膜型人工肺の膜と人工肺モジュール開発

桑 名 克 之

泉工医科工業株式会社 開発部 開発企画第一課 ☎344-0054 春日部市浜川戸2-11-1

Membrane for Oxygenation and Development of Membrane Oxygenator

Katsuyuki Kuwana

Senko Medical Instrument Mag.Co.,Ltd. Planning Div. R & D Dept.
2-11-1 Hamakawado Kasukabe-shi, Saitama 344-0054, Japan

Membrane for oxygenator is mainly porous hollow fiber. Dense membrane has no plasma leak and low permeability, low strength and high cost. On the hand, porous membrane has high permeability, low cost and plasma leak. A new thin membrane is silicone-coated porous hollow fiber. This membrane has advantages of dense and porous membranes, and high permeability, no plasma leak and low cost. A membrane oxygenator should be designed to enhance gas transfer performance so that blood flows outside hollow fibers.

Key words : oxygenator / dense membrane / porous membrane / thin silicone-coated porous membrane

1. はじめに

開心術などに使われる人工肺を大別すると、気泡型人工肺と膜型人工肺になる。本誌はいうまでもなく「膜」であり、「膜」誌への投稿なので当然膜型人工肺について述べるのであるが、近年我が国で使われる人工肺の9割以上が膜型人工肺である。欧米でも大差のない割合であるので、人工肺といえば膜型人工肺をさすのが一般的になってきている。すなわち膜と人工肺は切っても切れない関係になっており、膜の発展とともに人工肺は発展している。後述の多孔質膜の登場により膜型人工肺は飛躍的に発展した。

人工肺開発に約20年企業人としてたずさわ

った経験から、特に製品化された人工肺、膜を中心に述べたい。弊社では膜へのコートは行っているが、「膜」そのものの製造・開発は行っていないので、本誌への投稿を躊躇する思いが今もないわけではないが、つたない部分のご容赦願いたい。尚、本稿では特に説明のないかぎり、人工肺は膜型人工肺を示すこととする。

また計量法に基づく圧力表示では「mmHg」は禁止されているが、「生体内の圧力については平成18年9月30日まで差し支えない」と通知されているので、「mmHg」を使用する。

1.1. 膜型人工肺の歴史

30年数前の1968年にKolobowらがシリコー

ン膜のコイル型人工肺を用いて新生羊の96時間のA-Vバイパスを発表している¹⁾。このシリコン膜の膜厚は $100\mu\text{m}$ であったが、膜面積が 0.2m^2 と小さなものであった。翌年Landeらはシリコンの平膜の積層型人工肺を用いて、成犬で24時間のV-Aバイパスを発表している²⁾。この人工肺の膜面積は 1.0m^2 と 3.0m^2 であり、それ以前は大きな面積のものであった。シリコンの中空糸型（中空糸内部灌流型人工肺）に関しても同年Benjaminらが発表しているが、中空糸の内径が 1.6mm と大きく、血液層の厚いものであったために、ガス交換能を高める工夫としてガス相に陽陰圧の拍動を用いている³⁾。1971年にDuttonらがシリコン膜の中空糸内径を $150\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $300\mu\text{m}$ と変化させて評価を行っている⁴⁾。

現在、主流になっている多孔質膜を用いた人工肺の発表は、多孔質の平膜の積層型を経て、中空糸内部灌流型は1970年代の後半⁵⁾、さらに中空糸外部灌流型人工肺の発表となると1980年代後半⁶⁾である。

2. 人工肺に使用されている膜

人工肺に使用されている膜の中で、主に人工肺として販売されている膜について、膜の形状と形態・素材により分類して述べる。

2.1. 膜形状による分類

技術進歩により遷移している。透析器(dialyzer)の変遷とはほぼ同様である。

2.1.1. 平膜 (flat membrane)

積層タイプ、アコーディオンタイプなどがあり、血液側、ガス側ともにスパーサーが必要であった。

2.1.2. チューブ (tube)

