

## 博士学位論文審査結果要旨

西暦 2020 年 8 月 26 日

研究科、専攻名 バイオ・情報メディア研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 荻野 稔

論文題目 血液浄化療法の感染症対策における臨床工学的検討

### 審査結果の要旨

2020年8月24日、本学において、学位申請者荻野稔氏の学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

学位申請者は、第1章緒論で、透析導入時血管留置カテーテルの感染リスクと血栓の関連性について説明した。第2章では、「血液浄化療法用の血管留置カテーテルを想定した抗凝血対策の検討」について、具体的に検証し報告した。第3章では、「血液濾過法における酸化ストレス対策を想定した水素溶存化血液濾過補液の検討」について、具体的に検証し報告した。第4章結論では、本研究の表題である「血液浄化療法の感染症対策における臨床工学的検討」として、感染症対策の重要性を示し総括した。以下、各章ごとに要約し、最後に審査結果を示す。

### (第1章)

血液透析は急性・慢性腎不全患者の標準的な治療法で、血液浄化療法の中で最も歴史がある。体外循環法によって血液を血液透析器に流入させ、透析液と血液透析器の膜を介して体内に蓄積した原因物質の除去、不足物質の補充、電解質の是正を行う。血液透析は溶質除去に応用されている拡散がもっとも関与する治療法で、拡散は血液側と透析液側の物質の濃度差を推進力としている。血液側の除去したい物質の濃度を高くすることで、血液側から透析液側へ移動し、膜を介して除去することができる。また、拡散による物質移動のしやすさを表す拡散係数は分子量の小さい物質ほど大きく、大きい物質ほど小さい。そのため血液透析による溶質除去は溶質の分子量が小さいほうが効率は良く、溶質の分子量が大きくなると効率は悪くなる。一方、濾過による物質移動では分子量の大きい物質の除去速度を大きくすることができる。血液透析は拡散だけではなく、除水を行うための濾過、内部濾過も行っている。血液透析の適応は維持療法、慢性・急性腎不全の尿毒症病態・症状の是正を必要とするものとされている。血液透析は血液体外循環系と透析液流路から構成される。血液体外循環系として、重要なのがバスキュラーアクセス (Vascular access、VA) である。VAは、1分間あたり200~300mLもの大量の血液を脱血し、返血する血液の出入口となるものである。透析には、十分な血液灌流量が、必要不可欠である。VAの種類には、緊急時に使用する直接穿刺法、血管留置留置カテーテル(短期型)と、長期的に維持透析のため使用することを目的とした内シャント、人工血管、動脈表在化、血管留置留置カテーテル(長期型)に分けられる。血液透析の非計画的導入時には、内シャント作製期間(数週間)として短期カテーテルが用いられる。緊急的又は単発的な血液浄化療法においても、短期カテーテルが第一選択肢となる場合が多い。一方で、カテーテル留置時における血栓形成等の合併症は数々報告されている。カテーテル内血栓は、細菌や真菌に適している培地となって菌血症を引き起こし、カテ

一テル由来の感染症要因の一つとして挙げられる。ちなみに、2018年末における透析導入年内の死亡原因では、感染症が全体の25.9%を占め、死亡率一位である。透析治療における感染対策は、患者にとって生命予後を左右する重要課題となっている。特に、短期カテーテルの感染率は極めて高く、使用の回避か相応の対策が望まれるのが現状である。

次に、血液透析患者の感染症の中でも死亡率が高い重篤な疾患に敗血症がある。敗血症の病態では、感染症により産生されたサイトカインによって壊死様細胞死による細胞膜破壊が起こり、二次的なサイトカイン産生を促進し持続的な炎症反応を誘発する。炎症性サイトカインによって、活性酸素生成亢進、抗酸化防御システムの破綻が生じ、酸化促進物質が優位になる状態である酸化ストレスが、敗血症多臓器不全へ移行する。免疫力の低下した透析導入期患者における感染症は、致命的となる。そこで、治療法の一つとして炎症性サイトカイン除去を目的とした血液浄化療法、特に血液濾過法が選択される。しかしながら、血液浄化治療自体で発生する酸化ストレスが問題となる。例としては、血中多核球と血液浄化膜の接触することによって起こる酸化ストレスは、血液浄化膜の生体適合性や親水性の程度が大きく関係している。また、血液濾過補液中のブドウ糖成分であるジカルボニウム物質は、強い化学反応性を有して過酸化水素との共存下において臓器の酸化的傷害を誘発する。さらに、抗酸化物質であるアスコルビン酸は、血液濾過によって除去され血中濃度の低下を生じる。すなわち、血液濾過治療において抗酸化対策が重要である。敗血症治療の一つとして血液濾過治療が選択されるが、血液濾過自体で発生する酸化ストレス対策は行われていない。従って、血液濾過法における酸化ストレス対策が望まれる。

