人 工 腎 臓 の 動 向

尾 田 富 一*

Tomikazu ODA*

1. はじめに

人体は、一つの精密な化学工場である。たとえば、心臓は血液を送り出すポンプ、肺は膜を介するガス交換装置、胃腸や肝臓は物質の分解または合成を行う反応装置、腎臓は老廃物を尿としてこし出す濾過装置といえることができる。機能によっては、その一部を人工のもので代用させることができるようになった。人工腎臓は、このような考えに立って、医学と工学とが協力して開発したものである。

といっても、まだ、人工血管やペースメーカーのように、体内に埋め込めるところまでは行っていない。血液透析といって、週2～3回、5～6時間ずつ、血液を体外に循環させながら、人工腎臓を通して浄化するだけである。これをしなければ、慢性腎不全の患者は、老廃物、水などが体内に蓄積し、尿毒症におちいって死んでしまう。現在、わが国には、人工腎臓にかかっている患者が3万人以上いる。これらの人々にとって、人工腎臓は、なくてはならないものである。

2. 人工腎臓の原理

人工腎臓の中心は透析器であり、透析膜をどのような形で組み入れるかによって、コイル型 (Kolff 型)、積層型 (Kil 型)、中空糸型の3つの種類がある。わが国では、小型で高性能の中空糸型が50%近くを占めている。その写真を図1に示した。

腎機能の衰えた患者の血液を体外に導き出し、この血液と、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、ブドウ糖などを水に溶かした透析液とを、図2のように透析膜の両側 (中空糸の内側と外側) に流すと、透析膜の細孔を透過しうる物質は、濃度差によって、濃度の高い方から低い方へ拡散する。こうして、尿素、クレアチニンなどの老廃物を透析液側へ移動させて除去し、同時

図1 中空糸型透析器

図2 血液透析の原理

に血液中の電解質濃度を調節する。アルブミンとか血球成分は、透析膜を透過しないので、これらの成分が透析によって失われることはない。

人工腎臓のもう一つの作用は、患者の体内に貯留した余剰の水を除去することである。そのためには、透析膜の両側に圧力差を与え、限外濾過によって血液中の水を透析液側へしぼり出す。このように、生体の腎臓では、老廃物を水に溶かし込んで尿として排出する機能を、人工腎臓では、透析と限外濾過という原理を利用して、代行させているのである。

生体の腎臓には、このほか、造血ホルモン、昇圧酵素などを産生するとか、ビタミンDを活性化するなどの機能がある。人工腎臓は、これらの機能までは代行することができない。

3. 人工腎臓の需要

透析にかかり出して一番古い患者は、今年で13年に

* 帝人株式会社医療品開発部 ()

* Medicals Department, TEIJIN LIMITED ()

図3 わが国の慢性透析患者数および透析装置保有台数 (人工透析研究会)

なる。こうして人工腎臓による延命が可能となった一方では、毎年数千人もの腎不全患者が発生する。従って、人工腎臓を必要とする患者の数はふえる一方である。その推移を図3に示した。これだけの患者が週2～3回透析を受けるので、透析器(使いすて)の需要は、現在年間400万個におよんでいる。

透析液を調整して透析器に供給したり、透析が順調に行われているかどうかを監視する透析装置の数も、図3のように増加した。患者数は将来6万人とも9万人あるいはそれ以上とも予測されており、市場がさらに拡大することは明らかである。

4. 企業の動向

人工腎臓は昭和40年頃から輸入され始め、40年代の終りから50年代の初めにかけて国産化が急激に進んだ。現在、わが国で透析器だけでも20社以上の企業が供給しており、業態によって、次の3つに分けることができる。

(1) 透析器を輸入、販売——主として医療機器および医薬品関係企業

(2) 透析膜を輸入し、透析器を製造——主として医療機器および機械メーカー

(3) 透析膜から透析器までを一貫して製造——合成繊維メーカー

技術の中心はいうまでもなく透析膜であり、透析膜から透析器までを一貫して製造しているメーカーは、世界

中で数社しかない。すなわち、積層型のRhône-Poulenc社(ポリアクリロニトリル/メタアクリルスルホン酸ナトリウム共重合体膜)、中空糸型のCordis-Dow社(セルロースおよびセルロース・アセテート中空糸)、旭メディカル(セルロース中空糸)、帝人(セルロース中空糸)、東レ(ポリメチルメタクリレート中空糸)、およびクラレ(ポリエチレン/ビニルアルコール共重合体中空糸)だけである。そのほかの世界中の透析器メーカーは、いずれも透析膜(セルロース膜または中空糸)をEnka社から購入して、透析器を組み立てている。こうしてどこでも簡単に組み立てられるようになって、透析器メーカーの数がふえ、透析器の種類も多彩なものとなった。

透析装置については、透析器ほど過当ではない。医療機器および機械メーカーの数が国産化し、数社が輸入販売を行っている現状である。

5. 技術の動向

5.1. 透析膜 透析器の性能は、クリアランス(老廃物除去性)と限外濾過性(除水性)であらわされ、これらは透析膜の性能および透析器の構造によって決定される。

透析膜は90%以上がセルロースであり、残りがセルロース誘導体および合成高分子である。セルロース膜は、クリアランスと限外濾過性とがバランスされている。これに対してセルロース誘導体膜および合成高分子膜は、一般に限外濾過性が高い。

