栓が形成されやすく、血流路や血液接触面積なども含めた装置のデザインが重要である。このような観点から、血液ポンプと人工肺を一体化させて装置内部の血流状態を最適化し、同時にガス交換性能の最大化と装置全体の小型化を図るという開発アプローチが考えられる²⁷⁾。この概念は国立循環器病研究センターで最初に提案され、設計・試作が行われた(図8)。海外においては、Enson社がLouisville大学と共同で、同様のコンセプトに基づくpCASシステムの開発を進めている²⁸⁾。こ

の装置は、遠心ポンプのインペラ自体を中空糸束で作るというユニークな構造を有しており、非常に小さい膜面積で高いガス交換性能が得られるとされ、小児用の呼吸循環補助装置として実用化が期待されている²⁹⁾。

一方、体内埋込み型人工肺に関しては、Michigan 大学および MC3 社によって、胸腔内埋込みを目指し、肺動脈-左心房間に血液ポンプなしで接続できるようにデザインされた低圧損失人工肺 BioLung の開発が進められている³⁰⁾。酸素ガスの灌流や気相結露の問題などもあるため、現在は人工肺を体外設置する携帯型としての使用を念頭において開発を進めているようである。埋込み型人工肺の一種である静脈内留置型人工肺 IVOX は、患者の大静脈内に中空糸束を直接挿入することでハウジングや灌流装置の不要化を目指した装置であり、1987 年 Mortensen によって最初に提唱された³¹⁾。臨床試験も行われたが、抗血栓性の不足や膜面積の制限など様々な問題点により、開発の先駆者である Cardiopulmonics 社は 1994 年に開発を中止した。しかしながら、その後も基本的なコンセプトは引き継がれ、新たな工夫を加えた装置開発が続けられている。Pittsburgh 大学の Hattler カテーテルは、静脈内に留置した中空糸束の中心に細長いバルーンを配し、これを拍動させることでオリジナルの IVOX と比較して高いガス交換性能を得ようとするもので³²⁾、現在 ALung 社によって製品化が進められている。

おわりに

人工肺の研究開発と臨床応用について、歴史的背景と現在の動向を中心に概説した。とくに現在の動向からは、開心術用の人工肺の開発が成熟期を示す一方で、補助循環分野において次世代型の人工肺システムを目指した研究開発が活発に行われている状況がみとれる。そして、過去も現在も、人工肺の研究開発には材料分野を中心とする工学的アプローチが極めて重要であることが分かる。このような高性能の人工肺の開発は、臨床成績の向上のみならず、人工肺を用いた新たな治療手法の創出や適応拡大、また企業の立場からは市場拡大が期待できる重要な目標となり得るものである。今後この分野における開発研究の一層の発展とともに、より優れた装置の実用化・臨床応用が進むことが期待される。

●参考文献

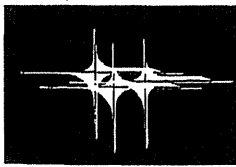
- 1) Gibbon JH Jr : Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 37 : 1954, 171-180.
- 2) 曲直部寿夫, 藤本 淳, 星田嘉朗 : 人工心肺による直視下心臓内手術 (本邦に於ける最初の成功例). *臨床外科.* 11 : 1956, 443-449.
- 3) Cross FS, Kay EB : Direct vision repair of intracardiac

defects utilizing a rotating disc reservoir-oxygenator. *Surg Gynecol Obstet.* 104 : 1957, 711-716.

- 4) Kolff WJ, Berk HTJ, van Noordwijk J, et al : The artificial kidney : a dialyzer with a great area. *Acta Med Scand.* 117 : 1944, 121-134.
- 5) Kolobow T, Zapol W, Haller A, et al : Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods of up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 14 : 1968, 328-334.
- 6) 森蛟一郎, 深沢弘道, 長谷川博 : ホローファイバー型人工肺の開発. *人工臓器.* 8 : 1979, 602-607.
- 7) 2009 年版メディカルバイオニクス (人工臓器) 市場の中期予測と参入企業の徹底分析, 矢野経済研究所大阪支社, 大阪, 2009
- 8) Tatsumi E : Artificial lungs : current state and trends of clinical use and research and development. *J Artif Organs* 2007 ; 10 : 1-5
- 9) 市場晋吾 : 平成 19 年度膜型人工肺アンケート調査結果. *膜型肺.* 31 ; 2008, 10-13.
- 10) 中谷武嗣 : レジストリー. 松田 暉監修. 新版経皮的心肺補助 PCPS の最前線. 東京, 秀潤社, 2004, p141-148.
- 11) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano, H : Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 57 ; 2009, 488-513.
- 12) ECLS Registry Report, International Summary, July, 2010. ELSO Membership Information. Available at : <http://www.else.med.umich.edu/Membership.htm>.
- 13) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettilä V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M, Ziegenfuss M : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 302 ; 2009, 1888-1895.
- 14) H1N1 ECMO Registry, April 13, 2011. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Available at : <http://www.else.med.umich.edu/H1N1Registry.html>.
- 15) 市場晋吾, 田中礼一郎, 伊藤英史, ほか : Extracorporeal membrane oxygenation により救命した新型インフルエンザ A (H1N1) による小児重症呼吸不全の 1 例. *日本救急医学会雑誌.* 21 ; 2010, 299-305.
- 16) 田原耕一郎, 桑名克之, 尾崎滋正, ほか : 新しいヘパリンコートをしたシリコンコーティング人工肺の in vitro 評価. *膜型肺.* 23 ; 2000, 31-33.
- 17) Maeda T, Iwasaki A, Nose Y, et al : Preclinical evaluation of a hollow fiber silicone membrane oxygenator for extracorporeal membrane oxygenator application. *ASAIO J.* 46 ; 2000, 426-430.
- 18) 川上浩良 : 含フッ素ポリイミド膜, 人工肺への応用. *膜型肺.* 22 ; 1999, 49-54.
- 19) 赤須弘幸, 穴沢孝典 : 新しい二層構造のポリオレフィン中空糸膜とそれを用いた人工肺の開発. *生体材料.* 8 ; 1990, 141-147.

