

人工心肺回路の生体適合性向上を目指して

—各種ヘパリンコーティングと新しいアプローチ—

西田 博*, 遠藤 真弘*, 小柳 仁*

はじめに

抗血栓性を含めた生体適合性の向上は、人工心肺回路、あるいは補助循環回路などの体外循環回路・装置の低侵襲化を図る際の最重要課題である。ヘパリンコーティングは体外循環における血液の異物接触面の表面処理法としては今日最も幅広く普及している手法であり、チューブや人工肺などの各パーツそれぞれのコーティングにとどまらず、脱血カニューレから送血カニューレまでの間の全体をコーティングする全回路ヘパリンコーティングが当然の時代となりつつある。しかし、閉鎖回路であって血液がヘパリンコーティングされていない面と接触しない補助循環では、減ヘパリンが可能となることから止血に重要な意味を持ち極めて有用性が高いのに対し、空気に開放されたオープンリザーバーを有し血液が異物に接触する現行の人工心肺システムでは、後述するようにヘパリンコーティングの臨床的有用性は必ずしも明らかとはならない。また、吸引やベントによる血液の損傷や空気とのミキシングもヘパリンコーティングの有用性を打ち消し、マスクしてしまう因子である。諸外国はもちろん、我が国においても DRG/PPS システムの試行中といった厳しい医療費抑制時代にあつてヘパリンコーティングに要するコストは無視し得ないものがあり、cost effectiveness の観点から不要論も含めた現実の見直しも始まっている。この様な現況のもと、人工心肺を現在の開放式からヘパリンコーティングの

メリットの活かされる閉鎖式に転換しようとする試み¹⁾や、ヘパリンコーティング以外の安価な材料表面処理法や材質の開発も盛んに進められている。本稿では、ヘパリンの薬理学的効果などの説明は省略し、著者らの施設におけるヘパリンコーティングの評価結果を示しその効果と限界・課題を明らかとした後に、開心術人工心肺回路における現行の各種ヘパリンコーティング法の比較、ヘパリンコーティングに替わる新しいアプローチなどにつき概説する。

開心術人工心肺回路におけるヘパリンコーティングの評価結果

20例の単独冠状動脈バイパス症例を、テルモ社の Hepaface コーティング法による全回路ヘパリンコーティングの人工心肺を用いた10例と、全く非コーティングの同一人工心肺回路を用いた10例に分け血液学的検討を行った。IABP 使用症例、腎不全による血液透析症例、重篤な他臓器疾患を

表1 Patient comparison

	CONTROL	HEPARIN-COATED	p-value
NUMBER	10	10	
SEX (M/F)	7/3	10/0	0.21
AGE	64±6	61±8	0.41
HEIGHT (cm)	161.8±9.6	161.8±6.9	0.82
WEIGHT (kg)	63.1±9.7	62.7±10.8	0.94
BSA (m ²)	1.7±0.2	1.7±0.2	0.74
CPB TIME (min)	105±19	110±25	0.62
AO CLAMP TIME (min)	78±17	80±22	0.83

BSA ; Body Surface Area, CPB ; Cardiopulmonary Bypass, AO ; Aorta

*東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器外科

合併した症例は対象から除外した。人工心肺は両群ともテルモ社の遠心ポンプ、人工肺 (SX-18) を用い右房よりの1本落差脱血、上行大動脈送血のシングルポンプシステムとし、ヘパリンは麻酔側に 2 mg/kg、人工心肺側に 1 mg/kg、計 3 mg/kg 投与した。灌流量は 2.4~2.6 L/min/m²とした。吸引にはローラーポンプを用い、ベントは肺動脈ベントとした。血液のサンプリングは人工心肺開始直前 (ヘパリン投与後)、人工心肺開始後 5、

60、90分後に行った。測定項目は血中ヘパリン濃度、血小板数、 β -TG、PF-4、free-Hb、D-dimer、TAT (thrombin-antithrombin complex)、neutrophil elastase、C3aとした。両群の患者背景、人工心肺時間、大動脈遮断時間を表1に示すが有意の差は認められなかった (Fisher's exact test, unpaired Student t-test)。図1A~Iに結果を示すが両群間の比較はtwo-way repeated measures ANOVA法を用いた。本ヘパリンコーティング法はヘパリンの

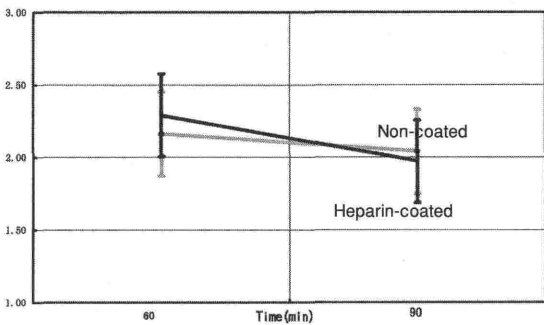


図1 A Plasma heparin concentration (unit : \pm S.D.)
P=0.8311 (Two-way repeated measure ANOVA)

