

## Perfluorocarbon-血液接触型人工肺の開発に関する研究

## Study on Perfluorocarbon-Blood contact type oxygenator

○ 横井涼 (電機大院) 宮城成宏 (電機大) 日比野麻衣 (電機大院)

幡多徳彦 (電機大フ) 福井康裕 (電機大) 舟久保昭夫 (電機大)

Ryo YOKOI, Graduate School of Tokyo Denki University

Norihiro MIYAGI, Tokyo Denki University

Mai HIBINO, Graduate School of Tokyo Denki University

Norihiro HATA, Frontier Research and Development Center Tokyo Denki University

Yasuhiro FUKUI, Tokyo Denki University

Akio FUNAKUBO, Tokyo Denki University

**Abstract:** Most of oxygenators which are used in clinical have hollow fibers to exchange O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. Thus blood compatibility still remains as one of the major problem of these oxygenators, because they are fabricated by industrial materials for example polypropylene, polyurethane and polycarbonate. And Hemocompatibility remains the other problem with an artificial implantable lung aimed at bridge use prior to lung transplantation. To improve this problem, it is necessary to fabrication of the new artificial oxygenator gas exchange method instead of membrane oxygenator with hollow fibers. In this study, we suggested an aqueous two-phase oxygenator (ATP-OX) system comprised of perfluorocarbon (PFC) and the blood drops. This system is exchanged gas by the characteristic of the gas partial pressure difference between PFC and blood, the difference in specific gravity. We investigated the gas exchange performance and the hemolysis rate of ATP-OX system by in vitro experiments.

**Key Words:** Perfluorocarbon (PFC), oxygenator, Artificial lung, Micro bubble.

## 1. 緒言

重症呼吸不全に対する最終的な治療として臓器移植が挙げられる。1997年に臓器移植法が施行されてから国内でも年間数十例ほどの移植手術が行われているが、慢性的なドナー不足により移植待機患者数の増加や、待機期間の長期化などの問題点が挙げられる。そこで、臓器移植に代替する新たな治療法として Bridge to Transplantation を目指した長期使用型人工臓器の研究開発が行われている。

現在、重症呼吸不全の治療で使用されている人工肺の90%以上は中空糸膜を用いた膜型人工肺である。この膜型人工肺が使用され始めてから40年近い歳月が経過しているが、膜型人工肺の形状設計は既に限界に達しており、有効膜面積は成人用で2.0 m<sup>2</sup>程度となっている。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も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、血液充填量やガス移動量が異なる程度となっている<sup>(1-4)</sup>。製造面では、中空糸膜の封止行程により円筒型や箱型等に仕様が制限されるため、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。また、臨床において長時間の循環を行うと、血液相から水分が蒸気として失われ血漿リークが起こり、人工肺の性能低下が引き起こされる。一方、シリコンのガス透過性を利用した膜型人工肺では、多孔質膜のように微細孔が存在しないため、長時間の臨床使用が可能である。しかし、シリコン膜はガス交換性能が低いため、十分なガス交換を行うには膨大な膜面積を必要とする。そのため、血液がシリコン膜を通過した際の圧力損失や血液のよどみ、複雑な流れパターンなどの物理的要因が付加されることによって血液が損傷されるという問題が未だ改善されていない。以上より、新たな人工肺のブレイクスルーとして中空糸膜に依存しない新たなガス交換システムを検討する必要がある。

## 2. 目的

本研究は、膜型人工肺の問題点である長時間の臨床使用、および圧力損失による血液へのダメージを排除するため、新たな人工肺(aqueous two-phase oxygenator : ATP-OX)を考案した。ATP-OXは中空糸膜を使用せず、化学的に血液と不活性で、高比重、高ガス溶解度の特性を有した有機溶媒であるPerfluorocarbon(PFC)と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。この人工肺の基礎実験として、人工肺の溶血性能、ガス交換能の測定を行ったので報告する。

## 3. 方法

## 3-1 PFC-血液接触型人工肺の概要

Fig.1にPFC-血液接触型人工肺システムを示した。本システムは、PFCと血液間のガス分圧差とPFC-血液接触界面、比重の違いによる浮力の3点の特性を利用した仕組みとなっている。血液は、PFCとの接触表面積の増加に比例してガス交換能も向上する。そのため、近年、海底水質浄化に利用されているマイクロバブルを応用し、本人工肺を開発した。

