(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-236788
(P2004-236788A)
(43)公開日　平成16年8月26日(2004.8.26)

(51)Int.Cl.[7]	F I			テーマコード（参考）
A61M 1/02	A61M	1/02	540	4C077
B01D 39/16	B01D	39/16	A	4D019
	B01D	39/16	E	

審査請求 未請求　請求項の数 5　ＯＬ　（全 27 頁）

(21)出願番号　特願2003-27929 (P2003-27929)
(22)出願日　平成15年2月5日 (2003.2.5)

(71)出願人　000000033
旭化成株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜１丁目２番６号
(74)代理人　100103436
弁理士　武井　英夫
(74)代理人　100068238
弁理士　清水　猛
(74)代理人　100095902
弁理士　伊藤　穣
(74)代理人　100108693
弁理士　鳴井　義夫
(72)発明者　仲野　靖浩
神奈川県川崎市川崎区夜光１丁目３番１号
旭化成株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】白血球除去血球浮遊液の製造方法、及び白血球除去フィルター装置

(57)【要約】
【課題】高い白血球除去能を維持したまま濾材容積の大幅な低減を実現することで、濾過操作後における血球浮遊液のロス量を著しく低減し得る、血球浮遊液から白血球を選択的に除去して白血球除去血球浮遊液を製造する方法、及び該製造方法に用いられる白血球除去フィルター装置を提供する。
【解決手段】処理血球浮遊液から白血球を除去する白血球除去血球浮遊液の製造方法であって、該処理血球浮遊液を、白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたり１．０～３．５Ｌｏｇである第１フィルターを通過させた後、第１フィルターより流出した全血球浮遊液を引き続いて、平均孔面積Ｓ（μｍ^2　）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μｍ^2　）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％である貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上からなる第２フィルターを通過させることを特徴とする白血球除去血球浮遊液の製造方法および該製造方法に用いる白血球除去フィルター装置。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
処理血球浮遊液から白血球を除去する白血球除去血球浮遊液の製造方法であって、該処理血球浮遊液を、白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたり１．０～３．５Ｌｏｇである第１フィルターを通過させた後、第１フィルターより流出した全血球浮遊液を引き続いて、平均孔面積Ｓ（μｍ^2　）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μｍ^2　）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％である貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上からなる第２フィルターを通過させることを特徴とする白血球除去血球浮遊液の製造方法。
【請求項２】
処理血球浮遊液の入口側にある第１フィルターと血球浮遊液の出口側にある第２フィルターを有するフィルター装置であって、第１フィルターの白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたり１．０～３．５Ｌｏｇであり、第２フィルターは貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上よりなり、該貫通孔型多孔膜の平均孔面積Ｓ（μｍ^2　）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μｍ^2　）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％である貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上からなることを特徴とする白血球除去フィルター装置。
【請求項３】
第２フィルターの有効面積が４～３００ｃｍ^2　であることを特徴とする請求項２に記載の白血球除去フィルター装置。
【請求項４】
白血球除去フィルター装置の濾材容積が、２～１８ｃｍ^3　であることを特徴とする請求項２または３に記載の白血球除去フィルター装置。
【請求項５】
処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたりの白血球除去能が４．０Ｌｏｇ以上であることを特徴とする請求項２～４のいずれかに記載の白血球除去フィルター装置。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、白血球除去血球浮遊液の製造方法、および該製造方法に用いる白血球除去フィルター装置に関する。さらに詳しくは、全血もしくは輸血用血液製剤に代表される血球浮遊液から白血球を除去するに際し、血球浮遊液ロス量の少ない白血球除去浮遊液の製造方法、および白血球除去フィルター装置に関する。
【０００２】
【従来の技術】
近年の輸血分野においては、輸血療法が適用された患者の身体的な負担を軽減するために、全血や輸血用血液製剤（赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤等）に代表される血球浮遊液から白血球を高度に除去することの重要性がますます高まってきている。この背景には、輸血後の頭痛や非溶血性発熱反応等の副作用の発現、さらには移植片対宿主疾患（ＧＶＨＤ）、アロ抗原感作、ウィルス感染等の重篤な輸血副作用の発現が挙げられるが、これらの副作用は主として血球浮遊液に混入している白血球に由来すると考えられている。従って、こうした輸血に際しての副作用を防ぐためには、上記のような輸血副作用が発現しないと考えられる水準にまで、血球浮遊液から白血球を除去することが求められている。
【０００３】
このような医療現場からの要請に答えるため、これまで白血球を除去するための様々な技術検討が行われてきている。それらのうち、代表的な方法として、１）血液成分の比重差を利用する遠心分離法、および２）不織布のような繊維状基材に代表される３次元網目状多孔質体を濾材として血球浮遊液を濾過するフィルター法が挙げられるが、特に２）のフィルター法は、白血球除去能の高いこと、操作が簡便であること、コストパフォーマンスに優れること、などの利点を有するため、現在医療現場において広く実施されており、こ

の用途に使用されるフィルターは「白血球除去フィルター」として知られている。

【０００４】

代表的な白血球除去フィルターとしては、特許文献１または特許文献２に開示されているようなポリエステル等の極細繊維よりなる不織布をフィルター基材とするもの、および特許文献３に開示されているようなポリウレタン等よりなる連続開放気孔を有する３次元網目状多孔質体をフィルター基材とするものが挙げられ、それらを用いることによる白血球除去能は９９．９９％以上に達することが開示されている。

【０００５】

ところで白血球除去フィルターを用いて血球浮遊液の濾過を行う場合、濾過終了後のフィルター濾材に血球浮遊液がどうしても残存してしまうため、これが貴重な血球浮遊液（特に高価な血液製剤）のロスとなってしまう。従って、多量の血液製剤を扱うユーザー側のコストパフォーマンス向上のためには、該白血球除去フィルターの白血球除去能を保ちつつも（９９．９９％以上）、その上でフィルター濾材容積を削減して血球浮遊液ロスを低減できるような製品開発のニーズが最近非常に高くなっているのが現状である。

【０００６】

既述の特許文献１には、濾材である不織布表面に非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を含有するコーティング材（例えば２－ヒドロキエチルメタクリレートと２－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）エチルメタクリレートの共重合体）をコーティングした後、このコーティング不織布を複数枚重ね合わせて構成された白血球除去フィルターが開示されている。この場合、白血球除去（捕捉）は吸着メカニズムによってなされるとされており、塩基性含窒素官能基は白血球の選択的吸着効果を担い、一方、非イオン性親水基は各種血球成分の非選択的吸着の抑制効果を担うとされている。

【０００７】

そうであれば、このような白血球除去フィルターにおいて白血球除去能をアップするには、白血球選択親和性官能基である塩基性含窒素官能基の含有量を高めれば良いと考えられるが、実際には塩基性含窒素官能基の増量によって白血球だけでなく他の血球成分（赤血球や血小板）の吸着能もアップするため（非選択的吸着）、逆に白血球の選択捕捉性は低下する上、ひどい場合には多量の血球成分の吸着によるフィルター閉塞も起こってしまうため効果的な方法にはなり得ない。

【０００８】

最近、非特許文献１および非特許文献２に、高分子溶液からの溶媒揮発過程における高分子（例えばポリ（ε－カプロラクトン））の自己組織化法によってサイズ均一性および孔形状均一性の高い高分子多孔質薄膜を作成し、これをフィルターとして人血液の濾過を行ったところ優れた白血球除去能が得られたことが報告されている。これは、均一な孔径を有する新規な多孔薄膜材料を用いることで、人血液中の白血球（直径約１５μｍ）、赤血球（直径約７μｍ）、および血小板（約３μｍ）から白血球のみをサイズ効果によって選択的に捕捉しうることを示した興味深い結果であり、新規な白血球除去材料およびメカニズムとして注目されている。

【０００９】

但し、このような均一径多孔薄膜を白血球除去フィルターの濾材として用いる場合、多孔薄膜表面における表面的な白血球捕捉にとどまるため、例えば４５０ｃｍ^3　の人全血に含まれる白血球をフィルターが閉塞することなく全て捕捉するには極めて大面積の多孔薄膜が必要となる。その結果、フィルターサイズが従来品よりも著しく大きくならざるを得ないため、（１）医療現場における作業性が著しく低下する、（２）フィルターホルダー（またはフィルターハウジング）が著しく大きくなるため生産コストが大幅にアップする、（３）大面積の多孔薄膜の成膜は力学強度的にも製品管理（主にピンホールや孔径均一性管理）においても非常に困難であり、このままでは実用的な技術であるとは言い難い。

【００１０】

以上、説明したように、白血球除去フィルター使用時において、白血球除去能は維持しながら、一方でフィルター濾材中に残存する血球浮遊液量を大幅に減らすためには、根本的

に濾材容積の大幅な削減が必要であり、それを実現するためには、少ない濾材で高い白血球除去能を発揮させるための白血球除去技術の開発が必須であるが、上記したように従来より検討されてきた各血球成分とフィルター基材表面との微妙な化学的相互作用のバランス設計や官能基最適化だけでそれを達成することは困難であった。

【００１１】

【特許文献１】

国際公開第８７／０５８１２号パンフレット

【特許文献２】

米国特許第５，２９８，１６５号

【特許文献３】

特開平５－３４３３７号公報

【非特許文献１】

Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｐｒｅｐｒｉｎｔｓ，Ｊａｐａｎ　Ｖｏｌ．５０，Ｎｏ．１２８０４（２００１）．

【非特許文献２】

Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｐｒｅｐｒｉｎｔｓ，Ｊａｐａｎ　Ｖｏｌ．５１，Ｎｏ．５９６１（２００２）．

【００１２】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、高い白血球除去能を維持したまま濾材容積の大幅な低減を実現することで、濾過操作後における血球浮遊液のロス量を著しく低減し得る、血球浮遊液から白血球を選択的に除去する白血球除去血球浮遊液の製造方法、及び該製造方法に用いられる白血球除去フィルター装置を提供することにある。

【００１３】

【課題を解決するための手段】

本発明者は従来の技術で述べた不織布を用いる白血球除去フィルターに関して、不織布の枚数と白血球除去能の関係を検討した結果、不織布が少ない範囲内では白血球除去能は不織布の枚数増加に伴って上昇するが、そのような不織布枚数増加に伴う白血球除去能の上昇率は不織布が多くなってくると次第に小さくなってしまうことが分かった。そこで、本発明者はそのような結果を鑑みながら鋭意検討を進めた結果、不織布等の３次元網目状多孔質材を第１フィルターとし、さらに白血球を選択的に捕捉しうるサイズの孔群を高いサイズ均一性にて有する貫通孔型多孔膜を第２フィルターとして、両者を特定の条件で組み合わせて使用すると、高い白血球除去能を維持したまま大幅な濾材容積の低減化を実現できることを見出し本発明に至った。

【００１４】

すなわち、本発明は、

［１］処理血球浮遊液から白血球を除去する白血球除去血球浮遊液の製造方法であって、該処理血球浮遊液を、白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^{3}　あたり１．０～３．５Ｌｏｇである第１フィルターを通過させた後、第１フィルターより流出した全血球浮遊液を引き続いて、平均孔面積Ｓ（μｍ^{2}　）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μｍ^{2}　）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％である貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上からなる第２フィルターを通過させることを特徴とする白血球除去血球浮遊液の製造方法、