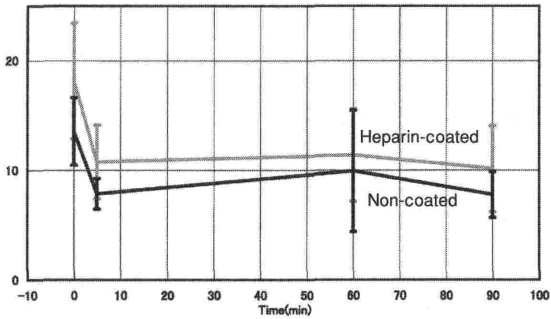


図1 B Platelet count ($\times 10^4$ cells/ml \pm S.D.)
P=0.1165 (Two-way repeated measure ANOVA)

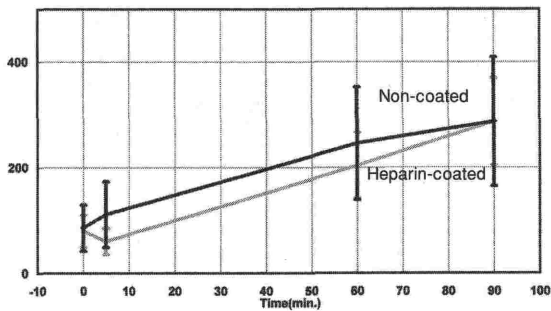


図1 C β -TG (ng/ml \pm S.D.)
P=0.4017 (Two-way repeated measure ANOVA)

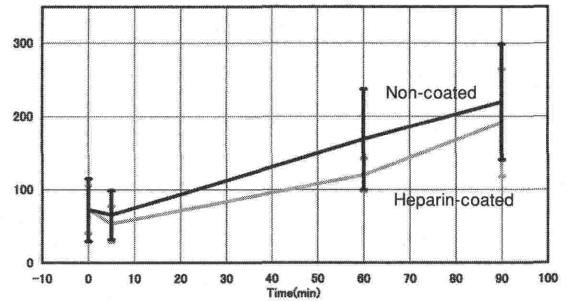


図1 D PF-4 (ng/ml : \pm S.D.)
P=0.0681 (Two-way repeated measure ANOVA)

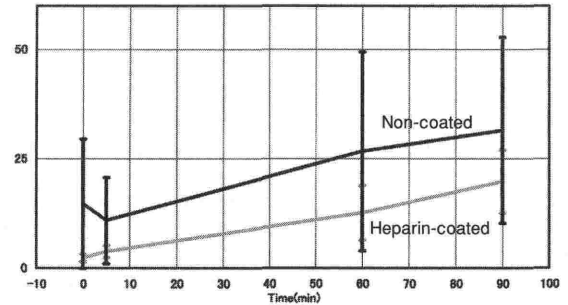


図1 E Plasma free-Hb (ng/dl : \pm S.D.)
P=0.0296 (Two-way repeated measure ANOVA)

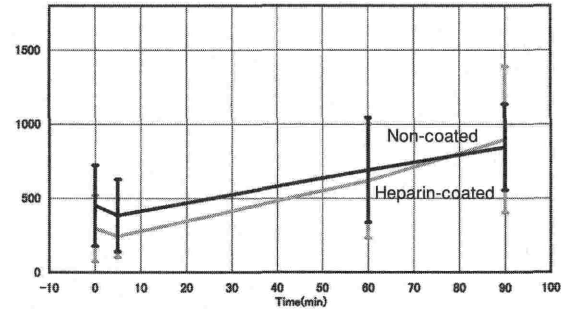


図1 F D-dimer (ng/ml : \pm S.D.)
P=0.5789 (Two-way repeated measure ANOVA)

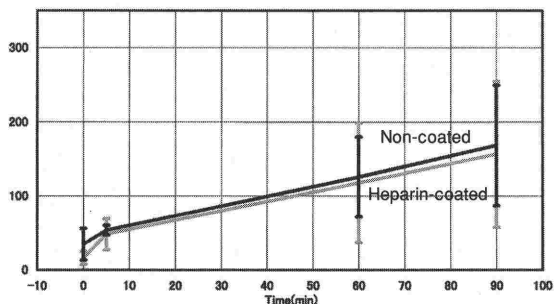


図1 G TAT (ng/ml : \pm S.D.)
P=0.5818 (Two-way repeated measure ANOVA)

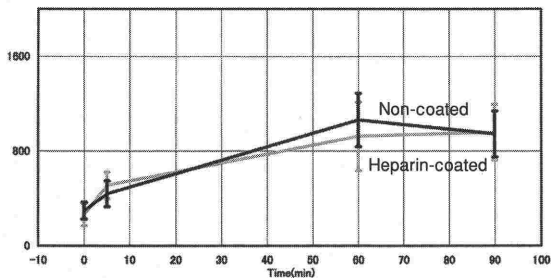


図1 I C3a (ng/ml : \pm S.D.)
P=0.8457 (Two-way repeated measure ANOVA)

