膜および膜以外の除去素材を組み合わせた溶質除去—災害時にも 対応可能な携帯型血液浄化システム

山下明泰

湘南工科大学 工学部 人間環境学科
〒251-8511 神奈川県藤沢市辻堂西海岸1-1-25

Solute Removal by Combining Membrane and Other Devices – Wearable Artificial Kidney (WAK) System Available even under the Crisis

Akihiro C. Yamashita

Department of Human Environmental Sciences, Shonan Institute of Technology
1-1-25, Tsujido-Nishikaigan, Fujisawa, Kanagawa 251-8511, Japan

Hemodialysis is by far the most popular treatment modality for kidney disease patients in which blood and washing solution (called dialysate) are separating flowing on either side of the separation membrane in order to remove waste substances mainly due to concentration gradient. This treatment, however, requires not only membrane devices (dialyzers) but also electric power source, computer-controlled high-tech dialysis machine, more than 120 L of dialysate, and cannot be performed when the crisis occurs. We have been developing a wearable blood purification system by combining membrane and other devices. The first system included particles of adsorbent dispersed in agar gel and it removed toxic substances as long as 1 week; however, the direct contact of blood with agar may induce bioincompatible reactions. The second and third systems included an ultrafilter and an adsorbent that connected to the outside loop of the ultrafilter with various returning points of ultrafiltrate. Ultrafiltration naturally occurs due to pressure gradient from blood compartment to the outer lumen of the membrane and the ultrafiltrate returns back to the main blood stream by virtue of the connection. Both systems showed the solute removal performances with satisfactory results. Moreover, this system may be further developed to the system with no electric power source, water, or pump that can be available even under the crisis.

Key words : blood purification therapy / wearable artificial kidney (WAK) / diffusion / ultrafiltration / adsorption

1. はじめに

腎臓の機能が低下すると、やがて腎臓移植や各種

の血液浄化治療を受ける必要がある。後者により加療中の患者は、2010年度末現在、わが国にはおよそ30万人いる¹⁾。ほとんどの血液浄化治療は膜分離法の応用であり、わが国では腎不全患者の90%以上が拡散分離を利用した血液透析 (Hemodialysis; HD) で治療を受けている。これは1回4時間、週3回、病院で受ける治療である。この治療にはコンピュータ

Fig. 1 Original system #1
Ultrafiltrate is returned directly to the venous blood stream after cleaned.

Fig. 3 Original system #3
One dialyzer is used where the positive and reverse ultrafiltrations are occurring at the same time.

Fig. 2 Original system #2
Two dialyzers are connected in series where one is used for positive and the other for reverse ultrafiltration.

Fig. 4 Original system #4
No pumps and no dialysate are necessary to clean the blood.

制御された大型の透析装置（患者監視装置）、およびこれに必要な電源とともに、120 L強の透析液が必要である。そのため、この治療は必要なインフラストラクチャー（電源、水道水）が確保できる地域での施行が前提となる。わが国には、通常、これが問題になる地域はないが、大災害の発生時に極めて困難な状況を目の当たりにしたことは記憶に新しい。本報告では、分離膜と膜以外の素材を組み合わせて治療システム全体を携帯化することで、大災害時においても利用可能な新しい血液浄化法を提案する。

2. 通常の血液浄化治療に必要な装備

現行の血液透析治療には、中空糸型人工腎臓装置（使い捨て透析器および血液回路）、コンピュータ制御の患者監視装置、120 L強の透析液を使用する。また、医薬品として認可された透析液原液の希釈液に

は逆浸透（RO）水を使用しなければならないが、水道水から軟水化（イオン交換樹脂）装置、活性炭を経由してRO装置に接続する水処理の工程はかなり大がかりである。透析器は膜工学の進歩により、特にわが国において高性能化が著しく、中空糸内径200 μm 、全長30 cm弱、直径4 cmの筒型（家庭用懐中電灯程度）サイズで成人の治療に十分な1.5 m^2 強の膜面積を確保できる。透析膜は石油由来の合成高分子素材を利用したものが多く、特にポリスルホンおよびポリエーテルスルホンを主たる素材とする膜が市場の60%以上を占めている。治療に要求される膜の性能は、限外濾過用のそれに相当する。一方、患者監視装置は一層の高機能化・複雑化が進んでいるため、エレクトロニクス技術の進歩にもかかわらず、持ち運べるほどに小型軽量化はされていない（日本で開発されたマシンは、外国製の装置に較べて小型で高性能である）。電源の確保と並んで、水処理

Fig. 5 Comparison of systems #1 & #3 in removal of vitamin B₁₂.

