

6FDAポリイミド膜の埋込み型人工肺(IVOX)への応用

川上浩良, ○高木 純, 長岡昭二

東京都立大学 工学部

〒192-03 八王子市南大沢1-1

E-mail:kawakami-hiroyoshi@c.metro-u.ac.jp

概要

従来の膜型人工肺に比べ極めて高い酸素透過選択性と二酸化炭素除去能を示すことから新しい埋込み型(大静脈内留置型)人工肺(IVOX)としての可能性が期待できる6FDAポリイミドの血液適合性評価を行った。*in vitro*評価の結果では、血小板や血漿タンパク質の吸着・粘着量は既存の人工肺材料であるシリコン膜に比べ1/10以下となり、その活性化も低減された。さらに、7日間の*in vivo*評価結果においても、顕著な血液成分の凝集やフィブリンの沈着は観察されなかった。6FDAポリイミドが良好な血液適合性を示すのは、電荷移動錯体の形成による膜表面電子密度、電荷分布によるものと推測される。

キーワード: 6FDAポリイミド, 埋込み型人工肺(IVOX), 血液適合性, 電荷移動錯体

緒言

人工肺は心臓または肺の開心術時に心肺機能を一時的に代行するシステムであり、体外循環方式が用いられている。現在用いられている主な膜型人工肺材料は多孔質膜であるポリプロピレン(PP)もしくは緻密膜であるシリコン(PDMS)である。PP膜は多孔質構造であるため優れたガス交換を行えるが、血漿の漏れが生じることや、膜の血液適合性に問題がある。また、PDMS膜は血漿の漏れはないがガス交換能が極めて低い。

近年膜型人工肺の著しい進歩により、ガス交換率と血液親和性の良い中空糸を大静脈内に留置して、ガス交換を行おうというintravascular oxygenator(IVOX)がMortensenらにより報告され世界の注目を受けている(Fig.1)¹⁾。生体肺を休ませて病変を治す手法であり、IVOXの利点は抗凝固剤として用いられているヘパリン投与量が低減

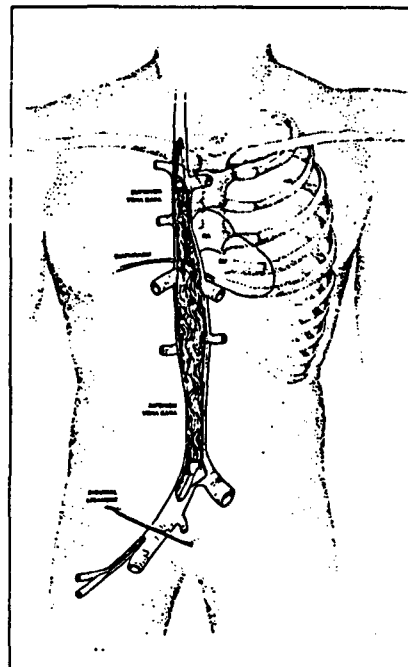


Fig.1 Schematic depiction of the IVOX device.

も防止できる。欧米では一部臨床検討も行われているが、IVOXとして用いられている材料がポ

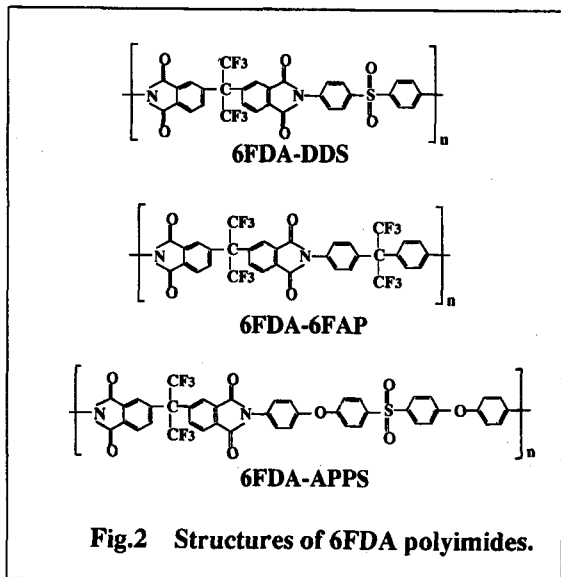
リプロピレンとシリコーンの複合膜であるためガス流量が低い。また、血液適合性にも改善すべき問題点がある。従って低面積で効率的にガス交換が行え、高度な血液適合性を兼ね備えた材料の開発が望まれている。

6FDAポリイミド膜はDry/Wet相転換法により超薄膜skin層を有する非対称膜の作製が可能となり、従来にない極めて高いガス交換能（酸素供給、二酸化炭素除去）が得られ、また表面skin層は無欠陥であるため血漿リークも起こらないことを報告してきた^{2),3)}。本研究では、6FDAポリイミド膜を埋込み型人工肺(IVOX)へ応用するため血液適合性評価を行なった。

