

博士論文

体内埋込式遠心分離型人工腎臓に関する研究

有吉 洸希

体内埋込式遠心分離型人工腎臓に関する研究

東京大学大学院 医学系研究科

生体物理医学専攻 医用生体工学講座

生体機能制御学分野

指導教員 阿部裕輔 准教授

有吉 洸希

要旨

現在、日本に約 32 万人、世界中に推定約 200 万人以上の維持透析患者が血液透析治療を受けている。現在行われている透析治療は様々な問題を抱えている。第一に、週 3 回、1 回 4 時間の通院治療。第二に、厳しい飲水制限。第三に太い留置針を 2 本使用した穿刺と、心臓に負担をかけてしまうシャント手術。最後に、災害時の維持透析が非常に困難であることが挙げられる。そこで、これらすべての問題を解決するためには体内埋込式人工腎臓の開発が必要であると考えた。

本研究では人工腎臓の体内埋込みを可能にするために、遠心分離を利用した新しい人工腎臓の開発を目的とした。開発した遠心分離型人工腎臓は血球の分離に成功し、さらに、二段階分離ではタンパク質を減少させることに成功した。これらの結果より、遠心分離型の人工腎臓によって原尿が生成できる可能性が示唆された。

目次

第1章 序論	...	1
1-1 人工腎臓（人工透析）の歴史	...	1
1-2 人工腎臓（人工透析）の現状と課題	...	4
1-3 体内埋込式人工腎臓の現状	...	8
第2章 目的	...	12
第3章 体内埋込式遠心分離型人工腎臓とは	...	14
3-1 概念	...	14
3-2 原理と構造	...	14
第4章 体内埋込式遠心分離型人工腎臓の開発	...	18
4-1 体内埋込式遠心分離型人工腎臓に必要な条件	...	18
4-2 一次モデルの試作	...	19
4-2-1 設計と製作	...	20
4-2-2 数値流体解析	...	20
4-2-2-2 方法	...	21
4-2-2-3 結果と考察	...	24
4-2-3 酵母菌分離実験	...	27
4-2-3-1 方法	...	30
4-2-3-2 結果と考察	...	32

4-3	二次モデルの試作	...	34
4-3-1	二次モデルのための基礎実験	...	34
4-3-1-1	方法	...	34
4-3-1-2	結果と考察	...	36
4-3-2	設計と製作	...	39
4-3-3	数値流体解析	...	41
4-3-3-1	方法	...	41
4-3-3-2	結果	...	43
4-3-4	ガラスビーズ分離実験	...	47
4-3-4-1	方法	...	49
4-3-4-2	結果と考察	...	51
4-3-5	血球分離実験	...	53
4-3-5-1	方法	...	53
4-3-5-2	結果と考察	...	56
4-4	三次モデルの試作	...	58
4-4-1	設計と製作	...	58
4-4-2	血球分離実験	...	61
4-4-2-1	方法	...	61
4-4-2-2	結果と考察	...	63

4-5	血球分離実験	… 66
4-5-1	設計と製作	… 66
4-5-2	血球分離実験	… 69
4-5-2-1	回転数別分離実験	… 69
4-5-2-1-1	方法	… 69
4-5-2-1-2	結果と考察	… 72
4-5-2-2	インレットポート流量別分離実験	… 76
4-5-2-2-1	方法	… 76
4-5-2-2-2	結果と考察	… 78
4-5-2-3	流量比別分離実験	… 80
4-5-2-3-1	方法	… 80
4-5-2-3-2	結果と考察	… 82
4-5-3	タンパク質分離実験	… 84
4-5-3-1	回転数別分離実験	… 84
4-5-3-1-1	方法	… 84
4-5-3-1-2	結果と考察	… 86
4-5-3-2	インレットポート流量別分離実験	… 88
4-5-3-2-1	方法	… 88
4-5-3-2-2	結果と考察	… 90
4-5-3-3	流量比別分離実験	… 92

4-5-3-3-1	方法	… 92
4-5-3-3-2	結果と考察	… 94
4-6	タンパク質分離シミュレーション	… 96
4-6-1	方法	… 96
4-6-2	結果と考察	… 99
第5章	総合考察	… 101
第6章	結言	… 104
	参考文献	… 105
	謝辞	… 113

第 1 章 序論

第一章 序論

1-1 人工透析（人工腎臓）の歴史

人工透析（人工腎臓）とは人工的に腎臓の役割を担うこと、つまり腎臓の役割である血液を浄化することである。腎不全に陥った患者に対して行われ、腎不全になった患者が尿毒症にならないためには必要な治療である。腎臓は身体の中の浄化槽のような役割を果たしており、心臓によって送りだされた血液を腎臓がろ過することによって身体は保たれている。尿を作ったり血圧を一定にしたり、赤血球の産生を促進する因子をつくるのも腎臓の役割である。この腎臓が腎不全により機能しなくなると、尿中の不要物質の排出や水分のコントロールなどができなくなり生命の維持が困難となる。このような場合、人工的に血液を浄化する必要が出てくる。

1854 年に、Thomas Graham は羊皮紙を膜として使用し、2つの異なる濃度の溶液を分離することができるのではないかと推論し、この技術が医学の分野に活用できないか考え、ギリシャ語の「分離」を意味する透析（Dialysis）と名づけたことから透析の歴史は始まった [1]-[3]。

1913 年、John J Abel によりセロファンに類似したコロジオンで作製された世界初の人工腎臓が開発された。この人工腎臓は、直径 8mm、長さ 40cm のコロジオンチューブ 32 本をガラスの分配管につないで作製された。当時、唯一の抗凝固物質であったヒルの浸軟から抽出したヒルジンをを用いて動物（うさぎ）の体外循環血液透析を実

施したが、激しい酵素反応を含む凝固作用のため実用化には至らなかった [4]。

1916年、Murrayが哺乳類からの抗凝固剤としてヘパリンの分離に成功し、Haasにより初めて動物実験にヘパリンが使用された。そして1926年Haasの作製したダイアライザーとヘパリンを用いて、世界初の人体への透析治療が実施された。急性腎不全患者への適応で、数例試みられたが、透析効率が悪く、24時間の治療で2g未満の尿素しか除去できなかったため、生存者はゼロであった [4]-[9]。

1945年、Willem Kolffが開発したローリング・ドラム式ダイアライザーを使用した人工透析で67歳の女性が世界で初めて閉塞性急性腎不全から生還した [10]-[18]。ローリング・ドラム式ダイアライザーは膜面積 2.0 m^2 のダイアライザーであり、6時間の治療で35gの尿素を除去できた。ナチス政権下で占領され、世界の学会から隔離されていたオランダでの偉業達成だった。

1947年、Alwallによって、陰圧で血液から水分を効果的に除去する、世界初の除水コントロール可能なダイアライザーが開発された [19]-[22]。しかし、透析が進歩し、腎不全の治療が可能になっても、血管アクセスの制限により透析回数に限界があった。Scribnerは、1960年に、再使用可能な埋込式AVシャント血管アクセス（スクリブナーシャント）を開発し、透析治療の飛躍的な発展に貢献した [23]。さらに、スクリブナータンクと呼ばれる慢性腎不全維持透析装置を開発し、シアトルは慢性腎不全の維持透析に興味を持つ研究者のメッカとなった [24]。そして、1960年から1971年まで慢性維持透析で最初の長期生存患者が誕生した。Clyde Shieldsは50歳

の時に心筋梗塞で他界するまで 11 年間透析治療を受け続けた [25]。

1964 年、Scribner らが、シアトル患者選定委員会で透析を受けることを拒絶された 16 歳の少女のために作った少女専用の透析装置により世界初の在宅透析（HHD）が行われた [26]。

1965 年の欧州透析移植学会の報告によると、ヨーロッパには約 160 人の慢性腎不全患者と約 40 の透析施設に至るまで透析療法が普及した [27]。

1960 年代後期になると、工業生産でのダイアライザーが生産されるようになった。小分子除去性能が向上し、透析の準備、完了作業が飛躍的に改善した。当時の素材は全てセルロース系であった [28]。

1969 年に、ローヌ・ブーラン（旧ホスバル社）によって世界初の合成系ハイフラックス膜が開発された。PAN（ポリアクリロニトリル）はセルロース膜に比べて、拡散抵抗を低下させ、除水性能を飛躍的に高めることに成功した [29]。

1975 年に、Robert Popovich と Jack Moncrief により、世界初の持続的腹膜透析（CAPD）の臨床結果が発表された [30]。

1978 年、Henderson らによって、世界初のオンライン HDF 装置が開発された [31]。

1983 年、LANCET に、世界初のポリスルホン膜（フレゼニウスメディカルケア社）のダイアライザーの性能に関する報告がなされた [32]。ポリスルホン膜は今日の合成膜の中で最もメジャーとなっている。

1-2 人工透析（人工腎臓）の現状と課題

現在、日本では約 32 万人、世界中に推定 260 万人の維持透析患者が血液透析治療を受けている。2015 年に日本透析医学会が全国の 4,380 の透析療法施設を対象に実施した調査 [33] によると、国内で透析療法を受けている患者数全体は 324,986 人で、前年度より 4,538 人増加した。2015 年の腎移植件数は 1,661 件（生体腎移植 1,494 件、献腎 167 件）であり移植待機患者は年々増える一方である。人口 100 万人あたりの透析患者数は約 2,592 人で、前年度より 75 人増加した。日本の全人口に占める透析患者数の割合は、およそ 386 人に 1 人に相当する。近年、日本に限らず台湾や中国、インドなど、世界中で爆発的に透析人口が増加している。[34]

2015 年度の調査結果 [35] によると、導入患者の透析を始める原因となった原疾患の第 1 位は糖尿病腎症で、全体の 43.7% にあたる 1 万 6,072 人が該当し、前年より 0.2 ポイント増加した。糖尿病性腎症は 1998 年に慢性糸球体腎炎にかわって原疾患の第 1 位になって以来、増加の一途であったが、この数年ほぼ横ばいで推移している。2 位以下は、慢性糸球体腎炎が 16.9% (0.9 ポイント減)、腎硬化症が 14.2% (不変)、不明が 12.2% (0.9 ポイント増) だった。

現在、透析療法を受けている患者のうち、原疾患が糖尿病性腎症である患者の数は 12 万 278 人 (38.4%、前年よりポイント増) で第 1 位。第 2 位は慢性糸球体腎炎で 29.8% (同 1.5 ポイント減) であった。また、糖尿病性腎症患者の占める割合は、1998 年に導入原疾患の第 1 位となってから上昇を続けており、年を経るごとに慢性糸球体腎炎との差は拡大している。

一方、透析人口の年間増加率（増加速度）は年々減少しており、1984年の年間増加率は12.8%であったのに対し、1994年は7.0%、2004年は4.4%、そして2009年は2.6%と、直線的に低下している。この傾向が今後も変わらないと仮定すると、わが国の透析人口の年間増加率は数年以内に0%、つまり透析人口の増加が停止する見込みである。[36]

先進国では、近年、在宅血液透析の普及が急激に伸びている。自宅に透析機器を設置し、患者が自ら透析を行うこの治療法は、透析回数や時間を増やして十分な量の透析が行える点や時間が自由に使える点など、患者の生命予後や生活の質（QOL）の改善につながるとして注目されている。

しかし、自宅に透析機器を設置するスペースや改装工事が必要なことや、自己穿刺への心理的抵抗など、導入への課題がある。

現在、わが国では、施設血液透析が圧倒的多数を占めている。2015年の米国腎臓データベース（USRDS）の調査[37]に基づくと、主要国の中で最も在宅透析実施件数の少ない国が日本である。その背景には、日本の施設血液透析のレベルの高さ（透析施設の数が多い、医療技術が高いなど）や日本固有の保険制度、治療に対する国民の考え方など、さまざまな要因が関わっているためであると考えられている[38]-[40]。

1980年代くらいまでは、透析治療をしても5年の余命であるといわれていたが、現在では、透析治療を20年以上続ける患者も珍しくなく、透析治療によって長生きができる時代となった。日本の透析医療の水準（社会保障やダイアライザーの質など）

は世界一で、一般の人々とかわらない社会生活を送られている透析患者もたくさんいるが、その一方で透析医療は、以下の様な様々な問題点を抱えている。

(1) 患者数は増加していても透析医療費が伸びていないこと。つまり患者ひとり当たりの医療費が従来半額になっていること。

(2) 透析導入原疾患が慢性腎炎から糖尿病・高血圧（高齢者）に変化してきていること。

(3) そのために心血管系の合併症が多くなり、その対策を講じなければ透析者のQOL（Quality of Life：生活の質）や生存率を高めることができないこと。

これからの透析治療はこのような諸問題に的確に、かつ迅速に対処していく必要があるが、透析医療に課せられた課題は多いにも関わらず、診療報酬の改定により、患者ひとり当たりの医療費は下げられつつあるという矛盾が生じている。つまり ”現代は高品質の透析医療を維持することが難しい時代” になっている。透析医療費の抑制が続く中、質を落とした透析医療の提供もいたしかたないという考えは好ましくない。質の高い透析医療を維持していくことが不可欠であり、そのために、安価で質の高い透析が可能になる新しい透析技術が求められている。

人工透析を行う際の1カ月の治療費は血液透析で40万円前後、腹膜透析で30万円から70万円程度と試算されている。人工透析は年間に150回程度行うため医療費も高額になってしまう。医療保険高額療養費制度により、患者自身の負担額は大きくないが、日本における医療費の約5%を占めており、削減を迫られている。

現在行われている人工透析には2つの種類がある。血液透析 Hemodialysis(HD) と

腹膜透析 Peritoneal dialysis(PD) である。血液透析は透析を行う装置に血液を循環させることによって透析を行う。具体的には、腕に針を刺しチューブを繋ぎ、チューブを通して透析膜に血液を送り、血液を濾過や拡散により浄化した後に体内に戻す方法である。

現在、最も主流となっている血液透析治療はさまざまな合併症の危険が付きまとう。最も代表的なものが不均衡症候群である。これは血液中の老廃物が一気に処理されることによって貧血や痙攣、頭痛を引き起こす。本来ならば腎臓は一日中休むことなく血液の浄化を行うが、血液透析は2～3日おきに4時間と大変短い時間で浄化を終えなければならない。このとき、血液の浄化スピードが速すぎると頭痛・嘔吐・痙攣などの不均衡症候群が発生する。その他にも、透析困難症における低血圧や、ストレスレッグス症候群（痒み）、抗凝固剤による出血傾向、神経障害、成人の場合は性機能に問題を及ぼすこともある。そして、透析治療の最大のデメリットとして考えられるのは拘束時間の長さである。一般的な血液透析は週に3回通院し1回4時間から5時間の拘束を受けることになる。そのため、多くの患者が現在行っている仕事を続けることができなくなる。また、患者の苦痛が大きい問題として、太い留置針を使用した穿刺による痛みが挙げられる。透析自体に痛みはあまり無いが、針を指す痛みは避けることができない。さらに、血液透析は食事制限が厳しくなり、特にカリウムの多い生野菜を食べることを制限され、同時に水分の制限も厳しくなる。このように血液透析は生命の維持にとって大切なことであるが、デメリットも多く存在している。

もうひとつの透析治療である腹膜透析は、血液透析のように透析膜を利用して血液をろ過するのではなく、自分の腹膜を利用して透析を行う方法である。腹膜とは腹腔の内の臓器を覆っている膜のことであり、腹腔中にチューブを通すことによって透析液を腹腔内に入れ、濾過する方法である。腹膜透析では、腹腔内に透析液を出し入れするためのチューブを埋め込む必要があるため、毎日感染予防のケアをする必要がある。その一方で、血液透析に比較して通院頻度も低く、時間を有効に利用する事ができるため、仕事を続けやすいというメリットがある。また、血液透析と比較し食事制限が緩いと言われており、透析液を交換する間以外は腎臓と同じように持続的に濾過されることになるので身体への負担も少ない。腹膜透析のデメリットとしては、腹膜の機能が衰えてくる（腹膜が厚くなる）と透析効率が落ちることが挙げられる。現状は、平均10年程度しか腹膜透析は行うことができない。腹膜の機能が衰えることにより、透析が出来なくなった場合は血液透析に移行するしか方法はない。そのため、腹膜透析に変わる生体内で透析が可能となる新技術が求められている。

日本において透析医療費は年間約2兆円にも上り、患者数も医療費も年々増加傾向のため、医療財源を逼迫している[41]。また、発展途上国では透析治療が高額であるために、適切な治療を受けることができず、命を落とすことも少なくない[42]。

さらに、現在行われている透析治療は様々な問題を抱えている。第一に、週3回、1回4時間の通院治療である。特に、若い患者は通院のために仕事を継続できなくなることも少なくない。第二に、厳しい飲水制限である。腎不全患者は急激な循環

血漿量の増加を防ぐために一日の水分摂取量を10程度に抑える必要がある。そのため、腸内の水分が不足し、便が固くなることで排便コントロールがうまく行えなくなる悪循環に陥る患者も多い。第三に太い留置針を2本使用した穿刺と、心臓に負担をかけてしまうシャント手術である。痛みを伴う行為は患者にとって物理的、肉体的および精神的な負担が大きい。最後に、災害時の維持透析が非常に困難であることが挙げられる。透析治療には電気や清潔な大量の水、血液回路やダイアライザーなどの消耗品が全て揃っていないと治療を行うことができない。東日本大震災翌日に使用可能な透析施設は全体のわずか14%であった[43]-[47]。

1-3 体内埋込式人工腎臓の現状

1944年に、Kolffにより、急性腎不全患者の血液透析による救命例の報告があつて以来、人工腎臓の研究は血液透析機器、透析液組成改良・開発が主になされてきた。間欠的透析治療を持続治療に変え、透析を濾過に変え、尿細管機能をも付加することが、将来的に望まれているが、体内埋込式人工腎臓の開発には多くの障壁を乗り越える必要がある。

現在行われている体内埋込式人工腎臓の開発は、持続携行性腹膜透析 Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) の透析液を再生するシステムの開発や親水性ゲルと吸着体、酵素を用いた装着再生型人工腎臓の開発、細胞・組織工学的取り組みとしての尿細管上皮細胞と人工膜によるハイブリッド人工腎臓の開発、そして遺伝子治療の1つであるメガリン遺伝子発現細胞を皮下に移植する尿毒素蛋白代謝療法

などが、様々な研究機関において研究開発中である [48]。

再生医学においては、関与する細胞の多さ、構造の複雑さなどから腎臓の再生は最も困難な研究テーマの1つと言える。Vasculogenesis と Nephrogenesis の完全な統一・融合がなされない限り、ネフロン形成と尿の産生は不可能であり、部分的な腎臓組織を再生に利用することも不可能である。したがって、小型化されたハイブリッド人工腎を植え込むか、初期的胚性幹細胞からの腎臓形成か、トランスジェニック・アニマルの腎臓を移植するなどが検討されている。

岡山理科大の中路らのグループは、ろ過機能のある半透膜のバッグを腹腔に入れて特殊な透析液を注入し、吸水・吸着材を利用して体内の老廃物と余分な水をバッグに取り込み排出する仕組みの体内埋込式人工腎臓の研究を進めている [49]。試験管の実験では透析液に混ぜて老廃物と余分な水を効率的に除去、吸着できる物質を模索し、尿酸やクレアチニンは活性炭で、水は市販の吸水樹脂で吸い取れることを確認した。また、尿素は、特定の高分子と樹脂を混ぜると除去しやすくなることが分かった。ラットの実験では、小型バッグ（縦横2～3センチ程度）に透析液を入れると、腹膜透析のように血液中の尿素、クレアチニンがバッグ内に取り込まれることも確認できている。人に応用する場合、バッグのサイズは500ミリリットルから1リットル、透析液の交換は1日1～2回、1回10分ほどで可能と想定している。今後、より効率的な吸着材の特定を進め、混ぜた場合の透析効果や最適なバッグの強度、形など透析性能の向上と安全性を検証するとのことである。

慶応大学と東京医科歯科大の共同研究では、透析装置を小型化・高機能化するこ

とで、埋め込み可能なデバイスの開発を行っている [50-53]。デバイスは、電解エッチングにより流路が形成されたステンレス鋼と、多孔質膜が交互に重ねあわされた構造となっており、各層を並列に流れる血液から尿素などの不要な老廃物のみが濾しとられ、体に必要なタンパク質は多孔質膜を通り抜けられないため体内に留まる仕組みである。現在は、ラットを用いて装置の性能の検証を行っている。

バンダービルト大学の研究者らは、マイクロチップ技術と生体の腎臓細胞を利用した移植可能な人工腎臓を開発中である [54] - [55]。この新しい機器は、老廃物の除去に役立つマイクロチップ・フィルターによって腎臓の濾過機能を再現することで、腎臓病患者の透析を不要にする可能性がある。チップはフィルター機能をもち、安価に製造可能で個々の患者の必要に合わせて正確に設計できる。約 15 枚のマイクロチップで作動するように設計され、マイクロチップの周囲に生体の腎臓細胞を培養することで腎臓機能の再現を目指している。膜孔の大きさや形状の微細なコントロールによって膜の性能の最適化が可能になった。この最適化によって濾過のための圧力要求を満たすことができ、移植に適した機器の小型化も可能になった。このような機器により大きな電気ポンプは不要になり、患者の心臓によるポンプ機能だけで済むが、血液と機器の相互作用を制御することが大きな課題になる。

ワシントン大学の研究機関は、ウェアラブル透析装置を開発した。[56]-[57] このウェアラブル人工腎臓はベルトを使って身体に装着する。ちょうど工具などを取り付けることができる作業用ベルトのような感覚で身につけられる。血液中の老廃物を取り除く作業を行うという点では従来の血液透析と変わらないが、大きく違う点

もある。それは従来の血液透析が特定の時間を決めて透析を行うシステムであるのに対して、このウェアラブル人工腎臓は、バッテリーを搭載して常時透析を行う。外部電源や外部の水の配管を接続する必要もない。患者はつねに血液透析機をベルトで身につけている必要はあるが、歩きながらも、買い物をしながらでも透析は行われるので、活動を制限されるということがなくなる。現在開発中の試作機は、重さ 4.5kg にもなってしまうが、今後開発が進めば、さらに軽くなる可能性がある。このウェアラブル人工腎臓は、これまで研究室実験や動物実験、また限定された生体実験などが行われてきたが、2016年9月にアメリカ食品医薬局に臨床試験の申請が受理された。

第2章 目的

透析治療において生ずる、頻回通院や穿刺痛、飲水制限、災害時透析の問題を解決するためには体内埋込式人工腎臓の開発が必要であると考えた。しかし、現在の人工透析の方法では、透析膜の劣化により長期の連続透析ができず体内埋め込みは難しい。そこで、本研究では、透析膜に変わる新しい方法として、持続遠心分離による方法を提案する。本研究は、小型持続遠心分離装置を開発して、体内埋込式遠心型人工腎臓の実現可能性を検討することを目的とした。

第3章 体内埋込式遠心分離型人工腎臓とは

3-1 概念

現在、行われている人工透析では透析膜が使用されているが、透析膜は膜面積に透析効率が依存するため小型化には不向きである。また、透析膜はタンパク質が付着し透析効率が低下するファウリングが起るため、長期連続使用にも限界がある。そこで、透析膜を使用しない新たな方法として、遠心分離を利用した方法を考えた。

血球成分やタンパク成分は透析膜を用いなくても遠心分離で分離できるはずである。そこで、体内に埋め込める大きさの小型持続連続遠心分離器を開発すれば、体内に埋め込める人工腎臓が実現可能と考えた。遠心分離方式であれば、透析膜の劣化などの問題も起こらず、長期連続使用ができるはずである。また、透析液を使用せずに済むため、透析液を清浄化する装置も必要なく、体内埋め込みに適している。

3-2 原理と構造

体内埋込式遠心分離型人工腎臓は、本体を体内に埋め込み、腎動脈、腎静脈および膀胱に接続される。腎動脈から流入してきた血液を持続遠心分離し、血球成分やタンパク成分などの生体に必要な物質は腎静脈から体内へ戻し、余剰水分や老廃物などは膀胱へ貯め、排出する（図3-1）。ここで排出すべき老廃物とは、BUNやCr、Kなどの電解質である。Kなどの電解質は生命の維持には不可欠であるが多すぎると不整脈など深刻な疾患を引き起こす可能性があるため、ある程度の除去が必要と

なる。

遠心分離で血液を分離する場合、加速度（G）が高いと凝固系が活性化してしまい、血栓の発生が危惧される。また、高シアストレスによる溶血の発生も危惧される。そこで、二段階遠心分離を採用し、一次分離では比較的低いGの遠心分離で血球成分を分離し、血栓や溶血の恐れがない二次分離では高いGかつ長時間の遠心分離によってタンパク成分を分離する（図 3-2）。

遠心分離器は回転を止めることなく、連続して遠心分離ができるようにディスク型遠心分離方式を採用した。ディスク型遠心分離方式では、埋め込みが可能な大きさのハウジング内部にディスクを複数枚設置する。ディスクの軸近傍に軸方向に流体が流れるような構造（ディスクや軸に穴を空ける等）を設け、全ディスクを高速回転させる。これにより、一段階分離では、血球成分は遠心力によりディスクの内部には侵入せずにディスクの外周を軸方向に流れ、血漿成分は軸近傍を軸方向に流れるため、血球成分の連続分離ができる（図 3-3）。同様に、二段階分離では、タンパク成分は遠心力によりディスクの内部には侵入せずにディスクの外周を軸方向に流れ、血漿成分は軸近傍を軸方向に流れるため、タンパク成分の連続分離ができ、原尿が得られる。もしも、2段階で完全分離が達成できなければ、さらに多段分離を検討する。また、遠心分離による治療は、従来の治療法である ECAM と同等の治療効果が期待できる。ECAM も遠心分離も水分の除去には優れているが、HD に比べ血中の老廃物や電解質の除去効率は低いと考えられる。電解質除去ためには分離器とは別に除去システムが必要となると考えられる。