- 20) Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, et al : A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. *ASAIO Trans.* 36 ; 1990, M480-483.
- 21) 片桐伸将, 巽 英介, 酒井一成, ほか : 中空糸の細径化が膜型人工肺のガス交換性能に与える影響の検討. *膜型肺.* 23 ; 2000, 42-46.
- 22) 上屋敦繁樹, 染谷忠男, 橋本和弘 : ヘパリン濃度コントロール下におけるヘパリンコーティング常温体外循環—凝固・線溶系と血小板機能. *人工臓器.* 28 ; 1999, 337-382.
- 23) Usui A, Hiroura M, Kawamura M : Heparin coating extends the durability of oxygenator used for cardiopulmonary support. *Artif Organs.* 23 ; 2000, 840-844.
- 24) 佐藤正喜, 柏原 進, 高野久輝, ほか : 新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価. *人工臓器.* 28 ; 1999, 502-508.
- 25) Tatsumi E : Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system. *Proc Annual Meeting Asian Soc Cardiovasc Thorac Surg.* 17 ; 2009, 123-126.
- 26) Arit M, Philipp A, Hilker M, et al : Emergency use of extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary failure. *Artif Organs.* 33 ; 2009, 696-703.
- 27) Tatsumi E, Takano H, Nishinaka T, et al : Development of an ultracompact integrated heart-lung device. *Artif Organs.* 23 ; 1999, 518-523.
- 28) Baldwin JT, Borovetz HS, Hoke TR, et al : The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. *Circulation.* 113 ; 2006, 147-155.
- 29) Fill B, Gartner M, Ma J, et al : Computational fluid flow and mass transfer of a functionally integrated pediatric pump-oxygenator configuration. *ASAIO J.* 54 ; 2008, 214-219.
- 30) Akay B, Reoma JL, Cook KE, et al : In-parallel artificial lung attachment at high flows in normal and pulmonary hypertension models. *Ann Thorac Surg.* 90 ; 2010, 259-265.
- 31) Mortensen JD : An intravenacaval blood gas exchange (IVCBGE) device : Preliminary report. *ASAIO Trans.* 33 ; 1987, 570-573.
- 32) Lund LW, Hattler BG, Federspiel WJ : A comparative in vitro hemolysis study of a pulsating intravenous artificial lung. *ASAIO J.* 48 ; 2002, 631-636.

特 集



特集：臨床ニーズからの医療機器開発の最前線

抗血栓性と長期耐久性に優れた次世代型人工肺 および ECMO/PCPS システムの開発と製品化

巽 英 介*

1. はじめに

人工肺は主に開心術時の人工心肺装置として用いられ、人工心肺装置を用いた体外循環は今日の開心術における最も基本的かつ重要な技術である。現在の人工肺は、開心術時の人工心肺装置としての使用においては、ほぼ満足できるガス交換性能を有している。その一方で、人工肺と血液ポンプを組み合わせた簡易な装置を用いた呼吸補助や循環補助、すなわち ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) や PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) としての応用も進められつつある。通常の開心術では、実際に心臓自体に手術操作を加えている時間は 2～3 時間以内であり、人工心肺装置は数時間程度生体の呼吸循環機能を肩代わりできればよいのであるが、ECMO や PCPS では数日～数週間におよぶ長期間の補助を要することが少なくなく、その安全な施行のためには、人工心肺装置とは異なる高いレベルの性能が求められる。

国立循環器病研究センターでは、長期耐久性と優れた抗血栓性を有する次世代型人工肺および ECMO/PCPS システムの開発を目指して、1986 年から企業との共同研究を中心に研究開発を進めてきた。当時の人工肺・ECMO/PCPS システムは、全身ヘパリン (抗凝固剤) 投与下でも 1～3 日程度しか連続使用できなかったが、四半世紀に渡る継続的な研究開発の結果、動物

試験においてヘパリンなどの抗凝固療法を一切おこなうことなくコンスタントに 1 ヶ月以上、最長 3 ヶ月以上におよぶ連続使用が可能となった。この人工肺は PlatinumCube-NCVC シリーズ (現在は BioCube) として製品化され、また ECMO/PCPS システムは ENDUMO システムとしてやはり製品化を達成した。本稿では、これらの次世代型人工肺・ECMO/PCPS システム製品化への道程を概説し、先端医療機器の研究開発を進めていくためのモチベーションについて考案する。

2. 膜型人工肺の構造と問題点

今日わが国で用いられている人工肺は、ほぼすべてが「中空糸膜型人工肺」であり、ガス交換膜にはわが国の研究者によって開発されたポリプロピレン (PP) 製の多孔質中空糸膜が用いられている (図 1)。直径 200～300 μm の中空糸膜は、それ自体が支持組織となるため設計の自由度も高く、体積当たりのガス交換膜面積が大きく、人工肺内部の血流状態の制御性も良好であるなど、多くの利点を有している。開発当初は中空糸の内側を血液が流れる「内部灌流方式」であったが、現在は中空糸の外側を血液が流れる「外部灌流方式」が主流となっている。外部灌流方式の方が人工肺内部の圧損失が低く、また設計の工夫によってより効率的なガス交換性能が得られる。中空糸は束ねたり編んだりしてバンドル化されて、人工肺のケーシング内に収容される (図 2)。バンドルの両端はポッティング剤という接着剤で固められる。パ

