

Fig. 18 Result of the hemolysis test with fresh goat blood at $Q=Q_d$ (3L/min) and $H=H_d$ (500mmHg)

る。

計算結果と実験結果がよく一致していることがわかる。また、初期型ポンプ、改良型ポンプともに、1 段目 (In1 ~Out) と 2 段目 (In2 ~V-1) の羽根車が同程度の仕事をしていることが明らかになった。改良型ポンプでは、2 段目羽根車の出口 (V-1) の圧力が高く、図 17(a)に示す初期型ポンプのものに比べて、ポリユート内での圧力回復量は多くないことなどがわかった。

5.7 溶血試験

溶血試験の結果を図 18 に示す。流量と揚程がともに基準値 (3L/min, 500mmHg) の場合の結果である。横軸は経過時間、縦軸は血漿遊離ヘモグロビンの濃度を示している。初期型ポンプ (Prototype 1)、改良型ポンプ (Prototype 2) の回転数はそれぞれ約 4010rpm, 3980rpm, 羽根車の直径が 50mm の Jostra RotaFlow ポンプの回転数は約 4240rpm であった。改良型ポンプの溶血量は、4 時間経過後には、初期型ポンプのもの約 3 分の 1 程度となり、大幅に減少していることがわかる。これより、壁面せん断応力の低減を目標とした設計を行えば、溶血量を低減させることが可能であることが示された。

図 18 に示す溶血試験の結果からわかるように、初期型ポンプと改良型ポンプの溶血量は、残念ながら Jostra RotaFlow ポンプのものよりも多かった。より一層の壁面せん断応力の低減、あるいは、溶血にはせん断流れ場に晒される時間が関与するため^{(5), (6)}、これを考慮した設計を行うことが必要となる可能性がある。また、本研究を通して、低揚程 (低回転数) 下で高い抗溶血性能を有すると考えられている Jostra RotaFlow ポンプでも、500mmHg という高揚程下 (高回転数下) では溶血することが明らかになった。今後、より高い抗溶血性能を有するターボポンプの実現が望まれる。

6. 結 言

心肺補助装置用の二段遠心性血液ポンプの試作機の改良、ならびに初期型、改良型ポンプの溶血試験を実施し、以下のことが明らかになった。

- (1) 羽根車へのフロントシュラウドの設置により、羽根車内に血栓形成の原因になるような、はく離に伴う大規模な渦が生じた。これは出口羽根角を変更することで解消された。
- (2) 羽根車の翼端近傍のケーシング壁面上のせん断応力の低減には、羽根車へのフロントシュラウドの設置が効果的であった。
- (3) 戻り案内羽根の前縁やダブルポリユートの舌部のせん断応力の低減には、戻り案内羽根の前縁とダブルポリユートの舌部を羽根車から遠ざけ、これらの近傍の旋回流速を減少させることが有効であった。
- (4) 戻り流路内で、淀みのない、また流路出口で旋回成分が取り除かれた良好な流れを実現するには、戻り案内羽根の数を増やし、はく離域を覆うような形で翼に厚みをもたせるという設計指針が有効であった。

- (5) 初期型ポンプと同様に、改良型ポンプも勾配が大きい右下がりのポンプ性能を有する。これは圧力の変化に対して流量が変化しにくいいため、利点である。また、内部の圧力分布の比較などから、計算結果が実験結果とよく一致していることが確認された。
- (6) 改良型ポンプの溶血量は、初期型ポンプのものの約 3 分の 1 となった。これより、壁面せん断応力の低減は、抗溶血性能を高めるための血液ポンプの設計指針として有効である。

謝 辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究（B）, 18360094, および 20360091, 代表：築谷朋典）の支援のもとに実施された。ここに記して謝意を表す。

文 献

- (1) 堀口祐憲, 築谷朋典, 野本剛司, 武薗虎太郎, 辻本良信, “心肺補助システム用二段遠心型血液ポンプの開発に関する研究”, 日本機械学会論文集 B 編, Vol.79, No.800(2013), pp.482-491.
- (2) 武田裕久, “遠心ポンプの設計”, 電業社機械, Vol.29, No.2(2005), pp.7-14, または, 武田裕久, ターボ機械協会第 22 回フレッシュマンサマーセミナーテキスト, (2008), pp.15-23, または, 武田裕久, ターボ機械協会第 19 回フレッシュマンサマーセミナーテキスト, (2005), pp.12-21, または, 武田裕久, ターボ機械協会第 18 回フレッシュマンサマーセミナーテキスト, (2004), pp.13-22.
- (3) Kameneva, M. V., Burgreen, G. W., Kono, K., Repko, B., Antaki, J. F., and Umezu, M., “Effects of Turbulent Stresses upon Mechanical Hemolysis: Experimental and Computational Analysis”, *ASAIO Journal*, Vol.50, No.5 (2004), pp.418-423.
- (4) Stepanoff, A. J., *Centrifugal and Axial Flow Pumps (Second Edition)* (1957), p.172, John Wiley & Sons Inc.
- (5) Heuser, G., Opitz, R., “A Couette Viscometer for Short Time Shearing of Blood”, *Biorheology*, Vol.17 (1980), pp.17-24.
- (6) Giersiepen, M., Wurzinger, L. J., Opitz, R., and Reul, H., “Estimation of Shear Stress-Related Blood Damage in Heart Valve Prostheses – in Vitro Comparison of 25 Aortic Valves”, *The International Journal of Artificial Organs*, Vol.13, No.5 (1990), pp.300-306.

院内外搬送が可能なモバイルECMOシステムのための人工心肺用移動架台の開発と臨床応用

国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部¹⁾
 国立循環器病研究センター病院 臨床工学部²⁾
 ニプロ(株)³⁾

○片桐伸将¹⁾、巽 英介¹⁾、林 輝行²⁾、
 吉田幸太郎²⁾、柳園宜紀³⁾、
 小林 進³⁾、妙中義之¹⁾

1. はじめに

開心術時の呼吸循環機能の代替に用いられる人工心肺装置は、血液ポンプ駆動装置、酸素と空気を混合し吹送する酸素ブレンダー、安全装置(気泡検出器、レベルセンサーなど)、モニター(圧力計、温度計、時計など)が電源供給と収納目的の架台に1システムとして搭載されたものである。¹⁾しかしながら、手術室での使用を想定した人工心肺装置は、複数の血液ポンプ駆動装置など搭載機器が多く、人工肺、血液ポンプおよび貯血槽などの消耗品を除いても重量200kgを超える仕様が一般的である。

一方、術中から術後の慢性呼吸循環補助に用いられる心肺補助装置の場合、主に院内で固定使用されるが、手術室、ベッドサイド付近、検査室等の院内施設間の移動(モバイル)使用が必要である。近年では、準備迅速性や長期耐久性に優れた心肺補助回路が開発され²⁾、緊急時から長期にわたる膜型肺による呼吸補助(ECMO)も盛んになってきている³⁾⁴⁾。特に、経皮的な心肺補助(PCPS)装置は送脱血ラインの迅速な確保が可能であるため、院内での使用に加え、ドクターカーの普及に伴い院外での搬送時モバイル使用の試みも行われている⁵⁾。しかしながら、多くの施設では、バリアフリー化の進んだ院内を想定した小さなキャスターによる移動が

可能な人工心肺用架台を独自に設計・製作することで対応しているため、緊急時における院外使用や院内および病院間搬送時のモバイル使用に十分に対応できていない。

本研究の目的は、緊急時から長期にわたる呼吸循環補助時において、院内外搬送も可能とするモバイルECMOシステムのための、移動性に優れた人工心肺用移動架台の開発を目指して、コンセプトの提案、試作、臨床評価および評価に基づく改良を行なうこととした。

2. 方法

2.1 人工心肺用移動架台の設計と試作1号機の製作

モバイルECMOシステムのための人工心肺用移動架台を設計するに当たり、開発コンセプトとして以下の項目に重点を置いた。

①心肺補助に関わる物品をコンパクトに収容する。②一人の操作者でも搬送時に人工肺と血液ポンプを使用可能とする。③心肺補助下にある患者の院内搬送を容易化する。これにより、長期心肺補助の安全性向上と管理の利便性向上が期待できる。④優れた移動性による院外での人工心肺使用の可能性を高める。これにより、救命率の向上、患者QOL向上および将来的な在宅治療の可能性が期待できる。

