

回顧録

中空糸膜の登場から普及に到って
(井上先生の手記・お言葉より)

井 出 光 基

旭メディカル(株)技術第一部

私は、井上先生にお付き合い頂いて、今年で19年でした。この間、井上先生は、仕事の関係のみでなく個人的にも、いろいろと親身にご相談にのっていただいた方でした。この機会に、私がこれまでに、先生からいただいた手記或いはお言葉の幾つかをご紹介します、先生の業績、或いは先生のご高潔な人となりをお伝えしたいと思います。

井上先生の手記①：

腹水濾過・濃縮器

小生がはじめて、中空糸膜でできた医療用具を臨床に応用したのは、昭和50年肝硬変で腹水の貯留した患者さんへ腹水濾過濃縮システムの治験を開始したときであった。それが、セルロースジアセテート中空糸

(CDA) からの腹水濾過器とポリアクリロニトリル中空糸(PAN) からの腹水濃縮器の登場である。その頃、CDA 腹水濾過器(AHF-MA) で腹水を濾過するのに、まるまる1日は覚悟してとりかかった。

昭和50年頃に、先生が中空糸膜を臨床応用された様子が目に見えるように、浮かんできます。

表1 アメリカ人工臓器学会(1977)での井上先生のお腹水処理のご発表

N. Inoue, Z. Yamazaki, T. Oda, M. Sugiura, T. Wada, Y. Fujisaki, and F. Hayano.
TREATMENT OF INTRACTABLE ASCITES BY CONTINUOUS REINFUSION OF THE STERILIZED, CELL-FREE AND CONCENTRATED ASCITIC FLUID. Vol. XXIII *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1977, pp. 698-702.

表2 ASAIO, 1977 号発表の内容の一部 (Proceedings より)

Table I Diagnosis of patients with ascites treated by reinfusion of the cell-free and concentrated ascitic fluid

	Number of Cases
Benign Ascites	30
Liver Cirrhosis	3
Alcoholic Hepatitis	2
Chronic Renal Failure	1
Nephrotic Syndrome	1
Primary Systemic Amyloidosis	37
Malignant Ascites	13
Carcinomatous Peritonitis	12
Hepatoma	5
Carcinoma of the Gallbladder	5
Carcinoma of the Ovary	35

Table II Classification of patients treated, duration of treatment sessions and the amounts of ascites treated by Cellulose Acetate Hollow Fiber (CAHF) and Polyacrylonitrile Hollow Fiber (PANHF)

Diagnosis	Range (mins)	Mean (mins)	CAHF Filtrate (ml)	Conc. Ascites (ml)
Benign Ascites (80 sessions)	90-660	372	1,524-17,300 7,619	80-3,800 1,472
Malignant Ascites (70 sessions)	60-420	216	1,300-8,000 3,272	200-2,900 1,150

表1は1977年先生がアメリカ人工臓器学会 (ASAIO) で、腹水濾過濃縮再静注法の臨床結果を発表された時の論文タイトルです。表2にご発表の内容の一部を示します。症例は、良性腹水37例、悪性腹水35例です。

また、施行時間が示されていますが、長い場合は10時間位かかっています。この治療法は現在では2時間位で出来るようになっていますが、当時は一日を覚悟された事が偲べれます。

肝硬変の患者さんの場合、約1年半に43回腹水処理法を施行され退院が可能になり、その後月に一回通院で続けられました。このように面倒な治療でも根気よく続けられ、患者さんからも慕われておられました。

井上先生の手記②：

腹水濾過器の性能は、癌細胞や血球成分及び大腸菌などの細胞類は透過させずにカットし、蛋白質、電解質及び水分は透過させ回収するというものであったが、当時、試験の時はA、B、Cグレードと日によって持参されるものが違っていた。Aグレードは比較的スムーズに使用できたが、Cグレードは目づまりで、最後まで濾過できずに困った。

