【論文】

フッ素系不活性液体をガス交換用媒体として用いた 液-液接触型人工肺の開発および性能評価

Development and Performance Evaluation of Liquid-Liquid Direct Contact Oxygenator Using a Perfluorocarbon Liquid for Waste Gas Exchange

横井 涼(学生会員), 宮城 成宏(学生会員)*, 日比野 麻衣(学生会員)**,
幡多 徳彦(正会員)*, 福井 康裕(正会員)***, 舟久保 昭夫(正会員)*, **

Ryo Yokoi, Norihiro Miyagi, Mai Hibino,
Norihiko Hata, Yasuhiro Fukui and Akio Funakubo

Abstract

Recently, demand for ECMO (Extra-corporeal Membrane Oxygenation), ECLS (Extra-corporeal Life Support), PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) and long-term cardiopulmonary supports is expanding exponentially, however, membrane oxygenator still remain problem of long-term use. In this study, PFC (Perfluorocarbon)-Blood contact type oxygenator (PBC-OX) without hollow fiber was developed. PFC is harmless to the body, and has high gas solubility and insolubility in blood. When oxygenated PFC comes in contact with blood, blood gas exchange transpires and the PFC spontaneously separates from the blood because of its insolubility and higher specific gravity. In vitro experiments using bovine blood were carried out to evaluate the performance of PBC-OX. As the result, PaO_2 and PaCO_2 were kept in the normal value ($\text{PaO}_2 > 80 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 < 40 \text{ mmHg}$). The free hemoglobin concentration was less than 60 g/dl. These results show that the performance of PBC-OX is comparable to that of membrane oxygenators.

Key Words

Oxygenator, Perfluorocarbon, Aspirator, Micro bubble

2013 年 1 月 30 日受付

2013 年 7 月 24 日掲載決定

東京電機大学大学院先端技術研究科

〒350-0394 埼玉県比企郡鳩山町石坂

*東京電機大学大学院理工学研究科

〒350-0394 埼玉県比企郡鳩山町石坂

**東京電機大学理工学部

〒350-0394 埼玉県比企郡鳩山町石坂

Graduate School of Advanced Science and Technology, Tokyo
Denki University, Ishizaka, Hatoyama-machi, Hiki-Gun,
Saitama, 350-0394, Japan.

*Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Denki
University, Ishizaka, Hatoyama-machi, Hiki-Gun, Saitama,
350-0394, Japan.

**School of Science and Engineering, Tokyo Denki University,
Ishizaka, Hatoyama-machi, Hiki-Gun, Saitama, 350-0394,
Japan.

1. 緒言

近年, 人工肺を用いた ECMO (Extra-corporeal Membrane Oxygenation), ECLS (Extra-corporeal Life Support), PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support)などの長期間(数日-数ヶ月)にわたる呼吸・循環補助は国内でも急速に需要が拡大しつつある¹⁾⁻³⁾. これら呼吸・循環補助で用いられている人工肺の多くは, 多孔質ポリプロピレンを材質とする膜型人工肺である. 現在, 市販されている膜型人工肺は, 一般開心術用途において要求されているガス交換性能や圧力損失などの基本性能に関して十分な水準に達している^{4),5)}. しかし, 6 時間以上の長期使用時には膜自体の疎水性が失われ, 微小孔から血漿がリークする. また, 血漿タンパク質の吸着に伴い孔部が閉塞し著しいガス交換能の低下を引き起こすなどと耐久性や必要な基本機能を維持することが困難である⁶⁾. それに対し, 均質膜であるシリコーン中空糸膜を用いた膜型人工肺がある. この人工肺は, 中空糸表面に微細孔が存在しないため, 血漿リークを防ぐことが可能である. しかし, シリ

