明　細　書

発明の名称 ： 血液浄化カラム

技術分野

[0001] 本発明は、血液浄化カラムに関する。

背景技術

[0002] 急性腎不全の治療に血液透析が行われるようになって以来、血液を体外循環して血液中の不要物や病気の原因物質等を直接取り除いて治療する血液浄化療法に注目が集まるようになった。例えば、敗血症や白血病治療においては、ポリミキシン固定化繊維（特許文献１及び２）を吸着担体として充填した血液浄化カラムを使用して血液を体外循環させ、患者の血液中のエンドトキシンを除去する治療が実用化されている。さらに最近では、白血球、顆粒球、サイトカイン、ＬＤＬコレステロール等を血液浄化療法にて除去して、血液疾患、潰瘍性大腸炎、リウマチ疾患、高コレステロール血症等を治療する試みもなされている。

[0003] 体外循環をさせる血液の量は、血液浄化カラムのサイズ、すなわち血液容量によって調整が可能である。その一方で、患者の安全確保のためには、一度に体外に取り出すことのできる血液の量には限度があることから、血液容量は患者の体重等に応じて適切に選択されなければならない重要なパラメータでもある。このため、例えば、市販のエンドトキシン吸着用カラム（トレミキシン（登録商標）；東レ株式会社）では、血液容量が４０ｍＬ又は１３５ｍＬといったように異なるカラムサイズの製品がラインアップされており、成人患者においては、体重や病態に応じて血液容量を選択できるようになっている。

[0004] カラムの中心部にパイプすなわち血液流動管を有し、血液がカラム内を、カラムの長手方向に対して垂直に流動する血液浄化カラムでは、カラムをダウンサイズして血液容量を低下させるには、血液流動管の径も併せて細くする必要があるとされている。これは、血液容量が低下すれば体外循環する血

液の流速も低下するため、血液流動管を細くして血液流動管から流出する血液の線速度を一定範囲に保つ必要があるからである。

[0005] カラムの中心部にパイプすなわち血液流動管を有し、血液がカラム内を、カラムの長手方向に対して垂直に流動する血液浄化カラムへの吸着担体の充填方法としては、血液流動管にシート状に成形した適当量の吸着担体を巻き付けてからカラム内に挿入する方法が一般的である。ただし、シート状の吸着担体（例えば、編布等）を血液流動管に巻き付け作業は、湿潤状態にある吸着担体が機械の腐食を促進させることや、医療分野ではクリーンルーム内での機械による作業が敬遠される事情があることから、逐一手作業で行う必要があるとされている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第１６７１９２５号公報

特許文献2：特許第２８５３４５２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、体内の血液量が２００～８００ｍＬにすぎない小児等の治療に好適に用いることのできる、血液容量が１０ｍＬ以下までダウンサイズされた血液浄化カラムは、これまでに一切の報告がなく、その一方で、小児科の医師らからは小児に使用可能な血液浄化カラムの開発が強く望まれているのが現状であった。

[0008] 血液容量が１０ｍＬ以下の血液浄化カラムが開発されてこなかった原因は、血液浄化カラムの血液容量を１０ｍＬ以下にダウンサイズするには、計算上、血液流動管の径を過度に細くする必要があると考えられ、これによって、血液流動管に血栓等が生じ、血液流動管が詰まるリスクが高まるとともに、吸着担体を血液流動管に巻き付ける作業についても手作業では行えなくなるという問題点があったからである。

[0009] そこで本発明は、血液容量を１０ｍＬ以下までダウンサイズしながらも、血液流動管が詰まるリスクを抑え、手作業による吸着担体の巻き付け作業をも可能にした、血液浄化カラム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

