

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5271781号
(P5271781)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日(2013.5.17)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 4 3
B 0 1 D 39/16 (2006.01)	B 0 1 D 39/16 D
B 0 1 J 20/26 (2006.01)	B 0 1 J 20/26 H
B 0 1 D 39/14 (2006.01)	B 0 1 D 39/14 L

請求項の数 6 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-98289 (P2009-98289)	(73) 特許権者	000226242 日機装株式会社 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番3号
(22) 出願日	平成21年4月14日(2009.4.14)	(74) 代理人	100075258 弁理士 吉田 研二
(65) 公開番号	特開2010-148851 (P2010-148851A)	(74) 代理人	100096976 弁理士 石田 純
(43) 公開日	平成22年7月8日(2010.7.8)	(72) 発明者	中尾 通治 石川県金沢市北陽台3-1 日機装株式会 社金沢製作所内
審査請求日	平成24年3月9日(2012.3.9)	(72) 発明者	林 清秀 石川県金沢市北陽台3-1 日機装株式会 社金沢製作所内
(31) 優先権主張番号	特願2008-299521 (P2008-299521)		
(32) 優先日	平成20年11月25日(2008.11.25)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
		審査官	石田 宏之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血球除去モジュール及び血球除去モジュールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

血球除去前の血流が流入する入口部と血球除去後の血流が排出される出口部が設けられたケースと、

配列された複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体の両端部が血液通過可能な網目状布に固定された血球除去用吸着体一体型網目状布を前記血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込んで成る筒状血球除去用吸着体と、

を備えたことを特徴とする血球除去モジュール。

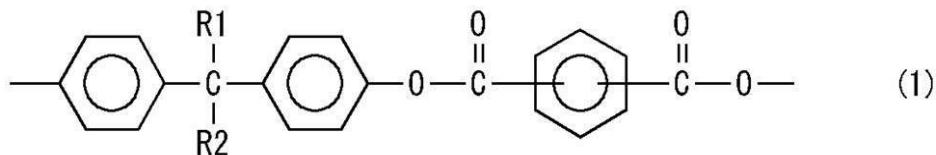
【請求項2】

さらに、前記入口部および前記出口部の内側にそれぞれ設けられ、前記血球除去用吸着体を前記ケース内に保持するメッシュを備えることを特徴とする請求項1に記載の血球除去モジュール。

【請求項3】

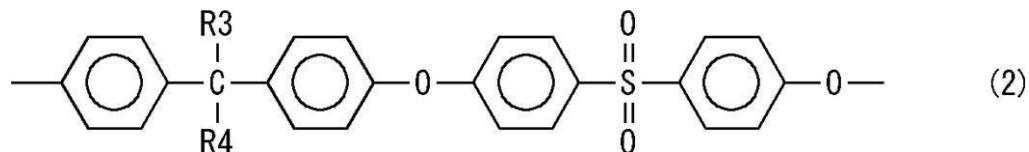
前記血球除去用吸着体は、以下に示す化学式(1)で表される繰り返し単位を有するポリアリレート樹脂および化学式(2)または化学式(3)で表される繰り返し単位を有するポリエーテルスルホン樹脂の少なくとも一種の疎水性高分子樹脂を含有することを特徴とする請求項1または請求項2に記載の血球除去モジュール。

【化1】



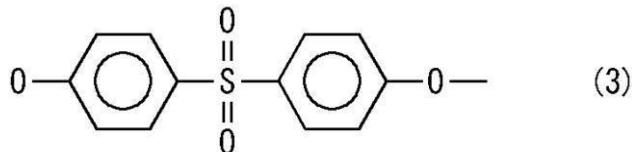
化学式(1)において、R1およびR2は炭素数が1～5の低級アルキル基であり、R1およびR2はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。

【化2】



化学式(2)において、R3およびR4は炭素数が1～5の低級アルキル基であり、R3およびR4はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。

【化3】



【請求項4】

血液中の白血球及び血小板の除去に用いられることを特徴とする請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の血球除去モジュール。

【請求項5】

配列された複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体の両端部を血液通過可能な網目状布に固定し血球除去用吸着体一体型網目状布を形成する工程と、

前記血球除去用吸着体一体型網目状布を血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込み筒状血球除去用吸着体を形成する工程と、

前記筒状血球除去用吸着体を、血球除去前の血流が流入する入口部と血球除去後の血流が排出される出口部が設けられたケース内に収容する工程と、

を有することを特徴とする血球除去モジュールの製造方法。

【請求項6】

血球除去用吸着体一体型網目状布を形成する工程において、前記血球除去用吸着体が中空糸であって、前記血球除去用吸着体の両端部を血液通過可能な網目状布に熱融着により固定する場合、熱融着させた血球除去用吸着体の両端部の中空は封止されていることを特徴とする請求項5に記載の血球除去モジュールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血球除去モジュール及び血球除去モジュールの製造方法に関する。

