[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
B01D 39/16

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192159.5

[45]授权公告日 2001 年 7 月 4 日

[11]授权公告号 CN 1067911C

[22]申请日 1996.12.26 [24]颁证日 2001.5.2
[21]申请号 96192159.5
[30]优先权
[32]1995.12.26 [33]JP [31]350718/1995
[86]国际申请 PCT/JP96/03814 1996.12.26
[87]国际公布 WO97/23266 日 1997.7.3
[85]进入国家阶段日期 1997.8.26
[73]专利权人 旭医学株式会社
地址 日本东京
[72]发明人 田中纯 福田达也 吉田久美
[56]参考文献

JP2-46857	1990. 2.16	A61M1/02
US A 5290449	1994. 3. 1	B01D39/02

审查员 秦士魁

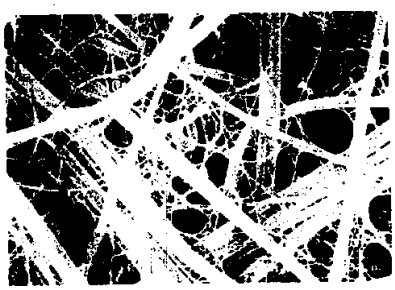
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 段承恩

权利要求书 6 页 说明书 37 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 用于除去白血球的过滤材料

[57]摘要

用于除去白血球的过滤材料、其制造方法及使用该过滤材料的白血球除去装置，该过滤材料由具有平均孔径为 1.0～100μm 的细孔的多孔性元件和由保持在该多孔性元件上的平均纤维直径为 0.01～1.0μm 的许多纤维构成的纤维结构体共同形成，该过滤材料的空隙率为 50～95%，该纤维结构体相对于该过滤材料的比例为 0.01～30 重量%，该多孔元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2～2000，该纤维结构体形成交联网状结构。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种用于除去白血球的过滤材料，该过滤材料由具有平均孔径为1.0~100μm的多孔性元件与保持在该多孔性元件上的平均纤维直径为0.01～1.0μm的纤维结构体共同构成，该过滤材料的空隙率为50～95%，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为0.01~30重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为2～2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构。

2.如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件的平均孔径相对于上述纤维结构体的平均纤维直径之比为10～1800。

3. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体相对于上述过滤材料的保持量为0.03~10重量%。

4. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，构成上述纤维结构体的纤维是单纤维。

5. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体的平均纤维直径为0.01~0.8μm。

6. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体保持在上述多孔性元件的整体上。

7. 如权利要求6所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体大致均匀地保持在上述多孔性元件的近乎全部的整体上。

8. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体保持在上述多孔性元件的单侧表面上。

9. 如权利要求8所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体大致均匀地保持在表面上。

10. 如权利要求1所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体保持在上述多孔性元件的两侧表面上。

11. 如权利要求10所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤

纤维结构体大致均匀地保持在表面上.

12. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述的多孔性元件是一种纤维聚集体.

13. 如权利要求 12 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维聚集体的平均纤维直径相对于上述纤维结构体的平均纤维直径之比为 10 ~ 1000.

14. 如权利要求 13 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述的纤维聚集体是无纺布.

15. 如权利要求 13 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述的纤维聚集体是长纤维.

16. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件的是海绵状的连续多孔性物体.

17. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述过滤材料沿液体流动方向的厚度为 0.1~30mm.

18. 如权利要求 17 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述过滤材料沿液体流动方向的厚度为 0.1~15mm.

19. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件和/或上述纤维结构体进行了表面改性.

20. 如权利要求 19 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件和/或该纤维结构体的表面用高分子材料进行了涂覆.

21. 如权利要求 20 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件和/或上述纤维结构体的表面用一种具有非离子性亲水基团的高分子材料进行了涂覆.

22. 如权利要求 20 或 21 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述高分子材料是一种含有 0.1~20%具有碱性含氮官能团的聚合性单体作为单体单元的共聚物.

23. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述的交联网状结构体是一种均一的交联网状结构体.

24. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，它是通过将一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维分散于一种分散介

质中，然后将其抄浆并保持在一种平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件上而制得.

25. 如权利要求 24 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件的平均孔径相对于上述纤维结构体的平均纤维直径之比为 16 ~ 300 .

26. 如权利要求 24 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体相对于上述过滤材料的保持量为 0.3~5.0 重量%.

27. 如权利要求 24 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体的平均纤维直径为 0.05~0.5 μ m .

28. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，它是通过将一种具有产生纤维素纤维能力的微生物与一种平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件共存于液体培养基中，培养该微生物，然后回收该多孔性元件而制得.

29. 如权利要求 28 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述多孔性元件的平均孔径相对于上述纤维结构体的平均纤维直径之比为 160 ~ 1500 .

30. 如权利要求 28 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体相对于上述过滤材料的保持量为 0.03~1.0 重量%.

31. 如权利要求 28 所述的用于除去白血球的过滤材料，上述纤维结构体的平均纤维直径为 0.01~0.05 μ m .

32. 如权利要求 1 所述的用于除去白血球的过滤材料，是在通过熔喷法纺丝制造平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件的纺丝过程中将平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维混入纤维束流中而制得.

33. 用于除去白血球的过滤材料的制造方法，该方法包括，将一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维分散于一种分散介质中，然后将其抄浆并保持在一个平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件上而制成用于除去白血球的过滤材料，该过滤材料由所说多孔性元件与由许多所说纤维构成的纤维结构体共同形成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保

持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构.

34.如权利要求 33 所述的制造方法，其中所说的平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的上述纤维是通过将一种分割性纤维进行割纤而制得的.

35. 如权利要求 34 所述的制造方法，上述的分割性纤维是再生纤维素纤维.

36. 如权利要求 35 所述的制造方法，上述用于将分割性纤维进行割纤的方法是原纤化方法.

37. 如权利要求 33 所述的制造方法，其中还包含下述工序，也就是将一种具有纤维素产生能力的微生物在液体培养基中，一边断续地或连续地振动一边进行培养，然后从培养液中回收上述纤维，从而获得所说平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的上述纤维.

38. 如权利要求 37 所述的制造方法，其中还包含将上述纤维开纤的工序.

39. 如权利要求 33 所述的制造方法，其中还包含将微生物纤维素的纤维块开纤，以获得所说平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的上述纤维的工序.

40. 如权利要求 33 所述的制造方法，该方法是将一种平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0μm 的上述纤维分散于一种分散介质中以获得纤维分散液，再将该液体抄浆并保持在一个平均孔径为 1.0 ~ 100μm 的多孔性元件上，然后对所获的过滤材料施加高压液体处理.

41. 用于除去白血球的过滤材料的制造方法，该方法包括，使一种具有产生纤维素纤维能力的微生物与一种平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件共存于液体培养基中，在该培养基中培养该微生物，然后回收该多孔性元件，从而获得用于除去白血球的过滤材料；该过滤材料由该多孔性元件与保持在该多孔性元件上的平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维结构体共同构成，该过滤材

料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构.

42.如权利要求 41 所述的制造方法，其中所说具有产生纤维素纤维能力的微生物是醋酸菌.

43. 如权利要求 41 所述的制造方法，其中所说的培养是静置培养.

44. 如权利要求 41 所述的制造方法，其中包括使上述液体培养基的液面断续地或连续地发生变化，从而使该液体培养基通过上述多孔性元件的外部和内部来培养上述的微生物.

45. 如权利要求 41 所述的制造方法，其中包括一边向上述液体培养基中和/或上述多孔性元件的内部通入气体，一边培养上述的微生物.

46. 如权利要求 41 所述的制造方法，其中还包含在培养过程中将该多孔性元件翻转的工序.

47. 如权利要求 41 所述的制造方法，上述的微生物是在微生物的浓度为 1 菌体/mL ~ 1.0×10^7 菌体/mL 的条件下进行培养.

48. 如权利要求 41 所述的制造方法，其中所说的培养时间为 0.5 ~ 48 小时.

49. 用于除去白血球的过滤材料的制造方法，该方法包括，在按熔喷法纺丝制造平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件的纺丝过程中将一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维混入纤维束流中而制成用于除去白血球的过滤材料；该过滤材料由所说多孔性元件与保持在该多孔性元件上的许多纤维构成的纤维结构体共同形成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构.

50.如权利要求 49 所述的制造方法，其中还包含对上述多孔性

元件与保持在该多孔性元件上的纤维结构体施加高压液体处理的工序.

51.一种用于从白血球含有液中除去白血球的装置，该装置包括： 1)导入口、 2)包含过滤材料的过滤器和 3)导出口；其中所说的过滤材料由平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m的多孔性元件与保持在该多孔性元件上的平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维结构体共同构成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构.

52.如权利要求 51 所述的装置，其中许多个所说的过滤材料沿着液体的流动方向层叠在一起.

53. 如权利要求 51 所述的装置，其中还包含处于上述过滤材料的上游侧和/或下游侧的其他过滤材料.

54. 如权利要求 53 所述的装置，其中还包含处于上述过滤材料的上游侧的用于除去微小凝集物的过滤材料.

55. 如权利要求 51 所述的装置，上述的过滤材料与流动方向垂直的方向上的截面积为 3 ~ 100cm^2.

说　　明　　书

用于除去白血球的过滤材料

本发明涉及一种用于从白血球含有液中过滤除去白血球的过滤材料、使用该过滤材料的白血球除去装置以及白血球的除去方法。

迄今为止，在输血领域一般分为全血输血和成分输血两大类。所谓全血输血是指向一种从供血者采集的血液中加入抗凝固剂以制成全血制剂，然后使用该全血制剂进行输血的方法，所谓成分输血是指从全血制剂中分离出为受血者所需要的血液成分，然后使用该血液成分进行输血的方法。在成分输血中，根据受血者所需要的血液成分种类，分为红血球输血、血小板输血、血浆输血等，用于这些输血中的血液成分制剂，有红血球制剂、血小板制剂、血浆制剂等。另外，在近年来普及的一种输血方法是白血球除去输血，所谓白血球除去输血是指从血液制剂中除去混入的白血球而制成血液制剂，然后使用该制剂进行输血的方法。在使用这些输血方法时，通常在输血过程中会产生头痛、恶心、怕冷、非溶血性发热反应等比较轻微的副作用，或者产生能对受血者产生深刻影响的同种抗原过敏反应、病毒感染、输血后的 GVHD 等严重的副作用，现已查明，这主要是由于在用于输血的血液制剂中混入了白血球的缘故。

据报导，为了防止头痛、恶心、怕冷、发热等比较轻微的副作用，只要将血液制剂中的白血球清除到其残存率在 10^{-1} ~ 10^{-2} 以下即可。另据报导，为了防止属于严重副作用的同种抗原过敏性反应或病毒感染，必须将白血球清除到其残存率在 10^{-4} ~ 10^{-6} 以下。

