様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月 ２０ 日現在

機関番号：３１２０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2018
課題番号：１５Ｋ０９７２１

研究課題名（和文）超低容量血液浄化システムの開発

研究課題名（英文）Development of ultra-small circuit for blood purification therapy

研究代表者
高田　彰（Takada, Akira）

岩手医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：３０４３８４９４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：申請者が研究開発を進めているsingle needle dialysisの原理に基づく新生児用超低用量血液浄化システムの実用化に向けて，安全性の検証を行った．血液循環中の回路内圧の測定結果は，新生児の血液浄化療法に対応可能と考えられた．しかし，時間の経過とともに，血液循環の方向を変える三方活栓部に凝血塊形成・漏血を認めた．新生児では可能な限り長時間の血液浄化療法の継続が期待されるため，実用化に向け長時間の耐用性と水分出納精度につい改良が必要である．

研究成果の学術的意義や社会的意義
超低出生体重児を含む新生児にとって，現行の血液浄化機器はその回路容量が過大であるため，我々は，新生児用超低容量血液浄化システムの研究開発を行っている．本システムの体外循環回路容量は3.2 mLと世界最小であり，超低出生体重児を含む新生児の急性腎障害や先天代謝異常症に対して体外循環を用いた血液浄化療法をより簡便かつ安全に施行することを目指している．

研究成果の概要（英文）：We are developing ultra-small circuit for neonatal blood purification therapy, that was based on single needle dialysis (SND). In this study, the safety of this system was examined in vitro for clinical use. The changes of intra-circuit pressure during blood purification were acceptable for use in neonatal blood purification. However, coagulation and leakage of blood were observed at three-way stopcocks which changed blood flow direction. The improvement of long term tolerance and accuracy of fluid valance in this system was needed for clinical use.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：新生児　血液浄化療法　体外循環　single needle dialysis　腎代替療法　超低用量回路　回路内圧

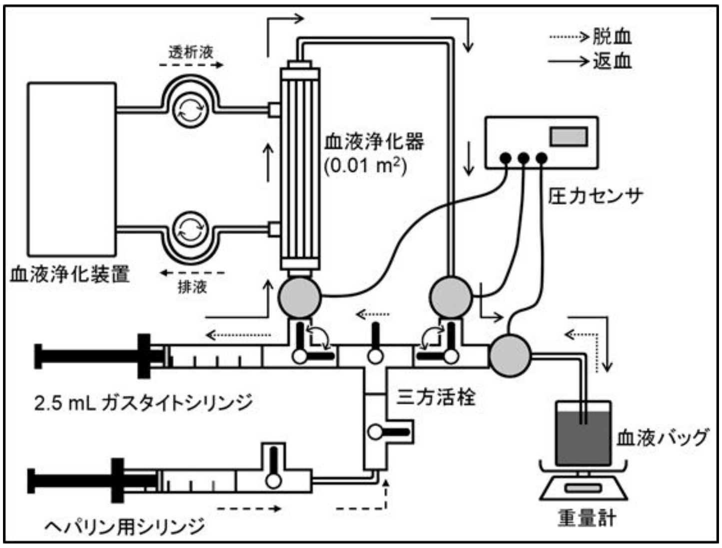
様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

新生児医療の進歩により低出生体重児の死亡率は減少しているが，早産低出生体重児は様々な臓器に合併症を来しやすく中でも腎障害は全身の水分調節を困難とし，死亡に繋がることも少なくない．腎障害は腎臓単独の疾患だけでなく，他の臓器障害による全身状態の悪化からも容易に引き起こされる．特に出生体重が小さい児は腎障害を来すリスクが高くなり，超低出生体重児の 12.5 %に急性腎障害を認め，その死亡率は 80 %に及ぶ [1]．昨今，出生数に占める低出生体重児の割合が増加し，超低出生体重児を含む新生児医療における体外循環を用いた血液浄化療法（Extracorporeal blood purification therapy : EBPT）の必要性が増している．

