

Experimental Study on the Elimination of Microairbubbles in an Extracorporeal Circulation by Ultrasonic Waves

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8208

超音波による体外循環時の微小気泡の除去に関する研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

森 善 裕

(平成2年7月7日受付)

体外循環時に人工肺から発生する微小気泡を除去する目的で、血流に超音波を照射し定在波を発生させ、気泡が音圧振幅の腹や節の方向に受ける力を利用して複数個の気泡を一点に集中、結合させて除去する方法を考案した。この方法を用いた除泡器を作製し、この除去方法の信頼性を証明するために、実際に超音波照射時の気泡の結合を確認し、定量的に除去できることを確認した。続いて除泡器内の流速、除泡器の大きさ、超音波の電気入力大きさなどの条件と除泡効果との関係について検討した。その結果、除泡器内の水流の向きに対する超音波の照射方向は、除泡率に関係がなかった。超音波照射部位での流速が大きくなると、それに比例して除泡率が低下した。気泡径から求められる共振周波数が、照射する超音波の周波数と同じになる大きさの気泡は除泡率が高かった。除泡器の容量は400ml必要であった。除泡器の高さが超音波の波長の1/2の整数倍でなくとも除泡作用に大差はなかった。これらの結果を基に最も効果的に気泡が除去される除泡器を作製し、新鮮血で実験を行った。照射する超音波の電気入力が0.5ワット (watt, W) の時77.1%、2Wのとき99.8%で、ほぼ完全に気泡を除去することができた。さらに、2.2W~5Wの範囲で使用すれば除泡効果が高く、血液成分の破壊の危険性もなかった。本研究に基づいた除泡器を体外循環回路内に設置し、超音波を照射して定在波を発生させることにより、血流内の微小気泡を除去することが可能となった。

Key words ultrasonic wave, stationary wave, microairbubble, extracorporeal circulation

体外循環回路内で、とくに気泡型人工肺を使用することにより発生する微小気泡のために、開心術後に脳塞栓症が発生し精神神経学的障害が出現するという報告がある^{1)~9)}。当教室で開発したヘリウム-ネオン (helium-neon, He-Ne) レーザー GLG2034 (日本電気、東京) による気泡検出装置を用いて、体外循環回路内の微小気泡を計測したところ直径 20~200 μ m の微小気泡が気泡型人工肺で11万~130万個、膜型で3,500個、一回の手術で体内に流入するという臨床例を得た¹⁰⁾¹¹⁾。これら多数の微小気泡が臨床症状を起こすかについては議論があるが、臨床下 (subclinical) においては、体内諸組織、諸臓器に何らかの悪影響のあることは十分に考えなければならない。本研究は He-Ne レーザーによる気泡検出装置のデータ処理能力の改

良、および血液中の微小気泡を除去することを目的として行った。その除去原理を確立し、臨床に可能な気泡除去装置の作製を行った。

対象および方法

I. 原 理^{12)~25)}

1. 定在波の発生と気泡に及ぼす力

超音波が水中を伝搬し、水面によって反射され逆向きに進む波が存在する場合を考える。超音波は、一定周波数 (ω) を有する平面波とする。入射波、反射波に対する流体振動速度をそれぞれ v_{in} 、 v_{ref} とすれば、一般に、

$$v_{in} = A \sin [\omega (t + x/c)] \quad (1)$$

$$v_{ref} = A' \sin [\omega (t - x/c) + \alpha] \quad (2)$$

Abbreviations: atm, atmosphere; CRT, cathode ray tube; He-Ne, helium-neon; K, kalium; LDH, lactate dehydrogenase; PMT, photo multiplier tube; Pre.amp., Premature amplitude; RBC, red blood corpuscle; W, watt; WBC, white blood corpuscle

と表される。ここで、 A, A' は振動の振幅、 t は時間、 χ は水面からの距離、 α は位相差である。媒質を水とすれば、 $A=A', \alpha=0$ である。したがって、媒質中の合成流体力学速度 v は、

$$\begin{aligned} v &= v_m + v_{m'} \\ &= A \sin [\omega (t + \chi/c)] + A \sin [\omega (t - \chi/c)] \\ &= 2 A \sin \omega t \cdot \cos(\omega \chi/c) \end{aligned} \quad (3)$$

となる。次に、音圧 P と流体振動速度 v には、

$$\delta P / \delta \chi = -\rho \cdot \delta v / \delta t \quad (4)$$

なる関係がある。 ρ は液体の密度である。この関係より、

$$P = -2A\rho c \cos \omega t \cdot \sin(\omega \chi/c) \quad (5)$$

となる。

したがって、水中では図1に示したような定在波が発生する。

次に、この定在波によって気泡が受ける力は以下の如くである。水面から χ の地点での音圧 $P_A(\chi, t)$ は式(5)で与えられたように

$$P_A(\chi, t) = P_A(\chi) \cos \omega t \quad (6)$$

と表される。単位体積当たりの気泡が受ける力 F'_A については

$$F'_A = -\delta / \delta \chi \cdot P_A(\chi, t) \quad (7)$$

となる。したがって、体積 $V(t)$ の気泡が受ける力の時間平均は、

$$F'_A = -\langle V(t) \cdot \delta / \delta \chi \cdot P_A(\chi) \cos \omega t \rangle \quad (8)$$

である。ただし、 $\langle \rangle$ は時間平均を示す。また気泡の瞬時半径 R は、気泡の運動方程式より求められるが

$$R = R_0 \{1 - \alpha (P_A(\chi) / P_0) \cos \omega t\} \quad (9)$$

となる。 P_0 は気泡の位置での静止圧である。したがって、

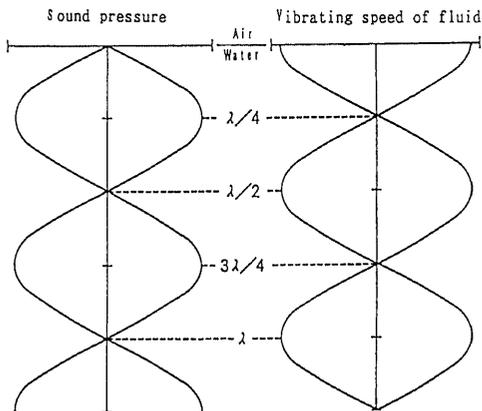


Fig. 1. Stationary wave in water.

$$V(t) = 4/3 \pi R_0^3 \{1 - 3\alpha (P_A(\chi) / P_0) \cos \omega t\} \quad (10)$$

また、気泡の運動方程式より求められる気泡の共振周波数 ω_0 は、

$$\omega_0 = 3 \eta P_0 / \rho R_0 \quad (11)$$

であり、このとき音圧の変化が最大となる。ここで η は気体振動が等音的か断熱的かによる係数である。

$$\alpha = P_0 / \rho R_0^3 (\omega_0^2 - \omega^2) \quad (12)$$

となる。 σ は表面張力である。したがって、式(7), (9), (11)より

$$F'_A = -2\pi R_0^3 / \rho (\omega_0^2 - \omega^2) \cdot P_A(\chi) \cdot \delta / \delta \chi \cdot P_A(\chi) \quad (13)$$

