人工腎臓用膜の現状と新展開

上阪 努

東レ株式会社 先端研究所医療システム研究室 〒520-0842 滋賀県大津市園山3-2-1

Present state and novel development of a membrane for artificial kidney

Tsutomu Uesaka

Pioneering Research Laboratories, Toray Industries, inc., 3-2-1, Sonoyama, Otsu, Shiga 520-0842, Japan

Membrane separation technology using the polymer has been applied above all. The artificial kidney is one of the things which industrially grew and succeeded most, the number of dialysis patients has exceeded 200000 in 2000 year-ends for the advance of hemodialysis.

Originally, a membrane means the biomembrane, and the organism maintains the life by the skillful membrane mechanism. It will be reasonable outcome to introduce the membrane separation technology into medical field, in the medical purpose to attempt the recovery of damaged biofunction.

Regrettably, the practical artificial membrane that has produced does not have the advanced function like the biomembrane. In the present state, that is applied in the medical field as an extension of membrane separation technology in the conventional industry field. In short, it is merely the physical separation membrane for the material separation using selective permeability by the interaction at most, of spatial size, between solute and membranogen material.

However, the peculiarity of using under the organism environment certainly must be considered in case of the medical application. The defense reaction of the organism works by the contact between blood and separation membrane which is foreign body for the organism. The degree of this reaction is called the biocompatibility, and they are important with the separation characteristics in the design of a membrane.

Key words:membrane/artificial kidney/biocompatibility/membranogen material/hemodialysis

---

1. はじめに

高分子を用いた膜分離技術はこれまでに幅広い分野に応用されており、医療分野においても重要な役割を果たしてきた。中でも人工腎臓は産業的にも成長し最も成功したものの一つで、治療技術の進歩に伴い透析患者は年々増加しており、2000年末現在で20万人を越えている (Fig.1¹⁾).

元来、膜とは生体膜を意味するものであり、生体はその巧みな膜機構によって生命を維持している。損傷した生体機能の回復を図るのが医療の目的であるなら、医療に膜分離技術が取り入れられるのは当然の成り行きであろう。

残念ながら、これまで作り出されてきた実用的な人工膜は、生体膜のような高度な機能をもっておらず、従来の産業分野での膜分離技術の延長線

Fig.1 Change in number of dialysis patients in Japan

上で医療に应用されているのが現状である。つまり、せいぜい空間的なサイズか、溶質と膜素材との相互作用による選択透過性を利用して物質分離を行う物理的な分離膜にすぎないのである。しかしながら、医療用途の場合、必ず生体環境の下で使用されるという特殊性を考慮しなければならない。血液と生体にとって異物である分離膜との接触により生体の防御反応が働く。この反応の程度は生体適合性と呼ばれており、膜の設計においては分離特性と共に重要な特性である。

2. 人工腎臓

2.1 人工腎臓の手法と用いられる膜

透析膜(溶液中のある種の成分を透過できるが、他の成分を透過させないような半透膜)を用いて、腎機能を失った慢性腎不全患者に対して体内に蓄積している尿毒症の病因物質である尿素、クレアチニン等や過剰水分を分離・除去し、生体腎の代替を行うのが人工腎臓であり、その方法及び原理から拡散による血液透析(HD)法、濾過による血液濾過(HF)法、透析と濾過を同時に行う血液透析濾過(HDF)法がある。血液透析法は尿素など低分子尿毒物質の除去効率に優れており、治療コストも低く抑えられることから現在の治療の大部分を占めている。血液濾過法は中高分子物質の除去性能には優れているが低分子物質の除去性能が低く、また大量の高価な補充液が必要である。血液濾過透析法は先の二つの手法の利点を取り入れたものであり、低分子から中高分子物質ま

Table 1 Type of the dialysis membrane and molecular structure

Membranes	Chemical structure	Morphology	Producer
Cuprophane ® Regenerated cellulose Saponified cellulose acetate		dense	Enka, Asahi Cordis Dow Cordis Dow
Cellulose acetate		dense	Cordis Dow
Hemophan ®		dense	Enka
Eval ® Ethylene/vinyl alcohol		asymmetric	Kuraray
Polymethyl methacrylate		dense-symmetric	Toray
Polyacrylonitrile		asymmetric	Asahi
AN69 ® Acrylonitrile/sodium Methallyl sulfonate		dense-symmetric	Hospal
Polysulfone		asymmetric	Fresenius, Asahi Toray

