

アルブミンとアルブミン結合毒素

阿部貴弥*1 佐々木成幸*2 丸山 徹*3

*1 岩手医科大学血液浄化療法部・泌尿器科 *2 (医) 楽山会せいいてつ記念病院透析センター *3 熊本大学薬学部医療薬剤学分野

key words : アルブミン, アルブミン結合毒素, アルブミン透析, インドキシル硫酸

要 旨

アルブミンは膠質浸透圧の保持, 物質の貯蔵・運搬作用などを有しており, 最近, 抗酸化作用が注目されている. 透析患者ではアルブミンの量的・質的变化が生じており, 血清アルブミン値や還元型/酸化型アルブミン比は生命予後や心血管系合併症に影響する.

近年, 水溶性尿毒素は低分子蛋白領域まで除去可能となったが, インドキシル硫酸や *l*-cresyl sulfate, CMPF などのアルブミン結合毒素の除去が困難であり, 蓄積している. これらを除去するために, アルブミン透析, 希釈法, N-B 転移法など新しい血液浄化法が研究されている.

はじめに

ヒトアルブミン (human serum albumin; HSA) は, 血漿膠質浸透圧の保持作用と, ホルモンなどの内因性物質や薬剤などの外因性物質と結合し輸送担体としての作用が知られている. 最近 HSA の抗酸化物質としての役割, 各種疾患における HSA の量的・質的变化, HSA と結合する毒素 (アルブミン結合毒素) の解明, HSA が持つ多分子結合能 (非特異的に様々な物質を結合させる能力) を吸着の原理として用いた新しい血液浄化療法 (アルブミン透析, extracorporeal albumin

dialysis; ECAD) の開発などが注目されている.

1 ヒトアルブミン

1-1 HSA の構造

HSA は 585 個のアミノ酸残基からなる分子量約 66,500 Da の蛋白質であり, 非常に柔軟な形状の立体構造を呈している. その構造は α ヘリックスと高い相同性のある三つのドメイン構造 (ドメイン I, ドメイン II, ドメイン III) である. また HSA の分子内に 35 個のシステイン (Cys) 基を有しており, そのうちの 17 対はジスルフィド結合を形成し, HSA の立体構造の構築や安定化に大きく寄与している. その一方, 一次配列で 34 番目の Cys の SH 基は唯一遊離した状態で存在している. この遊離 SH 基は共有結合や抗酸化能などに関与している.

HSA は, この SH 基がフリーな状態を還元型アルブミン (human mercaptoalbumin; HMA) と呼び, また SH 基になんらかの物質が結合し, 修飾された状態を酸化型アルブミン (human nonmercaptoalbumin; HNA) と呼ぶ. 血中では, HMA と HNA が混在しており, 各種疾患においてその割合が異なる (図 1)¹⁾.

1-2 HSA の働き

HSA は, 主として血漿膠質浸透圧の維持作用と様々

Albumin and albumin binding toxins

Department of Blood Purification Therapy and Urology, Iwate Medical University School of Medicine
Takaya Abe

Dialysis Center, Seitetsu Memorial Hospital
Nariyuki Sasaki

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
Toru Maruyama

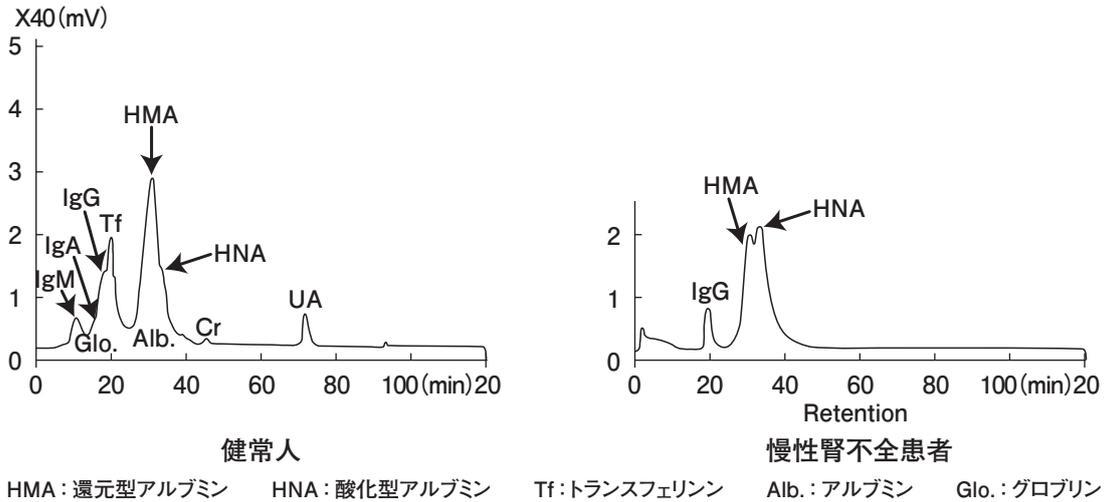


図1 酸化型・還元型アルブミン (文献1より)

