

原 著 (第42回徳島医学会賞受賞論文)

医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発

曾我部 正 弘^{1,2)}, 岡 久 稔 也^{1,2)}, 下 畑 隆 明³⁾, 上番増 喬³⁾, 馬 渡 一 論³⁾,
高 橋 章³⁾, 榎 本 崇 宏⁴⁾, 芥 川 正 武⁴⁾, 木 内 陽 介⁴⁾, 楊 河 宏 章⁵⁾,
小 松 崇 俊⁶⁾, 大 西 芳 明⁶⁾, 福 原 正 史⁷⁾, 山 田 美 香⁷⁾, 田 代 善 彦⁸⁾,
松 山 和 男⁸⁾, 石 川 正 志⁸⁾, 井 形 直 紀⁹⁾, 西 岡 潤 司¹⁰⁾, 平 田 光 里²⁾,
田 中 宏 典²⁾, 田 中 久 美 子²⁾, 田 中 貴 大²⁾, 友 成 哲²⁾, 谷 口 達 哉²⁾,
高 山 哲 治²⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部地域総合医療学

²⁾同 消化器内科学

³⁾同 予防環境栄養学

⁴⁾徳島大学大学院社会産業理工学部電気電子システム

⁵⁾徳島大学病院臨床試験管理センター

⁶⁾同 診療支援部臨床工学技術部門

⁷⁾公立学校共済組合四国中央病院透析センター

⁸⁾同 外科

⁹⁾徳島大学医学部 Student Lab

¹⁰⁾徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻

(令和2年3月6日受付) (令和2年4月15日受理)

はじめに

腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; 以下 CART) は, 癌性胸腹膜炎や肝硬変などの難治性胸腹水患者に対し, 穿刺排液した腹水または胸水を濾過することで腹水中の癌細胞を含む細胞・細菌を除去し, 濃縮して経静脈的に再投与する治療法であり, 1981年に保険適用 (診療報酬算定において2週間に1回, 特定保健医療材料価格63,700円, 手術料4,990点) となった有効な治療である (図1)。CARTは肝硬変患者の腹部症状緩和や栄養状態の維持のみならず¹⁾, 癌性胸腹膜炎患者に対して²⁻⁵⁾や腹腔内化学療法との併用療法⁶⁻⁸⁾としても施行されるようになり, 最近では採取された癌細胞を応用した治療法⁹⁾の開発も注目されるようになってきた。しかし, 従来のCART用装置は

高価で大型な多目的装置であるのに加え, 操作が煩雑であるため臨床工学技士などの専門医療スタッフが少ない中小規模病院などではCARTの施行は難しく, わが国における肝硬変患者が推計約40~50万人であること¹⁰⁾や継続的に医療を受けている癌患者数 (図2) から考えると十分なCARTが行われていない状況にある。また, 本邦の医療機器産業は約8,000億の輸入超過が続いており, 医療分野における成長戦略の一つに産官学連携や医工連携による医療機器開発の推進が掲げられている。医療機器開発に取り組む大学や中小企業は増えてきたが, 実際に製造販売に至る成功事例は少ない。今回われわれは, 医工連携事業化推進事業 (H25~27年度, 経済産業省/AMED) ならびに中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業 (H27~28年度, NEDO) の採択を受け, 徳島大学, 関連病院および医療機器分野新規参入の中小企

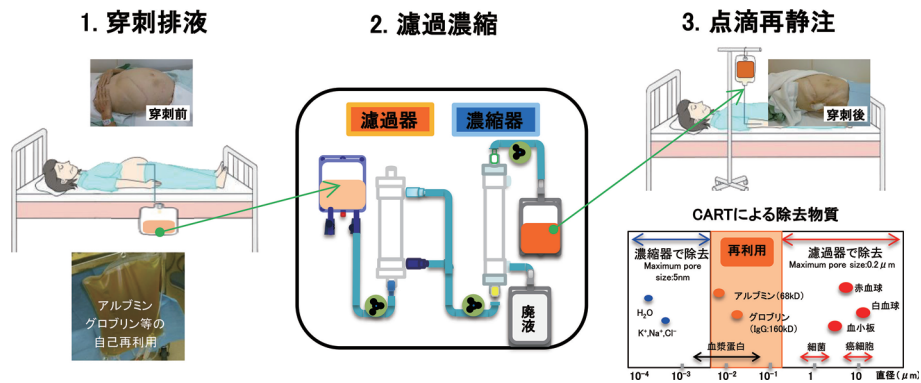


図1 腹水濾過濃縮再静注法 (CART)

