

血栓誘発型ウサギ体外循環モデルを用いた超音波による血栓形成抑制法の基礎的検討

桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科

澤口 能一, 大沼 健太郎

Yoshikazu SAWAGUCHI, Kentaro OHNUMA



1. 背景

体外循環を伴う装置は、生命が脅かされる状況以外では基本的には用いられない機器である。一方で、体外循環では、血液を体外に取り出すため、血液と異物面の接触が避けられず、血液凝固反応による血栓の形成を避けることができない。この血栓は、体外循環の期間中に塞栓源となることがあるだけでなく、血栓の発生は循環回路を詰まらせる原因ともなるため、循環回路の交換頻度が上昇する。すなわち、循環回路交換時の感染症をはじめとする様々な合併症リスクの増大に寄与する。

このように、循環回路内に発生する血栓は様々な合併症のリスクファクターとなるため、人工心肺装置などの体外循環回路には、抗血栓薬の使用をはじめとし、抗血栓性素材や血流が滞留しにくい形状のパーツが用いられるなど、様々な工夫が施されている。しかしながら、このような工夫を施した場合であっても、循環回路内に発生する血栓を完全に抑制するには至っておらず、実際に各組織の塞栓源となったり、循環回路を詰まらせたりしている。

すなわち、生命の維持に不可欠である体外循環装置は常に血栓による塞栓症に脅かされており、これらの体外循環を伴う装置をより安全に運用していくためには、新たな血栓抑制法を開発することが不可欠である。

当研究室ではこれまでに、ヒト血漿を用いて構築した“血栓成長モデル”¹⁾に超音波を照射するだけで、血栓の形成を最大で50%程度抑制できることを明らかとしてきた^{2), 3)}(図1)。また、この研究で用いた超音波の音響強度は、超音波診断装

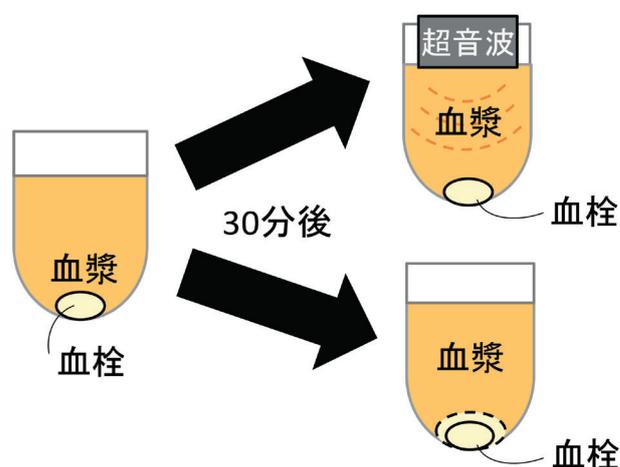


図1 血栓成長モデルと超音波による血栓形成抑制効果
血栓成長モデルは、血栓内部に含まれる血液凝固因子が血漿中に徐々に拡散していくことで血栓が徐々に増大していくモデルである。この血栓成長モデルに音響強度0.72 W/cm²以下の超音波を照射し続けると最大で約50%血栓の増大を抑制することができる。

置と同様の音響強度帯である0.72 W/cm²以下の出力を用いた。これは、FDA (Food and Drug Administration) が人体に対して非侵襲的であると規定する音響強度であり、医療現場において安全に使用されている音響強度域である。

そこで本研究では、まず体外循環モデルとして“血栓誘発型ウサギ体外循環モデル”(図2)を構築し、このモデルを用いて超音波による血栓形成抑制効果を検討することとした。

2. 方法および計画

1) 血栓誘発型ウサギ体外循環モデルの作製および超音波照射方法

ウサギの左総頸動脈を吸入麻酔下で剥離し、左総頸動脈内に挿入したカテーテルより脱血を行う。脱血にはチュー-

■ 著者連絡先

桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科
(〒225-8503 神奈川県横浜市青葉区鉄町1614)
E-mail. sawaguti@toin.ac.jp

