(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4493097号
(P4493097)
(45)発行日　平成22年6月30日(2010.6.30)　(24)登録日　平成22年4月16日(2010.4.16)

(51)Int.Cl.　　F I
A61M 1/02 (2006.01)　　A61M 1/02 540
A61M 1/36 (2006.01)　　A61M 1/36 500

請求項の数 4　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2005-299540(P2005-299540)
(22)出願日　平成17年10月14日(2005.10.14)
(65)公開番号　特開2007-105262(P2007-105262A)
(43)公開日　平成19年4月26日(2007.4.26)
審査請求日　平成20年10月10日(2008.10.10)

(73)特許権者　000116806
旭化成クラレメディカル株式会社
東京都千代田区神田神保町一丁目１０５番地
(74)代理人　110000774
特許業務法人　もえぎ特許事務所
(74)代理人　100090941
弁理士　藤野　清也
(74)代理人　100076244
弁理士　藤野　清規
(74)代理人　100113837
弁理士　吉見　京子
(74)代理人　100133905
弁理士　石井　良夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】持続式血液濾過装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
　中空糸膜型血液濾過器の血液入口側に血液を導入する動脈ライン、
該動脈ライン上の血液を送液するための血液ポンプ、
中空糸膜型血液濾過器、
該中空糸膜型血液濾過器の血液出口側に接続され、血液を患者に戻す静脈ライン、
前記中空糸膜型血液濾過器の濾液側に接続され、濾液を導出する濾液ライン、
および該濾液ライン上の濾液を送液するための濾液ポンプを少なくとも有する持続式血液濾過装置において、
前記中空糸膜型血液濾過器に内蔵される中空糸膜が、疎水性高分子と親水性高分子よりなる中空糸膜であって、前記疎水性高分子がポリスルホン系高分子、前記親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリアルキレングリコールであり、
該濾液ポンプにより中空糸膜型血液濾過器の有効濾過面積１m^2当たり２～５００ｍｌの濾液を得る毎に中空糸膜型血液濾過器の有効濾過面積１m^2当たり０．５～２０ｍｌ、かつ前記濾液量の０．１～５０％容量の濾液を逆流させる逆流手段を有することを特徴とする持続式血液濾過装置。
【請求項２】
　前記静脈ラインに接続され、補液を導入する補液ライン、
および前記補液ライン上の補液を送液するための補液ポンプ、
を有することを特徴とする請求項１記載の持続式血液濾過装置。

【請求項３】
中空糸膜型血液濾過器の血液入口側に血液を導入する動脈ライン、
該動脈ライン上の血液を送液するための血液ポンプ、
中空糸膜型血液濾過器、
該中空糸膜型血液濾過器の血液出口側から血液を導出する静脈ライン、
前記中空糸膜型血液濾過器の濾液側に接続され、濾液を導出する濾液ライン、
および該濾液ライン上の濾液を送液するための濾液ポンプ
を少なくとも有する持続式血液濾過装置の作動方法において、
前記中空糸膜型血液濾過器に内蔵される中空糸膜が、疎水性高分子と親水性高分子よりなる中空糸膜であって、前記疎水性高分子がポリスルホン系高分子、前記親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリアルキレングリコールであり、
前記作動方法は
該濾液ポンプにより中空糸膜型血液濾過器の濾液を得る正濾過工程と
中空糸膜型血液濾過器の濾液を逆流させる逆濾過工程とを有し、
前記正濾過工程は、有効濾過面積１ｍ^{2}当たり２～５００ｍｌの濾液を得、
前記逆濾過工程は、有効濾過面積１ｍ^{2}当たり０．５～２０ｍｌ、かつ前記濾液量の０．１～５０％容量の濾液を逆流させ、
前記正濾過工程が一定量の濾過量に達した後、一定量を逆流させる前記逆濾過工程を行う１サイクルを複数回繰り返す制御を行う制御手段が作動する
ことを特徴とする持続式血液濾過装置の作動方法。
【請求項４】
前記静脈ラインに接続され、補液を導入する補液ライン、
および前記補液ライン上の補液を送液するための補液ポンプ、
を有することを特徴とする請求項３記載の持続式血液濾過装置の作動方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、持続式血液濾過装置に関わる。より詳しくは、血液を持続的に血液濾過器に流し持続的に濾液を得る、持続式血液濾過療法に用いられる装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
血液浄化装置として、濾過膜あるいは透析膜による分離精製技術を基礎としたシステムがすでに多く使用されている。濾過膜あるいは透析膜を含む分離膜として使用されるのは、一般的には中空糸状の多孔膜であり、透析による血液浄化を行なう人工腎臓の他、血漿と血球成分を分離する血漿濾過膜との組み合わせで、血漿中の高分子量蛋白や脂質の除去、あるいはウィルスの除去等に適用が試みられている。
【０００３】
持続式血液濾過装置（ＣＨＦ）は、多臓器不全などの際の臓器障害を誘発する因子とされている各種サイトカインを含む内因性のhumoral mediatorの除去性能を有することから、臓器不全の予防あるいはその治療に適用が試みられている。また、ＣＨＦは持続的血液濾過透析装置（ＣＨＤＦ）と比較すると、透析液が不要であり、透析液ポンプが不要であることから装置そのものが簡素であり、簡便に施行できるため、救急医療領域ばかりでなく、一般病棟での適用も試行されている。
以上のような利点を有するＣＨＦであるが、溶質除去性能がＣＨＤＦに比べて低いという欠点があるため、血液浄化療法としては、ＣＨＤＦが第一選択となる場合が増えているのが現状である。
【０００４】
ＣＨＦの溶質除去性能を改善するための指針として一般に採られてきた方法は、多孔膜

