

## 循環器デバイスにおける血液灌流時の血栓形成リスク評価のバイオマーカー開発

国立研究開発法人産業技術総合研究所健康医工学研究部門

熊野 穰, 丸山 修

Osamu KUMANO, Osamu MARUYAMA



### 1. 目的

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) などの循環器系デバイスは、大きな治療成績を上げているものの、使用時間が長くなるにつれて流路中に血栓が生じるという課題が依然として存在し、血栓発生防止のために更なる抗血栓性を有する新規のデバイス開発が進んでいる。現状の抗血栓性の評価方法としては、血液灌流後にデバイスを分解し、目視または電子顕微鏡観察により血栓の有無を確認する方法が主流である<sup>1)</sup>。しかし、このような観察的評価は、灌流中の血栓形成リスクを経時的に評価できず、灌流開始からどれだけの時間で血栓が形成されたかをデバイス間で比較評価することは困難である。そのため、より精度が高く経時の変化を確認可能な血栓リスクの定量的評価方法が強く求められている。

ECMOによる血液灌流時の血栓形成メカニズムとして、回路と血液の接触による凝固反応の活性化とトロンビン生成、トロンビンとせん断応力による血小板の活性化など複数の要因が考えられている<sup>2)</sup>。また、これらの血栓形成反応が生じることで関連するバイオマーカーの値が変動することがECMOの臨床使用時の結果として報告されているが<sup>3)</sup>、ECMO開発時には血栓形成リスク評価という観点で見ると報告に乏しい。

本研究では、ECMO開発時における血液灌流時の血栓形成リスクを定量的かつ経時的にモニタリングするために、バイオマーカーを用いた評価系構築を目的とする。

### 2. 方法

#### 1) ホモジナイザーを用いた小スケールでのせん断応力負荷

少量の血液 (約5 mL) を対象として血液灌流時のせん断応力をホモジナイザーで再現する。具体的には、ホモジナイザーの先端部を血液に浸漬し、700 rpm (せん断速度: 683/s)、150 sの条件で血液に負荷を与え、遠心分離により血漿を回収する。

#### 2) 血液ポンプを用いた大スケールでのせん断応力負荷

「人工心臓開発ガイドランス2024」に従い、試験回路を構築する<sup>1)</sup>。構築した試験回路で日赤献血バッグ (規格外品) 約400 mLを遠心血液ポンプ [泉工医科工業 (株) 製メラ遠心ポンプHCF-MP23] で灌流し、一定の灌流時間ごとに検体採取を行い、遠心分離して血漿を回収する (図1)。

#### 3) バイオマーカー測定

回収した血漿を用いて、血小板活性化のマーカーであるplatelet factor 4 (PF4)、 $\beta$ -トロンボグロブリン ( $\beta$ -TG)、および既存の線溶系マーカーであるフィブリン・フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)、Dダイマーを測定する。FDPとDダイマーは血栓が線溶反応により溶解する過程で上昇するマーカーであるため、これらは血栓形成後に上昇することが予想される。本研究では、灌流時間と各バイオマーカーの測定結果をプロットすることで、灌流に伴うせん断応力が血液にどのような影響を与えるかを解析する (図2)。

### 3. まとめ

本研究では、ECMOでの血液灌流時の血栓形成リスクをバイオマーカーにより高感度かつ高精度な定量化方法を構築する。本研究を通じてECMO開発時の血栓形成リスク

#### ■ 著者連絡先

国立研究開発法人産業技術総合研究所健康医工学研究部門  
(〒761-0395 香川県高松市林町2217-14)  
E-mail. o-kumano@aist.go.jp

## 全血の灌流

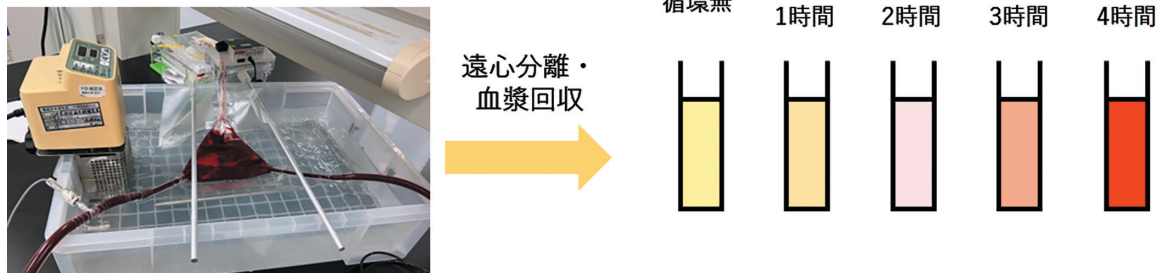


図1 血液ポンプによるせん断応力負荷

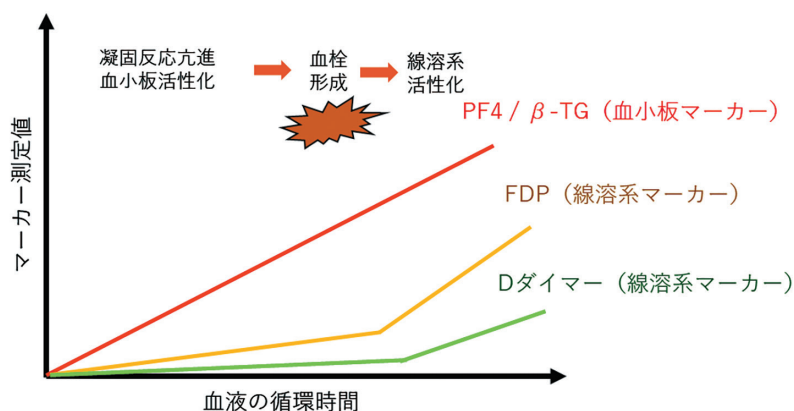


図2 凝固系活性化から血栓形成，線溶系活性化の反応の流れと各バイオマーカーとの関係性のイメージ

評価方法の標準化を試み、循環器系デバイスの開発期間の短縮化を図るとともに、より高性能な医療機器の開発に貢献する。

## 謝辞

この度は、2025年度「第63回日本人工臓器学会」Grant-MERAに御採択頂き、誠にありがとうございました。泉工医科工業株式会社様、選考委員の先生方、関係者の皆様に厚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) 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構：人工心臓開発ガイダンス2024. 令和6年12月
- 2) Levy JH, Alexander PMA, Wolberg AS, et al: ECMO-induced coagulopathy: strategic initiatives for research and clinical practice (a workshop report of the NHLBI). Blood Vessel Thromb Hemost 2: 100064, 2025
- 3) Davidson S: Interpretation of coagulation laboratory tests for patients on ECMO. Int J Lab Hematol 46: 606-12, 2024