

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01300

研究課題名(和文)次世代型血液浄化監視システムの開発

研究課題名(英文)Development of next generation blood purification monitoring system

研究代表者

山本 健一郎 (Yamamoto, Ken-ichiro)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授

研究者番号：00434316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、透析液排液モニタリングを応用した漏出アルブミン量の推定に必要な基盤技術の検証を行った。タンパク除去のために膜を過する前後の透析液排液の吸光度を計測し比較することでリアルタイムにアルブミン漏出量をモニタリングできた。本研究において実機の開発には至らなかったが、実装する際に具備すべき性能条件について明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined fundamental technologies necessary for developing monitor for leaked albumin by applying dialysis dose monitor. By measuring and comparing the absorbance of the waste dialysate before and after membrane filtration, it was possible to monitor the amount of albumin leakage in real time. Although we could not develop the actual machine in this study, we could clarify the performance condition to be equipped for implementation.

研究分野：医用生体工学・生体材料学

キーワード：血液透析 モニタリング 溶質除去 タンパク漏出

1. 研究開始当初の背景

血液透析 (Hemodialysis, HD), 腹膜透析 (Peritoneal Dialysis, PD) などの人工腎臓治療により, わが国だけでも 30 万人 (世界で推定 200 万人) 近い腎不全患者が延命している. これほど多くの患者を救命・延命できた人工臓器治療は他にない. HD, PD は技術的にすでに確立され, 不治の病と言われた慢性腎不全患者を長期にわたり延命させてきた貢献度は計り知れない. しかし治療が長期化するにつれ, 患者は骨障害, 栄養障害, 心疾患など種々の合併症に悩まされ, 患者の QOL は同世代の健常者に比べ著しく低い. その最大の理由は, 人工腎臓の性能もさることながら, 間歇治療 (週 3 回, 1 回 4 時間程度) によるところが大きい. この治療スケジュールは, 患者を取り巻く社会的要因 (患者社会復帰, 透析医療制度, 医療費など) に強く依存している. 体内植込型, 装着型人工腎臓開発も進められているが材料工学的に難しい現状では, 患者個々の病態にあった至適透析を在宅にて安全に施行できる透析システムの開発が不可欠と考える. そこで透析液排液中溶質濃度と循環動態 (血圧, 患者組織血流量) を連続的にモニタリングするシステムを構築し, 個々の患者に対する至適透析条件へ誘導できるように, ナビゲーション透析システムの開発に取り組んでいる. 血液透析治療における溶質除去に対する効果の判定は, 治療前後の採血による血中濃度から評価されるが, 治療のたびに採血を行うことは難しく, 治療中の血中濃度を連続的に監視することは不可能である. しかし, 血液と同等の重要性を有する透析液廃液中の溶質濃度は非侵襲であるため, 治療中の除去動態をリアルタイムに把握することが可能である. これに用いるのが透析液排液モニタである (図 1).

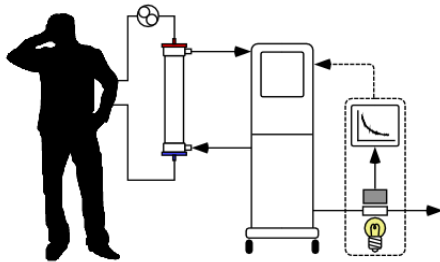


図 1 透析液排液モニタリングの概念図

2. 研究の目的

本研究は, 血液透析治療の際に生じる透析液排液を非侵襲的にモニタリングすることにより, 透析効率の指標となる透析量だけでなく, 生体にとって有用なタンパク質であるアルブミンの漏出量なども把握できる透析システムを構築することを目的としている.

一般に波長 280 nm 程度の紫外光を用いて透析量マーカーとなる透析排液中の溶質濃度を計測する. 透析液排液中に含まれるアルブミンは紫外光を吸収するため, 透析初期における測定誤差の原因として懸念される (図 2).

