気体圧駆動膜型人工心肺の開発*

橋本 成 広^{*1}, 冨 永 誠 一^{*2}
吉 田 実^{*3}, 佐々木 康 順^{*3}Development of a Membrane Oxygenator Driven
by a Pneumatic Pulse PumpShigehiro HASHIMOTO, Seiichi TOMINAGA,
Minoru YOSHIDA and Yasunori SASAKI

A new membrane oxygenator combined with a reciprocating pump was designed to shorten the extracorporeal circulation circuit and to increase the efficiency of oxygenation. At a polycarbonate cylinder, 1 700 silicone tubes were bundled and packed among elastic silicone filler. In both inflow and outflow sides of the cylinder, ball valves were equipped. The total available area of the membrane was $8.8 \times 10^{-2} \text{ m}^2$. The membrane was pneumatically driven with a reciprocating pump in performance tests, in which 100% oxygen circulated in the gas side. The mock test shows that the partial pressure of oxygen increases from $1.57 \times 10^4 \text{ Pa}$ at the inlet to $4.72 \times 10^4 \text{ Pa}$ at the outlet of the oxygenator when $2.0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ saline solution is pumped. The performance has been maintained in animal tests.

Key Words: Medical Engineering, Bio-fluid Mechanics, Pulsation, Pump, Fluid Machinery, Blood, Flow Control, Heart-lung Machine

1. 緒 言

人工心肺は、心臓および肺をバイパスして静脈から動脈へ血液を送る場合に用いられる。その機能は、人工心としての「ポンピング機能」と、人工肺としての「ガス交換機能」とを合わせたものである。現在使用されている人工心肺に対して改良が望まれることから、本研究では、バイパス回路の短縮化を取り上げた。そして、膜型人工肺においてガス交換膜をガス圧によってポンピングする「気体圧駆動膜型人工心肺」を想起し、その製作および *in vitro* と *ex vivo* における性能試験を行った。

2. 方 法

2・1 気体圧駆動膜型人工心肺 人工心肺には、人工心としての「ポンピング機能」、および人工肺としての「ガス交換機能」がある。例えば、前者の機能をローラーポンプに担当させ、後者の機能を膜形人工肺に担当させるといった、2つの機能を各々の部分に分割した方式が、一般に広く用いられている(図1A)。これに対して、2つの機能を一体化させることができれば(図

1B)、バイパス回路を短縮できるのではないかと考え、「気体圧駆動膜型人工心肺」を想起するに至った。これは、膜形人工肺の血液流路の入口および出口に一方通行弁を設け、人工肺自体にポンプとしての機能を兼ねさせるものである。すなわち、膜形人工肺のガス側に間欠的に気体を供給し、ガス交換膜に周期的に圧力を加えることによって、人工肺の血液側の容積を周期的に変化させ、一方通行弁を通じて血液を送り出す(図2)。

製作した人工心肺を図3に示す。内径(D_i) $3.0 \times 10^{-4} \text{ m}$,

図1 ポンピング機能とガス交換機能との一体化

* 原稿受付 平成5年6月16日。

^{*1} 正員, 北里大学医学部 (〒228 相模原市北里1-15-1)。

^{*2} 北里大学医学部。

^{*3} NOK(株) (〒251 藤沢市辻堂新町4-3-1)。

外径(D_o) 6.4×10^{-4} m, 長さ 0.14 mのシリコンゴムチューブ1700本を束ねて, 内径 3.5×10^{-2} mのポリカーボネイト製円筒形ハウジング内に, シリコンゴム充填剤を用いて固定した. 固定部分を除いたガス交換有効部分のシリコンゴムチューブ長さ(L)は, 5.5×10^{-2} mとなった. 従って, ガス交換有効部分面積(A)は, シリコンゴムチューブ内径(D_i), 本数($N=1700$), より式(1)を用いて計算すると, $8.8 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ となる.

$$A = N \pi D_i L \dots\dots\dots(1)$$

また, この固定部分を除いたシリコンゴムチューブ内容積の合計(V)は, 式(2)を用いて, $6.6 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ と算出される.

$$V = N \pi D_i^2 L / 4 \dots\dots\dots(2)$$

血液はチューブの内側, ガスはチューブの外側を流れる方式で以下の実験を行った. 血液流路側の入口および出口に, 各々ボール弁 (ナイロン球, 直径 1.6×10^{-2} m) を配置した. 血液流路側の入口弁から出口弁までの容積は, $3.7 \times 10^{-5} \text{ m}^3$ である.

