

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16384

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Development of a real-time optical thrombus sensor for an extracorporeal centrifugal blood pump using visible and near-infrared spectroscopy

研究代表者

藤原 立樹 (FUJIWARA, Tatsuki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00632291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：重症心不全・呼吸不全の患者に対して、遠心血液ポンプや人工肺で患者の心肺機能を補助する機械的補助循環治療(PCPS, ECMO, VAD)が行われる。この治療における重篤な合併症は血栓塞栓症であるが、遠心血液ポンプ内における血栓をモニタリングする手法は存在しなかった。我々は血栓形成時の光学特性の変化に着目し血栓検出装置の開発に取り組んだ。作成した装置にて動物実験を行い、ポンプの上部ピボット(ポンプには上下2か所のピボットを持つジャイロポンプを用いた)に血栓が出来た時の光学的変化のモニタリングに成功した。今後は企業と共同で臨床現場において使用可能な遠心ポンプ内血栓検出装置の開発を進めていく。

研究成果の概要(英文)：Pump thrombus remains the weak point of mechanical circulatory support. We have developed a new method for optical continuous monitoring of pump thrombus. This study applied a gyro centrifugal pump. The top pivot bearing is an area at particularly high risk of thrombus formation due to the stagnation of circulating blood. We used visible and near-infrared spectroscopy. The top bearing was illuminated directly overhead by a xenon lamp guided by the incident optical fiber. The scattered light was detected by the detection optical fiber placed at right angles to the incident optical fiber, and was analyzed using a spectrophotometer connected to the detection optical fiber. The system succeeded in real-time monitoring of thrombus formation for both in-vitro and animal experiments using swine as a left ventricular assist device model. This method showed the feasibility of non-invasive, continuous monitoring of pump thrombus without the influence of either oxygen saturation or hematocrit.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：体外循環 補助循環 血栓検出 血液凝固識別装置 遠心ポンプ ジャイロポンプ 心臓血管外科

1. 研究開始当初の背景

重症心不全・呼吸不全の患者に対して、遠心血液ポンプや人工肺で患者の心肺機能を補助する機械的補助循環治療 (PCPS: Percutaneous cardiopulmonary support)、体外膜型酸素化 (ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation)、そして体外式左心室補助 (LVAD: Left ventricular assist device) が行われる。この治療において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逆に出血合併症の原因となる。遠心血液ポンプ内は血栓の好発部位の一つであるが、この部位における血栓をモニタリングする手法は存在しなかった。

2. 研究の目的

体外補助循環用遠心血液ポンプ内の血液凝固をリアルタイムに監視する装置の開発を行う。開胸手術における人工心肺、経皮的心肺補助 (PCPS, ECMO, VAD) にて使用する遠心血液ポンプの回転軸部に着脱可能な血液凝固を検出する光センサ (以下: 血栓光センサ) を開発し、可視・近赤外光を用いて非侵襲に回転軸部の血液凝固モニタリングを達成し、1~3か月間においても血栓梗塞症を未然に防げる安全な体外補助循環医療の提供を目指している。

現在国内で使用されている体外補助循環用遠心血液ポンプは、例えば泉工医科工業株式会社製メラ遠心血液ポンプ HCP-MP23、京セラメディカル株式会社製 Gyro Pump C1E3 (以下: Gyro Pump)、テルモ株式会社製キャピオックス SL 遠心血液ポンプ (以下: キャピオックス SL) 等がある。これらはすべて回転軸をピボットベアリングで支持しており、長期的補助また抗凝固両方に難渋した場合、しばしばこのピボット周囲で血栓が形成される。

本研究では、これら血液ポンプピボット部の血液凝固センサの開発を進めた。3種のポンプは全て、ピボットの軸受に超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) を使用しており、これら3種のポンプのピボット周囲の光学特性は似通っている。Gyro Pump を本研究のメインポンプとし、Gyro Pump ピボット部の光学特性を明らかにし、実際の臨床の使用状況を想定した大型動物実験における計測を行った。

