

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05005

研究課題名(和文) 血液浄化用小型遠心ポンプと極細径小型血液濾過器を用いた可搬型血液浄化装置の開発

研究課題名(英文) Challenge to a portable blood purification system

研究代表者

松田 兼一 (MATSUDA, Kenichi)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：60282480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：今回緊急時や災害時に血液浄化療法を安全かつ簡便に長時間施行可能な可搬型血液浄化装置を開発した。本装置は装置の単なるスケールダウンではなく3つの新しいコンセプトを取り入れている。1. 小型化と膜への蛋白付着現象防止を企図した極細径中空糸を用いた極細径小型血液濾過器の開発、2. 安全性と簡便性を企図した超小型血液浄化用低流量遠心ポンプの開発、3. これらをコンパクトに組み込んだ可搬型血液浄化装置の開発である。研究の結果、極細径小型血液濾過器と超小型血液浄化用低流量遠心ポンプをコンパクトに組み込んだハウジングサイズ300x180x120mmの緊急時や災害時に長時間使用可能な可搬型血液浄化装置を完成した。

研究成果の概要(英文)：A portable blood purification system in an emergency room or a disaster area was developed in this study. The three challenges for the portable system were included. First, a new tiny hemofilter with very fine hollow fibers for downsizing and fouling-free was made. Second, a small centrifugal blood pump for a safe and easy blood purification was made. Third, a portable blood purification system with the tiny hemofilter and the small centrifugal blood pump was made. The tiny hemofilter with 100 μ m hollow fibers could be used much longer than a conventional hemofilter. The small centrifugal blood pump could be used without hemolysis. Hemofiltration with the portable blood purification system (size 300x180x120 mm) were performed with healthy goats for more than 6 days without the exchange of a hemofilter and a centrifugal blood pump. We can conclude that the portable blood purification system is useful for the long-term blood purification in an emergency room or a disaster area.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：救命 救急医学 災害医学 集中治療 血液浄化 人工臓器 人工腎臓

1. 研究開始当初の背景

大地震等の夜間緊急時や災害時に急性血液浄化療法が必要にもかかわらず、すぐに血液浄化療法を受けられない患者が存在する事が大問題となっている。一方、平時における血液浄化療法は安全かつ効率的に施行されているが故に、改革的な研究がほとんど行われていないのが現状である。例えば血液浄化器に使用されている中空系の内径は約 200 μm に現在固定されており、内径を変化させた場合の効果についてはほとんど研究されていない。また血液を血液浄化器に送るローラーポンプも開発当初からほとんど進展がない。

2. 研究の目的

我々は夜間緊急時や大地震等の災害時に誰でも安全に施行可能な小型の血液浄化システムを構築することを目的として、極細径化した中空系を用いた小型血液濾過器及び血液浄化用低流量小型遠心ポンプを世界で初めて作成した。今回、これらの小型血液浄化器及び小型遠心ポンプの性能評価と、これらを組み合わせた可搬型小型血液浄化装置を開発する事を目的とした。

3. 研究の方法

可搬型血液浄化装置の構成要素である極細径小型血液濾過器、血液浄化用小型遠心ポンプ、これらを組み合わせた可搬型血液浄化装置の3つに分けて研究方法を記載する。

(1) 極細径小型血液濾過器



図1 極細径小型血液濾過器1号

北里大学において中空系径 100 μm の極細径小型血液濾過器を設計し(図1)、膜への蛋白付着現象防止による長期連続使用可能か否かを、ブタ血液を用いた in vitro およびブタおよびヤギを用いた in vivo 実験にて性能評価を行った。

(2) 血液浄化用小型遠心ポンプ



図2 血液浄化用小型遠心ポンプ1号

神戸大学において血液浄化用小型遠心ポンプを新たに設計し(図2)、溶血性能および長期連続使用可能か否かを、ブタ血液を用いた in vitro およびブタおよびヤギを用いた in vivo 実験にて性能

評価を行った。

(3) 可搬型血液浄化装置

山梨大学と川崎医科大学と共同で極細径小型血液濾過器および血液浄化用小型遠心ポンプを組み合わせた可搬型血液浄化装置を新たに設計し、ブタおよびヤギを用いた in vivo 実験にて性能評価を行った。

4. 研究成果

(1) 極細径小型血液濾過器

まず血液濾過器においてはブタ血を用いた in vitro 実験で、中空系を極細径化する事で、膜への蛋白付着現象の防止が可能となり、血液濾過器性能が飛躍的に延びることが判明した¹⁾。そこで次の段階として極細径化中空系小型血液濾過器にふさわしい、抗血栓性に優れ、より長期使用に耐えられる全く新しい形状の血液濾過器(膜面積 0.5 m^2 で、ハウジングサイズ 130x80x20mm)を作成した²⁾(図3)。その結果、中空系を 100 μm への極細径化により長期連続使用可能な超小型血液濾過器が完成した。



