

O2-10

完全液体呼吸専用人工肺の開発および性能評価

Development and Performance Evaluation of an Oxygenator for Total Liquid Ventilation

○ 横井涼 (電機大) 日比野麻衣 (電機大) 野中一洋 (電機大)

福井康裕 (電機大) 舟久保昭夫 (電機大)

Ryo YOKOI, Tokyo Denki University
 Mai HIBINO, Tokyo Denki University
 Kazuhiro NONAKA, Tokyo Denki University
 Yasuhiro FUKUI, Tokyo Denki University
 Akio FUNAKUBO, Tokyo Denki University

Abstract: In this study, we developed an oxygenator provided for Total Liquid ventilation (TLV) designed to introduce into the recirculation TLV system. The oxygenator was *in vitro* experiment with a recirculation TLV system. The experiment was performed for 1 hrs with 40 mL tidal volume, respiratory rate of 8 breath.min⁻¹, inspiratory expiratory ratio 1:1 and PFC flow rate of 1.5 L.min⁻¹. As the result, PpO₂ and PpCO₂ were kept in the safety value (PpO₂>400 mmHg, PpCO₂<5 mmHg). On receiving the results we conducted *ex vivo* evaluation experiments by the use of living lung (Japanese White rabbit). The experiment was performed for 3 hrs with 17 mL.kg⁻¹ tidal volume, inspiratory expiratory ratio 1:1 and PFC flow rate of 1.5 L.min⁻¹. As the result, 3 of 4 rabbits were able to give TLV for 3 hrs. PaO₂ achieved the safety value. But PaCO₂ was not able to achieve the safety value.

Key Words: Total Liquid Ventilation, Perfluorocarbon, oxygenator

1. 緒言

現在、日本の呼吸器疾患による患者の死亡率は約 10 % であり、年間 10 万人前後の死者を出している。中でも特に重症肺炎などの急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS)に陥った場合、肺胞表面に存在するサーファクタントが減少し、肺胞が虚脱状態となり、自己肺での呼吸が困難となる。そのため、ARDS に対する治療法として、気管内に挿管して人工呼吸器を使用した呼吸補助および体外式肺補助(Extracorporeal Membrane Oxygenation : ECMO)を併用した治療が施される。しかし、この方法では肺病変の直接的治療するのではなく、呼吸補助代行によって自然治癒を待つものであるため、治療には多くの時間が必要となり、成人においては離脱率が 46.1 %、生存率が 32.0 %と低い。そこで新たな治療法として完全液体呼吸(Total Liquid Ventilation : TLV)による生体肺の直接治療が期待されている⁽¹⁻⁴⁾。

この TLV は、通常の人工呼吸法とは異なり、肺に直接、気体溶解度が極めて高い液体である Perfluorocarbon (以下 PFC)を注入、排出し、液体-血液間で直接ガス交換を行う人工呼吸法である⁽⁵⁻⁸⁾。本研究では、これまでに試作されてきた TLV 専用人工肺と比べ、より高いガス交換能を持つ人工肺の設計開発を行うことを目的としている。今回、新たに開発した TLV システム(再循環型 TLV システム)において、十分なガス交換能を得ることができる TLV 専用人工肺の設計開発を行った。再循環型 TLV システムを用いた *in-vitro* 評価実験により開発した人工肺のガス交換能に関する検討を行った。

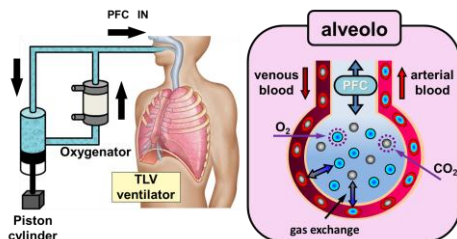


Fig. 1 General picture of TLV

2. *in vitro* 評価実験

2-1 TLV 専用再循環型人工肺

これまで開発してきた多段型人工肺を Fig.2 に示し、この多段型人工肺のガス交換能を Fig.3 に示す。これまでの研究より、多段型人工肺は、十分な二酸化炭素除去を得ることが困難であった。これは、PFC の二酸化炭素拡散速度が非常に遅いことと、膜面積の増加に伴う PFC 流路長の増加が原因であると考えられる。多段型人工肺では、膜面積の増加に伴い PFC 流路長も増加するため、流路の後半部分において PFC-ガス間の分圧差が非常に小さい状態となり、ガス交換能の低下を招いた。また、各中空糸膜部には酸素ガスを分岐して流入させていたため、中空糸膜部の数が増加すると各中空糸膜部に流入する酸素ガス流量は減少し、V/Q 比が低下した。そして、各中空糸膜部のポッティング状態により膜抵抗の差が表れ、酸素ガスが均等に流入することが困難であった。

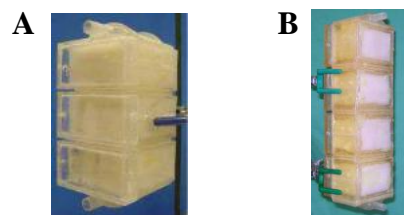


Fig.2 Multistage oxygenator appearance. A) Three-stage oxygenator. B) four-stage oxygenator.

