

## 抗血栓性緩徐除水システム (ACUS) 設計のために開発した PAN-PEO 中空糸膜の抗血栓性

寺田良蔵、菅谷博之、田中 和美、酒井良忠、三永昌弘、國友哲之輔、武山高之、  
青池郁夫\*、鈴木靖\*、長尾政之助\*、下条文武\*、荒川正昭\*、  
鈴木正司\*\*、平沢由平\*\*

術後急性腎不全など、出血傾向のある患者に対する抗凝固薬を用いないCAVHシステムを作製すべく、抗血栓性PAN-PEO中空糸膜と、ヘパリン化材料を用いたパーツ(ヘッダー、回路、カテーテル)とから成る抗血栓性緩徐除水システム(Antithrombogenic Continuous Ultrafiltration System: ACUS)を開発した。ACUSの全内表面積の約9割を占める中空糸膜の抗血栓性は、内表面に高濃度で凝集したPEOの存在と500Å以下の粒子サイズを持つマイクロ相分離構造とにより実現したものと考えられる。24例の患者に36本のフィルターが抗凝固薬を全く投与しない状態で使用され、平均32時間の持続濾過が可能であった。補体などの生体適合性に関する指標もほとんど変化せず、持続治療に適したシステムであると考えられる。

Terada, R., Sugaya, H., Tanaka, K., Sakai, Y., Minaga, M., Kunitomo, T., Takeyama, T., Aoi, I., Suzuki, Y., Nagao, M., Gejyo, F., Arakawa, M., Suzuki, M., Hirasawa, Y. ANTITHROMBOGENICITY OF PAN-PEO HOLLOW FIBER MEMBRANE DEVELOPED FOR ANTITHROMBOGENIC CONTINUOUS ULTRAFILTRATION SYSTEM (ACUS). By combining a polyacrylonitrile (PAN)-polyethyleneoxide (PEO) membrane with ionically heparin-bound catheter, tubing, and module header, a totally antithrombogenic continuous ultrafiltration system (ACUS) was developed. Antithrombogenicity of PAN-PEO hollow fiber membrane was considered to be due to the presence of highly concentrated PEO near the inner surface of the membrane which has a finely dispersed microstructure. ACUS was clinically applied to 24 patients without systemic anticoagulation and one PAN-PEO filter functioned for average 32 hrs without deteriorating their bleeding tendencies. KEYWORD: Antithrombogenicity, Hemofiltration, Heparinized surface, PAN-PEO membrane Jpn J Artif Organs 21(3), 1002-1006 (1992)

### 1. 緒言

急性腎不全の治療法の一つとしてCAVH<sup>1)</sup>があるが、出血傾向や出血性病変を有している患者に長時間、抗凝固薬を投与し続けることは危険である。このような患者に対して抗凝固薬を必要としないかあるいは極く少量の使用で治療を行なえる抗血栓性緩徐除水システム(Antithrombogenic Continuous Ultrafiltration System: ACUS)を開発し<sup>2,3)</sup>、本システムの抗血栓性を中心とした動物モデルでの血液適合性についてはすでに報告した<sup>4)</sup>。ここではトータル・システムとしてのACUSのうちで血液が接触する全内表面積の約9割を占める中空糸膜の抗血栓性について検討し、メカニズムについての手掛かりを得たので報告する。またACUSの臨床評価で得られた性能ならびに血液適合性に関する知見も合わせて報告する。

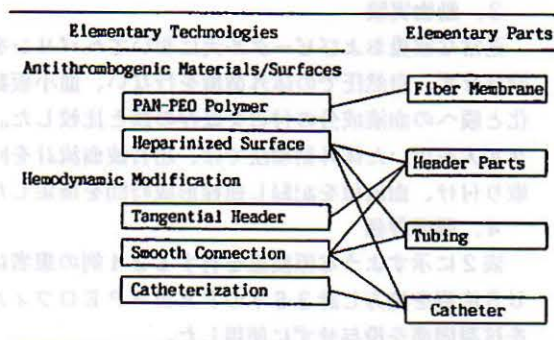
### II. 方法

#### 1. ACUSの設計

表1に示すようにACUSの設計の要素技術は大きく2つに分類される。1つは抗血栓性材料としてのPAN-PEOポリマ(膜)およびヘパリン化材料の採用であり、

東レ(株)基礎研究所(〒248 鎌倉市手広 1,111)  
Basic Research Laboratories, Toray Industries,  
Inc., 1,111 Tebiro, Kamakura, 248 Japan  
\*新潟大学・医学部・第二内科学教室  
\*\*信楽園病院

