

平成11年度
厚生科学研究費補助金
高度先端医療研究事業

総括・分担研究報告書

研究課題名：次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究
(H10-治療-009)

主任研究者：高野 久輝（国立循環器病センター研究所）

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究 —平成11年度研究事業の総括—

主任研究者・高野久輝

国立循環器病センター研究所副所長

次世代型心肺補助システムの開発に関して、充填滅菌保存の可能性、ヘパリンコーティング処理法の効果と安定性、細径化中空糸膜の有用性、三次試作装置の基本性能、および静動脈バイパス施行時の循環動態への影響について検討し、十分な成果を上げることができた。

高野久輝・国立循環器病センター研究所副所長
笹子佳門・国立循環器病センター心臓血管外科医長
妙中義之・国立循環器病センター研究所人工臓器部部長
中谷武嗣・国立循環器病センター研究所生体工学部室長
巽 英介・国立循環器病センター研究所人工臓器部室長
酒井一成・大日本インキ化学工業(株)新事業推進本部SS
膜技術製造部課長

A. 研究目的

本研究の目的は、容易かつ迅速に適用可能で長期間安全に使用できる次世代型的心肺補助装置の開発を行うことである。

B. 研究方法

ガス交換膜に関しては、小型化・高性能化を可能とするために同じ膜構造を維持しながら径を従来型より小さくした細径化中空糸膜を開発し、試験人工肺を用いて急性動物実験でその有用性を検討した(中谷)。事前充填保存方法の確立に関しては、1~3ヶ月の充填滅菌保存後の人工肺の充填液の安全性・無毒性および人工肺膜素材の性変化について検討した。(巽)。抗血栓性処理方法の最適化に関しては、より安全で有効性の高いヘパリン化処理技術を開発・評価した。(酒井)。システムの試作と評価については、とくに血液流れの均等化による性能向上を目指して遠心ポンプ流出路の抜本的改革を行った三次試作モデルを試作し(妙中)、模擬循環回路および急性動物実験による評価を行った。(高野)。臨床応用を想定した検討では、引き続き静動脈バイパス中に生じる肺動脈血流の減少が循環動態に与える影響についてより詳細な検討を進めた(笹子)。

C. 研究結果

血流量の変化に対するガス交換能の変化は、従来型人工肺では血流量の増加に伴って顕著な低下

傾向を示したのに対して、細径型人工肺では血流量の増加に伴う低下の抑制効果が観察された。熱交換効率は細径型人工肺では若干の低下を示したが、圧力損失については従来型と同様の値であった。システムの充填滅菌保存に関しては、溶存成分分析では γ 線によるポリオレフィン分解産物を認めたが何れも生体への影響のない極微量レベルであり、また膜素材も十分な物性を維持していた。ヘパリンコーティングに関しては、酸化処理剤を過マンガン酸処理から酸素プラズマ処理へと、また還元処理剤をシアノ水素化ホウ素ナトリウムから水素化ホウ素ナトリウムへと変更したが、固定ヘパリン量はほとんど同じで、安全性の面で大幅な改善を得ることができた。三次試作装置では、二次試作装置とほぼ同じ外寸ながらガス交換膜面積の増加(1.2→1.48m²)と充填液量の削減(200→165ml)が得られた。5,000rpmでの締め切り揚程は784mmHgで、300mmHgの揚程では約8L/minの駆出が得られ、ガス交換性能も酸素添加能は5L/minで340ml/min、炭酸ガス排出能は同じ流量で204L/minと二次試作装置の約2倍にまで向上した。静動脈バイパス中に生じる肺動脈血流の減少が循環動態に与える影響に関しては、mAoPの低下にはプロスタグランジンが中心的役割を演じており、カテコラミンは低血圧を改善するために2次反動的に分泌されることが明らかとなった。

D. 結論

臨床的要求に答え得る次世代型心肺補助システムの開発に関して継続的に研究を遂行し、十分な成果を上げることができた。今後の研究は、上記要素技術を統合した試作装置で評価・改良を進めることにより、本システムの臨床応用・製品化を達成することである。

