

血液凝固前後の吸光度変化測定に基づく 血液回路内凝固の非侵襲検出

Non-invasive detection of coagulation in the blood circuit based on the change in absorbance measurement before and after the blood coagulation

坂元 英雄¹、山内 忍²、本橋 由香²、
佐藤 敏夫^{1,2}、阿岸 鉄三²

¹ 桐蔭横浜大学大学院工学研究科、² 桐蔭横浜大学医用工学部

(2016年3月28日 受理)

キーワード：体外循環、血液凝固、吸光度、非侵襲検出、光センサ

1. はじめに

血液浄化療法や人工心肺、PCPS（経皮的
心肺補助）などで血液の体外循環を行う場合、
想定される各種トラブルに対する安全対策の
確立が重要であり、回路内血液凝固の防止も
その安全対策の一つである^{1)~3)}。血液凝固
を抑制するには抗凝固薬の投与が一般的に知
られているが、血液透析においては出血傾向
のある患者への抗凝固薬投与のリスクや、透
析膜に吸着されてしまうなどの問題もあり、
血液凝固を完全にコントロールすることは難
しい。

体外循環中の回路内で血液凝固が発生した
場合、その程度によっては体外循環を停止し
て回路交換を行う必要があるが、損失した血
液量によっては輸血が必要になることもある。
また、回路内で形成された血栓や微小凝塊
などが生体内に流入すると、梗塞などの重篤
な症状を引き起こす原因ともなる。したがっ

て、回路内凝固発生の有無をできるだけ早期
に検出する事が望まれている。

回路内凝固を判定する方法として、臨床現
場では回路内圧測定、ACT（活性化凝固時
間）測定などが行われている。回路内圧測定
については、血液凝固以外の要因でも圧変動
が起こる場合があるため、回路内凝固の発生
を早期にかつ専属的に検出するという点では
十分とは言えない。また、ACTが十分に延
長していても回路内凝固が発生した事例も報
告⁴⁾されている。さらに、血液が凝固した箇
所と流れのある箇所では血液の色に違いが生
じ、それを目視することで凝固発生を監視す
ることも行われている。しかし、この方法は
医療従事者の経験や主観的な判断によって評
価されていることから偏りが生じ、定量性と
客観性に欠けるといった問題点がある。

血液透析の場合、ダイアライザや血液回路
といった異物と血液が接触することで凝固塊
の形成が始まり、この凝固塊の形成が進行す

¹ SAKAMOTO Hideo, ² YAMAUCHI Shinobu, ² MOTOHASHI Yuka, ^{1,2} SATO Toshio and ² AGISHI Tetsuzo

¹ Graduate School of Engineering, Toin University of Yokohama. ² Faculty of Biomedical Engineering, Toin University of Yokohama

ると、ダイアライザや血液回路内の血液は暗赤色から黒色へと変化⁵⁾する。我々はこの原因として、ヘモグロビンの可視光に対する吸収スペクトルが、ヘモグロビンが酸素化されている状態（酸素化ヘモグロビン）と、脱酸素化されている状態（脱酸素化ヘモグロビン）とで異なる⁶⁾ことと関連があるのではないかと考えている。そこで、本研究では、400nm から 970nm までの波長を有する透過型光センサを血液回路に装着し、血液凝固前後の各波長に対する吸光度変化を測定することで、回路内凝固を専属的に判定する方法について検討する。

2. 実験方法

2-1. 透過型光センサの基本性能評価

透過型光センサの受光素子には、320nm から 1100nm までの感度波長範囲を有する Si PIN フォトダイオード (S5821-01、浜松ホ

表 1 透過型光センサで使用した各波長の LED の性能

λ_p (nm)	I_F (mA)	V_F (V)	P_O (mW)	$\Delta \lambda$ (nm)	照射角(°)
405	20	3.3	16	12	±10
505	20	3.5	12	35	±20
600	20	2	1	15	±9
700	50	2	13	30	±20
800	50	1.7	27	29	±16
890	50	1.4	15	40	±20
970	50	1.3	5.5	55	±20

