血液浄化膜の吸着性の検討

阿部 町子 保 科 繁 池 田 裕 中村 藤夫 古 川 守
遠 藤 信之 中 川 一 郎 浦 野 壽夫 鈴木 正司 平 沢 由 平
信楽園病院腎センター

(昭和 61 年 9 月 1 日受付)

key words : adsorption, β_2 -MG, PMMA, PAN

〈要旨〉

我々は濾過型人工腎の治療において、低分子蛋白質が膜による選択的吸着を受けることをすでに報告した。今回 PMMA 膜 3 種類 (B1 系 high flux 型 HF-200, 蛋白透過型 BK-1.0 H, B2 系 B2-1.3), PAN 膜 (PAN-140), cuprohan 膜 (MC-0.8) についての吸着実験を試み、各種溶質についての経時的吸着性を検討した。

透析患者のプール血漿に各種膜の小切片を加えて、室温下で 3 時間のインキュベーションを行った。そして 30 分、1, 2, 3 時間ごとに各種溶質の測定を行い、実験前値を 100% とした時の各経時値を算出した。

B1 系 (HF-200, BK-1.0 H) と B2 系 (B2-1.3) では、同じ PMMA 膜であるが全く異なった吸着性を示した。B1 系の膜ではグルカゴン、N 末端-PTH、 β_2 -ミクログロブリンが強度の低下を示し、B2 系の膜では N 末端-PTH、リゾチウムの低下が著明であった。PMMA 膜において、 β_2 -ミクログロブリンは強度の低下を示すとすでに報告したが、それは B1 系の膜においてであって、今回試みた B2 系の膜では若干の低下を示しただけであった。PAN 膜におけるリゾチウム、リボヌクレアーゼの強度の低下は前回同様であった。今回新たに検討した N 末端-PTH は B1 系 PMMA 膜、PAN 膜のいずれでも低下が著明であった。Cuprohan 膜については各溶質とも有意な低下は認められなかった。

Membrane-specific adsorption of uremic plasma solutes by the membranes for blood purification

Machiko Abe, Sigeru Hoshina, Yutaka Ikeda, Fujio Nakamura, Mamoru Furukawa, Nobuyuki Endo, Ichiro Nakagawa, Hisao Urano, Masashi Suzuki, M. D., Yoshihei Hirasawa, M. D.

Kidney Center, Shinrakuen Hospital

β_2 -microglobulin (β_2 -MG) was recently recognized as the new type amyloid protein in chronic dialysis patients. Significant reduction of plasma β_2 -MG without sieving effect in the hemofiltration using PMMA membrane suggested the specific adsorption of β_2 -MG on PMMA membrane. Our examination revealed the various and specific adsorption effects of PMMA (B-1 but not B-2), and PAN membrane. Cuprohan membrane showed no adsorption effects at all. The results suggest that some kinds of uremic plasma solutes as well as β_2 -MG could be removed by membrane-specific adsorption mechanism.

目的

最近長期透析患者において、低分子のみならず中・高分子量物質の蓄積が盛んに問題とされている。昨年、小分子量蛋白である β_2 -ミクログロブリン (以下 β_2 -MG) が透析性アミロイドーシスの原因物質と同定されるに至り¹⁾、これをいかに効果的に除去するべきかが注目されてきている。そして血液透析法あるいは血液濾過法を行うことにより、その中分子量物質を膜透過、膜吸着によ

り除去可能な high-flux 型 dialyzer の開発もなされてきた²⁾。しかしまたその膜吸着の様態は、溶質、膜によりかなり異なった選択的なものであることも実証されている³⁾。

そこで今回我々はその膜吸着について、PMMA 膜 3 種類、PAN 膜、cuprohan 膜を用いて以下の吸着実験を試みた。そして各種溶質の経時的吸着性を検討した。

方法

まず多数の慢性透析患者の血漿を集めてプールした。また PMMA 膜 3 種類 (B1 系 high-flux 型 HF-200, 蛋

阿部 町子 信楽園病院腎センター

〒 950-21 新潟市西有明町 1-27 (025-267-1251)

表 1 各種膜仕様

	Material			Surface area (m ²)	Inside diameter (mμ)	Wall thickness (mμ)
HF-200	PMMA	B-1 type	High flux	2.01	245	33
BK-1.0H			蛋白透過膜	1.01	245	32.5
B2-1.3		B-2 type		1.33	270	20
PAN-140	PAN			1.4	200	55
MC-0.8	Cuprophane			0.8	200	7

