

WS4-4 抗感染性バスキュラーアクセス素材の開発

近畿大学生物理工学部医用工学科

古菌 勉

2022年末におけるデータでは約35万人が慢性血液透析を受けており、平均年齢は約70歳と年々増加傾向にある。その中で、在宅血液透析 (HHD) 患者は僅か751人であり全慢性透析患者数の0.2%に過ぎないのが現状である。在宅での頻回透析やノクターナル透析により患者の健康状態の改善・向上が明らかとなっている。HHDでは、その拡大が期待されているものの、この治療を選択する患者は依然として僅かである。自己穿刺が課されていることも、その要因の一つである。カテーテルによるバスキュラーアクセスも自己穿刺に代わる有効手段の一つになりつつある。

これまで我々は、皮膚貫通部および留置部位の感染防止を目的として、抗感染性カテーテルに応用可能なナノマテリアルの開発を進めてきた。生体親和性材料として知られているハイドロキシアパタイト (HAp) ナノ粒子をコーティングしたカフ付きカテーテルでは、モデルマウスを用いた細菌付加試験にてポリエステル製カフ付きに比較して、高い感染阻止率を有することを明らかにした。さらなる感染防止を目的として、各種抗菌性イオン結晶構造中に置換したナノ粒子を創出している。ここでは、当該ナノ粒子の材料特性評価、抗菌発現メカニズムの解明等について概説する。

WS5-1 インドシアニングリーン蛍光造影を用いたECMO回路内のリアルタイム血栓検出法とその応用

東京医科歯科大学大学院 心臓血管外科¹⁾、東京医科歯科大学 実験動物センター²⁾、東京工業大学工学院 機械系ヒューマンセントリックデザイン分野³⁾、旭川医科大学 先進工学研究センター⁴⁾、産業技術総合研究所 健康医工学研究部門⁵⁾藤原 立樹¹⁾、櫻井 啓暢¹⁾、大内 克洋²⁾、土方 亘³⁾、井上 雄介⁴⁾、丸山 修⁵⁾、山本条太郎⁵⁾、水野 友裕¹⁾

【背景】 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) は血液ポンプと人工肺から構成される強力な生命維持装置である。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックにおいてECMOの有用性は広く認識された。しかしECMO回路内の血栓は重大な合併症につながるECMOのピットフォールである。我々はECMO回路内における血栓予防・血栓検出技術を速やかに実現することが喫緊の課題であると考え、研究開発に従事した。【方法】 ECMO回路の血栓検出法として、インドシアニンググリーン (Indocyanine green: ICG) 蛍光造影を用いた手法を開発した。これはICGを経静脈的に投与し、ICG蛍光観察カメラシステム (PDE-neo) を用いて人工肺、チューブ、コネクタ等のECMO回路の観察を行うというものである。ICG蛍光造影をこれまでにECMO回路内の血栓検出に使用した報告はない。この新しい血栓検出法の有効性を検証する目的でブタを用いた動物実験を行った。【実験結果】 ICG蛍光画像では人工肺の内部が白色領域として観察された。やがて血栓と思われる黒い点状の領域が出現し、経時的に拡大を認めた。ICG蛍光画像上の黒色領域と摘出標本の血栓は形態的によく一致していた。血栓の肉眼観察では、血液と血栓は濃淡が違うものの同じ赤色調であるため難易度が高いが、本手法では「血液は白、血栓は黒」と白黒二色で表現され客観性の高い評価が可能であった。【臨床研究】 当院の臨床現場にてECMO回路の血栓をICG蛍光造影で検出する臨床研究が現在進行中であり、研究経過について言及したい。【今後の展望】 輝度値の経時推移や閾値を血栓と非血栓の判別を使用することで、より鋭敏な血栓検出が可能となる。解析ソフトで血栓の面積を算出することにより、血栓の拡大速度も計測でき、血栓の定量的評価が実現した。今後の展望としては、血栓部位の輝度値の経時的推移のパターンを人工知能に学習させることにより、血栓形成の自動認識機能を搭載したシステムや、得られた情報をサーバーに転送・集積し、人工肺の血栓管理を遠隔モニタリングで行うシステムの構築、より観察に適したデバイスの開発等を推進したいと考えている。

WS9-1 Silk Fibroin を基盤とした循環器系組織工学材料の創製

東京農工大学大学院工学府生命工学専攻¹⁾、日本医科大学循環器内科²⁾

中澤 靖元¹⁾、太良 修平²⁾

現在、組織工学分野において、分解性や物性の制御や炎症性、組織適合性、血液適合性等の特性を有する様々な機能性高分子材料が提案されている。生体吸収性素材として知られるシルクフィブロイン (SF) は、埋植後、重篤な生体反応を惹起しないことから新規組織工学材料として期待されているが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。これに対し、本研究グループは、これまでにRAW 264.7 マウスマクロファージ細胞 (MΦ) による炎症性サイトカインの発現解析を実施した。その結果、SF水溶液添加後のMΦにおけるTNF- α およびIL1- β の遺伝子発現量は低値であること、また、SFモデルペプチドにおいては、結晶領域モチーフと比較して半結晶領域モチーフが有意に低値であることが明らかであった。この結果は、SF特異的な配列が抗炎症性を示唆するものであり、組織工学材料としての有用性を示す事ができた。

さらに本研究では、循環器領域における組織工学材料の創製を指向し、SF-生分解性ポリマー複合化材料を作製し評価した。生分解性ポリマーであるポリトリメチレンカーボネート (PTMC) とSFを混合したナノファイバーシートにおけるマウス皮下への埋植試験では、埋植期間経過に伴い線維化厚の低下が生じ、上述した*in vitro*の結果と同様、炎症反応の抑制が示唆された。また、ヒツジ肺動脈壁への埋植試験 (3ヶ月) の結果、シート表面にコラーゲンやエラスチン等が層状に生成しており、自己組織の再生が期待される一方、細胞の浸潤は認められず、足場の分解と組織置換は予想よりも軽度であった。そこで、リパーゼを用いた加速分解試験を実施したところ、分解日数に応じて重量損失が確認され、材料の貯蔵弾性率、損失弾性率の減少や局所ドメインの運動性の変動について確認した。得られた知見は吸収性SF材料の設計に有用な示唆を与えるものである。

