

医療における膜の利用

Application of Membrane for Medical Use

高井 信治*

Nobuharu TAKAI

現在、医療は非常な勢いで発展しているが、ここでは、膜の関与する人工臓器のうち最近進歩の著しい人工肺、人工腎臓、人工肝臓について述べ、さらに人工腎臓、人工肝臓については、装着型についても多少ふれる。

人工肺

人工肺は、開心術を行うときに、一時的に心臓と肺の機能を代行するために考案された、人工心肺装置のうち酸素付加のために考え出された部分の装置を利用したのがその出発点である。開発当時は、開心術を行っている間安全に作動すればよかったが、近時この部分のみを肺機能不全患者に肺の機能を代行させるため長期間使用しようとする試みも出てきた。

最初は人工肺も他の人工臓器と同様、動物の摘出臓器を用いて行われた記録があり、1900年に抗凝固剤が発見され、これが体外循環の発展に大きく寄与した。そして、実用的な装置として、気泡型、膜型が臨床に用いられている。

気泡型は、酸素または空気を血液中に直接吹き込み、血液中に酸素の付加を行う方法であるが、初期の頃は発生した泡を消すことが困難であったが、シリコン系の消泡剤が出現してから安定して使用できるようになった。また De Wall は螺旋型の除泡貯血槽をもった人工肺を開発しこれを利用して Lillehei らは臨床に応用し、好成績を上げた。また気泡型人工肺に比較して、小容量で操作性もよかったので、現在は広く応用されるようになった。

しかし膜型の人工肺は、これよりかなり後になって、実用化が行われた。

膜型の人工肺は、透過膜を隔にして、ガス交換を行う機構をもつが、気泡型肺に比べて、血中のガス交換能は小さいのが普通である。しかし一方、長時間の体外循環でも、血液への影響は小さく、白血球の増加やその他の臨床検査的な数値も良好であるといわれている。その他空気等が直接血液にふれないので、細菌等の感染による危険は少ないと考えられている。

一般に血液におけるガスの交換能は、

- 1) 膜物質にガス物質の親和性があること
- 2) 血液中のガスの吸収能力がよいこと
- 3) 膜材料の強度を保ちながらできるだけ薄くできること。
- 4) 膜の拡散層を薄くするような構造にすること

以上のことがらを満足させるためには、ガスの親和性、ここでは特に酸素に対して大きい材料を選び、できるだけ薄く成形し、血液の流れを均一にして、拡散層をできるだけ小さくなるような構造にすることが必要である。

これを具体化するためには、解決しなければならない問題が多くある。

具体的にこれらの膜は、現在次のような方法で得られている。

均質膜

一般にこの膜の材質としては、現在シリコンゴムが使用されている。形状としては、フィルム状のものと、フォローファイバー型(中空系)が知られている。

シリコンゴムは、酸素に対しては、きわめて大きな親和性を持っているが、強度が小さいので、あまり薄く加工することができず、このため、実際の効率はあまり大きくすることができない。

多孔質膜

材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、テフロン等が使用され、乾式で作られたものは成型後の後加工、たとえば伸ばしたりしてスリット状の孔を形成させたり、フィラーおよび溶媒等を加えて成型後、中に含まれている溶媒等を除去して孔を作る方法が行われている。

一般にフィラー法の方が孔の形状および大きさを任意に変化することが可能である。そしてすでに述べたシリコンの均質膜に比較して、ガスの透過性は大きいのが普通である。

このように成形された膜は、人工腎臓のところで述べるように積層型や、アコーデオン型、毛細管をたばねた型等に組み立てられて使用される。

* 東京大学生産技術研究所 第4部

人工腎臓

膜を用いた人工臓器の中で、人工腎臓は歴史も長く、最も進歩しており、その使用例は、他の人工臓器に比較して多い。初期の人工腎臓は（正確には腎疾患の治療法として一時的に用いたもの）、犬などの動物の腎臓または肺臓の片側に患者の血液を流し、これらの動物の器管の膜を利用して体内の毒素を透過除去しようとする試みがあったことが記録に残されている。

