

9348 血液透析膜の血中イオン透過に及ぼすゼータ電位の影響

助成研究者:酒井 清孝(早稲田大学 理工学部)

透析治療に用いられている中空糸透析膜はイオン強度の大きな状態で使用されているため、イオン交換膜に比較して膜荷電の小さな透析膜がイオンの拡散透過性の影響するとは考えがたいが、膜荷電がイオンの拡散透過係数及ぼす影響を基礎的に検討するために、燐酸水素イオンの拡散透過係数とゼータ電位を測定し、イオンの拡散透過係数に及ぼす膜荷電の影響を検討したので報告する。

内径200 μm の中空糸透析膜の膜電位を直接的に測定することはきわめて困難である。ゼータ電位は電解質水溶液を流動液として膜表面に流したとき、膜表面に形成されるHelmholtz層の電位であり、電解質水溶液の物性、流動液の流動状態、膜電位などの影響を受ける。そこで膜電位の影響を受けるゼータ電位を測定した。しかし中空糸内に流動液を流し、その結果発生する中空糸両端の圧力差と流動電位の値は、測定セルへの中空糸試料の充填法、流動液の組成などによって変化する。そこでデータの再現性の良い測定法を検討した。セルロースと合成高分子を素材とする8種類の中空糸透析膜を試料として用いた。

その結果、流動液の導電率を小さくすることによって、流動電位の測定誤差が小さくなり、燐酸水素イオンの拡散透過係数は、透析膜の荷電とともに膜構造の影響を受けることがわかった。

9348 血液透析膜の血中イオン透過に及ぼすゼータ電位の影響

助成研究者:酒井 清孝(早稲田大学 理工学部)

1: 研究目的

イオンの透析膜透過速度、および選択性を解明するには、膜の荷電を評価することが不可欠である。平面透析膜の場合には、膜の荷電の一つの指標である流動電位を測定することは比較的容易である。しかし、中空糸透析膜の場合、その内径が非常に小さいことから、膜間電位の測定が困難であり、従って、中空糸膜の荷電状態を評価する事が難しい。そこで、中空糸透析膜の内腔に電解質水溶液を流し、このときに得られるゼータ電位の値から、中空糸透析膜の荷電状態を評価する事を試みた。ゼータ電位は膜表面上の電位であり、理論的には膜電位とは異なるが、ゼータ電位に膜電位が影響していることは十分に考えられるので、膜電位の一つの指標としてゼータ電位を考えることにする。

ゼータ電位の測定は信頼性が乏しく、同じ試料を同じ条件で測定しても、測定する度に得られたゼータ電位の値が異なる事はよく経験する。ゼータ電位を求めるためには、中空糸内腔内に電解質水溶液を流し、中空糸両端の圧力差と流動電位を測定する。これらの値は、測定セルへの試料である中空糸膜の充填方法、測定セルの組立法、流動液組成によって大きく異なり、再現性に乏しい。したがって、これらの値をHelmholtz-Smoluchowskiの式に代入して求められるゼータ電位の信頼性は低い。そこで、ゼータ電位に影響する因子を探り、再現性のあるデータを得るための方法を提出する。

この方法を用いて、膜荷電量が異なる9種類の中空糸透析膜のリン酸水素イオンの拡散透過係数を測定し、膜の荷電がイオンの透過性に及ぼす影響を検討した。

2: 研究方法

2.1 中空糸透析膜のゼータ電位の測定

壁面が帯電した中空糸の両端に圧力差 ΔP を与えて、中空糸内の電解質水溶液を流動させると、それに付随して中空糸の両端に電位差が発生する。この電位差が流動電位 ΔE であり、中空糸内を流れる流体がNewton流体であれば、この流動電位は圧力差に比例する。Helmholtz-Smoluchowskiの式(1)を用いると、膜近傍に形成されるHelmholtz層の電位であるゼータ電位 ζ が ΔP と ΔE の測定値から求められる。

$$\zeta = \frac{\eta\lambda}{\varepsilon} \times \frac{\Delta E}{\Delta P} \quad (1)$$

