

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7689422号
(P7689422)

(45)発行日 令和7年6月6日(2025.6.6)

(24)登録日 令和7年5月29日(2025.5.29)

(51)国際特許分類

A 6 1 M 1/36 (2006.01)

F I

A 6 1 M

1/36

1 5 3

請求項の数 9 外国語出願 (全14頁)

(21)出願番号	特願2020-204761(P2020-204761)	(73)特許権者	520488540 アンフォムド ソシエテ アノニム スイス 1252 メイニエ ルート ドゥ コンポワ 11
(22)出願日	令和2年12月10日(2020.12.10)	(74)代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(65)公開番号	特開2021-90755(P2021-90755A)	(74)代理人	100103610 弁理士 吉 田 和彦
(43)公開日	令和3年6月17日(2021.6.17)	(74)代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
審査請求日	令和5年11月22日(2023.11.22)	(74)代理人	松下 満
(31)優先権主張番号	19215310.4	(74)代理人	倉澤 伊知郎
(32)優先日	令和1年12月11日(2019.12.11)	(74)代理人	100130937
(33)優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 体外血液循環デバイス

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

体外血液循環デバイスであつて、

少なくとも1つの血液抽出ライン(1)及び血液戻りライン(3)を含む血液循環回路と、

前記循環回路内で血液を循環させるように配置された手段(9)と、

前記循環回路内の血流に対する抵抗に影響されるパラメータのうちの少なくとも1つを測定するための手段(6、7、8)と、

を含み、

前記デバイスは、

血餅を液状化するための溶液(4')のソースと、

前記液状化溶液(4')を前記循環回路(1、3)の中に注入するための手段(4、4'')と、前記少なくとも1つのパラメータの少なくとも1つの閾値を決定し、それをメモリ(23)に記録し、かつ該少なくとも1つのパラメータの現在値を該記録された閾値と比較するように構成された計算手段(22)を含む制御ユニット(20)と、

を含み、

前記制御ユニット(20)は、前記液状化溶液(4')を前記循環回路(1、3)の中に注入するために前記手段(4)を駆動するための駆動手段(24)を含み、

前記制御ユニット(20)は、前記液状化溶液(4')が、前記回路内に形成された血餅を液状化するのに必要かつ十分であると予め決められた量でかつ時間にわたって該循環回

路に存在するように、該血餅の存在を示す前記閾値が超えられた時に前記注入手段(4)を駆動するための前記駆動手段(24)を作動するように提供される、ことを特徴とするデバイス。

【請求項2】

前記制御ユニット(20)は、少なくとも1つの時間間隔を決定し又はそれをユーザインターフェース(21)から受け入れ、それをメモリ(23)に記録し、かつ前記時間の標準値を該間隔と比較して接続ライン(4'')内で前記液状化溶液(4')を循環させよう構成された前記注入手段(4)を駆動するための前記駆動手段(24)を作動するよう構成されることを特徴とする請求項1に記載のデバイス。

【請求項3】

前記計算手段(22)は、前記液状化溶液(4')が前記循環回路内に十分と考えられる時間にわたって存在するように血液ポンプ(9)の流れを低減する又は停止することによつて前記駆動手段(24)を制御することを特徴とする請求項1から請求項2のいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項4】

前記血液循環回路は、血液修正手段(5)及びライン(2)によって完了す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項に記載のデバイス。

【請求項5】

前記循環回路内の血流に対する前記抵抗によって影響される前記パラメータのうちの少なくとも1つを測定するための前記手段(6、7、8)は、圧力を測定するよう構成されることを特徴とする請求項1から請求項4のいずれか1項に記載のデバイス。

20

【請求項6】

前記循環回路内の血流に対する前記抵抗によって影響される前記パラメータのうちの少なくとも1つを測定するための前記手段(6、7、8)は、流量を測定するよう構成されることを特徴とする請求項1から請求項5のいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項7】

予防的抗凝固を行うための手段を更に含むことを特徴とする請求項1から請求項6のいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項8】

血餅を液状化するための溶液(4')の前記ソース及び該液状化溶液(4')を前記循環回路(1、3)の中に注入するための前記手段(4、4'')は、予防的抗凝固を行うために使用されることを特徴とする請求項1から請求項7のいずれか1項に記載のデバイス。

30

【請求項9】

前記液状化溶液(4')は、クエン酸塩、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、及びその混合物を含む群から選択される成分を含むことを特徴とする請求項1から請求項8のいずれか1項に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体外血液循環回路を有する体外血液循環デバイスに関する。

40

【背景技術】

【0002】

体外血液循環を行うためのデバイスは存在し、かつ文献で広く説明されており、それらは、腎不全のような血液浄化(以下で「透析」と呼ぶ血液透析、血液濾過、血液透析濾過)を必要とする病状を有する患者の処置のために、心臓手術中に血液循環(以下で「ECC」と呼ぶ)を提供するために、又は血液酸素化(以下で「ECMO」と呼ぶ)のための多くの機能、例えば、血液成分(白血球、血漿、血小板など、以下で「アフェレーシス」と呼ぶ)の抽出を行う。透析、ECC、及びECMOは、常に治療目的のものであり、すなわち、患者を処置するためのものであるが、アフェレーシスは、例えば自己免疫疾患又は高コレステロール血症を有する患者か、又は健康な個人であつて血漿、血小板、

