Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-22

人工臓器と最近の進歩（特集 先端技術と高度医療機器時代を迎えて）

土井, 邦紘

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌, 7:90-95

(Issue Date)
1991-06

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81007188

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007188

KOBE UNIVERSITY

特　集——

人工臓器と最近の進歩

神戸大学医学部代謝機能疾患治療部　土井邦紘

はじめに

人工臓器で現在実用化されているのは眼内レンズ、骨、関節、血管、心臓、筋肉などの構造的、機械的な臓器や人工心肺、人工透析のような機能のあるものなどさまざまである。そしてその恩恵に浴している人は世界で1千万人を超えるといわれている。わが国でも人工透析の利用者は約10万人、眼内レンズは年間20万人、人工骨、関節が約3万人、心臓ペースメーカーが約1万5千人を超えている。最近の開発の動向は単に治療するだけでなく、社会復帰を目指した生活型に変わってきた。そこでまず現在、私共が扱っている人工膵臓と血液透析について多少詳しく将来像まで含めて紹介し、その後に簡単に種々の臓器についてここ1年間の進歩を紹介することにする。

1．人工腎臓

わが国に人工腎臓が導入されてから20数年間が過ぎようとしている。そして現在血液透析患者数は約10万人に達しつつある[1]。

人工臓器の中で最もなじみの深い装置であり、恩恵にあづかる人が多いだけに、また日進月歩の開発が望まれる装置でもある。一方、移植の分野でも腎臓は実施される頻度の高い手術である。ここには人工腎臓の開発と移植手術の進歩との競争があった。確かに移植による社会復帰は望ましいとされているにもかかわらず、もう一つ透析者の中に危険をおかしてまで移植を受けたいと願っている人が多くない事実は人工透析機器の開発が優れていたという事実も挙げられよう。もっとも腎臓の提供者もわが国ではまだまだ少ないということもその一因とはなっているが。

さて人工腎臓は原理的には腎臓に代わって機能させようとする装置であり、現在その装置は膜（ダイアライザー）を介して血液から生体にとって不必要な成分を取り除く仕組みになっている。もう少し詳しく説明すると、その構造は生体の液成分に近い透析液と血液との間で透析を行う膜（ダイアライザー）の部分から構成されている。従ってこれまでの進歩は、i）ダイアライザー、ii）透析液、iii）純水装置、iv）透析回路、v）以上を閉鎖回路で行う装置（表1）の各部分において行われてきた。現在は以上の仕組みによる人工腎臓はほとんど完成域にあり、ここ2～3年大きな進歩は見られていない。しかし現在の透析法はまだまだ生体腎の機能に比較して劣っており、この欠点は現在の人工腎臓の原理では補うことは不可能であり、新しい分野からの開発が望まれている。以下、最近の動向[2,3]について紹介する。

表1　透析装置の進歩

年代	1970～1975年	1975～1980年	1980～1985年	1985～1990年	1990～　年
主要機能	血液ポンプ 静脈圧計 陰圧計 温度計 原液希釈機構 透析液流量計 電導度計 漏血計	気泡検出器 血液陰圧検出器	各種警報機構の充実 Na インフューザー UFR コントローラー	コンピューター制御	予想 DIA・AIS （仮称）
備考	透析装置としての基本形が確立	シングルニードルの登場 UFR コントローラー登場	小型化、一体化、マイコン搭載機登場	UFR プログラム制御 Na 濃度プログラム制御 自己診断機能	血中データの測定または予測により快適条件を設定

（鈴木の文献より引用）

1）短時間透析

現在は通常、週2～3回、1回に4～5時間をかけて透析を行っている。そこでこれを2時間位に短縮出来れば日常の生活にも余り支障をきたさずに済むことから研究がなされてきた。また週1回の透析であればなおさらである。そこで、まず透析膜面積を大幅に増やし、血流量もそれに見合って増加させた報告が出されてきた。さらには2本の透析器を並列に用いる方法も出現し、従来の血液透析と比較された。しかし短時間透析は社会生活を送る上で大変な利点となるがβ_2－ミクログロブリンなど小分子蛋白質の除去は短時間透析では十分でないことが次第に明かにされてきた。