図2 気体圧駆動膜型人工心臓の原理

図3 気体圧駆動膜型人工心臓の外観

2・2 ガス透過係数 製作した人工心臓のガス交換性能を評価するために, ガス透過係数($K: \text{m}^3 \text{ kg}^{-1} \text{ s}$)を, 式(3)を用いて算出した.

$$K = Q_p(T / \Delta P) / A \dots\dots\dots(3)$$

式(3)で, Q_p はシリコンゴムチューブ壁面を通じてのガス透過流量($\text{m}^3 \text{ s}^{-1}$), T はシリコンゴムチューブの厚さ(1.7×10^{-4} m), ΔP はシリコンゴムチューブ内外の気体分圧差(Pa), A はガス交換膜面積 ($8.8 \times 10^{-2} \text{ m}^2$, 式(1)より)である.

式(3)の ΔP については, モック・テストおよび動物実験においては, 以下のように算出した. シリコンゴムチューブ外側には, 100%酸素ガスを導入した. すなわち, 酸素ガス分圧は 1.0×10^5 Pa, 二酸化炭素分圧は0 Paである. シリコンゴムチューブ内側の液体中ガス分圧については, 人工心臓入口に設けた採取口から採取した液体中の酸素・二酸化炭素分圧を電極法によって測定した. そして, 酸素分圧および二酸化炭素分圧について, 各々, 式(4)に代入して, ΔP を算出した.

$$\Delta P = |P_g - P_i| \dots\dots\dots(4)$$

式(4)で, P_g は気体相 (シリコンゴムチューブ外側) 中のガス導入部における分圧, P_i は液体相 (シリコンゴムチューブ内側) 中の人工心臓入口における気体分圧である.

式(3)の Q_p については, モック・テストおよび動物実験においては, 式(5)を用いて算出した.

$$Q_p = Q_l |R_o - R_i| \dots\dots\dots(5)$$

式(5)で Q_l は人工心臓を流れる液体の流量($\text{m}^3 \text{ s}^{-1}$), R_o は人工心臓出口での液体中の気体の含有率, R_i は人工心臓入口での液体中の気体の含有率である.

式(5)の液体中の気体の含有率(R), すなわち R_o および R_i については, 式(6)~(10)を用いて, 各々算出した. 式(6)~(10)で, RO_2 は酸素含有率, RCO_2 は二酸化炭素含有率, PO_2 は酸素分圧(Pa), PCO_2 は二酸化炭素分圧(Pa)である.

生理食塩水においては, 24°C における水中での気体の分圧と気体の含有率との関係⁽¹⁾を適用した.

$$RO_2 = (2.9 \times 10^{-7}) PO_2 \dots\dots\dots(6)$$

$$RCO_2 = (6.8 \times 10^{-6}) PCO_2 \dots\dots\dots(7)$$

血液中での気体の分圧と気体の含有率との関係については, 酸素においては, 式(8)を用いた.

$$RO_2 = (1.34 \times 10^{-3}) Hb SO_2 + (2.3 \times 10^{-7}) PO_2 \dots\dots(8)$$

式(8)で Hb は血液中のヘモグロビン濃度(kg m^{-3}), SO_2

はヘモグロビン酸素飽和度である。実験では、血液中ヘモグロビン濃度（光電比色計法による）、血液中水素イオン指数（ガラス電極法による）、血液温度（血液採取口付近に取付けたサーミスタ温度計プローブによる）を測定し、Thomasの式⁽²⁾を用いて SO_2 を算出した。

また、二酸化炭素においては、式(9)を用いた⁽³⁾。

$$RCO_2 = 0.26 + (3.9 \times 10^{-5}) PCO_2 - 0.26 / e^a \dots \dots (9)$$

式(9)の指数aについては、式(10)を代入する。

$$a = (8.7 \times 10^{-4}) PCO_2 \dots \dots \dots (10)$$

2・3 ガス透過試験 人工心臓のシリコンゴムチューブの内・外ともに気体相（酸素）とし、室温24℃において、シリコンゴムチューブの外側から、内側よりも 5.1×10^4 Paだけ圧力の高い酸素ガスを供給する。このときに、シリコンゴムチューブ壁面を透過して内側に流れて来る酸素ガスの流量を測定した。

