

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7508448号
(P7508448)

(45)発行日 令和6年7月1日(2024.7.1)

(24)登録日 令和6年6月21日(2024.6.21)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 M	1/16 (2006.01)	A 6 1 M	1/16	1 1 1	
A 6 1 M	1/36 (2006.01)	A 6 1 M	1/36	1 0 5	

請求項の数 39 (全25頁)

(21)出願番号	特願2021-516779(P2021-516779)	(73)特許権者	501473877 ガンブロ・ルンディア・エービー GAMBRO LUNDIA AB スウェーデン国、2 2 6 4 3 ルンド、 マギストラートスバゲン 1 6
(86)(22)出願日	令和1年10月11日(2019.10.11)	(74)代理人	110003281 弁理士法人大塚国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-502151(P2022-502151 A)	(72)発明者	プーシュリン, ドミニク フランス国 エフ - 0 1 3 9 0 トラモワ イエ, ロティスマ ドゥ グラン プレ ナンバー 1 2
(43)公表日	令和4年1月11日(2022.1.11)	(72)発明者	カールソン, デイヴィッド スウェーデン国 エスイー - 2 2 2 7 0 ルンド, ヴァレンズヴェーゲン 5
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/077662	審査官	胡谷 佳津志
(87)国際公開番号	WO2020/074733		
(87)国際公開日	令和2年4月16日(2020.4.16)		
審査請求日	令和4年10月11日(2022.10.11)		
(31)優先権主張番号	18199898.0		
(32)優先日	平成30年10月11日(2018.10.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 体外血液処理装置及び体外血液処理装置内の圧力を監視する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体外血液処理装置であって、
血液処理デバイス(2)と、
前記血液処理デバイス(2)に結合された体外血液回路(6、7)であって、前記血液処理デバイス(2)の血液入口ポート(3a)に接続された血液回収ライン(6)と、前記血液処理デバイス(2)の血液出口ポート(3b)に接続された血液戻りライン(7)とを備える、体外血液回路(6、7)と、
血液ポンプ(8)であって、前記体外血液回路(6、7)のポンプセクションが前記血液ポンプ(8)に結合されるように構成される、血液ポンプ(8)と、
前記体外血液回路(6、7)及び/又は前記血液処理デバイス(2)に動作的に接続された処理液回路(12)と、
前記体外血液回路(6、7)上のそれぞれの測定部位に配置された少なくとも1つの圧力センサ(24、25)であって、前記血液処理デバイス(2)の上流の前記血液回収ライン(6)上に位置する第1の圧力センサ(24)と、前記血液処理デバイス(2)の下流の前記血液戻りライン(7)上に位置する第2の圧力センサ(25)と、を備える、少なくとも1つの圧力センサ(24、25)と、
少なくとも前記第2の圧力センサ(25)に動作的に接続された電子制御ユニット(23)と、を備え、
前記電子制御ユニット(23)は、少なくとも、

10

20

前記第 2 の圧力センサ (2 5) から前記測定部位における第 2 の血液測定圧力 ($P_{2\text{measured}}$) に相関する信号を受け取ることと、

前記測定部位以外の基準部位における第 2 の血液実圧力 (P_{outlet}) を取得するために、数学的補正モデルを通して前記第 2 の血液測定圧力 ($P_{2\text{measured}}$) を補正することと、

を実行するように構成され、

前記基準部位は前記血液処理デバイス (2) の前記血液出口ポート (3 b) にあり、前記基準部位と前記測定部位との間に、回路セクションが位置し、前記数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける圧力降下のモデルであり、前記数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける血液流量の関数である、体外血液処理装置。

10

【請求項 2】

前記電子制御ユニット (2 3) は、少なくとも、

前記第 1 の圧力センサ (2 4) から、前記血液処理デバイス (2) の上流の第 1 の血液測定圧力 ($P_{1\text{measured}}$) に相関する信号を受け取ることと、

前記血液処理デバイス (2) の前記血液入口ポート (3 a) における第 1 の血液実圧力 (P_{inlet}) を取得するために、第 1 の数学的補正モデルを通して前記第 1 の血液測定圧力 ($P_{1\text{measured}}$) を補正することと、

を実行するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

体外血液処理装置であって、

血液処理デバイス (2) と、

前記血液処理デバイス (2) に結合された体外血液回路 (6、7) であって、前記血液処理デバイス (2) の血液入口ポート (3 a) に接続された血液回収ライン (6) と、前記血液処理デバイス (2) の血液出口ポート (3 b) に接続された血液戻りライン (7) とを備える、体外血液回路 (6、7) と、

血液ポンプ (8) であって、前記体外血液回路 (6、7) のポンプセクションが前記血液ポンプ (8) に結合されるように構成される、血液ポンプ (8) と、

前記体外血液回路及び / 又は前記血液処理デバイス (2) に動作的に接続された処理液回路 (1 2) と、

前記体外血液回路 (6、7) 上の測定部位に配置された圧力センサ (2 4、2 5) であって、前記血液処理デバイス (2) の上流の前記血液回収ライン (6) 上に位置する第 1 の圧力センサ (2 4) と、前記血液処理デバイス (2) の下流の前記血液戻りライン (7) 上に位置する第 2 の圧力センサ (2 5) と、を備える、少なくとも 1 つの圧力センサ (2 4、2 5) と、

20

30

少なくとも前記第 1 の圧力センサ (2 4) に動作的に接続された電子制御ユニット (2 3) と、を備え、

前記電子制御ユニット (2 3) は、少なくとも、

前記第 1 の圧力センサ (2 4) から前記測定部位における第 1 の血液測定圧力 ($P_{1\text{measured}}$) に相関する信号を受け取ることと、

前記測定部位以外の基準部位における第 1 の血液実圧力 (P_{inlet}) を取得するために、第 1 の数学的補正モデルを通して前記第 1 の血液測定圧力 ($P_{1\text{measured}}$) を補正することと、

を実行するように構成され、

前記基準部位は前記血液処理デバイス (2) の前記血液入口ポート (3 a) にあり、前記基準部位と前記測定部位との間に、回路セクションが位置し、前記第 1 の数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける圧力降下のモデルであり、前記第 1 の数学的補正モデルは、少なくとも前記回路セクションにおける血液流量の関数である、体外血液処理装置。

40

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの圧力センサ (2 4、2 5) は、前記血液処理デバイス (2) の下

50

流の前記血液戻りライン(7)上に位置する第2の圧力センサ(25)を備え、前記電子制御ユニット(23)は、少なくとも、

前記第2の圧力センサ(25)から、前記血液処理デバイス(2)の下流の第2の血液測定圧力(P2measured)に相関する信号を受け取ることと、

前記血液処理デバイス(2)の前記血液出口ポート(3b)における第2の血液実圧力(Poutlet)を取得するために、数学的補正モデルを通して前記第2の血液測定圧力(P2measured)を補正することと、

を実行するように構成される、請求項3に記載の装置。

【請求項5】

前記基準部位と前記測定部位との間に、少なくとも1つの追加のデバイス(18、27、28)が位置する、請求項1から4のいずれか1項に記載の装置。

10

【請求項6】

前記数学的補正モデルは、前記追加のデバイス(18、27、28)における圧力降下のモデルである、請求項5に記載の装置。

【請求項7】

前記少なくとも1つの追加のデバイスは、血液加温デバイス(18)及び/又は気体交換器及び/又は追加の血液処理デバイス(27、28)である、請求項5又は6に記載の装置。

【請求項8】

前記血液戻りライン(7)上に配置された脱気チャンバ(9)を備え、前記第2の圧力センサ(25)は、前記脱気チャンバ(9)内に位置し、少なくとも1つの追加のデバイス(18、28)が、前記血液処理デバイス(2)と前記脱気チャンバ(9)との間で前記血液戻りライン(7)上に配置される、請求項1、2、及び4のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項9】

前記電子制御ユニット(23)は、少なくとも、前記血液処理デバイス(2)の実際の圧力降下(DPactual)を、前記第1の血液実圧力(Pinlet)と前記第2の血液実圧力(Poutlet)との間の差分として計算すること、を実行するように構成される、請求項2又は4に記載の装置。

【請求項10】

請求項2又は4に記載の装置であって、前記血液処理デバイス(2)は、半透膜(5)により互いに分離された血液チャンバ(3)と流体チャンバ(4)とを備え、前記血液チャンバ(3)は、前記血液入口ポート(3a)と前記血液出口ポート(3b)とを有し、前記流体チャンバ(4)は、少なくとも1つの流体出口ポート(4b)を有し、前記処理液回路(12)は、前記半透膜(5)を通してろ過された廃液を受け取るように前記流体チャンバ(4)の前記流体出口ポート(4b)に接続された排出ライン(10)を備え、前記装置(1)は、前記排出ライン(10)上に配置された少なくとも1つの排出液圧力センサ(26)を備え、前記電子制御ユニット(23)は少なくとも、

30

前記排出液圧力センサ(26)から、ろ過された廃液圧力(Peffluent)に相関する信号を受け取ること、

40

前記第1の血液実圧力(Pinlet)とろ過された前記廃液圧力(Peffluent)との間の差分として、前記血液処理デバイス(2)の実際のアクセス膜間圧(TMPaactual)を計算すること、

