「医療・介護用繊維の現状と課題」特集

血液浄化用フィルター

犬飼 雄一

1. 緒 言

近年、繊維技術の進歩に伴い各種の中空糸繊維が、多岐にわたる分離技術に応用されている。その1つに、医療における血液浄化法が挙げられる。血液中の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。病気の原因については、さまざまな要因があり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、あるいは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などがある。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体外循環によって行い、病気の治療に役立たせる方法である。体外循環とは血液回路により一旦血液を体外に導き出し、そこで各中空糸繊維で構成される分離膜を用いて血液を浄化し、再び血液を体内に戻し、連続的にそれを繰り返す方法である。イオンや尿素で代表される小分子量物質から、蛋白質や脂質で代表される大分子量物質まで幅広く物質を除去することが血液浄化法により可能となっている。本項では血液透析以外の血液浄化法に用いられている中空糸繊維について紹介する。

2. 血液浄化法

中空糸分離膜を用いた体外循環による血液浄化法は種々の疾患に対して応用され、治療法の1つとして確立されている。尿素やイオンなどの小分子量物質を除去する血液濾過から、蛋白や脂質などを除去する血漿分離まで

各種血液浄化法がある¹⁾。これらの血液浄化法の中心は各種中空糸繊維で構成される分離膜であり大別すると血液濾過膜、血漿分離膜および血漿成分分離膜に分類され、それぞれ異なった膜構造の膜が用いられている²⁾。

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。物質の透過性は血液中の蛋白の1つである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、透過性が大きいシャープな分離性を示す。血漿分離膜は膜全体がスポンジ状のマイクロポラス層を形成し、血液中の血球成分(赤血球、白血球、血小板)を透過させないが、免疫グロブリンやアルブミンに代表される蛋白などの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、血液中の蛋白などをその分子量により分離透過させる。次に各種分離膜を用いたフィルターについて述べる。

3. 膜型血漿分離器

一昨年夏O-157による食中毒が世間を騒がし、マスコミに治療方法として血漿交換療法という言葉が登場し話題となった。血漿交換療法は患者から取り出した血液を中空糸繊維により血球と血漿に分離し、分離した血漿は廃棄して代わりに健康者より作った血漿製剤を血球成分とともに患者に返すものである。使用される中空糸繊維は上で述べた血漿分離膜で、使用するフィルターを一般に膜型血漿分離器と称している。全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、家族性高コレステロール血症などの病気は何らかの原因にて各種自己抗体、免疫複合体、免疫グ

Blood Purifier

著者紹介 YUICHI INUKAI

Medical Device Department, Medical Products Division, Kuraray Co., Ltd.

(株)クラレ メディカル事業本部 医療器材部 学術主管

筆者は、透析・血漿交換関連の人工臓器の開発・技術サービスを専門とされている。趣味は家庭菜園とのこと。本稿では、透析以外で繊維が応用されている各種血液浄化用フィルターについて、現状と問題点を解説していただいた。

表1 血漿交換療法における健康保険適用疾患

適用年	適用疾患名
昭和58年	・マクログロブリン血症 ・多発性骨髄腫 ・薬物中毒 ・劇症肝炎
昭和59年	・重症筋無力症(MG) ・家族性高コレステロール血症(ホモ)
60年	・全身性エリテマトーデス(SLE) ・悪性関節リウマチ(MRA)
61年	・家族性高コレステロール血症(ヘテロ)
平成2年	・血栓性血小板減少性紫斑病 ・重度血液型不適合妊娠
4年	・術後肝不全 ・ギランバレー症候群(GBS) ・天疱瘡、類天疱瘡 ・巣状糸球体硬化症(FGS) ・閉塞性動脈硬化症(ASO)
8年	・ABO血液型不適合間若しくは抗リンパ球抗体陽性の同種腎移植 ・溶血性尿毒症症候群
9年	・急性肝不全
10年	・多発性硬化症 ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

ロブリン、リポ蛋白などが異常に産生され血液中に病原因物質として存在する。これらの難病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³⁾。

表1に日本において血漿交換療法が健康保険の適用となっている疾患を示す。昭和58年に初めて4つの疾患が健康保険に適用され、その後疾患数が増加している。健保適用疾患以外にも数多くの疾患に血漿交換療法が適用され効果を示している事が報告されている。それらの疾患は以下のように分類される。免疫反応が関与する疾患(重症筋無力症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、