此処では、当時、私達が、腹水濾過器を先生のところに持参し、性能にバラツキがあり、ご迷惑をおかけしたことが、思い出されます。

井上先生の手記③：

開発の初期には、新しい治療法の試行であるから、こまかな性能まではさほど問題にならないが、これがルーチンの治療法として普及してくると、性能は一定

の基準に合ったものが要求される。設定された保険点数（高額治療）で、腹水の治療を施行しても性能が悪くて、予定の時間に終了しない、或いは、ガン細胞が膜からリークするなどのトラブルが起きたのでは問題である。

問題点を的確に捉えて、メーカーへの注意も厳しく教えられました。

井上先生の手記④：

血漿分離器

私は、前に述べた腹水濾過器（CDA）が作成された時、これは、腹水中の血球細胞を透過せず蛋白質を透過するので、血液から血漿を分離するのに利用可能との見通しをもって、昭和52年には劇症肝炎の血漿交換に応用していた。当初のCDAの血漿分離器は腹水濾過器と同じ仕様で用途は両方に使用できた。その後CDAの薄膜化によって血漿分離にふさわしい蛋白透過性の高いプラズマフローAP-05Hが作られた。

1977年には、この膜を使って劇症肝炎の、血漿交換を共同研究者の山崎先生と実施されています。

図1はその時の体外循環の図です。この図は、その後の膜式の血漿交換のモデルとして世界で引用されました。

井上先生の手記⑤

1980年ドイツのケルン大学のシーベルト教授が中心になって、ケルン市で血漿交換シンポジウムを開催し、この時、日本のドクターが膜による血漿交換例を多く発表し、小生もその一人であった。このドイツでのシンポジウムで、既に、血漿分離膜の次にくる、新

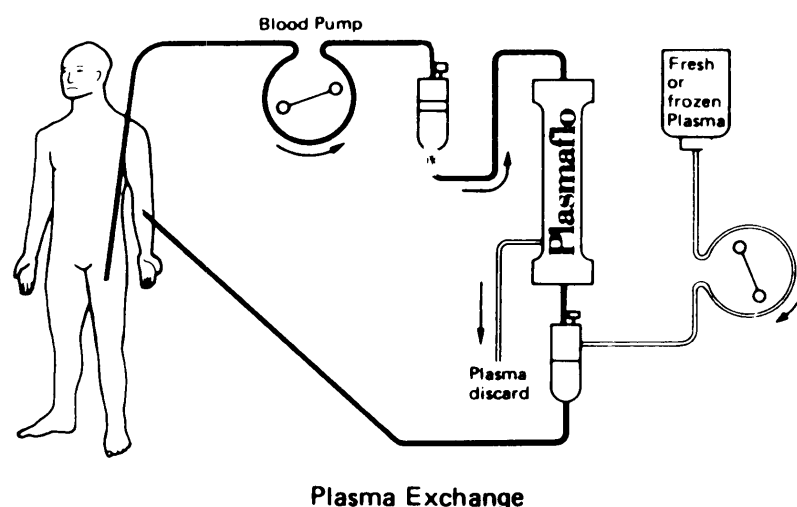


図1 膜式血漿交換の回路図

しいテーマが登場しているのを感じた。それは、選択的に病因物質を分離除去するための分画膜あるいは選択的血漿成分吸着器が今後の研究の方向になるという

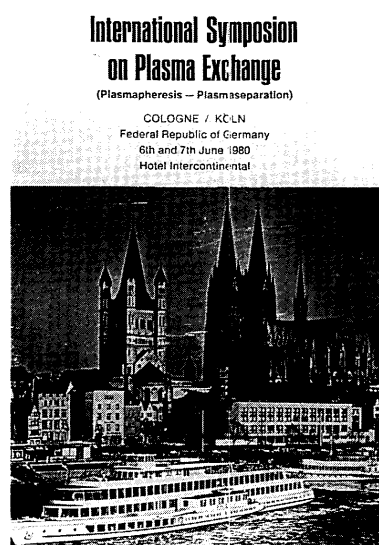


図2 ケルンの寺院

(ここで井上先生がパイプオルガンの演奏を鑑賞された)