[0010] すなわち、本発明は、以下の（１）～（７）に記載した血液浄化カラムを提供するものである。

（１） 円筒体と、上記円筒体の一端を閉塞し、上記円筒体の内部に連通する第一の血液流路を有する第一のヘッダーと、上記円筒体の他端を閉塞し、上記円筒体の内部に連通する第二の血液流路を有する第二のヘッダーと、上記円筒体の内部に収容された吸着担体と、上記第一のヘッダー側の上記円筒体の端部に設けられた第一の端板と、上記第二のヘッダー側の上記円筒体の端部に設けられた第二の端板と、上記円筒体の中央部において上記第一の端板から上記第二の端板に向かって延び、周面には複数の開口部が設けられている円筒状の血液流動管と、を備え、上記血液流動管の一端は、上記第一の血液流路に連通され、上記血液流動管の他端は、閉塞され、上記第一の端板は、外周面が上記円筒体の内周面に密着するように装着され、上記第二の端板の外周面と、上記円筒体の内周面との間には、間隙が設けられ、前記円筒体の長手方向に対して垂直な断面における内径Ｄ２に対する、上記血液流動管の長手方向に対して垂直な断面における外径Ｄ１の比が、０．３５～０．５０であり、血液容量が６～１０ｍＬである、血液浄化カラム。

（２） 流入する血液の流速が３～１０ｍＬ／ｍｉｎの場合における滞留時間が、０．９～１０．０分である、上記（１）に記載の血液浄化カラム。

（３） 上記血液流動管の開口率は、１５～８５％である、上記（１）又は（２）に記載の血液浄化カラム。

（４） 上記吸着担体は、編布である、上記（１）～（３）に記載の血液浄化カラム。

（５） 上記編布は、上記血液流動管に巻き付けられている、上記（４）に記載の血液浄化カラム。

（６）　上記吸着担体は、抗生物質固定化繊維からなる、上記（１）～（５）のいずれかに記載の血液浄化カラム。

（７）　上記抗生物質は、ポリミキシンである、上記（６）に記載の血液浄化カラム。

[0011]　上記の血液浄化カラムは、血液容量が１０ｍＬ以下にダウンサイズされているにもかかわらず、血液流動管に血栓等が生じにくく、吸着担体を血液流動管に巻き付ける作業も容易にできるため、小児用として特に有用性が高いものである。

発明の効果

[0012]　本発明によれば、血液流動管やその他の部位での詰まりのおそれを大幅に抑制しながら血液容量を１０ｍＬ以下までダウンサイズして、小児の治療に好適に用いることのできる、安全性の高い血液浄化カラムを提供することができる。さらには、ダウンサイズされた血液浄化カラムの製造工程において、利便性の高い、手作業による吸着担体の巻き付け作業をすることが可能となる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明の第一実施形態に係る血液浄化カラムの、長手方向に対して水平な断面を示す概略図である。

[図2]本発明の第一実施形態に係る血液浄化カラムを構成する血液流動管に、編布である吸着担体が巻き付けられた状態を示す概略図である。

発明を実施するための形態

[0014]　以下、図面を参照しながら、本発明の好適な実施形態について詳細に説明するが、本発明はこれらの態様に限定されるものではない。また、図面の比率は説明のものとは必ずしも一致しない。

[0015]　本発明の血液浄化カラムは、円筒体と、上記円筒体の一端を閉塞し、上記円筒体の内部に連通する第一の血液流路を有する第一のヘッダーと、上記円筒体の他端を閉塞し、上記円筒体の内部に連通する第二の血液流路を有する第二のヘッダーと、上記円筒体の内部に収容された吸着担体と、上記第一の

ヘッダー側の上記円筒体の端部に設けられた第一の端板と、上記第二のヘッダー側の上記円筒体の端部に設けられた第二の端板と、上記円筒体の中央部において上記第一の端板から上記第二の端板に向かって延び、周面には複数の開口部が設けられている円筒状の血液流動管と、を備え、上記血液流動管の一端は、上記第一の血液流路に連通され、上記血液流動管の他端は、閉塞され、上記第一の端板は、外周面が上記円筒体の内周面に密着するように装着され、上記第二の端板の外周面と、上記円筒体の内周面との間には、間隙が設けられ、前記円筒体の長手方向に対して垂直な断面における内径Ｄ２に対する、上記血液流動管の長手方向に対して垂直な断面における外径Ｄ１の比が、０．３５～０．５０であり、血液容量が６～１０ｍＬであることを特徴とする。

