

ダイアフィルタの設計概念と除去理論

山下明泰

法政大学生命科学部環境応用化学科

key words : 血液透析濾過, 血液透析, ダイアフィルタ, 拡散, 限外濾過

要 旨

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) 治療には専用のデバイスであるダイアフィルタを使用しなければならない。HDF の治療目的は幅広いため、その目的に合わせてダイアフィルタを設計・製作、選択する必要がある。膜表面における速度勾配 (壁すり速度) は蛋白質のゲル層形成を阻害するだけでなく、その漏出量を制御する因子である。膜の透過性能だけでなく、デバイスの設計因子が溶質の透過性に大きな影響を与えるので、その設計には十分な検討が必要である。最近では、膜材質以外に治療法の生体適合性が議論されるようになってきている。

はじめに

2012 年に on-line 血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) が健康保険に取載されるのと同時に、HDF には専用のデバイスを使用しなければならなくなった。このデバイスをヘモダイアフィルタ (hemodiafilter または HDF フィルタ) という。血液透析 (hemodialysis; HD) に使用されているダイアライザ (dialyzer) とダイアフィルタを、装置性能で明確に区別することは難しく、類似の性能のモデルが使用されていることは否めない。

ところが、最近上市されたダイアフィルタのラインアップを見ると、同一メーカーからアルブミン漏出量が異なる複数の銘柄が供給されている。すなわち臨床側

の求めに応じて、ダイアフィルタの性能が細分化されてきた、と考えることができる。

本報告では HDF を施行する臨床的な目的と、これを達成するための手段、およびダイアフィルタの設計因子が性能に及ぼす影響について考える。

1 HDF に求められる治療効果

日本透析医学会の維持血液透析ガイドライン¹⁾の、血液透析処方、第 5 章第 II 項「濾過型血液浄化療法」には二つのステートメントがあり、それぞれ

- ① HDF は低分子量蛋白の除去量増加, 炎症性サイトカインの産生減弱, 生命予後の向上が期待される
- ② ハイフラックスダイアライザ, 超純粋透析液を用いた HD にも改善しない患者の不定愁訴 (掻痒感, 関節痛, 倦怠感, 食欲不振等), 透析低血圧への対策として HDF は考慮されるべきであるとある (一部改変)。

上のステートメントに沿って HDF を行う臨床的な目的を、治療条件がマイルドなほうから列举すると、

- ① 透析困難症の防止 (血圧の安定化)
- ② 掻痒症の改善および合併症の予防
- ③ 比較的軽度な疼痛 (肩関節痛) の改善
- ④ 重度の疼痛, restless leg 症候群の改善

などに分類できる。これらの目的を達成するために必要な治療は、アルブミンの漏出量や α_1 ミクログロブリン (α_1 -MG) の除去率などで、数値目標が提案され

