

厚生科学研究費補助金

高度先端医療研究事業

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と

製品化のための研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高野 久輝

平成14（2002）年4月

様式A(4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成14年4月9日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所
申請者 フリガナ タカノ ヒサテル
氏 名 高野 久輝
(所属施設 国立循環器病センター研究所)



平成13年度厚生科学研究費補助金(高度先端医療研究事業)に係る研究事業を完了したので次のおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究 (H12-治療-001)

国庫補助金精算所要額 : 金 33,500,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク
2. 厚生科学研究費補助金研究報告書表紙
3. 厚生科学研究費補助金研究報告書目次
4. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書
5. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書
6. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究費の名称＝厚生科学研究費

研究事業名＝高度先端医療研究事業

研究課題名＝携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

国庫補助金精算所要額＝33,500,000

研究期間(年度)＝2000-2002

主任研究者名＝高野久輝(国立循環器病センター)

分担研究者名＝巽 英介(国立循環器病センター), 妙中義之(国立循環器病センター), 西中知博(国立循環器病センター), 武輪能明(国立循環器病センター), 酒井一成(大日本インキ化学工業株式会社)

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超小型心肺補助システムの開発を行うことである。

研究方法＝平成9～11年度に交付された厚生科学研究費補助金「次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究」では、A)独自に開発した血液相とガス相が完全遮断される中空糸特殊ガス交換膜を用い、慢性動物実験で長期使用時に血漿漏出が完全に防止されることを確認し、B)さらにこれを細径化した素材を開発・応用して人工肺の小型高性能化に成功した(既に製品化)。C)また試験人工肺を生理食塩水で充填して γ 線滅菌後3カ月の長期充填滅菌保存することにも成功した(世界初)。D)一方、開発を進めてきたヘパリン化抗血栓性処理の有効性についても評価を行い、慢性動物実験で抗凝固療法なしで試験人工肺の1ヶ月以上の連続使用を達成した(世界最長)。E)装置自体の開発では、一次試作モデルから超小型の三次試作モデルへと開発を進めた。以上の研究成果をもとに開始した本事業初年度は、さらに各要素技術の発展を図るとともにそれらの技術を反映させた四次試作装置を開発した。具体的には1)耐血漿漏出性を維持しつつガス透過性を向上させた中空糸膜を開発し、2)円筒形人工肺部と遠心ポンプの間に配置した翼型ディフューザ部の最適化のため、従来7枚であった羽根枚数と3mmであった流路幅についてそれぞれ5枚、2mmへと変更し、3)ディフューザ羽根枚数および流路幅の影響について解析するためのCFD技術を確立し、4)ガス交換膜の充填部及び血液流路形状の最適化により性能向上を目指した四次試作装置を製作した。また、5)抗血栓性表面処理に関しては、優れた抗血栓性と長期耐久性を有する新規ヘパリンコーティング(T-NCVCコーティング)を開発した。本年度は、開発した四次試作装置に対して以下の検討を行った。1)中空糸膜充填部、その周囲の血液流路、装置出口の形状の最適化を行い、中空糸膜充填部と装置出口の圧力損失の低減を行った。2)閉鎖型回路による溶血試験を行い、心肺補助システムのポンプ部分を構成する遠心ポンプ単体と組み合わせた回路や三次試作装置と溶血指数NIHにて比較評価した。3)ディフューザの羽根枚数および流路幅などの形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れの変化をCFD解析により調べた。4)試作段階で発生した内筒周囲の中空糸膜からの初期リークの発生原因を究明し、今後の対策について考察した。さらに、新規開発のT-NCVCコーティングを施した高ガス透過性膜を用いた試験人工肺で、5)成山羊を用いた長期ECMOにおいて従来型中空糸膜からなる同じ仕様の試験人工肺とガス交換性能の比較評価を行った。また、6)試験人工肺内の血液接触面に固定化されたヘパリン量について未使用の試験人工肺と長期ECMO施行後の試験人工肺の間で比較評価した。

結果と考案＝上記各研究方法に対応する結果および考案は、以下の通りである。1)四次試作装置の中空糸膜充填部は三次試作装置の糸の長さ方向を1.5倍、中空糸膜積層厚を約

0.7倍とし、中空糸膜充填部と内筒間の空隙は装置下部から上部に向けて3mmから1mmに血液流路が狭まっていくテーパ形状にし、中空糸膜充填部と外筒間の空隙は装置下部から上部へ向けて広がり、さらに円周方向でも血液出口に向けて広がる形状とした。血液出口方向は三次試作装置では外筒の円周接線方向であったのに対し、四次試作装置では垂直方向とした。四次試験装置の圧力損失は高流量になるにつれ三次試作装置と比べて低い値を示し、6L/min時では三次試作装置の47mmHgに対して27mmHgと約40%低減した。

