

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：37128

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12832

研究課題名(和文)「血液粘度比」で人工肺不良の原因を検出する：連続評価可能な新指標の提案と臨床応用

研究課題名(英文) Detection of oxygenator failure based on continuous blood viscosity monitoring and its clinical application

研究代表者

岡原 重幸 (OKAHARA, Shigeyuki)

純真学園大学・医療工学科・准教授

研究者番号：50771185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヘマトクリットと血液温度に依存する血液粘度特性から、人工心肺中の正常血液粘度をオンラインで予測するモデルを提案した。最初に、人工心肺中の連続データを用いて、ヘマトクリットごとの血液粘度-温度関係特性を直線曲線で示した。次に、オンライン取得できるヘマトクリットと血液温度データから、正常血液粘度に近似する特性をモデル化した。次に、提案したモデルを用いて予測する標準血液粘度は、従来の粘度計を用いて測定した粘度と一致することが確認された。最後に、赤血球の形状変化を誘発した実験モデルにおいて、提案システムを用いた赤血球変形による粘度変化の検出について報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の実現によって、人工心肺中の血液粘度の影響についての研究が発展するとともに、人工肺不良の監視と検出が普及することで、心臓手術の安全性が大きく向上する可能性がある。またこの技術は、人工透析、ECMOなどその他の体外循環にも応用可能であり、体外循環治療を必要とする患者に大きく寄与できるため、その意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we proposed a model for online prediction of the normal blood viscosity during cardiopulmonary bypass (CPB) based on the blood viscosity characteristics that are dependent on the hematocrit and blood temperature. First, using clinical CPB data, we showed the blood viscosity-temperature relationship characteristics for each hematocrit level with a linear curve. Next, we formulated a characteristic equation that approximates normal blood viscosity from hematocrit and temperature data that can be obtained online. The normal viscosity predicted using the proposed model was determined to be congruent with that measured using a conventional viscometer. Finally, we reported viscosity change detection due to RBC deformability using the proposed system in an experimental model in which RBC shape change was induced. The monitored viscosity by the system showed a viscosity increase caused by the spherocyte with no relation to the influence of hematocrit and temperature.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工心肺 人工肺 血液粘度

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

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では、年間約 5 万例の人工心肺を使用した心臓手術が行われている。手術の間、心肺機能は人工心肺によって完全に支配され、脱血された血液はガス交換のための人工肺を経て全身に灌流されるので、人工心肺中の人工肺不良による灌流停止は重篤な合併症となる。人工肺不良の様式は、血漿リーク、ガス交換不良の他、人工肺の異常に高い圧勾配（もっとも頻度が高い）を包含する [FDA Guidance for Industry,2000]。したがって、人工肺圧力モニタリングは行われ、人工肺流路の狭小化による抵抗増加の検出のために慎重に評価される。一旦、異常に高い圧勾配を検出すれば、その原因は不明なまま、血栓塞栓やフィブリン形成などのような不可逆的な流路閉塞に起因していると判断される。しかしながら、Fisher らは、異常な人工肺圧力が人工心肺の間、230 件に 1 件の割合で発生して、3 つの異なる原因があることを報告した [Fisher AR,2003]。そして、そのうち 2 つは可逆的であった。可逆的な異常圧力は、血栓塞栓による流路の閉塞よりもむしろ、赤血球の変形能低下を要因とする血液粘度の特異的な増加 [Reinhart WH,1986] を機序に持つかもしれない。したがって、人工肺圧力モニタリングのみでは人工肺不良の検出には不十分であり、人工肺を灌流する血液粘度のモニタリングが重要である。