2・4 変形性試験 人工心臓のシリコンゴムチューブの内側に水（24℃）を充填し、外側に内側よりも 5.1×10^4 Paだけ高い圧力を空気に加えたときの、シリコンゴムチューブ内側の容積変化を測定した。

2・5 ポンピング試験 人工心臓の血液流路の入口および出口に、塩化ビニル製チューブ（内径 8×10^{-3} m, 外径 1.2×10^{-2} m, 長さ0.2 m）を経てオーバーフロー水槽を接続し、人工心臓中央の位置からの水槽の水位によって、入口圧力0 Pa, 出口圧力 2.7×10^3 Paに設定した。人工心臓のガス側に、電磁弁の切り替えによって、周期的に気体圧力が高圧および低圧にステップ状に切り替わる装置を接続し、人工心臓のガス交換膜をポンピングした。気体圧力の高低の設定値は「 1.3×10^4 Paと0 Pa」, または「 1.3×10^4 Paと -1.3×10^4 Pa」で、圧力変動周期を1 sとした。24℃の水をポンピングして、その流量を測定し、また、電磁流量計（30 Hzより小さい振動数領域では、ほぼ一定の出力特性）によって、人工心臓出口における流量波形（瞬時流量の時間変化）を計測した。

2・6 モック・テスト 人工心臓の液体側に生理食塩水（重量濃度0.9%のNaCl水溶液）を流し、気体側に酸素ガスを送り込んで、室温24℃においてガス交換能試験を行った。ポンピング試験と同様に、人工心臓の血液流路の入口および出口に、塩化ビニル製チューブを経てオーバーフロータンクを接続した（図4 A）。人工心臓入口側のオーバーフロータンクに、二酸化炭素ガスを吹き込んで、人工心臓入口側の生理食塩水中の二酸化炭素分圧が $(6.0 \sim 8.7) \times 10^3$ Pa（臨床における人工心臓使用中の静脈血中二酸化炭素分圧の近傍の値）になるようにした。人工心臓の気体側に人工呼吸器を接続し、周期的に圧力を変動（正弦波状に上昇し、ステップ状に大気圧へ

下降する）させながら、ガス交換膜をポンピングし、100%酸素ガスを送り込んだ。ここで用いた人工呼吸器は、往復動容積型気体ポンプで、収縮期にはピストンで気体を圧縮し、拡張期には弁が切り替わって大気開放される。モック・テストおよび動物実験では、収縮期の容積変化を $(1.0 \sim 1.5) \times 10^{-4} \text{ m}^3$, 往復周期を1 sに設定した。比較のために、人工呼吸器を経ずに100%酸素ガスを人工心臓の気体側に導入した場合、すなわち、ガス交換膜をポンピングしない場合の測定も行った。この場合には、生理食塩水の循環流量をローラーポンプで設定した（図4 B）。人工心臓入口・出口に設けた採取口から生理食塩水を5分間隔で10回採取し、酸素・二酸化炭素分圧を測定した。ポンピングした場合と、しない場合とについて、算出された各々のガス透過係数の平均値に差があるか否かについて、t検定を行った⁽⁴⁾。人工心臓出口流量を、電磁流量計で計測した。

図4 モック回路

図5 動物実験回路

2・7 動物実験 体重17 kgの雑種成犬を用いて *ex vivo* の試験を行った。抗凝血剤（ヘパリン）使用下に、大腿静脈に内径 3.0×10^{-3} mのチューブを挿入し、頸静脈に内径 2.0×10^{-3} mのチューブを挿入した。各々のチューブをコネクターを経て人工心肺の血液側の入口・出口と接続し、大腿静脈から頸静脈に至るバイパス流路を作成した（図5）。人工心肺のガス側には、モック・テストと同様に、人工呼吸器を接続し、周期的に圧力を変動させながら、ガス交換膜をポンピングし、100%酸素ガスを送り込んだ。人工心肺入口・出口に設けた採取口から血液を採取し、血液中の酸素・二酸化炭素分圧を測定した。人工心肺出口流量を、電磁流量計で計測した。

3. 結 果

ガス透過試験では、酸素ガス透過係数は、 8.6×10^{-15} $\text{m}^3 \text{kg}^{-1} \text{s}$ であった。

変形性試験においては、 5.1×10^4 Paでシリコンゴムチューブの内側（血液側）容積が 1.0×10^{-6} m^3 減少した。これは、固定部分を除いた部分のシリコンゴムチューブ内容積（式(2)のV）の15%に相当する。

