

# 膜工学（血液浄化膜）における最近の進歩と今後への期待

福田 誠

近畿大学生物理工学部医用工学科

key words : 血液浄化膜, ポリスルホン, 生体適合性, ビスフェノール, 迷宮細孔拡散理論

## 要 旨

Thomas Graham が拡散の原理を 1854 年に発見し、Dow Chemical 社が 1968 年に中空糸型血液浄化器の量産を始めてから、血液浄化技術は大きな進化を遂げた。その中でも血液浄化膜の進歩には特筆すべきものがあり、特に高分子の合成と中空糸膜の製膜技術などの工業化学を巻き込んだ進歩は一大医療機器産業へと発展した。さらに、走査型プローブ顕微鏡技術などによる細孔構造評価・解析法が確立され、並行して理論的・定量的アプローチによる膜透過理論が進化した。そうした膜科学と実用化技術は、米国、ドイツおよび日本が先行するが、最近では中国、インド、東南アジアおよび中東諸国の追い上げが凄まじい。血液浄化膜のイノベーションは中空糸膜とポリスルホン膜の登場であった。そこでこの総説では、膜工学（血液浄化膜）における最近の進歩についてレビューする。血液浄化膜の最新技術について生体適合性と細孔構造解析という二つの観点から検討する。

企業への適正利潤は次世代医療機器開発のモチベーションであり、イノベーションの製品化に奏功する。逆の場合、当該医療機器産業の衰退に繋がり、ひいては当該医療水準の劣化にも繋がりかねない。血液浄化膜（器）は日本が誇る治療用医療機器の一つである。日本人らしい繊細な匠の技の長年の積み上げが奏功している。次の破壊的イノベーションを見据えつつ、日本発の血液浄化膜が持続的イノベーションを積み上げながら、今後も世界の血液浄化医療に貢献することを

願う。

## 1 はじめに

機械（器械）的方法による腎不全治療、すなわち血液浄化療法（透析療法）には、拡散と濾過の性能に優れていて、さらに丈夫な血液浄化膜が必須である。それを適正に充填した血液浄化器の性能にも優れ、血液の出入り口である VA が信頼できるものであり、さらに無害で信頼できて十分な効果を発揮する抗凝固薬と透析液も不可欠である。

血液浄化器（人工腎臓、血液浄化療法）は最も成功した人工臓器の一つであると言われている。慢性腎不全患者に対する血液透析治療はもちろんのこと、消化器疾患（急性肝不全、潰瘍性大腸炎、他）や感染症（敗血症、他）など様々な疾患の患者にアフエレーシス治療も適用される。そこで本稿では、この中で特に血液浄化膜がどのように進化してきたのかを考えてみることにする。

顕微鏡の発達によって血液浄化膜の表面および断面を観察できるようになり、膜の細孔構造解析も可能になった。いくつかの膜透過理論も提出されている。これらについて紹介していきたい。血液浄化膜の素材と構造解析から明らかにされた物理的特性（細孔構造、表面粗度、水和膨潤層厚み）、さらに膜に加えられた添加剤の影響と、その溶出などによる化学的特性の変化が生体適合性に及ぼす影響についても触れる。

## 2 血液浄化膜の破壊的イノベーション

血液浄化膜の誕生と進化を表1<sup>1)</sup>に示す。1950年代に米国のDow Chemical社が中空糸の紡糸を始めており、多数の特許を出している。膜素材は脱酢酸再生セルロースである。1964年にStewart RDらは、この中空糸を充填した血液浄化器で動物実験を始めている<sup>2)</sup>。そして1968年に小型・滅菌済・使い捨ての中空糸型

血液浄化器を量産開始している。

ドイツのENKA社は透析用の再生セルロース膜Cuprophaneを開発した。最初は1947年に上市された包装用Cuprophaneであったが、これが透析膜としてスタンダードキール型血液浄化器に用いられた。1965年に医療用Cuprophane平膜、1969年に医療用Cuprophane管状膜、1975年に医療用Cuprophane中空糸膜が上市された。さらに1987年に生体適合性を付与され