な物質の輸送担体としての作用を持つ (表1)。血漿膠質浸透圧の維持は、その約80%がアルブミンに依存している。またHSAの輸送担体としての作用は、

HSAが持つ非特異的に様々な物質を結合させる能力(多分子結合能)に由来している。この多分子結合能にて、様々な物質を結合することにより、HSAには重要な細胞外抗酸化作用が期待されている。

表1 アルブミンの作用

1. 血漿膠質浸透圧の保持作用
2. 薬物、脂肪酸、金属などの運搬作用 →金属(銅や鉄など)と結合し、これらの金属によるラジカル産生を防止
3. 抗酸化作用 →強力なラジカルスカベンジャー作用 好中球活性の抑制 赤血球膜脂質過酸化防止
4. 酸化還元緩衝作用
5. 酵素的作用

結合部位として現在のところ、サイトI、サイトII、サイトIII、金属イオン結合サイト、³⁴Cysにおける共有結合サイト、ビリルビンサイト、遊離脂肪酸結合サイトなどのサイトが明らかにされている。これらのサイトに脂肪酸、ホルモンなどの内因性物質や薬物など外因性物質が特異的に結合することにより (表2, 図2)、それらの物質の貯蔵・運搬・安定化・解毒化などが行われ、その強力なラジカルスカベンジャー作用、酸化還元緩衝作用、酵素的作用が注目されている。

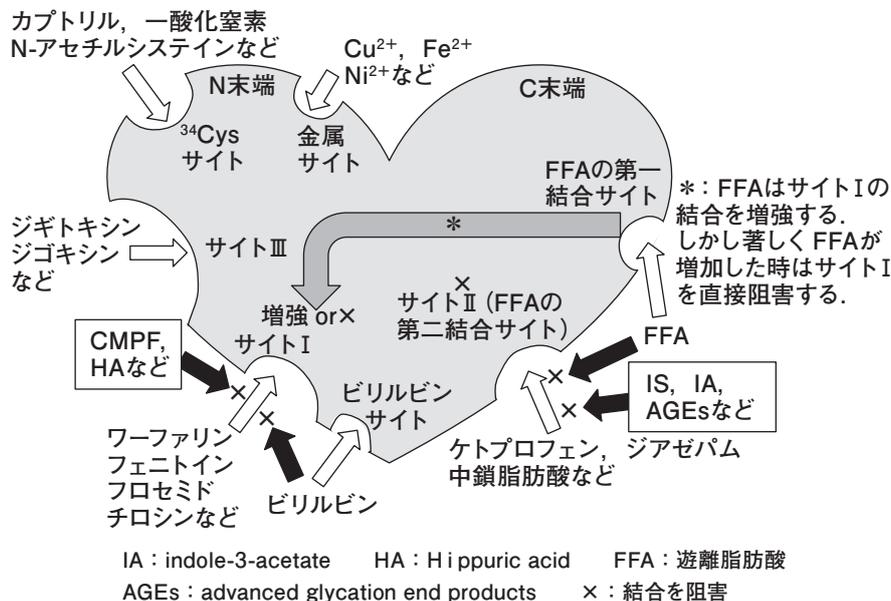


図2 ヒトアルブミンにおける結合様式

表2 アルブミン結合サイトと物質

結合サイト	結 合 物 質
サイト I	ワルファリン, フェニトイン, フロセミド, チロシンなどの薬剤, ビリルビン, CMPF など
サイト II	ケトプロフェン, ジアゼパムなどの薬剤, 中鎖脂肪酸, IS, Lチロキシン, Lトリプトファンなど
サイト III	ジギトキシン, ジゴキシンなど薬剤
³⁴ Cys 共有	カプトリル, Nアセチルシステインなど薬剤, 一酸化窒素など
金属イオン	銅, 鉄, ニッケルなど金属

