

原 著

新しい人工腎臓治療システムの開発をめざした膜蒸留技術の基礎的検討

東京女子医科大学 医学部 第四内科学 (主任:新田孝作教授), *臨床工学科

スズキ サトシ ミネシマ ミチオ* ニッタ コウサク
鈴木 聡・峰島三千男*・新田 孝作

(受理 平成18年8月21日)

Application of Membrane Distillation Technique to a New Artificial Kidney System

Satoshi SUZUKI, Michio MINESHIMA* and Kosaku NITTA

Department of Medicine IV (Director: Prof. Kosaku NITTA)

*Department of Clinical Engineering, Tokyo Women's Medical University

Hemodialysis (HD) based on both dialysis and ultrafiltration technique was first clinically performed on an acute renal failure patient 50 years ago. The technique has not been replaced ever since. In this study, we applied an industrially used membrane distillation (MD) technique as a new clinical separation technique. In MD, distilled vapor penetrates through a hydrophobic porous membrane by the driving force of vapor pressure difference, induced by a temperature difference between both sides of the membrane. In a blood purification system, the MD technique can remove some pure water from the extracorporeal blood of a patient and add some electrolytes. In this paper, we examined the water removal characteristics of MD *in vitro* and a canine *ex vivo*.

In the *in vitro* study with a liquid-liquid system, reverse osmosis (RO) water of 10 °C and 37 °C was used as the "blood" and "penetrate" side fluids, respectively. During the experiment, a maximum of 45 mL water was collected from the "blood" to "penetrate" in 60 min at various flow conditions by using a 0.3 m² MD module which composed of polypropylene hollow fibers. In the *in vitro* study with a gas-liquid system, 6 to 80 L/min of the 10 °C cool air was used at the "penetrate" fluid side instead of the RO water on the outer side of the hollow fiber membrane. As a result, a maximum of 93.2 mL water was collected in 30 min because the cooled air had a lower heat capacity, which kept a larger temperature difference compared with the RO water in the MD module.

For the *ex vivo* study, we verified the safety of the MD system and examined the collected amount of water removed from circulating blood in an anesthetized and bilaterally nephrectomized dog. The 4-hour experiment resulted in a body weight change from 11.4 kg to 11.0 kg and a 19.9% drop of blood volume.

The MD technique is effective in removing excess water and could be a replacement therapy for patients with renal disease.

Key words: artificial kidney, membrane distillation, hydrophobic porous membrane, vapor pressure difference, temperature difference

緒 言

人工腎臓治療に始まった血液浄化療法は技術的に確立され、自己免疫疾患等を対象としたアフエレンシス療法にまで拡大している。しかしながら、治療件数から見ると本邦では現在257,000人を超える慢性腎不全患者に対する血液透析(hemodialysis; HD)が主流である¹⁾。慢性腎不全患者数は原疾患の一つである糖尿病患者の増加に伴い増えており、そ

の傾向はしばらく続くことが予想されている。

一方、血液透析に代わる新しい腎不全治療に関する研究は皆無に近いのが現状である。その理由として、HDの技術的な確立と新しい人工腎臓開発研究に対する研究補助金の削減などが挙げられる。このような背景の下、cost-benefitと安全性に配慮した新しい人工腎臓治療を新しい発想により構築することが必要と思われる。

Abelらの初めて試みた透析実験²⁾から考えるとHDにはすでに100年近い歴史があり、Kolffらのドラム式人工腎装置による初めての臨床応用³⁾からすでに約50年が経過している。今日に至るまでKillらによるディスポーザブル・ダイアライザの開発⁴⁾などの技術革新により多くの患者の生命維持に貢献したが、人工腎臓の原理に着目するとHDでは分子拡散(diffusion)と限外濾過(ultrafiltration; UF)、腹膜透析(peritoneal dialysis; PD)では分子拡散と浸透(osmosis)を利用していることは以前と同じであり、新しい原理を利用した人工腎臓治療がなかなか創出されない状況が続いている。

