

平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「ウォーターアシスト成形による医療用ディスプレイ回路の開発」

研究開発成果等報告書

平成27年3月

委託者 九州経済産業局

委託先 一般財団法人九州産業技術センター

目 次

| | |
|--|----|
| 第1章 研究開発の概要 | 1 |
| 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標 | 1 |
| 1-2 研究体制 | 2 |
| 1-3 成果概要 | 8 |
| 1-4 当該研究開発の連絡窓口 | 8 |
| 第2章 本論 | 9 |
| 2-1. 研究の目的 | 9 |
| 1) 研究の概要 | 9 |
| 2) 研究成果目標 | 9 |
| 2-2. 実施内容及び成果 | 12 |
| 【1】 要素開発 | 12 |
| 【1-1】 血液・透析液回路構成基礎検討 | 12 |
| 【1-2】 カセット型血液回路用樹脂選定 | 14 |
| 【1-3】 カセット型血液回路金型用ウォーターアシスト装置の操作条件 | 14 |
| 要素開発における成果 | 14 |
| 【2】 カセット型血液回路の研究開発 | 14 |
| 【2-1】 カセット型血液回路設計 | 14 |
| 【2-2】 部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型製作 | 14 |
| 【2-3】 カセット型血液回路の性能評価・再検討・再試作 | 15 |
| カセット型血液回路の研究開発における成果 | 18 |
| 【3】 カセット型透析液回路の研究開発 | 18 |
| 【3-1】 カセット型透析液回路要素開発 | 18 |
| 【3-2】 カセット型透析液回路設計 | 19 |
| 【3-3】 カセット型透析液回路金型製作 | 19 |
| 【3-4】 カセット型透析液回路性能評価・再検討・再試作 | 20 |
| カセット型透析液回路研究開発における成果 | 22 |
| 第3章 本事業の総括 | 22 |

第1章 研究開発の概要

血液透析には血液回路や透析液回路を使用するが、血液回路は複雑であり、装置への装着が困難などの問題がある。また、透析液回路も回路が複雑でメンテナンスに時間を要すなどの問題がある。これらの問題点を解決するため、回路がシンプルで装置への装着やメンテナンスが簡単な、カセット型血液回路及びカセット型透析液回路を開発する。

カセット型血液回路の開発では、複数の樹脂を使って基本モデルとなる「カセット型血液回路」を設計、試作する。カセット型血液回路は、ウォーターアシスト成形により試作製作するが、これに必要な「部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型」及び「カセット型血液回路金型用ウォーターアシスト装置」を新たに製作する。併せて、各装置の操作条件も検討する。なお、カセット型血液回路の試作品は、本研究で製作する「カセット型血液回路試験装置」を使用して試験を実施して性能評価を行い、回路の再検討、再試作を実施する。

カセット型透析液回路の開発では、電磁弁パーツ及び本体接続ポートを含むカセット型透析液回路を設計、試作する。カセット型透析液回路は、DSI（ダイスライドインジェクション）成形及びウォーターアシスト成形により製作するが、両方の成形に対応可能な金型を製作する。カセット型透析液回路の試作品は、耐圧試験、漏れ試験、流動試験により性能評価を実施し、回路の再検討、再試作を実施する。

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

【背景】

現状の血液回路は押し出し成形チューブを人が溶剤接着しており、接着不十分による血液漏れが生じるとともに、人が介在するため清浄度が低く臨床使用には問題が多い。金型インサート成形で無菌的に作成できるカセット型回路が望まれている。

装置内部の回路を成形するためには10 μ m程度の精度を要する部分がある。現状では各部品を成形加工し、組み立てているが一体成形には至っていない、安全性、品質に問題がある。複雑な回路を金型内成形できる技術が望まれている。

血液透析において透析液を体内へ直接入れる治療法（オンラインHDF）が平成23年に認可されたものの、複雑な回路、使用時の汚染の問題から普及していない。この高機能な治療が簡便にできるシステムが強く望まれている。

【研究目的及び目標】

当該特定ものづくり基盤技術において達成しようとする高度化の目標
特定ものづくり基盤技術高度化指針のうち、以下の項目に対応。

（五）プラスチック成形加工に係る技術に関する事項

1 プラスチック成形加工に係る技術において達成すべき高度化目標

（4）川下分野特有の事項

4) 医療機器に関する事項

① 川下製造業者等の抱える課題及びニーズ

- ア. 安全性、清浄度の向上
- イ. 高精細化
- ウ. 高機能化

②上記を踏まえた高度化目標

ク. 無菌充填ブロー成形技術の向上

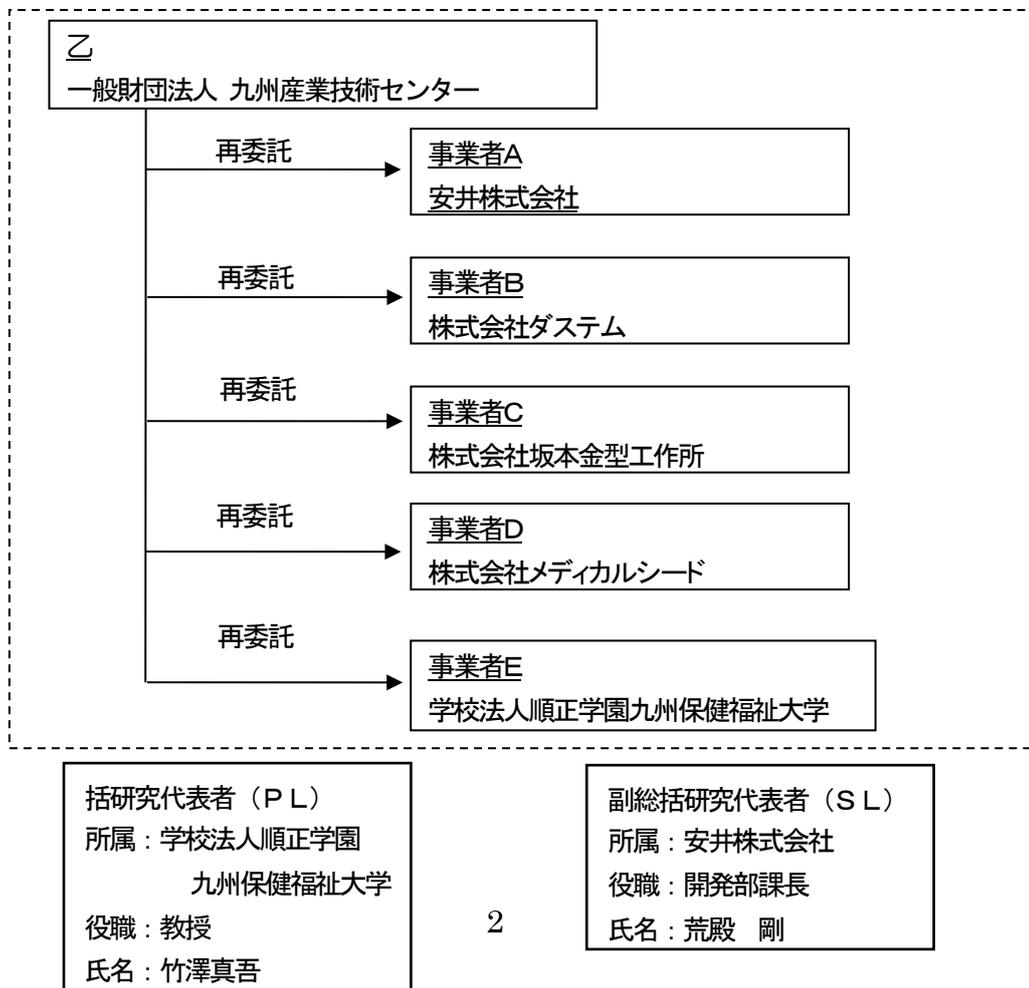
血液回路の成形では、無菌窒素ガスによるブロー成形でカセットボディを作成し、その後直ちにウォーターアシスト成形による血液チューブおよびカセットボディ内面の成形を行う。