3. 研究の方法

①: Gyro Pump ピボットベアリングの光計測方法

図1に Gyro Pump を使用した際の光計測部の様子を示す。ハロゲンランプの光をコア径 600 μm の光ファイバで導き、ポンプ上側ピボ

ットで垂直入射した。入射ファイバとインレットポートとの関係が共に 90 度の方向に、入射ファイバと同種の受光ファイバを設置した。受光ファイバに取り込まれた光は、小型分光器 (MiniSpectrometer, Ver. 1.10, Hamamatu Photonics, Hamamatsu, Japan) にて分光され、波長 450~1100nm 帯のスペクトルの経時データを得た。

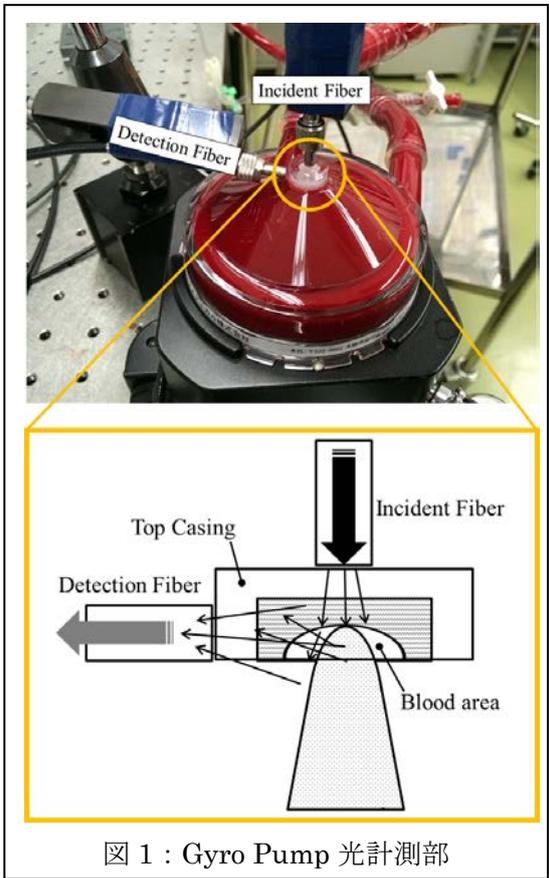


図1: Gyro Pump 光計測部

血栓形成過程における可視から近赤外波長までの血液の光学特性変化の特徴を簡易に把握するために、Green 光 (以下、G 光: 505 - 545nm)、Red 光 (以下 R 光: 620-670nm)、Infrared 光 (以下 IR 光: 760-835nm) に分け、それぞれの光の経時変化を評価した。各光の波長幅は、安価 LED の使用した場合に想定される波長幅としている。図2にヘモグロビンの吸光スペクトル上に、G、R、IR の波長帯を示す。これより G 光はヘモグロビンによる吸収が強く、かつ酸素飽和度変化による依存性が少ない。R 光は G 光と比べ著しくヘモグロビン吸光度が低い、酸素飽和度依存性が強い。IR 光は R 光より更に光散乱が抑制され、最も血液に対する侵達深さが大きく、かつ酸素飽和度依存性がほとんど無い特徴をもつことがわかる。

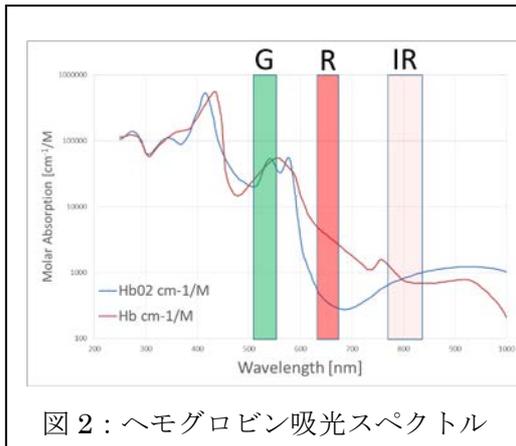


図 2 : ヘモグロビン吸光スペクトル

② : In vitro 試験における光計測基礎特性評価

Gyro Pump、塩化ビニルチューブ、チューブコネクタ、リザーバパックから成る模擬循環路を構成し、食肉処理場で採血したクエン酸抗凝固新鮮ブタ血液を充填し回転数 2000rpm、2L/min で循環した。実験開始前に遠心分離により得た自己血漿を回路に注入することでヘマトクリット(HCT [%])を下げながら計測を行い、HCT と各 G、R、IR 光との関係を求めた。