2) 血流量5L/min、揚程300mmHgにおける四次試作装置のNIH(0.051g/100L)は、三次試作装置(0.177g/100L)と比較して71.2%低減し、また四次試作装置+HPM-15のNIH(0.068g/100L)よりも低い値を示した。これは、ポンプ流出部のディフューザを7枚から5枚と減らし、さらに圧力損失の少ない流路形状に改良したことによるもので、PCPSとしても厳しい条件下で良好な結果が得られたことから、四次試作装置の溶血量は十分臨床にて体外循環やPCPSとしての使用が可能な範囲にあるものと考えられた。

3) ディフューザの形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れの変化のCFD解析では、三次試作装置(ディフューザ羽根枚数7枚、ディフューザ流路幅3mm)と四次試作装置(ディフューザ羽根枚数5枚、ディフューザ流路幅2mm)について、有限体積法、標準k-ε乱流モデル、血液を非圧縮性ニュートン流体とし、流れ場は定常と仮定して計算を行った。流量5L/min、発生圧300mmHgの条件で計算した膜面上の圧の最大/最小値の差は三次試作装置では1mmHg、四次試作装置では4mmHgであり、またガス交換膜面上の最大せん断応力の値は三次試作装置では33Pa、四次試作装置では170Paとなり、四次試作装置ではガス交換膜部入口近傍の流れ場の均一性がやや低下する傾向を示したものの問題とならない程度であることが判明した。

4) 四次試作装置で多発する初期リークの発生箇所の特定制を行ったところ、内筒周囲で装置上部のウレタン樹脂封止部と血液流路の境目付近であることを確認した。初期リークの発生を認めなかった三次試作装置との比較試験を行ったところ、ガス交換膜の種類にかかわらず常に四次試作装置でリークの多発を認め、初期リークの発生原因が四次試作装置の構造上の問題であることが判明した。今後は膜損傷発生部位で中空糸を保護するための設計や製法上の工夫(遠心封止方法、中空糸膜スタレ巻きつけ方法など)が必要であると思われる。

5) 高透過型中空糸膜の耐久性に関する成山羊での長期ECMOの検討では、ECMO開始後の抗凝血療法はいっさい行わず、またバイパス血流量は2.0-3.0L/minを維持した。35日間にわたる長期心肺補助において血漿量出、血栓形成、および血流量の低下を認めず、試作人工肺および血液ポンプの交換は要さなかった。従来型人工肺の酸素移動量は平均88mL/min、炭酸ガス移動量は平均100.7mL/minであったのに対して、高透過型人工肺の酸素移動量は平均139.3mL/min、炭酸ガス移動量は平均128.0mL/minであり、T-NCVCコーティングを施した高透過型人工肺においてもガス交換性能は従来型人工肺を大きく凌駕していた。

6) 人工肺血液接触面の固定化ヘパリン量についての評価では、21-65日間(平均40.8日間)にわたってヘパリン非投与下ECMOの動物実験に賦した試験人工肺および未使用人工肺(何れもT-NCVCコーティング処理)に対して、ヘパリン固定量を第X因子活性に換算した発色性合成基質法によって測定した。その結果、未使用人工肺の中空糸束部分のヘパリン固定量は23.9mIU/cm²(ハウジングの血液流入および流出側ではそれぞれ平均28.4、39.6mIU/cm²)であったのに対して、ECMO施行後の人工肺の中空糸束部分では平均11.1±5.0mIU/cm²であり、平均1ヶ月以上に及ぶ生体内血液灌流後のヘパリン活性値は約1/2に低下していたものの、良好な抗血栓性を得るための十分なヘパリン量が残存していることが確認された。

結論=超小型一体型心肺補助装置の各要素技術の洗練を図り、その成果を反映させて四次試作装置を開発した。四次試作装置においては、ディフューザー羽枚数や流路形状の改良により大幅な圧力損失の低減を実現し、その結果血液損傷(溶血)の著明な軽減がもたらされた。一方、四次試作装置で多発した初期リークの発生箇所および原因究明を行い、今後の検討事項を明らかにした。新規ヘパリン化表面処理に関しては、これを施した高透過型中空糸膜の優れた抗血栓性と長期耐久性を動物実験により確認した。今後これらの要素技術を統合した五次試作装置を製作・評価して、製品化に向けた改良を進める方針である。