用于从血液制剂中除去白血球的方法大体上分为离心分离法和过滤法 2 种，离心法是使用离心分离机，利用血液成分的比重差来分离除去白血球，过滤法是使用一种由纤维材料或具有连续气孔的多孔性物体等多孔性元件制成的过滤材料来过滤除去白血球。过滤法具有白血球的除去能力优良、操作简便和费用低廉等优点，因此现在已得到普及。而在

过滤法之中，一种使用无纺布作为过滤材料，通过粘附和吸附作用来除去白血球的方法对白血球的除去能力特别优良，现在最为普及。

上述使用纤维材料或多孔性物体的过滤装置除去白血球的机制主要是使那些与过滤材料接触的白血球粘附或吸附在过滤材料的表面上，从而将其除去。例如，EP－A－0155003公开了一种使用无纺布作为过滤材料的技术。另外，WO 93/01880公开了一种用于除去白血球的过滤材料，这种材料的制造方法是将一种由许多纤维直径在0.01μm以下，长度在1～50μm左右的小纤维片集合而成的纤维块与一些纤度为约0.05～0.75d，平均长度为3～15mm的可以纺织的短纤维分散在一种分散介质中，然后从所获分散液中除去分散介质而制得所需的用于除去白血球的过滤材料。

现有的白血球除去过滤器的白血球除去能力为残存白血球数在1×10^5个以下。鉴于这种状况，现在市场上对白血球过滤器提出两大要求。

第一个要求是提高有用成分的回收率，同时，为了提高其操作性，对于那些由于存在生理食盐水或空气而导致残留在过滤器内及回路内的有用成分不进行回收。但是，特别是当作为血液制剂原料的血液由善意献血者供应的情况下，多数都是贵重的血液，这些残留在白血球除去过滤器内不能回收的血液就与过滤器一起被抛弃掉，从而造成了浪费，因此，如果能将有用成分的回收率提高到比现有白血球除去过滤器更高的水平将是极为有意义的。然而，对于使用现有技术的白血球除去过滤器来说，要显著地提高有用成分的回收率是有困难的。

第二个要求是达到比现行的白血球除去过滤器更高的白血球除去率，能完全地预防由于输入到患者体内的白血球所引起的严重的副作用。但是，对于使用现有技术的白血球除去过滤器来说，要达到能够完全地预防所说副作用那样高程度的白血球除去率是困难的。

本发明的第一个目的是提供一种每单位体积的白血球除去能力比现有过滤材料高得多，并且白血球含有液容易流过的用于除去

白血球的过滤材料。这种用于除去白血球的过滤材料由具有平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m的细孔的多孔性元件与保持在该多孔性元件上的平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0 μ m 的许多纤维构成的纤维结构体共同形成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的比例（以下将该比例称为保持量）为 0.01 ~ 30 重量%，该多孔性元件中的细孔的平均孔径（以下也称为多孔性元件的平均孔径）与构成该纤维结构体的纤维的平均纤维直径（以下也称为纤维结构体的平均纤维直径）之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构。本发明者们发现，使用这种白血球除去过滤器即可以达到上述第一个目的。

本发明的第二个目的是提供本发明的用于除去白血球的过滤材料的制造方法。该方法是将一种由可分割的纤维分割而获得的平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维分散于溶剂中，然后将其抄浆并保持在一种具有平均孔径为 1.0~100 μ m 的细孔的多孔性元件（以下称为平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件）上而制得所需的过滤材料，或者，另一种方法是使一种具有产生纤维素纤维能力的微生物与一种平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m的多孔性元件共存于液体培养基中，通过对微生物的培养来制造所需的过滤材料。本发明者们发现，按照所说的方法可以十分有效地制得本发明的用于除去白血球的过滤材料。

本发明的第三个目的是提供一种在从全血制剂、红血球制剂、血小板制剂等含有白血球的液体中除去白血球时，能将有用的血液成分的损失抑制到很低的程度，而且能够达到很高的白血球除去率的白血球除去过滤装置和白血球除去方法。本发明者们发现，使用一种由下述的用于除去白血球的过滤材料恰当地配置在过滤装置内而形成的白血球除去过滤装置来过滤白血球含有液，即能降低有用血液成分的损失，而且能达到高的白血球除去率，所说用于除去白血球的过滤材料由一种平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m的多孔性元件与保持在该多孔性元件上，平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0 μ m 的许多纤维构成的纤维结构体（以下称为平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0 μ

m 的纤维结构体）共同形成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构。

本发明者们为了达到上述目的而进行了深入的研究，结果获得了一种用于除去白血球的过滤材料，所说过滤材料由一种平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件与保持在该多孔性元件上，平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维结构体构成，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构。由于获得这种白血球过滤材料，至此便完成了本发明。

对附图的简单说明

图 1 是具有曲线状交联网状结构的过滤材料的电子显微镜照片。

图 2 是具有多角形交联网状结构的过滤材料的电子显微镜照片。

图 3 是由纤维直径不同的纤维混纤而成的无纺布状过滤材料的电子显微镜照片。

用于实施发明的最佳方案

在本发明中所谓平均纤维直径，是根据扫描型电子显微镜对构成纤维结构体的纤维拍摄的照片，随机地选择 100 根以上的纤维进行直径测定，然后将所获的直径进行平均而获得的数值。平均纤维直径的测定，可以在将该纤维保持到作为基材的多孔性元件上之前进行，或者，也可以在将该纤维保持到作为基材的多孔性元件上之后进行。特别是在多孔性元件由纤维聚集体构成的情况下，将纤维保持到多孔性元件上之前进行平均纤维直径的测定可以获得较正确的结果，因此较好。

当平均纤维直径小于 0.01 μ m 时，纤维的强度过弱，在处理白血球含有液时纤维容易由于白血球或其他血球成分的碰撞而被

切断，因此不适合于本发明。另外，当平均纤维直径大于1.0μm时，过滤材料的开孔率过小，因此白血球含有液不易流过，所以也不适合本发明。为了通过与过滤材料的多点接触来高效率地捕捉白血球中直径较小和粘附性较低的淋巴球等，优选使用平均纤维直径为0.01～0.8μm的纤维。

另外，在本发明的纤维结构体中，由平均纤维直径非常小的纤维形成交联网状结构。将这样的交联网状纤维结构保持在多孔性元件上。在本发明中，所谓将纤维结构体保持在多孔性元件上，这是指如图1或图2所示那样将上述的交联网状纤维结构体覆盖在作为基材的多孔性元件的细孔部分并将其固定在基材上的状态。图1和图2是具有本发明代表性交联网状结构的过滤材料的电子显微镜照片。由图1和图2可以看出，本发明的过滤材料的物理结构特征如下所述。

在本发明的过滤材料中，由许多平均纤维直径为0.01~1.0μm的纤维形成交联网状结构，并由其构成纤维结构体，该纤维结构体保持在一个具有平均孔径为1.0～100μm的细孔的多孔性元件上。但是，用于构成纤维结构体的纤维不能呈束状存在，各纤维必须成为开纤状态，也就是所谓单纤维状态，由这样的许多根单纤维按物理联结而形成交联网状结构。作为本发明所说的交联网状结构，可以举出以图1为代表的那样，构成纤维结构体的纤维具有弯曲的结构，因此，由它们形成的网孔成为曲线状的结构，另外，以图2为代表的那样，构成纤维结构体的纤维具有直线的结构，因此，由它们形成的网孔成为多角形的结构。

优选是这种交联网状的纤维结构体按照垂直于白血球含有液流动方向的截面均匀地保持在多孔性元件上，这样可以高效地捕捉白血球。所谓纤维结构体按照垂直于白血球含有液流动方向的截面均匀地保持在多孔性元件上，这是指在垂直于白血球含有液的流动方向的截面内随机地取样的过滤材料的各部分中纤维结构体的导入量（密度）几乎相等，该导入量的数值可以通过测定在实际取样的过滤材料各部分中一定量的过滤材料中所存在的纤维结构体数

量的标准偏差来求出。

另外，特别优选的是，不但在垂直于白血球含有液的流动方向的截面内，在随机取样的过滤材料的各部分中，纤维结构体的导入量几乎相等，而且在各部分中网孔的大小分布也几乎相等，这样就能形成几乎均一的交联网状结构体。在本说明书中将这种状态称为“形成均一的交联网状结构体”。具体地说，所谓形成均一的交联网状结构，是指随机取样的过滤材料的各部分中的交联网状结构在电子显微镜下观察时具有近似大小的网孔分布，并且具有类似的网孔形状，可以认为是几乎同样的状态。所谓没有形成均一的交联网状结构，是指在对随机取样的过滤材料的各部分中的交联网状结构进行观察时，在各部分中网孔大小的分布有很大的差别，而且其形状也有明显的差别的状态。

在本发明的过滤材料中，优选是由一种平均纤维直径为0.01~1.0 μ m的纤维结构体形成交联网状结构，并以该结构保持在一个平均孔径为1.0 ~ 100 μ m的多孔性元件上，而且该过滤材料的空隙率为50 ~ 95 %，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为2 ~ 2000。

此处所说的平均孔径是用汞压入法测得的数值。也就是以汞压入压力在1psia时的汞压入量作为0 %，以汞压入压力在2650psia时的汞压入量作为100 %的条件下，以相当于50 %汞压入量的细孔直径作为平均孔径。当平均孔径小于1.0 μ m时，白血球含有液不能流过，因此不适合本发明的目的，而当平均孔径大于100 μ m时，则往往难以维持所说纤维结构体，因此也不适合本发明的目的。

为了保证白血球含有液能顺利地流过，优选是多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为2 ~ 2000。当多孔性元件的平均孔径与纤维结构件的平均纤维直径之比小于2时，多孔性元件的细孔直径与构成纤维结构体的纤维直径几乎没有差别，这样就使得多孔性元件的细孔被纤维阻塞，从而使得白血球含有液的流通变得十分困难，因此不适合本发明的目的。如果多孔性元件的

平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比大于2000，则多孔性元件的细孔过大，这时纤维结构体难以保持覆盖住多孔性元件的细孔的状态，这样，除了导致白血球的除去能力极端低下之外，还存在由于纤维结构体与多孔性元件的交错结合不充分而导致纤维结构体脱落的危险，因此不适合。更优选的是，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为10～1800。

作为本发明中所说的多孔性元件，可以举出：平均孔径为1～100μm的纤维聚集体、多孔膜、海绵状的连续多孔性物体等。作为多孔性元件，优选的是上述纤维聚集体，特别优选是由长纤维形成的纤维聚集体。作为优选的纤维聚集体的状态，可以举出：无纺布、纺织布、编织布等，特别优选是无纺布。当多孔性元件是纤维聚集体的情况下，为了保证白血球含有液能顺利地流过，特别优选是所说纤维聚集体的平均纤维直径相对于纤维结构体的平均纤维直径之比为10～1000。多孔性元件的材质，可以是聚氨酯、聚酯、聚烯烃、聚酰胺、聚苯乙烯、聚丙烯腈、纤维素、乙酸纤维素等，只要是能形成无纺布、纺织布、编织布、多孔膜、海绵状连续多孔物体等的材料皆可以使用。