【背景技術】

40

50

【0002】

近年、白血球吸着器が炎症性腸疾患（IBD）や関節リウマチ（RA）の治療デバイスとして普及し始めている。白血球吸着器では、吸着・濾過の原理を用いて、炎症の原因となる白血球を血液中から直接取り除くことにより、治療効果が発揮される。白血球吸着器による治療では、薬物による治療と異なり、副作用が少ないことが最大の特徴である。実用化されている白血球吸着器では、ある一定の表面粗さを持った担体を用いた方法や極細高分子纖維のフィルタを用いた方法が提案されている。

【0003】

たとえば、特許文献1には、中心線平均粗さRa値が0.2μm～100μmであり、凹凸平均間隔Sm値が5μm～200μmの範囲にある凹凸表面を有する顆粒球吸着用担体が開示されている。

10

【0004】

また、特許文献2には、数平均分子量が10000以上であり、凝固価が異なる少なくとも2種のポリマーを、各ポリマーに対して相溶性を有する溶媒に溶解し、該ポリマー溶液を液滴状態で非溶媒が含まれる凝固液中に凝固させて製造する多孔質ビーズの製造方法が提案されている。

【0005】

さらに、特許文献3には、有機ポリマーによる纖維を、高度に規則的に配列させる、つまり実質的に平行に配置し、その間に血液を流通させることにより、不織布等のフィルタでは防ぐことが困難であった血球の破壊や血液の凝固などの問題を克服しながら纖維表面に白血球を捕捉する技術が開示されている。

20

【0006】

これらの方法は、がん患者や免疫系に異常をきたした患者の血液から主に顆粒球、リンパ球などの白血球を除去するために考案された。ところが、最近の研究では、特に自己免疫疾患などの炎症性疾患において、白血球だけでなく血液中の血小板が炎症性細胞として関与していることが明らかになってきている。

【0007】

一方、中空糸や中実糸の纖維からなる血球除去用吸着体をケース内に収納してなる血球除去用モジュールが提案されており、例えば、中空糸や中実糸の纖維からなる複数の血球除去用吸着体をケース内に装填した後、ポリウレタン等の接着剤を用いて、纖維からなる血球除去用吸着体の両端部を接着固定し、纖維からなる血球除去用吸着体の外側面に血液を通液し、血液を纖維からなる血球除去用吸着体の外側面に接触させて還流させる方法が提案されている。また、接着剤の代わりに、複数の纖維からなる血球除去用吸着体の両端部をメッシュ等の固定手段を用いて固定しケース内に収納してなる血球除去用モジュールも提案されている。

30

【先行技術文献】**【特許文献】****【0008】**

【特許文献1】特開平5-168706号公報

【特許文献2】特開昭62-243561号公報

40

【特許文献3】欧州特許第1931404号明細書

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

しかしながら、上述した中空糸や中実糸の纖維からなる血球除去用吸着体をケース内に収納してなる血球除去用モジュールのいずれも、纖維からなる血球除去用吸着体の端部を除く纖維間は何ら拘束されていないため、血液の通液時に血球除去用吸着体の纖維間の隙間を適切に保つことが難しく、その結果、血球吸着効率の低下、残血などが発生する虞がある。また、接着剤を用いて血球除去用吸着体の端部を固定する場合、製造工程が煩雑になり、また血液と接着剤とが接触する可能性を有し、あまり好ましくない。また、メッシ

50

ユにより中空糸からなる血球除去用吸着体を固定する場合、血球除去用吸着体の端面は中空のままであるため、中空糸内に血液成分が流入し、残血の虞がある。また、ビーズ状の吸着体を用いた場合には、血球除去時の圧力損失が大きくなるという問題がある。

【0010】

本発明は、残血の虞がなく、また、ビーズ状血球除去用吸着体に比べ血球除去時の圧力損失が少ない血球除去モジュール及び血球除去モジュールの製造方法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】

【0011】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、以下に示す本発明を完成するに至った。本願発明は、以下の特徴を有する。

10

【0012】

(I) 血球除去前の血流が流入する入口部と血球除去後の血流が排出される出口部が設けられたケースと、配列された複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体の両端部が血液通過可能な網目状布に固定された血球除去用吸着体一体型網目状布を前記血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込んで成る筒状血球除去用吸着体と、を備えた血球除去モジュールである。

【0013】

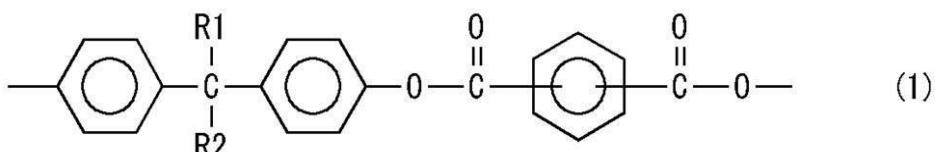
(II) さらに、前記入口部および前記出口部の内側にそれぞれ設けられ、前記血球除去用吸着体を前記ケース内に保持するメッシュを備える上記(I)に記載の血球除去モジュールである。