ケ. 自動インサート成形技術の向上

透析液回路ではダイスライドインジェクション方式（DSI）による複雑な回路ボディを高精度に成形する。その直後にウォーターアシスト成形による樹脂の内面コーティングを行い、滑らかな内面と接着強度の保持を達成する。既存技術のように、成形品をインサートするという概念ではなく、インサート品を金型で作成、そのまま溶融樹脂を流して製品を完成させるという全く新しい概念である。

1-2 研究体制

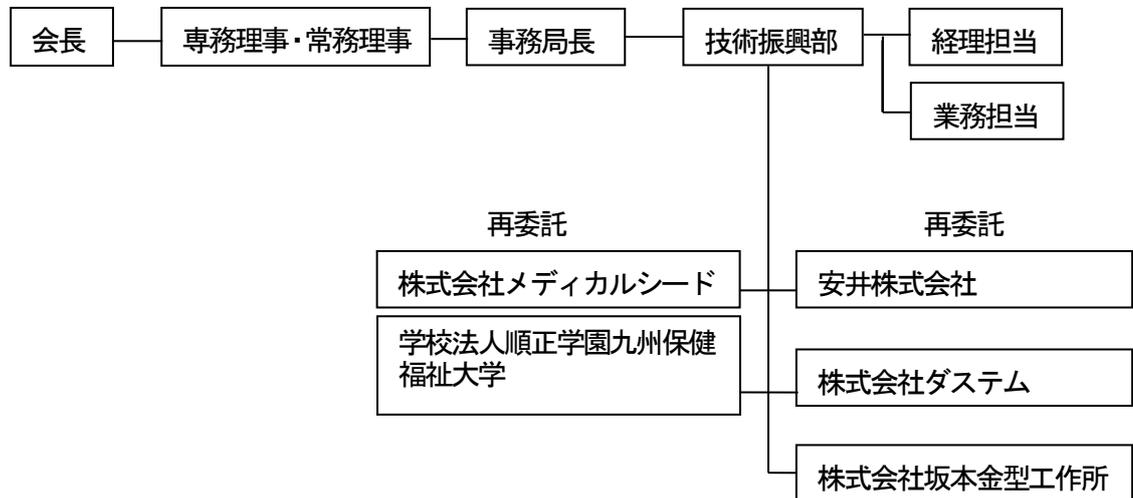
1) 研究組織（全体）



2) 管理体制

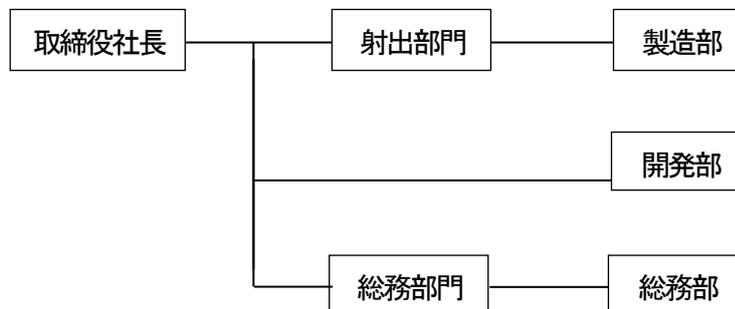
①事業管理機関

[一般財団法人 九州産業技術センター]

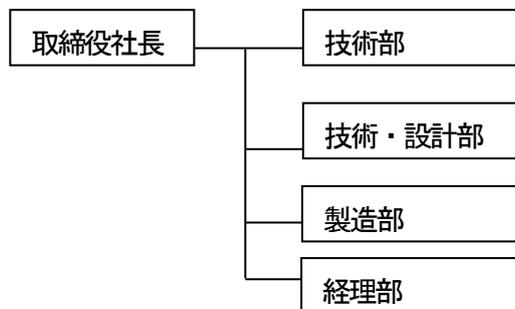


② (再委託先)

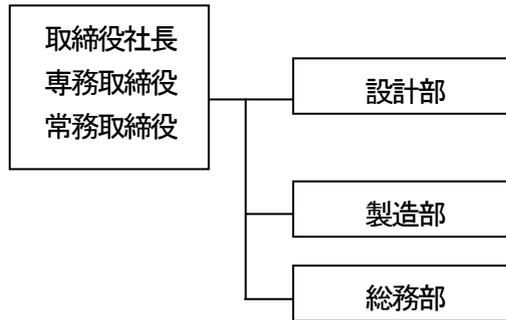
A 安井株式会社



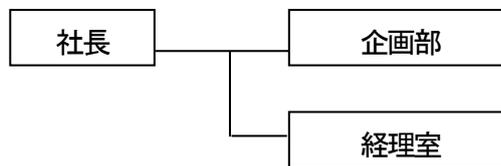
B 株式会社ダステム



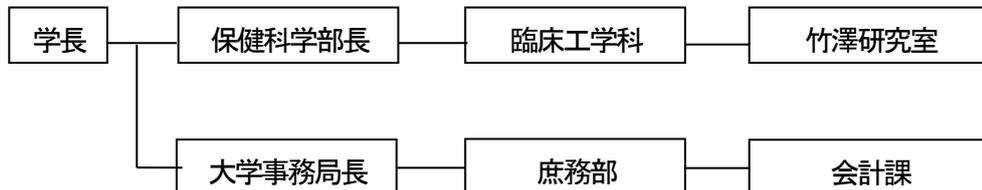
C 株式会社坂本金型工作所



D 株式会社メディカルシード



E 学校法人順正学園 九州保健福祉大学



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】 一般財団法人 九州産業技術センター

①管理員

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|---------|------------|----------|
| 二階堂 正憲 | 技術振興部長 | 【4】 |
| 中原 洋一 | 技術振興部 部長 | 【4】 |
| 濱田 和彦 | 技術振興部 次長 | 【4】 |
| 小屋町 智代美 | 技術振興部 課長代理 | 【4】 |
| 住吉 智子 | 技術振興部 課長代理 | 【4】 |

【再委託先】※研究員のみ

A 安井株式会社

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|-------|------------|---|
| 荒殿 剛 | 開発部 課長 | 【1-3】、【2-2】、【2-3】、【3-1】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 宮田 浩二 | 射出部門 製造部部长 | 【2-2】、【2-3】、【3-1】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 内越 大介 | 射出部門 製造部班長 | 【2-2】、【2-3】、【3-1】、【3-4】 |
| 西田 治 | 開発部 研究員 | 【2-2】、【2-3】、【3-1】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |

B 株式会社ダステム

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|-------|----------|-------------------------------------|
| 別府 政晴 | 技術部 技術顧問 | 【1-3】、【2-2】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 笠井 良一 | 設計部 工場長 | 【1-3】、【2-2】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 笠井 正貴 | 製造部 | 【1-3】、【2-2】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |

C 株式会社坂本金型工作所

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|-------|----------|-------------------------------|
| 細田 智彦 | 取締役社長 | 【1-3】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 山田 能徳 | 設計部 部長 | 【1-3】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 磯谷 公明 | 設計部 主任 | 【1-3】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 背古 弘 | 工場長 | 【1-3】、【2-3】、【3-2】、【3-3】、【3-4】 |
| 塩見 勝 | 金型製造課長補佐 | 【3-3】、【3-4】 |
| 小林 剛 | DSI成形担当 | 【3-4】 |
| 上田 彰 | CAD課長 | 【3-2】 |
| 山本 耕一 | CAD課長補佐 | 【3-2】 |