[0016] 本発明の血液浄化カラムは、血液容量が６～１０ｍＬであることから、小児の治療に好適に用いることができる。ここで「小児」とは、体重が３～１０ｋｇの範囲にあり、かつ、体内の血液量が２００～８００ｍＬの範囲にある、出生～６歳程度のヒトをいう。小児には、いわゆる新生児、乳児及び幼児が含まれる。

[0017] 小児の血管は一般的に細いが、個体間のばらつきも大きく、場合によっては成人に比べて極めて血管が細い小児も、治療対象となり得る。このため、血液浄化カラムを用いた小児の治療においては、小児の身体的負担に十分配慮をして、血液の流速を抑制する必要がある。その一方で、血液の流速を過度に抑制すれば、（ｉ）カラム内で血液が滞留し、さらには抗血液凝固剤の薬効が消失することにより血液が凝固し、血液浄化カラムが詰まる、又は、（ｉｉ）施術が長時間に及ぶことによって小児の身体的負担が増大する、等の不具合が生じる。よって、体外に取り出す血液の流速は、カラムを使用する小児の体重１ｋｇ当たり１ｍＬ／ｍｉｎとすることが好ましい。すなわち、小児の体重が３～１０ｋｇの範囲にある小児から体外に取り出す血液の流速は、３～１０ｍＬ／ｍｉｎであることが好ましい。

[0018] 体外に取り出され、血液浄化カラムに流入した血液は、血液流動管を経由

して吸着担体に流入するが、血液の流速が過度に大きければ、（ｉ）カラム内で生じたずり応力で血液が活性化され、吸着担体が詰まる、又は、（ｉｉ）血液と吸着担体の接触時間が十分でなく、所期の性能が発揮できない、等の不具合が生じる。

[0019] 上記のような理由から、血液が吸着担体内を通過するのに要する時間、すなわち滞留時間は、体外に取り出す血液の流速、すなわち血液浄化カラムに流入する血液の流速が３～１０ｍＬ／ｍｉｎの場合において、０．９～１０．０分であることが好ましい。

ここで「滞留時間」とは、以下の式１により算出される時間をいう。

滞留時間ｔ ＝ （Ｄ２－Ｄ１）×ＡＬ／（ｖ×１００） ・・・式１

ＡＬ ： 血液流動管の長手方向における、
吸着担体で覆われた部分の長さ（ｍｍ）

Ｄ１ ： 血液流動管の外径（ｍｍ）

Ｄ２ ： 吸着担体の長手方向に対して
垂直な断面における内径（ｍｍ）

ｖ ： 血液浄化カラムに流入する
血液の流速＝１０ｍＬ／ｍｉｎ

[0020] 「吸着担体」としては、繊維の集合体が好ましい。ここで繊維の集合体としては、例えば、編布、織布又は不織布が挙げられるが、手作業による充填が容易であることから、編布が好ましい。

[0021] 上記の繊維の素材としては、例えば、ポリエチレン若しくはポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート若しくはポリブチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ（ｐ－フェニレンエーテルスルホン）等のポリスルホン系重合体、ポリエーテルイミド、ポリイミド、ポリアミド、ポリエーテル、ポリフェニレンサルファイド、ポリスチレン又はポリアクリロニトリル系ポリマーが挙げられるが、アミドメチル化法等による水不溶性担体の表面の修飾容易性の観点からは、ポリスチレンが好ましい。

[0022] 上記の繊維の構造としては、例えば、１種類のポリマーからなる単独糸又

は芯鞘型、海島型若しくはサイドバイサイド型の複合繊維が挙げられるが、芯がポリプロピレン、鞘がポリスチレン、海がポリエチレンテレフタレートの多芯海島型複合繊維や、島がポリプロピレン、海がポリスチレンの海島型複合繊維が好ましい。また、繊維に強度や耐熱性を付与するために、ホルムアルデヒドやパラホルムアルデヒドにより架橋構造を導入するか、他のポリマーで表面を皮膜することも好ましい。

[0023] また、小児のグラム陰性菌感染症等の発症率は成人と同等であり、小児に対する新たな治療方法の提供が求められていることから、上記の繊維は、抗生物質固定化繊維であることが好ましく、上記の抗生物質がポリミキシンである、ポリミキシン固定化繊維であることがより好ましい。