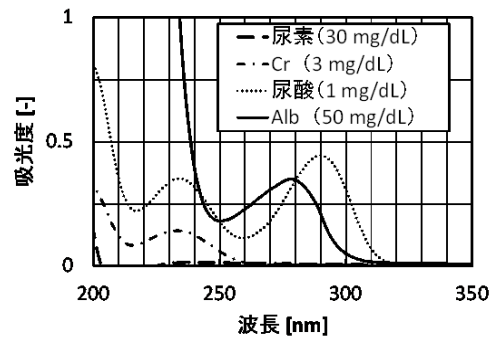


図 2 透析排液中に含まれる代表的溶質の紫外線吸光スペクトル

我々はこれまでに透析液排液モニタリングに関する技術開発を進めており, 試作器を用いてその有用性について実証すると同時に, 治療初期におけるアルブミン漏出が計測結果に影響を及ぼし, 透析効率を過大評価する可能性があることを明らかにした. 特に, 近年盛んに行われているハイフラックスダイアライザを用いた透析 (HD) や血液濾過透析 (HDF) にて危惧される過剰なアルブミン漏出が大きく影響する可能性がある一方, これを逆手にとって図 3 のようにタンパク成分の分離操作を加えることで, 図 4 に示すようにアルブミン漏出について検出可能であることを明らかにした. 本研究では, 透析液排液モニタリングのさらなる応用としてアルブミン漏出のリアルタイムモニタリングに必要な基盤技術について検討した.

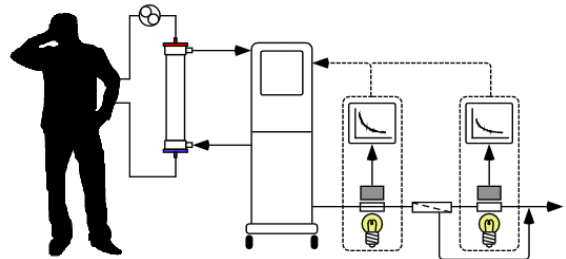


図 3 アルブミン漏出モニタの概念図 (除タンパク処理後に再計測する)

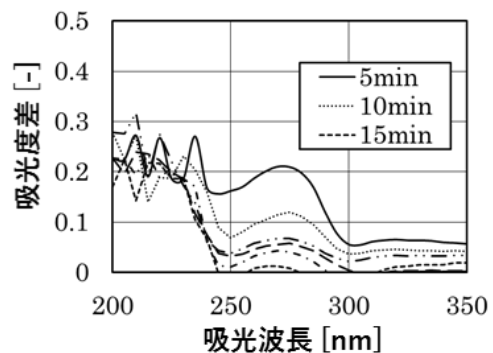


図 4 透析液排液のタンパク分離前後の吸光スペクトル差の経時変化

3. 研究の方法

(1) 透析液排液モニタリングによるアルブミン漏出量推定法の検証

透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定法の概念図を図5に示す。透析液中の溶質濃度は時々刻々と変化する上、含まれる成分が未知である。そのため、アルブミン濃度計測部では経時的に透析排液分離後の吸光度をベースラインとし分離前の値との差(A)としてアルブミン濃度を推定した。透析排液からのタンパク除去をオンラインにてリアルタイムに行う方法を検討した。医療応用を想定し、ヒト廃棄血漿を用いた In vitro HDF 条件下にて漏出するアルブミン量について検討した。

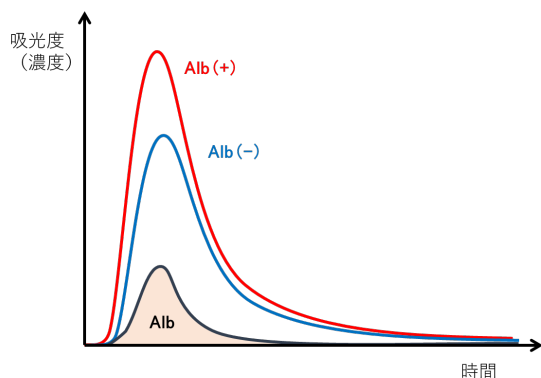


図5 透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定法の概念図

(2) 透析排液からのタンパク除去法の検討

アルブミンを分離する方法は特に限定されないが、フィルタによってアルブミンを分離する方法やアルブミンを吸着する物質を用いてアルブミンを透析液排液から分離する方法がある。分画分子量 6,000 の限外濾過膜により分離する前後の吸光度差は 280nm 付近にピークを有するアルブミン様のスペクトルが得られる(図4)。

