

200500250A

厚生労働科学研究研究費補助金

身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

1 施設 1 台：富山の常備薬型補助人工心臓の実用化

(H17-フイジー003) に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 梅津 光生

平成18(2006)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 1 施設 1 台：富山の常備薬型補助人工心臓の実用化に関する研究-----1
梅津光生

II. 分担研究報告

1. 補助心臓の製作，性能均一化に関する研究-----2
岩崎清隆
2. 補助心臓の前臨床に向けた検討に関する研究-----3
夜久均
3. GLP 対応の実験室における実用化検討に関する研究-----4
村山雄一
4. 補助心臓の急性動物実験時の医工学的評価に関する研究-----5
白石泰之
5. 実用化研究の最適推進方の実施に関する研究-----6
田村泰一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----7

1 施設 1 台: 富山の常備薬型補助人工心臓の実用化に関する研究

主任研究者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院教授

短期間使用や緊急時使用に備えた低価格で手軽な補助心臓, すなわち 1 施設 1 台: 富山の常備薬のような全世界的にも試みがない補助心臓開発の第一歩として, 第 1 年次はオーストラリアで開発された旋回渦流型拍動血液ポンプ (Spiral Vortex Pump; 以下 SV Pump) のデザインを基に再設計したポンプの安定量産製作技術の確立を目指した. 具体的には, 真空成形法と高周波ウェルダ溶着法を駆使することで量産製作を試み, その技術の下に製作されたポンプの水力学的特性と耐久性を評価した. その結果, 適切に真空穴を設けた金型の設計と材料である熱可塑性のポリウレタンシート(Pandex T-8185)の加熱温度と加熱時間・真空圧力条件の調節により, ほぼ均質な安定生産を実現できた. また, 二次成形という接着面の肉厚を均一にする工程を接着前の過程に加えることでより強固で確実な接着を実現できた. さらに, 十分なポンプ拍出流量を得られることが確認でき, 耐久性についても接着部が剥離することはない, 2 週間程度の耐久性を保証することができた. つまり, 富山の常備薬型補助人工心臓の実現に向けて必要不可欠な SV ポンプの安定量産システムをほぼ確立することができたと考えられる.

(研究分担者)

岩崎清隆	早大生命医療工学研究所	講師
夜久均	京都府立医科大学	教授
村山雄一	慈恵会医科大学	教授
白石泰之	東北大学加齢医学研究所	助手
田村泰一	早大アジア太平洋研究センター	助教授

つまり, 富山の常備薬型補助人工心臓の実現に向けて必要不可欠量産システムをほぼ確立できた.

D. 考察

量産可能な超低価格な補助心臓, SV Pump の製作方法を確立できた事により, 補助心臓としての役割だけでなく, 他の実験ツールとしての応用も可能となる. たとえば, 血液チャンバー内の血液停滞域を排除した SV Pump の特性を活かし, 生体の血行動態に類似した条件を再現し, 新鮮血を回路内で循環をさせて血液適合性評価を行う完全閉鎖の実験装置を提唱している. これにより, 拍動流下・空気非接触・血液停滞域排除等, より生体に近い環境で血液適合性の評価を効率的に実施できることが判明した. 一方“低価格のものが存在する”事実が医療に対して複数の選択肢を提供することになり, 従来の安全性・有効性に重点を置いた場合とは異なった切り口を社会に提唱することになると期待される. このことは病院を効率的に運用でき, その結果医療費削減に寄与することになると考えられる.

E. 結論

オーストラリアで開発された旋回渦流型拍動血液ポンプの安定定量化技術を確立し, その水力学的性能を調べたところ十分なポンプ性能を有していることがわかった. また, 血液適合性は, 耐久性ともに目標性能に達していることが確認された.