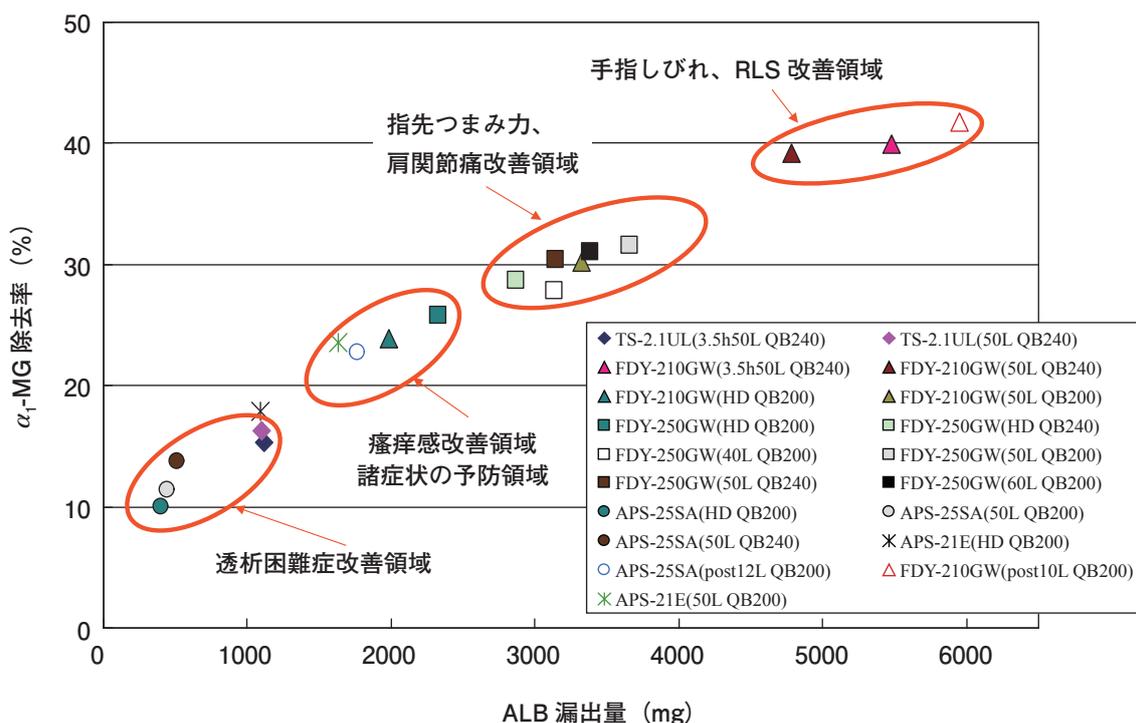


図1 α_1 -MG 除去率とアルブミン漏出量の関係 (文献2より)

ており、①～④の順に高い除去効率が必要とされている (図1)²⁾。なかでもアルブミンの漏出量は、いきすぎれば危険を伴うこともあるので、

- a. 体液の置換液量
 - b. 使用するダイアフィルタの性能
 - c. 製品ロット間の性能のばらつき
- について、十分な注意が必要である。

旧V型(現II型)のダイアライザを用いたHDでも、同様な臨床効果は期待できる。しかし拡散を主体とするHDで、HDFと同等の α_1 -MG除去率を達成するには、アルブミンの漏出量がHDFよりも多くなる傾向がある。すなわちHDFのほうが、目標を容易に達成できる可能性が高い³⁾。

2 ダイアフィルタに求められる性能

腎不全治療で除去対象となる最大の溶質の分子量は、30,000～40,000である。アルブミン(分子量66,000)と結合した尿毒素(その多くはインドキシル硫酸(分子量213)などの小分子溶質)の除去を目指して、アルブミンもある程度「除去」すべきという考え方もある。しかしアルブミンは分子量が大きいため、1回の治療で6.6gの漏出を認めたとしても、これはわずかに 10^{-4} molにすぎない。すなわち、アルブミンと1対

1に結合した尿毒素の場合、同じく 10^{-4} molしか除去できないことになり、この方法で目的の尿毒素を除去する効果は、むしろ限定的と考えるべきであろう。

3 ダイアフィルタの設計

アルブミン大のサイズを持つ未知の尿毒素を除去するためには、限外濾過により分子量に対してシャープな除去を目指す必要がある。しかし大量の濾過に伴い、膜の内側表面に形成される蛋白質の濃度分極層(図2)、ならびにゲル層が形成されるため、水および溶質の透過性能は治療中経時的に低下する。これは膜の「汚れ現象」であり、ファウリング(fouling)という(「劣化」という語が当てられることもあるが、「劣化」は本来、材料の質的变化を表わす語であり、性能の低下に対して使用するのは誤用である)。ファウリングは膜自体の性能や使用条件だけで調節できるものではなく、これを制御するには、装置の設計因子の調節が重要である。

血液が膜の内側表面に及ぼす剪断応力は、膜表面における速度勾配、すなわち壁すり速度 $\dot{\gamma}_w$ に比例する。 $\dot{\gamma}_w$ の増大は濃度分極層の形成を阻害し、抗血栓効果を生むことが知られている(図3)。濾過がない、または無視できる場合には、中空糸内径 $d[m]$ 、血液の