で効率よく除去することができる。

2.2 人工腎臓膜の種類とその膜構造

人工腎臓モジュールとしては積層平板型、コイル型、中空糸型の3種があったが、中空糸型はコンパクト性、取り扱い易さ、高効率などの特徴から現在ではほぼ100%までになっている。その膜素材としては親水性から疎水性まで種々の素材の中空糸膜が開発されており、大きくセルロース系膜と合成高分子系膜とに区分される (Table 1²⁾。

近年膜の透過性の向上、要求性能の多様化、生体適合性の改善などを目的にポリメチルメタクリレートやポリスルホンなどに代表される合成高分子膜の開発が活発化し、シェアを拡大している。

2.3 高性能膜の開発

治療技術の進歩に伴い長期透析患者が増加する中で、特に5~10年以上の患者に骨・関節異常、末梢神経障害など合併症の出現が多く認められて

Fig.2 Diffusion performance after the protein adsorption
 BS: conventional product, BS-U: improved product
 Ko: generalization mass transfer coefficient

きた。これは通常の透析で除去しきれていない分子量の大きな病因物質が存在していることを示している。例えば末梢神経障害である手根管症候群の原因とされる β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG, 分子量11,800)のような分子量の大きい低分子量タンパク質では濃度差を推進力とする拡散では除去されにくいために、従来膜では除去できず患者体内に長期に渡り貯留蓄積されたためである。このような背景から除去物質の対象は低分子量物質から中分子量物質、さらには低分子タンパクへ移ってきた。合成高分子膜を中心に低分子タンパクの高い透過性を有する高性能膜がハイパフォーマン膜(HPM)と総称され、膜の開発競争が激化している。生体に有用なアルブミン(分子量69,000)を透過させず、 β_2 -MGなどの低分子タンパク(分子量10,000~30,000)を透過させるため、HPMは従来膜に比べ大孔径化及びシャープな分画特性が要求される。現在のところ、アルブミンリークがなく β_2 -MGの除去率の高い膜が性能の高い膜という位置づけとなっている。そのためには膜の孔径分布を小さくすることはもちろんであるが、高分子領域の除去物質の拡散性能をいかに向上させるかが鍵となっている。膜の拡散濾過性能を血清タンパク吸着後で比較した場合、 β_2 -MGに相当するストークス半径18Åの拡散性能

が改良されたという例も報告されている(Fig.2³⁾)。

3. 生体適合性

膜は血液と生体にとっては異物であるために、膜と血液の親和性(生体適合性)が良くないと膜側には血中のタンパク成分や血小板などの血球成分の付着が起こり、膜の透過性能の低下を引き起こす。生体側には補体活性を中心とした免疫反応、血小板などの凝固反応などが生じる。これらの反応の程度は膜素材により大きな差が生じることが知られている。また、膜構造についても膜表面のマイクロ構造が透析膜の生体適合性に果たす重要な貢献を実証している⁴⁾。

3.1 抗血小板付着性

膜が血液に接触すると必ずといってよいほど血液成分の付着が起こる。中でも血中のタンパクは膜のような人工材料に吸着しやすい性質をもっている。その後血小板や凝固系の活性化が起こり、血液が凝固すると考えられている。このため人工透析治療の際にはヘパリン等の抗凝固剤が使用されるが、ヘパリンの長期使用による骨代謝異常や脂質代謝異常などの副作用が指摘されており、手術後の患者や出血傾向にある患者には使用できな

Fig.3 Solidification mechanism of the blood at material surface

Fig.4 Chemical structure of MPC polymer

いと制約がある。新規な抗凝固剤として、ヘパリンの他に低分子量分画ヘパリンやガベキセートメシレートなども検討され始めている。

血栓形成のメカニズムは凝固系、補体系の様々なタンパク質が関連し複雑であるが、血小板（血球成分である血小板の粘着・凝集反応）と凝固系（一連の凝固因子の吸着・活性化によるカスケード反応）機序が主要な経路である（Fig.3⁵⁾）。