コーン膜を介したガス交換であるため、ガス交換性能が不十分であり、ガス交換に必要な有効膜面積が膨大となる。そのため、血液がシリコーン中空糸膜を通過した際の大きな圧力損失による溶血を引き起こす。また、偏流による血液の停滞により血小板が中空糸などに付着し白色血栓に発達する。最終的に赤血球の凝集を招き血栓形成を引き起こすため使用期間が短いのが現状である。このような、6 時間程度の使用しか承認されていない人工肺を急性呼吸・循環不全治療に使用しているため、長期間使用する場合は人工肺を交換する必要がある。この交換作業には大量失血のリスクが伴うため、医療従事者は安心して治療に取り組むことができないのが現状である。そのため、臨床において長期使用可能な人工肺の需要が非常に高まっており、その技術開発が急務となっている⁷⁾。また、各社から様々な製品が発表されているが、有効膜面積は成人用で 2.0 m² 程度が一般的となってきた。更に、人工肺の中空糸膜の密度や中空糸径、膜面積を始めとするパラメータは各社の製品を比較すると大差はなく、どこに特徴を持たせるかによりわずかに膜充填率や圧力損失、血液充填量や酸素移動量が異なる程度となっている。その上、製造面においても中空糸膜を使用するにあたり、封止行程によって箱型等に形状が制限及び限定されてしまうため、形状設計に自由度が少なく、革新的な技術展開がされていないのが現状である。そこで本研究では、膜型人工肺の問題点を改善し新たな可能性の展開として、中空糸膜を使用せずガス交換を行う新たな人工肺 (Perfluorocarbon-Blood Contact Type Oxygenator : PBC-OX) の開発を目的とした。

PBC-OX は、Perfluorocarbon(PFC)を利用し、血液を直接接触させることにより、両者のガス分圧差を利用しガス交換を行うものである。開発した PBC-OX の性能評価として、牛血液を用いた *in-vitro* 評価実験を行った。

Fig.1 Block diagram of the experiment circuit.

2. 方法

2.1 実験回路

Fig.1 に実験装置の概略図を示した。実験装置は、PBC-OX、ローラポンプ(EYELA RP-2100)、シリコーンラバーヒーター、温度調節器(坂口電熱 SSR-SP)血液リザーバ、PFCリザーバから構成されている。

PBC-OX は、酸素化した PFC 中に滴状にした血液を噴出させ、直接接触することでガス交換を行う。血液と PFC の比重差を利用した浮上分離であり、血液滴は、PFC 中を上昇移動しながらガス交換し、人工肺上部にて PFC と血液を分離する方式となっている。血液は、PFC との接触面積を大きくすることで、ガス交換能を向上させることが可能である。そこで、水質改善方法で利用されているマイクロバブルに着目し、血液の微細化を行った⁸⁾⁻¹⁰⁾。マイクロバブルの発生方法は、圧壊、キャビテーション、剪断、微細孔など様々ある。今回は、ベルヌーイ効果およびベンチュリ効果を応用しマイクロバブルを発生するアスピレータを用いた。Fig.2 にアスピレータの概略図を示した。アスピレータは、加速ノズルおよび血液吸込ノズルにより構成されている。この加速ノズルの前端には、円柱状のスパイラル整流版が収容されている。スパイラル整流版には、その軸心方向に対して斜状に貫通するひねり孔が 4 孔形成されている。PFC がアスピレータ内に流入されると、ひねり孔を通過することで直線状の流れであった PFC に旋回流が発生する。そして、旋回流が発生した PFC は、加速ノズルのテーパ通路を通過することでテーパ管の断面積低下により流速が増加し、流体の持つエネルギーが保存されるためベンチュリ効果により流体圧力が低下する。そのため、加速ノズルと血液吸込ノズルの合流点において強い負圧が発生し、血液吸入ノズルを介して血液が自力で PFC 中に吸引される。吸引された血液は、高速に増速された旋回流する PFC により剪断され微細化される仕組みとなっている。

Fig.2 Aspirator appearance. A) Internal structure of aspirator. B) Operating principle.