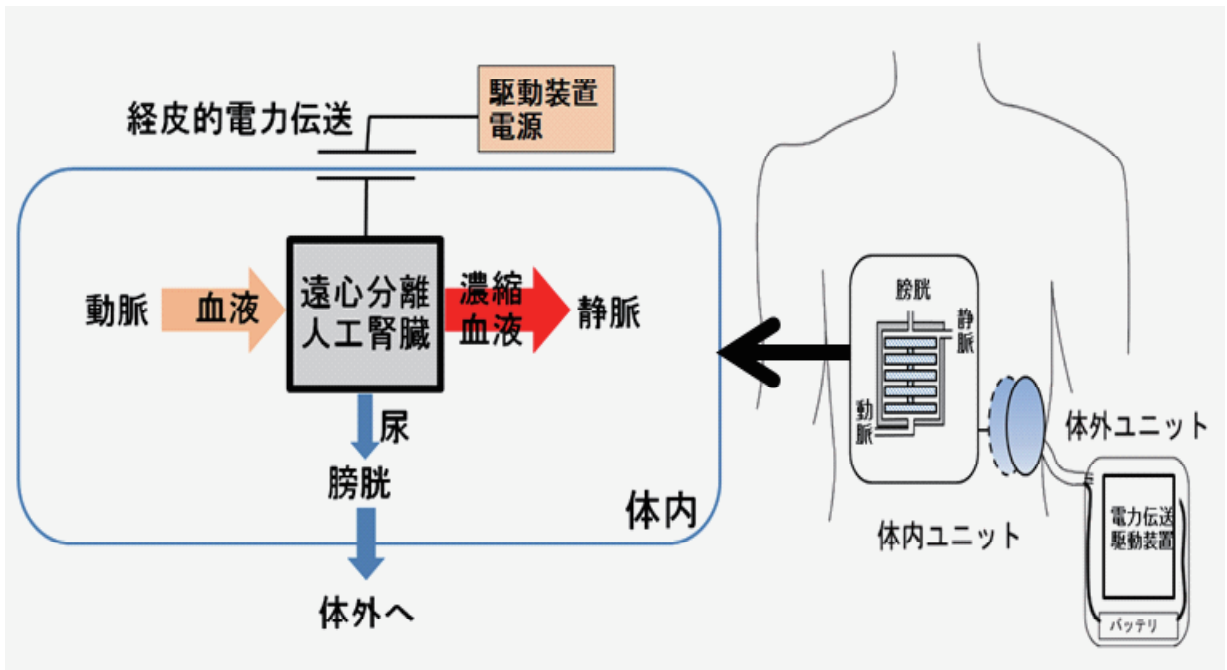


図 3-1 体内埋込式人工腎臓概念図

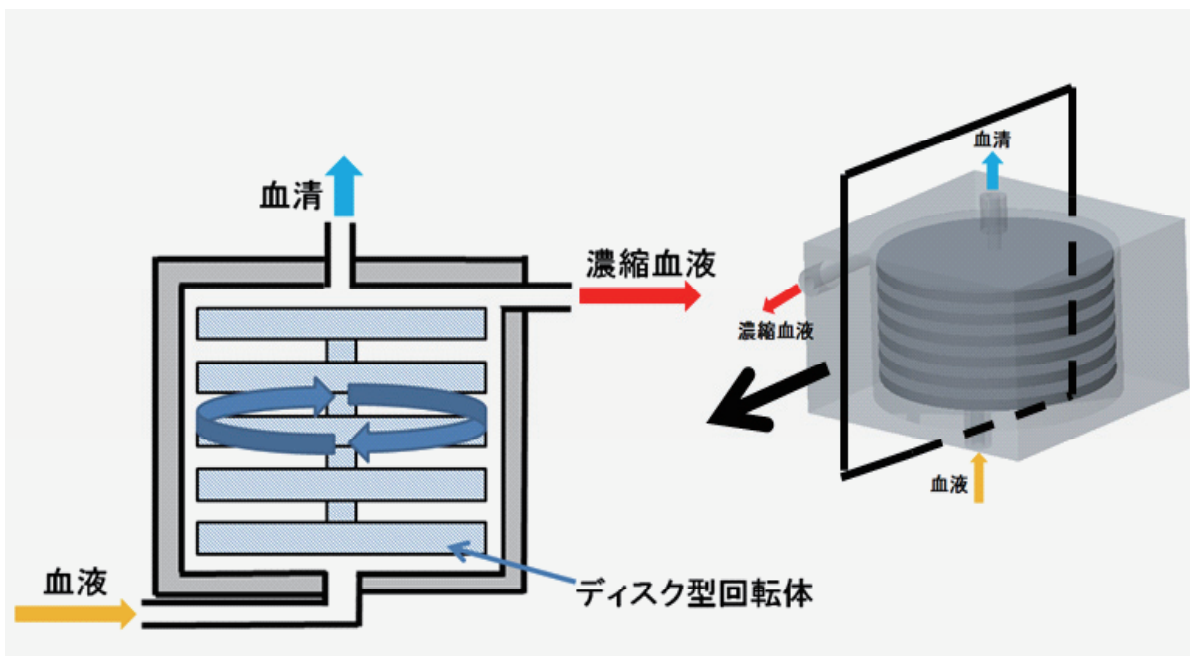


図 3-2 体内埋込式人工腎臓（断面図）

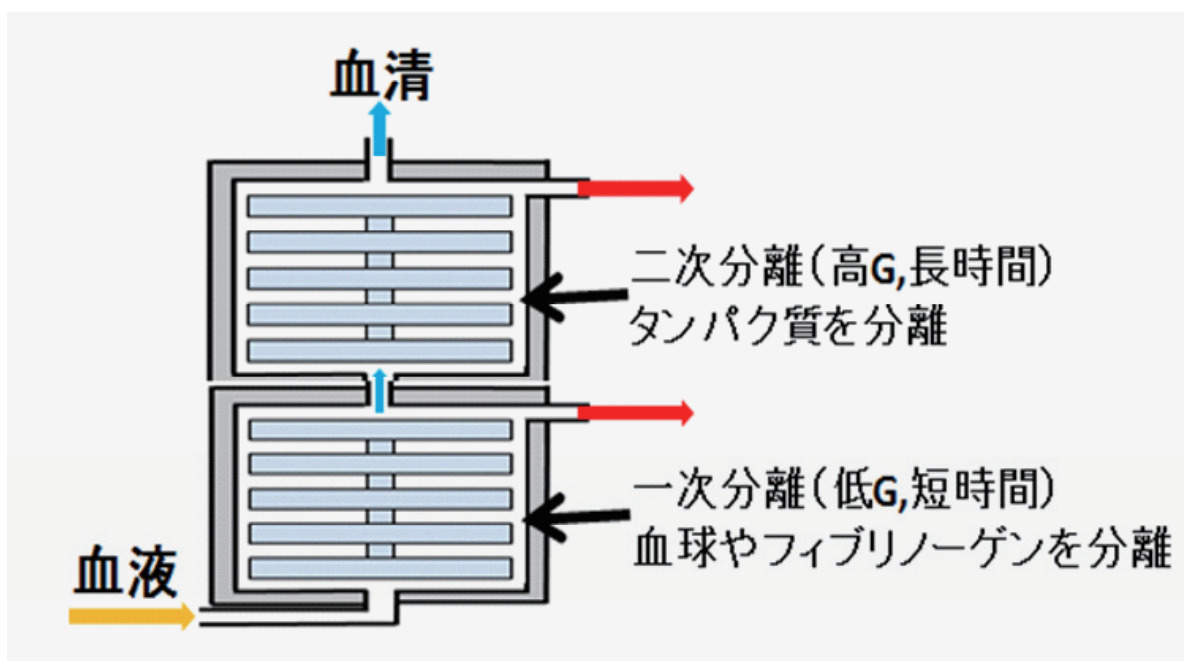


図 3-3 二段階遠心分離機構

第4章 体内埋込式遠心分離型人工腎臓の開発

4-1 体内埋込式遠心分離型人工腎臓に必要な条件

体内埋込式遠心分離型人工腎臓の開発にあたり、必要な条件を、形状的特性、分離性能、および血液適合性の3点から以下のように仮定した。

形状的特性

体内埋め込みを目的としているため、サイズは小さい程よい。しかし、遠心分離器はディスク半径が小さくなるほど遠心力は小さくなってしまう。回転数を上げることで補うことはできるが、ディスク回転速度が速すぎる場合せん断応力が大きくなり溶血や凝固系の活性に繋がる。そこで、埋め込みが可能であり、ディスク半径が最大のサイズとして握りこぶし大（70～100 mm 程度）のサイズが望ましい。

分離性能

健常成人の1日の平均尿量は1,000～1,500 mlであることから、この程度の量を分離できることが望ましい。分離効率は遠心力と分離時間（人工腎臓内滞留時間）、ディスク間の二次流れ（シャント、逆流や渦巻）によって決まる。そこで、分離に必要な遠心力と血球の沈降速度から回転数と滞留時間の最適値を検討し、二次流れを防ぐディスクやハウジング、ポートの位置などの設計をあらかじめ検討しておく必要がある。

血液適合性

・溶血特性

赤血球が破壊される溶血は、酸素運搬能が低下するだけでなく、赤血球内のカリウムが血液中に放出されてしまうため高カリウム血症の要因となる。遠心分離器に起因する溶血原因として、キャビテーション現象、陰圧、せん断応力などが挙げられる。中でもせん断応力は、隙間の狭い部位や、高速回転領域で高値となり、溶血を引き起こす可能性がある。これらを回避するには、設計段階であらかじめ溶血の原因となる点を改善しておく必要がある。[58]-[63]

・抗血栓性

体内に人工弁や人工血管を留置する場合、血栓の発生を防止するために抗凝固療法が用いられる。溶血や凝固を防ぐための一次分離が正常に機能するのであれば血栓の問題を大きく考慮する必要はないと考えられるが、血液の滞留するような部分はなるべく作らないように設計をする必要がある。

4-2 一次モデルの試作

体内埋め込みが可能なサイズを検討し、一次モデルの試作を行った。

4-2-1 設計と製作

一次モデルでは、体内埋め込み可能なサイズを考慮し、ディスク半径を 15 mm とし、ハウジングサイズを縦 40 mm × 横 40 mm × 高さ 70 mm として設計を行った。ディスク半径とハウジング内のボリュームから血液の分離に必要な遠心力（回転数）と滞留時間を算出し、ハウジング内に収まる最大枚数のディスクを設置した。また、設計したモデルを数値流体解析により、内部の流れの解析を行い、問題となる陰圧や二次流れの発生部位を明らかにすることにした。ディスクは、半径 15 mm、厚み 1.5mm、枚数 30 枚で、中心に分離した血漿を通過させる穴があり、3 本の柱によって支持されるようにした。ディスク間のクリアランス 1 mm、ディスクとハウジングのクリアランス（隙間）1 mm、インレットポート直径 3 mm、血液アウトレットポート直径 2 mm、および血漿アウトレットポート直径 1.5 mm とした。ディスクは、上下 2 点でベアリングにより支持した。駆動方式はマグネットカップリングによってモーターと接続する方法とした。

4-2-2 数値流体解析

実機の製作前に、作り直しによるコストと時間の無駄を削減するため、数値流体解析を用いて、設計上の問題点がないかを確認した。

4-2-2-1 数値流体解析方法

数値流体解析用の流路モデルは、3次元CADソフトウェアであるCreo3.0 Parametric (Parametric Technology Corporation, Needham, Massachusetts, USA) を用いて作成した。格子生成にはANSYS Meshing を用いた。作成した3Dモデルを図4-1に示す。数値流体解析には汎用熱流体解析パッケージであるANSYS CFX 14.0 (ANSYS, Canonsburg, Pennsylvania, USA) を用いた。解析条件を表4-1に示す。解析条件は過去の研究を参考に設定した。[64]-[68]

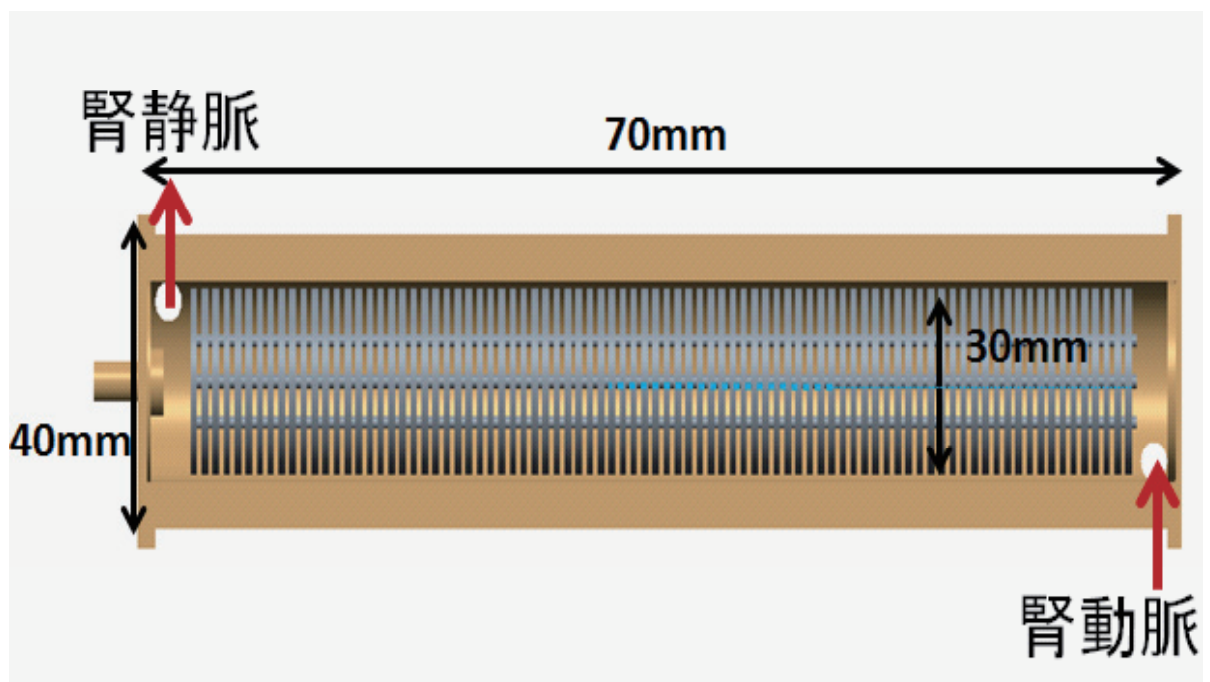


図 4-1 一次モデル断面図

表 4-1 一次モデル境界条件

Analysis	Steady state
Turbulences model	k-ε
Rotation speed(rpm)	3000
Wall surface condition	non slip
inlet flow condition (l/min)	Mass flow
Outlet flow condition(Pa)	Opening
Fluid type	Newtonian fluid
Dynamic viscosity (mPa · s)	0.89
Density (kg/m ³)	997
Nodes	655354
Elements	2785991

4-2-2-2 結果

数値流体解析によって得られた流線を図 4-2 に、ディスク上の流速ベクトルを図 4-3 に示す。インレットより流入した血液がディスクに巻き込まれずに血液アウトレットへ流れるシャントが確認された。またディスク間の柱によって分離を妨げる渦が形成されていることが確認された。

数値流体解析の結果より、インレットポートを現状の位置から 180 度ずらして配置することでインレットから流入した血液が必ずディスクを通過するように設計し直した。また、ディスク間の柱をディスク円周上に配置することで分離の妨げる渦が発生しないように設計し直した。

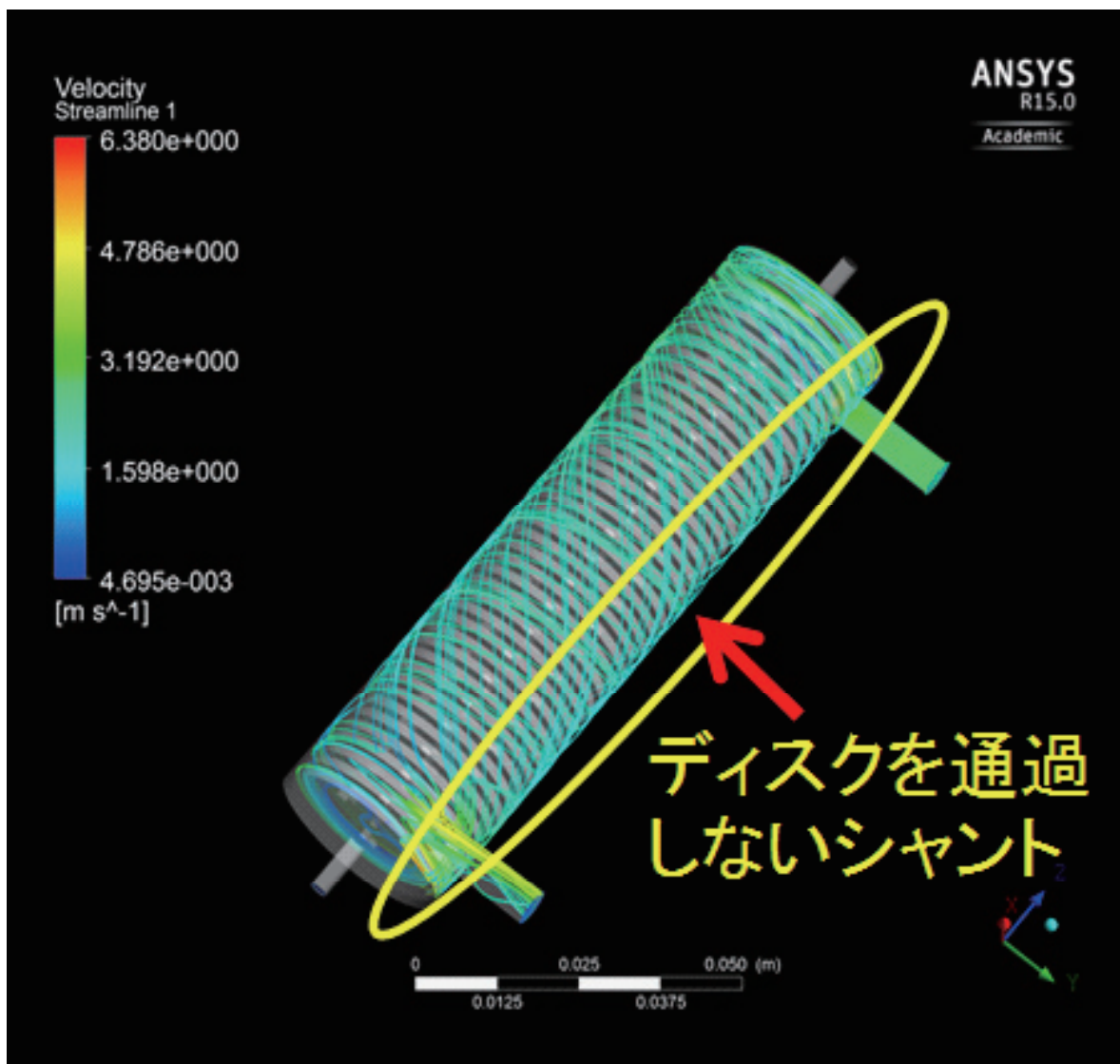


図 4-2 ハウジング内の流線

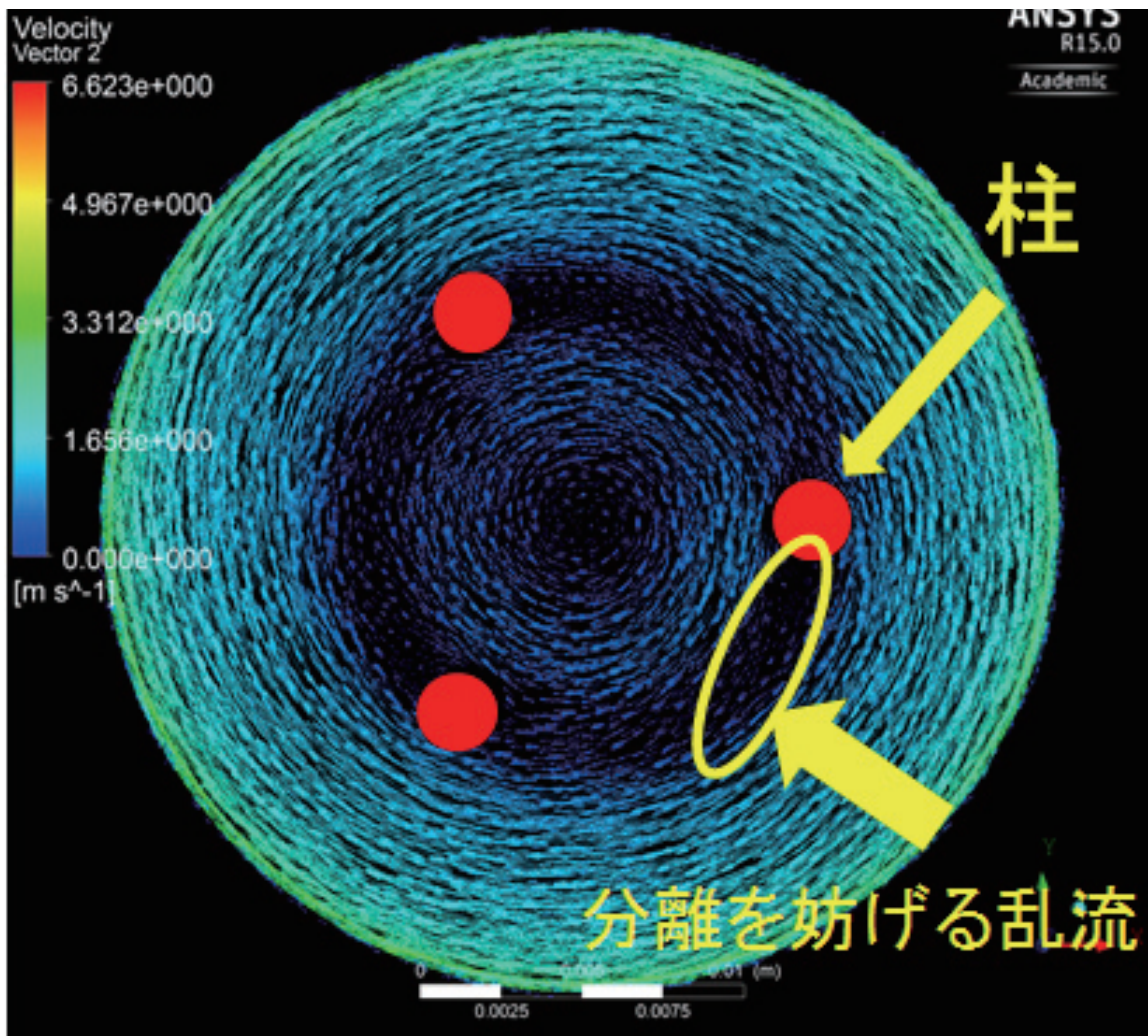


図 4-3 ディスク上の速度ベクトル

4-2-3 酵母菌分離実験

数値流体解析に用いた3Dモデルを製作用図面に変更し、コンピュータ制御の切削加工機（MDX-50, Roland社製、静岡、日本）を用いて製作した。使用した材料は内部の構造を視認しやすいようにアクリル樹脂を用いた。各パーツは、ハウジング部、ディスク、ボールベアリング、マグネットカップリングを駆動させる駆動装置である。接着にはシリコン接着剤、シリコングリスを用いて流体が外部に漏れ出ることのないように密封した。

ディスク半径15mm、ディスク枚数30枚、ディスク間のクリアランス1mm、ディスクとハウジングのクリアランス（隙間）1mm、インレットポート直径3mm、血液アウトレットポート直径2mm、および血漿アウトレットポート直径1.5mmとして、一次モデルを製作した。ディスクの上下に直径8mmのボールベアリングを設置して、ディスクを支える構造とした。実機を図4-4および図4-5に示す。

一次モデルの遠心分離性能を検討するために分離実験を行った。血液を使用する場合、実験後の処理など煩雑であるため、赤血球と大きさが類似している酵母菌の分離実験を行った。

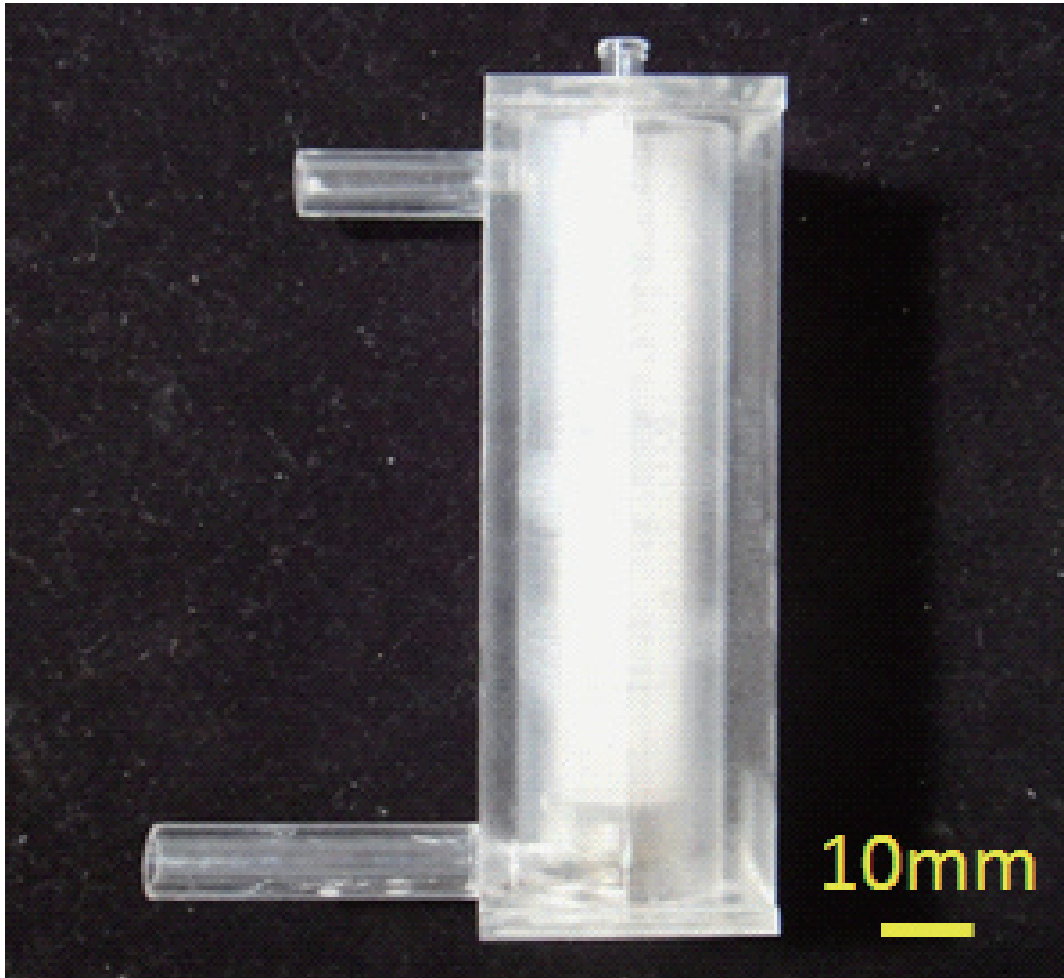


図 4-4 一次モデル遠心分離機（側面）

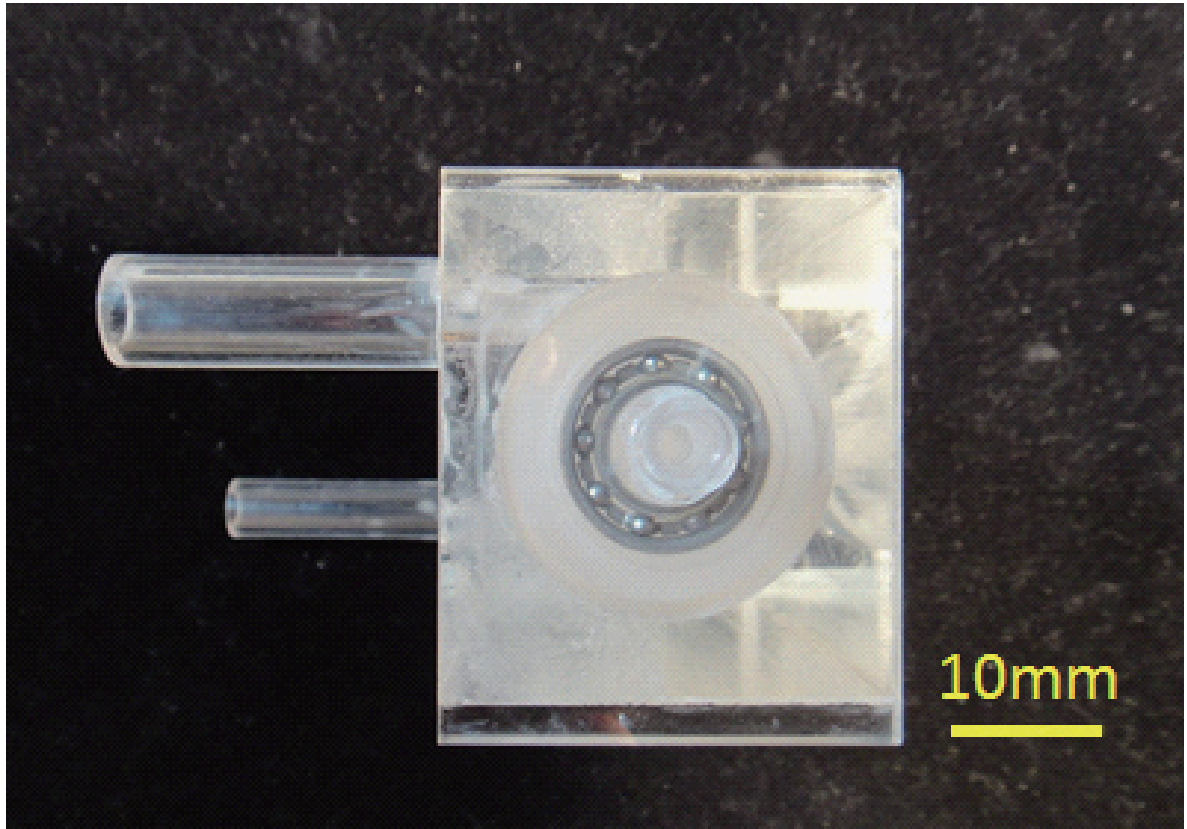


図 4-5 一次モデル遠心分離機（上面）

4-2-3-1 方法

200 ml の 33%グリセリン溶液に酵母菌 10 g を入れ、室温 (25 °C) において分離実験を行った。スマートモーターを用いて駆動し、回転数を 4,000 rpm に設定した。インレットポート流量を 600 ml/h に、血液アウトレットポートの流量を 0 ml/h に設定して実験を行った。実験回路を図 4-6 に示す。

