

令和元年6月16日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13022

研究課題名(和文) 流体による血栓形成と飛散を制御可能なコネクタの設計指針の提案

研究課題名(英文) Investigation of fluid dynamics-based design for anti-thrombogenesis connector tip

研究代表者

松橋 祐輝 (MATSUHASHI, YUKI)

早稲田大学・理工学術院・助教

研究者番号：50754777

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)：医療機器の送脱血に用いるコネクタとチューブの接続部といった段差部には血栓が形成され易く、形成された血栓が飛散することで脳梗塞関連の合併症を引き起こす可能性がある。この課題を解決するため、本研究では異なる形状のコネクタ端部とチューブとの接続部における血栓の形成過程を可視化し、血液の流れから血栓の形成、成長、飛散を抑制するコネクタの設計指針を明確化した。その結果、コネクタとチューブ接続部位で流れが停滞する部位を起点に血栓が形成され、流れの再付着点が血栓の成長を抑制することがわかり、流れの再付着点は血栓の成長を抑制可能なコネクタの開発に重要な因子であるという設計指針を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的特色、独創的な点は下記の3点である。

(1) これまで赤血球の散乱、吸収特性から観察が困難であった全血下での血栓の形態の経時変化を定量分析する先進的な研究である。(2) 血栓形成と流れ場の関係性を実形状、実スケールで実験的に明らかにする先駆的研究である。(3) 医療機器とチューブあるいは生体との接続部で生じる血栓形成のメカニズムを分析し、血栓症リスクを低減可能なデザインの指針を明確化する研究であり、得られる成果は将来の安全な医療に貢献し得る。

研究成果の概要(英文)：The dispersion of thrombus that form at the gaps in interfaces between medical devices can cause severe complications. The purpose of this study is to investigate the fluid dynamics-based design for anti-thrombosis connector tip by real-time thrombus visualization method using optical coherence tomography (OCT) and particle imaging velocimetry method. Thrombus was formed in both designs of inlet and outlet parts of the connectors within the first 10 minutes of the experiment. This result may be due to the wide flow separation caused from the taper design. The findings from this study could contribute to the development of novel designs for medical devices to prevent thrombi growth.

研究分野：医用機械工学

キーワード：医療機器 血栓 血栓形成の可視化 流れの可視化

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

### 1. 研究開始当初の背景

心臓外科術時に使用する補助人工心臓は本邦では累計 382 例使用され、また、人工心肺回路や人工透析回路は年間 5 万個以上使用されており、血液と接触する医療機器は患者の治療に大きく貢献している。しかし、血栓関連の合併症の課題(図 1)が依然として残っており臨床の現場では慎重な抗凝固療法や血栓による不具合が生じた際には回路の交換等が余儀なくされている。特に、1953 年に Gibbon が体外循環を導入してから 60 年が経過した現在においてもコネクタ端部とチューブの接続部の段差部での血栓形成を抑制するデザインは未だ確立していない。

なお、補助人工心臓の血栓に関する不具合を米国 FDA の市販後の医療機器不具合データベース(Manufacture and user facility device experience:MAUDE)を用いて分析を行った結果、血栓に関する不具合報告は年々増加傾向にあり、その要因は抗凝固療法の変化、送血グラフトのデザインや患者人口の変化等が考えられるが血栓症が解決すべき課題の一つであることがわかる。

医療機器に形成される血栓を抑制するデザインの提案のためには、いつ・どこで・どのように血栓が形成されるのかを観察することが重要となる。現在の血栓の観察法としては、空間分解能が 0.1-0.2 mm の IVUS や 0.8 mm の MRI が用いられているが、形成の初期を観察するには十分ではない。また OCT や血管内視鏡は 0.01-0.05 mm 程度の高い空間分解能を有するが、観察部位の血液を除去する必要があり、形成過程を連続的に観察することは困難である。

そこで、血栓形成過程の可視化のため、血液の光学特性に大きな影響を及ぼす赤血球の動きに注目し赤色血栓を可視化する手法を検討した。赤色血栓では血小板粘着やフィブリン網の形成により赤血球の動きが拘束される。一方、循環中の赤血球は流れにより絶えず向きが変化する。そのため、赤色血栓部位からの後方散乱光強度の時間変化は循環中の赤血球部位よりも小さいと考えられる。このことから、深さ方向の高分解能とスキャン速度に優れた顕微鏡型の光干渉断層装置を用いて、光干渉断層装置のシグナル強度の時間変化を指標とした血栓抽出方法の開発を開発した。開発手法を用いた予備実験から経時的な血栓形成過程の観察を実現できたと共に、コネクタ流入部と流出部では血栓の形成と成長に違いがあることが示唆され、流れ場を制御することで血栓の形成と成長を制御でき得ると考え、本提案に至った。

