



<p>(51) 国際特許分類6 B01D 71/68, 69/08, D01F 6/76</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/34687</p> <p>(43) 国際公開日 1997年9月25日(25.09.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00924</p> <p>(22) 国際出願日 1997年3月21日(21.03.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/93266 1996年3月21日(21.03.96) JP 特願平8/93267 1996年3月21日(21.03.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 永松 博(NAGAMATSU, Hiroshi)[JP/JP] 〒651-21 兵庫県神戸市西区天王山18番地の10 Hyogo, (JP) 高田 覚(TAKATA, Satoshi)[JP/JP] 〒676 兵庫県高砂市阿弥陀町地徳70-1 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>	

(54)Title: HOLLOW YARN MEMBRANE USED FOR BLOOD PURIFICATION AND BLOOD PURIFIER

(54)発明の名称 血液浄化用中空糸膜及び血液浄化器



(57) Abstract

A hollow yarn membrane made from a polysulfone resin for use in blood purification, which is entirely free from the risk of exudation of the membrane components, can be suitably used for hemodialysis and blood filtration, and can remove selectively and efficiently low-molecular proteins with molecular weights of 10,000 to 30,000 from the blood; and a blood purifier which can be suitably used as a hemodialyzer, hemodialyzer/filter, and blood filter. The membrane has slit micropores with an average width of 0.02 to 0.15 μm on the internal surface thereof and micropores with an average diameter of 0.1 to 1 μm on the external surface thereof, does not have macrovoids with diameters exceeding 10 μm in any of the internal and external surfaces and the interior thereof, and has a water permeation rate of 400 to 2,500 $\text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ and a total protein permeability of 1 % or below. The purifier comprises the above membrane put in a tubular housing provided with blood inlet and outlet, and either dialyzate inlet and outlet or filtrate outlet.

(57) 要約

本発明は、膜の成分が溶出する危険が全くなく、血液透析及び血液濾過に好適に使用することができ、かつ、血液中の分子量10000～30000の低分子量タンパクを選択的かつ効率的に除去することができるポリスルホン樹脂製の血液浄化用中空糸膜、並びに、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器として好適に使用することができる血液浄化器を提供することを目的とする。

本発明は、ポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜であって、内表面には、平均巾0.02～0.15μmのスリット状微細孔を有し、外表面には、平均孔径0.1～1μmの微細孔を有し、内部は、スポンジ状構造を有し、内表面、外表面及び内部のいずれにおいても径10μmを超える巨大空洞を有することがなく、透水速度が、400～2500ml/m²・hr・mmHgであり、総タンパクの透過率が、1%以下である血液浄化用中空糸膜、並びに、血液流入口及び血液流出口と、透析液流入口及び透析液流出口、又は、濾液流出口とを備えた筒状のハウジング内に、上記血液浄化用中空糸膜が収納された血液浄化器である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	ロンドン
AN	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GG	ギブラルター	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TD	チャド
BJ	ベナン	GU	グアテマラ	ML	マリ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	IG	イタリヤ
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	JM	ジャマイカ
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TR	トルコ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	NE	ニジェール	TA	タリ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボワール	KR	韓国	NZ	ニュージーランド	US	米国
CM	カメルーン	KL	マレーシア	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	LI	リベリア	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明細書

血液浄化用中空糸膜及び血液浄化器

技術分野

本発明は、ポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜及びそれを用いた血液浄化器に関する。

背景技術

腎臓の機能障害に起因する腎不全は、血清尿素窒素量（BUN）、血中クレアチニン量、血中メチルグアニジン量等が異常に増加し、種々の疾病を惹起することから生命に直接関与する病気である。現在、腎不全の保存療法として、各種の人工腎臓が使用されているが、この人工腎臓の主要なものは、中空糸膜モジュールを用いて患者の血液透析、血液濾過を行うことにより、尿素等の血液中老廃物を患者の血中から除去するものである。

このような中空糸膜の素材としては、セルロース、セルロースアセテート、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリメチルメタクリレート、ポリスルホン等のポリマーが使用されている。なかでも、ポリスルホン樹脂からなる中空糸膜は、耐熱性、耐薬品性、機械的強度、生体適合性等に優れ、最近注目されているものである。

近年の人工透析治療技術の進歩に伴い、10年以上の長期間にわたる人工透析患者が増加してきたが、これらの患者のなかには、貧血、骨・関節異常、末梢神経障害等の合併症の発現が多く見られるようになった。

これらの症状の原因物質として、手根管症候群の原因物質である $\beta 2$

ミクログロブリン（分子量 11800）等の血液中に存在する分子量 10000～30000 の低分子量タンパクや分子量数千～1 万程度の中分子量物質が注目されるようになった。そこで、人工透析用の中空糸膜についても、尿素、クレアチニン等の低分子量物質の除去性能のほか、分子量 10000～30000 の低分子量タンパクに対しても高い透過性を有し、かつ、有用タンパクであるアルブミン（分子量 69000）は透過させないという選択分離性能が要求されるようになってきた。

特公平 5-54373 号公報、特開平 6-296686 号公報には、ポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜として、親水性ポリマーであるポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が含有された中空糸膜が開示されている。これらは、製膜前の原液の段階でポリスルホン樹脂と親水性ポリマーとを混合した後、製膜する方法により得られる。

また、特開平 6-238139 号公報には、このような親水性ポリマー含有ポリスルホン樹脂製血液浄化用中空糸膜を、まずポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜を製膜し、モジュールに組み立てた後、中空糸の内側に親水性ポリマーの溶液を導入し、中空糸膜内側面に親水性ポリマーをコーティングする方法により得る技術が開示されている。

しかしながら、このような血液浄化用中空糸膜では、臨床使用時に親水性ポリマーが溶出するおそれが皆無ではなく安全性に問題が残る。また、モジュール組み立て後、モジュール充填液中に、親水性ポリマーが溶出し、膜性能が経時的に変化するおそれもある。そこで、特開平 6-238139 号公報、特開平 6-339620 号公報開示の技術では、放射線処理や熱処理によりポリビニルピロリドンを架橋し、この溶出を抑制しようとする試みがなされているが、十分なものではなかった。

また、血液浄化用中空糸膜中における親水性ポリマーの含有量が多く

なると、血液浄化用中空糸膜の膜自体の機械的強度が低下し、透水速度も低下する欠点もあった。更に、このような膜は、製膜後の保存中に空気中の水分を吸収するため、保存のために特別な設備が必要となる等の欠点もあった。

特開昭61-232860号公報、特開昭63-105770号公報には、親水性ポリマーを含有することがないポリスルホン樹脂製中空糸膜が開示されているが、これらは血液から血漿を濾過分離するための血漿分離膜や、分離された血漿から特定の血漿成分を選択分離・回収するための血漿成分分離膜としてのみ使用されうるものであって、血液浄化用中空糸膜としては使用することができるものではなかった。

特開昭61-113460号公報には、急性腎不全の治療のための連続的血液透析・濾過用、持続的血液濾過用膜が開示されているが、通常慢性腎不全の治療のための血液透析や血液濾過用の実用的なものではなかった。

更に、血液中の分子量10000～30000の低分子量タンパクを選択的かつ効率的に除去することができる膜については、親水性ポリマーを含有することがないポリスルホン樹脂製の血液浄化膜としてはこれまで開示されるものがなかった。

