

平成 22 年 6 月 8 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19300187
 研究課題名(和文) 重症呼吸不全患者に対する能動的薬剤治療を可能とする完全液体呼吸システムの開発
 研究課題名(英文) Development of Total Liquid Ventilation System Which Enables Active Medicine Treatment for Serious Patients with Respiratory Failure
 研究代表者
 舟久保 昭夫 (FUNAKUBO AKIO)
 東京電機大学・理工学部・教授
 研究者番号：00307670

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体肺に損傷を与えない高い安全性を有する完全液体呼吸(Total Liquid Ventilation :TLV システムの開発を目的としている。開発した TLV システムの評価として、日本白色ウサギを用いた *ex-vivo* におけるガス交換能を検討した結果、動脈血酸素分圧値、動脈血二酸化炭素分圧値共に、正常範囲内を維持することが可能であり、長時間の施行を行うことを実現した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a Total Liquid Ventilation (TLV) system with high safety which does not damage living lungs. The respiratory conditions in *ex-vivo* were examined using the Japanese white rabbit for evaluation of the developed TLV system. As a result, the PO₂ and the PCO₂ levels were successfully maintained in normal range, and it was confirmed that the developed TLV system could perform prolonged application.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2008 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	11,700,000	3,510,000	15,210,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：医用システム

キーワード：液体呼吸，呼吸不全，能動的治療，人工肺，ガス交換能，気道内圧制御

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の統計によると、死亡原因の上位を占めるのは、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患であるが、呼吸不全等の呼吸器疾患もこれらに迫る高い死亡率の要因の一つである。その中でも特に、重度肺炎や SARS、鳥

インフルエンザなど急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS) に陥った場合、肺胞表面に存在する活性物質(サーファクタント)が減少し、肺胞が潰れ硬くなるといった虚脱が起こり、呼吸運動を十分に行うことができない。このよ

うな重篤な呼吸不全患者に対しては、膜型人工肺（以下 人工肺）と血液体外循環装置を用いた体外式肺補助により、長期の呼吸肺補助代行を行うことで救命される。しかし、体外式肺補助は肺病変の直接的治療法ではなく、呼吸補助代行によって肺を安静にし、自然治癒を待つものである。そのため、成人においては離脱率 46.1%、生体率 32.0%と低い。

そこで体外式肺補助に代わる方法として完全液体呼吸（Total Liquid Ventilation : TLV）が期待されている。TLV とは酸素（O₂）ガスの代わりに、肺内に液体である PFC（Perfluorocarbon）を換液（注入・排出）させる方法である（図 1）。PFC は高比重、低表面張力であるため、虚脱した肺胞へ入り込み再拡張させることが可能である。また、PFC を換液することによる肺洗浄、PFC がサーファクタントの代用として働き肺コンプライアンスを改善する。そのため TLV は肺胞が虚脱した ARDS に対して効果的に治療することが可能であると考えられる。

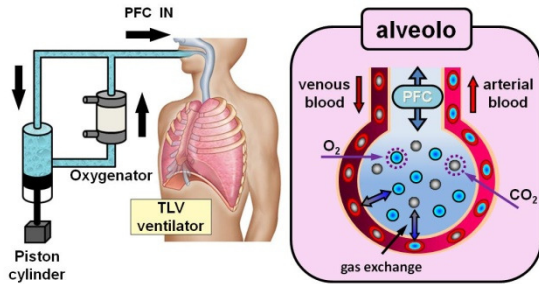


図 1 TLV システムの概要

2. 研究の目的

PFC と生体肺との間でガス交換する際、PFC 中に含まれる酸素分圧（PpO₂）および二酸化炭素分圧（PpCO₂）の値が重要となる。生体肺に注入する際の PpO₂ もしくは PpCO₂ 値が目標値（PpO₂: 400mmHg 以上, PpCO₂: 5mmHg 以下）に達しない場合、生体肺との間で十分にガス交換が行われず、人体に悪影響を及ぼしかねないことが考えられる。そのため、生体肺に注入する際の PpO₂ および PpCO₂ 値を目標値に達するように TLV システム内で各値を調整しなければならない。

