

心疾患患者救命用補助循環血液ポンプにおけるヤギを用いた抗血栓性評価

[1] 組織

代表者：丸山 修

(産業技術総合研究所)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

白石泰之 (東北大学加齢医学研究所)

三浦英和 (東北大学加齢医学研究所)

西田正浩 (産業技術総合研究所)

小阪 亮 (産業技術総合研究所)

迫田大輔 (産業技術総合研究所)

山根隆志 (神戸大学)

研究費：物件費 22 万 8 千円，旅費 7 万 2 千円

[2] 研究経過

本共同研究で抗血栓性評価を実施する補助循環血液ポンプ (モデル HH210、図1) は、人工心臓適用までのつなぎとなる Bridge to decision ポンプとして位置づけている。Bridge to decision ポンプによる心機能補助は、重篤な心疾患治療法の一つとして、近年大きく注目されている。HH210 は、動圧軸受を有する遠心血液ポンプタイプの補助循環血液ポンプであり、非接触駆動を実現するため、抗血栓性に優れていることに期待できる。In vitro による抗血栓性試験では、血栓を生成することなく駆動できることを確認している。しかしながら、動物実験による抗血栓性評価は必要不可欠である。また、本動物実験を実施するためには、ヤギなどの大型実験動物を使用する必要がある。産業技術総合研究所では、



ポンプ諸元 (HH201~HH203, HH210)	
用途	体外型補助循環
流量/揚程	4L/min, 200mmHg
回転数	3590rpm
プライミング ボリューム	13ml

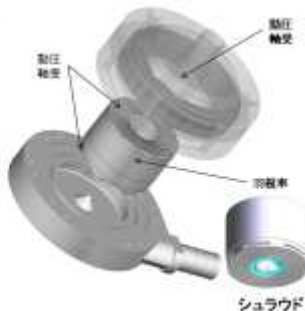


図1 補助循環血液ポンプモデル HH210

大型動物を飼育・手術する設備も、また手術を実施できる術医も準備することはできず、HH210 の動物実験による抗血栓性評価を実施できない状態が継続していた。そこで、東北大学加齢医学研究所の山家智之教授に相談したところ、H24 年度の共同研究により、HH210 のヤギを用いた動物実験が実現できることとなり、抗凝固療法を行うことなく、1 週間の抗血栓性試験を実施した。その結果、インペラ流路内に大量の血栓が確認された。しかし、飼育中に感染傾向が見られ、この血栓形成が、ポンプ特性に由来するものか、ヤギの生体環境によるものかを区別することができなかった。

そこで、H25 年度の本共同研究では、H24 年度と同じくヤギを使用した 6 日間の動物実験により、HH210 の抗血栓性を再評価することを目的とした。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

HH210 のヤギへの装着は、心尖部脱血および大動脈送血により行った。手術後は、抗凝固療法を行わずにポンプ駆動を行った。飼育中におけるヤギの活性化凝固時間 (ACT)、ヘマトクリット値、ポンプ回転数、ポンプ流量ならびに大動脈流量は、以下の通りであった。

- ACT: 178(133-250) sec
- Ht: 37(35-38) %
- ポンプ回転数: 2,684(2,475-2,961) rpm
- ポンプ流量: 2.2(1.4-2.6) L/min
- 大動脈流量: 2.7(0.5-3.8) L/min

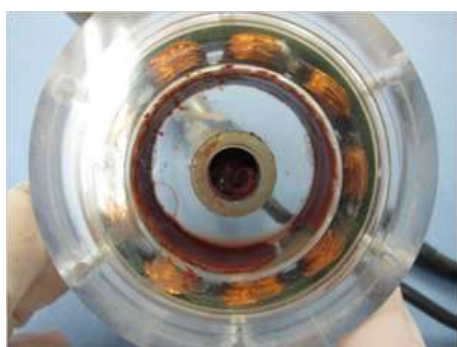
抗凝固療法を行わずに飼育したヤギの ACT は 178s であり、十分な凝固活性を有することが確認できた。また、ヘマトクリット値は 37% であり、適正値を維持した。ポンプ回転数については、大動脈流量を確保するため、昨年度の 2,973rpm よりも約 10% 低い 2,684rpm で駆動したが、安定なポンプ駆動が実現し、ポンプ流量も 2.2L/min であった。ポンプ回転数の低下、すなわち補助率の低下により、結果として大動脈流量は 2.7L/min と十分な値であった。しかしながら、実験最終日の 6 日目には、ポンプ流量はゼロとなり、直ちに実験を終了した。

