

ホローファイバー膜型人工肺の実験的ならびに臨床的検討

佐々木 孝 田中利明 木村希望
伊黒 隆 渡辺祝安 上田 睦
安達博昭 大堀克己 田中信行
金子正光 小松作蔵

札幌医科大学外科学第2講座 (主任小松作蔵教授)

Experimental and Clinical Studies for the Hollow Fiber Membrane Oxygenator

Takashi SASAKI Toshiaki TANAKA Nozomu KIMURA
Takashi IGURO Noriyasu WATANABE Mutsumi UEDA
Hiroaki ADACHI Katsumi OHORI Nobuyuki TANAKA
Masamitsu KANEKO Sakuzo KOMATSU

*Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief : Prof. S. Komatsu)*

The Hollow fiber membrane oxygenator (TERMO[®]) was studied experimentally, and was then used for 11 open heart surgeries.

In the experiment, hemolysis and the pressure gradient across the oxygenator were observed using a model circuit. In adult mongrel dogs, 5 hour total bypasses were carried out for the evaluation of O₂ and CO₂ transfer. These experiments showed 70% O₂ blowing was proper to maintain adequate blood PO₂.

In clinical cases perfusion time was 79.0±39.3 min. and V_EO₂/Q_B was 0.60±0.13 on the average. Even with 70% O₂ blowing, the cases Q_B/Membrane area (M²) ratio was below 0.7, resulting in over-oxygenation. The optimal ratio may be 1.0 or so. CO₂ transfer was good in all cases.

This hollow fiber oxygenator has minimal priming volume and good O₂ and CO₂ transfer. Therefore it can be safely and easily used for clinical cases when the blowing O₂ content and oxygenator size for each case are adequately selected.

(Received January 27, 1981 and accepted February 16, 1981)

1 緒 言

膜型人工肺に対する研究は古くからなされており、理論的には理想的な人工肺とされながらも、ガス交換能が不十分なため最近まで臨床応用にいたらぬままに経過していた。近年、良好なガス交換能を有する人工膜の開発と相まって優れた膜型人工肺が製品化され、より生理的で安全な体外循環を目指し、多くの施設でその臨床応用がなされてきている。

現在、わが国で最も多く使用されている膜型人工肺

は、寺本¹⁾の集計によると Kolobow 肺、Travenol 膜型肺 (以下 TMO 肺) であり、われわれの施設においても 144 症例に Kolobow 肺 (昭和 50~53 年) を、45 症例にわれわれの開発した ASAHI 肺²⁾ (昭和 53 年) を、220 症例に TMO 肺 (昭和 54~55 年 12 月現在) を使用したが、これらの人工肺はいずれも性能面ではほぼ満足できるものの、ブライミング操作に時間を要することが一つの問題点としてあげられる。

今回、マイクロポラスポリプロピレン中空糸を用いた小型のホローファイバー (以下 H-F と略す) 人工

肺（テルモ社製）が開発され、動物実験および臨床応用の機会を得たので他の膜型人工肺との比較検討もあわせて報告する。

2 ホローファイバー人工肺の構造および仕様

H-F人工肺の構造はFigs. 1, 2に示すごとくで、使用されているファイバーは、内径 $200\ \mu\text{m}$ 、外径 $250\ \mu\text{m}$ で、孔径約 $700\ \text{\AA}$ の微細孔を有し空孔率約50%のポリプロピレン製のマイクロポラス膜より成る(Fig. 3)。ファイバー本数は有効面積 $3.3\ \text{m}^2$ のもので38,000本である。ファイバー長は人工肺の圧損を考慮し、有効長が14 cmとなっている。改良型肺ではさらに圧損を減ずるためこの長さが短縮されている。

