ビタミンEによる再生セルロース膜の表面修飾

佐々木正富・細 矢 範 行・杉 山 知 子
渡 辺 秀 樹・塚 本 秀 樹・猿 橋 誠

テルモ株式会社 研究開発センター ☎ 259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500

Vitamin-E Modified Cellulose Membrane

M. Sasaki, T. Hosoda, T. Sugiyama, H. Watanabe, H. Tsukamoto,
and M. Saruhashi

R & D Center, TERUMO Corporation, Ashigarakami-gun, Kanagawa-ken 250-01

There has been a demand for such hemodialysis membranes of better biocompatibility the use of which would reduce the incidence of complications in patients who have been under long hemodialysis treatment.

We have developed a surface modification technique, consisting of forming efficiently a synthetic polymer layer on the inside of the regenerated cellulose hollow fiber without impairing fiber performance. Our newly-developed membrane has an excellent biocompatibility by modifying the inner surface and by immobilizing Vitamin E (α -tocopherol), which serves as an antioxidant, to the modified surface.

Key words : hemodialysis membrane, biocompatibility surface modification, Vitamin E (α -tocopherol)

1. はじめに

最近のめざましい透析療法の進歩により、透析患者の長期化、高齢化が進んでいる。血液透析は単なる救命的手段から、透析患者の生活の質的向上への変換が求められている段階にきており、特に血液透析の長期化に伴う合併症は重要な問題点とされている。合併症の1つである透析アミロイド症対策として、透析膜のハイパフォーマンス化が進んでいるが、その他の合併症、特に、透析患者の動脈硬化性疾患などは、依然として問題とされており、透析膜は補体活性化抑制、抗血栓性のみならず、より広範囲な生体適合性を要求されるようになってきている。

我々は再生セルロース膜の中空糸内面の表面改質により、従来の指標とされていた透析膜の生体適合性を付与し、さらには、抗酸化作用を有するビタミンE (α -トコフェロール) を保持させることによって、より高度な生体適合性を有する透析膜を開発した。

2. 表面改質

ダイアライザーの製造の各工程を図1に示した。通常のダイアライザーの製造方法¹⁾は、原液調製（セルロース原液および芯剤）から、滅菌工程までの工程を経ることにより行われる。従来の表面処理による製造方法は、B, C の別工程で化学処理を行うので、未反応物質の洗

Figure 1. Manufacturing process of dialyzer.

浄など複雑な工程が必要であった。また、紡糸工程中で処理する場合 (A) は、粘度が約 1,000 ポイズと高いセルロース原液へ改質剤を混ぜこむしかなく、改質剤の選択は幅が狭くなり、膜性能の低下、処理効率の低下などの問題があった。我々は、粘度が約 1 ポイズと低い芯剤槽へ改質剤を溶解する事により、紡糸工程中に効率的な表面処理が行える反応機構を開発した。

図 2 は、紡糸工程中をさらに詳しく、表面処理の反応機構を示したものである。左側は、紡糸前の各溶液槽の状態、右側は各溶液が二重管を通して吐出後の紡糸工程中の状態を示しており、外周はセルロース膜、内部はこの工程では、油成分のある芯剤が入っている。

図 2 左側に示した芯剤槽への改質剤の溶解は、従来、困難であったが、親水部と疎水部の二元ブロックの改質剤の開発により可能となった。すなわち、疎水雰囲気中では、親水部を疎水部が包む様なコンフォメーションとなり、改質剤 (MW : 44,300) の溶解が可能となった。

図 2 右側に示した紡糸工程時において、この二液が接触する。この時、化学ポテンシャルにおいて不安定な状態にある芯剤中の改質剤は、親水性であるセルロース膜側に、改質剤の親水部が頭を突っ込む形になる。さらに、親水部の先端部にある反応性のエポキシ基は、セルロース原液中のアルカリを触媒にセルロース中の水酸基と化学反応により結合する。この様な挙動をとるため、少ない改質剤 (改質剤 : 0.3 wt/v%) での効率的な処理が可能となった。

開発した表面改質セルロース膜のモデル図を図 3 に示した。以上の反応機構を利用する事により、中空糸内面のみに数百 Å の改質剤層 (合成高分子層) が形成された。セルロース内表面構造はアクリル系ポリマーを介し、補体活性抑制効果などを有した排除体積効果の高いフッ素ポリマー及び、血小板凝集抑制効果のオレイルアルコール鎖と結合している。また、結合は、改質剤のエポキシ基とセルロース中の水酸基との化学反応による共有結合である。さらに、このオレイルアルコールとの疎水-疎水結合により、抗酸化作用等を有するビタミン E を結合

Figure 2. Reacting mechanism of the modified cellulose.

