

氏名	宮田 賢宏 <small>みやた まさひろ</small>
本籍	兵庫県
学位の種類	博士（工学）
学位の番号	甲第35号
学位授与年月日	平成25年3月15日
学位授与の要件	本学大学院学位規則第6条
学位論文題目	ポリスルホン膜ダイアライザのポリビニルピロリドン溶出と生体安全性に関する研究
論文審査委員	主査 教授 海本 浩一 副査 教授 松村 雅史 副査 教授 南部 雅幸

論文内容の要旨

ポリスルホン（PS）膜ダイアライザを使用した透析患者で、透析中の急激な血圧低下や血小板減少などが出現する事例が報告されており、その原因として、PS膜に親水化剤として配合されているポリビニルピロリドン（PVP）の溶出による影響が指摘されている。

本研究の目的は、このようなPS膜不適合と考えられる事例の検索をもとに、PS膜ダイアライザの生体安全性について検証を行い、その原因とされるPS膜ダイアライザのPVP溶出特性を明らかとし、透析患者へのPVP流入低減を図る方法を示すことにある。

本研究では未だ不明な点が多いPS膜不適合の症状、発生頻度、発生状況などを自施設での調査結果を交えて検証し、その原因として指摘されているPVPとの関連性について考察した。さらに、生体適合性が良いとされているPS膜ダイアライザが他の素材を用いたダイアライザと比較して抗血栓性に劣ることを示した。

PS膜ダイアライザのPVP溶出特性を明らかとすることは、PS膜不適合の問題を解決す

る上でも、またダイアライザの性能を評価する上においても重要である。PS膜ダイアライザはその滅菌方法（高圧蒸気滅菌・ γ 線滅菌など）、保管形態（ウェットタイプ・ドライタイプ・モイストタイプ）、保管期間などの違いによりPVP溶出量が異なることが知られている。しかし、PS膜へのPVP配合量が明らかとされていないため、PVP溶出特性の違いがどの要因の影響によるものかを特定することが困難であった。本研究では、共通の工程によって製造され滅菌法以外の仕様がほぼ一致するウェットタイプPS膜ダイアライザを用いて、PVP配合量の違いによる影響を除外してPVP溶出特性を評価した結果、 γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザのPVP溶出量と保管期間に新たな関係として、保管期間の短い γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザでは透析中にPVP溶出量が増加する可能性があることを明らかとした。

また、各種PS膜ダイアライザのPVP溶出特性を基に、透析患者へのPVP流入を低減する方法を検討し、高圧蒸気滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザでは使用前の十分な洗浄が有効であることを示し、PS膜表面にビタミンEをコーティングした γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザでは、通常の γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザと比べてPVP溶出量が低値であることを明らかとした。さらに、一部にPVP以外の親水化剤を用いた最新のダイアライザの臨床効果とPVP溶出特性を示し、その有用性を述べた。

論文審査結果の要旨

本研究は腎不全患者に施行される血液透析療法において、本邦で最もよく使用されているポリスルホン（PS）膜ダイアライザのポリビニルピロリドン溶出と生体安全性について検討したものであり、未だ不明な点が多いPS膜ダイアライザ不適合の原因とされるPS膜からのPVP溶出について、PS膜ダイアライザおよびPVPが及ぼす生体への影響を示し、各種ダイアライザのPVP溶出特性を明らかとするとともに、透析患者へのPVP流入低減を図る方法を示している。

PS膜ダイアライザ不適合の問題は、ダイアライザという生体材料の安全性に関わる問題であり、その解決に工学的観点からのアプローチが果たす役割は重要である。従って、本研究のテーマが工学博士学位論文の研究テーマとして妥当であるものと評価する。

本論文では、第1章および第2章で研究背景を述べた後、第3章で、PS膜ダイアライザ不適合の発生件数、発症事例などが具体的に示されており、医療現場におけるこの問題の重要性と早期対応の必要性が理解できる。また、PS膜ダイアライザ不適合とPVPとの因果関係を考察する際には、十分な文献検索が行われている点も評価できる。

第4章から第6章は、実験系を用いたPS膜ダイアライザのPVP溶出特性について述べられており、これらが本論文の中心となる章に相当する。第4章では、PVP溶出量の定量に用いられるMüller法の測定感度およびPVP定量時の溶媒の影響について詳細な検討を行い、ダイアライザから溶出するPVPを正確に定量するために必要な注意点を示しており、実験系において測定したPVP値の信頼性を確認している点が評価できるとともに、これらの結果は、本研究のみならず、今後、Müller法を用いてダイアライザのPVP溶出量を定量する他の研究者にとっても、有益な情報になり得ると考えられる。

第5章では、PVP配合量は一致し滅菌法のみが異なる2種のPS膜ダイアライザ（ γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザAPS-15SAと高圧蒸気滅菌ウェットタイプダイアライザRENAK PS-1.6）を用いて、PS膜ダイアライザのPVP溶出特性に滅菌法と保管期間が及ぼす影響を検討し、新たな知見として、 γ 線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザで

は、ダイアライザ洗浄時のPVP溶出量と保管期間に正の相関、循環時のPVP溶出量と保管期間との間に負の相関があることを明らかとし、保管期間の短いγ線滅菌ウェットタイプダイアライザでは、体外循環中にPVP溶出量が増加することを示唆しており、本章で明らかにした研究結果は、臨床現場でPS膜ダイアライザを取り扱う医療従事者のみならず、PS膜ダイアライザを設計あるいは製造する側にとっても重要な情報となり得ると評価できる。

第6章では、高圧蒸気滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザでは十分な洗浄が有効であること、γ線滅菌ウェットタイプPS膜ダイアライザ（VPS-HA）のPS膜表面へのビタミンEコーティングがPVP溶出量を低減する上でも有効であること、さらに新規親水化剤を配合した最新のPS膜ダイアライザ（トレライトNV）ではPVP溶出量が低値であることを示すとともに、臨床効果を提示し、具体的方法を以て、本研究の目的である「透析患者へのPVP流入低減を図る方法を示す」ことが達成に至っている点が評価できる。

本論文で示された一連の研究成果は、PS膜ダイアライザ不適合への対応のみならず、臨床においてPS膜ダイアライザを選択する上で、また、各種PS膜ダイアライザの洗浄法においても重要な指針となり得るものであり、本論文が博士論文としての基準を十分に満たすものであると評価する。

論文審査委員 主 査 教授 海 本 浩 一
副 査 教授 松 村 雅 史
副 査 教授 南 部 雅 幸

論文審査結果の要旨

最終試験の結果、合格と認める。

論文審査委員	主査	教授	海本浩一
	副査	教授	松村雅史
	副査	教授	南部雅幸