●特集 医療分野における膜の新展開

医療分野における膜の新展開

清田由紀夫

テルモ株式会社 研究開発センター 〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500

New Membrane Technology for Medical Device

Yukio Seita

R&D Center, Terumo Corporation, 1500 Inokuchi, Nakai-machi, Ashigarakamigun, Kanagawa 259-0151, Japan

Many kinds of membranes are widely used for medical device. This review focuses on blood glucose meter (MEDISAFE®), leukocyte removal filters (IMUGARD®, IMUFLEX®), vitamin E-modified dialyzer (CLIRANCE®-E, CLIRANCE®-EE, CLIRANCE®-PSE) and cell therapy device.

Current blood glucose meter (MEDISAFE®) is convenience, because patients only put a blood droplet on test strip, and need not to wipe blood. Porous polysulfone-type membrane was used for test strip, which removed blood cells from whole blood and was penetrated by plasma. Two types of latest blood glucose meters are available, one informs the level of blood glucose on voice for blind patients (MEDISAFE VOICE®), and another needs only one operation, that is, puncture, collect blood, and measure blood glucose (MEDISAFE® ez). Porous polysulfone-type membrane was also used for them.

Leukocyte contamination in blood products has been shown to cause post-transfusion adverse effects. To eliminate those effects, leukocyte number in products has been recommended to be less than 1.5×10^6 /bag, then, we have developed leukocyte removal filters, IMUGARD® and IMUFLEX®, which are made of porous polyurethane membrane. The mechanism of leukocyte reduction with porous membrane was studied using polyurethane membrane, and followings were found. Leukocytes are removed at a constant ratio against thickness of porous membrane.

There have been various reports on the effects of the vitamin-E modified dialyzer CLIRANCE®-E/EE. These effects include a decrease in oxidative stress and oxidative products. Therefore vitamin-E modified dialyzers are expected to reduce prolonged complications.

We have been developing a new filter device for MNC(mononuclear cell) separation using porous polyurethane membrane. This filter device has a transformable mechanism of compression-nonloaded state of the polyurethane membrane so that facilitates the object cell recovery from captured site. This filter shows over 90% of MNC recovery with over 95% of RBC(red blood cell), and about 90% of platelet removal from whole blood. This filter will be a useful device for cell processing aimed at medical practices, such as cell therapy and reengineering therapy.

Key words: blood glucose meter/leukocyte removal filter/vitamin-E modified dialyzer/mononuclear cell separation

1. はじめに

気体分離膜, 浸透気化膜, 逆浸透膜, 限外ろ過

膜, 精密ろ過膜等各種の分離膜を応用した膜分離技術は, この半世紀に発展を遂げ, 医療, 食品, 電子工業, 水処理等多くの分野で利用されている。

これらの中で医療分野で利用されている膜技術は、量的に最も多く利用されている人工腎臓用の透析膜をはじめとして、人工肺、酸素濃縮器用の気体分離膜、輸液剤等を調製する際、通気針に接続することで外気による輸液剤の汚染を防止する除菌用のエアフィルター、開心術で希釈された血液を濃縮する血液濃縮器に使う限外ろ過膜、赤血球製剤や血小板製剤の輸血時に不要とされている白血球を除去する血球分離膜、血液中から必要な血漿だけを分離する血漿分離膜、輸液時のチューブ接続、混注操作等での細菌感染の機会を軽減する細菌分離膜、簡単かつスピーディーに血糖値が測定できる血液吸引式の自己血糖測定器や血液中の有効成分である造血幹細胞等を分離回収するシステムに用いる精密ろ過膜など多岐にわたっている。

