

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500537

研究課題名(和文) 小型遠心ポンプ用いた可搬型除水システムの開発

研究課題名(英文) R&D of a portable ultrafiltration system with a small centrifugal pump

研究代表者

山根 隆志 (Yamane, Takashi)

神戸大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10358278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：緊急に除水が必要な患者から、簡便かつ安全に除水する可搬型除水システムを開発し、在宅医療や被災地医療にも役立つ装置の構築をめざす。本研究では透析液が不要な濾過方式を採用し、血液回路には羽根直径3cmの小型遠心ポンプを採用した。溶血試験では、1号機の溶血率は市販体外循環ポンプの3/10程度から、2号機では1/20程度に改善したが、摩耗に注意すべきことがわかった。模擬血栓試験ではピボット周辺以外に血栓は観察されなかった。さらに今回の血液濾過実験では、血流流量および濾液流量を一定に維持できたが、今後、長時間使用では中空糸目詰りやファウリングによって性能が劣化しないことを引続き立証する必要がある。

研究成果の概要(英文)：A portable hemofiltration system has been developed for emergency use as well as home care or disaster care in future. Ultrafiltration is adopted not to use 120 L dialysis water and a centrifugal pump was adopted for simple usability. Regarding the newly developed centrifugal pumps, the first model showed 30% hemolysis and the second model showed 5% hemolysis compared with that of a conventional extracorporeal pump. High hemolysis was found to be caused by the wear of a female pivot. In vitro anti-thrombogenicity tests revealed almost no thrombus except around a pivot bearing. Regarding a hemofiltration experiment, though blood circulation flow and ultrafiltration flow was able to be kept constant this time, a similar performance should be kept even for a case of fouling or hollow fiber clogging.

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：医用生体工学・生体材料学

キーワード：人工臓器工学 血液濾過装置 遠心ポンプ 溶血

1. 研究開始当初の背景

緊急に除水を必要とする透析患者から、簡便かつ安全に除水する可搬型除水システムが存在しないため、現状では透析施設外治療、在宅医療、被災地医療のめどが立たない。

2. 研究の目的

心不全のために心血管系に水が貯留し緊急に除水を必要とするうっ血性心不全患者や、溢水となり緊急に除水を必要とする透析患者から、簡便かつ安全に除水する可搬型除水システムの新規開発を行った。血液濾過方式を採用することにより、通常の透析で必要となる 120L もの透析液が不要となり、遠心ポンプを採用することにより取り扱いが容易になり、かつ脱血回路で脈動がなくなるメリットがある。本研究による小型遠心ポンプ及び抹消静脈へのバスキュラーアクセスを用いて、体外循環血液濾過システムを構築すれば、透析施設を伴わない一般病院でも血液浄化を安全に施行することを可能にする効果をもたらす。更に可搬型とすることにより、在宅医療においても、ひいては被災地においても、簡易血液浄化装置として将来役立つと期待される。

3. 研究の方法

(1) 遠心ポンプの設計

羽根車がピボット1点でケーシングに接触し、他端を反発式永久磁石で支える「モノピボット遠心ポンプ」を設計試作した。DP2ポンプはL字管入口を有し3.4mmの出入口径を有するのに対し、DP3では半径11mmの円弧管に変更し、出入口径を5mmに増やしている。羽根直径はいずれも30mmである。ポンプの写真と図面(図1～図4)を以下に示す。

