

人工腎臓膜の透過性に関する基礎的研究

UDC 543.544.6
616.61-008.65-78

Studies on Permeabilities of Across Artificial Kidney Membrane

高橋 浩*・高井 信治*

山田 豊**・大坪 修**・稲生 綱政**

Hiroshi TAKAHASHI, Nobuharu TAKAI

Yutaka YAMADA, Osamu OHTSUBO and Tsunamasa INAO

1. はじめに

人工腎臓は、慢性腎不全患者が生命維持のために使用したり、また急性薬物中毒患者にたいしては、血液中から他の生体の臓器を経由せずに直接体外に毒物を取り出すことのできる装置として開発されたもので、現在他の人工心肺、人工肝臓などの人工臓器に比べて生体機能の代替が最も進み、その使用例も多い医用機器である。

しかし現在使用されている人工臓器は、健康な人の腎臓の機能をすべて満足するような結果を得ているわけではない、その大きな理由として、生体内における腎臓の機能の細部にわたる解明が現在十分行われていないこと、と血液成分の中から腎臓を透過する物質の種類がきわめて多いことに基因する。

これらのことがらの検出には、今まで個々の物質について、比色法や酵素法などが用いられてきたが、共存する物質の妨害も多く、またそれらの情報を得るためには長時間を要し、各成分間の生理的相関関係を明らかにすることは不可能であった。

一方C. D. Scott らの Oak Ridge National Laboratory の生体成分分析グループによって陰イオン交換樹脂を用いた生体中の紫外吸収物質の分離分析法が開発され、各成分間の相関関係を明らかにできることが示唆されたが、分析には最もよい条件でも40時間を要し、多数の検体の情報を基に検討を行うことについては実際的でなかった。

そこで分離能を犠牲にすることなく短時間に分離分析を行うことができれば、血液、尿、髄液などの生体液から各成分間の関連した多くの情報を得ることができ、その結果、病気の診断や医用機器、特に血液と接する人工臓器の開発研究に大きく寄与するものと思われる。

したがって、このクロマトグラフィーの高速化に最も大きな影響をもつと思われる吸着剤(ここではイオン交換樹脂)の開発を行い、得られた結果を基にして、二三の人工腎臓膜の評価を行った。その結果この方法は人工

腎臓膜の性能を試べる方法として有用なことを見出した。

2. 実験

実験に使用した液体クロマトグラフィーの装置は、プランジャー型ポンプ(KSD-45型)ベローズダンパー(DAM型-UT)ステンレスカラム(日立型-UT)5 ϕ ×250mm、グラジェント装置(GE-2型, TSK)、検出器254mm(LDC)及び新たに通風型空気恒温槽を試作し、カラムの周囲の温度が不均一にならないように工夫した。そしてこれを図1のように組み立てて使用した。

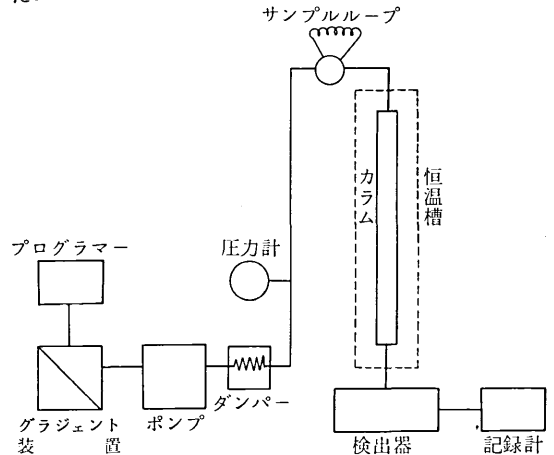


図1 実験装置

使用したイオン交換樹脂は、新たにこのような目的のために開発された、ポーラス型陰イオン交換樹脂、CDR-10(三菱化成)で8~10 μ mのものを常法によりコンディショニングを行い、充填器(UT)を用いて300kg/cdの圧力で充填し、最後に充填器をつけたまま、純水から6M-酢酸アンモニウム(pH4.4)の直線型グラジェントを2時間かけて行った。

また実験に使用したサンプルはすべて、-15 $^{\circ}$ Cに保存したものを解凍して、0.45 μ mのミリポアフィルターで濾過し、マイクロシリンジを用いて一定量カラムに注入した。