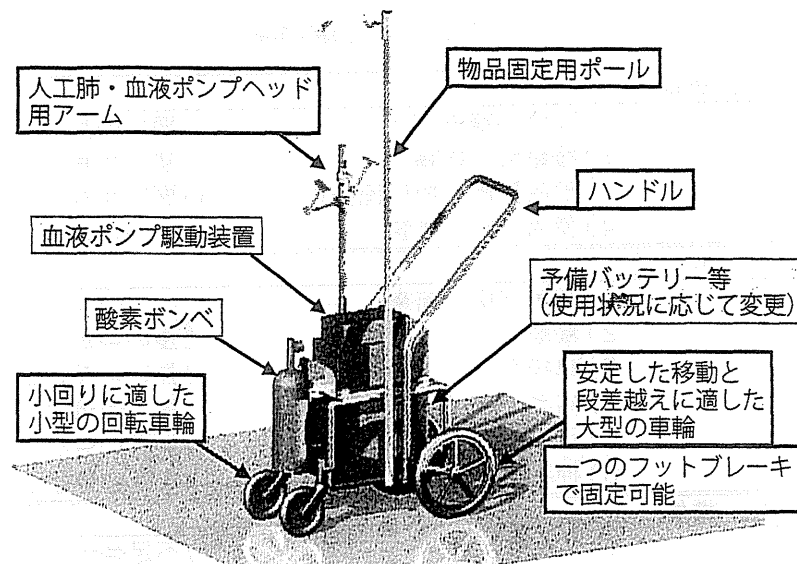


図1 モバイルECMOシステムのための人工心肺用移動架台の概要図

これら開発コンセプトに基づき、図1に示した人工心肺用移動架台を設計した。架台は、小型の回転車輪2個と大型の連動する車輪2個により支える構造とした。小型の回転車輪により優れた小回り移動が可能になると共に、大型の車輪により安定した移動と段差越えに適した特性も合わせ持つことが可能となる。また、大型の車輪2個が連動する構造により、この車輪に対する一つのフットブレーキで容易に架台を固定することが可能となる。これにより、安全で簡便に固定と移動が切り替えられる。架台上には、重量のある機器として、血液ポンプ駆動装置、酸素ポンペおよび使用状況に応じて予備のバッテリーをコンパクトに搭載可能とした。人工肺・血液ポンプヘッド用のアームと物品固定用ポールも心肺補助回路の固定とECMOの準備や使用に際して必須として設けた。この移動架台を一人の操作者でも搬送時に使用可能とするために、心肺補助装置の操作、移動操作、段差越え操作およびブレーキ操作が容易となるように配慮して、ハンドルの寸法と配置を決定し、路面に対するハンドル角度を調節可能とした。

試作1号機の製作に際して、材料には軽量かつ安価な金属としてアルミ合金を採用した。移動架台本体の筐体は、現在臨床で使用されてい

る遠心型の血液ポンプ駆動装置(約15kg)、酸素ポンペ(約2kg)および予備バッテリー(約20kg)の搭載に十分耐えつつ、軽量となるように主にパイプ状の材料を溶接することで製作した。

2.2 臨床評価

人工心肺移動架台の試作1号機は、当国立循環器病研究センター病院の臨床工学部において、主な使用者となる臨床工学技師を対象としたアンケート調査により評価した。アンケートは、表1に示した外観、サイズ、機能および移動性に関する項目毎に5段階の評価が記載された用紙を用いて、各評価段階に対する回答数を収集した。今回は、術中の人工心肺離脱が困難な重症呼吸/循環不全に対してECMOが適用された症例にこの移動架台を導入した場合、その前後のメンテナンス時において評価を行った。このため、院内における手術室、ベッドサイド付近、検査室等の院内施設間での固定使用およびモバイル使用時の評価とした。

2.3 試作2号機の設計および製作

人工心肺用移動架台の試作2号機を設計するに当たり、試作1号機のアンケート評価に基づき、優良とされた点と課題とされた点を抽出し

表1 アンケート5段階評価項目

1. 外観	
1) 車椅子調デザイン	(1悪い⇔良い5)
2) 後輪大・前輪小	(1悪い⇔良い5)
3) 部品配置・操作面配置	(1悪い⇔良い5)
4) 使用材料・塗装	(1悪い⇔良い5)
2. サイズ	
1) 配置(床)面積	(1広い⇔狭い5)
2) 横幅	(1長い⇔短い5)
3) 奥行き	(1長い⇔短い5)
4) 高さ	(1高い⇔低い5)
5) ポール収納後のサイズ	(1大きい⇔小さい5)
6) 押手部収納後のサイズ	(1大きい⇔小さい5)
3. 機能	
1) ガスボンベ	(1不足⇔十分5)
2) バッテリー	(1不足⇔十分5)
3) 押手部	(1悪い⇔良い5)
4) ポール	(1悪い⇔良い5)
5) 人工肺アーム	(1悪い⇔良い5)
6) ポンプモーターアーム	(1悪い⇔良い5)
7) フットブレーキ	(1悪い⇔良い5)
8) ウイリーバー	(1悪い⇔良い5)
4. 移動性	
1) 安定性	(1悪い⇔良い5)
2) 前・後方への移動性	(1悪い⇔良い5)
3) 左右への移動性	(1悪い⇔良い5)
4) 重量	(1悪い⇔良い5)
5) フットブレーキ	(1悪い⇔良い5)
6) 段差越え性(ウイリーバー無し)	(1悪い⇔良い5)
7) 段差越え性(ウイリーバー有り)	(1悪い⇔良い5)

た。優良とされた点については維持もしくは若干の改良を図り、課題とされた点については、開発コンセプトが許す範囲内で新たに設計を見直した。

試作2号機は、1号機と同様にアルミ合金製の板とパイプを溶接することで製作した。

3. 結果

3.1 試作1号機

製作した試作1号機の外観を図2に示した。この移動架台のハンドルや物品固定用ポールを収納した場合の寸法は横幅(W)700×奥行(D)871×高さ(H)1001mm、重量は10kgであった。一例として、市販血液ポンプ(ROTAFLOW®、Maquet社、独)の外部モータ(3kg)、駆動装置

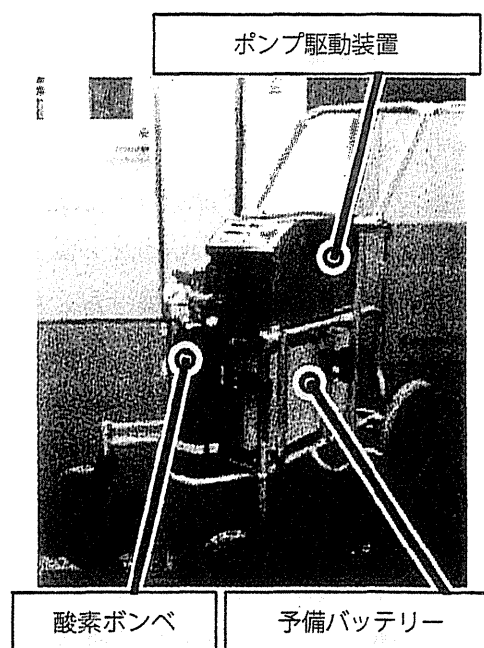


図2 人工心肺用移動架台試作1号機の外観

(W179×D385×H243、14.4kg)、酸素ポンプ(圧縮酸素2.8L型ポンプ(φ120×H500、1.9kg)、京都医療酸素社)、予備バッテリー(Smart-UPS1000(W170×D439×H216、14.4kg)、APC社、米)および固定用の治具を搭載したところ、総重量は約44kgとなった。これら機器を搭載した状態で、旋回等の小回り移動、直進移動、ウィリー走行による10cmの段差越えおよびフットブレーキによる移動架台の固定動作を、成人1人で容易に行う事が可能であった。上述の機器を搭載した場合、ECMO回路の血流量3L/min、吹送酸素流量3L/minの条件下で、約3時間の独立した駆動が可能であった。

3.2 試作1号機の臨床評価

臨床評価に際して、使用されたECMO回路は、人工肺(BIOCUBE™6000、ニプロ社)、血液ポンプ(ROTAFLOW®、Maquet社、独)およびPVCチューブから構成されていた。試作1号機は、送血用と脱血用のチューブで患者に接続されたECMO回路が人工肺用ホルダーと遠心ポンプモータ用ホルダーを用いて固定され、駆動装置(14.4kg)と酸素ポンプ(1.9kg)が搭載された状態で、固定使用およびモバイル使用された。臨床工学技師を対象としたアンケートによる5段階評価により、表2に示した回答の集計が得られた。外観に関しては、中程度以上に評価が集まった。サイズに関しては、高評価が

表2 得票数集計

	1	2	3	4	5
1. 外観					
1) 車椅子調デザイン	0	0	3	4	0
2) 後輪大・前輪小	2	0	1	0	0
3) 部品配置・操作面配置	0	3	2	3	0
4) 使用材料・塗装	0	0	3	4	1
2. サイズ					
1) 配置(床)面積	1	3	4	0	0
2) 横幅	1	2	5	0	0
3) 奥行き	1	3	4	0	0
4) 高さ	0	1	7	0	0
5) ポール収納後のサイズ	0	0	8	0	0
6) 押手部収納後のサイズ	0	0	7	1	0
3. 機能					
1) ガスポンプ	0	0	3	3	1
2) バッテリー	1	1	0	2	3
3) 押手部	0	3	2	1	2
4) ポール	0	1	4	1	1
5) 人工肺アーム	0	1	3	0	0
6) ポンプモーターアーム	0	3	4	1	0
7) フットブレーキ	0	0	0	1	4
8) ウィリーバー	1	0	0	3	1
4. 移動性					
1) 安定性	0	0	3	1	4
2) 前・後方への移動性	0	0	3	2	3
3) 左右への移動性	3	4	0	0	1
4) 重量	2	0	4	2	0
5) フットブレーキ	1	0	0	7	0
6) 段差越え性(ウィリーバー無し)	0	2	3	0	0
7) 段差越え性(ウィリーバー有り)	1	0	2	5	0