を実行するように構成される、装置。

【請求項11】

前記電子制御ユニット(23)は、少なくとも、前記血液処理デバイス(2)の実際の膜間圧(TMPaactual)を、式 $TMPaactual = ((Pinlet + Poutlet) / 2) - Peffluent$ によって計算すること、を実行するように構成される、請求項10に記載の装置。

【請求項12】

50

前記流体チャンバ(4)は、少なくとも流体入口ポート(4a)を有し、前記処理液回路(12)は、前記流体チャンバ(4)の前記流体入口ポート(4a)に接続された透析ライン(11)を備える、請求項11に記載の装置。

【請求項13】

前記基準部位は、前記体外血液回路上の基準部位であり、前記測定部位よりも前記血液処理デバイスに近い、請求項1～12のいずれか1項に記載の装置。

【請求項14】

前記電子制御ユニットは、前記基準部位における対応する前記血液実圧力の関数として、前記血液処理デバイスの膜間圧を計算するように構成される、請求項1～13のいずれか1項に記載の装置。

10

【請求項15】

前記電子制御ユニットは、前記測定部位における対応する前記血液測定圧力と、前記測定部位及び前記基準部位の間の判定された圧力降下との、特に、前記測定部位における対応する前記血液測定圧力の平均値と、前記判定された圧力降下との、関数として、前記血液処理デバイスの膜間圧を計算するように構成される、請求項1～14のいずれか1項に記載の装置。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか1項に記載の装置であって、前記装置は、前記体外血液処理又は前記処理液回路のいずれかにおいて補助測定部位に配置された補助圧力センサを備え、前記電子制御ユニットは、

20

・前記補助圧力センサから、前記補助測定部位での補助測定圧力に相関する信号を受信し、

・前記補助測定部位以外の補助基準部位における補助実圧力を取得するために、補助数学的補正モデルを通して前記補助測定圧力を補正し、ここで、前記補助基準部位と前記補助測定部位との間に、補助回路セクションが位置し、前記補助数学的補正モデルは、前記補助回路セクションにおける補助圧力降下のモデルであり、

・前記補助測定部位と前記補助基準部位との間の補助圧力降下を判定し、

・前記血液処理デバイスの膜間圧を、

対応する前記基準部位における対応する前記血液実圧力、又は、対応する前記測定部位における対応する前記血液測定圧力及び対応する前記測定部位と対応する前記基準部位との間の前記判定された圧力降下のいずれか、及び、

30

補助基準部位における対応する実圧力、又は、前記補助測定部位における前記補助測定圧力及び前記補助測定部位と前記補助基準部位との間の判定された対応する圧力降下、又は、前記補助測定部位における前記補助測定圧力のいずれか、

の関数として計算する、ように構成される、装置。

【請求項17】

前記補助基準部位と前記補助測定部位との間に、少なくとも1つの追加のデバイスが位置する、請求項16に記載の装置。

【請求項18】

前記補助数学的補正モデルは、前記追加のデバイスにおける補助圧力降下のモデルである、請求項17に記載の装置。

40

【請求項19】

前記体外血液回路は、血液回収ライン及び血液戻りラインを含み、前記圧力センサは、前記血液回収ライン上又は前記血液戻りライン上に位置し、前記補助圧力センサは、前記血液回収ライン及び前記血液戻りラインの他方に位置する、請求項16～18のいずれか1項に記載の装置。

【請求項20】

前記体外血液回路は、血液回収ライン及び血液戻りラインを含み、前記圧力センサは、前記血液回収ライン上又は前記血液戻りライン上に位置し、前記補助圧力センサは、前記処理液回路、特に前記処理液回路の排出ライン上に位置する、請求項16～18のいずれ

50

か 1 項に記載の装置。

【請求項 2 1】

前記補助基準部位は、前記体外血液回路の血液戻りライン上の基準部位である、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 2】

前記補助基準部位は、前記血液戻りライン上の静脈点滴チャンバに位置する基準部位である、請求項 2 1 に記載の装置。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の装置であって、前記電子制御ユニットは、前記測定部位に位置する前記圧力センサと、前記血液ポンプとに接続され、

・所望の血液流量値の定流量成分と、実質的にゼロの平均値を有する可変流量成分とを含む可変血液流量を生成するように前記血液ポンプを移動させ、ここで前記可変血液流量は、少なくとも測定部位において、平均値 (P_{avg}) の周りで振動する圧力成分 ($P(t)$) を含む時間 ($P(t)$) において可変である圧力経過を生成し、

・前記圧力センサから、少なくとも 1 つ、特に複数の、前記平均値 (P_{avg}) に関する圧力振動を含む期間 (T) に対する複数の圧力値 (P_j) を受け取り、ここで前記圧力値 (P_j) は連続する時刻 (t_j) で測定される、

ように構成される、装置。

【請求項 2 4】

対応する前記測定部位における対応する測定圧力に相関する前記信号は、平均値 (P_{avg}) の周りで振動する圧力成分 ($P(t)$) を含む、時間 ($P(t)$) において可変である圧力経過であり、前記電子制御ユニットは、対応する前記数学的補正モデルを通して対応する前記測定圧力の前記平均値 (P_{avg}) を補正し、対応する前記測定部位と対応する前記基準部位との間の対応する前記測定圧力の前記平均値 (P_{avg}) の対応する前記圧力降下を判定するように構成される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 5】

対応する前記数学的補正モデルは、

- ・前記回路セクションの幾何学的形状、
- ・寸法及び損失係数、
- ・血液温度及び / 又は血液蛋白質濃度によって推定された、前記回路セクションに関連する血液動粘度又は血液絶対粘度、
- ・前記回路セクションにおける血液流量、
- ・血液ヘマトクリット、
- ・測定又は推定された血液温度、
- ・血液蛋白質濃度、アルブミン又は総蛋白質、
- ・血液濃度、
- ・血液ヘマトクリット及び水分密度の関数として推定された血液濃度、及び、
- ・血液ヘマトクリット及び水分密度及び血液蛋白質濃度の関数として推定された血液濃度、のうちの 1 つ以上の関数である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 6】

対応する前記数学的補正モデルは、複数の実験データセットから導出された測定誤差の経験的なモデルであり、前記測定誤差は、対応する前記測定部位における対応する前記血液測定圧力と対応する前記基準部位における対応する前記血液実圧力と間の差分であり、対応する前記数学的補正モデルは、前記複数の実験データセットを通して収集された前記測定誤差と前記複数の実験データセットを通して収集された 1 つ以上のパラメータとの比較の回帰分析から導出され、前記パラメータは、対応する前記血液測定圧力と、少なくとも前記体外血液処理装置における対応する前記血液流量を含む、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 7】

前記第 1 の圧力センサ (2 4) は、前記血液入口ポート (3 a) から間隔をあけている

、及び/又は、前記第2の圧力センサ(25)は、前記血液出口ポート(3b)から間隔をあけている、請求項1、2、及び4のいずれか1項に記載の装置。

【請求項28】

前記数学的補正モデルは、

- ・前記追加のデバイス(18、27、28)の幾何学的形状、
 - ・血液温度及び/又は血液蛋白質濃度によって推定された、前記追加のデバイス(18、27、28)に関連する血液動粘度又は血液絶対粘度、及び、
 - ・前記追加のデバイス(18、27、28)における血液流量、
- のうちの1つ以上の関数である、請求項5～8のいずれか1項に記載の装置。

【請求項29】

体外血液処理装置における圧力を監視するための方法であって、前記体外血液処理装置は、

血液処理デバイス(2)と、

前記血液処理デバイス(2)に結合された体外血液回路(6、7)であって、前記血液処理デバイス(2)の血液入口ポート(3a)に接続された血液回収ライン(6)と、前記血液処理デバイス(2)の血液出口ポート(3b)に接続された血液戻りライン(7)とを備える、体外血液回路(6、7)と、

血液ポンプ(8)であって、前記体外血液回路(6、7)のポンプセクションが前記血液ポンプ(8)に結合されるように構成される、血液ポンプ(8)と、

前記体外血液回路(6、7)及び/又は前記血液処理デバイス(2)に動作的に接続された処理液回路(12)と、

前記体外血液回路(6、7)上のそれぞれの測定部位に配置された少なくとも1つの圧力センサ(24、25)であって、前記血液処理デバイス(2)の上流の前記血液回収ライン(6)上に位置する第1の圧力センサ(24)と、前記血液処理デバイス(2)の下流の前記血液戻りライン(7)上に位置する第2の圧力センサ(25)と、を備える、少なくとも1つの圧力センサ(24、25)と、を備え、

前記方法は、

前記第2の圧力センサ(25)から前記測定部位の第2の血液測定圧力($P_{2\text{measured}}$)に相関する信号を受け取ることと、

前記測定部位以外の基準部位における第2の血液実圧力(P_{outlet})を取得するために、数学的補正モデルを通して前記第2の血液測定圧力($P_{2\text{measured}}$)を補正することと、

を含み、

前記基準部位は前記血液処理デバイス(2)の前記血液出口ポート(3b)にあり、前記基準部位と前記測定部位との間に、回路セクションが位置し、前記数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける圧力降下のモデルであり、前記数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける血液流量の関数である、方法。

【請求項30】

前記第1の圧力センサ(24)から、前記血液処理デバイス(2)の上流の第1の血液測定圧力($P_{1\text{measured}}$)に相関する信号を受け取ることと、

