

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00803504.0

A61M 1/36

A61M 5/14

A61M 5/168

A61M 5/44

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204931C

[22] 申请日 2000.2.9 [21] 申请号 00803504.0

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 10 [33] JP [31] 32627/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/000707 2000. 2. 9

[87] 国际公布 WO2000/047252 日 2000. 8. 17

[85] 进入国家阶段日期 2001. 8. 6

[71] 专利权人 太田富雄

地址 日本大阪府大阪市

共同专利权人 日机装株式会社

[72] 发明人 太田富雄 宫武哲也 木下良彦

审查员 刘明霞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

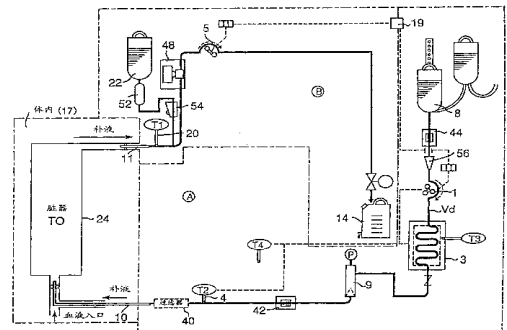
代理人 王宏祥

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图 5 页

[54] 发明名称 治疗药剂供给装置

[57] 摘要

一种治疗药剂供给装置，将治疗药剂供给于对象(24)，具有：将含有治疗药剂的补液计量注入于流入对象的血管的补液供给单元(A)；将流过对象的补液从流出自对象的血管计量导出的补液导出单元(B)；以及从导出的补液中回收其中存在的血液、对回收后的血液的温度进行调节并供给到其他血管的血液供给单元(C)。采用本发明，可将治疗药剂尽可能地仅供给于对象。



ISSN 1008-4274

1. 一种治疗药剂供给装置，系将治疗药剂供给于对象的装置，其特征在于，具有：

(A) 将含有治疗药剂的补液计量注入于流入对象的血管的补液供给单元；

(B) 将流过对象的补液从流出自对象的血管计量导出的补液导出单元；以及(C) 从导出的补液中回收其中存在的血液、对回收后的血液的温度进行调节并供给到其他血管的血液供给单元。

2. 如权利要求 1 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，补液供给单元及补液导出单元各自具有可插入血管的带有气球导管。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，所述药剂供给装置是一种在向对象供给治疗药剂的基础上将对象维持在规定温度的装置，补液导出单元具有测定导出补液的温度的导出补液温度传感器，而补液供给单元具有根据测定的导出补液温度与对象的规定温度的差异而调节供给补液的温度的装置。

4. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，补液供给单元具有测定供给补液的温度的供给补液温度传感器，且具有不是根据导出补液温度与对象的规定温度的差异、而是根据供给补液温度和导出补液温度的平均值与对象的规定温度的差异而调节供给补液的温度的装置。

5. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液的温度的调节考虑到温度调节后的补液供给到血管期间的与所述药剂供给装置周边的热移动因素来进行。

6. 如权利要求 4 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液的温度的调节考虑到温度调节后的补液供给到血管期间的与所述药剂供给装置周边的热移动因素来进行。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液温度调节装置根据公式(I) $T_3 = T_2 - a \int_0^l (T_4 - T_t) v dt$ 来实施调节，式中， T_2 是供给补液温度， T_3 是供给补液温度调节装置的调节温度， T_4 是室温， l 是从供给补液温度调节装置至供给补液温度传感器的导管的长度， T_t 为时刻 t 中的补液的温度， v 是补液的供给流量， $a = \alpha A / V$ ， α 是热传导率， A 是该导管的整个表面积， V 是该导管内的补液的体积。

8. 如权利要求 1、2、4、5 或 6 中任一项所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由人工肺而注入血管。

9. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由人工肺而注入血管。

10. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由人工肺而注入血管。

11. 如权利要求 1、2、4、5 或 6 中任一项所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由吹入氧气的滴管而注入血管。

12. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由吹入氧气的滴管而注入血管。

13. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由吹入氧气的滴管而注入血管。

14. 如权利要求 11 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给的补液经由吹入氧气的滴管而注入血管。

15. 如权利要求 4、5、6、9、10、12、13 或 14 中任一项所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液温度传感器配置在补液供给单元的导管的远位侧前端附近，并且，导出补液温度传感器配置在补液导出单元的导管的远位侧前端附近。

16. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液温度传感器配置在补液供给单元的导管的远位侧前端附近，并且，导出补液温度传感器配置在补液导出单元的导管的远位侧前端附近。

17. 如权利要求 8 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液温度传感器配置在补液供给单元的导管的远位侧前端附近，并且，导出补液温度传感器配置在补液导出单元的导管的远位侧前端附近。

18. 如权利要求 11 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，供给补液温度传感器配置在补液供给单元的导管的远位侧前端附近，并且，导出补液温度传感器配置在补液导出单元的导管的远位侧前端附近。

19. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

20. 如权利要求 4、5、6、9、10、12、13、14、16、17 或 18 中任一项所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

21. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

22. 如权利要求 8 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

23. 如权利要求 11 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

24. 如权利要求 15 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 对象的规定温度被调节在 5~45°C 范围内的温度。

25. 如权利要求 1、2、4、5、6、9、10、12、13、14、16、17、18、19、22、23 或 24 中任一项所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

26. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

27. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

28. 如权利要求 8 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

29. 如权利要求 11 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

30. 如权利要求 15 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

31. 如权利要求 20 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 计量供给的补液包含肝素。

32. 如权利要求 1、2、4、5、6、9、10、12、13、14、16、17、18、19、21、22、23、24、26、27、28、29、30 或 31 中任一项所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

33. 如权利要求 3 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

34. 如权利要求 7 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

35. 如权利要求 8 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

36. 如权利要求 11 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

37. 如权利要求 15 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

38. 如权利要求 20 所述的治疗药剂供给装置, 其特征在于, 所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

39. 如权利要求 25 所述的治疗药剂供给装置，其特征在于，所述治疗药剂为癌治疗药剂或光感受性物质。

治疗药剂供给装置

技术领域

本发明涉及哺乳动物、特别是人的在医疗领域中的为治疗癌而将癌治疗药剂供给到对象的治疗部位用的装置。在本发明中，所谓“癌治疗药剂”，也是对癌治疗具有效能的任何药剂，例如包含抗癌剂、抑癌剂等。下面，对于本发明装置，以人的场合为例子作如下说明，但可理解，本发明也可适用于任何的哺乳动物。

背景技术

目前，具有抑癌、抗癌效果等的各种癌治疗药剂被开发，用于治疗癌。这些癌治疗药剂一般往往通过注射供给。通过注射的癌治疗药剂的供给虽然是简便的方法，但在该场合，血液通过血管将癌治疗药剂输送到癌部位(或发生癌的脏器)，血液不仅流向癌部位，而且也流向其他部位，实质上，癌治疗药剂被输送到全身。

发明内容

癌治疗药剂虽然对癌部位发挥规定的效能，但除了癌部位外，往往也影响正常的部位，其往往产生副作用。若考虑到含癌治疗药剂的血液所流过的部位、包括癌部位情况各不相同，即使对癌部位自身具有非常显著效能的癌治疗药剂，为避免在其他部位的副作用，而存在着不能以高浓度将癌治疗药剂供给到血液中的问题。

本发明者们为解决上述问题而反复进行了各种研究，结果发现，通过仅对癌部位那样的对象实质性供给癌治疗药剂，就可解决上述问题。

因此，本发明的将治疗药剂供给于对象的治疗药剂供给装置，具有：

- (A) 将含有治疗药剂的补液计量注入于流入对象的血管的补液供给单元；
- (B) 将流过对象的补液从流出自对象的血管计量导出的补液导出单元；以及

(C) 从导出的补液中回收其中存在的血液、对回收后的血液的温度进行调节并供给到其他血管的血液供给单元。

在本发明中，所谓“对象”，是应供给(或使用)癌治疗药剂的身体的部分(例

如肝脏那样的脏器或其一部分),例如,是发生癌或肿瘤(或其前躯体)等的部分,可能发生那种情况的某个部分。

此外,所谓“流入对象的血管”,是关于对象动脉侧的血管(即,血液流向对象的血管),即在医疗技术的可能范围内可供给补液(或注入)的血管。补液注入该血管的部位,最好是在这种血管中尽可能接近对象的部位。这种血管,最好是仅流入对象的血管。通常,血管有分支,有着因对象的部位、血管大小等制约而不能通过(アクセス)仅流入对象的血管供给补液的情况,和不得不将补液供给于分支前的血管的情况。在这种情况下,供给的补液还流入对象的癌部位以外的部位,这种情况在用本发明装置进行癌治疗时实际上不会带来不良影响,即,与通过使用本发明装置而治疗癌部位的这种正面效果比较,只要不产生其他负面效果,换言之,即使扣除这些效果,作为整体仍可期待正面效果的情况和补液供给于这种分支后的血管内的情况,在本发明装置中都被包含在“将补液向流入对象的血管”注入的含义中。

