

1. 本邦での軌跡

1) 血液浄化器 一膜素材

法政大学生命科学部環境応用化学科

山下 明泰

Akihiro C. YAMASHITA



1. はじめに

血液透析 (hemodialysis, HD) の臨床が始まった20世紀前半¹⁾、透析膜に関する最大の関心事は、治療を無事に終えるために必要な機械的強度であった。その後、人工腎臓 (ダイアライザ) の構造の変化とともに、高分子化学も発展し、膜の機械的強度を担保できるようになると、薄膜化・大孔径化による透水性および溶質透過性の改良が行われるようになった。現在、わが国で主流になりつつある血液透析濾過 (hemodiafiltration, HDF) も、この高性能膜の開発を抜きに語ることはできない。本稿では、血液浄化膜の物理化学的構造と、透過特性との関連について概説する。

2. 素材による血液浄化膜の分類

血液浄化膜は、天然素材のセルロース系および石油由来の合成高分子系の2つに大別できる (表1)。透析膜として最初に開発された再生セルロース (regenerated cellulose, RC) は、綿花から製膜するためにこの名がある。その化学構造には3つのヒドロキシ (OH) 基があるが、後にこのOH基が生体不適合反応を惹起する原因であることが判明し²⁾、OH基を1つ、2つ、または3つとも酢酸でマスクした半合成膜 [セルロースアセテート (cellulose acetate, CA)、セルロースジアセテート (cellulose di-acetate, CDA)、セルローストリアセテート (cellulose tri-acetate, CTA)] が開発された。これらの改良膜は生体適合性だけでなく、透水性および溶質透過性についてもRC膜を凌駕した。特にCTA膜は現在も広く使用されている。合成高分子膜で最も歴史

があるのは、Rhone-Poulenc社が1969年に開発したことからその名があるAN69[®]である。後にこの膜は表面電位が -70 mVと非常に強いことから、静電的効果による吸着が期待されるようになった。現在でも、特に急性血液浄化治療の領域では、interleukin (IL)-6などの炎症性サイトカインの吸着除去を目的に広く利用されている。わが国では、東レがポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate, PMMA) 膜を、クラレがエチレンビニルアルコール共重合体 (ethylene vinylalcohol co-polymer, EVAL) 膜を開発したが、世界的に市場占有率が最も高いのは、フレゼニウス メディカル ケアが上市したポリスルホン (polysulfone, PSf) 膜である。現在では同社のほかに、東レ、旭化成などがPSf膜を製造している。

PSf系と総称される膜の1つにポリエーテルスルホン (polyethersulfone, PES) 膜があり (図1)、ニプロ、3Mが製造している。PESとPSfの化学構造式を比較すると、一部が酷似している。PESになくPSfに含まれる骨格はビスフェノールAと呼ばれ、環境ホルモン的一种とされている。また、このPESにポリアリレート (polyarylate, PAR) を配合したものが、日機装が開発したポリエステル系ポリマーアロイ (polyester polymer alloy, PEPA) 膜である (図1)。

PSf、PESおよび一部のPEPA膜には、親水化剤としてポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone, PVP) が含まれている (図1) が、これは透過特性にも生体適合性にも影響を与える (後述)。

3. 物理構造による透析膜の分類

電界放射走査型電子顕微鏡 (FE-SEM) を用いて、膜断面の物理構造を観察した。図2に示したEVAL膜の断面からは、全体が均一であること以外に情報は得られない³⁾。このような膜を均質膜という。これに対してPSf膜は、平滑

■ 著者連絡先

法政大学生命科学部環境応用化学科
(〒184-8584 東京都小金井市梶野町3-7-2)
E-mail. yama@hosei.ac.jp

表1 主な透析膜の化学構造式

セルロース系	合成高分子系
$\left[\text{O} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array} \right]_n$ <p>再生セルロース (regenerated cellulose; RC)</p>	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CN}}{\text{CH}} \right]_n \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_2}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{SO}_3^- \text{Na}^+ \right]_m$ <p>AN69® (polyacrylonitrile; PAN)</p>
$\left[\text{O} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OCOCH}_3 \end{array} \right]_n$ <p>セルロースジアセテート (cellulose di-acetate; CDA)</p>	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{C}=\text{O}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{OCH}_3 \right]_n$ <p>ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA)</p>
$\left[\text{O} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{OCOCH}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OCOCH}_3 \end{array} \right]_n$ <p>セルローストリアセテート (cellulose tri-acetate; CTA)</p>	$\left[\text{C}_6\text{H}_4 - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} \right]_n$ <p>ポリスルホン (polysulfone; PSf)</p>
	$\left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right]_n \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} \right]_m$ <p>エチレンビニルアルコール共重合体 (ethylene vinylalcohol co-polymer; EVAL)</p>