折径が数十センチのチューブをコイル状に巻き取ったタイプである。血液側のスパーサーは不要であった。

2.1.3. 中空糸 (hollow fiber, capillary tube)

内径 $200\sim 300\mu\text{m}$ 、膜厚 $25\sim 50\mu\text{m}$ のサイズが使われている。初期は血液を中空糸の内側に流していたが、現在は外側に血液を流すものが主流

Table. 1 O_2 permeability

Membrane	O_2 permeability $\left(\frac{\text{cm}^3 \cdot \text{cm}}{\text{sec} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{cmHg}} \times 10^{-9} \right)$
silicone rubber (poly-dimethylsiloxane)	60
phenylen silicone	11
natural rubber	2.4
ethyl cellose	2.1
poly-ethylene (low density)	0.8
poly-carbonate	0.16
poly-vinyl chloride	0.07
poly-vinyliden chloride	0.00005

となっている。理由の詳細は後述するが、血液側境膜の問題である。

2.1.4. 各形状の長所と短所

透析器と同様、現在は中空糸タイプがほとんどである。中空糸膜の優れている点は

- ・膜が薄くても十分な強度が得られる。
- ・モジュール化が比較的容易で、小型化も容易。
- ・スパーサーが不要なので血液損傷を少なくできる。

2.2. 形態・素材による分類

2.2.1. 均質膜 (dense membrane)

この呼び名は多孔質膜が登場してから一般化したように思うが、膜に細孔 (pore) が開いていない膜を示す。ガス透過はガス透過係数で評価する。各種均質膜の酸素透過係数をTable 1に示す。均質膜で製品化され、現在も販売されているのはシリコン膜である。

2.2.2. 多孔質膜 (porous membrane)

膜に細孔を開け、その細孔をガスが通過することによりガス透過係数を大きくしている膜である。人工肺に使用する多孔質膜は、素材の疎水性と細孔径の関係により表面張力の大きな液体、すなわち人工肺の場合は血液を透過しないように設計されている。細孔の数を表す空孔率 (porosity: 細孔の体積/膜の体積) は $30\sim 50\%$ である。細孔の開け方は延伸法と湿式紡糸法がある。現在人工肺に使用されている多孔質膜の酸素透過係数はシリコン膜の値よりも4桁程度大きいので、多

孔質膜素材のガス透過係数の大小は無視できる。人工肺に製品化された膜素材はポリプロピレンとポリエチレンであるが、現在はポリプロピレンが主流となっている。また現在市販されている人工肺では9割以上が多孔質膜を使用している。

2.2.3. 緻密層を持つ多孔質膜

基本的には多孔質膜であるが、血液と接触する側の膜表面近傍に細孔が小さいかあるいはほとんどない薄層部分を備えた膜である。現在、人工肺に製品化されているのは「特殊ポリオレフィン膜」に分類されているポリメチルペンテンである。

2.2.4. 複合膜

均質膜と多孔質膜の利点を持たせるのが複合膜であり、アイデアは以前から提唱されていた。多孔質膜にシリコンオイルなどを含浸させた単純なものから、多孔質膜で緻密薄膜を挟んだ三層膜まで研究開発されているが、現在人工肺に製品化されているのは多孔質膜にシリコンを薄くコーティングした中空糸膜である。ちなみにこのシリコンコート中空糸膜は弊社が商品化している。

2.2.5. シリコン膜と多孔質膜の長所と短所

シリコン膜はシリコンそのものの性質として拡散によるガス透過性があり、液体の水は透過しない。従ってガス側へ血漿リーク (plasma leak) することがなく、長期使用が可能である。これがシリコン膜の大きな長所である。ただし気体の水 (水蒸気) は透過するのでガス側にこの水蒸気が結露して、いわゆるウェットラングになることがある。シリコン膜の短所は強度が低く、膜厚は $80 \sim 100 \mu\text{m}$ 必要、低ガス透過率、コスト高等があげられる。

