●特集 医療用ガス透過膜と人工肺

SS 膜中空糸および膜型人工肺 MENOX α [®]

酒 井 一 成

大日本インキ化学工業株式会社 ☎ 290-8585 千葉県市原市八幡海岸通 12

SS Hollow Fiber Membrane and Membrane Oxygenator MENOX α [®]

Kazunari Sakai

Dainippon Ink & Chemicals, INC., 12 Yawatakaigandori, Ichihara-shi, Chiba 290-8585, Japan

MENOX[®] has some excellent characteristics which are (1) small priming volume, (2) high resistance for plasma leakage. With the recent progress in cardiopulmonary treatment methods and new applications, improving the gas-exchange performances of MENOX[®] became essential. We attempted these improvements maintaining the other excellent performances of MENOX[®].

Key words : hollow fiber membrane / oxygenator / gas exchange

はじめに

ポリ (4-メチルペンテン-1) を素材とし、表面にスキン層を有する中空糸膜を SS 膜と呼んでいる。SS 膜の開発は、1980 年代にスタートし、開発当初のターゲットは、酸素富化膜の開発であった。石油危機をきっかけとし、省エネルギーが叫ばれた当時、膜によって得た酸素富化空気による燃焼効率の向上が期待されたが、現実のものとはならなかった。優れた特性を有する SS 膜の用途を探すうちに見出されたのが人工肺であった。本稿では、SS 膜を用いた人工肺 MENOX[®] の基本コンセプト、また、その発展、SS 膜の今後を概説するとともに、人工肺以外の用途開発の状況についてもトピックスを紹介したい。

1. 人工肺 MENOX[®]

人工肺 MENOX[®] は、当社が開発した中空糸膜を採用し (株) クラレが開発したものである。その後、(株) クラレより MENOX[®] に関する事業を当社が継承し、膜から人工肺までの一貫した開発・生産体制を採るようになった。

医療器材は医薬品、医療副資材とともに日々の治療活動を支える重要な役割を担っており、臨床でのニーズを充足する機能と性能とが求められている。人工肺 MENOX[®] は商品企画がなされた当時の重要な臨床課題であった“外科手術に伴う輸血の抑制”(課題 A) と“血漿リークに対する信頼性の向上”(課題 B) に応えるべく次のような開発設計がなされている。

Fig. 1 Woven mat of hollow fibers

Fig. 3 Membrane Oxygenator MENOX®

1.1. 課題A

人工肺としてこの課題に応える方向は、人工肺の血液充填量（プライミングボリューム，PV）を最小化することであり，商品設計に次の2点が盛り込まれている。

① 中空糸膜スグレ編み技術の開発導入：PVを削減するにはガス交換効率を高めることが不可欠

Fig. 2 Schematic diagram of stacked hollow fiber mat

Table. 1 MENOX®の製品ライン

シリーズ	AL2000	AL4000	AL6000	EL2000	EL4000
主用途	開心術	開心術	開心術	補助循環	補助循環
膜面積 (m ²)	0.4	0.8	1.2	0.4	0.8
PV 値 (ml)	80	160	240	50	110
最大血流量 (l/min)	2	4	6	2	4

である。このために外部灌流方式と完全クロスフロー構造を採用するとともに，効率悪化の最大の要因である血液のチャネリングを抑えるべく中空糸膜をスグレ状(Fig. 1)に編んで配列規制(Fig. 2)を行い，全ての中空糸膜間に均等に血液が流れる構造を目指し，高いガス交換効率を達成した。

② 大中小3タイプの人工肺の開発：従来は開発コストおよび生産コストを削減するため，性能に余裕のある，すなわちPVの大きな成人用人工肺のみ，または成人用と小児用の2タイプを開発し商品化するのが通常であったが，MENOX®では敢えて5種類の人工肺を開発，製品化し(Table. 1, Fig. 3)，臨床使用目的と患者の体格に合わせて最適サイズの人工肺を選択できるようにした。

1.2. 課題B

膜型人工肺に多く使用されるポリプロピレン樹

Fig. 4 SEM of SS Hollow Fiber Membrane (cross section)

脂製微多孔膜では、血液の灌流を続けるうちに親水化を起こし、血漿が微孔を透過しだすことによるリークの発生とそれに伴う急激なガス交換能の低下が避けられない。心肺機能不全患者に適用する補助循環の場合には体外循環時間が必然的に長くなることから血漿リークに対する信頼性が強く望まれる。また、比較的短時間に終了するバイパス手術等の開心術等においても同様の要望がある。

