

膜分離器の性能評価

峰 島 三 千 男

東京女子医科大学 臨床工学科

1. 膜分離器の種類と特性

アフェリシス療法で使用される膜分離器は血漿分離器と血漿分画器の2種である。市販されているものの一部を表1にまとめた¹⁾。すべて中空糸型である。膜素材は人工腎臓用透析膜と共通のものが多いが、その細孔径は血漿分離器で100nmのオーダー、血漿分画器で10nmのオーダーで桁違いに大きい。いずれも分画性能の高い分離膜の開発が求められている。

2. 血漿分離器の性能

血漿分離器 (Plasma separator, PS) では、血漿蛋白以下の成分はすべて膜を透過させ、赤血球、白血球、血小板などの有形成分は膜で完全に阻止させるような分離が命題である。このような膜の透水性を説明するモデルとして、限外濾過膜に対する濃度分極層モデルに準じたものが適用される。不透過有形成分の大半が赤血球であるため、「赤血球分極層モデル」とも呼ばれる (図1)²⁾。

まず、濃度分極層モデル (膜不透過物質が溶質) を説明する。図1で膜面左→右へ圧力がかかり濾過が開始されると、膜不透過物質は膜面で阻止され、膜面に近いほどバルク (本流) 側濃度より高くなる。この濃度分布を濃度分極といい、定常状態では膜透過流束 J_v に運ばれる溶質流束 (次式左辺) と分極層で形成される逆拡散溶質流束 (次式右辺) がつりあう。ここで流束とは、単位時間、単位膜面積あたりの溶質の膜透過量である。

