

医学における化学工学的分析と方法

酒井 清孝*

健康人の体液の状態は、生体の持つホメオスタシスの機能によって正常に保持されている。しかし慢性腎不全の患者では、人工透析による間欠的な体液管理が行われている。すなわち蛋白質代謝産物の除去、電解質の調整、pHの是正などを、透析膜による物質輸送を介して行っている。

人工透析において人工膜の役割は大であり、現在までに数多くの改良が加えられてきた。使われている素材も多種多様であり、至適素材の選択基準も広範囲にわたっている。

膜はそのままでは使えないので、モジュールの形にされる。モジュール設計は重要であり、設計が良くないと折角の優れた膜性能が生かされない。

体外循環できるのは体液の一部である血液のみである。他の体液は細胞膜、毛細血管壁などを介して血液とは隔離されている。従ってモジュールで効率良く血液から水および溶質の輸送を行えても、体液全体で見ると必ずしも効率が良いとは限らない。体液からの水および溶質輸送は臨床症状と直接結びつくため重要である。

以上のように、膜を用いて体液管理を行う時に重要な工学的問題点は、次の3つに絞られる。すなわち

- ①血液浄化膜の改良
- ②至適モジュール設計
- ③生体内からの水および溶質の至適除去

本稿では以上の観点から人工透析を眺めてみることにする。

1. 血液浄化膜の改良

血液浄化膜に対する要求は次の5点に絞られる。すなわち

- ①高溶質透過性
- ②高透水性
- ③溶質透過性と透水性のバランス
- ④適度な機械的強度
- ⑤血液および生体に対する適合性

人工透析における物質輸送は透析と限外濾過で行われている。ともに透析膜を介して血液と透析液の間で起こる現象である。透析膜の特性は重要であるが、膜面近傍に形成される境界膜、ゲル層などの影響も忘れてはならない。透析は濃度差を推進力とする拡散であるから、拡散速度は血液と透析液の濃度によって影響を受ける。

透析膜としては再生セルロース膜が広く臨床に使われている。現在ではPMMA, EVA, PANといった合成高分子膜が世に出ているが、使用量では約9割が再生セルロース膜である。

血液透析膜としては水に濡れやすいのが良いと言われており、またその事に矛盾するが、吸水時に中空糸膜の内径、膜厚、長さに変化が少なく、破断強度に優れていなくてはならない。再生セルロース膜は分子構造上それらの利点を合せ持ち、また晶質と非晶質が程良く分散していて、溶質分子が透過しうる適当な間隙を膜中に保持している。

膜透過性には膜構造が強く影響する。膜の孔半径、孔半径分布、孔形状、表面開孔率、迷路度が溶質除去および除水に影響を与える。膜にはいろいろな大きさの孔が入り乱れて開いていると考えられ、図1はその様子を模型的に示している。大きな分子と小さな分子では通路が異なり、従って透過性も異なる。

Kedem-Katchalsky (KK)は膜透過現象を非平衡熱力学を用いて解析し、膜透過を規定する重要な因子として次の3つを指摘している。

* Kiyotaka Sakai

早稲田大学 理工学部 化学工学科 教授

〒160 東京都新宿区大久保3丁目4-1

- ①溶質透過係数 P_m
 ②濾過係数 L_p
 ③反撥係数 σ

KKは膜内の構造についてはブラックボックスと考え、上記3つのパラメータで膜透過を規定できるとしている。

膜の孔半径と分子の大きさとの関係から、溶質透過性、透水性について検討したモデルに細孔モデルがある。Pappenheimerによって提出された図2のようなモデル¹⁾で、糸球体基底膜における物質輸送を説明するために考案された。その後 Verniory が膜中の孔壁と溶質との摩擦力を補正した修正細孔モデル²⁾を提出している。また酒井は膜内の tortuosity を考慮した迷宮細孔モデル³⁾を提出している。

膜透過理論によると、膜透過性に影響する因子は膜構造以外に、流体粘度と拡散係数である。膜面開孔率が一定の時、孔半径は透析に対してほとんど影響しないが、濾過性能は大きく変化する。限外濾過