している。

以上の様に、表面改質セルロース中空糸膜は、①血液と接触する中空糸内表面には生体適合性の優れた合成高分子層、②中空糸中・外層に透析性能の優れたセルロース膜と 2 種類の特性を示す複合膜である。

3. 分 析

3.1 表面分析

表面改質セルロース膜の中空糸内表面の分析を行った。中空糸内表面を切り開き、これを ESCA (JPS-90 SX : 日本電子株式会社製) により分析した結果を図 4 に示した。セルロース素材の存在しないフッ素原子の原子数比において、未処理セルロース膜の 0% に対して表面改質セルロース膜は、39.9% と理論通りに表面処理されている事が明らかとなった。

3.2 結合量

改質剤結合量の測定方法としては、表面改質セルロース膜を 1N-NaOH (EtOH 性) で 2 時間還流し、改質剤のフッ素鎖を加水分解して回収し、これをガスクロマトグラフィーによって分析した。表面改質セルロース膜の改質剤量は $58.6 \pm 1.3 \text{ mg/m}^2$ ($n=3$) であった。

ビタミン E 結合量の測定方法としては、表面改質ダイアライザーをエタノールで 4 時間循環し、エタノール中のビタミン E 濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。表面改質セルロース膜のビタミン E 固定化量は $147.5 \pm 17.5 \text{ mg/m}^2$ ($n=3$) であった。

3.3 結合力

膜面積 1.2 m^2 のダイアライザーを用い、ウシ血漿

Figure 3. Surface-modified cellulose membrane.

Figure 4. Surface analysis by ESCA.

500 ml にて Q_b (血液流量)=200 ml/min., Q_d (透析流量)=0 ml/min. で 37°C, 4 時間循環抽出して剥離状態を検討した. 改質剤の分析は, 検液の血漿から改質剤を酢酸エチルで抽出し, 高速液体クロマトグラフィー分析によって血漿中の改質剤溶出量を測定した. 分析の結果, ウシ血漿中改質剤濃度はすべて検出限界以下 (0.5 ppm 以下) であり, 改質剤の剥離がない事が明らかと

なり, 化学結合を裏づける結果となった.

ビタミンEの分析は血漿をエタノールで除タンパクした後, ヘキサンでビタミンEを抽出し, これを液体クロマトグラフィーで分析し, 血漿中のビタミンE溶出量を測定した ($n=3$). ウシ血漿ビタミンE濃度は循環前: $4.83 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ に対し, 循環後: $5.06 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ と有意差はなく, 平均値の差として $0.23 \mu\text{g/ml}$ と低値であった. この数値は, ビタミンEの固定化の 0.17% に相当し, 全体で 300 μg とわずかである. これはヒト血漿中のビタミンE濃度に対して極わずかであり問題はない量と考える.

4. 動物実験

表面改質セルロース膜ダイアライザーを用いた体外循環時の生体の血球成分の変動について, イヌ動物実験系により検討した. 実験条件として雑種成犬 (体重 17-23 kg) を用い, セラクター 1 mg/kg, 硫酸アトロピン 0.05 mg/kg を筋注, ケタミン 15 mg/kg を静注後, 気管内挿管した. 以後の麻酔はケタミン 40 mg/kg/hr で維持した. 抗血栓性の効果をより明確化するため, ヘパリン量は循環開始 10 分前に 150 U/kg, 30 分後に 50 U/kg に設定し, 静脈内投与した. 体外循環は, 頸動脈よりカテーテルを挿入し, 血液回路を介して透析器に導き, 頸静脈に返血した. カテーテルは 1 U/ml のヘパリン加生食にて充填し, また, 血液回路の影響を最少とするため, チャンバーをなくしプライミングボリュームを 400 ml と小さくした. また, 透析液はキンダリー 2 号を常法により使用し, $Q_d=500 \text{ ml/min}$ で循環した. 血液回路およびダイアライザー (膜面積 0.6 m^2) を生理食塩水でプライミング洗浄後, $Q_b=100 \text{ ml/min}$, $\text{TMP}=0 \text{ mmHg}$ に設定し, 2 時間循環した. 採血は, ダイアライザー動脈側採血ポートから行い, sysmex NE4000 (東亜医用電子) にて白血球数, 血小板数を測定した. なお, 白血球および血小板変化率は, ヘマトク

Figure 5. Time variations of white blood cell count in dogs. $Q_B=100$ ml/min, $Q_D=500$ ml/min, $n=3$.

