

## 目 次

### I. 総括研究報告

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

高野 久輝

### II. 分担研究報告

1. 四-2次試作装置の動物実験によるガス交換性能評価

高野 久輝

2. 四-2次試作装置の圧力損失

巽 英介

3. T-NCVC コーティング ECMO システムの抗凝血療法非施行下での動物実験評価

西中 知博

4. 心肺補助システム四-2次試作装置の溶血試験

妙中 義之

5. 長期使用時における人工肺の表面ヘパリン活性の検討

佐藤 正喜

6. リーク原因の検討と四-2次試作装置の設計試作

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

## 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

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

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を開発することである。装置は遠心ポンプ部分とその外周に配した円筒状の人工肺部分を一体化した単一のデバイスで、呼吸補助および循環補助を同時に行うことが可能である。本研究最終年度の本年度は、臨床応用と製品化を目指して各要素技術の洗練を図り、前臨床モデルである四-2次試作装置を開発した。試作装置は、良好な駆出性能、ガス交換性能、溶血性能を示した。また、開発した新規ヘパリン化技術を適用したPCPS/ECMOシステムは最長5ヶ月間の抗凝血療法非施行下の連続使用が可能で、この技術を用いた先駆的人工肺の製品化を達成するとともに、臨床例においても従来は救命不可能であった肺出血を合併する重症呼吸不全症例2例を救命してその有用性を確認した。今後研究開発の継続により、開発目標装置の早期実用化を目指す方針である。

### 分担研究者

巽 英介 国立循環器病センター研究所・  
人工臓器部補助循環研究室・室長  
西中知博 国立循環器病センター研究所・  
人工臓器部人工心臓研究室・室長  
妙中義之 国立循環器病センター研究所・  
人工臓器部・部長  
酒井一成 大日本インキ化学工業株式会社・  
新事業推進本部SS膜技術製造部・課長  
佐藤正喜 東洋紡績株式会社・総合研究所医療用  
具製造センター・部長

### A. 研究目的

本研究の目的は、表面加工ナノテクノロジーに基づいた新規の革新的抗血栓性処理技術を基盤技術として、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。本装置は救急患者への使用のみならず、今後我が国が迎える高齢化社会における呼吸循環器系疾患の急速な増加に対処すべく、慢性患者への使用も考慮した簡易かつ高性能のシステムである。近年我が国では心および呼吸器疾患による死亡率は増加の一途をたどっている。心疾患では毎年16万人以上が、また肺癌を除く呼吸器疾患では毎年12万人以上が死亡し、それぞれ死因の第2位および第4位を占めており、これらの疾患に対する治療体系の確立は我が国の医療戦略上極めて重要な課題となっている。重症心不全に関しては種々の人工心臓が臨床応用され優れた成績を取っているが、緊急適用性には乏しく、また装着は

設備と人材の整った病院に限られる。従って、一刻を争う急性の重症例に対しては静-動脈バイパスの一種である経皮的な心肺補助法（Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS）が唯一の救命手段となる。一方、従来の呼吸管理では救命不可能な急性の重症呼吸不全患者に対しても、やはり静-動脈バイパスの一種である膜型人工肺使用呼吸補助（Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO）が唯一の救命手段となる。近年呼吸循環器系疾患の増加とともにPCPSやECMOの臨床的重要性も増大しつつあるが、その反面ハードウェアの整備は大きく立ち後れており、最新のシステムでも準備には10分以上を要し使用期間も2日間程度に限られるなど、緊急対応性や長期耐久性は低く成績も不良である。

本研究で開発目標とする装置は、① 回路の組立てや充填を不要化することにより送脱血カニューラの経皮挿入・接続後即座に駆動することができるため、心肺蘇生時や他の緊急重症患者に対する迅速な適用が可能となり、またセットアップに要する時間・人手・技術を省くとともに適用リスクを大きく低減させ、② 超小型かつ簡便な操作性により良好な携帯性・移動性が得られ、救急車やヘリコプターでの搬送時の適用や往診先・救助活動現場などでの適用が可能となり、③ 革新的抗血栓性賦与技術による全身抗凝固療法の低減化・不要化により、多発外傷や脳動脈奇形など従来の全身抗凝固薬投与禁忌の重症患者に対する適用範囲の拡大や、出血性合併症のリスクの大幅な低減が期待される。また、④ 簡便性・携帯性や抗血栓性に加

## 総合研究報告書

えて長期耐久性をも有することで安全な長期適用が可能となり、慢性呼吸/呼吸循環不全患者の急性増悪期への短期～中期使用や、肺/心肺移植へのブリッジ等の中期～長期の使用も可能となり得る。さらに、⑤傷害肺を通常以上に働かせて回復遅延や新たな傷害発生を惹起したり、覚醒下の患者に発声制限や機械的呼吸を強いる従来の気管内挿管・人工呼吸器管理の代替手段として使用され得る可能性をも有する。このように、本装置はその特性により適用範囲・適用環境を飛躍的に拡大することが可能で、また安全性も大きく高めることによってかかる患者の治療成績の向上とその救命・社会復帰に貢献し得るものである。

本総括報告書では、本研究事業による最終年度研究成果の主要部分について総括する。

## B. 研究方法

## ① 一体型心肺補助装置の概要

本装置は遠心ポンプ部分とその外周に配した円筒状の人工肺部分を一体化した単一のデバイスで、呼吸補助および循環補助を同時に行うことが可能である。遠心ポンプ部分から吐出された血液は、円筒形の人工肺部分の内側から外側へと灌流されてガス交換される。遠心ポンプのインペラ外周にディフューザを設けて全周性に血液が吐出される構造とし、装置内流れの最適化を図っている。ガス交換膜には開発した特殊ポリオレフィン製非対称膜が用いられる。このガス交換膜においては微小孔が血液接触面で閉鎖して厚さ $0.2\mu\text{m}$ の薄い緻密層を形成しており、血液とガスの直接接触が完全に遮断されている。この構造的特徴により、遷延使用時の血漿漏出が防止されるとともに、使用前の充填保存の可能性が得られる。また、新たに強力な抗血栓性と長期耐久性を併せ持つヘパリン固定化抗血栓性処理法を開発し、全血液接触面にこれを施すことにより、構造的特徴による装置内血液鬱滞箇所の解消と良好なウォッシュアウト作用とともに、抗凝固療法の最少化・不要化が達成される。