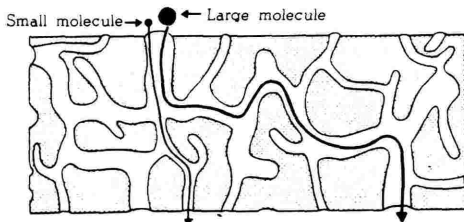


図1. 透析膜の細孔モデル

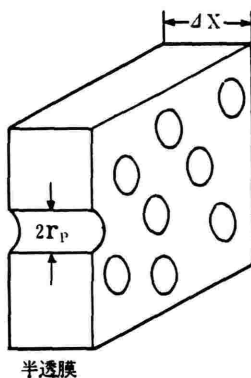


図2. 細孔モデルにおける膜構造

表1. 透析膜の細孔半径 r_p 、膜面開孔率 A_k および迷宮度 τ

Dialyzer	$r_p[\text{\AA}]$	$A_k[\%]$	$\tau[-]$
MC0.8H	25.7	29.5	1.5
C-110	22.5	30.3	1.4
TAF 10	33.5	29.3	2.0
AM-10	21.1	38.6	1.7
AM-2000U	31.3	31.9	1.9
KF-101	47.1	22.4	2.3
KF-101C	62.3	22.4	2.1
KPK-101	64.3	nil	nil
B2-100	26.8	26.0	2.2

に対して孔半径の影響は大きい。限外濾過において液体粘度は影響するが、膜孔内を流れる液体の粘度であることに注意されたい。液体粘度は組成および温度の影響を強く受ける。

血液浄化膜の問題点の1つは生体適合性である。Cuprophane 膜の使用時に起こる透析中の一過性白血球減少の機序として、Craddock の説⁴⁾が広く知られているが、異論がないわけではない。しかし補体との関係を支持する考え方が広く受け入れられており、図3のように、血液透析中のC3a、C5aの変動はCuprophane 膜とPMMA 膜で明らかな差が見られる⁵⁾。またこの現象は新品のダイアライザーの使用で発症するので、“first-use syndrome”として知られている。このような生体反応が何故起こるかについては定かではなく、現在研究が進められている段階である。第5回国際人工臓器学会(1985年10月、米国シカゴ)ではこの問題がシンポジウムとして取上げられ、Cuprophane 膜が槍玉に上げられていたが、ポリウレタン部に存在する抜けにくいEOGを原因とする説や、high flux 膜で hypersensitivity が起こりやすいことから、contaminated dialysate を原因とする説などが提案されていた。透析膜以外の要因についても検討する必要性を痛感した。

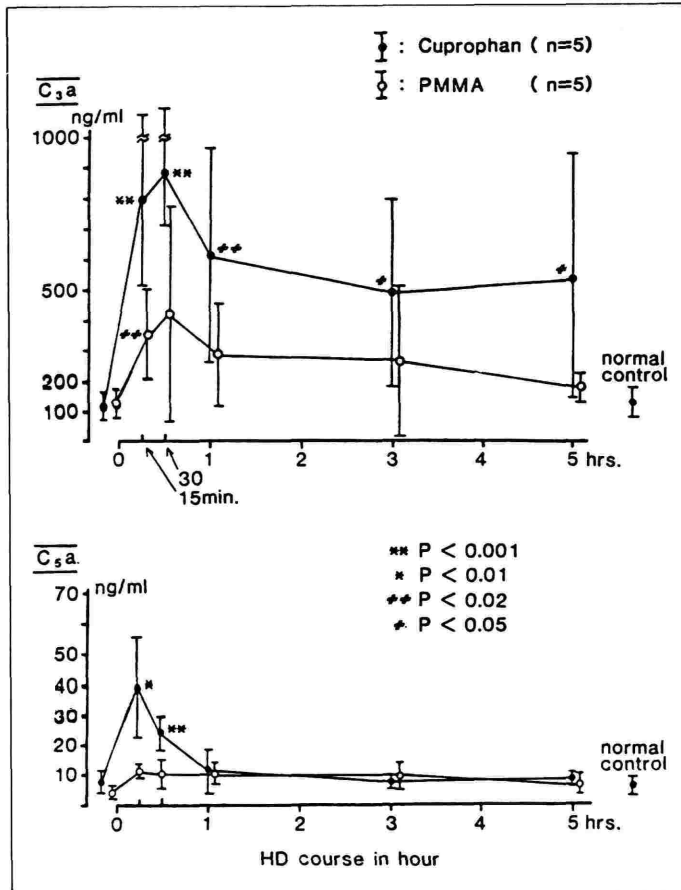


図3. 透析中のC3aおよびC5aレベル(高橋幸雄)

