(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7386843号
(P7386843)

(45)発行日　令和5年11月27日(2023.11.27)

(24)登録日　令和5年11月16日(2023.11.16)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｍ　16/00　(2006.01)	Ａ６１Ｍ	16/00	３４３
Ａ６１Ｂ　5/087(2006.01)	Ａ６１Ｂ	5/087	
Ａ６１Ｍ　16/14　(2006.01)	Ａ６１Ｍ	16/14	

請求項の数　14　（全29頁）

(21)出願番号　特願2021-506017(P2021-506017)
(86)(22)出願日　平成31年4月12日(2019.4.12)
(65)公表番号　特表2021-531137(P2021-531137A)
(43)公表日　令和3年11月18日(2021.11.18)
(86)国際出願番号　PCT/CA2019/050450
(87)国際公開番号　WO2019/200459
(87)国際公開日　令和1年10月24日(2019.10.24)
審査請求日　令和4年4月8日(2022.4.8)
(31)優先権主張番号　18020155.0
(32)優先日　平成30年4月17日(2018.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　18020156.8
(32)優先日　平成30年4月17日(2018.4.17)
最終頁に続く

(73)特許権者　520403750
ユニベルシテ デ シャーブルック
カナダ国，ケベック州 ジェイ１ケー ２アール１，シャーブルック，２５００ ブールバール デ ルニベルシテ
(73)特許権者　519300389
ソクプラ サイエンシーズ エ ジェニ エス．イー．シー．
カナダ国，ケベック州 ジェー１エル １イー２，シャーブルック，ビューロー ２００，３５ ル ラディソン
(73)特許権者　520404621
エコール ナショナル ヴェテリネール ダルフォール
フランス国，９４７００ メゾン－アル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　一回液体換気および／または低体温を誘導するための液体換気装置および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

哺乳動物の液体換気のための換気装置であって、

吸気回路および呼気回路を画定する呼吸回路であって、

呼吸可能な液体に酸素を供給するための酸素供給器、および

前記呼吸回路を介して前記哺乳動物の肺の内外に前記呼吸可能な液体を圧送するために、前記酸素供給器に動作可能に接続されたポンプアセンブリ

を備える、呼吸回路と、

前記呼吸回路に動作可能に接続され、前記呼吸可能な液体の呼吸フローの圧力を測定するように構成された圧力センサと、

前記哺乳動物の肺から送出される呼吸可能な液体の呼気フローを制御しながら、前記酸素供給器と前記肺との間で前記呼吸可能な液体を制御可能に交換するために前記圧力センサおよび前記ポンプアセンブリに動作可能に接続された制御ユニットと、

を備える、換気装置であり、

前記制御ユニットは、

前記測定された圧力から計算された圧力Ｐをリアルタイムで生じさせること、および

前記圧力Ｐが前記哺乳動物の気管の虚脱を示す負の閾値に達すると、前記哺乳動物の肺内で目標呼気終末呼吸可能な液体容量を維持するために、所与の呼気期間の間、前記呼吸可能な液体を前記肺から送出しながら、約５０％だけ前記呼吸可能な液体の呼気フローをリアルタイムで低減すること

のためのプロセッサを備える、換気装置。
【請求項２】
前記目標呼気終末呼吸可能な液体容量は、２～８ｒｐｍの呼吸数および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである、請求項１に記載の換気装置。
【請求項３】
前記圧力Ｐの負の閾値は、約－５０ｃｍH_2O以下であり、前記ポンプアセンブリが前記呼吸可能な液体を前記肺から送出する所与の呼気期間は、前記呼吸可能な液体の目標一回呼気量の少なくとも８０％を除去することを可能にする、請求項１または２に記載の換気装置。
【請求項４】
前記哺乳動物より下方に位置し、前記ポンプアセンブリに流体接続されたリザーバであって、前記制御ユニットは、前記圧力Ｐが約－１３０ｃｍH_2O未満または約＋１３０ｃｍH_2Oを超える臨界圧力に達したときに、前記呼吸回路をリアルタイムで開放することによって、低い負圧Ｐを生成して、重力によって前記呼吸可能な液体を前記肺から前記リザーバに向けて排出するようにさらに構成される、リザーバをさらに備える、請求項１乃至３のいずれか一項に記載の換気装置。
【請求項５】
前記臨界圧力に達したときにアラームをトリガするために前記制御ユニットに動作可能に接続されたアラームユニットをさらに備える、請求項４に記載の換気装置。
【請求項６】
前記呼吸フローの圧力は、前記哺乳動物の口で測定される、請求項１乃至５のいずれか一項に記載の換気装置。
【請求項７】
前記ポンプアセンブリは、
前記ポンプアセンブリを前記哺乳動物の気管に挿入可能な遠位端を有する気管内チューブの近位端に接続するための接合部を備えるＹコネクタと、
前記Ｙコネクタの接合部および前記酸素供給器の上流側に流体接続された呼気ポンプと、
前記Ｙコネクタの接合部および前記酸素供給器の下流側に流体接続された吸気ポンプと、
複数の弁であって、各弁は、前記呼気ポンプおよび前記吸気ポンプを通過する呼吸可能な液体を推進させて、前記呼吸可能な液体を前記肺へと案内するために前記制御ユニットによって独立制御される、弁と、
を備える、請求項１乃至６のいずれか一項に記載の換気装置。
【請求項８】
前記酸素供給器に流体接続された冷却ユニットであって、前記冷却ユニットは、前記哺乳動物の肺へと推進される前に前記酸素供給器を通過する呼吸可能な液体の吸気温度を下げ、および／または維持するために冷却温度の冷却流体を生成する、冷却ユニットをさらに備える、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の換気装置。
【請求項９】
前記冷却ユニットは、前記冷却流体を前記酸素供給器から受け取るために前記酸素供給器と流体連通し、前記冷却流体は、前記冷却ユニットを通過しながら冷却され、前記換気装置は、前記冷却ユニットから前記酸素供給器へ前記冷却流体を戻すために前記冷却ユニットおよび前記酸素供給器と流体連通するポンプをさらに備え、前記酸素供給器において、前記冷却流体は、前記酸素供給器内を循環する、前記換気装置の呼吸可能な液体と熱交換されて、前記呼吸可能な液体を前記哺乳動物の肺の中へ再点滴する前に前記呼吸可能な液体を冷却する、請求項８に記載の換気装置。
【請求項１０】
前記哺乳動物の肺から送出される呼吸可能な液体の呼気温度を測定する温度センサであって、前記温度センサは、前記制御ユニットに動作可能に接続され、前記制御ユニットは、測定された呼気温度に応じて呼気された呼吸可能な液体の温度を調節するように、前記

ポンプを制御し、ひいては、前記冷却ユニットおよび前記酸素供給器を通過する冷却流体のフローを制御するようにさらに構成される、温度センサをさらに備える、請求項９に記載の換気装置。
【請求項１１】
前記ポンプを制御することは、第１の予め設定された期間の間、前記ポンプをオンにし、第２の予め設定された期間の間、前記ポンプをオフにして、前記冷却液のフローを制御することにある、請求項１０に記載の換気装置。
【請求項１２】
前記呼吸可能な液体は、パーフルオロカーボンすなわちＰＦＣを含む、請求項１乃至１１のいずれか一項の記載の換気装置。
【請求項１３】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の換気装置。
【請求項１４】
前記呼吸可能な液体の呼気フローは、リアルタイムで５０％だけ低減される、請求項１乃至１３のいずれか一項に記載の換気装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
合衆国法典第３５編第１１９条（ｅ）および連邦規則法典第３７編１．７８条の定めによる優先権の陳述
この非仮特許出願は、２０１８年４月１７日に欧州特許庁に出願された「呼気性虚脱を判断し防止するための方法およびデバイス」と題された（英語による表題なし）欧州特許出願公開第１８０２０１５５０号、および「低体温を判断し防止するための方法およびデバイス」と題された（英語による表題なし）欧州特許出願公開第１８０２０１５６８号の先行特許出願に基づく優先権を主張するものであり、これらの特許出願の内容全体は、参照により本願明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、人工換気装置の分野に関し、より具体的には、気道圧力および肺温度に関する。
【背景技術】
【０００３】
機械的人工換気の概念は、機械的換気装置、高頻度換気装置を含み、体外式膜型人工肺（ＥＣＭＯ）デバイスのような他のデバイスに拡張され得る。完全液体換気（ＴＬＶ）は、これらの概念から根本的に逸脱したものである。肺の完全液体換気（ＴＬＶ）は、心停止後の肺洗浄または超高速冷却を必要とする重症患者において、根本的に新しい利益をもたらし得る。完全液体換気（ＴＬＶ）は、液体、例えばパーフルオロカーボン（ＰＦＣ）の肺への初期充填、および周期的呼吸量再開をもたらす専用の液体換気装置を用いたその後の一回換気からなる。
【０００４】
残念ながら、臨床環境におけるＴＬＶ技術の配備および使用は、制限されている。本発明は、そのような配備および使用を制限するものとして考えられる問題に対する少なくとも部分的な解決策を提供することを目的とする。
【発明の概要】
【０００５】
この概要は、以下の発明を実施するための形態でさらに詳細に説明される概念の選択を簡略化した形で紹介するために示されている。この発明の概要は、特許請求される主題の主要な特徴または本質的な特徴を特定することを意図するものではなく、特許請求される主題の範囲を決定する際の助けとして使用されること意図するものでもない。
【０００６】
本発明の第１の態様は、哺乳動物の液体換気のための換気装置であって、

－吸気回路および呼気回路を画定する呼吸回路であって、
・呼吸可能な液体に酸素を供給するための酸素供給器、および
・呼吸回路を介して哺乳動物の肺の内外に呼吸可能な液体を圧送するために酸素供給器に動作可能に接続されたポンプアセンブリ
を備える、呼吸回路と、
－呼吸回路に動作可能に接続され、呼吸可能な液体の呼吸フローの圧力を測定するように構成された圧力センサと、
－哺乳動物の肺から送出される呼吸可能液体の呼気フローを制御しながら、酸素供給器と肺との間で呼吸可能な液体を制御可能に交換するために圧力センサおよびポンプアセンブリに動作可能に接続された制御ユニットと、
を備える、換気装置であり、
制御ユニットは、
測定された圧力から計算された圧力Ｐをリアルタイムで生じさせること、および
圧力Ｐが哺乳動物の気管の虚脱を示す負の閾値に達すると、哺乳動物の肺内で目標呼気終末呼吸可能な液体容量、すなわちＥＥＢＬＶを維持するために、所与の呼気期間の間、呼吸可能な液体を肺から送出しながら、因子Ｒに従って呼吸可能な液体の呼気フローをリアルタイムで減少させること、
ためのプロセッサを備える、換気装置を対象とする。

【０００７】
好適な実施形態によれば、目標ＥＥＢＬＶは、２～８ｒｐｍの呼吸数および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである。

【０００８】
好適な実施形態によれば、圧力Ｐの負の閾値は、約－５０ｃｍH_2O以下であり、ポンプアセンブリが呼吸可能な液体を肺から送出する所与の呼気期間は、呼吸可能な液体の目標一回呼気量の少なくとも８０％を除去することを可能にする。

【０００９】
好適な実施形態によれば、換気装置は、哺乳動物より下方に位置し、ポンプアセンブリに流体接続されたリザーバをさらに備え、制御ユニットは、圧力Ｐが約－１３０ｃｍH_2O未満または約＋１３０ｃｍH_2Oを超える臨界圧力に達したときに、呼吸回路をリアルタイムで開放することによって、低い負圧Ｐ（例えば、０ｃｍH_2Oに近い負圧Ｐ）を生成して、重力によって呼吸可能な液体を肺からリザーバに向けて排出するようにさらに構成される。

【００１０】
好適な実施形態によれば、換気装置は、臨界圧力に達したときにアラームをトリガするために制御ユニットに動作可能に接続されたアラームユニットをさらに備える。

【００１１】
好適な実施形態によれば、呼吸フローの圧力は、哺乳動物の口で測定される。

【００１２】
好適な実施形態によれば、ポンプアセンブリは、
ポンプアセンブリを哺乳動物の気管に挿入可能な遠位端を有する気管内チューブの近位端に接続するための接合部を備えるＹコネクタと、
Ｙコネクタの接合部および酸素供給器の上流側に流体接続された呼気ポンプと、
Ｙコネクタの接合部および酸素供給器の下流側に流体接続された吸気ポンプと、
複数の弁であって、各弁は、呼気ポンプおよび吸気ポンプを通過する呼吸可能な液体を推進させて、呼吸可能な液体を肺へと案内するために制御ユニットによって独立制御される、弁と、
を備える。

【００１３】
好適な実施形態によれば、換気装置は、酸素供給器に流体接続された冷却ユニットであって、前記冷却ユニットは、哺乳動物の肺へと推進される前に酸素供給器を通過する呼吸

可能な液体の吸気温度を下げ、および／または維持するために冷却温度の冷却流体を生成する、冷却ユニットをさらに備える。

【００１４】

好適な実施形態によれば、冷却ユニットは、冷却流体を酸素供給器から受け取るために酸素供給器と流体連通し、冷却流体は、冷却ユニットを通過しながら冷却され、換気装置は、冷却ユニットから酸素供給器へ冷却流体を戻すために冷却ユニットおよび酸素供給器と流体連通するポンプをさらに備え、酸素供給器において、冷却流体は、酸素供給器内を循環する換気装置の呼吸可能な液体と熱交換されて、呼吸可能な液体を哺乳動物の肺の中へ再点滴する前に呼吸可能な液体を冷却する。

【００１５】

好適な実施形態によれば、換気装置は、哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度を測定する温度センサをさらに備え、温度センサは制御ユニットに動作可能に接続され、制御ユニットは、測定された呼気温度に応じて呼吸可能な液体の温度を調節するように、ポンプを制御し、ひいては、冷却ユニットおよび酸素供給器を通過する冷却流体のフローを制御することによって、冷却流体の冷却温度を調節するようにさらに構成される。好ましくは、ポンプを制御することは、第１の予め設定された期間の間、ポンプをオンにし、第１の予め設定された期間の間、ポンプをオフにして、冷却液のフローを制御することにある。

