

課題番号 10

## ECMO 装着患者の生存率向上と早期離脱を可能とする 積極的気管薬剤治療法 (Drastic Treatment) の開発

### [1] 組織

代表者：武輪 能明

(旭川医科大学先進医工学研究センター)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

白石 泰之

(東北大学加齢医学研究所)

井上 雄介

(東北大学加齢医学研究所・旭川医科大学

先進医工学研究センター)

山田 昭博

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

佐藤 康史 (旭川医科大学先進医工学研究センター)

研究費：物件費 50 万円

### [2] 研究経過

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は悪化するとウイルス性肺炎を発症し、人工呼吸器や膜型人工肺 (ECMO) を装着しなければ数時間で死亡する急性呼吸性窮迫症候群に至る。ECMO 装着中は自己肺を休ませることが可能となり、3 週間程度で快癒に向かうことが多いが、短期間に多大な患者が生じる本状況下においては、限られた台数の ECMO を有効活用するために、ECMO 装着期間を短縮することが急務の課題である。また糖尿病や心疾患などの基礎疾患を持つ患者は重症化しやすいことも報告されており、ECMO 装着下での救命率の向上も課題である。これら二つの課題を解決するために、ECMO 装着患者の気管に直接薬剤や人工肺サーファクタントを適用することで、快癒を促し、救命率と ECMO 使用期間短縮を行うことを起草した。気管へ薬剤を直接投与するというアプローチは通常の肺疾患に対する治療では、実施することが難しい。しかしながら PCPS 装着下であれば、肺のガス交換能は体外の人工肺が担ってくれるため、患者は苦痛を感じることなく積極的な治療を施すことが可能となる点が本提案手法の新しい点で

ある。本研究ではコロナ様肺疾患動物モデルを構築し、提案手法による治療法の確立と有効性を評価することを目的とする。

加齢研の先生方と旭川医科大学とで、これまでに 10 回以上の打ち合わせを zoom で行い、動物実験の実施に際し、詳細な情報交換を行った。また、検査に必要な機器の貸与を受けるなど、動物実験の実際においても大変尽力していただいた。

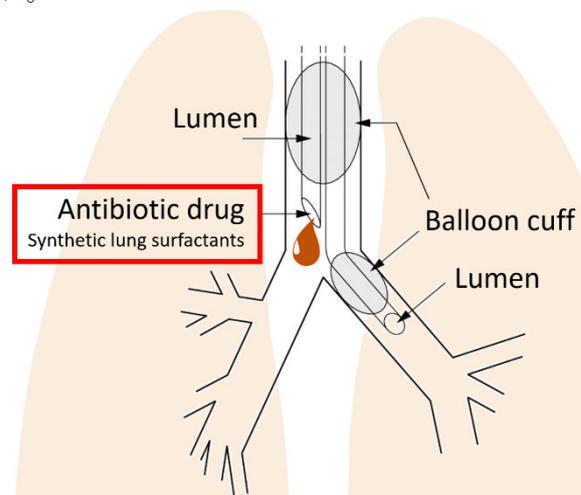
### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、大動物による ECMO 装着動物実験を 3 度実施し、動物実験モデルを構築した。

第 2 に、本研究に最も重要な要素である左右の気管を別個に挿管する必要があるが、C-arm を用いたエックス線撮像を行い、本研究目的に適した挿管を実現した。



研究を加速させるために、2 系統の実験 (A : 大動物によるコロナ肺疾患モデル、B : ECMO 装着動物モデル) を平行に実施し、最終的に両実験での知見を集約して、本手法の有効性を評価する実験 (C) を実施した。

#### A : コロナ肺疾患モデルの構築

最終的に ECMO を装着することを想定して、ヤギを用いて実験を実施する。気管支にエンドトキシンまたは大腸菌を投与することで、数時間のうちに肺不全

を生じさせる。病理診断を実施して肺疾患モデルを評価した。

#### B：ECMO装着動物モデルの構築

市販の人工肺およびポンプを用いてヤギにECMOを装着する。V-VまたはV-Aで脱送血を行うが、4つ足動物で血管にアプローチが難しい場合は開胸し、大血管または心腔から脱送血を行うことも検討する。ECMO下で24時間から最長48時間まで生存させることを初年度の目標とし、48時間の生存を達成した。



#### C：気管に直接薬剤を投与する積極的治療法の構築

AとBの実験による知見を元にコロナ様肺疾患モデル動物にECMOを適用する。さらに右上図のように分離肺換気用ダブルルーメンチューブ(DLT)を用いて片肺のみ積極的薬剤治療を実施する。両肺が炎症を起こしている状態で片肺の気管支をバルーンで閉塞させ、他肺に抗生剤や人工肺サーファクタントを導入し、積極的に治療を行う。24時間後(最長48時間)に治療を行った肺とコントロール肺とを比較して評価する。実験終了後に病理診断を実施する予定である。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究は限られた医療機器資源および人的資源を有効に使うことを目的とした研究であり、医療崩壊を防ぐ一役を担うこととなる研究である。また、成果を得る過程で作られる大動物の肺炎疾患モデルや気道に積極的に薬剤を投与する治療モデルは新型コロナウイルス感染症以外の一般的な肺疾患にも応用が可能であり波及効果が大きい。本手法はすでに臨床応用されている医療機器・薬剤を用いて実施するものであり、可及的速やかな対応を求められる現状に有用な治療法であると考えられる。

#### [4] 成果資料

##### (1) Development and accuracy evaluation of a degree of occlusion visualization system for roller pumps

used in cardiopulmonary bypass, Aoi Fukaya, Yasuyuki Shiraishi, Yusuke Inoue, Akihiko Yamada, Genta Sahara, Takemi Kudo, Yasuhiro Aizawa, Tomoyuki Yambe, Journal of Artificial Organs, 2020, <https://doi.org/10.1007/s10047-020-01211-x>

- (2) Optimum Sterilization Methods of Biocompatible Hybrid Material for Artificial Organs, Yusuke Inoue, Ayaka Tashiro, Yukino Kawase, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Toshiya Ono, Shintaro Hara, Kohei Ishii, Terumi Yurimoto, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Tomoyuki Yambe, Yusuke Abe, Advanced Biomedical Engineering, 9, 83-92, 2020, [doi.org/10.14326/abe.9.83](https://doi.org/10.14326/abe.9.83)
- (3) Mathematical evaluation of cardiac beat synchronization control used for a rotary blood pump., Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E., J Artif Organs., Dec;22(4):276-285. 2019
- (4) Interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support: observation using the conductance method., Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Katagiri N, Ando M, Umeki A, Akiyama D, Arakawa M, Ono M, Tatsumi E., J Artif Organs., Dec;22(4):348-352. 2019
- (5) Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support., Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E., J Artif Organs., Dec;22(4):269-275. 2019