多孔質膜は細孔の部分が血液に長時間触れていると、次第に多孔質膜の疎水性が失われて親水性になり、細孔内に血漿が侵入し、やがてガス側に血漿がリークする。血漿リークが発現する少し前から人工肺の基本機能であるガス交換能力の低下が起こりはじめ、人工肺の交換が必要となるのが多孔質膜の大きな短所である。また血漿リークによって患者の水分のバランス等が崩れてしまう (注意：一般開心術使用の数時間では問題ない)。多孔質膜の長所はガス透過率が非常に大きい、強

Table. 2 Blood partial pressure

	生理的	体外循環時 (成人)
静脈血 : PvO_2 酸素分圧 (mmHg)	45 ± 5	$40 \sim 100$
静脈血 : PvCO_2 二酸化炭素 (mmHg)	45 ± 5	$35 \sim 50$
動脈血酸素分圧 : PaO_2 酸素分圧 (mmHg)	100 ± 20	$150 \sim 500$
動脈血 : PaCO_2 二酸化炭素 (mmHg)	40 ± 5	$25 \sim 45$

度が比較的大きい、膜厚 $25 \sim 50 \mu\text{m}$ 、低コストなどがあげられる。

3. 臨床状況下での人工肺

開心術で実際に人工肺でどのようにガス交換し、制御するかについて述べる。

3.1. ガス交換量

人工肺のガス交換量の基準の1例としては、AAMI基準のreference flowがあり、酸素は血液1l当たり45mlの付加、二酸化炭素は血液1l当たり38mlの除去としている。市販の人工肺の性能は、最大血液流量でこのAAMI基準を2～3割向上させた余力のある設計になっている。

3.2. 開心術の体外循環中の血液ガス分圧

体外循環はいうまでもなく非生理的であるので、生理的な血液ガス分圧とは異なる。大まかな血液ガス分圧の値をTable 2に示す。体外循環時の数値は安全のために生理的な場合よりも酸素分圧は高く、二酸化炭素分圧は低く設定するのが一般的である。

3.3. 開心術の体外循環中の血液ガス分圧制御

血液側とガス側の分圧差 (driving force) で制御する。ガス側に100%酸素を流すと仮定し、動脈血、静脈血、ガス層の水蒸気分圧を考慮すると、酸素のdriving forceは約650 mmHg、二酸化炭素のdriving forceは約40 mmHgとなり、その比はおおよそ15対1となる。酸素の場合はほぼ無

Fig. 1 Boundary film resistance model showing the distribution of concentration on either side of a membrane

視できるが、二酸化炭素の場合は、ガス交換によるガス相の二酸化炭素分圧の上昇による **driving force** の変化を無視できない。血液ガス分圧・**driving force** の制御の方法は、酸素の場合は酸素-空気ブレンダーによる流通ガスの酸素分圧を制御、二酸化炭素の場合は流通ガスの流量を制御している。

3.4. 開心術以外での人工肺

開心術以外での臨床使用を紹介するが、使用数量は開心術に比べて少ない。開心術は心臓を停止させることが目的の1つなので、人工肺は100%患者を補助するのに対し、以下にあげるものは部分補助である場合が多く、患者の状態により人工肺は異なる状態の血液を処理しなければならない。また患者状態の改善により、補助量が低下(例えば50%→30%)するので、抗血栓性などの対処も求められる。

3.4.1. ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)

膜型人工肺による酸素付加であるが、近年は長期の循環補助を意味するのが一般的になっている。ECMOは開心術後のECMO、新生児ECMO、呼吸補助的なECMOなどに分類できる。新生児ECMOは適応症例が決まりつつあり、長