前記血液処理デバイス(2)の前記血液入口ポート(3a)における第1の血液実圧力(P_{inlet})を取得するために、第1の数学的補正モデルを通して前記第1の血液測定圧力($P_{1\text{measured}}$)を補正することと、

を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

体外血液処理装置における圧力を監視するための方法であって、前記体外血液処理装置は、

血液処理デバイス(2)と、

前記血液処理デバイス(2)の血液入口ポート(3a)に接続された血液回収ライン(6)と、前記血液処理デバイス(2)の血液出口ポート(3b)に接続された血液戻りラ

10

20

30

40

50

イン(7)とを備える、前記血液処理デバイス(2)に結合された体外血液回路(6、7)と、

血液ポンプ(8)であって、前記体外血液回路(6、7)のポンプセクションが前記血液ポンプ(8)に結合されるように構成される、血液ポンプ(8)と、

前記体外血液回路(6、7)及び/又は前記血液処理デバイス(2)に動作的に接続された処理液回路(12)と、

前記体外血液回路(6、7)上のそれぞれの測定部位に位置する少なくとも1つの圧力センサ(24、25)であって、前記血液処理デバイス(2)の上流の前記血液回収ライン(6)上に位置する第1の圧力センサ(24)と、前記血液処理デバイス(2)の下流の前記血液戻りライン(7)に位置する第2の圧力センサ(25)を備える、少なくとも1つの圧力センサ(24、25)と、を備え、

10

前記方法は、

前記第1の圧力センサ(24)から前記測定部位における第1の血液測定圧力($P_{1\text{measured}}$)に相関する信号を受け取ることと、

前記測定部位以外の基準部位における第1の血液実圧力(P_{inlet})を取得するために、第1の数学的補正モデルを通して前記第1の血液測定圧力($P_{1\text{measured}}$)を補正することと、を含み、

前記基準部位は前記血液処理デバイス(2)の血液入口ポート(3a)にあり、前記基準部位と前記測定部位との間に回路セクションが位置し、前記第1の数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける圧力降下のモデルであり、前記第1の数学的補正モデルは、前記回路セクションにおける血液流量の関数である、方法。

20

【請求項32】

前記第2の圧力センサ(25)から、前記血液処理デバイス(2)の下流の第2の血液測定圧力($P_{2\text{measured}}$)に相関する信号を受け取ることと、

前記血液処理デバイス(2)の前記血液出口ポート(3b)における第2の血液実圧力(P_{outlet})を取得するために、数学的補正モデルを通して前記第2の血液測定圧力($P_{2\text{measured}}$)を補正することと、

を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

少なくとも1つの追加のデバイス(18、27、28)が前記基準部位と前記測定部位との間に位置する、請求項30に記載の方法。

30

【請求項34】

前記数学的補正モデルは、前記追加のデバイス(18、27、28)における圧力降下のモデルである、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは物理方程式から構築され、前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは、前記回路セクション及び/又は追加のデバイス(18、27、28)の幾何学的形状の関数である、請求項30及び32~34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは、血液動粘度又は血液絶対粘度の関数である、請求項30及び32~35のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項37】

前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは、血液流量(Q_b)及び血液ヘマトクリット及び/又は血液温度及び/又は血液蛋白質濃度の関数である、請求項30及び32~36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは、複数の実験データセットから導出された測定誤差(E)の経験的なモデルであり、前記測定誤差(E)は、前記測定部位における前記血液測定圧力($P_{1\text{measured}}$ 、 $P_{2\text{measured}}$)

50

と前記基準部位における前記血液実圧力 (P_{inlet} 、 P_{outlet}) との間の差分である、請求項 30 及び 32 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

前記数学的補正モデル及び/又は前記第1の数学的補正モデルは、複数の実験データセットを通して収集された測定誤差 (E) と前記複数の実験データセットを通して収集された1つ以上のパラメータとの比較の回帰分析から導出され、前記パラメータは、前記体外血液処理装置 (1) の対応する前記血液測定圧力 ($P_{1measured}$ 、 $P_{2measured}$) 及び少なくとも1つのさらなる動作パラメータを含み、前記少なくとも1つのさらなる動作パラメータは前記血液流量 (Q_b) を含む、請求項 30 及び 32 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体外血液処理装置及び体外血液処理装置内の圧力を監視する方法に関する。

【0002】

特に、本発明は、実際の圧力を監視するための測定圧力の補正に関する。

【0003】

体外血液処理は患者から血液を取り出し、血液を患者の外部で処理し、処理された血液を患者に戻すことを含む。体外血液処理は典型的には患者の血液から望ましくない物質又は分子を抽出し、血液に望ましい物質又は分子を加えるために使用される。体外血液処理は、患者が一時的又は恒久的な腎不全を患った場合など、血液から物質を効果的に除去することができない患者に用いられる。これらの患者及び他の患者は例えば、血液に物質を添加又は除去するため、酸/塩基平衡を維持するため、又は過剰な体液を除去するため、又は体外気体交換プロセスを実施するために、体外血液処理を受け得る。

20

【0004】

体外血液処理は、典型的には、例えば定常流で患者から血液を取り出し、血液が半透膜を通過して流れることを可能にする処理ユニット (透析器又は血液フィルタなど) の、血液チャンバとも呼ばれる一次チャンバに血液を導入することによって達成される。半透膜は、処理のタイプに応じて、血液中の物質が一次チャンバから二次チャンバへと膜を横切ることを選択的に可能にし、また、二次チャンバ内の物質が一次チャンバ内の血液へと膜を横切ることを選択的に可能にする。

30

【0005】

体外血液処理療法の間、圧力は、装置の適切な動作のために、及び/又は不具合及び障害の診断を可能にするために、監視される。

【0006】

特に、膜デバイスで作動する場合、圧力降下 (DP) 及び膜間圧 (TMP) は詰まり (デバイスの詰まりは長期稼働での過剰なる過に起因するフィルタ中の材料の蓄積により引き起こされ得る)、凝固、及び/又は繊維破断の危険性の防止をする血液処理デバイスを診断する目的のために監視され得る。

【背景技術】

40

【0007】

これらの測定は、血液処理デバイスの上流及び下流の血液回路に配置された圧力センサ、並びに液体回路に配置された圧力センサを使用して行われる。

【0008】

血液回路、血液回収ライン、及び血液戻りライン内のセンサは、血液処理デバイスから間隔を置くことができる。圧力センサと血液処理デバイスとの間に配置された管セクション、及び血液回路内の追加のアクセサリ (血液加温デバイスのよう)、及び/又はいくつかの血液処理デバイスを直列に統合した併用療法の発展は、上記圧力センサを介して実行される圧力測定にバイアスを導入する。

【0009】

50

したがって、述べられた圧力センサを介してシステムにより提供される圧力降下（DP）及び膜間圧（TMP）は、厳密な値ではない（過大評価又は過小評価）。通常、このような値は、血液処理デバイスと直列であり、上流及び下流の圧力センサの間に位置する無視された圧力降下の存在に起因して過大評価される。この過大評価された値は、凝固している／凝固した旨のアラーム又はTMPが高すぎる旨のアラームの発生によって誘導される場合、潜在的な短縮された処理を導く。

【0010】

文献米国特許出願公開第2013/0006128号明細書は、透析などの治療の間に、被験者の血圧の急速な症候性の悪化を予想するための方法を実施するための医療システムに含まれる監視デバイスを開示している。被験者のパルス発生器（心臓）に関するパルス形状パラメータは、被験者の心血管系のシステムに結合された体外血流回路に配置された圧力センサによって記録される。圧力センサは、被験者の血管内の圧力変動を検出するように構成される。測定期間の間に、1つ以上のパルス形状パラメータが判定基準を満たすかどうか調べられる。判定基準が被験者の予測された急激な症候性血圧低下を示すことがわかった場合、出力が生成される。判定基準は、受信されたパルス形状パラメータについて計算されたパルス振幅測定、又はこのように計算されたパルス振幅測定に基づいて計算された統計的分散測定に基づいて動作することができる。

10

【0011】

文献米国特許出願公開第2017/0065760号明細書は、処理ユニット、血液除去ライン及び血液戻りライン、置換流体の注入ライン、ならびに処理ユニットに接続された流体排出ラインを有する体外血液処理のための装置を示す。膜間圧の調整デバイスは、ラインの1つで稼働し、制御ユニットは、第1の増加を設定することによって調整デバイスに命令し、第1の増加に対応する制御パラメータの値を決定し、制御パラメータの値を基準値と比較し、制御パラメータの値が基準値より大きい場合、第1の増加より大きい第2の増加を設定することによって調整デバイスに命令するように構成される。

20

【発明の概要】

【0012】

上記を鑑みて、本発明に係る実施形態では、体外血液処理装置における血液処理の精度を向上させることを目的とする。

【0013】

本発明に係る実施形態の目的は、体外血液処理装置における圧力測定の精度及び信頼性の制御を改善することである。

30

【0014】

特に、より正確な圧力降下（DP）及び膜間圧（TMP）情報を提供することを目的とする。

【0015】

追加のデバイス及び／又はチューブセクションの存在に依存しない圧力降下（DP）及び膜間圧（TMP）測定を提供することがさらなる目的である。

【0016】

P）及び膜間圧（TMP）情報に基づいて、より良好な不具合診断（例えば、凝固）を開発することがさらなる目的である。このようにして、早すぎるTMP又は凝固アラームを回避し、使い捨てセットのより長い使用を達成することによって、コストを低減することが可能である。

