β_2 ミクログロブリン透析除去膜の設計

大 野 仁・宮城守雄・鵜飼哲雄

東洋紡績(株)総合研究所 〒520-02 大津市堅田2丁目1-1

Hemodialysis Membrane Design for β_2 -microglobulin Removal

Makoto Ohno, Morio Miyagi, Tetsuo Ukai

Toyobo Co., LTD. Research Institute 1-1 Katata 2-Chome, Ohtsu, Shiga 520-02

Due to a rapid technological progress in hemodialysis treatment, lifespan of uremic patient has been longer in recent years. Hemodialysis is now expected not only to save or support the life but also to promise a more comfortable life for the patient. For a more comfortable life, hemodialysis related complications become an important problems. Among complications, amyloidosis caused by β_2 -microglobulin is regarded as a serious problem.

In this report, a new concept of hemodialysis membrane for β_2 -microglobulin removal was described in terms of membrane pore control by membrane surface-protein interaction as well as membrane manufacturing.

Key Word : Artificial kidney, Hemodialysis, Hemodialysis related Amyloidosis β_2 -microglobulin, Pore Theory, Micro phase Separation, Separation Profile

1. はじめに
2. 各種人工腎臓の比較
3. 血液透析膜の設計(Pore Theory)
4. 血液透析膜の開発
 - 4-1 分画特性制御のモデル
 - 4-2 素材の選定
 - 4-3 製膜概念
 - 4-4 膜とタンパクの相互作用
5. 血液透析モジュールの開発
 - 5-1 透析効率の付与
 - 5-2 血液透析時の動態
6. おわりに

全療法として飛躍的な発展をとげてきた。

人工透析療法学会の報告によれば³⁾, 1987年度の我が国の慢性透析患者数は74,000人にのぼる。このうち透析歴5年以上の患者は60%以上, 10年以上の患者が13%となっている。最も長い透析歴は20年以上であり^{3, 4)}, 透析療法は単に患者の救命, 生命維持にとどまらず今や健常人に近い生活, より快適な治療をめざす方向に進んでいる。しかし, こうした長期透析が定着するにつれ慢性透析時の合併症が問題となってきた。例えば透析期間の長期化に伴い(1)骨・関節の痛み, (2)手根管症候群を代表とする運動機能障害, (3)血圧異常, (4)臓器への石灰沈着, (5)動脈硬化症等の合併症が急増している。

現在特に注目されている合併症は透析アミロイドシスであり, 代表的な症例として手根管症候群があげられる。骨・関節痛でも一部, 二次性副甲状腺機能亢進症やアルミニウム骨障害が原因となっている症例もあるとはいえ大部分は透析アミロイド症が原因と判明している。さらにこのアミロイドの消化管粘膜への沈着もみられ始めた

1. はじめに

透析膜による人工腎臓は1943年Kolffによる臨床実施以来¹⁾, 製膜技術の急速な進歩と臨床面での各種技法, 特にブラッドアクセスの進歩などとあいまって²⁾, 腎不

ため、透析アミロイド症は全身性アミロイド症として今や長期透析における最も注目され、対策が急がれる合併症の一つとなっている。

最近この透析アミロイド症の原因タンパクが β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)であることが、新潟大下条らにより明らかにされた⁵⁻⁶⁾。 β_2 MGは分子量11,600とタンパクとしては小さい分子であるが、従来の血液透析では除去できず透析患者の血中 β_2 MG濃度は常に高い。

これまで不均衡症候群や合併症の原因物質として、ば

Fig. 1 β_2 ミクログロブリン除去膜への期待

く然と中分子量物質の体内蓄積がいわれてきたが⁷⁾今回特定の原因物質が同定されたのであり、これを契機に人工腎臓療法自体の見直しが始まった。

β_2 MGがアミロイド繊維化して組織沈着を起こす機序は必ずしも明らかにされていない。しかし血中 β_2 MG正常値が2 mg/l以下であるのに対し、透析導入期には10 mg/l程度に上昇し、長期透析時の無尿期には40 mg/l以上に上昇している。(Fig. 1)⁸⁾。

この対策として、現在人工腎臓療法に対し求められることは、腎不全患者の血中 β_2 MG濃度を下げ合併症の発生を遅らせ、透析アミロイド症の治療を行うことである。さらに透析導入時から β_2 MGを除去できる新しい人工腎臓を使用して合併症を予防することである。

本レビューではこの新たな要請に応える新しい機能を持った人工腎臓膜の開発について、血液と膜との相互作用、特に血漿タンパクと膜の相互作用を膜分離特性と関連づけ、筆者らの研究を中心に紹介したい。

2. 各種人工腎臓の比較

従来の人工腎臓療法では上に述べた課題である合併症の克服は困難である。そこで β_2 MG等の中分子量物質を除去するために既存の血液浄化法の見直しが行われた⁹⁻¹⁰⁾。最も普及した療法である血液透析は、溶質の

