

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4190394号  
(P4190394)

(45) 発行日 平成20年12月3日(2008.12.3)

(24) 登録日 平成20年9月26日(2008.9.26)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/18 (2006.01)

A 6 1 M 1/18 5 2 3

請求項の数 3 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2003-371099 (P2003-371099)  
 (22) 出願日 平成15年10月30日(2003.10.30)  
 (65) 公開番号 特開2005-131123 (P2005-131123A)  
 (43) 公開日 平成17年5月26日(2005.5.26)  
 審査請求日 平成18年10月13日(2006.10.13)

(73) 特許権者 000116806  
 旭化成クラレメディカル株式会社  
 東京都千代田区神田美土代町9番地1  
 (74) 代理人 100090941  
 弁理士 藤野 清也  
 (74) 代理人 100076244  
 弁理士 藤野 清規  
 (74) 代理人 100113837  
 弁理士 吉見 京子  
 (74) 代理人 100127421  
 弁理士 後藤 さなえ  
 (72) 発明者 藤村 崇保  
 静岡県富士市鯨島2番地の1 旭化成株式  
 会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液透析器

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

中空系膜外表面とハウジング内表面で形成される透析液流路と、中空系膜内表面で形成される血液流路とを、中空系膜を介して有する血液透析器であって、限外濾過率が  $230 \sim 400 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$  の中空系膜を、ハウジング充填率が  $73.2 \sim 80\%$  になるようにハウジングに装填することにより、水系内部濾過流量測定法により測定した内部濾過流量が  $38 \text{ ml} / \text{min}$  以上  $150 \text{ ml} / \text{min}$  以下としたことを特徴とする血液透析器。

【請求項2】

中空系膜の有効長が  $360 \text{ mm}$  未満、中空系膜の内径が  $140 \mu\text{m}$  以上、中空系膜充填率が  $80\%$  以下、中空系膜面積が  $0.6 \sim 5.0 \text{ m}^2$  であり、透析液流路に障害物を持たない請求項1に記載の血液透析器。

【請求項3】

中空系膜の  $\alpha_2$ -ミクログロブリンの篩い係数が  $0.85 \sim 1.00$ 、かつ、 $\alpha_1$ -ミクログロブリンの篩い係数が  $0.45 \sim 1.00$  である請求項1または2に記載の血液透析器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液透析器に関する。更に詳しくは、 $\alpha_2$ -ミクログロブリン（以下  $\alpha_2$ -M

10

20

Gと称する)や $\gamma_1$ -ミクログロブリン(以下 $\gamma_1$ -MGと称する)などの低分子蛋白質の除去率に優れた血液透析器に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全患者は腎機能が低下し、水分量調節と尿素のような体内有害物質の除去機能が低下する。そのために、血液浄化のための治療が必要になる。その治療法として、濃度勾配による拡散現象を利用した低分子量物質の除去能に優れた血液透析と、圧力差を利用した中～高分子量物質の除去能に優れた血液濾過とが行われる。拡散現象では、尿素などの低分子量物質が除去され、濾過現象では、 $\gamma_2$ -MGや $\gamma_1$ -MGなど比較的分子量の高い低分子蛋白質が除去される。

10

【0003】

ここで、血液透析器の濾過現象をさらに詳細に説明する。血液透析器内で、中空糸膜を介して血液側と透析液側の圧力差によって液体が移動する現象を濾過といい、血液側から透析液側への流体の移動を正濾過、透析液側から血液側への移動を逆濾過という。それぞれの移動速度を正濾過流速、逆濾過流速といい、透析器全体で積分したものを正濾過量、逆濾過量という。つまり、透析器全体で血液側から透析液側に移動する流量を正濾過量、透析液側から血液側に移動する量を逆濾過量という。一般的な血液透析治療においては、血液と透析液をそれぞれ向流に流すことにより、血液入口(透析液出口)付近では、血液側の圧力が透析液側の圧力と膠質浸透圧を足した圧力よりも高くなるので、血液側から透析液側への正濾過が起こる。逆に、血液出口(透析液入口)付近では、透析液側の圧力と膠質浸透圧を足した圧力が血液側の圧力よりも高くなるので、透析液側から血液側に向か

20

【0004】

近年、透析と濾過の両者の良い点を合わせ持つ血液透析濾過法が考案され、Push/Pull血液透析濾過法、及びフィルターを通した透析液を置換液とするon-line血液透析濾過法等、いくつかの提案がなされている。これらの治療方法においては、特に濾過において前述のような複雑な現象が起こっていると考えられ、その結果、優れた治療効果を奏することが認められている。ところが、これらの治療方法はいずれも多量の液体の移動が伴う方法であるため、専用の制御装置を必要とした。

【0005】

30

そこで、専用の制御装置を必要としない他の血液透析濾過技術も提案されている(例えば、特許文献1～4及び非特許文献1～4)。これらの技術は、透析液流路乃至は血液流路断面積を狭くすることで透析液乃至は血液の流速を速くし、結果として各流路に大きな圧力損失を発生させたり、或いはハウジングを長くして前記各流路をより長くすることで大きな圧力損失を発生させることによって濾過量を増やし、透析と同時に濾過効率をも向上させ、尿素などの低分子量物質のみならず、 $\gamma_2$ -MGや $\gamma_1$ -MGなどの比較的分子量の高い低分子蛋白質を除去する技術である。

【0006】

具体的な例としては、ハウジングの内部に透析液に対して膨潤性を有する介挿体等を配置させて透析液流路断面積を小さくする(特許文献1)、ハウジング内部に外部から圧力を加える事で容積可変な調整室を設け、その容積を変化させることで透析液流路断面積を小さくする(特許文献2)、ハウジング内の中空糸膜の充填率を大きくして透析液流路断面積を小さくする(非特許文献1)、又は中空糸膜の内径を狭小化して血液流路断面積を小さくする(非特許文献2)、ハウジングの長手軸方向の長さを従来より長くすることで結果として透析液及び血液の流路に大きな圧力差を発生させる(特許文献3、非特許文献3)、通常の透析に用いられる透析器の血液流路と透析液流路をそれぞれ直列に結合し膜面積を増やし、各流路を長くするとともに、さらにその透析液の連結回路の途中をクランプして圧力差を発生させる(非特許文献4)等が挙げられる。

40

【0007】

前述の血液透析器内部での濾過現象において、ポンプによって透析液の供給流量と排出

50

流量を同じになるように設定する条件を除水量  $0 \text{ ml/min}$  条件とすると、このとき当然に正濾過量と逆濾過量は一致する。この除水量  $0 \text{ ml/min}$  条件での正濾過量もしくは逆濾過量を内部濾過流量という。上記特許文献 1, 2 および非特許文献 1 ~ 4 の技術は、いずれも内部濾過流量を高めて治療効果を上げようとするものであったが、次のような問題点があった。