厚生科学研究費補助金

高度先端医療研究事業

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と

製品化のための研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高野 久輝

平成14（2002）年4月

目 次

I. 総括研究報告

次世代型心肺補助システムの開発に関する重点的研究

高野 久輝

II. 分担研究報告

1. 四次試作装置の設計・圧力損失の低減

高野 久輝

2. 長期使用時における中空糸膜のガス交換性能の比較

巽 英介

3. T - NCVC コーティング処理を施した人工肺表面のヘパリン固定量の評価

西中 知博

4. 心肺補助システム四次試作装置の溶血試験

妙中 義之

5. 数値流体力学 (CFD) による流動解析

武輪 能明

6. 四次試作装置量産化検討

酒井 一成

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

超小型一体型心肺補助装置の各要素技術の洗練を図り、その成果を反映させて四次試作装置を開発した。四次試作装置においては、ディフューザー羽枚数や流路形状の改良により大幅な圧力損失の低減を実現し、その結果血液損傷(溶血)の著明な軽減がもたらされた。一方、四次試作装置で多発した初期リークの発生箇所および原因究明を行い、今後の検討事項を明らかにした。新規ヘパリン化表面処理に関しては、これを施した高透過型中空糸膜の優れた抗血栓性と長期耐久性を動物実験により確認した。今後これらの要素技術を統合した五次試作装置を製作・評価して、製品化に向けた改良を進める方針である。

高野久輝・国立循環器病センター研究所副所長
巽 英介・国立循環器病センター研究所人工臓器部長
妙中義之・国立循環器病センター研究所人工臓器部長
西中知博・国立循環器病センター研究所人工臓器部長
武輪能明・国立循環器病センター研究所人工臓器部長
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超小型心肺補助システムの開発を行うことである。

B. 研究方法

四次試作装置に対して、1)血液流路、装置出口の形状の最適化を行い、中空糸膜充填部と装置出口の圧力損失の低減を行った(高野)。2)閉鎖型回路による溶血試験を行い、心肺補助システムのポンプ部分を構成する遠心ポンプ単体と組み合わせた回路や三次試作装置と溶血指数NIHにて比較評価した(妙中)。3)形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れの変化をCFD解析により調べた(武輪)。4)試作段階で発生した内筒周囲の中空糸膜からの初期リークの発生原因を究明した(酒井)。さらに、新規T-NCVCコーティングを施した高ガス透過性膜を用いた試験人工肺で、5)成山羊を用いた長期ECMOにおいて従来型中空糸膜仕様の試験人工肺とガス交換性能の比較評価を行った(巽)。また、6)試験人工肺に固定化されたヘパリン量について未使用の試験人工肺と長期ECMO施行後の試験人工肺の間で比較評価した(西中)。

C. 研究結果

1)四次試験装置の圧力損失は高流量になるにつ

れ三次試作装置と比べて低い値を示し、6L/min時では三次試作装置の47mmHgに対して27mmHgと約40%低減した。2)血流量5L/min、揚程300mmHgにおける四次試作装置のNIH(0.051g/100L)は、三次試作装置(0.177g/100L)と比較して71.2%低減し、また四次試作装置+HPM-15のNIH(0.068g/100L)よりも低い値を示した。3)CFD解析では、流量5L/min、発生圧300mmHgでの膜面上の圧の最大/最小値差は、三次試作装置では1mmHg、四次試作装置では4mmHgで、また最大せん断応力の値はそれぞれ33、170Paであり、流れ場の均一性がやや低下したものの問題ない範囲の変化であった。4)初期リークが内筒周囲で装置上部のウレタン樹脂封止部と血液流路の境目付近で発生することを確認し、その原因が四次試作装置の構造上の問題であること明らかにした。5)高透過型中空糸膜の耐久性に関する成山羊での抗凝血療法非施行下長期ECMOの検討では、1ヶ月以上にわたる実験期間中血漿量出、血栓形成、血流量の低下を認めず、装置/部品の交換は不要であった。酸素移動量は平均139mL/min、炭酸ガス移動量は128mL/minと従来型人工肺を大きく凌駕しており、また6)人工肺固定化ヘパリン量は、21-65日間(平均40.8日間)のECMO施行後中空糸束部分で平均11.1±5.0mIU/cm²と、1ヶ月以上に及ぶ生体内血液灌流後も十分な活性が残存していることを確認した。

D. 結論

超小型一体型心肺補助装置の四次試作装置では、大幅な圧力損失の低減、溶血の軽減を達成した。また、新規ヘパリン化処理を施した高透過型中空糸膜の優れた抗血栓性と長期耐久性を確認した。今後これら要素技術を統合した五次試作装置を製作して、製品化に向けた改良を進める方針である。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究
— 四次試作装置の設計・圧力損失の低減 —

分担研究者 高野久輝

国立循環器病センター 研究所

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、四次試作装置は圧力損失の低減、炭酸ガス除去性能の向上、プライミング時の気泡抜け性能向上の3点に重点を置き設計試作し、昨年度は基本性能の評価を行い、三次試作装置よりも性能が向上していることを確認した。今年度は四次試作装置の圧力損失について詳細な評価を行った結果、四次試作装置の中空糸膜充填部から装置出口にかけての圧力損失は三次試作装置と比較し約40%低減している結果が得られた。中空糸膜充填部、その周囲の血液流路、装置出口形状の最適な設計により圧力損失を大幅に低減できた。