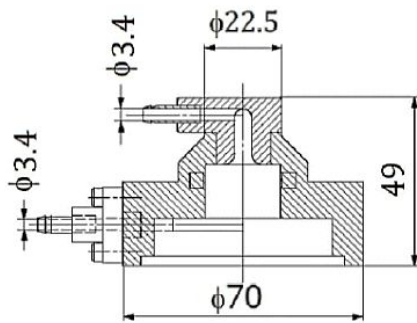


図1. 血液濾過用遠心ポンプ DP2

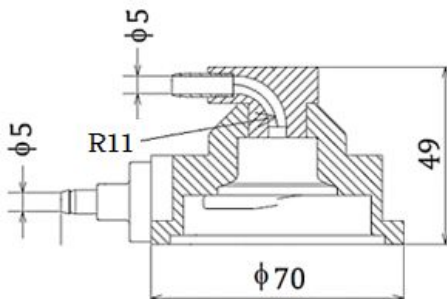


図2. 血液濾過用遠心ポンプ DP3

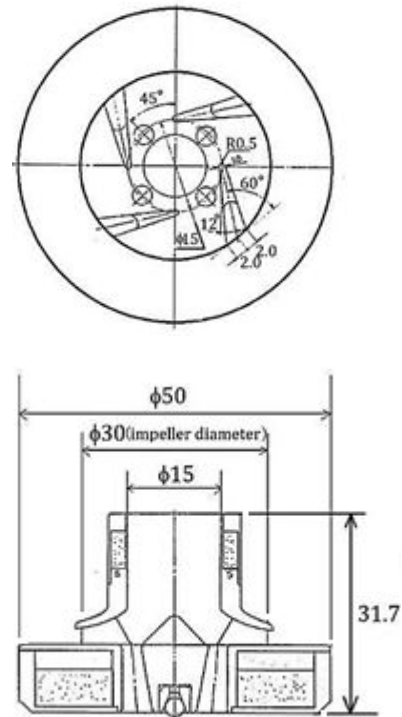


図3. DP2, DP3 共通インペラ



図4. 試作遠心ポンプ DP2 左および DP3 右

(2) 流体力学試験法

ポンプ回転数ごとにポンプ前後の差圧と流量を計測した。

(3) 溶血試験法

血液濾過装置では血球破壊(溶血)を回避しなければならない。溶血試験では、ウシ1日保存血(クエン酸加全 500mL)をポンプ回路に充填し、上記ポンプ条件で4時間37分に維持し駆動した(図5)。評価指標には人工心臓の溶血指数NIHを参考にして、次の一般化溶血指数GIH(Generarized Index of Hemolysis)を定義して用いることにした。

$$GIH = Hb \times V \times (1 - Ht / 100) \times 20 / T$$

(単位 g/20min)

ここに Hb:遊離 Hb 濃度(g/L), V:血液体積(L), Ht:血球体積分率(%), T:試験時間(min)ただし人工心臓(流量 5L/min)では GIH=NIH である。

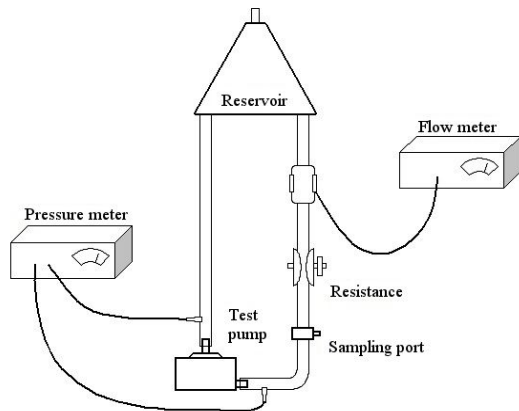


図 5 . 溶血試験法

(4) 模擬血栓試験法

抗血栓性試験として、ウシー日保存血 500mL を充填した血栓形成の起きないブースタ・ポンプで攪拌し続けているメイン回路（管内径 10mm）より、並列に DP2 又は DP3 を含む細径チューブ（DP2 は 3.4mm , DP3 は 5mm）の回路を分岐させて回路を構成した（図 6）. この分岐回路において、溶血試験と同じポンプ条件で、血液凝固能を ACT=170-190s となるようクエン酸と塩化カルシウムで調整しながら、37 に 2 時間維持し、試験後分解して血液凝固（血栓形成）を観察した。

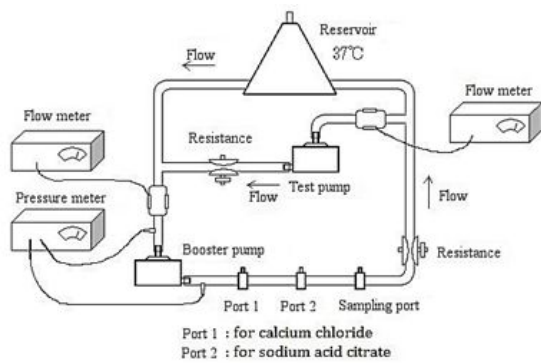


図 6 . 模擬血栓試験法

(5) 血液濾過実験法

ヘモフィルタに血液を循環させるポンプとして、開発した遠心ポンプ DP3 を使用し、濾液回路には通常のローラーポンプを使用して、回路全体にウシ保存血を満たし、抗凝固剤としてヘパリン、防腐剤としてカナマイシンを加えて、圧力変化を中心に回路の濾過特性を計測した（図 7）.

