

令和元年6月14日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01414

研究課題名(和文)体外循環時の超音波血液粘度監視システムに関する研究

研究課題名(英文) A study on ultrasonic monitoring system for blood viscosity during extracorporeal circulation

研究代表者

佐藤 隆幸 (SATO, TAKAYUIKI)

首都大学東京・システムデザイン研究科・助教

研究者番号：90326017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：健康指標として関心の高い血液粘度は赤血球凝集度と強い関連を持っており、人工透析や人工心肺に用いられている体外循環治療時にはこのモニタリングが患者及び装置の安全上重要である。血液試料を透過して得られた超音波のスペクトルピークは赤血球凝集度の推定に有効である。本研究では血液試料に関して、顕微鏡による凝集径、界面沈降速度、ピーク周波数を測定し、それら三者の強い関連性を見出した。またピーク周波数が赤血球凝集径の対数値に対して比例減少することに関して理論検証を行った。レイリー散乱を主たる音波損失として計算を行ったところ、実験結果と非常によく一致した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工透析治療を受ける患者数は、その母数となる糖尿病患者数の増加と共に年々増加している。人工透析患者は健常者と比べて血液粘度が高く、術中の患者の安全並びに透析装置の保守という観点においてこれをモニタリングする需要は高い。本研究の成果として、in vitroでの実験結果並びに理論検証を実施し、血液粘度と強く関連している赤血球凝集度を超音波ピーク周波数で測定できること、また理論式の適用によって血液の個人差(ヘマトクリット値：赤血球の体積分率)を補正出来ることを示した。これらから、体外循環時への血液粘度推定法の実用に大きく前進したと言える。

研究成果の概要(英文)：Blood viscosity, which strongly correlates with the aggregation degree of red blood cells (RBCs), has been identified as an important health index, especially in extracorporeal circulation treatment. The peak frequency of an ultrasonic reflection spectrum was determined to be an effective index by using real blood samples. The relationships among the aggregation sizes observed with an optical microscope, the interface sedimentation velocity, and the peak frequency were investigated after the aggregation degree of the RBCs was controlled. The peak frequency of the ultrasonic spectrum was obtained by transmitting ultrasonic waves into simulated blood produced with acryl particles. The peak frequency could be approximated with a logarithmic function of the particle diameter. In this study, a theoretical examination was also carried out, and its result agreed with the previous experimental values.

研究分野：超音波生体計測

キーワード：赤血球凝集度 血液粘度 ピーク周波数 体外循環治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血液粘度の上昇は健康者の体内においても日常的に起こる現象である。今日では、血液粘度の上昇が末梢循環の停滞や血栓の形成に関わっていることは、一部の研究者だけでなく一般に広く知られるようになった。血液粘度の上昇は赤血球の凝集現象の進行と非常に強く関連し、それらが同時に起こることが明らかとなっている。現在の知見では、フィブリノゲン線維の架橋という機序で赤血球凝集が生ずるとされている。我が国における血液粘度への関心は極めて高く、一度上昇した粘度を正常値に戻すための健康情報や薬剤の価値は非常に高い。特に、糖尿病患者（予備軍を含めると国内で約 1370 万人）に対する日常のモニタリング手法の確立は、予防医療の強化・充実に極めて大きな役割を果たすものと思われる。

### 2. 研究の目的

これまでの擬似試料を用いた基礎研究において様々な条件での測定手法の有効性が確認され、次なる目標は実用化である。本技術を人体に適用して血液粘度推定するためには皮膚越しに血液を観察することになり、個人寸法差の影響のキャンセル等の装着技術の検討も必要である。このためこれを最終目標とし、その前段階として規定の条件下で測定可能であり、かつ非常に医学的意義の大きい体外循環時の血液粘度推定技術の実用化を第一目標とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 赤血球の凝集サイズ制御方法の確立

本研究課題の準備段階として、赤血球凝集制御方法を確立する。デキストラン試薬の血中添加により凝集状態を変化させることが可能であるとの見込みを得ており、それをブタ血液に加えることによって凝集サイズの制御を予定している。(1)～(6)の全研究段階においてこの(1)が最も計画通りに進まない可能性がある段階であり、その場合には溶液温度、デキストラン濃度、デキストラン分子量を変えて調査を行う。制御可否の確認は光学顕微鏡によって行う。

#### (2) 赤血球凝集サイズと超音波反射スペクトルの関係調査

上記工程(1)で調整された数段階の赤血球凝集度を持つブタ血液試料を用い、まずは流れのない条件状態で凝集度 ピーク周波数の特性を得る(パラメータ:凝集サイズ)。即ち工程(1)で確立した手法によって生成された静水時凝集状態でのピーク周波数特性を以降の工程で得られる特性評価の基準とする。次に、流れ条件下ではせん断応力のために凝集体形成が阻害される可能性もあるため、流速条件を変化させた時の凝集度 ピーク周波数の特性を取得する(パラメータ:凝集サイズ及び流速)。

