研究 論文²

最近の人工腎臓

Recent Advances in Artificial Kidney

阿 岸 鉄 三*

Tetsuzo Agishi

I. はじめに

現在わが国には約 12,000 人の腎不全患者が維持透析をうけているものと推定される。米国の本年 1 月の血液透析患者数は 16,500 人と報告され、欧州全体では、大よそ 18,000 人が透析をうけている。世界的にはこの 3 つの地域圏だけで積極的に透析療法が行われているのであるが、1 年間に使われる透析器は、概算実に 650 万個に達する。使用される透析器の種類は各地域圏での事情によって異なり、1974 年の欧州では、再使用する平行流型が 20%、使いすて平行流型が 35%、コイル型が 37%、毛細管型が 8% であると報告されている。最近のわが国の透析器製造業者による非公式の市場調査によると、わが国では再使用は例外的にだけ行われており、コイル型が約半分、平行流型と毛細管型が残りの半分ずつという使用状況になっているといわれる。

最近では、腎不全末期の尿毒症治療に使われる、いわゆる人工腎臓は透析を主な原理とするものだけではないのであるが、比較的近来、臨床的に使われるようになってきたもの、あるいは近々使われるであろう 3 段階まで開発が進められてきているもののうちで興味をひくものを解説的に述べる。

II. 最近の血液透析器

1. 積層型透析器

Vivacell Dialyzer Cartridge: 米国 Becton, Dickinson and Co. 製¹⁾. Dialung の disposable cartridge 型。

Totally disposable Kiil: 米国 Drake Willock 社製。支持板がポリスチレンフォームで出来ている dispo-Kiil, disposable でない金属ケースの間にはさんで使う。

Rhône-Poulenc (RP) V 及び VI 型。V 型は一般の透析器同様、Cuprophane を用いており、総透析面積は 12,000 cm² であるが、16 の血液層が透析器の外側で枝分れしているので、鉗子で閉塞することにより任意の大きさの透析面積を作ることが出来るので便利である。(図 1)

VI 型は、フランスの Necker Hospital と Rhône-Poulenc 社の共同開発による Polyacrylonitrile sodium methallyl sulphonate の copolymer 膜を用いている。溶質に対する抵抗は、従来の Cuprophane PT-150 に比べて小さく、例えば V.B₁₂ で約 3.8 分の 1 であり、この比は分子量が大きくな

図 1 RPV 型

装置の外側で枝分れしている血液回路を鉗子で遮断することで、任意の透析面積が得られる

* 東京女子医科大学人工腎センター助教授
東京都新宿区河田町 10
Kidney Center, Tokyo Women's Medical College
Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo

ると指数函数的に大きくなる。水の透過性は Cuprophane の約 10 倍であって、比較的小さい透析面積と短時間（週 3 回 3 時間）の透析で患者を維持することが出来るといわれる²⁾。従来の透析器にくらべて除水が格段に良いので、予期せぬ過度の除水を避けるため、除水量の時間的経過の示される特別のバッチと共に使われている。

2. コイル型透析器

Coiled Envelope Kidney：米国 Cleveland Clinic で開発中のもので、家庭透析の経費節減を目指して、do-it-yourself、つまりコイルを患者自身で巻いて部分的に再使用するものである。滅菌操作で問題の生じやすい透析膜は使い捨てとして、その都度、滅菌 Envelope に入ったまま使い、コイルの芯及び支持メッシュは何回も再使用するものである³⁾。（図 2）

Nephross C-01 及び C-02：オランダの Organon 社製で、従来のコイルの概念を破るものと考えられる。すなわち、Cuprophane のコイルは cartridge 内に密封してあり、限外圧過圧は血液側に陽圧をかけても、透析液側に陰圧をかけても得ることができる。しかし、コイル型は 5L 以上の透析液流で、本来の透析能がえられるものであり、密閉式では、このような大流量では透析液側に陽圧のかかることが問題であろう。（図 3）

Dialix：イタリアの Dasco 社製で、密閉式のコイル類似の構造となっていて、2 枚のフィルムに支えられた透析膜チューブは、コイル芯で S 字形に折り返えられて巻かれている。陰圧式の透析液供給装置でも、陽圧式のコイル型用供給装置でも使える。

図 2 Coiled Envelope Kidney
“do-it-yourself” の透析器

図 3 Nephross CO-1.
密閉式コイル

Case Coil：循環製で、使用している透析膜により、CCN (Neflex), CCC (Cuprophane) とがある。コイル型の Canister と cartridge case とを兼用させた構造となっている。

