

体外式膜型人工肺における人工肺ガス側入口圧を用いた人工肺モニタリングに関する研究

著者	中村 有希
学位名	博士(工学)
学位授与機関	大阪電気通信大学
学位授与年度	2020
学位授与番号	34412甲第61号
URL	http://id.nii.ac.jp/1148/00000266/



博士学位論文

体外式膜型人工肺における
人工肺ガス側入口圧を用いた
人工肺モニタリングに関する研究

中村 有希

大阪電気通信大学大学院

医療福祉工学研究科

医療福祉工学専攻

2021年3月

目次

第1章 序論	8
第2章 ECMO療法に関する知見	11
2.1 節 緒言	11
2.2 節 心不全, 呼吸不全とその病態	11
2.3 節 ECMO療法の歴史と有用性	15
2.4 節 ECMO療法の原理	16
2.4.1 節 遠心ポンプ	17
2.4.2 節 人工肺	18
2.4.3 節 回路	22
2.4.4 節 送血, 脱血カニューレ	23
2.5 節 ECMO療法の導入基準と禁忌	26
2.6 節 本研究に関連したECMO療法における問題点	28
2.7 節 結言	29
第3章 人工肺ガス側入口圧モニタリング	30
3.1 節 緒言	30
3.2 節 人工肺ガス側入口圧の測定原理	30
3.3 節 圧力測定器について	32
3.4 節 人工肺ガス側入口圧に関する従来研究	34
3.5 節 結言	34
第4章 人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性の検討	35
4.1 節 緒言	35
4.2 節 溶存酸素計について	35
4.3 節 人工肺の材質や構造について	38

4.4 節	人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性について.....	40
4.5 節	材質や構造が人工肺ガス側入口圧やガス交換能へおよぼす影響について.....	45
4.6 節	人工肺ガス側入口圧を用いたガス交換能の評価方法について.....	46
4.7 節	結言.....	47
第 5 章	人工肺の結露の発生機序と人工肺ガス側入口圧を用いて評価した人工肺の結露予 防策.....	48
5.1 節	緒言.....	48
5.2 節	人工肺結露の発生機序とその対策に関する従来研究.....	48
5.3 節	赤外線サーモグラフィ装置について.....	49
5.4 節	人工肺の結露と環境温度の関係性について.....	51
5.5 節	人工肺ガス側入口圧を用いた人工肺結露予防策の効果.....	60
5.6 節	結言.....	66
第 6 章	人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価-模擬水溶液を用いた検討-	69
6.1 節	緒言.....	69
6.2 節	血漿リークの発生機序.....	70
6.3 節	血漿リークに対する従来の評価方法と問題点について.....	72
6.4 節	人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接評価の検討.....	74
6.5 節	人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の 関係.....	83
6.6 節	結言.....	85
第 7 章	結論.....	87

参考文献	89
謝辭	97
研究業績	98

図目次

第2章

図 2.1 フォレスター分類.....	14
図 2.2 呼吸不全の病態生理的機序.....	14
図 2.3 ECMO の構成と回路図.....	16
図 2.4 ピポットベアリング方式遠心ポンプの構造.....	17
図 2.5 人工肺の種類.....	19
図 2.6 外部灌流型人工肺の血液とガスの流れ.....	19
図 2.7 人工肺のガス交換の原理.....	20
図 2.8 人工肺の血液流量と酸素移動量の例.....	20
図 2.9 人工肺の血液流量と二酸化炭素移動量の例.....	21
図 2.10 人工肺の構造.....	21
図 2.11 人工肺膜の種類.....	22
図 2.12 VV ECMO のカニューレーション.....	24
図 2.13 カニューレの圧力特性の例.....	25
図 2.14 血液が停滞する側枝の部分の血栓形成.....	28

第3章

図 3.1 人工肺のガス交換能低下の原理.....	31
図 3.2 人工肺ガス側入口圧の測定方法.....	31
図 3.3 センサーインターフェース PCD-300 と圧力変換器 PGM-05KG.....	32
図 3.4 圧力変換器 PGM-05KG 原理.....	33
図 3.5 圧力測定専用回路の作成.....	33

第4章

図 4.1 溶存酸素計 LAQUA D-55 と溶存酸素電極 5420-10D.....	36
図 4.2 隔膜ガルバニ電極法の模式図.....	36
図 4.3 溶存酸素量測定専用回路の作成.....	37
図 4.4 実験に用いた人工肺.....	39
図 4.5 人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性の実験の概略図.....	41
図 4.6 結露を模擬した人工肺ガス側入口圧の調整方法.....	41
図 4.7 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺入口部の溶存酸素量.....	42
図 4.8 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺出口部の溶存酸素量.....	44
図 4.9 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺出口部の膜面積あたりの溶存酸素量.....	45

第5章

図 5.1 人工肺結露の発生機序.....	49
図 5.2 インフラアイ 3000.....	50
図 5.3 実験回路.....	51
図 5.4 2種類の人工肺における各環境温度と人工肺ガス側入口圧の変化量.....	53
図 5.5 2種類の人工肺における各環境温度と人工肺からの蒸発量.....	54
図 5.6 BIOCUBE6000 における人工肺の正面の写真と各環境温度の熱画像.....	55
図 5.7 BIOCUBE6000 における人工肺の側面の写真と各環境温度の熱画像.....	56
図 5.8 Capiox-LX における人工肺の正面の写真と各環境温度の熱画像.....	57
図 5.9 Capiox-LX における人工肺の側面の写真と各環境温度の熱画像.....	58
図 5.10 飽和水蒸気量曲線.....	59
図 5.11 BIOCUBE6000 人工肺専用シート.....	61
図 5.12 Capiox-LX 人工肺専用シート.....	62

図 5.13 結露防止策の人工肺ガス側入口圧の変化.....	64
図 5.14 結露防止策の送血温度変化.....	65
図 5.15 結露防止策の人工肺熱画像.....	66
図 5.16 各人工肺における人工肺ガス出口温度の最高温度と最低温度.....	67

第 6 章

図 6.1 微細孔から漏出する血漿リークの様式図.....	70
図 6.2 臨床使用時の EXCELUNG PRIME の血漿リークの写真.....	72
図 6.3 臨床使用時の BIOCUBE6000 の血漿リークの写真.....	73
図 6.4 人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価実験回路.....	75
図 6.5 3 種類の模擬水溶液濃度における人工肺ガス側入口圧の経時変化.....	76
図 6.6 3 種類の模擬水溶液濃度における人工肺ガス側流路へ移動した水分量の経時変化	78
図 6.7 人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の関係.....	80
図 6.8 人工肺ガス出口側からの SDS 溶液の漏れ写真.....	82
図 6.9 人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量測 定の実験回路.....	83
図 6.10 人工肺ガス側流路へリークした水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分 量の関係.....	84
図 6.11 食紅を用いた人工肺ガス側口から排出された水分の検出実験結果.....	85

表目次

第2章

表 2.1 心不全ステージ分類と NYHA 心機能分類.....	13
表 2.2 Cardiac ECMO 導入基準と禁忌.....	26
表 2.3 Respiratory ECMO 導入基準と禁忌.....	27

第4章

表 4.1 人工肺の仕様.....	38
-------------------	----

第5章

表 5.1 インフラアイ 3000 の基本性能.....	50
表 5.2 BIOCUBE6000 における人工肺の各点の表面温度.....	56
表 5.3 Capiox-LX における人工肺の各点の表面温度.....	58

第1章 序論

心臓は血液を全身に送り出すポンプの機能を有しており，肺は酸素を血液内に取り込み，二酸化炭素を空気中に排出するガス交換の機能を有している．これら2つの臓器は，各臓器や細胞のガス交換に関与する重要な役割を担っている．

心臓のポンプ機能の低下は，全身へ血液を送ることができず，息切れ，動悸や臓器機能の低下などの心不全症状を引き起こす．また，血液が肺に貯留することで起こるうっ血性肺水腫や肝臓に貯留することが原因であるうっ血性肝不全なども発症するため，大きな問題である．一方，肺の機能の低下は血液のガス交換を行うことができず，息切れ，呼吸困難やチアノーゼなど呼吸不全症状を引き起こす．また，肺のガス交換能が低下すると，二酸化炭素が体内に蓄積しアシドーシスを引き起こす．アシドーシスは頭蓋内圧亢進によって中枢神経系へ影響を与えることや¹⁾，心筋収縮機能抑制を引き起こす可能性がある²⁾．

日本における死因別死亡総数の順位（2019）では，心疾患による死亡は悪性新生物（癌）に次ぎ2番目に多く，その中でも，心不全による死亡が最も多い³⁾．老衰，脳血管疾患に次いで5番目に多いのが肺炎であり，肺炎は重症な呼吸不全をきたす急性呼吸窮迫症候群（ARDS：Acute Respiratory Distress Syndrome）を引き起こすことが知られており，ARDS発症後の死亡率は27~45%⁴⁾と非常に高い病態である．高齢化にともない，心不全や呼吸不全患者は増加していくことから，機械的補助循環法の治療成績の向上と安全の確保は重要な課題である．現在，心原性ショックなどの重症心不全やARDSなどの重症呼吸不全に対して生命維持するために体外式膜型人工肺（ECMO：Extracorporeal membrane oxygenation）が広く施行されている．ECMOの国際組織であるExtracorporeal Life Support Organization（ELSO）のELSOレジストリによるとECMOの使用は年々増加傾向にあり，2019年では年間約120,000例以上に及んでいる⁵⁾．

ECMOは人工肺と遠心ポンプで構成されており，人工肺は患者の静脈血液を通して拡散の原理でガス交換を行う役割を担う．一方，遠心ポンプはポンプ内のローターの回転による遠心力で圧力差を発生させ，血液の流れを作り出す役割を担っている．一般的に心不全に対するECMO治療は，右心房から血液を脱血し，ガス交換された血液を動脈に返血することで心臓と肺をバイパスさせて全身に血液を強制的に送り，心不全による多臓器への血液不足を補う治療である．一方，呼吸不全に対するECMO治療は，右心房から血液を脱血し，ガス交換された血液を再び静脈に戻すことで呼吸不全によるガス交換を補う治療である．

世界におけるECMOの成功例は、1971年にKolobowによって報告されたが⁶⁾、それ以降の治療成績は著しくなかった。その理由として、ECMOの管理は長期における連続的なモニタリングが必要であることに加え、多くのスタッフが必要であることや、専門知識と技術が必要となることが挙げられる。近年、ECMOシステムの改善やECMOの管理方法が見直され、ECMO装着患者の生存率は向上してきているが⁷⁾、ECMO治療中の機械的合併症は30%の確率で発生すると言われている⁸⁾。その内訳として、回路内血栓や人工肺のガス交換能不良等が多く⁹⁾、これら合併症に対する安全性の向上は急務である。ECMOの機械的合併症である人工肺のガス交換能を低下させる原因は、人工肺中空糸内に発生した結露や血漿リークによって人工肺の中空糸を閉塞することで起こる¹⁰⁾。結露による人工肺のガス交換能の低下は、人工肺を通ったガスが人工肺出口で冷やされて凝縮することで中空糸を閉塞する。これに対して、高流量ガスを流して凝縮した水分を除去するガスフラッシュが1～2時間おきに実施されているが、人工肺のガス側圧力が高値となり血液側に空気が混入する危険性¹¹⁾やガスの戻し忘れなどのインシデントなども発生するため、ガスフラッシュの指標の確立や予防策を考案することが必要である。また、臨床現場における血漿リークの評価方法は、人工肺のガス側出口から出てくる液体の色や粘性で識別しており、評価者によって評価が左右されることが懸念されるため、定量的な評価法を確立するべきである。

一般的に、臨床現場での人工肺のモニタリング方法は、人工肺血液側出口に設けた採血用の側枝から血液を採血し、血液ガス分析装置を用いてガス交換能を評価しており、連続的にモニタリングする方法は確立されていない。さらに、この方法は間歇的に行われるため、血液が停滞する側枝の部分、側枝の分岐部やチューブとコネクタの接続部での血栓形成¹²⁾による塞栓症のリスクが懸念される。また、手技による感染の問題もあることから間接的にかつ連続的に測定できるシステムが必要である。近年、人工肺のモニタリングとして、人工肺ガス側入口圧が人工肺の中空糸の閉塞率と関係性があるとの報告がなされているが¹⁰⁾、それ以降の新しい知見はなく、未だ普及していない。

そこで本研究では、人工肺ガス側入口圧を用いて、人工肺のガス交換能不良の原因となる結露や血漿リークの間接的かつ連続的なモニタリング方法の確立を試みた。結露のモニタリング方法に関して、人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係を明らかにし、適切なタイミングでガスフラッシュを行うための指標として有用であるか検討した。また、人工肺を取り巻く環境温度と結露の関係を明らかにし、結露予防策の考案と評価を行った。血漿リークのモニタリング方法に関しては、人工肺ガス側入口圧を用いた定量的な評価法を検

討した.

最後に、本論文の基本的な構成について述べる.

第2章では、ECMO治療の原理やECMO治療の現状について概説した. 第3章では本研究を遂行する上で必要な人工肺モニタリングに関する研究で使用する人工肺ガス側入口圧の原理について述べ、問題点と課題を明らかにした. 第4章においては、人工肺ガス側入口圧を用いた人工肺のガス交換能モニタリングに関する研究結果について述べ、人工肺ガス側入口圧を用いたガス交換能モニタリング方法を提案した. 第5章では、人工肺の結露を予防するための方法を示した研究結果について述べ、研究結果から考案した人工肺の結露防止策の効果について検討した. 第6章では、人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的な評価方法を示した研究結果について述べ、人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的な評価方法を提案した. 最後に、第7章で本研究の成果をまとめた.

第2章 ECMO療法に関する知見

2.1 節 緒言

本章では、ECMO療法の概要について述べる。2.2 節では、心臓と肺の機能と心不全と呼吸不全の病態について概説する。2.3節では、ECMOの歴史について述べ、2.4節ではECMOの原理や人工肺の構造について説明する。2.5節については、ECMO療法の導入基準と禁忌について述べ、2.6節では、本研究に関するECMO療法の問題点について明らかにする。

2.2 節 心不全，呼吸不全とその病態

心臓は全身に血液を送り出すポンプの役目を担っており、心臓の重さは、成人で約200～300グラムであり、握りこぶしくらいの大きさである。心臓は右心房、左心房、右心室、左心室の4つの部屋にわかれ、右心房と左心房の間には心房中隔、右心室と左心室の間には心室中隔という壁がある。右心房と右心室の間には三尖弁があり、左心房と左心室の間には僧帽弁がある。弁はポンプの動きに応じて開閉し、血液の逆流を防ぐ役割をしている。心臓はほとんどが心筋という筋肉でできており、心筋は組織学的に心臓の収縮にはほとんど働かず興奮刺激を心筋に伝える役目を持つ特殊心筋と特殊心筋からの刺激を受け実際に心臓の収縮に働く固有心筋に分けられる。

血液の循環には、左心室から送り出された血液が全身をめぐる右心房に戻ってくる体循環と右心室から送り出された血液が肺を通過して左心房に戻ってくる肺循環の2つがある。心臓は、成人で毎分60～100回程度の収縮を繰り返しており、およそ毎分5Lもの血液を拍出して全身へ送っている。

一方、肺はガス交換の役目を担っており、肺の重さは、成人で約1キログラムである。鼻と口から入る道のことを気道と呼び、咽頭、喉頭から左右の主気管支に分かれ、左右に枝分かれして気管支となる。気管支はさらに枝分かれしながら細くなり、最終的には肺胞につながる。肺胞は、厚さ約0.1 μm の扁平上皮である呼吸上皮細胞が直径約0.1~0.2mmの球状になり、空洞（肺胞気）を取り囲む構造を持ち、両肺合わせて約3億個ある。肺胞は、

肺胞に取り込んだ空気とそれを取り囲む多くの毛細血管の間でガス交換を行う場所であり、面積を広げると約70m²になる。肺胞は弾性線維で覆われ平滑筋を持たないため、伸展は内圧の変化によるものである。肺の膨張と収縮の仕組みは、横隔膜や肋間筋が胸腔を広げ、胸腔内圧が陰圧になることで肺が引っ張られて受動的に膨らむ。一方、収縮するときは筋肉を使わず、肺自ら縮もうとする力で収縮して空気の呼出を行う。安静時の成人の平均的な呼吸数は、毎分12~20回、1回の換気量は500ml程度である。

心不全とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される¹³⁾。しかし、心不全の多くは、左室機能障害が関与している事が多いため、左室駆出率（LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction）が低下した心不全（HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction）とLVEFが保たれた心不全（HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction）という定義となった。心不全の進展ステージに関しては、急性・慢性心不全診療ガイドラインによるとACCF/AHAの心不全ステージ分類とNYHA分類が代表的である（表2.1）¹³⁾。また、重症度を示す指標として、血行動態指標によるフォレスター分類が代表的である（図2.1）。

表 2.1 心不全ステージ分類と NYHA 心機能分類

心不全ステージ分類	NYHA新機能分類
A 器質的心疾患のないリスク ステージ	該当なし
B 器質的心疾患のあるリスク ステージ	該当なし
C 心不全ステージ	I 心疾患はあるが身体が集うに制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労, 動悸, 呼吸 困難あるいは狭心痛を生じない。
	II 軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。 安静時には無症状。 日常的な身体活動で疲労, 動悸, 呼吸困難ある いは狭心痛を生じる。
	III 高度な身体活動の制限がある。 安静時には無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労, 動悸, 呼 吸困難あるいは狭心痛を生じる。
	IV 心疾患のためいかなる身体活動も 制限される。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。 わずかな労作でこれらの症状は増悪する。
D 治療抵抗性心不全ステージ	III 高度な身体活動の制限がある。 安静時には無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労, 動悸, 呼 吸困難あるいは狭心痛を生じる。
	IV 心疾患のためいかなる身体活動も 制限される。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。 わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

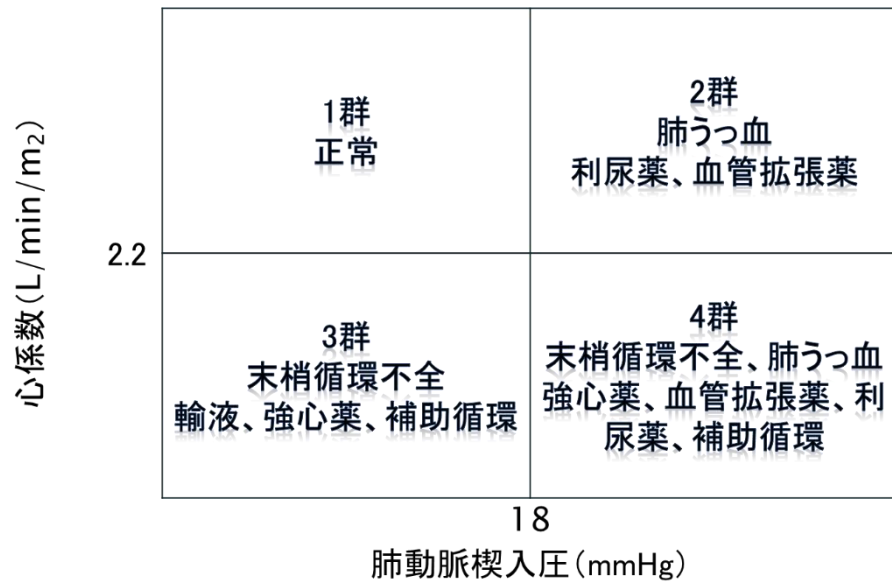


図 2.1 フォレスター分類

一方、呼吸不全とは「動脈血ガスが異常な値を示し、それがために生体が正常な機能を営みえない状態」と定義されており、室内気吸入時の動脈血酸素分圧 (PaO₂: Partial Pressure of Oxygen) が60mmHg以下となる状態を言う。動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂: Partial Pressure of Carbon Dioxide) の増加を伴わない場合 (45mmHg以下) をI型呼吸不全, 45mmHgを超える場合をII型呼吸不全と呼び、このような呼吸不全が1か月以上続く状態を慢性呼吸不全という。呼吸不全の病態生理的機序は一般的に下記の通りとなる (図2.2) ¹⁴⁾。

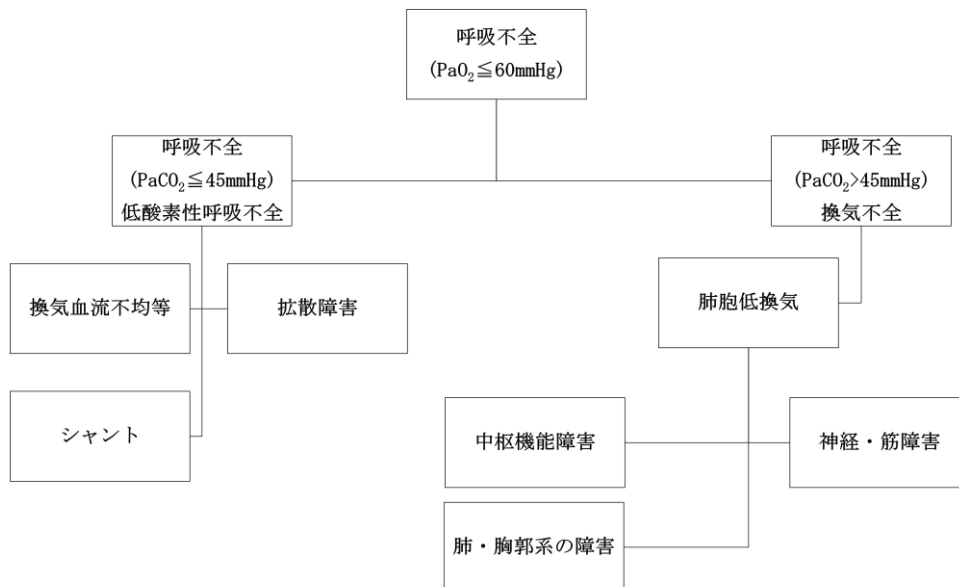


図 2.2 呼吸不全の病態生理的機序

2.3 節 ECMO 療法の歴史と有用性

最初の ECMO の成功例は、1971 年に Kolobow が報告した⁶⁾。それ以降の1980 年代にかけて、呼吸不全に対して ECMO は使用されたが、治療成績は著しくなかった。1979 年に成人の ARDS 患者を対象とした多施設ランダム化比較試験（RCT: Randomized Controlled Trial）が行われたが、ECMO の予後改善効果は認められなかった¹⁵⁾。また、1994年に行われた RCT においても、成人の ARDS に対する ECMO の有用性は証明できず¹⁶⁾ ECMO症例は激減した。しかし、2009年に多施設共同RCTであるCESAR

（Conventional Ventilatory Support versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure）trialにおいて、進歩したECMO システムを用いて、習熟したスタッフによる管理とARDS 患者に対する適切な人工呼吸管理を行うことで、成人の呼吸不全に対するECMOの有用性を証明した¹⁷⁾。また、2009 年に流行した H1N1 インフルエンザパンデミックでは、多くの患者が重症な呼吸不全となったが、ECMO により救命された¹⁸⁾。またその後の成人の重症な呼吸不全患者へのECMOの使用成績を調査した研究においても有用性を示すものとなっており¹⁹⁾ ECMO施行件数は増加している。2020年のELSOレジストリによるとECMOは年間約120,000例以上に及んでいる⁵⁾。

一方、Cardiac ECMO に関しては、1980年頃から重症心不全などの循環不全に対する循環補助を目的に使用されるようになり、2000年頃からは心肺停止症例に対する蘇生手段（ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation）としての使用も増加した。Cardiac ECMO の適応は、他に代替手段のない重篤な循環不全症例であることから、RCT はほとんど存在せず、単施設での観察研究が主体である。

2.4 節 ECMO 療法の原理

ECMO の基本構成を図 2.3 に示す。ECMO は、脱血カニューレ、脱血回路、血液ポンプ、人工肺、送血回路、送血カニューレから構成され、血管アクセス部位によって静脈脱血－動脈送血(VA: venoarterial) ECMO と静脈脱血－静脈送血(VV: venovenous) ECMO に分類される²⁰⁾。前者は心不全患者と呼吸不全患者の両方の補助に用いられ、後者は呼吸不全患者の補助のみである。また、心臓の補助が目的であれば Cardiac ECMO、呼吸の補助が目的であれば Respiratory ECMO と呼ばれる場合もある。血管アクセスの選択は、正常な心機能または軽微な異常であれば VV ECMO を選択する。中等度以上の心機能障害または心補助も同時に必要な場合では VAECMO を選択する。ELSO ガイドラインによれば、心補助目的では成人の VA ECMO の流量は 60ml/kg/min 程度の補助が必要となり、呼吸補助目的では、60~80ml/kg/min 程度の補助が必要となる。これら目標流量を達成するためのカニューレが必要となる²¹⁾。

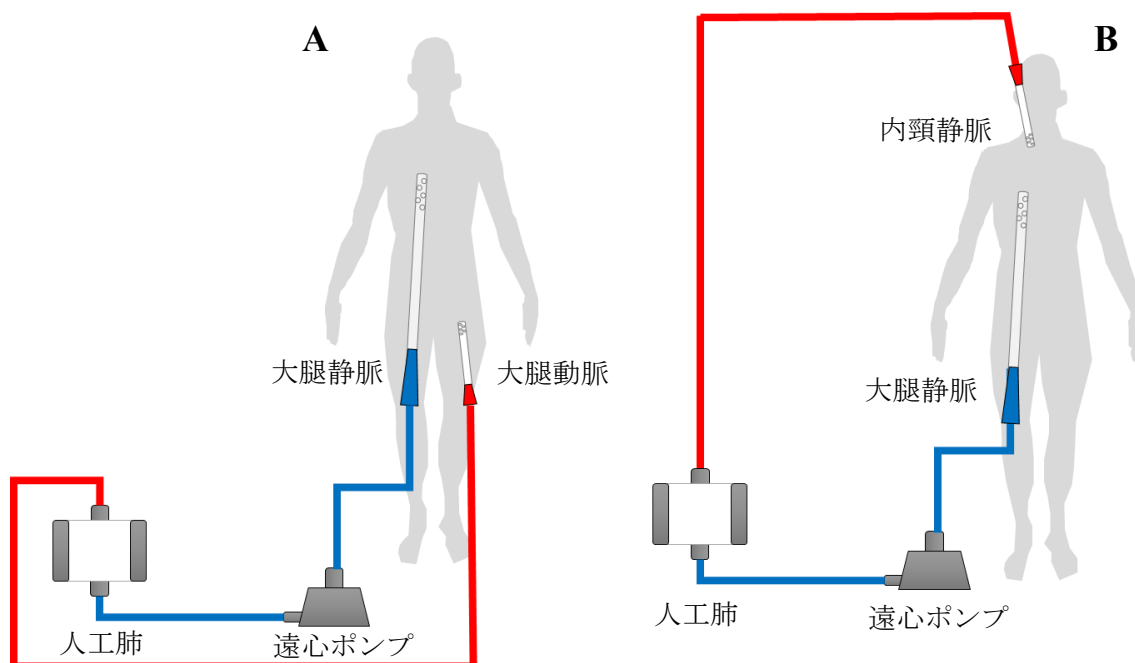


図 2.3 ECMO の構成と回路図

A: 静脈脱血－動脈送血(VA: venoarterial) ECMO

B: 静脈脱血－静脈送血(VV: venovenous) ECMO

2.4.1 節 遠心ポンプ

ECMO で使用される遠心ポンプは、外部モーターにより磁氣的に遠心ポンプの回転体を回転させ、遠心力を発生させることで血液を回路内に送り込んでいる。ポンプのベアリング方式に関しては、従来のボールベアリング方式の遠心ポンプでは、回転軸部での熱の発生による溶血や回転軸シール部の血栓形成が起こるため長期使用ができず、頻回な交換が必要であった。一方、現在主流のポンプヘッド部の回転子を点で支えるピボットベアリング方式の遠心ポンプ（図 2.4）は、軸部の熱は血液によって抑えられることから長期使用が可能²²⁾となり治療成績の向上に貢献している。また、近年では、回転体が血液ポンプ内で周囲に接触せずに回転するため、血球成分を損傷せず、血栓や溶血の発生が少ない動圧浮上方式非接触回転型というタイプの遠心ポンプが開発され²³⁾、臨床使用されている。