ガス流路の構造は、換気酸素のチャンネリングを防止するため、ハウジングの中央部に絞り部分を設けている。その他詳細をTable 1に示した。

3 実験的研究

3.1 基礎実験

3.1.1 実験方法

H-F人工肺の血液成分への影響および血液通過能力を検索するためモデル回路による灌流実験を行った。ウシ血液を用い、ヘマトクリット値30%、血液温 $35\sim 37^\circ\text{C}$ 、血液量 $2,000\ \text{ml}$ 、灌流量 $3,500\ \text{ml}/\text{min}$ で3時間灌流し溶血の程度を検索した。コントロールとして人工肺を除いた回路のみで同様に灌流した。血清遊離ヘモグロビンをシアナメトヘモグロビン法にて測定した。また、ヒト新鮮血を用いヘマトクリット値 $33\sim 35\%$ 、血液温 $35\sim 37^\circ\text{C}$ で血流量を変化させた時の人工肺の流入側および流出側の圧較差を測定し、血液通過能力を判定した。流入側にはShinko PR-5B、流出側にはTOYO MPU-0.5-290-0-3のトランスジューサーを使用した。また、Kolobow肺 $2.5\ \text{m}^2$ および $3.5\ \text{m}^2$ についても人工肺前後の圧較差を同様に測定し、比較検討した。

3.1.2 実験結果

灌流3時間の血清遊離ヘモグロビンは $72.5\pm 19.6\ \text{mg}/\text{dl}$ (mean \pm S.D. $n=3$)でコントロールの3時間値を減ずると、H-F人工肺のみによる溶血は $21.7\pm 3.3\ \text{mg}/\text{dl}$ であった(Fig. 4)。

人工肺前後の圧較差はFig. 5に示すごとくで、Kolobow肺 $3.5\ \text{m}^2$ より高値を示したがKolobow肺 $2.5\ \text{m}^2$ より低値であり、single pumpシステムでの使用が可能と思われた。

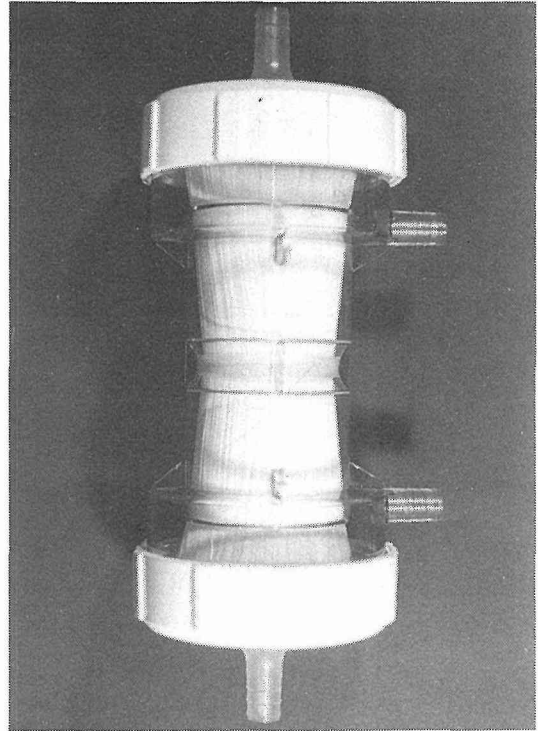


Fig. 1 Hollow Fiber Oxygenator (TERMO®)

3.2 動物実験

13~16 kgの雑種成犬5頭を使用し、動物実験を行った。H-F人工肺は $3.3\ \text{m}^2$ のものを使用した。

3.2.1 実験方法

2 pump-2 reservoirシステムにて常温下完全体外循環とし、灌流量 $70\sim 80\ \text{ml}/\text{kg}$ で5時間灌流した。2頭は吹送ガスを $100\%\ \text{O}_2$ とし、2頭は $70\%\ \text{O}_2$ 、1頭は $50\%\ \text{O}_2$ とした。各々1時間ごとに動脈血ガス分析を行った。