### 2. 研究の目的

医療機器の送脱血に用いるコネクタとチューブの接続部といった段差部には血栓が形成され易く、形成された血栓が飛散することで脳梗塞関連の合併症を引き起こす可能性がある。研究代表者はコネクタとチューブの接続部に形成される血栓を光干渉断層装置を用いて血液循環中に非侵襲に可視化する手法を開発した。本研究では異なる形状のコネクタ端部とチューブとの接続部における血栓の形成過程を可視化し、粒子画像流速計測法により可視化した流れ場と比較し(1)血栓の形成と成長に影響を及ぼす流体力学的因子の明確化、(2)血栓の形成、成長、飛散を抑制するコネクタの設計指針の明確化を目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は、(1)光干渉断層装置を用いた全血下での血栓形成過程の分析、(2)血栓形成に影響を及ぼす流体力学的因子の抽出、(3)流れ場を制御した血栓の形成と成長あるいは飛散を抑制するデザインの設計指針の取得の 3 段階とし 2 年間の計画計画とした。1 年目にはコネクタとチューブ接続部の血栓形成過程と飛散の可視化実験を行い、コネクタ形状が血栓形成、成長と飛散に及ぼす影響を検討した。また、血液実験と同一の循環回路と血液粘度の作動流体を用いて粒子画像流速計測法による流れ場の可視化実験を実施し、血栓形成に影響を及ぼす流体力学的因子を抽出した。2 年目には、先端形状の異なる 2 種類のコネクタを作製し、血栓の形成と成長に影響を及ぼす流体力学的因子の抽出と栓の形成、成長、飛散を抑制するコネクタの設計指針の明確化を行った。

### 4. 研究成果

#### 4.1 血液循環試験

コネクタ先端にテーパ加工の無いものと、30°のテーパ角を有し先端幅 100 μm のコネクタを製作し、各コネクタとチューブ接続部に形成される血栓の形成過程をヒト血液循環中に可視化した。そして、粒子画像流速法を用いた流れ場の可視化と比較して開発手法の有用性の検証を行った。血栓形成部位を観察する部位は内径 6 mm のポリ塩化ビニル製チューブに試作したポリウレタン製チューブの接続部とした。試作コネクタおよび回路内部の血液接触面はすべて MPC でコーティングした。それぞれのコネクタをローラポンプ、弾性コンプライアンスチューブ、抵抗器で構成した空気非接触の一巡閉鎖回路に組込んだ。回路容量は 50 mL とした。回路構成要素はすべてエチレンオキサイドガス滅菌を施し、回路組み上げは清潔環境下で実施した。抗凝固剤であるヘパリンで活性化凝固時間を 160 ± 20 秒 (n=6) に調整した健常ヒト血液を回

路内に 60 分間循環した。血液流量は持続的血液濾過法での一般的な循環血流量である 100 mL/min とし、コネクタ部の圧力は 70 mmHg とした。10 分毎に各コネクタのコネクタ流入部とチューブの接続部位とコネクタ流出部とチューブの接続部の一断面を OCT を用いて撮像した。循環中の赤血球部位よりも血栓中の赤血球部位の方が OCT シグナル強度の時間変化量が小さいことを利用し、7 frame/sec で撮像した動画像の時間差分画像からシグナル強度の時間変化量を算出し血栓を検出した。その結果、いずれの箇所でも循環 10 分の時点でコネクタとチューブの接続部位の端点を起点に血栓が形成されていた。

テーパ有コネクタの流入部では、コネクタ先端を起点としチューブ内壁に沿って血栓が形成され、その後コネクタ壁側にも成長していく過程が観察された。流出部でもコネクタ先端を起点として形成され、その後チューブ内壁側にも成長していた。

