●特集 : 気体・蒸気分離膜の実用化の現状と展望

人工肺膜と人工肺

野川 淳彦

テルモ(株) 研究開発センター ☎ 259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500

Gas exchange membrane and Oxygenator

Atsuhiko Nogawa

Terumo Corporation R & D Center

1500 Inokuchi, Nakai-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa 259-01, Japan

In recent years, Membrane Oxygenator was used widely for clinical use. Terumo introduced the micro-porous hollow fiber Oxygenator (Capiox-II) at 1982. After that, micro-porous hollow fiber was used normally for Oxygenator. In this article, the relations between Oxygenator and membrane was shown from our development experience.

Key words : membrane/oxygenator/micro-porous/hollow fiber

1. はじめに

現在膜型人工肺は、広く臨床に使用されているが、その人工肺に使われるガス交換膜は、1982年にポリプロピレン (PP) の多孔質中空糸を用いた膜型人工肺が製品化されて以来、PP 多孔質中空糸膜が広く用いられている。当時の開発経緯、その後の人工肺の変遷を通し、ガス交換膜と人工肺との関係について述べる。

2. 人工肺とは

現在の人工肺は、生体肺の持っている生化学機能を持たず、単なる酸素添加、炭酸ガス除去装置であり、Oxygenator とされる。Fig. 1 に膜型人工肺の構造図を示す。構造的にはガス分離器、浄水器等と同じく、膜を介した物質交換器であるが、

一方の流体が血液であることに特徴がある。用途は、生体肺への血液循環を一時的に遮断する各種心・大血管疾患治療の開心術と、人工呼吸で対処できない重篤な急性呼吸不全や心不全時等の補助循環に大別される。開心術用途は、世界で年間 70 万症例以上あるのに対し、補助循環は非常に少ない。

3. 多孔質中空糸型人工肺の開発

3.1 人工肺の歴史

体外循環の研究を進めていた Gibbon は 1939 年に血液の薄膜をつくり、酸素に接触させるフィルム型人工肺とローラーポンプにより動物での体外循環に成功¹⁾、ついに 1953 年臨床に成功²⁾した。これ以降、開心術用の人工心肺は急速な進歩を遂げていく。初期の人工肺はフィルム型の一種

Fig. 1 Structure of Membrane Oxygenator

Fig. 3 Schema of Gas Exchange using Microporous Membrane

であるシート型、回転円盤型が主流であり、この時代の課題は十分なガス交換性能をいかにして得るかであった。1960年代になって消泡システムが進歩し、気泡型人工肺 (Fig. 2) が主流となった。気泡型肺は血液に酸素の泡を直接混ぜ酸素加を行う非生理的な肺であるが、十分なガス交換性能を有しており、ついにはその簡単な構造から使い捨ての気泡型が上市され、急速に普及した。

3.2 膜型人工肺の出現

一方、膜型人工肺の歴史は、1944年 Kolff and Berk らが、セロハンチューブを用いた人工腎臓で血液の酸素加が可能なることを示した³⁾ ことにさかのぼる。その後ガス透過性の高い膜がないため実用化が遅れていたが、シリコン膜を使用した Lande-Edwards 肺⁴⁾ が 1969 年に開発された。しかし、高性能化と小型化、製造コスト等各種の問題があり、気泡型人工肺に比較し生理的な膜型人工肺は切望されたが、主流にはならなかった。ところが、Fig. 3 に示す様に、マイクロポアから

Fig. 2 Bubble Oxygenator

Fig. 4 Plate type Oxygenator (Underdeveloping model)

ガスは通すが、表面張力で血液は通さない多孔質疎水性膜の出現により、ガス透過性の問題が一挙に解決された。当社もこの時期に多孔質平膜を用いた積層型人工肺 (Fig. 4) の開発に着手した。しかしながら、平膜の積層型では、依然血液のチャンネルリング、ガス側の結露、強度等の問題が多かった。

Fig. 5 Capiox-I (Underdeveloping model at early stage)

Fig. 7 Capiox-I (First Clinical Model)

3.3 世界初の多孔質中空糸型人工肺 (Capi-ox-II) の開発

平膜人工肺の限界を感じた当社は、三菱レーヨン(株)と共同で人工肺に使用できる多孔質中空糸膜の開発に着手した。PPの冷延伸法により、十分なガス透過性と耐圧強度を得られたため、人工肺に必要なファイバーとはいかなるファイバーかをモジュールを作製し求めていった。人工肺の構造は、血液損傷を低減させる目的で、膜の内側に