表3 ケルンでのシンポジウムの日本からの参加者・演題

N. Inoue Tokyo	Treatment of intractable ascites by reinfusion of cell-free and concentrated ascitic fluid
Z. Yamazaki N. Inoue Y. Fujimori T. Takahama T. Wada T. Oda Tokyo	Biocompatibility of a plasma separator with an improved cellulose acetate hollow fiber
H. Iwamoto S. Nakagawa N. Matsui N. Yoshiyama T. Shinoda T. Shibamoto J. Takeuchi Tokyo	An experience of plasma exchange for IgA myeloma
T. Agishi I. Kaneko Y. Hasuo Y. Hayasaka T. Sanaka K. Ota N. Sugino Tokyo	Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution
P. S. Malchesky I. Zawicki Y. Asanuma L. Calabrese Y. Nosé Cleveland	On-line separation of macromolecules by membrane filtration with cryogelation

ことを示唆した。

日本から参加した医師仲間(阿岸, 中川, 山形, 山崎, etc.) 及び企業の人と一緒に将来のことも話しあった。それが後に, 血漿分画膜, 免疫吸着器, ビリルビン吸着器, 更に LDL 吸着器として企業化された時はうれしかった。このような血漿交換療法を総称して, プラズマフェレーシス療法と呼ぶことを考えた。このように分離膜や選択的血漿成分吸着器は様々な難治性疾患の治療器としての可能性が大いに期待された。

昭和55年(1980年)に, ドイツのケルンでの血漿交換シンポジウムの様子を書いておられます。

この時の様子を二, 三お示します。

図2はパイプオルガン演奏を井上先生が聞かれたケルン寺院(Cathedral)の写真です。このシンポジウムのプログラムには表3, 表4に示すように日本からの参加の先生方の名前が見られます。

表3の阿岸先生の二重濾過及び能勢先生グループのクライオフィルトレーションとともに, 表4で選択的に病因物質を除去する研究の方向が示唆されているとお感じになり, もはや今後の研究ターゲットは一次分離膜ではなく, 二次膜あるいは選択的吸着器だとおっしゃいました。そのような方向づけは, メーカーの開発方向に反映され, 後に, 血漿成分分離器や, 免疫吸

表4 ケルンでのシンポジウムで病因物質の選択的吸着を示唆した演題の例

W. D. Carey Y. Nosé D. R. Ferguson Y. Asanuma J. Smith R. Hermann Cleveland	Plasma perfusion in patients with liver failure
F. R. Jones M. B. Dennis, Jr. H. J. Young L. H. Yoshida N. S. Zeidner Seattle	<i>Ex vivo</i> removal of IgG with <i>Staph. aureus</i> cowan I: Characterization and use of a hollow fiber membrane plasma separator
W. Stoffel T. Demant H. G. Sieberth W. M. Glöckner Köln	Selective removal of APO-B-containing lipoproteins from blood plasma by continuous adsorption to monospecific anti-B-immuno-adsorbance
T. Horiuchi O. Otsubo I. Takahashi Y. Yamada J. Yamauchi T. Inou Tokyo	Study on plasma cross circulation in experimental hepatic failure

着器, ビリルビン吸着器, LDL 吸着器, エンドトキシン吸着器等として日本のメーカーによって次々に企業化されました。

井上先生の手記⑥：

プラズマフェレーシス治療研究会

昭和 56 年日本でプラズマフェレーシスの健全な発展のために、肝臓、免疫、腎臓、高脂血症、外科などに亘る専門分野の情報交換を目的として研究会をつかった。会長は東大病院長の織田敏次先生、発起人を大学教授クラスの権威 30 人、又世話人として第一線で活躍中の医局長、講師クラスの先生方約 30 人になって頂いた。小生は世話人代表として事務局を担当した。

プラズマフェレーシス研究会の発足当時のことを述べられたものです。

表 5 プラズマフェレーシス治療研究会 発起人(昭和 56 年発足当時)