2.2 Perfluorocarbon

PBC-OX で用いた PFC(3M フロリナート FC-3283)は、炭素原子に結合した水素原子をフッ素原子に置換した物質であり、常温で高比重、疎水性、無色・透明・無臭である。また、炭素原子とフッ素原子の結合が強いため、化学的に非常に安定している。この PFC は、密度が 1830 kg/m^3 、動粘度が 0.82 cSt 、表面張力が 16 mN/m 、更にガス溶解度が高く、水と比較し酸素ガス溶解度が約 20 倍、二酸化炭素ガス溶解度が約 4 倍という特徴を有する¹¹⁾。そのため、血液の代替品である人工血液や重症呼吸不全の新たな治療方法として注目されている液体呼吸で用いられている^{12),13)}。

2.3 PBC-OX の仕様

Fig.3 に開発した PBC-OX の概観図を示した。また、Table 1 に PBC-OX の仕様を示した。

PBC-OX は、直径 80 mm、高さ 200 mm、プライミングボリューム 1.0 L のアクリル製の円筒で構成されており、上部に血液流出、下部に血液と PFC の流入口、PFC 流出口がある。また、血液を流出する際に PFC の混入を防止するため、PBC-OX を 45° に傾けた。まず、クランプで α と β を閉鎖し PBC-OX 中に酸素化した PFC を満たした。その後、 α と β を開放し、ローラポンプより PBC-OX 下部のアスピレータに PFC を送り、静脈血をポンプで吸引させて滴状にする。血液滴は、密度の差により PBC-OX 中を上昇移動する間に PFC より酸素を吸収し動脈血となり、PBC-OX 上部で統合され流出される。

Table 1 Specification on PBC-OX.

Inside diameter	[mm]	80.0
Height	[mm]	200.0
Priming volume	[L]	1.0
Resin	[a.u.]	Acrylic

Fig.3 PBC-OX appearance. A) Photograph of PBC-OX. B) The structure of PBC-OX.

2.4 in-vitro 評価実験

Table 2 に初期の血液条件、Table 3 に初期の PFC 条件を示した。

開発した PBC-OX の性能評価として、血液流量、血液滴径分布、ガス交換能、溶血性能について測定を行った。PBC-OX に流入させる PFC 流量を 1.0 L/min と 1.5 L/min と設定し、この時間における血液流量と噴流された血液滴径分布を測定した。また、ガス分析装置(SIEMENS Rapidlab348)により、PBC-OX 一回通過後における血液の PaO_2 および PaCO_2 を測定した。そして、各流量において 60 分間、10 分間隔で溶血性能について評価を行った。

3. 結果

3.1 血液滴径分布

Fig.4 に PBC-OX に噴流した血液滴を示した。また、Fig.5 に血液滴径分布を示した。

PBC-OX に噴流した血液流量について測定した結果、PFC 流量 1.0 L/min 時では、 0.25 L/min 、PFC 流量 1.5 L/min 時では、 0.45 L/min であることが確認された。

また、Fig.4 よりアスピレータから PBC-OX 内に射出される血液滴の径は、 $100\text{--}800 \text{ }\mu\text{m}$ の範囲で広く分布しており 1.0 mm 以下に微細化されていたことが確認された。その中でも、 $200\text{--}399 \text{ }\mu\text{m}$ の血液滴が全体の約 70 %を占めており、血液 1.0 ml 当たりの表面積が約 $2.0 \times 10^4 \text{ mm}^2$ となることが確認された。

Table 2 Initial values of blood

Hematocrit value	[%]	37.0 ± 1.0
Temperature	[$^\circ\text{C}$]	38.0 ± 2.0
PaO_2	[mmHg]	35.0 ± 5.0
PaCO_2	[mmHg]	45.0 ± 5.0

Table 3 Initial values of PFC

PFC flow rate	[L/min]	1.0, 1.5
Temperature	[$^\circ\text{C}$]	38.0 ± 2.0
PpO_2	[mmHg]	> 745.0
PpCO_2	[mmHg]	< 5.0

Fig.4 Relationships between percent of blood drops and diameter of blood drops.