ここで問題となったβ_2－ミクログロブリンは非透析期間にも生産されており、やはり時間をかけた透析が必要である。そこで生まれてきたのが次に述べる連続治療法である。

2）連続治療法

β_2－ミクログロブリンの問題だけでなく、生体腎は24時間にわたって機能しており、短時間の処理は急激な変化を生体に与えることにもなり、限らずしも生理的な方法とは云えない。以上の理由から工夫されたのが、連続透析法である。

連続透析法には現在 i）CAPD (Continuous ambulatory peritoneal dialysis) と ii）CAVH (Continuous arterio venous hemofiltration) の2方法があり、前者は腹膜透析を24時間にわたって施行する方法であり、社会活動も可能なところから現在普及しつつある。一方後者は急性腎不全に応用されており、この小型化が進むと、装着型人工腎の実現も可能と考えられている。

3）Push and Pull hemodiafiltration

従来の透析法では除去困難な小分子物質から大分子物質まで高率に除去するためには血液濾過透析が最も優れた方法である[4]。この際補充液が必要であり、また除水量と補充液量の balance をとる必要がある。しかも装置を含めると高価となり普及していないのが現実である。このような点を改善するために試作されているのが Push and pull hemodiafiltration である。透析液出納の等価装置とポンプを用いることにより自動的に出納 balance を行う方式のものである（図1）。そして表2に示す如くβ_2－ミクログロブリンの除去率も高く、将来価格が抑えられればこれまでの方式に代わりうるものであり次代の人工透析装置である。

4）その他

その他の進歩としてたは、透析液が酢酸液から重曹液に変更され、透析中の血圧や生体代謝の面から好成績が得られている。また高カルシウム血症に対して、低カルシウム（3.0～2.5mEq/1）透析液の使用も可能となり、高カルシウムの是正が薬剤だけに頼ることなく透析療法でも行うことが可能となった。なお高カルシウム血症に対しては活性型ビタミンDの使用、貧血に対してはγ－HuEPO (human erythropoetin) が保険適応となり、多くの人が輸血から解放された。膜性能（ダイアライザー）としては high performance 化が続き DAN、PA、PS など合成高分子膜の改良が進み、生体の適合性や手根管症候群など慢性透析患者の合併症の原因ともなっているβ_2－ミクログロブリンの除去などが高められている。

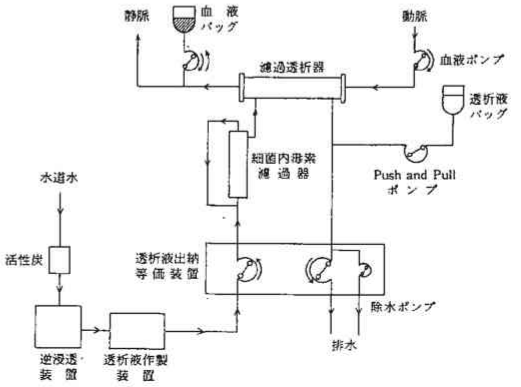


図1　Push and Pull HDF 装置略図

表2　Push and Pull HDF による小分子蛋白質の除去率

	Push and Pull 法による除去率(%)	HD による除去率(%)
β_2-microglobulin	70.0±4.1	55.0±3.0
lysozyme	62.0±2.5	46.2±3.1
prolactin	45.1±4.9	28.3±2.9
α_1-microglobulin	22.6±5.9	8.1±4.0
α_1-acid glycoprotein	9.0±3.1	1.5±0.4

mean±S. D.