［２］処理血球浮遊液の入口側にある第１フィルターと血球浮遊液の出口側にある第２フィルターを有するフィルター装置であって、第１フィルターの白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^{3}　あたり１．０～３．５Ｌｏｇであり、第２フィルターは貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上よりなり、該貫通孔型多孔膜の平均孔面積Ｓ（μｍ^{2}　）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μｍ^{2}　）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％である貫通孔型多孔膜の１枚もしくは２枚以上からなることを特徴とする白血球除去フィルター装置、

［３］第２フィルターの有効面積が４～３００ｃｍ^2　であることを特徴とする［２］に記載の白血球除去フィルター装置、
［４］白血球除去フィルター装置の濾材容積が、２～１８ｃｍ^3　であることを特徴とする［２］または［３］に記載の白血球除去フィルター装置、
［５］処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたりの白血球除去能が４．０Ｌｏｇ以上であることを特徴とする［２］～［４］のいずれかに記載の白血球除去フィルター装置、
である。
【００１５】
本発明によれば、高い白血球除去能を維持したまま、濾材容積に起因する血球浮遊液のロス量を大幅に低減し得る白血球除去血球浮遊液の製造方法、および小容積白血球除去フィルター装置を提供することができる。その結果、医療現場における血液製剤等にかかるコストパフォーマンスの向上だけでなく、総医療廃棄物量の低下、フィルター濾材の削減によるフィルター装置生産側のコスト低下、および現場における製品収納スペースの効率化と作業性の向上、といった種々の効果が期待できる。
【００１６】
【発明の実施の形態】
以下に、本発明を詳細に説明する。
本発明の第１フィルターは、白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたり１．０～３．５Ｌｏｇであることが必要であり、さらに１．３～３．３Ｌｏｇであることが好ましく、１．５～３．０Ｌｏｇであることがより好ましい。本発明において処理血球浮遊液とはフィルターで濾過する前の血球浮遊液を言う。
本発明において白血球除去能は、第１フィルターに４５０ｃｍ^3　の処理血球浮遊液を通過させた時に得られる濾過前後の血球浮遊液中の白血球濃度から下記式（１）により求められる。
白血球除去能（Ｌｏｇ）＝－Ｌｏｇ（濾過後の血球浮遊液の白血球濃度／濾過前の血球浮遊液の白血球濃度）・・・（１）
【００１７】
第１フィルターの白血球除去能が１．０Ｌｏｇ未満であると、貫通孔型多孔膜よりなる第２フィルターが多量の白血球によって閉塞してしまう可能性が高くなるため好ましくない。または第２フィルターでの閉塞を避けようとすれば極めて大面積の第２フィルターが必要であるため、白血球除去フィルターの製品サイズが従来のレベルよりも著しく大きいものとなってしまい、医療現場においては扱いづらくなる上、貫通孔型多孔膜の生産歩留まりも低下するため（ピンホール管理等が非常に大変になる）、実用上好ましくない。一方、白血球除去能が３．５Ｌｏｇを超える場合は、その分第１フィルターの濾材容積がどうしても大きくなってしまい、本発明の効果である「濾材容積削減による血球浮遊液ロス量の低減効果」が小さくなるので好ましくない。
【００１８】
本発明で用いる処理血球浮遊液の量は、一定の処理血球浮遊液量に対する濾過後のフィルター内残存血球浮遊液量（すなわち血球浮遊液ロス率）が多くなると濾過効率が悪いので、１５ｃｍ^3　以上が好ましい。一方、処理血球浮遊液が多すぎることで、貫通孔型多孔膜よりなる第２フィルターが多量の白血球によって閉塞してしまう可能性、さらには多量の血球成分の存在ゆえ第１フィルターの濾過速度の著しい低下や閉塞を考慮すれば、処理血球浮遊液量は２０００ｃｍ^3　以下であることが好ましい。さらに処理血球浮遊液は５０～１５００ｃｍ^3　がより好ましく、１００～１０００ｃｍ^3　がさらに好ましく、２００～６００ｃｍ^3　が特に好ましい。
本発明の第１フィルターは、既述の通り白血球除去能が１．０～３．５Ｌｏｇであればどのようなものであっても構わないが、フィルターのミクロ構造としては、フィルター基材として一般的に広く使用されている連通した細孔を有する３次元網目状多孔質構造型のフィルター基材を好ましく使用することができる。
【００１９】

３次元網目状多孔質構造型のフィルター基材に用いられる素材としては、所望のフィルター構造（形状）に成型（成膜）できるのであれば特に限定されず、各種素材を使用することができ、例えば、有機高分子素材、無機高分子素材、有機無機複合素材、有機無機ハイブリッド素材、金属素材等が挙げられる。中でも有機高分子素材は、軽量かつ切断、成膜等の加工性に優れるため好ましい素材である。有機高分子素材としては、例えば、ポリウレタン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリスルホン、セルロースおよびセルロース誘導体、ポリフェニレンエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリフッ化ビニル、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデン等、およびこれらを構成するモノマーの共重合体、さらには上記高分子のアロイ、ブレンド等が挙げられるが、本発明のフィルター基材の素材は上記例に限定されるものではない。

【００２０】

また該フィルター基材の３次元網目状多孔質構造は、血球浮遊液を濾過し得る連通した細孔を３次元的に有するものであれば特に限定されるものではないが、具体的な代表例としてはまず、天然繊維、合成高分子繊維、再生高分子繊維、ガラス繊維に代表される無機繊維、有機／無機複合繊維などより得られる繊維状媒体（編布、不織布、織布等）が挙げられる。その他、フィルター基材を形成し得る上記素材、なかでも代表的な素材として有機高分子素材が挙げられるが、これを熱溶融した状態や、溶媒によって溶解した溶液状態や、可塑剤を用いて可塑化した状態から、発泡法、相分離法（熱誘起相分離法や湿式相分離法）、延伸法、焼結法等によって得られる３次元網目状連続孔を有する多孔質体（多孔質膜）も代表的具体例として挙げられる。

これらの中で有機高分子繊維より得られる不織布や、比較的均一な３次元連続孔が形成しやすい相分離法によって得られる多孔質体は好ましい例として挙げられる。

【００２１】

本発明において、フィルター基材として好ましい基材である不織布の繊維自体を形成する有機高分子素材としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、セルロース誘導体、ポリアミド、ポリアクリロニトリル等が挙げられ、そのうちポリエチレンテレフタレートは特に好ましい例として挙げられる。

また、不織布を構成する繊維は極細繊維が好ましく、その平均繊維径は、フィルターを構成する個々の繊維における強度、及び白血球捕捉性の点から０．３～３μｍが好ましく、より好ましくは０．５～２μｍ、特に好ましくは０．５～１．５μｍである。

【００２２】

また不織布の平均気孔径は、血球の目詰まりや圧力損失の増大などの点から２μｍ以上が好ましく、また白血球捕捉性の点から３０μｍ以下が好ましい。より好ましくは２～２０μｍ、特に好ましくは２～１０μｍである。なお不織布をフィルター基材として用いる場合には、白血球除去能アップや目詰まり防止のために平均繊維径や平均気孔径、目付け量等が異なる２種類以上の不織布を組み合わせて使用しても構わないし、不織布以外の３次元網目状多孔質材と不織布をそれぞれ１種以上組み合わせても構わない。

【００２３】

ここで平均気孔径とは、ＡＳＴＭ－Ｆ３１６－８６に記載されているバブルポイント法に準じてＰＲＯＦＩＬ液（ＣＯＵＬＴＥＲ　ＥＬＥＣＴＲＯＮＩＣＳ社製）中にて測定した値である。

白血球除去フィルター装置用のフィルターホルダー内に該フィルター基材を充填するときの充填密度は、白血球除去能の点から０．１ｇ／ｃｍ^3　以上が好ましく、血球の目詰まりや圧力損失の増大等の点から０．５ｇ／ｃｍ^3　以下が好ましい。より好ましくは０．１～０．３ｇ／ｃｍ^3　、特に好ましくは０．１５～０．２５ｇ／ｃｍ^3　である。

【００２４】

該フィルター基材の形態、もしくはそれらの１個（１枚）あるいは複数個（複数枚）を組み合わせて構成される第１フィルターの形態は、血液が濾過できるのであれば平膜状（平板状）、円筒形状（中空糸状）、袋状等どのような形態でも構わないが、特にフィルター

基材としては平膜状の形態が扱いやすく、その場合それらを１枚もしくは複数枚重ね合わせて本発明の第１フィルターを構成することが好ましい。また、そのようにフィルター基材を複数個（複数枚）重ね合わせて第１フィルターを構成する場合には、それぞれのフィルター基材は素材、ミクロ構造、平均気孔径、気孔径分布、膜厚等が互いに全く同じであっても構わないし、上記要素の幾つか、または全てが異なっていても構わない。またフィルター基材の１個（１枚）においても、そのミクロ構造、平均気孔径、気孔径分布等が均質であっても良いし、傾斜構造のような不均質構造であっても良い。

【００２５】

また第１フィルターのサイズは、既述の通り白血球除去能が処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたり１．０～３．５Ｌｏｇであれば、どのような値でも構わないが、あまり大きすぎると医療現場における作業性が著しく低下するし、フィルターホルダーサイズが大きくなると生産者側の大幅なコストアップにつながるので、実用的な値としてその有効面積は４～３００ｃｍ^2　であることが好ましく、１０～２５０ｃｍ^2　であることがより好ましく、１０～２００ｃｍ^2　であることが特に好ましい。

【００２６】

なお、ここで言う第１フィルターの有効面積とは、フィルター把持部（フィルターホルダーへの固定部）を除き実際に血球浮遊液が通過するフィルター部の平面的な面積を言うのであって、膜内部の内部孔表面まで含んだものを意味するものではない。

本発明で用いられるフィルター基材は、後述のコーティング法等によるフィルター基材への新たな官能基の導入やその固定化（使用時におけるコーティング材の溶出を極力抑えたい）を十分なものにするためなどの目的で、フィルター基材の表面を酸、アルカリなどの適当な薬品で処理したり、プラズマや電子線などによる処理を予め行っても構わない。

【００２７】

本発明の第１フィルターとして既述の有機高分子繊維より得られる不織布や、相分離法によって得られる３次元網目状多孔質材等を用いる場合、不織布や該多孔質材そのままでは、本発明の第１フィルターの白血球除去能に達しない場合には、フィルター基材の血球浮遊液に接触しうる表面部分を化学修飾等によって改質するのが好ましく、特に親水性官能基および塩基性含窒素官能基をバランス良く付与する公知の方法は効果的である。