天疱瘡など)、血液透析では除去できない蛋白結合性のある薬物あるいは異常代謝産物による疾患(薬物中毒、肝不全、家族性高コレステロール血症など)、血液粘度が上昇したために起こる疾患(多発性骨髄腫、マクログロブリン血症など)などである。ただしこれらの疾患に対する血漿交換療法の効果発現の機序は、すべて明らかになっているわけではない。

表2に市販されている膜型血漿分離器を示す。膜素材はポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスルホン、エチレン・ビニルアルコール共重合体、セルローストリアセテートなどが使用されており、内径300 μ m、膜厚50 μ m前後の中空糸で約0.5m²面積が多い。血液処理に使用されるので滅菌は必須であり、各素材に合わせて γ 線、高压蒸気、エチレンオキサイドガス滅菌が採用されている。

国内で生産されている膜型血漿分離器は厚生省の薬事工業生産動態統計によると表3の通りになっている。上に述べたように健保適用拡大とそれによる市場への浸透に伴い生産量は急激に増加したが、この数年伸びにかけりが見られる。

血漿交換療法では1回の治療に約3Lの血漿を排廃し、

表3 膜型血漿分離器の生産量^{*)}

年度	国内生産金額(千円)	国内生産本数(本数)
昭和59	305805	10545
60	288144	9936
61	241316	11614
62	120929	14189
63	131833	16679
64	1112706	51423
平成2	1345615	62283
3	1615816	74801
6	2534215	102026
7	2176286	86593
8	2370560	94767

^{*)}薬事工業生産動態統計年報より

表2 膜型血漿分類器

メーカー名	商品名	素 材	中空糸内径 (μ m)	中空糸膜厚 (μ m)	膜面積 (m ²)	滅菌法
旭メディカル	ブラズマフローOP	ポリエチレン	300	50	0.5, 0.8	γ 線
宇部興産	プロビレックス	ポリプロピレン	330	50	0.3, 0.5	高压蒸気
鐘淵化学	サルフラックスFS	ポリスルホン	340	50	0.3, 0.5, 0.8	γ 線
クラレ	ブラズマキューアPS	ポリスルホン	300	100	0.3, 0.6	γ 線
クラレ	エバキューアEC	エチレン・ビニルアルコール共重合体	175	40	1.0, 2.0	エチレンオキサイドガス
泉工医科工業	ダイアクリスタル	ポリプロピレン	270	55	0.6	エチレンオキサイドガス
ニッショー	ブラズマスターPF	セルローストリアセテート	285	50	0.25, 0.5, 0.75	エチレンオキサイドガス

代わりに同量の血漿製剤を補充するため次のような問題点がある。1つは血漿製剤が高く治療が高価になる。2つには血漿製剤に由来すると思われる肝炎やアレルギーなどの副作用が指摘されている。3つには血漿交換療法の効果発現の機序がすべて明らかになっていない。特に免疫反応が関与する疾患に対して有効に関与する機序としては、抗体・免疫複合体の除去などが考えられているが、まだ明確になっていない。数回以内の血漿交換療法で完全に治療できる疾患もあるが、このような例は比較的少なく、根本的な治療法とは言えない。今後病態解明とこれらの問題解決により血漿交換療法がより一般的な治療法となるであろう。

4. 膜型血漿成分分離器

血漿交換療法の問題点を解決するためにはできるだけ患者さんの血漿を再生し、血漿製剤をできるだけ使わないようにしなければならない。そのために二重濾過血漿交換療法が開発され、臨床に応用されている⁵⁾。同法は上で述べた膜型血漿分離器を1次フィルターとして使用し、分離された血漿を2次フィルターの膜型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。分離血漿をさらに2番目の分離膜を用いて分画分離する二重濾過血漿交換療法は血液中の異常蛋白、抗体、免疫複合体などの高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。したがって血漿成分分離膜の要求性能はアルブミンなどの低分子分画の蛋白は血球成分と混合し、できる限り体内に戻し、グロブリンなどの高分子分画を廃棄する必要がある。

血漿成分分離器の代表的性能を弊社製品を例にとり、図1に示す。分子量が10倍以上の物質の分離(アルブミンと免疫グロブリンMなど)は充分に分離可能であるが、5倍以下の場合(アルブミンと免疫グロブリンGなど)分離能が不十分である⁶⁾。

血漿成分分離器は血漿交換療法の問題点の解決方法として排棄血漿の一部を回収するという方向を示したが、現行膜では性能が不十分であり、さらにシャープな分離膜の開発が必要となってくる。今後の課題として疾患の病態の解明が進むとともに、より選択性をもたせた療法が求められ、膜にとどまらず吸着も視野に入れた開発が重要になると思われる。

