

令和元年6月19日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19716

研究課題名（和文）長期使用可能な新しい膜型人工肺の研究開発

研究課題名（英文）The Development of Lon-term used Oxygenater

研究代表者

阿部 裕輔（Abe, Yusuke）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・客員研究員

研究者番号：90193010

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：これまで年単位で交換することなく臨床使用された人工肺はなく、また現在の人工肺を生体内に埋め込み、完全人工心臓のように臓器の完全代行および長期生存を達成したという報告はない。本研究はこの現状を打開するために、新しいコンセプトを持つ体内埋め込みが可能な膜型人工肺を提案した。結果として、現行の技術直および人工肺に用いる材質の選定が悪く人工肺としての形状にはなったが、期待していた性能にはならなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工心臓と異なり、人工肺を用いる領域では在宅や院内移動といったQOLの向上を未だに果たすことができない。諸外国においてはV-VECMOなどで肺高血圧症などの患者が院内を多少移動することは可能になったが、国内ではいまだ実施することができていない。一番の課題は人工肺の性能が1990年代からほとんど進化していない点にある。

本研究を始めることで人工肺を必要とする患者が院内でのQOL向上のみならず、将来的に補助人工心臓のように在宅治療が行えるようになれば、状態を維持しつつ肺移植などを待つことができる。

研究成果の概要（英文）：There have been no artificial lungs that have been used clinically without yearly replacement, and there has been no report that the present artificial lungs were implanted in vivo to achieve complete replacement of organs and long-term survival as in a total artificial heart. In order to overcome this current situation, this study proposed a membrane-type artificial lung that can be implanted with a new concept. As a result, although the current technology and the selection of materials used for the artificial lungs were bad, the shape as an artificial lung was obtained, but the performance did not become as expected.

研究分野：医用生体工学

キーワード：膜型人工肺 ガス交換 ECMO 呼吸補助

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、人工心臓や人工血管のような人工臓器を代表するデバイスは臨床現場において、生体内への埋め込みや在宅、永久使用なども考え始められており、基礎研究分野においても年単位での使用や患者への QOL を踏まえた研究が盛んにおこなわれている。その一方で人工透析や人工肺などの現在、中空糸を用いた医療機器は保険でも時間単位での保証であり、また抗凝固薬あるいは抗血栓薬を用いる必要があり、中空糸膜の構造的な問題から血栓が多発することも知られている。これら腎臓・肺などの分野においては iPS 細胞などを代表する再生医療が将来的な治療法になると考えているが、細胞を用いる再生医療においては生育期間が必要となり、人工心臓における橋渡し治療（Bridge to transfer）での経験を考えると、急性期から亜急性期における救急的治療手段の確保は必要である。またデバイス自体も長期使用を鑑みるとこれまでの技術の延長線から離れていなくてはブレイクスルーが発生しないのではないかと考えた。

2. 研究の目的

血液ポンプを用いる人工心臓とは異なり、人工肺は高分子材料を用いた中空糸膜を介したガスの移動を用いており、これまでに開発の中心は均質膜、多孔質膜、複合膜や非対称膜といったガス交換に直接起因する高分子材料と MPC ポリマーや PMEA など材料に対する抗血栓材料に 2 別される。中空糸膜以前は気泡型や平膜型などの人工肺があったが、キャビテーションによる溶血や低ガス交換効率などの問題から消えていった。現在の中空糸膜型人工肺についても内側灌流型（血液が中空糸の内側を流れる）と外側灌流型（血液が中空糸の外側を流れる）の 2 つが存在したが、どちらの場合でも血液の停滞と酸素化能がトレードオフな関係にある。先行研究ではシリコーン中空糸を用いた内側灌流型人工肺を製作し、中空糸あるいは血液をポンピングさせることでウォッシュアウトを改善することを目的に人工肺を作製した。その結果、シリコーンのコンプライアンスにより人工肺のガス交換性能には変化が見られたが、酸素化能については著しく低下した。本研究では人工肺をポンピング手法に着目して人工肺のガス交換効率の向上を狙った。

3. 研究の方法

（1）外側灌流型人工肺の作成

先行研究においては、ポンピング現象を起こしやすいことを考慮して内側灌流型人工肺を作製しポンピングの実験を行ったが本研究では現行の基準に即して外側灌流型人工肺を作製した。このとき、シリコーンにガスによる圧変動をあたえることで中空糸が切れやすいことから、今回は人工肺そのものをポンピングできるように中空糸および管体をシリコーンで製作した。

(2) シリコーン中空糸の作成

シリコーン中空糸はシリコーンの優れたガス透過性のために他の材質と比べて多孔質化の処理を行わなくてがエラストマーであることから強度があまり強くない。他の人工肺に用いる中空糸（ポリメチルペンテンまたはポリエステルなど）と同等の強度にしてしまうとガス透過性が悪化するため、その両立は難しい。また研究室に内にシリコーン中空糸を製作するための押出機およびそのノウハウがないことから、製作については一部、F社に依頼した。