なお本発明にいう、フィルター基材の血球浮遊液に接触しうる表面部分とは、例えば平膜の場合では、その表裏のみを意味するのではなく、平膜内部に存在する微細孔内部の表面をも含むものである。例えばフィルター基材が不織布であるならば、それを構成する繊維の全表面（繊維交絡部は除く）がフィルター基材の表面部分である。なお、この表現は後に述べる「貫通孔型多孔膜の表面部分」においても当てはまる。

【００２８】

親水性官能基とは、その名の通り「水分子との親和性を有する官能基」を意味し、血球成分の非選択的な吸着を抑制するために導入されるものであって公知の種々の親水性官能基が当てはまるが、具体的には、アルコール性水酸基、フェノール性水酸基、カルボキシル基、スルホン基、カルボニル基、エステル基、エーテル基、アミド基、Ｎ－１置換アミド基、Ｎ，Ｎ－２置換アミド基といった比較的親水性が高いことで知られる官能基群が挙げられ、それらの１種もしくは２種以上を組み合わせて導入することが好ましい。特にアルコール性水酸基、カルボニル基、エステル基、エーテル基、アミド基、Ｎ－１置換アミド基、Ｎ，Ｎ－２置換アミド基といった非イオン性親水性官能基の１種もしくは２種以上を組み合わせて用いることが好ましい。

【００２９】

一方、塩基性含窒素官能基とは、白血球への選択的な親和性を発現させる目的で導入されるのであって、例えば、脂肪族１級アミノ基、脂肪族２級アミノ基、脂肪族３級アミノ基、さらにピリジル基、ビピリジル基、イミダゾール基等の含窒素芳香族基が挙げられ、それらの１種もしくは２種以上を組み合わせて導入することが好ましい。なお、脂肪族１級アミノ基（－NH_2　）、脂肪族２級アミノ基、脂肪族３級アミノ基は芳香族アミノ基と比べて疎水性が低いため白血球の選択的親和性を実現するには特に好ましい。具体的に脂

肪族２級アミノ基とは－ＮＨＲ^{1}　の構造を有し、Ｒ^{1}　は特に限定されずどのような構造であっても構わないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基といった直鎖状アルキル基、イソプロピル基のような分枝状アルキル基が挙げられるが、それらアルキル基の炭素数や構造は特に限定されない。さらにそのアルキル基が有する水素の１個もしくは２個以上が水酸基、エステル基、カルボニル基、エーテル基を有するような任意の官能基によって置換されていても構わない。また脂肪族３級アミノ基とは－ＮＲ^{2}　Ｒ^{3}　の構造を有するが、Ｒ^{2}　とＲ^{3}　も、上記のＲ^{1}　と同様の種々の構造をとり得るし、Ｒ^{2}　とＲ^{3}　は互いに同一構造でも異なっていてもよい。

【００３０】

中でも脂肪族３級アミノ基が好ましい構造であり、脂肪族３級アミノ基を有する官能基が白血球選択親和性官能基として有効である。そのような官能基としては具体的に、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエタノールアミノ基、２－ジメチルアミノエチル基、３－ジメチルアミノプロピル基、２－ジエチルアミノエチル基、３－ジエチルアミノプロピル基等が挙げられる。

フィルター基材の少なくとも表面部分に親水性官能基もしくは塩基性含窒素官能基を導入する方法は特に限定されるものではなく、フィルター基材の細孔を著しく閉塞させたりすることのない方法、また本来のフィルター基材表面が血球成分の非選択的吸着性を発現するため好ましくない場合には、その表面が露出することなく必要な官能基を均一に導入することができる方法であれば特に制限されない。

【００３１】

例えば代表的な方法として、（ａ）フィルター基材表面に元来存在する官能基に高分子反応によって親水性官能基もしくは塩基性含窒素官能基を導入する方法、（ｂ）フィルター基材の表面に電子線やγ線を照射してラジカルを発生させ、これに親水性官能基もしくは塩基性含窒素官能基を有するモノマーを作用させてグラフト重合する方法、（ｃ）フィルター基材の表面に必要な開始剤基を導入した後、これに触媒等の存在下で種々のリビングラジカル重合法にて親水性官能基もしくは塩基性含窒素官能基を有するモノマーをグラフト重合する方法、（ｄ）予め親水性官能基と塩基性含窒素官能基をバランスよく有するポリマーを合成しておき、これをフィルター基材表面に含侵法やスプレー法を用いてコーティングする方法、等が挙げられるが、このうち（ｄ）のコーティング法は、コーティング用ポリマーの合成反応において、導入したい親水性官能基および塩基性含窒素官能基の種類や量、重合連鎖分布等を容易に設計できるし、さらにコーティングプロセス自体も簡便で生産性も高いものであるので特に好ましい方法である。

【００３２】

コーティング用ポリマーの合成において用いられる親水性官能基を有するモノマー種は特に制限されるものではないが、特に非イオン性親水性官能基を有するものが好ましく、例えば、２－ヒドロキシエチルメタクリレートや２－ヒドロキシプロピルメタクリレートのようなアルコール性水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル類、（メタ）アクリルアミド、Ｎ－１置換（メタ）アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジエチルアクリルアミドなどのＮ，Ｎ－２置換（メタ）アクリルアミド等の（メタ）アクリルアミド類、－ＣＨ$_{2}$　ＣＨ$_{2}$　Ｏ－の繰り返し単位数１～１００のポリオキシエチレン基を有するアルコキシポリエチレングリコールの（メタ）アクリル酸エステル類などが挙げられる。

【００３３】

また塩基性含窒素官能基を有するモノマーも、本発明の性能を満たすのであれば特に制限されないが、好ましい塩基性含窒素官能基である脂肪族３級アミノ基を有するモノマーとしては、例えば、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル（メタ）アクリレート、２－（ジエチルアミノ）エチル（メタ）アクリレート、２－（エチルメチルアミノ）エチル（メタ）アクリレート、２－（ジエタノールアミノ）エチル（メタ）アクリレート、２－（ジメチルアミノ）プロピル（メタ）アクリレート、３－（ジメチルアミノ）プロピル（メタ）アクリレート、３－（ジエチルアミノ）プロピル（メタ）アクリレート、２－（ジエタ

ノールアミノ）プロピル（メタ）アクリレート、３－（ジエタノールアミノ）プロピル（メタ）アクリレート、等が挙げられる。

【００３４】

フィルター基材の少なくとも表面部分に親水性官能基もしくは塩基性含窒素官能基を導入する方法としてコーティング法を用いる場合には、予めコーティング用ポリマーを合成しておき、これを適当な溶媒に溶解してコーティング溶液を調製し、該溶液にフィルター基材を浸漬する方法や、フィルター基材に該溶液をスプレー法にて吹き付ける方法などが挙げられるが、均一性の高いコーティングを行うためには前者の浸漬法が好ましい。

【００３５】

コーティング用ポリマーは、適当な溶媒に溶解後、コーティング法によって最終的にフィルター基材の少なくとも表面部分に目的の親水性官能基と塩基性含窒素官能基をバランス良く導入できるのであれば特に限定されず、親水性官能基含有モノマーの１種もしくは２種以上を重合して得られるポリマーと塩基性含窒素官能基含有モノマーの１種もしくは２種以上を重合して得られるポリマーのブレンド物でも良いし、また親水性官能基含有モノマーの１種もしくは２種以上と塩基性含窒素官能基含有モノマーの１種もしくは２種以上を共重合して得られるランダムコポリマーであっても、またブロックコポリマーであっても構わない。

【００３６】

コーティング用ポリマーの分子量は、重量平均分子量（Ｍｗ）において１．０×１０^{3}～２．０×１０^{6}　であることが好ましい。さらに５．０×１０^{3}　～１．５×１０^{6}　であることが好ましく、１．０×１０^{4}　～１．０×１０^{6}　であることが特に好ましい。Ｍｗが１．０×１０^{3}　未満であると、分子鎖の絡み合い効果が小さくなるためフィルター表面部分への固定化が不十分となり使用時のコーティング用ポリマーの溶出が懸念されるため好ましくない。一方、Ｍｗが２．０×１０^{6}　を越えると、溶媒への溶解性が低下して溶液の均一性が低下したり、溶液粘度が高くなりすぎてフィルター基材表面への均一なコーティングができなくなるため好ましくない。Ｍｗとは、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー法（ＧＰＣ；標準ポリスチレン換算）にて得られる値である。

コーティング法においてコーティング用ポリマーを溶解する溶媒としては、フィルター基材を著しく膨潤させたり溶解させるものでなく、しかもコーティング用ポリマーを十分に溶解するもの、さらにその溶媒を最終的にフィルター基材より除去できるものであれば特に限定されず様々な溶媒を使用することができる。

【００３７】

そのような溶媒は、コーティング用ポリマーの種類に対応して選択する必要があるため特に限定はされないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンなどの脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの含硫黄系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの１種もしくは２種以上を混合したものが挙げられる。なかでもアルコール類は適度な乾燥速度、取り扱いの容易さ、親水性官能基との親和性が高いといった点から好ましく、特に人体への毒性も少ないエタノールは実用上特に好ましい。また必要であれば、これら溶媒に親疎水性の微調整を行う目的で水を予め混合していても構わない。

【００３８】

上記のコーティング溶液のポリマー濃度は、０．０１～８０ｗｔ％であり、好ましくは０．１～５０ｗｔ％であり、特に０．５～３０ｗｔ％が好ましい。溶液濃度が０．０１ｗｔ％未満であるとコーティングが不十分となりフィルター基材表面が露出しやすくなるため好ましくない。また８０ｗｔ％を越えると溶液粘度が高くなるため、均一なコーティングが困難になったりフィルター基材の孔が閉塞しやすくなるので好ましくない。なおフィルター基材の１ｇ当たりに対してコーティング用ポリマーが１～３００ｍｇ（すなわちコー

ティング量は１～３００ｍｇ／ｇと表現する）の範囲内でコーティングされるように溶液濃度を調製することが好ましい。

【００３９】

なおコーティングプロセスとしては、予め適切な濃度に調製したコーティング用ポリマー溶液に、フィルター基材を一定時間浸漬した後取り出し、ニップロール等で絞ったりエアーや窒素ガス等を吹き付けたりして余分なコーティングポリマー溶液を除去するが、そのプロセスは連続プロセスであってもバッチプロセスであっても構わない。なおフィルター基材のコーティング溶液への浸漬時間は、０．５～６０秒であり、好ましくは１～３０秒であり、さらに好ましくは２～１０秒以内である。浸漬時間が０．５秒未満であるとコーティングが不均一かつ不十分になるため好ましくない。また６０秒を越えてそれ以上の時間をかけてもコーティング量に差はなくなるためプロセス上意味がなく、またフィルター基材によっては基材の膨潤等が起こるケースも現れてくるので好ましくない。

【００４０】

本発明においては、血球浮遊液に接触し得るフィルターの表面部分が、血球に対して悪影響を与えない素材からなることが好ましい。ここで血球に対して悪影響を与えない素材とは、濾過時における血球成分と素材との接触によって、濾過後に回収された血球成分（主に赤血球や血小板、その他少量の白血球）が本来有する機能を著しく損なうようなダメージを与えることのない素材、血球そのものの形態を破壊してしまう（いわゆる溶血）ことのないような素材、もしくは血球成分を必要以上に活性化してしまうことのないような素材を意味する。このような素材としては、親水性官能基を有する高分子素材が適当であり、親水性官能基としては既述の親水性官能基群から選ばれる１種もしくは２種以上を挙げることができる。