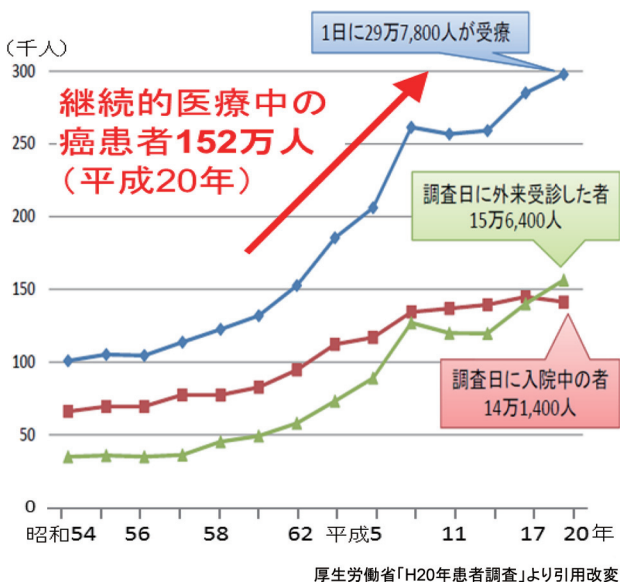


図2 受療癌患者数の推移

業の連携によって、5年間という短期間で高度管理医療機器(クラスⅢ)である、安全・簡単・確実に多量の胸腹水を濾過濃縮可能なCART専用装置を開発することができたので報告する¹¹⁻¹⁴⁾。

CARTの施行方法と装置開発の動機

CARTの施行方法は開発開始当初、駆動方式によって落差式、吸引式およびポンプ式の3種類に分類された(表1)。落差式と吸引式のメリットは専用装置を必要としないことであるが、腹水処理工程の大半が手動作業で、フィルターの目詰まりに際しては用手洗浄を行う必要が

あるため、臨床工学技士などの専門医療スタッフが処理に長時間拘束されることになる。また、濾過器・濃縮器は落差式とポンプ式装置で使用されることが添付文書に記載されており、吸引式による使用には注意が必要である。それに対してCART用治療モードを備えたポンプ式装置は腹水処理工程が自動であり、タッチパネルガイド方式の警報・注意機能を備える安全性の高いCART装置のため広く使用されている。ポンプ式装置は、1980年代はオンライン処理による腹水濾過濃縮用装置であったが、オフライン処理に移行し、現在ではポンプ式の多用途血液処理用装置が中心に使用されている。しかし、装置が高価であるのに加え、大型のため移動が困難なことや回路装着を含めた装置の準備やフィルターの目詰まり対応などを含む濾過濃縮手技が煩雑であるため、臨床工学技士などの専門医療スタッフが必要であることから、中小規模病院や医療スタッフの不足している地域の医療機関ではCARTの施行が困難な状況であった。徳島県内においても、以前はCARTが施行されていたいくつかの医療機関でCARTが行われなくなっていた。そこでわれわれは、安全・簡単・確実に濾過濃縮が可能な次世代のCART専用装置の開発と製品化を行った。

医療機器開発におけるプロジェクトマネジメントと大学の役割

医工連携事業化推進事業(H25~27年度、経済産業省/AMED)ならびに中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業(H27~28年度、NEDO)の採択を受け、CART

