

マウス・ラット用人工肺の開発

Development of an oxygenator for mouse and rat

○ 横井涼(富士システムズ) 佐藤耕司郎(富士システムズ) 斉藤小百合(富士システムズ)

川口章(東海大) 本間章彦(電機大) 福井康裕(電機大)

Ryo YOKOI, Fuji Systems Corporation
 Koshiro SATO, Fuji Systems Corporation
 Sayuri SAITO, Fuji Systems Corporation
 Akira T KAWAGUCHI, Tokai University
 Akihiko HOMMA, Tokyo Denki University
 Yasuhiro FUKUI, Tokyo Denki University

Abstract: Oxygenators are needed for not only treatment but also fundamental research. The research uses small animals such as mouse and rat. However, not much is available on development of the oxygenator for mouse and rat. In this study, we have developed an oxygenator for mouse and rat. The oxygenator consists of fine silicone hollow fibers inserted in the acrylic housing. The hollow fibers have an inside diameter of 300 μm and an outside diameter of 400 μm . The housing is a cylindrical case, 100 mm long and 22 mm in inside diameter. Gas transfer performance of the developed oxygenator was evaluated by *in-vitro* experiments. Comparing the AAMI standards of oxygenator gas transfer rate, O_2 transfer rate is a little lower, and CO_2 transfer rate is a little higher. The pressure drop was 28 mmHg at 15 ml/min. The oxygenator has a possible use as an oxygenator for mouse and rat.

Key Words: Oxygenator, Silicone Hollow Fiber, mouse, rat, Perfluorocarbon

1. 緒言

人工肺は、冠動脈バイパス術、弁置換術、弁形成術等の心臓血管外科手術において、ガス交換機能を一時的に代行するため使用される。また、開心術後の体外循環離脱症例や心肺停止症例に対する経皮的な心肺補助(Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS)や、インフルエンザ等により呼吸器だけでは救命が困難である重度の急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS)に対する呼吸補助(Extra-corporeal Membrane Oxygenation: ECMO)として使用される⁽¹⁾。更に、実験動物を使用した神経学的な評価や動物個体を対象とした生理学的・心肺機能評価などの前臨床試験において、人工肺の需要が高まっている。これら試験では、これまで、イヌやウサギなどの比較的大きな実験動物が使用されていたが、近年では、小型で系統化されおり比較的安価であるマウスやラットが多く使用されるようになってきた。特に、脳保護法では、定量的な判定法が、一部のマウスやラットにしかなく、これを評価するためには、マウス・ラットに適した小型の人工肺および体外循環回路が必要となる⁽²⁾⁽⁴⁾。しかし、マウス・ラットの体重は18 g-40 gと非常に小さく、循環血液量は1.3 ml-2.9 mlと微量である。そのため、評価に用いる人工肺および体外循環回路の血液充填量は低く抑える必要があるため、開発が十分に進んでいない⁽⁴⁾⁽⁵⁾。そこで、本研究では、マウス

およびラットなどの小型実験動物に適応する低血液充填量の小型人工肺を開発することを目的とした。開発した人工肺は、血液充填量を低減させるため、内部灌流型人工肺とした。また、中空糸には均質膜であるシリコン中空糸を使用したため、血漿漏出を防止することができ、長期の機能評価に対応できると考えられる。開発した人工肺の基礎実験として、牛血液を使用した人工肺のガス交換能および圧力損失について測定を行ったので報告する。

2. 方法

2-1 マウス・ラット用人工肺の構造

Fig.1にマウス・ラット用人工肺の全体図を示した。また、Table 1にマウス・ラット用人工肺の仕様を示した。

本人工肺は、小型実験動物であるマウス・ラットを対象とするため、低血液充填量であることが要求される。そのため、本人工肺は、中空糸内部に血液が流れ、その外部に酸素が流れてガス交換を行う内部灌流型人工肺とした。しかし、一般的に使用されている多孔質膜中空糸を用いると、孔を通じて血漿がガス側へ漏出する恐れがあるため、本人工肺には均質膜であるシリコン中空糸を用いた。このシリコン中空糸を480本集束し、内径22 mm、長さ75 mmの亚克力製円筒ハウジング内に充填し、シリコンゴムでポッティングすることにより人工肺を作製した。



