

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6949708号
(P6949708)

(45) 発行日 令和3年10月13日(2021. 10. 13)

(24) 登録日 令和3年9月27日(2021. 9. 27)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 M 1/36 (2006.01)
 A 6 1 M 1/36 1 2 1
 A 6 1 M 1/36 1 0 7

請求項の数 3 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2017-506273 (P2017-506273)	(73) 特許権者	597075904
(86) (22) 出願日	平成27年8月5日(2015. 8. 5)		フレゼニウス メディカル ケア ドイツ
(65) 公表番号	特表2017-526419 (P2017-526419A)		チェランド ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成29年9月14日(2017. 9. 14)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001618		ドイツ連邦共和国 デー6 1 3 5 2 パッ
(87) 国際公開番号	W02016/020061		ト ホンブルク エルゼ クレーナー ス
(87) 国際公開日	平成28年2月11日(2016. 2. 11)		トラーセ 1
審査請求日	平成30年8月6日(2018. 8. 6)	(74) 代理人	100094569
(31) 優先権主張番号	102014011675.1		弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成26年8月5日(2014. 8. 5)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ(DE)		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体外血液回路中の気泡の除去方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体外血液回路と、ポンプと、制御ユニットとを備えた体外血液処理ユニットであって、
 上記制御ユニットは、上記ポンプの停止後または上記ポンプの低められた速度での作動
 後であって体外血液処理の間に血液の輸送速度を上昇させるように構成され、

上記輸送速度は、 300 ml/min^2 以下の上昇勾配をもって上昇させられるように
 構成され、

上記体外血液回路におけるフラッシング液の流速が少なくともフラッシングプロセスの
 間において、血液処理の間に用いられる流速の範囲から外れており、

上記フラッシング液の流速はバースト的に昇降され、

上記フラッシングプロセスの間の上記体外血液回路における上記フラッシング液の流速
 は、少なくとも時々、 700 ml/min よりも大きい、

ことを特徴とする体外血液処理ユニット。

【請求項 2】

請求項 1 において、

上記制御ユニットは、処理の開始時に血液の輸送速度を 300 ml/min^2 以下の上
 昇勾配をもって上昇させるように構成されている

ことを特徴とする体外血液処理ユニット。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 において、

10

20

上記制御ユニットは、処理の中断後に血液の輸送速度を $300\text{ ml} / \text{min}^2$ 以下の上昇勾配をもって上昇させるように構成されていることを特徴とする体外血液処理ユニット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体外血液回路のターゲットゾーンから気泡を除去するための方法、および体外血液処理ユニットに関する。

【背景技術】

【0002】

10

マイクロバブルは、一般に、小さいため目には見えない数 μm 径の気泡である。マイクロバブルは、体外血液回路において様々な箇所および様々な状況で、とりわけ血液溶性ガスの放出によってまたは体外回路の真空領域における非常に小さな漏れにおける空気の入り込みによって生じ、体外ホースシステムまたは血液処理ユニットの内面に付着する。マイクロバブルが離れて人体内に侵入したときの影響はこれまで想定されていたよりもはるかに大きい。例えば、透析患者の肺、心臓および脳といった重要な器官においてマイクロバブルが発見された。

【0003】

マイクロバブル検出器を用いての透析器の観察によると、マイクロバブルの発生源がいくつか確認された。とりわけ、患者へのマイクロバブルの侵入の増加が処理の開始後数分間において生じることが確認された。開始時には、平均マイクロバブル流量が残りの処理の間におけるそれよりも大きくなり得る。加えて、体外回路内には後のマイクロバブル形成の源となり得る潜在的な空気の蓄積が存在する。空気の蓄積は、例えば、透析器に、血液ポンプのホース部分に、静脈点滴室に、ヘパリン注射器および他の注射器に、供給ライン（例えば、ヘパリンホース）に、ならびに別のインターフェース（例えば、ルアー接続部）に存在し得る。ポンプの吸気領域における真空は概して空気の入り込みを促す。さらに、透析液を一時的にリフレッシュせずに透析管内の血液が新鮮な脱気された透析液で洗い流されないようにした圧力保持テストにおいて、多数のマイクロバブルが確認された。

20

【0004】

マイクロバブルは、その小さなサイズおよび小さな浮力のために静脈チャンバにおいてのみ分離可能であり、また空気注入を回避するための所定の保護システムによって条件付きでのみ確認可能である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、体外血液回路におけるマイクロバブルを低減するか、または患者の体内へのマイクロバブルの侵入を低減することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