表1 血液浄化膜の誕生と進化

1833	Branconnot H	collodion porous film when dried による分離膜作成	
1854	Graham T	液相浸透実験による拡散の概念を提案	
1912	Abel J, Rowntree L, Turner B (Baltimore trio)	管状コロジオン膜を用いた生体拡散装置によるイヌなどの動物を用いた血液浄化実験	医工連携の初めての成功
1923	Necheles H	goldbeater's skin を透析膜として用いた透析装置の作成	
1938	Thalheimer W	セロファン膜を透析膜として使用	
1938	Kolff WJ, Brinkman R, Berk H Th J	回転ドラム型血液浄化装置 Rotating drum with cellophane を開発	
1951	Pappenheimer JR	細孔理論 Pore Theory の提案	
1950~	Dow Chemical (USA)	中空糸膜（脱酢酸再生セルロース膜）の紡糸に関する特許出願	
1960	Enka (Germany)	包装用再生セルロース膜 Cuprophane <sup>®</sup> （平膜）を用いた Standard Kiil 型血液浄化器	
1965	Enka (Germany)	医療用再生セルロース膜 Cuprophane <sup>®</sup> （平膜）の上市	
1965	Scribner BH	尿毒症の毒性に中分子量物質（300~2,000）が関与する膜面積時間仮説（中分子仮説）の提案	
1968	Stewart RD/Dow Chemical (USA)	中空糸膜型血液浄化器（脱酢酸再生セルロース膜）の生産開始	世界初の中空糸膜型血液浄器
1969	Enka (Germany)	医療用再生セルロース膜 Cuprophane <sup>®</sup> （管状膜）の上市	
1969	Rhone-Poulenc (France)	ポリアクリロニトリル膜（AN69 <sup>®</sup> ）の上市	Hospal, Gambro, Baxter に引き継がれる
1972	Rhone-Poulenc (France)	ポリアクリロニトリル膜（AN69 <sup>®</sup> ）の積層型血液浄化器（RP6 <sup>®</sup> ）の上市	
1973	Verniory A	Pappenheimer らの細孔理論と Kedem & Katchalsky らの非平衡熱力学に基づく修正細孔理論の提案	
1974	Asahi Kasei (Japan)	再生セルロース中空糸膜の上市	日本初の中空糸膜型血液浄化器
1975	Enka (Germany)	医療用再生セルロース膜 Cuprophane <sup>®</sup> （中空糸膜）の上市	
1976, 1979	Klein E	透析膜の細孔構造解析	Journal of Membrane Science
1977	Klein E, et al./National Institutes of Health	Evaluation of Hemodialyzers and Dialysis Membranes	
1977	TORAY (Japan)	ポリメチルメタクリレート膜の上市	
1983	Strecher E./Fresenius (Germany)	ポリスルホン中空糸膜血液浄化器（β <sub>2</sub> MG CL 56 ml/min）の上市	世界初のポリスルホン系中空糸膜
1983	太田和夫, 阿岸哲三, 大坪修, 他/日本人工臓器学会	ダイアライザーの性能評価基準	
1986	Ohta K, et al. (Japan)	第1回ハイパフォーマンス・メンブレン研究会	
1987	Sakai K	迷宮細孔拡散理論の提案	J Chem Eng Jpn
1987	Enka (Germany)	医療用生体適合性再生セルロース膜 Hemophane <sup>®</sup> の上市	
1988	Sakai K	RI 法（tritium-labeled water; <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O）の開発	J Chem Eng Jpn
1995	Membrana (Germany)	ポリエーテルスルホン DIAPES <sup>®</sup> 膜の上市	Formerly ENKA
1997	Terumo (Japan)	ビタミン E 抗酸化膜の上市	Asahi Kasei, Japan
2001	Fresenius (Germany)	ポリスルホン Helixone <sup>®</sup> 膜の上市	
2002, 2007, 2011	Hayama M, Yamamoto K, Yamazaki K, Sakai K, et al.	原子間力顕微鏡 AFM と迷宮細孔拡散理論による血液浄化膜の細孔構造解析	Journal of Membrane Science
2007	NIPRO (Japan)	ポリエーテルスルホン膜血液浄化器の一貫生産開始	
2011	TORAY (Japan)	NV polymer を用いた透析膜の上市	

（文献1より引用）

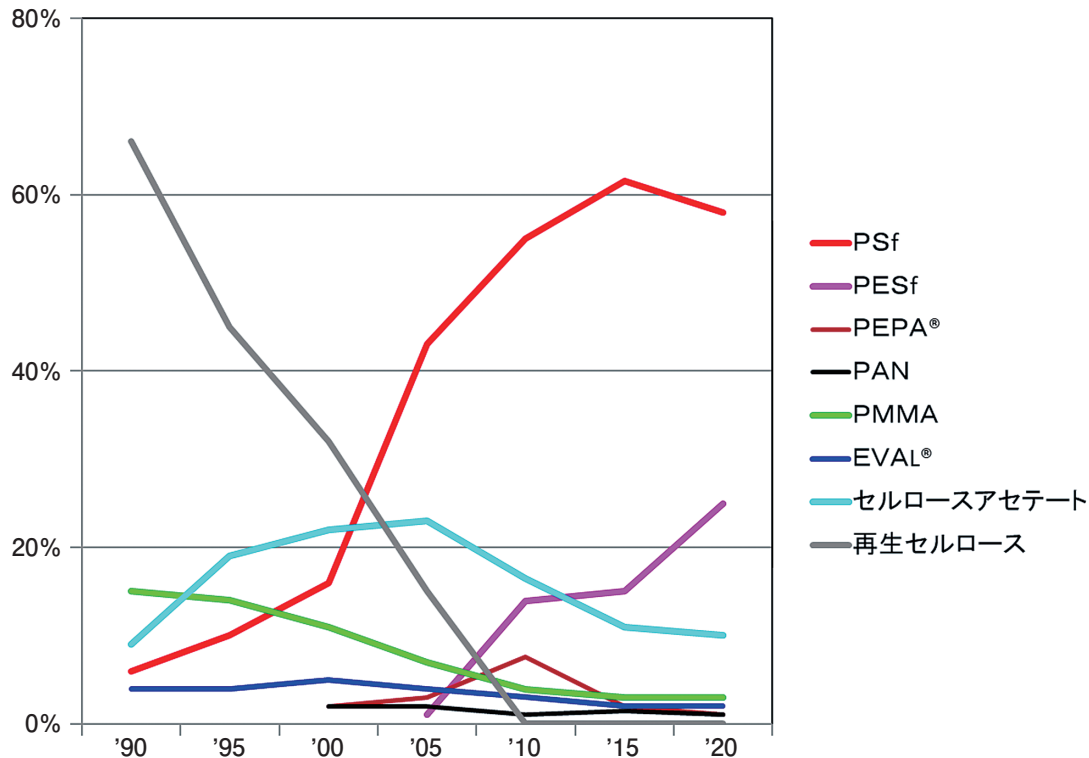


図1 血液浄化膜材料のシェア推移 (概算)