$$J_v \cdot C = D \frac{dC}{dx} \quad (1)$$

ここで、 C : 溶質濃度

D : 拡散係数

x : 濃度分極層内バルクからの距離

これを、 $x = 0 \rightarrow \delta$, $C = C_b \rightarrow C_w$ の境界条件のもとに解くと、

$$J_v = \frac{D}{\delta} \ln\left(\frac{C_w}{C_b}\right) \quad (2)$$

ここで、 δ : 濃度分極層厚み

w , b : 膜面およびバルク

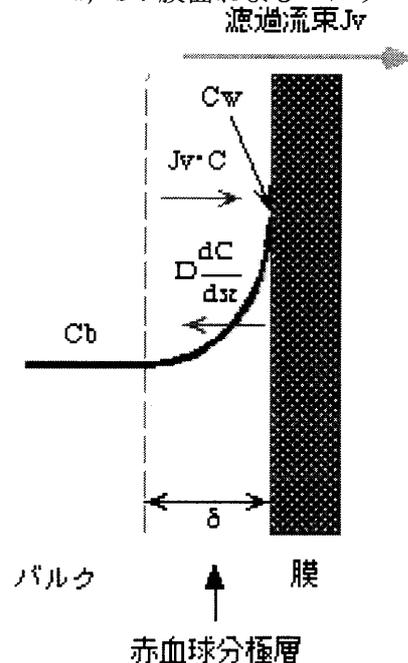


図1 赤血球分極層モデル

キーワード: 血漿分離器, 血漿分画器, 赤血球分極層モデル, ゲル分極層モデル, 濃度分極層モデル, ふるい係数, 反射係数, フォウリング

販売業者	製造販売業者	商品名	型式	膜素材	膜面積		有効長 (mm)	膜厚 (μm)	孔径 (μm)	供給液側	濾液側	本数	滅菌法	備考
					(m ²)	(ft ²)				充填量 (ml)	充填量 (al)			
血漿分離器														
旭化成メディカル	旭化成メディカル	アズマアロ-	OP-02V	polyethylene	0.20	330	140	50	0.3	25.0	35.0	1600	γ線	
			OP-05V	polyethylene	0.50	330	220	50	0.3	55.0	75.0	2200	γ線	
			OP-08V	polyethylene	0.80	330	260	50	0.3	80.0	105.0	3600	γ線	
カネカメディックス	旭化成メディカル	カネカアズマFP	FP-03	polyethylene	0.30	330	170	50	0.3	25.0	35.0	2100	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
			FP-05	polyethylene	0.50	330	210	50	0.3	55.0	75.0	2800	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
			FP-08	polyethylene	0.80	330	255	50	0.3	80.0	105.0	3500	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
クラレメディカル	旭化成メディカル	アズマアロ7-PE	PE-02	polyethylene	0.20	330	160	50	0.3	25.0	35.0	1900	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
			PE-05	polyethylene	0.50	330	200	50	0.3	55.0	75.0	2500	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
			PE-08	polyethylene	0.80	330	240	50	0.3	80.0	105.0	3000	γ線	OEM (アズマアロ-と同じ)
クラレメディカル	川澄化学工業	IA'アロ-	EO-1A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.008	140	140	3000	γ線	
			EO-2A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.010	140	140	3000	γ線	
			EO-3A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.020	140	140	3000	γ線	
			EO-4A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.030	140	140	3000	γ線	
			EO-1A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	230	40	0.008	80	80	3000	γ線	
			EO-2A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	230	40	0.010	80	80	3000	γ線	
			EO-3A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	230	40	0.020	80	80	3000	γ線	
			EO-4A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	230	40	0.030	80	80	3000	γ線	
			ニプロ	ニプロ	アズマアロ-	PF-50N	cellulose triacetate	0.50	285	160	60	0.4	55.0	80.0
PF-75N	cellulose triacetate	0.75	285	160	60	0.4	85.0	120.0	5300	EOG				
血漿分画器														
旭化成メディカル	川澄化学工業	カネカアロ-EC	EO-20W	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.010	140	140	13500	γ線	OEM (IA'アロ-と同じ)
			EO-30W	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.020	140	140	13500	γ線	OEM (IA'アロ-と同じ)
			EO-40W	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.030	140	140	13500	γ線	OEM (IA'アロ-と同じ)
			EO-50W	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.030	140	140	13500	γ線	OEM (IA'アロ-と同じ)
クラレメディカル	川澄化学工業	IA'アロ-	2A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	190	40	0.010	80	80	9600	γ線	
			4A10	ethylene vinylalcohol	1.0	175	190	40	0.030	80	80	9600	γ線	
			2A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.010	140	140	15800	γ線	
			3A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.020	140	140	15800	γ線	
			4A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.030	140	140	15800	γ線	
			5A20	ethylene vinylalcohol	2.0	175	230	40	0.030	140	140	15800	γ線	

表1. 各種血漿分離器、血漿分画器の仕様 (文献¹⁾を改変)

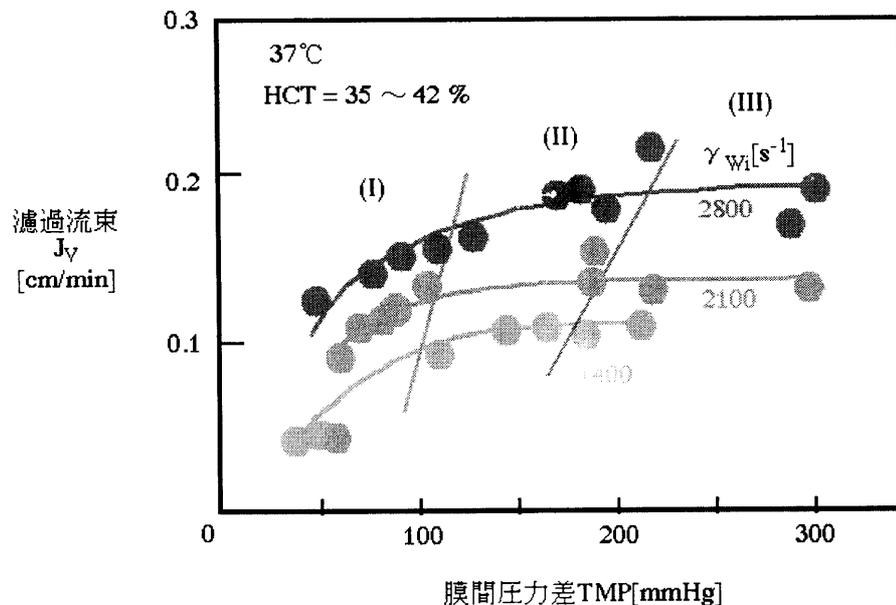


図2 血漿分離器における濾過流束Jvと膜間圧力差TMPの関係 (文献⁶⁾より引用)

