

課題番号 47

体外循環中の回路コネクタにおける 微小循環可視化に関する研究

[1] 組織

代表者：藤原 立樹

(東北大学大学院医学系研究科)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

白石 泰之

(東北大学加齢医学研究所)

井上 雄介

(東北大学加齢医学研究所・旭川医科大学)

分担者：

大内 克洋 (東京医科歯科大学)

関 晴永 (東京医科歯科大学)

田原 禎生 (東京医科歯科大学)

櫻井 啓暢 (東京医科歯科大学)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

これまで重症心不全患者に対して遠心血液ポンプを用いて患者の循環を補助する体外循環を施行してきた。体外循環で懸念される重篤な合併症のひとつは血栓塞栓症であり、それを回避するために抗凝固療法が行われるが、過剰な抗凝固療法は出血合併症の原因となる。図1上に体外循環による左心室補助のシエマを示す。回路は遠心ポンプ、チューブ、コネクタ(青楕円)から構成されている。応募者はこれまで遠心ポンプの血栓検出の研究に従事してきた(科研費若手B、藤原)。しかしながら日常臨床ではコネクタとチューブの接続部に血栓が発生し、回路の交換を要することが多く(図1下)、この問題が重要であると考えられるようになった。同部位に血栓が発生する要因としては、材質の違う物質を接続させていることや、段差により微小循環における血液の乱流が生じていることが推測される。

本研究の目的は、コネクタとチューブにおける微小循環を可視化することである。コネクタの材質やタイバンドの止め方等によって血栓予防効果に差があるかを検討したいと考えている。コネクタの材質に関しては、これまでプラスチック製のものが主流であった

が、最近では金属製の製品も販売されるようになったため比較検討したいと考えている。タイバンドの止め方は施設によって様々な流儀があるが統一された見解はない。可視化の方法としては、蛍光色素等を用いて東北大学加齢研が所有している微小流体可視化装置を用いた評価を予定している。本研究では生体を用いた動物実験ではなく、模擬回路にブタ血液を循環させて評価を行うが、研究成果次第では今後動物実験も検討したいと考えている。

医科歯科で12月に実施した模擬循環回路の実験に井上先生が参加したほか、月に1度以上の頻度で、オンライン情報交換を実施して研究の打ち合わせと進捗状況を相互に確認した。

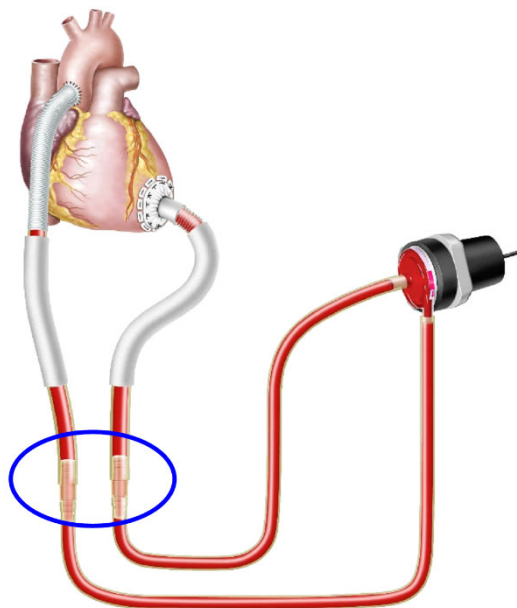


図1 上：左心補助の概念図とコネクタの位置
下：コネクタに生じた血栓の例

[3] 成果

(3-1) 研究成果

泉工医科工業株式会社に依頼し、本プロジェクトのための金属コネクタを作成した(図2上)。これは完全受注生産品であるが、COVID-19の影響により予定していた納期よりだいぶ時間を要して、2021年1月に完成した。金属コネクタの完成までは、通常の樹脂コネクタを用いた模擬回路を用いて、実験を数回行った。実験回路の概観を示す(図2中)。COVID-19の影響により、東北大学の施設に出張することができず、東北大学が有している微小流体可視化装置を使用することが出来なかった。そのため、体外循環回路の血栓評価は赤外観察カメラ pde-neo を用いた ICG 蛍光法による観察を行った。本機材は、蛍光マッピング機能を有し、人工心肺回路のリアルタイム血栓評価に有用であると考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