得られず、中程度以下に評価が集まった。機能に関しては、押手部や治具で低評価もあったが、高評価を受けた項目が多かった。移動性については、項目によって評価の傾向が顕著に異なっていた。安定性、前・後方への移動性、フットブレーキによる固定と移動の切換え、ウィリーバーを使った段差越えに関して高評価が集まった。一方で、左右の移動性に関して低評価が集まった。

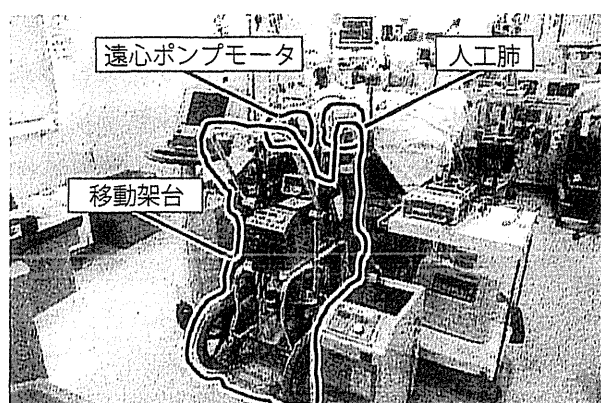


図3 ECMO時における人工心肺用移動架台試作1号機の臨床評価風景

3.3 試作2号機

臨床における5段階評価の集計に基づき、試作2号機的设计において試作1号機から継承すべき優良点と改良を要する課題点を以下の様に抽出した。優良点として、移動性に関する安定性、前・後方への移動性、フットブレーキによる固定と移動の切換え機構、ウィリーバーを使った段差越え動作、押手部以外の機能性を抽出した。これらの項目に直結する、小型の回転車輪2個と大型の連動する車輪2個により支える構造を試作2号機的设计に継承し、一つのフットブレーキによる固定と移動の切換え機構、ウィリーバーによる段差越え動作についても継承することとした。一方、課題点として、サイズ(横幅と奥行)が大きいこと、左右の移動が困難であることを抽出し、試作2号機の改良点に盛り込んだ。

製作した試作2号機の外観を図4に示した。この移動架台のハンドルや物品固定用ポールを収納した場合の寸法はW483×D829×H1075mm、重量は19kgであった。試作1号機と同様の市販血液ポンプの外部モータ、駆動装置、酸素ポンベ、予備バッテリーおよび固定用の治具を搭載したところ、総重量は約53kgとなった。

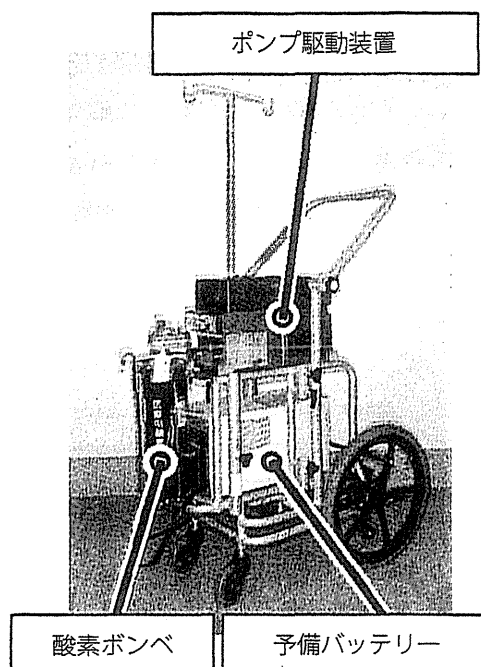
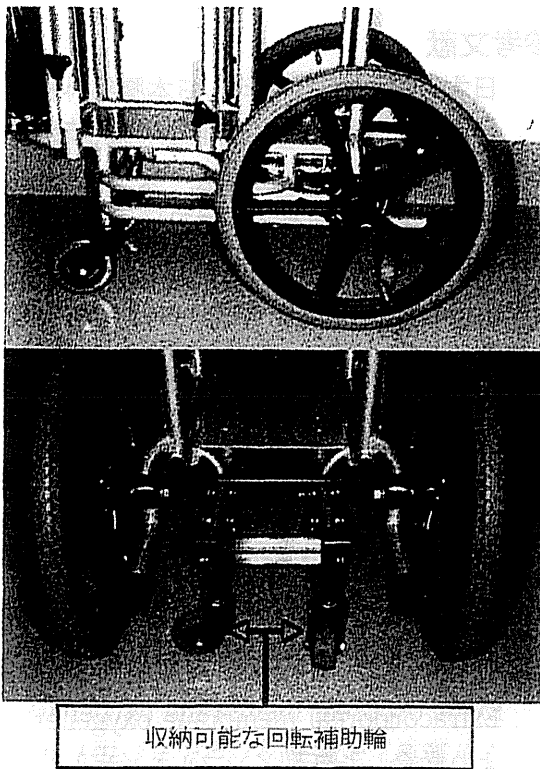


図4 人工心肺用移動架台試作2号機の外観

特筆すべき改良点を図5に示した。改良に際して、高評価が集まった段差越え動作をさらに容易にするため、大型の車輪は直径を約1.5倍にした。サイズの課題を解決するためには、フレームサイズの縮小、前輪のサイズ縮小および車輪取付位置の変更を行った。この結果、横幅が217mm、奥行が32mmのサイズ縮小を実現した。左右の移動の課題を解決するためには、小型の回転車輪2個から構成される補助輪を追加した。この補助輪は、フットペダルによって容易に収納・展開が可能となっており、試作1号機から受け継いだ前・後方への優れた移動性、フットブレーキ機構および段差越え動作を阻害することがないように配置した。さら



収納可能な回転補助輪

図5 車輪関連の改良点：取り付け位置の変更、サイズの縮小。回転補助輪の増設

に、物品固定用のポールや酸素ポンベの取付箇所を増設することにより、移動架台の使用状況に応じた物品配置の変更や増設も可能とした。

4. 考察

心肺補助システムは、血液ポンプ、人工肺およびチューブから構成される閉回路とそれらデバイスに必要な駆動装置、計測機器および消耗品からなるシンプルな構成である。そのため、一つの移動架台に心肺補助システム一式を搭載することで、一人の操作者による運用も現実的に可能となり得る。例えば、PCPSは迅速な送脱血ラインの確保が可能であることから、緊急時の呼吸循環補助に用いられており、実際に開始するまでに要する時間の短縮は、患者の救命および予後に重要である。この問題に関して、PCPSシステムの準備容易化や消耗品の運搬も可能とするPCPS専用の架台を作成したことにより、呼吸補助を開始するまでに要する時間の短縮化や準備に費やす労力の削減に有効である

ことが報告されている⁶⁾。

最近では、数分程度の迅速なプライミングが可能なホールインワン回路を有したECMO/PCPSシステムが開発されたことに伴い、患者発生現場や救急車内でのPCPS導入に関する検討が既に行われており⁵⁾、院外での搬送時モバイル使用に適した本人工心肺用移動架台は、強力な支援ツールになると考えられた。

また、長期間にわたる呼吸循環補助の場合には、従来からある院内(手術室-検査室-ベッド間等)の搬送時モバイル使用に加えて、長期耐久性に優れるECMOシステムのBridge to decisionやBridge to transplantation⁴⁾への応用に伴う病院間の院外搬送使用の可能性も高まると考えられ、バリアフリー化されていない環境での走行性に優れた人工心肺用移動架台の必要性が高まるものと推察された。