另外,所谓“从对象流出的血管”,是关于对象静脉侧的血管(即从对象流出血液而流向心脏的血管),且指在医疗技术的可能范围内可将流过对象的补液导出(或排出)的血管,将该血管补液导出的部位最好是在这种血管中尽可能接近对象的部位。这种血管最好是仅从对象流出的血管。通常,分支后的血管在静脉侧合流,存在着因对象的部位、血管的大小等制约而不能通过仅从对象流出合流前的血管并从其导出补液的情况、和不得不使来自这种合流后的血管的血液与流过对象的补液一起导出的情况。在这种情况下,也将对象以外的部位流入的血液与流过对象的补液一起导出,这种情况在用本发明装置治疗癌时实际上不会带来不良影响,即,与可治疗癌部位的这种正面效果比较,只要不产生其他负面效果,换言之,即使扣除这些效果,作为整体可期待正面效果的情况和血液从这种分支后的血管内一起被导出的情况都被包含在“将流过对象的补液从血管”导出的含义中。因此,补液的导出,也包含血液与补液一起导出的情况。另外,有时也从作为对象的部位排出血液(例如在补液供给前存在于对象的血液),在这种情况下流过对象的补液也一起包含血液。

在本发明中,所谓“计量注入”,是将预定的量、或以流量将补液供给于血管的意思,而“计量导出”,是将预定的量、或以流量从血管将补液取出的意思。预定的流量未必是一定的流量,也包含在途中按规定变化的情况。

补液只要是具有将癌治疗药剂输送给对象的作为介质的功能即可,只要是癌治疗药剂以及不给对象带来不良影响的液体,不特别进行限定,只要可将癌治疗药剂最好均匀地溶解或者分散的补液即可。另外,补液也可包含对对象及/或癌治疗药剂赋予积极影响的其他成分。例如,补液通常是以水为主成分的补

液,也可包含电解质、营养成分、癌治疗药剂的稳定剂等。最好是采用在 20~50°C 下稳定的补液。例如,尤其将林格氏液、乳酸林格氏液、含有低分子糊精的林格氏液(例如含有 5%)等用作为补液特佳。另外,在癌治疗药剂已是液体状、将其直接供给对象时,另外补液不必包含癌治疗药剂,此时,可将这种癌治疗药剂自身认为本发明的“包含癌治疗药剂的补液”。

此外,在流过对象的期间,补液所含有的癌治疗药剂供给(通常,所含的癌治疗药剂的全部并不被对象吸收)对象,当补液中包含其他成分时,也可将该成分投给对象。另外,在流过对象的期间,对象接受各种成分。因此,补液的主成分虽然是水,但其所含有的其他成分的种类及量在流过对象的前后通常是不同的,而流过后,如上所述大多包含血液。

由于由本发明装置导出的补液中的癌治疗药剂的浓度受对象的状态等影响而不同程度的减少,因此,若原样重复循环再供给对象,则有时难以把握癌治疗药剂的供给量。因此,导出的补液也可进行处理或原样地废弃。但是,在实质上忽略补液中所含的癌治疗药剂对对象以外的部位的副作用的情况(例如在使用エンドスタチン アンジオスタチン那样副作用较小的癌治疗药剂的情况下)下,在导出的补液包含血液时,通过从导出补液中除去水分,来回收包含癌治疗药剂的血液,也可将其返回到体内。该血液的回收,可通过例如过滤或透析(包括透析过滤)来实施。由此,在将血液返回到体内的同时,可避免身体处于水分过剩状态。如此,一旦回收血液,即使导出补液中包含血液,也可将血液的损失限制在最小限度。根据种类,癌治疗药剂有时实质上不会给在向除去水分的一侧移动而被回收的血液中残存的量带来不良影响,此时,由于仅血液返回到体内,故当补液中含多量的血液时较好。此外,当血液中残存癌治疗药剂时,若将其原样返回到体内,在可能产生副作用的情况下,通过将抑制癌治疗药剂活性的中和剂加到回收后的血液中,就可防止副作用的产生。此时,也可在回收的血液中加入中和剂后返回到体内。

因此,本发明装置的 1 个结构状态是,还最好具有(C)通过对导出的补液除水而回收存在于补液中的血液、且最好在调节经回收的血液的温度后供给到其他血管并返回到体内的血液供给单元。在这种情况下,所谓“其他血管”,是与供给补液的血管不相同的血管,或在与导出补液的血管相同的情况下,只要是比导出部位更接近心脏一侧的任何部位的血管,则不作特别限定。“其他血管”最好是静脉。

通过使用本发明装置,由于可实质上将癌治疗药剂仅供给于对象,故有能以高浓度将癌治疗药剂供给作为对象的癌部位的这种优点。这种情况,由于可将迄今为止因怕副作用而不得不供给低浓度的癌治疗药剂以高浓度来使用,故

可显著提高癌治疗的效果。

附图说明

图 1 是模式表示本发明的药剂供给装置一个形态的概略图。

图 2 是模式表示本发明的药剂供给装置另一个形态的概略图。

图 3 是模式表示还包含将自己血或输血氧化的人工肺(仅图示该部分)的图 1 或图 2 装置的概略图。

图 4 是模式表示还包含将补液氧化的人工肺(仅图示该部分)的图 1 或图 2 装置的概略图。

图 5 是模式表示代替人工肺的、包含将氧气发泡的滴管的图 1 或图 2 装置的概略图。

具体实施方式

癌治疗药剂的使用(或供给), 从其效能方面来看往往最好在规定温度下使用。例如, 顺氯氨铂、自力霉素 C、满霉素那样的癌治疗药剂被认为在约 43°C 的温度下使用最有显著的治疗效果。因此, 在使用本发明装置的情况下, 最好将对象设成规定温度。

因此, 本发明的一个形态是提供一种一边将对象调节到规定温度、一边将癌治疗药剂供给到对象的装置。这种装置, 通过测定从血管导出的补液的温度, 根据该温度调节供给(或注入)到血管的补液的温度, 从而可控制供给癌治疗药剂的对象的温度, 可更有效地进行癌治疗。

即, 在与供给于对象的癌治疗药剂相对应地将对象控制成规定温度的情况下, 通过调节供给补液的温度, 就可更正确地控制对象的温度, 从而可更有效地进行癌治疗。另外, 对于该温度控制, 主要是以将对象加温到规定温度的情况为例子作如下说明。在对对象冷却的情况下, 由于除了对象的冷却这种自身外, 实质上与加温对象的情况相同, 因此, 若是本领域的技术人员, 则可根据加温对象的形态也可容易地冷却对象。

另外, 在使用本发明装置一边控制对象温度一边供给癌治疗药剂时, 根据癌治疗药剂及适用其的对象种类等(适用于对象的处置)而决定是否必需将对象维持(例如, 将对象加温到多少°C, 或冷却到多少°C)多少温度°C, 即对象的规定温度。因此, 由供给癌治疗药剂的装置维持对象的规定温度及其温度维持的精度, 例如医师可根据适用对象的处置而适当选择。