【0008】

透析液流路に介挿体等を設けて透析液流路を狭くする手法は部品点数が多くなり、製造法の煩雑化を招く恐れがある。中空糸膜の充填率を極端に上げる手法も充填率を上げることが生産性への悪影響を招来し易い。また、血液流路断面積を小さくする手法は残血を起こす恐れがある。ハウジングを長くして透析液及び血液流路を長くする手法では長尺化したことによる使い勝手と製造コストへの悪影響が懸念される。そして透析器を直列に結合する手法は倍の量の中空糸膜を用いることによるプライミングボリューム（患者からの脱血量）の増大が起ってしまう。

【0009】

また、特許文献 4 は中空糸膜のイヌリンに対するふるい係数と中空糸膜の限外濾過係数  $UFR$  と中空糸膜内径  $D$ 、中空糸膜長  $L$  の関係が一定の関係式を満たす血液透析器を規定しているが、この要件を満たすものであっても、濾過効率は必ずしも良いとはいえない場合がある。このように、大量の液体移動を伴う治療方法もしくは内部濾過促進型の血液透析器においては、まだまだ改善を要する課題があり満足できるものではなかった。

【0010】

ところで、前記の内部濾過促進型の血液透析器を開発するに際して、その内部濾過流量を定量しようとする試みが成されている。例えば、非特許文献 5 において、汎用超音波診断装置を用いて血液透析器の中空糸内の流速を測定し、その流速から内部濾過流量を直接測定する方法が既に報告されている。しかし、超音波診断装置の特性上、測定する方向と実際の流れの方向に少しでも違いがあると測定値に大きな誤差が加わってしまい、その値から内部濾過流量を直接算出すると誤差を含んだ値となり、精度よく内部濾過流量を測定することができなかった。従って、より精度の高い内部濾過流量を測定し、血液透析器の仕様を明確にする必要があった。

【特許文献 1】特開平 9 - 84873 号公報

【特許文献 2】特開平 11 - 319079 号公報

【特許文献 3】特開平 7 - 59849 号公報

【特許文献 4】特開平 7 - 163659 号公報

【非特許文献 1】柴田, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2002年, 18巻, 第4号, P.29-34

【非特許文献 2】春原, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2002年, 18巻, 第4号, P.25-28

【非特許文献 3】菅谷, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2002年, 18巻, 第4号, P.19-24

【非特許文献 4】加藤, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2002年, 18巻, 第4号, P.35-43

【非特許文献 5】佐藤, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2002年, 18巻, 第4号, P.45-49

【非特許文献 6】金, 「臨床透析」, 日本メディカルセンター, 2000年, 16巻, 第6号, P.41-45

【非特許文献 7】金, 「HDF ハンドブック」, 南河堂, 2000年, P.134-140

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は前記問題点を解決するためのもので、精度の高い内部濾過流量の測定方法を提供し、また、このような測定方法により得られる内部濾過流量をもとに仕様を明確にした

10

20

30

40

50

血液透析器を提供することを目的とする。さらには、専用の濾過量制御装置を用いずに使用でき、しかも既存の血液透析器と同等のサイズ、構造で特別な負荷構造を必要としないにもかかわらず、 $\beta_2$ -MGや $\beta_1$ -MGなどの低分子蛋白質について高い除去率を達成する高性能な血液透析器を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討した結果、水系内部濾過流量測定方法を提供し、これにより測定した内部濾過流量を所定の範囲とすることで、低分子蛋白質の除去率を大幅に増加できることを見出し、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は前記課題を達成するため、次のような構成を有する。

(1) 中空系膜外表面とハウジング内表面で形成される透析液流路と、中空系膜内表面で形成される血液流路とを、中空系膜を介して有する血液透析器であって、限外濾過率が $230 \sim 400 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ の中空系膜を、ハウジング充填率が $73.2 \sim 80\%$ になるようにハウジングに装填することにより、水系内部濾過流量測定法により測定した内部濾過流量が $38 \text{ ml/min}$ 以上 $150 \text{ ml/min}$ 以下としたことを特徴とする血液透析器。

(2) 中空系膜の有効長が $360 \text{ mm}$ 未満、中空系膜の内径が $140 \mu\text{m}$ 以上、中空系膜充填率が $80\%$ 以下、中空系膜面積が $0.6 \sim 5.0 \text{ m}^2$ であり、透析液流路に障害物を持たない前記(1)に記載の血液透析器。

(3) 中空系膜の $\beta_2$ -ミクログロブリンの篩い係数が $0.85 \sim 1.00$ 、かつ、 $\beta_1$ -ミクログロブリンの篩い係数が $0.45 \sim 1.00$ である前記(1)または(2)に記載の血液透析器。

【発明の効果】

【0013】

本発明の血液透析器は、専用の濾過量制御装置を用いずに使用でき、しかも既存の血液透析器と同等のサイズ、構造で特別な透析液流路の障害物を必要としないにもかかわらず、高い内部濾過流量を達成することで、 $\beta_2$ -MGや $\beta_1$ -MGなどの低分子蛋白質について高い除去率を達成する効果を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明という血液透析器は、その形状、構造としては、公知の中空系膜型人工腎臓モジュールに一般的に見られる形状であり、中空系膜束が筒状ハウジングに収容され、その両端部がポッティング加工された後にヘッダーキャップが装着されたものである。より詳細には、前記ハウジングは樹脂製の筒状容器であり、透析液等の液体を流入(流出)させるためのノズルが両端部近傍にそれぞれ設けられている。ハウジングに収容されている中空系膜束は、以下に述べる材質からなる中空系膜が数百乃至数万本束ねられたものであり、その両端部において、ポリウレタン系樹脂等によってポッティング加工されて膜の開口端を形成している。このようなポッティング加工により、中空系膜の内部空間(中空部)と膜の外部空間(膜の外表面とハウジング内表面との隙間)とが隔絶されている。そして、中空部に血液等の液体を流入(流出)させるためのノズルを設けたヘッダーキャップが装着されている。

【0015】

前記血液透析器において、「ハウジングの長さ」とはハウジングの長手方向の寸法を言う。また、「透析液流路」とは、中空系膜外表面とハウジング内表面とで囲まれる空間と、そこから外部に繋がる透析液出入口までの透析液が流れる空間を言う。さらに、「血液流路」とは、中空系膜内表面で囲まれる空間と、そこから外部に繋がるヘッダーキャップの血液出入口までの血液透析治療中に血液が流れる空間をいう。なお、本発明においては、前記透析液流路に流す液体を「D液」、血液流路に流す液体を「B液」と呼ぶことがあ

る。

【0016】

本発明においては、前記血液透析器において、水系内部濾過流量測定法により測定した内部濾過流量が特定の数値範囲にあることが特徴である。

ここで、本発明の水系内部濾過流量測定法について簡単に説明する（詳細な測定方法は後述する）。本測定方法は、汎用超音波診断装置を用いて血液流路と透析液流路に純水を流した時に、血液流路内の流速を測定し、その流速から内部濾過流量を算出する方法である。このような方法は、従来技術（非特許文献5）として説明したとおりであるが、臨床効果との関連において、本発明の測定方法では、各測定位置ごとに様々な誤差を含んだ測定値とポンプ設定流量とモジュールの各寸法から得られた理論値との検量線をあらかじめ作成することで各位置での血流量を算出している。よって、測定値を直接用いて、ある測定点からの比較で血流量を算出していた従来の測定方法に比べ、定量性が格段に優れ、この結果臨床効果との関連をより正確に關係付けることができるというものである。