Table 1. Designing of ACUS



もう1つは体外循環回路内の血流をスムーズにする方法として、タンジェンシャルヘッダーの採用、接続部の段差の解消、カテーテルの挿入法の工夫である<sup>2)</sup>。

こうした要素技術を組み合わせて設計したシステム、すなわちACUSの概略を図1に示す。また、本システムの全内表面積の約9割を占める中空糸膜はPAN-PEOポリマーから作られており、詳しくは同じく図1に示すように、アクリロニトリルとメトキシポリエチレングリコールモノメタクリレートとのコポリマー(PAN-PEOコポリマー)とアクリロニトリルのホモポリマー(PANポリマー)とのブレンド紡糸により作られるものである。



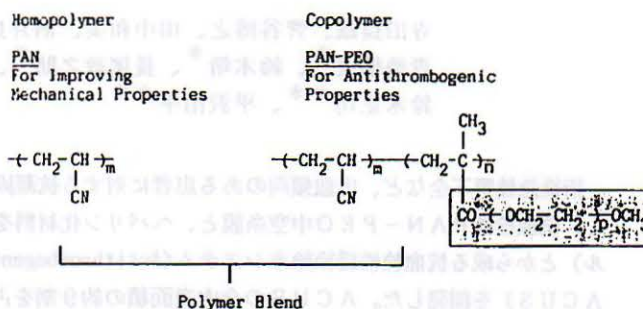
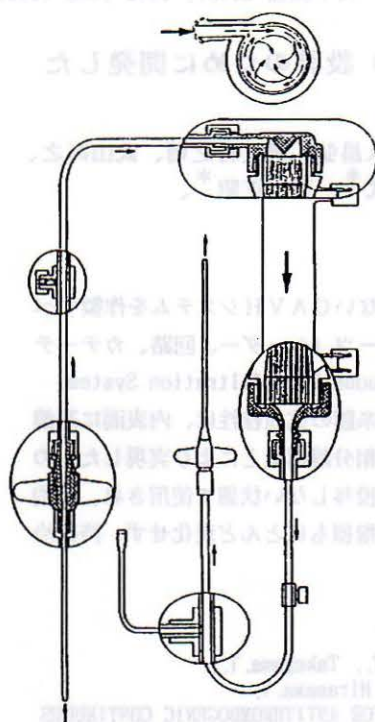


Fig. 1. Flowscheme of ACUS, where arrows denote the direction of extracorporeal circulation, and chemical structures of PAN and PAN-PEO polymers used for preparing an antithrombogenic hollow fiber membrane.

## 2. 膜の構造解析

PAN-PEO中空糸膜は電界放射型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) で、またオスミウム酸染色した後、透過型電子顕微鏡 (TEM) で観察した。さらに、内表面から約 50 Å の部位での PEO の濃度および内表面から深さ方向への PEO 分布をそれぞれ X 線光電子分光法 (XPA) および二次イオン質量分光法 (SIMS) で測定した。

## 3. 動物実験

正常な家兎およびビーグル犬においてヘパリンを全く投与せず、自然圧での体外循環を行ない、血小板数の変化と膜への血液成分の付着を既存の膜と比較した。ビーグル犬を用いた体外循環法では、超音波血流計を回路に取り付け、血流量を記録し血栓形成時間を推定した。

## 4. 臨床評価

表 2 に示すような原疾患を有する 24 例の患者に ACUS 治療を処方し計 36 本の PAN-PEO フィルターを抗凝固薬を投与せずに使用した。

Table 2. Primary Diseases of Patients Treated with ACUS without Anticoagulants

	Patients	Filters
Congestive Heart Failure	6	10
Cancer	5	7
Hematological Neoplasia	3	4
Valvular Heart Disease	3	5
Liver Cirrhosis	2	2
Abdominal Aortic Aneurysm	2	2
SLE	1	3
Cerebral Bleeding	1	1
Trauma	1	2
Total	24	36

## III. 結果および考察

### 1. PAN-PEO 膜の抗血栓性

紡糸条件を変えることにより膜表面の構造が異なる種々の PAN-PEO 膜が作成できるが、FE-SEM で観察するとその内表面は粒子の形態をした相分離構造をとっていることが分かった。その粒子サイズと抗血栓性の指標としてのヘパリンを全く投与しないビーグル犬での体外循環時間との間には、図 2 に示すような明瞭な関係があることを見出した。同じく図 2 に示すように、こうした相分離構造は抗血栓性と深くかかわる血小板付