50

又は赤血球のような彼らの血液からの成分を提供するドナーかのいずれかを目的とするものである。様々な血液循環システムがこれを達成するのに利用可能であり、全ては、血液を循環させるためのチューブと、流れを確立するためのポンプ、例えば、蠕動ポンプ、遠心ポンプ、又は隔膜ポンプとを含む。体外循環回路（以下で「回路」と呼ぶ）を形成することによって患者の外側で血液を循環させるための公知の様々な手段は、40年にわたって文献に説明されており、全ては、2つの主な機構、すなわち、プラスチック又は空気のような物質と血液を接触させることと回路の構成からもたらされる乱流又は可変圧力の流れとを通じた血液凝固の活性化を共通して有する。

【0003】

血液凝固は、その多くが依然として十分に理解されておらず、かつ以下のような簡単な方式で要約することができる事象のカスケードによって達成される：血液に存在する血小板が最初に活性化され、すなわち、未知の物質との接触のような異常な状況又は圧力の強力かつ突然の変動に直面する時にそれらが容易に結合することができる状態に置かれる。それらは、次に、凝集して典型的に皮膚切開の場合でのような傷を閉じるために作られる「血小板血栓」を形成する。この血栓は、次に、「フィブリン血栓」になるために様々な凝固因子、取りわけ、フィブリノゲンによって強化される。この現象は、出血している傷の場合に出血を止めるのに望ましいが、それは、それが、血液を循環させる回路の容量を低減し、それを完全に停止することによって終結し、すなわち、この回路を使用不能にするので、血液循環回路では回避しなければならない。

【0004】

凝固カスケードは、炎症のそれ及び免疫のそれと相互作用し、その両方はまた、行われている処置に直接に起因して、例えば、この処置が炎症媒体又は抗体を除去する時に起因して、又は外的因子、例えば、抗生物質の使用に起因してのいずれかで回路での循環期間中に多くの場合に変更され、凝固カスケードパラメータは、すなわち、回路内を通る血液に起因するだけではなく、数日又は更に数週間である場合がある循環の継続期間にわたる患者の状況にも起因して修正される傾向がある。すなわち、多くの現象が、血液を凝固させる又は逆にその凝固を防止するのに関与しており、回路内のいずれの凝固も防止するためにそれらの全てを知っていると想像することは非現実的であると考えられる。従って、今日までに配備された全ての手段にも関わらず、体外循環回路内の血液凝固は、可能な場合に血液を患者／ドナーに戻した後にデバイスを停止し、次に、新しい回路を設置して「呼び水」及び「濯ぎ」フェーズでデバイスを準備することによって行われる望ましくない回路交換に対する主な理由の1つとして残っている。これが起こる時に、患者に血液を戻すことは必ずしも常に可能ではなく、患者は、次に、潜在的に輸血を必要とするかなりの量を特に48時間未満に数回この状況が発生する時に失う。最も深刻な臨床症例では、体外循環は、患者の臨床状況がもはやそれを必要としなくなるまで中断することなく24時間として定義される連続方式で行われ、これは、数日又は数週間の問題である場合が多い。循環回路内の血液凝固に起因して体外循環を停止することは、すなわち、提供される機能に応じて様々な悪影響を有する場合がある。例えば、透析の場合に、血液の循環を回路内のその凝固に起因して停止することは、希ではあるがそれ自体は許容可能である血液の損失に至る場合があり、この場合に、処置は、単に回路交換後に継続されることになる。心臓（ECC）及び／又は肺（ECMO）交換の場合に、循環を停止することは、緊急手術が行われない場合に数分以内に患者の死に至る場合があり、そのような手術は、大手術であり、かつ失敗のリスクがないとは言いない。全ての場合で、回路を交換するのに少なくとも30分を要し、患者をある一定のリスクに露出し、かつかなり高価である。すなわち、血液凝固の場合であっても回路が中断なく機能できることは不可欠である。

【0005】

実際に、血液が体外循環回路内で凝固することは一般的であり、これは、数秒又は更に1又は2分以内に起こる。従って、回路の出口に置かれて血餅を収集するように設計された血餅フィルタに主として見出されることになる小さい血餅を見出すことは珍しいことではない。しかし、本質的に指數関数的である血餅の成長により、それらはより大きくなり

10

20

30

40

50

、かつ回路内のどこにでも、ほとんどは清浄化部材又は血餅フィルタ内で循環を大いに低減する又は更に遮断するほど十分に大きくなる場合がある。

【 0 0 0 6 】

これを防止するために、予防手段として、抗凝固剤として定義された物質を使用することは公知の慣例であり、すなわち、様々な広く説明された手段、主として血液回路の中へのヘパリン又はクエン酸塩の注入が毎日ベースで使用されている。取りわけ血液中の血小板の低含有量に起因してそれが必要であるかつ可能である時に、回路内の血液循環は、そのような予防的抗凝固剤なしで行われる場合もある。

【 0 0 0 7 】

その役割が抗トロンビンⅢを活性化することであるヘパリンは、全身性抗凝固に関して一般的に使用され、すなわち、回路内で抗凝固された患者／ドナーの血液は、それが患者に戻されている時にその状態に留まり、これは、取りわけ、この患者に対する出血リスクに至る。従って、ヘパリンの使用は、体外処置の前24時間以内に簡単な生検を含む手術を受けた患者には推奨されないことが多い。