このとき製作した中空糸に故意に凹凸を作ることができれば、均質膜であっても表面積の増加、つまりガス交換性能が増加と人工肺の小型化が可能であると考えた。

4. 研究成果

(1) 製作した人工肺を示す。

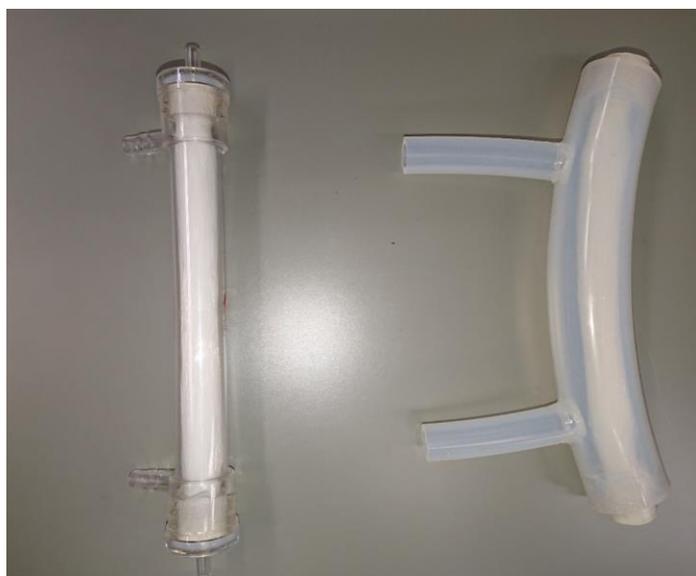


図1 作成した人工肺

作成した人工肺を遠心ポンプ、リザーバー、脱酸素人工肺とブタ血液を使用し模擬循環回路を作成後、ガス交換性能を行った結果を下に示す。ポンピング試験を行った際の人工肺の挙動を示す。

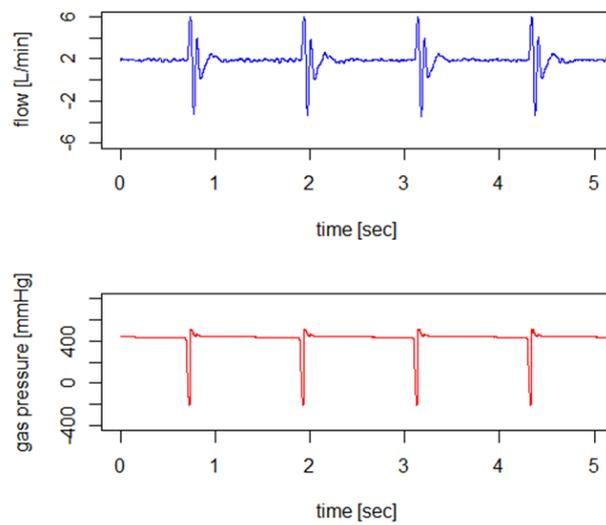


図2 ポンピングの際の人工肺の挙動

また実験のための人工肺管体がシリコンで作ることが困難であった。これはポンピングを行う際には管体は薄い方が望ましいのだが、ポッティングを行う際の強度不足（遠心で実施する際に、薄い管体だと変形してしまう）により、ポッティング不良が頻回に発生し、それが原因で中空糸と管体との密閉不良による気泡混入のため、当初予定していたような人工肺自体によるポンピングでガス交換性能を向上させる実験を行うことができなかった。また管体がポリカーボネイトでの管体の場合でも、人工肺のポッティング不良が起きやすかった。これはシリコンという材質との親和性の問題かと考えるが。人工肺に必要な材料が決まり次第、シランカップリング材などの選定を実施すれば改善すると考えている。



図3 シリコン人工肺におけるポッティング不良

(2) シリコン中空糸の作製

シリコン中空糸については一般的なシリコンの厚みが均一に製作できたが、中空糸膜面積を増やすような加工を行うことができなかった。これは材質の強度不足が

問題であった。実際に均質化した表面を持つシリコン中空糸ですら既存の中空糸と比べて強度が弱く、エラストマーとしての性質から伸展しやすく外側灌流だとチャネリングしやすいことが考えられる。本研究をより高度に発展させるにはシリコンに限らない材料選定あるいはその開発を今後、実施していくことで本問題は改善していくと考えられる。

これらの研究をもとに中空糸膜型人工肺についてはより高い充填率かつ剛体で人工肺内部の血流が均一であればガス交換効率が上昇しやすく、また現状の充填率を減少させてもガス交換性能の維持が行えないのであれば、抗血栓療法なしの在宅治療といった人工肺の治療方法は困難である。これらの問題を解決するためには中空糸膜型人工肺の次の世代の人工肺を作る必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。