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、中空糸膜充填部、その周囲の血液流路、装置出口の形状の最適化を行い、中空糸膜充填部と装置出口の圧力損失低減を行う。

B.研究方法

1.設計・製作 四次試作装置は、ポンプ吐出口を5ヶ所、外寸を高さ71mm×直径130mm、ガス交換膜面積を1.48m²、ガス交換膜の配置を円周に対し垂直方向、膜積層厚を14.5mm、積層部高さ（糸1本の有効長さ）を40mmとした。設計にはCFDを用いて形状の最適化を行った。

2.性能評価 圧力損失は開放型模擬循環回路を用いた水試験にて、流量1から9l/minで測定した。水は37℃純水を用い、装置内臓の遠心ポンプは停止した状態で、外部の遠心ポンプで水の還流を行った。中空糸膜積層部と装置出口の圧力損失を個別に測定するのは試作装置の構造上困難であることから、圧力損失値に対する各部位形状の相互作用が考えられることから、圧力損失は中空糸膜積層部から装置出口にかけてのトータル圧力損失（ ΔP ）を評価した。圧力値は装置内臓遠心ポンプ出口と中空糸膜積層部間の空隙および装置出口の2箇所を測定し、その差を ΔP とした。

C.研究結果

1.設計・製作 四次試作装置の中空糸膜充填部は三次試作装置の糸の長さ方向を1.5倍、中空糸膜積層厚を約0.7倍とした。中空糸膜充填部と内筒間の空隙は装置下部から上部に向けて3から1mmに血液流路が狭まっていくテーパ形状にし、中空糸膜充填部と外筒間の空隙は装置下から上部へ向けて広がり、さらに円周方向でも血液出口に向けて広がる形状とした。血液出口方向は三次試作装置では外筒の円周接線方向であったのに対し、四次試作装置で

は垂直方向とした。

2.性能評価（図1） 四次試験装置の ΔP は、流量2L/min以下では三次試作装置と同等であるが、流量増に対し圧力損失の上昇は三次試作装置と比較し緩やかであり、高流量になるにつれ三次試作装置と四次試作装置の ΔP の差は大きくなり、四次試作装置の方が低い圧力損失を示した。流量6L/minの時の ΔP を比較すると、三次試作装置では $\Delta P=47$ mmHgであるのに対し四次試作装置では $\Delta P=27$ mmHgであり、圧力損失が約40%低減した。

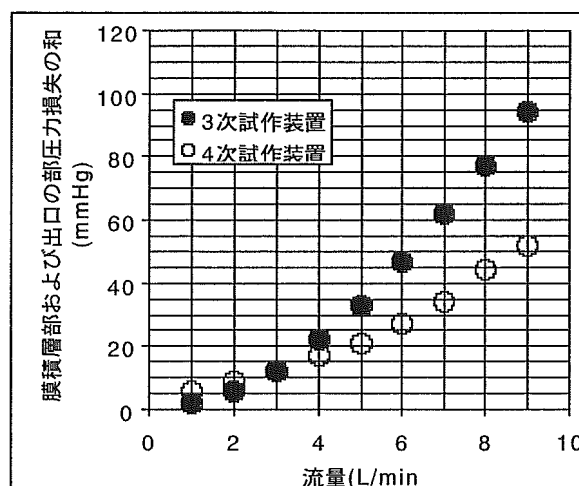


図1. 流量と ΔP

D.考察および結論

血液流路の設計最適化により、大幅な圧力損失の低減を実現した。これにより、本装置を使用した場合の血液損傷（溶血など）の軽減が期待できる。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

－ 長期使用時における中空糸膜のガス交換性能の比較 －

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

心肺補助システム四次試作装置に採用した高透過型中空糸膜と従来型中空糸膜からなる同じ仕様の人工肺を試作して、成山羊を用いた長期 ECMO において、ガス交換性能の比較評価をしたところ、従来型人工肺の酸素移動量は平均 88 mL/min、炭酸ガス移動量は平均 100.7 mL/min に対して、高透過型人工肺の酸素移動量は平均 139.3 mL/min、炭酸ガス移動量は平均 128.0 mL/min と、長期使用による性能低下もなく高い性能を得ることが可能であった。

A. 研究目的

本研究では、従来の特殊ポリオレフィン製中空糸膜と、本来の血漿漏出を防ぐ緻密層の特性を維持し得る範囲内においてガス透過性能の増加を図った高透過型中空糸膜からなる人工肺のガス交換性能を、長期 ECMO の使用条件において比較することを目的とした。

B. 研究方法

従来型中空糸膜からなる人工肺と高透過型中空糸膜からなる同じ仕様の人工肺を試作して、2種類の ECMO 回路を作成し、いずれの回路にも血液接触面全体に T-NCVC コーティングを施した。成山羊を用いて、右心房脱血、右頸動脈送血にて長期静動脈 ECMO を施行した。ECMO 開始後の抗凝血療法はいっさい行わなかった。遠心ポンプは Rotaflow(Jostra)を使用し、回路の血流量は 2.0-3.0 L/min を維持した。ガス流量はガス交換性能の測定時にガス血液流量比(V/Q)が 3 になるように調節し、35 日間にわたり酸素移動量と炭酸ガス移動量を求めた。