本研究では、従来型システムにて問題であった二酸化炭素除去に関して改善を行い、且つ実際に動物の肺を用いて長時間 TLV を施行することが可能なシステムの開発を目的とし、従来型システムを新たに改良した再循環型システムの開発を行った。そして新たに構築したシステムを用い、以下の検討を行った。

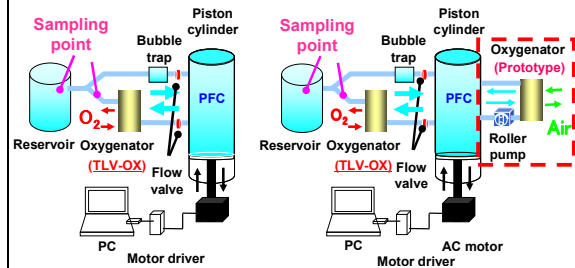
- (1) 模擬肺を用いた *in-vitro* 実験を行い、新システムを 1 時間施行し、生体肺に注入する際の PpO₂, PpCO₂ が目標値に達し

ているか検討を行った。

- (2) 従来型システムの問題点が改善されたことを確認後、模擬肺の代わりに日本白色家兔の肺を用いた *ex-vivo* 実験を行い、今回作製した新システムを目標時間（3 時間）施行することが可能であるか検証を行った。

3. 研究の方法

図 2 に従来型 TLV システムおよび再循環型 TLV システムを示した。従来型の TLV システムでは、PFC のガス交換はピストンから押し出され人工肺を灌流するときのみ行われる。そのため、一回換液量、呼吸回数、吸気呼気時間比、ガス流量、人工肺性能等に大きく影響される。そこで、従来までの TLV システムに再循環回路を加えたシステム構成にすることで、炭酸ガス除去率を検討した。再循環 TLV システムは、ピストンシリンダ内に充填された PFC をローラーポンプおよび人工肺により循環させることで、ピストン内の PFC 中の炭酸ガス除去を行う仕組みとなっている。また表 1 に使用した TLV 用人工肺の仕様を図 3 に TLV 人工肺を示した。



(a) 従来型 TLV システム (b) 再循環型 TLV システム

図 2 TLV システムの回路図

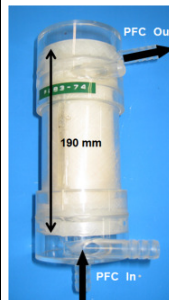


図 3 TLV 用人工肺

表 1 TLV 用人工肺の仕様

有効膜面積	1.2 [m ²]
膜充填率	37 [%]
PFC通過距離	190 [mm]
O ₂ ガス流入口	1

PFC の流れは人工肺の PFC In から Out と示された方向に PFC が流れる。このとき、PFC In では生体肺から排出された PFC 中の O₂ は少なく、CO₂ が多く含まれている。一方、PFC Out 側では、人工肺を通過することにより酸素加され、In 側より PpO₂ が高い値となる。また酸素加と同時に二酸化炭素除去も行われており、In 側より PpCO₂ は低下する。本人工肺を用いて、酸素加および二酸化炭素

除去した PFC を生体肺に注入する。新システムの循環側回路では、先の従来型システムと同様の従量式換気による制御を行い、ピストンポンプを上下に動作させ、生体肺に PFC を換液させている。再循環回路では、リザーバ（ピストンポンプ）内の PFC 中に含まれる CO₂ 除去するため、循環回路側の 3 倍以上の流量にて PFC を循環させ、人工肺を介して酸素加および二酸化炭素除去を行っている。しかし、再循環回路において PFC に含まれる CO₂ を全て取り除くことは困難であるため、PFC を肺に換液する際に、循環側回路の人工肺を使用することで更に酸素加および二酸化炭素除去が可能となり、生体肺に流入する際の PpCO₂ を 5mmHg 以下と目標値に近づけることができる。