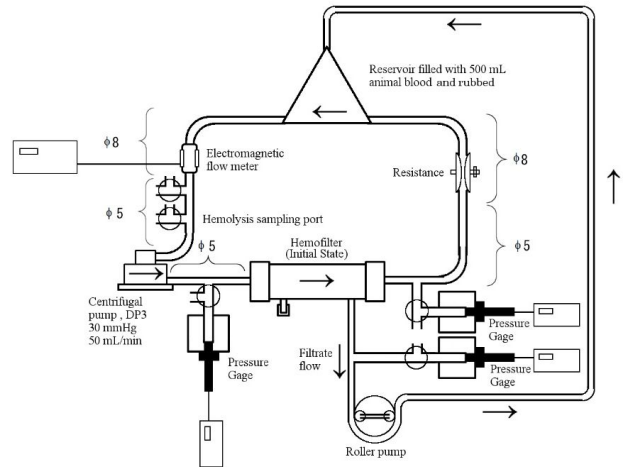


図 7 . 血液濾過実験法

4 . 研究成果

(1) 流体力学性能

その結果、DP2 では最大流量が 1 L/min に達しなかった（図 8）のに対し、DP3 では最大流量が 2L/min を超える性能を実現することが出来た（図 9）. さらに両ポンプとも、回転数 1500rpm で目標の圧力 4kPa (30mmHg)、流量 50mL/min を達成できることを確認した。

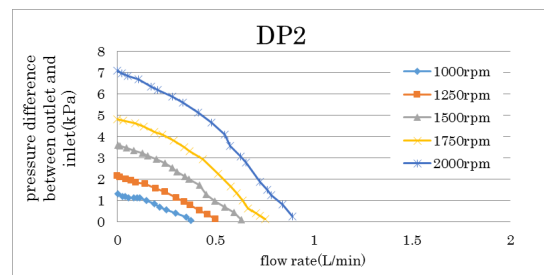


図 8 . 計測された圧力流量曲線（DP2）

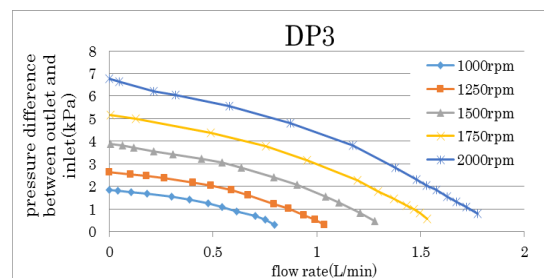


図 9 . 計測された圧力流量曲線（DP3）

(2) 溶血試験結果

溶血試験の写真（図 10）と、試験により得られた一般化溶血指数 GIH の値を示す（図 11）. DP2 の溶血試験での溶血率は市販体外循環ポンプの 1/4 程度で良好な成績であった. DP3 の一回目試験（A）（ピボット反復使用品）は

DP2 より回路内圧損が半分と少ないにもかかわらず、溶血は市販体外循環ポンプの4/5と悪かった。二回目試験(B)(ピボット新品)は1/20程度に改善した。



図 10 . 実験装置概観

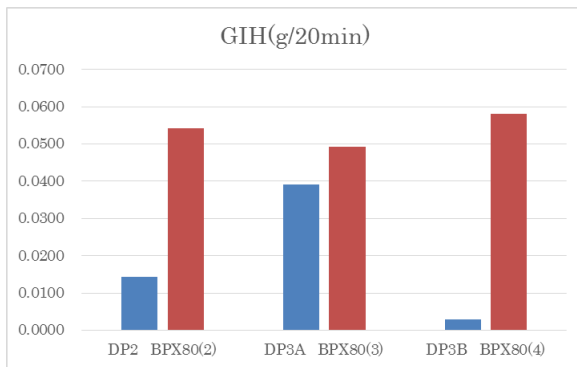


図 11 . 溶血試験結果 (BPX が体外循環時の標準溶血を示し, DP3A は反復使用ピボット, DP3B は新品ピボットを使用)

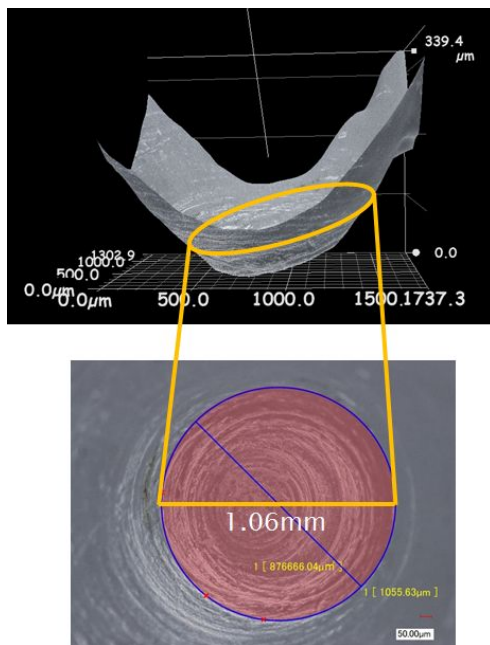


図 12 . ピボット受けの摩耗状態 (DP3A)

