人工臓器の化学工学

人工肺を中心にして

吉田文武

Fumitake Yoshida, 京都大学名誉教授

コメント 高橋 晃

Akira Takahashi, テルモ 技術開発部

人工臓器は人工血管、人工気管、心臓の人工弁などのように、ある器官の機械的な機能を代行するものと、人工腎や人工肺のように、生化学反応や物質の移動を伴う器官の機能を代行するものとに大別できよう。人工心臓はまだ実用になっていないが、血液ポンプとも考えられるから前者に属し、現在開発段階にある人工肝（肝補助装置）や人工脾臓は後者に属する。後者は機能的に化学工場の装置に似ているので、それらの開発や改良に当たっては化学工学的なアプローチが役立つと思われる。ここでは限られた紙面で、人工肺を例として、化学工学的な考え方を概説することにしてしよう。

1. 人工肺の概説

心臓を停止して行なう手術はわが国では年間1万数千例行なわれており、今後増加の傾向にある。人工肺は、現在では主として、このような心臓手術の数時間、体外で心臓と肺の機能を代行する人工心肺装置の“肺”として用いられている。このほか、呼吸不全患者の肺補助のために、また心不全患者の補助循環に際して、行なわれる ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, 体外で膜型人工肺で行なう血液酸素加) 用の膜型人工肺はまだ少数であるが、今後の発達が予想される。現在用いられている人工肺はほとんど、使用の都度滅菌などを必要としない disposable 型で、一回限りで使い捨てられるものである。

生体肺では静脈血 (O_2 分圧 $P_{O_2} \approx 40$ mmHg, O_2 飽和度 $S \approx 75\%$) が、肺胞膜を隔てて、空気中の O_2 を吸収して、動脈血 ($P_{O_2} \approx 100$ mmHg, $S \approx 97\%$) となり、同時に体内で生じた静脈血中の CO_2 が空気中に放出され、 CO_2 分圧 P_{CO_2} が 46 mmHg ぐらいから 40 mmHg ぐらいに下がる。成人で、血液流量は約 5 l/min, O_2 吸収量は約 225 cm³/min, CO_2 放出量はその 0.8~1.0 倍である。人工肺は、一般に代謝が低下しているときに用いられるので、ガス交換量はこれより少なくてよい。また人工肺は、装置（膜面積）を小さくするために、ガスとしては、空気ではなく、 O_2 を

用いるのが普通である。

人工肺にはガスと血液とを直接接触させる型と、ガス透過性の高分子膜を隔てて血液とのガス交換を行なう膜型とがある。前者には種々な型があるが、現在使われているのは O_2 の泡を血液中に吹き込む気泡型だけである。血液の温度を定温水によって制御するための熱交換器を内蔵したものが多く、外国製、国産あわせて数種類がわが国で用いられている。気泡型は膜型に比べると、溶血（赤血球の崩壊）など血液に対する損傷が多いが、安価で、3時間ぐらいまでの使用にはさしかえないので、手術用として、なお膜型よりも広く用いられる。

膜型人工肺は主として長時間の、あるいは小児の心臓手術に用いられている。ECMO 用は、時には数日間も続けて用いられるので、当然膜型でなければならない。構造によって、扁平管状の膜の中にメッシュを挿入したものをコイル状にし、管内にガスを、コイルの軸方向に管外に血液を流すコイル型、平膜とメッシュを交互に積層し、交互にガス流路と血液流路を形成するようにした積層型、中空糸膜の束を外筒内に納め、中空糸内に血液を、外筒側にガスを流す中空糸型に大別できる。現在、わが国で用いられているものはコイル型1種（米）、積層型2種（米、日）、中空糸型1種（日）である。膜面積は小児用で 1.5m² 内外、成人用でその2~3倍のものが多く、

2. 人工肺用膜材料

膜型人工肺は 1955 年頃から試作されたが、初期のものはセルロース系、テフロン（均質）、ポリエチレン

吉田文武 (財)生産開発科学研究所 (606 京都市左京区下鴨森本町 15) 工博
昭和 12 年京都大学工学部工業化学科卒。日立製作所勤務を経て、21年京大助教授、26年同教授、51年同名誉教授。54年米国工学アカデミー外国会員。現在、生産開発研にて研究。専門は物質移動、生物化学工学、医用化学工学。

