

内3-8

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文概要

論文題目

有機膜および無機膜を用いた
血漿分離器における血液濾過の機構

申請者

小笠原 啓一

KEI-ICHI OGASAWARA

応用化学専攻化学工学研究

平成3年1月

血漿分離は、血液を赤血球、白血球などの有形成分とタンパク質を含む血漿成分に分離する操作で、おもに膜が用いられている。体内に蓄積した病因物質を分離、除去するためにこの血漿分離の操作が考案されたが、それに加えて現在では、成分献血にも応用されるようになり、安価で高効率の血漿分離器の開発が不可欠となっている。しかし、血漿分離器の工学的研究はほとんど行われておらず、血漿分離機構も分かっていない。これを解決するために化学工学における速度論、単位操作を適用することは有用である。血漿分離は精密濾過の範疇に属し、その濾過機構は十分に解明されておらず、精密濾過機構を解明することは意義深い。

本論文は上述の観点に基づいて行った研究成果をまとめたものである。新しい血漿分離法として、膜を回転させて物質移動の主抵抗である境膜をはぎ取ることのできる回転二重円筒管型血漿分離システムについて検討した。回転二重円筒管型血漿分離器の血漿分離メカニズムの解析、設計および操作条件の決定は工学的にも臨床的にも大きな意義を有する。精密濾過機構の解明および人体に安全な範囲で20分以内に採血漿が終了可能な高効率血漿分離システムの開発は健常人を対象とした成分献血を考えた場合重要である。また精密濾過機構の解明を目的として、赤血球サスペンションを用いた血漿分離特性と血漿を用いた膜のファウリングについて検討を行った。赤血球の変形能を変化させた実験を行い、変形能が物質移動におよぼす影響について検討した。さらに膜にタンパク質が吸着することにより膜の性能が低下するファウリングを検討した。これらの結果より、最適操作条件の決定、高性能化が可能となった。また、既存の中空糸血漿分離膜を用いて新規のアイデアのもとに装置形状の設計を行い、性能のよい血漿分離器を開発した。

これらの結果を併せて、血液を用いた精密濾過機構を解明した。今までに検討してきた精密濾過機構は、限外濾過機の転用であり、精密濾過特有の現象を説明できなかった。回転二重円筒管型血漿分離器および多孔質ガラス膜血漿分離器より得られた粒子の細孔への閉塞およびタンパク質の付着などの現象より濾過機構を明らかにした。

本論文は全8章により構成される。

第1章では、血漿分離の歴史および精密濾過機構の既往研究について述べた。現在提出されている血漿分離機構および精密濾過機構の研究動向を整理し、本研究の位置づけを行った。

第2章では、細孔構造の異なる2種類の膜を用いて、回転二重円筒管型血漿分離器の濾過特性を検討した。回転二重円筒管血漿分離器による血漿分離システムは、膜の回転により高壁ずり速度が得られる。本システムに固有のティラ渦の発生により、赤血球分極層の影響を極力回避できるなど、従来の膜分離システムにない特徴を有する画期的なシステムである。濾過開始圧力は膜回転数に依存し、

入口圧力の増加とともに濾過流束は急激に増加し、ポリカーボネイト膜は極値を持ったのちに減少して一定値に達し、ナイロン膜では極値を持たずに一定値に達した。膜間圧力差が増加して、血球成分による目詰まりがある程度進行した後、血球の膜面への蓄積のため濾過流束は一定値に達すると考えられる。本システムは、ティラ渦による赤血球攪拌効果および高壁ずり速度により、従来のクロスフロー濾過システムに比べて約100倍の性能を有した。

第3章では、多孔質ガラス膜の血漿分離特性の検討を行った。多孔質ガラス膜は、再生が可能である、細孔径分布が狭いなどの利点を有し、分離用膜素材として優れている。細孔直徑の異なった多孔質ガラス膜を用い、膜構造および操作条件が血漿分離特性に与える影響について検討した。その結果、細孔直徑が $1\mu\text{m}$ 以上になると、濾過流束は一定値を示すこと、濾過流束は管長の $(-1/3)$ 乗および壁ずり速度の1乗に比例することを明らかにした。細孔径、壁ずり速度およびヘマトクリットが濾過流束の膜間圧力差依存性に影響をおよぼす。細孔直徑が濾過特性におよぼす影響の大きさは赤血球体積分率の増加にともない減少することを示した。また、濾過流束はヘマトクリットの対数値の増加に対して直線的に減少せず、限外濾過理論による濾過流束の原液濃度依存性と異なる結果を示した。操作温度が低下すると濾過流束およびふるい係数の減少を生じるが、適当な操作条件の設定により、310Kにおける操作と同程度の濾過性能が得られることができた。

