

共立化学ライブラリ 72243

医用高分子

4
7/3782

渥美和彦・中林宣男・丹沢 宏・近藤 保・柴 元靖・桜井靖久・赤池敏宏/著

共立出版

医用高分子

渥美和彦・中林宣男・丹沢 宏・近藤 保・柴 元靖・桜井靖久・赤池敏宏/著

共立出版株式会社

著者紹介

あつみ かずこ
渥美和彦

昭和 29 年 東京大学医学部卒業
現 在 東京大学医学部教授・医学博士

なかばやし のぶお
中林宣男

昭和 39 年 東京工業大学大学院博士課程修了
現 在 東京医科歯科大学医用器材研究所助
教授・工学博士

たんざわ ひろし
丹沢 宏

昭和 22 年 東京大学工学部応用化学科卒業
現 在 東レ(株)基礎研究所研究主幹・工学
博士

こんどう たもつ
近藤 保

昭和 25 年 慶応義塾大学工学部応用化学科卒業
現 在 東京理科大学薬学部教授・理学博士

しば もとほる
柴 元靖

昭和 35 年 東京理科大学理学部化学科卒業
現 在 中外製薬KK 総合研究所製剤センタ
ー長代理, 東京理科大学薬学部兼任
講師・理学博士

まくらい やすひさ
桜井靖久

昭和 33 年 東京大学医学部卒業
現 在 東京女子医科大学教授

あかいはら としひろ
赤池敏宏

昭和 50 年 東京大学大学院博士課程修了
現 在 東京女子医科大学助手・工学博士

共立化学ライブラリー ⑭

医 用 高 分 子

定価 1900 円

昭和 53 年 3 月 15 日

初版 1 刷発行

編者 妹尾 学

© 1978

発行 共立出版株式会社/南條正男
東京都文京区小日向 4 丁目 6 番 19 号
電話 東京 947 局 2511 番(代表)
郵便番号 112 振替東京 1-57035 番

印刷 真興社

製本 協栄製本

検印廃止

NDC 431

3343-385140-1371



社団法人
自然科学書協会
会員

Printed in Japan

近年、化学の諸分野における専門化は急速に深まり、その新しい展開を正確に知悉することは、時間的・労力的にかなり困難になってきた。

本シリーズは、化学とその周辺領域および化学の諸分野に深まりゆくみぞを埋め、さらに化学の新しい成果が、化学の諸分野あるいは周辺分野で活動している人に等しく理解され、有用かつ統一された概念として十分に活用されんことを願って企画されたものである。

各巻のテーマは、化学におけるきわめて重要な概念、その歴史は古くても絶えず新しい意義をもち続けてきた問題、あるいは新たに見いだされた成果などが精選され、さらに各分野における第一線の研究者数名にそれぞれの立場からの展望・解説をお願いする。各執筆者のとり立場あるいは関心をもつ局面はそれぞれ異なるので、1巻にまとめられた数編の論説は、問題の性格を多くの面から理解するのに役立つであろう。

化学の危機がいろいろな面から指摘され、化学の社会的意義が問題となっているとき、化学の現状を誤りなく理解してほしいというのは、われわれのささやかな願望でもある。

編集委員

井口 洋夫	分子科学研究所教授
長 哲郎	東北大学教授
妹尾 学	東京大学教授
徳丸 克己	筑波大学教授

まえがき

本書は、医用高分子についてのわが国ではおそらく初めての本であろう。科学はその有用性のゆえに発達し、その意義が認められてきたことは改めていうまでもないであろう。技術はもちろん普遍的な科学の基礎の上に育つものであるが、ときに技術が科学の発展を先導し、その発展を期するために科学の助力を必要とする。科学と技術の交錯は、科学研究を目指し、また技術開発を意図する人々にとって楽しいことである。

高分子化学はここ 30 年来きわめて急速に発展し、現在合成繊維、プラスチック、合成ゴムなど高分子材料のない生活は考えられないほどである。これらの材料の必要性は今後も衰えることはないであろうけれども、研究開発という立場からは高分子化学は現在その転機に立っている。当初の大きな目的を達成したことは確かであり、高分子化学がその有用性をさらに高めるためには、より高度の目的の達成に努力しなければならない。