この背景に対して、本発明は、フラッシング液を用いて体外血液回路の少なくとも1つのターゲットゾーンから気泡を除去するための方法であって、体外血液回路におけるフラッシング液の流速および／または圧力が少なくともフラッシングプロセスの間において一定ではなく、および／または、体外血液回路におけるフラッシング液の流速が少なくともフラッシングプロセスの間において、血液処理の間に用いられる流速の範囲から外れている、方法を提示する。後者の特徴は、体外血液回路におけるフラッシング液の流速が少なくともフラッシングプロセスの間において、血液処理の間に用いられる流速の範囲を上回っていることを意味し得る。例えば、逆流の可能性もある。

40

【0007】

従来技術によると、体外血液回路のフラッシングは、小さくて一定の流速でまたは一定の流体圧力でのみなされる。この点において、大きな泡は、例えば静脈チャンバにおいて

50

、確かに分離されるが、マイクロバブルの量はほとんど低減されない。したがって、本発明では、フラッシングの間における血液ポンプ速度を、マイクロバブルがより容易に除去され得るように適合させることを提示する。

【0008】

ある実施形態では、体外血液回路は、透析装置の体外血液回路である。透析装置の体外血液回路は、動脈ラインと、血液ポンプと、透析器と、静脈ラインとを有する。患者への接続のための動脈ポートは動脈ラインに設けられている。患者への接続のための静脈ポートは静脈ラインに設けられている。さらに、当該方法の使用は他の体外処理システム、例えば限外濾過装置や心肺装置においても考えられる。

【0009】

ある実施形態では、フラッシング液はポンプによってターゲットゾーン内を輸送され、流速および／または圧力の変更はポンプの輸送速度の変更によって行われる。

【0010】

ある実施形態では、輸送速度の変更は、ポンプのオンオフ切替えまたはポンプ速度の昇降によって行われる。降下は0よりも大きな輸送速度へのポンプの出力ダウンとして理解されるべきであり、一方、オフへの切替えは完全な停止として理解される。同様に、上昇は0よりも大きな輸送速度から始まり、一方、オンへの切替えは0に等しい輸送速度から始まる。

【0011】

ある実施形態では、ポンプは、体外血液回路内に設けられた血液ポンプであるか、または体外血液回路外に設けられたフラッシングポンプである。フラッシングポンプは、例えば、フラッシング液の供給ラインに設けられていてもよい。

【0012】

ある実施形態では、体外血液回路は少なくとも1つのクランプまたは弁を有し、流速および／または圧力の変更はクランプの制御によって行われる。この場合におけるクランプの語は、体外血液回路に入る、体外血液回路を通る、または体外血液回路から出るフラッシング液の流れを絞るかあるいは停止させることのできる弁をも含む。体外血液回路は、例えば、動脈クランプおよび／または静脈クランプを有してもよい。動脈ポートまたは静脈ポートとは異なるフラッシング液の流入部または流出部は、またクランプを有してもよい。圧力および／または流速の変更は、例えば、フラッシング液の流出部（静脈ポートまたは別個の流出部）のクランプを閉じ、液体を滞留させ、それに続いて開放することによって実現されてもよい。変更は、さらにまた、フラッシング液の流入部のクランプを閉じ、それに続いて開放してフラッシング液を急に導入することによって実現されてもよい。

【0013】

ある実施形態では、フラッシング液の流速および／または圧力はバースト的に昇降される。例えば、流速および／または圧力の周期的な昇降が所定の時間にわたって実現可能である。バーストは、例えば0.1～5秒の継続時間を有してもよい。

【0014】

ある実施形態では、バーストは、フラッシング液の流速および／または圧力の連続的または急峻な上昇および連続的または急峻な降下を示す。例えば、連続的な圧力上昇および実質的に急峻な圧力降下は、流出部側のクランプまたは静脈クランプが圧力上昇のために閉じられ、それに続く圧力降下のために再び開かれることで実現されてもよい。ポンプの輸送力の任意の周期的な変更において、流速および／または圧力の上昇または降下をどの程度急峻にするかについて、ポンプの制御によって決定することができる。