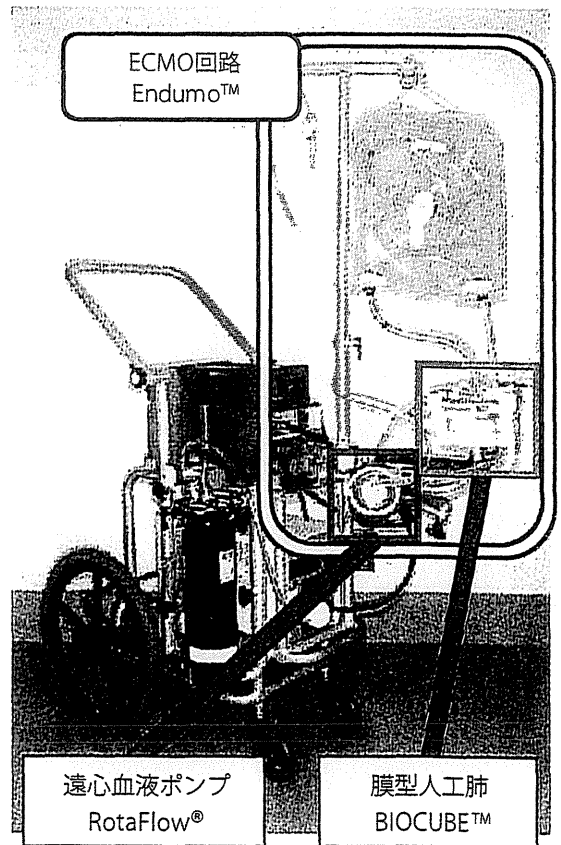


図6 ECMO回路Endumo™を用いたモバイルECMOシステム例

5. まとめ

院内外搬送を可能とするモバイルECMOシステムのための人工心肺用移動架台を開発した。将来的な院外使用も想定して、移動性を重視した車イス型車輪構成の試作1号機は、一人での操作や院内搬送に際して、臨床使用上遜色ない評価を得た。臨床評価によって明らかとなった試作1号機の評価に基づいて改良を行なったことにより、試作2号機では、収納可能な補助輪による左右の移動性向上および小型化の実現や、多彩な物品取付箇所の獲得に至った。

参考文献

- 1) 日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本人工臓器学会、日本体外循環技術医学会、日本医療器材工業会：人工心肺装置の標準的接続方法およびそれに応じた安全教育等に関するガイドライン。8、2007
- 2) Tatsurugi E, Taenaka Y, Katagiri N, Mizuno T, Ota K, Sato M, Tanaka H, Sakai K, Matsuda T: Recent progress in the development and chronic animal testing of the National Cardiovascular Center heparinless ECMO system. ASAIO J 51: 48A, 2005
- 3) 市場晋吾、田中礼一郎、長野 修、氏家良人、山下信子、森島恒雄、伊藤英史：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。日救急医学会誌21：299-305、2010
- 4) Hammainen P, Schersten H, Lemstrom K, Riise GC, Kukkonen S, Sward K, Sipponen J, Silverborn M, Dellgren G: Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: A descriptive study. J Heart Lung Transplant 30: 103-107, 2011.
- 5) 高平篤法、竹浪延幸、金野敦、前中則武、奥田正穂、進藤尚樹、鹿野恒：ドクターカーによる現場でのPCPS導入の取り組み。体外循環技術36：35-37、2009
- 6) 樋口浩二、保坂茂、笈川俊彦、高橋渉、吉井新平：遠心ポンプ用架台と小児用PCPS回路の作製。体外循環技術25：9-12、1998

一般演題2：膜型人工肺の臨床

超耐久性小児用ECMOの研究開発と臨床応用

国立循環器病研究センター 人工臓器部¹⁾

国立循環器病研究センター²⁾ 心臓血管外科²⁾

国立循環器病研究センター 臨床工学部³⁾

○齋藤友宏¹⁾、巽 英介¹⁾、片桐伸将¹⁾、武輪能明¹⁾、
水野敏秀¹⁾、築谷朋典¹⁾、市川 肇²⁾、鍵崎康治²⁾、
帆足孝也²⁾、林 輝行³⁾、吉田幸太郎³⁾、妙中義之¹⁾

1. はじめに

ECMOが初めて臨床に登場して以来、その臨床応用は広く、急性呼吸不全患者に対する酸素化能の改善と、急性循環不全患者に対する循環補助の双方の使用目的にて臨床応用されてきた。

長期にわたる人工肺のガス交換能の維持や抗血栓性など、システムとしての耐久性が求められる一方で、心肺蘇生などの緊急時使用に際しては、回路確立、回路プライミングの容易さなど、導入時の簡便さもECMOシステムとしての重要な要因とされる。

当研究所でも、緊急時使用から長期使用にまで耐え得る小型で耐久性に優れたシステムの開発を主眼に置き、ECMO開発においてベースとなる基礎技術の開発から、システム全体の構築までを含めた統括的な研究開発を進めてきた。

当研究所におけるECMO研究開発の歴史と製品化に至るまでの実験概要、付属センター病院、小児心臓外科における実臨床応用に至るまでの概略を報告する。

2. 基盤技術の開発

2.1 非対称構造ガス交換膜

1991年、Polymethylpentene製の非対称構造を持つガス交換膜を開発した¹⁾。この

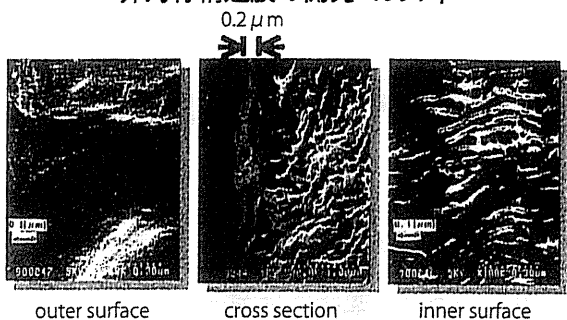
Polymethylpentene製の中空糸膜は、血液接触面に幅 $0.2\ \mu\text{m}$ の極薄の緻密層を有するため、長期使用時においてもPlasma leakageを防止することが可能となった。

更に1998年、この中空糸膜の細径化を図り、圧力損失を増すことなく膜面積の増加、血流路細分化による移流の促進によりガス移動係数の増加が得られている²⁾。また2001年、中空糸孔サイズと空孔率を改善し、漏出特性に大きな影響を与えることなく、ガス透過性能の改善に成功した(図1)。

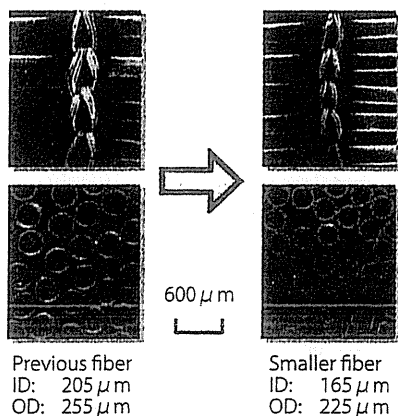
2.2 高耐久性ヘパリンコーティング材料

我々は、東洋紡績社との共同開発により、T-NCVCコーティング®と呼ばれる抗血栓性表面処理法を開発した³⁾。この技術は、複数の長鎖ジアルキル基を有する脂肪族系カップリング材料とヘパリンのイオン結合複合体からなるコーティング技術である⁴⁾。従来のイオンコーティング法の欠点を克服し、血液中において長期にわたり抗血栓性を発揮する技術である(図2)。このコーティングを人工肺、あるいは回路内血液接触面に施す事により、ECMOシステムに抗血栓性を付与することに成功した。T-NCVCコーティングは通常のイオン結合に比較して、ヘパリン分子の流出を防ぎ、患者血液における

非対称構造膜の開発 1991年



細径化 1998年



空孔率と孔サイズの改良 2001年

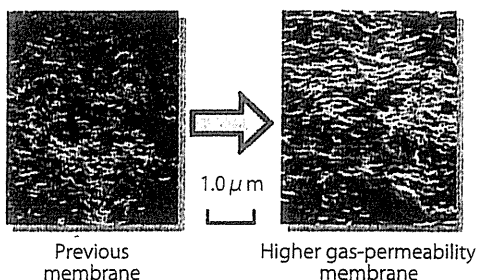


図1 非対称構造ガス交換膜の開発

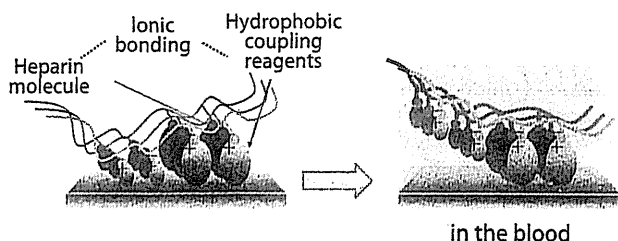


図2 T-NCVC® コーティング概念図

易出血傾向の助長やACTの変動を最小限に保つ特徴を有する。長期においても抗血栓性に優れ、また製造過程は容易で製造コストも安価である。

2.3 膜型肺の製品化

以上の技術を導入し製品化した人工肺がBIOCUBE™シリーズ(NIPRO, Japan)である。

このシリーズには3種類のサイズが用意され、三段階の至適血流量(2, 4, 6L/min)を想定した構成となっている。表1に示すように、最大のもはBIOCUBE 6000でプライミングボリューム130mL、有効膜面積1.3m²、最小のものはBIOCUBE 2000でプライミングボリューム45mL、膜表面積0.4m²となっており、体重3kgの乳幼児にも使用可能である。