となる。式(5)より

$$P_A(\chi, t) = -P_A \sin(2\pi \chi / \lambda) \cdot \cos \omega t \quad (14)$$

となり、この式を(13)に代入すれば

$$F'_A = -2\pi R_0^3 P_A^2 / 3P_0 \lambda \eta \{1 - (\omega / \omega_0)^2\} \cdot \sin(4\pi \chi / \lambda) \quad (15)$$

となる。 λ は定在波の波長である。

これが超音波の定在波が気泡に及ぼす力である。

2. 流水中における気泡の集中

式(13)から、 $\omega < \omega_0$ のときは音圧振幅がより大きい点へ向かう力が気泡に働き、逆に $\omega > \omega_0$ のときは

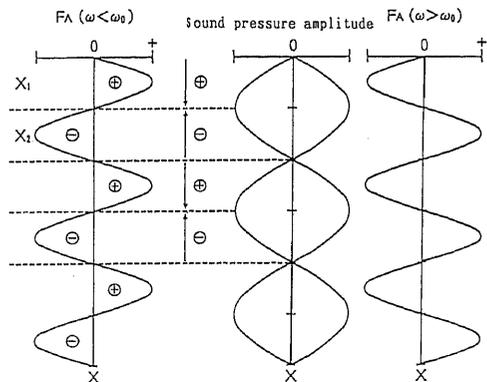


Fig. 2. Stationary wave of sound pressure and force acting on air bubbles. When ω is smaller than ω_0 the air bubbles are subject to a force moving in the direction of larger sound pressure amplitudes. On the contrary, a force moving in the direction of smaller sound pressure amplitudes acts on the air bubbles when ω is larger than ω_0 . Namely, the air bubbles are subject to a force in the positive direction of the X axis when they are at X_1 , and in the negative direction when they are at X_2 .

音圧振幅がより小さな点へ向かう力が働く、つまり共振半径より大きな気泡は音圧定在波の節へ、共振半径より小さな気泡は音圧定在波の腹へ向かう力を受けることになる。この様子を図2に示した。

この原理を応用しようとする流体中での気泡の振舞いを考える際、超音波によって受ける力のほかに流れから受ける抗力と気泡の浮力の2つの力がある。そこで、超音波の進行方向と流れを考えると、流速 U から半径 R の気泡が受ける抗力 F_B は、

$$F_B = 3\pi\mu UR \tag{16}$$

となった。ここで μ は粘性定数で、水の場合水温 20°C で 1.00×10^{-7} [Pa·S] である。また、気泡の浮力 F_C は超音波の進行方向に働くとすれば、

$$F_C = -4/3\pi\rho R^3g \tag{17}$$

となる。ただし、 g は重力加速度である。

つまり、気泡に働く力 F は、

$$F = F_A + F_B + F_C \tag{18}$$

となる。 $\omega > \omega_0$ の場合に力の様子を図3に示す。図2に示したように超音波によって X_1 にある気泡は X 軸の正の方向へ、 X_2 にある時は負の方向に力を受ける。したがって、気泡は腹に集まることになるが、図3に示した流水中で考えると音圧から受ける力 F_A は抗力 F_B 、浮力 F_C のために正あるいは負の方向にシフトを受け、図3 (a) のようになる。したがって、 X_3 にある

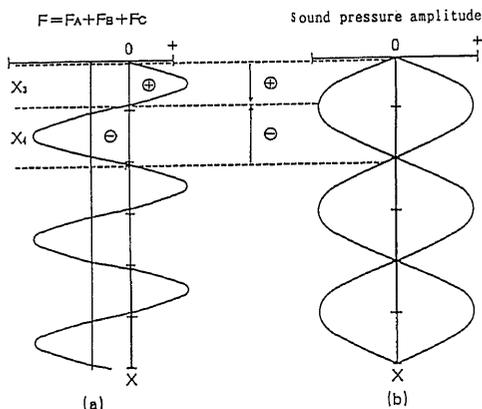


Fig. 3. Force acting on air bubbles in flowing water. \uparrow , buoyant force; \downarrow , resistant force. The air bubbles in flowing water are subject to a force in the positive direction of the X axis when they are at X_3 , and in the negative direction when they are at X_4 . Air bubbles of the conditions of $\omega > \omega_0$ rest toward the loop while those of the conditions of $\omega < \omega_0$ become stationary toward the node.

気泡が正の力を受け、 X_4 にある気泡が負の力を受けることになる。したがって、 X_3 と X_4 にある共振周波数 $\omega > \omega_0$ の条件を満たす気泡はすべて腹よりわずかにずれた点で静止することになる。逆に共振周波数 $\omega < \omega_0$ の条件の気泡は節よりわずかにずれた点で安定に静止することになる。

II. 装置

1. 実験回路

本回路を図4に示す。除泡器(図5)はアクリル製の箱で、底面にビニールを張った窓を作り、この窓から超音波を照射する。超音波発生器は除泡器の外に水につけて置き、除泡器内の媒質と隔離した。手術時を考慮し除泡器はポンプの後に設置した。また、拍動をえるために、ポンプはローラポンプを使用した。超音波発生のためのトランスデューサーはボルト締めラジバン型振動子 DA 2350 (TDK, 東京) を使用し、振動板は $5\text{cm} \times 5\text{cm}$ のステンレス板を用いた。トランスデューサーは 54.58KHz の周波数で使用した。気泡検出系は除泡器の後に置き、また、メッシュ径 $25\mu\text{m}$ のフィルタは回路中に挿入され気泡の再循環を防ぎ、循環する気泡を一定に保った。

2. 気泡検出システム

本システムは気泡による光量変化を電圧変化に変換して記録する計測記録システムと、記録された電圧波形から気泡の個数、直径の分布を知るデータ処理システムから構成されている。

1) 計測記録システム

計測記録システムのブロック図を図6に示す。このシステムの動作は以下のようである。光源の He-Ne レーザー光 (波長 6328\AA) を血流回路中に置いた検出セ

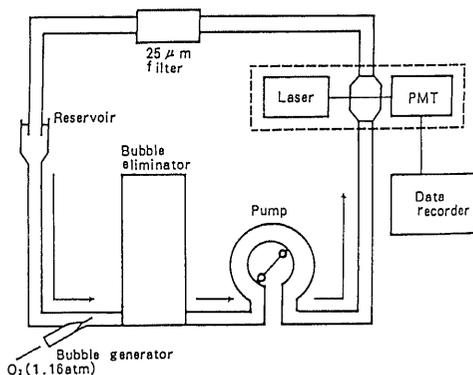


Fig. 4. Simulated test circuit. The bubble eliminator will be installed behind the pump for the convenience at the time of an operation.