サイト I は少なくとも三つのサブサイトから構成されており, 優れた構造適応性 (柔軟性) を有している。²¹⁴Trp などの疎水性アミノ酸残基からなる疎水領域に陽電荷が存在する構造をしており, 特に ²¹⁴Trp は抗酸化アミノ酸残基として重要である。またサイト I の一部はビリルビンサイトの役割と重複する。サイト I には, ワルファリン, フェニトイン, フロセミド, チロシンなどの薬剤や, ビリルビン, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid (CMPF) などの物質が特異的に結合する。

サイト II は, 負の電荷を有する薬剤の結合サイトとベンゾジアゼピン結合サイトの二つのサブサイトから成り立っている。ケトプロフェン, ジアゼパムなどの薬剤や, IS, PCS, Lチロキシン, Lトリプトファンなどの物質が特異的に結合する。またサイト II は

遊離脂肪酸の第二サイトとしての役割も果たしている。

サイト III にはジギトキシン, ジゴキシンなどの薬剤が特異的に結合する。

金属イオン結合サイトは Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} など二価遷移金属に対する結合性が強く, これらの金属を結合し, 解毒作用を発揮する。

³⁴Cys における共有結合サイトは, 遊離の反応性が高い SH 基を有しており, 血液中のラジカルのスカベンジャーあるいはリザーバーとして機能する。

³⁴Cys 結合サイトはカプトリル, Nアセチルシステインなど薬剤や, 一酸化窒素 (NO) などと結合する。特に血管弛緩因子である NO と結合することにより, NO リザーバーとしての大きな役割を果たしている。

1-3 各種病態における HSA

各種病態, 特に肝不全・腎不全に伴う HSA の量的・質的变化は, 表 1 に示すような HSA の本来の働きが低下し, その結果, 体内の恒常性維持機能の脆弱化を引き起こす。

(1) 量的変化

血液透析患者において, 低栄養や慢性炎症の持続により低アルブミン血症を来たしやすい。血液透析患者において, 低アルブミン血症は重要な予後規定因子であることが, これまでに数多く報告されている^{2,3)}。

本邦では, 血清アルブミン値が 4.0 g/dl 以上の維持

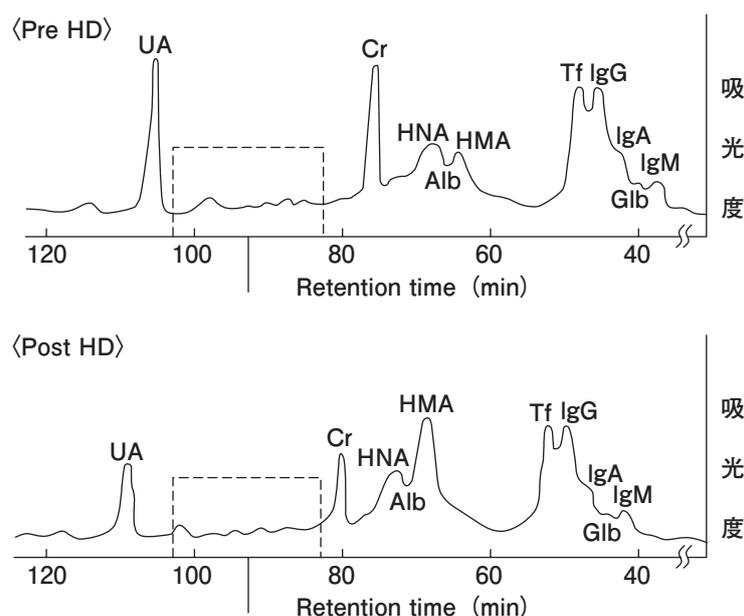


図3 血液透析によるアルブミンの質的变化
(文献1より)

透析患者は全体の 27.1% のみであり⁴⁾、半数の患者が 4.0 g/dl 以上を厳守できれば生存年数の改善が期待される⁵⁾。

(2) 質的变化

1985 年、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による血清分析により、アルブミン分画を HMA および HNA の二峰に分離すると、健康人血清では HMA/HNA 比が大であり、慢性腎不全患者では HMA/HNA 比が小さくなることが明らかになった。またこの比率は血液透析により、正常パターンに近くなることが報告された (図 1, 図 3)¹⁾。

さらに、HNA は含硫アミノ酸と可逆的に S—S 結合した HNA-1 と活性酸素異種などにより不可逆的に酸化された HNA-2 に分けられ、正常な血漿では、HMA が約 75%、HNA-1 が約 25%、HNA-2 はきわめて少ない。

