

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | せがわ まさや<br><b>瀬川 雅也</b>  |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 ( 工 学 )  |
| 学 位 記 番 号   | 博 甲 第 6 6 2 号  |
| 学位授与の日付     | 平成 25 年 3 月 25 日   |
| 学位授与の要件     | 学位規則第 4 条第 1 項該当   |
| 研 究 科 ・ 専 攻 | 工芸科学研究科 生命物質科学専攻   |
| 学 位 論 文 題 目 | <b>ストレス印加による人工心肺装置用ポンプチューブの構造変化と表面析出物のキャラクタリゼーション</b>                    |
| 審 査 委 員     | (主査)教授 伊藤 孝<br>教授 木村良晴<br>教授 山根秀樹<br>滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科医療安全管理学専攻教授 林 壽郎 |

## 論文内容の要旨

体外循環療法の 1 つである人工心肺療法は、安全な心臓手術を行う上で欠かせない手段である。この体外循環療法の駆動装置として用いられるのが、血液ポンプである。血液ポンプの一種であるローラーポンプ方式は、2 つの回転式ローラーが血液回路のポンプチューブ部分をしごくことにより、血液回路内の血液に一定方向の流れを与えている。血液回路のポンプチューブ部には、ポリ塩化ビニル (PVC) が最も多く使用されている。このポンプチューブを回転ローラーに組み込む際、ローラーがチューブを圧迫閉鎖する程度を適度に調整する必要がある。圧迫閉鎖が不適切な場合には、ローラーの圧迫による溶血や逆流によるキャビテーションによって溶血や空気塞栓を引き起こす可能性があると言われており、圧閉度調節法は日本工業規格 (JIS T1603) において規定されている。ポンプチューブのトラブルは、患者の生命に影響を及ぼす危険性が高く、これらの問題が発生する原因としてポンプチューブ材料の劣化による破損や溶血および、ポンプチューブ内からの粒子の放出などが要因の一部だと報告されている。そこで本研究では血液ポンプの回転ローラーによるストレスが PVC 製ポンプチューブの破損や溶血の原因を検証するために、ローラーポンプによるストレス印加させた PVC 製ポンプチューブ表面の形態変化を観察した。また、PVC 製ポンプチューブ表面に観察された結晶状構造物の構造解析と元素分析を行い、この結晶状構造物が、ポンプチューブにどのような影響を及ぼしポンプチューブからどのように流失するのかを検討した。

ローラーポンプによりストレス印加させた PVC 製ポンプチューブ表面の形態変化を観察するため、臨床で用いられている体外循環装置と同様のシステムを作製した。このシステムを用いて、密閉回路にした血液回路に純水を 1 時間と 3 時間循環させた。十分に乾燥させた後、ポンプチューブ部分を切り出し、光学顕微鏡と原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて表面観察した。未使用 (ストレス未印加) の PVC 製ポンプチューブ表面には多数の結晶状構造物 (数  $\mu\text{m}$ ) が観察されたが、ローラーポンプによりストレス印加したポンプチューブ表面は結晶状構造物の数が減少し、部分的にえぐられたような溝が観察された。つまり、回転式ローラーがポンプチューブ部をしごく際に、ポンプチューブ内の内面同士が接触し、内表面がスム

ージングされることで、結晶状構造物が剥離したと考えられる。規格通りにオクルージョンを行っても、ポンプチューブ部の内面は湾曲することで内面同士が接触し、接触部の両端に隙間が出来たことで適正圧密閉度と判断した可能性が考えられた。また、ポンプチューブ内面同士のスムーズ化によって剥離された結晶状構造物のサイズは数  $\mu\text{m}$  であることから、臨床で使用された場合には、血球成分を通過させるフィルタでは除去されず、患者の体内に流入している可能性があると考えられる。そこで、PVC 製ポンプチューブ内表面に観察された結晶状構造物を透過型電子顕微鏡 (TEM) とエネルギー分散 X 線分光法 (EDS) および、電子エネルギー損失分光法 (EELS) を用いて物質特定を行い、ストレス印加された PVC 製ポンプチューブ表面の形態変化にどのような影響を及ぼしているかを検討した。TEM による電子線回折像では、単結晶に由来すると考えられる周期的な二次元回折パターンが観察され、EDS を用いた元素分析では、アルミニウム (Al)、シリコン (Si)、酸素 (O) のピークが見られた。EELS によるサンプルのマッピング像からは、PVC には含まれない Si、Al、O と、PVC の元素である Cl とが、明らかに異なる領域に分布しており、Si、Al、O の三種類の元素は同じ箇所分布していることが分かった。これらの事実から、結晶状構造物は Si と Al および、O の化合物であるアルミノケイ酸塩の可能性が考えられた。単結晶であるアルミノケイ酸塩の先端が PVC 内表面をえぐることにより、多数の溝形成や結晶構造物の減少の原因となり、さらに、ポンプチューブへ繰り返される応力印加により、この溝が PVC 製ポンプチューブの破損や亀裂、血球破壊に繋がる原因となる可能性が考えられた。PVC 製ポンプチューブ内表面に存在している大量のアルミノケイ酸塩が、手術中のポンプチューブ破壊や、開心術後合併症の誘因としての可能性として危惧される以上、アルミノケイ酸塩の単結晶を、ポンプチューブ使用前にできるだけ除去しておく必要がある。そのための一つの方法として、PVC 製ポンプチューブの延伸と伸縮実験を試みたところ、PVC 製ポンプチューブ内表面に付着したアルミノケイ酸塩が破壊・剥離されることが分かった。したがって、使用前の加工工程で、チューブの延伸、もしくは伸縮を繰り返すなどのストレス印加を行い、その後十分に洗浄することで、結晶状構造物であるアルミノケイ酸塩の除去が可能と考える。