ルに入射する。セル内では気泡によって測定領域を通過する際にレーザー光が散乱される。このために透過光量が増える。この光量変化を光電子増倍管 (photo multiplier tube, PMT) で電圧変化に変換し、この変化を MR-30 カセットデータレコーダ (ティアック, 東京) で電圧波形として記録する。気泡検出セル (図 7) は以下の如くに作製した。内径 10mm, 長さ 60mm の血流回路コネクターの一側面にアクリル樹脂板を接着し、その中央部に直径 2.6mm の穴 (レーザー光線の入射孔) をあけ、反射側の PMT に面した側に気泡による散乱光が PMT に入射するのを防ぐため黒色に塗ったアクリル樹脂板を接着し、直径 0.2mm の穴 (レーザー光線の通過孔) あけた。また、PMT の受光面にも 2mm×3mm のマスクを付けた。このマスクは散乱光を拾うことによって見かけ上透過光量が増え、強まった波形が発生することを防ぐためである。

2) データ処理システム

計測記録システムで記録された電圧波形から気泡によるスパイク波を検出して、スパイク波高から気泡径を、スパイク数から気泡数を求めるのがデータ処理システムである。そのブロック図を図 8 に示す。マイクロコンピュータ HP-9816 (日本電気, 東京) でのスパ

イク波の検出はスパイク波の波高で気泡の検出を行い、そのスパイク波の数から気泡数を、波高から気泡径を求めた。このシステムを用いて気泡を計測すると図 9 のような上向きのスパイク波として観測された。

III. 方法

1. 気泡除去の基本原理の確立

実験装置を図 10 に示す。水槽の底に毛細管を利用した気泡発生器²⁰⁾をおきこれより発生した気泡が上昇する領域へ超音波を照射した。気泡の直径を測定するた

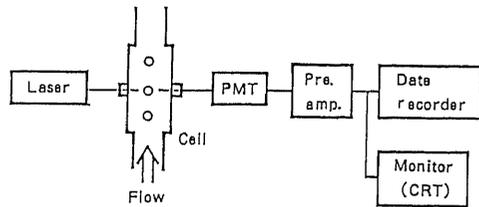


Fig. 6. Block diagram of bubble-measuring and recording system. The changes in quantity of light due to bubbles are converted into fluctuations of voltage and recorded.

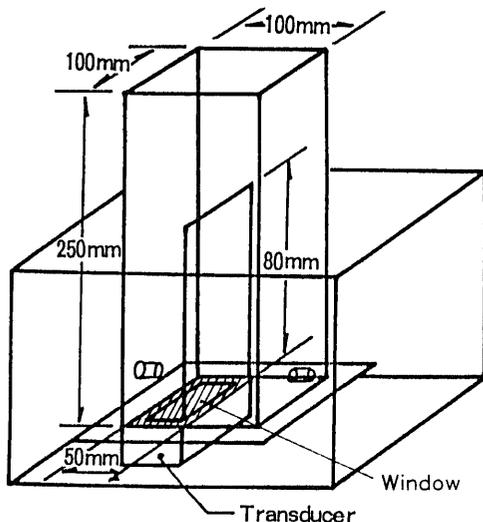


Fig. 5. Bubble eliminator. Ultrasonic waves are irradiated through the window covered with a vinyl sheet provided on the bottom face of an acrylic resin box. The ultrasonic generator was dipped in water outside the bubble eliminator to be isolated from the medium inside the bubble eliminator.

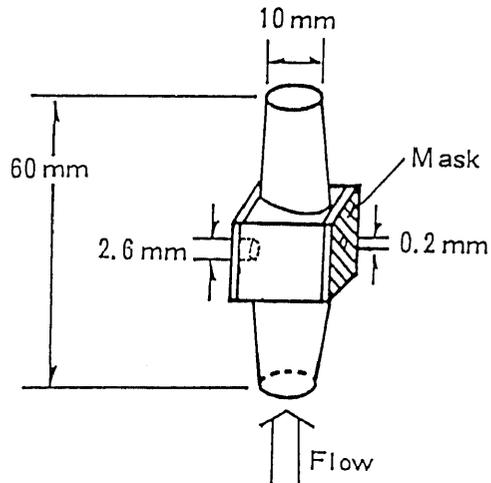


Fig. 7. Bubble-detecting cell. An acrylic resin board is bonded to one side of blood-flow circuit of an inside diameter 10mm and a length of 60mm. In the center of the board, a hole of 2.6mm in diameter is drilled for the entrance of laser beam. An acrylic resin board is also bonded to the opposite side, facing the PMT, and a hole of 0.2mm in diameter is drilled in the center of the board. The board is painted in black to prevent the scattered light due to bubbles from entering into the PMT.

めに、水槽の側面よりレーザー光を上下 5cm の間隔をとり入射させた。超音波を照射しない状態で気泡を上昇させ、このレーザー光の間を横切るのに要する時間より上昇速度¹²⁾¹⁵⁾をえた。受波トランスデューサーは電歪素子を用い、これを上下、左右、奥行きの方角に移動できるガイドレールに取り付けた。受波トランスデューサーに発生した電圧を組み取り、水槽内の音場分布を測定した。つぎに超音波照射時の気泡の停止位置を確認後、超音波の照射をやめ自然上昇する気泡の上昇速度を測定し気泡径をえた。その後受波トランスデューサーで音場の計測を行った。また、気泡を連続的に発生させこれに超音波を照射し、上昇していく気泡群にどのような変化があるかを高感度フィルムレコーディング ASA1000 (コダック、東京) を用い、レーザー光を気泡にあて室内灯のもとで撮影した写真より気泡をぬきだして描いた。用いた超音波の周波数は 50KHz である。

2. 脱気水を用いた基礎実験

模擬実験回路を用い超音波照射時の最適条件を設定するために以下の基礎実験を行った。

1) 実験回路に気泡を循環させ、気泡数の変化を定量的に測定した。

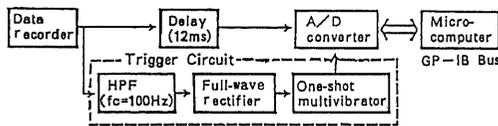


Fig. 8. Block diagram of data processing system. This system detects the spike due to bubbles from the waveform of voltage recorded by the bubble-measuring and recording system, and determines the diameter of bubbles from the height of spike and the number of bubbles from the number of spike.

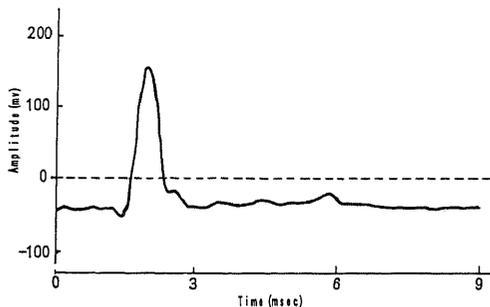


Fig. 9. Spike observed in the data processing system.

超音波は電気入力で 5w, 測定時間は 5 分とした。

2) 流速の向きの違いによる超音波照射時の除泡率の変化を検討した。

3) 流速の大きさの違いによる除泡率の変化を検討した。

4) 気泡径と除泡率の関係を検討した。

5) 除泡器の大きさと除泡率の関係を流速 120cm/

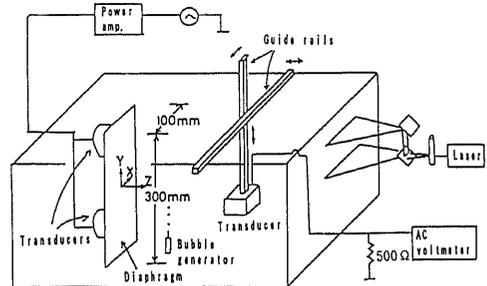


Fig.10. Basic experimental device of the elimination of air bubbles by ultrasonic wave irradiation. The bubble generator is placed at the bottom of the water tank and ultrasonic waves are irradiated to the area where the bubble produced by the bubble generator move upwards.