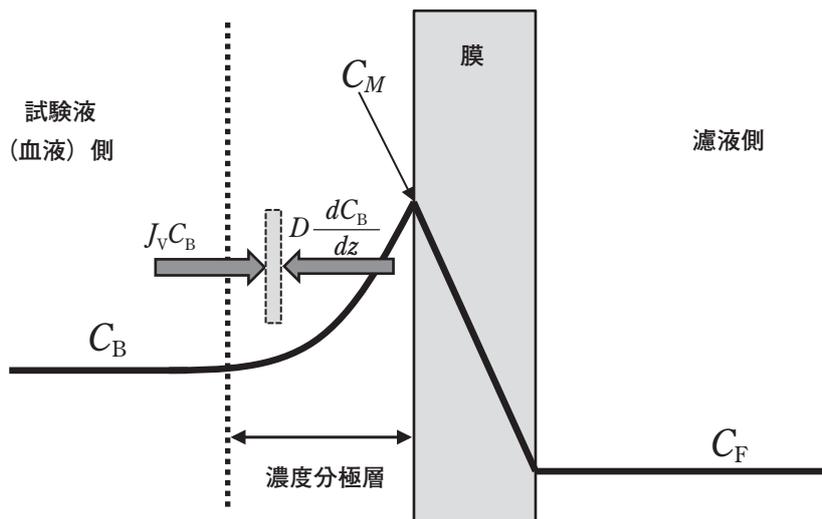


図2 濃度分極モデル

C_B : 血液本体中濃度, C_M : 血液側膜表面濃度, C_F : 濾液側濃度,
 D : 濃度分極層内拡散係数, J_V : 透水流束

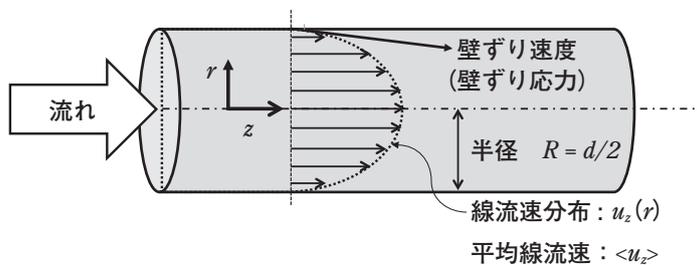


図3 円管内流動における速度分布と壁ずり速度
 濾過が無視できる場合 : 壁ずり速度 $\dot{\gamma}_w = 4\langle u_z \rangle / R$

平均線流速 $\langle u_z \rangle$ [m/s] を介して, $\dot{\gamma}_w$ [1/s] が

$$\dot{\gamma}_w = \frac{8\langle u_z \rangle}{d}$$

となることは, 数学的に容易に導出できる.

この式から $\dot{\gamma}_w$ を増大させるには, d の狭小化, または中空糸有効長の延長 (中空糸の本数が減少するため $\langle u_z \rangle$ が増大) が効果的であることがわかる.

あらかじめ透水性能と溶質透過性が同一であることを確認したポリエステル系ポリマーアロイ (PEPA, 日機装 (株)) 膜を用いて, 外筒の内径 D に対する中空糸有効長 L の比 (L/D 比) が 9.3 の細長いモデル (long and slim; LS), $L/D=5.1$ の通常モデル (normal; N), および $L/D=2.9$ の太く短いモデル (short and thick; ST) の 3 種類の外筒に, $d=170, 210, 245 \mu\text{m}$ の 3 種類の中空糸を使用して, 合計 9 種類のデバイスを試作した (表 1, 図 4).

これを用いた限外濾過実験 (図 5, $Q_B=100 \text{ mL/min}$, $Q_F=10 \text{ mL/min}$) を 12 時間行い, 漏出したア

表 1 使用した試作モジュールの概要

名称	中空糸内径 d [μm]	L/D [-]	膜素材
170LS		9.3	
170N	170	5.1	
170ST		2.9	
210LS		9.3	
210N	210	5.1	PEPA
210ST		2.9	
245LS		9.3	
245N	245	5.1	
245ST		2.9	

PEPA : Polyester Polymer Alloy, L : 中空糸有効長 [cm],
 D : 外筒の内径 [cm]