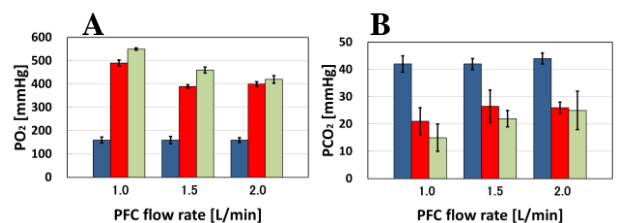


Fig.3 Relationships between partial pressure and PFC flow rate. A) PpO₂ value. B) PpCO₂ value.

これまでの TLV システムは、Fig.1 に示すような一回通過型システムである。このシステムでは、PFC が TLV 専用人工肺を通過する吸気時のみ PFC のガス交換が行えない。また、このシステムに用いる多段型人工肺の性能では十分な二酸化炭素除去が見込めない。そのため、TLV 施行中 PFC を呼吸に適した状態に維持することは困難である。そこで、TLV に必要なガス交換能を維持し続けるため、従来の TLV システムに再循環回路を付加した新たな TLV システム(再循環型 TLV システム)を作製した。再循環型 TLV システムは、ローラーポンプ、熱交換器、TLV 専用人工肺で構成されている。ピストンシリンダ内に充填された PFC を再循環回路内で何度も循環させる事で、高いガス交換能を得る事が可能となる。Fig.4 に再循環型 TLV システムを示す。再循環型 TLV システムは、TLV 専用人工肺を従来型回路に1つ、再循環回路に1つ、合計で2つの TLV 専用人工肺を必要とする。よって、人工肺が大型化するとシステム全体の PFC 充填量が高くなる。以上を設計コンセプトとして、再循環型 TLV システムに適した小型の人工肺の設計を行った。Fig.5 に設計した人工肺である TLV 専用再循環型人工肺を示す。また、Table1 に TLV 専用再循環型人工肺の仕様を示す。

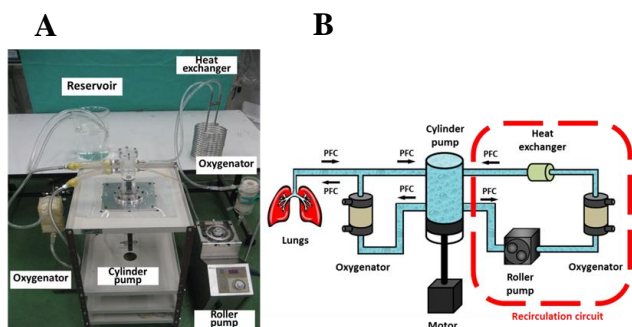


Fig.4 Recirculation TLV system. A) Photograph of the recirculation TLV system. B) Block diagram of the recirculation TLV system.



Fig.5 Photograph of the recirculation TLV oxygenator.

Table 1 Recirculation and multistage oxygenator specification.

		Three-stage	Four-stage
Effective membrane area	[m ²]	1.1	2.8
PFC flow path length	[mm]	60	280
Gas flow path length	[mm]	50	50
PFC fill ration	[ml]	420	720

2-2 実験方法

Fig.6 に TLV 専用再循環型人工肺の評価実験回路の概要図を示す。また、Table2 に実験条件を示す。TLV 専用再循環型人工肺の性能評価として、再循環型 TLV システムを用いた *in vitro* 評価実験を行った。実験に用いる人工肺は、再循環型人工肺、および4段型人工肺の2種類であり性能比較を行った。各人工肺は、再循環回路にのみ接続した。Fig.6 に示すように、人工肺(富士システムズ PPM-02)およびローラーポンプ、呼吸リザーバより構成した模擬肺回路を用いた。このとき、呼吸リザーバ内における PFC のガス分圧を生体肺(日本白色家兎 3.0±2 kg)でガス交換された PFC のガス分圧(PpO₂: 160±20 mmHg, PpCO₂: 30±3 mmHg)となるように窒素ガスおよび炭酸ガスを混合させ、PFC 流量を 1.5 L/min で循環させた。以上の状態で、再循環 TLV システムを 60 分間動作させた。PFC のサンプリングは Fig.6 に示した 2 箇所と呼気リザーバ内と合計 3 箇所より行い、ガス分析装置(SIEMENS Rapidlab348)により PFC の PO₂, PCO₂ を測定した。