このような血清アルブミンの HPLC 分析は、血液透析患者の酸化ストレスの評価における有効性⁶⁾や、心血管系合併症の危険因子である可能性⁷⁾が報告されている。

2 アルブミン結合尿毒素

2-1 尿毒素が与える影響

肝臓や腎臓から代謝・排泄される毒素は、分子量や水溶性あるいはアルブミン結合性などの性質により分類される。そのため肝不全治療における血液浄化療法は、これらの事を勘案し血液浄化療法が選択され、ビリルビン (分子量：585) などのアルブミン結合肝毒

素の蓄積に対し、血液透析 (濾過) だけでなく他の血液浄化療法を併用した集学的治療が行われている。

末期腎不全患者に対して行われる腎臓代替治療としての血液浄化療法は、高性能血液浄化膜や直接血液灌流型 β_2 -microglobulin (β_2 MG) 吸着器などの血液浄化器の開発、および on-line HDF をはじめとする血液浄化療法技術の進歩に伴い、水溶性尿毒素は低分子蛋白領域まで除去可能となった。その一方、アルブミン結合尿毒素 (albumin binding uremic toxins; ABT) は分子量 66,500 のアルブミンと結合するため、小分子量領域の ABT であっても除去は困難であり、体内に蓄積する。

尿毒素は分子量 500 以下の遊離水溶性小分子量尿毒素、ABT (表 3)、中分子量尿毒素に分類される⁸⁾。透析患者における ABT の蓄積は、ABT の直接的な悪影響のみならず、アルブミンと結合することにより、先述したアルブミンが持つ本来の働きを妨げ、全身になんらかの悪影響を与えている危険性がある。しかし ABT は、積極的な除去方法が確立されていないだけでなく、簡易な測定方法および評価もされていないのが現状である。

血清アルブミンの量的変化は、アルブミンの結合サイトにおける結合能の強弱に均一的な影響を与えるが、ABT の蓄積など血清アルブミンの質的变化は、特定の結合サイトにおける結合能に影響し、不均一な影響を与える。

インドキシル硫酸 (indoxyl sulfate; IS) や indole-3-acetate (IA) などはサイト II に結合し、ケトプロフェン、ジアゼパム、中鎖脂肪酸などの結合を競合的に

表 3 アルブミン結合尿毒素

2-methoxyresorcinol	(140)	Melatonin	(126)
3-deoxyglucosone	(162)	Methylglyoxal	(72)
CMPF	(240)	N ^ε -(carboxymethyl) lysine	(204)
Fructoselysine	(308)	<i>p</i> -cresol	(108)
Glyoxal	(58)	Pentosidine	(342)
Hippuric acid	(179)	Phenol	(94)
Homocysteine	(135)	P-OHhippuric acid	(195)
Hydroquinone	(110)	Putrescine	(88)
Indole-3-acetic acid	(175)	Quinolinic acid	(167)
Indoxyl sulfate	(251)	Retinol-binding protein	(21,200)
Kinurenine	(208)	Spermidine	(145)
Kynurenic acid	(189)	Spermine	(202)
Leptin	(16,000)		

物質名 (分子量)
 CMPF : 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid
 (文献 8 より引用)

阻害する。馬尿酸 (hippuric acid; HA) や CMPF など はサイト I に結合し、ワーファリン、フェニトイン、フロセミド、チロシンなどの結合を競合的に阻害する。またビリルビンサイトはサイト I の近隣に位置しているため、ビリルビンもサイト I において競合的に阻害する。HSA の糖化 (advanced glycation end products; AGEs 化) は、サイト II におけるリガンド結合性の低下を認める。遊離脂肪酸 (free fatty acid; FFA) の第一結合サイトはサイト II の近隣に位置するため、FFA が増加してくるとサイト II (FFA の第二結合サイト) の結合を阻害するが、その時点ではサイト I の結合を増強する。しかしヘパリンの投与など著しく FFA が増加したときは、逆にサイト I の結合を阻害する (図 2)。

2-2 主なアルブミン結合尿毒素

(1) インドキシル硫酸

IS はトリプトファンから産生される腸内細菌叢由来腐敗産物の一つである。トリプトファンが腸内細菌

叢によりインドールに代謝され、腸管から血中へ吸収され、肝臓にて IS に代謝され、腎臓を経由し尿中へ排泄される。これまでに IS は、保存期腎不全患者における腎不全進行促進因子として様々な研究が行われてきた。血液透析患者においては、免疫能への悪影響⁹⁾、骨における PTH の抵抗性¹⁰⁾、動脈硬化のリスクファクタの一つであること¹¹⁾などが報告されている。