## ② 一体型心肺補助装置モジュールの開発改良と評価

本研究の最終年度である本年度終了までに、前臨床モデルである四-2次試作装置までの製作・改良の過程を完了した。四-2次試作装置の外寸は $56\text{mm}\times\phi 135\text{mm}$ の円筒形で、膜面積は $1.48\text{m}^2$ 、

充填液量は $165\text{ml}$ 、重量は $550\text{g}$ である。

試作を進める過程で、まず昨年度製作した四-1次試作装置の組立て工程における中空糸損傷による初期リークの改善と四-2次試作装置の設計試作を行った（分担研究者：酒井）。内筒と中空糸の干渉および内筒側の樹脂封止界面を支点とした中空糸のたわみを発生させないために、内筒にポリプロピレン製のネットを巻き、その上に中空糸スダレを巻いた構造として試作を行った。更に、工程上最も中空糸に負荷が加わっていると思われる人工肺の上部と下部の遠心封止工程については、封止する順序2通りで中空糸への影響を検討した。また、四-2次試作装置は溶血が改善された実績の有るデフューザー5枚タイプを採用し、ガス交換膜については、従来の特種ポリオレフィン製中空糸に改良を加えて平均空孔率を22%、平均細孔半径を18%大きくする事で、耐血漿漏出性を維持したままでガス透過速度を3倍に高めることに成功した高透過型の膜を用いた。

四-2次試作装置に対して、駆出性能、ガス交換性能（以上、分担研究者：高野）、圧損失（分担研究者：巽）、耐溶血性能（分担研究者：妙中）について評価を行った。駆出性能は山羊血を充填した鎖型模擬循環回路を用いたin vitro試験で、吐血量と揚程の関係を回転数別に検討した。ガス交換性能は、成山羊を用いた部分体外循環の急性動物実験で血流量およびV/Q比を変化させ、酸素添加量（ $\text{VO}_2$ ）および炭酸ガス排出量（ $\text{VCO}_2$ ）を算出した。圧力損失は、模擬循環回路用いたin vitro試験で本装置を別の遠心ポンプで灌流し、装置前後の圧差と流量の関係を調べた。耐溶血性能については、山羊血液を用いたin vitro試験で溶血係数を算出することで評価した。

## ③ ヘパリン化抗血栓性処理法の開発・改良および特殊ポリオレフィン膜製人工肺・高耐久性遠心ポンプを用いたPCPS/ECMOシステムによる耐久性・抗血栓性の長期評価

従来のヘパリン化処理は、共有結合法では、工程が複雑、固定量が少なく抗血栓性が不十分、コストが高い、基材の自由度が低い、などの、またイオン結合法では、初期に大量のヘパリンが溶出、数日以内に効果がなくなる、などの欠点があった。そこで昨年度、新たに強力な抗血栓性と長期耐久性を併せ持つ新規のヘパリン化処理方法、T-NCVCコーティングを開発した。本法はイオン

## 総合研究報告書

結合によるヘパリン固定を基本としているが、処理工程が簡便で安価かつヘパリン固定量が多いというイオン結合法の特徴を維持しつつ、ヘパリン溶出を抑制することによって共有結合法と同等の長期耐久性を獲得した画期的なものである。

本研究で開発した特殊ポリオレフィン膜製人工肺および選定した高耐久性遠心ポンプ（Jostra社製RotaFlow）を用いたPCPS/ECMOシステムを作製し、全血液接触面に新規開発のT-NCVCコーティングを施した。この回路を用いて、成山羊（体重41～65kg、17頭）に対して大静脈脱血、頸動脈送血のV-AバイパスPCPS/ECMOを施行し、ヘパリンなど抗凝血薬の投与を一切行わずに連続灌流し、抗血栓性および長期耐久性について検討した（分担研究者：西中）。さらに、実験終了後の人工肺を回収・分解し、血栓の付着状況およびヘパリン活性の残存量について検討した（分担研究者：佐藤）。

（倫理面への配慮）

以上の研究計画において、動物実験の実施にあたっては当施設実験動物福祉小委員会の規程を遵守した上で施行した。また、製品化に際しては厚生労働省の正式認可過程を遵守して遂行した。

## C. 研究結果

## ① 四-2次試作装置の評価

四-1次試作装置でみられた中空糸損傷による初期リークの改善に関しては、ポリプロピレン製ネットによる効果はなくリークが多発した。リーク発生箇所は内筒周辺部だけではなく外筒内接部にも多く見られた。封止順序による影響では、後に封止した側からのリークが多い傾向が見られた。四-2次試作装置は6個試作したうちまったくリークの無いものが2個完成したが、他4個は内筒周辺部および外筒内接部にリークが多く発生した。

四-2次試作の駆出性能に関しては、体外循環環境の動物実験評価で回転数3,270 rpmにおいて300mmHgの揚程に対して5L/minの流量を、回転数4000 rpmで揚程390 mmHgにおいては8.6 L/minの流量を示した。また、ガス交換性能については、血流量5L/min、ガス流量5L/minにて酸素添加量は258ml/min、炭酸ガス排出量は179ml/minを示し、1.5m<sup>2</sup>以下の膜面積にもかかわらず2m<sup>2</sup>クラスの既製人工肺に匹敵する性能を示した。血流量4L/minでの酸素移動量は221

mL/min、炭酸ガス移動量は148 mL/minであった。圧損失に関しては、装置全体（装置入口からポンプ出口までの遠心ポンプ部分を含む全体）について血流量1L/minで2.5mmHg、6 L/minに対して52 mmHgと極めて低い値であった。耐溶血性能に関しても、0.026g /100Lと長期連続使用が可能なレベルを示した。

## ② ヘパリン化抗血栓性処理法の評価

T-NCVC処理回路を用いたPCPS/ECMOの慢性動物実験において、抗凝血療法を施行することなく連続灌流した17例の実験期間は34～150日間であった。全例実験期間中を通じて極めて良好な全身状態を維持した。灌流後の人工肺の観察では流入出口周辺の血流鬱滞部に軽度な血栓形成を認めたが、何れの例でも中空糸束には血栓を全く認めず、極めて優れた抗血栓性が確認された。また、人工肺からの血漿漏出は認めず、ガス交換性能は良好に維持された。残存ヘパリン活性に関しては、PCPS/ECMO施行20、36、41、65日後における人工肺中空糸のヘパリン活性値を検討した結果、いずれの例でも十分なヘパリン活性の残存を確認した。その一方で、中空糸の部位によりヘパリン活性に分布が認められ、酸素流入側に比較的多く流出側に少ない傾向が観察された。

