

課題番号 72

## ECMO 装着患者の生存率向上と早期離脱を可能とする気管への直接薬剤導入を可能とする積極的治療法の開発

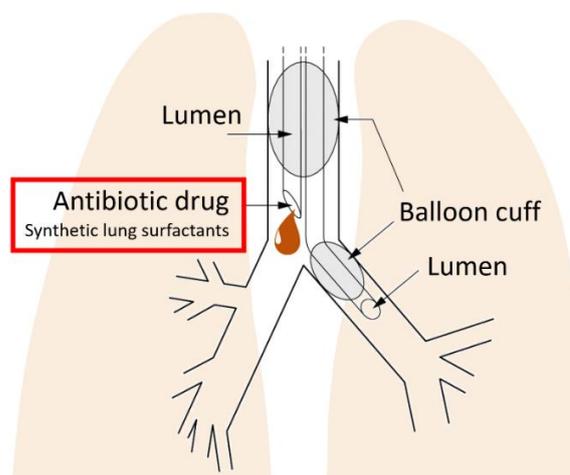
### [1] 組織

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)  
山田 昭博  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：井上 雄介  
(旭川医科大学先進医工学研究センター)  
寺澤 武  
(旭川医科大学先進医工学研究センター)  
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 13 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**



図：ECMO 装着患者の生存率向上と早期離脱を可能とする気管への直接薬剤導入を可能とする積極的治療法の概念図

することを目的とした。

COVID-19によるパンデミックと医療崩壊、ECMO 使用率は危機を脱しつつあるが、救命率向上は必須の課題で有り、その重要性はこれまで以上に増している。

旭川医科大学と東北大学は距離が離れているが、オンラインと人工臓器学会・生体医工学会・人工心臓と補助循環懇話会学術集会において、相互に研究打ち合わせを行い、課題解決を進めてきた。また分担者の井上は加齢研に赴き、研究を進めた。

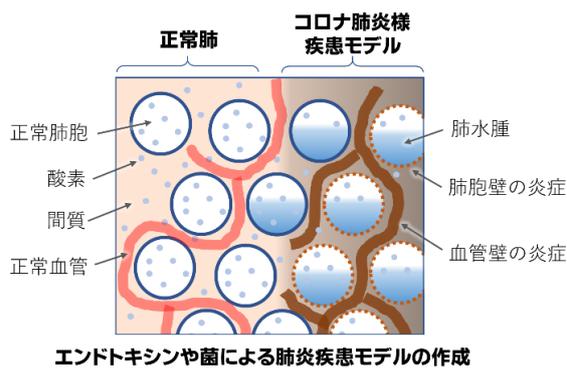
### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

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) と模擬循環回路による気管内液体灌流システムの構築 (C) を平行して実施し、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 (D) を実施する。

#### A：コロナ肺炎様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する。実験後には組織学的に評価した。



### 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。今年度は4例の実験を実施して、エンドトキシンによる血圧の上昇と肺組織への炎症所見を得た。

### C：気管内液体灌流システム構築

肺または人工的な肺モデルを用いて模擬循環回路の作製は来年度以降に見送った。

### D：経気道的に直接薬液を灌流する積極的治療法の構築

コロナ肺炎様肺疾患モデル動物に ECMO を適用する。分離肺換気用ダブルルーメンチューブ(DLT)を用いて片肺に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、他肺にタンパク分解阻害薬を導入し、積極的に治療を行った。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

東北大学加齢医学研究所と旭川医科大学 先進医学研究センターは各々の研究者が人工臓器の研究における大動物試験や in vitro 試験に必要な豊富な経験と知識を有しており、すでに今回の研究に有意義な意見を交換できる状況にある。現在他の研究テーマで共同研究を継続中であり、コロナ下の状況においても月2回以上の情報交換を継続して実施しており、連絡状況は良好である。動物実験実施の際は、研究を実施する施設の動物倫理委員会に計画書を提出し、承認を得た上で厳正に実施した。

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) 重症肺炎に対する ECMO 装着下での経気道的治療法の開発、井上雄介、佐藤康史、寺澤武、山田昭博、白石泰之、山家智之、武輪能明、旭川医科大学先進医学研究センター、東北大学加齢医学研究所、第51回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、千葉、2023年2月17～18日