10

【 0 0 0 8 】

クエン酸塩は、それなしでは起こり得ない凝固カスケードに不可欠な要素であるイオン化カルシウム(Ca^{++})に結合する。すなわち、Calatzis他による文献「体外回路のためのクエン酸塩抗凝固剤：全血液凝固活性化及び血餅形成に対する効果」、Nephron 2001; 89: 233 - 236では、血液の 0.4 mmol/L 未満の血液中のイオン化カルシウム(Ca^{++})濃度が凝固時間を増加させ、その曲線が指數関数的であり、かつ血液が 0.2 mmol/L 未満の血液中のイオン化カルシウム(Ca^{++})の濃度で凝固を停止することが明らかにされている。従って、体外回路内で循環する血液の中へのクエン酸塩の注入は、それがヘパリンと比較して回路内でのみ作用する利益を有するので、具体的には、患者の静脈の数センチメートルを通過した後に、回路からの血液が、 $0.9 \sim 1.1 \text{ mmol/L}$ の含有量を有する患者の血液と混合することにより、クエン酸塩の抗凝固効果を直ちに停止する 0.5 mmol/L よりも高いイオン化カルシウム濃度を取り戻すので臨床用途に入れられ、かつ文献で広く説明されている。これは、次に、それが体外循環回路に限定されるので「局所抗凝固」と呼ばれ、これは、少なくともクエン酸塩が患者によって十分に許容される最も頻繁な場合では、患者に対する出血リスクを回避して体外循環回路の使用時間を増すことを可能にする。

20

【 0 0 0 9 】

回路内の凝固を低減するための別の技術は、回路の開始時に効率的であるように事前希釈として公知の結晶性生理的溶液を注入することによって達成される血液及び従って血小板濃度を希釈することにあり、この方法は、流体過負荷を回避するために血液を患者に戻す前に除去する必要がある大量の溶液を必要とする。従って、この方法は、血液濾過にのみ適用可能であり、かつ通常は上述の技術に追加されるものである。更に、それは、処置された血液が希釈され、すなわち、除去すべき成分をより少なく含有するので処置の効率を低減する欠点を有する。

30

【 0 0 1 0 】

予防的抗凝固処置の以上の3つの事例では、凝固を防止するための溶液の注入量は、最適条件の結果である。ヘパリンの場合に、回路内の抗凝固と患者に対する出血リスクとの均衡を見出さなければならない。 Ca^{++} のような生命に不可欠のイオンに結合するクエン酸塩は、患者に戻される血液が $0.2 \sim 0.4 \text{ mmol/L}$ のイオン化カルシウム濃度を有し、 0.6 mmol/L よりも低い値は致命的であるので、悲惨な臨床状況又は更に死に至る不均衡を誘導する場合がある。具体的には、状況に応じて、クエン酸塩の累積投与量は、患者内のイオン化カルシウム濃度を徐々に下げてそれを 0.6 mmol/L よりも低くする場合がある。事前希釈は、その部分に関しては、血液の希釈を回避するために最適化しなければならず、これは、逆に、望ましい閾値よりも低く処置機能を低減する傾向がある。

40

【 0 0 1 1 】

50

従って、予防的抗凝固目的のための注入流体の投与は、血液が回路内で循環する時間にわたって更に変動する微妙かつ経験的な均衡の産物である。すなわち、回路内の血液の予防的抗凝固が不十分であること、及び血液がそれにも関わらず凝固し、すなわち、回路内の循環が停止すること、しかし、同じく抗凝固が過度に実質的であり、かつ患者に対するリスクのソースになることが頻繁に生じる。これは、予防的抗凝固溶液の流量の選択が、それを回路に存在する状況及び同じく患者の臨床状態の状況、これらは両方とも迅速に、すなわち、数分以内に進行することが多いが、その状況の進展に従って適応させる看護スタッフの責任になるので一層真である。別の実際的な困難は、注入速度の補正とこれらの補正の結果との間に応答の遅延があるという事実から生じ、この応答の遅延は、回路内の凝固の追加のリスクを伴うことになる看護スタッフが多数の他のタスクを行うことになるかつ時間を経過させることになる期間を表す数分又は更に数時間の期間の後に点検することができるに過ぎない。更に、有効血液流量、回路内の空気の存在、警報又は血液濃度に起因する血液ポンプの停止のようなシステムパラメータは、ランダム方式で変化し、全ては、予想のいずれの可能性もなしに回路内の潜在的な血餅の発生に大きな影響を与える。従って、抗凝固剤の大量で許容度の低い投与量の予防的注入を使用することを除いて、日常的に実際に確認される回路内の凝固を全ての場合に回避することは不可能である。

【 0 0 1 2 】

更に、様々なヘパリンの形態に関して、標準化データを提供するように設計されたデバイスによって行われる凝固時間の測定である達成された抗凝固を評価する最良の方法は、100%の信頼度で循環回路内の血液凝固を予想しないことは公知である。同じことは、血液がクエン酸塩の注入に対する患者の許容度とそれらの時間変動とによって課せられる限界に起因して時に凝固するのでクエン酸塩に関しても適用される。いずれの場合も、すなわち、循環回路に存在する血液が予防手段の実施にも関わらず凝固することが可能であり、これは、数分から数十分かかる可能性がある漸進的現象である。従って、予防的抗凝固に使用する物質に関わらず、効率の欠如は、物質の量を最小しなければならないことに主として起因し、これは、勿論、回路内の血液凝固のリスクを高め、これは、ケアユニットにおいて日常的に観察されており、かつ進行中の処置の停止と新しい回路を設定した後の最終的な再開又は多くの場合に体外循環回路の血液容積(200mlと2リットルの間)と同等である患者の失血に関連付けられた処置の停止、又は患者の血液の中心循環及び/又は酸素化の停止に起因する主な合併症のいずれかに至る。

