「中空糸分離膜の最近の進歩」特集

エチレン・ビニルアルコール共重合体
中空糸分離膜

犬 飼 雄 一

1. はじめに

近年高分子化学や繊維技術の進歩に伴ない各種中空糸分離膜が多方面の分離技術に応用されている。応用の一つに医療における血液浄化法が挙げられる。血液中の病因物質や異常物質を除去することにより治療効果が認められることは古くから知られており、古代のしゃ血から現在の血液浄化法までその考えに基づいた治療法である。

今回エチレン・ビニルアルコール共重合体樹脂を素材とした血液浄化用の各種中空糸分離膜についてその製法、構造および分離性能を紹介したい¹⁾。

2. 血液浄化法

疾患の原因についてさまざまな要因がある。血液中に何らかの原因で病因物質が蓄積しそれが体の組織を損傷し病因となる場合、また正常な濃度では有毒な物質でないが、高濃度に蓄積したりあるいは欠乏したりして病因となる場合等がある。血液浄化法はこれらの病因物質の除去あるいは血液中物質の濃度調整を行ない疾患の治療に役立たせる方法である。血液浄化法は主として体外循環によって行われ血液回路により一旦血液を体外に導き出しそこで各種膜や吸着剤を用いて血液を浄化し再び血液を体内に戻しそれを連続的に繰返す方法である。現在治療に用いられている血液浄化法を表1に示す。イオンや尿素に代表される小分子量物質を中心に除去する血液透析から、血液中の蛋白や脂質で代表される大分子量物質を除去する血漿分離まで幅広く物質が各種の血液浄化法により除去可能になっている。血液浄化法の中心は中空糸分離膜であり、大別すると血液透析膜 (Hemodialysis, HD 膜)、血液濾過膜 (Hemofiltration, HF 膜)、血漿分離膜 (Plasmaseparation, PS 膜) および血漿成分分離膜

表1 体外循環による各種血液浄化法

(Plasmafractionation, PF 膜) に分類されそれぞれ異なった膜構造の膜が用いられている²⁾。図1に各種膜の代表的な溶質透過性を示す。血液透析膜は膜全体が均一なスキン層を形成し血液中のアルブミン以下の物質を透過させる。血液濾過膜は内側に薄いスキン層とフィンガー状あるいはスポンジ状の支持層からなる非対称構造を有する。血液濾過膜の溶質の透過性はアルブミン以下の物質を透過させるがスキン層のみが濾過に関与する構造のため限外濾過速度が血液透析膜に比較して大きくシャープな分離性を示す。血漿分離膜は膜全体がスポン

Hollow Fiber Membrane Made of Ethylene-Vinyl alcohol Copolymer

筆者紹介 YUICHI INUKAI

Intelligence & Technical Service Department, Medical Products Division, Kuraray Co., Ltd.

株式会社クラレ メディカル事業本部学術・技術部 部長

筆者は、1978年以来、透析・血漿交換関連の人工臓器の開発・技術サービスに従事されている。

本稿では、EVOH樹脂を使用した各種医療関連中空糸分離膜について、要求される性能と膜構造の観点から解説していただいた。

ジ状のマイクロポラス層を形成し、血液中の血球成分を透過させないが免疫グロブリンやアルブミン等の蛋白など大分子量物質をほぼ完全に透過させる。血漿成分分離膜は血漿分離膜よりポアサイズの小さいマイクロポラス層を形成し、血液中の蛋白等をその分子量により分離透過させる。次にエチレン・ビニルアルコール共重合体（以下 EVOH と略す）樹脂より紡糸された血液透析膜および血漿成分分離膜について述べる。

3. EVOH 樹脂

EVOH 樹脂はエチレンと酢酸ビニルを溶液重合し得ら

図1 各種分離膜の溶質透過性（牛血，in vitro データ）

れた共重合体をアルカリケン化し製造されたエチレンとビニルアルコールのランダム共重合体で次式の分子構造を有する結晶性ポリマーである。

EVOH 樹脂はガスバリアー性、耐油・耐有機溶剤性、保香性、非帯電性、耐候性等に優れた性能を示す。表 2 に代表的な EVOH 樹脂である EVAL の特性値を示す³⁾。EVOH 樹脂の用途は医療用中空糸以外にボトル、チューブ、フィルム、シート等が食品、医薬品、化粧品等の包材に広く用いられている。