[0024] ポリミキシンとしては、例えば、ポリミキシンＡ、ポリミキシンＢ（ポリミキシンＢ１若しくはポリミキシンＢ２）、ポリミキシンＤ１又はポリミキシンＥ１が挙げられるが、ポリミキシンＢが好ましい。

[0025] ポリミキシンを繊維に固定化する具体的方法としては、例えば、反応性官能基としてクロルアセトアミドメチル基を有するポリスチレンすなわちクロルアセトアミドメチル化ポリスチレンに、ポリミキシンを反応させる方法が挙げられる。

[0026] 上記の反応性官能基としては、クロルアセトアミドメチル基等のハロアセトアミドメチル基以外にも、例えば、ハロメチル基、ハロアセチル基若しくはハロゲン化アルキル基等の活性ハロゲン基、エポキサイド基、カルボキシル基、イソシアン酸基、チオイソシアン酸基又は酸無水物基が挙げられる。

[0027] 図１に示される血液浄化カラム１は、円筒体２と、円筒体２の一端を閉塞する第一のヘッダー３と、円筒体２の他端を閉塞する第二のヘッダー４と、円筒体２の内部に収容された吸着担体５と、第一のヘッダー３側の円筒体２の端部に設けられた第一の端板６と、第二のヘッダー４側の円筒体２の端部に設けられた第二の端板７と、第一の端板６から第二の端板７に向かって延びる血液流動管８と、からなる。

[0028] 第一のヘッダー３及び第二のヘッダー４には、円筒体２の内部に連通する

第一の血液流路９及び第二の血液流路１０が、それぞれ設けられている。第一の端板６及び第二の端板７は、吸着担体５の長手方向における両端面に位置して設けられている。また、血液流動管８は、円筒体２の中央部に位置して設けられている。

[0029] 円筒である血液流動管８は、その周面に、血液が流動する複数の開口部１１が設けられており、その一端は第一の端板６の外側に開口され、第一の血液流路９に連通している。また、その他端は、閉塞部１２により閉塞されている。

[0030] 第一の端板６は、その外周面が円筒体２の内周面に密着するように装着されている。第一の端板６の外側の面には、フィルタ１３が装着されている。第一の血液流路９から円筒体２内に血液が流入した場合には、血液はフィルタ１３を通過してから、血液流動管８へ流入することとなる。

[0031] 第二の端板７は、その外周面と円筒体２の内周面との間に血液が流動する間隙１４が形成されるように、円筒体２の内部に装着されている。間隙１４は、第二の血液流路１０に連通している。第二の端板７の外側の面には、フィルタ１５が装着されている。第一の血液流路９から円筒体２内に血液が流入した場合には、血液流動管８へ流入した血液は血液流動管８の複数の開口部１１を通過し、吸着担体５の空隙部分に流入して吸着担体５内をその外周方向に向かって流れる。その間に、吸着担体５が有する吸着除去能によって被除去物質が吸着除去されることとなる。吸着担体５内を通過した血液は、吸着担体５の外周面と円筒体２の内周面との間隙を流れ、間隙１４から流出してフィルタ１５を通過し、第二の血液流路１０に至る。

[0032] 図１に示される血液浄化カラム１は、血液流動管８を有し、血液が円筒体２内を、血液浄化カラム１の長手方向に対して垂直に流動するカラムである。なお、上記のように第一の血液流路９から円筒体２内に血液が流入する場合とは逆に、第二の血液流路１０から円筒体２内に血液が流入しても構わない。

[0033] 血液浄化カラム１を構成する吸着担体５は、図２に示されるように、血液

流動管８に巻き付けられた編布である。

[0034] 吸着担体をその内部に収容する円筒体の内径すなわちＤ２は、血液容量を適切な範囲に設定するため、１５～２５ｍｍであることが好ましく、１５～２０ｍｍであることがより好ましい。

[0035] 血液流動管の外径すなわちＤ１は、血液容量を適切な範囲に設定しながら、一方で血液流動管の詰まりを抑制するため、６～１０ｍｍであることが好ましく、７～９ｍｍであることがより好ましい。