当社は、ポリ（4-メチルペンテン-1）を素材とし独自の溶融紡糸技術の適用により表層にスキン層を有し、血漿リークを効果的に抑制できる特殊ポリオレフィン膜（SS膜、Fig. 4）を開発した。MENOX[®]は世界で初めてSS膜を採用した人工肺である。

これらのことから判るように、人工肺MENOX[®]の基本コンセプトは「最小のPVの達成」と「血漿リークに対する信頼性」の2点に要約でき、これまでの多くの臨床使用実績がその効果を実証している

2. MENOX[®]の改良

2.1. 改良の背景

1990年にEL2000タイプの販売を開始して以

Fig. 5 Schematic diagram of a correlation between oxygenator performance and hollow fiber's characteristics

来、AL2000タイプ、AL4000/EL4000タイプ、AL6000タイプと品種を拡大してきたMENOX[®]は、多くの先生方の興味とご支持を得て広く使用されている。しかし、臨床医学の進歩は早く、心臓血管外科の分野でも術後の患者のより良い回復を目的に、「低体温体外循環」から末梢での酸素消費の大きな「常温体外循環」に移行し、人工肺にもより高いガス交換能が求められることとなった。

また、長期使用可能なMENOX[®]の出現は、補助循環治療の普及をもたらし、臨床家からはより高い炭酸ガス除去能が求められることとなった。

これらの要求に応ずるために、MENOX[®]の特徴を維持しつつガス交換能を向上させる改良開発が必要となった。

2.2. 改良手段

膜型人工肺のガス交換能を高める方法としては“大型化し膜面積を大きくする”ことが一般的であるが、この方法ではPVが増加しMENOX[®]の基本コンセプトに反することとなる。種々検討した結果、以下の3つの方針を採用することとした。

[方針1] 中空糸膜外径を255 μ mから225 μ mに細径化する。

[方針2] 人工肺のガス交換部に占める中空糸膜の容積率(充填率)は変更しない。

[方針3] 中空糸膜のガス透過速度の最適化

Fig. 6 Gas exchange performance of MENOX α ®

現在他社の人工肺に一般的に用いられている中空糸膜はポリプロピレンを素材とする微多孔膜 (PP 膜) であり、通常外径が $370\mu\text{m}$ 程度である。これに対して MENOX® に用いている SS 膜は外径が $255\mu\text{m}$ であり、世界的に見ても最も細い中空糸膜である。

同一構造の外部灌流型人工肺であれば中空糸膜を細くして使用する本数を増やせばガス交換能は向上し、血液側圧力損失は増大する (Fig. 5)。中空糸膜を細径化することによってガス交換能が向上する要因は、①膜面積の増大、②血液ズリ速度の増加による境膜抵抗の減少、③血液流路の細分化による攪拌効果の向上、が考えられる。今回は中空糸膜の外径を種々変えた検討を行い、その結果に基づき $225\mu\text{m}$ が最適であることを見出した。

また、中空糸膜のガス透過速度が人工肺の炭酸ガス除去性能に大きく影響を与えることを見出し、ガス透過速度を種々変えた検討を行い、血漿リークに対する信頼性を損なわない範囲内で最適化を行った。

Table. 2 AL-6000 シリーズのガス交換能

	AL6000	AL6000 α
酸素付加量 (ml/min)	270	350
炭酸ガス除去量 (ml/min)	220	290
酸素移動効率 (ml/min/m ²)	225	270
炭酸ガス移動効率 (ml/min/m ²)	180	220

Table. 3 AL シリーズの血液側圧力損失

	AL2000	AL4000	AL6000
血流量 (l/min)	2	4	6
圧力損失 (mmHg)			
MENOX®	65	65	65
MENOX α ®	70	70	70

以上の検討により、モジュール構造を全く変えることなくガス交換能を飛躍的に向上させた MENOX® を開発することに成功した¹⁾。

2.3 MENOX α ® の特性

牛血を用いて AAMI 基準に準拠して測定した MENOX α ® AL シリーズ 3 品目のガス交換能を (Fig. 6) に示した。血流量と酸素付加能、炭酸ガス除去能がほぼ直線関係にある範囲が拡大しており、この範囲内ではシリーズ 3 品目が同一直線上にある。この直線部分では出側の血液は酸素でほぼ飽和されており、血流量が増大するとある時点で動脈血中の酸素が飽和に達することができなくなり、直線から外れていくことを示している。炭酸ガスでも同様に直線部分ではほぼ完全に除去されており、血流量の増加に伴いある時点で直線から外れていく。