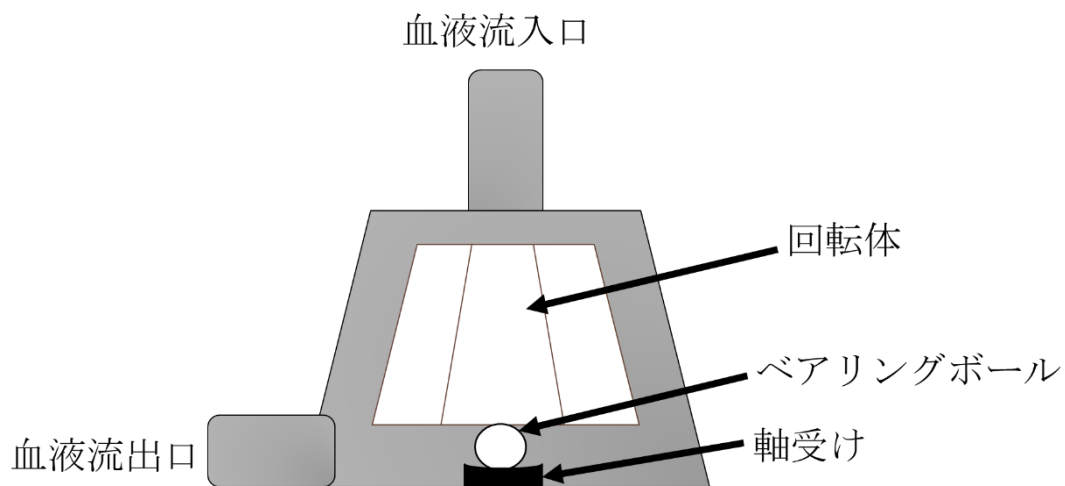


図 2.4 ピボットベアリング方式遠心ポンプの構造

2.4.2 節 人工肺

人工肺の種類を図2.5に示す。この中で、ECMOで使用される人工肺は生体の肺と同様に、薄い膜を介してガス交換を行う膜型人工肺が主流である。膜型人工肺は、血液と空気が直接接触しないため、血液への影響も少なく、気泡型と比べて長期使用が可能である。膜型人工肺には、膜の形状から、フィルム状の膜を用いたものと、中空糸を用いたものに分けられる。中空糸型はガス交換率が良く、容量を小さくできるため、現在の人工肺は、中空糸膜型人工肺を指す。中空糸膜型人工肺は、直径0.1mm 程度の中空糸のガス交換膜を数千本束ねた構造になっており、ガス交換膜と血液の接触面積は1~3m²にも及ぶ。中空糸の内側に静脈血を流す方法を内部灌流型といい、外側に静脈血を流す方法を外部灌流型という。現在の主流は、内部灌流型と比較して圧力損失が低く、ヘモグロビンとガスの接触効率が上がることから、図2.6に示す外部灌流型が主流である。外部灌流型のガスの交換は、図2.6, 2.7に示すように中空糸内部を酸素と空気の混合ガスが流れ、中空糸の外側を血液が灌流することで、血液相とガス相のガス分圧較差（圧力勾配）が生じ、ガス交換が行われる。人工肺の炭酸ガス除去は、人工肺に吹送するガスの流量に依存し、酸素加能は、人工肺に吹送するガスの酸素濃度に依存する。人工肺のガス交換の能力は、人工肺の種類によって異なるが、図2.8, 図2.9に示すように血液流量に対する酸素移動量や二酸化炭素移動量によって示されている。また、人工肺には熱交換器を内蔵するタイプと内蔵しないタイプがある。図2.10に示す人工肺は、血液温度を調節する熱交換器を内蔵したもので、流入した血液は熱交換器で温度調節されてから、ガス交換膜でガス交換される。回路内充填量を削減や充填時の気泡抜きを容易にするため、熱交換器のない人工肺を用いる場合もある。

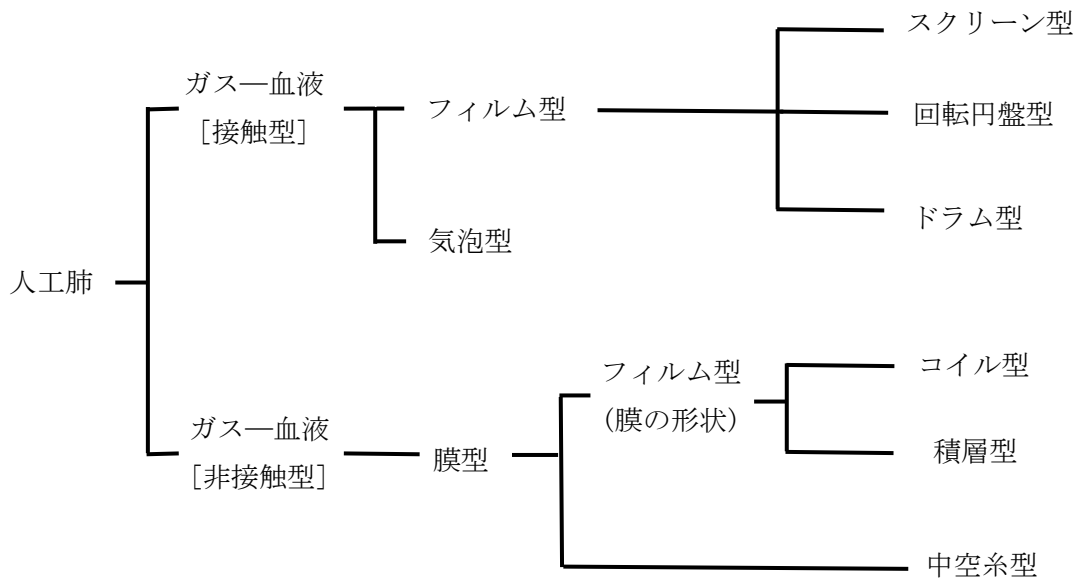


図 2.5 人工肺の種類

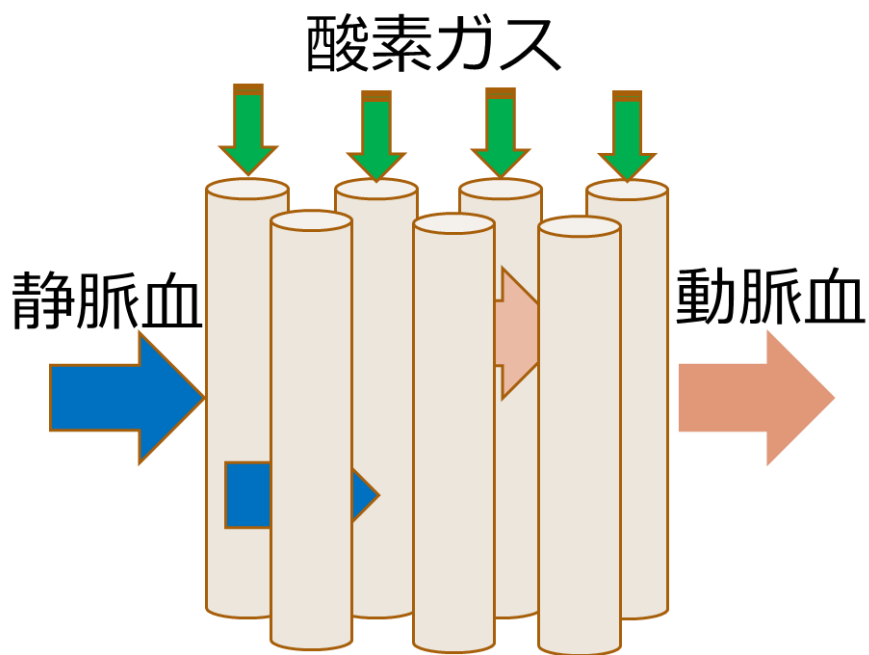


図 2.6 外部灌流型人工肺の血液とガスの流れ

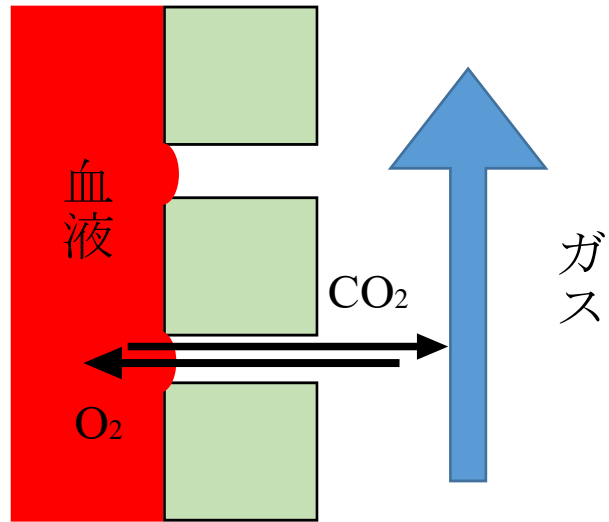


図 2.7 人工肺のガス交換の原理

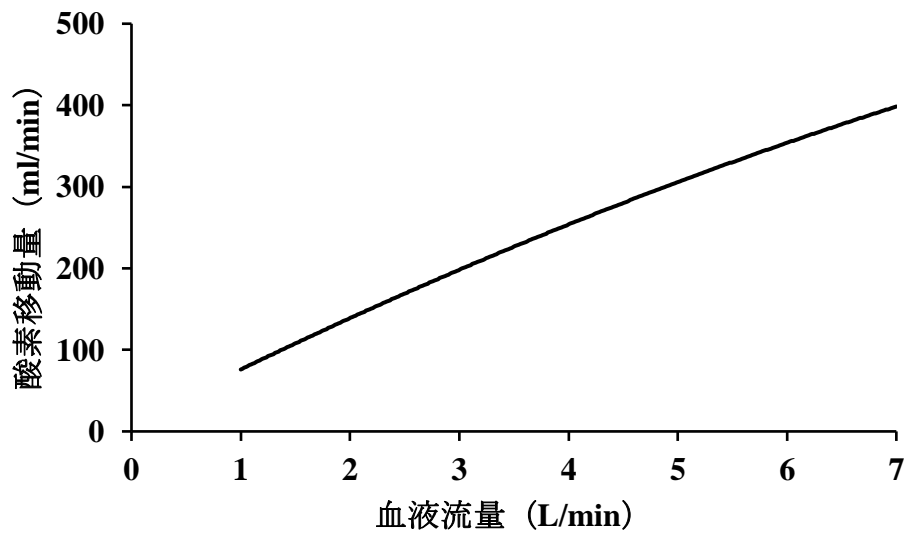


図 2.8 人工肺の血液流量と酸素移動量の例

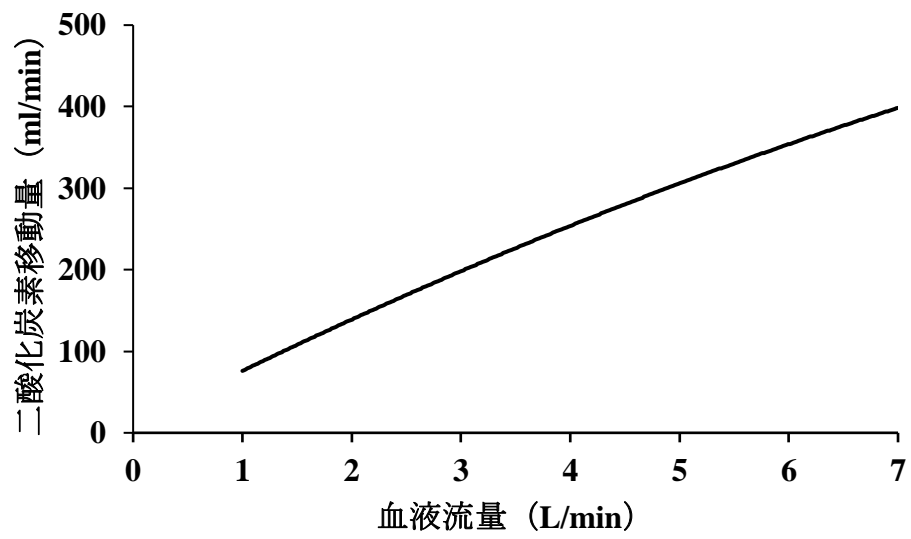


図 2.9 人工肺の血液流量と二酸化炭素移動量の例

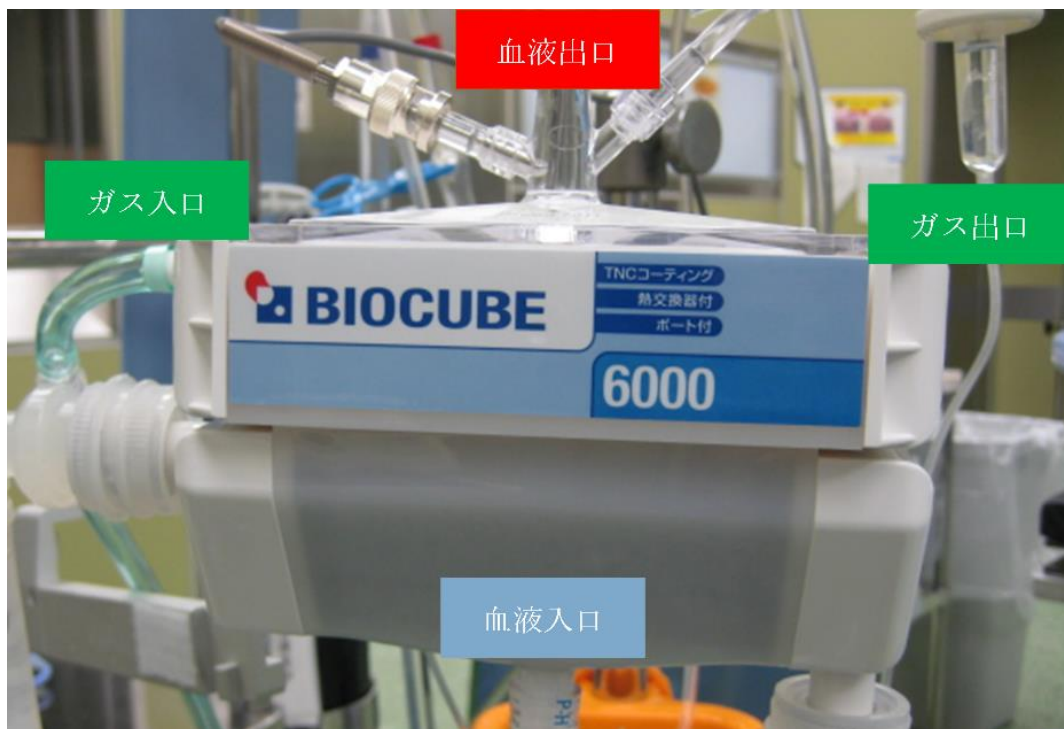


図 2.10 人工肺の構造

従来、人工肺の膜は、多孔質膜のポリプロピレン膜が主流であった。ポリプロピレン膜は、 $0.1\mu\text{m}$ 以下の側孔でガス交換を行っている²⁴⁾。この側孔のサイズは、ポリプロピレンの持つ疎水性と血液の表面張力により、血液の漏出を防いでいる。しかし、長期間使用すると血液のタンパク質やリン脂質が吸着し、親水性層を形成することで膜の疎水性が損なわれ²⁵⁾、血漿リークが発生することが問題であった。そのため近年では、ポリプロピレン製の膜にシリコンでコーティングする複合膜や²⁶⁾、ポリメチルペンテン素材の非対称構造膜が主流となり²⁷⁾、血漿リークを抑制することができている。これら中空糸膜型人工肺の膜の種類及び構造を図 2.11 に示す²⁸⁾。

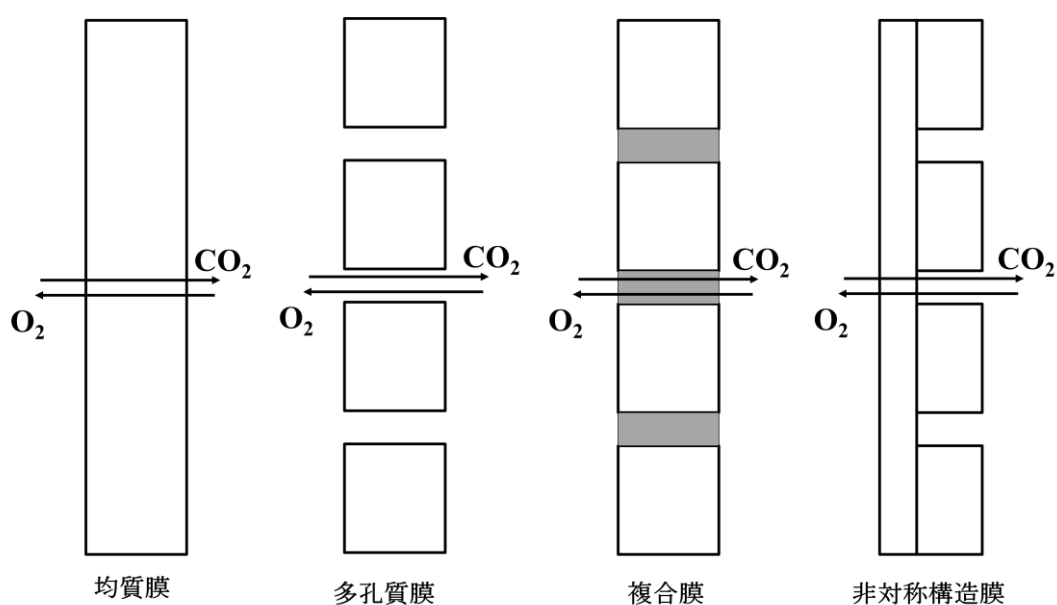


図 2.11 人工肺膜の種類

2.4.3 節 回路

送血および脱血回路は、ポリ塩化ビニル製のものが主流であり、ヘパリンコーティング技術の改良により、血栓形成の抑制効果が向上し、ECMOの臨床使用成績の向上に大きく貢献している²⁹⁾。回路の長さや口径で血流抵抗が決まるため、回路は静脈脱血の抵抗と送血の圧力損失を最小にするよう選択するのが基本である²¹⁾。一般的に回路の口径は、成人では3/8インチ (10mm) であり、小児では1/4インチ (6mm) を採用している。

2.4.4 節 送血，脱血カニューレ

血液の脱血と送血を行うカニューレは，頸部か鼠径部の太い静脈や動脈へカニューレーションする．VA ECMOに関しては，大腿静脈脱血-大腿動脈送血が主流である．一方，VV ECMOに関しては，大腿静脈脱血-大腿静脈送血，もしくは大腿静脈脱血-内頸静脈送血が選択されるが，脱血カニューレと送血カニューレが同一の血管内に挿入されるため，人工肺でガス交換された血液が再び脱血カニューレから脱血されてしまうリサーキュレーション現象が起こり，ECMOによるガス交換が不十分になる可能性がある．このリサーキュレーションを少なくすることがVV ECMO治療の鍵となる．このリサーキュレーション率は，式2.1で算出でき，実際は30~50%以下が望ましい．図2.12 Aの大腿静脈脱血-大腿静脈送血と図2.12 Bの大腿静脈脱血-内頸静脈送血では，図2.12 Bの大腿静脈脱血-内頸静脈送血の方がリサーキュレーション率が低いため，現在では主流となっている．また，近年，本邦においても薬事承認された図2.12 Cのような内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入するVV ECMOが増えている．特徴としては，一本のカニューレで送脱血が行えることから，穿刺部位が一箇所であることに加え³⁰⁾，ARDS患者に有効と言われている腹臥位療法³¹⁾などの体位交換が容易となる．また，他のカニューレーションよりリサーキュレーション率が低いことからVV ECMO治療において有用なカニューレであると言える．

$$\text{リサーキュレーション率} = 100 \times \frac{\text{人工肺前酸素飽和度} - \text{混合静脈血酸素飽和度}}{\text{人工肺後酸素飽和度} - \text{混合静脈血酸素飽和度}} \quad \text{式 2.1}$$

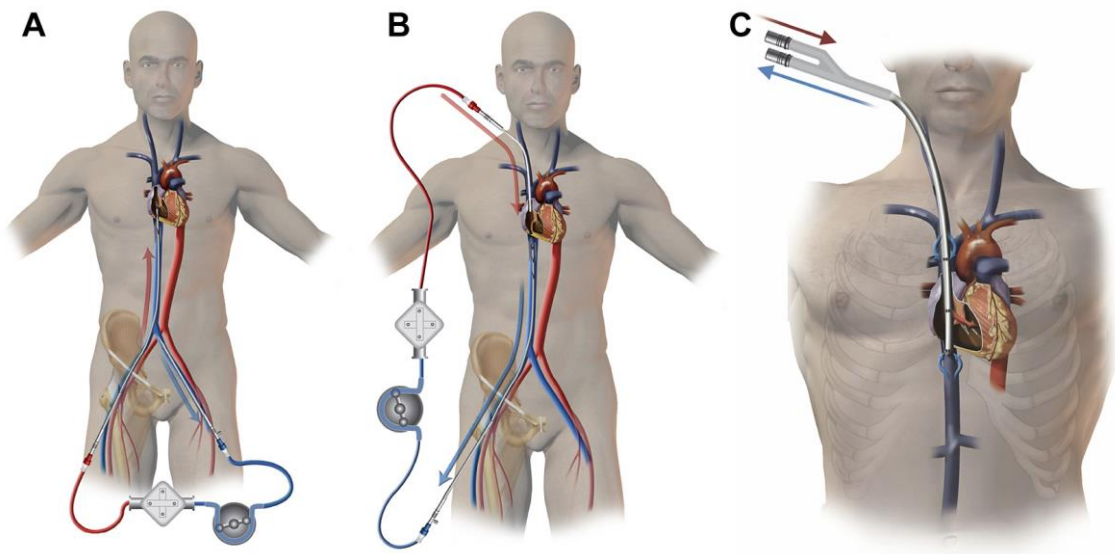


図 2.12 VV ECMO のカニューレーション

(A: 大腿静脈脱血-大腿静脈送血, B: 大腿静脈-内頸静脈送血, C:ダブルルーメンカテーテル)³²⁾

ECMOのカニューレに関しては、脱血カニューレの血流抵抗が回路の送流量を決定し、送血カニューレの抵抗が血流量に依存して人工肺後の回路圧を決定する。カニューレの抵抗は、式2.1のハーゲンポアズイユの式から、円管の内径をr、粘度n、管軸に沿う距離をL、2点間の圧力差 ΔP とした場合、カニューレ内径の4乗に反比例するため、カニューレ内径が血流抵抗を決める最重要因子となる。カニューレの側孔や先細り構造なども抵抗に影響を与える。抵抗は流量に依存するため、カニューレーション前に図2.13のようなカニューレの特性を調べておくことが必要である。カニューレは目標流量以上の流量が得られるように選択する。

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 n L} \quad \text{式 2.1}$$

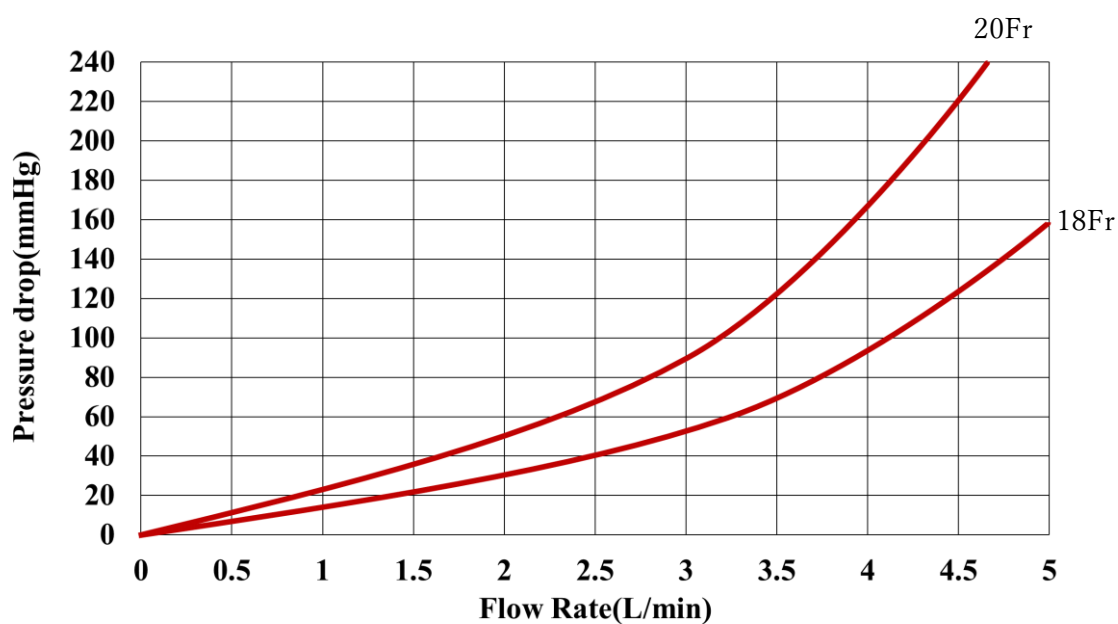


図 2.13 カニューレの圧力特性の例

2.5 節 ECMO 療法の導入基準と禁忌

ECMOの適応に関しては、ELSOガイドラインにおいて「重篤な急性心不全および呼吸不全で、従来の治療では高い死亡率が想定される症例が適応となる。ECMO を使用したときの死亡率は約 50%と考えられているため、80%以上の死亡率が予想される場合に適応とする。疾患の重症度や死亡リスクについては、年齢や臓器不全を考慮して、できるだけ正確に評価する。」と言われている²¹⁾。具体的なCardiac ECMOとRespiratory ECMOの導入基準と禁忌を表2.2, 2.3に示す。

表 2.2 Cardiac ECMO 導入基準と禁忌

Cardiac ECMO の導入条件	
十分な血管内容量があるにもかかわらず、低血圧や心拍出量の低下として組織灌流が不十分である。	
血管内容量の投与、強心薬や血管収縮薬、適切な場合には大動脈内バルーンのカウンターパルスにもかかわらず、ショックは持続する。	
代表的な原因：急性心筋梗塞、心筋炎、産褥性心筋症、代償性慢性心不全、除細動後ショック。	
敗血症性ショックが適応となる施設もある。	
Cardiac ECMO の禁忌	
絶対禁忌	相対禁忌
回復の見込みがなく、心臓移植や人工心臓の適応ではない	抗凝固療法の禁忌
高齢	高齢
慢性臓器機能障害（肝硬変、腎不全）	肥満
不適切な長時間の心肺蘇生	

表 2.3 Respiratory ECMO 導入基準と禁忌

Respiraory ECMO の導入条件
低酸素性呼吸不全： ECMO を導入しない場合の死亡率が 50%以上で導入を考慮する (a) の場合に導入を考慮， (b) の場合には，その時点で適応
(a) $FiO_2 > 90\%$ にて $PaO_2/FiO_2 < 150$ または Murray score 2~3 であれば，死亡率は 50%以上と推定される
(b) $FiO_2 > 90\%$ にて $PaO_2/FiO_2 < 80$ かつ Murray score 3~ 4 であれば，死亡率は 80%以上と想定される
非代償性高二酸化炭素血症： 吸気圧を 30cmH ₂ O 以上としても $PaCO_2 > 80$ mmHg が持続 する。
重度の air leak syndrome
Respiraory ECMO の禁忌
ECMO の絶対的除外基準はなく，個々の患者においてリスクと利点との観点から客観的に評価する。しかし，以下のような状況は，ECMO の相対的禁忌となる。
1. 人工呼吸器が高い設定 ($FiO_2 > 0.9$ ，吸気圧 < 30 cmH ₂ O) で 7 日間以上行われている 場合
2. 薬剤による重度の免疫不全 (好中球数 $< 400/mm^3$)
3. 最近または増悪傾向の中枢神経系の出血

2.6 節 本研究に関連した ECMO 療法における問題点

ECMO装着患者の合併症予防に努めるのも医療従事者の果たす重要な役割である。機械的合併症は、主に回路などの血栓形成や人工肺の不良と言われている⁹⁾。回路内に発生した血栓は、目視による回路内の観察とともに、回路内圧のモニタリングや血液流量のモニタリングにより血栓形成をある程度予測することができる。しかし、人工肺の不良に関しては、人工肺血液側出口に設けた採血用の側枝から血液を採血し、血液ガス分析装置を用いてガス交換能を評価するため、間歇的にしか評価できず、さらに血液が停滞する側枝の部分、側枝の分岐部やチューブとコネクタの接続部での血栓形成のリスクが上がる（図 2.14）。さらに手技による感染も問題となる。また、人工肺が劣化した際に発生する血漿リークの評価方法は、人工肺のガス側出口から出てくる液体の色や粘性で識別しており、評価方法が定まっていないことから、評価者によって評価が左右されることが懸念される。人工肺のモニタリングに関しては連続的なモニタリング方法や定まった方法がないのが現状の問題であるため、人工肺のモニタリング方法を確立することは、ECMO治療の安全性を向上させるものと期待できる。