これまで申請者らは体重 2.5 kg 以上の新生児において EBPT を安全に施行できるよう検討を行い臨床応用してきた [2-5]．しかし，現状では，超低出生体重児を含む 2.5 kg 未満の低出生体重児に対して EBPT 施行は困難である．これは新生児専用機器がなく現行の小児用回路を代用することで, 体外循環血液量（約 60mL）が児の循環血液量に対して過大となるためである．現行機器をそのまま使用した場合，血液浄化回路内を充填した生理食塩水が児に流入して血液希釈が起き，児の循環動態に影響を及ぼすため，体外循環血液量が児の循環血液量の 10 %を超える場合，血液浄化回路内をあらかじめ保存血で置換しておく血液充填を必要とする．しかしこれには保存血を用いるため、感染症や鉄過剰症など輸血関連合併症の危険がある。また，低出生体重児ではブラッドアクセスの確保が困難であり，EBPT を施行するための十分な血流量を得られない可能性がある．さらに体外循環血液量が児の循環血液量の 40 %を超える場合はそもそも EBPT 不可能とされるため，体重 2.0 kg 未満の新生児では EBPT 不可能なのである．

これらの問題を解決するため申請者らは，1 本のブラッドアクセスで血液の吸引と吐出を交互に行う single-needle 方式に基づいて，総体外循環血液量 3.2 mL の新生児用超低容量血液浄化システム（以下，本システム）を発案し，研究開発を行ってきた（図 1）．これまでに本システムを用いて溶質除去の検討（in vitro）を行い，良好な溶質除去能を有することを明らかにした [6,7]．しかし，本システムは水分出納の制御が未だ不精確で，安全性を確保する回路内圧力モニタリングや気泡検知システム，水分出納の制御などの整備が行われていない．



（図 1）

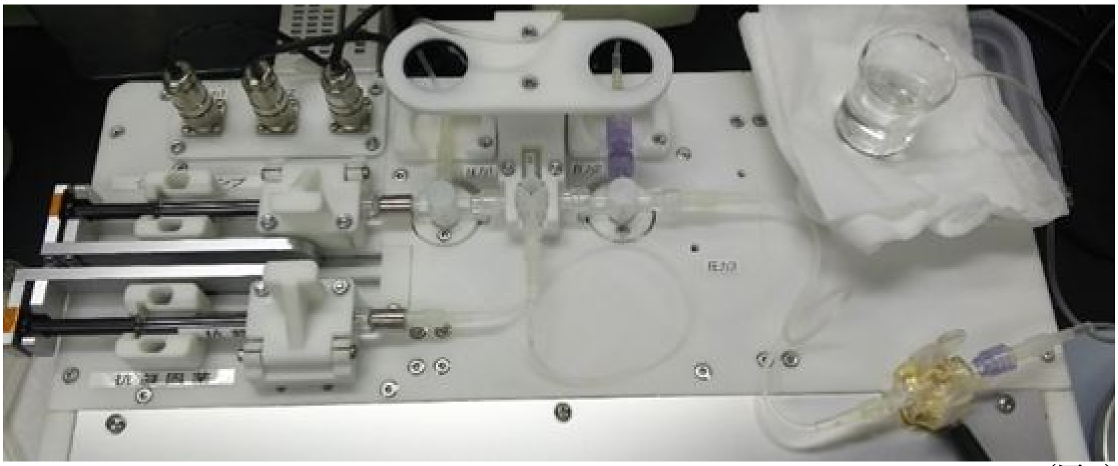
＜文献＞
1) Viswanathan S et al. : Pediatr Nephrol 27: 303-311, 2012
2) Ishikawa K et al. : J J Ped Nephrol 19: 65-69. 2006
3) <u>Takada A</u> et al. : J Iwate Med Assoc 57: 147-153. 2005
4) Souma H et al. : J Iwate Med Assoc 58: 155-162. 2006
5) Sasaki M et al. : J J Ped Nephrol 24: 47-52. 2011
6) Nishimi S et al. : J Iwate Med Assoc 67: 215-223. 2015
7) Nishimi S et al. : Pediatr Nephrol 31: 493-500, 2016

２．研究の目的

本研究では，臨床応用に向けた本システム回路の安全性の確立のため，本システム回路内に圧力センサを組み込み，in vitro での血液浄化時の回路内圧をモニタリングした．