発表では、上述した評価に加え、SF-ポリウレタンによるナノファイバーシートの結果についても報告する。

【謝辞】本研究の一部は、JST 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP (本格型) (PMJTR214A) の助成を受けたものである。

WS9-2 圧電性ポリ乳酸繊維を用いた移植用グラフトの開発

旭川医科大学 先進医工学研究センター

佐藤 康史、寺澤 武、井上 雄介、武輪 能明

【背景・目的】生体吸収性素材であるポリ乳酸は移植後に分解され、材料自身が体内に残存しないことから、移植用グラフトの材料として用いられている。近年、ひずみを加えると電位を生じる圧電性ポリ乳酸繊維が開発され、抗菌性などを有する機能性材料として注目されている。本研究では、圧電性ポリ乳酸繊維を用いて心血管系グラフトを開発するために必要な、生体適合性や生分解性および組織形成の足場としての性能を検討することを目的とした。【方法】圧電性ポリ乳酸繊維で作製したニット布をマグネシウムまたはポリスチレン製の芯棒に巻き付け作製した鑄型を成ヤギの背部皮下に埋入した。約2か月後に鑄型周囲に形成した組織を摘出し、繊維に対する細胞の侵入、組織の癒着状態、繊維の分解の程度を評価した。グラフトの移植実験では、グラフト作製と同一動物の頸動脈に端端吻合にて移植し、3か月の観察期間の後、血管造影およびグラフトを摘出し、組織学評価を行った。【結果】鑄型周囲に形成した組織は、主に線維芽細胞とコラーゲンからなり、一部繊維の間隙にも組織が侵入しポリ乳酸繊維と一体化した結合組織であった。ポリ乳酸繊維の周囲にわずかに炎症系細胞がみられたが、繊維の形態は維持されており、繊維の分解は見られなかった。グラフトの頸動脈移植後、動物に異常は見られなかった。3か月後の摘出時において、グラフトは閉塞していたが、グラフト自体は維持されていた。グラフト内部に顕著な炎症細胞の集積は認めず、ポリ乳酸繊維も構造を維持していた。【結論】圧電性ポリ乳酸繊維は顕著な炎症反応を誘発せずに、結合組織と一体化したグラフト形成および血管への移植が可能であり、材料に起因する悪影響は認めなかった。ポリ乳酸繊維は体内に5か月間埋め込んだ後も繊維構造を維持しており、グラフトの形態維持に寄与したと考えられる。本結果は圧電性ポリ乳酸繊維を用いた医療機器の開発において、重要な知見になると思われる。

O2-3 血管内設置式超小型軸流血液ポンプver.2の開発と性能評価

東海大学大学院生物学研究科¹⁾、弘前大学大学院理工学研究科²⁾、徳島大学大学院医歯薬学研究部³⁾、旭川医科大学先進医工学研究センター⁴⁾、東北大学加齢医学研究所⁵⁾、北海道大学名誉教授⁶⁾

岡本 英治¹⁾、矢野 哲也²⁾、関根 一光³⁾、井上 雄介⁴⁾、白石 泰之⁵⁾、山家 智之⁵⁾、三田村好矩⁶⁾

【目的】血管内設置超小型軸流ポンプImpellaは急性重症心不全治療の有用性が示され、欧米ではImpellaに続くデバイスの開発が進んでいる。血管内設置超小型軸流ポンプの鍵となるテクノロジーはシール機構にある。そこで我々はImpellaのパージシステムに代わり磁性流体軸シールを用いた血管内設置超小型軸流血液ポンプを開発している。超小型軸流血液ポンプver.1は、外径8mm×長さ54mmで、最大モータ回転速度26000rpmで最大3.5L/分のポンプ拍出量を得た。そこで、本研究ではImpella5.0と同寸法で同一ポンプ性能を目指した超小型軸流血液ポンプver.2の開発を行ったので報告する。

【方法】モータの出力不足を解消するため、ver.1で使用したブラシレスモータを同寸法で他社のものに変更した。磁性流体軸シールは、ver.1と同じくモータ回転軸にリング型ネオジム磁石を装着しリング型鉄リングを同心円的に配置したものであるが、モータ変更でモータ軸形状が異なるため、ver.2ではネオジム磁石を内径1mmから内径1.5mmへと変更した。この新たに開発した超小型軸流血液ポンプver.2は、外径7mm (21Fr)×長さ42mmとImpella5.0と同寸法になった。

【結果】開発した超小型軸流血液ポンプver.2を模擬血液(40%グリセリン溶液)を用いin vitro実験で圧-流量特性を測定した。しかし、ポンプ出力が小さいが故に、ポンプ出口圧は、出口圧を測定する空間体積とその空間の形作る材料の硬さなどで異なり、異なる実験環境下における異なるデバイスの圧-流量特性の直接比較は難しいことが分かった。そこでImpella5.0と本ポンプを低圧側における圧-流量値で性能比較した。その結果、モータ回転速度30000rpmにおいて両ポンプともポンプ差圧45mmHgでポンプ拍出量4.5L/min、それ以外の回転速度においても低圧側で本ポンプver.2とImpella5.0の性能はほぼ一致した。

【結論】本ポンプとImpella5.0は非常に近いポンプ性能を有していることが分かった。残された課題の中で最も重要なものは磁性流体軸シールのシール寿命にあり、現在、シール寿命に関する研究を行っている。