本稿では、これらの中から自己血糖測定器、白血球除去フィルター、人工腎臓、細胞分離への膜の利用技術を紹介する。

2. 自己血糖測定器

インスリン療法を行っている糖尿病患者の場合、きめ細かく血中グルコース濃度をチェックし、インスリン量や食事の調整をする必要がある。

とくに、日常の生活でもそのチェックを可能にしたのが、自己血糖測定（SMBG：Self Monitoring of Blood Glucose）である。従来、医療機関でしかできなかった血糖測定が、自宅でも24時間いつでも測定でき、変動する血糖値をリアルタイムで捉え、その値を治療にフィードバックする。このシステムが、より正常に近い、厳密な血糖コントロールを可能にした。

その結果、自己血糖測定は、インスリン療法を支える重要な手段であると同時に、患者にとって健康人と変わらない社会生活を実現する手段・システムとしての役割も担っている。

以下に自己血糖測定システムの試験紙として使用されているポリスルホン系多孔質膜について述べる。

2.1 膜の構造・特性

血糖試験紙に求められる膜の特性は、

1. 血液がすみやかに染み込む。
 2. 溶血を起こさずに血球を分離する。
 3. 使用する試薬を安定的に保持する。
 4. 試薬とグルコースの反応に影響しない。
- などが挙げられる。

メディセーフ®チップに用いられる膜はポリスルホン系多孔質膜で、血球を除去し血漿のみが染み出すよう、サブミクロンオーダーの孔を有している。

膜の走査電子顕微鏡写真(SEM)をFig.1に示す。

2.2 製品説明（仕様、原理、性能）

Fig.2に製品の写真を、Fig.3にチップ断面の概略図を、Fig.4に測定方法の概略を示す。測定手順は、リーダーに測定用チップを取り付けておき、指先に穿刺針を刺して直径3mm程度の血液滴（約5 μ l）を指上に作る。チップの先端を血液滴に触れさせると、血液を吸い込み、自動的に測定を開始する。測定範囲は、20～600 mg/dlである。

測定原理は、以下の2段階の反応である。

[反応Ⅰ]

[反応Ⅱ]

GOD：グルコースオキシダーゼ

POD：ペルオキシダーゼ

AA：4-アミノアンチピリン

TOOS：N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-m-トルイジン

この反応で生成した赤紫色色素の色の濃さを、血液を点着した面の反対側から発光ダイオードの光により比色測定し、血糖値に換算する。

従来は均質フィルム上に試薬層が形成された試験紙が多く用いられてきたが、多孔質膜を使用することで、反応に必要な酸素が膜を通して早く取り込めるようになり、測定開始から18秒で血糖値

Fig.1 SEM of microporous membrane

Fig.3 Tip (cross section)

がリーダーに表示される。

2.3 まとめ、展望

メディセーフ®シリーズは、少ない血液量で、短時間で測定できる自己血糖測定システムとして開発されたが、現在はさらに、視覚障害をもつ患者のために血糖値を音声で知らせるメディセーフボイス®GRV-1(医療用具許可番号 19BZ0016)、穿刺・採血と測定を同時に行う一体型血糖測定器、メディセーフ®ezリーダー ER-1 (医療用具許可番号 19BZ0016) などの製品が実用化されている。これらの製品に対応の血糖試験紙にもポリスルホン系多孔質膜が同様に使用されている。

3. 白血球除去フィルター

事故や手術によって失われた血液は輸血によっ

Fig.2 Tip and reader (Trade name MEDISAFE®
READER GR-101 License number 19BZ0016)

Fig.4 Self monitoring process

(2): Trade name MEDISAFE® FINETOUCH® (License number 19BZ0016), MEDISAFE® NEEDLE (Approval number 20900BZZ00076)

て補うことができる。近年、輸血療法の主流は採血した血液をそのまま患者に輸血する全血輸血から、赤血球のみ、あるいは血小板のみといった必要な成分だけを輸血する成分輸血に変わっている。これに伴って、様々な血液製剤が輸血に用いられ¹⁾、これらに応じた様々な目的の輸血フィルターが開発されている。