【 0 0 1 3 】

従って、恐らくは、回路内の凝固した(固化した)血液は、それを流動化して上述の問題を回避するために液状化する、すなわち、溶解することができることが有利であると考えられる。文献は、フィブリン血餅の酵素液状化として説明される「纖維素溶解」と、血管に存在する血餅を液状化することにある「血栓溶解」又は纖維素溶解治療とに言及している。血餅液状化システムは、説明されてきており、かつ実験室解析に対して又は脳卒中に続いて血管の詰まりを取り除くために及び従って化学的方法又は音波によって患者内の血流を回復するために使用されている。纖維素溶解は、すなわち、冠状動脈症候群、肺塞栓症、又は心筋梗塞のような身体内の血餅の形成を伴う病状の関連で説明されている。具体的には、体外循環回路内で観察される望ましくない凝固は、人体内で起こり、かつ類似の方式で血液循環を遮断する場合もある。血餅を溶解して通常は取りわけ上述の病状を予防する天然纖維素溶解システムが存在する。このシステムの機能がもはや満足のいくものでない時に、血餅を液状化するために薬物を使用することができ、3つの主要な薬物群が存在し、これらは、それらの作用モードに基づいて異なっている:組織プラスミノーゲン活性剤、ストレプトキナーゼ、及びウロキナーゼ。他の製剤原料が存在はするが、それらの大部分は、症状の最初の数時間内でのみ有効であり、すなわち、血餅形成は可逆的であるが、それは経時に発現して実際には益々不可逆的になることを明らかにしている。

【 0 0 1 4 】

血栓溶解は、上述の病状との関連で全て上述のように研究されているが、それは、透析に使用する血管アクセスに関する研究も研究されている。具体的には、回路内の体外循環に十

分である血流を有するために、回路の入口及び出口がその上に接続されることになる血管アクセスとも呼ばれる適切なアクセスが準備される必要がある。主として3つのアクセス：瘻孔、カテーテル、及びインプラントが存在し、それらは、手術によって患者の中に嵌め込まれる。それらは、血餅によって頻繁に（インプラントに対して年当たり0.5-2回、瘻孔に対して年当たり0.1-0.5回）塞がれる。Quencer他による文献「血液透析アクセス血栓症、精査文献」、Cardiovasc. Diagn. Ther. 2017; S299-S308は、瘻孔及びインプラントから血餅を排除することを可能にする様々なソリューション及びその限界、及び診断を確立する方法を説明している。Kennaard他による文献「中心静脈血液透析カテーテル誤作動を処置するための医療介入（精査）」、系統的精査のコクランデータベース 2017, Issue 10. Art. No.: CD011953は、血餅で塞がれたカテーテルを処置するために行われる様々な研究を議論している。それらの文献を読むと、いくつかの血栓溶解技術は、それらのそれぞれの利点及び欠点と共に想定可能であるが、同じくどの1つの技術も他よりも一貫して優れていることを示していないように見える。

【0015】

既存の血餅を溶解するために使用することができる物質は、例えば Ca^{++} 濃度を低減することによって血小板、フィブリン、又はカスケードの構成成分間の相互作用を直接にターゲットにする様々な方法でかつ凝固カスケード中の様々な瞬間に作用する。従って、それらは、多くの潜在的な段階及び経路を含む凝固過程中の様々な瞬間に有効である。本質的には、通常研究されているかつ上述の症例は、数時間又は更に数日にわたって形成された血餅に関連するものである。使用する手段及びこれらの症例で得られる結果は、すなわち、血餅形成の数秒又は数分以内の状況下で血液回路内に観察されるものとは非常に異なる場合がある。

【0016】

体外血液循環のための回路は、ポンプを通して強制される血液循環が要求通りに進行するかを決定するのに使用される圧力測定を常に保有する。すなわち、例えば透析装置のような構成要素の上流及び下流の圧力、又は患者の中に血液を再注入する前に上述の血餅を保持するように置かれた血餅フィルタの上流の圧力を測定することにより、回路内の初期の凝固を検出することが可能であり、かつ公知である。具体的には、凝固した血液は、循環せず又は大して循環せず、それは、それが存在するチューブを少なくとも部分的に塞ぎ、それは、従って、血液循環を減速させることになり、ポンプを使用して流れを強制する場合に、圧力差は、その位置から上流部分と下流部分の間で増加することになる。これが起こる時に、血小板が互いに粘着する時の現象の急速な加速に起因して「雪玉」効果が存在する。そのような場合に、一般的慣例では、血餅の存在を検出した後の数分を超えて処置を継続するための手段は存在せず、回路が完全に塞がれる前に血液をその患者／ドナーに戻すことさえも常に可能であるとは限らない。

【0017】

体外循環回路に使用されるかつ文献に説明された抗凝固システムの全ては、変化する複雑性のモデルに従って、取りわけ、ヘパリン又はクエン酸塩の注入による凝固の予防に着目しており、その妥当性は、看護スタッフにより又は少なくとも1時間毎に1回自動的にそのいずれかで再評価しなければならない。血餅が回路に生じる時に、通常行われるように回路を交換するのではなく、血液循環及び関連の処置を継続することができるためにこの血餅を液状化することが依然として有利であると考えられる。しかし、上述したかつ実験室レベルで又は患者の身体内で使用される方法は、これらの方法が遅すぎるか又は複雑過ぎるかのいずれかであるので、血液循環回路に適用することはできない。事実上、液体外回路は、血液が一方で強く活性化され、かつこれを相殺するために強く抗凝固化されるので、血餅形成の観点からは特別である。更に、血餅の形成を迅速に検出し、すなわち、凝固カスケードの早期段階で対処することがこの場合に可能である。