一方、目を医療分野以外に向けてみると、分子拡散や、限外濾過以外の原理を用いた様々な分離技術が工業的に利用されている⁵⁾。血液浄化療法では膜分離を利用した技術が利用しやすいが、本研究では膜蒸留(membrane distillation; MD)という分離技術に着目し、新しい人工腎臓治療開発のための基盤技術構築を目的とした。膜蒸留技術を血液浄化に応用した研究は少ない。Sakaiら⁶⁾はバッチセルを用いた基礎検討を行い膜分離の基本特性を明らかにしたが、モジュールを用いた検討は行っていない。Capuanoら⁸⁾はMDモジュールを用いた水溶液実験の結果のみを報告している。患者血液を1段目の限外濾過モジュールで分離後、MDモジュールを2段目分離モジュールとする方法を提案しており、臨床応用への可能性を示唆した。

本研究では、体内埋め込み小型膜蒸留モジュールの開発を最終目標としており、動物試験を通じた基礎的検討を目的としている。

膜蒸留技術

MDとは疎水性多孔質膜を用いた蒸留である。浸透気化(pervaporation; PV)、蒸気透過(vapor permeation; VP)と同様、低沸点揮発性化合物を膜分離する際に利用され、膜分離法の中では比較的新しい方法である。VPは膜の両側が気体(蒸気を含む)であるのに対し、PVでは供給側が被分離成分を含む液体(溶液)であり、いずれも非多孔質膜における溶解拡散による過程での物質移動である。一方、MDの多孔質膜は細孔径が0.1~0.45 μm 程度であり、膜の両側または片側が液相であるが、濾過膜とは異なり細孔内部には溶媒はなく気相である。蒸気透過流束 J_i は気液界面の物質移動抵抗が無視できる場合、Kudusen流れを仮定して理論上以下の式で表すことができる。

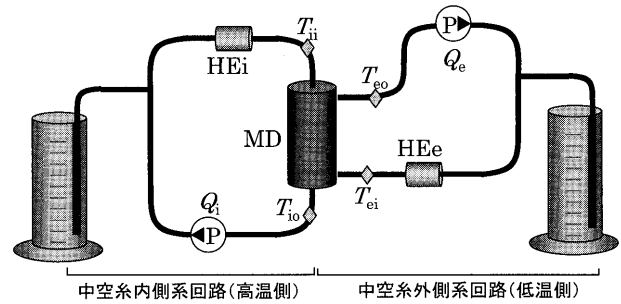


図1 *In vitro* 試験1における回路図
MD: MDモジュール, P: 循環ポンプ, HEi: 熱交換器(中空糸内側), HEe: 熱交換器(中空糸外側)。

$$J_i = \frac{P_i}{\delta} (P_1 - P_2)$$

ここで P_i は膜における成分 i の透過係数、 δ は細孔内の蒸気部分の長さ(概ね膜厚)、 P_1 および P_2 はそれぞれ膜面両側の細孔部気液界面における蒸気圧である。膜材質にはpolypropylene(PP)、polyvinylidene fluoride(PVDF)、polytetrafluoroethylene(PTFE)などが用いられている。これら多孔質膜の両面に温度の異なる液体を接触させると、細孔内を水蒸気が高温側から低温側へ移動する。分離技術としてMDは1980年代に確立され、中空糸モジュールによる検討が報告されており⁹⁾、アルコールと水の分離などに使われる技術となった¹⁰⁾。

方法

1. *In vitro* 試験1

医療用人工肺はMD膜モジュールの一つと考えることができる¹¹⁾。*In vitro* 試験1では既に製品化されている中空糸PP膜人工肺を研究用に改良した、泉工医科工業社製30ECを用いた。