3.2 膜表面改質

透析膜として最も古い歴史を持つセルロース膜では抗血栓性の改良検討が多く行われている。セルロース膜の表面にポリエチレングリコール（PEG）をグラフト化した変性セルロース膜が開発された^{6, 7)}。これは膜表面のPEG鎖の自由運動により膜と血液との間に散漫層が形成され抗血栓

性が発現するものと考えられている。膜表面への架橋修飾方法としては熱、プラズマ、放射線によるグラフト重合反応が一般的である。

また、セルロース膜においては膜表面をビタミンEで固定化した膜についても開発されている⁸⁾。透析患者では活性酸素の産生が亢進しており、これが動脈硬化をはじめとする様々な合併症を引き起こしていると考えられている⁹⁾。ビタミンEは活性酸素や脂質ラジカルのスカベンジャーとして知られており¹⁰⁾、膜にビタミンEをコーティングできれば、脂質の酸化抑制やラジカル連鎖反応停止の機能を有しており¹¹⁾、透析膜の生体適合性を向上させ、その結果活性酸素に関連した合併症を抑えることができる^{12, 13)}。また、最近ではポリスルホン膜にもビタミンEを固定化した膜が開発されている¹⁴⁾。

生体を模倣した材料の研究が行われている。生体膜を構成する成分であるリン脂質と類似した構造を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）膜では長期に渡り抗凝固性維持を可能とした（Fig.4^{15, 16)}）。MPC膜では自由水の存在により抗凝固性が維持されていると考えられている。抗凝固剤による副作用の問題があり、無凝固剤でも使用できる血液透析膜への応用が期

Fig.5 Effect of inner diameter of hollow fiber for Urea clearance

待されている。

4. 人工腎臓用膜の設計

透析器において血液中の病因物質が透析液に排泄される物質移動のメカニズムは血液側境膜抵抗、透析膜抵抗、透析液側境膜抵抗からなる三つの抵抗が存在し、物質移動の際にはこれら三つの抵抗を直列的に受ける (1)。このときの三つの抵抗の割合を知ることが透析器の設計に有用となる。

$$1/K_o = 1/k_b + 1/k_m + 1/k_d \quad (1)$$

ここで、 K_o は総括物質移動係数、 k_b は血液側の物質移動係数、 k_m は膜中の物質移動係数、 k_d は透析液側の物質移動係数である。

4.1 中空糸膜の形状

透析効率を上げるという目的で最適な中空糸サイズに関する研究がなされている。中空糸膜の薄膜化は上述のとおり、透析膜抵抗を小さくできるので有効であるが問題は中空糸膜の強度である。セルロース系の膜は機械的強度に優れており、薄膜化を可能としている。ポリスルホン系の透析膜では膜厚が40~45 μ mであるのに対し、セルロース系膜では15 μ mであり、10 μ mでの製膜も可能

Fig.6 Effect of length of hollow fiber for Urea clearance

であると言われている。

透析膜用中空糸膜の内径はほとんどのメーカーで200 μ mを採用しているが、理論的には中空糸の内径を小さくすると、境膜物質移動抵抗を低減できる¹⁷⁾。管内を流体が層流で流れるときの境膜物質移動係数は理論的に求められており、次式が適用できる。

$$Sh = 1.62 \cdot (Re \cdot Sc \cdot (d/L))^{1/3} \quad (2)$$

ここで、 Sh はシャーウッド数、 Re はレイノルズ数、 Sc はシュミット数と呼ばれる無次元数であり、次のように表される。

$$Sh = kd/D \quad (3)$$

$$Re = du\rho/\mu \quad (4)$$

$$Sc = \mu/\rho D \quad (5)$$

ここで、 L は流路の長さ、 d は中空糸内径、 u は流速、 ρ は密度、 μ は粘度、 D は拡散係数、 k は境膜物質移動係数である。中空糸型透析器の場合には L/d の値は約1000程度になるので (2) 式は一定値に漸近する。つまり、層流下での物質移動の促進には流路幅を狭める、言い換えると d を小さくする中空糸の小径化が有効である。Fig.5は中空糸内径の尿素クリアランスへの影響を示した計算例であるが、中空糸が細くなるにつ