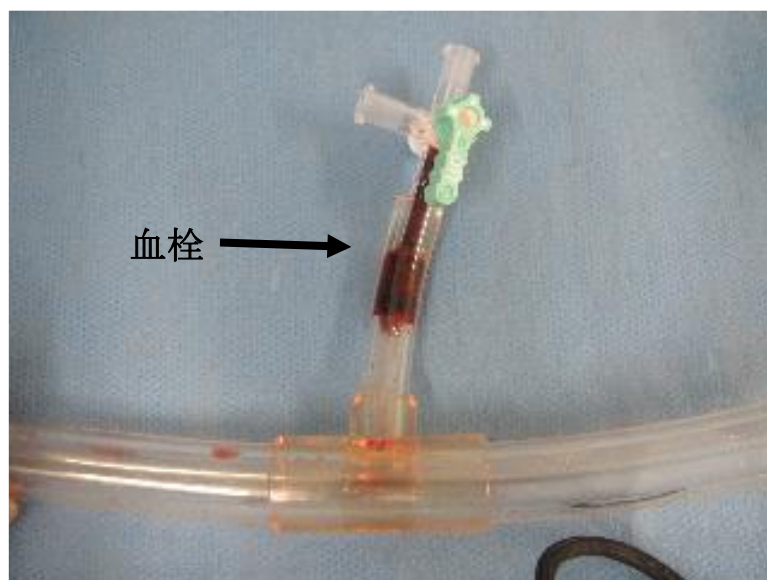


図 2.14 血液が停滞する側枝の部分の血栓形成

2.7 節 結言

本章では、研究の背景となるECMO療法の概要を述べた。2.2節では心臓と肺の働きと心不全と呼吸不全について示すと同時に2.3節では、ECMO療法の歴史とECMOの有用性について述べた。2.4節については、ECMO療法の原理やECMOシステムの説明を行い、2.5節では、ECMO療法の導入基準と禁忌について述べた。また、2.6節ではECMO療法の管理における問題点を提示し、本研究の目的である人工肺モニタリングの必要性について述べた。

第3章 人工肺ガス側入口圧モニタリング

3.1 節 緒言

本章では、人工肺モニタリングに使用した人工肺ガス側入口圧について述べる。3.2節においては、人工肺ガス側入口圧の測定原理について説明する。3.3節においては、実験に使用した測定装置について述べる。3.4 節においては、人工肺ガス側入口圧の従来研究について述べ、それらにおける問題点と課題を明らかにする。

3.2 節 人工肺ガス側入口圧の測定原理

人工肺は、中空糸の内側にガスが流れ、外側に血液が流れる外部灌流型が主流である。人工肺のガス交換は、膜を介して血液相とガス相のガス分圧較差による拡散によって行われる。人工肺のガス交換能が低下する理由としては、図3.1に示すように、中空糸内に発生した結露や血漿リークにより中空糸が閉塞され、ガスの通り道が減少する（有効な膜面積が減少する）ことにより起こる。通常、人工肺には、ガスの酸素濃度と流量を設定するガスブレンダから人工肺のガス側入口に1/4インチの塩化ビニルチューブが接続され、人工肺中空糸にガスを流している。人工肺ガス側入口圧は、この塩化ビニルチューブの間に圧力センサを組み込むことで測定する（図3.2）。人工肺ガス側入口圧の測定は、1/10 mmHg以上の最小分解能が必要なため、圧力センサには高性能な圧力センサが必要となる。結露や血漿リークが発生し、中空糸が閉塞するとガスの通り道が減少することで人工肺ガス側の入口圧が上昇する。これにより中空糸の閉塞具合がモニタリングできる。現在の臨床では、人工肺のガス入口に接続したチューブの脱落や折れ曲がりを検出する程度でしか使用しておらず、測定していない施設がほとんどである。

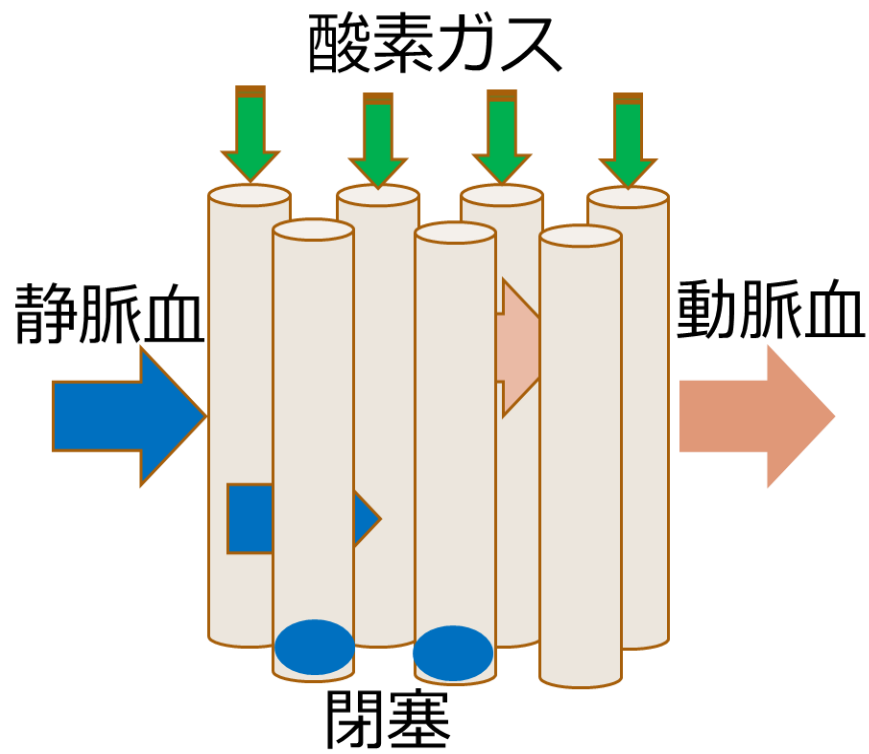


図 3.1 人工肺のガス交換能低下の原理

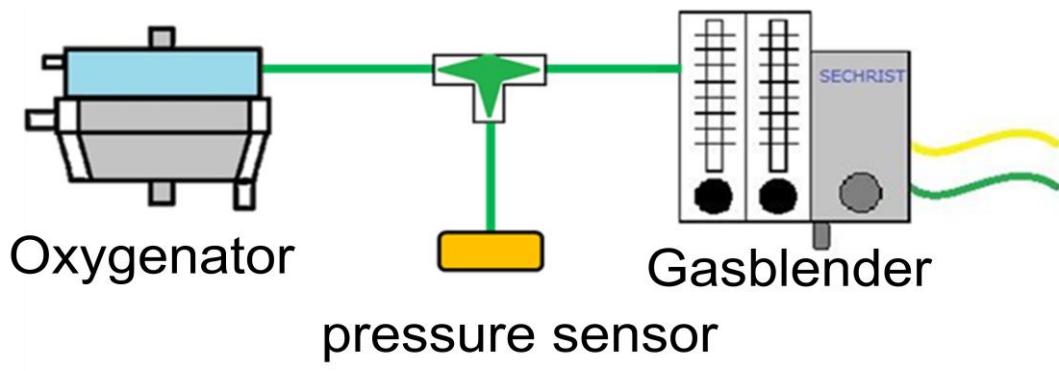


図 3.2 人工肺ガス側入口圧の測定方法

3.3 節 圧力測定器について

本研究では，人工肺ガス側入口圧の測定には，センサーインターフェース PCD-300（共和電業）を用い，圧力センサには， $1/10\text{mmHg}$ 以上の最小分解能を有する，低圧力の測定が可能で高精度なひずみゲージ式圧力変換器 PGM-05KG（共和電業）を使用した（図3.3）³³⁾．また，PGM-05KGは，圧力検出素子に高精度専用自己温度補償型ひずみゲージを使用し，不活性ガスを封止した気密防滴構造になっており，直線性，温度特性，防水性に優れており，また，高精度で長期間安定な圧力測定ができることから今回の研究において有意であると判断し，採用した（図3.4 A, B）．



図 3.3 センサーインターフェース PCD-300 と圧力変換器 PGM-05KG

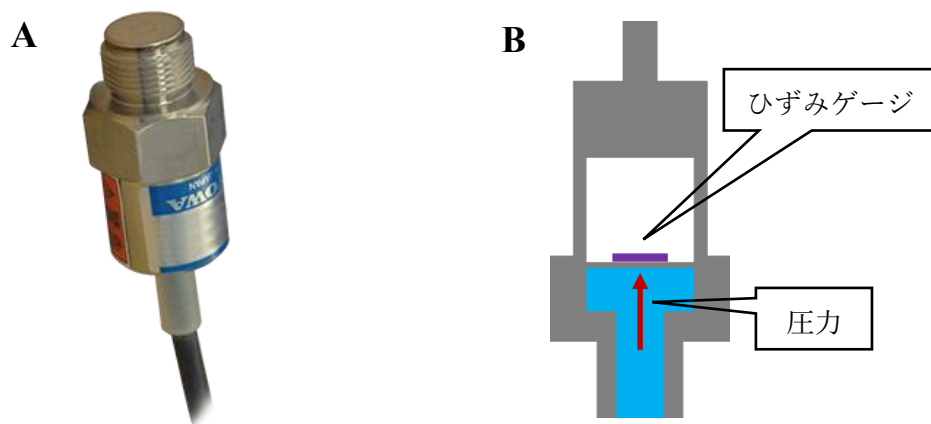


図 3.4 圧力変換器 PGM-05KG の原理 (A: 全体像, B: 内部構造)

圧力を測定する場合には、PMG-05KGと回路を確実に接続し、漏れがないようにする必要がある。そこで今回、図3.5のような圧力測定用の専用の接続回路を作成し、漏れがなく圧力を測定ができるようにした。

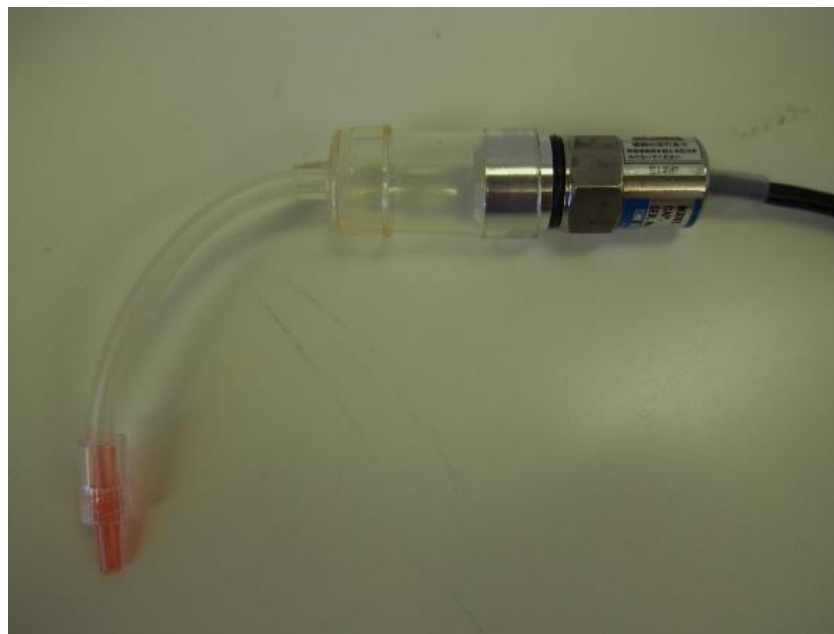


図 3.5 圧力測定専用回路の作成

3.4 節 人工肺ガス側入口圧に関する従来研究

片桐らは、結露の増加によって人工肺ガス側入口圧が指数関数的に増加することから中空糸の閉塞具合を予測できることを示した¹⁰⁾。しかし、人工肺の膜の材質や構造の違いによる人工肺ガス側入口圧と酸素加能の関係は未だ十分に検討されていないのが現状である。また、臨床現場で人工肺ガス側入口圧を使用した報告もあるが、人工肺ガス側入口圧とガス交換能との関係性は未だ不明であり、また、血漿リークの評価方法を示した報告もない³⁴⁾。このように人工肺ガス側入口圧の測定には、基準となるものが存在しないことから、本邦の日本体外循環技術医学会の補助循環の安全管理基準という勧告³⁵⁾の内容に含まれておらず実用化されていないのが現状である。

3.5 節 結言

本章では、3.2節で研究に使用する人工肺ガス側入口圧の測定方法とその原理について説明した。3.3節においては、実験に使用した圧力測定器について述べた。3.4節においては、人工肺ガス側入口を用いた研究はあまりなく、また、モニタリング方法に関して明らかになっていないことから実用化されておらず、本邦の関連学会の勧告にも推奨として含まれるモニタリングになっていないのが現状であることを述べた。

第 4 章 人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性の検討

4.1 節 緒言

人工肺ガス側入口圧とガス交換能に関する報告はほとんどなく、未だ十分に検討されていないのが現状である。

本章では、ECMO療法でよく用いられている3種類の膜の材質や構造の異なる人工肺を用いて人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性について述べる。4.2節においては、ガス交換能を評価するために使用した溶存酸素計について説明する。4.3節では、使用した3種類の人工肺の材質や構造の違いについて述べる。4.4節では、人工肺ガス側入口圧測定を用いたガス交換能評価の水系実験による研究結果を示し、4.5節では、材質や構造の異なる人工肺における人工肺ガス側入口圧とガス交換能の影響について検討する。4.6節では、4.4節にて得られた結果から人工肺ガス側入口圧を用いたガス交換能の評価方法を述べる。

4.2 節 溶存酸素計について

本研究では、ガス交換能の評価として溶存酸素計 LAQUAD-55（堀場製作所）と、溶存酸素電極 5420-10D 使用した（図 4.1）。この溶存酸素計の測定方法は、隔膜電極法の隔膜ガルバニ電極法を採用している。この方式の模式図を図 4.2 に示す。酸素に対する透過性の高い隔膜（ポリエチレン膜、フッ素樹脂膜など）で、電極と電解液とを試料液から遮断する構造になっており、内部液には水酸化カリウム（KOH）溶液を用い、作用極には貴金属である銀（Ag）、対極には卑金属である鉛（Pb）がよく用いられる。隔膜を透過した酸素が、作用電極上で還元され、溶存酸素（DO: Dissolved Oxygen）濃度に比例して流れる両電極間の還元電流を測定する。対極に鉛を使用したときの電極反応式は式 4.1 のようになる。作用極と対極が電氣的に接続されると酸素還元による電流が発生し、この電流は DO 濃度に比例するため、電流を外部の電流計で測定し、DO 濃度を算出できる。



図 4.1 溶存酸素計 LAQUAD-55 と溶存酸素電極 5420-10D

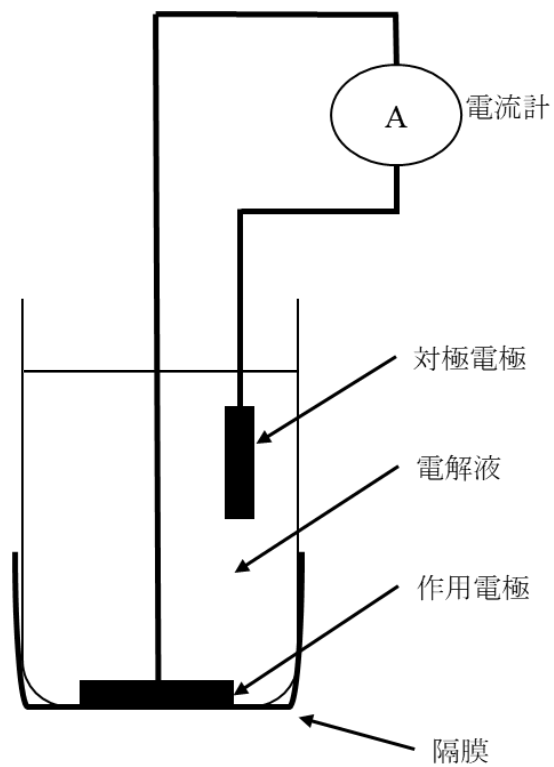
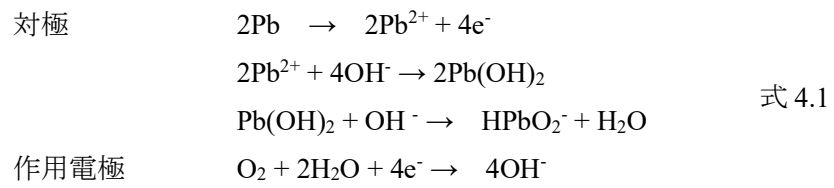


図 4.2 隔膜ガルバニ電極法の模式図



溶存酸素を測定する場合には、水の流れが必要となる。そこで今回は、図 4.3 のような溶存酸素量定用の専用の回路を作成し、水の流れが確保できるようにした。

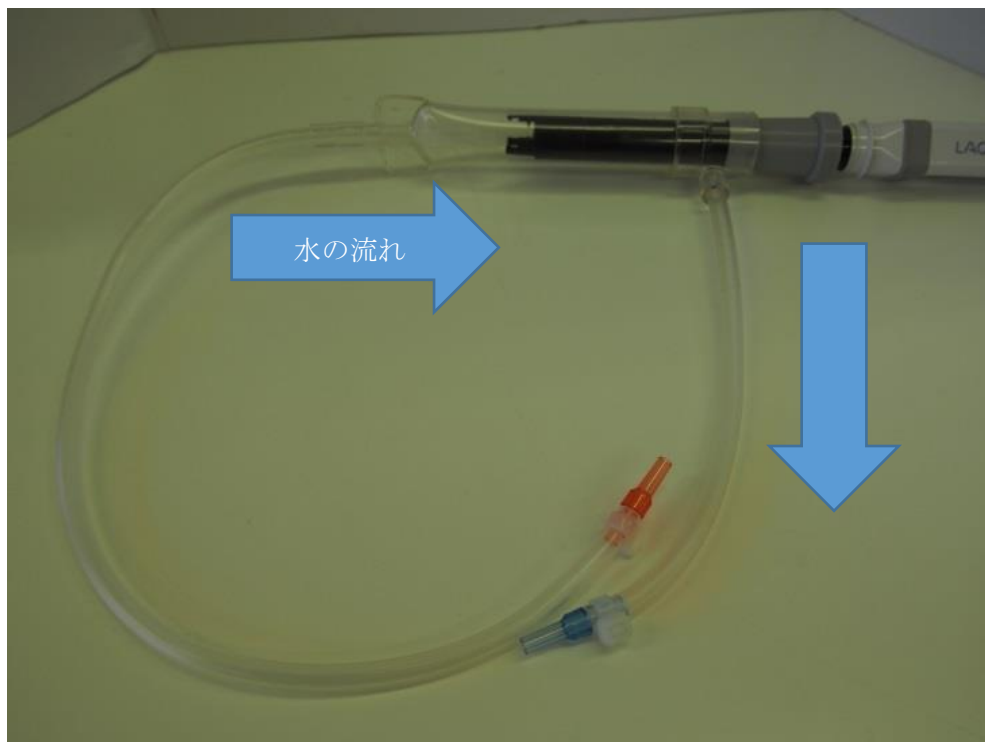


図 4.3 溶存酸素量測定専用回路の作成

4.3 節 人工肺の材質や構造について

本節では、研究で用いた人工肺の仕様を表 4.1 に、外観を図 4.4 に示す。本研究で使用した人工肺は、ECMO 療法で用いられる非対称構造膜の BIOCUBE6000 (NIPRO)、Capiox-LX (TERUMO) と複合膜の EXCELUNG PRIME (泉工医科工業) の 3 種類を用いた。非対称構造膜は、海外においても主流の人工肺であり、多孔質膜の血液接触面に緻密な均質層の薄膜を形成させたものである。これにより血漿リークを抑制している。素材としてはポリオレフィン (polyolefin)、ポリメチルペンテン (polymethylpentene) が用いられる。一方、複合膜は、多孔質膜の表面に均質膜であるシリコンを薄膜状にコーティングしたものであり、こちらも血漿リークが起きにくい特徴をしている。これら 3 種類の人工肺は、多孔質膜の欠点である血漿リークの発生を抑制するものである。

表 4.1 人工肺の仕様

人工肺	膜の種類	膜面積 (m ²)	内径 / 外径 (μm)	定格流量 (L/min)	定格ガス 流量 (L/min)	充填量 (mL)	ファイバー の編方	コーティ ング
BIOCUBE6000	Polyolefin	1.3	165 / 225	7	V/Q ≤ 5	250	Braided- type	T-NCVC Coating
Capiox-LX	Polymethyl pentene	2.5	200 / 380	7	20	250	Crosswind- type	Xcoating
EXCELUNG PRIME	Silicone coated Polypropylene	2.3	240 / 300	7	15	225	Crosswind- type	Heparin Coating

A



B



C



図 4.4 実験に用いた人工肺

A: BIOCUBE6000, B: Capiox-LX, C: EXCELUNG PRIME

4.4 節 人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性について

本節では、実験の構成と結果について述べる。図 4.5 に示す通り、臨床で使用するユニットと同様に、遠心ポンプ、測定用人工肺、リザーバーを結合した。さらに測定用の人工肺に流入する溶存酸素量を一定にするため、測定用人工肺の前に脱酸素人工肺を組み込んだ。脱酸素用人工肺には BIOCUBE6000 を用いた。実験に使用した人工肺は、構造や材質の異なる BIOCUBE6000, Capiox-LX, EXCELUNG PRIME の 3 種類を用いて、遠心ポンプの回転数を 3000 rpm, 循環流量 3 L/min, 回路内圧力が 300 mmHg となるように調整した。吹送ガス流量は、測定用人工肺に酸素濃度 50%, 3L/min, 脱酸素用人工肺に酸素濃度 21 %, 3L/min, 充填液の温度は 37.0 °C に設定した。結露による中空糸を模擬するために、図 4.6 に示す通り、圧力センサにて人工肺ガス側入口圧を測定しながらシリンジにて RO (RO: Reverse Osmosis Water) 水を人工肺ガス側入口に注入した。RO 水の使用は水中の塩化物等の不純物が溶存酸素量に影響するのを避けるために用いた。また、水と血漿の酸素運搬能力は、人間の全血の酸素運搬能力のほんの一部に過ぎないが、今回は人工肺ガス側入口圧とガス移動挙動の関係に着目した基礎実験であることに加え、過去に水を用いてガス挙動を評価した報告例があることから³⁶⁾、RO 水を採用した。人工肺ガス側入口圧を 1mmHg 上昇させるごとに、溶存酸素計にて人工肺血液側入口部および出口部の溶存酸素量を測定した。測定の終了は、RO 水を注入してもガス側入口圧が上昇しなくなった点とした。測定した血液側出口部の結果は、各人工肺の膜面積当りに換算した。測定は各人工肺ガス側入口圧で 3 回繰り返し行った。

統計解析については、人工肺ガス側入口圧と溶存酸素量は、回帰分析を行った。各人工肺における人工肺ガス側入口圧と溶存酸素量の相関関係には Pearson の積率相関分析を用いた。差の検定に関しては Student T の検定を行い、p 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意とした。多重補正には Bonferroni 法を用いた。また、各人工肺における溶存酸素量は mean±S.D. で表した。

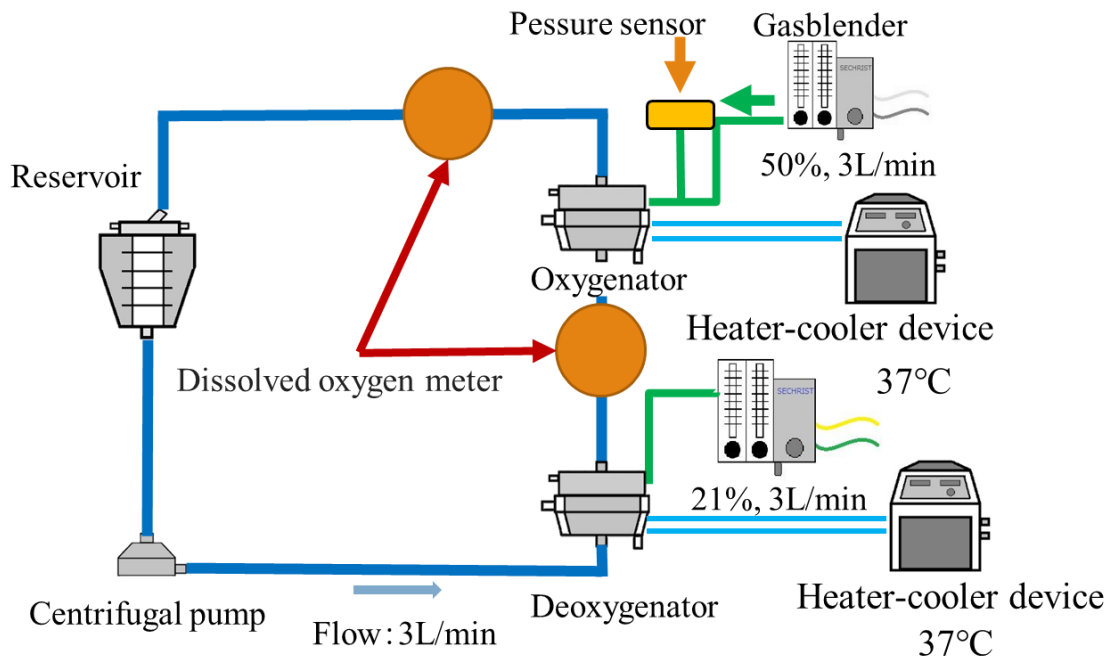


図 4.5 人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性の実験の概略図

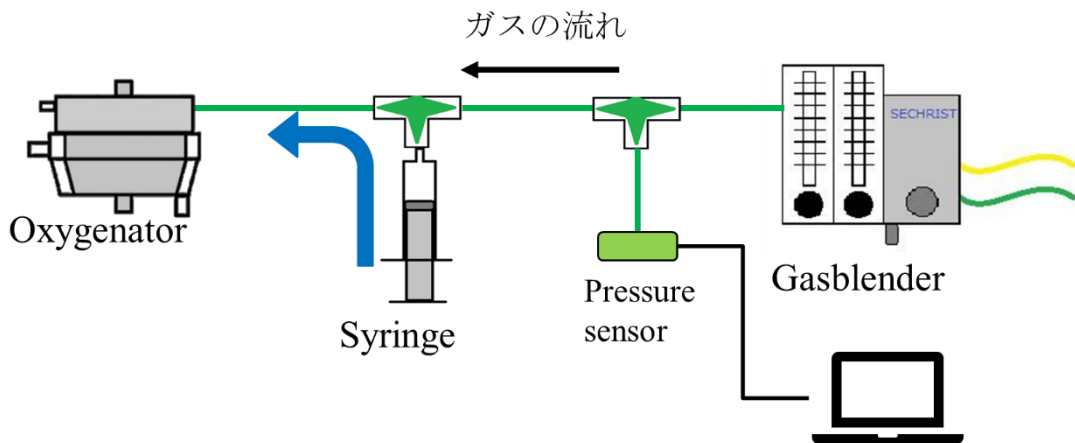


図 4.6 結露を模擬した人工肺ガス側入口圧の調整方法

測定用人工肺入口部の溶存酸素量は、図 4.7 の通り、全ての人工肺において測定用人工肺に流入する溶存酸素量は一定となっていた。これにより測定用の人工肺出口の溶存酸素量の結果は、人工肺入口の溶存酸素量に影響を受けていないことを示した。