本発明の測定方法によれば、血液透析器の内部濾過流量は38ml/min以上150ml/min以下であることが必要である。内部濾過流量が38ml/min未満であると、 $\beta_2$ -MG、 $\beta_1$ -MGなどの低分子量蛋白質の除去率が低下し、期待する治療効果が得られない。

【0017】

ここで、内部濾過流量と治療効果との関係について説明する。血液透析治療における究極の目標は生体腎の物質除去性能であるが、例えば、現状で最も優れた治療効果が期待できる大量液置換型の血液濾過透析療法においては、 $\beta_2$ -MGのクリアランスが80ml/min以上、 $\beta_1$ -MGのクリアランスが5~20ml/minを一つの目標値とされており、血液透析器でこのクリアランスが得られれば、治療終了後の $\beta_2$ -MGの除去率が80%程度、 $\beta_1$ -MGの除去率が30~40%程度となつて、関節痛、皮膚蚤痒、いらいら感、不眠等の透析合併症の改善が70%程度の症例で認められるとされている（非特許文献6および7）。

【0018】

本発明者らの知見によれば、詳細な因果關係は定かではないが本発明による内部濾過流量が38ml/min以上であれば、大量の液置換をしなくても、 $\beta_2$ -MGおよび $\beta_1$ -MGともに前記の水準のクリアランスに達することを見出したものであり、よって優れた治療効果を奏すると推定されるものである。しかしながら、内部濾過流量が150ml/minを超えると、透析治療中に血液が濃縮されすぎ、中空糸膜の目詰まりを起こし、溶質の除去性能が低下する傾向にある。従つて、内部濾過流量の範囲は、38ml/min以上150ml/min以下であることが必要で、好ましくは38ml/min以上140ml/min以下、更に好ましくは38ml/min以上130ml/min以下である。

【0019】

このような内部濾過流量を有する血液透析器を、専用の濾過量制御装置を用いることなく、既存の血液透析器と同等のサイズ、構造で特別な負荷構造を必要とせずには、中空糸膜の有効長、中空糸膜の内径、中空糸膜の充填率、膜面積、中空糸膜の透水性等を適宜設定することにより達成できる。例えば、中空糸膜の有効長、中空糸膜の内径、膜面積、限外濾過率を固定してハウジング内径を小さくすることにより中空糸膜の充填率を増加させると、透析液側の圧力損失が上昇し、血液側と透析液側の圧力差が大きくなるために内部濾過流量が促進される。加えて、中空糸膜の透水性を大きくすることにより膜間圧力差に対する透水抵抗を小さくすると、さらに内部濾過流量を高めることができる。

また、中空糸膜束を収容するハウジング仕様、例えば、ハウジング全体の形状、ハウジングの長さ・ハウジングの胴部や透析液等の液体流入（流出）部付近の構造を適宜設定したり、前記中空糸膜の仕様と組み合わせることもできる。以下、中空糸膜、ハウジングおよび血液透析器の各要因について説明する。

【0020】

まず、本発明の血液透析器に收容される中空糸膜の材質としては、公知の中空糸膜素材であれば特に限定されず、例えば、再生セルロース、セルロース誘導体、ポリメチルメタクリレート系樹脂、ポリエチレンやポリプロピレン等のポリオレフィン系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリエーテルスルホン系樹脂、ポリアリルエーテルスルホン系樹脂、ポリアミド系樹脂、ポリイミド系樹脂、シリコン系樹脂、ポリテトラフルオロエチレン系樹脂、およびポリエステル系ポリマーアロイ系樹脂等を例示できる。中でも、製膜時の透水性の制御が比較的容易で、しかも高透水性の膜が得られやすいポリスルホン系樹脂やポリアクリロニトリル系樹脂が好ましいが、これらの樹脂素材はいずれも疎水性が高いため、蛋白質の吸着による目詰まりや血液凝固を引き起こす可能性がある。従って、親水性ポリマーのブレンドや親水性モノマーの共重合、あるいは表面改質等によって親水化したものが特に好ましい。

10

#### 【0021】

前記中空糸膜は、血液透析器として用いられる場合には、物質交換の効率や血液凝固の抑制ならびに流速や圧力損失などの施行条件を鑑みて、通常は内径が $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 程度、膜厚は数 $\mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ 程度に設定されている。中空糸膜の内径は後述する内部濾過流量の値に影響を及ぼす要因の一つとなり、内部濾過流量の最適な範囲を達成する上では、より細い径を選択することが好ましい。しかしながら、内径が $140 \mu\text{m}$ 未満になると中空糸膜内部での血液凝固による残血を起こす恐れがあり、反対に $250 \mu\text{m}$ 以上になると物質交換の効率が低下する、脱血量が増大して患者に負担がかかるため、内径は $140 \sim 250 \mu\text{m}$ であることが好ましい。

20

#### 【0022】

中空糸膜の膜厚は、膜材質による膨潤性や透過性の違いを勘案して適宜設定されていればよいが、著しく肉厚になると物質透過性が損なわれ、また不必要に容積が増大するとハウジングが大型化してしまうので、前述のとおり数 $\mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ 程度であればよい。

#### 【0023】

血液透析器における中空糸膜の有効長とは、血液透析器の一方のポッティング部内面と他方のポッティング部内面とを結ぶ距離である。この中空糸膜の有効長も後述する内部濾過流量の値に影響を及ぼす要因の一つとなり、内部濾過流量の最適な範囲を達成する上では、より長い方が好ましい。しかしながら、有効長が $360 \text{mm}$ 以上になると血液透析器が長尺化して使い勝手が悪く、しかも膜やハウジング等の各部材の製造コストが嵩む。反対に $200 \text{mm}$ 未満になると有効な内部濾過流量が得られず、また、使い勝手が悪い

30

#### 【0024】

このような中空糸膜は素材特性に応じた製膜方法が選択され、公知の湿式紡糸法や乾湿式紡糸法、あるいは熔融紡糸法等によって得られる。例えば、(乾)湿式紡糸法においては、紡糸原液の組成・粘度・温度、中空剤組成、凝固浴の組成・温度、吐出線速度、巻取速度等に代表される製膜因子を適宜選択することによって、所定の透過特性に調整した中空糸膜を得ることができる。本発明においては、後述する内部濾過流量の値に影響を及ぼす要因の一つとして、限外濾過率を所定の範囲に設定した中空糸膜を採択することが好ましい。すなわち、内部濾過流量の最適な範囲を達成する上で限外濾過率はより高い方が好ましい。しかしながら、限外濾過率が $200 \text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ 未満になると十分な内部濾過流量を確保することが困難となり、低分子蛋白質の除去率が悪くなる。反対に限外濾過率が $400 \text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ 以上になると、有用蛋白質であるアルブミンの流出が高くなる傾向を伴うので、限外濾過率は $200 \sim 400 \text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ であることが好ましい。