T-NCVCコーティングを施した人工肺は単体で製品化を完了した。この製品は実際のECMO症例にも適用され、その臨床的有用性が確認されつつある。適用症例は、従来ならば到底救命不可能であった肺出血を合併した重症呼吸不全患者2例（ともにARDS）であり、これらの症例に対して全身ヘパリン投与を全く施行しない呼吸補助としてPlatinumCube -NCVCを用いたECMOを施行し（5日間および9日間の連続使用）、両者とも救命し得た。

## D. 考案

中空糸損傷による初期リークの改善に関しては、内筒側と外筒側の両方からリークが観察された。これは、内筒にポリプロピレン製ネット（厚さ約1mm）を巻いたが、中空糸スダレの長さを同じにしたために、寸法上中空糸がハウジング内に強く圧縮された状態で収まり、結果的に内筒周辺および外筒に内接する部分の中空糸がハウジングに押し付けられることにより中空糸の損傷が起こったものと推測される。四-2次試作装置においても、

## 総合研究報告書

リークが観察されたものについては同様に中空糸がハウジングに強く押し付けられたものと推測される。リークは、ハウジングで中空糸を強く圧縮されること無く収めること、および遠心封止工程の改善で解決されるものと思われる。本研究における試作はすべて手作りによって行ったが、内筒に中空糸スタレを巻くときのテンションが一定に保てず、安定した品質が得られなかった可能性が高い。量産化の際は、内筒に中空糸すだれを巻きつけるテンションを一定に保つ技術（自動化など）の導入および遠心封止条件の最適化を行うことで安定した品質が得られるものと考えられる。

四-2次試作の駆出性能に関しては、四-1次試作装置と比較した場合、回転数4000 rpm、揚程390 mmHgにおいて7.1 L/minから8.6 L/minへと大幅に増加し、PCPS/ECMOシステムとして十分な駆出性能を有するものと考えられた。一方、ガス交換性能に関しては、四-1次試作装置と比較した場合、酸素移動量は維持されていたが炭酸ガス移動量には若干の減少が見られた。これは、中空糸束の本数が増加し長さが減少したため中空糸内ガス流速が低下した結果によるものと考えられるが、性能的には1.5m<sup>2</sup>以下の膜面積にもかかわらず2m<sup>2</sup>クラスの既製人工肺に匹敵する性能を有しており、PCPS/ECMOシステムとしては十分の能力を有するものと思われる。

圧損失に関しては、三次試作装置の圧力損失（装置全体）と比較して35%（流量1L/min）から10%（流量6L/min）、四-1次試作装置と比較して60%（流量1L/min）から20%（流量6L/min）軽減させることができた。三次試作装置と比較し四-1次試作装置はポンプ出口から装置出口（人工肺部分）の圧力損失は低減したものの、全体の圧力損失は増加していた。今回試作した四-2次試作装置の圧力損失は、人工肺部分では四-1次試作装置より増加しているが、装置入口からポンプ出口では大幅に軽減され、装置全体で見ると大きな低減となった。この圧力損失の低減に伴って耐溶血性能も顕著な改善を示し、溶血係数は二次試作装置の0.177g/100Lから0.026g/100Lへと著明に低下し、十分に長期連続使用が可能なレベルにまで改善した。

T-NCVC処理回路を用いたPCPS/ECMOの慢性動物実験では34~150日間の安定した連続灌流に成功したが、従来のPCPS/ECMOシステムが通

常は数日間、長くても1週間以内の連続使用が限界であったことを考えると、本研究で得られた結果は極めて革新的なものである。これは、人工肺や遠心ポンプの長期耐久性に加えて、T-NCVCコーティングの過去に類を見ない驚異的な抗血栓性および長期耐久性によってはじめてもたらされたものである。T-NCVCコーティングは低コストで殆ど全ての血液接触面に応用可能で、要素技術の単独応用として医療面で革新的なインパクトを与え得る可能性に加えて、産業面からみても世界的展開を期待し得るものである。

開発目標装置については、超小型・低充填量のサイズおよびスペック、駆出性能、ガス交換性能、耐溶血性能、装置内流れ状態に関してほぼ目標レベルを達成することができたが、その一方で血液ポンプ部分の耐久性が今後の課題として残された。ただ、遠心ポンプを単体で用いたPCPS/ECMOシステムにおいては、上述の通り最長5ヶ月間の単一ポンプの連続駆動に成功しており、今後早急に一体型装置への組込みを進める予定である。また、開発過程の派生技術として確立した種々の要素技術は、これらを導入した先進的人工肺を順次製品化するとともに、革新的抗血栓性処理方法を確立して抗凝血療法非施行下で月単位の連続灌流可能なECMO装置の基本開発を完了し、臨床例においても実際の患者救命に用いられてその有用性を示す機会が得られた。

## E. 結論

臨床的要求に応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、臨床応用と製品化を目指して各要素技術の洗練を図った。前臨床モデルである四-2次試作装置を開発し、良好な駆出性能、ガス交換性能、溶血性能を確認した。また、開発した新規ヘパリン化技術を適用したPCPS/ECMOシステムは最長5ヶ月間の抗凝血療法非施行下の連続使用が可能で、臨床例においても有用性を確認した。本研究の開発目標装置自体の最終的な製品化までには至らなかったが、要素技術を反映した先駆的人工肺の製品化には成功し、十分な成果をあげることができた。今後も研究を継続することにより、開発目標装置の早期実用化を目指す方針である。