ここで、 η は流動液である電解質水溶液の粘度[Pa・s]、 λ は電解質水溶液の導電率[$\Omega^{-1}\text{m}^{-1}$]、 ε は水の誘電率[F/m]である。電解質水溶液の導電率は溶解している酸素および炭酸ガスの量によって大きく異なるので、電気伝導度計(AB-6、オルガノ)を用いて毎回測定した。

流動電位測定装置(ZP-10B、島津製作所)を用いて、293Kで中空糸透析膜両端に発生する流動電位 ΔE および圧力差 ΔP を測定した。図1に示すように、流動電位測定装置に装着する高さ10mm、内径14mmのテフロン製円筒セルに、流動液である電解質水溶液が均一に流れ、中空糸が完全に湿潤する様にするために、円筒セルの上下両端に設置した二つの白金電極に対して垂直に2,000-3,000本の中空糸を密に充填した。さらに白金電極と中空糸の間にそれぞれ直径16mm、厚み0.40mmのガラス濾紙(GB100R、東洋濾紙)を挿入し、流動液の中空糸への分配を促進した。

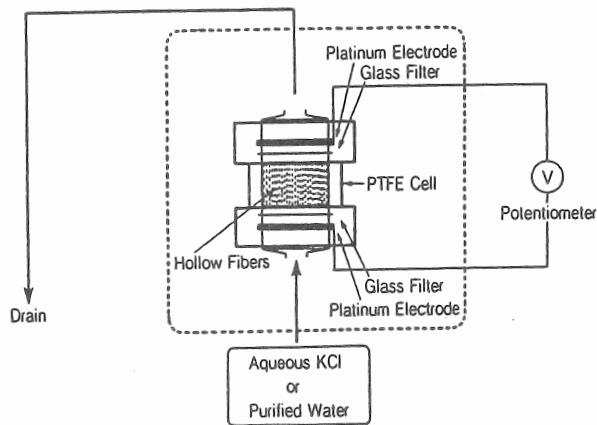


Figure 1. Schematic of experimental apparatus for measurement of pressure difference and streaming potential of hollow fiber dialysis membranes.

2. 2 中空糸透析膜の仕様

実験に使用した中空糸透析膜の仕様を表1に示す。膜素材としてはセルロースアセテート(CTA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、エチレン-ビニルアルコール共重合体(EVAL)、再生セルロースである。再生セルロースにはCuprophane膜とHemophane膜を用いており、Cuprophane膜は透析に用いられている再生セルロースの

中空糸透析膜であり、透過性の異なる3種類の膜を用いた。再生セルロース膜はヒドロキシメチル基 (-CH₂OH) の酸化によって負に帯電していると言われている。Hemophan膜はCuprophane膜の生体適合性を改良するために、セルロースのアルコール性水酸基 (-OH) の一部をDEAE（ジエチルアミノエチル）で置換した透析膜であり、透過性の異なる3種類の膜を用いた。このためHemophan膜は正に荷電していると言われている。

Table 1 Technical Data on Hollow-Fiber Dialysis Membranes

Dialyzer (Manufacturer)	Material (Membrane)	Inside Diameter* [μm]	Wall Thickness* [μm]	Pure Water Permeability (ml·m ⁻² ·hr ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)
FB-190UGA (Nissho, Osaka)	Cellulose triacetate	205	12.4	60
B2-1.0H (Tohay, Tokyo)	Polymethyl methacrylate (PMMA)	194	21.0	3.8
KF201-12C (Kuraray, Osaka)	Ethylene vinylalcohol copolymer (EVAL)	225	43.4	5.7
ALF-120G (Nikkiso, Tokyo)	Regenerated cellulose (Cuprophane®, F1)	212	24.1	4.2
BLF-12GW (Nikkiso, Tokyo)	DEAE-modified cellulose (Hemophane®, MC-55)	212	23.6	4.2
ALH-12G (Nikkiso, Tokyo)	Regenerated cellulose (Cuprophane®, B1)	211	22.3	5.2
BLH-12GW (Nikkiso, Tokyo)	DEAE-modified cellulose (Hemophane®, MC-65)	211	21.9	5.6
S*SP1.5L (Senko, Tokyo)	Regenerated cellulose (Bioflux®, RC-HP400)	214	35.0	24.6
BLX-12GW (Nikkiso, Tokyo)	DEAE-modified cellulose (Hemophane®, MC-HP200)	218	36.0	17.9

*Data expressed as mean ± standard deviation (number of data), taken under wet conditions.