O2-4 CFDによる補助人工心臓左室脱血管の装着方法の検討

国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部

梅木 昭秀、築谷 朋典、水野 敏秀、西中 知博

＜目的＞重症心不全患者への補助人工心臓治療において、その植え込み手術は臨床成績を向上させるうえで極めて重要な因子である。この中で、治療効果や合併症発症に特に大きな影響を与える左室脱血管装着法について、科学的な検証に基づいた指針はいまだ存在しない。本研究では、VAD左室脱血管装着において、左室内の方向と深度を含む解剖学的位置の観点から最適な装着方法を、数値流体力学(CFD)を用いた心室内血流シミュレーションでの心室内血流の評価から導きだすことを目的とした。＜方法＞まず脱血管挿入方向の違いによる心室内環境の差を把握するため、ブタCT撮影像から左心室を抽出し、CAD上で脱血管を通常のVAD装着位置から大動脈弁方向や僧帽弁方向に挿入した形状を作成した。これから内部領域を抽出し、CFDソフト(STAR-CCM+)を用いて主に心室内血流、壁せん断応力などのついでの評価を行った。＜結果＞僧帽弁に脱血管を向けると、直接僧帽弁から流体が流れこむ一方、左室自由壁との間のスペースは狭く、逆に心室中隔との間には流れが少なく、壁せん断応力の低いスペースが大きく広がる傾向にあることが分かった。一方で、脱血管を大動脈弁方向に向けると、脱血管と周辺の左心室壁との間には均等なスペースが確保され、壁せん断応力が低い領域は少なかった。僧帽弁からの流れは一旦脱血管の周りを回り込んだ後に脱血されていた。＜考察＞これらの結果から、僧帽弁方向に脱血管を向けることは、短い心室内滞留時間を含めた脱血効率には繋がるが、脱血管が自由壁に寄っており心室内血流の偏りを生じさせている可能性があると考えられた。

07-4 ラット培養心筋細胞の拍動収縮能に及ぼすアラキドン酸代謝物の影響に関する基礎的検討

山形大学大学院理工学研究科化学・バイオ工学専攻¹⁾、山形大学大学院理工学研究科機械システム工学専攻²⁾、山形大学大学院理工学研究科バイオ工学専攻³⁾、山形県立米沢栄養大学健康栄養学部⁴⁾、名古屋大学総合保健体育科学センター⁵⁾、日本医療大学保健医療学部臨床工学科⁶⁾

佐藤 大介¹⁾、馮 忠剛²⁾、矢野 瑞菜³⁾、佐塚 正樹⁴⁾、楠 正隆⁵⁾、中村 孝夫⁶⁾

再生医療分野で注目を集めている培養心筋再生組織は、生体内組織と比較して拍動収縮能が著しく劣っていることが知られている。一般的な培地は水溶性成分が大半を占め、脂質はほとんど含まれていない一方で、特に多価不飽和脂肪酸は生理活性を有し、細胞の分化や代謝調節に重要な役割を持つ。これまでに我々は、多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸を添加した培地にて心筋細胞を4日間培養し、その拍動収縮率が脂肪酸無添加培地での培養細胞と比較して約2倍となることを報告した。近年、メタボロミクスの発展により、脂肪酸代謝物が心筋の生理機能に及ぼす影響が明らかになってきた一方で、生体内では主に肝臓で脂肪酸が代謝されるため、培養系的心筋細胞のみでは脂肪酸代謝能力が十分でない可能性も考えられる。そこで本研究では、まずアラキドン酸代謝物を培地に添加したときの培養心筋細胞の拍動収縮能に及ぼす影響について基礎的な検討を行った。ラット胎仔由来の心筋細胞を単離、播種し(培養0日目)、培養3日目から2日に1回の割合でアラキドン酸代謝物である8,9-エポキシエイコサトリエン酸(EET)(n=4)、11,12-EET(n=3-5)及び14,15-EET(n=3)を、それぞれ1-100 nMの濃度範囲で培地に添加した。拍動する細胞コロニーを培養7日目に動画撮影し、拍動する領域の最大収縮時と最大弛緩時の面積から収縮能を算出するとともに、収縮に要した時間から、その速度も算出し、代謝物無添加細胞(control群, n=3-5)と比較した。その結果、8,9-EETは10 nM添加時に心筋細胞の収縮速度を最大化する傾向にあり、control群の約1.6倍であったものの、統計学的に有意ではなかった。11,12-EETは、30-100 nM添加時に収縮速度がcontrol群に対して約2倍高値となった(P<0.05)。14,15-EETは、10 nM添加時に拍動収縮率を最大化する傾向にあり、control群の約1.4倍であったものの、統計学的に有意ではなかった。以上のことから、少なくともアラキドン酸代謝物は、それぞれ培養心筋細胞の拍動収縮能に及ぼす影響が異なり、培養心筋細胞の拍動能向上のためには、これら代謝物の適切な混合添加が必要である可能性が示唆された。

07-5 自己組織生体弁はロス手術よりも進化した大動脈弁置換の選択肢となり得るか？

旭川医科大学 先進医工学研究センター

武輪 能明、井上 雄介、寺澤 武、佐藤 康史

【目的】これまで重症心臓弁膜症(特に大動脈弁)の手術としては、機械弁や異種生体弁などによる置換術が主流であったが、近年、自己の肺動脈弁を使用するロス手術の方が長期成績が良いという報告が散見される。一方、組織工学的に人工弁を作製する研究が盛んに行われ、臨床応用も始められつつある。われわれは、生体内組織形成術という人工物を体内に留置した際に生じる結合組織によるカプセル化反応を応用して組織を形成するという人工臓器と再生医療の融合技術を用いた人工弁(バイオバルブ)を開発している。今回、大動物(成ヤギ)を用いた植え込み実験による性能や組織構造について評価し、ロス手術よりも進化した選択肢となり得るか考察した。

【方法】バイオバルブ用の鋳型はアクリルおよび金属製で、成ヤギ背部の皮下に埋入し、8週間前後に摘出して鋳型のみを抜去し、バイオバルブを得る。3Dプリンターを用いて短時間に様々な鋳型を製作することで、通常弁置換術用、大動脈根部置換用、経カテーテル的弁移植術用などのバイオバルブを作製し、これらを手術的に成ヤギの大動脈や肺動脈に移植し、体循環や肺循環内で性能を評価した。

【成績】バイオバルブは通常の開心術や、経カテーテル的弁移植術により大動脈弁位、肺動脈弁位にそれぞれ移植可能であった。術後、血管造影および血圧波形モニタリングにて、バイオバルブ弁葉の可動性も良く、顕著な狭窄や逆流もなく経過した。観察期間は最長で3年を超えても良好に経過した。実験終了後バイオバルブは血栓形成や石灰化もほとんど無く弁葉構造もよく保たれていた。組織学的には4週目以降に摘出したバイオバルブの結合組織内に細胞侵入が見られ、新生血管の構築も見られた。血液接触面には血管内皮のような細胞の層も見られた。また、これらの組織は、移植後数週間レベルで正常弁膜組織に似た構造に変化することが明らかになった。