ルブミンの累積量を, $\dot{\gamma}_w$ に対してプロットしたのが 図 6 である. D が小さく, L が大きく, d が小さいほど, $\dot{\gamma}_w$ は大きくなり (図中の LS170 型モデルで最大), これとともにアルブミンの漏出量は低下した. 逆に, D が大きく, L が小さく, d が大きいほど, $\dot{\gamma}_w$ は小

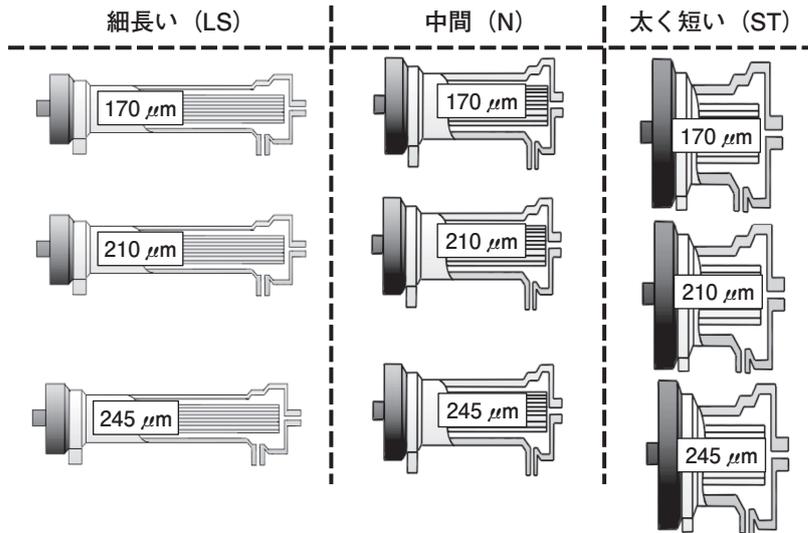


図4 試作モジュール (9種)
枠内の数値は中空糸内径

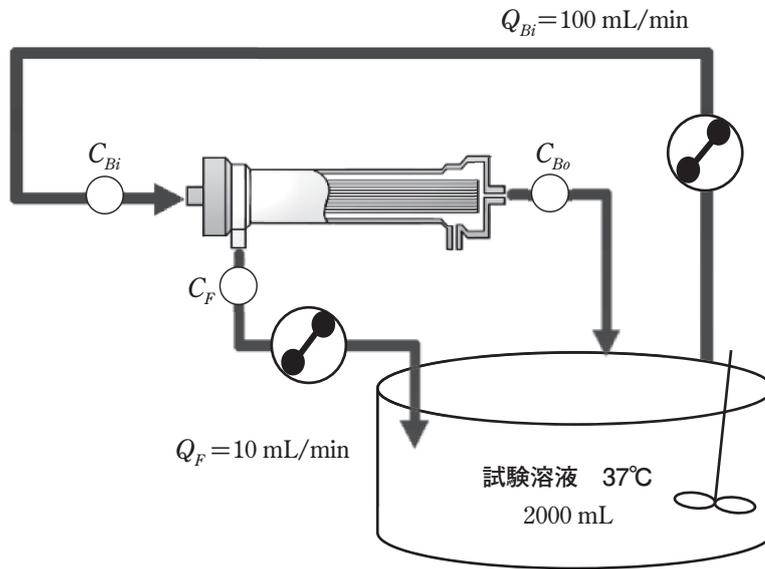


図5 限外濾過実験回路

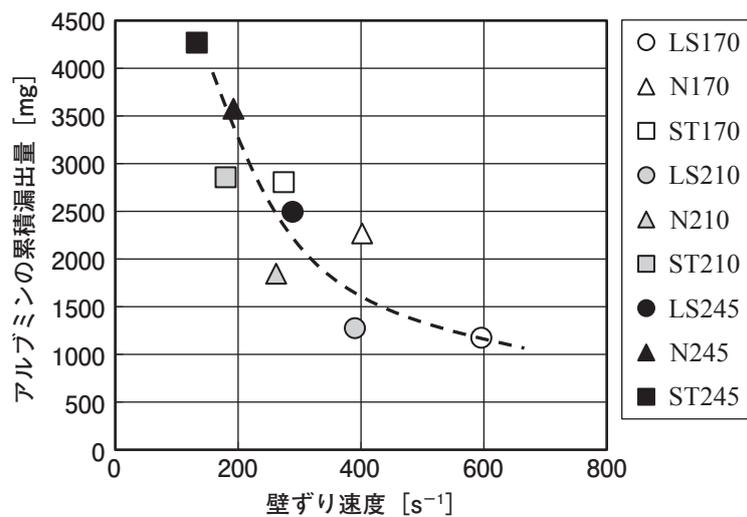


図6 アルブミン累積漏出量と壁ずり速度との関係 (12時間後, PEPA膜, 0.8 m²)