高分子化学が今後進むべき道の一つとして高度機能材料の開発がある。そしてその手本としては生体を構成する材料がある。生体材料はその機能は単純でない。“生きている材料”をどのように認識し、どのように構成すべきか、われわれはまだ十分な指導原理をもっていない。生体を構成するものは多く高分子であり、高次の機能を営むためには、多くの情報量を植込むためにも、高分子量物質が必要なのである。

今後、高分子化学が目指す目標の一つとして生体機能を再現する物質系の構成がある。しかし、この道は険しく、一挙に解決できるようなものではない。しかしどうしても必要なことであり、このための貢献のあかしが、本書で述べられている医用高分子の研究である。

本書をひもどかれる読者は、既に医用高分子が多方面に使われていることに驚かれるかもしれない。しかしそのための努力はまだ始まったばかりである。ありあわせの材料が使われたとさえいえる場合も少なくない。解決の多くは今

後の努力に委ねられている。

化学の意義を抽象的に論じることがしばしば不毛の論に連なる。われわれが解決しなければならない問題は、まだ限りなく残されている。そのような化学を見直していただくためにも、本書をひもどかれることを、著者の方々と願うものである。

昭和 53 年 2 月

妹 尾 学

目 次

第 1 章 医用高分子材料研究開発の意義およびその

現状と将来 1

渥美和彦

- 1-1 はしがき 1
- 1-2 人工臓器の未来の動向 3
- 1-3 人工臓器の研究開発プロジェクト 4
- 1-4 医用高分子の研究開発 10
- 1-5 結び 16
- 参考文献 16

第 2 章 分離・透過機能をもつ医用高分子 18

中林宣男

- 2-1 はじめに 18
- 2-2 人工皮膚（人工痂皮） 18
- 2-3 コンタクトレンズ 20
- 2-4 人工肺用膜 25
- 2-5 人工腎臓 33
 - 血液透析膜 36 溶質の透過性 43 新しい血液透析膜の可能性 48
 - その他の人工腎臓 54
- 2-6 その他 60
- 参考文献 61

第 3 章 生体適合性高分子 62

丹沢 宏

- 3-1 生体適合性とは 62
 - 生体適合性高分子の必要条件 63 生体の損傷 64 血液の損傷 65
 - 生体内劣化 67 生体適合性の多様性 68 生体適合性の評価法 69

- 3-2 血液凝固, 血栓形成のしくみ 70
血液の組成 70 血液凝固因子 71 止血機序 71 線溶と凝固阻害 72
- 3-3 血栓形成の評価法 73
in vitro 評価法 74 *in vivo* 評価法 74
- 3-4 抗血栓性高分子材料を求めて 76
不活性表面 77 負帯電表面 78 不均一構造 79 ハイドロゲル 80
ヘパリン化 82 線溶系固定 86 自己洗滌作用 87 偽内膜形成 87 生体材料 88
- 3-5 界面現象と血液適合性 88
臨界表面張力 89 界面自由エネルギー 90 血液適合性と界面エネルギー 92
- 3-6 高分子表面と血液成分との相互作用 94
血漿タンパクの吸着, 変性, 脱着 94 血小板の粘着, 凝集, 放出 96
異物表面での血栓形成 98 血流の影響 101
- 3-7 おわりに 103
- 参考文献 105

第4章 医薬用高分子 108

近藤 保・柴 元晴

- 4-1 医薬品として用いられる高分子 108
- 4-2 医薬品の高分子化 112
- 4-3 医薬品の助剤 115
結合剤 115 コーティング剤 118 内用液剤への応用 130
ドラッグデリバリーシステム 132
- 4-4 医薬品のマイクロカプセル化 135
マイクロカプセルの定義と機能 135 マイクロカプセルの調整法 136
- 4-5 マイクロカプセルからの医薬品の溶出 143
- 参考文献 149