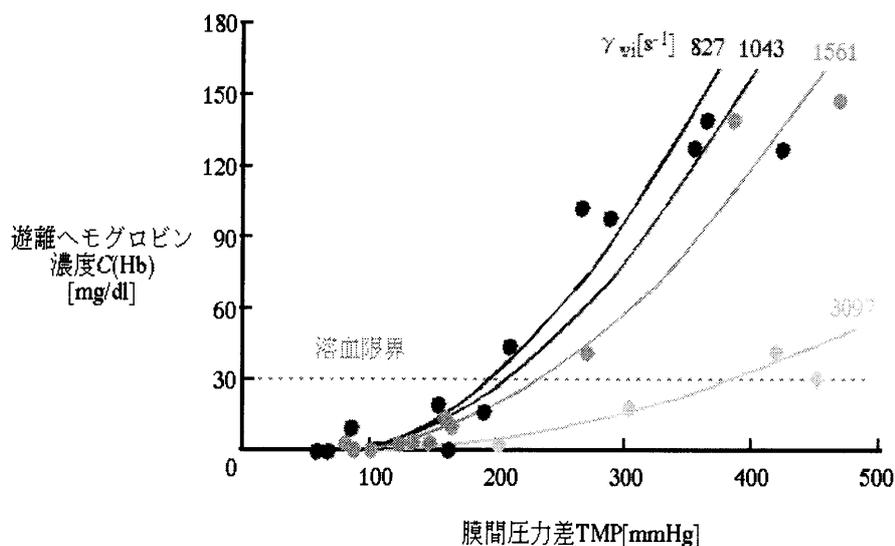


図3. 血漿分離器における遊離ヘモグロビン濃度C(Hb)と膜間圧力差TMPの関係 (文献⁷⁾より引用)

となる。 (D/δ) を濃度分極層内物質移動係数とい
い、管内を層流で流れる場合に適用可能な Leveque³⁾
の式を用いて次式で表すことができる。

$$J_v = \alpha \left(\frac{D^2 \gamma_w}{y} \right)^{1/3} \ln \left(\frac{C_w}{C_b} \right) \quad (3)$$

ここで、 y : 分離器入口からの流れ方向の距離
 γ_w : 膜面剪断速度
 α : 係数

血漿分離膜で阻止される有形成分は溶質では
なく粒子であるため、濃度分極モデルは厳密には
適用できない。Zydneyら⁴⁾は有形成分を溶質に見
立てた修正モデルを提案している。この際、Eck
steinら⁵⁾が報告した有形成分の拡散係数 D の値が膜
面剪断速度 γ_w に比例するという結果を導入し、
ヘマトクリット HCT を用い (3) 式を以下の式に書
き直している。

$$J_v = \beta \left(\frac{\gamma_w}{y^{1/3}} \right) \ln \left(\frac{HCT_w}{HCT_b} \right) \quad (4)$$

ここで、 β : 係数

PSにおける濾過は通常ポンプによる陰圧操作

で行われる。これによって膜の両側に生じた圧力
差を膜間圧力差 (transmembrane pressure, TMP)
という。図2にTMPと濾過流束 (単位時間、単位膜
面積あたりの濾液量) J_v の一例を示す⁶⁾。 J_v のTM
P依存性は大きく3つの状態に分かれる。領域(I)
はTMPの上昇に伴い J_v が増加する域 (TMP < 100-120
mmHg)、領域(II)は J_v がTMPに依存しなくなり最
大濾過流束に達する域、領域(III)は一部で溶血
が観察される域 (TMP > 180-210 mmHg) である。ま
た、PS入口部膜面剪断速度 γ_{wi} が 1,400 → 2,100
→ 2,800 sec⁻¹ と増加すると、最大濾過流束の
値も増加することがわかる。図3にTMPと遊離ヘモ
グロビン濃度の関係の一例を示す⁷⁾。TMPを増加さ
せるといずれも遊離ヘモグロビン濃度は上昇し、
やがて溶血限界の1つの目安である30 mg/dlを超
える。しかし、この溶血限界に達するときのTMP
は γ_{wi} が大きいほど高くなっており、 γ_{wi} が大き
いほど有形成分は膜面近くに堆積せず、相対的に
溶血しにくい状態になっていると考えられる。