システムや120 L強の透析液を持ち運ぶことはできないので、現行システムをそのまま小型軽量化することはできない²⁾。

3. 携帯型血液浄化治療システム

透析器には高性能限外濾過膜が使用されているので、これを用いれば全血から血漿水のみを分離（限外濾過）することができる。この血漿水は低分子量タンパク質（アルブミン（分子量66000）よりも小さなタンパク質）を相当量含む電解質水溶液であり、除去対象となる病因物質の多くはこの中に存在する。したがってこれを連続的にすべて廃棄し、濾過量に見合う補充液（医薬品、およそ20 L）を連続的に加える治療もある。この方法は血液濾過法（Hemofiltration; HF）とよばれるが、この場合にも補充液のほかに、大型の制御装置が必要である。また血漿水を透析したのでは、血液透析の場合同様、120 Lの透析液と大型の制御装置が必要となる。そこで、透析用水の削減を目指して、吸着材と寒天ゲルを組み合わせたシステムを考案した^{3~5)}。これは実験系では有用なシステムであることが分かったが、血液とゲルが直接接触することで血液成分に損傷を与えることが問題と考えられた。次に、血液から血漿水を分離し、この血漿水に対して吸着材（活性炭など）を使用して溶質を除去するシステムを構築した。浄化後の血漿水を血液本体流に戻せば、専用の補充液の使用を回避できる（システム1, Fig. 1）。しかしこのシステムでは吸着材から流出する微粒子が流血を

介して体内に流入する可能性があり、これが血管を傷つけたり、閉塞する可能性がある。そこで、透析器をもう1本直列に接続して、1本目で得た血漿水を吸着材などで浄化したのち2本目の透析器で逆向きの濾過をかけて、血液本体流に戻す（補充する）システムを開発した（システム2, Fig. 2）。しかし透析器を2本使うことは、経済的な意味で実用性が低いので、1本の透析器の上流で正濾過、下流で逆濾過が起ることを期待してコンパクトに改良した（システム3, Fig. 3)⁶⁾。このシステムで中空糸内を流れる血液の圧力損失を計算すると、透析器の外部側にポンプがなくても同様な現象が起こることが期待できる。さらに体外循環を血圧で行うことができれば、このシステムは完全ポンプレス、すなわち電源も補充液も必要としない携帯型血液浄化システムに発展させることも可能である（システム4, Fig. 4）。

4. 実験結果および考察

Fig. 5にはビタミンB₁₂（分子量1355）を使用した水系実験において、システム1とシステム3を比較した結果を示した。血液側本体の流量は200 mL/min、濾過側の流量は100 mL/minとした。いずれのシステムを使用しても、ほぼ同じ溶質除去効率が期待できることがわかる。溶質除去性能が同じであれば、微粒子が流血中に混入する危険性がないシステム3が、安全性と経済性の両面に優れているといえる。

Fig. 6には透析器を2本使用するシステム2を1本で行うシステム3の結果と比較した。ここでも実験結

Fig. 6 Comparison of number of filters in the system in removing creatinine in bovine blood system. Time course of creatinine concentrations are normalized to those of 15min. A.C. – Activated Charcoal.