【結論】バイオバルブは再生医療における良好な組織適合性や人工臓器における適用の容易さや計画的な形状を作製できる利点などを兼ね備えており、有望な人工弁となることが期待される。

O8-3 ECMO装着下における重症肺炎に対する経気道的治療法の開発

旭川医科大学¹⁾、奈良県立医科大学²⁾

井上 雄介¹⁾、佐藤 康史¹⁾、寺澤 武¹⁾、堀江 風花^{1,2)}、山名 智尋^{1,2)}、武輪 能明^{1,2)}

【目的】新型コロナウイルスによって重症肺炎から急性呼吸促進症候群 (ARDS) になる患者が増加し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の需要が高まっており、ECMOからの早期離脱と救命率向上は急務の課題である。我々は気管から肺へ直接薬剤を投与することで肺の早期回復を促す新しい治療方法を起草した。一般に気管に薬液を直接投与することは困難だが、ECMOにより呼吸が補助されている患者には、経気道的に薬剤を投与することが可能となると考えた。本治療法を評価するためには適切な動物実験モデルが必要であり、本研究の目的をECMO装着下において経気道的に薬剤を投与し、積極的な肺の治療方法を評価可能な、COVID-19様重症肺炎患大動物モデルを構築することとした。【方法】成ヤギにエンドトキシン (LPS 70 ug/kg) を静脈注射し、敗血症を誘発し、呼吸不全モデルを作製した。ARDSに陥った場合には、頸静動脈よりカニューレーションしたVA-ECMOを駆動して、全身状態を安定させた。LPS投与前後で血管造影を行って肺血流を評価し、経時的に血液・肺組織をサンプリングして血行動態・血液ガス・組織の炎症状態を測定した。また片肺にのみステロイド等の薬剤を投与して、左右肺の炎症の違いを確認した。【結果・まとめ】これまでに7例の動物実験を実施した。LPS投与後、血管収縮による肺高血圧と肺血流の低下およびそれに付随した血圧の低下と血中酸素飽和度の著しい低下が引き起こされた。ECMOを駆動中は安定して全身状態を維持した。肺組織の組織学評価では、LPS投与後に気管支周囲の血管からの血漿漏出が見られ、時間経過に伴い血管周囲の肺胞壁が肥厚している所見が得られた。LPS静脈投与による敗血症誘発呼吸不全モデルを作製し、肺のガス交換機能の低下と、肺血管および肺胞に炎症を生じる急性の重症肺炎患モデルを構築することに成功した。今後は、新しい治療法の有効性を評価するために、より長時間の実験を行い、慢性期の炎症とそれに対する薬剤の効果を評価する予定である。

O8-4 本邦初の2週間使用が認可されたECMO用ガス交換膜の膜構造解析

近畿大学大学院生物理工学研究科生体システム工学専攻¹⁾、近畿大学生物理工学部医用工学科²⁾、早稲田大学³⁾、和歌山県工業技術センター⁴⁾

定野 和憲¹⁾、福田 誠²⁾、新垣 佑陽²⁾、土肥 明香²⁾、酒井 清孝³⁾、竿本 仁志⁴⁾、齋藤 茜⁴⁾、森 岳志⁴⁾

【背景・目的】体外式膜型人工肺 (ECMO) はCOVID-19重症患者にとって「最後の砦」である。このECMO治療には数週間を要する場合があるが、本邦の膜型人工肺は6時間までの使用が認可されている。この現状に対し、2020年にGetinge社製補助循環システムHLS SET Advanced (以下HLS) の2週間連続使用が本邦で初めて認可された。そこで本研究では、当該膜型人工肺に内蔵されている中空糸の膜細孔構造を電界放大型電子顕微鏡 (FE-SEM) を用いて解析し、膜工学的観点から2週間使用が認可された根拠を推察する。【方法】Getinge社のHLS (ポリメチルペンテン膜) およびQUADROX-iR (ポリプロピレン膜) の2つのタイプを対象とした。それぞれから中空糸をサンプリング、剃刀を用いて唐竹割りにして中空糸膜内表面を露出させ、膜内外表面をFE-SEMで撮像した。また、中空糸膜厚部 (横断面) の細孔構造を精緻に観察するために、サンプルを有機溶媒に浸し減圧、真空にすることで膜壁細孔内部に十分浸潤させた後、液体窒素中で凍結切断し膜厚部を観察した。撮像された画像から細孔径、細孔面積および膜面開孔率を計測した。【結果・考察】HLSおよびQUADROX-iRは、共に本邦のガス交換膜とは異なる異方性構造であった。また、膜内外表面の構造はいずれもラフであり、膜横断面は膜外側が密であるグラジエント構造であった。長時間耐久性を発現させるためかHLSの膜外表面には細孔は認められずコーティングのような層が確認され、膜内表面の開孔率は4.7% (n=3) と非常に小さかった。さらに、デバイス内の中空糸はすだれ状につながり合わされ幾層にも積層された多層構造であり、本邦のECMO用人工肺と比べ血液流量に対する圧力損失は小さかった。【結言】HLSを観察、解析する機会を得た。これにより、中空糸膜構造および配列等血液流路の設計によって、長時間耐久性の発現が意図されていると考えられた。

YP1-3 センサレスで心拍を推定可能な人工心臓用磁界共振結合型非接触給電システムの開発

東京工業大学大学院工学院機械系

戸田 大輝、大堀 隼輝、土方 亘

【目的】

長期利用が見込まれている補助人工心臓において、心機能の回復が期待される心拍同期制御の実現、さらにドライライン給電に起因する感染症の防止が求められている。心拍同期制御では心拍をモータ速度制御器の入力として用いる必要がある。しかし、拍動情報を得るために新たなセンサを用いると、センサ故障リスクなどの問題が生じるため、既存のセンサや機構を用いて心拍同期制御を行う方が望ましい。そこで本研究では、新たなセンサを追加することなく、人工心臓用非接触給電システムのみを用いて、心拍情報を推定するシステムを提案する。

