透析膜の微細構造形成機構

村上 瑛一・長谷川 僚三

帝人株式会社
〒100 東京都千代田区内幸町2-1-1

Fine Structure Formation Mechanism of Hemodialysis Membranes

Eiichi Murakami and Ryoza Hasegawa

Teijin Limited, 1-1, Uchisaiwai-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

(Received Jan. 22, 1979)

The fine structure formation mechanism of dialysis membrane was studied.

It was showed that as the moisture regain of wet formed membrane decreased, using it as a hydrophilic parameter, the ultrafiltration of the membrane increased.

Thus we interpreted comparing with the wet-spinning of man made fibers that the porosity of membrane had relation to the coagulation rate which was more rapid in the case of hydrophobic polymer solution than hydrophilic polymer solution on wet process.

From above consideration, the melt spun cellulose diacetate hollow fibers weretreated with swelling agents such as formamide or acetic acid aq. solutions, then washed with water, dipped with glycerin aq. solution and finally dried.

The ultrafiltration properties of the treated hollow fibers remarkably increased comparing with the regenerated cellulose diacetate hollow fibers and fine structures of the fibres were discussed.

1. 序 論

近年、人工透析療法の普及とともに、透析膜についても主流はセルローズ膜であるが、各種の合成膜が検討されている。

一方、透析膜の成膜法は、経験的な面が多く、系統的な研究は報告されていないのが現状であるが、医学側の要求に正確にこたえるためには、より合目的な膜の製法を予測する理論が必要と考えられる。

本報では、透析膜の内部構造発生過程について考察を加え、膜の微細構造は、湿式成膜法では凝固速度によって支配され、凝固速度が大きいほど多孔質になり限外濾過性が大きくなると推論し、各種の透析膜の限外濾過性を凝固速度の相違によって統一的に説明した。

また、湿式成膜の原理を熔融紡糸した可塑化セルロースアセテート中空糸に応用し、これを膨潤剤で処理する

ことにより、限外濾過性が鹼化処理した場合よりも著しく大きくなる事実を見出し、さらに微細構造との関係について考察した。

2. 透析膜の微細構造形成過程の理論的考察

先ず、透析膜の特性として、限外濾過性と微細構造の関係について考えることが重要である。セルローズ膜は一般に限外濾過性が低く、膜厚を薄くしていくらか改良されているのが現状である。

再生セルローズの微細構造は、Fig. 1 のような結晶および非晶領域を糸状分子が貫通している連続ミセル構造と非晶領域の分子相互が水素結合で二次的に凝集している二重網状構造モデルで示される¹⁾。

われわれが作成した数種のビスコースレーヨンのアルカリ溶解法によるラテラルオーダー分布を測定した結果を Fig. 1 に示すが、凝固条件を変化したいずれのレーヨン

Fig. 1 Fine structure of cellulose and lateral order distributions of several rayons.

Fig. 2 Relationship between humidity adsorption and ultrafiltration of several membranes.

でも、結晶領域に対応する高オーダーとともに低オーダーの二次凝集部分の存在が認められる。

湿式成膜直後の再生セルロース膜の限外濾過性が高いのに対し、乾燥され二次結合が形成される条件を経ると限外濾過性は著しく低下することが知られている²⁾が、セルロースでは水素結合による二次凝集部分の生成のために非晶領域の細孔が細分化され限外濾過性が低下すると考察される。

このように、高分子凝集において親水基の役割が大きいと考えられるが、現在報告されている透析膜について、これらの膜の親水的性質と限外濾過性との関係を知る目的で、親水的性質の代表値として最も簡単に測定できる吸湿性 (20°C 65% RH) を選び図示したのが Fig. 2 で

ある。

透析膜は、ポリスルホン PS^{3a)}、ポリメチルメタクリレートコンプレックス PMMA^{3b)}、ポリアクリロニトリル PAN^{3c)}、コポリエチレン-ビニールアルコール PEVA^{3d)} およびセルロース C^{3a)} であり、限外濾過性は文献値³⁾を用いた。