【００４１】

従って、そのような親水性官能基を、第１フィルターに用いるフィルター基材を構成する素材が本来有していればよいが、フィルター基材が親水性官能基を全く含有しない場合や含有していても非常に少量であって血球に対して悪影響を与える可能性のある場合には、少なくとも血球浮遊液に接触し得る表面部分に対し、既に親水性官能基および塩基性含窒素官能基のフィルター基材表面部分への導入に関して説明した幾つかの方法から適切なものを選択して、必要に応じて親水性官能基を導入することが好ましい。この場合も、既述と同様な理由でコーティング法は好ましい方法例である。

【００４２】

次に本発明の第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜について説明する。

本発明の貫通孔型多孔膜とは、血球浮遊液中の白血球をサイズ効果に基づき高い確率にて選択的に捕捉し得るような貫通孔を、特定の孔サイズおよびサイズ均一性にて有する多孔膜であり、具体的には平均孔面積Ｓ（μm^2）が$1 \leqq S \leqq 320$、孔面積の標準偏差σ（μm^2）が$0 \leqq \sigma \leqq 0.5S$、および開孔率が１０～９０％を満足する多孔膜である。逆にＳ、σ、開孔率が実験的に規定できないものは、本発明の貫通孔型多孔膜の範囲外であり、例えば第１フィルターに好ましく使用される不織布や、主に相分離法にて得られる３次元網目状多孔質材は、実施例に記載した方法ではＳ値、σ値、開孔率を規定することが困難であるので本発明に言う貫通孔型多孔膜とは明らかに異なる。

【００４３】

本発明では、貫通孔型多孔膜が表裏に有する個々の孔の平面的孔形状は特に限定されないが、細径繊維を織って得られる小孔径メッシュ型フィルターにおいて通常形成される長方形型（または正方形型）や、また後述する高分子溶液の相分離過程において得られるような円形型は好ましい平面的孔形状である。但し、捕捉対象である白血球が球状細胞であること、また通過させたい（回収したい）赤血球や血小板への刺激等を最小限に抑えるためには、平面的孔形状は円形状であることが特に好ましい。

ここでいう平面的孔形状とは、貫通孔型多孔膜の膜平面に対する垂直方向からの光学顕微鏡写真や電子顕微鏡写真等で得られる平面像にて観測される孔形状を意味し（例えば図４～６参照）、貫通孔型多孔膜内部の立体的貫通孔形状を意味するものではない。

【００４４】
貫通孔型多孔膜の膜厚は、本発明の濾材容積削減効果を損なわない範囲であれば特に制限されるものではないが、好ましくは０．５～１００μｍ、より好ましくは１～５０μｍ、特に好ましくは３～３０μｍである。貫通孔型多孔膜の膜厚が０．５μｍ未満であると膜強度が著しく低下するため濾過時における膜破れの原因となるし、また低強度に由来する膜破れは白血球除去フィルター装置の組み立て工程における作業性にも悪影響を与えるため好ましくない。また膜厚が１００μｍを越えると、貫通孔型多孔膜素材の血球親和性（化学的相互作用）も無視できなくなるうえ、濾材容量を低減する効果が損なわれてしまうため好ましくない。
該記貫通孔型多孔膜の膜厚とは、貫通孔型多孔膜を任意の試料台に固定し（例えば走査型電子顕微鏡用試料台に両面テープ等を用いて貫通孔型多孔膜の片面を接着固定する）、これを非圧縮状態にて電子顕微鏡等で膜の真横方向（膜平面方向）から膜断面を観測し、その膜厚を測定して得られる値である。
【００４５】
一方、貫通孔型多孔膜内部の立体的貫通孔形状は、本発明に示す平均孔面積Ｓ、孔面積の標準偏差σ、および開孔率を実験的に規定できる形状であれば特に制限されないが、例えば図１のようなシリンダー状構造や、図２のような内部球状構造（内部にて膨らんだ構造）は好ましい形状である。このうち図２のように内部流路のサイズが膜表裏の孔サイズ（つまり入口もしくは出口の孔サイズ）よりも大きくなったような立体的貫通孔形状は、血球浮遊液の濾過速度の向上が期待されるためさらに好ましい例であり、また図２のような構造において、さらに内部球状孔が互いに接した構造、すなわち膜内部にて内部孔が膜平面方向にも貫通した構造は血球浮遊液の濾過速度の向上効果において特に好ましい。
【００４６】
本発明の第２フィルターとして用いられる貫通孔型多孔膜は、平均孔面積Ｓ（μm^2）が１≦Ｓ≦３２０、孔面積の標準偏差σ（μm^2）が０≦σ≦０．５Ｓ、開孔率が１０～９０％であることが必要である。
本発明の貫通孔型多孔膜は、血球浮遊液から白血球を高い確率で捕捉し、一方で平均的に小さい赤血球は高い確率ですり抜けてしまうようなサイズの孔群を少なくとも膜の片面が有することが必要であり、その孔サイズは平均孔面積Ｓ（μm^2）として規定され、１≦Ｓ≦３２０であり、３≦Ｓ≦２５０であることが好ましく、１０≦Ｓ≦１００がより好ましい。Ｓが１μm^2未満であると全血球成分が多孔薄膜において捕捉される傾向が高くフィルターが閉塞を起こしやすくなるため好ましくない。またＳが３２０μm^2を超えると白血球も通過してしまう確率が高くなるため捕捉機能が発現されにくくなり好ましくない。
【００４７】
ここで平均孔面積Ｓとは、貫通孔型多孔膜の立体的貫通孔形状が、膜断面写真より膜内部にてくびれていない（すなわち孔の流路が内部にて入口もしくは出口よりも狭くなっていない）ことを確認した上であれば、光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡等で得られる膜の表面または裏面の写真から、各孔の面積を測定し、それらを平均化することで得ることができる。なお立体的貫通孔形状が膜内部にてくびれている場合、上記の方法ではＳを測定することはできないが、内部にてくびれている場合であっても貫通孔が膜平面に対してほぼ垂直に形成されている場合であれば、透過法による光学顕微鏡や電子顕微鏡観察法を用いれば、写真上の光透過領域から貫通孔内部における最小孔サイズが測定可能であるし、垂直に孔が形成されていなくても立体的貫通孔の内部膨らみ形状が単純であり規則性も高ければ、貫通孔型多孔膜の様々な角度からの断面写真からＳを算出することも可能である。なお、具体的なＳ値の算出方法は本発明においては実施例に記載の方法で行った。
【００４８】
また本発明では、貫通孔型多孔膜における平均孔面積Ｓ、および後に規定する孔面積の標準偏差σと開孔率（％）の値としては、膜の表裏面両方の平均孔面積を測定して、その値が小さい方の膜面の平均孔面積をＳとして採用し、さらにσと開孔率もその膜面の値を採

用するものとする。
第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜の少なくとも片面に有する孔は、サイズ均一性が高いことが必要である。本発明では貫通孔型多孔膜のサイズ均一性は、それぞれの貫通孔型多孔膜が有する各孔の孔面積の標準偏差σ（μm^2　）によって規定され、σは０≦σ≦０．５Ｓであり、さらに０≦σ≦０．４Ｓが好ましく、０≦σ≦０．３Ｓが特に好ましい。標準偏差σが０．５Ｓ（μm^2　）を超えて孔サイズ分布が大きくなると、白血球を選択的に捕捉する確率が低下してしまうため好ましくない。
【００４９】
本発明の第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜の開孔率は、１０～９０％であることが必要であり、１５～９０％が好ましく、２０～８０％がより好ましい。開孔率が１０％未満であるとフィルターの濾過速度が著しく低下するため好ましくないし、開孔率が９０％を超えると、貫通孔型多孔膜の強度が低下するため膜破れ等の原因となり好ましくない。本発明における具体的なσ値および開孔率の算出方法は実施例に記載する。
貫通孔型多孔膜の１枚、あるいはその複数枚を組み合わせて構成される第２フィルターの形態は、血液が濾過できるのであれば平膜状や円筒形状等どのような形態でも構わないが、平膜状の形態が扱いやすく好ましい。また貫通孔型多孔膜を複数枚重ね合わせて第２フィルターを構成する場合、それぞれの貫通孔型多孔膜は素材、孔形状、Ｓ、σ、開孔率、膜厚等が互いに全く同じであっても構わないし、これらの幾つか、または全てが互いに異なっていても構わない。
【００５０】
貫通孔型多孔膜を形成する素材としては、Ｓ、σ、開孔率の条件を満足するような貫通孔型多孔膜が成膜できるのであれば特に制限されない。具体的には有機高分子素材、無機高分子素材、有機無機複合素材、有機無機ハイブリッド素材、金属素材等が挙げられるが、中でも有機高分子素材は、軽量かつ切断、成膜性に極めて優れ、しかも軽量かつ高加工性であるので特に好ましい素材である。
有機高分子素材としては、例えば、ポリウレタン類、ポリカプロラクトン類、ポリ乳酸、ポリ（メタ）アクリロニトリル、ポリビニルアルコール類、ポリビニルアセタール類、ポリエステル類、ポリアミド類、ポリスチレン類、ポリスルホン類、セルロースおよびセルロース誘導体類、ポリフェニレンエーテル類、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリフッ化ビニル、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリ塩化ビニリデン等の単独素材、またはこれらのアロイやブレンド物、上記ポリマーを形成しうるモノマーの共重合体等が挙げられるが、本発明の貫通孔型多孔膜の素材は上記の例に限定されるものではない。
【００５１】
なお血球浮遊液に接触し得る第２フィルターの表面部分、すなわち貫通孔型多孔膜の表面部分も、血球成分に対して悪影響を与えない素材、もしくは血球成分との親和性が低く血球成分の非選択的な粘着（血球粘着により貫通孔型多孔膜が閉塞する可能性がある）が起こりにくい素材からなることが好ましい。このような素材としては、第１フィルターの説明において示したように、親水性の高い高分子素材が適当であることが知られているので、既述の親水性官能基群から選ばれる１種もしくは２種以上を貫通孔型多孔膜の少なくとも表面部分に有していることが好ましい。
【００５２】
そのような親水性官能基を、第２フィルターに用いる貫通孔型多孔膜を形成する素材が本来有していれば問題ないが、貫通孔型多孔膜が少なくともその表面部分に親水性官能基を全く含有していない場合や含有していても非常に少量であって血球に対して悪影響を与える可能性のある場合には、少なくとも血球浮遊液に接触し得る表面部分に対し、既に親水性官能基および塩基性含窒素官能基の第１フィルター基材表面部分への導入において説明した幾つかの方法から適切な方法を選択して親水性官能基を導入すればよい。この場合も、既述と同様な理由でコーティング法は好ましい例である。
【００５３】
コーティング法にて貫通孔型多孔膜の少なくとも表面部分に導入されるコーティング用ポ

