



血液ポンプの拍動制御による ECMOの血栓予防



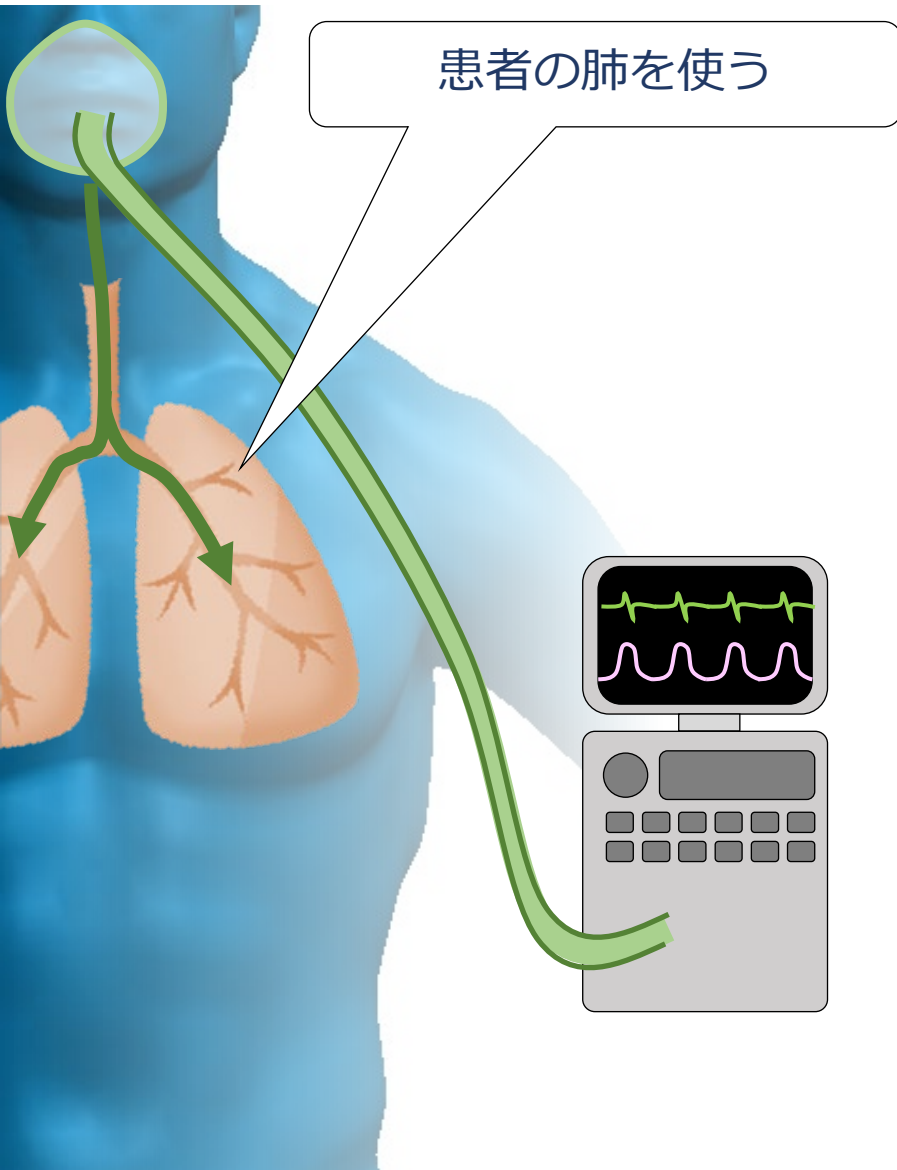
Tokyo Tech

東京工業大学
准教授 土方 亘

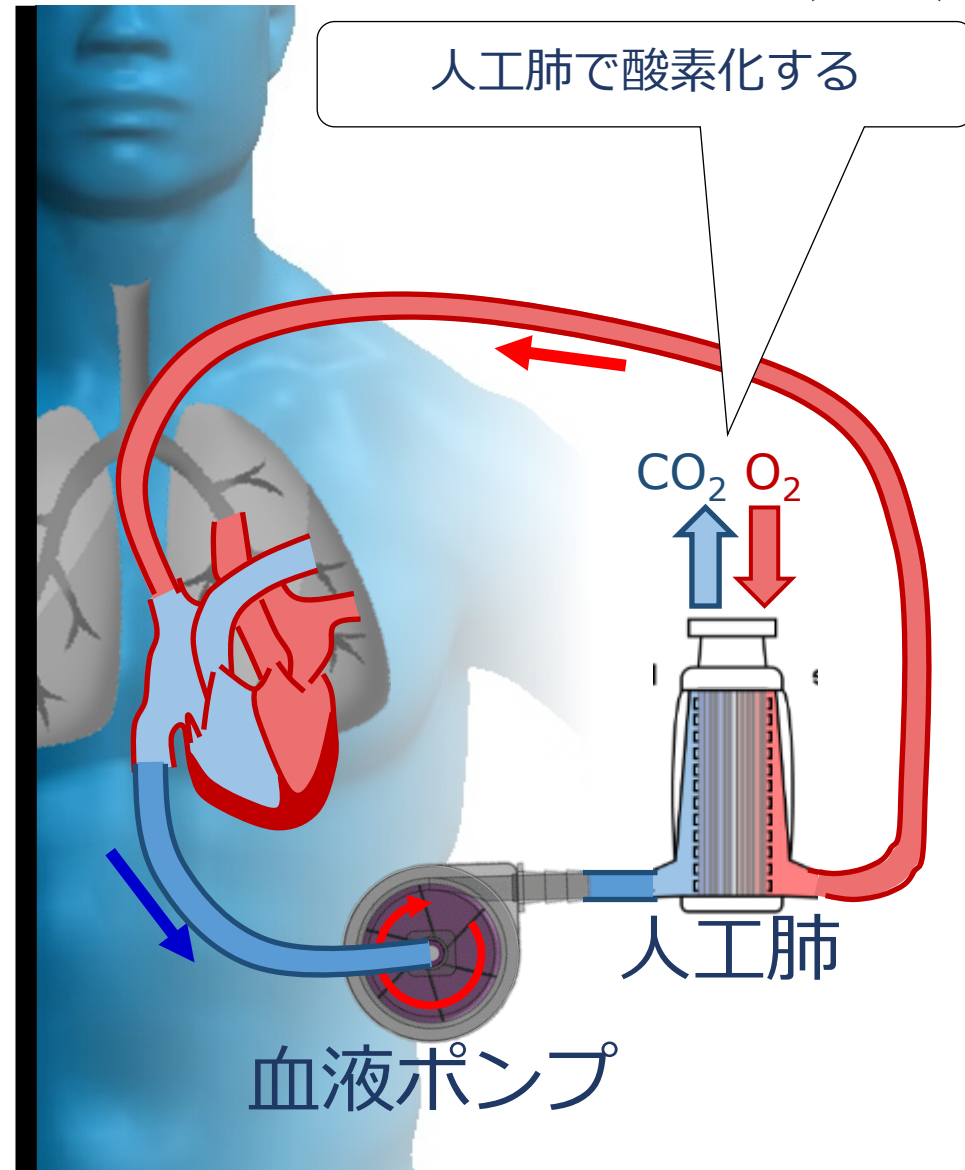
2022年1月18日

hijikata.w.aa@m.titech.ac.jp 1

ECMOとは



人工呼吸器

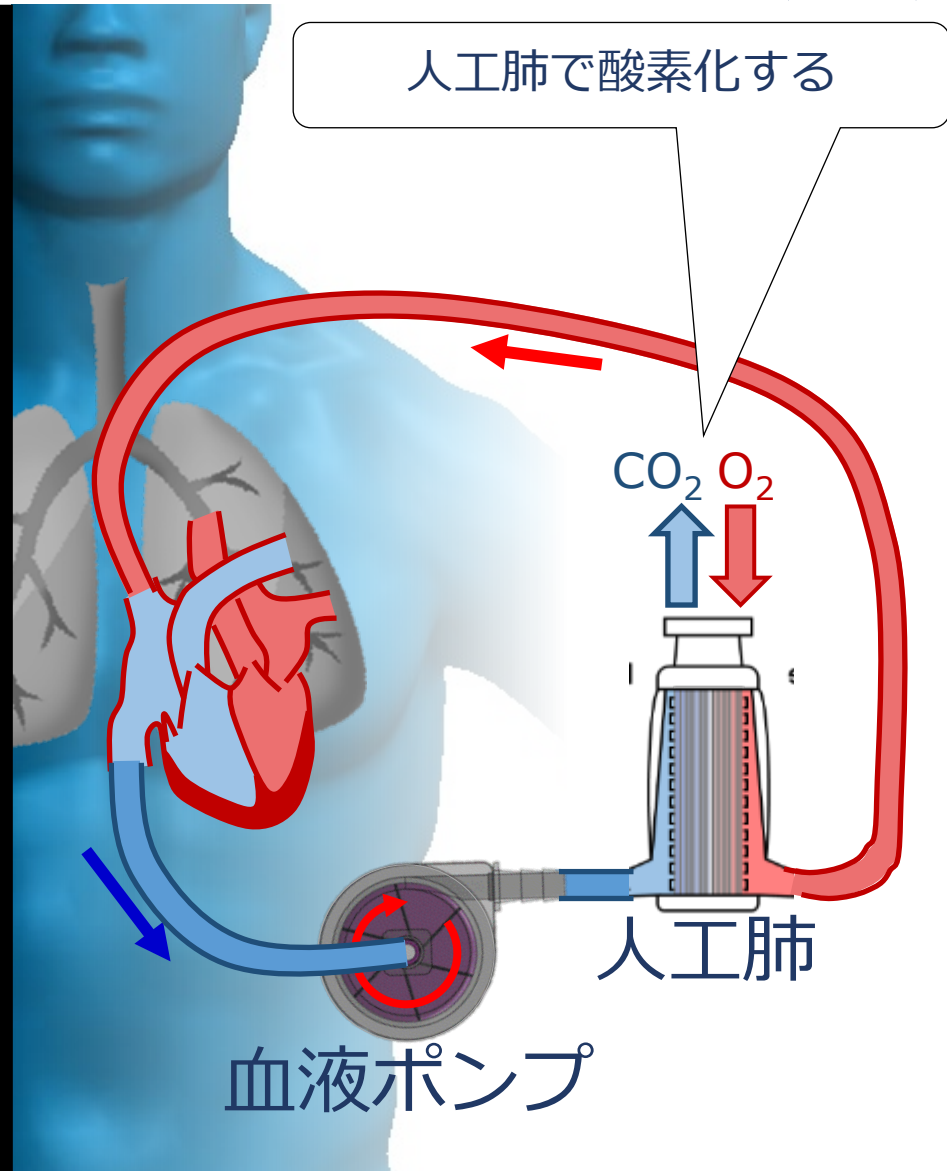


ECMOとは

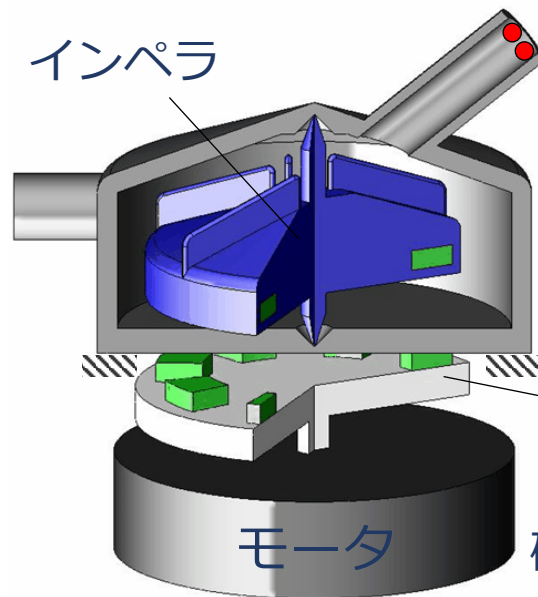


人工肺

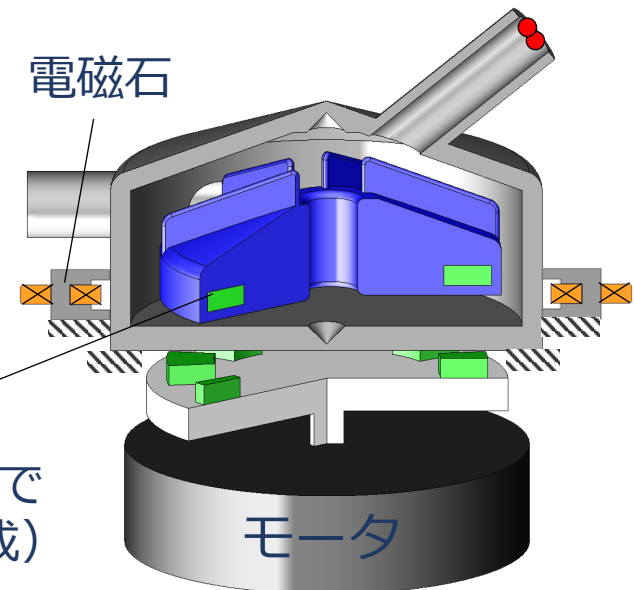
血液ポンプ



インペラ接触支持タイプ



インペラ非接触支持タイプ



永久磁石
(モータ・インペラ間で
磁気カップリングを形成)

本発明はすべての連続流ポンプに適用可能

本技術の開発に至った背景

共同研究先の東京医科歯科大学でも、COVID-19に感染した患者が非常に強い血液凝固傾向を示すことを確認している

ほぼ全症例でポンプや人工肺に多量の血栓形成



なぜCOVID-19では強い血液凝固傾向を示すのか？

- ✓ サイトカインストーム
- ✓ 血管内皮障害

新型コロナウイルス感染状況



COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)

Last Updated at (M/D/YYYY)
2021/12/14 11:22

Total Cases
270,726,491

Total Deaths
5,311,574

Total Vaccine Doses Administered
8,477,027,948

Cases | Deaths by
Country/Region/Sovereignty