Table 1. 代表的人工腎臓療法の比較

方 法	原理	長 所	課 題	状 況
Hemodialysis (血液透析)	透 析 (拡散)	<ul style="list-style-type: none"> ・低分子量物質の高い除去性 ・限外濾過による除水管理 ・血球成分に対する安全性 ・実績による信頼性 	<ul style="list-style-type: none"> ・中分子量物質の除去能向上 ・大量透析液が必要 ・(短時間透析) 	健保採用
Homofiltration (血液濾過)	濾 過	<ul style="list-style-type: none"> ・中分子量物質の高い除去性 ・透析困難症への施行 	<ul style="list-style-type: none"> ・大量の補液が必要 ・低分子量物質の除去能が低い ・タンパク層により性能が低下する 	入院患者にのみ 健保採用
Hemodiafiltration (血液透析濾過)	透析と濾 過の併用	<ul style="list-style-type: none"> ・巾広い分子量での高い除去性 	<ul style="list-style-type: none"> ・透析液、補液共に必要 ・コストが高く、操作性が劣る ・体液プールが小さい人には不適 	健保(未) 透析に準ずる
Continuous Arterio- Venous Hemofiltration	血圧による緩慢な 濾過	<ul style="list-style-type: none"> ・生体に適したマイルドな療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルター能力の不足 ・ブラッド・アクセスの改良 	急性腎不全補助
Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	腹膜による透析	<ul style="list-style-type: none"> ・在宅治療 	<ul style="list-style-type: none"> ・アクセスの改良 ・(腹膜炎の併発) ・腹膜の透過性劣化 	健保採用

拡散による透析除去を原理としているため、代表的尿毒症物質である尿素 (Mw 60) やクレアチニン (Mw 113) 等の低分子量物質の除去性は非常に高い。しかしながら分子量が大きく拡散定数の小さな中分子量物質の除去効率は低かった。そのため当初は、腎糸球体メカニズムとの類似性から濾過法により、低分子から中分子量物質にいたる成分を均一に除去することに大きな注目が集った¹¹⁾。さらにこの濾過法に透析法を組み合わせた血液透析濾過法 (Hemodiafiltration) や、Affinity を利用した吸着法等も積極的に検討されてきた。なかでも孔径の大きい PMMA 膜は β_2 MG を特異的に吸着するものとして話題を呼んだ。さらに中分子量物質を除去するため、アルブミンまでリークするタンパクリーク膜さえ検討されるにいたった。

Table 1 に代表的人工腎臓療法の比較を示す。例えば濾過法は透析法に比べ、人工腎臓として第一に除去すべき尿素やクレアチニン等の低分子尿毒症物質の除去性が低い。また約 20 l と大量に注射液グレードの補液を必要とし、人手もかかり原理的にコスト高となる。透析濾過法はこの面での改良を狙ったものであるが、十分ではない。実際問題として健保が入院患者にしか適用されない濾過法では、大多数の一般患者への適用は不可能に近いのである。腎不全患者の生命維持を永続的に担わねばならない人工腎臓療法は、

①「低分子量物質の除去能が十分に高く、健保も適用できる血液透析法」により、中分子量物質除去の課題を果たすことが必須であり、

② 中分子量物質除去を「血漿中の有用タンパク (アルブミン以上の分子量のタンパク) のリークなしに」行う必要がある。

3. 血液透析膜の設計 (Pore Theory)

前章で述べたように、現在求められる溶質透過性の向上した血液透析膜は、①大孔径化による中分子量物質透過性の向上と、②アルブミン (Mw 67,000) 以上のサイズの有用タンパクの透過を阻止するシャープな分画特性を必須とする。この特性を持つ膜設計について筆者らの考え方を示すに先立ち、膜設計に広く用いられている Pore Theory を紹介する。

膜における溶質の物質移動を扱った Pore Theory としては膜を円筒孔集合体としてとらえ、溶質透過を膜面での立体障害項と膜内部での摩擦項で表した扱いが著名である^{12, 13)}。立体障害項は Pappenheimer と Renkin らにより¹⁴⁾、膜表面で溶質が膜孔に落ち込む確率を表現したものであり、摩擦項は Kedem-Katchalsky の考え方¹⁵⁾を基礎に膜孔に落ち込んだ溶質が膜内部で円筒管壁より受ける抵抗として表現したものである。

