長期呼吸補助用人工肺の開発 Development of an Oxygenator for Long term Lung Assist

片桐伸将(正会員), 舟久保昭夫(正会員)*, 福井康裕(正会員)*
Nobumasa Katagiri, Akio Funakubo*, Yasuhiro Fukui*

Abstract

This paper describes a membrane oxygenator for long term lung assist.

A Membrane Oxygenator has been used for extracorporeal circulation as ECMO. However, the major oxygenators which have microporous membrane cause plasma leakage that deteriorates the performances for long term circulation. The authors developed a fine silicone hollow fiber which is twice the mechanical strength, low diameter and thin wall thickness. The fine silicone hollow fiber has almost the same transfer performance as microporous hollow fiber when it used in extracapillary flow type. However, extracapillary flow type which causes partial and accumulate flow easily has possibility of causing thrombus and reduction of gas transfer performance.

On the other hand, an intracapillary flow type oxygenator can make laminar flow in the hollow fibers. It is able to keep gas transfer performance stably for long term circulation without thrombus. One of the disadvantages of intracapillary flow type is large pressure drop. Therefore, using softness of the silicone material, the authors designed and manufactured an oxygenator which has expanded inlet for decreasing pressure drop. This intracapillary oxygenator consists of 25000 silicone hollow fibers with a length of 8cm inserted in the housing. The surface area of the membrane is 3.0 m². The priming volume is 390 mL. Gas transfer performance of the oxygenator was evaluated by in vitro experiments. Oxygen and carbon dioxide transfer rate were 52 mL/min and 95 mL/min, and pressure drop was 30 mmHg at a blood flow rate 1 L/min. The oxygenator developed in this study can be used for extended duration in such application as extracorporeal membrane oxygenator.

Key words

Extracorporeal circulation, Silicone hollow fiber, Intracapillary oxygenator, Expanded inlet, Pressure drop

1. 緒言

膜型人工肺はその性能向上に伴い、開心術のみならず、補助循環あるいはECMO等の数週間から数カ月には渡る長期呼吸補助に使用されるようになった。しかし、長期呼吸補助の場合、膜の耐久性の面で現在広く使用されている多孔質膜では血漿漏出によるガス交換能の低下等問題がある¹⁾²⁾³⁾。我々はこのような問題の生じない耐久性に優れたシリコン中空糸膜を従来の2倍に高強度化、小口径化を図った新規シリコン中空糸膜を用いて、外部灌流方式において多孔質膜に劣らない高ガス交換能を得た⁴⁾⁵⁾。この外部灌流方式では血液が中空糸外側を流れ、複雑な流れを呈するため、血液側の境膜抵抗が破壊されガス交換を促進している⁶⁾⁷⁾⁸⁾。しかし、

この方式では血液が中空糸束間を自由に流れることができるため、血液の偏流や滞流が生じ易く、長期使用においてはガス交換能の低下や血栓を招き問題となる。このため、中空糸の配糸法や人工肺形状の改善が求められている⁹⁾。一方内部灌流方式であれば、血液が中空糸内側をほぼ一様に流れるため、血液の滞流も少なくでき、安定したガス交換能を得ることが可能になるが、血液側圧力損失が大きくなる¹⁰⁾ため一部長期呼吸補助を除いて使用されていない。

そこで柔軟性のあるシリコン中空糸膜の特徴を利用して、圧力損失を低減する為に、中空糸流入部を流体力学的な損失係数の低い形状にすることを試みた。そして圧力損失低減効果を持つ内部灌流型人工肺を試作し、圧力損失、ガス交換性能の評価を行い、長期呼吸補助用人工肺としてその有用性が示唆されたので報告を行う。

2. 方法

2.1 流入部の作製

まず中空糸流入部において血流が急に狭い中空糸内を流れることを強いられるために生じる圧力損失および円管状流路部分での摩擦により生じる圧力損失の2つが考えられた。

このため、まずシリコン中空糸膜の柔軟な性質を利用して、円管状流路の流入部である中空糸断面を拡張し、損失係

1997年11月27日受付

1998年7月3日受理

職業能力開発大学校 福祉工学科

*東京電機大学 応用電子工学科

〒229-11 神奈川県相模原市橋本台4-1-1

*〒350-03 埼玉県比企郡鳩山町石坂

Dept. of Rehabilitation Engineering, The Polytechnic University.

