

課題番号	Q18L-03
課題名 (和文)	小動物用外部灌流型人工肺の研究開発
課題名 (英文)	Development of an extracapillary blood flow type oxygenator for a small animal extracorporeal circulation model
研究代表者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 東京電機大学、理工学部、電子工学系、助教 氏名 住倉博仁
共同研究者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 東京電機大学、大学院理工学研究科、電子・機械工学専攻、大学院生 氏名 山田拓実
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 新潟医療福祉大学、医療技術学部、臨床技術学科、助教 氏名 藤井豊
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 東京電機大学、理工学部、電子工学系、教授 氏名 本間章彦

#### 研究成果の概要 (和文)

本研究では、小動物体外循環モデルに適用可能な外部灌流型人工肺の研究開発を目的とした。ラット用外部灌流型人工肺として、内部灌流型人工肺と同等の血液充填量を実現する外部灌流型人工肺を試作した。試作した人工肺について、牛血液を用いた *in vitro* 実験によるガス交換能と圧力損失の評価を行った。その結果、試作した外部灌流型人工肺の血液充填量は既存の内部灌流型人工肺と同等の 3 mL を実現し、ガス交換能は V/Q 比 10 の際に AAMI 基準値を上回った。また、圧力損失は内部灌流型人工肺に比べ低値を示した。本研究にて開発した外部灌流型人工肺は、ラット体外循環モデルに適用可能であることが示唆された。

#### 研究成果の概要 (英文)

The aim of this study is to develop the extracapillary blood flow type oxygenator applicable to the small animal extracorporeal circulation model. The extracapillary blood flow type oxygenator for a rat with priming volume of 3 ml was prototyped. The gas exchange performance and pressure drop were evaluated in *in vitro* experiments. As the results, O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> gas transfer rate of the extracapillary blood flow type oxygenator were higher than the reference value of AAMI at V/Q ratio of 10. Pressure loss of oxygenator was lower than the conventional intracapillary blood flow type oxygenator. It was considered that the developed extracapillary blood flow type oxygenator has the performance that can be used for the extracorporeal circulation model for a rat.

## 1. 研究開始当初の背景

膜型人工肺を用いた体外循環は、心臓手術に不可欠である。体外循環では、血液が膜型人工肺や体外循環回路等の異物と接触することで全身性炎症反応が惹起されることが知られている。この炎症反応を抑制するために、臨床で行われている体外循環を模擬した小動物体外循環モデルを用いて、体外循環時の炎症反応等を評価する研究が行われている。この小動物体外循環モデルでは、血液充填量の少ない内部灌流型人工肺が使用されている。しかし、ヒトに使用される膜型人工肺は、現在では外部灌流型人工肺が主流である。そのため、小動物体外循環モデルに外部灌流型人工肺が使用できれば、より臨床に近い体外循環を模擬可能となる。

## 2. 研究の目的

本研究では、小動物体外循環モデルに適用可能な外部灌流型人工肺の研究開発を目的とした。本研究では、以下に示す項目を実施した。

- (1) ラット用外部灌流型人工肺について、従来の内部灌流型人工肺と同等の血液充填量を実現する外部灌流型人工肺を試作した。
- (2) 試作したラット用外部灌流型人工肺を用いて、牛血液を用いた *in vitro* 実験によるガス交換能と圧力損失の評価を行った。酸素ガス流量  $V$  と血液流量  $Q$  の比 ( $V/Q$  比) を変化させ、異なる  $V/Q$  比による検討を行った。

## 3. 研究の方法

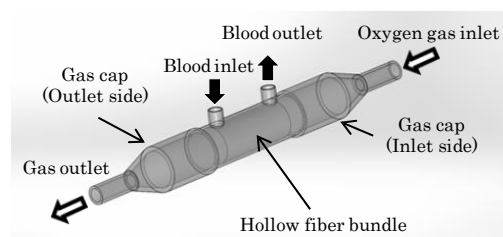
### (1) ラット用外部灌流型人工肺の概要

本研究にて提案するラット用外部灌流型人工肺の要求仕様を以下に示した。

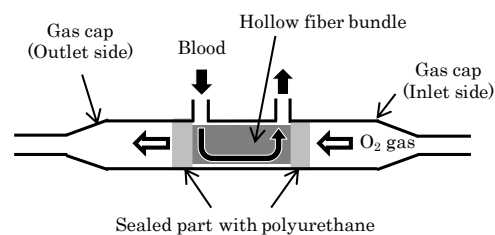
- ① 血液充填量：7 mL 以下
- ② ガス交換能：Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 基準値以上
- ③ 圧力損失：現在用いられているラット用内部灌流型人工肺の測定値以下

