

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670576

研究課題名(和文) シリコン中空系のコンプライアンスを利用した長期使用人工肺の基礎研究

研究課題名(英文) Basic study to develop an artificial lung for long-term use utilizing compliance effect of silicone hollow fiber

研究代表者

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90193010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：長期使用可能な人工肺の開発は、体外式膜型人工肺や経皮的心肺補助装置の治療効果を高めるためにも急務である。本研究は、1年間使用できる人工肺の開発を目的として、シリコン中空系を用いた内側灌流型人工肺の試作を行い、試作した人工肺を用いて血液あるいはガスに脈動を加えること(ポンピング)によるコンプライアンス効果で人工肺の性能がどのように変化するか検討を行った。実験の結果、ガス側をポンピングした場合は、ガス分圧の変動により結果的に酸素化能の向上は得られなかったが、血液をポンピングした場合は、定常流の場合と比べて拍動回数に応じて人工肺の酸素化能の向上傾向が得られた。

研究成果の概要(英文)：An extracorporeal membrane oxygenation has been used to rescue severe respiratory failure and/or heart failure patients. However, it cannot be used for a long time limited by the life of artificial lung. Therefore, it is an urgent matter to develop an artificial lung for long-term use. In this study, to develop an artificial lung that can be used for one year, a pulsatile pumping method utilizing compliance effect of silicone hollow fiber was proposed and examined with newly developed inner perfusion-type artificial lung using silicone hollow fiber. In pulsatile pumping method, gas or blood were pumped to have pulsation. The results showed that the oxygenation efficiency did not increase with pulsatile pumping of gas but had increasing tendency with pulsatile pumping of blood.

研究分野：医用工学

キーワード：人工肺 シリコン中空系 コンプライアンス効果

1. 研究開始当初の背景

呼吸不全や心不全の治療手段として体外式膜型人工肺 ECMO や経皮的心肺補助装置 PCPS が実用化されており、多くの患者の救命に役立っている。最近では2週間から1ヶ月程度使用できる人工肺も開発されてきており、これらの人工肺を使用して、鳥インフルエンザなどの急性呼吸不全患者の救命にも成功している。

現在、より長期の呼吸補助に使用できる人工肺が切望されているが、対応可能な人工肺は開発されていない。より長期の呼吸補助を実現するためには、経時的に酸素化能が低下せずかつ抗血栓性に優れた人工肺を開発しなければならないが、現在の人工肺の多くはポリプロピレンもしくはポリメチルペンテンの多孔質膜中空糸を使用しており、酸素化能は非常に高い反面中空糸内部への血漿の漏出を完全に防止できず経時的に中空糸内腔が閉塞して酸素化能が低下する。

これらの人工肺は血液が中空糸の外側を灌流する外側灌流型であるため、血液が人工肺内部の抵抗の少ない(中空糸密度の小さい)部分に多く流れるチャネリング現象などにより人工肺内部の血液の流れが一様でなく、血液の停滞部分が生じて血栓を形成する。したがって、現在の外側灌流型人工肺の技術を改良してより長期の使用が可能な人工肺を開発することは困難である。

2. 研究の目的

本研究では均質膜であるシリコン中空糸を用いて流体デザインの優れた内側灌流型人工肺を開発し、血液に脈動を付加するかもしくは酸素をポンピングして人工肺に付加させることにより、シリコン中空糸の特性であるコンプライアンスを利用してシリコン中空糸を膨張収縮させ、これにより酸素化能を向上させるとともに中空糸内の血液のウォッシュアウトをよくし、さらに中空糸内部に抗血栓性コーティングを施すことにより中空糸の血栓による閉塞を完全に防止すれば、より長期の使用が可能な人工肺を開発することが可能なのではないかと考えた。

本研究は、研究期間内に、長期使用可能なシリコン中空糸の内側灌流型人工肺の開発、血液に脈動を付加することによる効果および酸素をポンピングすることによる効果などを研究し、さらに抗血栓性や使用限界を慢性動物実験により評価することにより、長期使用できる人工肺開発の可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1)内側灌流型人工肺の試作

現在、人工肺は外側灌流型で多孔質膜の中空糸を用いたものが一般的であるが、本研究では内側灌流型で均質膜の中空糸を用いる。そこで、シリコン中空糸を筐体にポッティ

ングした3種類の内側灌流型人工肺(M20-6000、M40-6000およびM40-38500)を試作した(図1)。M20-6000は、外径210 μm 、内径170 μm のシリコン中空糸を用いて、中空糸数6000本で膜面積0.54 m^2 のモデルである。M40-6000とM40-38500は、外径250 μm 、内径170 μm のシリコン中空糸を用いて、中空糸数と膜面積が、それぞれ6000本と0.6 m^2 および38500本と2.54 m^2 のモデルである。(2)ガス側ポンピングによる人工肺のガス交換能の検討

試作した内側灌流型人工肺のガス側のガス側流路の流入・流出口に電磁弁を設置し、酸素付加あるいは陰圧を交互に加えることでポンピングを行った。陰圧状態であれば中空糸の膜厚が変化することで、人工肺のガス交換能に変化が生じる。このときのガス交換能の変化について検討を行った。

(3)血液側ポンピングによる人工肺のガス交換能の検討

試作した内側灌流型人工肺の血流側流路にポンピングを行った。方法として人工肺の血液出口側に可変オクルーダーを設置し、血



図1 試作人工肺、上から M20-6000、M40-6000、M40-38500

液に脈動を与えた。可変オクルーダーによる負荷が大きい状態であれば中空系に負荷がかかり、内径の拡大に伴いシリコン中空系の膜厚が薄肉化する。このときのガス交換能の変化について検討を行った。