図1に実験回路図を示す。中空糸内側および外側とも再循環させる閉回路構成とし、両側とも一部を大気開放とし、系内の圧力をほぼ同等かつ一定に保つことにより流量変化の測定を可能とした。循環させる流体は両側とも逆浸透(reverse osmosis; RO)水とし、対向流で供給した。30ECの入口に設置された熱交換器により中空糸内側を37 $^{\circ}\text{C}$ に加温、外側を10 $^{\circ}\text{C}$ に冷却して中空糸内外に温度差をつけた。この際、冷却側温度の方が室温に近いと思われたため、熱損失を極力避ける目的で高温流体を中空糸内側にした。

表1に示した合計18パターンの組み合わせで中空糸内側流量(Q_i)および中空糸外側流量(Q_e)を設定し、それぞれ60分間の実験を施行した。この条

表1 *In vitro* 試験1における流量の組合せ

Q_e 中空系 外側流量 [L/min]	Q_i 中空系内側流量 [L/min]						
	0.05	0.10	0.20	0.35	0.50	1.00	2.00
0.05	○				○		
0.10		○	○		○		
0.20		○	○		○		
0.35				○	○		
0.50	○	○	○	○	○	○	○
1.00					○		
2.00					○		

件で中空系内側および外側の液量変化を観察することにより、MD モジュールにおける水(蒸気)移動量を評価した。同時にテルモ社製ルーサーミスタ CX-TL (lot: 010529) を用い中空系内側入口温度 (T_{ii})、中空系内側出口温度 (T_{io})、中空系外側入口温度 (T_{ei})、中空系外側出口温度 (T_{eo}) を測定した。

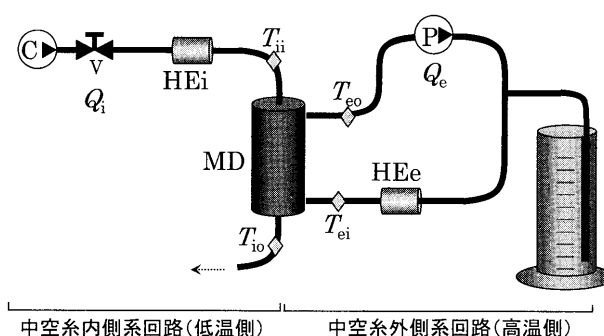
2. *In vitro* 試験2

In vitro 試験1より、さらに熱容量の小さい空気を用いた *in vitro* 試験2を施行した。空気の熱容量は水の約1/4,000で、気液系に変更することでモジュール内熱移動軽減を図った。水と空気では基本的な物性が異なり、温度にもよるが密度で約1,000倍、粘度で35~75倍程度異なる。そのため空気を高流量(低温)側にする必要があり、30ECの圧力損失に配慮しながら流量を決定する必要がある。*In vitro* 試験2では *in vitro* 試験1とほぼ同じ回路構成であるが、空気(低温側)を中空系内側に、RO水(高温側)を中空系外側に流すこととした。その理由として、①熱容量の小さい空気がモジュール外側で室温によって加温されることを極力防ぐため、②粘度はRO水よりも空気の方が遥かに小さく、モジュール内圧力損失が低いためである。

図2に示した回路を作製し、 T_{ii} を10℃、 T_{ei} を37℃になるよう調整して十分に温度の定常状態を確認してから実験を施行した。流量は Q_i (空気)を6, 10, 30, 50, 60, 80L/minと高流量かつ広範囲に変化させ、 Q_e (RO水)を0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0L/minとし、全ての組み合わせ(36パターン)を行った。実験時間は *in vitro* 試験1とは異なり30分とした。

3. *Ex vivo* 試験方法

生体系でのMD効果を確認するためイヌ *ex vivo* 試験を施行した。試験実施に際し、あらかじめ本学動物実験倫理委員会(承認番号06-01)の承認を得

図2 *In vitro* 試験2における回路図

MD: MDモジュール, C: コンプレッサ, V: 流量調節弁, HEi: 熱交換器(中空系内側), HEe: 熱交換器(中空系外側), P: 循環ポンプ。

た。雌ビーグル犬1頭を用い全身麻酔下で尿管結紮術を施した後500mLの生理食塩液を血管内投与し、大腿動脈および大腿静脈へカニューレレーションすることによりブラッドアクセスを作製した。

