

オンライン HDF 時代の透析膜ファウリングを考える

小久保謙一 小林こず恵 小林弘祐

北里大学医療衛生学部

key words : オンライン HDF, ファウリング, モジュール設計, 膜設計

要 旨

オンライン HDF では、拡散による物質除去に比べて、濾過による物質除去の割合が大きい。濾過は血液中のタンパク質などのファウリングの原因物質を膜面に押し付ける推進力となるため、膜ファウリングを引き起こす。一方、膜表面における血液の流れはこれらを膜面から引きはがす推進力となり、ファウリングを抑制する。したがって、オンライン HDF においては、ファウリングを減らすために、局所の濾過流束と血流量のバランスをとったモジュール設計が求められ、また膜表面構造については平滑な表面性状が好ましいと考えられる。

はじめに

オンライン HDF が保険収載され、その適用疾患の制限が解除されて以来、オンライン HDF 治療を受ける患者は年々増加しており、2016 年末で約 6 万人の患者がオンライン HDF を受けている¹⁾。オンライン HDF を施行するには、日本では、オンライン HDF 用の装置を使用すること、専用のフィルタを使用すること、透析液が清浄化されていることが必須条件となるが、それらもほぼ整備されつつあると言えるだろう。現在、オンライン HDF は、全透析患者の 2 割弱の患者が受ける治療となっており、オンライン HDF 時代を迎えつつあるといえるかもしれない。

オンライン HDF の特徴は、分子量が比較的大きい物質の除去性能が高いことにあるが、これは、拡散による物質除去に比べて、濾過による物質除去の割合が大きいことによる。物質除去に寄与する濾過の割合が高いということは、一方で、透析膜ファウリングに影響を与える因子としても、濾過が重要になっていることを意味する。

本稿では、オンライン HDF における透析膜ファウリングについて、モジュール設計と膜設計の両面から考察してみたい。

1 モジュール設計

濾過流束の小さい HD と濾過流束の大きい HDF の最も大きな違いは、HD では膜表面に向かうほど溶質濃度が低下するのに対して、HDF では、分子用の大きい物質において、膜面濃度が増加する点にある (図 1, 2)。

濾過においては、膜面方向への水の流れとともに運ばれた溶質のうち、膜を透過できないもの、透過しにくいものが膜面に残る。そのため、濾過流束の大きい HDF では、特に膜を透過しにくいアルブミンなどのタンパク質の膜面濃度が増加している。この濃度が増加している部分を濃度分極層と呼ぶ。膜面濃度が増加すると、濾液側との膠質浸透圧差が増加するため、膜間圧力差 (TMP) の上昇にもつながる。このとき、濾過は血液中のタンパク質などのファウリングの原因