* 東京大学生産技術研究所 第4部

** 東京大学医科学研究所

3. 結果及び考察

まず、分離能を犠牲にすることなく短時間に結果を得る目的で、同一試料を用いて、流量、カラム温度は同一条件の下に、120～20分までの直線グラジェント法における溶離挙動をしらべた。

その結果図2～図8のクロマトグラムを得た。

そしてこの結果から、グラジェントの傾斜が小さいほど、すなわち長時間かけて最終濃度に達するほど、分離能はすぐれた結果を得た。このことはあらかじめ予測し

たことと一致した。以上の結果から、以後の実験を実用上1時間グラジェント法で行うことにした。

また各ピークは、グラジェントの傾斜に対して大部分は一樣に変化するが、中には異なった挙動を示すものもあり、このことは、それらの成分の吸着機構がイオン交換のみならず他の吸着性も関与していることを示唆している。

そこで、これらの結果を基にして、実際の人工腎臓についてこの方法を適応し、膜の透過性について検討を行った。まず正常尿（通常行われている臨床検査で腎疾患が

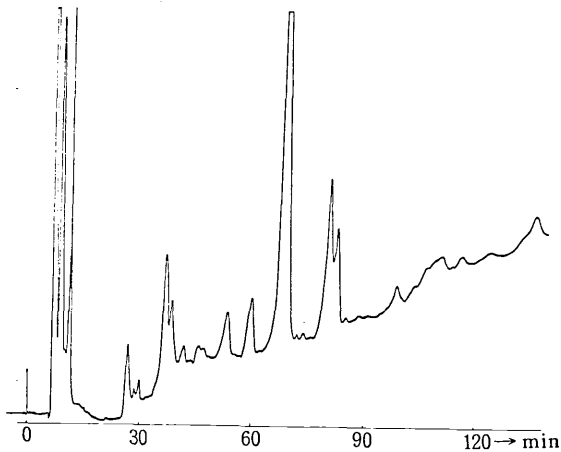


図2 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
Column CDR-10 5 ϕ ×250 mm
Eluent 0→6M AcAm (pH4.4) 120min
Flow rate 0.8 ml/min
Temp 60 $^{\circ}$ C
Detector 254 nm 0.32 AUFS

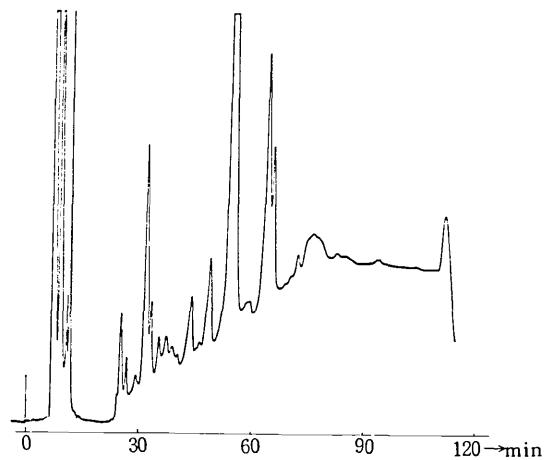


図4 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
Column CDR-10 5 ϕ ×250 mm
Eluent 0→6M AcAm (pH4.4) 60min
Flow rate 0.8 ml/min
Temp 60 $^{\circ}$ C
Detector 254 nm 0.32 AUFS

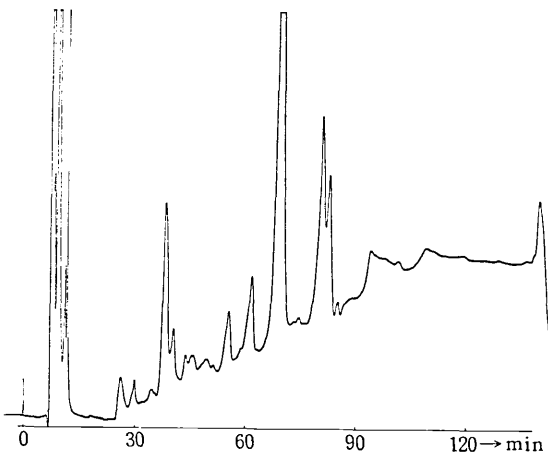


図3 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
Column CDR-10 5 ϕ ×250 mm
Eluent 0→6M AcAm (pH4.4) 90min
Flow rate 0.8 ml/min
Temp 60 $^{\circ}$ C
Detector 254 nm 0.32 AUFS