Chemical Engineering Aspects of Artificial Lungs

などガス透過性の良くない膜を用いたため、1969 年以前のものは実用にならなかった。人工肺用膜には、 O_2 、 CO_2 に対する優れた透過性のほか、血液適合性、機械的強度、滅菌操作に耐えることなどが要求される。現在実用になっている膜はシリコンラバー (SR)、微孔性ポリプロピレン (MPP)、微孔性テフロン (expanded PTFE, Gore-Tex®) などである。 SiO_2 の微粉を加えて加硫した SR(SSR) は SiO_2 を含まない SR(filler-free SR, FFSR) に比べて抗張力は高いが血液適合性は劣るので、血液にふれる側だけ FFSR にした SSR と FFSR の複合膜もある。また補強のためポリエステルやナイロンのメッシュや不織布を入れた FFSR の膜もある。この場合、膜の公称厚さ(全厚)は網の目の部分の真の膜厚よりかなり大きい。ポリアルキルスルホン (PAS) はガス透過性が、SR には及ばないが、かなり高く、血液適合性も良いといわれる。

MPP 膜は $0.02 \sim 0.4 \mu m$ ぐらいの孔を多数あけた PP 膜で、本来疎水性で液体の水は通さないが、界面活性剤で処理して親水性にしたものもある。微孔性テフロン膜は微細な繊維状のテフロンの集合したようなもので、孔の大きさは $3 \sim 5 \mu m$ ぐらいである。

SR や PAS の膜の場合には、ガスは膜に溶けて、濃度(分圧)差を推進力として、拡散によって膜を透過する。MPP や EPTFE の膜の場合は、機構は全く異なり、微孔内に表面張力によって保持される気液界面が存在し、ガスは微孔内の液相または気相内を拡散によって透過すると考えられる。PAS などの薄膜を MPP などの微孔性膜で支持した複合膜の場合には上記の二つの異なる機構が直列に起こるはずである。

第1表は、3種の人工用膜に O_2 と CO_2 が溶けて拡散する場合の分圧差を推進力とする透過係数を示す。このような透過係数 $P_M [cm^3(STP)/min \cdot m^2 \cdot atm]$ は、境膜の影響を含まない正しい値でかつ膜が均質であれば、ガスの膜内拡散係数に比例し、膜厚に反比例するはずである。微孔性膜の場合には第1表のような拡散の透過係数は考え難い。カタログや文献に出ている微孔性膜の透過係数は人工肺の性能とは無関係の、圧力差を推進力とする、水力学的な透過係数であることが多いので注意されたい。なお現在実用になっている膜型人工肺では、 O_2 移動に対する膜自体の抵抗は全抵抗の数分の一以下が多い。したがって膜を改良するとすれば、ガス透過性の増大よりも、血液適合性や機械的強度の向上を目的とすべきであろう。

3. 血液中の O_2 と CO_2

血液はタンパク、各種無機イオンなどの水溶液で

第1表 人工肺用膜の透過係数¹⁾ (25°C),
 $P_M [cm^3(STP)/min \cdot m^2 \cdot atm]$

	全厚 (μm)	膜厚 (μm)	O_2	CO_2
Silicone rubber (Dow 社 Silastic®, ポ リエステル網で補強)	190	160	140	770
Silicone/polycarbonate 共重合体 (GE 社 MEM 213®, 均質膜)	50	50	146	885
Polyalkylsulfone(PAS) (微孔性 PP 膜で支持)	25	2.5	1,100	4,600

1) J. Ketteringham, et al.: *Trans. Soc. Art. Int. Org.*,
21, 224 (1975)

ある血漿中に赤血球などが懸濁した液でわずかに非ニュートン性を呈する。赤血球の体質百分率(ヘマトクリット, Ht)は約 $40 \pm 3\%$ である。赤血球中のヘモグロビンの1分子 Hb_4 の各単位 Hb はポリペプチドであるグロビンに鉄ポルフィリン錯塩であるヘムが結合したもので、ヘム中の Fe に O_2 が結合するとオキシヘモグロビンとなるが、Fe は酸化されないのでこの反応を酸素加(oxygenation)という。この可逆反応は極めて速く、 Hb_4 は飽和すれば Hb_4O_8 となる。 Hb_4 の O_2 飽和度と O_2 分圧 P_{O_2} の関係は第1図のようなオキシヘモグロビン解離曲線で表わされる。解離曲線は温度上昇または pH の減少(P_{CO_2} の増加)によって右にずれる。95%飽和した $37^\circ C$ の血液 100 ml 中の Hb_4 に結合した O_2 の量は $19.5 cm^3$ であるが、物理的に溶ける O_2 の量は $0.3 cm^3$ にすぎない。

CO_2 の血液への物理的溶解度は O_2 の 20 倍も大きい。血漿中でも赤血球中でも、重炭酸イオン HCO_3^- として存在する CO_2 の方が物理的に溶ける CO_2 よりもずっと多い。 HCO_3^- は

