

気体分離膜の医用への展開 —人工肺—

Application of Membranes to Medicine — Artificial Lung —

筏 義 人*

Yoshito Ikada

1. はじめに

心臓疾患の開心術には補助手段が必要であるが、現在、その90%以上を人工心肺が占めている。これを初めて用いたのは、Gibbonといわれており、1953年のことであった¹⁾。人工心肺は、臓器に血液を送るポンプ（人工心）と、血液を動脈血化する酸素加装置（人工肺）から構成されている。そのうちの人工心は、現在、補助循環から完全植込み型人工心臓へと発展しており、一方、人工肺は不全肺の治療のための体外循環膜酸素加装置（ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenator）、さらには慢性呼吸不全患者のための完全植込み型人工肺へと発展していくと予想される。

人工心肺は手術中の3～4時間の間だけ使用される。数時間のみの使用という点では今日の人工腎臓に似ている。ただし、人工心肺は、たとえ数分間であっても停止することは許されない。今日の人工心臓は、植込み型といえども、液の送入という単純な機能しか果していないが、ECMOとか植込み型人工肺となると、O₂とCO₂のガス交換という、ポンプよりはるかに高度な機能を果さなければならない。

2. 人工心肺の現状

本論の人工肺に入る前に、人工心肺の概要を述べておく。その“人工心”部は、現在、ほとんどがロータリポンプであり、“人工肺”部の酸素加装置には気泡型、円板型（フィルム型）、膜型の三種が知られている。図-1にその概略を示す²⁾。気泡型はO₂ガスを気泡化して血液中に直接吹き込み、O₂供給とCO₂除去を行う。生じた大気泡は消泡シリコンでつぶし、小気泡は、血液を静置し、浮上させて除去する。微小気泡は約20μmの血液フィルターで除くことができる。フィ

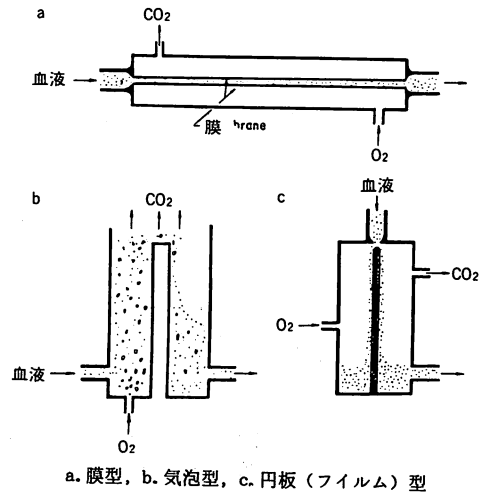


図-1 人工肺の三種のタイプ

ルターの孔径が小さすぎると、血小板などが減少する可能性がある。数μmのマイクロ気泡はレーザー光線によって検出できる³⁾。

円板型では、血液を回転円板上に薄いフィルム状に塗布したような状態でガス交換する。膜型では、文字通り、血液とO₂ガスとが高分子膜で分離されており、血液とガスとは直接的には接触していない。従って膜型は、前二者と異なり、閉鎖回路である。

現在、取扱いの煩雑な円板型はほとんど使用されておらず、価格と構造の面で有利な気泡型と膜型が主流である。最近では、血液成分を破壊したり変性させることが少なく長時間使用できる膜型、その中でも特に、血液との接触面積の大きな中空糸膜が主流を占めようとしている。気泡型と円板型は6時間以上は使用できない。参考までに、わが国における1982年度の酸素加装置の使用状況および製品を表1および表2に示す⁴⁾。膜の素材はシリコンが多く、現在、中空糸膜も多孔質ポリプロピレンのみでなく、非多孔質シリコンからも製造されている。

* 京都大学医用高分子研究センター材料合成研究部門教授
〒606 京都市左京区聖護院川原町53

表1 日本における酸素加装置の使用施設数(1982年)

