

内95-14

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文概要

論文題目

透析膜の溶質透過と
血液透析器の溶質除去性能

申請者

小久保 謙一

Ken-ichi Kokubo

応用化学専攻・化学工学研究

1995年11月

現在、慢性腎不全患者の治療法として、透析器を用いた血液浄化法が広く用いられており、患者の延命に大きく貢献している。しかし、慢性腎不全患者は、週三回、一回4～5時間の透析を受ける必要があり、quality of lifeという観点から見たとき、現在の透析治療は不十分である。また、長期にわたり透析治療を受けている患者は、様々な合併症を呈していることが多く、その病因物質の除去が望まれる。現在用いられている透析器の溶質除去性能を正しく把握し、各溶質の除去量を知ることは、治療方針の決定において重要である。また、膜構造と溶質透過性の関連が分かっていれば、目的にあった性能を有する透析膜を開発するための指針を得ることができる。

血液透析器の溶質透過性は、透析膜の構造、血液側、透析液側の流動状態の影響を受ける。血液側と透析液側の流動状態が物質移動に及ぼす影響に関しては、現在までに、多くの検討が行われており、従来の研究成果が適用可能である。しかし、従来の均質膜透過理論を用いて、現在使用されている非対称透析膜を評価しても、その性能をさらに向上させるための十分な指針を得ることは難しい。そこで、非対称透析膜の評価方法を新しく導入するとともに、その溶質透過性を明らかにし、膜構造と溶質透過性の関連づけを試みた。また、吸着を伴いながら膜内を拡散する場合の移動速度に関する検討し、透析膜内の物質移動を検討した。さらに、透析膜の性能から透析器全体での性能に視点を変え、血液系における透析器の性能と水系での性能の乖離の主要因を明らかにした。これらは、いずれも透析器の性能向上のための基礎となる情報である。

本論文は8章から構成されている。1章から3章には、膜の溶質透過について検討した結果を示した。4章で、透析膜を臨床使用したときの溶質透過性の変化の一因である膜への血漿タンパク質の吸着の影響に関する検討の結果を示した。さらに、5章で、透析器の性能に視点を変え、1章から4章で検討した各因子が、血液系と水系における透析器の性能の差に及ぼす影響を明らかにし、水系における性能から血液系における性能の推算方法を提案した。6章から8章には、本研究を遂行するにあたり、新しく開発した測定法についての検討結果を示した。

1章では、均質構造を有する透析膜の膜構造と溶質透過性について検討した。均質膜の溶質透過性に関しては、今までに膜構造因子の物理的意味および膜の性能指標との関連が、ある程度明らかになっている。膜の溶質透過モデルの一つに、膜に円筒状の細孔が開いていると規定した細孔モデルがある。細孔モデルでは、細孔の中を溶質が透過するときに受ける摩擦抵抗および溶質自身の大きさを考慮した細孔内への溶質の分配の影響を数式化することにより、膜構造と溶質透過性を関連づけている。現在、細孔モデルに、曲路率を導入した迷宮細孔モデルが提案されている。迷宮細孔モデルより決定した膜構造因子を用いて、溶質の拡散透過係数を求めると、特に小さい溶質において実際の測定値と良く一致する。実際の透析膜には、細孔径分布や細孔の枝分かれ構造などがあるため、溶質が大

きくなると膜構造因子が変化し、迷宮細孔モデルが適用できなくなる。そこで、迷宮細孔モデルにおける曲路率の物理的意味を明らかにし、大きい溶質の透過性も説明できるように、細孔径分布や枝分かれ構造を有する透析膜の膜構造因子の評価方法を検討した。

2章では、非対称構造を有する透析膜の膜構造と溶質透過性について検討した。近年開発された高透水性の透析膜は、非対称構造を有している。したがって、従来の均質膜の透過モデルを利用して透析膜の膜構造因子を評価したのでは、高性能な非対称透析膜を開発するために必要な情報は得られない。本章では、迷宮細孔モデルを非対称構造膜に適用し、非対称透析膜の溶質透過係数および阻止率が、均質透析膜のそれらとどのように異なるか明らかにした。さらに、ポリスルホン透析膜の拡散透過係数および阻止率を測定し、非対称構造の違いが拡散透過係数および阻止率に与える影響について検討した。

3章では、タンパク質の透析膜透過について検討した。タンパク質は、透析膜に吸着するものが多く、膜内を吸着しながら拡散する。そのため、タンパク質の移動速度は吸着の影響を受ける。まず、透析膜へのタンパク質吸着現象を検討する上で考慮すべき点を、既往研究より明らかにした。タンパク質の膜内移動において、特にタンパク質の吸着の不可逆性に着目し、その特性を理論解析により明らかにした。さらに、タンパク質の膜内移動速度あるいは除去速度を測定し、理論解析の結果と比較検討した。