另外，在本发明的用于除去白血球的过滤材料中，纤维结构体相对于过滤材料的保持量优选为0.01~30重量%。保持量小于0.01重量%时，不能获得足够的用于捕捉白血球含有液中的白血球的纤维量，因此不适合于本发明的目的。如果保持量大于30重量%，则导入多孔性元件的纤维量过多，造成多孔性元件的细孔部分阻塞，从而导致白血球含有液不能流通，因此也不适合本发明的目的。更优选是纤维结构体相对于过滤材料的保持量为0.03~10重量%。

保持量的测定可以通过测定在将纤维结构体保持到多孔性元件上之前和之后的重量变化来求得。另外，当纤维结构体的保持量小于每单位重量过滤材料的约3重量%这样少时，为了精确地通过重量测定来求得纤维结构体的保持量，可以采用仅仅把纤维结构体溶解并提取出来，然后通过对提取出的成分进行定量的方法求得。

以纤维结构体由纤维素构成的情况作为例子，具体地说明这种定量方法，该方法的步骤如下：将本发明的用于除去白血球的过滤材料浸渍于一种溶解有纤维素酶的溶液中，摇动该溶液以使纤维结构体的纤维素分解成葡萄糖，将该葡萄糖提取出来。使用市售的葡萄糖定量试剂来定量分析提取出的葡萄糖，再根据获得的葡萄糖量算出保持在多孔性元件上的纤维结构体的量。

为了达到较高的白血球除去能力，优选是将纤维结构体保持在多孔性元件的全体上。然而，由于来自制造方法的限制，要将纤维结构体保持到多孔性元件的内部深处是有困难的，在此情况下，也可以将纤维结构体保持在多孔性元件的一侧表面上，为了增加纤维结构体的保持量，或者作为简便地提高过滤材料对白血球的除去能力的方法，也可以将纤维结构体保持在多孔性元件的两侧表面上。不管在哪一种情况下，为了达到高的白血球除去能力，最好是把纤维结构体大致均一地保持在多孔性元件上。

在本发明的用于除去白血球的过滤材料中，空隙率优选为50 ~ 95 %．过滤材料的空隙率小于50 %时，白血球含有液的流过性差，因此不适合本发明的目的。如果空隙率大于95 %，则过滤材料的机械强度低，在处理白血球含有液时会导致过滤材料的破坏，这时再也不能显示作为过滤材料的功能，因此不适合于本发明的目的．

空隙率的测定方法是，首先测定已切割成规定面积的过滤材料干燥时的重量（ W1 ），再测定其厚度，然后算出其体积（ V ）．将该过滤器材料浸渍于纯水中，测定脱气后该含水过滤材料的重量（ W2 ）。将这些数据代入下述的计算式中，从而求出空隙率．应予说明，下面计算式中的ρ是纯水的密度

空隙率（ % ）=（ W2 - W1 ）× ρ ×100/V

本发明用于除去白血球的过滤材料的厚度优选是沿白血球的流动方向为 0.1~30mm ．厚度小于 0.1mm 时，白血球含有液中的白血球与过滤材料的碰撞频率减少，因此难以达到高的白血球除去能力。厚度大于30mm时，白血球含有液的通过阻力增高，处理时

间延长，或者伴随红血球膜的破坏而产生溶血现象，因此不好。更优选是过滤材料在沿流动方向上的厚度为 0.1 ~ 15mm。

作为获得本发明过滤材料的方法，可以通过将一种平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0 μ m 的纤维分散于溶剂中，然后将其抄浆保持在一种平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m 的多孔性元件上而制得，在采用具有上述特征的制造方法的情况下，在所获的用于除去白血球的过滤材料中，多孔性元件的平均孔径对纤维结构体的平均纤维直径之比优选为 16 ~ 300。另外纤维结构体相对于过滤材料的保持量优选为 0.3 ~ 5.0 重量%。纤维结构体的平均纤维直径更优选为 0.05 ~ 0.5 μ m。

另外，作为获得本发明过滤材料的方法，也可以通过将一种具有产生纤维素纤维能力的微生物与平均孔径为 1.0 ~ 100 μ m 的多孔性元件一起置于液体培养基中，在该培养基中培养微生物，然后回收该多孔性元件，在采用具有上述特征的制造方法的情况下，在所获的用于除去白血球的过滤材料中，多孔性元件的平均孔径对纤维结构体的平均纤维直径之比优选为 160 ~ 1500。另外，纤维结构体相对于过滤材料的保持量优选为 0.03 ~ 1.0 重量%。另外，纤维结构体的平均纤维直径更优选为 0.01~0.05 μ m。

作为对本发明的用于除去白血球的过滤材料的后加工，如果使用非水溶性的高分子溶液等的粘合剂进行处理，通常会使构成纤维结构体的纤维相互间集结成束状，或者在许多根纤维间形成膜状物等，存在破坏交联网状结构的可能性，因此最好不用这样的粘合剂进行处理。另一方面，如果纤维相对地太短，导致与多孔性元件的物理交联结合不够好，在此情况下，作为后加工，最好是使用较稀的非水溶性高分子溶液等作为粘合剂来处理本发明的用于除去白血球的过滤材料，这样就能有效地将纤维固定在多孔性元件上，从而防止纤维的脱落。

可以对本发明的用于除去白血球的过滤材料的表面进行表面改性，使血小板或红血球难以粘附在该表面上，这样不但可以提高血小板和红血球的回收率，而且可以仅仅将白血球除去。作为使过

滤材料改性的方法，可以举出：表面接枝聚合、涂覆高分子材料或放电处理等。

在采用表面接枝聚合或涂覆高分子材料来对过滤材料的表面进行改性的情况下，作为高分子材料，优选是具有非离子性亲水基团的高分子材料。作为非离子性亲水基团，可以举出：羟基、酰胺基、聚环氧乙烷链等。在合成具有非离子性亲水基团的高分子材料时，作为可用的单体，例如可以举出：甲基丙烯酸－2－羟乙酯、丙烯酸－2－羟乙酯、乙烯醇（使通过乙酸乙烯聚合而获得的高分子进行水解而制得）、甲基丙烯酰胺、N－乙烯基吡咯烷酮等。在上述的单体中，从容易获得、聚合时容易操作、白血球含有液的处理性能等观点考虑，优选是甲基丙烯酸－2－羟乙酯和丙烯酸－2－羟乙酯。

上述在表面接枝聚合或高分子材料涂覆中使用的高分子材料，优选是含有0.1~20mol%具有非离子性亲水基团和/或碱性含氮官能团的聚合性单体作为单体单元的共聚物。作为碱性含氮官能团，可以举出：伯氨基、仲氨基、叔氨基、季铵盐基和吡啶基、咪唑基等含氮芳基等。作为具有碱性含氮官能团的聚合性单体，可以举出：甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸二乙氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲氨基丙酯、甲基丙烯酸－3－二甲氨基－2－羟丙酯等甲基丙烯酸的衍生物、烯丙胺、对乙烯基吡啶、4－乙烯基咪唑等含氮芳族化合物的乙烯系衍生物，以及由上述的乙烯系化合物与卤代烷基等反应而获得的季铵盐。在上述的聚合性单体中，从容易获得、聚合时容易操作、白血球含有液的处理性能等方面考虑，优选是甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸二乙氨基乙酯。

在所获的共聚物中，当具有碱性含氮官能团的聚合性单体的单体单元含量小于0.1%时，抑制血小板粘附到过滤材料上的效果不够好，因此不理想。另外，在共聚物中，当具有碱性含氮官能团的聚合性单体的单体单元含量大于20％时，不仅是白血球，而且血小板和红血球等的有用成分也容易粘附到过滤材料表面，因此也不好。在共聚物中具有碱性含氮官能团的聚合性单体的含量优选是作

为单体单元含有 0.2 ~ 5 %。

本发明者们以提供一种白血球过滤材料的制造方法作为本发明的第二个目的而进行了深入的研究，结果找到了一种可用于制造用于除去白血球的过滤材料的方法，该方法是将一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维分散于一种分散介质中，然后将其抄浆保持在平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件上，由该多孔性元件与由许多纤维构成的纤维结构体共同形成该过滤材料，该过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，该纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，该多孔性元件 平均孔径与该纤维结构体的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，该纤维结构体形成一种交联网状结构。至此便完成了本发明的制造方法。

为了使本发明的过滤材料中的纤维结构体形成交联网状结构，所用的平均纤维直径为 0.01 ~ 1.0 μ m 的纤维必须具有弯曲的形状，纤维本身是柔软而易于弯曲的，并且具有纤维较短等性质。另外，即使本来不具有弯曲形状的纤维，但通过热处理、机械处理或各种药品处理后变成了弯曲形状的纤维也适用于本发明。

平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的上述纤维，可以使用以再生纤维素纤维或微多孔性分割性丙烯腈纤维等为代表的分割性纤维，除此之外还可以按照 JP - B - 47 - 37648、JP - A - 50 - 5650、JP - A - 53 - 38709 等中记载的公知方法获得的分割性复合纤维，用混合器等进行物理混合，或者通过喷射高压液体流，或者用高压均浆器进行处理等方法来制造。

另外，作为易于弯曲的纤维的原料，适合使用纤维素、聚丙烯腈、聚酯、聚烯烃、聚酰胺等，但是，只要在将其加工成平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维时，通过对该纤维进行热处理或机械处理可以将其加工成弯曲纤维的原料皆可以使用。

用于获得具有上述特定平均纤维直径的纤维的方法，特别优选的是把上面举出的分割性纤维中的再生纤维素纤维根据需要进行酸处理或碱处理，然后使用混合器等设备进行物理混合以使其原纤化来获得这种纤维，因为这样获得的纤维的直径非常细，而且容易

获得弯曲形状的纤维，并且这种纤维容易形成交联网状结构。用于通过再生纤维素纤维原纤化来获得一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维的方法在下面进行更具体的详细说明。首先将市售的，纤维直径约 10 μ m 的再生纤维素纤维切成预定的长度，然后将其浸渍于约 3 重量%的硫酸水溶液中，在缓慢搅拌的条件下，于 70 ℃进行 30 分钟酸处理。把经过酸处理的再生纤维素纤维用水洗涤，然后用搅拌器以 10，000rpm 的转速，在水中激烈搅拌 30 ~ 90 分钟，这样就能使再生纤维素原纤化并进一步细化，最终可获得符合目的的纤维。