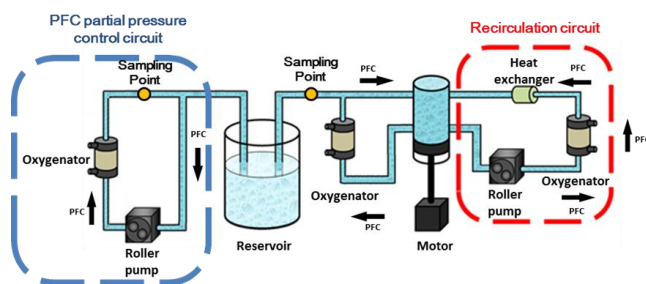


Fig.6 Block diagram of *in vitro* experiment.

Table 2 Experiment condition of recirculation oxygenator.

Cylinder rotational speed	[rpm]	8.0
Tidal volume	[ml]	40.0
PFC temperature	[°C]	37.5±1.5
I:E ratio		1:1
PFC flow rate	[L/min]	1.5
O ₂ gas flow rate	[L/min]	3.0

2-3 実験結果

Fig.7A に模擬肺回路からリザーバに流入する部分および TLV システムからリザーバに流入する部分の PpO₂ 測定結果を示す。呼吸リザーバ内の PpO₂ は、模擬肺回路により 60 分間、常に目標値である 160±20 mmHg に維持できることが確認された。また、再循環型人工肺および4段型人工肺ともに 60 分間 PpO₂ を約 400 mmHg に維持し、目標値を達成できたことが確認された。

Fig.7B に模擬肺回路からリザーバに流入する部分および TLV システムからリザーバに流入する部分の PpCO₂ 測定結果を示す。PpO₂ の結果と同様、呼吸リザーバ内の PpCO₂ は、模擬肺回路により 60 分間、常に目標値である 30±5 mmHg に維持できることが確認された。4段型人工肺では、60 分間 PpCO₂ は約 9 mmHg となり、目標値まで低減させることが困難であり、十分に二酸化炭素除去が行われていないことが確認された。再循環型人工肺では、60 分間 PpCO₂ を測定限界である 5 mmHg 以下に維持し、十分に二酸化炭素除去を行うことが可能であった。以上の結果より、作製した再循環型人工肺を再循環型 TLV システムに用いることによって、多段型人工肺と比べ高いガス交換能を得る事が可能であると確認できた。

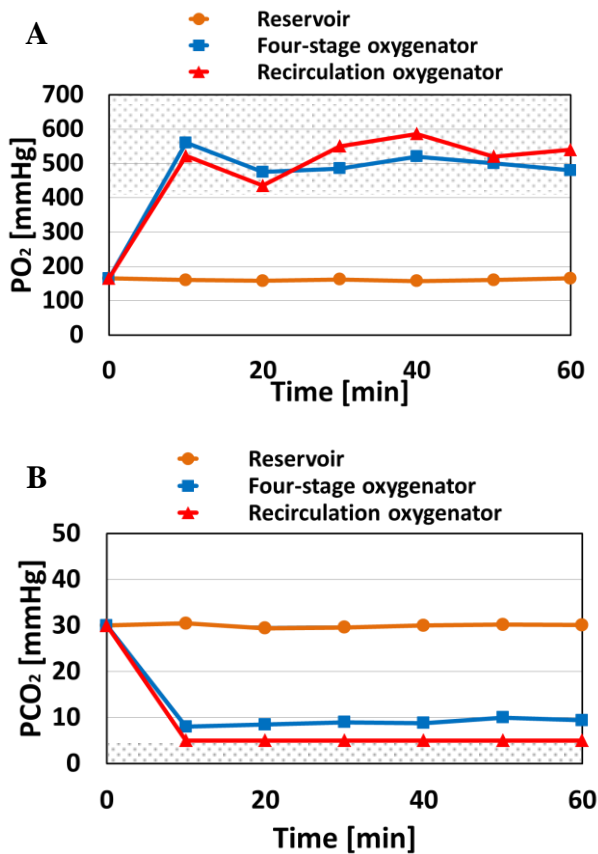


Fig.7 Relationships between partial pressure and time. A) PpO₂ value. B) PpCO₂ value.

