

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17719

研究課題名(和文) 拍動型左室補助人工心臓における溶血合併症を例にした溶血機序の解明と原因の探索

研究課題名(英文) Investigating the Cause of Hemolysis in Patients Supported by a Pulsatile Ventricular Assist Device

研究代表者

原田 雄章 (Harada, takeaki)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：40644703

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Test circuit を使用し ACD 加牛新鮮血を用いて特殊性評価実験で AB5000 及びニプロ VAD と乖離が大きかった条件下で実際に AB5000 では溶血が生じていることを確認できた。さらにこれらの条件で粒子画像流速測定法を使用して弁付近の粒子の速度、剪断速度を計測したが溶血の原因として剪断応力が溶血を起こすほどの値ではなかったことを確認することができた。溶血の原因として剪断応力が単独で溶血を引き起こす原因とはなり得なかった。陰圧の大きさと陰圧がかかる時間に関して溶血に関与していることを確認でき、これは今まで報告されてない事実であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

補助人工心臓を使用するにあたり溶血を生じると様々な程度の急性腎障害を伴いさらに播種性血管内凝固症候群を伴う事もある。この事からも溶血症は実臨床において非常に大きな合併症と考えられる。そのためそれぞれの駆動機の構造を含めてAB5000とニプロVADの拍動流型VADの特性や溶血の発生する条件を比較検討することで溶血の原因、その機序を明らかにし実臨床の場で応用し溶血を減らす事は出来ると考えられる。また今後は拍動流型VADを使用する際に合併症を少なくし安全に有効に使用可能にする事が本研究の最終的な目的である。

研究成果の概要(英文)：Using the test circuit, we were able to confirm that hemolysis actually occurred in the AB5000 under conditions that deviated significantly from those of the AB5000 and NIPRO VAD in the speciality evaluation experiment using fresh ACD-added bovine blood. Furthermore, we measured particle velocity and shear velocity near the valve using particle image velocimetry under these conditions, and were able to confirm that shear stress was not strong enough to cause hemolysis as the cause of hemolysis. Shear stress as a cause of hemolysis could not be the sole cause of hemolysis. The magnitude of negative pressure and the time of negative pressure application were confirmed to be involved in hemolysis, a fact that has not been reported before.

研究分野：心不全

キーワード：左室補助人工心臓 溶血 粒子画像流速測定法 せん断応力

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体外設置型補助人工心臓(VAD; Ventricular Assist Device)は末期重症心不全患者の経皮的心肺補助装置の離脱や、植込型 VAD 装着・心移植までの橋渡しとして重要な役割を持つ。拍動流であるべきか、連続流でもいいのかと問われれば生物が発生の時から心臓による拍動流の循環で生きてきたことを考えれば VAD も拍動流であるべきとするのが当たり前の発想である。VAD は生体と同じような拍動流を生み出す拍動流型と脈のない流れを生み出す連続流型に分類される。拍動流型はより生理的であるという長所が期待されるが血液ポンプの入口と出口に逆流防止のための人工弁が必要であり一回の拍出量を生体心臓のそれに近い値にする必要からそれだけの大きさの血液ポンプになるという問題点がある。さらに連続流型よりも溶血を引き起こす症例が多いという報告がある。一方連続流型は人工弁が不要で稼働部品が少ないため小型化、耐久性などの点で著しく有利になるものの無拍動流という非生理的な循環が長期にわたって生体に及ぼす影響が懸念される。本邦で使用可能な拍動流型 VAD として AB5000^R (Abiomed 社)とニプロ VAD^Rがある。AB5000^Rはニプロ VAD^Rと同じく体外設置型 VAD であり空気圧駆動による完全自動型の陰圧脱血及び拍動流ポンプである。AB5000^Rは左心補助では右側左房脱血、上行大動脈送血、右心補助では右房脱血、主肺動脈送血で血液ポンプを体から離れてベッドサイドに設置する。一台の駆動装置で両心補助が可能で通常 2 週間程度の補助に用いられる。これに対してニプロ VAD^Rによる左心補助の場合、左室心尖部に縫着したカフに脱血管を挿入し送血管の人工血管を上行大動脈に端側吻合する。また右心補助では右房脱血、主肺動脈送血となる。送脱血カニューレ他端を肋骨弓下から体外へ導き腹壁上に設置した血液ポンプに接続する。この血液ポンプは駆動チューブにより駆動装置につながれるため VAD 装着患者の活動は制限されるがリハビリも施行でき長期の使用が可能である。1 台の駆動装置で左心補助右心補助のどちらかしかできず両心補助の場合は 2 台の駆動装置が必要であるという特徴がある。AB5000^Rは最大血流量として 6.0 L/min の補助が可能であるが Abiomed 社の調査にて溶血の頻度が多い(10/60 例)ことが報告されている。

2. 研究の目的

臨床成果初期評価の一部として溶血傾向が検討されたが生物学的安全性試験では各部位の素材の溶血性は示唆されず、その原因として脱血カニューレの装着方法などが挙げられており、陰圧脱血時に左心室壁によって流入部が部分的に閉塞されることで血流速度が上昇し局所での剪断力が生じることで溶血が発生すると疑われている。しかしながら未だその原因は明らかでない。さらに実臨床において溶血症は様々な程度の急性腎障害を伴うビリルビン尿症を引き起こし播種性血管内凝固症候群を伴う事の多い重篤な疾患である。そこで我々は、AB5000^Rの持つ回路特性を検証し溶血の原因を探索する事とした。