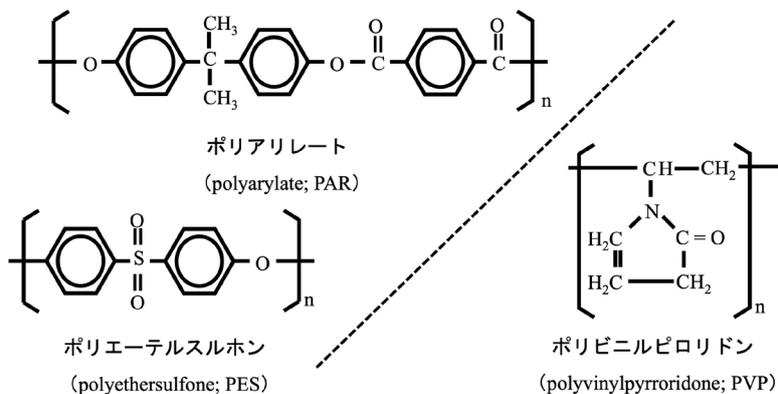


図1 ポリエーテルスルホン (PES)、ポリアリレート (PAR)、ポリビニルピロリドン (PVP) の化学構造
 ポリエステル系ポリマーアロイ (PEPA) は PES および PAR からなる。