次世代型人工心肺補助システムの開発に関する重点的研究
—三次試作装置の動物実験による性能評価—

分担研究者 高野久輝

国立循環器病センター研究所副所長

開発を行っている次世代型人工心肺補助システムの三次試作装置の酸素添加能，炭酸ガス除去能，ポンプ特性および圧力損失を成山羊を用いた動物実験にて評価した。ポンプ特性については，回転数 4000 rpm で揚程 300 mmHg に対し約 8 L/min の血流量が得られた。ガス交換性能については，血流量 5 L/min で 340 mL/min の酸素移動量および 204 mL/min の炭酸ガス移動量を示し，一次試作装置の 1.9 倍のガス交換性能が得られた。

A. 研究目的

本研究の目的は，次世代型人工心肺補助システムの一体化された人工肺-ポンプ間にディフューザタイプの流路を設けることで人工肺内の血流の均等化を図るとともに，細径化中空糸膜を採用した三次試作装置の性能評価を行うこととした。

1. 酸素添加能 酸素移動量は，血流量の増加に伴い増加し，血流量 5 L/min で 340 mL/min であった。(図 1)
2. 炭酸ガス除去能 炭酸ガス移動量は，血流量の増加に伴い増加するとともに，ガス血液流量比(V/Q)の増加に伴い段階的に増加し，血流量 5 L/min で 204 mL/min であった。(図 2)

B. 研究方法

1. in vivo 実験 成山羊を用いた急性動物実験にて体外循環を施行し，三次試作装置の酸素添加能，炭酸ガス除去能を評価した。
2. in vitro 実験 体外循環後の新鮮山羊血液を用いて，三次試作装置のポンプ特性，圧力損失を評価した。

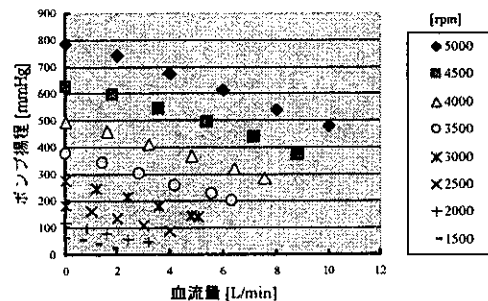


図 3 三次試作装置のポンプ特性

C. 研究結果

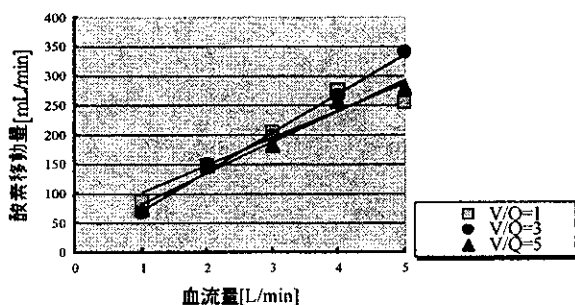


図 1 三次試作装置の酸素添加能

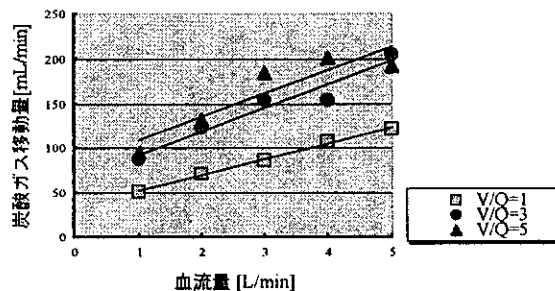


図 2 三次試作装置の炭酸ガス除去能

3. ポンプ特性 ポンプ駆出血流量は，インペラの回転数の増加に伴い段階的に増加し，また揚程の減少に伴って増加した。回転数 5000 rpm における締め切り揚程は 784 mmHg であり，300 mmHg 前後の揚程の場合には約 8 L/min の駆出量が得られた。(図 3)
4. 圧力損失 血流量 1, 2, 3, 4, 5 L/min に対して，9, 30, 59, 96, 142 mmHg であった。