註：濾過透析器 PAN20CX$_2$（旭メディカル）を用いた（前田による）。

2．血液浄化法（血漿交換、二重濾過、吸着）

血液浄化法とは呼んで字の如くであり、人工腎（血液透析）もこの範疇に入ることになる。ここではそれ以外の浄化法について紹介する（図2）。

1）血漿交換

血漿交換は病的物質を含んだ患者血漿と新鮮な血漿とを交換する方法である。適応としては従来は自己免疫疾患であり、ギランバレー症候群、リウマチ、SLE などに積極的に応用されてきた。その他重症筋無力症、多発性硬化症、高ガンマグロブリン血漿、Fisher 症候群などにも適用されている。一方急性疾患として重症肝不全、急性膵炎、多臓器不全など重症例に積極的

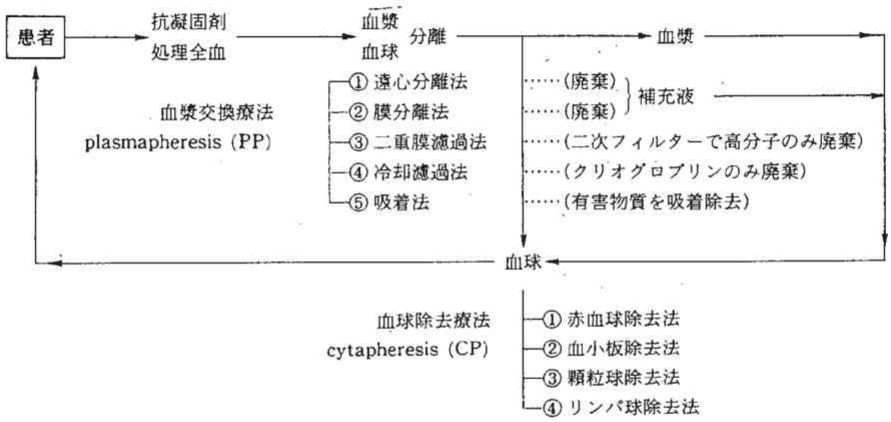


図2　アフェレーシス療法の種類と原理（橋本による）

に使用され、ある程度の効果をおさめてきた。しかし、リウマチなどでは余り効果がなく、また血漿を補給しなければならないなど幾つかの問題点もあり、次に述べる吸着法の進歩にともなって血漿交換療法は次第に減少しつつある。なお、二重膜濾過法については最近の話題はなく割愛する。

2）吸着法

吸着法は現在開発が盛に進められており、次代をになう新しい療法となりうるものとされている。なかでも免疫吸着法の進歩は目醒ましいものがある。

この方法の原理は動脈血を遠沈法か膜により血漿と血球成分とに分離して、分離された血漿中の有害物質を特殊な吸着法により除去して血球成分と残りの血漿は生体内へ返そうというものである。

(a)　免疫吸着法

免疫血漿吸着法として代表的なものにi）イムソーバ（IM-TR）、ii）イムソーバ（IM-PH）、iii）バイオシンソープがあり、i）は主に重症筋無力症に、ii）は慢性関節リウマチ、全身エリテマトーデスに、iii）はABO血液型不適合の骨髄移植に有用性が報告されている。この他イムソーバは多発性筋炎、過敏性血管炎、多発性硬化症、ギランバレー症候群など多くの疾患に応用され有効症例が報告されている。

(b)　その他の特殊な吸着法

i）リポゾーバー

これはデキストラン硫酸とアポ蛋白－Bとの結合性を応用したものである。主に家族性高コレステロール血症の治療に使用されている（図3）。

ii）セパセル、セルソーバ

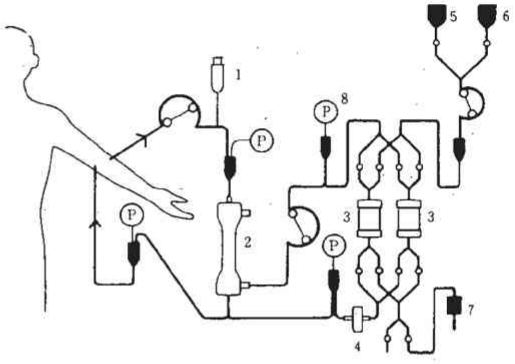
セパセルとは血液成分のうち、白血球および血小板を効率よく除去するための血液フィルターである。白血球不適合である輸血時にみられる発熱、悪寒、戦慄、動悸、頭痛、嘔気、血圧降下、頻脈などの副作用を防止するための装置である。