先行研究において、ラット用人工肺として、ボックス形人工肺、横流入形人工肺、円筒形人工肺の三種類の人工肺形状について検討を行った。円筒形人工肺では、ハウジングに既製品の亚克力パイプを使用するため作製が容易であり、また作製した際の再現性も高く、作製誤差を低く抑えることが可能と考え、本研究では円筒形人工肺について研究を進めた。

設計した人工肺の外観図と断面図を Fig. 1 に示した。本人工肺は、ハウジング内に挿入した中空糸束の両端にガスキャップを付けた構造である。人工肺に使用した中空糸は多孔質膜の polypropylene とした。中空糸束の両端は polyurethane で接着後、端面を切断し、各中空糸のガス流出口である開口を確保した。ガスキャップは、3D プリンタ (AGILISTA-3000, KEYENCE) で製作した。血液の流入流出口ポートは、三方活栓のコネクタを使用した。本人工肺は、流入側ガスキャップから酸素ガスが流入し、中空糸内部を通り、流出側ガスキャップより流出する。血液は、血液流入口から流入し、中空糸束を介してガス交換した後、血液流出口より流出する機構である。



(a) External view



(b) Sectional view

Fig. 1 The external view and structure of the extracapillary blood flow type oxygenator

(2) ラット用外部灌流型人工肺の試作

先行研究にて、中空糸束の直径と全長のパラメータを変えることで、中空糸有効膜面積と血液充填量の異なる人工肺を試作し検討を行った。この検討結果を踏まえ、内部灌流型人工肺と同等の血液充填量である 3 mL を実現する外部灌流型人工肺を試作した。試作した人工肺の仕様を Table 1 に、外観を Fig. 2 にそれぞれ示した。

Table 1 Specification of extracapillary blood flow type oxygenator

Outer diameter of a fiber [μm]	200
Diameter of hollow fiber bundle [mm]	10
Length of hollow fiber bundle [mm]	50
Volume density [%]	30
Effective membrane area [m <sup>2</sup> ]	0.0236
Priming volume [mL]	3

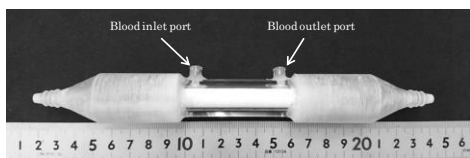


Fig. 2 The external view of extracapillary blood flow type oxygenator

(3) *in vitro* 評価実験

試作した外部灌流型人工肺 (n=3) とラット用内部灌流型人工肺 (n=1) について、牛血液を用いた *in vitro* 実験によるガス交換能と圧力損失の評価を行った。実験回路は静脈血液リザーバ、ローラーポンプ、ラット用人工肺、マルチフローメータ、廃液リザーバ、そしてそれらを繋ぐチューブより構成した (Fig. 3)。

実験は牛血液を標準静脈血液に調節し、ローラーポンプで血液流量 30, 50, 70 mL/min とし、ラット用人工肺に送血、ガス交換して流出した血液を廃液とする一回通過法で実験を行った。ガス

交換能については、各血液流量において、血液を人工肺流入側および流出側よりサンプリングし、血液ガス分析装置を用いて測定を行い、酸素移動量と二酸化炭素移動量を算出した。圧力損失については、ガス交換能の測定と同様に人工肺の流入側および流出側で圧力を測定し、その差を圧力損失として算出した。また、V/Q 比が二酸化炭素移動量に影響を与えると考え、異なる値 (0.5, 1, 10) で実験を行った。このとき、血液流量に対してガス流量を調節し、V/Q 比を変動させた。