モデル略称 LS: Long & Slim ($L/D=9.3$) 170: $d=170\ \mu\text{m}$
 N: Normal ($L/D=5.1$) 210: $d=210\ \mu\text{m}$
 ST: Short & Thick ($L/D=2.9$) 245: $d=245\ \mu\text{m}$

(文献4より)

さくなり (図中の ST245 型モデルで最小), これとともにアルブミンの漏出量は増大することがわかる. また, 累積アルブミン量と \dot{V}_w との間には, 指数関数で表される関係が成立する.

このように, 臨床症状の改善にも, 事故にも繋がる可能性のあるアルブミンの漏出量は, 膜の透過性ばかりでなく, 装置の設計因子に大きく依存するので, モジュールデザインには細心の注意が必要である.

4 生体適合性に関する考慮

主として膜を構成する化学物質が, 直接あるいは間

接的に生体反応を惹起することがある. これは通常は, 治療法とは関係なく材料による問題とされている. 古くは再生セルロース膜で見られた補体の第 2 経路の活性化 (一部古典的経路の関与を伴う) などが, それにあたる. また, 我々は治療中の C3a の上昇率が透析膜に含まれているポリビニルピロリドン (PVP) の量に相関することや (図 7)⁵⁾, ダイアライザの膜面積と治療前に対する治療後の炎症性サイトカインの上昇率が相関することを報告してきた (図 8)⁶⁾.

ところが HDF 療法の発展に伴い, HD ではなしえなかった治療効果が期待できるようになると同時に,

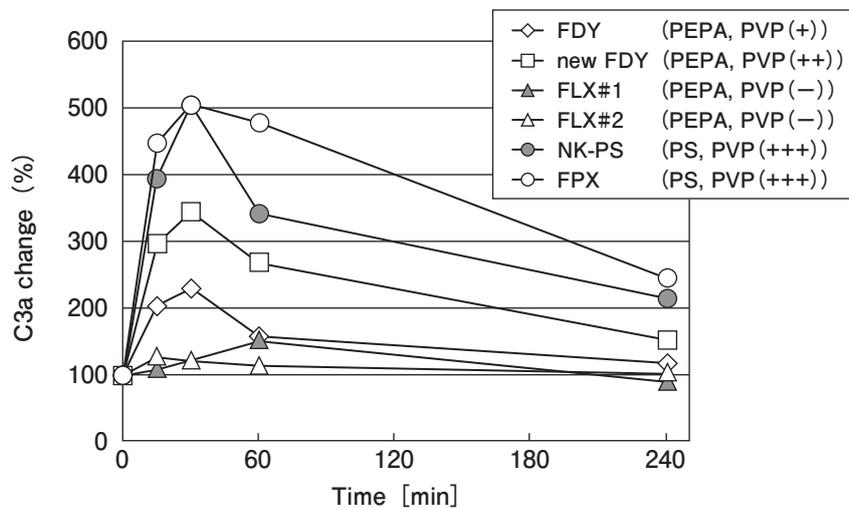


図 7 同一患者における HD 中の C3a の変化

PVP 量: (-) は未使用, (+), (++) , (+++) の順に使用量は多い. ダイアライザは 1 週間ずつ使用し, C3a は毎週月曜日に測定した. (文献 5 より)

