

I 総論

前田 貞亮*

<Key point>

I. 血液浄化法の定義

血液浄化の
定義

血液浄化法¹⁾の定義は必ずしも一致していない。もっとも常識的に言うところ、腹膜透析 (PD) を入れるか否かが議論の分かれるところである。しかしもっとも普及している透析療法で血液透析 (HD) だけを入れ PD を除外するのは「キカイ的」ないし「冷たい」定義であろう。筆者は「血液を化学的、物理学的、物理化学的ないし生物学的処理によって病因物質を取り除き正常化する治療方法」と定義する。具体的には透析療法 (HD, PD), 血液濾過, 血液濾過透析, 血液透析吸着 (免疫吸着を含む), 血漿交換等であり, 広義には注腸を含む腸管灌流も考慮される。

太田²⁾は PD のなかの持続式携帯型腹膜透析 (CAPD) は半植込み式の血液浄化法とし, 阿岸³⁾は血液浄化とは体外循環技術を応用したものとし, PD は血液操作ではないので含めないとしている。

単なる輸液療法や利尿療法はもちろんこの意味の血液浄化法には入らない (排泄路は生物の自然路であるから)。直接血液操作という意味では PD は外れるが, 広義には透析療法の一部という意味で含めるほうが妥当である。

II. 血液透析 (HD) の変遷

1. 「人工腎臓」の魁

人工腎臓

生体膜での透析は, 浸透圧による筋層を除いた牛の膀胱とアルブミンでコーティングしたキャラコ製の膜を用いての実験⁴⁾から始まったと考えられる。Graham はこれを「拡散浸透」と呼んだ。彼はこの当時, 溶質を動かすことで筋肉の動きを変えうると考えていた。拡散現象についての法則を確立したドイツの生理学者 Fick の液状コロジオンの乾燥

Key words 血液浄化法の歴史, 人工腎臓の将来, 血液透析, 腹膜透析

* 前田記念腎研究所

膜を用いたことが、後のジョン・ホプキンス大学の Abel らのコロジオン膜によるウサギ、次いでイヌを用いてのいわゆる本格的 HD として、サリチル酸の除去を行い、世界の人工腎臓（彼は Vividiffusion とも呼んだ）の魁となった⁵⁾。「生体透析」という言葉は Fick の法則⁶⁾を根拠にしたと考えられる。透析液には、6%の食塩水を用いヒルジンが抗凝固薬として使われた。

2. 尿毒症治療への応用

尿毒症患者
への HD

何人かのまたいくつかの実験があるが、それを経てドイツの Haas⁷⁾ は 1928 年に初めて、尿毒症患者に対し HD を行った。これは患者より採取した血液をリンゲル液の中で 30 分間透析し返血する方法で、9 回反復して一時的な症状の改善をみている。いわば今日の持続的 HD（全経過を通してみれば今日の HD も真の意味の持続的ではないが）に対し、間欠的 HD というべきものであろう。この考えは、彼らの HD に Skeggs ら⁸⁾が“continuous dialyser”という言葉を用いていることから、けだし妥当であろう。

“contin-
ous dialy-
ser”

HD を用いての尿毒症治療には当時二つの問題があった。一つは膜であり、一つは抗凝固薬である。コロジオン膜は大面積をつくりにくく、また膜の厚さが均一性に欠けること、ヒルジンは副作用が強いことなどである。

3. セロファン膜とヘパリンの登場

セロファン
膜
ヘパリン

これを解決したのが 1930 年代に登場したセロファン膜とヘパリンである。1937 年 Thalhimer ら⁹⁾はセロファンチューブを透析膜、生理食塩水を透析液、ヘパリンを抗凝固薬として両側腎摘出に 3～5 時間の透析をして(200～700 mg の)尿素の除去に成功し、次いでヒトに応用した。

回転型人工
腎臓

オランダの Kolff¹⁰⁾はドイツ軍の空爆下の研究室で、血液を通すセロファンチューブを円筒に巻きつけ、これを回転させて透析液と接触させて HD を行う回転型人工腎臓 (rotating type of artificial kidney¹¹⁾) をつくり臨床治療を行った。Kolff は 1946 年、当時すでにその著書の中で「将来は両腎を除去した人も、昼間本来の日常の仕事をした後に夜間血液の洗浄を行う時を予見する」^{12),13)}と結論しているのはけだし卓見というべきである。