【方法】

心臓が拍動を発生すると、血管を流れる血液の流量や圧力が変化し、血管がわずかに移動・変形する。このとき、体外に設置する送電コイルと体内に設置する受電コイルの相対位置も心拍に同期して微小に変化する。その結果、生体組織に起因する寄生抵抗や寄生容量がわずかに変化すると考えられる。この電気的特性の変化が、電源側の電圧と電流の位相差を変化させ、非接触給電システムの力率（電源が送り出す電力に対する、有効に使える電力の割合）に変化を及ぼす。したがって、通常、体外でモニタリングする非接触給電システムの電源電圧と電流から力率を計算し、その変化を検出することで拍動が推定可能となる。そこで、人間の生体組織の電気的特性を模擬したファントム中に、模擬血管、受電コイルを埋め込み、ファントム表面に送電コイルを設置する実験系を構築した。次に、模擬血管中の流量を変化させながら、電源の電圧と電流を測定した。ここでは、模擬血管を絞ることで流量を変化させた。測定は各流量に対して10回行い、それぞれに対して力率を計算した。

【結果】

模擬血管の流量0 L/min～12 L/minに対して、力率が変化し、拍動を推定可能であることを明らかにした。また、流量1 L/min～12 L/minでは、流量と力率の間に一対一の関係があることを確認し、拍動推定のみならず流量推定実現の可能性も確認した。

【結論】

設計した非接触給電システムでは、模擬血管を流れる流体の流量変化から、力率の変化を計測可能であることが示された。

YP1-4 インペラの円軌道加振による磁気浮上型血液ポンプ内の血栓検出技術の開発

東京工業大学工学院機械系¹⁾、東京医科歯科大学大学院 心臓血管外科²⁾、東京医科歯科大学 実験動物センター³⁾、旭川医科大学 先進医工学研究センター⁴⁾

畠中 晃平¹⁾、土方 亘¹⁾、藤原 立樹²⁾、大内 克洋³⁾、井上 雄介⁴⁾

【目的】血液ポンプ内の血栓は、脳梗塞や心筋梗塞などの重篤な疾患を招く。血栓の早期検出により、ポンプ交換の判断や適切な抗凝固療法の方針決定などが可能となる。しかし、検出用センサ等の追加は、侵襲性やシステム複雑化の点から避けることが望ましい。当グループでは、磁気浮上インペラの往復加振により、血栓形成に伴う流体隙間の減少から血栓を検出する方法を提案している。しかし、体内水分量の変化に伴う血液粘度変化と血栓形成の区別が困難であった。そこで、磁気浮上インペラの円軌道加振により、粘度変化と区別可能な血栓検出方法を提案する。

【方法】平面2自由度を制御可能な磁気浮上用の電磁石を用い、インペラを円軌道状に加振する。このとき、供給する電流は原点を中心に時間とともに回転する1つのベクトルとして表現できる。また、インペラの変位も原点中心で回転するベクトルとして表せ、これら2つのベクトルのなす角、すなわち位相差を、円軌道加振の回転角ごとに計測する。ポンプ内の流体粘度が変化すると、位相差の平均（平均位相差）が変化するが、その波形は類似性を維持する。一方血栓形成の際は、平均位相差も上昇するが、回転角ごとの位相差波形は粘度変化時とは異なり、ばらつき（分散）が大きくなる。本手法では、この分散の変化を利用して、粘度変化と血栓形成の違いを区別し、血栓形成のみを検出する。ブタ血液を作動流体とした模擬循環回路を用いて血栓形成時の平均位相差と分散を計測した。インペラを70 Hz、回転半径30 μmで加振し、プロタミン添加によって血栓を作り、平均位相差が開始時から2°以上上昇した時点で終了とした。血液粘度を変化させたときの平均位相差と分散も別途測定した。

【結果】血栓形成時には、平均位相差と分散どちらも上昇したのに対し、粘度変化時には平均位相差のみが上昇し、分散は変化しなかった。この結果より、粘度変化と区別した血栓検出が可能であると示された。

【結論】本研究では、粘度変化と区別可能な血栓検出を提案し、in vitroでその効果を確認した。制御を用いた人工心臓の多機能化技術の一つとして、今後動物実験等での評価を実施する予定である。

11月4日(金)
萌芽スタートセッション

P1-5 遠心ポンプが創出する拍動流が人工肺内に形成される血栓を抑制する効果に関する検証

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科心臓血管外科¹⁾、東京医科歯科大学 実験動物センター²⁾、東京工業大学工学院 機械系ヒューマンセントリックデザイン分野³⁾、旭川医科大学 先進医工学研究センター⁴⁾、国立研究開発法人産業技術総合研究所 健康医学研究部門⁵⁾

櫻井 啓暢¹⁾、藤原 立樹¹⁾、大内 克洋²⁾、土方 亘³⁾、井上 雄介⁴⁾、丸山 修⁵⁾、水野 友裕¹⁾

【目的】ECMOは循環不全、呼吸不全に対する救命手段として広く使用されているが、回路内に形成される血栓の問題は未だ解決していない。我々はポンプの制御を通じてECMOの抗血栓性を向上させる研究に取り組んでいる。本研究では遠心ポンプにより創出される拍動流が人工肺内に形成される血栓を抑制する効果について急性動物実験で検証した。

【方法】全身麻酔下のブタ1頭に2つの体外循環回路(頸静脈脱血・頸動脈送血によるVA ECMO、大腿静脈脱血・大腿動脈送血によるVA ECMO)を装着し、各回路の駆動条件を定常流と拍動流に設定した。遠心ポンプは東京工業大学で開発された磁気浮上型遠心ポンプと現在臨床で使用している遠心ポンプのCAPIOX SL、MERA HCF-MP23Hを使用した。人工肺はQUADROX、CAPIOX LX、MERA NHP Excelung NSH-Rを使用した。拍動流の設定は、定常流に半波整流波(正弦波の負値部をゼロとした波形)を加えた波形とした。2つの脱血管は互いに干渉しないようにX線透視下に位置を調整した。カニューレション時のみヘパリンを投与し循環が安定した時点でプロタミンを投与して、抗凝固薬は使用せずに8時間の体外循環を行った。血栓形成の評価は、循環中にはIndocyanine green (ICG) 蛍光造影を用いてリアルタイムに評価し、循環停止後に血液を生理食塩水で置換し観察した。