Verniory らはこの関係を整理し、膜の溶質に対する透過係数 (Permeability) と反射係数 (δ) を膜の孔半径 (r) と溶質半径 (a) により記述している¹²⁾。

$$Permeability = S_D \times f(a/r) \times D \times A_{eff}/d \quad (1)$$

$$\delta = 1 - S_F \cdot g(a/r) \quad (2)$$

$$\text{立体障害項(拡散)} : S_D = \left(1 - \frac{a}{r}\right)^2 \quad (3)$$

$$\text{立体障害項(濾過)} : S_F = 2 \left(1 - \frac{a}{r}\right)^2 - \left(1 - \frac{a}{r}\right)^2 \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \text{摩擦項(拡散)} : f(a/r) \\ = \left(1 - 2.105 \frac{a}{r} + 2.09 \left(\frac{a}{r}\right)^3 - 1.71 \left(\frac{a}{r}\right)^5\right. \\ \left. + 0.73 \left(\frac{a}{r}\right)^6\right) / \left(1 - 0.76 \left(\frac{a}{r}\right)^5\right) \end{aligned} \quad (5)$$

Table 2. 膜孔半径と溶質透過性の関係

溶質 孔半径	β_2 ミクログロブリン		アルブミン	
	$S_D f(r/a) \cdot D \text{ (cm}^2/\text{sec)} ; 1 - \delta$		$S_D f(r/a) \cdot D \text{ (cm}^2/\text{sec)} ; 1 - \delta$	
20 Å	0.02×10^{-7}	0.06	—	—
30 Å	0.48×10^{-7}	0.34	—	—
40 Å	1.49×10^{-7}	0.55	0.001×10^{-7}	0.02
50 Å	2.61×10^{-7}	0.68	0.03×10^{-7}	0.12
60 Å	3.66×10^{-7}	0.76	0.11×10^{-7}	0.25
80 Å	5.37×10^{-7}	0.85	0.46×10^{-7}	0.47
100 Å	6.63×10^{-7}	0.90	0.92×10^{-7}	0.61
120 Å	7.58×10^{-7}	0.93	1.32×10^{-7}	0.71
150 Å	8.62×10^{-7}	0.95	1.97×10^{-7}	0.80

D : 拡散定数 37°C

Table 3. 溶質の物性値

溶 質	分子量	拡散定数*	Stokes 半径
β_2 ミクログロブリン	11,600	$13.7 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$	15.6 Å
アルブミン	66,000	$6.3 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$	35.1 Å

* 血液中 37°C

$$\text{摩擦項(濾過)}: g(a/r) = \left(1 - \frac{2}{3} \left(\frac{a}{r}\right)^2 - 0.20 \left(\frac{a}{r}\right)^5\right) / \left(1 - 0.76 \left(\frac{a}{r}\right)^5\right) \quad (6)$$

 D : 溶質拡散定数 A_{eff} : 膜の有効開孔率 d : 膜厚

Vemior らの Pore Theory は膜孔を均一な円筒管とみなしたものであるが、酒井らはこれに改良を加え tortuous pore model として、曲路率の導入により実際の膜と結びつけている¹³⁾。これらの関係を中分子量物質の透過性とアルブミンの阻止性に適用した結果を Table 2 に示す。

Table 2 では、中分子量物質として β_2 ミクログロブリンをとりあげ、Table 3 の物性値、水中の拡散定数より求めた Stokes 半径と血液中での拡散定数の推定値を用い、アルブミンと比較した。

Table 2 から明らかなように、溶質の透過性 $(1-\delta)$ は孔半径が溶質半径の 1.4 倍以上になると急速に増大する。したがって血中有用タンパクであるアルブミンの透過を阻止するためには、孔半径を 50 Å 以下にシャープに制御する必要がある。

Fig. 2 は、立体障害項×摩擦項を孔半径に対する溶質半径比に対し、拡散と濾過の場合についてそれぞれプロットしたものであり、両者の差が明瞭となる。

濾過における膜抵抗は、拡散における膜抵抗より常に小さく、しかもその分画特性はよりシャープである。これが中分子量物質除去における血液濾過法の優位性の根拠であった。逆にいえば、血液透析法は単に中分子量物質の除去性が低いのみならず、分画特性もシャープでないことになる。

それでは血液透析法の実現は不可能なのであろうか。中分子量物質の拡散定数は血液透析法の採用が無理な程小さいのであろうか。

血液透析器における溶質の除去能は一般に臨床上の指標である Clearance によって表現される。

$$\text{Clearance} = \frac{\text{供給液入口濃度} - \text{供給液出口濃度}}{\text{供給流量}} \times \quad (7)$$

Fig. 2 拡散と濾過に及ぼす孔半径/溶質半径比の関係

血液透析器内では血流と透析液流は向流で流れるが、これに熱交換器での考え方を導入すると Clearance は次式で表わされる¹⁶⁾。

$$\text{Clearance} = \frac{1 - \exp \left\{ \frac{K_o A}{Q_b} \left(1 - \frac{Q_b}{Q_d}\right) \right\}}{\frac{Q_b}{Q_d} - \exp \left\{ \frac{K_o A}{Q_b} \left(1 - \frac{Q_b}{Q_d}\right) \right\}} \times Q_b \quad (8)$$