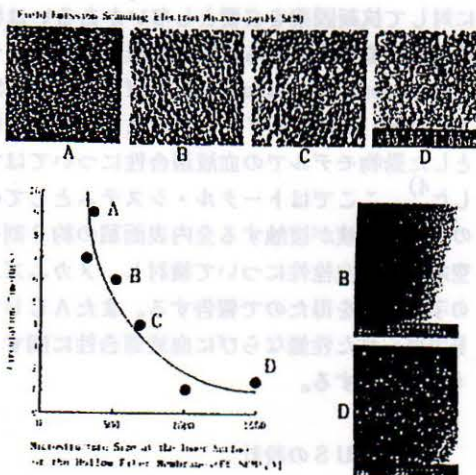


Fig. 2. Relationship between the surface microstructure of membranes and their antithrombogenicity. Circulation time in unheparinized dog model and platelet adhesion on the membranes were observed as a marker of antithrombogenicity.



着にも大きな影響を及ぼしている。すなわち粒子サイズが約500Å以下になるように製膜されたとき、安定な血液流量が維持できて体外循環時間が延長し、また膜内表面への血小板付着も抑制されることが分かった。優れた抗血栓性を示した膜の構造をさらに詳細に調べると、図3および図4に示すような知見が得られた。すなわち、まず図3に示す膜断面のSEMおよびTEM観察の対比から、約300Åの粒子から成る網目状微細構造の存在と内表面付近での高濃度のPEOの凝集（オスミウム酸で黒く染色されている）が示唆された。

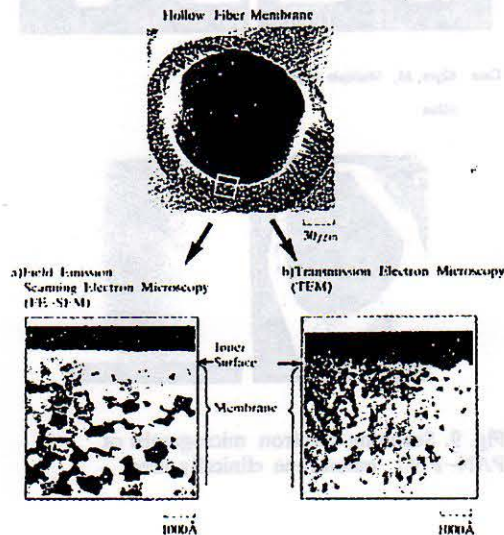


Fig. 3. Cross section of PAN-PEO membrane observed by SEM and TEM.

また図4のXPSおよびSIMSによる測定結果からも、PAN-PEO中空糸膜の内表面付近にはPEOが高濃度に凝集していること、またPAN-PEOコポリマー単独膜よりPAN-PEOコポリマーとPANポリマーのブレンド膜の方が膜の内表面にPEOが極めて多く分布することを見出した。

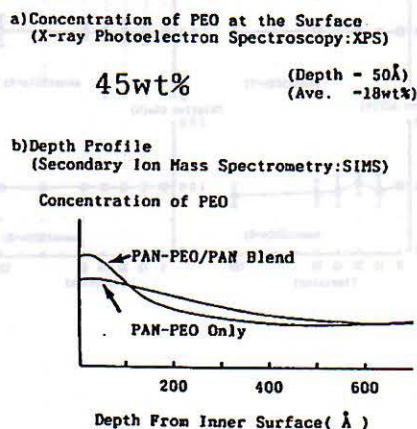


Fig. 4. Concentration of PEO near the inner surface of the membranes.

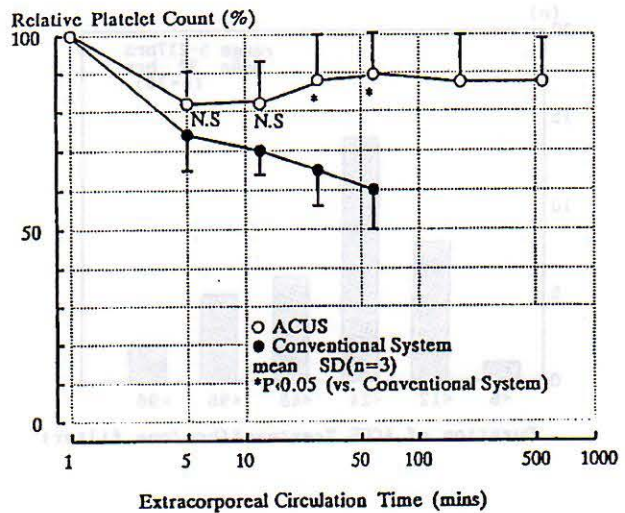


Fig. 5. Change in platelet count during extracorporeal circulation in unheparinized dog model, where ACUS was compared with a conventional PAN membrane.