3.2.2 実験結果

$100\%\ \text{O}_2$ を吹送した2頭では血流量対ガス流量比($V_E\ \text{O}_2/Q_b$) $0.50\sim 0.58$ で PO_2 は常に $380\ \text{mmHg}$ 以上であり、その最高値は $493.6\ \text{mmHg}$ であった。 $70\%\ \text{O}_2$ を吹送した2頭では PO_2 は $254.2\sim 326.2\ \text{mmHg}$ の間に維持され、 $50\%\ \text{O}_2$ を吹送した1頭では $72.9\sim 103.1\ \text{mmHg}$ であった(Fig. 6)。 PCO_2 はすべての実験例間に有意差はなく、 $29.7\sim 45.6\ \text{mmHg}$ の間に維持された。また、 PCO_2 は吹送ガス流量を増加させることにより容易に低下させることができた。

4 臨床症例への応用

4.1 対象ならびに方法

11例の開心術に使用した。人工心はSarns社製ローラーポンプを使用し、ポンピングチューブは内径 $10\ \text{mm}$

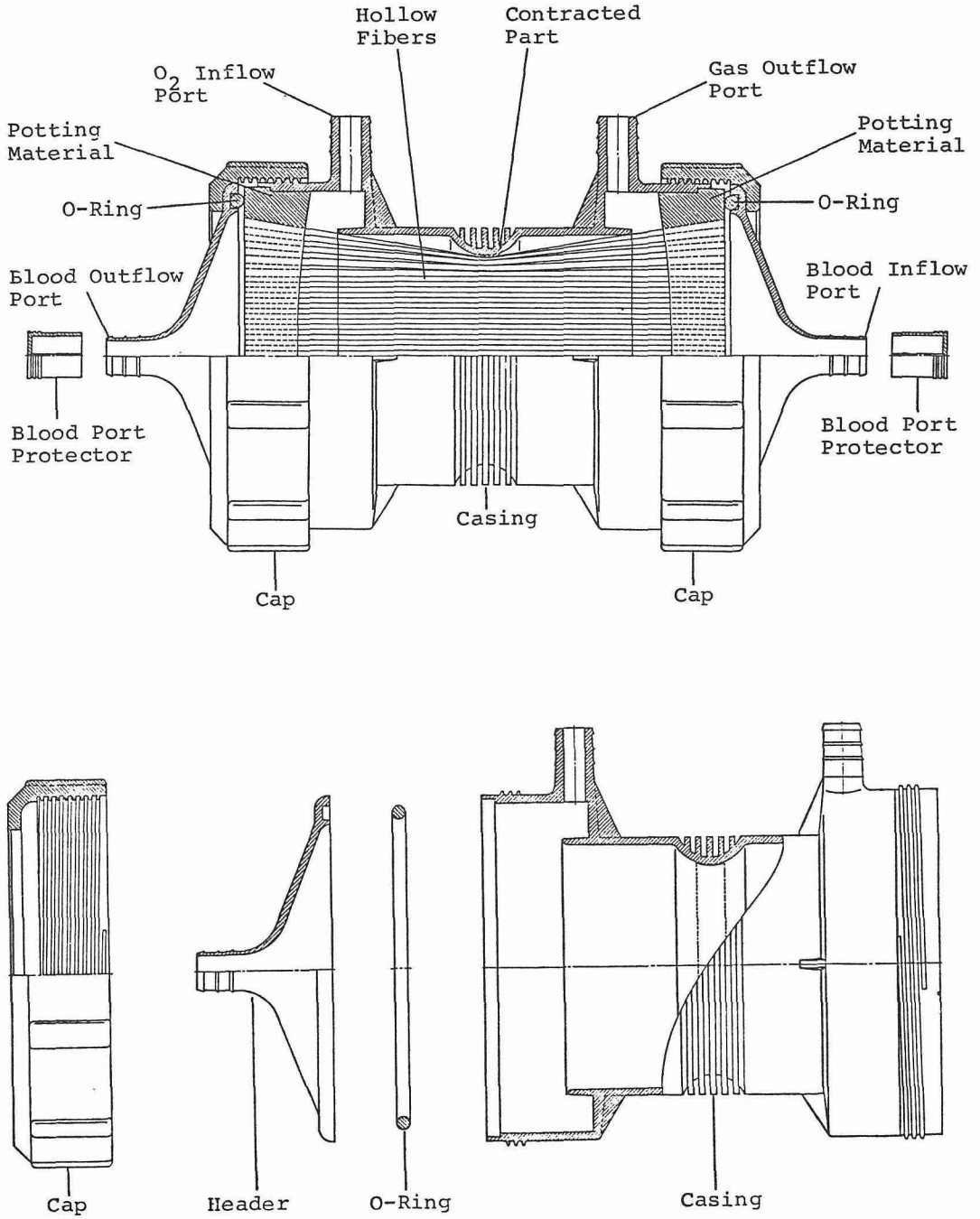


Fig. 2 Composition of Hollow Fiber Oxygenator

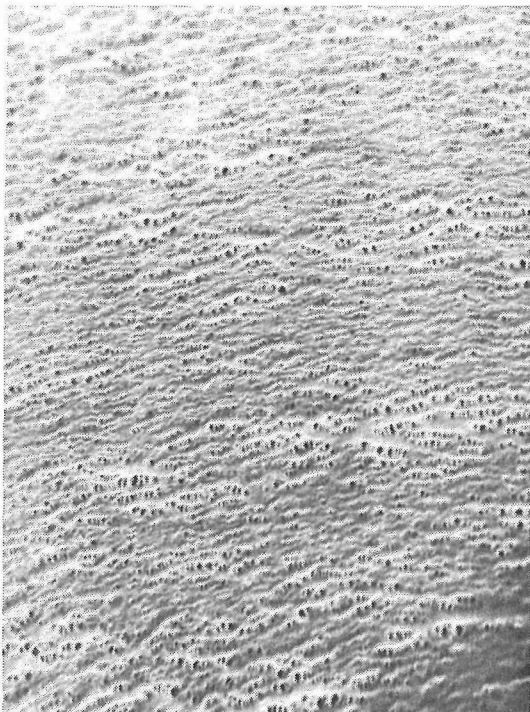


Fig. 3 Ultrastructure of membrane (×5,200)

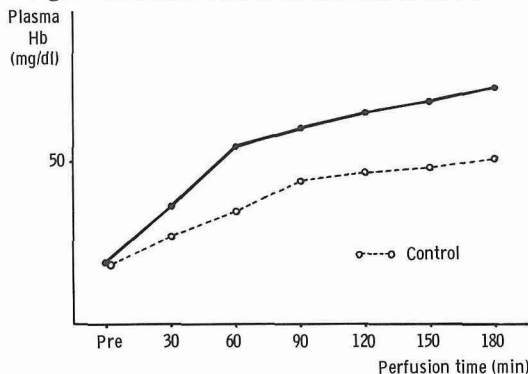