* 国立循環器病研究センター人工臓器部

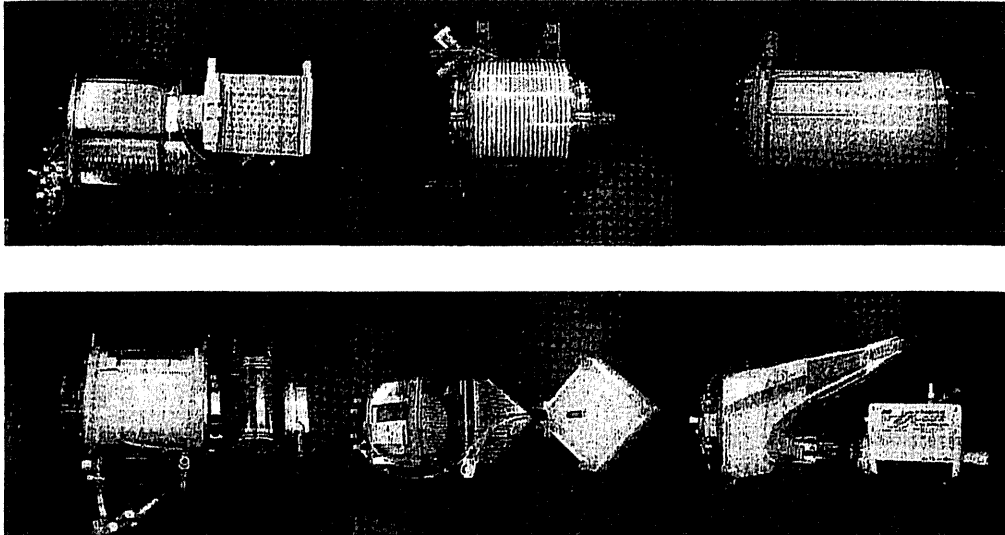


図 1 外部灌流方式中空糸膜型人工肺の製品例

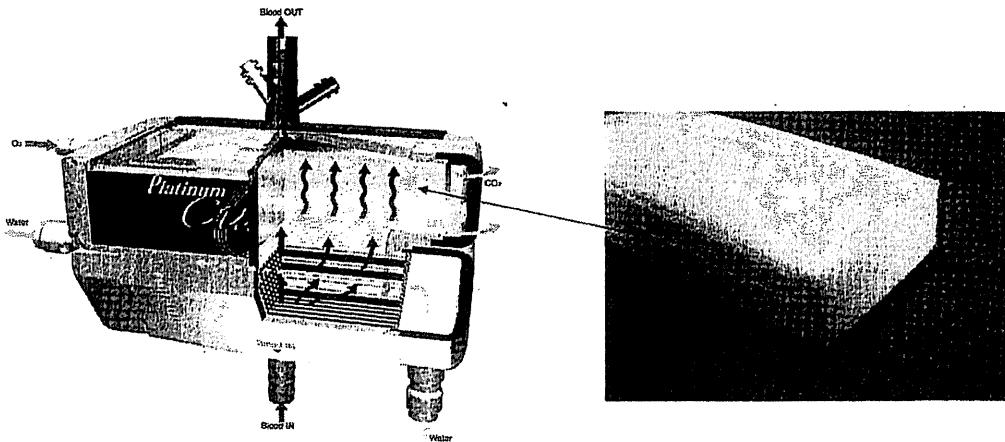


図 2 中空糸バンドルのガス交換膜を内蔵した膜型人工肺

ンドル化に際しては、内部の血流状態を最適化することが重要であり、中空糸をできるだけ均等な間隔で、しかも適当な密度（充填率）で配置する必要がある。中空糸間の距離が不均一だと流れにチャンネルリングが生じてガス交換効率は低下し、逆に密に束ね過ぎると圧力損失が大きくなって血球破壊や血液の鬱滞を招く。血液が効率的に混ざり合うような血流状態の確保も重要であり、これらの要因を勘案した最適な充填率は、経験的に40～45%程度とされる。

このような構造を有する通常の人工肺は、開心術時の人工心肺装置として数時間以内の呼吸循環機能を代行する上では特に問題はない。一方、人工肺を用いてECMOやPCPSとして数日～数週間におよぼ補助をおこなう場合、その安全な施行のためには長期的な耐久性や高い

抗血栓性など、開心術時の人工心肺装置とは異なるレベルの性能が求められる。ポリプロピレン製多孔質膜は、長期間使用時に疎水性が失われて微小孔からの血漿漏出を生じるため、数時間～数日程度の使用が限界である。また、血液-ガス界面を有するために、微小気泡の混入や生体の炎症反応・血液凝固反応を亢進させる。従って、ECMOやPCPSに用いる人工肺には、血液-ガス直接接触の問題をできる限り抑制し得るガス交換膜を開発・使用することが必要である。

もうひとつの大きな問題は、人工肺の抗血栓性である。現行の人工肺は抗血栓性に乏しく、使用に際して生体由来の抗凝血薬であるヘパリンを患者に全身投与する必要がある。開心術などの短時間使用であれば問題は少ないが、補

助循環などの長期使用においては、出血傾向を惹起して出血合併症のリスクが増大する。ヘパリン投与量の低減を目的として人工肺に抗血栓性を付与するためのさまざまな試みがおこなわれてきたが、現在主に用いられているのは、血液接触面に化学的にヘパリンを導入（徐放または固定化）する方法である。とくに共有結合によってヘパリンを回路表面に固定化する技術は長期の抗血栓性が期待され、テルモ社の Hepaface やメドトロニック社の Carmeda Bioactive Surface などが実用化されている。このようなヘパリン処理をおこなった人工心肺回路の使用報告では、短時間の使用においては凝固系・血小板系の活性化抑制効果などが示されているが¹⁾、出血量抑制や手術成績などではあまり顕著な効果は示されていない。また、抗凝血薬については、投与量の減量は可能ながらいまだに必須であり、これを極少化またはほぼ不要化するためには、より強力な抗血栓性の獲得が必要である。