の微細構造の制御である。透過すべき溶質成分、すなわち各種低分子量物質と阻止すべき高分子量物質の分離精度を決定するのは分離膜の微細構造、特に濾過性能を決定する孔径の均一性であるという考え方に支配されていた。そのため、製膜工程におけるさまざまな条件、すなわち、高分子素材の種類、分子量、あるいはその分布、添加剤の種類、組成、溶剤の種類、濃度、製膜温度、紡糸の際の吐出量、紡糸速度、紡口の大きさ、エアギャップ、冷却時間等の実に多くのパラメータについて、鋭意検討がなされ、分画分子量の制御と、その精度が求められてきた。しかし、あるレベル以上の孔径の均一性の実現は困難であり、膜の構造制御による分離精度の向上は、ほぼやりつくされたのが現状である。

【０００５】

一方で濾過性能の経時変化に着目する必要がある。分離膜表面に溶質分子が蓄積したり、あるいは分離膜のミクロな物理構造そのものの変化によって濾過性能が変化することによって、初期には、優れた処理能力、透過性能、阻止性能を発現していた多孔膜が次第に性能を劣化させる場面がしばしば見られる。劣化しない分離膜の開発とともに、劣化を防ぐ、あるいは劣化した性能を元に戻すためのシステム設計も試みがなされてきた。

【０００６】

逆濾過という概念がある。血液中の各種成分が膜表面に凝集したり、あるいは膜の細孔を閉塞することによって透過流量が低下したとき、あるいは特定の分子量の物質の除去率が低下してきたとき、それを、初期状態に近づける手段として、通常の濾過方向と逆の方向に処理液を流動させ、膜表面に凝集した成分や細孔を閉塞している成分を原料液側に脱離させ、流路を回復しようとするものである。

【０００７】

特許文献１には、脈流によって、透析膜における分離効率を上げる手法が開示されている。明細書本文中には「蛋白質や血小板の付着による濾過効率の低下を効果的に防止し得る」との記載がある。

また、特許文献２には、やはり濾過流量の回復手段として逆濾過の概念が開示されている。非特許文献１には、Ｐｕｓｈ＆Ｐｕｌｌ法と呼ばれる逆濾過を含めた透析の概念が記載されている。特許文献３、４においても逆濾過を含む血液浄化装置が記載されている。しかし、これらはいずれも透析を基本としている。中空糸膜あるいはプレート型の透析膜の透析液側には絶えず新鮮な透析液が供給されており、逆濾過の際は、この透析液が血液中に流入し、補液の役割も果たすことになる。逆濾過と同時に補液を行うため、逆濾過時の濾過量、すなわち補液量は、それと交互に行う正濾過時の濾過量、すなわち除水量と等量に制御することが前提となる。

特許文献５、６には、腹水の浄化に逆濾過の概念を適用した例が示されている。同様に、目詰まりが起こった後、それを回復させる手段として採用している。

以上のように、逆濾過という手法は、目詰まりによる濾過流量の低下を一時的に回復させる効果があり、いくつかの適用例がある。しかし、いずれも安定な濾過流量と分離精度を維持するシステムの構築までは考慮されておらず、従って回復した濾過流量は短時間で減衰し、必ずしも長時間にわたる安定な性能を保証するものではない。

【０００８】

血液浄化における応用例として、透析を含まない血液浄化装置、すなわち、血液濾過装置、特に、持続式血液濾過装置において、逆濾過の概念が試みられた例はない。血液中から濾過によって除去した過剰な水分、あるいは不要な成分がそのままの状態で、濾過液側に存在する。一時的な濾過流量回復のために、逆濾過を行えば、これら一度血液から除去した不要物を再び血液中に戻すことになり、血液浄化プロセスそのものを逆行させることになる。

また、逆洗あるいは逆濾過と呼ばれる操作は、逆方向からの液体の流動によって蓄積あるいは閉塞した溶出成分を原料液側に排出することを目的として行われる。従って、多孔膜の表面に付着した蛋白を剥離させるために、一定レベル以上の逆方向の膜差圧を加えるとか、せん断力を得るために一定レベル以上の逆濾過の流速を確保するといったことが透析においては行われてきた。ＣＨＦで同様なことを行えば、濾過分離された大量の不要液

体成分を再び血液中に戻すことになる。逆濾過は、ＣＨＦとは相容れないというのがこの分野における常識である。

【０００９】

しかし、分離精度の維持のためのシステム構築という考え方を持ったとき、逆濾過を利用した全く別の技術思想がありうる。サイトカインを含む各種中分子量物質の分離精度を上げ、長時間持続的に濾過性能を維持するためには、膜の微細構造の制御ばかりでなく、逆濾過の概念の導入も含めた、新たなシステム構築が必要である。