総合研究報告書

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants. *Artif Organs* 26: 548-551, 2002
  - 2) Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: Visualization study of the transient flow in the centrifugal blood pump impeller. *ASAIO J* 48: 431-436, 2002
  - 3) Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sato K, Ohnishi H, Oshikawa M, Nishinaka T, Takano H: Prostaglandin synthesis inhibitor affects humoral conditions and oxygen metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 26: 676-681, 2002
  - 4) Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Ohnishi H, Oshikawa M, Sato K, Shioya K, Takewa Y, Takano H: Ultrastructural alterations in red blood cell membrane exposed to shear stress. *ASAIO J* 48: 668-670, 2002
  - 5) Sato K, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Shioya K, Fukuda T, Ohnishi H, Oshikawa M, Uesho K, Takano H: Prostaglandin synthesis inhibitor prevents hypotension without impairing gut perfusion during normothermic cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 48: 503-507, 2002
  - 6) 梶屋 睦, 伊藤和之, 小西義昭, 巽 英介, 西中知博, 片桐伸将, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成: CDF解析を用いた一体型心肺補助装置の溶血改善事例. *膜型肺* 25: 65-71, 2002
  - 7) 片桐伸将, 巽 英介, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 田中秀典, 柏原 進, 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に与える影響の評価. *膜型肺* 25: 47-52, 2002
  - 8) 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: 38-44, 2002
  - 9) 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: 58-64, 2002
  - 10) 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: 53-57, 2002
  - 11) 松田智昌, 酒井一成, 西中知博, 巽 英介, 片桐伸将, 妙中義之, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜: 優れた抗血栓性と耐久性を有するPlatinum Cube NCVCについて. *医工学治療* 14: 22-24, 2002
2. 学会発表
- 1) 巽 英介: ヘパリン投与が不要で2ヶ月以上の長期連続使用が可能な次世代型PCPSシステムの開発. PCPS研究会 (13), 2003, 2/6, 札幌市
  - 2) Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: Flow visualization of the centrifugal blood pump. *ISFV* (10), 2002, 8/26-29, Kyoto
  - 3) Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Oshikawa M, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, Shirakawa Y, Takewa Y, Naitoh H, Kamimura T, Katagiri N, Kakuta Y, Takano H: Development of centrifugal blood pumps at National Cardiovascular Center. Congress of The International Society for Rotary Blood

総合研究報告書

- Pumps (10), 2002, 9/11-14, Osaka
- 4) Tsukiya T, Tatsumi E, Katagiri N, Nishinaka T, Takewa Y, Taenaka Y, Hisateru T, Kojiya M, Ito K, Konishi Y, Kawase K, Sakai K: Design progress of the integrated heart-lung assist device. Congress of The International Society for Rotary Blood Pumps (10), 2002, 9/11-14, Osaka
  - 5) Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: Effect of casing configurations on the flow field of a centrifugal pump. American Society for Artificial Internal Organs (48), 2002, 6/13-15, New York
  - 6) Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Ohnishi H, Fukuda T, Oshikawa M, Shioya K, Shirakawa Y, Tsukiya T, Naito H, Takewa Y, Takano H, Tanaka H, Kashiwabara S, Sato M, Matsuda T, Sakai K: Long-term durable cardiopulmonary support system with novel anti-thrombogenic coating (T-NCVC). Congress of The International Society for Rotary Blood Pumps (10), 2002, 9/11-14, Osaka
  - 7) Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Ohnishi H, Shioya K, Fukuda T, Oshikawa M, Shirakawa Y, Takewa Y, Sakai K: A newly developed anti-thrombogenic coating (TNC) and application to VAD and an ECMO system. American Society for Artificial Internal Organs (48), 2002, 6/13-15, New York
  - 8) Sato K, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Shioya K, Fukuda T, Nishinaka T, Ohnishi H, Oshikawa M, Shirakawa Y, Takano H: Influence of prostaglandin synthesis inhibitor on cerebral perfusion and oxygen metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass. American Society for Artificial Internal Organs (48), 2002, 6/13-15, New York
  - 9) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 妙中義之, 福井康裕, 高野久輝: 充填体構造をもつ人工肺用中空糸膜間の血液流れと血液ガス移動の数値流体解析による健闘. 人工心臓と補助循環懇話会 (30), 2002, 3/15-16, キロロ
  - 10) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽 英介, 西中知博, 武輪能明, 妙中義之, 福井康裕, 高野久輝: 人工肺用中空糸膜からなる充填体における血液流れと血中酸素, 炭酸ガス移動量の数値流体解析による検討. ライフサポート学会大会 (18), 2002, 9/5-6, 小杉町
  - 11) 片桐伸将, 築谷朋典, 巽 英介, 西中知博, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 舟久保昭夫, 福井康裕: 外部灌流中空糸膜型人工肺の酸素・炭酸ガス移動現象の数値流体解析による検討. 膜型人工肺研究会 (31), 2002, 10/3, 札幌市
  - 12) 巽 英介: 未来型人工肺開発の現況と展望. 膜型人工肺研究会 (31), 2002, 10/3, 札幌市
  - 13) 巽 英介, 西中知博, 片桐伸将, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 舟久保昭夫, 福井康裕, 酒井一成, 松田智昌, 川瀬浩二, 小西義昭, 糺屋 睦, 佐藤正喜, 田中秀典: 次世代型人工肺開発の現状と将来への展望. 日本人工臓器学会大会 (40), 2002, 10/2-4, 札幌市
  - 14) 西中知博, 妙中義之, 巽 英介, 武輪能明, 本間章彦, 築谷朋典, 大西裕幸, 押川満雄, 片桐伸将, 水野敏秀, 塩谷恭子, 白川幸俊, 上村匡敬, 内藤 洋, 角田幸秀, 高野久輝: 人工臓器の開発と臨床応用, 現況と今後の展望. 日本人工臓器学会大会 (40), 2002, 10/2-4, 札幌市
  - 15) 水野敏秀, 西中知博, 巽 英介, 片桐伸将, 大西裕幸, 市皮, 塩谷恭子, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 高野久輝, 妙中義之: 長期静動脈バイパス施行による肺組織の病理学的観察. 日本人工臓器学会大会 (40), 2002, 10/2-4, 札幌市
  - 16) 築谷朋典, 巽 英介, 西中知博, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 糺屋 睦, 伊藤和之, 小西義昭, 川瀬浩二, 酒井一成: 翼型ディフューザの改良による遠心ポンプ一体型人工肺の性能改善. 日本エム・イー学会 (41), 2002, 5/9-11, 京都市
  - 17) 佐藤浩一, 武輪能明, 妙中義之, 巽 英介, 西中知博, 大西裕幸, 押川満雄, 白川幸俊, 高野久輝, 林 純一: 常温体外循環におけるプロスタグランジン産生阻害剤の脳血流および酸素代謝における効果. 日本胸部外科学会総会 (55), 2002, 10/9-11, 福岡市
  - 18) 磐井成光, 澤 芳樹, 宮本裕治, 西中知博, 巽 英介, 妙中義之, 松田 暉: 抗血栓性および耐

総合研究報告書

久性に優れたT-NCVCコーティング人工肺の  
臨床的研究. 日本人工臓器学会大会（40）,  
2002, 10/2-4, 札幌市

H. 知的所有権の出願・取得状況

本年度分なし



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  
—四-2次試作装置の動物実験によるガス交換性能評価—

