

氏名	なかむら ゆうき 中村 有希
本籍	大阪府
学位の種類	博士（工学）
学位の番号	甲第 61 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 11 日
学位授与の要件	本学学位規則第 1 4 条
学位論文題目	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
論文審査委員	主査 教授 海本 浩一 副査 教授 田中 則子 副査 教授 細野 剛良 副査 教授 吉田 正樹 副査 教授 藤野 裕士（大阪大学大学院所属）

論文内容の要旨

心原性ショックなどの重症心不全や急性呼吸窮迫症候群（ARDS：Acute Respiratory Distress Syndrome）などの重症呼吸不全に対し体外式膜型人工肺（ECMO：Extracorporeal membrane oxygenation）治療が実施されるが、その治療中管理のなかで、人工肺のモニタリングに関しては医療従事者による間歇的な採血と目視が主となり、連続的かつ客観的評価がなされていないのが現状である。そこで、本論文は、人工肺ガス側入口圧を用いた連続的かつ患者血液と非接触なモニタリング方法を考案することにより、ECMO 治療の安全性の向上と ECMO 治療を管理する医療スタッフの負担軽減を目指した内容である。

第 1 章は序論として、心臓と肺の機能、心不全と呼吸不全、ECMO 治療の現状と問題点について概説し、本研究の題目である「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」の研究意義と必要性について述べた。

第 2 章では、心不全と呼吸不全の病態、ECMO 治療の原理と歴史から現状、導入基準および ECMO 治療システムに用いる各種構成部品について説明した。また、今日の ECMO 治療で問題となっている機械的合併症は人工肺の不良が主であるため、ECMO 治療の安全性の向上においては人工肺モニタリングを確立することが重要であることを述べた。

第 3 章では、本研究の主となる人工肺ガス側入口圧の測定原理、測定方法と使用した圧力測定器（PCD-300 と PGM-05KG）の仕組みについて説明し、また、人工肺ガス側入口圧に関する従来研究と課題について述べた。

第 4 章では、人工肺のガス交換能を評価するために使用した溶存酸素計（LAQUAD-55）の測定原理と実験に使用した人工肺の仕様を説明した。また、人工肺ガス側入口圧とガ

ス交換能の関係性を検証する実験では、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人工肺のガス交換能をモニタリングする方法を考案した。さらに、人工肺のガス交換能の低下を予防するガスフラッシュの指標になることを示した。

第5章では、本章で使用した赤外線サーモグラフィの測定原理について説明し、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系は結露により閉塞されないことを明らかにした。また、この結果を基にして考案した結露予防策では人工肺ガス側入口圧の上昇が見られなかったことから、結露による中空系の閉塞を抑制することができ、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可能であることを示した。

第6章では、人工肺の長期間使用の問題点である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た。血漿リークの間接的評価を検討した実験では、血漿リークを模擬するためにドデシル硫酸ナトリウム(SDS : Sodium Dodecyl Sulfate)水溶液を用いて、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力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客観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も増大したことから、人工肺が劣化するにつれて患者血液から人工肺ガス流路側へ移動する水分量も多くなることを示唆した。近年、新型コロナウイルス(COVID-19: Coronavirus disease 2019)に罹患した患者にECMO治療が施行されているが、同様に人工肺からの血漿リークによるガス出口側からのエアロゾルによる拡散の危険性も指摘されており、人工肺の血漿リークモニタリングの重要性についても言及した。

第7章は結論を述べた。

論文審査結果の要旨

本論文は、ECMO治療において客観的かつ連続的な人工肺モニタリングを実現するために、人工肺のガス側入口圧に着目し、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ている。さらに、本法を用いてECMO治療中の人工肺ガス交換能低下の原因となる結露に対しても予防が可能となり、本論文は医工学領域における先端的な研究論文と言える。

本論文の成果は、以下の2点に要約される。

1. 人工肺のガス交換能低下の原因の一つに結露がある。人工肺の中空糸内に結露が溜まるとガス交換が阻害されるため、一時的に高流量のガスを流すことで中空糸内の結露を飛ばすガスフラッシュによりガス交換能を回復させる。臨床現場ではこのガスフラッシュのタイミングは、医療従事者による間歇的な採血にてガス交換能の低下が疑われた際に行われている。今回、3種類の人工肺で人工肺ガス側入口圧を測定し、いずれも人工肺ガス側入口圧の上昇と結露の量に相関することを見出し、この人工肺ガス側入口圧の連続モニタリングによりECMO治療中の機械的合併症である人工肺不全を未然に防ぐことが可能となることを示した。

2. 人工肺の長期間使用の問題点に血漿リークがある。血漿リークが起こるとガス交換能不全となり、即時に人工肺の交換が余儀なくされる。現在、血漿リークの有無の識別は、人工肺ガス側出口から排出される水分の色や粘度など、評価者の経験や感覚により異なる。申請者は血漿リークを模擬したSDS溶液の水系実験で、人工肺ガス側入口圧の経時変化はSDS溶液の濃度に影響を受けることを見出し、人工肺ガス側入口圧の連続的推移から血漿リークを定量的に評価する方法を確立したことで、評価者の感覚に左右されずに人工肺交換の判断を可能とする。近年、ECMO治療中のCOVID-19の罹患患者において、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も懸念されている。このようにECMO治療の人工肺血漿リーク発生の有無の客観的評価への期待は大きい。

以上述べたように、本論文は人工肺ガス側入口圧を用いて患者に非接触かつ連続的に人工肺ガス交換能モニタリングを確立した医工学分野の先端研究として位置づけられる。なかでも、人工肺ガス側入口圧の有用性を示した論文は、国際学会である欧州人工臓器学会 (Int. J. Artif. Organs) に採択されたことから新規性に富む研究成果であると言える。また、本研究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は、COVID-19禍により増加しているECMO治療の安全性の向上に加え、管理する医療スタッフの負担軽減に大きく寄与するものであり、社会的貢献度は大変大きい。

よって、学術的、社会的にも優れた成果を挙げた本論文は、博士(工学)の学位論文として十分に価値あるものと認める。