【００１０】

一時的に時間を逆行させる逆濾過の概念を、全体の装置効率に対して、有効に作用させるためには。特殊な装置開発を必要とする。

【特許文献１】特開平１１－９６８５号公報
【特許文献２】特表平７－５０３６４１号公報
【特許文献３】特開２００５－６９８０号公報
【特許文献４】特開２００５－１１８５０６号公報
【特許文献５】特開昭５３－１１７２８６号公報
【特許文献６】特開昭５３－１１７２８７号公報
【非特許文献１】医科器械学Ｖｏｌ．６４，Ｎｏ．３，（１９９４）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

本発明は、救急医療、集中治療領域、あるいは一般病棟における体外循環による血液中の水分バランスの管理、酸・塩基平衡の維持、電解質の補正、さらに輸液スペースの確保、体内物質の除去などに利用される持続式血液濾過装置において、サイトカインをはじめとする中分子量物質の除去性能の高い血液浄化装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、ある特別な条件で逆濾過を行うことにより上記目的を達成でき、驚くほど中分子量物質の除去性能を高くすることに成功し、本発明を得るに至った。

（１）中空糸膜型血液濾過器の血液入口側に血液を導入する動脈ライン、
該動脈ライン上の血液を送液するための血液ポンプ、
中空糸膜型血液濾過器、
該中空糸膜型血液濾過器の血液出口側に接続され、血液を患者に戻す静脈ライン、
前記中空糸膜型血液濾過器の濾液側に接続され、濾液を導出する濾液ライン、
および該濾液ライン上の濾液を送液するための濾液ポンプを少なくとも有する
持続式血液濾過装置において、
該濾液ポンプにより中空糸膜型血液濾過器の有効濾過面積１m^2当たり２～５００ｍｌの濾液を得る毎に中空糸膜型血液濾過器の有効濾過面積１m^2当たり０．５～２０ｍｌ、かつ前記濾液量の０．１～５０％容量の濾液を逆流させる逆流手段を有することを特徴とする
持続式血液濾過装置。

（２）前記静脈ラインに接続され、補液を導入する補液ライン、
および前記補液ライン上の補液を送液するための補液ポンプ、
を有することを特徴とする（１）記載の持続式血液濾過装置

（３）前記中空糸膜型血液浄化器に内蔵される中空糸膜が、
疎水性高分子と親水性高分子よりなる中空糸膜であることを特徴とする（１）または（２）記載の持続式血液濾過装置

（４）前記疎水性高分子が、
ポリスルホン系高分子、前記親水性高分子がポリビニルピロリドンまたは／およびポリアルキレングリコールであることを特徴とする（３）記載の持続式血液濾過装置

【発明の効果】
【００１３】
本発明は、中分子量物質を効果的に除去できる持続式血液濾過装置であり、サイトカインをはじめとする中分子量物質の除去において有効な持続式血液濾過装置である。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１４】
本発明で開示されるシステムは、血液を導入する動脈ラインより、血液ポンプによって中空糸膜型血液濾過器の血液入り口に血液が導入され、該濾過器内で中空糸による濾過が行なわれ、濾液は濾液ラインより導出され、浄化された血液が該濾過器の血液出口に連結される静脈ラインに導かれるものである。
なお、本発明における持続式血液濾過装置においては、正濾過、逆濾過を繰り返す手段及びその制御装置を有する。
【００１５】
正濾過と逆濾過の濾過量設定には以下のような考慮が必要である。正濾過の濾過量が一定量に達した後、逆濾過を行い、更に該逆濾過の濾過量が一定量に達した後、前記正濾過に戻す。本願発明の持続式血液濾過は、この正濾過と逆濾過を１回づつ行う過程を１サイクルとして、該サイクルを複数回繰り返すことにより行う。
正濾過の濾過液量は、膜面積１m^2あたり２～５００ｍＬが好ましく、より好ましくは５～２００ｍＬであり、さらに好ましくは５～５０ｍＬである。正濾過の濾過量が、膜面積１m^2あたり２ｍＬ以下だと処理量の絶対量を確保することが難しくなるので好ましくない。また正濾過の濾過量が、膜面積１m^2あたり５００ｍＬ以上だと高分子量物質が膜構造内部まで浸入し、逆濾過しても分離精度の向上や目詰まり物質排除等による濾過性能の回復が不充分となるので好ましくない。
逆濾過の濾過量は、膜面積１m^2あたり０．５～２０ｍＬが好ましく、より好ましくは０．５～１０ｍＬであり、さらに好ましくは１～５ｍＬである。逆濾過の濾過量が、膜面積１m^2あたり０．５ｍＬ以下だと、高分子量物質を効果的に原料液側に戻して、目詰まりを有効に回復することができないので好ましくない。また逆濾過の濾過量が、膜面積１m^2あたり２０ｍＬ以上だと、処理量の絶対量を確保することが難しくなるので好ましくない。
【００１６】
濾過処理を進行させるためには、１サイクルの運転における逆濾過の濾過量より正濾過の濾過量が多いことが必須であるが、実用的な濾過効率を得るためには、正濾過の濾過量に対する逆濾過の濾過量の比率は０．１～５０％であることが必要である。より好ましい範囲としては１～４０％、さらに好ましくは５～３０％である。正濾過の濾過量に対する逆濾過の濾過量の比率が０．１％以下だと逆濾過による濾過性能の回復が不十分となるので好ましくない。また、正濾過の濾過量に対する逆濾過の濾過量の比率が５０％以上だと処理量の絶対量を確保することが難しくなるので好ましくない。
なお、本発明における持続式血液濾過装置の静脈ラインには、補液を導入する補液ラインが接続され、補液を送液するための補液ポンプが設置されていることが好ましい。逆濾過は正濾過による処理量に比べて少量の範囲で行うため、補液は逆濾過時の逆濾過液として導入するのではなく、独立して補液ラインを設けることにより行う。
【００１７】
以上の条件で使用される多孔膜の素材は、血液と接触して有害物質を溶出したり、血液成分に特定の有害な変性を惹起したりするものでなければ採用できる。
例えば医療用に各種実績のあるポリスルホンの他、ポリエチレン、エチレン／ビニルアルコール共重合体、ポリプロピレン、ポリ-４-メチル-２-ペンテン等のポリオレフィン系樹脂、ポリフッ化ビニリデン樹脂、エチレン／テトラフルオロエチレン樹脂、ポリクロロトリフルオロエチレン樹脂等のフッ素系樹脂、ポリスチレン、アクリル樹脂、ナイロン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリアクリルアミド、ポリウレタン等、その他各種の合成高分子、アガロース、セルロース、酢酸セルロース、キチン、キトサン、アルギン酸