Figure 6. Time variations of platelet cell count in dogs. $Q_B=100$ ml/min, $Q_D=500$ ml/min, $n=3$.

Modified cellulose dialyzer

Original cellulose dialyzer

Figure 7. The modified cellulose dialyzer and the original cellulose dialyzer after extracorporeal circulation in dog.

リット値で補正した式(1)を用い、循環前値を100%として%表示したものである。

$$\text{血球変化率 (\%)} = \frac{PL_t \times Ht_0}{PL_0 \times Ht_t} \times 100 \quad (1)$$

PL_0 : 循環前の血球数,

Ht_0 : 循環前のヘマトクリット値

PL_t : 循環 t 時間の血球数,

Ht_t : 循環 t 時間のヘマトクリット値

図5, 6に白血球, 血小板の経時変化を示した。白血球の経時変化では白血球数比の最小値において ($n=3$), 表面改質セルロース膜: $71.4 \pm 3.2\%$ (5分値), 未処置セルロース: $36.2 \pm 2.5\%$ (10分値)と表面改質セルロース膜は顕著に白血球の一過性減少を抑えていた。血小板の経時変化においても同様に, 120分値の比較 ($n=3$)で, 表面改質セルロース膜: $82.9 \pm 4.3\%$, 未処理セルロース膜: $49.9 \pm 2.5\%$ と表面改質セルロース膜は血小板の減少を軽度を抑えていた。

イヌ体外循環終了後, 生理食塩水1lを $Q_B=100$ ml/minでモジュール内を洗浄した後のダイアライザーの写真を図7に示した。抗血性の効果の明確化を図るため, 血液凝固しやすい条件下での実験であるので, 未処理ダイアライザーは, 残血が認められるのに対して, 表面改質ダイアライザーは, 残血が少なく抗血栓性の向上が認められた。

Figure 8. The numbers of platelets within a given area determined for different membranes. Membrane area : 294 μm^2 .

5. 生体適合評価

5.1 抗血栓性

血小板系の活性化を検討するために、血小板拡張機能試験を行った結果を図8に示した。実験は血小板数 $10^5/\mu\text{l}$ に調製したヒト多血小板血漿 (PRP) を各種透析膜に、30分間、室温状態で接触させ、洗浄後、付着血小板を走査顕微鏡 (JSM-5300 : JEOL 社製) にて観察した。付着した血小板の変形度合いは、丹沢らの方法に従い、以下の3段階で示した。

- I型：血小板正常形態である円盤上から、球上化して3~4本の偽足を出したもので、材料面との粘着が比較的弱いと考えられるもの。
- II型：数本以上の偽足を伸ばして、偽足の半分以上まで胞体を上げたもので、材料面に強く粘着したと思われるもの。
- III型：偽足の長さの半分以上に薄い胞体を上げたものが、ほぼ完全に胞体を拡張して類円形を呈し、材料面に完全に粘着したと思われるもの。

表面改質セルロース膜は、未処理セルロース膜等に対して、血小板の変形および付着量が有意に低く、血小板系の活性化を軽度には抑えていた。

抗血栓性に関して、もう1つ重要な因子である接触相の活性化がある。血液が異物表面と接触すると、図9に

Figure 9. Measurement of contact phase activation.