３．研究の方法

本システムは，2.5mL のガスタイトシリンジ（ハミルトン）を用いた自動化シリンジポンプとそれを制御するロータリースイッチ，3 つの圧力センサを組み込んだ一体型血液浄化システムである．シリンジ部分にはモーター駆動で連続的に稼働させるシリンジポンプを搭載し，それと連動するロータリースイッチを用いて血流量を 0〜10 mL/分で制御した．また，シリンジ可動に連動して三方活栓で血流方向を切り替えることにより，脱血時，返血時にそれぞれ一方向の血流が生じるように設計した．同様のシリンジポンプを抗凝固薬用シリンジにも採用し，血液浄化器直前に接続した．抗凝固薬は 0.25 mL/時，0.50 mL/時，0.75 mL/時に設定できるスイッチを搭載した．圧センサは本回路内の 3 点に設置した。圧センサ 1 は血液バッグの手前に設置し，脱血相では脱血圧を，返血相では返血圧を測定した．圧センサ 2 はシリンジポンプと血液浄化器との間に設置し透析膜の入り口圧とした.圧センサ 3 は血液浄化器の後ろに設置し，透析膜の出口圧とした．透析膜は特注の膜面積 0.01 ㎡の polysulfone 膜（旭化成メディカル）を用いた.本システムと既存の血液浄化装置（プラソート iQ21, 旭化成メディカル）を接続し，生理食塩水 50mL もしくは健康成人から採取した全血 50mL を用いて 3 時間の血液透析施行中の回路内圧力を経時的にモニタリングした．透析液はサブパック（旭化成メディカル）を用いた．圧センサは MTIX-RAL-RBL-MD22-Z（サーパス工業株式会社），圧解析には WAVELOGGER（KEYENCE CORPORATION）を使用したが，後述の理由のため，途中から新たな圧センサ MLA844 Disposable Clip-On BP Domes，圧解析に PowerLab（ADInsturments 社），附属ソフトウェア LabChart を使用した．（図 2）



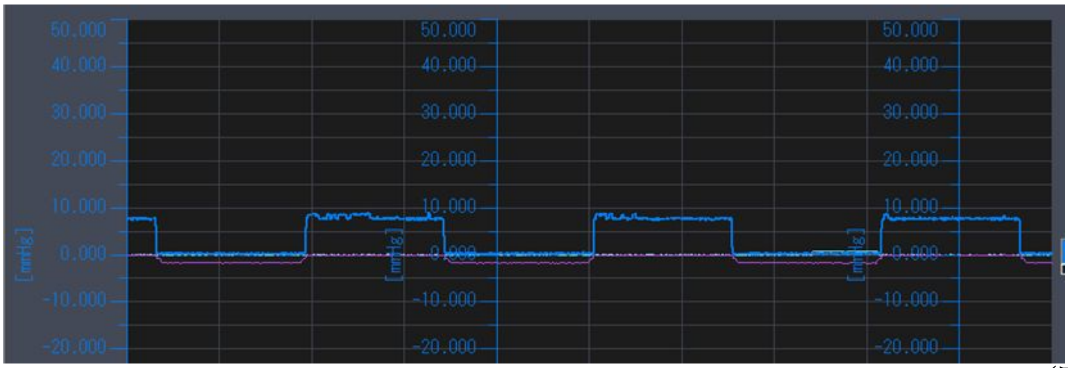
（図 2）

４．研究成果

【検討 1：圧センサ MTIX-RAL-RBL-MD22-Z（サーパス工業株式会社），圧解析ソフト WAVELOGGER（KEYENCE CORPORATION）を使用】