US
28-Day: **2,835,263** | **33,272**
Totals: **50,119,422** | **798,710**

Germany
28-Day: **1,489,768** | **8,038**
Totals: **6,559,860** | **105,873**

United Kingdom
28-Day: **1,272,621** | **3,559**
Totals: **10,935,244** | **146,935**

France
28-Day: **972,854** | **2,314**
Totals: **8,363,479** | **121,424**

Russia
28-Day: **923,095** | **33,206**
Totals: **9,871,229** | **284,909**

Turkey
28-Day: **632,013** | **5,620**
Totals: **9,060,945** | **79,322**

Poland
28-Day: **623,733** | **9,612**
Totals: **3,839,625** | **88,508**

Netherlands
28-Day: **586,803** | **1,391**
Totals: **2,936,170** | **20,596**

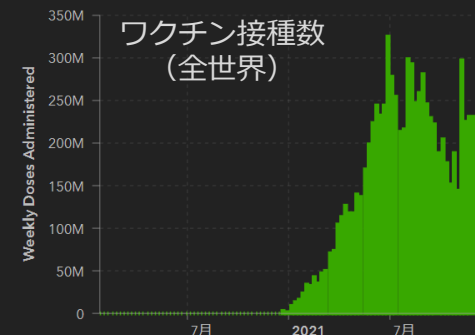
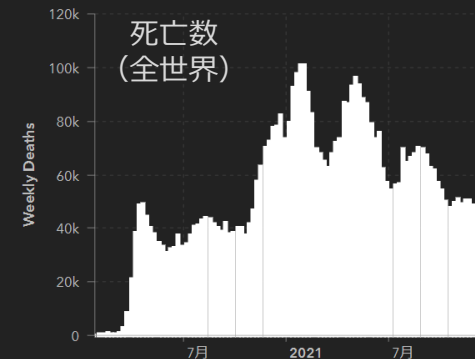
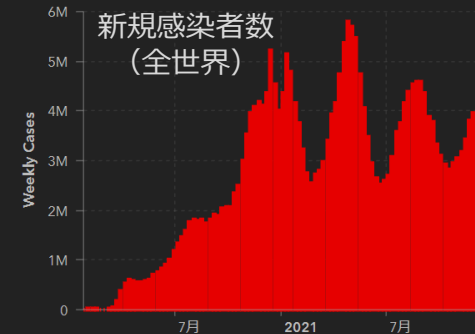
Belgium
28-Day: **445,060** | **1,183**
Totals: **1,929,772** | **27,504**

