

ブタ静脈血管を用いたダブルルーメンカテーテルの 評価法に関する検討

高橋良光

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻

(主任：成田一衛教授)

Evaluation of Double Lumen Catheter Function with Newly Developed System Using Pig Venous Blood Vessels

Yoshimitsu TAKAHASHI

Department of Structural Pathology Institute of Nephrology Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Ichiei NARITA)

要 旨

今日、へばりつき現象は血液透析用ダブルルーメンカテーテル (DLC) の臨床使用上の大きな問題となっている。DLC の機能評価は主に *in vitro/ex vivo* で検討されているが、このへばりつき現象を良好に再現できる実験系が存在しないため、その発症を効率的に予防できる DLC は未だに開発されていない。

【目的】へばりつき現象を *ex vivo* において再現し評価できる体外循環回路系を開発する。

【方法】食肉加工目的に屠殺されたブタから奇静脈 (ブタ血管) を摘出し、これを加工して擬似血管とする回路系を作成した。この擬似血管をグリセリン中に浮遊させながら内腔に循環血液流量 (Q_v) 100 ~ 300 mL/min で 37 °C の 50 % のグリセリン溶液を循環させた。この擬似血管に 2 種類のエンドホール型 DLC を接続し、やはり血液回路内を 37 °C の 50 % のグリセリン溶液で満たして血液流量 (Q_b) 100 ~ 300 mL/min で循環させた。この系において、DLC の擬似血管へのへばりつき現象を直視下で検討した。DLC が擬似血管に 10 秒以上密着した状態であることが確認された場合をへばりつき現象陽性と判定した。

【結果】ブタ血管を擬似血管とすると、 Q_v 100 mL/min の条件下では Q_b 100 mL/min で 80 % に、 Q_b 200 mL/min 以上で 100 % にへばりつき現象を認めた。また、 Q_b が 200 mL/min 以上で

Reprint requests to: Yoshimitsu TAKAHASHI
Niigata University of Health and Welfare
Department of Clinical Engineering and Medical
Technology
1398 Shimami - cho Kita - ku,
Niigata 950 - 3198 Japan

別刷請求先：〒950-3198 新潟市北区島見町 1398
新潟医療福祉大学医療技術学部臨床技術学科

高橋良光

は Q_v の値を問わず 100% にへばりつき現象が確認された。従来の天然ゴムを疑似血管とした回路では、 Q_b 100mL/min の条件では一度もへばりつき現象を認めなかった。

【結語】ブタ血管を疑似血管に採用することによって効率的に *ex vivo* においてへばりつき現象を再現できる実験体外循環回路が開発された。今後この系を用いて流体力学的解析を行えば、へばりつき現象を回避できる DLC の開発に寄与するものと期待される。

キーワード：ダブルルーメンカテーテル、ブタ静脈血管、へばりつき現象、脱血不良、疑似血管

緒 言

透析用ダブルルーメンカテーテル (以下 DLC) は緊急時のバスキュラーアクセスとして、救急領域や急性期領域の血液浄化療法において汎用されている¹⁾²⁾。ところが、臨床現場ではせっかく挿入した DLC が脱血不良に陥ってしまうことがしばしば経験される。この脱血不良をきたす最大の原因は「へばりつき現象」であると推定されている。へばりつき現象とは、DLC が血管壁に密着することによってその孔が壁によって塞がれてしまう現象である。特に動脈側の孔は陰圧になっているため一度壁に引き寄せられると離れにくく、実際に脱血不良は圧倒的に動脈側の孔に高頻度で経験される。このとき、脱血は不良であっても返血は問題なく施行できることが血栓による閉塞現象との鑑別点である。このようにしばしば経験される現象であるため、このへばりつきを回避する手段を確立することができれば臨床の貢献は大きい³⁾。しかしながら、へばりつき現象の詳細なメカニズムは解明されておらず、このために画期的な DLC の開発も未だに実現していないのが現状である。