Fig. 2 Silicone membrane

期呼吸補助が今後の課題である。

3.4.2. PCPS(percutaneous cardio-pulmonary support)

経皮的な心肺補助装置で、人工肺、血液ポンプ、血液回路などがキット化されており、緊急性と簡便性に主眼をおいている。送血、脱血を経皮的に行う。

4. 人工肺のガス交換過程

4.1. 境膜抵抗

人工肺のガス交換能を論ずるときには境膜抵抗の議論を避けることはできない。Fig. 1に境膜抵抗と濃度分布の一般的な説明図を示す。人工肺における物質移動抵抗は具体的にはガス相の境膜抵抗、ガス交換膜の抵抗、血液相の境膜抵抗である。体外循環時の人工肺は入口血液条件(静脈血条件: Table 2参照)と出口血液条件(動脈血条件: Table 2参照)および血液流量条件(0.5~7L/min)とガス流量条件(0.5~10 l/min)等の影響を受ける。

4.1.1. ガス相の境膜抵抗

上記の体外循環時の各条件下では、ガス相の境膜抵抗は他の抵抗に比較して十分に小さいので、無視可能である。

Table. 3 Permeability of silicone membrane

gas	permeability ($\frac{\text{cm}^3 \cdot \text{cm}}{\text{sec} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{cmHg}} \times 10^{-9}$)
N ₂	28
CO	34
He	35
O ₂	60
NO	60
H ₂	65
CO ₂	325
NO ₂	1500
H ₂ O	3600

4.1.2. シリコン膜(均質膜)の膜抵抗(Fig. 2)

Table 3 にシリコン膜の各種ガスの透過係数を示す。二酸化炭素の透過能は酸素の約5倍であるが、前述のように driving force が約1/15なので、体外循環時の条件下では二酸化炭素の処理量がネックになる。シリコン膜の膜厚を通常使用されている 100 μm の場合を例にとると、二酸化炭素のガス交換能に関しては、血液層の境膜抵抗を含まない膜抵抗だけで、膜面積 1 m² 当たりの血液最大処理量は約 1.5 l/min である⁷⁾。同条件下での酸素のガス交換能に関しては、膜抵抗だけの血液最大処理量は膜面積 1 m² 当たり約 5.5 l/min である。

これはシリコン膜のガス透過率が低いことに起因するが、膜抵抗は膜厚に比例することから、薄膜化でガス交換能が向上する。しかしながらシリコンそのものの強度が小さいことから、製膜可能な膜厚では血液相の境膜抵抗より小さい膜抵抗は得られない。

4.1.3. 多孔質膜の膜抵抗 (Fig. 3)

多孔質膜の膜抵抗はシリコン膜の抵抗と比較して4桁以上小さい。膜抵抗だけから計算すると、成人用の人工肺の膜面積は 10 cm² もあれば十分となる。多孔質膜は過剰ともいえるガス透過性を有しており、膜抵抗は血液相の境膜抵抗に比較して十分に小さいといえるので、ガス相の境膜抵抗と同様に無視可能である。

4.1.4. 血液相の境膜抵抗

体外循環時の人工肺の血液流量条件では、血液

Fig. 3 Porous membrane

相のおおよその(正確に算出することは困難であるが)レイノルズ数を算出すると、層流領域であることがわかる。酸素加の場合、血液中の半分以上を占める水(血漿)の中をまずガスが拡散する。次にそのガスとヘモグロビン(赤血球中)が反応する(二酸化炭素除去の場合は逆になる)。血液相の境膜抵抗を小さくするには、血液の水とヘモグロビンをガス交換膜の近傍で十分に攪拌することである。

5. 理想の人工肺用膜へのアプローチ

現時点で製品化可能な理想的な膜について述べる。開心術使用に適した低コストと長期呼吸補助の可能な膜であり、最終的には携帯型人工肺、植え込み型人工肺に使用可能な膜まで見すえたい。

5.1. シリコン膜と多孔質膜の長所と短所

シリコン膜は長期使用しても液体の水が透過することがないので、ガス側へ血漿がリーク(plasma leak)することがない。これがシリコン膜の大きな長所である。短所は、強度が低いために、ガス透過係数を十分な値にできるほどの、例えば約 0.1 μm の薄膜を作ることができない。また開心術に適した低コストではない。

