

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12130

研究課題名（和文）小型遠心ポンプを応用した可搬型血液濾過装置開発のレギュラトリーサイエンス研究

研究課題名（英文）Regulatory science study for a portable hemofiltration system with a small centrifugal pump

研究代表者

山根 隆志（Yamane, Takashi）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・客員研究員

研究者番号：10358278

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：現行の血液浄化装置の遠心ポンプをローラーポンプに置換し、耐久性を連続2週間程度まで高めることを目標とし、白色血栓の解明と防止設計に重点をおいた。低流量遠心ポンプ2台と200 μ mメッシュフィルターの回路にブタ新鮮血とヘパリンを充填し、流量の時間変化を見た。その結果、中溶血ポンプでは75%以上の流量減少もあったが、低溶血ポンプでは30%以上の流量減少は生じなかった。20分間あたりの遊離ヘモグロビン総量で求めた溶血指数NIH20[g/20min]を使って、遠心ポンプの溶血が許容値以下（NIH20<0.007）であれば、ヘパリン抗凝固回路で流量減少をおこすような血小板凝集の発生はないと確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本提案は、普及型のローラーポンプを遠心ポンプで置換し、大幅な装置小型化を実現しようとするものである。しかしその実用化を阻む第1の未開な課題は抗血栓性であり、とくに「白色血栓」の現象解明と防止設計（安全性）に重点的に取り組む必要がある。さらに、現在のローラーポンプでは、チューブの耐久性を、連続2週間程度まで高めることが第2の課題である。本研究では、血液フィルターとセットで、溶血・血栓無く静脈アクセス（安全性）で使用でき、2週間連続使用できる耐久性（有効性）ある装置を構築し、既存臨床システムと比較して、レギュラトリーサイエンスの視点から、有効性と安全性がバランスの取れたシステム開発をめざす。

研究成果の概要（英文）：The hemofiltration device is intended to make compact by replacing the roller pump by a small centrifugal pump. And the durability is intended to extend to two weeks by preventing white thrombus. A circuit composed of two kinds of centrifugal pump and 200 μ m mesh-filter was filled with fresh porcine blood and heparin as anticoagulant. Medium hemolysis pump showed moderate flow reduction, and low hemolysis pump showed low flow reduction. It was clarified that low hemolysis pumps whose NIH20<0.007 will not induce platelet aggregation.

研究分野：医工学

キーワード：血液濾過 遠心ポンプ 血液フィルター 血栓 溶血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現状の血液透析・濾過装置は病院内使用だけを考慮して、小型化が図られていないため、へき地医療や被災地医療や救急医療に使える、看護師でも操作できる、可搬型の血液濾過装置ないし透析装置が必要とされている。おりしも、在宅透析装置としてわが国への導入が検討されていた外国製の NxStage が臨床試験半ばで撤退する状況となり、期待していた患者のためにも、わが国独自の技術開発が必須となっている。

本提案は、普及型のローラーポンプを遠心ポンプで置換し、大幅な装置小型化を実現しようとするものである。しかしその実用化を阻む第1の未開な課題は抗血栓性であり、とくに「白色血栓」の現象解明と防止設計(安全性)に重点的に取り組む必要がある。最終的に、開発した小型遠心ポンプと市販の血液フィルターを用いて、動物実験で問題なく連続濾過できることを立証する必要がある。さらに、現在のローラーポンプでは、チューブの劣化により毎日交換することを余儀なくされているので、連続2週間程度の耐久性まで高めることが第2の課題である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、血液フィルターとセットで、溶血・血栓無く静脈アクセス(安全性)で使用でき、2週間連続使用できる耐久性(有効性)ある装置を構築し、既存臨床システムと比較して、「レギュラトリーサイエンス」の視点から、有効性と安全性がバランスの取れたシステム開発をめざす。

まずローラーポンプを遠心ポンプで置換し、大幅な装置小型化の実現を図る。我々はすでに、ポンプ特性・溶血特性は、遠心ポンプでローラーポンプを置換できることを示してきた(H23-25 科研費 23500537)。ここで考える血液濾過装置は、救急医療、被災地医療、僻地医療など透析センター以外で使用できる可搬キットで、血液フィルターと小型遠心ポンプと流量計からなり、片手で持って搬送できるキットを目標にしている。