D 株式会社メディカルシード

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|--------|--------|-----------------------------|
| 助川 勢緯子 | 企画部 部長 | 【2-3】、【3-1】、【3-2】、 【3-4】 |

E 学校法人順正学園九州保健福祉大学

| 氏名 | 所属・役職 | 実施内容(番号) |
|-------|---------------|---|
| 竹澤 真吾 | 保健科学部臨床工学科 教授 | 【1-1】、【1-2】、【2-1】、 【2-3】、【3-1】、【3-2】、 【3-3】、【3-4】 |

(3) 経理担当者及び業務管理機関の所属、氏名

(事業管理機関)

一般財団法人 九州産業技術センター

(経理担当者) 技術振興部 次長 濱田 和彦
 技術振興部 課長代理 小屋町 智代美
 (業務管理者) 技術振興部 部長 中原 洋一

(再委託先)

A 安井株式会社

(経理担当者) 総務部門 総務部長 湯浅 章雄
 (業務管理者) 取締役 射出部門長 黒原 実幸

B 株式会社ダステム

(経理担当者) 経理部 部長 笠井 園子
 (業務管理者) 技術部 技術顧問 別府 政晴

C 株式会社坂本金型工作所

(経理担当者) 常務取締役 岩垣 敦
 (業務管理者) 取締役社長 細田 智彦

D 株式会社メディカルシード

(経理担当者) 企画部 部長 助川 勢緯子
 (業務管理者) 企画部 部長 助川 勢緯子

E 学校法人順正学園九州保健福祉大学

(経理担当者) 庶務部 会計課長 駒場まどか
 (業務管理者) 保健科学部臨床工学科 教授 竹澤 真吾

(4) 他からの指導・協力者名及び指導・協力事項

推進委員会委員

(外部推進委員)

| 氏名 | 所属・役職 | 備考 |
|-------|--|--------|
| 坂口 哲美 | 東郷メディキット株式会社 開発部門部長 | アドバイザー |
| 會田 伸彦 | 日機装株式会社 メディカル事業本部営業推進部 マーケティンググループリーダー | アドバイザー |
| 澤田 博之 | アロン化成株式会社 大阪支店 エラストマーグループリーダー | アドバイザー |

(内部推進委員)

| 氏名 | 所属・役職 | 備考 |
|---------|-----------------------------------|-----|
| 二階堂 正憲 | 一般財団法人九州産業技術センター 技術振興部長 | 事務局 |
| 中原 洋一 | 一般財団法人九州産業技術センター 技術振興部部長 | 事務局 |
| 濱田 和彦 | 一般財団法人九州産業技術センター 技術振興部次長 | 事務局 |
| 小屋町 智代美 | 一般財団法人九州産業技術センター 技術振興部課長代理 | 事務局 |
| 松田 哲 | 安井株式会社 代表取締役 | |
| 荒殿 剛 | 安井株式会社 開発部 課長 | SL委 |
| 宮田 浩二 | 安井株式会社 射出部門 製造部部長 | 委 |
| 別府 政晴 | 株式会社ダステム 技術部 技術顧問 | 委 |
| 笠井 良一 | 株式会社ダステム 設計部 工場長 | |
| 笠井 正貴 | 株式会社ダステム 製造部 | 委 |
| 細田 智彦 | 株式会社坂本金型工作所 取締役社長 | |
| 山田 能徳 | 株式会社坂本金型工作所 設計部 部長 | 委 |
| 磯谷 公明 | 株式会社坂本金型工作所 設計部 主任 | 委 |
| 助川 勢緯子 | 株式会社メディカルシード 企画部 部長 | 委 |
| 竹澤 真吾 | 学校法人順正学園九州保健福祉大学 保健科学部臨床工学科 教授 | PL |

(注) 委は研究員(労務費を委託対象にする)

1-3 成果概要

【1】要素開発

要素開発では基本回路構成、寸法、使用する樹脂について検討した。その結果、目的とする血液線速度以下での回路、寸法が決定でき、また、樹脂についても絞込みの結果複数の候補を上げることができた。具体的には、アロン化成株式会社のスチレン系熱可塑性エラストマーAR-840C、850C、860C、875C、885Cを候補とした。

【2】カセット型血液回路の研究開発

部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型を製作し、カセット型血液回路を試作した。複数回の改良を重ね、目的とする金型の製作ができた。成形後の回路コア部分は200×160mmであり、カセットとしての使用には問題なく目標に達したと見なせる。また、成形サイクルは75秒であった。成形後の樹脂厚みのばらつきは5.3から12.7%であり、手作業による試作としては良好な結果であった。この回路を用いて50℃の水を300mL/minで30時間循環試験を行った結果、AR-875Cにおいて流量の変化率は4～5%であり、き裂等の異常も認められず目標をクリアーしたため最も適した樹脂と判断した。

また、AR-875Cは200kPaの耐圧試験、牛血液を用いた凝固試験でも目標をクリアーした。樹脂表面からの溶出試験も既存の軟質塩化ビニル樹脂よりも少なく、臨床上問題ないと思われた。

【3】カセット型透析液回路の研究開発

カセット型透析液回路は、流路を遮断する2箇所電磁弁部分と送液を行うピストン部分から成り立っている。電磁弁部分はAR-840Cを用いた成形において、目標とする押しつけ力10Nで200kPaの耐圧が得られた。また、カセットと装置本体の接続部に、一体成形による平面でのOリング圧迫シール構造を採用したところ、漏れは発生せず十分使用できることが半明した。これらの結果を踏まえてカセット型透析液回路を設計した。カセット型透析液回路は、3枚のカセットを一体化させたときにA4版以内に収まることを目標とした。実際に設計した結果、3セットを組み込んだときの大きさは、225×125mmとなり、A4版の大きさである295×210mmに十分収まったので目標を達成した。この設計をもとにDSI成形用カセット型透析液回路基本金型を製作した。また、ウォーターアシスト成形の透析液電磁弁金型はDSI成形品に適合するよう製作した。この金型を用いてカセット型透析液回路を試作したところ、ピストン部分での肉厚みは変動係数が17%であり、目標の30%以内に収まった。カセット内での液交換時間を測定したところ、透析A原液を用いた試験では60秒以内、エンドトキシンを用いた試験では2分以内に内部液が完全に置換されており、実用性のあることが判明した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

〒882-8508 宮崎県延岡市吉野町1714番1

学校法人順正学園九州保健福祉大学 保健科学部臨床工学科

教授 竹澤 真吾 (たけさわ しんご)

電話・FAX (0982) 23-5617 E-mail: takesawa@phoenix.ac.jp

第2章 本論

2-1. 研究の目的

医療用ディスプレイ回路、特に血液透析に使用する回路は複雑な機構に加えて内面が滑らかでなければならない。現状の血液回路はチューブの溶剤接着であり、接着不良、隙間での血液凝固、接着操作時の衛生面に問題がある。透析液回路もチューブ接続であり、隙間で菌が繁殖している。そこで、回路を金型内で作成する際、内面に溶融樹脂を流し、熱水で内表面をスムーズかつ接続部分のない状態にする方法を開発する。