大面積透析器での透析が患者の状態を良くするという仮説 (M^2 -Hour 仮説)⁴⁾ に従って、従来の Ultraflo シリーズでは Ultraflo II (1.5 m^2), Ex シリーズでは Ex-29 (1.45 m^2) が出されている。

3. 毛細管型透析器

Hemodiafilter：米国 Amicon 社と Henderson らの共同研究によるもので、Cellulose 系膜にくらべて透過性のよく、2 重の構造をもつ Amicon XM-50 膜で毛細管型装置を作っている。動脈側回路中に大量 ($70\sim 75\text{ L}/6$ 時間) の輸液を行ないながら、当量の限外圧過液を引き出す。この Hemodiafiltration により、尿素・クレアチニンのような小分子量物質は 1.45 m^2 のコイル型によるのと同程度除去され、中分子量物質（例えば、イヌリン）のクレアランスは、人の腎臓のそれにほぼ匹敵する程であるという⁵⁾。（図 4）

Cordis Dow Model V (2.5 m^2 High Flux HFK)：米国の Dow Chemical 社と Gotch らの共同研究によると、中分子量物質の除去が、この透析器では面積に比例して期待されるよりも一層効果的に行われるという⁶⁾ 最近では、この透析器

図 4 Hemodiafiltration 操作の模式図

による週 3 回 3 時間透析の報告例が相次いでいる。

Baffled Crossflow Dialyzer: 米国 Abcor 社の開発によるもので、横列する Cellulose 毛細管が隔板でへだてられ、従来の束状の毛細管型装置の欠点であった透析液流の改善を計っている。透析液が各毛細管を確実に灌流する構造となっている⁷⁾。

Toray HFAK: 東レ株式会社と東京女子医大人工腎センターとの共同開発により、これまでのセルロース系のものとは全く異った素材である poly (methyl methacrylate), PMMA を用いて毛細管型透析器としたものである。

臨床例で $Q_B=200 \text{ ml/min}$, $Q_D=500 \text{ ml/min}$ のときのダイアリザンスは、尿素; 144 ml/min , クレアチニン; 118 ml/min , 尿酸; 103 ml/min である。限外濾過率は $7.7 \text{ ml/min/100 mmHg}$ で、Cordis Dow M-4 の 3~4 倍の透水能力を有しており、透析時間を短縮できる可能性をもっている。

AHFK C-15: 旭化成株式会社により開発されたものであるが、毛細管の素材は従来同社から出されていたのと同様クプランモニウム・レイオンであるが、これまでの毛細管型と異なりホルマリン滅菌ではなく、ガス滅菌であり、また毛細管は直線束状ではなく、U 字形で両端が束状に potting されている。ガス滅菌はホルマリンを洗い流す手間・時間・洗滌液をはぶく可能性をもつものと期待される。また、透析液コンパートメントを開放してコイル型透析液供給装置で使用するようにしている点も目新しい。

図 5 AC-AC Hemoperfusion.
優れた Creatinine 除去能がわかる

III. 吸着型人工腎

活性炭 (Activated Charcoal) を血液灌流すると尿毒症時に血中に増加する異常代謝産物が吸着されることが知られているが、血小板などの血球成分・血漿成分が捕捉されることから、いろいろの被覆材料で覆われて使われている。

AC (Albumin-Collodion)-AC (Activated Charcoal): カナダの Chang らの開発したものであるが、300 g で AC-AC クレアチニクレアランスは 255 ml/min であったという⁸⁾。毎週 2 時間の ACAC 血液灌流と 6 時間の EX-01 での血液透析との組み合わせは、神経伝導速度、患者の臨床所見からみて、6 時間の EX-01 で週 2 回透析と同じ位効果的であるという。しかし、これだけでは尿素、電解質、水除去が出来ないのが問題である。(図 5)

一方、いろいろの鎮静催眠剤の急性中毒に対して著効を示すことが知られている。

Poly-HEMA (Poly-hydroxyethylmethacrylate)-AC: 米国の Kolff らによると、血液に対する適合性がよいといわれる Poly-HEMA で被覆した活性炭では、血液灌流時の sludging を防ぐヘパリンの量は、裸の活性炭に比べて半分がよく、普通のコイル型に必要な量程度である。

Activated carbon fibers (活性炭線維): 米国の Davis らは、活性炭灌流では cartridge から逸脱し生体内に流入する炭粉子による栓塞、活性炭の sludging が問題となることから、活性炭を hy-

図 6 Activated Carbon Fibers Cartridge
活性炭線維が糸巻きに巻きつけたようになっている

droxyethyl cellulose 中へ拡散させ、線維とした⁹⁾。この活性炭線維を封入した cartridge の灌流では血小板の減少も見られず簡単で安価な装置となる可能性があるといわれている。(図 6)