またこのようになった要因を探るため、マイクロSCOPEで表面形状を観察するとφ1mmに達する摩耗痕がみられた(図12)。したがってこの溶血は、ピボット受けの摩耗による接触面積の増加が原因であると推定された。

(3) 模擬血栓試験結果

2時間試験(図13)の結果, DP2, DP3 共におもにピボット周辺(図14)に血栓が観察されたが, 多くは材料表面の粗さや傷によるもので, このうちピボット周辺のもののみ構造上本質的なものであった。これはピボットの接触面積を増やすことで解消する可能性がある。

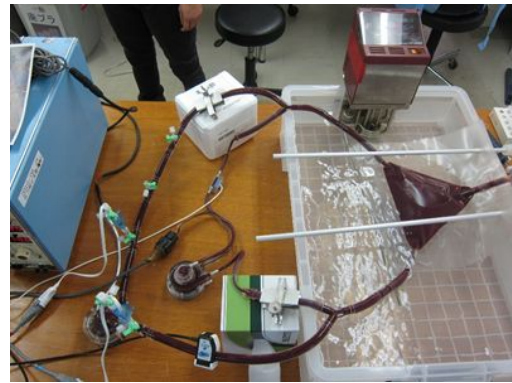


図 13 . 実験装置概観



図 14 . 形成した血栓 (DP3)

(4) 血液濾過実験結果

膜間圧力差 (Trans Mural Pressure) TMP= (P1+P2) /2-P3 を評価することをひとつの目標とし, 各部位の圧力 P1, P2, P3, TMP および循環血流量がどのように変化するかを検討した(図15)。

実験条件

血液ポンプ	遠心ポンプ DP3
ヘモフィルタ	パンフロー (再使用品)
血液攪拌法	外部ローラをリザーバに押しつけて攪拌
試験血液	ウシ保存血 (2日保存)
ヘマトクリット	30%
抗凝固剤	ヘパリン (6000 unit/L)
防腐剤	カナマイシン (100mg/L)
室温	19
血液温度	37

DP3 回転数 1250, 1500, 1750, 2000 rpm
 濾液流量 2, 4, 6, 8 mL/min
 の各種組合せで実験



図 15 . 実験装置概観

濾液流量または遠心ポンプ回転数を横軸
 にとってデータを整理しなおし, 比較考察を
 行った (図 16 ~ 図 18).

- ・膜間圧力差 TMP は遠心ポンプ回転数とは無
 関係に, ローラーポンプによる濾液流量 Q_f
 によって決定されることがわかる .
- ・ヘモフィルタ入口圧 P1 は遠心ポンプ回転
 数の増減によって一意的に決定される .
- ・膜外圧力 P3 は遠心ポンプ回転数増加に伴
 い上昇し, 濾液流量 Q_f の増加に伴い低下す
 ることがわかる .
- ・フィルタ圧損 P2-P1 は血液循環回路の流量
 で決まることわかった . その流量は
 50mL/min に維持しているので圧損は常に一
 定であった .
- ・上記のように TMP とフィルタ圧損は決定さ
 れるが, TMP はフィルタのファウリング等
 によっても変化することが知られている .

この実験により, 膜間圧力差は濾液流量す
 なわち濾液ポンプによって決まり, 遠心ポン
 プにはよらないことが分かった . 今回の短時
 間実験では, 血液循環回路の血流量および濾
 液流量を一定に維持することができたが, 今
 後, 長時間実験では中空糸目詰まりおよびフ
 ァウリング等によって性能が阻害されない
 ことを立証していく必要がある .