氏 名	所属等
織田 敏次	東大・教授
阿部 裕	大阪大・1 内、輸血・教授
石田 名香雄	東北大・細菌学・教授
市田 文弘	新潟大・3 内・教授
井上 十四郎	国立王子・院長
稲生 綱政	東大・医科研・教授
内野 治人	京大・1 内・教授
太田 和夫	東女医大・腎センター・教授
大藤 貞博	岡大・3 内・教授
岡村 英正	東大・1 内・助教授
奥村 照雄	日医大・1 内・教授
尾前 礼司	九州大・2 内・教授
粕川 忠司	福島医大・2 内・教授
河合 忠朗	自治医大・臨床病理・教授
熊谷 快三	千葉大・2 内・教授
小林 登夫	名大・分院内科・教授
小坂 信夫	東大・小児・教授
坂本 博博	名大・3 内・教授
佐藤 博一	千葉大・2 外・教授
塩川 優一	順天堂大・膠原病内科・教授
高橋 善弥太	岐阜大・1 内・教授
高橋 雅俊	東医大・外科・教授
武内 重五郎	東医大・2 内・教授
鳥居 有人	国立医療センター・副院長
内藤 良一	ミドリ十字・会長
中川原 儀三	福井医大・教授
長沢 俊彦	杏林大・1 内・教授
平井 秀松	北大・生化学・教授
藤崎 誼達	旭メディカル・社長
堀内 淑彦	国立相模原・院長
本間 光夫	慶応大・内科・教授
宮原 正夫	慈恵大・2 内・教授
山本 祐夫	大阪市大・3 内・教授
横山 健郎	国立佐倉・副院長
和田 達雄	東大・2 外・教授

当時、小生は雑用をお手伝いしていましたが、当時の発起人、世話人の名簿の古い記録が見つかりましたので、ご紹介致します。表 5 は発起人リストで、織田先生はじめ、教授クラスの権威の先生の名前が並んでいます。表 6 は世話人リストですが、当時 40 歳代の医局長、講師クラスの現場の第一線の先生方が中心になっておられます。井上先生もこの中の一人でした。

表 6 プラズマフェレーシス治療研究会 世話人(昭和 58 年当時)

氏 名	所属等
阿岸 鉄三	東女医大・腎センター
赤松 興一	愛媛大・3 内
秋澤 忠男	昭和大藤が丘・3 内
天野 泉	社保中京・人工臓器研究室
井上 昇彦	国立王子・内科
伊藤 和彦	京大・輸血部
岩本 均	取手協同・内科
太田 和宏	新生会第一
岡村 純	阪大・2 外
小川 秀興	順天堂大・皮膚科
大坪 修	東大医科研
川越 裕也	国立大阪・2 内
倉田 典之	岡大・3 内
黒田 満彦	金大・2 内
黒田 重臣	国立大蔵・循環器科
古賀 伸彦	古賀病院・内科
酒井 聡一	慈恵大・2 内
佐谷 誠	国立循環器病センター
清水 勝	都立駒込・輸血部
篠田 晤	金沢医大・腎内
鈴木 満	東葛クリニック
関口 定美	旭川医大・2 外
佐藤 猛	順天堂大・神経科内科
琢磨 武英	東女医大・腎内
伴野 承計	日赤・血漿分画センター
鳥飼 勝隆	名保大・膠原病内
中川 成之輔	東医大・2 内
西村 昂三	聖路加国際・小児科
野村 岳而	久留米大・3 内
長谷川 博	国立ガンセンター
藤原 研司	東大・1 内
前田 憲志	名大・分院内科
松本 美富士	名市大・輸血部
本村 俊二	国立宇多野・3 内
矢野 孝	愛知医大・2 外
山形 寿太郎	順天堂大・膠原病内
山崎 善弥	東大・2 外
山中 直樹	医動態研究所
山本 章	国立循環器病センター・研究所
湯浅 晋治	順天堂大・輸血部
横張 龍一	国立病院医療センター研・膠原病科
吉沢 久嘉	国立相模原・リウマチ研
吉田 彌太郎	京大・輸血部
与芝 真	東大・1 内