その他リンパ球吸着カラムであるセルソーバを用いて慢性関節リュウマチ、ベチェット病、多発性硬化症、天疱瘡などにも有用性が示されている。

iii）ヘモフィルター（charcoal hemoperfusion）

血液を流して劇症肝炎を治療しようとして作られた。しかし最近、余り有用性がないという報告もなされている。むしろこれは薬物中毒の治療法として繁用されるようになった。

以上のように吸着療法は血漿中の取り除きたい物質と特異的結合するものがあれば、すぐにでも応用される新しい分野である。ただし吸着能力が優れ、無毒、無害であること、滅菌が容易であること、生体適合性に優れていること、治療効果があることなどがクリアーしている必要があることは云うまでもない。



1．抗凝固剤　2．血漿分離器
3．LDL吸着筒（リポゾーバー）　4．フィルター
5．賦活液　6．洗浄液
7．塩類濃度計　8．圧モニター計（P）

図3　リポゾーバーを用いた回路図

3）その他

血漿を処理して治療を行う方法として主に癌、膠原病患者を対象に直接血漿を凍結処理したり、放射線を照射したり、塩類で処理する方法も試みられている。当代謝機能疾患治療部でも癌に対する高張塩処理法を試みてきた。この分野はまだまだ未開のところであるが将来が楽しみな方法とされている。

3．人工膵臓

1）グルコースセンサーを用いた人工膵臓

1974年 Toronto 大学の Albisser らによりはじめて体外型人工膵臓が作製されてから約16年が経過しようとしている。この間体外型人工膵臓は血糖を感知して血糖値を測定する部分とその血糖の高さに応じてインスリンまたはブドウ糖を供給する部分に分かれ、これらがコンピューターにより制御されるように仕組まれた装置である。この装置は近年大型化から小型化へと研究が進められ人体への装着型人工膵臓の開発が期待された。しかしながら人工膵臓の研究初期から問題であった血糖を感知する膜、すなわちグルコースセンサーは研究に研究が重ねられたにもかかわらず現在なお満足のゆくものは得られていない。七里らによって開発されたグルコースセンサーでも皮下または筋肉内留置となれば最大3～4日間という短期間でその効力は失われ、まだ実用化されるには到っていない。この最大の障害は生体側がこのセンサーを異物として捕らえて反応するためセンサー膜面上にフィブリンをはじめとした幾つかの蛋白が沈着するためとされている。この問題さえ解決されれば今現在でも小型で携帯型人工膵臓の臨床応用は可能であり、また広く普及するものと思われる。センサーの開発については長時間安定した血糖値を測定する必要があり、低酸素状態やショック時にも測定可能なエレクトロンメディエーター（フェロセン）を応用したセンサーの開発が進められている。

2）ハイブリッド型人工膵臓（図4）[6]

i）マイクロカプセル型

一方、分子レベルでの応用として血中のグルコース濃度を感知してインスリンを放出する方法の開発が進められている。

その1つは糖と結合する性質を持った物質（例えばレクチン、ConA）にあらかじめインスリンを結合させておき、これを高分子膜でつつみ（カプセル）体内に埋め込む方法である。膜を通して、血糖値に応じてインスリンをカプセルから血中へ放出しようという仕組みである。同じ方法であるがグルコースオキデース（GOD）系を応用したカプセルも研究されている。これはグルコースがGODによってグルクロン酸になると、近傍のpHが酸性になることを利用したものである。すなわちGODを酸性側で膨潤するゲル中に固定化させておくと、例えば高血糖状態ではGODによりゲルは膨潤する。するとインスリン貯蔵部分が圧迫されてインスリンを放出するという仕組みである。さらにGODによる酸化反応に伴って生成される過酸化水素が高分子膜を酸化すると、親水性が増加し、膜中の含水率が大きくなり、インスリンの透過性が増大する。