示した様にⅡ因子、プレカリクレイン、高分子キニノーゲンの3つの因子が複合体を形成し、血液凝固が引き起こされる。同時に、これらの活性化により、キニノーゲンに作用してブラジキニン遊離しキニン系を賦活する作用もある²⁾。図10に各種透析膜の接触相活性化の結果を示したが、実験はヒト血漿を0°C、4時間、各種透析膜に接触させる事により行った。測定としては、活性化し発生したカリクレインを蛍光標識合成基質法により行った。測定は、Fluorescence Spectrophotometer (日立 F-4000) を用い、Excitation 380 nm, Emission 460 nm で蛍光強度を測定した。

今回の接触相活性化の測定に際しては、0°Cでのインキュベーションと非生理的な条件下で行った。これは37°Cでは2,3分以内に活性値の最大になるが、血中に大量に存在する阻害タンパクによって急速に失活する。しかし、0°Cではこの阻害反応は無視できるため、実験条件として最適であった³⁾。

接触相活性化は、一般に、特に強い陰性荷電を有する表面上で促進されるといわれている。今回検討した透析膜はいずれも陰性荷電を有する透析膜であるが、特に、PAN膜はスルホン基やカーボネートの極性官能基により強い陰性荷電を有し、タンパクや薬剤などの吸着を引き起こしている。今回検討した接触相活性化の測定においても、PAN膜はセルロース膜の約20倍、表面改質セルロース膜の約54倍の活性化を示した。臨床的にもPAN膜使用例で血漿ブラジキニン濃度の上昇がみられるなどの報告もある⁴⁾。一方、表面改質セルロース膜は、

Figure 10. Correction contact phase activation, measured for different membranes. Membrane area : 300 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/mL, 0°C, 4 hrs incubation, plasma 100 μl+peptide-MCA 0.1 mM (reacting time : 37°C, 1 hr), fluorescence measurement : 380 nm (excitation), 460 nm (emission).

未処理セルロース膜と比較して約 1/3 に活性が抑制し、さらに CTA 膜と比較しても有意に活性の抑制が認められ、高い抗血栓性が確認された。

以上のことから、表面改質セルロース膜は、血小板系および接触相活性化系（凝固系）の両因子とも活性化の抑制効果を示し、抗血栓性が優れている事が明らかになった。

5.2 サイトカイン

Sholdan のモノカイン仮説⁵⁾以来、透析膜の生体適合性について以前の白血球一過性減少、補体活性化の研究に続いてサイトカインについてのアプローチをした報告が増えている。インターロイキン-1 (IL-1) のインデュースーとしてはアセテート、エンドトキシン、C5a などが関与することが判ってきており、透析中の体温上昇および透析後半の血圧低下、さらには長期透析患者における筋萎縮、骨粗鬆、関節の線維化などを引き起こす

Figure 11. IL-1β concentrations measured for different membranes. Membrane area : 450 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/mL, 37°C, 6 hrs incubation.

可能性が示唆され、全身作用を有する炎症関連物質として注目されている⁶⁻¹⁰⁾。

膜刺激によるサイトカイン産生について検討を行った。実験は以下の手順で行った。ヒト血液をミニモジュール（膜面積 450 cm²）に充填し（接触面積比 : 190 cm²/mL）、37°C、1-6 時間インキュベーションした。回収した 900 μl の血液に対し、50 μl、0.1 M EDTA-Na₂ (final 5 mM) と 50 μl、20 U/mL Aprotinin (final 1 U/mL) を加え、遠心後 (400 g × 10 分、1,000 g × 10 分 (4°C))、上清を回収した。上清に 2 倍量のクロロホルムを加え、遠心後 (1,000 g × 10 分 (4°C))、上清をエライザー法 (ELISA 法) にて測定した。また、インキュベーション時間は予備検討の結果、IL-1β、IL-6 は 6 時間、TNF-α は 1 時間とした。

透析膜によるサイトカイン産生量を図 11、図 12、図 13 に示した。IL-1、TNF-α、IL-6 の各サイトカインにおいて、表面改質セルロース膜は未処理セルロース膜と比較し、サイトカイン産生を有意に抑えていた。PS、CTA、PAN などの合成膜は、あるサイトカイン産生量が低くても他のサイトカイン産生量が高いという一長一短の結果となるが、表面改質セルロース膜は、各サイトカインに対しても産生量が低い事が明らかとなった。

Figure 12. TNF- α concentrations measured for different membranes. Membrane area : 450 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/ml, 37°C, 1 hr incubation.

Figure 13. IL-6 concentrations measured for different membranes. Membrane area : 450 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/ml, 37°C, 6 hrs incubation.

Figure 14. Granulocyte elastase concentrations measured for different membranes. Membrane area : 300 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/ml, 37°C, 10 min incubation.