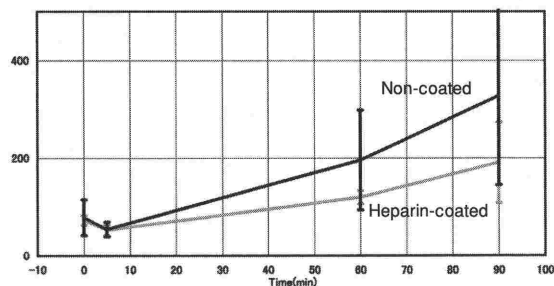


図1 H Neutrophil elastase (μ g/l : \pm S.D.)
P=0.0633 (Two-way repeated measure ANOVA)

溶出する徐法型のイオン結合法ではなく共有結合を用いた方法であるため、両群の血中ヘパリン濃度に有意差はなかった。測定項目の中で有意あるいは有意に近い差を認めたのは血小板数 ($p=0.12$)、PF-4 ($p=0.07$)、free-Hb ($p=0.03$)、neutrophil elastase ($p=0.06$)であった。つまり血小板系、赤血球系、顆粒球系と広範にその有用性の可能性が示唆された結果であったが、最も大きな差を認めたのは溶血、つまり赤血球であった。奇異な感じを受けるが赤血球は人工材料表面に形成された蛋白層の蛋白の種類によっては、表面に付着し溶血をおこし、溶血によって遊出するADPや赤血球膜は血小板を活性化するとされており意義ある結果であったと思われる。

各種ヘパリンコーティング法の比較

ヘパリンと基材は直接接触、結合しているものではない。その間を取り持つ物質はスペーサー、バインダー、ベース材料など各社、各結合方式でさまざまな呼称が用いられている。介在する物質と言う意味では同義語であるが、その意味合いは

少しずつ異なる。スペーサーという言葉は読んで字のごとく、ある長さを持ち結合に加えスペースを作る、つまりヘパリンを血液中に隆起させるような立体構造を構築し、立体的なヘパリン活性の維持を可能としている。つまり芝生のように2次元的なヘパリン構造ではなく、木々の果実のように立体的にヘパリンを固定するというニュアンスとなる。バインダーというのは基材(塩化ビニル、ポリカーボネート、ステンレスなど)とヘパリンの間に介在し両者を結合させている結合子でその物質そのものが接着性を有する場合もある。バインダーとベース材料はほぼ同義で用いられているようである。ヘパリン分子を凧に喩えると、糸がスペーサーで、人がバインダー、地面が基材といった関係になる。

(A) 共有結合とイオン結合の違い・長短(表2)

①共有結合

ヘパリン分子のカルボキシル基、水酸基、スルフォ基、アミノ基、アルデルヒド基などを利用して化学的に共有結合させる方法である。ただし単純な共有結合では結合過程でコーティングしようとする材質が異なるとその度に処理方法を変える

表2 共有結合とイオン結合の比較

	共有結合	イオン結合
ヘパリン活性安定性(循環中への溶出)	高い 少ない	低い 多い
効果の持続性	長い	短い
ACT	→	↑
血液滞留部の抗血栓性	低い	高い
製造工程・コスト	複雑・高価	単純・安価

必要があること、処理の過程でヘパリンの官能基（活性発現点）であるATⅢ結合ポリサッカライドが変化し、抗血栓性が低下してしまうなどの欠点があった。そこで、ヘパリンの結合相としてポリエチレンイミンなどの高分子ポリマー（スペーサー）を血液接触面全てにまずコートし、このポリマー表面にヘパリンを共有結合させる方式がとられている。従って、ユニバーサル表面形成法（＝ポリマーコートによるヘパリン結合相を形成させる固定法）と呼ばれることもある。

②イオン結合

マイナスに荷電するヘパリンと陽イオンである結合剤をイオン結合で結合させたヘパリン化合物を作ったり、陽イオンを有するポリマーで材料表面を処理しそこにマイナスに荷電するヘパリンをイオン結合で結合させる方法である。この化合物と材料表面を疎水相互作用などで固定（＝疎水結合）しコートする方法で、ユニバーサルコート法とも呼ばれる。ヘパリンと結合剤は水中で自然にイオン結合を形成するので、ヘパリンの生理活性を全く損ねることなく材料表面に固定することができる。また、固定するヘパリン量によってヘパリンの生理活性を正確に制御することもできるが、結合剤の種類によって固定化されたヘパリンの材料表面での安定性が異なることがある。ヘパリンは初期に大量に放出され（溶出）、また材料表面では血小板が活性化され消費される。