塩等の天然高分子、ハイドロキシアパタイト、ガラス、アルミナ、チタニア等の無機材料、ステンレス、チタン、アルミニウム等の金属が挙げられる。

【００１８】

この中で、本発明に好ましく採用されるのは、物理構造の安定な素材である。たとえば、親水性の素材のみで製膜した多孔膜の場合、吸水や溶質の付着によって物理構造そのものが経時的に変化することがある。疎水性の素材によって多孔膜の骨格を形成し、血液と接触する部分が親水性の構造となっているものが好ましい。疎水性の多孔膜に対してコーティングやグラフト重合によって表面を親水化したものは好適に採用されるが、特に、血液処理材料、たとえば透析膜や体外循環用の膜として使用実績のあるものとして、乾湿式紡糸と呼ばれる製膜方法によって、ポリスルホンと親水性高分子を溶剤に溶かしたものを製膜原液として製膜されたものが好適に採用される。

【００１９】

多孔膜の形状は、小さな容積に効率よく大きな膜面積を確保できる形状として中空糸状が好ましい。

多孔膜の構造としては、通常使用される透析膜と類似の構造が好適に採用される。多孔膜として中空糸を採用した場合、中空糸の内表面にスキン層と呼ばれる厚さ１０μｍ付近の緻密層が存在し、該スキン層によって、濾過分離が行われる構造が好適である。このような構造の場合、中空糸の中空部内に血漿を含む体液を流動させ、中空糸を通して中空糸外部に低分子量の成分を含む液体成分を濾過する使用方法となる。

【００２０】

中空糸状の多孔膜で、内面スキン層を有する中空糸を例にとって、望ましい実施の態様を、図１～図５によって説明する。血液は中空糸内部から外部へ濾過される。

【００２１】

中空糸状の多孔膜が充填されたモジュールの一例を図１に示す。中空糸状の多孔膜１が接着剤部分２によって血液濾過器ケース３内に固定されており、中空糸の中空部内５は接着剤部分２を貫通して接着剤部分外側の血液濾過器内空間６に通じている。本発明では、血漿を含む体液が入口７（８）から出口８（７）に向って中空糸の中空部内５を流通する間、中空糸状の多孔膜１による濾過を行い、濾過された液体成分は中空糸外部の血液濾過器内空間４から出口１０（９）より排出される。

【００２２】

図２に示す血液濾過装置は、動脈ライン１２より血液が供給され、該血液は血液ポンプ１４によってチャンバー１９を通り、血液濾過器入口２１より血液濾過器１１内に流入する。血液濾過器１１内で不要成分を含む液体成分の一部は濾液ポンプ１５によって多孔膜を濾過されて濾液ライン３３よりドレインバッグ１８内に導かれ、不要成分が濾過分離された血液は静脈ライン１３より患者に戻される。濾過によって排出される除水量と等量の液が補液ポンプ１６によって補液バッグ１７より補給される。以上は、通常の血液濾過の運転モードである。濾液ポンプ１５は所定時間ごとに逆回転を行い、逆濾過が行われる。すなわち、ドレインバッグ１８に除水された液を中空糸膜型血液濾過器１１内の多孔膜を通して血液中に逆流させる。逆濾過で血液中に戻される液量は正濾過時に濾過される液量の５０％以下である。図２には補液バッグ１７とドレインバッグ１８の重量をモニタリングする装置、バランサー３０を備えた場合を示している。濾液ポンプ１５及び補液ポンプ１６による除水と補液の流量バランスを確保するため、このようなバランサーが備わっていることは好ましい。すなわち、補液バッグ１７内の補液残存量とドレインバッグ１８内の除水量の合計が概ね等しい状態を実現しながら、濾液ポンプ１５、補液ポンプ１６を駆動する。正濾過時は濾液ポンプ１５を正方向に回転させ、濾過液をドレインバッグに流入させ、それと等量の補液が補液ポンプ１６によって行われるため、補液バッグ内の液量とドレインバッグ内の液量の合計は一定に保持される。所定時間後、補液ポンプ１６を停止し、濾液ポンプ１５による逆濾過を行う。逆濾過によって血液中に戻される分だけ、補液バッグとドレインバッグの液量の合計は少なくなる。引き続いて、補液ポンプ１６を停止したまま、正濾過モードに移り、濾液ポンプ１５によって正濾過が行われ、逆濾過によっ