[0036] 上記のような理由から、円筒体の長手方向に対して垂直な断面における内径Ｄ２に対する、血液流動管の長手方向に対して垂直な断面における外径Ｄ１の比、すなわちＤ１／Ｄ２の値は、０．４０～０．４７であることが好ましい。

[0037] 本発明の血液浄化カラムは、血液流動管の形状が、「円筒状」であることを要件とする。ここで「円筒状」とは、中空の円柱すなわち丸い筒又はそれに近い、長手方向に対して垂直な断面の形状が楕円若しくは多角形であるような筒の形状をいう。血液流動管の長手方向に対して垂直な断面は正円であることが好ましいが、もしこれが楕円又は多角形である場合には、その断面積と等しい面積を有する正円の直径を、上記のＤ１として考えることができる。なお、血液流動管はその太さが一定である必要はなく、例えば、その両端が中央部に比べて細くなっていたり、又は、中央部が括れていたりしても構わない。

[0038] 円筒状である血液流動管の厚みは、これが薄いと血液流動管の強度が確保できない一方で、これが過度に厚いと開口部に血液の詰まりが生じやすくなることから、１～２ｍｍであることが好ましい。すなわち、血液流動管の形状が円筒である場合の内径は、上記のＤ１から２～４ｍｍを差し引いた値となることが好ましく、３ｍｍを差し引いた値となることがより好ましい。

[0039] 血液流動管の周面に複数設けられた開口部の形状は、円形であることが好ましく、その円周部にテーパーが設けられていることがより好ましい。

[0040] 本発明の血液浄化カラムを構成する「円筒体」とは、中空の円柱をいうが

、長手方向に対して垂直な断面における中空部の形状が楕円若しくは多角形であるような筒の形状も、これに含まれる。長手方向に対して垂直な断面における中空部の形状は、正円に近い楕円又は多角形であることが好ましく、正円であることがより好ましい。もしこれが楕円又は多角形である場合には、その断面積と等しい面積を有する正円の直径を、上記のＤ２として考えることができる。なお、円筒体はその太さが一定である必要はなく、例えば、その両端が中央部に比べて細くなっていたり、又は、中央部が括れていたりしても構わず、あるいは長手方向に対して垂直な断面における中空部の形状が正円に近いものであれば、外側形状が直方体等であっても構わない。

[0041] 本発明の血液浄化カラムを構成する円筒体、血液流動管及びヘッダー等の素材としては、例えば、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリアクリロニトリル、ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリフッ化ビニリデンが挙げられるが、ポリプロピレンが好ましい。

[0042] 本発明の血液浄化カラムは、血液容量が６～１０ｍＬであることを要件とする。ここで「血液容量」とは、以下の式２により算出される体積をいう。

血液容量（ｍＬ） ＝ （Ｗ１－Ｗ２）÷ａ ・・・式２

Ｗ１ ： 内部に生理食塩水を満たした血液浄化カラムの全体の重量（ｇ）

Ｗ２ ： 内部の生理食塩水を抜き出した後の血液浄化カラムの全体の重量（ｇ）

ａ ： 用いた生理食塩水の比重（ｇ／ｍＬ）

なお、Ｗ２としては、ローラーポンプを用いて空気を１０ｍＬ／ｍｉｎの流速で５分間、血液浄化カラムの内部へ送り込んで生理食塩水を排出し、その後血液浄化カラムを軽く叩いてから、さらに空気を１０ｍＬ／ｍｉｎの流速で５分間送り込んだ血液浄化カラムの全体の重量を秤量した。