Czechia

28-Day Cases
16,385,476

28-Day Deaths
204,999

28-Day Vaccine Doses Administered
933,091,247



Powered by Esri

出典: "Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Inf Dis. 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1"

ations

US Vaccinations

Terms of Use

Weekly

28-Day

Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2021) 51:301–307
<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>



Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19

Xavier Bemtgen^{1,2}  · Viviane Zotzmann^{1,2} · Christoph Benk³ · Jonathan Rilinger^{1,2} · Katrin Steiner^{1,2,4} · Alexander Asmussen^{1,2} · Christoph Bode^{1,2} · Tobias Wengenmayer^{1,2} · Sven Maier³ · Dawid L. Staudacher^{1,2}

COVID-19患者は強い血液凝固傾向を示す報告が蓄積されており、ECMO回路中の血栓形成も多く確認されている

ECMOの血栓予防技術

工学的アプローチ

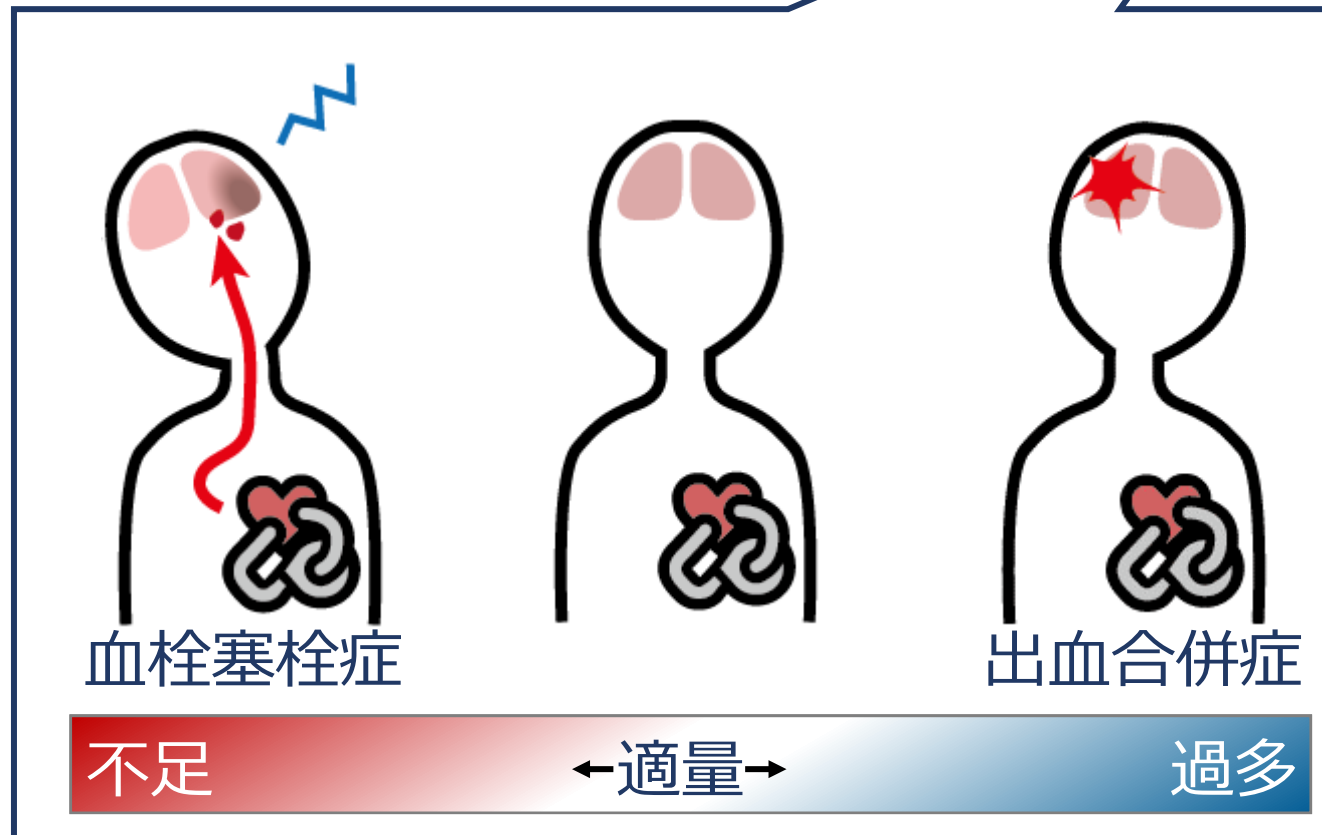
構造

材料

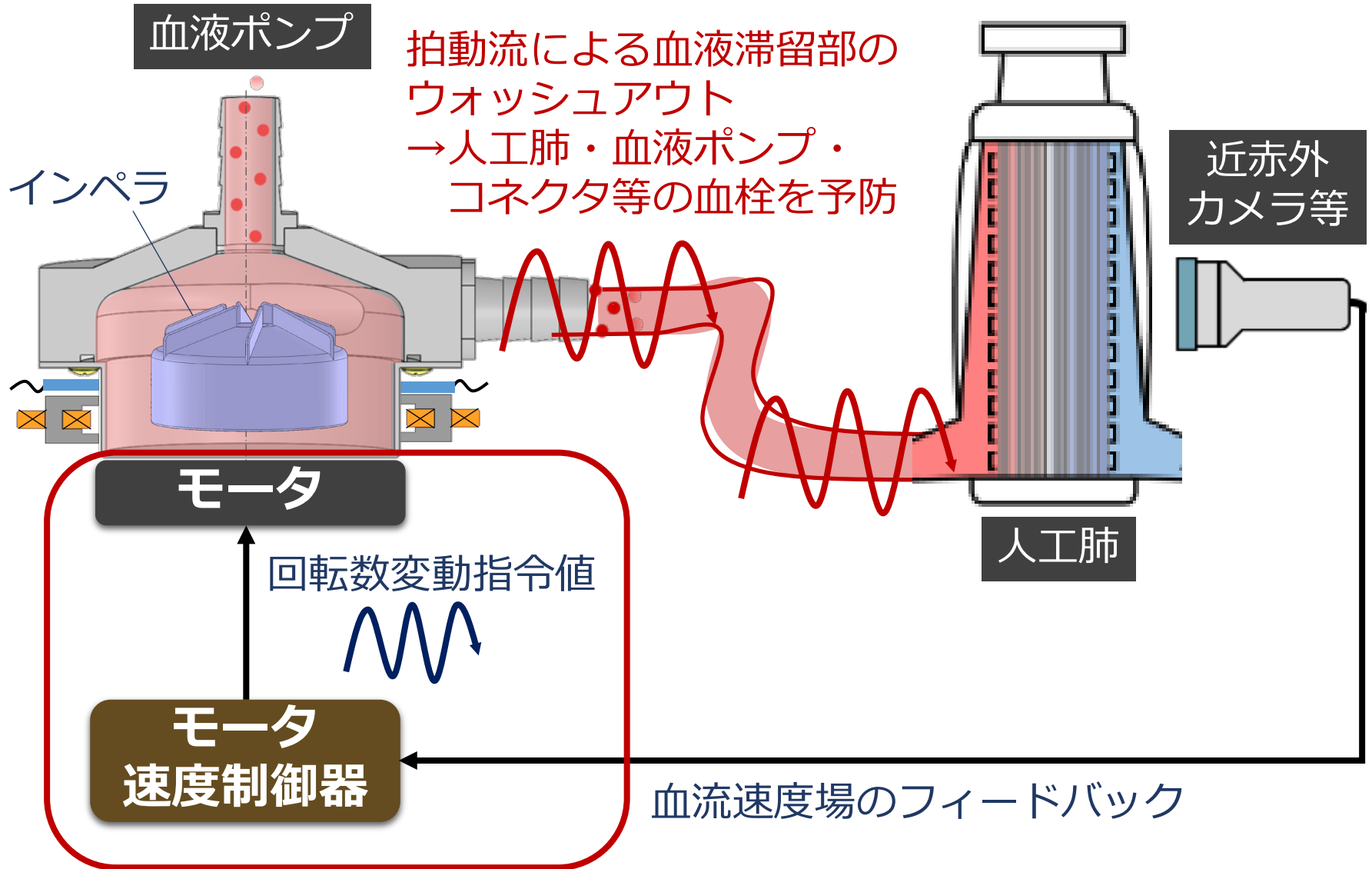
制御

+

抗凝固療法