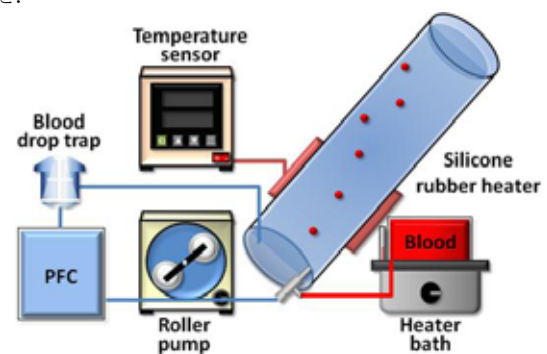


Fig. 1 Diagram of ATP-OX.

Hematocrit value	[%]	36.0±1.0
Blood temperature	[degree]	31.0±1.0
PaO <sub>2</sub>	[mmHg]	35.0±5.0
PaCO <sub>2</sub>	[mmHg]	45.0±5.0

PFC temperature	[degree]	37.0±1.0
PpO <sub>2</sub>	[mmHg]	> 749.0
PpCO <sub>2</sub>	[mmHg]	< 5.0

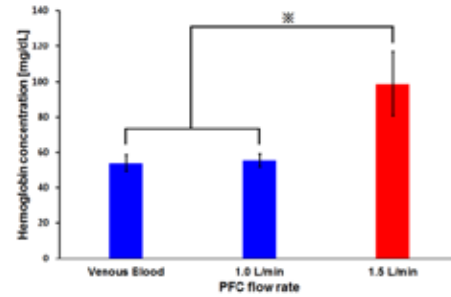


Fig. 2 Relationship between hemoglobin concentrations and PFC flow rates. (P<0.01)

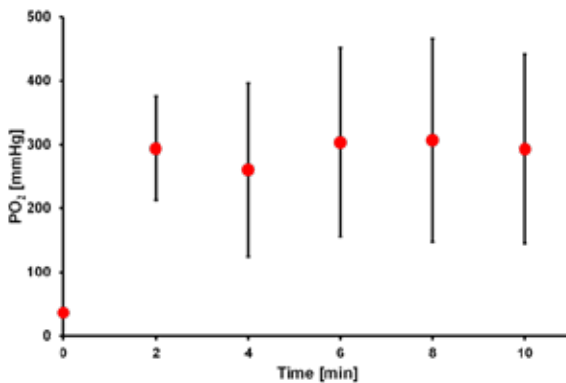


Fig. 3 Measurements of PaO<sub>2</sub>.

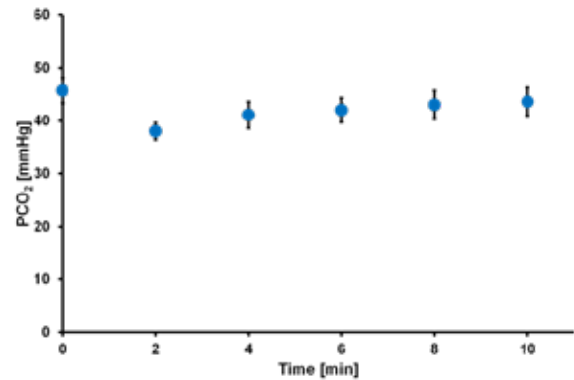


Fig. 4 Measurements of PaCO<sub>2</sub>.

### 3-2 in-vitro 実験

今回用いたアスピレータは、接線軸流から流れる PFC が内部で 4 つ螺旋渦室出口により流速が上昇しながら旋回流となって出力される。接線軸流から PFC を流入させると管内の細くなった部分で流速が著しく増加するため、ベンチュリ効果によって管内の圧力が低下する。この減圧になった PFC 流に周囲の血液が流入することによって吸引口が減圧となり、血液部位はポンプで流出する仕組みになっている。本実験では、人工肺に流入させる PFC 流量を 1.0 L/min, 1.5 L/min と設定し、10 分間、2 分間隔で血液および PFC の酸素、二酸化炭素分圧を測定した。また、実験開始 5 分後の血液中における溶血性能について評価を行った。溶血性能評価は、検査液(wako ヘモグロビン B テストワコー)および分光光度計(HITACHI U-1500)を使用し、式(1)を用いて測定した。