20

【0014】

(III) 前記血球除去用吸着体は、以下に示す化学式(1)で表される繰り返し単位を有するポリアリレート樹脂および化学式(2)または化学式(3)で表される繰り返し単位を有するポリエーテルスルホン樹脂の少なくとも一種の疎水性高分子樹脂を含有する上記(I)または(II)に記載の血球除去モジュールである。

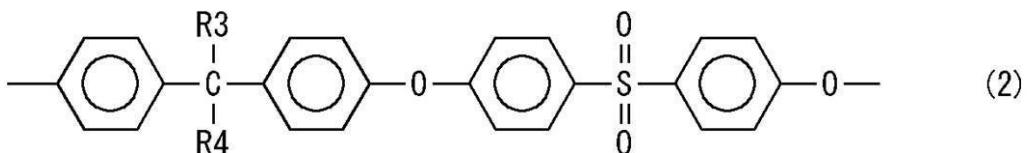
【化1】



30

化学式(1)において、R1およびR2は炭素数が1～5の低級アルキル基であり、R1およびR2はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。

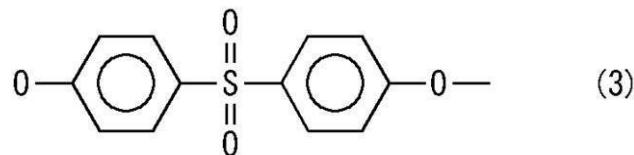
【化2】



40

化学式(2)において、R3およびR4は炭素数が1～5の低級アルキル基であり、R3およびR4はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。

【化3】



【0015】

(IV) 血液中の白血球及び血小板の除去に用いられる上記(I)から(III)のいずれか1つに記載の血球除去モジュールである。

10

【0016】

(V) 配列された複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体の両端部を血液通過可能な網目状布に固定し血球除去用吸着体一体型網目状布を形成する工程と、前記血球除去用吸着体一体型網目状布を血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込み筒状血球除去用吸着体を形成する工程と、前記筒状血球除去用吸着体を、血球除去前の血流が流入する入口部と血球除去後の血流が排出される出口部が設けられたケース内に収容する工程と、を有する血球除去モジュールの製造方法である。

【0017】

(VI) 血球除去用吸着体一体型網目状布を形成する工程において、前記血球除去用吸着体が中空糸であって、前記血球除去用吸着体の両端部を血液通過可能な網目状布に熱融着により固定する場合、熱融着させた血球除去用吸着体の両端部の中空は封止されている上記(V)に記載の血球除去モジュールの製造方法である。

20

【発明の効果】

【0018】

本発明によれば、ビーズ状血球除去用吸着体に比べ、血球除去時の圧力損失を少なくすることができる。

【0019】

また、網目状布が複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体のスペーサとして機能し、収納されている血球除去用吸着体の纖維間距離が血球除去モジュール内でほぼ均一で、また適切な空隙を形成することができる。したがって、血球除去モジュール内における血流の滞りが抑制される。これにより、血球吸着効率が向上し、さらに、従来のような纖維からなる血球除去用吸着体の端部を固定するメッシュを強いて用いなくてよいので、部品点数を削減でき、製造工程が簡略化される。

30

【0020】

また、血球除去用吸着体が中空糸である場合、熱融着させた血球除去用吸着体の両端面の中空は封止されるので、血球除去時に、血球除去用吸着体の中空糸内への血液が流入して残血が発生することを抑制できる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明の実施の形態における血球除去用モジュールの構造の一例の斜視図である。

40

【図2】本発明の実施の形態における血球除去用モジュールの一例の分解斜視図である。

【図3】本発明の実施の形態における血球除去用モジュールの製造方法の一例を説明する図である。

【図4】本発明の実施の形態における筒状血球除去用吸着体の構成を説明する図であって図2のA-A線に沿った断面の一例を示す図である。

【図5】本発明の実施の形態における筒状血球除去用吸着体の構成を説明する図であって図2のA-A線に沿った断面の他の例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

50

本発明の実施の形態における血球除去モジュール及び血球除去モジュールの製造方法について、以下説明する。

【0023】

図1及び図2に示すように、本実施の形態における血球除去モジュール10は、ケース20内に、筒状血球除去用吸着体50が収納されている。ケース20は、ケース本体21と、血液流入出口22, 24をそれぞれ備えたヘッダ40a, 40bと、必要に応じて一对のメッシュ30a, 30bとを有する。

【0024】

一方、筒状血球除去用吸着体50は、図2及び図3、図4に示すように、配列された複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体54の両端部が血液通過可能な網目状布52に固定された血球除去用吸着体一体型網目状布60を血球除去用吸着体54の配列方向に沿って巻き込んで形成されている。ここで、血球除去用吸着体54の両端部を血液通過可能な網目状布52に固定する場合、接着剤を用いて両者を固定してもよく、また、血球除去用吸着体54の両端部を血液通過可能な網目状布52に融着させて固定してもよい。なお、血球除去用吸着体54が中空糸状の纖維である場合、固定の際に融着（特に熱融着）を用いることにより、接着剤による固定に比べ、血球除去用吸着体の両端部の中空が容易に封止される。したがって、血球除去モジュール10として使用した際に、より簡便な方法で、中空糸内への血液成分の流入が抑制され、残血が防止される。

