

(1989)

内 93-7

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

血液透析器の溶質除去性能に関する
移動速度論的検討

申 請 者

金 森 敏 幸

Toshiyuki Kanamori

応用化学専攻化学工学研究

平成 5 年 1 1 月

腎臓の機能を失った慢性腎不全患者は、1992年12月現在国内において約12万4千人おり、そのうち約95%が血液透析によって延命している。血液透析の主な機能として、患者の体内に蓄積した老廃物および余剰体液の除去と、体液の酸-塩基平衡の是正が挙げられる。生体腎は極めて多くの機能を有するが、現在の血液透析はその一部を代替しているに過ぎず、ホルモンの分泌や低分子量タンパク質の代謝など、医学的側面から解決すべき課題は多い。

一方、化学工学の観点から血液透析を捉えると、血液透析器は血液から拡散によって溶質を除去する膜分離装置であり、血液透析は分離操作である。したがって、血液透析器内の物質移動現象を明らかにすることにより、生体腎に近い溶質除去特性を有する血液透析器を開発するための指針が得られると考える。また、血液透析の治療条件を患者の状態に応じて定めることにより、一層効率の良い、患者に優しい治療が可能になるであろう。化学工学的には、これは血液透析器の至適操作条件の探索と考えることができる。

本論文では、血液透析器および慢性腎不全患者の体内の溶質移動を速度論によって数量化し、従来経験的に行われてきた血液透析膜や血液透析器の設計開発、ならびに血液透析の治療条件の処方を理論的に定める手段を提供することを目的とした。まず、血液透析膜および血液透析器内の溶質移動現象を速度論によって解析した結果について記した。さらに、その結果にもとづき、血液透析膜および血液透析器の至適設計手法について提示した。最後に、血液透析の治療条件と患者体内からの老廃物除去効果の関係を明らかにした。

以下、5章から構成される本論文の内容について、各章毎にまとめた。

第1章では血液透析の現状を概説し、本論文の工学的なオリジナリティ所在を明らかにするとともに、血液透析の位置づけを行った。最初に、速度論によって解決が可能であろうと思われる血液透析における課題を示した。次に、血液透析器内または患者体内の溶質移動現象を解析する際に、本論文において用いた基本的なモデルについて記述した。血液透析器の溶質除去性能は、直列抵抗モデルを用いることにより、血液流路、膜および透析液流路の物質移動係数によって決定されることを示した。また、患者体内にコンパートメント・モデルを適用することにより、体液および溶質の動態を数理モデルによって取り扱うことができることを示した。

第2章では、水および溶質の血液透析膜透過現象について議論した。

最初に、膜内輸送方程式であるKedem-Katchalskyの式を用いて、溶質および水の血液透析膜透過現象について理論的に考察した。次いで、血液透析膜の膜内移動現象を規定する3つの輸送係数、すなわち濾過係数、Stavermanの反撥係数および溶質透過係数の測定法について記述した。さらに、光ファイバーを用いて中空内溶液の吸光度を測定する方法（吸光法）について詳細に述べ、この方法を用いることにより、1本の中空糸膜の溶質透過係数を測定することができることを示

した。

次に、水の膜内分布容積に関する異なる3種類の測定法を示した。7種類の膜素材からなる31種類の市販血液透析膜について得られた水の膜内分布容積を比較検討することにより、膜内には分子運動性が異なる3種類の水が存在し、その比率は膜を構成する高分子の性質によって大きく異なることを明らかにした。

さらに、膜内の溶質透過を表す2つの理論、すなわち多孔質モデルに基づいて導かれた迷宮細孔拡散モデルと、溶解拡散モデルによる自由体積モデルを用いて、前記の血液透析膜について測定された純水濾過係数および溶質透過係数を解析した。二つのモデルは全く異なった仮定のもとに導かれており、それぞれから得られる膜構造についての解析結果を比較検討することにより、膜の高分子高次構造と溶質透過性の関係について多面的な知見を得た。また、再生セルロース膜の任意の非電解質の透過係数は、自由体積モデルによって含水率のデータから推算可能となった。

一方、中空糸膜の膜電位は現在の技術では測定することが困難であるため、電解質の膜透過現象についての理論的な検討は、非電解質に比べて不十分である。そこで、蛍光標識化合物により荷電部位を発光させる方法と、管内に電解質を流したときに管壁近傍に発生すると電位の測定法について検討した。前者により電荷の分布状態の観察および荷電量の測定が可能となった。また、膜電位は ^{32}P で標識したリン酸水素イオンの拡散透過係数に対応した。これらの方法は、荷電中空糸膜の新たな評価方法として期待される。