F. 研究発表

(1)論文発表

T.Sudo, K.Iwasaki, M.Umezu, et al. Development of an inexpensive first-aid type VAD driven by IABP consoles, ICBME 2005, Volume 12, 1A3-05, 2005

(2)学会発表

島智宏, 梅津光生他; vol34(2)

第 43 回日本人工臓器学会大会(2005 年 11 月東京)

A. 研究目的

短期間使用や緊急時使用に備えた低価格で手軽な補助心臓, すなわち 1 施設 1 台: 富山の常備薬のような全世界的にも試みがない補助心臓開発の第一歩として, 本研究の妥当性を文献調査し, 第 1 年次はオーストラリアで開発された旋回渦流型拍動血液ポンプ (Spiral Vortex Pump; 以下 SV Pump) のデザインを基に再設計したポンプの安定量産製作技術の確立を目指す.

B. 研究方法

研究方法としては 1) 大量生産システム確立に向けた技術的検討 2) 大量生産によるポンプの性能評価 3) ポンプの耐久試験 4) 血液適合性試験に分けられる. 具体的には, 真空成形法と高周波ウェルダ溶着法を駆使することで量産製作を試み, その技術の下に製作されたポンプの水力学的特性と耐久性を評価した. なお, 動物実験は未だ行なっておらず, 血液適合性試験に用いた血液は屠殺場から購入したウシの新鮮血液であるので, 倫理的な問題は生じない.

C. 研究結果

真空穴を設けた金型の最適設計を行い, 材料として使用する. 熱可塑性のポリウレタンシート(Pandex T-8185)の加熱温度と加熱時間・真空圧力条件の調節により, ほぼ均質な安定生産が実現できた. また, 二次成形という接着面の肉厚を均一にする工程を接着前の過程に加えることでより強固で確実な接着を実現できた. さらに, 十分なポンプ拍出流量を得られることが確認でき, 耐久性についても, 2 週間程度の耐久性を保証できた.

補助心臓の製作，性能均一化に関する研究

分担研究者 岩崎 清隆 早大生命医療工学研究所 講師

旋回渦流型ポンプ(SV ポンプ)は製造コストを下げ、臨床の使い勝手を改善するため、真空成型したアッパーハウジング、ローワーハウジング、ダイヤフラムを高周波ウェルダで溶接して一体化する。しかし、従来の製造方法ではハウジングとダイヤフラムの接合部(D-H Junction 部)に溶着不良が発生しやすく、接合部に剥離が発生し、血栓が形成される可能性があった。本研究ではこの接着不良のばらつきに着目し、部材の薄肉部を補強し、製造方法を改良して均一な D-H Junction 部製作方法を確立した。高性能 SV ポンプの安定した製作方法を確立することができた。

A. 研究目的

旋回渦流型ポンプ(SV ポンプ)の製造は、生体適合性の優れたセグメント化ポリウレタンシートを用いたアッパーハウジング、ローワーハウジング、ダイヤフラムの各部材を真空成型する。この段階で、アッパーハウジングにおいて流入部分の形状が複雑なため、対応するフランジ部肉厚が薄くなっていた。3部材を一体化するためにフランジ部を重ねて高周波ウェルダで短時間溶接を行うと、図1. D-H Junction 部切断面 (a)に示すような接着不良が発生し、隙間が生じていた。この接着不良により、接合部の剥離が発生し、血栓が形成される可能性があり、製作したポンプの吐出性能も均一ではなかった。本研究ではこの問題を改良する。

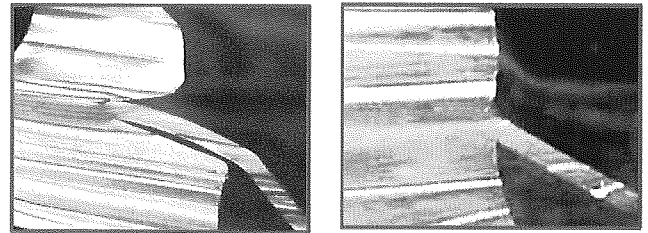
B. 研究方法

真空成型したアッパーハウジングのフランジ部の肉厚を均一化し、重ね合わせ部分での接合を改良することで高周波ウェルダの発熱、伝熱を均一にし D-H junction 部の接合不良を改善する。そのため対策としてフランジ部の肉厚を補充して均一化し、高周波ウェルダの使い方を見直すこととする。改良の状態は、接合部の断面形状を測定し、生じている不完全接着部の状態を定量化する。