吸湿性を対数で示すと、各種透析膜の限外濾過性との間には明瞭な相関性のあることが見出される。

これらの透析膜の製造条件は異なるが、いずれも湿式成膜法であり、ポリマーの親水的性質が微細構造形成に大きく影響していると考えられる。成膜過程で起こる相互拡散と相分離現象を考えると、ポリマー溶液層に凝固浴の水分子が拡散して相分離が起こる過程で、脱溶媒が不完全な状態で急激なゲル化が起こり、細孔が形成される。この場合、疎水性ポリマーほど水凝固系では含溶媒ゲルが形成されやすく、親水基が存在すると水和が起こり、細孔が微細化すると推論される。

人造繊維の湿式紡糸においても凝固速度と微細構造形成との関係は、従来明瞭にされていないが、凝固速度または凝固価という観点から上記の推論を説明したい。

ポリアクリロニトリルの湿式紡糸では、失透現象の防止のために紡糸条件が種々検討されているが、V. Grobe⁴⁾、島村⁵⁾は、アクリル酸ソーダを共重合することにより吸湿性が高くなり、繊維の内部組織が緻密化することをX線小角散乱能の測定により認めている。これらの実験データを整理し、凝固価を対数で示し、アクリル酸ソーダの共重合量 (mol %) を変化した場合のX線小角

Fig. 3 Relation between porosity of undrawn fiber and coagulation value of polymer soln on spinning of co-poly (AN-Na acrylate) - DMSO soln.

散乱能と pore size との関係を図 3 に示した。親水性成分の共重合により、凝固価は大きくなり、凝固速度がおくれ、脱溶媒が円滑に進む結果、pore size が小さくなると考えられる。

凝固速度はポリマー溶液と凝固系との関係により決まるが、ポリアクリロニトリルの場合、凝固剤を水より疎水性溶媒に変えることにより、凝固速度はやはり遅くなる。V. Grobe⁶⁾、竹田⁷⁾ は種々の凝固剤で紡糸した糸条のゲル膨潤度を求めているが、凝固剤の凝固価を対数で示し、組織の緻密性をゲル膨潤比で表わすと、両者の関係は Fig. 4 のように良好な相関性が認められ、ゲル構造が凝固速度によって決まることが理解される。

次に、親水性のビスコースレーヨンの紡糸について、われわれが行なった実験結果を図 5 に示す。凝固価の代わりに中和距離 (D-value) で示しているが、中和距離が大きいビスコースほど凝固がおくれ、ゲル膨潤比が低くなり、組織の緻密化が起こっている。

しかし、ポリアクリロニトリルほどゲル膨潤比が変化しないのは、水素結合による凝集力が大きく疎な組織構造をとりにくいためと考えられる。

上述のように、湿式成膜ではゲル化条件として凝固速度が重要であり、これはポリマー、溶剤、凝固剤によって内部構造が左右されることを示すものと考えられる。

Fig. 2 において、吸湿性の低い疎水性膜の場合ほど水凝固系では凝固速度が速く、溶剤を多く含んだゲル構造の状態に膨潤平衡に到達し、後にゆるやかに水置換が行なわれ、このために大きい pore が形成される。しかし、親水性膜では凝固過程で親水基により水分子の分散を促

Fig. 4 Relationship between gel swelling ratio of PAN fiber and coagulation value of several agents on spinning of PAN-DM SO (1:5) soln.

Fig. 5 Relationships between ratio of D-value and ratio of gel swelling and yarn tenacity in the modified viscose spinning by various amines.

進し、凝固速度をおくらせ、脱溶媒が円滑に進む結果、組織の緻密化が起こると考えることにより、湿式成膜過程での諸現象を統一的に説明できると思われる。

3. 熔融法セルロースアセテート中空糸の膨潤処理

ポリマー、溶剤、凝固剤の三成分によって湿式成膜の微細構造が左右されるが、凝固剤は工業的には一般に水系が用いられるので、ポリマーと溶剤の選定が合目的な膜を得る上で重要である。多孔性の膜を湿式法で得るには凝固が急速に起こる系が必須条件となるので、疎水性ポリマーと相分離の容易な貧溶媒または膨潤剤を選定することが基本となる。