【0025】

さらに、本実施の形態における筒状血球除去用吸着体50および血球除去用モジュールの製造方法については、図3を用いて説明する。なお、ここでは、血球除去用吸着体54の両端部を血液通過可能な網目状布52に固定する方法として、融着を例に取って説明する。図3に示すように、メッシュ等からなる血液通過可能な網目状布52上に、複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体54を配列し、次いで、血球除去用吸着体54の両端部に融着装置70を用いて網目状布52に融着固定し、血球除去用吸着体54の端部を封止して（S100）、血球除去用吸着体一体型網目状布60を形成する。ここで、融着装置70は、熱融着または超音波融着のいずれの手段を用いるものであつてもよい。後述するように、血球除去用吸着体54は樹脂からなり、一方、網目状布52も樹脂からなる。したがって、融着装置70を用いることにより、血球除去用吸着体54の両端部と網目状布52とを接着剤を用いずとも固定することができ、且つ血球除去用吸着体54の端部を封止することができる。また、得られた血球除去用吸着体一体型網目状布60の融着部分56より外側の端部は残留させても切断してもよい。次に、得られた血球除去用吸着体一体型網目状布60を、白抜き矢印に示すように、血球除去用吸着体54の配列方向に沿って巻き込んでいき（S110）、スペーサとなる網目状布52を介在させた血球除去用吸着体54の束からなる筒状血球除去用吸着体50を形成する（S112）。また、得られた筒状血球除去用吸着体50をケース20内に収納することにより、本実施の形態における血球除去モジュールが製造される。なお、上述した融着固定の代わりに、接着剤を用いて固定し、さらに必要に応じて血球除去用吸着体54の両端部を接着剤により封止してもよい。

【0026】

得られた筒状血球除去用吸着体50において、網目状布52は、複数の中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体54のスペーサとして機能し、これにより、ケース20内に収納されている血球除去用吸着体54の纖維間距離は、血球除去モジュール内にてほぼ均一になり、また適切な空隙が形成されることになる。したがって、血球除去モジュール内における血流の滞りが抑制され、本実施の形態における血球除去モジュールは、血球吸着効率が向上し、さらに、従来のように、纖維からなる血球除去用吸着体の端部を強いてメッシュを用いて固定する必要がないため、部品点数を削減することができ、製造工程を簡略化することができる。

【0027】

また、血球除去用吸着体が54中空糸である場合、融着させた血球除去用吸着体54の

10

20

30

40

50

両端面の中空は封止されるので、血球除去時に、血球除去用吸着体54の中空糸内への血液が流入して残血が発生することが抑制される。

【0028】

本実施の形態における筒状血球除去用吸着体50は、網目状布52上に、一層のみならず複数層の血球除去用吸着体54を配列しその両端部を融着したのち、巻き上げられて形成されている。本実施の形態における筒状血球除去用吸着体50の構成の一例を、図2のA-A線に沿った断面図である図4、図5を用いて説明する。例えば、図4には、網目状布52上に一層で配列されて融着固定された血球除去用吸着体54を、血球除去用吸着体54の配列方向に沿った巻き上げ形成された筒状血球除去用吸着体50が示されている。また、図5には、網目状布52上に二層で配列されて融着固定された血球除去用吸着体54を、血球除去用吸着体54の配列方向に沿った巻き上げ形成された筒状血球除去用吸着体50aが示されている。網目状布52上に何層の血球除去用吸着体54を配列して融着させるかは、血球除去用吸着体54の径や長さ、通液する血液の粘度により、適宜選定される。

10

【0029】

次に、本実施の形態の血球除去用モジュールに用いる中空糸状または中実糸状の纖維からなる血球除去用吸着体54について、具体的に説明する。血球除去用吸着体54は疎水性高分子樹脂からなることが好ましい。これにより、血球除去用吸着体54の表面が疎水性となるため、疎水性相互作用によって炎症性細胞である顆粒球だけでなく、血小板も効率よく除去することができる。さらに、副作用を抑えつつ、自己免疫疾患由来の炎症症状を抑制することができる。

20

【0030】

疎水性高分子樹脂として、ポリアリレート樹脂(PAR)、ポリエーテルスルホン樹脂(PES)、ポリスルホン酸樹脂(PESA)またはこれらの樹脂のポリマーアロイが好適である。