1) 研究の概要

血液透析には血液回路や透析液回路を使用するが、血液回路は複雑であり、装置への装着が困難などの問題がある。また、透析液回路も回路が複雑でメンテナンスに時間を要すなどの問題がある。これらの問題点を解決するため、回路がシンプルで装置への装着やメンテナンスが簡単な、カセット型血液回路及びカセット型透析液回路を開発した。

カセット型血液回路の開発では、複数の樹脂を使って基本モデルとなる「カセット型血液回路」を設計、試作した。カセット型血液回路は、ウォーターアシスト成形により試作製したが、これに必要な「部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型」及び「カセット型血液回路金型用ウォーターアシスト装置」を新たに製作した。併せて、各装置の操作条件も検討した。なお、カセット型血液回路の試作品は、本研究で製作する「カセット型血液回路試験装置」を使用して試験を実施して性能評価を行い、回路の再検討、再試作を実施した。

カセット型透析液回路の開発では、電磁弁パーツ及び本体接続ポートを含むカセット型透析液回路を設計、試作した。カセット型透析液回路は、DSI（ダイスライドインジェクション）成形及びウォーターアシスト成形により製作したが、両方の成形に対応可能な金型を製作した。カセット型透析液回路の試作品は、耐圧試験、漏れ試験、流動試験により性能評価を実施し、回路の再検討、再試作を実施した。

2) 研究成果目標

【1】要素開発

【1-1】血液・透析液回路構成基礎検討（平成24年度）

血液回路、透析液回路構成の流路、大きさ、備えるべき機能を絞り込み、カセット化可能な基本形状を決定する。その際、三次元有限要素法の解析によって線速度が3m/s以下となるようにする。

【1-2】カセット型血液回路用樹脂選定（平成24、25年度）

血液回路部分としごきローラー^(注)部分に適する樹脂を決定する。複数の樹脂について検討する。

(注) しごいて血液を送るポンプの一部

【1-3】カセット型血液回路金型用ウォーターアシスト装置の操作条件（平成25年度）

樹脂のコーティング厚みと長さを0.5mmおよび2mmの間でコントロールする成形条件を見いだす。

【2】カセット型血液回路の研究開発

【2-1】カセット型血液回路設計（平成 24 年度）

【1-1】血液・透析液回路構成基礎検討および日機装透析装置本体モデル（日機装側の意見を元に試作）との勘合を考慮し、A 5 版程度のカセット型血液回路を設計する。動脈側エアトラップ^(註)はメッシュフィルタ無し、直径 20mm、静脈側エアトラップはメッシュフィルタ有りで直径は同じく 20mm とする。抗凝固ラインは内径を 1mm 程度とする。（注）エアトラップは患者へのエア混入などを防止する

【2-2】部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型製作（平成 24、25 年度）

エアブロー・ウォーターアシスト成形のための金型を製作する。成形サイクルは 180 秒以内を目標とし、可能な限り 90 秒に近づける。

【2-3】カセット型血液回路の性能評価・再検討・再試作（平成 25、26 年度）

血液凝固促進部分が無くなるよう成形条件を変えることによって微細構造を検討し、臨床使用可能な回路の完成を目指す。

耐圧に関しては JIS-T3248（透析用血液回路）あるいは医薬発第 1439（人工肺および人工心肺用血液回路基準等について）に記載のある、使用最高圧力の 1.5 倍にて 6 時間保持をもとにする。透析用血液回路では、使用最高圧力 66kPa (=500mmHg) の 1.5 倍である 100kPa を基準とすればよいが、滅菌前での評価であることを考慮し、安全係数を 2 倍として 200kPa での耐圧試験を行う。また、圧力損失は既存の回路と同程度あるいはそれ以下を目標とする。

最終段階で、九州保健福祉大学は牛血液を使用して凝固実験を行う。この実験では、血流量 200mL/min で 5 時間循環し、血液凝固の程度を把握、凝固部位が現状の血液回路よりも少なくなることを確認する。

【3】カセット型透析液回路の研究開発

【3-1】カセット型透析液回路要素開発（平成 25、26 年度）

- a) 電磁弁パーツ開発：流路オンオフのための電磁弁流路構造を決定する。通常の透析液回路に使用されている電磁弁同様、10N 程度の押しつけ力（図 1：ソレノイドストローク特性参照：電磁弁動作範囲は 2mm、コイル消費電力は 20W 以内）で、漏れ耐圧は、市販されている透析装置の供給圧が 39~196kPa であることを考慮して 200kPa を目標とする。

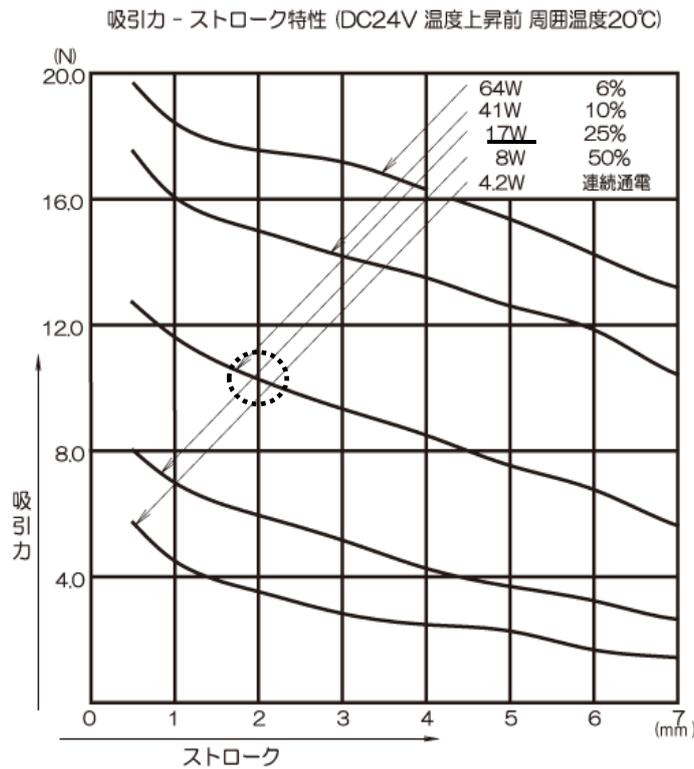


図1 ソレノイドストローク特性
(17W ストローク 2mm の10N
が該当する)

b) 本体接続ポート開発 : カセットと透析装置本体を接続するポート形状を決定する。交換時に内部液体が外へ漏れない構造を目標とする。また、透析装置には透析液作成装置から通常洗浄にて 20~30℃、熱水消毒時には 80℃以上の逆浸透水が供給されるため、20℃程度の常温水と 90℃熱水を各々30分間流すサイクルを 100回 (月 25回として4ヶ月分: 企業推奨は3ヶ月) 繰り返す試験に耐えうる構造とする。

【3-2】カセット型透析液回路設計 (平成 25、26 年度)

要素開発の結果を基に、透析液側の回路設計を行う。回路の大きさは、既存該当部分よりも小さくすることを目標とする。具体的には、透析液回路全体の大きさが A2 版程度 (写真 1) だが、これを市販コンソールの面積 (写真 2) を考慮して A4 版程度となるよう小型化を図る。この小型化によって設置スペースの減少、カセット郵送の簡易化 (メンテナンス性の向上) が図られる。