Table 1. Experimental conditions to examine the influence of the ultrasonic wave on the fresh blood

Sample number	A.O.* (mW/cm ²)	I.T.** (sec)
1	—***	
2	36	10
3	36	20
4	36	50
5	72	10
6	72	20
7	72	50
8	72	100
9	180	10
10	180	20
11	180	50
12	540	10
13	540	20
14	540	50
15	540	100

* Average of output of ultrasonic wave power.

** Irradiation time of ultrasonic wave.

*** No irradiation of ultrasonic wave.

min の下降する水流、照射する超音波の電気入力を 3W にし検討した。また、除泡器の高さを 340mm から 5mm ずつさげ各々の水位における除泡率を求めた。

6) 超音波のパワーと除泡率の関係を求めるために除泡器の水面の高さを底面から 180mm、流速を 120cm/min にして超音波の電気入力を変化させ行った。

3. 血液への応用

2. の脱気水を用いた基礎実験の結果から血液に応用する実用的除泡器を設計した。この除泡器を用いて脱気水、グリセリン水で行った後、血液を用いて行った。

4. 超音波が血液に及ぼす影響

超音波の強さおよび照射時間の違いで No.1~No. 15 の条件 (後述) で検討した (表 1)⁷⁾。なお超音波周波

数は 54.58KHz である。血液破壊の程度を赤血球 (red blood corpuscle, RBC) 数、白血球 (white blood corpuscle, WBC) カリウム (kalium, K) 値、乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, LDH) 値を指標とした。

成 績

除泡作用の強さの目安として除泡率 e を、次式で定義し以下用いた。 $e = (1 - \text{超音波を照射した時の検出気泡数} / \text{超音波を照射しない時の検出気泡数}) \times 100$

I. 原 理

1. 音場分布

静止した気泡のうち気泡の直径が $260\mu\text{m}$ の周囲の音場強度分布を図 11 に示した。奥行をパラメーターとして、振動板の縦方向、横方向のそれぞれについて示してある。原点を振動板の中心とした。気泡は周囲に比較して音圧振幅の小さい点に静止した。直径 $170\mu\text{m}$ m 以上の大きさの他の気泡についても同様であった。

2. 気泡の結合

図 12 は、連続的に発生させた気泡に対して平均出力が $96\text{mW}/\text{cm}^2$ の超音波を照射した時のものである。複数の微小な気泡がいくつかの大きな気泡になったのが観察された。平均出力が $35\text{mW}/\text{cm}^2$, $15\text{mW}/\text{cm}^2$,

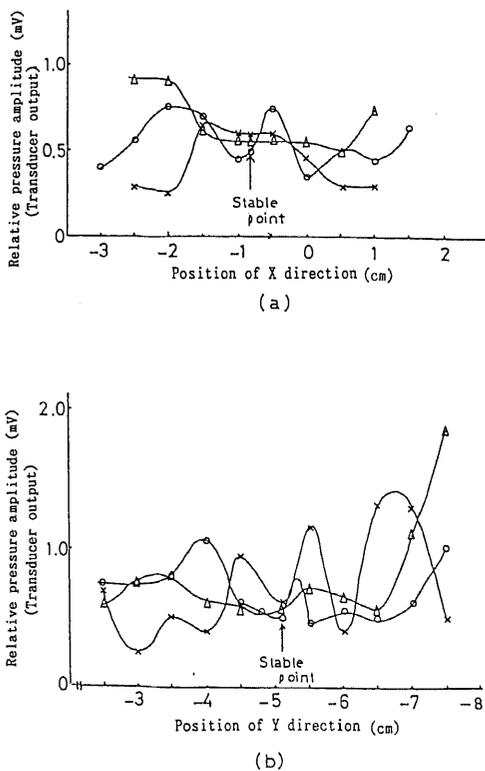


Fig.11. Distribution of relative pressure amplitude around stationary air bubbles in position of z direction. Position of Z direction: \times , $Z=12.7\text{cm}$; \circ , $Z=13.2\text{cm}$; \triangle , $Z=13.7\text{cm}$. (a), case of the position of x direction; (b) case of the position of y direction.

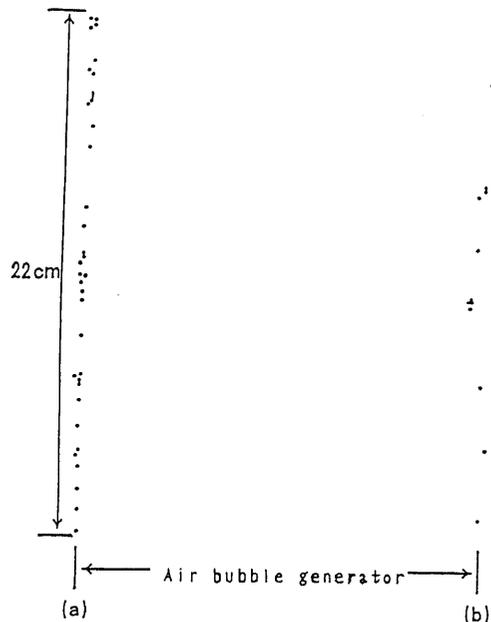


Fig.12. Joining of air bubbles. (a), case of irradiation of ultrasonic waves (average output, $96\text{mW}/\text{cm}^2$); (b), case without irradiation of ultrasonic waves.

1mW/cm²の時も同様に複数の微小な気泡がいくつかの大きな気泡になった。超音波の照射により気泡の動きが不規則に変化する現象は平均出力が0.2mW/cm²程度まで観察できた。

II. 脱気水を用いた基礎実験結果

1. 気泡の定量的測定

検出パルス数すなわち気泡数は流速が 3l/min で除泡器も超音波照射もない時13,433個、除泡器のみ使用の時2993個であった。さらに超音波を照射した場合34個となり、1.10% (34/13,433) にまで気泡数を減少させることができた。4l/min の場合でも2.46% (174/7,079) にまで気泡数を減少させることができた。また、気泡数減少の時間変化を図13に示す。超音波を照射することによって気泡は速やかに減少し、流速 3l/min では10秒、流速 4l/min の場合でも20秒後にはほとんど気泡が除泡器外へ流出しなくなった。

2. 流速の向きによる除泡率の変化

流速の向きが上向きの場合に超音波を照射したとき除泡率 $e=91.2\%$ 、下向きの場合での除泡率 $e=88.9\%$

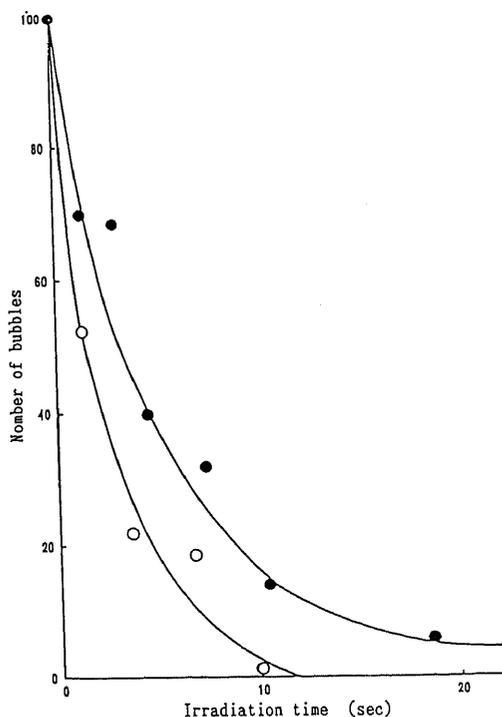


Fig.13. Change of the number of bubbles in relation to the irradiation time of ultrasonic wave. Flow velocity: ●, 80cm/min; ○, 60cm/min.

