

氏名	島本 佳昌
本籍	兵庫県
学位の種類	博士(工学)
学位の番号	甲第52号
学位授与年月日	平成31年 3月14日
学位授与の要件	本学学位規則第14条
学位論文題目	血液透析療法における透析排液成分及び透析膜洗浄成分の紫外光計測に関する研究
論文審査委員	主査 教授 海本 浩一 副査 教授 田中 則子 副査 教授 松村 雅史 副査 教授 吉田 正樹

論文内容の要旨

本論文は、慢性腎不全の治療法である血液透析療法で使用する透析装置と透析治療量の評価および血液を浄化するダイアライザに関して、紫外(UV)光を用いた計測法により透析患者の生活の質(QOL)向上を目指した内容である。

第1章は序論として、腎臓の機能と慢性腎不全、その治療法である血液透析の概要と透析患者QOL向上に向けた現状の問題点について述べ、本研究の題目である「血液透析療法における透析排液成分及び透析膜洗浄成分の紫外光計測に関する研究」の研究意義と必要性について述べた。

第2章では慢性腎不全の病態とその治療法である血液透析療法の原理と現況および今日の透析療法で用いられる透析治療量 Kt/V (標準化透析量)の必要性を説明し、尿素を用いた透析液排液モニタリングの現状と問題点、さらにクレアチニン(Cr)、尿酸(UA)を用いた透析排液モニタリングの意義について述べた。また、ダイアライザ膜から溶出するポリビニルピロリドン(PVP)の生体への影響について述べ、現状の測定法(ミューラー法)の問題点とPVPのUV光吸収による迅速計測の可能性について述べた。

第3章では、透析排液成分及び透析膜洗浄成分の計測に使用した装置(分光光度計とドライケム生化学分析装置)の測定原理について説明し、今回の計測における測定限界値および手技における測定精度を確認した。

第4章は透析排液成分モニタリングについて、既存の尿素排液モニタリングシステムを説明し、その問題点を指摘した。透析排液モニタリングの装置はダイアライザ通過後の透析排液中の尿素を計測し、透析治療量や尿素除去率の評価を簡易的に行う光学的技術であるが、尿素はほとんどUV吸光を示さないことを報告した。一方、同じ尿毒素性小分子量物質であるCrとUAはUV吸光を吸収することに着眼し、これらの成分が透析排液モニタにおける280nmのUV吸光度に及ぼす影響と同時にCrとUAを用いた新規透析排液モニタの検討を試みた。その結果、Crの極大吸収波長(λ_{max})は236nm、UAでは λ_{max} が290nmであることを発見し、重回帰分析にて280nmでのCrとUAの影響を偏相関係数(rp値)でみたところ、Crは $rp=0.75$ 、UAは $rp=0.77$ と大きく、一方、尿素は $rp=-0.07$ となり、既存の尿素透析排液モニタリングではCrとUAが大きく関与していることを明らかとした。このことより、CrおよびUA透析排液モニタリングの方がより高い計測精度の得られることを示した。

第5章では、ダイアライザの透析膜には親水化剤ポリビニルピロリドン(PVP)が配合されている

ものがあり、透析膜から溶出するPVPがUVを吸光することを明らかとし、そのUVスペクトルから濃度を測定する手法(UV-s法)を確立した。これにより、PVPの迅速な計測が可能となり、透析排液モニタの原理を応用した透析膜洗浄排液成分モニタの可能性を検討した。PVPを含むダイアライザPS-1.6UWを洗浄した際の排液UV吸光度の λ_{\max} 値は201.0nmを示し、既存PVP試薬の λ_{\max} 値である201.3nmときわめて近似した結果となった。このことから、UV-s法によりダイアライザ洗浄中のPVPを迅速に計測することが可能となることを明らかとした。

第6章は結語および今後の課題と展望について述べた。

論文審査結果の要旨

本論文は透析治療量を評価する標準化透析量 Kt/V に関して、患者血液ではなく透析排液中の物質を計測する新しい評価法である透析排液モニタリングの問題点およびダイアライザの透析膜から溶出するPVPの迅速な計測を試みた医工学領域における先端的な研究論文である。

本論文の成果は、以下の2点に要約される。

1. 尿素はほとんどUV光を吸収しないにもかかわらず波長280nmで尿素透析液排液モニタリングシステムの計測ができるのは、波長280nmはCrとUAの吸収波長でもあり、この波長領域では尿素、Cr、UAなどの尿毒症性低分子量物質を計測できることを明らかとした。また、波長280nmでの尿素透析排液モニタリングに比し、Crでは236nm、UAでは290nmの極大吸収波長を用いると、より透析液排液モニタリングの計測精度が向上することを明らかとした。

2. 血液を浄化するダイアライザのうちPVPを含有する透析膜がある。透析膜は臨床使用する前に洗浄するが、洗浄時にPVPは溶出するもののリアルタイムな計測ができないため、PVP溶出に関して十分に洗浄ができていないか否かは明らかではない。申請者はPVPがUV光を吸収することを見出し、UV-s法と名付け、従来の試薬を用いるPVP測定（ミューラー法）と強い相関関係にあることを示した。本UV-s法により透析膜洗浄排液PVPの迅速計測が可能となった。

以上述べたように、本論文はUV光を用いて透析液排液成分と透析膜洗浄成分を迅速に計測する医工学分野の先端研究として位置づけられる。なかでも、UV-s法は人工臓器に関する学会の最高峰であるアメリカ人工臓器学会誌（ASAIO J.）に採択されたことは、新規性に富む研究成果であると言え、PVP以外にも透析膜から溶出する他の物質の迅速な検出や計測の可能性があり、透析医療分野に大いに貢献するものと思われる。

これらの研究成果は、論文として申請者が筆頭著者である学会論文誌3編（英文1件、和文2件、査読有）、共著の学会論文誌2編（英文1件、和文1件、査読有）、筆頭者である学会・研究会論文集11編（査読無）、また、国際学会発表1件、国内学会・研究会発表21件として公表されていることを鑑みると、当該分野の研究を推進する上で、学術面での貢献は大きいと認めることができる。また、本研究におけるUV光を用いた迅速計測は単に学術的な業績にとどまらず、今日32万人もの透析患者のQOL改善に大きく寄与するものであり、社会的な貢献度が大きいことを示している。こうした事実を踏まえると、本研究は単なる工学的手法を用いた科学的な検証に止まることなく、社会的ニーズにも応える真の研究として、その社会的貢献は大きいものと思われる。

本論文は、申請者が永年にわたり臨床に従事し真摯に取り組んできた結果であり、その学術的な成果とともに透析患者のQOL向上に向けて高く評価される。

よって、学術的、社会的にも優れた成果を挙げた本論文は、博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。