写真1 日機装透析装置内部
電磁弁などが複雑に入りっており、広げると A2 版程度の大きさになる。

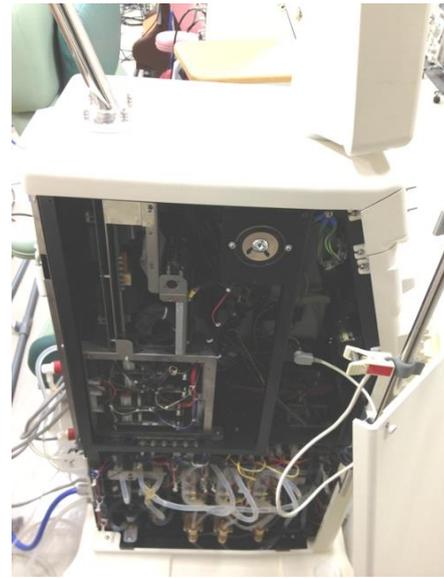


写真2 日機装透析装置横全景
装置の断面積は A4 版程度である。実際の大きさは 20×38cm である。

【3-3】カセット型透析液回路金型製作（平成 25、26 年度）

DSI（ダイスライドインジェクション）成形後にウォーターアシスト成形可能な金型を試作する。DSI とウォーターアシストの組み合わせは前例がないものの、DSI 後にウォーターアシスト成形ができるようウォーターアシスト成形装置の操作条件及び金型との勘合部分を工夫する。

【3-4】カセット型透析液回路性能評価・再検討・再試作（平成 26 年度）

試作したカセット型透析液回路の性能を評価する。細菌繁殖も問題となるため、液停滞部分がなくなるよう、成形条件を変えて検討する。試作した回路の耐圧は、通常使用されている透析液回路同様 200kPa とする。液交換試験では 500mL/min の流量にて 60 秒以内での交換完了を目視にて確認する。

2-2. 実施内容及び成果

【1】 要素開発

【1-1】 血液・透析液回路構成基礎検討

既存の血液回路、透析液回路を構成する流路の形状、大きさ、備えるべき機能等について調査検討を行い、両回路のカセット化に必要な設計諸元を整理し、カセット回路の基本形状を決定した。血液回路については、三次元有限要素法の解析によって線速度が 3m/s 以下となるようにした。

その結果、血液回路の設計・流体解析が完了し、目的を達成できた。図 2 に基本構成図を、図 3 に線速度解析結果を示す。

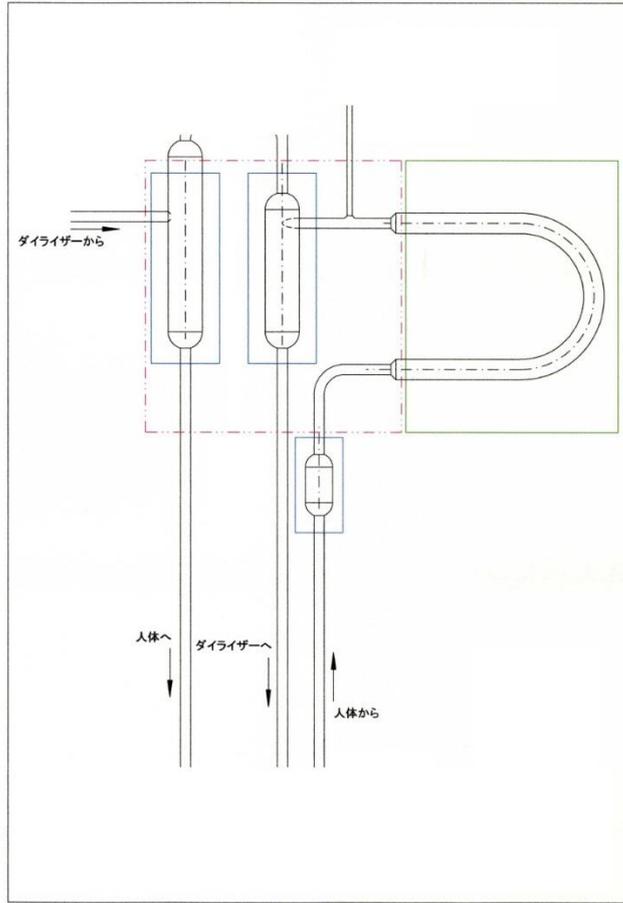


図2 カセット型血液回路基本構成図

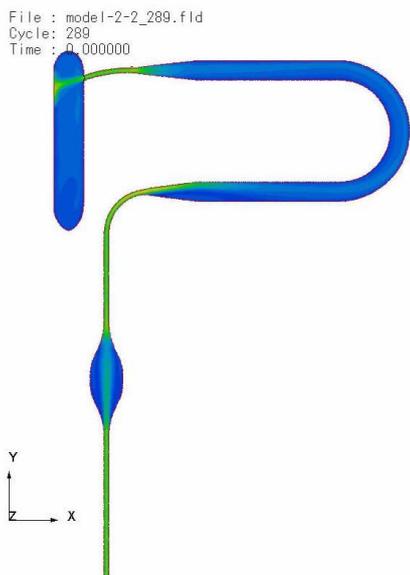


図3 3次元有限体積法による線速度分布

3m/s (赤部分) がなく、目的を達成できている。

【1-2】 カセット型血液回路用樹脂選定

複数の樹脂を検討した結果、アロン化成の AR シリーズにて本方式の成形ができることが判明した。いずれも医療用樹脂である。

対象樹脂：

・アロン化成：AR-840C、AR-850C、AR-860C、AR-875C、AR-885C

【1-3】 カセット型血液回路金型用ウォーターアシスト装置の操作条件

種々の条件にて検討した結果、金型温度 50℃、ウォーターアシスト水温 50℃、ウォーターアシスト初期圧力 20MPa (=200kg/cm²) としたところ、成形サイクルは 75 秒であり目標とする 90 秒を下回ることができた。

要素開発における成果

要素開発では、おもにウォーターアシスト成形が可能な樹脂の選定を行った。今回の目的は医療用として使用できるエラストマーであり、種類が限定された。その中でもっとも適切であった樹脂を選定でき、カセット型血液回路およびカセット型透析液回路開発につながった。

【2】 カセット型血液回路の研究開発

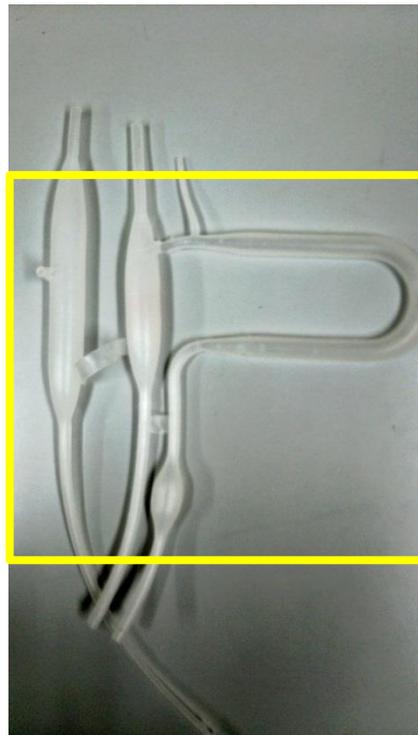
【2-1】 カセット型血液回路設計

【1-1】 血液・透析液回路構成基礎検討の結果をもとに設計した。脱血状態を把握するピロー部、送血する血液ポンプ部、抗凝固剤注入ライン、動脈側エアトラップを脱血 (A) 側、静脈側エアトラップを返血 (V) 側^{注)} とした回路コア部分は 200×160mm であり、コンパクトな設計ができた。

注) 血液を半透膜できれいに洗うダイアライザーの手前が脱血側 (=動脈側：Artery Side)、ダイアライザーの後が返血側 (=静脈側：Vein Side) であり、各々 A 側、V 側と呼んでいる。既存血液回路は日本において種類が 4,000 にも上り、太さ、長さがまちまちである。透析準備にも時間と労力を要し、コア部分をカセット化することによって簡便、事故のない透析が可能となる。日本の血液透析は患者数が 31 万人 (平成 26 年末)、週 3 回、1 回 4 時間の治療を行っている。人口 100 万人あたりの患者数は世界的に見ても極めて多く、いまだ減少傾向にはない。