【0015】

ある実施形態では、バーストの振幅は、フラッシング液の流速および／または圧力が谷とピークとの間で少なくとも1.3倍、1.5倍または2倍だけ変化するように選択される。優れた効率での気泡除去が、特定の最小規模のバースト振幅によって確保される。

【0016】

ある実施形態では、フラッシングプロセスの間の体外血液回路におけるフラッシング液

10

20

30

40

50

の流速は、少なくとも時々、 550 ml/min よりも大きいか、または 700 ml/min よりも大きい。多くの場合において、特に $3\sim 5\text{ mm}$ の内径を有するホースシステムが使用されるとき、体外血液処理の間には $200\sim 550\text{ ml/min}$ の流れが選択される。フラッシングプロセスの間の流速が高くなるほど、気泡の良好な除去がもたらされ得る。

【0017】

ある実施形態では、当該方法は、体外血液回路のためのプライミング工程の枠組みの中で実行されてもよく、また例えば、プライミング工程の最終ステップであってもよい。

【0018】

ある実施形態では、当該方法は、処理の中断中、特に圧力保持テスト中に実行される。方法は手動によりまたは自動で引き起こされてもよい。トリガ条件の例は、周期的トリガ（例えば、 $30\text{分}\sim 2\text{時間}$ のインターバルを伴う）または特定のセンサ情報（例えば、泡検出器の測定値が、検出されている泡および検出されていない泡が並行して増加していると想定される閾値を超えること）もしくはイベント（例えば、圧力保持テストの開始）に応じたトリガを含む。フラッシングは、所定の時間長（例えば、 $1\sim 15\text{分間}$ ）にわたって実行されてもよく、または様々なパラメータに基づいて手動または自動で決定されてもよい。圧力保持テストのような他のプロセスの継続期間への紐付けも考えられる。

【0019】

本発明は、さらに、体外血液回路と、ポンプと、制御ユニットとを備えた体外血液処理ユニットであって、制御ユニットが本発明に係るフラッシングプロセスを実行するように構成されている、体外血液処理ユニットに関する。

【0020】

ある実施形態では、制御ユニットは、体外血液回路のプライミングの枠組みの中でプロセスを自動的に引き起こすように構成されていてもよい。当該プロセスは、例えば、最終プライミング工程であってもよい。

【0021】

ある実施形態では、制御ユニットは、本発明に係るフラッシングプロセスの実行前に処理を中断するか、および／または、処理の中断中にプロセスを引き起こすか、および／または、プロセスの実行後に処理を自動的に継続するように構成されている。制御ユニットは、例えば、プロセスを実行するために処理を中断するように構成されていてもよい。中断は、例えば定期的に（例えば $30\text{分}\sim 2\text{時間}$ のインターバルを伴って）なされるか、または特定のセンサ情報、例えば静脈ラインに設けられた気泡センサの情報に基づいてなされる。制御ユニットは、さらに、処理が何にせよ中断されたときにプロセスを引き起こすように構成されていてもよい。プロセスは、例えば、圧力保持テスト中に引き起こされてもよい。プロセスの継続時間は、例えば、同時に実行される圧力保持テストの継続時間（例えば、 $1\sim 5\text{分間}$ ）と一致していてもよい。

【0022】

ある実施形態では、制御ユニットは、プロセスによって供給されたフラッシング液および／またはプロセスによって流れ出た血液の量を、処理特有パラメータの決定において、特に限外濾過容量の決定において考慮に入れるように構成されていてもよい。

【0023】

ある実施形態では、体外血液回路は、それぞれ動脈ポートおよび静脈ポートとは異なる、フラッシング液のための別個の流入部および別個の流出部を有する。それにより、本発明に係るフラッシングプロセスの開始時刻に関するより高い柔軟性が実現され得る。なぜなら、気泡の除去を、回路が患者に接続されている間（例えば、処理の中断中または圧力保持テスト中）にも実行できるためである。流入部は、好ましくは動脈ラインに設けられていて、典型的には血液ポンプの上流または下流に設けられる。流出部は、好ましくは静脈ラインに設けられる。この実施形態では、フラッシング溶液の逆流が本発明に係る方法の枠組みの中でまた考えられ、ここでフラッシング溶液は血流の方向に抗してパルス状に移動することが好ましい。

