

## Investigation of the influence of fluid dynamics on thrombus growth at the interface between a connector and tube



\*<sup>1</sup>早稲田大学先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻, \*<sup>2</sup>同 生命理工学専攻,

\*<sup>3</sup>同 総合機械工学専攻

松橋 祐輝\*<sup>1</sup>, 梅津 光生\*<sup>1,2,3</sup>, 岩崎 清隆\*<sup>1,2,3</sup>

Yuki MATSUHASHI, Mitsuo UMEZU, Kiyotaka IWASAKI

### 1. 目的

心肺補助のための体外式膜型人工肺や腎不全患者のための持続的血液濾過器のような血液と接触する医療機器は、治療効果の向上と治療の選択肢の拡大に貢献している。しかし、血液接触面において血栓が形成され飛散してしまうと、重篤な合併症を引き起こす要因となる。特に、コネクタでチューブを接続する場合、その接続部の段差部では血栓が形成しやすい部位であることが知られている。コネクタとチューブの接続部における血液の流れが血栓の形成や成長、飛散に及ぼす影響を明らかにすることができれば、血栓の形成を抑制、または飛散しにくくなるような医療機器の設計に寄与できる。我々はこれまでに、全血を循環可能な *in vitro* 回路内に組み込んだコネクタとチューブ接続部に形成される血栓を、光干渉断層装置を用いて非侵襲的に外側から連続的に観察する手法を開発してきた<sup>1)</sup>。本研究では、先端形状が異なる2種類のコネクタを対象とし、コネクタ接続部に形成される血栓の成長と流れとの関係を明らかにすることを目的とした。

### 2. 方法

#### 1) 血液循環回路

持続的血液濾過回路で使用されるコネクタを参考に、ポ

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organ誌に掲載されています。Matsuhashi Y, Sameshima K, Yamamoto Y, et al. J Artif Organs 20: 293-302, 2017

#### ■ 著者連絡先

早稲田大学先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻  
(〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2 早稲田大学先端生命医科学センター 03C204)  
E-mail. yuki.matsuhashi@aoni.waseda.jp

リウレタン製の内径6 mm, 外径7 mmでコネクタ先端の段差が1 mmのコネクタAと、同一の径で先端に30°のテーパを有し、先端の段差が100 μmのコネクタBを製作した。このコネクタの流入出部に内径6 mmのポリ塩化ビニル製チューブを接続し、それらの接合部を観察対象とした。このコネクタとチューブを、ローラポンプ、血液適合性に優れたセグメント化ポリウレタン製のコンプライアンスチューブ、ポリ塩化ビニルチューブ、抵抗器で構成した血液性状を維持するための大気非接触一巡血液回路に組み込んだ。回路容量は50 mLとした。

#### 2) 血栓可視化実験

本試験は、早稲田大学のヒト倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号: 2015-212)。2種類のコネクタをそれぞれ組み込んだ試験回路を清潔環境で組み上げ、健常成人ボランティアから採血したヘパリン添加の血液を充填した後、速やかに試験を開始した。持続的血液濾過療法を想定してローラポンプを用いて平均循環血液流量を100 mL/minに設定し、回路内部圧力は末梢抵抗を用いて70 mmHgに設定した。血液循環時間は60分間とし、10分ごとに計6回、コネクタ流入部とチューブとの接続部と、コネクタ流出部とチューブとの接続部の2か所をそれぞれ撮像し、血栓の形成過程を可視化した。

#### 3) 粒子画像流速計測法を用いた流れの可視化

観察部位であるコネクタと接続するチューブは、作動流体の屈折率1.4096に合わせるために、内径6 mmの直管を有したシリコン製流路モデルに置き換えた循環回路を用いた。血液と粘度を合わせ、蛍光粒子を添加した作動流体を試験回路に循環し、粒子画像流速計測法によりコネクタとチューブ接続部の流れの可視化を行った。