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

心肺補助システムの四-2次試作装置の酸素添加能、炭酸ガス除去能およびポンプ特性を成山羊を用いた動物実験にて評価した。四-2次試作装置のガス交換性能については、血流量 4L/min、血液ガス流量比 1 で酸素移動量は四-1次試作装置の 221 mL/min から 221 mL/min と維持されており、炭酸ガス移動量は四-1次試作装置の 175 mL/min から 148 mL/min と若干の減少が見られた。四-2次試作装置のポンプ特性については、回転数 4000 rpm で揚程 390 mmHg において四-1次試作装置の 7.1 L/min から 8.6 L/min に血流量が増加した。

A. 研究目的

本研究の目的は、四-1次試作装置で採用した 5 枚ディフューザと、高透過性中空糸膜を、リーク問題のない三次試作装置型のハウジングに組み合わせた四-2次試作装置の性能評価を行い、従来の試作装置の評価結果と比較することとした。

B. 研究方法

成山羊を用いて右心房脱血、左頸動脈送血の体外循環を施行し、四-2次試作装置の酸素添加能、炭酸ガス除去能を血液ガス流量比=0.5~5、血流量 1~5 L/min で検定するとともに、*in-vitro* の閉回路にてポンプ特性を評価した。

C. 研究結果

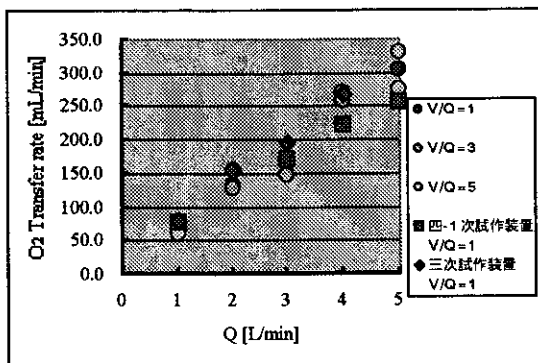


図 1 四-2次試作装置の酸素添加能

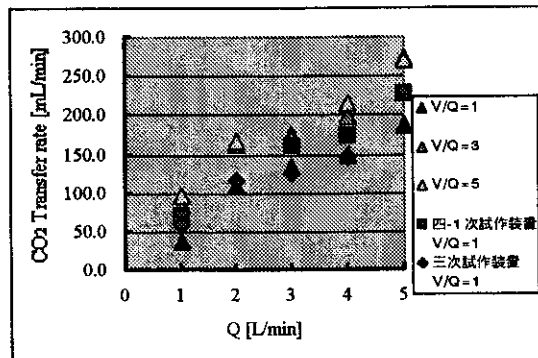


図 2 四-2次試作装置の炭酸ガス除去能

1. 酸素添加能 四-2次試作装置の酸素移動量は、血流量の増加に伴い増加し、血流量 4 L/min で 221 mL/min であった(図 1)。
2. 炭酸ガス除去能 四-2次試作装置の炭酸ガス移動量は、血流量の増加に伴い増加し、血流量 4 L/min で 148 mL/min であった(図 2)。

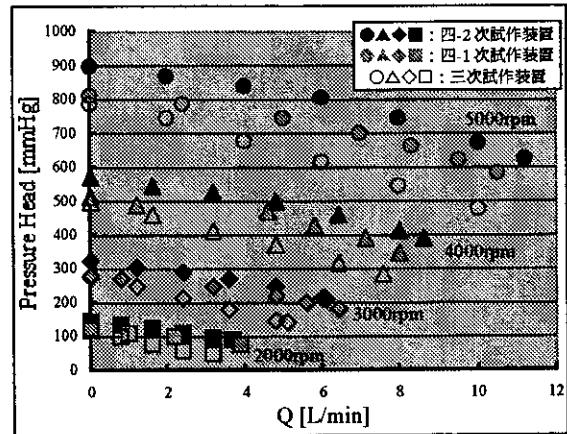


図 3 試作装置のポンプ特性

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 の場合、四-2次試作装置の締め切り揚程は四-1次試作装置の 810 mmHg から 896 mmHg に増加しており、四-2次試作装置で 390 mmHg 前後の揚程において 8.6 L/min の駆出量が得られた(図 3)。

D. 考察および結論

四-2次試作装置は、5 枚ディフューザと、高透過性中空糸膜を採用し、三次試作装置型のハウジングと組み合わせた結果、四-1次試作装置と比較して酸素添加能は同程度を維持しており、炭酸ガス除去能は高流量域にて若干の減少がみられた。ポンプ特性においては、従来の試作装置と比較してもっとも高い駆出性能を示した。

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  
—四-2 次試作装置の圧力損失—

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

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、四次試作装置で発生した組立て工程における中空系の破損による初期リークの発生という生産上の問題の解決策として、初期リーク問題が無かった三次試作装置の基本形状を踏襲したままで、良好な溶血性能、ガス交換性能を得ることを目的とした四-2 次試作装置を設計試作した。本研究では、四-2 次試作装置の圧力損失の評価を行った。四-2 次試作装置の圧力損失は三次試作装置と比較し 10~35%、四次試作装置と比較し 20~60%軽減した。

### 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、四-2 次試作装置の圧力損失を評価する。

### B.研究方法

四-2 次試作装置は、ポンプ吐出口は四次試作装置で使用し溶血が改善された実績の有るデフューザー5 枚タイプを採用した。外寸を高さ 55.5mm×直径 135mm、ガス交換膜面積を 1.48m<sup>2</sup>、ガス交換膜の配置を円周に対し垂直方向、膜積層厚を 22mm、積層部高さ（糸 1 本の有効長さ）を 26.5mm と四次試作装置と全く同じ形状とした。ガス交換膜は、従来本研究に用いてきた表面にスキン層を有する特殊ポリオレフィン製中空糸に改良を加え、従来と比較し平均空孔率を 22%、平均細孔半径を 18%大きくする事で、耐血漿漏出性を維持したままでガス透過速度を 3 倍に高めることに成功した高透過型の膜を用いて本試作装置のガス交換性能の向上をはかった。

圧力損失は、開放型模擬循環回路を用い、装置本体のポンプは停止状態で、37℃の水を装置外部の回路中に設けた遠心ポンプにより還流させ、装置入口部、ポンプ出口部（内臓遠心ポンプ出口と、装置出口部の 3 箇所）で測定を行った。測定流量は 1 から 7L/min で 1L/min 刻みとした。