Fig. 4 Change of plasma Hb during perfusion in model circuit

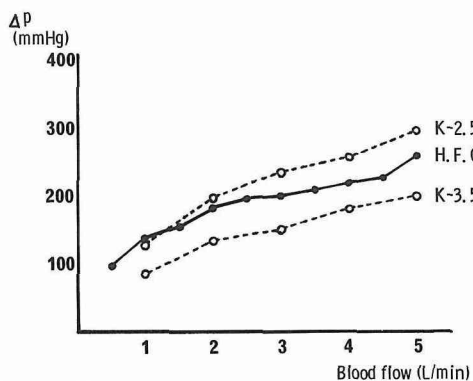


Fig. 5 Pressure gradient across the oxygenator

Table 1 Specification of Hollow Fiber Oxygenator

1. Materials

Name	Materials
Fiber	Polypropylene
Casing	Acrylonitrile-Styrene Co-polymer
Potting Materials	Polyurethane
O-ring	Silicone Ruber
Header	Polypropylene
Cap	Acrylonitrile-Styrene Co-polymer
Protector	Polyethylene
2. Specifications of Fibers
 - Shape: Micro-porous hollow fibers
 - Inside Diameter: 200 μm
 - Wall Thickness: 25 μm
 - Pore Size: average 700 Å
 - Water Permeability Pressure: more than 10 kg/cm²
 - Brakage Strength: more than 10 kg/cm²
 - Porosity: approx. 50%
3. Composition of Size and its Specifications