3. 国立循環器病研究センターにおける次世代型人工肺および ECMO/PCPS システムの研究開発

国立循環器病研究センターでは、1986年から、優れた長期耐久性と抗血栓性を有する次世代型人工肺・ECMO/PCPS システムの研究開発に着手した。まず、血漿漏出を防止することができるガス交換膜として、東洋紡績との共同研究によりシリコーン（ポリジメチルシロキサン；PDMS）とポリウレタン（PU）の共重合体材料（PDMS-PU）を合成し、これを用いた中空糸膜の開発を試みた^{2,3)}。この材料を用いたガス交換膜は、組成にシリコーンを含むことにより良好なガス透過性を示し、また血液-ガスの直接接触がないことから血漿漏出も防止可能であると考えられた。しかしながら、材料の機械的強度が十分でないために中空糸内腔が閉塞したり、また中空糸同士が付着してバンドル化が困難であり、新しいガス交換膜として実用化されることはなかった。

次に三菱レーヨンとの共同研究により、三菱

レーヨンが新たに開発した複合膜を用いた人工肺の開発を試みた^{3,4)}。この複合膜は、PP製の多孔質中空糸膜でできた内層と外層の間にPUの薄膜を挟み込んだ構造を有しており、PP製中空糸膜の良好なガス交換性能を保ちつつPU薄膜による血漿漏出防止を図ったものである。われわれの研究グループでは、1988年からこのガス交換膜を用いた人工肺モジュールのプロトタイプを数種類試作し、1991年にかけて慢性動物実験による性能評価をおこなった⁵⁾。その結果、当時としては画期的な最長14日間におよぶ単一人工肺による連続ECMOの施行に成功した。しかしながら、このPP-PU複合膜では、長期間の使用に伴ってPP膜部分の微小孔内でのvapor析出が原因と思われるガス交換性能の低下が認められ、やはり最終的には実用化は困難であるという結論にいたった。

一方、1989年からは、クラレとの共同研究で、新規のガス交換膜を用いた耐久性の高い人工肺の開発に着手した。膜技術の進歩を背景に開発されたポリメチルペンテン（PMP）製非対称膜であるこの中空糸膜は、もともと半導体の洗浄やスーパーカミオカンデで大量に使用する超純水を作製するために大日本インキが開発した物質交換膜である。クラレがこの膜を人工肺のガス交換膜に応用することを着想し⁶⁾、国立循環器病研究センターが進めていた公的研究の枠を用いて共同研究が始まった。PMP膜では、多孔質膜の血液接触面に極薄の緻密層を形成して血液相とガス相を遮断することで血漿漏出を防止しているが、このような微小構造は耐久性のみならず血液適合性の面からも大きな利点である。この膜で試作した人工肺を用いた慢性動物実験では、それまで前例のなかった1ヵ月以上の連続ECMOに成功し、その成果を踏まえて1991年にMENOX人工肺としてクラレから製品化を達成した⁷⁾。現在、血漿漏出を防止して長期耐久性を得る上で現在最も広く用いられているのがこのPMP製中空糸膜であり、世界的にはMembrana GmbH製のPMP膜がよく用いられているが、元々世界で初めてこの膜を用いた人工肺を製品化して長期耐久性を証明したのは、クラレ/国立循環器病研究センターの

共同研究によるものである。その後この人工肺事業はクラレから大日本インキへと移管され、それに伴って研究開発も国立循環器病研究センターと大日本インキの共同研究で継続していくことになった。以後、膜面積の増大と性能向上を目的に中空糸径を細径化したPMP膜を開発し⁹⁾、これを用いた人工肺を1998年「Menox-a」として製品化し、さらに微小孔径を最適化してガス透過性を向上させた改良PMP膜を用いた人工肺を2001年に「a-Cube」として製品化した(図3)。

抗血栓性の向上に関しては、東洋紡績との共同研究で、強力な抗血栓性と長期間の効力を有し、処理工程も簡単かつ低コストの優れたヘパリンコーティング T-NCVC コーティングの開発に成功した⁹⁾。この T-NCVC コーティングは、基本的にはイオン結合法によるヘパリン

固定技術であるが(図4)、従来のイオン結合法による技術では固定したヘパリンが数時間～1日程度で徐放されてしまっ抗血栓性が失われるのに対して、ヘパリン分子と材料表面を繋ぐスペーサー部分の分子設計を最適化することにより、1ヵ月後でも50%以上のヘパリン活性が維持されることが示されている。また、徐放性がなく長期耐久性をもつ共有結合型のヘパリン固定法と比較すると、T-NCVC コーティングでは単位面積あたりのヘパリン固定量が50倍以上に上り、その結果長期間に渡って極めて強力な抗血栓性を発現・維持することが可能である。上述のPMP膜を用いた a-Cube にこの T-NCVC コーティングを施した人工肺は、2001年にEdwards社からPlatinumCube-NCVC(図5)として製品化され、現在は技術を継承したニプロ社からBIOCUBEとして製