もちろん、今日のような免疫の考え方が出される以前のことなので、きわめて短時間のうちにその機能は失われ、患者を長期にわたって生存させることは、不可能であった。

しかし、その後、ハム、ソーセージなどの食品のケーシングに用いられている、キュプロハンの性能が血液透析によいことが見い出されて以来、急速な発展をし、現在は透析を開始してから十数年を経過した患者も知られている。

しかし、開発当初、ごく短期間の使用の場合には、あまり問題にならなかったことがらだが、治療が長期になるに従ってしだいに種々の影響が現れてきた。

たとえば、最初は、血中の水分とごく少量の電解質のうちナトリウム、カリウムを除去するだけで、新しい治療方法として期待され、事実他の方法では行えない延命効果があった。

しかし、同じ方法で治療を続けているうちに、新たな問題が山積した。これは、正常な人の腎臓の機能のうち、開発当初の人工腎臓は、ごく限られた機能しか持たせなかったからである（ただし、現在最先端の人工腎臓のシステムでも、当時の人工腎臓に比較して、その進歩したことがらきわめて少ないと考えられる）。

これらのことがらを解決するために、現在、M(医学)E(工学)の分野で、多くの研究が進められているが、完全な早期の解決は困難と思われる。

この第一の理由は、E側から極端な見方をすれば、

- 1) 生体内における腎臓の機能の解析が十分でない。
- 2) 現在生体腎と同様の機能を持つ材料が開発されていない。
- 3) 患者の個体差が十分理解されずに、同じような方法で治療が行われている。
- 4) その他、人工腎臓を開発するためのデータが完備されていない。
- 5) 最後に最も重要なことがらであるが、M側の意向が完全にE側に伝わらない（これは人工腎臓だけの問題ではなく、Eが医療の開発を行おうとするときには、常につきまとうことからである）。

このような、状態の下に、現在、使用されている主な膜利用の人工腎臓についてのべる。

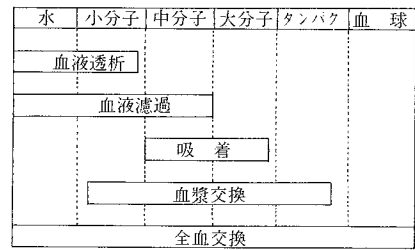


図1

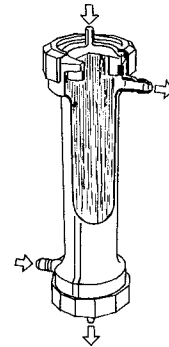


図2 中空糸を用いた人工腎のモジュール

まず、現在行われている膜による治療法と、それによって除去されるものの関係を、図1に示す。

このうち、人工腎臓に関係が深いのは、血液透析と血液濾過で、他のものは、主として人工肝などに用いられる。

これらのものは、主として、次のような種類のものが知られている。

現在繁用されている人工腎臓（ダイヤライザー）は、コイル型、積層型、中空糸型の3種類が知られている。

この中で、コイル型は、最も早い時期にkolffにより開発され、先にのべたハム、ソーセージ等のケーシング用に作られたチューブ状の膜を円筒状に巻いた構造をしている。そして、人工腎臓の実用化に大きく貢献したにもかかわらず、血液充てん量にくらべて、性能が低く、除水量のコントロールには、細心の注意が必要であり、特に血液のリークによるトラブルが起り易く、現在は他の型にくらべて、使用される例は少ない。

積層型は、透析膜と支持膜およびスペーサーとを1枚おきに積み重ねたもので、膜の大きさ、支持板の形状、血液や透析液の流し方で（たとえば並列に流したり、向流で行ったり、場合によっては、直角に流すことも行われている）異なったものが知られている。前に述べたコイル型にくらべて、運転時の安全性が高く、製品ごとの性能も安定しているが、装置が大きく、大勢の患者を対象にする場合重量が重いということも、発展を遅らせ、さらに、この型のモジュールは、内部がよく見えないので、運転中のトラブルの発見が遅くなるのが現場の関係者