【００１６】

本発明の第２の態様は、哺乳動物の液体換気中の前記哺乳動物の肺に対する悪影響を防止するために、哺乳動物の肺の機能的残気量すなわちＦＲＣ未満の呼吸可能な液体の目標呼気終末呼吸可能な液体容量すなわちＥＥＢＬＶの使用を対象とする。好ましくは、ＥＥＢＬＶは、２～８ｒｐｍの呼吸数および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである。

【００１７】

本発明の第３の態様は、哺乳動物の液体換気のための方法であって、

ａ）呼吸可能な液体の呼吸フローの圧力を測定しながら、呼吸フローに従って哺乳動物の肺の内外に呼吸可能な液体を圧送するステップと、

ｂ）測定された呼気圧力から計算された圧力Ｐをリアルタイムで生じさせるステップと、

ｃ）圧力Ｐが哺乳動物の気管の虚脱を示す負の閾値に達すると、哺乳動物の肺内で目標呼気終末呼吸可能な液体容量すなわちＥＥＢＬＶを維持するために、所与の呼気期間の間、呼吸可能な液体を肺から送出しながら、因子Ｒに従って呼吸可能な液体の呼気フローをリアルタイムで減少させるステップと、

を含む方法を対象とする。

【００１８】

好適な実施形態によれば、本発明の方法のＥＥＢＬＶは、２～８ｒｐｍの呼吸数および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである。

【００１９】

好適な実施形態によれば、圧力Ｐの負の閾値は、約－５０ｃｍH_2O以下であり、呼吸可能な液体が肺から送出される所与の呼気期間は、呼吸可能な液体の容量の少なくとも８０％を除去することを可能にする。

【００２０】

好適な実施形態によれば、該方法は、圧力Ｐが約－１３０ｃｍH_2O未満、または約＋１３０ｃｍH_2Oを超える臨界値である場合、哺乳動物の肺から呼吸可能な液体を排出するステップをさらに含む。

【００２１】

好適な実施形態によれば、該方法は、臨界値に達したときにアラームをトリガするステップをさらに含む。

【００２２】

好適な実施形態によれば、該方法は、呼吸可能な液体を哺乳動物の肺の内外に圧送しながら、呼吸可能な液体の温度を下げ、および／または維持するステップをさらに含む。好ましくは、呼吸可能な液体の温度を下げ、および／または維持するステップは、冷却流体を生成すること、および呼吸可能な液体を哺乳動物の肺に再点滴する前に呼吸可能な液体を冷却するために、冷却流体を呼吸可能な液体と熱交換することを含む。

【００２３】

好適な実施形態によれば、該方法は、哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度を測定するステップと、肺の中へ送り込まれる呼吸可能な液体の温度を調節するために、測定された呼気温度に応じて冷却流体の温度を調節するステップとをさらに含む。

【００２４】

好適な実施形態によれば、冷却流体の温度を調節するステップは、冷却流体が呼吸可能な液体と熱交換されるときに、第１の予め設定された期間の間、冷却流体のフローを維持すること、または第２の予め設定された期間の間、前記フローを停止させることにある。

【００２５】

本発明の第４の態様は、哺乳動物の液体換気中の低体温の安全な誘導のための機器であって、前記機器は、

冷却流体が循環するときに冷却温度で冷却流体を生成するように構成された冷却ユニットであって、冷却流体を液体換気装置の酸素供給器から受け取るために酸素供給器と流体連通している、冷却ユニットと、

酸素供給器および冷却ユニットと流体連通している制御可能なポンプユニットであって、冷却流体を冷却ユニットから酸素供給器モジュールに戻すように構成され、酸素供給器モジュールにおいて、冷却流体が酸素供給器モジュール内を循環する液体換気装置の呼吸可能な液体と熱交換されて、冷却された含酸素呼吸可能な液体を哺乳動物の肺へ再点滴する前に酸素供給器によって酸素供給された呼吸可能な液体の吸気温度を制御する、制御可能なポンピングユニットと、

を備える、機器であり、

液体換気装置は、哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度をリアルタイムで測定するための温度センサを備え、温度センサは、制御可能なポンプユニットに動作可能に接続されて、冷却流体のフローを修正し、ひいては、測定された呼気温度に応じて呼吸可能な液体の吸気温度を調節する、機器を対象とする。

【００２６】

好適な実施形態によれば、ポンプユニットの制御は、第１の予め設定された期間の間、ポンプユニットをオンにし、第２の予め設定された期間の間、ポンプユニットをオフにして、冷却ユニットおよび酸素供給器を通過する冷却液のフローを制御することにある。

【００２７】

好適な実施形態によれば、ポンプユニットは、酸素供給器における熱交換の冷却力を制御するために、制御された質量流量で冷却流体を圧送するように構成される。

【００２８】

好適な実施形態によれば、ポンプは、冷却流体の質量流量を制御し、その結果、酸素供給器内の呼吸可能な液体の温度を変化させるように構成された、液体換気装置のプロセッサモジュールに動作可能に接続される。

【００２９】

好適な実施形態によれば、冷却流体は水を含み得る。

【００３０】

本発明の第４の態様は、哺乳動物における低体温の誘導のための方法であって、

ａ）冷却ユニットを用いて冷却温度の冷却流体を生成するステップと、

ｂ）液体換気装置の酸素供給器内に冷却流体を制御可能に循環させて、酸素供給器において、冷却流体を液体換気装置の呼吸可能な液体と熱交換して、呼吸可能な液体を哺乳動物の肺へ再点滴する前に酸素供給器によって酸素供給された呼吸可能な液体の吸気温度を制御するステップと、

ｃ）哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度をリアルタイムで測定するステップと、
ｄ）冷却ユニットおよび酸素供給器内を循環する冷却流体のフローを修正することによって、ステップｃ）において測定された呼気温度に応じて呼吸可能な液体の吸気温度をリアルタイムで調節するステップと、
を含む方法を対象とする。
【００３１】
好適な実施形態によれば、冷却ユニットおよび酸素供給器内を循環する冷却流体フローを修正することは、第１の予め設定された期間の間、冷却流体を循環させ、第２の予め設定された期間の間、冷却液の循環を停止させることにある。
【００３２】
好適な実施形態によれば、該方法は、酸素供給器内の熱交換の冷却力を制御するために、酸素供給器内へ循環する冷却液の質量流量を変化させるステップをさらに含む。
【００３３】
好適な実施形態によれば、該方法は、冷却ユニット内を循環する冷却液の質量流量を変化させることによって酸素供給器内を循環する呼吸可能な液体の温度を変化させるステップをさらに含む。
【００３４】
好適な実施形態によれば、冷却流体は、水を含む。
【００３５】
本明細書に開示される本発明の全ての態様に関して、呼吸可能な液体は、好ましくは、パーフルオロカーボンすなわちＰＦＣを含み得、哺乳動物は、好ましくはヒトである。
【００３６】
本発明の他のおよびさらなる態様および利点は、説明する例示的な実施形態を読むことによってより良く理解され、または添付の請求項に示され、本明細書内で言及されない様々な利点は、実際に本発明を採用する際に当業者に想起されるであろう。
【００３７】
本発明のさらなる特徴および例示的な利点は、添付図面と併せて、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００３８】
【図１】本発明の一実施形態に係る液体換気装置の概略図である。
【図２】本発明の別の実施形態に係る換気装置を示す図である。
【図３】吸気位相の間に患者機能に接続された、本発明の一実施形態に係る液体換気装置の概略図である。
【図４】患者機能呼気位相に接続された、本発明の一実施形態に係る液体換気装置の概略図である。
【図５】本発明の別の実施形態に係る、アップスケールされた液体換気装置の概略図である。
【図６Ａ】本発明の一実施形態に係る換気装置の３次元図である。
【図６Ｂ】本発明の一実施形態に係る換気装置の３次元図である。
【図７】本発明の一実施形態に係る、哺乳動物の液体換気中の低体温の安全な誘導のための機器を示す図である。
【図８】ポンプユニットの制御による呼気フローの温度制御の（Ａ）アルゴリズムおよび（Ｂ）実施例を用いて、図７に示された機器のポンプアセンブリの動作を示す図である。
【図９】従来の機械的換気のみを有するシャム（Ｓｈａｍ）動物と比較した、異なる一回換気量（８ｍｌ／ｋｇまたは１６ｍｌ／ｋｇのＴＶ）および呼気終末容量（１５ｍｌ／ｋｇまたは３０ｍｌ／ｋｇのＥＥＢＬＶ）で３０分間のＴＬＶに供された５つの群の子ブタを含む、本発明の一実施形態に係る実験プロトコルを示す図であり、４つの対応する群はそれぞれ、$TV_{8}-EV_{15}$、$TV_{16}-EV_{15}$、$TV_{8}-EV_{30}$、および$TV_{16}-E$

V_{30}である。
【図１０】６３ｋｇのブタにおける完全液体換気（ＴＬＶ）の最初の５分間の典型的なパーフルオロカーボンフロー（上の段）、口の圧力、および肺パーフルオロカーボン量を示す図である。
【図１１】覚醒前に、３０分間の低体温ＴＬＶ、続いて従来のガス換気および再加温に供された大型ブタにおける実験プロトコルの概略図である。動物を、死後分析のために安楽死させる前に、１０日間にわたって追跡した。
【図１２】ＴＬＶエピソード中の異なるコンパートメントの体温を示し、全てのコンパートメントにおいて２０分以内の標的温度（３２℃～３３℃）の急激な低下を示す図である。
【図１３】血液ｐＨ、および二酸化炭素分圧ならびに酸素分圧（それぞれ、pCO_2およびpO_2）を示す図である。
【図１４】経過観察の終了時のブタにおける移植肺の胸部コンピュータ断層撮影（ＣＴスキャン）を示す図である。パーフルオロカーボンの肉眼的病巣が観察されず、完全な排除が示唆される。
【図１５】虚脱現象が発生したときの本発明の一実施形態に係る方法の適用における、呼吸サイクルの測定値を示す図である。（Ａ）圧力（cmH_2O）、（Ｂ）フロー（ｍＬ／秒）、（Ｃ）呼吸数Ｆ（ｂｐｍ）、（Ｄ）ＥＥＢＬＶ（ｍＬ）。
【図１６】気道虚脱現象が発生したときに対する、時間の関数としての呼吸可能な液体の正常なフローおよび容量を示す図である。
【図１７】本発明の一実施形態に係るＹコネクタの詳細な斜視図である。
【図１８】ブタの液体換気中のＥＥＢＬＶ、吸気容量、および呼気容量の測定値を示す図である。
【図１９】液体換気の１時間の間にブタで測定された信号（Ａ）および液体換気の２．３分の時点から１分間の間に測定された同じ信号（Ｂ）を示す図である。
【図２０】液体換気の１時間の間にブタで測定された図１９と同じ信号（Ａ）および液体換気の４０．５５分の時点から１分間の間に測定された同じ信号（Ｂ）を示す図である。
【図２１】本発明の一実施形態に係る、哺乳動物の液体換気のための例示的な方法の動作を示すシーケンス図である。
【図２２】本発明の一実施形態に係る、哺乳動物の液体換気のための例示的な方法の動作を示す別のシーケンス図である。
【図２３】本発明の一実施形態に係る、哺乳動物の液体換気中の低体温の安全な誘導のための例示的な方法の動作を示すシーケンス図である。
【発明を実施するための形態】
【００３９】
新規の換気装置、機器、および方法について後述する。本発明は特定の例示的な実施形態に関して記載されているが、本明細書に記載されている実施形態は単なる例に過ぎず、本発明の範囲はそれらによって限定されることを意図していないことを理解されたい。
【００４０】
保護的な機械的換気の開発は、過去数十年にわたって集中治療室の重篤患者にとって重要な前進の一歩であった。次の医療の飛躍的進歩の１つは、パーフルオロカーボンの残留量による肺の完全液体換気（ＴＬＶ）の使用であり、この残留量を上回ると、液体の一回換気量が各呼吸サイクルで追加され、除去される。ガスに対するＰＦＣの溶解度が高いため、ＴＬＶは、呼吸器疾患の動物モデルに示されるように、正常なガス交換を保証し、肺における効果をもたらすことができる。温度制御ＰＦＣが提供される場合、ＴＬＶはさらに、熱交換器として肺を使用し、心停止蘇生後の超高速冷却および強力な実験的神経保護をもたらすことができる。しかしながら、その臨床解釈は、ＴＬＶ中の肺のＰＦＣフローを十分に制御することができる液体換気装置がないことおよび適切な呼吸パラメータに関するコンセンサスの欠如のため限定されていた。
【００４１】
呼気フロー、さらにＰＦＣ容量および圧力を継続的に調整することができる新規の機器

が開発され、これは、ＴＬＶ解釈の主要な基礎となった。この段階では、目標ＰＦＣ容量、充填圧力およびＰＦＣ目標温度に関して、効率的な手順を提供するための詳細な提言が依然として必要である。

【００４２】

このような提言の重要性は、液体換気の他の技術を用いた以前の臨床経験によって支持される。ＰＦＣ充填肺の従来のガス換気は、部分液体換気としても知られ、実際に、急性呼吸窮迫症候群を示す患者における容量損傷または圧損傷の発生の増加と関連している。これらの結果は、我々が、液体充填に対する肺の反応を十分に理解しておらず、依然として、理想的な肺圧、残留量および一回換気量のための正確なガイドラインが必要であることを示したものであった。ＴＬＶは、一回液体換気を可能にするので、ＰＬＶとは根本的に異なるが、異なるレベルの肺充填での肺機能の評価および肺回復の遅延効果も依然として欠如している。今重要なのは、この現象を適切に評価することである。なぜなら、ＴＬＶは、救急患者における独自の視点を引き出すことができるからである。