気泡型		膜型		円板型	
タイプ	施設数	タイプ	施設数	タイプ	施設数
BOS	67	TMO	38	—	1
Shiley	39	Kolobow	36		
Harvey	34	Hollow Fiber (テルモ)	5		
女子医大型	17	Hollow Fiber (メラ)	2		
Temptrol	9				
循研型	7	(他)			
Polystan	2	Disc	1		
JMS	1				
メラ	1				
Optiflo	1				

表3 正常肺と人工肺の物理化学的性質の比較

性質	正常肺	人工肺
肺気量 (ℓ/min)	5	5
分圧差 (mmHg)	12	0-200
肺血液量 (ℓ)	1	1-4
血液循環時間 (秒)	0.1-0.3	3-30
血液境膜の厚さ (mm)	0.005-0.0010	0.1-0.3
細管の長さ (mm)	0.1	20-200
換気量 (ℓ/mm)	7	2-10
交換面積 (m ²)	50-100	2-10
静脈血-肺胞O ₂ 較差 (mmHg)	40-50	650
静脈血-肺胞CO ₂ 較差 (mmHg)	3-5	30-50

表2 膜型人工肺の性能

製品名	製造会社	販売会社	最大血流量 (ℓ/min)	酸素加能 ¹⁾ (ml/min)	血流充填量 (ml)	型式
コロボー肺	サイメド	インターノバ	6.0	300	500	4500-2A
キャピオックス II 16	テルモ	テルモ・ジャパン	2.0	90	200	中空系
" II 33	"	"	4.0	185	420	"
" II 54	"	"	6.5	300	700	"
" 16	"	"	1.0	58	—	—
" 23	"	"	2.0	118	—	—
" 54	"	"	4.0	230	—	—
HOM-16	日機装	日機装	2.8	128	450	積層膜型
TMO (大人用)	Travenol	トラベノール	6.0	238	400*	"
TMO (小児用)	Travenol	"	3.0	119	200*	"

注1) 酸素加能は次の条件で求めた。

SVO₂ = 65%, 血流量 (成人用 4 ℓ/min, 小児用 2 ℓ/min, 幼児用 1 ℓ/min)

3. 肺の生理

人工肺を研究するには、まず正常肺の機能を理解しておく必要がある。表3は正常肺と代表的な人工肺の物理化学的特性を比較したものである²⁾。そこにみられるように、肺の総面積は約70m²以上、すなわち、身体の表面積の100倍以上であるが、人工肺は3~6m²程度である。人工膜は、生体膜よりはるかに気体透過性に劣るので、これは、一見、奇妙である。しかし、実際には肺が21%のO₂しか含まない空気を相手にするのに対し、人工肺では100%のO₂を用いることができる。また、肺はもてる能力の1/5程度しか利用していない。

肺のガス交換は肺胞において行われる。肺胞の直径は約0.5~0.6mmであり、図-2に示すように、それらを直径約8μmの毛細血管が取り囲んでいる。血液と肺胞気の間には、図-3のように、毛細血管内膜、基底

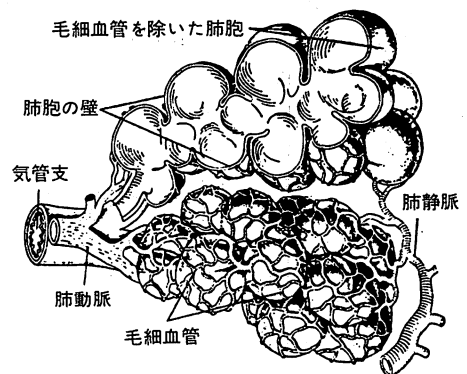


図-2 肺胞とそれを取りまく毛細血管

膜、肺胞呼吸上皮細胞膜および肺胞内面内張り被膜が介在しているが、それらの膜全体の厚さは0.2~0.6μm程度である。ここを通過してO₂とCO₂とがその分圧に応じて拡散していく。なお、肺胞内面の内張りは湿っており、O₂は一度そこに溶解してから血液側へ向う。