【0024】

本発明は、さらに、体外血液回路と、ポンプと、制御ユニットとを備えた体外血液処理ユニットであって、制御ユニットが、ポンプの停止後またはポンプの低速での作動後に血液の輸送速度をゆっくりと上昇させるように構成されている、体外血液処理ユニットに関する。この血液処理ユニットの制御ユニットは、もちろんまた、本発明に係る方法を実行するように構成されていてもよい。

【0025】

制御ユニットのこの構成は、血液ポンプの急速な速度上昇が、回路を出て行く血液中のマイクロバブルの数の著しい増加をもたらすことが確認されたという背景に対してなされるものである。したがって、処理の開始時または処理中の停止／縮小後に血液ポンプがゆっくりと速度上昇されることが有利である。

10

【0026】

ある実施形態では、制御ユニットは、処理の開始時に血液の輸送速度をゆっくりと上昇させるように構成されている。ポンプは、原則として処理の開始前には停止している。

【0027】

ある実施形態では、制御ユニットは、処理の中断後に血液の輸送速度をゆっくりと上昇させるように構成されている。処理の中断中、ポンプは停止していてもよいし、または低められた輸送力をもって作動していてもよい。

【0028】

ある実施形態では、輸送速度は、 300 ml/min^2 以下、 200 ml/min^2 以下または 150 ml/min^2 以下の必要に応じて直線状の上昇勾配をもって上昇させられる。このことは、ポンプの停止後に、処理のために望ましい値、例えば 400 ml/min が少なくとも所定の時間をおいた後、例えば2分後にのみ到達されることを意味する。この点において、例えば始動時における血液加速として 200 ml/min^2 の、段階的または直線的な速度上昇が考えられる。

20

【0029】

ある実施形態では、本発明に係る体外血液処理ユニットは透析装置である。透析装置は、血液透析、血液透析濾過、血液濾過および／または限外濾過を実行するのに適していて、これらを実行するように意図されていてもよい。さらに、本発明に係る体外血液処理ユニットは、他の処理システム、例えば限外濾過装置または心肺装置であってもよい。血液ポンプおよび／またはフラッシングポンプは蠕動ポンプであってもよい。フラッシング液は、例えば、置換液またはプライミング溶液であってもよい。例は生理食塩水およびリンガー溶液を含む。溶液は、さらに任意に、ヘパリンのような抗凝固剤を含んでいてもよい。

30

【0030】

さらなる細部および利点は、以下の図面から、および実施形態から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】図1は、本発明に係る透析装置の流体回路の概略図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0032】

透析装置は、膜4によって互いに分離された血液室2および透析液室3を有する透析器1を備えている。血液室2は、体外血液回路5の構成要素である。透析液室3は、透析液回路6の構成要素である。血液回路5は、動脈ライン8を介して血液室2に接続された動脈ポート7を有する。動脈ライン8には血液ポンプ9が設けられている。血液室2の静脈側端部は、静脈ライン10によって静脈ポート11に接続されている。静脈ラインには点滴室12が設けられている。

【0033】

体外血液回路5は、さらに、フラッシング液のための別個の流入部14および別個の流出部15を有する。その代わりに、もちろん、フラッシング液が動脈ポート7を介して体

50

外血液回路に流入し、および／または静脈ポート11を介して体外血液回路から再び出て行くことも可能であって、本発明の範囲に含まれる。閉ループ動作のために動脈および静脈ポートの短絡回路を設けることも考えられる。しかし、マイクロバブルが混入したフラッシング液を、静脈ポートを介してまたは別個の流出部を介して流出させることが有利であり得る。血流の方向に対する血流方向の流れの逆転も考えられる。

【0034】

流出部15は、体外血液回路の全ての既存のインターフェースの下流の静脈ライン10に設けられている。図において後希釈ポート16がインターフェースの例として示されている。気泡検出器17は、流出部と静脈ポートとの間に設けられている。流入部は、動脈ラインのうち血液ポンプの上流側に設けられていて、別個のアクセスを構成している。別のインターフェースとして、血液回路は、組み込まれたヘパリン供給ライン19を含む前希釈ポート18を有する。体外血液回路は、さらに、動脈クランプ20および静脈クランプ21を有する。動脈クランプは動脈ポート7と流入部14との間に設けられている。静脈ポートは流出部15と静脈ポート11との間に設けられている。流入部14および流出部15は、両方ともが三方弁によって体外血液回路15に接続されている。