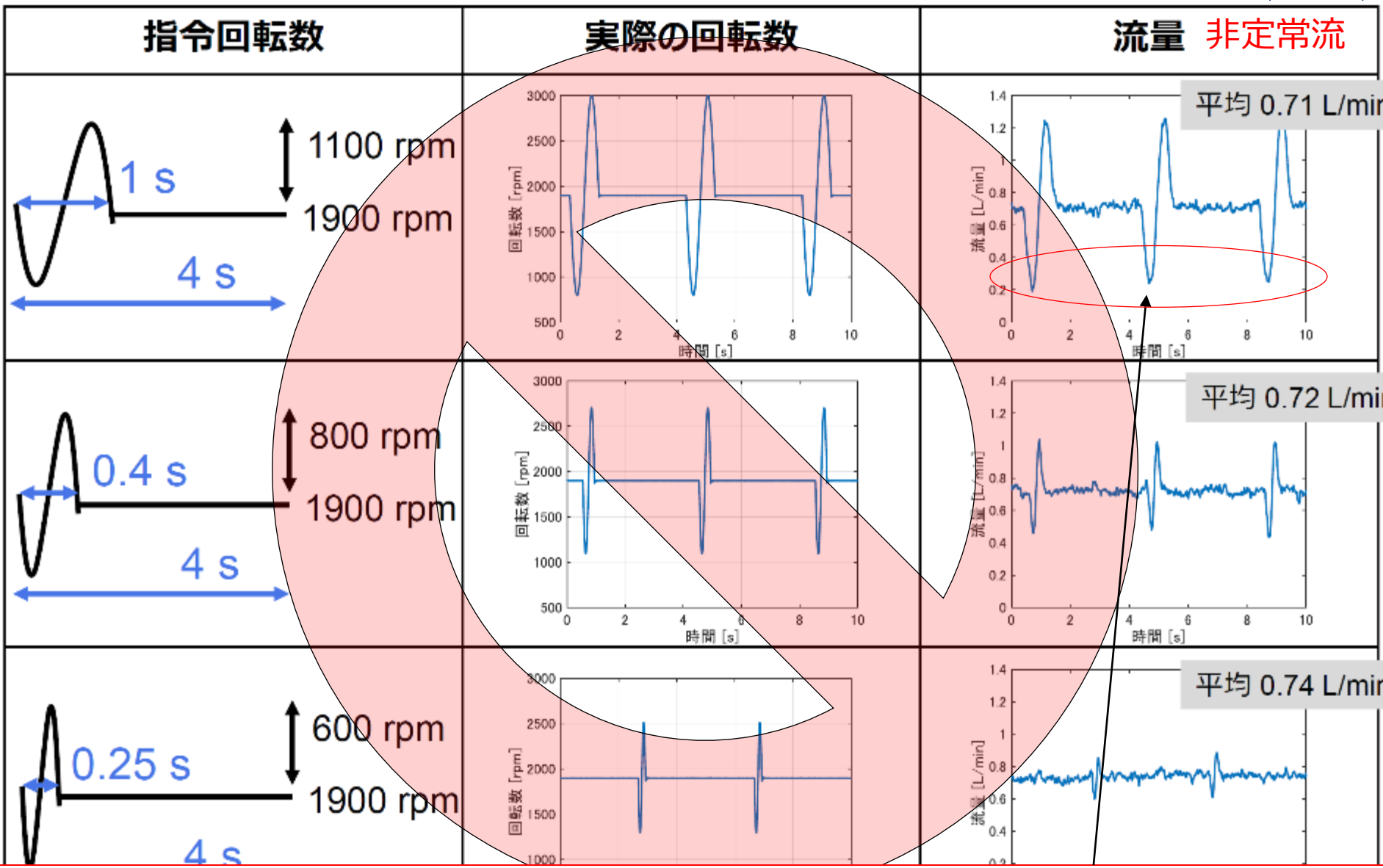
本発明の概要



連続流ポンプの拍動制御実験

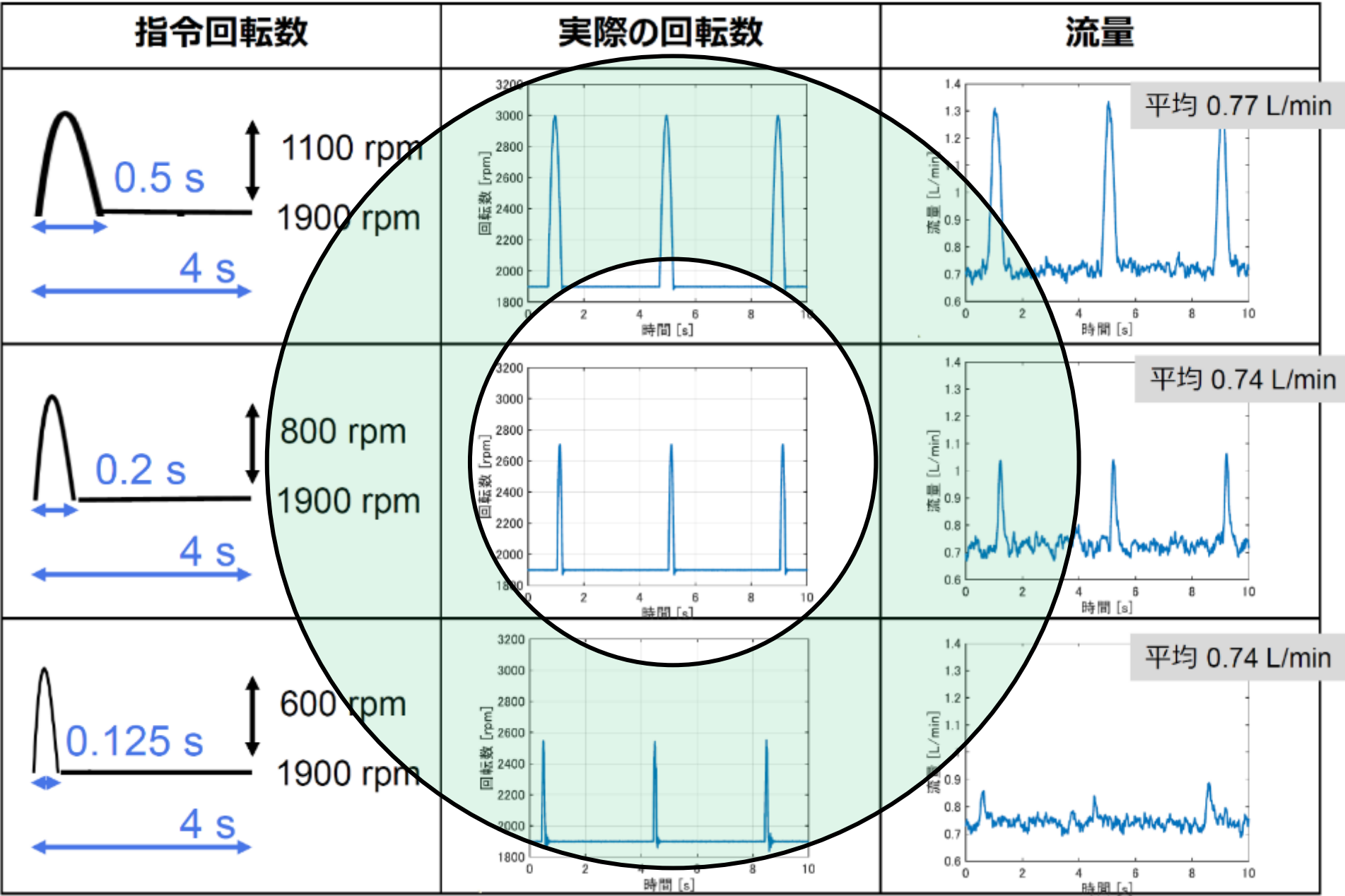


血栓予防に用いる回転数・流量条件

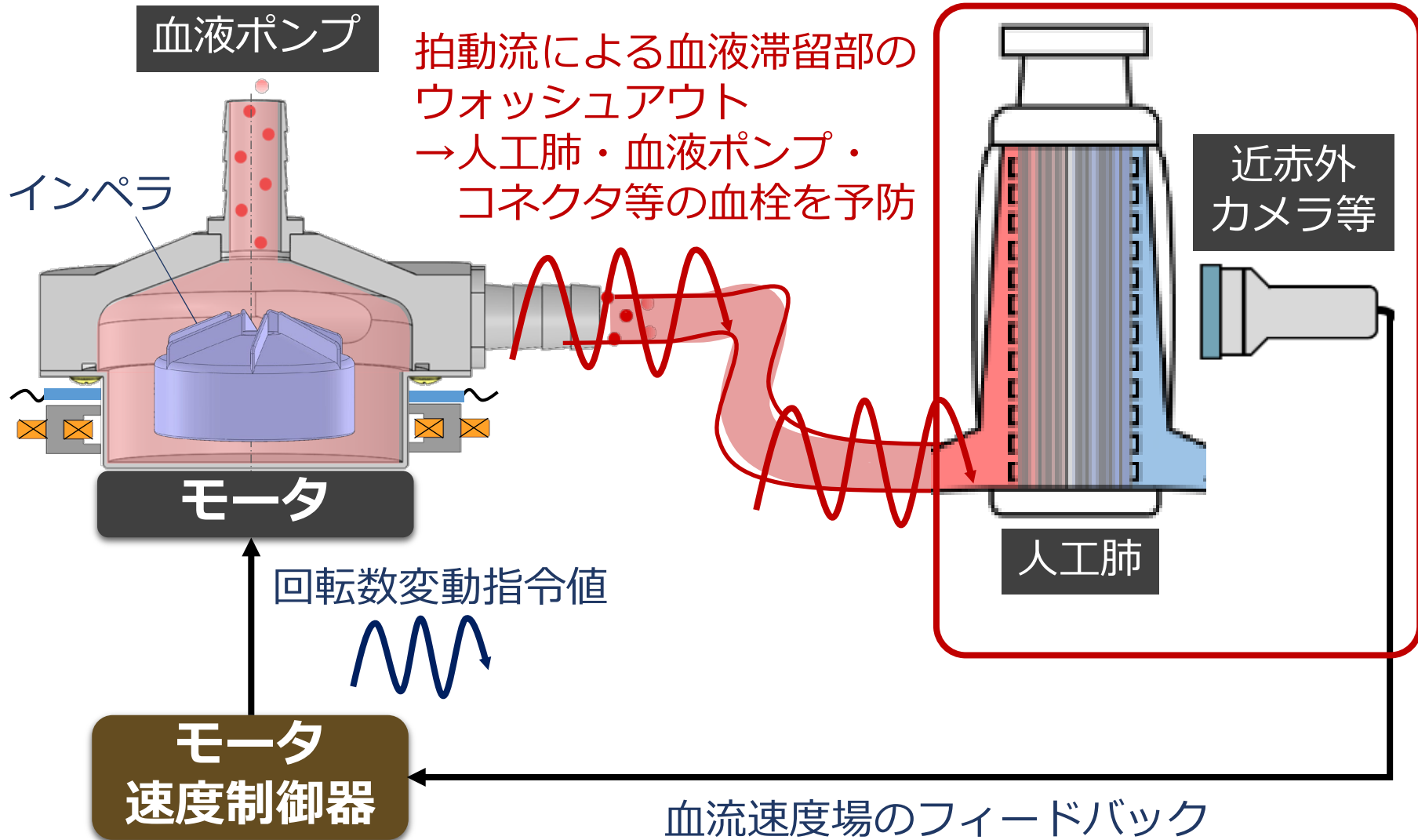


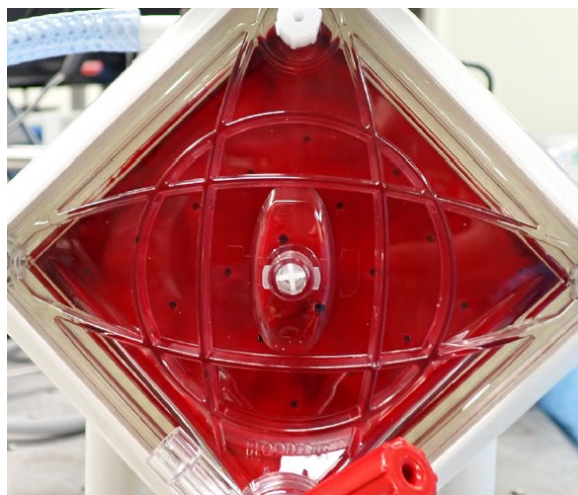
下に凸の成分が大きく、低流量時は血栓予防の点からは望ましくない

血栓予防に用いる回転数・流量条件



本発明の概要





肉眼では内部が見えない

ICG (Indocyanine green) 蛍光造影

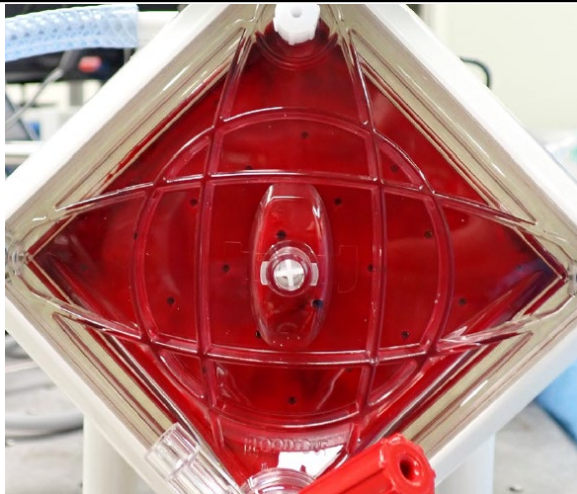
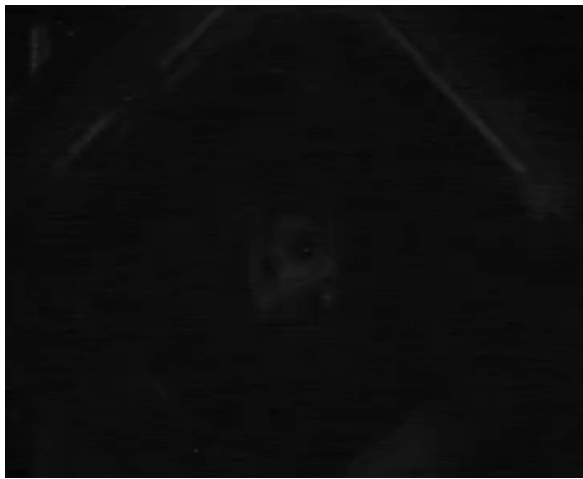
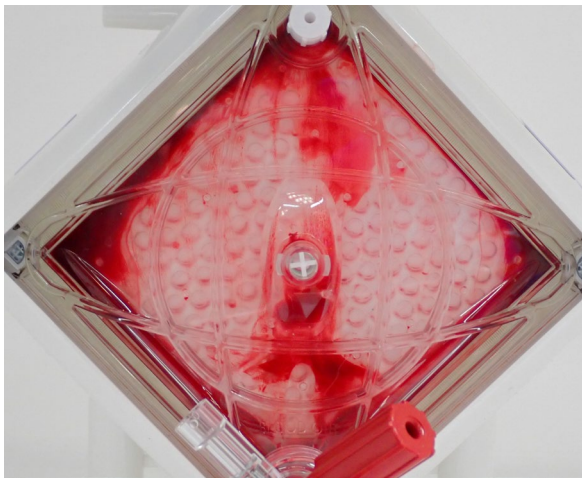
励起光 760 nm