【0018】

例えば、特許出願EP 1095666は、血液のかつフィルタを通じて血液から抽出

10

20

30

40

50

された限外濾液の流れを表すパラメータを測定し、かつ交換容積を自動的に調節しながらフィルタ内の汚れを防止する主な目的のためにフィルタの上流に提供される生理的溶液から構成される事前希釈流量を相応に適応させる「血液濾過」処置に適用されるシステムを説明している。この文書は、回路内の循環の状態を決定するための可能な手段を説明している。しかし、その用途は、事前希釈を排除するのに必要である血液濾過回路に限定される。具体的には、事前希釈を通じて回路を灌ぐことは、患者内に蓄積することができない、すなわち、廃棄しなければならない典型的に少なくとも 1 l / h の流量での大量の流体の注入を必要とする。更に、事前希釈は、血液粘性を低減して血液流量を増大することによる本質的にフィルタ防汚の特性を有し、それは、血液を希釈することによる凝固での及び従ってその後に接触状態になる可能性が低い血小板の濃度での僅かな減少を達成するが、この効果は、血餅の形成を防止するのに十分ではないことが多い。この発明は、血液濾過に使用する回路内の循環条件及びその変動を測定して物質の流量、事前希釈、この循環の改善を適応させる利益を有する。しかし、それは、既存の血餅の液状化を達成することができず、かつ患者に血液を戻す前に回路から除去しなければならない大量の水の供給を必要とする。従って、それは、濾過によって大量の水を抽出することを可能にする 1 つのタイプの処置、血液濾過に特定のものである。

【0019】

本発明者は、血液が回路内で凝固し始める時のヘパリンの追加が血液の代わりに生理食塩水を循環させることに極似して完全に無意味であることに気が付いた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【文献】E P 1 0 9 5 6 6 6

【非特許文献】

【0021】

【文献】C a l a t z i s 他「体外回路のためのケン酸塩抗凝固剤：全血液凝固活性化及び血餅形成に対する効果」、N e p h r o n 2 0 0 1 ; 8 9 : 2 3 3 - 2 3 6

【文献】Q u e n c e r 他「血液透析アクセス血栓症、精査文献」、C a r d i o v a s c . D i a g n . T h e r . 2 0 1 7 ; S 2 9 9 - S 3 0 8

【文献】K e n n a r d 他「中心静脈血液透析カテーテル誤作動を処置するための医療介入（精査）」、系統的精査のコクランデータベース 2 0 1 7 , I s s u e 1 0 . A r t . N o . : C D 0 1 1 9 5 3

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

本発明の目的は、上述の欠点を少なくとも部分的に是正することである。

【課題を解決するための手段】

【0023】

これを達成するために、本発明は、少なくとも 1 つの血液抽出ライン及び血液戻りライン、及び同じく循環回路内で血液を循環させるように配置された手段、循環回路内で血流に対する抵抗によって影響された少なくとも 1 つのパラメータを測定するための手段を含む血液循環回路と、このパラメータの少なくとも 1 つの閾値を決定し、それをメモリに記録し、次にこのパラメータの現在値をこの記録した閾値と比較するのために配置された計算手段を含む制御ユニットとを含む体外血液循環デバイスに関する。

【0024】

本発明により、このデバイスはまた、血餅液状化溶液の少なくとも 1 つのソースと、注入手段と、この液状化溶液を循環回路の中に搬送するための 1 又は 2 以上の接続ラインとを含む。更に、制御ユニットは、この液状化溶液のこの注入手段のうちの少なくとも 1 つを駆動するための手段を含み、この制御ユニットは、少なくとも 1 つの血餅が形成されていることを意味するこの閾値が超えられた時にこの駆動手段を作動するように配置され、

10

20

30

40

50

この駆動手段は、液状化溶液が、形成された血餅の液状化を可能にするのに必要であり少くとも十分であるように予め決められた量でかつ時間にわたって循環回路に存在するように配置される。

【0025】

この駆動手段は、流量、時間、又は容積のようなパラメータに従って作用することになり、主なことは、回路に存在する血液容積に対して決定された液状化液体の量と液状化溶液の作用モードによって決定された時間とが回路に存在する血餅を液状化するのに十分であるということである。当業者に明らかなように、この駆動手段は、この量及びこの時間が回路内のどこに対しても遵守されることを保証するために液状化溶液を循環させる手段及び／又は血液を循環させる手段を作動させることによって作用することになる。

10

【0026】

従って、駆動手段はまた、例えば、液状化溶液の作用のためのより多くの時間を残すために回路内で血液流量を低減することにより、又は回路が、液状化溶液の十分であると推定される濃度を与える量で満たされた状態で、与えられた時間にわたって血液を完全に停止することにより、様々なシナリオに従って循環回路内で血液を循環させるように配置された手段を制御するように配置することもできる。当業者に公知の駆動の多くの他のオプション、例えば、あらゆる初期血餅を液状化するために液状化溶液の注入の定期的な時間間隔での又は血液循環手段の中止のような特定の事象の後での再生が可能である。様々なシナリオは、決して限定的ではなく、実際に、それらは、液状化液体循環手段の駆動の決定のために組み合わせることができる。

20

【0027】

有利なことに、循環回路内の血流に対する抵抗によって影響を受ける少なくとも1つのパラメータを測定するための手段は、圧力又は流量を測定するように配置される。

【0028】

好ましくは、計算手段は、形成されている血餅の液状化を可能にするのに十分な周波数に従って、すなわち、優先的に毎秒1回であるが少なくとも毎分1回に従ってこのパラメータの現在値を上述の記録閾値と比較するように配置される。

