

東北腎不全研究会誌

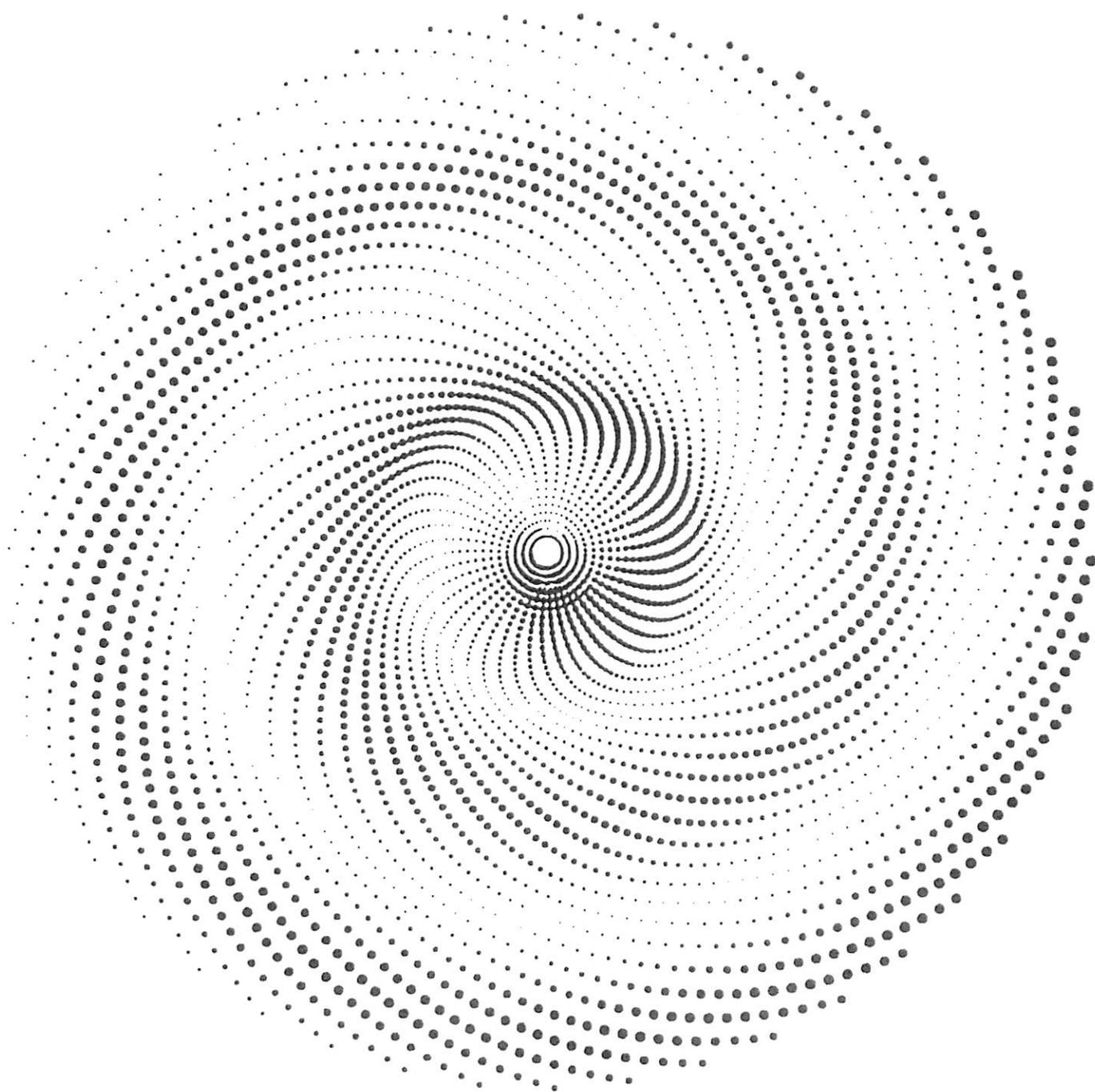
東北腎不全研究会

Vol.24

No.1

August

'13



I S S N 0919-3847

PMMA35年の軌跡と今後の期待

向陽メディカルクリニック¹⁾、新潟大学第二内科²⁾

青池 郁夫¹⁾、成田 一衛²⁾

PMMA膜ダイライザー黎明期

PMMA (Polymethylmethacrylate) 膜ダイライザーは¹⁾、東レが1973年4月に開発に着手し、1977年9月に製造承認を取得、1977年10月に世界初の中空糸型のγ線滅菌合成高分子膜ダイライザー (フィルトラライザー B1/B2[®]) として上市された²⁾。