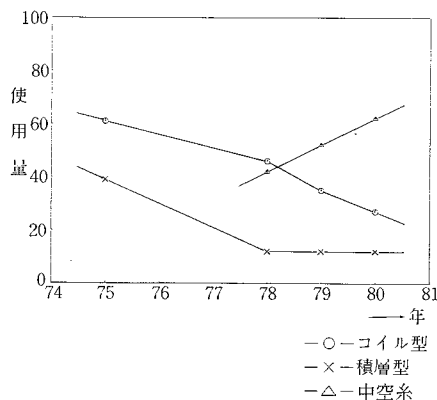


図3 我が国におけるダイヤライザー使用量の種類別比較

を不安がらせた。

中空糸型の人工腎臓は、内径 200~300 μ の糸状のものを 1~2 万本束ねたもので、比較的軽量で小型に作られている。さらに他の型のものと比較して、少ない血液充てん量で性能の良い透過性を示し、血液の漏れについてその安全性が高いなどの特徴を持っているため、現在の人工腎臓の主流をなしている。そして、今後新しい人工腎臓の開発は、中空糸型を中心に進められるものと思われる。図3にその移り変わりを示す。

血液透析と血液濾過

人工腎臓は、現在知られている生体腎の機能のうち、生体中の不要な代謝産物、有害物質等を体外に排泄する作用や生体内の水および電解質などのコントロール、内分泌（レニンの分泌-体内の血圧の調節を行っている）、赤血球数の調節（エリスロポエチンを分泌し、骨髓に作用して、赤血球を生産させる作用）その他 VD を活性化作用などが知られ、このほか現在よく確認できていないことから多くあるものと思われる。このうちの、代謝産物および有害物質の排泄と水および電解質のコントロールのみを行っている。

しかし、以上の二つのことがらだけでも、完全に行っているわけではなく、厳密に検討を行うと、生体腎に比べてかなりかけはなれたところで、使用していると考えられている。

この理由として、長期に透析を続けていると、短期間のときには現れない多くの現象が出てくるからである。

たとえば、透析が長期になると、末梢神経に副作用が現れたり、皮膚が黒褐色になったり、骨に障害が現れたり、個体差もあるが、いろいろな症状として現れてくる。

これらのことに対して、生体腎では除去されるけれども、人工腎では除去されない物質の総称を尿毒症原因物質（ウレミックトキシン）といって、以前からその本態を明らかにするための研究が進められている。

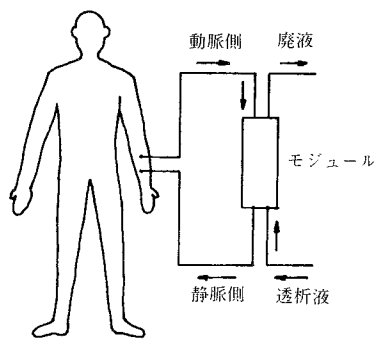


図4 血液透析

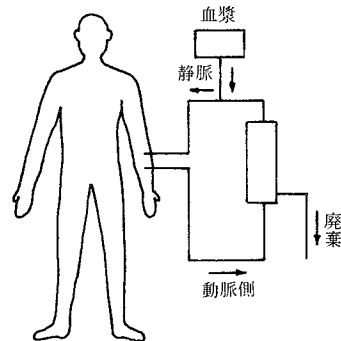


図5 血液濾過

一方治療の面から見ると、血液透析で除去されないものを除くために、他の方法をいろいろとトライし、現在は、活性炭や機能性有機吸着剤を用いた吸着法と血液濾過の二つの方法がさらにつけ加えられて使用されている。

血液透析と血液濾過の大きな違いは、膜を透過する物質の分子量に大きな差がある。すなわち、血液透析は、水および低分子の物質のみ透過させるのに対して、血液濾過は、中分子の物質までを対象に膜透過させる治療法である。

この方法の考え方は、水および低分子物質のみの除去では、先にも述べたように、尿毒症原因物質の除去が完全でないので、もう少し大きな分子量のものまでを対象に膜を透過させようとする考え方である。透析法と濾過後のちがいを明らかにするための図を図4、5に示す。