第3章では、血液透析器の血液流路および透析液流路における溶質移動現象について議論した。

最初に、血液側（中空糸内側）における境膜物質移動係数と流動状態の関係について検討した。小型の試作血液透析器を完全混合状態の透析槽に浸漬し、血液側流量および濾過流束を変化させて総括物質移動係数を測定した。その結果より、正味の濾過流量をゼロとして操作しても、血液側境膜物質移動係数は局所によって変化する濾過流束によって変化することを明らかにした。

次に、透析液側（中空糸外側）の境膜内溶質移動現象について検討した。形状が異なる27種類の血液透析器について透析液側流量を変化させて総括物質移動係数を測定し、Wilsonプロットにより透析液側境膜物質移動係数を求めた。その結果を無次元式により整理したところ、Sherwood数はReynolds数の1乗に比例し、Colburnによって導かれた無次元式と一致しなかった。一方、吸光法を応用して測定した1本の中空糸の周りにおける溶質移動の無次元式では、Reynolds数のべき数が $1/3$ となり、Colburnの式と完全に一致した。血液透析器の透析液側流路における境膜物質移動現象が理論式と一致しなかった原因として、代表長さとして用いた相当直径の計算方法に問題があると考えた。

最後に、血液中のタンパク質および血球内体積の影響について論じた。6種類

のセフェム系抗生物質のアルブミンへの吸着現象について、吸着等温線および吸・脱着速度を測定し、アルブミンへの吸着現象を考慮した薬剤の輸送方程式および物質収支式を求めた。その結果から、血液透析器による薬剤除去速度は、アルブミンへの平衡吸着量のみによって決定されることを明らかにした。また、赤血球膜の溶質透過性および内部容積を考慮した物質移動モデルを考案し、平衡分配実験によって測定した赤血球膜の溶質透過係数を用いてシミュレーションを行うことにより、血液透析患者で通常見られる程度の赤血球体積分率の増減によって、溶質除去速度が大きく変化することを示した。

第4章では、第2章および第3章の結果を利用して、血液透析膜および血液透析器の至適設計法について述べた。血液透析によって損失してはならない有用物質の分子量と、治療1回当たりの許容損失量が決まると、迷宮細孔拡散モデルを用いて膜構造因子の至適値が定まることを示した。さらに、血液透析膜の高性能化によって、低分子量領域においても血液側および透析液側の境膜物質移動抵抗が無視できないことを指摘した。糸束率を75%とすることにより、透析液側境膜物質移動抵抗は最小となった。中空糸の内径を小さくする、あるいは長さを増すと、血液側境膜物質移動抵抗はわずかに減少したが、圧力損失が急激に増加して実用に適さないことを示した。

第5章では、血液透析の治療条件と患者の体内動態の関係について論じた。

タンパク質代謝産物および水について細胞内外の2-コンパートメントモデルを構築し、治療条件による患者の体内動態について検討した。患者の体重を一定とした場合、体内のタンパク質代謝産物の濃度レベルはその産生速度の影響を最も強く受けた。産生速度の実測値は非常に幅広く分散することが報告されていることから、患者毎に治療条件を定める必要性を示した。さらに、産生速度がある一定の水準を越えると、治療時間の延長や血液透析器の性能向上ではもはや対応できないことを明らかにしたが、これは臨床側からの報告と一致している。1週間の総治療時間が一定であっても、治療回数が多いほどタンパク質代謝産物の濃度レベルは顕著に低下し、産生速度の高い患者の治療法として頻回治療が有効であることを示した。

次に、長期透析患者の体内への蓄積が問題となっている β_2 -microglobulin(分子量11,800の低分子量タンパク質)について、血管内外の2-コンパートメントモデルを新たに提案した。 β_2 -microglobulinの濃度レベルを20mg/l以下に維持することは極めて困難であることが臨床側より報告されているが、頻回治療により容易に達成できることを示した。

最後に、持続的可動性腹膜透析(CAPD)と血液透析によって治療を受けている患者の体内動態を2-コンパートメントモデルによって比較検討した。連続治療であるCAPDと、間欠治療である血液透析法の治療効果の比較は、時間平均体内濃度を用いなければならないことを示した。