実験より得られたサンプルを顕微鏡で拡大撮影し、セルカウンターをもちいて酵母菌の数を調べた。

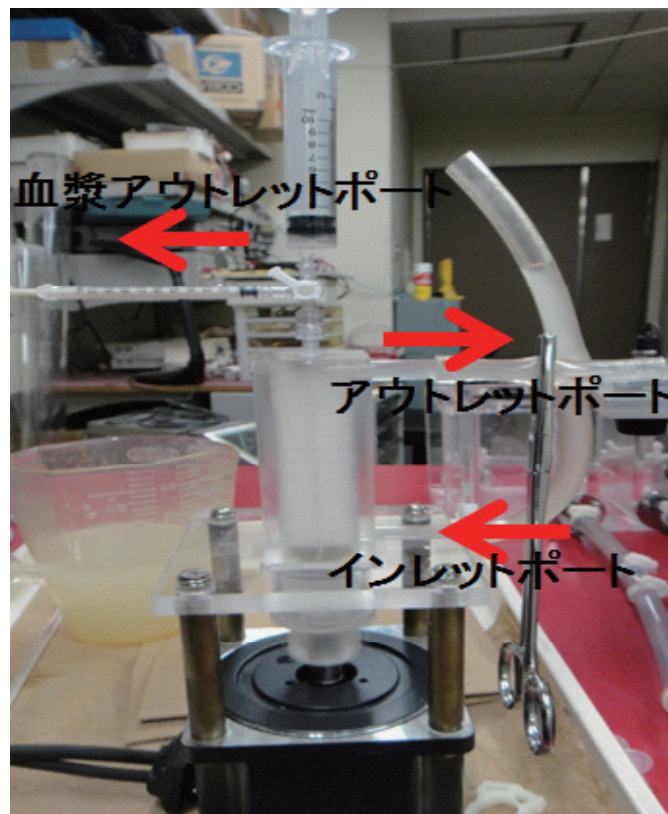


図 4-6 酵母菌分離実験回路

4-2-3-2 結果と考察

分離前の酵母菌の数は1区画平均93個、分離後は1区画平均88個であり、酵母菌の分離はできなかった。顕微鏡（KEYENCE社 BZ-9000）を用いて分離前の顕微鏡写真を図4-7に、分離後の顕微鏡写真を図4-8に示す。原因として、酵母菌の大きさは赤血球と近いサイズであるが、酵母菌の質量は、赤血球の質量(1 pg)よりも10倍程度軽いため、分離が難しいことが挙げられる。モーター回転数を4000 rpm以上に設定できないため、遠心力を上げるためにはディスク半径を大きくするしかない。次のモデル（二次モデル）では分離器の体積は変えずに半径方向を大きくし、高さ方向を小さくする必要があると考えられた。二次モデルの設計にあたり、分離効率を上げるためにはディスクの形状が最も影響すると考え、ディスク形状の最適化を検討する必要があると考えられた。

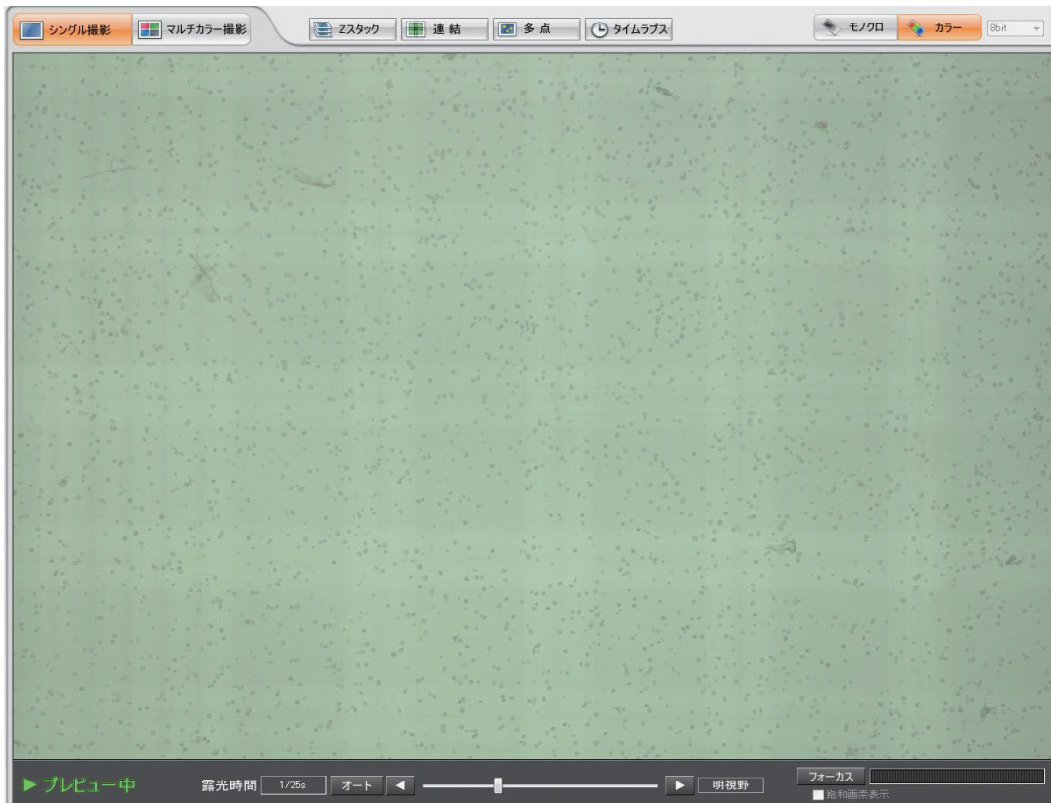


図 4-7 酵母菌遠心分離前

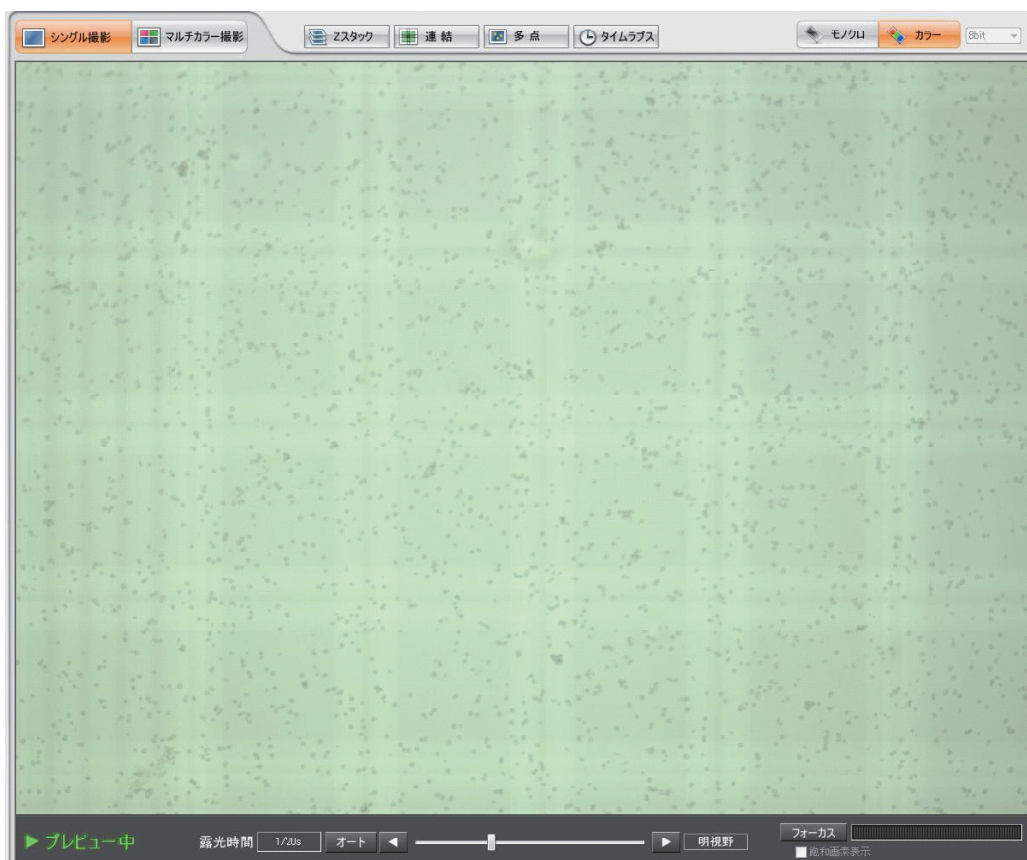


図 4-8 酵母菌遠心分離後

4-3 二次モデルの試作

完全分離を実現するためには遠心力を上げる必要がある。そこで、二次モデルの設計では、分離器の体積は変えずに半径方向を大きくし、高さ方向を小さくすることとし、設計を見直した。

4-3-1 二次モデルのための基礎実験

二次モデルの設計にあたり、分離効率を挙げるためにはディスクの形状が最も影響すると考え、ディスク形状の最適化を検討するため、ディスク形状最適化実験を行った。

4-3-1-1 方法

ディスク形状の最適化のために3種類のディスク（外径70 mmの積層平板型ディスクで、中心に柱無し、中心に15 mmの柱あり、および中心に30 mmの柱あり）を試作し、ディスク形状の最適化を図った。ディスクやハウジングなどの全てのパーツを制作するには時間とコストがかかりすぎてしまうため、一部分のみを制作し簡易的に分離実験を行った。図4-9に実際に製作した部分を示す。赤い点線で囲まれた部分のみを製作し、豚屠殺血を用いて分離実験を行った。実験条件は、室温（25℃）で、駆動には一次モデルと同じスマートモーターを用い、回転数を4000 rpmに設定し、全てのポートの流量を0 ml/hとして実験を行った。

4-3-1-2 結果と考察

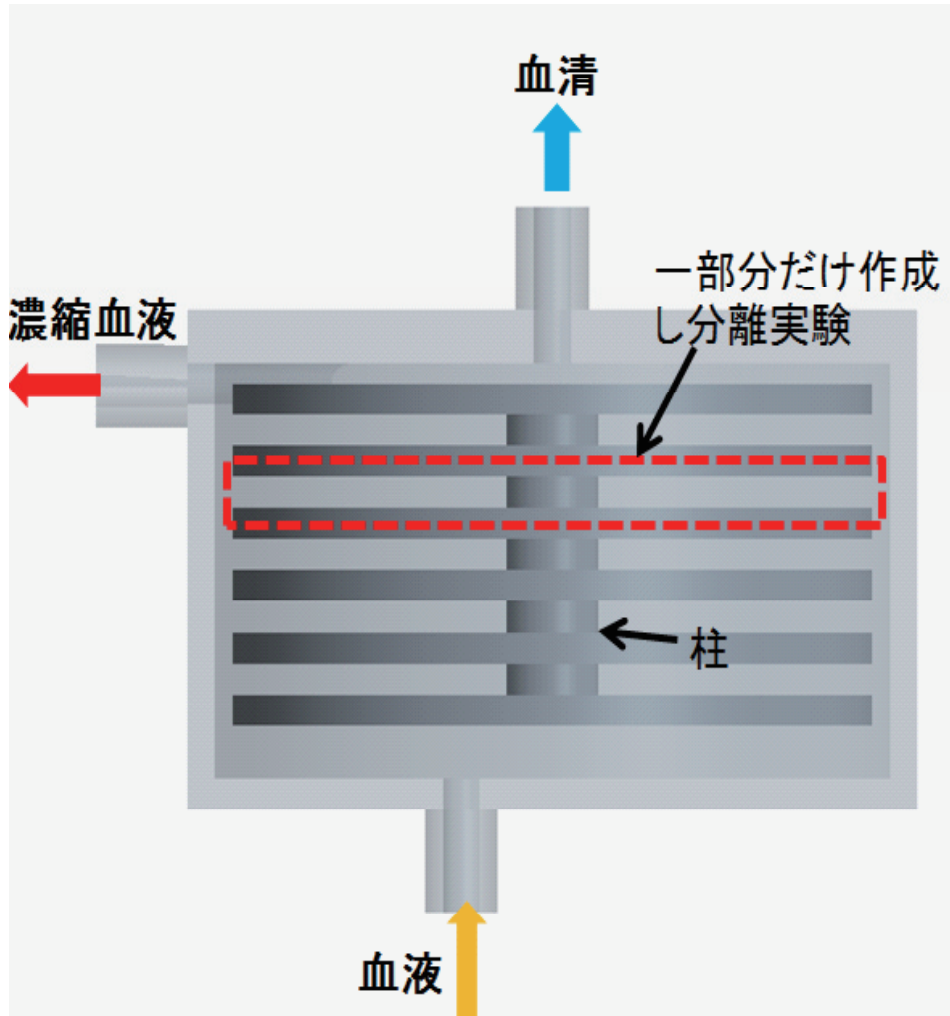


図 4-9 ディスク最適化実験の製作部分

中心に 30 mm の支柱を持つディスクが最も成績が良く、4,000 回転、約 150 秒で一定量の血漿を分離出来た。3 種類のディスクにおける分離結果の 60 秒毎の写真を図 4-10 に示す。また、遠心分離実験後にディスク内に血栓、溶血の有無を確認した写真を図 4-11 に、3 種類のディスクに発生した血漿の面積から得られた血漿量を算出したグラフを図 4-12 に示す。図 4-11 左側にディスクを分解した写真を示す。目視上血栓は確認されなかった。また、右側にヘマトクリット管の写真を示す。上部が透明であることから過度の溶血が起こっていないことが確認された。

中心部分は遠心力が小さいため、支柱が太いほど成績は良くなると考えられる。しかし、柱が太いほど柱の体積分、得られる血漿量が減少してしまう。そこで、インレット付近では太い柱、アウトレット付近では細い柱を併せ持つ混合型ディスクが適切であると考えた。

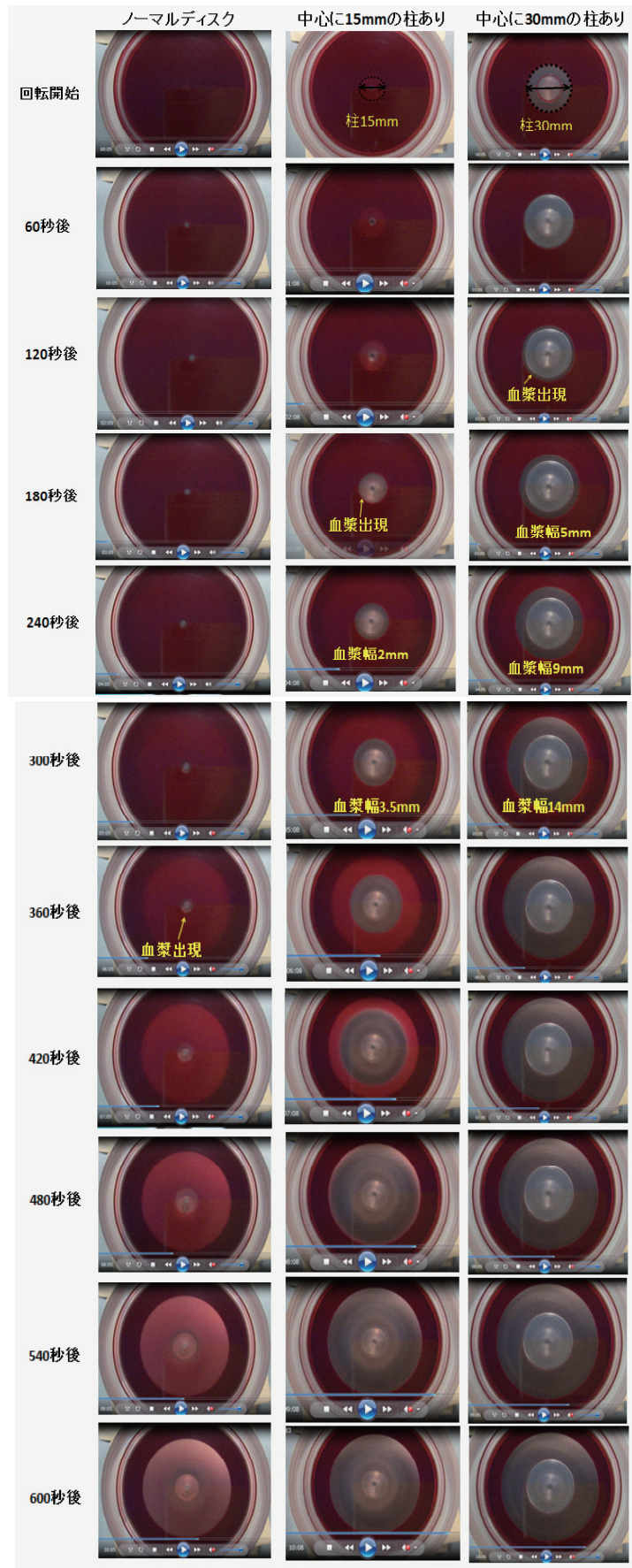


図 4-10 ディスク最適化実験結果

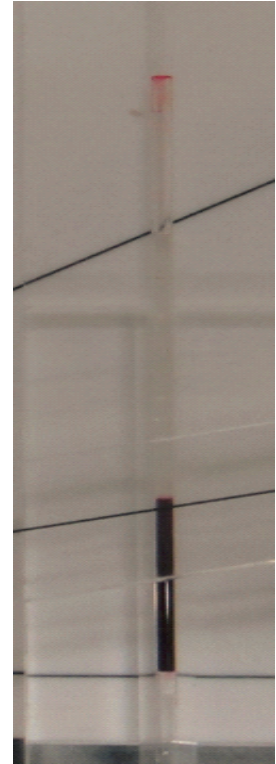
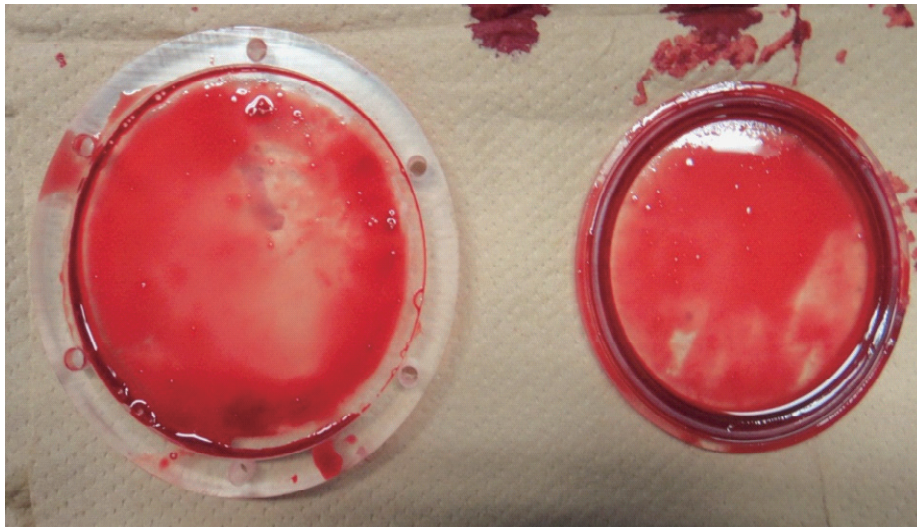


図 4-11 実験後のディスク内とヘマトクリット管

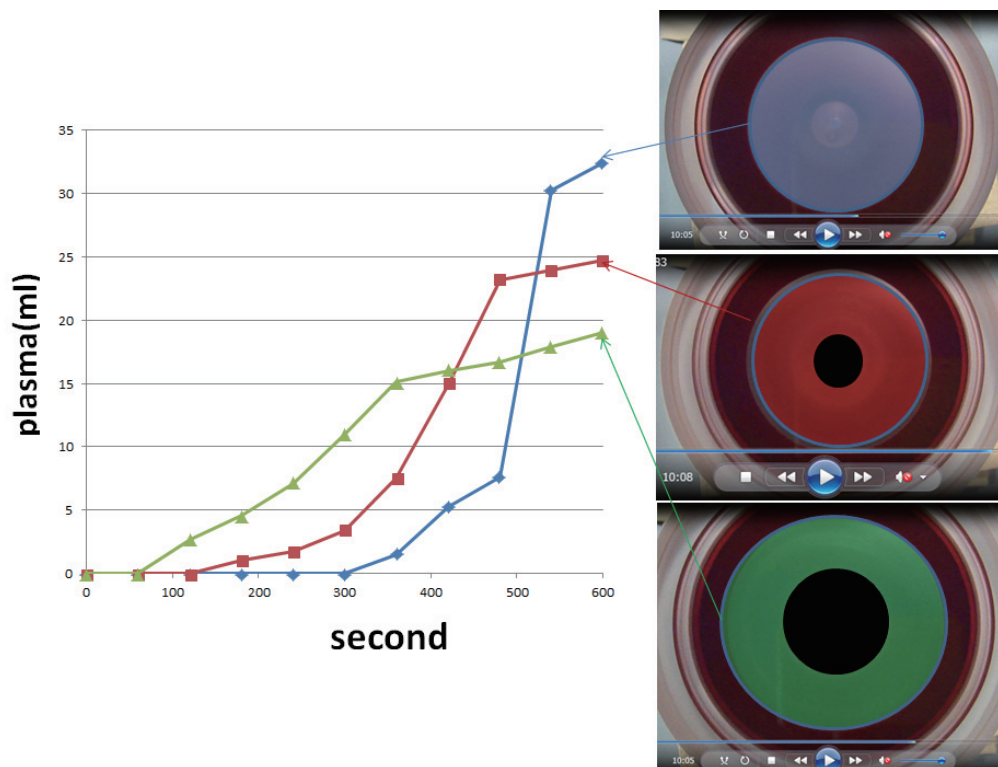


図 4-12 得られた血漿量
血漿の面積より分離された血漿量を算出

4-3-2 設計と製作

二次モデルは分離効率向上のため、インレット付近では太い柱、アウトレット付近では細い柱を併せ持つ混合型ディスクを採用し、設計をした。図 4-13 に二次モデルの設計図を示す。

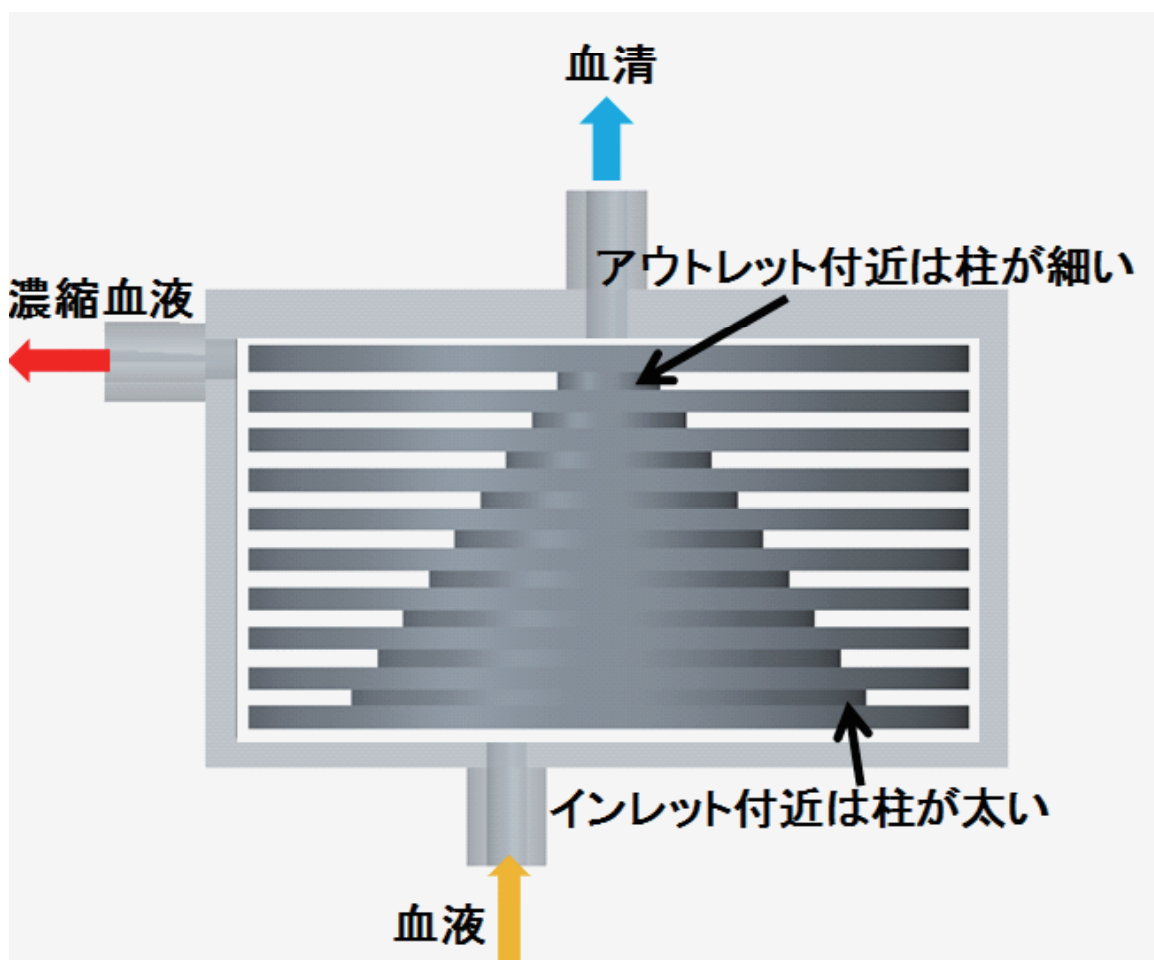


図 4-13 二次モデル断面図

4-3-3 数値流体解析

4-2-2と同様に、二次モデルを製作する前に、内部流れや、過度の陰圧が発生する箇所を確認するために数値流体解析を行った。

4-3-3-1 方法

4-2-2-1と同様の方法で実験を行った。生成した解析条件を表 4-2 に示す。

表 4-2 二次モデル境界条件

Analysis	Steady state
Turbulences model	k-ε
Rotation speed(rpm)	4000
Wall surface condition	non slip
inlet flow condition (l/min)	Mass flow
Outlet flow condition(Pa)	Opening
Fluid type	Newtonian fluid
Dynamic viscosity (mPa · s)	0.89
Density (kg/m ³)	997
Nodes	940712
Elements	4457031

4-3-3-2 結果

結果を、図 4-14 および図 4-15 に示す。図 4-14 より、ディスク入口に過度の陰圧が発生していたため、入口の直径を 4 mm から 6 mm へ大きくした。また、図 4-15 より、ディスク端に分離を妨げる渦が発生していた。対策として、角を無くしなだらかなエッジに変更すると共に、ディスク間の距離を上段に行くにしたがって狭くなるように変更した。設計変更後の数値流体解析の結果を図 4-16 および図 4-17 に示す。図 4-16 より、ディスク入口の陰圧は解消され、図 4-17 より、渦もほぼ解消されていることが確認できた。