表1 CARTの施行方法と特徴

分類	落差式	吸引式	ポンプ式				
			既存装置		CART専用装置(今回の開発)		
			CART用モードなし	CART用モードあり*	初期モデル T-CART (Tractable-CART)	小型改良モデル M-CART (Mobility-CART)	
装置の承認			○ Class III	○ Class III	○ Class III	○ Class III	
仕様	ポンプユニット	—	1~2個	1~4個	4個	3個	2個
	クランプ	—	—	1~5個	4個	6個	2個
	圧モニター	—	—	0~5個	5個	6個	3個
	液空検知	—	—	0~3個	3個	2個	1個
	フィルターホルダー	クランプ式	クランプ式	クランプ式	クランプ式	◎ 取換え防止方式	◎ 取換え防止方式
自動処理	設定	濃縮率 ×	×	○ 可能	○ 可能	○ 可能	○ 可能
		流量 ×	×	○ 可能	○ 可能	○ 可能	○ 可能
	(1)準備洗浄	×	×	×	○ 可能	◎ 実作業時間短縮	◎ 実作業時間短縮
	・リークチェック	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動リークチェック	○ 自動リークチェック	○ 自動リークチェック
	・準備洗浄	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動準備洗浄	○ 自動準備洗浄	○ 自動準備洗浄
	(2)濾過濃縮処理	×	× 付き切り	×	○ 自動濾過濃縮	○ 自動濾過濃縮	○ 自動濾過濃縮
	・濾過器の目詰り対応	×	△ 用手膜洗浄	△ 用手ドレナージ △ 用手膜洗浄	○ 自動ドレナージ (1方向排液)	◎ 生理食塩水による 自動膜洗浄 (2方向排液)	◎ 生理食塩水による 自動膜洗浄 (2方向排液)
	(3)再濃縮(選択)	×	×	△ 手動	○ 自動再濃縮	×	○ 自動再濃縮
(4)回収	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動回収	○ 自動回収	○ 自動回収	
操作補助	操作手順	△ 紙マニュアル	△ 紙マニュアル	×	○ タッチパネルガイド	○ タッチパネルガイド	○ タッチパネルガイド
	警報・注意	×	×	×	○ 警報・サポート情報	○ 警報・サポート情報	○ 警報・サポート情報
	対策ガイド	×	×	×	○ 対策	○ 対策	○ 対策
回路セット	閉鎖式#	× 非閉鎖式	× 非閉鎖式	× 非閉鎖式	○ 閉鎖式	○ 閉鎖式	○ 閉鎖式
	方式	チューブ型	チューブ型	チューブ型	パネル型	パネル型	◎ チューブホルダー型

* 販売中止となった KM-9000を除く、#濾過器の目詰まり時に用手膜洗浄や用手ドレナージを行わず、廃液バッグを使用し、菌混入や逆行性感染を回避する

専用装置の研究開発を徳島大学、LED バレイ徳島の関連企業である株式会社タカトリ(奈良県橿原市)および関連病院の医工・病学・多職種連携によって2013年10月から開始した。この研究開発の中で、確実かつ迅速に医療機器開発を推進するためにはプロジェクトマネジメントが最も重要であることを経験した。今回、われわれが医療機器開発プロジェクトの中で学んだマネジメントにおける5つの重要な要素ならびにその成果について報告する。

1. 医工・病学・多職種連携によるコンソーシアムの構築(図3)

医療機器開発の際には関係者間の信頼関係ならびに意識や情報の共有なくしてはプロジェクトを円滑に進めることが難しく、その基礎となるのがプロジェクト関係者の多職種連携によるコンソーシアムの構築である。医療機器開発といえば企業関係者だけ、または、医療従事者だけで行うようなイメージを持つ人がいるかもしれないが、実際には医療機器を使用する病院などの医療機関、