果はほぼ完全に一致している。すなわち、1本の透析器の上流で正濾過，下流で逆濾過が起こることを期待したシステム3が機能しており，完成形に最も近いと考えられる。

Fig. 7には透析器の外側を流れる限外濾液（血漿水）流量を変化させた場合の実験結果を，体外循環用以外のポンプを使用しないシステム4（ポンプレス）と比較した結果を示した。現行のシステム4は，血漿水流量を2 mL/minとしたときよりも僅かに高い性能を示すことがわかった。透析器の中空系内の圧損を高め，中空系外側のループ部分の圧損を小さくすることで，さらに大きな限外濾過流量を確保できれば，体外循環用ポンプさえ必要としない，真のポンプレス装着型血液浄化システムを実現できる可能性もある。これは血液浄化治療のためのインフラストラクチャーが整っていない地域，あるいは災害等により，一時的にインフラストラクチャーが破壊された場合にも実施可能な治療となる。

5. 結 論

透析器内で生じる正濾過と逆濾過を吸着材などと組み合わせることで，ポンプレスな装着型血液浄化システムを実現できる可能性がある。このシステムは，高純度の治療用水や電源の確保が難しい地域ばかりでなく，大災害時における治療の確保に有用である。さらに，家庭での血液浄化療法を促進することで，社会復帰の促進や医療費の大幅な削減も期待できる。本報告で提案したシステムとよく似たシステムが，ここ数年，海外の医学関連雑誌に紹介されていることは興味深い^{7,8)}。

大災害時には，身体の一部の組織が家具や建造物

Fig. 7 Comparison of creatinine removal under four ultrafiltrate flow rates.

に挟まれ，圧迫されることもある。このような被害者は，救助された直後は軽傷に見えることが多いが，圧迫を受けていた身体組織が解放されると，組織内に貯留していた成分や細胞内の成分が，一気に血液中に放出されて，重篤な症状を引き起こすことがある（Crush syndrome，座滅症候群）。このような場合にも血液浄化治療が必要であるが，大災害下では，装置はもちろん電源や治療用水などのインフラストラクチャーが整わない。そのような場合にも，ここで提案した簡便な装着型血液浄化装置が利用できる可能性がある。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性腎不全患者の現況（2010年12月31日現在），p.4，平成23年6月，日本透析医学会
- 2) Davenport A, Gura V, Ronco, *et al.* : A wearable haemofiltration device for patients with end-stage renal failure: a pilot study, *Lancet*, **370**, 2005-2010 (2007)
- 3) 山下明泰，崎山亮一：寒天ゲルを用いた携帯型人工腎臓の基礎検討，*人工臓器*，26巻2号，429-432 (1997)
- 4) 山下明泰，崎山亮一，山口清和，東條角治：分離膜を使用しない携帯型血液浄化装置の開発，*化学工学論文集*，24巻2号，233-237 (1998)
- 5) Yamashita A, Sakiyama R, Hamada H, Tojo K : Control of rate of solute transport in newly developed portable agar gel blood purification system, *Home Hemodial Int.*, **2**, 67-70 (1998)
- 6) 山下明泰：災害時における腎不全症例と人工腎臓，特集「人工臓器と救急・集中治療」，*人工臓器*，37巻1号，62-66 (2008)
- 7) Stephens RL, Jacobsen SC, Atkin-Thot E, *et al.* : Portable/wearable artificial kidney (WAK), *Proc. Eur. Dial. Trans. Assoc.*, **12**, 511-518 (1975)

- 8) Gura V, Ronco C, Nalesso F, *et al.* : A wearable hemofilter for continuous amulatory ultrafiltration, *Kidney Int.*, **73**, 497-502 (2008)

(Received 26 October 2011;

Accepted 4 December 2011)

著者略歴

山下 明泰 (やました あきひろ)

1980年3月 早稲田大学理工学部
応用化学科卒業

1980年4月 早稲田大学 助手・
北里大学 講師・
(医) 善仁会研究部

1986年8月 テキサス大学オース
チン校大学院化学工
学科へ留学

1991年5月 同 大 学 院 修 了
(Ph.D.)

1991年7月 九州工業大学情報工
学部 助手

1999年4月 湘南工科大学工学部
材料工学科 助教授

2004年4月 同大マテリアル工学
科 教授

2009年4月 同大人間環境学科
教授, 大学院材料工
学専攻 主任