輸血フィルターを用いる目的は、輸血時に不必要な成分を取り除き、副作用を防ぐためである。手術時などに発生する微小な骨肉片や血液の保存とともに生成する血液成分が凝集した凝集塊などは、肺の毛細血管を閉塞させ、進行性の肺不全の原因となる²⁾。また、血液製剤中に残存する白血球は非溶血性発熱反応、同種抗体の産生、輸血後のサイトメガロウイルス感染、輸血後移植片対宿

主反応の重要な原因と考えられている³⁾。特に輸血に関係した副作用の中で約90%が白血球が原因とされる副作用であることが報告され、血液製剤中の白血球を除去することの重要性が認識されている^{3, 4)}。

血液製剤中に混入している白血球数は1から2単位の濃厚赤血球製剤であれば最大で $10^9 \sim 10^{10}$ 個程度⁵⁾である。非溶血性発熱反応では、 10^8 個程度、同種免疫の予防には $5 \sim 1 \times 10^5$ 個レベル、サイトメガロウイルス感染については 10^7 個程度に減らすことで防止できると報告されている⁶⁾。これら白血球の含まれる血液製剤から白血球を除去するために初期には遠心法などで除去する方法がとられてきたが、1980年代にlog2～3程度の白血球除去性能を持つフィルターが登場し、臨床でその有用性が認められた。その後、フィルターの改良が進み、現在ではlog4程度の除去性能に達している。このフィルターを用いれば、1から2単位の濃厚赤血球製剤では 1×10^5 個レベルまで白血球除去した血液製剤が得られ、高い防止効果が確認されている。輸血後移植片対宿主反応については、白血球除去フィルターを過後であってもより少ない数の特異的な白血球によって引き起こされる例があることが報告されており、もっとも有効な防止方法は、製剤への放射線照射とされている⁷⁾。

このように現在市販されている白血球除去フィルターを使用することの臨床的意義は大きく、特に頻回に輸血が必要な患者に対しては、殆どルーチンに使用されているのが現状である。

また、最近では採血後の保存前に白血球を除去する保存前白血球除去が輸血副作用の防止、血液製剤の保存中に起こる障害の防止などに効果的であるとされており、多くの臨床的恩恵をもたらす可能性があると理論的に注目されている^{8, 9)}。保存前に白血球を除去することを臨床的に意義のあるものにする為には、白血球除去フィルターによる白血球除去が必要であり、採血バッグと白血球除去フィルターを組み込んだシステムがすでに実用化され、欧米の一部では、日本国内に先駆けて実施されている。

Fig.5 Leukocyte removal filter IMUGARD® III-PL

Table 1

trade name	application
IMUGARD® III-RC	red cell preparations
IMUGARD® III-PL	platelet preparations
IMUFLEX® series*	whole blood

* Untrade (JAPAN)

3.1 製品説明

当社の白血球除去フィルターはイムガード® III-PL (医療用具承認番号 20700BZZ00720) (Fig.5) およびイムガード® III-RC (医療用具承認番号 20700BZZ01101) として上市している。また、欧米の一部では採血後保存前に白血球を除去する保存前白血球除去が日本国内に先行して実施され、採血バッグと白血球除去フィルターが組み込まれたインラインフィルターシステムが用いられているが、当社ではこれに対応する商品としてIMUFLEX®シリーズを上市している。

現在市販されている白血球除去フィルターは、ポリエステル製不織布を用いた製品とポリウレタン製多孔質膜を用いたものに大別される。当社のイムガード® III シリーズ、IMUFLEX® シリーズ (Table 1) は、人工透析膜、人工心肺など当社が長年培ってきた独自の多孔質膜製造技術に基づいて製造されたポリウレタン製多孔質膜である。

3.2 白血球除去機構

白血球の除去のメカニズムに注目すると、不織

布を基材としたフィルターでは、吸着が主要な働きをしている¹⁰⁾のに対して多孔質膜を用いたフィルターでは孔径による捕捉が重要な働きをしている¹¹⁾。イムガード®Ⅲ-RC、イムガード®Ⅲ-PLの多孔質膜はSEM写真からも判るように連続孔からなる3次元多孔質膜で、その孔径は高度に制御されている (Fig.6, 7)。