### C.研究結果（図 1）

得られた 3 測定点での測定値から、装置入口からポンプ出口（ポンプ部分の圧力損失）、ポンプ出口から装置出口（人工肺部分（装置出口含む）の圧力損失）、装置全体の 3 つの圧力損失を算出した。それぞれの圧力損失は、ポンプ部分は流量 6L/min で 17mmHg、人工肺部分と装置出口は流量 6L/min で 35mmHg、装置全体は流量 1L/min で 2.5mmHg、流量 6L/min で 52mmHg であった。四-2 次試作装置の圧力損失は、三次試作装置の圧力損失（装置全体）と比較して 35%（流量 1L/min）から 10%（流

量 6L/min）、四次試作装置と比較して 60%（流量 1L/min）から 20%（流量 6L/min）軽減した。

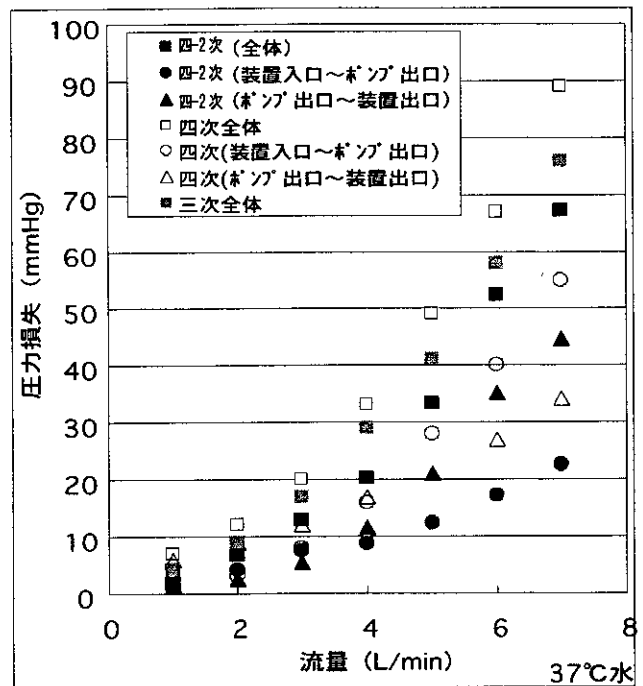


図 1. 圧力損失

### D.考察および結論

三次試作装置と比較し四次試作装置はポンプ出口から装置出口（人工肺部分）の圧力損失は低減したものの、全体の圧力損失は増加していた。今回試作した四-2 次試作装置の圧力損失は、人工肺部分では四次試作装置より増加しているが、装置入口からポンプ出口では大幅に軽減され、装置全体で見ると大きな低減となった。三次試作装置と四-2 次試作装置のポンプ部分は同じ設計であるにもかかわらず圧力損失に大きな差が生じたのは、ポンプ出口部と中空糸束間にある空隙部の設計の違いが影響していると考えられる。

四-2 次試作装置では、これまでの試作装置中最小の圧力損失が得られたことで、血液適合性の向上（特に溶血の低減）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

## - T-NCVC コーティング ECMO システムの抗凝血療法非施行下での動物実験評価 -

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

抗血栓性コーティング法として開発した Toyobo-National Cardiovascular Center (T-NCVC) コーティング処理を全血液接触面に施した ECMO システムを開発し、長期動物実験での性能評価を行った。実験期間は 34-150 日間で、41 日目に心タンポナーデを呈した 1 例を除いて全て待機的に実験を終了した。バイパス流量は 1.6-3.0L/min で、人工肺からの血漿漏出は認めず、酸素添加(70-150ml/min)、炭酸ガス排出(50-110ml/min)も安定して維持された。人工肺の観察では、流入出ポート周辺部に軽度な血栓形成を認めたものの中空糸束には全く血栓を認めず、細胞成分の付着もみられなかった。本装置の臨床応用により、ECMO の適用を拡大し得る可能性が考えられる。

## A. 研究目的

本研究の目的は、抗血栓性コーティング法として開発した Toyobo-National Cardiovascular Center (T-NCVC) コーティング処理を全血液接触面に施した ECMO システムを開発し、長期動物実験での性能評価を行うことである。これにより、超小型心肺補助システムの製品化に先駆けて ECMO システムの実用化を目指す。

## B. 研究方法

血漿漏出が防止可能なポリオレフィン製非対称膜を用いた人工肺および高耐久性遠心ポンプを用いてシステムを構成し、全血液接触面には新規開発の強力なヘパリンコーティング(T-NCVC コーティング)を施した。この回路を用いて体重 41~65kg の成山羊 17 頭に対して大静脈脱血、頸動脈送血の V-A バイパス ECMO を施行し、圧モニタラインの極微量ヘパリンを除いて抗凝血薬の投与を一切行わずに連続灌流を行った。

## C. 研究結果

実験期間は 34-150 日間で、41 日目に心タンポナーデを呈した 1 例を除いて全て待機的に実験を終了した(表 1)。バイパス流量は 1.6-3.0L/min で、人工肺からの血漿漏出は認めず、

酸素添加(70-150ml/min)、炭酸ガス排出(50-110ml/min)も安定して維持された。ACT(100-130sec)、APTT(40-60sec)は正常範囲で経過し、血中ヘパリン濃度は常に測定感度以下であった。血小板数は  $35-52 \times 10^4/\mu\text{l}$  で推移し、フィブリノーゲン(200-300 mg/dl)、アンチトロンビン III(120-140%)、凝固 XIII 因子(140-175%)などの凝固系パラメータも安定していた。また、血漿遊離ヘモグロビンも正常範囲に維持された。剖検では ECMO 回路に起因する塞栓症を示唆する所見は全く観察されなかった。人工肺の観察では、流入出ポート周辺部に軽度な血栓形成を認めたものの中空糸束には全く血栓を認めず、細胞成分の付着もみられなかった。

## D. 考察および結論

全血液接触面に T-NCVC コーティング処理を施した次世代型 ECMO システムを開発し、動物実験でその優れた抗血栓性と長期耐久性を証明した。本装置の臨床応用により、外傷や出血性疾患の一次救命、手術後の呼吸循環補助、人工呼吸器を用いない呼吸不全治療、肺/心肺移植へのブリッジなどに ECMO の適用を拡大し得る可能性が考えられる。