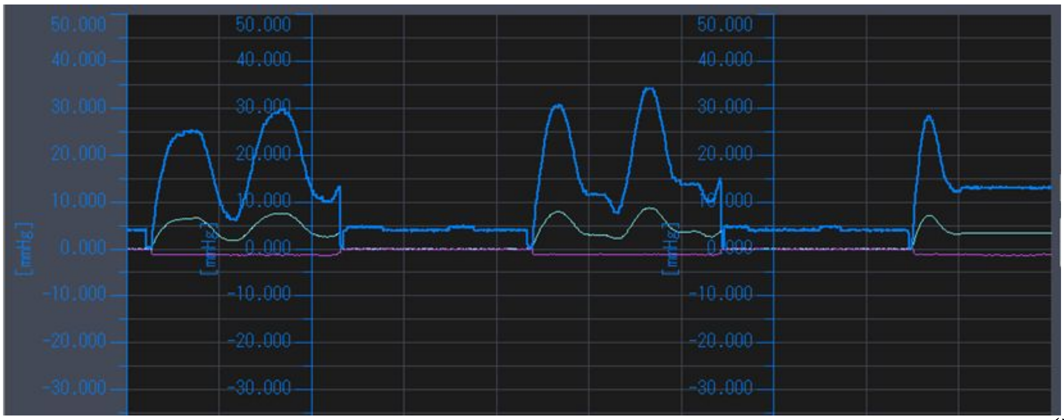
＜生理食塩水で検討＞（2016 年，2017 年）

（1）血液浄化装置は接続せず，本システム回路のみで生理食塩水を循環させて回路内圧を測定した．回路内流量を 1mL/min から 10mL/min まで 1mL/min 毎に段階的に上げていき，3 時間循環させた．その間の回路内圧は一定に経過した.（図 3）



（図 3）

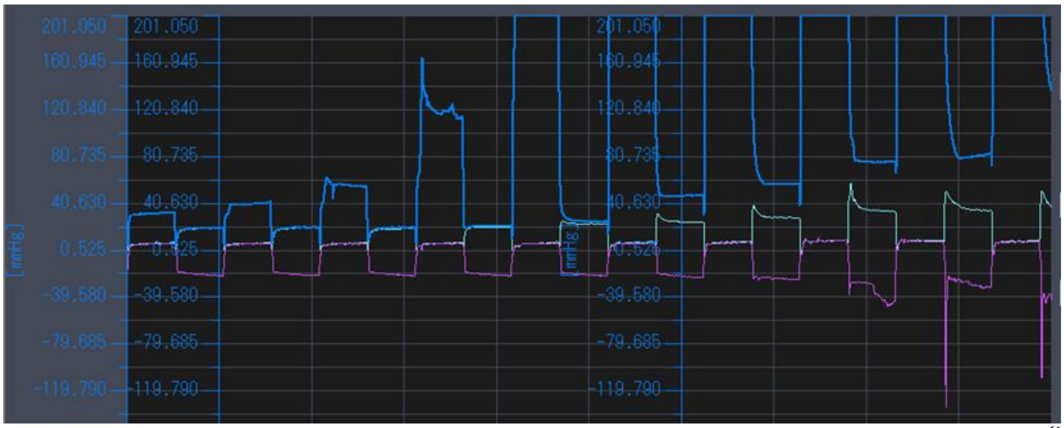
（2）本システム回路内を生理食塩水で循環させ，さらに血液浄化装置を接続して 3 時間の透析を施行し，回路内圧を測定した．流量は 4 mL/min，透析液流量（Qd） 500 mL/h {濾過流量（Qf）なし，除水なし} に設定し，抗凝固薬としてヘパリン（100 単位/mL）0.25 mL/h を使用した．回路内圧は血液浄化装置のローラーポンプの稼働に伴って変化したが，全体の波形は一定であった．（図 4）



（図 4）

＜全血で検討＞（2017 年）

健康成人から全血 50 mL を採取し、100 単位/mL のヘパリン 5 mL（500 単位）とともに血液バッグに貯血した．この血液バッグから本システム回路内を全血で循環させ，さらに血液浄化装置を接続して 3 時間の血液透析を施行し，回路内圧を測定する予定であった．血液流量（Qb）は 4 mL/min，Qd 500 mL/h（Qf なし，除水なし）に設定し，抗凝固薬としてヘパリン（100 単位/mL）0.25 mL/h を使用した．開始約 20 分後から圧力波形が異常に変化し，また回路内血液は脱血不良となった．三方活栓部や圧センサ内に多くの凝血塊が発生しており，これが脱血不良と圧異常の原因と思われた．（図 5）