另外，也可使用公知的海岛型纤维作原料，根据需要预先对其进行热处理或机械处理，将原料纤维加工成弯曲的形状，然后使用各种溶剂将海成分溶解除去，这样即可获得一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 并具有弯曲形状的纤维，这种纤维也适用于制造上述本发明的用于除去白血球的过滤材料。

作为用于获得适合制造本发明用于除去白血球的过滤材料的纤维的其他方法有如下所述的方法。

将一种具有纤维素产生能力的微生物置于液体培养基中，间断地或连续地振动培养该微生物。这种具有纤维素产生能力的微生物由于受到振动的作用而能将其所产生的纤维素纤维从菌体处切断并将其分离开。通常，当使用属于具有纤维素产生能力的微生物中之一种的醋酸菌的情况下，据报导，由它所产生的纤维素纤维的直径约为 0.01~0.1 μ m，纤维素纤维的产生速度约为 2 μ m/分钟。因此，如果适当地设定在液体培养基中施加振动的时间及其时间间隔，即可获得所需长度的纤维。将这种纤维从培养液中回收，就能获得适合用来制造本发明的用于除去白血球的过滤材料的纤维。另外，如果将这种具有纤维素产生能力的微生物在液体培养基中一边培养，一边对其进行间断的或连续的振动，这样就能提高所获纤维的分散性，因此，优选是通过对液体培养基进行激烈搅拌等方法来使纤维分开。另外，如果把具有纤维素产生能力的微生物在液体培养基中长时间地继续培养，则可以获得一种由许多纤维素纤维集合

而成的凝胶状纤维块。将这种凝胶状纤维块置于均浆器等设备中进行细粉碎，从而使纤维分开，这样也可获得适合于制造本发明的用于除去白血球的过滤材料的纤维。

把如此获得的平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维分散于一种分散介质中，使其达到约 0.01g/L 至约 1g/L 的浓度，这样就获得了一种纤维分散液。作为分散介质，除了纯水之外，也可以使用含有约 0.1 ~ 5 % 表面活性剂的水溶液，或者，为了进一步提高纤维的分散性，还可以使用添加有约 0.1 ~ 5 % 聚丙烯酰胺的用于提高其粘度的水溶液等。

然后在一个漏斗状容器的底面上配置一个平均孔径 1.0~100 μ m 的多孔性元件，向其上面注入上述的纤维分散液，一旦装满即很快将水排出，将该多孔性元件干燥，从而获得本发明的过滤材料。在本发明中将这样的制造方法称为抄浆。这时，纤维越短，越容易进入多孔性元件的内部深处并保持在其中，因此较好。

对于按上述制造方法制得的过滤材料施加约 3 ~ 200kg/cm^2 的高压液体流处理，这样可使纤维更均匀，而且能达到多孔性元件厚度方向的内部深处并保持在其中，因此较好。

作为用于制造本发明的用于除去白血球的过滤材料的其他较好的方法，可以举出，将一种具有产生纤维素纤维能力的微生物与一种平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件一起置于液体培养基中，在该液体培养基中培养微生物，然后回收该多孔性元件。按照这种方法，可以制得一种平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维结构体保持在多孔性元件上，过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，纤维结构体相对于该过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，多孔性元件的平均孔径与纤维结构的平均纤维直径之比为 2 ~ 2000，由纤维结构体形成交联网状结构的用于除去白血球的过滤材料。以下对作为该制造方法的一例进行具体的说明。

首先把作为基材的多孔性元件置于培养液中。代表性的培养液的组成为：葡萄糖 2 %、细菌培养基用胨 0.5%、酵母提取物 0.5%、无水磷酸氢钠 0.27%和柠檬酸一水合物 0.115%。只要使多孔性元

件的至少一部分与培养液接触即可，但优选是将多孔性元件与培养液的液面平行地配置。在该培养液中分散有一种具有产生纤维素纤维能力的微生物，该微生物的浓度为 1 菌体/mL ~ 1.0×10^7 菌体/mL。在该状态下将微生物培养 0.5 ~ 48 小时，从而使一种由纤维素纤维构成的交联网状结构体保持在多孔性元件上，这样就制得了本发明的用于除去白血球的过滤材料。可以推测，具有产生纤维素纤维能力的微生物一边向多孔性元件的内部迁移，一边产生纤维素纤维，这样就能在多孔性元件内形成长纤维的纤维素纤维的交联网状结构体，并且以物理上致密交联的状态保持在多孔性原件内。因此，即使将该过滤材料洗涤，或者使白血球含有液从该过滤材料中流过，也不会破坏纤维素纤维的交联网状结构，而且也不会使其脱落。另外，通过控制用于培养具有产生纤维素纤维能力的微生物的培养物浓度、培养时间等，可以控制保持在多孔性原件上纤维素纤维的数量。例如，假定在开始培养时在各培养液中的微生物浓度相同，那么，培养时间越长，其保持量越大。另外，如果规定采用同样的培养时间，那么在培养开始时培养液中的微生物浓度越大，其保持量也越大。

作为具有产生纤维素纤维能力的微生物，可以使用醋酸杆菌（Acetobacter）属的醋酸菌，八叠球菌（Sarcina）属的细菌、无芽胞杆菌（Bacterium）属的细菌、土壤杆菌（Agrobacterium）属的细菌、根瘤菌（Rhizobium）属的细菌、假单胞菌（Pseudomonas）属的细菌等。其中特别优选的是醋酸杆菌属的醋酸菌。据报导，醋酸杆菌属的微生物可以产生一种纤维直径为 0.01~0.1 μm 的纤维，但是除了醋酸杆菌以外的上述微生物也可获得各种纤维直径的纤维。另外，通过增减培养液成分中作为氮源的细菌培养基用胨和酵母提取物的量，可以控制微生物的分裂增殖性，据此可以控制所形成的纤维结构体的网眼大小。

如上所述，具有产生纤维素纤维能力的微生物在培养中一旦受到振动，就会从菌体处将已产生的纤维素纤维切断，因此，为了高效率地将交联网状纤维结构体保持在多孔性元件上并且保持物理

上致密交联的状态，最好在过滤材料的制造过程中进行静置的培养。另外，通过使液体培养基的液面断续地或连续地变化，使液体培养基通过多孔性元件的外部和内部来进行培养，这样就能有效地将交联网状纤维结构体保持在多孔性元件的内部。一般地说，具有产生纤维素纤维能力的微生物是一种需氧性细菌，因此在培养时将气体送入液体培养基中和/或多孔性元件的内部就能提高纤维素纤维的产生能力，从而能较高效地制得该过滤材料。当具有纤维素产生能力的微生物为需氧菌的情况下，培养液的液面附近溶解有较大浓度的氧，因此在该区域，微生物的存在密度也有增高的倾向。因此，在使多孔性元件平行于培养液的液面并将其在浸没于该培养液液面下的状态进行静置培养来制造本发明过滤材料的情况下，交联网状纤维结构体的保持量在多孔性元件的上表面部分存在增高的倾向。为了提高过滤材料对白血球的除去能力，最好是增大交联网状纤维结构体的保持量，例如，在培养过程中将多孔性元件翻转，这样就可以增大多孔性元件下表面的保持量。

通过控制具有产生纤维素纤维能力的微生物在培养液中的浓度和培养时间，就可以控制能够保持在多孔性元件中的纤维素纤维的数量，因此，微生物的浓度优选为 1 菌体/mL~1.0×10^7 菌体/mL，培养时间优选为 0.5 ~ 48 小时。如果微生物浓度小于 1 菌体/mL，则纤维的保持量往往过少，过滤材料对白血球的除去能力过低，因此不好。如果微生物浓度大于 1.0×10^7 菌体/mL，则纤维的保持量往往过多，白血球在过滤材料中的流过性较差，因此也不好。作为求出培养液中具有产生纤维素纤维能力的微生物数目的方法，可以采用菌落计数法。如果培养时间不是 0.5 小时，则交联网状纤维结构体的保持量往往过少不能达到高的白血球除去能力，因此不好。如果培养时间在 48 小时以上，则在多孔性元件表面上交联网状纤维结构体的保持量往往形成极多的部分，也就是形成一种所谓表皮层状的结构，以致于白血球含有液的流过性变差，因此也不好。

作为用于制造本发明的用于除去白血球的过滤材料的其他方

法，还可以举出，在按熔喷法纺丝制造平均孔径为 1.0~100 μ m 的多孔性元件的纺丝过程中将平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维混入纤维束流中而制得。从而制得一种过滤材料的空隙率为 50 ~ 95 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 0.01~30 重量%，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体平均纤维直径之比为 2 ~ 2000 的白血球除去材料。对于按照这种制造方法制得的用于除去白血球的过滤材料，优选是施加约 3 ~ 200kg/cm^2 的高压液流处理，这样可以使纤维更为均匀，而且可使纤维保持到多孔性元件的内部深处。

本发明的第三个目的是提供一种在将白血球从白血球含有液中除去时能把有用的血液成分的损失抑制到很低程度，而且能够达到很高白血球除去率的白血球除去过滤装置及使用该装置的白血球除去方法，并且提供一种与现有的白血球除去过滤装置相比，能够达到特别高的白血球除去率的白血球除去过滤装置及使用该装置的白血球除去方法。本发明者们对此进行了深入的研究，结果发现，使用一种至少由本发明的过滤材料适当地配置在一个具有导入口和导出口的容器内而构成的过滤装置来过滤白血球含有液，即可以达到上述目的。

本发明的白血球除去过滤装置是一种由至少含有本发明过滤材料的过滤器适当地填充在一个具有导入口和导出口的容器内而构成的装置。所说的过滤材料可以在白血球含有液的流动方向上按 1 层或多层层叠的方式填充在容器内。另一方面，在为了对过滤材料进行表面改性而将一种含有高分子材料的溶液流入过滤材料中以对其进行涂覆处理等情况下，本发明的装置内最下层的过滤材料会贴附在容器的内壁上，这样有时会造成白血球含有液的偏流。在此情况下，可以在最下层插入一层孔比较粗的过滤材料，这样就可以防止由于过滤材料贴附到容器内壁上所引起的白血球含有液的偏流。

本发明的白血球除去过滤装置也可以在其过滤材料的上游侧和/或下游侧还含有其他过滤材料。

一般地说，白血球含有液中在多数情况下都含有微小的凝集物。为了从含有较多这类微小凝集物的白血球含有液中除去白血球，可以使用一种预过滤器。作为预过滤器，优选是使用一种平均纤维直径为 8 ~ 50 μ m 的纤维聚集体或者一种具有平均孔径为 20 ~ 200 μ m 的细孔的连续多孔性物质。