多孔質膜の短所は長期使用ができないことである。細孔が血液に触れている時間が長くなるにつ

Fig. 4 Two layer membrane

れて、次第に多孔質膜の疎水性が失われて親水性になり、細孔内に血漿が侵入しはじめる。この時点でガス交換能が低下しはじめ、やがては血漿がガス側にリークする。長所はガス透過係数、強度が大きく、低コストなことである。

5.2. 複合膜の検討

シリコン膜と多孔質膜の長所を生かし、短所をなくす膜として、複合膜は以前から提案されていた。しかしながらそれはアイデアの段階であり、そのような複合膜を使用した実際の人工肺は作られていなかった。その理由の1つに、シリコン薄膜の被覆（以下コート）の困難さがあった。薄膜コート技術としてシリコンコート厚約 $0.01\mu\text{m}$ が実現できていなかった。このほどプラズマ処理で多孔質中空糸膜の外面にシリコンの薄膜コートに成功した。この成功により理想の膜に近づいた。コスト面は試算によると、多孔質膜よりは当然高くなるが、その長所はコストアップを差し引いても十分採算がとれる。

5.3. 抗血栓性・血液適合性

血液は触れたものを異物と認識すると、血栓形成などの反応が起こる。抗血栓性・血液適合性の膜とは、血液に異物と認識させないことである。素材に抗血栓性・血液適合性を持たせる方法と、生体由来の材料をコートする方法などがあるが、前者では高ガス透過係数と抗血栓性・血液適合性

の素材の開発が不可欠であるので、後者が一般的である。代表的な血液抗凝固剤であるヘパリンをコートした人工肺はすでに製品化されている。

6. シリコンコート二層膜の開発

シリコンコート中空糸 (Fig. 4) の開発経過を述べる。この膜は複合膜よりも「二層膜」と表現した方がよいので以下は二層膜と記述する。

6.1. 仕様検討

被コート素材は多孔質膜であれば可だが、一般的なポリプロピレン製の多孔質中空糸を採用した。シリコンコート厚さを検討する要素として以下を検討した。

- ①均質にコートできていること 品質管理上重要であり、SEM観察で評価する。
- ②血漿リークを起こさないこと このためにシリコンコートを行う。
- ③ガス交換性能面では薄くコートすること 二層膜の膜抵抗を多孔質膜とできるだけ同じにしたい。
- ④人工肺としての操作性がよいこと 商品として通用しないものではこまる。

以上の要素のバランスを検討した結果、シリコンコート厚さを $0.05\sim 0.1\mu\text{m}$ に決定した。この厚さに決定した根拠は、通常厚さの $100\mu\text{m}$ より3桁から4桁薄く、多孔質膜と同等のガス透過能力にするためである。

6.2. 薄膜シリコンコート技術の導入

このような薄膜のシリコンコート技術の1例として、中空糸の表面近傍でシリコンモノマーを重合させつつ、その重合したシリコンポリマーを中空糸表面に結合させる方法がある。この方法の基本技術を米国SET社より導入した。同社のこの技術は、静脈内留置人工肺IVOXに用いられたものである。以下にその概要を示す⁸⁾。

ポリプロピレン多孔質中空糸外表面にシリコン薄膜を形成するには、高真空内でラジカル化したシリコンモノマー相の中を中空糸を連続的に

Fig. 5 Chemical structure

Fig. 7 SEM of Celgard® microporous hollow fiber membrane

通過させる。シリコンには、環状分子を構成するテトラヒドロシロキサンを用いる。このシリコンはラジカル化した状態で、ポリプロピレン表面に存在するラジカル化した部分と結合し、薄膜を形成することが確認されている。Fig. 5にポリプロピレン中空糸外表面に環状シロキサンであるテトラメチルシクロテトラシロキサン (TMCTS) が結合する様子を模式的に示す。

6.3. 薄膜シリコンコート工程

Fig. 6にシリコンコートの工程の概要を示す。中空糸はボビンに巻いた状態で真空チャンバーの中にセットし、真空状態でアノード、カソード両電極間に高電圧をかけると同時に、プラズマ化したシリコンモノマーをチャンバー内へ導入する。中空糸が電極間を通過する際に、表面で重合