【結果】循環中ACTは80-100秒で推移し、いずれの回路も安定したポンプ流量で8時間の体外循環を完遂した。回路内では遠心ポンプの回転数変動に一致した圧波形変化を認めた。またICG蛍光造影により人工肺内での血流の変化が観察され、人工肺内に形成された血栓の検出が可能であった。定常流回路と比較し拍動流回路では血栓の形成が少ない傾向にあった。

【結語】2つの異なる回路を同一動物に装着し、各回路の駆動条件を定常流と拍動流に設定し人工肺内部に形成される血栓を比較、検証した。半波整流波の拍動流では定常流と比較し人工肺内の血栓抑制効果が示唆された。現在は本技術を商業化に進めるべく、現在臨床で使用している遠心ポンプの駆動装置を用いた検証を行っている。

P2-1 当院でのBioflat遠心ポンプによるLVADシステムからの離脱試験の経験

国立循環器病研究センター 重症心不全・移植医療部¹⁾、国立循環器病研究センター 心臓血管外科²⁾

羽田 佑¹⁾、渡邊 琢也¹⁾、米山将太郎¹⁾、望月 宏樹¹⁾、田所 直樹²⁾、甲斐沼 尚²⁾、福嶋 五月²⁾、藤田 知之²⁾、塚本 泰正¹⁾

【背景】Biofloat遠心ポンプは、新しい体外式補助人工心臓システムの1つである。重症心不全に対する体外式左室補助循環デバイス(LVAD)として当院では頻用しているが、その離脱については明確な基準がない。【目的】Biofloat遠心ポンプを用いたLVADシステムの離脱時評価について検討する。【方法】当院でBiofloatを体外式LVADとして装着後、右心カテーテル検査にて離脱試験を行った20症例のうち、実際に離脱を試みた11例を抽出し、その特徴について後ろ向きに検討を行った。クランプ試験(Biofloat最低回転数3000rpm駆動下とクランプ器具による流量1L/min下での血行動態評価)を行った11例(中止基準:有意な肺動脈楔入圧(PCWP)上昇(>15 mmHg)、DOB負荷試験(流量1L/min補助下からDOBを5→10→20 μg/kg/minへと増量)を行った6例(離脱基準:心係数(CI)の改善、PCWPの上昇なし、不整脈・症状の出現なし)について検討した。【結果】クランプ試験11例の母集団の年齢は中央値37歳(四分位範囲(IQR):30-53歳)、男性64%、BNP中央値200(IQR:151-1185) pg/ml、左室駆出率(LVEF)中央値38%(IQR:24-52%)であった。また拡張型心筋症7例、劇症型心筋症4例、離脱前の最低回転数3000 rpm下でのLVAD流量は中央値3.7 L/min(IQR:3.5-3.8L/min)であった。クランプ試験では、CI中央値2.7 L/min/m²(IQR:2.32-2.98 L/min/m²)から2.62 L/min/m²(IQR:2.17-2.88 L/min/m²)への低下に留まり、PCWPは中央値11mmHg(IQR:7-12mmHg)から12mmHg(IQR:10-15mmHg)への変化に留まった。DOB負荷試験6例の母集団の年齢は中央値42歳(IQR:27-54歳)、男性67%、BNP中央値650(IQR:143-1785) pg/ml、LVEF中央値28%(IQR:24-44%)であった。DOB負荷試験では、DOB20 μg/kg/min時点で、CI中央値3.2 L/min/m²(IQR:2.77-3.47L/min/m²)、PCWP中央値10 mmHg(6-13 mmHg)であり、いずれもCIの改善を認め、PCWP上昇や不整脈、症状の出現は認めなかった。【結語】Biofloatの離脱時において、現行の離脱基準を満たし実際に離脱を行った全例が、その後LVAD再挿入・心不全再入院なく生存している(中央値140日(IQR:7-416日))。今後は現行の基準で離脱を試みなかった症例についても検討が必要である。

P8-3 敵対的生成ネットワーク (GAN) によるディープラーニング用人工病理画像生成の可能性

旭川医科大学先進医工学研究センター¹⁾、日本工業大学先進工学部²⁾寺澤 武¹⁾、一宮 光悦²⁾、諏訪 陵弥²⁾、荒川 俊也²⁾、佐藤 康史¹⁾、井上 雄介¹⁾、武輪 能明¹⁾

【目的】

我々は鋳型となる人工物を生体皮下に埋入し、その内部の形成組織を心臓弁移植片として応用する研究を進めている。組織形成には3か月程度時間を要しその時間を短縮する技術開発を進めるにあたり、その評価系として病理画像より組織構成要素である毛細血管・コラーゲンおよび細胞核を定量化するディープラーニング検出器の開発を進めている。ディープラーニングは機械学習用に多量の病理画像が必要だが、その収集は費用、手間、時間などの観点から困難である。

本研究では、敵対的生成ネットワーク (GAN) を使いディープラーニングの教師画像に資する病理画像の特徴をもった人工病理画像の生成可能性について検討した。

【方法と結果】

ヤギの皮下で形成された組織体に対しマッソントリクローム染色を行った。撮像した病理画像100枚を90°回転および反転させることで800枚に水増し処理しGANによる学習を実行した。学習に用いる最適化手法はAdamで学習率0.0002、勾配崩壊係数0.5、二乗勾配減衰係数0.009とし500回学習を行った。GANで生成された人工病理画像は、コラーゲンを示す青色領域、楕円状の濃紫を示す細胞核、および環状配列が特徴的な内皮細胞様の画像が生成された。しかしながら解像度が低くコラーゲンの繊維感や細胞核の粒感の再現に至っていない。