 K_o : 総括物質移動係数 A : 膜面積 Q_b : 血流量 Q_d : 透析液流量

膜の溶質透過係数は eq (1) より、膜抵抗と溶質拡散定数、有効開孔率、膜厚の関数である。したがって溶質拡散定数が低下しても、ある程度までは膜の改質（有効開孔率↑膜厚↓）により対応が可能である。例えば中分子量物質として β_2 ミクログロブリンを例に、その拡散除去について検討を行ってみた。ここでは例えば 15 μm の膜厚、曲路率を考慮し有効開孔率を 0.4 と仮定し、膜抵抗は $S_o \times f(a/r) = 0.4$ の場合を取り扱った。(1)式より $\text{Permeability} = 0.4 \times 0.14 \times 10^{-5} \times 0.4 / 15 \times 10^{-4} = 1.31 \times 10^{-4} \text{ cm/sec}$ となるが、これは透析除去が十分可能な値である。Permeability は臨床性能と(8)式により結びつけることができる。 K_o については、第5章“血液透析モジュールの開発”で考察するが、ここでは $K_o \approx \text{Permeability}$ として扱う。(8)式に通常の臨床条件である $Q_b = 200 \text{ ml/min}$, $Q_d = 500 \text{ ml/min}$, $A = 1 \text{ m}^2$ を代入すると、 $\beta_2\text{MG}$ の Clearance は 61 ml/min となり血液透析時、透析器を 1 回通過する度に $61/200 \times 100 = 30.5\%$ の $\beta_2\text{MG}$ 除去が可能である。このように、 $\beta_2\text{MG}$ は血液透析により十分除去し得る拡散定数を有しており、透析法の課題はシャープな分画特性の実現に集約

Fig. 3 溶質の膜透過の模式図

される。

4. 血液透析膜の開発

以上 Pore Theory を検討することで、中分子量物質除去性のすぐれた血液透析膜の実現には、Pore Theory が取り扱った以上にシャープな分画制御を行うことが必要であることがわかった。

Pore Theory は膜を孔径に分布のない均一な円筒管集合体として扱っている。均一孔以上にシャープな分画を実現する手段としては、膜と分離対象の親和性を利用する方法と、非対称構造もしくは複合膜を利用する方法が考えられる。例えば、PMMA 膜の β_2 MG 特異的吸着性を利用した人工腎臓は前者の親和性を利用した例である。後者の非対称性を利用する方法は、Loeb らによる検討以来¹⁹⁾、逆浸透膜を中心に膜分離の主体となっており、筆者らの膜設計もある意味でこれに立脚している。

しかしながら人工腎臓における特殊性・血液を対象とした分離機構を考える場合、膜の非対称性は異った意味合いを持つ。そこでは生体成分との相互作用、特に血液接触時の血漿タンパク吸着による影響を考慮した膜分離機構が必要となる。膜分離時、膜面に形成したタンパクケーキ層の影響に関しては、すでに多くの研究がなされているが、ここでは濾過過程でのケーキ層形成ではなく膜表面吸着タンパク層を分画特性制御に利用した新しいタイプの非対称膜分離機構の実例として、筆者らの膜設計思想を説明させていただく。

① タンパク吸着層の区分

② 素材と吸着特性

方法：素材/血漿 incubation → phosphate Buffer Saline によるリンス
→ 中性界面活性剤 Triton × 100/超音波溶出
→ GPC (UV 280 nm) による吸着蛋白分析

Fig. 4 素材とタンパクの相互作用

4.1 分画特性制御のモデル

Fig. 3 は、膜分離機構を模式的に示したものである。膜透過では膜表面が分画の 1st Stag になっている。前述した Pore Theory における立体障害項 S_D は Fig. 3 (a) に示すように溶質の孔への落ち込みを確率で表したものに他ならない。従って膜表面の孔形状が変形した場合 (Fig. 3 (b)) S_D は減少する。

血漿タンパクの膜表面への吸着は、この孔形状の変形に対応しており、タンパク吸着層形成下では隣接した大きさを有する溶質の透過性は著しく低下すると予想される。また、タンパク吸着を膜表面のみに行わせ表面の開口を狭めることができれば、膜内透過における摩擦項には影響しないため膜内に入り込んだ溶質の透過性はそのまま保持され、一種の非対称複合膜を形成できることになる。この現象を積極的に利用すれば、膜孔径と隣接した大きさを有するタンパク群の透過は阻止するが、大きさに若干余裕のある中分子量物質は十分に透過するシャープな分画が発現し得るという着想に基づき、膜設計・分画特性制御を行なおうというのが、著者らの考え方である。膜にこのような分画特性を付与するためには次の 2 つの要件を満足させる必要がある。

Fig. 5 膜の形成過程 (模式図)