【００４３】

ＰＦＣを肺に不完全に充填した後の肺の一回換気を可能にするＴＬＶのための新規の完全に安全かつ保護的なアプローチが、本明細書に開示されている。完全に充填された肺の膨張ではなく、最初に部分的に充填された肺への液体再分配を通して最良の耐容性を有する処置を決定するために、様々な充填量および一回換気量を有する異なる方策が試験されてきた。これは、ＴＬＶが、不完全な初期脱気にもかかわらず、予想される機能的残気量（ＦＲＣ）未満で充填された場合に、はるかに良好な認容性を有し得ることを示した。本発明は、子ブタで試験された。安全であることに加えて、この手順は、依然として、その超高速冷却特性によって有益であり得る。

【００４４】

上述のおよび他の特徴は、添付図面を参照して単なる例として挙げられた、例示的な実施形態の以下の非限定的な説明を読むことによって、より明らかになるであろう。同様の数字は、様々な図面上の同様の特徴を表す。

【００４５】

好適な実施形態によれば、本発明は、新規の液体換気装置を使用してＦＲＣ未満の液体容量を使用するＴＬＶの概念を統合することにある。全プロセスの自動化に加えて、本技術は、ＦＲＣ未満の残留量でのＴＬＶが、ヒトまたは成体サイズの動物などの哺乳動物におけるＴＬＶの最大限の可能性を実現しながら、安全な処置を提供し得ることを確認するために、アップスケールされている。このような一回液体換気は、既知のＴＬＶアプローチとは大きく異なり、より安全な臨床解釈のための有望な展望を開くものである。

【００４６】

本発明の好適な実施形態に係る液体換気装置は、図１～図６に示されている。哺乳動物の液体換気のための換気装置（１００）は、ループを形成し、呼吸可能な液体（ＢＬ）を収容するように構成されたリザーバ（１１０）と、呼吸可能な液体に酸素を供給するためにリザーバ（１１０）に流体接続された酸素供給器（１２０）とを含む液体回路を備える。図５に示されているように、リザーバ（１１０）および酸素供給器（１２０）は、代替的に、リザーバが酸素供給器に組み込まれる特有のアセンブリを形成し得る。別の実施形態では、リザーバが存在しない（図示せず）。

【００４７】

図６Ａおよび図６Ｂに示されるような換気装置（１００）は、換気プロセスの開始時に換気装置に分配されるＢＬを収容するための換気装置の上部セクションに吊り下げられた一対のポケットを有し得る。また、換気装置は、複数の車輪（１３４）により移動可能であるフレーム（１１２）によって支持される。換気装置はさらに、リザーバ（１１０）の下に配置された第１のスケール（１１４）および／または酸素供給器（１２０）の下に配置された第２のスケール（１１４）を有し得る。スケールは、リザーバおよび／または酸素供給器内に含まれるＢＬの量をリアルタイムで決定して、哺乳動物の肺内のＢＬの容量を計算するために、制御ユニット（１８０）に動作可能に接続される。

【００４８】
酸素供給器は、ガス混合器（１２６）内で予混合された空気（１２２）および二酸素O_2ガス（１２４）の混合物を受け取るように構成される。換気装置はさらに、呼吸可能な液体（ＢＬ）を凝縮し、その損失を制限するために、典型的にはリザーバの上方に配置された、または酸素供給器の上部セクションに隣接して配置されたガス凝縮器（１２８）を備え得る。換気装置（１００）は、酸素供給器に入る前に呼吸可能な液体（ＢＬ）を濾過するために、酸素供給器の上流側に濾過ユニット（１３０）を任意選択的に備え得る。ＴＬＶの技術分野で知られているようなリザーバ、酸素供給器、ガス混合器、フィルタ、チューブおよび凝縮器が本発明に関連して使用され得る。

【００４９】
換気装置（１００）はさらに、呼吸可能な液体（ＢＬ）を圧送するためにリザーバ（１１０）および酸素供給器（１２０）に動作可能に接続されたポンプアセンブリ（１４０）を備える。図１～図４に示されているように、ポンプアセンブリは、哺乳動物の気管（１５６）に挿入可能な遠位端（１５４）を有する気管内チューブ（１５０）の近位端（１５２）にポンプを接続するための接合部を備えるＹコネクタ（３００）を備え得る。好ましくは、ポンプアセンブリ（１４０）は、呼吸可能な液体を肺（１５８）からフィルタ（１３０）に向かって圧送し、その後、予備の含酸素呼吸可能な液体が貯蔵され得る任意選択のリザーバ（１１０）に到達する前に酸素供給器（１２０）に向かって圧送するために、Ｙコネクタ（３００）に流体接続された第１の呼気ポンプ（１４４）を備える。次いで、ポンプアセンブリ（１４０）は、換気装置のループ回路を閉鎖するＹコネクタ（１５０）を介してリザーバ（１１０）内に予め貯蔵された含酸素呼吸可能な液体を肺に注入するために、リザーバに流体接続された吸気ポンプ（１４６）をさらに備える。ポンプアセンブリはさらに、複数の弁（１４８）、典型的には４つの弁（１４８ａ、１４８ｂ、１４８ｃ、１４８ｄ）を備え、これらの弁は、２つのポンプ（１４４、１４６）、チューブおよびＹコネクタに接続されて、呼気ポンプおよび吸気ポンプを通過する呼吸可能な液体（ＢＬ）を推進させて、この呼吸可能な液体を肺へと案内することが可能になる。

【００５０】
本発明の好適な実施形態に係る換気装置の機能は、吸気時の図４および呼気時の図５に概略的に示されている。
（１５８）：肺（ＶＬ：肺内のパーフルオロカーボン量；ＴＬ：肺温度）
（１４４）：呼気ポンプ
（１４６）：吸気ポンプ
（１４８ａ～１４８ｄ）：ピンチ弁
（１２０）：酸素供給器（V_{res}酸素供給器内のパーフルオロカーボン量、T_{res}酸素供給器内のパーフルオロカーボン温度）
（１１０）：リザーバ（V_{res}リザーバ内のパーフルオロカーボン量、T_{res}リザーバ内のパーフルオロカーボン温度）
（３００）：Ｙコネクタ
（１７０）： 熱交換器

【００５１】
換気装置（１００）は、Ｙコネクタ（３００）を介して患者に接続される。４つのピンチ弁（１４８ａ、１４８ｂ、１４８ｃ、１４８ｄ）は、液体フロー（ＢＬ）を肺（１５８）へと案内するようにプログラムされる。吸気位相の間、弁（１４８ｂ）、（１４８ｄ）は開放され、弁（１４８ａ）、（１４８ｃ）は閉鎖される。吸気ポンプ（１４６）は、気管内チューブ（１５０）を通して呼吸ＰＦＣ（ＢＬ）を肺（１５８）へと導入する。したがって、液体は、制御された温度T_{res}で、リザーバ（１１０）から肺（１５８）に直接到達する。同時に、呼気ポンプ（１４４）は、（以前に肺（１５８）から吐き出された）液体の一回換気量を酸素供給器（１２０）に戻す。呼気位相（Ｂ）の間、弁（１４８ｂ）、（１４８ｄ）は閉鎖され、弁（１４８ａ）、（１４８ｃ）は開放される。呼気ポンプ（１４４）は、気管内チューブ（１５０）を通して液体（例えば、ＰＦＣ）を肺（１５８）

から回収する。同時に、吸気ポンプ（１４６）には、リザーバ（１１０）から送出された液体（ＢＬ）の一回換気量が充填される。肺（１５８）から直接到達する液体温度は、患者コネクタ位置（３００）で測定される。２０１４年１２月３１日に公開された国際公開第２０１４／２０５５４８（Ａ１）号に詳述され、説明されているように、呼気の終了時に、Ｙコネクタ（３００）におけるこの温度測定値は、肺温度ＴＬの間接測定値を計算するのに使用され得る。この特許の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００５２】

酸素供給器（１２０）の機能は、液体（ＢＬ）に酸素を供給し、その温度を制御することである。ＰＦＯＢ中の二酸素（O_2）および二酸化炭素（CO_2）の濃度は、ガス混合器（図１、１２６を参照）によって監視され、制御される。酸素供給器（１２０）の二重壁内を流れる水は、肺への再点滴前に酸素供給器内部の液体（例えば、ＰＦＣ）を冷却するために使用される。冷水を含む流体のような冷却流体（ＣＦ）は、ポンプ（２１０）を用いて制御された質量流量で冷却システム（２００）から酸素供給器（１２０）に圧送される。したがって、ポンプ（２１０）のコマンドｕは、酸素供給器（１２０）における熱交換の冷却力（ＣＰ）を制御するのを可能にする。酸素供給器内にＣＦの流入がない場合、酸素供給器内に冷却力はなく、ｕ＝０である。酸素供給器内にＣＦの最大流入がある場合、最大冷却力が酸素供給器に印加される。

【００５３】

液体換気装置は、制御された病室温度（例えば、約２０℃）で呼吸可能な液体（例えば、ＰＦＣ）を使用し、液体（ＢＬ）からの熱抽出が最初の２分間は必要でないような液体の全体量で、液体換気を開始するように設計される。液体の最初の点滴および液体換気の開始の間は、冷却力制御の必要性はない。制御問題の観点から、ポンプシステムの入力変数ｕは、冷却力を直接操作するものと仮定される。ｕ＝－Ｐ（Ｗ）。出力変数は、肺温度ＴＬである。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、平均値が、記載された値のプラスマイナス１０％の範囲内で変化し得ることを示す。

【００５５】

図１に示されているように、換気装置（１００）はさらに、呼吸回路に動作可能に接続され、呼吸可能な液体の呼吸フローの圧力を測定するように構成された圧力センサ（１６０）を備える。例えば、圧力センサは、患者の口の圧力を測定することができる。例えば、圧力センサは、温度センサと一緒に、Ｙコネクタ（３００）の内部に配置され得る。

【００５６】

例えば、図１７は、本発明の好適な実施形態に係るＹコネクタの詳細な斜視図である。Ｙコネクタ（３００）は、リザーバ（１１０）および／または酸素供給器（１２０）から呼吸可能な液体（ＢＬ）（例えば、ＰＦＣ）を受け取るための吸気液体ポート（３１０）、ＢＬを酸素供給器（１２０）に戻すための呼気液体ポート（３２０）、気管内チューブＥＴＴ（１５０）の接続のための気管内チューブポート（３３０）（ＥＴＴポート）、ＢＬ温度センサ（３４０）、および液体ポート（３１０）、（３２０）をＥＴＴポート（３３０）に接続することによってユーザがＴＬＶを選択するのを可能にする回転弁のような弁（３５０）を備える。回転弁（３５０）は、回転弁（３５０）の状態を測定するために、回転センサ（３６０）に機械的に接続される。ＥＴＴポート（３３０）は、ＥＴＴポート内のフローの頭頂圧力Ｐを測定するための第１の頭頂圧力センサ（３７０）を備える。頭頂圧力の第２の測定値は、第１の頭頂圧力センサ（３７０）の前に位置する第２の圧力センサ（３７２）によって得られる。温度センサ（３４０）は、呼気回路内に位置する接続ポート（３８０ａ）、吸気回路内に位置する接続ポート（図１７に示されているような３８０ｂ）、または吸気回路および呼気回路の両方に接続された接続ポート（３８０ｃ）の異なる接続ポートを介してＹコネクタに接続される。ＢＬ温度センサ（３４０）および頭頂圧力センサ３７０、３７２）は、換気装置制御ユニットＶＣＵ（１８０）に動作可能に接続される。

【００５７】
図３および図６Ｂに示されているように、換気装置は、肺から送出される呼吸可能な液体の呼気フローを制御しながら、呼吸可能な液体を酸素供給器と哺乳動物の肺との間で制御可能に交換するために、圧力センサ（１６０）およびポンプアセンブリ（１４０）の異なる要素に動作可能に接続された制御ユニット（１８０）をさらに備える。制御ユニット（１８０）は、測定された圧力（例えば、哺乳動物または患者の口で）から計算された圧力Ｐをリアルタイムで生じさせるためのプロセッサ（１８２）を含む。圧力Ｐが哺乳動物の気管の虚脱を示す負の閾値に達すると、プロセッサ（１８２）は、哺乳動物の肺内で目標呼気終末呼吸可能な液体容量またはＥＥＢＬＶを維持するために、所与の呼気期間の間、呼吸可能な液体を肺から送出しながら、因子Ｒに従って呼吸可能な液体の呼気フローをリアルタイムで減少させることができる。例えば、圧力Ｐの負の閾値は、約－５０ｃｍH_2O以下であり、ポンプアセンブリが呼吸可能な液体を肺から送出する所与の呼気期間は、呼吸可能な液体の目標一回呼気量の少なくとも８０％を除去することを可能にする。好ましくは、ＥＥＢＬＶは、２～８ｂｐｍ（１分当たりの呼吸数）、好ましくは４～６ｂｐｍの呼吸数、および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである。さらなる詳細は、本明細書の実施例の中で示されている。

【００５８】
好適な実施形態によれば、制御ユニット（１８０）は、プロセッサ（１８２）、データを入力し、測定値、トレースおよび結果を表示するためのグラフィック・ユーザ・インターフェースすなわちＧＵＩ（１８４）、およびリアルタイムでの換気装置制御ユニットすなわちＶＣＵ（１８６）を備えるコンピュータである。換気装置のポンプ、弁およびセンサは、プロセッサに動作可能に接続される。