発明の要約

本発明は、上述の現状に鑑み、膜の成分が溶出する危険が全くなく、血液透析及び血液濾過に好適に使用することができ、かつ、血液中の分子量10000～30000の低分子量タンパクを選択的かつ効率的に除去することができるポリスルホン樹脂製の血液浄化用中空糸膜、並びに、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器として好適に使用することができる血液浄化器を提供することを目的とするものである。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、ポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜であって、内表面には、平均巾 $0.02 \sim 0.15 \mu\text{m}$ のスリット状微細孔を有し、外表面には、平均孔径 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ の微細孔を有し、内部は、スポンジ状構造を有し、内表面、外表面及び内部のいずれにおいても径 $10 \mu\text{m}$ を超える巨大空洞を有することがなく、透水速度が、 $400 \sim 2500 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ であり、総タンパクの透過率が、 1% 以下であることを特徴とするものである。

また、本発明の血液浄化器は、血液流入口及び血液流出口と、透析液流入口及び透析液流出口、又は、濾液流出口とを備えた筒状のハウジング内に、上記本発明の血液浄化用中空糸膜が収納されていることを特徴とするものである。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1において得られた血液浄化用中空糸膜の断面形状全体の構造（倍率200）を示す走査型電子顕微鏡（SEM）写真である。

図2は、実施例1において得られた血液浄化用中空糸膜の膜内部の構造（倍率3000）を示すSEM写真である。

図3は、実施例1において得られた血液浄化用中空糸膜の内表面の構造（倍率10000）を示すSEM写真である。

図4は、実施例1において得られた血液浄化用中空糸膜の外表面の構造（倍率5000）を示すSEM写真である。

図5は、実施例8において得られた血液浄化用中空糸膜の断面形状全体の構造（倍率3000）を示すSEM写真である。

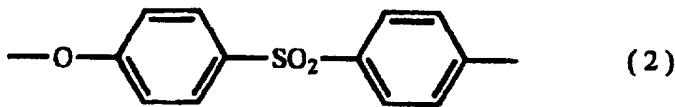
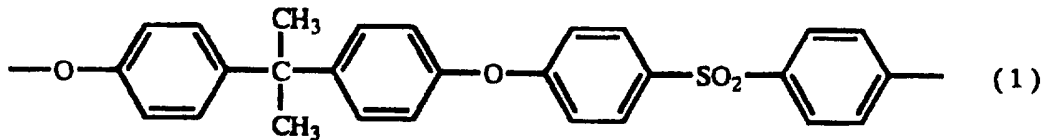
図6は、実施例8において得られた血液浄化用中空糸膜内表面側断面の構造（倍率5000）を示すSEM写真である。

図7は、本発明の血液浄化器の第一の実施形態を表す概略図である。

図 8 は、本発明の血液浄化器の第二の実施形態を表す概略図である。

発明の詳細な開示

本発明の血液浄化用中空糸膜は、ポリスルホン樹脂からなる。上記ポリスルホン樹脂としては特に限定されず、例えば、下記式(1)で表される繰り返し単位を有する樹脂、下記式(2)で表される繰り返し単位を有する樹脂等を挙げることができる。



なかでも、式(1)で表される繰り返し単位を有する樹脂は、限外濾過膜の素材として古くから利用されており、機械的強度、耐熱性、耐薬品性及び生体適合性等の基本性能に優れており、本発明の血液浄化用中空糸膜の素材として特に好ましい。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、その内表面に、多数のスリット状微細孔を有する。上記スリット状微細孔の存在は、例えば、上記中空糸膜の内表面をSEMにより倍率10000倍で観察することにより確認することができる。

上記スリット状微細孔は、中空糸膜の長さ方向に細長く存在する微細孔である。上記微細孔の中空糸膜の長さ方向の長さは特に限定されないが、例えば、微細孔短径の2倍以上、好ましくは3倍以上がよい。

上記スリット状微細孔の膜内表面における分布密度は、均一であることが好ましく、また高いことが好ましい。また、上記微細孔の短径は、アルブミン等の有用タンパクの漏出を低め、安定した分画特性を得るために、均一であることが好ましい。

上記スリット状微細孔の平均巾の下限は、 $0.02\ \mu\text{m}$ である。ここに、平均巾とは、その微細孔の短径の平均値を意味する。平均巾が $0.02\ \mu\text{m}$ 未満であると、透水速度が小さくなり血液濾過時の限外濾過速度が小さくなり、また、経時的に目詰まりを起こしやすくなり、尿素、クレアチニン等の尿毒性物質の透過率が低下する。より好ましい平均巾の下限は、 $0.04\ \mu\text{m}$ である。

上記スリット状微細孔の平均巾の上限は、 $0.15\ \mu\text{m}$ である。平均巾が $0.15\ \mu\text{m}$ を超えると、特に血液濾過の場合にタンパクの漏出が大きくなり低タンパク血症の原因となり临床上問題が生じる。より好ましい平均巾の上限は、 $0.1\ \mu\text{m}$ である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、その外表面に、多数の微細孔を有する。上記微細孔の存在は、例えば、上記中空糸膜の外表面をSEMにより観察し、画像処理をすることにより確認することができる。

上記微細孔の平均孔径の下限は、 $0.1\ \mu\text{m}$ である。ここに、微細孔の孔径とは、上記画像処理により求めた開孔面積から、その面積を円とみなして換算した直径を意味し、平均孔径とは、個々の孔の孔径とその数より算術平均して求めた孔径を意味する。上記微細孔の平均孔径が $0.1\ \mu\text{m}$ 未満であると、透水速度が小さくなり、血液処理時の限外濾過速度が低下し、また、透析性能（クリアランス）が低下する。より好ましい平均孔径の下限は、 $0.15\ \mu\text{m}$ である。

上記微細孔の平均孔径の上限は、 $1\ \mu\text{m}$ である。平均孔径が $1\ \mu\text{m}$ を超えると、アルブミン等の有用タンパクの漏出量が多くなり、また、表

面強度が小さくなって、取扱時に膜が損傷しやすくなる。より好ましい平均孔径の上限は、 $0.8\ \mu\text{m}$ である。

上記微細孔は、均一の孔径であることが好ましいが、特に均一である必要はなく、不均一であってもよい。

本発明の血液浄化用中空糸膜の外表面微細孔の開孔率の下限は、 1% が好ましい。ここに、外表面微細孔の開孔率とは、単位面積当たりの個々の孔の開孔面積の総和の外表面積に対する割合を百分率で示したものを意味する。開孔率が 1% 未満であると、透水速度が低くなる。より好ましくは 5% である。本発明の血液浄化用中空糸膜の外表面微細孔の開孔率の上限は、 30% が好ましい。開孔率が 30% を超えると、表面強度が小さくなり、取扱時に膜が損傷しやすくなる。より好ましくは 25% である。上記範囲内であると、膜の透過性能と機械的強度のバランスの点で好ましい。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、内表面側に $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 程度の厚さの緻密な活性層を有し、膜内部は、上記緻密層に連続して形成されたスポンジ状構造を有している。この場合、本発明の血液浄化用中空糸膜の構造は、内表面側に緻密な活性層を有し、膜内部は上記活性層に連続して形成されたスポンジ状構造となっているので、膜全体としての構造が非対称構造となっている。