実験

【6FDAポリイミドの合成及び製膜】

6FDAポリイミド(Fig.2)は、芳香族酸無水物としてビスフェニルヘキサフルオロイソプロピリデンテトラカルボン酸二無水物(6FDA)、芳香族ジアミンにはジアミノジフェニルスルホン(DDS)、ビスアミノフェノキシフェニルスルホン(APPS)、ヘキサフルオロジアミノプロパン(6FAP)を用い、化学イミド化法により合成した。評価試料膜は溶媒キャスト法により作製した。膜は30℃、50℃、150℃、250℃でそれぞれ真空下で15時間熱処理を行った。



【in vitro評価】

12kgの成犬股動脈を露出し、テフロン製チューブを挿入、採取した血液の凝固防止を目的として、血液凝固因子の内の一つであるカルシウムを除くために、全血9容に対し3.8wt%クエン酸ナトリウム溶液1容を調製した。この血液溶液を200Gまたは3000Gで10分間遠心分離し、上澄み液に多血小板血漿 (PRP: 2×10^5 個/ μ l)、乏血小板血漿(PPP)を得た。各ポリイミド膜、比較試料であるシリコーン膜 (1×1cm) を、PRP、PPPが充填された細胞培養用シャーレ中に浸漬、37℃で静置した。2時間後リン酸緩衝液で洗浄、非付着成分を除去した後、3%グルタルアルデヒド生理食塩水溶液で固定化した。蒸留水で膜表面を洗浄後、膜を乾燥させ膜表面の粘着血小板量、吸着血漿タンパク質量をアミノ酸分析法 (日立L-8500) により算出した。付着血小板タンパク質 (全付着タンパク質から吸着血漿タンパク質を差引いたもの) とその個数の関係は 1.0×10^{-6} μ g protein/adhered plateletで表した。さらに、粘着血小板の形態を走査型電子顕微鏡 (日本電子、JXA-6100P) (SEM)により観察した。

【in vivo評価】

評価試料は、6FDA-APPSの10wt%テトラヒドロフラン溶液を、20cmのエアギャップを介してメタノール中で凝固させる乾湿紡糸法により作製した後、残存溶媒を除去するため150℃で熱処理を行った。比較試料は同等の直径を有する医療用シリコーン (LABORAN Silicon Tubes) を用いた。

末梢静脈内挿入法は以下の手順により行った⁴⁾。12kgの成犬大腿静脈の中枢側を軽く圧迫し、静脈壁を緊満させておいて、用意しておいた注射針を挿入した。ついで圧迫をとり、糸状の試験材料を注射針を介して挿入した後、注射針の

みを抜去した。試験材料は別の縫合糸を用いて固定した。1日及び7日後に全身麻酔下でヘパリン(2~5mg/kg)を投与、脱血後、試料を挿入した静脈を長軸方向に切開して肉眼的に血栓を調べると共に、試料をリン酸緩衝液で洗浄後、3%グルタルアルデヒド生理食塩水溶液で固定化した。常法により試料を乾燥させた後、SEMでも血液付着成分を観察した。

結果と考察

人工肺に要求される性能は、静脈血への酸素の供給と炭酸ガスの除去である。酸素と血液との直接的な接触による血液成分の損傷を防ぐため膜型人工肺が広く利用されているが、ポリプロピレン多孔質膜は、一般的開心術を行う上で十分安全なレベルにあるとはいえ、本質的には微小孔での血液と酸素との接触があるため非生理的と言える。一方、シリコン緻密膜は直接血液と酸素が接触しないため生理的ではあるがガス交換能が低く、改良すべき点が多い。

今回作製した6FDAポリイミド非対称膜は、表面部分に緻密層からなるskin層とその支持体である多孔質層から形成された。表面skin層は無欠陥であるため血漿リークは起こらない。さらに計算により算出されたskin層の膜厚は6FDA-6FAP: 100 nm、6FDA-APPS: 20 nm、6FDA-DDS: 500 nmとなり超薄膜の形成も確認された。

現在の人工肺使用時における最大の問題点はヘパリン投与に伴う出血である。膜材料に血液適合性を付与することができればヘパリン投与量が低減されIVOXの使用が飛躍的に増大する。

今回作製した6FDAポリイミド膜への血小板粘着は、シリコン緻密膜に比べ著しく低減された(Fig.3)。この粘着抑制には血漿タンパク質の寄与が大きく、タンパク質吸着の少ないポリマーは血小板の粘着も抑制した(Fig.4)。