であった。

3. 流速の大きさによる除泡率の変化

下降する水流で行った。ポンプの流速が 200cm/min 以下になると90%以上の除泡率がえられた。(図14)。

4. 気泡径と除泡率の関係

直径 100 μ m 以上の気泡がよく除去された(表2)。超音波を照射しない時と照射した時の気泡の分布は図15となった。

5. 除泡器の大きさと除泡率の関係

除泡器の容量が 400ml になった時除泡率が90%に達し、容量をこれ以上にしても除泡率の増加はゆるやかであった(図16)。除泡器の水位の高さを底面から 340mm から 5mm ずつ下げ、各々の水位での除泡率を求めたがほとんど変化がなかった(図17)。

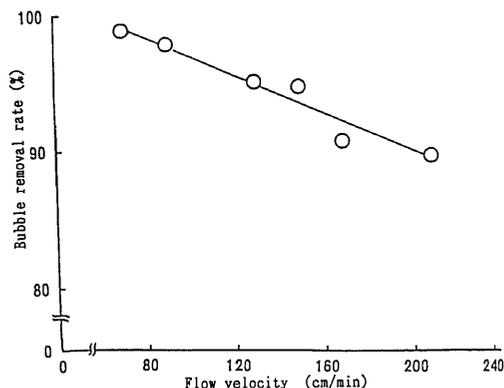


Fig.14. Relation between flow velocity and bubble removal rate. $V = V'/S \times 1000$: V (cm/min), flow velocity in the bubble eliminator; S (cm²), sectional area of bubble eliminator; V' (l/min), pump flow rate (perfusion flow rate).

Table 2. Air bubble diameter and bubble removal rate

Air bubble diameter(μ m)	bubble removal rate(%)
> 60, \leq 100	52
>100, \leq 150	89
>150, \leq 200	98
>200, \leq 300	99
>300, \leq 340	11

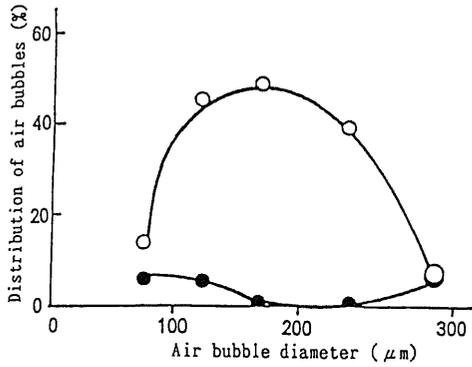


Fig.15. Distribution of airbubbles in relation to their size. ●, case with irradiation of ultrasonic waves; ○, case without irradiation of ultrasonic waves

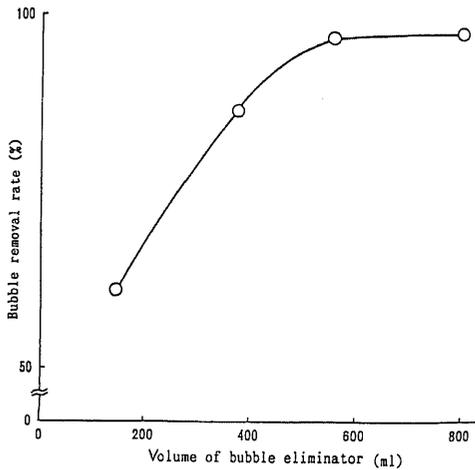


Fig.16. Relation between volume of bubble eliminator and bubble removal rate.

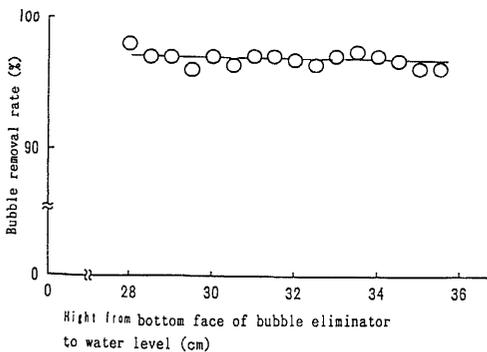


Fig.17. Change in bubble removal rate due to water level.

6. 超音波のパワーと除泡率の関係

電気入力が2.2W以上になると除泡率が90%を越えた。この時の超音波パワーは79.2mW/cm²であった(図18)。

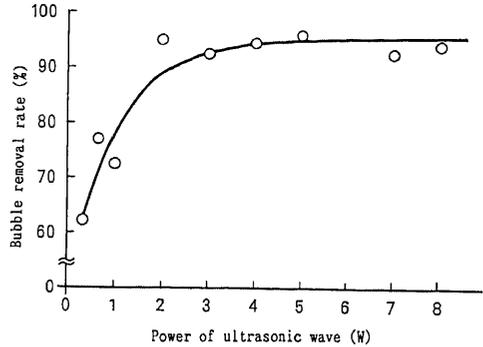


Fig.18. Power of ultrasonic waves and bubble removal rate. When the electrical input was more than 2.2W, the bubble removal rate exceeded 90%. The power of ultrasonic waves in this experiment was 74.2mW/cm².

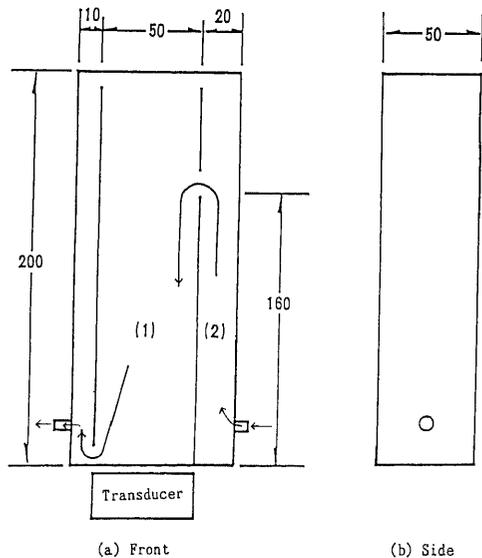


Fig.19. A design of a practical bubble eliminator devised according to information obtained in the preceding experiments. Comparatively large air bubbles are removed in space (2) by virtue of their natural upward movement. The volume of the space of irradiation of ultrasonic waves (1) is 400ml. Another partition was provided to prevent aspiration of stationary air bubbles. →, direction of blood flow.

Table 3. Influence of the ultrasonic wave on the fresh blood

Sample number	Experimental condition		Value after irradiation of ultrasonic wave				Hemolysis
	A.O. (mW/cm ²)	I.T. (sec)	RBC (×10 ⁶ /l)	WBC (×10 ⁶ /l)	LDH (Wro u/l)	K (mEq/l)	
1	No*		5.05	7.5	319	4.1	-**
2	36	10	4.94	6.4	325	4.3	-
3	36	20	4.95	6.0	309	4.2	-
4	36	50	4.90	5.1	330	4.1	-
5	72	10	4.49	5.0	256	3.9	-
6	72	20	4.96	7.1	334	4.1	-
7	72	50	3.89	7.1	348	4.1	-
8	72	100	4.98	6.6	300	4.1	-
9	180	10	4.95	5.3	291	4.1	-
10	180	20	4.75	6.4	295	4.0	-
11	180	50	4.60	7.5	398	4.2	+
12	540	10	4.34	7.3	374	4.1	+
13	540	20	5.36	5.0	322	4.1	+
14	540	50	4.96	5.9	351	4.2	+
15	540	100	4.59	6.4	429	4.3	+

Abbreviations. A.O., average of output of ultrasonic wave power; I.T., irradiation time of ultrasonic wave, RBB, red blood corpuscle; WBC, white blood corpuscle; LDH, lactate dehydrogenase; K, kalium.