我々は、IS 濃度を測定し、10 年間経過観察が行えた 35 名 (平均年齢 57.5 ± 10.1 歳、平均透析歴 5.5 ± 5.3 年) を検討したところ、IS の中央値は 109.3 (nmol/ml) であり、中央値以上の IS 高値群は、中央値未満の IS 低値群に比べ、有意な生存率の低下が認められた (図 4)。またこの 10 年に 35 名のうち 18 名が死亡し、血清 IS 濃度と観察期間をみたところ、血清 IS 濃度高値の患者ほどより早期に死亡していた (図 5)。

以上のように、血液透析患者において IS は、予後を規定する因子の可能性が考えられた。

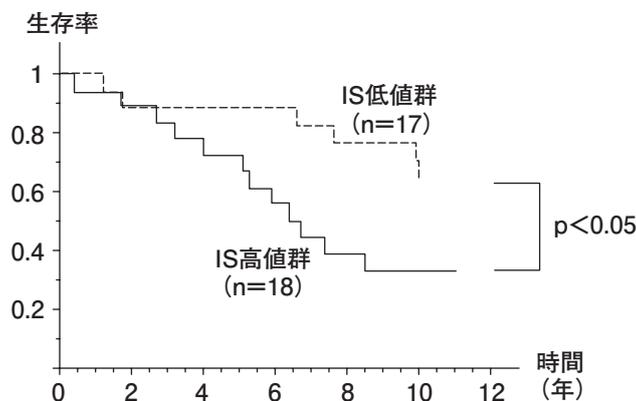


図 4 インドキシル硫酸と生存率

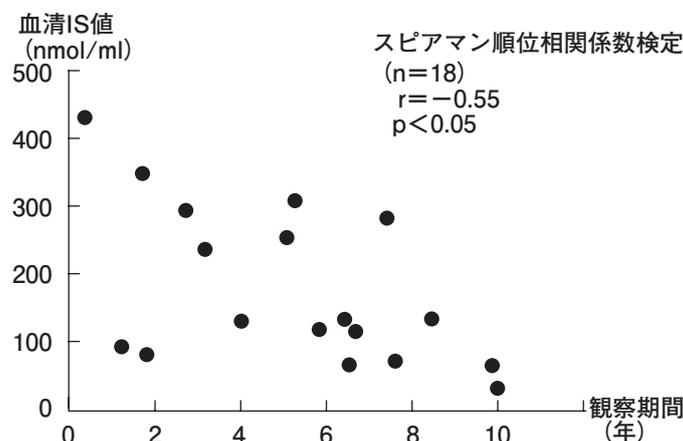


図 5 死亡患者における血清インドキシル硫酸濃度と観察期間

(2) *p*-cresyl sulfate (PCS)

PCSは、チロシンから産生される腸内細菌叢由来腐敗産物の一つである。チロシンが腸内細菌叢によりpクレゾールに代謝され、腸管から血中へ吸収され、肝臓にてPCSに代謝される。PCSはISと同様に、保存期腎不全患者における腎不全進行促進因子である^{12,13}。FreeのPCSはCKD患者の心血管合併症、生命予後の予測因子であることが報告¹⁴されている。

(3) CMPF

赤血球産生の抑制、ミトコンドリア呼吸の抑制、酸化ストレスなどを介して、CMPFはISやPCSと同様に、腎不全進行やCKDの合併症に関与している。

3 ABTと血液浄化療法

3-1 従来の血液浄化療法によるABTの除去

通常の血液透析および血液透析濾過にて、各種ABTの除去について35名の患者を対象に検討した。患者背景を表4に示す。

各物質の除去率を計算したところ、β₂MG、α₁-microglobulin (α₁MG)、尿素窒素の除去率は、それぞれ72.52±6.30%、19.07±12.65%、69.98±5.12%であったのに対し、IS、PCS、CMPFの除去率はそれぞれ42.27±12.75%、42.69±22.25%、-3.96±50.93%と不良であった(図6)。またHDとHDFの治療別の除去率を検討した(表5)。β₂MGの除去率はHD群に比べHDF群のほうが有意に除去率が高値であったが、その他の物質の除去率に明らかな有意差がなく、ISおよびPCSの除去率においてはHD群のほうが高い傾向がみられた。

またIV型あるいはV型血液透析膜別の除去率を検

表4 患者背景

対象患者数	35名
性別	男21名、女14名
平均年齢	60.06±10.87歳
平均透析期間	10.60±5.18年
透析療法	HD:21名、HDF:14名
原疾患	CGN:20名、DM:9名、腎硬化症:3名 妊娠中毒症:1名、腎盂腎炎:1名 不明:1名
平均透析時間	4.2±0.2時間
平均QB	212.9±25.6 ml/min
平均DW	58.13±13.74 kg
平均除水量	3.07±0.96 L

