

透析治療患者の QOL 改善へ向けた埋め込み型人工腎臓の開発

藤直也^{†1} 大田能士^{†1} 森田伸也^{†1} 菅野義彦^{†2} 三木則尚^{†1}

概要：現在における日本の透析患者数は 32 万人に達しており、そのうち 8 割を高齢者が占めている。現在最も一般的な血液透析治療は 4 時間×週 3 回の通院治療が必要であり、行動・食事制限、また治療に伴う身体的負担が大きく感染症のリスクもあるため、特に高齢者にとっては負担が大きい。そこで本研究室では MEMS 技術を用いて透析システムを小型化し埋め込み型人工腎臓の開発を行ってきた。本デバイスは透析膜である PES 膜とステンレス製マイクロ流路を交互配置した積層型マイクロフィルタである。治療システムは血液濾過を利用しているため透析液を必要とせず、人の血圧のみで駆動することができるため、これまでの透析装置の大型化の原因となっていたポンプや透析液の問題を解決しデバイスの小型化に成功した。製作したデバイスを腎不全モデルのラットに接続し *in vivo* 実験系にて本透析システムの有効性を示した。

キーワード：透析治療、インプラント、人工腎臓、血液ろ過、動物実験

1. 序論

腎臓は健康維持にとって大きな役割を担っている。健全な腎臓は体内にある血液中に存在するナトリウムやカリウムなどの電解質イオン濃度を調整するとともに尿素などの有害な物質を尿として排出する機能を持っている。その腎臓の機能が低下することを腎臓病と呼び、その中でゆっくり進行していくものが特に慢性腎臓病(CKD)である。現在、日本における CKD の患者数は総計 1300 万人と推定されており、CKD は新たな国民病といえる。CKD の療法は進度によって異なるが、重度な患者は治療法として透析治療などを受けなければならない。2013 年現在、日本における現在の透析治療患者数は 32 万人超に達しており、年々増加傾向にある[1]。しかし、現在透析治療に用いる透析機器は大型であり、システムが複雑であるため、患者は毎週 3 回通院し、毎回 4 時間程度の治療を受けなければならない[2]。このように既存の透析治療は、患者の行動時間・空間を制限するため、患者の生活の質の低下を招くケースが多くなっている。したがって、透析システムの簡単化・小型化は、通院の時間を減らし、患者の生活の質を劇的に向上させることを可能とする。そこで本研究では、MEMS 技術を用いて透析システムを簡単化・小型化し、最終的に埋め込み型マイクロ透析装置の開発を目指す。デバイスを埋め込み型にすることにより、患者は日常生活の中で透析治療を受けられるため、より自由度の高い生活を送ることが可能となる。このデバイスの性能に大きく影響する透析膜は、その孔径に応じて不要な低分子イオンを排出し、必要な高分子のタンパク質を血中に維持する性質を有している半透膜でなければならない。その上で、デバイスを小型にしても高機能を保つために、透析膜は高い透水性を有していなければならない。すなわち、埋め込み型マイクロ透析装置の実現には、半透膜の性能向上が必要不可欠である。本研究では、

生態適合性をもち、数 nm 程度の穴を有するポリエーテルスルホン (Polyethersulfone, PES) 膜に着目し、この膜の性能向上を試みてきた。本稿では、開発した膜を用いた積層型透析装置をラットに装着し、*in vivo* 実験にてデバイスの有効性を検証することを目的とする。具体的には透析性能の経時変化、生体に対する透析能力を評価し、今後の本デバイスの改善点を探る。

2. 埋め込み型人工腎臓

既存の設置型透析装置では、大量の透析液とそれを送り出すポンプがシステム全体の体積の増大を招く要因となっている。このため本研究では、「透析液、ポンプを用いない」ことをコンセプトとして、埋込み型マイクロ透析装置の開発を進めている。透析液を利用する場合、血液と透析液の溶質の濃度差により発生する拡散を利用して透析治療を行う。本デバイスは透析液を用いないため、図 1 のように透析膜を介して、血中の水分に溶け込んだ分子量の小さい物質を排出させる。この透析膜は無数の孔を有し、その孔径に応じて選択的に溶質を透過させる必要がある。そのため、本デバイスにおいて、透析膜の透水性は重要なパラメータとなることから、これまで本研究では高い透水性を有する透析膜の開発を行ってきた。なお、透析膜の透水性のパラメータとして挙げられる濾過係数 L_p は濾液量 V_f [ml]を用いて、