Inside Diameter 200 μ m
Outside Diameter 250 μ m
Pore size 700 Å
Porosity 50%

Fig. 6 Fiber Specifications, SEM

Fig. 8 Capiox-II

血液、外側に酸素を流すこととし、実際のハウジングは人工腎臓の形状からスタートした (Fig. 5)。モジュールの小型化、高いガス交換性能、低い圧力損失等の相反する課題について、理論計算⁵⁾と実験を繰り返し、さらに、溶血低減、ガス側のチャンネリング解消等の改良を経て、ファイバー内径、外径とハウジング形状を設定していった。最終的に平均孔径 700 Å、空孔率 50%、外径 250 μ m、内径 200 μ m のファイバー (Fig. 6) で満足できる性能を得、1979 年東京女子医大で初の臨床 (Fig. 7)、さらに熱交換器を一体化する等の改良を経て 1982 年世界初の中空糸型人工肺 Capiox-II (Fig. 8) が発売された^{6, 7)}。

3.4 人工肺用ファイバーの改良

この多孔質 PP ファイバーは十分なガス交換性能と機械的強度を有していたが、量産が進むにつれピンホールによる歩留まりが問題になってきた。また、臨床例が増えるにつれ長時間使用すると細孔から血漿が漏れ出し (血漿リーク) 耐久性に問題があることも明らかになってきた。このファイバーは、PP を高度に結晶配向させ、冷延伸し、結晶間に亀裂を生じさせて微細孔を形成さ

Fig. 9 Cold-expanding method and Micro phase separation method

Fig. 11 Comparison of Blood leak
Upper : Cold-expanding method
Lower : Micro phase separation method

せ製造するため、直線的で大きな細孔ができることがその理由であると予想された。そのため、素材を疎水性、強度、実績から PP にしぼり、延伸法以外の製膜法を検討した。PP は適当な溶媒がないため、湿式製膜法は断念し溶融製膜を考えたが、通常のポリマーブレンドによる相分離法の報告は PP ではなかった。そこで、流動パラフィン (LP) が、PP の溶融状態で溶媒の働きをし、また冷却固化時には層分離してブレンドポリマーに

Inside Diameter 200 μ m
Outside Diameter 300 μ m
Pore size 500 Å
Porosity 40%

Fig. 10 New Fiber Specifications, SEM

類似した挙動をすることを利用して、結晶核材を含む PP と LP の均一混合物を溶融紡糸し、冷却固化後 LP を抽出除去、熱固定することで均一な空孔を有する膜の製造を試みた (Fig. 9)。そして、各種の検討の結果、Fig. 10 に示すファイバーの製造に成功⁸⁾、それを用いた人工肺を上市した。旧ファイバーと新しく開発されたファイバーを用いた人工肺を用い、血液で過酷リーク試験をした結果を Fig. 11 に示す。上段旧ファイバーでは、血液の漏出が認められるが、下段新ファイバーでは認められない。さらに、動物実験による血漿リーク観測でも、旧ファイバーが平均 13 時間で血漿リークしたのに対し、新ファイバーは 24 時間でリークが見られず、明らかな改善が認められた。

4. 人工肺モジュールの進歩

多孔質中空糸膜による膜型人工肺は、一般開心術の使用においては、性能、血液損傷とも何ら問題のない人工肺であり、人工肺の概念を研究対象から商品へと一変させた。そして、ユーザーの要求は性能ではなく、使いやすさ、小型化等の商品価値へと変化していった。おりしも、1980 年代からエイズ、肝炎等により、血液の危険性が問題視され、無輸血循環のために人工肺の充填量低減が最大の関心事となっていた。

4.1 膜開発からモジュール改良へ

人工肺の充填量を低減するには、ガス側、膜、血液側のガス移動抵抗を減らすことが必要である。ガス層—多孔質 PP 膜—血液へと酸素が伝わっていく様子を Fig. 12 に示す。膜のガス透過性能は要求される性能より 2 桁高いため、率速は