40

なお、中空糸膜の限外濾過率は、 $100$ 本程度の中空糸膜からなる所定面積のミニモジュールを作成し、このミニモジュールに純水を通液しながらフロー法またはストップ法により測定することができる。また、該中空糸膜をハウジングにポッティングした血液透析器に純水を通液しながらフロー法またはストップ法により測定することができる。

#### 【0025】

50

ここで、低分子蛋白質の除去率に影響を及ぼす因子として、中空糸膜の篩い係数について述べておく。血液透析器として優れた低分子蛋白質の除去率を発揮するためには、一つの要因として、中空糸膜が低分子蛋白質の高い篩い係数を有していることが好ましい。具体的には、本発明で除去しようとする<sub>2</sub>-MGの篩い係数が0.85~1.00、<sub>1</sub>-MGの篩い係数が0.45~1.00であれば、これらの中空糸から構成される血液透析器において、本発明の内部濾過流量と相乗効果をもたらすことになり、より好ましい。

なお、中空糸膜の篩い係数は以下の操作によって測定されるものである。すなわち、100本の中空糸膜からなる有効長18cmのミニモジュールを作成し、このミニモジュールに、総蛋白濃度を6.5g/dlに調整し、<sub>2</sub>-MGおよび<sub>1</sub>-MGを添加したヒト血清を通液する。その際、線速は0.4cm/秒とし、膜間圧力差を25mmHgに設定する。次に、ミニモジュール通過前の元液と通液開始60分目の濾液を採取し、エンザイムイムノアッセイ法によって<sub>2</sub>-MGおよび<sub>1</sub>-MG濃度を測定した後、次式から篩い係数を算出した。

$${}_2\text{-MGの篩い係数} = \text{濾液中の} {}_2\text{-MG濃度} / \text{元液中の} {}_2\text{-MG濃度}$$

$${}_1\text{-MGの篩い係数} = \text{濾液中の} {}_1\text{-MG濃度} / \text{元液中の} {}_1\text{-MG濃度}$$

#### 【0026】

血液透析器における中空糸膜の膜面積とは、血液透析器内の中空糸膜において物質透過に寄与できる中空糸膜内表面を平面とみなした総面積であり、すなわち、前記有効長における中空糸膜内表面の面積である。具体的には、中空糸膜内表面の断面形状がほぼ円であれば、下記の式から算出される値をいう。

中空糸膜面積 = 中空糸膜内径 × × 中空糸の有効長 × 中空糸膜の本数

#### 【0027】

血液透析器において、中空糸膜面積が5.0m<sup>2</sup>より大きくなると体外循環時の脱血量が増えて患者の負担が大きくなり、しかも膜やハウジング等の各部材の製造コストが嵩む。反対に0.6m<sup>2</sup>未満になると、低分子蛋白を含む溶質の除去性能が十分に得られないため、中空糸膜面積は0.6~5.0m<sup>2</sup>であることが好ましい。さらに好ましくは、0.6~3.0m<sup>2</sup>である。

#### 【0028】

血液透析器における中空糸膜充填率とは、筒状ハウジングの胴部において、ハウジング長手方向の最大の充填率であり、ハウジング内周断面に占める中空糸膜の外周断面の割合である。具体的には、中空糸膜外表面およびハウジング内表面の断面形状が共にほぼ円であれば、下記の式から算出される値をいう。

中空糸膜充填率 = 中空糸膜本数 × (中空糸膜外径 / ハウジング内径)<sup>2</sup> × 100

#### 【0029】

この充填率も後述する内部濾過流量の値に影響を及ぼす要因の一つとなり、内部濾過流量の最適な範囲を達成する上では、より高い充填率の方が好ましい。しかしながら、充填率が80%より高くなると、中空糸膜束のハウジングへの装填が困難になり生産性への悪影響が発生しやすくなる。反対に50%未満になるとやはり使い勝手が悪いいため、中空糸膜の充填率は50~80%であることが好ましい。ハウジング充填率を制御するには幾つかの方法があり、例えば、中空糸膜の内外径や膜厚ならびに充填本数を調整する他に、筒状ハウジング胴部の内径を適宜設定する方法があり、何れでも構わない。

一方、ハウジング仕様については、形状は前述したとおりである(段落番号0014)が、ハウジング長やハウジング胴部の径、および透析液等の液体流入(流出)部付近の構造も内部濾過流量に関係する。

ハウジング長は、前述の中空糸膜有効長の好ましい範囲(200~360mm)を達成できる範囲にあればよく、前記有効長にポッティング部分の長さ(通常1cm程度)の両端分を加味した範囲であればよい。

ハウジング径のうち特に重要なものは内径であり、一定本数の中空糸膜束に対してハウジング胴部の内径をより小さくする方が内部濾過を高める傾向にある。本発明で用いる中空糸膜の内外径、膜面積および充填率を勘案すると、ハウジング胴部の内径は25.0~

10

20

30

40

50

65.0 mmであることが好ましい。

また、より好ましい態様においては、前記胴部が、一定の内径を有するストレート部と少なくとも処理液入口側に向かって拡径する端部テーパ部からなっており、テーパ部において胴部内径が連続的に変化している。このような構造を有することにより、透析液等の処理液が流入しハウジング胴部を流出側に向かって進む際に、処理液が中空系膜束の間隙をより均一に流れることが可能となる。その結果、内部濾過流量が高まる傾向にあるので好ましい。

さらに、透析液等の液体流入（流出）部付近の構造としては、透析液出入口にハウジング本体内面全周にわたるパッフル板が備えられ、該パッフル板がハウジング端面に向かって徐々に拡大している構造を有していてもよい。これにより、透析液が血液透析器の入口から入った後、透析液が中空系膜束の内部にまで浸透し中空系膜間に均一に流れることで、血液透析器内全体において内部濾過流量が向上し、 $2 - MG$ や $1 - MG$ などの低分子蛋白質の除去量が向上するため好ましい。

#### 【0030】

なお、本発明のより好ましい態様の血液透析器は、透析液流路に障害物を持たないものである。

例えば透析液の流れを妨げ、透析液入口付近で測定される圧力（ $PD_{in}$ ）と透析液出口付近で測定される圧力（ $PD_{out}$ ）との差である透析液側圧力差（ $PD$ ）の値を大きくするような障害物を透析液流路に設けていない。このような障害物を設けると部品点数が多くなり、製造方法の煩雑化や製造コストの増大、ならびに中空系膜によっては膜破損をも招く恐れがあるため、透析液流路に障害物を持たないほうが好ましい。