フィルターの深さ方向とフィルターに捕捉された白血球数との関係を調べてみると入口から出口に向けて捕捉された白血球数が減少している。また、フィルターの厚みを可変し、フィルターの厚さと白血球除去の関係を調べると、厚みに白血球除去率がほぼ比例している。これらのことから、フィルター入口から入った血液中の白血球はこの迷路のような3次元多孔質膜を通過していく過程で徐々に孔に捕捉されて濃度が減少していく除去機構が示唆される。このように除去の主な機構が温度による影響を受けやすい吸着ではなく、孔径による捕捉であるため、白血球除去率はろ過する血液の温度（血液バッグの保存状態で、ろ過時の血液温度は異なる）によって大きく影響されず、多孔質膜の特長となっている。

3.3 まとめ

白血球除去フィルターは、輸血の安全性を高める上で有効な方法として挙げられているが、その重要性は更に増すと考えられる。今後は、ろ過のタイミングが今以上に多岐にわたることが予測され、欧米で採血バッグとフィルターを組み合わせたインラインフィルターシステムが上市されているように、フィルター単独だけではなく、他の医療用具との組み合わせ、様々な医療現場およびタイミングに対応することが重要になると予測される。

4. ビタミンE固定化ダイアライザー

ビタミンE固定化ダイアライザー「クリランス®-E (医療用具承認番号 20600BZZ00590)」は再生セルロース膜を基材に親疎水2元ブロックポリマーにより内表面を改質し、さらに生理活性作

Fig.6 SEM of porous polyurethane membrane

Fig.7 SEM of leukocytes captured by porous polyurethane membrane

用を有するビタミンEを固定化したダイアライザーである。クリランス®-Eに固定化されているビタミンEは①抗酸化作用、②生体膜安定化作用、③血小板凝集抑制作用などに代表される様々な生理作用があるといわれており、健康食品としても日常的に使用されている。血中でのビタミンEは、赤血球に代表される細胞膜やリポ蛋白に存在しており、細胞膜の酸化損傷やリポ蛋白の酸化を効率的に防御している。

一方、末期腎不全患者は酸化ストレスが亢進しているといわれており、この酸化ストレスは動脈硬化性疾患や透析アミロイドーシスなど様々な合併症を引き起こす一因とされている。特に最近では糖尿病性腎症が増加しており、透析患者の血管病変は大きな問題となっている。酸化ストレス亢

Fig.8 Structure model of CLIRANCE®-E

進の原因としては、①腎不全や糖尿病などの病態、②体外循環、③透析液などからの異物侵入、④透析膜などの人工材料接触による血液活性化など様々な要因が考えられており、特に透析膜接触による酸化ストレスの亢進は多くの論文で指摘されている。本稿では、クリランス®-E膜の特性やこれまでの臨床結果について報告し、近年開発されたポリスルホン膜ビタミンE固定化ダイアライザー「クリランス®-PSE®（医療用具承認番号21000BZZ00295）」についても紹介する。

4.1 膜の構造モデル

クリランス®-Eの構造モデルをFig.8に示した。中空糸内部液に改質剤を溶解させることによりセルロース表面を効率的に改質することができる。クリランス®-Eの表面構造は基材である再生セルロース膜と改質剤である合成高分子層が化学結合により固定化された2層構造を有する複合膜の形態をしている。すなわちクリランス®-Eはセルロース膜と合成膜の2つの特長を生かした透析膜であるといえる。さらに、合成高分子層に抗酸化作用を有するビタミンE（ α -トコフェロール）を疎水結合することにより、活性を失うことなく透析膜に固定化することが可能となった。