表 1

No	BW (kg)	BF (L/min)	VO <sub>2</sub> (mL/min)	VCO <sub>2</sub> (mL/min)	Anti-coagulant	Device failure	General condition	Duration (day)	Cause of termination
1	41	2.0-2.9	110-170	20-50	no	no	good	41	Cardiac tamponade
2	45	1.7-3.2	80-180	20-80	no	no	good	65	Scheduled
3	60	2.9-3.3	120-180	40-130	no	no	good	40	Scheduled
4	50	1.8-2.2	70-130	30-140	no	no	good	35	Scheduled
5	58	2.0-2.2	30-140	30-130	no	no	good	36	Scheduled
6	60	2.0-2.5	90-140	50-100	no	no	good	60	Scheduled
7	41	1.7-2.4	50-150	20-70	no	no	good	71	Scheduled
8	59	1.8-2.8	110-180	20-100	no	no	good	34	Scheduled
9	60	2.0-2.5	40-110	30-110	no	no	good	39	Scheduled
10	50	2.0-2.8	40-130	20-130	no	no	good	35	Scheduled
11	54	1.9-2.3	60-120	30-110	no	no	good	40	Scheduled
12	60	0.3-2.4	30-140	30-100	no	no	good	35	Scheduled
13	54	1.5-2.5	50-100	20-60	no	no	good	35	Scheduled
14	57	0.3-2.5	50-120	50-120	no	no	good	41	Scheduled
15	65	1.8-2.5	80-140	60-110	no	no	good	45	Scheduled
16	60	2.0-2.5	100-150	30-120	no	no	good	150	Scheduled
17	55	1.0-1.5	90-150	30-130	no	no	good	35	Scheduled

## 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

## - 心肺補助システム四-2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

心肺補助システム四-2次試作装置の閉鎖型回路による溶血試験を行い、三次試作装置からなる回路および四-1次試作装置からなる回路による溶血試験結果と溶血指数 *NIH* にて比較評価した。四-2次試作装置では *NIH*=0.026 と、三次試作装置から大幅に溶血量を減少した四-1次試作装置の *NIH*=0.051 からさらに溶血量を低減することに成功し、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できた。

## A. 研究目的

本研究の目的は、心肺補助システムの四-1次試作装置にて採用したポンプ流出部の5枚からなる Diffuser と高ガス透過性の中空系膜を、リーク問題のない三次試作装置型のハウジングに収めた四-2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、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 についても検討し、三次試作装置および四-1次試作装置による試験結果と比較した。

## B. 研究方法

実験は、心肺補助システム四-2次試作装置単体と HPM-15 単体からなる2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。

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

ここで、 $\Delta freeHb$  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]そして *Vb* は回路内充填血液量 [L]である。

## C. 研究結果

表1 240min 灌流後の *NIH*

試験対象	<i>NIH</i> [g/100L]	回転数[rpm]
四-2次試作装置	0.026	3270
四-1次試作装置	0.051	3130
三次試作装置	0.177	3550
HPM-15	0.004	3080

これまで報告してきた心肺補助システム三次試作装置と四-1次試作装置の溶血試験結果と各試験におけるポンプ回転数についても表1に示した。心肺補助システム四-2次試作装置の *NIH* は四-1次試作装置の *NIH* よりも低い溶血量を示し、三次試作装置の *NIH* に比較すると、85.3 %もの大幅な溶血量の減少が得られた。

## D. 考察および結論

心肺補助システム四-2次試作装置では、四-1次試作装置におけるリーク問題により、三次試作装置型のハウジングを採用したことで、ガス交換部分から流出ポートにかかる圧力損失の増加によるポンプ回転数の増加が若干みられた。しかしながら溶血への影響に関しては、7枚から5枚になった Diffuser による直接的な効果と、ポンプ回転数を減らしたことによる間接的な効果から、従来試作装置と比較して顕著な溶血指数の低減を実現することが可能であったと考えられた。本試験条件が臨床的に比較的厳しい条件下の結果であることから、四-2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であると考えられた。

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

- 長期使用時における人工肺の表面ヘパリン活性の検討 -

分担研究者 佐藤正喜 東洋紡績株式会社 総合研究所 医療用具製造センター

心肺補助システム四-2次試作装置と同じ中空糸膜を使用した人工肺に長期耐久性を有する T-NCVC Coating 処理し、これを用いて長期動物実験を行った。動物実験終了後、人工肺中空糸表面のヘパリン活性を測定したところ、65 日間の使用後においても血栓の付着はほとんど認められず、また、ヘパリン活性の残存が確認された。人工肺の部位により、ヘパリン活性の分布が認められた、この点について、今後検討は必要であるが、長期使用に十分耐え得ると考えられる。

A. 研究目的

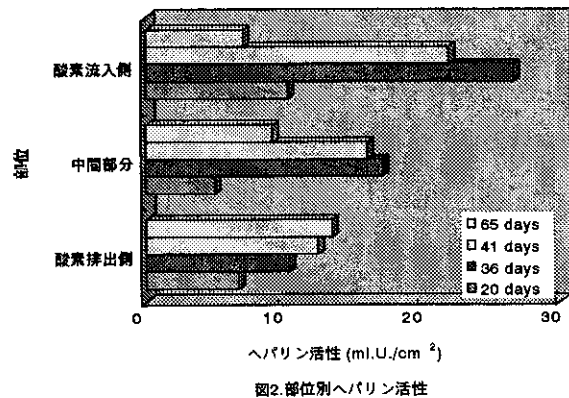
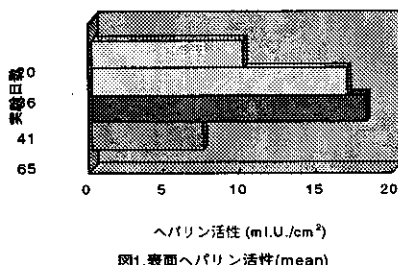
本研究の目的は、動物実験後のヘパリン活性の分布を検討することとした。これに際して、DIC 社製人工肺に長期耐久性を有する T-NCVC Coating 処理し、成山羊を用いて動物実験を行った。

B. 研究方法

実験は、DIC 社製人工肺 EL-4000α、EL-6000α、Jostra 社製遠心ポンプ Rotaflow、チューブ、カニューレからなる閉鎖系血液回路を作成し、全血液接触面に T-NCVC Coating 処理した。動物実験は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一切行わなかった。回路の血液流量は 2.0-3.0L/min を維持した。動物実験終了後、人工肺中空糸表面のヘパリン活性を測定した。ヘパリン活性は抗ファクター-Xa 活性として第一化学薬品製テストチームヘパリン S キットを用いて算出した。

C. 研究結果

ECMO 施行 20、36、41、65 日後における人工肺中空糸のヘパリン活性値を示した（図 1）。ECMO 施行 65 日後においてもヘパリン活性は残存していた。