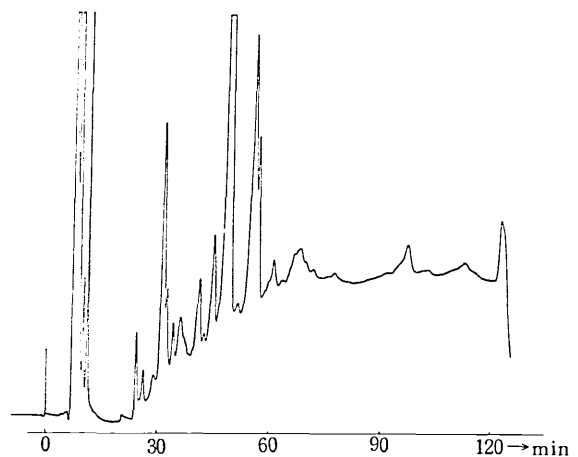


図5 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
Column CDR-10 5 ϕ ×250 mm
Eluent 0→6M AcAm (pH4.4) 50min
Flow rate 0.8 ml/min
Temp 60 $^{\circ}$ C
Detector 254 nm 0.32 AUFS

究 研 速 報

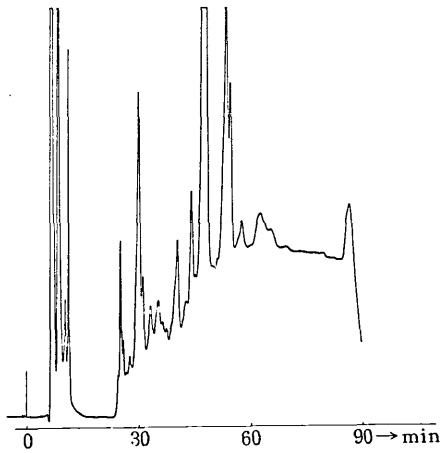


図6 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
 Column CDR - 10 5 ϕ ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH4.4) 40 min
 Flow rate 0.8 ml/min
 Temp 60 $^{\circ}$ C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

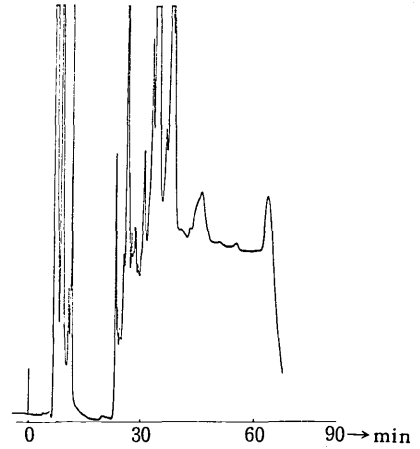


図8 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
 Column CDR - 10 5 ϕ ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH4.4) 20 min
 Flow rate 0.8 ml/min
 Temp 60 $^{\circ}$ C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

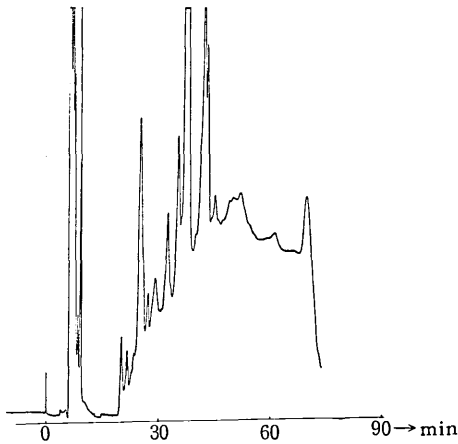


図7 Sample Human Urine Sample size 50 μ l
 Column CDR - 10 5 ϕ ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH4.4) 30 min
 Flow rate 0.8 ml/min
 Temp 60 $^{\circ}$ C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

