

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	川井 佑允
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Comparison of the pre-dilution and post-dilution methods for online hemodiafiltration (オンライン血液濾過透析での前希釈法と後希釈法の比較)			
論文審査担当者			
主 査	教授	志馬 伸朗	印
審査委員	教授	日向 信之	
審査委員	准教授	井手 健太郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>背景：オンライン血液濾過(OL-HDF)は、β₂-ミクログロブリン(β₂-MG)や各種サイトカインの効率的な除去により将来の透析関連合併症を予防し、末期腎不全(ESRD)患者の生活の質や生命予後を改善する可能性があるため世界中で使用が増加している。日本では、2012 年からの健康保険の適用により OL-HDF の割合が急速に増加している(2012 年、4.8%; 2018 年、27.3%)。日本では、低い血流量(Qb)のため血液濃縮が起きにくく、蛋白漏出性のヘモダイアフィルターのため一般的に前希釈法での OL-HDF が普及している。一方で欧州などでは、高い Qb を確保でき、非蛋白漏出性のヘモダイアフィルターのため後希釈法での OL-HDF が一般的である。日本における OL-HDF の前希釈法と後希釈法の違いによる臨床症状との関連性についての研究はほとんどない。OL-HDF の前希釈法と後希釈法に関連する臨床症状、血液検査、透析排液検査、有害事象について本研究を行った。</p> <p>方法：本研究は、中島土谷クリニックにおいて 20 歳以上で週 3 回、1 回 4 時間の前希釈法での OL-HDF を 3 ヶ月以上実施されている ESRD 患者 20 名を登録した非盲検前向き単施設研究である。研究期間は 2019 年 1 月 1 日から 2019 年 10 月 30 日であり、最初の 1 ヶ月は観察期間とし、1 回目前希釈法で 3 ヶ月、後希釈法で 3 ヶ月、2 回目前希釈法で 3 ヶ月の OL-HDF を実施した。OL-HDF の透析条件は、週 3 回、1 回 4 時間、ヘモダイアフィルターは FIX-210Seco®を使用、Qb 250 mL/min、透析液流量(Qd) 500 mL/min、前希釈法では置換液流量(Qs) 200 mL/min(1 回あたり合計 48 L)、後希釈法では Qs 60 mL/min(1 回あたり合計 14.4 L)とした。研究開始時に患者特性を収集し、各治療期間の最終週の最初の透析時に臨床症状の評価、血液検査、透析排液検査を行った。有害事象は透析毎に記録した。</p> <p>結果：20 名のうち、内服コンプライアンス不良と腸閉塞での入院のため 2 名除外した。1 名が後希釈法期間に高カリウム血症のため Qb 300mL/min に上昇させた。18 名のうち、14 名(78%)が男性、透析歴は 18.1 ± 7.1 ヶ月、腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎(72%)が最多であった。線形混合モデルにおいて、OL-HDF 前後の血圧、リカバリータイムで各希釈法の期間で有意差はなく、視覚連続尺度(VAS)を用いた掻痒感、レストレスレッグス症候群、骨・関節痛、筋痙攣、透析後の倦怠感、睡眠障害、不機嫌の評価でも各希釈法の期間で有意差を認めなかった。血液検査では、α1-MG のみが 1 回目と 2 回目の前希釈法の間で有意差を認めず、なおかつ 1 回目と 2 回目の前希釈法と後希釈法のそれぞれにおいて有意差を認めた。α1-MG 値は、124.8 ± 14.3 mg/L(1 回目前希釈法)、116.6 ± 13.9 mg/L(後希釈法)、125.8 ± 13.0 mg/L(2 回目前希釈法)(1 回目前希釈法 vs. 後希釈法、後希釈法 vs. 2 回目前希釈法、1 回目前希釈 vs. 2 回目前希釈法：それぞれ P = 0.001, P < 0.001, P = 1.000)であった。透析排液検査は 10 名で実施され、4 名は使用済み透析液のデータ欠落のため除外された。リンの除去率の一部に有意差があったが、それ以外に有意差を認めな</p>			

かった。研究期間中に重篤な有害事象はなく、有害事象のうち 1 回目前希釈法時の透析時低血圧と後希釈法時の膜間圧力差の増加に対してそれぞれ降圧薬の調整と Qs 減量を行った。

考察：臨床症状と透析排液検査で前希釈法と後希釈法の間に有意な差はなかった。血液検査においては血清 $\alpha 1$ -MG が後希釈法で有意な減少を認めた。前希釈法より後希釈法で血清 $\alpha 1$ -MG を効率的に除去できることを示唆しているが、 $\alpha 1$ -MG と関連の報告があるレストレスレッグス症候群での VAS 評価では有意な差を認めなかった。

$\alpha 1$ -MG は、最近の研究でラジカルスカベンジャーやヘム結合蛋白質としての生理活性が注目されている。透析患者では酸化された $\alpha 1$ -MG の血中濃度が高く、ラジカルスカベンジャーとして正常に機能してない可能性がある。そのため $\alpha 1$ -MG の積極的な除去による $\alpha 1$ -MG のターンオーバーの促進での機能改善が示唆されている。本研究の透析条件では、後希釈法において前希釈法より血清 $\alpha 1$ -MG を約 10 mg/L ほど減少させており、有意差を認めなかったが後希釈法では前希釈法より透析排液中の $\alpha 1$ -MG の除去量が多かった。

結論：臨床症状において前希釈法と後希釈法の間に有意な差を認めなかったが、後希釈法において血清 $\alpha 1$ -MG の有意な減少を認めた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。