## 2. 動物実験

最適化したPAN-PEO膜を用いてヘパリンを全く投与しない犬モデルでの体外循環実験を行ない既存の膜と比較した。血小板数の変化を図5に示す。既存の膜に比べ、変動は有意に少なくなっている。また、濾過速度の測定のみは同一条件下で比較するため、ヘパリン化家兎を用いて行なったが、図6に示すように既存の膜に比べ低下傾向は少なく6時間にわたって安定な濾過量が得られた。

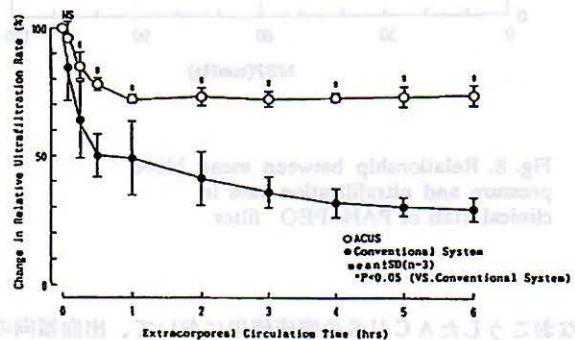


Fig. 6. Change in relative ultrafiltration rate in heparinized rabbit model.

## 3. 臨床への適応

36本のモジュールが抗凝固薬を使わない状態でどの位フィルターとして機能したかを示したのが図7である。持続濾過時間はモジュール当たり5~217時間、平均32時間であり、12時間以上機能したものが75%あった。一方、濾過量（時間当りの濾過量）と平均血圧（MBP）との関係を図8に示す。MBPが70mmHg以下と非常に低い患者においても平均200ml/h以上の除水が可能であったことは注目に値する。



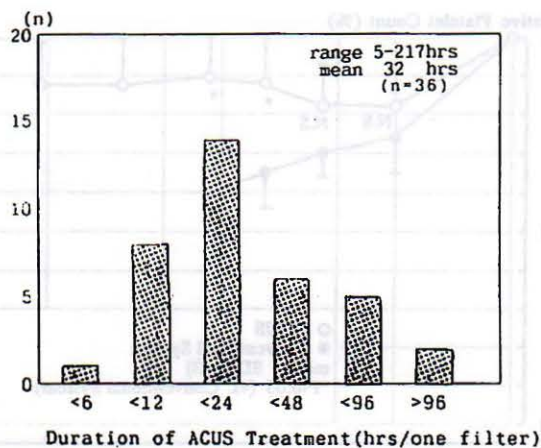


Fig. 7. Distribution of duration time of PAN-PEO filter modules clinically used.

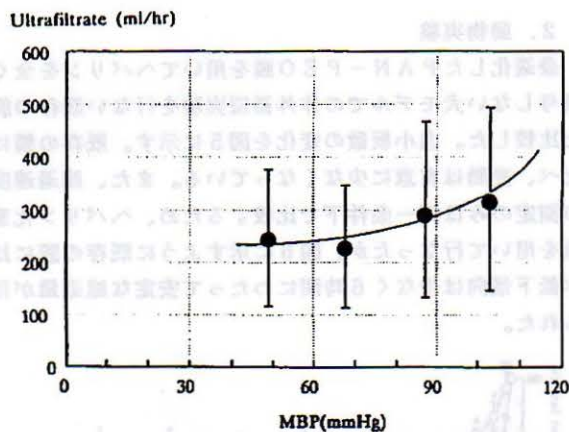
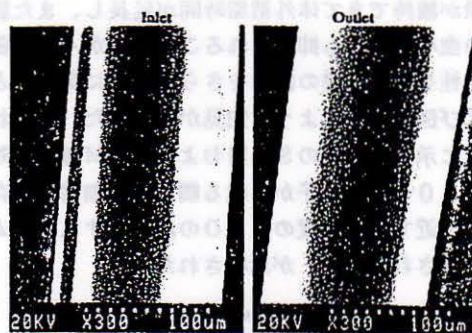


Fig. 8. Relationship between mean blood pressure and ultrafiltration rate in clinical trials of PAN-PEO filter.