リマーは、第１フィルターの説明において示した親水性官能基を有するモノマー種から選ばれる１種もしくは２種以上を重合（共重合）して得られるものが好ましい。なお、第１フィルターの説明にて述べた塩基性含窒素官能基も、血球成分の非選択的吸着を起こさない範囲、または血球成分に悪影響を与えない範囲であれば貫通孔型多孔膜のコーティング用ポリマーに含まれていても構わず、その導入は既述の塩基性含窒素官能基を有するモノマー種の１種もしくは２種以上を用いることが好ましい。特に第１フィルターに用いるコーティング用ポリマーをそのまま貫通孔型多孔膜のコーティング用ポリマーとして用いる方法は、フィルター装置生産者側の生産性向上、およびコスト低下において有利であり、好ましいといえる。

【００５４】

貫通孔型多孔膜用のコーティング溶液のポリマー濃度は、０．００１～１０ｗｔ％が好ましく、０．００５～５ｗｔ％がより好ましく、０．０１～３ｗｔ％が特に好ましい。溶液濃度が０．００１ｗｔ％未満であるとコーティングが不十分となりフィルター基材表面が露出しやすくなるため好ましくないが、逆に１０ｗｔ％を越えると溶液粘度が高くなるため、貫通孔型多孔膜の孔がコーティングによって閉塞してしまう恐れがあるので好ましくない。

【００５５】

貫通孔型多孔膜に用いるコーティング用ポリマーの分子量は、第１フィルターの場合と同じでよく、重量平均分子量（Ｍｗ）において１．０×10^3～２．０×10^6であることが好ましい。さらに５．０×10^3～１．５×10^6であることが好ましく、１．０×10^4～１．０×10^6であることが特に好ましい。

Ｍｗが１．０×10^3未満であると、分子鎖の絡み合い効果が小さくなるためフィルター表面部分への固定化が不十分となり使用時のコーティング用ポリマーの溶出が懸念されるため好ましくない。一方、Ｍｗが２．０×10^6を越えると、溶媒への溶解性が低下して溶液の均一性が低下する恐れがあり、貫通孔型多孔膜表面への均一なコーティングができなくなる可能性が高くなるため好ましくない。

上記のコーティング用ポリマーを溶解する溶媒としては、貫通孔型多孔膜を溶解させるものであってはならず、しかもコーティング用ポリマーを十分に溶解するもの、さらにその溶媒を最終的にフィルター基材より除去できるものであれば特に限定されないが、既に第１フィルターのコーティング用ポリマーの溶剤として記載したものの１種もしくは２種以上から選択して使用することが好ましい。

【００５６】

貫通孔型多孔膜へのコーティングプロセスは、予め適切な濃度に調製したコーティング用ポリマー溶液に、貫通孔型多孔膜を一定時間浸漬した後取り出し、エアーや窒素ガス等を緩やかに吹き付けるか、真空乾燥機を用いるなどして乾燥する。そのプロセスは連続プロセスであってもバッチプロセスであっても構わない。なお貫通孔型多孔膜のコーティング溶液への浸漬時間は、０．５～６０秒であり、好ましくは１～３０秒であり、さらに好ましくは２～１０秒以内である。浸漬時間が０．５秒未満であるとコーティングが不均一かつ不十分になるため好ましくない。また６０秒を越えてそれ以上の時間をかけてもコーティング量に差はなくなるためプロセス上意味がなく、また貫通孔型多孔膜の素材によっては溶解による膜破れ等が発生するケースも現れてくるので好ましくない。

【００５７】

本発明の貫通孔型多孔膜の製造方法は、特に制限されるものではないが、代表的な例として極細繊維を織って製造する方法（この場合、貫通孔型多孔膜はいわゆるメッシュであり、孔形状は長方形）、無孔薄膜からリソグラフィー法によって均一開孔する方法（孔形状は任意）、有機高分子を融液状態もしくは溶液状態にして、これを流延（キャスト）した後、熱誘起もしくは湿式相分離過程にて孔を形成させる方法（孔形状は円形状）、または高分子溶液からの溶媒揮発過程における高分子の自己組織化能を利用する方法（孔形状は円形状）等が挙げられるが、生産コストを考慮すれば極細繊維を織って製造する方法、湿式相分離過程にて孔を形成させる方法、高分子の自己組織化能を利用する方法が好ましく

、中でも以下に記載するような高分子の自己組織化能を利用する方法は、サイズ均一性の極めて優れた多孔膜を成膜することが可能であるので、特に好ましい成膜方法である。

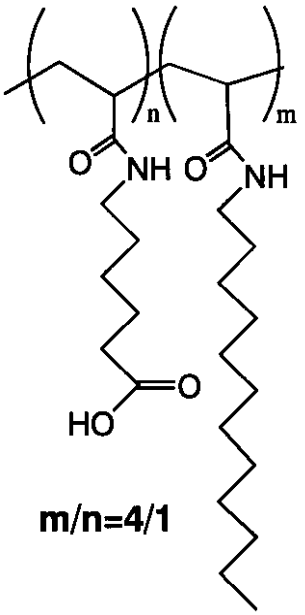
【００５８】

高分子の自己組織化能を利用する成膜方法としては、例えばポリスチレン／ポリパラフェニレン系ブロック共重合体溶液から湿気雰囲気下にて溶媒蒸発させることでハニカム状多孔膜を形成する方法（Ｎａｔｕｒｅ、３６９巻、３８７頁（１９９４年）を参照）、ポリスチレン／ポリフェニルキノリン系ブロック共重合体溶液からの溶媒蒸発過程における自己組織化を利用したハニカム状多孔膜の形成方法（Ｓｃｉｅｎｃｅ、２８３巻、３７２頁（１９９９年）を参照）、さらに種々の汎用的な高分子材料にて調整した非水溶性溶媒系溶液に両親媒性高分子を加え、湿気雰囲気下にて溶媒蒸発させて同様のハニカム状多孔膜を形成させる方法（Ｍａｔｅｒ．Ｓｃｉ．Ｅｎｇ．，Ｃ８－９巻，４９５頁（１９９９年）を参照）が知られている。上記のハニカム状多孔膜の製造方法は、白血球選択捕捉性に対して適当な範囲の孔サイズを球状形状にて形成することが可能であり、しかも極めて優れた孔サイズ均一性を実現しうるため本発明の貫通孔型多孔膜の製造方法として適当である。

【００５９】

特に上記のＭａｔｅｒ．Ｓｃｉ．Ｅｎｇ．，Ｃ８－９巻，４９５ページ（１９９９年）に記載された成膜方法は、ビスヘキサデシルアンモニウムブロミドをはじめとするいくつかの両親媒性化合物や、それらの中でも好ましい例として挙げられる、下記構造式（２）の繰り返し単位を有するポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーを溶液に加えれば、様々な汎用高分子素材からハニカム状多孔膜を成膜することができるので、特殊な高分子素材を必要としないため工業的観点からも非常に好ましい。

【化１】



(2)

【００６０】

第２フィルターの有効面積は、第２フィルターにおける孔数、白血球による目詰まり、及び血球浮遊液を処理量の点から４ｃｍ^{3}以上であることが好ましく、フィルター装置サイズ、及び医療現場における操作性の点から３００ｃｍ^{3}以下であることが好ましい。さらに１０～２００ｃｍ^{2}が好ましく、１０～１５０ｃｍ^{2}がより好ましく、１０～１００ｃｍ^{2}が特に好ましい。

なお本発明に言う第２フィルターの有効面積とは、フィルター把持部（フィルターホルダーへの固定部）を除き実際に血球浮遊液が通過するフィルター部の平面的な面積を言うのであって、膜内部の内部孔表面まで含んだものを意味するものではない。

【００６１】
本発明の白血球除去フィルター装置は、血球浮遊液の入口側にある第１フィルターと血球浮遊液の出口側にある第２フィルターを有するフィルター装置であって、基本的に第１フィルターを通過して流出した全血球浮遊液が引き続いて第２フィルターにて濾過されるように構成されていればどのような構成でも構わない。なお第２フィルターを血球浮遊液入口側に設置してしまうと、多量の白血球によって貫通孔型多孔膜が閉塞を起こしてしまう。
例えば、第１フィルターと第２フィルターをそれぞれ異なるフィルターホルダーに充填し、両ホルダーをチューブ等で連結して使用することも可能である（分割型）。この場合、本発明の範囲内で両者のフィルターをそれぞれ独立した任意の形態やサイズに設定することができるという特徴を有する。例えば、第２フィルターの有効面積を第１フィルターのそれの２倍に設定すれば、第２フィルターの目詰まりが起こり難くなるため、第１フィルターの濾材容量をより小さくすることが可能となる。
【００６２】
一方、第１フィルターと第２フィルターを１つのフィルターホルダーに充填して使用することも可能である（一体型）。この一体型の場合は、フィルターホルダーが１つで良いため生産コスト的にも好ましいし、フィルターホルダーの形状を種々工夫することで上記の分割型と同様な効果を持たせることも可能である。
ただし実用的には、平膜型の第１フィルター（例えば不織布を複数枚重ね合わせたもの）と、それと同サイズの貫通孔型多孔膜を１枚もしくは２枚以上重ね合わせて構成した第２フィルターとの両者を重ね合わせ、簡単な形状のフィルターホルダー内に充填する一体型構成が医療現場の操作性においても生産コスト的にも好適である。
【００６３】
図３は、一体型の白血球除去フィルター装置の基本構成を示す概念図である。この白血球除去フィルター装置は、基本的に第１フィルター（３）、第２フィルター（４）およびフィルターホルダー（５）より成る。なお、この概念図では第１フィルターと第２フィルターは図面上分かりやすくするため便宜的に距離をおいて配置されているが、実際は重ねて（接して）フィルターホルダー内に充填されていると考えてよい。また、図３のフィルターホルダー内には、図による表現のために、便宜上濾材の存在しない多くの空間が存在するが、このような空間は血球浮遊液ロスにつながるのであって実際は存在しない。
【００６４】
貫通孔型多孔膜、もしくはそれよりなる第２フィルターは、その薄さゆえ力学的強度が低いので、上記分割型フィルターの場合、単独でフィルターホルダーに充填すると流体圧力によって膜破れを起こす可能性がある。従って本発明に言う血球浮遊液ロス量の低減化効果を損なわない範囲であれば、第２フィルターの両面（血球浮遊液入口面と出口面）や片面、また第２フィルターが複数の貫通孔型多孔膜で構成される場合には、各貫通孔型多孔膜同士の間（全ての貫通孔型多孔膜間でも一部の貫通孔型多孔膜間でも良い）に任意の支持膜を１枚もしくは２枚以上を配置しても構わず、例えば支持膜としては第１フィルターに好ましく使用可能であるコーティング不織布が挙げられる。
【００６５】
また、図３に示したような一体型フィルターの場合でも、貫通孔型多孔膜１枚もしくはその複数枚よりなる第２フィルターを、第１フィルターの血球浮遊液出口側に単独で配置しておくと同じく流体圧力によって膜破れを起こす可能性がある。従って一体型の場合でも、本発明の効果を損なわない範囲であれば、第２フィルターの血球浮遊液出口側面や、第２フィルターが複数の貫通孔型多孔膜で構成される場合には、各貫通孔型多孔膜同士の間（全ての貫通孔型多孔膜間でも一部の貫通孔型多孔膜間でも良い）に任意の支持膜を１枚もしくは２枚以上を配置しても構わず、例えば支持膜としては第１フィルター好ましく使用可能であるコーティング不織布が挙げられる。
【００６６】
本発明の白血球除去フィルター装置の白血球除去能は、処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あ