IV. その他の新しい人工腎臓への試み

1. Wearable (装着型) 人工腎臓. 米国の Kolff らは、現用の人工腎臓では多量の透析液を使用するので、患者は透析施行中自由に行動できないという最大の欠点を除くために、装着型の人工腎臓を考案した。すなわち、透析時には必ず産生される限外濾過液を吸着剤などで再生して透析液として使用するというもので総重量 2.5 kg 程であると報告された¹⁰⁾ (その後、20L の透析液タンクに接続するように変更された¹¹⁾)。 (図 7)

2. 血漿透析・血漿吸着剤灌流

連続遠心分離による法: 阿岸らは、血液連続遠心分離装置 (Celltrifuge) により、体外循環中に連続して血漿を分離して透析、吸着剤灌流を行ない血球成分損傷の心配なしに、いろいろの処理・操作が加えられることを報告した¹²⁾。

濾過による法: 米国の Castino, Nose らは 0.4

図 7 Wearable Artificial Kidney
体に装置、携行できる

μ の孔径の膜の濾過装置で分離した血漿を吸着剤灌流させ、血液損傷の少ないこと、処理に用いる吸着剤などの血中流入を避け得ることなどが利点であるとしている¹³⁾。

参 考 文 献

- 1) Soroka, R. J., Rose, F. L. & Esmond, W. G.: The Vivacell-A sterile, disposable, high performance, low prime hemodialyzer. Trans. ASAIO 19: 105, 1973.
- 2) Man, N. K., Granger, A., Rondon-Nucette, M., Zingraff, J., Jungers, P., Sausse, A., & Funk-Brentano, J. L.: One year follow-up of short dialysis with a membrane high permeable to middle molecules. Proc. EDTA 18: 236, 1973.
- 3) Surovy, R., Malchesky, P. S., Kiraly, R. & Nose, Y.: Hemodialyzer selection and the envelope concept. Proc. 26th ACEMB 15: 134, 1973.
- 4) Babb, A. L., Popovich, R. P., Christopher, T. G. & Scribner, B. H.: The genesis of the square meter-hour hypothesis. Trans. ASAIO 17: 18, 1971.
- 5) Henderson, L. W., Livoti, L. G., Ford, C. A., Kelly, A. B. & Lysaght, M. J.: Clinical experience with intermittent hemodiafiltration.

- Trans. ASAIO 19: 119, 1973.
- 6) Sargent, J. A., Gotch, F. A., Evans, M. C., Olson, R. S., Keen, M., & Seid, M.: Evaluation of experimental high flux artificial kidneys. Proc. 6th Annual Contractors' Conference of Artificial Kidney Program of NIAMD: 66, 1973.
 - 7) Cooper, W. W., Lazarus, J. M., Lowrie, E. G. & de Filippi, R. P.: Capillary membrane dialyzer. Proc. 26th ACEMB 15: 135, 1973.
 - 8) Chang, T. M., Gonda, A., Dirks, J. H., Coffey, J. F. & Lee-Burns, T.: ACAC microcapsule artificial kidney for the long term and short term management of eleven patients with chronic renal failure. Trans. ASAIO 18: 465, 1972.
 - 9) Davis, T. A., Cowsar, D. R., Harrison, S. D. Jr. & Tanquary, A. C.: Activated carbon fibers for hemoperfusion. Trans. ASAIO 20: 353, 1974.
 - 10) Dharnidharka, S. G., Kirkham, R. & Kolff, W. J.: Toward a wearable artificial kidney using ultrafiltrate as dialysate. Trans. ASAIO 19: 92, 1973.
 - 11) Stephen, R. L., Jacobsen, S. C., Atkin Thor, E. & Kolff, W. J.: Portable/wearable artificial kidney (WAK)—Initial evaluation. Abstracta EDTA, p 5, 1975.
 - 12) 阿岸鉄三, 太田隆志, 吉島 博, 山形桂仁, 吉田智, 太田和夫: 血液連続遠心分離装置利用による血漿透析及び血漿吸着. 人工臓器 4 (補): 165, 1975.
 - 13) Castino, F., Scheucher, K., Malchesky, P. S., Koshino, I. & Nose, Y.: Microemboli free blood detoxication utilizing plasma filtration. Abstracts ASAIO 5: 14, 1976.

印刷物のことなら

三美印刷へ御相談下さい

医学書・学術書から一般印刷物をお客
様の御要望にそっておつくり致します

TEL 803-3131 三美印刷 営業一課 中島