現在では本邦でも世界でも、機能発現性・経済性に優れる PSf 系膜が主流である。  
(文献 9, 30 より引用・改変)

た Hemophan 中空糸膜が上市されている。

尿毒症の毒性に中分子量物質 (300~2,000) が関与していることを 1965 年に Scribner BH が指摘した<sup>3)</sup>。このことが契機となって、従来の分子量 100 前後の尿毒素よりも分子量の大きい毒素を除去するために、除水速度が大きく生体適合性に優れたポリアクリロニトリル (PAN) 膜が、フランスの Rhone Poulenc 社から AN69 として 1969 年に世に出た。これを組み込んだ積層型血液浄化器 RP6 が 1972 年に上市された<sup>4)</sup>。

本邦では 1974 年に旭化成が上市した再生セルロース膜中空糸型人工腎臓を皮切りに、多様な材料の透析膜 (透析器・血液透析濾過器) が登場した<sup>5)</sup>。当初  $\beta_2$  マイクログロブリン ( $\beta_2$ -microglobulin;  $\beta_2$ MG) クリアランス (clearance; CL) はほぼ 0 ml/min であったが、1983 年にフレゼニウスが上市した世界初のポリスルホン (polysulfone; PSf) 膜透析器は、当初から  $\beta_2$ MG CL 56 ml/min を達成していた<sup>6)</sup>。さらに、1985 年の下条文武らによる  $\beta_2$ MG が透析アミロイド症の関連物質であるという研究結果<sup>7)</sup>から、 $\beta_2$ MG を除去するためのハイパフォーマンス・メンブレン (HPM) の開発が盛んになった (1986 年 第 1 回ハイパフォーマンス・メンブレン研究会)。

血液浄化膜の破壊的イノベーションは中空糸膜と PSf 膜の登場であった。現在は本邦でも世界でも、機能発現性・経済性に優れる PSf 系膜が主流である。Bowry ら<sup>8)</sup>によれば、血液浄化膜の 93% は PSf 由来であり、うち 71% が PSf 膜、22% がポリエーテルスルホン (polyethersulfone; PESf) 膜である。筆者らの調査では、本邦でも約 25% が PESf 膜 (血液透析濾過膜を含む) である (図 1)<sup>9, 30)</sup>。ビスフェノール A (BPA) フリーの PESf 膜が今後伸長すると考えられる<sup>10, 11)</sup>が、PESf 膜もビスフェノール S (BPS) 由来であるため、BPS の安全性について注目していかなければならない<sup>12)</sup>。

エチレンビニルアルコールブロック共重合体 (ethylene vinylalcohol co-polymer; EVAL<sup>®</sup>) 膜は親水性であり、PSf 系膜には馴染まない患者でも透析中の血圧低下などの不具合が低減され高齢者透析に適している。しかし大変残念ながら、EVAL<sup>®</sup> 透析膜の製造は終わっている。ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) 膜は蛋白質吸着特性を生かしつつ新たな膜表面改良技術も取り込まれ、今後も期待されている。それらは特別な機能ゆえに一部の臨床家によって根強い支持を受け続けている。これを受けて、

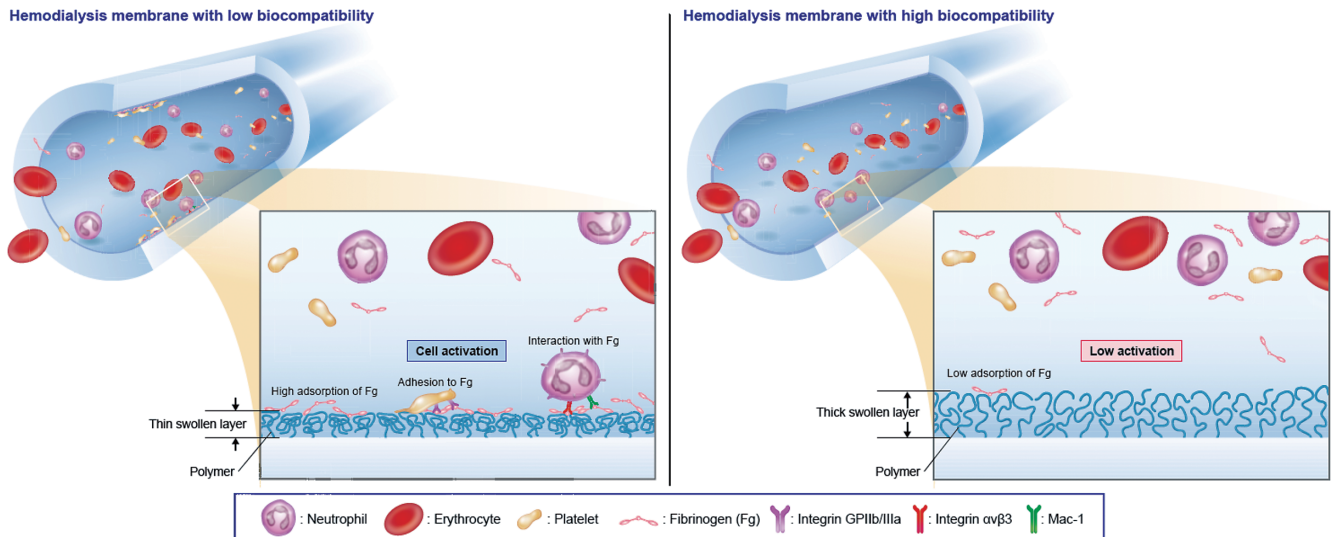


図2 NVポリマーによる膜内表面の水和膨潤層（東レ提供）

膜表面の水分子の構造（中間水の存在）および運動性の観点からPVPに類似したNVポリマーが開発され、実用化された。これまでのPSf/PVP系の血液浄化膜に比較して、膜内表面のNVポリマー膨潤層が厚く、高い生体適合性（血小板や好中球の活性化抑制）が検証されている。