C. 研究の結果

開発を進めた結果、以下の手順で D-H junction 部の接合不良を改良することができた。

- (1) 二次成型 高周波ウェルダを用い、アッパーハウジング薄肉部に肉厚補充材を追加する。薄くなっている肉厚を均一化し、歪んでいる接着面の平面化も図る。
- (2) オープン乾燥 製作した部材が室内状態で空気中の水分を吸収し、過熱により気泡化する。炉内保持し材質の水分含有量を低減し均一化する。
- (3) 薄肉部に圧着補助材を追加 圧着中に軟化した材料のダレに対し、圧着補助材で支持する。



(a) Prior countermeasure (b) Post countermeasure
Fig. 1 Cross cut sections of D-H junction

- (4) 低電流、長時間溶接 発生した熱量の伝熱が均一となるように時間を確保する。

上述の4対策項目をSVポンプの製造工程に採用することにより不完全接着の幅を平均5mmの不良状態から、問題の無い平均0.3mmまでに減少させることができた。図1. D-H Junction 部切断面 (b)にその断面を示す。

D. 考察

D-H junction 部の接合不良を改良するために有効な対策は、高周波ウェルダの電極間距離を調整し、発熱した熱量の伝熱を均一化、熔融した樹脂のダレを防止したものである。高周波ウェルダの有効な使用方法を確立することができたと考えられる。

E. 結論

SVポンプの製造方法を見直し、真空成型した部材を接合する際に生じていた接合不良の問題を、高周波ウェルダによる追加加工を行うことにより、設計の条件を満足する接合状態に改善することができた。

F. 研究発表

K. Ito, M. Umezu et.al. : Basic flow characteristics of a pulsatile blood pump driven by two different drivers, 8th Japanese-Polish Seminar on New Engineering Method Supporting Human Life, Yokohama, Japan, September 6-7, P.56, 2005

補助人工心臓の前臨床に向けた検討に関する研究

分担研究者 夜久 均 京都府立医科大学 教授

補助人工心臓の前臨床に必要な要件のひとつとして真空成形法による低価格拍動型血液ポンプの製作条件の確立を行った。製作したポンプは Upper housing が 2mm 以上の膜厚を確保し，Lower housing，Diaphragm は均一な膜厚を成形可能であった。これにより，品質の安定した血液ポンプの製作技術の基礎が確立されたと考えられる。

A. 研究目的

現在，真空成形法による短期使用に焦点を絞った補助人工心臓の大量生産技術が確立されつつある。これにより製作されたポンプで前臨床を行うためには，まず品質保証が重要である。そこで，大量生産の元で肉厚を均一に成形できるかに注目し，オーストラリアで開発された巡回渦流型拍動流血液ポンプ (Spiral Vortex Pump :以下 SV Pump) のデザインを基に再設計したポンプの製作技術の確立を行った。

B. 研究方法

真空成形とは加熱したシート状の部材に負圧を加えることで金型に密着させる成形法である。各パーツの材料には熱可塑性のポリウレタンシート (Pandex T-8185)を用いた。製作用シートの厚さは Upper housing と Lower housing は 6mm，Diaphragm は 0.7mm とした。それぞれのパーツで負圧は 0.1MPa，材料の加熱温度は 500℃一定とし，加熱時間をパラメータとすることで製作を行った。

C. 研究結果

Fig.1 のような複雑な形状の Upper housing は特に均一な成形が困難である。この部位について加熱時間 140sec で成形したものの各断面の膜厚分布を Fig.2 に示す。a 部において膜厚は最低となったが，2mm 以上の肉厚を確保することが可能であった。また Lower housing と Diaphragm についても膜厚測定を行い，Lower housing が $4.8 \pm 0.2\text{mm}$ ，Diaphragm が $0.64 \pm 0.02\text{mm}$ と均一な膜厚となった。

D. 考察

Upper housing では流出口である a 部において膜厚が最低となるが，2mm 以上の膜厚を確保できたことから実用に耐えうると判断した。また Lower housing と Diaphragm はポンプの空気室を形成し，特に Diaphragm は可動部であるため，膜厚の均一性が重要である。本研究ではそれぞれの膜厚分布が均一であることが確認でき，将来の前臨床評価に使用する際に十分な安定性能を有していると考えられた。