実際に患者に起こっているへばりつき現象をリアルタイムで評価する方法はない。したがってこの現象のメカニズムを解明するための第一歩は、まずこれを *in vitro* ないしは *ex vivo* で再現する系の確立である。この目的で、今までは天然ゴムや塩化ビニル (以下 PVC) を疑似血管として用いる系が用いられ、既存の DLC はその結果を参考にして開発されてきた。

これらの素材と実際の血管壁は類似した性状で

あるかのような印象を持たれがちだが、しかしヤング率は大きく異なっている。たとえば天然ゴムのヤング率は 3M ~ 8MPa、PVC は 6.9MPa ~ 29MPa⁴⁾ であるのに対してイヌの下行大静脈では 0.04k ~ 0.1MPa⁵⁾ である。このように実際の血管とは大きく異なるヤング率を持つ素材から成る疑似血管を用いた実験系では忠実に生体をシミュレートしていない危険があり⁶⁾、特に血管の弾性に大きく依存すると予想されるへばりつき現象の評価には不適切である可能性がある。実際に、現在市販されている DLC ではいずれもこの現象が頻発する。

今回我々はブタから採取した静脈血管を人体の疑似血管として用いる系の開発を試みた。その開発経緯を特に DLC のへばりつき現象の評価への応用を念頭において報告する。

材料と方法

新潟市保健衛生部食肉衛生検査所において食肉加工用に屠殺されたブタの奇静脈 (以下ブタ血管) を譲り受けて実験に用いた。実験計画は新潟市保健衛生部食肉衛生検査所に文書として提出し許認可を得た。ブタ血管の仕様は、長さ約 20cm、直径約 10cm、厚さ 0.40 ~ 1.0mm かつ可能な限り湾曲していない部位をピンセットや剪刀等を用いて摘出した。天然ゴム管 (メドラインインターナショナルジャパン・東京) は長さ約 20cm、直径約 10cm、厚さ 0.20 ~ 0.26mm とした。