更に、上記中空糸膜は、凝集微粒子の集合体からなる緻密な活性層を内表面側に有する非対称構造を有していることが好ましい。

一般に活性層は、膜の透過性能を決定する部分であり、これを構成している凝集微粒子の大きさがその性能を決定する重要な因子となっている。一般的には、当該活性層を構成する凝集微粒子の直径が小さく、かつ、それらが密に凝集しているほど膜の透過性能は低くなり、反対に、凝集微粒子の直径が大きく、かつ、それらが疎に凝集しているほど膜の

透過性能は高くなる。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、上記凝集微粒子の大きさを制御することにより、選択的透過性能を発揮する。

上記凝集微粒子の大きさは、本発明の血液浄化用中空糸膜の内表面側の凝固速度を調節することにより変化させることができる。即ち、紡糸原液に対して大きな凝固力を有する物質を内部凝固液に用いると凝集微粒子は小さくなり、更にはスキンとなる。反対に、凝固力の小さな物質を内部凝固液に用いると凝集微粒子は大きくなり、更にはネットワーク構造となる。紡糸原液中のポリマー濃度も関係する。

上記凝集微粒子の平均直径は、 $0.1 \sim 0.7 \mu\text{m}$ が好ましい。ここに、平均直径とは、中空糸膜の内表面側断面をSEMを用いて倍率5000倍で観察し、凝集微粒子の直径の平均的な値として求めることができる。

上記凝集微粒子の平均直径が大きくなりすぎると、凝集微粒子間の間隙が大きくなってアルブミンの漏出が大きくなり、低タンパク血症の原因となって临床上問題となる。また、上記凝集微粒子の平均直径が小さくなりすぎると、凝集微粒子間の間隙が小さくなって透水速度が小さくなり、血液濾過時の限外濾過速度が小さくなるし、更に、分子量 $10000 \sim 30000$ の低分子量タンパクの透過性が低下する。

本発明の血液浄化用中空糸膜の膜内部は、上記活性層に連続して形成されたスポンジ状構造となっている。上記スポンジ状構造の孔径は、均一であることが好ましいが、特に均一である必要はなく、不均一であってもよい。上記スポンジ状構造の孔径は、 $0.1 \sim 3 \mu\text{m}$ 程度が好ましい。

本発明の血液浄化用中空糸膜は内表面、外表面及び内部のいずれにおいても径 $10 \mu\text{m}$ を超える巨大空洞を有することがない。 $10 \mu\text{m}$ を超

える巨大空洞が存在すると、中空糸膜の機械的強度が低下する。

本発明の血液浄化用中空糸膜の内径は、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ がよく、より好ましくは、 $180 \sim 250 \mu\text{m}$ である。中空糸膜の内径が $100 \mu\text{m}$ 未満であると、圧力損失が大きくなり、また血栓が生じやすくなり、 $300 \mu\text{m}$ を超えると、モジュール内へ収納することができる中空糸膜の本数が少なくなり、有効膜面積が小さくなって、モジュール当たりの透析性能、濾過性能が小さくなる。

本発明の血液浄化用中空糸膜の膜厚は特に限定されないが、膜の透析性能、透過性能、機械的強度を適切に維持するためには、 $10 \sim 50 \mu\text{m}$ であることが好ましい。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、透水速度の下限が、 $400 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ である。ここに、透水速度とは、中空糸膜を予めエタノール水溶液で親水化し、ついで水でエタノール水溶液を置換した後に測定した透水速度を意味する。透水速度が、 $400 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ 未満であると、血液濾過時の限外濾過速度が小さくなって濾液流量が少なくなり、効率的な治療が困難になるし、膜が目詰まりを起こしやすくなり、血液成分の透過率が経時的に低下し、血液透析においてはクリアランスが低下する。透水速度の下限は、好ましくは $500 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、透水速度の上限が、 $2500 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ である。 $2500 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ を超えると、アルブミン等の有用タンパクの漏出量が多くなる。透水速度の上限は、好ましくは $1800 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、総タンパクの透過率が、 1% 以下である。ここに、総タンパクの透過率とは、上記の透水速度の場合と同様、中空糸膜を予めエタノール水溶液で親水化し、ついで生理食塩水でエタ

ノール水溶液を置換した後、牛血を用いて血液濾過を行った際の血中総タンパクの透過率を意味する。総タンパクの透過率が1%を超えると、血液透析、血液濾過の際にタンパクの漏出量が大きくなる。

また、本発明の血液浄化用中空糸膜は、リゾチームの透過率が、30～70%であり、アルブミンの透過率が8～20%であることが好ましい。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、リゾチームの透過率の下限が、30%である。ここに、リゾチームの透過率とは、中空糸膜を予めエタノール水溶液で親水化し、ついで生理食塩水でエタノール水溶液を置換した後、リゾチームを添加した牛血を用いて血液濾過を行ったときのリゾチームの透過率を意味する。リゾチームは、分子量14600のタンパクであり、血液中に存在する低分子量タンパクと同様の分子量を有するタンパクであるので、本発明においては、これらの透過性を示す指標とする。

リゾチームの透過率の下限が30%未満であると、血液中の低分子量タンパクの透過性が低くなる。好ましいリゾチームの透過率の下限は、40%である。

リゾチームの透過率の上限が、70%を超えると、アルブミン等の有用タンパクの漏出量が大きくなる。好ましいリゾチームの透過率の上限は、65%である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、アルブミンの透過率の下限が、8%である。ここに、アルブミンの透過率とは、中空糸膜を予めエタノール水溶液で親水化し、ついで生理食塩水でエタノール水溶液を置換した後、1%牛血清アルブミン-リン酸緩衝溶液を用いて測定した牛血清アルブミンの透過率を意味する。

アルブミンの透過率が8%未満であると、リゾチームの透過率が小さ

くなり、また血液濾過時の限外濾過速度が低下する。アルブミンの透過率が8%であることは、血液系における総タンパクの透過率が約0.1%であることを意味する。好ましいアルブミンの透過率の下限は、9%である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、アルブミンの透過率の上限が、20%である。アルブミンの透過率が20%を超えると、タンパク漏出量が大きくなりすぎる。アルブミンの透過率が20%であることは、血液系における総タンパクの透過率が約0.9%であることを意味する。好ましいアルブミンの透過率の上限は、18%である。

本発明の血液浄化用中空糸膜は、以下のようにして製造することができる。

例えば、特開昭60-222112号公報に記載されているように、ポリスルホン樹脂とポリスルホン樹脂の良溶媒とからなる溶液に、ポリスルホン樹脂の非溶媒又は膨潤剤を混合し、この混合溶液が相分離を起こす直前に製膜する方法により製造することができる。即ち、ポリスルホン樹脂を含有する紡糸原液を、環状のノズルから内部凝固液とともに押し出し、直ちに又はノズルから50cm以内、好ましくは20cm以内の乾式距離を経た後、全体を外部凝固液に接触させる中空糸膜の形成法において、上記紡糸原液の組成を、温度を低下させていくと相分離を起こすような組成とし、上記紡糸原液を相分離温度以上に保持しながら環状ノズルから押し出し、内部凝固液、乾式距離にある中空糸膜に接触する気体及び外部凝固液のうちの1つ以上を、上記の相分離温度未満に保持することにより本発明の血液浄化用中空糸膜を製造することができる。

