

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650251

研究課題名(和文)体内埋込式人工腎臓の基礎研究

研究課題名(英文)Basic study of the implantable artificial kidney

研究代表者

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90193010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：人工透析術はすでに確立した治療法であるが、患者の時間的拘束が大きく、医療費への負担も大きい。この現状を打破するためには体内埋込式人工腎臓の開発は急務である。本研究は、体内埋込式人工腎臓を開発するためにサイクロン型血液連続遠心分離法を提案し、その基礎研究として、3種類のサイクロン管を作製して血液濃縮実験を行った。実験の結果、赤血球濃度に有意な変化はみられなかったが、サイクロン管中心部に赤い柱が観察された。この赤柱は管内の2次流れにより集積した赤血球だと思われた。今後、サイクロン管による赤血球の濃縮分離の可能性を示すためには、ハイスピードカメラを用いた上部流出口付近の観察等が必要である。

研究成果の概要(英文)：Hemodialysis has been already an established therapy to rescue patients with severe renal failure. However, it restricts time of patients and increases medical expenses. Development of the artificial kidney for completely embedding in the body is expected to break through the present status. In this study, a continuous blood hydrocyclone centrifugal separation method for the development of an implantable artificial kidney was proposed. We developed three types of hydrocyclones to investigate concentration of blood. As a result, despite that no significant difference was seen in concentration of red blood cell (RBC), a red pillar was observed in the center of the hydrocyclone. This pillar was suggested that the RBC was accumulated by the secondary vortex in the hydrocyclone. Further study to observe with a particle image velocimetry and the high speed video camera is necessary to demonstrate a possibility of concentration in the RBC.

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：体内埋込式人工腎臓 サイクロン型血液連続遠心分離法

1. 研究開始当初の背景

腎不全患者を対象にした人工透析治療は技術として確立したものとなっている。しかし、血液透析の治療は週3回、4時間程度と患者の時間的拘束が大きく患者の社会生活にも影響する。また日本透析医学会が毎年集計している年別透析患者推移では2011年に304,592人(前年度298,252人)、ベッドサイドコンソールの人工腎臓装置の登録台数も121,835台(前年度118,652台)、と増加傾向にあると報告されている。また年間2兆円近くの医療費が人工透析の費用として計上されている。これは2011年度概算の医療費37.8兆円のうちの5%程度を占めることから、高齢者増加、薬剤費の次に医療費全体を圧迫している要因として挙げられることも多い。

このような現状を打破するためには、体内埋込式人工腎臓を21世紀中に完成させる必要がある。だが、現在の確立された血液透析技術では、抗凝固剤(ヘパリン)投与の必要性やタンパク質の吸着による透析膜中空糸の目詰まりといった問題がある。また腹膜透析についても長期継続には腹膜炎などの感染症の危険性がある。したがって、現在の技術の応用では、体内埋込式人工腎臓の開発は困難であり、未だに成功例が報告されていない。

2. 研究の目的

本研究は、体内埋込式人工腎臓の開発を目指して、血液から血球成分とタンパク成分を遠心分離により除去し、その結果得られた血清成分を用いて持続透析を行うためのサイクロン型血液連続遠心分離法を提案し、基礎研究を行うことを目的とした。血液から遠心分離により血清を分離することで、血球やフィブリノーゲンが除去され、抗凝固剤を必要としない透析が可能となる。かつ透析膜の中空糸の目詰まりも解消され長期間持続透析が実現できると考えた。また、サイクロン型にすることで、この一連の過程を体内で行うことができると考えた。研究期間内においては、体内に埋め込めるサイズのサイクロン式血液連続遠心分離器を試作し、人工心臓用血液ポンプを用いて血液から血球成分とタンパク成分を濃縮する方法を検討した。

3. 研究の方法

(1) 体内埋込式人工腎臓の概念

体内埋込式人工腎臓の概念図を図1に示す。本人工腎臓は、体内ユニットと体外ユニットに分かれ、体内ユニットとして体内に血液ポンプ、遠心分離機、透析膜を埋め込む。また、透析液やバッテリーは定期的に交換しなければならないので体外ユニットに内蔵される。体内での遠心分離には小型で抗血栓性の良い遠心分離機を開発せねばならず、その方法としてサイクロン管の応用が考えられた。しかしサイクロン管においても重力加速度が大きくなると凝固系の活性化が起こる可能性がある。そのため、本研究では再循環による連続