Fig. 6 Hollow-fiber coating process

Fig. 8 SEM of Celgard® microporous hollow fiber membrane (after silicone coating)

が起こり、連続的に薄膜が形成する。この工程により中空糸外表面に厚さ0.01～10μmの薄膜シリコンコートを形成させることが可能である。

コート厚さに影響する主要な因子は

- ・アノード、カソード間の電位差
- ・中空糸の送り速度
- ・中空糸の張力

等である。これら直接的な因子だけでなく、間接的な因子も多数ある。

6.4. 薄膜シリコンコートの評価

6.4.1. SEM (走査型電子顕微鏡) による観察

SEMにより前述6.1の「①均質にコートできていること」を評価した。薄膜シリコンコート前、後のSEM写真をFig. 7, Fig. 8にそれぞれ示す。均質にコートされている様子がわかる。SEMによる観察はコート状態を目視で判断できるので非常に有効である。その反面、観察できる範囲が人

Fig. 9 Velocity distribution of lamellar flow in a pipe

工肺に使用する有効膜面積に比較して極端に狭く、膜全体を見ていない欠点がある。

6.4.2. 新鮮ヘパリン加牛血液を用いた評価

薄膜シリコンコート中空糸で小型モジュールを試作し、前述6.1の②～④を評価した。その結果、24時間程度では血漿リークを起こす場合があった。シリコンコート厚さ0.05～0.1 μm では6.1の「②血漿リークを起こさないこと」を満足しないことが判明した。これは細孔の全てを薄膜シリコンが被覆していないことを示唆している。現状の薄膜シリコンコート方法では膜厚をさらに厚くコートしなければならないと判断した。

6.5. シリコンコート二層膜の仕様変更

6.4の結果を検討し、シリコンコート厚さを0.2 μm 程度に厚くして再評価したところ、6.6の①～④をほぼバランスよく満足した。このシリコンコート二層膜のガス透過係数はおおよそ、コート前の多孔質膜の1桁下であり、膜厚100 μm のシリコン膜の3桁上となった。このシリコンコート二層膜は十分なガス透過性を有している。

コスト面において多孔質膜より高くなったが、開心術に十分使用可能な範囲にあり、長期呼吸補助への適応の可能性が広がった。

これまでに示した薄膜シリコンコートの厚みは直接計測した値ではなく、ガス透過係数から算出した値である。

7. 抗血栓性

代表的な血液抗凝固剤であるヘパリンをコートする技術も導入しており、薄膜シリコンコー

ト＋ヘパリンコートの人工肺を近日中に製品化する予定である。このヘパリンコート人工肺により、患者状態の向上による補助量の低下（例えば50%→30%）にも対処できる。

8. 人工肺の開発

シリコンコート二層膜を使用した人工肺の設計について述べる。ガス相の境膜抵抗とガス交換膜の抵抗が十分に小さいので、血液相の境膜抵抗が主になるが、人工肺として要求される項目を含めて述べる。

8.1. 人工肺としての要求

人工肺の基本的に要求される性能を述べる。

8.1.1. ガス移動量

体重60 kgの成人の安静時の酸素消費量は200～250 ml/min⁹⁾であり、これを供給するのが人工肺の基本機能である。

8.1.2. 血液充填量

体外循環血液回路の充填量は少ないほど患者の負担が少ないので、人工肺の充填量も少ないことが要求される。成人の開心術では、体外循環血液回路の充填液に血液を使用しない希釈体外循環法が一般的となっており、低充填量は重要である。

8.1.3. 血液側圧力損失

赤血球が破壊し、ヘモグロビンが血漿中に遊離する溶血の原因の1つとされる。

8.1.4. 血液損傷(抗血栓性・血液適合性を含む)