【0029】

好ましくは、液状化溶液は、水でかつ血餅を液状化するのに十分である量で存在するクエン酸塩、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、及びその混合物を含む群から選択される成分で作られる。あらゆる他の公知の又は今後の物質又は混合物は、勿論、血餅に対するその効果及び患者に対して望ましくないあらゆる影響が決定される限り液状化溶液に使用することができる。

30

【0030】

有利なことに、本発明のデバイスはまた、予防的抗凝固を行うように配置された手段を含むことができる。

【0031】

有利なことに、液状化溶液は、クエン酸塩、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、及びその混合物を含む群から選択される成分を含む。液状化溶液は、好ましくは、クエン酸塩を含む。

40

【0032】

本発明者は、予防に使用する濃度の少くとも2倍の濃度を有する液状化溶液としてのクエン酸塩の追加は、これが、勢いを得る現象の最初の数分以内に行われる限り、血餅を液状化することを可能にすることに気が付いた。しかし、追加がオペレータによって行われ、かつ彼らの個人的かつ多くの場合に遅い評価に基づく時に、既に血餅で塞がれた回路を交換することが必要であることが多い。い。

【0033】

従って、本発明は、上述のようなあらゆる用途（透析、ECC、アフェレーシス、ECMO）に対して意図された血液循環回路を有し、第1に血液が凝固の過程にあることを検出し、第2に理想的には100ml未満の少量がこの目的に十分である物質を注入するこ

50

とによって血餅の液状化を行うことを可能にするデバイス又は装置を提案する。従って、それは、凝固した血液（すなわち、液体状態から回路内で血餅を形成するよう固体に変えられた血液）の液状化及び従って回路を交換する必要なしの血液循環の継続を可能にする。

【0034】

本発明の他の特性及び利点は、添付図面を参照して非限定的な例として与える本発明のいくつかの実施形態の以下の詳細説明を読む時に明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】本発明の特定の実施形態による体外血液循環デバイスの概略図である。

10

【図2】制御ユニットの例示的実施形態のブロック図である。

【図3】図2の制御ユニットによって実施することができる1組の機能作動を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本発明による装置は、図1に示すように、患者又はドナーからの血液の抽出のためのライン1及び血液戻りライン3を含む少なくとも1つの血液抽出ラインを含む体外血液循環回路を有する。この回路は、ライン2及び血液修正手段5で完了することができる。装置はまた、循環回路内で血液を循環させるように配置された手段9を含む。循環回路上には、ライン1及び/又はライン2において血餅を液状化することができる溶液4'を含有する流体の注入のための注入手段4が置かれ、この溶液4'は、バッグ、シリンジ、又はボトルのようなあらゆるタイプのリザーバに収容することができる。この注入手段は、接続ライン4'、及びポンプ4のようなこの接続ライン4'において液状化溶液4'を循環させるように配置された手段を含む。

20

【0037】

デバイスはまた、例えば、フィルタ、透析装置、吸収カートリッジ、又は酸素供給器から構成される血液修正手段5を含むことができる。純粋なECCの場合は存在しないこれらの手段5は、実際にいくつかの構成要素、例えば、透析装置及び吸収カートリッジから構成される場合がある。更に、装置は、循環回路内の血流に対する抵抗によって影響を受けるパラメータのうちの少なくとも1つを測定するための手段6、7、8を含むことができる。それらの測定手段は、圧力センサ又は流量センサ6及び/又は7及び/又は8とすることができ、それらは、回路内の循環が予想通りであり、取りわけ、ラインが切断されず、曲げられもしないことを保証するのに一般的に使用される。透析及びアフェレーシスの場合に、装置は、血液修正手段5から得られる流体を抽出するための手段で完了することができ、この抽出手段は、ポンプ10、ライン10'、及び拒絶手段10'を含む。更に、血液循環回路は、実際に、通常の示していない患者又はドナー12を保護するための手段、例えば、血液漏出検出器又はクランプに関連付けられた空気検出器、及び溶液を注入するための他の手段、例えば、予防的抗凝固のためのシリンジポンプ又は抽出流体の置換の手段で完了する。図示していないこれらの手段は、当業者に一般的に公知であり、かつ文献に説明されており、それらは、勿論、本発明に説明する装置の一部を形成することができる。

30

【0038】

図1に回路によって表されたような本発明に使用する流体循環手段4、9、10は、実際に、体外血液循環回路を必要とする用途に使用する公知の構成要素である蠕動ポンプ、隔膜ポンプ、遠心ポンプ、シリンジポンプ又はクランプのいずれかとすることができます。それらの手段は、リザーバ、ライン、及びコネクタで完了する。

40

【0039】

本発明のための必須構成要素は、以下に説明するように、ライン1及び3から構成される血液循環回路、血液循環9の手段、溶液を注入するための手段4、4'、4''、及び制御ユニットである。他の構成要素は、本発明による装置に対して任意であり、血液回路の意