*Dept. of Applied Electronic Engineering, Tokyo Denki University.

4-1-1 Hashimoto-dai, Sagami-hara, Kanagawa 229-

11, Japan. *Ishizaka, Hatoyama, Hiki, Saitama, Japan

数の低いラッパ状にすることで縮流を防ぎ圧力損失を低減できると考えた。

ここで、一般的に中空糸膜型人工肺は、円筒状の容器（ハウジング）に外径数百 μm の中空糸数千本の束を充填し、その円筒の両端に接着剤を遠心力を付加しながら流し込み（ポッティング）、加熱する。そして固着した後、ハウジング両端に突出した接着剤部分を切断することにより、製作される。そこで、この手法を基本に、ポッティング作業を多段階に分け、ポッティング部分を拡張することで、ラッパ状の中空糸流入部の作製を試みた。

まず、拡張により中空糸断面の拡大化が可能であることを試験片を用いて確認することとした。第1段階では、内径300 μm 、外径400 μm のシリコン中空糸膜をそれと同じ材質の液状シリコンゴム（RTVゴム）を用いてポッティングを行い、固着後このポッティング部分を厚さ2~5mmにカットし試験片を作製した。

Fig.1 A schematic diagram of the experiment of Expanding hollow fibers section

Fig. 2 A method for making Intracapillary oxygenator with Expanded inlet

そしてこの試験片を4方向に引っ張ることにより、中空糸を含むポッティング部分を拡張し、中空糸流入部の拡大化を図った。

次にこの拡張した試験片を中空糸断面と平行で互いに直角なx、y軸方向へ拡張率20~30%程度まで拡張した時（Fig.1）の、中空糸断面の拡張の様子を実体顕微鏡（SHIMADZU:CCD-F1）を用いて観察し、断面径を計測した。この時、試験片の厚さに対する、中空糸断面径の拡大率を求めた。

2.2.人工肺の作製

試験片による拡張により、圧力損失の低減効果を持った流入部作製の可能性が示唆されたため、この方法を応用して人工肺の作製を試みた。

まず、人工肺の設計を行った。膜面積に関しては、円管内層流熱伝達式および物質移動論の浸透説¹⁰に基づき、ガス側（中空糸外側）から血液側（中空糸内側）への酸素の物質移動方程式をたてることにより行った。また、圧力損失については、中空糸内流路における摩擦損失を低減すべく、最終的に中空糸本数25000~30000本と従来の内部灌流型人工肺の5000本に対して5~6倍に増すこととした。また、中空糸有効長さを4~5cmと短く設計することにより、圧力損失の一層の低減化を図ることとした。これにより通常の中空糸膜型人工肺に対して太くて短い円柱形状の人工肺を作製することとした。

最終仕様の人工肺作製に先立ち、約1/5の大きさの人工肺の試作を行った。前述した試験片の拡張による中空糸断面の拡大化が可能であったため、その中空糸形状を維持したまま第2段階のポッティングを行い、試験片と同様のシリコン中空糸膜を収束し、流入部の拡張を行った人工肺の試作を試みた。人工肺の作製方法をFig.2に示す。

まず、中空糸内側への接着剤流入を防ぐため、中空糸束の1端を1段目のポッティングにより閉塞した（Fig.2（a））。そして2段目のポッティングを行い、その後ポッティング部分を厚さ3~4mmにカットした（Fig.2（b））。次にその部分に対し拡張率（=（拡張後の1本の中空糸断面の直径-拡張前の1本の中空糸断面の直径）/拡張前の1本の中空糸断面の直径）6および10%の拡張を行った（Fig.2（c））。この拡張状態のまま治具により固定し、ハウジング内に中空糸束を充填し、3段目のポッティングを行い、中空糸束をハウジングに固着させた（Fig.2（d））。最後に2段目のポッティング部分（拡張部分）をカットし（Fig.2（e））、断面が拡大したラッパ状の流入部を得た。

試作1/5人工肺をFig.3に示す。この人工肺は中空糸本数5000本、ポッティング部分も含めた中空糸長さ7cm、有効膜面積0.6 m^2 であった。流入部拡張実験の結果に基づき、S0：非拡張、S6：6%拡張、S10：10%拡張の3種類製作した。