表1 中空糸膜型人工肺BIOCUBEの規格

	プライミング ボリューム [mL]	膜表面積 [m ²]
BIOCUBE 6000(成人用)	130	1.3
BIOCUBE 4000(小児用)	95	0.8
BIOCUBE 2000(乳幼児用)	45	0.4

3. 慢性動物実験による評価方法

3.1 次世代型の超耐久性小児用ECMO回路の作成

我々は、ポンプサイズ、耐久性、抗血栓性などからECMO用遠心ポンプにROTAFLOW®(Maquet, Germany)を選択し、小児患者使用を想定した小型ECMO回路を作成した(図3)。ROTAFLOWのプライミングボリュームは32mL、BIOCUBE 2000のプライミングボリュームは45mLであり、回路全体のプライミングボリュームは147mLと最小限におさえられている。回路内全血液接触面にはT-NCVCコーティングが施され、更に径の異なるデバイスの血液ポートを連結する部分にはテーパリング型コネクティングチューブを用い、内径差の生じる部位での段差を無くし、血栓好発部位における抗血栓性を高める努力を行った。

3.2 実験方法

上記の次世代型小児用ECMO回路を、小柄

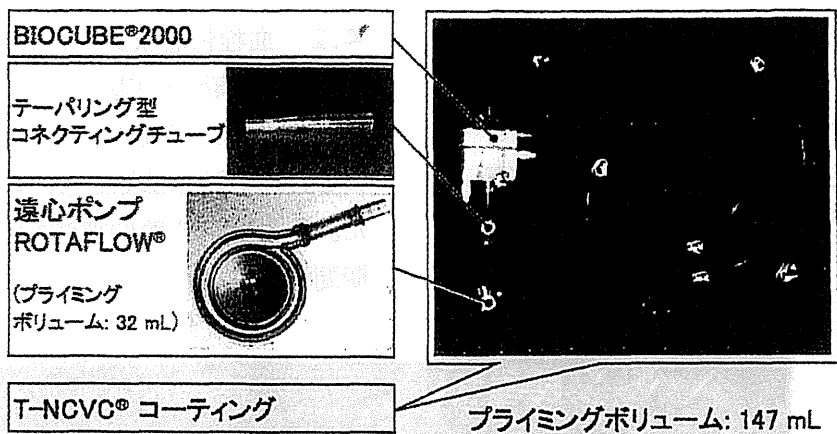


図3 小児用ECMO回路の構成

な成シバヤギを用いた慢性動物実験にて評価した^{5), 6)}。使用した8頭の平均体重は23.5kgであった。全身麻酔下にて本ECMO回路を用いた頸動脈送血、経頸静脈右房脱血の呼吸循環補助モデルを作成し、術後覚醒下にて2週間(N = 4)と5週間(N = 4)の補助期間に分けて慢性実験を行った。

どちらの補助期間群においても、術後にヘパリン等の抗凝固療法を一切施行しなかった群と、目標ACTを150-200秒に設定し、持続的に微量ヘパリン投与を施行した群に分けて評価した。

評価項目は膜の酸素添加能、二酸化炭素除去能、血栓付着状態とした。

4. 慢性動物実験結果

4.1 ガス交換性能

ガス血液流量比(V/Q)=1の条件下における酸素添加能(VO_2)、二酸化炭素除去能(VCO_2)をそれぞれ図4、図5に示した。酸素化添加能に関しては、2週間の補助期間では、ヘパリン投与なし、持続ヘパリン投与、どちらの群も実験初期に低下傾向を認めたが、実験2日目以降は安定した酸素添加能を保っていた。5週間の補助期間においても同様に、ヘパリン投与なし、持続ヘパリン投与とともに2日目以降はほぼ一定値を保った。

二酸化炭素除去能に関しては、2週間、5週間の両群において、ヘパリン投与なし、持続ヘ

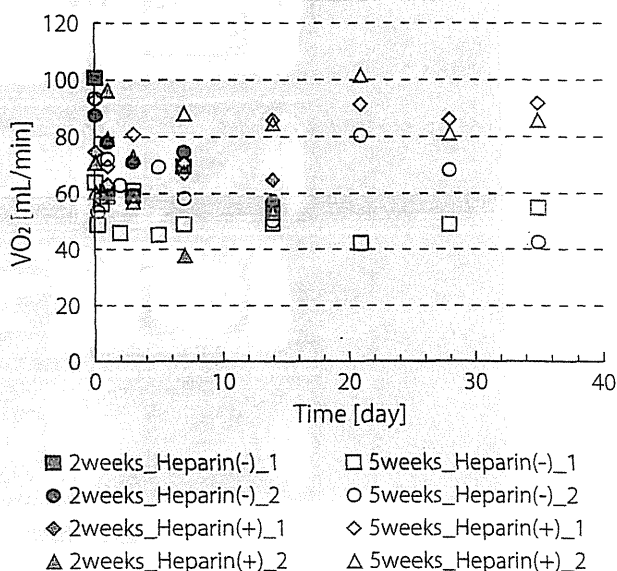


図4 膜型人工肺性能：酸素添加能

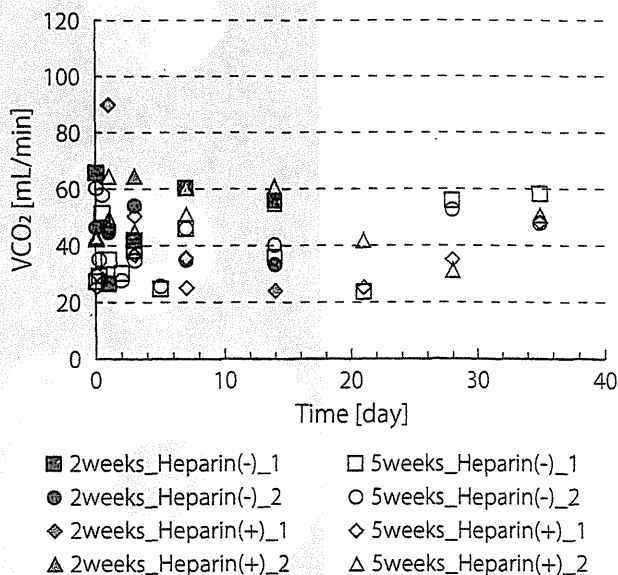


図5 膜型人工肺性能：二酸化炭素除去能

パリン投与、どちらの群も実験後期まで安定した除去能を示した。

実験期間内に Plasma leakage, Wet lung などの漏出性合併症を生じる物を認めず、良好なガス交換能とともに耐久性も示される結果を得られた。

4.2 血栓付着状態

4.2.1 膜型人工肺

図6に BIOCUBE 2000 の血流入部側からの写真と、血液流出部側からの写真を並列して示した。膜型肺の肉眼的評価の結果、2週間の補助期間群においては、ヘパリン投与の有無に関わ