蛍光 830 nm



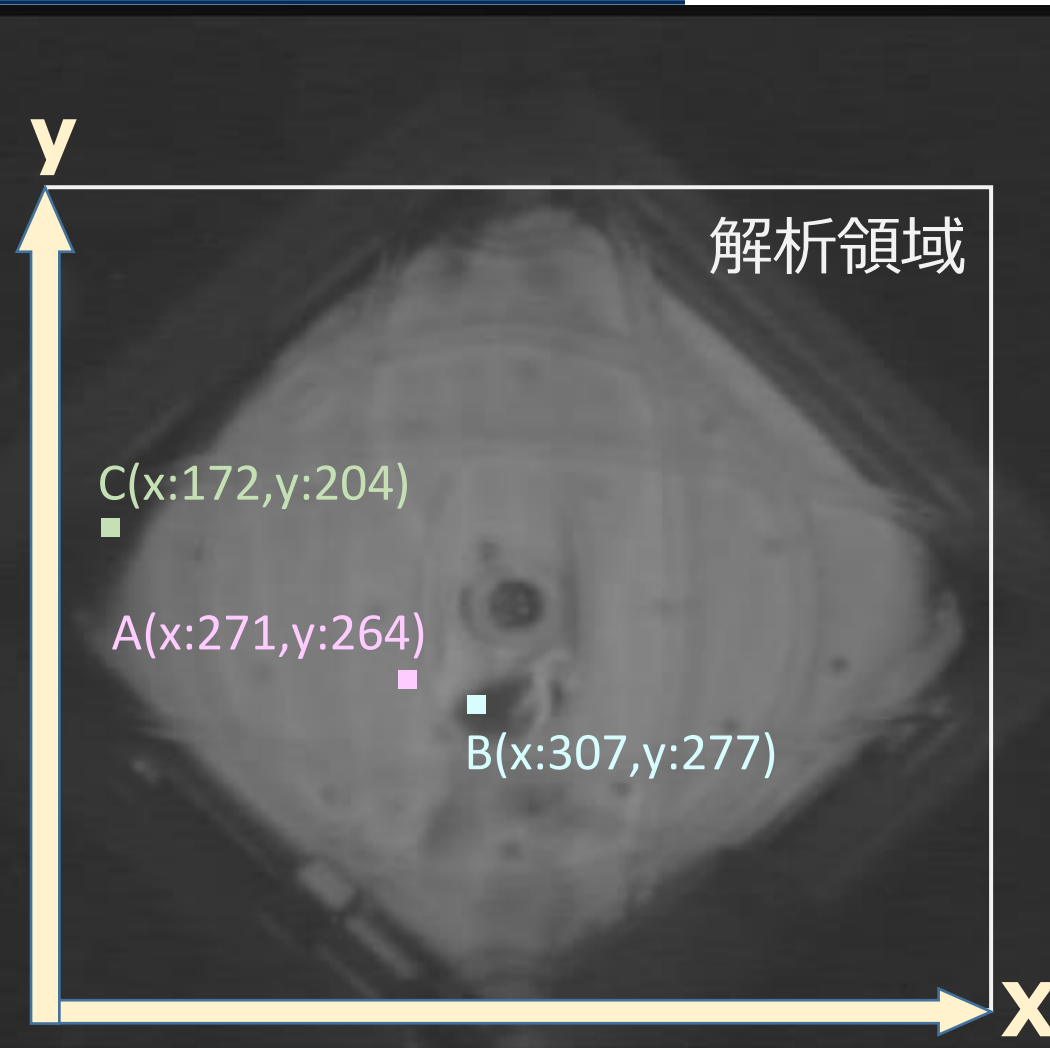
- ✓ ICGが血液中のα1リポタンパク質に結合し、赤外光で励起され蛍光
- ✓ 肝臓より排泄 (通常の半減期：3-4分)
- ✓ 肝機能評価，血流評価，リンパ節同定など幅広く臨床で使用

ブタを用いた8時間の体外循環後の人工肺の様子

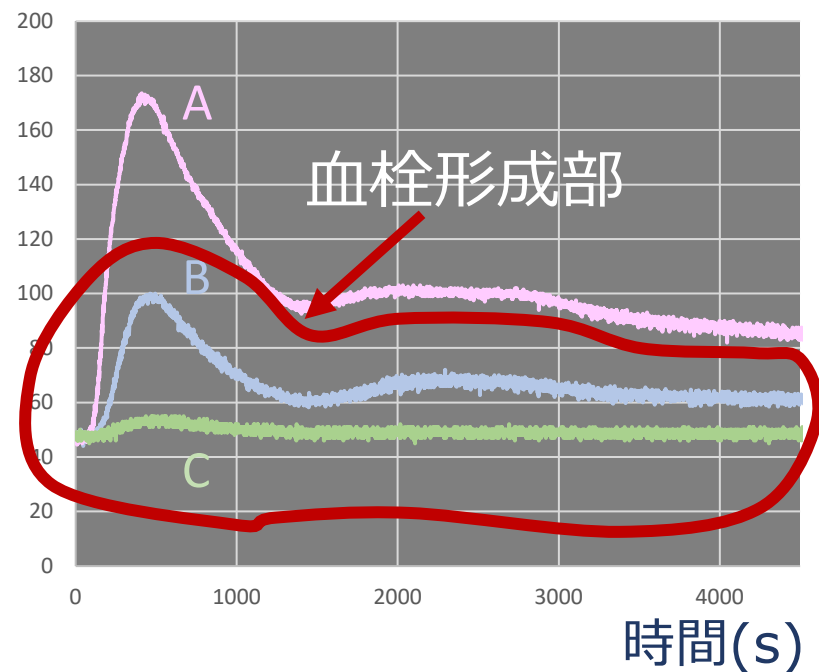
肉眼観察	ICG造影	摘出標本
		
血液と血栓は同じ赤色調なので判別しにくい	血液滞留部へはICGが十分に浸透せず、黒い影として造影 人工肺内部の血流場を観察することが可能	ICG造影力所と血栓部位が一致

リアルタイムで人工肺内部の血流場を観察可能

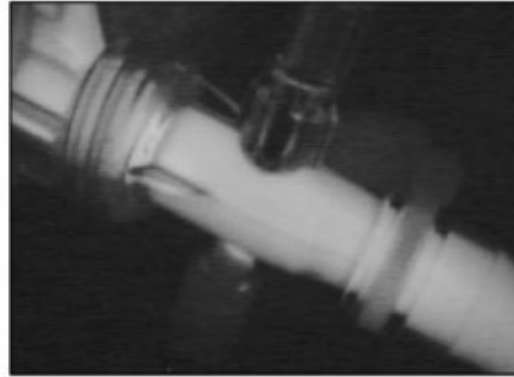
→血栓検出にも応用 本日、東京医科歯科大 藤原先生が発表：特願2021-111590