【2-2】 部分温度調節機構付きカセット型血液回路金型製作

写真 3 のような回路コア部分を成形する金型が製作できた。現状ではカセット化されていないが、成形品を板状のベースに組み込むことによってカセット化が可能である。コア部分以外は患者とつながるチューブ、準備、返血のための生理的食塩水ライン、エアトラップ内圧測定ラインであり、構造は単純である。複雑なコア部分をつなぎ目のないシームレス化することによって、滑らかで血液凝固をきたさない回路となった。



回路コア部分

A5版サイズ

写真3 成型回路とカセット部分

【2-3】カセット型血液回路の性能評価・再検討・再試作

試作した回路を用いて性能を評価した。流量の経時変化を 30 時間追ったところ、AR-875C を用いた回路で図 4 のように良好な結果が得られた。赤プロットと緑プロットはいずれも日機装の既存回路である軟質塩化ビニル樹脂である。■赤プロットの流量 200mL/min では変化量が 2%程度と極めて良好である。しかし、◆緑プロットの流量 300mL/min では変化量が 6%以上認められた。一方、AR-875C では流量 200mL/min (●青プロット) と 300mL/min (▲桃プロット) で変化はなく、変化率も 4~5%であり既存軟質塩化ビニル樹脂の中間に位置していた。

このことより、AR-875C は既存の軟質塩化ビニル樹脂と同程度の性能を有するといえることが判明し、血液回路用樹脂として使用可能であると判断できる。

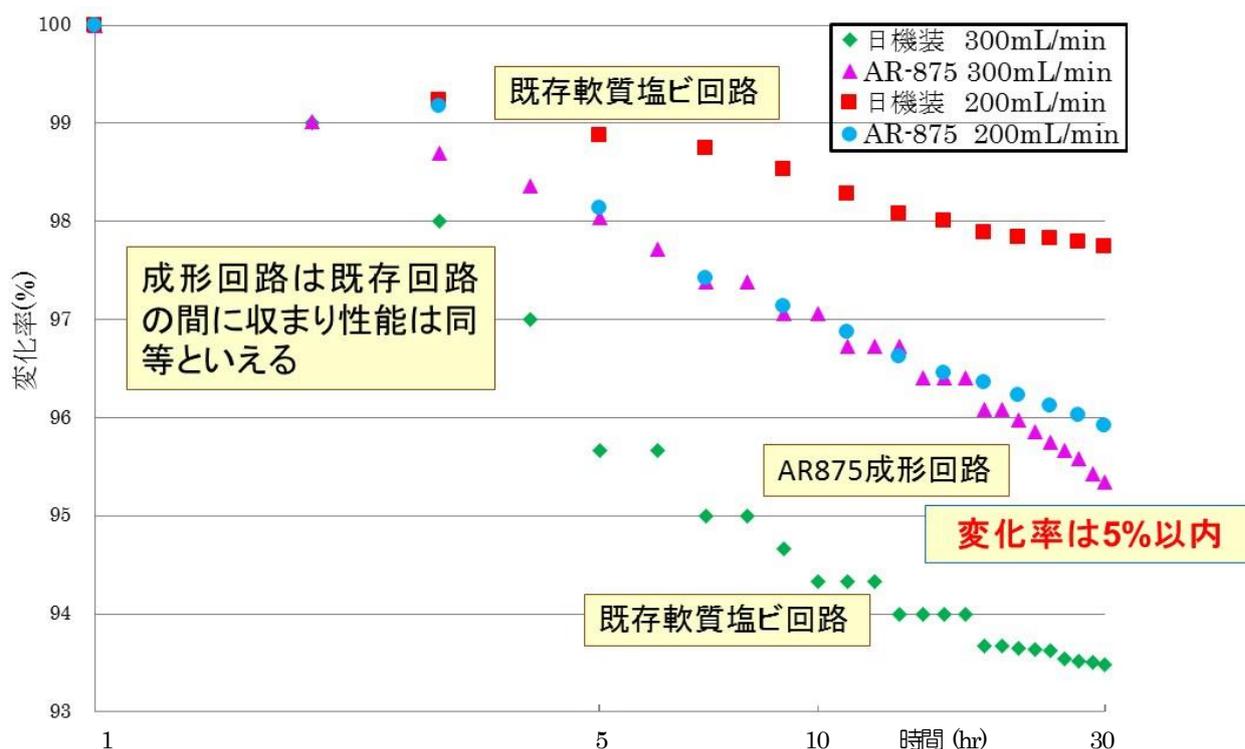


図4 30時間流量変化相対値

耐圧試験では200kPaで6時間保持(JIS-T3248)において問題はなかった(実際は24時間試験を行った)。また、牛血液を用いた血液流量200mL/min、5時間の循環において液漏れ、血液凝固は見られなかった。

血液回路の変形に関する実験は、50℃の水を300mL/minで30時間循環して行った。実験の結果、き裂等の異常を認めず、血液ポンプセグメント部の管外径の変化率は表1の通りであり目標の10%以内であった。

表1 循環試験後の血液ポンプセグメント部の形状変化

| 実験前外径 (mm) | 実験後外径 (mm) | 変化率 (%) |
|------------|------------|---------|
| 11.57 | 11.17 | 3.5 |
| 11.74 | 11.11 | 5.4 |
| 11.42 | 10.83 | 5.2 |

また、成形したチューブ肉厚のばらつきを調査したところ、表2のようにTube-4を除いて10%以内であった。Tube-1、2は脱血側血液ポンプ手前部分、Tube-3、4は返血側エアトラップ後である。今回は試作のため手作業でありばらつきは大きく見られたが、製品時にはかなり小さくできると考えられる。いずれのTube部分も血液が流れるだけを目的とした部分であり、肉厚の変化、すなわちチューブ内径の変化は臨床上大きな問題ではない。

表2 成形チューブ各部位の肉厚変動結果 (n=20)

| No. | Tube-1 | Tube-2 | Pump-1 | Pump-2 | Trap-1 | Trap-2 | Tube-3 | Tube-4 |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Max | 1.29 | 1.48 | 3.66 | 1.85 | 3.16 | 3.77 | 1.48 | 1.66 |
| Min | 1.05 | 1.06 | 2.36 | 1.25 | 2.35 | 2.52 | 0.99 | 1.11 |
| Avg | 1.15 | 1.15 | 3.03 | 1.52 | 2.81 | 3.01 | 1.22 | 1.28 |
| Std | 0.06 | 0.09 | 0.30 | 0.15 | 0.19 | 0.24 | 0.11 | 0.16 |
| CV | 5.29 | 7.40 | 9.81 | 9.98 | 6.86 | 8.01 | 8.66 | 12.66 |

日本薬局方に準じた溶出試験では、図5、6のようになった。図5は今回試作したAR-875Cの回路、図6は市販軟質塩化ビニル回路である。分析には高速液体クロマトグラフィを使用し、カラムはODS、移動層はアセトニトリルと純水を用いた。