ポンピング試験においては、気体圧力の高低設定値が 1.3×10^4 Paおよび0 Paのときには、流量 Q_l は 1.2×10^{-7} $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ であった。気体圧力の高低設定値が 1.3×10^4 Paおよび -1.3×10^4 Paのときには、流量 Q_l は 2.8×10^{-7} $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ であった。図6に実験における流量波形の一例を示す。同図にみられるように、弁が閉鎖するときの逆流が計測された。

モック・テストおよび動物実験におけるガス分圧の測定結果の一例を、表1に示す。また、ガス透過係数の結果を、表2にまとめた。表中、 Q_l は液体の流量、 Q_g は気体の流量（時間平均流量；人工呼吸器における設定値）、 PiO_2 は人工心肺（液体側：以下同じ）入口での酸素分圧、 PoO_2 は人工心肺出口での酸素分圧、 $PiCO_2$ は人工心肺入口での二酸化炭素分圧、 $PoCO_2$ は人工心肺出口での二酸化炭素分圧、 KO_2 は酸素ガス透過係数、 KCO_2 は二酸化炭素ガス透過係数である。表2では、ガス透過係数の値を（平均値） $\pm$ （標準偏差）で示した。表2の生理食塩水を流したときのガス透過係数の平均値は、ガス交換膜

図6 人工心肺出口流量波形

表1 モック・テストおよび動物実験における酸素・二酸化炭素分圧の一例

Pump	Liquid	Q_l	Q_g	PiO_2	PoO_2	$PiCO_2$	$PoCO_2$
		$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ $\times 10^{-7}$	$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ $\times 10^{-4}$	Pa $\times 10^4$	Pa $\times 10^4$	Pa $\times 10^4$	Pa $\times 10^4$
On	Saline	2.0	1.5	1.57	4.72	0.75	0.41
Off	Saline	2.0	1.5	1.69	4.35	0.63	0.47
On	Blood	1.0	1.0	0.65	6.80	0.41	0.35

表2 モック・テストおよび動物実験における酸素・二酸化炭素透過係数

Pump	Liquid	Q_l	KO_2	KCO_2
		$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ $\times 10^{-7}$	$\text{m}^3 \text{kg}^{-1} \text{s}$ $\times 10^{-16}$	$\text{m}^3 \text{kg}^{-1} \text{s}$ $\times 10^{-15}$
On	Saline	2.0	0.38 ± 0.04	1.4 ± 0.2
Off	Saline	2.0	0.32 ± 0.03	1.1 ± 0.3
On	Blood	1.0~2.0	1.5 ± 0.7	1.2 ± 0.4

をポンピングした場合（表中でPump Onと表示）の方が、しない場合（表中でPump Offと表示）よりも、5%の有意水準で、大きいと判定された。また、モック・テストにおいては、 6.9×10^3 Paが、ポンピングできる出口圧力の限界であった。

動物実験においては、入口圧 1.3×10^3 Paのときに、大腿静脈から頸静脈へ、 $(1.0 \sim 2.0) \times 10^{-7}$ $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ の血液をポンピングできた。また、気体流量 Q_g が 1.0×10^{-4} $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ 一定のときに、血液流量 Q_l が $(1.0 \sim 2.0) \times 10^{-7}$ $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$ の範囲で変化しても、ガス透過係数の変化と、血液流量／気体流量の比の変化とは、関連しなかった。

4. 考 察

人工心肺は、心臓手術時に用いられ始めてから、すでに幾多の改良がなされている。しかし、体外循環回路の短縮化およびガス交換能率の向上がさらに進展すれば、回路充填量の縮小、携帯化などを通じて、さらにその応用範囲が広がる可能性がある。本研究で論じた気体圧駆動膜型人工心肺も、体外循環回路の短縮化およびガス交換能率の向上をもくろんだものである。

気体圧駆動膜型人工心肺の膜としては、チューブを束ねたタイプの他に、シートを重ねた積層形が考えられる。しかし、積層形では、層間の空間を保持するスペーサーが必要であり、膜の位置の制御が困難である。この点においては、チューブを束ねたタイプの方が有利と考えられる。