因此, 本发明的 1 个形态是, 提供一种一边将身体部分的对象维持在规定温度 T0 (或者从供给前的原来温度进行转移(或使其变化)来维持)、一边将癌治

疗药剂供给到对象的装置，所述装置包括：

(A)将含有癌治疗药剂的补液计量注入于流入对象的血管的补液供给单元；

(B)从对象流出的血管将流过对象的补液计量导出的补液导出单元；以及根据情况设置的

(C)从导出的补液中回收其中存在的血液、最好在对回收的血液的温度进行调节后、经由其他血管而返回到身体的血液供给单元，

补液导出单元具有对导出的补液温度进行测定的导出补液温度传感器，而补液供给单元具有根据测定的导出补液温度 $T1$ 与对象的规定温度 $T0$ 的差异(例如差 $\Delta T(=T1-T0)$ 、比例 $TR(=T1/T0)$ 等)来调节供给(或注入)补液的温度的装置。调节供给补液的温度的装置起到使差异进一步缩小(但使比例接近 1)的作用。使用这种装置，可实施将供给癌治疗药剂的对象维持在接近规定温度的温度、最好是实质上规定温度的更正确的温度控制。

在上述形态的本发明的装置中，导出的补液流过适用癌治疗药剂的对象而尽可能马上排出，因此，由导出补液传感器测定的导出补液温度 $T1$ 假定为代表供给癌治疗药剂的对象温度。这里，所谓“代表”，是指导出补液温度 $T1$ 未必是对象自身的温度(最好是对对象自身的温度)，但补液温度 $T1$ 的相对高、低或变动与对象温度的高、低或变动相对应。尤其，例如也可在应维持对象的规定温度及其温度维持的精度不那么严格的情况下，可使用该假定。特别在根据适用于对象的处置而增加补液的供给流量、从而使导出的补液流量增多的情况下，由于在供给于对象后从对象导出到体外为止的时间缩短，故有时也可忽略从对象到导出补液温度传感器间的导出补液的温度变化、特别是体温产生的温度变化。在这种情况下，多数情况可将导出的补液温度 $T1$ 视为对象应维持在 规定温度 $T0$ 的实际温度。

在这种装置中，补液供给单元具有的“根据测定的导出补液温度 $T1$ 与对象的规定温度 $T0$ 的差异来调节供给补液的温度的装置”，是一种求出导出补液温度与对象的规定温度的不同(例如差异或比例)、根据该差异而升高或降低供给补液的温度的装置。在无实质上的差异的情况下，该装置将补液的温度维持在原来的状态。

具体地说，当导出补液温度 $T1$ 高于对象的规定温度 $T0$ 时(即是 $T1-T0>0$ 或 $T1/T0>1$ 时)，所述装置起到降低供给(或注入)补液的温度的作用。这种作用只要是求出导出补液温度 $T1$ 与对象的规定温度 $T0$ 的差异、根据该差异而可缩小差异(或使比例接近 1)地对供给于对象的补液进行加热/冷却的控制系统结构即可。这种系统的结构在温度控制领域是众所周知的方法。例如，可使用利用检测到的差异来变更调节供给补液温度的热交换器(或加温、冷却器)的温度设

定(即降低注入补液的温度)的方式。另外,在导出补液温度 T_1 低于对象的规定温度 T_0 时(即是 $T_1 - T_0 < 0$ 或 $T_1/T_0 < 1$ 时),所述装置起到提升供给补液的温度的作用。

另外,当无实质性差异时(即, $T_1 - T_0 = 0$ 或 $T_1/T_0 = 1$, 因此,被认为例如可良好地进行对象的温度调节时),所述装置是用来维持此时供给补液的温度。

当到达对象的补液在对象中一旦与对象的温度相同或达到接近它的温度后、到达导出补液温度传感器之前有可能温度产生变化时,不能适用上述说明。另外,也不能适用于因补液的供给流量过多而使对象内的补液滞留时间过短并以与对象未达到热平衡状态流出的情况(特别在补液供给开始时)。若暂时稍许增减流量而使 T_1 无变化,则可适用上述的说明。一般来说,最好按照后述说明中具体说明的流量。

另外方法是,在根据对对象的处置而可对补液供向体内的供给流量进行变更的情况下,在调节上述补液温度的装置的基础上,还可使用对补液的供给流量予以改变的装置,或代替之。即,当补液的供给流量变化时,则利用从补液向对象的、或从对象向补液的传热量变化。通常,当增加供给的流量时,则传热量增加。也就是说,当补液温度低于对象时,因补液供给流量的增加而使对象进一步冷却,而补液温度高于对象时,因补液供给流量的增加而使对象进一步加温,若减少补液供给流量,则相反。变更该流量的形态,一般可特别适于稍许改变对象的温度。

在另一形态中,本发明的癌治疗药剂供给装置除了导出补液温度传感器外,还具有供给补液温度传感器,该传感器测定供给于对象的补液的温度(供给补液温度、 T_2)。此时,将供给补液温度 T_2 与导出补液温度 T_1 的平均值(T_{av} 、如算术平均值、对数平均值等、加权平均值等平均温度)假定为代表供给癌治疗药剂的对象的温度,以代替上述形态的本发明装置中的导出补液温度 T_1 ,并考虑平均温度 T_{av} 与对象的规定温度 T_0 的差异,以代替上述形态中的导出补液温度 T_1 与对象的规定温度 T_0 的差异。为使这种差异更小(使比例接近 1)而调节应供给补液的温度。对于其他方面,实质上与上述形态的装置相同。

因此,在该形态的装置中,所谓“根据导出补液温度 T_1 与对象的规定温度 T_0 的差异来调节供给补液的温度的装置”,是一种求出导出补液温度与供给补液温度的平均温度与对象的规定温度的差异、根据该差异而提升或降低供给补液的温度、或维持该温度的装置。即,考虑也包括供给补液温度在内的导出补液温度与规定温度的差异。与先前形态的装置情况相同,除了补液温度的调节外,也可适用于补液的供给流量的变更或代替之。

具体地说,当平均温度 T_{av} 高于对象的规定温度 T_0 时(即, $T_{av} - T_0 > 0$ 或

$T_{av}/T_0 > 1$ 时), 该装置起到降低供给补液的温度的作用。当平均温度 T_{av} 低于对象的规定温度 T_0 时(即, $T_{av}-T_0 < 0$ 或 $T_{av}/T_0 < 1$ 时, 例如在补液的加温不充分的情况下), 该装置起到提升供给补液的温度的作用。另外, 在无实质性差异时(即, 在 $T_{av}-T_0=0$ 或 $T_{av}/T_0=1$ 、从而被认为是良好地进行例如对象的温度调节时), 所述装置用来维持此时供给补液的温度。另外, 包含求出供给补液温度 T_2 与导出补液温度 T_1 的平均值 T_{av} 、求出其与对象的规定温度 T_0 的差异、以及根据差异调节供给补液的温度及/或量在内的控制系统的结构自身, 与先前形态的装置的情况相同, 对于本领域的技术人员来说是众所周知的。

对于本发明的上述形态的任一个形态, 本发明装置中的导出补液温度、或导出补液温度和供给补液温度的平均温度如上所述, 都由于假定成代表供给癌治疗药剂的对象的实际温度、最好等于其的温度来操作, 因此, 最好避免对象以外的部分对供给补液及/或导出补液带来热的影响, 因此, 导出补液温度及供给补液温度最好是尽可能在接近对象的部位进行测定。为此, 导出补液温度最好在导出的补液刚离开血管后的部位进行测定, 而供给补液温度最好在供给的补液即将进入血管内之前的部位进行测定。

对于本发明的任一方案, 如后所述, 都通过导管实施补液的供给及导出, 但最好使用带气球导管(具有用来供给或排出流体的导管部的)。当使用带气球导管并使气球在血管内膨胀时, 可停止血管内的其他流体的流动, 由此实质上只能进行向流入对象的血管供给补液, 并且, 在将实质上流过从对象流出的血管的所有的流体(以补液为主)予以导出的这一方面也适用。尤其在较佳的形态下, 在导出补液的导管及供给补液的导管的双方的接近于对象的一侧(即, 远位侧或插入先导端部)的前端或其附近配置热敏电阻, 并在将导管插入到尽可能接近对象的位置的状态下, 通过对导出补液温度 T_1 及/或供给补液温度 T_2 进行测定, 从而进一步提高上述那种的对象的温度设定的精度, 其结果, 提高将对象维持在规定温度的精度。