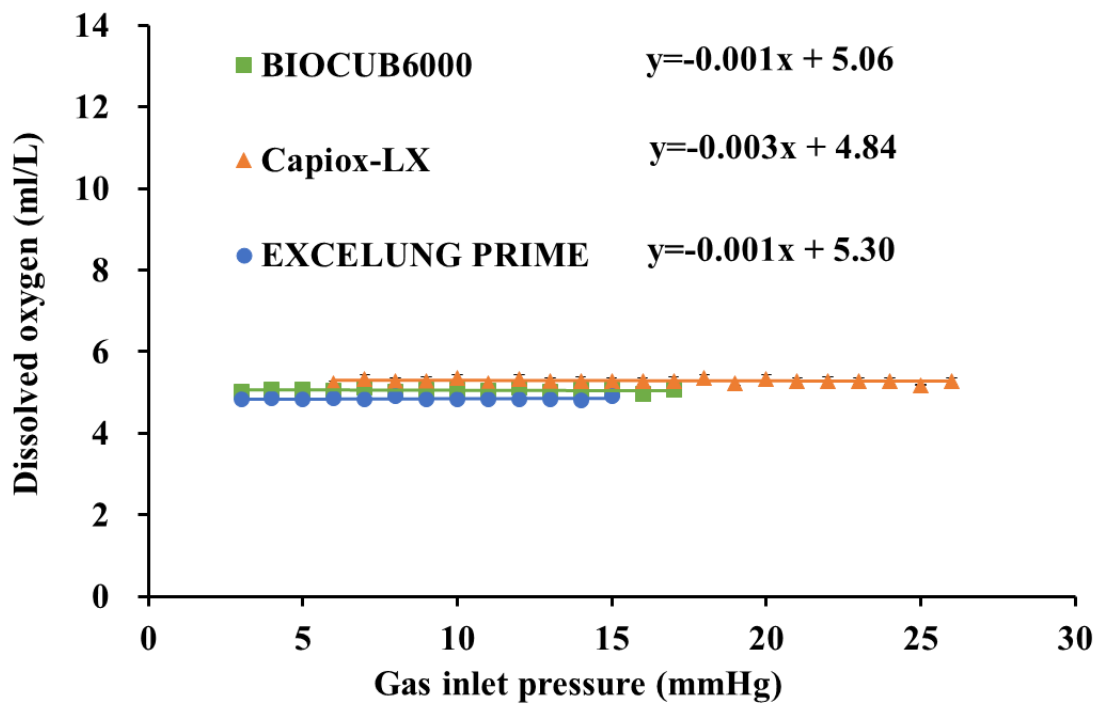


図 4.7 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺入口部の溶存酸素量

次に、人工肺出口部の溶存酸素量の測定結果を図 4.8、その結果を膜面積当りに換算した結果を図 4.9 に示す。人工肺出口部の溶存酸素量は BIOCUBE6000 では測定開始時は $10.9 \pm 0.52 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $8.19 \pm 0.26 \text{ ml/L}$ に低下した。Capiiox-LX では測定開始時は $11.6 \pm 0.13 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $10.1 \pm 0.07 \text{ mg/L}$ に低下した。EXCELUNG PRIME では測定開始時は $11.7 \pm 0.12 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $9.54 \pm 0.36 \text{ ml/L}$ に低下した。

人工肺出口部の相関係数は、全ての人工肺において有意な負の相関が認められた (BIOCUBE6000 : $r = -0.9650$, $P < 0.001$, Capiiox-LX : $r = -0.9619$, $P < 0.001$, EXCELUNG PRIME : $r = -0.9465$, $P < 0.001$)。

図 4.9 から膜面積当たりの人工肺出口部の溶存酸素量は、BIOCUBE6000 では測定開始時 $8.38 \pm 0.40 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $6.30 \pm 0.20 \text{ ml/L}$ に低下した。Capiiox-LX では測定開始時は $4.64 \pm 0.05 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $4.04 \pm 0.03 \text{ ml/L}$ に低下した。EXCELUNG PRIME では測定開始時は $5.08 \pm 0.05 \text{ ml/L}$ であり、人工肺ガス側入口圧が最大となった時は $4.15 \pm 0.16 \text{ ml/L}$ に低下した。

この結果の回帰式は、溶存酸素量を y (ml/L)、人工肺ガス側入口圧を x (mmHg) とすると、BIOCUBE6000 : $y = -0.161x + 9.00$, Capiiox-LX : $y = -0.032x + 4.85$, EXCELUNG PRIME : $y = -0.082x + 5.34$ となった。

これらの結果より、人工肺ガス側入口圧と溶存酸素量には有意な負の相関が認められた。また、3 種類の人工肺の中でガス交換能の低下が一番大きかったのは BIOCUBE6000 であることから膜の材質や構造が影響していると推察された。

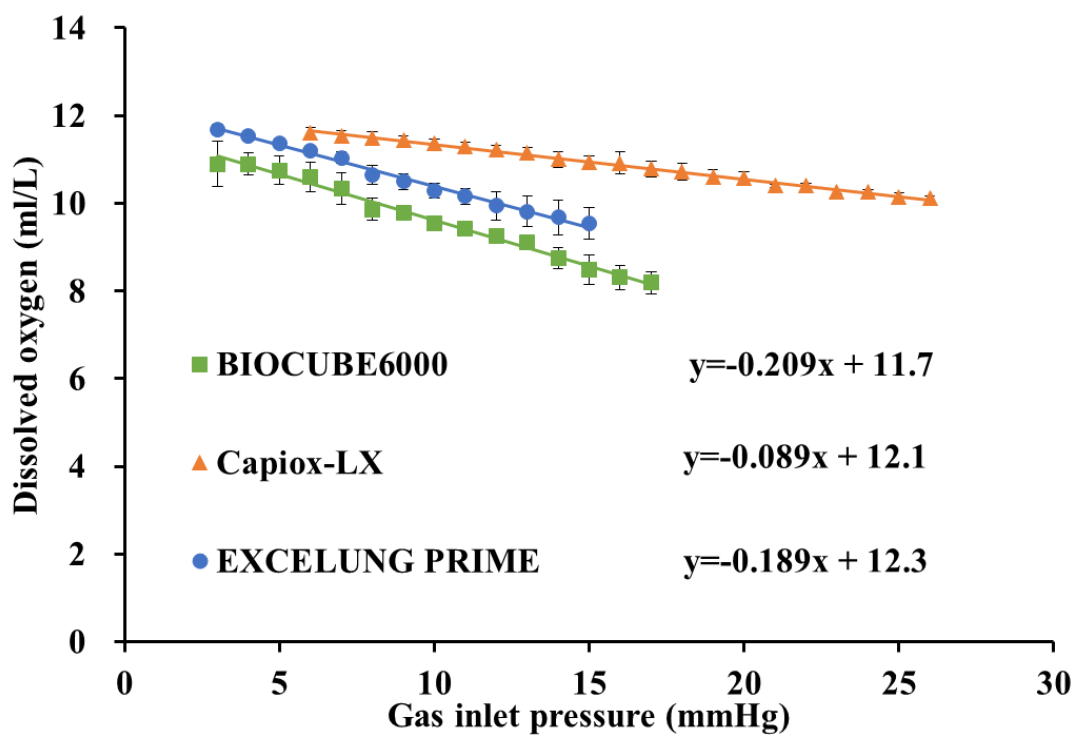


図 4.8 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺出口部の溶存酸素量

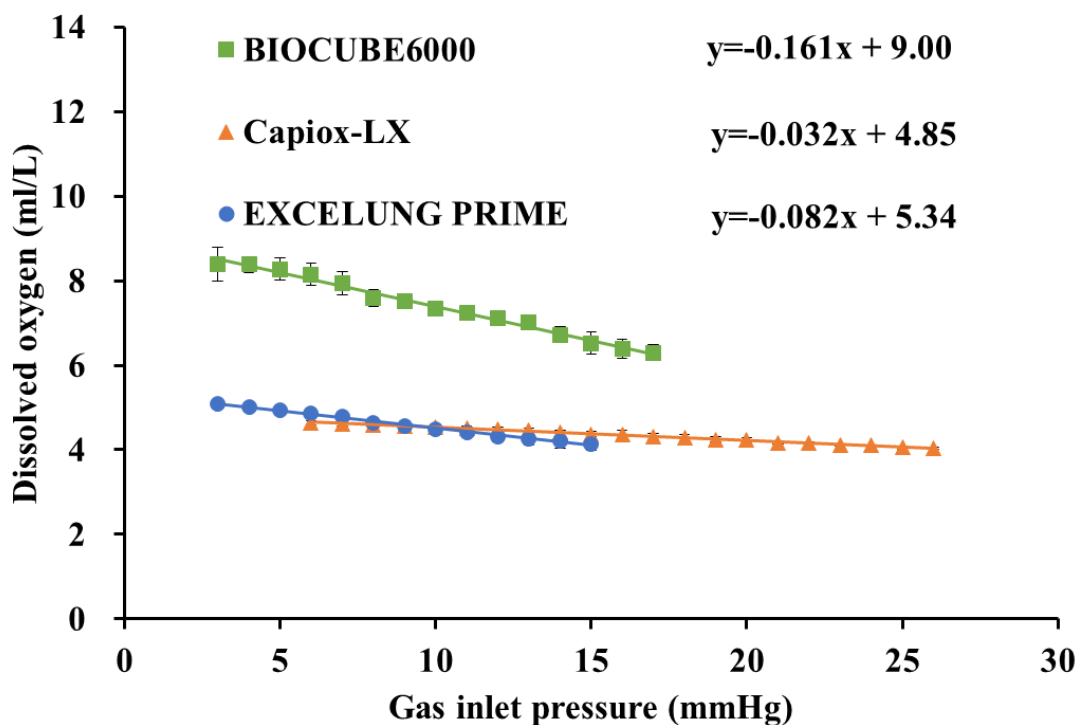


図 4.9 人工肺ガス側入口圧と測定用人工肺出口部の膜面積あたりの溶存酸素量

4.5 節 材質や構造が人工肺ガス側入口圧やガス交換能へおよぼす影響について

各人工肺の回帰式は、BIOCUBE6000 : $y = -0.16x + 9.00$, Capiox-LX : $y = -0.03x + 4.85$, EXCELUNG PRIME : $y = -0.08x + 5.34$ となり、傾きは BIOCUBE6000 が最も大きく、Capiox-LX と EXCELUNG PRIME ではほとんど差が見られなかった。Capiox-LX と EXCELUNG PRIME は、膜の材質が異なるにも関わらず、傾きに大きな差が見られなかった理由として、膜の材質は人工肺ガス側入口圧の上昇に対する酸素加能の低下には関連性がないことを意味する。一方、同じ非対称構造膜のポリオレフィン膜の BIOCUBE6000 とポリメチルペンテン膜の Capiox-LX では、BIOCUBE6000 の方が傾きは大きかった。これは中空糸の編み方や配列の違いによって酸素加能の低下率が変わるものと推測する。BIOCUBE6000 の特徴は、鎖編みにより形成した中空糸簾を積層した構造を有している簾編み型³⁷⁾であり、中空糸は、乱流の発生によって液相境膜抵抗を下げることで酸素加能を向上させるために、互いに交差せず血液に対して直交するように配列されている。一方、Capiox-LX と

EXCELUNG PRIME の特徴は、5~6 本の中空糸を束ねて筒に螺旋状に巻き付けているクロスワインド型³⁸⁾であり、中空糸は5~6 本ごとに交差して血液に対して直交するように配列されている。このことから、中空糸が血液に対して直交しているだけでなく、中空糸自身が交差している人工肺の方が、人工肺ガス側入口圧の上昇に対する酸素加能の低下が小さい構造であると言える。また表 4.1 より、BIOCUBE6000 は中空糸内径が 165 μm と 3 種類の人工肺の中で最も細く、Capiiox-LX は 200 μm 、EXCELUNG PRIME は 240 μm であった。このことから、中空糸内径の細い BIOCUBE6000 は RO 水を注入した際に中空糸が閉塞しやすいと考えられる。そのため、結露や血漿リークなどで中空糸が閉塞した場合、BIOCUBE6000 はガス交換能に大きな影響を与える可能性がある。

4.6 節 人工肺ガス側入口圧を用いたガス交換能の評価方法について

4.4 節の結果において、人工肺ガス側入口圧と溶存酸素量の関係は全ての人工肺において負の相関があることから、連続的にガス交換能をモニタリングすることができると言える。また、1mmHg 当たりのガス交換能の低下率を算出すれば、治療に必要なガス交換能が維持できなくなると予想される人工肺ガス側入口圧を見つけることができるため、アラームポイントを決める指標になる可能性が示唆された。また、近年、ECMO における高い酸素分圧 (PO_2 : Partial Pressure of Oxygen) が全身の炎症反応を増加させること³⁹⁾や高い動脈血酸素分圧での ECMO 管理は小児心臓病患者に対して悪影響があると報告されているため⁴⁰⁾、人工肺後の PO_2 は必要最低限で管理することが望まれる。また、中空糸内の結露の蓄積はプラズマリークを引き起こす可能性があるため⁴¹⁾、人工肺ガス側入口圧をモニタリングすることは、結露の発生を監視でき、適切なタイミングでガスフラッシュを行うための指標やガスフラッシュによる結露除去効果の評価として有用であると言える。人工肺のガスフラッシュは人工肺の種類によって異なった方法をとる必要があると言われていたが⁴²⁾、多くの施設において、人工肺後の PO_2 が 150mmHg に近づいたときに、ガス流量を最大流量まで上げて約 30 秒間行われている。しかし、このガスフラッシュは、ガス流量の戻し忘れや設定ミスなどのリスクが一定の確率で存在しているため必要最低限で実施されることが望ましい。このことから、人工肺ガス側入口圧を用いることは安全性の向上も期待できる。

4.7 節 結言

本章では、4.2節でガス交換能の評価に使用した溶存酸素計LAQUA D-55と、溶存酸素電極の測定方法と原理について説明した。4.3節においては、使用した3種類の人工肺の材質や構造の違いについて述べた。4.4節では、人工肺ガス側入口圧測定を用いたガス交換能評価の水系実験によって、人工肺ガス側入口圧とガス交換能の指標となる溶存酸素量の関係は強い負の相関を示すことを明らかにした。これは、人工肺ガス側入口圧を用いることでガス交換能が連続的にモニタリングできる可能性を示した。4.5節では、材質や構造の異なる人工肺における人工肺ガス側入口圧とガス交換能の影響について述べ、人工肺ガス側入口圧とガス交換能の間には、膜の材質ではなく、構造や中空糸内径が大きく影響していることを明らかにした。4.6節では、人工肺ガス側入口圧を連続的にモニタリングし、1mmHg当たりのガス交換能の低下率を算出すれば、治療に必要なガス交換能が維持できなくなると予想される人工肺ガス側入口圧を見つけることができるため、ガスフラッシュの指標になる可能性を示した。

第 5 章 人工肺の結露の発生機序と人工肺ガス側入口圧を用いて評価した人工肺の結露予防策

5.1 節 緒言

本章では，人工肺の結露の発生条件の調査と人工肺ガス側入口圧を用いて評価した人工肺の結露予防策について述べる．5.2 節においては，人工肺の結露の発生機序を述べ，5.3 節では，実験に使用した赤外線サーモグラフィについて説明する．5.4 節では，結露の発生条件を調査するために，人工肺の結露と環境温度の関係性を検討した研究結果を示し，5.5 節においては，5.4 節で得た研究結果を基に作成した人工肺の結露予防策の効果を評価するために人工肺ガス側入口圧を用いて評価した．

5.2 節 人工肺結露の発生機序とその対策に関する従来研究

人工肺の中空糸を閉塞する結露は，図 5.1 に示すように，人工肺の中空糸内を通過して加温加湿されたガスが大気に開放されている人工肺中空糸の出口で冷やされて凝縮することで発生する．この結露対策としては，4.6 節で述べたガスフラッシュが有効であるが，ガスフラッシュは施行回数が多いほどガス流量の戻し忘れや設定ミスなどのリスクが一定の確率で存在する．過去に人工肺の結露に対する対策は多数報告されている⁴³⁻⁴⁷⁾が，人工肺ガス側入口圧にて中空糸内の状況进行评估した報告はなく，また環境温度との関係性を示した報告もないのが現状である．

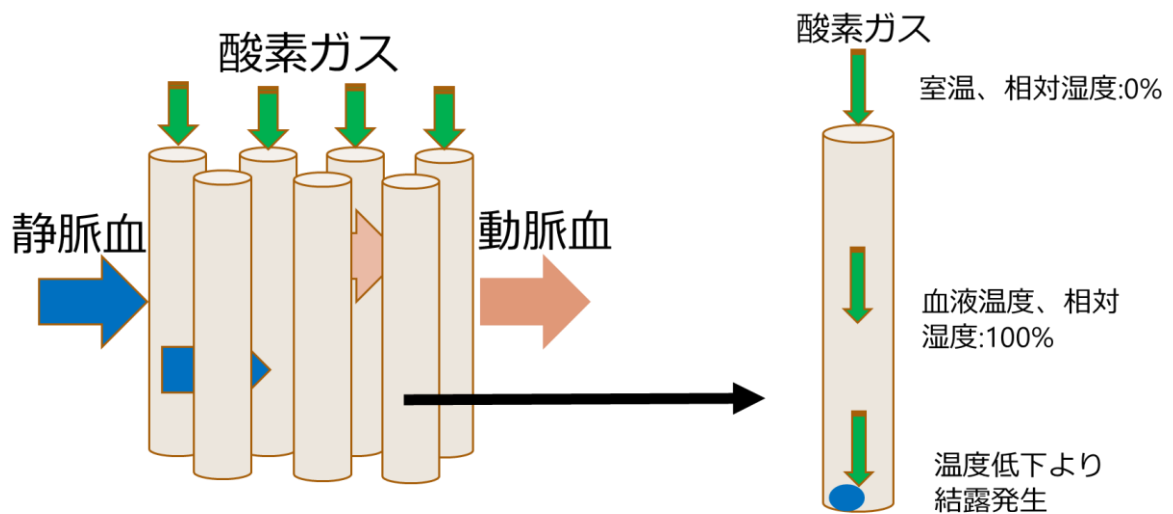


図 5.1 人工肺結露の発生機序

5.3 節 赤外線サーモグラフィ装置について

本研究では、人工肺の環境温度に対する影響をモニタリングするために赤外線サーモグラフィのインフラアイ 3000（日本光電）を用いて人工肺ガス側入口圧の表面温度を測定した（図 5.2）。インフラアイ 3000 の基本性能を表 5.1 に示す。赤外線サーモグラフィの動作原理は、放射する赤外線を非接触でカメラ部の赤外線検知器により検出し、その電気信号を増幅し、変換された電気信号を処理して、温度信号に変換する。この温度信号をパターン処理し、デジタル信号に変換し、表面の温度分布を白黒又は、カラーでコントロール部のモニタに熱画像として表示する。



図 5.2 インフラアイ 3000⁴⁸⁾

表 5.1 インフラアイ 3000 の基本性能

- (1) 測定温度範囲：0～70.4℃
- (2) 最小検知温度差：0.08℃
- (3) フレームタイム：1/60秒
- (4) 撮像視野33度×24度(水平×垂直)
- (5) 有効表示画素数：320×240ドット
- (6) 撮像距離：30cm～∞
- (7) 温度測定の精度：±3%以内
- (8) 温度測定の安定度：±1%以内

5.4 節 人工肺の結露と環境温度の関係性について

本節では、人工肺の結露と環境温度の関係性について検討した研究内容を述べる。人工肺の結露は、人工肺の中空糸出口が大気に開放されているため、中空糸内を通過したガスが冷やされることで凝縮し発生する。この結露に対して、人工肺を取り巻く環境温度との関係性を赤外線サーモグラフィのインフラアイ 3000 と人工肺ガス側入口圧を用いて検証した。実験回路は、図 5.3 に示す通り、臨床で使用するユニットと同様に、遠心ポンプ、人工肺、リザーバーを結合した。実験に使用した人工肺は、構造や材質の異なる BIOCUBE6000, Capiox-LX の 2 種類を用いて、遠心ポンプの回転数を 2000 rpm, 循環流量 3 L/min となるように調整した。吹送ガス流量は、酸素濃度 21%, 3L/min, 充填液の温度は 37.0 °C に設定した。実験条件は、室温を 20°C, 25°C, 30°C の条件下で行った。室温が安定してから 60 分稼働させ、十分にガスフラッシュを行い人工肺ガス側の結露を除去した後、人工肺ガス側入口圧と人工肺から結露として蒸発する水分量を 10 分間隔で測定した。計測は 120 分間行った。また、インフラアイ 3000 を用いて 120 分稼働後の人工肺の正面と側面（ガス出口側）の表面温度を測定した。

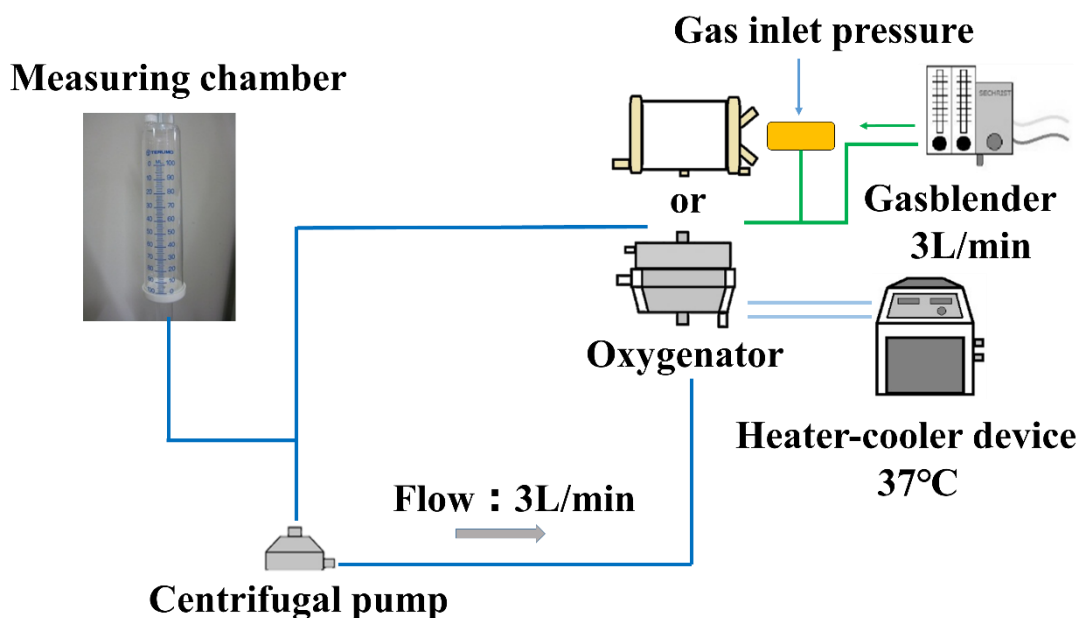


図 5.3 実験回路

2種類の人工肺における各環境温度での人工肺ガス側入口圧の変化を図 5.4, 人工肺から蒸発した水分量を図 5.5 に示す. 2種類の人工肺ともに, 人工肺から蒸発する水分量は一定であったが, 人工肺ガス側入口圧は, 環境温度が上昇するにつれて変化量は小さかった. インフラアイ 3000 の中心温度を 33.5°C, 温度ステップを 0.02°Cとした場合における各環境温度での BIOCUBE6000, Capiox-LX の人工肺正面と側面の写真と熱画像を図 5.6~5.9 に示す. 図 5.6~5.9 内の右側にある PO~P5 は各点の表面温度を表す. 各点の表面温度の一覧を表 5.2, 5.3 に示した. 各人工肺ともに人工肺正面, および側面の熱画像は室温が低いほど低く, 室温が高いほど高かった. また, BIOCUBE6000 では, 人工肺ガス入口温度である PO と人工肺ガス出口温度である P2 では P2 の方が高かった. Capiox-LX でも同様に, 人工肺ガス入口温度である P2 と人工肺ガス出口温度である PO では PO の方が高かった. 人工肺側面の画像では, BIOCUBE6000 では, すべての条件でガス出口上部の PO, P1 より, 下部の P3, P4 の方が高かった. Capiox-LX では, 人工肺側面の画像ではガス出口の各条件内での PO, P1, P2 に関してほぼ等しかった.

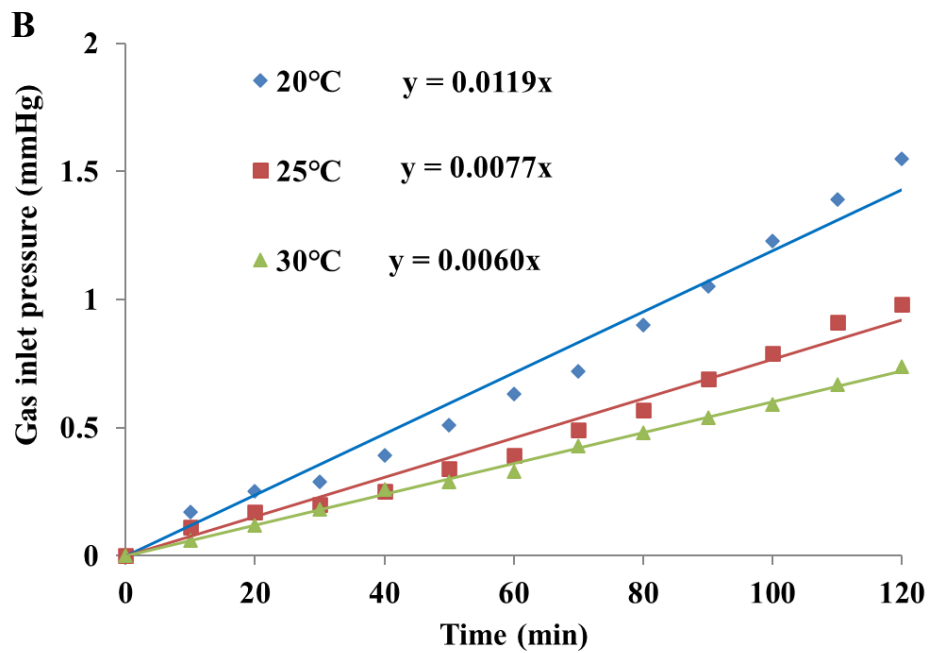
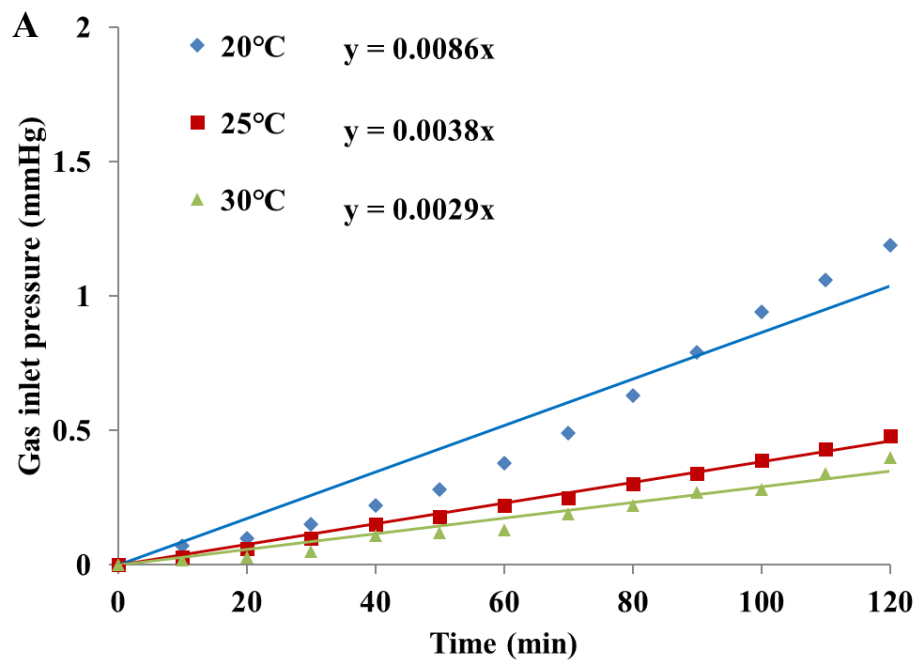