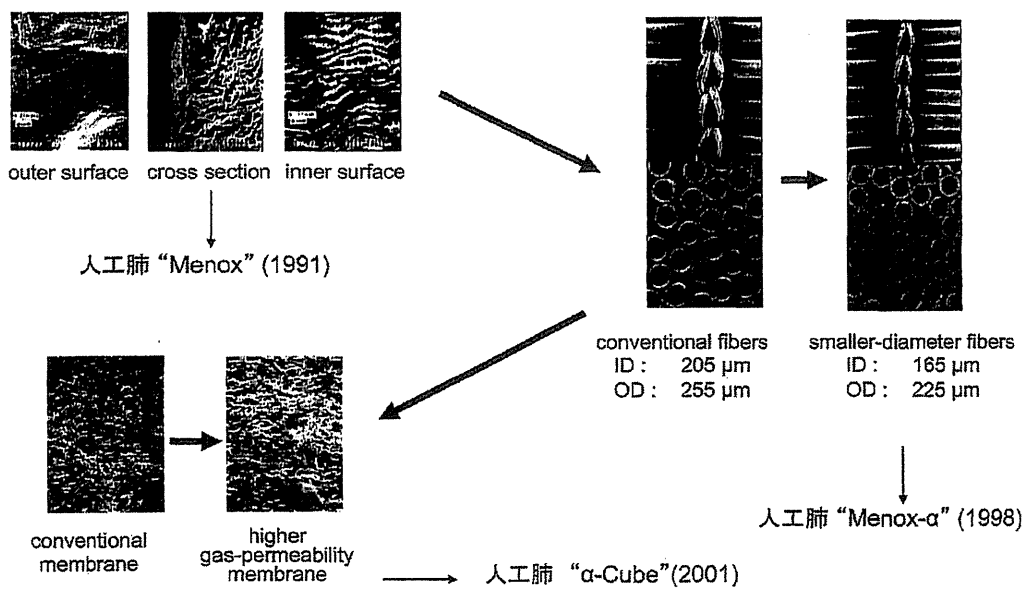


図3 ポリメチルペンテン製ガス交換膜の改良と人工肺への応用

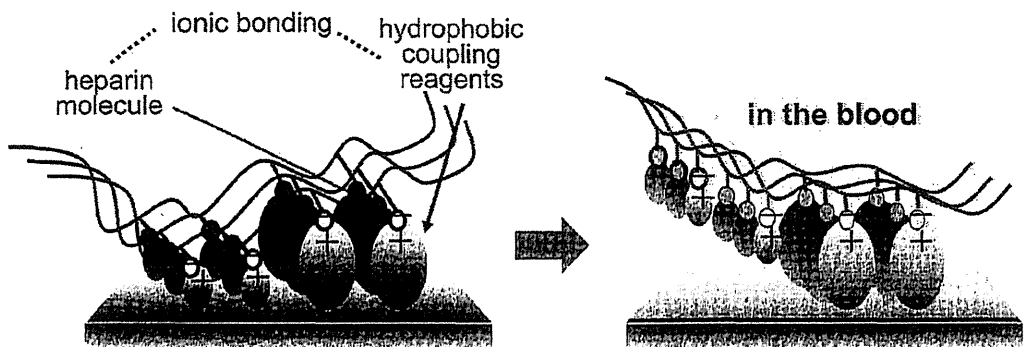


図4 “T-NCVC”ヘパリンコーティング

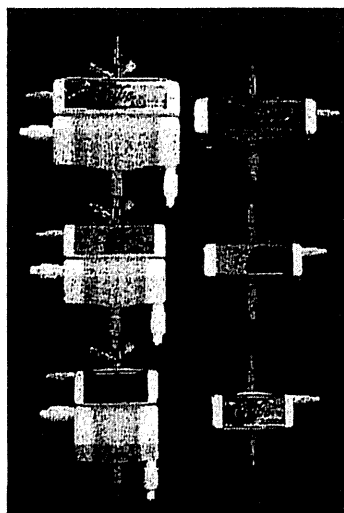


図5 高性能人工肺
“PlatinumCube-NCVC”
(BioCube)

造販売されている。また、BIOCUBEを用いて全血液接触面にT-NCVCコーティングを施したECMOシステムは、慢性動物実験でヘパリン投与をおこなうことなく3ヵ月以上の連続使用を達成し、臨床例においても出血を合併する重症患者やH1N1新型インフルエンザに起因する劇症型重症肺炎などに用いられて優れた成績を収めている^{10,11)}。本システムを基本として、さらに2分以内の急速充填を可能とする回路を

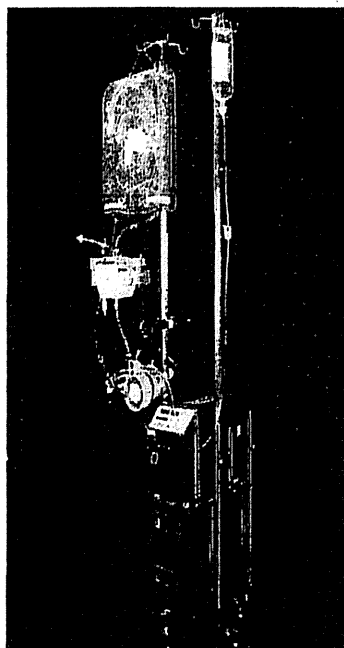


図6 抗血栓性と耐久性に優れたPCPSシステム“ENDUMO”

付加したECMOシステムは、ENDUMOシステムとして製品化されている(図6)。

4. 先端医療機器の研究開発を進めるモチベーション

今日の医療において、上述の次世代ECMOシステムのような先端医療機器は極めて重要な役割を果たしている。しかしながら、例え確たる臨床的ニーズと研究開発シーズが存在していても、そのような医療機器が製品化されベッドサイドに届けられるまでにはさまざまなハードルがある。とくに高リスク機器では、わが国で研究開発されたものであっても、国内で実用化にいたる例はまれである。その背景には、臨床治験・薬事承認・保険収載などの医療行政に関する問題のみならず、医療に対する批判的な報道と国民の視線、ブランド名に傷がつく風評被害を極度に怖れる企業体質、医療への材料・部品供給を拒む材料・部品メーカの姿勢など、医療機器を取り巻く環境の問題などが含まれる^{12,13)}。医療機器は多品目で少量生産が必要であり、医療現場の意見が十分に反映されるように継続的で小回りのきく開発・改良をおこなっていくことが重要であるが、その一方で市場規模は全体でも他産業と比べて小さく、また品目数も多いため1製品あたりの利益は少ない。つまり、一般的に企業にとってあまり“儲けやすい”分野とはいえないのが実情である。このような医療機器の分野において、開発・製品化を続けていく上で大切な動機付けとは一体何なのだろうか。