在本发明的装置中, 在从导出的补液中回收血液的情况下, 血液供给单元对补液进行除水来回收血液以使导出的补液最好实现不供给补液的通常时候的血液的血细胞比容值(通常, 适用癌治疗药剂的患者平常时候的血细胞比容值)的至少 70%的血细胞比容值, 然后, 最好根据需要回收后的血液温度调节到接近体温的温度为止, 并通过与用于补液供给及导出的血管不同的血管而返回到体内, 由此, 通过供给癌治疗药剂而使患者损失的血液量成为最小限度。

用本发明装置可供给的癌治疗药剂, 只要是可将液体作为介质来供给的, 并不作特别限定, 例如可供给脂质体(リポソーム)、反向病毒载体、腺病毒载体、干扰素、酒精、鬼臼乙叉苷(抗肿瘤药)、阿霉素、顺氯氨铂、5-氟尿嘧啶、

MDR 抑制剂、烷化剂、自力霉素 C、满霉素、血管新生抑制剂、VEGF 抗体/受体拮抗剂那样的癌治疗药。

此外，从上述说明得知，本发明的癌治疗药剂供给装置，除了癌治疗药剂外，再可用其他药剂供给特定的对象，或取而代之。因此，本发明的另一宗旨是，提供一种药剂供给装置，其内容是，在上述说明中，除了癌治疗药剂外，再使用其他药剂，或取而代之。先前的说明以及以后的说明是，在供给癌治疗药剂以外的药剂时，特别是只要不产生使用这种药剂所产生的特有的问题，也适用。因此，本说明书以癌治疗药剂为例，揭示了药剂的供给装置。

例如，可供给光感受性物质代替癌治疗药剂，而光感受性物质用于利用激光(例如受激准分子染料激光器、氩染料激光器)产生的光化学反应的光线力学的诊断治疗法(Photodynamic diagnosis, PDD, and therapy, PDT)。作为这种光感受性物质，可例举例如二血卟啉醚(DHE)那样的血卟啉诱导剂(HpD)、吖啶橙、荧光素、曙红黄、亚甲蓝、二碘曙红、酞菁、四环素、原黄素、核黄素、红霉素 B、ボネリン、ピベリミシン、呋喃香豆精、脱镁叶绿酸、ピロフェオフォーバイド a、铂蓝配合物(白金ブルー錯体)、阿霉素、三氢卟吩 e6、脱镁叶绿酸 a 等。

当使用本发明装置供给癌治疗药剂时，在开始使用装置时，一般最好预先供给调节在规定温度 T_0 的补液。特别是如上所述，在使用平均温度情况下，由于测定供给补液温度 T_2 ，故最好调节应供给补液的温度，以使该温度成为规定温度 T_0 ，此时，如后所述，最好考虑包含室温的各种参数的影响。

当使用本发明装置供给癌治疗药剂时，使对象的温度一下子变化到规定温度 T_0 (例如冷却或加温)，在规定温度与供给前的温度(通常为平常时的体温)大不相同，就会使对象的温度急剧变化，带来某种冲击，例如电解质失去平衡，故存在着不佳的情况。因此，在这种情况下，采用的方法最好是，在供给前的温度与规定温度之间，将温度接近供给前的温度设定为假设的规定温度 T_0-1 ，首先将对象的温度作为 T_0-1 ，然后将假设的规定温度稍许向规定温度转移，作为下一个假设的规定温度 T_0-2 ，将对象的温度作为 T_0-2 ，然后根据需要再设定下一个假设的规定温度……，最后，将对象的温度阶段性地靠近原来的规定温度 T_0 。

例如，若将对象从 37°C 冷却到 25°C 的规定温度 T_0 ，则最初将假设的规定温度 T_0-1 设定为 35°C ，将对象冷却到 35°C ，若达到该温度或接近它时，将下一个假设的规定温度 T_0-2 设定为 33°C ，并将对象冷却到 33°C ……，如此，一点一点将温度靠近原来的规定温度 T_0 即 25°C 。这种靠近法如上所述，既可是阶段性的，也可是连续性的。相反，提升对象的温度的情况也一样。在加温的

情况下也一样。当然，在即使将对象的温度一下子变化到规定温度也不产生问题的情况下，即使实施急速的冷却或加温也无妨。

在使用本发明装置对被选择的对象使用癌治疗药剂、并将对象设定在规定温度 T_0 的情况下，一个形态是，最初将应供给补液的温度用补液温度调节器控制成 T_0 (也可是上述的假设的规定温度)。如此，将经控制的补液供给到体内。

在供给这种补液时，在仅测定导出补液温度 T_1 的情况下，根据该测定结果而对控制在规定温度 T_0 的补液温度调节器进行重新控制，即，在补液温度调节器中对应供给补液的温度再进行调节。也就是说，设置得比 T_0 高或低，或维持该温度。

另外，在除了导出补液温度 T_1 外再测定供给补液温度 T_2 的情况下，在求出这些平均温度后，与规定温度 T_0 进行比较而求出差异，对补液温度调节器再次进行控制。而对于规定温度 T_0 ，如上所述，有时最好设定假设的规定温度，根据这一温度来控制补液温度调节器，逐渐变更该假设的规定温度，最后靠近原来的规定温度。

在将对象设在规定温度后，回复到原来的温度(通常是平常时的体温)，即复温不外乎是将对象加温或冷却到规定温度。因此，本发明装置可用于复温，即通过供给癌治疗药剂而将变换到规定温度的对象的温度回到原来的温度。也就是说，可用同样装置来实施供给癌治疗药剂后的对象的温度调节。

另外，在用本发明装置使对象的温度变换到规定温度的场合，尤其在加温的场合，在为使对象发挥代谢功能而需氧气时，有时最好使用含氧的血液作为补液。即，如后所述，较好的是，不是将例如林格氏液作为补液供给，而是将补液的至少一部分根据场合用血液(输血或自己血)来置换大部分。这样，供给血液时，最好是通过人工肺等添加氧气。在此状态下，所谓加温，是指应符合使对象从平常温度上升到高于该温度以及从有选择性地冷却对象的温度回复到原来的平常体温的这两种场合。所谓冷却，是其相反的情况。

此外，本发明还提供一种对对象供给癌治疗药剂的方法，该方法包含：

(A)利用补液供给单元将含有癌治疗药剂、最好将温度调节后的补液计量注入于流入对象的血管的工序；以及

(B)从对象流出的血管将流过对象的补液计量导出的工序，根据场合，还包含

(C)从导出的补液中回收其中存在的血液、最好在对回收的血液的温度进行调节后、经由其他血管而使血液返回到身体的工序。此时，最好是，测定导出的补液的温度，并根据所测定的导出补液的温度与对象的规定温度的差异而调节计量注入的补液的温度。另一方法是，也可进一步测定计量注入的补液的温度

度，不是根据导出的补液温度与对象的规定温度的差异，而是根据计量注入的补液温度和导出的补液的温度的平均值与对象的规定温度的差异来调节计量注入的补液的温度。

另外，计量注入的补液的温度的调节，最好考虑到温度调节后的补液供给到血管期间的与装置周边的热移动因素来进行。并且，在该方法开始时，最好将计量注入的补液温度调节在对象的规定温度。

本发明的装置是，在与欲使用癌治疗药剂的对象直接相通的动脉的某个部位，使导管的前端部位于医疗技术上最接近对象的部位，经由导管将含有癌治疗药剂的补液供给于对象，在从该对象直接流出的静脉的某个部位，使导管的前端部位于医疗技术上最接近对象的部位，将流过对象的补液经由导管而从对象导出，然后，根据使用的癌治疗药剂，在必要时处理导出的补液或原样将其废弃。

另一方法是，在即使将癌治疗药剂返回到体内也不会带来实质性不良影响の場合、或如上所述实质性无不良影响地可进行处置の場合，通过去除导出补液中的水分，而回收接近原来状态的血液、最好与通常的血液实质上同等的血液，在对回收后的血液进行温度调节(例如调节到体温附近)后，在其他血管、例如与该静脉直接或间接相通的静脉的心脏附近部位(所谓心脏侧部位)通过导管及血管而返回到体内，由此，保持在身体内的体液量无较大变化、最好无实质上增多并使体内中的血液量无大幅度减少，而可安全地对对象使用癌治疗药剂。