本发明的白血球除去过滤装置的过滤材料在白血球含有液的流动方向的垂直方向上的截面积优选为 3 ~ 100cm^2。如果该截面积不足 3cm^2，则白血球含有液的流过性极差，因此不好。如果该截面积在 100cm^2 以上，则不得不把过滤器的厚度减薄，这样，除了不能达到高的白血球除去能力之外，还会导致过滤装置的大型化，因此也不好。

本发明的白血球除去方法包括使用本发明的白血球除去过滤装置来处理白血球含有液，以及回收滤过的液体。更详细地说，它是一种从白血球含有液中除去白血球的方法，该方法包括，使用一种具有： 1)导入口、 2)含有本发明的过滤材料的过滤器和 3)导出口的装置，从导入口注入白血球含有液，从导出口回收被过滤材料滤过的液体。

作为可以使用本发明白血球除去过滤装置过滤的白血球含有液，可以举出；全血制剂、浓厚红血球制剂、浓厚血小板制剂，以及体液等。

在白血球含有液为全血制剂或浓厚红血球制剂的情况下，优选是使用一种每 1 单位的装置容量为 3 ~ 20mL 的白血球除去过滤装置来处理白血球含有液。此处所谓的 1 单位是指约 300 ~ 550mL 量的全血制剂或浓厚红血球制剂。如果每 1 单位的装置容量不足 3mL，则不能达到高的白血球除去率的可能性很大，因此不好。如果每 1 单位的装置容量在 20mL 以上，则残留在装置内部不能回收的白血球含有液中的有用成分，或者说，有用成分的损失量增多，因此不好。使用本发明的白血球除去过滤装置来过滤全血制剂或浓厚红血球制剂，可以将回收液中的白血球除去到残存白血球数在 1 × 10^3 个/单位以下的程度。

当白血球含有液为浓厚血小板制剂的情况下，优选是使用一种每5单位的装置容量为1～10mL的白血球除去过滤装置来处理白血球含有液。此处所谓5单位是指约170～约200mL量的浓厚血小板制剂。如果每5单位的装置容量不足1mL，则不能达到高的白血球除去率的可能性很大，因此不好。如果每5单位的装置容量在10mL以上，则残留在装置内部不能回收的有用成分增多，因此不好。使用本发明的白血球除去过滤装置来过滤浓厚血小板制剂，可以将回收液中的白血球除去到残存白血球数在1×10^3个/5单位以下的程度。

当使用本发明的白血球除去过滤装置在医院的病床旁边进行输血并同时除去白血球的情况下，优选是按照1～20g/分钟的速度来过滤白血球含有液。另一方面，在使用本发明的白血球除去过滤装置来从由血液中心供应的输血用血液制剂中除去白血球的情况下，优选是按20～100g/分钟的速度来过滤白血球含有液。

本发明的白血球除去过滤装置除了能够从输血用的血液制剂中除去能够在输血后成为引起各种副作用的原因的白血球之外，还能在自身免疫疾病的体外循环疗法中用于除去白血球的目的。自身免疫疾病的体外循环疗法就是使用本发明的白血球除去过滤装置来连续地过滤作为白血球含有液的患者的体液，并将回收的液体返回体内，从而从体液中除去白血球。

如上所述，本发明的用于除去白血球的过滤材料与白血球的亲和性十分高，因此，在不降低处理速度的情况下能够高效率地处理白血球含有液。

以下根据实施例来进一步详细地解释本发明，但本发明的范围不仅限于这些实施例。

实施例1

极细纤维的制备按照如下所示的方法进行。作为分割性纤维，使用一种纤维直径约10μm的铜铵人造丝（Benberg^{R}丝，40d/45f，旭化成工业株式会社制），将其切断成一种长约3mm的短纤维。然后将其浸渍于3重量%的硫酸水溶液中，一边以60rpm

的转速缓慢搅拌，一边在70℃下进行30分钟的酸处理。用纯水将硫酸洗涤干净，从所获纤维中取1.5g分散于1L的纯水中，使用均浆器以10，000rpm的转速激烈搅拌30分钟，从而将其制成极细纤维。

作为基材的多孔性元件可以按下述方法制备，也就是使用一种由甲基丙烯酸－2－羟乙酯与甲基丙烯酸－N，N－二甲氨基乙酯（以下简称DM）形成的共聚物（共聚物中的DM含量为3mol%）对一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为1.2μm的聚酯制无纺布进行涂覆处理，以此制成多孔性元件。更详细地说，将上述的聚酯制无纺布置于上述共聚物的0.2%乙醇溶液中，在40℃下浸渍1分钟，然后轻轻地拧干以除去多余的共聚物溶液，最后将其填充入一个专用的容器中，一边送入氮气，一边将其干燥。所获多孔性元件的平均孔径为9.2μm，厚度为0.2mm,松密度为0.2g/cm^3，单位面积重量为40g/m^2。平均孔径的测定是使用PORE SIZER 9320（岛津制作所），在1～2，650psia的压力范围内进行测定，以汞的压入压力为1psia时的汞压入量作为汞压入量0%，以汞压入压力为2，650psia时的汞压入量作为汞压入量100%时，以相当于汞压入量为50%时的细孔直径作为平均孔径。将上述的多孔性元件切割成直径15cm的圆形，将其配置在一个直径15cm的磁性漏斗的底面，然后往其中加入纯水，直至贮存的水比多孔性元件的表面高出约1cm为止。向其中缓缓地注入极细纤维的水分散液（纤维浓度0.1g/L）50mL，缓慢地搅拌混合，然后从磁性漏斗的底面一次性地将水排出，从而将极细纤维保持在多孔性元件上，在40℃下真空干燥16小时，从而获得了过滤材料。将该操作反复2次，从而制成了一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。

在多孔性物体上保持的纤维结构体的平均纤维直径为0.29μm。平均纤维直径的测定是用扫描型电子显微镜（日立制作所制，S－2460N）对所获的过滤材料拍摄电子显微镜照片，对极细纤维测定随机地选择的100根以上纤维的直径，求出其平均值。这样测

得的多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为31.7，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 4.1。

另外，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 1.1 重量%。空隙率的测定方法是先将过滤材料切割成一个直径 25mm 的圆形块，测定该固形过滤材料干燥时的重量（ W1 ），另外用 PEACOK 测定其厚度并算出其体积（ V ）。将此过滤材料浸渍于纯水中，用超声波照射约 30 秒钟并与此同时进行脱气，然后测定该含水过滤材料的重量（ W2 ）。根据这些数据按以下示出的计算式求出空隙率。应说明，下面计算式中的 ρ 为纯水的密度，在本实验中以 1.0g/cm^3 代入。

空隙率（ % ）=（ W2 - W1 ）× ρ × 100/V

极细纤维保持量的测定按以下示出的方法进行。也就是将 50mg 纤维素酶（和光纯药工业株式会社制）溶解于 0.1mol/L 的乙酸缓冲液（ pH4.8 ） 100mL 中，从其中取出 5mL 溶液，将 3 片切成直径 25mm 的圆形过滤材料浸渍于上述 5mL 溶液中。在 50 ℃下缓缓振动 24 小时，将极细纤维分解成葡萄糖并接着将其提取出来。使用一种作为葡萄糖定量试剂的葡萄糖 CII - TESTWKO（和光纯药工业株式会社制）来对分解并提取出的葡萄糖进行定量，根据葡萄糖的含量计算出导入多孔性元件中的极细纤维的保持量。

把按照上述方法制得的过滤材料 7 片层压在一起，将该层压物（ 0.26g ）填充入一个有效过滤部截面积为 9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm) 的容器中，使填充密度达到 0.21g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 1.26cm^3。向 400mL 的血液中加入 56mL 的 CPD 液（组成：柠檬酸钠 26.3g/L、柠檬酸 3.27g/L、葡萄糖 23.20g/L、磷酸二氢钠二水合物 2.51g/L ），从而制成 456mL 全血，将其离心分离后，除去富含血小板的血浆，然后向其中加入 95mL 的 MAP 液（组成：柠檬酸钠 1.50g/L、柠檬酸 0.20g/L、葡萄糖 7.21g/L、磷酸二氢钠二水合物 0.94g/L、氯化钠 4.97g/L、腺嘌呤 0.14g/L、甘露糖醇 14.57g/L ），从而将其制成浓厚红血球

（RC－MAP）。将50g在4℃下保存了8天的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值64％、白血球数3，425个/μL）用上述白血球除去过滤装置过滤。在开始过滤之前的浓厚红血球的温度为10℃。在使用该过滤装置对浓厚红血球的过滤在落差1.0m的条件下进行，该过滤操作一直进行到血液袋中没有浓厚红血球为止，回收滤过的血液（以下将回收的浓厚红血球称为回收液）。过滤红血球时的平均处理速度为11.6g/分。

测定过滤前的浓厚红血球（以下称过滤前液）和回收液的体积以及白血球数，据此求出白血球残存率。

白血球残存率＝（回收液中的白血球数）/（过滤前液中的白血球数）

另外，过滤前液和回收液的体积等于它们各自的重量除以该血液制剂的比重（1.075）所得的数值。过滤前液的白血球浓度的测定按下述方法进行，也就是将过滤前液用Turk试剂溶液稀释10倍，然后将其注入一个Burker-Turk型血球计数盘中，通过使用光学显微镜对白血球计数来测定白血球浓度。另外，回收液中白血球浓度的测定按如下所示方法进行。将回收液用LEUCOPLATE溶液（SOBIODA公司制）稀释至5倍。将该稀释液充分混合后，在室温下放置6～10分钟。将该稀释液按2.750×g的条件离心6分钟，除去上清液以将该液体量调整至1.02g。将该试料液充分混合后，将其注入Nageotte型血球计数盘中，使用光学显微镜统计白血球数目，从而测得白血球浓度。以上的结果表明，白血球的残存率为$10^{-2.71}$。

比较例1

将8片与实施例1所用相同的多孔性元件（平均纤维直径1.2μm，平均孔径9.2μm）层压在一起，将此层压物（0.29g）填充在一个有效过滤部的截面积为9.0cm^2（3.0cm×3.0cm）的容器中，使其填充密度成为0.20g/cm^3，从而制得一个白血球除去过滤装置。该多孔性元件的空隙率为86％，其体积为1.44cm^3。使用该过滤装置并按照与实施例1同样的操作来过滤同一种红血球

浓厚液 50g。过滤开始前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 13.2g/分，白血球的残存率为 $10^{-1.18}$、

比较例 2

将一种按瞬时纺丝法制得的平均纤维直径为 0.6 μ m 的聚乙烯纤维制无纺布用液氮进行冻结粉碎，获得一种长径小于 1mm 的微小纤维块。将该微小纤维块 0.1g 和一种由平均纤维直径为 7.2 μ m 的聚酯制长纤维切割成纤维长度 5mm 的纤维 1.5g，一起分散于一种 1 重量% Tween^{R} 20 的乙醇溶液 5L 中。将该分散液注入一个在底面配置有 200 μ m 孔径的金属丝网的磁性漏斗中，连续而快速地将乙醇排出，获得一种单位面积重量为 50g/m^2 的过滤器材料。