5.3 顆粒球エラスターゼ

顆粒球エラスターゼは顆粒白血球が持つ中性プロテ

アーゼの1つである。エラスターゼは本来、細菌や異物の消化ないし分解に関わる生理的に重要な酵素であるが、細胞外へ過剰に放出されると血漿タンパク組織間質の成分の分解あるいは各種の生理活性物質を産生し、生体に対して傷害的に作用するものと考えられる¹¹⁻¹³⁾。エラスターゼはエラスチン分解能のほか、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどの組織間質成分を分解し、補体C3をC3aに、C5をC5aに変換、また、C3aやC5aを分解し、それぞれが持つ顆粒球遊走能を失活する。さらに、凝固・線溶系成分を破壊する作用を持ち、しかもPF4などによって本酵素の活性が増幅される。また、エラスターゼはアミロイドAタンパクを分解する作用があり、アミロイドーシス発症の機序にも関与している可能性がある。

膜刺激による顆粒球エラスターゼ放出量について検討を行った。実験はヒト血液(100 U/mlヘパリン加血)をミニモジュール(膜面積450 cm²)に充填し(接触面積比190 cm²/ml), 37°C, 10分間インキュベーションした。回収した血液450 μlにEDTA 50 μl (final 5 mM)を加え、1,000×g, 10分, 4°Cで遠心分離し、分取した血漿をエラスターゼ測定キット(MERCK Immunoassay PMN Elastase, MERCK)により測定し

Figure 15. CD11b (Mac-1), expression on granulocyte, measured for different membranes. Membrane area : 300 cm², contact area of membrane with blood : 50 cm²/ml, Q_B=10 ml/min, room temp., 2 hrs circulation.

Figure 16. CD11c (p 150, 95) expression on granulocyte, measured for different membranes. Membrane area : 300 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm², Q_B=10 ml/min, room temp., 2 hrs circulation.

た。

各透析膜に対する顆粒球エラスターゼの放出量を図 14 に示した。表面改質セルロース膜は、未処理セルロース膜、PAN 膜、に対して、顆粒球エラスターゼの放出量を有意に抑えていた。

5.4 白血球接着因子の活性化

透析患者の合併症では透析アミロイドーシスの手根管症候群の成因として、マクロファージの活性化とそれに伴う滑膜への浸潤が重要な役割をなしていると言われて¹⁴⁾。活性化したマクロファージは、5.2 で述べた

Figure 17. Free hemoglobin concentrations in plasma measured for different membranes. Membrane area : 450 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/ml, 37°C, 6 hrs incubation.

Figure 18. Degrees of conversion to met-Hb measured for different membranes. Membrane area : 450 cm², contact area of membrane with blood : 190 cm²/ml, 37°C, 6 hrs incubation.

IL-1, IL-6, TNF- α 等の炎症性のサイトカインの発現を誘発し、二次的に血管内皮細胞上の接着因子を発現させる。Mac-1などの接着因子が発現したマクロファージは、内皮細胞を通過して滑膜細胞を遊走し、組織固定化後、諸因子を放出し、滑膜細胞増殖、関節組織破壊へと進行すると考えられている。

白血球接着因子の活性化について検討した。実験条件としては、300 cm²ミニモジュールに対し、ヒト血液6 mlを用い、流速10 ml/min, 2時間循環して得た検体に抗体を加え、フローサイトメトリーにて蛍光強度を測定した。

図15 ヒト血液を各種透析膜に接触させた際のCD11b/CD18, すなわち, Mac-1の発現量, 図16にCD11c/CD18 すなわち P150, 95の発現量を示した。表面改質セルロース膜は、白血球接着因子の発現が低値である事が明らかとなった。

5.5 赤血球への影響

血液中に最も多く存在する赤血球について、各種透析

膜刺激による影響について検討した。実験はヒト血液(10 U/mlヘパリン加血)をミニモジュール(膜面積450 cm²)に充填し(接触面積比: 190 cm²/ml), 37°C, 6時間インキュベーションした。

図17にはシアンメトヘモグロビン法にて測定した各種透析膜による溶血度を示した。表面改質セルロース膜は、CTA膜, PAN膜に対して、溶血を有意に抑えた。

溶血のメカニズムとしては、赤血球膜の酸化的損傷や、補体成分が赤血球膜に入り込むことによって膜の透過性が変化し、浸透圧膨化をきたし、膜が一時的に断裂する事が知られている¹⁵⁾。一方、ビタミンEの生理作用の1つとして溶血防止効果(赤血球の細胞膜膜安定化作用)がある。レチノールによる溶血、ジアール酸やH₂O₂による酸化的溶血は、ビタミンEによってこれを防止することができる¹⁶⁾。

今回の溶血測定では、表面改質セルロース膜は他のどの膜よりも溶血性は低く、ビタミンEの赤血球膜保護による溶血防止効果が認められた。また、今回の検討結果において、セルロース膜の溶血性が低かったことから、

Figure 19. Cumulative luminescence intensities as indexes of active oxygen production, measured for different membranes.