2. 至適モジュール設計

人工透析では、ダイアライザーを用いて透析と限外濾過を同時に行っている。再生セルロース膜には45~65Åの直径を持つ小さな孔が開いており、分子量の小さな物質を良く通すが、アルブミンのような分子量の大きな物質を全く通さない。透析膜を介して血液と透析液を接触させると、血中に含まれている尿素、クレアチニンなどの蛋白質代謝産物は濃度差を推進力として透析液中に拡散する。血液および透析液はともに流動しているの、物質は高濃度領域から低濃度領域に拡散および対流で移動する。拡散はフィックの法則に従う。物質輸送に対流を伴う場合、図4のように物質輸送の抵抗となる境膜を考えねばならない。

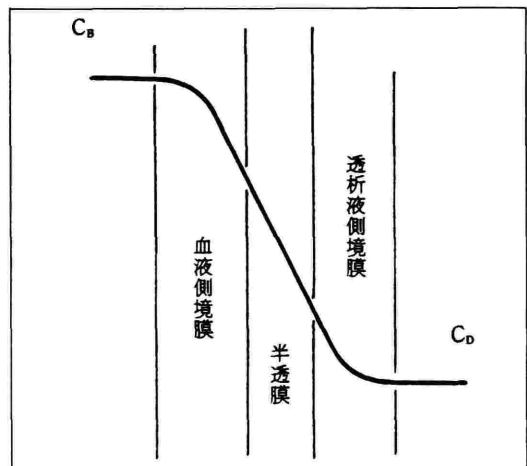


図4. 境膜モデル

体液からの水分の除去は限外濾過と浸透圧の原理に従う。溶液は溶質の濃度に比例した浸透圧を有し、半透膜を介した2つの液体間では浸透圧の低い方から高い方に水が移動する。すなわち両液体の浸透圧が同じになる方向に水は移動し、浸透圧が等しくなるまでこの現象は継続する。体液中においても浸透圧差に基づいて水が移動している。

人工透析における除水は、そのほとんどが限外濾過によって行われている。拡散は濃度差 Δc を推進力として起こる物理的移動現象であるのに対し、限外濾過は静圧差 Δp によって溶液を半透膜から強制的に流出させる操作である。血液側に陽圧を与える方法と、透析液側に陰圧を与える方法とが実際に行われている。

血液透析(HD)では透析の原理が主として用いられ、血液濾過(HF)では限外濾過の原理が主として用いられている。限外濾過のメカニズムは図5のゲル分極モデルで説明されており、限外濾過現象の解釈、限外濾過効率の向上などのために有力な武器となっている。血液透析濾過(HDF)においては、透析と限外濾過が同程度に用いられている。

透析と限外濾過の違いとして、推進力の他に、図6に示されているような除去される物質の分子量の違いが挙げられている。HFは糸球体における溶質除去特性に似ているが、HFの方が劣る。HDはHFとは全く異なる溶質除去特性を示している。ただし

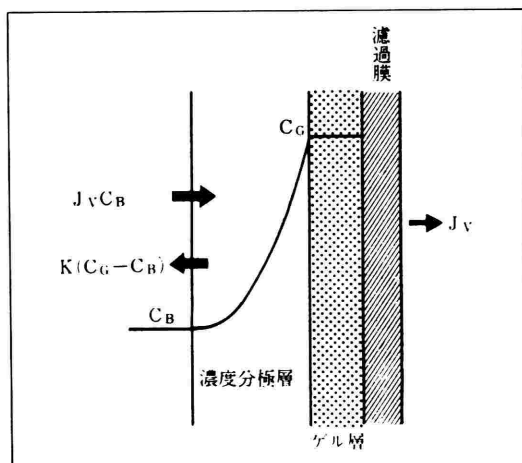


図5. ゲル分極モデル

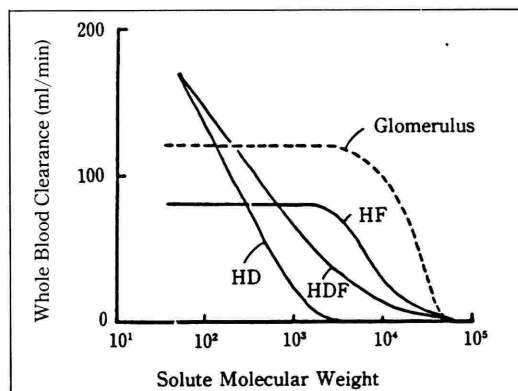


図6. 血液浄化法と糸球体のクリアランスの比較 (平沢由平)

これはモジュールにおける特性であって、体液からの溶質除去特性とは異なることに注意する必要がある。

優れた性能を持つ透析膜がダイアライザーの中に組み込まれた時、膜本来の性能が引き出されるかどうかは、ダイアライザー設計の良し悪しに左右される。ダイアライザーの設計の失敗のため、優れた透析膜の性能を引き出せなかった例は多い。