#### 4.2 粒子画像流速計測法を用いた流れの可視化実験

観察部位は内径 6 mm の流路を有した直方体のシリコンモデルにポリウレタン製コネクタを接続した部位とした。血液実験と同じデザインのそれぞれのコネクタを接続したモデルをローラポンプ、弾性コンプライアンスチューブ、抵抗器で構成した空気非接触の一巡閉鎖回路に組込んだ。生理食塩水とグリセリンにより粘度を血液と同程度に調整した作動流体に粒子径 15  $\mu\text{m}$  の蛍光粒子を混ぜ 100 mL/min で循環した。回路内部圧力は平均 70 mmHg に設定した。シリコン製流路モデルとコネクタとの接続部に Nd:YAG レーザを照射し、カットオフ周波数 550 nm の光学フィルタを通して高速度カメラでピクセルサイズ 0.025 mm、400 frame/sec で撮像した。各コネクタの流入部と流出部をそれぞれ撮像した。いずれの接続部においても流れの剥離が観察された。また、テーパ無コネクタの流出部では拡大管形状の影響によりコネクタとチューブとの接続端部から約 1.5 mm の位置に流れの再付着点が観察された。

#### 4.3 血栓形成に影響を及ぼす流体力学的因子の抽出

いずれの条件でも、コネクタとチューブ接続部位で流れが停滞する部位を起点に血栓が形成されていた。また、テーパ無コネクタの流出部では流れの再付着点の影響によりコネクタ先端から血栓成長が抑制されることがわかった。

#### 4.4 本研究の成果

本研究により、流れの剥離領域は血栓の形成と成長に影響を及ぼすと共に、流れの再付着点は血栓の成長を抑制することがわかった。このことから、流れの再付着点は血栓の成長を抑制可能なコネクタの開発に重要な因子であるという設計指針を得ることができた。

本研究により確立したリアルタイムでの血栓形成過程の可視化手法に基づく医療機器のデザイン手法は、これまで血栓を形成させないことを目的とした機器の設計・開発から、血栓の形成、成長と飛散をコントロールしようとする新たな視点から血液と接触する医療機器の設計を考える一助となり得る。また、流れ場の制御による血栓形成や成長の抑制、あるいは安定的な固着を図るデザインの実現は血栓症リスクの軽減、慎重な抗凝固作業、回路交換による負担軽減や医療費の削減につながり、安心・安全な医療の実現に寄与でき得る。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Y.Matsuhashi, K.Sameshima, Y.Yamamoto, M.Mitsuo, K.Iwasaki, Real-time visualization of thrombus formation at the interface between connectors and tubes in medical devices by using optical coherence tomography, PLoS ONE, 12(12), e0188729. doi: 10.1371/journal.pone.0188729, 2017

Y.Matsuhashi, K.Sameshima, Y.Yamamoto, M.Mitsuo, K.Iwasaki, Investigation of the influence of fluid dynamics on thrombus growth at the interface between a connector and tube, J Artif Organs, 20(4), pp.293-302, doi: 10.1007/s10047-017-0973-6, 2017

[学会発表](計 5 件)

青山祐介, 松橋祐輝, 鮫島啓, 熊谷直紀, 保延慶紀, 頼卓然, 梅津光生, 岩崎清隆, コネクタ先端の形状がチューブとの接合部での局所流れと血栓形成に及ぼす影響, 第 30 回バイオエンジニアリング講演会, 2017 年

松橋祐輝, 鮫島啓, 梅津光生, 岩崎清隆, 粒子画像流速計測法を用いた医療機器の接続部の流れ場が血栓形成に及ぼす影響の検討, 第 40 回バイオレオロジー学会, 2017 年

松橋祐輝, 鮫島啓, 山本祥宜, 梅津光生, 岩崎清隆, 医療機器の接続部に生じる血栓のリアルタイム可視化手法の確立に関する研究, 第 26 回 ライフサポート学会 フロンティア講演会, 2017 年

松橋祐輝, 鮫島啓, 山本祥宜, 梅津光生, 岩崎清隆, 光干渉断面装置を用いた医療機器の血液接触の段差形状の違いが血栓の形成と成長に及ぼす影響の検討, 第 54 回日本人工臓器学会大会予稿集, s-105, 第 54 回日本人工臓器学会大会, 2016 年

松橋祐輝, 山本祥宜, 鮫島啓, 高橋東, 梅津光生, 岩崎清隆, コネクタ形状の違いが血栓形成に与える影響の検討, 第 39 回バイオレオロジー学会, 2016 年

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。