#### 【0031】

次に、本発明の内部濾過流量測定法について具体的に説明する。

まず、本発明の測定方法においては、使用溶媒として、37℃に加温され、かつ十分に脱気された純水を使用する。

使用する汎用超音波診断装置に要求されるスペックは、測定する流速に比べ速度レンジが大きすぎると、測定する流速を検知できなかったり、微小な変化を検知できなかったりする。また、測定する流速に比べ速度レンジが小さいと、正しい流速を測定することはできない。したがって、速度レンジの1/3程度が測定したい流速となるように速度レンジを設定するのが望ましい。おおよそその中空系内の流速は、測定する透析器のスペックによって決定され、そこから測定に必要な診断装置のスペックが求められる。具体的には、B液の最低流速は、以下の式により算出される。

B液の最低流速 = (B液入口流量 - 内部濾過流量の最大値) / (中空系本数 ×  $\pi$  / 4 × (中空系膜内径)<sup>2</sup>)

#### 【0032】

中空系内径が200  $\mu m$ 、中空系本数が9200本の透析器の場合、発現が予測される内部濾過流量の最大値が150 ml/min程度だと考えると、B液の最低流速は、およそ0.3 cm/secと計算できる。使用する汎用超音波装置としては、その3倍程度の速度レンジを持つことが望ましい。したがって、本発明では、ALOKA製ProSound SSD-5500でソフト変更を行い、0.21 kHzのPRF(Pulse Repetition Frequency)を追加することで、プローブからの送受信周波数が5 MHzで、折り返し限界速度が1.6 cm/secとなるように改造した。今回測定に使用したカラードプラモードでは、折り返し限界速度に対して1/8の速度レンジを設定できるので、最低速度レンジが0.2 cm/secであり、内部濾過流量測定には十分な速度レンジを備えたものを使用した。

#### 【0033】

超音波を散乱させる粒子として、粒子径5～50  $\mu m$ で、比重0.9～2.0のものが好ましい。より好ましくは、粒子径20～30  $\mu m$ で、比重1.0～1.6である。本発明では、旭化成製アビセルPH-M25（平均粒径25  $\mu m$ ，比重1.55）を使用した。また、粒子濃度は37℃に加温され十分に脱気された純水に対して、1.0～2.5 g/lが好ましく、より好ましくは1.5 g/lである。本発明では、1.5 g/lとした。



## 【 0 0 3 4 】

以下、図 1、図 2 中の符号を用いて説明する。図 1 は後述する検量線 2 作成時の回路図であり、図 2 は同様に除水量 0 m l / m i n の条件での回路図を示す。

血液流路内の流速の測定中にプローブや血液透析器（以下単に透析器という場合がある）が動くと測定値に大きなバラツキが含まれてしまうため、血液透析器 1 は固定具 4 により、プローブ 2 は図示しない固定具によりそれぞれ固定して測定する。また、プローブと透析器との隙間により生じる測定値のバラツキを低減するために、37 に加温され十分に脱気された純水 1 2 で満たされた浴槽 3 に、血液透析器 1 とプローブ 2 を沈めて測定する。

汎用超音波診断装置による血液流路内の流速の測定方法は、本発明で使用したALOKA製ProSound SSD-5500での操作を例に挙げて説明するが、同等の機能を有する超音波診断装置であれば測定結果は変わらない。また、装置によって本発明が何ら限定されるものでもない。まず、本発明では、使用するプローブ（振触子）として、ALOKA製UST-5545（走査方式：電子リニア走査，公称周波数 4 ～ 1 0 M H z ，有効視野 3 8 m m ）を用いた。プローブに関しても、同等の機能を有するプローブであればよい。透析器の長手方向の中心軸とプローブの中心軸が 9 0 度になるようにプローブ 2 と血液透析器 1 を設置する。血液流路に散乱粒子を混合した純水 5 をチューブポンプ 8 で通水する。散乱粒子溶液 5 はウォーターバス 6 によって 37 に加温され、攪拌翼 7 によって散乱粒子濃度が均一となるように調整されている。

B 側の通水用ポンプとしては透析器 1 へ 2 0 0 m l / m i n の流量で通水できなければならない。そこで、本発明では B 液の通水用ポンプとして、イギリスWATSON-MARLOW社製チューブポンプVM-323S型にポンプヘッドを 2 つ装着して使用した。ポンプ用チューブには内径 3 m m のものを使用した。透析液流路は測定条件によって D 液をチューブポンプ 1 5 ， 1 6 で通水する場合と、D 液を充填するのみで停止させておく場合があるが、いずれの場合も D 液には散乱粒子は混入させない。D 側の通水用ポンプとしては、透析器へ 5 0 0 m l / m i n の流量で吐出もしくは、透析器から 5 0 0 m l / m i n の流量で吸水できなければならない。本発明では、D 液通水用のポンプとして、イギリスWATSON-MARLOW社製チューブポンプVM-323S側にポンプヘッドを 4 つ装着したものを透析液側入口と出口側にそれぞれ 1 台ずつ使用した。それぞれポンプ用チューブには内径 3 m m のものを使用した。

## 【 0 0 3 5 】

汎用超音波診断装置の操作方法については、本発明で使用したALOKA製ProSound SSD-5500の操作方法を例に挙げて説明するが、同等の操作を行えば測定結果は変わらない。また、操作方法で本発明が何ら限定されるものではない。まず、画像モードは B モードとし、流れを観測するための F L O W モードにする。一般的にこれらのモードは、カラードプラ法での速度モードと呼ばれており、静止した物体と運動している動体を区別し、運動速度を求めようとする手法である（参考文献：伊藤・入江，「超音波検査入門（第 3 版）」，医歯薬出版株式会社，P.39-55）。

## 【 0 0 3 6 】

プローブから送信される超音波信号の角度は、透析器の長手方向の中心軸とプローブの中心軸が 9 0 度になるようにプローブと透析器を設置したときに、測定される B 液の速度が正になるように、ASSIGN3 (I.DIRECT) ボタンで方向を調整する。次に、透析器の中心軸との鋭角が 3 0 ～ 7 0 度になるように設定する。本発明では、6 0 度とした。

## 【 0 0 3 7 】

B モード像（断面画像）は流速測定に必要がないので、B ゲインは最小の 3 0 に設定する。続いて、F L O W モード（速度モード）での測定速度の折り返し現象が発生しない最も小さい速度レンジに設定する。本発明データ測定時には、速度レンジ 0 . 8 を使用した。また、観測される信号の低流速付近の測定ノイズを取り除く為のフローフィルターはできるだけ使用しない。本発明では、装置の都合上使用しなければならないので、フローフィルターは 1 を使用した。

## 【 0 0 3 8 】

速度を測定する測定領域付近にプローブを移動し、測定領域が測定できるようにSCAN AREAボタンを押し、トラックボールで操作画面上のスキャンエリアを移動させる。続いて、FREEZEボタンを押し、今までの記録を停止し、再度FREEZEボタンを押すことで、スキャンエリア内の速度データを新たに記録させる。およそ、時間方向に10～100フレーム記録したところで、再々度FREEZEボタンを押し記録を停止する。本発明では80フレーム記録した。