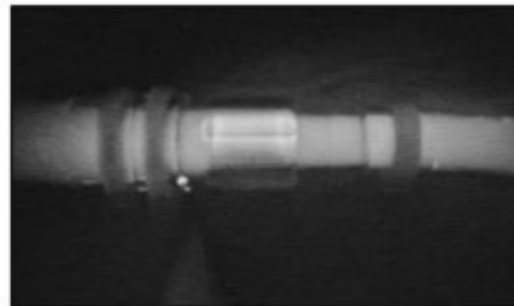
輝度



輝度の時系列変化を計測することで,
血流場を計測可能



コネクタ

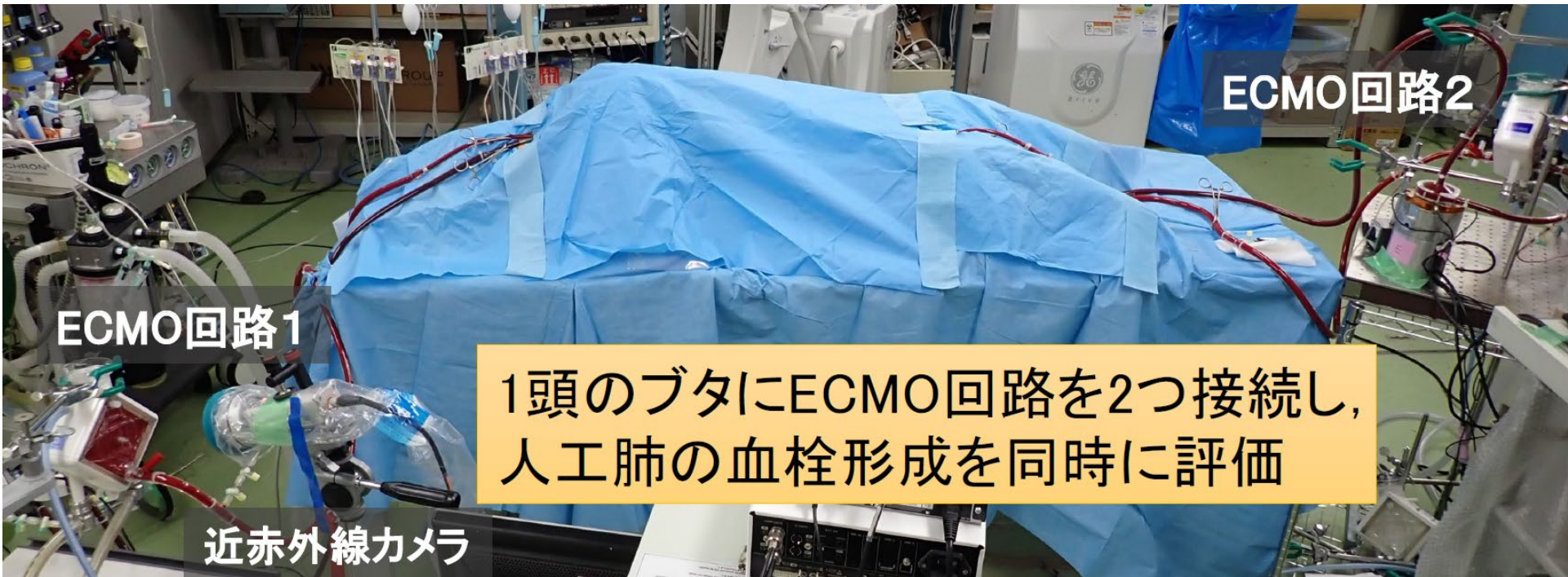
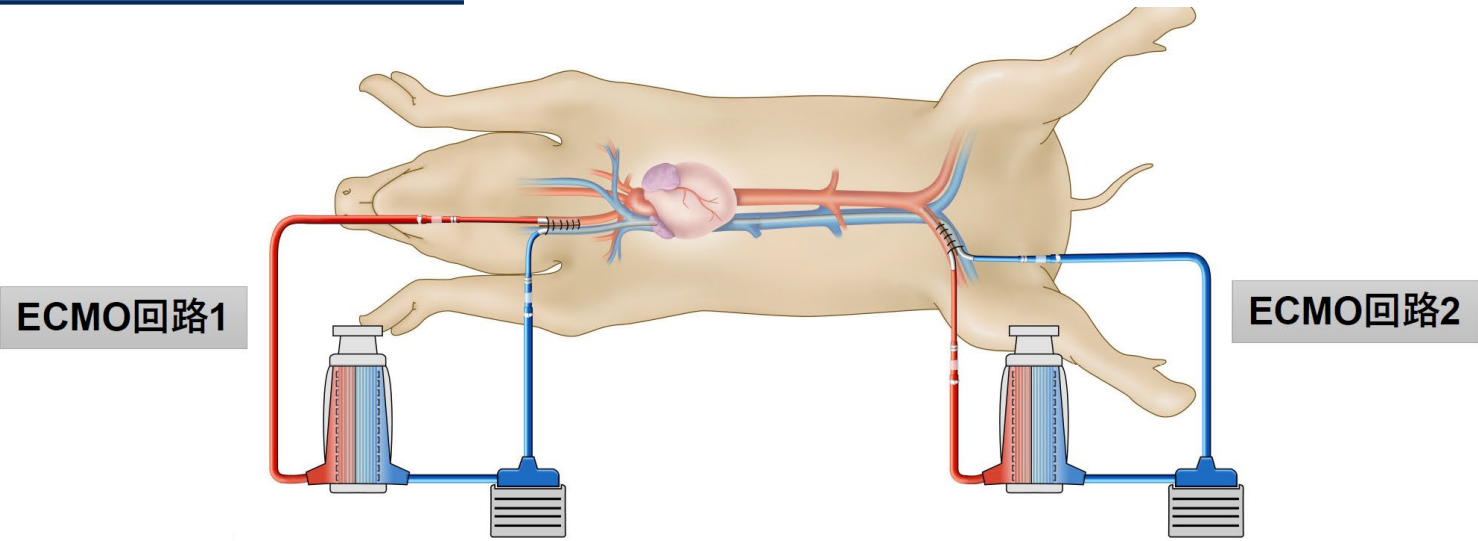