第1図 オキシヘモグロビン解離曲線

なる反応の結果生ずるもので、 CO_2 の水化反応は赤血球中の炭酸脱水酵素によって数千倍に加速され、できた HCO_3^- は赤血球中から血漿中へ拡散する。また CO_2 の一部は、ヘモグロビンなどのタンパクのアミノ基に結合してカルバミノ化合物としても存在する。静脈血 100 ml 中の総結合 CO_2 は 51.5 cm^3 、溶存 CO_2 は 3.5 cm^3 である。

4. 人工肺におけるガス移動

気泡型人工肺では気液界面(気泡の表面)で O_2 の血液への吸収と CO_2 の血液からの放出が同時に起こる。これは化学工学でいう反応を伴うガス吸収と分散である。血液・気相間の O_2 や CO_2 の移動について、気相の抵抗は無視できるので、血液相の抵抗だけと考えるとよい。気液界面積は測定し難いから、工業用気泡塔の場合のように、液境膜容量係数 $k_L a$ を用いることができる。

膜型人工肺ではガスと血液との間に人工膜の抵抗が介在するが、現在の膜型肺では、 O_2 移動に対する膜の抵抗は血液相の抵抗よりずっと小さいのが常である。

流れる血液への O_2 吸収速度に関する化学工学的研究は 1960 年代からかなり行なわれた。血液が層流なら、赤血球中の結合 O_2 の濃度は周囲の血漿中の溶存 O_2 と局所的に平衡と考え、流れ方向とそれに直角な O_2 の移動との収支を表わす微分方程式から得られる理論値と実験値はよく一致する。また気相が純 O_2 に近い場合には、次の反応面進行モデル(第2図)でも、実用上さしつかえない程度に理論と実験が一致する。最初に血液が O_2 と接する所では反応は界面(膜面)で起こるが、その血液は直ちに飽和し、反応面は次第に膜面から遠ざかり、 O_2 は界面から反応面まで飽和

した血液の層を拡散によって移動する。速度分布と拡散係数がわかれば、膜面から反応面までの距離、したがって O_2 の移動速度を流れ方向の距離の関数として推算できる。

血流が乱流のときは、ある程度実験が必要である。不飽和血液への O_2 吸収の液相移動係数 $k_L' [\text{m}/\text{min}]$ は飽和血への O_2 の物理的吸収の液相移動係数 $k_L [\text{m}/\text{min}]$ と反応係数 E との積であり、 E は H_t や飽和度の関数で 1~4 ぐらいの範囲にある。乱流でも層流でも、総括 O_2 移動係数 $K [\text{cm}^3(\text{STP})/\text{min} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{atm}]$ は次式で与えられる。

$$\frac{1}{K} = \frac{1}{P_M} + \frac{1}{\alpha k_L'} \quad (2)$$

α は飽和血液への O_2 の物理的溶解度 $[\text{cm}^3/\text{m}^3 \cdot \text{atm}]$ である。したがって k_L' は飽和度によって変わるから、(2) 式の K は局所値である。また解離曲線は非線型であるし、膜面積を求めるのに、対数平均の推進力(分圧差)をとるのは適当でない。

血液相における CO_2 の移動も単なる拡散ではない。溶存 CO_2 の濃度勾配があれば、(1) の反応によって HCO_3^- の濃度勾配が生じ、 CO_2 の拡散は HCO_3^- の拡散によって促進されるからである。

気泡型人工肺では、 CO_2 が抜けすぎるのを抑えるために、 O_2 に数%の CO_2 を混ぜるのが普通であるが、膜型では事情が異なる。一般に CO_2 移動に対しては、 O_2 移動に対するよりも、膜抵抗の占める割合が大きい。第1表をみると、膜の CO_2 透過係数は O_2 の数倍も大きい、 CO_2 移動の推進力(分圧差)は O_2 のそれよりもはるかに小さいので、優秀な薄い膜を用いて、膜抵抗の占める割合をなるべく小さくしないと、 CO_2 の移動が不十分になることがある。またガス流量が少なすぎると、ガス中の CO_2 分圧が上がり、推進力が不足し、 CO_2 が抜けきれぬこともある。