另一方面，将一个 HEMASURE 公司制的白血球除去过滤器 LeukoNet^{R} 拆开，取出其中的过滤材料。将该过滤材料与一些纤维直径不同的纤维混纤制成无纺布状的过滤材料，极细纤维的平均纤维直径为 0.5 μ m，基材的平均纤维直径为 7.8 μ m，基材的平均纤维直径与极细纤维的平均纤维直径之比为 15.6，该过滤材料的空隙率为 92 %。另外，在电子显微镜下观察的结果，上述 2 种过滤材料的结构相似，并且都没有形成交联网状结构。后一种过滤材料的电子显微镜照片示于图 3 中。在这 2 种过滤材料中，将 1 片后者的过滤材料（ 0.20g ）填充入一个有效过滤部截面积为 9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使填充密度成为 0.13g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 1.53cm^3。使用该过滤装置按照与实施例 1 同样的操作来过滤同一种浓厚红血球 50g。过滤开始前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 9.5g/分钟，白血球残存率为 $10^{-0.68}$。

对实施例 1、比较例 1 和比较例 2 在导入平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维的效果以及该纤维的交联网状结构的效果两方面进行了比较。另外，对于平均纤维直径为 1 ~ 5 μ m 左右的现有纤维状白血球过滤材料来说，观察到白血球是以 1 ~ 3 点左右与纤维接触的状态下被捕捉，而对于本发明的过滤材料来说，较多地

观察到白血球是以3点以上的多点与纤维接触而被捕捉。

实施例2

使用一种按照与实施例1同样的操作制得的纤维以及与实施例1中所用相同的多孔性元件，按照与实施例1同样的操作制造一种在多孔性元件的表侧和里侧的两表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。保持的极细纤维的平均纤维直径为0.25μm，多孔性元件的平均孔径与极细纤维的平均纤维直径之比为36.8，多孔性元件的平均纤维直径与极细纤维的平均纤维直径之比为4.8，过滤材料的空隙率为85%，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为1.3重量%。将7片这样的过滤材料层压而成的过滤材料（0.26g）填充在一个有效过滤部截面积为$9.0cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为$0.21g/cm^3$，从而制成一个白血球除去过滤装置，该过滤材料的总体积为$1.26cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例1同样的操作来过滤一种在4℃下保存了7天的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值62%，白血球数3,785个/μL）50g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为10℃。以上的结果表明，平均处理速度为10.2g/分钟，白血球残存率为$10^{-2.97}$。

实施例3

将一个与实施例1中所用相同的多孔性元件切割成25cm × 35cm的大小，将其浸没于一种醋酸菌的浓度为164菌体/mL的培养液375mL中，在该状态下于28℃静置培养14小时。在静置培养的过程中，每隔2小时将多孔性元件进行一次表里侧面反转的操作。在静置培养结束后，将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得了一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有一种平均纤维直径为0.02μm，由醋酸菌产生的纤维素纤维形成的交联网状结构体的过滤材料。作为所说的醋酸菌，使用醋酸菌属的Acetobacter xylinum IFO 13693。培养液的组成为：葡萄糖2%、细菌培养基用胨0.5%、酵母提取液0.5%、无水磷酸氢钠0.27%、柠檬酸一水合物0.115%。另外，作为计算培养液中菌体数的方法，采用菌落计数法。也就是将醋酸菌的培养

液悬浮液稀释，取一定量作为样品。将该样品与一种含有琼脂0.75%的培养液混合并将其倒入一个陪替氏培养皿中，将其短时间冷却以使其固化。再向其中添加规定量的含0.75%琼脂的培养液，继续培养4天以上，统计形成的醋酸菌体的菌落数，然后据此求出菌体数。电子显微镜的观察结果表明，该过滤材料形成了交联网状结构。该纤维结构体的平均纤维直径为0.02μm，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为460，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为60，过滤材料的空隙率为85%，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为0.05重量%。

将该过滤材料0.26g填充在一个有效过滤部的截面积为9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为0.21g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为1.26cm^3。使用该过滤装置，按照与实施例1同样的操作来过滤与实施例2同样的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值62%，白血球数3,785个/μL）50g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为10℃。以上的结果表明，平均处理速度为12.4g/分钟，白血球残存率为$10^{-2.80}$。

实施例4

将一种纤维直径约10μm的铜铵人造丝（Benberg^{R}丝，40d/45f，旭化成工业株式会社制）切断成约0.8mm长的短纤维，把按照与实施例1同样的操作制得的极细纤维保持在与实施例1所用同样的多孔性元件上，向这种进行了与实施例1同样的操作而获得的，在多孔性元件的表侧和里侧两表面上皆保持有极细纤维的过滤材料施加高压液体处理。也就是使用一种喷嘴口径为0.2mm，喷嘴间距为5mm，喷嘴排数为18排的喷嘴，按照丝网与喷嘴间距为30mm，喷头旋转数为150rpm，过滤材料的移动速度为5m/分钟的条件对该过滤材料施加柱状流处理（15kg/cm^2），从而制得所需的过滤材料。电子显微镜观察的结果表明，该过滤材料形成了交联网状结构。极细纤维的平均纤维直径为0.23μm，多孔性元

件的平均孔径与极细纤维的平均纤维直径之比为 40.0，多孔性元件的平均纤维直径与极细纤维的平均纤维直径之比为 5.2，过滤材料的空隙率为 82 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 10.3 重量%。

将该过滤材料 0.33g 填充在一个有效过滤部的截面积为 $9.0cm^2$（3.0 × 3.0cm）的容器中，使填充密度成为 $0.26g/cm^3$，从而制得一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 $1.26cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤一种与实施例 2 同样的浓厚红血球（RC - MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数为 3,785 个/μ L）50g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 6.7g/分，白血球残存率为 $10^{-3.10}$。

比较例 3

将一个与实施例 1 中所用相同的多孔性元件切割成 25cm × 35cm 的大小，将其浸没于一种醋酸菌浓度为 62 菌体/mL 的培养液 375mL 中，在该状态下于 28 ℃静置培养 2 小时。静置培养结束后将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得了一个在该多孔性元件的一侧表面上保持有一种平均纤维直径为 0.02 μ m 的由醋酸菌产生的纤维素纤维形成的纤维结构体的过滤材料。所用的醋酸菌和培养液的组成与实施例 3 相同。极细纤维结构体的平均纤维直径为 0.02 μ m，多孔性元件的平均孔径与极细纤维结构体的平均纤维直径之比为 460，多孔性元件的平均纤维直径与极细纤维结构体的平均纤维直径之比为 60，过滤材料的空隙率为 85 %，极细纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 0.005 重量%.

将该过滤材料 0.26g 填充在一个有效过滤部截面积为 $9.0cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 $0.21g/cm^3$，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的体积为 $1.26cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤与实施例 2 同样的浓厚红血球（RC - MAP：红细胞比容值 62 %，

白血球数3,785个/μL）50g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为10℃。以上的结果表明，平均处理速度为10.2g/分钟，白血球的残存率为$10^{-1.67}$。

比较例4

使用一种按照与实施例1同样的操作制得的纤维以及与实施例1中所用相同的多孔性元件，按照与实施例1同样的操作制造一种在多孔性元件的表侧和里侧两表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。极细纤维的平均纤维直径为0.25μm，多孔性元件的平均孔径与极细纤维的平均纤维直径之比为36.8，多孔性元件的平均纤维直径与极细纤维的平均纤维直径之比为4.8，过滤材料的空隙率为48%，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为59重量%。

将该过滤材料0.91g填充在一个有效过滤部的截面积为9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为0.72g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为1.26cm^3。使用该过滤装置，按照与实施例1同样的操作来过滤一种浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值62%，白血球数3,785个/μL）50g，但是过滤材料立即发生网孔堵塞，浓厚红血球完全不能流过。开始过滤前的浓厚红血球的温度为10℃。

比较例5

将一种纤维直径约10μm的铜铵人造丝（Benberg^{R}丝，40d/45f，旭化成工业株式会社制）切断成长度约5mm的短纤维，按照实施例1的操作制成极细纤维。使用均浆器以10,000rpm的转速处理5分钟。使用如此制得的极细纤维，作为多孔性元件的是将一种按熔喷法制得的平均纤维直径为1.2μm，平均孔径为1.6μm的聚酯制无纺布，使用一种含有由甲基丙烯酸－2－羟乙酯与甲基丙烯酸－N，N－二甲氨基乙酯形成的共聚物（共聚物中的DM含量为3mol%）的0.2%乙醇溶液进行涂覆处理后，再在110℃下加热压缩而制得。使用该多孔性元件，按照与实施例1同样的操作，制得一种在多孔性元件的表侧和里侧的两个表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。保持在多孔性元件上的纤维结构体形成交联

网状结构，其平均纤维直径为 0.93 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 1.7，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 1.3，过滤材料的空隙率为 55 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 1.3 重量%。

将该过滤材料 0.78g 填充在一个有效过滤部的截面积为 9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 0.62g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 1.26cm^3。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤一种浓厚红血球（ RC - MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数 3,785 个/μ L ） 50g，但是过滤材料立即发生网孔堵塞，浓厚红血球完全不能流过。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。

比较例 6

按照与实施例 1 同样的操作，使用一种含有由甲基丙烯酸 - 2 - 羟乙酯与甲基丙烯酸 - N， N - 二甲氨基乙酯（ DM ）形成的共聚物（共聚物中的 DM 含量为 3mol%） 0.2%的乙醇溶液，对一种由平均纤维直径为 25 μ m，平均孔径为 85 μ m 的聚酯制纺粘型无纺布施加涂覆处理，获得了多孔性元件，将该多孔性元件切割成 25cm × 35cm 的大小，将其浸没于一种醋酸菌浓度为 112 菌体/mL 的培养液 375mL 中，在该状态下于 28 ℃静置培养 10 小时。在静置培养的过程中，每隔 2 小时将多孔性元件进行一次表里侧面反转的操作。在静置培养结束后，将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得了一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有一种平均纤维直径为 0.02 μ m 的由醋酸菌产生的纤维素纤维形成的纤维结构体的过滤材料。所用醋酸菌及培养液的组成与实施例 3 相同。纤维结构体的平均纤维直径为 0.02 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 4.250，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 1,250，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 0.01 重量%。

将该过滤材料 0.26g 填充在一个有效过滤部的截面积为

$9.0cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 $0.21g/cm^3$，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 $1.26cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤一种浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数 3,785 个/μ L）50g，开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 25.2g/分钟，白血球残存率为 $10^{-0.08}$。