D. 考案および結論

一次試作装置の酸素添加能および炭酸ガス除去能が血流量 5 L/min でそれぞれ 180 mL/min および 110 mL/min であったのに対し，三次試作装置は，ディフューザタイプの流路および細径化中空糸膜を採用したことにより，一次試作装置の約 1.9 倍のガス交換性能を示すことが確認された。また，三次試作装置は，十分なポンプ特性を有するとともに圧力損失も使用可能な範囲であった。

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究
—VAバイパスによる経皮心肺補助施行時の循環動態と液性因子の変動—

分担研究者 笹子佳門 国立循環器病センター心臓血管外科医長

静動脈バイパス (VAB) による心肺補助中の肺動脈血流 (PAF) 減少が循環動態に与える影響を解明するため、成山羊4頭を用いたVABでPAFの割合を段階的に変化させ、血管作動性物質のagonistやantagonistを投与して血行動態の変動について検討した。indomethacinの投与によりmAoPは上昇し、VAB施行中のmAoPの低下には、PGが中心的役割を演じていることが強く示唆された。また、phentolamine投与によりmAoPは低下したが、noradrenalineを投与するとPAFが0%の条件ではmAoPはほとんど変化しなかった。したがって、VAB施行中のcatecholamine反応性は正常でありcatecholamineの濃度の増加は低血圧に対する2次的反応であるが、PAFが0%の条件ではその反応が極限に近い状態にあると考えられた。

A. 研究目的

我々はこれまでに、静動脈バイパス (VAB) において肺動脈血流 (PAF) の減少に比例して平均大動脈圧 (mAoP) と体血管抵抗 (SVR) の低下が見られ、血管拡張物質のprostaglandin E2 (PGE2) が PAF の減少に応じて増加し、catecholamine (CA) などの血管収縮物質が血行動態の変化に対する2次的反応として増加する傾向を見いだしている。これら血管作動性物質の変化と血行動態の関係をさらに解明するため、PAFを段階的に変化させたVAB下で血管作動性物質のagonistやantagonistを投与し、血行動態の変動について検討した。

B. 研究方法

成山羊4頭 (体重 50.5 ± 1.0 kg) を用い、麻酔や手術の影響を除くため、まず拍動型補助人工心臓 (VAD) による両心バイパスを作製し、2週間後に常温覚醒下でVADと人工肺を用いてVABに切り換えた。肺動脈絞扼バルーンにより、PAFの全身総血流量に対する割合を50%、10%、0%と変化させた状態で、indomethacin (Ind; PG産生阻害剤) 1 mg/kg, phentolamine (Phe; CAのantagonist) 0.1 mg/kg, noradrenaline (NAd; CAのagonist) 1 μ g/kgをそれぞれ投与しその前後でのmAoPの変化を評価した。

C. 研究結果

Indの投与によりPAF 50%、10%、0%の各条件でmAoPはいずれも上昇した (50%; $100 \pm 4 \rightarrow 115 \pm 9$ mmHg, 10%; $79 \pm 1 \rightarrow 101 \pm 11$ mmHg,

0%; $74 \pm 1 \rightarrow 102 \pm 12$ mmHg)。mAoPの上昇の割合は、各群間で有意差を認めなかった。Pheの投与によりPAF 50%、10%、0%の各条件でmAoPはいずれも低下した (50%; $97 \pm 2 \rightarrow 87 \pm 5$ mmHg, 10%; $74 \pm 2 \rightarrow 55 \pm 2$ mmHg, 0%; $73 \pm 4 \rightarrow 50 \pm 5$ mmHg)。mAoPの低下の割合は、PAF 50%と10%、および50%と0%の間で有意差を認めた。

NAdの投与によりPAF 50%、10%の条件ではmAoPはいずれも上昇したが (50%; $97 \pm 2 \rightarrow 131 \pm 8$ mmHg, 10%; $80 \pm 6 \rightarrow 126 \pm 3$ mmHg), PAF 0%の条件ではmAoPはほとんど変化しなかった (0%; $77 \pm 8 \rightarrow 80 \pm 5$ mmHg)。mAoPの上昇の割合は、PAF 50%と0%、および10%と0%の間で有意差を認めた。