本発明の血液浄化用中空糸膜の製造にあたっては、紡糸原液中のポリスルホン樹脂の濃度を、8~25重量%、好ましくは12~23重量%

にすることが好ましい。ポリスルホン樹脂の濃度が8重量%未満であると、紡糸原液の粘度が低くなり紡糸が困難となり、25重量%を超えると、中空糸膜の内外表面、特に外表面の孔径が小さくなり、透水速度が低下し、クリアランスも低下する。

本発明の血液浄化用中空糸膜の製造にあたっては、凝固～水洗工程後に、必要に応じて、グリセリン等の孔径保持剤を付着させて中空糸膜を乾燥し、モジュール化することもできる。

本発明の血液浄化用中空糸膜が上記した優れた効果を発揮する理由は明らかではないが、中空糸膜の内表面をスリット状微細孔とすることにより、実質的に球状であるタンパクの漏出を抑制することができ、透水性、血液濾過性能、透析性能が高く維持されるようになるものと考えられる。

また、本発明の血液浄化用中空糸膜は、中空糸膜の内表面の活性層の凝集微粒子の間隙が細孔となり、目詰まりを起こしにくいために、透水性、血液濾過性能、透析性能が高く維持されるとともに、良好な選択性が得られるものと考えられる。

本発明の血液浄化器は、上記本発明の血液浄化用中空糸膜を筒状のハウジング内に収納してなるものである。

上記筒状のハウジングは、血液が流入する血液流入口及び血液が流出する血液流出口が備えられている。また、本発明の血液浄化器を血液透析器や血液透析濾過器として使用する場合には、透析液が流入する透析液流入口及び透析液が流出する透析液流出口が備えられており、本発明の血液浄化器を血液濾過器として使用する場合には、血液の濾液が流出する濾液流出口が備えられている。上記ハウジングとしては、例えば、ポリカーボネート等のプラスチック製のものを挙げることができる。

本発明の血液浄化器は、膜の成分が溶出する危険が全くなく、安全な血液浄化用中空糸膜を使用しているため、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器として非常に好適である。

以下に本発明の血液浄化器を図面を参照しながら更に詳細に説明するが、本発明の血液浄化器はこれらに限定されるものではない。

本発明の血液浄化器は、血液透析器、血液透析濾過器として使用される場合、図7に示すように、多数の血液浄化用中空糸膜1aから構成された中空糸膜束1を筒状のハウジング2に収納し、両端部をポリウレタン等の樹脂によってハウジング内壁面に接着固定して隔壁を形成し、その両端を切断して中空部を開口させた後、血液流入用ヘッダー3及び血液流出用ヘッダー4を固着させたものである。本実施形態の血液浄化器は、血液透析器、血液透析濾過器として使用されるので、ハウジング2の両端側面に、中空糸束間隙部に連通した透析液流入口5及び透析液流出口6が備えられている。

図8は、本発明の血液浄化器を血液濾過器として使用する場合の一実施形態を表す概略図である。本実施形態においては、血液の濾液を流出させるために中空糸束間隙部に連通した濾液流出口7が備えられている。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみで限定されるものではない。

実施例1

ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ、P-1700）22重量%、プロピレングリコール23重量%及びN-メチル-2-ピロリドン55重量%からなる相分離温度70℃の溶液を紡糸

原液とし、これを80℃の状態環状紡糸ノズルの外側吐出孔から1.6g/minの速度で吐出させ、内側にN-メチル-2-ピロリドン50重量%水溶液を内部凝固液として、1.9g/minの速度で吐出させることによって中空糸条を形成させた。この吐出糸条を、10cmの乾式距離を経て、55℃の温水中に導き、凝固・水洗し、55m/minの速度でカセに巻き取ることによって、内径200μm、膜厚25μmの中空糸膜を得た。

この中空糸膜を沸騰水中で1時間熱処理・脱溶剤処理し、乾燥させてSEMで構造を観察した。画像処理は、Personal Image Analysis System-III（インタークエスト社製）を用いて行った。その結果、この中空糸膜の内表面には平均巾0.06μmのスリット状微細孔が多数存在し、外表面には平均孔径0.2μmの微細孔が多数存在し、かつ膜内部がスポンジ状構造であり、内外表面及び内部のいずれにおいても径10μm以上の巨大空洞は存在しないことがわかった。これらのSEM写真を図1～図4に示した。

実施例2

実施例1の中空糸膜を360本束ね、ポリカーボネート製のケーシングに収納し、両端部をポリウレタンでポッティングして、有効長18cm、有効膜面積0.04m²のミニモジュールを作成した。次にエタノール水溶液で、このミニモジュールの中空糸膜を親水化し、次いで水でエタノール水溶液を置換した。このミニモジュールを37℃に保温し、ローラーポンプで37℃の水を中空糸膜内側に6.5ml/minの流量で導入し、全濾過を行いミニモジュール入口側の圧力を測定して、透水速度を測定した。その結果、透水速度は1000ml/m²・hr・mmHgであった。

実施例 3

実施例 2 のミニモジュール内の水を生理食塩水に置換し、牛血による濾過試験に供した。牛血は、クエン酸ナトリウム加牛血を使用し、予めヘマトクリットを 30%、総タンパク濃度が 6~7 g/dl になるように調整した。さらにこれに対して尿素 100 mg/dl、クレアチニン 10 mg/dl、尿酸 10 mg/dl の割合で溶解した。

この牛血をローラーポンプで上記ミニモジュールの中空系膜内側に血液流量 6.5 ml/min で導入し、濾過流量を 1.5~2.5 ml/min の範囲で、膜間圧力差 (TMP) を約 100 mmHg に保持できるように設定して、37℃の温度下で濾過試験を行った。このような牛血濾過試験を 4 時間行い、1 時間ごとの総タンパク、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率を測定した。そして 1 時間目の血中総タンパク透過率を総タンパクの透過率とした。

ここで透過率は、各成分のミニモジュールの入口側、出口側の血液中、及び、濾液中の濃度を測定し、濾液中の濃度を、ミニモジュールの入口側と出口側の血液中の平均濃度で除して求めた。濾液中の総タンパク濃度は、ピロガロールレッド法で測定した。

結果を表 1 に示した。総タンパクの透過率 (1 時間値) は、0.37% であった。また、総タンパク、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率の経時変化はほとんどなく、安定した血液濾過を行うことができた。

実施例 4

実施例 1 の中空系膜を 11000 本束ね、有効長 19 cm、有効膜面積 1.3 m² のモジュールを作成した。次にエタノール水溶液でモジュール中の中空系膜を親水化し、次いで水でエタノール水溶液を置換した。

このモジュールについて、日本人工臓器学会編「ダイアライザー性能評価基準」の方法を準用して、血液側流量 (QB) = 200 ml/min、透析液側流量 (QD) = 500 ml/min、TMP = 0 mmHg の条件でクリアランスを測定した。その結果、尿素については 173 ml/min、クレアチニンについては 166 ml/min、尿酸については 158 ml/min、無機磷については 161 ml/min という値が得られた。これから、この中空糸膜は十分な透析性能を有していることがわかった。

比較例 1

紡糸原液を、ポリスルホン樹脂 30 重量%、プロピレングリコール 18 重量% 及び N-メチル-2-ピロリドン 52 重量% からなる溶液とし、紡糸温度を 90 °C、内部凝固液をプロピレングリコールとしたこと以外は実施例 1 と同様に紡糸を行うことによって、内径 200 μm、膜厚 25 μm の中空糸膜を得た。