5. 持続緩徐式血液濾過器

血液濾過器は使用される血液濾過膜の高透水性を生かし、小分子量物質からアルブミン以下の高分子量物質を濾過で除去することにより、腎不全治療に対する血液浄化法として注目を集めた。しかし手技の煩雑さ、小分子量物質の低い除去性能などの原因で、腎不全治療に対しては血液透析に及ばなかった。血液濾過膜の新しい試みとして、血行動態が不安定であったり全身状態の悪い腎不全患者に対し、持続的に緩徐に血液濾過を行う体液管理が応用されるようになった。最初は血管の動静脈圧差を駆動力として血液濾過を行う方法が行われていたが、最近ではポンプを使用し、静脈間での持続緩徐な血液濾過が行われている⁷⁾。

一般に体外循環を行う場合、薬剤としてヘパリンなどの抗凝固剤を使用し、血液を凝固させることなく循環させる必要がある。特に持続緩徐式血液濾過器は、持続的に10~72時間以上使用される。そのため、大量の抗凝固剤を使用するので、出血傾向の助長や術後患者の適用に苦慮する場合がある。無抗凝固剤により持続緩徐式血液濾過療法が試みられ報告されているが、より生体適合性の優れた膜の開発が望まれている⁸⁾。

6. 腹水処理用分離器

血液ではなく体液に注目し、中空糸繊維を用いて体液浄化を行うのが腹水濾過濃縮再静注療法である。癌、肝

図1 各種血漿成分分離器の透過性

図2 腹水濾過濃縮再静注のフロー図

疾患、腎疾患にて腹水が貯留し、患者に与える苦痛が大きく、臨床上苦慮する事が大きいと言われている。従来は腹腔穿刺により腹水を抜き取り、廃棄後、血漿製剤を投与する方法がとられていた。しかし、繰り返し穿刺の苦痛低減や使用する血漿製剤の節減を目的に腹水中の自己蛋白を回収し自己に戻す腹水濾過濃縮再静注療法が開発され、臨床応用されている⁹⁾。

本療法は図2に示すように患者から採取した原腹水を腹水濾過器に通して、細胞成分(赤血球、癌細胞、細胞など)を除去し、次に腹水濃縮器により所定の濃度に調整し、患者に戻す方法である。

腹水再静注の効果として自覚的苦痛の軽減以外に腹水貯留の軽減や尿量の増加など血漿製剤にない効果が期待できるが、何故自己蛋白と製剤で効果に差が認められるのか不明な点も多い。副作用として静注後に一過性の発熱が高頻度に認められる。エンドトキシンを含めたパイロジェンなどの除去が不十分と思われる。今後これらの副作用対策を含め効果がより明確になれば、さらに普及するものと思われる^{10,11)}。

7. 今後の課題と展望

血漿交換は上に述べたように、1回の治療に約3Lの交換用血漿製剤が必要であり、そのため治療が高価になり、製剤に起因する副作用も報告されている。血漿交換のこのような問題点を解決するために患者の血漿を再生し製剤をできるだけ使用しないようにしなければならない。そのための工夫の1つとして、血漿分離器で分離された血漿を血漿成分分離器に通して、病因物質を多く含む血漿と病因物質を含まない血漿に分離する方法が行われている。しかし現在市販されている血漿成分分離器の分離能はクラレの5A膜レベルでアルブミンと病因物質で一番大きい分子量であると思われるリポ蛋白の分離がほぼ分

離できる程度である。病因物質で比較的小さい分子量の免疫グロブリンGの自己抗体などの分離は不十分である。そのためにさらにシャープな分離膜の開発が必要になるが、現時点でそのような要求性能を満足する膜は上市されていない。分子量が5倍以下であるアルブミンと免疫グロブリンGの分離能のさらなる向上の困難さは膜分離の限界を示しているのかもしれない。血漿交換の問題点を解決する方法として、より選択性を持たせる療法に、吸着器を用いる血漿吸着が臨床に応用され始めている。血漿分離器によって分離された血漿を吸着器に通し、目的とする病因物質を除去し、治療効果を上げている。例えば高脂血症に対するLDL吸着器(鍾化)、神経疾患に対する吸着器(旭メディカル、クラレ)などがある。これらの吸着器は血漿成分分離器に比して目的とする病因物質をより選択的に吸着除去するため、血漿製剤を使用することなく、患者への侵襲も少ないと思われる。血漿交換の対象となる疾患は難病が多く、病因物質が明らかになっていない疾患もあり、病因物質が1つではなく多数存在する場合があり、疾患により異なっている。そのため今後疾患の病態解明が必要であり、これらの病態解明とともに吸着器を含めたより選択性のある血液浄化法を確立する必要がある。