4.2 臨床報告

これまでにクリランス®-Eを用いた臨床報告では、国内はもとより、海外でも多くの報告がなされている。その内容としては（1）白血球の一過

Fig.9 Cross Section model of CLIRANCE®-PSE®

Fig.10 SEM of CLIRANCE®-PSE® membrane

性減少、抗血栓性、膜付着蛋白などの膜特性に関するもの¹²⁻¹⁶）、（2）サイトカイン、顆粒球エラスターゼ、単核球アポトーシス、NO、白血球活性酸素産生機能などの免疫関連¹⁷⁻²⁰）、（3）血漿抗酸化能、ミエロペルオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどの活性酸素消去系に関するもの^{21, 22}）、（4）酸化LDL、赤血球膜過酸化脂質、糖化蛋白などの酸化ストレス産物に関するもの²³⁻²⁹）、（5）好酸球増多症改善、動脈石灰化抑制などの臨床病態に関するもの³⁰⁻³²）など多岐にわたっている。

4.3 ポリスルホン膜ビタミンE固定化

ダイアライザー「クリランス®-PSE®」

クリランス®-PSE®の構造モデルをFig.9に、SEM写真をFig.10に示した。クリランス®-PSE®はクリランス®-Eと同様にビタミンE（ α -トコフェロール）が、基材（ポリスルホン膜）内表面に固定化されているが、クリランス®-Eと異なる点は基材に直接固定化されていることである。

ポリスルホン膜は優れた生体適合性とシャープな溶質除去特性を併せもち、市販の透析膜の中で

は最も市場評価の高い、バランスの優れた膜である。クリランス®-PSE®の臨床評価については今後長期的に確認する予定である。

5. 細胞を利用した医療分野への応用展開

血液中から特定の細胞分画を分離するために、遠心分離法、赤血球沈降法、抗体を使用するアフィニティ分離法、フィルターを使用する分離方法などが用いられているが、これらの方法にはそれぞれ、一長一短がある。このため、目的に応じた方法を選択するか、複数の方法を併用することにより特定の細胞分画を分離することが行われている。このうち、フィルターを使用する分離方法は、主に、フィルターに捕捉される細胞を除去する目的で用いられている。これまでに我々は、ポリウレタン多孔質膜を白血球捕捉用の膜に利用した白血球除去フィルター、イムガード®Ⅲ-RC、イムガード®Ⅲ-PLを開発した。この白血球除去フィルターで捕捉除去される白血球の中には、リンパ球や単球、未分化な造血細胞などの細胞が含まれ、捕捉したこれらの細胞を回収することができれば、新たな細胞分離方法として非常に有用である。しかし、白血球除去フィルターをそのまま使用して捕捉細胞の回収を試みた場合、これらの細胞を効率よく回収することは不可能であった。

ポリウレタン多孔質膜は、血液細胞との相互作用が小さいため、物理的な篩い効果によって、白血球分画のみを血小板や赤血球、血漿といった他の血液成分と分離することが可能である。このため、機能性ポリマーのコーティング等の表面処理ではなく、構造設計を行うことで分離効率を高めることが可能である。また、一方で、ポリウレタン多孔質膜は外部荷重に対し自由に変形し、荷重を除去すると元の形に戻るというタワミ性をもったオープンセル構造の軟質フォームであり³³⁾、圧縮や延伸といった外部応力に対し任意に形状が変化(弾性変形)することから、空孔率や孔径の可逆的な制御が可能である。我々はこれらの特長に着目し、外部から力を印加してポリウレタン多孔質膜の圧縮、解放操作を行い、血液中からフィル