第4章では、精密濾過機構の検討を行った。血漿分離膜の濾過特性は、膜形態の変化、粒子の変形能の有無により異なる。本章では、管型の多孔質ガラス膜と平型のニューカリボア膜、および洗浄赤血球、グルタールアルデヒド膜固定赤血球とPMMA微粒子を用いて濾過実験を行い、濾過機構の解明を行った。濾過流束の濃度依存性および壁ずり速度依存性は剛体粒子の方が大きかった。壁ずり速度が小さく、粒子濃度が大きい条件では、変形能は濾過流束を増加させ、逆の場合には、濾過流束を減少させた。これは分極層の形成過程の差異に起因する。濾過機構の検討のため、微粒子に作用する力の釣合を考慮したモデルによる評価を行った結果、最大濾過流束の推算が可能となった。

第5章は、平型血漿分離膜のファウリング特性について検討した。血液の濾過においては、血球成分による膜細孔の閉塞および血漿タンパク質の付着による細孔の狭窄、閉塞というふたつの現象が同時に起き、血液の濾過機構の解明を困難にしている。膜の性能低下の原因であるファウリングについて、膜孔への血球成分の閉塞および血漿タンパク質の付着の2つの観点から検討した。膜の種類による血液濾過特性の変化は、膜の構造の違いが細孔の狭窄および閉塞形態に影響をおよぼすことに起因することを明らかにした。濃度分極層の発達により血漿タンパク質の膜面濃度が増加し、膜に不可逆的に付着した。血漿タンパク質の付着によりポリカーボネイト膜の方がナイロン膜より濾過流束の低下が大きかったが、

この透水性能低下の違いの機構を明らかにした。

第6章は、中空糸血漿分離膜のファウリング特性について検討した。現在臨床使用されている中空糸血漿分離膜は、細孔径分布が広く、平均孔径が小さいため、血球成分による細孔の閉塞は考えられない。そこで、膜表面に血漿タンパク質溶液を灌流させる吸着実験を行ってファウリングを検討した。平衡吸着量、吸着量と透水性能低下率、および血漿タンパク質接触前後の純水滲過係数の測定によりファウリングを検討した。タンパク質の吸着による透水能低下率は、溶液のタンパク質濃度およびタンパク質溶液の接触量の関数となることを明らかにした。また、透水能低下の割合は膜の疎水性および膜構造に強く依存することも明らかにした。

第7章は、新規な血漿分離器の開発について検討した。現在臨床に使用されている中空糸膜型血漿分離器の改良は、膜に関するものが多く、モジュール形状に関するものはほとんどない。血漿分離における滲過流束の律速段階は血液側の濃度分極層にある。そこでこの血液側の濃度分極層の抵抗を減ずるために中空糸外側に血液を灌流させる外部灌流型の血漿分離器を開発した。中空糸外側を血液が灌流することにより、供給液側圧力損失が減少し、中空糸をクロスワインドに編み込むことにより血液の流動状態を改善した。フィラメント数を減少させ、中空糸膜どうしの接触面積を減少させ、中空糸膜の充填率を調整することにより、流動状態の改善を計った。中空糸膜編み込み時のテンションを下げ、中空糸膜の変形を防ぎ、中空糸膜長さを減少させることにより、滲液側圧力損失を減少させ、有効膜面積を増加させた。またモジュール内側にコアを挿入し、流動状態を改善することにより、高性能な血漿分離器を作製した。

第8章は、回転二重円筒管型血漿分離器における血漿分離モデルを考案し、血漿分離器の至適設計について検討した。既存の血漿分離モデルに、回転二重円筒管型血漿分離器の物質収支を導入させ、血漿分離モデルを作成した。これは、軸方向の物性値変化およびタイラ渦を考慮した赤血球分極層モデルで、モデルによる定常滲過流束推算値は実測値と一致し、モデルの妥当性が得られた。さらにパラメータとして、血球成分の拡散係数依存性に関する検討、血球成分の球相当直径の検討を行い、最終的に血漿分離器の至適設計を行った。

以上の結果より、血液滲過における機構が明らかにされ、血漿分離器の至適設計が可能となった。