In vitro 試験2と同様、図2に示した回路を用い以下の操作条件で4時間の体外循環実験を行った。 Q_i は高めに設定した方が、より水移動量が多いことが容易に予想されたが、循環動態への影響にも配慮して $Q_i=0.2$ L/minとした。一方 Q_e を高流量にすると、中空系内圧が上昇し空気が血液側へ流入する恐れがあることから、中空系内圧より中空系外圧の方を高く保つ必要がある。圧力測定を容易にするため、中空系内側モジュール入口圧(P_{ei})および中空系外側モジュール入口圧(P_{ei})を常時監視することとし、予備試験として Q_i を変化させて30ECへの P_{ei} を監視したところ40L/min付近で300mmHgを超えたため、安全面に配慮して $Q_e=30$ L/minとした。

実験中の監視項目としては、ブラッドアクセスと反対側の大腿動脈から挿入したカテーテルによる動脈圧血圧、同じく大腿静脈からのカテーテル挿入に

よる中心静脈圧，心電図とし，常時監視した。また体外循環回路を利用して連続的ヘマトクリットモニタ（JMS社製クリットラインモニタ III TQA）による循環血液量変化率（ ΔBV ）を監視し，生体側からの除水評価とした。除水として最も重要な体重変化は，実験開始時および1時間ごとに測定した。水分収支に対する影響をできるだけ排除するため，体外循環中は麻酔や人工呼吸の設定変更ならびに点滴は行わないこととし，抗凝固薬も持続注入不要とするため低分子ヘパリンを使用した。

結 果

1. *In vitro* 試験 1

どの流量条件においても実験開始してまもなく

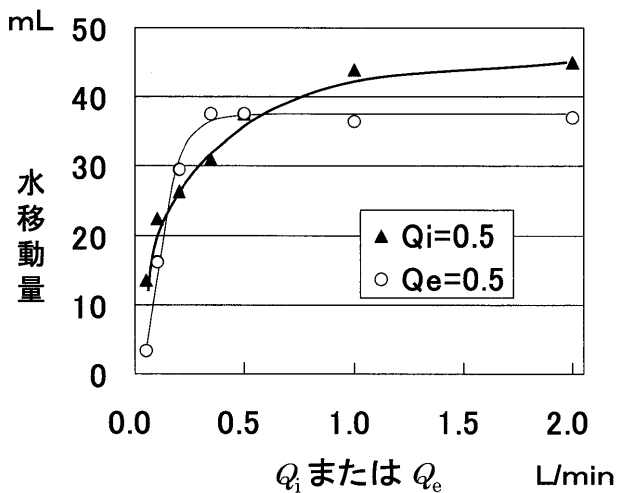


図3 *In vitro* 試験 1 各流量における水移動量

T_{ii} , T_{io} , T_{ei} , T_{eo} はほとんど変化しなくなり，定常状態に到達していることが確認された。いずれの実験においても高温流体側液量減少量と低温流体側の液量増加量はほとんど同値を示し，マスバランスエラーはほとんど認められなかった。また，各実験とも水分移動速度は経時的にはほぼ一定で水分移動量は直線的に増加した。

図3に $Q_i=0.5\text{L}/\text{min}$ または $Q_e=0.5\text{L}/\text{min}$ のどちらかを一定に固定し，他方の流量を広範囲に変化させたときの30分水移動量を示す。 $Q_e=0.5\text{L}/\text{min}$ 一定で Q_i を変化させた場合，水移動量は $Q_i=0.3\text{L}/\text{min}$ まで急激に上昇した後ほぼ一定値に収束した。

表2に T_{ii} , T_{io} , T_{ei} , T_{eo} を基にした中空糸内外の対数平均温度差 (T_{av})，ならびに Q_i , Q_e から算出された総括伝熱膜面積係数 (UA) を示す。 UA は熱交換器並みの高い値を示し，30ECにおける大きな熱移動が確認された。