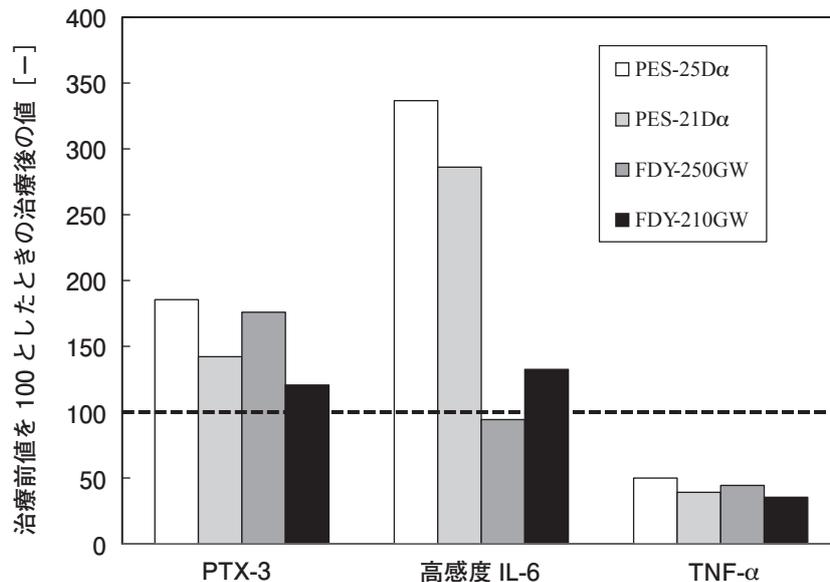


図 8 炎症マーカーによる生体適応性の評価

(文献 6 より)

HDFによる優れた生体適合性が議論されるようになった⁷⁾。さらに最近では、後希釈方式のHDFに比べ、前希釈方式のHDFのほうが、各種マーカでみた生体適合性に優れているという報告もある⁸⁾。これは、ダイアフィルタ内で濃縮が起きにくい事実に起因するものと思われる。欧州で主流のon-line HDFは後希釈方式であることに対して、生体適合性の点で、前希釈方式が有利であるとする考え方もある。

おわりに

これまでも透析膜の透過性能は議論されてきた。しかし大量のアルブミン漏出を伴う治療法では、デバイスの設計因子が重要である。特に \dot{V}_w を増大させることで、アルブミンの漏出量を制御できる可能性がある。しかし同時に、血球成分に対するダメージの増大も考えられるため、生体適合性の点では負の効果も否定できない。

このように生体適合性は、治療条件（血流量など）や治療法（HDかHDFかなど）に起因するとみられる不適合反応も考慮に入れる必要性が指摘されている。加えて、高性能のダイアフィルタは製造時のロットごとに、性能に差が生じることもわかっている。これを臨床的に考慮するには、治療時に定期的な性能評価が必要である。

我が国のダイアライザ・ダイアフィルタの市場は、

質（性能）・選択の幅ともに世界一である。しかし臨床側の要求を完璧に満足するデバイスの開発は、未だ道半ばであり、今後も理論と経験に裏打ちされた精力的な研究が必須である。

文 献

- 1) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン，血液透析処方．透析会誌 2013；46：587-632.
- 2) Yamashita AC, Sakurai K: Dialysis Membranes — Physicochemical Structures and Features. InTech Open, 2015.
- 3) Yamashita AC, Sakurai K: Clinical effect of pre-dilution hemodiafiltration based on the permeation of the hemodiafilter. Contributions to Nephrology 2015; 185: 1-7.
- 4) 小迫知樹，富沢成美，岩島重人，他：モジュールの設計因子がアルブミン透過量に与える影響．腎と透析（別冊HDF'17）（印刷中）.
- 5) Yamashita A, Tomisawa N, Takesawa A, et al.: Blood compatibility and filtration characteristics of a newly developed polyester polymer alloy (PEPA) membrane. Hemodial Int 2004; 8: 368-371.
- 6) 山下明泰：大血流量，大面積，大量濾過の是非．腎と透析 2016；81（別冊HDF療法'16）：44-45.
- 7) 水口 潤，川原和彦，水口 隆，他：HDF療法によるfactor D除去と生体適合性．腎と透析 1998；45（別冊HDF療法'98）：20-23.
- 8) Sakurai K, Saito T, Yamauchi F, et al.: Comparison of the effects of predilution and postdilution hemodiafiltration on neutrophils, lymphocytes and platelets, J Artif Organs 2013; 16: 316-321.