[0043] 上記の血液流動管の開口率は、体外循環中の血液の圧力上昇を抑制するため、１５～８５％であることが好ましく、３５～６５％であることがより好

ましい。

[0044] 「開口率」とは、以下の式３により算出される値をいう。

開口率ＯＲ（％） ＝ （ＴＯＡ／ＳＡ）×１００ ・・・式３

ＴＯＡ ： 複数の開口部の総開口面積（ｍｍ^2）

ＳＡ ： 血液流動管の外表面のうち、

吸着担体で覆われた部分の面積（ｍｍ^2）

[0045] ここでＳＡは、以下の式４により算出される体積をいう。

ＳＡ（ｍｍ^2） ＝ ＡＬ×Ｄ１×π ・・・式４

ＡＬ ： 血液流動管の長手方向における、

吸着担体で覆われた部分の長さ（ｍｍ）

Ｄ１ ： 血液流動管の外径（ｍｍ）

実施例

[0046] 以下、実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0047] （吸着担体の作製）

不溶性のポリプロピレン（プライムポリプロ（登録商標）Ｊ１０５ＷＴ；株式会社プライムポリマー）５０重量部を島成分とし、ポリスチレン（ＰＳＪ－ポリスチレン６７９；ＰＳジャパン株式会社）４５重量部及びポリプロピレン（プライムポリプロＪ１０５ＷＴ；株式会社プライムポリマー）５重量部の混合物を海成分として、多芯海島型複合繊維（島数１６、単糸繊度２．６デニール、引っ張り強度２．９ｇ／ｄ、伸度５０％、フィラメント数４２）を溶融紡糸法で調製し、これを２本合糸して筒編み（以下、ポリプロピレン強化ポリスチレン繊維）を作製した。

[0048] １２０ｇの濃硫酸及び１２０ｇのニトロベンゼンを反応容器に入れて混合し、そこへ０．３ｇのパラホルムアルデヒドを添加して、室温で溶解した。この混合溶液を氷浴で冷却しながら、１８ｇのＮ－メチロール－２－クロロアセトアミドを３回に分けて、１０分間かけて添加し、さらに室温で４５分間撹拌して、ハロアセトアミドメチル化剤を調製した。

[0049] １０ｇのポリプロピレン強化ポリスチレン繊維をハロアセトアミドメチル化剤に浸して２時間撹拌し、ハロアセトアミドメチル化繊維を得た。

[0050] 得られたハロアセトアミドメチル化繊維の全量を、１８０ｍＬのニトロベンゼンと１８０ｍＬの蒸留水により洗浄した。洗浄後、１０ｇの６Ｎ－水酸化ナトリウム溶液を添加して中和した。その後、ハロアセトアミドメチル化繊維を２００ｍＬのメタノールで１０回、２０００ｍＬの温水で１回、の順でさらに洗浄した。

[0051] 洗浄後のハロアセトアミドメチル化繊維、２００ｍｇのポリミキシンＢ硫酸塩及び１３０ｍＬの蒸留水を反応容器に入れて室温で３０分間撹拌し、そこへ９ｇの０．１Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液を添加してさらに１時間撹拌した。撹拌終了後に、反応容器内の混合溶液を１Ｎ－塩酸で中和し、さらに１３０ｍＬの蒸留水で３回、洗浄をして、ポリミキシンＢ固定化繊維を得た。

[0052] 得られたポリミキシンＢ固定化繊維から、その編布を縦幅が４７ｍｍになるように作製した。

[0053] 外径（Ｄ１）８ｍｍ、内径５ｍｍ、長さ４７ｍｍの、ポリプロピレン製の血液流動管８を用意した。血液流動管８の周面には、複数の円形の開口部を、等間隔で設けた。一つ当たりの開口部の面積は２３．２ｍｍ^{2}であり、これを２０個設けたことから、ＴＯＡは４６４ｍｍ^{2}となった。

[0054] 作製した編布を、血液流動管８の外周面に手作業でロール上に巻き付け、吸着担体５を作製した。なお、吸着担体５は、その重量が３ｇになるように巻き付けをした（以下、吸着担体５－１）。巻き付け後の中空円筒状の吸着担体５－１の外径Ｄ３は、１５ｍｍであった。

[0055] 吸着担体５－１とは別に、吸着担体の重量がそれぞれ４ｇ及び５ｇである、吸着担体５－２及び吸着担体５－３をそれぞれ作製した。なお、吸着担体５－１～吸着担体５－３はいずれもＡＬを４７ｍｍとしたことから、ＳＡは１１８１ｍｍ^{2}となり、結果として開口率ＯＲはいずれの場合も３９％となった。