【００５９】
任意選択的に、図６Ａに示されているような換気装置のリザーバ（１１０）は、ポンプアセンブリに流体接続され、好ましくは、重力を利用するために哺乳動物または患者より下方に配置される。換気手順の間に哺乳動物またはヒトが横たわるテーブルまたは表面を参照することができる。次いで、制御ユニット（１８０）は、圧力Ｐが約－１３０ｃｍH_2O未満または約＋１３０ｃｍH_2Oを超える臨界圧力に達したときに、呼吸回路のポンピングをリアルタイムで開放するようにさらに構成され得る。回路が開放されると、呼吸可能な液体は、重力によって肺からリザーバ（１１０）に向かって排出され得る。任意選択的に、換気装置は、臨界圧力が制御ユニットのプロセッサによって計算されたときにアラームをトリガするために制御ユニットに動作可能に接続されたアラームユニット（１９０）をさらに備え得る。

【００６０】
図１または図６Ｂに示されているように、換気装置（１００）はさらに、リザーバへと推進されてポンプアセンブリおよび哺乳動物の肺を通過する前に酸素供給器を通過する呼吸可能な液体の温度を下げ、および／または維持するために、酸素供給器（１２０）に動作可能に接続された冷却ユニット（２００）を備え得る。液体換気の技術分野で周知の任意の種類の冷却ユニットが換気装置（１００）と共に使用され得る。図６Ｂに示されているように、冷却ユニット（２００）は、容器内への注水を可能にするための上部アクセスドア２１２を有する容器またはバス２１０であり得る。冷却ユニットは、本明細書内でより詳細に後述されているように、好ましくは、換気装置の制御ユニットに動作可能に接続されたバス制御システム２１４によって制御され得る。

【００６１】
ＴＬＶのような液体換気の技術分野で周知の任意の種類の呼吸可能な液体が換気装置（１００）と共に使用され得る。好ましくは、液体（ＢＬ）は、パーフルオロカーボンすなわちＰＦＣである。

【００６２】
図２１に示されているように、本発明は、哺乳動物の液体換気の方法（１０００）であって、

（ａ）呼吸可能な液体の呼吸フローの圧力を測定しながら、呼吸フローに従って哺乳動物の肺の内外に呼吸可能な液体を圧送するステップ（１１００）と、
（ｂ）測定された呼気圧力から計算された圧力Ｐをリアルタイムで生じさせるステップ（１２００）と、
（ｃ）圧力Ｐが哺乳動物の気管の虚脱を示す負の閾値に達すると（１３００）、哺乳動物の肺内で目標呼気終末呼吸可能な液体容量すなわちＥＥＢＬＶを維持するために、所与の呼気期間の間、呼吸可能な液体を肺から送出しながら、因子Ｒに従って呼吸可能な液体の呼気フローをリアルタイムで減少させるステップ（１４００）と
を含む方法を対象とする。

【００６３】

好適な実施形態によれば、ＥＥＢＬＶは、２～８ｒｐｍの呼吸数および４～１０ｍＬ／Ｋｇの呼吸可能な液体の一回換気量に対して、１０～２０ｍｌ／Ｋｇである。

【００６４】

図２２に示されている好適な実施形態によれば、圧力Ｐの負の閾値は、約－５０ｃｍH_2O以下であり（１３５０）、呼吸可能な液体が肺から送出される所与の呼気期間は、呼吸可能な液体の一回換気量の少なくとも８０％を除去することを可能にする。

【００６５】

図２２に示されている好適な実施形態によれば、方法（１０００）は、圧力Ｐが約－１３０ｃｍH_2O未満（１３６０）、または約＋１３０ｃｍH_2Oを超える（１３７０））臨界値である場合、哺乳動物の肺から呼吸可能な液体を排出するステップ（１５００）をさらに含む。その場合、該方法は、臨界値に達したときにアラームをトリガするステップをさらに含み得る。

【００６６】

好適な実施形態によれば、方法（１０００）は、呼吸可能な液体を哺乳動物の肺の内外に圧送しながら、呼吸可能な液体の温度を下げ、および／または維持するステップをさらに含む。好ましくは、呼吸可能な液体の温度を下げ、および／または維持するステップは、
冷却流体を生成すること、および
呼吸可能な液体を哺乳動物の肺に再点滴する前に呼吸可能な液体を冷却するために、冷却流体を呼吸可能な液体と熱交換すること
を含む。

【００６７】

好適な実施形態によれば、方法（１０００）はさらに、
哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度を測定するステップと、
肺の中へ送り込まれる呼吸可能な液体の温度を調節するために、測定された呼気温度に応じて冷却流体の温度を調節するステップと
を含む。

【００６８】

好適な実施形態によれば、冷却流体（例えば、ＰＦＣ）の温度を調節するステップは、冷却流体が呼吸可能な液体と熱交換されるときに、第１の予め設定された期間の間、冷却流体のフローを維持すること、または第２の予め設定された期間の間、前記フローを停止させることにある。

【００６９】

図２は、本発明の好適な実施形態に係る、冷却ユニットを備えた換気装置の以下の異なる構成要素を概略的に示している。
（１）ＧＵＩ： データを入力し、測定値、トレースおよび結果を表示するためのグラフィック・ユーザ・インターフェース
（２）ＶＣＵ：リアルタイムでの換気装置制御ユニット
（３）温度センサ、ＶＣＵ用の２つの圧力センサ、および回転弁用の位置センサを有する患者に対するＹコネクタ、任意選択的に、映像切替器（ＶＳＵ）およびインジケータライト用の大きなダイナミクスを有する温度センサおよび圧力センサ

（４～７）４つのバイナリ弁、好ましくはバイナリ常開型で電解弁であって、状態フィードバック（オン／オフ）を有するバイナリ弁
（８）呼気：ピストンヘッド位置の絶対測定による動力化
（９）吸気：ピストンヘッド位置の絶対測定による動力化
（１０）シリンダおよびポンプヘッド、弁と同じ高さでの吸気
（１１）シリンダおよびポンプヘッド、弁と同じレベルでの呼気
（１２）（１３）内のＰＦＣの容量を測定するためのスケール
（１３）（３）より下方に配置されたバッファリザーバ
（１４）（１５）内のＰＦＣの容量を測定するためのスケール
（１５）温度センサを備えた酸素供給器（１６）ＰＦＣ排出を保持することができる粒子フィルタ
（１７）重力フィラーまたはバッグ
（１８）手動ガス混合器
（１９）温度センサを備えた熱伝導流体を循環させるための循環ポンプ
（２０）熱交換器

【００７０】

冷却機器

上述したように、本発明の別の態様は、哺乳動物（例えば、ヒト）の液体換気中の低体温の安全な誘導のための機器を対象とする。

【００７１】

図７に示されているように、機器（２００）は、冷却流体が循環するときに冷却温度の冷却流体（ＣＦ）を生成するように構成された冷却ユニット（２１０）を備える。冷却流体は、好ましくは－１０℃～＋２０℃、およびこの範囲の全ての値の温度の水、好ましくは冷水を含み得る。冷却ユニットは、冷却流体を受け取る（２１６）ために液体換気装置（１００）の酸素供給器（１２０）と流体連通している（２１６）。該機器はさらに、酸素供給器（１２０）および冷却ユニット（２１０）と流体連通する制御可能なポンプユニット（２３０）を備える。制御可能なポンプユニット（２３０）は、冷却流体（ＣＦ）を冷却ユニットから酸素供給器モジュール（１２０）に戻すように構成され、酸素供給器モジュールにおいて、冷却流体（ＣＦ）が酸素供給器モジュール内を循環する液体換気装置（１００）の呼吸可能な液体（ＢＬ）と熱交換されて（２４０）、冷却された含酸素呼吸可能な液体を哺乳動物の肺へ再点滴する前に酸素供給器によって酸素供給された呼吸可能な液体の吸気温度を制御する。呼吸可能な液体は、典型的には、パーフルオロカーボンすなわちＰＦＣを含む。液体換気装置（１００）は、哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度をリアルタイムで測定するための温度センサ（２６０）を備え、温度センサは、制御可能なポンプユニット（２３０）に動作可能に接続されて、冷却流体のフローを修正し、ひいては、測定された呼気温度に応じて呼吸可能な液体の吸気温度を調節する。

【００７２】

図８（Ａ）は、ポンプユニット（２３０）の制御のアルゴリズムの一例であり、ポンプユニットの制御は、第１の予め設定された期間（例えば、２０秒）の間、ポンプユニットをオンにし、第２の予め設定された期間（３０秒）の間、ポンプユニットをオフにして、冷却ユニットおよび酸素供給器を通過する冷却液のフローを制御することにある。図８（Ｂ）は、制御ユニットが約３１℃の呼気フローの目標温度に到達させて維持するようにポンプアセンブリを制御する方法の一例である。

【００７３】

代替的に、ポンプユニットは、酸素供給器における熱交換の冷却力を制御するために、制御された質量流量で冷却流体を圧送するように構成され得る。次に、ポンプは、冷却流体の質量流量を制御し、その結果、酸素供給器内の呼吸可能な液体の温度を変化させるように構成された、液体換気装置のプロセッサモジュールに動作可能に接続される。

【００７４】

哺乳動物（例えば、ヒト）における低体温の誘導方法が図２３に示されている。方法（２０００）は、
（ａ）冷却ユニットを用いて冷却温度の冷却流体を生成するステップ（２１００）と、
（ｂ）液体換気装置の酸素供給器内に冷却流体を制御可能に循環させて、酸素供給器において、冷却流体を液体換気装置の呼吸可能な液体（例えば、ＰＦＣ）と熱交換して、呼吸可能な液体を哺乳動物の肺へ再点滴する前に酸素供給器によって酸素供給された呼吸可能な液体の吸気温度を制御するステップと（２２００）と、
（ｃ）哺乳動物の肺から送出された呼吸可能な液体の呼気温度をリアルタイムで測定するステップ（２３００）と、
（ｄ）冷却ユニットおよび酸素供給器内を循環する冷却流体のフローを修正することによって、ステップ（ｃ）（２３００）において測定された呼気温度に応じて呼吸可能な液体の吸気温度をリアルタイムで調節するステップ（２４００）と
を含む。

【００７５】

好ましくは、冷却ユニットおよび酸素供給器内を循環する冷却流体のフローを修正するステップ（２４００）は、図８に示されているように、第１の予め設定された期間（例えば、２０秒）の間、冷却流体を循環させ、第２の予め設定された期間（例えば、３０秒）の間、冷却液の循環を停止させることにある。

【００７６】

代替的に、該方法は、酸素供給器内の熱交換の冷却力を制御するために、酸素供給器内へ循環する冷却液の質量流量を変化させるステップをさらに含み得る。好ましくは、方法（２０００）は、次に、冷却ユニット内を循環する冷却液の質量流量を変化させることによって酸素供給器内を循環する呼吸可能な液体の温度を変化させるステップをさらに含む。

【実施例】

【００７７】

肺充填の異なる条件での完全液体換気の急性効果

予備実験では、４匹の麻酔された子ブタにおける胸部コンピュータ断層撮影（ＣＴスキャン）によって、肺容量を評価した。呼気終末肺気量は、ＰＥＥＰ＝０ｃｍH_2O、５ｃｍH_2Oで、それぞれ１３．８±１．８ｍｌ／ｋｇ、３７．７±８．８ｍｌ／ｋｇを達成した。これは、この範囲の中央の生理学的ＦＲＣ（およそ乳児の２５～３０ｍｌ／ｋｇ）を示す以前の所見と一致する。したがって、本発明者らは、これらの「極端な」生理学的容量に近い、すなわち、それぞれ１５ｍｌ／ｋｇまたは３０ｍｌ／ｋｇのいずれかの推定ＦＲＣ未満または推定ＦＲＣに近い、呼気終末ＰＦＣ容量（ＥＥＢＬＶ）でＴＬＶの効果を評価することを決めた。図１に示されているような小動物用の専用装置を使用した。ＴＬＶは、パーフルオロオクチルブロミド（ＰＦＯＢ）ＴＬＶで誘導された。図９に示されているように、２つの選択されたＥＥＢＬＶレベルの評価は、８ｍｌ／ｋｇまたは１６ｍｌ／ｋｇのいずれかで設定された２つの異なるレベルの一回換気量（ＴＶ）と組み合わされた（TV_8-EV_{15}群、$TV_{16}-EV_{15}$群、TV_8-EV_{30}群、$TV_{16}-EV_{30}$群）。全ての群において、動物は、３０分間のＴＬＶ（各群ｎにおいてｎ＝５）に供され、呼吸速度は、全ての群において同様の毎分換気量を維持するように固定された（すなわち、ＴＶ＝８ｍｌ／ｋｇまたは１６ｍｌ／ｋｇの群では、それぞれ９サイクル対４．５サイクル）。追加の群のシャム動物を、ＴＶＬ（ｎ＝５）を用いない従来のガス換気に供した。

【００７８】

以下の表１Ａおよび表１Ｂに示されているように、１５ｍｌ／ｋｇおよび３０ｍｌ／ｋｇの目標ＥＥＢＬＶは、対応する群のＴＬＶ全体を通して維持された。驚くべきことに、呼気終末静圧は、３０ｍｌ／ｋｇのＥＥＢＬＶが充填された群における＋６～８ｃｍH_2Oと比較して、１５ｍｌ／ｋｇで設定されたＥＥＢＬＶを有する２つの群においては負であった。この特有の所見は、ＴＬＶ中にピストンポンプによって推進される能動的な呼気で説明され得る。TV_8-EV_{15}群およびTV_8-EV_{30}群では、これはわずかな凹み

をもたらし、実際のＥＥＢＬＶが依然としてＦＲＣ未満であることを示唆し得る。さらに吸気終末肺胞休止圧力は、異なる群において、ＴＶおよびＥＥＢＬＶと共に増加し、ＴＶ$_{8}$－ＥＶ$_{30}$において最大値約２０ｃｍＨ$_{2}$Ｏを達成した。血液酸素化およびｐＨは、シャム動物に対する異なる群において、ＴＬＶ中に大きく修正されなかった。