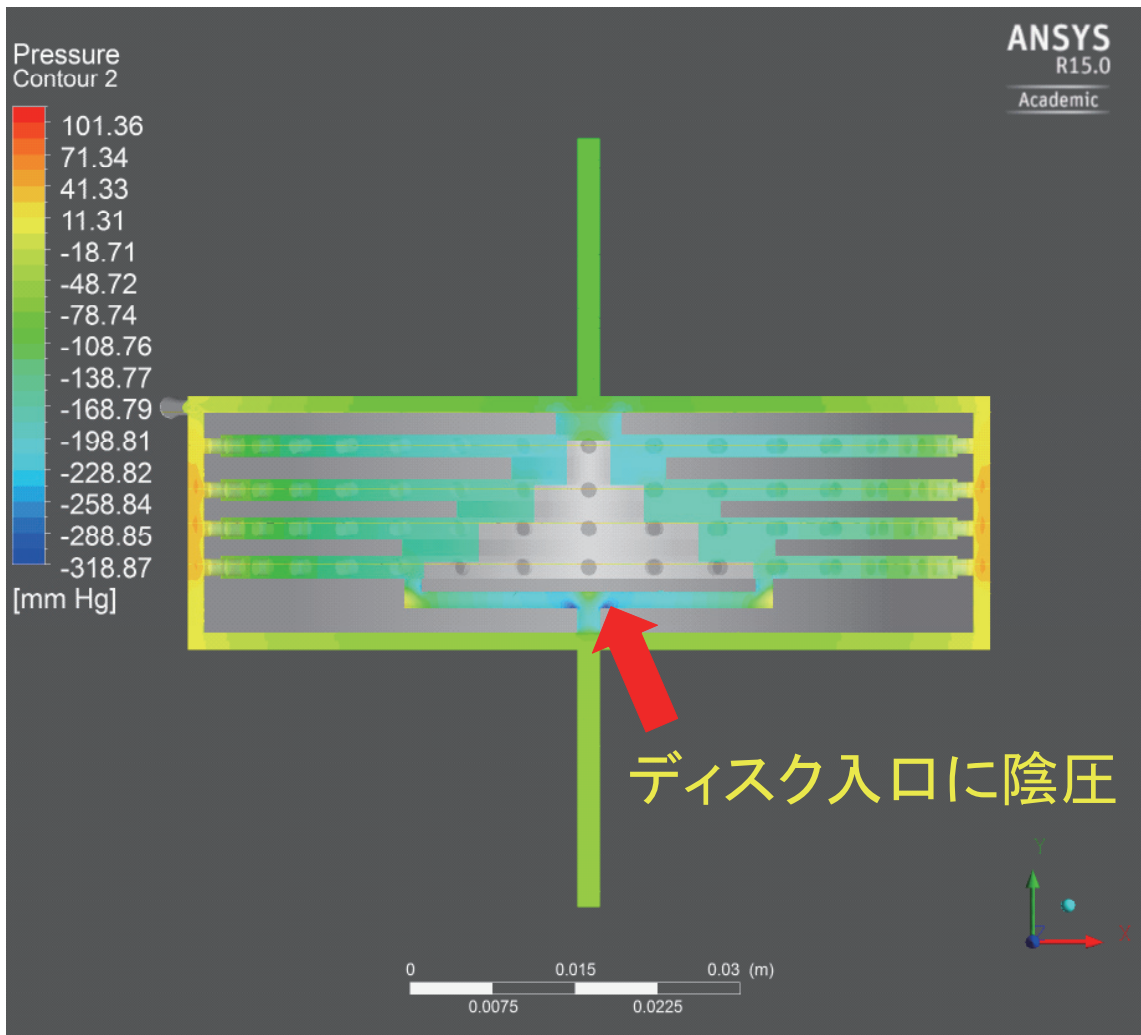


図 4-14 二次モデル（圧力分布）

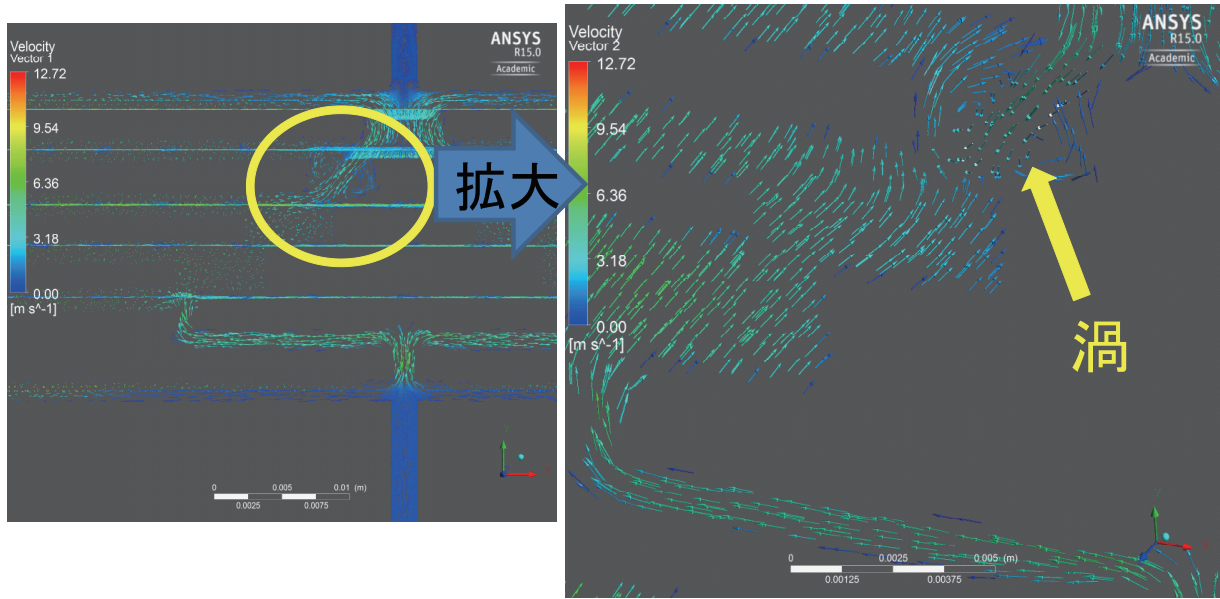


図 4-15 二次モデル (流速ベクトル)

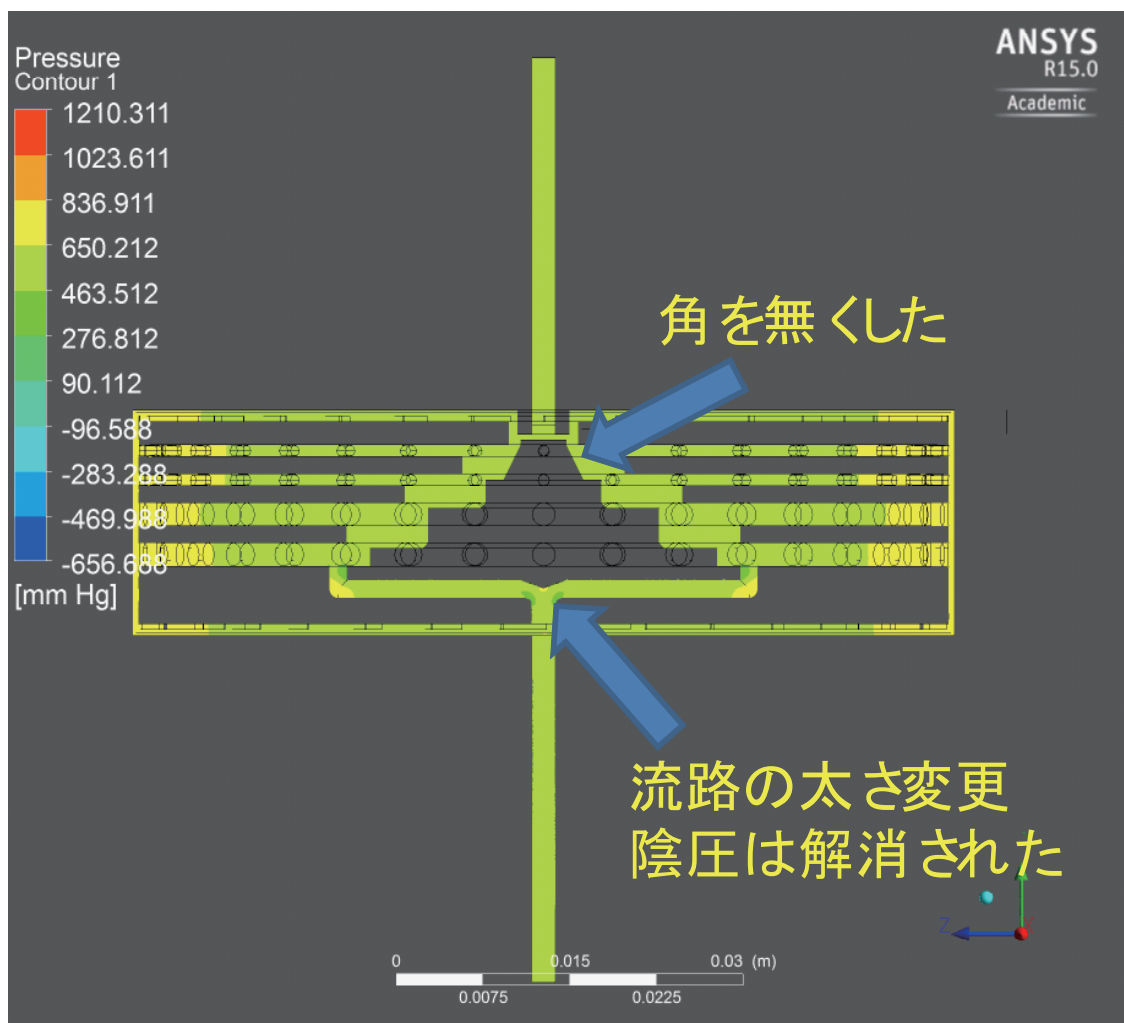


図 4-16 設計変更後二次モデル (圧力分布)

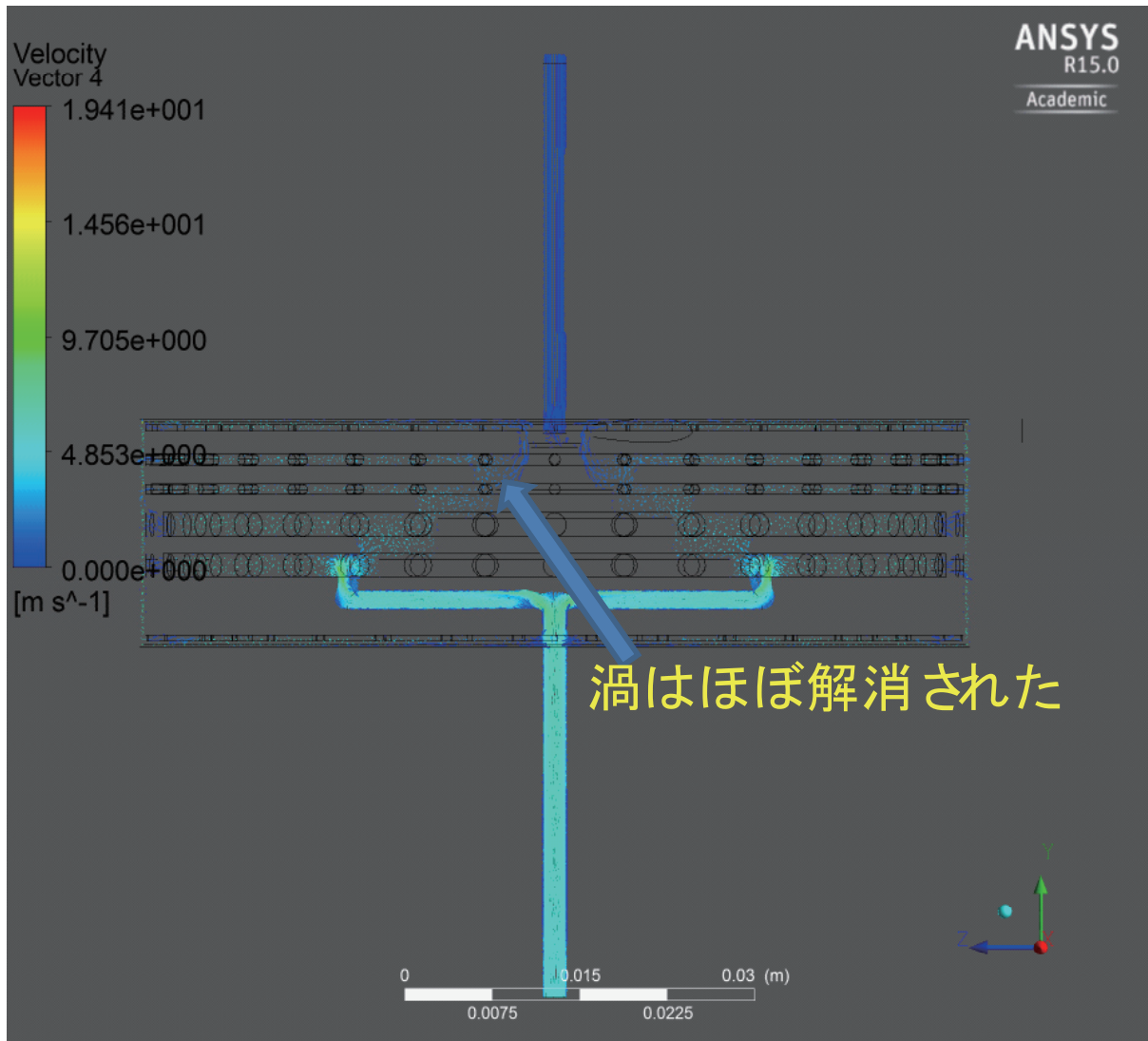


図 4-17 設計変更後二次モデル (流速ベクトル)

4-3-4 ガラスビーズ分離実験

設計変更した二次モデルは、アクリル樹脂を用いて製作した。図 4-18 および図 4-19 に、製作した実機を示す。

酵母菌の分離は難しいと考え、扱いやすく、質量の重いガラスビーズを使用して分離実験を行った。

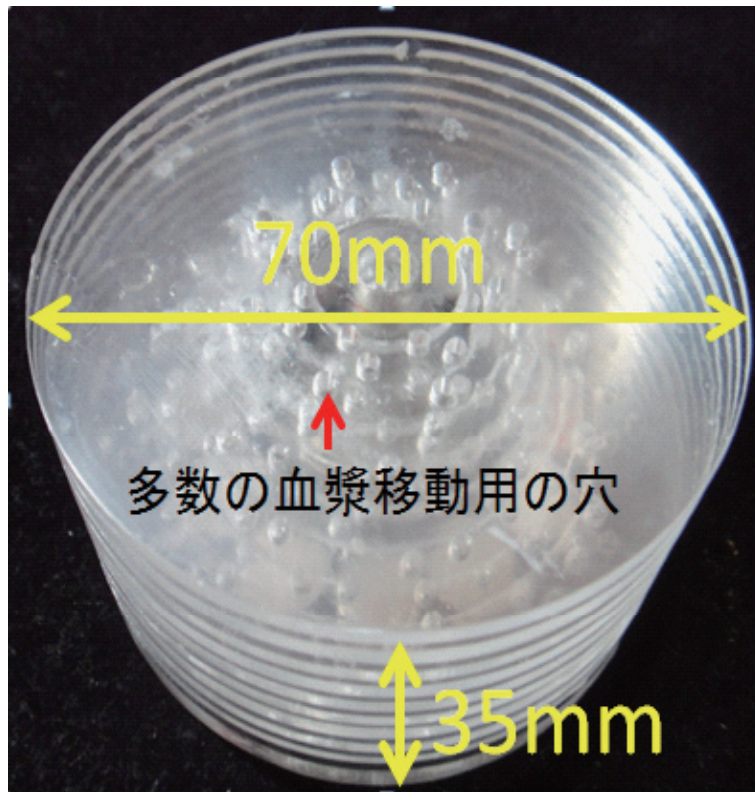


図 4-18 二次モデル (ディスク)

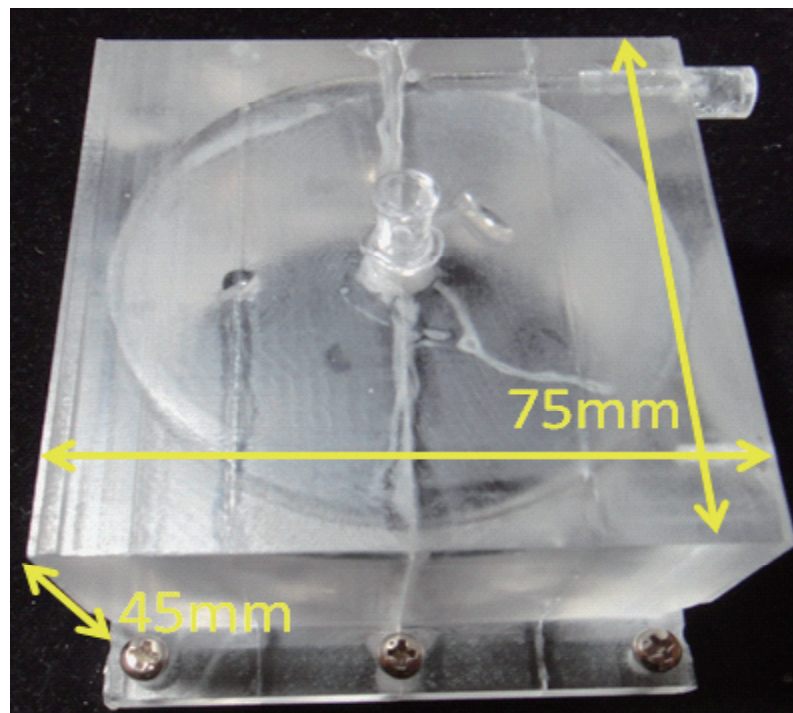


図 4-19 二次モデル (ハウジング)

4-3-4-1 方法

33%グリセリン溶液 1 L あたり粒子径 $50 \mu\text{m}$ のガラスビーズ 100 g を入れた溶液を使用した。実験条件は、室温 (24 °C) で、駆動には一次モデルと同じスマートモーターを用い、回転数を 4000 rpm、インレットポート流量を 600 ml/h、血液アウトレットポートの流量を 550 ml/h、および血漿アウトレットポート 50 ml/h に設定して実験を行った。実験回路を図 4-20 に示す。

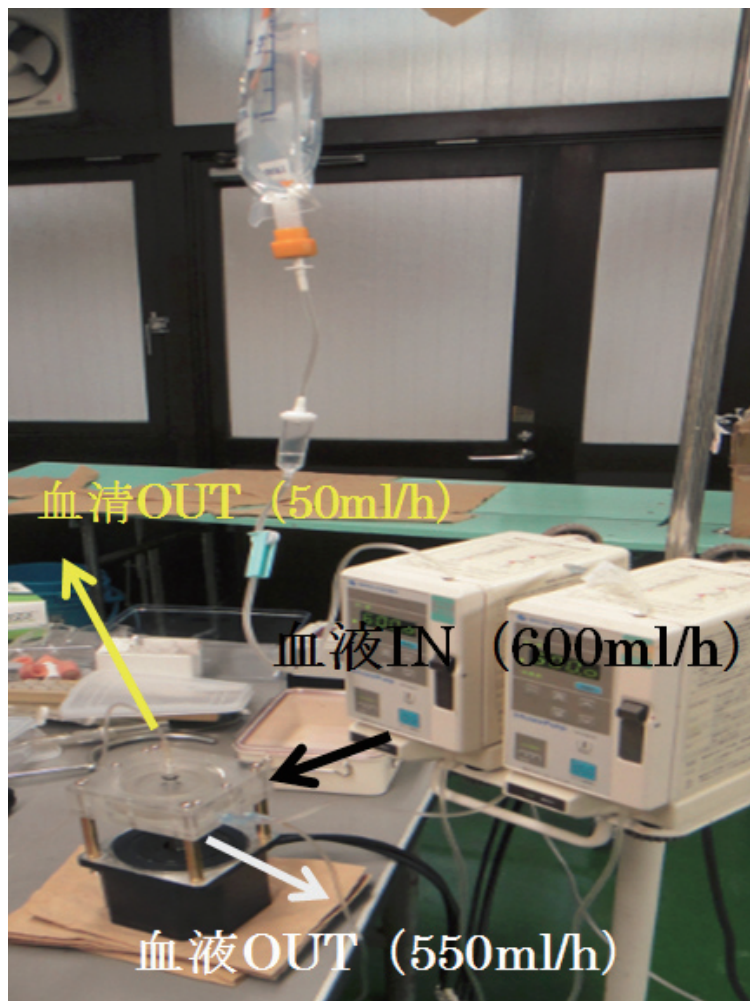


図 4-20 ガラスビーズ分離実験回路

4-3-4-2 結果と考察

血漿アウトレットポートからはガラスビーズは検出されず、分離に成功した。ガラスビーズの直径は赤血球に比べ約4倍大きいため、容易に分離できたと考えられた。しかし、ベアリング部分において60℃を超える発熱が確認された。ベアリング内にガラスビーズが入り込み、ボールが正常に回転できないため、摩擦により温度が上昇したと考えられた。ガラスビーズは熱に強いいため問題なく分離が行えたが、血球やタンパク質は熱に弱いため溶血やタンパク変性を引き起こすことが考えられた。図4-21に血液アウトレットポートからのサンプリング液の写真、図4-22に血漿アウトレットポートからのサンプリング液を示す。また、ディスク上から見た顕微鏡写真を図4-23に示す。ディスク上顕微鏡写真より、ディスクの内側にはガラスビーズは存在せず、ガラスビーズがディスク外側へ押し出されたことが確認された。



図 4-21 血液アウトレットポートサンプリング液



図 4-22 血漿アウトレットポートサンプリング液

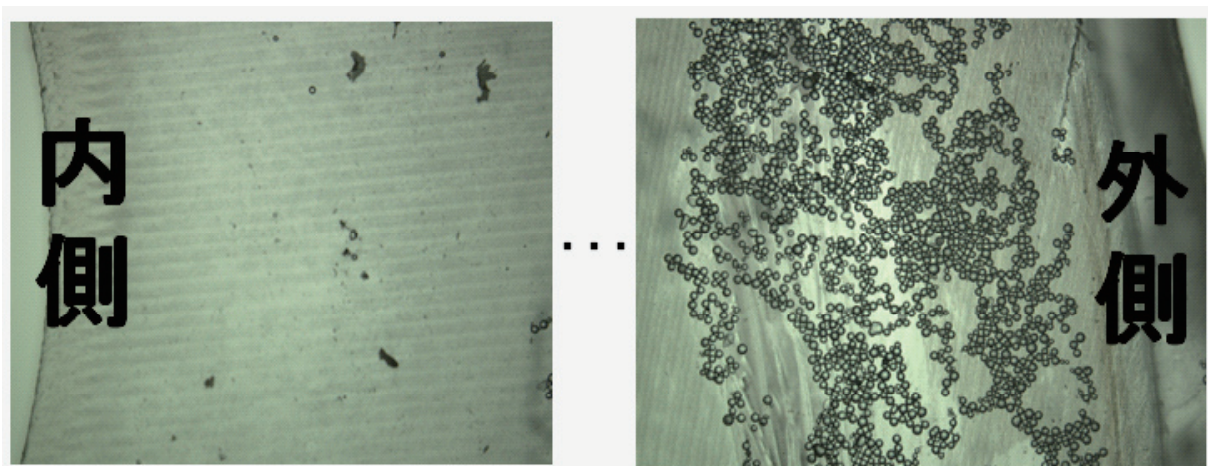


図 4-23 ディスク上頭微鏡写真

4-3-5 血球分離実験

二次モデルの遠心分離性能を検討するために、豚屠殺血を用いた分離実験を行った。

4-3-5-1 方法

実験条件は、室温（25℃）で、駆動には一次モデルと同じスマートモーターを用い、回転数を 4000 rpm、インレットポート流量を 600 ml/h、血液アウトレットポートの流量を 550 ml/h、および血漿アウトレットポート流量を 50 ml/h に設定して実験を行った。図 4-24 に回路を示す。

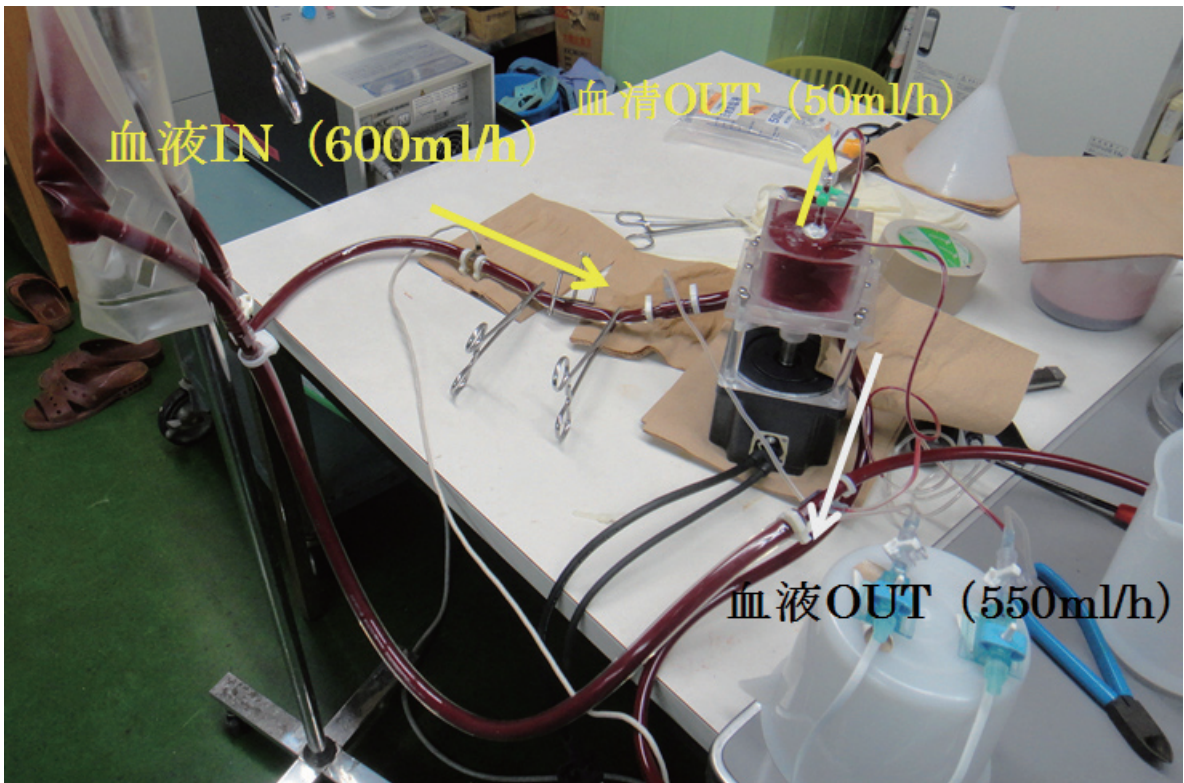


図 4-24 二次モデル豚血分離実験回路

4-3-5-2 結果と考察

実験開始 10 分程度で 50 °C を超える発熱と過度の溶血が確認されたため、実験を中止した。図 4-25 に結果を示す。ヘマトクリット (Ht) を 39% から 9% へ減少させることには成功したが、過度の溶血のため、完全分離はできなかった。

血球の完全分離ができなかった理由は、発熱と溶血の影響で分離時間が短すぎたことが考えられた。二次モデルでは、ある程度の分離は行えたが、溶血による Ht 減少も考えられるため溶血対策が必要である。溶血の原因の一つにベアリングの存在が挙げられる。ベアリング内のボールは血球をすりつぶしながら回転するため血液適合性が極めて低い。したがって、溶血を抑えるためにベアリングにシールを施す必要があると考えられた。

血清OUT

血液IN

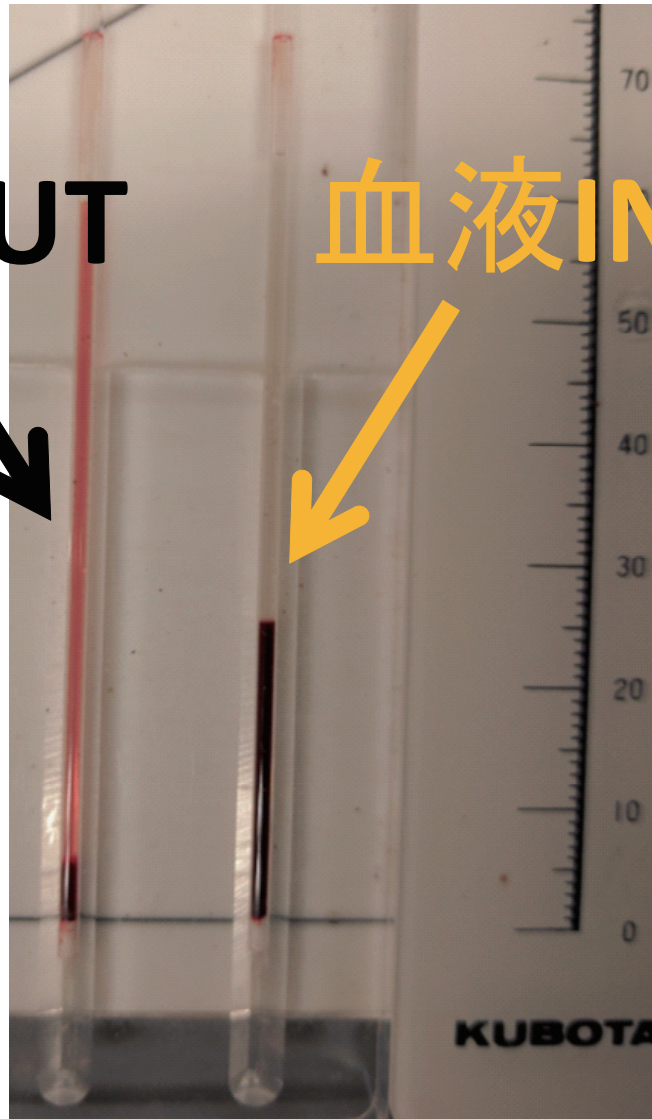


図 4-25 二次モデル豚血分離実験結果

4-4 三次モデルの試作

完全分離の実現には溶血を抑える必要があるため、ベアリングにシールを施すこととして、三次モデルの設計を行った。なお、三次モデルでは、数値流体解析の解が収束しなかったため、数値流体解析に基づく設計はできなかった。