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

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。式(1)を用いて得られた血漿遊離ヘモグロビン量を多重比較検定である Tukey-Kramer 法を用いて統計を行った。今回使用した標準静脈血条件, PFC 条件についてそれぞれ Table1, Table2 に示した。

### 4. 結果

本実験における溶血性能の結果を Fig.2, 人工肺の酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の結果を Fig.3, 二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)の結果を Fig.4 に示した。

本実験により、PFC を 1.0 L/min の流速で流入した場合、ベンチュリ効果によって流れ込む軸流方向の血液流量は 185 mL/min であった。また、PFC を 1.5 L/min の流速で流した場合における血液流量は 410 mL/min であった。また、溶血性能は、標準静脈血の血漿遊離ヘモグロビン数が 54.0 mg/dL であったのに対し PFC 流量 1.0 L/min および 1.5 L/min の血漿遊離ヘモグロビン数は 55.5 mg/dL, 98.7 mg/dL であり、その差はそれぞれ 1.5 mg/dL, 44.7 mg/dL であった。これらを統計処理した結果、PFC 流量 1.5 L/min の際において、有意差が確認され、血液へのダメージが顕著に与えられたことが確認された。そして、ガス交換性能は、PFC 流量 1.0 L/min の場合、PaO<sub>2</sub> が約 300 mmHg, PaCO<sub>2</sub> が約 40 mmHg であったことが確認された。

### 5. 考察

これまでに作製した PFC-血液接触型人工肺では、最大流量 80 mL/min であったため、目標値である新生児の体内総血液流量の 600 mL/min を達成することが困難であった。新たに作製した ATP-OX は、PFC 流量 1.0 L/min の場合、血液射出流量が 185 mL/min, PFC 流量 1.5 L/min の場合、血液射出流量が 410 mL/min と、従来の PFC-血液接触型人工肺の最大流量を大きく上回る結果を得られた。しかし、未だ十分な血液流量を得ることが出来なかった。そこで、アスピレータによる血液流量を算出した。

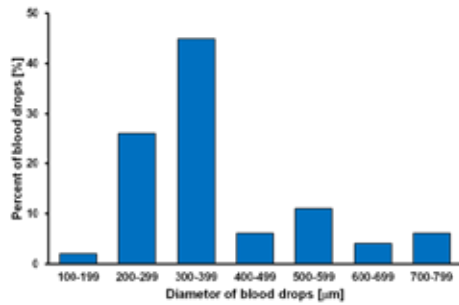


Fig. 4 Relationships between Percent of blood drops and diameter of blood drops.

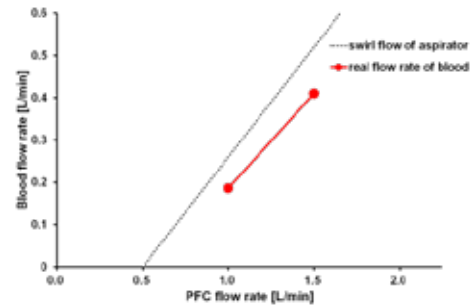


Fig. 5 Relationships between PFC flow rate and blood flow rate.

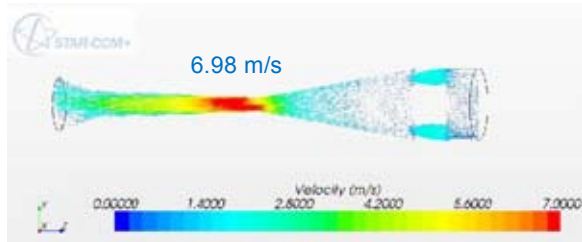


Fig. 6 Result of fluid analysis inside aspirator. (velocity)

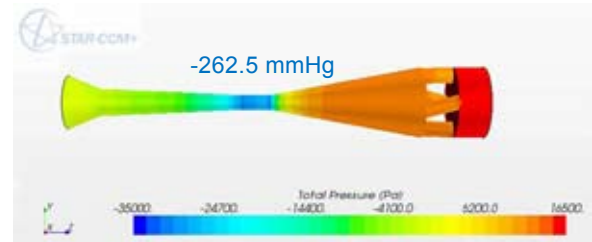


Fig. 7 Result of fluid analysis inside aspirator. (pressure)