【００７９】

表１Ａ：呼気終末圧（ｃｍＨ$_{2}$Ｏ）および液体の容量（ｍｌ／ｋｇ）

パラメータ	群	平均値およびその平均値の標準誤差（ｓｅｍ）	ＴＬＶ中の時間（分）					
			5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0
呼気終末圧力(cmH20)	TV8-EV15	平均値	1.5	-1.5	-2.0	-0.8	-0.6	-1.0
		sem	1.1	1.3	1.0	1.1	1.1	0.9
	TV8-EV30	平均値	6.3	7.8	7.4	7.6	8.1	7.7
		sem	1.4	0.7	0.8	0.4	0.6	0.8
	TV16-EV15	平均値	0.1	-0.8	-1.1	-1.6	-1.5	-1.2
		sem	2.2	1.5	1.4	0.7	0.8	0.9
	TV16-EV30	平均値	6.8	7.8	7.2	7.5	7.1	6.7
		sem	2.2	3.0	2.5	2.7	2.5	2.7
吸気終末圧力(cmH20)	TV8-EV15	平均値	8.0	7.3	8.1	6.8	6.8	6.9
		sem	0.9	1.6	1.3	1.0	0.9	1.0
	TV8-EV30	平均値	16.9	16.3	15.6	15.7	16.0	15.0
		sem	1.1	1.1	0.9	0.7	1.1	0.9
	TV16-EV15	平均値	14.7	14.4	12.7	12.8	12.3	11.9
		sem	1.3	1.4	1.7	1.1	1.2	1.0
	TV16-EV30	平均値	19.3	20.7	22.2	18.7	18.3	18.3
		sem	2.4	2.3	1.5	2.4	2.2	2.2
呼気終末液体容量(ml/kg)	TV8-EV15	平均値	16.5	17.0	17.8	17.8	17.2	17.8
		sem	2.0	2.1	2.1	1.9	0.9	1.5
	TV8-EV30	平均値	31.4	32.1	30.7	31.8	31.3	29.2
		sem	2.7	0.7	0.9	1.9	1.1	1.1
	TV16-EV15	平均値	16.9	17.3	16.2	16.6	16.9	18.3
		sem	1.5	1.0	1.2	1.2	1.5	2.2
	TV16-EV30	平均値	29.3	31.9	31.9	31.9	32.4	31.1
		sem	1.4	0.6	0.9	0.9	1.2	0.9

【００８０】

表１Ｂ：血液分圧（ｍｍＨｇ）

			時間		
			ベースライン	TLV	ＴＬＶ後の３６０分
PO2 (mmHg)	TV8-EV15	平均値	209.2	156.2	184.0
		sem	19.4	28.4	47.3
	TV8-EV30	平均値	204.2	173.4	187.0
		sem	25.1	58.1	53.7
	TV16-EV15	平均値	203.0	203.4	159.2
		sem	8.0	37.0	9.9
	TV16-EV30	平均値	193.8	195.6	104.8
		sem	10.1	43.2	19.5

【００８１】

完全液体換気後の動物回復

図９に示されているように３０分間のＴＬＶのエピソード後、子ブタを、５時間の従来の機械的換気に供し、その後、子ブタを換気から離して、覚醒させた。酸素富化は、半密閉ケージを使用して２４時間の間、許可された。自発呼吸に戻った後、ガス交換および血行動態パラメータは、シャムに対して、以前にＴＬＶに供された動物において、大きく修正されなかった。他の群と比較して、$TV_{16}-EV_{30}$において、pO_2の有意でない減少が観察された。さらに、まさにこの群の２匹の動物は、覚醒後、深刻な急性呼吸不全を急速に示した。それらの動物は安楽死させられ、グロス死後分析は、肉眼的肺鬱血および肺出血を示した。

【００８２】

ＴＬＶ後数日は、TV_8-EV_{15}群、$TV_{16}-EV_{15}$群、TV_8-EV_{30}群からの動物は、シャムと比較して呼吸機能障害の徴候を示さなかった。これらの動物は、急性呼吸苦の徴候の無い状態で３日間、追跡された。一方、$TV_{16}-EV_{30}$群からの３匹の生存動物において、呼吸苦および呼吸困難が観察された。呼吸速度は、２４時間後に、シャム動物（$p<0.05$）における４１±８呼吸／分と比較して、１４５±９呼吸／分を達成した。$TV_{16}-EV_{30}$群で２４時間後に２匹の動物、およびＴＬＶ後の４８時間後に最後の１匹をそれぞれ、持続的多呼吸のために安楽死させた。

【００８３】

肺の組織学的検査は、他の全ての群と比較して、$TV_{16}-EV_{30}$群において、深刻な肺変化を確認した。実際に、本発明者らは、シャム、TV_8-EV_{15}群、$TV_{16}-EV_{15}$群、TV_8-EV_{30}群において正常外見を観察した。本発明者らは、いくつかの領域において、感染の非特異的な病巣のみを観察した。$TV_{16}-EV_{30}$では、本発明者らは、深刻な肺胞炎、肺胞出血、および硝子膜を含む、びまん性肺胞障害の典型的な変化を観察した。いくつかの領域は、$TV_{16}-EV_{30}$群において過拡張に対応する典型的な「バルーン状」パターンを有する肺胞または気管支の拡張を示した。

【００８４】

大型動物における自動化ＴＬＶのための技術的アップスケール

以前の実験は、ＴＬＶの肺保存的アプローチが、子ブタの生理学的状態および病態生理学的状態の両方において完全な利益を有する安全なＴＬＶを提供し得ることを示した。大型動物では、より重い体重、より大きい胸部サイズおよびより高い肺の成熟度から、これらの所見は推定され得ないと言える。したがって、液体換気装置は、アップスケールされ、技術は、１００ｋｇまでの大型動物用に設計されている。全ての構成要素を、医療用の特定の材料を使用して適合させた（図５、図６Ａ、および図６Ｂ）。また、ＴＬＶプロセスは自動化されている。肺へ送り込まれる液体容量を推定し、重要なパラメータであることが実証されているので所与の目標のＥＥＢＬＶを維持するための特定のアルゴリズムが開発されている。このことにより、呼気ＴＶは、治験責任医師によって設定されたＥＥＢＬＶを正確に維持するために、換気装置によって連続的かつ自動的に修正された（図１０）。同様に、本発明者らの主な目標が、ここでは、急速な低体温の誘導のためにＴＬＶを使用することであるので、ＰＦＣ初期温度および再加温速度が計算された。

【００８５】

完全（または一回）液体換気（ＴＬＶ）は、呼吸可能な液体（ＢＬ）の一回換気量が完全に充填された肺を換気するために、専用の機械システムを必要とする。液体換気装置は、呼気位相の終了時の肺内の呼吸可能な液体の量（ＥＥＢＬＶ）が臨床医によって指定された目標ＥＥＢＬＶに確実に近い量になるように、肺に対してＢＬの一回換気量V_tを導入し、回収する。ＥＥＢＬＶの測定値は、患者の体重、呼気終末圧または換気装置内の液体容量を監視することによって得られる。この目的のために、酸素供給器（１２０）の重量を測定するために酸素供給器の下に配置されたスケール（１１４）（図６Ａを参照）を使用して、酸素供給器内のＢＬの容量が測定され得る。別の方法は、圧力センサ、または酸素供給器内のＢＬのレベルを測定するための液体フロートセンサなどを酸素供給器に設けて、換気装置内のＢＬの容量を計算することである。指数ｋが付けられた各呼吸サイク

ルについて、呼気終末呼吸可能な液体容量、ＥＥＢＬＶ［ｋ］は、酸素供給器内に位置するＢＬの測定値（Ｖｏｘｙｇｅｎａｔｏｒ）、ＢＬの一次容量（Ｖｐｒｉｍ）（ＴＬＶ前の液体換気装置内のＢＬの初期容量）の知識、および２つのポンプ内のＢＬの容量を使用して、換気装置制御ユニット（ＶＣＵ）によって計算される。換気装置（１００）がリザーバ（１１０）を備える場合、第２のスケール（１１２）が、同じ目的のために使用され得るリザーバの下に配置され得る。

【００８６】

制御ユニットモジュールは、測定されたＥＥＢＬＶ（ＥＥＢＬＶ［ｋ］）および目標ＥＥＢＬＶ（ＥＥＢＬＶｒｅｆ［ｋ］）に従って、ＥＥＢＬＶ補正値、ΔＶ［ｋ］を計算する。

$$\Delta V[k] = (EEBLVref[k] - EEBLV[k])$$

ここで、ｋはサイクルの指数である。ＥＥＢＬＶの要求補正値、ΔＶ［ｋ］は、１サイクル中に（負の場合）肺から回収する、または（正の場合）肺に追加するＢＬの容量である。目標吸気量および目標呼気量は、目標換気量V_t［ｋ］および要求補正値ΔＶ［ｋ］を用いて計算される。

ＥＥＢＬＶを減少させる必要がある場合（ΔＶ［ｋ］＜０）、次に吸入される液体は、$V_i[k+1] = V_t[k] - |\Delta V[k]|$となる。ＥＥＢＬＶを増加させる必要がある場合（ΔＶ［ｋ］＞０）、次に吐き出される液体は、$V_e[k+1] = V_t[k] - |\Delta V[k]|$となる。本発明者らのＴＬＶプロトタイプの明確な利点は、独立したポンプのシステムを使用してＥＥＢＬＶを制御する能力、およびリザーバ内のＢＬ容量の測定値および２つのポンプ内のＢＬの測定値を使用して、ＥＥＢＬＶを推定する能力である。

【００８７】

上記によれば、図１８は、１７分（１０５０秒）の時点からの１４．５分間のブタ（８０ｋｇ）の換気中のＥＥＢＬＶ（ｍＬ）、吸気量Ｖｉｎｓｐｉ（ｍＬ）、および呼気量Ｖｅｘｐｉ（ｍＬ）の測定値を例として示している。

目標一回換気量：ＶＴ＝６ｍＬ／Ｋｇ（８０Ｋｇに対して、ＶＴ＝４８０ｍＬ）

目標呼吸数：Ｆ＝６ｂｐｍ

ＥＥＢＬＶは、リザーバ内の液体の量から推定される。ユーザによるＥＥＢＬＶｒｅｆの修正：ユーザは、１０ｍＬ／Ｋｇから１５ｍＬ／Ｋｇまで（８００ｍＬから１２００ｍＬまで）ＥＥＢＬＶを増加させるためにＥＥＢＬＶｒｅｆの値を修正し、その後、ユーザは、ＥＥＢＬＶｒｅｆを１５ｍＬ／Ｋｇから１０ｍＬ／Ｋｇに減少させる。吸入される液体容量および吐き出される液体容量は、目標ＥＥＢＬＶに達するように調節される（目標一回換気量＝４８０ｍＬ未満）。

【００８８】

図１５および図１６は、気管の虚脱が生じたときの呼吸サイクルデータを示している。特に、図１５は、１４５０秒の時点からの６０秒間のアップスケールされた換気装置（図５および図６）を使用した、７３Ｋｇのブタでの実験を示している。圧力の破線（図１５Ａ）は、－２５０ｃｍH_2Oでの虚脱の限界に対応し、呼吸数の破線（図１５Ｃ）は、６ｂｐｍの目標呼吸数を示し、ＥＥＢＬＶの破線（図１５Ｄ）は、８００ｍＬの目標ＥＥＬＶを示している。約１５秒の前に、目標に達する。ＥＥＢＬＶ＝８００ｍＬ／Ｋｇ（１０．９ｍＬ／Ｋｇ）（図１５Ｄ）、V_t＝５８５ｍＬ（８ｍＬ／Ｋｇ）（図１５Ｃのフロー）、Ｆ＝６ｂｐｍ（図１５Ｃ）、呼気時間は６秒である。１５秒の時点では、圧力が－２５０ｃｍH_2Oの閾値に達し、呼気フローが－１２０ｍＬ／秒から－６０ｍＬ／秒までリアルタイムで自動的に低減されて気道虚脱が止まる。残りの呼気時間は、延長された呼気時間が約１１秒になるように延長される。したがって、呼吸数は、延長された呼気時間のために、６ｂｐｍから４ｂｐｍに（２５秒の時点で計算された）、時間通りに低下する。ＥＥＢＬＶは、（８００ｍＬではなく）７８５ｍＬまで時間通りに低下する。この「アクシデント」に関係なく、ＥＥＢＬＶは、８００ｍＬの目標値辺りに調整された状態で維持される。２５秒以降、図１５Ａでは虚脱はもはや見られない。

【００８９】

ここで図１６を参照すると、気道虚脱現象が発生している間、圧力降下は、Ｙコネクタの位置で測定され、気道虚脱は、圧力が気道虚脱圧力限界に達すると、換気装置によって検出される。気道虚脱が換気装置によって検出されると、呼気フローは自動的に低減されて気道虚脱が止まり、ひいてはて、完全気道虚脱が防止される。フロー減少は、ユーザによって設定された気道虚脱制御の減少率ＲａｔｉｏＣＣに比例する。呼気の指数的成長位相の間に気道虚脱が生じている場合、残りの呼気時間は、ＲａｔｉｏＣＣの逆数に等しい比だけ延長される。次に、呼気フロープロファイルは、一回換気量の呼気を完了するための立ち下がりプロファイルとして再計算される。指数的成長位相の前に気道虚脱が生じている場合、呼気時間は修正されず、呼気フロープロファイルは、ＲａｔｉｏＣＣに等しい比だけ減少する。さらに、気道虚脱が検出されると、次の呼気での気道虚脱現象を防止するために換気パラメータを適合させる必要があることをオペレータに警告するアラームが作動される。