チューブ



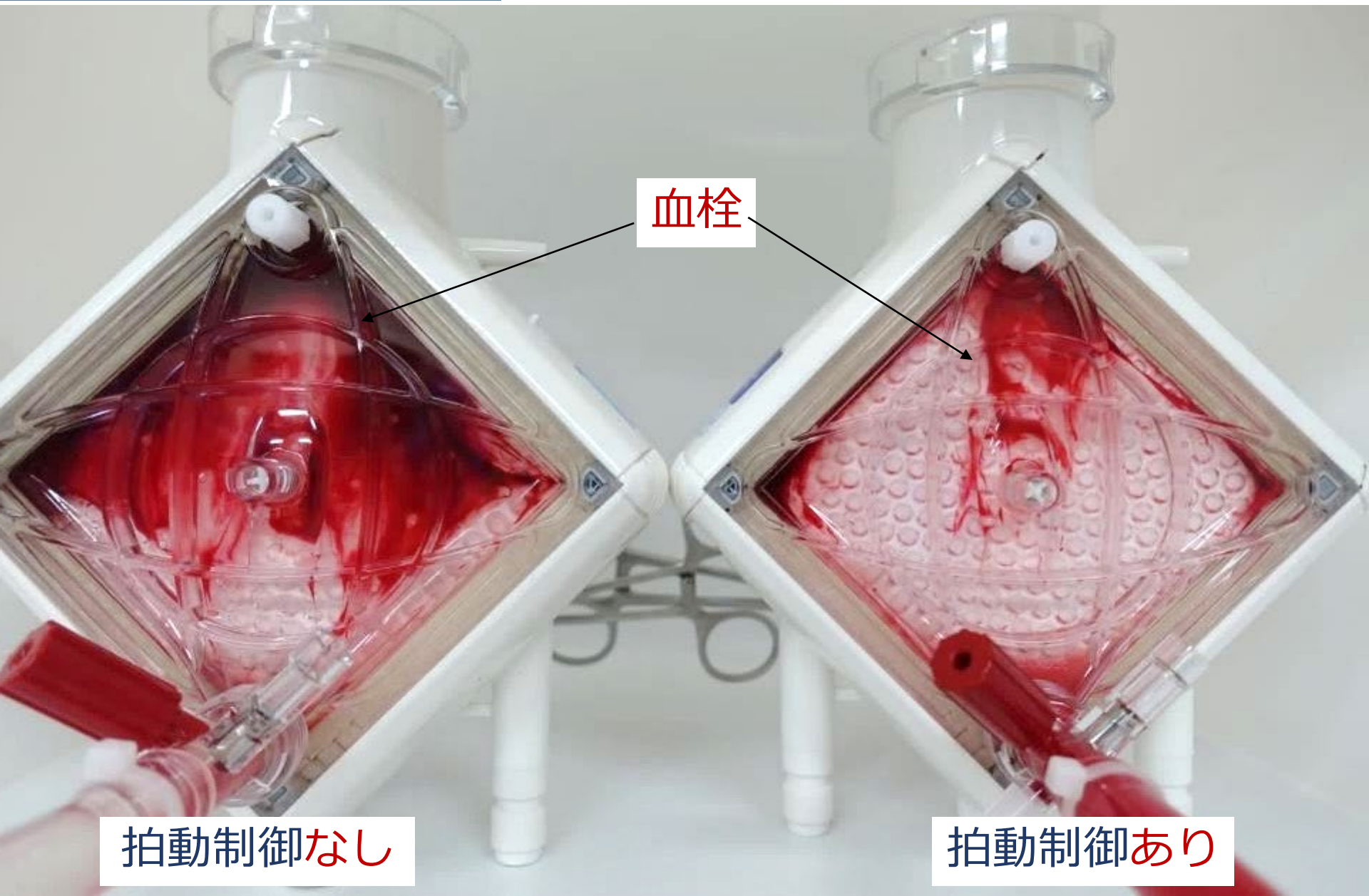
血液ポンプ

拍動による血栓予防 実験



拍動による血栓予防 実験結果

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

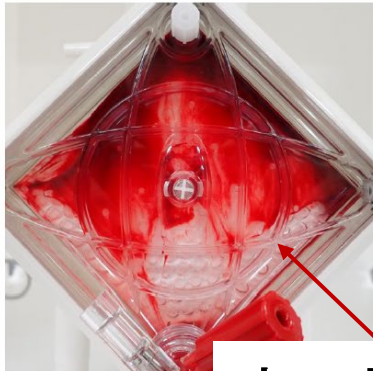
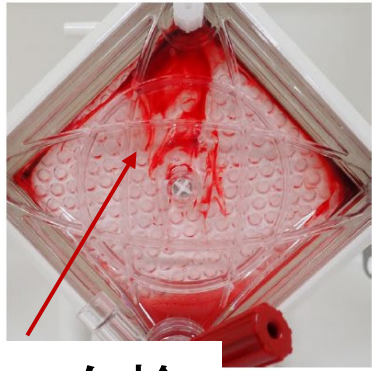
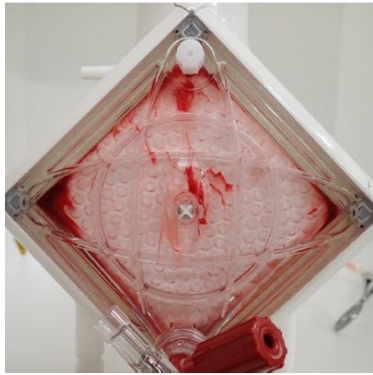
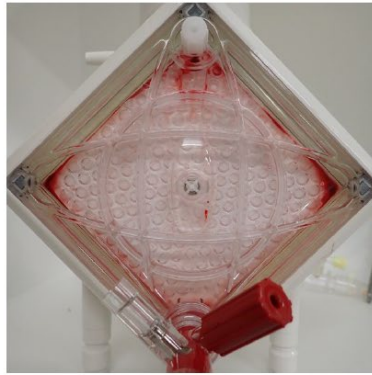


血栓

拍動制御なし

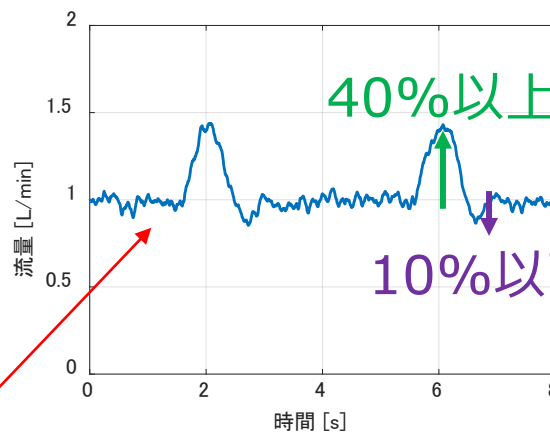
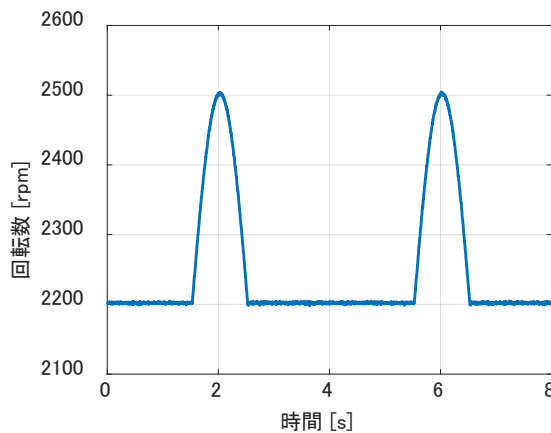
拍動制御あり

拍動による血栓予防 実験結果

	定常流	拍動流
実験1		
実験2		
実験3		

人工肺の血栓

血栓予防に有効な拍動流



※上に凸なため、低流量時でも適用可能

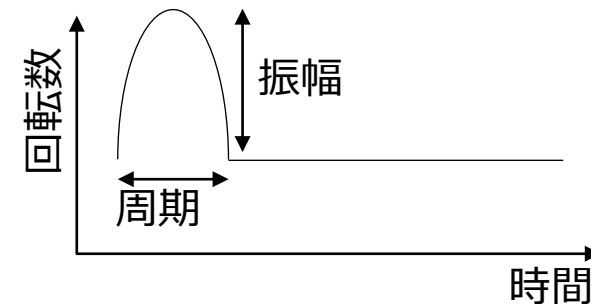
血栓を予防可能な 流量波形（実施例）

- 4秒に1回程度上に凸の非定常流
- 定常流に対して40%程度上に凸
- 定常流に対して10%程度の下に凸※

※下に凸は無い方が良く、生体のコンプライアンス等で多少は生じてしまう

血栓予防に有効な拍動流

- できるだけ上に凸の非定常流を発生させる
- 下に凸の成分が大きいと血液滞留の原因となり，血栓が悪化する可能性がある
- 生体や回路のコンプライアンス等の影響で，下に凸の流量も発生することがあるが，回転数の周期と振幅を適切に調節することで低減可能
- 数秒に1回，非定常流を発生させれば予防効果が期待できる



ただし，人工心肺回路や流量条件で細かくは異なる
→血流速度場のフィードバックを行えば個別のケースごとに最適な拍動制御を実現可能

まとめ

従来技術とその問題点

血栓のできにくい**形状**や抗血栓コーティング等の**材料**が研究開発されているものの、完全な血栓予防はできない。

そこで、出血合併症のリスクを伴う**抗凝固薬**が使われている。

まとめ

新技術の特徴・従来技術との比較

- 血液ポンプの回転数変動**制御**によって血栓を予防
- 従来の形状・材料・抗凝固薬と対立する技術ではなく、むしろ併用することでより優れた血栓予防効果が期待
- COVID-19治療に用いられるECMO治療に限らず、抗凝固療法に難渋する全ての病態に有効

まとめ

想定される用途

- ECMO（人工肺，血液ポンプ，人工心肺回路用チューブ・コネクタ）の血栓予防
- 補助人工心臓の血栓予防
- その他，送血用ポンプを用いたシステムの血栓予防
- 連続流ポンプを用いたアプリケーションで，液体の滞留を排除したい用途に最適

まとめ

実用化に向けた課題

- 血流場を画像解析し，回転数制御のフィードバックを自動化する必要がある。
- 既存のデバイスに本技術を搭載する場合，薬事上新しい医療機器となるのか，改良となるのかPMDAに要相談

まとめ

企業への期待

- 血液ポンプや人工心臓を他社と差別化したい企業との共同研究を希望
- 血流場のリアルタイム計測を得意とする企業との共同研究を希望
- 本技術を使った医療機器を共同で開発・もしくはライセンス契約していただける企業を希望
- 医療分野だけでなく、産業分野で同様の課題がある場合も共同開発を希望

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：血液ポンプシステム及び血液循環システム
- 出願番号：特願2021-167592
- 出願人：東京工業大学，東京医科歯科大学，旭川医科大学
- 発明者：土方亘，田仲結衣，藤原立樹，大内克洋，櫻井啓暢，荒井裕国，水野友裕，井上雄介，武輪能明

お問い合わせ先

**東京工業大学
研究・産学連携本部**

TEL 03-5734-3817

FAX 03-5734-2482

e-mail sangaku@sangaku.titech.ac.jp