氏　名	高橋　晃（たかはし　あきら）
学位(専攻分野)	博　士　（工　学）
学位記番号	乙　第　23　号
学位授与の日付	平成 6 年 7 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	中空糸型人工肺および新規な人工肺用膜素材の開発
審査委員	(主査) 教授 木村良晴
	教授 北尾敏男　教授 切刀　滋

論文内容の要旨

本論文は、心臓手術や肺治療に使用される新しい中空糸型人工肺、および人工肺用中空糸の開発に関するものである。人工肺としては、従来、血液中に直接酸素ガスを吹送する気泡型人工肺が臨床的に用いられてきたが、血液損傷が少なく長時間の血液循環が可能である膜型人工肺の開発が望まれてきた。特に、中空糸型人工肺はその操作性の容易さから最も注目されていた。著者は、ポリプロピレン（PP）製の多孔質中空糸膜を用い、世界初の中空糸型人工肺の開発を行うと共により効率的な中空糸膜の開発に成功した。本論文は、その開発研究ならびに臨床的な適用性についてまとめたものであり、4章より構成されている。

第一章　中空糸型人工肺の開発と臨床評価

まず、多孔性のPP中空糸を用いて、中空糸型人工肺の基本設計を試みた。ここで用いたPP中空糸は、結晶ラメラを繊維軸と垂直に並ぶように溶融製膜した後、冷延伸により結晶間に亀裂を生じさせて微細孔を形成させたものである。中空糸内を流れる血液のガス交換性や圧力損失と中空糸の内径、長さの関係から、ガス流路の構造と膜面積の最適化を行なった。そして、新しい中空糸型人工肺の設計を行ない、In vitroでの性能の評価、溶血試験などの安全性試験を実施した。その後、臨床評価を行い、従来の人工肺と比較してコンパクトで操作性に優れ、また血液損傷が少ないという評価を得た。これらの評価に基づいて、膜面積の異なる3種の中空糸型人工肺（キャピオックス-Ⅱ）を開発した。

第二章　相分離法を用いた人工肺用中空糸膜の開発

上述の人工肺に用いられたPP中空糸は、冷延伸して結晶間に亀裂を生じさせて細孔化させるため、ピンホールが発生し易く、中空糸からの血液・血漿漏出を防ぎにくいことが明らかとなった。そのため、より均一な構造のPP多孔質膜の開発を検討した。著者は、PPと流動パフィン（LP）を溶融法で混合して冷却すると相分離が生じることに着目し、両者の混合物を中空糸状に溶融製膜して冷却固化した後、LPをフレオンで抽出除去し熱固定することにより、ピンホールの無い均一なPP多孔質膜が得られることを見い出した。そして、得られた膜がPPの球晶からなり、これらの間隙に空孔が三次元網目状に連通した構造をとること、空孔の径がLPの添加量、PPの溶融粘度、結晶核剤の有無、冷却固化液の種類と温度等に依存することを明らかにした。これらの検討結果に基づいて、冷却固化液としてLPと相溶性のないポリエチレングリコールを用いることにより、空孔率、ガス透過性が高く、かつ滑らかな外表面を有する人工肺として望ましい中空糸膜を得ることに成功した。さらに、血液の体外循環試験を行い、得られた中空糸が人工肺用膜として優れた機能を有していることを確認した。

第三章　落差灌流中空糸型人工肺の開発

従来の膜型人工肺では、血流の圧力損失が大きいため、ポンプの下流に人工肺を設置しなければならず、

特殊な血液灌流モードへの適応が困難であった。そこで、前章で得た中空糸を用い、人工肺モジュールの構造（中空糸の長さ、本数、充填率、ハウジング形状）に工夫を加えることにより、気泡型人工肺と同じ落差灌流が可能な中空糸型人工肺を初めて開発した。特に、圧力損失—加酸素能—プライミング量の三者の関係を適正範囲に設定するために、中空糸の外側に血液を流す構造とし、有効膜面積 3.0 m^2、プライミング量 350 ml を有する人工肺の設計を行った。そして、その in vitro 評価により、良好なガス交換能、熱交換効率を有すること、圧力損失が十分低いこと、血液損傷も極めて小さいことを確認した。また、臨床評価においてもガス交換性能は十分であり、拍動流体外循環や分離体外循環、血液冠灌流等幅広い灌流モードに適用可能であり、また操作性にも優れるなど良好な結果が得られた。

第四章　抗血栓性を有する人工肺システムの開発

人工肺の用途には心臓手術以外に呼吸不全に対する肺補助がある。これは急性呼吸不全の患者に対し、数日～２週間にわたって血液体外循環を行って不全肺のガス交換機能を補助することであり、Extra Corporeal Membrane Oxygenation（ECMO）と呼ばれている。ECMO 施行時における最大の問題点は、抗凝固剤であるヘパリンの連続投与による出血であるが、これを軽減するために、PP 中空糸にヘパリンを固定化し、人工肺システムに抗血栓性を付与することを検討した。まず、中空糸表面をオゾンで酸化し、ポリエチレンイミンを反応させた後、あらかじめ一部の脱硫酸化を施してアミノ基を増加させたヘパリンで処理しイオン結合させた。さらにグルタルアルデヒドで架橋を行った後、還元し固定化を完結させた。そして、動物実験を行い、ヘパリンの無投与条件下で、24時間の安定した循環が可能なことを確認した。しかしながら循環後、人工肺の外周部、特に血液が滞留しやすいところに血栓が形成されていた。今後、臨床的に使用するには、血液の滞留防止など、より長期の抗血栓性の実現と安全性の評価が必要であることが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、中空糸型人工肺、および人工肺用の中空糸の開発に関するものである。著者は、ポリプロピレン（PP）製の多孔質中空糸膜を用い、世界初の中空糸型人工肺の開発に成功するとともに、その基盤技術となる中空糸膜の新しい製造法を考案し、血液・血漿漏出の原因となるピンホールがなく、かつ高いガス透過性を示す中空糸膜を得ることに成功した。さらに、この中空糸のモジュールの構造と血液の灌流法に工夫を加えることにより、気泡型人工肺と同じ落差灌流方式を持つ中空糸型人工肺を初めて開発することにも成功した。この中空糸型人工肺は、現在、世界の人工肺市場の20%を占めるに至っている。また、PP にヘパリンを固定化する新しい方法を開発し、中空糸に抗血栓性を付与することにより、ヘパリンの投与を要しない人工肺システムの開発の可能性を示した。このように、本論文に示された技術は我国の独自技術として世界に誇れるものの一つであり、工学、医学をはじめとする各分野から高く評価されている。

本論文の基礎となった内容は、高分子論文集（２報）、生体材料（１報、以上筆頭著者）、人工臓器（３報）の国内誌の他、Transaction of American Society of Artificial Internal Organs（１報）にも掲載されている。

以上の検討結果より、本論文の内容には十分な新規性と独創性、ならびに高い学術的価値があり、学位論文として値するものと認める。