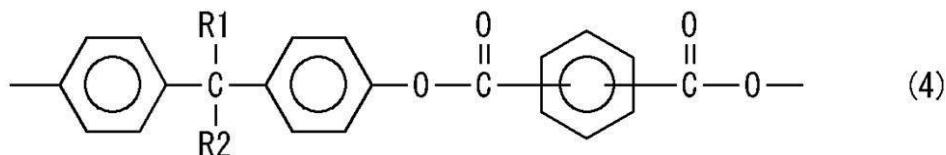
30

【0031】

ポリアリレート樹脂は、下記化学式(4)で表わされる繰り返し単位を有する樹脂である。ポリアリレート樹脂の数平均分子量は、20,000~30,000であることが好ましい。ポリアリレート樹脂の数平均分子量が30,000より大きいと、表面凹凸が大きくなり過ぎるため、適正な表面凹凸を形成することが困難になる。一方、ポリアリレート樹脂の数平均分子量が20,000より小さいと、血球除去用吸着体の強度が低くなり、血球除去用吸着体の製造歩留まりが悪くなる。

【0032】

【化4】



40

【0033】

化学式(4)において、R1およびR2は炭素数が1~5の低級アルキル基であり、R1およびR2はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。R1およびR2としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基などが挙げられる。好ましいR1およびR2は、メチル基である。

【0034】

なお、ポリアリレート樹脂は、化学式(4)で表わされる繰り返し単位を主たる繰り返し単位とする限り特に制限がなく、本発明の目的を阻害しない限り他の繰り返し単位を含有していてもよい。

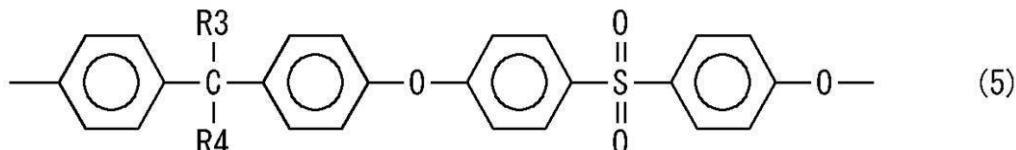
【0035】

50

ポリエーテルスルホン樹脂は、下記化学式(5)または化学式(6)で表わされる繰り返し単位を有する樹脂である。ポリエーテルスルホン樹脂の数平均分子量は、15,000～30,000であることが好ましい。ポリエーテルスルホン樹脂の数平均分子量が30,000より大きいと、表面凹凸が大きくなり過ぎるため、適正な表面凹凸を形成することが困難になる。一方、ポリエーテルスルホン樹脂の数平均分子量が15,000より小さいと、血球除去用吸着体の強度が低くなり、血球除去用吸着体の製造歩留まりが悪くなる。

【0036】

【化5】

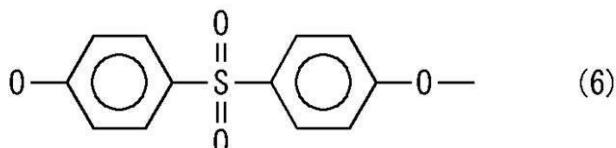


【0037】

化学式(5)において、R3およびR4は炭素数が1～5の低級アルキル基であり、R3およびR4はそれぞれ同一であっても相違していてもよい。R3およびR4としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基などが挙げられる。好ましいR1およびR2は、メチル基である。

【0038】

【化6】



【0039】

血球除去用吸着体の表面のRaを5～100nmとすることにより、白血球および血小板の吸着性をより向上させることができる。なお、血球除去用吸着体の表面のRaを5より小さくすることは製造上困難である。一方、血球除去用吸着体の表面のRaが100nmより大きいと、血小板(大きさ2～4μm)の吸着への寄与が減少する。血球除去用吸着体の表面のRaは、AFM(原子間力顕微鏡)により測定することができる。本実施の形態における血球除去用吸着体の表面のRaの測定は、AFMとして、セイコーインスツルメンツ社製「SPA400」を用い、探針として「DMF SZDF20AL」(セイコーインスツルメンツ社製)を用い、AFMによる測定領域は10μm×10μmである。

【0040】

本実施の形態における纖維からなる血球除去用吸着体は、以下に説明する凝固法により製造される。

【0041】

(中空糸状の血球除去用吸着体の製造方法)

本実施の形態における中空糸状の血球除去用吸着体中空糸の製造方法について説明する。まず、疎水性高分子樹脂を有機溶媒に溶解させ、紡糸原液を調製する。有機溶剤としては、疎水性高分子樹脂に対して良溶剤であれば特に制限がなく、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、NMPなどを挙げることができる。これらの中でもNMPが有機溶剤として好ましい。

【0042】

二重ノズルを用い、紡糸原液を内部凝固液(水を含んだ有機溶剤)とともに押し出し、外部凝固液(水を含んだ有機溶剤)に落とし込むことにより、血球除去用中空糸を製造す

10

20

30

40

50

ることができる。血球除去用中空糸を紡糸する際の温度は、5～15程度が好ましい。紡糸温度をこの範囲とすることにより、紡糸原液の安定性が向上し、相分離等が生じにくくなる。内部凝固液（芯液）と外部凝固液の濃度差の比率は0.6～1.6であることが好ましい。