実験終了後の HH210 ポンプ分解写真を図 2 (a,b) に示した。

「様式 3」



(a) インペラ底面（中央貫通部）およびインペラ流路に生じた血栓



(b) 上面ケーシング内部の外壁に生じた血栓

図 2 試験終了後の HH210 ポンプ内の分解写真

この結果より、ポンプ内流路に大量の血栓が生じ、これによってポンプ流量が著しく低下と考えられた。しかしながら、このような大量の血栓が生じているにもかかわらず、動圧軸受部には著しい血栓は生じていなかった。一方、実験終了後にヤギを解剖し、ポンプ内で生じた血栓の各臓器に与えた影響を確認した結果、ポンプ出口と大動脈をつなぐアウトフローカニューラの大動脈との合流部(カニューラ先端)に血栓が生じていた。同様に、左心室とポンプ入口をつなぐインフローカニューラの先端部にも血栓が生じていた。従って、ポンプ内での血流低下によって、インフローおよびアウトフローカニューラにも血栓生成が発生したものと考えられた。さらに腎臓、腸管膜および肝臓にも血栓による塞栓を確認し、ポンプ内で生じた血栓が多くの臓器に損傷を与えたことがわかった。本動物実験では、肺の解剖結果から、肺炎の痕跡が見られるが、顕著な感染は見られなかった。

以上の結果から、昨年度の実験で HH210 インペラ流路に生じた血栓は、ヤギが感染傾向にあったためにポンプ内血栓が生じたのではなく、ポンプの特性に基づく血栓であることがわかった。図 2 の結果から、HH210 の最初の血栓生成箇所は、中央貫通部であると思われる。この部位に血栓が生じたこと

により、ポンプ内の血液が淀み、連鎖的に血栓生成が進行し、生じた血栓を流し続け各臓器に影響を与え、最終的にはポンプが閉塞するまで血栓が成長したものと結論した。

これまで、本 HH210 は、*in vitro* 抗血栓性試験によって、非常に優れた抗血栓性を示した。それにもかかわらず、本動物実験結果では、大量の血栓が生じたことから、*in vitro* 抗血栓性試験における流量設定に問題があったと考えられる。本ポンプは、上記の通り、Bridge to decision ポンプに位置づけているが、PCPS/ECMO ポンプとしての使用も視野に入れており、そのために 4.0L/min での流量設定で実験を実施してきた。この流量条件であれば、本動物実験においても血栓形成が生じなかった可能性もある。しかしながら、実際に生体につなげた結果として、平均 2.2L/min の低流量で左心補助を実施するには、本ポンプの仕様では、抗凝固なしでは継続不可能であることがわかった。これまで、動圧軸受の軸受隙間と血液適合性に焦点を当ててきたが、ポンプ内の流量が低下したときの影響を見ていなかった。本共同研究による実験結果は、*in vitro* 抗血栓性試験では得ることのできなかった HH210 の Bridge to decision ポンプとしての改善点を明確にすることができた。具体的には、

- ①抗凝固剤の併用：ヘパリンなど
- ②表面コーティングの必要性：ヘパリンコーティング、MPC ポリマーコーティング
- ③ポンプデザインの変更

である。今後も、*in vitro* 抗血栓性試験とともに、動物実験を実施することにより、安全な心疾患患者救命用補助循環血液ポンプを開発へとつなげていきたい。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究成果は、低流量における動圧軸受ポンプに共通して提唱できる課題であると考えられる。すでに臨床で使用されている動圧軸受を有するデバイスについて、血栓生成の危険性および抗凝固対応について大きな判断基準になるとと思われる。そのためには、今後、さらに *in vitro* 抗血栓性試験の役割が重要となる。本共同研究の成果は、*in vitro* による動物実験事前評価の信頼性向上に大きく貢献し、新たな血液適合性評価法の確立を目指し、医工連携に基づく大型プロジェクトへ発展できるものと期待できる。

[4] 成果資料

実験結果は得られたばかりであり、まだ論文掲載には至っていない。