表4 肺のガス分圧

	分 圧 (mmHg)					容 積 %	
	吸 気	呼 気	肺胞気	動脈血	静脈血	動 脈 血	静 脈 血
O ₂	158.0	116	100	95	40	19.5(0.29)	15.1(0.12)
CO ₂	0.3	32	40	40	46	47 (3)	52 (3)
N ₂	596.0	565	573	573	573	(1)	(1)
水蒸気	5.7	47	47	47	47	カッコ内は遊離のガス	
計	760	760	760	755	706		

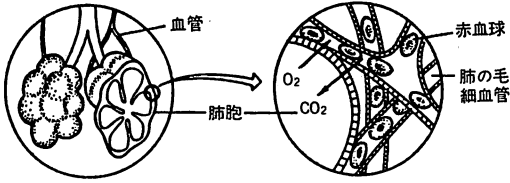


図-3 肺胞と毛細血管の拡大モデル図

一般に、液体中に溶解している気体量は、それと接している気相中のその気体の分圧に比例する。血液中の気体量は、気相中の分圧をもって云い表わす。肺胞気、動脈血、静脈血などの各気体の分圧を表4に示す。気相と血液との分圧差が1 mmHgのときの1分間あたりの気体拡散量を肺の拡散係数というが、O₂の拡散係数は安静時が20mlであり、CO₂の拡散係数はO₂の25倍である。表4からわかるように、肺胞気と血液との間には60mmHgの分圧差があるので、肺は約1.2l/minの吸収能力をもっている。しかし、実際のO₂摂取量は250ml/min程度にしかすぎない。

摂取されたO₂のすべてが血漿中に溶解するのではない。むしろ、溶解する量は、きわめて低く、O₂分圧が100mmHgの場合で、約0.3ml/dlである。この0.3mlはO₂気体の標準状態(STP)における体積であり、dlは血漿1dlという意味である。これを容積%で表わし、0.3%という。表4の右欄の容積%はそういう意味である。ところで、血漿に溶けるO₂がきわめてわずかならば、その他のO₂は何処へいくのであろうか。それは周知の通り、血漿から速やかに赤血球内に入って次のようにヘモグロビン(Hb)と結合する。



血液中のHb量は約15g/dlであり、Hb/gは1.34mlのO₂を結合するので、血液は約20ml/dlのO₂を結合できる。結局、血液中のO₂の1.5%が遊離型で、他の約99%がHbO₂型で存在していることになる。ちなみに、COはO₂より約3,000倍も強くHbと結合する。O₂とHbとの結合および解離は、CO₂の分圧によって影響をうける(Bohr効果)。

表5 血液中のCO₂

種 類	分 量
溶解CO ₂	約5%
カルバミノCO ₂	約10%
H ₂ CO ₃	少ない
HCO ₃ ⁻	約85%

CO₂の血液中の存在様式は、表5に示す通りである。静脈血は55ml/dlのCO₂を運搬するが、血漿中に溶解しているのは3ml/dlにすぎない。すなわち、表5にみられるように、全体の約5%しか遊離の状態にない。カルバミノCO₂というのは、Hbタンパク質のNH₂と次のように結合したCO₂である。

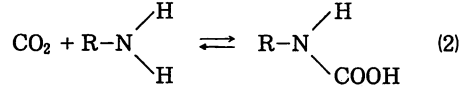
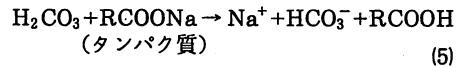
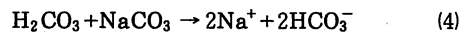
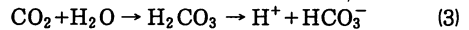


表5にみられるように、CO₂の約85%は血漿中で重炭酸塩として存在している。式(3)のように、CO₂はそのまま溶けて炭酸となるが、血漿中では主に反応(4)、(5)によって血液が酸性となるのを防いでいる。