疑似血管を用いた実験システムを図 1 に示す。摘出したブタ血管は、生体側のシステムとして設

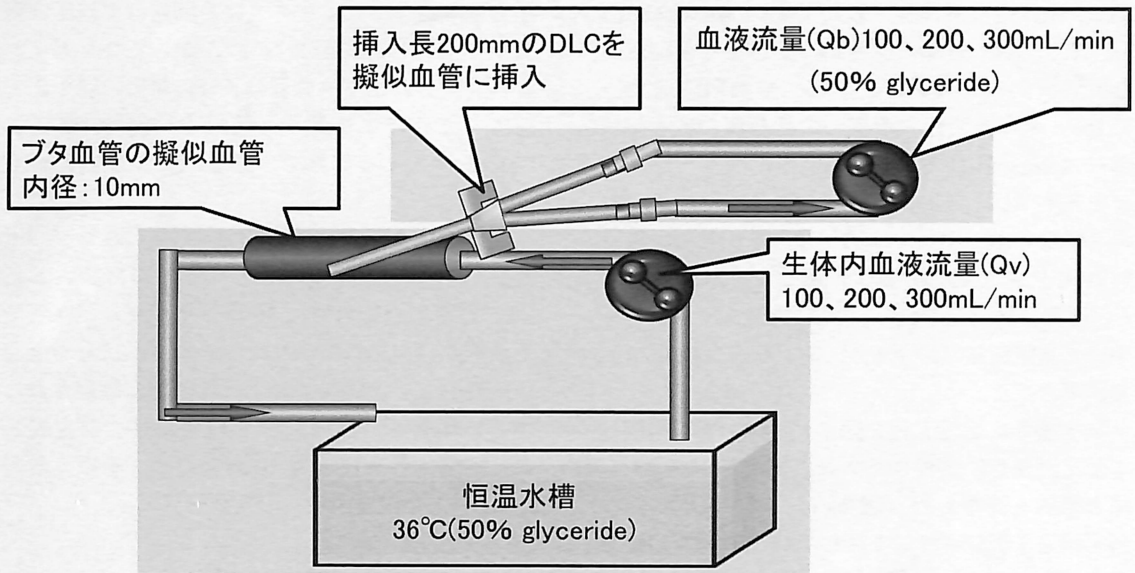


図1 ブタ血管を用いた体外循環モデル

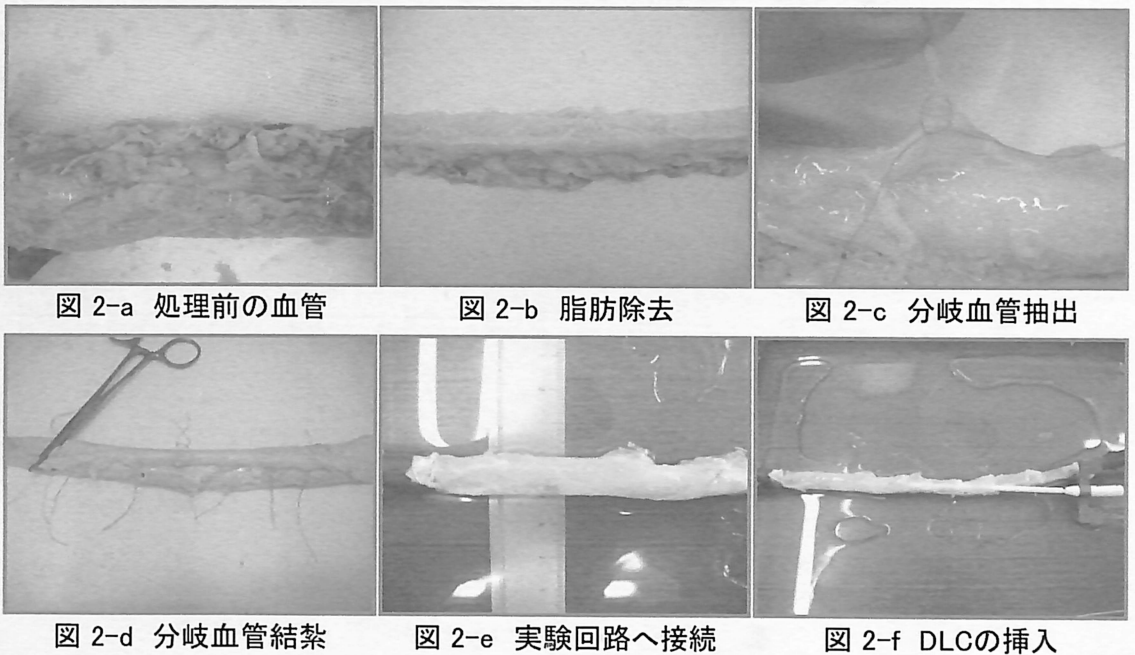


図2 ブタ血管の処理工程

採取したブタ静脈血管は、脂肪を除去し、分岐血管の結紮を行ってはじめてシステムとDLCへの接続が可能になった。このように処理に多段階の工程を要し、結果的に天然ゴムを使用する系の8倍ほどの時間がかかってしまったことは一つの欠点であった。

置し、生体内血液流量（以下 Q_v ）100～300mL/min で 37℃ の 50% のグリセリン溶液を循環させた。治療側のシステムとして、血液回路（NK-Y216PA・日機装社・東京）の動静脈の患者接続部には Niagara™ Slim（Bard 社・ニュージャージー州・米国）、Gam® Cath（Gambro 社・東京）の 2 種類のエンドホール型 DLC を接続し、血液回路内を 37℃ の 50% のグリセリン溶液で満たし、血液浄化装置 DCS-26（日機装社・東京）を用いて血液流量（以下 Q_b ）を 100～300mL/min で循環させた。