医療従事者として臨床現場で患者治療に携わった経験を有していると、研究開発についてもモチベーション(内的動機付け)を得ることはさほど困難ではない。最近iPS細胞でノーベル医学賞を受賞した京都大学の山中伸弥教授も、そのインタビューの中で「まだ、たったひとりの患者さんも救っていない」とこれからの臨床応用への熱意を語っていた。「患者の病気を治し、命を救うこと」が大きな研究のモチベーションであったことは明らかであり、そのモチベーションに支えられてiPS細胞の研究がその背後にいる何万何十万人の命を救うことに繋がる

ことを信じ続けることができたのだと思う。一方、医療機器の開発・製品化によって医療の分野で生きていこうとする企業にとって、患者との関わりを通じた直接的なモチベーションをもつことは容易ではない。経営の安定化を目指して景気に左右され難い分野として医療分野へ進出したり、あるいは国の将来計画に沿った成長分野として期待をもって参画を進めることもあるだろう。しかし、こういったインセンティブ(外的動機付け)だけでは、手間暇が掛かる割には利益が少なく、また製品化までのハードルも高く、批判に晒される可能性もある高リスク医療機器の研究開発・製品化を、長年に渡って続けていくことは到底できないであろう。それをおこなっていくためには、医療の発展を通じて患者の命を救い社会に貢献するという、揺るぎのない使命感のような内的動機付けが必要である。そして、それを信念として活動を続けていくためには、社会からの応援が得られることが極めて重要である。

一般にわが国では、事故や思わしくない結果への批判は極めて強いが、救命への挑戦や成功への評価はあまり高くない。では、医療機器の開発・臨床応用そのものは社会からどのように見られているのだろうか。それを知るために、国立循環器病研究センターでは国民の意識調査(対象人数5,155人)をおこなった¹⁴⁾。それによると、全体の90%以上が医療機器の必要性の高まりを認識し、約80%が医療機器の自給率向上を望んでいた。医療と医療機器を発展させていく上で社会の理解は最も大切であり、啓蒙活動は極めて重要である。医療従事者や患者・患者家族などの医療行為に直接関係する当事者だけではなく、医療機器メーカーや部品・材料メーカー、大企業、報道、行政、そして国民全体も含むすべてのステークホルダーに対して、医療と医療機器を正しく理解してその発展を支援して貰えるような啓蒙を進めていくことが重要である。それによって、優れた技術シーズを持つ日本企業による先端医療機器開発が産業として活性化され、またより多くの命を救うために日本の技術を育てようという環境が創出されることが期待される。

5. おわりに

著者の研究開発活動は、市中病院の心臓血管外科に勤務していた時に主治医となった先天性心疾患の2歳女児の症例が原点となっている。根治術施行数時間後に重篤な急性呼吸不全を合併したためECMOの適用に踏み切ったのだが、当時は製品化されたシステムはなく、人工心肺回路を用いて即席で作成したECMOは2歳の患者には過大で、血漿漏出や出血傾向も合併して結局救命することはできなかった。この臨床経験を胸に抱きつつ、数年後からやや無謀とも思われた「長期使用が可能でヘパリン投与不要のECMOシステムの開発」に着手した。それから20年以上が過ぎ、ようやくこの目標に近いシステムを臨床現場に送り出すことができた。これからはあの女児のような症例に対して、血漿漏出や出血傾向に悩まされることなく安全にECMOを施行できるようになり、成績も大きく向上していくことだろう。

医療は国家の基本的なインフラであり、医療機器も含めて重要な産業基盤でもある。わが国は豊富な人的・技術的資源を有しており、英知を集結させることで世界をリードする先端医療機器を開発することが可能である。今後この分野における研究開発が一層の発展を遂げ、世界中の多くの患者に福音をもたらすようになることが望まれる。

文 献

- 1) 上屋敷繁樹, 染谷忠男, 橋本和弘. ヘパリン濃度コントロール下におけるヘパリンコーティング常温体外循環-凝固・線溶系と血小板機能. 人工臓器. 1999, 28, 37-382.
- 2) 高野久輝. 長期間の抗血栓性及びガス透過性を有する高分子膜の開発・改良技術と評価. 昭和63年度, ヒューマンサイエンス基礎研究事業, 官民共同プロジェクト研究報告(第2分野), 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団編. 1988, p103.
- 3) 巽 英介, 妙中義之, 赤城治彦ほか. 長期間使用を目的とした人工肺の研究開発と評価. 人工臓器. 1991, 20, p. 371-376.