Fig. 1 Photograph of oxygenator

Table 1 Specification of mini-oxygenator

Number of fibers	480	[fiber]
Fiber OD / ID	400 / 300	[μm]
Bundle diameter	8.90	[mm]
Bundle length	85.00	[mm]
Surface area	0.04	[m^2]
Volume density	15.90	[%]
Priming volume	4.00	[ml]

OD, outside diameter; ID, inside diameter

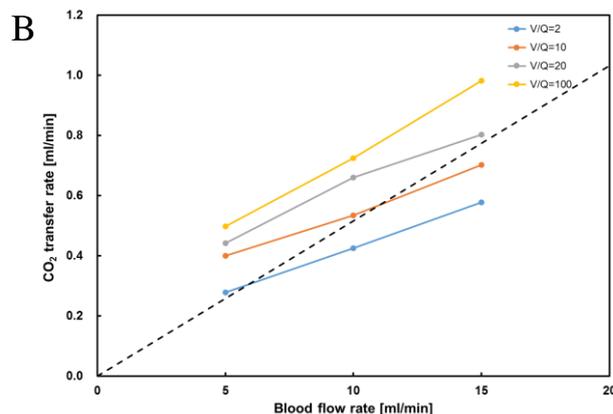
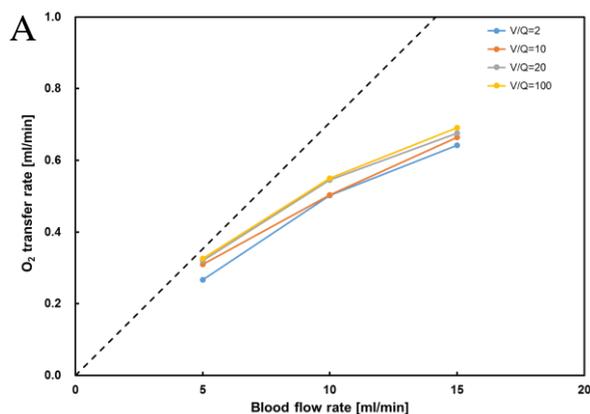


Fig. 2 Gas exchange performance evaluation of the oxygenator
A) Relationship between O₂ transfer rate and blood flow rate
B) Relationship between CO₂ transfer rate and blood flow rate

A) Relationship between O₂ transfer rate and blood flow rate
Dotted line is AAMI standards of gas transfer rates and blood flow

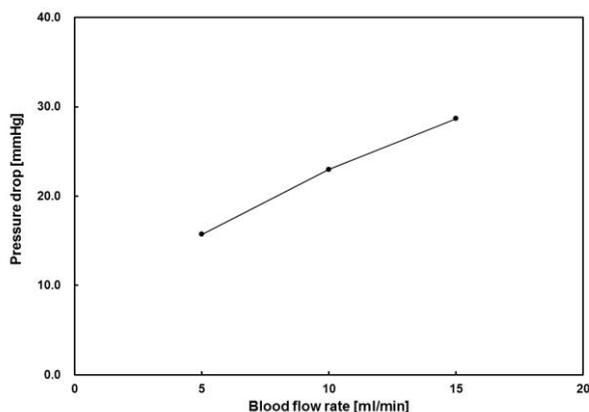


Fig.3 Pressure drop of the oxygenator

2-2 *in-vitro* 実験

本人工肺のガス交換能および圧力損失について牛血液を用いた *in-vitro* 実験を行った。

評価実験回路は、人工肺、ローラーポンプ(EYELA RP-2100)、血液リザーバで構成されている。本人工肺のガス交換能の評価では、標準静脈血状態($PvO_2: 35 \pm 5$ mmHg, $PvCO_2: 45 \pm 5$ mmHg)に合わせた牛血液を使用し、血液ガス分析装置(SIEMENS Rapidlab348)にて $V/Q=2, 10, 20, 100$ 、血液流量 $Q=5, 10, 15$ ml、一回通過後における血液の PaO_2 および $PaCO_2$ を測定した。