（文献14より引用）

平成28年（2016年）診療報酬改定では、EVAL<sup>®</sup>透析膜とPMMA透析膜が新たに新設された機能分類S型（特別な機能をもつもの）に分類された<sup>13)</sup>。

膜表面の水分子の運動性の観点からPVPに類似したNVポリマーが開発され、実用化された（図2）<sup>14)</sup>。これまでのPSf/PVP系の血液浄化膜に比較して、膜内表面のNVポリマーによる水と膨潤層が厚く、高い生体適合性（血小板や好中球の活性化抑制）が検証されている。血液と膜界面の水構造が生体適合性の新たな指標となり、これまでの研究が整理できる。また、水構造とは別の観点から、超撥水性をもつきわめて優れた抗血栓性材料も開発されている。フッ素系化合物はきわめて高い水接触角を持つ。そこで材料表面にパーフルオロアルキル鎖をグラフトし、そこに医療グレードのパーフルオロカーボンの薄膜を保持させると、材料表面を血液が滑るようになり、血栓形成が抑制される。これを利用して敗血症治療のための体外循環型organ-on-a-chip（OOC）が開発されている<sup>15)</sup>。表面が三次元的な凹凸形状（細孔）である血液浄化膜に応用することは難しいかもしれないし、フッ素系材料のコストも高価であるが、まったく新しいアプローチからの破壊的イノベーションが起こるかもしれない。

一方、平膜ではポリアクリロニトリル（poly-acrylonitrile; PAN）（AN69<sup>®</sup>膜、現：バクスター）が知られ

ている。アクリロニトリル（モノマー）の重合体であるポリアクリロニトリル（ポリマー）は親水性が低い。そのため、血液浄化膜として適正に使用するためにメタアクリルスルホン酸ナトリウムを共重合させて親水性が高められた（含水率70%）。スルホン酸基の水和作用によって水分子が膜内部に引き寄せられるハイドロゲル構造であり、均質構造である<sup>16)</sup>。

慢性腎不全患者数は全世界で約320万人、そのうち90%にあたる約280万人が血液透析治療を受けており、血液透析治療患者数の世界全体の増加率は6.6%であるとする報告もある<sup>17)</sup>。今後もPSf系膜透析器を主流として、日本発の優秀な血液浄化膜と血液浄化器が世界の透析医療に貢献すると考える。

### 3 膜透過理論、細孔構造観察と解析

血液浄化膜に代表される医療用分離膜（中空糸膜、平膜）は多孔質構造体である。一般にポリスルホンを含む高分子（ポリマー）材料では、ポリマーを溶媒中で溶解して溶液とし、二重管ノズルから中空形成剤とともに噴出させ、湿式や乾式凝固方式で凝固（紡糸、固化）させ、洗浄、乾燥を経て中空糸膜が製造される<sup>18)</sup>。血液浄化膜の物質透過性や生体適合性は膜の細孔構造や内表面状態（親水性、疎水性、電位）が大きく影響する。高分子溶液が中空糸膜として成型される

過程で、熱力学的に不安定な状態におかれたポリマー溶液がポリマー濃厚相と希薄相の二相に相分離する(熱力学的に安定な状態に移行する)。溶液の初期ポリマー濃度が臨界点での濃度よりも小さければポリマー濃厚相が核として発生し、核が成長して一次粒子となる。さらに一次粒子が衝突、融合によって数百 nm の二次粒子~数次粒子に成長し、これらの粒子が積層して多孔質の三次元構造体が形成される<sup>18)</sup>。

したがって、膜の多孔質構造と溶質や溶媒の膜透過現象について、適切な膜透過理論を基に、実際の膜構造を観察・解析し、溶質や溶液の膜透過係数を測定して、膜構造と膜透過現象の関係を解析する必要がある。こうした試みが膜科学を進展させ、血液浄化医療を進展させてきた。血液浄化膜の設計・開発といった工学的および血液浄化医療への貢献という点において、膜科学の意義がある。そこで本項では、代表的な医療用分離膜の血液浄化膜に関して、膜透過理論および膜構造観察と解析に係る先行研究をまとめる。

### 3-1 細孔理論と迷宮細孔拡散理論

多孔質構造モデルに基づく最初の膜透過理論は、Pappenheimer らが提案した細孔理論<sup>19)</sup>である。Pappenheimer らは、腎糸球体濾過膜(生体膜)の溶質透過性を定量的に論じるのに細孔理論 Pore Theory を提案した(1951)。糸球体基底膜に円筒形の細孔が開孔しており(仮定)、球状の溶質は対流あるいは拡散によって孔の中を透過する。孔内での溶質透過は、細孔入口の立体障害と孔内壁から受ける摩擦抵抗によって阻害される。また圧力差を駆動力として水が円筒形の細孔を透過する場合には Poiseuille の法則に従うとし、溶質と細孔の大きさから、溶質の拡散透過係数と水の水力学的透過係数(濾過係数)を定めた。