6FDAポリイミド膜が抗血栓性を示した理由は完全には解明できていないが、分子内、分子間

で形成される電荷移動錯体による膜表面の電子分布、電荷密度に起因していることが考えられる。今後、表面の電位を測定することなどが必要である。

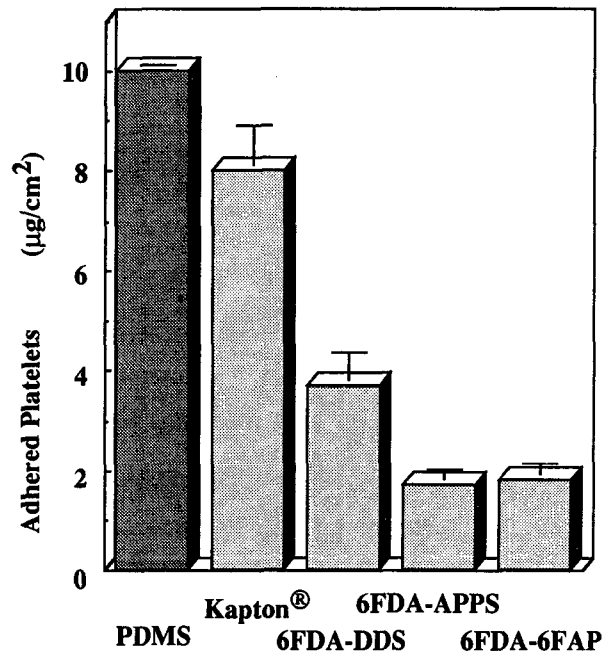


Fig.3 The amount of platelet adhered on polymer membranes. (Mean ± S.D., n=3)

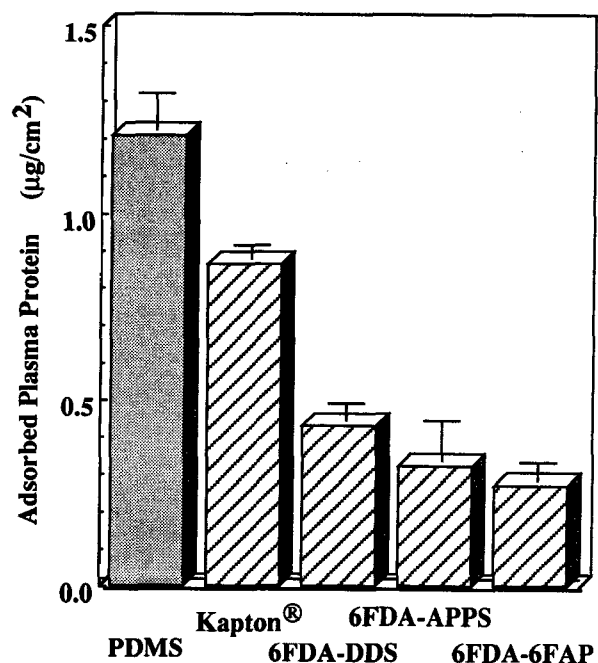
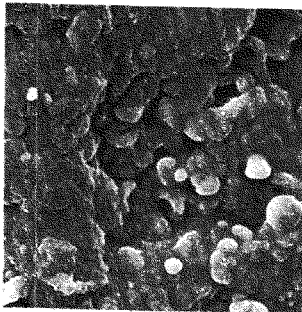


Fig.4 The amount of plasma protein on polymer membranes. (Mean ± S.D., n=3)

さらに *in vitro* 系の実験を反映するように、*in vivo* 実験の結果においても6FDAポリイミドは血液成分の付着を抑制することができた(Fig.5)。7日間の埋め込み試験結果では、PDMSでは肉眼的にも著しい血栓が形成され、SEM像でも血小板だけでなく、多種血液成分の凝集塊が確認できたのに対し、6FDAポリイミドでは一部血小板、白血球などの有形成分の付着は見られたが、フィブリンの沈着やそれに伴う凝集現象は起こらず、量的にも極めて少ないものであった(Fig.5)。

(a)

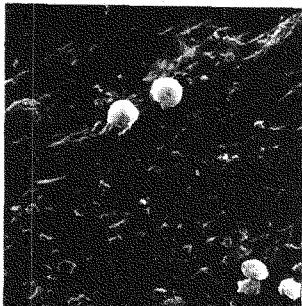
10μm



PDMS

(b)

10μm



6FDA-APPS

Fig.5 Scanning electron micrographs of blood components on polymer materials.

6FDA-APPS and PDMS tubes were implanted in the femoral vein of the mongrel dog for 7 days.

結論

6FDAポリイミド膜を作製しその血液適合性について検討した。結果は以下の通りである。

(1) 6FDAポリイミド非対称膜は、無欠陥な超薄膜skin層を形成するため血漿リークを起こさない。

(2) *in vitro*、*in vivo* 実験より含フッ素ポリイミド膜は優れた血液適合性を示すことが明らかになった。

参考文献

- 1) J.D. Mortensen, G. Berry, Conceptual and design features of a practical clinically effective intravenous mechanical blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX), *Int. J. Art. Org.*, **12**, 384 (1989).
- 2) H. Kawakami, S. Nagaoka, Synthesis of aromatic polyimides with sulfone diamine moieties for a novel membrane oxygenator, *ASAIO J.*, **41**, 379 (1995).
- 3) H. Kawakami, M. Mikawa, J. Takagi, S. Nagaoka, Gas transfer and blood compatibility of fluorinated polyimide membranes. *J. Biomed. Sci., Polym. Edn.*, **7**, 1029 (1996).
- 4) 野一色泰晴, 抗血栓性材料被覆糸の末梢静脈内挿入による *in vivo* 評価法, *人工臓器*, **11**, 794 (1982).