3. 血漿分画器の性能

広い意味で血漿分画分離とは血漿タンパク成
分間の分離を意味するが、アフェレシスの分野で
は病因タンパクを含むglobulin分画と患者にとつ

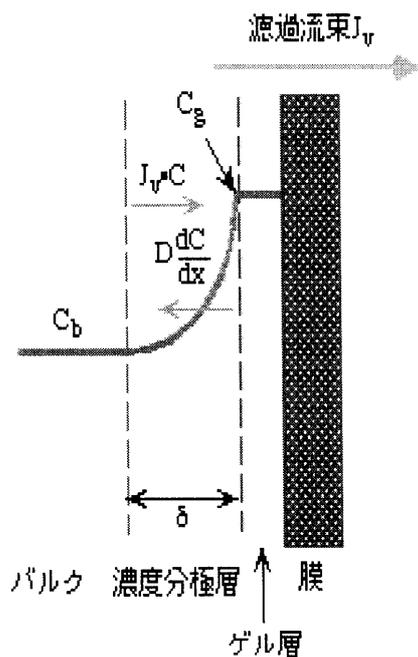


図4.ゲル分極層モデル
(文献⁹⁾¹⁰より引用)

て有用なアルブミン分画とを分離することを概ね指している。ここでは、二重膜濾過血漿交換法(Double Filtration Plasmapheresis, DFPP)⁸⁾の2段目のフィルタに用いられる血漿分画器(Plasma Fractionator, PF)の濾過機構、分画特性について述べる。

3.1. 透水性

PFにおける濾過は、腎不全治療で用いられる血液濾過と同様、限外濾過(ultrafiltration, UF)に分類され、UFにおける濾過機構は図4に示すゲル分極層モデルによって一般に説明される^{9,10)}。

PFのように膜を透過できないタンパクが存在するとき、濾過とともにそのバルク(血漿)側タンパク濃度は濃縮により膜面に近いほど高い濃度分布をもつ。これを濃度分極という。さらに濾過が続くとタンパク濃度はやがて飽和に達し、タンパクはゲル化ようになる。この状態になると、いくら膜に圧力差(TMP)をかけても、ただゲル層の厚みを増すだけで濾過流束 J_v は変化しなくなる。この現象をゲル分極(Gel Polarization)と

いう。いま、膜をまったく透過できないタンパクについて着目してみると、その流束は濾過によって膜面へ運ばれる流束 $J_v \cdot C$ と濃度分極で生じた濃度差を推進力とする逆拡散流束 $D(dC/dx)$ とからなり、タンパクの膜への付着がなければ両者は等しくなるため、

$$J_v \cdot C = D \frac{dC}{dx} \quad (5)$$

が成立する。これを $x = 0: C = C_b$, $x = d: C = C_g$ の境界条件のもとに解くと、

$$J_v = \frac{D}{\delta} \ln\left(\frac{C_g}{C_b}\right) \quad (6)$$

が得られる。ここで D はタンパクの拡散係数、 d は濃度分極による境界層厚み、 C_b および C_g はバルクおよびゲル層内タンパク濃度である。 (D/δ) は物質移動係数と呼ばれ、バルク液側剪断速度 γ が大きいほど増大する。(6)式から J_v は (D/δ) が大きいほど、 C_b が小さいほど高値を示すことがわかる。したがって γ を大きくするような分画器の仕様が望まれるが、同時に圧力損失も増加するため両者のかねあいで設計されることになる。

3.2. 分画特性

実際のPFの性能を考えた場合、透水性は実質的に問題なく、タンパク分画間の分画特性が重要となる。膜を一部透過し、一部阻止されるようなタンパクを想定した場合、濾過に伴うタンパクの透過機構は図5に示した濃度分極層モデルにより説明される²⁾。すなわち、膜で阻止されたタンパクは濃縮により濃度分極を生じるが、このとき膜を透過するタンパク流束 J_s は、膜へ向かう流束 $J_v \cdot C$ から逆拡散流束 $D(dC/dx)$ を引いたもの等しく、また濾過流束 $J_v \cdot C_f$ にも等しくなると考えられるから、