第5章 医用高分子と生体との反応の解析

—材料生化学へのアプローチ— 151

桜井靖久・赤池敏宏

5-1	医用高分子の開発と材料生化学	151
5-2	表面物理化学的アプローチ	157
	接触角の測定	159
	界面電気現象	163
5-3	分光法の応用	166
	ATR-IR 法	166
	UV 法	172
	CD 法	173
5-4	微少熱量測定	176
5-5	電気泳動法	178
	ゲル電気泳動法	179
	マイクロ電気泳動法	182
5-6	顕微鏡による組織学的および組織化学的観察法	185
5-7	酵素反応や放射性同位元素を利用した解析法	189
5-8	おわりに	194
	参考文献	195

1

医用高分子材料研究開発の意義および その現状と将来

渥美和彦

1-1 は し が き

医用高分子としては、医薬品、医療機器の材料、衛生材料、歯科材料あるいは人工臓器の材料などが、医学あるいは医療の分野において広範に応用されており、高分子材料なしには、医療の研究も医療の実施も困難をきたすほどである。

しかし、これらのうち、最も重要と思われるものは、医薬品と人工臓器への高分子の応用である。

医薬品においては高分子の分子量と立体構造との組み合わせ、あるいは他の高分子との複合などにより、無限に近い可能性の中から、きわめて新しい機能が期待しうる。

生化学の研究がすすみ、生体内における代謝や制御などのシステムの本質が解明され、分子的設計の知見が集積してくると、医用高分子による新しい診断や治療のための薬剤が開発されることは夢ではないであろう。

また人工臓器の材料としての医用高分子の意義も、きわめて大きい。

臓器のシミュレーションモデルをつくるとすれば、その材料は、その複雑な機能特性より考えて、高分子に依存せざるをえなくなる。

人工臓器そのものの材料としての役割から、さらにすすんで、人工臓器の機能を改善するために、その目的とする生体臓器の機能に近づくことが必要となる。そして生体高分子へのアプローチあるいは生体高分子の形態や物性と機能との解明にまで研究がすすめられることになる。すなわち、医用高分子の研究開発は、生命の解明への新しい道を切り開くことになる。

ここでは、とくに人工臓器と医用高分子との関連について述べてみる。

人工臓器としては、現在のところ医療の面から考えて需要がないと考えられる脳および胃を除いた、他のすべての臓器について、人工臓器が研究され、開発されている。

これらは、疾患や外傷などにより、機能の廃絶した臓器を置換して、新しい生命を導入するという点において根本的な治療法であり、医療の場に、いわば革命をもたらしたことになる。

1976 年、科学技術庁において、ライフサイエンスの振興とともに、人工臓器の将来の臨床応用について予測されたことがある。

現在、人工臓器の中で臨床に応用されているもの、あるいは臨床応用が期待されているもののうち、主なものについて、1980 年および 1990 年における各人工臓器の臨床の応用数あるいは装置の保有台数について予測されたものが表 1-1 である。

表 1-1 人工臓器の需要予測 (科学技術庁 1976)

臓 器	需要数コスト		1980 年				1990 年			
			日 本		世 界		日 本		世 界	
	需要数	コスト (億円)	需要数	コスト (億円)	需要数	コスト (億円)	需要数	コスト (億円)	需要数	コスト (億円)
✓ 人 工 骨・関 節	1,500	4.5	7,500	22.5	2,000	6.0	10,000	30		
✓ 人 工 血 管	7,500	1.5	750,000	150	24,000	4.8	2,400,000	480		
人 工 弁	3,000	7.5	450,000	1,125	9,000	22.5	1,350,000	3,375		
✓ 人 工 心 肺	1,500	75.0	22,500	1,125	3,500	175.0	52,500	2,625		
ペースメーカー	8,000	40.0	240,000	1,200	12,000	60.0	360,000	1,800		
✓ 人 工 腎 臓	12,000	480.0	360,000	14,400	27,000	1,080.0	810,000	32,400		
✓ 人 工 心 臓										
✓ (補助心臓)	3,000	450.0	150,000	22,500	10,000	1,500.0	500,000	75,000		
計		1,058.5		39,397.5		2,848.3		115,710		