(1) タンパク吸着層を膜表面のみにとどめ、膜内部での摩擦項を低下させずに高透過性を維持すること。

(2) 膜表面の吸着層を単分子吸着層にとどめ、経時的な変化、透過性の低下を起こさないこと。

吸着特性をこのように制御するためには膜素材ならびに膜表面の特性が重要な役割を果たす。

4.2 素材の選定

高分子とタンパクの相互作用には多くのすぐれた研究が行われているが、特に吸着現象を両者の接着関数により記述した松田らの研究が著名である¹⁸⁾。

現在、タンパク吸着特性制御に関するポリマー設計の進展はめざましく Biomaterials として多彩な応用が実現しているが、今回筆者らが目的とする膜表面のみでの安定な単分子吸着層形成にむけて検討したのは、生体適合性にもすぐれた酢酸セルロース(アセテート)である。非常に興味深いことであるが、例えば一定の組成、特性を有する酢酸セルロースにおいてさえ、酢酸セルロースの OH 基と Acetyl 基の存在様式の差異に基づくゼータ電位差により、膜表面に吸着するタンパク種が、アルブミンからグロブリンに至るまで異なる (Fig. 4), つまり酢酸セルロースをさらに部分的に加水分解を行うならば、そこではアルブミンとグロブリンの混合吸着が起これ、このような多種吸着は蓄積型の多層吸着に発展する。従ってこの系では分画特性の経時変化が予想される。これに対し OH 基が全てフリーであるセルロースや、逆に Acetyl 基に完全に置換されたトリアセテートではアルブミンのみの選択的吸着特性を示す。

従来筆者らは、血液透析膜としてジアセテートを選定

Fig. 6 ミクロ相分離のプロセス

し、その酢化度を管理することにより混合タンパク多層吸着を排除してきたが、今回の膜設計、分画特性制御法である血漿タンパクの膜表面単分子吸着を実現するための素材としては、ジアセテートよりもセルロース、あるいはトリアセテートがより適している。この中で生体適合性ならびに大孔径化をはかる場合の孔径制御のしやすさから、筆者らはトリアセテートを選定した。

4.3 製膜概念

次にまず製膜の概念について述べたい。製膜法は、乾式、湿式および熔融の3法に大別され、それ以外の特殊な方法としてはポリマーに可塑剤を添加して熔融成形後、抽出を施す方法やポリオレフィンのスタックラメラの延伸処理による微孔形成法、中性子処理-エッチングによるニュークリポア法等が実際に行われている。今回筆者らが血液透析用中空糸膜開発に用いた方法はエアージャップによる乾湿式紡糸法である。

Fig. 5 に示すように、膜特性はドープ原液中のポリマー、溶剤および微孔形成剤である非溶剤の組成を出発点とし、ミクロ相分離のプロセスである凝固条件により決定される。Fig. 6 にこのミクロ相分離のプロセスを模式的に示した。膜形成の第1ステップは溶解状態にあるポリマーが、原液中の溶媒蒸散や系の温度変化、もしくは凝固性液体である水の浸入により、析出する一次粒子発生のプロセスである。さらに膜形成が進行すると第1ステップで発生した一次粒子が会合して二次粒子に成長する。成長した二次粒子は最終的な脱溶媒による収縮と

方法: ACD 化牛血液 Ht 40 血流量 200 ml/min 濾過速度 15 ml/min で 2 時間処理
→ Phosphate Buffer Saline によるリンス → 解体 → 中性界面活性剤/超音波溶出
→ GPC 及び Lowry 法による吸着タンパク分析
血液中透水性保持率 = 血中透水速度 2 hr 値 / 血中透水速度 15 min 値 $\times 100(\%)$

Fig. 7 膜とタンパクの相互作用

会合 (シネレンス) をへて、膜完成にいたる。従って膜構造はある程度まで、はじめの一次粒子発生状況に支配されており、短時間に多くの一次粒子が発生するならば、これに続く二次粒子への成長が抑制され小さな孔が多数形成するのに対し、一次粒子発生が遅延 (少ない核形成) は二次粒子成長への時間的余裕をもたらした大きな孔構造を発現する。

この一次粒子の発生はドープ原液中のポリマー濃度、ポリマー分子量及び溶解状態でのポリマー分子鎖の広がりにより規定され、なかでもドープ組成によるところが大きい。筆者らが中空糸膜紡糸で行っているエアギャップ紡糸法は、吐出時の条件を制御することにより、中空糸膜のデイメンジョン制御と一次粒子発生制御を同時に行うものである (Fig. 5)。つづく二次粒子成長のプロセスは、凝固浴条件として凝固浴濃度、温度を制御することにより巾広く制御し得る。

以上、製膜概念について簡単に述べたが膜特性は単に素材の特性のみで決定されるのではなく、製膜条件の選定がきわめて重要な因子となっている。

4.4 膜とタンパクの相互作用

膜による血液成分の分離、血液浄化時の特殊性は膜分離時、膜を横ぎる flux が存在することにある。

通常のフィルムでは、タンパクの吸着は表面層にとどまり、表面での飽和・単分子吸着層形成でほとんどの場合完了する。しかしながら血液浄化膜では、吸着層は経時的に成長、あるいは膜内へのくい込みを示し、膜分離特性の経時変化が観測されることが多い。