【００９０】

図１９および図２０は、アップスケールされた換気装置（図５および図６）を使用した、ブタ（６０～８０ｋｇ）における１時間の液体換気中に測定された信号、および液体換気の１３８秒（すなわち２．３分）の時点からの１分間（図１９Ｂ）および液体換気の２４３３秒（すなわち４０．５５分）の時点からの１分間の同じ信号を示す。ポンプシステムを用いてＹコネクタにおいて推定されたフロー（ｍＬ／秒）： 正の値：吸気フロー、負の値：呼気フロー（図１９Ａおよび図２０Ａ）。圧力ｃｍH_2O（図１９Ｂおよび図２０Ｂ）：細線：Ｙコネクタにおいて測定された圧力、破線：異なる値で設定された限界虚脱。瞬時呼吸数Ｆ（１分当たりの呼吸すなわちｂｐｍ）（図１９Ｃおよび図２０Ｃ）：細線：液体換気装置によって実現されたＦ、破線： ユーザによって設定された望ましい呼吸数Ｆ。

【００９１】

図１９Ｂは、液体換気の２．３分の時点から１分間の同じ信号を示す。圧力の破線は、－２５０ｃｍH_2Oに設定された虚脱限界に対応し、破線は、所望の呼吸数が６ｂｐｍに設定されていることを示している。０秒～２４秒：通常の液体換気３サイクルは虚脱なし。測定された呼吸数（Ｆ）は、６ｂｐｍ（１０秒のサイクル）で設定された所望の呼吸数に等しい。呼気プロファイルは、Ｙコネクタにおいて測定された圧力が－２５０ｃｍH_2O未満であるので、虚脱の回避を可能にする。呼気時間は７秒である。吸気時間は３秒である。２４秒～６０秒：３回の虚脱が検出されている。これらの瞬間において、Ｙコネクタにおいて測定された圧力は、－２５０ｃｍH_2O（オペレータによって設定された値）未満である。２４秒の時点では、呼気フローは、－１４０ｍＬ／秒から－７０ｍＬ／秒まで自動的に減少し、呼気時間は１１秒に増加される。そのため、推定瞬時呼吸数は、６ｂｐｍから４ｂｐｍに（３４秒の時点で）減少する。

【００９２】

図２０は、液体換気の４０．５５分の時点から１分間測定された信号を示している。０秒～３０秒：虚脱が検出されている。これらの瞬間において、Ｙコネクタにおいて測定された圧力は、－２５０ｃｍH_2O（オペレータによって設定された値）未満である。４．２秒の時点では、呼気フローは、－１２０ｍＬ／秒から－６０ｍＬ／秒まで自動的に減少し、呼気時間は１１秒に増加される。そのため、推定瞬時呼吸数は、目標６ｂｐｍではなく４ｂｐｍである。３０秒以降：Ｙコネクタで測定された圧力が－２５０ｃｍH_2O未満であるので、虚脱の無い正常な液体換気。呼気時間は７秒である。吸気時間は３秒である。したがって、測定された呼吸数（Ｆ）は、６ｂｐｍ（１０秒のサイクル）で設定された所望の呼吸数に等しい。

【００９３】

同じアプローチを使用した完全液体換気は、大型ブタにおける超高速冷却および安全性を提供し得る。

大型動物におけるＴＬＶ用の関連するセッティングは、予備実験によって決定されている。図１１に示されているように、体重６７±３ｋｇの４匹のブタが、ＴＶおよびＥＥＢ

ＬＶが８ｍｌ／ｋｇおよび１０ｍｌ／ｋｇでそれぞれ設定された３０分間のＴＬＶに供された。ＦＲＣ未満のＥＥＢＬＶを維持することが可能であった。３１～３３℃の目標温度範囲は、全身において２０分未満で達成された（図１２を参照）。ガス交換は、基準換気と比較して、３０分間のＴＬＶの後、正常であった。３０分間のＴＬＶの後、動物は従来のガス換気を再開し、ゆっくりと再加温された。動物は、４～６時間以内に換気から離され、その後、酸素補給なしに動物の部屋に戻された。全ての動物は、呼吸苦の徴候なしに優れた回復を示した。肺ガス交換は、動脈血ｐＨおよびO_2およびCO_2の分圧で示されるように、従来の機械的換気と比較して、ＴＬＶ中に修正されなかった（図１３）。さらに、血中酸素飽和度は、ＴＬＶ後の初日から経過観察の終わりまで、全ての動物において、９７～９８％を上回った状態で維持され、処置の長期的な肺耐容性を示した。１０日後、動物を肺採取のために安楽死させた。図１４に示されているように、移植肺のＣＴスキャン撮像は、肺実質全体がびまん性に低吸収を誘発しているので、ＰＦＣ残留の肉眼的病巣を示さなかった。

【００９４】

ＦＲＣ未満のＰＦＣでの不完全な肺充填およびその後の一回液体換気による、ＴＬＶの新規のアプローチを開示する。これは、本来、充填位相以後は肺がＰＦＣで完全に満たされるべきであり、完全に脱気されるべきであるという以前の考えと比較して、根本的なパラダイムシフトを表している。ＴＬＶのこの肺保存的アプローチは、ＦＲＣ範囲未満のＥＥＢＬＶを継続的に制御する、大型動物用のアップスケールされた装置を用いてさらに自動化された。部分液体換気は、ヒトで試験されたが、最大規模の試みが、この処置の実際の安全性に関する疑念を高めた。これらの否定的な結果は、経験的に十分に解明されず、その正確な誘導方法にもかかわらず、液体換気のあらゆる方法が、それ自体外傷リスクを高めると誇張されることが多かった。したがって、ＴＬＶ中に、肺機能を正確に評価し、自発呼吸の再開後のその遅延結果を評価することが重要であった。ここで、予想ＦＲＣ未満のＥＥＢＬＶを制御するときに、ＴＬＶが安全に誘導され得ることを示す。この手順は、子ブタおよび大型ブタにおける超高速冷却を依然として提供でき、小動物における以前の結果を強化した。これは、肺洗浄、薬剤送達、または肺撮像のための液体換気の他の用途に加えて、心停止患者における目標温度管理のための有望な展望を開く。

【００９５】

ここまで、ＴＬＶに関するほとんどの報告は、平均して２０～３０ｍｌ／ｋｇおよび１５～３０ｍｌ／ｋｇのＥＥＢＬＶおよびＴＶを用いて、小児呼吸器疾患の動物モデルにおいて行われたものである。主な理論的根拠は、ＴＬＶが気液界面を完全に消滅させ、肺リクルートメントを最適化することができるということであった。しかしながら、長期の肺回復が自発呼吸の再開後に評価されたことは稀であり、このことは、結果の解釈を制限することが多いことが明らかであった。ここで、このようなアプローチは実際には有害であることがあり、気液界面が初期位相において完全に消滅していない場合でも、低ＥＥＢＬＶの不完全な充填が好ましいことが示されている。例えば、本発明者らはさらに、圧力－容量曲線分析を行っており、これは、変曲点が約４０ｍｌ／ｋｇの液体容量および１５ｃｍH_2Oの肺胞圧で起こることを示しており、この点を超えると、過膨張および肺胞過拡張が起こり得ることを示唆している。これはまた、急性呼吸窮迫症候群を有する患者の部分液体換気の失敗についての考えられる説明を提示することができる。実際に、上述のピボタル試験では、ＰＥＥＰ＝１３ｃｍH_2OおよびＴＶ＝８～１０ｍｌ／ｋｇでの従来のガス換気中に、１０ｍｌ／ｋｇまたは２０ｍｌ／ｋｇのパーフルブロンの静的気管内投与を試験した。結果として、本研究で観察された肺胞圧をはるかに上回る、平均３０ｃｍH_2Oの高い吸気終末肺胞圧となった。これは、部分液体換気の推定される利点を完全に損なう非常に高い肺容量につながる可能性がある。全体として、本発明者らの所見は、ＴＬＶの最良の耐容性を示す条件が、ＦＲＣ未満の肺充填に関連しており、これは、上部肺領域のある特定のレベルのディリクルートメント肺胞の原因となり得ることを示唆している。この肺胞リザーブは、液体換気中の液体の一回換気量の後続の安全な追加を可能にし得る。したがって、呼気時の液体分布の特定のレベルの不均一性は、逆説的に言えば、より

保存的であり得る。

【００９６】

さらに、重要な所見は、肺保存的ＴＬＶが子ブタおよび成体ブタの両方において非常に速い冷却を発揮するということである。これは、８０ｋｇまでの体重の動物におけるこの所見を確認するための最初の研究であり、ＴＬＶの体重独立冷却速度をさらに強調するものである。このような冷却は、成体ウサギにおいて心停止後の強い神経学的利益をもたらすことが示された。さらなる実験では、本発明者らはさらに、低酸素虚血性脳症後の心停止の新生児モデルにおいても、利益が観察され得ることを示した。このことは、虚血性傷害後の低体温の非常に狭い治療域の仮説を支持する。治療的低体温によって治療されるヒトにおいて、目標温度は通常、少なくとも３～４時間の冷却後に達成されるが、ＴＬＶは、３０分未満で全身冷却をもたらす。いくつかの技術は、急速な局所冷却をもたらすことが示されたが、ＴＬＶは、身体全体を急速に冷却することができ、ヘルメットまたは静脈洞内冷却による脳のように単一の身体区画を冷却するのではない。

【００９７】

最後に、技術的課題が克服された。最初に、８０ｋｇまでの大型動物においてＴＬＶを実行することができる自動化液体換気装置が開発され、使用された。本発明者の知る限りでは、これは、自発呼吸の再開後の大型動物におけるＴＬＶの肺予後の最初の実証でもある。これにより、ＴＬＶは、ヒトにおけるさらなる応用のための現実的な戦略となる。

【００９８】

結論として、ＦＲＣ未満のパーフルオロカーボンの肺容量の正確かつ信頼性のある制御を有するＴＬＶは、不完全な初期脱気にもかかわらず、新規かつ安全な方法でＴＬＶの最大の可能性を提供し得ることが実証された。これは、部分的に充填された肺の「一回」液体換気によるパラダイムシフトを構成し、既知のＴＬＶアプローチとは大きく異なり、安全な臨床解釈のための有望な展望を開くものである。

【００９９】

当業者であれば、方法、換気装置および低体温を誘導するための機器の説明は例示的なものに過ぎず、決して限定することを意図していないことを理解するであろう。他の実施形態は、本開示の利益を有する当業者であれば容易に思い付くであろう。

【０１００】

さらに、開示されている方法、換気装置および低体温を誘導するための機器は、現在の液体換気技術の成熟度の欠如に関連する既存のニーズおよび問題に対する有益な解決策を提供するようにカスタマイズされ得る。

【０１０１】

明確にするために、方法、換気装置、および低体温を誘導するための機器の実施態様の所定の特徴の全てが示され、記載されているわけではない。当然のことながら、方法、換気装置、および低体温を誘導するための機器の任意のこのような実際の実施態様の開発において、アプリケーション関連、システム関連およびビジネス関連の制約の順守のような開発者の特定の目標を達成するために、多くの実施態様に固有の決定が行われなければならず、これらの特定の目標は、実施態様ごとに、また開発者ごとに異なることは理解されるであろう。さらに、開発努力は複雑で時間がかかるものかもしれないが、本開示の利益を有する人工換気装置の分野の当業者にとっては日常的な業務であることが理解されるであろう。

【０１０２】

様々なネットワークリンクが、本発明の文脈において暗黙的または明示的に使用され得る。リンクは、無線リンクとして描写され得るが、同軸ケーブル、光ファイバ、カテゴリ５ケーブルなどを使用して有線リンクとして具現化されてもよい。有線または無線アクセスポイント（図示せず）が、間のリンク上に存在し得る。同様に、任意の数のルータ（図示せず）が存在し、リンクの一部が、インターネットを通過し得る。

【０１０３】

本発明は、異なるモジュールがそれらの間で情報を交換する方法によって影響を受けな

い。例えば、制御ユニットのメモリモジュールおよびプロセッサモジュールは、並列バスによって接続され得るが、本発明の教示に影響を与えることなく、直列接続で接続されてもよく、または中間モジュール（図示せず）を備えてもよい。

【０１０４】

方法は、一般に、所望の結果をもたらす、首尾一貫した一連のステップであると考えられる。これらのステップは、物理量の物理的操作を必要とする。通常、必ずしもそうではないが、これらの量は、記憶され、転送され、組み合わされ、比較され、および他の方法で操作され得る電気信号または磁気信号／電磁信号の形をとる。主に、一般的な使用の理由から、これらの信号をビット、値、パラメータ、アイテム、要素、オブジェクト、シンボル、文字、用語、数字などと称することは、時には便利である。しかしながら、これらの用語および同様の用語の全ては、適切な物理量に関連付けられるべきであり、これらの量に適用される便利な標識にすぎないことに留意されたい。

【０１０５】

本発明の説明は、例示目的で提示されたものであり、網羅的であること、または開示された実施形態に限定されることを意図したものではない。多くの修正および変形が、当業者には明らかであろう。実施形態は、本発明の原理およびその実際の適用例を説明するために、また他の当業者が他の企図された用途に適し得る様々な修正を有する様々な実施形態を実施するために本発明を理解することができるように選択されたものである。