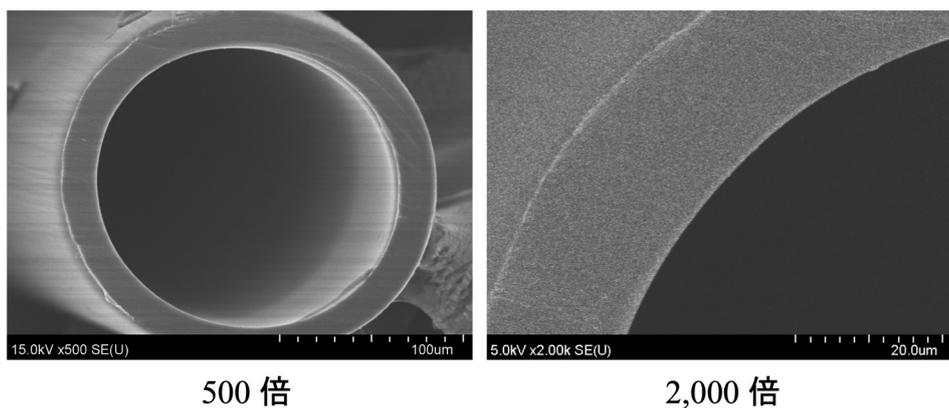


図2 エチレンビニルアルコール共重合体 (EVAL) 中空糸膜 (旭化成メディカル) 断面のFE-SEM像

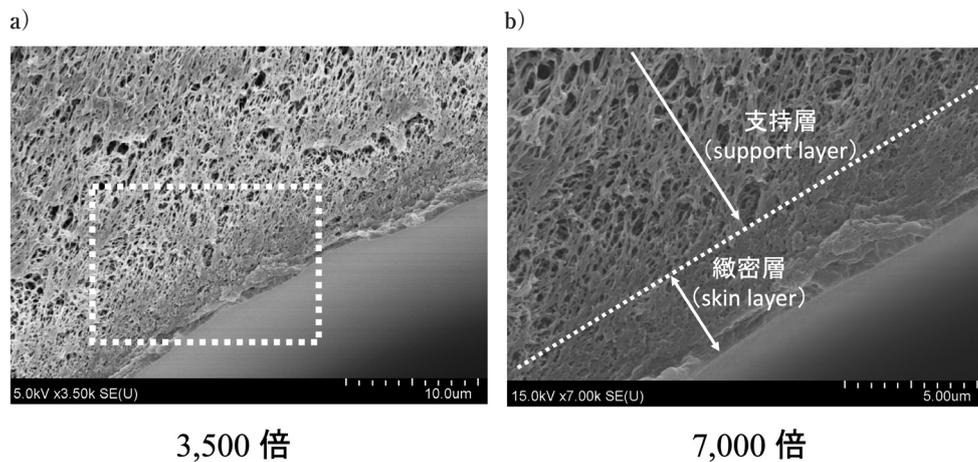


図3 ポリスルホン (PSf) 膜 (旭化成メディカル) の断面内表面付近のFE-SEM像³⁾
a) の点線枠内の拡大像がb)。

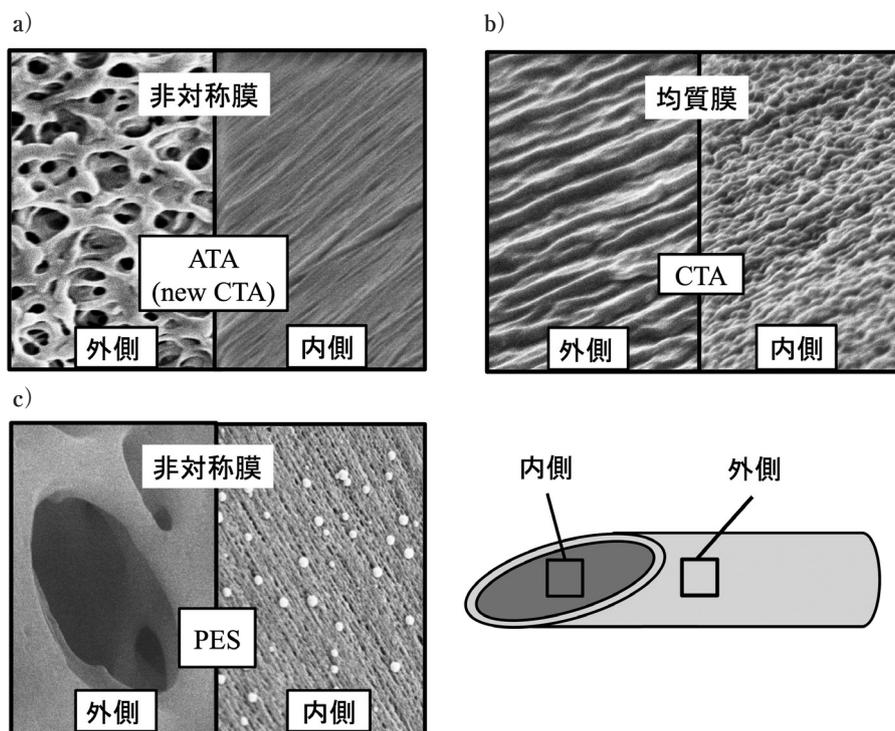


図4 ATA (a), CTA (b), PES (c) 中空糸膜 (ニプロ) の内側表面および外側表面のFE-SEM像 (×30,000)
ATA, asymmetric triacetate; CTA, cellulose tri-acetate; PES, polyethersulfone.

化された内側表面, その近傍の緻密な部分 (緻密層), およびその外側の疎な部分 (支持層) からなる (図3)³⁾。これらの観察結果から, 膜の物理構造は均質膜 (セルロース系膜, AN69®, PMMA, EVAL), 非対称性膜 (PSf, PES など), および二重スキン構造膜 (PEPA) の3種に分類できる。

4. 溶質の透過特性の評価法

血液浄化膜の透過は, 膜に存在する細孔を介して行われ

ると考えられ, これを数学的に表現したモデル (細孔理論⁴⁾) もある。代表的な3種の血液浄化膜について, FE-SEMで内側表面と外側表面を撮影したのが図4である。古典的なCTA膜は内側と外側に大きな違いは見られず, 均質であることが確認できる (図4b)。PES膜の内側はCTA膜と大きな違いはないが, 外側に巨大孔 (マクロポア) が存在することから (図4c), 非対称性構造であることがわかる。また, 新たに上市されたCTA [商品名: ATA (asymmetric