Items	Name	HFO-16	HFO-33	HFO-54
Effective Membrane Area (M ²)		1.6	3.3	5.4
Effective Length of Fibers (mm)		130	130*	140
Numbers of Fibers (pcs.)		20,000	38,000	60,000
Priming Volume (ml)		120	290	550
Weight (gr)		400	600	1000
Diameter of blood inflow and outflow port (inch)		3/8	1/2	1/2
Diameter of oxygen inflow port (inch)		1/2	1/2	1/2
Sterilization Method		Ethylene Oxide Gas Steril.		

* improved model

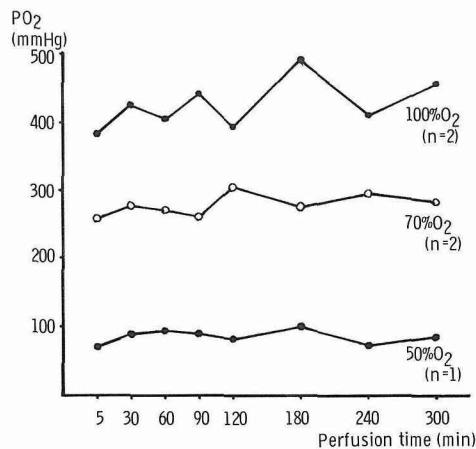


Fig. 6 Changes of arterial blood PO₂ during perfusion in dogs

のタイゴンチューブで、高速回転で送血した。

2 pump-2 reservoir システムで6例に使用し、人工肺前後の圧損を再確認した後、single pump システムで5例に使用した。なお single pump システムには改良肺が入手できたので使用した。1症例に1.6 m²の人工肺を使用したほかは、すべて3.3 m²の人工肺を使用した。

2 pump-2 reservoir システムおよび single pump システムの両群とも静脈血貯血槽には hard shell type の気泡型人工肺(H-1000:8例, S-070:2例, BOS-10:1例)を使用し、膜型肺の酸素添加能低下時には直ちに酸素を吹送し従来の気泡型人工肺として使用できるように回路を設定した。動物実験で得た基礎データにより吹送ガスは窒素がガスと混合し70%O₂とし、必要に応じて酸素濃度を変えるようにした。

体外循環は常温下灌流群8例、低体温1例、超低体温2例であり、灌流時間は79.0±39.3分(mean±S.D)であった。

血液ガス分析は15分ごと、人工肺前後の圧損および溶血は30分ごとに測定した。

4.2 測定結果

全例、体外循環開始より終了まで、ホローファイバー人工肺のみで灌流が可能であり、気泡型肺の使用を必要とした症例はみられなかった。

臨床成績は Table 2 に示すが、灌流量は730~4,700 ml/min であり、灌流指数は2.89±0.4 l/min/m²であった。血流量対ガス流量比は0.60±0.13で、PO₂は106.3~543.1 mmHg、PCO₂は16.0~46.3 mmHgであった。人工肺膜面積対血流量比からみると0.74~1.42 l/m²の間では血液ガスの面からは、ほぼ満足できたが、0.70以下では over-oxygenation (PO₂ 300mmHg以上)となり吹送酸素濃度をさらに低下させる必要があった。

人工肺前後での圧損は Fig. 7 に示すが、基礎実験より低い傾向にあり、single pump システムで灌流した5例中4例は改良型肺を使用したためさらに低値を示した。

溶血は心腔内吸引血の多少に大きく影響されるが、血清遊離ヘモグロビン値は体外循環開始5分で28.8±10.9 mg/dl (n=10)であったが、灌流30分では45.5±18.8 (n=8)となり、60分では57.3±23.0 (n=6)、90分では72.0±19.3 (n=4)、120分では132.7±15.8 (n=3)と増加の傾向を示した。