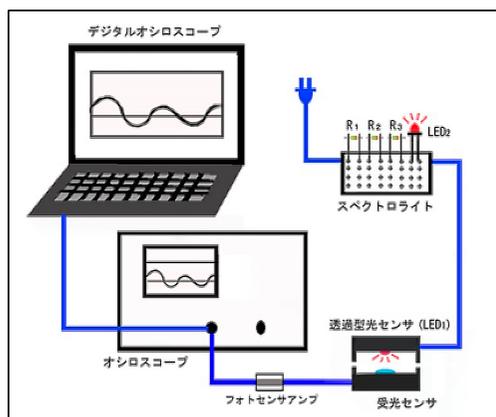


Fig.1 透過型光センサの基本性能評価システム

トニクス)を使用した。発光素子には、波長 400nm、505nm、600nm、700nm、800nm、890nm、970nm の砲弾型 LED を使用した。各 LED の順方向電流 (I_F)、順方向電圧 (V_F)、出力 (P_O)、スペクトル半値幅 ($\Delta \lambda$)、照射角を表 1 に示す。

試作した透過型光センサ（長さ $L=46\text{mm}$ 、幅 $W=28\text{mm}$ 、高さ $H=14.5\text{mm}$ ）の基本性能評価として、発光パワーと出力電圧の関係を調べた。その実験システムを Fig.1 に示す。

発光センサの光源には、波長選択型 LED 光源であるスペクトロライト (SPL-25-CC、レボックス) を使用した。このスペクトロライトは同時に 5 つの LED を点灯させることができるが、そのうちの 3 つのソケットに発光パワー調整用抵抗を挿入することで、発光センサの LED の発光パワーを調整した。発光センサに受光センサを密着させ、受光センサの出力に微弱光用電流-電圧変換アンプであるフォトセンサアンプ (C9051、浜松ホトニクス) を接続し、発光センサの発光パワーに応じて受光センサから出力される直流電圧をデジタルオシロスコープを使って測定して、透過型光センサの発光パワー調整用抵抗と出力電圧の関係について調べた。

次に、発光パワー調整用抵抗と光パワーの関係について調べた。発光センサの LED 直上にレーザパワーメータ (LP-1、三和電気計器) のプローブを密着させた。このレーザパワーメータの測定波長範囲は 400nm ~ 1100nm、光パワー測定範囲は $0.01\mu\text{W}$ ~ 39.99mW である。そして、発光パワー調整用抵抗によって発光パワーを変化させた時の光パワーを測定した。そして、得られた発光パワー調整用抵抗と出力電圧及び発光パワーの関係から、発光パワーと出力電圧の関係を求めた。

2-2. 生理食塩水の墨汁添加量に対するセンサ出力電圧の変化

ビーカーに 500ml の生理食塩水を入れ、多人数用透析用患者監視装置 (DCS-73、日

機装) のローラーポンプを用いて、外径 8mm の血液透析回路内に流量 200ml/min で生理食塩水を循環させた。透過型光センサの発光センサ及び受光センサの間に、血液回路の塩化ビニール製チューブを真っ直ぐ挟み込み、LED から発光される光がチューブの中央部分を透過して、受光センサの受光素子に入射するように専用のガイドを設けた。そのガイドに沿ってチューブを挟み込み、外部光を遮光する目的も兼ねた黒色の専用装着治具を使って、波長 700nm の光センサを血液回路に装着した。次に、生理食塩水循環時のセンサ出力電圧が約 3V 前後になるように、スペクトロライトに挿入する発光パワー調整用抵抗を挿入した。そして、ビーカーに 0.1ml から 1.5ml まで 0.1ml ずつ墨汁を混入し、その時の受光センサの出力電圧の変化を測定した。

2-3. ウシ血液の凝固前後における光パワーの経時変化測定

前述した多人数用透析用患者監視装置を用いて血液回路を生理食塩水でプライミングした後、血液回路内をウシ血液 150ml で置換し、流量 200ml/min で回路内を循環させた。その後、透過型光センサを血液回路に装着し、受光センサの出力電圧を連続測定した。測定開始から 60 秒後にウシ血液を凝固させるために 0.4g の塩化カルシウムを添加した。出力電圧の測定開始と同時に静脈側エアトラップチャンバの圧測定ラインを使って静脈側回路内圧の測定も行い、回路内圧が 300mmHg を越えた時点がウシ血液の凝固完了としてローラーポンプを停止した。その後も、測定開始から 600 秒までは出力電圧測定を継続した。