実施例 1 と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜の内表面には、平均巾 0.07 μm のスリット状微細孔が多数存在したが、外表面には微細孔が認められなかった。そして膜内部はスポンジ状構造であり、内外表面及び内部のいずれにおいても径 10 μm 以上の巨大空洞は存在しないことがわかった。ただし、膜内部のスポンジ状構造はかなり密となっていた。外表面の微細孔は、ポリスルホン樹脂濃度が大きすぎ、生成しなかったものと思われた。

この中空糸膜の透水速度を、実施例 2 と同様の方法で測定した。その結果、透水速度は 110 ml/m² · hr · mmHg であった。

さらに、この中空糸膜について実施例 3 と同様の方法で、牛血濾過試験を行った。その結果、濾液流量を 1.5 ml/min 以上にすると、

TMPが200 mmHg以上に上昇し、濾過試験を中止せざるをえなかった。

比較例 2

紡糸原液を、ポリスルホン樹脂18重量%、プロピレングリコール24重量%及びN-メチル-2-ピロリドン58重量%からなる溶液（相分離温度=68℃）とし、これの吐出速度を3.6 g/minとし、内部凝固液として水を使用したこと以外は実施例1と同様に紡糸を行うことによって、内径200 μm、膜厚30 μmの中空糸膜を得た。

実施例1と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜の外表面には平均孔径0.5 μmの微細孔が多数存在したが、内表面には明確なスリット状微細孔は認められなかった。そして膜内部はスポンジ状構造であり、内外表面及び内部のいずれにおいても径10 μm以上の巨大空洞は存在しないことがわかった。内部凝固液の凝固力が大きすぎ、内表面にスリット状微細孔が生成しなかったものと思われた。

この中空糸膜の透水速度を、実施例2と同様の方法で測定した。その結果、透水速度は580 ml/m²・hr・mmHgであった。

さらに、この中空糸膜について実施例3と同様の方法で、牛血濾過試験を行った。結果を表1に示した。総タンパクの透過率（1時間値）は、0.04%以下であったが、経時的にTMPが上昇し、開始後180分では、濾過流量を1.5 ml/min以下に低下させなければならなかった。また、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率も経時的に低下し、安定した血液濾過を行うことができなかった。

実施例 5

ポリスルホン樹脂18重量%、プロピレングリコール24重量%及び

N-メチル-2-ピロリドン58重量%からなる相分離温度68℃の溶液を紡糸原液とし、これの吐出速度を3.6g/minとし、内部凝固液としてN-メチル-2-ピロリドン40重量%水溶液を使用したこと以外は実施例1と同様に紡糸を行うことによって、内径200μm、膜厚30μmの中空糸膜を得た。

実施例1と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜の内表面には平均巾0.1μmのスリット状微細孔が多数存在し、外表面には平均孔径0.6μmの微細孔が多数存在し、かつ膜内部がスポンジ状構造であり、内外表面及び内部のいずれにおいても径10μm以上の巨大空洞は存在しなかった。

この中空糸膜の透水速度を、実施例2と同様の方法で測定した。その結果、透水速度は1300ml/m²・hr・mmHgであった。

さらに、この中空糸膜について実施例3と同様の方法で、牛血濾過試験を行った。結果を表1に示した。総タンパクの透過率(1時間値)は、0.89%であった。また、総タンパク、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率の経時変化はほとんどなく、安定した血液濾過を行うことができた。

実施例6

実施例1で紡糸された中空糸膜をカセに巻き取った後、45重量%グリセリン水溶液に中空糸膜を約5分間浸漬し、次いで乾燥した。この中空糸膜を用いて実施例2と同様の方法でミニモジュールを作成した。このミニモジュールをエタノール水溶液で親水化せずに、実施例3と同様の方法で、牛血濾過試験を行った。結果を表1に示した。総タンパクの透過率(1時間値)は、0.45%であった。また、総タンパク、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率の経時変化はほとんどなく、エタノール水

溶液で親水化した場合（実施例3）と同様、安定した血液濾過を行うことができた。

実施例7

ポリスルホン樹脂22重量%、ジプロピレングリコール31重量%及びN-メチル-2-ピロリドン47重量%からなる相分離温度57℃の溶液を紡糸原液とし、これを75℃の状態環状紡糸ノズルの外側吐出孔から1.6g/minの速度で吐出させ、内側にN-メチル-2-ピロリドン40重量%水溶液を内部凝固液として、1.9g/minの速度で吐出させることによって中空糸条を形成させた。この吐出糸条を、10cmの乾式距離を経て、50℃の温水中に導き、凝固・水洗し、55m/minの速度でカセに巻き取ることによって、内径200μm、膜厚25μmの中空糸膜を得た。

実施例1と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜の内表面には、平均巾0.03μmのスリット状微細孔が多数存在し、外表面には、平均孔径0.2μmの微孔が多数存在し、かつ、膜内部がスポンジ状構造であり、内外表面及び内部のいずれにおいても10μm以上の巨大空洞は存在しなかった。

この中空糸膜の透水速度を、実施例2と同様の方法で測定した。その結果、透水速度は540ml/m²・hr・mmHgであった。

更に、この中空糸膜について実施例3と同様の方法で、牛血濾過試験を実施した。その結果、総タンパクの透過率（1時間値）は、0.04%以下であったが、尿素、クレアチニン、尿酸の透過率の経時変化はほとんどなく、安定した血液濾過を行うことができた。

表 1

	時 間 (min)	透 過 率 (%)				濾過流量 (ml/min)	TMP (mmHg)
		総タンパク	尿 素	クレアチニン	尿 素		
実 施 例 3	60	0.37	102	103	98	2.0	101
	120	0.36	103	102	96	2.0	101
	180	0.30	102	105	99	2.0	99
	240	0.31	103	103	95	2.0	103
実 施 例 5	60	0.89	89	91	97	2.2	95
	120	0.61	107	108	98	2.2	98
	180	0.62	103	106	102	2.2	102
	240	0.58	94	95	100	2.2	105
実 施 例 6	60	0.45	103	103	98	1.8	96
	120	0.45	104	102	97	1.8	98
	180	0.36	101	103	98	1.8	103
	240	0.31	101	102	97	1.8	105
実 施 例 7	60	<0.04	102	107	100	1.7	102
	120	<0.04	104	108	97	1.7	101
	180	<0.04	102	98	98	1.6	103
	240	<0.04	100	99	96	1.5	105
比 較 例 2	60	<0.04	97	99	99	1.6	102
	120	0.05	106	105	100	1.5	100
	180	<0.04	67	63	102	1.3	104
	240	<0.04	59	60	80	1.0	110

実施例 8

内部凝固液を、N-メチル-2-ピロリドン50重量%水溶液としたこと以外は、実施例7と同様に紡糸を行うことによって、内径200 μm 、膜厚25 μm の中空糸膜を得た。

この中空糸膜を沸騰水中で1時間熱処理・脱溶剤処理し、乾燥させて中空糸膜の内表面側断面をSEMを用いて倍率5000倍で観察した。その結果、この中空糸膜の内表面側に緻密な活性層を有する非対称構造となっており、しかも活性層が凝集微粒子の集合体からなり、凝集微粒子の平均直径は、0.2 μm であった。そして活性層の厚さは約2 μm であった。また、膜内部は、活性層に連続して形成されたスポンジ状構造となっていた。このスポンジ状構造の孔径は0.2~0.5 μm であった。この中空糸膜の外表面には孔径0.1~0.3 μm の微細孔が多数存在していた。