反応(3)は赤血球内の炭酸脱水素酵素によって触媒される。赤血球内では血漿中と異なり、Na⁺の代りにK⁺、炭酸塩の代りにリン酸塩が多く、タンパク質としてはHbが主である。肺では静脈血からCO₂が放出されるので、上記の反応は、左向きに進む。一般に酸はこの逆向き反応を加速する。赤血球中ではHbO₂がその酸としての役割を演じている。

4. 不全肺のための人工肺

人工臓器の目的は、機能不全の臓器の代行である。現在研究中の人工肺の主目的は急性呼吸不全患者のための人工肺である。これを最初に用いたのは、Hillら

であり、1966年のことであった⁵⁾。その人工肺は膜型であり、これがすでに述べたECMOのはしりである。その後、数多くのECMOの臨床応用が試みられたが、期待に反して救命率は低かった。1970年の後半には、NIHから、90人の患者を二等分して調査したところECMOには治療効果がないという報告が発表され、ECMOの臨床的意義まで問題にされるようになった。しかし、1980年代に入ると、体外循環CO₂除去(Extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂-R)を、通常の人工呼吸器によるゆるやかな酸素加とともに行えば、臨床成績の上がるのがKolobowらによって報告された⁶⁾。また、呼吸不全の新生児も生後二日以内にECMOを使えば、救命率も高くなるという結果も発表された⁷⁾。これらの結果により、またECMOにも光がさし始めたが、新しい人工肺においても材料的に最も重要なのは、ガス交換率と血液親和性である。

4.1 ガス交換

膜型人工肺においては、図-4に示したように、ガス透過が進行する。すなわち、高分子膜の実質部および高分子膜と接触血液との界面に生成した境界層つまり境膜(laminar boundary layer)という二つの抵抗部分をO₂とCO₂とが通過することによってガス交換が行われる。いま、高分子膜および境膜の気体Iの物質移動係数を、それぞれk_{p,i}、k_{b,i}とすると、気相Gから血液相Bへの単位面積あたりの気体Iの移動量N_{i,B←G}は次式で与えられる。

$$N_{i,B←G} = k_{p,i}(P_{G,i} - P_{L,i}) = k_{b,i}(P_{L,i} - P_{B,i}) = K_i(P_{G,i} - P_{B,i}) \quad (6)$$

ただし、K_iは気体Iの総括物質移動係数であり、P_{G,i}は、図-4に示したように、気相中および気相と高分子膜との界面における気体Iの分圧である。P_{L,i}、P_{B,i}も同様である。式(6)から物質移動係数に関して次式が

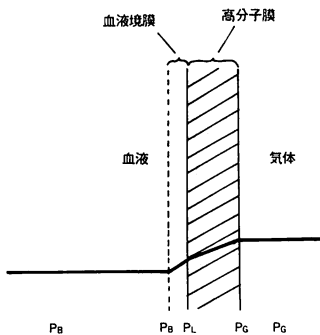


図-4 血液と高分子膜との界面に生成した血液境膜および各点における気体分圧

得られる。

$$\frac{1}{K_i} = \frac{1}{k_{p,i}} + \frac{1}{k_{b,i}} \quad (7)$$

1/Kは総括抵抗であり、それは膜の抵抗(1/k_p)と血液境膜の抵抗(1/k_b)との和となることがわかる。

まず、始めにk_p、すなわち、高分子膜中のみのガス透過について述べる。

いまさういまでもなく、すでにきわめて多数の高分子膜が知られている。しかし、溶出物を含まず、最小限の強度をもち、滅菌可能という医療用膜となると、その膜の種類は限られてくる。医用高分子膜として使用可能と思われる代表的な膜のO₂およびCO₂の透過速度をまとめると、表6のようになる⁸⁾。表にみられるように、ポリジメチルシロキサン、すなわちシリコンの透過性はO₂に対してもCO₂に対しても圧倒的に他より優れている。化学的に不活性で、撓水性、潤滑性という点ではシリコンによく似ているポリ4フッ化エチレンも気体透過性ではシリコンと比較できない。しかし、実際の透過量は、膜厚にほぼ反比例するので、強度が高くて厚みを薄くすることができれば、話は別である。表7は厚みの異なるテフロンとシリコンの気体透過量を示したものである²⁾。テフロンはシリコンよりはるかに強度が高いので、実質的には数倍程度しか気体透過能は異ならない。表6に示した高分子膜のうち、シリコンに続く三種の高分子膜は人工肺を目的として開発されたものである。例えば、その中