2-4 考察

実験の結果より、再循環型 TLV システムにおいて再循環型人工肺は、4 段階型人工肺と比べ PpCO₂ を目標値以下に保つことができ、十分なガス交換能を有することが確認された。これは、PFC の循環回数が多いことが要因として挙げられる。再循環型人工肺は、4 段階型人工肺と比べ PFC 充填量は 41.6% 減少している。そのため、再循環 PFC 流量を 1.5 L/min とした場合、PFC の循環回数に約 90 回/min の差が生じる。よって、PFC 充填量の少ない再循環型人工肺を再循環回路に用いることで、高いガス交換効率を得る事が可能であったと考えられる。以上の結果より、再循環回路に用いる TLV 専用人工肺の設計には、PFC 充填量が少なく、循環回数を増加させる事が重要である。

3. ex vivo 評価実験

3-1 実験方法

ex vivo 評価実験の回路図を Fig.8 に、ex vivo 評価実験条件を Table3 に示す。実験には、日本白色家兎(n=4)を用いた。

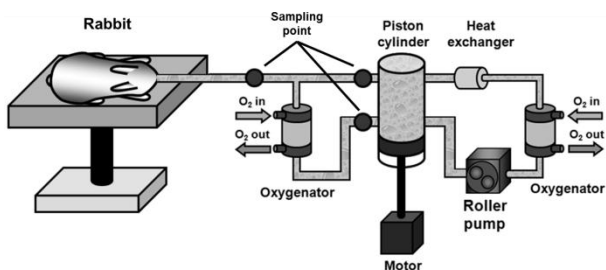


Fig.8 ex vivo experiment circuit.

Table 3 Parameters of ex vivo evaluation experiment.

Parameter	Value	Unit
Weight of rabbits	3.02 ± 0.12	[kg]
Tidal volume	17.0	[ml/kg]
I:E ratio	1:1	
respiratory rate	8	[breath/min]
O ₂ gas flow rate	3.0	[L/min]
PFC flow rate of recirculation	1.5	[L/min]

まず、この日本白色家兎にソムノペンチル(共立製薬)を 0.4 ml/kg 静脈注射し、仰向けに寝かせ、気管切開と血液採血および血圧測定用に頸動脈への挿管を行った。次に、ミオブロック(日本オルガノン株式会社)を 0.8 ml 静脈注射し、人工呼吸器(シナノ製作所 SN-480-5)に切り替え、PaO₂ が 80 mmHg 以上、PaCO₂ が 45 mmHg 以下と正常範囲に収まるまでガス換気を行った。そして、気管チューブから気道および肺内に初期に調整した PFC を 30 mL/kg を注入および充填した後、TLV システムを接続し TLV を開始した。PaO₂ および PaCO₂ の目標値は、それぞれ 80 mmHg 以上、40 ± 5 mmHg と設定した。この TLV システムにおける目標 TLV 施行時間を 3 時間と設定し、20 分毎にガス分析装置を用いて、PaO₂ および PaCO₂ の測定を行った。また、ポリグラフを用いて、平均動脈血圧についても測定を行った。

本動物実験は、東京電機大学動物実験管理運用委員会規程に則って適切に行った。

3-2 実験結果

生体を用いて ex vivo 評価実験を行い、4 体中 3 体において目標時間である 3 時間、平均動脈血圧値を 70 ± 5 mmHg に維持し、TLV を施行することが可能であった。1 体に関しては、肺容量に対して PFC 注入量が多かったため、肺損傷を起こし 3 時間の施行が困難となり、測定を行うことができなかった。Fig.9A に PaO₂ 測定結果を示す。TLV 施行中、生体における PaO₂ は目標値である 80 mmHg 以上を維持することが可能であった。しかし、時間が経過するにつれ、PaO₂ は低下していくことが確認された。Fig.9B に PaCO₂ 測定結果を示す。PaCO₂ の目標値が 40 ± 5 mmHg であるのに対し、測定値は 50 ± 10 mmHg となり、生体からの二酸化炭素除去が不十分であったと確認された。

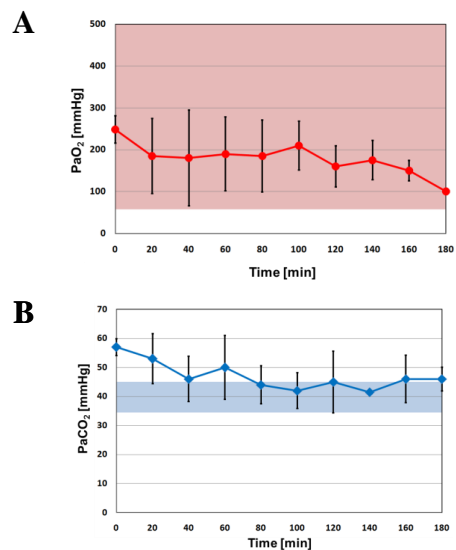


Fig.9 Measurements of PaO₂ and PaCO₂ in ex vivo evaluation. A) PaO₂ of measured results. B) PaCO₂ of measured results.