免疫に関わる機構は一般に液性免疫と細胞性免疫に大別される。血漿交換は免疫グロブリンを中心とした液性免疫に関わる因子を除去する療法である。一方細胞性免疫に注目し白血球などをフィルターで除去する試みがなされている。フィルターは例えばポリエステル繊維を網目状にした不織布を使用し、繊維に白血球を付着させ除去している。細胞性免疫からの治療の試みは適用範囲を広げる可能性があり、今後とも期待される療法である。

持続緩徐式血液濾過は血漿交換や血液透析と異なり10～72時間以上長時間、持続的に使用される。そのため上に

述べたように体外循環時に使用される抗凝固剤が問題となる。抗血栓性の優れた、抗凝固剤の使用しない膜が必要となり、このような膜開発は可能であり試みられている。例えば、抗凝固剤であるヘパリンなどを固定化する方法や、新規抗血栓材料の使用などが報告されている。一方、これらの抗血栓性の向上はコストアップを伴う。医療費抑制の流れの中では、濾過器のコストには一定の上限があり、要求性能との兼ね合いが問題となる。

腹水処理は血液浄化用に開発された分離膜を体液の一種である腹水に応用した療法である。貯留した腹水を抜き取り後、血漿蛋白製剤の投与が一般的療法として行われている。製剤の無駄な使用をなくするため、腹水を回収する事は時代の流れにそった療法であり、今後より副作用の少ない療法の開発が進めば、さらに普及すると思われる。

以上のように各種分離膜を応用した血液浄化法は治療として一定の成績を示しているが、使用分離膜は横這い状態である。一方血液浄化が対象となる患者は増加しており、さらに一般的治療としての位置を占めるためには、

対象となる疾患の病態解明を進め、安価で吸着器を含めた選択性のあるシステム開発が必要になる。そのためには医と工の連携が重要になると思われる。

文 献

- 1) 犬飼雄一, 繊維と工業, **49**, 210(1993).
- 2) 末岡明伯, 人工臓器, **15**, 145(1986).
- 3) 清水 勝, 日本アフェレシス学会誌, **16**, 523(1997).
- 4) 厚生省薬務局監修, 薬事工業生産動態統計年報
- 5) 阿岸鉄三, 人工臓器, **9**, 443(1980).
- 6) Suehiro, T, 4th '92 World Apheresis Association, Abstracts, 263(1992).
- 7) 吉田文直, 人工臓器, **16**, 894(1987).
- 8) 松田兼一, 集中治療, **9**, 767(1997).
- 9) Inoue, N, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **23**, 698(1977).
- 10) 安藤貴志, 透析会誌, **20**, 931(1987).
- 11) Katoh, S, *Artif. Organs Today*, **3**, 275(1994).

光触媒に関する講演会

主 催：日本繊維機械学会東海支部

日 時：平成10年12月14日(月) 13:00~16:30

会 場：岐阜県繊維試験場(岐阜県羽島郡笠松町北及47)

内 容：・岐阜県地域産学官共同研究事業 平成9年度成果発表

『高機能性素材の開発と応用化研究』 —光触媒の繊維への応用— 岐阜県繊維試験場 職員3名

・岐阜県科学技術顧問 特別講演

『光触媒の最新技術について』

岐阜県科学技術顧問・東京大学教授 藤嶋 昭氏

・『光触媒と環境ホルモン』

北九州市環境科学研究所 谷崎定二氏

参加費：無料

共 催：繊維機械学会東海支部, 岐阜県繊維試験場

協 賛：繊維学会東海支部, 日本材料学会

申 込：「光触媒講演会」と明記し,

①氏名②企業・機関名③所属部課④役職⑤電話番号⑥FAX番号を記入の上, 12月7日(月)までに下記宛にハガキ, FAXまたはE-mailでお申し込み下さい。

日本繊維機械学会東海支部 事務局 山下典男

TEL: 058-388-3151, FAX: 058-388-3155, E-mail: yamasita@iri.rd.pref.gifu.jp

(〒501-6064 岐阜県羽島郡笠松町北及47 岐阜県繊維試験場内)