血液流路の材質、突起、屈曲、圧力変化、滞留、その他を考慮する必要がある。

8.1.5. ガス側圧力損失

膜のガス透過係数が大きいので、中空糸内を流れるガスの圧力損失による陽圧でガス側から血液側にバブリングする条件がある。通常の状態ではバブリングしてはならない。

8.1.6. 上記の問題点

以上の項目は互いに相反するところがある。例えばガス交換能を向上しようとして血液相の境膜抵抗を小さくすると、血液の圧力損失は増加し、攪拌効果を期待すると血液損傷が問題となる。こ

Fig. 10 Kármán vortex
 $Re = 60 \sim 5000$ $b/a = 0.2806$

Fig. 12 Cross-wind oxygeuator

Fig. 14 HPO-25 Blood side pressure drop

のような矛盾のバランスをとりながら人工肺を開発しなければならない。

8.2. 血液相の境膜抵抗の問題

人工肺に要求される項目を遵守しつつ血液境膜破壊を図る。

8.2.1. 中空糸の内部灌流と外部灌流

円管内の層流の速度分布を Fig. 9 に示す。ガス交換しにくい円管中心の速度が速い。円管である中空糸内部灌流では、血液境膜破壊に関して有効な手段は内径を小さくすることであるが、その内径を小さくすると血液の圧力損失が大きくなりすぎ、人工肺の要求仕様を満足しない。

一方、中空糸の外部灌流では血液境膜破壊の手段は多様である。

8.2.2. 配糸方法

中空糸外部の流動については「カルマン流れ」(Fig. 10 参照) が知られているが、詳細な中空糸

Fig. 11 Cross-wind bundle

Fig. 13 Sectioned view of outside blood flow membrane oxygenator

外部の流動解析は人工肺に応用できるまでには至っていない。

配糸方法は多種多様であるが

- ・血液が直進せず中空糸の間を縫うように流れる

- ・血液はガス交換膜以外には極力触れない

などの条件を満たさなければならない。

我々は十数年前からこれらの条件を満たす配糸方法として、中空糸と中空糸を交差した糸束：バンドル (bundle) を作製しており、これを「クロスワインド」と呼んでいる。以下にクロスワインドについて説明する。

8.2.3. クロスワインド

クロスワインドのバンドルの巻き方を模式的に Fig. 11 に示す。コアを回転しながら6本の中空糸を糸ガイドで往復させながら巻き取っていく。中空糸同志の摩擦力で中空糸は固定されており、固定のための補強材がないので、血液が補強材に触れることはない。

クロスワインドされた中空糸外部の血液の流れを模式的に Fig. 12 に示す。中空糸の間を血液が縫うように流れる様子を示唆している。

クロスワインドバンドルでモジュール化した人工肺を Fig. 13 に示す。バンドルは血液の出口と

Fig. 15 A new cross-wind oxygenator

入口を設けたハウジング内で両端をポリウレタンで固定されている。バンドル両端はカットされ、カット面で中空糸は開口している。ガス入口を設けたキャップでカット面を覆い、開口した中空糸からガスを流す構造になっている。

クロスワインドモジュールの血液流量と血液側圧力損失を Fig. 14 に示す。グラフがわずかではあるが下に凸になっている。内部灌流などの層流では直線になるので、クロスワインドでは完全な層流とはいえない。

8.2.4. 次期モデルのためのクロスワインドモジュールの改良

前述のクロスワインドモジュールでは、バンドルの中心部と外周部では血液流路長さが異なる欠点がある。流れが不均一と予想されるにもかかわらず、満足できるガス交換が達成されているのは、血液流路が長いためであろう。次期モデルの要求として、血液側圧力損失の低下があり、これに対処するには血液流路の短縮が有効である。前述のクロスワインドモジュールで血液流路を短縮すると、流れの不均一が大きくなり、満足できるガス交換を得られない。

そこでモジュールを改良して、血液をクロスワインドバンドルの中心から放射状にバンドルの外周部方向に流した。前述の構造に比較して、血液流路を短くしても流れは均一に成りやすい。血液の流れは基本的には中空糸と直交する十字流となる。断面を Fig. 15 に示す。8本の血液流路のあるコアを用いている。巻き取り方は前述モジュールと同様であるが、配糸状態は中空糸の間隔を狭くして、中空糸の充填密度を上げている。血液は入口からコアの8本の血液流路を通り、バンドルの

