人 工 腎 臓

透析以外の原理の利用

中 林 宣 男*

人工腎臓（血液透析）がいわゆる人工臓器の内一番進んでいる。しかし人工腎臓の初期に使われた原理—透析—は今日なおそのまま利用されている。透析膜にしても初期から多少は改良されたが、依然としてセルロースを素材としている。生体腎と人工腎は全く違っている。大きな装置である現行人工腎臓を小型化し、ポータブル型、体内埋め込み型にするには透析のみにたよってはいられない。そこで本稿では透析以外の原理—吸着、ろ過—の組合せ、透析との組合せなどについて現状、可能性を述べる。

1. はじめに

すでに本誌に“人工腎臓と膜”¹⁾について展望が掲載されており、透析を原理とした人工腎臓については述べる必要はないと思う。1年の歳月がたっても、血液透析用膜としては Cuprophane(セルロース)が主流である。中空糸を使った透析器がしだいに普及してきている。わが国でも旭化成がベンベルグレーオンを素材にした中空糸の透析器の開発に成功し、まもなく上

市されることになっている。Cordis-Dow の製品（酢酸セルロースで中空糸をつくり、加水分解したセルロース）よりいろいろの点で優れているという²⁾。中空糸を使わず Cuprophane を使った disposable で小型の透析器の開発も、コストダウンをねらっている試みられている³⁾。

2. 生体腎臓と人工腎臓

生体腎は血液をまずろ過し、血液側に分子量 68,000 以上のタンパク質と細胞成分を残し、ろ液としてそれより分子量の小さい物質に分離する。次いでろ液中より必要物質と水を吸収する。この段階がいわゆる能動輸送と呼ばれる物質移動が行なわれるわけである。残渣は尿として排出される。一方、血液透析では血液中に溜った代謝老廃物を濃度勾配を利用して透析液側に透析によって移動させる。透析液と患者血液の溶質の関係は第1図に示してある。生体のイオンバランスも透析液によって保たれる。水の排出は限外ろ過とよばれる圧力差によって水が血液側より透析液側に移動することによって行なわれる。現行の Cuprophane では限外ろ過効率と尿素の透析除去率が悪いので、食事制限によってこれらの蓄積を防いでいる。人工腎臓によって代行できない腎臓の機能としてホルモンなどの分泌がある。

3. 透析と吸着の組合せ

血液透析に必要とされる透析液量は1回 300～500 l である。透析液は原液を 35 倍に水で希釈し、透析槽に供給され、透析後すてられる (single pass)。このため血液透析のためには電源、上 下水道の設備は不可欠である。透析液を必要としない人工腎臓はこの点で大進歩であると同時に、人工腎臓のポータブル化、体内埋め込み型につながる。この方向に透析液の再生利用（循環）がある。透析液側に移った老廃物を除去しなくてはならない。溶質の除去を考えると濃度が濃いところで行なう方が有利である、すなわち血液から直接除去した方がよいといえる。

透析液の循環再利用とは第1表に示した物質を透析液中より除去することにつながる。海水の淡水化のプロセスの一つである逆浸透法も尿素の排除率が 100% 近い膜があれば可能であろうが、まだ十分利用できるまでには至っていない。能動輸送可能な膜、選択的透過膜を合成できない今日、溶質の除去としては吸着剤の利用が最も可能性がある。尿素の除去には有効な吸着剤がない。尿素をウレアーゼで分解しアンモニアにして吸着する方法が一般的である。イオン交換樹脂の利用は生体にとってイオンバランスの保持が大切であ

* Nobuo NAKABAYASHI 東京医科歯科大学医工器材研究所 (101 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10) 助教授・工博

Artificial Kidney except Dialysis

るところから具合が悪い。アンモニアを選択的に吸着する物質もあまりない。CCI Life Systems, Inc. (米) はリン酸ジルコニウムを使った透析液再生循環用カートリッジを開発し、必要透析液量 5.5 l の装置

を発売している。システムの模式図を第2図に示す。2価のカチオンはカートリッジに吸着されるため、 Ca^{++} 、 Mg^{++} の補給が必要である。限外ろ過された水は透析液溜めより over flow して液量は一定に保た