ではいったいダイアライザー設計の何が、ダイアライザーの性能に強く影響するのであろうか。図7はダイアライザーの模型図であるが、現在のダイアライザーでは、尿素は出口で約8割除去されている。従ってこれより性能を向上させることは、cost performanceの点から考えて不経済である。しかし短時間透析につながるのであれば話はまた別かも知れない。図7は理想的なダイアライザーの内部を示しているが、実際には血液のチャンネリング、clottingによる中空糸の閉塞、透析液のチャンネリングなどのため、透析膜の有効膜面積が減少している。ダイ

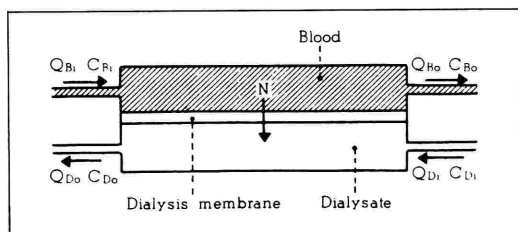


図7. ダイアライザーの模型図

アライザー設計において、中空糸内径、膜厚、長さ、糸束率、ポッティング部における中空糸の分配など、配慮すべき点が多く、現時点では試行錯誤的に設計されていると言っても過言ではない。ダイアライザーの至適設計に関して、このあたりの研究が遅れていると言える。透析液流量 Q_D の至適値(性能および経済的)は何処にあり、各ダイアライザーでその値にどの程度の違いがあるか、血液流量 Q_B が50 ml/min程度の低値あるいは350 ml/min程度の高値の時、現在のダイアライザーの設計をどのように変更すべきかなど、解決すべき化学工学的問題点は山積している。

3. 生体内からの水および溶質の至適除去

健康正常人で、体重に占める水分(総体液量)の割合は約60%,慢性腎不全患者では約65%と言われている。総体液量のうち体外循環されてダイアライザーで浄化されるのは血液だけである。このことが生体外への物質輸送を複雑にしている。

血液から溶質除去および除水が行われ、また血液の電解質調整、pH 是正が行われるのはダイアライザーにおいてであり、ダイアライザーの持つ性能でまず物質輸送が規定される。ダイアライザーの性能が良ければ、それだけ物質輸送もすみやかに行われることになる。血液中からの除水がすみやかに行われた時、もし血液以外の体液からの水のRefillingがすみやかに行われないと、循環血漿量が一時的に減少する。その結果血圧低下を招くことになる。溶質除去の場合も然りである。このように体液内における不均衡の是正速度の差異が、生体外への物質輸送に強く影響している。

もう1つ重要な因子はPDC(Pre-dialysis concentration)である。透析前値PDCが大きい患者からは、1回の血液透析で除去される溶質量Mは大きい。従ってMの大小を検討する時に、PDCの等しい患者群に対して実験を行わなければならない。MをPDCで除した値は、ダイアライザーのクリアランスと良い相関を示すことはすでに報告されている。

透析膜は尿素などの低分子量物質をよく透析することができる。ダイアライザーでの尿素クリアン

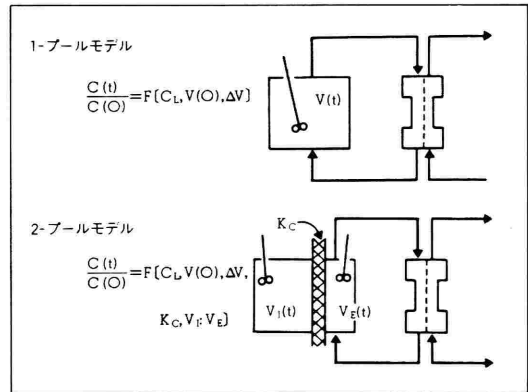


図8. コンパートメント(プール)モデル

スは160 ml/min前後の値を持つ。また尿素は生体内における毛細血管壁、細胞膜をすみやかに透過する。このためダイアライザーで除去されると、その効果が体液全体にすみやかに伝わる。全体液がダイアライザーに流入するのと同じ状況となる。低分子量物質が効率良く除去されるのはこのことによる。尿素の挙動を定量的に扱ったのがGotch⁶⁾で、図8のシングルプールモデルを用いている。