今後の計画としては樹脂コネクタと金属コネクタを用いた比較実験を行うこと。COVID-19の感染状況が許せば、東北大学の微小流体可視化装置を用いた実験を行いたいと考えている。

また動物の血液で実験を行う前に蛍光粒子を用いた観察を行うことも有効であると考えており、現在、チューブコネクタの微小領域流れを評価するために赤血球と同サイズの蛍光粒子(EBM, Fluostar)とレーザー光源、高速度カメラ(キーエンス, VH-Z50)を用いた試験系を構築しており、年度内に既存コネクタと比較した評価結果を得る予定である。

[4] 成果資料

1. Seki H, Fujiwara T, et al. Evaluation of real-time thrombus detection method in a magnetically levitated centrifugal blood pump using a porcine left ventricular assist circulation model. *Artif Organs*; in press.
2. Seki H, Fujiwara T, et al. Verification of a thrombus induction method at the target point inside the blood pump using a fibrinogen coating for a thrombus detection study. *Artif Organs*; 44(9): 968-75, 2020
3. Fujiwara T, et al. Optical dynamic analysis of thrombus inside a centrifugal blood pump during extracorporeal mechanical circulatory support in a porcine model. *Artif Organs*; 41(10): 893-903, 2017
4. 藤原立樹, 荒井裕国 補助人工心臓の適応と装着後の治療 体外設置型補助人工心臓の現況—適応から近年の動向まで 別冊「医学のあゆみ」2018年5月
5. 日本医療研究開発機構(AMED), 2020年度、「ウイルス等感染症による血栓形成を流体力学的アプローチを用いて予防するECMOの開発」, 研究分担者, 6,250千円(総額50,000千円)
6. テルモ生命科学振興財団 医療機器研究, 2020年度、「流体力学的アプローチを用いたECMOデバイス内血栓予防技術の開発」, 研究代表者, 2,000千円
7. 科学研究費若手研究(B)「臨床実用を目指した小型・安価な光学式遠心血液ポンプ内血栓検出センサの開発研究」

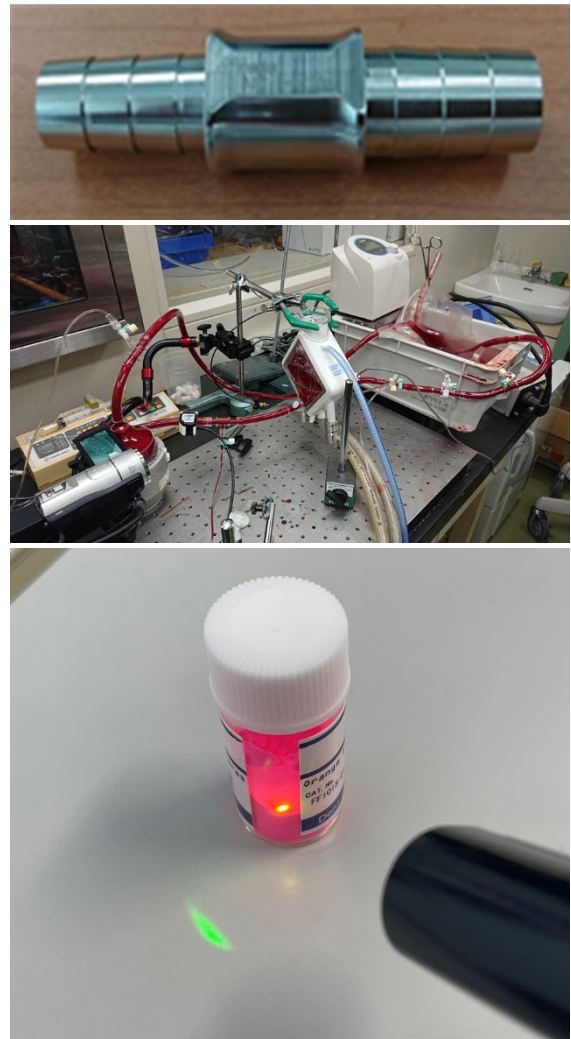


図2 上: 専用に作製した金属コネクタ
中: 各種コネクタを含む模擬循環回路
下: 赤血球と同サイズの粒子径を有する
蛍光物質(波長550nm 緑色の励起光によ
り580nm 橙色の蛍光が生じている)