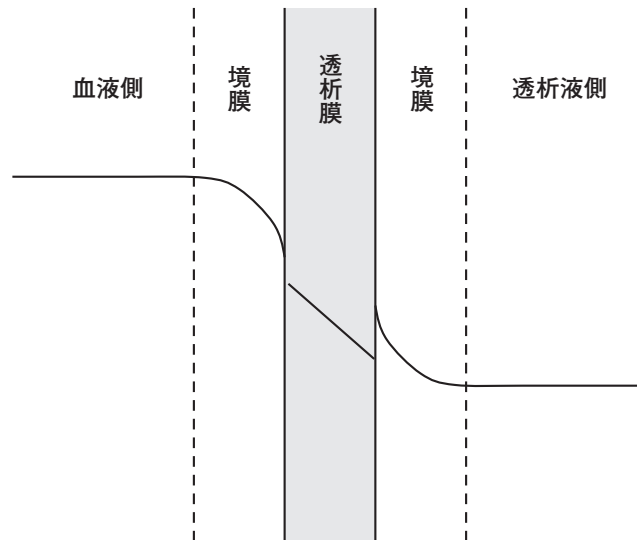


図1 HDにおける膜近傍の溶質濃度変化

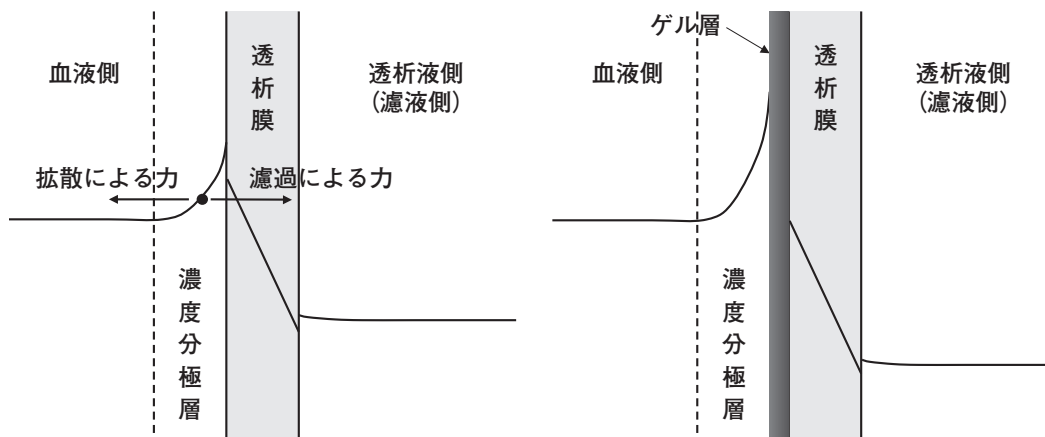


図2 HDFにおける膜近傍の溶質濃度変化（分子量の大きい溶質）

左：濃度分極層における濃度分布と拡散と濾過のつり合い、

右：ゲル層ができたときの濃度分布、

物質を膜面に押し付ける力として働いており、それらの膜面濃度が高いと、膜細孔へのタンパク質の吸着による細孔径の狭小化や細孔の目詰まりも起こりやすくなる。また、さらに濾過流束が大きくなると、膜面濃度が高くなり、それにより膜面のタンパク質同士が絡み合いゲル層を形成することもある（図2右）。タンパク質のゲル層は非常に目が細かいため、透水性の低下やふるい係数の低下、すなわち透析膜ファウリングを引き起こす。したがって、HDFにおいて、膜面濃度を低く維持することは、TMPの増加を防ぐだけでなく、透析膜ファウリングを抑えるという点からも重要である。

血液中のタンパク質など分子量の大きい物質はファウリングの原因物質となるが、これらの物質は、濾過により膜面に運ばれ、膜面濃度が増加している。濃度

差があれば、拡散により物質移動が起こるため、濃度分極層においては、濃度の高い膜面から濃度の低い中心方向に向かって拡散が起こる。このとき、膜面方向に向かう濾過による物質移動と、膜面から離れる方向に向かう拡散による物質移動が釣り合ったところで、膜面濃度が決まる（図2左）。膜面方向から中心部へと拡散で移動する移動のしやすさは、血流量が大きいほど大きくなる。すなわち、濾過はファウリング物質を膜面へと押し付ける推進力となり、膜表面における血液の流れはそれらを膜面から引きはがす推進力となり、局所の濾過流束と血流量のせめぎあいによって膜面濃度が決まるということになる。したがって、オンラインHDFにおいては、膜ファウリングを減らし、HDFフィルタの性能を十分に発揮させるには、局所の濾過流束と血流速の関係を適切に調整したモジュール

ル設計が求められることになる。

濃度分極層は、局所の濾過流束と血流速によって決まるので、濾過流量や血流量によって、フィルタの最適設計条件は変わるはずである。また、濃度分極層ができていくように設計されたモジュールは、経時的な性能低下が少なく、濾過による除去特性を活かしやすいモジュールになる可能性が高い。そこで、膜面濃度を指標にすることで、HDFに求められるモジュールの要件を明らかにすることができると考え、例としてABH-18F（旭化成メディカル）のテクニカルデータを使用し、濃度分極層の影響を考慮したシミュレーションにより、膜面濃度やTMPがモジュールの設計条件によってどのように変化するか検討した²⁾。

透析膜ファウリング現象は、非常に複雑で、濃度分極層以外にも、膜の表面性状、タンパク質濃度や組成、抗凝固薬による血液凝固抑制の程度、白血球や血小板などの血球細胞の活性化の程度などの要因の影響も大きく受ける。このシミュレーションでは、限定した条件下で濃度分極モデルに基づき、透析膜ファウリングに及ぼす操作条件やモジュール構造の影響を膜面濃度から検討したものであるが、得られた結果はなかなか興味深いものであった。

同様の計算をしてみると、例えば、同じ血流量において、濾過流量を増やしていくと、膜面濃度が中空糸の全域に対して増加することがわかる（図3）。さらに、血流量に対する濾過流量の比（ Q_F/Q_B 比）を0.3として、後希釈HDFで、 Q_B を200, 300, 400 mL/minと増やしていく（ Q_F も同時に60, 90, 120 mL/minと変化させる）と、血流量が大きいほど、膜面濃度は大き