たり４．０Ｌｏｇ以上が好ましく、４．５Ｌｏｇ以上がより好ましく、５．０Ｌｏｇ以上が特に好ましい。白血球除去能が４．０Ｌｏｇ未満であると、輸血時における残存白血球による副作用が起こる確率が高くなるので好ましくない。一方、白血球除去フィルター装置の濾材容積削減効果を顕著なものにするためには、該白血球除去能は８．０Ｌｏｇ以下であることが好ましい。

また白血球除去フィルター装置の濾材容積Ｖ（第１フィルターと第２フィルターを合わせた濾材容積）は、２～１８ｃｍ^3　であり、２～１５ｃｍ^3　が好ましく、３～１２ｃｍ^3　がさらに好ましく、３～１０ｃｍ^3　が特に好ましい。濾材容積が２ｃｍ^3　未満だと第１フィルターの白血球除去能が不十分になるため好ましくないし、濾材容積が１８ｃｍ^3　を超えると濾材削減効果が小さくなり、その結果血球浮遊液ロス量の削減効果も小さくなるので好ましくない。

【００６７】

濾材容積Ｖ（ｃｍ^3　）とは、濾材が有する空隙容積を言う。その値は血球浮遊液もしくはそれに代わる液体（例えば生理食塩水など）の十分な量を実際に濾過し、濾過後の濾材に残存した液体容積（ｃｍ^3　）を実測して得ることができる。但し本発明の白血球除去フィルター装置で、第２フィルターの使用量が第１フィルターと比較すれば実質的に無視できる量であれば、通常Ｖは下記式（３）にて計算した値を用いることができる

Ｖ＝Ｗｆ［（１／ｄ）－（１／ρ）］　・・・（３）

ここでｄ（ｇ／ｃｍ^3　）はフィルターホルダー内へ充填する第１フィルターの充填密度を、Ｗｆ（ｇ）は充填する第１フィルターの重量を、またρ（ｇ／ｃｍ^3　）は第１フィルターを形成する素材の密度を意味する（例えば第１フィルターがポリエチレンテレフタレート製不織布であればρは約１．３である）。

【００６８】

ただし、既述のように貫通孔型多孔膜を支持するため、第２フィルターに任意の支持膜を組み合わせて用いる場合には、支持膜に起因する濾材容量が全体において無視できないこともあり得る。この場合には、濾材容積の計算には支持膜の寄与も考慮しなくてはならず、支持膜として第１フィルターに用いたコーティング不織布を使用する場合には、式（３）のＷｆ（ｇ）に支持膜の重量も加えて計算すればよい。

【００６９】

【実施例】

以下に本発明を、図３に示したような一体型フィルター構成にて実施例及び比較例に基づき詳細に説明する。ただし、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

（白血球除去能の評価）

本実施例の第１フィルターおよび白血球除去フィルター装置（第１フィルター＋第２フィルター）の白血球除去能の測定方法は以下のように行った。なお、全実施例および全比較例で第１フィルターに用いたコーティング不織布は、実施例１にて作成したコーティング不織布反から切り出して使用したので、第１フィルターの構成が実施例１と同じである実施例２および比較例３～５の、第１フィルターの処理血球浮遊液４５０ｃｍ^3　あたりの白血球除去能は、実施例１の第１フィルターの白血球除去能の値（２．８Ｌｏｇ）をそのまま表１に記載した。

【００７０】

白血球除去能の測定は、後述する方法で調製したヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を、フィルター装置へシリンジポンプを用いて一定の流速２５ｃｍ^3　／分で流し、濾過前および濾過後に回収された全ての全血から一定量の血液を採取し、白血球濃度を残存白血球測定用試薬システム、ＬｅｕｃｏＣＯＵＮＴ^{TM}ｋｉｔ、フローサイトメーターＦＡＣＳ　Ｃａｌｉｂｕｒ、および解析ソフトＣＥＬＬ　Ｑｕｅｓｔ（以上、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ社製、米国）を用いて行った。

【００７１】

白血球除去能の値は、上記の血液濾過実験を２回行った結果、次式（１）より算出したそれぞれの値の平均値とした。

白血球除去能（Ｌｏｇ）＝－Ｌｏｇ（濾過後の血球浮遊液の白血球濃度／濾過前の血球浮遊液の白血球濃度）・・・（１）
なおヒト新鮮全血は、採血した血液１００ｃｍ^{3}あたり、抗凝固剤として濾過済みＣＰＤ溶液（クエン酸三ナトリウム二水和物２６．３ｇ、クエン酸一水和物３．２７ｇ、グルコース２３．２ｇ、およびリン酸二水素ナトリウム二水和物２．５１ｇを注射用蒸留水１リットルに溶解し、孔径０．２μｍのフィルターで濾過した溶液）を１４ｃｍ^{3}加えて混和し、２０℃で３時間保存することにより調製したものを使用した。

【００７２】

（貫通孔型多孔膜の平均膜厚の測定）
貫通孔型多孔膜を、走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）用の円盤状試料台に両面テープ等を用いて緩やかに接着固定して白金蒸着した（蒸着膜厚は約１２ｎｍになるように設定）。これを非圧縮状態にて走査型電子顕微鏡（日立製作所製；Ｓ－３０００Ｎ）で観察し、膜の真横方向（膜平面方向）から膜断面が写った写真を撮影し、この写真の膜断面から、写真に記載されたスケールをもとに膜厚を測定した。

【００７３】

（貫通孔型多孔膜の平均孔面積Ｓ、孔面積の標準偏差σ及び開孔率の測定）
貫通孔型多孔膜の平均孔面積Ｓ、孔面積の標準偏差σ、及び開孔率の測定は、画像解析ソフトＩｍａｇｅ－Ｐｒｏ　Ｐｌｕｓ（Ｍｅｄｉａ　Ｃｙｂｅｒｎｅｔｉｃｓ社製、Ｖｅｒｓｉｏｎ　４．０　ｆｏｒ　Ｗｉｎｄｏｗｓ：登録商標）を用いて行った。
平均孔面積Ｓの具体的な測定手順は以下の通りである。
実施例１～３および比較例２～４で用いる貫通孔型多孔膜は、膜断面および幾つかの角度からの走査型電子顕微鏡観察から、図２のように内部流路サイズが膜表裏の孔サイズ（つまり入口もしくは出口の孔サイズ）よりも大きくなったような立体的貫通孔形状（内部球状孔）であり、しかも該内部球状孔が互いに接した構造、すなわち膜内部にて内部孔が膜平面方向にも貫通した構造であることが確認できた。一方、比較例５で用いたエッチング膜は図１のようなシリンダー状の貫通孔（膜面に対して垂直の孔もあれば斜めに貫通している孔も存在する）を有することが知られている。

【００７４】

そこで貫通孔型多孔膜の表裏において、６．７ｃｍ×６．７ｃｍの正方形型有効濾過面積領域の中心領域（２本の対角線の交点領域）、４つの四隅近傍領域、およびそれぞれの四隅近傍領域と中心領域との中間領域（合計９つの領域）にて、デジタル顕微鏡写真（ＫＥＹＥＮＣＥ社製デジタルＨＤマイクロスコープ；ＶＨ－７０００）を膜面の垂直方向から撮影した（５００～３０００倍）。こうして得られた表裏１８枚の写真を画像解析ソフトに取り込み、各写真において２００個程度の孔を含んだ画像範囲を無作為に選択し、画像のコントラストを調製して暗部領域（孔部分が主体となるように）を「面積測定モード」にて自動抽出した。次に抽出された各暗部領域の中から孔部分とは明らかに異なるものを手動削除した後、選択した１８の画像範囲に含まれる孔の平均孔面積をそれぞれ計算し、得られた１８の平均孔面積の値を更に表面と裏面にて平均化し、その値の小さいほうの膜面の値を「平均孔面積Ｓ」とした。
同様に孔面積の標準偏差σとは、上記の「平均孔面積Ｓ」を規定した膜面で得られた９つの画像範囲におけるそれぞれの孔面積の標準偏差を平均化した値である。また開孔率も、Ｓ値を規定した膜面にて得られた９つの画像範囲における開孔率を平均化した値である。

【００７５】

（濾材容積（Ｖ）の算出）
実施例１～３および比較例２～５の一体型白血球除去フィルター装置では、使用した貫通孔型多孔膜の重量は第１フィルターに対して無視できる量であるので、濾材容積Ｖ（ｃｍ^3）は、得られた一体型白血球除去フィルター装置の濾材充填密度を第１フィルターの充填密度とみなして、下記式（３）にて計算した値を用いた。ただし、本実施例および比較例にて、貫通孔型多孔膜の支持膜としてコーティング不織布を１枚用いている場合は、これを濾材容量の計算において無視することはできないので、下記式（３）のＷｆに支持