井上先生の手記⑦：

56 年 6 月 19 日発起人会で無事，研究会が発足し，6 月 20 日に第一回シンポジウムを開催した。その後毎年経団連を会場として，6 月の第一週日にシンポジウムを開催した。

年を経るにつれ，この研究会は充実していき，アフエーレンス世界協会 (WAA) との協賛で国際シンポジウムを日本で 2 回開催した (1986 年東京，1992 年札幌)。この研究会も 1992 年より学会となった (日本アフエーレンス学会)。

第一回のシンポジウムの開催とその後のことを述べておられます。

この機会に，井上先生はじめ日本アフエーレンス学会の業績を，明らかにするため昭和 56 年 (第 1 回) から現在まで，各種新医療技術の基礎的発表が行われた時期を Proceedings でレビューし，それがどのように実用化されているかを調べてみました。これらの新医療技術は，それぞれ図 3 に示した時期に最初の基礎的発表が行われたことを表しています。

血漿分離膜は 52 年には，既に腹水濾過器と同じ仕様の膜で，臨床応用を実施されていることを付け加えた

いと思います。その後，昭和 56 年に厚生省の製造許可を得，昭和 58 年には健保適用となっています。

その他おもなものを見てみますと，免疫吸着 (イムノアブソープション) は，昭和 57 年に最初の基礎的発表があり，その 4 年後の 61 年に製造許可を得，その年に健保適用となっています。又は，LDL 吸着も 58 年に発表され，61 年に健保適用となり，実用化されています。

白血球除去器や血液型抗体除去器は製造許可は得ていますが，まだ実用化 (健保収載) には至っていないことを示しています。その他，右の端に並んでいる技術はまだ研究のステージの継続であり，認可以前の段階にあることを示しています。

日本アフエーレンス学会による，体外循環の技術の整理も，マニュアル等で進められ，図 4 の如く，血漿分離，及び血漿浄化技術と，血液の直接浄化技術とが設定されたのであります。