表6 種々の非多孔質高分子膜のO₂およびCO₂透過速度

高 分 子	P _{O2} ^{a)}	P _{CO2} ^{a)}
ポリジメチルシロキサン	500	2700
シリコンゴム/ ポリカーボネート共重合体 ^{b)}	160	970
ポリ(α-ヘキサデセン スルホン) ^{c)}	60	250
エチルセルロース パーフロプロチレート	50	250
ポリ(4-メチルペンテン-1) ^{d)}	30	90
ポリ(テトラフルオロエチレン) ^{e)}	5	13
ポリプロピレン(密度0.91)	2	9
ポリエチレン(密度0.96)	0.4	1.8
酢酸セルロース(無可塑)	0.08	0.016
ポリ塩化ビニル(無可塑)	0.045	0.016
ポリエチレンテレフタレート(配向) ^{f)}	0.035	0.017

a) 単位: $\frac{\text{cm}^3(\text{STP}) \cdot \text{cm}}{\text{cm}^2 \cdot \text{sec} \cdot \text{cmHg}} \times 10^{10}$ d) TPX 三井
 e) Teflon DuPont
 b) MEM213 General Electric f) Mylar DuPont
 c) Biobland-16 Shenandoah Research Inc.

を通して気体を透過させると、表9のような結果がえられる⁹⁾。表にみられるように、少なくともO₂の透過量は、膜の多孔度にはほとんど無関係である。すなわち、O₂に関しては、 $k_b \ll k_p$ ということがわかる。しかし、CO₂の透過は多孔質膜のほうが明らかに高い。上述したように、CO₂の大部分は重炭酸イオンとなって血漿中に存在しているが、その血漿の一部が孔からもれ出ることと関係があるのかもしれない。いずれにしろ、気体透過に対する抵抗は高分子膜によるより血液境膜によるほうが大きい。表3にも見られるように肺と人工膜では境膜に30倍もの差異がある。

4.2 血液親和性

人工肺における優れた血液親和性とは、溶血、血小板減少、白血球減少、血栓生成、補体活性などを引き起こさないという意味である。気泡型人工肺の場合は、気泡と血液との界面に存在する大きな界面自由エネルギーのために血漿タンパク質の変性とか血液細胞の損傷が起こりやすい。それに対して膜型の場合は、血液成分の損傷は比較的少ない。しかし、血栓生成とか、補体活性は今日の通常の高分子材料では防ぎようがないので、膜型においても抗血液凝固剤とか抗血小板剤が併用されている。しかし、補体の活性化はこのような薬剤でも防止できない。補体が活性化されてC_{3a}とかC_{5a}が増加すると、感染に対する防御力とか肺機能が低下する。少なくとも人工肺を数日間以上にわたって連続運転しようという場合には、抗血液凝固剤の投与はできる限り避けるべきである。抗血栓性で補体も活性化させない膜材料の開発が強く望まれているのはそのためである。しかし、人工心臓とは比較できないほど血流速度が低く、中空系というような狭いところを血液が人工腎臓よりはるかに長時間にわたって流れる人工肺では、血液親和性はきわめて解決の困難な問題である。

4.3 人工肺のテスト使用例

呼吸機能不全におちいると、低酸素症あるいは高炭酸ガス症が現われる。低酸素症には酸素吸入という従来法があるが、高炭酸ガス症には効果的な治療法がまだ知られていない。そのためにもECMOの一日も早い完成が待たれている。