4. 研究成果

(1) 試作内側灌流型人工肺の性能と課題

図2に試作した人工肺の流量・圧損失について示す。

M20-6000 はシリコン中空系が壁薄で変形して流量が出なかったが、M40-6000 は 3 l/min の流量において 363 mmHg の圧力損失を示した。内側灌流型人工肺は外側灌流と比べて圧力損失が大きく、M40-38500 でも 70 mmHg の圧力損失であった。しかし、これ以上の本数ではサイズが大きく、取り回しにくいことから中空系の長さを短くする等の方針をとる必要があると考えられる。

M40-38500 では回路構成が大きくなるため、ポンピングによる人工肺のガス交換能の実験は M40-6000 を用いて行った。

(2) ガス側ポンピングによる人工肺のガス交換能について

人工肺の流入出口前後の酸素、二酸化炭素の分圧較差を測定したところ、図3の結果となった。

コントロールと比べて、ガス側ポンピング時に酸素分圧が減少してしまった原因として、酸素の供給および陰圧の切り替えを同一のドライラインで行ったことにより人工肺のガス側体積容量より非常に大きな死腔が存在することで、陰圧によるガス交換能の影響が得られなかったことが原因であると考えられる。また pulse late の増加に伴い、酸素分圧較差は上昇傾向にあった。こちらについては、pulse rate の増加に伴い、ガスの平均酸素吹送量の増加に伴う平均圧の上昇によるものだと考えられる。

(3) 血液側ポンピングによる人工肺のガス交換能について

人工肺の流入出口前後の酸素、二酸化炭素の分圧較差を測定したところ、図4の結果となった。

ガス側ポンピングと異なり、血液側ポンピングはコントロールと比べて、酸素分圧較差はいずれの場合も増加した。血液側ポンピングの場合、可変オクルーダーによる流路負荷

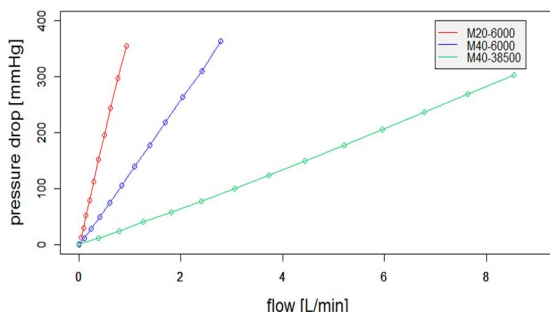


図2 流量-圧力損失図

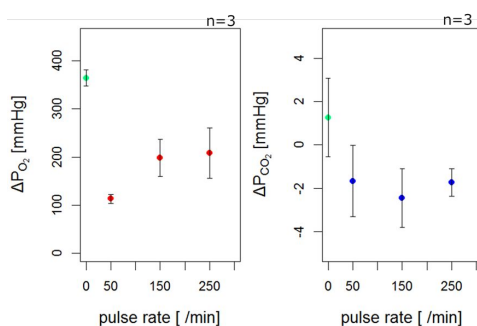


図3 ガス側ポンピングによるガス交換

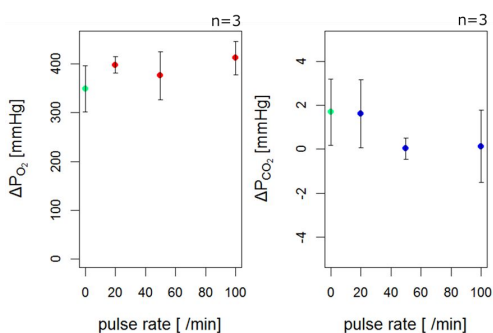


図4 血液側ポンピングによるガス交換

の増加で一時的に流量が低下して、行き場を失った流体が中空系を拡張するように人工肺内部で停滞し中空系膜厚を薄肉化することでガス交換能が向上しているのではないかと考えられる。

(4) 今後の展望

本研究で製作した内側灌流型人工肺は市販されている外側灌流型人工肺と比べて、チャネリングがなくプライミングボリュームの少ない人工肺である。圧力損失については、ローラーポンプのような定量型であれば、問題なく拍出できると考えられるが、連続流ポンプでも使用できる設計にするために、中空系長が短いモデルの製作を今後考えていく必要がある。

ポンピング方法については、今回は単独での使用を行ったが、ガス側ポンピングでは想定の結果を得ることができなかった。ガス側ポンピングで想定していた酸素化能の向上を目指すためには、中空系薄肉化の環境下で高いガス側酸素平均圧を維持する方法を考える必要があると考えられる。またガス側と血液側の双方を行った際に得られる結果については今後検討していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

- 1 渡辺真吾、シリコン中空系のコンプライアンスを利用した長期使用を目的とした人工肺の研究、第53回日本人工臓器学会大会 2015年11月20日、東京ドームホテル、東京
- 2 原伸太郎、シリコン中空系のコンプライ

アンスを利用した人工肺の基礎研究、2016
年4月26日、第55回日本生体医工学会大
会、富山国際会議場、富山

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90193010

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 協力研究者

原 伸太郎 (HARA, Shintaro)

東京大学・大学院医学系研究科・特任研究
員

研究者番号：申請中

渡辺 真吾 (WATANABE, Shingo)

鈴鹿医療科学大学・医用工学部・学部生

研究者番号：未取得