3. 実験結果

3-1. 透過型光センサの基本性能評価結果

1 例として、Fig.2 (a)に波長 700nm の透過型光センサに対する発光パワー調整用抵抗と出力電圧の関係、Fig.2 (b)に発光パワー調整用抵抗と光パワーの関係、Fig.2 (c)に出力

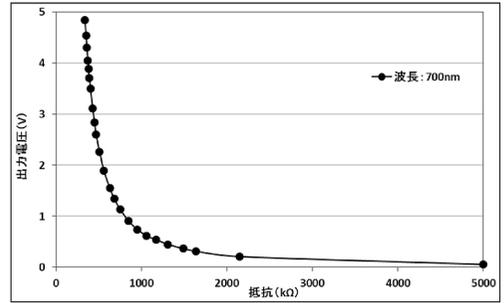


Fig.2(a) 発光パワー調整用抵抗と出力電圧の関係

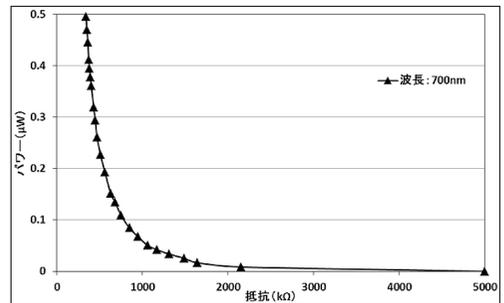


Fig.2(b) 発光パワー調整用抵抗と光パワーの関係

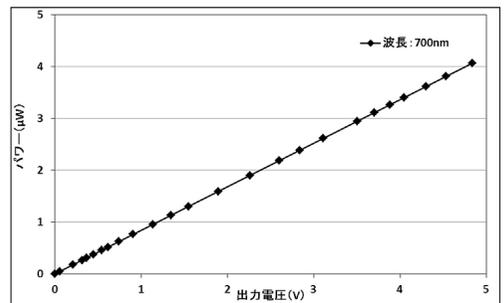


Fig.2(c) 出力電圧と光パワーの関係

Fig.2 透過型光センサの出力電圧と光パワーの関係 (波長 700nm)

電圧と光パワーの関係を示す。発光パワー調整用抵抗が 1000kΩ より小さくなると、急激に出力電圧と光パワーが増加することがわかる。また、出力電圧と光パワーとの間には比例関係があることが確認できた。この関係は、今回試作した他の波長の透過型光センサについても同様の結果となった。

3-2. 生理食塩水の墨汁添加量に対するセンサ出力電圧の測定結果

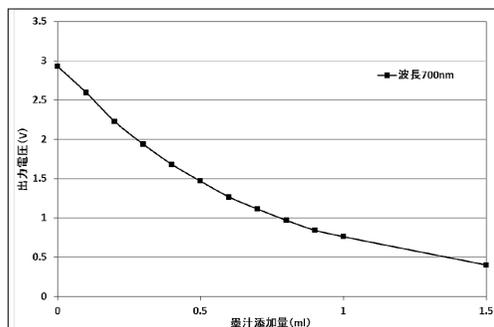


Fig.3 墨汁添加量に対するセンサ出力電圧の測定結果

1例として、波長700nmの透過型光センサについて、生理食塩水の墨汁添加量に対するセンサ出力電圧の測定結果をFig.3に示す。これを見ると、墨汁添加量の増加に対して、出力電圧は指数関数的に減少することがわかる。他の波長の光センサについても同様の結果が得られたが、その減少の程度には波長による違いが見られた

。

3-3. 凝固の進展に伴う光パワーの経時変化測定結果

1例として、波長700nmの透過型光センサに対し、血液回路内を循環しているウシ血液を回路内で凝固させた時の光パワーの経時変化測定結果をFig.4に示す。このグラフを作成する際には、光センサ出力電圧をFig.2(c)に示す関係を使って、光パワーに変換した。測定開始から60秒経過後、ウシ血液を凝固させるために塩化カルシウムを添加したが、その直後、光パワーは大きく減少した。しかし、同時測定していた静脈側回路内圧には上昇が見られず、回路内凝固はまだ発生していない。その後、凝固の進展に伴って徐々に光パワーが減少していった。測定開始から300秒経過後、すなわち塩化カルシウムを添加してから240秒経過後、急激に回路内圧の上昇が始まり、内圧が300mmHgを越えた時点でローラポンプが停止し、回路内凝固が完成した。回路内での血液凝固の発生は、目視でも確認することができた。ポンプ停止後、徐々に光パワーが回復していき、最終的