上述したように、血液中のCO₂の85%はHCO₃⁻の状態が存在する。血液のpHは、このHCO₃⁻の濃度で定まり、呼吸中枢を最も有効的に刺激する物質もHCO₃⁻である。HCO₃⁻濃度が高まってpHの低下をきたした状態がアシドーシスである。このように、血液中の〔HCO₃⁻〕の調節は生体にとってきわめて重要である。ところが、HCO₃⁻はイオンとして血漿中に溶解しているので、高炭酸ガス血症患者からのCO₂の除去は、ガス分離ほど容易ではない。そこにECMOの一つの困難さがある。

HCO₃⁻イオンの比較的容易な除去法は、血液透析膜の利用である。透析は、血液—膜—気相という構成ではなく、血液—膜—水相である。従ってイオンの出入りは容易である。表10は、実際に血液透析膜を用いて松延らが慢性呼吸不全患者からCO₂を除去した臨床結果である¹⁰⁾。その除去は、遊離CO₂とHCO₃⁻イオンの両者で行われているが、それらの除去量の割合は、表10にみられるように、ほぼ1:20である。この割合は正常の血液中の割合と同じであり、pHを変化させていない。この割合がずれると、アシドーシスとかアルカローシスとなる。

人工肺のガス交換効率を高める有力な方法は、境膜抵抗を下げることである。そのために、Drinkerらはガス交換部全体を振とうする試みを行った。しかし、振とうによるガス交換の効率向上は、ガス交換部を流れる血液に拍動を与えて乱流を起こさせる方法よりは高くならないといわれている⁷⁾。層流を渦流にかえて

表10 血液透析によるCO₂除去のex vivo結果

透析器	A (n=25)	B (n=12)	C (n=13)	D (n=20)
高分子膜	セルロース 平膜 11μm, 1.2m ²	セルロース 平膜 15μm, 1.6m ²	セルロース 中空系 17μm, 1.6m ²	セルロース 中空系 30μm, 2.5m ²
Q血液 (ml/min)	172	172	172	172
Q透析 (ml/min)	500	500	500	500
全CO ₂ (mM/min)	2.34	2.30	2.17	2.53
CO ₂ (mM/min)	0.11	0.12	0.13	0.13
HCO ₃ ⁻ (mM/min)	2.23	2.18	2.04	2.40
$\frac{HCO_3^-}{CO_2}$	20.3	18.2	15.7	19.8

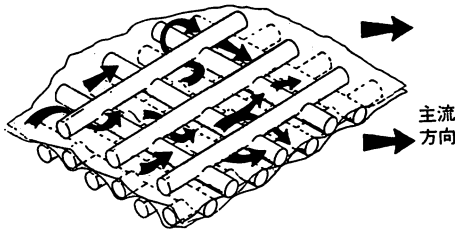
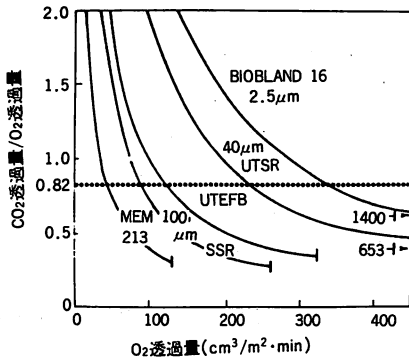


図-5 Servasらの膜型人工肺における血液の流れ



MEM213, ポリシロキサン-ポリカーボネート;
SSR, 標準シリコンゴム;
UTEFB, 超薄エチルセロース パーフロプロブレート;
UTSR, 超薄シリコンゴム;
BIOBLAND 16, ポリ(α-ヘキサデセン スルホン)