また、各血液流量における圧力損失は、ポリグラフ(日本光電 RM-6000)を使用して測定した。

3. 結果

Fig.2Aに開発した小型人工肺、一回通過後における酸素移動量を示した。また、Fig.2Bに開発した小型人工肺、一回通過後における二酸化炭素移動量を示した。Fig.3に開発した小型人工肺の圧力損失を示した。

本人工肺の酸素移動量は、血液流量が 5 ml/min の場合、約 0.31 ml/min、血液流量が 10 ml/min の場合、約 0.53 ml/min、血液流量が 15 ml/min の場合、約 0.67 ml/min となり、各 V/Q において大きな差は見られなかった。しかし、人工肺の基準(The American Association of Medical Instrumentation: AAMI)と比較すると、各血液流量の酸素移動量は下回っており、十分な機能が得られなかったことが確認された。

本人工肺の二酸化炭素移動量は、 V/Q の条件が大きくなるにつれて高くなる傾向が見られた。また、 $V/Q=20, 100$ では、AAMI 基準を達成することが出来たが、 $V/Q=2, 10$

では AAMI 基準を達成することが出来なかった。

本人工肺の圧力損失は、血液流量が 5 ml/min の場合、15.7 mmHg、血液流量が 10 ml/min の場合、22.9 mmHg、血液流量が 15 ml/min の場合、28.7 mmHg となった。

4. 結言

本研究では、マウスおよびラットなどの小型実験動物に適応する、低血液充填量の小型人工肺を開発し、牛血液を用いた *in-vitro* 実験を行った。

開発した人工肺のガス交換性能は、人工肺の AAMI 基準と比較し、酸素移動量および二酸化炭素移動量の $V/Q=2, 10$ の条件では、下回り十分な性能を得ることができなかった。これは、シリコンのガス透過性を利用してガス交換を行っているため、酸素と血液が直接接触しガス交換を行う多孔質膜中空糸と比べ、性能が落ち込んだことが示唆された。今後は、人工肺の血液充填量の低減および中空糸への血液流れの最適化するため、人工肺ハウジング形状を検討する。また、ガス交換能を向上させるため、中空糸の膜厚および本数の策定を行っていく。

参考文献

- (1) Gao C, Stammers AH, Ahlgren RL, Ellis TA, Holcomb HB, Nutter BT, Schmer RG, Hock L, The effects of preprimed oxygenators on gas transfer efficiency, The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology, vol. 35, no. 2, pp. 121-126, 2003.
- (2) F Burn, S Ciocan, NM Carmona, M Berner, J Sourdon, TP Carrel, HT Tevaeai Stahel, SL Longnus, Oxygen-transfer performance of a newly designed, very low-volume membrane oxygenator, Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, vol. 20, no. 6, pp. 694-700, 2015.
- (3) Kawaguchi AT, Yamano M, Naritomi H, Ishibashi-Ueda H, Yamatodani A, Koide S, Neurological function after deep hypothermic circulatory arrest in the rat, Circulation, 98, II385-389, discussion II390, 1998.
- (4) 佐藤耕司郎, 片山正徳, 安藤尚克, 川口要, 川口章, マウス・ラット用人工心肺システムの開発, 膜型肺, 第33号, pp. 25-28, 2010.
- (5) F Liu, YK Song, D Liu, Hydrodynamic-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA, Gene Therapy, vol. 6, no. 7, pp.1258-1266, 1999.