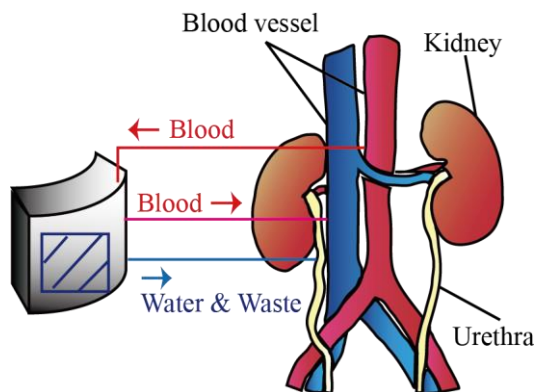


図 1 埋め込み型人工腎臓のコンセプト図

^{†1} 慶応義塾大学
Keio University

^{†2} 東京医科大学
Tokyo Medical University

$$L_D = \frac{V_F}{T_F \times TMP \times A} \left[\frac{mm}{h \cdot m^2 \cdot mmHg} \right] \quad (1)$$

と定義される．ただし， T_F [h]は濾過時間， TMP [mmHg]は膜間圧力差， A [m²]は膜面積である．

3. 実験方法

3.1 デバイス製作

表面洗浄した厚さ 200 μm ステンレス鋼 SUS316L 上にフォトリソトである SU-8 10 を塗布し，スピコーティングにより膜圧を一定にした後，マスクを用いて露光し，エッチング用カバーを成膜した．このステンレス鋼を，塩化ナトリウムを添加したエチレングリコール溶液に浸し，電解エッチングを施すことにより，マイクロ流路を製作した．

次に，透析膜の成膜方法を示す．ポリエーテルスルホン (PES) 17.5% とポリエチレングリコール (polyethylene glycol, PEG) 14.5% ， 1-1-ジメチルアセトアミド (1-1-dimethylacetamid, DMAc) 68% を混合した溶液を，褐色瓶中で 24 時間以上静置し完全に溶解させた．その後，スピコーティングを用いて膜厚を約 100 μm で均一化し，蒸留水に浸すことでゲル化させた．これを 24 時間以上静置して余分な添加物や溶媒を抜き，ナノスケールの孔とマイクロスケールの孔の二層構造を有した PES 膜を得た．

こうして得られた金属流路と PES 膜を交互に重ね合わせ，流路の方向も交互にすることによって，血液が流れる層と濾液が染み出てくる層が交互となっている図 2 のような積層型透析デバイスを製作した．なお，本稿では透析膜 1 枚を金属流路 2 枚で挟んだデバイスを用いた．

3.2 実験方法

本実験では，実験動物として 32 から 36 週齢の SD ラットを用いた．まず，麻酔をかけたラットを開腹し，腎臓につながる腎動静脈と尿道を閉塞させることでラットを急性腎不全にした．次に，カテーテルを大腿動脈と頸静脈に挿入し，それぞれのカテーテルをデバイスの血液流入部分，流出部分に接続することで，図 3 のように体外循環を作成