Membrane area : 40 cm², contact area of membrane with blood : 33 cm²/ml, leucocyte platelet rich plasma : 1.2 ml (phagocyte count : 1×10^6 /ml), MCLA : 0.1 mM 10 μ L.

この測定条件では補体活性による溶血の影響は少なかったと思われる。

図 18 にはシアンメトヘモグロビン法にて測定した各種透析膜による赤血球への酸化による影響（ヘモグロビンのメト化率）を示した。表面改質セルロース膜は、他の膜と比較して、赤血球膜の酸化を有意に抑えている。

ヘモグロビンが生体内で受ける酸化反応には、2価鉄から電子が除かれて3価の鉄に変化してメトヘモグロビンになる鉄酸化と、グロビンのSH基が酸化されてジスルフィド結合して変性沈殿するタンパク酸化とがある。このうち鉄酸化によってヘム鉄が3価になった結果生じたメトヘモグロビンは、もはや酸素と結合する能力を有していない。このメトヘモグロビンの鉄酸化は、赤血球内で生成される有害な活性酸素（過酸化水素、スーパーオキシドアニオン）によって引き起こされると考えられている¹⁶⁾。

今回のメトヘモグロビンの測定結果では、表面改質セルロース膜はメトヘモグロビン含有率が最も低く、ビタミンEの活性酸素消去効果が確認された。

5.6 活性酸素

透析患者は、一般に過酸化状態にあり、血液透析に伴う動脈硬化促進や悪性腫瘍の多発など活性酸素は種々の病態に関係していると言われている¹⁷⁻²¹⁾。

各種透析膜の活性酸素産出量について比較検討を行った（図 19）。実験方法としては、膜面積 40 cm²を入れたキュベット（シリコンガラス管）の中に、Leukocyte platelat rich plasma (LPRP : phagocyte 10^6 /ml) 1.2 ml および 0.1 mM MCLA 10 μ Lを加え、15 分間の発光強度積算値をアロカルミネセンスリーダー (BLR 301) により測定した。また、LPRP の調製法としては、20 IU/ml のヘパリン加ヒト血液に 6% デキストラン T-60（ファルマシア）生理食塩水を 9 対 1 の比率で混合し、倒立静置し、上澄みを採取し試験液とした。また、phagocyte/PBS 系、LPRP 系、全血系での予備検討の結果より、感度・制度に優れた LPRP を試験液とした。

表面改質セルロース膜の活性酸素産生は、コントロール血漿と同レベルであり、他の合成膜と比べ、活性酸素の放出量を有意に抑えている。これは、ビタミンEの生体内抗酸化作用によるものと思われ、この他にも生体膜安定化作用、血小板凝集抑制作用などの生理作用を有しており、透析患者の種々の合併症を抑制する効果が期待される。

6. おわりに

再生セルロース膜は、透析膜として小分子量物質の除去性能、透析バランスおよび膜強度など優れた特性を有している。さらに、豊富な臨床実験に裏づけられる様に医療器として高い安全性を有しており、透析膜として長期にわたり高い信頼を得ている。一方、補体活性化で代表される様に、生体適合性面で改善する点も残されていた。

一方、人工腎臓用ダイアライザー（透析膜）は、約 30 ある人工臓器の中で最も進んだ人工臓器であり、慢性透析患者は世界で約 54 万人に増加し、市場は巨大化してきた。同時並行し、各製造メーカーは製造法の効率化等によるダイアライザーの低廉化の徹底を図ってきた。今回、膜性能を維持したまま²²⁾、中空糸内表面に合成高

分子（分子設計素材）を、製造工程内で効率的に処理する技術を開発する事により、実用化が可能となった。また、開発した表面改質セルロース膜は、補体の活性化、白血球の一過性減少の抑制および抗血栓性に優れたダイアライザーである事が明らかとなり、臨床的²³⁻²⁹⁾にも確認されつつある。