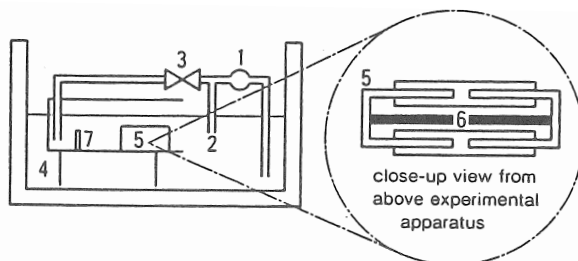
中空糸膜の内径はほぼ200μm、膜厚は12-43μm、また純水透過係数は3.8-60 mlm⁻²hr⁻¹mmHg⁻¹である。

2. 3 リン酸水素イオンの拡散透過係数の測定

中空糸透析膜に対するリン酸水素イオンの拡散透過係数の測定には、放射性同位元素³²Pで標識したリン酸水素ナトリウム³²P-Na₂HPO₄を用いたRI法を採用した。³²P-Na₂HPO₄水溶液の試験溶液を長さ5cmの1本の中空糸内に充填し、純水の透析液を用いて、中空糸外部境界膜抵抗が無視できる条件下で、図2に示すような装置を用いて、310Kの透析実験を一定時間行った。透析終了後、中空糸内に残存する³²P-Na₂HPO₄の量を液体シンチレーションカウンター (LS5801, Beckmann, Fullerton) を用いて測定した。数本の中空糸を用いて中空糸内の³²P-Na₂HPO₄濃度の経時変化のデータから、定常状態におけるリン酸水素イオンの拡散透過係数を求めた。

2. 4 細孔モデルによる透析膜の構造解析

トリチウム³Hで標識した³H-H₂Oの拡散透過係数を前述のRI法で測定した。また中空糸透析膜の純水透過係数をSTOP法で測定した。これらの値と、密度法で測定した含水率の値を迷宮細孔理論で解析して、細孔半径 r_p 、膜面開孔率 A_k 、曲路率 t を求めた。



1. pump 2. bypass 3. valve 4. thermostated bath
5. membrane tube support 6. membrane tube 7. dam

Figure 2. Schematic of experimental apparatus for radiochemical measurement of solute (diffusive) permeability of hollow fiber dialysis membranes.

3 : 結果および考察

3. 1 流動液の電気伝導度による流動電位の変化

流動電位の測定には0.01規定のKCl水溶液（導電率 $\lambda = 0.15 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ ）が用いられている。固体表面上にHelmholtz層を形成させるには、流動液として電解質水溶液を用いる必要がある。しかし前述のように、濃度の大きい流動液を用いると、膜の持つ電位がHelmholtz層の電位に与える影響が少なくなる。また圧力差 ΔP に対する流動電位 ΔE の直線性は得られるが、再現性が良くない。これは流動電位の経時変化が大きいこと、上記の関係の勾配が小さいことによる流動電位の測定誤差の大きな影響に起因する。そこで膜の電位を正しく知るための一つの改良法として、導電率の小さい電解質水溶液を流動液と用いた。

導電率 λ の小さい電解質水溶液を流動液と用いると、 λ と $\Delta E / \Delta P$ は反比例するため、 $\Delta E / \Delta P$ の値は大きくなり、流動電位の測定誤差の影響が小さくなることが期待される。そこで0.007規定のKCl水溶液（導電率 $\lambda = 0.01 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ ）を用いた測定結果を図3に示す。電解質水溶液の導電率 λ を小さくすることによって、経時変化が少なく、短い時間で定常状態に達している。

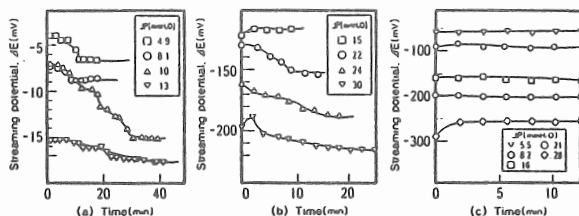


Figure 3. Time course of the streaming potential of MC-55 membrane at various pressure differences using streaming fluids of varying electric conductivities. (A) 120 mS/m; (B) 10 mS/m; (C) 155 μ S/m.

