

Title	革新的腎代替療法のためのインプラント人工腎臓信頼性評価
Sub Title	Reliability assessment of implantable artificial kidney for advanced renal replacement therapy
Author	三木, 則尚(Miki, Norihisa)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>国内34 万人、世界で260 万人の腎臓病患者が受ける血液透析は、極めて完成された治療法である一方、週3 回の通院、食事制限など患者QOL が低い。本研究の最終目標はインプラント人工腎臓 (IHFD) を用いたハイブリッド腎代替治療の開発である。IHFD は動脈と静脈に接続され血液を濾過、濾液は膀胱へ誘導して1 日1.5L を人工尿として排泄する。十分に除去できなかった老廃物の除去、患者モニタリングのために、従来の血液透析を少ない回数併用する。通院回数が減り、かつ経時的な除水による摂水制限の緩和により患者QOL を劇的に向上する。IHFD は内腸骨動脈と、外腸骨静脈に人工血管を介し接続する。IHFDの開発において最も大きな課題の一つが血液凝固である。当初はin vitro系でブタやウシ血液を循環させ実験することを考えていたが、このような血液はすでに抗凝固処理がなされており、生体に接続したときの血液凝固系を模することができない。そこで、ブタの頸動静脈に接続する動物実験を行った。抗血栓薬としてアスピリンとクロピドグレルを食餌中に与えた状態で、手術後麻酔下のまま、ヘパリンの定期投与を行いながら、6時間の接続実験を行った。濾液は順調に確保できたものの、6時間後のIHFD内部には、血栓、血液凝固が観察された。この結果を受けて、血栓、血液凝固発生箇所の設計を見直し、改良した後に同様のブタ実験を行った。その結果、血栓、血液凝固を6時間の間、完全に抑制することに成功した。次により長期の実験に向け、まず抗凝固剤としてヘパリンカルシウムの投与量、タイミングを、ブタへの投与実験を通じて決定した。本プロトコルにのっとり、改良したIHFDの覚醒下のブタへの接続実験を行った。最大96時間の濾液採取に成功した。より長期の実験に向けたIHFDの設計改良、手術、実験プロトコルに関する知見を得た。</p> <p>Dialysis therapy is currently widely used for patients with end-stage renal diseases. The therapy is well-developed, however, the patients must visit hospitals three times a week and stay there for 4 h in each visit. At each treatment, patients experience puncture of thick needles. Patients must adhere to dietary restrictions. These issues lead to low quality of life (QOL) of the patients. As a promising solution, we propose hybrid renal replacement therapy with an implant artificial kidney, which is a hemofiltration system (IHFD). The implant hemofiltration system removes water and other small molecules continuously and the patients receive conventional dialysis treatment once a week to balance the electrolytes and remove wastes that are not sufficiently removed by the hemofiltration. The less frequent hospital visits and alleviated dietary restriction, i.e., patients are allowed to drink water, drastically improves their QOL.</p> <p>One of the major challenges in development of IHFD is prevention of blood coagulation. We planned to investigate the coagulation inside IHFD in vitro using blood of cows or pigs. However, such blood are already processed to have anti-coagulation and the in vitro experiments cannot simulate ex/in vivo experiments. Therefore, we decided to conduct animal experiments with pigs, where IHFD is connected to carotid artery and vein of the animal. Aspirin and Clopidogrel were dietary-administrated. 6 hours of ex vivo experiments with anesthetized pigs resulted in successful collection of the filtrates but led to formation of blood clots and coagulation inside the channels. The design of IHFD was revised based on the obtained results and the same ex vivo experiments were conducted. Blood clots formation and coagulation was successfully suppressed.</p> <p>We further attempted ex vivo experiments for a longer period. Heparin-Calcium was used as the anti-coagulant, whose administration protocol had been investigated before the ex vivo experiments were conducted. As long as 96 hours of successful filtration was observed. The design of IHDF and the protocol of the surgery and the experiments can be revised based on the experimental results.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000005-20210003

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,600 千円
	氏名	三木 則尚	氏名（英語）	Norihisa Miki		
研究課題（日本語）						
革新的腎代替療法のためのインプラント人工腎臓信頼性評価						
研究課題（英訳）						
Reliability Assessment of Implantable Artificial Kidney for Advanced Renal Replacement Therapy						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