ターに捕捉された白血球分画、とりわけ単核球分画を高率に分離回収できるフィルターを開発した。

このフィルターでは、ACD(Acid-Citrate-Dextrose)やCPD(Citrate-Phosphate-Dextrose)などの抗凝固剤を添加した血液から単核球分画を回収するために、血液をフィルターに通過させる際にはポリウレタン多孔質体を圧縮して孔径、空孔率を小さくする。このときフィルターは白血球分画を捕捉しやすい孔径、空孔率をとる状態となり、白血球は他の血液成分と分離されてフィルターに捕捉される。ろ過が終了した後、更に生理食塩液やリン酸緩衝液などの生理的な水溶液でろ過後のフィルター内に残存する血小板や赤血球の洗浄を行うことが可能である。次に圧縮を解放し、孔径、空孔率を大きくした状態で、血液を流した向きと反対側から洗浄液と同様の生理的な水溶液を導入して、捕捉した白血球を回収する。このように2つ以上の孔径、空孔率の状態をとることにより、捕捉されたリンパ球の回収率が飛躍的に向上した。無負荷時、および圧縮時のポリウレタン多孔質体の電子顕微鏡像をFig.11に示す。ここで圧縮率を以下のように定義すると、圧縮率に対する各血液細胞、ろ過時間はFig.12のような挙動を示した。

$$\text{圧縮率 (\%)} = \frac{\text{元の厚さ} - \text{圧縮したときの厚さ}}{\text{フィルターの元の厚さ}} \times 100$$

リンパ球の回収率は高く、ろ過時の圧縮率に対して極大点を取ることが認められた。一方、好中球などの顆粒球の回収率は低く、これは、顆粒球の核が小さく、変形能が高いため、捕捉部位が比較的フィルター構造の深部(出口側)に分布するためであると考えられた。また、赤血球の除去率(透過率)は圧縮率の増加に伴い漸増したが、これは、ろ過、洗浄時のフィルター容積の減少による効果であると考えられた。また、ろ過時間は圧縮率の増加に伴い増大した。

これらの結果から、ポリウレタン多孔質フィルターによる分離方法は、以下のような点が特長として挙げられる。

Fig.11 SEM of polyurethane membrane under compressed state (×500)

Fig.12 Behavior of each blood components and filtration time against filter compressed rate

- ・ 原理がシンプルであり、操作が簡便で、短時間での分離操作が可能である。
 - ・ クローズド回路を併用することで無菌性を維持できる。
 - ・ 白血球を捕捉した後、洗浄することができるので、赤血球や血小板など他の血液細胞との分離効率が良い。
 - ・ 白血球の中では、リンパ球が主となる単核球を優先的に回収できる。
- これらの特長をもとに、臍帯血の分離を行って

回収された細胞を詳しく評価した結果、リンパ球と単核球を含む単核球分画としての回収率が高く、単核球分画に含まれる未分化な細胞（造血幹/前駆細胞）も良好に回収でき、回収された未分化細胞の増殖能力が高く維持されていることも確認された³⁴⁾。さらに、リンパ球の亜分画（T細胞、B細胞、NK細胞）やT細胞の亜分画（ヘルパー／インデューサーT細胞、サプレッサー／サイトトキシックT細胞）の組成比は分離回収操作前後で殆ど変化しなかった。

このように、ポリウレタン多孔質体の特長を利用して、簡便性、無菌性をもった、単核球分離システムを開発することが可能となった。また、この手段の大きな特長として、目的細胞の培養や凍結保存までのシステム化への可能性が考えられ、発展性が高い分離法であるといえる。最近、単核球分画に含まれる造血幹細胞などの未分化な細胞は、血液細胞のみならず血管内皮細胞や神経細胞、筋細胞、骨細胞といった細胞へも分化しうることが最近の研究で明らかになってきている³⁵⁾。このような研究が進むことによって、造血幹細胞移植や免疫賦活療法、遺伝子治療、再生医療などの細胞を利用した医療行為は、今後、増加することが予測される。ポリウレタン多孔質膜の特性を活かしたこの細胞分離・回収方法は、これら最新の医療行為に貢献できると考えられる。