（図 5）

上述の圧センサが凝血塊により使用不能となったため，新たな圧センサを購入し再度回路内圧の検討をする必要があった．

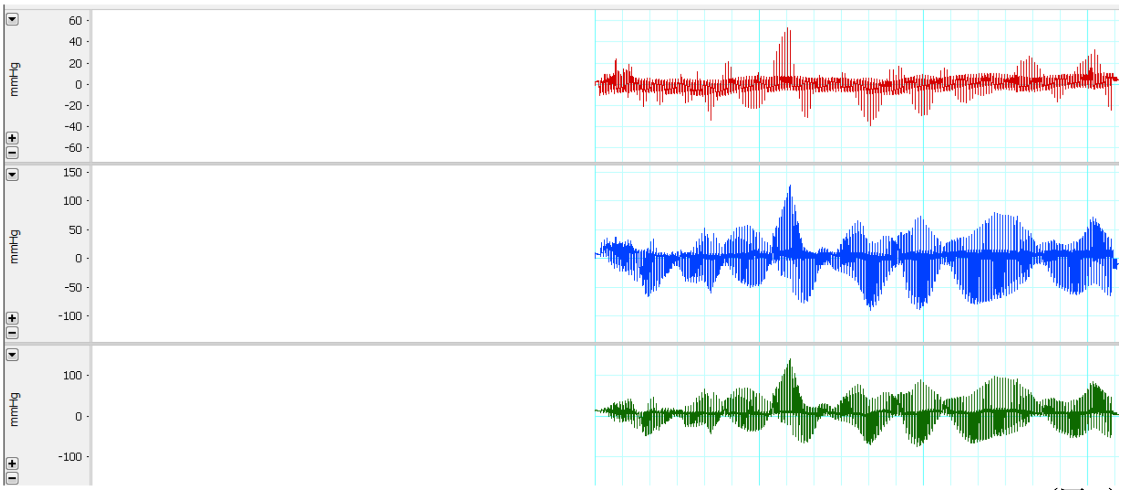
【検討 2：圧センサ MLA844 Disposable Clip-On BP Domes，圧解析 PowerLab（ADInsturments 社），附属ソフトウェア LabChart を使用】

＜生理食塩水で検討＞（2018 年）

本システム回路内を生理食塩水で循環させ，さらに血液浄化装置を接続して 3 時間の透析を施行し回路内圧を測定した．流量は 4 mL/min、Qd 500 mL/h（Qf なし，除水なし）に設定し，抗凝固薬はペパリン（100 単位/mL）を 0.25 mL/h を使用した．

生理食塩水 6 検体で検討し（n=6），結果は中央値（範囲）で示した．回路内圧は，圧 1 の最大値 59.1 mmHg（43.8〜88.1 mmHg），最小値-56.6 mmHg（-96.1〜-38.92 mmHg）mmHg，平均値-2.7 mmHg（-8.6〜7.8 mmHg），圧 2 の最大値 147.0 mmHg（98.4〜194.2 mmHg），最小値-98.4 mmHg（-167.5〜-86.9 mmHg），平均値-0.5 mmHg（-7.6〜7.6 mmHg），圧 3 の最大値 158.6 mmHg（111.1〜206.3 mmHg），最小値-81.5 mmHg（-151.3〜-68.7 mmHg），