さらに流動液として、イオン交換と逆浸透によって水道水を精製した導電率が $0.000155 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ の水を用いた測定結果を図4に示す。流動電位はほとんど経時変化せず、 $\Delta E/\Delta P$ の値は大きく、安定した測定が可能になっている。

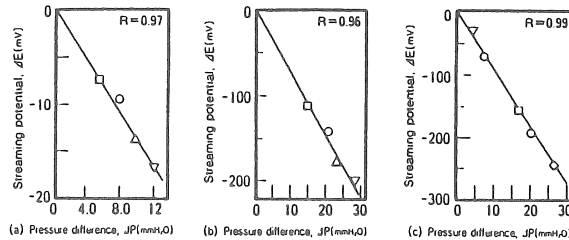


Figure 4. Dependence of the streaming potential of MC-55 membrane on pressure difference using streaming fluids of varying electric conductivities. (A) 120 mS/m; (B) 10 mS/m; (C) 155 $\mu\text{S}/\text{m}$.

流動液の流れを中空糸透析膜に十分に分配するために、中空糸両端にガラス濾紙を設置している。このガラス濾紙によって発生する流動電位と圧力差を中空糸を充填しない状態での測定値を用いて補正した。

以上の結果を勘案すると、中空糸透析膜の流動電位の測定に用いる流動液として、逆浸透水が適当であることが分かった。

3. 2 リン酸水素イオンの拡散透過係数に及ぼす電位の影響

図5は8種類の中空糸透析膜を用いたときの流動電位に対する圧力差の影響を示している。いずれの中空糸透析膜のデータも良い直線を示している。この関係の勾配 $\Delta E/\Delta P$ の値から、Helmholtz-Smoluchowskiの式を用いて電位[V]が計算される。その結果を示したのが表2である。表2にはまた、測定されたリン酸水素イオンの拡散透過係数 [$\mu\text{m}^2/\text{s}$] の値を示す。これらの結果を見ると、大略と電位が大きくなるとリン酸水素イオンの拡散透過係数は大きくなっているが、リン酸水素イオンの拡散透過係数と電位との間には明確な相関関係は観察されない。換言すれば、リン酸水素イオンの拡散透過係数に影響する因子は電位だけとは考えられない。膜の荷電と膜を透過する荷電粒子であるイオンとの相互作用は膜構造に依存すると考えられる。

3. 3 リン酸水素イオンの拡散透過係数に及ぼす膜構造の影響

$^3\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ の拡散透過係数、純水透過係数、含水率の測定値を迷宮細孔モデルで解析することによって、代表的な中空糸透析膜の細孔半径、表面開孔率、曲路率を求めた結果を表3に示す。この結果から膜構造が同じであれば、電位が大きくなるとリン酸水素イオンの拡散透過係数は大きくなるのがわかる。

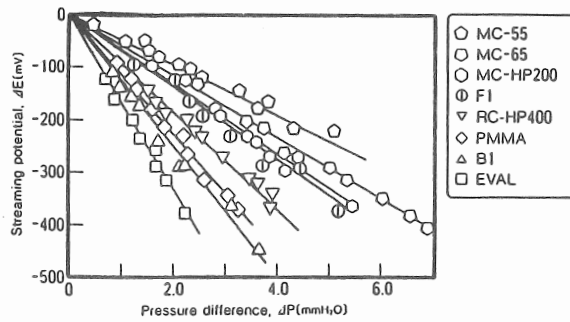


Figure 5. Dependence of streaming potential on pressure difference for the hollow fiber dialysis membranes tested.

Table 2 Characterization of conventional Cuprophane® and Hemophan® membranes by the tortuous capillary pore model

Membrane		HTO Permeability*	Pure Water Permeability	Water Content	Structure Parameter			Hydrogen-phosphate Ion Permeability*	Zeta Potential*
					Pore Radius r_p	Surface Porosity A_s	Tortuosity τ		
		[$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	[$\text{ml}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$]	(%)	[nm]	(%)	(-)	[$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	[V]
F1	Cuprophane®	21.0 ± 1.0(10)	4.2	68	2.8	37	1.8	1.42 ± 0.29(25)	-1.39 ± 0.33(5)
MC-55	Hemophan®	22.0 ± 1.4(14)	4.2	68	2.7	38	1.8	1.80 ± 0.64(25)	-0.96 ± 0.22(5)
B1	Cuprophane®	21.0 ± 0.9(17)	5.2	73	3.0	36	2.0	1.44 ± 0.29(25)	-2.69 ± 0.80(5)
MC-65	Hemophan®	18.0 ± 1.4(14)	5.6	71	3.2	33	2.1	1.87 ± 0.63(25)	-1.14 ± 0.16(5)

*Data expressed as mean ± standard deviation (number of data).