Verniory ら<sup>20)</sup>は、Pappenheimer らの細孔理論と Kedem & Katchalsky らの非平衡熱力学に基づく摩擦モデル(1958,1961)を比較し、Pappenheimer らの細孔理論を修正して新たな細孔理論を提案した(1973)。そして Klein らは、市販の中空糸透析膜について溶質透過性能を評価するとともに、Verniory の細孔理論に

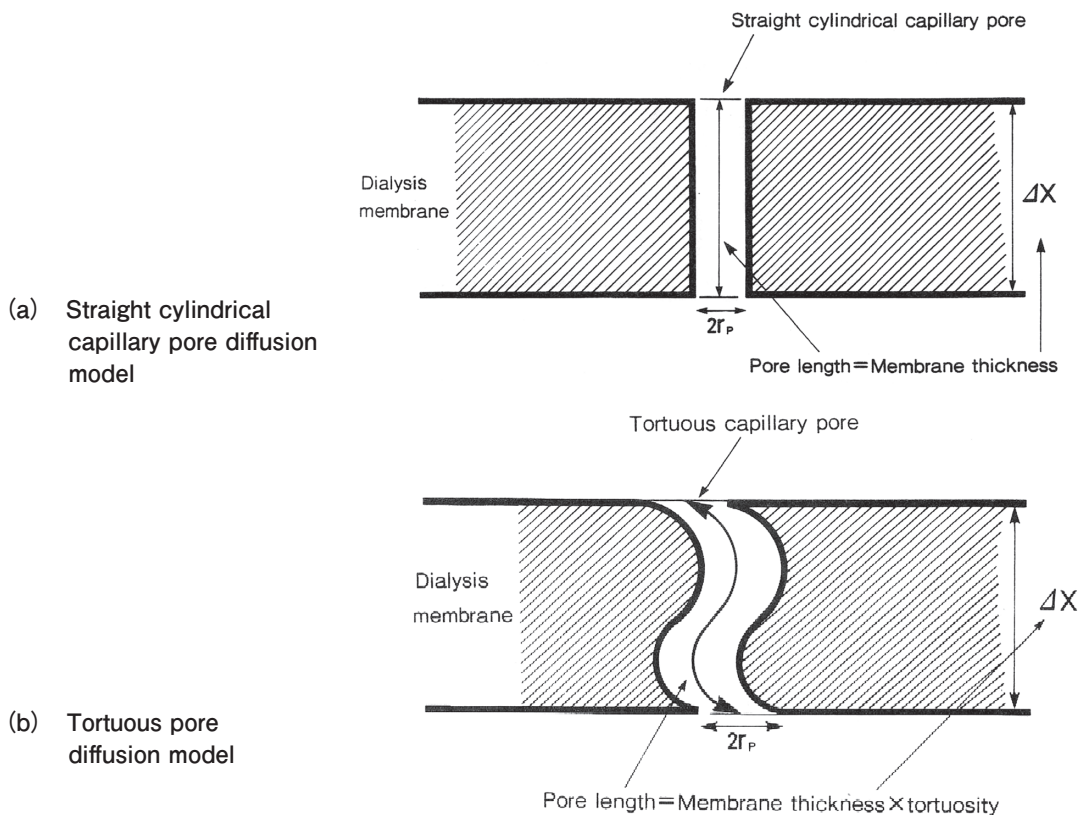


図3 迷宮細孔拡散理論

迷宮細孔拡散理論では、細孔は膜厚み方向で曲がりくねっており、溶質や水が実際に透過する距離  $L (= \tau \Delta X)$  が膜厚  $\Delta X$  よりも大きいとされる。トリチウムラベル water;<sup>[3]</sup>HHO の拡散迷宮流路と水力学的透過の迷宮流路を同一とする概念が理論の質を向上させた。

(文献 24 より引用)

基づいて膜構造解析を試み、細孔半径と膜透過特性の関係式を算出した。ただし、水力学的透過係数（濾過係数） $L_p$ と拡散透過係数 $P_m$ の両方が明らかである場合のみ、細孔半径 $r_p$ を算出できるとしている。これらの成果は膜科学の国際学術雑誌である Journal of Membrane Science の初刊に掲載された（1976<sup>21</sup>）、以後1979など。Kleinは、その後もLiaoやHardyら著名な研究者とともに当該分野の研究成果に貢献している（2005<sup>22</sup>など）。

Sakaiらは、Vernioryの細孔理論に曲路率 $\tau$ を導入し、迷宮細孔拡散理論（tortuous pore diffusion model; TPD model）を提案した<sup>23,24</sup>。細孔は膜内部において曲がりくねっており、溶質や水が実際に透過する距離 $L(=\tau\Delta X)$ は膜厚 $\Delta X$ よりも大きく、次の(4)式で孔半径を算出できるとした（図3）。tritium-labeled water,<sup>[3]</sup>HHOの拡散迷宮流路と水力学的透過の迷宮流路が同一であるとの概念が理論の質を向上させた。

$$P_m = D_o f(q) S_D \frac{A_K}{\tau \Delta X} \quad (1)$$

$$L_p = \frac{r_p^2 A_K}{8\mu\tau\Delta X} \quad (2)$$

$$\tau = \frac{L}{\Delta X} = \frac{H}{A_K} \quad (3)$$

$$r_p = \sqrt{\frac{8\mu\tau^2\Delta X}{H}} \cdot L_p \quad (4)$$

ここで、 $D_o$ ：水中における拡散係数（ $m^2/s$ ）、 $f(q)$ ：拡散における孔内壁と水および溶質との摩擦因子（-）、 $S_D$ ：拡散における孔入口での立体障害因子（-）、 $A_K$ ：膜面開孔率（-）、 $L_p$ ：純水濾過係数（ $mL/m^2h\text{mmHg}$ ）、 $r_p$ ：細孔半径（ $nm$ ）、 $\Delta X$ ：膜厚（ $\mu m$ ）、 $\mu$ ：粘度（ $cP$ ）、 $\tau$ ：曲路率（-）である。