て減少したドレインバッグ１８内の液量が回復した時点で、補液ポンプ１６を駆動し、除水量と等量の補液を開始する。以上のサイクルを繰り返す。補液バッグ１７の補液がなくなった時点で、補液バッグを新しいものに置き換え、同時にドレインバッグ１８内のドレインをバルブ３１を開くことによって排出する。

ドレインバッグ１８に一定量の希釈液を予め入れておくこともできる。正濾過時に流入する濾過液を逆濾過時に戻すとき、逆濾過される液は、一定の希釈がなされており、一度濾過された不要成分の濃度は減少しており、また溶存する低分子量物質の濃度が低くなっていることから粘度が低くなり、逆濾過時の抵抗を少なくすることができる。このような希釈は、透析を目的とするものとは異なる。大量の希釈液を絶えず血液浄化器内に供給する必要はない。ドレインバッグに予め入れておく希釈液の量として５０ｍＬ～２０００ｍＬ、好ましくは１００ｍＬ～５００ｍＬが好適に採用される。補液バッグ１７の交換時に同時に希釈液を含むドレインバッグも交換する方法が好適に採用される。

【００２３】

図３は、正濾過及び逆濾過を実現するために逆流ポンプ２５を濾液ライン３３の分岐に設置した図である。濾液ポンプ１５によって、一定の除水量を維持しながら、正濾過及び逆濾過の交互の運転を実現できる。この場合、正濾過時、濾液ポンプ１５、逆流ポンプ２５両者を正方向に回転させて濾過を行い、逆濾過時、濾液ポンプ１５を停止して、逆流ポンプ２５を逆転させ、貯留バッグ２６内に貯留された濾過液を逆濾過する方法、また、正濾過時、逆流ポンプ２５の正転のみによって濾過を行い、貯留バッグ２６内に逆濾過時の濾過量に相当する量が貯留された時点で、逆流ポンプ２５を止め、濾液ポンプ１５による除水を開始し、所定時間後、濾液ポンプ１５を止めて、逆流ポンプ２５の逆転による逆濾過を行う方法、さらには、濾液ポンプ１５による一定流量の除水を継続しながら、逆流ポンプ２５による正濾過と逆濾過を繰り返す方法などがいずれも好適に採用できる。図２と同様に補液バッグ１７とドレインバッグ１８の合計重量をモニタリングするバランサーを図示している。図３において、濾液ポンプ１５による除水と補液ポンプ１６による補液が一定流量で行われる場合、補液バッグ内の液量とドレインバッグ内の液量の合計は常に一定に維持できるようにポンプ流量を制御することによって、除水及び補液量をコントロールできる。貯留バッグ２６内に希釈液を入れておく方法は、図２の場合と同様に好適に採用できる。

【００２４】

図４は、図２に示した装置において、濾液ポンプ１５の逆回転によって逆濾過を行う代わりに、逆流ポンプ２５によって逆濾過を行う装置である。装置の運転方法は、図２における濾液ポンプ１５の逆回転の代わりに、濾液ポンプ１５を停止して逆流ポンプ２５の回転を開始する点以外は同様である。なお、濾液ポンプ１５を一定の回転数で運転し、逆流ポンプ２５の回転数を正濾過時、逆濾過時で変化させることによる運転も採用できる。すなわち、逆流ポンプ２５による流量が濾液ポンプ１５による流量より少なければ正濾過、多ければ逆濾過となる。バランサー３０によって、重量が一定に保たれるように補液ポンプ１６による補液の流量を濾液ポンプ１５、逆流ポンプ２５による流量変動に合わせて制御することにより、除水、補液の量をコントロールできる。

【００２５】

図５は図３における逆流ポンプ２５の逆回転による逆濾過の代わりに、濾液ポンプ１５と逆流ポンプ２５の流量バランスによって逆濾過を実現する装置である。濾液ポンプ１５による正濾過時、まず、バルブ２８を閉じ、バルブ２７を開いて、貯留バッグ２６内に逆濾過時の濾過量に相当する液量が貯留された後、バルブ２７を閉じ、バルブ２８を開く。濾液ポンプ１５による正濾過を継続し、所定時間後、濾液ポンプ１５を止め、逆流ポンプ２５による逆濾過を行う。ドレインバッグ１８内に濾過液が流入するときのみ、補液バッグ１７より補液ポンプ１６によって除水量と等しい量の補液を行う。バランサー３０においては、補液バッグ内の液量とドレインバッグ内の液量が一定に保持できるように、濾液ポンプ１５及び逆流ポンプ２５の流量を制御する。

【００２６】

図６，７は図３，４の逆流ポンプ２５の機能をシリンジ３２によって行なう仕様のシステムである。ピストンを引いたとき、正濾過、押したとき逆濾過となり、図３，４の場合と同様に、ポンプ１５，１６及びバランサー３０によって、濾過量、補液量は制御される。

以下、実施例により、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない.

