

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32644

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670561

研究課題名(和文)酸素マイクロバブルによる血管内血液直接酸素化の研究

研究課題名(英文) In Situ Direct Blood Oxygenation by Oxygen Microbubbles

研究代表者

川口 章 (KAWAGUCHI, Akira)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：30195052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：酸素気泡で静脈血を酸素化する考えは従来からあるが、何れも気泡が融合して肺塞栓を来す。本研究では、マイクロバブルの特性を鑑み、血液中の酸素マイクロバブルは速やかに赤血球に吸収され静脈血を酸素化することを実験的に検討してきた。まず、酸素圧および流量を調節できる装置を試作した上で、細孔硝子体を先端に装着したノズルで水中に噴出した実験では、大小様々な気泡が生じることが判明した。このため1)酸素そのもの、および、2)先端ノズルを超音波振動させる、あるいは、3)ノズルの先端を横断する高速血流で酸素気泡を分断し気泡の融合の抑止と赤血球への吸収促進を検討している。

研究成果の概要(英文)：There have been studies that tried to infuse oxygen (O₂) bubbles to veins to directly oxygenate blood. Since the injected O₂ fused to form large bubbles, these trials failed to have the animals suffering from O₂ embolism in the pulmonary artery and dying of right ventricular failure. Based on the unique characteristics of microbubbles, we intended to generate O₂ microbubbles to oxygenate venous blood directly in situ in the blood vessel as a possible support for respiratory failure from hypoxemia. First, we constructed an in vitro system that regulates oxygen pressure and flow rates. The system was then connected to a microporous ceramic tip. Since the resultant O₂ bubbles were in a variety of size, we are currently trying to introduce ultrasonic vibration to 1) O₂ as well as 2) nozzle ceramics, and 3) flow by effect with tangential high-speed blood stream.

研究分野：医学

キーワード：マイクロバブル 酸素 人工肺 血液酸素化

1. 研究開始当初の背景

「静脈血の酸素化」は開心術や呼吸不全の際に人工肺(気泡型肺および膜型肺)を用いた体外循環で行われているが、侵襲性が高いため短時間しか継続できない。液体中の気泡は界面を形成する気体と液体それぞれの特性により規定されるため、一般的な気泡 > 1 mm は融合し、浮上して、界面で更に融合して破裂する。気泡型肺ではこの界面の気泡を除去(Debubble)した血液層を動脈血として送血するものであった。しかし、マイクロバブルと呼ばれる 1 mm 以下の微小な気泡は、気泡型肺で用いられた気泡と違って特異的な物理特性を示すことが判ってきた。それは、

- 1 mm > マイクロバブル、1 μm > ナノバブルと気泡径が微少になるほど、
- (1)半径に反比例して気体当りの界面が増加表面積(4 r²) / 容積(4/3 r³) = 3/r
- (2)浮上速度が遅くなり = 浮遊し続ける
- (3)融合せず = 小さいまま、
- (4)内部圧力が高くなり、
- (5)層流化する傾向があり、その結果、
- (6)液体としての摩擦抵抗(血流抵抗)が低下する

とされている。

これらの特性は下記の理由で何れも酸素マイクロバブルで静脈血を直接酸素化する上で優利と考えられる：

- (1)血色素へ吸収され易くなる
- (2)血中で浮遊し、吸収されやすい
- (3)酸素バブルは吸収され小さくなるのみ、
- (4)容量は小さくても含量は大きい
- (5)層流となって血流抵抗が低下

気泡型人工肺による血液酸素化の結果、動脈血に目に見えない、しかも除気泡できない微少バブルが混在している可能性が高い。臨床的に気泡型人工肺の使用に由来する重篤な合併症がみられなかったことから、酸素微少バブルによる血液の酸素化には、気泡型人工肺にみられた以上の直接的な合併症はないものと見込んでいる。

2. 研究の目的

低酸素血症は呼吸不全の代表的な病態であるが、初期治療は専ら酸素吸入に限られている。より高度の呼吸補助法として、自己肺による陽圧呼吸や挿管しての人工呼吸、さらには人工肺を用いた体外循環(ECMO)などがあるが、侵襲性は格段に増大し、その侵襲度に反比例して補助時間は制限される。本研究では、微小な酸素気泡を用いて静脈血を血管内で酸素化する「酸素マイクロバブルによる血液の直接酸素化」を自己肺や人工肺に依存しない、より低侵襲的で持続可能な低酸素血症の補助療法として開発を目指すものである。