4. EVOH 中空糸分離膜の紡糸

EVOH 樹脂を使用した中空糸分離膜の紡糸フローを図 2 に示す。樹脂をジメチルアセトアミド、ジメチルスルフォキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒にて溶解、脱泡して紡糸原液を調整作製する。次に原液を環状中空紡口から水系溶媒の凝固浴中に導いてゲル化凝固させる。このとき中空紡口の中空部に不活性ガスあるいは非凝固性液体からなる中空糸形成剤を投入し中空糸とする。その後洗浄、乾燥し巻取る。紡糸原液条件、凝固条件および後処理条件等の最適条件を組合せることにより血液透析膜から血漿成分分離膜まで幅広い細孔構造の膜を作製することができる。

表 2 EVOH 樹脂の代表的特性値

項 目	単 位	測 定 条 件	銘 柄 (エバル)			
			EP-F 101	EP-H 101	EP-E 105	EP-G 110
エチレン共重合比率	mol%		32	38	44	47
密度	g/cc		1.19	1.17	1.14	1.12
酸素透過量	cc・20μ/m ² ・24hrs・atm	35℃, dry	0.3~0.5	0.8~1.5	2.3~3.8	4.5~5.3
透湿度 (40℃, 90%RH)	g・30μ/m ² ・24hrs	40℃, 90%RH	40~80	20~40	15~30	15~25
最高使用可能温度	℃	溶融押出試験	240	240	250	250
融点	℃	DSC 吸熱ピーク温度	183	175	165	156
ピカット軟化温度	℃	H.D.T テスター法	173	165	155	148
結晶化温度	℃	DSC 発熱ピーク温度	161	151	142	134
ガラス転移点	℃	動的粘弾性法	69	62	55	48
メルトインデックス	g/10分	190℃, 2160g	1.3	1.6	5.5	14
		210℃, 2160g	3.1	3.8	13	31
溶融粘度	ポイズ	190℃, $\dot{\gamma}$ 10 ² sec ⁻¹	—	1.6×10 ⁴	0.9×10 ⁴	0.4×10 ⁴
		210℃, $\dot{\gamma}$ 10 ² sec ⁻¹	1.4×10 ⁴	1.0×10 ⁴	0.6×10 ⁴	0.2×10 ⁴
		230℃, $\dot{\gamma}$ 10 ² sec ⁻¹	0.9×10 ⁴	0.7×10 ⁴	0.3×10 ⁴	0.1×10 ⁴
線膨張率	(1/℃)	ガラス転移点以上	11×10 ⁻⁵	12×10 ⁻⁵	13×10 ⁻⁵	13×10 ⁻⁵
		ガラス転移点以下	5×10 ⁻⁵	7×10 ⁻⁵	8×10 ⁻⁵	10×10 ⁻⁵

- (1) エチレン・ビニルアルコール共重合体樹脂
 (2) 水溶性溶剤: ジメチルアセトアミド(DMAc), ジメチルスルフォキシド(DMSO)
 N-メチルピロリドン(NMP)等 単独又は混合使用
 (3) 不活性ガス又は非揮発性液体
 (4) 水系溶剤