在使用本发明装置对例如作为对象的肝脏供给癌治疗药剂时，沿肝动脉血管插入带气球导管并使其前端位于肿瘤营养血管，将含有癌治疗药剂的补液供给于肿瘤，并沿肝静脉血管插入另一个带气球导管使其前端位于导出血管，将流过对象的补液导出。在从导出的补液中回收血液的情况下，将回收的血液经由大腿静脉而返回到体内。另外，在对例如作为对象的胰腺供给癌治疗药剂时，沿腹腔动脉血管插入带气球导管并使其前端位于营养血管，将含有癌治疗药剂的补液供给到肿瘤，并沿小腿静脉血管插入另一个带气球导管使其前端位于导出静脉，将流过对象的补液导出。在从导出的补液中回收血液的情况下，将回收的血液经由大腿静脉而返回到体内。一般，在所属的动脉中，从医疗技术上尽可能接近对象的部位将补液注入使用癌治疗药剂的对象，在该对象的所属的静脉中，从医疗技术上尽可能接近对象的部位导出补液。将回收的血液予以返回的部位并不特别限定。

在一个场合中，导出补液的静脉最好是与对象所属的动脉紧密相连的静脉(因此，流过该动脉的血液较多，最好是集中最多的静脉)。虽然不特别限定将

回收的血液予以返回的部位，但一般是静脉即可，在与导出补液的静脉相同的静脉的情况下，从接近心脏的一侧返回。为使补液达到对象温度后的温度变化较小，即使是静脉也最好从尽可能接近对象的部位导出补液。

当用本发明装置供给癌治疗药剂时，通过使供给的补液的量与导出的补液的量无大差异、最好实质上相同(因此成为同等)而可避免患者的极度的水分过剩状态(overhydration)。所谓量无大差异，不一定是指流量是同等的，只要是避免不能允许的水分过剩状态、且总量同等，通常无问题。因此，在例如供给癌治疗药剂的最初阶段，供给流量是有限的量，导出流量是零也可，在中间阶段，双方的流量实质上同等也可。在结束阶段，供给流量为零，导出流量也可是有限的量。该量的关系，在导出的补液包含来自对象以外的血液的情况下，是不考虑这种血液的关系。

这种量的关系的调节，可根据患者的状态、使用癌治疗药剂的处置的种类等作适当变更，在必须预先使癌治疗药剂暂时长时间滞留于对象的情况下，在可将补液供给量设置得多于导出补液量时，也可暂时仅使对象设成水分过剩状态。

在本发明的装置中，在用血液供给单元回收血液的情况下，在将血液返回到体内之前进行温度调节，但其最好通过热交换尤其是间接热交换来实施。因此，对使用的具有加热器及/或冷却器的装置不特别限定。但在任何场合，通过预先浸没流过血液的导管就可成为规定温度，而该血液是被回收在设定成规定温度(通常是体温附近的温度)的恒温槽中的，并且这种热交换方法较佳。在一个形态中，在预先判定仅进行加温或仅进行冷却时，那样的热交换器只要是仅具有加热器及冷却器中的一方即可。

用于本发明装置的补液，只要可用适当的方法进行冷却或加热，通过血管而供给到体内，由此可供给癌治疗药剂，则不作特别限定。一般来说，是至少不会影响供给的癌治疗药剂、最好帮助这种药剂的效能的补液。具体地说，可以包含营养成分及/或电解质的水溶液为例子，特别是最好将例如林格氏液、乳酸林格氏液、含有低分子糊精的林格氏液(例如含有5%)等的等渗压液用作为补液，但限定于这些。

在一个形态中，本发明装置具有补液温度调节器，作为对供给补液的温度进行调节的装置。该调节器也可是上述的间接性的热交换器，例如，可使用在具有加热器及/或冷却器的槽内添加作为载热体(日文：熱媒)的适当液体(通常也可以是水)、供给补液的管子被配置在该液内(例如螺旋状)的装置。通过用加热器及/冷却器调节液体的温度，从而可控制从补液温度调节器流出的补液的温度T3。

另外，在本发明装置中，在对血液、补液等液体进行加温及/或冷却时，如上所述，可使用具有加热装置(如电阻加热器)及/或冷却装置(如使用制冷剂的冷却器)的装置，但最好的形态是使用具有佩尔蒂元件(ペルチエ素子)的加温·冷却装置。另外，加温包括在冷却后使温度上升到原来的温度的场合，冷却包括在加温后使温度下降到原来温度的场合，这些场合都可统称为复温。

具有该佩尔蒂元件的加温·冷却装置，根据流向元件的电流的流动方向(极性)加热或冷却，此时的加热或冷却热量由电流量决定。一旦使用佩尔蒂元件，则可自由地实施加温与冷却之间的电气转换，也可容易且精度良好地进行电流量的增减，故温度调节的响应及灵敏度良好，温度调节的精度也高。虽然佩尔蒂元件本身早就为人知悉，但若将其特性用于癌治疗药剂供给装置，则非常适合发挥其优点的现象至今为止完全不为人所知，也没实施过。

例如，测定流出加温·冷却装置后的补液、血液等的温度，将其测定结果反馈到加温·冷却装置的控制装置内，根据测定结果可高灵敏度而又高精度地实施向佩尔蒂元件的电流量增减及/或极性的转换。使用癌治疗药剂供给装置的患者身体状况时刻会产生变化，但若采用本发明装置，可由 T1 检测该变化。因此，最好是可自由地进行供给于身体的补液、返回到身体的血液等的加温·冷却程度的调节及其转换。为此，最好是使用具有佩尔蒂元件的加温·冷却装置，对于进行复温控制的场合特佳。

更详细地说，一旦电流流过佩尔蒂元件，则一方的接合部发热而成为高温，另一方的接合部吸热而成为低温，但通过转换供给于佩尔蒂元件的电压的极性，而使这些接合部间的温度关系逆转。通常，使用室温的空气，利用例如风扇吹入空气，通过对一方的接合部加热或冷却，可在接合部间输送热能。通常，使这种加热或冷却的接合部与补液、血液等间接性(如通过塑料薄膜、金属薄膜等)接触而进行热交换。若使用具有这种佩而蒂元件的加温·冷却装置，其结果是可实现癌治疗药剂供给装置的小型化和省空间化、提高操作性等。

从补液温度调节器流出的补液在进入血管内之前，要通过某一长度的导管内，在此期间因受周围温度、即室温的影响，故有时供给补液温度 T2 与流出补液温度调节器的补液的温度 T3 不一样。例如，当周围温度高于流出补液温度调节器的补液温度 T3 时，T2 就高于 T3，反之，T2 就低于 T3。因此，通常可存在着有意的温度差 $\Delta T(=T3-T2)$ 。在本发明装置中，在根据导出补液温度 T1 与对象的规定温度 T0 的差异对供给补液的温度进行调节时，最好考虑该温度差 ΔT 。即，在本发明的最佳形态中，考虑补液从温度调节器流出至供给体内之前的温度变换、并从装置周围的吸热或向周围散热来控制补液温度调节器的温度 T3。

通常，该温度差受装置的操作条件、例如补液的种类及供给流量、供给补液的导管材料及直径、装置的周围温度(即室温 T_4)等的参数影响。因此，如果改变各种参数，预先求出与温度差 ΔT 的关系作为校准曲线，则判断要设成目的的温度 T_2 只要在特定的参数条件下将补液温度调节器的设定温度 T_3 设在某一温度 $^{\circ}\text{C}$ 即可。一般，运转初期阶段以 $T_2=T_0$ 为好，所以，根据 $T_2(=T_0)$ 与 T_1 的温度差，可求出 T_3 。

特别是，在测定导出补液温度 T_1 及供给补液温度 T_2 的本发明装置中，将这些温度的平均温度假定为对象的温度，考虑与 T_0 的差异，使差异更小地来选择 T_2 的数值。在选择时，由于考虑 ΔT 来选择补液温度调节器的设定温度 $T_3(=T_2+\Delta T)$ ，因此，结果是可精确地控制 T_2 的温度。

即，在本发明装置中，由于测定导出补液温度 T_1 、并根据处置情况预先设定对象的规定温度 T_0 ，故欲使用 T_1 与 T_2 的算术平均作为例如对象的温度时，只要将 T_2 设成某一温度 $^{\circ}\text{C}$ 即可，通过 $T_2=2T_0-T_1$ 来求出。另外，如先前所述， ΔT 可参照在特定的参数条件下预先得到的校准曲线而获得，并且，由于从求出的 T_2 中考虑 ΔT ，再通过 $T_3=T_2+\Delta T$ 来求出补液温度调节器的设定温度 T_3 ，因此，只要设定为该求出的温度 T_3 即可。