3. 研究の方法

今回、AB5000^R自体に溶血を引き起こす原因がないか、流体としてグリセリン溶液を使用し、

補助人工心臓用耐久試験装置であるラボハート NCVC[®] (株式会社イワキ)を用いてその回路特性を検証し、ニプロ VAD[®]と比較する。ラボハート NCVC[®]とは補助人工心臓用に作成された長期間試験可能な耐久性を持ち心臓の収縮性や拍動数などの生理学的条件を任意に生成可能である装置である。さらに流体に追従する粒子を流動場に混入させ時間的連続撮影された可視化画像から速度並びにせん断速度を測定する粒子画像流速測定法(PIV; Particle Image Velocimetry)にて粒子の画像を確認し弁付近の粒子の速度及びせん断速度を計測する。PIVは2次元の断面上の粒子の動きを可視化し速度を計算できるため弁付近の粒子がどれくらいの速度で弁に衝突するのか、また弁の中央から外側にかけて粒子の変形や速度に違いがあるのか検証できる。また VAD の構造だけではなく駆動方式も検証の必要性があると考えられる。ニプロ VAD[®]は補助流量を収縮率(%systolic)で調整しポンプ内を血液で満たす前にダイヤフラムが収縮し血液を拍出するため一回吸引で陰圧がかかる時間は短いのに対して AB5000[®]はポンプ内が完全に満たされるまで陰圧がかかるため一回の吸引で陰圧がかかる時間は最大で4.5秒もかかる。このため AB5000[®]を独自の駆動機である AB5000 コンソール[®]及びニプロ VAD[®]の駆動機である VCT-50X[®]にそれぞれ接続し弁付近の粒子の速度やせん断速度に変化があるかを検証する。

さらにこれらの実験で溶血が起こる可能性のある条件を割り出し、それらの条件の下でグリセリン溶液ではなく実際に ACD 加牛新鮮血を循環させた Test circuit を作成し血液生化学検査を行い溶血の機序や溶血が起きる条件を比較検討する。Test circuit は実際の心臓の役割としてニプロ VAD[®]を用いて設定を調整し、また末梢の血管の役割を果たす Tygon tube[®]を血管鉗子で部分遮断し末梢抵抗を調整することで溶血が起こる可能性のある条件に近づける事が可能である。

溶血とは病的要因や機器による力学的要因によって血液中の赤血球中の膜が破壊され内部のヘモグロビン溶液が血漿中に溶出した状態であるが VAD 内に存在する物理的因子として1.表面粗さ、2.せん断応力、3.圧力、4.温度、5.壁面に向かう血液の流れが挙げられるが単独因子としてはせん断応力、壁面に向かう血液の流れ以外での因子は溶血に関与しないという報告もある。表面粗さに関しては循環回路内での血液の流れは層流領域の流れであるので壁面に対して流体は平行に流れる境界層が形成されている。そのため VAD 内の表面粗さはこの境界層によって覆われてしまい赤血球同士の干渉や壁面に向かう高流速な流れなどといった赤血球を破壊に導くような流れ方は生じていないことが考えられた。またせん断応力とはX軸、Y軸、Z軸の3次元の中でZ軸方向に距離のある物体に対してX軸方向に一定の力をかけた際にXY方向の断面積にかかる力であるが、このせん断応力によって赤血球は流れる方向に大きく伸張し赤血球の膜が拡張あるいは破断する事によって溶血が生じると考えられる。さらに高流速で壁面に向かう垂直な血液は流速が300cm/s以上になると壁面に衝突する衝撃力によって赤血球の膜が破壊されるということも確認、報告されている。今回その研究を元に AB5000[®]及びニプロ VAD[®]を比較し、AB5000[®]の溶血が生じる条件やそれに伴う原因を探索する。

4. 研究成果

AB5000の構造および駆動機の特異性を明らかにした後に Test circuit を使用し ACD 加牛新鮮血を用いて 特異性評価実験で AB5000 及びニプロ VAD と乖離が大きかった条件下で実際に AB5000 では溶血が生じていることを確認できた。さらにこれらの条件で粒子画像流速

測定法を使用して弁付近の粒子の速度、剪断速度を計測したが溶血の原因として剪断応力が溶血を起こすほどの値ではなかったことを確認することができた。溶血の原因として剪断応力、その暴露された時間、及び溶液の粘度とされているが今回の溶血の原因として剪断応力が極めて低い値であり少なくとも単独で溶血を引き起こす原因とはなり得なかった。それ故に AB5000 で起こる溶血の原因を探るため血液にかかる陰圧に着目した。実際に陰圧の大きさと陰圧がかかる時間に関して溶血に関与していることを確認でき、これは今まで報告されてない事実であった。今後は実際に使用されているポンプ型の補人工措置で溶血との関連性を実臨床内で確認し、さらに溶血を防ぐための具体策を出せる様に現在計画を進めていこうと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeaki Harada	4. 巻 36
2. 論文標題 Investigating the cause of hemolysis in patients supported by a pulsatile ventricular assist device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 890-898
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-021-01809-y	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------