ブタ血管の処理工程を図 2 に示す。まず摘出して所定の長さに裁断したブタ血管から脂肪除去し結合組織を剥離した（図 2-a）。次に血管の開口部と回路を接続させるために特に血管の開口部を重点的にピンセットで脂肪の除去（図 2-b）を行い、付着した血液や余分な組織片は剪刀を用いて剥離し生理食塩水で洗浄した。また、約 10 本の静脈分枝を程度を血管径に影響を与えないように縫合糸で全て結紮した（図 2-c, d）。本管の流路の出口には、約 10cm の水柱を設置し、血管内の

圧力を一定化した。ブタ血管と回路の接続部は豚胝糸で結合した（図 2-e）。こうしてコンディショニングされたブタ血管は、管腔構造の扁平化を避けるためにグリセリン溶液中に浸し、ここに DLC を挿入することで（図 2-f）循環回路が完成した。

この完成した系に疑似血液である 50% グリセリン溶液を 5 分間循環させ、この間に挿入した DLC が疑似血管の壁に 10 秒以上連続して密着した状態が目視で観察された場合を「へばりつき現象陽性」、5 分の間にこのような状態が観察されなかった場合を「へばりつき現象陰性」と定義した。実験は各条件とも 10 回施行し、そのうちの「へばりつき現象陽性」の割合を%で示した。

結 果

準備した実験系でトラブルなくへばりつき現象を *ex vivo* で観察することができた。

Niagara Slim を用いた実験結果を図 3 に示す。ブタ血管の場合 Q_v が 100mL/min の条件で Q_b

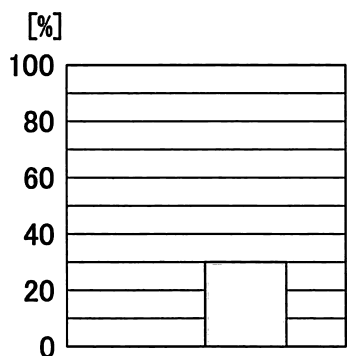


図 3-a Q_b 100mL/min

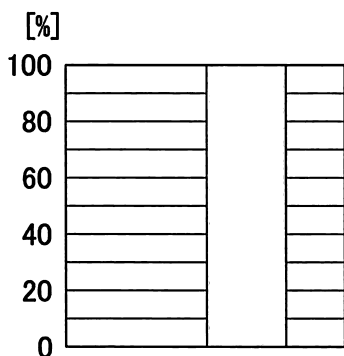


図 3-b Q_b 200mL/min

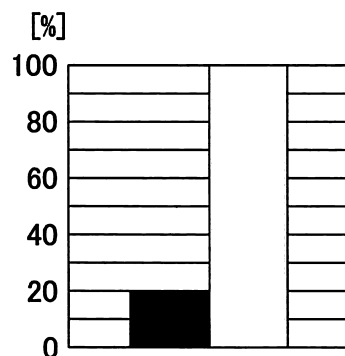


図 3-c Q_b 300mL/min

■ 天然ゴム □ ブタ血管

図 3 DLC に Niagara™ Slim を用いた場合の「へばりつき現象」の発生率

ブタ血管を疑似血管に用いた系では Q_b 100mL/min で 30% に、それ以上の Q_b では 100% にへばりつき現象を認めた。一方、天然ゴムを用いた系では Q_b 300mL/min の条件で幸うじて 20% にへばりつき現象が認められたのみだった。