なおこうしたACUSの臨床使用において、出血傾向の増悪は1例も報告されず、持続治療として十分な効果が得られたと考えている。また、54時間および66時間臨床に使用されたPAN-PEO中空糸膜の内表面をSEM観察した結果を図9に示す。いずれも血球成分の付着は全く見られず、動物評価の結果とよく一致した。患者3人に対し、1回ないし3回、ACUSを用いた時の血小板数、白血球数、ACT、補体フラグメントC3a、C4a、C5aの変化を図10に示す。いずれも開始時の値と比べほとんど変化なく、安全かつ有用な治療が可能であることを示唆している。また凝固線溶系の接触因子への影響もほとんど認められなかった。

Case 27yrs, M, Acute Myelocytic Leukemia

54hrs



Case 62yrs, M, Multiple Myeloma

66hrs

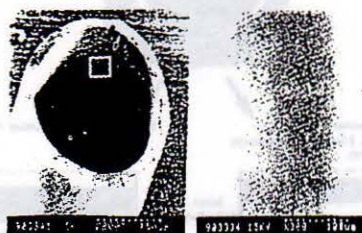


Fig. 9. Scanning electron micrographs of PAN-PEO membrane clinically used.

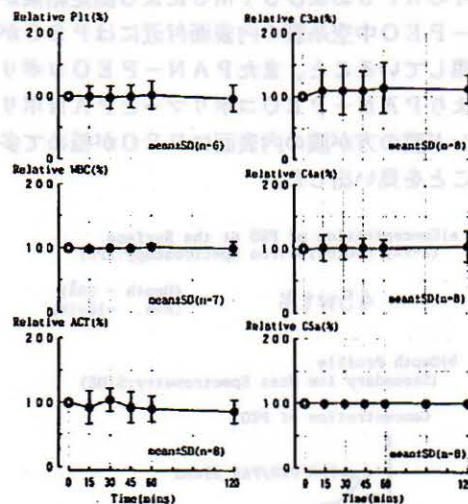


Fig. 10. Changes of parameters regarding biocompatibility during ACUS treatment.

#### IV. まとめ

1. PAN-PEO中空糸膜とヘパリン化材料を用いたパーツとを組み合わせ、血液がスムーズに流れるデザインを取り入れることにより、抗血栓性に優れたCAVHシステム、ACUSを設計した。

2. PAN-PEO中空糸膜の内表面にはPEOが高濃度に凝集しており、500 Å以下の微細な相分離構造とともにその優れた抗血栓性に寄与しているものと思われた。

3. ACUSは臨床系において抗凝固薬を全く使用せずに平均32時間の持続血液濾過が可能であり、血液適合性にも優れていた。

#### 謝辞

本研究の臨床評価は、新潟大学医学部第二内科、信楽関病院のほか、下記の施設の多大の協力の下に行われた。ここに深謝したい(担当医師名:敬称略)。

新潟県立新発田病院、三浦義明

同保水原郷病院、川田一也

新潟臨港総合病院、霜鳥孝

木戸病院、矢田省吾

新潟市民病院、中野正明、吉田和清

厚生連佐渡総合病院、田尻正記

厚生連三条総合病院、上村旭

総合病院長岡赤十字病院 宮村祥二

立川総合病院 小幡紀夫

厚生連中央総合病院、小林和夫

小千谷総合病院、池田敏明

厚生連刈羽郡総合病院、高野吉行

新潟県立中央病院、山川能夫、丸山雄一郎

白根健生病院、小林弘之

秋田赤十字病院、山岸剛

#### 文献

- 1) Kramer P, Boehler J, Kehr A, Groene HJ, Schrader J, Matthaei D, Scheler F: Intensive care potential of continuous arteriovenous hemofiltration. Trans Am Soc Artif Intern Organs 28: 28, 1982.
- 2) Arakawa M, Nagao M, Gejyo F, Terada R, Kobayashi T, Kunitomo T: Development of a new antithrombogenic continuous ultrafiltration system (ACUS). Artif Organs 15: 171, 1991.
- 3) Arakawa M, et al: Development of a new anti-thrombogenic continuous ultrafiltration system (ACUS) and its clinical evaluation. Nephrol Dial Transplant Suppl 2: 49, 1991.
- 4) 長尾政之助ら: CAVHにおける無ヘパリン化の試み。Antithrombogenic Continuous Ultrafiltration System (ACUS)の基礎的検討と臨床応用。第28回日本人工臓器学会予稿集。p. 5, 1990.