しかし、中空糸の部位によりヘパリン活性に分布が認められた（図 2）。一方、ECMO 施行 36 日後においても人工肺への血栓の付着はごく微量であった（写真 1）。アウターケーシングの辺縁部には血栓の付着は認められるが、中空糸部分には血栓の付着は認められなかった。



血液流入側 ← 中空糸 血液排出側  
写真 1 ECMO 施行 36 日後の人工肺外観写真

D. 考察および結論

動物実験による 65 日間の使用後においても人工肺中空糸表面にヘパリン活性の残存が認められ、ヘパリン活性値は動物実験使用前の約 33% であった。T-NCVC Coating は長期間の使用においても有効性が期待できる。一体型人工肺への T-NCVC Coating によっても抗血栓性の向上が期待できる。

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

—リーク原因の検討と四-2 次試作装置の設計試作—

分担研究者 酒井一成

大日本インキ化学工業㈱ メンブレン本部

開発を行っている次世代型心肺補助システムについて、四次試作装置は溶血の低減、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た結果、全ての項目について良好な結果が得られた。しかし、組立工程における中空糸の破損による初期リークの発生という生産上の問題が発生し、解決策を検討してきたが解決に至らなかった。本研究では、四次試作装置の初期リーク改善の再検討と、初期リーク問題が無かった三次試作装置の基本形状を踏襲したままで良好な溶血性能およびガス交換性能を得ることを目的とした四-2 次試作装置の設計試作を行った。

#### 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、四次試作装置の組立て工程における中空糸損傷による初期リークの改善と四-2 次試作装置の設計試作を行った。

#### B. 研究方法

1. 四次試作装置の組立て工程における中空糸損傷改善は、内筒と中空糸の干渉および内筒側の樹脂封止界面を支点とした中空糸のたわみを発生させないために、内筒にポリプロピレン製のネット（#7 メッシュ相当、厚さ=約 1mm）を巻き、その上に中空糸スダレを巻いた構造として試作を行った。更に、工程上最も中空糸に負荷が加わっていると思われる人工肺の上部と下部の遠心封止工程においては、封止する順序を、最初に上部から封止した後で下部を封止するものと、最初に下部から封止した後で上部を封止するものの2通りで中空糸への影響を検討した。

2. 四-2 次試作装置は、ポンプ吐出口は四次試作装置で使用し溶血が改善された実績の有るデフューザー5 枚タイプを採用した。外寸を高さ 55.5mm×直径 135mm、ガス交換膜面積を 1.48m<sup>2</sup>、ガス交換膜の配置を円周に対し垂直方向、膜積層厚を 22mm、積層部高さ（糸1本の有効長さ）を 26.5mm と四次試作装置と全く同じ形状とした。ガス交換膜は、従来本研究に用いてきた表面にスキン層を有する特殊ポリオレフィン製中空糸に改良を加え、従来と比較し平均空孔率を 22%、平均細孔半径を 18%大きくする事で、耐血漿漏出性を維持したままでガス透過速度を3倍に高めることに成功した高透過型の膜を用いて本試作装置のガス交換性能の向上をはかった。

#### C. 研究結果

1. ポリプロピレン製ネットによる効果はなくリークが多発した。リーク発生箇所は内筒周辺部だけではなく外筒内接部にも多く見られた。封止順序によ

る影響では、後に封止した側からのリークが多い傾向が見られた。

2. 四-2 次試作装置は 6 個試作したうちまったくリークの無いものが 2 個完成したが、他 4 個は内筒周辺部および外筒内接部にリークが多く発生した。

#### D. 考察および結論

1. 今回の試験で内筒側と外筒側の両方からリークが観察された。これは、内筒にポリプロピレン製ネット（厚さ約 1mm）を巻いたが、中空糸スダレの長さを同じにしたために、寸法上中空糸がハウジング内に強く圧縮された状態で収まり、結果的に内筒周辺および外筒に内接する部分の中空糸がハウジングに押し付けられることにより中空糸の損傷が起こったものと推測される。

2. 四-2 次試作装置においても、リークが観察されたものについては、1 と同様に中空糸がハウジングに強く押し付けられたものと推測される。リークは、ハウジングで中空糸を強く圧縮されること無く収めることおよび遠心封止工程の改善で解決されるものと思われる。本研究における試作はすべて手作りによって行った。よって、内筒に中空糸スダレを巻くときのテンションが一定に保てず、その結果テンションが高く内筒へ強く巻きつき過ぎて内筒側で中空糸が損傷する場合や、テンションが低すぎて内筒に中空糸スダレを巻いた状態の径が大きくなり、外筒に収める際に強く外筒に中空糸が押し付けられ外筒側の中空糸が損傷するような状態が混在し、安定した品質が得られなかった。また、環境上および装置上の問題で遠心封止工程も安定せず、ウレタン樹脂の入りか浅い部分などが観察された。量産化の際は、内筒に中空糸すだれを巻きつけるテンションを一定に保つ技術（自動化など）の導入および遠心封止条件の最適化を行う事で安定した品質が得られると考える。

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
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 thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants	Artif Organs	26	548-551	2002
Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H	Visualization study of the transient flow in the centrifugal blood pump impeller	ASAIO J	48	431-436	2002
Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sato K, Ohnishi H, Oshikawa M, Nishinaka T, Takano H	Prostaglandin synthesis inhibitor affects humoral conditions and oxygen metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass	Artif Organs	26	676-681	2002
Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Ohnishi H, Oshikawa M, Sato K, Shioya K, Takewa Y, Takano H	Ultrastructural alterations in red blood cell membrane exposed to shear stress	ASAIO J	48	668-670	2002

Sato K, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Shioya K, Fukuda T, Ohnishi H, Oshikawa M, Uesho K, Takano H	Prostaglandin synthesis inhibitor prevents hypotension without impairing gut perfusion during normothermic cardiopulmonary bypass	ASAIO J	48	503-507	2002
糞屋 睦, 伊藤和之, 小西義昭, 巽 英介, 西中知博, 片桐伸将, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成	CDF解析を用いた一体型心肺補助装置の溶血改善事例	膜型肺	25	65-71	2002
片桐伸将, 巽 英介, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 田中秀典, 柏原 進, 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に与える影響の評価	膜型肺	25	47-52	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	38-44	2002



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	58-64	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	53-57	2002
松田智昌, 酒井一成, 西中知博, 巽 英介, 片桐伸将, 妙中義之, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜	優れた抗血栓性と耐久性を有する PlatinumCube NCVC について	医工学治療	14	22-24	2002

20020762

以降は雑誌/図書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。