## 【 0 0 3 9 】

続いて、タッチパネル上のFlow Profileボタンを押し、記録したデータの解析を行なう。画面上にキャリパーマーク“A”が表示されるので、トラックボールで測定領域の端部である始点に移動させ、MARK REFボタンを押し固定する。キャリパーマークはA-Bに分離し、A-Bカーソルになるため、A-Bカーソルが透析器の長手方向の中心軸と直角なるようにし、測定領域の深さ幅が1mmとなるようにトラックボールで移動させる。SEARCHボタンを押し、A-Bカーソル間の流速のプロファイルを計算する。そのあと、SETボタンを押し、計算したデータをRS-232Cで接続されたパソコンに転送する。パソコン上で、転送されたデータの時間方向と深さ方向の平均をとり、その値をその測定領域での平均速度とする。

## 【 0 0 4 0 】

透析器内の測定領域を表す模式図を図3に示す。

長さ方向が同じ位置における深さ20、21の距離を深さ幅22とし、20、21間の測定領域23において、上記の方法で平均流速を5回測定し、5点のデータのなかで最大値と最小値を除いた3点を平均して得られた値を、その測定領域23での血液流路側の速度の測定値とする。

## 【 0 0 4 1 】

ここで、直接汎用超音波診断装置から得られる測定値は、内部の系の収納状態による流れの方向が透析器の長手方向とずれることによる測定誤差や、診断装置内部での測定データのフィルタリングによる誤差があるため真の流速とのずれが大きい。したがって、それらの誤差を考慮した補正を行なう必要がある。そこで、既知である真の血液流路の流速と超音波診断装置で測定される流速との検量線を作成し、誤差を取り除く方法を用いる。

## 【 0 0 4 2 】

検量線の作成手順は、まず血液側ポンプから吐出される流量をメスシリンダーなどで実測する。ポンプの設定した回転数を横軸、実測した流量を縦軸としてプロットし、最小自乗法による直線近似を行なうことで、血液側ポンプの設定回転数と流量の検量線1を作成する。

## 【 0 0 4 3 】

次に、透析液流路に純水を充填し栓をした状態で、血液流路側に散乱粒子を混合した純水をポンプで通水し、汎用超音波診断装置で血液流路側の測定したい測定領域での流速を測定する。汎用超音波診断装置による測定方法は上記と同じである。また、血液側ポンプの設定回転数も記録する。

## 【 0 0 4 4 】

測定されたポンプの設定回転数から検量線1を用いてポンプから吐出される流量に換算する。ここで、血液ヘッダーから入ってきた液体は、血液入口ヘッダー部から中空系膜内表面で形成される血液流路へ均一に分散されていると仮定すると、各中空系内での一本一本の平均流速はそれぞれ同じであるとするので、真の血液流路側の平均流速は以下の式により計算できる。

真の血液流路側の平均流速 = ポンプから吐出される流量 / (  $\pi / 4 \times (\text{中空系膜内径})^2 \times \text{中空系膜本数}$  )

したがって、得られた流量から真の血液流路側の平均流速を計算することで、ある測定領域での真の血液流路側の平均流速と汎用超音波診断装置で測定された血液流路側の流速のデータセットが得られる。

## 【 0 0 4 5 】

同様にして、測定領域は変更せず、ポンプの設定値のみを変更させて、真の血液流路側の平均流速と汎用超音波診断装置で測定された血液流路側の流速のデータセットを数セット測定する。得られたデータを、横軸を汎用超音波診断装置で測定された血液流路側の流速、縦軸を真の血液流路側の平均流速としてプロットし、最小自乗法による直線近似を行なうことで、検量線 2 を作成する。この検量線 2 をもちいることで、データ作成した測定領域において超音波診断装置によって測定される流速を、内部の系の収納状態による誤差や、診断装置内部での測定データのフィルタリングによる誤差を除いた血液流路側の真の流速に読み替えることができる。図 1 に検量線 2 作成時の回路図を示す。

#### 【 0 0 4 6 】

続いて、除水量  $0 \text{ ml} / \text{min}$  の条件下での血液流路側の流速を測定する。血液流路側に散乱粒子を混合した純水 5 を、血液入口側のポンプ 8 で入口流量が  $200 \text{ ml} / \text{min}$  になるように通水する。除水量  $0 \text{ ml} / \text{min}$  の条件となるように、透析液流路側に純水 17 を透析液入口側に設置したポンプ 16 で  $500 \text{ ml} / \text{min}$  で吐出し、透析液出口側に設置したポンプ 15 で  $500 \text{ ml} / \text{min}$  で吸水する。図 2 に、除水量  $0 \text{ ml} / \text{min}$  の条件での回路図を示す。上記の検量線 2 を作成したときと同じ測定領域で、汎用超音波診断装置を用いて、血液流路側の流速を測定する。測定した流速を、上記で作成した検量線 2 を用いて、さまざまな誤差を取り除いた真の血液流路側の平均流速に読み替え、その値を除水量  $0 \text{ ml} / \text{min}$  の条件での血液流路側の流速とする。

#### 【 0 0 4 7 】

上記の方法を用いて、長手方向と深さ方向と回転方向に測定領域を移動させて除水量  $0 \text{ ml} / \text{min}$  の条件での血液流路側の流速を測定する。測定されたデータに対して、同じ長手方向位置での深さ方向と回転方向の平均流速を算出する。つまり、長手方向に対して垂直な断面における血液流路側平均流速を算出する。長手方向の平均流速の分布において、内部濾過流量は以下の式により求めることができる。

内部濾過流量 = 血液側入口流量 - (最も小さい血液側平均流速)  $\times$  / 4  $\times$  (中空系膜内径)<sup>2</sup>  $\times$  中空系膜本数

中空系膜の透過性能を示す UFR の値が、血液側から透析液側に向かう方向と透析液側から血液側へ向かう方向が同じ場合は、一般的に透析器の長手方向の中心付近での平均流速と中心付近での平均流速との差が内部濾過流量となる。

#### 【 0 0 4 8 】

このような方法によれば、臨床効果との関連において、各測定位置ごとに様々な誤差を含んだ測定値とポンプ設定流量とモジュールの各寸法から得られた理論値との検量線を作成することで各位置での血流量を算出できるため、従来の超音波法に比して定量精度が格段に優れる。