濾過型の人工腎臓を実際に使用するためには1回の治療の際、約18 lの補充液を供給しながら、約20 lの大量除水を行うことによって、所定量の水分と、生体内の不要物質を除く方法である。このシステムは、溶質の膜を通過する移動速度について圧力のみが作用し（圧力コントロールだけで透過する物質量を調節することができる）膜中の孔を透過する大きさの物質であれば、分子量に関係なく膜を通過することが可能となることが特徴として仕上げられる。

では、実際にどのくらいの分子量のものが透過するかということについては、透析法では、Urea, Creatinin Uric acid などの、比較的分子量の小さい物質の除去性能にすぐれているが、モデル化合物として用いられる分子量 $10^3 \sim 10^4$ の VB_{12} や inuline などの中分子量の透過性は劣る。これに対して、濾過法の場合には、Urea, creatinine, Uric acid などの除去性能は透析法より多少劣るが、 VB_{12} や inuline などの濾過性は秀れている。

多くの臨床を行った結果、現在濾過型の人工腎臓は不均衡症候群など、普造の手段では、治療効果の上がらない疾患に有効であることが確認されている。

しかし、腎不全は、一般に多くの合併症を伴うので、はっきりとした治療効果を明らかにするには、かなり先のことになると思われる。

どのような技術でも、言えることであるが、相反する性質を持つ都合のよい部分のみを生かして使用方法として、二つのものを組み合わせて用いることがある。

このような考えの下に、透析と濾過を組み合わせて同時に行う研究も行われている。この方法のメリットは、低分子量物質の除去については、透析法に近い性能を持ち、また中分子量物質については、濾過型に近い性能を併せて持つという好都合な考えのもとに施行された。この結果、さらに補充液は、濾過型より少なくてよいという、経済的なメリットも得られ、近い時期に実用化される機運にある。

膜材料および製膜

今までにのべたようなシステムに使用される膜は、実際にはどのようなことがらが必要か考えてみたい。

- i) 除去したいものだけを透過する性質
- ii) 水の透過性がよいこと
- iii) 加工時および使用時にこれに耐える十分な強度を持っていること
- iv) 生体に無害であり、血液成分などに強い作用を持たないこと
- v) 膜の表面で血栓などを発生しないこと
- vi) 滅菌が可能で、できれば簡単なこと
- vii) 加工性の良いこと
- viii) その他

一般に上記のことがらを全て満足するような人工腎臓用の膜はなく、ある程度のところで妥協して使用されている。また、溶質および水は、ある割合で透過することが要求され、蛋白質やペプチドはできるだけ残すことが必要である。

セルロース膜

すでにのべたように最初は Enka 社 (西独) の cuprophan が用いられたが、その後銅アンモニア法による再生セルロース、ケン化セルロースが用いられるようにな

ってきた。

銅アンモニアセルロースは、旭化成が企業化した方法で、普通は中空糸に成形されている。この方法の特長として、重合度の高い再生セルロースが得られるため、使用時に強度の高い膜を得ることができる。そして、水および電解質の透過性のバランスが良い、この理由として、このセルロース膜は比較的膨潤度の高いマイクロ構造を合せているといわれている。さらにアルカリ分解で得られる。ビスコース法に比べて、スキン層を持たないことも特徴の一つである。

ケン化セルロースは、Cordis Dow 社により企業化され、アセチルセルロースを成形後、加水分解して、セルロースの中空糸を得る方法である。普通スルホラン等の可塑剤を加えて膜の性質を向上させている。

また非ケン化のアセチルセルロース膜をそのまま使用方法も知られている。

ポリアクリルニトリル膜

アクリルトリルは、普通他のモノマーと共重合され製膜されている。たとえば、Rhone Poulenc (仏) は、メタアクリルスリホン酸と共重合して、血中の蛋白質の吸着を弱くするように工夫している。旭化成も他のモノマーと共重合し、中空糸を使っている。

PMMA 膜

アイソタティック PMMA とシンジオタクティック PMMA を適当な溶媒中で混合すると、ステレオコンプレックスが生成し、可逆性のゾルゲル変化を持つ溶液が得られる。東レは DMSO などの溶媒を用いて加速状態で紡糸し冷却してゲル化後、溶媒を水で抽出し、中空糸を製造している。