[0056]（血液浄化カラム１の作製）

外径２５ｍｍ、内径（Ｄ２）２０ｍｍ、長さ５０ｍｍの、ポリプロピレン製の円筒体２を用意した。作製した吸着担体５－１の両端に予め用意したポリプロピレン製の第一の端板６及び第二の端板７を取り付けてから、これを円筒体２の内部へ挿入して収容し、さらにポリプロピレン製のフィルタ１３及びフィルタ１５をそれぞれ嵌めた。その後、円筒体２の両端に予め用意したポリプロピレン製のヘッダー３及びヘッダー４をそれぞれ取り付け、液漏れがないことを確認して血液浄化カラム（以下、血液浄化カラム１）を完成した。血液浄化カラム１は計３本作製し、それぞれに血液浄化カラム１－１、１－２、１－３という番号を付与した。

[0057]（血液浄化カラム２の作製）

吸着担体５－１を吸着担体５－２に代えた以外は上記と同様の作業を行い、血液浄化カラム（以下、血液浄化カラム２）を完成した。血液浄化カラム２は計３本作製し、それぞれに血液浄化カラム２－１、２－２、２－３という番号を付与した。

[0058]（血液浄化カラム３の作製）

吸着担体５－１を吸着担体５－３に代えた以外は上記と同様の作業を行い、血液浄化カラム（以下、血液浄化カラム３）を完成した。血液浄化カラム３は計３本作製し、それぞれに血液浄化カラム３－１、３－２、３－３という番号を付与した。

[0059] なお、血液浄化カラム１～血液浄化カラム３の作製にはいずれも同一サイズの円筒体２及び血液流動管８を用いた。このため、円筒体の長手方向に対して垂直な断面における内径Ｄ２に対する、血液流動管８の長手方向に対して垂直な断面における外径Ｄ１の比、すなわちＤ１／Ｄ２の値は、全て０．４０となった。

[0060]（血液容量の測定）

作製した血液浄化カラム１～血液浄化カラム３の血液容量を、それぞれ測定した。その結果を、表１に示す。なお、用いた生理食塩水１ｍＬ当たりの

重量は１．０１６ｇであったため、この値をａ（ｇ／ｍＬ）とした。

[0061] [表1]

【表１】

血液浄化カラム番号	吸着担体重量[ｇ]	Ｗ１[ｇ]	Ｗ２[ｇ]	Ｗ１－Ｗ２[ｇ]	血液容量[ｍＬ]	平均血液容量[ｍＬ]
１－１	３	８９．１８	７９．１１	１０．０７	９．９１	１０．０
１－２	３	８９．１１	７８．８３	１０．２８	１０．１	
１－３	３	８８．９５	７８．７８	１０．１７	１０．０	
２－１	４	８９．１０	８１．５９	７．５１	７．３９	７．２
２－２	４	８９．２７	８２．３６	６．９１	６．８０	
２－３	４	８９．０２	８１．４４	７．５８	７．４６	
３－１	５	８９．０１	８３．３３	５．６８	５．５９	５．７
３－２	５	８９．２８	８３．２２	６．０６	５．９６	
３－３	５	８８．９３	８３．２６	５．６７	５．５８	

[0062] （エンドトキシン吸着性能の評価）

上記と同様の作業により血液浄化カラム２を計３本作製し、それぞれに血液浄化カラム２－４、２－５、２－６という番号を付与した。これら血液浄化カラム２は、それぞれ内部に生理食塩水を満たしてから、１１７℃、９０分という条件で滅菌をした。

[0063] エンドトキシン濃度が１０ｎｇ／ｍＬになるように調製した、１５０ｍＬのエンドトキシン添加血清を用意した。

[0064] 滅菌後の血液浄化カラム２－４を血液回路に接続し、５００ｍＬの生理食塩液１００ｍＬ／ｍｉｎの流速で血液浄化カラム２－４の内部に送り込んで、血液浄化カラム２－４の内部及び吸着担体５－２を洗浄した。その後、生理食塩液で満たされた血液浄化カラム２－４の内部に上記のエンドトキシン添加血清を６０ｍＬ送り込み、内部の液体を排出してから、残る９０ｍＬのエンドトキシン添加血清を、１０ｍＬ／ｍｉｎの流速で４時間灌流させた。なお、灌流中のエンドトキシン添加血清の温度は、３７℃に保たれるように