$$J_s = J_v \cdot C - D \frac{dC}{dx} = J_v \cdot C_f \quad (7)$$

の物質収支が成り立つ。

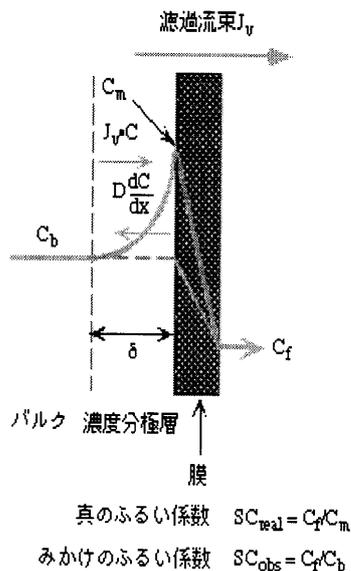


図5. 透過蛋白に関する濃度分極層モデル (文献²⁾より引用)

これを $x = 0: C = C_b$, $x = d: C = C_m$ の境界条件のもとに解くと、

$$J_v = \frac{D}{\delta} \ln\left(\frac{C_m - C_f}{C_b - C_f}\right) \quad (8)$$

が得られる。ここで C_m および C_f は膜面および濾液側タンパク濃度である。

膜によるタンパクの透過の程度を表す指標としてふるい係数 (sieving coefficient, SC) がしばしば利用される。膜の両側濃度比で定義される真のふるい係数 SC_{real} は、

$$SC_{real} = \frac{C_f}{C_m} \quad (9)$$

のように実測不可能な C_m を含むため、通常実測可能な C_b を基準としたみかけのふるい係数 SC_{obs} が利用される。

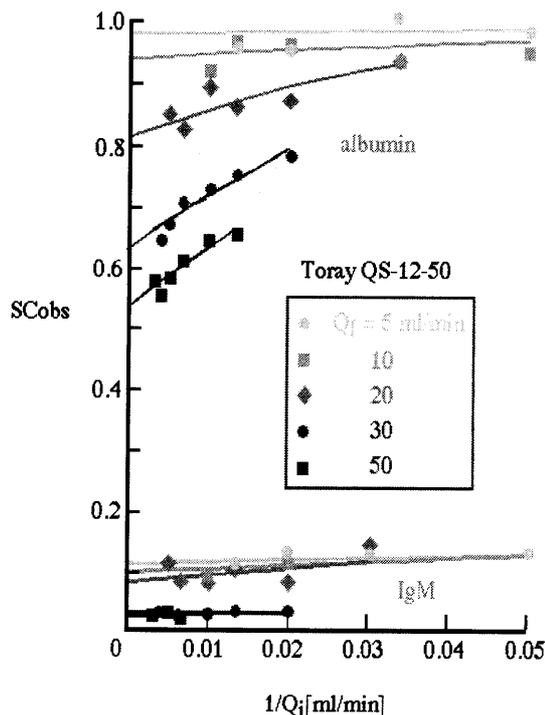


図6. みかけのふるい係数 (SC_{obs}) の供給液流量 (Q_i), 濾液流量 (Q_f) 依存性 (文献¹¹⁾より引用)

$$SC_{obs} = \frac{C_f}{C_b} \quad (10)$$

さて、(9), (10) 式を (8) 式に代入し、整理すると次式が得られる。

$$\ln\left(\frac{SC_{obs}}{1 - SC_{obs}}\right) = \ln\left(\frac{SC_{real}}{1 - SC_{real}}\right) + \frac{J_v}{(D/\delta)} \quad (11)$$

ここで、 (D/δ) は前述のゲル分極層モデル同様、濃度分極層における物質移動係数に等しく、剪断速度 γ すなわちバルク液供給流量 Q_i の上昇とともに増大する。したがって、 Q_i を広範囲に変化させた時の SC_{obs} を測定し、上式の左辺と $(1/Q_i)^n$ の関係からその外挿値より SC_{real} が求めることが可能である。図6にPFとして東レ社製QS-12-50 (Polymethylmethacrylate膜) を用いたヒト血漿 *in vitro* 実験から得られた、 SC_{obs} のバルク液供給流量 Q_i , 濾液流量 Q_f 依存性を示す¹¹⁾。縦軸切片値が SC_{real} を意味し、この指標はいまだ Q_f の関数であることがわかる。