D. 考案および結論

PG産生阻害剤であるIndの投与によりPAFの各条件でmAoPはいずれも上昇したことから、VAB施行中のmAoPの低下には、PGが中心的役割を演じていることが強く示唆された。Pheの投与によりPAFの各条件でmAoPはいずれも低下したことから、体血管におけるcatecholamineの反応性は正常であり、catecholamineの増加は低血圧を改善するための2次的反応であると考えられた。NAdの投与によりPAF 0%の条件でmAoPがほとんど変化しなかったのは大量の内因性catecholamineが既に放出されておりcatecholamineのreceptorが飽和状態であったと考えられた。

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究
—三次試作装置の設計・製作および基本性能評価—

分担研究者 妙中義之

国立循環器病センター研究所人工臓器部部長

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、前年度までの二次試作装置の基本性能データを基に、三次試作装置を製作し、水および牛血液を用いて基本性能を評価した。三次試作装置では、血液流れの均等化を目的としてディフューザータイプのポンプ吐出口を複数設けた。外寸は、高さ 56mm×直径 135mm、充填液量は 165ml、ガス交換膜の膜面積は 1.48m²と、二次試作装置とほぼ同じ外寸ながら膜面積が約 23%増加し、充填液量も 17%削減させることができた。また、水および牛血液試験によりポンプ性能、ガス交換性能ともに十分な能力を有していることがわかった。

A.研究目的

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、前年度までに実施した二次試作装置の基本性能の検定結果を基に、特に血液流れの均等化による性能向上を目指した三次試作装置を製作し、基本性能を把握することである。

B.研究方法

1.設計・製作 三次試作装置は、ポンプ吐出口：7ヶ所、外寸：高さ 56mm×直径 135mm、ガス交換膜面積：1.48m²、ガス交換膜の配置：円周に対し垂直方向であり(図 1 参照)、遠心ポンプは二次試作装置と同じ HPM-15 を採用した。

2.性能評価 ポンプ性能およびガス交換性能は開放型模擬循環回路を用いた水または牛血液試験にて評価した。ポンプ性能は 2,000rpm から 5,000rpm の回転数で揚程を変えて吐出流量を測定した。ガス交換性能は、AAMI 基準に準拠して測定した。血液の採取は、三次試作装置の血液流入口と流出口のサンプリングポートより行った。

C.研究結果

三次試作装置では、血液流れの均等化を目的として、従来まで 1ヶ所であったポンプ吐出口を 7ヶ所に増やした。また、炭酸ガス除去性能向上のために中空糸状のガス交換膜を短くする必要があり、円周に対し垂直に配糸した。これらにより、二次試作装置とほぼ同じ外寸ながらガス交換膜面積の増加(1.2→1.48m²)と充填液量の削減(200→165ml)が可能であった。

ポンプ吐出水量はインペラの回転数の増加に伴って段階的に増加し、また揚程の減少に伴って連続的に増加した(図 1)。5,000rpm での締め切り揚程は 715mmHg であり、PCPS で必要となる可能性のある 300mmHg 程度の揚程では、約 13L/min の駆出が得られた。

