高性能セルローストリアセテート(CTA)血液浄化膜

加藤典昭・櫻井秀彦

東洋紡績株式会社 総合研究所 機能膜開発センター 〒520-0292 滋賀県大津市堅田二丁目1-1

High Performance Cellulose Triacetate Hemodialysis Membrane

Noriaki Kato and Hidehiko Sakurai

TOYOBO Co., Ltd. Research Center, Membrane Development Center

1-1 Katata 2-chome, Ohtsu, Shiga 520-0292, Japan

1. はじめに

腎不全により血液透析、腹膜透析などによる血液透析治療を受けている患者数は、わが国において2001年の現時点では20万人を超えている。また長期に渡って血液透析治療を継続しているケースも増加し、10年以上の長期透析患者は、全体の23%を占めるに至っている¹⁾。まさしくこれは血液透析治療が、腎不全患者の生命予後に貢献してきた証といえる。しかし同時に長期の透析歴に伴って多くの透析合併症がクローズアップされてきているのも事実である。腎性貧血、骨病変、代謝異常、免疫不全、易感染症、透析アミロイド症、循環器機能障害、皮膚障害など多くの合併症に透析患者は今なお悩まされ、透析患者のQOL向上は透析治療の重要な課題となっている。

腎臓機能代替として血液透析治療を位置づけた時、以下のような問題点が存在する。①除去物質の選択性、②生体適合性、③腎臓の生理機能の多様性。これらの問題を解決することが血液透析治療における治療手技・製品開発の目的となる。除去対象となる尿毒性物質は、尿素のような低分子量物質から始まり、分子量数千の中分子量物質を

経て、 β 2-ミクログロブリン（分子量12,000）などの低分子タンパク質の領域まで拡大してきた。生体適合性については、旧来から血液透析膜として使用されていた再生セルロース膜による補体活性化の研究に始まり、炎症性メディエーターを介する循環器系病変への影響が問題視されるに至り、低い補体活性は血液透析膜材料の必須条件となった。また腎臓の持つ生理機能を補う目的では、造血因子であるEPO（エリスロポエチン）、骨病変を改善する活性型ビタミンDなどの薬剤治療が、腎臓の持つホルモン分泌機能を補完する目的で積極的に腎不全患者に適用され高い効果を上げてきている。このように、血液透析治療は、透析膜開発と医薬開発の両輪の進展より新たなステージに上りつつある。

当社で開発しているCTA血液透析膜は、透析患者のQOL向上を主眼においたHigh-Flux透析膜として評価を得ており、現在ニプロ（株）よりFBシリーズとして販売されている²⁾。Table1に、上市しているFBシリーズの仕様を示す³⁾。これらCTA血液透析膜の概要と、昨年に最も大孔径の膜を有するハイエンド品として上市したFB-FHに関して紹介する。

Table.1 CTA血液透析器の仕様 (有効膜面積1.5m²モデル)³⁾

タイプ名		FB-E	FB-P	FB-U	FB-F	FB-FH
膜素材		セルローストリアセート(CTA)				
中空系内径(μ m)		200				185
膜厚(μ m)		15				
クリアランス (ml/min) *	尿素	191	193	196	198	198
	クレアチニン	181	184	188	190	194
	リン	169	172	182	189	193
	ビタミンB12	121	125	133	144	155
	ミオグロビン	25	32	39	62	78
限外ろ過量(ml/100mmHg/hr)**		2,050	2,540	2,980	3,710	6,690

* in vitro data

** 代表的臨床値

Fig.1 血液透析治療時の生体適合性指標（白血球数、補体C3a）の変化⁴⁾ Fig.2 CTA膜使用時の血清脂質濃度変化⁵⁾

2. 生体適合性

再生セルロース膜を用いて血液透析を行うと、治療開始直後に、全身循環の白血球が一時的に激しく減少する。これは白血球表面の接着分子表出が補体の活性化作用により増加し、血管床に接着してしまうためである。また再生セルロースで補体活性が顕著に誘起される機構は、その分子中のOH基と補体タンパク間の相互作用であることも解明された。当社のCTA膜は、セルロース分子中のOH基をアセチル基で置換した構造であり、補体活性が軽微に抑制されていることが臨床で認められている (Fig.1)⁴⁾。また、CTA膜の脂質を吸着する作用により、脂質代謝異常が改善されるとの臨床報告も多数あり、当社のCTA膜が合併症の課題解決に貢献しつつある (Fig.2)⁵⁾。