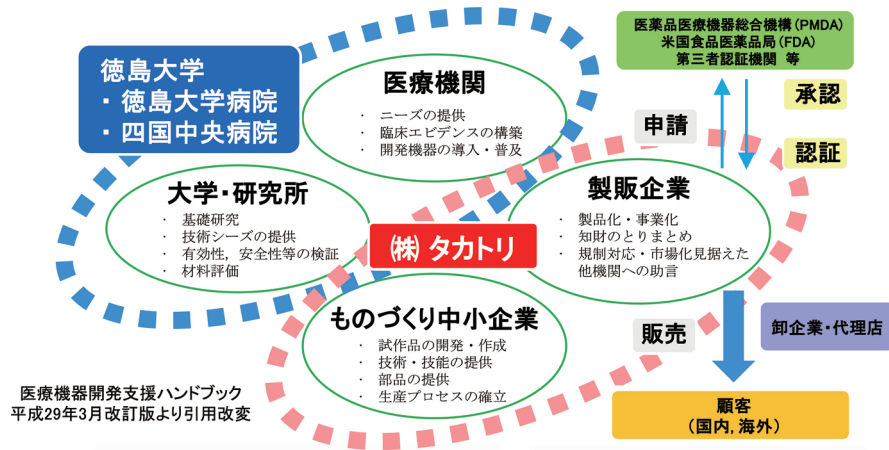
研究開発を行う大学や研究所、装置の設計・申請・製造・販売を担当する企業などの連携なしには進めることはできない。われわれは、徳島大学病院の敷地内にあるインキュベーションセンター(藤井節郎記念医科学センター)内に、米国・ベイラー医科大学の人工臓器開発センター(能勢之彦研究室)で行っていた集中研方式(大学、病院、企業の関係者が同じ部屋で研究開発を行う)を導入した研究室を設け、その中でさまざまな立場の関係者が研究開発を行うことによってプロジェクトに関する情報共有や相互理解が容易となり、信頼関係に基づき円滑にプロジェクトを進めることができた。さらに、関連病院も含めた、医師、看護師、臨床工学士というさまざまな立場の医療従事者が研究開発に加わることで、医療現場のニーズの抽出や装置の評価が容易となった。

2. 有識者による伴走コンサルの活用とCARTに関するニーズの抽出

医療機器開発には、医療従事者や医療機器分野新規参

コンソーシアムの構築

医工連携・病学連携・多職種連携



米国ペイラー医科大学人工臓器開発センター(能勢ラボ)のノウハウ

- 大学・病院・企業の担当者が一つの部屋で研究開発を行う

図3 医工・病学・多職種連携によるコンソーシアムの構築

入の企業担当者が苦手とする薬事・知財・財務などへの対応や市場分析・競合分析などの事業化戦略などが求められる。われわれも医療機器開発の初心者であったが、第三者機関の有識者による継続的な伴走コンサル¹⁵⁾を受けることにより、開発の方向性や対応を誤らずにプロジェクトを迅速に進めることができた(図4)。例えば、開発当初の伴走コンサルで、「本当にニーズに基づいた医療機器開発であるかを確認する必要がある」という指摘があった。そこでわれわれは、徳島県内の癌診療連携

拠点病院などの基幹病院の医療関係者の協力のもと、徳島アフェリシス研究会を立上げ、研究会の中で継続的に徳島県内の医療機関の関係者に対してCARTに対するアンケート調査を行った。また、全国展開を視野に入れて全国2,000施設の医療機関に対してアンケート調査を行ってCARTに関するニーズを抽出し、研究開発に反映させた。全国アンケート調査の結果では、県内アンケート調査ならびにわれわれが医療現場で感じたCARTに関するニーズと同様に、CART用装置の不足、

専門スタッフの不足およびCARTの経験不足がCARTを積極的に施行できない主な理由であり、75%以上の施設で4L以上の多量の腹水処理が希望されていた。さらに、CARTの対象疾患が肝硬変から癌性腹膜炎に移行していることを受けて、粘稠度の高い多量の腹水の処理に対応するために濾過器目詰まり時の膜洗浄機能の強化されたCART用装置が望まれていることが明らかとなり、以後の開発に役立てることができた。

3. デザイン思考の導入

医療機器開発を含めた新しいものづくりにはイノベー

ション対話ツール（大学等シーズ・ニーズ創出強化支援事業，平成26年度，文部科学省）の活用¹⁶⁾によるデザイン思考の導入が有用であることを経験した。デザイン思考とは，ものづくりにおいて試行錯誤しながら，さまざまなメンバーが設計者もユーザーも一体になって，作りながら考え，考えながら作る主観的・感性的思考のことである。われわれはCART装置開発の際，デザイン思考を導入し，多職種メンバーによるワークショップやコアメンバーでの開発会議を繰り返した（図5）。これによって，1個のモーターで全ての自動処理を行えないかという奇想天外な発想に基づいた，新しい方式の