文 献

- 1) 浅井隆善, 比留間潔, 星順 隆: "一目でわかる輸血", メディカル・サイエンス・インターナショナル (1998)
- 2) Snyder EL, Hezzey A, Barash PG, *et al.*, *Transfusion*, **22**, 21-25 (1982)
- 3) Perkins HA: *Vox Sang.*, **11**, 578-600 (1966)
- 4) Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, *et al.*, *Br. J. Surg.*, **79**, 513-516 (1992)
- 5) 関口定美: 臨床病理, **40**(6), 617-625 (1992)
- 6) 茂木祐子, 細田真理, 高橋恒夫, 関口定美: 日本輸血学会誌, **37**(5), 617-626 (1991)
- 7) 半田誠, 石田 明: 総合臨床, **47**(10), 2694-2699 (1998)
- 8) 比留間潔: 日本輸血学会誌, **44**(1), 1-11 (1998)
- 9) 山口一成, 米村雄士, 清川哲志, 河野文雄, 鈴島 仁: 日本輸血学会誌, **46**(6), 517-520 (2000)
- 10) Oka, S, Maeda, K, Nishimura, T, Yamawaki, N: "Clonical Application of Leukocyte Depletion", Sekiguchi, S ed., chap. 9 (1993)
- 11) Kora, S, Kuroki, H, Kido, T, Katsurada, N, Sada, M: *ibid.*, chap. 10 (1993)
- 12) 高木豊巳, 他: 腎と透析別冊, **34**, 109-112 (1993)
- 13) 中西祐治, 他: 腎と透析別冊, **38**, 89-91 (1995)
- 14) 佐藤岳夫, 他: 腎と透析別冊, **40**, 114-117 (1996)
- 15) 新井浩之, 他: 腎と透析別冊, **40**, 118-122 (1996)
- 16) 古川康隆, 他: 人工臓器, **25**(1), 127-133 (1996)
- 17) 高木豊巳, 他: 腎と透析別冊, **36**, 128-131 (1994)
- 18) Takekazu, S, *et al.*: Vitamin E-Bonded Membrane. A Further Step in Dialysis Optimization. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, **127**, 251-260 (1999)
- 19) Francesco G, *et al.*: *Kidney International*, **54**, 580-589 (1998)
- 20) Hukuda, Y, *et al.*: 35th EDTA (1998)
- 21) 樋口千恵子, 他: 腎と透析別冊, **38**, 125-128 (1995)
- 22) 芝本 隆, 他: 人工臓器, **25**(1), 127-133 (1996)
- 23) Buoncristiani, U, *et al.*: *Nephron*, **77**, 57-61 (1997)
- 24) Taccone-Gallucci, M, *et al.*: Vitamin E-Bonded Membrane. A Further Step in Dialysis Optimization. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, **127**, 44-48 (1999)
- 25) Calzavara, P, *et al.*: Vitamin E-Bonded Membrane. A Further Step in Dialysis Optimization. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, **127**, 172-176 (1999)
- 26) Usberti, M, *et al.*: Vitamin E-Bonded Membrane. A Further Step in Dialysis Optimization. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, **127**, 208-214 (1999)
- 27) Odetti, P, *et al.*: Vitamin E-Bonded Membrane. A Further Step in Dialysis Optimization. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, **127**, 192-199 (1999)
- 28) 友 雅司, 他: 腎と透析別冊, **45**, 149-152 (1998)
- 29) 佐藤 稔, 他: 腎と透析別冊, **47**, 168-171 (1998)
- 30) 織田邦義, 他: 第42回日本透析医学会発表 (1997)
- 31) 原田寿修, 他: 市立銅路医誌, **9**(1), 58-61 (1997)
- 32) Mune, M, *et al.*: *Kidney International*, **56**(suppl71), S126-1
- 33) 「最新 ポリウレタンの構造・物性と高機能化および応用展開」第7章, 技術情報協会編
- 34) DAL CORTIVO, L, *et al.*: *J Hematother Stem Cell Res* **9**, 885-890 (2000)
- 35) 浅島 誠, 岩田博夫, 上田 実, 中辻憲夫: 蛋白質核酸 酵素, 2000年9月号増刊「再生医学と生命科学」, 2056-2062, 2260-2267

(受付 2001年11月6日 掲載決定 11月26日)