れる。尿素以外の老廃物は活性炭で除去される。わが国でも武田薬品より活性炭とアルミナ(リン酸除去用)を吸着剤とした循環式透析装置が発売されている。この場合透析液量は 30 l である。尿素の回収システムがないにもかかわらず、患者は従来の single pass 方式に比べて良好な状態に保たれているという(医師団談)。体液量と循環透析液量を考えるとかなりの尿素は透析液側に移動していると考えてよい。single pass 方式に比べて患者の状態がよいのは透析中に失われる物質が少ないためか、今後に興味ある問題を提起している。

活性炭カラムに尿素溶液を流すと間もなく出口、入口での尿素濃度が等しくなる(吸着平衡)ため、活性炭は尿素を吸着しないとされてきた。しかし吉田らは、活性炭は吸着した尿素を脱着しやすいことに着目し、複数の活性炭カラムを用意し、尿素の吸着—脱着を交互に行なわせると、透析使用後の透析液から尿素もクレアチニン、尿酸などと共に除去できることを見出し、透析液の循環再生利用法を開発した⁵⁾。

以上透析—吸着を組み合わせた血液透析装置について述べたが、根本的には(生体側から見て)従来の透析となんらかわるところはないといえる。ということは

第1図 生体腎臓と人工腎臓の比較

第1表 腎臓で除去される物質(尿)

物質	量 (g/day)
水	1,500
尿素	30*
クレアチニン	1
尿酸	0.6
Na ⁺	5
Cl ⁻	9
K ⁺	2.2
Ca ⁺⁺	0.2
リン、イオウ含有化合物 フェノール誘導体	trace

* 低タンパク質食では 13 g/day ぐらいに下がる。

中村宣男氏 昭和34年東京工業大学卒業、昭和36年同大学院修士修了、昭和39年博士課程修了。同年東京医科歯科大学歯科材料研究所助手、昭和44年より現職(この間昭和41年6月~43年5月まで米国エール大学にて酸化還元樹脂の研究)。専門は合成高分子化学、趣味は自然に親しむこと。

1. アルミナ ウレアーゼ
2. リン酸ジルコニウムナトリウム
3. 水和酸化ジルコニウム
4. 活性炭

第2図 透析液循環血液透析模式図 (REDY 使用)

吸着剤部分より為害性のある物質が透析液中に入りこみ、膜を通して血液中にまぎれこまないかぎり安全である。しかし透析型人工腎臓からの脱却の第一歩につながるといえよう。

4. 口過—吸着あるいは透析

腎糸球体が行なっている口過を適当な膜を使って行ない、口液中より不要物を吸着除去するか、膜を使って処理した後体内に返す方法が考えられる⁶⁾。吸着剤と膜の開発が問題である。

Henderson らは XM-50 膜 (AN-VC1 共重合体) で、あらかじめ希釈した血液を口過し、希釈液量にみあった口液をとり、すてる方式を報告している⁷⁾。口液中に出てくる有効成分が問題であろう。越川らも水を透過しやすい XM-50 製中空糸口過器を利用し、水分過多の尿毒症患者の血液口過を行ない、透析のみでは管理不能の患者の水分量のコントロールに成功している⁸⁾。

血液をまず口過して血漿をとり出し、血漿 (限外口過液) を透析液として利用する考え方もある⁹⁾。この場合血漿中に出てくる代謝老廃物を除去しなくては透析液として利用できない。そこで老廃物の除去方法の開発が重要である。同時に使用する口過膜 (透析膜) の性質—限外口過速度、cut off する分子量、膜に分子量によらない選択的透過性の付与、透析性能など—を検討する必要もある。