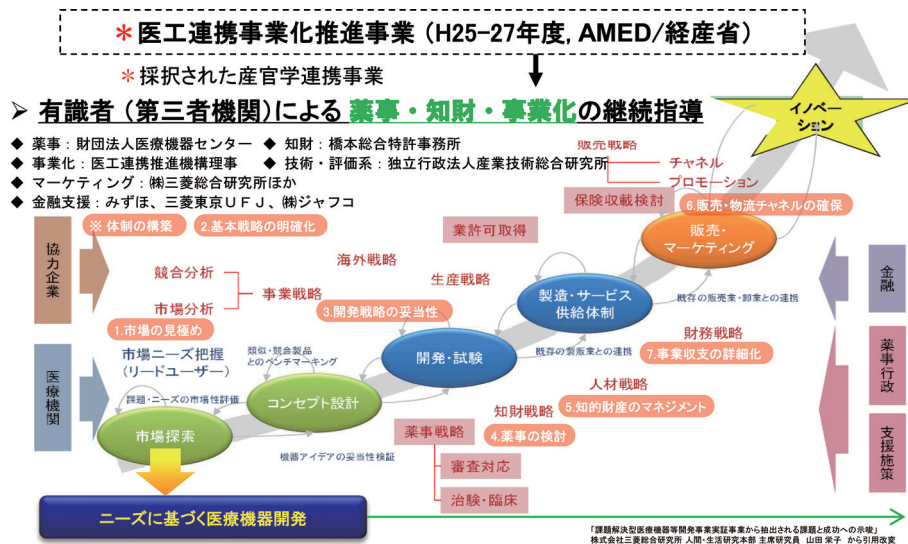


図4 医療機器開発の進め方

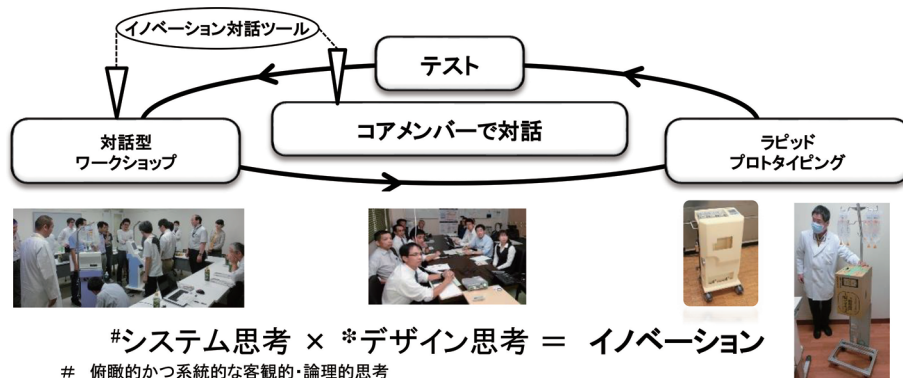


図5 デザイン思考による医療機器開発

ローラーポンプ（マルチリングポンプ）の開発に成功した。一方向にのみに回転力を伝達するワンウェイクラッチを装備した2個以上のローラーヘッドからなるマルチリングポンプを装備することによってモーターならびにクランプの数を減らすことが可能となり、装置の小型化（70%）・軽量化（60%）・高機能化に繋げることができた（図6）。さらに、ラピッドプロットタイピングによる箱モデルなどによるベッドサイドでの評価や改善を繰り返すことによって、迅速な装置開発を進めることができた。

4. 人間工学的観点からの装置・チューブ回路セットの開発

手順・操作性・安全性に配慮した装置・チューブ回路セットの開発を行う際には人間工学的観点からの設計、評価および改善が重要である。装置の使用や回路の装着において、簡便性の高い操作や方法は重要であるが、手順に迷うような操作、衛生面で問題となるような操作および安全性の低い操作は避けなければならない。そこでわれわれは、試作段階において医療関係者を含めたさまざまな人に装置やチューブ回路セットを使用してもらい、直観的な感想および操作の映像に基づく人間工学的観点