40

【0017】

体外血液処理装置のコストに影響を及ぼすことなく、上記の目的を提供することがさらなる目的である。

【0018】

上記目的の少なくとも1つは、追加のデバイス及び／又は上記デバイスを接続する回路セクションにおける上記圧力降下の数学的モデルから得られる（血液加温デバイス又は気体交換器のような追加のデバイス及び／又はチューブセクションによる）圧力降下の推定

50

値を用いて圧力測定値を補正することにより実質的に達成される。

【 0 0 1 9 】

特に、上記目的の少なくとも1つは、実質的に、添付の特許請求の範囲の1つ以上による体外血液処理装置及び体外血液処理装置内の圧力を監視するための方法によって達成される。

【 0 0 2 0 】

本発明の態様が以下に記載される。

【 0 0 2 1 】

第1の独立した態様によれば、体外血液処理装置は、
血液処理デバイスと、
血液処理デバイスに結合された体外血液回路と、
血液ポンプと、血液ポンプに結合されるように構成された体外血液回路のポンプセクションと、

10

任意選択で、体外血液回路及び/又は血液処理デバイスに動作的に接続された処理液回路と、

体外血液回路上の測定部位に配置された圧力センサと、
少なくとも圧力センサに動作的に接続された電子制御ユニットと、を備え、
電子制御ユニットは、少なくとも、
圧力センサから測定部位における測定圧力に相関する信号を受け取ること、
測定部位と、測定部位以外の基準部位との間の圧力降下を判定することであって、
基準部位は体外血液回路上の部位であり、基準部位と測定部位との間に、回路セクション、及び任意選択で、少なくとも1つの追加のデバイスが位置する、判定すること、を実行するように構成される、体外血液処理装置。

20

【 0 0 2 2 】

先行する態様の1つによるさらなる態様において、圧力降下を判定することは、回路セクション内、及び、任意選択で、追加のデバイス内、の圧力降下の数学的補正モデルを通して達成される。

【 0 0 2 3 】

第1の独立した態様によれば、体外血液処理装置は、
血液処理デバイスと、
血液処理デバイスに結合された体外血液回路と、
血液ポンプと、血液ポンプに結合されるように構成された体外血液回路のポンプセクションと、

30

任意選択で、体外血液回路及び/又は血液処理デバイスに動作的に接続された処理液回路と、

体外血液回路上の測定部位に配置された圧力センサと、
少なくとも圧力センサに動作的に接続された電子制御ユニットと、を備え、
電子制御ユニットは、少なくとも、
圧力センサから測定部位における測定圧力に相関する信号を受け取ること、
測定部位以外の基準部位における血液実圧力を取得するために、数学的補正モデルを通して血液測定圧力を補正することであって、基準部位と測定部位との間に、回路セクション、及び任意選択で少なくとも1つの追加のデバイスが位置し、数学的補正モデルは、回路セクション及び任意選択で追加のデバイスにおける圧力降下のモデルである、補正すること、を実行するように構成される。

40

【 0 0 2 4 】

第2の独立した態様によれば、体外血液処理装置における圧力を監視するための方法が記載され、

ここで、体外血液処理装置は、
血液処理デバイスと、
血液処理デバイスに結合された体外血液回路と、

50

血液ポンプと、血液ポンプに結合されるように構成された体外血液回路のポンプセクションと、

任意選択で、体外血液回路及び/又は血液処理デバイスに動的に接続された処理液回路と、

体外血液回路上のそれぞれの測定部位に配置された少なくとも1つの圧力センサと、を備え、

方法は、

圧力センサから測定部位の測定血圧に相関する信号を受け取ることと、

測定部位以外の基準部位における血液実圧力を取得するために、数学的補正モデルを通して血液測定圧力を補正することであって、基準部位と測定部位との間に、回路セクション、及び任意選択で少なくとも1つの追加のデバイスが位置し、数学的補正モデルは、回路セクション及び任意選択で追加のデバイスにおける圧力降下のモデルである、補正することと、を含む。

10

【0025】

先行する態様の1つによるさらなる態様では、基準部位は、体外血液回路上の基準部位である。

【0026】

先行する態様の1つによるさらなる態様では、基準部位は、測定部位よりも血液処理デバイスに近い。

【0027】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、測定部位は、血液ポンプと血液処理デバイスとの間の位置にある。

20

【0028】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、電子制御ユニットは、基準部位における血液実圧力の関数として、血液処理デバイスの膜間圧を計算するように構成される。

【0029】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、電子制御ユニットは、測定部位における測定血圧と、測定部位及び基準部位の間の判定された圧力降下との、特に、測定部位における測定血圧の平均値と、判定された圧力降下との、関数として、血液処理デバイスの膜間圧を計算するように構成される。

30

【0030】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、装置は、体外血液処理又は処理液回路のいずれかにおいて補助測定部位に配置された補助圧力センサを備え、電子制御ユニットは、

- ・補助圧力センサから、補助測定部位での測定補助圧力に相関する信号を受信し、
- ・任意選択で、補助測定部位以外の補助基準部位における実際の補助圧力を取得するために、補助数学的補正モデルを通して補助測定圧力を補正し、ここで、補助基準部位と補助測定部位との間に、補助回路セクション及び任意選択で少なくとも1つの追加のデバイスが位置し、補助数学的補正モデルは、補助回路セクション及び任意選択で追加のデバイスにおける補助圧力降下のモデルであり、

40

- ・任意選択で、補助測定部位と補助基準部位との間の補助圧力降下を判定し、
- ・血液処理デバイスの膜間圧を、

基準部位の血液実圧力、又は、測定部位における測定血圧及び測定部位と基準部位との間の判定された圧力降下のいずれか、及び、

補助基準部位の実際の圧力、又は、補助測定部位における測定圧力及び補助測定部位と補助基準部位との間の判定された圧力降下、又は、補助測定部位における測定圧力のいずれか、の関数として計算する、ように構成される。

【0031】

先行する態様によるさらなる態様では、体外血液回路は、血液回収ライン及び血液戻りラインを含み、圧力センサは、血液回収ライン上又は血液戻りライン上に位置し、補助圧

50

カセンサは、血液回収ライン及び血液戻りラインの他方に位置する。

【0032】

先行する態様によるさらなる態様では、体外血液回路は、血液回収ライン及び血液戻りラインを含み、圧力センサは、血液回収ライン上又は血液戻りライン上に位置し、補助圧力センサは、処理液回路、特に処理液回路の排出ライン上に位置する。

【0033】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、電子制御ユニットは、測定部位における血圧の平均値を取得するために、測定部位における血液の測定圧力に相関する信号を処理するように構成される。

【0034】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、電子制御ユニットは、測定部位に位置する圧力センサと、血液ポンプとに接続され、

所望の血液流量値の定流量成分と、実質的にゼロの平均値を有する可変流量成分とを含む可変血液流量を生成するように血液ポンプを移動させ、ここで可変血液流量は、少なくとも測定部位において、平均値 (P_{avg}) の周りで振動する圧力成分 ($P(t)$) を含む時間 ($P(t)$) において可変である圧力経過を生成し、

圧力センサから、少なくとも1つ、特に複数の、平均値 (P_{avg}) に関する圧力振動を含む期間 (T) に対する複数の圧力値 (P_j) を受け取り、ここで圧力値は連続する時刻 (t_j) で測定される、ように構成される。

【0035】

例えば、各圧力平均値演算には、3～7回の振動の時間周期が使用される。特に、平均圧力値を決定するのに十分であれば、血液ポンプによって引き起こされる1つの圧力振動よりもより短い時間を使用してもよい。

【0036】

先行する態様のうちの1つによるさらなる態様では、測定部位における測定圧力に相関する信号は、平均値 (P_{avg}) の周りで振動する圧力成分 ($P(t)$) を含む (すなわち、である) 時間 ($P(t)$) において可変である圧力経過を含む。

【0037】

先行する3つの態様のうちの1つによるさらなる態様において、電子制御ユニットは、数学的補正モデルを通して測定圧力の平均値 (P_{avg}) を補正するように構成される。

【0038】

先行する4つの態様のうちの1つによるさらなる態様において、電子制御ユニットは、測定部位と基準部位との間の測定圧力の平均値 (P_{avg}) の圧力降下を判定するように構成される。

【0039】

先行する態様の1つによる第3の態様において、回路セクションはチューブセクションであり、任意選択で、チューブセクションの長さは200mm～1000mmであり、任意選択で、回路セクションはオス/メス・ルアーコネクタのような1つ以上のコネクタを含む。

【0040】

先行する態様のうちの1つによる第4の態様では、少なくとも1つの追加のデバイスが血液加温デバイス、気体交換器、血液灌流デバイス、又は別の追加の血液処理デバイスであり、任意選択で、血液加温デバイスは血液経路の範囲を定める血液加温バッグ又はカセットを備えるか、又はそれに結合されるように構成される。