Fig. 12 Scheme of Gas transfer

Fig. 14 Capiox-SX

血液層での酸素移動能力にあり、ガス側、膜の酸素移動抵抗は無視できる。以上から、モジュール構造の改良により血液側のガス拡散を向上させることが各社で進められた。血液流れが層流で性能に理論限界のある内部環流（ファイバーの内側に血液、外側に酸素を流す）から、血液を攪拌し、ガス輸送能を上げられる外部環流（ファイバーの外側に血液、内側に酸素を流す）が主流となった。人工肺も単体ではなく、リザーバー一体型のオールインワン型が主流になっていった。各種の工夫がなされ、振動で攪拌効率を上げるもの、ファイバー自身を簾状に編んでから巻くもの等が出現した。圧力損失も減少し、当社では気泡型と同様に落差で人工肺部を環流できる人工肺 Capiox-E (Fig. 13) を開発、上市した。さらに人工肺の低

Fig. 13 Capiox-E

Fig. 15

充填量化が進められ、1990 年の前半には開発が一段落し、各社ほぼ同じ様なスペックの人工肺が出そろった。我々も性能が良いことは前提として、リザーバー部等の人工肺部以外の改良も重点的にを行い、トータルでの使いやすさを追求した人工肺 Capiox-SX (Fig. 14) を開発、上市し好評を得ている。この間、単位血液充填量あたりのガス交換性能は約 4 倍になったが、膜はほとんど同じものが使用されている。

4.2 膜の進歩

人工肺モジュールが進歩していく間、膜もいろいろなものが開発された。人工肺に用いる膜は透過性の問題から均質膜ではシリコンにしばらくされる。それに対し、Fig. 15 で示す構造を工夫した膜が各種考案された。実際に作製された膜のガス透過性を Table 1 に示す。3 層構造膜や、表面に緻密層を持った多孔質膜等、高度な技術による興味ある膜が開発されたが、6 時間以下の短期使用である開心術市場が大部分である状況では、多孔質膜で必要十分であり、現在のところ開心術一般には広まっていない。

Table 1 Gas transfer rate of membrane for Oxygenator

Membrane	Gas transfer rate (ml/min·m ²)	
	CO ₂	O ₂
microporous polypropylene (thickness 25 μm)	34,680	571,200
Silicone (thickness 100 μm)	31.6	88.5
PP-Silicone (porous filled by silicone)	38.8	108.5
PP-Fluorine (thickness of Fluorine 5 μm)	67.3	799.6
PE-polyurethane-PE (thickness of urethane less than 1 μm)	34.7	51.4
poly(4-methylpentene-1)Asymmetric (skin layer 0.5 μm)	189.8	914.0
Capiiox-SX*	222.2	222.2

*Calculated by maximum flow rate 8 l/min, O₂ and CO₂ transfer 400 ml/min.

Fig. 16 Schema of heparinize methods

4.3 現在の人工肺

現在の主力人工肺は、成人に十二分な性能を持ちながら肺部の血液充填量はわずか150～200 mlと十分な性能を持つに至っている。人工肺は何不自由なく使えて当然であり、研究者の興味は長期使用と、生体適合性に移っている。Fig. 16に最近注目されている各種のヘパリンコーティングを示す⁹⁾。

4.4 もう一つの市場—補助循環

企業の目は、使用時間が短く症例数の多い開心術に向いてきたが、これまで循環が長期化し、成績の悪かった呼吸補助等も、医療の進歩とともに成績が向上し、確実に人命を助けている¹⁰⁾。こ

の分野では、米国ではシリコン膜を使用した肺が使用されているが、本邦ではFig. 15, Table 1で示したポリメチルペンテンの表面緻密層膜を使用した人工肺¹¹⁾が使用され、長期循環時の血漿リークに対し良好な成績を収めている。

5. まとめ

開心術用の人工肺は、多孔質中空糸の出現によって飛躍的進歩を遂げ、主たる用途である開心術用途には実用上問題ないものになった。しかしながら、市場性の高い開心術をターゲットとした商品開発競争の結果、膜自体の進歩は事実上停止している。しかし、開心術自体の進歩、長期使用、在宅使用、埋め込み人工肺に向け、耐久性の向上、生体適合性の付与は不可欠であり、それには再び膜材料の革新が望まれる。

文 献

- 1) Gibbon JH Jr. : *Surg Gynec Obstet*, **69**, 602, (1939)
- 2) Gibbon JH Jr. : *Minnesota Med.*, **37**, 171, (1954)
- 3) Kolff WJ : *Acta Med Scand*, **117**, 121, (1944)
- 4) Lande AJ, Edwards L, Bloch JH, Carlson KG, Subramanian V, Ascheim RS, Sheidt S, Fillmore S, Killip T, Lillehei CW : *Trans Am Soc Art Int Organs*, **16**, 352, (1970)
- 5) Lightfoot EN : *AIChE J.*, **14**, 669, (1968)
- 6) 森咬一郎, 深澤弘道, 長谷川博, 門前孝志, 清田