申請者は自身の先行研究で、血液粘度について人工肺の圧-流量特性をモデル化し、そこから血液粘度を推定するアルゴリズムを提案した [Okahara S, 2015, 2017]。この方法で推定する血液粘度と従来の振動式粘度計で実測される血液粘度との間の強い相関と精度を実証し、連続血液粘度モニタリングシステムを臨床適用した [Okahara S, 2017]。一方で、このシステムは圧流量情報に基づく実際の血液粘度を計測できるが、血液粘度の変動がヘマトクリットや温度に関係しているのか、血球変形能低下などに起因する血液粘度増加など、他の要因であるのかは不明であった。そこで、既知の報告 [Eckmann DM,2002] にある温度とヘマトクリットから予測される標準粘度に着目し、先行研究のシステムで推定する血液粘度と標準血液粘度を連続的に比較モニタリングすることで、解決可能であることを発見したので、本提案法を着想した。

### 2. 研究の目的

本研究では、人工心肺を受ける患者の合併症最少化を目的として、連続血液粘度モニタリングシステムを応用して、人工肺圧流量情報と温度-ヘマトクリット情報を融合させたアルゴリズムから得られる「血液粘度比」を提案し、新たな人工肺不良の検出機能を開発する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 温度-ヘマトクリット情報から標準血液粘度推定モデルを構築

自身の先行研究で開発した連続血液粘度モニタリングシステムを心臓手術（心臓弁膜症、大動脈瘤、冠動脈バイパスなど）を受けた患者 40 名に臨床使用して、人工心肺時の血液温度 (T)、ヘマトクリット (Ht) および推定血液粘度 ( $\eta_e$ ) の関係を系統的に調査して、新たなモデルを構築する。血液粘度-温度特性は線形近似曲線にフィットするので非線形モデル ( $\eta_e = AT + B$ ,  $A = aHt + b$ ,  $B = cHt + d$ ) を導く。Ht を横軸、A および B を縦軸にプロットして、最小二乗法によりパラメータ a, b, c, d を決定する。式 Eq.1 で算出される血液粘度を標準血液粘度 ( $\eta_0$ ) とする。

$$\eta_0(T, Ht) = (aHt + b)T + (cHt + d) \quad (\text{Eq.1})$$

#### (2) 標準血液粘度の臨床評価

提案した標準血液粘度  $\eta_0$  の予測精度を検証するために、従来の粘度計測法である、ねじり振動式粘度計を用いて測定した実測血液粘度 ( $\eta$ ) と  $\eta_0$  を比較した。この評価は、選択的に心臓手術を受けた心臓弁膜症患者 20 名から得られる各症例 3 ポイントのデータ (n=60) で行った。

#### (3) 「血液粘度比」と異常粘度検出評価

標準血液粘度 ( $\eta_0$ ) を連続的に算出可能なプログラムを作成し、人工肺の圧-流量特性から得られる推定粘度 ( $\eta_e$ ) と合わせて、血液粘度比 ( $\eta_0 / \eta_e$ ) アルゴリズムを評価する。 $\eta_0$  は常に血球変形能や血栓に影響されない標準的な血液粘度を推定し続けるので、 $\eta_0 / \eta_e = 1$  が正常状態である。血液粘度比の逸脱 ( $0 < \eta_0 / \eta_e < 1$ ) で、血を性状変化の原因が検出できることになる。in vitro 実験で、抗凝固したヒト血液試料を、一定の温度とヘマトクリットレベル下で人工肺に灌流して、血液粘度比を記録した。実験の間、ヒト血液試料を、サリチル酸ナトリウム (SA) の段階的な添加 (0, 20, 60, 120 mmol/L) によって、血球形状変化を誘導した。

### 4. 研究成果

#### (1) 温度-ヘマトクリット情報から標準血液粘度推定モデルを構築

40 症例に対応するデータ 3,699 ポイントを使用して得られた各ヘマトクリットレベルでの血液粘度-温度特性は、線形解析の結果、どのレベルにおいても、2 つのパラメータには高度な相関関係が認められた。この特性関係の一部を図 1 に示す。また、この特性関係の傾き A とヘマトクリット、切片 B とヘマトクリットの線形関係にも、高度な相関関係を得られたことから、 $\eta_0$  を予測するためのパラメータ [a -0.0055, b 0.077, c 0.2299, d -1.6593] を導き出した。

(2) 標準血液粘度の臨床評価

$\eta$ と $\eta_0$ の比較を図2(左)に示す. 導出原理が異なる2つの粘度は,  $R^2=0.69$  ( $p<0.001$ )と高い決定係数を示した. 図2(右)に示す Bland-Altman 解析の結果では, 誤差平均 0.02mPa.s, 標準偏差 0.08mPas, 95%一致限界 -0.14mPa.s から 0.18mPa.s, パーセント誤差 8.4%であった.