【0041】

先行する態様のうちの1つによる第5の態様では、装置が追加のデバイスを備えるか、又はそれに結合されるように構成される。

【0042】

先行する態様のいずれかによる第6の態様では体外血液回路は、血液回収ライン及び血液戻りラインを備え、圧力センサは血液回収ライン及び/又は血液戻りライン上に位置す

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 4 3 】

先行する態様による第 7 の態様では、血液処理デバイスが血液回収ラインに接続された血液入口ポートと、血液戻りラインに接続された血液出口ポートとを提供し、任意選択で、圧力センサは任意選択で、200 mm から 1000 mm の間の距離で、血液入口ポート及び/又は血液出口ポートから間隔をあける。

【 0 0 4 4 】

先行する態様による第 8 の態様では血液処理デバイスが半透膜によって互いに分離された血液チャンバ及び流体チャンバを備え、血液チャンバは血液入口ポート及び血液出口ポートを有する。

10

【 0 0 4 5 】

先行する態様 6 又は 7 又は 8 のいずれかによる第 9 の態様では、圧力センサは、血液処理デバイスの上流の血液回収ラインに配置された第 1 の圧力センサを備える。

【 0 0 4 6 】

先行する態様による第 10 の態様では、圧力センサが血液処理デバイスの下流の血液戻りライン上に配置された第 2 の圧力センサを備える。

【 0 0 4 7 】

先行する態様 9 又は 10 による第 11 の態様では、少なくとも、

第 1 の圧力センサから、血液処理デバイスの上流の第 1 の測定血圧に相関する信号を受けとること、

20

第 1 の測定血圧を第 1 の数学的補正モデルによって補正して、血液処理デバイスの血液入口ポートにおける第 1 の実際の血圧 P_{inlet} を取得すること、方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

【 0 0 4 8 】

先行する態様 9 又は 10 による 11 A の態様では、少なくとも、

第 1 の圧力センサから、血液処理デバイスの上流の第 1 の測定血圧に相関する信号を受け取ること、

第 1 の圧力センサの測定部位と測定部位以外の基準部位との間の第 1 の圧力降下を判定することであって、特に、基準部位は、測定部位よりも血液処理ユニットに近く、血液処理デバイスの血液入口ポートにおける第 1 の実血圧 P_{inlet} は、第 1 の測定血圧と第 1 の圧力降下との関数であり、第 1 の数学的補正モデルによって取得可能である、判定すること、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

30

【 0 0 4 9 】

先行する態様 10 又は態様 10 による 11 のいずれかによる第 12 の態様では、少なくとも、

第 2 の圧力センサから、血液処理デバイスの下流の第 2 の測定血圧に相関する信号を受け取ること、

血液処理デバイスの血液出口ポートにおける第 2 の血液実圧力 P_{outlet} を取得するために、第 2 の数学的補正モデルを通して第 2 の血液測定圧力を補正すること、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

40

【 0 0 5 0 】

先行する態様 10 又は態様 10 による 11 のいずれかによる態様 12 A では、少なくとも、

第 2 の圧力センサから、血液処理デバイスの下流の第 2 の測定血圧に相関する信号を受け取ること、

第 2 の圧力センサの測定部位と測定部位以外の基準部位との間の第 2 の圧力降下を判定することであって、特に、基準部位は、測定部位よりも血液処理ユニットに近く、血液処理デバイスの血液出口ポートにおける第 2 の実血圧 P_{outlet} は第 2 の測定血圧と第 2 の圧力降下との関数であり、第 2 の数学的補正モデルによって取得可能である、判定すること、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

50

【 0 0 5 1 】

先行する態様 1 1 による場合の態様 1 2 による第 1 3 の態様では、少なくとも、第 1 の実血圧と第 2 の血液実圧力との間の差分として血液処理デバイスの実際の圧力降下を計算すること、任意選択で、実際の圧力降下が圧力降下安全範囲外である場合にアラームをトリガすること、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

【 0 0 5 2 】

態様 8 又は態様 8 による場合の態様 9 ~ 1 3 のいずれかによる第 1 4 の態様では、流体チャンバは少なくとも流体出口ポートを有し、処理液回路は半透膜を通してろ過された廃液を受け取るように、流体チャンバの流体出口ポートに接続された排出ラインを備える。

【 0 0 5 3 】

態様 8 又は態様 8 による場合の態様 9 ~ 1 4 のいずれかによる第 1 5 の態様では、流体チャンバは少なくとも流体入口ポートを有し、処理液回路は、流体チャンバの流体入口ポートに接続された透析ラインを備える。

【 0 0 5 4 】

先行する態様 1 4 又は態様 1 4 による場合の態様 1 5 による第 1 6 の態様では、装置は排出ライン上に配置された少なくとも 1 つの排出液圧力センサを備え、少なくとも、排出液圧力センサから、ろ過された廃液圧力 $P_{effluent}$ に関連する信号を受信すること、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

【 0 0 5 5 】

先行する態様 1 6 による第 1 7 の態様では、少なくとも、第 1 の実血圧とろ過された廃液圧力との間の差分として、血液処理デバイスの実際のアクセス膜間圧を計算することと、任意選択で、実際の膜間圧がアクセス膜間圧安全範囲外である場合に、アラームをトリガすることと、を方法が含むか、電子制御ユニットが実行するように構成される。

【 0 0 5 6 】

先行する態様 1 5 による場合の態様 1 6 による第 1 8 の態様では、電子制御ユニットは、少なくとも、血液処理デバイスの実際の膜間圧を、式 $((P_{inlet} + P_{outlet}) / 2) - P_{effluent}$ によって計算することと、任意選択で、実際の膜間圧が実際の膜間圧安全範囲外である場合に、アラームをトリガすることと、を実行するように構成される。

【 0 0 5 7 】

先行する態様のいずれかによる第 1 9 の態様では、脱気チャンバが血液戻りライン上及び/又は血液回収ライン内に配置される。

【 0 0 5 8 】

先行する態様による第 2 0 の態様では圧力センサ、任意選択で第 2 の圧力センサ又は第 1 の圧力センサは脱気チャンバ内に位置する。

【 0 0 5 9 】

先行の態様による第 2 1 の態様では、基準部位が血液処理デバイスの血液出口ポートにある。

【 0 0 6 0 】

態様 2 0 又は 2 1 による第 2 2 の態様では、少なくとも 1 つの追加のデバイスが血液処理デバイスと脱気チャンバとの間の血液戻りライン上に配置される。

任意選択的で、少なくとも 1 つの追加のデバイスは、脱気チャンバと血液処理デバイスとの間の血液回収ライン上に配置される。

【 0 0 6 1 】

先行するいずれかの態様による第 2 3 の態様において、数学的補正モデルは、物理方程式から構築される。

【 0 0 6 2 】

先行するいずれかの態様による第 2 4 の態様において、数学的補正モデルは、回路セクションの、任意選択で寸法及び損失係数の、幾何学的形状の関数である。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

先行する態様のいずれかによる第 25 の態様において、数学的補正モデルは追加のデバイスの幾何学的形状の関数であり、任意選択で、次元及び損失係数のものである。

【0064】

先行する態様のいずれかによる第 26 の態様では、数学的補正モデルが回路セクション又は追加のデバイスに関連する血液動粘度又は血液絶対粘度の関数である。

【0065】

先行する態様のいずれかによる第 27 の態様では、数学的補正モデルは、回路セクション又は追加のデバイスにおける血液流量の関数である。

【0066】

先行する態様のいずれかによる第 28 の態様では、数学的補正モデルが血中ヘマトクリットの関数である。

10

【0067】

先行する態様のいずれかによる第 29 の態様では、数学的補正モデルは、任意選択で測定又は推定された血液温度の関数である。

【0068】

先行する態様のいずれかによる第 30 の態様では、数学的補正モデルが血液蛋白質濃度、任意選択でアルブミン又は総蛋白質の関数である。

【0069】

態様 26 による場合の先行する態様による第 31 の態様では、血液動粘度又は血液絶対粘度は血液温度及び / 又は血液蛋白質濃度によって推定され、最適化される。

20

【0070】

先行する態様のいずれかによる第 32 の態様では、数学的補正モデルが血液濃度の関数である。

【0071】

先行する態様による第 33 の態様では、血液密度が血液ヘマトクリット及び水分密度、及び任意選択で血液蛋白質濃度の関数として推定される。

【0072】

先行する第 1 ~ 第 22 の態様のいずれかによる第 34 の態様では、数学的補正モデルは、複数の実験データセットから導出された測定誤差の経験的なモデルであり、測定誤差は、測定部位における血液測定圧力と、基準部位における血液実圧力と間の差分である。

30

【0073】

先行する態様による第 35 の態様では、数学的補正モデルが複数の実験データセットを通して収集された計測誤差と複数の実験データセットを通して収集された 1 つ以上のパラメータの比較の回帰分析から導出される。

【0074】

先行する態様による第 36 の態様では、パラメータが血液測定圧力と、体外血液処理装置及び / 又は追加のデバイスの少なくとも 1 つのさらなる動作パラメータとを含む。