効果の持続性に関してはヘパリンが溶出しにくい共有結合が優れている。一方、共有結合では製造

工程はプラスチックなどの表面処理工程、ポリエチレンイミンコート工程、ヘパリン処理工程、ヘパリン固定化工程などを含み長く複雑である。従って、製造コストは製造工程の短く単純なイオン結合より高くなる。Medtronicやテルモのように共有結合のヘパリンコーティングを採用している企業では、短時間循環である開心術用により低コストのコーティング法をそれぞれ開発し（Medtronic：Balanceコーティング，テルモ：PMEAコーティング，ともに後述）近々上市される予定である。

(B) 各種ヘパリンコーティング法

(1) 共有結合（表3）

① Carmeda Bioactive Surface (Medtronic) (図2)

ヘパリンを亜硝酸剤でfragment化したfragmented heparin（低分子修飾ヘパリン）を用いている。fragment化によりヘパリンの官能基が露出

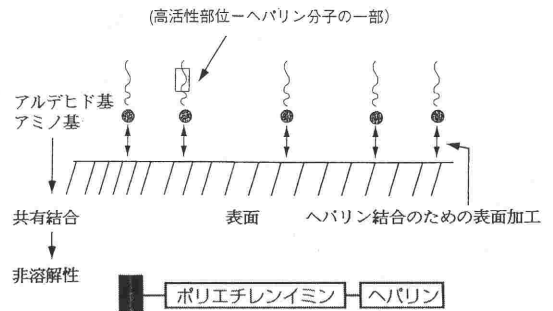


図2 Bio-active surface

表3 共有結合

企業名	Medtronic	Terumo	Jostra	Medtronic (Avecor)
商標名	Carmeda Biactive Surface	Hepaface	Bioline Corline	Trillium
ヘパリン	低分子修飾ヘパリン	アミノ化ヘパリン	局方ヘパリン*	局方ヘパリン(少ない)
ヘパリンの結合	共有結合	共有結合	共有結合+ 共有結合 イオン結合	共有結合
カップリング剤#/処理剤	シアノ水素化ホウ素 Na	グルタルアルデヒド#	なし	アクリル酸ポリマー
スペーサー	ポリエチレンイミン	ポリエチレンイミン	Albumin (polylysine)	ポリエチレンイミン
スペーサーと基材の結合	イオン結合	共有結合	?	?
基材の表面処理	過マンガン酸カリウム処理	オゾン処理	?	?
使用溶媒	水溶液	水溶液	水溶液 水溶液	?

#：架橋剤 *：LIQUEMIN (Hoffman la Roche)

された状態となり、またアミノ基がアルデヒド基となり、スペーサーであるポリエチレンイミン (PEI) という高分子のアミノ基との間の共有結合 (=末端共有結合) によりヘパリンを強固に結合させたものである。製造工程は複雑で製造コストは高価であり、shelf life も短い。

ある材質がコーティング可能かどうかという面に関しては、表面活性 (電位) の低いシリコンのコーティングはイオン結合でも共有結合でも非常に困難である。従って逆行性の心筋保護用バルーンなどはコーティングできない。後述するようにシリコン人工肺を製造している JMS 社では人工肺のコーティングは行っていない。また後述する Medtronic の Balance コーティングのように生体適合性を目標として人工心肺回路のシリコンコーティングそのものが開発中である。

またポリカーボネート製のハードシェル静脈リザーバーもどの処理法を用いても不可能ではないが困難であり、コストが嵩むので Medtronic も後述するテルモもコーティングされていない。確かにリザーバ部は血流のある部分ではなく、貯留部であるが、血液が空気以外にも長時間異物表面と接触するという意味では回路の一部に当然含めるべきである。従って、全回路ヘパリンコーティングの人工心肺という呼称は厳密な意味では正しくないことになる。

② Hepaface (Terumo) (図3)

ヘパリンとスペーサーとの結合点をヘパリン分子中において官能基である AT-Ⅲ との結合点を阻害しない部位に限定している。グルタルアルデ

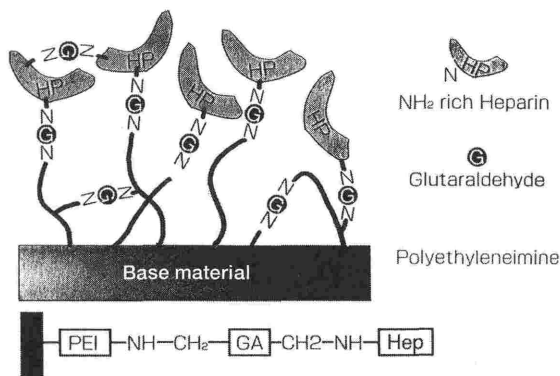


図3 Hepaface

ヒドがその2つのアルデヒド基 (CH₂) と PEI のアミノ基 (NH⁺) とアミノ化ヘパリンのアミノ基をつなぐ架橋剤として使用されている。さらに基材との結合においても PEI をスペーサーとして使用することにより立体的にもヘパリン活性を維持できるようにしている。製造コストはやはり高価となる。

(2) イオン結合(表4)

1) 徐放型

① Duraflo II (Baxter)