からの評価により改善を繰り返し、最適化した装置・チューブ回路セットの開発を行うことができた。例えば、既存回路の接続部チューブはそれぞれ分離しているため、装着の際にチューブの選択に迷うことやチューブ接続部が床等に触れて不潔になることがあった。そこで複数からなるチューブ接続部を操作目線から接続順に一方方向性にまとめたチューブホルダー型回路セットを開発し、チューブ回路セットの装着時にホルダーを装置上方のフックに保持し、接続する順にチューブ接続部が左から右に一方方向性に並んでいることでチューブの選択に迷うことなく直感的かつ清潔にチューブ回路セットの装着が行えるようになり、ユーザビリティの向上に繋がった（図7）。

5. 評価系の構築

開発した装置の評価には水や牛血漿などが使用されてきたが、濾過器の目詰まりの安定した再現の観点から、他に代わる評価系の構築が必要と考えられた。そこでわれわれは、CARTに使用する濾過器や濃縮器の除去物質の大きさと回路内圧の関係から脂肪乳剤と代用血漿を用いて数種類の模擬腹水を作成し、これらの模擬腹水を使い分けることでさまざまな目詰まりフィルターに対応

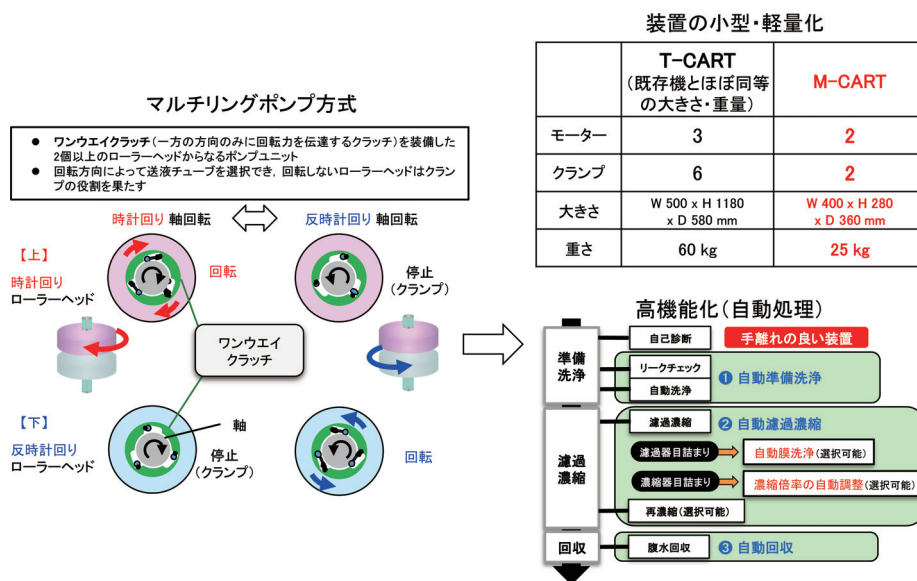


図6 マルチリングポンプの開発と装置の小型・軽量・高機能化

した洗浄実験を行い、得られた結果を回路や装置の設計に反映させることができた。その成果の一つとして目詰まりした濾過器に対応するために2方向への排液を行う自動膜洗浄機能を装置に導入することができ、卵巣腫瘍のような粘稠度の高い癌性腹水の場合や濾過器の入口側ヘッダー部に凝集塊が詰まった場合にも目詰まり原因物質を除去することができ、採取した全量の腹水を濾過濃縮処理することが可能となった¹⁷⁾(図8)。

このようなプロジェクトマネジメントによる研究開発を経て、2018年3月に安全・簡単・確実に多量の胸腹水を濾過濃縮することのできるCART専用装置(M-

CART)の製造販売の承認を得ることができた。2018年12月に上市し、多施設による市販後の臨床評価を行っている¹⁷⁾。

結 語

医療現場のニーズに基づいた医療機器開発には、デザイン思考の導入による自由な発想が重要であり、大学のシーズを活用した医療機器開発プロジェクトを迅速に推進するには、医工・病学・多職種連携のコンソーシアムの構築と集中研方式の導入に加え、伴走コンサルによる有識者の継続的指導を受け、プロジェクトマネジメント