【0075】

先行する態様による第 37 の態様では、少なくとも 1 つのさらなる動作パラメータが血液流量を含む。

40

【0076】

先行する態様のいずれかによる第 38 の態様では、血液処理デバイスが血液フィルタ、血液ダイアフィルタ、血漿フィルタ、又は透析フィルタ、又は吸収器である。

【図面の簡単な説明】

【0077】

本発明の態様に関する以下の図面は、非限定的な例として提供される。

【図 1】本発明に係る体外血液処理装置を示す図。

【図 2】図 1 の体外血液処理装置の血液加温デバイスを示す図。

【図 3】図 2 の血液加温デバイスに挿入可能な血液加温バッグを示す図。

【図 4】本発明に係る体外血液処理装置の一部の概略的な表現を示す図。

50

【図5】発明に係る方法のステップを示すフローチャート。

【発明を実施するための形態】

【0078】

添付図面を参照すると、図1は、体外血液処理装置1の概略的な表現を示す。

【0079】

装置1は、1つの血液処理デバイス2、例えば、血液フィルタ、血液ダイアフィルタ、血漿フィルタ、透析フィルタ、吸収装置、又は患者Pから採取された血液を処理するのに適した他のユニットを含む。

【0080】

血液処理デバイス2は、半透膜5によって互いに分離された第1の区画又は血液チャンバ3及び第2の区画又は流体チャンバ4を有する。血液回収ライン6は、血液チャンバ3の入口ポート3aに接続され、患者Pへの接続の動作状態において、例えば、患者P上の瘻孔に挿入された血管アクセスデバイスから血液を除去するように構成される。血液チャンバ3の出口ポート3bに接続された血液戻りライン7は、処理ユニット2から処理された血液を受け取り、処理された血液を、例えば、患者Pの瘻孔にもまた接続されたさらなる血管アクセスに戻すように構成される。なお、血管アクセスデバイスのための様々な構成が想定し得る。例えば、典型的なアクセスデバイスは瘻孔、移植片、又は中心（例えば、頸静脈）もしくは末梢静脈（大腿静脈）などであってもよい血管アクセスに挿入された針又はカテーテルを含む。

【0081】

血液回収ライン6及び血液戻りライン7は、装置1の体外血液回路の一部である。体外血液回路6、7及び処理ユニット2は、通常、血液処理機械（図示せず）のフレーム上に装填される使い捨て部品である。

【0082】

図1に示されるように、装置1は、少なくとも第1のアクチュエータ、本例では上記機械の一部の血液ポンプ8を備え、血液回収ライン6で作動し、患者Pに接続された回収ライン6の第1の端部から血液チャンバ3へ患者Pから除去された血液の移動を引き起こす。血液ポンプ8は例えば、図1に示すように蠕動ポンプであり、これは、回収ライン6のそれぞれのポンプセクションで作用する。

【0083】

本明細書及び添付の特許請求の範囲の目的のために、用語「上流」及び「下流」は、体外血液回路に属するか、又はそこで動作する構成要素によってとられる相対位置に関して使用され得ることに留意されるべきである。これらの用語は、患者Pに接続された血液回収ライン6の第1の端部から血液チャンバ3に向かい、次いで血液チャンバ3から患者Pの血管アクセスに接続された血液戻りライン7の第2の端部に向かう血液の流れ方向に関して理解されるべきである。

【0084】

装置1はさらに、血液戻りライン7上で作動するエアトラッピングデバイスを備えていてもよい。エアトラッピングデバイスは、静脈脱気チャンバ9であってもよい。脱気チャンバ9は、血液戻りライン7内のライン上に配置される。

【0085】

血液戻りライン7の第1のセクションは血液チャンバ3の出口ポート3bを脱気チャンバ9と流体連通させ、血液戻りライン7の第2のセクションは脱気チャンバ9を患者Pと流体連通させる。治療デバイス2の血液チャンバ3から来る血液は、患者Pに到達する前に脱気チャンバ9に入って出る。

【0086】

血液回収ラインにもまた、エアトラッピングデバイスが存在してもよい。上記エアトラッピングデバイスは、血液が血液処理デバイス2に入る前に本質的に空気/気泡を含まないことを保証する。

【0087】

10

20

30

40

50

図1の装置1は、半透膜5を介してろ過された廃液を受け取ることのような、流体チャンバ4の流体出口ポート4bに接続された1つの排出ライン10をさらに備える。排出ライン10は例えば、使用済み透析液及び/又は膜5を通して限外ろ過された液体を含む、処理デバイス2の流体チャンバ4から来るそのようなろ過された廃液を受け取る。排出ライン10は、例えば廃液のための収集バッグ又はドレンパイプを有する、不図示の受け取り要素に繋がる。1つ以上の透析液ポンプ(図示せず)は、排出ライン10上で作動し得る。

【0088】

図1の例では、未使用の処理液を流体チャンバ4の流体入口ポート4aに供給するための透析ライン11もまた存在する。透析ライン11が非存在の場合、装置1は、限外ろ過、血液ろ過又は血漿ろ過のような処理を依然として実行可能であるので、この透析ライン11の存在は厳密には必要とされない。透析ライン11が存在する場合には、拡散効果による浄化が処理デバイス2の内部で行われるべきか否かに応じて、透析ライン11を通る流体の通過を選択的に可能にするか又は阻止するために、流体の流れを遮断するデバイス(図示せず)が使用されてもよい。

10

【0089】

透析ライン11は存在する場合には典型的には透析ポンプを備え、モジュール(図示せず)、例えば、透析流体の袋又はオンライン調製セクションから未使用の流体を受け取り、そのような流体を流体チャンバ4の流体入口ポート4aに送ることができる。排出ライン10、透析ライン11及び流体チャンバ4は、処理液回路12の一部である。図1に示されるような装置1は、置換流体の1つ以上の注入ラインを備える注入回路をさらに備える。図1の実施形態によれば、プレ注入ライン13は、血液ポンプ8と血液チャンバ3の入口ポート3aとの間で血液回収ライン6に接続されている。プレポンプ注入ライン14は、上記血液ポンプ8と患者Pの瘻孔に挿入された血管アクセスデバイスとの間で、血液ポンプ8の上流で血液回収ライン6に接続されている。ポスト注入ライン15、16は、HF又はHDF処理を行うために血液戻りライン7に接続されている。一般に、エアトラッピングデバイス9の上流又はそれに接続された1つ又は2つのポスト注入ラインが使用される。図1は、ポスト注入ラインが第1及び第2のブランチ15、16を含むことを示す。プレ及び/又はポスト注入ライン13、14、15、16の各々には、それぞれのポンプ(図示せず)が設けられている。プレ及び/又はポスト注入ライン13、14、15、16は、バッグから来る流体によって、又はオンラインで調製された注入流体によって直接供給されてもよい。プレ及び/又はポスト注入ライン13、14、15、16の各々は、処理液回路12の一部である。プレ及びポスト注入回路の具体的な構成は、もちろん、図1に示されているものとは異なる場合がある。血液戻りライン7は例えば、ポスト注入ラインの第1及び第2のブランチ15、16の間に介在する加熱ゾーンを提供する。上記加熱ゾーンにおいて、血液は、患者Pの血液循環系内に流れる前に加温される。

20

30

【0090】

添付図面に示される実施形態では、加熱部は、血液加温デバイス18(図2及び図3)に挿入される使い捨て血液加温バッグ17の一部である。血液加温デバイス18は、体外血液処理装置1に接続されているか、又はその一部である。

40

【0091】

血液加温バッグ17は、血液加温デバイス18(図2及び図3)に設けられた加熱シートのスロット19を介して挿入可能な、実質的に平坦で柔らかいバッグである。

【0092】

血液加温バッグ17は、体外血液回路に接続された入口20及び出口21を提供する。例えば、血液加温バッグ17は、バッグを形成し、バッグの内側に、上記2つのシートと結合のラインとによって範囲が定められた血液加温経路22を形成するように重ね合わされ、結合された2つのプラスチックシート(例えば、ポリウレタン又はポリ塩化ビニル)を含む。

【0093】

50

装置 1 は、電子制御ユニット 2 3 をさらに備える。電子制御ユニット 2 3 は、デジタルプロセッサ (CPU) 及びメモリ (又はメモリ)、アナログ回路、又はそれらの組み合わせ、及び入出力インタフェースを含むことができる。上記制御ユニット 2 3 は、患者の血液処理中に、制御ユニット 2 3 に記憶されたソフトウェアを介して装置 1 を制御するように構成されている。図 1 の実施形態では、電子制御ユニット 2 3 が少なくとも血液ポンプ 8 と、血液加温デバイス 1 8 の電力制御ユニット (図示せず) とに接続されている。

【0094】

第 1 の圧力センサ 2 4 は、血液処理デバイス 2 の上流側で血液ポンプ 8 の下流側の血液回収ライン 6 に位置している。第 1 の圧力センサ 2 4 は、血液入口ポート 3 a に近接していてもよく (第 1 の圧力センサ 2 4 と血液入口ポートとの間のチューブの長さは数センチメートルにすぎない)、又は血液入口ポートから間隔があってもよい (第 1 の圧力センサ 2 4 と血液入口ポートとの間のチューブセクションはデシメートル、例えば、200 mm であってもよい)。

10

【0095】

第 2 の圧力センサ 2 5 は、血液処理デバイス 2 の下流の血液戻りライン 6 に位置している。図 1 の実施形態では、第 2 の圧力センサ 2 5 が脱気チャンバ 9 内部に配置されている。脱気チャンバ 9 は血液の容積の範囲を定めるケーシングを備えることができ、第 2 の圧力センサ 2 5 は血液を含まない表面の上方の空間を満たす気体 (例えば、空気) の圧力を感知するために、血液の上方の脱気チャンバ 9 の上部に配置される。第 2 の圧力センサ 2 5 は、血液出口ポート 3 b から間隔をおかれ (例えば、1000 ミリメートルチューブセクション)、さらに、血液加温経路 2 2 を有する使い捨て血液加温バッグ 1 7 は、血液出口ポート 3 b と上記第 2 の圧力センサ 2 5 との間に配置される。