本試験からモジュール内熱移動量 (q) が大きいことにより T_{av} が低下しやすく，水移動量の流量依存性が高流量域で現れなかったものと思われた。従って T_{av} をある程度の値を保ったまま q および UA を抑制するモジュール開発が望まれる。理想的には断熱性の高い疎水性膜を用いる必要があり，熱透過性の低い膜材質を用いることや，蒸気透過性を落とさずに膜厚を厚くすることなどが考えられる。しかし，前述の理論式から δ を少しでも大きく設計すれば f_i は小さくなることが予想されており，後者の変更は現実的ではない。

表2 *In vitro* 試験 1 各流量における UA ならびに T_{av}

	Q_e	Q_i [L/min]						
		0.05	0.10	0.20	0.35	0.50	1.00	2.00
UA [W/(sec · K)]	0.05	10.28				14.67		
	0.10		11.82	6.51		20.37		
	0.20		22.29	15.14		27.26		
	0.35				22.11	21.90		
	0.50	16.97	24.08	23.51	29.05	29.14	34.91	45.23
	1.00					54.93		
	2.00					81.25		
	T_{av} [°C]	0.05	7.578				8.63	
0.10			11.094	17.994		10.45		
0.20			8.813	13.886		11.49		
0.35					12.529	17.22		
0.50		5.921	9.260	14.198	14.586	15.94	14.569	13.824
1.00						10.92		
2.00						7.68		

UA : 総括伝熱膜面積係数, T_{av} : 中空糸内外の対数平均温度差.

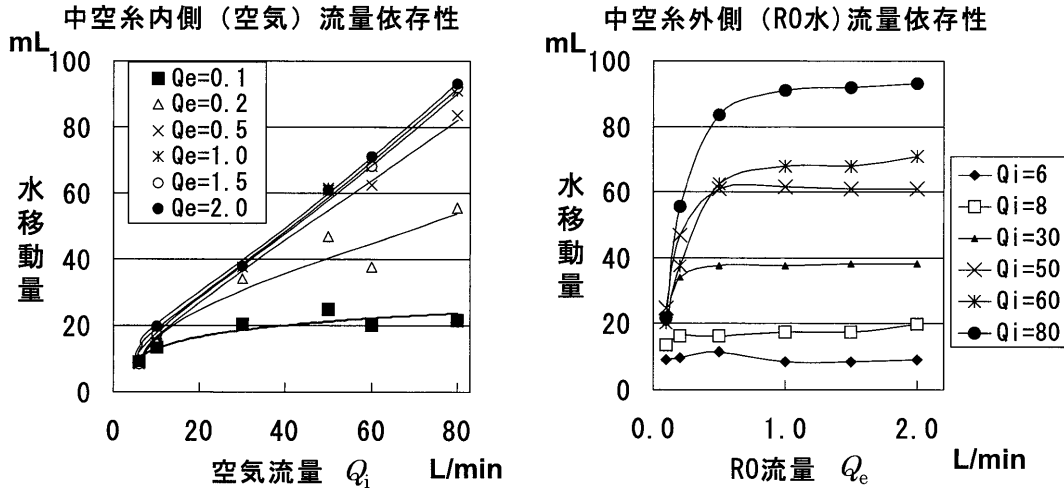


図4 *In vitro* 試験2 各流量における水移動量

2. *In vitro* 試験2

図4にそれぞれの流量条件における30分間水移動量を示す。図4左側と右側は、同じ実験結果に対して、左図は中空系内(空気)側を、右図は中空系外(RO水)側の流量を横軸に表したものである。図4左から、いずれの Q_e においても、水移動量は Q_i の上昇とともに増加するのに対し、図4右から、全ての Q_i において Q_e が0.5L/minを超えるとほとんど水移動量は一定値に収束していることが明らかとなった。

表3に*in vitro*試験1および2における q の比較を示す。*In vitro*試験1に比べ短時間実験であるにもかかわらず空気を利用することにより、 q を小さく抑えることにより水移動量が増加していることが明らかとなった。