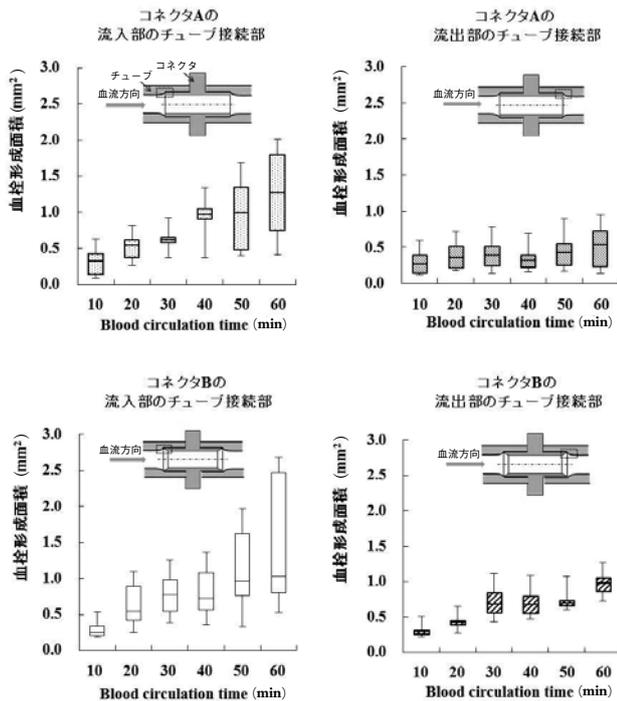


図1 コネクタ流入出部における血栓形成面積の経時変化  
Reprinted from J Artif Organs 20: 293-302, 2017 with permission.

### 3. 結果

コネクタ流入出部では先端の形状によらず、コネクタとチューブとの接続部に血液循環開始10分の時点で血栓が形成された(図1)。コネクタAの流入部、コネクタBの流入出部では時間の経過とともに、血栓の成長が観察された。血栓が形成された部位と流れの可視化を比較した結果、いずれの箇所も最大流量時および最小流量時の流速が0~0.01 m/s以下の領域が剥離領域であり、脈動流下においても血栓の形成に影響を及ぼした流体力学的因子は、流れの停滞であることがわかった。一方で、コネクタAの流出部では血栓はコネクタAの先端から約0.5 mmより成長しなかった。コネクタAの流出部は拡大管形状であるため、コネクタとチューブとの接続部から水平方向の約1.5 mmの位置に流れの再付着点が生じていた(図2)。このことから、流れの再付着点が血栓の成長を妨げたと考えられた。

### 4. まとめ

脈動流下での先端形状の異なる2種類のコネクタとチューブとの接続部に形成される血栓の形成と成長を経時

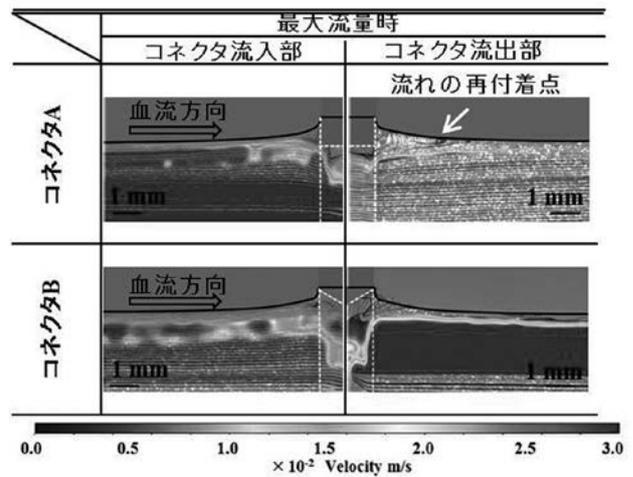


図2 コネクタ流入出部における血液の流れの可視化  
Reprinted from J Artif Organs 20: 293-302, 2017 with permission.

的に可視化し分析した。さらに、同一の実験系を用いて流れ場の可視化を行い、血栓形成の可視化結果と比較検討した。その結果、コネクタ先端の形状や流入部、流出部に関係なくコネクタとチューブとの接続部位に血栓が血液循環10分の時点で形成されることが明らかとなった。また、コネクタ流出部では拡大管の流れの影響による流れの再付着点が血栓の成長を抑制することが明らかとなった。本研究で得られた知見を基に、より詳細に血栓形成に影響を及ぼす流体力学的因子を分析することで、血栓の形成や成長、飛散を抑制するコネクタと設計指針の取得に有用であると考えられる。

### 5. 独創性

医療機器とチューブとの接続部に形成される血栓を、高分解能、非侵襲かつ経時的に観察する手法を用いて、これまで観察が困難であった全血下での血栓形成過程を可視化し、さらに、血流との比較から血栓の形成と成長に影響を及ぼす流れの因子を抽出した点が本研究の独創的な点である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

### 文献

- 1) Matsuhashi Y, Sameshima K, Yamamoto Y, et al: Real-time visualization of thrombus formation at the interface between connectors and tubes in medical devices by using optical coherence tomography. PLoS One 12: e0188729, 2017