

(様式5)

学 位 論 文 要 旨

西暦 2020年 9月 25日

学位申請者
荻野 稔 印

学位論文題目

血液浄化療法の感染症対策における臨床工学的検討

学位論文の要旨

本博士学位論文は、第1章緒論、第2章、第3章は研究内容、第4章の結論で構成した。

第1章では、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。対策として、負電荷エレクトレットの有用性を示唆した。さらに、感染で発生した炎症サイトカインを除去する治療の一つである血液濾過法で発生する酸化ストレスのリスクを示唆した。考えられる対策の一つとして水素溶存化血液濾過補液の有用性を示した。

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章の結論では、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。

(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。血液透析の対象病因物質分子量は5,000以下である。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、静脈留置

カテーテル(短期カテーテル)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、長期カテーテルに分けられる。特に血液透析の導入時には、一時静脈留置カテーテルが特に用いられる。計画的な透析導入以外の緊急血液透析やその他の血液浄化療法では、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、カテー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。

(第2章)

血管留置カテーテル内血栓と感染リスクの関係に注目し、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点。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)のリスクがある点。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点。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。しかし抗凝固剤コーティングのリスクを考慮すべきケースにおいては、十分な価値を示せたといえる。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、簡便かつ清潔操作で使用できる利便性を示した。

(第3章)

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い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（ビタミンC）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。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面で大きいといえる。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。

（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たな研究を報告した。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。

備 考

1. 要旨は4000字程度にまとめること。
2. 本様式により、ワープロで作成することを原則とする。
3. 用紙はA4版 上質紙を使用すること。

(様式6)

S u m m a r y

Applicant for degree :

Minoru Ogino

Title of thesis :

Clinical engineering study on infection control in the field of blood purification therapy

According to the 2018 Japanese Society for Dialysis Medicine Statistics, infectious diseases are the leading cause of death in patients undergoing hemodialysis. For successful hemodialysis, that is, to obtain a therapeutic effect, it is essential to secure sufficient blood flow, and selection of an appropriate vascular access is important. Planned initiation with an internal shunt is desirable as a countermeasure to prevent infectious diseases, but in 31% of cases, dialysis is initiated via an indwelling catheter in emergency. Use of an indwelling catheter for dialysis is associated with a 152x greater risk of infection than that of an internal shunt. Thrombosis was confirmed in 44% of cases of bacteremias associated with a vascular indwelling catheter, and a thrombus is known to be a hotbed of pathogenic bacteria. In dialysis patients with weakened immunity, infectious diseases can be fatal. Therefore, we attempted a new anti-thrombotic measure for patients with indwelling catheters. The problem with the currently used anticoagulant-coated vascular indwelling catheters is that, when it is placed in the living body, the antithrombotic property of the coating has a relatively short duration of action because of the depletion of heparin, inactivation of urokinase, etc. Heparin elution from the surface is associated with an increased risk of hemorrhage and HIT (heparin-induced thrombocytopenia). Urokinase is also associated with a similar risk, because it significantly activates the fibrinolytic enzymes in the blood. Therefore, an equivalent or better alternative catheter not associated with these risks is desired. Specifically, we refer to an artificial blood vessel whose negatively charged surface exhibits antithrombotic properties. In this study, we clarified the antithrombogenicity and usefulness of electrets, artificial blood vessels made of PTFE (polytetrafluoroethylene), charged by corona discharge and friction. Furthermore, the fact that a simple operation of tribocharging can be performed on the patient's bedside before treatment showed the possibility of providing an inexpensive and safe treatment instrument to prevent charge decay during storage of the electret.

Sepsis accounts for about 10% of infections at the stage of initiation of dialysis. In the pathophysiology of sepsis, cytokines induced by infection cause cell membrane destruction by necrosis-like cell death, which promotes secondary cytokine production, perpetuating the inflammatory response. Therefore, a hemofiltration method for removing the cytokines is performed. However, the hemofiltration method itself may have a side effect of generating oxidative stress. Therefore, the purpose of this study was to develop a hydrogen-dissolved hemofiltration replacement fluid, which is expected to reduce oxidative stress. Furthermore, since the hydrogen-dissolved hemofiltration replacement fluid can be easily prepared at the patient bedside, the target value of the hydrogen concentration can be freely selected; that is, the hydrogen concentration can be selected according to the hemofiltration treatment conditions. In other words, as a new adjunctive study to this study, we propose to investigate the usefulness of PTFE electret as an antithrombotic measure in patients undergoing dialysis via an indwelling catheter and the usefulness of a hydrogen-dissolved hemofilter replacement solution as a measure against oxidative stress during hemofiltration procedure.

備 考

1. 要旨は300語程度にまとめること。
2. 本様式により、ワープロで作成することを原則とする。
3. 用紙はA4版 上質紙を使用すること。