

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500517

研究課題名(和文)在宅睡眠時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 nocturnal 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：透析量の連続的モニタリングシステムとしては临床上重要となる透析量(280nm波長成分)と透析液排液中アルブミン濃度を組み合わせたシステムの開発の可能性が確認できた。実機の開発は困難であったが、小型在宅用透析装置に具備すべき性能条件を割り出し、それを満足させる装置仕様を理論計算により求めることができた。さらに体内compartment modelを用い、実際の臨床で得られた透析液排液中溶質濃度、患者組織血流量の経時変化にシミュレーション解析することにより患者固有のパラメータを求め、その値をもとに血液再循環などのイベント発生に伴う治療変動を、制御理論を用いて修復するアルゴリズムの開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is development of nocturnal home hemodialysis system with a navigator in safety. Concretely, continuous monitoring systems for solute removal characteristics and patient's peripheral blood flow during the treatment have been developed to navigate the optimal dialysis conditions for each patient. Time course of absorbance at 280 nm strongly correlated with UN concentration profile during the treatment. A real-time monitor for albumin leakage could be developed by using detective techniques for albumin concentration in the spent dialysate based on the difference of the absorbance values between the pre- and post- filtration for the spent dialysate. During our study, we have reached some conclusions. Development of fundamental techniques and collecting some knowledge are done for the nocturnal dialysis system with navigator at home. Development of a dialysis machine with the navigation system is required for optimum dialysis for each patient in the near future.

研究分野：総合領域

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 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 32 万人超の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 61%、10 年生存率約 36%、最長 45 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適正透析を、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適正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。一方、透析装置の自動化が進められ今日ではより安全に 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、適正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、いまだ開発されていないのが現状である。

3. 研究の方法

(1) 透析量モニタリングシステム構築のための *in vitro* 確認実験

マーカー溶質を添加した透析液を用いて透析実験を施行し、溶質ごとに最適波長成分の吸光度特性を模索する。本実験を水溶液系、牛血漿系、牛血系にて行う。この際、透析型人工腎臓 (ダイヤライザ) の性能の差違、操作条件 (血流量、透析液流量) を変化させた

ときのモニタリング精度を広範囲に検証する。

実際の臨床で得られた透析液排液 (倫理委員会承認済み) の経時的なサンプルに対し、しばしば透析量マーカーとなる尿素の経時変化と高い相関の得られる波長成分を模索する。ついで、その波長成分における各溶質の吸光度を単成分試験より求め、主要吸光成分を探索する。図 1 に排液濃度モニタリング実験の回路構成を示す。

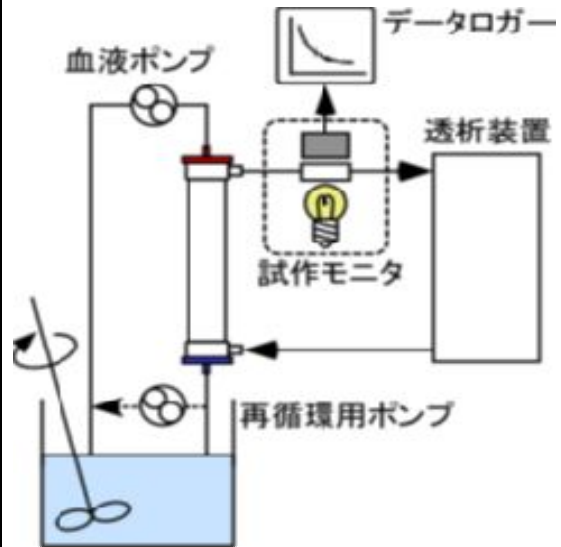


図 1 排液濃度モニタリング

(2) 適正透析ナビゲーションシステムの開発

以上の結果らから得られた透析液排液中溶質濃度データから、血液中の溶質濃度変化を推定し、至適 TAC (医師が処方する) へ誘導するナビゲーションプログラムを作成する。

(3) 循環動態監視システムの開発

開発当初から関わった最軽量、小型レーザー血流計の上市に伴い、その有用性を、健康人を対象に検証する。

4. 研究成果

(1) 透析量モニタリングシステム構築のための *in vitro* 確認実験

尿酸水溶液を模擬血液として透析した際に計測した透析液側の吸光度変化を図 2 に示す。このように、透析による除去が進むと濃度低下とともに吸光度が低下していく様子が分かる。このように得られたデータに対し、体内溶質分布モデルに適用し解析することで個々の患者に適した状態へナビゲートすることが可能となる。本実験系ではシングルコンパートメントモデルが適用できるため、図 3 に示したように片対数表示にするときれいな直線関係が得られ、透析液排液濃度と血液側濃度の変化は良好に相関していることが確認できた。このように、透析初期の透析液排液モニタリングデータをもとに透析終了時点の濃度を予測することができる。