C. 研究結果

長期 ECMO 施行時における試作人工肺の酸素移動量を図 1 に、炭酸ガス移動量を図 2 に示した。35 日間にわたる長期心肺補助において、明らかな血漿量出、血栓の形成および血流量の低下はみられず、試作人工肺およびポンプの交換は要しなかった。今回の検討期間において、ガス交換性能の著しい低下は見られなかった。長

期 ECMO 施行時における従来型人工肺の酸素移動量は平均 88 mL/min、炭酸ガス移動量は平均 100.7 mL/min、高透過型人工肺の酸素移動量は平均 139.3 mL/min、炭酸ガス移動量は平均 128.0 mL/min であり、高透過型人工肺のガス交換性能は従来型人工肺を上回っていた。

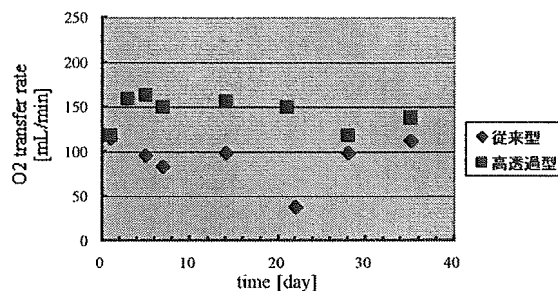


図 1 長期 ECMO 時の酸素移動量

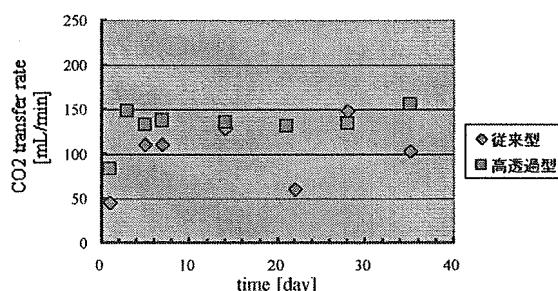


図 2 長期 ECMO 時の炭酸ガス移動量

D. 考察および結論

高透過型中空糸膜からなる人工肺は、長期 ECMO 施行時において血漿漏出によるガス交換性能の低下は見られず、35 日間の長期にわたり、従来型中空糸膜からなる人工肺よりも高いガス交換性能を示した。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

－ T-NCVC コーティング処理を施した人工肺表面のヘパリン固定量の評価 －

分担研究者 西中知博

国立循環器病センター研究所 人工臓器部

T-NCVC コーティング処理を施した未使用の試験人工肺における血液接触面のヘパリン固定量と、成山羊を用いた長期 ECMO 施行後における中空糸束部分のヘパリン固定量を評価した結果、未使用試験人工肺の血液流入側、血液流出側および中空糸束部分のいずれも十分なヘパリンの固定量が得られ、ECMO 施行後の中空糸束部分のヘパリン固定量は平均 11.1 ± 5.0 mIU/cm² と、長期生体内血液灌流後も十分なヘパリン活性の残存が確認された。

A. 研究目的

本研究の目的は、人工臓器内の抗血栓性コーティング手法として開発した Toyobo-National Cardiovascular Center(T-NCVC) コーティング処理を心肺補助システムに採用しているガス交換膜からなる試験人工肺に施し、試験人工肺内の血液接触面に固定化されたヘパリン量と長期 ECMO 施行後における中空糸束部分のヘパリン量を評価することとした。

B. 研究方法

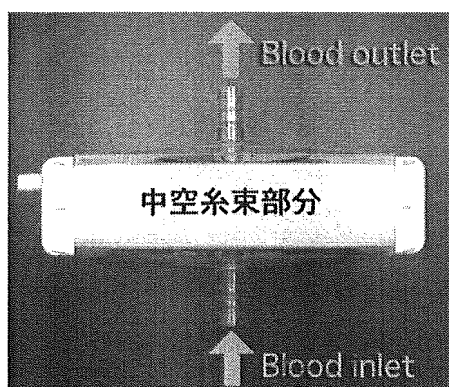


図1 試験人工肺の外観

まず、T-NCVC コーティング処理を施した未使用の試験人工肺(図 1)を分解し、血液接触面であるハウジングの血液流入側、血液流出側および中空糸束部分のヘパリン量を第 X 因子活性に換算し、発色性合成基質法によって測定した(n=5)。次に全血液接触面に T-NCVC コーティングを施した試験人工肺、血液ポンプ、血液回路、送脱管からなる回路を作成し、成山羊を用いて、