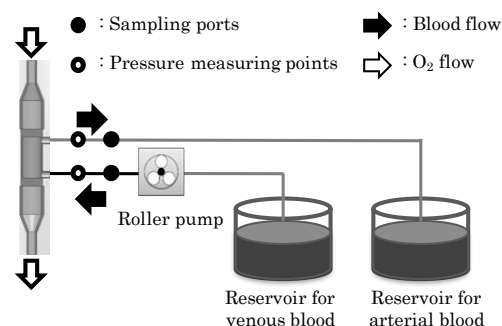


Fig. 3 Experimental circuit

4. 研究成果

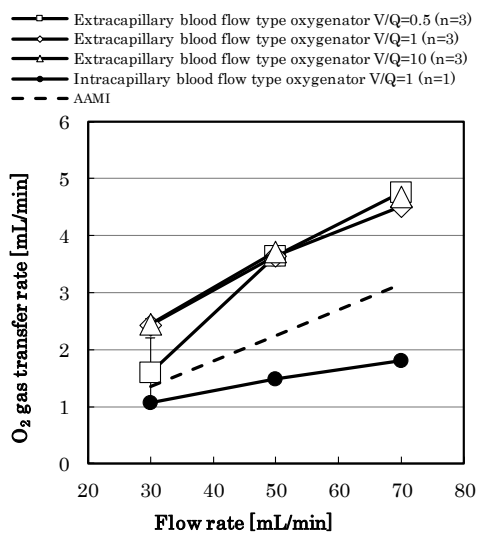
試作した外部灌流型人工肺の V/Q 比 0.5, 1, 10 における酸素移動量、二酸化炭素移動量、圧力損失特性を Fig. 4 に示した (平均値 ± 標準偏差)。図中の破線は参考値として人工肺性能評価に必要な AAMI の基準値を示した。また、内部灌流型人工肺の特性も併せて示した。

Fig. 4 より、外部灌流型人工肺の酸素移動量については、V/Q 比 0.5 の血液流量 30 mL/min を除いたすべての測定点において AAMI 基準値および内部灌流型人工肺の測定値よりも高値を示した。また、V/Q 比における、大きな差は確認されなかった。

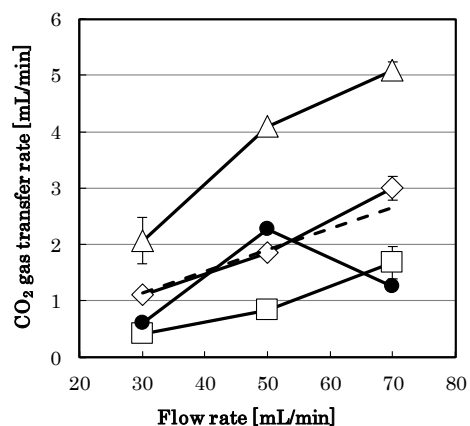
二酸化炭素移動量については、V/Q 比の増加に伴い、移動量も増加傾向を示した。また、V/Q 比 1 の測定結果は AAMI 基準値と同等の値を示し、V/Q 比 10 の測定結果は AAMI 基準値よりも高値を示した。

圧力損失については、内部灌流型人工肺に比べて、低値を示した。また、 $V/Q$  比による大きな差は確認されなかった。

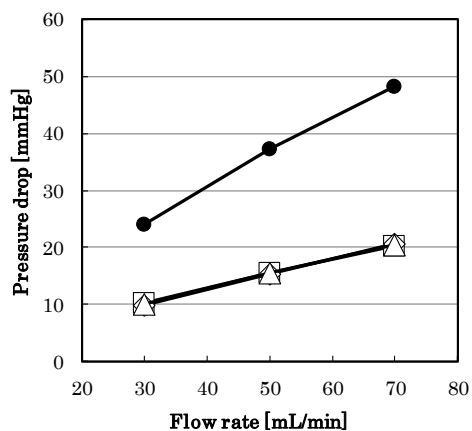
試作した外部灌流型人工肺は、従来の内部灌流型人工肺と同等の血液充填量である 3 mL を実現し、ガス交換能である酸素移動量、二酸化炭素移動量についても、 $V/Q$  比 10 の際に AAMI 基準値を上回った。更に、圧力損失についても、内部灌流型人工肺に比べて低値を示した。このことから、本研究にて試作した外部灌流型人工肺は、ラット体外循環モデルに適用可能であることが示唆された。



(a) O<sub>2</sub> gas transfer rate



(b) CO<sub>2</sub> gas transfer rate



(c) Pressure drop

Fig. 4 *in vitro* experimental results

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

- ① 山田拓実, 住倉博仁, 藤井豊, 荒船龍彦, 大越康晴, 矢口俊之, 本間章彦, ラット体外循環モデルに適用可能な外部灌流型人工肺の開発, 第 28 回ライフサポート学会フロンティア講演会, 埼玉, 2019. 3. 15-16
- ② 山田拓実, 住倉博仁, 藤井豊, 荒船龍彦, 大越康晴, 矢口俊之, 本間章彦, ラット体外循環回路への適用を目指した外部灌流型人工肺の開発, 日本人工臓器学会大会 (56), 東京都, 2018.11.1-3
- ③ 山田拓実, 住倉博仁, 藤井豊, 荒船龍彦, 大越康晴, 矢口俊之, 本間章彦, ラット体外循環用外部灌流型人工肺の開発, LIFE2018, 東京都, 2018.9.6-8