実際血液透析膜のように実質上タンパクを漏出しない膜においてさえ、その flux が大きくなるにつれ血液処理時の透水速度が経時的に低下することが、しばしば観測されている。従来、膜とタンパクの相互作用の経時変化を膜構造と関連づける報告はあまりみられないため、ここで筆者らの若干の知見を紹介する。

先に述べたように筆者らの中空糸膜製膜法はエアギャップ紡糸法である。紡糸製膜時にはポリマー分子は捲き取りのためのドラフトにより配向を受ける。特にこれは二重管ノズルより吐出後、凝固浴内に入り込む際の初期凝固過程時で強い影響を受ける。

過度の配向は孔形状を変形し膜面タンパク吸着層の積層化をもたらす。この考え方に従い、筆者らはノズル面でのドラフト比を制御し、膜面へのタンパク吸着特性と血液中での透水速度の保持率を検討した (Fig. 7)。

一般の血液透析膜においては、膜表面タンパク吸着層は経時的に成長しこれに伴って血中透水速度は低下する。しかしながら、ノズル面でのドラフト比を下げ、か

Table 4. タンパクの単分子吸着のための膜モデル

	単分子吸着	多層吸着
膜素材	アルブミンの選択吸着 ex. セルローストリアセテート	アルブミン, グロブリンの混合吸着 ex. 部分加水分解セルロースジアセテート
膜構造	スムーズな表面	ラフな表面 (タンパクのくい込み)
孔形状	製膜時の変形を抑えた Pore	ノズル面でのドラフトにより整列性を欠いた Pore
透過性	経時的にも安定したシャープで高い透過性	分画特性の経時変化

- 従来型
- 開発品 (高性能血液透析膜) FB-U

Fig. 8 血液透析膜の分画特性

Table 5. 透析効率向上の工夫

方式	クリンプ	フィン付き 異型断面糸	ストレート 捲縮糸巻付け	すだれ織り	よりあわせ	交差配置	ストレート
工程	紡糸後処理	紡糸ノズル	紡糸後処理	組立	紡糸後処理	組立	—

つ薄膜化を行うことにより、膜面吸着層を単分子層段階にとどめ安定した分離特性の保持が可能となる。Table 4にこれを膜構造と対応づけ模式的に示した。実際の製膜時には、膜分離面の表面特性、平滑性も重要な因子となっている。

以上筆者らが開発目標とした均一円筒管構造膜以上に、シャープでかつ高い中分子量物質透過性を有する膜分離の考え方を示した。また、この結果得られた血液透析膜開発品の分画特性を、従来の血液透析膜と比較して Fig. 10 に示す。β₂MG に対する吸着性を利用した PMMA 膜や吸着性と溶質透過を併用したポリスルホン膜とは異なり、トリアセテート膜は β₂MG のふるい係数も高く、シャープな分画を実現している¹⁹⁾。

5. 血液透析モジュールの開発

ここまでは膜特性のみに限定してレビューしたが、膜性能を発現するためにはモジュール設計も重要な役割を果たしている。ここではまず血液透析モジュールの形状面の工夫について述べ、次いで実際の血液透析時の動態面からモジュール特性について考えてみたい。

血液透析モジュールの総括物質移動係数 K_o は、膜抵抗、血流側境膜抵抗、透析側境膜抵抗で表現される。

$$K^{-1} = \text{Permeability}^{-1} + K(\text{Blood})^{-1} + K(\text{Dialyzate})^{-1} \quad (9)$$

血流側境膜抵抗は通常の臨床条件下では、血液流路径 (ID) と溶質拡散係数 (D) で表わされる。

$$K(\text{Blood})^{-1} = ID / (4 \times D) \quad (10)$$

中空糸膜は、平膜やコイル型に比べ血液流路が細く血流

Fig. 9 クリンプ中空糸のモジュール性能

側境膜抵抗は大巾に小さくなっている。しかしながら主として臨床使用時の圧力損失面での制限から、現状の内径 $200/\mu\text{m}$ 以上に細くすることは好ましくなく、この項の自由度は小さい。

これに対し透析液側境膜抵抗に関してはモジュール形状面から多くの工夫が行われている。

5.1 透析効率の付与

現在広く実施されている透析効率向上の工夫を Table 5 に示した。これらはいずれも透析液のチャネリング対策であり、形状面からのアプローチである。RO (逆浸透膜) モジュールにおいては交差配置法が流れの均一性にすぐれるとして採用されているが⁽²⁰⁾、これは人工腎臓のコンパクト化の要求に反する。一方フィン付中空糸は膜自体を異形化した興味深い方法であるが、著者らはより単純でかつ製造工程の簡便な方法として中空糸膜にクリンプを付与し、膜全体をモアレ構造として対処している。モアレ構造は中空糸膜集合体としては整然とした配列を有しながら、かつ、透析液を流した場合にも中空糸同志が密着することがなく、1本1本の中空糸間に均等な流れが発生する。この結果透析側境膜抵抗が最小となる効率的なモジュール形状となっている (Fig. 9)。