膜固有のタンパク分離性能を表す指標として

タンパク	SC _{obs}	SC _{real}	1 - σ
アルブミン	0.935	0.815	0.601
α ₁ -グロブリン	0.769	0.702	0.578
α ₂ -グロブリン	0.359	0.309	0.198
β-グロブリン	0.734	0.623	0.611
γ-グロブリン	0.553	0.509	0.364
IgG	0.760	0.705	0.541
IgA	0.438	0.377	0.255
IgM	0.140	0.082	0.032
β-リポ蛋白	0.020	0.017	0.017

表2. QS-12-50のふるい係数 (SC_{obs}, SC_{real})と反射係数(σ)
(文献¹¹⁾より引用)

- ・データはすべてヒト血漿in vitro実験から得られた。
- ・SC_{obs}はQ_i = 30 mL/min, Q_f = 20 mL/minの条件下で測定した。
- ・SC_{real}はQ_f = 20 mL/minの条件下で測定した。

はStavermanの反射係数σがある。SC_{real}とσの間には不可逆過程の非平衡熱力学から次式の関係が成り立つ¹²⁾。

$$SC_{real} = \frac{1 - \sigma}{1 - \sigma \cdot \exp[-Q_f(1 - \sigma)/(P_m A)]} \quad (12)$$

ここで、P_mは溶質透過係数、Aは有効膜面積である。いまQ_fを限りなく大きくするとSC_{real}は1 - σに近づくことから、1 - SC_{real}と1/Q_fの外挿値からσの値を求めることができる。前述のQS-12-50のSC_{obs}、SC_{real}、1 - σの値を表2に示す¹¹⁾。いずれのタンパクともSC_{obs} > SC_{real} > 1 - σの関係にあり、またalbuminとIgM間の分離は比較的良好的なもの、albuminと多くの自己免疫疾患の病因タンパクを含むIgGとの分離は理想からはほど遠いことがわかる。

みかけのふるい係数SC_{obs}には、以下に示す諸式がしばしば用いられる。

$$SC_1 = \frac{C_f}{C_i} \quad (13)$$

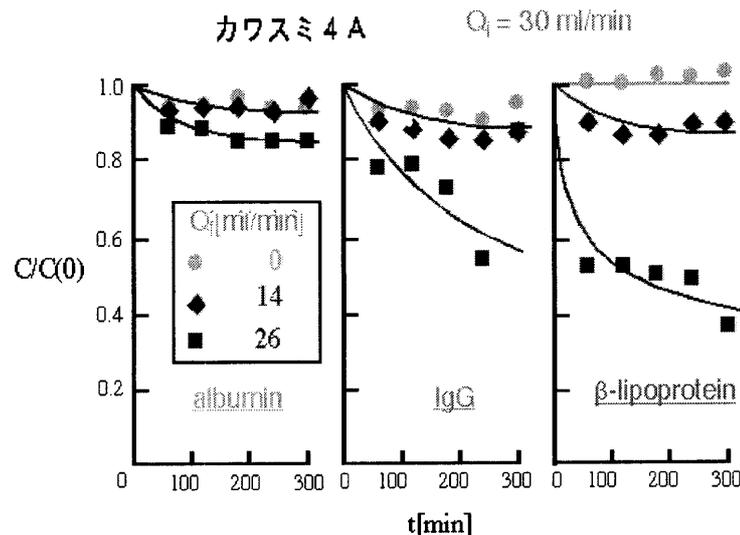
$$SC_2 = \frac{C_f}{(C_i + C_o)/2} \quad (14)$$

$$SC_3 = 1 - \frac{\ln(C_i/C_o)}{\ln[(C_i - C_f)/(C_o - C_f)]} \quad (15)$$

ここで、C_iおよびC_oはPF入口側および出口側タンパク濃度である。SC₁は他の2つに比べサンプル数も少なく簡便である反面、バルク側のタンパク濃縮が考慮されていない。同じ臨床データであっても使用するふるい係数によって値が異なる。臨床データの比較例(SC₁とSC₂)を図7に示す¹¹⁾。いずれのデータもSC₁ > SC₂の関係にあり、SC₁で評価した方がSC₂で評価した時よりアルブミンとIgGの分離があたかもよいような印象を与えてしまうことに気づく。3種のふるい係数は理論的にも、実際的にもSC₁ > SC₃ > SC₂の関係にあり、評価にあたっては使用した式ならびにサンプル時の操作条件を明示する必要がある。図7から明らかのように、部分廃棄(Partial Discard)法DFPPのように高濾過分率(filtration fraction, FF)で操作する治療法では使用する式によって値が大きく異なるので注意を要する。