【0043】

（中実糸の血球除去用吸着体の製造方法）

本実施の形態における中実糸の血球除去用吸着体の製造方法について説明する。まず、疎水性高分子樹脂を有機溶媒に溶解させ、紡糸原液を調製する。有機溶剤としては、疎水性高分子樹脂に対して良溶剤であれば特に制限がなく、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、NMPなどを挙げることができる。これらの中でもNMPが有機溶剤として好ましい。

10

【0044】

通常のノズル（オリフィス）を用い、紡糸原液を凝固液（水を含んだ有機溶剤）とともに落とし込むことにより、血球除去用中実糸を製造することができる。血球除去用中実糸を紡糸する際の温度は、5～15程度が好ましい。紡糸温度をこの範囲とすることにより、紡糸原液の安定性が向上し、相分離等が生じにくくなる。

【0045】

また、本実施の形態における纖維からなる血球除去用吸着体の外径は、0.1mmから5mmの中空糸または中実糸であり、本実施の形態における纖維からなる血球除去用吸着体の表面の平均細孔径は、50nmから300nmである。

20

【0046】

本実施の形態における纖維からなる血球除去用吸着体はストレート糸形状なので、極細纖維不織布を用いたもの（例えば旭化成クラレメディカル社製「セルソーバ」）と比べて、患者の血液の粘性が高く血球除去用モジュールのケース内で凝固などリスクが高い場合であっても使用することができる。

【0047】

本実施の形態における網目状布は、例えば、纖維径（線径）が20μmから100μmであり、1インチあたりの纖維の本数が3本から80本（3～80メッシュ）のメッシュが好ましく、該メッシュの材質は、ポリエステル、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレンから選ばれる。

30

【0048】

本実施の形態における血球除去用モジュールは、LCAP（リンパ球除去療法）と異なり、リンパ球の除去を行わないので、免疫に関与するメモリーセルを除去してしまう危険性が低い。また、本実施の形態における血球除去用モジュールに用いる筒状血球除去用吸着体は、後述するように、GCAP（顆粒球除去療法）に用いられるセルロースジアセテートビーズからなる吸着体の「アダカラム」（JIMRO社製）に比べ、より多くの血小板を除去することができる。その結果、効率的に患者の炎症症状を抑制することができる。また、本実施の形態における血球除去用モジュールは、全血を通過させるだけで治療ができるため、簡便で安全性が高く、従来の遠心分離器法に用いる遠心分離器の様な高価な装置を必要としない。

40

【実施例】

【0049】

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0050】

【実施例1】

ポリアリレート樹脂（以下PAR、数平均分子量25,000、ユニチカ製、商品名：Uポリマー）とポリエーテルスルホン樹脂（以下PES、グレード4800P、数平均分子量21,000、住友化学工業製、商品名：スミカエクセルPES）と、N-メチルビロリドン（NMP）とを用いてポリマー原液を調整した。PARとPESとNMPとの重

50

量混合比は 7.5 : 7.5 : 85.0 とした。N-メチルピロリドン水溶液（水に NMP を 60% 混合したもの）を凝固液および芯液とした。前述したポリマー原液を、二重管紡糸口金を用いて芯液と共に凝固液中へ吐出して中空糸膜を作製、連続的に切断し、外径 300 μm、内径 200 μm、長さ 12 mm の中空糸状短纖維の血球除去用吸着体を得た。

【0051】

本実施例の血球除去用吸着体の表面粗さを、AFM (10 μm × 10 μm、セイコーインスツルメンツ社製 SPA400、探針：DFM SZDF20AL (セイコーインスツルメンツ社製)) を用いて測定したところ、Ra = 5.2 nm であった。また、平均細孔径は、25.4 nm であった。

【0052】

本実施例の中空糸状の血球除去用吸着体（外径 300 μm、長さ 70 mm）を約 3,500 本、平面状に並べ、その上に、網目状布であるポリエステル樹脂製のメッシュ（70 メッシュ、線径：71 μm）を重ねた状態で、ヒートシーラーを用い、血球除去用吸着体の両端部とメッシュとを融着させ、血球除去用吸着体の端面を封止した（吸着表面積は約 2,300 cm²）。次に、融着した部分より外側の端部をそれぞれ切り除き、血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込んで、スペーサとなるメッシュを介在させた血球除去用吸着体の束からなる筒状血球除去用吸着体を得た。

【0053】

図 2 に示すように、得られた筒状血球除去用吸着体 50 をポリカーボネート製のケース 20（全長：70 mm、内径：27 mm、容量：40 mL）に装填し、血液導入口及び血液流出口を有する一対のヘッダ 40a, 40b を装着して、血球除去用モジュール A を作製した。

【0054】

【比較例 1】

顆粒球吸着カラムであるアダカラム（JIMRO 社製）の充填剤（直径約 2 mm のセルローストリアセテートビーズ、Ra = 133 nm）を、実施例 1 と同様のポリカーボネート製のケース（全長：70 mm、内径：27 mm、容量：40 mL）に装填し、血液導入口及び血液流出口を有する一対のヘッダを装着して、血球除去用モジュール B を作製した。