20

【0096】

また、エアトラッピングデバイス / 脱気チャンバが血液回収ライン 6 上に配置される場合、第 1 の圧力センサ 2 4 は、上記脱気チャンバの内側に配置されてもよい。

【0097】

チューブセクション及び可能性のあるコネクタ (例えば、雄 / 雌ルアーコネクタ) は、通って流れる血液の圧力降下を生じさせる。血液加温バッグ 1 7 を有する血液加温デバイス 1 8 は血液が流れて通る追加のデバイスであり、血液に追加の圧力降下を生じさせる。

【0098】

排出液圧力センサ 2 6 もまた排出ライン 1 0 上に配置され、廃液の圧力を感知する。透析圧力センサ 2 6 a は、排出液圧力センサ 2 6 に加えて、又はその代わりに、透析ライン 1 1 上にあってもよい。

30

【0099】

他の実施形態では、図 4 に 1 つ模式的に示されたものと同様に、圧力降下を生成するさらなる追加のデバイス 2 7 が第 1 の圧力センサ 2 4 と血液入口ポート 3 a との間で血液回収ライン 6 上に配置されてもよい。それぞれの圧力降下を発生させる別の追加のデバイス 2 8 もまた、血液戻りライン 7 上で、血液加温デバイス 1 8 と第 2 の圧力センサ 2 5 との間に配置されてもよい。

【0100】

第 1 の圧力センサ 2 4、第 2 の圧力センサ 2 5 及び排出液圧力センサ 2 6 は、感知された圧力に相関する信号を電子制御ユニット 2 3 に送るために上記電子制御ユニット 2 3 に動作可能に接続されている。

40

【0101】

少なくとも処理中、制御ユニットは、血液ポンプを動かして、所望の血液流量値に等しい定流量成分と、実質的にゼロの平均値での可変流量成分とを含む血液の可変流量を生成する。これは、特に、血液ポンプが本質的に蠕動性であり、したがって、ポンプロータに関連付けられた 1 つのローラ / 複数のローラによるポンプセクションの連続的な絞り動作に関するもので、回路内に血液の非定流量を生成するという事実のためである。

【0102】

50

換言すれば、処理された流体の液圧ヘッドは、チューブに沿って延びるくびれによって与えられる。一例ではポンプが2つ（又はそれ以上のローラ）が適用されるロータによって構成され、それは回転してチューブを「圧搾」し、流体の前進を引き起こす。或いはリニア蠕動ポンプ（例えば、「フィンガ」ポンプ）、又は血液中での脈動的な動き、すなわち、非定流量を生成可能であるが、平均流量値の周りで揺動する他のアクチュエータもまた使用されてもよい。

【0103】

或いは、制御ユニットが本質的に生成される圧力変動を有さない他の種類のポンプを使用するために、血液中に脈動的な動きを生成するようにポンプを制御してもよい。

【0104】

結果的に、可変血液流量は、平均値 P_{avg} まわりで振動する圧力成分 $P(t)$ を含む時間変数 $P(t)$ である圧力傾向を血液回路内に生成する。

【0105】

制御ユニットはそれぞれの位置に配置された圧力センサから、複数の圧力値 P_j を期間 T （典型的には処理期間に一致する）で受け取るようにプログラムされる。検出された圧力データ P_j が使用される最小期間 T_{min} は平均値 P_{avg} についての圧力の少なくとも1つ及び特に複数の振動を含み、特に、3 - 7 振動の期間は以下に記載するように、 TMP 演算に使用される平均圧力値の各演算に使用される。

【0106】

明らかに、圧力値 P_j は、離散的及び連続的な時刻 t_j において測定される。サンプリングタイミングは、使用される圧力センサのタイプ及び可能性のある装置動作の他のパラメータに応じて一定であってもよい。

【0107】

本発明の装置及び方法によれば、電子制御ユニット23は、第1の圧力センサ24から、第2の圧力センサ25から、及び排出液圧力センサ26から、それぞれの部位における測定された圧力に相関するそれぞれの信号を受け取り、測定された圧力の少なくともいくつかを補正し、装置1によって実行される血液処理プロセスを監視するのに役立つ圧力差分を計算するように構成される。

【0108】

測定血圧を補正するために、1つ以上の補正数学的モデル又はアルゴリズムが既に開発され、電子制御ユニット23のメモリに記憶されるか、又は電子制御ユニット23に接続される。数学的補正モデルは、回路セクション及び追加のデバイスにおける圧力降下のモデルである。数学的補正モデルを通して、測定部位以外の基準部位における実際の圧力が得られる。

【0109】

図1の実施形態を参照すると、電子制御ユニット23は、第1の圧力センサ24から、血液処理デバイス2の上流で測定された第1の測定血圧 P_1 に相関する信号を受信し、第1の数学的補正モデルによって測定された第1の測定血圧 P_1 を補正して、血液処理デバイス2の血液入口ポート3aにおける第1の実血圧 P_{inlet} を取得する。

【0110】

第1の補正モデルは、第1の圧力センサ24と血液入口ポート3aとの間の長さ L_1 （例えば、200mm）のチューブセクションによって引き起こされる圧力降下 P_{tL1} を考慮に入れる。

$$i) P_{inlet} = P_{1measured} - P_{tL1}$$

【0111】

チューブセクションによって引き起こされる圧力降下 P_{tL1} の第1の数学的補正モデルは、以下の物理式から構築され得る。

$$ii) P_{tL1} = f_1(Q_b, H, \dots, \dots)$$

ここで

Q_b 血液流量

10

20

30

40

50

H 血中ヘマトクリット

血液密度

1 チューブの損失係数

1 チューブ内の動粘度

【0112】

式 i i) は、チューブ及びコネクタ（例えば、雄ノ雌ルアーコネクタ）の幾何学的形状を考慮に入れている。血液の密度は、血中ヘマトクリット及び水密度 w 関数として推定することができる。

【0113】

電子制御ユニット 2 3 は、第 2 の圧力センサ 2 5 から、血液処理デバイス 2 の下流で測定された第 2 の測定血圧 $P 2$ に関連する信号を受け取り、第 2 の数学的補正モデルによって測定された第 2 の血液測定圧力 $P 2$ を補正して、血液処理デバイス 2 の血液出口ポート 3 b における第 2 の血液実圧力 $P o u t l e t$ を取得する。

10

【0114】

第 2 の補正モデルは、血液出口ポート 3 b と血液加温デバイス 1 8 との間の長さ $L 2$ （例えば 2 5 0 mm）のチューブセクションによって引き起こされる圧力降下 $P t L 2$ 、血液加温バッグ 1 7 の血液加温経路 2 2 によって引き起こされる圧力降下 $P w$ 、及び血液加温デバイス 1 8 と第 2 の圧力センサ 2 5 との間の長さ $L 3$ （例えば 2 5 0 mm）のチューブセクションによって引き起こされる圧力降下 $P t L 3$ を考慮に入れている。

i i i) $P o u t l e t = P 2 m e a s u r e d + P t L 2 + P w + P t L 3$

20

【0115】

$P t L 2$ 及び $P t L 3$ の物理方程式は i i) と同様である。

i v) $P t L 2 = f 2 (Q , H , 2 , , 2)$

2 チューブ損失係数

2 チューブ内動粘度

v) $P t L 3 = f 3 (Q , H , 3 , , 3)$

3 チューブ損失係数

3 チューブ内動粘度

血液加温バッグによって引き起こされる物理式は、以下である。v i) $P w = f 4 (Q , H , 4 , , 4)$

30

ここで、

Q b 血液流量

H 血中ヘマトクリット

血液密度

4 バッグの損失係数

4 バッグ内動粘度

【0116】

式 v i) は、バッグ及びコネクタの幾何学的形状も考慮に入れている。血液の密度は、血中ヘマトクリット及び水密度 w 関数として推定することができる。

40

【0117】

血液の動粘度の記述には、血液のせん断速度、ヘマトクリット、及びタンパク質含量の変数が含まれる。チューブセクション及びバッグについて、それぞれ、以下の式が与えられる、

v i i) $1 = 5 (\mu p l , k 1 , , H)$

v i i i) $2 = f 6 (\mu p l , k 2 , , H)$

ここで、 $\mu p l$ は蛋白質含量 $C p$ （例えば、アルブミン又は全蛋白質）の関数として定義することができる動的血漿粘性である。 $C p$ はまた、ヘマトクリット H から推定されてもよい。

【0118】

50

k_1 、 k_2 はヘマトクリットHの関数として定義することができるチューブ及びバッグ内のせん断依存性固有粘度である。動粘度の記述を最適化するために、血液温度もまた含まれてもよい。

【0119】

したがって、補正モデルの物理方程式を構築するために（異なるデバイス/回路セクションで血压降下を推定するために）、必要なデータは、

H ヘマトクリット値

Q_b 血流量

w 水密度

C_p 蛋白量

デバイス/回路セクションの幾何学的形状（長さ、直径、損失係数など）であってもよい。

【0120】

血液流量Q_b、ヘマトクリットH、温度及び総蛋白質濃度C_pは、プレ及び/又はポスト注入ライン13、14、15、16における注入及び/又は血液処理デバイス2における限外ろ過に従って、血液回路の種々のセクションにおいて変化し得る。