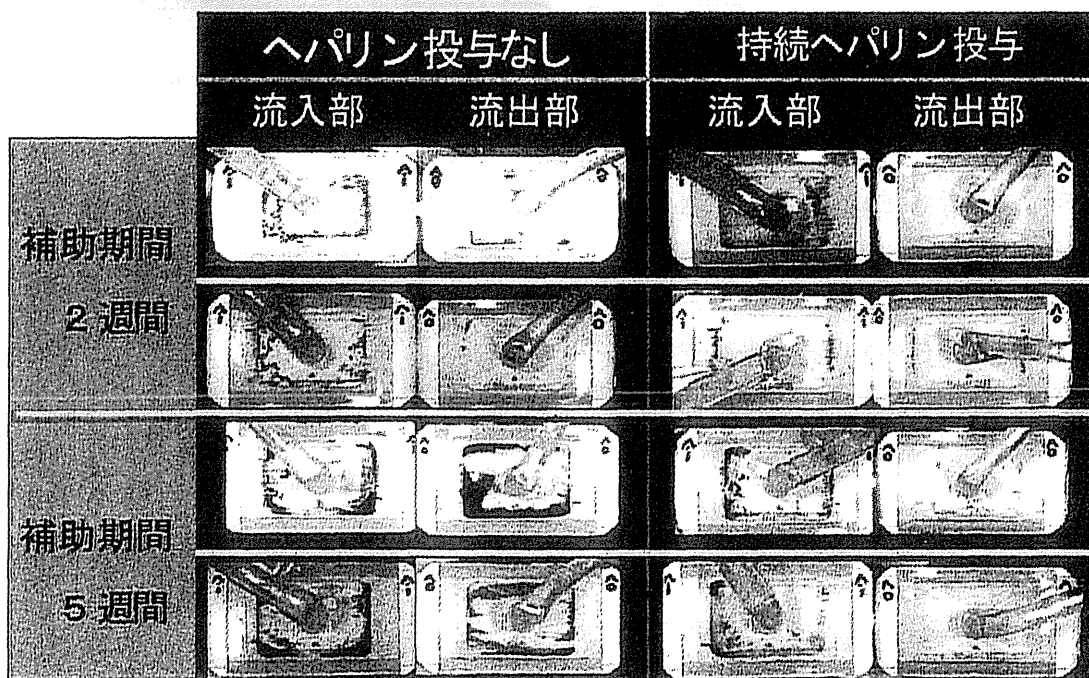


図6 膜型人工肺性能：血栓評価

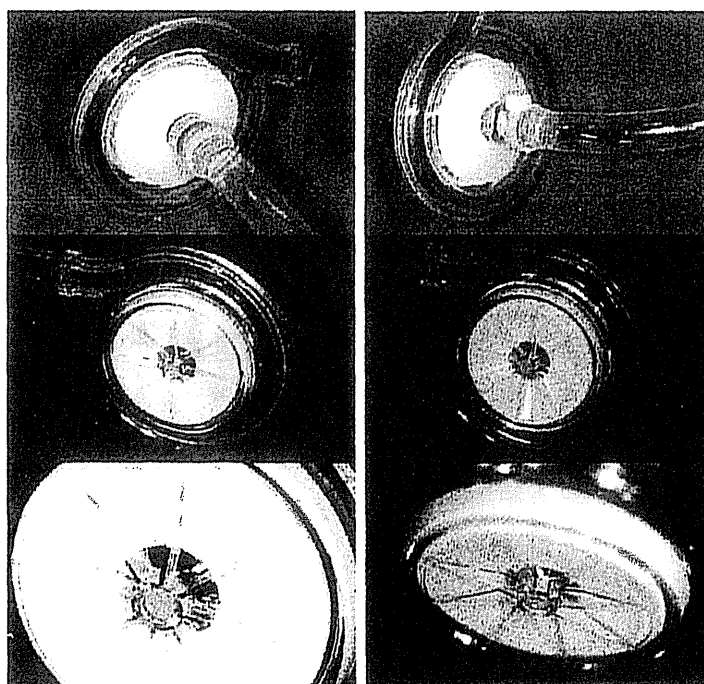


図7 ポンプ血栓評価
(実験期間5週間、持続ヘパリン投与なしの2例)

らず、流入部側膜周辺部を中心に微量の血栓が認められたが、流出部側に関してはどちらもごく僅かに血栓を認めるのみであった。また、慢性期のヘパリン投与がなくとも2週間の期間であれば、十分な抗血栓性を最後まで保持する事が示される結果となった。

一方、5週間の補助期間群においては、ヘパリン投与なし群では流入部側のみでなく流出部側においても血栓の付着は増加した。しかし、持続ヘパリン投与群では流入部側には少量の血栓付着を認めたが、流出部側ではほとんど血栓を認めず、ACT 150-200秒程度でも十分に長期にわたる抗血栓性を発揮することが示された。

4.2.2 ROTAFLOW ポンプ

図7に示すよう、慢性期のヘパリン投与がない5週間の長期補助群においても、ポンプに関しては特に血栓付着を認めなかった。

5. 臨床応用

5.1 方法⁶⁾

動物実験の経験に基づき、当センター心臓外科にて2009年より我々の開発した超耐久性小児用ECMOシステムの臨床応用を開始した。

対象とした症例は小児複雑心奇形術後の連続8例であった。表2に示すように、患児の平均体重は3.4kg、ECMO導入時の平均日齢は生後

表2 症例の概要

症例	年齢	体重 [kg]	診断名/手術名	ECMO導入理由
1	18d	3.4	MA*1, DORV*2, AS*3, CoA*4 / mNorwood*5	人工心肺離脱困難
2	1m	3.4	AVD*6, MA, DORV / Left PAP*7	急性心肺不全
3	1m	4.5	ALCAPA*8 / Takeuchi法	人工心肺離脱困難
4	1y4m	3.9	HLHS*9 s/p mNorwood, TVR*10 / Re TVR	人工心肺離脱困難
5	10d	2.5	HLHS / Bilateral PAB*11	急性心肺不全
6	4d	3.3	IAA*12, VSD*13 / One stage repair	*19 PH クリーゼ
7	4m	2.9	ASR*14, PS*15, VSD / Ross operation	人工心肺離脱困難
8	5y2m	13.6	TF*16, PA*17, MAPCA*18 / Definitive repair	VT*20

*1) MA = mitral atresia; *2) DORV = double outlet right ventricle; *3) AS = aortic stenosis; *4) CoA = coarctation of aorta; *5) mNorwood = modified Norwood operation; *6) AVD = atrioventricular discordance; *7) PAP = pulmonary artery plasty; *8) ALCAPA = anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery; *9) HLHS = hypoplastic left heart syndrome; *10) TVR = tricuspid valve replacement; *11) PAB = pulmonary artery banding; *12) IAA = interrupted aortic arch; *13) VSD = ventricular septal defect; *14) ASR = aortic valve stenosis and regurgitation; *15) PS = pulmonary stenosis; *16) TF = tetralogy of fallot; *17) PA = pulmonary atresia; *18) MAPCA = major aortopulmonary collateral arteries; *19) PH = pulmonary hypertension; *20) VT = ventricular tachycardia.

表3 臨床成績

症例	遠心ポンプ	人工肺	総補助日数(1システム毎の補助日数)[日]	システム交換理由	離脱
1	Gyro	BIOCUBE 2000	18(12 + 5 + 1)	溶血 1回、血栓形成 1回	No
2	Gyro	BIOCUBE 2000	4(2 + 2)	溶血 1回	Yes
3	Gyro	BIOCUBE 2000	4		Yes
4	ROTAFLOW	BIOCUBE 2000	42(12 + 24 + 6)	溶血 1回、血栓形成 1回	No
5	ROTAFLOW	BIOCUBE 2000	22		No
6	ROTAFLOW	BIOCUBE 2000	3		Yes
7	ROTAFLOW	BIOCUBE 2000	1		No
8	ROTAFLOW	BIOCUBE 2000	4		Yes

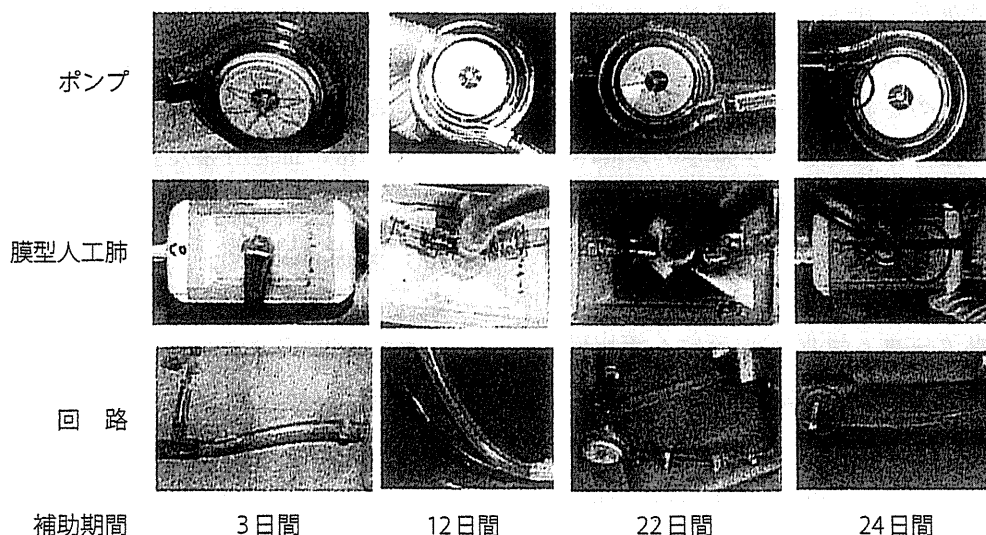


図8 臨床症例における、ECMO使用後の血栓評価

51日であった。全例が複雑心奇形術後患者であり、単心室姑息術後が3例、両心室姑息術後が1例、両心室根治術後が4例であった。ECMO導入理由としては、人工心肺離脱不可能例が4例、循環動態の破綻による急性心肺不全が2例、肺高血圧発作が1例、治療抵抗性心室細動が1例であった。

本超耐久性小児用ECMOシステムの臨床応用にあたり、初期の3例にはポンプとしてGyroポンプを使用した。最近の5例に対してはポンプとしてROTAFLOWポンプを使用した。

また、今回開発した小児用ECMOシステムを用い循環補助を必要とした連続8例と、2009年以前の従来型ECMOシステム(EMERSAVE®, TERUMO, Japan)で補助された連続8例のECMO使用に関する臨床成績を比較検討した。

5.2 結果

5.2.1 臨床成績の総括

表3に使用成績を示す。ECMO使用期間は平均12.0日(1日から42日)であった。ECMO回路毎に検証した結果、単独の回路では最長24日間の使用が可能であった。回路の交換理由としては、溶血が3回、血栓形成が2回であった。