その他、動物の膵ランゲルハンス島（ラ島）を用いたハイブリッド型人工膵臓がある。これはラ島を生体適合性があり、しかもインスリンや糖の透過性のよい膜（Calginate-polylysin 膜、アガロースゲル）を使用して包み込み、生体内に埋め込む方法である。手軽に実施出来るため動物実験から臨床研究へと移行しつつある。この種のものをマイクロカプセルタイプと称しているが、これに対して血流灌流タイプがある。

ii）血流灌流型

これはちょうど中空糸型の人工腎臓のダイアライザーのような形をしており、中空糸の外側にラ島を撒き、中空糸の内腔に血液が流れる原理である。血糖値に応じてインスリンが分泌されるが、この応答性がいいということで一時熱心に研究されたことがある。

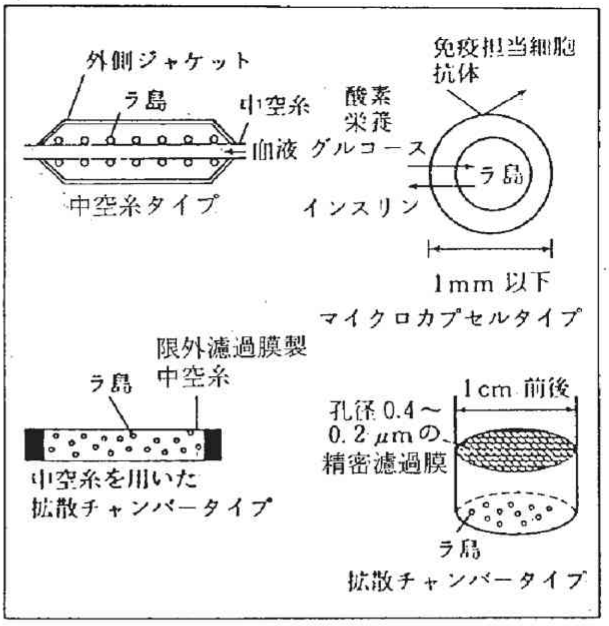


図4　各種ハイブリッド型人工膵臓

3）　人工膵臓の将来

グルコースセンサーの開発が前述の如くセンサー部分に問題があり現在停滞しているが、解決されれば最も使用頻度が高いものとなるであろう。しかし最近の研究は主としてハイブリッド型人工膵臓の開発に重点がおかれ、最近ゼラチン膜を使用したマイクロカプセ

ルの埋め込みが好成績であったと報告されている。現在臨床の場では、その継ぎとしてインスリン少量維持注入装置が使用され、私共もその開発に携わってきたが、やはり小型の人工膵臓が糖尿病の治療としては望ましい。今後の研究の新しい展開を望みたいところである。

4．人工肝臓

従来、charcoal や血漿交換による劇症肝炎の治療が試みられてきたが、何れも治療成績は望ましいとは云えない。肝臓には合成、解毒、代謝の調節などの機能があり、これら全機能を代償するためには hybrid 型の人工肝臓の開発が必要である。現在肝細胞の培養を行い、平板積層型人工肝ユニットを組み込んだ hybrid 型人工肝臓[7]が犬の実験に使用され有用であったという報告がある。しかし臨床応用まではまだまだ年月が必要である。

現在肝移植が欧米では普及し、劇症肝炎の治療の第一選択とされているところもある。治療成績も55～75%になっている。従って人工肝臓というには治療成績が少なくとも55%以上は欲しいものである。最近与芸らは解毒には中分子以下の物質を効率的に除去する PMMA 膜や CTA（cellulose triacetate）を用い、肝臓で合成される物質の補給には血漿交換を行い、原因となるC型肝炎ビールスに対してはインターフェロン療法を考察し、好成績を報告している。