#### (3) 体外循環時の測定系の設計

本研究で開発した測定ユニットの実際の体外循環装置への組み込みを考慮する場合、その装置の構造、機能、材質を十分に検討する必要がある。心手術及び人工透析のいずれの場合でも装置は、(i)人体から血液を採り出し(脱血)、(ii)目的とする処理を行い(凝固防止剤投与や透析)、(iii)再度血液を人体に送り込む(送血)、という機能を果たす。この中で体内血液の赤血球凝集状態を観察する箇所として適切なのは、血小板凝固を防止するためのヘパリンを投与など、様々な処理が施される手前箇所である(i)の部分である。体外循環装置の流路のサイズ及び形状が超音波反射スペクトルの信号強度に直接影響を及ぼすため、凝集度推定のためにはこの流路の構造条件に合致した凝集径 ピーク周波数特性を明らかにする必要がある。また、臨床の場合においては(i)脱血、及び(iii)送血の箇所でも流速を可変としている。27年度に計画している上記研究項目「(2)赤血球凝集サイズと超音波反射スペクトルの関係調査」の調査内容を実際の装置仕様で行う。

血液には免疫機能が備わっているため、本システムの構成及び組み込みに関しては血液凝固や固着材質が生じないような素材や構造を十分に検討する必要がある。また本研究で開発しているシステムは血液粘度のモニタリングを目的としているため、得られた粘度情報をリアルタイムで活用することが望まれる。粘度推定のための検出パラメータであるピーク周波数の算出には研究室環境においても既に1分以内という速度が得られている。この情報内容及び速度は、臨床の場での凝集阻害剤の投与量決定という即時の対処に対して大きく寄与するものと考えられる。

### 4. 研究成果

健康指標として関心の高い血液粘度は赤血球凝集度と強い関連を持っており、人工透析や人工心肺に用いられている体外循環治療時にはこのモニタリングが患者及び装置の安全上重要である。血液試料を透過して得られた超音波のスペクトルピークは赤血球凝集度の推定に有効である。本研究では血液試料に関して、顕微鏡による凝集径、界面沈降速度、ピーク周波数を測定し、それら三者の強い関連性を見出した。

またピーク周波数が赤血球凝集径の対数値に対して比例減少することに関して理論検証を行った。レイリー散乱を主たる音波損失として計算を行ったところ、実験結果と非常によく一致した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3件)

- [1] 超音波スペクトルピーク周波数を用いた赤血球凝集度測定法のダイナミックレンジ拡張及び評価  
佐藤隆幸, 鈴木慶太  
電気学会論文誌 C 分冊, Vol.139, No. 5, pp. 636-637, 2019 年 5 月
- [2] Theoretical study on relationship between particle diameter and peak frequency in blood-mimicking suspension  
Takayuki Sato and Ken Ikeda  
Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 57, No. 7S1, pp. 07LF16, 2018 年
- [3] 超音波スペクトルピーク周波数による In vitro 赤血球凝集度測定  
渡邊祥, 花田洋輔, 佐藤隆幸  
電気学会論文誌 C 分冊, Vol.137, No. 7, pp. 871-876, 2017 年

〔学会発表〕(計 9 件)

- [1] 超音波を用いた赤血球凝集度測定時におけるピーク周波数シフトの理論的検討  
名淵圭佑, 佐藤隆幸  
2018 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集 TC4-6, 2018 年
- [2] 超音波ピーク周波数測定のためのアルカリ環境下における赤血球大凝集体の創出  
大野由裕, 鈴木慶太, 佐藤隆幸  
2018 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集 TC4-5, 2018 年
- [3] 超音波ピーク周波数による赤血球凝集度推定における流速の影響調査  
渡部泰明, 佐藤隆幸, 赤松佑一朗  
2018 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集 TC4-4, 2018 年
- [4] 赤血球凝集度の超音波測定に影響を与える様々なパラメータ  
梶ヶ谷優吾, 佐藤隆幸, 花田洋輔  
2018 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集 TC4-3, 2018 年
- [5] 超音波血液粘度測定法のダイナミックレンジ広域化を目指した赤血球大凝集体の創出  
佐藤隆幸  
生体医工学シンポジウム 2017 講演予稿集, 2017 年
- [6] 赤血球凝集度の超音波推定時におけるヘマトクリット値の影響  
花田洋輔, 渡邊 祥, 佐藤隆幸  
2017 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集, 2017 年
- [7] 血液粘度モニタリングを目指した赤血球凝集度の超音波測定法  
佐藤隆幸  
2017 年電気学会全国大会論文講演集, 2017 年
- [8] ブタ血中の赤血球凝集度と超音波スペクトルピーク周波数の関係  
渡邊祥, 花田洋輔, 佐藤隆幸  
2016 年電気学会電子・情報システム部門大会論文講演集, 2016 年
- [9] 界面沈降速度を用いた赤血球凝集度測定  
花田洋輔, 渡邊祥, 佐藤隆幸  
第 55 回日本生体医工学学会大会講演論文集, 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。