3.2 ガス交換能

Fig.5A に PBC-OX 一回通過後における酸素添加能($\dot{Q}_p/\dot{Q}_t$)の算出結果を示した。また, Fig.5 に PBC-OX 一回通過後における二酸化炭素排出能($\Delta\text{CO}_2/\text{PaCO}_2$) の算出結果を示した。

これら換気特性の算出には循環器病センター方式を用いた。血液流量 Q を 0.25 L/min と 0.45 L/min の条件下で比較を行った。

酸素添加能は $Q=0.25$ L/min で 0.76 ± 0.06 , $Q=0.45$ L/min で 0.82 ± 0.01 と良好な酸素加を得られた。また, 二酸化炭素排出能は $Q=0.25$ L/min で 0.49 ± 0.04 , $Q=0.45$ L/min で 0.68 ± 0.01 と二酸化炭素排出能においても良好な結果が得られた。以上より, PBC-OX は膜型人工肺と遜色なくガス交換を行うことが可能であった。

これは, 血液を微細化したことにより, 血液単位体積あたりにおける PFC 接触面積が拡大, また, 血液滴の上昇速度が小さくなったため, PBC-OX 中の滞留時間が長くなり, PFC との接触時間が長くなったことにより, 高いガス交換能が得られたと考えられる。

Fig.5 Gas exchange performance evaluation of PBC-OX.

A) O₂ uptake capacity of evaluated PBC-OX.

B) CO₂ elimination capacity of evaluated PB-OX.

3.3 溶血性能

Fig.6 に血漿遊離ヘモグロビン濃度の経時的变化を示した。

溶血性能については, 検査液(wako ヘモグロビン B テストワーク)および分光光度計(HITACHI U-1500)を用いて血漿遊離ヘモグロビン濃度を測定した。血漿遊離ヘモグロビン濃度 Hb は式(1)から求められる。

$$Hb [\text{mg/dl}] = \frac{71.6 \times 6 \times Es}{0.509} \quad (1)$$

ここで, Hb : 血漿遊離ヘモグロビン濃度, Es : 吸光度である。式(1)は, ヘモグロビン濃度の 71.6 mg/dl, プロトコルの希釈値である 6, 標準液の吸光度 0.509 に基づいている。

PBC-OX は, 血液流量 0.25 L/min, 0.45 L/min 共に血漿遊離ヘモグロビン濃度はバラつきが確認されたが, 60 分後における溶血量は, 血液流量 0.25 L/min では約 40 mg/dl, 血液流量 0.45 L/min では約 45 mg/dl となり, 目標値である 50 mg/dL 以下を達成した。

しかし, このとき PFC 循環回路に微細化された血液滴が混入することが確認された。そのため, 血液流量 $Q=0.25$ L/min と 0.45 L/min において 1 分間あたり PFC 循環回路に混入した血液量を測定した。

PFC 循環回路に混入した血液量は, $Q=0.25$ L/min で 5.0 ± 2.0 ml/min, $Q=0.45$ L/min で 10.0 ± 2.0 ml/min であった。

これは, 血液滴流入部と PFC 流出部の間隔が近かったため, 浮力の小さい血液滴は PFC の流れに影響を受けやすく, PFC 循環回路に引きこまれたと考えられる。

Fig.6 Relationships between time and concentration of free hemoglobin.