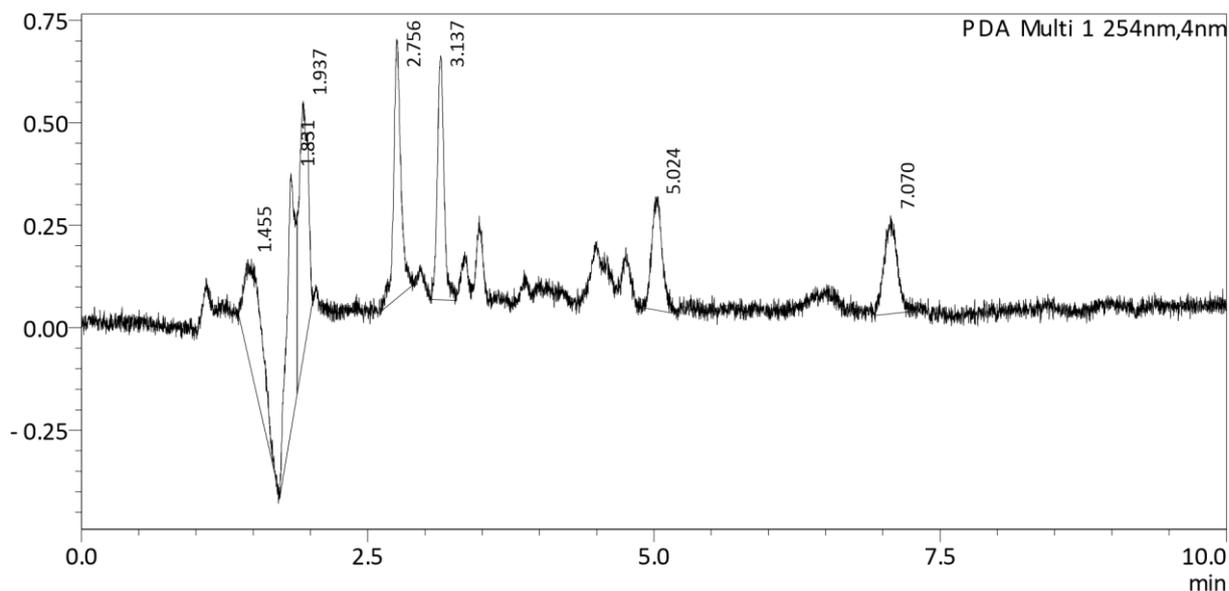


図5 AR-875Cの溶出試験結果

図中1.455分から1.937分までの間のアンダーピークは純水である。純水と極性が近い成分が含まれているため、純水近くにピークが認められている。全体に濃度が薄いため、ノイズレベルに近いピークとなっている。

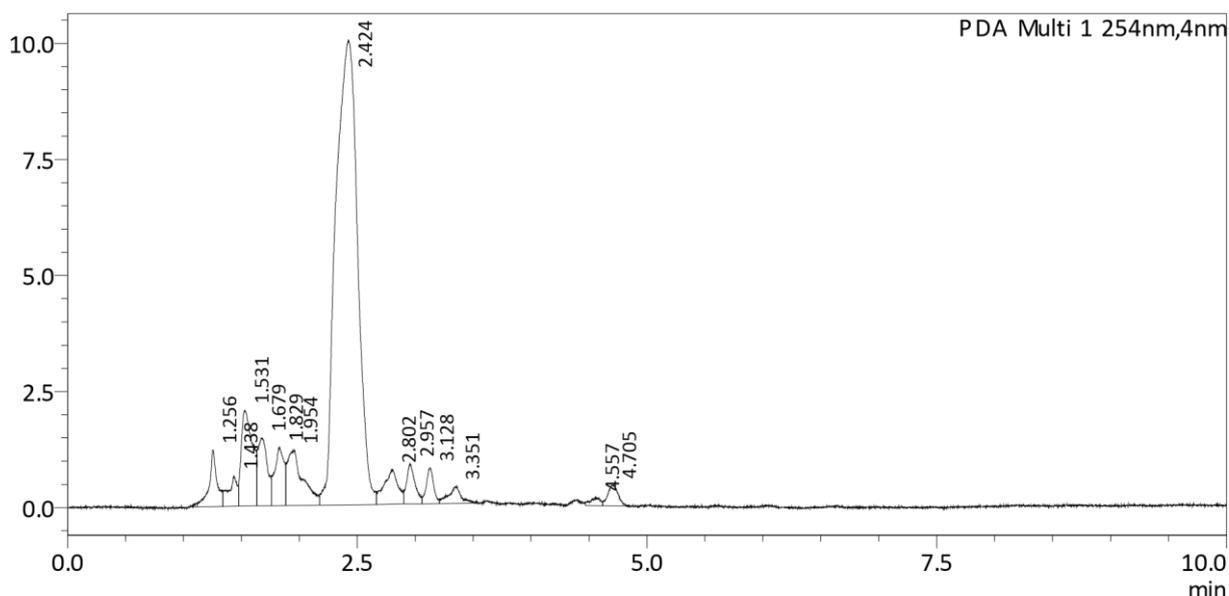


図6 軟質塩化ビニル回路の溶出試験結果

既存回路では透析中に軟化剤の溶出が認められ、一部は人体に有害な環境ホルモンであることが確認されている。ヨーロッパでは軟質塩化ビニルを医療に使用することが制限されつつあり、安全性の面からエラストマーへの変更が望ましいが、軟質塩化ビニルに変わりうるエラストマーが少ない。

カセット型血液回路の研究開発における成果

シームレスで複雑な中空形状を有する回路の試作が完成し、既存血液回路と同程度の性能を有することも判明した。まだ製品としてのばらつきは大きいものの、量産時には手作業から機械作業へと移行するためばらつきはかなり小さくなると予想される。この点は引き続き開発を行って製品化を目指したい。今までこのような血液回路は存在していなく、今回の成功は今後の血液回路のあり方を大きく変えるものである。生体への安全性や医療事故を考えると、カセット型血液回路への転換は必須であるといえる。

【3】カセット型透析液回路の研究開発

【3-1】カセット型透析液回路要素開発

カセット型透析液回路は、濃縮された透析原液を希釈するとき使用する部品であり、送液するためのピストン部分とその前後に位置する電磁弁部分からなっている。送液時に電磁弁部分を開閉して流れ方向を決定する。電磁弁部分は写真4のように、先端を1.0mm幅とした押し付け部品を作成、AR-840Cの試作チューブを用いた実験によって、10Nで200kPaの加圧でも液漏がないことを確認した。