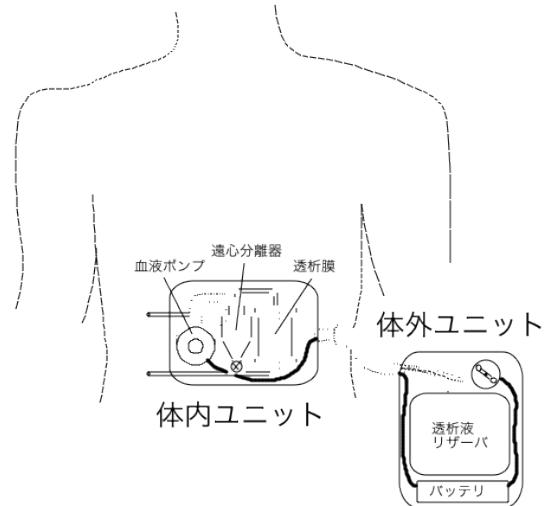


図1：体内人工腎臓の概念図

遠心分離を行うことで低回転かつ遠心時間の延長を図ることができると考えられた。

(2) サイクロン管の基本構造

サイクロン管は円柱部、円錐部、流入口、上部流出口、下部流出口からなる。懸濁液を接線方向に流入させることで、円錐部周辺部に下部流出口へ向かう1次流れを、中心部に上部流出口に向かう2次流れを形成する。流入した粒子には遠心力が働き、重い粒子は周辺部へ濃縮され1次流れに、軽い粒子は中心部へ集まり2次流れにのり、それぞれ上下の流出口へと向かう(図2)。

(3) サイクロン管の基本原理解

サイクロン管は遠心分離機と同様に遠心力を利用して懸濁液の分離を行う。自由流れに乗った粒子には、接線方向への速度で発生する遠心力と、粘度、粒子径、密度によって決定される沈降係数による抗力の2つの力が働く。この2つの力が釣り合うとき、物体は軌道円周上で安定する。しかしながら、流入口から入ってきた粒子の滞留時間は非常に短く、軌道円周上に乗る前に流出口から排出される。そのため、サイクロン管では滞留時間と沈降係数、遠心力の3条件により決定される粒子の位置により分離効率が決まる。

(4) サイクロン管の作製

体内埋め込みに耐えうるサイズのサイクロン管を作製した。材料はアクリル、接着には

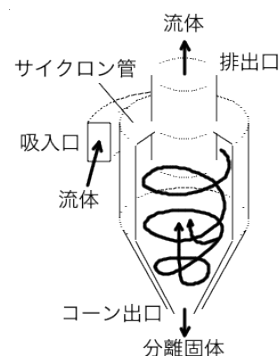


図2：サイクロン管の基本構造

二塩化メチレンを用いた。

(5) 血液の用意

血液はブタ血（芝浦臓器、東京）を使用した。

(6) 希釈赤血球液の作成

ブタ血のヘマトクリット（Ht）値を測定し、生理食塩水で希釈した。

(7) 赤血球濃縮実験回路の作成

作製したサイクロン管、リザーバー、流量計、圧力計、塩ビチューブを用いて回路を作成した。動力にはローラーポンプもしくは遠心ポンプを用いた。また、サイクロン管の上部流出口からの流出量を制限するために輸液ポンプを用いた。サンプルの採取は、実験直前の懸濁液と、実験開始後チューブ内の懸濁液が十分に置き換わるほどの時間を置いたのち、上部流出口と下部流出口から採取した。

4. 研究成果

まずは一般的に工業用途で用いられているサイクロン管を模擬したサイクロン管を作製して全血中の血球成分を濃縮させようと試みた。まず、数値流体解析により流路形状の最適化を行った。その結果を基にして、サイクロン管の実験機を作製した。作製したサイクロン管（サイクロン管 A）の構成は、直径 20 mm、流入口径 2 mm、上部流出口径 2 mm 下部流出口径 2 mm である。また、円錐部のなす角を 20° に設計した（図 3）。このサイクロン管に遠心ポンプおよびローラーポンプでブタ血を送血し、遠心分離による血球濃縮を試みたが、遠心力と滞留時間の不足により全血を濃縮させることは困難であった。

そこで、サイクロン管による血球成分の濃縮を確認するために、Ht 値 0.1 % に希釈した希釈赤血球液を用いて実験を行った。赤血球の沈降速度は血液粘度が大きく関与することはすでに知られており、全血を洗浄赤血球にするだけで血液粘度は大きく減少する。また、サイクロン管は本来高濃度の懸濁液を濃縮させることに向いておらず、懸濁液を低濃度にするだけで、濃縮効率は良くなると考えた。サイクロン管自体の性能も向上させるため、直径を 15 mm とし、円錐部のなす角を 6°、円柱部の長さを 45 mm とし、サイクロン管 B を作成した（図 4）。この変更により、遠