なお、これには、研究施設および研究者数も予測された数が示されている。

これによると、1980 年における人工臓器の臨床例は、わが国において、およそ、人工骨・関節は 1,500 人、人工血管 7,500 人、人工弁 2,000 人、人工心肺 60,000 人、ペースメーカー 10,000 人、人工腎臓 24,000 人、人工心臓 3,000 人となり、世界全体では、人工骨・関節が 7,500 人、人工血管 750,000 人、人工弁 300,000 人、人工心肺 900,000 人、ペースメーカー 300,000 人、人工腎臓 720,000 人、人工心臓 150,000 人となる。

1990 年においては、人工臓器の臨床例は、わが国において、人工骨・関節が 3,000 人、人工血管 24,000 人、人工弁 6,000 人、人工心肺 100,000 人、ペースメーカー 20,000 人、人工腎臓 38,000 人、人工心臓 10,000 人となる。また、同年、世界全体では、人工骨・関節が 15,000 人、人工血管 2,400,000 人、人工弁 900,000 人、人工心肺 1,500,000 人、ペースメーカー 600,000 人、人工腎臓 1,140,000 人、人工心臓は 500,000 人という予測数字が示されている。

装置の数と臨床患者数とは一致するものと、一致しないものがある。

一致するものとしては、人工骨・関節、人工血管、人工弁、人工心臓などがある。

人工心肺、人工腎臓などは、その使用が一時的であり、当然同じ装置を数回あるいは人工心肺などは数百回も使用しうることがあるので、装置数のほうが患者数より少なくなっている。しかし、人工肺や人工腎臓でも、携帯用あるいは生体内内蔵用などが開発されると、患者 1 人に一つずつ装置が必要となり、両者の数が接近することはいうまでもない。

わが国における研究施設数は、人工腎臓に関しては、993 と多いが、他の人工臓器では数十～数百である。

研究者数は、人工腎臓で 2,400 人と多いが、他の人工臓器の分野では、100～500 人である。

1-2 人工臓器の未来の動向

人工臓器の研究開発の歴史をふりかえり、未来の方向を検討してみると、次の三つの方向をみとめることができる。それは

- i) 長期的利用への方向
 - ii) 機能の完全性の追及
 - iii) 装置の小型化、携帯化、内蔵化
- である。

人工腎臓を例にあげてみると、その応用は急性腎不全の患者のみならず、慢性腎不全の患者の長期透析への方向に移行している。

人工肺にしても、また人工心臓にしても、数時間の代行より、数ヵ月の代行

を旨として研究がすすめられている。

従来の人工腎臓は血液中の老廃物や毒物を透析するにすぎなかった。しかし、最近では、選択的濾過や再吸収、将来は尿細管の人工的機能実現などを旨とした、機能の完全化への研究の試みが検討されている。

人工臓器の使用には、体外におく一時的使用の方法もある。しかし、将来の本命としては、体内への内蔵化が理想と考えられている。そのための前段階としての人工腎臓の小型化や携帯化の研究がすすめられている。

また、最近では新しい人工臓器として、人工血液、人工肝臓、人工脾臓、さらに人工感覚などの人工臓器の開発が研究され始めている。

このような人工臓器の研究開発には、さらに新しい技術や方法論の導入が必要であることはいうまでもなく、高分子化学、精密工学、システム工学、などとの学際的なアプローチと協同実験がなくしては、この目的の達成は不可能とさえ考えられる。

人工臓器の目標は、生体臓器の代行による根本的治療にあるが、さらにシミュレーションモデルとして基礎医学への方法論としての応用という新しい領域が開拓されつつある。

自然心臓を使った実験では、循環薬剤が血管系に作用するのか、心臓に作用するのか、よくわからないことがあるが、人工心臓の動物では、この解析は明白となる。

また人工腎臓や人工肝臓の応用により、尿毒症や肝昏睡の本質が解明されることになる。また人工心臓の研究により、心臓の機能や循環の制御の実態などが明らかにされるようになる。

1-3 人工臓器の研究開発プロジェクト

1975年、科学技術庁のライフサイエンス部に人工臓器に関する専門委員会が設置され、そこで、人工臓器の研究開発計画が提案された。

ここでは、人工骨・関節、人工血管、人工弁、ペースメーカー、人工心肺、人工腎臓、人工心臓、新しい人工臓器として、人工血液、人工肝臓および人工脾臓および人工感覚器がとりあげられた。

