

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16382

研究課題名（和文）微細酸素気泡の血液溶解を利用した小型人工肺と圧電素子を用いた小型血流ポンプの開発

研究課題名（英文）Development of a miniature artificial lung using blood dissolution of micro oxygen bubbles and a miniature blood flow pump using a piezoelectric element

研究代表者

小渡 亮介 (Ryosuke, Kowatari)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20792477

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、以前使用されていた気泡型人工肺を、マイクロバブルを用いることで安全に再実装することが出来ないかという臨床的疑問を解決するために実験を行ってきた。これまで生理食塩水を使用し、マイクロバブル吹き付けで流量依存に、通常の酸素投与よりも酸素飽和度が上昇することを確認してきた。この後、ヒト血液実験や動物実験での研究を行う予定であった。しかし、COVID-19の流行後、人工心肺回路の供給が不安定で臨床使用以外の購入が困難であった。研究期間延長を行ってきたが、人工心肺の供給は不安定であり、この状況は2023年度も継続する見込みのため、人工心肺回路が必須である本研究の継続を断念した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児では左心低形成症候群をはじめとする重症先天性心疾患のほか横隔膜ヘルニア、新生児呼吸促進症候群などにより重症の循環不全、呼吸不全を発症することがあるため、気泡型人工肺が安全に人工心肺に再実装された場合には、人工心肺回路の容量を小さくすることができ、小児疾患などで問題となるプライミングボリュームの削減などが行える。このことは心臓血管外科領域において特に高い学術的意義、臨床的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, experiments have been conducted to address the clinical question of whether the previously used bubble-type artificial lung can be safely reimplemented by using microbubbles.

We have confirmed that saline solution is used and that microbubble spraying increases oxygen saturation in a flow rate-dependent manner, more so than normal oxygen administration. We planned to follow this up with human blood experiments and animal studies. However, after the COVID-19 epidemic, the supply of artificial heart-lung circuits was unstable, making it difficult to purchase them for anything other than clinical use. Although we have extended the research period, the supply of artificial heart-lungs is unstable and this situation is expected to continue in FY2023; therefore, we have decided to abandon the continuation of this research, in which artificial heart-lung circuits are indispensable.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：人工心肺 マイクロバブル 心臓手術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

新生児では左心低形成症候群をはじめとする重症先天性心疾患のほか横隔膜ヘルニア、新生児呼吸促進症候群などにより重症の循環不全、呼吸不全を発症することがある。この場合には、膜型人工肺を用いた補助体外循環を必要とするが、現在使用されている体外循環法では 2~3kg の低出生体重児、新生児を対象にする場合に、体格(循環血液量 200~300ml 程度)に対する装置のミスマッチが存在する。

すなわち、人工肺の充填量が多いため大量の輸血を必要とし、体外循環回路は太く駆動ポンプの一回拍出量も多いため、流量調整が難しい。

補助体外循環からの離脱時には微調整を行いながら離脱することが困難であり、呼吸不全の再発を認めることもある。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、体外循環システムの小型化を図るため、微細酸素気泡の血液への溶解を利用した超小型人工肺の開発と圧電素子を用いた超小型血流ポンプの開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

弘前大学理工学部と共同して、気体圧力変動法を応用したマイクロバブル発生装置を開発する。

マイクロバブル発生装置は現在水質浄化や汚水の悪臭対策への利用で注目されている。

これは、マイクロバブルが - の電荷を帯びているため、水中に漂う + の電荷を帯びた微細な異物(汚濁物質など)に吸着され、収縮することで圧壊し、このときに数千の熱と数千気圧の圧力が局部的に発生、このエネルギーにより汚れなどの異物が粉碎され、さらには有機物が分解することによる。マイクロバブルをそのまま血液に送り込むことは、有機成分を大量に含む血液の崩壊に繋がる可能性がある。本研究では、気体圧力変動法を用いたマイクロバブル発生装置を弘前大学理工学部の指導のもとで設計し、人工肺として使用可能かどうかの基礎的検討を行なう。

マイクロバブルあるいはナノバブル発生装置およびコントロールとして通常の小児用人工肺を用いて溶液の酸素化を行ない、溶存酸素分圧の比較を行なう。駆動装置としては、通常の人工心肺ポンプを使用する。溶液としては生理的食塩水を使用して、酸素化装置の出口と低酸素チャンパーを通したのちの酸素分圧の比較を行なう。

次に有機物溶解液としてアルブミン溶解液を用いて同様の検討を行なうとともに、アルブミン分子の破壊の有無を、質量分析計を用いて行なう。

有機分子の破壊が起こらないことが確認できたら、ヒト血液を用いて酸素化効率の検討を行ない、使用した血液の遊離ヘモグロビン値の比較および生化学検査における LDH 等の計測を行なう。血液を検鏡し血球破壊の程度を評価する。

ブタを用いた動物実験を行い、同様に酸素化、溶血検査を行い、犠牲死の後に各臓器の空気塞栓の程度を病理学的に評価することとした。

### 4. 研究成果

初年度は、今後実験を進めていく上で必要となる物品の調達をし、動作実験と課題の抽出を行った。また、生理食塩水を用いた模擬実験を通じて、本研究を進めていく上で適切な人工心肺モデルの作成・改良を行った。

小児心臓外科手術で使用する簡易型の人工心肺回路内にループ流式 OK ノズル型のマイクロバブル発生装置を組み込み、実際にマイクロバブルを発生させた。マイクロバブル発生後、溶存酸素計で溶存酸素濃度を測定すると、6.3mg/L だった酸素濃度は徐々に上昇し、約 5 分でプラトーに達して 8.8mg/L まで上昇した。マイクロバブル発生装置の位置をリザーバー(貯水槽)内で上下に変えながら、何度か実験を繰り返した。その都度肉眼的に気泡(マクロバブル)の送血回路への混入がないかを確認した。送血回路に近いリザーバーの底に近い部分などマイクロバブルを発生させる部位によっては送血回路に気泡の混入する可能性があると考えられた。そのため、適切な位置にマイクロバブル発生装置を設置できるように回路を改良する必要があると考えられた。気泡の混入を確認するため、肉眼的な確認では限界があり、バブルセンサーなども組み込む必要があると考えられた。また、溶存酸素計はリザーバーに測定部位を入れて酸素濃度測定を行っていたが、持続的に実際に送血される部位や脱血部位での測定ができるよう、回路を改良する必要があると考えられた。

これらの経験から、今後血液実験や動物実験を行い、適切な評価を行うために、マイクロバブル人工心肺モデルの作成、改良を行った。

次年度から血液実験、動物実験を計画していたが COVID-19 の流行により実験継続が困難となった。

研究期間延長を行ったが、本研究に必須である人工肺の供給が不安定で臨床で使用する人工肺が不足となることもあり、実験用の購入が出来ない状態が続いた。研究期間内での人工肺安定供給が叶わず、研究継続を断念した。

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〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------