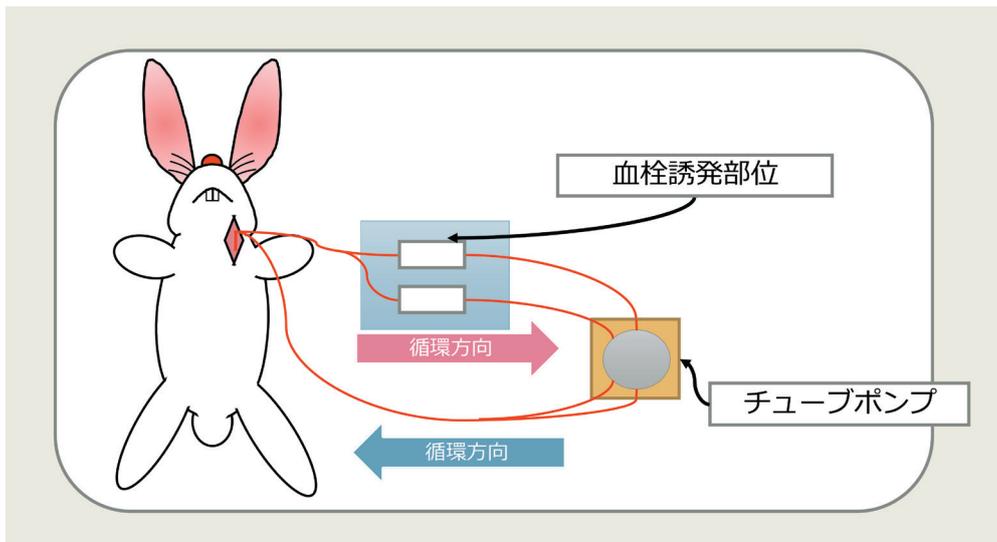


図2 血栓誘発型ウサギ体外循環モデル

ウサギ左総頸動脈より脱血を行い、二股に分岐させ、チューブポンプで循環させる。分岐させた先ではそれぞれ血栓を誘発させやすいように、チューブ径を拡張し、血流速度を低下させることで、血栓誘発部位を作製した。

ブポンプを用い、循環速度は40 rpmと低速に設定することで血栓を誘発させやすくする。循環回路はタイゴンチューブ®(サンゴバン)を用いて作製し、回路中にY字コネクタを用いることで二股に分岐させる。また、分岐させた先には、血栓を誘発させやすくする工夫として、径違いコネクタを使用して一回り太いチューブを接続することで血流を滞留させやすくする。以下、この部位を血栓誘発部位とする。この血栓誘発部に超音波を照射しながら、1時間循環を行う。

2) 超音波照射条件

超音波の周波数は500 kHzとし、超音波の音響強度は血栓誘発部位の表面で 0.72 W/cm^2 となるように駆動電圧を調整する。駆動方式については、連続波およびパルス波にて検討を行う。

3. 到達目標および想定される成果

本研究における目的は、非侵襲的音響強度の超音波を連続波駆動した場合とパルス波駆動した際に、どちらがより効率的に血栓の形成を抑制するかを明らかにすることである。現在、数例ではあるが血栓誘発型体外循環モデルを用いて連続波超音波による検討を開始しており、超音波が血栓の形成を抑制する結果を得ている。一方で、パルス波超音波による検討はまだ開始できていないが、連続波超音波の検討を終え次第、開始予定である。また、本研究で用い

るのは非侵襲的音響強度の超音波ではあるが、体外循環により摩擦した血球への傷害性については不明瞭な部分があり、溶血は様々な合併症の引き金になることもよく知られているため、将来的には安全性の面についても明らかにしていきたい。

超音波によるアプローチは、既存の血栓予防の工夫に加えて効果を発揮させる可能性が高いため、本研究成果が多くの患者に還元されることを期待する。

謝 辞

この度は、2024年技術賞・Grant選出委員会において、Yoshimi Memorial T.M.P Grantに選出いただき、誠にありがとうございます。株式会社東海メディカルプロダクツならびに選出委員の先生方に深く御礼申し上げます。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Sawaguchi Y, Yamamoto H, Itou S, et al: Proposal of an in vitro thrombus-growth model for evaluating anticoagulants. *Drug Discov Ther* **16**: 135-8, 2022
- 2) Sawaguchi Y, Wang Z, Yamamoto H, et al: In vitro study about prevention of vascular reocclusion by low intensity ultrasonic irradiation. *Drug Discov Ther* **16**: 233-9, 2022
- 3) Sawaguchi Y, Wang Z, Itou S, et al: Basis examination for development of prevention of vascular occlusion by ultrasound. *Neurosonology* **30**: 4-7, 2017