化学組成が同じでも、製膜条件すなわち微細構造と、膜厚によって、性能はことなる。膜厚については、最小10μ程度のものが実用化されている。

このような透析膜の性能向上は、透析器の小型化を可能ならしめ、さらには携帯型ないし装着型人工腎臓の開発にもつながるものである。

5.2. 透析器の滅菌 透析器は、病院ですぐ使用できるように、エチレンオキシドまたはホルマリンで滅菌されている。しかし、これらの滅菌剤は、人体にとって安全なものではない。たとえば、エチレンオキシドは、血液と接触して溶血作用を起し、さらには突然変異誘発性、発ガン性のおそれがあるとして、米国では、エチレンオキシドの使用に関する規制が順次実施に移されており、FDA(食品医薬品庁)では、透析器中のエチレンオキシド残留量を25ppm以下とするように提案している。

このような滅菌剤を使用しない中空糸型透析器が、帝人によって開発された。これは、材料の耐熱性の点から従来不可能とされていた高圧蒸気滅菌を、世界で初めて

実用化したものである。その効果は、臨床の上にも顕著にあらわれている。すなわち、従来の透析器では、透析時に胸が苦しくなるとか、喘息のような咳が出るとか、皮膚がかゆくてたまらないなどのアレルギー的な症状が一部の患者に見られ、また血液中の好酸球(白血球の1種)が数十倍にも増加していることが多かった。このような患者に高圧蒸気滅菌の透析器を適用したところ、透析時の症状は大幅に軽減または消失し、好酸球増多症も著しく改善されることが明らかになった。ほかに、滅菌剤を使用しないものとして、クラレの高圧蒸気滅菌によるものなどが開発されている。

このように、単に老廃物および水を除去して患者を延命させればよいという時代は過ぎて、いかに安楽に透析を実施し、患者の体調を改善させるかという時代にはいった。透析器の滅菌法ばかりでなく、透析液の組成についても、病態と関係のあることが見出されており、症状によって、これを補正して使用するなどの試みが行われている。

6. 新しい人工腎臓

6.1. 汙過型人工腎臓 従来の人工腎臓は、透析と限外汉過によって、老廃物と水を余剰の分だけ除去する。そのときの問題点の一つは、不均衡症候群といって、血液の滲透圧の急激な変化などのため、なかには不快症状をとまうとか、必ずしも十分改善されにくい病態が存在するということである。生体の腎臓の機能は人工腎臓とは若干ちがっていて、糸球体で血液から原尿をこし出し、その中の必要成分を尿細管で再吸収する。これと同じように、孔のあらい限外汉過膜を使用して、中分子量までの物質を含む体液を限外汉過で大量にとり出し、それよりもやや少な目の量の補液を体内に入れて体液を交換する、血液汉過という方法が試みられている。安楽に実施できるとか、高血圧の是正などに有効という報告があり、将来透析が困難な一部の患者に適用されると見られている。

6.2. 吸着型人工腎臓 活性炭などのカラムに血液を通して老廃物を吸着させて除去する方法であり、直接血液灌流とも呼ばれている。老廃物を効率的に除去することができ、透析だけでは除去しにくい物質を除去するのにも有効である。吸着と、透析、汉過のクリアランスの傾向を、図4に示す。

粒状の活性炭にセルロースをコーティングしたマイクロカプセルが帝人で開発され、透析器と組合せた臨床の結果、心包炎、末梢神経障害などに有効なほか、従来5

図4 透析、汉過および吸着のクリアランスの傾向

～6時間かかっていた透析を3時間に短縮できることが見出されている。透析時間が短縮できれば、それだけ患者の苦痛は軽減し、病院での拘束時間が減少するので社会復帰も促進されることになり、その意義は極めて大きい。

6.3. 携帯型および装着型人工腎臓 透析装置については、普通1回の透析で約200l必要な透析液を、再生使用により30～5lに減少させる試みが実用化されている。人工腎臓を旅行時に携帯したり、常時からだに装着して透析するための、小型化の研究も盛んである。究極的には、腎移植と同じように、人体への埋め込み可能な人工腎臓の開発がターゲットとなろう。しかしこれには技術上の問題が多く、当分実現はむづかしいと考えられる。

7. むすび

血液透析は、今日では、ほぼ完成された技術といわれている。しかし、それなりに問題なり限界があつて、透析器の滅菌法や透析液の組成が工夫され、新しい型の人工腎臓が開発されていることをのべた。それぞれの患者に適した方法が、漸次とり入れられるものと考えられる。

一方、これらの治療法の適応については、腎不全のほか、精神分裂症や難治性の乾癬に効果を示したという症例が報告されている。とくに吸着は、“人工肝臓”として、薬物中毒、肝性昏睡などの治療に応用され始めた。原因物質を体内から適切に除去できるようになれば、その適応はさらに拡大するにちがいない。

人工腎臓を必要とする患者の数は、まえにものべたように、ふえる一方である。これに対処するためには、夜間透析を増加し、家庭透析を普及させることが考えられよう。さらに、透析時間を短縮することができれば、透析設備などが1.5～2倍に活用され、患者の社会復帰もより容易となる。これらのニーズに沿った技術開発が、大学、病院、および企業において、進められている。

(昭和54年12月19日受理)