右心房脱血、右頸動脈送血にて、21-65 日間(平均 40.8 日間)にわたり静動脈 ECMO を施行した(n=4)。ECMO 開始後の抗凝血療法は行われなかった。そして、ECMO 施行後の人工肺内における血液接触面のヘパリン量を未使用の人工肺と同様にして測定した。

C. 研究結果

未使用試験人工肺の血液流入側および血液流出側のヘパリン固定量はそれぞれ平均 28.4 ± 1.2 mIU/cm² および平均 39.6 ± 0.6 mIU/cm² であり、血液流出側のヘパリン量が多い傾向が見られた。また未使用試験人工肺の中空糸束部分のヘパリン固定量は平均 23.9 ± 4.4 mIU/cm² であり、いずれも十分なヘパリンの固定量が得られた。ECMO 施行後の試験人工肺における中空糸束部分のヘパリン固定量は平均 11.1 ± 5.0 mIU/cm² であり、平均 1 ヶ月以上に及ぶ静動脈 ECMO による生体内血液灌流後も十分なヘパリン活性の残存が確認された。

D. 考察および結論

本 T-NCVC コーティングは、21-65 日間(平均 40.8 日間)にわたる長期 ECMO 施行後の試験人工肺において十分なヘパリン残量がみられたことから、人工肺の中空糸束のコーティングにも適した、耐久性に優れるヘパリンコーティング法であることが示唆された。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

- 心肺補助システム四次試作装置の溶血試験 -

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

心肺補助システム四次試作装置の閉鎖型回路による溶血試験を行い、心肺補助システムのポンプ部分を構成する遠心ポンプ単体と組み合わせた回路や三次試作装置からなる回路と溶血指数 *NIH* にて比較評価したところ、三次試作装置の *NIH* に比較して 71.2 % まで溶血量を減少することができ、遠心ポンプ単体と比較しても体外循環や PCPS としての使用に問題ない非常にわずかな溶血量を達成することが可能であった。

A. 研究目的

本研究の目的は、内蔵するポンプ流出部の Diffuser を 5 枚とし、圧力損失の少ない形状に改良した心肺補助システムの四次試作装置の溶血への影響を検討することとした。比較のため、三次試作装置と、心肺補助システムのポンプ部分を構成する Nikkiso 社製遠心ポンプ HPM-15 との組み合わせについても検討した。

B. 研究方法

実験は、心肺補助システム四次試作装置単体、心肺補助システム三次試作装置単体、四次試作装置と遠心ポンプ HPM-15 および HPM-15 単体からなる 4 つの閉鎖型回路を用いて行った。新鮮山羊血を抗凝固のための ACD-A 液と混合した後、各回路あたり 600 mL 充填した。血液は一定条件にて灌流した。240 min にわたり血流量は 5 L/min を保ち、ポンプ揚程は 300 mmHg になるよう抵抗にて流量制御した。血液温は恒温層を用いて 37°C を維持した。

溶血は Normalized index of hemolysis (*NIH*)[g/100L]により評価した。

$$NIH = \Delta \text{freeHb} \times (100 - Ht) \times \frac{Vb}{Q \times t}$$

ここで、 ΔfreeHb は血漿遊離ヘモグロビン濃度 [g/L]、 Ht はヘマトクリット [%]、 Q は血流量 [L/min] として Vb は回路内充填血液量 [L] である。

C. 研究結果

表 1 4 時間灌流後の *NIH*

試験対象	<i>NIH</i>
四次試作装置	0.051
三次試作装置	0.177
四次試作装置+ HPM-15	0.068
HPM-15	0.021

心肺補助システム四次試作装置の *NIH* は三次試作装置の *NIH* に比較して、明らかな低減がみられ、71.2 % の溶血量の減少が得られた。四次試作装置単体の *NIH* は四次試作装置+ HPM-15 の *NIH* よりも若干低く、内蔵するポンプによる灌流に起因した溶血も見られなかった。また、著しく低い溶血量を示した HPM-15 単体にせまる低い溶血量であった。

D. 考察および結論

最新の心肺補助システム四次試作装置において、ポンプ流出部の Diffuser を 7 枚から 5 枚と減らし、圧力損失の少ない流路形状に改良したことにより、従来の三次試作装置に比較して、同じ使用条件に対してポンプ回転数を減らすことも可能となり、顕著な溶血の低減を実現することが可能であった。本試験条件が血流量 5 L/min、揚程 300 mmHg と、PCPS としても厳しい条件下での結果として考えると、心肺補助システム四次試作装置の溶血量は十分臨床にて体外循環や PCPS としての使用が可能な範囲にあるものと考えられた。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

一 数値流体力学(CFD)による流動解析 一

研究分担者 武輪 能明 国立循環器病センター研究所人工臓器部

前回我々は、一体型心肺補助装置の溶血を減少させるにあたり、CFD 解析を用いてモジュール内の流れ場を調べ、溶血の主たる要因と考えられているせん断応力が減少するディフューザの羽根枚数および流路幅を決定した。今回は、その形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れの変化をCFD 解析により調べた。