この膜は溶媒の種類、加工条件等により透水性を任意に変えることが可能といわれている。

EVA 膜

ポリエチレンとポリビニルアルコールの共重合体の中空糸をクラレが開発し、double filtration のセカンドフィルターの膜として開発している。これは、主として IgG とアルブミンの分離、またもっと孔径の大きいものは IgG と免疫複合体等の分離を目的としており、現在はまだ開発段階であるが、将来は、新たな機能を導入することにより、抗血栓性の秀れた分離膜がきると期待されている。

ポリプロピレン膜

Enka (西独) で開発された中空糸で、中空糸を加工するときには、プロピレンに溶解し、成形後冷却すると分相するような溶媒、特許では N-ビス-2 ヒドロキシエチル-ヘキサデシルルアミン (この化合物は FAD で食添に許可されるといわれている) を混合した例がある。そして冷却後エタノールなどで添加剤を抽出し多孔質を得ている。

ポリエチレン膜

ポリエチレンを用いて三菱レーヨンが、中空糸を製造している。これは、上記の方法とは異なり、いったん中空に成形したものを、再加工、この場合は延伸して、スリット状の孔を形成させている。

ポリマーアロイ膜

帝人は、セルロースアセテート (75%) アクリル酸ポリマー (22%) 硝酸セルロース (3%) の三者のポリマーブレンドを用いて、中空糸を得ている。このものは今までのものより血液適合性が秀れているといわれている。

血漿分離用として、内径 330 μ 、外径 400 μ 程度のものが作られている。

膜を用いた人工肝臓

生体内における肝臓は、総合化学工場に匹敵するくらいの多種多様な仕事を行っている。中でも、生命を維持することに重要なものの一つに、生体内で産出されたり、外部より取り込まれた、不要物質や有害物質を、無毒化したり、生体外に出すのに都合のよい排泄形に変えたりする機能がある。

したがって、現在開発が行われている。人工肝臓は、この機能のみに着目し、他の機能については、現在のところ、無視されており、あまり研究が進んでいないのが実状である。

人工肝臓に使用される人工膜は、人工腎臓とは異なり分子量のかなり大きなものまで透過することが要求されている。

この理由として、現在人工肝臓を設計する場合には、生体肝そのものの機能の解明が十分でなく、すでに解明されていることだけでも、多岐にわたっているため、これを単純に分子量の大きさ、極性の差のみを利用して処理するにはあまりにも複雑すぎ、さらに技術的にも多くの困難なことがらがある。その理由の一つとして、生体内中の各成分が、有機的につながり合って、生体内で行動しているからである。

したがって、種類の膜のみを用いて、これらのことがらを満足させることは不可能で、最終的には、何種類かの機解を持った膜を組み合わせ使用しなければならないと考えられている。

しかし、各種の機能を持つ何枚かの膜を用いて、生体液を精密に分離し、生体に有用な物質のみを、再集合して、使用しようとする時、現状では、きわめて大きな装置が要求され、また各成分を再混合したときの生体への影響などについては、現在のところ、全く明らかにされてはいない。

そこで、このような複雑なシステムを考える代わりに、合成膜と吸着剤の組み合わせたもの、合成膜と補液の組

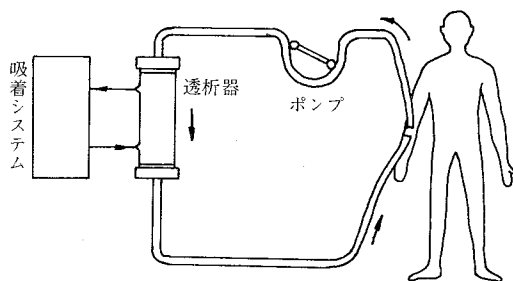


図6 透析膜と吸着システムを組み合わせた人工肝

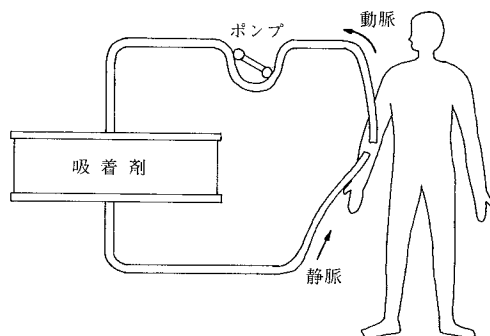


図7 吸着器型人工臓器

み合わせによるものが、なかば現実に使用されている。

合成膜と吸着剤の組み合わせについては、いくつかのシステムが考えられており、そのいくつかは実際の臨床に応用されている。そしてきわめて単純なシステムとしては、合成膜と活性炭を組み合わせたものが最初に考えられた。