迷宮細孔拡散理論は、膜の高次構造因子と物質透過特性を関連づけ、任意の溶質の透過特性の推算、新規血液浄化膜の設計や血液浄化器内の物質移動現象解析に有用である。理論と実際との乖離、理論の実際への適用限界はあるものの、それを考慮したうえで未知の膜構造や物質透過特性を議論できる有意義な理論である。そして、この理論・概念を基に、ヒト糸球体濾過膜をお手本にして血液浄化膜は進化してきた。曲路率を導入した膜透過理論は、血液透析などの血液浄化分

野を始め、二酸化炭素分離膜やリチウムイオン二次電池の絶縁膜（セパレーター）を介したりチウムイオンの移動現象にも広く適用されている<sup>25</sup>。

### 3-2 透析膜の孔構造を直接観察する方法と解析

透析膜（限外濾過膜）の細孔（限外濾過膜の代表径1 nm～、精密濾過膜の代表径100 nm）が1～10、20 nmの多孔質構造膜については、電子顕微鏡による幾何学的な細孔径の測定法では信憑性に欠けた。そこで、透析膜について直接的に当該オーダーの細孔構造観察を成功させたのはHayama, Yamamotoら<sup>26,27</sup>による原子間力顕微鏡法（atomic force microscopy; AFM）を用いた試みであった。AFMは他の顕微鏡（SEM, TEMなど）観察とは異なり、観察対象への第三物質コーティングは不要であり、サンプル表面の凹凸（細孔）をそのまま三次元的に観察できる非侵襲的な手法である。AFMの場合でも観察用照明の影響などがあり、測定系の影響がまったくないとは言い難いが、SEMなどに比べるとそうした影響は圧倒的に小さい。Hayamaらは、AFMによる透析膜の観察研究を行い、表面細孔のAFM像を初めて明確にした<sup>26</sup>。しかし、三次元的な凹形状細孔構造を観察するには不十分であった。

そこで筆者らは、従来のAFM（プローブがサンプル表面全面をなぞる全接触法）に比べて周期的接触法（dynamic force microscopy; DFM）のほうが柔らかい試料や凹凸の大きな試料を観察するのに適していると考え、血液濃縮膜と血液透析膜の三次元的細孔構造を観察し、細孔径測定・細孔径分布測定することに成功した（図4）<sup>28,29</sup>。図4（1）の青枠が（2）に相当し、（2）の青枠が（3）に相当する。下段のバーは、Z方向の凹凸を表し、濃色のほうが凹が深い。（a）は（b）ともにポリエーテルスルホン膜であり、純水濾過係数がそれぞれ203、207  $mL/m^2h\text{mmHg}$ である。純水濾過係数はほぼ同等であるが、膜内表面細孔構造はまったく異なり、分画分子量曲線が異なることが示された。仕様、滅菌や製膜プロセスの違いによると推察された<sup>29</sup>。これはAFMに比べるとSPMシステムのDFMモードが、共振させたカンチレバーの振動・振幅が一定になるように水平方向に走査して表面形状を得る周期的接触方式であることによる。従来よりも精緻な膜内表面緻密層の三次元構造解析が進めば、機能特性との関係がさらに明らかとなり、思いもよらぬ高機能化、