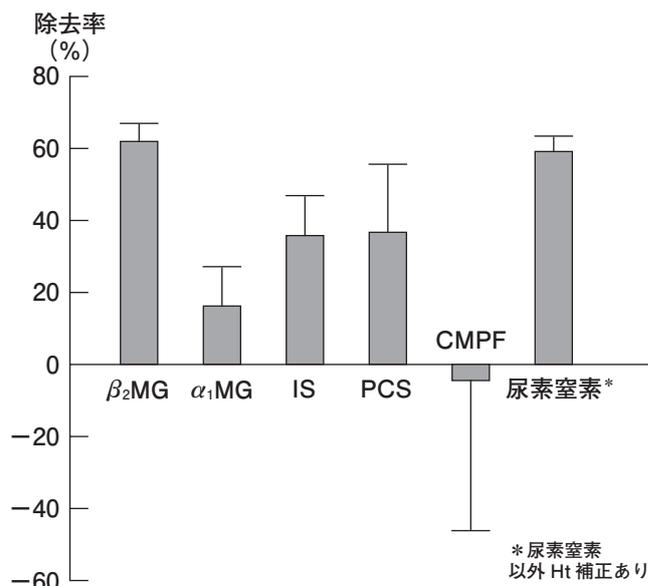


図6 各物質の除去率

表5 治療別除去率

	HD 群	HDF 群
患者数(名)	21	14
性別		
男(名)	14	7
女(名)	7	7
平均年齢(歳)	58.92 ± 12.23	61.79 ± 8.6
平均透析期間(年)	10.38 ± 5.72	10.93 ± 4.4
原疾患(名)		
CGN	10	7
DM	5	7
腎硬化症	3	
妊娠中毒症	1	
腎盂腎炎	1	
不明	1	
平均透析時間(時間)	4.14 ± 0.23	4.25 ± 0.26
平均QB(ml/min)	205.7 ± 21.6	223.6 ± 28.2
平均DW(kg)	55.70 ± 8.64	61.79 ± 18.84
平均除水量(L)	3.06 ± 0.99	3.08 ± 0.95
平均置換液量(L)	—	6.7 ± 2.8
除去率(%)		
β ₂ MG	69.7 ± 6.0	76.8 ± 4.0 ^{†1}
α ₁ MG	17.2 ± 15.6	21.9 ± 5.5
IS	44.6 ± 13.0	38.8 ± 12.0
PCS	46.4 ± 24.8	37.1 ± 17.1
CMPF	-11.7 ± 55.6	7.6 ± 42.4
尿素窒素 ^{†2}	68.6 ± 4.9	72.0 ± 4.9

†1 p<0.001

†2 尿素窒素以外 Ht 補正あり。

表 6 透析膜別除去率

	IV 型	V 型
患者数(名)	5	8
ダイアライザー		
APS-21SA 群(名)	5	—
APS-21E(名)	—	3
APS-21EA(名)	—	5
DW(kg)	58.6±4.9	62.3±7.0
除去率(%)		
β ₂ -MG	67.2±5.8	73.4±2.9
α ₁ -MG†	6.7±3.6	34.9±8.3
IS	52.7±16.4	36.0±11.0
PCS	45.0±27.6	40.2±27.0
CMPF	5.7±39.3	-15.2±82.9
尿素窒素	68.3±2.0	64.6±3.8

† p<0.05

討した(表6). α₁MGの除去率に関してはV型膜が有意に高く, またβ₂MGに関しては高い傾向がみられた(p=0.057). その反面ISに関しては, V型よりIV型の除去率が高い傾向がみられた(p=0.057). これらの検討は, 症例数が少ないこと, 平均 dry weight にばらつきがあることなどが影響している可能性を否

定できないが, ABTの除去については個々の透析膜の特性を検討する必要があると考えられた.

3-2 新しい血液浄化療法による ABT 除去

前述したように, 従来の血液浄化療法ではABTの除去効率が不良であった. これらの欠点を補うべく, アルブミン透析, 希釈法, N-B 転移法など新しい血液浄化法が検討されている.

(1) アルブミン透析

先述したように, アルブミンは物質を非特異的に結合させるサイトを数多く有している(多分子結合能). この多分子結合能に注目し, アルブミンを吸着材として応用した血液浄化療法が, アルブミン透析(extracorporeal albumin dialysis; ECAD)である. ECADでは, 従来の透析液にアルブミンを添加したアルブミン添加透析液(albumin dialysate; AD)と高性能血液透析膜を用いることで, ABTを選択的に除去することが可能である.