次に、最終仕様に基づき設計を行い作製した内部灌流型人工肺をFig.4に示す。外観は、直径 $\phi 14\text{cm}$ 、長さ12cm

Fig.3 A picture of the Intracapillary oxygenator (S0, S6, S10)

Fig.4 A picture of the made intracapillary oxygenator

mの円筒形状であり、従来の中空糸膜型人工肺に比較して太くて短い形状となっている。作製方法は、中空糸束を円筒状に集束し、前述した試作1/5人工肺と同様の方法にて流入部および流出部のポッティングを行い、ポリプロピレン製のキャップを被せて作製した。この人工肺は中空糸本数25000本、中空糸長さ8 cm、有効膜面積約3m²であった。

2.3.人工肺流入部の評価

試作1/5人工肺S0, S6, S10により、40%グリセリン水溶液を用いて圧力損失の計測を行った。

流量は約200, 400, 600, 800 mL/min, 設計による中空糸25000~30000本の人工肺の使用流量に換算して、約1, 2, 3, 4L/minの範囲で灌流した。中空糸内流路の管レイノルズ数は $Re=0.8\sim3.3$ であった。この時の試作内部灌流型人工肺の流量に対する圧力損失の計測を行った。

2.4.人工肺の評価

最終仕様の内部灌流型人工肺のガス交換能の評価および圧力損失の計測を行った。

ガス交換能の評価は、ACD加新鮮牛血を用い標準静脈血性状¹⁾に調整した後、一回通過法¹²⁾にて行った。血流量 Q とガス流量 V の比は $V/Q=1, 2, 3$ とした。人工肺の血液入口および血液出口より採血を行った血液は、血液ガス分析装置(コーニング248)にてpH, PO₂, PCO₂, 酸素飽和度等の血液性状を求めた後、計算¹⁾により酸素移動量、炭酸ガス移動量を求めた。

圧力損失の計測は、最終仕様の試作1/5人工肺と同様に行なった。血流量は0.5, 1L/minの範囲にて行った。

3.結果

3.1.拡張部の観察結果

Fig.5に試験片の厚さに対する、中空糸断面径の拡大率を示した。Fig.6に実体顕微鏡での拡大画像を示した。試験片厚さがそれぞれ2, 3, 5mmでx, y軸方向の拡張率が最大値20%の時、中空糸断面径のx, y軸方向の実際の拡張率はそれぞれ41.5, 32.4 ± 0.9 , $16.4\pm0.1\%$ であった。試験片厚さそれぞれの最大拡張率を越える拡張に於いては、変形能を超え破断した。またFig.6より、中空糸断面の形状は、試験片の拡張がx, y軸の2方向であったにもかかわらずほぼ円形を維持したまま直径が拡大されていた。

Fig.5 A ratio of expanded sectional diameter of the hollow fiber to expanded test section

Fig.6 A picture by CCD camera(175 magnifications)

Fig.7 A pressure drop to flow rate of Glycerin Solution

3.2. 圧力損失の評価結果

Fig.7にグリセリン水溶液流量に対する最終仕様の1/5の大きさを持つ人工肺S0, S06, S10の中空糸内側流路の圧力損失を比較して示した。圧力損失はS0, S6, S10の順に従ってより低値を示した。S0に対するS6, S10の圧力損失は最大で流量0.8L/min (中空糸本数25000の人工肺に換算して4L/min) のとき、それぞれ9.3%, 17.6%低減されていた。また、圧力損失の差も流量の増加に伴い増大する傾向が見られた。

3.3. 試作内部灌流型人工肺の評価結果

Fig.8およびFig.9に血流量に対する最終仕様の内部灌流型人工肺の酸素移動量および炭酸ガス移動量を示した。Fig.8より、酸素移動量は血流量0.5, 1L/minにおいて、最大32, 52mL/minであった。またFig.9より、炭酸ガス移動量は血流量0.5, 1L/minにおいて、最大54, 95mL/minであった。