図 5.4 2 種類の人工肺における各環境温度と人工肺ガス側入口圧の変化
 A : BIOCUBE6000, B : Capiox-LX

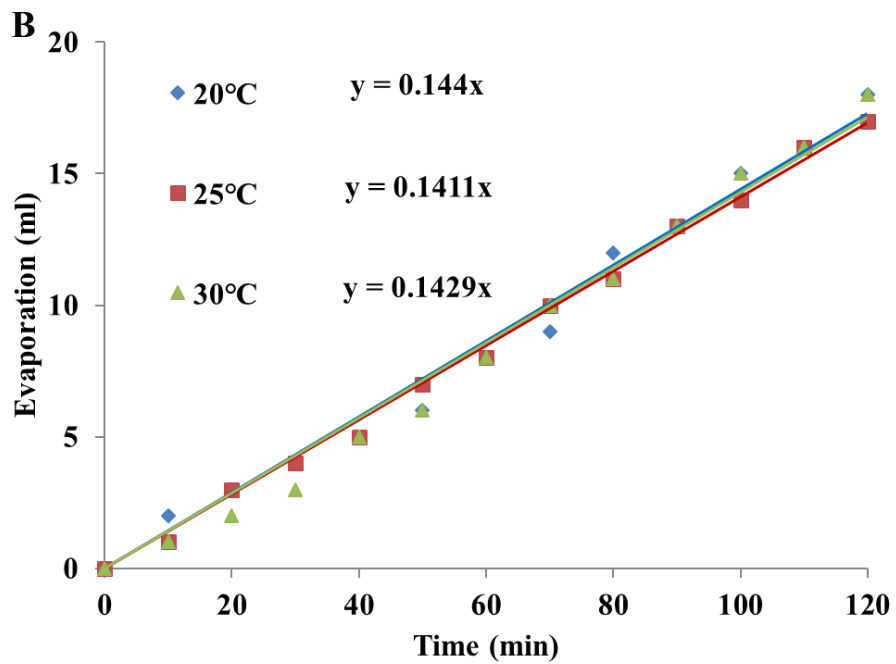
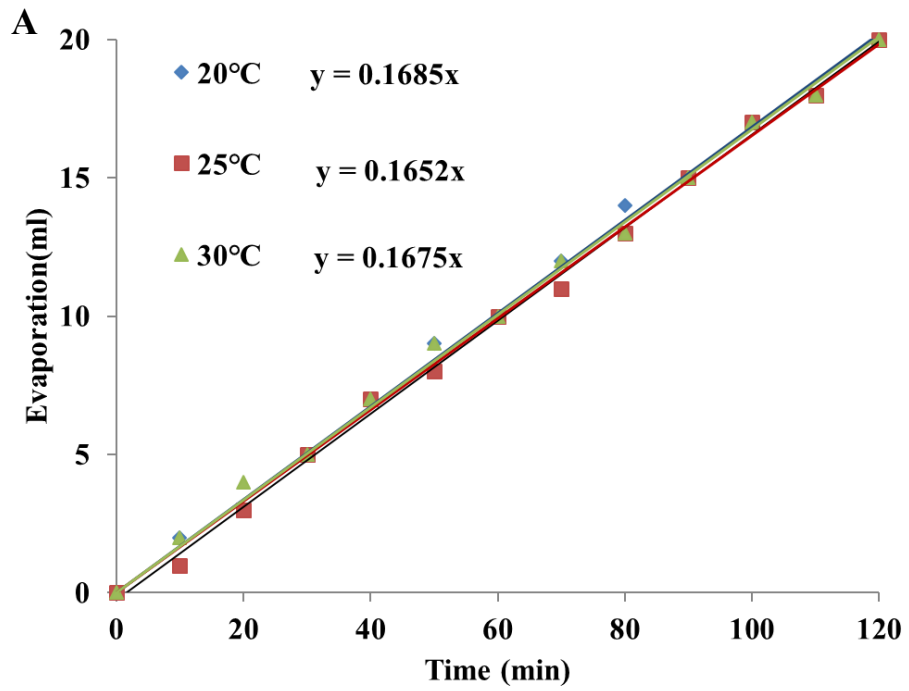


図 5.5 2 種類の人工肺における各環境温度と人工肺からの蒸発量
A : BIOCUBE6000, B : Capiox-LX

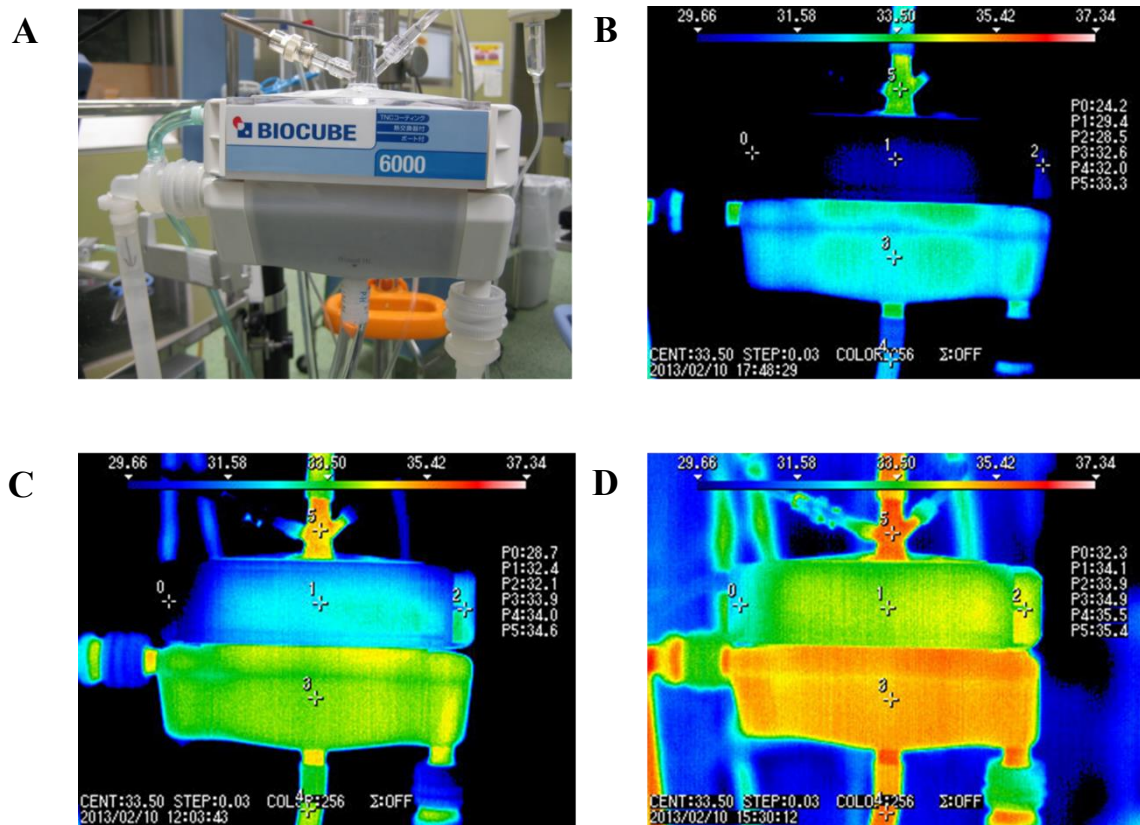


図 5.6 BIOCUBE6000 における人工肺の正面の写真と各環境温度の熱画像

A : 通常写真, B : 20°C, C : 25°C, D : 30°C

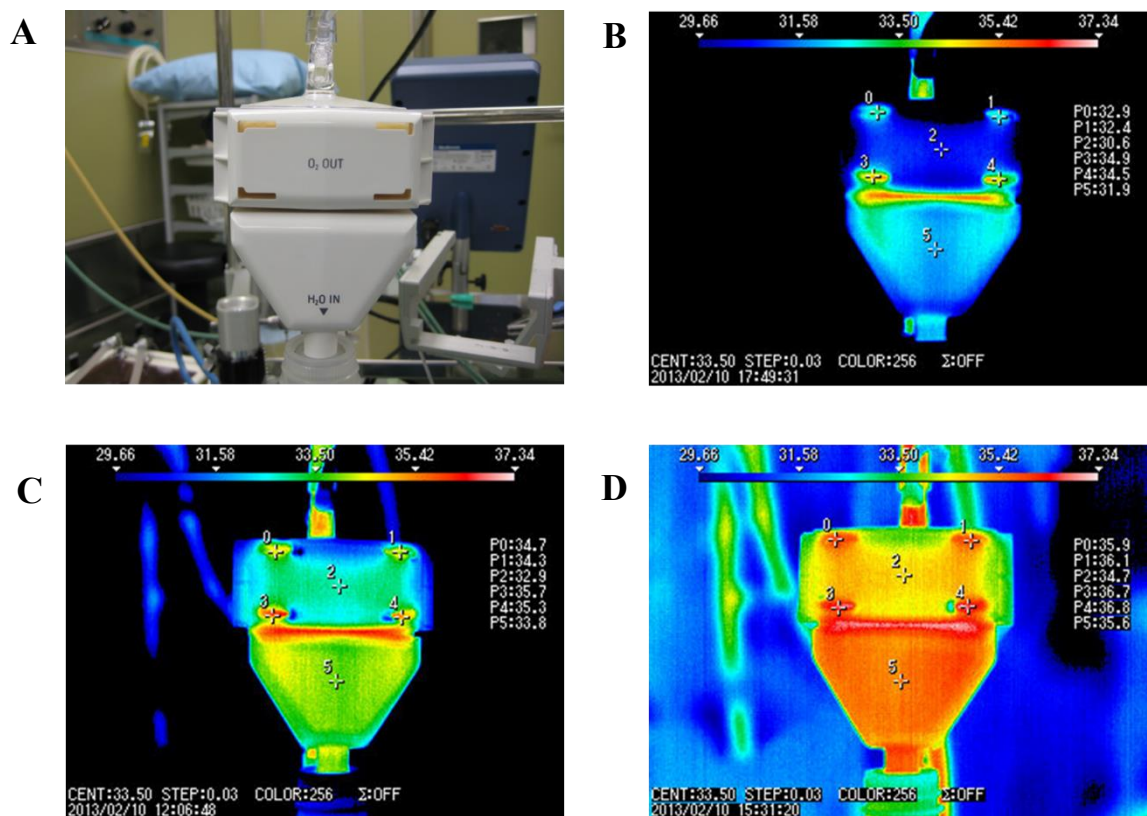


図 5.7 BIOCUBE6000 における人工肺の側面の写真と各環境温度の熱画像

A : 通常写真, B : 20°C, C : 25°C, D : 30°C

表 5.2 BIOCUBE6000 における人工肺の各点の表面温度

		P0(°C)	P1(°C)	P2(°C)	P3(°C)	P4(°C)	P5(°C)
BIOCUBE6000 正面	20°C	24.2	29.4	28.5	32.6	32.0	33.3
	25°C	28.7	32.4	32.1	33.9	34.0	34.6
	30°C	32.3	34.1	33.9	34.9	35.5	35.4
BIOCUBE6000 側面	20°C	32.9	32.4	30.6	34.9	34.5	31.9
	25°C	34.7	34.3	32.9	35.7	35.3	33.8
	30°C	35.9	36.1	34.7	36.7	36.8	35.6

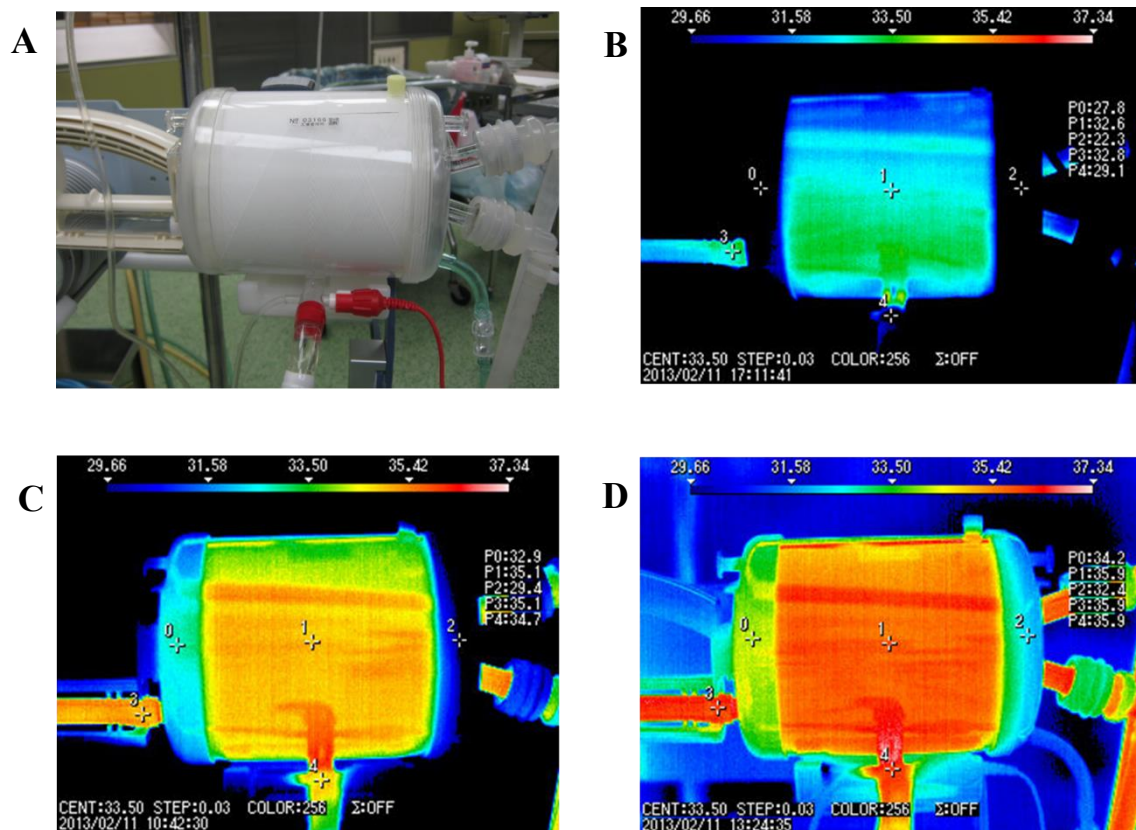


図 5.8 Capiox-LX における人工肺の正面の写真と各環境温度の熱画像
 A : 通常写真, B : 20°C, C : 25°C, D : 30°C

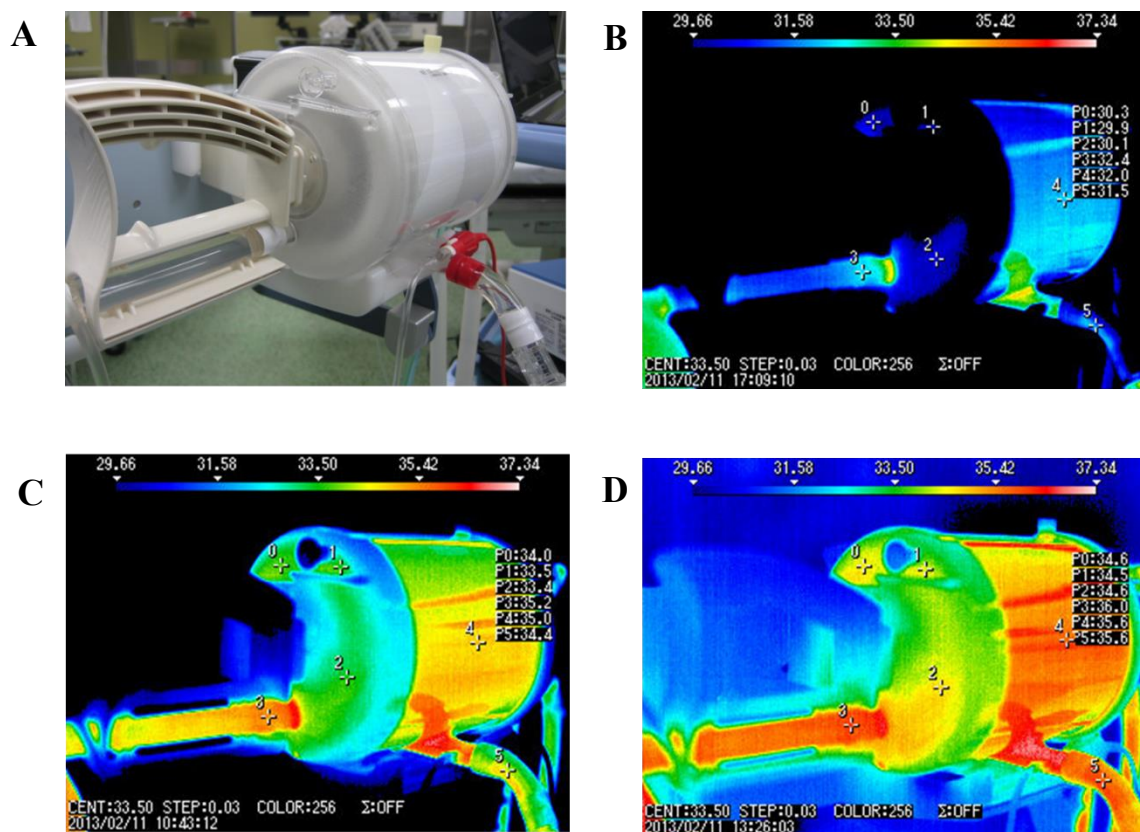


図 5.9 Capiox-LX における人工肺の側面の写真と各環境温度の熱画像

A : 通常写真, B : 20°C, C : 25°C, D : 30°C

表 5.3 Capiox-LX における人工肺の各点の表面温度

		P0(°C)	P1(°C)	P2(°C)	P3(°C)	P4(°C)	P5(°C)
Capiox-LX 正面	20°C	27.8	32.6	22.3	32.8	29.1	なし
	25°C	32.9	35.1	29.4	35.1	34.7	なし
	30°C	34.2	35.9	32.4	35.9	35.9	なし
Capiox-LX 側面	20°C	30.3	29.9	30.1	32.4	32.0	31.5
	25°C	34.0	33.5	33.4	35.2	35.0	34.4
	30°C	34.6	34.5	34.6	36.0	35.6	35.6

人工肺の結露は、人工肺の中空糸出口が大気に開放されているため、中空糸内を通過したガスが冷やされることで凝縮し発生する。図 5.4, 5.5 の結果から人工肺の結露と環境温度の関係性に関しては、人工肺を取り巻く環境温度が高いほど人工肺の結露による中空糸の閉塞が起きにくいことが言える。これは、環境温度が高いほど中空糸出口を通過するガスの温度が高く維持され、図 5.10 に示す通り凝縮する水分が少ないことから中空糸が閉塞されにくく人工肺ガス側入口圧の変化量が小さかったと言える。このことから、人工肺の結露による中空糸の閉塞を予防するためにには人工肺の取り巻く環境温度を上昇させることが必要であることが明らかとなった。

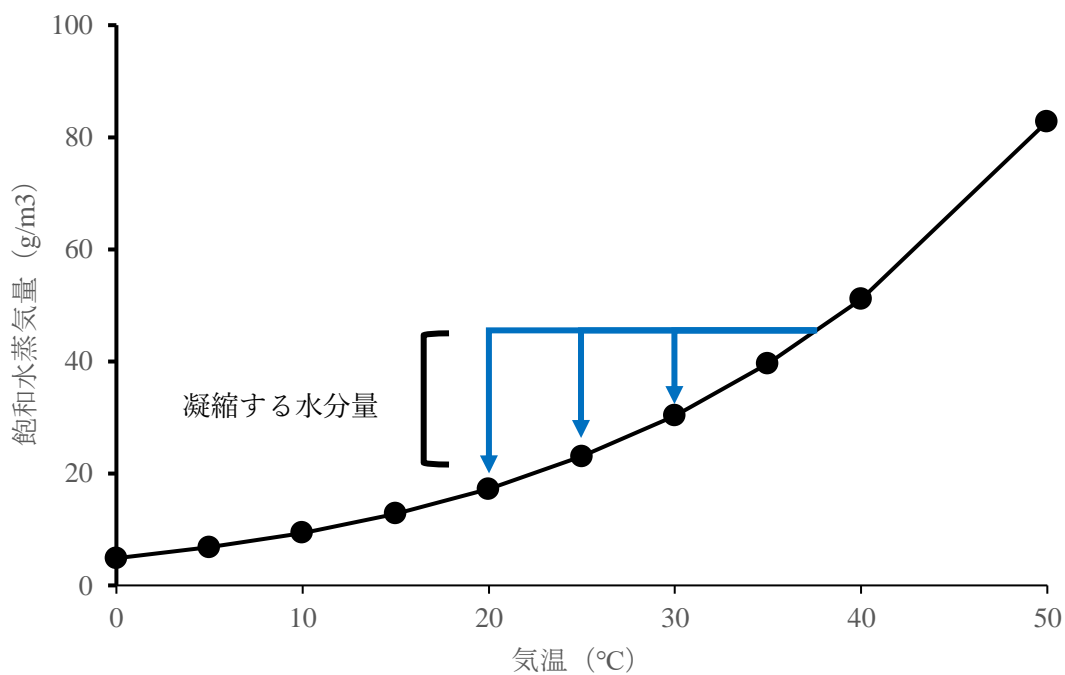


図 5.10 飽和水蒸気量曲線

5.5 節 人工肺ガス側入口圧を用いた人工肺結露予防策の効果

5.4 節において、人工肺を取り巻く環境温度を上昇させることで人工肺の結露による中空糸の閉塞を予防できる可能性を示した。この結果を基にして、日本光電社製ローワー用ウォーミングカバー525を用いて人工肺の結露発生予防用の人工肺の取り巻く環境温度を上昇させる専用シートを作成した。サイズは、縦 55cm、横 60cm とし、人工肺の血栓確認が行えるように血液部分の視認性を確保するため、図 5.11 のように BIOCUBE6000 用（図 5.11）と Capiox-LX 用（図 5.12）の形状とした。5.4 節と同様に、遠心ポンプの回転数を 2000 rpm、循環流量 3 L/min とするよう調整し、吹送ガス流量は、酸素濃度 21%、3L/min、充填液の温度は 37.0 °C に設定した。室温は 25°C の条件下で行った。室温が安定してから 60 分稼働させた後、人工肺のガスフラッシュを十分に行い人工肺ガス側の水分を除去した。結露防止策を用いなかったものを加温なしとし、作成した専用シートを人工肺に巻き、日本光電社製の温風加温装置 PWU-0750 を用いて、設定を 43°C で加温を行ったものを加温ありとした。これら両条件で 120 分稼働させ、人工肺ガス側入口圧と送血温度を 10 分間隔で測定した。また、赤外線サーモグラフィ装置のインフラアイ 3000 を用いて 120 分稼働後の加温ありの場合の人工肺の表面温度を測定し、人工肺ガス出口の温度を FLUKE52II（FLUKE 社製）で測定した。

A



B

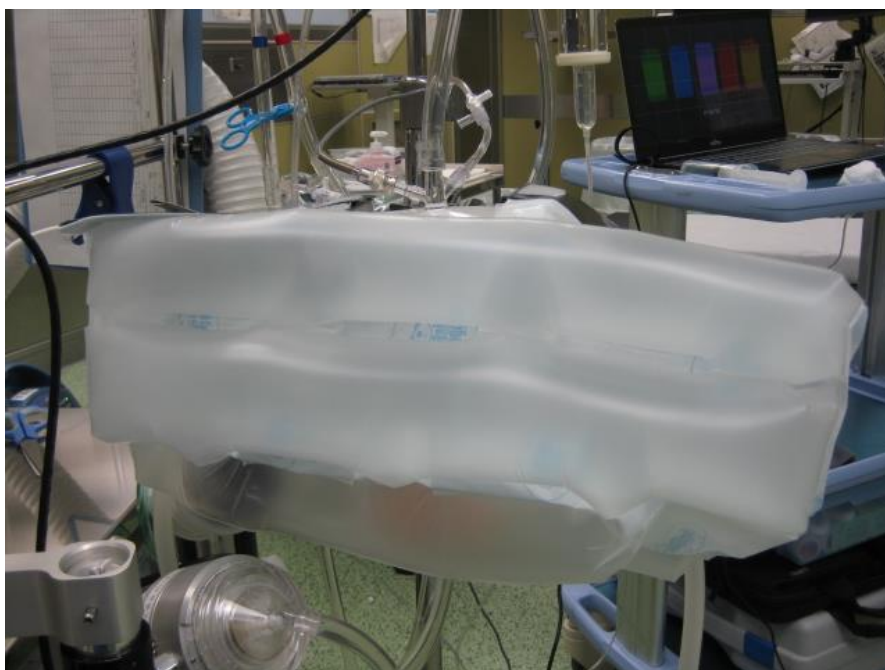


図 5.11 BIOCUBE6000 人工肺専用シート
A : 全体図, B : 装着時

A



B

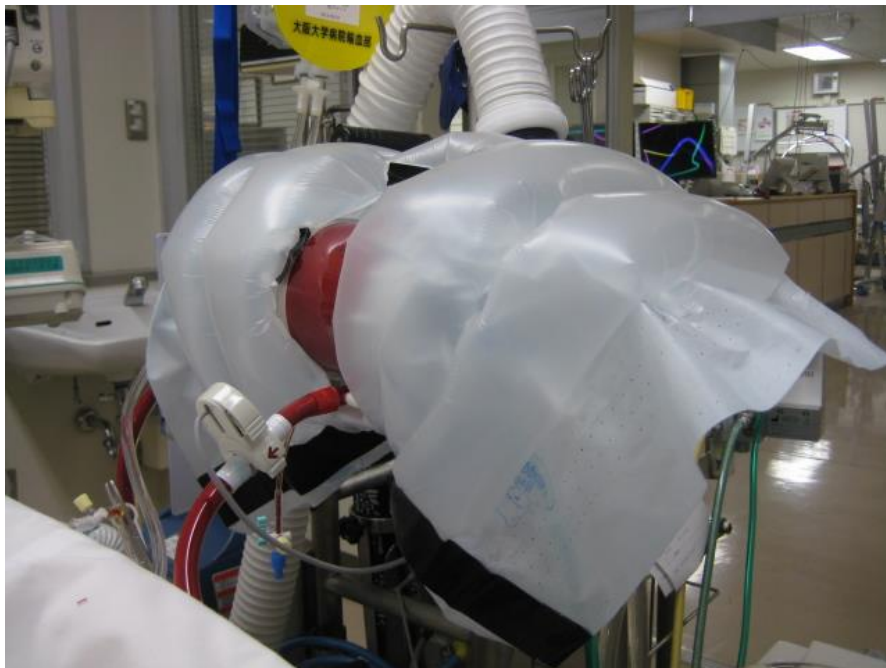


図 5.12 Capiiox-LX 人工肺専用シート

A : 全体図, B : 装着時

各人工肺の人工肺ガス側入口圧の変化量の結果を図 5.13, 送血温度変化の結果を図 5.14 に示す. 加温なしでは, 循環開始時から 120 分後の人工肺ガス側入口圧の変化量は, **BIOCUNE6000** で $0.87 \pm 0.11 \text{mmHg}$ であり, **Capiox-LX** では $0.97 \pm 0.12 \text{mmHg}$ であった. 加温ありでは, **BIOCUBE6000** で $0.01 \pm 0.02 \text{mmHg}$ であり, **Capiox-LX** では $-0.01 \pm 0.01 \text{mmHg}$ であった. 加温ありの **Capiox-LX** では, 開始から 20min 後までは人工肺ガス側入口圧緩やかに上昇したが, それ以降は上昇せず, 開始時の圧に戻る傾向を示した. 送血温度変化では, 加温ありでは, **BIOCUBE6000** で最大 $+0.5^\circ\text{C}$, **Capiox-LX** で最大 $+0.4^\circ\text{C}$ 上昇した. また, 図 5.15 の熱画像から, 人工肺の表面温度は両人工肺ともに十分に上昇していることが確認できた. 加温なしと加温ありでの人工肺ガス出口の温度の結果を図 5.16 に示す. **BIOCUBE6000** では, 加温なしでは人工肺ガス出口の最高温度は 35.0°C , 最低温度は 34.2°C であった. また, 加温ありでは人工肺ガス出口の最高温度は 38.7°C , 最低温度は 37.5°C であった. **Capiox-LX** では, 加温なしで人工肺ガス出口の最高温度は 34.7°C , 最低温度は 33.5°C であった. また加温ありでは人工肺ガス出口の最高温度は 38.8°C , 最低温度は 38.0°C であった.

