セルロース透析膜の開発

笠井秀俊・渡邊哲夫・日吉辰夫・山下康彦

旭化成工業株式会社 HF 技術開発部 ☎ 882 宮崎県延岡市旭町 4-3400-1

Recent Development of Cellulose Hollow Fiber Membrane for Hemodialysis

Hidetoshi Kasai, Tetsuo Watanabe, Tatsuo Hiyoshi,
Yasuhiko Yamashita

Hollow Fibers R & D Department, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.
Asahi-machi 4-3400-1, Nobeoka-shi, Miyazaki, 882

The biocompatibility and the mechanism of structure formation on regenerated cellulose hollow fiber membranes for hemodialysis are discussed. The biocompatibility can be improved by grafting polyethylene glycol chains to hydroxyl groups of regenerated cellulose. The coagulation process of cuprammonium cellulose solution is mainly dominated by the interfacial potential at the interface between cellulose solution and coagulant solution. And the performance of solute permeation of the membrane can be controlled through the coagulation process of cellulose solution. Consequently we have achieved the biocompatible and high permeable cellulose membrane.

Key words : regenerated cellulose hollow fiber membrane, biocompatibility, high permeability, polyethylene glycol chain, interfacial potential

緒 言

セルロースは血液透析器に求められている水分の除去、尿素等の低分子量のタンパク代謝物の除去に優れた特性を有しており、血液透析用の膜素材として最も古くから用いられている。その一方生体適合性については早くから議論され、一過性白血球減少（ロイコペニア）および補体活性化などが指摘されている。また、現在では従来の透析器では除去しにくい低分子量タンパク（ex. β_2 -ミクログロブリン (M. W. 11800)）等を取り除き、長期透析患者に発生する透析合併症を改善しようという動きが活発となり、従来よりさらに Cut-off point の高

い、いわゆる高透過性膜（HPM）が開発されている。しかし、血中タンパクであるアルブミン（M. W. 66000）の透過を阻止する必要があるため、シャープカットな溶質分画性が要求される。このような状況の中で、生体適合性に優れ、かつ目的に応じた透過性を有する透析膜の要求が高まっている。

ここでは、セルロース膜素材の生体適合性の改良と高透過性膜の製造のための膜構造形成メカニズムについて紹介する。

Fig. 1. Time course of leucocyte count.

1. 生体適合性

セルロースによる補体の活性化は、セルロースの水酸基が補体と結合することにより引き起こされることが知られている。ロイコペニアもこの活性化した補体により引き起こされると考えられている。セルロース膜表面に下記のアルキルエーテルポリマーをグラフトした改質セルロース膜のロイコペニアおよび補体 C3a (補体活性化時に発生する分解産物) の変化を図 1, 2¹⁾ に示す。図 1, 2 に示すようにグラフト量の増加に伴って、ロイコペニアおよび補体 C3a 濃度の上昇は抑制されていることが解る。

その他、抗血栓性の向上²⁾ および顆粒球エラスターゼ産生の抑制³⁾, また透析時に必要な抗凝固剤(ヘパリン)の使用量を抑えた透析が可能である⁴⁾とも報告されており、セルロース膜の生体適合性は大きく改善している。

また、グラフト量中空糸 (HF) 当りに対する反応量は数十ないし数百 [$\mu\text{g/gHF}$] で、計算上、膜表面のセルロースの水酸基の約 10% にグラフトされていることになる。このように極微量のグラフト量で改善効果があること、さらにはグラフトさせるポリマーが親水性を有することから、セルロースに特徴的な透過性の良さを阻害することなく生体適合性機能を達成することができるものと考えられる^{1, 3)}。

Fig. 2. Time course of C3a.

2. 高透過性膜

再生セルロース膜は、キュブラアンモニウムセルロース溶液を湿式紡糸することにより製膜される。透析膜としての多孔質構造は、湿式凝固の過程でポリマー粒子が成長して連なることによってマトリックスが形成され、この構造が溶質の透過性能の制御において重要な役割をはたしている。我々は、凝固速度つまり粒子成長速度が、凝固液に用いられる電解質の種類、温度、濃度によりポリマー層と凝固液の界面に生じる拡散電位を利用して制御できることを見いだした⁵⁾。

界面電位と銅のフラックスには相関が認められ、下記の3つの凝固メカニズムに分類される。

- (a) 脱銅イオン型凝固 (凝固液側がマイナスになることによるセルロース溶液中の銅の凝固液側への移動)
- (b) ノルマン化型凝固 (セルロース溶液側がマイナスになることによる凝固液中のアルカリイオンのセルロース側への侵入)
- (c) 脱アンモニア型凝固 (界面電位が発生せずセルロースの溶媒であるアンモニアが凝固液側に拡散移動)

実際にこの界面電位の異なる凝固法によって得た膜表面の超高分解能走査型電子顕微鏡 (日立 UHR-SEM S5000) 観察写真を図 3 に示す。凝固メカニズムの違いにより凝集粒子の大きさが異なり、物質の透過を制御する多孔質構造を変化させている。この凝固メカニズムに基づき、凝固速度を制御することによって種々の溶質透過性能を有する再生セルロース膜の開発が進められ、幅

Fig. 3. Structure formation of different types of coagulation. (Photograph by UHR-SEM)

広い溶質分子量範囲で透過性能を制御することが可能となっている。

おわりに

優れた溶質透過性能とポリエチレングリコール鎖をグラフトさせることによって、その生体適合性を改良した血液透析器「AM-BC-P」の製造販売を開始した。現在、さらに溶質透過性能を向上させ生体適合性を改良させた膜の開発に取り組んでいる。

参考文献

- 1) 伊藤克佳, 森本嘉純, 秋澤忠男, 越川昭三, 他: 腎と透析, **36** 別冊, 124 (1994)
- 2) 中村義弘, 安藤亮一, 小倉三津雄, 中川成之輔, 他: 人工臓器, **21** (3), 834 (1992)
- 3) 田畑一秀: 腎と透析, **36** 別冊, 115 (1994)
- 4) 福井博義, 早野恵子, 三浦 洋, 金子由美, 他: 透析会誌, **26** (7), 1267 (1993)
- 5) 伏見文良, 渡辺哲夫, 日吉辰夫: Polymer Preprints Japan, **43** (3), 1087 (1994)

(受付 1994年10月7日)