【0055】

<評価方法>

健常者より 500 mL の血液を採取し、ヘパリン化後、血液パックに 250 mL ずつに分け、それぞれの血液を 7 mL / min で 30 還流した後、顆粒球（好中球）数、血小板数、リンパ球数の変化より、各血球除去用モジュールの吸着率を算出した。結果を以下の表 1 に示す。なお、これは、6 回測定された結果の平均値である。

【0056】

【表 1】

	吸着率(%)		
	顆粒球(好中球)	血小板	リンパ球
実施例1	67	78	0
比較例1	57	19	0

【0057】

表 1 より、実施例 1 の血球除去用モジュール A の方が、比較例 1 の血球除去用モジュール B に比べ血小板の吸着率が極めて高いことがわかる。

【0058】

【実施例 2】

実施例 1 にて得られた中空糸状の血球除去用吸着体（外径 300 μm、長さ 12 mm）

10

20

30

40

50

を約 8,000 本、平面状に並べ、その上に、網目状布であるポリエステル樹脂製のメッシュ (70 メッシュ、線径: 100 μm) を重ねた状態で、ヒートシーラーを用い、血球除去用吸着体の両端部とメッシュとを融着させ、血球除去用吸着体の端面を封止した (吸着表面積は約 0.9 m^2)。次に、融着した部分より外側の端部をそれぞれ切り除き、血球除去用吸着体の配列方向に沿って巻き込んで、スペーサとなるメッシュを介在させた血球除去用吸着体を得た。

【0059】

図 2 に示すように、得られた筒状血球除去用吸着体 50 をポリカーボネート製のケース 20 (全長: 185 mm、内径: 59 mm、容量: 324 mL) に装填し、血液導入口及び血液流出口を有する一対のヘッダ 40a, 40b を装着して、血球除去用モジュール C を作製した。

【0060】

[参考例]

ポリアリレート樹脂 (以下 PAR、数平均分子量 25,000、ユニチカ製、商品名: U ポリマー) とポリエーテルスルホン樹脂 (以下 PES、グレード 4800P、数平均分子量 21,000、住友化学工業製、商品名: スミカエクセル PES) と、N-メチルピロリドン (NMP) とを用いてポリマー原液を調整した。PAR と PES と NMP との重量混合比は 7.5 : 7.5 : 85.0 とした。N-メチルピロリドン水溶液 (水に NMP を 60 % 混合したもの) を凝固液とした。当該ポリマー溶液を内径 0.25 mm のノズルより凝固液槽の液面から約 20 cm の高さより、滴下した。凝固液内で十分に凝固を行った後、蒸留水で洗浄し、直径約 1 mm の血球除去用ビーズを得た。

【0061】

参考例で得られた血球除去用ビーズの約 30 万粒 (約 290 mL) (吸着表面積は約 0.9 m^2) をポリカーボネート製のケース (全長: 185 mm、内径: 59 mm、容量: 324 mL) に装填し、血液導入口及び血液流出口を有する一対のヘッダを装着して、血球除去用モジュール D を作製した。

【0062】

<評価方法>

ヘパリン化した牛血液 (ヘマトクリット血: 32 %) の 3 L を 50 mL / min で、血球除去用モジュール内に循環状態で通液し、20 分後の血球除去用モジュールの血液導入口の入口圧と、血液流出口の出口圧を測定し、モジュール内の圧力損失を算出した。結果を以下の表 2 に示す。

【0063】

【表 2】

	モジュール入口圧 (Pa)	モジュール出口圧 (Pa)	圧力損失 (Pa)
実施例2	4,666	4,000	666
参考例	6,000	3,866	2,133

【0064】

表 2 により、実施例 2 の血球除去用モジュール C が、参考例のビーズ充填の血球除去用モジュール D より圧力損失が小さいことがわかる。なお、実施例 2 の血球除去用モジュール C が、参考例のビーズ充填の血球除去用モジュール D とは、顆粒球 (好中球)、血小板の吸着率は同等であった。