【結論】

GANによりコラーゲン・核の色情報とそれらの空間上の特徴的な配置を再現する病理画像が人工的に生成できることがわかり、ディープラーニングへの教師画像として適用できる可能性がある。しかし現状のGANではオリジナルの病理画像に比べ解像度が不十分で質感が不足している。高解像度化を実現できる改良型GANを構築・適用することで解決を目指す。

P9-1 順行性心筋保護液灌流におけるカニューレ先端圧予測因子について

広島大学病院 診療支援部 臨床工学部門

松本 和希、中尾 司、吉野 将、宮本 聡史

【目的】順行性心筋保護液注入時は大動脈基部圧の監視によって注入の判断を行う必要がある。監視はカニューレの先端圧で行い、先端圧測定部がないカニューレの場合は、心筋保護回路内圧と流量で先端圧を予測する。しかし、圧力に関連がある心筋保護液注入時の血液濃度や温度変動などは加味しておらず、予測に対する影響は不明である。そこで今回、心筋保護液注入を模擬した実験を行い、先端圧に対する予測因子について調査した。【方法】材料は(カニューレ ANKN-11-MVS mera 心筋保護回路 mera 熱交換器 Livanova リザーバ CX-DR40NX TERUMO)を使用し、心筋保護回路、熱交換器、カニューレ、リザーバの順で循環回路を作成した。カニューレとリザーバの間にはローラークレンメを設置し負荷抵抗とした。心筋保護装置は (TRUSYS mera) を使用し、実験開始前に水循環させ、負荷抵抗が200mmHg/L/minとなるようローラークレンメを調整した。実験時は模擬血液(グリセリン)を水で希釈し、濃度 (C) を33.3%, 26.7%, 6.7%とした。各濃度で流量 (F) 300, 350, 400, 450, 500ml/min, 熱交換器の温度設定0, 5, 10, 20, 30, 40°Cとそれぞれの組合せで循環させ、回路内圧 (P), 先端圧 (Pin), 回路内温度 (T) を各4回測定した。P, F, T, Cを用い、先端圧 (Pin) に対する重回帰分析(ステップワイズ法)を行った。【結果】重回帰分析を行った結果、Fは除外され、回帰式は $Pin = 0.228 \times P - 0.178 \times T + 0.187 \times C - 13.175$ ($R^2 = 0.910$, $F = 970.385$; $P < 0.01$) となった。それぞれの因子に対するt値はP, T, C (50.975 $P < 0.01$, 5.905 $P < 0.01$, 5.646 $P < 0.01$) であった。【考察】心筋保護液注入は血液心筋保護液や晶質性心筋保護液での注入、温度においてもcold, tapid, Hotなど血液濃度、注入温度はさまざまであり、これらを考慮し先端圧を予測する必要があると考える。また、予測には冠血管抵抗や大動脈弁閉鎖度合の影響も受けると考えられ、冠血管抵抗は負荷抵抗で想定したが、大動脈弁閉鎖度合については模擬することができず、完全閉鎖とした予測式である。そのため、注入時にエコーで大動脈弁閉鎖の確認が必要であり、大動脈弁閉鎖不全症がある患者ではPin測定できるカニューレの使用を考慮する必要がある。

P18-1 生体内組織形成術によるCLOSED型心臓弁
グラフト形成用鋳型の開発

旭川医科大学先進医工学研究センター¹⁾、奈良県立医科大学医学部²⁾、バイオチューブ株式会社³⁾

寺澤 武¹⁾、佐藤 康史¹⁾、井上 雄介¹⁾、山名 智尋^{1,2)}、
堀江 風花^{1,2)}、中山 泰秀³⁾、武輪 能明¹⁾

【目的】

生体皮下に「鋳型」を一定期間埋植することで、心臓弁様のコラーゲン組織体バイオバルブは形成される。我々はバイオバルブのグラフトとしての臨床応用を目指し強度と良好な血行動態を兼ね備えた至適な弁形状を探索している。これまで組織形成時の弁葉の姿勢が開いた状態で形成される導管付きOPEN弁形成用の鋳型を開発したが、模擬循環回路による評価でOPEN弁は既存生体弁よりも圧較差特性に優れるが逆流特性に劣ることが示された。

本研究では弁逆流特性の改善を目的とし、閉鎖姿勢で弁葉が形成される導管付きCLOSED弁鋳型の新規開発を行い、動物実験にて組織形成実験を行った。

【方法と結果】

鋳型は、弁径、弁閉鎖角、交連部高さ、中心弁長、弁膜厚、導管壁厚を調整できる3部品として設計を行った。鋳型を3Dプリンタにて12セット造形し、組み立てた後、成ヤギ(体重約50kg)の皮下に全身麻酔下で埋め込み約3ヶ月後に鋳型を摘出した。鋳型の周囲の組織をトリムし鋳型を外し肉眼的な観察を行ったところ、弁葉の一部に局所的に薄い箇所があり12個中6個にわずかなピンホールを認めたが、3個は完全なCLOSED弁として形成された。

【結論】

本研究で開発した鋳型により導管付きCLOSED型のバイオバルブを形成できることが示された。弁葉の一部の局所的に薄い箇所が強度不十分である可能性があり、今後模擬循環回路にて流体力学的評価を行うとともに、均一な組織形成ができるよう鋳型の改良を進める。