ガス交換性能は、AAMI 基準に準拠し、酸素移行

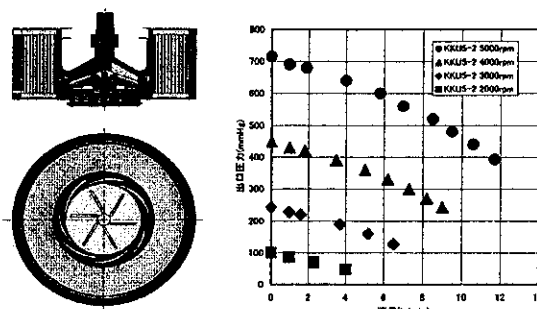


図 1 一体型心肺補助装置(三次試作装置)の形状とポンプ性能

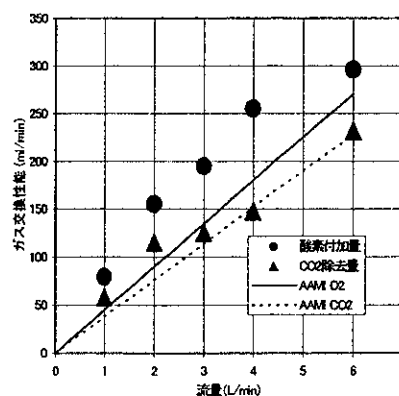


図 2 一体型心肺補助装置(三次試作装置)の牛血液によるガス交換性能

量と炭酸ガス移行量を求めることで評価したが、両移行量とも血液流量 6L/min まで AAMI 基準値を満たしており、十分なガス交換性能を有していた(図 2)。

D.考察および結論

三次試作装置は、ディフューザータイプの複数のポンプ吐出口により血流が均等化し、充分なガス交換性能を示した。また、ポンプ吐出口を複数個設けたが、十分な吐出性能を有していた。今後は三次試作装置への抗血栓性表面処理や事前充填保存の適用検討が必要である。

次世代型人工心肺補助システムの開発に関する重点的研究
 —細径化中空糸膜を用いた人工肺の動物実験による基本性能評価—

分担研究者 中谷武嗣

国立循環器病センター研究所生体工学部室長

前年度に開発した細径化中空糸膜(内径 165 μm , 外径 225 μm)を用いた試作人工肺の酸素添加能, 炭酸ガス除去能, 熱交換効率および圧力損失を成山羊を用いた動物実験で体外循環にて評価し, 従来型中空糸膜(内径 205 μm , 外径 255 μm)からなる試作人工肺と比較した. その結果, 細径化中空糸膜を用いたことにより, 血流量の増加に伴ったガス交換性能の向上が確認され, 著しい熱交換効率の低下や圧力損失の増加も見られなかった.

A. 研究目的

本研究の目的は, 次世代型人工心肺補助システムのガス交換性能を高める手段として前年度までに開発した細径化中空糸膜からなる試作人工肺と従来型中空糸膜からなる試験人工肺の基本性能の評価・比較を行い, 細径化中空糸膜の有用性を確認することとした.

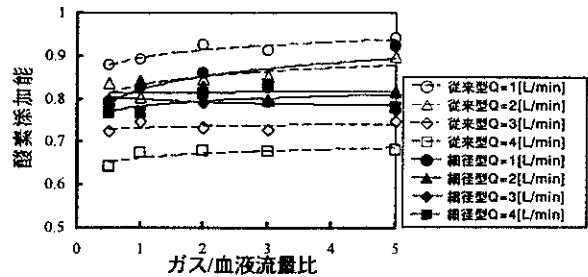


図 3 従来型人工肺の酸素添加能

B. 研究方法

表 1 試験人工肺の仕様

	従来型	細径型
血液充填量	250 mL	250 mL
中空糸膜充填率	44 %	44 %
有効膜面積	1.14 m^2	1.27 m^2
中空糸膜本数	14960	19197
平均中空糸膜間隔	221 mm	192 mm
平均中空糸膜内ガス流速		+20 %

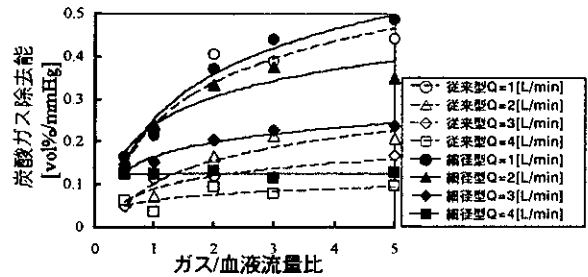


図 4 細径型人工肺の酸素添加能

1. 試験人工肺 従来型中空糸膜を用いた試験人工肺(従来型人工肺)と細径化中空糸膜を用いた試験人工肺(細径型人工肺)は, 前述の中空糸束を同一構造のハウジング内に同じ充填率で収めたものである.