## 論文審査の結果の要旨

人工心肺療法において用いられる血液回路のポンプチューブ材料の性能は、患者の生命を左右する。申請者は、現役の臨床工学技士としての視点から、手術中のポンプチューブ破損事故と手術後の予後不良防止を目指して、本研究に取り組んだ。

本研究では、実際の手術時に用いられるものと等価な血液回路を作製し、手術と同条件でローラーポンプによるストレス印加を行い、ポリ塩化ビニル (PVC) 製ポンプチューブ内外表面の形態変化を観察した。その結果、PVC 製ポンプチューブ表面に密集する結晶状構造物の存在を明らかにし、その結晶状構造物の構造解析・元素分析を行うとともに、この結晶状構造物が、ストレス印加によるポンプチューブの構造変化に及ぼす影響、及び、この結晶状構造物が、ポンプチューブからどのように流失するのかを検討した。

主として光学顕微鏡と原子間力顕微鏡による構造観察の結果、最長 3 時間に及ぶ周期的ストレス印加により、ポンプチューブ表面の結晶状構造物は破壊、剥離され減少し、チューブ内壁の摩擦により内面が損傷を受けることが観察され、このことがポンプチューブの破損や亀裂、血球破壊に繋がる原因となる可能性を示した。次に、透過型電子顕微鏡とエネルギー分散 X 線分光法および、電子エネルギー損失分光法を用いて物質特定を行い、結晶状構造物がアルミノケイ酸塩単結晶であることを示した。剥離された単結晶のサイズは数  $\mu\text{m}$  であることから、臨床で使用される血球成分通過フィルタでは除去されず、患者の体内に流入している可能性があると考えられる。単結晶の体内流入量を、観察された構造変化から概算すると、少な目に見積もっても 10 mg のオーダーであった。

以上の結果は、これまで報告されることのなかった、臨床用 PVC 製ポンプチューブ内表面の大量のアルミノケイ酸塩の存在を明らかにし、その存在が、手術中のポンプチューブ破壊や、開心術後合併症の誘因として危惧されることを報告したものであり、現状の臨床医療に重要な問題を提起している。さらに、申請者は、PVC 製ポンプチューブの延伸と伸縮により、ポンプチューブ内表面に付着したアルミノケイ酸塩単結晶が破壊・剥離されることを明らかにし、使用前の加工工程で、チューブの延伸、もしくは伸縮を繰り返すなどのストレス印加を行い、その後十分に洗浄することで、結晶状構造物であるアルミノケイ酸塩の除去が可能であることを示し、手術前のポンプチューブの具体的な処理方法を提言した。

以上の結果より、本研究は、博士論文として、新規性に富み、医療工学的観点から重要な内容と十分の水準を有するものと判定した。

本論文の基礎となった学術論文 2 編を以下に示す。

#### 学術論文

1. 瀬川雅也・黒光弘幸・伊藤孝, “ローラーポンプ応力付加による人工心肺用ポリ塩化ビニル製ポンプチューブ表面の形態変化”, 日本生体医工学会誌 49 巻 4 号 544 頁～550 頁(2011 年).
2. 瀬川雅也・中島郭葵・伊藤孝, “ストレス印加による人工心肺装置用ポンプチューブ内表面の形態変化と無機結晶構造物のキャラクターゼーション”, 日本生体医工学会誌 50 巻 6 号 に掲載予定.