アスピレータにはスワール数が設けられており、スワール数が2以上になった場合、渦崩壊が生じ、射出される物体がマイクロサイズ化されることが確認されている。スワール数を導き出す公式を(2)に示した。

$$S_w = \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{\rho_s}{\rho_t}\right) \cdot \left(\frac{Q_s}{Q_t}\right)\right) \left(1 + \frac{Q_s}{Q_t}\right)} \cdot \frac{A_e \cdot r_o}{A_t \cdot r_e} \quad (2)$$

ここで、 $S_w$ : スワール数、 $\rho_s$ : 血液密度、 $\rho_t$ : PFC 密度、 $Q_s$ : 血液流量、 $Q_t$ : PFC 流量、 $A_e$ : 渦室出口面積、 $A_t$ : PFC 流入口面積、 $r_o$ : PFC 流入口中心と渦室中心間の距離、 $r_e$ : 渦室流出半径である<sup>5)</sup>。式(2)より算出した血液流量と実験結果の血液流量について Fig.4 に示す。Fig.4 および Fig.5 より、射出された血液はマイクロサイズのバブルになっていたことが示唆された。また、算出した血液流量は、PFC 流量 1.0 L/min 時に 0.260 L/min、PFC 流量 1.5 L/min 時に 0.520 L/min であった。しかし、実測値は PFC 流量 1.0 L/min 時に血液流量 0.185 mL/min、PFC 流量が 1.5 L/min 時に血液流量 0.410 mL/min であった。以上の計測値と実測値の差は、ATP-OX 内に充填された PFC および血液流入部のチューブが内部抵抗となり、算出したスワール数よりも低い血液流量になったと示唆された。また、ATP-OX の溶血性能は、1.0 L/min の場合、血漿遊離ヘモグロビン数が標準静脈血と比べ 1.5 mg/dL と血液にダメージが確認されなかったが、1.5 L/min の場合、血漿遊離ヘモグロビン数は標準静脈血と比べ 44.7 mg/dL であり、血液へのダメージが顕著に与えられたことが確認された。これは、Fig.6 および Fig.7 の流体解析結果より分かるように、PFC 流量の剪断速度による血液へのダメージが高いこと、これと同時にアスピレータのベンチュリ効果により血液に陰圧が掛かったため溶血が生じたと示唆された。そして、ATP-OX のガス交換能は、PFC 流量 1.0 L/min の場合、 $\text{PaO}_2$  が約 300 mmHg、 $\text{PaCO}_2$  が約 40 mmHg であり、十分にガス交換を行うことが可能であった。これは、血液をアスピレータによりマイクロサイズ化させたことで、単位血液量において PFC と接触する面積が増加し、ガス拡散速度の遅い PFC においても効率良くガス交換を行うことが可能であると示唆された。

## 6. 結語

本研究では、中空糸膜を用いずにガス交換を行う新たな人工肺を開発することを目的とし ATP-OX を開発した。この人工肺は、酸素化した PFC 内に直接血液を射出することで、異なる 2 種類の液-液接触界面を介してガス交換を行う。更に、血液をマイクロサイズ化し、PFC 接触面積を増加させることで従来の人工肺と遜色なくガス交換を行うことが確認された。このシステムは中空糸膜を必要とせず、溶血を防ぐ新たな手法として可能性が示唆された。今後は、より効率良くガス交換を行うシステムの構築のため、ガス移動時間とガス移動量の相互作用に関してより詳細な条件を設け、且つ血液流量の向上を目指し検討を行う。

## 謝辞

本研究は、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)の研究費により行われた。

## 参考文献

- (1) Funakubo A, Higami T, Sakuma I, et al, Development of a membrane oxygenator for ECMO using a novel fine silicone hollow fiber., ASAIO Journal, 42, 5, pp.837-40, 1996.
- (2) Taga I, Funakubo A, Fukui Y, Design and development of an artificial implantable lung using multiobjective genetic algorithm: evaluation of gas exchange performance., ASAIO Journal, 51, 1, pp.92-102, 2005.
- (3) Funakubo A, Handa N, Yasuda T, Fukui Y, et al , The relation between physical factors and hemolysis. LS vol10, pp.12-15.
- (4) Yasuda T, Funakubo A, et al, An Investigation of Blood Flow Behavior and Hemolysis in Artificial Organs., ASAIO Journal, 46, 5, pp.527-31, 2000.
- (5) 佐藤要, 旋回式気泡発生装置の特性, 日本機械学会, pp.557-58, 2010.