Table 3 Values for Zeta Potential

Dialyzer (Membrane)	Material	Zeta Potential [V]	Hydrogenphosphate Ion Permeability* [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]
FB-190UGA	Cellulose triacetate	-1.25 ± 0.22 (5)	
B2-1.0H	Polymethyl methacrylate	-2.59 ± 0.32 (5)	0.47 ± 0.17 (25)
KF201-12C	Ethylene vinylalcohol copolymer	-3.81 ± 0.39 (5)	3.52 ± 1.05 (25)
ALF-120G (F1)	Regenerated cellulose	-1.39 ± 0.33 (5)	1.42 ± 0.29 (25)
BLF-12GW (MC-55)	DEAE-modified cellulose	-0.96 ± 0.22 (5)	1.80 ± 0.64 (25)
ALH-12G (B1)	Regenerated cellulose	-2.69 ± 0.80 (5)	1.44 ± 0.28 (25)
BLH-12GW (MC-65)	DEAE-modified cellulose	-1.14 ± 0.16 (5)	1.87 ± 0.63 (25)
S*SP1.5L (RC-HP400)	Regenerated cellulose	-1.43 ± 0.19 (5)	1.79 ± 0.24 (25)
BLX-12GW (MC-HP200)	DEAE-modified cellulose	-1.40 ± 0.12 (5)	2.57 ± 0.52 (25)

*Data expressed as mean ± standard deviation (number of data)

4 結論

流動液の導電率を小さくすることによって、流動電位の測定誤差が小さくなる。リン酸水素イオンの拡散透過係数は透析膜の荷電と構造の影響を受ける。

参考文献：

- (1) Abramson, H.A.: Electrokinetic Phenomena. New York, Chemical Catalog Co., 1934.
- (2) Sakai, K., Takesawa, S., Mimura, R., Ohashi, H.: Structural analysis of hollow fiber dialysis membranes for clinical use. Journal of Chemical Engineering of Japan, 20: 351-356, 1987.
- (3) Sakai, K., Takesawa, S., Mimura, R., Ohashi, H.: Determination of pore radius of hollow fiber dialysis membranes using tritium-labeled water. Journal of Chemical Engineering of Japan, 21: 207-210, 1988.

Hydrogenphosphate Ion Permeability of Dialysis Membranes with Varying Zeta Potentials

Kiyotaka SAKAI
Waseda University
Department of Chemical Engineering

To clarify ion transport, dialysis membranes are evaluated in terms of zeta potential calculated by the Helmholtz-Smoluchowski equation from data on streaming potential ΔE and pressure drop ΔP depending upon the operating conditions at which the values are measured. The objective of the present study is to design an improved method for measurement of ΔE and ΔP of hollow-fiber dialysis membranes and to clarify the diffusive permeability of hydrogenphosphate ion.

A polytetrafluoroethylene (PTFE) cylindrical cell of an inside diameter of 14mm and a height of 10mm was packed with 2,000-3,000 pieces of hollow fibers, and glass filters were set on either side of the cell. Deaerated water purified by both ion exchange and reverse osmosis of an electric conductivity of approximately $150\mu\text{S/m}$ was caused to flow in the hollows at 293K to determine ΔE and ΔP .

A good linear relationship between ΔE and ΔP and the reproducibility of the data were obtained, demonstrating the utility of the improved method to measure ΔE and ΔP and the validity of the Helmholtz-Smoluchowski equation to calculate zeta potential from data on ΔE and ΔP . Hydrogenphosphate ion permeability increased with zeta potential for the membranes of about the same pure water permeability. This indicates that hydrogenphosphate ion permeability depends on both the charge and internal structure of dialysis membranes.