4. 考察

現在、臨床において使用されている人工肺の多くは、多孔質ポリプロピレンを材質とする膜型人工肺である。しかし、膜型人工肺は、長時間の中空糸膜と血液の接触により膜面へ血漿成分が付着し目詰りを生じたり、膜面より血漿の漏出を生じたりしてガス交換能が低下していく。そこで本研究では、膜型人工肺の問題点を改善し新たな可能性の展開として、中空糸膜を使用せずに血液とPFCを直接接触させてガス交換を行う新たな人工肺であるPBC-OXの開発を行い、牛血液を用いた*in-vitro*評価実験を行った。効率良く血液を酸素加および二酸化炭素除去を行うため、血液を滴状にして血液単位体積あたりの接触面積を広げる必要がある。そこで、アスピレータを用いてPFC中に微細化させた血液を射出させる方式を採用した。

血液滴径分布測定の結果より、アスピレータからPBC-OXに噴流された血液滴径は200–399 μm であることが確認された。

これより、噴流された血液滴の表面積は約0.3 mm^2 となり、血液量1.0 mlでは、約 $2.0 \times 10^4 \text{ mm}^2$ となる。これと1滴1.0 mlの血液滴と比較すると、約40倍となり、血液単位体積当たりにおけるPFC接触面積が増加したことが明らかである。また、血液滴径が小さくなったことより、血液滴体積が微細となり、上昇速度が遅くなる。そのため、PFCとの接触時間に関しても増加したことが考えられる。そこで、今回得られた血液滴の上昇速度を求めた。

血液滴の上昇速度は、PFC中を上昇移動する血液滴に働く浮力とPFCから受ける抗力が等しくなる速度で上昇するため、式(2)で表される^{14),15)}。

$$(\rho_{\text{PFC}} - \rho_{\text{Blood}})gV_{\text{Blood}} = C_D \frac{1}{2} \rho_{\text{PFC}} U^2 S \quad (2)$$

ρ_{PFC}	:	PFC density
ρ_{Blood}	:	Blood density
g	:	Gravitational acceleration
V_{Blood}	:	Blood droplet volume
C_D	:	Drag coefficient
U	:	Ascent velocity
S	:	Cross-section area
d_{Blood}	:	Blood droplet equivalent diameter
Re	:	Reynolds number
ν	:	Kinematic Viscosity

式(2)中における V_{Blood} 、 S および C_D は式(3)、(4)、(5)で表される^{16),17)}。

$$V_{\text{Blood}} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{1}{2} d_{\text{Blood}} \right)^3 \quad (3)$$

$$S = \pi \left(\frac{1}{2} d_{\text{Blood}} \right)^2 \quad (4)$$

$$C_D = \frac{24}{Re} = \frac{24\nu}{Ud} \quad (5)$$

Fig.7に血液の上昇速度の算出結果を示した。

Fig.7 Rise velocity of blood drops in PFC.

以上結果より、200–399 μm の血液滴では、上昇速度が約12–50 mm/sであり非常に遅いことが得られた。

PBC-OXに噴流される血液流量の測定結果では、PFC流量1.0 L/min時に、0.25 L/min, PFC流量1.5 L/min時に、0.45 L/minであったため、新生児の体内血液流量である0.6 L/minを達成することが困難であった。この原因として、今回用いたアスピレータの性能が大きく関係する。アスピレータは、流水管と吸引管が交わる部分である喉部の断面積を狭めて流速を増加させ、減圧させるベンチュリ効果を利用して血液を吸引する仕組みとなっている。しかし、PFC流量が高いほど管内の喉部における圧力が低くなり血液流量が増加可能であるが、過度な陰圧により溶血を引き起こすと考えられる。そのため、アスピレータに流すPFC流量について検討する必要がある。

ガス交換能における測定結果より、PBC-OXは PaO_2 、 PaCO_2 共に目標値を達成することが可能であり、十分なガス交換性能を有することが確認された。これは、血液を微細化したことにより、血液単位体積あたりににおけるPFC接触面積が拡大、血液滴体積が微細となり、血液滴は上昇速度が小さくなったことにより、PFCとの接触時間が長くなったことで高いガス交換能が得られたと考えられる。また、溶血性能における測定結果では、PBC-OXは、血液流量0.25 L/min, 0.45 L/min共に血漿遊離ヘモグロビン濃度にバラつきが見られたが、常に目標値である50 mg/dL以下を達成し、大きな溶血は確認されなかった。また、PBC-OXは、ガス交換能、溶血性能について満足できる結果が得られたが、PFC循環回路に微細化された血液滴が混入する問題が生じた。