我々は血液濾過用に初めて小型遠心ポンプ(DP3~DP6)を設計試作し、溶血低減については、出口断面積、出口壁面粗さなどの流体力学設計で解決してきた。市販の体外循環用遠心ポンプ(圧力 200mmHg)の溶血ヘモグロビン総量と比較して、ここで開発した遠心ポンプ(50mmHg)は半分以下の溶血量で、臨床許容限度内であった。また血液濾過特性として、製品ヘモフィルター(膜面積 0.3m²)を組合せて用い、開発した遠心血液ポンプとフィンガー濾過ポンプを用いた系と、従来型のローラーポンプを用いた系の膜間圧力差(TMP)の比較実験を行ない、遠心ポンプの濾過特性の非劣性も確認している。



図1 山梨大学が提唱する可搬濾過キット



図2 産総研・神戸大学が開発した小型遠心ポンプ

3. 研究の方法

第1に、白色血栓の現象解明と防止設計を行った。白色血栓は別名、血小板血栓ともよばれ、血小板が異物反応して Von Willebrand 因子を介して血液接触面に付着する、いわば生物学反応が絡んでいる。これにはせん断応力(摩擦)が効くことは分かっているが、他に何が効くか分かっていない。我々はこれまで、動物実験で白色血栓ないし血小板凝集と推定される事象を経験したことがあり、実用化をはばむ障壁として取り組むべき課題との認識をもっている。この白色血栓を、工学的に対策する面を産業技術総合研究所が担当し、薬学的な対策は山梨大学が担当した。工学的に白色血栓形成に関わるとされる設計パラメータは、血液の壁面せん断応力、ポンプ内再循環流量、および再循環時間であると考えられる。壁面せん断速度の低減のためには、入口隙間の拡大と、噴流位置を壁面から遠ざける設計が肝要である。この設計検証のためには、新鮮な血小板を使った新鮮血実験が必要であった。

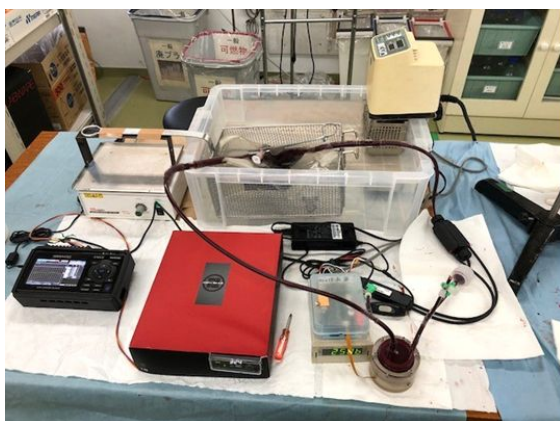
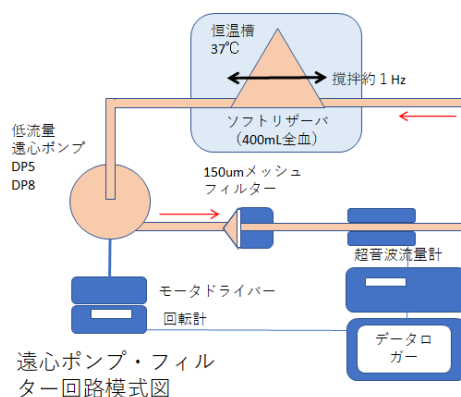