した。

[0065] 灌流後のエンドトキシン添加血清を採取し、注射用蒸留水にて１０倍に希釈してから７０℃、１０分間の条件で加熱処理し、トキシノメーターを用いてゲル化時間を求め、予め作成しておいた検量線に基づいて灌流後のエンドトキシン濃度（ｎｇ／ｍＬ；以下、検体濃度）を求めた。

[0066] 求めた検体濃度から、以下の式４によりエンドトキシン除去率を算出した。

｛（初期濃度－検体濃度）／初期濃度｝×１００（％） ・・・・・・式４

なお、初期濃度は上記のように１０ｎｇ／ｍＬであった。結果を表２に示す。

[0067] 滅菌後の血液浄化カラム２－５及び血液浄化カラム２－６についても、血液浄化カラム２－４と同様の評価を行い、それぞれエンドトキシン除去率を算出した。結果を表２に示す。なお、血液浄化カラム２－４～血液浄化カラム２－６のいずれについても、４時間の灌流中に詰まりによる圧力上昇は一切生じなかった。

[0068] [表2]

【表２】

血液浄化カラム番号	エンドトキシン除去率［％］
２－４	８２
２－５	８０
２－６	８０

[0069] 血液浄化療法によるエンドトキシン除去率は、６０％以上であることが望ましいとされるところ、血液浄化カラム２－４～血液浄化カラム２－６はいずれも８０％以上という高いエンドトキシン除去率を示した。これらの結果

から、血液容量を１０ｍＬ以下までダウンサイズした本発明の血液浄化カラムが、血液流動管の詰まりのおそれのない、小児の治療に特化した安全性の高い血液浄化カラムであることは明らかである。

産業上の利用可能性

[0070] 本発明は、医療分野における血液浄化カラムとして用いることができる。

符号の説明

[0071] １・・・血液浄化カラム、２・・・円筒体、３・・・第一のヘッダー、４・・・第二のヘッダー、５・・・吸着担体、６・・・第一の端板、７・・・第２の端板、８・・・血液流動管、９・・・第一の血液流路、１０・・・第二の血液流路、１１・・開口部、１２・・・閉塞部、１３・・・フィルタ、１４・・・間隙、１５・・・フィルタ

請求の範囲

［請求項1］ 円筒体と、

前記円筒体の一端を閉塞し、前記円筒体の内部に連通する第一の血液流路を有する第一のヘッダーと、

前記円筒体の他端を閉塞し、前記円筒体の内部に連通する第二の血液流路を有する第二のヘッダーと、

前記円筒体の内部に収容された吸着担体と、

前記第一のヘッダー側の前記円筒体の端部に設けられた第一の端板と、

前記第二のヘッダー側の前記円筒体の端部に設けられた第二の端板と、

前記円筒体の中央部において前記第一の端板から前記第二の端板に向かって延び、周面には複数の開口部が設けられている円筒状の血液流動管と、

を備え、

前記血液流動管の一端は、前記第一の血液流路に連通され、

前記血液流動管の他端は、閉塞され、

前記第一の端板は、外周面が前記円筒体の内周面に密着するように装着され、

前記第二の端板の外周面と、前記円筒体の内周面との間には、間隙が設けられ、

前記円筒体の長手方向に対して垂直な断面における内径Ｄ２に対する、前記血液流動管の長手方向に対して垂直な断面における外径Ｄ１の比が、０．３５～０．５０であり、

血液容量が６～１０ｍＬである、

血液浄化カラム。

［請求項2］ 流入する血液の流速が３～１０ｍＬ／ｍｉｎの場合における滞留時間が、０．９～１０．０分である、請求項１記載の血液浄化カラム。

［請求項3］ 前記血液流動管の開口率は、１５～８５％である、請求項１又は２記載の血液浄化カラム。

［請求項4］ 前記吸着担体は、編布である、請求項１～３記載の血液浄化カラム。

［請求項5］ 前記編布は、前記血液流動管に巻き付けられている、請求項４記載の血液浄化カラム。

［請求項6］ 前記吸着担体は、抗生物質固定化繊維からなる、請求項１～５のいずれか一項記載の血液浄化カラム。

［請求項7］ 前記抗生物質は、ポリミキシンである、請求項６記載の血液浄化カラム。