4. 改良型の拡大——ディスポーザブル、低廉化へ

その後の改良型 (Allwall 型¹⁴⁾, Kolff - Brigam 型¹⁵⁾) に次いで Skeggs-Leonards 型 (並列型¹⁶⁾) がつくられ、米国に移った Kolff はさらに改良を加え、今日の二重コイルの透析器 (ダイアライザ) がで

薬物中毒、
急性腎不全
への有効性
Kiil型ダイ
アライザ
ディスポー
ザブル
低廉
シャント
HDの長期
にわたる治
療が可能

き、経験が重ねられ、とくに薬物中毒、急性腎不全にその有効性が認められるようになった。1960年 Kiil¹⁷⁾が Skeggs-Leonards 型を改良させ、ポリプロピレン板にセロファン膜を張り合せた Kiil 型（積層型・平板型）ダイアライザを完成させた。このディスポーザブルであるセロファン膜は組み立てるもので低廉であり、しかもこれは血流における内部抵抗が低く血液ポンプを必要とせずに透析を行うことができた。また同じ年、Quinton と Scribner ら¹⁸⁾によっていわゆる Scribner シャントが発表され、HD の長期にわたる治療が可能となり、今日の隆盛の基礎ができた。

Kiil 型ダイアライザはその後、ディスポーザブルのものがつくられた。さらに 1970 年代に入り、酢酸セルロース膜の中空ファイバーを束ねた中空糸型ダイアライザが作られて今日の HD の発展につながっている。

III. わが国における血液浄化法の歴史

第二次世界大戦後、人工腎臓として 1947（昭和 22）年、医学のあゆみ¹⁹⁾に Lancet の記事²⁰⁾が紹介されたのが最初であろう。1953（昭和 28）年 2 月の大島らの総説²¹⁾はもっとも具体的に方法と装置を文献から詳説したものであるが、そのなかで「本邦では現在のところかゝる研究は全く見られぬ。必ずや近将来においてその出現が期待される……」と希望をもって紹介しているが、その当時 1952（昭和 27）年末、東京大学の木本外科では実験的に Skeggs-Leonards 型の小型人工腎臓装置を、次いで Alwall 型の装置を備えてイヌの実験を始めたところであった²²⁾。その内容は循環器学会に発表されている²³⁾。

1953（昭和 28）年 12 月、ボストンの Merrill 教授のもとで人工腎臓の研究をしていて、朝鮮戦争に従軍した O'mera が九州大学で人工腎臓についての講演²⁴⁾をして多くの感銘を与え、澤田、井村ら²⁵⁾により輸入された Kolff 型人工腎臓の試用が始められた。稲生らは Alwall 型改良の東京大学木本外科式人工腎臓を作製（ゲル状セロファン膜）^{26),27)}し、臨床治療で効果をあげ、この装置を用いて山川らも、また浅野、沖中ら、畔柳らも活発に取り組みはじめていた。しかしその頃、慢性腎不全よりは急性腎不全、薬物中毒への治療に重点が置かれ、内科的には体液異常の是正としての意義のほうが慢性腎不全尿毒症の治療よりまさっていた。

やや遅れて 1958（昭和 33）年に発表された東京慈恵会医科大学式人工腎臓「Blood cleaner」は電気透析器ともいうべきもので、電気浸透に伴う水の移動で非イオンを除去するというユニークなものであった。その他、北海道大学三上外科、名古屋大学今永外科、千葉大学綿貫外科な

どコイル型の試作が相次いだ（前述の山川ら以下これらの文献は、筆者の別の論文²⁸⁾に詳述しているので参照されたい）。

最初はこのようにコイル型から出発した人工腎臓も、経済面も加わり、積層 Kiil 型のセロファン膜（1枚120円、4枚480円）が、1968（昭和43）年を境にコイル型を上回る普及率を示したが、1973（昭和48）年以後再び下降した。そして支持板を含めてのディスプレイの積層型ダイアライザとホローファイバー型（HFK）の出現とともに両者を用いられるコンソールが増加してきた（人工透析研究会資料 1975年²⁸⁾）。