- 4) 加茂 純, 鎌田健資, 武村 徹. 新規な人工肺用複合中空糸膜の開発研究. 人工臓器. 1989, 18, p. 1,013.
- 5) 巽 英介, 高野久輝, 妙中義之ほか. 人工肺の長期間使用時の性能評価方法に関する研究. RVADシステムを用いた性能評価のための慢性動物実験モデルの確立. 人工臓器. 1989, 18, p. 957-962.
- 6) 赤須浩幸, 穴沢孝典. 新しい二層構造ポリオレフィン中空糸とそれを用いた人工肺の開発. 生体材料. 1990, 8, p. 141-147.
- 7) Tatsumi E; Taenaka Y.; Nakatani T. et al. A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1990, 36, p. 480-M483.
- 8) 片桐伸将, 巽 英介, 築谷朋典ほか. 中空糸の細径化が膜型人工肺のガス交換性能に与える影響の検討. 膜型肺. 2000, 23, p. 42-46.
- 9) 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典ほか. 新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価. 人工臓器. 1999, 28, p. 502-508.
- 10) Tatsumi E. Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system. Proc Annual Meeting Asian Soc Cardiovasc Thorac Surg. 2009, 17, p. 123-126.
- 11) 市場晋吾, 田中礼一郎, 長野 修ほか. Extracorporeal membrane oxygenationにより救命した新型インフルエンザA (H1N1) による小児重症呼吸不全の1例. 日本救急医学会雑誌. 2010, 21, p. 299-305.
- 12) 大西昭郎. 新医療機器を生み出すために. 第68回薬事エキスパート研究会要旨集. 東京: 財団法人日本協定書協会. 2009, p. 11-24.
- 13) 中野壮陸, 児玉文雄, 加納信吾. デバイスラグの定義と測定. 医療機器学. 2009. Vol. 79, No. 5, p. 273-285.
- 14) 医療機器に対する意識調査. News Release, 2011/5/31, 国立循環器病研究センター, <http://www.ncvc.go.jp/iryokiki-tyousa.pdf>

第1回早期・探索的臨床試験拠点 Joint Symposium

アカデミア発

医療イノベーション

— All Japan パラダイムシフト —

講 演 集



特別講演

先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における課題

巽 英介

国立循環器病研究センター 人工臓器部・知的資産部 部長

平成24年12月11日(火)
第1回早期・探索的臨床試験拠点 Joint Symposium
アカデミア発医療イノベーション
—All Japan パラダイムシフト—

先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化
における課題

国立循環器病研究センター 人工臓器部・知的資産部

巽 英介

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

医療機器の市場規模と成長予測

世界の医療機器の市場規模

世界の医療機器市場

- 医療機器産業の世界市場は、約5~8%の成長率を維持している。
- 医療機器産業の世界市場規模は約20兆円。
- 平成17年には、米国が42%、欧州が34%、日本が10%のシェアを占める。
- ただし我が国の世界市場におけるシェアは減少傾向にある。

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

私の方からは、先進医療機器の研究開発、臨床応用、製品化における課題ということで、実際に国立循環器病研究センターにおける研究開発、そして臨床応用の現場での経験を交えながら、お話をさせていただきます。どうぞ、よろしくお願いたします。

医療機器の世界的な市場規模というのは、約20兆円で比較的小さいのですが、ここ数年は、年5%から8%のコンスタントな成長を示しているということで、将来的な産業分野としては非常に有望であると考えられます。その中で日本は、現在はおそらく10%を切っていると思うのですが、その位のシェアを占めておりますが、そのシェアは年々低下しつつあります。

医療機器の特徴

医療機器市場
医薬品との相違

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

まず、医療機器の特徴についてお話ししたいと思います。

我が国の医療機器の国際競争力と治療機器

国内市場と生産・輸出・輸入金額

国際競争力指数の推移

- 日本国内の市場規模(=生産+輸入-輸出)は2兆2000億円超、市場規模は拡大傾向。
- 輸入金額は2005年以降増加し、輸入比率も国内市場の50%まで高まっている。国内製造出荷額は10年ほど増加していない。
- 輸入総額は年約6000億円、その約2割が治療機器によって占められる。
- 治療機器から治療機器へ高価格帯のニーズのシフトが起きている。

我が国の医療機器主要輸入国(平成20年)

治療機器へのニーズのシフト

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

我が国の医療機器の国際競争力についてみてみると、国内市場規模は2兆2000億円程度ですが、年々外国製品の比率が増加しており、近年では50%まで増えているという状況にあります。年間の輸入超過は6000億円、そのほとんどが競争力の少ない治療系の機器で占められているという特徴があります。また、医療機器のニーズの推移をみますと、治療系の機器のニーズが年々増加しているという状況にあり、これらのことから、我が国の医療機器産業、医療機器の分野を活性化していくためには、治療系機器の研究開発、そして臨床応用と製品化を促進していくことが非常に重要な課題であるというように考えられます。

医療機器と医薬品の相違点(1)

	医療機器	薬剤・医薬品
歴史	比較的新しい	古い
品目数	30万品目	1万7千品目
ライフサイクル	3-15年	10年以上
構成要素	多様な素材、多様な技術	天然物質・化学物質
作用	多様な機能的・物理的作用 (明らかなものが多い)	分子的・化学的・生物学的作用 (明らかなものが多い)
使用方法	専門的技術を要することが多い (使用方法の習得が必要)	特別な技術は不要 (従って、生体内に作用し、効果を得る)
有効性	使用後の習熟度に依存	患者の個人差に依存
保存・廃棄	保存・廃棄が必要 (廃棄も問題となる)	特になし (保存・管理は必要)
学科・技術分野	機械工学・電気工学・材料工学など	薬学・化学・生物科学・遺伝子工学など
市場規模	約2兆円	約1兆円
売上の特徴	スケールメリットが大きい	1品目の売上高は大きい
立地条件	80%が中心都市に集中	全国に分散
研究開発	期間・金額とも長い	比較的短い
製造販路	市場調査・開発・製造・販売・一定の流通経路・一定の流通手段	製薬会社(製薬・調剤)・流通経路(卸売・小売)・製薬会社と流通経路に依存