【産業上の利用可能性】

【0065】

10

20

30

40

50

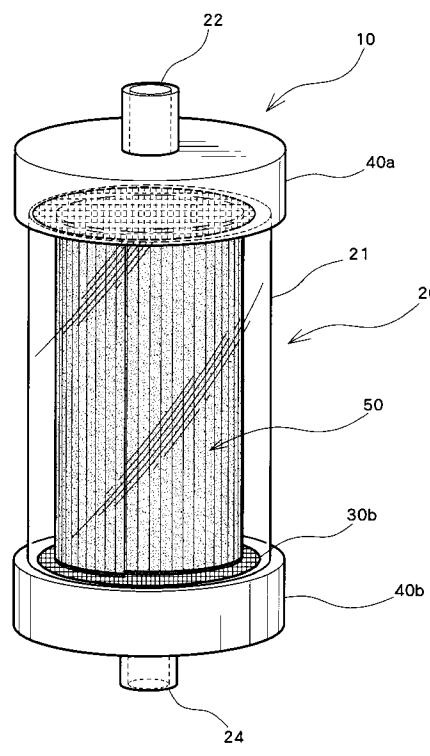
本発明は、血球除去用途に好適である。

【符号の説明】

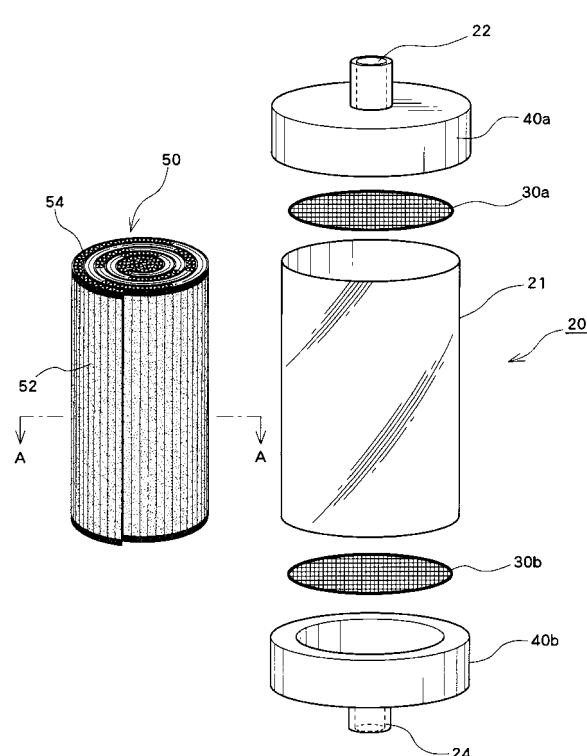
【0066】

10 血球除去モジュール、20 ケース、21 ケース本体、22, 24 血液流入出口、30a, 30b メッシュ、40a, 40b ヘッダ、50, 50a 筒状血球除去用吸着体、52 網目状布、54 血球除去用吸着体、56 融着部分、60 血球除去用吸着体一体型網目状布、70 融着装置。

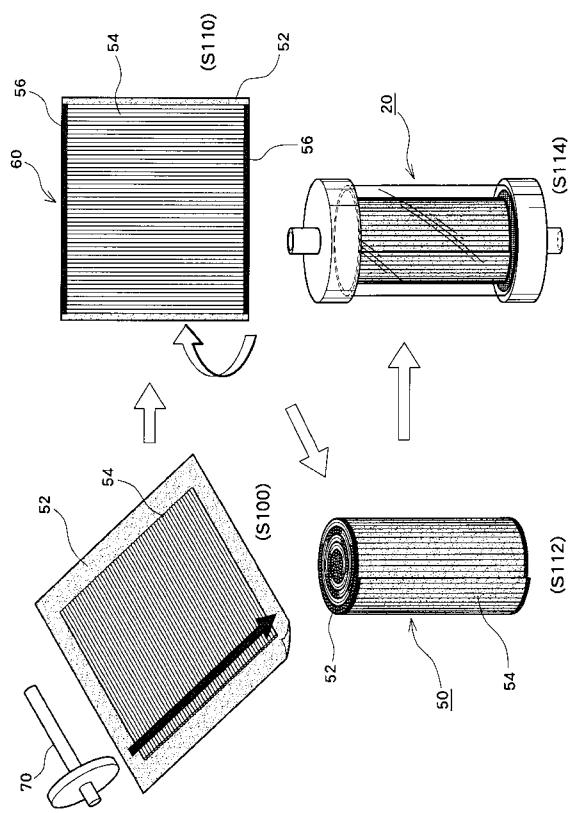
【図1】



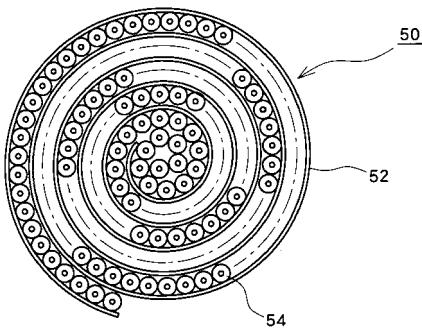
【図2】



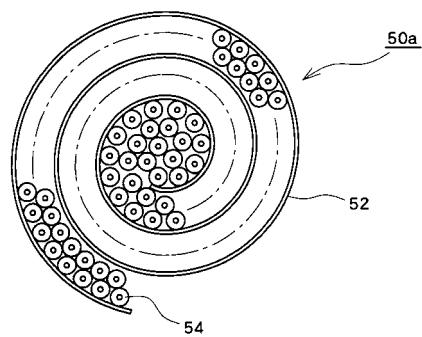
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第6372495(US, B2)
特開2000-176260(JP, A)
米国特許第4551435(US, A)
特開2008-237893(JP, A)
特公昭58-39546(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M	1 / 36
B 01 D	39 / 14
B 01 D	39 / 16
B 01 J	20 / 26