合成高分子膜

1977（昭和52）年12月31日現在では、人工腎臓10,545台のうち5,228台がコイル型で5,317台はHFK積層型、両方使用できるペーシェントステーション（コンソール）（人工透析研究会）である。2年後の1979（昭和54）年は表1のごとくである。

さらに透析膜はセロファン膜→クプロファン膜→合成高分子膜と次第に移っていき、1988（昭和63）年の状況では表2のごとくとなる。従来のセルロース系をI型、合成高分子膜をII型とすると、筆者の集めたデータは図のごとくで、80～90%は合成高分子、とくにポリスルホン（PS）系の占める割合が急激に多くなっている。グラディエント構造を付加し、いわゆる非対称膜としての機能をもったものの出現である。経費の点を除けば患者のQOLの向上にはII型が大勢を占めるであろう。

IV. 腹膜透析（PD）の推移

腹膜透析（PD）

腹膜が半透膜の性質をもっていることは19世紀より知られていたが、腹腔の利用は透析膜としてより体温調節実験に利用されていたようである。

尿毒症の治療に用いたのはやはりドイツのGanter²⁹⁾に始まる。物質

表1 わが国の慢性透析機器の現況（1979年12月現在）

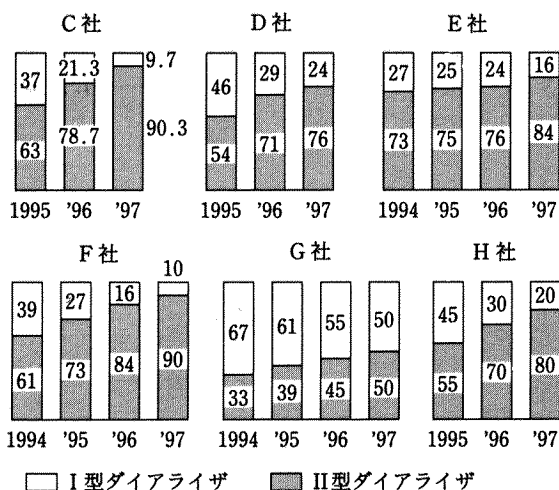
コイル型	5,723 (台)	使用透析器総数	305,413 (台)
陰陽圧兼用	1,338	コイル型	35.4 (%)
陰圧型	8,966	HFK	51.4
その他	399	平板型	11.7
計	16,426	濾過用フィルタ	1.1
		組立て式	0.1
		吸着型	0.1
		その他	0.2
		計	100

(人工透析研究会)

表2 使用血液浄化器 (1988年12月現在)

	%	使用数
透析器	98.5	958,435
セルロース系膜	76.8	736,252
銅安法セルロース	47.8	457,770
鹼化セルロース	5.5	53,166
酢酸セルロース	20.6	197,744
変性セルロース	2.9	27,572
合成高分子膜	23.2	222,183
PAN	1.6	15,110
PMMA	14.3	136,894
EVAL	7.2	68,662
PS	0.2	1,517
濾過器	1.4	13,708
セルロース系膜	47.6	6,526
合成高分子膜	52.4	7,182
吸着器	0.0	400
合計	100.0	972,543

(日本透析療法学会資料より作成)



(6社合計の推定シェア: 約80%) (前田記念腎研究所調査)

図 わが国のダイアライザ (I型, II型) の使用割合の推移

持続的灌流法
間欠的腹膜透析
透析液

の移動のメカニズムもそのころ解明されつつあった³⁰⁾。当時のPDは腹壁に二つ穴をあけ、一方から透析液を注入し他方より出す持続的灌流法であったが、液体出納量に加えて腹膜感染等の問題があり間欠的PDに代った。もっとも中心的問題であったのが透析液とカテーテルであった。透析液については、Maxwellら³¹⁾の液でほぼPDが成功したとい