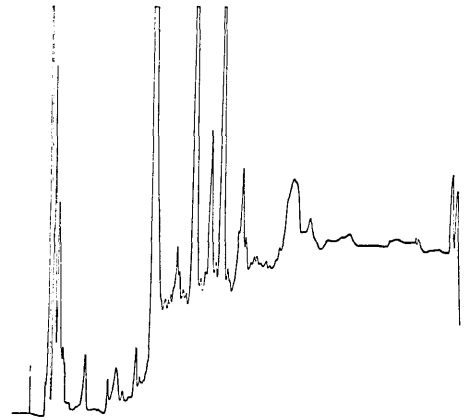


図9 Sample normal Human Urine 35 ϕ
 Sample size 100 μ
 Column CDR - 10 5 ϕ ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH 4.4) 60 min
 Flow rate 0.8 ml/min
 Temp 60 $^{\circ}$ C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

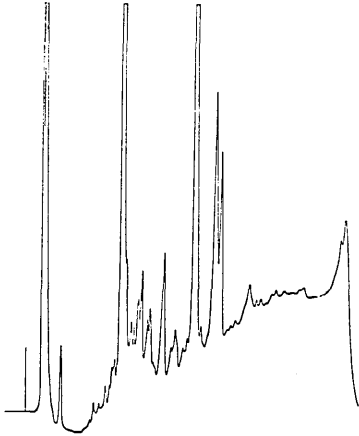


図10 Sample 透析液 M. 35 δ キュプロファン膜
 Sample size 1,000 μl
 Column CDR - 10 5φ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH4.4) 60 min
 Flow rate 0.8 ml/min
 Temp 60°C
 Detector 254nm 0.32 AUFS

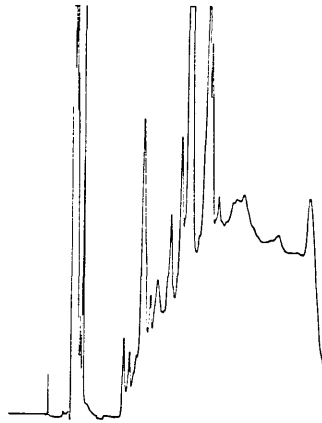


図12 Sample 透析液 K. 26 δ UF膜
 Sample size 1,000 μl
 Column CDR - 10 5φ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH 4.4) 60 min
 Temp 60°C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

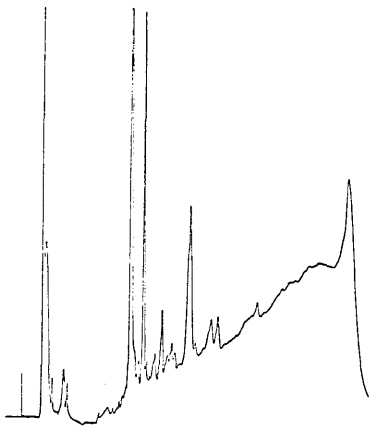


図11 Sample 透析液 Y. 31 δ アクリルニトリル膜
 Sample size 1,000 μl
 Column CDR - 10 5φ×250 mm
 Eluent 0→6 M AcAm (pH 4.4) 60 min
 Temp 60°C
 Detector 254 nm 0.32 AUFS

ないと判断されたもの)の結果を図9に、そして人工腎臓の透析液の結果を図10～図12に示した。

ここで透析患者及び透析日時などはそれぞれ異なっているが、膜の種類、装置の形式などにより、透析性に大きな差異があることが見出された。

以上のことがらから、この方法は、人工腎臓膜及び装置の選択、運転状態、などについて有力な武器となるばかりでなく、今後これらの機器の開発に大きく寄与することが期待できる。(1977年12月15日受理)

参 考 文 献

- 1) C. D. Scott. J. E. Attril. N. G. Anderson. Proc. soc. Exp. Biol. Med 125 181 (1967)
- 2) C. D. Scott et al Amer. J. Clin. Pathol 53 701 (1970)
- 3) W. W. Pitt et al clin chem. 16 657 (1970)
- 4) C. D. Scott. J. Chromatogr. 83 383 (1973)
- 5) S. Katz. J. Chromatogr. 104 303 (1975)
- 6) J. E. Mrochck. clin. chem. 20 1086 (1974)
- 7) R. L. Stevenson. clin. chem. 17 774 (1971)
- 8) 瀬田他. 分析化学 27 73 (1978)
- 9) 山田他. 第20回腎臓学会 12月5日 (1977)

正 誤 表 (2月号)

頁	段	行	種 別	正	誤
45	右	↓15	本 文	相互インダクタンス	相当インダクタンス