Fig.10に最終仕様の内部灌流型人工肺の圧力損失を示した。血流量0.5, 1L/minにおいて、圧力損失は13, 30mmHgであった。

Fig.8 O2-Transfer rate to Blood flow rate

Fig.9 CO2-Transfer rate to Blood flow rate

Fig.10 A pressure drop to Blood flow rate

4. 考察

(1) 試験片の拡張

まず、シリコーンゴムの材質は3次元的な分子構造を持ち、かつ柔軟である。このため、薄い平板状のシリコーンゴム試験片の端部を把持して4方向に拡張した場合、試験片の中心付近ではシリコーンゴムの変形により、あらゆる方向に張力が分散されたと考えられた。そして、この中心部分に試験片と同様に柔軟で非常に小口径なシリコーン中空糸膜をポッテ

Fig.11 Inlet pressure drop coefficient on the Form of tube inlet ($R e=2 \times 10^3$)¹³⁾

イングし試験片を作成したため、中空糸膜自体はあらゆる方向から引張力を受け、かつ中空であるために、実験結果の様にほぼ真円に近く拡張することができたと考えられた。また、試験片を薄く製作することで、試験片拡張率よりも高い中空糸断面径の拡大率が得られることが判った。

そして、ポッティングによる試験片部分とポッティングされていない部分との間の中空糸断面径が中空糸軸方向に進むにつれ変化し、流入部が丸みもしくはテーパのついたラッパ形状になっていることが示唆された。

また、試験片を薄く製作することで、より高い中空糸膜の流入部が得られたこと、および拡張部分の破断を招く可能性から、拡張を行うポッティング部分は3~4mmの厚さに製作することが望ましいと考えられた。

(2) 人工肺内の圧力損失

まず、最終仕様の1/5の大きさを持つ人工肺にて圧力損失の計測実験を行った結果より、中空糸25000本の人工肺に換算して流量1~4L/minの範囲において、圧力損失が流入部拡張を行った人工肺10%拡張時に約8~30mmHg、6%拡張時に約10~33mmHg、非拡張の人工肺でも11~36mmHgと低い圧力損失を示すことがわかった。これは、流入部拡張による圧力損失の低減効果に加え、中空糸長さを短くし、円管流路の摩擦損失も低減させた設計を採用したことによるものと考えられた。そして流入部の拡張を行った人工肺における圧力損失は、拡張を行わなかった中空糸に比較して低値を示した。これより流入部拡張の効果によって、流入部において圧力損失の低減が実現されたことが判った。

このことから、シリコン中空糸膜が柔軟な性質であるために、ポッティング部の拡張に伴い中空糸断面が拡大され、中空糸流路が参考までに示したFig.11の (a) の形状から (b) や (c) に示した、より流入部損失係数の低い形状 (ただしζの値は乱流域において得られたものである)¹³⁾ になっていると考えられた。

また、この結果より、流入部における損失係数を求めた。Fig.12に人工肺S0, S06, S10より求められたレイノルズ数

Fig.12 Inlet pressure drop coefficient to Reynolds number

(Re) に対する流入部損失係数 ζ を示す。Fig.12より、一般に言われるように低レイノルズ数になるほど損失係数が高くなるという傾向が見られ、また流入部の拡張率の増加に対し、損失係数の減少が確認された。そして、試作1/5人工肺の使用領域である、低レイノルズ数領域で、流入部拡張を行わない場合、流入部損失係数が非常に高値を示していることが判った。

(3) 試作内部灌流型人工肺の評価

酸素移動量については、全領域にて良好なガス交換能を示した。これは、外部灌流型人工肺のような血液の攪拌効果は持たないが、試作内部灌流型人工肺の膜面積が3.0m²と多い為、そして高ガス交換能が得られる新規な小口径シリコン中空糸膜を用いた為であると考えられた。また炭酸ガス移動量についても、全流量において良好なガス交換能を示した。これは、酸素移動量と同様の条件によると考えられるが、それ以外に酸素に比較して血液側とガス側の分圧が低いと考えられる炭酸ガスの移動量が高かったのは、内部灌流方式により血液側に比較的高い剪断力が働いた為、赤血球の酸素の吸収が促進され¹⁴⁾、それに伴い炭酸ガスの放出が促進されたためであると考えられた。

圧力損失については、血流量1L/minにおいて30mmHgと、試作1/5人工肺の非拡張のタイプにおける11mmHgよりも高値を示していた。この原因は、試作内部灌流型人工肺内の中空糸本数が多いために一部で十分に流れていない可能性や、ポッティングミスによる中空糸の閉塞などが考えられた。しかし、この試作内部灌流型人工肺の圧力損失は、膜面積が異なるため同レベルでの比較はできないが、現在市販されている内部灌流型人工肺における値 (数百mmHg) に比較して低い値を示していた。