3. 研究の方法

体外実験 (IN VITRO)

酸素マイクロバブルによる血液の酸素化を生体外 (IN VITRO) で実験的に検討し、最適な血液流量・酸素流量・酸素気圧・超音波振動の有無・超音波周波数・超音波振幅などを策定する。小径硝子チップ(2 mm)の試作を行って、最適な設定での補助機能の限界を探る。

体内実験 (IN VIVO)

酸素マイクロバブルや過酸化化合物による赤血球・血管壁の損傷や白血球・血小板の活性化など想定される短期的問題点を動物体内 (IN VIVO) で実験的に検討する。最後に、慢性的植え込み実験により、最適なバブル投与位置(上下大静脈・右房・肺動脈・左房)・酸素投与量の限界 = 最大補助機能および長期間補助した場合の問題点を機能的および形態学的に検討する。

4. 研究成果

(1) 酸素マイクロバブル発生

生体外 (IN VITRO) で実験的に酸素マイクロバブル発生を試みた。

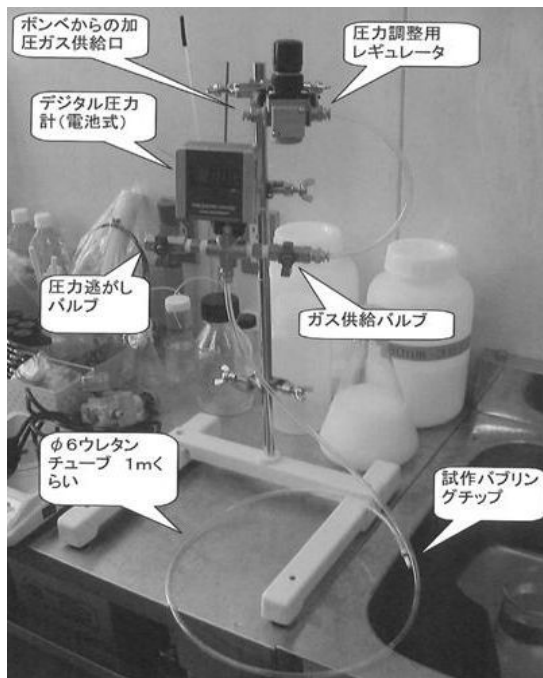
まず、簡易的にマイクロバブルを作製する装置(図1)を作製した。これは一方の注射器に水と空気を入れて間に硝子体を挟んだコネクターに加圧すると体側の注射器にマイクロバブルを含んだ水が発生する簡易装置である。

図1 硝子体を挟んだマイクロバブル簡易発生装置



この簡易装置（図1）に倣って、酸素気圧と酸素流量を正確に調節するため酸素圧流量調節装置を構築した（図2）。

図2．酸素圧流量調節装置



本装置を用いて、酸素マイクロバブル発生を試みた：

<実験1> 微小細孔硝子体

マイクロバブル発生システム（図2）の先端を水中に置いて発生する酸素バブルの性状を観察した。

装置の先端に 0.6 μm の細孔を有する硝質素材を先端に装着したカテーテルを試作し（図3）、これに 2.5 kg/cm² に加圧した酸素(20 mL/分)を流すと生理食塩水中に大きな気泡と比較的小さな酸素バブル>1mm が混在して発生した（図3・図5 矢印大）。酸素流量を減じてゆくと酸素バブルはより小さくなり（図4）、1 mL/分では肉眼では明確には確認できないが、超音波法で酸素マイクロバブルが霧のように噴出している様子が見られた（図5 矢印小）。

しかし、この方法では、
A) 大小不揃いな気泡が発生すること
B) 直径 5mm の装置から毎分 1mL では酸素化効率が悪く実用には不相当であるため、この方式でのバブル発生は中止した。