ヘパリン・ステアリルコニウム複合体を有機溶媒にて材料表面に塗布したものである。

たとえコート層を非常に薄くしても高い抗血栓性を材料表面に付与することができるので、ダイアライザー、ヘモフィルター、プラズマセパレーター、ヘモコンセントレーター、膜型人工肺などの物質透過機能 (=膜機能) を持つ人工臓器に、その膜機能を損なうことなく、抗血栓性を付与することができる。

805例の低リスク症例を対象とした欧州の多施設無作為割付比較試験ではその有用性は明らかとならなかったが²⁾、イタリアで886例の高リスク症例を対象とした多施設無作為割付比較試験では、ICU 滞在時間、入院時間の短縮、腎および肝機能の温存効果を認めたとしている³⁾。

② Super heparin (泉工医科工業)(図4)⁴⁾

ベース材料(バインダー)はソフトセグメントとハードセグメントより構成されるセグメント化ポリウレタンの主鎖中に第4級アミノ化合物を導入した構造を有している。このベース材料とヘパリン分子はイオンの結合しているが、従来のイオン結合とは異なり、ベース材料とひとつのヘパリン分子が多数箇所て結合するマルチイオンコンプレックス構造によってより強固に多量のヘパリンを表面に固定化されている。また結合力の弱いヘパリン分子は徐々に血液中に放出され血液滞留部での抗血栓性に優れていると同時に、強固に結合したヘパリンは長時間材料表面に残存しイオン結合であってもより長時間の抗血栓性が保持されることになる。つまりイオン結合と共有結合の長所を合わせ持ったようなコーティングと言えよう。またヘパリンが経時的にリリースされた後も

表4 イオン結合

企業名	Baxter	泉工医科
商標名	Duraflo II	Super Heparin (SH)
ヘパリン	局方ヘパリン	局方ヘパリン
ヘパリンの結合	イオン結合	イオン結合
カップリング剤/処理剤	必要なし	第4級アミノ化合物
ベース材料	ステアリルコニウム	ポリウレタン
ベース材料と基材の結合	疎水結合	熔融結合
基材の表面処理	なし	なし
使用溶媒	有機溶剤	有機溶剤

企業名	JMS		トノクラ医科工業
商標名	COAFREE	COAFREE II	TH-2
ヘパリン	局方ヘパリン		局方ヘパリン
ヘパリンの結合	イオン結合		イオン結合
カップリング剤/処理剤	必要なし		必要なし
バインダー	ベンザルコニウム		トリドデシルメチルアンモニウムクロライド
バインダーと基材の結合	疎水結合	+共有結合	疎水結合
基材の表面処理	なし	紫外線照射	なし
使用溶媒	有機溶剤		有機溶剤

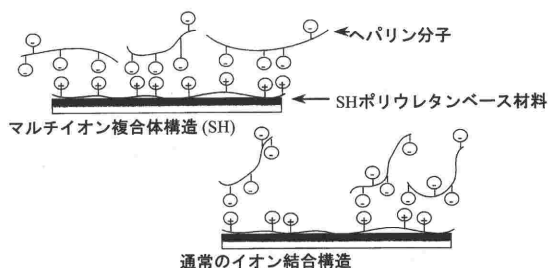


図4 Super heparin (SH)

ヘパリン分子の表面固定化方法 (イオン結合型).
SHではポリウレタンベースとヘパリン分子が複数箇所で結合している

マイクロドメイン構造のセグメント化ポリウレタンが持つ抗血栓性が維持されるとされている。つまりベース材にも血液適合性を持たせているのである。ただしベース材が膜透過性を持たないポリウレタンであることから人工肺やダイアライザーなどに用いることはできず、塩化ビニルなど人工心肺回路のコーティングのみを目的とした手法である。

③ COAFREE, COAFREE II (JMS) (図5)

バインダーとしてベンザルコニウム塩を用いており、基材とバインダーは疎水結合で結びついている。ベンザルコニウム塩とヘパリンの結合はイオン結合であるが、この複合物は水に不溶性のパウダーであり、これを有機溶剤で溶解して疎水性の基材に近づけるとすき間の水を追い出そうとしてくっついた状態となる。これを疎水結合という。バインダーが基材に含浸するポリ塩化ビニルのような基材の場合はこの疎水結合のみで十分接合強度が保たれるが (=COAFREE)、バインダーが基材に含浸しないポリカーボネートやポリエステルなどの場合は、疎水結合のみでは接合強度が不十分である可能性があり、疎水結合に紫外線照射をかけると一部共有結合に置き換わる性質を利用して、共有結合も加わったより強固な接合を実現している (=COAFREE II)。つまり、バインダーとヘパリンの結合部にはイオン結合を採用し、血液滞留部での抗血栓性を高め、さらにバインダーと基材との結合には基材の特性により一部共有結