対照液に, 既知の濃度にABTとアルブミンと結合

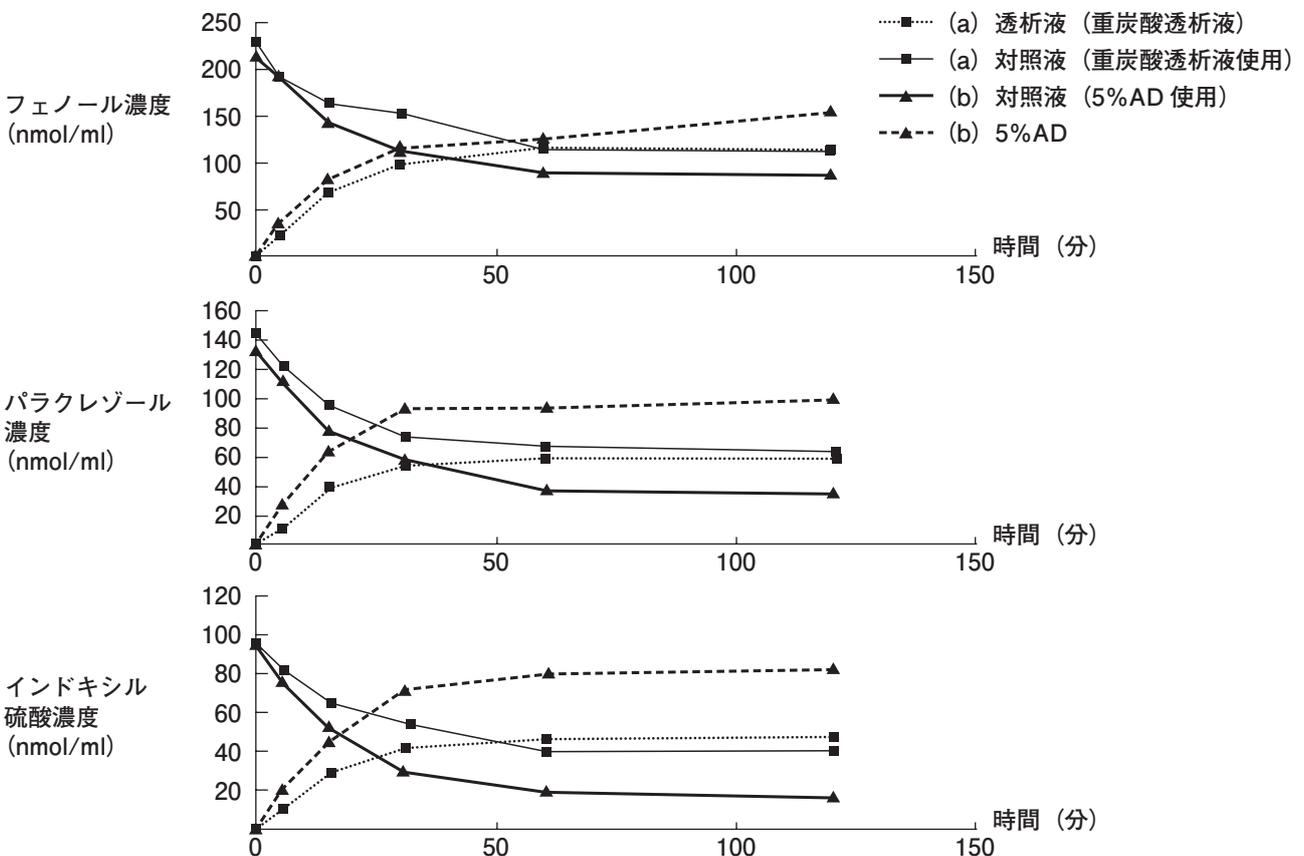


図7 アルブミン結合尿毒素の変化 (文献15より引用)

表7 MARS®の臨床効果

1. bilirubin などの物質除去効果
2. 生命予後の改善
3. 血行動態の改善
4. 腎機能への影響
5. 中枢神経系への影響
6. 肝機能への影響
7. 難治性癢痒症に対する効果
8. 医療経済への効果