为了考虑到向周围的热移动因素求出流过导管的液体温度，可采用多种模式，只要不会对使用的癌治疗药剂的效果造成实质性的不良影响，可用任何方式。具体来说，例如考虑周围的热移动，可采用以下的模式(公式 I)来代替上述的校准曲线，可求出补液温度调节器的温度 T_3 。

$$T_3=T_2-a\int_0^l(T_4-T_t)v dt \quad \dots\dots(\text{公式 I})$$

式中， l 是从补液温度调节器至供给补液温度测定部位的导管的长度 m ， T_t 为时刻 t (s 或秒)中的补液的温度 $^{\circ}\text{C}$ ， v 是补液的供给流量(线速度 m/s)， $a=\alpha A/V$ ， α 是热传导率 $\text{W}/\text{m}^2\cdot\text{K}$ ， A 是该导管的整个表面积 m^2 ， V 是该导管内的补液的体积 m^3 ，该公式(I)是由热传导的一般公式导出的。

在一个场合中，补液的温度 T_t 可考虑为补液从补液温度调节器至供给补液温度测定部位之间产生线形变化。此时，补液的温度 T_t 可表现为如下公式：

$$T_t=T_3+t(T_2-T_3)/(l/v)$$

将该公式代入上述积分式，通过数值计算，而可相对目的温度的 T_2 求出补液温度调节器的温度 T_3 。即使采用可表示 T_t 的其他公式，也可同样求出补液温度调节器的温度 T_3 。

此外，另外方法是可用下式代替上述公式(I)，

$$T_3=T_4-(T_4-T_2)e^{b/v} \quad \dots\dots\text{公式(II)}$$

其中， $b=4\alpha l/(\rho d C_p)$

式中， α 是导管材料的热传导率 W/m^2K ， l 是从补液温度调节器至供给补液温度测定部位的导管的长度 m ， ρ 是补液的比重 kg/m^3 ， d 是导管的外径 m ， C_p 是补液的比热 J/kgK ， v 是补液的供给流量(线速度 m/s)。该公式，液体在微小长度方向流动期间在周围失去的热量可通过在边界条件下的积分来求出，即，从与周围接受热量相等这一关系中立出微分方程式，解析后作为周围边界条件，并且，导管长度=0时，补液温度为 T_3 ，导管长度= l 时，补液温度为 T_2 。另外，只要是本领域技术人员，若参照例如“图解的传热学的学习方法”(北山直方著，株式会社オ一ム社(东京)发行、1989年7月20日发行，第1版第8次印刷)的104~109页)，就可容易地导出本公式。

另外，在不测定供给补液温度 T_2 的情况下，当调节供给补液的温度时，考虑调节温度后的补液在供给到血管之前的期间与装置周边的热移动。即，在预想到热移动的结果会使调节后的补液温度在进入体内之前升温的场合，应预先加上该温度上升(从而使其与 ΔT 实质上相同)并将补液调节到低于该上升部分的温度。相反的场合时，预先调节到高于 ΔT 部分的温度。

在一个较佳的形态中，本发明装置还具有可将供给于体内的补液及/或血液氧化(或添加氧气)的人工肺。所谓人工肺，是指只要具有使存在于血液或供给补液中的含氧量增加的、具有所谓的氧化的功能，则任何装置均可，例如可使用所谓的膜型及气泡型的人工肺。更佳的形态是，将供给补液导入人工肺进行氧化，然后供给到血管内。如此，当供给的补液的、血液等处于高氧状态时，可抑制癌细胞具有的血管新生因子的活性，具有可进一步提高癌治疗药剂的效果的优点。

在另一较佳的形态中，本发明装置是，在导出补液中含有血液的情况下，可根据所含的血液的量将从处置的人中预先抽取的自己血及/或输血与补液一起供给到血管内，以补偿损失的血液。此时，最好将自己血及/或输血导入人工肺，预先进行氧化。在另一形态中，也可代替人工肺或在其基础上，设置对供给补液、自己血或输血等的液体予以保持的容器，将氧气(或空气)吹入其中，通过发泡进行氧化。

在本发明装置中，从导出补液进行除水的血液的回收，是指相对增加从体内导出的含有血液的补液(通过补液稀释血液而成为比原来的(通常时的)血液的血细胞比容值小的血细胞比容值)回收的血液的血细胞比容值、或实质上回复到原来的数值，具体地说，可通过过滤或透析(包含透析过滤)处理(以下将两者统称为过滤处理)来实施。该过滤处理可采用人工肾脏等一般所使用的血液过滤器或透析器(包含透析过滤器)等来实施。在本发明装置中，回收后的血液，是通常时的血液的血细胞比容值的至少约70%，较好的是至少约90%，更好的是

至少 95%，最好具有实质上与通常时相同的血细胞比容值。

在本发明装置中，在将透析器用于来自导出补液的血液的回收时，由于透析液含有身体所需的电解质及/或营养素，使其从透析液向回收血液侧移动，并且，透析液从血液中去掉身体不需要的多余的电解质及/或陈旧废物，所以，具有可维持适用本发明癌治疗药剂供给方法的患者的电解质及/或营养成分的平衡、或者使失去的平衡恢复到原来状态的优点。因此，血液供给单元有时最好是血液透析(包含 CHD(continuous hemodialysis))装置、或是血液透析过滤(包含 CHDF(continuous hemodiafiltration))。

在实际使用本发明装置的一个形态中，正常人的通常时的约 40~50%的血细胞比容值被补液稀释，在将导出补液整体考虑为血液的情况下，该血细胞比容值一般减少到 5~20%，例如减少到约 7%，但这种稀释后的血细胞比容值在回收后恢复到约 30~50%。因此，此时的血细胞比容恢复率(回收后的血细胞比容值/通常时的血细胞比容值)约为 0.7~1.00。

在本发明装置的一个形态中，提供一种一边加温对象一边将癌治疗药剂供给于对象的装置，该装置，可适合于例如使正常细胞不受影响、而将对象加温到可杀死癌细胞的高温的场合。具体地说，可适用于判定以 42°C 可杀死癌细胞、一边只对存在这种癌细胞的对象加温、一边供给癌治疗药剂的场合。

下面，结合附图来进一步详细说明本发明的装置。

图 1 是模式表示本发明癌治疗药剂供给装置的示意图(流程图)。图 1 所示的本发明装置具有供给补液单元(A)，该单元具有含癌治疗药剂的补液容器 8、由其供给到以补液为对象的脏器 24 的补液供给泵 1(带有送液量的计量及调节功能)、补液温度调节器 3 以及补液滴管 9，经由带有气球导管 10 而供给对象或脏器 24 的补液的温度 T2 由供给补液温度传感器 4 测定。

另外，图示的装置经由补液导出单元(B)，该单元具有从作为身体内的部分的对象 17 将补液导出的补液导出泵 5，补液导出泵积存导出到容器 14 的补液，该积存的补液既可用适当的方法处理，也可原样地废弃。导出的补液的温度 T1 由导出补液温度传感器 20 测定。而在血液导出单元上，设有在装置运转开始时为将补液灌满装置内导管及构件内的补液瓶 22。这些单元或构成它的各种构件之间，由适当的导管(例如硅胶管、氯乙烯管等，图中用粗实线表示)连接，向对象的补液供给及从对象的补液导出是使用导管 10 及 11。

在供给补液单元(A)中，补液供给泵 1 可在例如通常 10~800ml/分、较好是 50~500ml/分、最好是 100~400ml/分的范围内将补液规定量地注入体内。泵的实际流量，根据对对象的处置目的从上述范围内根据需要而选择。作为如此可将补液定量输送(可计量注入)的泵，可以经常用于血液输送的辊式泵为例子。

要快速进行对象的温度调节，最好流量较大，最好使用例如 100~400ml/分的流量(特别是在对象为成人脑的场合)。也可使用离心式泵来代替辊式泵，此时，最好与适当的流量控制装置例如阀、变换器功能等组合来使用。