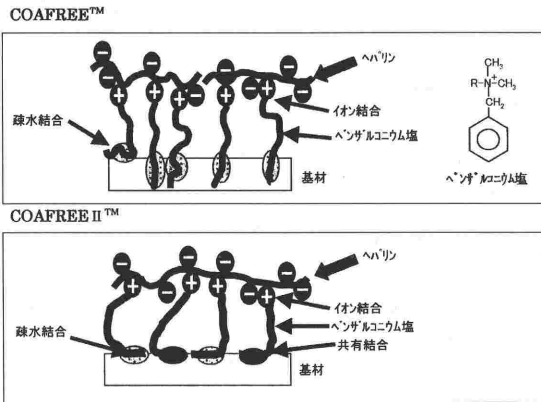


図5 COAFREE 及び COAFREE II

合を採用し、過度のヘパリンの溶出を抑制し、効果の長時間保持を達成している。

2) 被覆型

① TH-2 (トノクラ医科工業) (図6)⁵⁾

親水性のヘパリン長鎖と揺らぎの構造を有する。揺らぎの構造とは血流の中で fibrinogen のついたヘパリンが揺らぎ流し去られやすいようになっていることを指す。このヘパリン長鎖上の負電荷を有する硫酸基とプラス荷電化合物であるトリドデシルメチルアンモニウム (TDMAC) がイオン結合している。そしてヘパリンの硫酸基がそのままトリドデシルメチルアンモニウムが材料内部 (塩化ビニル) に含浸している。従って、血液のイオンの影響を受けにくく、ヘパリンの溶出が抑制されている。もう少し詳しく記述すると、アルカリ性の血中イオンの影響でヘパリンがヘパリンナトリウムの形になって溶出しやすくなってしまふのを抑制し、ヘパリンが材料表面に留まるように設計されていることになる。従って、同じイオン結合でも徐々にヘパリンを溶出させることによって抗凝固作用を期待する Duraflo II などの徐放型と異なり、ヘパリンは溶出せずに薄い層をなし材料表面に留まるのである。またヘパリンの親水性部が材料表面を覆っていることからトノクラ医科工業では被覆型と呼んでいる。ただヘパリンのATⅢ結合を介した抗凝固作用を直接期待したものというよりは、材料表面を負に荷電させやほり負に荷電している血液成分と反発させ合うこと、水酸基 (OH⁻)、スルフォ基 (SO₃⁻) で親水

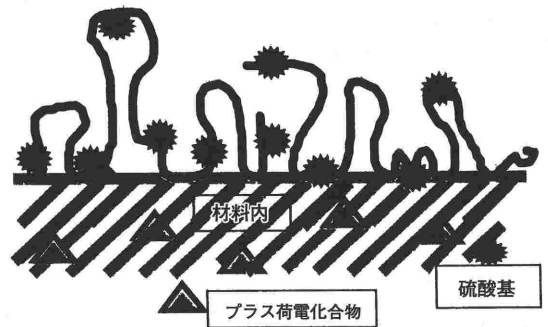


図6 TH-2 結合状態シエマ図

性にしてfibrinogen が付着しにくくすることに主眼をおいたものである。Duraflo II などの材料表面そのものでは血小板の活性化が生じているが、TH-2 の被覆面では血小板の活性化は生じていないとされている。現在のところ、本処理が可能なのはポリ塩化ビニルとポリウレタンのみである。テルモの Hepaface のようなスパーサーを用いた立体的構造と、TH-2 のような平面型である被覆型の優劣に関しては、立体型のスパーサーとして用いられている PEI の共有結合に参与していないフリーのアミノ基は、そのもの自体が血栓性を増してしまうとする研究結果もあるとされている。

(3) 共有結合+イオン結合

① Bioline (Jostra) (図7)

カテーテル材料にポリペプチドとヘパリンを結合させ、模擬的な自然内皮を形成する。材料に固定されたポリペプチドとヘパリン分子間には共有結合と、イオン結合の二つの結合の仕方ではヘパリン活性を維持したまま安定している。シリコンにもコーティング使用可能である。また製造コストは安価で帝人ガンプロメディカルの透析用のガムキャストカテーテルにも使用されている。

ヘパリンコーティングに替わる新しいアプローチ

(1) ヘパリン以外のコーティング

① ポリ(2-メトキシエチルアクリレート) : PMEA コーティング (テルモ)