50

図する用途により追加する又は追加しない場合がある。

【0040】

本発明による装置は、従って、必要なメッセージを表示するために及び適用可能な場合に本発明の決定因子値を入力するためのユーザインタフェース21から構成される図2に示すような制御ユニット20を有する。計算手段22は、血餅を液状化するために事前に確立した規則により作用し、かつメモリ23に記録された情報を必要に応じて取るユーザインタフェースに必要なメッセージを送る。事前に確立した規則は、公知の方程式を決定するが、ユーザインタフェース21を通じて提供される新しい条件、取りわけ、上限及び下限を含む場合がある。公知の方程式の中でも、ポンプ4で表す流量「Q」が液状化液体4'に関連付けられていることに言及することができる。単位時間「t」当たりの注入量「M」は、流量「Q」に対応する時間を乗算する、すなわち、 $M = Q^* t$ によって示されているのに対して、注入時間「T」は、作用が望まれる血液容積「V」、例えば、 $T = V / Q$ bで回路に含まれる $2 \times$ 容積を知ることによって計算することができ、式中、Q bは、ポンプ9によって与えられる血液流量である。制御ユニットの駆動手段24は、次に、行われた測定及び計算によりポンプ4及び9を制御することになる。

【0041】

本発明による装置の計算ユニットは、例えば、図3に示すようなアルゴリズムによって稼働することができる。例えば、30秒にわたる血液ポンプ9の一定速度に対して決定された安定した流量レジメンでは、制御ユニット20は、メモリ23に圧力6と圧力7の間の差を記録し、この差は、安定条件が消える度に更新され、これは安定したタイムカウントを更新する。測定された差が記録されたものに対して例えば10%よりも大きく増加する時に、制御ユニット20は、発達している血餅を溶解するための流量及び予め決められた時間にわたって液状化溶液4'のポンプ4を駆動し、次に、それは、次の10分以内に差が望ましい10%よりも低く戻ることを点検する。そうでなければ、制御ユニット20は、インタフェース21を通じて回路に問題があることをユーザに通知する。他のアルゴリズムが勿論考えられており、重要なことは、それらが、血餅が回路内で発達していることを何らかの方法で最初に決定することにより、典型的には、6、7、又は8で測定された圧力又は流量を使用することにより、例えば、特許出願EP 1095666に説明されたような規則を適用することによって進み、次に、予め決められた時間及び流量に関して既存の血餅を液状化することができる溶液を注入することである。時間及び流量は、勿論、他のパラメータによって置換することができる。手段6、7、又は8は、予め決められた時間間隔又は状況、例えば、血餅形成の頻繁な原因になることが公知の血液循環手段の2分よりも長い停止で置換又は完了することができる。

【0042】

一例として、150ミリリットル/分の血液流量の5%に等しい流量、4%クエン酸塩を有する溶液4'を含有する流体、すなわち、7.5ミリリットル/分の流量を提供するポンプ4で連続的に注入する予防的抗凝固を行うアフェレーシスの例を取ることができる。圧力差6-7は、最初に60mmHgを示している。この差が66mmHgよりも大きい時に、ポンプ4は、血流に対してその流量を2倍にし、もはや5%ではなくここでは10%のクエン酸塩を注入し、3分間そのようにして、次に、ポンプはその初期流量に戻り、制御ユニット20は、差6-7がそれ以来63mmHgよりも低いことを点検する。同じ用途では、ポンプの駆動は、ポンプ4の速度を2倍にせずにポンプ9の速度を半分にすることによって行うことができる。この溶液は、患者の中に注入されたクエン酸塩の投与量を増加させず、同時に血液中に同じクエン酸塩濃度及び従って同じ液状化効果を提供するという利点を有することになる。

【0043】

クエン酸塩の循環は、回路の1-2容積にわたって、すなわち、アフェレーシス又は透析の例では200-400mlにわたって行われ、これは、溶液の16~40ml、すなわち、予防的抗凝固に対して低容量のパルスを表している。このパルスは、適切な時に印加されると、臨床的に示される限り処置を継続すること及び従って患者の血液損失及び関

10

20

30

40

50

連の輸血リスクを軽減することを可能にする。この例により、液状化溶液の注入のために提供される手段 4、4'、及び 4'' はまた、予防的抗凝固に使用することができる観察され、これは、必要な機器及び同じくその設置に必要な時間を短縮する利点を有する。

【 0 0 4 4 】

予防的抗凝固、すなわち、回路内で血餅の形成の防止を対象としたものが上記例にあるようなクエン酸塩溶質以外の手段で行われることになった場合に、状況は同じになり、クエン酸塩パルスは同じ効果を有することになる。

【 0 0 4 5 】

体外循環に含有される血餅を液状化するための多数の他の変形を使用することができ、それらは全て、予め決められた時に必要かつ十分であると決定された時間及び容積に対して液状化溶液を注入することにある。この与えられた瞬間は、圧力又は流量測定手段 6、7、又は 8 による血餅形成の検出に基づいて決定されることが最適であり、これは、毎回及び血餅が発達の進行中である時にのみ作用することを可能にする。しかし、可能な変形は、予め決められた時間間隔で、例えば、20分毎に、又は事象、例えば、2分よりも長い血液ポンプの停止に基づいて液状化溶液を注入することにあることになるが、これは最適ではなく、予防的抗凝固のものと同一の結果をもたらす遅い注入のリスクをもたらすことになる。

10

【 0 0 4 6 】

従って、別の例は、シリンジポンプ（図示せず）を使用して注入されることになるヘパリンを使用して予防的抗凝固で行う透析のものになる。本発明に適合するように、透析装置はまた、溶液が作用して血餅を液状化することを可能にするために、回路に含まれる全ての血液が3分間ポンプ 4 及び 9 を停止する前に液状化溶液と混合されるように、以前の場合に説明されているように駆動されることになる 4 % クエン酸塩を含有する溶液又は 90 秒間注入されることになるウロキナーゼ又は両方の混合物を含有する溶液を注入するための手段 4、4'、4'' を含むことになる。差 6 - 7 のみを測定するのではなく、変形として、制御ユニット 20 は、 $((6 + 7) / 2) - 8$ で定義された膜貫通圧（TMP）及び差 6 - 7 に基づくだけではなく TMP 増加に基づく駆動ポンプ 4 を更に測定することができる。