Table. 4 Comparison of old and new oxygenators

	内部灌流型 I.D.:200 μ m	クロスワインド O.D.:300 μ m	新クロスワインド O.D.:300 μ m
最大血流量	5.0 l/min	7.0 l/min	7.0 l/min
血液側圧力損失 (最大血流量時)	250 mmHg	130 mmHg	85 mmHg
有効膜面積	5.0 m ²	1.8 m ²	2.4 m ²
血液充填量	440 ml	260 ml	175 ml

中心部から放射状にバンドル外周部に流れ、バンドル外周部とハウジングの間から出口に流れる。

参考のために Table 4 に内部灌流、外部灌流のクロスワインド、新クロスワインドの主な項目の性能比較を示した。

9. 熱交換器

開心術用に熱交換器は必須である。通常、開心術は患者の体温を下げ代謝を減らして行われる。代謝を減らすのは、非生理的な体外循環をより安全に行うための手段である。熱交換器を体外循環血液回路中に入れ、水温度を変えることにより患者体温を制御する。熱交換器は人工肺の上流に一体的に結合されており、人工肺といえば熱交換器は人工肺に内蔵されるのが一般的である。

熱交換器の伝熱面の素材としてステンレス、アルミニウムの金属と、樹脂であるポリカーボネート、ポリウレタン、ポリエチレンが製品化されている。

10. おわりに

人工肺による開心術は安全に行われるのが当然の時代になった。人工肺がなければ死亡していた患者が社会復帰している。当然医学の進歩に支えられているが、技術者としてこの仕事に従事してきてこれに勝る喜びはない。

次世代の人工肺として開発すべきと思っているのは

- ・生体肺の治療の間サポートできる人工肺
- ・移植までのブリッジユース人工肺である。

生体肺は治療のためにある期間休ませることはできない。病で弱った臓器を働かせながら治療しなければならない。これでは大きな治療効果は期待できない。

不治の病の場合は移植に頼らざるを得ない。移植まで待てない緊急事態の患者に安心して使える人工肺も必要である。

携帯型、植え込み型はその次の世代の人工肺である。人工心臓のプロセスとほとんど同じである。

参考文献

- 1) T.Kolobow et al : Partial Extracorporeal Gas Exchange in Alert Newborn Lambs with a Membrane Artifical Lung Perfused via an A-V Shunt for Periods up to 96 Hours. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* **14**, 328 (1968)
- 2) A. J. Lande et al : 24 Hours Venous-Arterial Perfusion of Awake Dogs with a Simple Membrane Oxygenator. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* **15**, 181 (1969)
- 3) Benjamin F. et al : A Pulsatile Flow Oxygenator. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* **15**, 178 (1969.)
- 4) R.C.Dutton et al : Development and Evaluation of a New Hollow-Fiber Membrane Oxygenator. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* **17**, 322 (1971)
- 5) 辻隆之他：ホローファイバ人工肺の開発と臨床使用50例の経験 膜型肺 **4**, 11 (1980)
- 6) Y. Fukui et al : A Portable, Pumpless, AV Bypass ECCO₂R System, with a Hollow Fiber Membrane Lung. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* **32**, 521 (1986)
- 7) 妹尾嘉昌他：膜型肺とECMO 体外循環—その基礎と臨床—：137 (1980)
- 8) 中西 光他：環状シリコンポリマーを薄膜状にコーティングした中空糸を素材として用いた人工肺の開発 人工臓器 **25**, 329 (1996)
- 9) Clark, L. C., Jr. : Optimal Flow Rate in Perfusion. In : Extracorporeal Circulation. J. G. Allen (editor), p.150, Springfield, Ill., Thomas (1958)
(受付 2000年3月2日 掲載可 3月23日)