【実施例】

【００２７】

［実施例１］

ポリスルホンとポリビニルピロリドンを素材とする中空糸膜を以下の方法によって製膜した。ポリスルホン（米国ソルベイ社製　Ｐ－３５００）１８重量％、ポリビニルピロリドン（アイ・エス・ピー社製　Ｋ９０、重量平均分子量１，２００，０００）６重量％を、ジメチルアセトアミド（和光純薬社製）７６重量％に溶解して均一な溶液とした。この製膜原液を６５℃に保ち、ジメチルアセトアミド１５％と水８５％の混合液からなる内部液とともに、紡口（スリット幅７０μｍ）から吐出させ、水の凝固浴へ浸漬した。巻き取った糸束を切断後、８５℃の４０重量％のジメチルアセトアミド水溶液によって洗浄し、さらに水洗を行って、膜中の残溶剤を除去した。

中空糸膜は、内径１９８μｍ、膜厚４１μｍであった。中空糸膜６０００本をモジュールケースに充填、ウレタン樹脂で容器に接着して図１に示す血液濾過器を得た。有効中空糸長は１４ｃｍであった。

【００２８】

実験には、牛血漿に中分子量物質の基準としてプロラクチンを添加したものを用いた。抗凝固材としてＣＰＤを血液１００ｍＬに対して１２．３ｍＬ添加した。ＣＰＤの組成は、クエン酸三ナトリウム二水和物３０ｇ、ブドウ糖２３．２ｇ、クエン酸一水和物３．５８ｇ、リン酸二水素ナトリウム二水和物２．５１ｇ、を注射用水１Ｌに溶解させたものである。試薬はいずれも和光純薬製を使用した。該血液に３５００ｒｐｍ、１５分間の遠心分離を行い、血漿を採取した。

図８に示した装置によって実験を行った。すなわち、濾過液も容器１８内の原料血漿中に戻し、循環で濾過を継続し、プロラクチン、アルブミン、α１ＭＧ（α１－ミクログロブリン）の透過率を測定した。

循環血漿量は５００mL、プロラクチンを５０μｇ／Ｌ、α１ＭＧを１ｍｇ／Ｌになるように添加した。

血液ポンプ１４による血漿の循環流量は１００ｍＬ／ｍｉｎ、濾液ポンプ１５による濾過流量は正濾過、逆濾過とも１０ｍＬ／ｍｉｎとし、正濾過時間５０秒、逆濾過時間１０秒を繰り返し、３時間継続した。膜面積０．５２m^2、正濾過時１６ｍＬ／m^2、逆濾過時３．２ｍＬ／m^2、両者の比率は２０％の条件となる。結果を表１に示す。

【００２９】

［比較例１］

逆濾過を行わなかった以外は実施例１と同じ条件で評価を行った。結果を表１に示す。

【００３０】

【表１】

ふるい係数

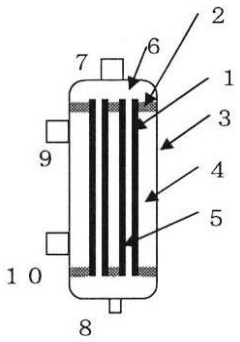
	実施例１		比較例１	
	１時間後	３時間後	１時間後	３時間後
プロラクチン	０．７１	０．６１	０．４２	０．４８
α１MG	０．３３	０．２５	０．１９	０．１４
アルブミン	０．００８	０．００５	０．００８	０．００４

実施例ではアルブミンの透過率は１％以下を維持したまま、中分子量物質であるプロラクチンは比較例の約１．５倍の除去性能の向上を実現することができた。

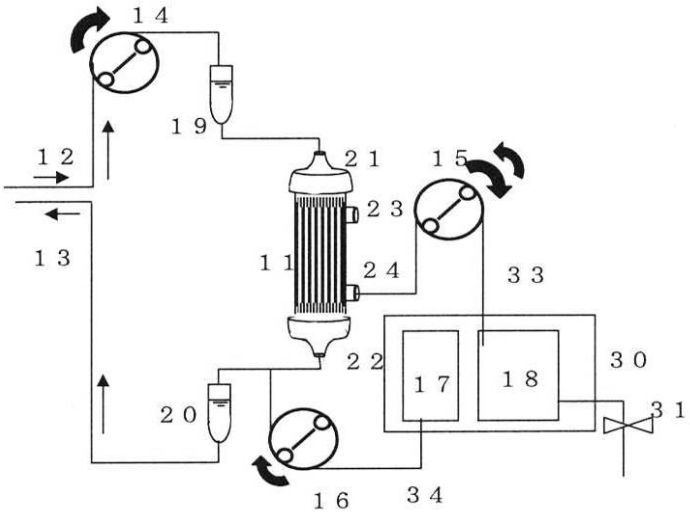
【産業上の利用の可能性】
【００３１】
本発明により、中分子量のサイトカイン等の除去率が高く、アルブミン等の有用蛋白の損失が少ない分離精度の高い持続的血液濾過システムを提供することができる。救急医療分野をはじめ、迅速な血液浄化が必要な分野で好適に採用できる。
【図面の簡単な説明】
【００３２】
【図１】図１は、本発明に用いる中空糸膜を充填したモジュールの構造の一例を示す模式図である。
【図２】図２は、本発明による血液濾過装置の一態様を示す模式図である。
【図３】図３は、本発明による血液濾過装置の別の態様を示す模式図である。
【図４】図４は、本発明による血液濾過装置の更に別の態様を示す模式図である。
【図５】図５は、本発明による血液濾過装置の更に別の態様を示す模式図である。
【図６】図６は、本発明による血液濾過装置の更に別の態様を示す模式図である。
【図７】図７は、本発明による血液濾過装置の更に別の態様を示す模式図である。
【図８】図８は、本発明による血液濾過装置の評価実験に用いたシステムの態様を示す模式図である。
【符号の説明】
【００３３】
１　多孔膜
２　接着剤部分
３　血液濾過器のケース
４　中空糸外部の血液濾過器内空間
５　中空糸の中空部内
６　接着剤部分外側の血液濾過器内空間
７　入口（出口）
８　出口（入口）
９　入口（出口）
１０　出口（入口）
１１　中空糸膜型血液濾過器
１２　動脈ライン
１３　静脈ライン
１４　血液ポンプ
１５　濾液ポンプ
１６　補液ポンプ
１７　補液バッグ
１８　ドレインバッグ
１９　脱泡チャンバー
２０　脱泡チャンバー
２１　血液入口
２２　血液出口
２３　濾液出口
２４　濾液出口
２５　送液ポンプ
２６　バッグ
２７　バルブ
２８　バルブ
２９　エアフィルター
３０　バランサー
３１　バルブ