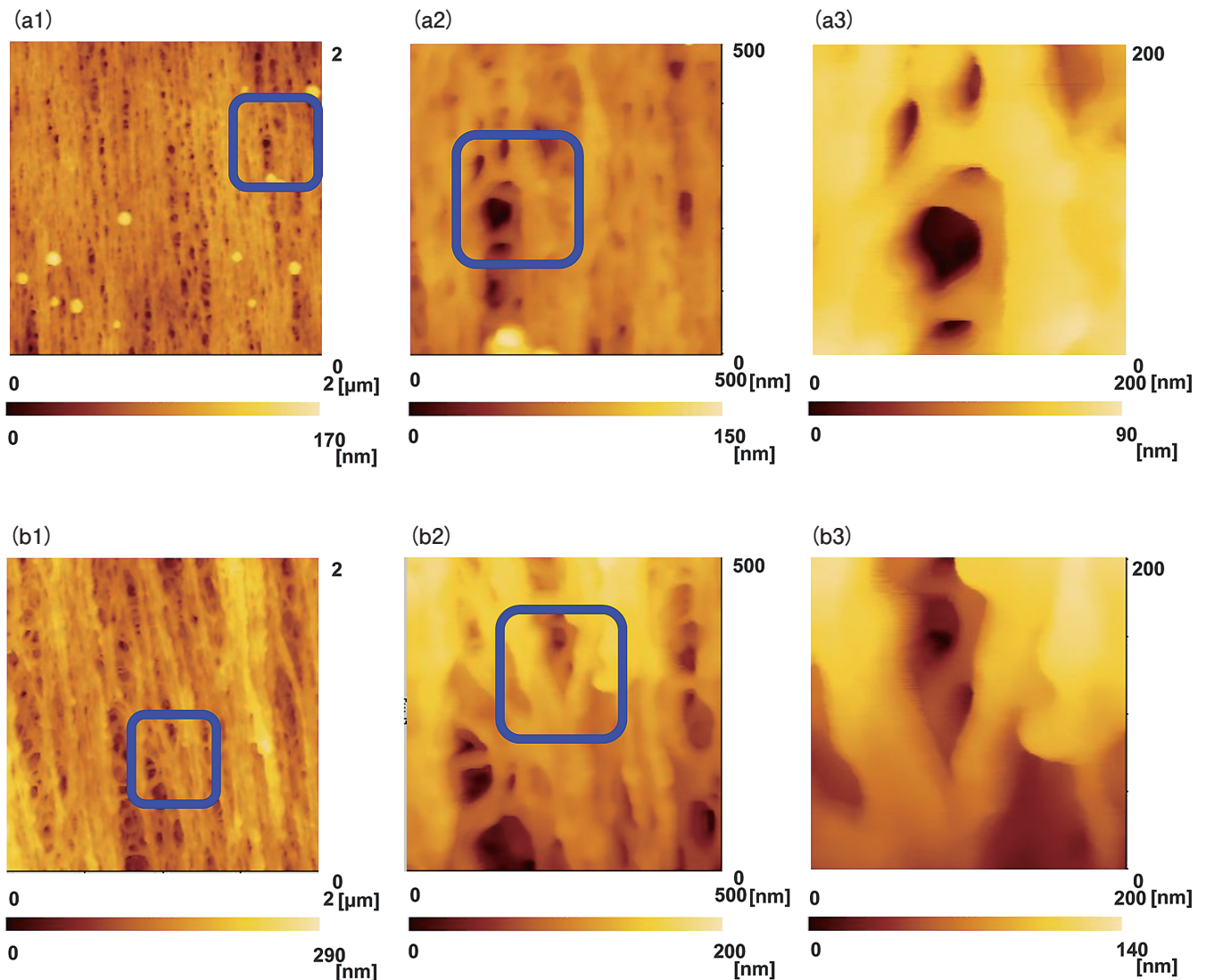


図4 (a) 血液透析膜と (b) 血液濃縮膜の比較 (走査型プローブ顕微鏡画像)

(1) の青枠が (2) に相当し、(2) の青枠が (3) に相当する。下段のバーは、Z方向の凹凸を表し、濃色の方が凹が深い。(a) は (b) とともにポリエーテルスルホン膜であり、純水濾過係数はそれぞれ 203, 207 mL/m<sup>2</sup>hmmHg である。純水濾過係数はほぼ同等であるが、膜内表面細孔構造が全く異なり分画分子量曲線も異なることが示された。仕様、滅菌や製膜プロセスの違いによると推察された。

(文献 29 より引用・改変)

多様化も期待できる。

#### 4 これからの血液浄化膜

リチウムイオン二次電池の基本概念は、1985年に旭化成名誉フェローの吉野彰氏が発明・確立した。1991年に世界で初めてソニー（株）が量産化を開始し、日本のシェアが高く世界に貢献した。リチウムイオン二次電池の発明は我々の日常生活を一変させた破壊的イノベーションであった。吉野彰氏の2019年ノーベル化学賞受賞理由は「リチウムイオン電池の開発」であり、電解液を分離する絶縁膜（セパレータ）を含め

たりチウムイオン二次電池の基本構造・デバイスの設計であった。膜技術は旭化成が得意とするところであり、そうした学問的環境がリチウムイオン二次電池および絶縁膜、海水淡水化用逆浸透膜、そして血液浄化膜などを創造し、製品・事業が世界に貢献していると考えられる。そして血液浄化膜の破壊的イノベーションは中空糸膜とポリスルホン膜の登場であった<sup>1)</sup>。

血液透析膜や血液濾過膜に代表される血液浄化膜は、本邦でも世界でも機能発現性・経済性に優れたPSf系膜が主流である。今後ビスフェノールA（BPA）フリーのPESf膜が伸長すると考えられるが、PESf膜もど

スフェノール S (BPS) 由来ではあるため、BPS の安全性については注目していかなければならない<sup>12)</sup>。エチレンビニルアルコールブロック共重合体 (ethylene vinylalcohol co-polymer; EVAL<sup>®</sup>) 膜のような親水性膜に代わる次世代親水性膜<sup>14)</sup>も多様な血液浄化療法に貢献するであろう。当該分野も日本の論文数シェアはすでに小さく、中国、インド、東南アジアおよび中東諸国などの論文数シェアが非常に大きくなっている。当該諸国の追い上げは凄まじい。

企業への適正利潤は次世代医療機器開発のモチベーションであり、イノベーションの製品化に奏功する。逆の場合、当該医療機器産業の衰退に繋がり、ひいては当該医療水準の劣化にも繋がりがかねない。血液浄化膜（器）は日本が誇る治療用医療機器の一つである。日本人らしい繊細な匠の技の長年の積み上げが奏功している。次の破壊的イノベーションを見据えつつ、日本発の血液浄化膜が持続的イノベーションを積み上げながら、今後も世界の血液浄化医療に貢献することを願って本稿を閉じたい。