また、肺に換液する PFC は、ピストンポンプの上下運動によって行われる。そのためポンプの上下運動は、適切な呼吸条件の元に行わなければならない。しかし、TLV 用ポンプシステムは未だ開発がなされておらず、呼吸条件や生体への影響など未解明な点が多い。そこで今回、通常の臨床用に用いられる人工呼吸器を参考にポンプを制御した。

本ポンプでは、従来型換液法を採用した。従量式換気では、肺に空気を送り込む際のフロー波形を前もって決定、続いて一回換気量、呼吸回数、吸気時間および呼気時間を設定する。このフロー波形には漸減波を用いた。漸減フローは、吸気の開始時に PFC 流量が最高に達し、その後徐々に減少する。このフロー波形は、吸気の初期に最も多くの空気を肺に流入することが可能であり、換気効率に優れていることから、肺胞を効率良く広げられる。そのため臨床用の現場で用いられている人工呼吸器でも頻りに用いられているフロー波形である。また、図 4 のポンプ動作を正確に実現させるために、応答性に優れたリアルタイム処理ができる Lab VIEW を用いてプログラムを作成した。

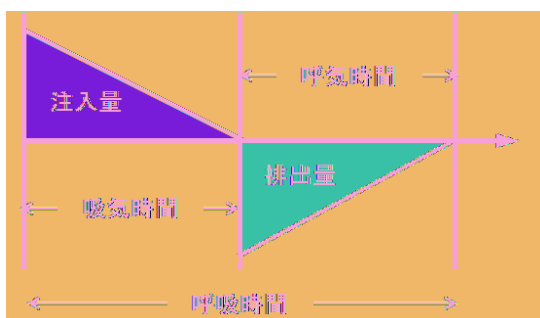


図 4 フロー波形および従量式換気概要

(1) 模擬肺を用いた TLV システムの *in-vitro* 評価実験

本研究の評価回路を図 5 に示した。図 5 に示した人工肺には、窒素(N₂)ガス 5.5L/min、

および炭酸(CO₂)ガス 0.3L/min を混合させたガスと人工肺を介している。これによりリザーバでは、生体肺から排出された PFC を模擬しており、このリザーバ内の PpO₂ 値が 160±20mmHg、PpCO₂ 値を 30±3mmHg となるように調整した。リザーバ内および生体肺に流入する際の PpO₂ および PpCO₂ をそれぞれ測定した。各システム共に、模擬肺に換液する量を 40ml、呼吸回数を 8 回、吸気と呼気比率 1:1、PFC の温度を 36~39°C、O₂ ガス流量を 5L/min と条件を設定し、各システムを 1 時間施行した。

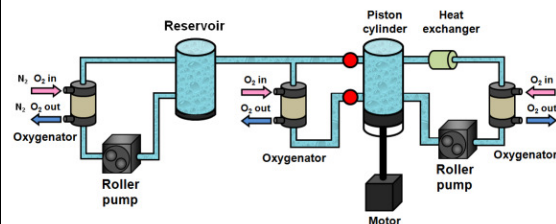


図 5 *in-vitro* 評価実験回路

(2) *ex-vivo* 評価実験による TLV システムの生体肺への影響

in-vitro 評価実験による検証の後、生体肺を用いた *ex-vivo* における PpO₂ および PpCO₂ の計測を行った。図 6 に *ex-vivo* 評価実験回路図を示した。