図 1 吸着実験図

図 2 各種膜における溶質の経時的変化①

白透過型 BK-1.0 H, B2 系B2-1.3), PAN 膜 (PAN-140), cuprohan 膜 (MC-0.8) を, 約 5 mm 程度に細切したものを用意した。なお以上用意した膜の仕様は表 1 に示した。

プール血漿から析出したフィブリンをガーゼで除去し, この 20 ml に生理食塩水 20 ml を加えて 2 倍に希釈しピーカーに移した。これにそれぞれの膜材料の細切片を 1.2 g を加え, ピーカーをパラフィルムでカバーした。これをマグネットスターラーを用い室温で 3 時間のイン

キューションを行った。そして 30 分後, 1, 2, 3 時間ごとに各種溶質の測定を行った。以上の実験を同一膜材料につき, 各々 5 回繰り返し行った(図 1)。なお測定項目はグルカゴン, C 末端・N 末端の PTH, β_2 -MG, リボヌクレアーゼ, リゾチウム, ミオグロビン, レチノール結合蛋白, α_1 -ミクログロブリン, トランスフェリン, 以上 10 項目とした。そして各検査項目につき, 実験前値を 100%とした時の各経時値を算出した。

結果

1. グルカゴン (図 2-a)

HF-200・BK-1.0 H では、30 分後 50%，3 時間後には 30%以下まで低下していた。B2-1.3 と MC-0.8 では、3 時間後でも 90%前後という若干の低下であった。PAN-140 では、30 分後 60%以下まで低下したが、その後の低下は認められなかった。

2. N末端-PTH (図 2-b)

HF-200, BK-1.0 H では 30 分後 40%，3 時間後には 20%近くまで低下していた。B2-1.3 と PAN-140 では 3 時間後 B2-1.3 で 57%，PAN-140 で 31%まで低下していた。MC-0.8 では 3 時間経過後も 94%と微量の低下であった。

3. β_2 -MG (図 2-c)

HF-200, BK-1.0 H では 3 時間後には 6%以下という強い低下を示した。しかし B2-1.3 においては、91%という若干の低下であった。PAN-140 では 1 時間後には 70%まで低下したが、その後の低下は認められなかった。MC-0.8 では 3 時間経過後も全く低下は認められなかった。

4. リボヌクレアーゼ (図 2-d)

PAN-140 の低下が最も特徴的であり、3 時間後には 51%という結果であった。PMMA 膜 3 種類では、3 時間経過後微量の低下を示し、MC-0.8 では、全く低下は認められなかった。

5. リゾチウム (図 3-a)

前のリボヌクレアーゼ同様、PAN-140 の低下が特徴的で、著しく強く 30 分後には 9%まで低下していた。PMMA 膜 3 種類では、3 時間後 44~57%という結果であった。MC-0.8 では 3 時間経過後も 94%という微量の低下であった。

6. ミオグロビン (図 3-b)

PAN-140 では 3 時間後 89%，PMMA 膜 3 種類では 69~85%という結果であった。MC-0.8 では 3 時間経過後も全く低下は認められなかった。

7. レチノール結合蛋白 (図 3-c)

HF-200, BK-1.0 H において、他の膜に比べ有意な低下を示し、3 時間後 66%以下という結果であった。しかし B2-1.3 では 97%という微量の低下であった。PAN-140, MC-0.8 では、3 時間経過後も全く低下は認められなかった。

8. α_1 -MG (図 3-d)

HF-200, BK-1.0 H では 3 時間後 82%以下まで低下していた。その他の膜においては、ほとんど低下らしい数値は得られなかった。

また C 末端-PTH, トランスフェリンについては、今回使用したいずれの膜においても有意な低下は得られなかった。

さらに以上の結果を、膜別に 3 時間後の各種溶質レベルを図 4, 図 5 に示した。

PMMA 膜については図 4 の如く、B1 系 HF-200, BK-1.0 H と、B2 系 B2-1.3 とでは同じ PMMA 膜であるがまったく異なった数値レベルを示した。B1 系の膜では、グルカゴン、N 末端-PTH, β_2 -MG が強度の低下を示し、B2 系の膜では、N 末端-PTH, リゾチウムの低下が著明であった。

PAN 膜については、リゾチウムの強度の低下と、N 末端-PTH, リボヌクレアーゼの低下が著明であった。Cu-prohan 膜については、各溶質とも有意な低下は認められなかった。

考察

尿毒症に対する血液浄化療法の 1 つに血液濾過法 (以下 HF) がある。HF とは hemofilter による限外濾過にて物質を除去する療法であり、我々はこれまでも各種の