Fig.7 numerical analysis of fluidity of blood

れてクリアランスは上昇しているのがわかる。124 μm 付近でクリアランスは最大となっているが、これは中空糸内径が細くなり過ぎると境膜抵抗の減少以上に血液の中空糸滞留時間が減少し拡散が十分に起こらなくなるためであると考えられる。

4.2 膜モジュールの形状

モジュール長さ L を大きくすることにより境膜物質移動抵抗を低減できる。中空糸長さの尿素クリアランスの影響を示した計算結果はFig.6のとおりである。これらから考えると中空糸はより細くより長い方が低分子物質の除去性能は良いことになるのであるが、圧力損失が大きくなることが懸念される。圧力損失はHagen-Poiseuilleの法則により管長に比例し管内径の4乗に反比例する(6)。

$$\Delta P = 8 \mu L Q / \pi R^4 \quad (6)$$

ここで R は内管の半径、 Q は層流の単位時間当たりの体積である。

現在市販されている透析器のほとんどは細くて長いスリムなものとなっている。

透析器の構造として、血液が流入するヘッダー部の形状に注目した研究がある。

ヘッダー部の形状により、血液流れに偏流が発生しヘッダー内に血液が滞留する部分が生じ、それ

が原因で血栓が形成し残血につながるということがわかった。それに対してヘッダー形状を改良することで偏流・滞留を解消し、残血を低減することができることが明らかになった (Fig.7)¹⁸⁾。

4.3 内部濾過促進膜

HPMが開発され膜の大孔径化が進んできたことにより、透析液中の汚染物質の逆流の危険性が指摘されるようになった。膜の細孔径を拡大することにより、血中の中分子量タンパクの除去を促進すると、同様に透析中の汚染物質も分子量に応じて膜を透過して血中に流入しやすくなると考えられる¹⁹⁾。しかしながら、透析液の清浄化を前提として、血液側から透析液側への正濾過、及び透析液側から血液側への逆濾過を積極的に利用することを目的とし、中分子量タンパクの除去を積極的に狙った透析器が開発され、具体的には中空糸内径を小さくしたもの、透析液流路に抵抗を設けたもの、ハウジングの径を小さくしたもの、ハウジングの長さを長くしたものなどが考案されている^{20, 21)}。

4.4 新しい膜素材、膜構造

透析膜はハイパフォーマン膜が主流となり、膜素材としてはポリスルホンがコストの割に最も高性能な膜とすることができるようであり、国内メーカー各社が開発している。最近ポリスルホン系膜の新素材としてポリエーテルスルホン^{22, 23)}やポリアリルエーテルスルホン^{24, 25)}を素材とした透析膜も開発されている。どちらの膜も多孔構造形成のためには欠かせないとされる親水性ポリマーであるポリビニルピロリドン (PVP) を使用しており、膜構造についても内表面に緻密構造、外側へいくにつれて孔径が大きくなる非対称構造をもつ膜である。ポリスルホンにPVPを修飾したポリマーを膜素材とした中空糸の開発も行われており、生体適合性の向上が報告されている²⁶⁾。

製膜方法についてはポリスルホン系膜の場合、ある種の溶媒にポリスルホンとPVPを溶解し均質な溶液状態を調整し、水を代表とする非溶媒に浸漬する非溶媒誘起相分離法により製膜される。中空糸膜の場合、このような製法で作製された膜は非対称構造をもつ膜となる。一方で、マイクロ相分離の発現に熱を利用する熱誘起相分離法を利用したポリスルホン膜も開発され、既に評価されている²⁷⁾。この方法はセルロースアセテート膜に代表

される製膜方法であり、対称構造の膜が形成されるが、この場合多孔構造を形成させるのにPVPのような親水性ポリマーの添加を必要とせず、添加剤の溶出問題を危惧する必要はなくなる。