实施例 2 ~ 4、比较例 3 ~ 6 都是在保持平均纤维直径为 0.01~1.0 μ m 的纤维的保持量以及多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比，或多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比相同的条件下进行比较。

实施例 5

使用一种按照与实施例 1 同样操作制得的极细纤维，并使用一种平均孔径为 7.6 μ m 的聚氨酯制的连续多孔性物体作为多孔性元件，按照与实施例 1 同样的操作制得一种在多孔性元件的表侧和里侧的两个表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。极细纤维的平均纤维直径为 0.25 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 30.4，过滤材料的空隙率为 87 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 1.3 重量%。

将该过滤材料 0.23g 填充在一个有效过滤部的截面积为 $9.0cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 $0.21g/cm^3$，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 $1.08cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤一种在 4 ℃下保持了 8 天的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数 4,125 个/μ L）50g，开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上结果表明，平均处理速度为 14.6g/分钟，白血球的残存率为 $10^{-2.83}$。

实施例 6

将一种与实施例 1 所用相同的多孔性元件切割成 25cm × 35cm 的大小，将其浸没于一种醋酸菌浓度为 183 菌体/mL 的培养液 375mL 中，在该状态下于 28 ℃静置培养 14 小时。在静置培养

的过程中，每隔 2 小时将多孔性元件进行一次表里侧面反转的操作。在静置培养结束后，将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得了一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有一种平均纤维直径为 0.02 μ m 的由醋酸菌产生的纤维素纤维形成的交联网状结构体的过滤材料。所用的醋酸菌和培养液的组成与实施例 3 相同。纤维结构体的平均纤维直径为 0.02 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 460，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 60，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 0.06 重量%。

将该过滤材料 0.30g 填充在一个有效过滤部的截面积为 $9.0cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 $0.21g/cm^3$，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 $1.44cm^3$。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤与实施例 5 同样的浓厚红血球（RC - MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数 4,125 个/μ L）50g，开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 11.2g/分钟，白血球残存率为 $10^{-2.92}$。

比较例 7

将一种与实施例 1 所用相同的多孔性元件切割成 25cm × 35cm 的大小，将其浸没于一种醋酸菌浓度为 465 菌体/mL 的培养液 500mL 中，在该状态下于 28 ℃静置培养 10 天，静置培养结束后，将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得一种作为由多孔性元件与细菌纤维素膜形成的复合体的过滤材料。所用的醋酸菌和培养液的组成与实施例 3 相同。用于形成细菌纤维素膜的纤维的平均纤维直径为 0.02 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 460，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 60，过滤材料的空隙率为 72 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 50.3 重量%。

将该过滤材料 0.67g 填充在一个有效过滤部的截面积为 9.0cm^2(3.0cm × 3.0cm)的容器中，使其填充密度成为 0.40g/cm^3，从而制成一个白血球除去过滤装置。该过滤材料的总体积为 1.68cm^3。使用该过滤装置，按照与实施例 1 同样的操作来过滤与实施例 5 同样的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 62 %，白血球数 4,125 个/μ L）50g，但是过滤材料立即发生网孔堵塞，浓厚红血球完全不能流过。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 10 ℃。

实施例 7

使用一种按照与实施例 1 同样操作制得的极细纤维，并使用一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为 1.2 μ m、平均孔径为 9.2 μ m 的聚酯制无纺布作为多孔性元件，按照与实施例 1 同样的操作制得一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。极细纤维的平均纤维直径为 0.29 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 31.7，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 4.1，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 1.2 重量%。

在 1.8g 该过滤材料的上游侧配置平均纤维直径为 19 μ m，单位面积重量为 70g/m^2 的聚酯制无纺布 0.63g；平均纤维直径为 12 μ m，单位面积重量为 30g/m^2 的聚酯制无纺布 0.27g；平均纤维直径为 1.7 μ m，单位面积重量为 66g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2（6.7cm × 6.7cm）的容器内，使其填充密度成为 0.23g/cm^3。在保持 40 ℃ 的温度和 80g/分钟的流速的条件下向该容器内注入一种由甲基丙烯酸－2－羟乙酯和甲基丙烯酸－N，N－二甲氨基乙酯（DM）形成的共聚物(共聚物中的 DM 含量为 3mol%)的 0.2 % 乙醇溶液，在进行 1.5 分钟的循环后，按 1.5L/分钟的流量向该容器内通入氮气以除去多余的涂覆液。进而在 60 ℃ 下真空干燥 16 小时，从而制得一个白血球除去过滤装置。

使用该过滤装置过滤一种添加了 CPD 的人的新鲜全血（红细胞比容值为 39 %，白血球数 4865 个/μ L） 515g。开始过滤前，添加了 CPD 的人的新鲜全血的温度为 25 ℃，在开始过滤时，将过滤装置通过血液回路而与一个装有添加了 CPD 的人的新鲜全血的血液袋相连接，使用一个增压器向血液袋施加 100mmHg 的压力，强制地使过滤装置内充满添加了 CPD 的人新鲜全血。待该过滤装置内充满添加 CPD 的人的新鲜全血后，在落差 0.7m 的条件下处理添加 CPD 的人的新鲜全血，一直过滤到在血液袋中没有添加 CPD 的人的新鲜全血为止，回收滤过的血液。以上的结果表明，平均处理速度为 29.6g/分钟，白血球残存率为 $10^{-3.99}$，红血球回收率为 93.8%。

比较例 8

按照实施例 7，但是填充的不是本发明的过滤材料而是一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为 1.2 μ m，平均孔径为 9.3 μ m 的聚酯制无纺布 5.78g，然后进行与实施例 7 同样的涂覆处理，从而制得一种过滤装置。另外，将其填充密度调整至 0.26g/cm^3。

使用该过滤装置，按照与实施例 7 相同的操作来处理同样的添加 CPD 的新鲜全血，其结果是，平均处理速度为 24.8g/分钟。白血球残存率为 $10^{-3.91}$，红血球回收率为 89.6 %。

实施例 7 的过滤装置中过滤材料的数量约为比较例 8 的过滤装置中主要过滤材料（平均纤维直径 1.2 μ m 的过滤材料）的 1/3，但其白血球除去能力和平均处理速度至少与后者相等，而且其红血球的损失量约减少 40 %。

实施例 8

在与实施例 7 同样的本发明的过滤材料 1.3g 的上游侧，配置平均纤维直径为 33 μ m，单位面积重量为 50g/m^2 的聚酯无纺布 1.35g；平均纤维直径为 12 μ m，单位面积重量为 30g/m^2 的聚酯制无纺布 0.81g；平均纤维直径为 1.7 μ m，单位面积重量为 66g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2（ 6.7cm × 6.7cm ）的容器内，使其填充密度成为

$0.22g/cm^3$，然后进行与实施例 7 同样的涂覆处理，从而制成一个过滤装置。

使用该过滤装置，按照与实施例 7 同样的操作，在落差为 1.0m 的条件下过滤一种在 4 ℃下保存了 10 天的浓厚红血球（ RC - MAP：红细胞比容值 64 %，白血球数 5， 260 个/μ L ） 325g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 12 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 17.6g/分钟，白血球残存率为 $10^{-4.02}$，红血球回收率为 94.3 %。

比较例 9

按照实施例 8，但是填充的不是本发明的过滤材料而是一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为 1.2 μ m，平均孔径为 9.3 μ m 的聚酯制无纺布 3.96g，然后进行与实施例 7 同样的涂覆处理，从而制得一种过滤装置。另外，将其填充密度调整至 $0.22g/cm^3$。

使用该过滤装置，按照与实施例 8 同样的操作，在落差为 1.0m 的条件下过滤同一种浓厚红血球（ RC - MAP：红细胞比容值 64 %，白血球数 5,260 个/μ L ） 325g，以上的结果表明，平均处理速度为 19.5g/分钟，白血球残存率为 $10^{-3.94}$，红血球回收率为 89.2 %。

实施例 8 的过滤装置中过滤材料的数量约为比较例 9 的过滤装置中主要过滤材料（平均纤维直径 1.2 μ m 的过滤材料）的 1/3，但其白血球除去能力和平均处理速度至少与后者相等，而且其红血球的损失量约减少 50 %。

实施例 9

在与实施例 7 同样的本发明的过滤材料 0.32g 的上游侧，配置平均纤维直径为 19 μ m，单位面积重量为 $70g/m^2$ 的聚酯制无纺布 0.13g；平均纤维直径为 2.3 μ m，单位面积重量为 $60g/m^2$ 的聚酯制无纺布 0.11g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 $9cm^2$(3.0cm × 3.0cm)的容器内，使其填充密度成为 $0.21g/cm^3$。在保持 40 ℃的温度和 80g/分钟的流速的条件下向该容器内注入一种由甲基丙烯酸 - 2 - 羟乙酯和甲基丙烯酸 - N， N - 二甲氨基乙

酯（DM）形成的共聚物（共聚物中的DM含量为3mol%）的1.0%乙醇溶液，在进行1.5分钟的循环后，按1.5L/分钟的流量向该容器内通入氮气以除去多余的涂覆液。进而在40℃下真空干燥16小时，从而制得一个白血球除去过滤装置。

使用该过滤装置，一边在室温下缓慢地摇动该装置，一边过滤一种已保存了4天的浓厚血小板（血小板数9.9×10^5个/μL，白血球数1,075个/μL）400g。开始过滤前的浓厚血小板的温度为23℃。在落差为1.0m的条件下处理该浓厚血小板，一直过滤到血液袋内没有浓厚血小板为止，回收滤过的血液。过滤前液体中的白血球浓度按如下方法测定，也就是将该过滤前的液体用Turk试剂稀释至10倍，然后将其注入一个Burker-Turk型的血球计数盘中，用光学显微镜统计白血球的数目，从而测定白血球的浓度。通过对回收液进行离心操作（800G × 10分钟）而将回收液中的白血球浓度浓缩至10倍或20倍，接着用吖啶橙染料溶液将白血球染色，然后使用Neubauer型的血球计数盘进行计数。另外，血小板的浓度用自动血球计数计Sysmex K－4500（东亚医用电子株式会社制）进行测定。以上的结果表明，平均处理速度为27.3g/分钟，白血球残存率为$10^{-3.73}$，血小板的回收率为93.7%。

比较例10

按照实施例9，但是填充的不是本发明的过滤材料而是一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为1.2μm，平均孔径为9.3μm的聚酯制无纺布1.01g，然后进行与实施例9同样的涂覆处理，从而制得一种过滤装置。另外，将其填充密度调整至0.23g/cm^3。

使用该过滤装置，按照与实施例9同样的操作来处理同一种浓厚血小板，其结果表明，平均处理速度为30.1g/分钟，白血球残存率为$10^{-3.38}$，血小板回收率为85.4%。