4-4-1 設計と製作

ベアリングをシールするために、Vシールを採用した。また、マグネットカップリングではなく、モーターとディスクの軸を直結接続した。図 4-26 に三次モデルの設計図を示す。また、図 4-27 に製作した三次モデルを示す。

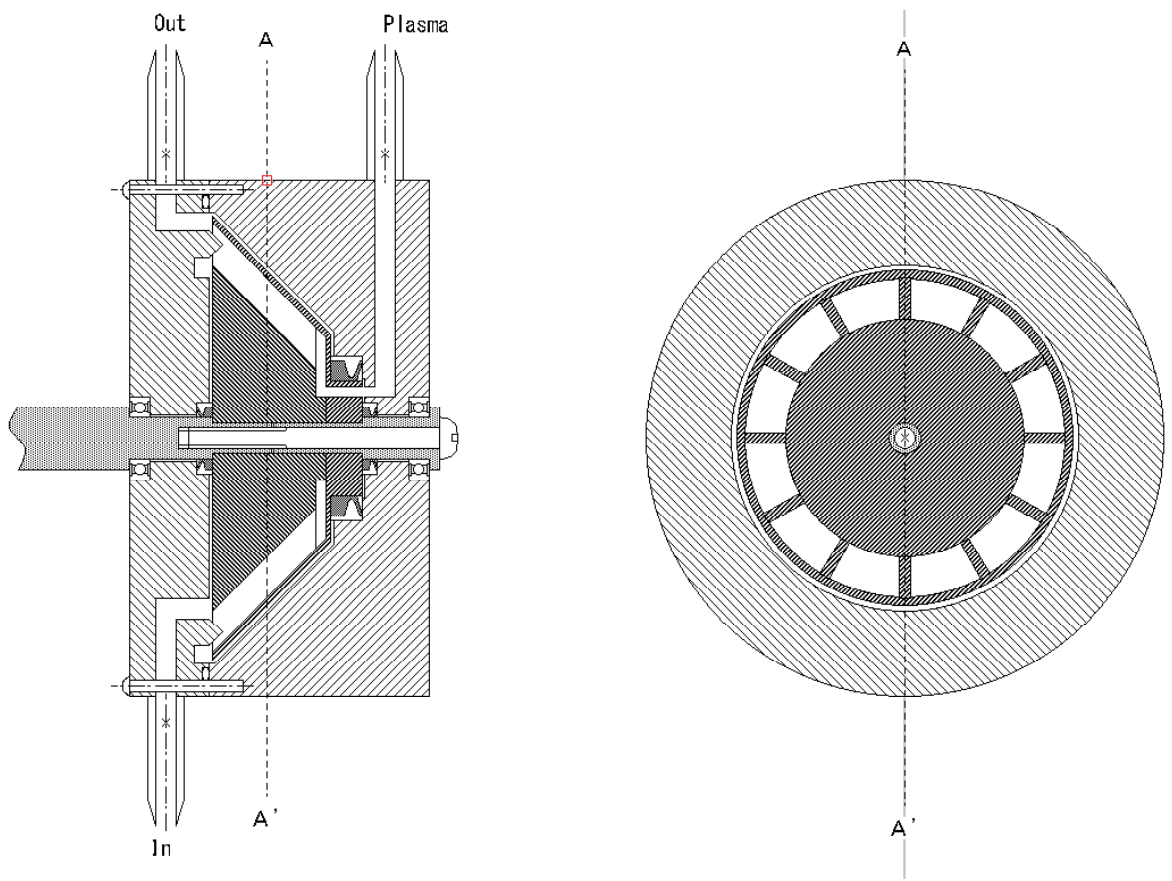


図 4-26 三次モデル設計図

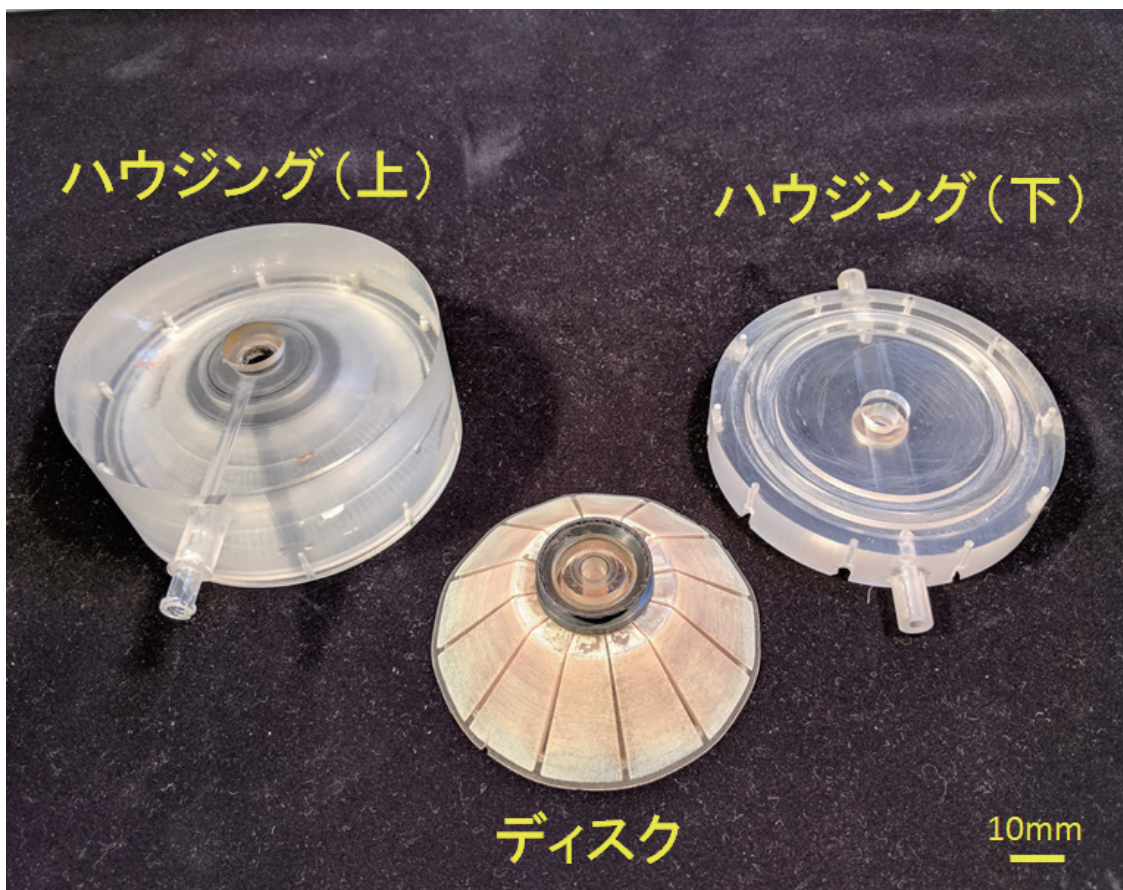


図 4-27 三次モデル実機

4-4-2 血球分離実験

製作した三次モデルを用いて豚血液分離実験を行った。図 4-28 に回路図を示す。

4-4-2-1 方法

実験条件は、室温（24℃）で、駆動には一次モデルと同じスマートモーターを用い、回転数を 3000 rpm、インレットポートの流量を 600 ml/h、血液アウトレットポートの流量を 550 ml/h、および血漿アウトレットポートの流量を 50 ml/h に設定して実験を行った。

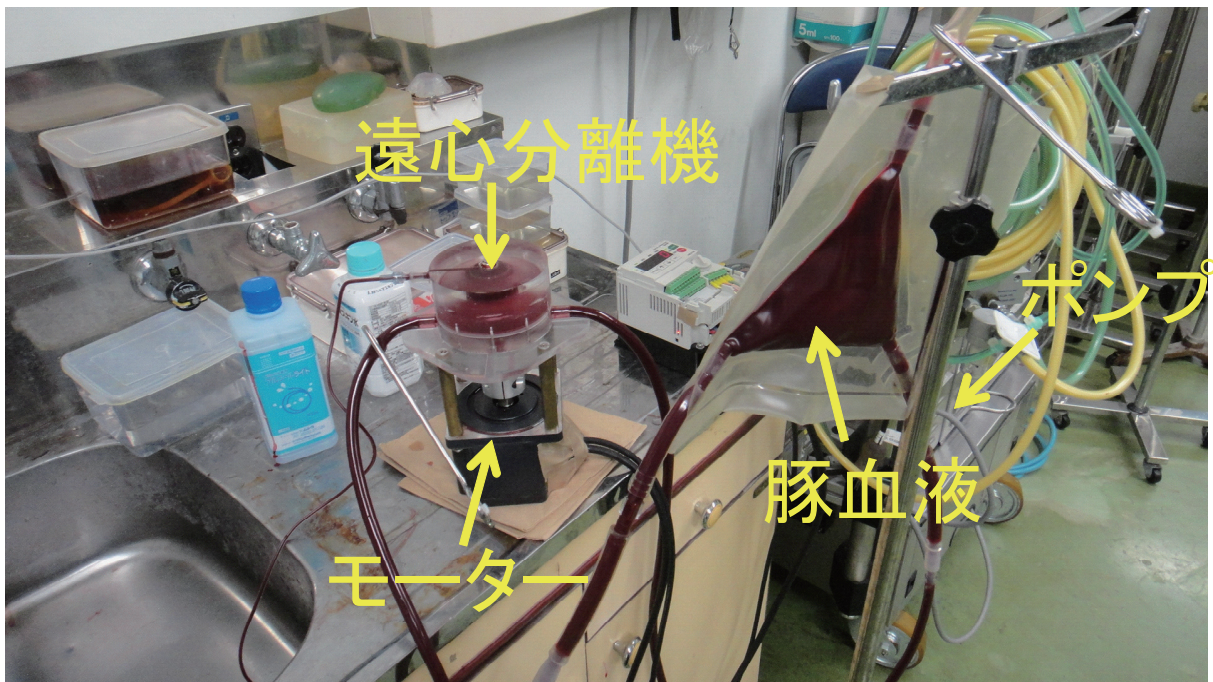


図 4-28 三次モデル血液分離実験回路図

4-4-2-2 結果と考察

Vシールの発熱と過度の溶血が確認されたが、血球の分離はほぼ成功した。図4-29に分離結果、図4-30にVシール部のサーモグラフィ画像を示す。Vシールの温度は50°C以上であった。分光光度計（HITACHI U-2000）を用いて血漿の吸光度を計測し、遊離ヘモグロビンの増加量を算出した。図4-31に増加量を示す。遊離ヘモグロビンの増加量は91 mg/dlであった。

溶血の原因としては、Vシールの発熱が考えられた。既存の血液ポンプに使われるVシールは、ポンプ内を流れる血液で冷却されるために溶血を引き起こすほど発熱しない。しかし、三次モデルは血液流量が大変少なく600 ml/hしかないため、十分な冷却効果が得られないと考えられた。また、三次モデルでは、既存の血液ポンプに使用されているVシールよりも直径が4倍以上大きいVシールを採用したため、発熱量も大幅に増加してしまったと考えられた。

溶血の対策として、発熱を抑えるために、Vシールを小型化する必要があると考えられた。さらに、Vシール付近にインレット、アウトレットポートを配置することで、血液による冷却効果を上昇させる必要があると考えられた。また、三次モデルの分離効率では1日の平均尿量（1500 ml/day）を得ることができないため、分離効率を上げる必要があると考えられた。

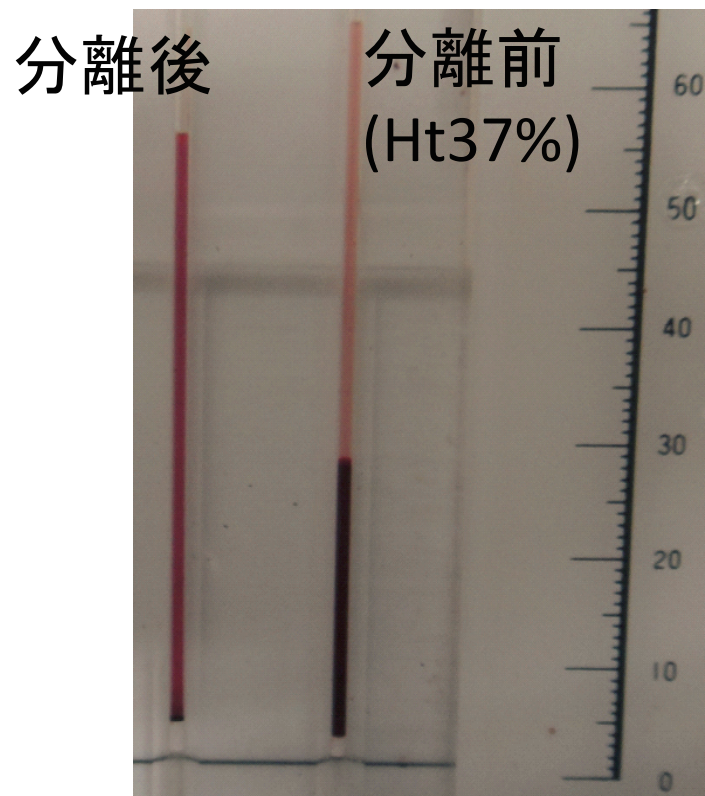


図 4-29 三次モデル血液分離実験結果



図 4-30 三次モデルサーモグラフィー

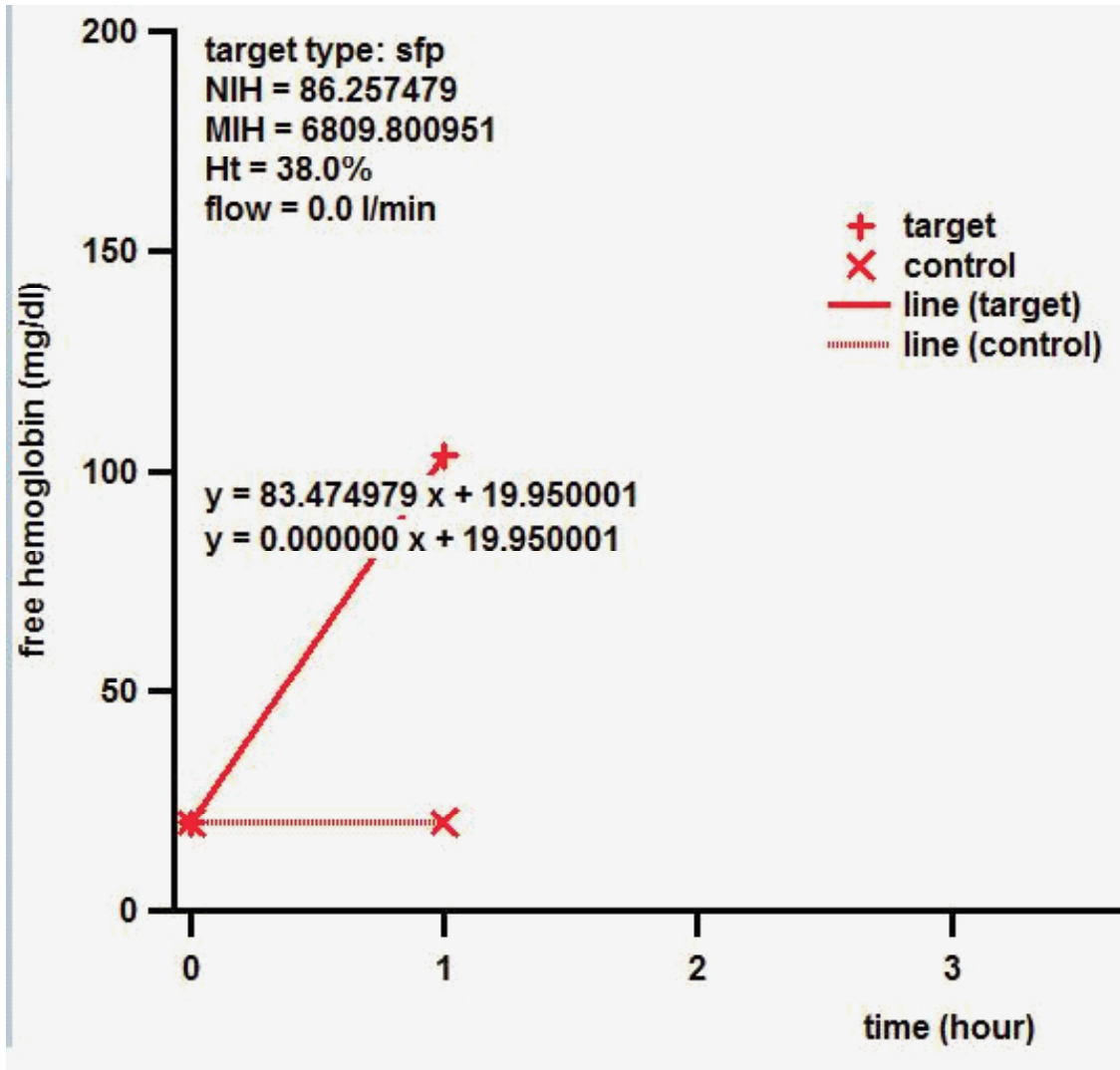


図 4-31 三次モデル遊離ヘモグロビン増加量

4-5 四次モデルの試作

四次モデルでは、溶血特性の改善と分離効率の向上を目的とした改良を行った。なお、四次モデルでも、数値流体解析の解が収束しなかったため、数値流体解析に基づく設計はできなかった。

4-5-1 設計と製作

四次モデルでは、インレットポートおよびアウトレットポートの位置を V シール付近に変更し、ディスクの枚数を 6 枚に増やすこととした。V シールの小型化などの改良を加えた四次モデルの設計図を図 4-32 に、作製した実機を図 4-33 に示す。

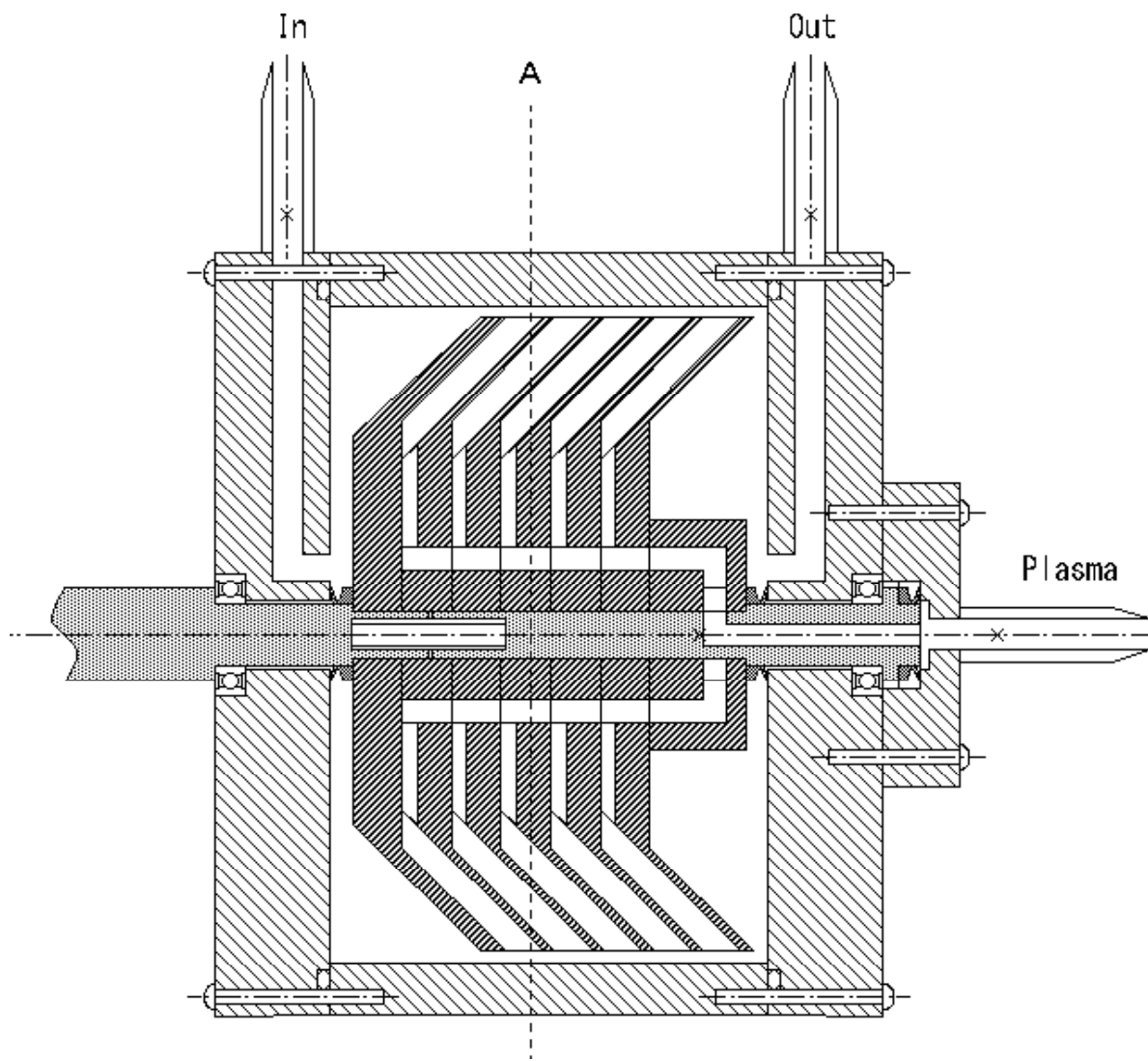


図 4-32 四次モデル設計図



図 4-33 四次モデル実機

4-5-2 血球分離実験

製作した四次モデルを用いて3種類の豚血液分離実験を行った。図4-34に実機と回路を示す。血球分離実験では、溶血による影響を防ぐために、血球分離器を通過した血液は全て廃液し、再循環しない回路を採用した。

4-5-2-1 回転数別分離実験

4-5-2-1-1 方法

10分程度の滞留時間を確保するために、実験条件はインレットポートの流量を600 ml/hに、血漿アウトレットポートの流量を50ml/hに、および血球アウトレットポートの流量を550 ml/hに設定した。また、回転数が下げられるならば溶血も軽減すると考え、回転数の最適条件検討のため、回転数を1500 rpmから3000 rpmまで500 rpm刻みで計測した。実験条件を図4-35に示す。実験は異なる豚血液を用いて3回繰り返し行い、各条件につき3回採血を行った。



図 4-34 四次モデル分離実験

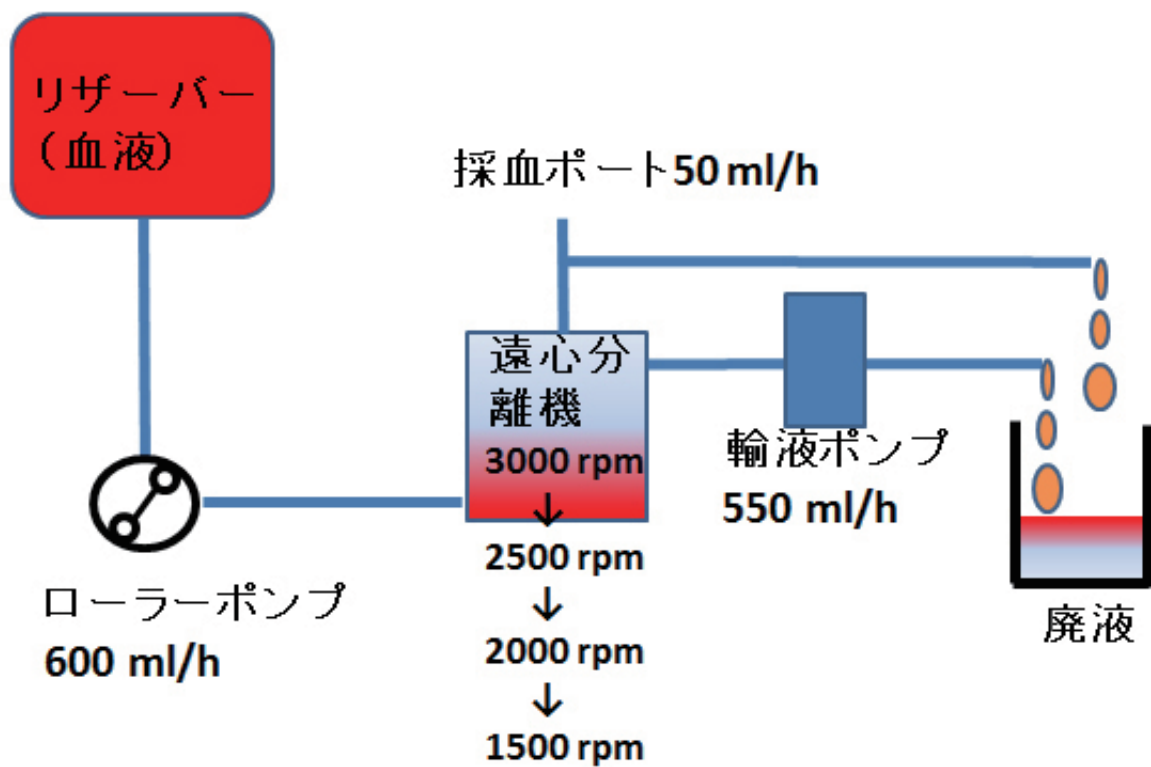


図 4-35 四次モデル分離実験回路図

4-5-2-1-2 結果と考察

図 4-36 にサーモグラフィーの結果、図 4-37 に分離結果、溶血の評価を行うために遊離ヘモグロビンの増加量を図 4-38 に、分離結果をグラフ化したものを図 4-39、図 4-40 に示す。データは平均値±SD で示した。結果は、血球の分離は成功し、サーモグラフィーより局所的な発熱は無くなり、V シールの発熱と溶血が改善傾向にあることが確認された。遊離ヘモグロビンの増加は 0.175mg/dl であり、三次モデルに比べ溶血は約 160 倍改善した。

しかし、既存の血液ポンプに比べると溶血量はまだ多く、改善の余地が残った。また、10 分程度の滞留時間では、3000 rpm は血球分離可能な下限の回転数であり、体動などの外乱によっては完全な分離が出来ず、血尿となってしまふ恐れがあった。したがって、分離効率を上げるために回転数を上げることが必要であると考えられた。

1500rpm、2000rpm、2500rpm、3000rpm の実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.01$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer 法を用いて各条件について検定を行った結果、すべての条件において有意差が確認された。