膜の透過性を重視すれば、非対称構造の膜が最も好適であるが、外表面の孔径が大きいためにエンドトキシンのような透析液の汚染物質の逆流を招いてしまう恐れがある。そこで、中空糸外表面の孔径を膜厚中央部よりも小さくすることで、汚染物質の逆流を極小化することができる対称グラジエント構造を有する膜が開発された²⁸⁾。この膜素材は対称膜であるセルロースであり、それを基準に考えると膜厚中央部の孔が大きいことから、対称膜での薄膜化と同様の効果を狙うことができる。

5. まとめ

透析膜はセルロースから合成高分子に至る様々な膜素材が開発されてきたが、生体適合性という面ではまだまだ足りないであろう。医療側も膜メーカー側もコスト的に安価な膜について手が伸びてしまい、本当に優れた膜を開発するエネルギーが不足しているかもしれない。生体適合性の優れた新規な膜素材の開発は膜メーカーのみがなし得るものではないことは言うまでもないが、膜素材の特性を生かした構造を形成させるためには未開の製膜メカニズムを解明するところに解決の糸口があるのではないだろうか。

文 献

- 1) 日本透析医学会編:わが国の慢性透析療法の現状(2000)

- 2) Pusineri C.P., *et al.*: Hemodialysis materials. *Contr. nephrol.*, **62** (1), Karger, Basel, (1988)
- 3) 小澤英俊他:腎と透析43別冊ハイパフォーマンスマンブレン'97, 50-55 (1997)
- 4) Tsunoda N. *et al.*: *ASAIO J.*, 418-423 (1999)
- 5) 松田武久:高分子と医療, **45**(5)竹本喜一編, 53 (1989)
- 6) 秋澤忠男他:人工臓器, **18**(3), 1170-1174, (1989)
- 7) 木野恭子他:人工臓器, **19**, 731 (1990)
- 8) 猿橋 誠他:人工臓器, **21**, 1025 (1992)
- 9) 佐中孜他:腎と透析 **34**, (6), 871-877 (1993)
- 10) Galli F. *et al.*: *Kidney Int.*, **54**, 580-589 (1998)
- 11) 木畑正義他:治療学, **19**(6), 713-716 (1987)
- 12) Clermont G.: *Free Radical Biol. Med.*, **31**(2), 233-241 (2001)
- 13) Mac Ginley R. *et al.*: *ASAIO J.*, **47**(1), 66-73 (2001)
- 14) 藤森 明他:腎と透析43別冊ハイパフォーマンスマンブレン'97, 135-138 (1997)
- 15) Ishihara K. *et al.*: *Colloids Surf.*, **18**(3-4), 325-335 (2000)
- 16) Ishihara K. *et al.*: *Front Med. Biol. Eng.*, **10**(2), 83-95 (2000)
- 17) 吉田文武, 酒井清孝編:化学工学と人工臓器 (1993)
- 18) 中島秀和:腎と透析47別冊ハイパフォーマンスマンブレン'99, 200-203 (1999)
- 19) Bommer J. *et al.*: *J. Am. Soc. nephrol.*, **7**, 883-891 (1996)
- 20) 峰島三千男他:人工臓器, **28**(1), 127-133 (1999)
- 21) Ronco C. *et al.*: *Kidney Int.*, **58**, 809-817 (2000)
- 22) 伊藤克佳:腎と透析47別冊ハイパフォーマンスマンブレン'99, 101-104 (1999)
- 23) 藤森 明他:腎と透析45別冊ハイパフォーマンスマンブレン'98, 58-62 (1998)
- 24) 熊谷 誠他:腎と透析47別冊ハイパフォーマンスマンブレン'99, 42-44 (1999)
- 25) 稲葉光史他:腎と透析47別冊ハイパフォーマンスマンブレン'99, 45-49 (1999)
- 26) Higuchi A.: *Fiber Preprints*, **56** (2), 92 (2001)
- 27) Thanh N. *et al.*:腎と透析49別冊ハイパフォーマンスマンブレン'00, 88-90 (2000)
- 28) Fukuda M. *et al.*: *Biochem. Eng. J.*, **2**, 127-136 (1998)

(受付 2001年11月17日 掲載決定 12月11日)