Table 6 に筆者らが血液透析膜開発で行った品質設計と特性について示す。

実際、筆者らが開発した高性能血液透析モジュール

Fig. 10 血液透析時の動態

Table 6. 高性能血液透析膜の品質設計と特性

は臨床の場合でも中分子量物質の高い除去性が確認され、従来の血液透析の概念を越えるものと評価されている^(21, 22)。

5.2 血液透析時の動態

次に血液透析モジュールの効率を考える上で実際の血液透析時の動態について考えてみる。血液透析は濃度差による拡散を駆動力とするものであるが、そこでは必ずしも拡散だけが起きているわけではない (Fig. 10)。

実際の血液透析では、血液と透析液は向流で流れており、また血流中には膠質浸透圧が存在している。したがって、かりに除水量をゼロに設定した血液透析においてさえ、血流、透析液流の圧力損失と膠質浸透圧のため、血液側圧の高い血液入口部では血液から透析液への濾過が起り、逆に透析液側圧の高い血液出口部では透析液から血液へのいわゆるバックフィルトレーションが発生している。つまり血液透析では単に拡散だけでなく、血液

Table 7. 透析合併症とその対策

透 析 合 併 症	対 応 処 方	膜 開 発
腎性貧血	赤血球産生能↓ 赤血球寿命↓	EPO 投与 High Performance Membrane
腎性骨異状症 ²⁶⁾	…Ca, P, Vitamin D 代謝異常, 二次性甲状腺機能亢進症 ①骨繊維化 ②骨軟化症 ③異所性石灰化 ④アルミニウム骨症	(①甲状腺除去) ②活性 Vitamin D 投与 ③透析液濃度↓ ④透析液管理: 逆浸透処理 ③膜のリン除去能↑ 透析効率↑
血圧異常	①高血圧 ²⁷⁾ …Na, 水の貯留 …レニン, アンジオテンシン系活性化 ②腎性低血圧 ²⁸⁾	①体重管理 ②bicarbonate, 高 Na 透析 ①生体適合性膜 ②プライミング Volume ↓
透析脳症	…アルミニウム蓄積 ²¹⁾	透析液管理 RO 化
代謝異常	①糖代謝異常 ②アミノ酸代謝異常 ③脂質代謝異常 ④ビタミン代謝異常 ⑤内分泌異常	? ?
透析アミロイドシス	…β ₂ MG 蓄積 (アミロイド沈着)	High Performance Membrane 生体適合性 (低補体活性) ³²⁾
免疫不全 ²⁹⁾	…Uremic Toxin ex グアニジン化合物 β ₂ MG 由来 heptapeptide Dimethyl cyclic AMP, Ribonuclease	薬物療法 High Performance Membrane 透析効率 Up 生体適合性↑ ³²⁾
ポリペプチド蓄積 ²⁹⁾	β ₂ MG, Lysozyme, レチノール結合蛋白, α ₂ MG β ₂ glycoprotein, Ribonuclease	吸着剤 High Performance Membrane 生体適合性↑ ³²⁾
透析過敏症	①first use syndrome ②不均衡症候群 ³¹⁾ ③EOG アレルギー ³⁰⁾	②透析液処方変更 ①②生体適合性↑ ³²⁾ ③EOG→AC, γ 滅菌膜
出血傾向	①糖尿病併発腎炎の多発	①ヘパリン→FUT, FOY へ ①抗血栓性膜

EPO: エリスロポエチン

EOG, AC, γ: エチレンオキシド, オートクレーブ, γ ray 滅菌

FUT, FOY: 抗凝固剤

入口部での濾過と出口部においてそれを補うバックフィルトレーションによる補充を機序とした溶質除去も行われていることになる。

このバックフィルトレーションの機序については Stiller らの詳細な取り扱いがあるが²³⁾, 例えば圧力損失の直線性と軸方向の透水性を均一であると仮定するならば, より簡略に表現できる。

Backfiltration rate (ml/min)

$$= \text{MFR} \times (\Delta B + \Delta D) \times \left(\frac{\sqrt{\beta}}{1 + \sqrt{\beta}} \right)^2 \times \frac{1}{2} \quad (11)$$

MFR: 血中透水速度 (ml/min mmHg) ΔB: 血流側圧力損失 (mmHg) ΔD: 透析液流側圧力損失 (mmHg)
β: 水中透水速度/血中透水速度

血液透析時の濾過の効果については次の2つの要因を考慮する必要がある。

① 濾過機構による透析器の中分子量物質除去能の向上

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Conc in} - \text{Conc out}}{\text{Conc in}} \times Q_s \text{ out} + (Q_s \text{ in} - Q_s \text{ out}) \times (1 - \delta) \quad (12)$$