1. 研究目的

本研究の目的は、溶血を減少させるために行った、ディフューザの形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れの変化をCFD 解析によって調べることである。

2. 研究方法

本モジュールでは人工肺部分における均一な流れ場を実現するために複数の円弧状のディフューザを配置している。前回我々は、溶血を減少させるにあたってディフューザの羽根枚数を7枚から5枚、ディフューザ流路幅を3mmから2mmに変更した。この形状変更に伴い、ディフューザ一流路あたりの流量が増加するため、人工肺部分、特にガス交換膜部入口近傍の均一な流れ場に影響をおよぼすことが考えられる。

本研究では、改良前モデル（ディフューザ羽根枚数7枚、ディフューザ流路幅3mm）と改良後モデル（ディフューザ羽根枚数5枚、ディフューザ流路幅2mm）について計算を行い、ガス交換膜部入口近傍の流れ場の変化を調べた。解析領域はポンプ出口からディフューザを経て人工肺入口部に至る部分とした。用いた手法は、有限体積法、標準k-ε乱流モデルである。血液は非圧縮性ニュートン流体として扱い、流れ場は定常と仮定した。

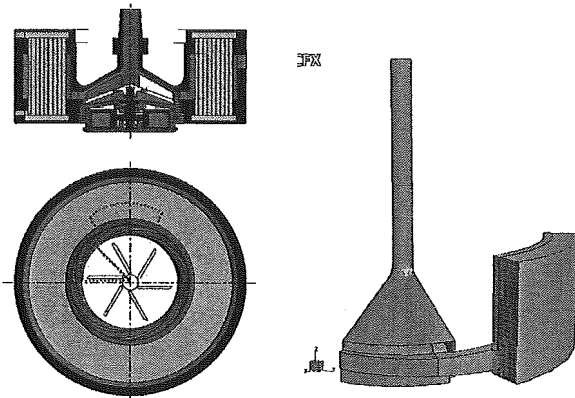


図1 計算対象部位（左）と計算グリッド（右）

3. 研究結果

図2に、流量5[l/min]、発生圧300[mmHg]の条件で計算した改良前モデルと改良後モデルにおけるガス交換膜面上の圧分布を示す。膜面上の圧の最大値と最小値の差は、改良前モデルでは1[mmHg]、改良後モデルでは4[mmHg]であった。ガス交換膜面上の最大せん断応力の値は、改良前モデルでは33[Pa]、改良後モデルでは170[Pa]となった。

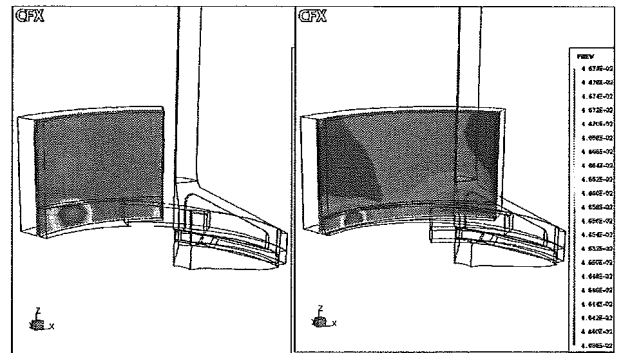


図2 ガス交換膜面上の圧分布（左：改良前モデル、右：改良後モデル）

4. 考察

ディフューザの形状変更に伴うガス交換膜部入口近傍の流れ解析を行った結果、ディフューザの羽根枚数および流路幅が減ることにより、ガス交換膜面上の圧の差および最大せん断応力が上昇することが示された。これは、ディフューザ一流路あたりの流量が増加し、ガス交換膜部入口に突入する血流の速度が上昇したためと考えられる。

以上のことから、改良後モデルのガス交換膜部入口近傍の流れ場は改良前モデルより均一ではないことが示されたが、それほど大きな差ではないことがわかった。

携帯使用が可能な超小型心肺補助システムの臨床応用と製品化のための研究

— 四次試作装置量産化検討 —

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

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、四次試作装置にて臨床使用に耐えうる基本性能が得られたが、今後、量産化への生産技術検討を行うにあたり、現状の問題点である中空糸膜からの初期リーク（試用中の血液または血漿のリークではなく、装置を作成した時点での中空糸膜の損傷によるリーク）原因を究明し改善する必要がある。今回の研究では初期リークの原因が試作装置の形状によるものであることが示唆された。

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の四次試作装置は、性能的に臨床使用に十分耐えうると思われ、今後は産量化へ向けての生産技術確立が重要な課題となる。試作段階で発生している最も大きな問題の一つは内筒周囲の中空糸膜から初期リーク（試用中の血液または血漿のリークではなく、装置を製作した時点での糸の損傷によるリーク）が発生することである。本研究では初期リークの発生原因を究明し、今後の対策について考察した。