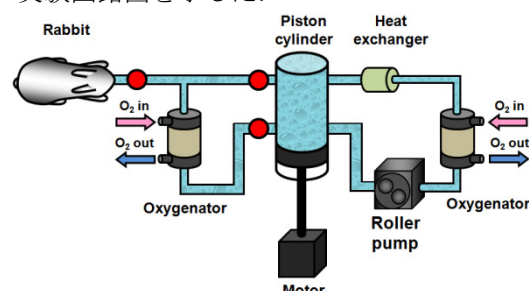


図 6 *ex-vivo* 評価実験回路

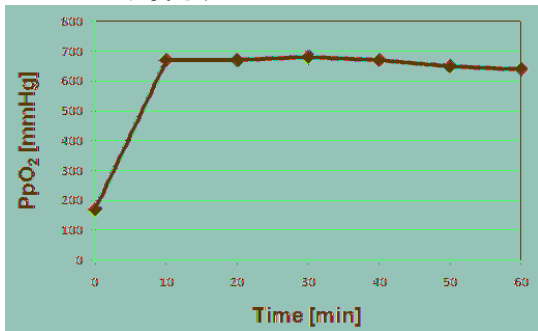
実験方法として、循環回路、再循環回路およびピストンポンプ内に PFC を充填し、PpO₂ を 400mm Hg 以上、更に PpCO₂ を 5mmHg 以下となるように調整した。PFC の初期調整と並行して、日本白色家兔（体重：3.17±0.17kg、n=5）に全身麻酔を施し、気管切開と採血および血液測定用に頸動脈への挿管を行った。続いて、生体肺内の空気を酸素に置換するため、人工呼吸器を用いて 100%O₂ にて 40~60 分間ガス交換させた。その後、気道および肺内に気管チューブから初期に調整した PFC を肺に注入し、本システムに接続して TLV を開始した。今回、目標システム施行時間 3 時間と設定し、20 分毎に動脈血酸素分圧 (PaO₂)、二酸化炭素分圧 (PaCO₂) をそれぞれ測定した。PFC を生体肺に換液する条件として、一回換液量を 40~55ml、呼吸回数を 5~8 回、PFC 温度 36~39°C の範囲で設定した。また本システム内

の 2 つの人工肺への合計 O₂ ガス流量を 5L/min, 再循環回路側 PFC 流量を 1L/min と設定した。

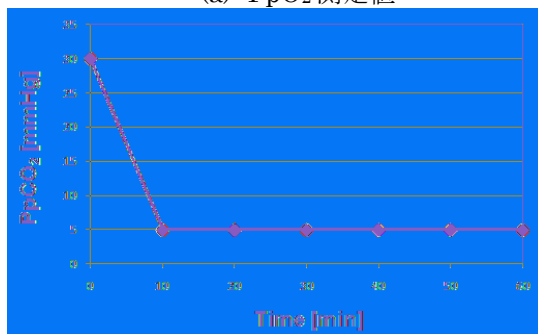
4. 研究成果

(1) 模擬肺を用いた TLV システムの *in-vitro* 評価実験

TLV システムを 1 時間施行し, リザーバおよび生体肺に流入する際の PpO₂, PpCO₂ 値の各測定結果を図 7 に示した。PpO₂ は 1 時間通して 600mmHg 以上と目標値に到達, 十分酸素加されていた。また PpCO₂ 値は, 実験終了時まで常に 5mmHg 以下となり, こちらも十分に二酸化炭素除去されていることが確認された。新システムでは, 従来型システムで問題となっていた生体肺に注入する際の PpCO₂ 値を 5mmHg 以下に維持することが可能であり, 従来型システムの代わりに新システムを用いることで, TLV システム内の二酸化炭素除去に関する問題は改善されたことが示唆された。