膜の重量も加えてＶを計算した。
Ｖ＝Ｗｆ［（１／ｄ）－（１／ρ）］　・・・（３）
ここでｄ（ｇ／ｃｍ^3　）はフィルターホルダー内へ充填された全濾材の充填密度を、Ｗｆ（ｇ）は充填した第１フィルターの重量を、またρ（ｇ／ｃｍ^3　）は第１フィルターを形成する主用素材の密度である（ここでは、第１フィルターはポリエチレンテレフタレート製不織布であったのでρ＝１．３とした）。
【００７６】
【実施例１】
１．第１フィルターの製造と評価
１－１．コーティング用ポリマーの合成
＜２－ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ）／２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルメタクリレート（ＤＭＡＭＡ）系ランダムコポリマーの合成＞
１リットル容量のセパラブルフラスコに１２６ｇ（０．９７０ｍｏｌ）の２－ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ、三菱レーヨン社製）、４．７２ｇ（０．０３０ｍｏｌ）の２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルメタクリレート（ＤＭＡＭＡ、和光純薬社製）、および４６０ｇのエタノールを入れ、窒素バブリングを行って脱酸素したのち容器内を窒素雰囲気下に保ったまま６０℃に昇温した。これに同じく脱酸素した０．８２２ｇ（５．０１ｍｍｏｌ）のアゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ、和光純薬社製）を溶解したエタノール溶液（エタノール４０．０ｇ）を約１時間かけて滴下した。そのまま６０℃で撹拌を継続し、ＡＩＢＮの滴下開始から２２５分後にｐ－メトキシフェノール（和光純薬社製）を加えて重合反応を停止した。得られた反応液にｎ－ヘキサンを少しずつ加えてポリマーを析出させ、デカンテーションにてポリマーを取り出し、さらにエタノールへの溶解とｎ－ヘキサンによる再沈操作を数回繰り返してポリマーの精製を行った。
精製後のポリマー収率（対モノマー仕込み量）は７２ｗｔ％であった。ＧＰＣ測定（標準ポリスチレン換算）より、得られたポリマーの数平均分子量はＭｎ＝１．２×１０^5　、重量平均分子量はＭｗ＝４．１×１０^5　、分子量分布はＭｗ／Ｍｎ＝３．４であった。また重合終了後の反応液のガスクロマトグラフィー（ＧＣ）によるモノマー残存量の測定から算出されるポリマー中の共重合組成比はＨＥＭＡ／ＤＭＡＭＡ＝９７／３（モル比）であった。
【００７７】
１－２．コーティング用ポリマー（ＨＥＭＡ／ＤＭＡＭＡ（９７／３、モル比）系コポリマー）の不織布へのコーティング
上記１－１．で得られたＨＥＭＡ／ＤＭＡＭＡ（９７／３（モル比））系コポリマーの１．０ｗｔ％のエタノール溶液を調製し、これをコーティング溶液とした。用いる不織布として平均繊維径が１．２μｍ、平均気孔径が６．３μｍ、目付け量４０ｇ／ｍ^2　（不織布１ｍ^2　あたりの繊維重量）、厚み０．２ｍｍのポリエチレンテレフタレート製不織布（旭化成（株）製；マイクロウエッブ（登録商標））を選択し、これをコーティング溶液に浸漬時間が５秒になるように連続的に浸漬したのち、ニップロールに挟んで通過させて余分なコーティング溶液を除去し、乾燥してコーティング不織布反を得た。
【００７８】
１－３．第１フィルターの白血球除去能の評価
上記１－２．のプロセスにて製造したコーティング不織布反から、フィルターホルダーに充填した時のフィルター有効面積が４５ｃｍ^2　になるように正方形不織布サンプル（フィルターの有効サイズは６．７ｃｍ×６．７ｃｍ）を１６枚切り抜き、その１６枚を充填密度が０．２３ｇ／ｃｍ^3　になるようにフィルターホルダーに充填した。このフィルターにヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流す濾過実験を２回行った結果、第１フィルターの白血球除去能の平均値として２．８Ｌｏｇの値を得た。
【００７９】
２．第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜の製造
２－１．ポリスルホン（ＰＳＵ）貫通孔型多孔膜の成膜

クロロホルムを溶媒として、ポリスルホン（テイジンアコモエンジニアリングプラスチックス製；ＵＤＥＬ　Ｐ－１７００）とポリアクリルアミド系両親媒性ポリマー（既述の構造式（２）繰り返し単位とする）を溶質とする４．０ｇ／リットルの溶液を調整した。ポリスルホン／ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは重量比で９／１であった。
なお、構造式（２）のポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは、ユニットｍとユニットｎのモル比がｍ／ｎ＝４／１のランダムコポリマーを意味するのであって、ブロックコポリマーを意味するものではない。

【００８０】

上記ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは、ドデシルアクリロイルアミド（CH_2＝ＣＨ－ＣＯＮＨ－$C_{11}H_{22}$－CH_3）（Ａモル）と６－アクリルアミドヘキサン酸（CH_2＝ＣＨ－ＣＯＮＨ－C_5H_{10}－ＣＯＯＨ）（Ｂモル）をＡ／Ｂ＝４／１のモル比にてベンゼン中、ＡＩＢＮを開始剤とするラジカル重合法にて得た（モノマー濃度６ｗｔ％、重合温度６０℃）。得られた両親媒性ポリマーの重量平均分子量Ｍｗは２．５×10^4　であった（ＧＰＣ法、標準ポリスチレン換算）。
なお、６－アクリルアミドヘキサン酸は、塩化アクリロイル（アルドリッチ社製）と６－アミノヘキサン酸（アルドリッチ社製）を水溶媒中、０℃での脱塩化水素反応にて合成したもの、またドデシルアクリロイルアミドは、塩化アクリロイルとドデシルアミン（アルドリッチ社製）をクロロホルム溶媒中、０℃での脱塩化水素反応にて合成したものを用いた。

【００８１】

上記のＰＳＵとポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーを含む溶液を、直径１５０ｍｍの円形ガラスシャーレに１３．８ｃｍ^3　入れ、室温２５℃、相対湿度３５％の恒温恒湿室中にて、このシャーレ中の溶液表面に相対湿度８０％のエアーを４リットル／分で吹き付けてクロロホルム除去を行って貫通孔型多孔膜を成膜した。シャーレ上の貫通孔型多孔膜はエタノール中にて剥離し、リング状の支持枠に付着固定し自己支持性貫通孔型多孔膜として得た。得られたＰＳＵ貫通孔型多孔膜の代表的な光学顕微鏡写真を図４に示す。この成膜操作を４回行って貫通孔型多孔膜を得た（本実施例にて２枚、比較例２にて２枚使用する）。

【００８２】

２－２．ＰＳＵ貫通孔型多孔膜へのコーティング
１－１．で合成したＨＥＭＡ／ＤＭＡＭＡ（９７／３、モル比）系コポリマーの０．１ｗｔ％溶液（溶媒はエタノール）を調整し、コーティング溶液とした。これに、２－１．にて成膜した４枚のＰＳＵ貫通孔型多孔膜を１０秒間浸漬した後、取り出して充分乾燥し、コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜を得た。
得られたそれぞれのコーティング貫通孔型多孔膜の特性は殆ど同じであり、第２フィルターに使用した２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約１０μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであった。なお各コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。

【００８３】

３．一体型白血球除去フィルター装置の製造とその血液濾過性能の評価
１－２．のプロセスにて製造したコーティング不織布から、任意の位置にて有効フィルターサイズが６．７ｃｍ×６．７ｃｍになるような正方形サンプル（フィルター有効面積は４５ｃｍ^2　）を１７枚切り抜き、そのうち１６枚を重ね合わせて第１フィルターとした。次に２－２．にて得られた２枚のコーティング貫通孔型多孔膜の中心付近にて、第１フィルターと同サイズの正方形サンプルを１枚ずつ切り抜き、２枚を重ね合わせて第２フィルターとした（第２フィルターの有効面積は４５ｃｍ^3　）。第１フィルターと第２フィルターを重ね、さらに上記コーティング不織布の正方形サンプルの残り１枚を支持膜として第２フィルターの血球浮遊液出口側に重ねた後、フィルターホルダー中に全濾材を充填密度が０．２３ｇ／ｃｍ^3　になるように充填して一体型白血球除去フィルター装置を構

成した。なお、第１フィルターが処理血球浮遊液入口側になるように、また２枚の貫通孔型多孔膜ともＳ値の小さい面が血球浮遊液入口側になるように配置された。

【００８４】

充填密度０．２３ｇ／ｃｍ^3　の値が第１フィルターと支持膜の充填密度に等しいとみなし、Ｗｆを１７枚の正方形不織布サンプルの重量として前記の式（３）にて計算した結果、濾材容積Ｖは１２ｃｍ^3　であった。

この一体型白血球除去フィルター装置に、ヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流し、白血球除去能を測定した。血液濾過実験は２回行った結果、白血球除去能の平均値は４．５Ｌｏｇを超えていた。

以上の結果を表１にまとめて示す。後述の比較例１と比較すると、白血球除去能は同等の値を維持しているにも関らず、濾材容積が大幅に低下しており、血球浮遊液ロス量を大幅に削減できる白血球除去フィルター装置が得られたことが分かる。

【００８５】

【実施例２】

１．第１フィルターの製造

実施例１にて作成したコーティング不織布を第１フィルターとして用いた。

２．第２フィルターの製造

２－１．ポリフェニレンエーテル（ＰＰＥ）貫通孔型多孔膜の成膜

ポリスルホンの代わりにポリフェニレンエーテル（ＰＰＥ；旭化成（株）製ＬＬ）を用いる以外は、実施例１の２－１．と全く同様にして２枚の自己支持性ＰＰＥ貫通孔型多孔膜を得た。得られたＰＰＥ貫通孔型多孔膜の代表的な光学顕微鏡写真を図５に示す。

【００８６】

２－２．ＰＰＥ貫通孔型多孔膜へのコーティング

実施例１の２－２．と同様にコーティングして、２枚のコーティングＰＰＥ貫通孔型多孔膜を得た。得られたそれぞれのコーティング貫通孔型多孔膜の特性は殆ど同じであり、２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約１１μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであった。なお各コーティングＰＰＥ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。

【００８７】

３．一体型白血球除去フィルター装置の製造とその血液濾過性能の評価

ＰＳＵ貫通孔型多孔膜の代わりにＰＰＥ貫通孔型多孔膜を用いる以外は、実施例１の３と同様にして一体型白血球除去フィルター装置を製造した。

この場合も全濾材の充填密度は０．２３ｇ／ｃｍ^3　であったので、濾材容積（第１フィルター＋支持膜）は１２ｃｍ^3　である。

この一体型白血球除去フィルター装置に、ヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流し、白血球除去能を測定した。血液濾過実験は２回行った結果、白血球除去能の平均値は４．５Ｌｏｇを超えていた。

以上の結果を表１に示す。後述の比較例１と比較すると、白血球除去能はほぼ同等の値を維持しているにも関らず、濾材容積が大幅に低下しており、血球浮遊液ロス量を大幅に削減できる白血球除去フィルター装置が得られたことが分かる。

【００８８】

【実施例３】

１．第１フィルターの製造と評価

実施例１にて作成したコーティング不織布を用い、これより切り出してフィルターホルダーに充填する正方形不織布サンプルの枚数を１２枚にするということ以外は（充填密度０．２３ｇ／ｃｍ^3　）、実施例１と同様にして第１フィルターを評価した。ヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流して白血球除去能を測定したところ、平均値は２．２Ｌｏｇであった。