開発に着手する2年ほど前の1971年には、時間・面積仮説³⁾、次いで72年には中分子量仮説がシアトルグループのBabbらにより提唱され⁴⁾、それらに呼応して高い透水性を有し、また、従来のセルロース膜では除去困難であった中分子量領域までの除去を可能としたPolyacrylonitrile (PAN: AN69) 膜ダイライザー (RP-6) が73年にローヌ・プーラン社より登場していた。

PMMAは化学的に安定している合成高分子であり、医療用素材としては、コンタクトレンズ、歯科用治療部材などとして用いられていた。膜の分子構造については他稿に最新の知見が詳細に記載されており本稿では割愛する事とするが、透析膜の特筆すべき特徴としては拡散や限外濾過の他に、膜への吸着という独特の低分子量蛋白除去の特性を有している事があげられる。吸着については PAN

膜や polysulfone (PS) 膜を代表とする膜表面に陰性荷電を持つ合成高分子膜において非特異的な吸着が起こるが、PMMA膜は膜表面だけではなく、膜構造中 (細孔) において特異的な吸着サイトを有している。

セルロース膜と手根管症候群

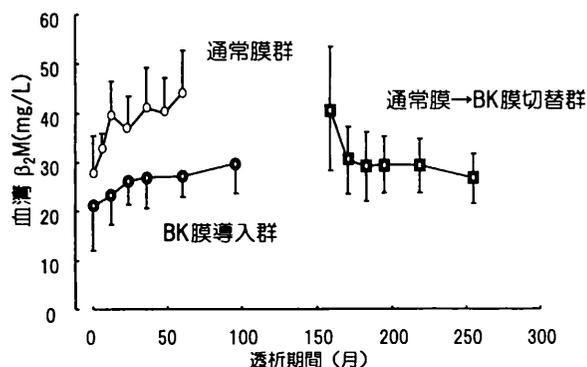
1948年にセロファンシートと溝のついたラバーシートを用いたSkkegs-Leorards型積層ダイライザーが考案され、1960年にはKiilらが更なる改良を加えた4層のKiil型を作成した。さらに膜素材をビスコースセロファンからクプロファンに変更した2層型modified Kiil型ダイライザーやセルロース膜コイル型ダイライザーも登場し、これらは60~70年代の透析治療に広く普及した⁵⁾。

当時の治療環境において、1975年にWarrenらは透析患者に手根管症候群 (CTS) が多くみられる事を報告している⁶⁾。1978年、KenzoraによりCTSとアミロイド様物質との関連が検討されて⁷⁾、竹本らも透析患者でのアミロイド沈着によるCTSを報告している⁸⁾。

合成高分子膜と透析アミロイド症

1985年に下条らにより β_2 -microglobulin (β_2 -m) が手根管症候群患部のアミロイド構成蛋白と同定されると⁹⁾、PMMA膜の β_2 -m除去能の最適化が図られた。分子量11,800 daltonの β_2 -mの除去について、拡散では難しく、通常は濾過が適用される分子量であるが、PMMA膜では前出の吸着による除去が可能であり、通常の血液透析療法で β_2 -m除去が可能となった。

1989年から新潟大グループによりPMMA膜(フィルトライザー BK-P)による多施設共同による長期臨床研究が開始された¹⁰⁾。透析導入時よりPMMA膜を使用する群、通常膜からPMMA膜に切り替える群について観察が継続され、 β_2 -m濃度を低く抑えられる事(図1)、セルロース膜使用時に生じた骨関節痛なども軽減する事などを明らかにした(図2)。



(I.Aoike: Contrib Nephrol.1998;125,205-212 一部改編)

図1: PMMA膜使用による血清 β_2 M濃度の推移

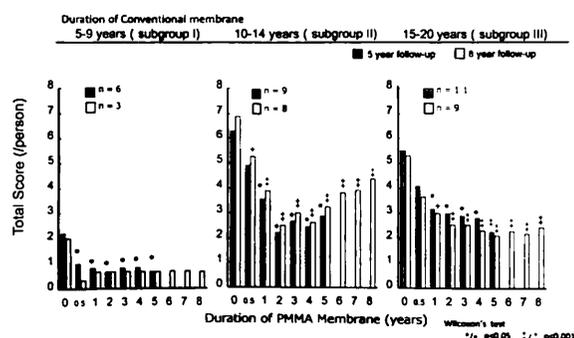


図2: Changes in the Total Score for Joint Pains

当時、合成高分子透析膜の長期臨床観察研究として、1991年にvan YperseleらによりPAN膜とクプロファン膜の使用期間の差が透析アミロイド症発症頻度に影響するとのsensationalな報告がなされた¹¹⁾。翌1992年には、三浦義昭らが同様にクプロファン膜に比べ長期PAN膜使用透析患者において骨嚢胞性病変の発症頻度が少ないことを報告しており¹²⁾、この報告が合成高分子膜使用が透析アミロイド症発症に及ぼす影響についての本邦からの第一報であった。