しないクレアチンを溶解した重炭酸透析液を用い、また透析液に重炭酸透析液および5% アルブミン添加重炭酸透析液を用いて、2時間の灌流実験を行った。透析液に重炭酸透析液を用いた場合、対照液および透析液の溶媒が同じであるため、溶質（各種ABT）は拡散の原理にて同濃度になり、それ以上物質の濃度的な移動は生じなかった。しかしADを用いた場合は、対照液より透析液中濃度が高くなる逆転現象が認められた。またこのABT濃度の逆転現象は、アルブミンと結合しないクレアチニンでは認められず、これらの結果より、アルブミンはABTに対する親和性のある吸着剤であることが考えられた（図7）¹⁵⁾。

ECADは「水溶性毒素のみならずABTを除去することを目的に体外循環とADを用いた治療法」と定義され、最大の目的は肝不全などのABTが蓄積した病態において、ADを用いることにより蓄積したABTを体内から除去し、キャリアープロテインとしての働きや緩衝作用などアルブミン本来の働きを取り戻すことにより、全身状態の改善をはかることである。これまでにECADの臨床応用として、欧米を中心にMARS®（Molecular Adsorbent Recirculating System）が行われている。

MARS®の臨床効果として、単なるビリルビンなどのABTの除去による肝性脳症の改善や難治性癢痒症の症状軽減のみならず、内因性血管拡張物質などの除去による循環動態の改善、またその結果引き起こされる肝腎症候群の改善効果など、様々な臨床効果が報告されている（表7）。

(2) N-B 転移法, 希釈法

HSAはpH7からpH9の領域でN-B転移と呼ばれるコンフォメーション変化を生じる。IS, IA, CMPFにおいてこの変化をみたところ、ISとIAではpHの上昇に伴う結合性の変化はごくわずかであったが、

CMPFの結合性はpHの上昇に伴い著しい低下を認めた¹⁶⁾。

またISは希釈することにより、蛋白からの遊離率が上昇することが報告されており¹⁷⁾、N-B転移や希釈を用いた血液浄化療法による効率的なABTの除去効果が期待される。

まとめ

ABTに関しては、臨床的な影響などまだ不明な点が多く、大規模な検討が必要である。またABTの簡易な測定方法と効率的な除去方法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 谷口昌弘, 打田和宏, 梶本好輝: HPLCによる血清分析のコンピュータ解析. 人工臓器, 14: 15-20, 1985.
- 2) Lowire EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis, 15; 458-482, 1990.
- 3) 藤田寿実子, 山岡慶之, 永井万智子, 他: 透析患者の生命予後に影響する因子の解析—血清アルブミン値など栄養指標に基づいて—. 透析会誌, 43: 453-460, 2010.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現状 (2009年12月31日現在). 日本透析医学会, 2010.
- 5) 斎藤 明, 秋葉 隆, 秋澤忠男, 他: 血液透析の修正可能な治療指数に起因する日本の透析患者の推定生存年数—DOPPSより—. 透析会誌, 41: 473-482, 2008.
- 6) Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, et al.: Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. Kidney Int, 66; 841-848, 2004.
- 7) 寺脇博之, 松山幸枝, 恵良聖一, 他: アルブミン酸化還元比を指標として評価した腎不全の病態. 透析会誌, 43: 264-267, 2010.
- 8) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. and For the European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int, 63; 1934-1943, 2003.
- 9) 阿部貴弥: 食物繊維製剤が透析患者の腸内細菌叢由来尿毒素に及ぼす影響. 透析会誌, 29: 1529-1537, 1996.
- 10) Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, et al.: Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. Kidney Int, 71; 738-743, 2007.
- 11) Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al.: Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. Clin J Am Nephrol, 4; 1551-1558, 2009.
- 12) Meijers BKI, Evenepoel P: The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. Nephrol Dial

- Transplant, 26; 759-761, 2011.
- 13) Wu W, Hsu KH, Lee CC, et al. : *p*-cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant, 26; 938-947, 2011.
 - 14) Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, et al. : Free *p*-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stage of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant, 25; 1183-1191, 2009.
 - 15) Abe T, Abe T, Ageta S, et al. : A new method for removal of albumin-binding uremic toxins : efficacy of an albumin-dialysate. Therapeutic Apheresis, 5; 58-63, 2001.
 - 16) 高村徳人, 徳永 仁, 古屋弓子, 他 : 尿毒症物質の血清蛋白結合の特性に関する研究. 九州保健福祉大学研究紀要, 7; 211-215, 2006.
 - 17) 江口 圭, 山本健一郎, 金子岩和, 他 : 希釈効果や pH 変化を利用した蛋白結合性尿毒素除去に関する基礎的検討. 透析会誌, 44; 269-271, 2011.