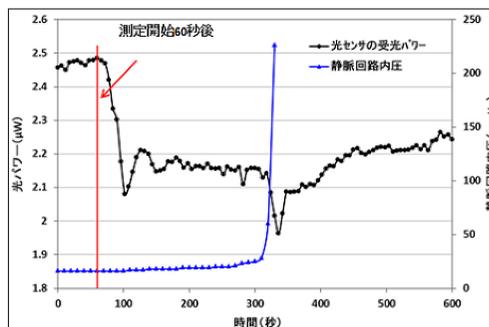


Fig.4 ウシ血液の凝固に伴う光パワーの経時変化

には一定値に収束する様子が見られた。

4. 検討及び考察

本報告では、ウシ血液に塩化カルシウムを添加することで回路内の血液を凝固させた。Fig.4の結果を見ると、塩化カルシウム添加直後に光パワーの急激な減少が見られたが、この原因として血液凝固とは無関係な塩化カルシウム自体による光の吸収が考えられる。そこで、3-3節と同じ実験システムを使って、回路内に生理食塩水を循環し、それに塩化カルシウムを添加した時の光パワーの経時変化を調べた。循環を開始して60秒後に塩化カルシウム0.4gを生理食塩水に添加し、光パワーの経時変化測定を300秒間実施したところ、光パワーには全く変化が見られなかった。この結果から、Fig.4に見られるウシ血液に塩化カルシウムを添加した直後の急激な光パワーの減少は、塩化カルシウムの添加によって血液凝固反応が始まり、それを光センサで検出できた可能性があると考えられる。その際、回路内圧には全く変化が見られないことから、今回報告した透過型光センサで光パワーの経時変化をモニタリングすることで、回路内圧が上昇するかなり前の段階で血液凝固の発生を専属的に検出できる可能性がある。この変化を确实・定量的に検出することができれば、凝固形成する前、もしくは初期段階において適切な処置を施せる可能性がでてくると思われる。

5. まとめと今後の課題

回路内血液凝固発生の防止については、これまでに多くの検討がなされ、その成果がME機器に利用されている。しかし、回路内凝固の早期検出については未だに製品としては開発されておらず、重要な研究テーマとして関心を集めている。本報告では、血液凝固前後の光の吸光度変化を経時的にモニタリングすることで、回路内凝固発生の早期検出が可能となる可能性を確認できた。今後の課題としてまず、回路内凝固の検出に最も適した波長の選定を試みる予定である。

【参考文献】

- 1) 山本一郎, 神山剛論, 当麻美樹, 塩野 茂, 嶋岡英樹, “持続血液浄化施行中に生じる回路内凝固について—多施設アンケート調査より—”, ICUとCCU, Vol.32 別冊号: S82-S83, 2008.
- 2) 吉井 悟, 夏井智子, 星山 裕, 浅沼慶彦, 清野耕治, “血液回路内の凝固に対する新しい取り込み”, 日本血液浄化技術学会会誌, 18(2): 57-59, 2010.
- 3) Andrew Davenport, “The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect on an extracorporeal circuit”, Vol.30, No.5, Suppl 4: S20-S27, 1997.
- 4) 宗万孝次, 下斗米諒, 天内雅人, 本吉宣也, 南谷克明, 山崎大輔, 与坂定義, 菅原時人, 平田 哲, “血液浄化時における回路内凝固トラブル”, 第19回北海道臨床工学会抄録集, 52-53, 2008.
- 5) 山内 要, “透析中・透析後に起こりやすいトラブル 3. ダイアライザ・血液回路の凝血塊”, 透析ケア 2008 冬季増刊: 150-154, 2008.
- 6) 中島章夫, 氏平政伸編集, “第6章 生体の光特性”, 臨床工学講座 生体物性・医用