この中空糸膜のSEM写真を図5、図6に示した。

実施例 9

(1) ミニモジュール：実施例8の中空糸膜を360本束ね、実施例2と同様の方法でミニモジュールを作成した。次にエタノール水溶液で、このミニモジュール中の中空糸膜を親水化し、次いで生理食塩水でエタノール水溶液を置換した。

(2) 牛血清アルブミン-リン酸緩衝溶液：水1Lに対して、NaCl 8.77g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 15.15g、 KH_2PO_4 1.05gを溶解し、NaOHでpHを7.5に調整した。これに牛血清アルブミン(Fraction V、SIGMA CHEMICAL社製)を10g溶解し、再度pHを7.5に調整した。次いで、この溶液を血漿分離膜で濾過し、未溶解物等を除去した。

(3) 透過試験：(1)のミニモジュールを37℃に保温し、37℃に保温した(2)の牛血清アルブミン-リン酸緩衝溶液を、ローラーポンプでミニモジュールの中空糸膜内側に4 ml/minの流量で導入し、濾過流量を0.6 ml/minとして透過試験を行った。

このような透過試験を1時間行い、1時間めの透過率を測定し、これをアルブミンの透過率とした。ここで透過率は、透過原液のミニモジュール入口側、出口側、及び、濾液中の牛血清アルブミン濃度を測定し、濾液中の濃度を、ミニモジュールの入口側、出口側の平均濃度で除して求めた。牛血清アルブミン濃度は、BCG(プロモクレゾールグリーン)法で測定した。その結果、アルブミンの透過率は、11%であった。

実施例 10

実施例9の(1)と同様のミニモジュールで、リゾチームの透過率を測定した。

(1) 牛血：牛血は、クエン酸ナトリウム加牛血を使用し、予めヘマトクリットを30%、総タンパク濃度が6~7 g/dlになるように調整した。これに対してリゾチーム(卵白由来、SIGMA CHEMICAL社製)を5 mg/dlの割合で溶解した。また同時に、尿素100 mg/dl、クレアチニン10 mg/dl、尿酸10 mg/dlの割合で溶解した。

(2) 牛血濾過試験：実施例3と同様の方法で、牛血濾過試験を4時間行い、1時間ごとのリゾチーム、尿素、クレアチニン、尿酸、総タンパクの透過率を測定した。そして2時間目のリゾチームの透過率をリゾチームの透過率とした。

ここで透過率は、上記アルブミンの透過率の場合と同様に、各成分のミニモジュールの入口側、出口側の血液中、及び、濾液中の濃度を測定し、濾液中の濃度を、ミニモジュールの入口側と出口側の血液中の平均

濃度で除して求めた。濾液中の総タンパク濃度は、ピロガロールレッド法で測定した。

結果を表2に示した。リゾチームの透過率(2時間値)は、49%であった。また、このときの総タンパクの透過率は0.15%であり、この膜はシャープな分画能を有していることがわかった。

また、各成分の透過率の経時変化はほとんどなく、安定した血液濾過を行うことができた。

実施例11

実施例8の中空糸膜を11000本束ね、有効長19cm、有効膜面積1.3m²のモジュールを作成した。次に、このモジュールについて、実施例4と同様の方法でクリアランスを測定した。その結果、尿素については178ml/min、クレアチニンについては170ml/min、尿酸については162ml/min、無機燐については163ml/minという値が得られた。これから、この中空糸膜は十分な透析性能を有していることがわかった。

実施例12

紡糸原液を、ポリスルホン樹脂20重量%、プロピレングリコール23重量%及びN-メチル-2-ピロリドン57重量%からなる溶液(相分離温度68℃)としたこと以外は実施例1と同様に紡糸を行うことによって、内径200μm、膜厚25μmの中空糸膜を得た。

実施例8と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜は内表面側に緻密な活性層を有する非対称構造となっており、しかも活性層が凝集微粒子の集合体からなり、凝集微粒子の平均直径は、0.3μmであった。そして活性層の厚さは約2μmであった。また、膜内部は、活性層に連

続して形成されたスポンジ状構造となっていた。このスポンジ状構造の孔径は0.2~0.6 μm であった。この中空糸膜の外表面には孔径0.2~0.6 μm の微細孔が多数存在していた。

この中空糸膜のアルブミンの透過率を、実施例9と同様の方法で測定した。その結果、アルブミンの透過率は、17%であった。

さらに、この中空糸膜について実施例10と同様の方法で、牛血濾過試験を行った。結果を表2に示した。リゾチームの透過率(2時間値)は60%であった。また、このときの総タンパクの透過率は0.54%であり、この膜はシャープな分画能を有していることがわかった。

また、各成分の透過率の経時変化はほとんどなく、安定した血液濾過を行うことができた。

比較例3

内部凝固液としてN-メチル-2-ピロリドン10重量%水溶液を使用したこと以外は実施例12と同様に紡糸を行うことによって、内径200 μm 、膜厚25 μm の中空糸膜を得た。

実施例8と同様の方法で構造を調べると、この中空糸膜は内表面側に緻密な活性層を有する非対称構造となっていたが、緻密層は凝集微粒子の集合体ではなく、スキンとなっていた。そしてこのスキン層の厚さは約2 μm であった。しかし、膜内部は、スキン層に連続して形成されたスポンジ状構造となっていた。このスポンジ状構造の孔径は0.2~0.5 μm であった。この中空糸膜の外表面には孔径0.1~0.3 μm の微細孔が多数存在していた。

この中空糸膜のアルブミンの透過率を、実施例9と同様の方法で測定した。その結果、アルブミンの透過率は、4%であった。

さらに、この中空糸膜について実施例10と同様の方法で、牛血濾過

試験を行った。その結果、リゾチームの透過率（2時間値）は10%であった。また、このときの総タンパクの透過率は0.03%以下であった。

この中空糸膜は、内表面側がスキン層となっており、リゾチームの透過性が低くなったものと考えられた。

表 2

	時 間 (min)	透 過 率 (%)				
		リゾチーム	尿 素	クレアチニン	尿 酸	総タンパク
実 施 例 10	60	48	107	107	101	0.19
	120	49	107	106	100	0.15
	180	49	106	105	100	0.15
	240	51	106	104	100	0.14
実 施 例 12	60	58	108	109	102	0.63
	120	60	105	105	101	0.54
	180	61	108	105	100	0.43
	240	62	107	105	099	0.40

産業上の利用可能性

本発明の血液浄化用中空糸膜は、上述の構成よりなるので、ポリビニ

ルピロリドン等の高価な材料を使用することなく、安定した血液濾過性能、高い透析性能を発現することができるとともに、良好な選択性を併せ持ち、血液透析、血液濾過等に好適に用いることができる。また、本発明の血液浄化器は、処理膜として上記血液浄化用中空糸膜を使用しているため、血液透析器、血液透析濾過器、血液濾過器等として好適に使用することができる。