図2 中空糸の紡糸フロー図

5. 血液透析膜

正常な腎臓は蛋白代謝産物である尿素(分子量60)やクレアチニン(分子量113)と言った小分子量物質のみならず、アルブミン(分子量68000)程度の大分子量物質も糸球体から濾過され尿細管で異化される。従って腎不全患者は尿素からアルブミン以下の小分子量蛋白まで幅広い分子量の物質が蓄積している⁴⁾。血液透析膜は機能低下した腎不全患者の腎臓に代わって血液中に存在する蛋白代謝産物等の物質を透析により除去する膜である。透析療法学会の報告によれば、91年末において11万人を越える患者が透析療法を受け、10年以上の長期透析患者は全体の20%を占めている⁵⁾。従来血液透析膜は血液中の尿素やクレアチニンに代表される小分子量物質の透過性が要求され、透過性アップのために薄膜化の開発が進んだ。一方長期透析が定着するにつれたんに生命を救い維持するに止まらず、さらに快適な透析いわゆる Quality of Life を高める透析が要求されている。長期透析患者のさまざまな合併症即ち貧血、骨痛、掻痒症等の問題がクローズアップされてきた。特に手根管、肩関節を含めた全身にアミロイド蛋白の沈着が認められる透析アミロイド症が注目され、その対策が急務となっている。1985年下条らにより手根管に沈着したアミロイド蛋白が分子量11800の β_2 -ミクログロブリンであると同定され⁶⁾、小早川らは透析アミロイド症による骨関節症の痛みの原因物質が β_2 -ミクログロブリンより大きい数万の分子量の物質であると推定した⁷⁾。このように従来の薄膜化した小分子量物質を除去する事を目指した膜では透析できない領域、即ち β_2 -ミクログロブリンを含めた小分子量蛋白の物質除去が次の目標となる。

5.1 仕様

4にて述べた紡糸方法により作製されたEVOH中空糸透析膜の仕様を表3に示す。膜スペックはD, C, CHの3種類があり細孔径が順に大きくなっている。

表3 EVOH中空糸透析膜使用ダイライザーの仕様

膜の種類		Dタイプ	Cタイプ	CHタイプ
中空糸仕様	膜素材	エチレン・ビニルアルコール共重合体(EVAL)樹脂		
	内径(μm)	175		
	膜厚(μm)	25		
	ポア径($\text{\AA}$)	40	50	60
製品名		KF-201		
ハウジング	有効面積(m^2)	0.8, 0.1, 1.2, 1.5, 1.8, 2.0		
	寸法(mm)	282~322(長さ) ×45~53(最大径)		
血液側容量(ml)		60, 73, 85, 107, 128, 139		
最高使用TMP(mmHg)		500		
充填液		パイレゼンフリー無菌水		
滅菌方法		ガンマー線滅菌

図3 血液透析膜Cスペックの電顕写真(上:内表面, 下:断面)

5.2 構造と透過性

CスペックのEVOH中空糸透析膜の内表面と断面の走査型電顕写真を図3に示す。内表面から外表面にかけ

図4 各種血液透析膜の透過性

てほぼ均一なスキン層構造を示している。D, CH スペックも同様な構造である。図4に透析膜の透過性を表わすため縦軸に各溶質のふろい係数、横軸に各溶質の分子量を示す。EVOH 中空糸は上に述べた β_2 -ミクログロブリンを含む小分子量蛋白領域の物質を除去する事が可能な高分画膜である。合併症に対する臨床効果について、種々報告されているが特に貧血、骨関節痛、痙攣症について高い改善効果が得られている⁸⁾。

5.3 生体適合性

血液透析膜は長時間にわたって血液との接触を繰返す。そのため生体に対して影響の少ない事が望まれる。EVOH 中空糸透析膜が血液に与える影響について in vitro での評価がなされ、血小板系や凝固系に対して影響が小さい事が示唆された⁹⁾。臨床面での応用は出血性病因を有する患者に全く抗凝固剤を使用しない無抗凝固剤透析の試みを実施され良好な成績を上げた。EVOH 中空糸の優れた抗血栓性は使用後の膜表面にアルブミンに富んだ蛋白が薄く均一に付着していることが関係していると思われる¹⁰⁾。その他の生体適合性のマーカーとして透析前後における白血球減少、補体活性について EVOH 中空糸はその変化が顕著でなく、細菌や異物の分解に関わる顆粒球エラストラーゼの変化もほとんどないなどの特徴が報告された¹¹⁾。これらの特徴は一定の割合いで親水性と疎水性の性能を有する EVOH の分子構造に大きく関与していると推定される。