これらより、シリコン中空糸膜を用いた低圧力損失な内部灌流型人工肺の可能性が示され、今後はECMO等の長期呼吸補助用の人工肺としての応用も十分に可能であると考えられた。

5. 結言

1. 柔軟なシリコン中空糸膜により、中空糸流入部での圧力損失の低減効果が得られた。
2. シリコン中空糸膜を用いて、流入部拡張ポッティングによる、内部灌流型人工肺を試作した。
3. 内部灌流型人工肺に新規なシリコン中空糸膜を用い、かつ圧力損失が低減されたことで、長期呼吸補助用人工肺としての有用性が示唆された。

今後は、中空糸膜で構成されるガス交換部の微小な流路だけではなく、キャップなど人工肺全体の流路のデザインも改善し、高ガス交換能でより血栓の少ない人工肺の開発を目指し、長期にわたる評価を行っていく必要があると思われる。

参考文献

- 1) 横山秀雄, 井上紀雄, 佐々木昭彦, 前川功二, 道井洋吏, 小松作蔵: 外部灌流方式hollow fiber膜型肺MAXIM AおよびWilliam Harvey HF4000の臨床的比較検討, 人工臓器16: 687 (1987)
- 2) 末田泰二郎, 福永信太郎, 村上康宜, 浜中喜晴, 石原浩, 松浦雄一郎: HFPPVによる積層型膜型肺の酸素加の試み, 人工臓器19: 589 (1990)
- 3) 村本智則, 建部 建, 野川淳彦, 萩原和彦, 清田由紀夫, 深沢弘道, 佐渡峯生, 稲葉 章, 高橋 晃: 新規な人工肺用多孔質中空糸の開発, 人工臓器19: 472 (1990)
- 4) 舟久保昭夫, 福井康裕, 佐藤耕司郎: 小口径シリコン中空糸膜を用いた外部灌流型人工肺の開発, 人工臓器25 (1): 68-70 (1996)
- 5) Akio Funakubo, Tetsuya Higami, Ichiro Sakuma, Yasuhiro Fukui, Tsuyoshi Kawamura, Koshiro Sato, Akinori Sueoka and Yukihito Nose: Development of a Membrane Oxygenator for ECMO Using a Novel Fine Silicone Hollow Fiber, *ASIO JOURNAL* 42(5): M837-M840(1996)
- 6) 榎村隆司, 千葉 浩, 竹澤真吾, 酒井清孝, 中西 光, 井上政昭: 外部灌流膜型人工肺のガス交換能の評価, 人工臓器16 (3): 670-673 (1987)
- 7) 加茂 純, 浜田栄一, 山藤家嗣, 中島 敦, 鎌田健資, 吉原敏雄, 福井康裕, 河村剛史: 微多孔質中空糸膜を使用した新規な人工肺の試作と実験的検討, 人工臓器14 (3): 1637-1640 (1985)
- 8) 大村朋幸, 永瀬道臣, 桑名克之, 中西 光, 井上政昭, 酒井清孝: 外部および内部灌流膜型人工肺におけるガス交換能, 人工臓器17 (3): 1446-1449 (1988)
- 9) 舟久保昭夫, 福井康裕, 佐久間一郎, 樋上哲哉, 河村剛史: 膜型人工肺内の血液の流れの3次元計測・表示法の検討: 人工臓器掲載予定 (1997)
- 10) 水科篤郎, 萩野文丸: 輸送現象 (第4刷): 241-242 (1998) 産業図書株式会社
- 11) Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Standard for blood/gas exchange device (Oxygenator) draft, 1982
- 12) 野村 望, 川嶋康生, 藤田 毅, 岡本重一, 橋本総一, 曲直部寿夫: 人工肺ガス交換能の指標に関する研究, 日本胸部外科学会誌23: 1402 (1975)
- 13) 日本機械学会編, 機械工学便覧 (新版第5刷), A5-77 (1977): Weisbach, J.: *Ingenieur- und Maschinen-Mechanik*, I: 1003 (1896)
- 14) 沖野 遥, 菅原基晃, 松尾祐英: 心臓血管系の力学と基礎計測 (第2刷): 44 (1982)