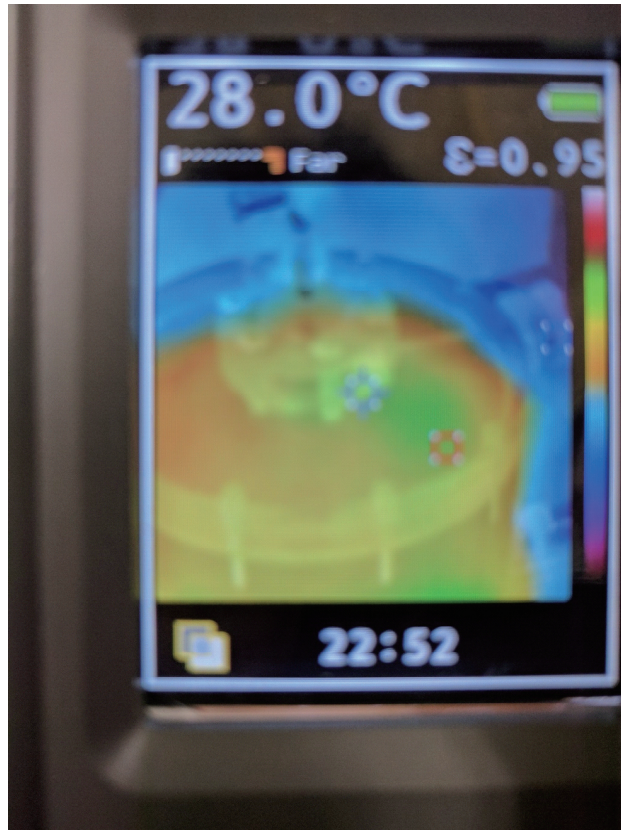


図 4-36 四次モデルサーモグラフィー

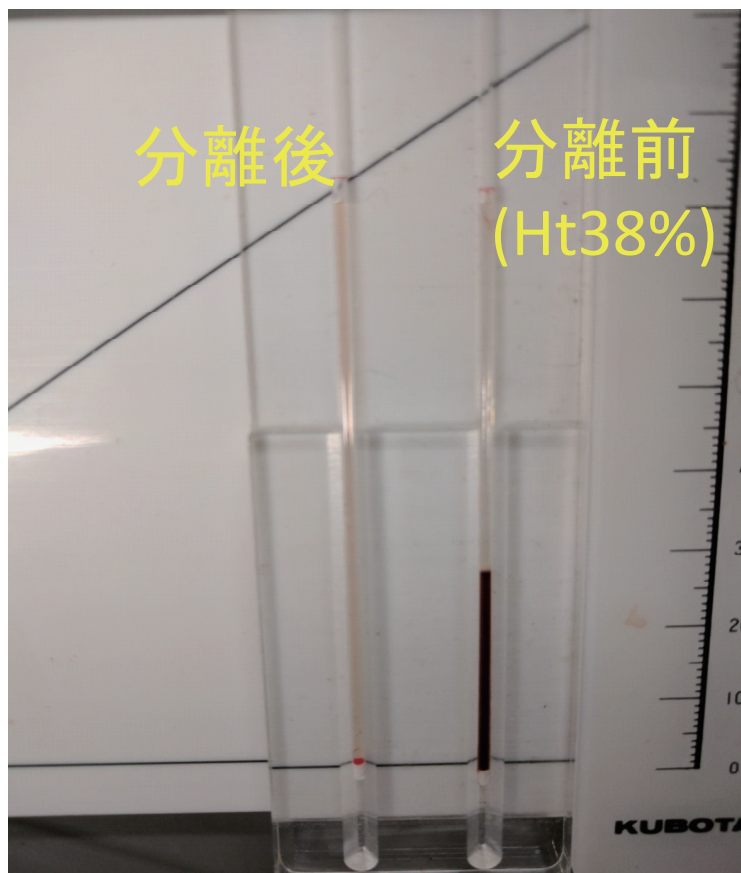


図 4-37 四次モデル分離結果

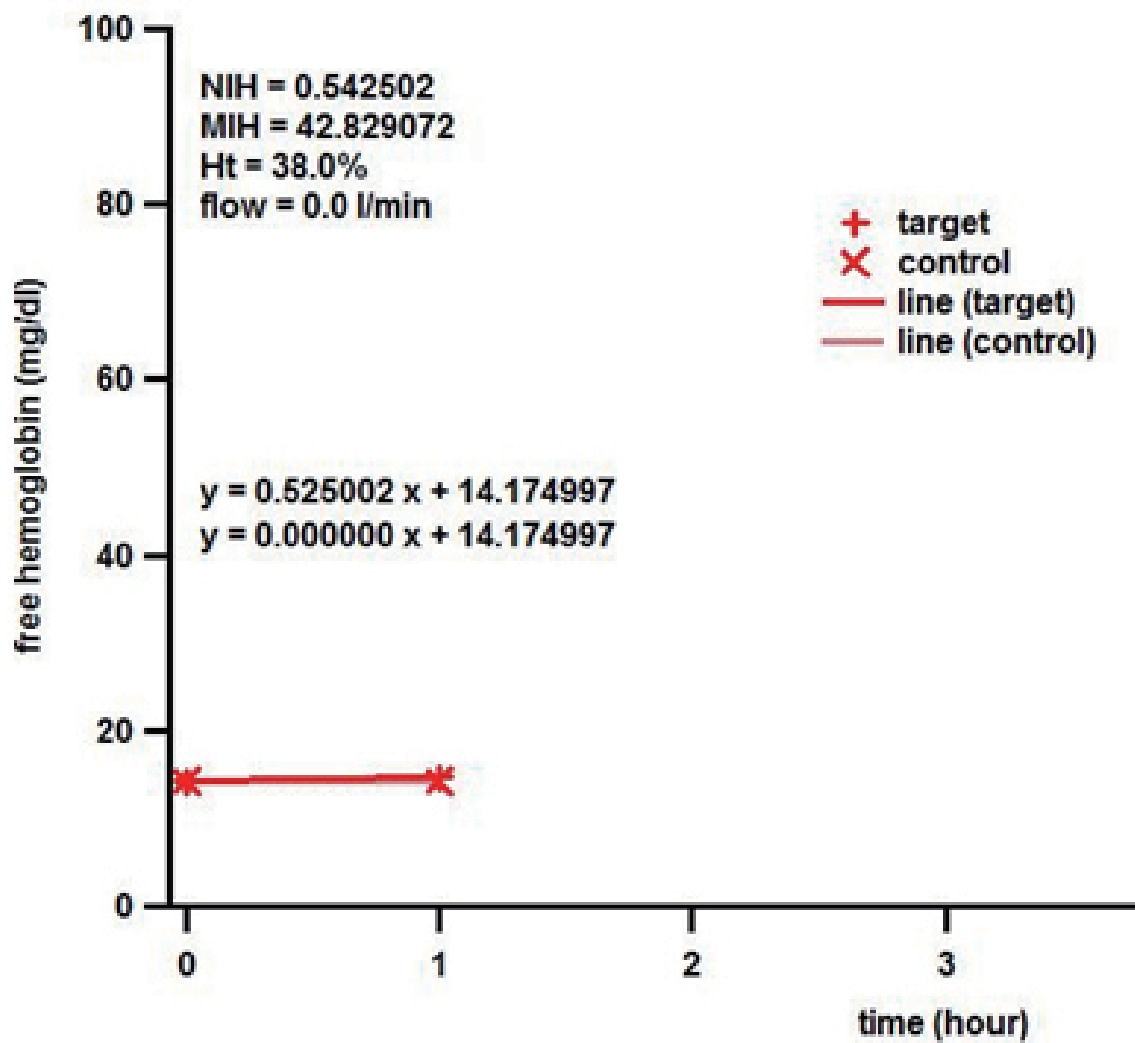


図 4-38 四次モデル遊離ヘモグロビン増加量

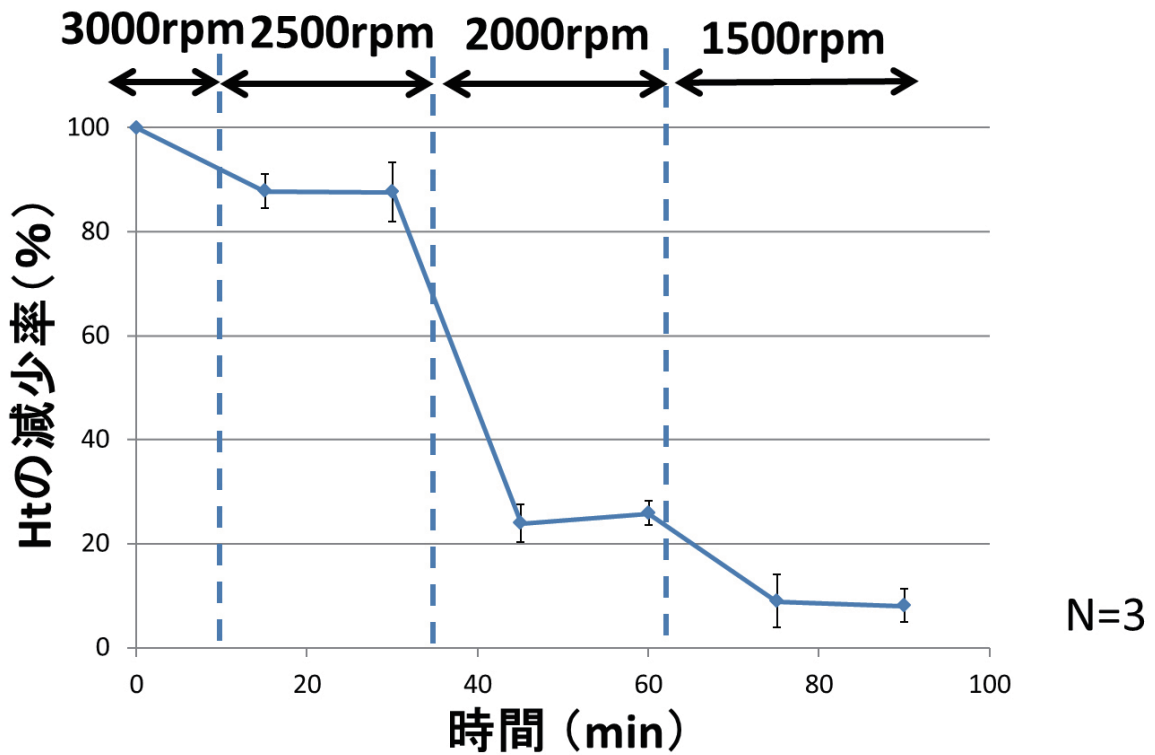


図 4-39 四次モデル分離結果

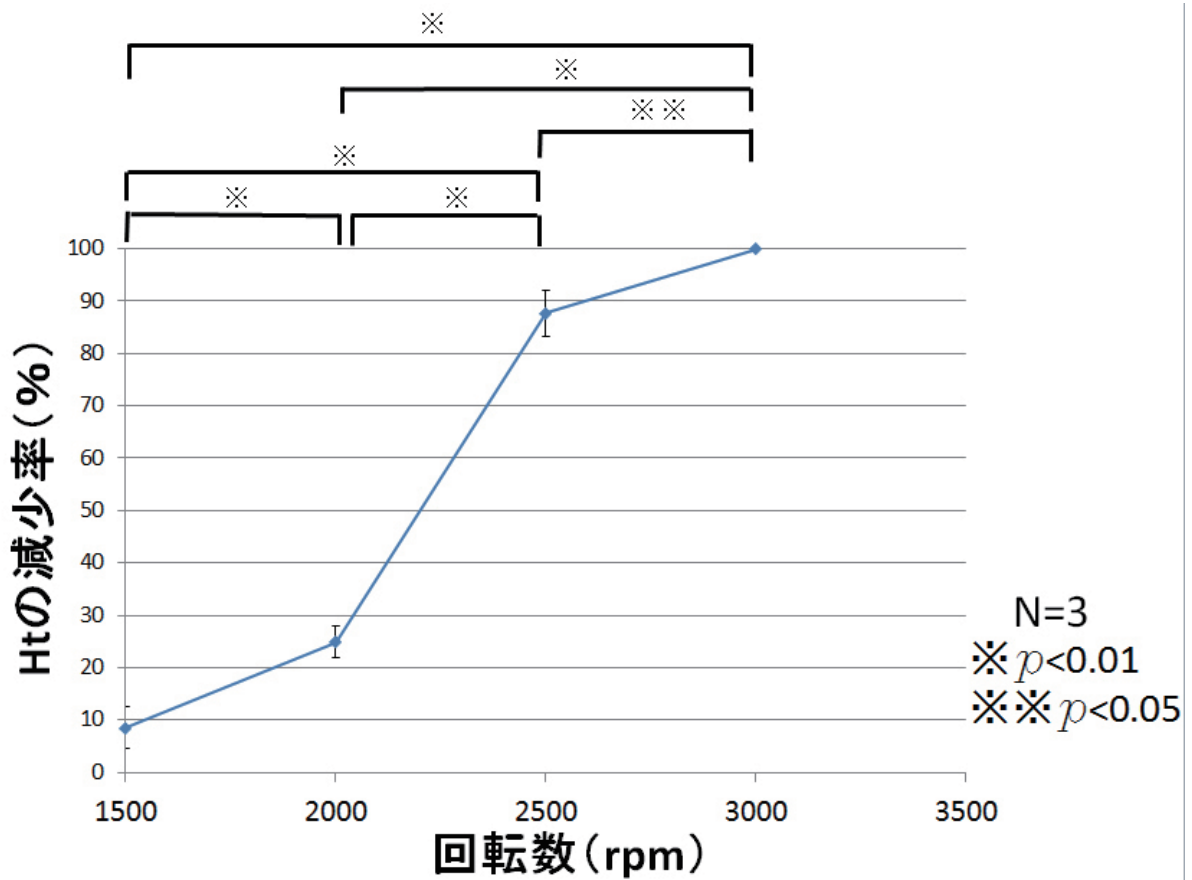


図 4-40 四次モデル分離結果

4-5-2-2 インレットポート流量別分離実験

4-5-2-2-1 方法

得ることのできる血腫量を増やすためには、分離器内を通過する血液量を増やす必要がある。そこで、分離可能な最大血液流量を検討するために、インレットポートの流量を 600 ml/h から 2400 ml/h まで 600 ml/h 刻みで増加させて計測した。実験条件を図 4-41 に示す。実験は異なる豚血液を用いて 3 回繰り返し行い、各条件につき 3 回採血を行った。

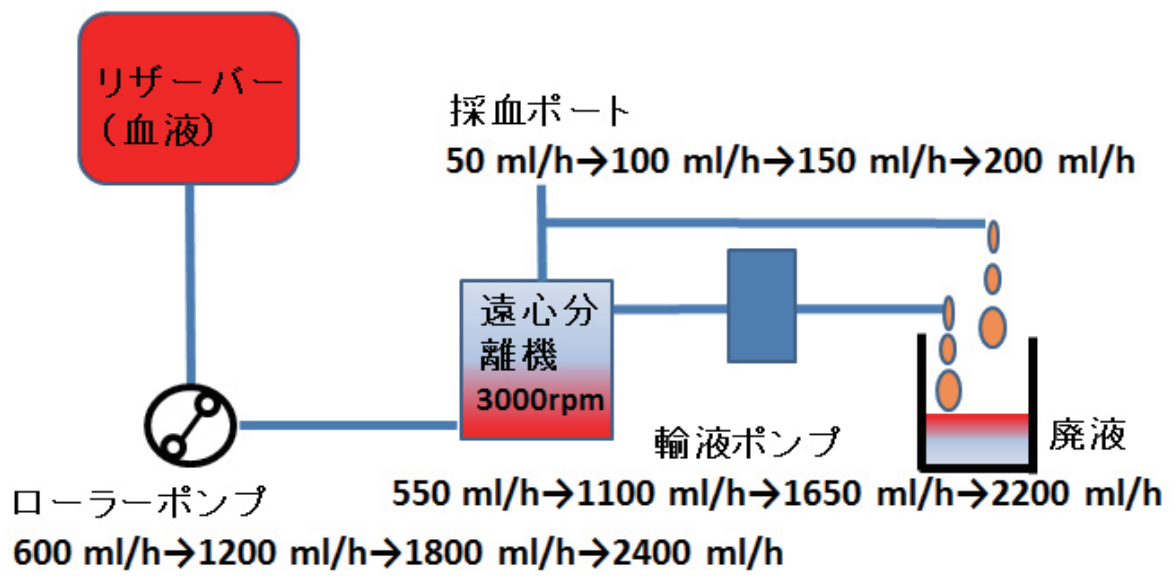


図 4-41 四次モデル流量検討実験回路図

4-5-2-2-2 結果と考察

結果を図 4-42 および図 4-43 に示す。血漿流量を増やすと分離が不完全になることがわかった。1200 ml/day 程度であれば完全分離が可能だが、流量を 1.5 倍に増加させると分離率は 100% から約 37% に低下した。その理由としては、流量が多くなると、遠心分離機内に滞留する時間が減少してしまうことが原因であると考えられた。大量の血漿を得るためには、滞留時間の減少を補えるだけの回転数を上げることや、ディスク枚数を増やすことで、分離効率を上げる必要があると考えられた。

600 ml/h、900 ml/h、1200ml/h、1800 ml/h の実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.01$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer 法を用いて各条件について検定を行った結果、すべての条件において $p<0.01$ の有意差が確認された。

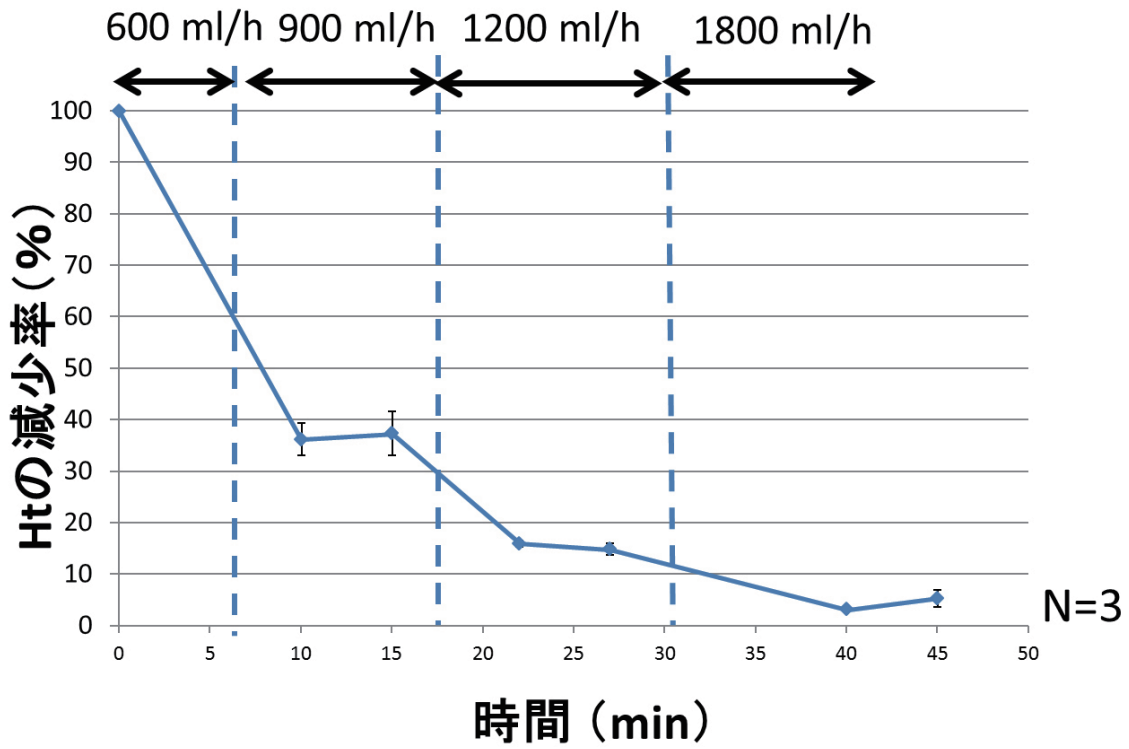


図 4-42 四次モデル流量検討実験結果

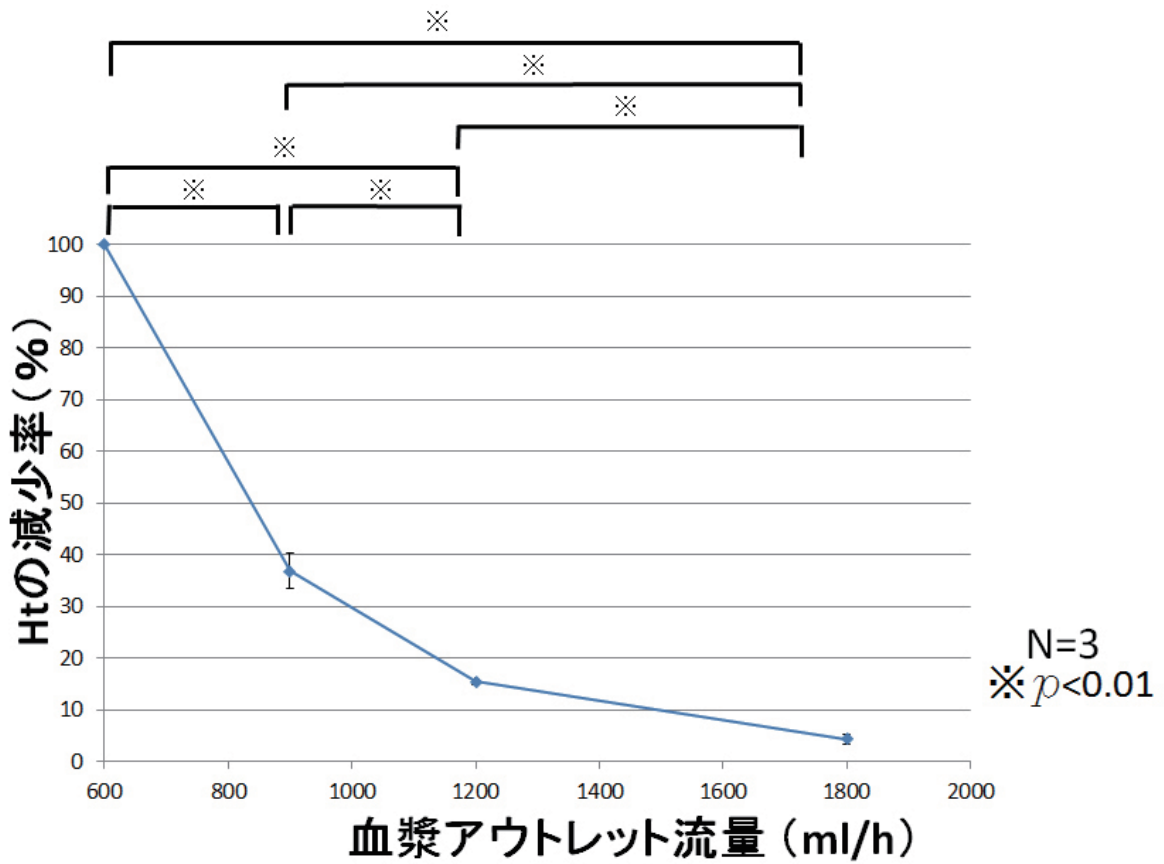


図 4-43 四次モデル流量検討実験結果

4-5-2-3 流量比別分離実験

4-5-2-3-1 方法

血液流量を増やしてしまうと分離器内滞留時間が減少してしまい、完全分離が達成できない。そこで、遠心分離機内の滞留時間を減少させずに、血漿流量と血液流量の比を変化させて、得られる血漿量を増加させる検討を行った。血漿流量を 50 ml/h から 200 ml/h まで 50 ml/h 刻みで増加させると同時に、血液アウトレット流量を 550 ml/h から 400 ml/h まで 50 ml/h 刻みで減少させることで、遠心分離機内の滞留時間を減少させずに血漿流量を上昇させる分離実験を行った。実験条件を図 4-44 に示す。実験は異なる豚血液を用いて 3 回繰り返し行い、各条件につき 3 回採血を行った。

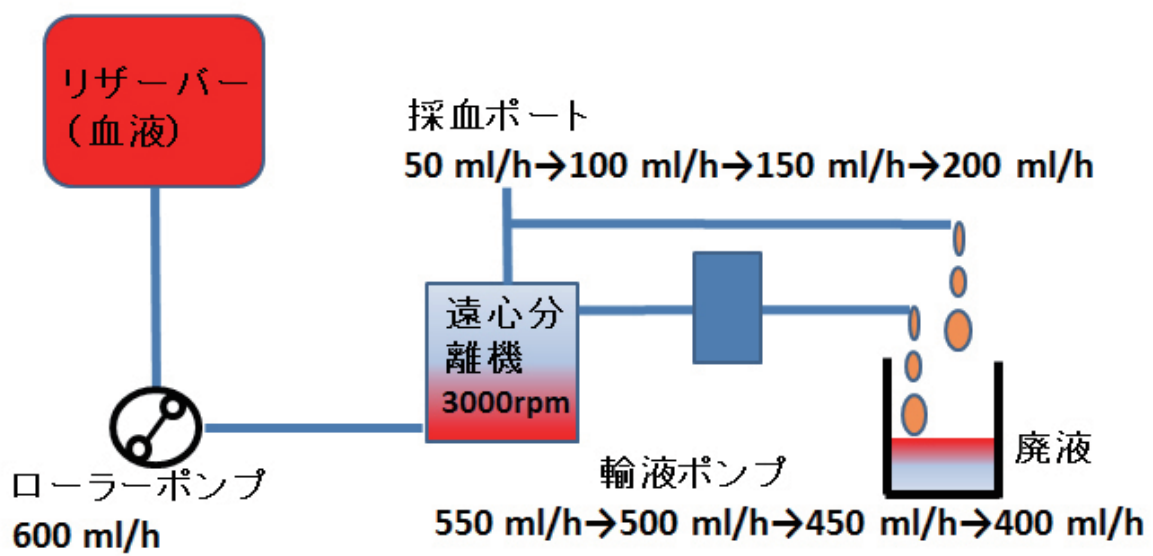


図 4-44 四次モデル流量検討実験回路図

4-5-2-3-2 結果と考察

結果を図 4-45 および図 4-46 に示す。データは平均値±SD で示した。血漿流量の流量比が増えると分離が不完全になることが確認された。血漿アウトレット比を2倍に増加させると、分離率は100%から約33%に低下した。その理由としては、流量と流速が上昇すると血球がディスクの隙間に入ってきてしまうことが原因であると考えられた。血球が流入しないよう、遠心力で押し返すことができるように回転数を上げることが必要であると考えられた。四次モデル(3000 rpm)では、得られる血漿流量は50 ml/h であり、一日の平均尿量から考えても、分離効率をさらに改善する必要がある。

50 ml/h、100 ml/h、150ml/h、200 ml/h の実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.01$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer 法を用いて各条件について検定を行った結果、すべての条件において有意差が確認された。