20

【 0 0 4 7 】

第 3 の例は、予防的抗凝固を含まない E C C のものである。この場合に、ポンプ 4 は、60m1 シリンジが 20 % クエン酸塩のかつストレプトキナーゼの混合物を含む溶液で満たされることになるシリンジポンプとすることができる。下流に血餅の存在を示す戻った血液 7 の圧力が上昇する時に、10m1 ボーラス投与が、シリンジポンプによって注入され、これは、次に、シリンジが再充填を必要とすることをオペレータに通知する前に、連続して 6 つの血餅を液状化することができる。

30

【 0 0 4 8 】

本発明の本質的な利点は、抗凝固剤の使用に関連付けられたリスクを既存の技術と比較して有意に低減することを可能にすることであり、それらは「最小限で」投与することができるので、あらゆる血餅は、少量の液状化溶液を使用して自動的に検出されて液状化され、この使用は、時々であり、かつ回路に含まれる血液の容積（これは、典型的にはアフェレーシス及び透析の場合は 200m1）を伴うだけであり、血液の累積容積（典型的には、血液流量の 200 ミリリットル / 分、すなわち、121 / h）又は患者の血液容積（成人体重 70 kg に対して約 5 リットル）ではない。従って、血餅の液状化を可能にするための手段を提案することにより、本発明は、最少量の抗凝固剤を使用するだけではなく、凝固血液を含有する回路の欠点を回避することを可能にする。

40

【 0 0 4 9 】

本発明による実施形態変形は、体外循環回路の全ての様々な構成に適用され、それらは、血餅を液状化することができる 1 又は 2 以上の物質を含む様々な可能な溶液を使用し、かつそれらを回路内の様々な点であるが好ましくは血液ポンプ 9 の前に注入するという可能性を含む。

50

【符号の説明】**【0 0 5 0】**

- 1 患者又はドナーからの血液の抽出のためのライン
- 3 血液戻りライン
- 4 ' 液状化溶液
- 5 血液修正手段
- 1 2 患者又はドナー

10

20

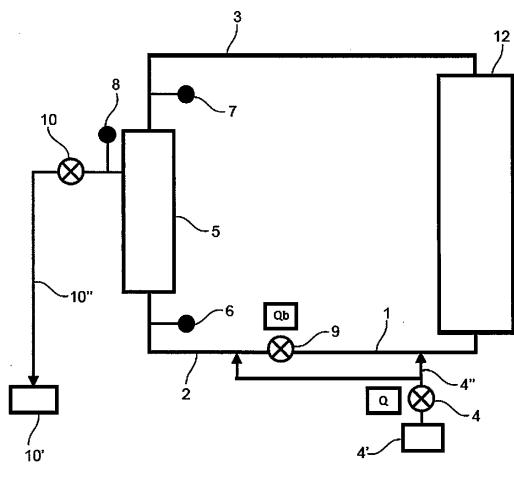
30

40

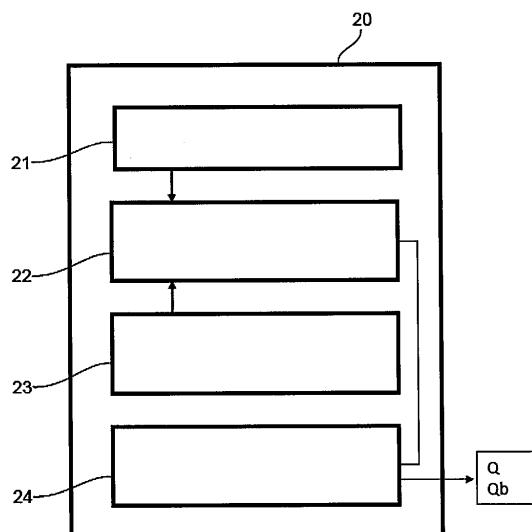
50

【図面】

【図 1】



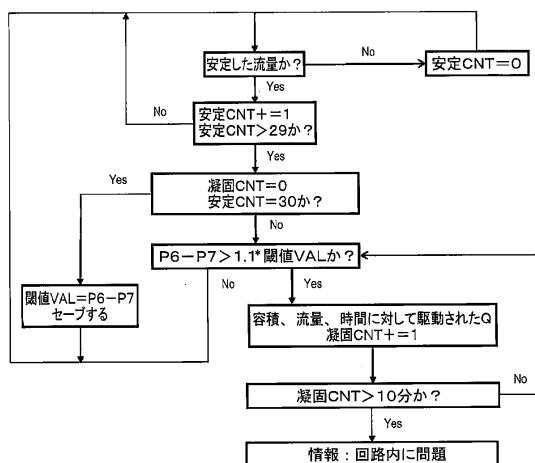
【図 2】



10

20

【図 3】



30

40

50

フロントページの続き

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100144451

弁理士 鈴木 博子

(72)発明者 オリヴィエ ファバル

スイス 1226 トネ シュマン シャントメルル 30

審査官 胡谷 佳津志

(56)参考文献 米国特許出願公開第2012/0273415(US, A1)

国際公開第2007/062197(WO, A1)

特開2016-007541(JP, A)

特開2011-045450(JP, A)

欧州特許出願公開第1095666(EP, A1)

国際公開第94/21124(WO, A1)

欧州特許出願公開第1430920(EP, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 M 1 / 00 - 1 / 38

60 / 00 - 60 / 90