ECMO離脱可能であった症例は4例で、これらの症例のECMO補助期間は最大4日であった。

いずれも比較的短期の使用に限られていた患者が離脱可能であった。

ECMO導入理由別に見ると、人工心肺離脱困難でのECMO導入4例中1例がECMOから離脱、急性心肺不全、PHクリーゼ、VTなど急性循環虚脱後の4例中3例がECMOから離脱可能であった。

5.2.2 血栓付着状態

ECMOからの離脱あるいは、交換時に肉眼的に血栓評価を行った(図8)。血栓は、長期補助群で増加する傾向にあったが、コネクタ接続部、側管などの血液停滞の生じやすい部位に認めのみであった。

5.2.3 ECMOシステムプロフィール

表4に従来型ECMOシステムと今回開発した新型の超耐久性小児用ECMOシステムの臨床成績を比較して示した。従来型ECMOシステムを使用した2009年以前の症例では、患者一人あたり32.2日間の補助期間、また補助期間中に平均5.9回のECMO回路交換を必要とした。一方、新型ECMOシステムでは患者一人あたり12.0日の補助期間内で、平均0.6回のECMO回路交換を必要とするにとどまった。また、各システムのECMO回路毎の補助期間を比較する

表4 システム比較評価

ECMOシステム	従来型システム	新型システム
期 間	2009年1月 - 2009年9月	2009年9月 - 2010年9月
患 者 数(離脱患者数)	8(1)	8(4)
平均体重	2.6kg	3.4kg
補助期間	32.2 ± 25.2日(2 - 65)	12.0 ± 14.3日(1 - 42)
ECMO使用台数	57	13
ECMO回路交換回数/患者一人あたり	5.9回	0.6回
補助期間/ECMO一台あたり	4.2 ± 0.9日	7.4 ± 8.0日

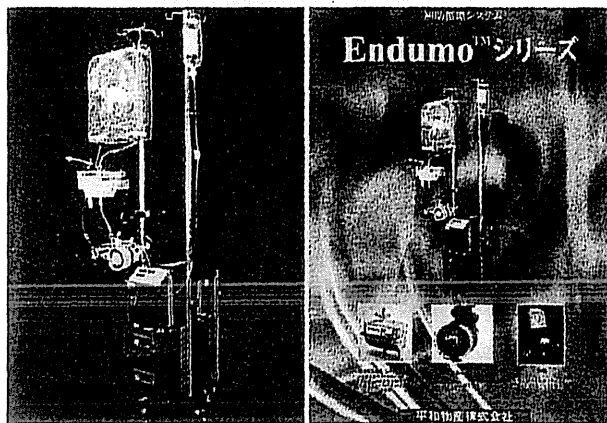


図9 Endumo®の製品化

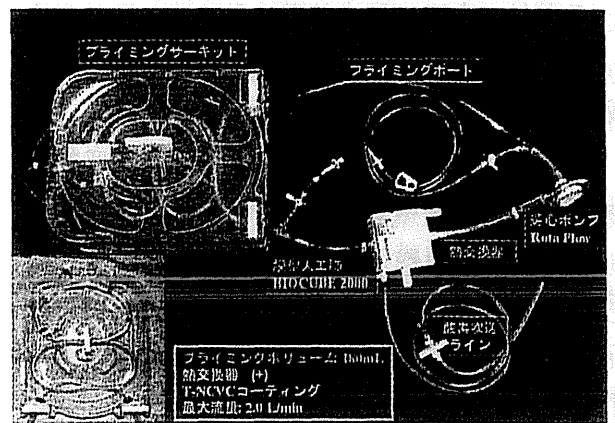


図10 小児用Endumo®の回路構成

と、従来型では平均4.2日であったが、新型ECMOシステムでは平均7.4日であった。

6. ECMOシステムの製品化

これらの慢性動物実験、小児臨床応用の結果をもとに、ECMOシステムEndumo®の製品化に至った(図9)。EndumoはROTAFLOWポンプ、膜型肺BIOCUBEシリーズ、連結チューブ、ガス吹送ラインからなる回路より構成されている。最小の膜型肺BIOCUBE 2000からなる回路は、プライミングボリュームが180mLと超小型で、単一のプライミングポートからわずか2分以内でのプライミングが可能である(図10)。2009年に医療機器としての承認を得、平和物産社から発売が開始され、臨床応用も開始となっている。

7. 考察

今回我々の開発した小児用ECMOシステムは、慢性動物実験と臨床において良好な耐久性と安

定した性能を証明した。Extracorporeal Life Support (ECLS) registry 2008の報告では、新生児を含む16歳以下の小児心臓手術術後のECMO離脱生存退院率は40%(心臓移植へのbridgeを含まず)であり⁷⁾、今回我々が臨床で経験した超耐久性小児用ECMOシステムからの離脱率50%は標準的な成績と考えられる。

一方、従来型システムからの生存離脱率は、12.5%とむしろ低値であった。離脱率低値の要因として、今回提示していないが、8人の患者中4人が左心低形成症候群に対するNorwood術後であることなど、患者背景が若干異なることに起因するのは否めない。実際、ELSO registry 2008においても、30日未満の新生児に対するStage I Norwood術後のECMO離脱生存退院率は30%と他の疾患群よりも低値であった⁷⁾。左心低形成症候群の術前全身状態、Norwood手術に伴う手術侵襲の大きさのみならず、ECMO導入にあたり、カニューレシオン

部位として新たに形成されたNeo aortaに送血管を挿入する困難さなども、緊急時ECMO導入の大きな障害となる。

一方、我々の開発した超耐久性小児用ECMOシステムの回路は、180mLの低充填量で、2分以内にプライミングが可能であり、緊急時にも迅速なECMO導入が可能である。心肺蘇生時間とECMO離脱、生存退院率などの患者アウトカムとの関係については議論の分かれるところであるが⁸⁾、今回の臨床使用において、急性循環虚脱後の心肺蘇生における補助装置としては4例中3例の救命率と優れた成績が得られた。

また、ECMOの導入や回路交換に伴う血液希釈の問題は、循環血漿量の少ない小児患者においては非常に重要な問題である。血行動態の不安定性を生じるだけでなく、ECMO導入後の貧血の進行や、凝固因子、血小板数の低下を生じ、開胸状態での組織からの出血や、カニューレシオンサイトからの易出血傾向を助長する。ECMO補助中の大量輸血は、感染症のリスクを増大させるだけでなく、ヘパリンによるACTコントロールを困難なものとし、最も致死的な合併症である出血性合併症を引き起こす。

低充填量で、かつ長期耐久性を備えた我々の新型ECMOシステムを使用することで、血液希釈を最小限に抑え、回路交換の頻度を減少させれば、輸血の必要性を押さえることが可能である。実際、個々の患者における連続補助期間内には0.6回の回路交換を必要とするにとどまった。

また今回、我々の新型ECMOシステムは回路当たり平均7.4日の補助を可能とした。いくつかの報告では72時間以内のECMO離脱を推奨しており、これ以上の補助ではECMO離脱率の明らかな低下が報告されている^{9)、10)}。すなわち我々の新型ECMOシステムを用いれば、ECMO導入から離脱までの間、回路交換を要することなく安定した補助が可能である。

また、臨床においては時に出血性合併症のた

めにECMOからの離脱を余儀なくされる。今回の臨床応用では、小児患者という特性上、低流量で小型の回路を使用し、持続ヘパリン投与によるACTコントロールを行ったが、動物実験や臨床における成人患者に対する使用成績からは、ヘパリン投与なしでの使用の可能性も示されている。治療困難な持続性出血を認める場合、一時的にヘパリン投与量を減量、あるいは中断することも可能であり、小児患者においても出血性合併症のコントロールに非常に有用である。

8. まとめ

我々の開発した超耐久性小児用ECMOシステムは、慢性動物実験において、2週間の実験期間では、ヘパリン等の持続的な抗凝固療法を施行しなくとも優れた耐久性と抗血栓性を示した。また5週間の実験期間でも持続的な微量ヘパリン投与により十分な耐久性と抗血栓性を示した。

臨床応用においても、本ECMOシステムは小児複雑心奇形術後の呼吸循環補助装置として、従来型のECMOシステムに比較して、優れた耐久性、抗血栓性および離脱成績の向上を得た。

今後、合併症の軽減に向け、ACT目標値を最低限に抑えたヘパリン投与量の設定などにより、更なる使用成績の向上が期待される。

参考文献

- 1) Tatsumi, Taenaka, Nakatani, et al: A VAD and novel high performance compact oxygenator for long-term ECMO with local anticoagulation. ASAIO Trans. 1990; 36: M480-3.
- 2) 片桐伸将, 巽英介, 築谷朋典, 他: 中空糸膜径が外部還流方式人工肺の性能に及ぼす影響の検討. ライフサポート. 2001; 13: 8-13.
- 3) 佐藤正喜, 柏原進, 田中秀典, 他: 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: 502-8.