平均値 7.9 mmHg（2.5〜17.2 mmHg）であった．（図 6）

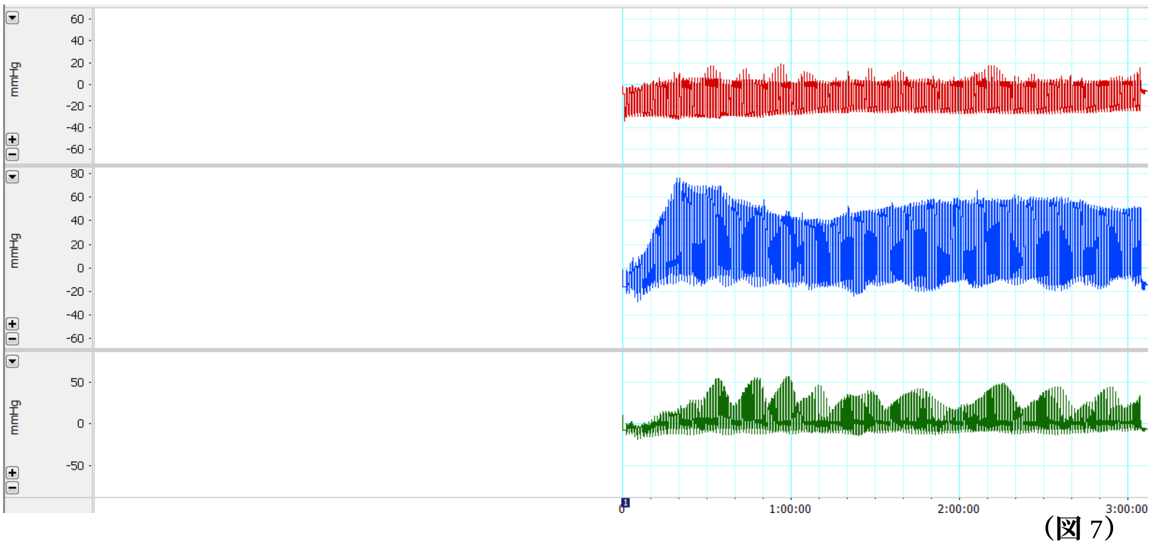


（図 6）

＜全血で検討＞（2018 年）

健康成人から全血 50 mL を採取し、100 単位/mL のヘパリン 5 mL（500 単位）とともに血液バッグに貯血した．この血液バッグから本システム回路内を全血で循環させ，さらに血液浄化装置を接続して 3 時間の血液透析を施行し，回路内圧を測定する予定であった．血液流量（Qb）は 4 mL/min，Qd 500 mL/h（Qf なし，除水なし）に設定し，抗凝固薬としてヘパリン（100 単位/mL）0.25 mL/h を使用した．

健康成人の全血 6 検体で検討し（n=6），結果は中央値（範囲）で示した。回路内圧は，圧 1 の最大値 42.0 mmHg（19.1〜280.0 mmHg），最小値-31.8 mmHg（-238.8〜-20.3 mmHg）mmHg，平均値-11.9 mmHg（-16.0〜7.3 mmHg），圧 2 の最大値 102.2 mmHg（76.2〜569.6 mmHg），最小値-39.1 mmHg（-227.3〜-15.2 mmHg），平均値 30.8 mmHg（9.4〜47.2 mmHg），圧 3 の最大値 85.0 mmHg（56.9〜582.8 mmHg），最小値-29.7 mmHg（-218.1〜-6.2 mmHg），平均値 9.8 mmHg（5.4〜28.2 mmHg）であった．（図 7）



（図 7）

血液透析を 3 時間行うことができたが，開始 1 時間半頃から三方活栓部に少量の血液の漏れや凝結が生じ，三方活栓の抵抗が次第に強くなった．ただし全 6 検体で脱血不良はなかった．

＜考察＞

生理食塩水での検討では，本システム回路での回路内循環は問題なかった．ただし、脱血・返血圧である圧 1 の回路内圧が最大値の中央値 59 mmHg，最小値の中央値-56 mmHg であり，新生児の血圧に対応できるかどうか検討が必要である．

全血での検討では，開始後 1 時間半頃から三方活栓部に少量の血液の漏れや凝結が生じ，三方活栓の抵抗が次第に強くなった．三方活栓の構造上血液の漏れを防ぐことは困難である．三方活栓の抵抗が次第に強くなると回路内圧の変化も大きくなる傾向であった．脱血・返血圧である圧 1 の回路内圧の最大値の中央値で 42 mmHg，最小値の中央値で-31.8mmHg であり，この程

度の圧力であれば新生児の血圧にも対応可能と思われたが，6 検体中の 1 つにおいて，開始後約 2 時間 50 分時に最大値 280.0 mmHg，開始後約 2 時間 5 分時に最小値-238.8 mmHg を一瞬だけ記録した．この圧力の急上昇や急低下が人体の循環動態にどの程度影響を与えるのか，さらに検討が必要である．

本システム回路では，三方活栓部の血液の漏れと凝結が最大の問題であると考えられる．今後は三方活栓ではなくクランプで回路内循環を切り替えるなどの，三方活栓の切り替えを要しないシステムを作成する必要がある．新生児では可能な限り長時間の血液浄化療法の継続が期待されるため，実用化に向け長時間の耐用性と水分出納精度につい改良が必要である．

５．主な発表論文等

〔学会発表〕（計　１件）

Nishimi S, Takada A, Ishikawa K, et al; Examination of internal pressures of the ultra-small volume circuit for neonatal renal replacement therapy
The 18th International Pediatric Nephrology Association (IPNA) Congress, Venice, October 2019

６．研究組織

研究協力者
研究協力者氏名：西見　早映子
ローマ字氏名：　Saeko Nishimi

研究協力者氏名：石川　健
ローマ字氏名：　Ken Ishikawa