２．第２フィルターの製造

２－１．ポリスチレン（ＰＳＴ）貫通孔型多孔膜の成膜
ポリスルホンの代わりにポリスチレン（Ａ＆Ｍスチレン製；６８５）を用いる以外は、実施例１の２－１と同様にして２枚のＰＳＴ貫通孔型多孔膜を得た。得られたＰＳＴ貫通孔型多孔膜の代表的な光学顕微鏡写真を図６に示す。
【００８９】
２－２．ＰＳＴ貫通孔型多孔膜へのコーティング
実施例１の２－２．と同様にコーティングして、２枚のコーティングＰＳＴ貫通孔型多孔膜を得た。得られたそれぞれのコーティング貫通孔型多孔膜の特性は殆ど同じであり、２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約１０μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであった。なお各コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。
【００９０】
３．一体型白血球除去フィルター装置の製造とその血液濾過性能の評価
第１フィルターを構成する正方形不織布サンプルを１６枚にする代わりに１２枚に減らし（切り出す不織布サンプルは１３枚）、第２フィルターをＰＳＵ貫通孔型多孔膜で構成する代わりに２－２．で得たコーティングＰＳＴ貫通孔型多孔膜を用いる以外は、実施例１の３と同様にして一体型白血球除去フィルター装置を構成した。
この場合も、全濾材の充填密度は０．２３ｇ／ｃｍ^3　であったので、濾材容積（第１フィルター＋支持膜）は９ｃｍ^3　であった。
この一体型白血球除去フィルター装置に、ヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流し、白血球除去能を測定した。血液濾過実験は２回行った結果、白血球除去能の平均値は４．５Ｌｏｇを超えていた。
以上の結果を表１に示す。後述の比較例１と比較すると、白血球除去能はほぼ同等の値を維持しているにも関らず、さらに濾材容積が大幅に低下しており、血球浮遊液ロス量を大幅に削減できる白血球除去フィルター装置が得られたことが分かる。
【００９１】
【比較例１】
実施例１の１－２．で得られたＨＥＭＡ／ＤＭＡＭＡ（９７／３（モル比））系コポリマーをコーティングした不織布より、フィルター有効面積が４５ｃｍ^2　になるように正方形不織布サンプル（有効フィルターサイズは６．７ｃｍ×６．７ｃｍ）を３２枚切り抜き、その３２枚をフィルターホルダーに充填して白血球除去フィルター装置を構成した（充填密度０．２３ｇ／ｃｍ^3　）。ここでは、貫通孔型多孔膜（すなわち第２フィルター）は使用しない。
本白血球除去フィルター装置の濾材容積は２４ｃｍ^3　であり、フィルター有効面積は４５ｃｍ^2　であった。
この貫通孔型多孔膜を用いないフィルター装置に、ヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流す血液濾過実験を２回行ったところ、白血球除去能の平均値は４．２Ｌｏｇであった。
結果を表１に示す。白血球除去能は高い値であるが、濾材容積が実施例１と比較すると２倍である。
【００９２】
【比較例２】
第１フィルターを構成する正方形不織布サンプルの枚数を３枚にすること、および第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜として実施例１の２－２．で得た４枚のコーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜のうち残り２枚を用いる以外は、実施例１と同様に一体型白血球除去フィルター装置を製造した。
使用した２枚のコーティング貫通孔型多孔膜の特性は殆ど同じであり、２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約１０μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであった。なお、各コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため

、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。
【００９３】
この場合、第１フィルター（正方形不織布サンプル３枚）の白血球除去能は０．５Ｌｏｇであり、最終的に構成された一体型白血球除去フィルター装置の濾材容積（第１フィルター＋支持膜）は２ｃｍ^3　であった。
この一体型白血球除去フィルター装置にヒト新鮮全血を流したところ、濾過途中に目詰まりによるフィルターの閉塞が起こったため、４５０ｃｍ^3　の全血を流すことはできす評価不能であった。この結果は第１フィルターの白血球除去能が不十分であるとフィルター装置の目詰まりが発生して好ましくないことを示している。
【００９４】
【比較例３】
第２フィルターを構成するＰＳＵ貫通孔型多孔膜の成膜において、直径１５０ｍｍの円形ガラスシャーレに入れるクロロホルム溶液の量を１３．８ｃｍ^3　の代わりに２２ｃｍ^3　にして大孔径の自己支持性ＰＳＵ貫通孔型多孔膜を得る以外は、実施例１と同様にして一体型白血球除去フィルター装置を製造し、血液濾過実験を行った。
ここで得られた２枚のコーティング貫通孔型多孔膜の特性も殆ど同じであり、２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約２５μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであった。なお、各コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。
得られた一体型白血球除去フィルター装置の濾材容積は１２ｃｍ^3　であり、これを用いてヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流す血液濾過実験を２回行ったところ、白血球除去能の平均値は３．１Ｌｏｇでしかなかった。
結果を表１に示す。貫通孔型多孔膜の平均孔面積Ｓが本発明の範囲外（すなわち平均孔径が大きい）であると、十分な白血球除去効果は得られない。
【００９５】
【比較例４】
第２フィルターを構成するＰＳＵ貫通孔型多孔膜の成膜において、恒温恒湿室の相対湿度を３５％とする代わりに６５％にして自己支持性ＰＳＵ貫通孔型多孔膜を得た以外は、実施例１と同様にして一体型白血球除去フィルター装置を製造し、血液濾過実験を行った。
なお、得られた２枚のコーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の特性は殆ど同じであり、２枚の貫通孔型多孔膜の各膜厚はいずれも約１０μｍ、またそれぞれの開孔率、Ｓ、およびσの値は表１に記載した通りであり、サイズおよび孔形状の規則性は低かった。なお、各コーティングＰＳＵ貫通孔型多孔膜の平均孔面積はいずれも表裏面において若干異なり、表面（成膜時のエアー吹き付け側面）が小さかったため、Ｓ、σ、開孔率の値はいずれも表側面のものを採用した。
得られた一体型白血球除去フィルター装置の濾材容積（第１フィルター＋支持膜）は１２ｃｍ^3　であり、これを用いてヒト新鮮全血４５０ｃｍ^3　を流す血液濾過実験を２回行ったところ、白血球除去能の平均値は３．０Ｌｏｇでしかなかった。
結果を表１に示す。貫通孔型多孔膜の孔サイズ均一性（孔面積の標準偏差σ）が本発明の範囲外であると、十分な白血球除去効果は得られない。
【００９６】
【比較例５】
第２フィルターを構成する貫通孔型多孔膜として、ＰＳＵ貫通孔型多孔膜の代わりにポリカーボネート（ＰＣ）製エッチング膜（ＡＤＶＡＮＴＥＣ社製；Ｋ８００Ａ０１３Ａ）を１枚用いた以外は、実施例１と同様にして一体型白血球除去フィルター装置を製造し、血液濾過実験を２回行った。
なお、上記ＰＣ製エッチング膜の膜断面孔形状は図１のようなシリンダー状であることが知られており、膜の平均膜厚は７μｍ、平均孔面積Ｓは５０μｍ^2　（平均孔直径８μｍ）、孔面積の標準偏差σは１３μｍ^2　であるが、開孔率は僅か４％であった。

得られた一体型白血球除去フィルター装置の濾材容積（第１フィルター＋支持膜）は１２ｃｍ^3　であり、これを用いてヒト新鮮全血を流す血液濾過実験を行ったところ、途中でフィルターが閉塞してしまった。
結果を表１に示す。貫通孔型多孔膜の開孔率が本発明の範囲外（低開孔率）であると、フィルターが目詰まりを起こしてしまう。
【００９７】
【表１】

表1

例	処理血球浮遊液量 (cm^3)	第1フィルター			第2フィルター						白血球除去フィルター装置（第1＋第2フィルター）	
		有効面積 (cm^2)	不織布枚数（枚）	白血球除去能（Log）	薄膜枚数	有効面積 (cm^2)	薄膜素材	開孔率（%）	平均孔面積S（μm^2）	孔面積の標準偏差 σ（μm^2）	濾材容積 (cm^3)	白血球除去能（Log）
実施例1	450	45	16	2.8	2	45	PSU	38	24	3.5	12	4.5<
								38	26	3.8		
実施例2	450	45	16	(2.8)	2	45	PPE	31	26	3.4	12	4.5<
								33	22	3.9		
実施例3	450	45	12	2.2	2	45	PST	33	21	3.5	9	4.5<
								33	23	3.7		
比較例1	450	45	32	4.2	0	—	—	—	—	—	24	4.2
比較例2	450	45	3	0.5	2	45	PSU	30	23	5.9	2	フィルター閉塞
								32	26	6.3		
比較例3	450	45	16	(2.8)	2	45	PSU	68	346	122	12	3.1
								63	335	119		
比較例4	450	45	16	(2.8)	2	45	PSU	42	32	18	12	3.0
								45	40	25		
比較例5	450	45	16	(2.8)	1	45	PC	4	50	13	12	フィルター閉塞

【００９８】

【発明の効果】

本発明によれば、白血球を除去する際に、高い白血球除去能を維持したまま、濾材容量を大幅に低減し得ることができることから、濾材容積に起因する血球浮遊液（全血、赤血球

製剤、血小板製剤、血漿製剤等）の濾過時におけるロス量を大幅に低減することが可能となるため、医療現場における血液製剤等にかかるコストパフォーマンスが大幅に向上する、フィルター構成材料の減量によるフィルター生産側のコスト削減ができる、そして薄型製品となるため医療現場における収納スペースの効率化やユーザーの作業性向上が可能になる、といった種々の効果が発現する。

【図面の簡単な説明】

【図１】シリンダー状貫通孔を有する貫通孔型多孔膜の断面概念図である。

【図２】内部にて膨らんだ球状貫通孔を有する貫通孔型多孔膜の断面概念図である。

【図３】一体型白血球除去フィルター装置の構成概念図である。

【図４】実施例１で得られたポリスルホン貫通孔型多孔膜のエアー吹き付け面の代表的な顕微鏡写真である。

【図５】実施例２で得られたポリフェニレンエーテル貫通孔型多孔膜のエアー吹き付け面の代表的な顕微鏡写真である。

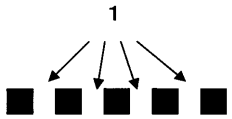
【図６】実施例３で得られたポリスチレン貫通孔型多孔膜のエアー吹き付け面の代表的な顕微鏡写真である。

【符号の説明】

１．シリンダー状貫通孔
２．内部にて膨らんだ球状貫通孔
３．第１フィルター
４．第２フィルター
５．フィルターホルダー
６．血球浮遊液入口
７．血球浮遊液出口

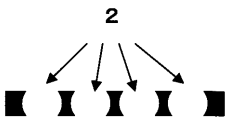
【図１】

図1



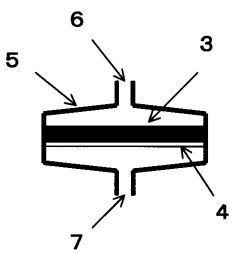
【図２】

図2



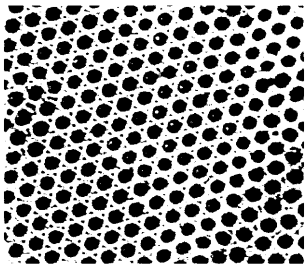
【図３】

図3



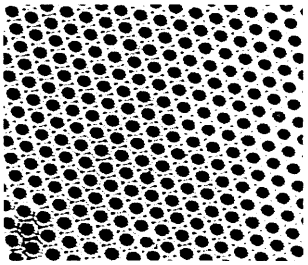
【図４】

図4



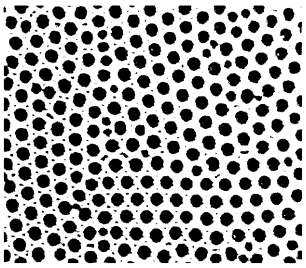
【図５】

図5



【図６】

図6



フロントページの続き

Ｆターム(参考) 4C077 AA12 BB02 EE01 KK12 KK13 KK23 LL02 LL13 LL15 LL17
NN02 PP02 PP04 PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP14 PP15
PP19
4D019 AA03 BA13 BB03 BB08 BB10 BC13 BD01