【図面】

【図１】

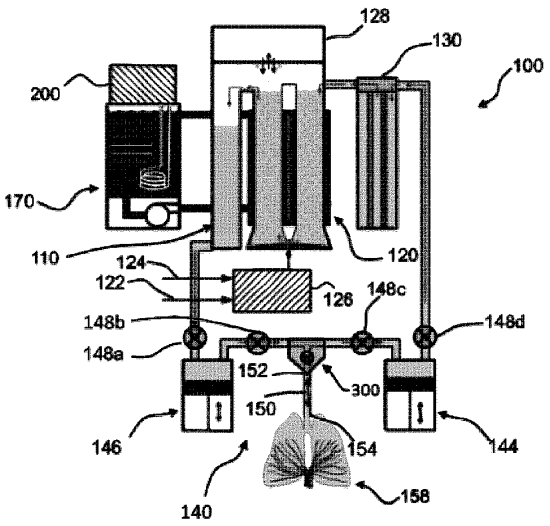


FIG. 1

【図２】

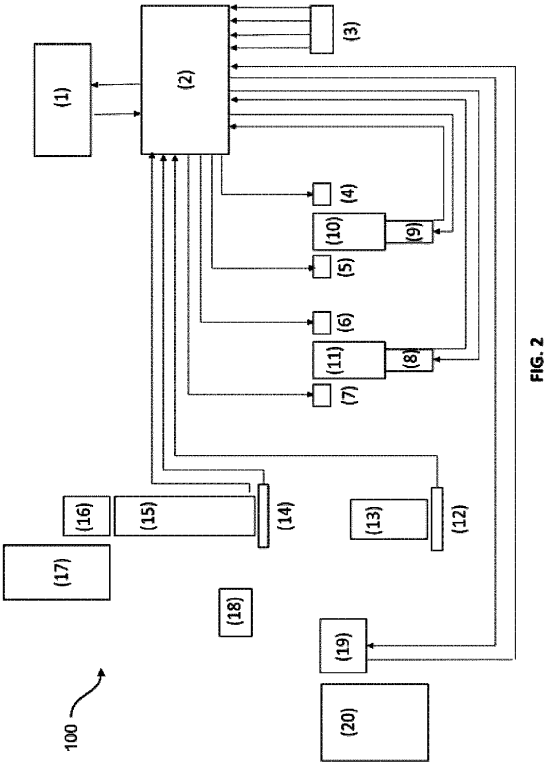


FIG. 2

【図３】

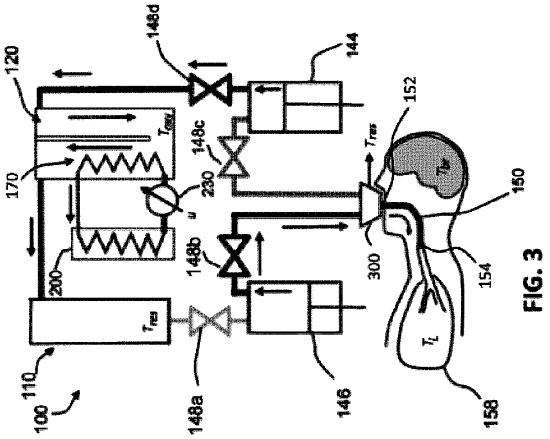


FIG. 3

【図４】

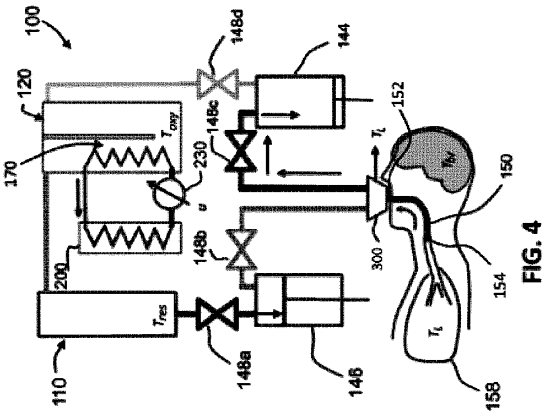


FIG. 4

【図５】

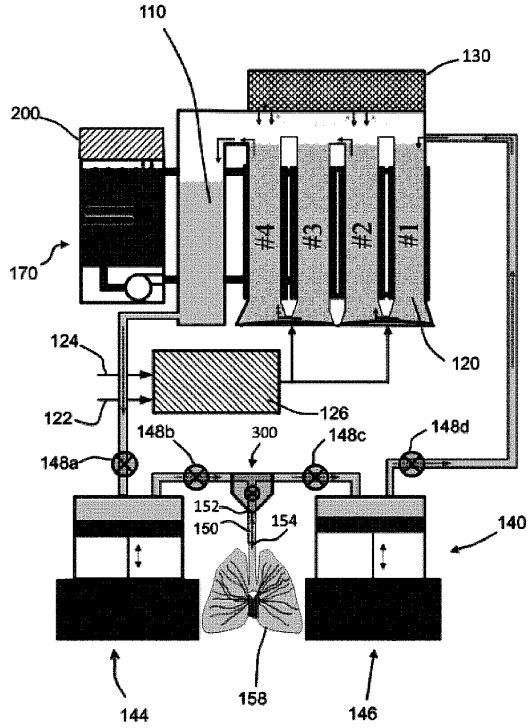


FIG. 5

【図６Ａ】

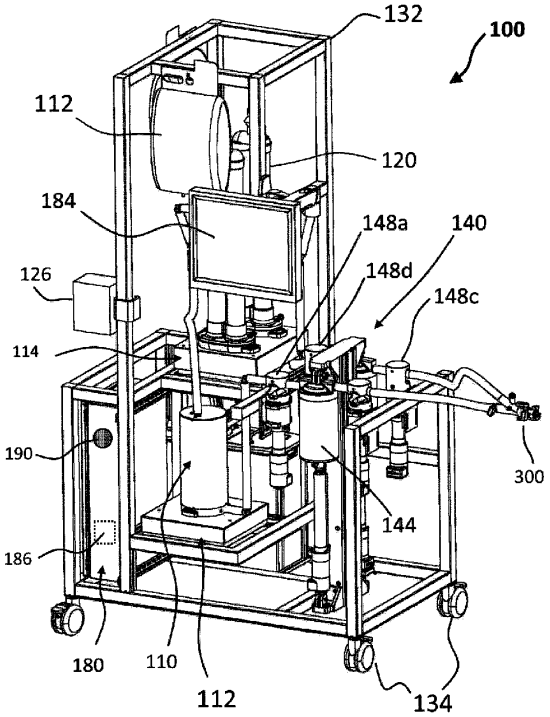


FIG. 6A

【図６Ｂ】

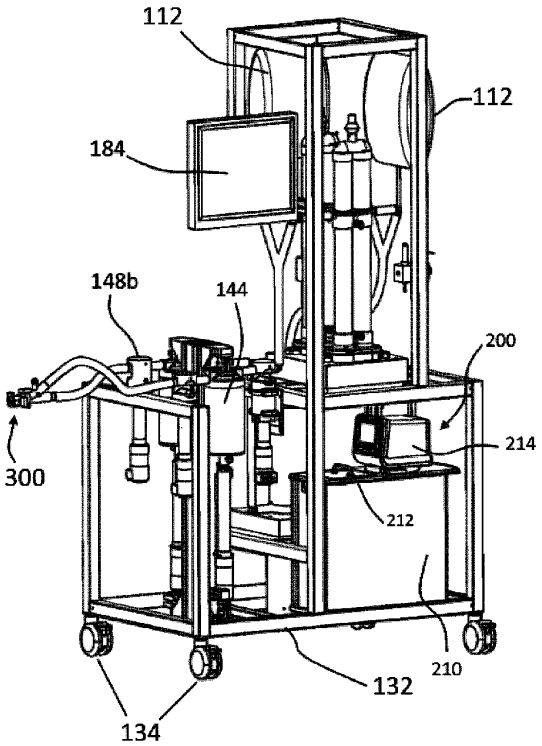


FIG. 6B

【図７】

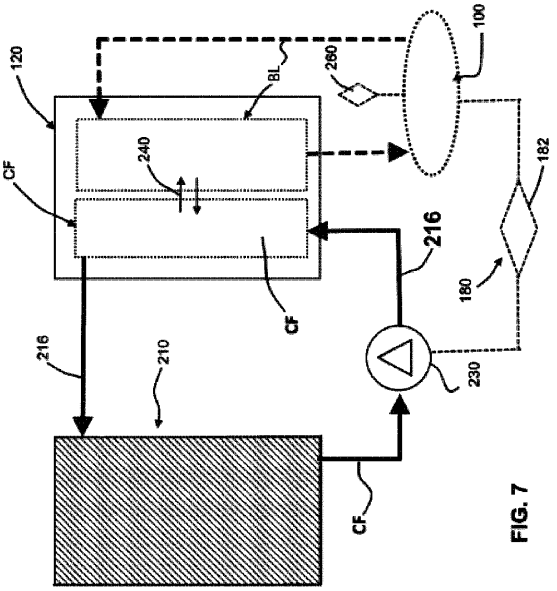
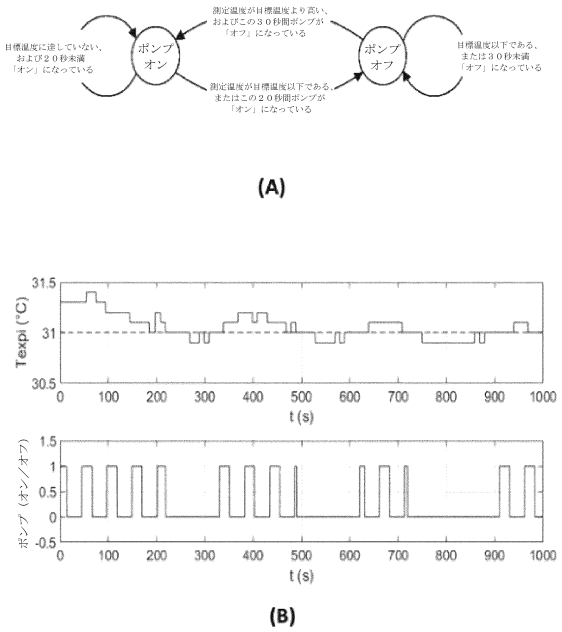
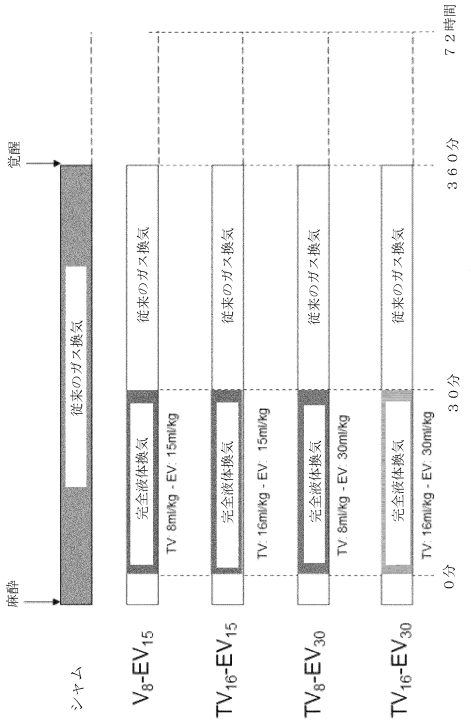


FIG. 7

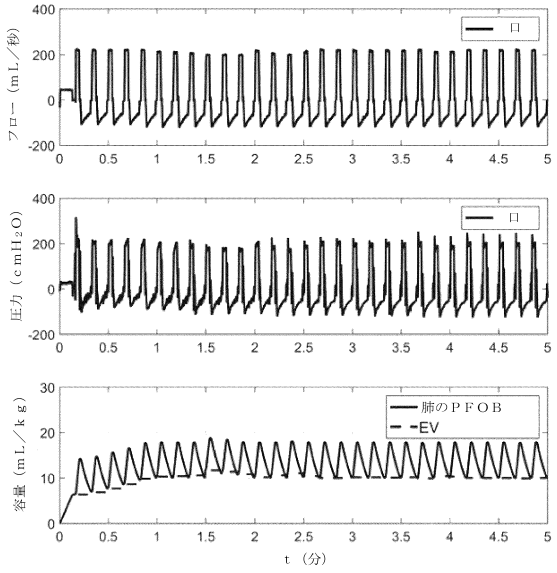
【図８】


目標温度に達していない、
および２０秒未満
「オン」になっている
ポンプ
オン
測定温度が目標温度より高い、
およびこの３０秒間ポンプが
「オフ」になっている
測定温度が目標温度以下である、
またはこの２０秒間ポンプが
「オン」になっている
ポンプ
オフ
目標温度以下である、
または３０秒未満
「オフ」になっている
(A)
Texpi (°C)
31.5
31
30.5
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000
t (s)
ポンプ（オン／オフ）
1.5
1
0.5
0
-0.5
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000
t (s)
(B)

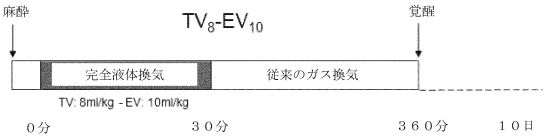
【図９】


７２時間
３６０分
３０分
０分
覚醒
麻酔
従来のガス換気
完全液体換気
TV 8ml/kg - EV 15ml/kg
TV 16ml/kg - EV 15ml/kg
TV 8ml/kg - EV 30ml/kg
TV 16ml/kg - EV 30ml/kg
シャム
V8-EV15
TV16-EV15
TV8-EV30
TV16-EV30

