

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19500397

研究課題名（和文） 在宅ナビゲーション透析システムの開発

研究課題名（英文） Development of home hemodialysis system with navigator

研究代表者

峰島 三千男 (MINESHIMA MICHIO)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：50166097

研究成果の概要（和文）：

血液透析の進展に伴い、多くの慢性腎不全患者の延命が可能となったが、患者の平均余命は健常人の半分程度であり、さらなる改良が不可欠である。本研究課題ではそのような背景下、個々の患者にあった透析を在宅で安全に施行できるナビゲーション透析の開発を目的とした。

具体的には、透析中のダイアライザ性能ならびに患者からの溶質除去能の経時変化をリアルタイムで測定し、患者にみあった状態へナビゲートするような新しい治療システムを想定している。

牛血、牛血漿系のダイアライザ性能評価実験ならびに超音波ドプラー装置を用いた内部濾過流量測定実験、透析液排液中溶質濃度の連続測定実験を通じ、ナビゲーション透析に必要な基盤技術の創出を試みた。

その結果、ダイアライザの透水性、内部濾過特性、溶質除去特性の経時変化に関するデータを詳細に得ることができ、ファウリング（透析膜への膜付着）による影響を強く受けていることが明らかとなった。この性能の経時変化を説明するための理論モデルを立て、ダイアライザ内圧-流量分布に関する血液、透析液流れ方向の運動量、質量の変化を推定し、実験データとの照合を行い、濾過係数などのパラメータ値の時間的推移を求めた。

以上の結果から、ナビゲーション透析システムの開発をめざすに必要な基盤技術の開発はある程度達成できたものと考えている。実際のハードウェアの開発は企業化を目指した次のステップ（実用化をめざした研究課題）に委ねることになる。

研究成果の概要（英文）：

In recently, more than 300,000 patients with chronic renal failure receive hemodialysis (HD) therapy in Japan. However, life expectancy of those dialysis patients estimates roughly half as that in healthy subjects. Further improvements of the dialysis system are required for promoting health and longevity of the patient. In this situation, the aim of this study is development of home hemodialysis system with navigator in safety. Concretely, continuous monitoring systems for dialyzer performances and solute removal characteristics during the treatment have been developed to navigate the optimal dialysis conditions for each patient.

We carried out in vitro experiments with whole bovine blood or bovine plasma to evaluate the dialyzer performance such as solute clearances and hydraulic permeability. Furthermore, internal filtration flow rate of a dialyzer was measured using laser Doppler sonography during bovine plasma experiments. And, continuous monitoring of solute concentration in the spent dialysate was done for the development of the dialysis system with navigator.

From these results, we obtained time courses of data for hydraulic permeability, internal filtration flow rate and solute removal efficiency during the experiments. Time dependency of those performances seems to be induced by membrane fouling, namely, protein plugging to the membrane.

We have developed an analytical model for estimating the dialyzer performances based on mass transport and momentum change in the dialyzer. And some parameters such as hydraulic permeability were determined using the fitting method to the experimental

data.

During our study, we have reached some conclusions

Development of fundamental techniques and collecting some knowledge are done for the dialysis system with navigator at home. Development of a dialysis machine with navigation system is required for optimum dialysis for each patient in the near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生物・生体工学、医用・福祉、化学工学、臨床工学、在宅透析、内部濾過、モニタリング、透析装置

1. 研究開始当初の背景

血液透析 (Hemodialysis, HD)、腹膜透析 (Peritoneal Dialysis, PD) などの人工腎臓治療により、わが国だけでも 30 万人近い腎不全患者が延命している。HD, PD はすでに技術的に確立され、不治の病と言われた慢性腎不全患者を長期 (5 年生存率約 65%、10 年生存率約 40%、最長 40 年超) にわたり延命し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、患者の平均余命は同世代の健常者に半分程度しかないのが現状である。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 4-5 時間) によるところが大きい。この治療スケジュールは、患者を取り巻く社会的要因 (患者社会復帰、透析医療体制、透析医療費など) に強く依存している。

体内植込型、装着型人工腎臓開発が材料工学的に難しい現状において、個々の患者の病態にあった至適透析を、在宅で夜間睡眠時 (6-8 時間) に安心して施行できる透析システムの構築が、次世代人工腎臓治療への近道と考えた。

2. 研究の目的

本研究課題では、研究代表者が今まで開発を進めてきた新しいモニタリング技術を HD に導入し、kinetic modeling (体内溶質分布モデル) にもとづく自動制御機構を透析装置に組み入れることにより、個々の患者に対する至適透析を在宅で施行可能とする、在宅ナ