6. 血漿成分分離膜

血漿交換療法は血液中の血漿を正常な血漿又は血漿類似の補充液に置換える血液浄化法で、透析に比して血液中の蛋白等の大分子量物質の除去に優れている。全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、家族性高コレステロール血症等の疾患は何らかの原因に

図5 二重濾過血漿交換のフロー図

て各種自己抗体、免疫複合体、免疫グロブリン、リボ蛋白などが異常に産生され血液中に病因物質あるいは異常物質として存在する。これらの難治性疾患に対して血漿交換療法が臨床上試みられ良好な成績を上げている。血漿交換にて置換する補充液は1回3～4 lが必要で主として新鮮凍結血漿が使用される。しかし新鮮凍結血漿は価格が高く供給量にも制限があり、肝炎の感染やアレルギーなどの副作用が指摘されている。これらの問題点を解決する目的で図5に示す二重濾過血漿交換法が開発され臨床に応用されている。同法は血漿分離膜により分離された血漿を二次フィルター（血漿成分分離器）に通じて血漿中の蛋白などを分画分離する方法である¹²⁾。分離血漿をさらに二番目の分離膜を用いて分画分離する二重濾過血漿交換は血液中の異常蛋白、抗体、免疫複合体などの大分子量物質が病因物質と考えられる各種疾患に対して適用される。従って血漿成分分離膜の要求性能はアルブミン等の低分子分画の蛋白は血球成分と混合し出来る限り体内に戻し、グロブリン等の高分子分画を廃棄する必要がある。

6.1 仕様

EVOH 中空糸血漿成分分離膜の仕様を表4に示す。膜スペックとして細孔径の異なる2 A, 3 A, 4 A, 5 A の4種類が製品化されている。4種の膜は最大孔径100, 200, 300, 300 Åで、それぞれ目的に応じて使い分けられている。

6.2 構造と透過性

図6に4 Aスペックの内表面と断面の走査型電顕写真を示す。膜全体はマイクロボラス層より構成され、細孔径は血液透析膜より大きく、内表面の方が外表面より大きい構造を示している。図7に各種膜の透過性を牛血漿にて評価した結果を示す。溶質として α -キモトリプシン、アルブミン、 γ -グロブリンの阻止率を縦軸に、

表4 EVAL膜使用血漿成分分離器の仕様

膜の種類		2A	3A	4A	5A
中空糸仕様	膜素材	エチレン・ビニルアルコール共重合体 (EVAL) 樹脂			
	内径 (μm)	175			
	膜厚 (μm)	40			
	ポア径 ($\text{\AA}$)	100	200	300	300
製品名		エバフラックス			
ハウジング	有効面積 (m^2)	2.0			
	寸法 (mm)	270 (長さ) $\times$ 43 (径)			
血液側容量 (ml)		130			
最高使用 TMP (mmHg)		500			
滅菌方法		EO ガス滅菌

図6 血漿成分分離膜 4 A スペックの電顕写真 (上: 内表面, 下: 断面)

分子量を横軸に示す。平均膜孔径が大きいほど ($5A > 4A > 3A > 2A$) 各溶質の分離能が高く、また各溶質の分子量に比例して透過性が低くなる。病因物質が IgM (分子量95万) や β -リポ蛋白 (分子量240万) の

図7 各種血漿成分分離膜の透過性 (in vitroデータ)

図8 エバフラックス-4 A の溶質透過性 (人血漿 in vitro データ)

場合、5 A 膜が適しており高いアルブミンの回収と十分な病因物質の除去が得られる。IgG (分子量16万) クラスの抗体を除去する場合、2 A が適しているがアルブミンの回収が不充分である。分子量が10倍以上の溶質分離 (アルブミンと IgM など) は充分に分離可能であるが、5 倍以下の場合 (アルブミンと IgG など) 分離能が不充分でありよりシャープな膜の改良が必要である。血漿成分分離膜の問題点の1つに血漿処理時間とともに膜内面に透過しない物質が次第に蓄積、濃縮されるため濾過効率 (濾過速度や溶質透過性) が低下する現象が認められる。これらの問題点を改善する目的で種々の濾過法が検討されている。EVOH 中空糸分離膜は、濾過条件や濾過法による影響が小さく、透過性の経時変化が小さ