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

この表は、皆さんもよくお目にされるかも知れませんが、医療機器と医薬品の相違点についてまとめたものです。少し、私なりにまとめ直して見たのですが、まず、一般的な特徴としては、医療機器は非常に品目数が多くて、構成要素も多種多様です。そして、最大の特徴は、使用方法で、専門的な技術を要することが多い。これは何をもちたすかということ、前臨床試験、臨床試験、そして、製造販売後の臨床成績、そういったものも、使う人の技術、技量によって大きく左右されるという特徴が生じます。産業的には国内市場規模は小さいわけですが、その小さい市場にこの多くの品目数が入っており、さらに扱っている企業のほとんどが中小企業であるという特徴があります。

医療機器と医薬品の相違点(2)

	医療機器	薬剤・医薬品
前臨床試験	多くの場合必要(動物実験も多い) 大動物が必要になる場合も多い 実験費が高額になる(期間は長期に及ぶ)	必ずしも必要ではない(動物実験も多い) 小動物(マウス・ラット)での実験(実験費は比較的安い)
臨床試験	GLP準拠体制が求められる場合も多い GLP準拠体制の構築が困難(高コスト) 実施費が高額になる(期間は長期に及ぶ)	必ずしも必要ではない(動物実験も多い) 小動物(マウス・ラット)での実験(実験費は比較的安い)
臨床試験(治療を含む)	GLPに準拠し、試験費が多い (行政・医師会・医師会-CRO等) 試験結果の解釈に専門的知識が必要(医師と学習必須)	GLPに準拠している。試験費が多い。結果の出るまで時間がかかる。
臨床試験	医師・看護師・薬剤師(少くない)	薬剤師
臨床試験	臨床工学士(少くない)・放射線技師等、多職種	薬剤師
臨床試験	使用後の習熟度に依存 (使用後のトレーニングが必要の場合も)	患者の個人差に依存
臨床試験	不具合・事故2000人 増加し再手術を要する場合も 取出しが生命予後に直結する場合も	副作用:年間2-3万人 投薬中止

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

それで、これはあまり取り上げられることが少ないと感じていることですが、実際にはこういった特徴によって、前臨床試験、臨床試験でさまざまな課題が生じます。例えば、評価試験を行う際に、大型動物を使った疾患モデルの作成から入らなくてはならない、そんな問題があります。それから、GLP準拠体制、これについてもまだまだ未整備であり、それを行い得るような評価機関も少ない、そして、この段階においても実施者に専門的な技術を要する人材が必要となります。例えば、人工心臓ですと、心臓外科医、そして、専門の工学者、そういった方々の参画が必要となるという特徴があります。それから、臨床試験の段階になりますと、同様の理由によって、多種多様の職種の人に関わる必要があり、また、使用者の習熟度によって臨床成績も変わってきます。さらに、患者さんが対象ですので、医療機器の場合は、例えば、不具合が生じたときに取り出しに再手術を要する場合があったり、あるいは、取り出しそのものが生命予後に直結するというところで、結局、取り出せないという状況も考えられるわけです。こういったところが、医薬品との大きな違いであると思います。

医薬品・医療機器・再生医療製品創出における日本のプレゼンス向上のために

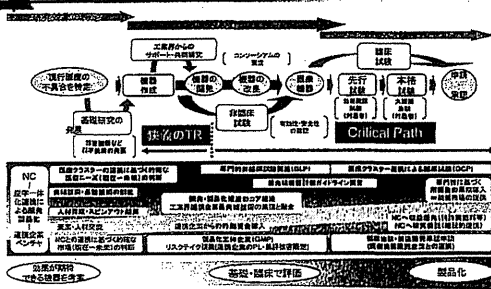
国立循環器病研究センターにおける先進医療機器の研究開発・臨床応用戦略

革新的医薬品・医療機器創出5か年計画 産学連携の推進と事業化戦略

33 National Cerebral and Cardiovascular Center

次に、国循での取り組みについてご紹介したいと思います。

革新的医薬品・医療機器創出5か年計画 医療機器研究開発のプロセス：国研の役割と産学連携



33 National Cerebral and Cardiovascular Center

これは平成19年に策定されました革新的医療機器創出5か年計画に基づいて、私たちの施設で、国研である国循、そしていっしょに開発をおこなっている企業にとって何が出来るかということをもとめた、5年前に作ったスライドですが、ガイドマップといいますかガイドポストであります。GLP、GCPの体制整備、そしてガイドラインの策定整備、人材交流と、その後に策定された施策を先取りするような形でのroad mapを作ったわけですが、こういったところをひとつひとつ埋めていくという作業が必要ではなからうかと思えます。

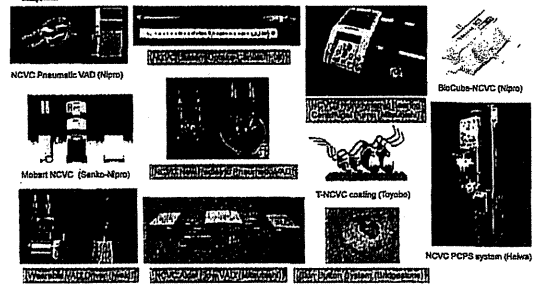
研究開発・産学連携の推進体制



33 National Cerebral and Cardiovascular Center

国循は一昨年に独法化されましたけれども、それまでの病院と研究所の連携体制に加えて、第3の組織であります、研究開発基盤センターを設立、設置しまして、これによって産学連携、製品化、臨床応用、それを promote するという活動を行っています。

国立循環器病研究センターにおける人工臓器の研究開発



33 National Cerebral and Cardiovascular Center

これは当センターにおきます人工臓器の研究開発の対象となるものを並べたスライドなのですが、主に循環器系のハイリスクの治療機器、特に人工心臓あるいは補助循環システム、そういったものの研究開発を行っています。