

磁気浮上システムを利用した人工心臓の血栓検出及び血栓予防

*¹東京工業大学工学院機械系, *²東京医科歯科大学大学院心臓血管外科,

*³東京医科歯科大学大学院先端的外科治療技術研究開発研究部門

土方 亘*¹, 藤原 立樹*², 大内 克洋*³

Wataru HIJIKATA, Tatsuki FUJIWARA, Katsuhiko OHUCHI



1. 目的

補助人工心臓は主に重症心不全患者の心臓移植までの橋渡し (bridge to transplantation, BTT) として使われている。近年では磁気浮上や動圧浮上などのインペラ非接触支持技術を適用した、いわゆる第三世代人工心臓の登場に加え、様々なデバイス性能の向上もあり、最終的な治療 (destination therapy, DT) としても使われつつある。インペラの非接触支持はポンプ内血栓の低減に有効であると期待できるが、臨床では依然として血栓形成の報告が上がっており、速やかに解決すべき課題の1つである。特に今後、DTとして長期間使用される場合を想定すると、できる限り厳密な抗凝固コントロールから解放され、かつ万一の血栓形成時には人工心臓自身が超早期にそれを自動検知し、医師に伝達するシステムが望まれる。

そこで我々は、①ポンプ内血栓の早期検出技術、および②ポンプ内血栓の予防技術の2ステップで技術開発を進めてきた。特に汎用性が高く、体内埋め込みへの障壁をできるだけ少なくするために、センサや機構を追加せずに前述の①②を実現することが開発当初からのコンセプトであった。最終的には次項に述べる通り、インペラ非接触支持用の磁気浮上システムを血栓検知と血栓予防に応用した。

2. 方法

1) ポンプ内血栓の検出

血液は、凝固反応の開始とともに粘弾性が上昇することが知られている。すなわち、インペラやハウジング表面に血栓ができる過程で、材料表面近傍の血液粘度が局所的に

上昇すると考えられる。また血栓に至れば、インペラとハウジング間の流体隙間は、その分小さくなる。血液中で浮上するインペラには、流体抵抗力 (減衰力と呼ぶ) が作用しているが、血液の粘度上昇、または流体隙間の減少によって、この減衰力が上昇する。すなわち、減衰力を推定できれば、血栓が検出できる。減衰力の推定用に、本技術では磁気浮上用の電磁石に正弦波状の電流を与え、インペラを意図的に加振させる。このとき、正弦波の周波数を適切に設定すると、電磁石電流とインペラ振動変位の位相差 (以降、単に位相差と呼ぶ) が減衰力に対して一次関数の関係になる。この位相差をリアルタイムで計測すれば、血栓を検出できると考えた。

そこで提案する原理を検証するために、ブタ血液を用いた *in vitro* 実験およびブタを用いた動物実験を実施した。特に、限られた時間内に磁気浮上ポンプ内部に血栓を形成することは困難であるため、両実験では活性化凝固時間 (ACT) を低めにコントロールし、さらに動物実験では、フィブリノゲン液を血栓の足掛かりとなるようにポンプハウジングに塗布するなど、加速試験のプロトコルを工夫した。実験では位相差をリアルタイムに計測し、閾値を超えた段階で速やかにヘパリンを投与し、ポンプを分解して内部の血栓有無を確認した。

2) ポンプ内血栓の予防

前述の血栓検出技術を応用して、ポンプ内血栓の予防技術も開発した。インペラ表面に血小板が付着し、それが活性化すると血栓に繋がる。よって、インペラ表面への血小板の付着を阻害できれば血栓を予防できる。通常、インペラは血液吐出のために数千rpmで回転しているが、インペラ表面近傍では血液もつられて一緒に回っているため、インペラと血液の相対速度は0である。そこで、①と同様に磁気浮上システムを利用してインペラを微小に高周波加振することで、血栓を予防する。インペラが微小に振動するとき、インペラ表面の血液に作用するせん断速度場は時間