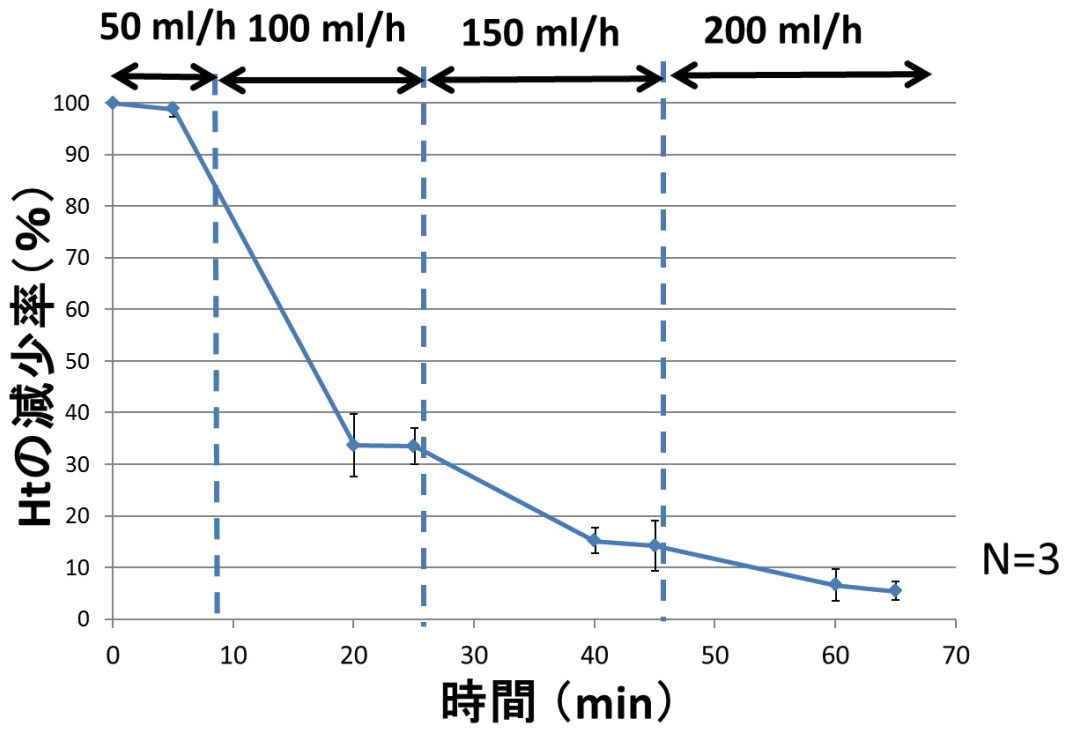


図 4-45 四次モデル流量比検討実験結果

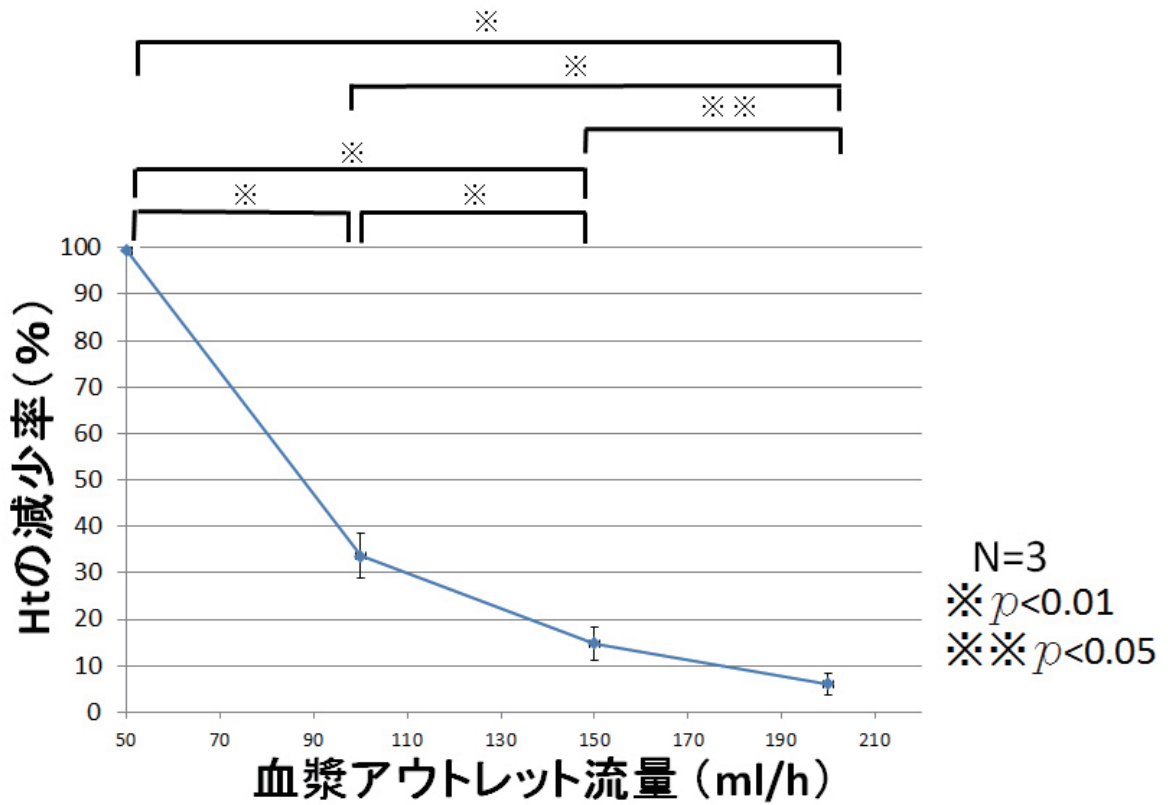


図 4-46 四次モデル流量比検討実験結果

4-5-3 タンパク質分離実験

豚屠殺血を静置して血球を沈殿させ、上澄み液からの十分な量の血漿成分を確保し、四次モデルを用いて3種類のタンパク質分離実験を行った。回路は、血球分離実験と同じものを用い、分離器を通過した血漿は全て廃液し、再循環しない回路を採用した。

4-5-3-1 回転数別分離実験

4-5-3-1-1 方法

タンパク分離と回転数の関係を調べるために回転数を3000 rpmから1500 rpmまで500 rpm刻みで減少させて実験を行った。実験条件を図4-47に示す。10時間以上の滞留時間を得るために、実験条件はインレットポートの流量を15 ml/hに、血漿アウトレットポートの流量を5 ml/hに、および血球アウトレットポートの流量を10 ml/hに設定した。実験は異なる豚血漿を用いて3回繰り返し行い、各条件につき3回採血を行った。

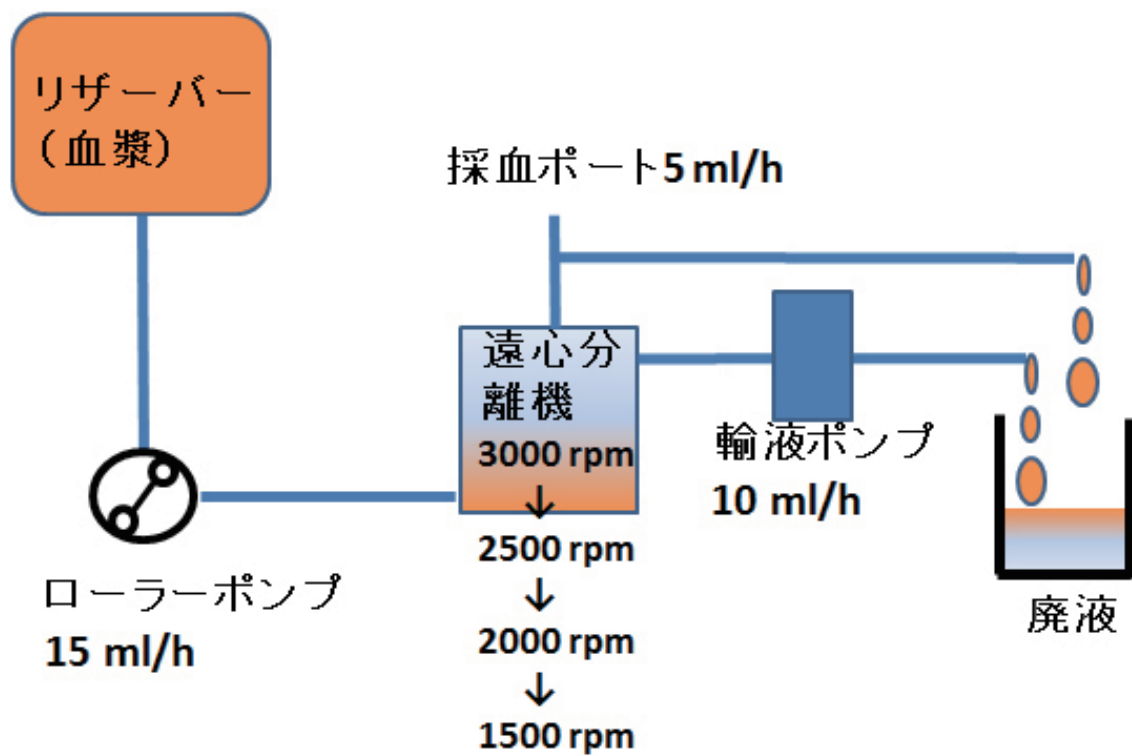


図 4-47 四次モデルタンパク分離実験回路図

4-5-3-1-2 結果と考察

回転数別の分離結果を図4-48および図4-49に示す。データは平均値±SDで示した。タンパク質の完全分離には至らなかったが、TPを約14%減少させることに成功し、直径80mmの小型の遠心分離機でもTPを減少させることは可能であることが示された。分子量の大きいアルブミンや α 1グロブリンなどが若干分離されたと考えられる。タンパク質の完全分離を行うためには、回転数を上げるか回転半径を大きくすることが必要であると考えられた。1500rpm、2000rpm、2500rpm、3000rpmの実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.05$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer法を用いて各条件について検定を行った結果、3,000rpmと1,500rpm間のみ $p<0.05$ となる有意差が確認されたが、その他の条件では有意差は認められなかった。

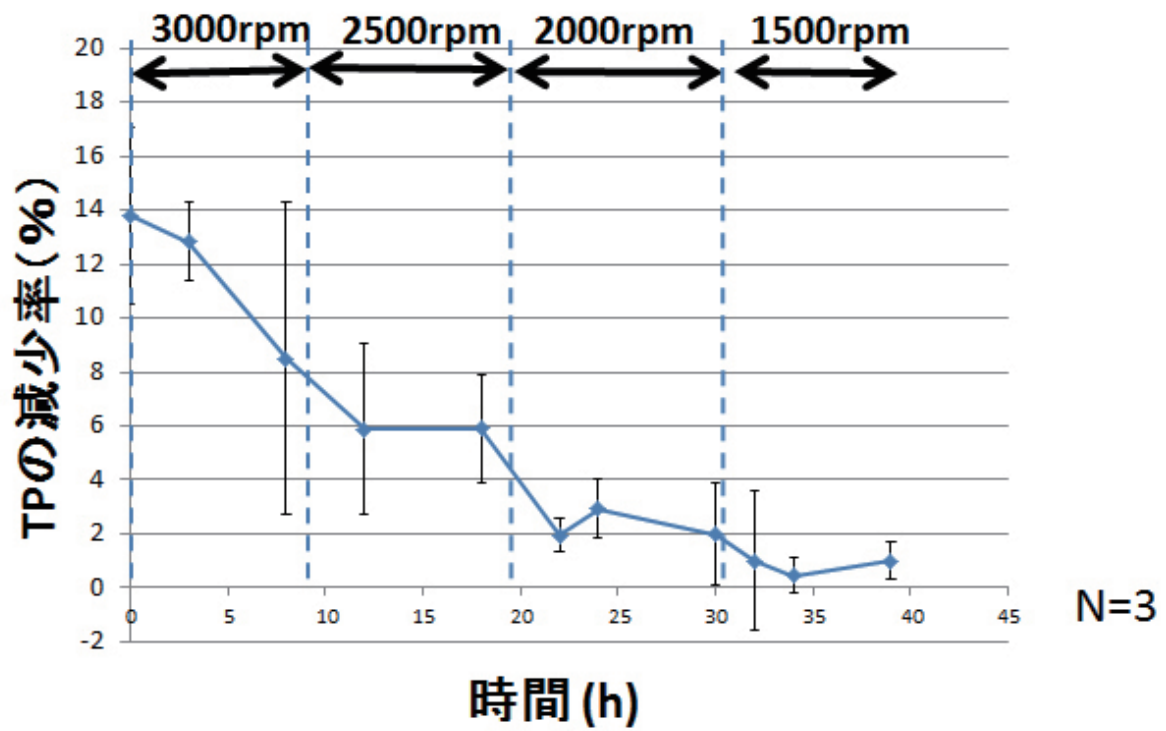


図 4-48 四次モデルタンパク分離実験結果

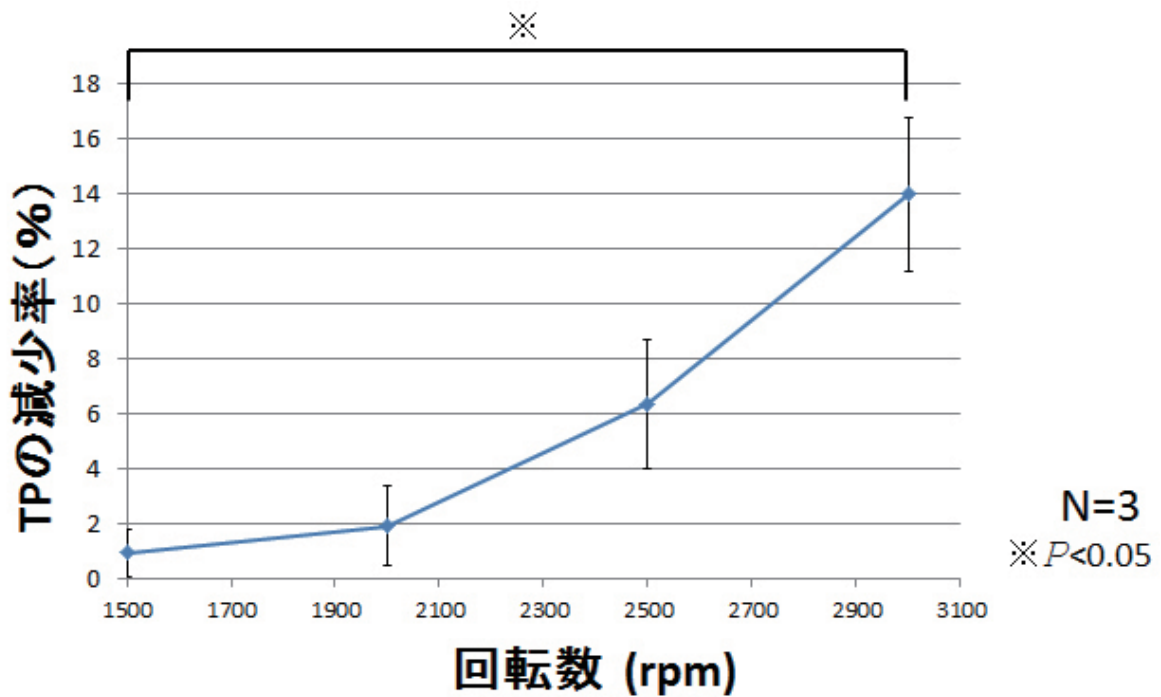


図 4-49 四次モデルタンパク分離実験結果

4-5-3-2 インレットポート流量別分離実験

4-5-3-2-1 方法

得ることのできる尿成分を増やすためには、分離器内を通過する血漿量を増やす必要がある。そこで、分離可能な最大血漿流量を検討するため、また、血漿流量と分離効率を検討するために、インレットポートの流量を 12 ml/h から 25 ml/h まで上昇させて計測した。実験条件を図 4-50 に示す。実験は異なる豚血漿を用いて 3 回繰り返し行い、各条件につき 3 回採血を行った。

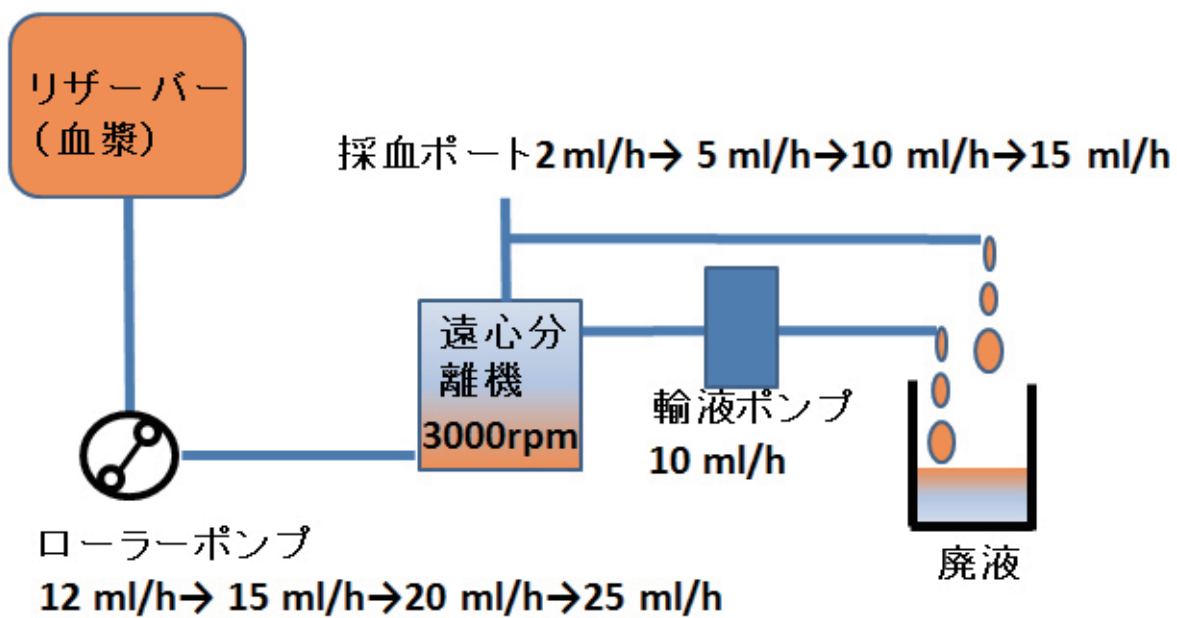


図 4-50 四次モデルタンパク分離流量検討実験回路図

4-5-3-2-2 結果と考察

インレット流量別の分離結果を図 4-51 および図 4-52 に示す。データは平均値±SD で示した。流量 12 ml/h(滞留時間 13 時間) では TP が 11.5%低下したが、流量が増え、滞留時間が短くなると TP はほとんど減少しなかった。完全分離のためには流量をさらに遅くして滞留時間を増やすか、回転数を上げる必要があると考えられた。2 ml/h、5 ml/h、10 ml/h、15 ml/h の実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.05$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer 法を用いて各条件について検定を行った結果 3,000 rpm と 1,500 rpm 間のみ $p<0.05$ となる有意差が確認されたが、その他の条件では有意差は認められなかった。

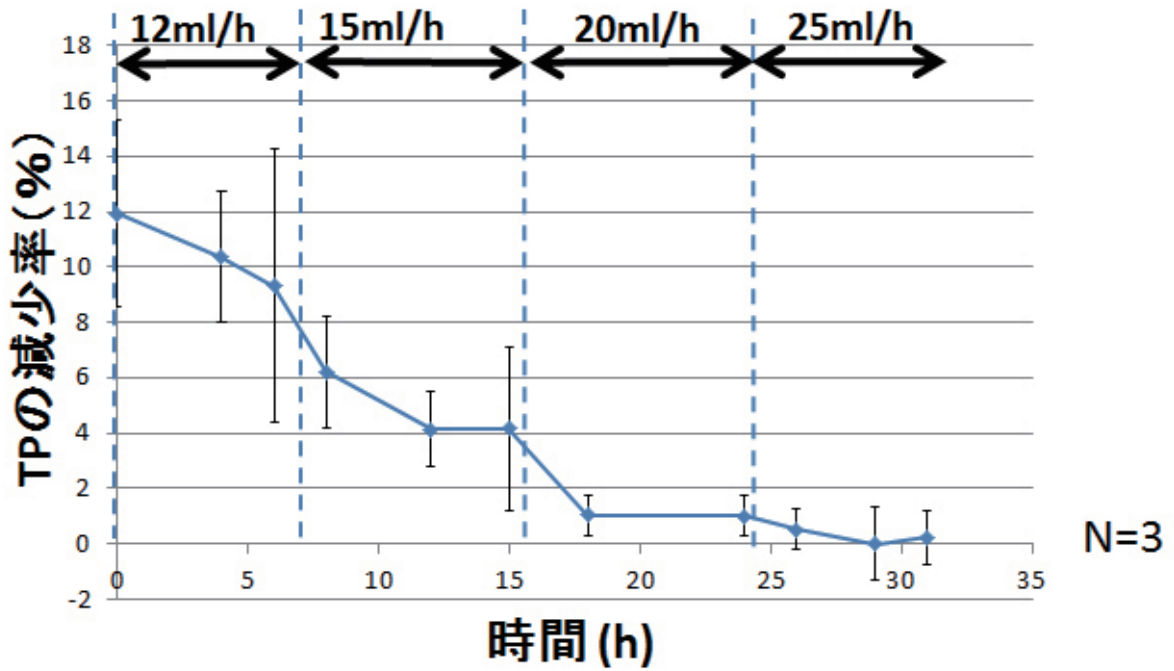


図 4-51 四次モデルタンパク分離流量検討実験結果

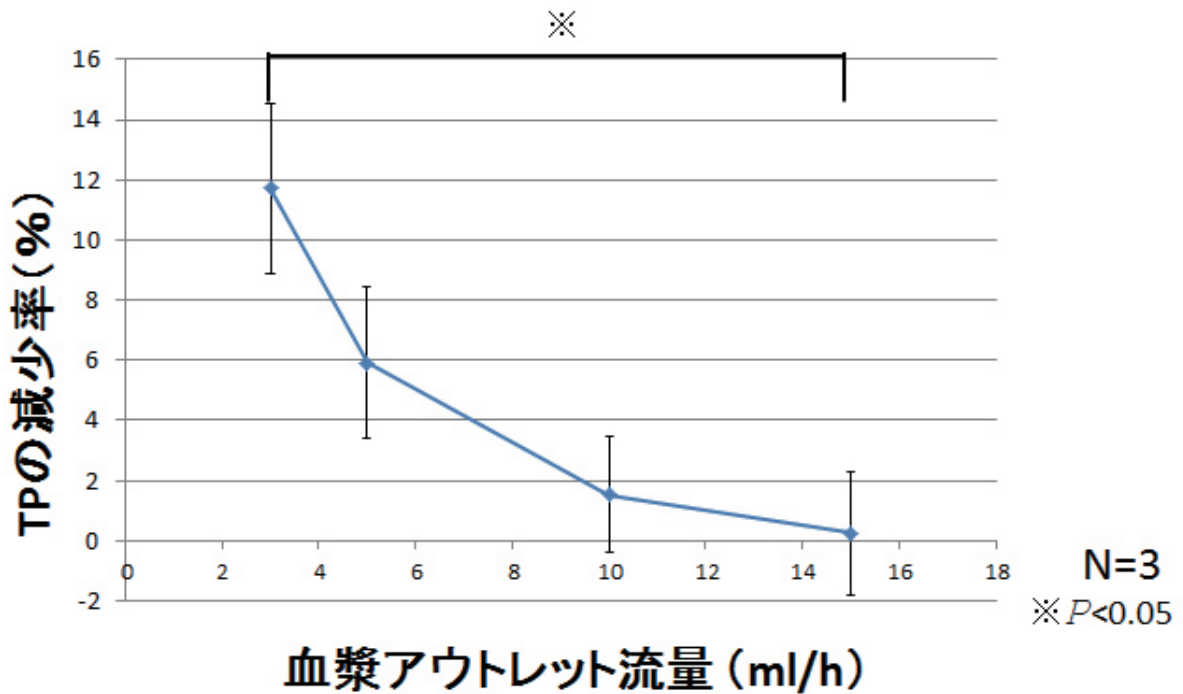


図 4-52 四次モデルタンパク分離流量検討実験結果

4-5-3-3 流量比別分離実験

4-5-3-3-1 方法

血漿流量を増やしてしまうと分離器内滞留時間が減少してしまい、分離効率が低下してしまう。そこで、遠心分離機内の滞留時間を減少させずに、2つのアウトレットの流量比を変化させて、得られる尿成分を増加させる検討を行った。実験条件を図4-53に示す。実験は異なる豚血漿を用いて3回繰り返し行い、各条件につき3回採血を行った。

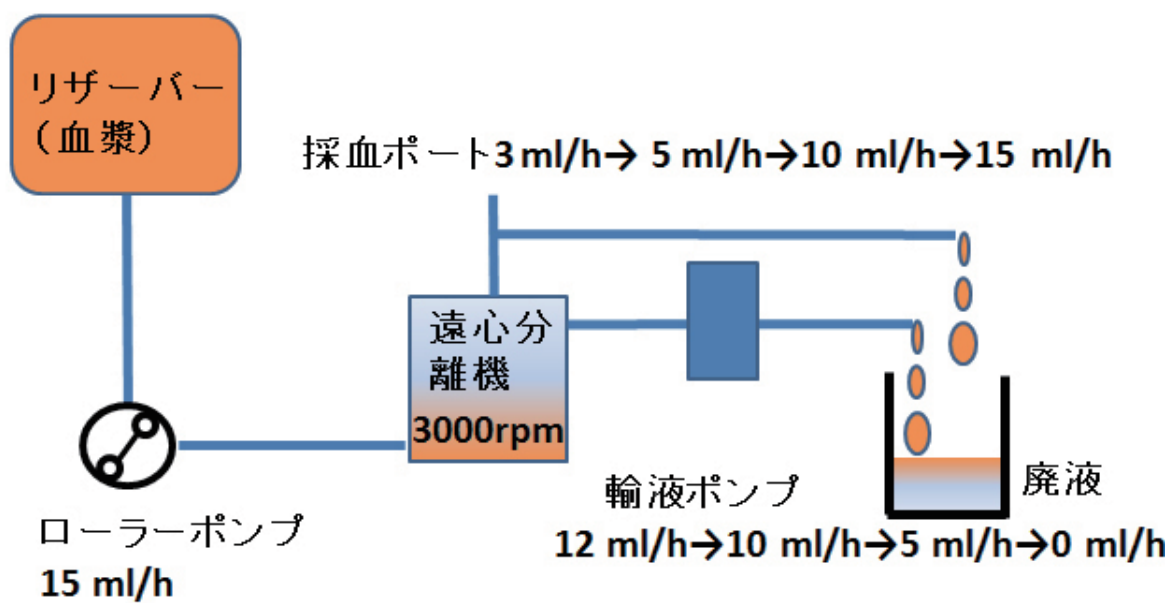


図 4-53 四次モデルタンパク分離流量比検討実験回路図

4-5-3-3-2 結果と考察

実験結果を図 4-54 および図 4-55 に示す。データは平均値±SD で示した。流量比 4:1 では TP が約 12%低下したが、流速が増えるとディスク内にタンパク質が流入してしまい、ほとんど分離されなかった。タンパク質の完全分離を行うためには、滞留時間を変えずに、アウトレットの流速を遅くする必要があると考えられた。3 ml/h、5 ml/h、10 ml/h、15 ml/h の実験結果に対して分散解析を行った結果、 $p<0.05$ の有意差が確認された。Tukey-Kramer 法を用いて各条件について検定を行った結果、3,000 rpm と 1,500 rpm 間のみ $p<0.05$ となる有意差が確認されたが、その他の条件では有意差は認められなかった。

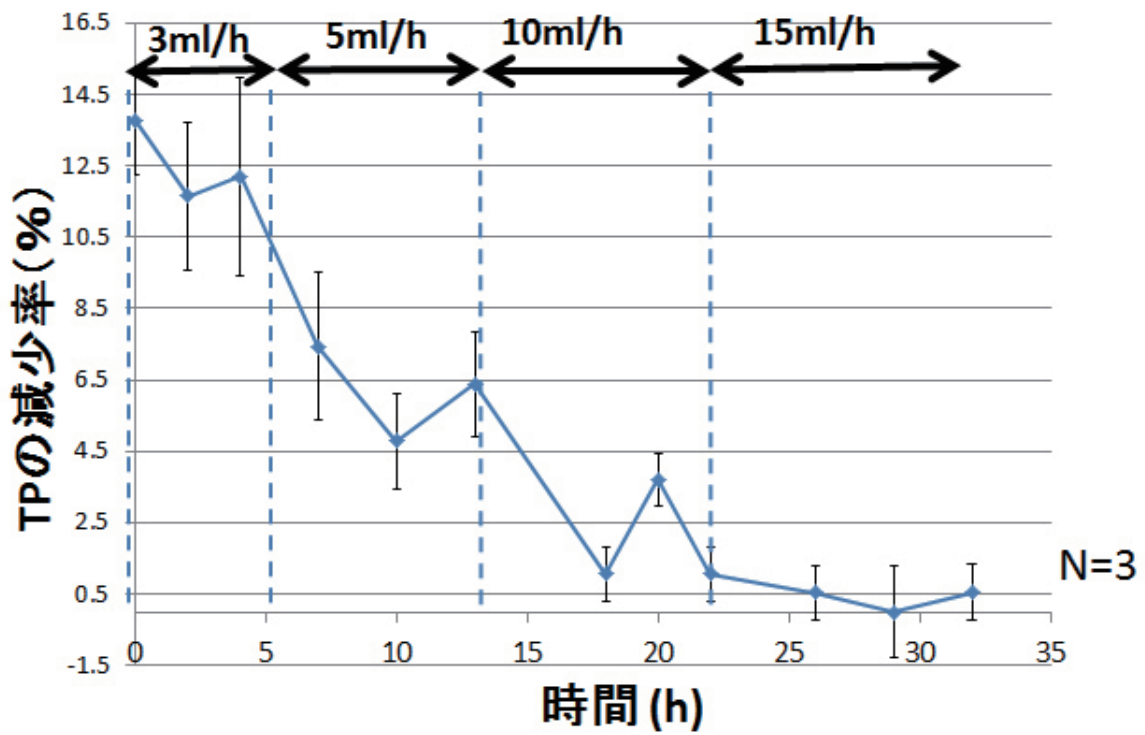


図 4-54 四次モデルタンパク分離流量比検討実験結果

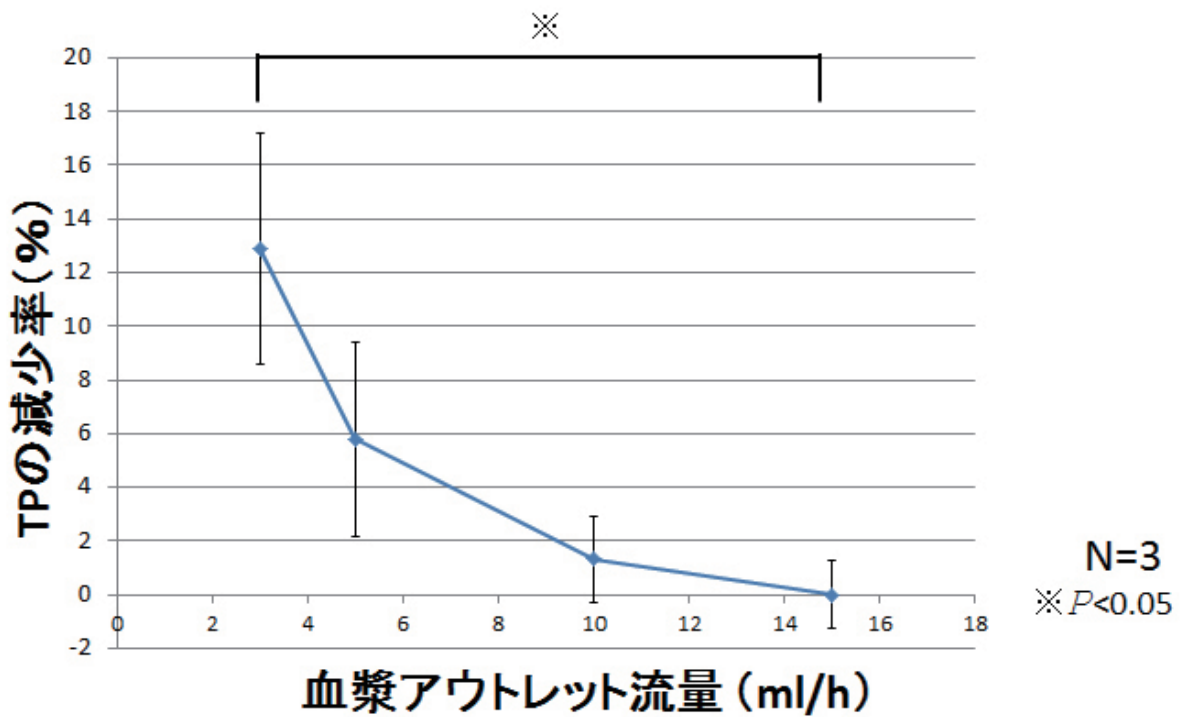


図 4-55 四次モデルタンパク分離流量比検討実験結果

4-6 タンパク質分離シミュレーション

本研究では、人工腎臓の体内埋め込みを目指すため、装置を握りこぶし大以上の大きさにすることはできない。そのため、回転数を上げる他に方法がないと考えられた。そこで、タンパク質分離に必要な回転数をシミュレーションにより算出することを試みた。