しかしながら人工臓器のなかでも人工肝臓はやはり、脳についで進歩は遅れていると云わざるを得ない。

5．人工心臓

わが国の補助人工心臓システム Ventricular assist system or device: VAS or VAD は世界に先駆けて臨床使用が認可された。この VAS には国循型と東大型とがあり、1990年の時点で約170例に使用されており、その成績も欧米のそれとほぼ同等であると報告されている。USA の適応はおもに体外循環装着に時間を要するなどの点から成績は良いとは云えない。これに対しては現在結果的にアプローチする手段などが検討されている。

一方置換型人工心臓も心臓移植の bridge use として使用されているが、提供心の不足から補助期間が確実に延長して通常の心移植と遜色がないところまでに到っており、その適応例も増加している[8]（図5）。この方面には最近溶血度が軽度で装置も簡単に行えるヘモポンプや第二外科中村教授の最終講義にもあった骨格筋を使用した Cardio myoplasty も臨床応用され、人工心臓の駆動源としても研究が行われている。

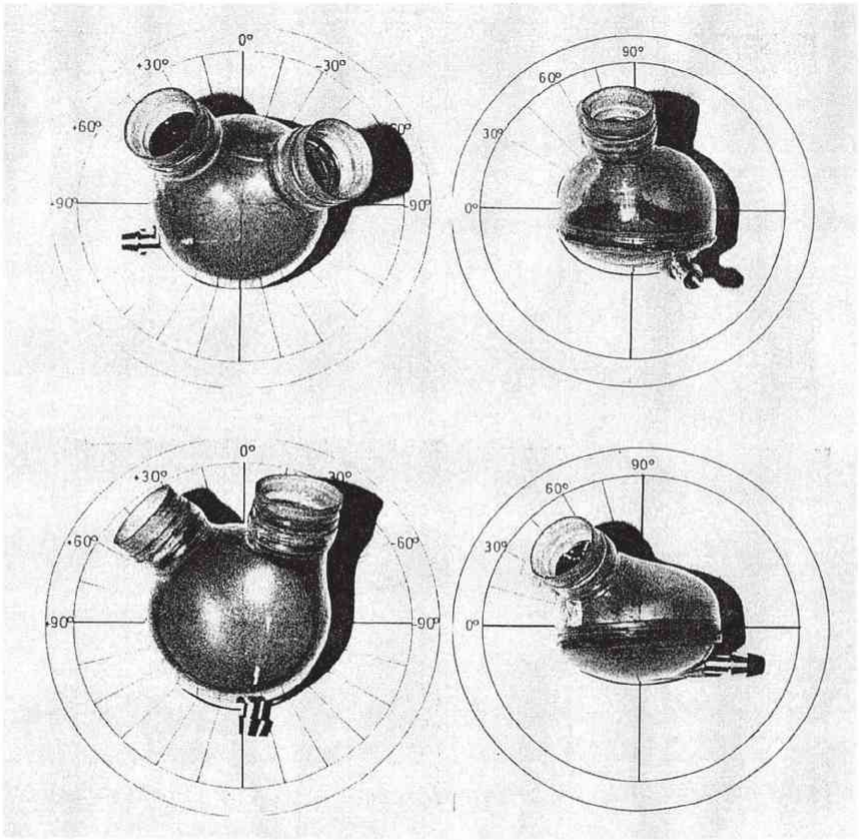


図5　置換型人工心臓（New Small Viennese）[8]

6．人工肺

人工肺は約10年前からホローファイバー内部灌流型膜型人工肺の臨床応用が実施されてきたが最近外部灌流型の研究発表が相継いでいる。この外部灌流型は従来の内部灌流型に比較して充填量が減少し、気泡除去が容易になり、圧損が少なく、ガス交換も良好であるとされている。このため無輸血開心術が容易になったと報告されている。しかし膜型肺の特性である血球破壊、高分子蛋白の変性に関してはまだ問題が残されている。なお新しい試みとして、液一滴型人工肺あるいは液－液型人工肺である高圧気相型人工肺の開発が進められている。特に後者は血液透析も併用出来る利点があり、また植え込み型人工肺への道を開く研究として注目されている。その他、膜の素材や形状の研究がなされ、均質膜を微多孔質膜[9]で補強した三層複合中空糸膜や曲がりの曲率が周期的に反転する蛇行管膜などの実用化が期待されている。