③ : 左心室補助大型動物実験における血液凝固光センシング

体重約 80kg の SPF ブタを使用した左心室補助急性動物実験の様子を図 3 に示す。左肋間開胸により心臓を露出させ、左心室脱血、下行大動脈送血の左心室補助循環回路を構成した。使用した回路チューブ、コネクタ、カニューラは全てヘパリンコーティングされているものを使用した。血栓形成を可能な限りで誘発するために、カニューレション時にのみヘパリンを使用し、ポンプによる補助循環開始後、プロタミンによりヘパリン抗凝固を直ちに中和して閉胸し、以後実験終了まで抗凝固薬は使用しなかった。血栓モニタリング中の活性血液凝固時間 (Activated Clotting Time : ACT) は概ね 100 sec 以下を維持した。

図 4 はキャピオックス SL を使用した際の写真である。キャピオックス SL の場合では、入射ファイバと受光ファイバは同一平面上にあり、かつ互いに垂直な関係である。入射ファイバはポンプアウトレットポート側からインレットポートに対して 90° の角度で設置した。



図 3 : 左心室補助動物実験(Gyro Pump)

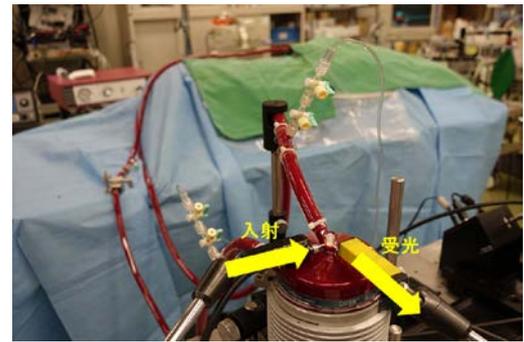


図 4 : 左心室補助動物実験(キャピオックス SL)

4. 研究成果

図 5 に in vitro 試験における HCT と受光強度の関係を示す (グラフは HCT=43.2% における強度を 1 に規格化した)。これより、G、R、IR の順で、すなわち波長が長くなるにつれて、単位 HCT 当たりの変化率が大きくなっていることがわかる。これは波長が長い程、血液に対して光がより広範囲に浸達できるため、波長が長いと血液全体の散乱特性に影響を与える HCT の変化をより鋭敏に検知できるからであると考えられる。

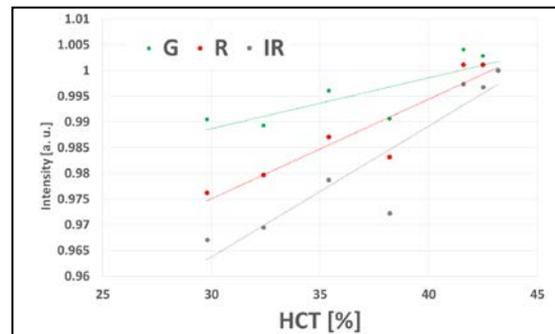


図 5 : HCT と受光強度の関係

一方、図 6 に Gyro Pump を使用した動物実験中の光計測結果、および実験後の Gyro Pump の写真を示す。キャピオックス SL には血栓が認められなかった。