E. 結論

本研究により品質の安定したポンプの製作が可能

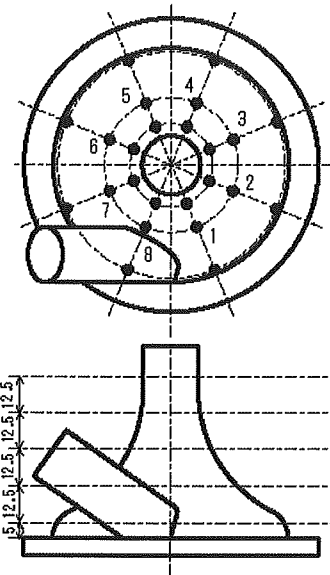


Fig.1 Measuring points on Upper housing

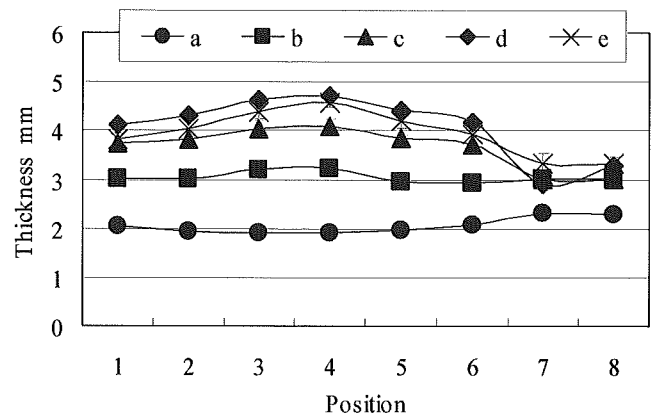


Fig.2 Thickness distribution of vacuum formed upper housing

となった。これにより低価格拍動型血液ポンプを開発するための製作技術の基礎が確立でき，前臨床に向けた製品の同一性が保証されたと考えられる。

F. 研究発表

(1) 学会発表

Sudo T, Iwasaki K, Yoshida K, Umezu M, et al.: Investigation of fabrication methodology to develop an inexpensive pulsatile Spiral Vortex blood pump, abstract of ICBME:2005.pp1A3-05

GLP 対応の実験室における実用化検討に関する研究

分担研究者 村山 雄一 慈恵医大（脳血管内治療） 教授

人工臓器の血液適合性を動物実験前段階に *in vitro* で評価する試験回路を開発した。開発した回路は空気非接触の完全閉鎖型であると同時に、回路内の圧力・流量を実際の使用環境に合わせられるように 3 つのディスポーザブル血液ポンプを回路構成要素としたものである。本試験回路は、GLP 対応の実験室において、開発初期段階の人工臓器の血液適合性に関する問題点を明確にするのに極めて有効であることが示唆された。

A. 研究目的

血液適合性には材料・成形法に加えて流体力学的要因も大きな影響を及ぼすため、人工臓器の抗血栓性は開発初期モデルであれ臨床応用前段階モデルであれ、動物実験で評価されている。しかし、デバイス開発初期段階での動物実験は、①多数の動物を犠牲にするという倫理面、②実験のコスト面、③マンパワーの必要性という面で課題がある。したがって、人工臓器の抗血栓性を開発の初期段階に *in vitro* である程度評価できれば開発・改良の高速化が期待でき、また動物実験もより効率的に行えると考えられる。そこで、本研究では、旋回渦流型血液ポンプ (SV ポンプ) を使った、GLP 対応の実験を想定して、無菌状態で *in vitro* 血液適合性評価回路の開発を目的とした。

B. 研究方法

まず製作した数種類の試験回路で基礎実験を行い、最終的に 3 つの同一形状の旋回渦流型血液ポンプで構成した、大気非接触の完全閉鎖型血液適合性試験回路を開発した。この血液ポンプは真空成形法によって現在 1 個 1 時間以内で製作できるようになっている。また、チューブやコネクタなど試験回路の構成パーツでの血小板の活性能を同一にするために、血液ポンプと同一材料で回路内面全体をコーティングした。