5. 血液の直接灌流

血液に直接吸着剤を接触させ、代謝老廃物を除去しようというものである。今日まで実験された吸着剤は活性炭のみである。血液をヘパリン化しただけではとても多孔質の活性炭層に血液を流すことは不可能であり、活性炭をコーティング (マイクロカプセル化) し血漿中の有効成分の吸着・血小板の付着・溶血などを防がなくてはならない。吸着能を保持したままでのマイクロカプセル化はむずかしい。カナダ、アメリカ、日本で成功している。カナダの Chang らはニトロセルロースとアルブミンの二重コーティング¹⁰⁾、アメリカの Andrade らはポリ 2-ヒドロキシエチルメタクリレート¹¹⁾、われわれ医科歯科大グループ¹²⁾はゼラチンを使っている。いずれも親水性の高い膜を使っている点は注目に値する。Chang らはすでに週2回6時間の血液透析を行なうところ、1回は活性炭による2時間の直接灌流にした方が患者はよいと報告している。医科歯科大では犬の血中クレアチニン濃度が急激に低下することを確認している。

尿素を血液中より吸着する報告はない。われわれも

第3図 切断し、腹腔壁に固定した犬の腸管のX線造影写真。両端は特殊な栓をし、中に吸着剤、透析液を入れ、ときどき交換する。

努力はしているが血液にふれても問題のない有効な尿素吸着剤がないためである。今後に期待する分野である。

6. 経口的人工腎臓

吸着剤を経口的に摂取し、腸管内 (腸管膜は毛細血管に富む) で老廃物を吸着除去しようという考えである。マイクロカプセル化酸化デンプン¹³⁾、エチレンマレイン酸共重合体¹⁴⁾、ポリアクロレイン¹⁵⁾などが吸着剤として検討されている。筆者の経験ではこれらの吸着剤では不十分であり、またマイクロカプセル化によって吸着剤容積の増大、吸着能の低下など解決しなくてはいけない問題が山積みしているように思う¹⁶⁾。

7. 体内埋め込み型人工腎臓

腸管の一部を切断し、両端を腹腔壁に導き、この腸管内に各種吸着剤と透析液を充テンし、腸管膜をとりまく血管内の血液中より老廃物を除去しようという試みもある¹⁷⁾ (第3図)。

8. おわりに

イ) 膜強度と透析口過性能の両立、ロ) 膜の使い方を工夫した小型 disposable 透析器、ハ) モザイクメンブレンの合成には日時を要しようが、機能の異なった中空糸を組み合わせることによって目的を達する。ニ) 尿素以外の有機系代謝産物は活性炭で除去できるから、摂取タンパク質の代謝産物の大部分を占める尿素をいかに除去するか、摂取した水分をどのように体外へ取出すか、ホ) 透析液を使わない時のイオン

バランス保持法, などを検討し, さらにより人工腎臓にしたいものである.

1973年の第 19 回 A.S.A.I.O., 第 11 回日本人工臓器学会における発表によると, “尿毒症の原因物質は尿素ではないのではないか” という疑問が生じてきた(尿素の吸着剤は必要かどうかに関係する). 早く結論を知りたい.

文 献

- 1) 越川昭三: 高分子, **21**, 512 (1972)
- 2) K. Ohta, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 98 (1973)
- 3) R. J. Soroka, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 105 (1973)
- 4) 越川昭三: 第 19 回高分子夏季大学要旨集, p. 380 (1971)
- 5) 吉田文武ほか: 第 11 回日本人工臓器学会 (1973. 10)
- 6) W. J. Dorson, Jr, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 109 (1973)
- 7) L. W. Henderson, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 119 (1973)
- 8) 越川昭三ほか: 透析研究会 (1972)
- 9) W. J. Kolff, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 92 (1973)
- 10) T. M. S. Chang, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **19**, 314 (1973)
- 11) J. D. Andrade, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **18**, 473 (1972)
- 12) 越川昭三・増原英一ほか: 第 11 回日本人工臓器学会 (1973. 10)
- 13) R. E. Sparks, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **17**, 229 (1971) など
- 14) D. L. Gardner, *et al.*: *Trans. A.S.A.I.O.*, **17**, 239 (1971), 中林宜男ほか: 第 11 回日本人工臓器学会 (1973. 10)
- 15) 山田多啓男ほか: 第 10 回日本人工臓器学会 (1972. 10)
- 16) 中林宜男: 人工臓器, **2**, 15 (1973)
- 17) 田嶋邦好ほか: 第 10 回日本人工臓器学会 (1972. 10)