全症例とも人工肺からの血液漏出、ガス交換能の低下、人工肺流入側の異常な内圧上昇などは認められず、

安全に使用することができた。また、ホローファイバー人工肺に由来すると思われる合併症は1例もみられなかった。

5 考 察

Capillary 型膜型人工肺は、1962年 Bodell がシリコンの capillary 内に酸素を吹送し、その外側に血液を灌流する肺を開発したことに始まる。その後、Wilson et al が1965年、capillary 内に血液を灌流させその外側に酸素を吹送する肺を開発し、DeFilippi et al が1968年、灌流量5 l/minの血液に酸素添加可能で、かつ、充填量が239 mlとコンパクトな capillary 型膜型人工肺を開発した。Lipps et al が1967年、同様のデザインで開発した人工肺はDow Cordisホローファイバー人工肺として製品化されたが、広く臨床応用されるには至らなかった³⁾。わが国においても1972年、土肥ら⁴⁾がシリコンの capillary を用い、間歇加圧型多管式膜型肺を試作し、動物を用いての完全体外循環で良好な結果を得たことを報告している。

これらの人工肺に対し、今回使用したホローファイバー膜型人工肺はマイクロポラスポリプロピレンを使用、ハウジングに絞りを入れるなどの工夫により良好な、かつ安定したガス交換能を得ることができるよう作成されている。

本 H-F 人工肺の短所としては、むしろ酸素添加能が良好すぎ、100%O₂の吹送では over-oxygenation の状態になることである。過度の酸素分圧は空気塞栓の可能性を有し、特に低体温時にはその危険性を常に考慮しなければならない。われわれは、動物実験で得た結果から窒素との混合ガスで70%O₂を吹送したが、70%O₂であっても人工肺膜面積対血流量比が0.70以下では over-oxygenation となる結果を得た。

これに対し TMO 肺では、酸素添加と炭酸ガス排泄をシム圧とガス吹送量との両方から別個に調節が可能であり、100%O₂吹送で適正な血液ガス分圧が得られる⁵⁾。Kolobow 肺では PO₂ が300 mmHg以上と高値を示す症例が多く、H-F 人工肺と同様の欠点を有している。H-F 人工肺をより安全に臨床応用するためには、操作が容易で正確なガス混合器が必要と思われる。

また、膜型人工肺の特性を生かすためには回路は閉鎖回路が望ましいが、single pump システムで使用する際の静脈血貯血槽を閉鎖式にするよう開発する必要がある。