ビゲーション透析システムの開発を最終目的としている。これを連日、夜間睡眠時に安全に施行することで、患者の大幅な病態改善、QOL 向上に寄与するものと考えた。

すでに、夜間連日長時間透析についてはすでにカナダの Pierratos A らのグループ (Nephrol Dial Transplant 1999;14:2835) により実践され、すばらしい臨床成果が報告されている。また、透析装置の自動化が進められより安全に HD を施行できるようになった。しかし、個々の患者の病態や溶質除去能を連続的にモニタリングし、その結果をもとにその患者に対するきめの細かい透析条件で、至適透析を実施するナビゲーション透析システムについては、その必要性は以前から指摘されていたにもかかわらず未だ開発されていないのが現状である。

3. 研究の方法

(1) ダイアライザ性能評価実験：

ダイアライザの透水性、内部濾過特性、溶質除去特性ならびにそれらの経時変化をきちんと把握するための性能評価実験を水溶液系、牛血漿系、牛血系にて施行した。また、牛血を用いた超音波ドプラー実験を施行し、ダイアライザ内血液流れ方向の線速度分布より、内部濾過流量の実測を行った。

表 1 に実験に使用した 4 種ダイアライザの仕様を、図 1 に実験回路図をそれぞれ示す。

(2) ダイアライザ性能の経時変化を説明するための理論モデルの構築：

ダイアライザ内圧-流量分布に関する血液、

透析液流れ方向の運動量、質量の変化を表す理論モデルを立てる。次いで、(1)で得られた実験データに対し curve-fitting させ濾過係数 L_p などのパラメータ値を求めた。

(3) 透析液排液中溶質濃度の連続測定システムの開発：

透析液排液は種々の溶質成分を含む多成分系である。各溶質成分と高い相関関係が得られる最適吸光波長を、牛血漿系実験を通じ検討することとした。

4. 研究成果

(1) ダイアライザ性能評価実験：

ダイアライザ血液ならびに透析液側入口圧、出口圧の連続測定結果が得られた。また、溶質クリアランス CL について同様に調べた結果、 β_2 -microglobulin、 α_1 -microglobulin、albumin などの大分子溶質で顕著な CL 減少が確認された (図 2)。

一方、超音波ドプラー実験から内部濾過流量 Q_{IF} の経時変化データが得られた。(図 3)

(2) 性能の経時変化を説明する理論モデルの確立：

内部濾過流量 Q_{IF} の推算を可能とする理論モデルでは、中空糸を短い直円管が直列に接続されたものと考え、局所的な血液、透析液の流れに対して Hagen-Poiseuille 式が成り立つとし、運動領収支より圧力損失を以下のように表現した。

$$[\text{血液側}] \quad \Delta P = -0.096 \frac{\mu_B L Q_B}{\pi N d^4} \quad (1)$$

$$[\text{透析液側}] \quad \Delta P = -0.096 \frac{\mu_D L u_D}{4 d e^2} \quad (2)$$

ここで、 Q [mL/min] は流量、 μ [$g \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1}$] は粘度、 L [cm] は中空糸長さ、 d [cm] は中空糸内径、 N [-] は中空糸本数、 de [cm] は透析液側流路断面の相当直径、 u [$cm \cdot min^{-1}$] は血液線速度、添字の B, D はそれぞれ、血液側、透析液側を意味する。

また、透析膜のファウリング機構には、膜閉塞モデルとして用いられる Hermans and Bredée のファウリングモデルを適用し、透水性能の経時変化を中間閉塞と標準閉塞の和として以下のように表現した。

$$L_{p_b}(x,t) = s \cdot L_{p_{b0}} \cdot \exp(-C_1 \cdot v(x,t)) + (1-s) \cdot L_{p_{b0}} \left(1 - \frac{C_2 v(x,t)}{2}\right)^2 \quad \dots (3)$$

ここで、 L_p [$mL \cdot mmHg^{-1} \cdot m^{-2} \cdot hr^{-1}$] は濾過係数、 v [mL] はダイアライザ内各位置の累積濾過量、 s はファウリング進行における中間閉

表 1 ダイアライザの仕様

	膜材質	膜面積	中空糸内径	充填率
		[m^2]	[mm]	[%]
APS-15SA	PS	1.5	185	58
APS-15EA		1.5	185	58
APS-15E		1.5	200	68
APS-15EX		1.5	200	75