そして、現在生体の機能に比較的近いと考えられているシステムは、合成膜を用いて、ある分子量以下のものを分離し、透過した方の体液をみて、他の生体から同様の方法で透過分離した、体液とを混合し、身にもどすシステムである。

しかし、この方法は、一見完全な治療法に見えるが、実際には、生体系においては、生体外からの異物に対して、多くの認識機構を持つっており、現在のところどのような人為的処理を行ったものでも、自己に対して生体外から取り込まれたものは、異物として認識され、場合によっては、防御機構が作用し、生体内に順応しないような場合も出てくる。

これに対して、分離膜と吸着剤を組み合わせたものは、自己の体液から、不要物質または有害物質 (現在のところこれらのものの詳細は、完全には明らかにされていない) を吸着し、残った体液は、異物として認識される割合は小さいと考えられている。

しかし、このシステムが不要なものが完全に取り除かれるという保障は全くなく、再にもう少し生体の機能に近いシステムに近づけようとして考えると、系の外に取

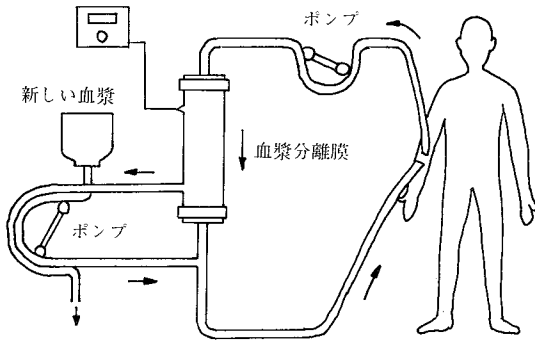


図 8 膜を用いた血漿交換

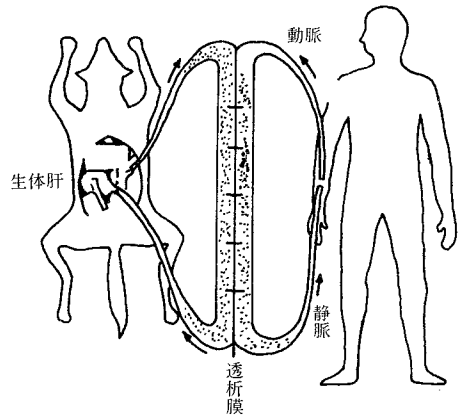


図 9 生体肝を用いた人工肝

り除かれなければならない。物質が、明らかにされていないばかりか、すでに明らかにされている物質でも、その存在状態が不明なものが多い。

たとえば、生体液中で、他の成分中でも蛋白質などと結合して、生体内を行動している場合が多いからである。さらに、考え方を生体の機能に一步近づけたものとしては、膜で分離した生体液を動物の生体肝または生理活性をもつ肝細胞に接触させ、肝臓の代謝を期待しようとする考え方である。

この考え方は、まだ動物実験の段階であるけれども、他の生体の肝細胞や肝臓で種々の免疫を含む生体内反応

が起こり易く、特に赤血球等の血球の膜表面で異物を認識させないために、血球と血清とを膜で分離し、この血清部分のみを、生体肝または肝細胞と接触させ、肝臓の機能のほんの一部だけでも利用しようとする試みである。しかしこれでも、不足のときには吸着剤を組み合わせることで補い合わせて用いて試みもある。

以上、現在使用されたり、開発途上のもも含めて、膜または膜と他の方法を組み合わせた人工肝臓について述べたが現状では、実際の肝臓とはかなりかけはかれており、新しい材料とシステムの開発が必要である。

(1983年5月6日受理)