さらに、近年の透析療法の飛躍的な発展により、患者の腎機能が完全に廃絶しても、重篤な合併症を併発しない限り、透析療法で維持できるようになってきた。すなわち、血液透析が単なる救命の手段から透析患者の質的向上への変革にともない、透析膜に対して、従来の生体適合性基準よりも、広範囲で高度な生体適合性を要求される時代になりつつある。このような背景から透析器を頻回（1人の患者で、年に約156回使用）に長期間に渡る使用に対して、先発性に必要となってきた。新たな透析膜の生体適合性の指標として、サイトカインや活性酸素産生などが着目されつつある。これらの項目に対して、この度、ヒト血液を用い評価系（*in vitro*）を確立し評価した結果、開発した表面改質セルロース膜は良好な結果が得られた。

以上のことにより、新規反応機構により開発された表面処理ダイアライザーは、優れた生体適合性をもつダイアライザーであることが明らかとなった。さらに、ビタミンEの生理作用によって生体を保護し、各種合併症の抑制効果が期待される新しいタイプのダイアライザーである。

参考文献

- 1) 佐々木正富, 血液透析スタッフのためのハイパフォーマンスマンブレン, **11**, 1990
- 2) 加藤久雄, 凝固, 線溶, キニン, 第3章, p 113
- 3) 松田武久, 凝固因子吸着・活性化を指標とする血液適合性の評価法の確立, 昭和57~59年度文部省化
- 学研究費特定研究. 多相系医学材料の設計に関する研究, 研究成果総括報告書, p 457, 1985
- 4) 若狭幹雄, 緒方浩頭, 小岩文彦, 鍋島邦浩, 木野恭子, 衣笠えり子, 秋澤忠男, 越川昭三, 第31回人工臓器学会大会予稿集, 1993
- 5) Henderson, L. W., Koch, K. M., Dinarello, C. A., Sholdon, S., : Hemodialysis hypotension : The interleukin hypothesis. *Blood Purif.*, **1**, 3, 1983
- 6) 小野正孝, ハイパフォーマンスマンブレン **91**, 30, 8, 1991
- 7) 鈴木好夫, ハイパフォーマンスマンブレン **91**, 30, 13, 1991
- 8) 鈴木利昭, ハイパフォーマンスマンブレン **91**, 30, 17, 1991
- 9) 永井哲士, ハイパフォーマンスマンブレン **91**, 30, 25, 1991
- 10) 板垣信夫, 腎と透析, **28** (8), 39, 1990
- 11) 桜井郁之介他, 臨床病理, **37** (3), 267, 1990
- 12) 吉田 哲, 臨床透析, **2** (5), 683, 1986
- 13) 吉田 哲, 人工臓器, **15** (5), 1849, 1986
- 14) 宮坂信之, 透析会誌, **25** (12), 1301, 1992
- 15) 美濃真他, 日本ビタミン学会編ビタミン学〔I〕脂溶性ビタミン, 東京化学同人, p 177, 1980
- 16) 高久史磨他, 血液, 医学書院, p 88, 1987
- 17) 佐中 孜他, 人工臓器 **18**, 51, 1989
- 18) 熊野和雄, 腎不全, **2**, 57, 1989
- 19) 佐中 孜, 透析会誌, **24** (3), 283, 1991
- 20) 大柳善彦, 腎不全, **1** (1) 27, 1989
- 21) 井上正康, 腎と透析, **30** (5), 15, 1991
- 22) 猿橋 誠, 森田浩智, 谷 利樹, 佐々木正富, 人工臓器, **21** (3), 1992
- 23) 高木豊巳他, 第31回人工臓器学会予稿集, 1993
- 24) 高木豊巳他, 第38回日本透析療法学会予稿集, 1993
- 25) 小野正孝他, 第36回日本腎臓学会, 1993
- 26) 高木豊巳他, ハイパフォーマンスマンブレン '93, 1993
- 27) 高木豊巳他, ハイパフォーマンスマンブレン '94, 1994
- 28) 小野正孝他, 臨床透析 **10**, 10, 1994
- 29) 内藤秀宗他, 基礎と臨床, **28**, 2, 1994

(受付 1994年6月7日)