* No irradiation of ultrasonic wave.

** -, negative; +, positive.

Table 4. Bubble removal rate of water, glycerin and blood (Case of using the practical bubble eliminator)

Ultrasonic wave power(W)	Bubble removal rate(%)		
	water	glycerin	blood
0.5	97.8	80.6	77.1
1.0	97.0	96.9	97.5
2.0	98.6	96.3	99.8

III. 血液への応用

実用的除泡器(図19)を設計した。95%以上の除泡率を達成するために、除泡器の超音波を照射する部分の断面積を50mm×50mm, 400ml以上、照射する超音波パワーを電気入力で2.2W以上で使用した。比較的大きな気泡は(2)の場所上昇させ(1)の超音波を照射する場所の容積は400mlで、静止した気泡の吸い込みを防ぐために仕切りをもう一つ設けた。この除泡器を使用して媒質を脱気水で行った結果、超音波パワー電気入力0.5wで97.8%、1wで97.0%、2wで98.6%の除泡率を得た：グリセリン水の場合0.5wで80.6%、1wで

96.9%、2wで96.3%であった。新鮮血の場合0.5wで77.1%、1wで97.5%、2wで99.8%であった(表4)。水の場合の時間変化と比べて気泡数が減少し定常状態に達するまでに要する時間が長かった。

結果を表3に示す。70mW/cm²以下の平均出力では血球は破壊されないが、180mW/cm²では50秒で溶血反応がみられた。さらに、540mW/cm²の出力で超音波を使用した時10秒で血球が破壊された。

考 察

以前より開心術後、空気塞栓による精神神経学的症状の出現が報告されてきている¹¹⁻¹³⁾。

Carlsonら²⁰⁾, Karlsonら²⁰⁾は気泡型人工肺使用例が膜型人工肺使用例よりも気泡発生が多く認められると述べている。また気泡型人工肺では一般に体外循環早期に比較的多数の気泡が計測されるが^{20,21)}、膜型人工肺でも村田ら¹¹⁾が示すように灌流開始早期に多数の気泡が検出された。更に灌流開始早期に直径200μm以上の気泡の比率が高いことなどから、膜型人工肺使用例の灌流開始早期の気泡の大部分は体外循環前のプライミング段階で回路、特に人工肺内に残留した気泡と考えられる。従ってプライミング段階での気泡の除去

には細心の注意をばらう必要があり、ここに本研究で作製した気泡除去装置を設置し作動させれば良いと考えられる。

従来から体外循環中の回路内に発生する微小気泡を除去する方法として、動脈回路フィルターが広く用いられている。フィルターはメッシュ径が小さいほど除泡能力が大きい。しかし、メッシュ径が小さくなれば通過時に赤血球にかかる圧力が増大し、しかも、メッシュに対する衝突確立が増大するため赤血球破壊の原因となる²⁹⁾。超音波を気泡に照射し、整流拡散^{29)~32)}を利用して気泡を成長させて除去する方法もあるが、原理的に、数十秒から数百秒も気泡を音場にとどめて照射する必要があり、実用化は困難である。そこで、超音波の定在波を用いて複数の気泡を一点に集中させ、一瞬のうちに1つの大きな直径の気泡にし除去する方法を考案した。実際には超音波の音場のゆらぎによって集中した気泡の大部分はしだいに浮上しはじめ最終的に液面より空中へ散逸する。また、流速からの効力で再循環する気泡も一般によく使用されるメッシュ径200 μ m以上の動脈フィルターを使用することによって除去が可能である。その原理を明確にし、実験結果、成績をもとに幾つかの問題点に考察を加えた。その結果から実用的な除泡器を設計し実際の血液に応用した。

原理は理論上、音圧分布の山と山との領域にある気泡は領域内の一点に集まり結合する。実際に静止する液体中の気泡に超音波を照射し、その気泡の振舞いを観察すると、図9(a)において、気泡は22cmの長さに関連していた。音圧の山と山との間隔は1~2cmである。したがって図9(a)の微小な気泡は22~11個の大きな気泡になると予想される。図9(b)で大きな気泡は11個であり、予想と一致した。このことにより超音波による音場の形成によって複数の気泡が一点に集中し結合してひとつの大きな気泡となることが観察された。1個の大きな気泡は平均8個の微小気泡からできていた。人工肺内のように気泡密度の高い所に超音波を照射すればより多くの気泡が結合して大きくなり、メッシュ径200 μ mのフィルターで容易に除去できるようになると考えられる。

次に基礎実験を行ったが、気泡の定量測定では1.10%にまで気泡数を減少させることができた。また、超音波を照射せず除泡器挿入だけでも気泡数は22.3%(2,993/13,433)に減少したがこれは容量2.5lの大きな除泡器を使用したためである。

定在波が発生した流水中で気泡が受ける力には音圧からの力、浮力、抗力がある。除泡器内での流速に

よって加わる効力が除泡効果にいかにか影響を及ぼすか検討したが、これは流速を遅くすれば除泡率が上がることが予想される。除泡器内での流速 U (cm/min) は、除泡器の断面積を S (cm²)、ポンプの流量を U' (l/min) とすれば、

$$U = U' / S \times 1000$$

となる。この式より流速を遅くするためにはポンプの流量(灌流量)を下げるか断面積を大きくすればよい。しかし、実際の手術では灌流量を下げることはできない。そこで流速の大きさと除泡率の関係を調べ適切な流速を求める必要があった。流速の向きによる除泡率は大きな差がなく除泡器内での流速も除泡率に及ぼす影響は小さいことがわかった。また、音圧定在波から気泡が受ける力は流速から受ける力に比べて小さいことがわかった。次に、気泡が音圧定在波から受ける力は理論上気泡径から求められる共振周波数によって決められ、共振周波数が照射する超音波の周波数に近くなれば気泡が受ける力は大きくなる。このため気泡径によって除泡率が違ってくることが考えられる。そこで気泡径別の除泡率を求めてみた。使用した超音波の周波数54.58KHzに等しい共振周波数の気泡の直径は、計算より101.6 μ mである。100 μ m以上の気泡がよく除去されており、この結果から除泡率の良い気泡の直径は共振半径の2倍以上のものであることがわかった。