C. 研究結果

回路は、3 つの同一形状の旋回渦流型血液ポンプとセグメント化ポリウレタン(TM-5, Toyobo)で製作した大動脈コンプライアンスチューブで構成した。1 つのポンプのみを駆動し、他の 2 つのポンプはコンプライアンス及びリザーバ要素としてそれぞれ用いることで、Fig. 1 に示すように平均大動脈圧 100 (120/80) mmHg という試験環境を創出することに成功した。さらに、この回路では、圧力を維持したまま平均ポンプ拍出量を 2L/min~5L/min まで調節可能となった。

D. 考察

3 つの旋回渦流型拍動流血液ポンプで回路を構成することで、大気非接触の完全閉鎖型でありながら、平均大動脈圧、ポンプ流入圧、ポンプ拍出量を実際使用環境に合わせることができた。また、washout 性能の極めて良好な旋回渦流型血液ポンプを回路の構成要素とすることで、流れの停滞領域のない試験回路を開発できた。

E. 結論

本研究では、3 つの旋回渦流型拍動流血液ポンプを用いて、生体内の圧力・流量環境に合致させることが可能な完全大気非接触型の *in vitro* 血液適合性評価回路を新規に開発することに成功した。本回路は、GLP 対応の実験室において、動物実験の前段階に開発中のデバイスの抗血栓性を拍動流環境下で調べるための有用なツールとなる可能性があると考えられた。

F. 研究発表

(1) 学会発表

1. 江口正芳, 岩崎清隆, 梅津光生他, 材料の抗血栓性の信頼性のある *in vitro* 評価方法の確立に向けて, 第 43 回日本人工臓器学会 34 巻 2 号, p37, 2005

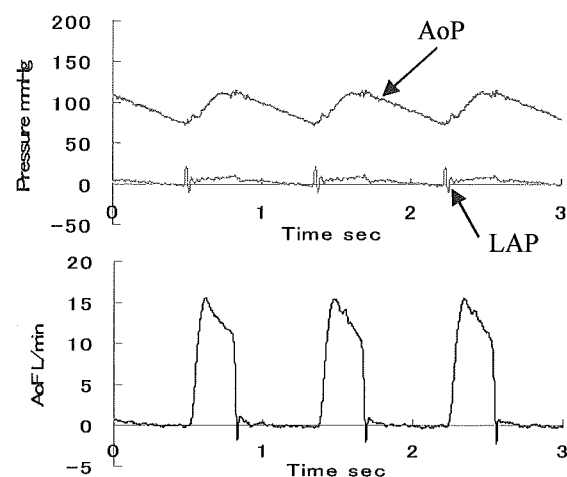


Fig. 1 Simultaneous pressure and flow waveforms generated in the *in vitro* test circuit

補助心臓の急性動物実験時の医工学的評価

分担研究者 白石 泰之 東北大学加齢医学研 助手

1施設1台を目標に、市中病院でも使用可能な世界に類の無い超低価格補助人工心臓システムの開発として、IABP 駆動装置による補助人工心臓駆動評価を行った。その結果、IABP 駆動装置による駆動ではその本来の使用目的から駆動圧波形の最大値および圧力勾配が大きく、溶血量が増大する問題が明らかになった。ポンプ拍出性能に関しては、5L/min 以上の拍出性能を確保できることから、今後の方針として溶血量を低減する駆動システムの開発を検討している。

A. 研究目的

人工心臓開発の世界的な流れとしては、心臓移植におけるドナー不足の解消を目的としているため、長期使用を前提としており、短期間の心機能補助で回復が期待される急性心不全患者にとっては高額である上、特定の医療施設でしか使用できないという問題がある。そこで本研究では1施設1台を目標に、IABP 駆動装置を研究対象である旋回渦流型拍動流血液ポンプ(Spiral Vortex pump: 以下 SV Pump)の駆動装置として流用することを検討しており、動物実験につなげることも目的としている。その第一段階として *in vitro* において IABP 駆動装置にて SV Pump を駆動し、その医工学的基礎特性を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 水力学的特性実験の実施