チューブを束ねたタイプにおいて、初期の試作品にお

いては、ポンピング時に、シリコンゴム充填剤のところにおいて、液体の漏れが生じた。この漏れの問題は、「ポリカーボネイト製円筒形ハウジングの剛性と、シリコンゴム充填剤の弾性との適合性」を考慮した設計によって、解決された。

モック・テストおよび動物実験の結果算出された酸素ガス透過係数は、ガス透過試験での酸素ガス透過係数よりも小さい。すなわち、ガス交換膜の両側が、気体相／気体相の場合の K の値よりも気体相／液体相の場合の K の値が小さい。このことについては、生理食塩水や血液を流した際に、シリコンゴムチューブ壁面全体がガス交換膜として利用されていないこと、膜付近の拡散抵抗が大きくなっていることなどの原因が考えられる。

また、モック・テストの結果によると、脈流（拍動流）では、定常流に比べて、ガス透過係数が増加している。この脈流の効果は、従来の報告とも一致する⁽⁵⁾。

静脈から動脈へと血液を送るには、入口圧と出口圧との差が 10^4 Pa以上においてもポンピングできなければならない。また、心拍出量から考えると、体重3 kgの新生児に適用するとしても、ポンピング流量は、 $5 \times 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ 必要である。従って、本研究で製作したものは、ポンピング能力が不足している。弁での逆流を減らすこと、血液側の容積変化量を増加させることが必要であろう。他方、このタイプの人工心肺を、呼吸補助用人工肺に応用することも考えられる。

また、ガス透過係数の変化と、血液流量／気体流量の比の変化とは、関連しなかったが、血液流量に対して気体流量が大きいときの実験であるためとも考えられる。血液流量を大きくできるものを製作して、血液流量／気体流量の比の大きいところでも性能試験を実施する必要があるかもしれない。

なお、ガス交換膜付近では、血栓形成も問題となり得る。チューブ壁面でのせん断速度(G)は、層流においては、式(11)によって算出される。

$$G = 32 QI / (\pi N D_i^3) \dots\dots\dots (11)$$

式(11)で、 QI は人工心肺（シリコンゴムチューブ内側）

を流れる液体の流量($\text{m}^3 \text{ s}^{-1}$)、 N はシリコンゴムチューブの本数、 D_i はシリコンゴムチューブの内径(m)である。本研究で製作した人工心肺では $N = 1700$ 、 $D_i = 3.0 \times 10^{-4} \text{ m}$ より、 $QI = (1.0 \sim 2.0) \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ のとき、 $G = 22 \sim 44 \text{ s}^{-1}$ と算出される。このせん断速度の値は、血栓形成を血液流れの観点から抑制するには、小さすぎる。従って、定常流でなく、脈流で流した方が、せん断速度が大きくなるときが生じて、血栓形成を防ぐのに有利と考えられる⁽⁶⁾。さらに、この気体圧駆動膜型人工心肺では、ガス交換膜のポンピングに伴う血液流路壁面の振動によって、壁面付近の血流に淀みが無くなり、血栓形成が抑制される効果も期待できる。

5. 結 言

膜型人工肺においてガス交換膜をガス圧によってポンピングする「気体圧駆動膜型人工心肺」の着想に至り、その製作および*in vitro*と*ex vivo*における性能試験を行った。試験の結果、本研究で開発した「気体圧駆動膜型人工心肺」はバイパス回路の短縮化およびガス交換能率の向上に対して有効であることがわかった。

本研究は、文部省科学研究費補助金の補助を受けたことを付記する。

文 献

- (1) 国立天文台編, 理科年表, (1993), 453, 丸善.
- (2) Hashimoto, S. and Moriya, H., Effect of Right Ventricular Bypass Peak Flow-Rate on Intrapulmonary Shunt Ratio, *Artif. Organs*, 12 (1988), 67.
- (3) 真島英信, 生理学, (1978), 326, 文光堂.
- (4) 開原成允, マイコンによる医療統計処理, (1983), 110, 中山書店.
- (5) Tanishita, K., Nakano, K., Richardson, P.D., Galletti, P.M., Sugawara, M. and Sakurai, Y., Augmentation of Gas Transfer with Pulsatile Flow in the Coiled Tube Membrane Oxygenator Design, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 26 (1980), 561.
- (6) Hashimoto, S. Yamauchi, K. and Sasada, T., Effect of Sinusoidally Fluctuating Shear Rate on Clot Growth, *Artif. Organs*, 14-Sup3 (1990), 130.