カテーテル
CAPD

ってよい。
わが国では、1953年九州大学沢田内科の2例の治験があったが、その後は実験的領域を出なかった。Maxwell液以来、PDは1960年代に急速に普及した²⁷⁾。もう一つの問題のカテーテルは、初めは直線的なシリコン材質のものから広まったが、腹膜ポタン^{32),33)}、次いでTenckoffらのカテーテルの出現³⁴⁾、さらにCAPD^{35),36)}となる。CAPD液については誌面の都合で割愛する。

V. 血液濾過, 血液濾過透析, 血漿交換など

血液濾過透析 (HDF)

Hendersonら¹⁾が提唱した血液濾過透析 (hemodiafiltration; HDF) は定義を混乱させた。現在は日本ではその分類について、はっきりと定義されている。血液濾過はhemofiltrationであり、これには透析は入らない。血液濾過に透析液を併用すれば血液濾過透析である。また、血液を吸着剤中を通して血中の不要有害物質を除去するのは血液吸着 (hemoadsorption) で、昔は直接血液灌流 (direct hemoper-

表3 治療方法と治療時間の推移

年度	1995		1996		1997	
	総治療回数	治療1回当りの時間	総治療回数	治療1回当りの時間	総治療回数	治療1回当りの時間
HD	108,939	4.07	116,724	4.05	123,327	4.04
HDF	3,001	4.25	3,793	4.23	4,187	4.26
HDに対する比率	2.75%		3.25%		3.40%	
HF	93	4.33	94	4.47	112	4.38
HDA	26	4.08	52	4.24	74	4.20
CAPD	8,132		8,715		9,162	
全患者に対する比率	5.3%		5.2%		5.1%	

(日本透析医学会資料より作成)

fusion) と言ったが、吸着筒を用いての治療であるので血液吸着、透析液を併用すれば血液透析吸着 (hemodiadsorption) である。

限外濾過
中～大分子
物質を除去

限外濾過を主体として血液濾過を併用することは毒性物質である中～大分子物質を除去することによる治療である。日本透析医学会の資料からみると HDF (push/pull HDF, on-line HDF など) の HD に対する比率が少しづつ増加している (表3)。これは疾患合併症などの多様化に伴ったものと推定される。

血漿交換

血漿交換は腎不全よりは肝不全、血液、免疫、神経疾患などの難病領域に行われてきた。交換輸血より始まって本来の物質が含まれる血漿が中心になってきたわけである。

吸着液法

また吸着液法は、1964年 Yatzidids ら³⁷⁾により報告された方法であり、薬物中毒を中心に進歩してきたが、前述の血漿交換を低比重リポ蛋白 (LDL) 除去のため家族性高脂血症を対象に行い有効性が示され、さらに LDL 抗体を用いた免疫吸着³⁸⁾は LDL の選択的除去が行われることになった。これを一歩進めて Yokoyama ら³⁹⁾によりセルロースゲルにデキストラン硫酸を共有結合させた方法で選択的 LDL 吸着 (LDL アフェレシス) が普及してきた。

選択的LDL
吸着

これらは人工腎臓が単なる透析から始まり、最初は透析液の高浸透圧 (高ブドウ糖液) による浸透圧治療が加わり、次いで限外濾過法が加わり、糸球体濾過の代用としての機能に少しプラスされるものとして選択的物質の除去が行われるようになったことを意味している。

選択的物質
の除去

VI. コンソールとコンピュータ利用

コンソール
とコンピュ
ータ利用

コンソールは多人数用透析装置からの透析液供給と患者の血液体外循環の患者を安全に行うための装置である。古くは手で透析液を作製しタンクに入れ pH を調整し、一時血流を止めて液を交換、再開するといった形式から、またヘパリンも時間ごとにシリンジで注入したことから、途中、電気伝導応用で濃縮透析原液を自動的に希釈する型を経て、現在では、ヘパリン自動注入を含め十数種類の監視装置かモニターを介して用いられている。