このように学会で発表された技術革新の方向に沿って，多くの治療器が開発され，企業化されました。

最後に井上先生が，学会とメーカーとの関係について述べられたものをご紹介します。

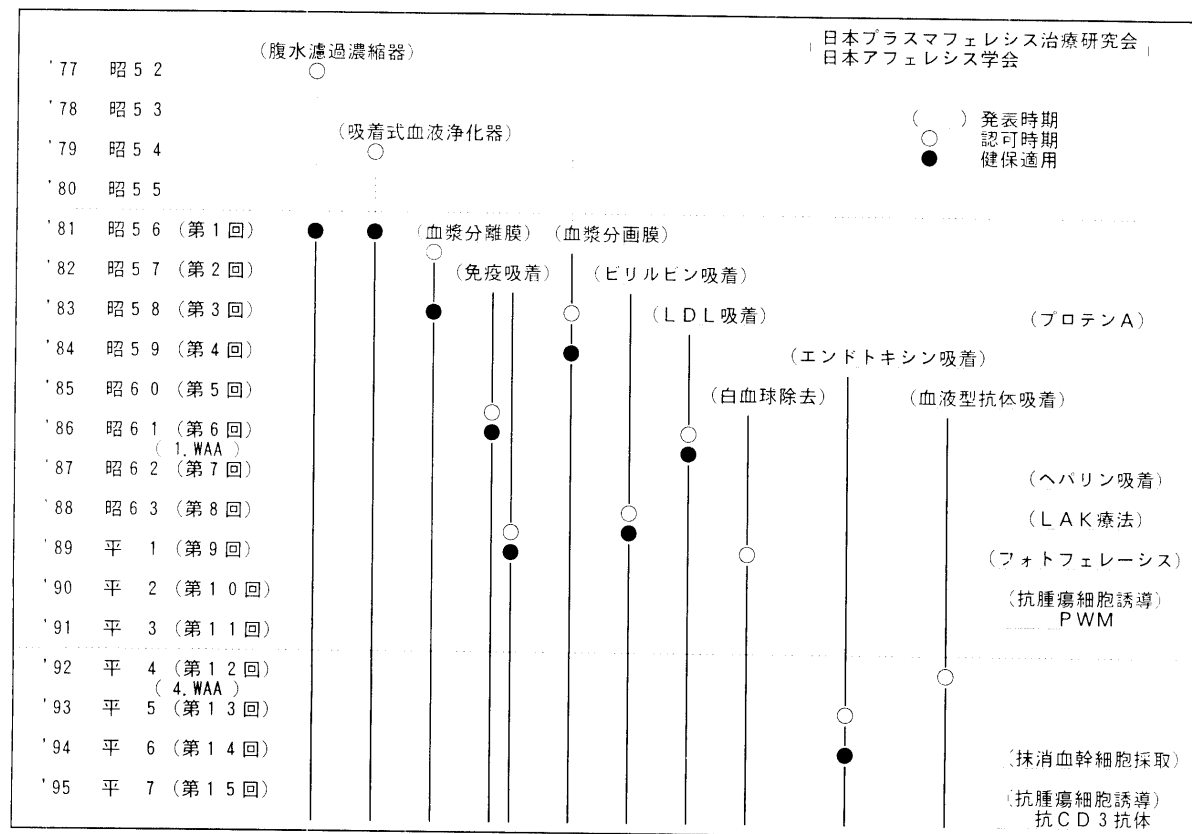


図 3 新規技術の発表から実用化まで
(日本アフエーレンス学会プロシーディングスのレビュー)

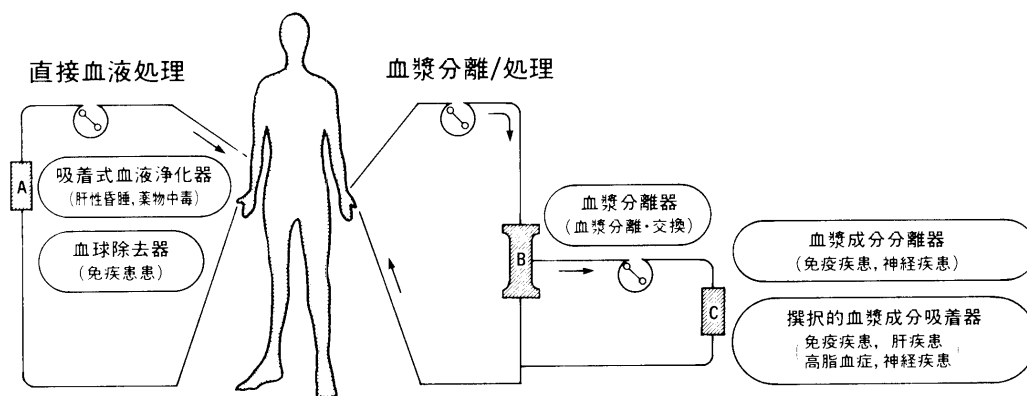


図4 血漿交換療法と医療用具

井上先生の手記⑧：

日本のハイテクノロジーから生じた高分子材料による医療用具の開発力と血液の体外循環医療技術により、日本の若手医師がアフェレシス治療の発表を国際学会で行ったことは有意義なことであった。

最近思うことは、学会とメーカーが協力して新しい治療技術及び医療用具を世に出して、医学及び社会に貢献していることは喜ばしいことである。

このように、井上先生は、学会として、又医師或いは研究者として、これまでの自分のなされたことに喜びを感じておられることが窺われます。

先生は、プラズマフェレーシス研究会発足後15年間病院の仕事と学会活動をこなされ、ご苦労も多かった

とおもいます。

これからご苦労が報いられて喜びをもっともっと噛みしめて頂きたいと思っていた時に、お亡くなりになり、残念でたまりません。

しかし、私は、先生がこの手記に示されておられますように、自分達で造られた学会の実績に喜びを感じながら人生を全うされたことを、せめてもの慰めと感じております。

先生が亡くなられた現在、日本アフェレシス学会が新理事長の山本先生を中心に、今後とも、織田先生はじめ諸先輩からのご助言を賜りながら、益々発展されることを祈念致し、私の追悼としたいと思います。

天国の井上先生、どうもありがとうございました。