く一定の安定した値を示す。一例を図8に示す。EVOH中空糸の安定した透過性は上に述べた膜構造と関係しており、内表面では溶質間の選択分離が起らず、断面の多孔質層通過時に一種の prefiltration が起っており、外表面層で最終的な溶質間の選択分離性が決定され、その結果透過性の安定が保持されるものと説明される¹³⁾。

以上血液透析膜から血漿成分分離膜まで幅広く使用されている EVOH 中空糸分離膜について膜構造と性能という観点から概要を述べた。膜性能、特にその分離能はまだ不十分で検討すべき点は数多く残されている。各種疾患の病態の解明が進むとともに血液浄化法への期待は高まり、膜に対する要望はますます高度なものとなる。今後より優れた分離膜の改良・開発は重要になると思われる。

参考文献

- 1) 犬飼雄一, 血液透析スタッフのためのハイパフォーマンスマンメンブレ, 東京医学社, 38 (1990)

- 2) 末岡明伯, 人工臓器, **15**, 145 (1986)
 3) 杉本寛, 最近ラミネート加工便覧, 加工技術研究会, 383 (1989)
 4) 斉藤明, 人工臓器, **13**, 1303 (1984)
 5) 前田憲志, わが国の慢性透析療法の現況, 日本透析療法学会 (1992)
 6) Gejo. F., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **129**, 701 (1985)
 7) 小早川裕之, 人工臓器, **19**, 823 (1990)
 8) Saito. A., *Progress in Artificial Organs-1983*, 412 (1984)
 9) 内藤秀宗, 人工臓器, **12**, 142 (1983)
 10) 内藤秀宗, 人工臓器, **12**, 642 (1983)
 11) 吉田哲, 臨床透析, **2**, 107 (1986)
 12) 阿岸鉄三, 腎と透析, **7**, 612 (1979)
 13) 末岡明伯, 人工臓器, **14**, 413 (1985)

(平成5年3月18日受理)

正 会 員 入 会 者 (25名)

	紹 介 者		紹 介 者
大久保昌子 (日本女大)	高橋 雅江	白井 治彦 (京都染織試)	川口 浩
村上 確司 (東レ)		和泉 智之 (日本エステル)	
稲田 修司 (テトラインターナショナル)		横山 浩 (鐘淵化学)	
佐渡 峯生 (テルモ)		塩見 友雄 (長岡技科大)	
長江 芳章 (住江織物)		高野 幸一 (片倉チッカリン)	
細谷 修二 (森林総合研)		山本 和司 (サンスター)	
杉田 正見 (兵庫工技セ)		北澤千佳子 (イトキン)	
辻 禎子 (神戸女大)		藤本 英治 (住友化学)	
山中 良子 (東北芸術工科大)		田中 理香 (名古屋女大)	
米山 宏		吉川 政敏 (オーミケンシ)	
高山 明子 (松山東雲短大)	礎貝 明	松田 亮治 (広島東部工業セ)	堀 照夫
林 徳子 (森林総合研)		金丸 亮二 (富山工技センター)	
氏家 誠司 (理科大)			
	宮本 武明		織田 博則
	大坪 尚文		

学 生 会 員 入 会 者 (11名)

	紹 介 者		紹 介 者
三浦慎太郎 (東工大)	小見山二郎	大森 仁 (静岡大)	稲垣 訓宏
牛山 保 (〃)	〃	池田 泰久 (〃)	〃
篠原 充 (山形大)	増子 徹	山口 直美 (信州大)	鳥海浩一郎
文 良燮 (京工繊大)	脇田登美司	曾 厚 (東工大)	古畑 研一
鈴木 充 (信州大)	近田 淳雄		
坂野 猛 (〃)	〃		
小畑 元樹 (〃)	〃		