請求の範囲

1. ポリスルホン樹脂からなる血液浄化用中空糸膜であって、
内表面には、平均巾 $0.02 \sim 0.15 \mu\text{m}$ のスリット状微細孔を有し、
外表面には、平均孔径 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ の微細孔を有し、
内部は、スポンジ状構造を有し、
内表面、外表面及び内部のいずれにおいても径 $10 \mu\text{m}$ を超える巨大空洞を有することがなく、
透水速度が、 $400 \sim 2500 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ であり、
総タンパクの透過率が、 1% 以下である
ことを特徴とする血液浄化用中空糸膜。
2. 内表面には、平均巾 $0.04 \sim 0.1 \mu\text{m}$ のスリット状微細孔を有する請求項1記載の血液浄化用中空糸膜。
3. 外表面には、平均孔径 $0.15 \sim 0.8 \mu\text{m}$ の微細孔を有する請求項1又は2記載の血液浄化用中空糸膜。
4. 透水速度が、 $500 \sim 1800 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ である請求項1、2又は3記載の血液浄化用中空糸膜。
5. 血液浄化用中空糸膜が、
凝集微粒子の集合体からなる緻密な活性層を内表面側に有する非対称構造を有し、
リゾチームの透過率が、 $30 \sim 70\%$ であり、
アルブミンの透過率が、 $8 \sim 20\%$ である

請求項1記載の血液浄化用中空糸膜。

6. 凝集微粒子の平均直径が、 $0.1 \sim 0.7 \mu\text{m}$ である請求項5記載の血液浄化用中空糸膜。

7. リゾチームの透過率が、 $40 \sim 65\%$ である請求項5又は6記載の血液浄化用中空糸膜。

8. アルブミンの透過率が、 $9 \sim 18\%$ である請求項5、6又は7記載の血液浄化用中空糸膜。

9. 血液流入口及び血液流出口と、透析液流入口及び透析液流出口、又は、濾液流出口とを備えた筒状のハウジング内に、請求項1～8のいずれかに記載の血液浄化用中空糸膜が収納されていることを特徴とする血液浄化器。

図 1

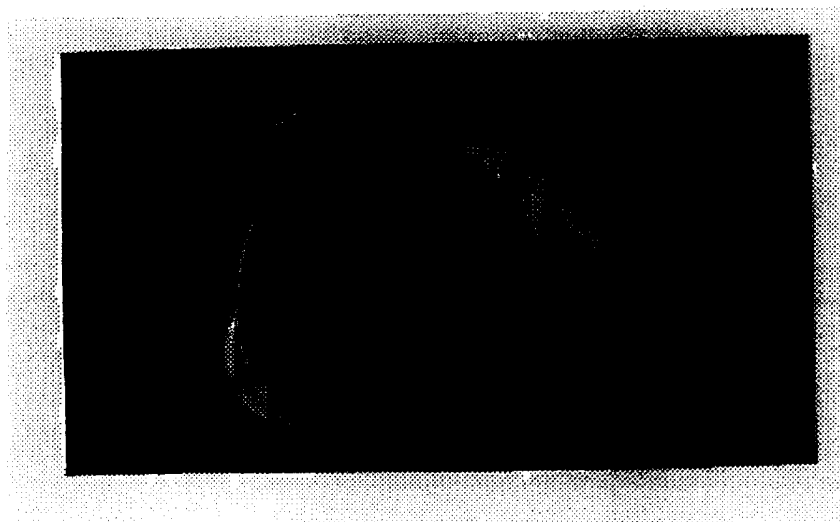
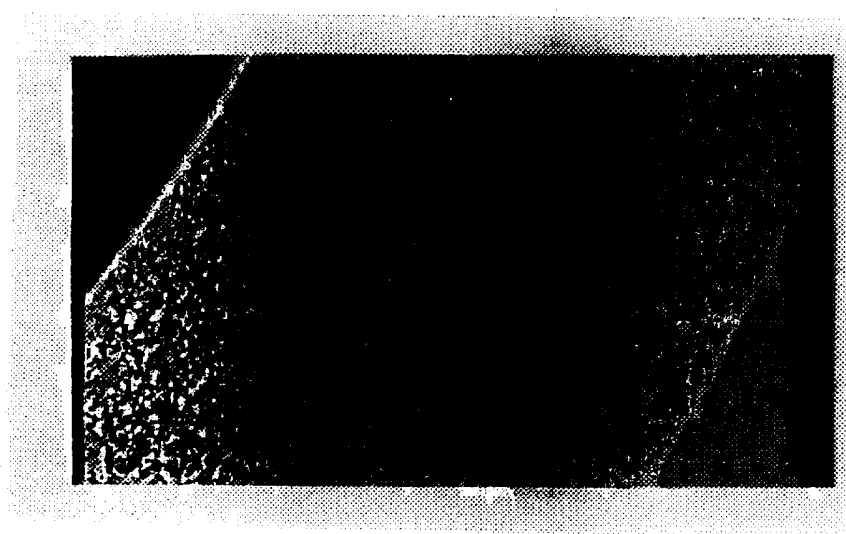


図 2



差替え用紙 (規則26)

図 3

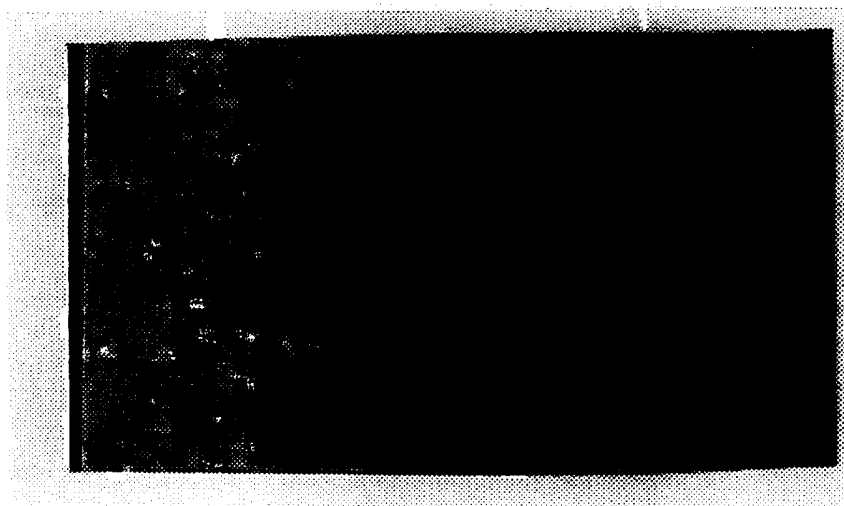


図 4



差替え用紙 (規則26)