以上の結果から, 加温なしと比較し, 加温ありの場合は, 両人工肺ともに人工肺ガス側入口圧の上昇は見られなかった. これは, 専用シートによる人工肺を取り巻く環境温度を上昇させることによってガスが人工肺ガス出口で冷やされることで起こる凝縮を予防し, 結露による中空糸の閉塞を防止できたと言える. **Capiox-LX** において, 開始時から 20min 後まで人工肺のガス側入口圧が緩やかに上昇したが開始時の圧に戻る傾向が見られたのは, 一時的に結露が発生したが, その後, 十分な加温が行われ, 発生した結露が消失したと考えられる. このことは, 適切に人工肺を加温することで, 一度発生した結露を除去することが可能であることが示唆された.

送血温度変化に関しては, 人工肺を専用シートで加温することで加温前より **BIOCUBE6000** で最大 $+0.5^\circ\text{C}$ 前後, **Capiox-LX** で最大 $+0.4^\circ\text{C}$ 上昇したが, それ以上過剰な加温にはならないことから問題はないと言える. しかし, 送血温度は 37°C を超えないようにすべきであるという報告から⁴⁹⁾, 安全を考慮して送血温度のモニタリングを実施し, 送血温度が 37°C を超えるような場合は冷温水層装置の設定を下げるか, 温風加温装置の設定を下げるなどの対策をとることが必要であると考えられる.

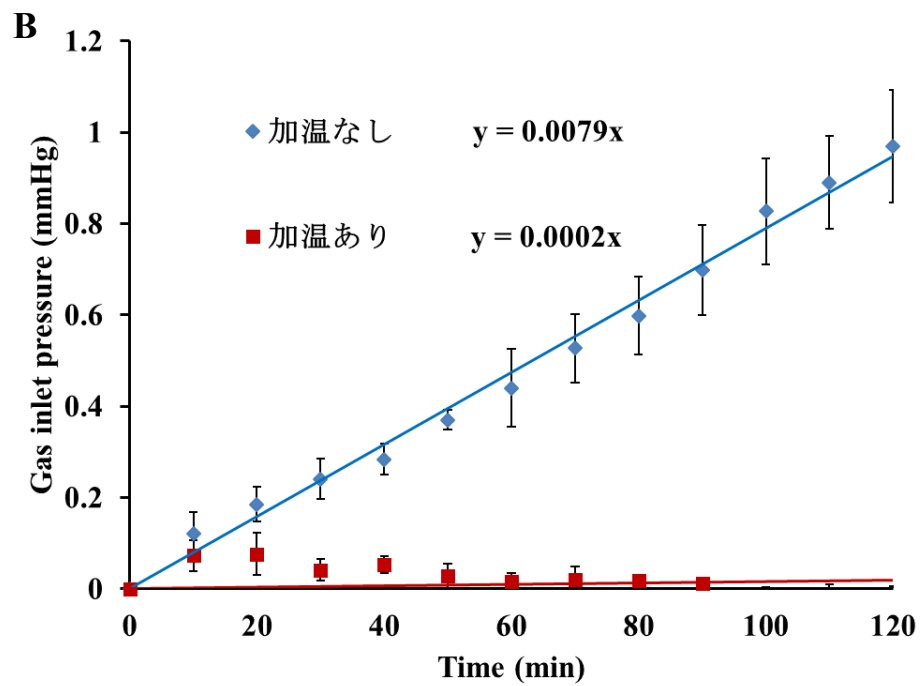
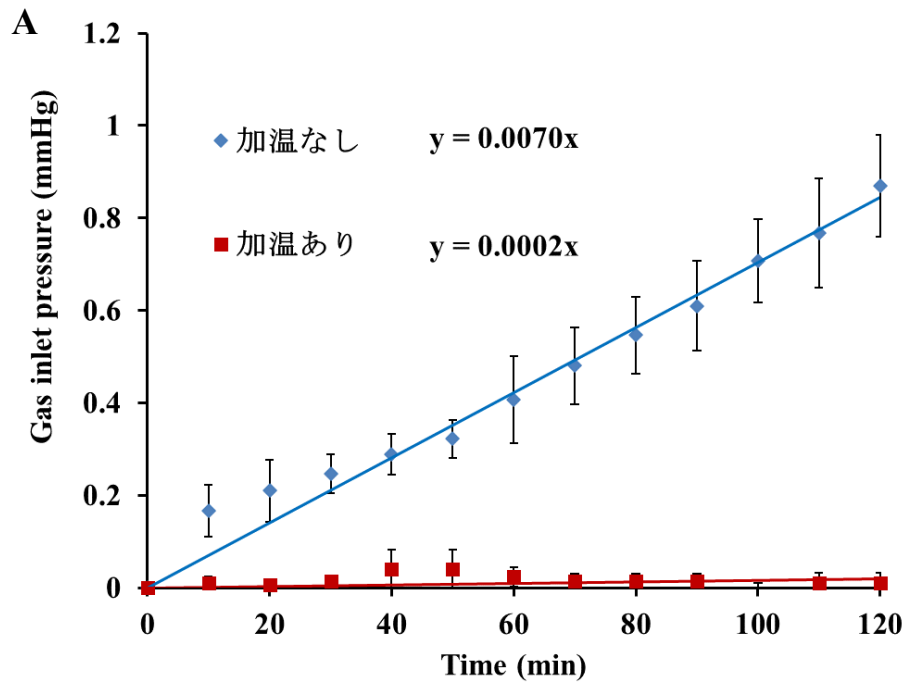


図 5.13 結露防止策の人工肺ガス側入口圧の変化量
 A : BIOCUBE6000, B : Capiox-LX

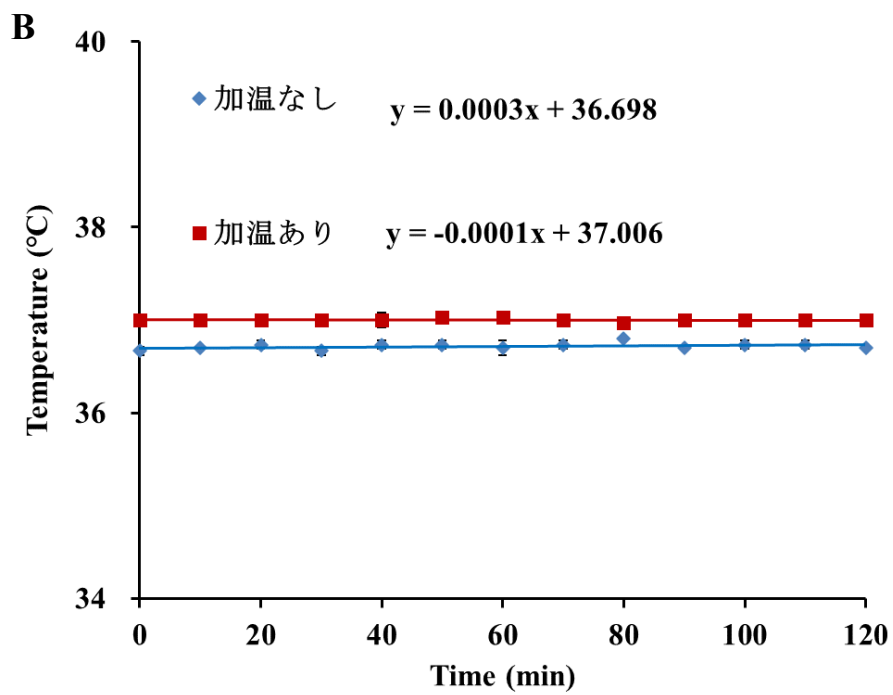
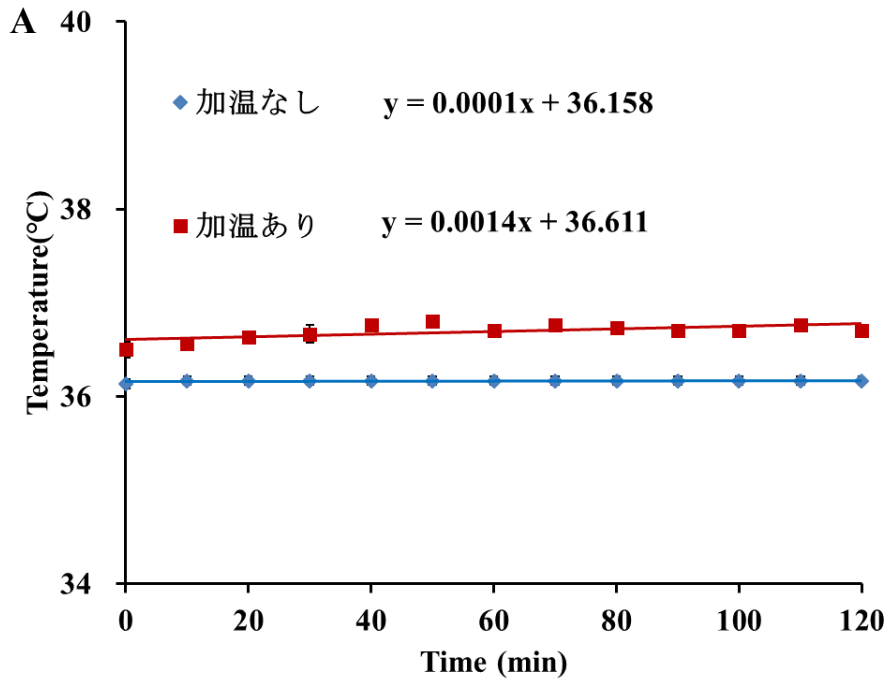


図 5.14 結露防止策の送血温度変化
A: BIOCUBE6000, B: Capiox-LX

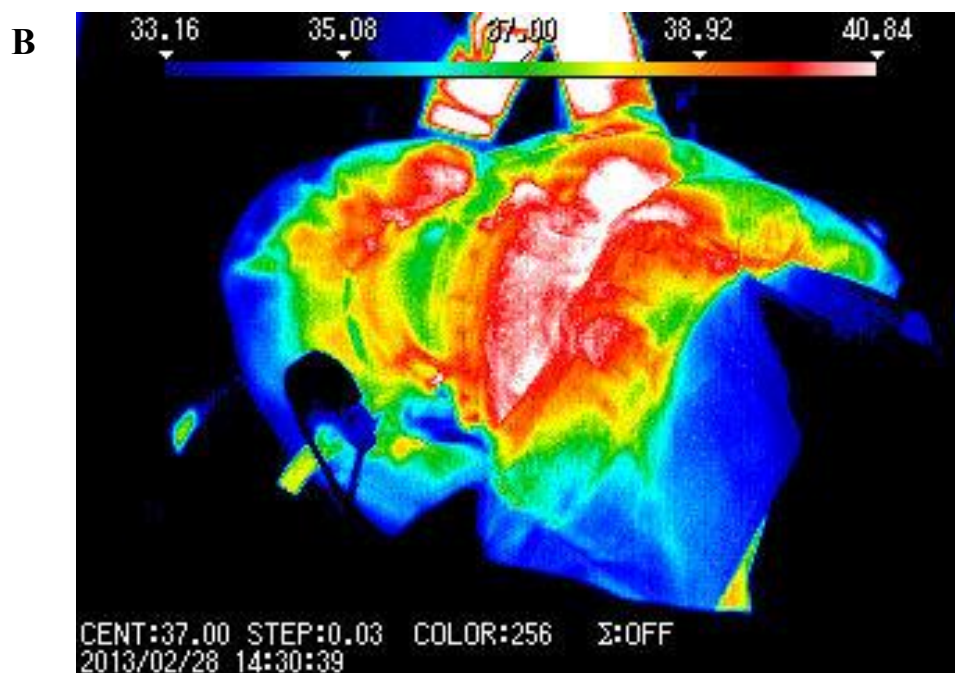
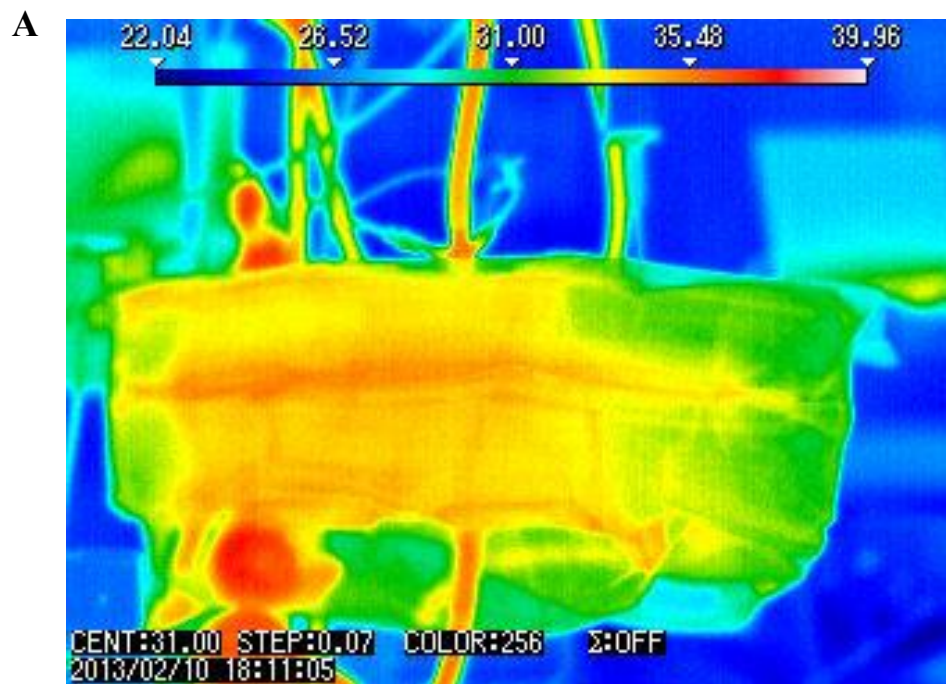


図 5.15 結露防止策の人工肺熱画像
A: BIOCUBE6000, B: Capiox-LX

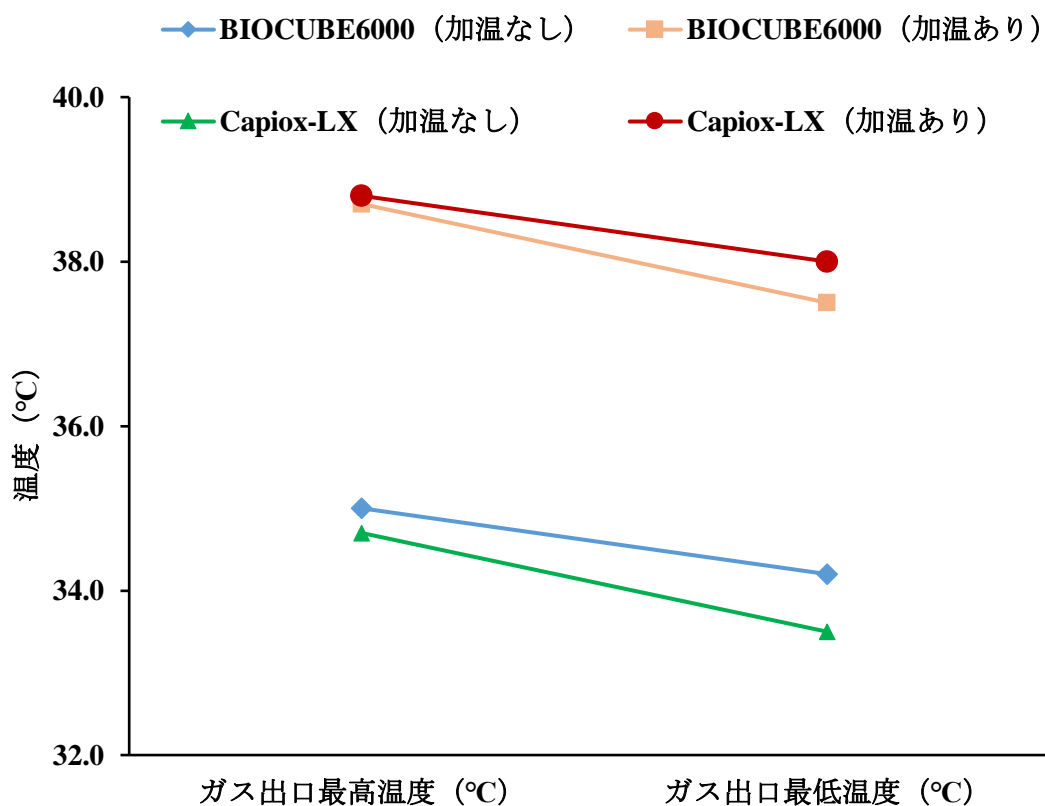


図 5.16 各人工肺における人工肺ガス出口温度の最高温度と最低温度

5.6 節 結言

本章では、5.2 節で人工肺の結露による中空糸閉塞の原理と従来研究について述べた。5.3 節においては、実験に使用した赤外線サーモグラフィの原理について述べ、5.4 節では、人工肺の環境温度と人工肺の結露の関係性について人工肺ガス側入口圧を用いて評価し、環境温度が高いほど人工肺の中空糸は閉塞されにくいことがわかった。これは、人工肺の環境温度を高くすることで結露による中空糸の閉塞を予防できることを明らかにし、結露予防策として有効であることを示した。さらに 5.5 節では、5.4 節の結果を基に考案した結露予防策の評価を行った結果、人工肺ガス側入口圧の上昇が見られなかったことから結露による中空糸の閉塞を予防することができた。このことは、人工肺の長期間使用における問題点であった結露による人工肺のガス交換能低下を予防するだけでなく、今まで結露対策とし

て1～2 時間に1 度実施していたガスフラッシュを無くすことができ、インシデントの要因を一つ減らすことができる可能性が示唆された。

第 6 章 人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価-模擬水溶液を用いた検討-

6.1 節 緒言

人工肺の長期間使用における問題点の一つとして血漿リークによるガス交換能の低下が挙げられる。血漿リークは血液のガス交換能を低下させるだけでなく⁴¹⁾、患者の水分バランスを崩す可能性がある³⁷⁾。

血漿リークが発現すると人工肺の交換が必要となるが、人工肺の交換には一時的に血液循環を停止しなければならずリスクの高い処置となる。現在、臨床で最も汎用されているポリプロピレン多孔質膜人工肺でも使用時間が 5~6 時間を越えると血漿リークが生じる可能性がある⁵⁰⁾と報告されている⁵⁰⁾。これに対して、多孔質膜の表面に均質構造を有するシリコンでコーティングする方法³⁸⁾や、血液接触面に極薄緻密層と多孔質層からなる非対称構造にする²⁷⁾ことで血漿リークを抑制しているが、これら対策を講じても長期間使用した症例においては、血漿リークが生じた³⁴⁾と報告されている³⁴⁾。

臨床現場での血漿リークの評価方法は定まっておらず、人工肺のガス側出口から排出される水の色や粘度によって評価されており、評価者の感覚などにより評価が左右されている。そのため血漿リークの定量的なモニタリング方法の確立は重要な課題である。

そこで本章では、6.2 節においては、人工肺の血漿リークの発生機序について述べ、6.3 節では、従来の血漿リークの評価方法とその問題点について述べる。6.4 節においては、人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価方法を検討した研究結果を示す。6.5 節においては、人工肺ガス流路へリークした水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の関係の研究結果を示す。

6.2 節 血漿リークの発生機序

人工肺膜は安定したガス交換を実現するために、微細孔はガスのみを通過させ、血球や血漿成分を通過できない構造となっている。血液側の圧力を P とし、微細孔の半径を r 、血漿の表面張力を γ 、血漿と膜との接触角を θ とした場合、血漿が微細孔に浸入する条件は次式（式 6.1）で表される。

$$P \pi r^2 + 2 \pi r \gamma \cos \theta = 0 \quad \text{式 6.1}$$

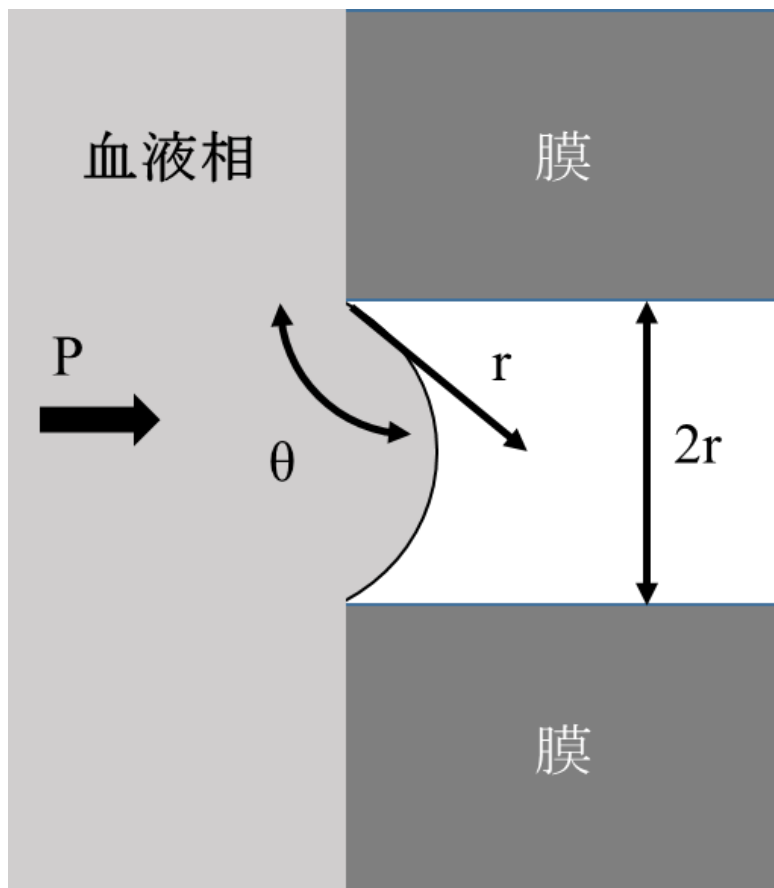


図 6.1 微細孔から漏出する血漿リークの模式図

健常人の血漿の表面張力は $55\sim 61 \text{ dyn/cm}$ とされ⁵¹⁾、一般的には、血漿が漏出しないように微細孔径は $0.1\mu\text{m}$ 以下で作成されている^{24,52)}。本邦においては、人工肺は6時間以内の使用時間で承認された製品しかないが、心臓外科手術であれば、およそ2時間程度の使用時間であり、上記の状態は保たれ血漿リークが起こることはほとんどない。しかし、近年、H1N1 インフルエンザ流行時に長期間の ECMO 管理を行うことで救命された症例⁵³⁾や、肺移植までのブリッジとしての長期間の ECMO 使用例などが報告されており⁵⁴⁾長期間の ECMO 治療の必要性は高まっている。人工肺の血漿リークによるガス交換能の低下は、体外循環中に血液成分のタンパク質やリン脂質などが人工肺膜に付着して親水性層を形成することで表面張力が低下し²⁵⁾、血液中の血漿成分が人工肺膜の微細孔を通して血液側からガス側流路に漏れ出て中空糸を閉塞することにより起こる³⁷⁾。また、血漿リークは、人工肺の種類や患者の状態によって変わると言われており⁵⁵⁾、患者の状態に至っては、循環不全により虚血状態になった肝臓などの臓器から血液中に放出された成分により表面張力が低下していることも考えられる。これら問題点に対しては、2.4.2 節で述べたように、膜の改善によって対策を講じているが、長期間使用した症例においては、血漿リークが生じたと報告されている⁵⁶⁻⁵⁸⁾。

6.3 節 血漿リークに対する従来の評価方法と問題点について

臨床現場における血漿リークの評価方法は、図 6.2, 6.3 のように人工肺のガス側出口から出てくる液体の色や粘性で識別しており⁵⁹⁾、評価者の感覚などにより評価が左右されてしまう。そのため、現在の評価方法では血漿リークの発見が遅れ、低酸素の血液が患者に循環してしまう危険性がある。また、ECMO 装着中の新型コロナウイルス (COVID-19: Coronavirus disease 2019) に罹患した患者において、血漿リーク発生時に血漿中の新型コロナウイルスが人工肺膜を通過しガス側出口からエアロゾルとして拡散する可能性が懸念されている。その対策の一つとして、血漿リークが発生する前に回路交換を検討することが推奨されているが⁶⁰⁾、血漿リーク発生の有無を評価する方法が定まっていないため困難であると言える。

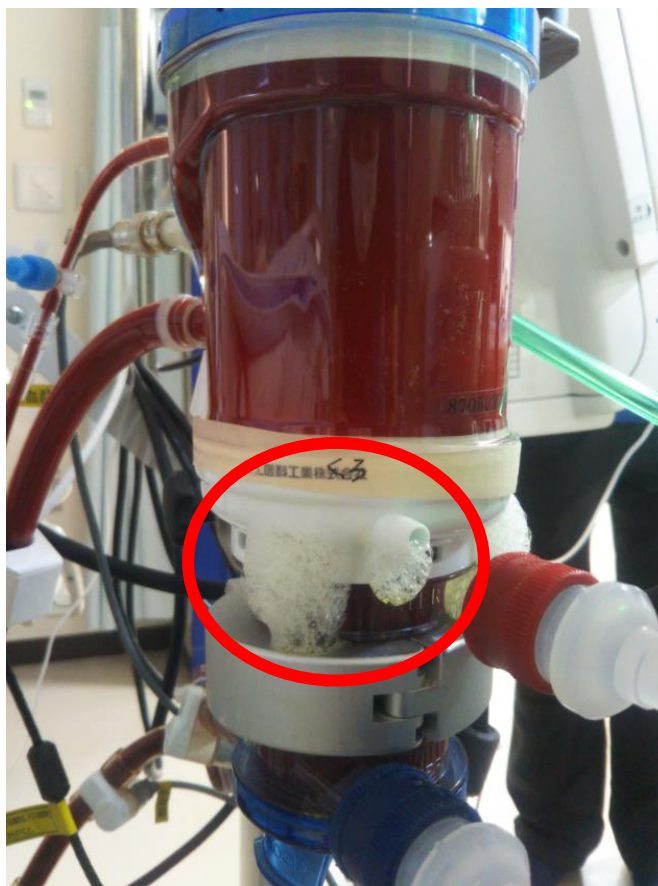


図 6.2 臨床使用時の EXCELUNG PRIME の血漿リークの写真

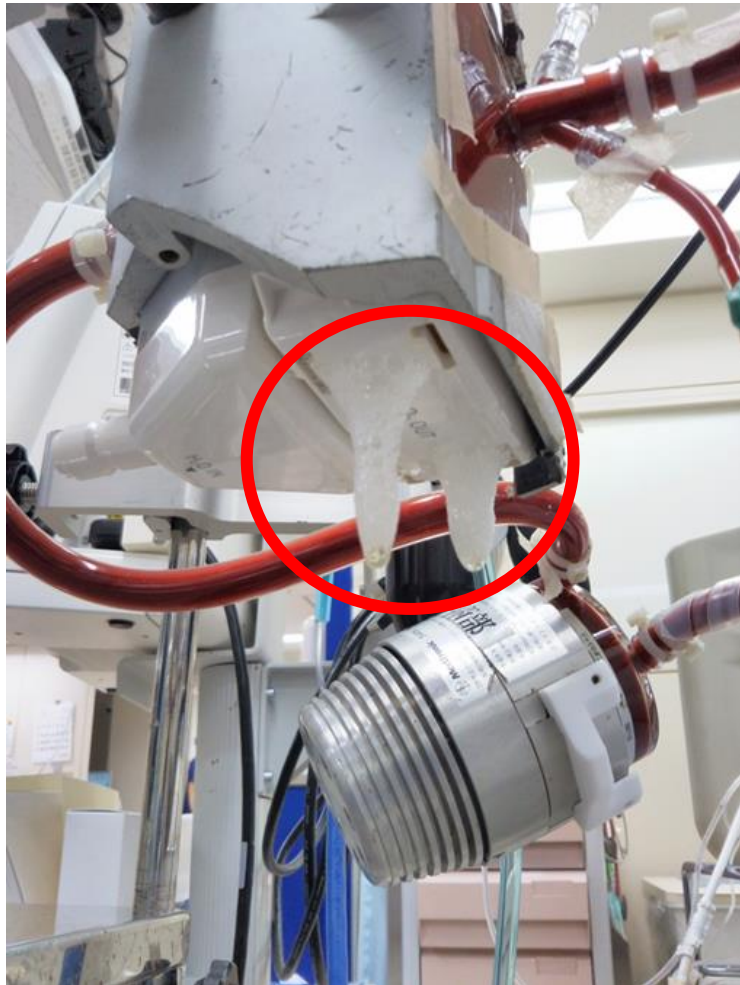


図 6.3 臨床使用時の BIOCUBE6000 の血漿リークの写真

6.4 節 人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接評価の検討

本節では、人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価の研究結果について述べる。実験回路は図 6.4 に示すごとく、臨床で使用するユニットを同様に、遠心ポンプ、人工肺、定量筒付輸液セット (TERUMO) を結合した。人工肺は ECMO で用いられる非対称構造膜の BIOCUBE6000 (NIPRO) と複合膜の EXCELUNG PRIME (泉工医科工業) の 2 種類を用いた。人工肺のガス側入口圧の測定および記録には、センサーインターフェース PDC-300 (共和電業) を用いた。人工肺ガス側入口圧測定には、1/10 mmHg 以上の最小分解能が必要なため、圧力センサには圧力変換器 PGM-05KG (共和電業) を用いた。人工肺ガス側流路へ移動した水分量は、図 6.4 に示す如く、密閉系回路に定量筒定量輸液セットを組み入れ、測定できるようにした。人工肺ガス側流路へ移動した水分量は、Lawson や古垣らの方法を採用した^{61,62)}。

血漿リークは体外循環中に血液成分のタンパク質やリン脂質などが人工肺膜に付着して親水性層を形成することで表面張力が低下し²⁵⁾、血液中の血漿成分が人工肺膜の微細孔を通して血液側からガス側流路に漏れ出て中空糸を閉塞することにより起こることから、表面張力の低下を促す富士フイルム和光純薬社製の界面活性剤のドデシル硫酸ナトリウム (SDS: Sodium Dodecyl Sulfate) を用いて血漿リークを再現した。充填液は今石らによって報告された SDS 水溶液濃度と表面張力の結果⁶³⁾を基にして、不純物の影響を避けるためにコントロールとして RO (RO: Reverse Osmosis Water) 水、健常者の血漿表面張力 (55~61 dyn/cm⁵¹⁾) に相当する 0.1% 水溶液、および健常者の表面張力より低い 1% 水溶液の計 3 種類の SDS 水溶液を作成した (0%, 0.1%, 1%)。流量 3 L/min, 回路内圧力が 300 mmHg となるように調整した。人工肺ガス側へのリーク量は循環流量に影響しない⁶⁴⁾ことから循環流量を 3 L/min に設定した。回路内圧は、ELSO ガイドラインを基に 300 mmHg に設定した²¹⁾。吹送ガス流量は 3 L/min, 充填液の温度は 37.0 °C に設定した。各濃度の SDS 水溶液を実験回路に充填して 60 分間循環させ、十分にガスフラッシュを実施した後、人工肺のガス側入口圧と定量筒定量輸液セットから人工肺ガス側流路へ移動した水分量を経時的に測定した。計測は 120 分間行った。これを各濃度の水溶液で 3 回繰り返した。測定が終了する度に RO 水を用いて人工肺の血液側部分を洗い流し、24 時間乾燥させた後に再度測定した。

人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の時系列変化に関しては、回帰分析を行った。各人工肺における経過時間と人工肺ガス側入口圧、および人工肺ガス側流路へ移動した水分量の相関関係には Pearson の積率相関分析を用いた。正規性の検定に関して

は, Shapiro-Wilk 検定を行った. 差の検定に関しては Student T の検定を行い, 検定の結果に関しては, 検出力(1- β)を求めた. P 値は, 0.05 未満, 1- β の値は, Cohen が推奨している 0.8 以上⁶⁵⁾を有意差ありとした. 多重補正には Bonferroni 法を用いたまた, 各濃度における 120 分経過後の人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の値は mean \pm S.D. で表した.