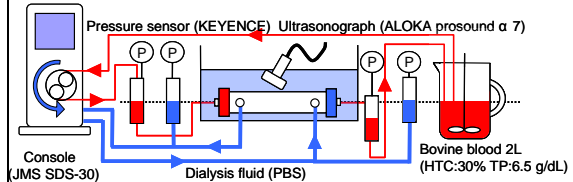


図 1 実験回路図

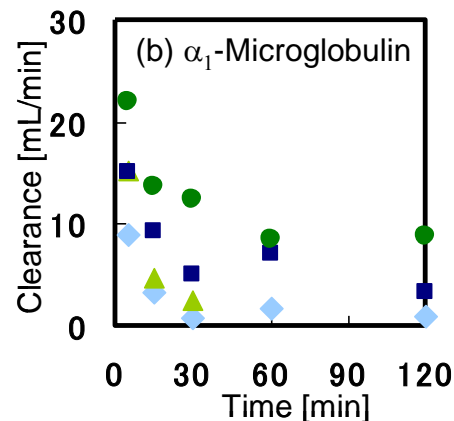
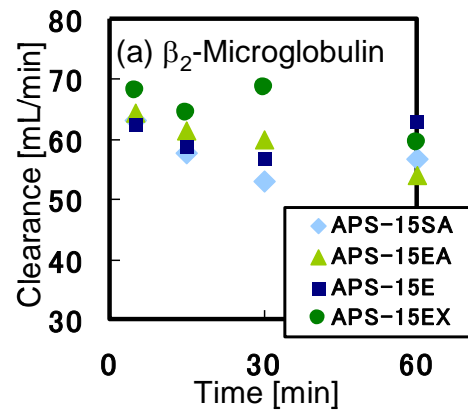


図 2 溶質クリアランス CL の経時変化

塞、標準閉塞の割合、 C_1 [mL^{-1}] および C_2 [mL^{-1}] は中間閉塞、および標準閉塞の強度を表すパラメータである。

解析対象としたダイアライザは APS-15SA、および APS-15EA とした。この 2 種のダイアライザはハウジング形状が同一で、膜性能のみ異なるため、比較が容易である。実測より得られた内部濾過流量 Q_{IF} 、およびダイアライ

ザ長さ方向の血流量変化にフィッティングして、初期血液側濾過係数 L_{pB0} 、および定数 s 、 C_1 、 C_2 を求めた。

図3の結果から、 Q_{IF} は透析膜の透水性能 L_p に強く依存することが明らかとなった。全てのダイアライザで、 Q_{IF} はファウリングの影響により初期に大きく減少し、その後はほぼ一定、もしくは軽微な経時減少であった。このような Q_{IF} の経時変化から、初期とその後でそれぞれを支配する2種類のファウリングプロセスが存在することが示唆された。

そこで、中間閉塞と標準閉塞による膜性能低下を考慮した内部濾過モデルにより、 L_p の経時変化を推算した。その結果、中間閉塞+標準閉塞モデルによって Q_{IF} の経時変化を高精度に再現できた(図3実線部分)。このときのAPS-15SAとAPS-15EAのフィッティングパラメータを表2に示す。両ダイアライザのパラメータを比較すると、中間閉塞係数 C_1 は等しく、標準閉塞係数 C_2 はAPS-15EAの方が小さくなった。標準閉塞は膜孔径の影響を受けることから、APS-15SAとAPS-15EAの膜孔径の違いが Q_{IF} の経時変化に影響を与えたと考える。

図2に示した β_2 -microglobulin、 α_1 -microglobulinのCLの経時変化を見ると、特に後者の変化は Q_{IF} の経時変化と強く相関していることがわかる。すなわち Q_{IF} 経時変化と同様、実験初期に効率よく除去されたものの、同時に細孔の閉塞や狭窄化を発生させ、経時的に膜の透水性能が低下したと考える。

表2 APS-15SA, 15EAのパラメータ値

	APS-15SA	APS-15EA
L_{pB0} [$\text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{hr}^{-1}$]	95.8	117
s [-]	0.5	0.5
C_1 [mL^{-1}]	1.00×10^{-3}	1.00×10^{-3}
C_2 [mL^{-1}]	1.00×10^{-2}	5.00×10^{-3}