図 5

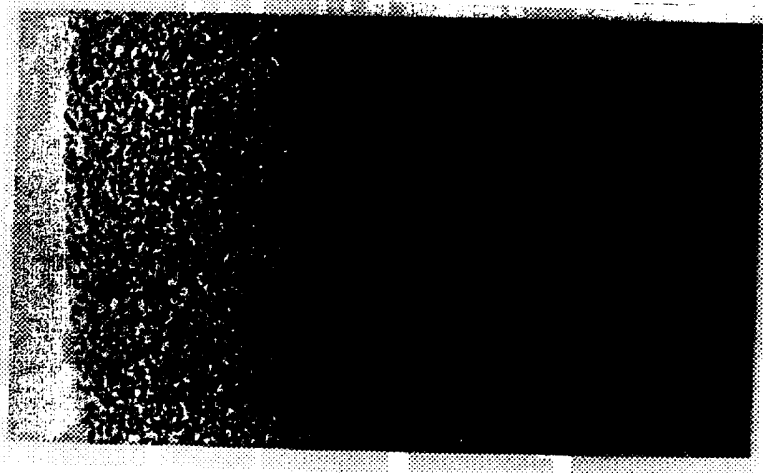


図 6

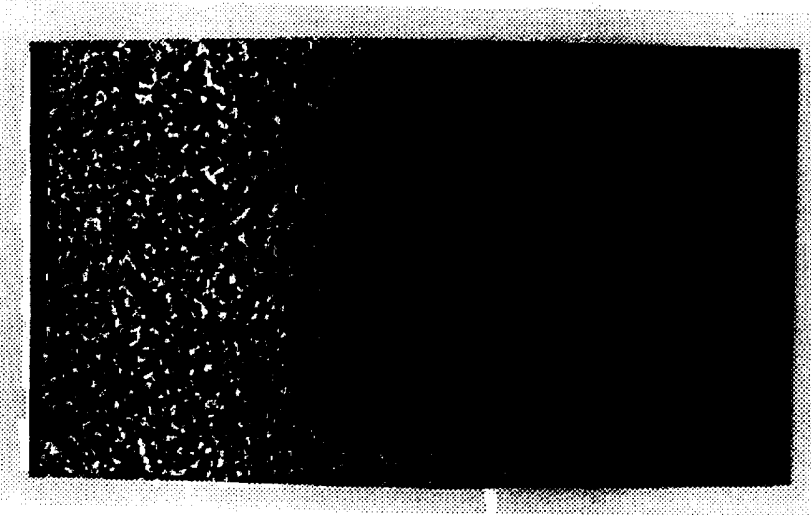


図 7

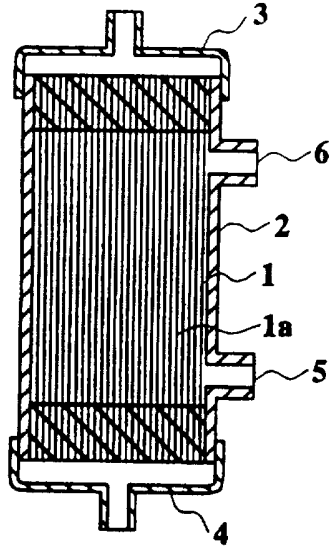
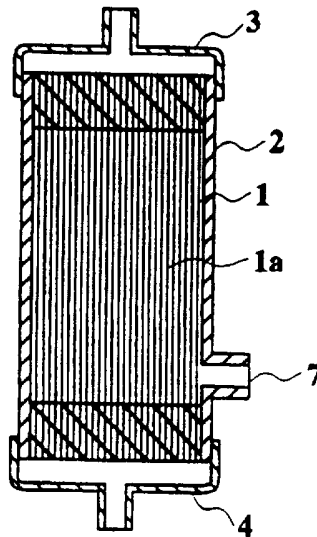


図 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ B01D71/68, B01D69/08, D01F6/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ B01D71/68, B01D69/08, D01F6/76

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926 - 1996	Jitsuyo Shinan Keisai
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1997	Koho
Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994 - 1997	1996 - 1997

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 63-56802, B2 (Kuraray Co., Ltd.), November 9, 1988 (09. 11. 88), Claims 1 to 3; page 2, column 3, line 21 to page 3, column 6, line 24; page 6, column 12, line 40 to page 7, column 13, line 24 (Family: none)	1-4, 9
X	JP, 3-258330, A (Kuraray Co., Ltd.), November 18, 1991 (18. 11. 91), Claim; page 2, upper left column, line 19 to page 3, upper left column, line 2; page 6, upper right column, line 15 to lower left column, line 1 (Family: none)	1-4, 9
X	JP, 62-221362, A (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), September 29, 1987 (29. 09. 87), Claims 1, 2; page 2, lower left column, line 6 to lower right column, line 3 (Family: none)	1-4, 9
Y	JP, 2-251233, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.),	1-4, 9

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 16, 1997 (16. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 29, 1997 (29. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00924

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	October 9, 1990 (09. 10. 90), Claim 1; page 3, upper right column, line 3 to page 5, lower left column, line 8 (Family: none)	
Y	JP, 62-41314, A (Kuraray Co., Ltd.), February 23, 1987 (23. 02. 87), Claim; page 2, lower right column, line 7 to page 4, lower left column, line 3 (Family: none)	1-4, 9
A	JP, 61-232860, A (Kaneka Corp.), October 17, 1986 (17. 10. 86), Claim; page 1, right column, lines 8 to 13; page 4, upper left column, line 19 to page 7, upper left column, line 5 (Family: none)	1 - 9
A	JP, 63-278503, A (Kaneka Corp.), November 16, 1988 (16. 11. 88), Page 4, lower right column, line 13 to page 5, lower right column, line 8 (Family: none)	5 - 8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ B01D71/68, B01D69/08, D01F6/76		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ B01D71/68, B01D69/08, D01F6/76		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1996		
日本国公開実用新案公報 1971-1997		
日本国登録実用新案公報 1994-1997		
日本国実用新案掲載公報 1996-1997		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 63-56802, B2 (株式会社クラレ) 09. 11月1988 (09. 11. 88) 特許請求の範囲1~3項及び明細書第2頁第3欄第21行~ 第3頁第6欄第24行、第6頁第12欄第40行~第7頁第13欄第24行 (ファミリーなし)	1-4, 9
X	JP, 3-258330, A (株式会社クラレ) 18. 11月. 1991 (18. 11. 91) 特許請求の範囲及び明細書第2頁左上欄第19行~第3頁左上 欄第2行、第6頁右上欄第15行~左下欄第1行 (ファミリーなし)	1-4, 9
X	JP, 62-221362, A (住友ベークライト株式会社) 29. 9月. 1987 (29. 09. 87) 特許請求の範囲1~2項及び明細書第2頁左下欄第6行~ 右下欄第3行 (ファミリーなし)	1-4, 9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		の日の後に公表された文献
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		「&」 同一パテントファミリー文献
国際調査を完了した日	16. 07. 97	国際調査報告の発送日
		29.07.97
国際調査機関の名称及びあて先	日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 (権限のある職員)
郵便番号100	東京千代田区霞が関三丁目4番3号	関 美祝 印
		4D 9441
		電話番号 03-3581-1101 内線 3421

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P、2-251233、A (旭化成工業株式会社) 09. 10月. 1990 (09. 10. 90) 特許請求の範囲第1項及び明細書第3頁右上欄第3行~第5頁 左下欄第8行 (ファミリーなし)	1-4、9
Y	J P、62-41314、A (株式会社クラレ) 23. 2月. 1987 (23. 02. 87) 特許請求の範囲及び明細書第2頁右下欄第7行~第4頁左下欄 第3行 (ファミリーなし)	1-4、9
A	J P、61-232860、A (鐘淵化学工業株式会社) 17. 10月. 1986 (17. 10. 86) 特許請求の範囲、明細書第1頁右欄第8~13行、明細書第4 頁左上欄第19行~第7頁左上欄第5行 (ファミリーなし)	1-9
A	J P、63-278503、A (鐘淵化学工業株式会社) 16. 11月. 1988 (16. 11. 88) 明細書第4頁右下欄第13行~第5頁右下欄第8行 (ファミリーなし)	5-8