4章では、タンパク質の吸着による透析膜の透過性の変化について検討した。タンパク質が膜に吸着すると、膜構造と膜荷電が変化する。タンパク質の吸着による膜構造の変化は、膜の非対称構造の違いによって異なる。そこで、タンパク質の吸着による膜構造の変化がどのように溶質透過性を変化させるかについて、迷宮細孔モデルを用いたシミュレーションおよび非対称ポリスルホン透析膜の膜内拡散係数の変化より検討した。さらに、タンパク質の吸着による阻止率の変化についても、同様に非対称構造に着目して検討した。次に、タンパク質の吸着がイオン透過性に与える影響を検討するために、等電点の異なるタンパク質を膜に吸着させ、そのときのイオン透過性の変化を測定した。このとき、タンパク質の吸着による膜の表面荷電の変化を流動電位の測定により求め、イオン透過性に及ぼす膜構造および膜荷電の影響を検討した。

5章では、血液系と水系における透析器の性能の差異について検討した。透析器の溶質除去性能の向上のためには、透析器全体の性能評価だけでなく、その性能を決定する各因子の評価が必要である。その因子としては、透析膜の溶質透過性、血液側および透析液側の境膜物質移動、体内における溶質挙動などが挙げられる。まず、これらに関する既往研究をまとめ、血液系と水系における性能の差異を検討する上で、考慮すべき因子を明らかにした。さらに、低分子量物質の尿素とクレアチニン、荷電物質であるイオン、および吸着を伴って膜内を移動する

タンパク質に分けて、それぞれ血液系と水系における性能の差異の原因を明らかにし、水系実験の結果から血液系における性能を推算する方法を示した。また、体内溶質挙動の観点から、透析排液濃度からの血中溶質濃度の推算と溶質の体内分布について検討した。さらに、患者の身体の状態を把握し、透析処方を決定するときに必要なデータを簡便に採取する方法を提案した。

6章では、非対称膜の評価法について検討した。膜構造の評価法としては、電子顕微鏡による観察が直接的な方法である。しかし、透過に寄与する緻密層の細孔が顕微鏡に現れない、曲路率が評価できないなどの難点がある。また、細孔径分布を得る方法として、BET法やDSC法が提案されているが、これらの方法を用いると細孔の存在比率は分かるが、それぞれの細孔が存在する位置までは分からない。そこで、膜に吸着する染料およびタンパク質を用いて、中空糸の内側から外側に、あるいは外側から内側に移動させたときの移動速度の差を測定し、その差より、非対称構造を評価する方法を考案した。さらに、BET法およびDSC法を用いて測定した細孔径分布の結果と組み合わせて、現在用いられている透析膜の非対称構造の評価を試みた。

7章では、流動電位測定法について検討した。流動電位測定により得られるゼータ電位は膜の表面荷電を表す指標と考えられる。透析膜の荷電は、イオンの透過性、血液適合性、タンパク質あるいはヘパリンなどの薬物の吸着との関連性から、注目されている。しかし、中空糸透析膜では、内径が小さいため、膜電位の測定が困難であり、流動電位の値による膜荷電の評価が行われている。しかし、中空糸透析膜専用のゼータ電位測定装置がないため、粒子のゼータ電位を測定する装置を用いて測定されることが多く、研究者によって得られた値が大きく異なっている。そこで、再現性および測定精度に優れた中空糸透析膜の流動電位測定法を確立することを目的として測定法を検討した。

8章ではパルスレスポンス法による膜内拡散係数の測定法について検討した。パルスレスポンス法では、系の入り口に σ 関数で表されるような濃度パルスを付加し、系の出口における濃度の時間的変化（ σ 応答）を解析する。すなわち、膜内に入った溶質が再び膜外に出ることにより生じる系の出口での濃度応答の広がりから膜内拡散係数を求める。したがって、測定される膜内拡散係数の値は、中空糸内側近傍の膜内拡散係数の値であり、また、膜を透過できる細孔だけでなく、膜内に存在するdead end 細孔内の拡散も含んだ値である。このことから、パルスレスポンス法によって測定された膜内拡散係数は、非対称構造と溶質透過性の関係を検討する上で、重要な示唆を与える値であると考えられる。本章では、パルスレスポンス法による中空糸透析膜の膜内拡散係数測定法の確立を目的として測定法を検討するとともに、得られた膜内拡散係数の値と各種測定法により測定された溶質透過係数の値を比較することにより、透析膜の膜構造について検討した。