Table 2 Application of the Hollow Fiber

Date	'80-8-21	'80-8-26	'80-8-27	'80-9-16
Case	K. F.	H. T.	E. F.	A. F.
Age Sex	7Y M	5Y M	9Y F	6Y F
Disease	ASD	VSD	ASD	ECD
B. W. (Kg)	21	18	25	17.6
B. H. (cm)	116.2	105.7	128.5	113.5
B. S. A. (M ²)	0.82	0.74	0.96	0.77
Priming volume (mL)	2,510	2,740	2,460	2,260
Hemodilution (%)	21.9	23.0	19.2	18.0
Perfusion time (min)	45	36	27	85
Perfusion system	2 pump-2 reservoir	2 pump-2 reservoir	2 pump-2 reservoir	2 pump-2 reservoir
Max. blood flow (mL/min)	2,700	2,150	2,300	1,700
Perfusion index (L/M ²)	3.29	2.99	2.40	2.30
V _E O ₂ (70% O ₂)/Q _B (L/L)	0.81	0.47	0.57	0.59
Q _B /Membrane's area (L/M ²)	0.84	0.65	0.70	0.52
Perfusion Pressure (mmHg)				
inlet P.	210	160	180	150
outlet P.	50	30	40	20
ΔP	160	130	140	130
Blood gas				
PH	7.37/ 7.33	7.36/ 7.32	7.29/ 7.27	7.45/ 7.50
PO ₂	149.6/ 33.7	312.8/ 27.8	106.3/ 33.1	602.7/294.0
PCO ₂	36.8/ 43.7	31.9/ 37.8	41.6/ 46.8	28.2/ 25.9
HCO ₃	21.4/ 23.0	17.2/ 18.8	19.7/ 21.0	21.2/ 20.2
BE	-3.3/-2.9	-6.3/-6.4	-6.2/-5.7	-3.0/-1.4
(A/V)				
O ₂ sat.	98.8/ 64.4	99.7/ 46.7	96.2/ 55.5	99.9/ 99.7
temp.	36°C/ 36°C	37°C/ 37°C	37°C/ 37°C	37°C/ 37°C
PH	7.53	7.39/ 7.33	7.38/ 7.33	7.52
PO ₂	225.4	392.9/ 28.7	156.8/ 56.8	505.5
PCO ₂	29.7	37.0/ 44.6	46.3/ 54.2	22.0
HCO ₃	26.2	21.7/ 23.0	24.2/ 24.3	21.7
BE	2.4	-2.6/-2.6	-3.4/-3.2	-3.6
O ₂ sat.	99.7	99.8/ 50.0	98.8/ 86.1	99.9
temp.	35°C	37°C/ 37°C	37°C/ 37°C	37°C
Size of Oxygenator (M ²)	3.3	3.3	3.3	3.3
Spare Oxygenator	H-1000	H-1000	H-1000	H-1000