図-6 O₂透過量に対するCO₂透過量/O₂透過量のプロット

境膜抵抗を低下させる他の方法は、血液の流れを複雑化することである。例えば、メッシュを挿入するなどである。Servasらは、図-5に示すような入りこんだ構造体を組立て、血流が互にクロスして混合するという工夫を行った¹¹⁾。かれらの用いた膜は、開孔率30%、孔径0.1~0.2 μmのCelgard (多孔質PP膜)であり、表面積が2.3m²で6 l/min以上の流速をえている。このような多孔質膜では、しばしば、微小気泡の混入、血漿のもれ、水分の発散、孔の中への水の凝縮による透過率の低下などが指摘されているが、かれらの場合、10~12時間の運転では透過率低下は認められなかったそうである。

しかし、モジュールの改良によってO₂の透過性が高くなっても、次にCO₂の透過不足という問題が生ずる。というのは、いかにO₂の透過が高くなってもCO₂の透過がつかないかなくては、危険状態におちいるのである。そのCO₂透過量/O₂透過量の比は0.82以上でなければならないといわれている。図-6には種々の膜についてO₂透過量に対してCO₂透過量/O₂透過量をプロットしたが⁸⁾、点線と実線との交点より右のO₂透過量を

もつ膜は、いかにO₂の透過性がよくても使用できない。

5. おわりに

膜型人工肺は、長期間の臨床応用にはまだ多くの問題をかかえているが、上述のように、最近のモジュールとか膜の改良、さらには使用時期とか方法などの工夫により、少しは見通しも明るくなってきた。しかし、それでも現在の人工肺のレベルは、今から30年前の人工腎臓程度といわれている¹²⁾。

米国では、体外循環酸素加装置を必要とする開心術が一日に500例行われている。これからは気泡型よりも膜型人工肺がますます優勢となるのは確かである。米国における膜型人工肺の年間売上げ高は、1コあたり200ドルとすると、2千万ドルであり、人工腎臓の2億2千5百万ドル/年の1/10以下である。しかし、今後さらに改良がすすんで不全肺の代行という本来の人工肺としての用途が開けると、その必要性には大きな変化が生まれるはずである。

参考文献

- 1) J.H.Gibbon, B.J.Miler, C.Feinberg, Med. Clin. North. Am., **37**, 1603 (1953).
- 2) J.B.Park, Biomaterials Science and Engineering, Plenum Press, New York, 1984.
- 3) S.Murata, T.Iwa, K.Matsuura, T.Mekata, Artif. Organs, **7(A)**, 21 (1983).
- 4) 太田和夫, 阿岸鉄三編, 人工臓器, 南江堂, 1983年.
- 5) J.D.Hill, M.R.deLeval, R.J.Fallat, M.L.Bramson, R.C.Eberhart, H.D.Schulte, J.J.Osborn, R.Barber, F.Gerbroad, J.Thorac. Cardiovasc. Surg. **64**, 551 (1972).
- 6) T.Kolobow, L.Gattionic, T.Tomlinson, J.E.Pierce, J.Thorac. Cardiovasc. Surg., **75**, 261 (1978).
- 7) R.H.Bartlett, A.B.Gazzaniga, R.H.Huxtable, R.Rucher, N.Wetmore, N.Haiduc, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **25**, 473 (1979).
- 8) D.N.Gray, Polymeric Materials and Artificial Organs, C.G.Gebelein ed., ACS Symp. Series, **256**, 151 (1984).
- 9) W.M.Zapol, J.Ketteringham, Polymers in Medicine and Surgery, R.L.Kronenthal, Z.Oser, E.Martin, eds, Plenum Press, New York, 1974, p.287
- 10) S.Matsunobe, T.Teramatsu, S.Tonomura, F.Yoshida, S.Nakatani, Y.Ikai, Artif. Organs, **7(A)**, 19 (1983).
- 11) F.M.Servas, L.J.Dietrich, K.Jones, D.Whittaker, R.Curtis, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **29**, 231 (1983).
- 12) P.M.Galletti, Artificial Lungs for Acute Respiratory Failure, W.M.Zapol, J.Qvist eds., Academic Press, 1976.