これまでの実験で使用した除泡器は内容量が2.5lであった。しかし、実際の手術において使用される血液の量は血流回路を構成するために必要な量だけに抑え、できるだけ少量にすることが望ましい。そのためこのように内容量の大きい除泡器は実用的でない。そこで除泡器の大きさと除泡率の関係について検討した。除泡器の容積を考える場合、除泡器の高さが音圧定在波の半波長の整数倍になった時には共鳴現象によって音圧振幅が最大となる。この時気泡が受ける力も最大となり除泡率も最大となると考えた。そこで除泡器の高さと除泡率の関係についても実験を行った。除泡器の内容量が400mlになった時除泡率が90%に達し、内容をこれ以上にしても除泡率の増加はゆるやかになった。また、水位を変えても除泡率がほとんど変化しないことがわかった。しかし、さらに細かく水位を変えて検討した結果、水温15°Cのときの音速は1446m/secであり、故に、周波数54.58KHzの超音波の波長は26.86mmになるので、除泡器の水面の高さを変えた場合除泡率の変化がわずかであるが定在波の半波長ごとに見られた。以上の結果から効率良く気泡が除去できる除泡器の大きさは内容量が最低

400ml 必要であり、その高さは除泡率にほぼ無関係であることがわかった。超音波パワーと除泡率の関係は照射する超音波のパワーが大きければ大きいほど気泡が受ける力は大きくなり除泡率が良くなる。しかし、実際の手術で血液を用いた場合大きなパワーの超音波を照射すると血液中の RBC などの成分を破壊する恐れがある。そこで血液に対する超音波の影響を検討した。血液の35~45%は RBC からなっている。したがって血液破壊の程度をその減少数で求めた。また、血球中には電解質、酵素などが含まれるが、血球が破壊されるとこれらの物質が血中にでてくる。なかでも電解質である K, LDH は血球中濃度が血漿中濃度より高く、血球の破壊に伴い血漿中に増加する³⁰⁻³⁹。電気入力^{2.2w}以上になると除泡率が90%を越え、この時の超音波パワーは $79.2\text{mW}/\text{cm}^2$ であり血液に及ぼす影響はなかった。

以上のように水による流体中での気泡除去の基礎実験を種々の条件で行った結果最も効率的に気泡を除去する除泡器の設計のための指針として以下の事項が得られた。1) 除泡器の中を通す流れの向きは上昇する時に超音波照射する場合の方が下降する時に照射する場合よりもわずかに除泡率が良い。しかし、差は小さいので除泡器の設計にはあまり重要でない。2) 流速を増加すると除泡率は線形的に低下していく。3) 効率よく除去される気泡の直径は共振半径の2倍以上である。4) 除泡器の高さを定在波の波長の $1/2$ の整数倍にしなくとも除泡率は低下しない。5) 内容量は 400ml は必要である。6) 照射する超音波パワーは電気入力^{2.2W}以上で使用すると除泡率が高い。以上の結果から95%以上の除泡率を達成するために除泡器の超音波照射部位の断面積を $50\text{mm} \times 50\text{mm}$ 、容積 400ml、照射する超音波パワーを電気入力^{2.2w}以上で使用することが適切であると結論できた。

これまでに行った実験は脱気水を使用してきた。しかし、血液と水とでは粘性に違いがある。粘性定数に違いがあることは水からの効力の大きさに差がでるといことであり、血液に応用する前に粘性を大きくした媒質での除泡作用の確認が必要であった。そこで光学的には水とほとんど等しく粘性が血液と等しいグリセリン水を媒質として使うことにした。グリセリンと脱気水の体積比 1 対 2 で混合し血液と等しい粘性とした。超音波照射部分での流速 $120\text{cm}/\text{min}$ で、超音波パワーは電気入力 0.5w の時 80.6% 、 1w で 96.9% 、 2w で 96.3% の除泡率を得た。脱気水やグリセリンでの実験では十分な除泡率を得ることができた。最終的に媒質として血液を用いた場合、超音波の電気入力

0.5w で 77.1% 、 1w で 97.5% 、 2w で 99.8% と良好な除泡率が得られ、この気泡除去システムの信頼性が証明された。

結 論

体外循環回路内に存在する微小気泡を除去するために、血流に超音波を照射し定在波を発生させ、気泡が音圧振幅の腹や節の方向に受ける力を利用し、複数個の気泡を集中、結合させて除去する方法を考案した。さらにこの方法を用いた超音波除去装置を作製し実験を行い、以下の結論をえた。

1. 超音波照射により、気泡の結合を確認できた。
2. 脱気水を用いた基礎実験結果から
 - 1) 除泡器内の水流の向きは除泡率に関係がなかった。
 - 2) 超音波照射部位での流速が大きくなると、それに比例して除泡率が低下した。
 - 3) 気泡径が共振値付近の大きさの気泡は除泡率が高かった。
 - 4) 内容量は 400ml 以上必要であった。
 - 5) 除泡器の高さが超音波の波長の $1/2$ の整数倍でなくとも除泡作用に大差はなかった。
 - 6) 照射する超音波パワーは電気入力^{2.2w}~ 5W の範囲で使用すると除泡率がよく血液成分の破壊の危険性もなかった。
3. 以上から実用的除泡器を製作し実際の新鮮血で実験を行った。照射する超音波のパワーを電気入力^{0.5w}の時除泡率 77.1% 、 1W の時 97.5% 、 2W の時 99.8% となりほぼ完全に除泡することができた。
4. 体外循環回路内に、本研究で考察した除泡器を設置し超音波を照射して定在波を発生させることにより、血流内の微小気泡を除去できることが可能となった。

謝 辞

稿を終えるに当たり、終始御指導と御校閲を賜った恩師岩喬教授に深謝するとともに、装置の製作、研究に御指導、御協力を賜った金沢大学工学部電子工学科松浦弘毅教授、電子工学科教室の諸氏に謝意を表します。本論文の要旨は第23回日本人工臓器学会大会、第86回日本外科学会において発表した。

文 献

- 1) Patterson, R. H. & Bergland, R. M.: A filter to prevent cerebral damage during experimental cardio pulmonary bypass. Gynecol. Obstet. Surg., **131**, 71-74 (1971).