図3 遠心ポンプとメッシュフィルターによる血小板凝集実験



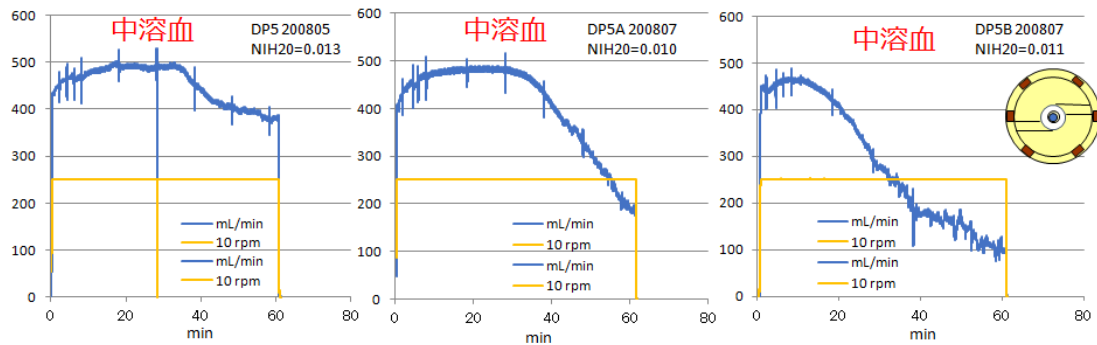
第2に、透析センター以外で血液濾過を行うためには、安全を確保するためのモニタ技術が必要であるので、これを川崎医療福祉大学が担当した。血液透析、腹膜透析は技術的にすでに確立され、不治の病と言われた慢性腎不全患者を長期(5年生存率 60.4%, 10年生存率 36.6%, 最長 41年 8ヶ月)にわたり延命させてきた貢献度は計り知れない。しかし治療が長期化するにつれ、患者は骨障害、栄養障害、心疾患など種々の合併症に悩まされ、患者の QOL は同世代の健常者に比べ著しく低く、平均余命も半分程度と言われる。その最大の理由は、人工腎臓の性能もさることながら、間歇治療(週3回、1回4時間程度)によるところが大きい。申請者らは透析液排液中溶質濃度と循環動態(血圧、患者組織血流量)などを非侵襲かつ連続的にモニタリングするシステムを構築し、より安全かつ高効率な透析の実現を目指す。

以上のように、医療機器の実用化には、ポンプ性能や溶血特性や耐久性の「有効性」のほか、抗血栓性や廃液モニタリングに対する「安全性」を確保することが重要であり、本研究はそれらレギュラトリーサイエンスのバランスを考えて、実用化の障壁を突破しようとしたものである。

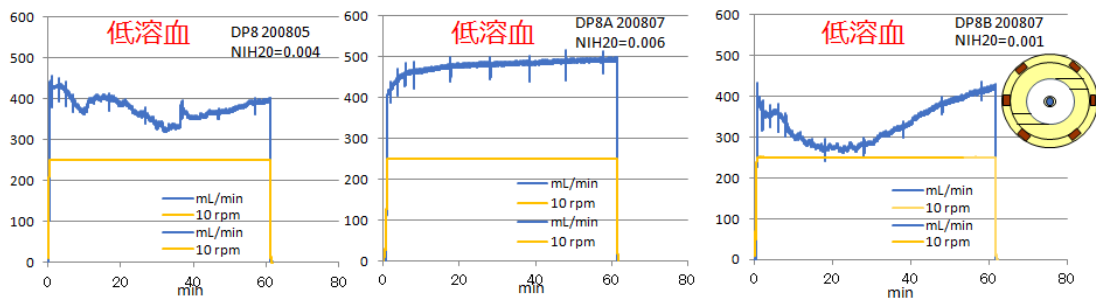
4. 研究成果

ポンプの溶血率が、ヘパリンで抗凝固した動物血を循環させた回路内に発生する「血小板凝集」にどう影響するか検討した。低流量遠心ポンプを使用した可搬型血液濾過装置の開発が最終目標である。

高剪断型羽根形状 (DP5) と低剪断型羽根形状 (DP8) の 2 種類の遠心ポンプを使用した。いずれも羽根直径 34mm、直線流路 2 本、ダブルピボット軸受を有する。これら 2 種のポンプおよび 150 μm 格子のメッシュフィルターおよび三角ソフトリザーバで実験回路を構成した。2 台のポンプに同一個体のブタ新鮮血 400mL を充填し、実験開始時にヘパリン 4mL を入れ、初期流量 500mL/min 以下となるよう回転数を 2500rpm、温度を 37 に維持して、流量の連続計測と、実験後メッシュフィルターに捕捉された血小板凝集塊の観察を行った。なお血液運搬中はクエン酸 Na を入れ、実験直前に塩化 Ca で中和した。