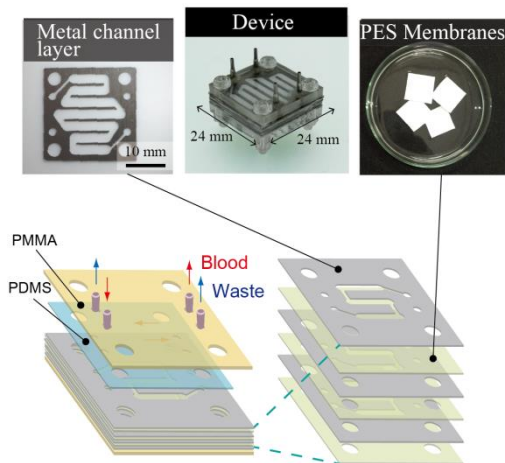


図 2 積層型透析装置

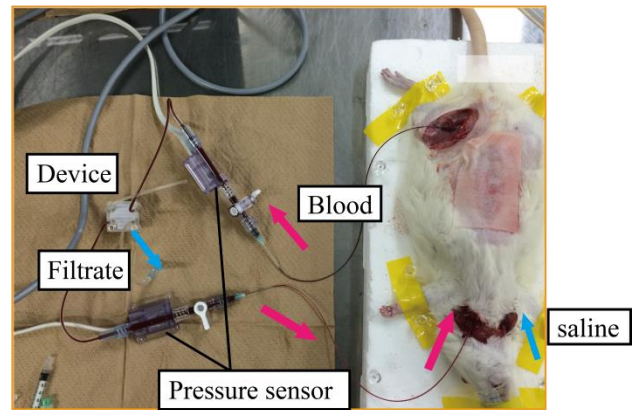


図 3 in vivo 実験図

し，マイクロ透析装置による腎不全ラットの透析治療を行った．途中，ラットの血圧を高い状態に維持するために，生理食塩水を他の静脈から適宜注入した．実験中デバイス接続部前後のラットの血圧をモニタリングした．なお，この実験は 3 回行った．

評価項目としては，透析膜の透水性能の経時変化，ラットの血液濃度の経時変化を測定することにより，本デバイスの透析治療の有効性を検証した．

4. 実験結果

本実験では，腎不全にしてから 2 時間後のラットに透析デバイスを接続し，5 h の透析治療を行うことに成功した．

その結果図 4 に示すように，デバイス接続から 5 h は目標値を上回って安定した濾過係数が得られ，性能の低下が起きなかった．

次に，デバイスを装着したラットと腎不全ラットの血中クレアチニン濃度の経時変化を比較したグラフを図 5 として示す．クレアチニンは，生体の代謝反応により増加する物質であり，腎不全となった生体では体外に排出することができないため，血中濃度が増加する物質である．腎不全ラットでは腎不全になって 2 h から 7 h の間にクレアチニン濃度が 100% 増加していたが，本デバイスにより治療したラットではクレアチニン濃度の上昇が 9.4% に抑えられていた．これは，本デバイスが腎機能を補填していることを意味し，本デバイスによる透析治療が有効であるといえる．

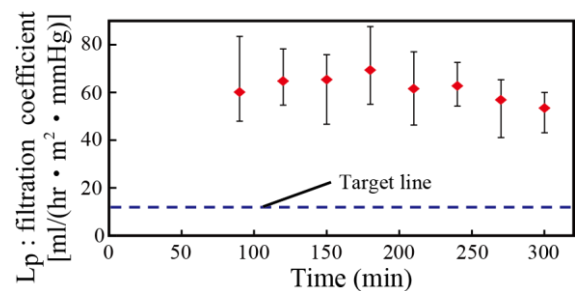


図 4 透析膜の透水性の経時変化

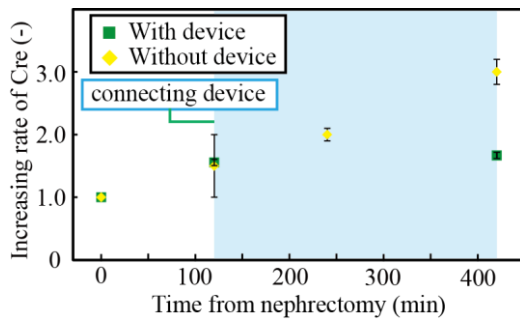


図5 腎不全ラットの血中クレアチニン濃度の経時変化

5. 結論

ラットを実験動物とした *in vivo* 実験で 5 h の透析治療を行うことに成功した。この実験中の透析膜の性能は目標値を達成しており、実際に本デバイスによる透析治療が生体に有効であることを確認した。

参考文献

- [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 (2012年12月31日現在)", 日本透析医学会, 2013
- [2] Y. Gu, N. Miki, "Multilayered microfilter using a nanoporous PES membrane and applicable as the dialyzer of wearable artificial kidney", *J. Micromech. Microeng.* 19 065031, 2009.