現在、多用されている polysulfone (PS) 透析膜は82年に登場している。95年にはSchiffら¹³⁾がPS膜、クプロファン膜の比較においてPS膜使用群で透析アミロイド症の合併が僅少であったことを報告した¹³⁾。

PMMA膜の進歩 (図3)

前出の透析アミロイド症以外にも、PMMA膜は1977年登場以来、透析医療における様々な問題、臨床的要求などに呼応してその微細な膜の製法、構造の改良を行うことにより進化を遂げ、PMMA膜の治療効果について探査を継続している。

1993年、小林らは分子量1000 K dalton近傍の造血阻害因子(分画)を報告したが¹⁴⁾、膜細孔径が大孔径であるBK-Fを用いた透析



図3: フィルトライザー®の臨床への対応と変遷

により貧血の改善を得られる事が報告されている^{15) 16)}。

また、透析患者における皮膚掻痒症は日常的に経験される症状であり、また、予後にも影響する重大な課題でもあるが^{17) 18)}。より塩基性蛋白質の吸着特性に優れた特性を付与されたBK-Uでは図4)¹⁹⁾、皮膚掻痒の改善効果が報告されている²⁰⁾。

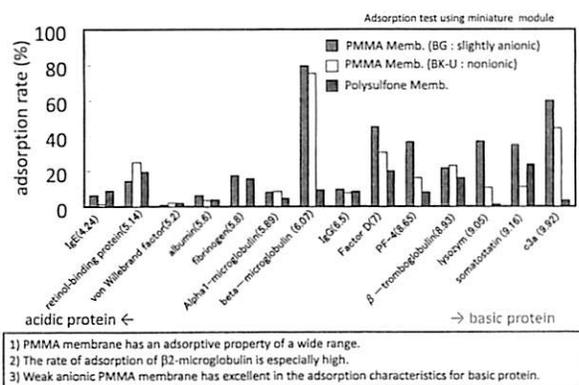


図4： Characteristics of Protein Adsorption by Various Membranes

BG-PQでは、より最適な細孔径を設定することで、 β 2-mをはじめとしてより多くの蛋白質を効率的に除去する事が出来、今までにみられてきた臨床効果が更に高まる事が来される²¹⁾。

蛋白吸着が除去特性の一つであるPMMA膜では、薬剤の吸着や血小板の付着なども報告されていたが、NFでは、PMMA膜に特徴的である蛋白吸着性能を維持したまま血小板付着を抑制し中空糸内の残血軽減を同時に達成することに成功している²²⁾。

更なる期待

慢性腎不全の血液浄化療法は、ダイアライザーや患者監視装置、水処理方法・装置の進化もありバリエーションが増加している。また、透析導入年齢の高齢化、糖尿病を基礎疾患とする症例の増加など維持透析患者の様相

も変化がみられる。より良い血液浄化療法を求めるならば、血液浄化療法の適応と限界を熟知し、更なる尿毒症病態のより深い理解が必要不可欠であり、European Uremic Toxin Working Groupは、1968年から2002年までの約34年間に報告された尿毒症物質のレビューを行い、分子量500 dalton未満で非蛋白結合性45種及び蛋白結合性物質23種、中分子量領域物質22種などのリストアップを行っている²³⁾。

我々は慢性腎不全症例での血中蛋白質の詳細なプロフィールの検討を行った図5)¹⁹⁾。通常、HDF療法ではアルブミン近傍領域までの物質除去が期待され、アルブミン結合毒素の除去を図るためアルブミンの漏出（除去）も試みられる事もあるが、アルブミンより大きな物質の除去が必要となれば、拡散や濾過での除去は困難であり、吸着による除去に期待が寄せられる。また、免疫グロブリンL鎖（分子量28,000 dalton）は通常二量体での存在形式をとるPS膜での除去は僅少に留まるが、PMMA膜では吸着除去が可能である¹⁹⁾。除去ターゲットを明確にすることで有用な除去方法が選択可能となる。

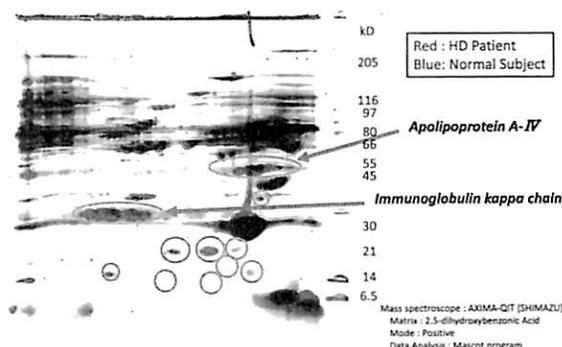


図5： Difference in Electrophoretic Pattern between Dialysis Patient and Normal Subject