(3) 「血液粘度比」と異常粘度検出評価

血液粘度比( $\eta_0/\eta_e$ )は低 SA 濃度 (0-20mmol) の段階では, 1.0 を示していたが, 高 SA 濃度 (60-120mmol/L) では正常状態の 1.0 を下回り, 急峻な低下を示した. 電子顕微鏡で観察した血液サンプルから, 低 SA 濃度では血球形状が正常血球と Echinocyte で構成されていたが, 血液粘度比の低下に応じて, Spherocyte の存在を確認した (図3). 温度とヘマトクリットが変化しない環境での実験で, 唯一, Spherocyte への変化が, 赤血球変形能低下を助長させ, 人工肺灌流時の流動抵抗の増大による異常粘度を検出したと考えられる.

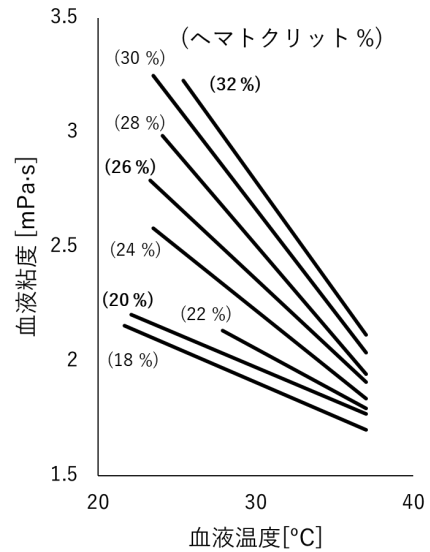


図1 各ヘマトクリットレベルにおける血液粘度-温度特性

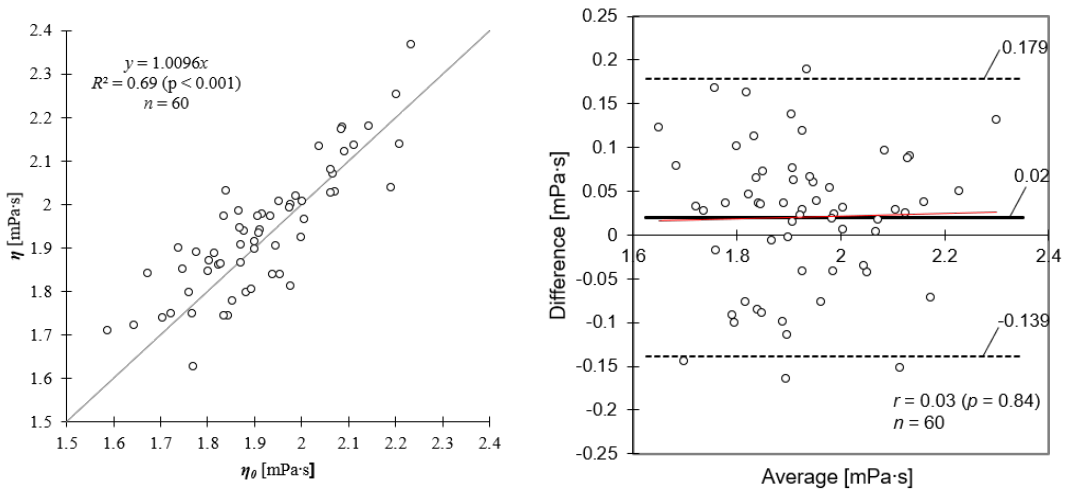


図2 実測血液粘度 ( $\eta$ ) と標準血液粘度 ( $\eta_0$ ) の線形回帰分析 (左) と Bland-Altman 解析 (右)