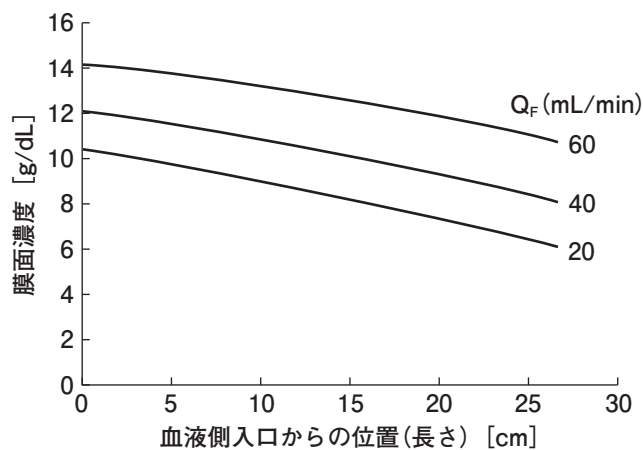


図3 濾過流量を変化させたときのモジュール内の膜面濃度
 $Q_B = 200$ mL/min, 後希釈HDF, 血中タンパク濃度6.5 g/dL
 で計算.

くなっていった²⁾。血流量の増加に伴う圧力損失の増加による局所の濾過流束の影響が大きいことが考えられた。モジュール設計を考える場合、圧力損失が大きくなりすぎないような十分な血流量で、なおかつ局所の濾過流束が小さくなるほうがよいと考えられることから、膜面積が大きくなるとファウリングが起きにくいと考えられる。

実際に、膜面積を1.8 m²から2.1 m²に増加させたモジュールで計算してみると、後希釈では、膜面積を増やすときに、中空糸長さを増加させても膜面濃度はほとんど変わらなかったが、本数を増加させた場合には膜面濃度が低下した。中空糸長さを長くして膜面積を増加させた場合、血液入口側付近の血液側と透析液側の局所の圧力差が大きくなってしまっているため、濾過流束低下の効果が少なく、膜面濃度の低下は少なくなっていたと考えられる。ただし、膜面積増加が膜面濃度に及ぼす効果はそれほど大きくなかった。

一方、前希釈では、膜面積増加により、特に血液側入口付近の膜面濃度が大きく低下した。したがって、前希釈の場合には、大きい膜面積のフィルタを使用すると膜面濃度を大きく低下させることができるため、透析膜ファウリングを抑えられる可能性が高いと考えられた。

膜面濃度は、膜の濾過係数、膜面積、膜本数、膜の有効長などの設計因子と、血流量、濾過流量などの操作因子によって決まる局所の濾過流束と血流速によって決まる。HDFフィルタは、その性能を十分に発揮できる操作条件の範囲があり、少なくとも前希釈用と後希釈用では、異なる設計をしたほうが、性能の高いモジュールを作成できると考えられた。特に前希釈用のモジュールは、膜面積を大きくすることで、血液側入口付近で膜に負荷がかかっている状況を改善できることがわかった。将来的には、フィルタごとに治療に適した血流量や置換液量の範囲を設定することで、より性能の高いモジュールを開発できると考えられる。今後、透析膜ファウリングの観点からも、さらにHDFの特徴を活かせる膜モジュールが作られることを期待したい。

一方で、現在のフィルタを使用することを考えると、簡便には、TMPが大きくならないような操作条件やフィルタを選択するとよいと考えられる。ファウリングの起こりやすさと関連する膜面濃度とTMPの間に

は相関が得られるためである。TMP が大きくなるようであれば、特に前希釈においては大きい膜面積のフィルタを選択する、また血流量、濾過流量（置換液流量）の設定を変更するといった方法をとることで、現状のフィルタをより適切な条件で使用することが可能になると考える。

2 膜設計

膜設計といえば、膜の透過性能に直結する細孔径や細孔径分布をいかに制御するか、均質構造とするか非対称構造にするか、また非対称構造であれば緻密層の厚みや構造をいかに制御するかといった点に主眼が置かれていた。

近年開発された非対称セルローストリアセテート (ATA) 膜も、もともとは、均質構造を有するセルローストリアセテート膜を HDF 用フィルタとして使用しやすいように、透水性、溶質透過性能を向上させることを目的に、中空糸内表面に緻密層を有する非対称構造膜となるように開発された膜であった。その結果、中空糸内表面がより平滑になった膜が作成でき³⁾、実際に血液を流してみると、TMP およびアルブミン漏出量の経時変化の少ない膜、すなわち、ファウリングが起りにくい膜となっていた^{3,4)}。

この結果は多くの示唆を与えてくれる。従来、表面構造と言え、膜の生体適合性に関連するものとして検討されてきたが、実際には、膜の生体適合性のみならず、膜のファウリング特性も膜表面構造によって変化させられるということが示された。膜のファウリング特性に膜表面の平滑性が影響するという事は、可能性としてはもちろん考えられたが、あまり重要視されてこなかった。ATA 膜により、膜材質が同じであっても、表面平滑化によってファウリング特性が変化したということは、現在の他の透析膜についても、材料を変えずとも、膜表面の物理的性状を変えるだけで、大きく膜の性能を向上させることができる可能性を示唆するものであり、まだまだ良い透析膜を開発できる余地があることを示している結果と考えられた。