以下実施例に基づき、本発明の血液透析器を詳細に説明するが、本発明はこれらによって発明を制限されるものではない。

#### 【 0 0 4 9 】

以下の実施例 1, 2 と比較例 1, 2 で使用した中空系膜は同じポリスルホン製中空系膜を使用した。水系内部濾過流量測定法で内部濾過流量の測定を行い、日本人工臓器学会で定める人工腎臓性能評価基準に準じて、 $Q_2 - \text{MG}$  と  $Q_1 - \text{MG}$  のクリアランス測定を *in vitro* 系の透析実験で行なった。 $Q_2 - \text{MG}$  および  $Q_1 - \text{MG}$  クリアランス測定の詳細を説明する。血液中の比較的分子量の高い低分子量蛋白質などの老廃物の除去性能は、代表的な尿毒症物質である  $Q_2 - \text{MG}$  (分子量 11,800) と  $Q_1 - \text{MG}$  (分子量 33,000) のクリアランスを指標として評価した。測定は日本透析医学会の定める (血液浄化器の性能評価法、透析会誌 29(8)1231-1245、1996) に従い、血液透析器のモジュールに、血液側流量 ( $Q_{B_{in}}$ )  $200 \text{ ml} / \text{min}$ 、透析液側流量 ( $Q_{D_{in}}$ )  $500 \text{ ml} / \text{min}$ 、濾過液流量  $15 \text{ ml} / \text{min} / 1.5 \text{ m}^2$  の条件下で実施した。クリアランスは以下の式により算出される。

クリアランス =  $(Q_{B_{in}} \times C_{B_{in}} - Q_{B_{out}} \times C_{B_{out}}) / C_{B_{in}}$

$C_{B_{in}}$  : 血液入口側の各物質の濃度

10

20

30

40

50

C B<sub>o u t</sub> : 血液出口側の各物質の濃度  
 Q B<sub>i n</sub> : 血液側入口流量  
 Q B<sub>o u t</sub> : 血液側出口流量

血液側には牛血漿溶液を用い、 $_2$  - M G、 $_1$  - M Gの牛血漿中濃度が1 m g / lとなるように濃度を調整した。ここで得られる数値の単位はm l / m i nとなり、血液側溶液中、どれくらいの溶液から老廃物が除去されたのかを示し、数値が大きいほど血液透析器の血液中老廃物の除去性能が高いことを示す。

#### 【実施例 1】

##### 【0050】

公知の湿式紡糸法によって得られた内径200  $\mu$  m、膜厚45  $\mu$  m、限外濾過率277.1 m l / h r  $\cdot$  m<sup>2</sup>  $\cdot$  m m H gのポリスルフォン系中空糸膜約9200本を、両端付近に透析液の入口（出口）ノズルを備えた長さ266 m m、内径32.1 m mの筒状ハウジングに収納した。中空糸膜の有効膜面積は1.54 m<sup>2</sup>であった。また、ハウジング内径を適宜変化させることにより、ハウジング胴部における充填率を調整したが、本実施例においては75.1%であった。このハウジングの両端をポリウレタン系樹脂でポッティング加工し、切断により中空糸膜の開口端を形成させた後、血液の入口（出口）ノズルを有するヘッダーキャップを取り付けることにより血液透析器を得た。B液側流量の長手方向の分布図を比較例とともに図4に示す。本血液透析器についての水系内部濾過流量測定法による内部濾過流量は55.0 m l / m i nであった。

本血液透析器について、透析実験により求めた $_2$  - M Gおよび $_1$  - M Gの除去特性（クリアランス）を表1に示す。

#### 【実施例 2】

##### 【0051】

公知の湿式紡糸法によって得られた内径200  $\mu$  m、膜厚45  $\mu$  m、限外濾過率230.2 m l / h r  $\cdot$  m<sup>2</sup>  $\cdot$  m m H gのポリスルフォン系中空糸膜約12500本を、両端付近に透析液の入口（出口）ノズルを備えた長さ266 m m、内径37.9 m mの筒状ハウジングに収納した。中空糸膜の有効膜面積は2.09 m<sup>2</sup>であった。ハウジング内径を前記のとおりとすることにより、ハウジング胴部における充填率を73.2%に調整した。このハウジングの両端をポリウレタン系樹脂でポッティング加工し、切断により中空糸膜の開口端を形成させた後、血液の入口（出口）ノズルを有するヘッダーキャップを取り付けることにより血液透析器を得た。本血液透析器についての水系内部濾過流量測定法による内部濾過流量は78.3 m l / m i nであった。

本血液透析器について、透析実験により求めた $_2$  - M Gおよび $_1$  - M Gの除去特性（クリアランス）を表1に示す。

#### 【比較例 1】

##### 【0052】

公知の湿式紡糸法によって得られた内径200  $\mu$  m、膜厚45  $\mu$  m、限外濾過率207.6 m l / h r  $\cdot$  m<sup>2</sup>  $\cdot$  m m H gのポリスルフォン系中空糸膜約9200本を、両端付近に透析液の入口（出口）ノズルを備えた長さ266 m m、内径33.6 m mの筒状ハウジングに収納した。中空糸膜の有効膜面積は1.54 m<sup>2</sup>であった。ハウジング内径を前記のとおりとすることにより、ハウジング胴部における充填率を68.5%に調整した。このハウジングの両端をポリウレタン系樹脂でポッティング加工し、切断により中空糸膜の開口端を形成させた後、血液の入口（出口）ノズルを有するヘッダーキャップを取り付けることにより血液透析器を得た。本血液透析器についての水系内部濾過流量測定法による内部濾過流量は22.1 m l / m i nであった。

また、本血液透析器について、透析実験により $_2$  - M Gおよび $_1$  - M Gの除去特性（クリアランス）を評価した。得られたクリアランス値を表1に示す。

#### 【比較例 2】

##### 【0053】

公知の湿式紡糸法によって得られた内径  $200\ \mu\text{m}$ 、膜厚  $45\ \mu\text{m}$ 、限外濾過率  $205.3\ \text{ml/hr}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mmHg}$  のポリスルホン系中空糸膜約  $9200$  本を、両端付近に透析液の入口（出口）ノズルを備えた長さ  $266\ \text{mm}$ 、内径  $32.8\ \text{mm}$  の筒状ハウジングに収納した。中空糸膜の有効膜面積は  $1.54\ \text{m}^2$  であった。ハウジング内径を前記のとおりとすることにより、ハウジング胴部における充填率を  $72.0\%$  に調整した。このハウジングの両端をポリウレタン系樹脂でポッティング加工し、切断により中空糸膜の開口端を形成させた後、血液の入口（出口）ノズルを有するヘッダーキャップを取り付けることにより血液透析器を得た。本血液透析器についての水系内部濾過流量測定法による内部濾過流量は  $34.8\ \text{ml/min}$  であった。

また、本血液透析器について、透析実験により  $\beta_2$ -MG および  $\alpha_1$ -MG の除去特性（クリアランス）を評価した。得られたクリアランス値を表1に示す。

【0054】

【表1】

		実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
中空糸膜の有効長	[mm]	266	266	266	266
中空糸膜の内径	[ $\mu\text{m}$ ]	200	200	200	200
中空糸膜充填率	[%]	75.1	73.2	68.5	72.0
膜面積	[ $\text{m}^2$ ]	1.54	2.09	1.54	1.54
内部濾過量	[ml/min]	55.0	78.3	22.1	34.8
$\beta_2$ -MGクリアランス	[ml/min]	80.9	89.3	69.7	66.8
$\alpha_1$ -MGクリアランス	[ml/min]	11.8	16.2	4.7	5.2