今後、5～20年における研究開発の項目を簡単にあげてみると次のように

なる。

1. 人工骨・関節

研究開発開始より5年までに

- (1) 関節シミュレータの開発
- (2) 骨セメントの開発

が行なわれる。

同じく10年までに

- (1) 人工関節材料の開発

同じく15年までに

- (1) 各種の人工関節の開発

が行なわれる。

2. 人工血管

研究開発開始より3年までに

- (1) 大口径人工静脈の開発

同じく5年までに

- (1) 中口径人工静脈の開発
- (2) 小口径人工動脈の開発

が行なわれる。

同じく20年までに

- (1) 抗血栓性の完全な人工静脈，人工動脈が開発される。

3. 人工弁

研究開発開始より5年までに

- (1) 中心流型人工弁の開発

が行なわれ，

同じく，10年までに

- (1) 生物的人工弁の開発

がすすめられる。

5年後より，15年までに

- (1) 生体解剖学的（尖葉）人工弁の開発

同じく，20年までに，

(1) 抗血栓性完全人工弁の開発

が行なわれる。

4. ペースメーカー

ペースメーカーの開発は、むしろ共通の問題として、工学的技術問題の研究開発が多い。

研究開発開始より、5年までに

(1) ペースメーカー用電子回路の開発

(2) ペースメーカー用電極の開発

(3) ペースメーカー用被覆材料の開発

(4) Ni-Cd 電池, Li 電池の開発

などが行なわれる。

次いで、数年おくれて

(1) 原子力電池の開発

さらに、数年おくれて

(1) 生物エネルギー利用の研究開発

が行なわれる。

5. 人工心臓

研究開発開始より3年ぐらいで

(1) 血液ポンプの改良

が行なわれ

その後、10年までに

(1) 新しい血液ポンプの開発

が行なわれる。

研究開発開始より3年ぐらいで

(1) 人工肺の改良

が行なわれ、

同じく、10年までに

(1) 膜型人工肺の開発

が行なわれる。

研究開発より数年おくれて、10年までに

(1) 化学的人工肺の開発

(2) 電気化学的人工肺の開発

が行なわれる。

研究開発より5年までに

(1) 付属装置の開発

が行なわれる。

これらの研究開発が統合化されて、10年ごろより20年までに、

(1) 体内内臓型人工肺の開発

が行なわれる。

6. 人工腎臓

研究開発より3年ぐらいで

(1) 可搬型連続透析装置の開発

が行なわれ、

同じく、5年までに

(1) 濾過分泌型人工腎臓の開発

が行なわれる。

5年より10年の間に

(1) 分泌・選択再吸収・濃縮可搬型人工腎臓の開発

が行なわれる。

その後、20年までに

(1) 体内内蔵型人工腎臓の開発

が行なわれる。

7. 人工心臓

人工心臓には、補助心臓と完全人工心臓とがあり、臨床応用などにおいてその適用対象および難易度において差異があるので、分けて検討が行なわれた。

補助心臓では、

研究開発開始より3年までに

(1) 動物実験で3ヵ月生存

次いで5年までに

(1) 3ヵ月間の臨床応用

が行なわれ、

その後、10 年までに

(1) 臨床用補助心臓

が完成される。

完全人工心臓では、

研究開発開始より 5 年までに、

(1) 体外式の装置で、動物実験で 1 年生存が行なわれ、

次いで 8 年までに

(1) 同装置で動物実験で 3 年生存

が行なわれ、

その後、10 年までに

(1) 1 年間の臨床応用

が行なわれる。

研究開発開始の 8 年ごろより 20 年までに、

(1) 体内内臓式人工心臓が開発され、動物実験で 5 年生存

が行なわれ、

その後

(1) 同装置による臨床例

は 20 年以降になるであろう。

8. 新しい人工臓器

(a) 人工血液

研究開発開始と同時にすべてのプロジェクトがすすみ、8 年後には、

(1) 天然赤血球の利用

(2) 天然ヘモグロビンの利用

10 年までに

(1) フロロカーボンの応用

15 年までに

(1) 他の酸素易溶解物質の開発

が行なわれる。

また、