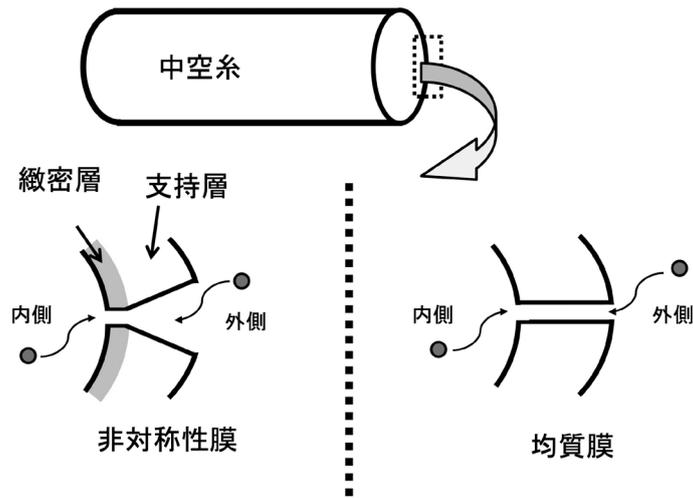


図5 透析膜の物理的構造と溶質透過性

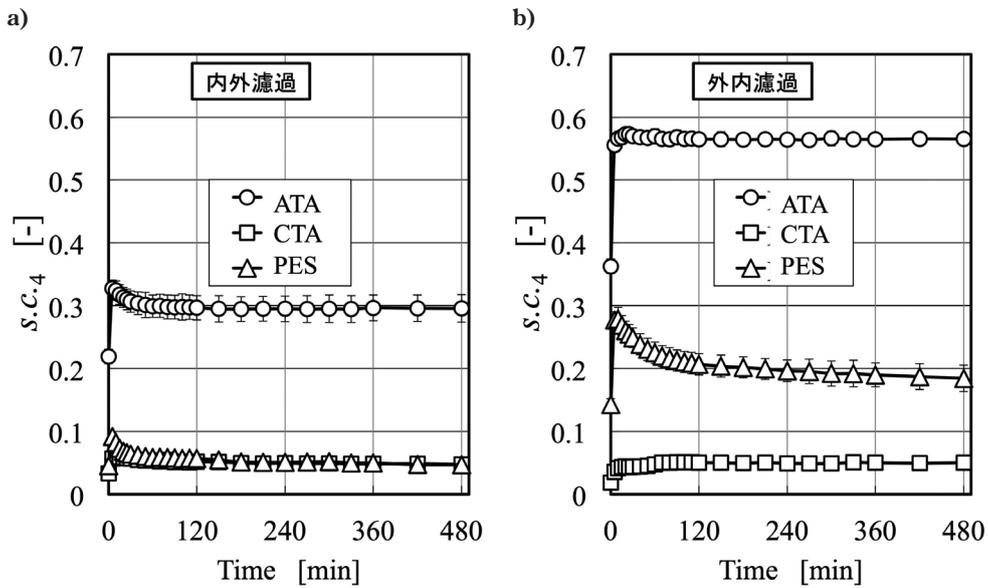


図6 アルブミンのS.C.₄の経時変化⁵⁾

ATA, asymmetric triacetate; CTA, cellulose tri-acetate; PES, polyethersulfone.

triacetate)膜は、PES膜ほどではないが、外側にマクロポアが存在することから非対称構造である(図4a)。

これらの膜で高分子溶質を濾過すると、内側から外側への方向と外側から内側への方向とで透過性が異なることが予想される(図5)。図6には、アルブミンの単一成分水溶液を用いて行った濾過実験における篩係数(S.C.₄)を示した。内外濾過の結果(図6a)を、外内濾過の結果(図6b)と比較すると、CTA膜では両者がほぼ一致したが、PES膜では後者が4倍、ATA膜では後者が2倍高値を示した。この比(index for asymmetry, IA)を用いることで、分離膜の物理構造(非対称性)を、半定量的に表現することができ

る⁵⁾。

5. 生体適合性に関する検討

石油由来の合成高分子の多くは、親水化剤としてPVPを含んでいる。PVP含有量を多い方から順に(+++), (++) , (+), (-)と半定量的に表すとき、ある患者の透析治療中のC3aの上昇率は図7のようになった⁶⁾。すなわち、PVP(+++)の膜を使用した場合にC3aは最大500%まで増加したのに対して、PVP(-)の膜を使用した場合に、C3aの増大はほとんど見られなかった。PVPは材料の親水化、並びに細孔の形成剤として重要な添加物であるが、