３２　シリンジ
３３　濾液ライン
３４　補液ライン

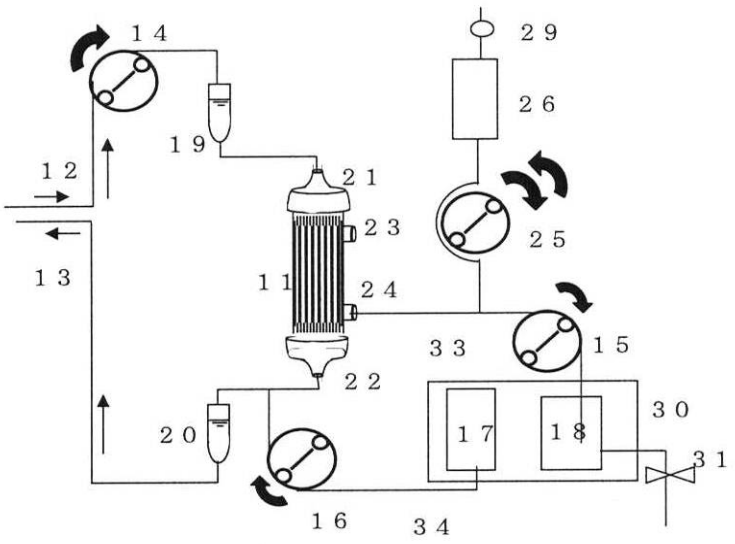
【図１】



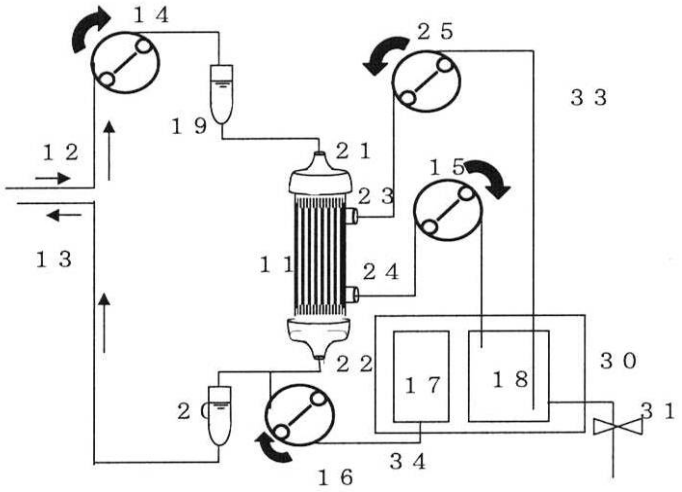
【図２】


１４
１９
１２
２１
１５
２３
１３
１１
２４
３３
２２
１７
１８
３０
２０
３１
１６
３４

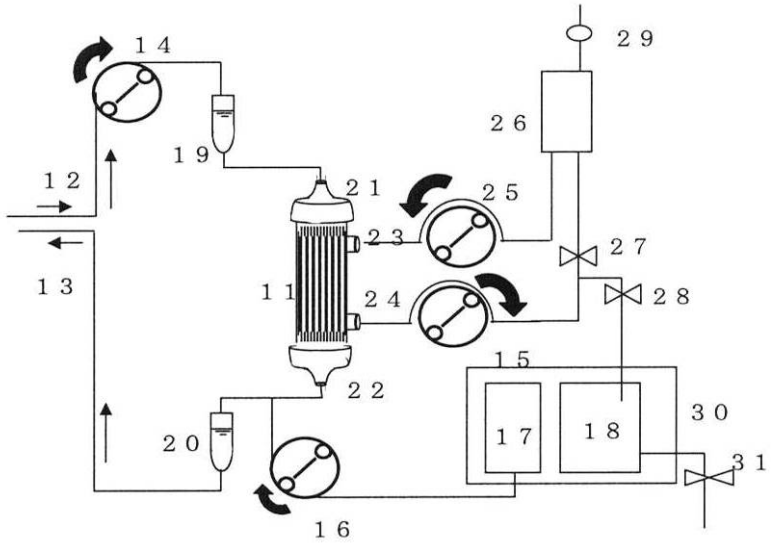
【図３】


１４
２９
２６
１９
１２
２１
２３
２５
１３
１１
２４
３３
１５
２２
３０
２０
１７
１８
３１
１６
３４

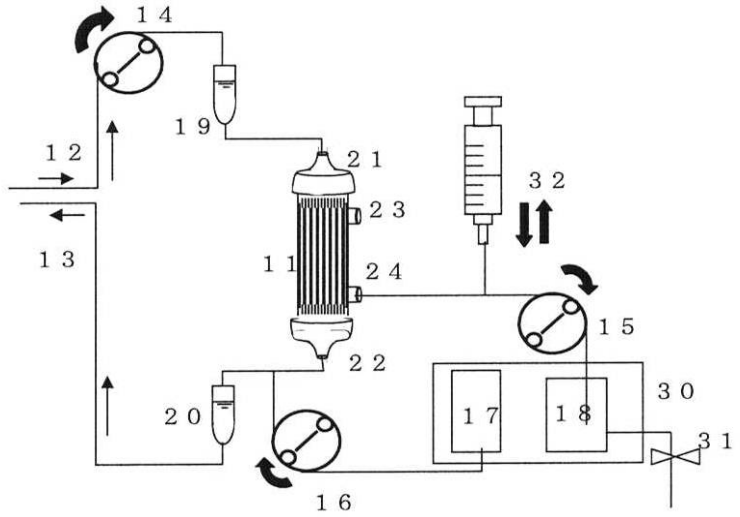
【図４】


１４
２５
３３
１９
２１
１２
１５
２３
１３
１１
２４
２２
１７
１８
３０
２０
３１
１６
３４

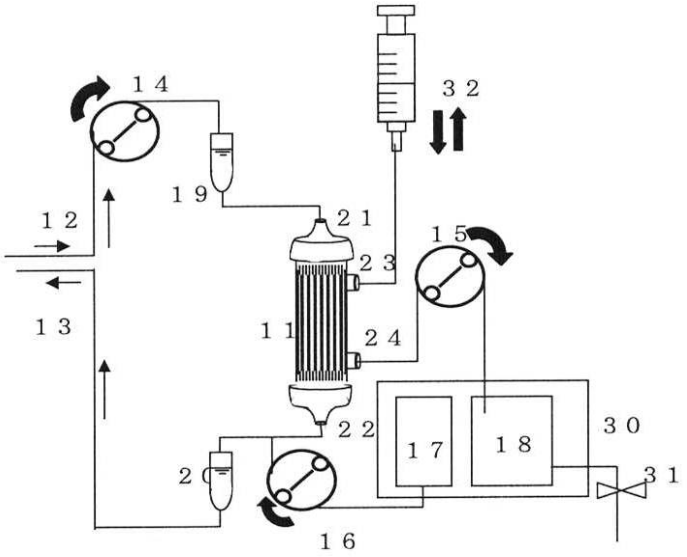
【図５】


１４
２９
２６
１９
２１
２５
１２
２３
２７
１３
１１
２４
２８
１５
２２
１７
１８
３０
２０
３１
１６