【0035】

図示の体外血液回路は、本発明に係るプロセスを用いてフラッシングされてもよい。フラッシング液は、よって、別個の流入部14において供給されて血液ポンプ9によって回路内を輸送される。血液ポンプは、フラッシングプロセスの間の所定の時間、例えば3分間にわたって一定の輸送速度では動作せず、ポンプ速度は約2秒の短い周期的なインターバルにおいて2倍だけ高められて再び下げられる。これにより体外血液回路内におけるフラッシング液の流速および圧力の周期的な変化がもたらされ、そのことがマイクロバブルの分離を促進する。

【0036】

フラッシングは、例えば、プライミング中または処理の中断中に実行されてもよい。例えば、圧力保持テストの間にプロセスを実行することが考えられる。

【0037】

プライミング中にプロセスが実行される場合、既に存在するマイクロバブルの分離は、体外回路の初期フラッシングにおけるポンプ速度の適合によって生じてもよい。体外回路は脱気されたフラッシング溶液で最大限まで満たされてもよい。圧力バーストが、血液ポンプの停止および始動の繰り返しによって生じてもよい。これにより、およびさらなる工程で上昇させられるポンプ速度により、フラッシング溶液によってマイクロバブルがホース壁から分離されて流され得る。

【0038】

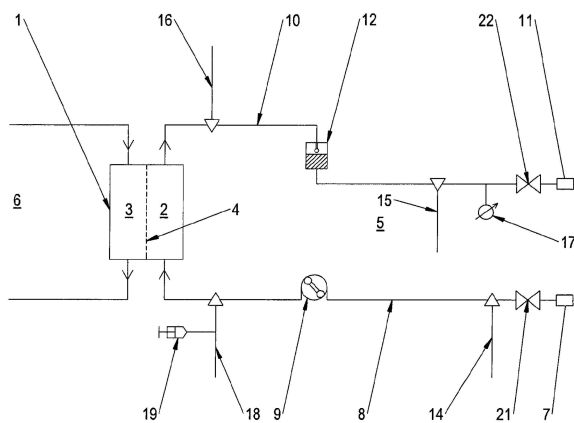
本発明に係る方法を終了して血液ポンプを停止した後には体外血液処理を継続する場合、ここに述べた実施形態の枠組み内において、血液ポンプの輸送速度は処理の開示時にゆっくりと上昇させられる。処理の開始時における体外ラインシステムからのマイクロバブルの分離がこれにより低減され得る。特に、輸送速度は 200 ml/min^2 の直線傾斜をもって上昇させられ、そのため2分後に 400 ml/min の所望の値に到達する。上昇のための他のアルゴリズムおよび他の所望の値が、もちろんまた本発明によって含まれる。

【0039】

最後に、一部が静止したマイクロバブルは、本発明に係る方法の枠組み内において、例えば血液ポンプの停止および始動の繰り返しによって、および／または高いポンプ速度によって分離され、既存の吸込み装置によって、または体外回路の静脈分岐に任意に設けられた吸込み装置（例えば、透析器膜を介したもしくは置換ポートを介した、または静脈分岐における別の排出部を介したUFポンプ）によって体外回路から除去される。回路は、体外血液回路の初期充填の間において、脱気された置換液で最大限まで満たされ得、空気、蓄積およびマイクロバブル溜まりは流れおよび圧力バースト（例えば、短時間の最大血液ポンプ速度、静脈クランプのブロックおよび解放、などによる）によってアタックされ

て低減され得る。処理の前または間における血液ポンプの停止後に、血液ポンプは常にゆっくりと、例えば 200 ml/min^2 以下の傾斜をもって速度を上昇されてもよく、そのことは血液ポンプが停止して2分後に 400 ml/min の所望の速度に到達することを意味する。圧力保持テストの場合には、血液ポンプ速度はテストの前に余裕を持って低められてもよく、血液ポンプおよび置換ポンプの輸送速度はバイパス（例えば、ポンプの停止）中には最小値のままであってもよく、両速度はバイパス後にそれらの所望の値まで再びゆっくりと高められてもよい。

【図 1】



フロントページの続き

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(72)発明者 ウォジェク ラルフ

ドイツ国 バート ホンブルグ, リーゼンシュトラッセ 27B

(72)発明者 ウィニケ パウル

ドイツ国 ミュンスター, メルハースシュトラッセ 40

審査官 梶本 直樹

(56)参考文献 特開平10-080474 (JP, A)

特表2006-520650 (JP, A)

特表2010-517734 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/36