3-4 考察

生体肺を用いた *ex vivo* 評価実験では、4 体中 3 体において 3 時間 TLV を施行することが可能であった。しかし、 PaO_2 、 PaCO_2 の値にばらつきが見られ、 PaCO_2 に関しては目標値の 40 ± 5 mmHg 以上となり、生体肺において二酸化炭素除去が不十分であることが確認された。PFC は空気に比べ動粘度が約 100 倍、密度が約 1000 倍も高く、二酸化炭素拡散速度は $1/2500$ と遅く、血液とのガス交換に時間を必要とするため、今回設定した呼吸回数では PFC の換液時間が早いことが考えられる⁹⁾。また、PFC は比重が高いため重力場の影響を受けやすく、注入される PFC の分布が不均一となることが考えられる。そのため、PFC が肺の一部にしか注入されず、肺全体を活用しガス交換が行われていないと考えられる。今後は、システム内における PFC の充填量の更なる削減を行うため、小型かつ高ガス交換能を有する人工肺の設計を行うことに加え、生体において TLV システムの更なるガス交換能の向上のため、最適な呼吸回数を策定し、肺内の PFC 分布を確認するためのモニタリングシステムの開発を行う必要があると示唆された。

4. 結語

本研究では、新たに再循環回路を付加した再循環型 TLV システムを作製した。また、このシステムを導入するための再循環型人工肺を作製した。再循環型人工肺において *in vitro* 評価実験を行った。再循環型人工肺は、従来の多段型人工肺に比べガス交換能の向上が確認された。また、 PpO_2 および PpCO_2 を常時、目標値に維持することが可能であったことより、生体肺において十分なガス交換能を得られると示唆された。*in vitro* 評価実験の結果を受け、*ex vivo* 評価実験を行った。再循環型人工肺を用いた TLV は、4 体中 3 体において 3 時間 TLV を施行することが可能であったが、 PaO_2 、 PaCO_2 共にばらつきが見られ、特に PaCO_2 に関しては目標値の 40 ± 5 mmHg 以上となり、生体肺において二酸化炭素除去が不十分であることが確認された。

謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究 B, 課題番号 19300187)、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究 B, 課題番号 23300170) および平成 20~24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(S0801023)の研究費によって行われた。

参考文献

- (1) Sekins KM, Nugent L, Mazzoni M, Flanagan C, Neer L, Rozenberg A, Hoffman J, Recent innovations in total liquid ventilation system and component design, *Biomed Instrumentation Technology*. 33, 277-284 (1999)
- (2) 小森栄作, 市場晋吾, 清水信義: 液体呼吸の進歩. 人工臓器・再生医療の最先端. 184-189, 2005
- (3) 馬場雄造, 妙中義之, 塚原金二, 赤城治彦, 中谷武嗣: リニアモータを用いた液体呼吸システムの試作と性能評価. *日本人工臓器学会* 22(3): 1004-1008, 1993
- (4) 小森栄作, 澤田茂樹, 山下素弘, 青江基, 永広格, 清水信義: Total Liquid Ventilation の実験モデル: 新しい ventilator の開発. *日本呼吸器外科学会* 18(3): 443, 2004
- (5) Robert R, Micheau P, Avoine O, Beaudry B, Beau-

lieu A, Walti H, A regulator for pressure-controlled total-liquid ventilation, *IEEE Trans Biomed Eng.* 57, 2267-2276 (2010)

- (6) Foley. David S, Brah. Rick, Bull. Joseph L, Brant. David O, Grotberg. James B, Hirschl. Ronald B, Total Liquid Ventilation: Dynamic Airway Pressure and the Development of Expiratory Flow Limitation, *ASAIO Journal*. 50, 485-490 (2004)
- (7) 松田兼一, 平澤博之: 液体呼吸. *医薬の門* 40(3): 287-294, 2000
- (8) 清水信義, 市場晋吾, 沢田茂樹, 庄賀一彦, 板野秀樹: 液体呼吸について. *日本胸部臨床* 55(12): 973-977, 1996
- (9) 田村正徳, 中村友彦: 液体換気療法の原理と臨床応用の問題点. *信州医学雑誌* 49(5): 239-248, 2001