血液浄化療法に用いられるPMMA膜は、PMMAという素材の持つ多様性と常に臨床

的な価値を見出す探査に支えられ、中空糸型合成高分子膜のダイアライザーのパイオニアとして更なる透析医療への寄与が期待される。

1977年から第一線で活躍するパイオニア

1977年8月20日、同年9月5日にフロリダ州ケープカナベラル空軍基地からNASAによって宇宙探査船ボイジャー2号、1号は打ち上げられた。1号は木星、土星とその衛星の観測を行い、2号は加えて天王星と海王星及びその衛星の観測を行い、人類に多大の発見をもたらした。両機とも1977年以来、宇宙探査のパイオニアとして今日まで航行を続けている。ボイジャー1号は2012年8月25日に太陽圏を出ていたことが2013年9月に発表され、人類史上初めて太陽圏から出たSpacecraftとなった。35年以上という歴史を、単に航行しているだけでなく探査船としての役目を果たし続け、今後も未知の空間でその役割を果たすであろう。今では常識となった多くの事柄もパイオニアの弛まぬ働きの蓄積である事に今一度思いを寄せてみたい。

参考文献

- 1) Sakai Y, Tanzawa H : Poly (methyl methacrylate) membrane. J Appl Polymer Sci; 22:1805-1815, 1978
- 2) 東レ・メディカル株式会社 編：東レ・メディカル30年史 2011
- 3) Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, et al: The genesis of the square meter-hour hypothesis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 17:81-91, 1971
- 4) Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA: Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular

spectra. Trans Am Soc Artif Intern Organs 18:98-105, 1972

- 5) コフルの透析治療から60年透析療法の歴史 血液透析を中心に. 第50回(社)日本透析医学会学術集会・総会DVD
- 6) Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. Postgrad Med J 51:450-452, 1978
- 7) Kenzora JE: Dialysis carpal tunnel syndrome. Orthopedics 1:195-203, 1975
- 8) 竹本文美、野島美久、葛原敬八郎：アミロイド沈着により手根管症候群を呈したと考えられる長期透析症例の一例. 日腎誌 25 : 1449-1450, 1983
- 9) 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 Jun 28;129(3):701-6.
- 10) Aoike I: Long-term clinical experience with PMMA membrane. Contributions to nephrology 125:205-12, 1999
- 11) van Ypersele de Strihou c, Jadoul M, Malghem J, et al: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dilaysis Amyloidosis. Kidney Int 39:1012-1019, 1991
- 12) Miura Y, Ishiyama T, Inomata A, et al: Radiolucent bone cysts and type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodilalysis.

- Nephron 60:268-273, 1992
- 13) Shiffl H, Kuchle C, Held E :Beta-2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes. Contrib Nephrol 112:156-163, 1995
 - 14) 小林裕之、小野利彦、山本則之、他：大孔径膜 (BK-F) による高分子量物質の除去。腎と透析 34 : 154-157, 1993
 - 15) 青池郁夫, 鈴木靖, 下条文武, 荒川正昭 他：フィルトレーザー透析器 (BK-F) 使用による血液透析での貧血改善効果の検討。基礎と臨床 29(10) : 2643-2647, 1995.
 - 16) Yamada S, Kataoka H, Kobayashi H: Identification of an Erythropoietic inhibitor from dialysate collected in the hemodialysis with PMMA (BK-F) and its clinical effects. Contrib Nephrol. 125:159-172, 1998
 - 17) 大森健太郎, 青池郁夫, 青柳春樹, 他：透析皮膚搔痒症の実態—新潟県内41施設2474名の調査報告—。日本透析会誌 34:1469-1477, 2001
 - 18) Narita I, Omori K, Gejyo F, et al: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 69:1626-1632, 2006
 - 19) Aoike I: Clinical significance of protein adsorbable membrane Long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique NDT2007, 22 (Suppl 5):v13-v19
 - 20) 山田智子, 菅谷博之, 青池郁夫, 他：痔みを有する透析患者に存在する肥満細胞脱顆粒因子の分離と透析膜による除去。腎と透析 55 : 167-171, 2003
 - 21) 菅谷博之, 荒木美帆, 堤晴彦, 他：吸着特性を生かした新規PMMA膜ダイアライザーの開発。腎と透析 別冊2007 : 194-198, 2007
 - 22) 高橋博, 上野良之, 藤枝洋暁, 他：血小板付着を抑制した新規PMMA膜人工腎臓フィルトレーザーNFの創出。腎と透析 別冊2013 : 22-25, 2013
 - 23) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al: Review on uremic toxins; classification, concentration, and intrerindividual variability. Kidney Int 63:1934-1943, 2003