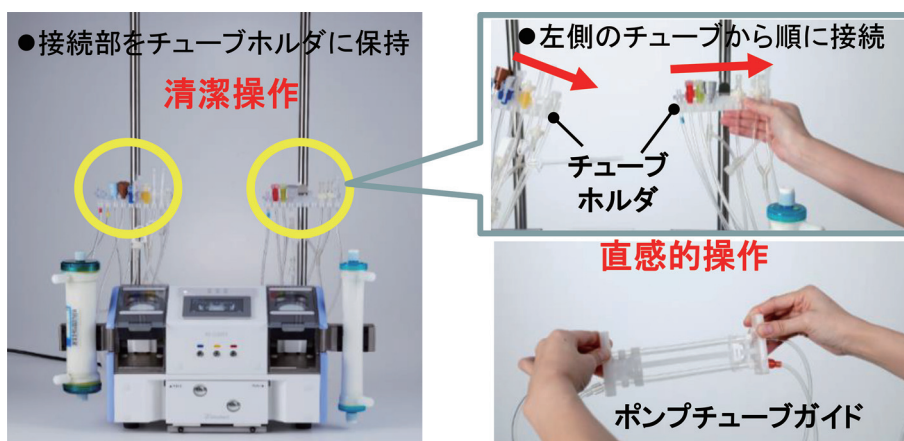
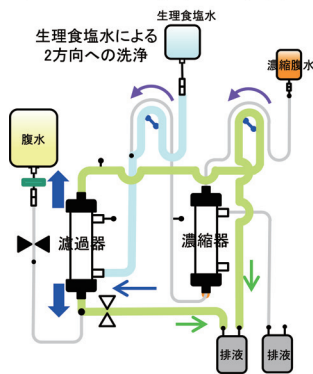


図7 人間工学的観点からの装置・チューブ回路セットの開発

濾過器の自動膜洗浄機能



粘稠度の高い癌性腹水に対する自動膜洗浄

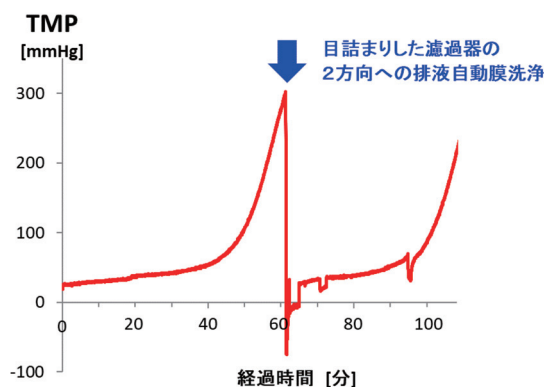


図8 濾過器の自動膜洗浄

を行うことが有用である。

謝 辞

御指導賜りました岡久稔也教授, 高山哲治教授ならびに地域総合医療学・消化器内科学の先生方, 共同研究者の皆様ならびにご指導ご協力賜りました皆様方に, この場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 山東剛裕 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現状 — 特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. 肝胆膵, **46**: 663-669, 2003
- 2) Yamaguchi, H., Kitayama, J., Emoto, S., Ishigami, H., *et al.*: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **41**: 875-880, 2015
- 3) 石神浩徳, 北山丈二, 山口博紀, 渡邊聡明: 癌性腹膜炎を伴う胃癌に対する集学的治療 CARTと腹腔内化学療法を併用した積極的治療戦略. 日本アフェレシス学会雑誌, **33**: 162-166, 2014
- 4) Japanese Cart Study Group, Matsusaki, K., Ohta, K., Yoshizawa, A., *et al.*: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis; its effect and future perspectives. *Int. J. Clin. Oncol.*, **16**: 395-400, 2011
- 5) Hanafusa, N., Isoai, A., Ishihara, T., Inoue, T., *et al.*: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites; Post-marketing surveillance results. *PLoS One*, **12**, doi: 10.1371/journal.pone.0177303, 2017
- 6) Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., *et al.*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **354**: 34-43, 2006
- 7) Provencher, D. M., Gallagher, C. J., Parulekar, W. R., Ledermann, J. A., *et al.*: OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* doi: 10.1093/annonc/mdx754, 2017
- 8) Kitayama, J., Ishigami, H., Yamaguchi, H., Yamashita, H., *et al.*: Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann. Surg. Oncol.*, **21**: 539-546, 2014
- 9) Ai, Y. Q., Cai, K., Hu, J. H., Jiang, L. W., *et al.*: The clinical effects of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells intraperitoneal injected on patients with malignant ascites. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **7**: 4272-4281, 2014
- 10) 肝がん白書 (平成27年度) 日本肝臓学会.
- 11) 『健幸しこく』 明日への挑戦〜ヘルスケア分野におけるものづくり・サービス創出のための取組事例集, 四国経済産業局, 高松, 2015, pp. 1-2
- 12) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) machine which can be easily used in safety. The 63rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Chicago, IL, June, 2017
- 13) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a multi-ring type roller pump unit equipped to a compact and convenient ascites purification machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART). The 64rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Washington, D.C., June, 2018
- 14) 岡久稔也, 曾我部正弘, 西條敦郎. 腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後 (医工連携による医療機器開発). 四国医誌, **73**: 257-268, 2017