另外，补液的导出用补液导出泵 5 来进行。该泵及其流量也可是与补液供给泵 1 实质上相同的。但是，在导出补液含有血液的情况下，最好可进一步导出多余的该血液量。补液供给泵 1 及补液导出泵 5 的流量既可相同，也可不同，为避免身体的水分过剩状态，用控制器 19 来操作，使供给补液的总量与导出补液的总量(在包含血液时除去血液的量)大致相等，或实质上相等。不一定要从补液的供给开始时将补液导出，而通常在供给补液开始经过规定时间后进行补液的导出。另外，在补液供给结束时，不必马上结束补液的导出，而通常在结束补液供给后，在经过规定时间后结束补液的导出。

在通过补液供给泵 1 的电动机的转速等而可控制补液供给量的情况下，不一定要另外设置流量计，而在补液的导管上设置流量计也可确认补液的供给量。流量计例如是电磁流量计等即可。另外，在流量不是规定量的情况下，泵最好具有成为规定量那样的控制功能(例如变更泵的电动机的转速或(例如变换器功能)、可变更导管压力损失的功能(例如阀功能))。在补液供给泵 1 的定量性被确保的下，也可省略流量计，按这一意思，在图示形态的装置中，在导管上不设置流量计。一般，也可在必须以规定流量输送流体的任一导管上设置流量计，从而可使泵与其联动并确保流过(计量导出或注入)规定流量。对于其他泵 5 及 7，除了上述的流量范围特征外，与泵 1 相同。

容器 8 也可采用封入含有癌治疗药剂的补液的塑料容器或塑料袋，或者是将从这些容器中取出的补液予以保持的瓶子。在容器 8 与泵 1 之间设有断液检测器 44 和滴管 56。供给补液单元在上述的构件上还可设置去泡用的另外的滴管 9(带有压力计)，在补液中同时含有气泡时可将其分离。在后述的图 2 所示的形态中，在血液供给单元 C 上也可设置同样的滴管 12 及 16。另外，为将补液中的杂物除去，也可在过滤器 40 上设置检查补液中气泡是否存在的气泡检测器 42。

图 2 是用示意图(流程图)来模式表示本发明癌治疗药剂供给装置的另外一种形态。在图示的形态中，除了上述图 1 所示的形态外，装置还具有血液供给单元 C，该单元是，将导出的补液除去水回收血液，并将其返回到身体 17。该血液供给单元 C 通过补液导出泵 5 的作用而将从对象 24 导出的补液经由血液滴管 12 而送到如血液过滤器(或透析过滤器)那样的血液回收装置 13，于是，将补液含有的水分除去到除水容器 14 中来回收血液。血液回收装置 13 根据场合还可设置除水泵 7，除去的水分积存在容器 14 中。

经除水回收的血液，经由调节其温度的热交换器 6 及回血滴管 16 并经由另外血管返回到体内。为控制回收后的血液的温度，热交换器 6 具有温度传感器 50。回收后的血液在热交换器 6 中的通过及向体内的返回，可利用补液导出泵 5 的排出压力。

在图 2 中，与单元或构成单元的构件之间，用适当的导管(如硅胶管、氯乙烯管等，附图中用粗实线表示)来连接，对于补液向对象的供给、补液从对象的导出和回收的血液向体内返回，使用导管 10、11 和 15。

图 2 所示的本发明装置，具有将流过对象的补液计量导出用的补液导出泵 5 及从导出送来的补液中将水分除去并回收血液的构件 13。该泵 5 最好可按一般为 10~600ml/分、较好为 50~400ml/分、最好为 80~300ml/分的范围的速度通过导管 11 而定量地从体内将补液导出。泵 5 的实际的流量根据处置的目的从该范围按需要来选择。泵 5 可使用与补液送液泵 1 相同的种类，且如上所述，流量计(未图示)也可与泵联动。

在使用图 2 所示的本发明装置时，通过导管 11 经对象的静脉而将补液导出，再通过补液导出泵 5，导入到最好是可任意使用产品的血液回收构件(或血液回收装置)13 的补液入口。在本发明装置中，回收构件 13 最好是透析装置(此时，如图所示，向回收构件 13 供给透析液 102)或过滤装置，该控制最好是以通常时的血液的血细胞比容值和回收后的血液的血细胞比容值作为基准来操作。该血细胞比容值的测定可通过在回收后的血液中作离心处理来求出血球的体积比例%来进行。

最好对供给补液的流量、从回收构件 13 排出的液体(下面也称作滤液)的流量、供给的总补液量和总滤液量进行测定，从而控制成使患者的状态不成为过度的水分过剩状态及不足状态，通常，这种控制是足够的。另外，在将透析装置用作为回收构件 13 时，由于供给于装置的透析液量也包含在被排出的滤液量中，故必须减去该量。

回收构件 13 在必要时，可在滤液侧设置泵 7，从而可进一步加大回收构件 13 两侧的压力差(从而使过滤压力(或过滤时的压力差)的控制范围变大)，通过使用该泵，而增加滤液流量的融通性。当然，回收构件 13 也可仅利用由泵 5 产生的导出补液侧(排出压力)与透过液侧(大气压)之间的压力差来除水(所谓的自然过滤或自然除水)。在自然除水时，可不经由泵 7 而将滤液集中在滤液用容器 14 内。

泵 1 在工作时，来自回收构件 13 的滤液流量(V_b ml/分，但在透析装置的情况下，透析液的量从 V_b 中除去)实质上小于补液的向体内的注入流量(V_d ml/分)，因此，最好是体内的血液的血细胞比容值不高于癌治疗药剂供给开始前。

其是基于如下考虑：为有效地用本发明装置发挥温度调节效果，最好暂时将某种程度的量的补液保持在对象部分内。因此，在本发明装置中，最佳形态是，以 $0.1V_d \leq V_b \leq V_d$ (但 $V_d \neq 0$) 的关系来控制流量。若 $V_b < 0.1V_d$ ，则不佳，会使体液量暂时成为相当的过剩。相反，若 V_b 实质上大于 V_d ，则因从对象过分减去体液，故不好。但是在本发明装置中，不完全排除 V_b 大于 V_d 的情况，在不给使用本发明装置的处置带来不良影响的情况下，也可使 V_b 大于 V_d 。

在本发明装置中，补液实质上往往由以低分子量的物质(例如电解质、葡萄糖之类的糖类)为主成分的水溶液组成，本发明装置使用期间的滤液(但回收构件为透析装置时从 V_b 中除去透析液的量)的总量，最好实质上等于在此期间供给的补液的总量。这意味着若考虑上述的 $0.1V_d \leq V_b \leq V_d$ 那样的较佳关系，则有时在泵 1 与泵 5 存在的场合下泵 7 的动作时间不同。即使泵 1 停止，有时泵 5 也动作， V_b 是有效值。滤液(但回收构件为透析装置的情况下，从 V_b 中除去透析液的量)的总量与供给补液的总量不必实质上相等，在对治疗不产生问题的范围内，这些的量也可不同。从这一观点出发，通过维持例如 $0.8 \times$ 滤液总量(但回收构件为透析装置的情况下，从 V_b 中除去透析液的量) \leq 供给的补液总量(但回收构件为透析装置的情况下，从 V_b 中除去透析液的量) $\leq 1.2 \times$ 滤液总量(但回收构件为透析装置的情况下，从 V_b 中除去透析液的量)的关系，一般无问题。当然，供给补液在流过对象而被导出之前应要某种程度的时间，所以，在与泵 1 运转开始的同时，不必使泵 5 及 7 动作。另外，在实际的处置或治疗期间，有时将供给的补液作为尿排出，但在本说明书中，总滤液量也包括该尿的量。即，考虑上述关系，而将尿视为滤液。但在滤液流量 V_b 中不包括尿的流量。

在图示形态的装置中，补液导出泵 5 具有从对象 24 导出补液的功能、将其送至回收构件 13 可进行水分除去的功能、以及然后将回收后的血液返回到体内 17 的功能。这些功能也可在途中设置缓冲器(或容器)，用独立的泵来实施，对于本技术领域的人员来说是非常清楚的。