まず前負荷 10mmHg, 後負荷 100mmHg の差圧一定回路にて血液と同程度に粘性を調節した 4.0cP グリセリン水溶液を作動流体として、温度を人体と同じ 37°C に保って水力学的特性を評価した。

(2) 溶血試験の実施

次に空気非接触型完全閉鎖回路を用いて溶血試験を行った。本閉鎖回路は血圧 120/80mmHg, 平均流量 4.0L/min の生体条件を模擬しており、流体温度を 37°C に保って新鮮豚血を作動流体として実験を行った。試験時間は 6 時間とし、シアンメトヘモグロビン法により血漿中の遊離ヘモグロビン濃度を測定することで N.I.H.(Normalized Index Hemolysis)を算出した。また、比較として人工心臓用駆動装置である VCT-50 による溶血試験も実施した。

C. 研究結果

(1) SV Pump の水力学的特性について

VCT 駆動装置と比較しても遜色のない水力学的特性を得ることができた。具体的には補助人工心臓として十分な 5L/min 以上のポンプ拍出性能を確保することができた。

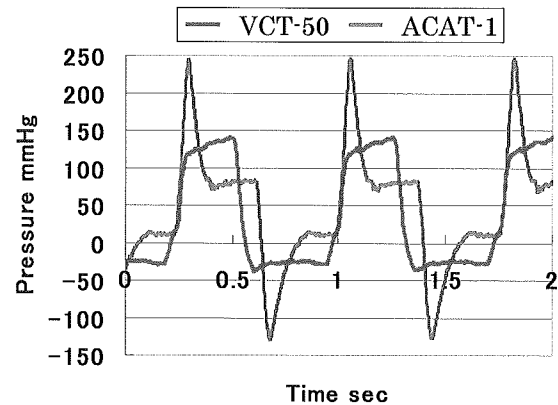


Fig.1 Waveforms of pump inner pressure driven by different drive console

(2) IABP 駆動装置駆動による溶血試験

VCT-50, IABP 駆動装置である ACAT-1(ARROW) によって駆動した場合の N.I.H.値を比較すると、それぞれ、0.0103g/100L, 0.0151g/100L となり、VCT-50 で駆動した場合に比べて ACAT-1 では、N.I.H.値がおよそ 1.5 倍に増大することが明らかになった。

D. 考察

溶血量が増大した要因として、Fig.1 に示すように ACAT-1 による駆動時にはポンプ内圧とその圧力変動(圧力勾配)が VCT-50 で駆動した場合に比べて大きく、先鋭であることが血液への機械的ストレスを増大させていると考えられる。今後はこの駆動圧力波形を緩和し、溶血量の低減を目標に駆動システムの検討を行う方針である。

E. 結論

IABP 駆動装置による駆動では、水力学的特性の観点からは 5L/min 以上のポンプ拍出性能を確保できたが、溶血量の観点から VCT-50 で駆動した場合に比べて 1.5 倍に増大するという問題点が明らかになった。

F. 研究発表

(1) 学会発表

島智宏、梅津光生、ほか：人工臓器:2005, 34 巻 2 号 s-164

実用化研究の最適推進法の実施に関する研究

分担研究者 田村 泰一 早大大学院 アジア太平洋研究科産学官連携室

「1施設1ポンプ」の量産型人工心臓を目標に、人工心臓の製作方法・製作条件等に関する技術的検討を進める一方で従来の人工心臓の使用例を分析することにより、品質の安定した人工心臓が低価格で短時間に製作することの重要性が明らかになった。そして、量産型人工心臓が将来、一般的な治療手段として供給される可能性が示唆された。

A.研究目的

人工心臓は急性心不全や低心拍出量症候群といった心臓病の治療に威力を発揮している。

ここでは、本研究グループで提案しているような量産型低価格人工心臓は一般的な治療法として将来実用化できるのか、に関して現在の我国の人工心臓使用状況から分析を行う。

B.研究方法

日本で使用されている補助人工心臓の種類別症例数や、本研究で使用する旋回渦流型人工心臓（Spiral Vortex Pump）と比較的取り付け方法、駆動方法が類似している東洋紡績(株)の補助人工心臓の使用状況、さらに我国における心疾患の患者数の統計データ等をもとに、旋回渦流型人工心臓をどのように開発していけば実用化に近づけるかを分析する。