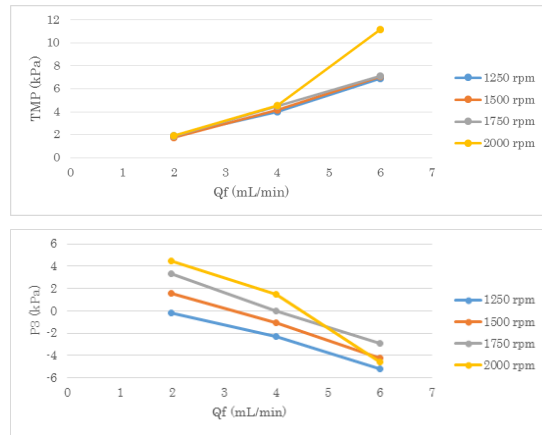


図 16 . 濾液流量に対する各部圧力変化

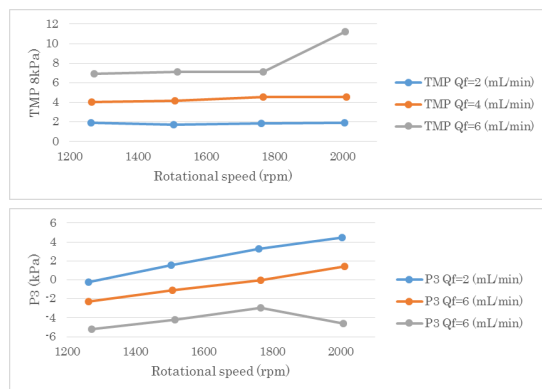


図 17 . 遠心ポンプ回転数に対する各部圧力変化

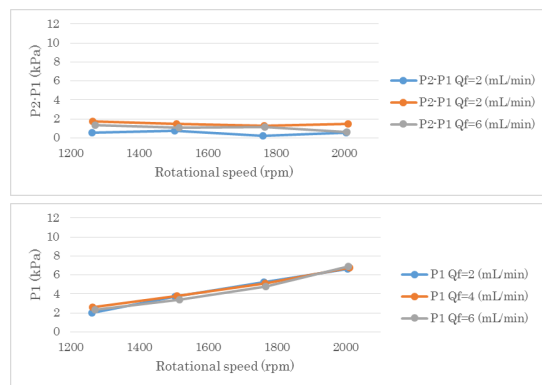


図 18 . 遠心ポンプ回転数に対する各部圧力変化
 (続き)

(5) 結果のまとめ

本研究では透析液が不要な濾過方式を採用し、血液循環回路には小型遠心ポンプ(DP2, DP3)を開発し、流体力学特性、抗血栓性および溶血特性を検討した。DP3ポンプはDP2よりも最大流量が2倍となる性能の良いポンプであることが分かった。模擬血栓試験の結果、いずれもピボット周辺以外には血栓が観察されなかった。溶血試験の結果、DP2の溶血率は市販体外循環ポンプの1/4程度、DP3の新品では1/20程度に改善したが、摩擦に注意する必要がある。

また血液濾過実験では、膜間圧力差は濾液流量つまり濾液ポンプによって決まり、遠心ポンプにはよらないことが分かった。今回の短時間実験では、血液循環回路の血流量および濾液流量を一定に維持することができたが、今後、長時間実験では中空糸目詰まりおよびファウリング等によって性能が阻害されないことを、引き続き立証していく必要がある。現在、遠心ポンプのさらなる小型化を推進中であり、近くその成果も出るものと期待される。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計18件)

(1) 松田兼一, 次世代型人工腎臓の開発, 日本人工臓器学会大会, 2013年9月27日(横浜)

(2) 山本洋敬, 山根隆志, 小阪亮, 西田正浩, 丸山修, 山本健一郎, 松田兼一, 可搬型血液濾過用遠心ポンプの血液適合性に関する研究, 日本人工臓器学会大会, 2013年9月27日(横浜)

(3) 山本洋敬, 山根隆志, 小阪亮, 西田正浩, 丸山修, 山本健一郎, 松田兼一, 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, ライフサポート学会 LIFE2013, 2013年9月4日(甲府)

(4) 山根隆志, 山本洋敬, 若本亮介, 小阪亮, 西田正浩, 丸山修, 山本健一郎, 松田兼一, 可搬型除水システムに使用する小型遠心ポンプの開発, ライフサポート学会 LIFE2012 2012年11月2日(名古屋)ほか

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山根隆志 (YAMANE Takashi)
神戸大学大学院工学研究科・教授
研究者番号: 10358278

(2) 研究分担者

松田兼一 (MATSUDA Kenichi)
山梨大学医学部救急集中治療医学講座・教授, 研究者番号: 60282480
山本健一郎 (YAMAMOTO Kenichirou) 東京女子医科大学臨床工学科・助教
研究者番号: 00434316
西田正浩 (NISHIDA Masahiro)

産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー部
門・主任研究員, 研究者番号: 80357714

小阪 亮 (KOSAKA Ryo)

産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー部
門・研究員, 研究者番号: 10415680

丸山 修 (MARUYAMA Osamu)

産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー部
門・研究グループ長, 研究者番号: 30358064

(3) 連携研究者

山本洋敬 (YAMAMOTO Takahiro)

神戸大学大学院工学研究科・大学院生