図3．酸素バブル（大）

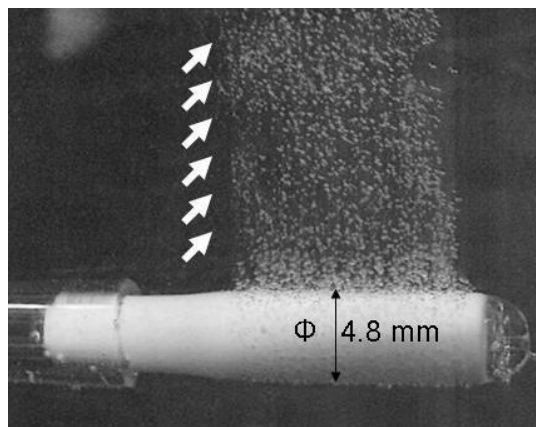
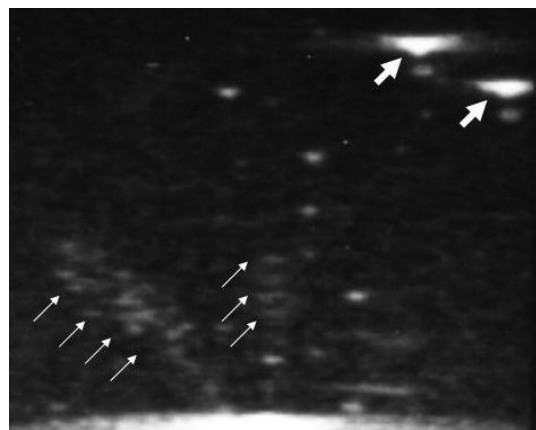


図4．酸素バブル（小）



図5．酸素バブルの超音波映像



<実験2> 超音波

酸素の超音波振動によるマイクロバブル発生を試みるため、高圧回路内での超音波発生装置を試作した（図6）。これを高圧酸素回路（図2）に接続し、その先端を評価装置（図7）に接続して、超音波の有無によるマイクロバブル発生を試みた。

評価項目は、
酸素流量、酸素気圧、血流量、血流速度、超音波振動の有無、周波数、

振幅などを変化させて 図7のチャンバ前後で血液ガス測定によって血液の酸素化を比較して「最適なバブリング条件」を策定しようというものである：

図6．オンライン超音波発生装置

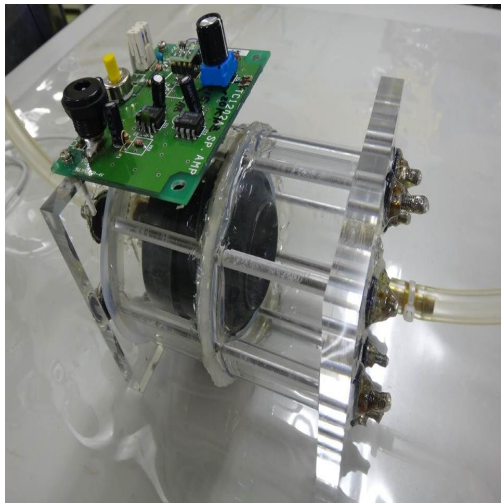
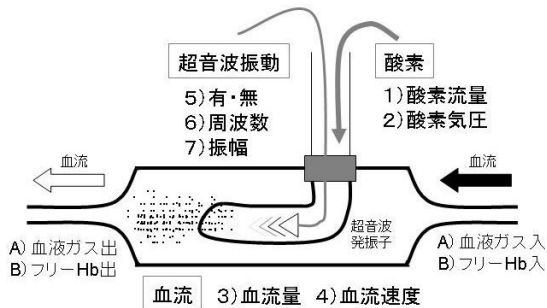


図7．血液酸素化評価装置

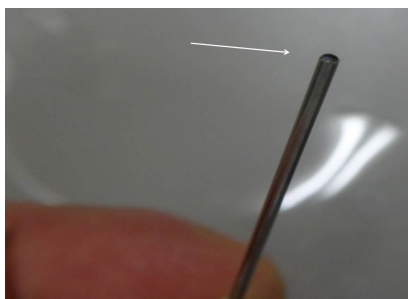


結果は、回路内のリークがあり、酸素流量が充分得られず、マイクロバブル発生の確認も得られなかった。すなわち、血液酸素化の効率は微少であり、超音波の有無、振幅や周波数の変化による酸素化効率の変化は明確には認められなかった。

<実験3> 超音波振動

気体（酸素）自体の超音波振動が、ノズルからの微細バブル発生に寄与しないことから、ノズルそのものを18G針の先端に細孔を設置したものに変更した（図8）。

図8．18G針先端に細孔膜を接着



このノズル自体を振動させて噴出する酸素バブルを分断することを試みている（図9）。

図9．ノズル振動装置



<実験4> 対角流による気泡分断

ノズル自体の振動に加えて、噴出したバブルを対角する血流で分断する装置(霧吹き)を考案して試作し、検討を重ねている。

結果：平成二十七年三月の時点では、上述のような実験の途上であり、公表すべき結果、成果に至っていない。

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)

取得状況(計0件)

6．研究組織

- (1) 研究代表者
川口章 (KAWAGUCHI, Akira)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：128409