【0055】

また、図5はこれら実施例および比較例における内部濾過流量と  $\beta_2$ -MG、 $\alpha_1$ -MG との関係を表すグラフである。

これより、内部濾過流量が  $38\ \text{ml/min}$  を超えると、 $\beta_2$ -MG クリアランスが  $80\ \text{ml/min}$  以上、 $\alpha_1$ -MG クリアランスが  $5\sim20\ \text{ml/min}$  となることがわかる。

すなわち、本発明の血液透析器は、水系内部濾過流量測定法により測定した内部濾過流量を  $38\ \text{ml/min}$  以上とすることにより、 $\beta_2$ -MG および  $\alpha_1$ -MG のクリアランスを非常に高くできることが判った。また専用の濾過量制御装置を必要とすることもなく、透析液流路に障害物を必要とすることもなかった。

【産業上の利用可能性】

【0056】

本発明は、血液透析治療において、 $\beta_2$ -MG や  $\alpha_1$ -MG などの低分子蛋白質の除去に好適な血液透析器を提供することにより、血液透析治療患者の治療効果を高めることができる。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】血液側流速の超音波診断装置による流速と真の流速との検量線を作成するときの回路図である。

【図2】除水量  $0\ \text{ml/min}$  の条件での回路図である。

【図3】透析器内の測定領域を表す模式図である。

【図4】実施例1および比較例1でのB液側流量の長手方向分布である。

【図5】実施例および比較例での内部濾過流量と  $\beta_2$ -MG、 $\alpha_1$ -MG との関係を表すグラフである。

【符号の説明】

10

20

30

40

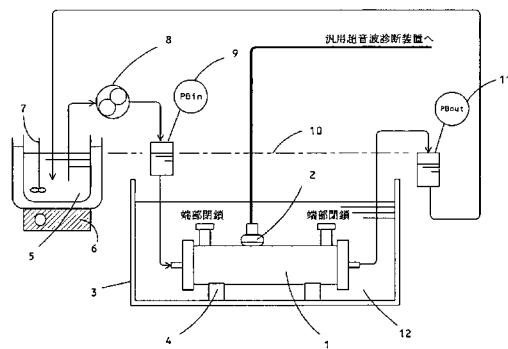
50

## 【 0 0 5 8 】

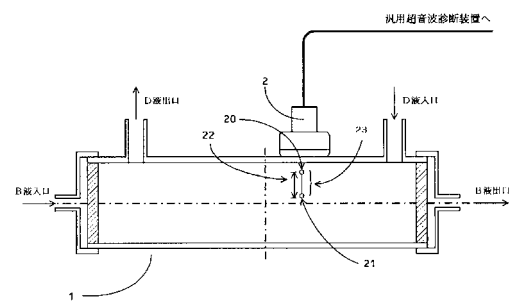
- 1・・・血液透析器
- 2・・・プローブ（振動子）
- 3・・・浴槽
- 4・・・固定具
- 5・・・散乱粒子溶液
- 6、18・・・ウォーターバス
- 7・・・攪拌翼
- 8、15、16・・・チューブポンプ
- 9、11、13、14・・・圧力計
- 10・・・圧力基準ライン
- 12、17・・・純水
- 20・・・始点
- 21・・・終点
- 22・・・深さ幅
- 23・・・測定領域

10

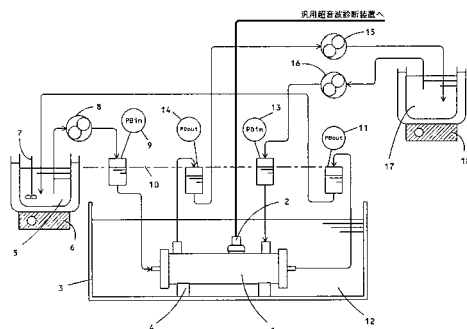
【 図 1 】



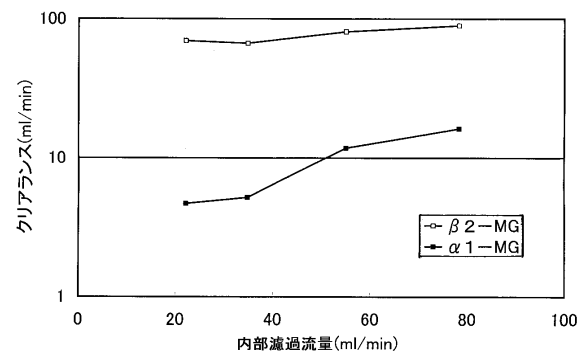
【 図 3 】



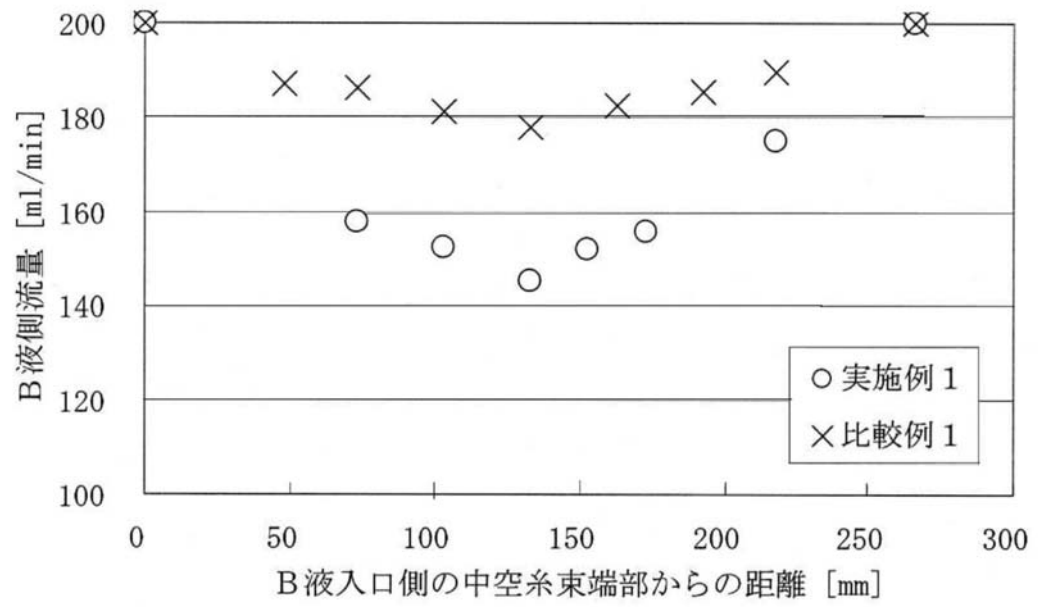
【 図 2 】



【 図 5 】



【図 4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 福田 誠  
大分県大分市大字里2 1 1 1 番地2 旭メディカル株式会社内

審査官 川端 修

(56)参考文献 特開2 0 0 2 - 1 4 3 2 9 8 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A 6 1 M 1 / 1 8