2. 体外循環による性能評価 成山羊を用いた急性動物実験で体外循環を施行し, 試作人工肺の酸素添加能, 炭酸ガス除去能, 熱交換効率および圧力損失を評価した.

C. 研究結果

1. 酸素添加能 血流量の変化に対する酸素添加能の変化は, 従来型人工肺では血流量(Q)の増加に伴って顕著な低下傾向を示したのに対して, 細径型人工肺では血流量(Q)の増加に伴う低下の抑制効果が観察された.

2. 炭酸ガス除去能 血流量(Q)の変化に対する炭酸ガス除去能の変化は, 流量 1 L/min のときには従来型人工肺と細径型人工肺は同程度の値を示したが, 従来型人工肺において顕著であった血流量(Q)の増加に伴った低下は, 細径型人工肺において抑制され, 流量 2 L/min 以上では明らかな高値を示した.

3. 熱交換効率 血流量の変化に対する熱交換効率の変化は, 血流量 1, 2, 3, 4 L/min に対して従来型人工肺では 0.8, 0.7, 0.5, 0.4 であったのに対して, 細径型人工肺では 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 と若干の低下を示した.

4. 圧力損失 血流量 1, 2, 3, 4 L/min に対して従来型人工肺では 4, 10, 16, 23 mmHg であったのに対して, 細径型人工肺では 5, 10, 16, 24 mmHg と同程度の値を示した.

D. 考案および結論

今回の評価により, 細径化中空糸膜の使用は, 人工肺内の物質移動係数を増加させ, 流量の増加とともにこの効果はより顕著となり, さらに中空糸膜内のガス流速も増加したことにより, ガス交換性能の向上をもたらしたものと推察された. また, 圧力損失および熱交換効率への影響はほとんど見られなかった.

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究
 ー特殊ポリオレフィン膜を用いた人工肺の長期充填滅菌保存に関する検討ー

分担研究者 巽 英介 国立循環器病センター研究所人工臓器部室長

次世代型心肺補助システムにおける充填滅菌保存の可能性を、同じガス交換膜を用いた試験人工肺で検討した。生理食塩水充填γ線滅菌後1~3ヶ月間保存した試験人工肺を用いて、充填液の性状やガス交換膜の物性変化について検討した。充填液の溶存成分は何れも生体への影響のない極微量レベルで、エンドトキシン濃度も正常範囲であった。物性に関しても、伸度は著変なく、強度についても若干の低下を示したものの実用上問題のない範囲にあった。

A. 研究目的

次世代型心肺補助システムには血液/ガス直接接触のない特殊ポリオレフィン膜が用いられる。開発システムの長期間充填滅菌保存の実現を目指して、昨年度は同じ膜を用いた試験人工肺を用いて検討し十分なガス交換能が維持されることを明らかにした。本年度は、同様の方法で充填液の性状やガス交換膜の物性変化を中心に検討を進めた。

B. 研究方法

特殊ポリオレフィン膜ガス交換膜を用いて作製した試験人工肺の膜面積は0.8m²、充填液量は約90mlである。試験人工肺(n=9)を生理食塩水で充填し、包装後γ線滅菌(2.5Mrad)した。1~3ヶ月間の室温保存後、1)充填液のpHおよび比重、溶存成分、エンドトキシン濃度、2)ホローファイバの走査電顕像と物性について検討した。

C. 研究結果

溶存成分分析ではγ線によるポリオレフィン分解産物を認めたが、何れも生体への影響のない極微量レベルであった(表1)。エンドトキシン濃度も問題のないレベルであった。走査電顕の観察

Table 1 Analysis Results of Preprimed Solution

	before storage	1 Mo storage	2 Mo storage	3 Mo storage
pH	6.56†	4.10	4.39	4.36
specific gravity (g/cm ³)	1.006†	1.006	1.006	1.007
dissolved substances				
• carbon dioxide	NA	+	+	+
• ethyl alcohol (ppm)	NA	17	12	64
• n- or t-butyl alcohol (ppm)	NA	4	6	29
• acetone (ppm)	NA	10	1	33
• methyl ethylketone (ppm)	NA	5	0	0
endotoxin concentration (pg/ml)	NA	1.1	2.1	0.5