結 言

現在の人工肺はまだ満足なものではない。特に今後長時間の使用にたえる ECMO 用膜型肺の開発に関連して、血液適合性の優れた高分子材料の進歩が望まれる。

第2図 膜型人工肺のガス移動

人工肺を中心として

表題に対するコメントとしてはやや狭義かもしれないが、本稿では膜型人工肺、特に中空糸型人工肺の開発過程で得た知見をもとにガス移動につき概説する。まず、開発目標として、均一性、堅ろう性、小型高性能などの特長をもつ中空糸型を目指し、人工肺用として望ましい微孔性 PP 中空糸膜の開発設定を行ない（三菱レと共同）、さらに O_2 移動の推算などをもとに人工肺の最適構造の設計をした。膜型肺におけるガス移動については、多くの検討がなされており^{1),2)}、 O_2 の移動に関しては移動抵抗の大部分は血液層にあり³⁾、あまり膜の抵抗は問題とならない。一方、 CO_2 については、ガス移動の推進力となる分圧差の比は O_2 に対し約 1:15 であり、膜の抵抗を減ずることは実用上意義深く、その意味から微孔性膜は優れた素材である。今回、開発した微孔性 PP 中空糸は内径：約 200 μ 、肉厚：約 25 μ 、平均細孔径：約 700 $\text{\AA}$ 、空孔率：約 50% である。

1. O_2 移動量の推算

一般に中空糸型の場合、内側を流れる血液は層流とみなすことができ、 O_2 移動量推算式はかなり解明されている^{1),2)}。われわれは Dorson らの Advancing front theory²⁾ に準じて O_2 移動量を推算した。中空糸内径と Oxygen Reference Blood Flow⁴⁾との関係につき実測値と比較を行ない、第 1 図の如くよい一致をみている。推算式は(1)、(2)式、酸素化効率 f は(3)式を用いて算出し、また、血液の O_2 飽和度は Adair の式を用いた⁵⁾。(2)、(3)式より初期条件を与え、 η および f を求め、 O_2 移動量を推算する。

$$\xi_g = \frac{(P_g - P_i)}{C_{b_i}} \cdot \frac{\alpha \cdot DS}{2dQ_B} \quad (1)$$

$$= \frac{3}{32} - \frac{1}{8} \left(\eta^2 - \frac{\eta^4}{4} \right) + \frac{1}{4} \ln \eta \left(\eta^2 - \frac{\eta^4}{2} \right) - \frac{\gamma}{4} \left(\eta^2 - \frac{\eta^4}{2} - \frac{1}{2} \right) \quad (2)$$

ここで、 ξ_g ：流れ軸方向の無次元長、 P_g, P_i ：ガス側および血液流入口 O_2 分圧、 α ：血中 O_2 溶解係数、 S ：膜面積、 d ：中空糸内径、 D ：血中 O_2 拡散係数、 Q_B ：血流量、 η ： γ/R (不飽和領域と中空糸半径の比)、 C_{b_i} ：流入口での O_2 容量と含量の差、 γ ：膜抵抗。

$$f = \frac{S_0 - S_i}{1 - S_i} = 1 - 2\eta^2 + \eta^4 \quad (3)$$

S_0, S_i ：流出、流入口の O_2 飽和度。

試算は膜の移動抵抗を 0 とみなして行なったが、実測値とよく一致し、 O_2 に関して、これ以上の性能向

第1図 Oxygen Reference Blood Flow と中空糸内径との関係

上を膜抵抗の減少に期待することは意味がないことがわかる。また中空糸内径は細いほど性能がよいことがわかるが、実際的には圧力損失、血液のつまりなどを考慮し最適径を求める。一方、 CO_2 については血中での挙動が複雑であり、推算の精度に難があるように思われる。 CO_2 移動は O_2 の場合と異なり、換気量に大きく依存し、また換気効率のよいガス側構造が大変重要となる。中空糸型の場合、たとえば、容器の中央部を絞り、ガスの流れをできるだけ均一化するなどの工夫が必要である。さらに、前述の如く、高性能化を達成するためには微孔性膜を用いることが有効である。

2. ま と め

以上、中空糸型人工肺のガス移動につき概説した。今後、人工肺をさらに人工臓器として高度化をはかるため、セカンダリーフローの検討など、より緻密な研究が続けられねばならず、素材についても長期使用に十分耐えうるものの開発が必要である。

文 献

- 1) E.W. Lightfoot: *AIChE J.* **14**, 669 (1968)
- 2) W.J. Dorson, et al.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, **17**, 309 (1971)
- 3) 加藤滋雄, 吉田文武: *人工臓器*, **3**, 34 (1974)
- 4) AAMI: Standard for Blood/gas Exchange Devices-Oxygenators (Draft)
- 5) G.R. Kelman: *J. Appl. Phys.*, **21**, 1375 (1966)

高橋 晃 たかはしあきら
テルモ 技術開発部開発二課
(151 東京都渋谷区幡ヶ谷2-44-1)
課長
専門=有機化学