■ 著者連絡先

東京工業大学工学院機械系

(〒152-8550 東京都目黒区大岡山2-12-1, i6-8)

E-mail. hijikata.w.aa@m.titech.ac.jp

的に変化する。これが、インペラ表面から血液を剥離する効果をもたらす、血小板付着の阻害に繋がると考えている。

提案する血栓予防効果を検証するため、ブタ血液を用いた *in vitro* 実験を実施した。実験では①と同様にACTをコントロールし、ポンプ内で血栓が極めてできやすい状態を再現した。インペラの加振あり (300 Hz, 2.6 μ m)、加振なしの条件で血栓がポンプ内に形成されるまでの時間を比較した。

3. 結果

1) ポンプ内血栓の検出

in vitro 実験では、位相差が2度上昇した後にポンプを分解したところ、全ての例で微小なポンプ内血栓を観察することができた。また、位相差が0.5度上昇した後にポンプを分解した例では、かろうじて目視できる程度の血栓が観察され、本手法を用いると早期の血栓検出も可能であることを確認した。なお、位相差が上昇しない場合は、ポンプ内にも血栓がないことを確認した。

本手法を生体内でも適用可能か確認するため、東京医科歯科大学の施設でブタを用いた動物実験を実施した¹⁾。位相差が1度上昇した時点で実験を停止し、ポンプを分解して内部の血栓有無を確認するとともに、12時間経過後も位相差に変化がない場合はその時点で実験終了とした。実験の結果、位相差が1度上昇した例では、フィブリノゲン液を塗布した面を中心に血栓が確認され、位相差が上昇しなかった例では、ポンプ内血栓は確認されなかった。

以上の結果より、本手法がポンプ内血栓の早期検知に有効であることを確認した。

2) ポンプ内血栓の予防

インペラ加振を行わない場合と比較して、加振を行った場合、血栓形成までの時間が約2倍に延長した²⁾。また、ポンプ分解後の血栓形成量はインペラ加振を行った場合の方が少なく、優れた血栓予防効果が得られることを確認した。なお、流体隙間300 μ mに対して振幅2.6 μ mと極め

て微小な加振を行っており、加振あり、加振なしで比較したNIH (normalized index of hemolysis) に有意差はみられず、加振に伴う溶血の増加はないことを確認している。今回は特定の加振条件でのみ評価を行ったが、デバイスが加振可能な周波数・振幅の制約の中で、最適な予防効果が得られる条件が存在すると考えている。今後、血栓予防に最適な加振条件も解明する予定である。また、ポンプ内を可視化し、血栓が予防されるメカニズムを実験的に確認する計画である。

4. まとめ・独創性

人工心臓の3大合併症の1つと言われる血栓塞栓症に対して、血栓の早期検出および血栓予防技術を開発した。本技術は、磁気浮上型人工心臓に使われているシステムのみを利用している。すなわち、技術的には制御プログラムの変更のみであらゆる磁気浮上型人工心臓に適用可能であり、高い汎用性を有している。なお、今回紹介した実験は全てにおいて、極めて血栓がしやすい状態で行っており、臨床において適切な抗凝固コントロール下で適用すれば、より優れた血栓予防効果を期待できると考えられる。

利益相反の開示

大内克洋：【研究費・寄附金】リバーフィールド株式会社、【寄附講座等】エドワーズライフサイエンス株式会社、アボットメディカルジャパン合同会社
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Seki H, Fujiwara T, Hijikata W, et al: Evaluation of real-time thrombus detection method in a magnetically levitated centrifugal blood pump using a porcine left ventricular assist circulation model, *Artif. Organs* 2021. online ahead of print
- 2) Murashige T, Hijikata W: Mechanical antithrombogenic properties by vibrational excitation of the impeller in a magnetically levitated centrifugal blood pump, *Artif. Organs* **43**: 849-59, 2019