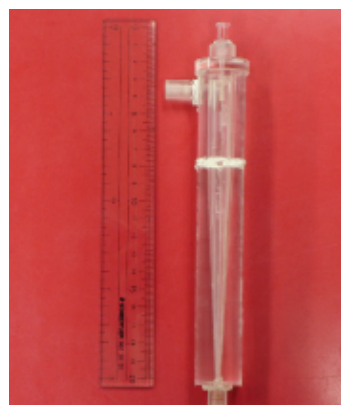


図 4：サイクロン管 B

心力の向上と、滞留時間の延長を図った。

この実験の結果、遠心ポンプとローラーポンプの両条件においても、上下の流出口から流出される希釈赤血球液濃度に顕著な差は見られなかったが、サイクロン管中心部に赤い柱が観察された（図 5）。この赤柱はローラーポンプの拍動性と関連しており、拍動に合わせて伸展した。本実験において観察された赤柱はサイクロン管中心部を流れる 2 次流れにより赤血球が集積されたため発生したと考えられるが、血球濃縮は得られなかった。これはサイクロン上部流出口へ向かう流れは 2 次流れに乗ってきた軽い粒子を含む懸濁液だけでなく、流入口から流入した直後の懸濁液も圧力勾配に従い上部流出口へと向かう流れがあるためと思われる。実際、数値流体解析においても、上部流出口付近の速度分布に流入口付近から流出口へと向かう流れが存在する。2 回目の実験において、赤柱は観察されたものの、中心近くに存在していた。これは赤血球を濃縮させるためにはより大きな遠心力が必要であることを示唆している。そこでサイクロン管の設計を直径が 10 mm、流入口径を 1.5 mm、円錐部のなす角を 9° に設計したサイクロン管 C を作成した（図 6）。サイクロン管は遠心分離機と異なり角速度が一定でないため、直径が小さくなるほど遠心力は大きくなる。この新しく設計したサイクロン管を用いて実験を行ったところ、このサイク



図 3：サイクロン管 A

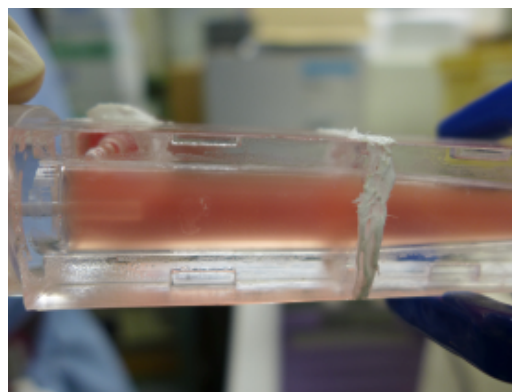


図 5：観察された赤柱

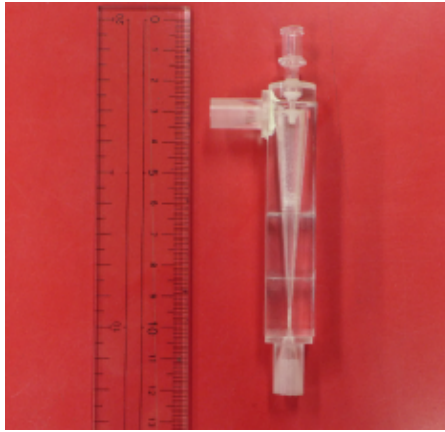


図6：サイクロン管 C

ロン管においては赤柱の存在を確認することができなかった。また、希釈赤血球液にも顕著な差は見られなかった。

今回、3種類のサイクロン管を作製して、全血および希釈赤血球液を用いて血球成分の濃縮分離の可能性に関する検討を行ったが、いずれのサイクロン管を用いても血球濃度に顕著な差は見られなかった。その原因の一つは、サイクロン管内における遠心力と滞留時間の不足が考えられる。また希釈赤血球液を用いた実験においても、血球濃縮が見られなかった原因としては、生理食塩水と赤血球の密度がそれぞれが 1.004kg/m^3 と 1.052kg/m^3 と差が非常に小さいため、赤血球を分離するためには、今回作製したサイクロン管では不十分で、さらなる遠心力と滞留時間が必要であることが示唆された。今後、サイクロン管による血球成分の濃縮分離の可能性を検討するためには、数値流体解析の粒子追跡法を用いたサイクロン管設計の再検討や、ハイスピードカメラを用いた上部流出口付近の観察が必要である。

5. 主な発表論文等
なし

{その他}
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 裕輔 (ABE Yusuke)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号： 90193010

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4) 協力研究者

原 伸太郎 (HARA Shintaro)