その方向はさらに進んでコンピュータによる完全自動プライミング、血液回収システムなどを追加し、省力化を付加された機能をもつようになりつつある。

VII. 人工腎臓の将来

不全臓器の
補足, 補助

血液浄化装置は自動血圧計、クリットラインによる体液コントロールをはじめとして多くのモニターを伴って、今やコンピュータ制御下にある。これは省力化がその目標ではなく、ヒューマンエラーをなくすことである。単なる生命維持装置から血液を含めた不全臓器の補足、補助を含めての治療手段となってきた。

30 余年前の慢性透析患者は戸籍年齢よりも 10~20 歳老けてみえたが、現在の患者は 10 年以上治療を受けた者でも戸籍年齢と同じかむしろ若く見えるものが多くなった。これは有害老化物質除去手段としての血液浄化法の姿を見ている。おそらく rHuEPO をはじめ、降圧薬、活

表 4 血液浄化法（人工腎臓）の将来

老化防止と高 QOL の維持
自己選択（心理的束縛の軽減）
時間的束縛の軽減と無症状血液浄化
快適な透析（治療直後も正常生活）
無長期合併症
近未来的
短時間透析
大面積化
濾過能力向上 } ←→ 自主管理
生体適合性（広義）
電脳管理（安全、省力、経済）
遠未来的
携帯型人工腎臓
↑ ↓
持続血液濾過 + 吸着

性型ビタミンD₃薬, その他骨代謝改善法の進歩と合成高分子 (ハイパフォーマンス) 膜の開発が大きく働いていると考えられる。

CAPDの合併症である感染症と硬化性腹膜炎の問題も腹膜排液中の蛋白質と処理, 再注入する⁴⁰⁾ことで新しい未来が開かれつつある。新しい尿毒症物質, 老化物質の発見の手がかりになるであろう。

新しい尿毒症物質, 老化物質の発見

筆者の考える理想的将来像を表4に示して稿を終えることにする。

最近の文献は多くの書物で見ることが可能なので誌面の都合で省略した。

文 献

- 1) Henderson, L. W., Besarab, A., Michaels, A., et al. : Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Trans. ASAIO* 1967 ; 13 : 216-226
- 2) 太田和夫 : 血液浄化の概念と分類. *日本臨牀* 1991 ; 増刊 (血液浄化療法上巻) : 7-10
- 3) 阿岸鉄三 : 血漿浄化療法開発の動向. *日本臨牀* 1987 ; 45 : 1853-1862
- 4) Graham, T. : Osmotic force. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1854 ; 144 : 177-228
- 5) Abel, J. J., Rowntree, L. G. and Turner, B. B. : On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1914 ; 5 : 275-316
- 6) Fick, A. E. : Ueber Diffusion. *Progen-dorff's Annalen der Physik und Chemie.* 1855 : 94 : 59-86
- 7) Haas, G. : Über Blutauswaschung. *Klin. Wschr.* 1928 ; 7 : 1356-1362
- 8) Skeggs, L. T. Jr., Leonards, J. R. and Heisler, G. R. : Artificial kidney : construction and operation of improved continuous dialyzer. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1949 ; 72 : 539-543
- 9) Thalhimer, W., Solandt, D. Y. and Best, C. H. : Experimental exchange transfusion using purified heparin. *Lancet* 1938 ; 2 : 554-556
- 10) Kolff, W. J. and Berk, H. Th. J. : The artificial kidney : a dialyser with a great area. *Acta Med. Scand.* 1944 ; 117 : 121-134
- 11) Kolff, W. J. : Dialysis in treatment of uremia. *Arch. Intern. Med.* 1954 ; 94 : 142-160
- 12) Kolff, W. J. and van Noordwijk, J. : De kunst matige nier (the artificial kidney). 1946, J. H. Kok, Kampen, Holland
- 13) Kolff, W. J. : New Ways of Treating Uremia : The artificial kidney, peritoneal lavage. *Intestinal Lavage.* 1947, Churchill, London
- 14) Alwall, N. : On artificial kidney : apparatus for dialysis of blood in vivo. *Acta Med. Scand.* 1947 ; 128 : 317-325
- 15) Kolff, W. J. : Artificial kidney : treatment of acute and chronic uremia. *Cleveland Clin. Quart.* 1950 ; 17 : 216-228
- 16) Skeggs, L. T. Jr. and Leonards, J. R. : Studies on artificial kidney : preliminary results with new type of continuous dialyzer. *Science* 1948 ; 108 : 212-213
- 17) Kiil, F. : Development of a parallel-flow artificial kidney in plastic. *Acta Chir. Scand.* 1960 ; 253 (Suppl.) : 142-150
- 18) Quinton, W., Dillard, D and Scribner, B. H. : Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1960 ;