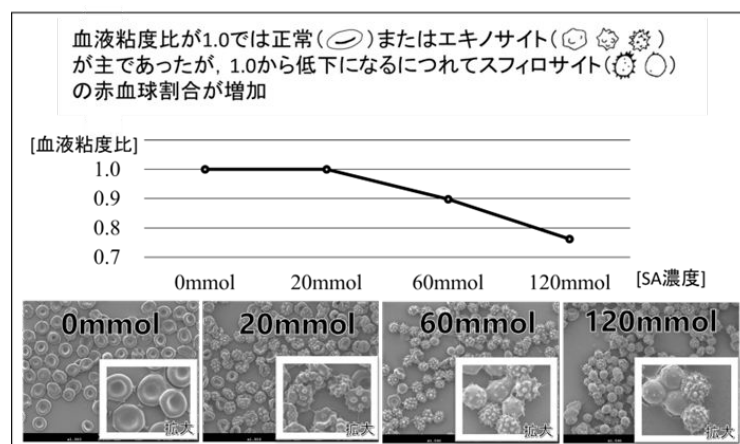


図3 各サリチル酸ナトリウム濃度での血液粘度比の推移と電子顕微鏡観察例

以上から, 「血液粘度比」によって粘度変化の要因である血球形状変化を検出できる可能性が示唆された. 国内外において, 人工心肺中の血液粘度が連続測定された例はなく, 体外循環における血液粘度変化の影響は不明のままである. 本研究で提案した「血液粘度比」の応用は, 今後, 臨床データの取得への段階へ進み, 血液粘度変化要因の定量化, 血球形状のリアルタイム監視が可能となることによって, 体外循環中の血液粘度の影響に関する研究についての発展が期待できる. これらが解明されることで, 体外循環の安全性が向上する可能性がある.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyamoto Satoshi, Soh Zu, Okahara Shigeyuki, Furui Akira, Takasaki Taiichi, Katayama Keijiro, Takahashi Shinya, Tsuji Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Neural network-based modeling of the number of microbubbles generated with four circulation factors in cardiopulmonary bypass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80810-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okahara Shigeyuki, Miyamoto Satoshi, Soh Zu, Itoh Hideshi, Takahashi Shinya, Tsuji Toshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Online Prediction of Normal Blood Viscosity During Cardiopulmonary Bypass Using Hematocrit- and Temperature-Dependent Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 5611 ~ 5621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/ACCESS.2019.2963355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 廣瀬 ななみ, 岡原 重幸, 伊藤 英史, 宮本 聡史, 曾 智, 辻 敏夫
2. 発表標題 人工肺の圧流量情報に基づく異常血液粘度の検出と血球形状変化
3. 学会等名 第42回日本バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡原重幸, 宮本聡史, 吉野将, 高橋秀暢, 伊藤英史, 曾智, 辻敏夫
2. 発表標題 赤血球の形状変化による人工肺圧勾配の上昇
3. 学会等名 第60回日本人工臓器学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡原重幸, 宮本聡史, 吉野将, 高橋秀暢
2. 発表標題 人工心肺中のヘマトクリットレベルに対する血液粘度 - 温度特性
3. 学会等名 第47回日本体外循環技術医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Miyamoto, Zu Soh, Shigeyuki Okahara, Akira Furui, Taiichi Takasaki, Keijiro Katayama, Shinya Takahashi, Toshio Tsuji
2. 発表標題 Neural Network-based Estimation of Microbubbles Generated in Cardiopulmonary Bypass Circuit: A Clinical Application Study
3. 学会等名 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	辻 敏夫  (TSUJI Toshio)  (90179995)	広島大学・先進理工系科学研究科(工)・教授   (15401)	
研究分担者	曾 智  (SOH Zu)  (80724351)	広島大学・先進理工系科学研究科(工)・助教   (15401)	
研究分担者	伊藤 英史  (ITOH Hideshi)  (50711462)	日本文理大学・工学部・教授   (37501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宮本 聡史  (MIYAMOTO Satoshi)  (00835366)	広島大学・病院診療支援部・部門長     (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関