

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Establishment and evaluation of a rat model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) thrombosis using a 3D-printed mock-oxygenator

3Dプリンター作成模擬人工肺を用いたラット
体外式膜型人工肺血栓モデルの確立と評価

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野
大学院生 梅井 菜央

掲載誌：Journal of Translational Medicine 179; 19, 2021
DOI: 10.1186/s12967-021-02847-w

体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）の問題点として血液凝固がある。市販の人工肺やカニューレを使用できる大型動物では多大な人手、資源、費用を要するため、小型動物実験モデルの開発が必要である。申請者は、ラットの ECMO 血栓モデルを開発し、ECMO の抗凝固療法に関する研究に使用できるかを検証した。

ECMO 回路はチューブ、蠕動ポンプ、模擬人工肺で構成した。模擬人工肺は SolidWorks(Dassault Systems)で設計し、DLMTH3D printer(Embar Autodesk) で製造し、幅 7.3 mm、高さ 3 mm、長さ 20 mm の形状で、内部に直径 380 μ m のロッドを 345 本配置し、市販の人工肺中空糸束と形状・血液流態・表面積血液量比を同等にした。回路全長は 60 cm、模擬人工肺充填量は 0.3 mL、総血液充填量は 2.5 mL とした。雄 Sprague-Dawley ラットを使用し、気管切開下に人工呼吸器に接続した。左内頸動脈に 24 ゲージの脱血管を、右内頸静脈に 20 ゲージの送血管を挿入し、ECMO は 1.9mL/min で開始し、施行中は、ノルエピネフリンを用いて平均動脈圧を 60 mmHg 以上に維持した。

ラットを 2 群に分け、低容量ヘパリン（LD）群では、15 IU/kg/h を 8 時間投与し、高容量ヘパリン（HD）群では、50 IU/kg/h を 1 時間、次いで 25 IU /kg/h を 7 時間持続投与した。両群とも有害事象無く ECMO を装着し、8 時間の経過で乳酸値の有意な上昇、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値および血小板数の有意な低下を認めたが、両群間に差を認めなかった。実験開始 1、4、8 時間後に activated clotting time を測定し、LD 群で 120-200 秒、HD 群で 152-220 秒と有意差を認めた。LD 群の人工肺血流抵抗値は HD 群に比して一貫して高値を示したが、有意差を認めなかった。血栓量は LD 群で平均 0.02 g であり、HD 群の平均 0.003 g に比して有意に多かった。本モデルは従来問題となる脱血不良を回避し、リザーバーや胸骨切開を必要とせず、回路充填量 2.5 mL の世界最小モデルである。また、8 時間の間循環動態は安定し、輸血の必要性は無く、凝固への影響も少ない。これらの結果から本

モデルは血栓形成の検証に有効であり、ECMO の抗凝固療法に関する研究に使用できるとした。

第二次審査においては、人工肺素材と 3D プリンターの精度、血栓形成経過と脆弱部位、人工肺デザインへの貢献・注意点、臨床応用への問題点等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、ECMO の臨床的問題点を指摘し、従来に無い問題点解決の糸口に着目し、呼吸・循環障害の新たな ECMO 治療戦略における今後の方向性を示した有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。