本稿は「酒井清孝, 福田 誠, 滑川亘希: 血液浄化膜の誕生と進化・今後への期待. 日本急性血液浄化学会雑誌 2019; 10: 73-88.」より抜粋・加筆し再掲載したものである。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文 献

- 1) 酒井清孝, 福田 誠, 滑川亘希: 血液浄化膜の誕生と進化・今後への期待. 日本急性血液浄化学会雑誌 2019; 10: 73-88.
- 2) Stewart RD, Cerny JC, Mahon JC: The capillary "kidney": preliminary report. Univ Mich Med Cent J 1964; 30: 116-118.
- 3) Scribner BH: In discussion. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1965; 11: 29-30.
- 4) Quellhorst E, Fernandez E, Scheler F: Treatment of uraemia using an ultrafiltration-filtration system. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1972; 9: 584-587.
- 5) 福田 誠, 酒井清孝: 第 8 章第 5 節 血液浄化に用いられている高分子膜の高次構造因子と機能設計, 次世代ポリマー・高分子開発. 新しい用途展開と将来展望. 東京: (株) 技術情報協会, 2019; 392-402.
- 6) Streicher E, Schneider H: Polysulphone membrane mimicking human glomerular basement membrane. Lancet 1983; 322: 1136.
- 7) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta-2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 1985; 129: 701-706.
- 8) Bowry SK, Gatti E, Vienken J: Contribution of polysulfone membranes to the success of convective dialysis therapies. Contrib Nephrol. Karger, Basel, 2011; 173: 110-118.
- 9) 篠田俊雄, 峰島三千男編: クリニカルエンジニアリング別冊 透析のすべて. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2011.
- 10) Irfan M, Idris A: Overview of PESF biocompatible/hemodialysis membrane: PESF-blood interaction and modification technique. Materials Science and Engineering C 2015; 56: 574-592.
- 11) Kaleekkal NJ, Thanigaivelan A, Tarun M, et al.: A functional PESF membrane for hemodialysis-preparation, characterization and biocompatibility. Chinese Journal of Chemical Engineering 2015; 23: 1236-1244.
- 12) 酒井清孝, 宮坂武寛: なぜ? から学ぶ血液浄化 77. 東京: 東京医学社, 2017; 86-97.
- 13) 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 他: 血液浄化器の機能分類 2013. 透析会誌 2013; 46(5): 501-506.
- 14) 竹澤真吾, 福田誠編: 新ハイパフォーマンスタイヤライザ—Up to Date. 東京: 東京医学社, 2016; 121-129.
- 15) Canaud B, Köhler K, Sichert JM, et al.: Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. Nephrol Dial Transplant 2019 [Epub ahead of print].
- 16) Koga Y, Fujieda H, Meguro H, et al.: Biocompatibility of polysulfone hemodialysis membranes and its mechanisms: Involvement of fibrinogen and its integrin receptors in activation of platelets and neutrophils. Artif Organs 2018; 42(9): 246-258.
- 17) Kang JH, Super M, Yung CW, et al.: An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. Nature Medicine 2014; 20: 1211-1216.
- 18) 日吉辰夫: 透析膜に限界はあるのか. 腎と透析 (別冊ハイパフォーマンスタイヤメンブレン '96) 1996; 96(suppl 40): 26-30.
- 19) Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. Am J Physiol 1951; 167: 13-46.
- 20) Verniory A, Du Bois R, Decoodt P, et al.: Measurement of the permeability of biological membranes. Application to the glomerular wall. The Journal of General Physiology 1973; 62: 489-507.
- 21) Klein E, Holland F, Lebeouf A, et al.: Transport and mechanical properties of hemodialysis hollow fibers. J Membr Sci 1976; 1: 371-396.
- 22) Liao Z, Klein E, Poh CK, et al.: Measurement of hollow fiber membrane transport properties in hemodialyzers. J Membr Sci 2005; 256: 176-183.



- 23) Sakai K, Takesawa S, Mimura R, et al. : Structural analysis of hollow fiber dialysis membranes for clinical use. *J Chem Eng Jpn* 1987; 20 : 351-356.
- 24) Sakai K : Determination of pore diameter and pore diameter distribution : 2. Dialysis membranes. *J Membr Sci* 1994; 96 : 91-130.
- 25) Fournier RL : Chapter 6 Mass transfer in heterogeneous materials. *Basic Transport phenomena in biomedical engineering*. 4th Edition, CRC Press, Boca Raton, 2017; 289-347.
- 26) Hayama M, Kohori F, Sakai K : AFM observation of small surface pores of hollow fiber dialysis membrane using highly sharpened probe. *J Membr Sci* 2002; 197 : 243-249.
- 27) Yamazaki K, Matsuda M, Yamamoto K, et al. : Internal and surface structure characterization of cellulose triacetate hollow fiber dialysis membranes. *J Membr Sci* 2011; 368 : 34-40.
- 28) Fukuda M, Saomoto H, Shimizu T, et al. : Observation and proposed measurements of three-dimensional tortuous capillary pores with depth of hollow fiber hemoconcentrator membrane by using the dynamic force microscopy. *Adv Biomed Eng* 2019; 8 : 145-152.
- 29) Fukuda M, Saomoto H, Mori T, et al. : Impact of three-dimensional tortuous pore structure on polyethersulfone membrane morphology and mass transfer properties from a manufacturing perspective. *J Artif Organs* 2019 (Published online : 05 November 2019).
- 30) 織田成人, 酒井清孝編 : 血液浄化とそれを支える基盤技術 (仮題). 東京 : 東京医学社, 2020 (出版予定).