② バックフィルトレーションにより未滅菌の透析液が体内に入り込む危険性。

①の考え方は圧損を駆動力とする濾過機構を積極的に透析効率向上に結びつけようとするものであり, この考え方に従えば透析モジュール形状は中空糸膜本数を減らしその分だけ有効長を長くすることが有利となる。逆に②の考え方を重視するならば, 透析モジュール形状は中空糸膜本数を増やし有効長を短くして圧損を小さくする必要がある。この2つの考え方に関し, 血液透析モジュール

はどのようにあるべきかは今後も議論をよぶであろう。

安全性は血液透析の基本である。しかしながら②の考え方を重視するならば、バックフィルトレーションは小さくすることは可能であっても完全になくすことは不可能であることを忘れてはならないであろう。

現在透析療法は進歩し、アルミニウム骨症や透析脳症を防ぐためにも²⁴⁾透析液管理、透析液希釈液の逆浸透膜処理が普及しつつある。さらには、透析液自体を限外濾過膜で処理し無菌化・バイロジェンフリー化する試みも行われつつある²⁵⁾。

このように血液透析療法自体がより高次の安全性対策を実施している現在、血液透析モジュールの形状についての考え方も整理されていくであろうと考えている。

6. おわりに

現在人工腎臓技術は β_2 ミクログロブリンに代表される中分子量物質を除去できる膜 (High Performance Membrane) を中心に盛んに研究され、次の新しい発展のステップを踏み出しつつある。このような状況にあって本レビューは筆者らの開発した高性能血液透析膜の設計を中心にあまりに狭い範囲を取り扱ったのではないかとおそれている。

現状の人工腎臓は複雑な機能を果たす腎機能のわずかな部分を代行しているにすぎず、腎不全者の動態はなお多くの課題を示唆している。今後人工腎臓開発者が留意する必要があると思われる課題を Table 7 に示した。

さらに高次の機能、例えば生体適合性を中心とした多くの研究が各方面で精力的に進められている。本報告がその一助になれば幸いである。

文 献

- W. J. Kolff : Ann. Int. Med., **62**, 608 (1965)
- 太田和夫 : 腎と透析 **21**, 155 (1986)
- 小高通夫 : 日本透析療法学会雑誌, **21**, 1 (1988)
- A. Schwarz, et al : Clin. Nephrol., **22**, 1333 (1984)
- 下条文武, 他 : 臨床透析, **2**, 61 (1986)
- F. Gejyo, T. Yamada, et al : Biochem. Biophys. Res. Commun., **129**, 701 (1985)
- A. L. Babb, et al : TASAIO, **17**, 81 (1971)
- 小野利彦 : 第13回医工懇談会シンポジウム 報告
- 越川昭三, 関口孝 : 腎と透析, **21**, 131 (1986)
- 酒井清孝, 峰島三千男, 石川厚史 : 人工臓器, **10**, 766 (1981)
- 平沢由平, 他 : 第1回ハイパフォーマンス研究会報告
- A. Verniory, R. Du Bois, et al : J. Gen. Physiol., **62**, 489 (1973)
- K. Sakai, S. Takesawa, et al : J. Chem. Eng. Jpn., **20**, 351 (1987)
- E. M. Renkin : J. Gen. Physiol., **38**, 225 (1954)
- O. Kedem, A. Katchalsky : Biochim. Biophys. Acta., **27**, 229 (1958)
- NIH 77-1294 "Evaluation of Hemodialyzer and Dialysis Membrane", 53 (1977)
- S. Loeb, S. Sourirajan : Advans. Chem. Ser., **38**, 117 (1962)
- 松田武久 : 高分子, **32**, 654 (1983)
- 峰島三千男, 阿岸鉄三, 太田和夫, 他 : 人工臓器, **17**, 33 (1988)
- 松井宏仁 : 膜, **5**, 33 (1980)
- 平沢由平 : 腎と透析, **23**, 59 (1987)
- 衣笠えり子, 北岡建樹, 超川昭三 : 腎と透析, **24**, 67 (1988)
- S. Stiller, H. Mann, H. Brunner : Contributions to Nephrology., **46**, 23 (1985)
- A. Alfrey, et al : TASAIO., **18**, 257 (1972)
- 古川守, 平沢由平, 他 : 日本透析療法学会雑誌, **21**, 284 (1988)
- 平沢由平, 他 : 骨代謝, **11**, 51 (1978)
- J. J. Brown, et al : Br. Med. J., **27**, 128 (1976)
- E. S. Kersch et al : N. Engl. J. Med., **290**, 650 (1974)
- 下条文武, 荒川正昭 : 新訂維持透析, 283 (1985)
- 高橋幸雄 : 臨床透析, **2**, 617 (1986)
- A. C. Kennedy, et al : Lancet., **1**, 410 (1962)
- C. Dinarello, et al : Conr Nephrol., **36**, 90 (1983)