3. *Ex vivo* 試験結果

表4に*ex vivo*試験における監視項目の経時変化を示す。また、図5にクリットラインモニタによる ΔBV を示す。表4および図5から明らかなように、 ΔBV の減少、血圧や中心静脈圧の低下に伴って体重も減少しており、生体系においてもMDによる除水が確認できた。その量は4時間で0.35kgであった。

また、*in vitro*試験ではRO水による検討であったが、本*ex vivo*試験により、血液から直接的な除水も可能であることが明らかとなった。

考 察

1. *In vitro* 試験1

総括伝熱係数 U の Q_i 依存性を定量化するため、 $1/U$ と $1/Q_i^n$ について流速変化法を適用し、系固有

の n を求めた。

具体的には表2で得られた結果のうち、 Q_e を0.5L/minに固定しながら Q_i を変化させたときの結果に対し、図6左のごとくWilson plot法(最小二乗法)でカーブフィッティングした結果、 $n=0.30$ の時に最も良好な相関が得られた($R^2=0.9335$)。 $Q_i=0.5\sim 2.0$ L/minでは中空系内側の流体のレイノルズ数は1.9~75.2と算出されるため、流れは完全な層流と考えられる。層流境界層理論では一般に n 値の範囲は0.3~0.6程度といわれており¹²⁾、本実験結果は理論的にも妥当であることが判明した。その直線の切片値、 $1/Q_i^{0.3}=0$ すなわち $Q_i\rightarrow\infty$ における U の値は 2.49×10^4 J/(min \cdot m 2 \cdot K)であると推定された。

Wilson plot法により得られた $(1/U)=1.69\times 10^{-4}(1/Q_i^{0.3})+10^{-3}$ を基に $Q_e=0.5$ L/minにおける Q_i を変化させた場合の U の関係を図6右に示す。これによると U は Q_i が0.5L/min付近までは急激に上昇するが、1.0L/min付近を超えると緩やかな上昇はするものの大きな増大は見込めなくなることがわかる。従って現実的には Q_i を0.5L/min程度で操作するのがもっとも効果的であり、その時の U は 5.83×10^3 J/(min \cdot m 2 \cdot K)程度であることが推算された。

一方、図7に $Q_e=0.5$ L/minの条件で Q_i を変化させた水移動量を UA で除した V/UA 、すなわち単位 UA あたりの30分水移動量を示す。 Q_i が0.5L/min付近で最大値を示しており、同流量条件がもっとも効率よく水分移動が得られることが判明した。

2. *In vitro* 試験2

図4で水移動量は空気流量に強く依存することが判明した。膜透過水分量に比べ供給空気流量が流速

表3 *In vitro* 試験1および2における q の比較

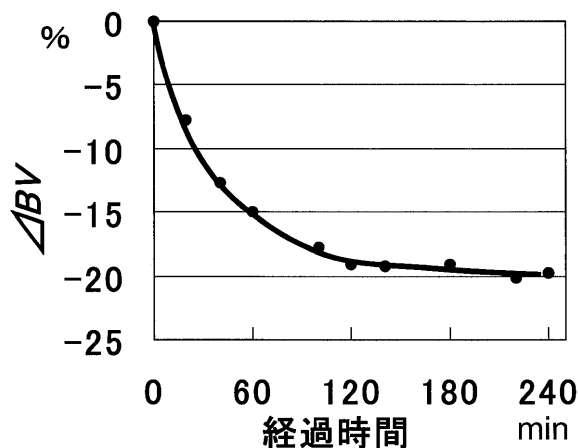
q [J/sec]	<i>In vitro</i> 試験1 Q_i [L/min]						
	0.05	0.10	0.20	0.35	0.50	1.00	2.00
Q_e [L/min]	0.05	77.9				126.6	
	0.10		131.1	117.1		212.9	
	0.20		196.5	210.2		313.3	
	0.35				277.1	377.1	
	0.50	100.5	223.0	333.8	423.6	464.3	508.7
	2.00					624.2	625.3