われわれは、先にポリエーテル (分子量 400) を30% 混合し可塑化したセルロースジアセテートを熔融紡糸し、内径 250μ 、膜厚 25μ の中空糸を作り、これを稀苛性ソーダ水溶液で鹼化して透析性能の良好なセルロース中空糸を生産できることを報告した⁸⁾が、限外透過性は膜厚 25μ のキュプロハン膜と同程度で低く、約 $2.0\text{ml/mmHg hr}\cdot\text{m}^2$ であった。

セルロースジアセテートは、セルロースに比して疎水性であるため、湿式成膜法のように適当な膨潤剤で平衡膨潤を行なえば、セルロースよりも限外透過性を高くできると考え、膨潤剤としてホルムアミドおよび醋酸について検討した。ホルムアミドには少量の水を加えるだけで膨潤処理を行なったが、醋酸は良溶媒であるので多量の水を加えて用いた。

Fig. 6 Relations between swelling ratio of cross section of cellulose acetate hollow fiber and compositions of formamide and acetic acid aq. solutions.

膨潤剤の含水率と中空糸膜の厚さの関係を示したのが Fig. 6 である。中空糸は膨潤剤によって膜厚が膨潤して大きくなる。

ホルムアミド-水系と醋酸-水系で含水率は異なるが、類似の傾向がみられる。ホルムアミドの場合には含水率 5%，醋酸の場合には含水率 45% で膜厚は 1.8 倍に膨潤する。膜厚変化は断面を光学顕微鏡で観察し測定した。

具体的な処理方法は、熔融紡糸でセルロースジアセテート中空糸を作り⁸⁾、これを膨潤処理浴に導き、連続的に 3 分間浸漬した後、水洗浴に導き、さらに 10% グリセリン水溶液の浴を経て 90°C で定長乾燥し 5m/min で巻取った。

これらの処理糸を内径基準で膜面積が 1.0m² になるように 8000 本を 20cm の円筒形容器に平行に充填し、両端をポリウレタンで固定して透析器を作成し、常法に従って限外ろ過性を測定した。

ホルムアミド-水系および醋酸-水系を用いて処理した場合の実験結果を膨潤比と対比してそれぞれ Fig. 7 および Fig. 8 に示す。

膨潤処理を行わない場合には、水で 10% 膨潤するのみで限外ろ過性は極めて低いが、30% 以上膨潤すると限外ろ過性は著しく高くなり、80% 程度ではセルロースの 3 倍程度となる。

80% 以上膨潤すると中空糸が著しく変形し、円形保持ができなくなる。実用性能としてはセルロースの 3 倍程度が限度と考えられる。

Fig. 7 Ultrafiltration and inner structure changes of cellulose acetate hollow fibers swelled with formamide-water solutions.

Fig. 8 Ultrafiltration and inner structure changes of cellulose acetate hollow fibers swelled with acetic acid-water solutions.

膨潤処理膜のこのような限外濾過性の上昇は、分子間力が弱められる結果と考えられるが、分子論的に微細構造変化を論じてみたい。

中空糸断面での pore の全容積は、膨潤比 Q で表わされる。また、ゲル膜の内部微細構造の網目数 n は、ゴム弾性の理論から $E=3nkT$ で示される⁹⁾。 E はヤング率、 k はボルツマン定数、 T は絶対温度である。したがって、pore size は次式で示される。

$$P_v: \text{Pore volume} \propto Q^2 - 1 \quad (1)$$

$$P_n: \text{Pore numbers} = n \propto E \quad (2)$$

$$P_s: \text{Pore size} = P_v/P_n \propto (Q^2 - 1)/E \quad (3)$$

ホルムアミド-水系および醋酸-水系処理により、Figs. 7, 8 に示すようにヤング率変化は小さく、したがって pore の数は変化しないで $(Q^2 - 1)/E$ が増大することから、pore size が膨潤処理により大きくなり、限外濾過性が上昇するものと推定される。