(a) PpO₂ 測定値



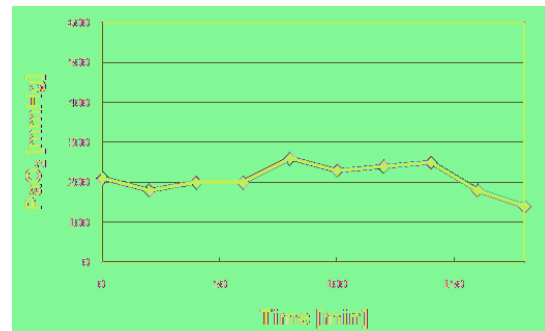
(b) PpCO₂ 測定値

図 7 PFC 中における測定値 PpO₂ および PpCO₂ の測定結果

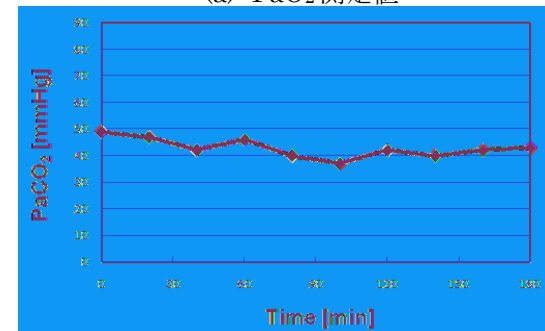
(2) *ex-vivo* 評価実験による TLV システムの生体肺への影響

新 TLV システムを 3 時間施行した際における PaO₂, PaCO₂ の各値をそれぞれ図 8 に示した。今回兔を用いて *ex-vivo* 実験を行ったところ, 5 体すべてに関して目標時間 (3 時間) までシステムを施行することが可能であった。3 時間を通して平均動脈血圧値は 70±5mmHg と兔の血液正常値 (80~110mmHg) より若干低いものの安定しており, 兔の生存

を目視においても確認が可能であった。今回も *in-vitro* 実験同様, 生体肺に流入する際の PpO₂ を測定したところ 600mmHg 以上, PpCO₂ についても 5mmHg 以下を実験終了まで維持していた。本実験での PpO₂, PpCO₂ 共にばらつきは大きかった。今回のように測定結果のばらつきの原因として, 一回換気量および呼吸回数の経時的な変更が考えられる。先も述べたように未だ TLV を施行する際の明確な呼吸条件は判っていないため, 人工呼吸器に近い形で条件設定を行った。当初は PFC の換液量を 40ml, 呼吸回数を 8 回としてシステムを施行して。この条件でシステムを施行した際, 時間が経過するにつれ, 徐々に PaO₂ の低下が見られ, また PaCO₂ も上昇していることが確認された。そこで今回, 20 分毎に PaO₂ および PaCO₂ の各値を観察し, 一つ前の測定値よりも PaO₂ が低下もしくは PaCO₂ が上昇した場合には, 一回換気量を 40ml から 5ml ずつ増加させ, 反対に呼吸回数は 8 回から 1 回ずつ減らすといった各パラメータを変更させること, 更には兔の個体差によっても PaO₂ や PaCO₂ 値が変動する値が違うことも加わり, 今回のように値に大きなばらつきが生じたと考えられる。



(a) PaO₂ 測定値



(b) PaCO₂ 測定値

図 8 *ex-vivo* 施行時における血液ガス測定結果

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽英介, 妙中義之, 福井康裕: 人工肺用中空

糸膜間の微小流路における血流速と血液ガス移動の数値解析手法に関する検討, ライフサポート, Vol.21, No.3, 23-28, 2009.(査読有)

- ② 片桐伸将, 舟久保昭夫, 巽英介, 築谷朋典, 本間章彦, 水野敏秀, 武輪能明, 妙中義之, 福井康裕: 血流量とガス流量変化に対する中空糸膜型肺内ガス濃度分布の数値解析に関する研究: 第 37 回膜型肺研究会報告集, 第 32 号, 22-27, 2009.(査読無)
- ③ 山本圭介, 堀越俊彦, 長谷川和典, 舟久保昭夫, 福長一義, 小森栄作, 佐藤耕司郎, 矢口俊之: 再循環型完全液体呼吸システムの ex-vivo 評価に関する研究: 第 37 回膜型肺研究会報告集, 第 32 号, 28-31, 2009.(査読無)
- ④ T. Yasuda, T. Saito, T. Kihara, S. Takatani, A. Funakubo: Development of a Reflected Optical Fiber System for Measuring Oxygen Saturation in an Integrated Artificial Heart-Lung System, Artificial Organs, Vo.32 No.3, 229-234, 2008.(査読有)
- ⑤ 黒岩幸治, 舟久保昭夫, 多賀一郎, 矢口俊之, 住倉博仁, 樋上哲哉, 福井康裕: 多目的遺伝アルゴリズムを用いた人工肺の設計および評価に関する研究, 第 36 回膜型肺研究会報告集, 第 31 号, 21-26, 2008.(査読無)
- ⑥ 佐藤耕司郎, 野坂康夫, 紺頼拓巳, 舟久保昭夫, 福井康裕: 4.5m² シリコン簾織モジュールの PFC による評価, 第 36 回膜型肺研究会報告集, 第 31 号, 32-35, 2008.(査読無)
- ⑦ 紺頼拓巳, 野坂康夫, 舟久保昭夫, 小森栄作, 佐藤耕司郎, 福井康裕: 完全液体呼吸用人工肺の設計および開発に関する研究, 第 35 回膜型肺研究会報告集, 第 30 号, 28-31, 2007.(査読無)
- ⑧ 佐藤耕司郎, 野坂康夫, 紺頼拓巳, 舟久保昭夫, 福井康裕: シリコン簾織モジュールの Perfluorocarbon(PFC)による評価, 第 36 回膜型肺研究会報告集, 第 30 号, 32-35, 2007.(査読無)