図 3 各種膜における溶質の経時的変化②

図4 3時間経過後の膜別溶質レベル①

図5 3時間経過後の膜別溶質レベル②

hemofilter を用いてその治療法を試みてきた⁴⁾。そしてそれらの治療経験の中で、ある種の hemofilter において濾過されず濾液中には出現してこない溶質が、血中では明らかに低下するという奇妙な現象が観察された。その奇妙な現象を理解するために、我々は hemofilter 膜面で溶質が吸着ないし付着されて除去される可能性を想定し、その仮説を実証してきた^{3,5)}。

今回再度この膜吸着実験を行うにあたり、PAN 膜 (PAN-140)、cuprohan 膜 (MC-0.8)、PMMA 膜 B1 系 (HF-200, BK-1.0 H) に加えて、B2 系 PMMA 膜 (B2-1.3) も含めて対象とした。PAN 膜、cuprohan 膜においては前回同様の結果を示した^{3,5)}。しかし PMMA 膜においては、B1 系と B2 系では同じ PMMA 膜でありながら全く異なった結果を示した。特に β_2 -MG に関して言えば、B1 系の膜では 94% 以上の減少 (吸着) をみたが、B2 系の膜では 9% と若干の減少をみたにすぎなかった。この PMMA 膜 B1 系と B2 系との結果の違いは、おそらくアイソタクチック PMMA (iso-PMMA) とシンジオタクチック PMMA (syn-PMMA) の混合比

率による膜の性質の違いによるものか、含水率による開孔 (ポアサイズ) 率の相違によるものか、またはその両者の複雑な重合か、などによりコントロールされていると推測される^{6,7)}。またさらにそれぞれの膜と溶質の間には特異的な吸着 (affinity) があり、溶質の構造や荷電状態の差と、膜表面の構造、荷電状態の差との組み合わせで、それぞれの affinity が異なることも重要な因子として付け加えておかななくてはならないだろう^{3,5)}。

長期透析例に数多くみられる手根管症候群 (Carpal tunnel syndrome: CTS) を含めた透析性関節症 (dialysis-associated arthropathy) の頻度は、透析治療期間の延長につれ増加傾向にある⁸⁾。そのような透析性関節症とアミロイドーシスとの関連が注目され、アミロイド蛋白の前駆体として β_2 -MG がすでに同定されている。そのため長期透析患者血中に著しく高濃度に貯溜している β_2 -MG を除去することが不可欠な治療⁹⁾の 1 つとして今注目をあびている。

そのような中分子物質の除去において、膜透過除去の他に膜吸着除去も重要な要因として考えるべきと思われる。

文献

- 1) Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., Nakagawa, Y., Arakawa, M., Kunitomo, T., Kataoka, H., Suzuki, M., Hirasawa, Y., Shirahama, T., Cohen, A. S. and Schmid, K.: A new form of amyloid protein

- associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Comm.*, 129 : 701-706, 1985.
- 2) Endoh, N., Fujimoto, M., Suzuki, M., and Hirasawa, Y. : Effective Removals of β_2 -microglobulin by High Performance Membrane Dialyzers and Hemofilters. *Artificial Organs*, (投稿中).
 - 3) 遠藤信之, 保科 繁, 池田 裕, 中村藤夫, 古川 守, 中川一郎, 阿部町子, 浦野壽夫, 鈴木正司, 平沢由平 : 血液濾過用フィルターでの血中溶質の吸着. *人工臓器*, 12 : 49-52, 1983.
 - 4) 保科 繁, 遠藤信之, 池田 裕, 中村藤夫, 古川 守, 中川一郎, 阿部町子, 浦野壽夫, 鈴木正司, 平沢由平 : 濾過型人工腎に関する研究. *透析会誌*, 11 : 145, 1978.
 - 5) 保科 繁, 遠藤信之, 池田 裕, 中村藤夫, 古川 守, 中川一郎, 阿部町子, 浦野壽夫, 鈴木正司, 平沢由平 : 血液濾過用膜による物質吸着の可能性. *透析会誌*, 16 : 139-143, 1983.
 - 6) 梅香家鎮 : 血液浄化膜. 機能性膜の最先端技術. シーエムシー刊, 1982.
 - 7) 小野利彦, 松井 弘 : 人工臓器特に人工腎臓の機能性膜. *石油学会*, 6 : 33-39, 1983.
 - 8) 鈴木正司 : 透析性関節症. *臨床透析*, 2 : 204-205, 1986.
 - 9) 遠藤信之, 中川一郎, 古川 守, 中村藤夫, 保科 繁, 池田 裕, 阿部町子, 浦野壽夫, 鈴木正司, 平沢由平 : 各種膜素材を用いた時の β -MG レベルの動向 (血液透析・血液濾過). *腎と透析*, 投稿中.