4. 湿式成膜法によるセルロースアセテート多孔膜

すでに論じたように、湿式成膜過程で凝固速度が大きく、相分離が急激に起こる系では、多孔膜が形成されることが考えられる。

セルロースジアセテートを有機溶媒に溶解し、これを流延して水中で凝固する場合、アセトンのような良溶媒では多孔膜は形成されないが、ホルムアミドまたはジメ

チルスルホオキサイドのような膨潤剤として知られている媒溶を用いると、限外濾過性の著しく大きい多孔膜が形成されることを見出した。

セルロースジアセテートを5倍量 (wt) のジメチルスルホオキサイドに溶解し、これを流延し冷水中で凝固し、水洗後、グリセリン処理して乾燥した厚さ 100μ の膜の限外濾過性は、一般の透析膜の数10倍と高く、約 $100\text{ml/mmHg}\cdot\text{hr}\cdot\text{m}^2$ であった。この膜の表面の電子顕微鏡写真を Fig. 9 に示す。一般のセルロース透析膜では均一性表面しか観察されないが、Fig. 9 では不均一な多孔性が観察される。黒い部分が多孔性を示すが、凝固が急激に起こり相分離が溶媒拡散に先行して起こる結果と考えられる。

因みに、セルロースジアセテートをアセトン、ホルムアミドとアセトン混合液およびジメチルスルホオキサイドでそれぞれ溶解し2%溶液を作り、この 50ml が白濁するに要する水の量 (ml) を測定し凝固価⁵⁾ を求めた。アセトンでは 25.3ml 、ジメチルスルホオキサイドでは 11.0ml 、ホルムアミドとアセトン混合液では 9.7ml であった。これらの実験結果からも、凝固価の低い即ち凝固速度の大きい場合に多孔性を生ずると考えられる。これらの膜の性質については迫って詳報する予定である¹⁰⁾。

Fig. 9 The electromicroscopic observation of the surface of cellulose diacetate membrane coagulated with water from DMSO solution. ($\times 5000$)

5. 結 語

各種の透析膜の限外濾過性を湿式成膜過程で起こる相分離現象によって統一的に説明し、凝固の速い系ほど多孔質となり、水凝固系では吸湿性の小さい疎水性ポリマーほど限外濾過性が大きくなると考察した。

また、熔融紡糸した可塑化セルロースジアセレート中空糸を膨潤剤で処理し、限外濾過性が著しく増大することを見出し、微細構造的に pore size が大きくなるためと考察した。

さらに、セルロースジアセレーートのジメチルスルホオキシサイド溶液を流延し、水中で凝固し、多孔膜が形成されることを報告した。

本研究は、第8回医用高分子シンポジウム(京都1978)に発表した内容である。

文 献

- 1) 村上瑛一：繊維の形成と構造の発現(Ⅱ)，p.45，化学同人 (1970)
- 2) N. A. Hoenich, D. N. S. Kerr, J. C. Mackenzie,

A. S. Purker: *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association*, **12** p.565 (1975)

- 3a) E. Kein, F. Holland, A. Lebeouf, A. Donnaud, J. K. Smith: *J. Mem. Sci.*, **1**, 371 (1976)
- 3b) K. Ohta, T. Okazawa, E. Kumagaya, T. Agishi, N. Sugino, H. Tsukamoto, H. Tanzawa, Y. Sakai: *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association*, **12**, p.559 (1975)
- 3c) Rhone-Poulenc 社資料
- 3d) 星野敏久, 阿岸鉄三, 小作保雄, 金子岩和, 熊谷英治, 江良和雄, 太田和夫: *人工臓器*, **7**, 265 (1978)
- 4) V. Grobe, K. Meyer: *Faserforsch. Textiltech.*, **10**, 214 (1959)
- 5) 島村政治, 温品恭彦: *工化*, **71**, 449 (1968)
- 6) V. Grobe, H. Sandner: *Faserforsch. Textiltech.*, **14**, 398 (1963)
- 7) 竹田 弘, 温品恭彦, 加藤嵩一: *工化*, **67**, 182 (1964)
- 8) 村上瑛一, 長谷川僚三, 水谷昭治: *人工臓器*, **5**, Supplement 107 (1976)
- 9) 久保亮五: *ゴム弾性*, p.8, 河出書房 (1952)
- 10) 長谷川僚三: 第1回膜学会 (1979) 発表予定