今後は、本研究で得られた成果を基に、血液流量の向上させるためのPFC流量条件の策定およびシステム開発を行う。また、血液滴がPFC循環回路に混入することを防ぐため、血液とPFCの分離方法やPBC-OXのハウジング設計の検討が必要であると考えられる。

5. 結語

本研究では、中空糸膜を使用せずにガス交換を行う新たな人工肺 PBC-OX の開発を行い、牛血液を用いた *in-vitro* 評価実験による性能評価を行った。酸素化した PFC 内に血液をアスピレータにより噴流させることで、異なる 2 種類の液-液接触界面を介してガス交換を行い、更に血液滴をマイクロサイズにすることで血液単位体積あたりにおける PFC 接触面積の増加するため十分なガス交換能を得ることが可能であると確認された。また、溶血性能評価においても、血漿遊離ヘモグロビン濃度は 60 分間、目標値を維持したため、新たな人工肺として有用性が示唆された。

今後は、血液流量の向上、血液と PFC の完全分離を目指し、PBC-OX のハウジング形状の設計条件の策定を行なっていく。

謝辞

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究 B, 課題番号 19300187), 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究 B, 課題番号 23300170) および平成 20-24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(S0801023)の研究費によって行われた。

参考文献

- 1) 押山 広明, 人工肺. 人工臓器 2011;40(3):174-176.
- 2) Forrest P, Ratchford J, Burns B, et al, Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation. an Australian experience. Intensive Care Med 2011; 37: 824-830.
- 3) Sidebotham D, Extracorporeal membrane oxygenation understanding the evidence. CESAR and beyond. J Extra Corpor Technol 2011; 43: 23-26.
- 4) 片桐 伸将, 人工肺. 人工臓器 2010;39(3):170-173.
- 5) 太田 圭, 人工肺. 人工臓器 2008;37(3):148-150.
- 6) Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, et al, Extra- corporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the organ procurement and transplant network and extracorporeal life support organization registry. Circulation 2011; 123: 2975-2984.
- 7) 武輪 能明, 人工肺. 人工臓器 2009;38(3):140-141.
- 8) 大成 博文, マイクロバブル発生技術による広閉鎖水域の水質浄化. 混相流 1997;11(3):263-266.
- 9) M. Takahashi, et al: Effect of Shrinking Microbubble on Gas Hydrate Formation, J. Phys. Chem. B 2003; 107(10): 2171-2173.
- 10) 平井 聖児, 香村 誠, 高濃度マイクロバブル発生装置とその応用. 素形材 2008;49(3):44-47.
- 11) H. Ohyanagi, Y. Saitoh, Development and clinical application of perfluorochemical artificial blood, Int J Artif Organs 1986; 9: 363-368.
- 12) Robert R, Micheau P, Avoine O, et al: A regulator for pressure-controlled Total-Liquid Ventilation. IEEE Trans Biomed Eng. 2010; 57(9): 2267-2276.
- 13) 横井 涼, 幡多 徳彦, 野中 一洋, 福井 康裕, 舟久保 昭夫, 完全液体呼吸専用人工肺の開発および性能評価. ライフサポート学会 2012;24(3):117-122.
- 14) 拓殖秀樹, 日比野真一, 液中を上昇する気泡の運動に及ぼす管壁の影響. 化学工学 1973;37(11):1125-1130.
- 15) 有田正光. 水力学の基礎. 第 1 版. 東京電機大学出版局, 2006.
- 16) 竹村文男, 矢部彰, 低レイノルズ数領域における球形気泡の上昇速度. 日本機械学会論文集 B 編 1997;63(613): 342-349.
- 17) 三好淳之, 川口寿裕, 田中敏嗣, 辻裕, 流動層内の粒子流動特性に及ぼす気流脈動の影響. 日本機械学会論文集 B 編 2001;67(654):342-349.