【0121】

或いは、より実証的なアプローチを用いて補正モデルを構築してもよい。数学的補正モデルは例えば、開発テスト中に集められた複数の実験データセットから導出された測定誤差Eの経験的モデルである。測定誤差Eは、測定部位における血液測定圧力と基準部位における血液実圧力との間の差分であってもよい。

【0122】

経験的な数学的補正モデルは、複数の試験処理を実行することによって構築される。実験データセットを、それぞれの試験処理について収集する。各実験データセットは、1つ以上の測定パラメータを含む。

【0123】

数学的補正モデルは、上記複数の実験データセットを通して収集された測定誤差Eと、上記複数の実験データセットを通して収集された述べられたパラメータとの比較の回帰分析から導出することができる。このモデルは、実験データセットの収集が大きいほど信頼性が高い。回帰モデルは、線形対血液流量Q_bとして合理化されてもよい。

【0124】

電子制御ユニット23はさらに、排出液圧力センサ26から、測定された廃液の圧力P_{3m}に相関する信号を受け取る。排出液圧力センサ26は、流体出口ポート4bに近く、廃液の測定圧力P_{3m}は出口ポート4bにおける廃液の実圧力P_{effluent}とみなすことができる。

【0125】

電子制御ユニット23は、血液処理デバイス2の実際の圧力降下D_{P_{actual}}を、第1の実血圧P_{inlet}と第2の血液実圧力P_{outlet}との間の差分として計算するようにプログラムされる。

$$viii) \quad D_{P_{actual}} = P_{inlet} - P_{outlet}$$

【0126】

測定圧力の補正が行われなかった場合、血液処理デバイス2の測定された圧力降下D_{P_{measured}}は、以下ようになる。

$$ix) \quad D_{p_{measured}} = D_{p_{actual}} + (P_{tL1} + P_{tL2} + P_w + P_{tL3})$$

【0127】

血液処理デバイス2の測定された圧力降下D_{p_{measured}}は、血液処理デバイス2の実際の圧力降下D_{p_{actual}}に対して過大評価されるだろう。測定された圧力降下D_{p_{measured}}と実際の圧力降下D_{p_{actual}}との間の差分は例えば、50 mmHgと200 mmHgとの間であってもよい。

10

20

30

40

50

【0128】

電子制御ユニット23は次式によって、血液処理デバイス2の実際の膜間圧TMP actualを計算するようにプログラムされている。

$$x) \text{TMP actual} = ((\text{Pinlet} + \text{Poutlet}) / 2) \quad \text{Peffluent}$$

【0129】

測定された圧力の補正が行われなかった場合、測定された膜間圧TMP measuredは、以下ようになる。

$$xi) \text{TMP measured} = \text{TMP actual} + ((\text{PtL1} \quad (\text{PtL2} + \text{Pw} + \text{PtL3})) / 2)$$

10

【0130】

PtL1及び(PtL2 + Pw + PtL3)の値に応じて、測定された膜間圧TMP measuredは、実際の膜間圧TMP actualに対して過大評価又は過小評価される。測定された膜間圧TMP measuredと実際の膜間圧TMP actualとの間の差分は、例えば+/-10mmHgと+/-50mmHgとの間であってもよい。

【0131】

血漿交換療法が行われる場合、電子制御ユニット23は、血液処理デバイス2(血漿フィルタ)の実際のアクセス膜間圧TMP aactualを計算するようにプログラムされている。

20

$$xii) \text{TMP aactual} = \text{Pinlet} \quad \text{Peffluent}$$

【0132】

測定圧力の補正が行われなかった場合、測定されたアクセス膜間圧TMP ameasuredは、以下ようになる、

$$xiii) \text{TMP ameasured} = \text{TMP aactual} + \text{PtL1}$$

【0133】

測定されたアクセス膜間圧TMP ameasuredは、実際のアクセス膜間圧力TMP aactualに対して過大評価される。測定されたアクセス膜間圧TMP ameasuredと実際のアクセス膜間圧力TMP aactualとの間の差分は例えば、20mmHgと50mmHgとの間であってもよい。

30

【0134】

実際の圧力降下(DP actual)及び実際の膜間圧(TMP actual及びTMP aactual)は、詰まり(過剰なる過)、凝固、及び/又は繊維の危険性を予防する血液処理デバイスを診断する目的のために監視することができる。

【0135】

例として、電子制御ユニット23は実際の圧力降下及び/又は膜間圧及び/又はアクセス膜間圧がそれぞれの安全範囲外である場合に、アラームをトリガするように構成される。

【0136】

図1に図示された例は、チューブセクションによる、及び、血液加温デバイス1の血液加温バッグ17による圧力降下を示されている。とにかく、圧降下は、体外血液回路6、7上の他のデバイス、例えば気体交換器、血液灌流デバイス又は他のものに起因し得る。

40

【0137】

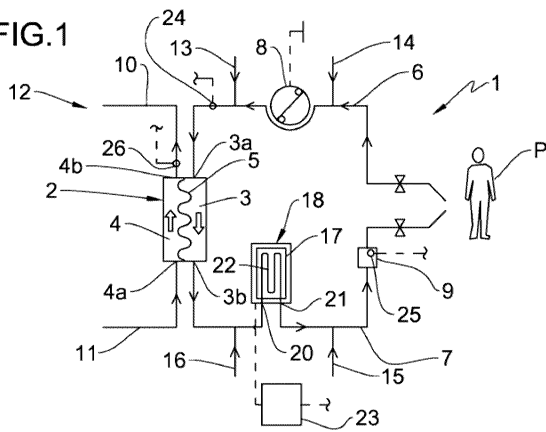
本発明は現在最も実用的で好ましい実施形態であると考えられるものに関連して説明されてきたが、本発明は開示された実施形態に限定されるべきではなく、むしろ、添付の特許請求の範囲の主旨の範囲内に含まれる種々の変形態及び同等の構成を包含することが意図されることを理解されたい。

50

【図面】

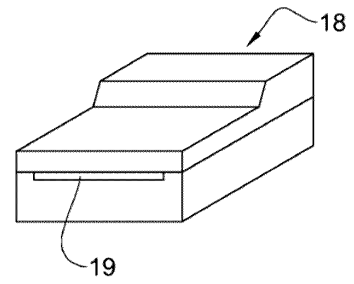
【図 1】

FIG.1



【図 2】

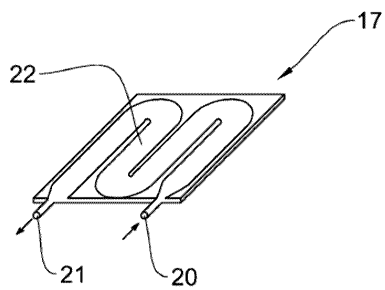
FIG.2



10

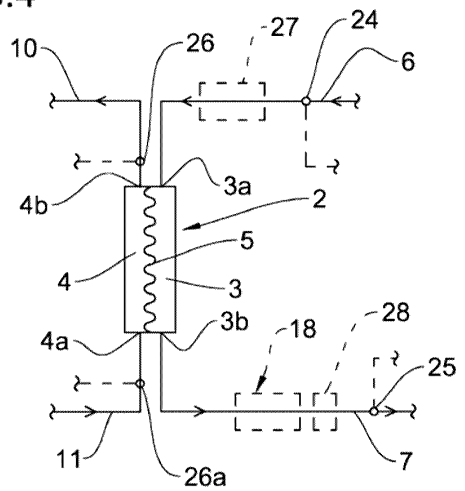
【図 3】

FIG.3



【図 4】

FIG.4



20

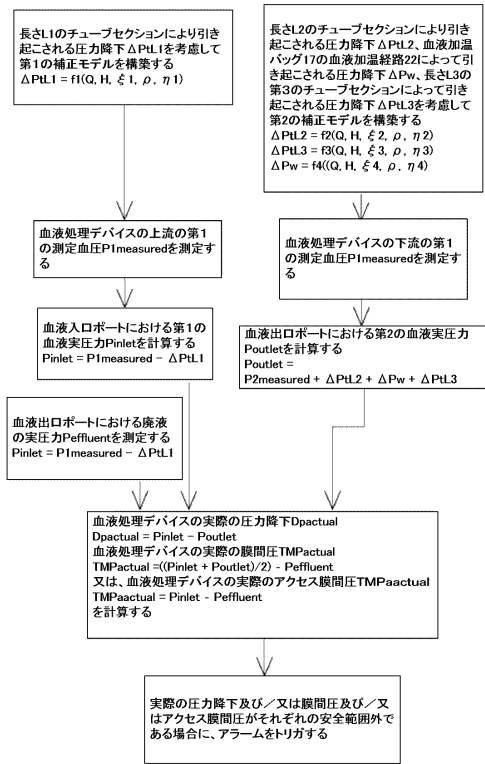
30

40

50

【 図 5 】

FIG.5



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0303961(US, A1)
特表2017-534334(JP, A)
特開平05-317418(JP, A)
米国特許出願公開第2013/0006128(US, A1)
米国特許出願公開第2017/065760(US, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61M 1/00 - 1/38; 60/00 - 60/90