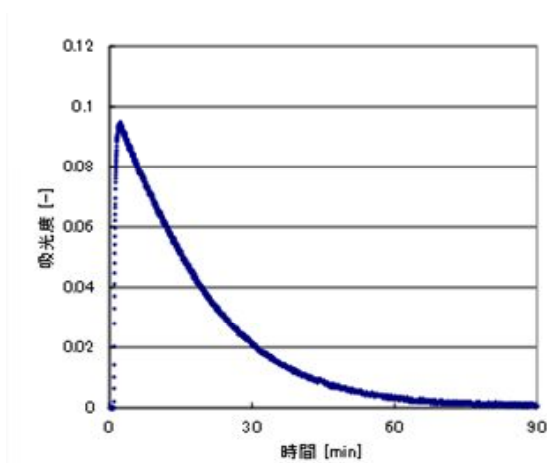


図2 透析液排液中尿酸濃度の経時変化

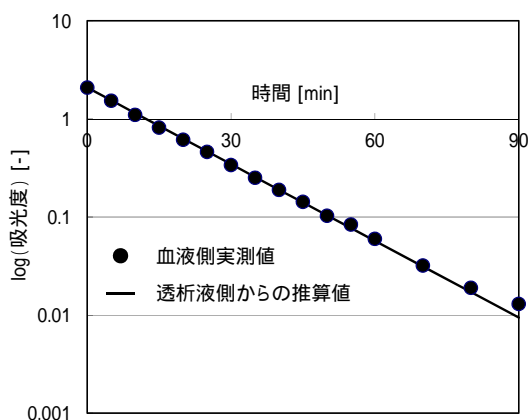


図3 透析液側からの血液側濃度の推定

治療中のダイアライザの性能ならびに患者からの溶質除去能の経時変化を透析液排液中の溶質濃度変化として検出し、それを適切に解析しフィードバックすることで、患者に適した状態へナビゲートすることが可能となる。また、透析液排液中溶質濃度のモニタリングは、リアルタイムに除去動態を把握するだけでなく、除去性能低下を引き起こす様々なトラブルも検知することが可能である。図4に1例を示す。

透析液排液中に含まれる溶質濃度を非侵襲かつ連続的にモニタリングするという発想は以前からあったものの、技術的な要因により実用には至らなかった。しかし、近年では周辺技術の進歩や計測に必要な紫外LEDが開発されたことにより実用化が進んでいる。我々は本モニタのさらなる応用として、透析液排液を除蛋白処理することで、より高精度でアルブミン漏出量も推定可能な透析液排液モニタリングについて検討を進めている。

透析液排液モニタは、一般に波長280nm程度の紫外光を用いて透析量マーカーとなる透析排液中の溶質濃度を計測する。透析液排液中に含まれるアルブミンは紫外光を吸収するため、透析初期における測定誤差の原因

として懸念される一方、これを利用することで漏出アルブミン量を推定できる可能性がある。そこで我々は、図5に示すように通常1点のみで計測する透析液排液をいったん膜分離してアルブミンを主とするタンパク成分を除去する前後の2点で計測することにより、図6のようにその差分吸光度として検出することを検討している。ヒト廃棄血漿を用いた *In vitro* HDF 条件下にて計測した結果が図7である。検証は十分とはいえないが、実測値に近い推算値が得られており期待できる。