近年の透析膜開発では、基材となる高分子を新しく開発するのではなく、表面の化学特性や物理的性質（平滑性や柔らかさ）を変えろという方法が主に採られていた⁵⁾。一から膜材料を開発するとなると開発費が膨大なものになってしまうことが、恐らくは最も大

きい理由と考えられるが、実際に、透析膜に求められる性質を考えるときに重要なのは、透過性と膜表面の特性に起因する生体適合性であると考えれば、この開発の方向性は妥当なものと思える。

膜の表面の化学的性質、物理的性質を変化させる膜設計としては、古くは、膜表面へのビタミン E コートがあり、その後、PVP 添加量の制御、NV ポリマーの使用、また、ATA 膜の開発が行われた。現在、HDF 用のフィルタとしては、ATA 膜、NV ポリマーを使用した膜が使用可能となっている。

ATA 膜は、膜素材の化学的性質は従来のセルローストリアセテート膜と同じであり、表面構造が平滑化した膜になるが、それだけで、大きくファウリング特性が変化した^{3,4)}。平滑化の効果は、膜面濃度でいえば、膜表面で血液がスムーズに流れることにより、膜面濃度が上がりにくくなっている可能性があり、また、血小板の活性化や血液凝固系に及ぼす影響も減っていることも考えられる。これらの効果により、ファウリングが起きにくくなったと考えられる。

NV ポリマーを使用した膜では、NV ポリマーを配合することで透析膜の柔軟層の厚みが厚くなり、化学的性質の変化もあり、血小板が接着しにくい膜となっていると報告されている^{6,7)}。この膜もまた、アルブミンの漏出量の経時変化が少なく^{6,7)}、ファウリングが起りにくい膜となっていることは興味深い。

膜の表面の平滑化、柔軟化は、膜そのものの生体適合性を向上させるものでもあり、一方で、低ファウリング性という膜性能にも関わる重要な因子であることが明らかとなってきた。膜表面の物理的・化学的性質の改良といった観点で、さらに良い膜が開発されることを期待したい。

おわりに

オンライン HDF では、濾過による物質移動の寄与が大きいことから、分子量が比較的大きい物質の除去性能が高いが、一方で、濾過による透析膜ファウリングが起りやすい。したがって、オンライン HDF に用いる膜やモジュールには、高い溶質透過性や生体適合性に加えて、低ファウリング性であることも求められる。低ファウリング性は、透析中の膜の溶質除去性能を一定に維持する性質というだけでなく、実際には、生体適合性とも密接に関連した性質と考えられる。し

たがって、オンライン HDF では、ファウリングが起きにくい膜やモジュールを使用し、なおかつファウリングが起きにくい操作条件で治療を実施することが重要と考えられる。

膜のファウリング特性を決める因子の一つである膜面濃度は、膜の濾過係数、膜面積、膜本数、膜の有効長などの設計因子と、血流量、濾過流量などの操作因子によって決まる局所の濾過流束と血流速によって決まる。また膜の表面の平滑化、柔軟化も、低ファウリング性という膜性能にも関わる重要な因子であることが明らかとなってきた。今後、透析膜ファウリング特性に着目したモジュール設計と膜設計が行われることで、さらに良い HDF 用のフィルタが開発されることを期待したい。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2016年12月31日現在）。透析会誌 2018；51：1-51.
- 2) 小久保謙一，栗原佳孝，小林こず恵，他：後希釈 HDF と前希釈 HDF に求められるフィルタの要件。腎と透析 2015；79(別冊 HDF 療法'15)：8-11.
- 3) 春原隆司：セルロースアセテート膜。竹澤真吾，福田 誠編。新ハイパフォーマンスダイアライザ Up to Date。東京医学社，2016；45-52.
- 4) 大澤貞利，山本英博，齊藤辰巳，他：セルローストリアセテート膜へモダイアフィルタ FIX-210S eco の臨床評価。腎と透析 2015；79(別冊 HDF 療法'15)：128-130.
- 5) Kokubo K, Kurihara Y, Kobayashi K, et al. : Evaluation of the biocompatibility of dialysis membranes. Blood Purif 2015; 40 : 293-297.
- 6) 上野良之，藤田雅規，菅谷博之：膜表面近傍の構造に着目した親水性化膜。膜 (MEMBRANE) 2011；37：17-21.
- 7) 上野良之，菅谷博之：ポリスルホン膜人工腎臓の抗血栓技術。膜 (MEMBRANE) 2015；40：161-164.

1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の