血液が異物である人工材料と接触した際に、最初におこるのは材料表面への蛋白質の吸着である。この吸着蛋白質の変性が引き金となり、線溶凝

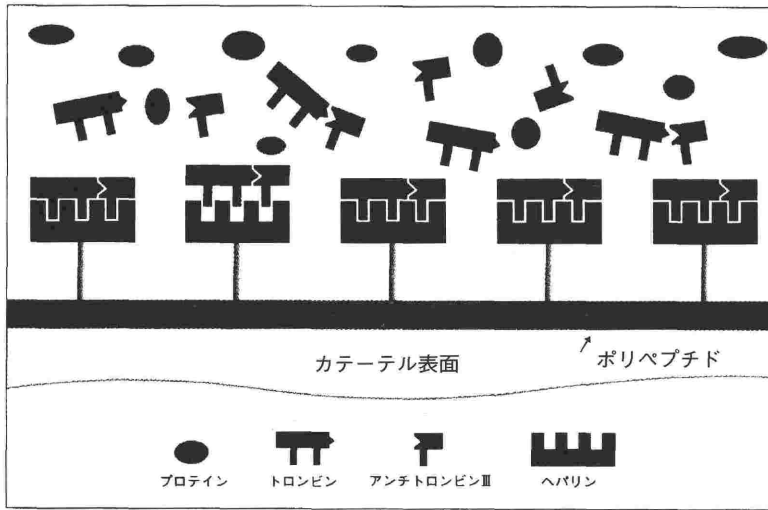


図7 Corline

固系、白血球、血小板、補体系などが活性化されることが知られている。軽度の親水性ポリマーであるPMEAはその分子中に官能基及び親水基をもたないため、表面には蛋白質が吸着しにくく、しかも脱離しやすく、蛋白質との相互作用が弱い構造であることや、血球との相互作用が少ないことなどが確認されている。このような蛋白吸着の抑制および吸着蛋白の高次構造維持を介して、顆粒球エラストラーゼ、 β -TG、ブラジキニンなどの産生抑制、血小板の温存、fibrinogenの吸着抑制といった優れた血液適合性が実験的・臨床的に確認されている。

② Balance (Medtronic)

Carmeda Bioactive Surface を有する Medtronic が安価なコーティング法として開発したものである。表面電位の小さいシリコンの高い生体適合性を利用しようとした”Bio-passive”な考えにたつコーティング法である。溶媒で溶解したシリコンと基材の間は物理的分子間力で結合している。Shelf life は長く、何にでもコーティング可能であり製造コストも安価である。

③ Trillium (Medtronic・Avecor)⁶⁾

イギリスの Bio-Interactions 社が開発し、Avecor 社の人工肺に使用されてきた。何にでもコーティング可能であるが、製造コストが高価であり、Medtronic は Avecor を買収した後、Carmeda コー

ティングと製造コストの安価な Balance コーティングを残し、この Trillium コーティングは切り捨てる方針としたようである。

材料表面に高分子ポリマーのポリエチレンイミン、そしてその上にアクリル酸ポリマー、そしてその表面に親水性でしかも負に荷電した硫酸基を多数有するポリエチレンオキシド鎖 (PEO)、そしてその末端にやはり親水性で硫酸基を有するヘパリンが少量、それぞれアクリル酸ポリマーと共有結合で結合している。従って、PEO やヘパリンは溶出しない。前述したトノクラ医科工業製の TH-2 と同様、積極的にヘパリンの ATⅢ作用に期待したものではなく親水性、マイナス荷電による反発力により蛋白や細胞、fibrinogen などの吸着を阻止することを主眼においたいわゆる”Bio-passive”と呼ばれる表面処理法である。

(2) ミクロドメイン構造の利用

① SMA: Surface Modifying Additive (COBE)

(図8)⁷⁾

人工心臓も製作している Thoratec により開発され、左室補助心臓や人工血管に用いられていた技術を1992年に COBE 社が体外循環に対して応用するためのライセンス供与を受けたものである。SMARXT という商標名が用いられている。

SMA は親水性の polycaprolactone (PLC) と疎水性の polydimethylsiloxane (PDMS) からなる copolymer である。SMA を材料となるポリ塩化ビ

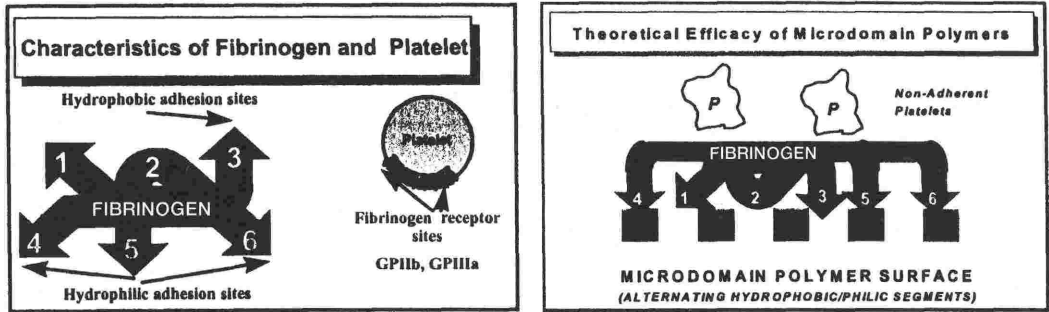


図8 SMA (Surface Modifying Additive)