- 19) 人工腎臓. 医学のあゆみ 1947; 3: 336-339
- 20) The Artificial Kidney. Lancet 1946 (Nov. 16): 720-721, Kidney substitutes. *ibid* 726-728
- 21) 大島研三, 加藤健三: 人工腎臓について. 呼吸と循環 1953; 1: 40-44
- 22) 浅澤喜守雄, 丹後淳平, 他: 人工腎臓の臨床的経験. 臨床外科 1956; 11: 1-16
- 23) 浅澤喜守雄, 丹後淳平: 人工腎臓及び腹膜灌流法に関する実験的研究. 日本循環器学会誌 1954; 18: 164
- 24) モーリス・オメアラ (池見西次郎 訳): 人工腎臓に就いて. 日本医師会雑誌 1954; 31: 318-323
- 25) 澤田藤一郎, 井村棲梧, 他: 人工腎臓に関する研究. 日本循環器学会誌 1957; 20: 650-651
- 26) 稻生綱政, 石井淳一, 他: 日本循環器学会誌 1956; 20: 254
- 27) 稻生綱政, 吉村敬三, 他: 教室における人工透析装置の変換とその比較検討. 医科器械学雑誌 1962; 32: 687-688
- 28) 前田貞亮: わが国における透析医療の歴史. 大平整爾 編集: 北海道透析療学会 25 周年記念誌. 1997, 20-28, 北海道透析療学会事務局
- 29) Ganter, G.: Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. Muench. Med. Wochenshr. 1923; 70: 1478-1480
- 30) Putnam, T. J.: The living peritoneum as a dialyzing membrane. Am. J. Physiol 1922-23; 63: 548-565
- 31) Maxwell, M. H., Rockney, R. E., Kleeman, C. R., et al.: Peritoneal dialysis. JAMA 1959; 170: 917-924
- 32) Barry, K. G., Shambaugh, G. E. and Goler, D.: A new flexible cannula and seal to provide prolonged access for peritoneal drainage and other procedures. J. Urol. 1963; 90: 125-128
- 33) Jacob, G. B. and Deanc, N.: Repeated peritoneal dialysis by the catheter replacement method: description of technique and a replaceable prosthesis for chronic access to the peritoneal cavity. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 1967; 4: 136-140
- 34) Tenckhoff, H. and Schechter, H.: A bacteriologically safe peritoneal access device. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1968; 14: 181-186
- 35) Popovich, R. P., Moncrief, J. W., Dechard, J. F., et al.: The definition of a novel portable-wearable equilibrium peritoneal technique. Abst. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1976; 64: 456
- 36) Popovich, R. P., Moncrief, J. W., Nolph, K. D., et al.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann. Intern. Med. 1978; 88: 449
- 37) Yatzidis, H., et al.: A convenient hemoperfusion microapparatus over charcoal artificial kidney. Proc. EDTA 1964; 1: 83-87
- 38) Thompson, G. R., Miller, J. P., et al.: Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with plasma exchange. Br. Med. J. 1985; 291: 1671-1673
- 39) Yokoyama, S., Hayashi, R., et al.: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis 1985; 5: 613-622
- 40) 酒井 旭, 竹沢真吾, 堀内 孝, 他: 腹膜透析廃液より蛋白成分を回収・精製し高浸透圧透析液を再生する試み. 透析会誌 1998; 31 (Suppl.): 547

Progress and future in blood purification—Introduction

Teiryu Maeda*

Key words: history of blood purification, future of artificial kidney, hemodialysis, peritoneal dialysis

* *Maeda Institute of Renal Research*