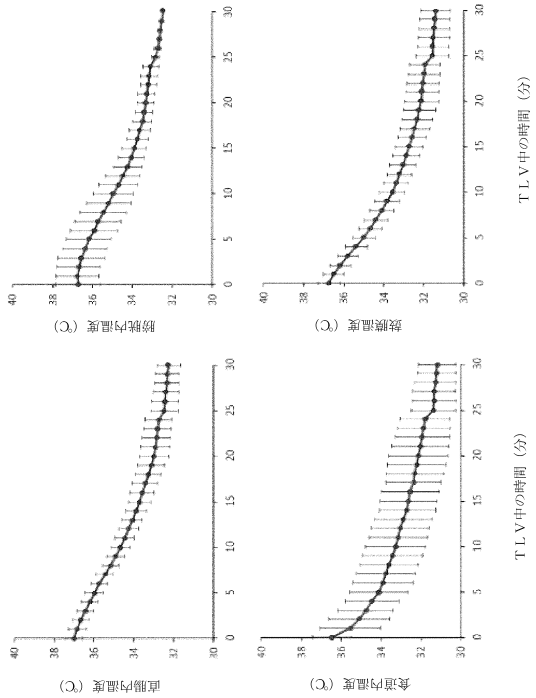
【図１０】


フロー（mL／秒）
圧力（cmH2O）
容量（mL／kg）
口
肺のPFOB
-EV
t（分）

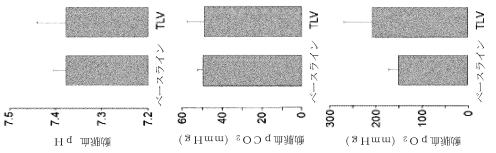
【図１１】


麻酔
TV8-EV10
覚醒
完全液体換気
従来のガス換気
TV: 8ml/kg - EV: 10ml/kg
０分
３０分
３６０分
１０日

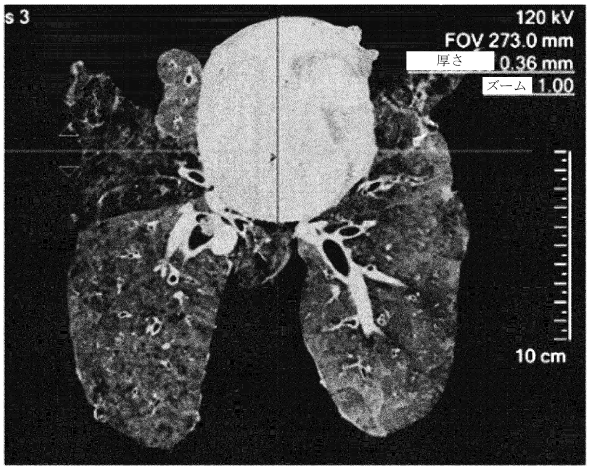
【図１２】



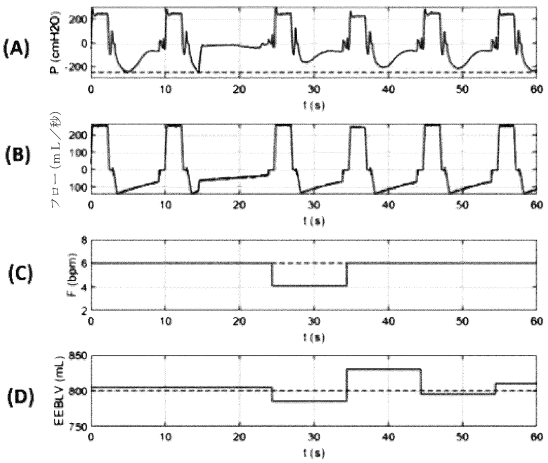
【図１３】



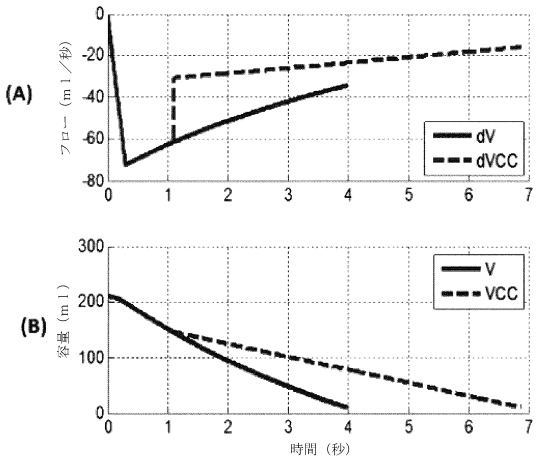
【図１４】



【図１５】



【図１６】



【図１７】

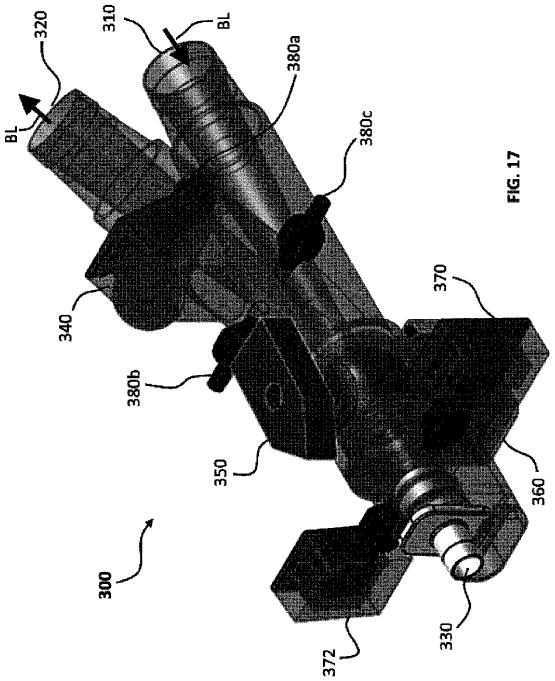


FIG. 17

【図１８】

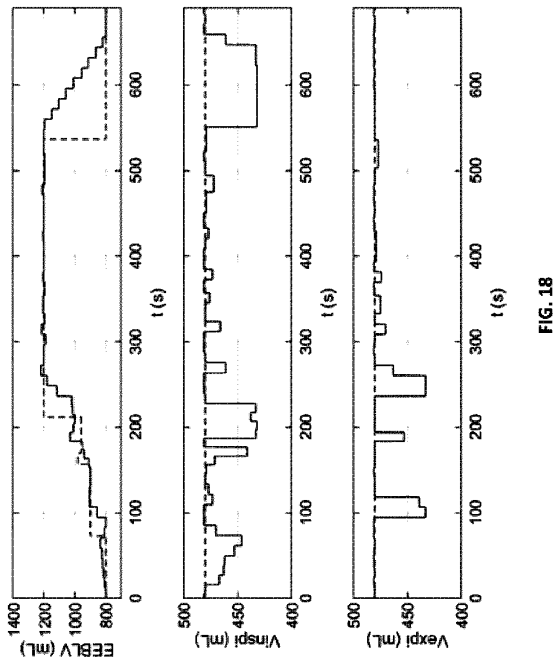
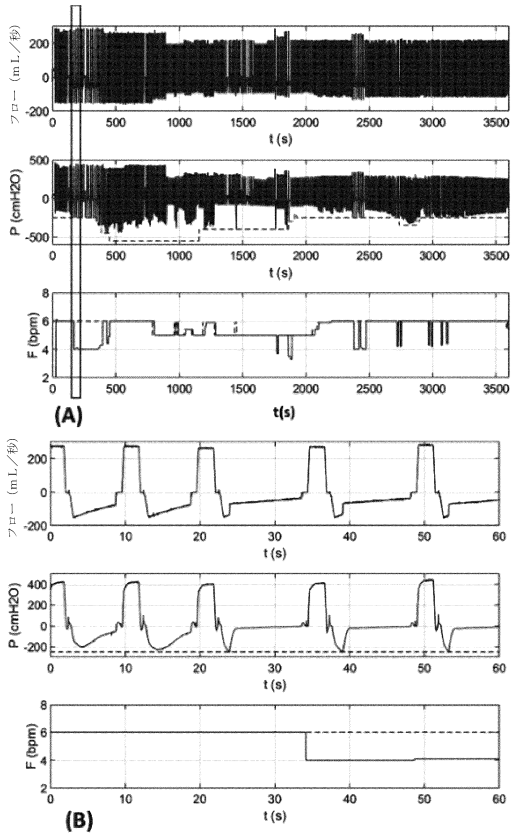
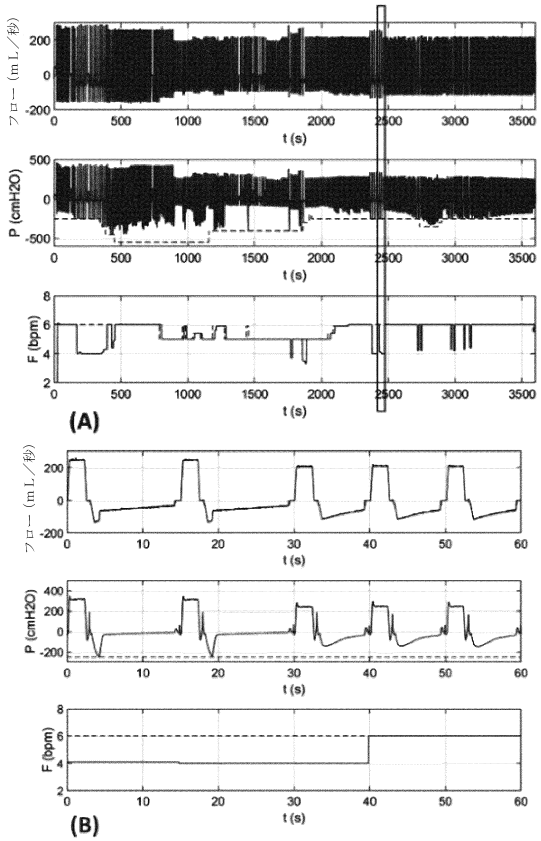


FIG. 18

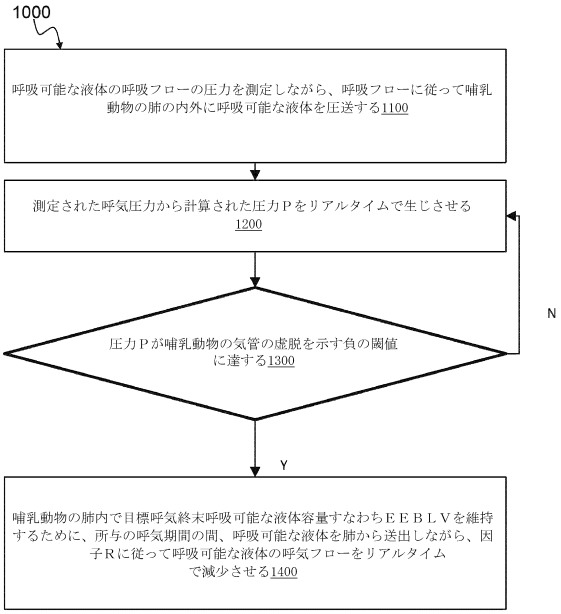
【図１９】



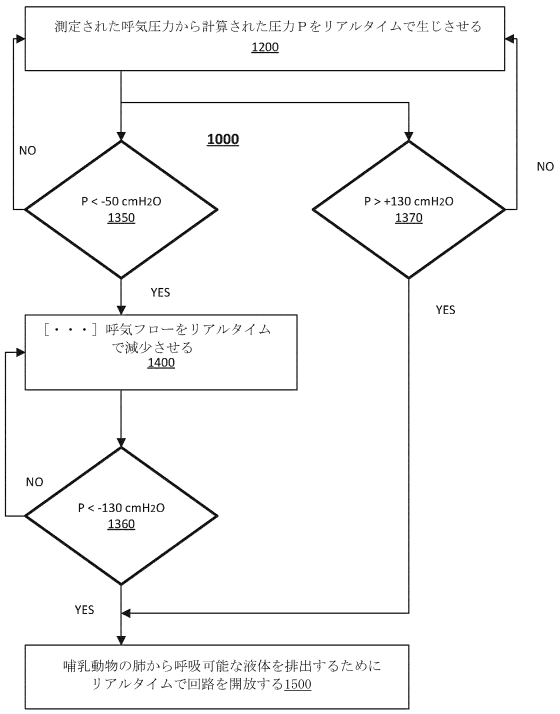
【図２０】



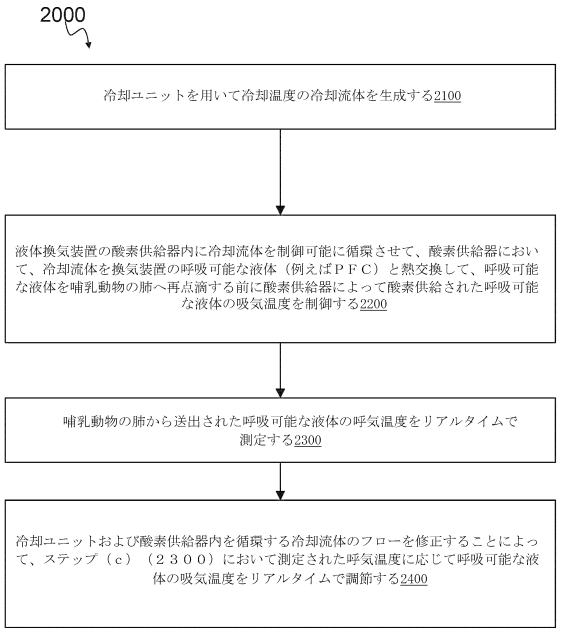
【図２１】



【図２２】



【図２３】



フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
フォール，７ アベニュー ドゥ ジェネラル デ ゴール
(73)特許権者 511074305
インセルム（インスティチュート ナショナル デ ラ サンテ エ デ ラ リシェルシェ メディカル）
フランス国，エフ－７５０１３ パリ，ル デ トルビアック，１０１
(73)特許権者 520403761
ユニベルシテ パリ エスト クレテイユ ヴァル デ マルヌ
フランス国，９４０１０ クレテイユ，６１ アベニュー ドゥ ジェネラル デ ゴール
(74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74)代理人 100208580
弁理士 三好 玲奈
(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72)発明者 ミショー，フィリップ
カナダ国，ケベック州 ジェイ１エヌ ２ダブリュー５，シャーブルック，３６４８ リュ ヘンリ－モンジョ
(72)発明者 ティシエ，ルノー
フランス国，７５０１３ パリ，１６ リュ デ フレール ダスティエ デ ラ ヴィジョリ
(72)発明者 コールハウアー，マティアス
フランス国，９４４１０ サン－モーリス，１３３ リュ ドゥ マルシャル ルクレール
(72)発明者 ムソー，ジュリアン
カナダ国，ケベック州 ジェイ５アール ４ダブリュー２，カンディアク，アパートメント ３０３，１８ プレイス メルシエ
(72)発明者 ナドー，マテュー
カナダ国，ケベック州 ジェイ０ビー １エル０，コンプトン，２９７ リュ アダム
(72)発明者 バンダム，ジョナサン
カナダ国，ケベック州 ジェイ０ビー ２エー０，マルタンヴィル，２６９ リュ プリンシパル エスト

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 特表平８－５０１９６９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｍ １６／００
Ａ６１Ｍ １６／１４
Ａ６１Ｂ ５／０８７