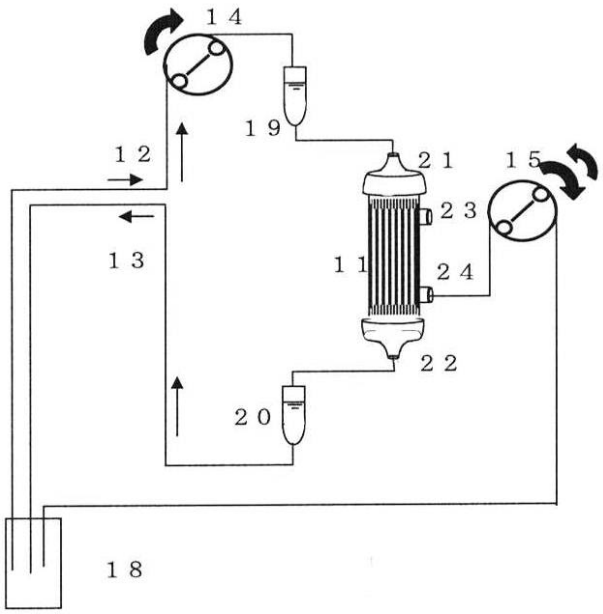
【図６】


１４
１９
１２
２１
２３
１３
１１
２４
３２
１５
２２
３０
１７
１８
２０
３１
１６

【図７】


１４
３２
１９
１２
２１
１５
２３
１３
１１
２４
２２
３０
１７
１８
２０
３１
１６

【図８】



フロントページの続き

(74)代理人 100127421
弁理士 後藤 さなえ
(72)発明者 堀 隆博
大分県大分市大字里２１１１番地－２ 旭化成メディカル株式会社内
(72)発明者 唐鎌 厚志
静岡県富士市前田蒲嶋３５４番地２ 旭化成メディカル株式会社内

審査官 川端 修

(56)参考文献 特表２００５－５２８３５５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－０２５５６４（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－１４０５８９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｍ １／０２
Ａ６１Ｍ １／３６