实施例9的过滤装置中主要过滤材料的数量约为比较例10的过滤装置中主要过滤材料（平均纤维直径小于1.2μm的过滤材料）的1/3，但其白血球除去能力和平均处理速度至少与后者相等，而且其红血球的损失量约减少55%。

实施例 10

使用一种按照与实施例 1 同样操作制得的极细纤维，并使用一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为 1.2 μ m，平均孔径为 9.2 μ m 的聚酯制无纺布作为多孔性元件，按照与实施例 1 同样的操作制得一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有极细纤维的过滤材料。极细纤维的平均纤维直径为 0.19 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 48.4，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 6.3，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 1.4 重量%。

在 3.96g 该过滤材料的上游侧配置平均纤维直径为 33 μ m，单位面积重量为 50g/m^2 的聚酯制无纺布 1.35g；平均纤维直径为 12 μ m，单位面积重量为 30g/m^2 的聚酯制无纺布 0.81g；平均纤维直径为 1.7 μ m，单位面积重量为 66g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2（6.7cm × 6.7cm）的容器内，使其填充密度成为 0.22g/cm^3。然后进行与实施例 7 同样的涂覆处理，从而制得一个白血球过滤除去装置。

使用该过滤装置过滤一种在 4 ℃下保存了 7 天的浓厚红血球（RC - MAP：红细胞比容值 63 %，白血球数 4,935 个/μ L）325g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 12 ℃。在开始过滤时，将过滤装置通过血液回路而与一个装有浓厚红血球的血液袋相连接，使用一个增压器向血液袋施加 100mmHg 的压力，强制地使过滤装置内充满红血球。待该过滤装置内充满浓厚红血球后，在落差 1.0m 的条件下处理浓厚红血球，一直过滤到在血液袋内没有浓厚红血球为止，回收滤过的血液。以上的结果表明，平均处理速度为 16.6g/分钟，白血球残存率在 $10^{-5.99}$ 以下。

比较例 11

按照实施例 10，但是填充的不是本发明的过滤材料而是一种通过熔喷法制造的平均纤维直径为 1.2 μ m，平均孔径为 9.2 μ m 的聚酯制无纺布 3.96g，然后进行与实施例 10 同样的涂覆处理，

从而制得一种过滤装置。另外，将其填充密度调整至 0.22g/cm^3。使用该过滤装置，按照与实施例 10 同样的操作在落差为 1.0m 的条件下过滤同样的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 63％，白血球数 4935 个/μL）325g，结果表明，平均处理速度为 15.8g/分钟，白血球残存率为 $10^{-3.98}$。

在实施列 10 与比较例 11 的过滤装置中，二者的过滤材料数量相等，但是实施例 10 的过滤装置与比较例 11 的过滤装置相比，前者的白血球除去能力要比后者高得多。

实施例 11

在与实施例 10 同样的本发明的过滤材料 1.3g 的上游侧，配置平均纤维直径为 33μm，单位面积重量为 50g/m^2 的聚酯制无纺布 1.35g；平均纤维直径为 12μm，单位面积重量为 30g/m^2 的聚酯制无纺布 0.81g；平均纤维直径为 1.7μm，单位面积重量为 66g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2(6.7cm × 6.7cm)的容器内，使其填充密度成为 0.22g/cm^3，然后进行与实施例 10 同样的涂覆处理，从而制成一个过滤装置。

使用该过滤装置，按照与实施例 10 同样的操作，在落差为 1.0m 以及平均处理速度为 5.6g/分钟的条件下过滤一种在 4℃下保存了 9 天的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 62％，白血球数 6,335 个/μL）325g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 12℃。以上的结果表明，白血球残存率为 $10^{-4.10}$，红血球回收率为 94.6%。

实施例 12

使用与实施例 11 同样的过滤装置，按照与实施例 11 同样的操作，以 19.8g/分钟的平均处理速度来过滤同样的浓厚红血球（RC－MAP：红细胞比容值 62％，白血球数 6,335 个/μL），结果表明，白血球残存率为 $10^{-3.93}$，红血球回收率为 93.9％。

实施例 13

在与实施例 3 同样的本发明的过滤材料 1.3g 的上游侧，配置平均纤维直径为 33μm，单位面积重量为 50g/m^2 的聚酯制无纺布 1.35g；平均纤维直径为 12μm，单位面积重量为 30 g/m^2 的聚酯

制无纺布 0.81g；平均纤维直径为 1.7 μ m，单位面积重量为 66 g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2(6.7cm × 6.7cm)的容器内，使其填充密度成为 0.22g/cm^3，然后进行与实施例 10 同样的涂覆处理，从而制成一个过滤装置。

使用该过滤装置，按照与实施例 10 同样的操作，在落差为 1.0m 的条件下过滤一种在 4 ℃下保存了 10 天的浓厚红血球（ RC - MAP：红细胞比容值 64 %，白血球数 3,387 个/μ L ）325g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 12 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 24.4g/分钟，白血球的残存率为 $10^{-3.78}$，红血球回收率为 95.1 %。

实施例 14

将一种与实施例 1 所用相同的多孔性元件切割成 25cm × 35cm 的大小，将其浸没于一种醋酸菌浓度为 498 菌体/ml 的培养液 375mL 中，在该状态下于 28 ℃静置培养 14 小时。在静置培养的过程中，每隔 2 小时将多孔性元件进行一次表里侧面反转的操作。在静置培养结束后，将其在流水中洗涤以除去其中的醋酸菌。按照上述的制造方法，制得了一种在多孔性元件的表侧和里侧两个表面上皆保持有一种平均纤维直径为 0.02 μ m 的由醋酸菌产生的纤维素纤维形成的交联网状结构体的过滤材料。所用的醋酸菌和培养液的组成与实施例 3 相同。纤维结构体的平均纤维直径为 0.02 μ m，多孔性元件的平均孔径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 460，多孔性元件的平均纤维直径与纤维结构体的平均纤维直径之比为 60，过滤材料的空隙率为 85 %，纤维结构体相对于过滤材料的保持量为 0.12 重量%。

在 1.3g 该过滤材料的上游侧配置平均纤维直径为 33 μ m，单位面积重量为 50 g/m^2 的聚酯制无纺布 1.35g；平均纤维直径为 12 μ m，单位面积重量为 30 g/m^2 的聚酯制无纺布 0.81g；平均纤维直径为 1.7 μ m，单位面积重量为 66g/m^2 的聚酯制无纺布 0.59g，然后将其填充在一个有效过滤部截面积为 45cm^2(6.7cm × 6.7cm)

的容器内，使其填充密度成为 0.22g/cm^3。然后进行与实施例 10 同样的涂覆处理，从而制得一个白血球过滤除去装置。使用该过滤装置，按照与实施例 10 同样的操作，在落差为 1.0m 的条件下过滤与实施例 13 同样的浓厚红血球（ RC - MAP：红细胞比容值 64 %，白血球数 3387 个/μ L ） 325g。开始过滤前的浓厚红血球的温度为 12 ℃。以上的结果表明，平均处理速度为 14.8g/分钟，白血球残存率为 $10^{-4.24}$，红血球回收率为 94.2 %。

产业上利用的可能性

本发明的用于除去白血球的过滤材料既能维持有用血液成分的高回收率，又能高效率地除去成为副作用原因的白血球，因此可作为用于成分输血的过滤材料使用。

图 1

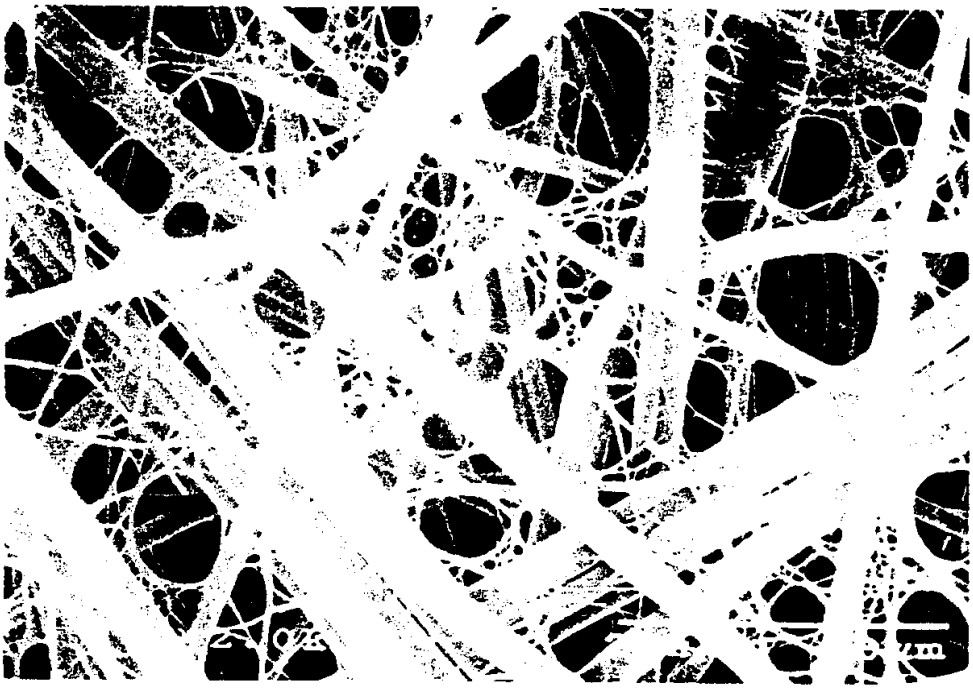


图 2

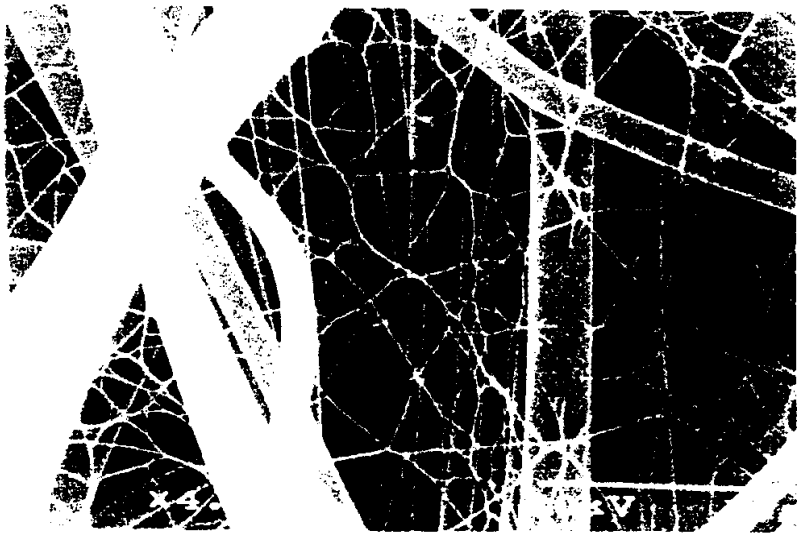


图3