中分子量物質(MM)の体外への除去に関しては、Babb⁷⁾によるSquare meter-hour hypothesisが提案されている。数式で表示すると、膜面積A[m²]と透析時間 t_D [hr]とが

$$A \times t_D = \text{const.} \quad (1)$$

の関係にある。すなわち膜面積と透析時間を掛けた値が同じならば、MMに対する除去効果は同じである。Babbらは論文で、MMに対してもGotchの提案するシングルプールモデルを仮定し、MMが透析中全体液から等しく除去されているとしている。これは大きな誤りである。透析中MMは、図8に示された2-プールモデルの細胞外のみから除去されている。(1)式が成立するのは総体液量の約1/3である細胞外液量に対してである。膜面積を増やしたり、透析時間を延長することによって、あるいはMMの膜透過性を向上させることによって、細胞外濃度は確実に低下する。しかし総体液量の約2/3を占める細胞内液量の濃度に与える変化は小さい。ではMMを効率良く外へ除去するにはどうしたら良いか。細胞膜を透過して細胞外に出てくるMMの量だけダ

イライザーで効率良く除去してやる以外に手はない。すなわち生体腎と同じ仕事である。生体腎では生成してくる物質を除去している。その結果、生体内での各物質は濃度一定に保持されている。低い性能のダイアライザーを用いて四六時中透析を行う。

これがMM除去に関してベストと言えそうである。

ダイアライザーで除水制御を機械的にうまく行っても、生体内で水の移動がスムーズに起こるとは限らない。通常の人工透析では循環血漿量が減少しすぎて、低血圧症を招く患者が多い。その対策として高ナトリウム透析液を用いる方法が前田⁹⁾によって提案されている。Na⁺による浸透圧が生体内における水の動きに強く影響するのは事実で、木村⁹⁾は生体内における水の動きをNa⁺の浸透圧のみで説明するのに成功している。しかしこの木村モデルでは同時に起こる溶質移動を説明できないため、酒井¹⁰⁾は新しいモデルを提案している。

以上述べてきたように、体液管理を目的とした膜による物質輸送、除水には、化学工学的分析と方法が有力な武器となり得る。データの整理、治療効果の予測、膜およびモジュール設計、治療計画の設定などに定量的方法は不可欠である。このような手法が医療において広く用いられることを期待して、本稿をとじたい。

参考文献

- 1) J. R. Pappenheimer, E. M. Renkin and L. M. Borrero: Filtration, Diffusion and Molecular Sieving Through Peripheral Capillary Membranes, *Am. J. Physiol.* **167**: 13, 1951.
- 2) A. Verniory, R. Du Bois, P. Decoodt and J. P. Gasse: Measurement of the Permeability of Biological Membranes, *J. of Gen. Physiol.* **62**: 489, 1973.
- 3) K. Sakai, S. Takesawa, K. Ozawa and R. Mimura: A Physicochemical Determination of Pore Diameter of Small Tubular Membranes in Currently-Utilized Hemodialyzers, *Proceedings of the 5th European Conference on Biomaterials*, Elsevier, Amsterdam, in press, 1985.
- 4) P. R. Craddock, J. Fehr, A. P. Dolmasso, K. L. Brigham and H. S. Jacob: Hemodialysis Leukopenia: Pulmonary Vascular Leukostasis Resulting From Complement Activation by Dialyzer Cellophane Membranes, *J. Clin. Invest.* **59**: 879, 1977.
- 5) 高橋幸雄, 平沢由平: ダイアライザーに対する生体反応, *人工臓器* **14**:1730,1985.
- 6) J. L. Sargent and F. A. Gotch: The Analysis of Concentration Dependence of Uremic Lesions in Clinical Studies, *Kidney Int.* **7**(Suppl.): S-35,1975.
- 7) A. L. Babb, R. P. Popovich, T. G. Christopher and B. H. Scribner: The Genesis of the Square Meter-Hour Hypothesis, *Trans. Am. Soc. Intern. Organs* **17**: 81, 1971.
- 8) K. Maeda, S. Kawaguchi, T. Dobayashi, T. Niwa, K. Kobayashi, A. Saito, S. Iyoda and K. Ohta: Cell-Wash Dialysis (CWD), *Trans. Am. Soc. Art. Intern. Organs* **26**: 213, 1980.
- 9) G. Kimura, A. Irie, K. Kuroda, S. Kojima and M. Satani: Absence of Transcellular Fluid Shift During Hemofiltration, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* **17**: 192, 1980.
- 10) K. Sakai, I. Itagaki, M. Mineshima, K. Matsuda, M. Suzuki, N. Azuma, T. Sakai and M. Nanbu: Water Shift and Solute Transfer in Osmotic Hemopurification Using High Sodium Fluid, *Artificial Organs* **5**(Suppl.): 359, 1981.