7．人工関節

人工関節置換術に金属対金属のタイプがわが国に導入されてから25年間が経過した。その他金属対高密度ポリエチレンのチャンレー型が広く用いられ、長期的にも優れた成績をあげている。一般に最近は股関節臼蓋側の関節面は高密度ポリエチレンが用いられ、このクリープ変形を防止するために骨セメントで密着させたり、あるいは金属やアルミナセラミクスの二重張りとして、骨セメントなしでも対応が可能となっている。

一方骨頭、ステム側は低摩耗性のアルミナセラミクス骨頭が試作されているが、まだ最小の骨頭でも骨頭径が26㎜であり、技術的な問題が残されている。なお人工股関節の骨母床への固定にはメチルメタアクリレート骨セメントが用いられていたが“ゆるみ”が起こるため、現在人工関節と骨との接合面を porous coating などで生物学的固定を期待してできたセメントレス人工関節全置換術が用いられている[10]。

8．その他

その他人工耳、人工皮膚の開発がある。人工耳は髄膜炎、ストマイなどによる内耳性の聴力消失者に対して作られたものである。

人工内耳は音響入力を電気的出力に変換し聴神経を刺激して音を聞かせる植え込み機器である。その基本動作原理は、マイクロホンで受けた音を増幅し、これを処理してコード化し、電気刺激に変換し、経皮的に内耳に導き、聴神経を刺激することである。一方人工中耳は電気音響信号を物理的振動に変換するトランスジューサーで、耳小骨を直接駆動して聴力の回復を図る。人工中耳の主要な構成要素は耳小骨振動子、マイクロホン、アンプ、電池などである。この1年間で急速に進歩した人工中耳は、電磁誘導を応用した研究である。この方式は人工耳小骨や鼓膜に強力、小型の磁石を埋め込み、これを外部から電磁誘導で駆動する方式である。当面、この分野の改良が進められるものと思われる。

一方人工皮膚の研究に関しては再構成人工皮膚の研究がめざましい。すなわち単離した皮膚主要構成成分（コラーゲンなど）と生きた細胞からの再構成により、皮膚の各層を重層した、トポロジカルには皮膚と同一の人工皮膚が作られるようになり、移植後、生体にそのまま生着し、皮膚の一部として、血管の進入、細胞の増殖、創傷治癒など皮膚の基本的な生物機能を果たせる人工皮膚が開発されつつある。とくに培養人工皮膚について精力的に研究が進められている。

以上、紙面の都合もあり簡単に現在の人工臓器の進歩をまとめた。

文　献

1．日本透析療法学会資料
2．前田憲志：血液浄化技術、臨床透析：7、31～35、1991.
3．人工臓器－この1年の進歩、人工臓器、19：1503～1527、1990.
4．小早川裕之、新里高弘、高井一郎、他：小分子量蛋白質除去に関する connective transport および diffusive transport の有効性の比較、人工臓器、18：1120～1123、1989.
5．エリスロポエチンの臨床、臨床透析、5：13～947、1989.
6．岩田博夫：ハイブリット型人工臓器の開発、Bio Industry, 6：667～675、1989.
7．葛西眞一、沢雅之、水戸廸郎：ハイブリッド型人工臓器：人工臓器、19：1545～1551、1990.
8．Rokitansky, A. Laczkovics, A., Prodinger, A. Trubel, W., Losert, U. and Wolner, E.: The new small viennese tatal artificial heart: Experimental and first clinical experiences, Artificial Organs. 15: 129–135, 1991.
9．村本智則、建部建、野川淳彦、萩原和彦、清田由起夫、深沢弘道、高原和明、佐渡峯生、稲葉章、高橋晃、人工臓器、19：472～475、1991.
10．山本泰宏：セメントレス人工股関節の固定性に関する臨床的、実験的研究、人工臓器、19：1476～1486、1990.