図3 新しい極細径小型血液濾

(2) 血液浄化用小型遠心ポンプ

まず血液浄化用小型遠心ポンプ用に羽直径 30mm の小型遠心ポンプを設計した³⁾(図2)。本遠心ポンプの溶血率は体外循環ポンプと比較して 50%以下と溶血成績が臨床許容限度内の血液浄化用低流量小型遠心ポンプが完成した⁴⁾。

次に小型遠心ポンプにおいては少ない回転数でより多くの血液流量を得られるようにポンプの羽直径を 30mm から 34mm に拡大し、さらに可搬型血液浄化装置に装着可能な、これまでに無い超薄型小型遠心ポンプを試作した⁵⁾(図4)。また、この

新しいポンプの長期耐久試験を実施し、1ヶ月間連続使用しても全く問題無いことが立証された。さらに生体適合性を向上させるために内部構造を改良し、流路抵抗のより少ない、せん断応力を低減した羽直径 48mm の遠心ポン

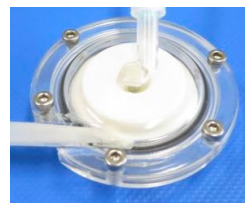


図4 血液浄化用小型遠心ポンプ2号



図5 血液浄化用小型遠心ポンプ3号

プの設計を行った(図5)。その結果ハウジングサイズ 55×20mm の超小型血液浄化用低流量遠心ポンプを完成させた。

(3) 可搬型血液浄化装置



図6 可搬型血液浄化装置1号



図7 可搬型血液浄化装置2号

最後に上記極細径小型血液濾過器と血液浄化用小型遠心ポンプを組み合わせた全体の大きさが300×160×95mmの可搬型血液浄化装置(図6)を作成し、健常ブタを用いた装置性能評価実験と健常ヤギを用いた長期性能評価実験を施行した。さらにセンサー、電源、遠心ポンプ駆動装置等を装置内にコンパクトに組み込んだ、全体の大きさが300×180×120mmの可搬型血液浄化装置を再制作した(図7)。健常ヤギを用いた in vivo 実験で本装置を用いて、従来型血液浄化システムと血液浄化性能を比較検討したところ、従来型血

液浄化システムでは血流量の15%を超える濾過流量でファウリング現象が生じたが、本可搬型血液浄化装置では生じないことが判明した。これにより、今回開発した可搬型血液浄化装置は、従来型血液浄化システムに比べて膜への蛋白付着現象が起こりにくく、長時間の連続使用が可能なが判明した。

さらに、これらの装置を用いて健常ブタを用いた装置性能評価実験と健常ヤギを用いた長期性能評価実験を施行した。健常ヤギを用いた長期性能評価実験では、抗凝固剤としてヘパリンを用いた場合でも、クエン酸ナトリウムを用いた場合でも、血液回路や血液濾

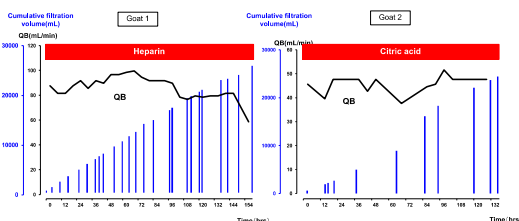


図8 可搬型血液浄化装置長時間連続使用時の血液流量と積算濾液量

過器を全く交換することなく、6日間以上の連続使用が可能であることが判明した⁵⁾(図8)。このことから、本可搬型小型血液浄化装置が予想以上の性能を持つことが証明された。つまり、臨床の場でも長時間使用が可能

であると考えられ、今後、緊急時のみならず在宅での応用も視野に入れた開発を進めるべきと考えられた。

(4) 結語

本研究期間中に、極細径小型血液濾過器と血液浄化用小型遠心ポンプを組み合わせた、長時間施行可能な可搬型血液浄化装置を世界で初めて完成させた。今後は臨床応用を目標に本装置の安全性を十分に検討する予定である。

<引用文献>

- 1) 栗原佳孝, 小久保謙一, 後田洋輔, 他: 細径化したファイバを用いたヘモフィルタの開発. 医工学治療 2015;27:44-7
- 2) 小久保謙一, 小林こず恵, 小林弘祐, 他: 血液浄化器と治療法の変遷. 人工臓器 2017;46:42-9
- 3) 山根隆, 山本洋敬, 西田正浩, 他: 可搬型除水システム用遠心ポンプの開発. 医工学治療 2015;27:48-52
- 4) 山本洋敬, 山根隆志, 小阪亮, 他: 可搬型血液濾過システム用遠心ポンプの血液適合性に関する研究. ライフサポート 2016; 28: 129-32
- 5) 松田兼一, 森口武史, 菅原久徳, 他: 可搬型小型血液浄化システム. 救急医学 2016;40:1439-46