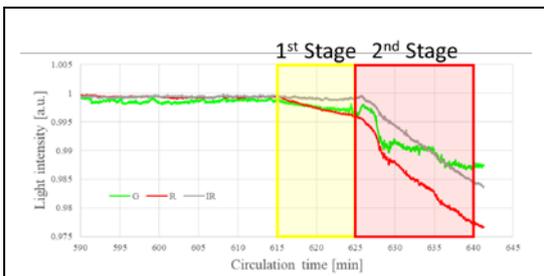


図 6 : Gyro Pump の血栓センシング

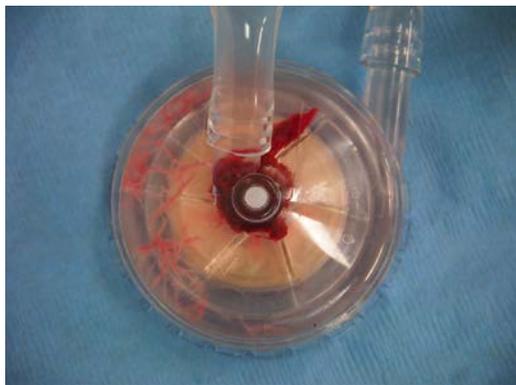


図 7 : 動物実験後の Gyro Pump 内血栓

図 6 は Gyro Pump における G 光、R 光、IR 光の経時変化を示しているが、各光の変化について、第 1 ステージと第 2 ステージに分類した。第 1 ステージの特徴として、IR 光はほとんど変化がないが、G および R 光強度が減少していることがわかる。IR 光が減少しだすのは第 2 ステージに入ってからであることがわかる。ここで大変興味深い点として、血栓形成に伴う光計測変化は図 5 に示す HCT 変化に伴う受光変化と比較すると大きく異なることがわかる。特に注目すべき点として、HCT 変化に対しては、波長が長くなるほど大きく変化したのに、血栓形成の場合は IR 光の方が応答しにくいことである。

この理由を説明するためには、まず血栓形成に伴う光学特性変化のメカニズムを説明する必要がある。我々のこれまでの研究によって考えられたそのメカニズムを図 8 に示す。血栓とは血漿中のフィブリノゲンが不溶性のフィブリンとなり重合して析出したものに赤血球等の血球細胞が取込まれた塊であるといえる。光学的にはフィブリンは散乱体であり、その散乱係数は波長が長くなるにつれてなだらかに減少していく。しかしいずれにせよフィブリンの光散乱係数は赤血球に比べれば微弱である。血栓の光吸収散乱を最も決定づけるのは、血栓に含まれる赤血球の密度である。血栓形成初期はフィブリンに取り込まれる赤血球密度は周囲全血とほぼ同等と考えられるが、循環器デバイス内では常に流れが発生しており、そのせん断によってフィブリンにトラップされた赤血球が離脱することで、血栓内赤血球密度は次第に下がっていく。これは言い換えれば、「血栓形成

による光計測変化は、局所的な HCT 低下を検知することである」と言える。

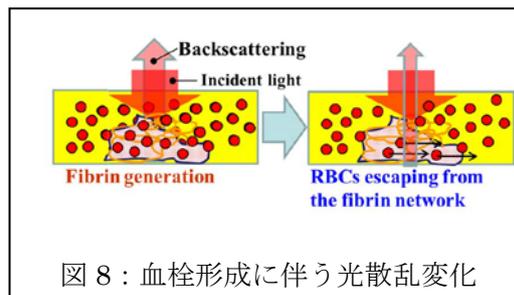


図 8 : 血栓形成に伴う光散乱変化

これを踏まえ、図 5 と図 6 の違いを以下に説明する。図 5 の結果より、波長によって光の広がり範囲が異なることがわかった。その様子を図 9 に示す。

【第 1 ステージ中の現象の考察】

図 6 の第 1 段階は主に G 光の広がり範囲内に血栓が形成されたときであると考えられる。G 光からみれば、G 光の検出可能範囲の血液が大きく変化したことになり、さらに G 光は比較的フィブリン感受性も高く、かつヘモグロビン吸光度も非常に高い。このため第 1 ステージの感受性も高かったと考えられる。これに対し、IR 光からみれば、IR 光の検出可能範囲全体からして血液の光学特性が変化した領域は小さいことになり、さらに IR 光はフィブリン感受性も低く、かつヘモグロビン吸光度も非常に低い。R 光は G 光と IR 光の中間の性質をもつといえる。