High Shear: 75%以上の流量減少もあったが、減少開始時刻がそれぞれ異なっていた。



Low Shear: 30%を超える流量減少は生じなかった。

図 4 流量の時間変化と溶血指数の関係

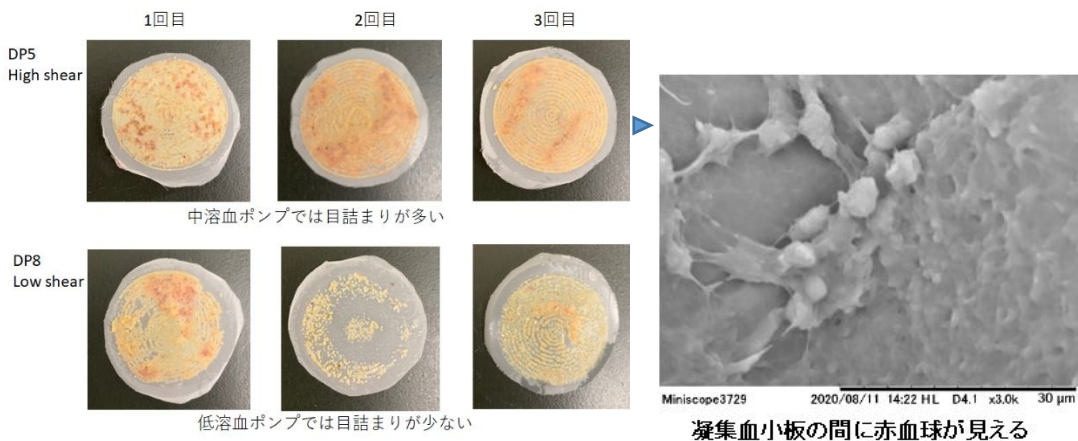


図 5 実験後のメッシュフィルターの顕微鏡観察

3 回の実験の結果、「中溶血ポンプ」(NIH=0.012 \pm 0.001) では 75%以上の流量減少もあったが、減少開始時刻がそれぞれ異なっていた。「低溶血ポンプ」(NIH=0.004 \pm 0.003) では 30%以上の流量減少は生じなかった。ここに溶血指数 NIH は、20 分間[=100L/(5L/min)]

あたりの遊離 Hb 総量 $\text{NIH}_{20} [\text{g}/20\text{min}] = \text{fHb} \cdot V \cdot (1 - \text{Ht}/100) \cdot 20/T$ (fHb : 遊離 Hb 濃度) を示す。低流量遠心ポンプの溶血が許容値以下 ($\text{NIH} < 0.007$) であれば、ヘパリン抗凝固回路で流量減少をおこすような血小板凝集の発生はないと確認された。