P18-2 移植適応年齢の高度機能性MR合併DCM症例
における治療戦略

聖マリアンナ医科大学循環器内科¹⁾、聖マリアンナ医科大学心臓血管外科²⁾

佐藤 如雄¹⁾、出雲 昌樹¹⁾、桑田 真吾¹⁾、鈴木 規雄¹⁾、
奥山 和明¹⁾、石橋 祐記¹⁾、縄田 寛²⁾、原田 智彦¹⁾、
宮入 剛²⁾、明石 嘉浩¹⁾

症例は36歳女性。出生時に明らかな異常の指摘はなかった。10歳時にPVCを指摘された。以後小児科および循環器内科で定期フォローが開始となった。22歳時にLVEF: 45%と低左心機能を指摘された。PVCの頻度が次第に増えてきたため26歳、31歳時にPVCに対するカテーテルアブレーションが施行された。その後フォローのホルター心電図にてVTを認め33歳、34歳時にVTに対するカテーテルアブレーションが施行された。35歳時に呼吸困難を主訴に救急搬送となり、うっ血性心不全の診断で即日入院となった。利尿薬投与にて心不全は速やかに代償化され、各種心筋保護薬が開始となった。心臓造影MRIでは心室中隔中層に広範な遅延造影を認め、右室心筋生検結果も合わせ拡張型心筋症の診断となった。外来でNYHA2の症状は残存しており、LVEF: 29%、完全左脚ブロックであることからCRTD植込みを行った。CRTD植込み9か月後に2回目の心不全入院となった。心筋保護薬が最大限導入下でLVEF: 23%とリバースリモデリングは認めず、また高度機能性MRを認めた。心臓移植および補助人工心臓植込みの適応を協議するため、移植施設とハートチームカンファレンスを行った。心不全代償化後の運動耐容能が保持されていること(Peak VO₂: 17.4ml/kg/min)、本人が補助人工心臓植込みを受入れられていないこと、機能性MRが経時的に増悪していることなどの理由から、機能性MRに対するMitraClip施行の方針とした。MitraClipはG4XTW 1クリップを使用し、MRは軽度まで改善した。術後1年の現在まで外来で心不全増悪なくNYHA1で経過している。MitraClipが本邦に導入され、移植適応年齢の高度機能性MR症例に対する治療戦略が広がった。移植施設と協議しながら治療戦略を検討した機能性MR合併若年DCM症例を経験したため報告する。

一般演題 1

インドシアニングリーン蛍光造影を用いた ECMO 回路内のリアルタイム血栓検出法

臨床使用第一例目の報告

○藤原立樹¹ 櫻井啓暢¹ 大内克洋² 倉島直樹³ 土方亘⁴ 井上雄介⁵ 丸山修⁶ 山本条太郎⁶ 水野友裕¹

1)東京医科歯科大学大学院 心臓血管外科 2)東京医科歯科大学 実験動物センター 3)東京医科歯科大学病院 ME センター 4)東京工業大学工学院 機械系ヒューマンセントリックデザイン分野 5)旭川医科大学 先進医工学研究センター 6)産業技術総合研究所 健康医工学研究部門

【背景】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックにおいて Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) の有用性は広く認識された。しかし依然として ECMO 回路内の血栓は重大な合併症につながる ECMO のピットフォールである。我々は ECMO 回路内における血栓予防・血栓検出技術をやや速やかに実現することが喫緊の課題であると考え、研究開発に従事した。

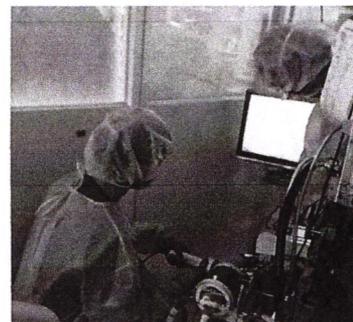
【動物実験】ECMO 回路の血栓検出法として、インドシアニンググリーン (Indocyanine green: ICG) 蛍光造影を用いた手法を開発した (以下 ICG 法)。これは ICG を経静脈的に投与し、ICG 蛍光観察カメラシステム (PDE-neo) を用いて人工肺、チューブ、コネクタ等の ECMO 回路の観察を行うものである。ICG 蛍光造影をこれまでに ECMO 回路内の血栓検出に使用した報告はない。この新しい血栓検出法の有効性を検証するために、まずブタを用いた動物実験を行った。ICG 蛍光画像では人工肺の内部が白色領域として観察された。やがて血栓と思われる黒い点状の領域が出現し、経時的に拡大を認めた。ICG 蛍光画像上の黒色領域と摘出標本の血栓は形態的によく一致していた。血栓の肉眼観察では、血液と血栓は濃淡が違うものの同じ赤色調であるため難易度が高いが、本法では「血液は白、血栓は黒」と表現され客観性の高い評価が可能であった。

【臨床研究】当院の倫理委員会に臨床研究の申請を行った。動物実験では 1 時間に 1 回 ICG を 0.25mg 投与し、8 時間で実験を終了した。臨床研究では 1 日 2 回 ICG を経静脈投与して ECMO 回路の観察を行った。従来の検出法 (D-dimer、血小板数、ガス交換能、圧力損失の測定等) も通常通り行った。臨床使用第一例目の経過について報告する。

【症例】48 歳男性。慢性関節リウマチで当院かかりつけの患者で、免疫抑制剤により治療中であった。2022 年 8 月 30 日に 38 度台の発熱があり、自宅にてコロナ抗原検査をしたところ陽性であった。咽頭痛や咳症状もあったが病院へは行かず、自宅療養していた。2022 年 9 月 5 日午前 4 時頃、呼吸苦のため救急要請し、当院緊急入院となった。

酸素需要がある重症 COVID-19 肺炎の診断とともに、心電図の ST 上昇、心筋逸脱酵素の上昇、心嚢水の貯留を認め、急性心筋炎の合併が診断された。同日午後呼吸状態の悪化を認め、人工呼吸管理となった。持続性頻脈、乳酸値の上昇など循環不全の兆候が出現したため、V-A ECMO、IMPELLA CP が装着された。補助循環中は 1 日に 2 回、ICG 法による観察を行った。当初は凝固機能が破綻していたため、抗凝固薬を使用していなかったが、ICG で血栓形成が確認されたタイミングでヘパリンの持続投与を開始した。血栓の形態をモニタリングしつつヘパリン投与量を増減させた。医療従事者が気付いていない血栓の検出が ICG 法では可能であった。補助循環導入 8 日目に ECMO と Impella をいずれも離脱した。補助循環に関連する塞栓性合併症は認めなかった。現在は退院に向けてリハビリテーションを行っている。

【結語】ICG 法による ECMO 回路の観察は有用性が高いと感じた。今後は、臨床面ではより多くの施設で本法が使用される環境作りに尽力し、研究面では ECMO 回路の血栓観察に適したデバイスの開発を推進したいと考えている。



ME による血栓観察の様子



ICG 画像 (黒色領域が血栓)