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

- 小久保謙一, 松田兼一, 酒井 清孝, 他: 血液浄化器と治療法の変遷. 人工臓器 2017;46:42-9 (査読無)
- 山本洋敬, 山根隆志, 山本健一郎, 松田兼一, 他: 可搬型血液濾過システム用遠心ポンプの血液適合性に関する研究. ライフサポート 2016; 28: 129-32(査読有)
- 松田兼一, 森口武史, 菅原久徳, 後藤順子, 山根隆志, 小久保謙一, 山本健一郎: 可搬型小型血液浄化システム. 救急医学 2016;40:1439-46 (査読無)
- 栗原佳孝, 小久保謙一, 後藤順子, 針井則一, 森口武史, 松田兼一, 他: 細径化したファイバを用いたヘモフィルタの開発. 医工学治療 2015; 27:44-7(査読有)
- 山根隆, 山本洋敬, 山本健一郎, 松田兼二, 他: 可搬型除水システム用遠心ポンプの開発. 医工学治療 2015;27:48-52(査読有)

[学会発表](計 17 件)

- Matsuda K: CHDF in Yamanashi. 3rd Myanmar Nephro-Urology Conference, 2017年
- Matsuda K: Japanese Strategies of

Dialysis Today and Tomorrow. ESAO(ヨーロッパ人工臓器学会), 44th Annual Congress, 2017年

松田兼一: 可搬型小型血液浄化システムへの挑戦, 第55回日本人工臓器学会大会, 2017年

松田兼一: 可搬型小型血液浄化システムの開発における医工連携, 第42回日本外科系連合学会学術集会, 2017年

松田兼一: 携帯が可能な血液浄化システムの開発, 第62回日本透析医学会学術集会・総会, 2017年

Matsuda K: Challenge to the Next Stage of Artificial Kidney. ESAO(ヨーロッパ人工臓器学会) 43th Annual Congress, 2016年

Matsuda K, Moriguchi T, Yamane T, Kokubo K, Yamamoto K: Challenge to implantable blood purification equipment development. 34th Congress of the International Society of Blood Purification, 2016年

松田兼一, 森口武史, 山根隆志, 小久保謙一, 山本健一郎: 可搬型・小型血液浄化システムの臨床応用への挑戦(第2報), 第38回日本呼吸療法医学会学術集会, 2016年

Matsuda K: Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. 2nd International Myanmar Nephro-Urology Conference, 2015年

松田兼一: 血液浄化システムの現在と未来予想図, 第26回日本急性血液浄化学会学術集会, 2015年

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 遠心型血液ポンプ

発明者: 山根隆志, 松田兼一, 篠原隆司, 柳園宜紀, 一ノ瀬高紀

権利者: 国立大学法人神戸大学, 国立大学法人山梨大学, ニプロ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2016-047653

出願年月日: 2016年3月10日

国内外の別: 国内

取得状況(計2件)

名称: 血液浄化器

発明者: 松田兼一, 小久保謙一, 小林弘祐, 春原隆司, 野田澤俊介, 福島浩

権利者: 国立大学法人山梨大学, 学校法人北里研究所, ニプロ株式会社

種類: 特許

番号: 特許第 6184154号

取得年月日: 2017年8月4日

国内外の別: 国内

名称: 医療用フィルター

発明者: 松田兼一, 小久保謙一, 春原隆司, 内村智彦

権利者: 国立大学法人山梨大学, 学校法人北里研究所, ニプロ株式会社

種類: 意匠

番号: 意匠第 1540342号

取得年月日: 2015年11月20日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 兼一 (MATSUDA, Kenichi)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号: 60282480

(2) 研究分担者

山根 隆志 (YAMANE, Takashi)

神戸大学・工学研究科・教授

研究者番号: 10358278

小久保 謙一 (KOKUBO, Kenichi)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号: 20287965

山本 健一郎 (YAMAMOTO, Kenichiro)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授

研究者番号: 00434316

針井 則一 (HARII, Norikazu)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号: 80377522

森口 武史 (MORIGICHI, Takekshi)

山梨大学・大学院総合研究部・講師

研究者番号: 60422680

後藤 順子 (GOTO, Junko)

山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員

研究者番号: 60530102

菅原 久徳 (SUGAWARA, Hisanori)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号: 70746776

柳澤 政彦 (YANAGISAWA, Masahiko)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号: 90597022

(平成27年度)