ニルやポリカーボネートなどの base polymer resin の成形前に高温状態で混じると、固化の過程でこれらの polymer が材料表面 (= 血液接触面) に移動し厚さ約180 nmの薄層の血液適合層を形成する。この血液適合層は疎水性と親水性の polymer が相互の距離わずか10 nmという至近距離で PLC-PDMS-PLC の tri block polymer の形でモザイク状に配列するマイクロドメイン構造を呈している。Fibrinogen の6つの接着サイトのうち3つは親水性、3つは疎水性とされているがこれらの全てのサイトがマイクロドメイン構造と接合することにより材料表面に固着する fibrinogen 量が少なくなること、fibrinogen 上の fibrinogen と血小板の glycoproteins (GP II b, GP III a) が接合する場所が塞がれてしまうことから、血小板活性化の抑制作用を発揮すると考えられている。血小板活性化抑制作用は強いが、抗血栓性は弱く減ヘパリンは不可能とされている。またこのような additive (添加物) としての使用法のみならずコーティング剤としての使用も可能である。実際上、人工肺の中空糸などには additive として使用することは不可能でコーティング剤として使用するしかない。製造コストは安価である。

② TH-1 (トノクラ医科工業)(図9)^{5,8)}

約100 Å (SMA の10 nmと同じ) の親水性、疎水性微細構造 (マイクロドメイン構造) を有し、fibrinogen の親水・疎水配列を不秩序にさせる。一方、血小板は fibrinogen との相互作用を形成するため、血小板表面が変形を受ける。この変形により、血小板表面上の活性化因子 (von Willebrand factor 等の関与が示唆されている) のレセプターが変形を受け、血小板活性化の錠がブロックされ

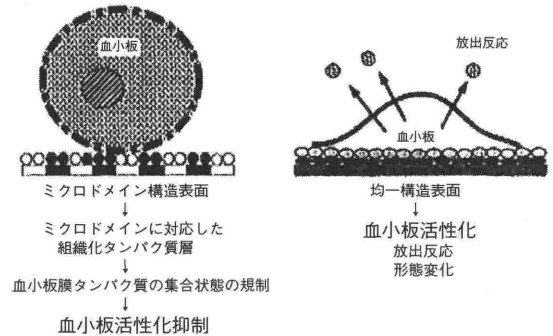


図9 TH-1

た形となる。従って血小板は活性化される事なく血流に洗い流されてしまう、といった根拠に基づくものである。端的に述べるとこのようなマイクロドメイン構造とは、血管内皮や血球表面の膜構造を模倣したものであり、異物表面を擬似細胞膜で覆い、血小板をだまして考えるとわかりやすい。

まとめ

人工材料表面での血液の変化・反応は非常に多岐にわたり、結果として生じる種々の臓器障害、易感染性などは軽減はできても完全に回避するまでには未だ道遠しの状態にある。ヘパリンコーティングはこれらの異物反応に起因する種々の反応を制御する一手法とし、Duraflow II や Carmeda Bioactive Surface などを中心に人工心肺回路への導入が進められ、一定の成果をあげてきた。しかし、cost effectiveness を考慮した新しいヘパリンコーティング法やヘパリンを用いない新しいコーティング法、材質の開発も盛んに行われている。また、いかに理想的な材質、表面処理を開発した

としても血液がこれら以外の界面と多くのポイントで接触する現行の人工心肺システムではその臨床的あるいは医療経済的有用性は明らかとなくらい。今後はシステムそのもののドラスティックな改革も重要である。

文 献

- 1) 西田 博, 鈴木 進, 中谷速男ら: 脱血回路側空気除去装置の開発—完全閉鎖型人工心肺装置を用いた次世代型開心術の実現に向けて. 人工臓器 25(1): 63-67, 1996
- 2) Wildevuur CRH, Jansen PGM, Bezemer PD, et al: Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circuits. The European working group on heparin coated extracorporeal circulation circuits. Eur J Cardiothorac Surg 11: 616-623, 1997
- 3) Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, et al: Heparin-coated circuits for high-risk patients: A multicenter, prospective, randomized trial. Ann Thorac Surg 67: 994-1000, 1999
- 4) 成田安志, 梶木 等, 堺 正仁ら: 開心術の体外循環におけるヘパリンコーティング回路の有用性. 体外循環技術 22: 21-25, 1996
- 5) 萩野生男, 青木 満, 石山雅邦ら: 体外循環回路における新しい生体適合性材料の実験的検討—徐放型ヘパリン被覆法と Microdomain 加工法—. 人工臓器 25: 351-354, 1996
- 6) Desai NP, Hubbell JA: Biological responses to polyethylene oxide modified polyethylene terephthalate surfaces. J Biomed Mat Res 25: 829-843, 1991
- 7) Gu YJ, Boonstra PW, Rijnsburger AA, et al: Cardiopulmonary bypass circuit treated with surface-modifying additives: A clinical evaluation blood compatibility. Ann Thorac Surg 65: 1342-1347, 1998
- 8) Kawahito K, Tasai K, Murata S, et al: Evaluation of the antithrombogenicity of a new microdomain structured copolymer. Artif Organs 19: 857-863, 1995