## (第2章)

血管留置カテーテル内血栓と感染リスクの関心に注目し、抗血栓性カテーテルの開発を目指した検討を行った。現状では、抗血栓性に優れた抗凝固剤（ヘパリン・ウロキナーゼ）コーティング材料が多用されるが、いくつかの問題点が指摘される。生体内に留置するとヘパリンの枯渇、ウロキナーゼの失活などのため、その抗血栓性は比較的短時間しかもたない。また、表面から溶出するヘパリンでは、出血性増大やHIT（ヘパリン起因性血小板減少症）のリスクがある。さらに、ウロキナーゼの溶出も血中の線溶系酵素を著しく活性化することで同様のリスクを要する。特に透析導入期では、内シャント手術後の極めて出血性リスクの高い状態で、血液透析を行うは少なくなく、内シャント穿刺ができるまでの数週間は、血管留置カテーテルを用いるのが必然的となる。つまり、出血性リスクを回避できるそれに代わる抗血栓性を有した同等以上の血管留置カテーテルが望まれる。そこで、本研究では、これらを改善できる血管留置カテーテルの開発を目指し検討した。まず、抗血栓性材料に注目し、人工血管の材料として広く使用され他の材料と比べ血栓形成を起こしにくいとされるPTFE（ポリテトラフルオロエチレン）を選択した。本研究における実験では、PTFEエレクトレットの作製方法にコロナ放電と摩擦帯電を比較し、抗血栓性、帯電性について検討した。どちらのPTFEエレクトレットも優れた抗血栓性を示したが、ヘパリンコーティングに比べると劣る結果となった。しかし、出血性リスクが極めて高い透析導入期の内シャント手術後においては、PTFEエレクトレットは抗血栓性と出血性リスク回避の両方を満たす優れた選択肢の一つとなる。一方、均一表面荷電では、摩擦帯電がコロナ放電に比べ優れた。血管留置カテーテルのような細長い形状では、コロナ放電ではなく、摩擦帯電が最も適した帯電法であるといえた。さらに、摩擦帯電化という簡便な操作を治療前の患者ベットサイドでできることは、エレクトレットの保存時電荷減衰を防ぎ、清潔操作が可能となる簡便性を示した。以上のことから、血液浄化療法の感染症対策として、血管留置カテーテルを想定したPTFEエレクトレットエレクトレットの抗血栓性と有用性についてまとめた。

## (第3章)

血液濾過治療において抗酸化対策が重要である。敗血症治療の一つとして血液濾過治療が選択されるが、血液濾過自体で発生する酸化ストレス対策は行われていない。そこで本研究では、血液濾過補液に、水素を溶存した水素溶存血液濾過補液の開発と検討を目的とし、血液濾過の酸化ストレス対策を目指した。

模擬回路を用いた実験では、血液透析で酸化ストレス軽減から優位に改良される溶存水素

濃度48ppbを上回る指標を示した。血液濾過補液の水素溶存化には、ガス流量速度と溶存時間、総液量に依存するが、pH値上昇が発生の問題を生じる。対策としてpH調整剤の減量が想定される。また、室温と冷蔵環境での保存における溶存水素濃度変化の特徴を示したが、一方で水素溶存化血液濾過補液を無菌的に作製できることから、治療直前における水素化の可能性も示した。これは、水素溶存化血液濾過補液は患者ベットサイドで簡便に作製可能であることから水素濃度の目標値を自由に選択できる。これは、水素濃度の影響を考慮した血液濾過の治療条件を選定できる点で大きいといえる。さらに、保存時水素ガス蒸散を回避できることから重厚なガス密閉容器が不要となる。以上のことから、血液濾過法における酸化ストレス対策として水素溶存化血液濾過補液の有用性についてまとめた。

#### (第4章)

「血液浄化療法の感染症対策における臨床工学的検討」として、血管留置カテーテルを想定したPTFEエレクトレットを用いた抗血栓性対策と血液濾過法における酸化ストレス対策として水素溶存化血液濾過補液を用いた新規研究が重要な役割を果たすと報告した。学位申請者は、臨床工学技士として、医療現場で血液浄化療法に長年携わり、感染症によって重症化する患者と直接接することで感染対策の重要性を痛感してきた。本研究が、血液浄化療法の感染対策に将来役立つことができれば本望であると考えている。

以上の博士論文、および学位審査公開発表会などにおける発表、質疑応答が妥当なものであったので、審査委員会は、本論文の著者に対して、博士（工学）の学位を授与するための十分な学識と能力を有していると認めるものである。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 横山 憲二 印