写真4 電磁弁部分に押し付ける部品

【3-2】カセット型透析液回路設計

ピストン部分の前後に電磁弁部分を備え、シームレス構造とするカセット型透析液回路を設計した。図7は3D設計によって得られた外観図である。

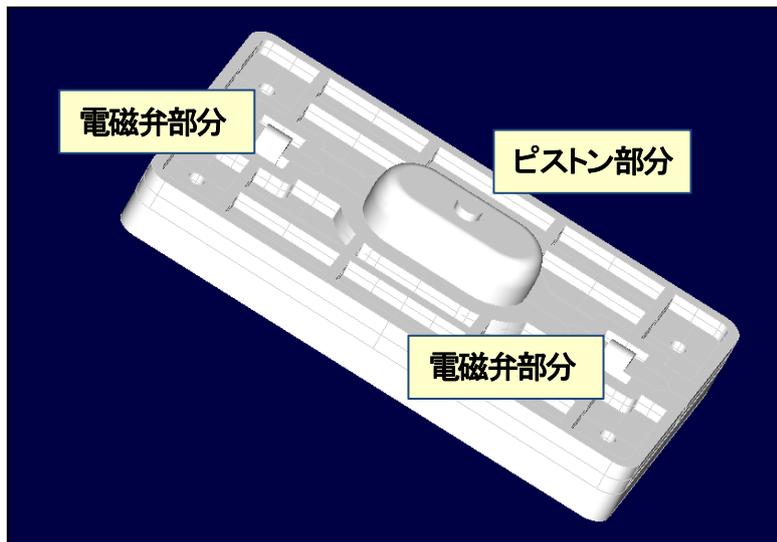


図7 カセット型透析液回路 3D 図

【3-3】カセット型透析液回路金型製作

【3-2】の設計をもとに金型を製作、写真5、6のように透析液カセット型回路の試作ができた。

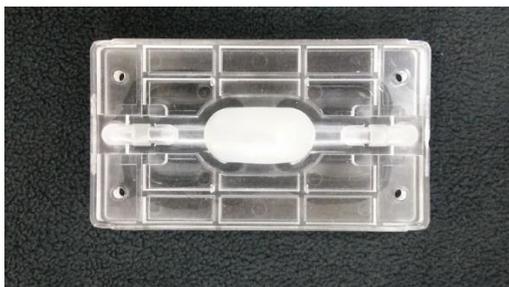


写真5 カセット型透析液回路 上部形状



写真6 カセット型透析液回路 斜形状

【3-4】カセット型透析液回路性能評価・再検討・再試作

AR-840Cにて試作した回路を用いて性能評価を行った。

- ピストン部分の肉厚みのばらつき

ピストン部分の肉厚みはウォーターアシスト成形時に大きく異なることが予想されたため、20枚のカセットからピストン部分を切り出して実測した。結果を表3に示す。30%程度のばらつきがあるものと予想していたが、実際には17%以下であった。

表3 ピストン部分の肉厚み実測結果 (n=20)

| | Max | Min |
|-------|------|------|
| Max | 4.33 | 2.69 |
| Min | 3.32 | 1.41 |
| Avg | 3.74 | 2.07 |
| Std | 0.31 | 0.35 |
| CV(%) | 8.2 | 16.9 |

- 耐圧試験

カセット型透析液回路の出口部分を電磁弁でふさぎ、電磁弁パーツ開発の時と同様に加圧、耐圧試験を行った。実験の様子を写真7に示す。試験の結果、201kPaまで耐圧があった。



写真7 カセット型透析液回路耐圧試験

- 交換時の漏れ試験

透析液カセットの交換時では、カセット内に残留する液体がどのくらいの時間で抜けるか、また、装置本体との勘合部分でも液漏れや残留がないかがポイントとなる。すなわち、流路が完全に開いていることと勘合部分に十分な樹脂が形成されており、カセットを取り出したときに内部液がほとんどなく、漏れることがない状態での交換が望ましい。

そこで、カセット型透析液回路に水道水を満たして密閉した状態で縦方向に設置し、解放からすべての水道水が抜けるまでの時間を測定した。当初30~60秒を予想したが、今回試作したカセット型透析液回路の流路は大きく開存しており、20枚のカセットはすべて5秒以内に液が完全に抜けた。カセットの装置本体勘合部を写真8に示す。

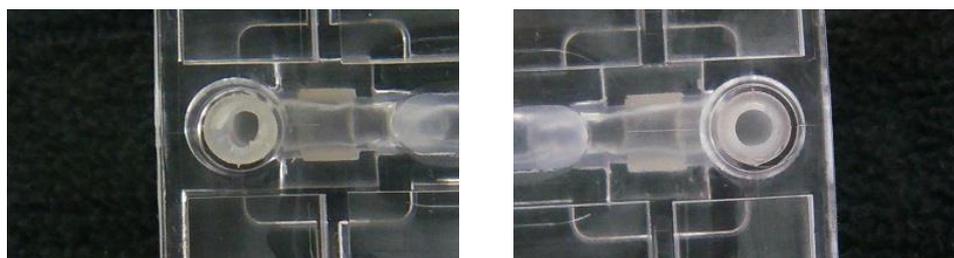


写真 8 カセットの装置本体勘合部

入口（左）出口（右）ともに大きく開存しており、全く問題なく内部液が抜けた。液交換時の漏れはないと判断した。

入口、出口ともに十分開存しているうえ、装置本体との勘合部となる末端の樹脂も成形されており、成形は成功した。

● 流動試験

流動試験では液の滞留を把握する方法を採用、20 枚のカセットを使用して目標となる 500mL/min で 60 秒以内であることを確認した。具体的には透析 A 原液をカセット内に封入し、流量 500mL/min にて超純水を流し、5 秒ごとにサンプリングし、15 秒までの濃度変化を調査した。結果を図 8 に示す。A 原液はかなり粘張度が高いものの、ピストン作用によってカセット回路内部が攪拌されるため、5 秒以内に超純水にほぼ置き換わっている。液の滞留は極めて少なく、良好な透析準備、透析終了操作が可能であると思われる。

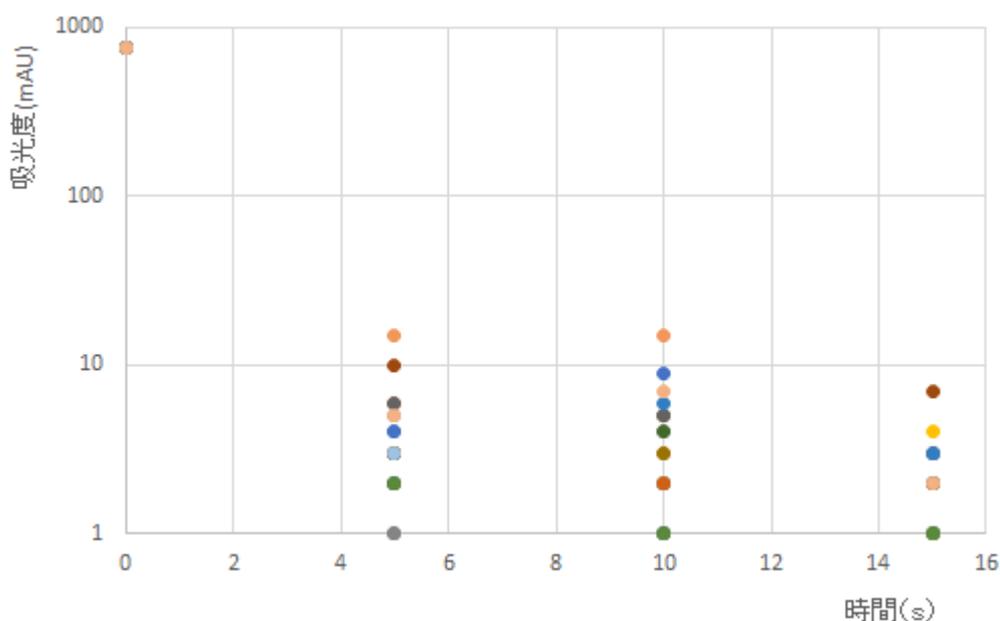


図 8 透析 A 原液を使用した液滞留試験結果
10mAU 以下は分析誤差であり、実質濃度が 0 に等しい

また、「自動インサート成型技術の向上」は、DSI 成型とウォーターアシスト成形を組み合わせることによって、複雑な 3 次元流路を形成後内面が滑らかな流路とし、電磁弁やピストン構造を金型内で作成することが可能となった。

今まで接続部分のない複雑な中空回路は存在せず、我々が開発した方法は多くの分野に応用可能である。とくにハードシェルとエラストマーを組み合わせた内面が滑らかでなおかつ柔軟なチューブ部分を構造体に併せ持つものは医療分野で多く使用されることが予想され、有意義な結果であった。

今回、我々の提案が事業として採択され実行できたことは、今後の日本の医療技術優位性を確保する上で大変意義あるものと確信する。