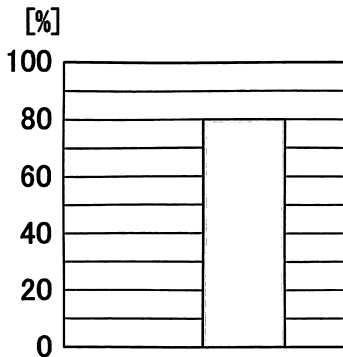


図 4-a Qb100mL/min

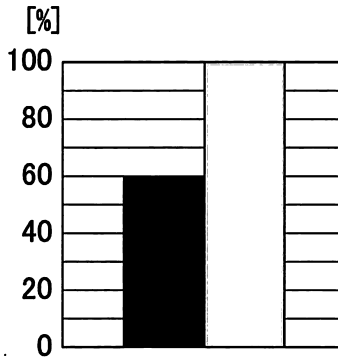


図 4-b Qb200mL/min

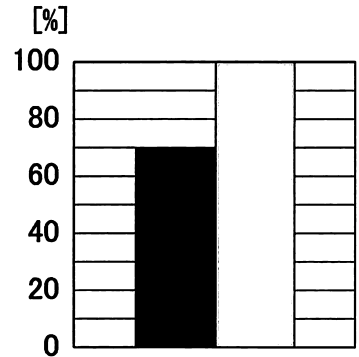


図 4-c Qb300mL/min

■ 天然ゴム □ ブタ血管

図 4 DLC に Gam[®] Cath を用いた場合の「へばりつき現象」の発生率

Gam[®] Cath を DLC に用いた系では一般に Niagara[™] Slim を用いた場合よりもへばりつき現象の頻度は高かった。ブタ血管を疑似血管に用いた系では Qb 100ml/min でも 80% にへばりつきを認め、それ以上の Qb では 100% にへばりつき現象を認めた。天然ゴムを用いた系でも Qb 200ml/min では 60%、Qb 300ml/min では 70% にへばりつき現象を認めたが、Qb 100ml/min の条件では発生しなかった。

100mL/min のとき 80%、Qb 200mL/min のとき 100%、Qb 300mL/min のとき 100% へばりつき現象を認めた。Qb が 200mL/min 以上に上昇するとへばりつき現象の発生率は 100% に達した。へばりつき現象の発生率自体は異なるものの、Qv が変化しても同様の傾向を示した。一方で、天然ゴムの場合、Qb 100mL/min の条件では一度もへばりつき現象を認めなかった。

Gam Cath を用いた実験結果を図 4 に示す。ブタ血管の場合 Qv が 100mL/min の条件で Qb 100 ~ 300mL/min のとき 100% へばりつき現象を認めた。Qv が 200mL/min と 300mL/min のときは Qb が 200 と 300mL/min の条件で 100% を示し、Qb 100mL/min の条件においてもへばりつき現象を認めた。一方で、天然ゴムの場合、Qb 100mL/min の条件では一度もへばりつき現象を認めなかった。

考 察

ブタは形態学的、生理学的および解剖学的にヒトとの類似性が高いとされ、以前から医学、生物学、免疫学、薬理学、再生医療等の分野の実験において広範囲に利用されてきた⁷⁾。また食肉加工用に屠殺されるブタの非食用臓器を実験に転用することは動物愛護の観点からも一つの利点として挙げられよう。

ただし、前処理に手間がかかる点は短所である。我々の検討では、天然ゴムや PVC を疑似血管として用いる系を準備する場合に比較して、ブタ血管を用いた実験回路を準備するためにはざっと 8 倍の時間を要した。また、ブタ血管は生体由来であるため必ずしも毎回均一な素材が得られるわけでもなく、従って実験結果の再現性という視点では必ずしも完全とはいえないと考えられた。

しかしながら、その短所を念頭に置いてもおおブタ血管を用いる実験回路には大きなアドバンテ

ージのあることが示された。

第一に、マクロの視点では天然ゴムやPVCなどの天然素材は形状が一様であるため内壁が連続的で滑らかとなり流れの乱れが少ない。一方、ブタ血管の形状は一様ではない。特に分岐血管が存在して管径が広大になったり、狭窄した場合は管径が変化するため、流路が乱れる要因の一つとなる⁸⁾。このような場合は、流れの剥離が起り、局部的にゆっくりした流れの渦が形成されたりする場合があると考えられている⁹⁾。我々は可能な限り血管形状の影響を受けないように、DLCの脱血部位を分岐血管から離れた流路の変化が少ない部位に位置して実験を実施したが、しかしこのような流路の乱れが存在すること自体が生体をシミュレートしていると考えられることもできる。