実際の測定値には使用する牛血の特性などの測定技術上の変動要因と製品間の性能変動があるが、従来の MENOX® と MENOX α ® のガス交換能実測値を (Table. 2) に掲げた。このケースでは AL6000 シリーズについてみると血流量 6 l/m で酸素付加量、炭酸ガス除去量ともに 1.3 倍と、細径化による高い改良効果を確認できた。

血液側の圧力損失を (Table. 3) に示す。充填率を変更しなかったため、ガス交換部を血液が流れる空隙の総量は従来の MENOX® と同一であり僅かな上昇に留まったものと考えられる。この血

Fig. 7 Degassing modules

液側圧力損失は他社肺と比べても非常に低いレベルにあり，MENOX α ®は血液に優しい肺であることが判る。

2.4. まとめ

MENOX α ®は従来のMENOX®をベースに，中空糸膜外径を255 μ mから225 μ mに細径化し，中空糸膜のガス透過速度を最適化することにより，ガス交換能の大幅な向上を達成した。

本MENOX α ®については既に国立循環器病センターでの動物実験と熊本大学での動物実験でガス交換能の向上が確認されており，また溶血性についても現行メノックスと同レベルであることが確認されている。さらに，臨床で開心術，補助循環等に広く使用され，性能向上を確認したとの研究結果が学会で報告されている。

3. SS膜中空糸の展開

人工肺用中空糸膜として優れた特性を有するSS膜中空糸であるが，他の人工肺メーカーへの提供を避けてきたため，世界で唯一MENOX®に採用されているのみである。

Fig. 8 Resistivity controlling equipment for ultra pure water

1998年に，血漿リークを抑制できる中空糸膜を用いた人工肺に関する特許²⁾を欧米で成立させたことをきっかけとして，広く世界の人工肺メーカーにSS膜中空糸の採用を呼びかけ，人工肺用中空糸のグローバルスタンダードとすべく方針を転換した。SS膜中空糸に汎用性を持たせる上での，特性上の課題であった収縮率の低減についても，新製法の開発により解決の目処がついており，今後の展開に期待している。

4. 医療用途以外への応用

気液ガス交換におけるSS膜中空糸の優れた特性は，人工肺以外にも種々の用途を生み出してきた。

4.1 液体の脱気

SS膜中空糸を用い種々の脱気膜モジュールが開発されており，以下のような用途に広く用いられている。Fig. 7に種々モジュールを示す。

- 1) ボイラー供給水の脱酸素処理による防食
- 2) 建築物の給水の脱酸素処理による赤水発生防止
- 3) 半導体製造工程に使用される超純水のppbレベルまでの脱酸素処理

4.2 ガス溶解

主に半導体製造用途において，超純水に炭酸ガス，水素ガス，窒素ガス等を所定量溶解させた機能水を製造するためにSS膜中空糸が用いられ始

めた。当社は、炭酸ガスを溶解させることにより超純水の比抵抗値をコントロールし、帯電を防止する装置を開発した。Fig. 8に装置の外観を示す。膜によるガス溶解の原理を活用することにより、シンプルな機構により比抵抗値を安定させることができ、広く用いられている。

おわりに

SS膜中空糸の開発から始まり、人工肺MENOX[®]の開発、ガス交換能の改良によるMENOX α [®]の誕生により今日に至っている。今後は、MENOX α [®]の優れた性能を保ったまま、

バブルトラップの付加等の機能性につき臨床ニーズに即した改良を行っていく。

一方、世界の人工肺メーカーにSS膜中空糸の採用をはたらき掛けることにより、人工肺の信頼性向上に貢献していきたい。

また、医療以外の用途におけるSS膜中空糸の用途開発も精力的に行っていく所存である。

文 献

- 1) 高武正義, 松田智昌, 辻浦祥司: *DIC Technical Review*, **5**, 77-84 (1999)
- 2) 大日本インキ化学工業, 特公平 7-121340, EP 0299381, USP 466481
(受付 2000年2月15日 掲載可 3月7日)