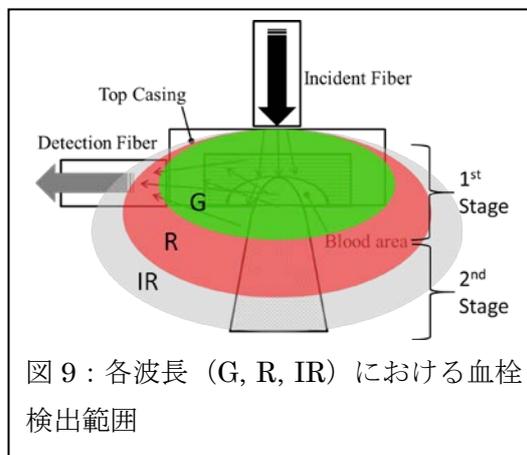


図 9 : 各波長 (G, R, IR) における血栓検出範囲

【第 2 ステージ中の現象の考察】

フィブリンの更なる生成と共に、ピボットベアリング周囲のフィブリン密度が高まる分、赤血球が占有できる領域が減少する。加えて、ポンプ内は常に高せん断流れが発生していることから、フィブリン繊維に捕らわれた赤血球は流れによって離脱していく。ここまでに至ると、IR 光でも検出できる程の大きな光学的变化が起こる。興味深いのは、第 2 段階で R と IR 光の減少勾配がほぼ等しいが、G 光の変化率が少ないことがわかる。この理由として、G 光はヘモグロビンによる吸光度が強すぎるため、血液の奥まで光が届かない。したがって上記で述べた現象は、G 光が届か

ない領域で起こっている、つまり、G の光侵達領域以上の広範囲で血栓形成が起こっていることが考えられる。

【まとめ】

血液の光学特性は主に赤血球によって決定されるため、HCT の変化は血液の光学特性を劇的に変化させる。実用的な光による血液凝固モニタリングを達成するには HCT は臨床では時々刻々と変化するため、それに伴う光計測結果の変化と、血栓が形成されたときの変化を識別することが必要となる。本研究によって、臨床を想定した大型動物実験において、血栓形成に伴う光学特性変化を明らかにし、HCT と区別できることを示した。

今後は医療機器企業と共同で臨床現場において使用可能な遠心ポンプ内血栓検出装置の開発を進める。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 6 件)

- ① D. Sakota, T. Fujiwara, K. Ohuchi, K. Kuwana, H. Yamazaki, R. Kosaka, H. Arai, O. Maruyama, “Development of an optical thrombus detector on the pivot bearing of a rotary blood pump” 24th Congress of the ISRBP, Hotel Lake View, Mito, Japan, Sep. 20-22, 2016
- ② 迫田大輔, 藤原立樹 他, 「遠心血液ポンプ内非侵襲血栓形成光モニタの実用化」, 第 19 回日本栓子検出と治療学会, 神戸国際会議場, 2016 年 10 月 14 日
- ③ 藤原立樹, 迫田大輔, 大内克洋, 桑名克之, 山崎浩行, 丸山修, 荒井裕国 「メラ遠心ポンプ血栓検出光センサの実用化」 第 24 回 JaSECT 関東甲信越地方大会, 群馬県水上温泉 源泉湯の宿『松乃井』, 2017 年 4 月 22-23 日
- ④ 藤原立樹, 水野友裕, 大井啓司, 八島正文, 八丸剛, 長岡英気, 黒木秀仁, 竹下斉史, 横山賢司, 櫻井啓暢, 倉島直樹, 古川文子, 大内克洋, 荒井裕国 (ワークショップ) 心原性ショックに対する治療戦略—MERA モノピボット遠心ポンプを用いた左心補助の有用性の検証— 第 55 回日本人工臓器学会大会 東京 2017 年 9 月 2 日
- ⑤ 藤原立樹, 水野友裕, 大井啓司, 八島正文, 八丸剛, 長岡英気, 黒木秀仁, 竹下斉史, 木下亮二, 横山賢司, 櫻井啓暢, 荒井裕国 MERA モノピボット遠心ポンプを用いた左心補助の現状と展望—INTERMACS Profile 1 に対する治療成績とピボット部血栓検出光センサの開発—

第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会
札幌 2017 年 9 月 29 日

- ⑥ D. Sakota, T. Fujiwara, K. Ohuchi, K. Kuwana, H. Yamazaki, R. Kosaka, H. Arai, O. Maruyama, “Quantitative and real-time monitoring of thrombus formation on the pivot bearing of an extracorporeal centrifugal blood pump” The 2017 ISMCS Conference, Tucson, Arizona, USA, Oct. 16-18, 2017

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原立樹 (FUJIWARA, Tatsuki)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 00632291

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

迫田 大輔 (SAKOTA, Daisuke)
国立研究開発法人 産業技術総合研究所・健康工学研究部門・主任研究員
研究者番号 : 40588670