[学会発表] (計 15 件)

- ① 山本圭介, 舟久保昭夫, 山中由宇, 矢嶋めぐみ, 福長一義, 佐藤耕四郎: 完全液体呼吸用システムの性能評価に関する検討, 第 7 回生活支援工学系学会連合大会, 2009.9.24-26 高知工科大学(高知県)
- ② K. Yamamoto, T. Yaguchi, A. Funakubo, K. Fukunaga, E. Komori, S. Tredici, R. B Hirshl, R. H Bartlett, Y. Fukui: Study on Ex-Vivo Evaluation of Recirculation Total Liquid Ventilation

System, ASAIO-IFAO Annual Conference, 2009.5.28-30. PALMER HOUSE (Dallas. US)

- ③ N. Katagiri, A. Funakubo, E. Tatsumi, T. Tsukiya, A. Homma, T. Mizuno, Y. Takewa, Y. Taenaka, Y. Fukui: A Computational Analysis of O₂ and CO₂ Transfer in a Segment of a Hollow Fiber Bundle in an Oxygenator: ASAIO-IFAO Annual Conference, 2009.5.28-30. PALMER HOUSE (Dallas. US)
- ④ 山本圭介, 舟久保昭夫, 堀越俊彦, 長谷川和典, 福長一義, 佐藤耕司郎, 矢口俊之, 住倉博仁, 福井康裕: 再循環型完全液体呼吸システムの性能評価に関する研究, 第 48 回日本生体医工学会大会, 2009.4.23-25 タワーホール船堀(東京都)
- ⑤ 山本圭介, 堀越俊彦, 長谷川和典, 舟久保昭夫, 矢口俊之, 住倉博仁, 福井康裕: ex-vivo 評価実験による再循環型完全液体呼吸システムの性能評価に関する研究, 第 46 回日本人工臓器学会大会, 2008.11.27-29 (六本木ヒルズアカデミーヒルズ 40(東京都))
- ⑥ 舟久保昭夫, 矢口俊之, 住倉博仁, 福長一義, 福井康裕: 人工肺とマテリアルの新しい可能性の地平, 第 46 回日本人工臓器学会大会, 2008.11.27-29 六本木ヒルズアカデミーヒルズ 40(東京都)
- ⑦ T. Horikoshi, A. Funakubo, T. Konrai, K. Hasegawa, K. Fukunaga, E. Komori, S. Tredici, R.B Hirshl, R.H Bartlett, Y. Fukui: Study on CO₂ Removal of Total Liquid Ventilation System with Recirculation Circuit, ASAIO Abstracts for the 54th Annual Conference, 2008.6.19-21. (SAN FRANCISCO, US).
- ⑧ 長谷川和典, 福長一義, 小森栄作, 矢口俊之, 住倉博仁, 福井康裕, 舟久保昭夫: 完全液体呼吸における再循環回路を用いた評価実験, 第 47 回日本生体医工学会大会, 2008.5.8-10 神戸国際会議場(兵庫県)
- ⑨ A. Funakubo, K. Kuroiwa, I. Taga, T. Yaguchi, T. Higami, Y. Fukui: Automatic Design Optimization Method for Oxygenator Using Multiobjective Genetic Algorithm (MOGA), 2007 Joint Congress of "the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs" and "the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs", 2007.10.28-31, Osaka.
- ⑩ T. Konrai, A. Funakubo, K. Fukunaga, E. Komori, K. Sato, S. Tredici, R. B, Hirschl, R. H. Bartlett, Y. Fukui: Effect