- 15) 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2015年3月改訂版) 経済産業省三菱総合研究所編, 2015
- 16) イノベーション対話ガイドブック文部科学省委託事業報告書 慶應義塾大学大学院システムデザイン・マネジメント研究科, 2015
- 17) Okahisa, T., Sogabe, M., Nakagawa, T., Tanaka K., *et*

al.: Development of a novel automatic ascites filtration and concentration equipment with multi-ring-type roller pump units for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy. *Artificial Organs*. (in press)

Research and development of exclusive equipment for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) by medical-industrial, hospital-university, and multifarious worker cooperation

Masahiro Sogabe^{1,2)}, Toshiya Okahisa^{1,2)}, Takaaki Shimohata³⁾, Takashi Uebansou³⁾, Kazuaki Mawatari³⁾, Akira Takahashi³⁾, Takahiro Emoto⁴⁾, Masatake Akutagawa⁴⁾, Yohsuke Kinouchi⁴⁾, Hiroaki Yanagawa⁵⁾, Komatsu Takatoshi⁶⁾, Yoshiaki Ohnishi⁶⁾, Masashi Fukuhara⁷⁾, Mika Yamada⁷⁾, Yoshihiko Tashiro⁸⁾, Kazuo Matsuyama⁸⁾, Masashi Ishikawa⁸⁾, Naoki Ikata⁹⁾, Jyunji Nishioka¹⁰⁾, Hirata Misato²⁾, Hironori Tanaka²⁾, Kumiko Tanaka²⁾, Takahiro Tanaka²⁾, Tetsu Tomonari²⁾, Tatsuya Taniguchi²⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Department of General Medicine and Community Health Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

³⁾Department of Preventive Environment and Nutrition, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

⁴⁾Graduate School of Science and Technology, Tokushima University, Tokushima, Japan

⁵⁾Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁶⁾Division of Clinical Technology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁷⁾Dialysis Center, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers, Shikokuchuo, Japan

⁸⁾Department of Surgery, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers, Shikokuchuo, Japan

⁹⁾Student Lab, Tokushima University Faculty of Medicine, Tokushima, Japan

¹⁰⁾Graduate School of Medical, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) is an effective and safe therapy for patients with refractory ascites or pleural effusion. CART was initially indicated for cirrhotic ascites, and has come to be widely used for malignant ascites. Recently, cancer therapy that applies cancer cells obtained by filtration process is considered, and CART attracts attention as one of the important therapies to support future cancer therapy. However, the numbers of CART in Japan is not sufficient because the equipment for CART is high price and large. Additionally, the specialized medical staff such as clinical engineers is necessary for CART because of complicated operation. Therefore, we think that development of next-generation type equipment for CART that can be performed safely, easily, and reliably is necessary. We could develop the exclusive equipment for CART according to the project management by multifarious worker cooperation in five years.

Key words : refractory ascites, pleural effusion, cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy, project management