種々の血漿分離器、血漿分画器の分画特性を表3¹⁾に示す。自己免疫疾患の原因蛋白はIgG、IgM領域に存在すると言われているが、患者にとって有用なアルブミンとの分離は必ずしも満足できるものとは言えない。これは血漿分画器の分画特性に限界があり、細孔分布、ゲル層形成、ファウリン

	膜	アルブミン	IgG	IgM	βリポ蛋白
血漿分離器					
旭メディカル OP-05H	PE	0.970	0.974	0.962	0.861
血漿分画器					
旭メディカル AC 1730	CDA	0.501	0.314	0.077	0.015
旭メディカル AC 1760	CDA	0.710	0.517	0.166	0.039
クラレ 2A	EVAL	0.526	0.267	0.075	0.011
クラレ 4A	EVAL	0.632	0.602	0.268	0.043

表3. 各種血漿分離器、血漿分画器のふるい係数 (文献¹⁾より引用)図7. ファウリングの影響 (文献¹³⁾より引用)

グなどが起因しているものと思われる。このため実際のDFPPでは、置換液としてのアルブミン水溶液を若干高濃度に設定して用いなければ治療後低蛋白血症に陥る恐れがある。

3.3. ファウリング

血漿タンパク間の分離を行うPFではタンパクの一部がゲル化するだけでなく、膜表面や内部に付着し、透水性や分画性能を経時的に減少させる。この現象をファウリング(fouling)という。

図8はPFとしてカワスミ社製4A(Ethylene Vinyl alcohol, EVAL膜)を用いたヒト血漿閉回路濾過実験の結果を示したものである。2リットルのヒト血漿からなる供給タンクから $Q_i = 30$ ml/min, $Q_f = 0, 14, 26$ ml/minの条件で閉鎖循環濾過を行った時の供給タンク内濃度の経時変化を示している。タンパク分子が大きいほど、 Q_f が大きいほどファウリングが強くなり生じていることがわかる¹³⁾。このようなケースでは一般にSCも経時減少する。

逆洗浄やバルク液一部再循環などによってファウリングの効果を少しでも軽減させる工夫が必要となってくる。

文 献

- 1) 峰島三千男：二重膜濾過血漿交換について。日本アフェレシス学会雑誌，13:22-24，1994
- 2) Kimura S, Sourirajan S: AICHJ 13: 497, 1967
- 3) Leveque MA: Ann mines, 13: 201, 1928
- 4) Zydney A L and Colton CK: Continuous flow membrane plasmapheresis: Theoretical models for flux and hemolysis prediction. Trans Am Soc Artif Intern Organs 28: 408-412, 1982
- 5) Eckstein EC, Bailey DG, Shapiro AH: Self-diffusion of particles in a shear flow of a suspension. J Fluid Mech, 79: 191, 1972
- 6) Castino F, et al: The filtration of plasma from whole blood: A novel approach to clinical

detoxification. In: Artificial Kidney, Artificial Liver and Artificial Cells (ed by Chang TMS), Plenum Press, New York and London, 1977, 25 9-266

7) Ding, LH, Jaffrin MY and Gupta BB: Rotation-induced Taylor vortex enhances filtrate flux in plasma separation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 32: 330-333, 1986

8) Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis, Trans Am Soc Artif Intern Organs 26: 406-409; 1980

9) Michaels AS : New separation technique for the CPI. Chem Eng Progress 64, 31, 1968

10) Porter MC : Concentration polarization with

membrane ultrafiltration. Ind Eng Chem Prod Res Dev 11, 234, 1972

11) Mineshima M, Hasuo Y, Kaneko I, et al: Relationship between Staverman's reflection and sieving coefficients in a plasma fractionator, Trans Am Soc Artif Intern Organs 32: 418-421, 1986

12) Spiegler KS, Kedem O: Thermodynamics of hyperfiltration(reverse osmosis): criteria for efficient membrane, Desalination 1: 311-326, 1966.

13) Mineshima M, Agishi T, Hasuo Y: Effect of membrane trapping in plasma fractionator on separative characteristics, Int J Artif Organs 11: 191-194, 1988