- 2) Lichti, E. L., Simmons, E. M. & Almond, C. A.: Detection of microemboli during cardiopulmonary bypass. *Gynecol. Obstet. Surg.*, **134**, 977-980 (1972).
- 3) 田宮達男, 西沢 直, 古謝景春, 鈴木一郎, 白松一安, 尾形健三郎: 超音波血流計による体外循環時の Microemboli とくに Microbubble 検出法とその臨床応用 - 胸部外科, **31**, 293-298 (1978).
- 4) Mills, N. L. & Ochsner, J. L.: Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **80**, 708-717 (1980).
- 5) Gallo, G. I., Martinez, R., Ruiz, B. & Duran, M. G.: How to do it. A simple technique for removal of residual air after cardiopulmonary bypass (CPB). *Thorac. Cardiovasc. Surgen.*, **30**, 117-119 (1982).
- 6) Gallagher, E. G. & Pearson, D. T.: Ultrasonic identification of gaseous microemboli during open heart surgery. *Thorax*, **28**, 295-305 (1973).
- 7) Taylor, K. M.: Assessment of cerebral damage during open-heart surgery. A new experimental model. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **14**, 197-203 (1980).
- 8) Pealson, D. T., Watson, B. G. & Waterhouse, P. S.: An ultrasonic analysis of the comparative efficiency of various cardiotomy reservoirs and micropore blood filters. *Thorax*, **33**, 352-358 (1978).
- 9) Clark, R. H., Dietz, D. R. & Miller, J. G.: Continuous detection of microemboli during cardiopulmonary bypass in animals and man. *Circulation*, **54**, 74-78 (1975).
- 10) 村田修一, 岩 喬, 目片強司, 堀田素志, 松浦弘毅: レーザーを用いた人工心肺回路内の微小気泡 (microairbubble) 測定の研究. *人工臓器会誌*, **12**, 445-448 (1983).
- 11) 村田修一, 岩 喬: レーザー気泡検出装置による体外循環時の微小気泡の測定. *日胸外会誌*, **32**, 12-29 (1984).
- 12) Crum, L. A. & Eller, A. I.: Motion of bubbles in a stationary sound field. *J. Acoust. Soc. Am.*, **48**, 181-189 (1970).
- 13) Eller, A. I.: Force on a bubble in a standing acoustic wave. *J. Acoust. Soc. Am.*, **43**, 170-171 (1968).
- 14) Crum, L. A. & Eller, A. I.: Motion of bubbles in a stationary sound field. *J. Acoust. Soc. Am.*, **10**, 181-189 (1969).
- 15) Crum, L. A.: Measurement of the growth of air bubbles by rectified diffusion. *J. Acoust. Soc. Am.*, **68**, 203-211 (1980).
- 16) Wller, A. I. & Crum, L. A.: Instability of the motion of a pulsating bubble in a sound field. *J. Acoust. Soc. Am.*, **47**, 762-767 (1970).
- 17) Epstein, P. S. & Plessner, M. S.: On the stability of gas bubbles in liquid-gas solutions. *J. Chem. Phys.*, **18**, 1505-1509 (1950).
- 18) Sato, M.: The formation of gas bubbles synchronised with AC potential. *J. Appl. Phys.*, **13**, 1-2 (1980).
- 19) Eller, A. I. & Flynn, H. G.: Rectified diffusion during nonlinear pulsations of cavitation bubbles. *J. Acoust. Soc. Am.*, **37**, 493-503 (1965).
- 20) Plesset, M. S. & Zwick, S. A.: A nonsteady heart diffusion problem with spherical symmetry. *J. Appl. Phys.*, **23**, 95-98 (1952).
- 21) 島 章, 辻野智二: 血液中のガス気泡の挙動. *速研報告*, **42**, 53-75 (1978).
- 22) 辻野智二, 島 章: 脈動圧力を受ける血液中のガス気泡の挙動. *速研報告*, **45**, 19-32 (1980).
- 23) Eller, A. I.: Bubble growth by diffusion in an 11-KHz sound field. *J. Acoust. Soc. Am.*, **52**, 1447-1449 (1972).
- 24) Macedo, I. C. & Yang, W. J.: Acoustic effects on gas bubbles in the flows of viscous fluids and whole blood. *J. Acoust. Soc. Am.*, **53**, 1327-1335 (1971).
- 25) Eller, A. I.: Growth of bubbles by rectified diffusion. *J. Acoust. Soc. Am.*, **46**, 1246-1250 (1969).
- 26) Grulke, D. C., Marsh, N. A. & Hills, B. A.: Experimental air Embolism; Measurement of microbubbles using the Coulter counter. *Brit. J. Exp. Pathol.*, **54**, 684-692 (1973).
- 27) 菅野剛史: サンプル採取条件と保存法. *日本臨床*, **40**, 36-41 (1982).
- 28) Carlson, R. G., Lande, A. G., Ivey, L. A., Subramanian, V. A., Bloch, J. H., Rogos, B., Landis, B., Baxter, J., Patterson, R. H. & Lillehei, C. W.: The Lande-Edwards membrane oxgenator for total cardiopulmonary support in

- 110 patients during heart surgery. *Surgery*, **72**, 913-919 (1972).
- 29) Galletti, P. M., Massimino, R. & Fisher, G.: Computerized monitoring of microemboli in extracorporeal circuits. *人工臓器*, **8**, 381-385 (1979).
- 30) Loop, F. D., Szabo, J., Rowlinson, R. O. & Vrbancik, K.: Events related to microembolism during extracorporeal perfusion in man. Effectiveness of in-line filtration recorded by ultrasound. *Ann. Thorac. Surg.*, **21**, 412-420 (1976).
- 31) Krebber, H. J., Hanrath, P., Janzen, R., Ritoff, M. & Rodewald, G.: Gas emboli during open heart surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, **30**, 401-404 (1982).
- 32) 医療機器紹介: フィルター理論. 体外循環技術, **6**, 105-112 (1980).
- 33) 東泉隆夫: 体外循環回路中の微小気泡除去法. *医用電子と生体工学*, **17**, 158 (1979).
- 34) 吉田達男: 血中微小気泡の超音波による除去とその臨床応用. *医用電子と生体工学*, **18**, 46 (1980).
- 35) 小野哲章, 加納 隆, 酒本勝之, 金井 寛: 超音波気泡除去装置の開発と人工心肺回路への臨床応用. *医用電子と生体工学*, **20**, 282 (1982).
- 36) 佐々木禎一, 古川 誠, 井上 陸: 体液・電解質 Na, K, Cl. *総合臨床*, **27**, 493-502 (1978).
- 37) 三輪史朗: 赤血球酵素, 解糖中間体, アデニンヌクレオチドなど. *日本臨床*, **38**, 901-906 (1980).
- 37) 青木隆一: LDH とそのアイソエンザイム. *日本臨床*, **38**, 789-798 (1980).

Experimental Study on the Elimination of Microairbubbles in an Extracorporeal Circulation by Ultrasonic Waves Yoshihiro Mori, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **99**, 634—647 (1990)

Key words ultrasonic wave, stationary wave, microairbubble, extracorporeal circulation

Abstract

To eliminate microairbubbles arising from artificial lungs during extracorporeal circulation, a method has been devised whereby the blood stream is irradiated ultrasonically to produce stationary waves. Through irradiation many air bubbles are concentrated and combined at one point by the force of the sound pressure amplitude, applied to the bubbles directed towards the abdomen and nodes, and then removed. A bubble removal device was designed using this method and a basic experiment was performed. In this experiment, the relation between the flow rate, size of the bubble remover or power of the ultrasonic waves, and the bubble removal effects were investigated, after it was confirmed that the bubbles were combined during ultrasonic irradiation and could be removed quantitatively. The results indicated that the direction of the irradiation of the ultrasonic waves into the water flow in the bubble remover, did not affect the bubble removal rate. The bubble removal rate was decreased proportionally when the flow rate was increased at the site of ultrasonic irradiation. The bubble removal rate was high for air bubbles of a such size that the resonance frequency obtained from the air bubble diameter, was the same as the frequency of the irradiated ultrasonic waves. The inner volume of the bubble remover must be 400ml. There were no major differences in the bubble-removing action even if the height of the bubble remover was not an integral multiple of $1/2$ of the wave length of the ultrasonic waves. Based on these results, a bubble remover to assure the most effective removal of air bubbles was produced and

subjected to experiments using blood. The results showed that the bubble removal rates were 77.1% when the power of the irradiated ultrasonic waves expressed as electric input was 0.5W, and 97.5% when it was 1W. When it was 2W, almost complete removal was obtained, the removal rate was 99.8%. It was found that the bubble removal was highly effective and there was no risk of destruction of the blood components if the remover was used in the 2.2-5.5W range. It was possible to remove microairbubbles in the blood stream by placing the bubble remover designed on the basis of this research, in the extracorporeal circulation circuit and producing stationary waves by means of ultrasonic irradiation.