C. 研究結果

「B」に掲げた資料をもとに下のような開発コンセプトの指針が得られた。

1. 我国における体外設置型人工心臓開発の重要性

Novacorのような体内埋込み用の拍動流型人工心臓は日本人の体格上不向きであり、迅速な補助循環効果という点でも、東洋紡績(株)や日本ゼオン(株)の体外設置型人工心臓が日本では多く使用されている。

2. 短期使用人工心臓開発の重要性

我国で東洋紡績製人工心臓の装着を行っている代表的な機関は9施設で2003～2005年の3年間に263件使用されているが、交換件数が154件と新規装着の109件を上まわっている（表1）。

表1 東洋紡績製補助人工心臓使用件数

	2003年			2004年			2005年			累計		
	新規	交換	合計	新規	交換	合計	新規	交換	合計	新規	交換	合計
大阪大学医学部 付属病院	12	9	21	15	17	32	1	17	18	28	43	71
その他施設	35	42	77	38	48	86	8	21	29	81	111	192
合計	47	51	98	53	65	118	9	38	47	109	154	263

東洋紡績製人工心臓は長期間（1ヶ月）の安全性・有効性を第1の要求事項に挙げているが、現実には多くのポンプ交換が必要とされていることがわかる。

このことは、東洋紡製と同等の流量特性・血液適合性を有していれば、短期使用の人工心臓でも患者

の救命に役立つことを意味している。

表2はわが国の心疾患の推定患者数を表したもので、急性心不全の予備軍である虚血性心疾患やうっ血性心不全といった外来患者症例が多いことは、大病院だけではなく一般病院でも人工心臓による初期治療が必要になる場合があることを示している。

表2 我国における心疾患の推定患者数

	推定患者数		総患者数
	推計入院患者数	推計外来患者数	
心疾患全体 (高血圧性を除く)	59,400	140,800	1,667,000
虚血性心疾患	24,300	76,100	91,100
うっ血性心不全	22,500	19,300	225,000
心筋症	1,200	3,000	4,100

3. 低価格人工心臓開発の重要性

国民医療費の推移を見ると、平成15年度の国民1人当たりの医療費は25万円で、年々増加傾向にある。循環器疾患にかかる医療費も同様の傾向で、医療機器等コストダウンし、医療費を下げる必要がある。

東洋紡製人工心臓は1個300万円程度と高価である。低価格な人工心臓が実用化されれば、全国の一般病院に常備されて緊急時での対応が可能になる。

D.考察

旋回渦流型人工心臓をベースに、「短期使用」で「低価格」な量産型人工心臓を産学・医工連携のもとで開発することが我国にとって重要であることが示された。そのために人工心臓の製作法に真空成形法を用いるのは妥当な選択である。しかし、真空成形法は膜厚や表面性状のコントロールが難しい欠点があるが、金型代も比較的安く、短時間に成形出来るので量産向きの方法であると考えられる。

E.結論

我国の今までの人工心臓臨床例を分析した結果、量産型人工心臓の製作に関して、現在進めている方法が実用化へ向けて現実的であることが示された。本システムが完成し、将来全国の各病院に行き渡れば、費用対効果の高い人工臓器の一つとして医療の選択肢を広げることになると思われる。

F.研究発表

(1) 学会発表

梅津光生他；第34回人工心臓と補助循環懇話会、パネルディスカッション、抄録集P51、2006. 3月

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Sudo, K. Iwasaki, M. Umezu, et al.	Development of an inexpensive first-aid type VAD driven by IABP consoles	ICBME 2005	Vol. 12	1A3-05	2005
島智宏, 梅津光生他	一次遅れ系ユニットを付与したIABP駆動装置による旋回過流型拍動ポンプの性能試験	第43回日本人工臓器学会大会予稿集	Vol. 34	S164	2005
梅津光生, 須藤知宏他	富山の常備薬型人工心臓の実用化は可能か	第34回人工心臓と補助循環懇話会	抄録集	p 51	2006