- of the Recirculation Circuit in the Total Liquid Ventilation, 2007 Joint Congress of "the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs" and "the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs", 2007.10.28-31, Osaka.
- ⑪ N. Katagiri, A. Funakubo, E. Tatsumi, T. Tsukira, A. Homma, T. Mizuno, Y. Taenaka, Y. Fukui: A Computational Analysis for Estimating Influences of Concentration Changers Between the Blood Layer and the Gas Layer for Gas Transfers in an Oxygenator, 2007 Joint Congress of "the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs" and "the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs", 2007.10.28-31, Osaka.
- ⑫ Y. Ohgoe, K. Kanasugi, A. Homma, H. Naito, T. Mizuno, K. K. Hirakuri, A. Funakubo, E. Tatsumi, Y. Fukui: Amorphous Hydrogenated Carbon (A-C:H) Film Coating for Polymeric Biomaterials, 2007 Joint Congress of "the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs" and "the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs", 2007.10.28-31, Osaka.
- ⑬ 長谷川和典, 紺頼拓巳, 堀越俊彦, 舟久保昭夫, 福長一義, 小森栄作, 矢口俊之, 佐藤耕司郎, 福井康裕: 再循環回路を用いた完全液体呼吸システムの性能評価, 第5回生活支援工学系学会連合大会, 2007.10.1-3, 産業総合研究所 つくばセンター (茨城県つくば市)
- ⑭ T. Konrai, A. Funakubo, K. Fukunaga, E. Komori, S. Tredici, R. B. Hirshl, R. H. Bartlerr, Y. Fukui: Study on CO₂ Removal and Development of an Oxygenator for Total Liquid Ventilation, ASAIO Abstracts for the 53th Annual Conference, 2007.6.7-9. (CHICAGO, U.S).
- ⑮ N. Katagiri, A. Funakubo, E. Tatsumi, T. Tsukiya, A. Homma, T. Mizuno, Y. Taenaka, Y. Fukui: A Computational Analysis of Coupled Mass Transfer and Fluid Dynamics for Estimating Influences of Concentration Changes in the Gas Layers on the Gas Transfers in an Oxygenator, ASAIO Abstracts for the 53th Annual Conference, 2007.6.7-9 (CHICAGO, U.S).

〔図書〕 (計1件)

- ① 舟久保昭夫: ヘルスケアとバイオ医療のための先端デバイス機器, シーエムシー出版, 第28章 人工肺, 304-315, 2009.

〔その他〕

受賞 (計3件)

- ① 増田浩一: ライフサポート学会奨励賞, 2010 (H22)年3月
- ② 増田浩一: 第25回ライフサポート学会大会 バリアフリーシステム開発財団奨励賞, 研究課題名: 新人工肺の開発に関する研究, 2009(H21)年9月
- ③ 紺頼拓巳: 米国人工臓器学会 ASAIO FELLOWSHIPS, 2007(H19)年6月

5. 研究組織

(1) 研究代表者

舟久保 昭夫 (FUNAKUBO AKIO)
東京電機大学・理工学部・教授
研究者番号: 00307670

(2) 研究分担者

大越 康晴 (OHGOE YASUHARU)
東京電機大学・理工学部・助手
研究者番号: 10408643
(平成21年度のみ分担研究者)

福井 康裕 (FUKUI YASUHIRO)
東京電機大学・理工学部・教授
研究者番号: 60112877

矢口 俊之 (YAGUCHI TOSHIYUKI)
東京電機大学・理工学部・助手
研究者番号: 70385483
(平成19~20年度のみ研究分担者)

住倉 博仁 (SUMIKURA HIROHITO)
東京電機大学・フロンティア共同研究センター・助手
研究者番号: 20433998
(平成19~20年度のみ研究分担者)

小森 栄作 (KOMORI EISAKU)
独立行政法人四国がんセンター・臨床研究部・医師
研究者番号: 40416475
(平成19年度のみ研究分担者)

(3) 連携研究者 なし