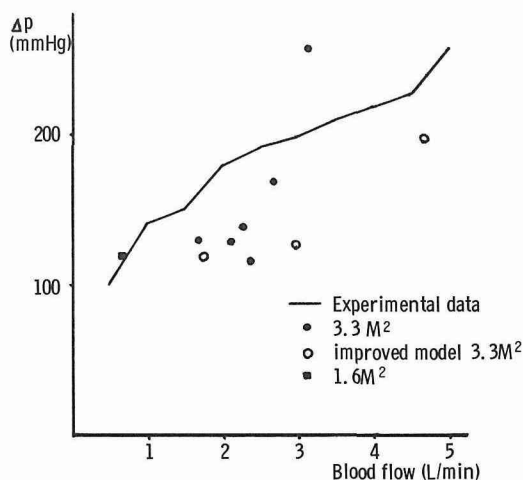


Fig. 7 Pressure gradient across the oxygenator in clinical cases

Membrane Oxygenator for clinical cases

'80-9-18	'80-9-30	'80-11-6	'80-11-20	'80-11-26	'80-12-2	'80-12-3
Y. S.	M. E.	Y. T.	T. S.	E. H.	A. T.	H. H.
7Y F	36Y F	42Y F	6Y M	6Y F	4Y F	3Ms M
VSD	ASD	MS	ASD	TOF	VSD+AR	VSD+PH
16	40	46	20	23	16	4.9
104.0	148.5	152.0	116.0	115.0	105.0	60.8
0.68	1.30	1.42	0.84	0.85	0.68	0.28
2,440	2,660	2,200	2,600	2,160	1,940	1,760
17.2	22.0	21.0	17.2	19.0	16.0	16.7
46	134	85	80	155	65	113
2 pump-2 reservoir	2 pump-2 reservoir	Single pump	Single pump	Single pump	Single pump	Single pump
2,300	3,150	4,700	3,000	2,450	1,780	730
3.38	2.43	3.31	3.57	2.88	2.26	2.61
0.43	0.82	0.53	0.67	0.61	0.45	0.68
0.69	0.95	1.42	0.90	0.74	0.54	0.46
148	300	450	400	350	320	260
30	40	250	270	210	200	140
118	260	200	130	140	120	120
7.57/ 7.48	7.50/ 7.44	7.41/ 7.36	7.40/ 7.36	7.48/ 7.47	7.63/ 7.61	7.69/ 7.60
501.0/277.3	205.7/ 38.5	269.3/ 76.9	159.3/ 44.7	117.9/ 32.9	501.2/ 27.9	543.1/ 18.9
22.4/ 27.7	29.1/ 36.3	36.4/ 40.9	32.5/ 37.2	24.6/ 25.6	16.2/ 16.3	16.5/ 21.8
20.8/ 20.6	22.7/ 24.2	23.5/ 23.5	19.7/ 20.4	22.5/ 23.1	19.3/ 18.6	23.7/ 25.5
-0.7/-1.5	0.6/ 0.5	-1.1/-2.1	-4.0/-4.0	-5.2/-4.8	-2.4/-3.4	1.7/ 1.4
99.9/ 99.7	99.7/ 75.0	99.7/ 94.9	98.9/ 77.9	98.9/ 84.9	99.9/ 83.3	99.9/ 78.7
37°C/ 37°C	37°C/ 37°C	35°C/ 35°C	37°C/ 37°C	28°C/ 30°C	28°C/ 28°C	25°C/ 25°C
7.36	7.48/ 7.43	7.48/ 7.46	7.50/ 7.44	7.44/ 7.43	7.47/ 7.45	7.61/ 7.57
518.2	282.9/ 61.2	280.7/ 41.6	206.1/ 35.5	166.3/ 42.0	438.5/ 56.8	317.9/ 37.0
42.1	28.5/ 34.3	36.2/ 36.7	34.0/ 40.1	34.8/ 36.2	33.6/ 36.3	23.6/ 27.6
23.1	21.0/ 22.5	26.4/ 26.5	26.8/ 27.7	24.6/ 24.9	24.5/ 25.1	24.0/ 25.3
-2.0	-0.9/-0.8	3.0/ 2.2	3.2/ 2.8	-0.3/-0.3	1.7/ 1.6	4.2/ 4.3
99.9	99.7/ 90.5	99.7/ 84.1	99.5/ 76.5	99.2/ 86.9	99.9/ 89.4	99.8/ 80.1
37°C	37°C/ 37°C	37°C/ 35°C	35°C/ 35°C	35°C/ 33°C	37°C/ 37°C	37°C/ 37°C
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	1.6
H-1000	H-1000	H-1000	H-1000	BOS-10	S-070	S-070

6 結 論

わが国で開発されたテルモ、ホローファイバー膜型人工肺を使用する機会を得、モデル回路による基礎実験および動物実験を経て臨床症例に応用した。

本人工肺は従来の膜型人工肺の持つ問題点の1つ、充填操作における気泡除去が容易であり、コンパクトで充填量も少なく、かつ優秀なガス交換能を有している。しかしながら over-oxygenation に陥る傾向にあるため吹送ガスの酸素濃度の調節、および人工肺膜面積対血流量比の問題、すなわち個々の症例に対する人工肺サイズの選択を適正に行うことが必要である。以上を留意することにより本人工肺は安全に臨床応用が可能と思われる。

文 献

1. 寺本滋：膜型肺使用アンケート集計。膜型肺 3, 4 (1980)。
2. 安達博昭, 金有世, 浅井康文, 堀江信治, 森康, 田中信行, 金子正光, 須田義雄, 和田寿郎, 藤崎誼達：開心術のための膜型人工肺一試作コイル式膜型人工肺の臨床応用とその問題点。人工臓器 7, 233-236 (1978)。
3. Nose Y.: Manual on artificial organs vol II The oxygenator. 139-140, Mosby, Saint Luis (1973)。
4. 土肥俊之, 砂田輝武, 寺本滋, 中西正三, 妹尾嘉昌, 松原博：膜型人工肺, 特に間歇加圧型膜型肺について, 人工臓器 1, 193-198 (1972)。
5. 大堀克己, 渡辺祝安, 岡本史之, 高田憲一, 安達博昭, 金子正光, 小松作藏：膜型人工肺の臨床使用経験, 膜型肺 3, 5-9 (1980)。

別刷請求先：(〒060)札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学外科学第2講座 佐々木 孝