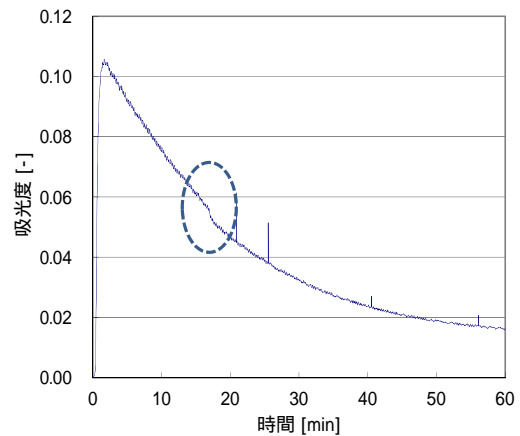


図4 急激な再循環による濃度低下

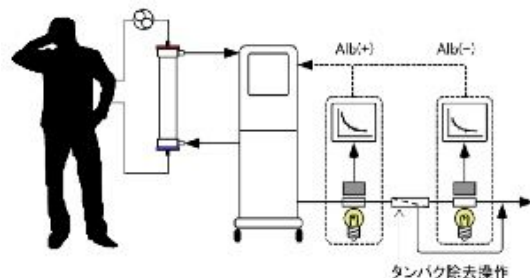


図5 透析液排液モニタリングのイメージ

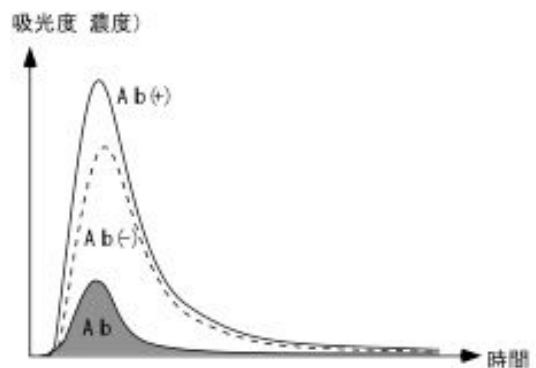


図6 透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定法の原理

以上により、臨床上重要となる透析量（上述の280nm波長成分の推移）と透析液排液中アルブミン濃度を組み合わせた連続モニタリングシステムの開発の可能性が確認できた。

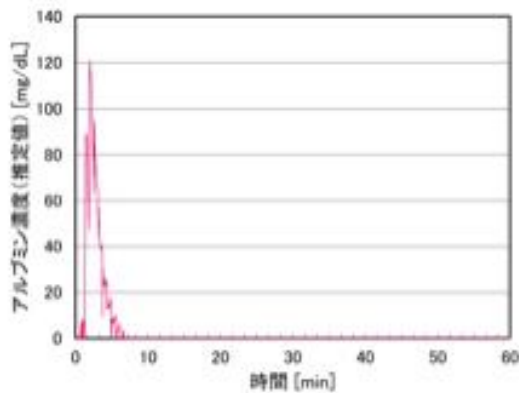


図7 In vitro 実験におけるタンパク漏出量モニタリング

(2) 適正透析ナビゲーションシステムの開発

上記基盤技術をベースとしたナビゲーション透析を可能とするアルゴリズムの開発に着手した。具体的には体内 compartment model を用い、実際の臨床で得られた透析液排液中溶質濃度、患者組織血流量の経時変化にシミュレーション解析することにより患者固有の物質移動係数、水分移動係数を求めた。次いで、その値をもとに血液再循環などのイベント発生に伴う治療変動を、制御理論を用いて修復するアルゴリズムの開発に成功した。

(3) 循環動態監視システムの開発

開発当初から関わった最軽量、小型レーザー血流計が 2015 年 1 月に上市された。我々が目指すナビゲーション透析システムのうち、急激な血圧低下などを未然に回避するナビゲーション透析を可能とする基盤技術であり、本システムの重要な構成要素の 1 つとして利用可能である。

(まとめ)

現在、実際の臨床の場で使用されている在宅透析用血液透析装置は、外来透析(週 3 回、1 回 4 時間)を実施する医療施設の透析装置を患者宅へ貸し出したものである。在宅透析では、患者の体調や生活スタイルに合わせた治療スケジュールの透析が可能となるが、それを可能とする小型専用の在宅用透析装置の開発が不可欠と考えられる。本研究課題での実機の開発は困難であったが、小型在宅用透析装置に具備すべき性能条件を割り出し、それを満足させる装置仕様を理論計算により求めることができた。例えば、短時間頻回透析(週 6 回、1 回 2 時間)を施行するための透析液量(流量)は現在の施設外来透析の半分以下で済むことが明らかとなった。省スペースが求められる我が国の在宅治療において、小型の専用透析装置の開発が必須と考えられた。

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 2 件)

山本健一郎、峰島三千男、適正透析実現に向けたナビゲーション透析システムの開発、日本透析医会雑誌 29(1)、144-146、2014、査読無

平川晋也、石森 勇、峰島 三千男、他：日機装社製透析液排液モニタにおいて各溶質が吸光度に及ぼす影響の検討、日本血液浄化技術学会会誌 22(2)、173-176、2014、査読無〔学会発表〕(計 2 件)

山本 健一郎、峰島 三千男：透析液排液中溶質濃度の連続モニタリング、第 59 回日本透析医学会学術集会・総会、ワークショップ 2014 年 6 月 13-15 日(神戸市)

山本 健一郎、江口 圭、峰島 三千男、ほか：透析液排液中溶質濃度連続モニタリングの可能性日本医工学治療学会第 31 回学術大会、シンポジウム 2015 年 3 月 28-30 日(広島市)

〔図書〕(計 2 件)

透析システムの開発、全人力・科学力・透析力・for the people 透析医学、p.205-208、2014

平川晋也、山本健一郎、峰島 三千男、他：紫外光を利用した透析液排液モニタリングに及ぼすアルブミン漏出の影響、腎と透 Vol.77 別冊 ハイパフォーマンスメンブレン '14、22-25、2014

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