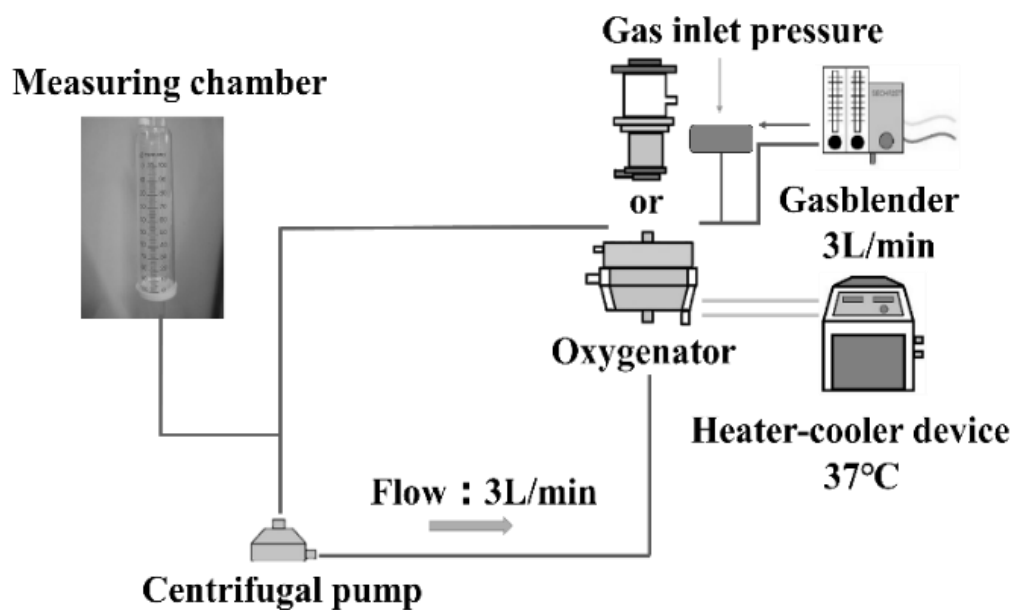


図 6.4 人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価実験回路

各人工肺の SDS 水溶液濃度における人工肺ガス側入口圧の経時的変化の測定結果を図 6.5 に示す. 純水では, 循環開始時から 120 分後の人工肺ガス側入口圧は, BIOCUBE6000 で 4.85 ± 0.35 mmHg ($n=3$) であった. その他 SDS 水溶液濃度では, 純水に比し 1% 水溶液では 19.1 ± 0.39 mmHg ($n=3$) ($P=0.000008$, $1-\beta=0.999$) と有意な上昇が見られたが, 0.1% 水溶液では 6.32 ± 0.25 mmHg ($P=0.051$, $1-\beta=0.923$) であり有意な上昇は見られなかった (図 6.5 A). 一方, EXCELUNG PRIME では, 純水では 3.81 ± 0.21 mmHg であった. その他 SDS 水溶液濃度では, 純水に比し 1% 水溶液では 10.9 ± 1.49 mmHg と有意に上昇が見られたが ($P=0.0033$, $1-\beta=0.995$), 0.1% 水溶液では 3.81 ± 0.18 mmHg ($P=0.807$, $1-\beta=0.233$) と有意な上昇は見られなかった (図 6.5 B). 経過時間と人工肺ガス側入口圧の相関関係は, 人工肺ガス側入口圧を y (mmHg), 経過時間を x (min) とすると BIOCUBE6000 では, 純水は, $r=0.428$ と弱い相関係数を示した. 1% 水溶液では, $r=0.797$, 0.1% 水溶液では $r=0.943$ といずれも強い相関係

数を示した。EXCELUNG PRIME では、純水は、 $r=0.456$ と弱い相関係数を示した。1%水溶液では $r=0.943$ 、0.1%水溶液では $r=0.682$ といずれも強い相関係数を示した。

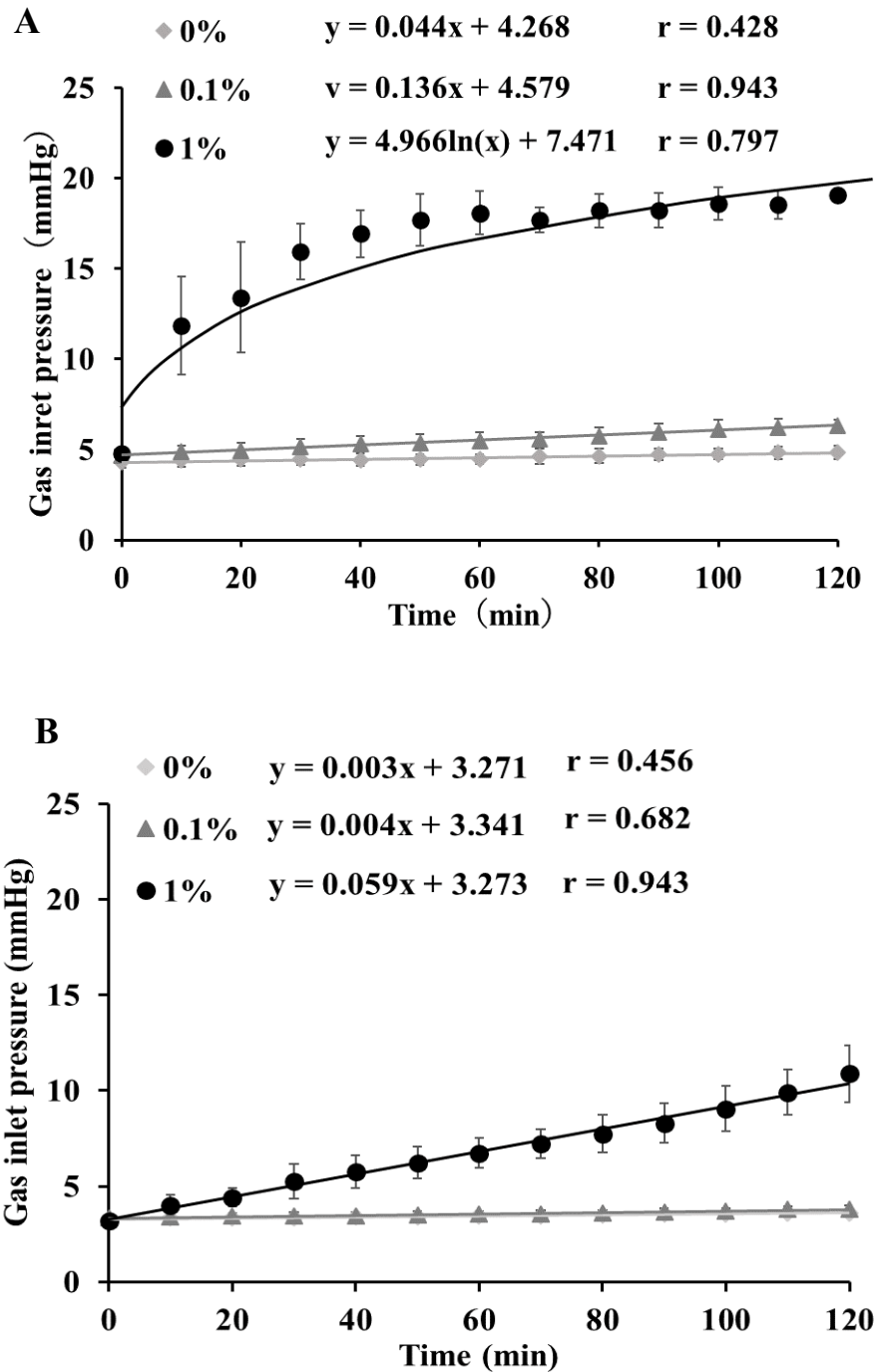


図 6.5 3 種類の模擬水溶液濃度における人工肺ガス入口圧の経時変化
(A : BIOCUBE6000, B : EXCELUNG PRIME)

次に、各人工肺の SDS 水溶液濃度における人工肺ガス側流路へ移動した水分量の経時的変化の測定結果を図 6.6 に示す。各人工肺ともに人工肺膜を介してガス側流路へ移動した水分量は SDS 水溶液濃度が上昇するにつれ増加傾向を示した。また、純水では、循環開始時から 120 分後の人工肺ガス側流路へ移動した総水分量は、BIOCUBE6000 で $16.67\text{ml}\pm 1.00\text{ ml}$ ($n=3$) であった。その他 SDS 水溶液では、純水に比し 1% 水溶液では $36.67\pm 0.47\text{ ml}$ ($P=0.00003, 1-\beta=0.999$)、0.1%水溶液では $29.00\pm 2.33\text{ ml}$ ($P=0.0015, 1-\beta=0.999$) であり、いずれにおいても有意な上昇が見られた (図 6.6 A)。一方、EXCELUNG PRIME では、純水で $14.67\pm 0.47\text{ ml}$ であり、その他 SDS 水溶液では、純水に比し 1% 水溶液では $42.33\pm 1.70\text{ ml}$ ($P=0.00007, 1-\beta=0.999$)、0.1%水溶液では $29.0\pm 1.25\text{ ml}$ ($P=0.0009, 1-\beta=0.998$) であり、いずれにおいても有意な上昇が見られた (図 6.6 B)。経過時間と人工肺ガス側流路へ移動した総水分の相関関係は、人工肺ガス側流路へ移動した総水分量を y (ml)、経過時間を x (min) とすると BIOCUBE6000 では、純水は $r=0.988$ 、1%水溶液では $r=0.996$ 、0.1%水溶液では $r=0.991$ といずれも高い相関係数を示した。EXCELUNG PRIME では、純水は $r=0.991$ 、1%水溶液では $r=0.995$ 、0.1%水溶液では $r=0.986$ といずれも高い相関係数を示した。

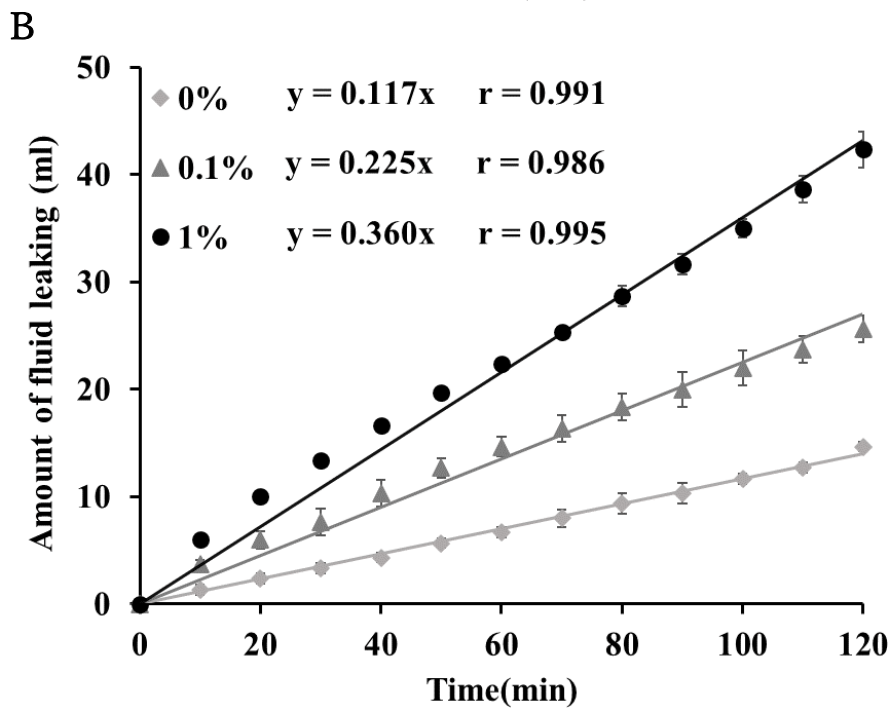
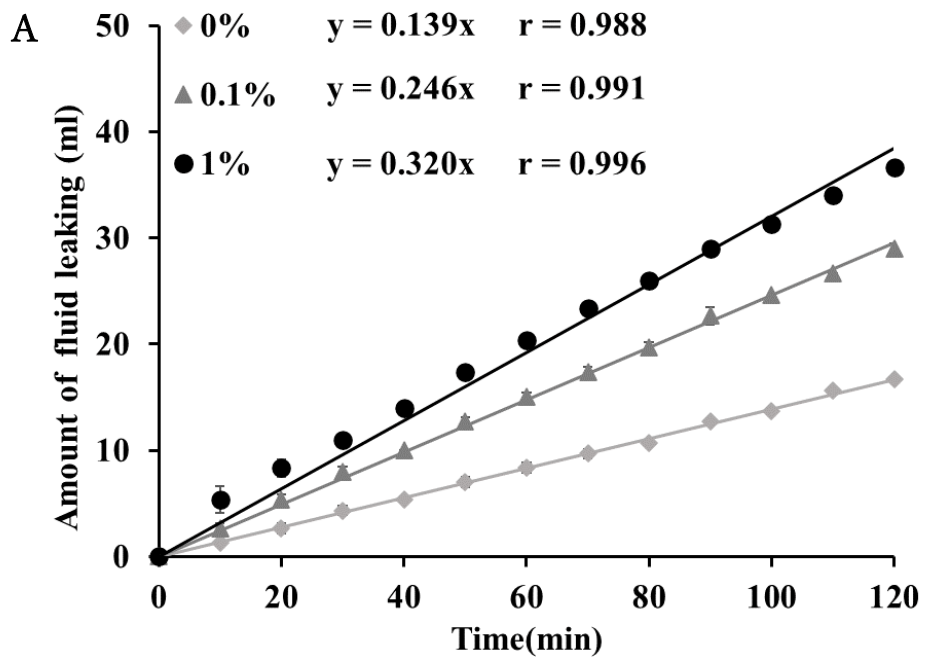


図 6.6.3 種類の模擬水溶液における人工肺ガス側流路へ移動した水分量の経時変化
(A : BIOCUBE6000, B : EXCELUNG PRIME)

図 6.5, 6.6 の結果から人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の変化を図 6.7 に示す. 両人工肺ともに, 人工肺ガス側入口圧の上昇は, 1%水溶液において顕著な上昇が見られた. 人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の相関関係は, 人工肺ガス側入口圧を y (mmHg), 人工肺ガス側流路へ移動した水分量を x (ml) とすると BIOCUBE6000 では, 純水は $r=0.522$ と, 弱い相関係数を示した. 1%水溶液では $r=0.776$, 0.1%水溶液では $r=0.929$ といずれも高い相関係数を示した. EXCELUNG PRIME では, 純水は $r=0.458$ と弱い相関係数を示し, 1%水溶液では $r=0.959$, 0.1%水溶液では $r=0.750$ といずれも高い相関係数を示した.

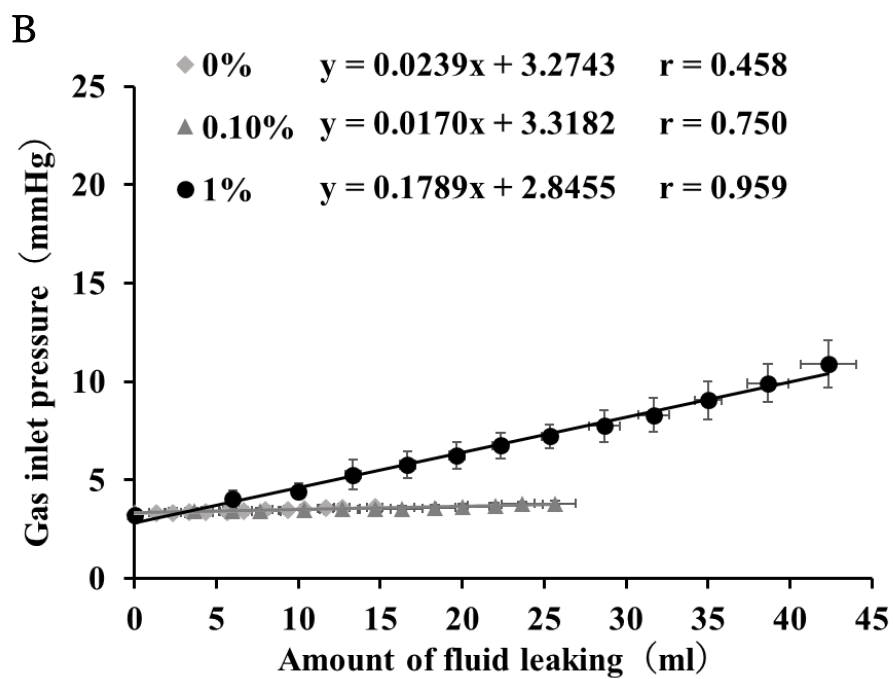
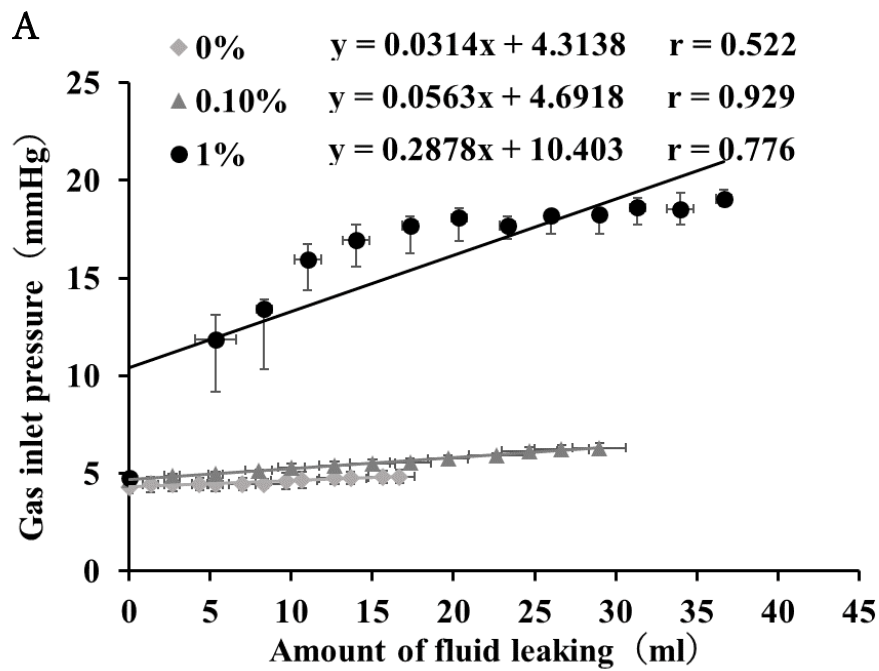


図 6.7 人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した水分量の関係
(A : BIOCUBE6000, B : EXCELUNG PRIME)

図 6.5, 6.6 より, ガス流量が同じであれば血漿リークが発生していない人工肺の人工肺ガス側入口圧と人工肺ガス側流路へ移動した総水分量は経時的に緩やかに上昇することを示している. これは, 人工肺の血液側から膜の微細孔を通してガス側に水蒸気が移動し, 人工肺のガス側出口で室温などによって冷やされた結露が中空糸を閉塞させることで起こる変化である. 純水は人工肺の微細孔部から漏れ出ないため, 人工肺ガス側入口圧の上昇は水蒸気の移動による結露と考え, この傾きは血漿リークが起こる前の対照値となるものと考えられる.

各 SDS 水溶液における 2 種類の人工肺の循環開始から 120 分後の人工肺ガス側入口圧は, 純水に比し, 表面張力が血漿より低い 1%SDS 水溶液において人工肺ガス側入口圧が顕著に上昇していた. 実際, 1%SDS 水溶液において, 図 6.2, 6.3 と比較しても, 図 6.8 のように人工肺ガス側出口より泡状のものが出てきていることから, 血漿リークと同様の現象が起こっていることがわかる. また, 図 6.7 より, 人工肺ガス側入口圧は, 人工肺ガス側流路へ移動した水分量ではなく, 表面張力が血漿より低い 1%SDS 水溶液の場合において顕著に上昇していることから人工肺ガス側入口圧の上昇は水溶液の表面張力と関係が強いと言える. Gionata らの報告によると表面張力が大きく低下した場合, 広範囲の微細孔から水分がリークすると言われていることから⁶⁶⁾, 1%SDS 水溶液は広範囲の中空糸から溶液がリークし, 中空糸を閉塞したため, 人工肺ガス側入口圧が急激に上昇したと考えられる. 以上のことから, 人工肺ガス側入口圧をモニタリングすることにより血漿リークを間接的に評価できる可能性が示唆された. 1%SDS 水溶液において純水に比し有意な上昇が見られたのは BIOCUBE6000 では循環開始後 20 分 ($P=0.044$, $1-\beta=0.729$) 以降であり, EXCELUNG PRIME では循環開始後 40 分 ($P=0.028$, $1-\beta=0.841$) 以降であったことから, 血漿リークの評価方法としては, ECMO 導入時の人工肺ガス側入口圧の時間あたりの傾きを人工肺の劣化前の指標とし, 日々その傾きと比較をして上昇傾向が見られた時点を血漿リークの発現と捉えることができる考える.

次に, 2 種類の人工肺の 120 分後の人工肺ガス側流路へ移動した水分量に対する人工肺ガス側入口圧の変化を比較した場合, 人工肺ガス側入口圧は 1%水溶液では BIOCUBE6000 のほうが顕著に高値 ($P=0.0008$, $1-\beta=0.999$) を示したが, 人工肺のガス流路側へ移動した水分量は EXCELUNG PRIME のほうが顕著に高値 ($P=0.01$, $1-\beta=0.999$) を示した. これは, 材質や構造などによって人工肺ガス側入口圧は異なる傾向を示す可能性が示唆された.