Mo: months, NA: not available, †: measured in saline solution before priming and storage

ではホローファイバの表面および断面に変化を認めなかった。一方物性に関しては、伸度は著変なかったが、強度は20%前後の低下を示した(図1,2)。

D. 考案および結論

本研究結果から、特殊ポリオレフィン膜を用いた人工肺は、ガス交換能のみならず安全性や耐久性の面からも長期充填滅菌保存が可能であることが示された。このような試みは世界で初めてのものであり、本方法の確立により現行のECMOやPCPSで必要となる使用直前の充填・気泡除去は不要化され、緊急時の迅速な適用における有用な手法になり得るものと思われる。

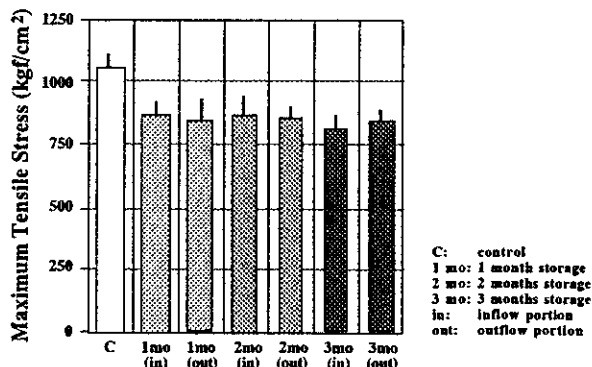


Figure 1 Maximum tensile stress of hollow fibers

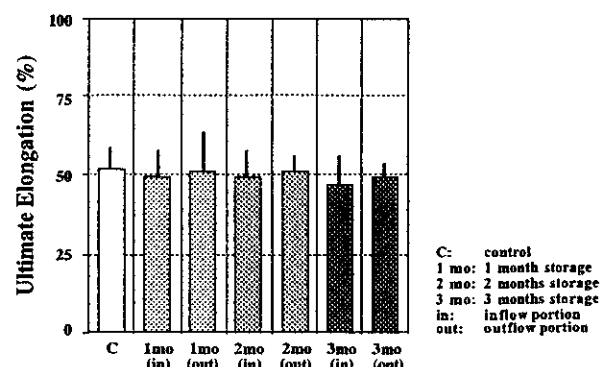


Figure 2 Ultimate elongation of hollow fibers

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究
 -ヘパリン固定化表面処理法における工程最適化に関する評価-

分担研究者 酒井一成 大日本インキ化学工業（株）新事業推進本部 SS 膜技術製造部課長

次世代型心肺補助システムに優れた抗血栓性を賦与するヘパリン共有結合による抗血栓性表面処理工程で、表面酸化処理方法及びヘパリン付加後の還元処理の検討を行い、ヘパリン固定量の評価から、改良工程の有用性を確認した。

A.研究目的

本研究の目的は、開発を目指す次世代型心肺補助システムに優れた抗血栓性を賦与するために、表面酸化処理及び、ヘパリン付加後の還元処理条件の検討を行い、処理表面ヘパリン固定量の測定及び、安全性試験の評価から、処理条件の最適化を行うことである。

B.研究方法

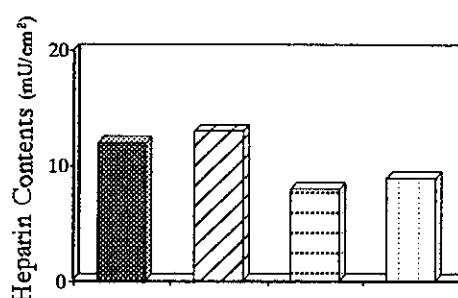
1. 人工肺の表面酸化処理を酸素プラズマ (Plasma) 処理と過マンガン酸 (KMnO₄) 処理の2種類で行った。