q [J/sec]	<i>In vitro</i> 試験2 Q_i [L/min]					
	6	10	30	50	60	
Q_e [L/min]	0.1	16.6	20.3	34.8	39.9	33.6
	0.2	21.5	28.0	56.0	79.8	67.0
	0.5	23.3	38.5	73.5	105.6	128.9
	1.0	36.8	49.0	84.0	130.7	133.0
	1.5	81.7	70.0	101.5	138.3	155.8
	2.0	170.3	84.0	112.0	147.0	161.0

q : 1秒あたりの熱移動量.

表4 *Ex vivo* 試験における監視項目の経時変化

経過時間 min	体重 kg	ΔBV %	血圧 mmHg	脈拍 回	CVP mmHg	P_i mmHg	P_{ei} mmHg
0	11.35	0	123/93	65	6	221	244
60	11.20	-14.94	103/70	75	5	223	262
120	11.05	-19.03	115/86	77	4	196	264
180	11.05	-19.14	78/49	72	4	200	247
240	11.00	-19.82	52/29	75	4	204	243

図5 クリットラインモニタによる ΔBV

となっていることを示しており、水移動量の効率を上げるためには空気流量の増大もしくは膜面積の縮小が有効と思われる。前者は、供給圧が高まるため現実的とは言えず、後者、すなわちモジュールの小型化が効果的である。小型化は、本研究の最終的な

目標である体内埋込み型や、携帯型に有利である。

3. *Ex vivo* 試験

体重、 ΔBV 、CVP、血圧のいずれの項目からも除水を裏付ける変化が認められた。このうち血圧は、麻酔の影響に大きく左右されるが、体重と ΔBV の変化は、MDによる血管内からの水分除去によるものと考えられた。イヌの初期体重に対する除水量比は約3.1%であり、通常の慢性透析患者におけるHDでも妥当な範囲であり、同法に近いモデル検討であったと思われた。しかし、 ΔBV が初期値より最も大きく変化した時の値は-20%近くであり、通常のHDと比較して大きい変化と言える。これは全身麻酔下により plasma refilling が追いつかず、 ΔBV 値ならびに血圧低下につながったものと考えられた。

MDモジュールの最大の特長は、既存の限外濾過膜におけるファウリング（蛋白の膜付着）がほとんど起きず経時的に水分透過性能が減少させないことが挙げられる。生体適合性、抗凝固性などの問題は