3. 溶質除去性能

透析膜としての機能を発揮するには、大きな開孔率、薄い膜厚、適度な孔径の3要件が必要となる。当社のCTA膜は、現在のハイフラックス膜では最も薄い膜厚 ($15\mu\text{m}$) であり、低分子量物質 (尿素) から低分子タンパク質 ($\beta 2$ -ミクログロブリン) まで幅広いレンジでの優れた拡散除去効率を実現している。さらに糸にクリンプを付与し、透析液の流れの均一性を確保して透析モジュールの偏流を防止し、透析効率を最大限に引き出す工夫をおこなっている⁶⁾。

CTAのFBシリーズの高性能タイプ (FB-F, FB-FH) では、 $\beta 2$ -ミクログロブリンの除去のみならず、有用タンパク質であるアルブミン (分子量 66,000) 近傍まで除去スペクトルを広げ、生体の持つ腎糸球体に近い除去領域にまで視野に入れた商品を開発し、臨床での評価を受けつつある。

4. FB-FHの開発

従来、低分子タンパク質領域の除去を効率良く行うために、拡散だけでなくろ過による物質移動を加えた血液ろ過、血液透析ろ過といった治療手法が用いられてきた。これらの手技にはろ過で除去した水分を生体に連続的にもどす操作や薬剤 (補液) が必要であり、また特殊な装置を必要とし、煩雑で高コストの治療となっている。FB-FHは、従来からの透析装置を用いた透析手技のみで、低分子タンパク質領域の除去効率をどこまで向上できるかをコンセプトとした新しい透析膜である。CTA膜の持つ優れた透析性能に加え、膜孔径を微量のアルブミンの透過にまで視野に入れ、タンパク質領域の拡散除去性能を大きく向上させた。また、中空糸膜の内径を従来より細くすることにより血流部の圧損を上昇させ、透析器内での内部ろ過を促進させてろ過効果による物質移動も加味する設計を行った。内部ろ過促進型透析器は、近年新しい透析器概念として注目を集めている⁷⁾。

5. FB-FHの臨床効果

透析合併症の一つに掻痒感 (かゆみ) があり、透析患者のQOL低減に対して深刻な問題となっている。日本透析医学会でも1999年に初めて全国的な統計調査を行い、その根の深さが浮き彫りにされた。透析歴10年以上では半数の患者が掻痒の既往症を持つ¹⁾。FB-FHの注目すべき臨床効果の一つは、この掻痒に対する改善であり、多くの臨床データが集まりつつある。今後、FB-FH使用での改善事例の研究を通じて掻痒のメカニズムが明らかにされることが期待される⁸⁾。

6. おわりに

当社のCTA血液透析膜は、優れた生体適合性、低分子量物質から低分子タンパク質まで幅広い溶質除去特性をもつ。今後、血液透析患者のQOL向上に広く貢献していくことが期待される。

文 献

- 1) 日本透析医学会誌, **34** (1), 1-31 (2001)
- 2) 大野仁 他, 膜, **13** (5), 248-258 (1988)
- 3) カタログデータ
- 4) 根木茂雄 他, 腎と透析, **34** (別冊), 77-80 (1993)
- 5) 竹之内賢一 他, 腎と透析, **40** (別冊), 73-75 (1996)
- 6) 加藤典昭 他, 膜, **25** (5), 239-238 (2000)
- 7) 峰島三千男, 臨床透析, **16** (6), 33-39 (2000)
- 8) 池田裕 他, 腎と透析, **49** (別冊), 149-153 (2000)
(受付 2001年5月8日 掲載決定 5月14日)