2. 酸化処理を行ったそれぞれの人工肺にヘパリン固定処理を行い、部分分解ヘパリンを人工肺表面に付加し、その還元処理を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₃CN) 及び、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) を用いて行い、ヘパリンを表面に固定した。

3. ヘパリンを固定した人工肺の中空糸表面におけるヘパリン固定量を測定した。

C.研究結果

各工程にてコートを行った人工肺の中空糸表面に固定されたヘパリン量の測定結果を Fig.1 に示す。酸化処理を過マンガン酸にて行った試料は、還元剤を変えても、中空糸表面に固定されたヘパリン量はほとんど同じであった。またプラズマ処理の試料も、還元剤を変えたことによるヘパリン固定量の差はほとんどなかった。ただし、プラズマ処理の試料は、過マンガン酸処理の試料に比べると、やや低いヘパリン固定量となった。



Oxidation	KMnO ₄	KMnO ₄	Plasma	Plasma
Reduction	NaBH ₃ CN	NaBH ₄	NaBH ₃ CN	NaBH ₄
Heparin Contents (mU/cm ²)	12	13	8	9

Fig.1 Heparin contents on heparin coated hollow fiber

D.考察および結論

今回開発を行ったヘパリン結合法は、人工肺の酸化工程、ヘパリンと人工肺表面を結合させる物質を付着する処理及び、部分分解ヘパリンを付加後還元する処理からなっている。従来の酸化処理に使用していた過マンガン酸は劇物に、また還元剤のシアノ水素化ホウ素ナトリウムは毒物に指定されており、共に医療器具への使用は避ける方が望ましい。今回の改良法では、酸化処理では薬品を使用せず、還元処理も安全性の高い物質を使用して行ったが、酸化処理工程を変えたことにより、ややヘパリン固定量は下がったが、大幅な低下ではなく、また還元剤を変えたことによるヘパリン固定量の差はほとんどなかった。これらのことから、改良を行ったヘパリン結合法が安全性を高めるといえる。きわめて有効であるといえる。今後は、動物実験等で生体への使用による安全性の確認を行っていく必要がある。

19990411

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Artif Organs 24巻 (2): 108-113 Preprimed artificial lung for emergency use	2000年	Blackwell Science, Inc.	Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Nishinaka T, Nishimura T, Katagiri N, Yoda T, Kotake M, Wada T
膜型肺 23巻 42-46 中空糸の細径化が膜型人工肺のガス交換性能に与える影響の検討	2000年	膜型人工肺研究会	片桐伸将, 巽 英介, 築谷朋典, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 高武正義, 和田徹, 酒井一成
Artif Organs 23巻 (8): 757-761 Development of design methods for a centrifugal blood pump with a fluid dynamic approach: Results in hemolysis tests	1999年	Blackwell Science, Inc.	Masuzawa T, Tsukiya T, Endo S, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Yamane T, Nishida M, Asztalos B, Miyazoe Y, Ito K, Sawairi T, Konishi Y
ASAIO Journal 45巻 79-82 Hemodynamic effects of prostglandins and catecholamines in graded reduction of pulmonary flow during venoarterial bypass in awake goats	1999年	Lippincott Williams & Wilkins	Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Nishimura T, Nakamura M, Takano H, Kitamura S, Mizuguchi K, Taniguchi S
Artif Organs 23巻 (6): 518-523 Development of an ultracompact integrated heart-lung device	1999年	Blackwell Science, Inc.	Tatsumi E, Takano H, Taenaka Y, Nishimura T, Kakuta Y, Nakata M, Tsukiya T, Nishinaka T
人工臓器 28巻 (1): 62-67 緊急使用および長期使用が可能な一体型心肺補助装置の開発研究	1999年	日本人工臓器学会	巽 英介, 妙中義之, 高野久輝, 片桐伸将, 西中知博, 西村 隆, 角田幸秀, 中田雅子, 築谷朋典, 中村真人, 遠藤誠子, 依田 巧, 高武正義, 和田 徹