- 由起夫, 高橋晃, 辻隆之, 須磨幸蔵, 谷下一夫 :
人工臓器, 8, 602, (1979)
- 7) 辻隆之, 須磨幸蔵, 竹内靖夫, 井上健治, 城間賢二, 吉川哲夫, 成味純, 伊藤信行, 小林洋, 森咬一郎, 深澤弘道, 谷下一夫 : 人工臓器, 9, 551, (1980)
- 8) 村本智則, 建部建, 野川淳彦, 萩原和彦, 清田由起夫, 深澤弘道, 高原和明, 佐渡峯生, 稲葉章, 高橋晃 : 人工臓器, 19, 472, (1990)
- 9) 萩原和彦, 横山研司, 鬼頭均, 押山広明, 野村治, 野川淳彦, 深澤弘道, 高橋晃 : 人工臓器部, 20, 1294, (1991)
- 10) Tracy TF Jr., DeLosh T, Bartlett RH : *ASAIO J.*, 40, 1017, (1994)
- 11) 道井洋吏, 笹子佳門, 巽 英介, 公文啓二, 西垣恭一, 山本文雄, 岸本文英, 高野久輝, 藤田毅 : 人工臓器, 20, 1114-1117, (1991)
- 12) 萩原和彦 : 表面技術, 46, 887, (1995)
- 13) 谷下一夫, 辻隆之, 関戸章, 戸川達男 : 人工臓器, 20, 1071-1076, (1991)
- 14) 草川 實 : 体外循環の実際, 南江堂 (1991)
- 15) 阿部稔雄 : 人工心肺, 名古屋大学出会 (1991)
(受付 1996年6月20日 掲載決定7月2日)

＜学会だより＞

大阪大学蛋白質研究所セミナー

蛋白質の膜内挙動と機能発現—その研究法の現状と今後の展望—

日 時 : 平成 8 年 11 月 28 日(木), 29 日(金)

場 所 : 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 (吹田市山田丘 3-2)

第 1 日 (11 月 28 日 13:00~17:30)

1. はじめに (徳島大酵素研) 吉村哲郎
2. 生物学的サイドからみた膜 (岐阜大学) 野澤義則
3. 物理化学的サイドからみた膜 (東京農工大) 美宅成樹
4. NNR から見た膜構成分子の個性とハーモニー (横浜国大工) 阿久津秀雄
5. 膜蛋白質の挙動を DSC 測定による膜脂質の相転移から探る (東北大院理) 大木和夫
6. バクテリオロドプシンを対象に FTIR で何が分かったか (京大院理) 前田章夫
7. イオンチャネルの解析法—パッチクランプ/平面膜法の原理と可能性—(名大医) 曾我部 正博

第 2 日 (11 月 29 日 9:00~16:00)

8. 脂質二重層膜の分子動力的シミュレーション (大正製薬創薬研) 高岡雄司
9. 電子顕微鏡を用いた膜蛋白質の原子レベルの構造解析 (松下国際研) 光岡 薫
10. 蛋白質及び生体関連分子の走査型プローブ顕微鏡観察 (名大工) 日比野政裕
11. 光ピンセットを使って膜裏打ち構造による細胞膜組織化が見えてきた (東大教養) 楠見明 弘
12. 暗視野光顕法—蛋白質によるリボソームの形態変換—(名大工) 室谷紘一
13. 蛍光法による生体防御ペプチド Magainin—脂質膜相互作用のダイナミックス (京大薬) 松崎勝巳
14. 蛋白質膜透過装置の小素・機能 (東大分生研) 徳田 元
15. ロドプシンとピノプシン (東大院理) 深田吉孝
16. 総合討論 (おわりに) (京大化研) 高橋 敏 (九大理) 前田 悠

参加費 : 無料

世話人 : 吉村哲郎, 高橋 敏, 前田 悠, 亀山啓一, 高木俊夫

連絡先 : 亀山啓一 (大阪大学蛋白質研究所)

Tel. 06-879-8615 FAX 06-879-8616 E-mail : kikame@protein.osaka-u.ac.jp

---