- 4) 水野敏秀、巽英介、片桐伸将、佐藤正喜、柏原進、田中秀典、築谷朋典、本間章彦、妙中義之：抗血栓性表面处理 T-NCVC コーティングの抗凝血作用機序に関する研究. ライフサポート. 2008; 20: 132-135.
- 5) Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, et al: At least thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants. *Artif Organs*. 2002; 26: 548-51.
- 6) Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, et al: Recent progress in the development and chronic animal testing of the National Cardiovascular Center heparinless ECMO system. *Proc 2005 Summer Bioeng Conf*. 2005; : III-3.
- 7) Haines NM, Rycus PT, Zwischenberger JB et al: Extracorporeal life support registry report 2008: Neonatal and pediatric cardiac cases. *ASAIO journal*. 2009; 55: 111-116.
- 8) 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 10: Pediatric Basic and Advanced Life Support. *Circulation*. 2010; 122: S466-S515.
- 9) Duncan BW, Hraska V, Jonas RA et al: Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117: 529-542.
- 10) Ahalon AS, Drinkwater DC, Churchwell KB, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 2095-102.

新生児・乳児期に対する超低充填量心肺蘇生用 ECMOシステムの臨床使用経験

国立循環器病研究センター 臨床工学部¹⁾

同 小児心臓外科²⁾

同 研究所 人工臓器部³⁾

○吉田幸太郎¹⁾、林 輝行¹⁾、高橋裕三¹⁾、
松本泰史¹⁾、四井田英樹¹⁾、西垣孝行¹⁾、
小川浩司¹⁾、西岡 宏¹⁾、帆足孝也²⁾、
鍵崎康治²⁾、市川 肇²⁾、片桐伸将³⁾、巽 英介³⁾

1. はじめに

新生児・乳児期における体外式膜型人工肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO) は、呼吸・循環補助システムとして、呼吸不全や術後の人工心肺離脱困難症例など幅広い領域で使用されている。その目的の一つである体外循環を用いた心肺蘇生法 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: ECPR) は、心肺蘇生 (cardiopulmonary resuscitation: CPR) に反応しない難治性の心肺停止において有用性が報告されている¹⁾²⁾。ECPR中は全身臓器の合併症を来たすことなく心肺機能の回復を待つ必要があるが、特に新生児・乳児期は成人と比べ循環血液量が少ないため、ECMO導入による血液希釈の影響が大きい。血液製剤を用いた充填を行わなければヘマトクリットや膠質浸透圧の低下、凝固異常を来たし、全身状態を悪化させる可能性がある。一方で血液充填は、血液浄化療法などによる電解質補正が必要なため、ECPR導入までに時間を要する。これらの問題を解決するために、我々は低充填量ECMOシステム「99くん」を開発、臨床応用してきた³⁾。このシステムは充填量99mLであり、体重2.5kgの新生児でも循環血液量が225mL (2.5kg × 90mL/kg) とすれば希釈率を30%程度に抑えることが可能であり、無輸血充填での

ECPR施行が可能となった。しかしこのシステムには、①充填量削減を最優先に開発したシステムであるため、熱交換器を内蔵していない人工肺を採用しており、ECMO開始直後より体温低下を招くこと、②遠心ポンプと回路はヘパリンコーティングされていないため、生体適合性や抗血栓性に不安が残ること、③開発当初はプレコネクトされたシステムであったがプレコネクトした状態で販売できなくなり、塩化ビニルチューブとデバイスとの接続が必要で安全性や迅速性が低下する、などの問題が残されていた。

そこで我々はこれらの問題点を解決した新しい99くんを開発した。本システムを用いた動物実験ではACTを150から200秒になるようヘパリン量を調節し、V-A ECMOによる24時間の管理を行った結果、ガス交換能、溶血、抗血栓性など良好な結果を得ることができた⁴⁾。今回、本システムを用いた新生児・乳児期例に対するECPRを3例に施行したのでその経験を報告する。

2. 新規ECMOシステムの概要

2.1 ECMOシステムの構成

本システムはJMS社製の人工肺 (OXIA IC06) と遠心ポンプ (MIXFLOW3) により構成する (図1)。人工肺はポリプロピレン中空糸膜で熱

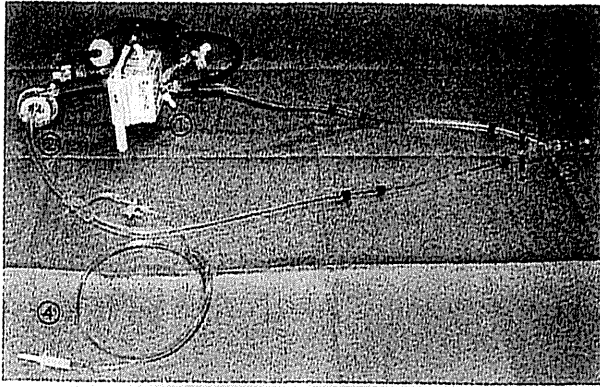


図1 システムの概要

交換器内蔵型でありながら充填量は37mLと低用量である。遠心ポンプも充填量18mLと現在市販されている遠心ポンプのなかでは最も少ない。システムの充填量をできる限り軽減するために塩化ビニルチューブの長さは人工肺出口から切断箇所までが50cm、遠心ポンプ入口から切断箇所までが60cmとなっている。これら

と塩化ビニルチューブを併せた総充填量は99mLである(旧システムと同量)。また、プレコネクタイプであるため、デバイスと塩化ビニルチューブを接続する必要がなく、安全性および迅速性に優れている。ヘパリンコーティングはすべての血液接触面にJMS社独自のコーティングを施している⁵⁾。

塩化ビニルチューブの長さを短縮すればシステムを清潔区域へ近づける必要性があり、その区域を不潔にしてしまう危険性がある。そこで、回路を封入している袋に清潔シートを内蔵し、開封後はそのシートをシステムに覆いかぶせることで清潔区域を確保している。ECMO操作時は延長ポールで清潔区域までの距離を調節し(図2)、シート内に潜り込むことで操作性の向上を図っている(図3)。尚、本システム管理中は人工肺出口部と遠心ポンプ入口部の側枝に

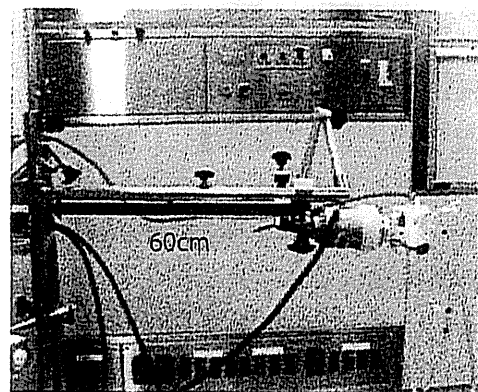
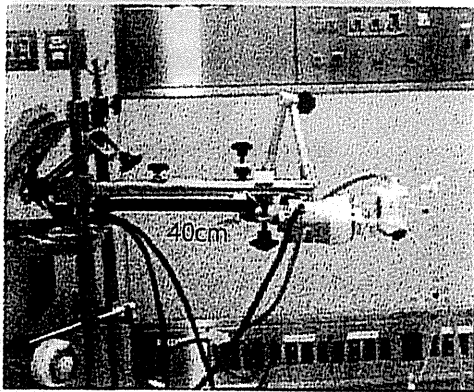


図2 延長ポール 40から60cmに調節可能

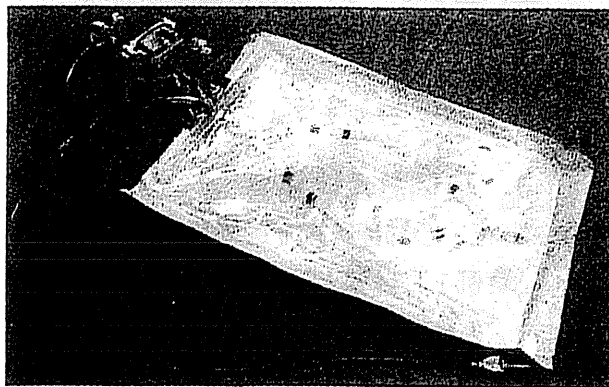


図3A 回路を封入している袋に清潔シートを内蔵

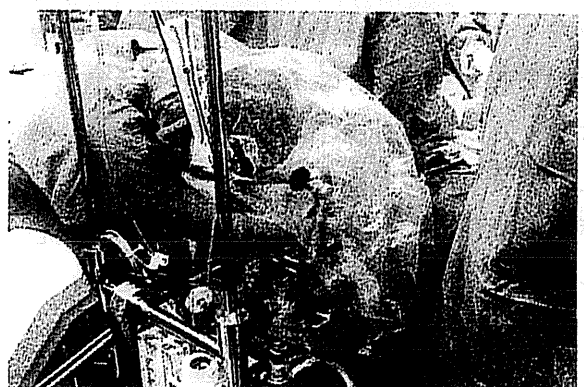


図3B 清潔シート内に潜り込み操作を行う

図3 清潔シート