人工肺ガス側流路へ移動した総水分量に関しては、図 6.6 に示すごとく、SDS 濃度が上昇するにつれて大きくなり、また純水に比し全ての濃度において有意な上昇が見られた。一般的に人工肺の微細孔部の孔径は、血漿の表面張力では漏れ出て来ない $0.1\mu\text{m}$ 以下で作成されているが^{24,52)}、実際は、 $0.03\sim 0.07\mu\text{m}$ 程度とバラツキがあると言われている⁶⁷⁾。よって、SDS 濃度が上昇するにつれて表面張力が低下することで人工肺の微細孔部の孔径が大きい部分から漏れ始め⁶⁵⁾、SDS 濃度が上昇するにつれて人工肺ガス側流路へ移動した総水分量が大きくなると言える。



図 6.8 人工肺ガス出口側からの SDS 溶液の漏れ写真

6.5 節 人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の関係

本節においては，人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の関係の研究結果を示す．実験回路は図 6.9 に示す通り，人工肺は BIOCUBE 6000 を用いて，実験条件は，流量 3 L/min，回路内圧力が 300 mmHg となるように調整し，循環流量を 3L/min に設定した．回路内圧は 300mmHg，吹送ガス流量は 3 L/min，充填液の温度は 37.0 °C に設定した．各濃度の SDS 水溶液を実験回路に充填して 60 分間循環させ，十分にガスフラッシュを実施した後，水分の移動が不感蒸泄のみである純水と表面張力が血漿より低い 1%SDS 水溶液を用いて人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量を経時的に測定した．計測は 120 分間行った．人工肺出口から排出された水分量は，濾紙にて回収し，その重さにて測定した．人工肺ガス側流路へリークした水分量は，1%SDS 水溶液の結果から純水の結果を減算することで求めた．さらに，純水と 1%SDS の水溶液に食紅（分子量：600）を混ぜて，食紅の漏れを検証した．

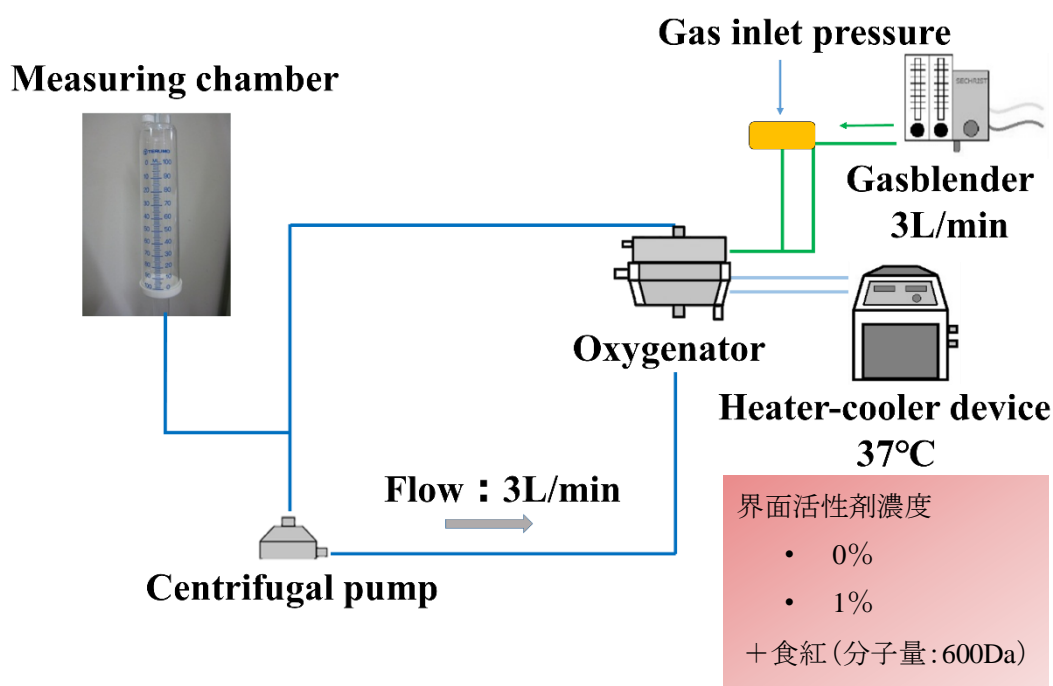


図 6.9 人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量測定の実験回路

人工肺ガス側流路へ移動した水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の結果を図 6.9 に示す。循環開始から 120 分経過後のリーク量は 69.0ml, 人工肺ガス側出口から排出された水分量は 13.4ml であった。リークした水分量が多くなるにつれて人工肺ガス側出口から排出された水分量は増加した。Lawson や古垣らの方法は、人工肺の不感蒸泄量を輸液セットの減量にて測定した実験であり、溶液のリーク量を反映しているか不明であった。しかし今回の結果から、溶液リーク量を反映していることがわかったため、血漿リーク量の測定実験において問題ないと言える。

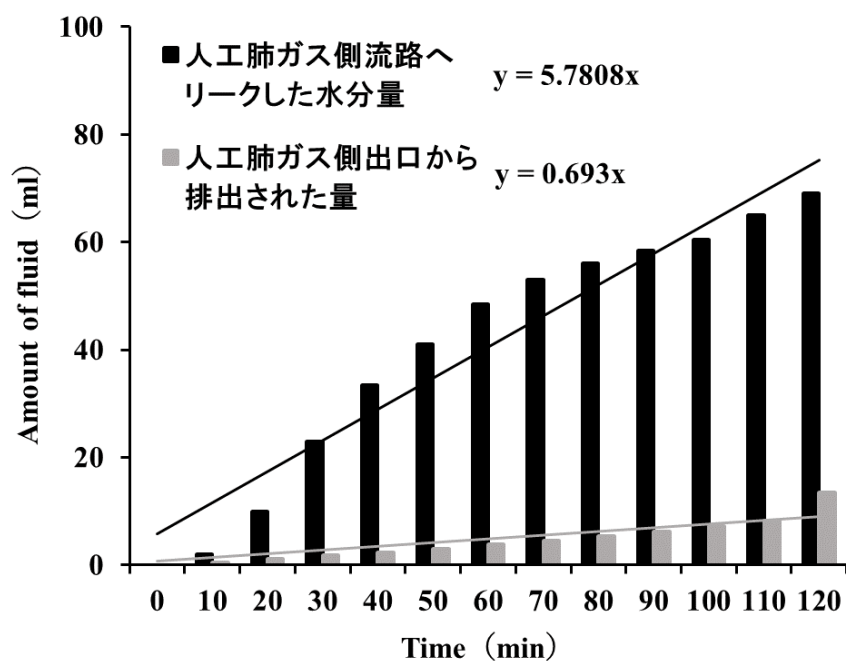


図 6.10 人工肺ガス側流路へリークした水分量と人工肺ガス側出口から排出された水分量の関係

また、食紅の漏れを検証した結果を図 6.11 に示す。純水では濾紙の色に変化はなかったが（図 6.11A）1%水溶液において食紅の漏れが確認できたため（図 6.11B）、1%SDS 水溶液は、人工肺の不感蒸泄だけでなく、表面張力低下による溶液のリークが検出できていることがわかった。

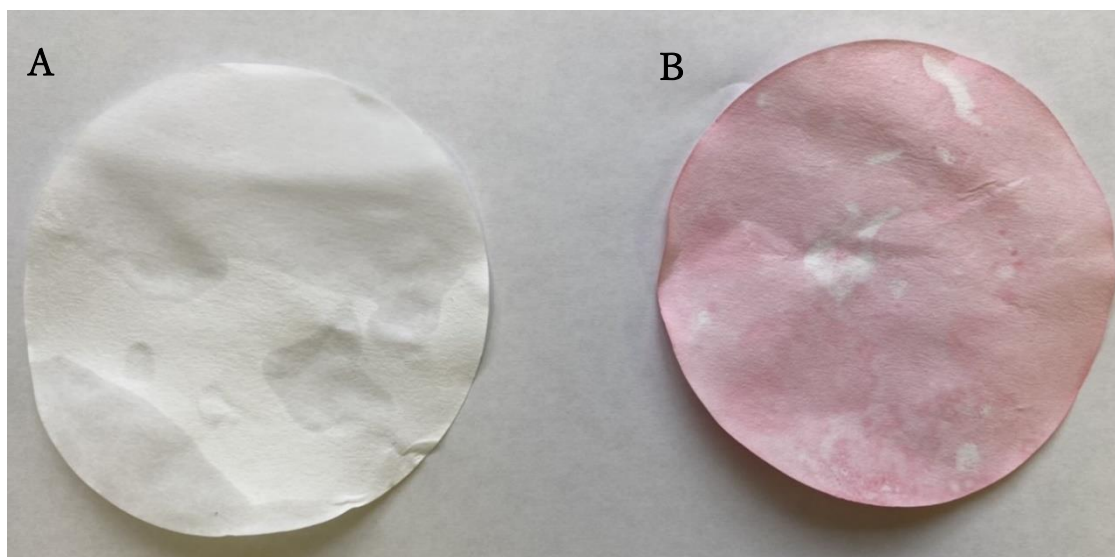


図 6.11 食紅を用いた人工肺ガス側口から排出された水分の検出実験結果
(A：純水，B：1%水溶液)

6.6 節 結言

本章では、6.2 節においては、人工肺の血漿リークの発生機序について述べ、6.3 節では、従来の血漿リークの評価方法とその問題点について述べた。6.4 節においては、人工肺ガス側入口圧を用いた血漿リークの間接的評価の方法を示した。この結果から、表面張力が血漿より低い 1% SDS 水溶液において人工肺ガス側入口圧が顕著に上昇していることから、人工肺ガス側入口圧をモニタリングすることにより血漿リークを間接的に評価できる可能性が示唆された。また、人工肺の膜構造、および人工肺の中空糸が細い人工肺は、血漿リークが発生すると中空糸が閉塞しやすく、ガス交換能の低下が大きいことがわかった。さらに、SDS 濃度が上昇するにつれて人工肺ガス側流路へ移動した総水分量が大きくなったことから、人工肺は長期使用することによって人工肺膜に血液中のタンパク質やリン脂質などが付着して親水性層を形成することで表面張力が低下するにつれて患者の血液

から人工肺ガス流路側へ移動する水分量が大きくなる可能性が示唆された。これは、ECMO 装着中患者の水分管理をする上で理解しておかなければならない情報であると言える。6.5 節においては、溶液のリーク量測定に用いた方法が、溶液のリークを反映しているため実験系として問題ないことがわかった。

第7章 結論

本論文は、近年、増加傾向である ECMO 治療に対して、連続的かつ間接的なモニタリング方法が確立されていない人工肺のモニタリングに関して、人工肺ガス側入口圧を用いた患者に非接触でガス交換能をモニタリングする方法と人工肺からの血漿リークの有無を識別する方法の確立を目指し、題目「体外式膜型人工肺における人工肺ガス側入口圧を用いた人工肺モニタリングに関する研究」として研究を進めた。

第2章では、初めに心不全と呼吸不全の病態について、心不全では、全身へ血液が送れず、臓器への血液供給が低下することで臓器機能が低下することや、呼吸不全では、血液のガス交換が行われず、臓器への酸素供給不足が起こり、臓器機能が低下することで生命維持に重大な影響を与えることを述べた。ECMO 治療については、ECMO の歴史から原理、ECMO 治療の現状について述べ、ECMO 治療における機械的合併症は、回路などの血栓形成や人工肺の不良が主であることを説明した。特に、人工肺の不良に関しては、連続的なモニタリング方法が定まっていないことから ECMO 治療の安全性の向上には、人工肺のモニタリングを確立の必要性を述べた。

第3章では、本研究を実施するうえで必要となる人工肺ガス側入口圧の測定原理と方法について説明した。また、研究で使用した圧力測定器の仕組みについても説明した。人工肺ガス側入口圧は、人工肺のガス側入口とガスの酸素濃度と流量を設定するガスブレンダを繋ぐチューブの間に圧力センサを組み込むことで測定でき、過去の報告において、結露の増加によって人工肺ガス側入口圧が指数関数的に増加することから中空糸の閉塞具合を予測できることが示されているが、人工肺ガス側入口圧の測定には、基準となるものがないことから実用化されていない現状であることを示した。

第4章では、研究で使用した溶存酸素計の仕組みについて説明し、各人工肺の特徴を述べ、人工肺ガス側入口圧とガス交換能の関係性に関する研究結果を示した。その結果、3種類全ての人工肺において人工肺ガス側入口圧とガス交換能には負の相関があることを明らかにし、人工肺ガス側入口圧から、連続的にガス交換能をモニタリングすることができることを示した。さらに、1mmHg 当たりのガス交換能の低下率を算出すれば、治療に必要なガス交換能が維持できなくなると予想される人工肺ガス側入口圧を見つけることができるため、ガスフラッシュの指標になる可能性を示した。

第5章では、研究で使用した赤外線サーモグラフィの測定原理について述べ、人工肺の結露の発生条件の調査と、人工肺ガス側入口圧を用いて評価した人工肺の結露予防策についての研究結果を示した。

その結果、人工肺を取り巻く環境温度が高いほど人工肺の中空糸は閉塞されにくいことを明らかにした。これは、人工肺の環境温度を高くすることで結露による中空糸の閉塞を予防できることを明らかにした。この結果を基に考案した結露予防策の評価を行った結果、人工肺ガス側入口圧の上昇が見られなかったことから結露による中空糸の閉塞を予防することができた。このことは、人工肺の長期間使用における問題点であった結露による人工肺のガス交換能低下を予防することができることを示した。

第6章では、血漿リークの発生機序、従来の評価方法と問題点について述べ、血漿リークの間接的評価の方法を検討した研究結果を示した。

その結果、表面張力が血漿より低い1% SDS水溶液において人工肺ガス側入口圧が顕著に上昇したことから、人工肺ガス側入口圧をモニタリングすることにより血漿リークを間接的に評価できる可能性を示した。また、SDS濃度が上昇するにつれて人工肺ガス側流路へ移動した総水分量が大きくなったことから、人工肺が劣化するにつれて患者の血液から人工肺ガス流路側へ移動する水分量が大きくなる可能性を示した。

本研究では、未だ確立されていない人工肺のモニタリングに関して、人工肺ガス側入口を用いることで患者に非接触でガス交換能をモニタリングする方法と人工肺からの血漿リークの有無を識別する方法を示した。さらに、人工肺のガス交換能低下の原因である結露による中空糸の閉塞に関しては、予防策を提案した。このことは、ECMO治療における機械的合併症の一つである人工肺不良に関してのモニタリングが可能となったことからECMO治療の安全性向上に対して大きく貢献すると考える。

参考文献

- 1) Jerusalem E, Starling EH: On the significance of carbon dioxide for the heart beat. *J Physiol.* 40(4): 279-294, 1910.
- 2) 内野博之, 諸田沙織, Chen Li, 高橋俊明, 工藤佳久, 池田幸穂, 石井脩夫, 芝崎太: 脳障害のメカニズム. *蘇生.* 25(1), 1-11, 2006.
- 3) 厚生労働省: 令和元年(2019)人口動態統計(確定数)の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html>. (Accessed April 2, 2020)
- 4) 日本集中治療医学会/日本呼吸療法医学会/日本呼吸器学会: ARDS 診療ガイドライン 2016. <https://www.jsicm.org/ARDSGL/ARDSGL2016.pdf>. (Accessed April 2, 2020).
- 5) Extracorporeal life support Organization: ECLS Registry Report International Summary January 25, 2020. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> (Accessed April 2, 2020).
- 6) Kolobow T, Spragg RG, Pierce JE, Zapol WM. Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs:* 17(1): 350-354, 1971.
- 7) Kolla S, Awad SS, Rich PB, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg:* 226(4): 544-564, 1997.
- 8) Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Medicine.* 35: 2105-2114, 2009.
- 9) 大藤純: 体外式膜型人工肺 (ECMO) の最近の進歩. *四国雑誌.* 73(5-6), 207-220, 2017.

- 10) 片桐伸将, 水野敏秀, 巽英介, 田中秀幸, 染谷朋典, 本間章彦, 西中知博, 妙中義之, 舟久保昭夫, 福井康裕: 中空糸膜型人工肺ガス流出部における結露水による有効膜面積減少に関する検討. 膜型肺. 30, 22-27, 2007.
- 11) 中村淳史, 若松禎人, 小原大輔, 渡邊美奈子, 谷口総志, 鈴木廣美: 人工肺用ガスフラッシュ装置の試作と安全性について. 体外循環技術. 34(2), 124-127, 2007.
- 12) Hastings SM, Ku DN, Wagoner S, Maher KO, Deshpande S. Sources of Circuit Thrombosis in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. ASAIO J: 63, 86-92, 2017.
- 13) 日本循環器学会/日本心不全学会: 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版) https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf. (Accessed April 2, 2020).
- 14) 金沢実: 呼吸不全の診断と病態 肺機能からみた病態生理. 日内会誌. 88, 11-23, 1999.
- 15) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA. 242: 2193-2196, 1979.
- 16) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 149: 295-305, 1994.

- 17) Peek, GJ, Mugford M., Tiruvoipati R., Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D. CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 374: 1351-1361, 2009.
- 18) Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO). *JAMA*. 302: 1888-1895, 2009.
- 19) Ventetuolo, C.E., Muratore, C.S. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am. J. Respir Crit. Care Med*. 190: 497-508, 2014.
- 20) James M Blum, William R Lynch, Craig M Coopersmith, Clinical and billing review of extracorporeal membrane oxygenation. *Chest*. 147(6): 1697-1703, 2015.
- 21) Extracorporeal life support Organization: ELSO General Guidelines for all Cases. Version 1.4 August 2017 December. <http://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>. (Accessed April 2, 2020).
- 22) 関口敦, 四津良平 : “決定版 病棟必携! カラーで診る 補助循環マニュアル: - 基礎知識から最新の動向まで -”, メディカ出版, 104, 2010.
- 23) ニプロ株式会社: “バイオフロート遠心ポンプ.” https://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/530100/22800BZX00321000_A_01_01/22800BZX00321000_A_01_01?view=body. (Accessed April 2, 2020).
- 24) 萩原和彦 : 人工肺材料と表面処理: 表面技術. 46(10), 887-892, 1995.
- 25) Montoya JP, Shanley CJ, Merz SI, Bartlett RH. Plasma leakage through microporous membranes. Role of phospholipids. *ASAIO J*. 38: 399-405, 1992.

- 26) 庄村遊, 下野高嗣, 田原耕一郎, 日置巖雄, 天白宏典, 馬瀬泰美, 谷一浩, 新保秀人, 森反俊幸, 矢田公: 新しいシリコンコーティング膜型人工肺の実験的検討. 人工臓器. 26(4), 878-882, 1997.
- 27) 酒井一成: SS 膜中空糸および膜型人工肺 MENOX α ®. 膜. 25(3), 124-129, 2000.
- 28) 井野隆史, 安達秀雄: “最新体外循環 基本的知識と安全管理 第二版”, 金原出版, 52, 2011.
- 29) Roy B, Daniel P. Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Advanced drug Delivery Reviews*. 112: 12-23, 2016.
- 30) 東郷好美, 藤井豊, 武輪能明, 片桐伸将, 鎌田和也, 巽英介: 成人 ECMO 用ダブルルーメンカテーテルの大動物モデルにおける酸素化と脱炭酸ガス化評価. 体外循環技術. 44(1), 1-6, 2017.
- 31) 小谷透: 重症呼吸不全・ARDS の管理. 日腎会誌. 57(2), 313-316, 2015.
- 32) Kathleen L, Hitoshi H. Vascular Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine*. 33(4): 813-824, 2017.
- 33) 共和電気株式会社 : https://www.kyowa-ei.com/jpn/file/download/support/download/catalog/pgm-g_catalog_j2020_01_jpn.pdf. (Accessed April 2, 2020).
- 34) 西垣孝行, 林輝行, 吉田幸太郎, 四井田英樹, 高橋裕三, 鍵崎康治, 市川肇, 人見泰正, 水野(松本)由子: 臨床の補助循環管理における人工肺ガス相入口圧測定の有用性の検討. 体外循環技術. 38(1), 8-13, 2011.
- 35) 一般社団法人 日本体外循環技術医学会: “補助循環の安全管理基準”, <https://jasect.org/855>. (Accessed April 2, 2020).

- 36) 高武正義, 松田智昌, 辻浦祥司: 膜型人工肺"MENOX"のガス交換性能の向上. DIC technical review (5), 77-84, 1999.
- 37) 桑名克之: 膜型人工肺の膜と人工肺モジュール開発. 膜. 25(3), 107-117, 2000.
- 38) 田原耕一郎, 桑名克之, 青木正人, 尾崎滋正: 新しいヘパリンコートを実施したシリコーンコーティング人工肺の in vitro 評価. 膜型肺. 23, 31-33, 2000.
- 39) Fujii Y, Tatsumi E, Nakamura F, Oite T. PaO₂ greater than 300 mmHg promotes an inflammatory response during extracorporeal circulation in a rat extracorporeal membrane oxygenation model. Journal of thoracic disease. 12(3): 749-757, 2020.
- 40) Szynger-Taub NR, Lowery R, Yu S, et al. Hyperoxia Is Associated With Poor Outcomes in Pediatric Cardiac Patients Supported on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pediatr Crit Care Med. 17(4): 350-358. 2016.
- 41) Mottaghy K, Oedekoven B, Starmans H, et al. Technical aspects of plasma leakage prevention in microporous capillary membrane oxygenators. ASAIO Trans. 35(3): 640-643, 1989.
- 42) 東條圭一, 藤井 正実, 木下 春奈, 田村 美沙紀, 大島 弘之, 武田 章数, 古平 聡, 宮地 鑑: 人工肺ガスフラッシュに関する検討. 体外循環技術. 41(1), 1-10, 2014.
- 43) 山村晃生, 渡辺正純. 中原秀樹ほか: PCPS の長期使用における人工肺結露による酸素化能低下防止策の一考案. 体外循環技術. 32(1), 50-52, 2005.
- 44) 安野誠, 戸田久美子, 花田琢磨ほか: PCPS の新たな結露対策について. 体外循環技術. 37(4), 436-439, 2010.
- 45) 倉島直樹, 竹田博行: PCPS 施行時における自動酸素フラッシュ装置の試作. 体外循環技術. 27(2), 13-15, 2000.

- 46) 溝口貴之, 荒倉真風, 小田款文, 本多俊治, 中嶋辰徳, 安田則久, 日高正剛, 後藤孝治: 冷温水槽の排気温風を用いたウェットラング対策の有用性. 体外循環技術. 43 (2) : 95-99, 2016.
- 47) 岩田浩一, 阿部敬二郎, 宇都宮精治郎: PCPS 人工肺のウェットラングの検討. 体外循環技術. 31(4): 417-419, 2004.
- 48) 富士通特機システム株式会社: https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/670580/670580_21900BZX01126000_A_01_02.pdf. (Accessed April 2, 2020).
- 49) Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, Dickinson TA, Gardner TJ, Grocott HP, O'Connor GT, Rosinski DJ, Sellke FW, Willcox TW: An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg. 132(2): 283-290, 2006.
- 50) 服部良二, 魏啓明, 井村正史, 斎藤圭治, 福山守, 宮村一男, 矢田公, 湯浅浩, 草川實, 神谷勝弘, 桑名克之, 中西光: ECMO を目的とした外部灌流型膜型人工肺の開発. 人工臓器. 15(2), 924-927, 1986.
- 51) Altman PL, Dittmer DS (eds) : “ Respiration and Circulation”. Bethesda MD, FASEB Biological Handbooks (1971)
- 52) 井上剛臣, 高木睦, 澤芳樹, 白倉良太, 吉田敏 臣: ハイブリッド型人工肺モデルの酸素移動速度. 人工臓器. 25(4), 811-815, 1996.
- 53) Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, Konrad D, Palmér K, Frenckner B: Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. Minerva Anesthesiol. 76(12): 1043-1051, 2010.

- 54) Iacono A, Groves S, Garcia J, Griffith B: Lung transplantation following 107 days of extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 37(4): 969-71, 2010.
- 55) B Meyns, L Vercaemst, E Vandezande, H Bollen, D Vlasselaers: Plasma leakage of oxygenators in ECMO depends on the type of oxygenator and on patient variables. *Int J Artif Organs.* 28(1): 30-34, 2005.
- 56) Kida Y, Ohshimo S, Kyo M, Tanabe Y, Suzuki K, Hosokawa K, Shima N: Rapid-onset plasma leakage of extracorporeal oxygenation membranes possibly due to hyperbilirubinaemia. *J. Artif. Organs.* 21(4), 475–478, 2018.
- 57) Puis L, Ampe L, Hertleer R: plasma leakage in a polymethylpentene oxygenator during extracorporeal life support. *Perfusion.* 24(1): 51-52, 2009.
- 58) Gill MC, O’Shaughnessy K, Dittmer J. A paediatric ECMO case of plasma leakage through a polymethylpentene oxygenator. *Perfusion.* 30(7): 600-603, 2015.
- 59) 百瀬直樹: デバイスの原理とその進化. *INTENSIVIST.* 5(2), 285-292, 2013.
- 60) 日本集中治療医学会: ECMO 中のプラズマリーク発生時の注意点と対応について, https://www.jsicm.org/news/upload/COVID-19-ECMOnet-info_200419.pdf. (Accessed April 2, 2020).
- 61) DS, Holt D: Insensible water loss from the Jostra Quadrox D oxygenator: an in vitro study. *Perfusion.* 22(6), 407–410, 2007.
- 62) 古垣達, 重田治, 平松祐司: 膜型人工肺稼働中の蒸泄による水喪失量の検討. *体外循環技術.* 45(4), 380-382, 2018.
- 63) 今石宣之, 中村 仁, 庄野 寿, 井野 一, 宝沢 光紀, 藤縄 勝彦: 界面活性剤溶液の表面流動特性. *化学工学論文集.* 8(2), 136-143. 1982.

- 64) Camacho T, Totapally BR, Hultquist K, Nelson G, Eawaz D, Sussmane JB, Wolfsdorf J: Insensible water loss during extracorporeal membrane oxygenation: an in vitro study. *ASAIO J.* 46(5), pp.620-624, 2000.
- 65) Cohen J: A power primer. *Psychological bulletin.* 112(1), 155-159, 1992.
- 66) Gionata F, Mara T, Antonio C, Gerardo C: The Maximal Pore Size of Hydrophobic Microporous Membranes Does Not Fully Characterize the Resistance to Plasma Breakthrough of Membrane Devices for Extracorporeal Blood Oxygenation. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 10(7), 1-9, 2020.
- 67) 巽英介: 人工肺の研究開発動向と新しい展開. *高分子.* 56(9), 749-753, 2007.

謝辞

本論文を結ぶにあたり、長きにわたりご指導、ご鞭撻を賜りました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻 海本浩一教授に謹んで感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、多くの貴重かつ有益なご助言を賜りました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻 細野剛良教授、吉田正樹教授、田中則子教授ならびに、大阪大学大学院 医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室 藤野裕士教授に深謝申し上げます。

本研究の遂行に際し、数々のご助言並びにご協力いただきました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻 橘克典准教授に深謝申し上げます。

また、本研究の遂行に対しまして多くの貴重なご助言およびご支援をいただきました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻の先生方ならびに海本研究室の皆様にご心より御礼申し上げます。

最後に、筆者の研究活動を理解し、支え励まし応援してくれた妻に心から感謝いたします。

研究業績

学術論文

1. 中村有希, 井口新一, 橘克典, 海本浩一 : 体外式膜型人工肺における人工肺ガス側入口圧力を用いた血漿リークの間接的評価—模擬水溶液を用いた検討—. 生体医工学 58(6) : 212-218, 2020.
2. Yuki Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, Aki Kamada, Shinichi Iguchi, Koichi Umimoto : Utility of Gas Inlet Pressure Monitoring in Extracorporeal Membrane Oxygenation. Int J Artif Organs. 2020. (2020年9月8日, 掲載決定)
3. 中村有希, 山本和彦, 井口新一, 鎌田亜紀, 橘克典 : 各種人工肺におけるガス側入口圧と酸素加能の関係性. 医工学治療 29(2) : 78-83, 2017.
4. 中村有希, 加藤貴充, 楠本繁崇, 増田行雄, 野口悟司 : 人工肺の結露と環境温度の関係性について. 体外循環技術 41(2) : 172-178, 2014.
5. 中村有希 : 大学病院における手術部設備と ME 機器管理の実践, 日本手術医学会誌 32(2) : 146-148, 2011.

国際学会発表

1. **Yuki Nakamura**, Takafumi Nakakita, Yusei Ichimichi, Kazuhiko Yamamoto, Aki Kamada, Shinichi Iguchi and Koichi Umimoto: Evaluation of plasma leakage in extracorporeal membrane oxygenators based on the gas inlet pressure. ASAIO 65th Annual Conference (San Francisco), 2019.

国内学会発表

1. **中村有希**, 井口新一, 橘克典, 海本浩一: 人工肺ガス側入口圧力を用いた血漿リークの間接的評価方法の検討. 生体医工学シンポジウム 2020. 青森, 2020.
2. **中村有希**, 市道優生, 山本和彦, 鎌田亜紀, 井口新一, 海本浩一: 人工肺ガス側入口圧力を用いた血漿リーク評価方法の検討. 生体医工学シンポジウム 2018. 名古屋, 2018.
3. 西村佳穂, 宇治満喜子, 内山昭則, 藤野裕士, **中村有希**: ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) 人工肺膜交換に影響する因子. 第 42 回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2015.
4. 吉田靖, 宇田大介, 宇留野達彦, **中村有希**, 中西一仁, 奥田朋也, 平野匠, 加藤貴充, 楠本繁崇, 高階雅紀, 戸田宏一, 澤芳樹: 補助循環のアンケート調査から見た臨床工学技士が関わる PCPS 管理の現状と展望. 第 25 回日本経皮的心肺補助 (PCPS) 研究会. 東京, 2015.
5. 宇田大介, 加藤貴充, **中村有希**, 義久靖宏, 宇留野達彦, 中西一仁, 奥田朋也, 繁崇, 増田 行雄, 野口 悟司, 高階 雅紀: 回路内血栓の発生状況と抗凝固に関する検討. 第 24 回日本経皮的心肺補助研究会. 京都, 2014.
6. 加藤貴充, 増田行雄, **中村有希**, 宇留野達彦, 義久靖宏, 中西一仁, 楠本繁崇, 野口悟司, 高階雅紀, 齊藤哲也, 吉岡大輔, 吉川泰司, 戸田宏一, 澤芳樹: 人工肺の現状と将来展望: ECMO 治療 10 年を振り返って. 第 51 回人工臓器学会. 横浜, 2013.

7. 加藤貴充, 増田行雄, 中村有希, 宇留野達彦, 義久靖宏, 中西一仁, 楠本繁崇, 野口悟司, 高階雅紀, 斉藤哲也, 吉岡大輔, 吉川泰司, 戸田宏一, 澤芳樹: 開胸心室補助を目的とした体外式遠心ポンプの使用経験とその問題点. 第 51 回人工臓器学会. 横浜, 2013.
8. 中村有希, 加藤貴充, 義久靖宏, 宇留野達彦, 楠本繁崇, 増田行雄, 野口悟司, 高階雅紀: 人工肺の至適結露防止対策の実験的検討. 第 23 回日本臨床工学会. 山形, 2013.
9. 中村有希, 加藤貴充, 義久靖宏, 宇留野達彦, 磯村健二, 増田行雄, 野口悟司, 高階雅紀: 電子式ガスブレンダの実験的検討. 第 32 回日本体外循環技術医学会近畿地方会大会. 京都, 2013.
10. 中村有希: 大学病院における手術部設備と ME 機器管理の実践, 第 32 回日本手術医学会総会. 横浜, 2010.