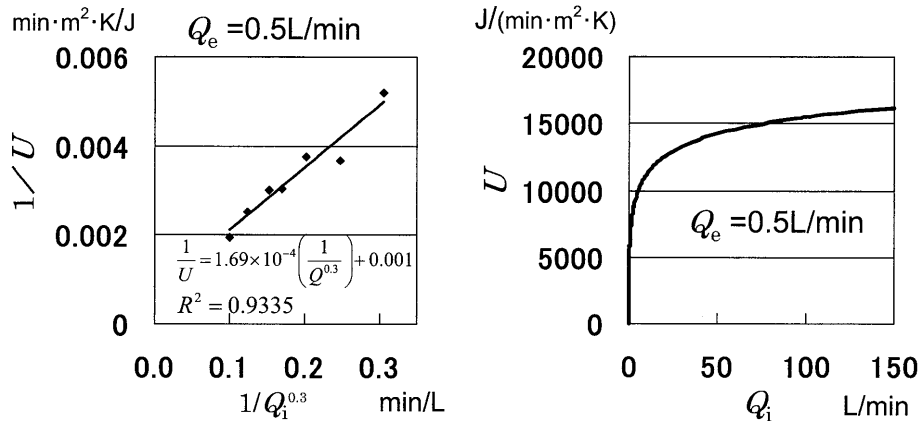


図6 *In vitro* 試験1から得られた Wilson plot と U の推算

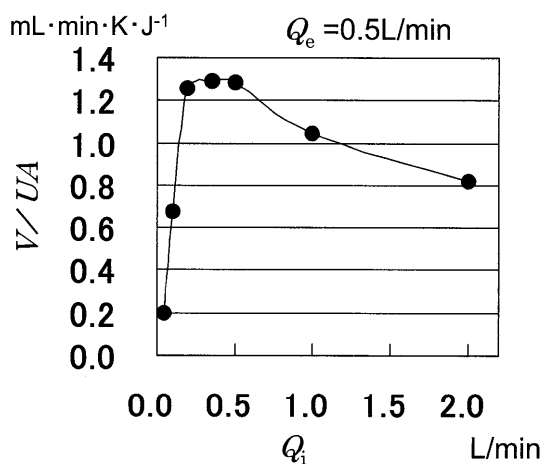


図7 UA からみた水移動の Q_i 依存性

あるが、このことは連続的に長期間性能を維持する必要のある携帯型、体内植込型に適した分離技術といえる。

一方、除水に温度差を利用することが不可欠であるため、体温と室温との温度差を利用したシステムの構築が不可欠であり、それらにみあったMD膜やモジュールの設計・開発が今後の検討課題である。

結 語

膜蒸留 (MD) モジュールとして既存の人工肺モジュール 30EC を利用し、液-液系 (膜の両側とも RO 水を流した系) *in vitro* 試験を施行したところ、低温流体側流量を 0.5 L/min とするのがもっとも水移動効率が高いことが判明した。

さらに熱容量の小さい空気を中空糸内側に流した気-液系に変更したところ、液-液系に比べ水移動量は顕著な増大傾向が得られた。

イヌ *ex vivo* 試験による検討でも MD によって血液から直接水分除去できることが明らかとなり、現

在慢性腎不全治療の主流を成す血液透析に匹敵する除水操作が可能であることが明らかとなった。

稿を終えるにあたり、臨床工学部スタッフならびに第四内科医局員各位に対し、感謝の意を表します。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: 「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2005年12月31日現在」(秋葉 隆編), pp3, 日本透析医学会統計調査委員会, 東京 (2006)
- 2) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: On the removal of diffusible substance from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 5: 611-623, 1914
- 3) Kolff WJ: First clinical experience with artificial kidney. *Ann Int Med* 62: 608-619, 1965
- 4) Kiil F: Development of a parallel-flow artificial kidney in plastic. *Acta Chir Scand* 253: 142-150, 1960
- 5) 松本幹治: 膜分離プロセスの基礎. 「ユーザーのための実用膜分離技術」, pp1-44, 日刊工業新聞社, 東京 (1996)
- 6) Sakai K, Muroi T, Ozawa K et al: Extraction of solute-free water from blood by membrane distillation. *ASAIO Transactions* 32 (1): 397-400, 1986
- 7) 横田和彦, 小夜野武, 酒井清孝ほか: 膜蒸留法における赤血球分極層抵抗の影響. *人工臓器* 16 (2): 1128-1131, 1989
- 8) Capuano A, Memoli B, Andreucci VE et al: Membrane distillation of human plasma ultrafiltrate and its theoretical applications to hemodialysis techniques. *Int J Artif Organs* 23 (7): 415-422, 2000
- 9) Driori E, Calabro V, Wu Y: Microporous membranes in membrane distillation. *Pure Appl Chem* 56 (12): 1657-1662, 1986
- 10) Ito A, Fujii M, Harada T: Two-stage membrane separation with carrier gas for ethanol-water mixtures using silicone rubber and polyimide hollow fibers. *J Chem Eng Jpn* 23: 175-179, 1990
- 11) 鈴木 聡: 膜蒸留技術による液再生型血液浄化への期待. *臨透析* 21 (2): 205-209, 2005
- 12) 中尾真一: 膜性能評価法. 「日本膜学会膜学実験シリーズ 第三巻 人工膜編」(木村尚史編), pp86-91, 共立出版, 東京 (1993)