漏出アルブミン量の推定に必要な除タンパク操作は、臨床現場でのハンドリングを考えるとメンテナンスなどが比較的容易な方法であることが望ましい。そこで本研究では、膜ろ過を用いた方法の適用について主に検討した。

4. 研究成果

(1) 透析液排液モニタリングによるアルブミン漏出量推定法の検証

ヒト廃棄血漿を用いた In vitro HDF により透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定法の検証実証を試みた結果が図7である。開始後 10 分以内に多量のタンパク漏出があり、その後は検出感度以下となった。実測値に近い推算値が得られており、本法により透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定が可能であると考えられた。

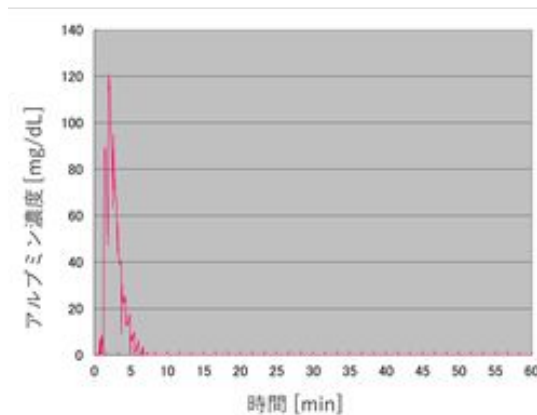


図6 透析液排液モニタリングによるタンパク漏出量推定法の検証

(2) 透析排液からのタンパク除去法の検討

漏出アルブミン量の推定に必要な除タンパク操作は、臨床現場でのハンドリングやメンテナンスを考慮し、膜ろ過を用いた方法の適用について主に検討した結果、十分な分画を有する膜では多量の透析液排液を速やかに処理するために膜面積の確保が困難であった。また、ファウリングなど未知の要素が多く、データ解析による補正も限界があった。一方、高い透水性を有する疎水性膜を用いた場合、吸着によるアルブミン除去は可能であったが、吸着量が十分でなく比較的早く破過するため耐久性に課題があった(図7)。膜ろ過を用いる場合、より低容量で検出できるよう透析液排液モニタの構成を改良する必要が示唆された。

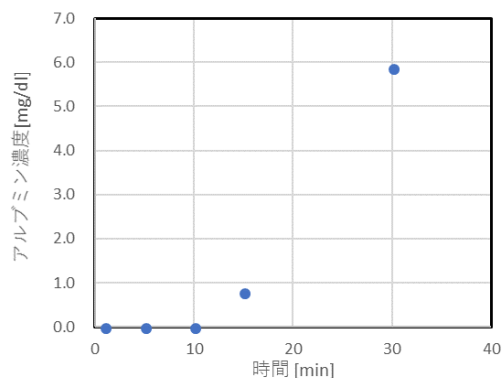


図7 擬似透析液排液を膜ろ過によりタンパク除去時の濾液中アルブミン濃度の経時変化

(まとめ)

血液透析治療時に生じる透析液排液を非侵襲的にモニタリングすることにより、透析効率だけでなく、生体に有用なタンパク質であるアルブミン漏出量も監視できる透析システムの開発は、安全かつ適正な透析治療を施行するために必要不可欠であると考えられる。本研究課題では実機を開発するまでには至らなかったが、実装する際に具備すべき性能条件については明らかにすることができ、実現に一

歩近づくことができたと考える。

<引用文献>

K Yamamoto, S Hirakawa, J Murakami, T Akiba, M Mineshima, Effects of protein leakage on online monitoring of ultraviolet absorbance in spent dialysate, Journal of Artificial Organs, 19(3), 2016, 278-282, 2016, 70 - 85

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

平川晋也, 山本健一郎, 石森勇, 村上淳, 金子岩和, 峰島三千男, 土谷健, 透析液排液モニタリング技術の可能性, 日本医工学治療学会 第 34 回学術大会, 2017

鈴木隆太, 加古川拓志, 北川莉子, 小川武人, 望月精一, 山本健一郎, 吸光度法による透析液排液濃度モニタの作製, 第 7 回中四国臨床工学会, 2017

山本健一郎, 江口圭, 秋葉隆, 峰島三千男, 透析液排液中溶質濃度モニタリング, 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 健一郎 (YAMAMOTO, Ken-ichiro)
川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授
研究者番号: 00434316