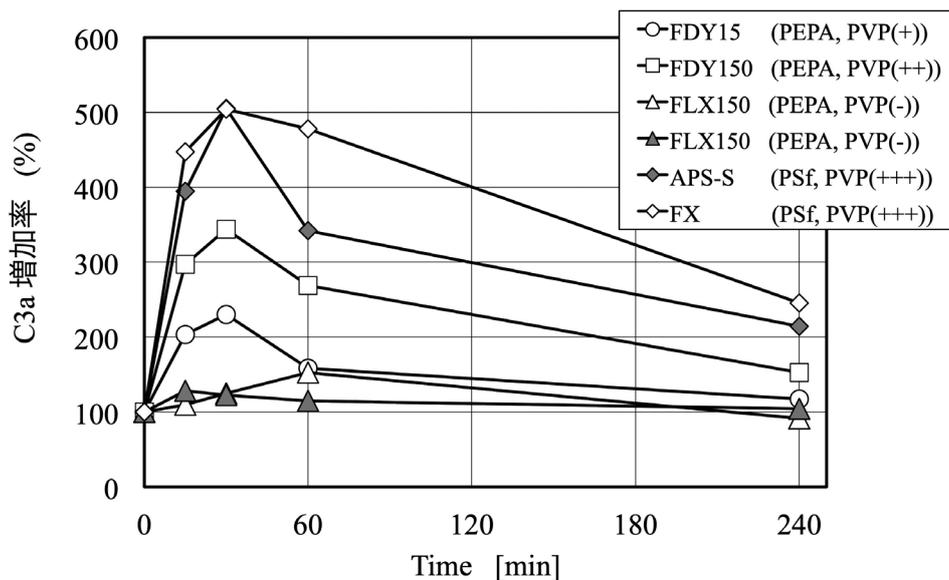


図7 透析治療中のC3aの変化⁶⁾
PEPA, polyester polymer alloy; PSf, polysulfone; PVP, polyvinylpyrrolidone.

C3aで評価する限り、これに代わる素材の検討も要する。このように、材料の化学的性質は生体適合性と密接な関係にある。

6. おわりに

透析膜を評価する場合、指標ごとにその結論は異なる。最近では中・大分子溶質の除去を優先し、小分子溶質の透過性を問題にすることは稀である。アルブミンの透過については、欧州の臨床家は消極的であるのに対し、わが国では一定の「除去」を推進する研究者が多い。生体適合性に関しては、健康保険上のインセンティブがないため、あまり議論されてこなかったが、治療の安全を担保するうえで重要な因子である。また、同一性能であれば、低価格の方がコストパフォーマンスという「性能」に優れていることになる。これらの点をすべて満たすことは難しい。

2018年末の統計では、わが国のHD患者は59.6%であるのに対し、HDF患者は37.0%にまで増加した⁷⁾。HDFに健康保険上の優位性が認められている限り、この傾向は今後も続く。長期や高齢の患者が増加する状況で、血液浄化膜に求められる性能も多様化している。透水性、溶質透過性並びに生体適合性に優れた膜の開発は、今後も継続していかなければならない。

利益相反の開示

山下明泰：【役員・顧問職】旭化成メディカル株式会社、日機装株式会社
【研究費・寄附金】ニプロ株式会社、旭化成メディカル株式会社

文 献

- 1) Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, et al: The artificial kidney: a dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* **117**: 121-34, 1944
- 2) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, et al: Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* **59**: 879-88, 1977
- 3) Yamashita AC, Sakurai K: Dialysis Membranes—Physicochemical Structures and Features, Updates in Hemodialysis, Suzuki H (Ed.), InTech, 2015
- 4) Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol* **167**: 13-46, 1951
- 5) 小野恭尚, 掛江俊輝, 山下明泰: 膜の非対称性を限外濾過実験による物質除去効率から評価する方法. 腎と透析別冊ハイパフォーマンスメンブレン'17 **83**: 13-15, 2017
- 6) Yamashita AC, Tomisawa N, Takezawa A, et al: Blood compatibility and filtration characteristics of a newly developed polyester polymer alloy membrane. *Hemodial Int* **8**: 368-71, 2004
- 7) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2018年12月31日現在). *透析会誌* **52**: 679-754, 2019