B.研究方法

1.初期リーク箇所の特異性 装置のガス出口を塞ぎ、ガス入り口よりメチレンブルー水溶液を注入し圧力をかけ、中空糸膜のどの位置からリークが発生するか観察した。

2.比較試験 初期リークは三次試作装置では発生していなかった。よって、三次試作装置と四次試作装置の仕様の違いに注目し比較試験を行った。三次試作装置と四次試作装置の仕様上大きく異なる点は、中空糸膜自体と中空糸膜充填部の形状である。四次試作装置では従来型中空糸膜と同じく特殊ポリオレフィン製で表面にスキン層を持つ不均質膜でありながら、ガス透過速度を従来型中空糸膜の2倍程度まで向上した高超過型中空糸膜を採用した。四次試作装置の中空糸充填部形状は糸長さ方向が三次試作装置の約1.5倍、積層厚が約0.7倍である。初期リークの原因が中空糸にあるのか、または、中空糸充填部形状にあるのか明確にするために、高超過型中空糸膜で三次試作装置を、従来型中空糸膜で四次試作装置を試作しリークの発生状況を確認した。

C.研究結果

1.リーク箇所の特異性結果 リーク箇所は内筒周囲で装置上部のウレタン樹脂封止部と血液流路の境目付近であることが確認された。

2.試作試験の結果 三次試作装置では中空糸膜の

種類によらず初期リークは発生せず、四次試作装置では中空糸膜の種類によらず、従来型中空糸、高超過型中空糸膜の両方の試作品で初期リークが発生した。リーク箇所はいずれも同じで、内筒周囲の部分であり円周方向での方向性は見られなかった。リーク箇所数にも従来型中空糸膜と高超過型中空糸膜の差はなく、数十～数百箇所（本）に及んだ。（表1）

表1. 組み合わせによるリーク発生状況

装置種類 膜種類	三次試作装置	四次試作装置
従来型中空糸膜	リーク無し	リーク多発
高超過型中空糸膜	リーク無し	リーク多発

D.考察および結論

研究結果1から、中空糸膜への損傷は、装置上部のウレタン封止部と血液流路の境目で起きていることがわかった。

研究結果2から、初期リークの発生原因は四次試作装置の構造上の問題であることがわかった。

以上より、四次試作装置の初期リークを改善するためには、中空糸膜損傷発生部位で中空糸を保護するための設計、あるいは、製法上の工夫（遠心封止方法、中空糸膜スタレ巻きつけ方法など）が必要であり、今後の検討課題となる。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
巽 英介 築谷朋典 片桐伸将 武輪能明 西中知博 妙中義之 高野久輝 酒井一成 松田智昌 八名純三 小西義昭 佐藤正喜 田中秀典	緊急対応性と長期耐久性を有する超小型一体型心肺補助装置の研究開発	膜型肺	25	(印刷中)	2002
巽 英介 片桐伸将 西中知博 武輪能明 妙中義之 高野久輝 酒井一成 松田智昌	人工肺の充填滅菌保存の可能性に関する検討	膜型肺	25	(印刷中)	2002
西中知博 巽 英介 妙中義之 片桐伸将 大西裕幸 押川満雄 塩谷恭子 福田敏秀 築谷朋典 本間章彦 武輪能明 高野久輝 佐藤正喜 柏原 進 田中秀典 酒井一成 松田智昌	優れた抗血栓性と長期耐久性を有する心肺補助システムの開発	膜型肺	25	(印刷中)	2002

片桐伸将 巽 英介 西中知博 武輪能明 妙中義之 高野久輝 酒井一成 松田智昌 田中秀典 佐藤正喜	血漿漏出を防止する非対称膜構造の中空糸膜を用いた人工肺のガス交換性能の向上と新規開発のヘパリンコーティングが人工肺性能に与える影響の評価	膜型肺	25	(印刷中)	2002
巽 英介	代用臓器の開発・臨床応用と血栓形成の制御—人工心肺	血栓と制御	9	130-135	2001
Takewa Y Tatsumi E Taenaka Y Takano H	Oxygen metabolism under various bypass flow conditions during cardiopumonary support in awake goats	Int J Artif Organs	24	83-88	2001
Takewa Y Seki T Tatsumi E Taenaka Y Takano H	Prostglandin synthesis inhibitor improves hypotension during normothermic cardiopulmonary bypass	ASAIO Journal	47	673-676	2001
Nishinaka T Tatsumi E Taenaka Y Katagiri N Ohnishi H Shioya K Fukuda T Oshikawa M Sato K Tsukiya T Homma A Takewa Y Takano H Sato M Kashiwabara S Tanaka H Sakai K Matsuda T	At least 34 days of animal continuous perfusion by newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulation	Artif Organs	26	(in press)	2002

20010662

以降は雑誌/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