4-6-1 方法

遠心分離によって発生する流速をストークスの法則、拡散と流量によって発生する流速を Fick の第一法則を用いて算出し、平均尿量（1500 ml/day）を得ることができ条件において、必要回転数のシミュレーションを行った。

タンパク質が分離できる最低回転数においては、ディスクの最外側部において、回転によって発生する外側にタンパク質を押し出す力と、拡散とインレットポートの流量によって発生する内側にタンパク質を引き込む力が均衡すると想定した。図 4-56 に説明図を示す。今回のシミュレーションでは簡易的に計算するために流路抵抗を 0 とし、回転によって生じる力は損失無くすべて液体に伝えられることとした。また、実機は 5 枚ディスクであるが、シミュレーションは 1 枚ディスクとした。

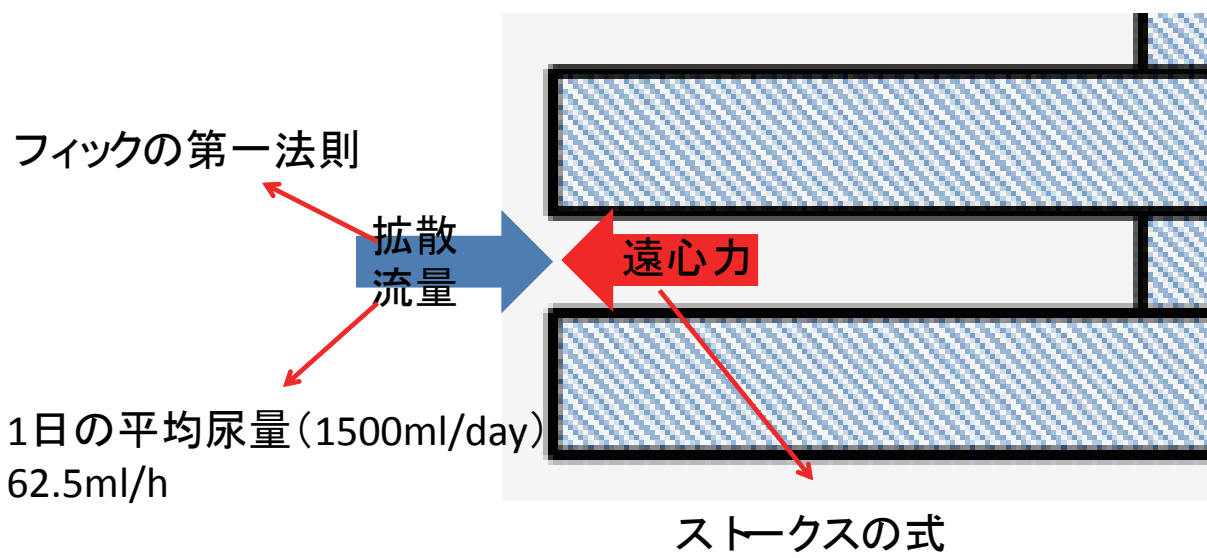


図 4-56 タンパク分離シミュレーション

拡散速度は Fick の第一法則より算出した。Fick の第一法則は、単位面積を通過する質量なので、密度で割ることで単位面積を通過する体積に変換し、速度に変換した。

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (1)$$

ここで、D は拡散係数、C は濃度勾配、J は流速である。ヒト血清アルブミンの拡散係数は $0.61 \times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ 、濃度差は $4.5 \times 10^{-2} \text{ g/dl}$ として、また単位はすべて mm、ml、および秒に変換して計算を行った。

次に、平均尿量 (1500 ml/day) を得るための最低流量 62.5 ml/h の条件で発生する流速を算出した。ディスク半径は 40 mm、ディスク間の隙間は 1.5 mm なので、ディスク入り口の断面積は 376.8 mm^2 。単位は mm、ml、秒に変換して計算を行った。

次に、拡散と流量によって生じる流速と同じ流速を作り出すために必要な遠心力をストークスの式を使用して算出した。アルブミンの粒子径を 8 nm、血漿の粒子密度を 1.03 g/ml、生理食塩水の粒子密度を 1.004 g/ml、粘度を 1.012 mPa・s とし、必要加速度 (g) を算出した。

$$V = \frac{g(ps - p)d^2}{18\mu} \quad (2)$$

ここで、

V : 終末速度 (cm/s)、d : 粒子径 (cm)、ps : 粒子の密度 (g/cm³)、p : 流体の密度

g : 重力加速度 (cm/s²)、 μ : 流体の粘度 (g/cm · s)

である。

最後に、(2) 式から算出した $5.5 \times 10^9 g$ の加速度を得るために必要な回転数を算出した。ディスクの半径を 80 mm、地球上の重力加速度 980.7 cm /s² として計算を行った。

$$\text{遠心力} = \frac{\text{遠心加速度}}{\text{地球の重力加速度}} \quad (3)$$

$$\text{遠心加速度} = r \omega^2 \quad (4)$$

$$\text{回転角速度} (\omega) = 2 \pi N/60 \quad (5)$$

ここで、

r : 回転半径 (cm)、 ω : 回転角速度 (rad/s)、 N : 回転数 (rpm)

である。

4-6-2 結果と考察

計算の結果、拡散速度は、 $J = 2.7 \times 10^{-6}$ mm/s となった。流速は、流速 = 流量 ÷ 断面積 = 62.5 ml/h ÷ 376.8 mm² = 0.17 mm/h = 4.7×10^{-5} mm/s となった。以上より、拡散と流量によって生じる流速は、 $2.7 \times 10^{-6} + 4.7 \times 10^{-5} = 4.97 \times 10^{-5}$ mm/s となった。

この流速と同等の流速を発生させるために必要な加速度は (2) 式より $g = 5.5 \times 10^9 \text{m/s}^2$ となった。以上より、(3) ~ (5) 式より、最終的に必要な回転数は、 $N \doteq 3,600,000$ rpm と計算された。

実機ではディスクが 5 枚並列になっているので、理論上は分離に必要な時間は $1/\sqrt{5}$ となり、滞留時間を変えなければ回転数を $1/\sqrt{5}$ に下げることができる。したがって、四次モデルでは約 1,610,000 rpm で完全分離ができると考えられた。

しかし、現在の技術では直径 80 mm のディスクを 1,610,000 rpm で回転させることは困難である。そこで、必要回転数を下げるために、ディスクの枚数を増やすことを考えた場合、10,000 rpm 程度の回転数を目指すならば、ディスク枚数を 900 枚並列に並べることで達成できると考えられるが、ディスク枚数が増えると遠心分離器の体積が増え、体内埋め込みができなくなってしまう。そこで、ディスクを可能な限り薄くする必要があり、体内埋込式遠心分離型人工腎臓を実現するためには、ディスクの強度や素材などの検討が必要であると考えられた。

第5章 総合考察

透析治療において、透析膜や、透析用留置針、透析液の進歩は目覚ましいものがあるが、未だに体内に埋め込める透析装置は実用化されていない。今日の透析医療が抱える数多くの問題は、体内埋込式人工腎臓の実現で解決できる可能性があるが、現在使用されている透析膜の体内埋め込みは困難であり、体内埋め込みを実現するためには、透析膜に変わる新たな技術が必要である。これらの背景から、体内埋め込みを目指して、二段階連続遠心分離方式を用いた新しい人工腎臓である体内埋込式遠心分離型人工腎臓を提案した。二段階連続遠心分離方式とは、一段目の分離で血球成分を連続的に遠心分離して血漿を作成し、その血漿から二段目でタンパク成分を連続的に遠心分離して、原尿を連続的に得る方法である。

本人工腎臓の実現可能性を検討するために、一次モデルから四次モデルまでの4つのモデルを試作した。一次モデルの試作にあたり、数値流体解析を用いて、分離の妨げになるような改善すべき点を調べ、ディスク内の柱や流路を改善した。実機を製作し、酵母菌を用いた分離実験を行ったが、分離はできなかった。その原因としては、酵母菌の大きさは赤血球に近いサイズであるが、質量が赤血球よりも軽いために分離が難しいことに加え、モーターの回転数に上限があり、十分な遠心力を与えられなかったと考えられた。そこで、遠心力を上げるために、分離器の体積は変えずに半径方向を大きくし、高さ方向を小さくして、二次モデルを設計した。さらに、分離効率を上げるためにはディスクの形状が最も影響すると考え、最適なディ

スク形状を検討した。数値流体解析により改善点を洗い出し、設計を微調整した後、実機を製作し、ガラスビーズの分離実験を行った。血漿アウトレットポートからはガラスビーズは検出されず、分離に成功した。ガラスビーズは直径が赤血球に比べ約4倍大きいため、容易に分離できたと考えられた。しかし、ベアリング部分において60℃を超える発熱が確認された。その原因としては、ベアリング内にガラスビーズが入り込んだため、摩擦により温度が上昇したと考えられた。実際に豚屠殺血を用いた分離実験を行ったが、発熱と過度の溶血が確認されたため、実験を途中で中止した。ガラスビーズは熱に強いいため問題なく分離が行えたが、血球やタンパク質は熱に弱いいため発熱の防止が必要であると考えられた。そのためには、ベアリングのシールが必要であると考え、三次モデルを設計製作し、豚血液分離実験を行った。結果は、Vシールの発熱と過度の溶血が確認されたが、血球の分離はほぼ成功した。溶血の原因としてVシールの発熱が考えられたため、Vシールを小型化し、さらに血液による冷却効果を向上させ、また分離効率を上げるためにディスクを6枚重ねた四次モデルを設計製作した。四次モデルを用いて豚血液分離実験を行った結果、血球の分離は成功し、三次モデルに比べ溶血は160倍改善した。分離効率がまだ十分でなく、既存の血液ポンプに比べると溶血量も多いなど、改善の余地がまだ残るが、血球分離の目的は達成した。

次に、タンパク質分離を行うために、豚屠殺血からの十分な量の血漿成分を確保し、四次モデルを用いてタンパク質分離実験を行った。その結果、タンパク質の完全分離には至らなかったが、半径の小さい小型遠心分離器でもタンパク質濃度を低下さ

せることができた。今回の実験では、モーター回転数の上限から、タンパク質の完全分離に必要な遠心力を与えられなかったと考えられた。タンパク質分離に必要な回転数をシミュレーションにより算出した結果、900枚のディスクを重ねて使用すれば、10,000 rpm程度でタンパク質の分離が達成可能と考えられた。超高速回転を実現するためには、Vシールを無くす必要があり、そのためには動圧軸受けや磁気軸受けなどの非接触軸受を搭載しなければならず、改善の余地が残っている。しかし、現在の技術では1,610,000rpmもディスクを900枚重ねることも現実的には達成困難である。そこで、従来の透析治療のタンパク喪失量と同等のタンパク流出を許容するならば回転数もディスク枚数も現実的な数値に抑えられると考えられる。鈴木らの研究によると透析を行うたびにPS膜で1.22 g / 回、PMMA膜で3.66 g / 回のタンパク漏出が確認されており、これと同等の性能を実現できる回転数やディスク枚数を検討する必要がある。(69)

また、生体に埋め込むにあたって、制御機構も備えなければならない。特に、尿を生成しすぎることによって脱水になってしまう危険性を避けるための流量制御が必須となる。さらに、腎動脈からの流入血液量と分離機内に流入させる血液量にはかなりの差があるため入口部に流量制御機構や血栓対策が必要となる。

今後の課題として、ディスクや軸受けの改善以外にも、数値流体解析または粒子画像流速測定法によるせん断応力や血液の淀み部分の特定、抗血栓性試験、耐久試験、および急性・慢性動物実験、人工腎臓のポート位置は解剖学的に動脈、静脈に接続することが難しい位置にあるためポートの改良、制作した人工腎臓では電解質の除

去が困難であるため遠心分離機とは別に電解質の吸着システムが必要となる。まだまだ、解決すべき課題が多く残されているが、本研究により、体内埋込式遠心分離型人工腎臓の実現可能性を示すことができた。

第6章 結語

本研究は、人工腎臓の体内埋め込みを可能にするために、二段階連続遠心分離方式を用いた新しい人工腎臓の実現可能性を検討することを目的とした。

試作した遠心分離型人工腎臓は、四次モデル（直径 70 mm のディスクを 6 枚重ねた試作機）で 3,000 rpm の条件において血球の連続分離に成功し、1 時間あたり 50 ml の血漿成分を連続的に得ることができた。さらに、同試作モデルを用いて血漿中のタンパク質を減少させることに成功した。これらの結果より、遠心分離型の人工腎臓によって連続的に原尿を生成できる可能性が示され、よって体内埋込式遠心分離型人工腎臓の実現可能性を示すことができた。

引用文献

1. Thomas Graham, The Bakerian lecture:Osmotic force. Philos Trans R Soc London.1854;144:177-288.
2. Thomas Graham, LiQuid diffusion applied to analysis. Philos Trans R Soc London.1861;151:183-224.
3. Eknoyan Garabed. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the "artificial kidney". Seminars in Dialysis 2009 May-Jun;22(3):287-96.
4. Eknoyan G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the "artificial kidney". Semin Dial. 2009 May-Jun;22(3):287-96.3. Georg Haas, About Blood Washing.
5. Georg Haas(1886-1971):The Forgotten Hemodialysis Pioneer. DIALYSIS&TRANSPLAMTATION volum30,number12 decemwber 2001.
6. Hass G. Uber die kunstliche Niere. Dtsch Med Wochenschr 1952; 77(52):1640-1641.
7. Hass G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. Klin Wochenschr 1925;4(1):13-14
8. Seyffart C. Die erate Hamodialyse am Menschen(Georg Hass,1886-1971).AktuelleNephrologie(Fresenius)1988;21:337-341
9. Wizemann V, Benedum J. Nephrology Dialysis Transplantation 70th Anniversary of Haemodialysis: The pioneering contribution of Georg Hass(1886-1971).Nephrol Dial Transplant 1994;9(12):1829-1831

10. Kolff W, Berk H. The artificial kidney: A dialyser with a great area. Acta Med Scand 1944; 117:121-134.
11. Drukker W. Haemodialysis: A Historical Review. In: Replacement of Renal Function by Dialysis (2nd Ed.), Drukker W, Parson F, Maher J. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983, pp3-52.
12. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. Am J Nephrol 1997; 17(3-4):289-298
13. 酒井清孝 血液浄化のこれまでとこれから 人工臓器 4 3 巻 3 号 2014 年 214-227
14. 酒井清孝：透析療法の歴史 - 装置工学的側面から見た - . 膜 37:2-9,2012
15. 酒井良忠 , 北岡建樹：透析器と装置の開発の歴史 . in コルフの透析療法から 60 年 - 透析療法の歴史 - . 第 50 回日本透析医学会学術集会・総会 , 横浜 ,2005
16. 白井洸：人工腎臓 (血液透析) の歴史 . 医器学 70 : 438-443,2000
17. 太田和夫：透析医療の歴史 - 先人たちの軌跡をたどって . メディカ出版 , 東京 ,2008
18. 太田和夫：人工腎臓の実際 , 改訂第 5 版 . 南江堂 ,2005
19. 越川昭三 , 中川成之輔：人工腎臓 . 中外医学社 , 東京 ,1973
20. 吉田文武 , 酒井清孝：化学工学と人工臓器 , 第 2 版 . 共立出版 , 東京 ,1997
21. W. J. KOLFF, H. TH. J. BERK, NURSE M. WELLE, Miss A. J. W. van der LEY, Messrs. E. C. van DIJK, J. van NOORDWIJK. The artificial kidney: a dialyser with a great area.

22. 有吉 玲子 腎臓病と人工透析の現代史「選択」を強いられる患者たち
2013/11/14 生活書院
23. 血液透析療法の歴史 血液透析療法の歴史 - フレゼニウス メディカルケアジャパン
http://www.fresenius.co.jp/story/images/no04_care.pdf
24. The seattle patient selection committee (Source: Lib,54:102-125 1962)
25. An independent specialist home haemodialysis training and support unit (proceedings of the fourth conference of the European dialysis and transplant association, Paris, june, 1967)
26. Alberts C Drokker W: Report on regular dialysis treatment in Europe Proc Eur Dial Transpl Assoc 2:82, 1965
27. Stewart RD, lipps BJ, Baretta ED, Piegring WR, Roth DA, Sargent JA: Short-term hemodialysis with the capillary kidney. Trans Am Soc ArtifIntern Organa 1968;14:121-5) (Stewart RD, Cemy JC, Lipps BJ, Homes GW: Hemodialysis with the capillary kidney. Univ Mich Med Cent J 1968 Mar-Apr;34(2):80-3
28. Funck-Brentano JL, Sausse A, Vantelon J, Granger A, Zinger A, Zingraff J, Man NK: A new disposable plate-kidny. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1969;15:127-30
29. 腹膜透析療法の歴史 - フレゼニウス メディカル ケア ジャパン http://www.fresenius.co.jp/pdf/no05_care.pdf
30. Henderson Lw, Sanfelippo ML, Beans E:Online preration of sterile pyrogen free

- electiyte solution. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1978;24:465-7
31. POLYSULPHONE MEMBRANE MIMICKING HUMAN GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE : E. Streicher, H. Schneider THE LANCET Volume 322, Issue 8359, 12 November 1983, Page 1136
 32. 日本透析医学会透析調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現状 2011 年 12 月 31 日現在 , 日本透析医学会 ,2012.
 33. Thaminda Liyanage, Toshiharu Ninomiya, Vivekanand Jha, Bruce Neal, Halle Marie Patrice, Ikechi Okpechi, Ming-hui Zhao, Jicheng Lv, Amit X Garg, John Knight, Anthony Rodgers, Martin Gallagher, Sradha Kotwal, Alan Cass, Vlado Perkovic. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease : a systematic review. Thelancet. Vol 385 May 16, 2015, 1975-1982
 34. 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会導入患者の現状導入患者の原疾患別人数と平均年齢 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2016/p009.pdf>
 35. 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会導入患者の現状患者数等慢性透析患者数の推移 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2016/p003.pdf>
 36. 在宅血液透析研究会 <http://jshhd.jp/index.html>
 37. 田倉智之：医療経済から見た透析医療の実態整理 , 透析医会雑誌 27 (1) : 44-48,2012
 38. 田倉智之 ."透析医療の社会経済的な価値の見える化". 全人力・科学力・透析力・for the people 透析医学 (編集：平方秀樹) . 東京 . 医薬ジャーナル ; pp.286-290.

2014

39. 田倉智之 . " 診療報酬からみた医療改革 (第 6 章) ". 医療と経済 . 大阪 . 大阪大出版会 ; pp.141-164. 2016
40. 斎藤明 , 竹沢真吾 埋め込み型人工腎臓開発のステップ , 基礎から臨床へ 第 40 回日本人工臓器学会大会座長報告 人工臓器 32 巻 1 号 2003 年
41. 鷹取 直樹 , 二見 翠 , 安藤 由典 , 橋本 佳代子 , 浅野 拓司 , 中路 修平 体内埋め込み型人工腎臓の研究 尿素除去の検討人工臓器 (0300-0818)42 巻 1 号 Page41-42(2013.06)
43. G. S. Prihandana, H. Ito, I. Sanada, Y. Nishinaka, Y. Kanno, N. Miki "Permeability and blood compatibility of nanoporous parylene film-coated polyethersulfone membrane under long-term blood diffusion" Journal of Applied Polymer Science, vol. 131, no.6, 40024 (7p), 2013.
44. G. S. Prihandana, I. Sanada, H. Ito, M. Noborisaka, Y. Kanno, T. Suzuki, N. Miki, "Antithrombogenicity of fluorinated diamond-like carbon films coated nano porous Polyethersulfone (PES) membrane" Materials, 6, 4309-4323, 2013.
45. G.S. Prihandana, H. Ito, Y. Nishinaka, Y. Kanno, and N. Miki "Polyethersulfone (PES) membrane coated with nanoporous parylene for ultrafiltration" JMEMS Letter, vol. 21, 6, pp. 1288-1290, 2012.
46. G. Ye and N. Miki, "A Multilayered Microfilter Using PES Nano Porous Membrane Applicable As the Dialyzer of a Wearable Artificial Kidney," Journal of

- Micromechanics and Microengineering, vol.19, 065031 (8pp), 2009.
47. Y. Gu and N. Miki, “A Microfilter Integrated with Nanoporous Polyethersulfone Membrane,” Journal of Micromechanics and Microengineering, vol.17, pp.2308-2315, 2007.)
 48. Fissell WH. Introduction to Making Dialysis Adequate-Addressing its Limitations, Semin Dial [print-electronic]. 2016 Nov; 29(6): 423-4.
 49. Kensinger C, Karp S, Kant R, Chui BW, Goldman K, Yeager T, Gould ER, Buck A, Laneve DC, Groszek JJ, Roy S, Fissell WH. First Implantation of Silicon Nanopore Membrane Hemofilters. ASAIO J. 2016 Jul; 62(4): 491-5. PMID: 26978710,
 50. Andrew Davenport, Victor Gura, Claudio Ronco, Masoud Beizai, Carlos Ezon, Edmond Rambod, A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study. www.thelancet.com Vol 370 December 15, 2007
 51. 小泉賢治, 中山昌明 英国初, 装着型人工透析装置の衝撃一次世代の新たな治療法となるのか? 臨床透析 vol.24 no.8 2008 121-1199
 52. 日本透析医学会統計調査「わが国の慢性透析療法の現況」 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
 53. Juan G. Gonzalez-Perez, Luke Vale, Sally C. Stearns, Sarah Wordsworth. Hemodialysis for end-stage renal disease: A cost-effectiveness analysis of treatment options. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 21:1 (2005), 32–39.
 54. 日本透析医学会 (JSDT2011) 緊急企画「東日本大震災と透析医療」第 56 回日

本透析医学会 2011 年 6 月 17 日～19 日 横浜

55. 震災による透析医療の被災の実態 —日本透析医学会統計調査に基づく分析—
日本透析医学会統計調査
56. 風間純一郎, 成田一衛, 田中豊 東日本大震災における透析患者の集団避難
Japanese Journal of Disaster Medicine Vol.17 No.1 2012
57. 透析医療研究会 東日本大震災の透析患者への影響と震災の備えに関する調査
—岩手、宮城、福島に住居する患者調査から— 2013 年 12 月
58. 丸山修 溶血と血栓 人工臓器, 2014, 43(1):78-81 Yamane T, Maruyama Tsutui O, et
al. Antithrombotic of a monopivot magnetic suspension centrifugal pump for circulatory
assist Artif Organs, 2008, 32(6):484-489
59. Yasui K, Kosaka R, Yamane T, et al. Optimal design of the hydrodynamic multi-
arc bearing in a centrifugal blood pump for the improvement of bearing stiffness and
hemolysis level. Artif Organs, 2013, 37(9):768-777
60. K. Naito et al., “The need for standardizing the index of hemolysis,” Artif. Organs,
vol.18, no. 1, pp. 7–10, Jan. 1994.
61. J. R. Pohlmann et al., “The relationships between air exposure, negative pressure, and
hemolysis,” ASAIO J., vol. 55, no. 5, pp. 469–73, 2009.
62. D. L. Miller et al., “Mechanisms for hemolysis by ultrasonic cavitation in the rotating
exposure system,” Ultrasound Med. Biol., vol. 17, no. 2, pp. 171–178, 1991.
63. D. L. Miller et al., “Mechanisms for hemolysis by ultrasonic cavitation in the rotating

- exposure system,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 17, no. 2, pp. 171–178, 1991.
64. Yano T, Sekine K, Yozu R, et al. An Estimation Method of hemolysis within an axial flow blood pump by computational fluid dynamics analysis. *Artif Organs*, 2003, 27(10), 920-925
 65. Yano T, Funayama M, Mitamura Y, et al. Analysis of Flow Within a Left Ventricle Model Fully Assisted With Continuous Flow Through the Aortic Valve. *Artificial Organs*, 2012, 36(8):714-723
 66. 矢野哲也, 見藤歩, 四津良平 ほか 数値流体力学解析を用いた定常流血液ポンプの改良設計 *生体医工学*, 2005, 43(1):85-92
 67. Mitoh A, Yano T, Kawada S, et al. Computational fluid dynamics analysis of an intra-cardiac axial flow pump. *Artificial Organs*, 2003, 27(1):34-40
 68. Mongkol M, Chatchai A. Stability analysis of rough journal bearings under TEHL with non-Newtonian lubricants. *Tribology International*, 2010, 43:1024-1034
 69. 鈴木翔太, 萩原喜美代, 入谷麻佑子, 二階堂三樹夫, 鈴木一祐 第17回日本HDF研究会学術集会・総会研究会「膜・透析方法の違いによるアルブミン漏出について」

謝辞

本研究を遂行するに当たりご指導ご鞭撻をいただいた先生方および日々の研究遂行に御理解をいただき、細部まで御討論、御援助いただきました皆様方に心より御礼申し上げます。

東京大学大学院医学系研究科

阿部裕輔准教授、磯山隆講師、斎藤逸朗特任研究員、井上裕介元特任研究員、原伸太郎特任研究員、井街宏名誉教授、小野俊哉技術職員長、小川結実秘書、高森治子元秘書、石井耕平氏、塚本晃海氏、李欣陽氏、村上遥氏、須藤菜美氏、羽合佳範氏、肥後圭哉氏、呉昇原氏、佐藤雅巳氏

北里大学大学院医療系研究科

野城真理名誉教授、熊谷寛教授、中野英美子氏、細田享平氏

また、私の研究に対し、ご理解頂いた家族に感謝の意を表します。