Naiagara SlimとGam Cath共にQbの変化およびQvの変化で差異は認められたものの、ブタ血管を用いた場合は全ての条件でへばりつき現象を認めた。一方で天然ゴムはQb 100mL/minの条件ではへばりつき現象を一度も認めなかった。このQb 100mL/minという条件は実際に臨床で用いられている血液流量であり、臨床ではこの条件でしばしば脱血トラブルが発生しているという事実を鑑みるとやはり天然ゴム製の擬似血管は実際の生体の血管を忠実にシミュレートしているとは考えにくく、ブタ血管を用いた系で初めてより生体に近い環境が再現されたものと考えられる。この差異は主に二つの素材のヤング率の違いに帰すのであろう。もう一つの違いは表面性状である。ミクロの視点ではブタ血管内腔は凹凸が軽微で天然ゴムに比較してより平滑であるため、DLC開口部との密着性が高い。これがブタ血管にへばりつき現象が多発するもう一つの原因である可能性があり、我々の開発した系を用いたことで生体の血管をより忠実に再現できたものと考えている。

我々はDLCが擬似血管の壁に10秒以上密着した場合をへばりつき現象と定義した。実際に実験を行うと10秒以上擬似血管に密着したDLCがその後自然に壁から離れる現象は一度も観察されず、この定義は妥当であると考えられる。

ブタ血管を用いることで、我々は初めて高頻度

にへばりつき現象を起こす疑似血管を組み込んだ体外循環モデルを確立することができた。この系を用いてへばりつき現象を起こす流体力学的特徴を解析すれば、それを勘案した新しい形状のDLC開発が可能になるであろう。今後の研究が待たれる。

結 論

ブタ血管を疑似血管として用いた実験的体外循環回路を開発した。この系においてDLCの評価を行うことによって、より生体に近い状態を再現できる可能性が示唆された。特に、天然ゴムでは再現できなかった持続透析領域で実施する血液流量におけるへばりつき現象を再現できたことは、へばりつき現象を発現しないDLCの開発を介して臨床技術の向上に貢献しうると期待される。

謝 辞

本研究に際して、様々なご指導を賜りました成田一衛教授、風間順一郎准教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Uldall P R, Woods F, Merchant N, Crichton E and Carter H: A double-lumen subclavian cannula (DLSC) for temporary hemodialysis access. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26: 93-98, 1980.
- 2) Kanno Y, Kobayashi K, Takane H, Arima H, Ikeda N, Shoda J and Suzuki H: Elevation of plasma D-dimer is closely associated with venous thrombosis produced by double-lumen catheter in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 1224-1227, 2007.
- 3) 高橋良光: 臨床工学技士 ダブルルーメン関連. *医工学治療* 24: 96-104, 2012.
- 4) 安田武夫: プラスチック材料の各動特性の試験法と評価結果 7. *プラスチック* 51: 104-111, 2000.
- 5) Caro C G: *The Mechanics of the Circulation*. Oxford Univ. Press: 151-180, 1978.

- 6) Karino T and Motomiya M: Flow visualization in isolated transparent natural blood vessels. *Biorheology* 20: 119 - 127, 1983. (管内圧が大気圧以上). 日本機械学会論文集 C 編 79: 1657 - 1672, 2013.
- 7) 坪和靖俊, 津田和之, 藤木美佐子: 体細胞クローン技術の高度化および遺伝子組換えブタの維持・保存に関する研究開発. 茨城県畜産センター研究報告 46: 35 - 39, 2012. 9) 狩野 猛, 和田成生, 内貴 猛: 血管病の局在化におよぼす物理的・流体力学的因子の影響. 電子科学研究 4: 22 - 32, 1996.
- 8) 斎藤静雄: 狭窄部のあるゴム管路系の流体振動 (平成 25 年 12 月 9 日受付)
-