三木則尚（Norihisa Miki）		理工学部・機械工学科・教授				
森田伸也（Shinya Morita）		医学部・泌尿器科・助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>国内 34 万人、世界で 260 万人の腎臓病患者が受ける血液透析は、極めて完成された治療法である一方、週 3 回の通院、食事制限など患者 QOL が低い。本研究の最終目標はインプラント人工腎臓(IHFD)を用いたハイブリッド腎代替治療の開発である。IHFD は動脈と静脈に接続され血液を濾過、濾液は膀胱へ誘導して 1 日 1.5L を人工尿として排泄する。十分に除去できなかった老廃物の除去、患者モニタリングのために、従来の血液透析を少ない回数併用する。通院回数が減り、かつ経時的な除水による摂水制限の緩和により患者 QOL を劇的に向上する。IHFD は内腸骨動脈と、外腸骨静脈に人工血管を介し接続する。</p> <p>IHFD の開発において最も大きな課題の一つが血液凝固である。当初は in vitro 系でブタやウシ血液を循環させ実験することを考えていたが、このような血液はすでに抗凝固処理がなされており、生体に接続したときの血液凝固系を模することができない。そこで、ブタの頸動静脈に接続する動物実験を行った。抗血栓薬としてアスピリンとクロピドグレルを食餌中に与えた状態で、手術後麻酔下のまま、ヘパリンの定期投与を行いながら、6 時間の接続実験を行った。濾液は順調に確保できたものの、6 時間後の IHFD 内部には、血栓、血液凝固が観察された。この結果を受けて、血栓、血液凝固発生箇所の設計を見直し、改良した後に同様のブタ実験を行った。その結果、血栓、血液凝固を 6 時間の間、完全に抑制することに成功した。</p> <p>次により長期の実験に向け、まず抗凝固剤としてヘパリンカルシウムの投与量、タイミングを、ブタへの投与実験を通じて決定した。本プロトコルにのっとり、改良した IHFD の覚醒下のブタへの接続実験を行った。最大 96 時間の濾液採取に成功した。より長期の実験に向けた IHFD の設計改良、手術、実験プロトコルに関する知見を得た。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Dialysis therapy is currently widely used for patients with end-stage renal diseases. The therapy is well-developed, however, the patients must visit hospitals three times a week and stay there for 4 h in each visit. At each treatment, patients experience puncture of thick needles. Patients must adhere to dietary restrictions. These issues lead to low quality of life (QOL) of the patients. As a promising solution, we propose hybrid renal replacement therapy with an implant artificial kidney, which is a hemofiltration system (IHFD). The implant hemofiltration system removes water and other small molecules continuously and the patients receive conventional dialysis treatment once a week to balance the electrolytes and remove wastes that are not sufficiently removed by the hemofiltration. The less frequent hospital visits and alleviated dietary restriction, i.e., patients are allowed to drink water, drastically improves their QOL.</p> <p>One of the major challenges in development of IHFD is prevention of blood coagulation. We planned to investigate the coagulation inside IHFD in vitro using blood of cows or pigs. However, such blood are already processed to have anti-coagulation and the in vitro experiments cannot simulate ex/in vivo experiments. Therefore, we decided to conduct animal experiments with pigs, where IHFD is connected to carotid artery and vein of the animal. Aspirin and Clopidogrel were dietary-administrated. 6 hours of ex vivo experiments with anesthetized pigs resulted in successful collection of the filtrates but led to formation of blood clots and coagulation inside the channels. The design of IHFD was revised based on the obtained results and the same ex vivo experiments were conducted. Blood clots formation and coagulation was successfully suppressed.</p> <p>We further attempted ex vivo experiments for a longer period. Heparin-Calcium was used as the anti-coagulant, whose administration protocol had been investigated before the ex vivo experiments were conducted. As long as 96 hours of successful filtration was observed. The design of IHFD and the protocol of the surgery and the experiments can be revised based on the experimental results.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
T. Ito, N. Miki, et al.	Pump-Free Microfluidic Hemofiltration Device	Micromachines	2021/8/20			
R. Kono, T. Ota, N. Miki, et al.	Design of Microfluidic Channels to Prevent Negative Filtration in Implantable Hemofiltration Devices	2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)	2021/11/3			