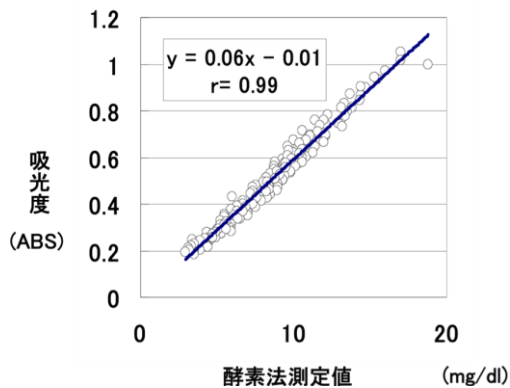


図4 吸光度と酵素法測定値との関係

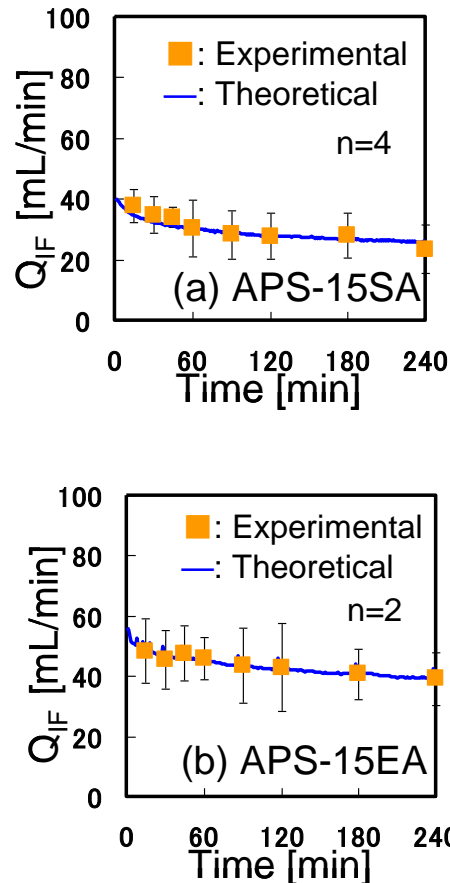


図3 内部濾過流量 Q_{IF} の経時変化

(3) 透析液排液中溶質濃度の連続測定システムの開発: 溶質として尿素(分子量60)を対象とし、種々の吸光波長スペクトルにおける吸光度の経時変化を求め、検体検査(ウレアーゼ酵素法)により求めた尿素窒素濃度の経時変化と照合して最適波長を求めた(図4)。その結果、検体検査とは異なる波長スペクトル(300nm付近)成分の相関がもっとも高い結果が得られた。

(4) まとめ

以上の結果から、ナビゲーション透析システムの開発をめざすに必要な基盤技術(内部濾過流量実測を含むダイアライザ性能の経時変化、それを定量的に説明する理論モデルの構築、排液モニタリングシステムに必要な最適波長成分の確立)の開発はある程度達成できたものと考えている。実際のハードウェアの開発は企業化を目指した次のステップ(実用化をめざした研究課題)に委ねることになる。

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3件)

- ① 峰島 三千男、透析医療技術の今後の展望、奈良県医師会透析部会誌、16巻、5-9、2010、査読無
- ② 村上 淳、石森 勇、金子 岩和 (他3名、5番目) 分光光度計を用いた透析液廃液中の溶質濃度連続モニタリングシステムによる新たな透析効率を示す指標の提案、腎と透析別冊 2009, ハイパフォーマンスメンブレン'09、67巻、138-142、2009、査読無
- ③ 吉田 智史、石森 勇、崎山 亮一 (他5名、7番目)、PES-150S α における内部濾過流量の経時変化、腎と透析 別冊 2008, HDF療法'08、65巻、202-204、2008、査読無

[学会発表] (計4件)

- ① 琴谷 淳、山本健一郎、崎山亮一、峰島三千男、超音波ドップラー法によるHigh-Flux ダイアライザ内部濾過流量経時変化の推定、第48回日本人工臓器学会大会、2010.11.19、仙台
- ② 村上 淳、石森 勇、金子 岩和 (他3名、5番目)、透析液廃液の吸光度連続測定による新しい透析指標の提案、第47回日本人工臓器学会大会、2009.11.14、新潟
- ③ Mineshima, Michio、Validity of Internal Filtration-Enhanced Hemodialysis as a New Hemodiafiltration Therapy、11th International Conference on Dialysis, Advances in CKD 2009、2009.1.28、Las Vegas, U. S. A.
- ④ Michio Mineshima、Time Course of Dialyzer Performance Change in An Internal Filtration Enhanced Hemodialysis (IFEHD) Treatment、American Society for Artificial Internal Organs、2007.6.8、Chicago, U. S. A.

[図書] (計1件)

- ① 峰島 三千男、日本メディカルセンター、透析医療のブレークスルーを探り、将来を展望する、2010、p.176

6. 研究組織

(1) 研究代表者

峰島 三千男 (MINESHIMA MICHIO)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：50166097

(2) 研究分担者 (2007-2009)

崎山 亮一 (SAKIYAMA RYOICHI)
東京女子医科大学・医学部・助教