一方、山梨大学では試作した可搬キットをヤギに用いて、連続 2 週間の血液濾過実験に成功した。

モニター技術については、漏血および溶血を検出できるよう現行の透析装置と同様に赤色および緑色光を用いた二光式とすることが有効であると考えられた。排液を複数波長によりモニタリングすることで、安全性の向上と効率的な治療に役立つことが確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 山根隆志	4. 巻 50-4
2. 論文標題 人工心臓	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本フルードパワーシステム学会誌	6. 最初と最後の頁 178-181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5739/jfps.50.178	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 山根隆志	4. 巻 48-1
2. 論文標題 医療機器のレギュラトリーサイエンスとは	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 52-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11392/jsao.48.52	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 山根隆志	4. 巻 48-1
2. 論文標題 人工臓器の技術開発に携わって	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 85-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 小久保謙一，小林こず恵，山根隆志，山本健一郎，松田兼一	4. 巻 36-5
2. 論文標題 未来の透析室・透析機器の展望（4）災害時に使用可能な携行型血液浄化装置	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨牀透析	6. 最初と最後の頁 459-464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.19020/CD.0000001257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi YAMANE, Kazuki ADACHI, Ryo KOSAKA, Osamu MARUYAMA, Masahiro NISHIDA	4. 巻 24-2
2. 論文標題 Suitable hemolysis index for low-flow rotary blood pumps	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs, Springer	6. 最初と最後の頁 120-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01218-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松田兼一, 小久保謙一, 山根隆志, 山本健一郎
2. 発表標題 携帯可能な小型血液浄化システムの現状と今後の展望
3. 学会等名 第46回日本血液浄化技術学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根隆志
2. 発表標題 基礎工学「血液ポンプの血液適合性」
3. 学会等名 日本体外循環技術医学会教育セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田兼一, 小久保謙一, 山根隆志, 山本健一郎
2. 発表標題 携帯可能な小型血液浄化システムへの新たなる展開 - 最終章 -
3. 学会等名 日本透析医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根隆志, 足立和貴, 小阪 亮, 西田正浩
2. 発表標題 低流量回転血液ポンプの適切な溶血指標
3. 学会等名 ライフサポート学会LIFE2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Yamane, Daisuke Sakota, Ryo Kosaka, Masahiro Nishida, Hiroshi Tanaka
2. 発表標題 Comparison of hemolysis between a centrifugal pump and an axial-flow pump
3. 学会等名 International Society for Mechanical Circulatory Support (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根隆志, 小阪 亮, 西田正浩, 山本健一郎, 小久保謙一, 松田兼一
2. 発表標題 遠心ポンプでローラーポンプを置換して小型可搬化した血液濾過装置における血液回路抵抗推定
3. 学会等名 日本定常流ポンプ研究会学術集会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根隆志, 小阪 亮, 西田正浩, 山本健一郎, 小久保謙一, 松田兼一
2. 発表標題 新規開発した可搬型血液濾過装置における遠心ポンプ使った血液回路抵抗の推定
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根隆志, 小阪亮, 丸山修, 西田正浩, 山本健一郎, 小久保謙一, 松田兼一
2. 発表標題 遠心ポンプでローラーポンプを置換した可搬型血液濾過装置の開発
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根隆志, 足立和貴, 西田正浩, 丸山 修
2. 発表標題 低流量回転血液ポンプに適切な溶血指標
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山根隆志, 湯浅若菜, 丸山修, 山本健一郎, 松田兼一
2. 発表標題 血液濾過システムにおける遠心血液ポンプと従来ポンプとの比較検討
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅原久徳, 松田兼一, 森口武史, 針井則一, 後藤順子, 原田大希, 山根隆志, 小久保謙一, 山本健一郎
2. 発表標題 新規に開発した可搬型血液浄化装置における細径中空糸と遠心ポンプ定常流による膜ファウリング制御の検討
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田兼一, 小久保謙一, 山根隆志, 山本健一郎
2. 発表標題 携帯可能な小型血液浄化システムへの新たなる展開
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田兼一, 森口武史, 菅原久徳, 後藤順子, 小久保謙一, 栗原佳孝, 植木駿一, 小林こず恵, 守田憲崇, 山根隆志, 湯浅若菜, 多儀篤真, 山本健一郎
2. 発表標題 救急医療及び災害医療のための可搬型小型血液浄化システムの開発
3. 学会等名 第18回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田 晶子, 山根隆志, 迫田 大輔, 小阪 亮, 丸山修, 西田正浩
2. 発表標題 太田 晶子, 山根隆志, 迫田 大輔, 小阪 亮, 丸山修, 西田正浩
3. 学会等名 日本機械学会茨城講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根隆志, 太田晶子, 迫田大輔, 小阪 亮, 丸山 修, 西田正浩, 山本健一郎, 小久保謙一, 松田兼一
2. 発表標題 低流量遠心ポンプの剪断応力が誘起する血小板凝集の抑制
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根隆志、迫田大輔、小阪亮、丸山修、西田正浩
2. 発表標題 遠心ポンプと軸流ポンプの溶血特性の比較
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血液浄化装置	発明者 山根隆志、小坂亮	権利者 産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-158322	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 遠心型血液ポンプ	発明者 山根隆志、松田兼一、春原隆司、柳園宜紀、一之瀬高紀	権利者 神戸大学、山梨大学
産業財産権の種類、番号 特許、第6674802号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

日本経済新聞：携帯可能サイズ血液浄化装置、山梨大など腎臓病に、2019年6月18日

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 健一郎 (Yamamoto Kenichiro) (00434316)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授 (35309)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松田 兼一 (Matsuda Kenichi) (60282480)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	削除：2020年7月8日
研究分担者	西田 正浩 (Nishida Msahiro) (80357714)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究グループ長 (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関