在本发明装置的血液供给单元中，根据需要也可设置去泡用的滴管 12 及抗凝固剂供给构件 18，例如肝素供给器，以供给肝素防止回收的血液凝固。另外，抗凝固剂(肝素、フサン等)也可在本发明装置的其他任一适当的部位供给。在图示的形态中，如上所述，即使通过血液回收构件 13，实质上也不会移至过滤侧(即，残留在回收血液侧)。

此外，在本发明的特佳的一个形态中，在计量导入对象的补液中预先加入肝素。如图 2 所述，在补液流出热交换器 3 后，从肝素供给器 21 将肝素供给到补液中，然后将含有肝素的补液供给到对象 24。肝素具有与癌细胞具有的血管新生因子较高的亲和性，利用补液供给的肝素，来吸收血管新生因子，最后

与补液一起导出到体外。另外，导出的补液中所包含的、吸收血管新生因子后的肝素，在如图 1 的场合下被原样废弃，在图 2 的场合下，利用血液回收构件 13 而与水一起被排出到滤液侧。因此，通过预先使补液含有肝素，则可进一步提高癌治疗药剂的效果。

本发明装置包括血液供给单元，可将低温或高温状态下得到的回收的血液调节到接近平常体温的温度后注入血管(静脉)。具体地说，该单元由加温·冷却用热交换器 6 构成，可将回收后的血液调节到接近 37°C 后注入血管通常是心脏附近的静脉。具体地说，在使用本发明装置时，回收后的血液通过与血液回收器 13 的血液出口侧连接的导管经热交换器 6 后，再通过导管 15 而注入静脉。此时如图所示，也可设置精蛋白泵 70(肝素中和用)、去泡滴管 16 和气泡检测器 46。

在本发明的较佳形态中，附设有自动控制各自流量的注入·除水(除液)控制器机构 19，以从补液的注入流量 V_d 、补液的导出流量、滤液流量 V_b 的进出中将体液量维持在所需的量，在排除尿时，也可考虑在进出中包含这一量来进行控制。在本发明装置中，在使用注入·除水控制器 19 的情况下，向血管内的补液注入流量、从血管内的血液导出流量及滤液流量(即泵 1、5 及 7 的送液量，但回收构件为透析装置的情况下，泵 7 的送液量包含透析液的量)必须按照使用本发明装置的处置目的而处于被控制的状态。即，为使 V_b 与 V_d 满足上述的 V_b 及 V_d 的各自的范围、上述的 V_b 和 V_d 的关系以及上述的滤液总量(但回收构件为透析装置的情况下，除去透析液的量)和注入补液总量的关系，必须如虚线所示那样使泵 1 及 5 以及根据场合而存在的泵 7 有机地联动。这种控制，也可用于人工肾脏的操作等，这是本技术领域的人员众所周知的。另外，也可在血液回收构件 13 的回收血液侧(即回收构件的下游侧)设置另外的泵，来代替泵 7。

例如，不一定要将相当于注入补液的量马上过滤作为滤液排出。当然，也可马上过滤，但为发挥癌治疗药剂的供给目的，不如最好是补液滞留在体内一定程度的时间，然后，从体内慢慢地导出除去，以防止体液大量过剩。为使 V_b 及 V_d 遵循这种目的，最好由注入·除水控制器 19 来调节。

另一方法是，使用上述的非接触型血细胞比容值测定装置，按在线方式测定导出的补液及/或回收后的血液的血细胞比容值，为使导出补液的血细胞比容值不小于如上述那样的 5%、及/或使回收后的血液的血细胞比容值成为例如至少 40%，最好使注入·除水控制器机构 19 根据来自血细胞比容测定装置的测定值而控制泵 1、5 及 7 的送液量。

图 2 所示的本发明癌治疗药剂供给装置，可使用于例如下面那样的对象的

温度控制。该温度控制同样也可适用于图 1 的装置。

(形态 1)

预先从补液瓶 22 将补液装入装置的构件及导管内。最初，根据使用癌治疗药剂的对象 24 及其的处置，而决定控制对象的规定温度 T_0 、供给补液流量、导出补液流量等操作条件。接着，运转热交换器 3，将其设定温度 T_3 作成例如规定温度 T_0 。此时，考虑到从热交换器 3 流出后到体内期间的吸热或散热、即 ΔT ，再考虑从进入体内后到达对象的温度变化，也可使热交换器 3 的设定温度 T_3 多少偏离 T_0 。

将各导管插入血管内，使泵 1 工作，将补液从补液容器 8 供给于热交换器 3，在将补液的温度控制在规定温度 T_0 或接近它的温度后，将补液供给到血管内。同时或经过规定时间后，用泵 5 将补液从血管内导出，由温度传感器 20 测定该温度 T_1 ，将其供给到血液回收构件 13，并进行过滤血液。此时，根据需要也可使除水泵 7 工作，以帮助血液回收。经过滤回收的血液，在通过热交换器 6 而加热到体温附近的温度后，经导管 15 而返回到体内。

由于进行这一操作是考虑到被测定的导出补液温度 T_1 表示对象部位的实际温度，因此，可求出其与对象部位的规定温度 T_0 的差异，例如差 $\Delta T_a (=T_1 - T_0)$ 。当 $\Delta T_a > 0$ 时，意味着对象不能充分冷却，因此，用自动或手动方式进行操作，降低补液的热交换器 3 的设定温度 T_3 。

相反，当 $\Delta T_a < 0$ 时，意味着对象的温度过度被冷却，应进行提升补液的热交换器 3 的设定温度 T_3 的操作。然后，再次测定导出补液的温度，同样求出 ΔT_a ，根据该结果而改变热交换器 3 的设定温度 T_3 。虽然对算出第 1 次的 ΔT_a 与算出第 2 次的 ΔT_a 之间的时间间隔不特别限定，但若间隔过度长，由于导出补液温度 T_1 容易产生波动，故最好短一点。当然，连续测定导出补液温度 T_1 ，要考虑其温度差 ΔT_a 的性质(差的绝对值、差的时间变化的比例等)，也可考虑热交换器 3 的设定温度 T_3 。反复这样的测定及热交换器 3 的设定温度 T_3 的调节，使 ΔT_a 更小，将导出补液温度 T_1 接近对象的规定温度 T_0 ，并将其维持。另外，当实质上 $\Delta T_a = 0$ 时，不必特别变更热交换器 3 的设定。

(形态 2)

在形态 1 中，只考虑了导出补液温度 T_1 ，但除此之外，还应考虑供给补液温度 T_2 。此时， T_1 与 T_2 的平均值 $T_{av} (= (T_1 + T_2) / 2)$ 是认为表示对象实际温度 T_0 ，与只考虑形态 1 的 T_1 的情况相比，一般说在对象的温度评价方面是优异的。与先前的形态 1 的情况相同，求出对象的规定温度 T_0 与平均温度 T_{av} 的差异，例如差 $\Delta T_b (= (T_1 + T_2) / 2 - T_0)$ 。除此之外，实质上与上述形态 1 相同。另外，此处是使 T_1 及 T_2 的加权相等而求出平均值的，但也可适当改变它们的加

权。例如，也可用 $1.5T_1$ 来代替 T_1 ，用 $0.5T_2$ 来代替 T_2 。特别是因 T_1 受到对象温度影响，故有时最好着重评价 T_1 。

当 $\Delta T_b > 0$ 时，因意味着对象的温度不能充分冷却，故应进行使补液的热交换器 3 的设定温度 T_3 下降的操作。相反，当 $\Delta T_b < 0$ 时，因意味着对象的温度被过度冷却，故应进行使补液的热交换器 3 的设定温度 T_3 提升的操作。然后，与形态 1 同样地反复进行测定而使 T_{av} 接近对象的温度 T_0 ，使 ΔT_b 接近零并将其维持。

(形态 3)

热交换器 3 的温度调节，可根据差异例如 ΔT_a 或 ΔT_b 的大小用各种适当方法来进行。

例如，在形态 1 中，当差 ΔT_a 为正时，则进行使热交换器 3 的调节温度下降的操作，其结果，降低导出补液温度 T_1 。当差 ΔT_a 为负时，进行相反操作。在进行该操作时，最好考虑差 ΔT_a 的静态特性及/或动态特性。

例如，在形态 2 中，当差 ΔT_b 为正时，则进行使热交换器 3 的调节温度下降的操作，其结果，降低供给补液温度 T_2 。此时，考虑到最好是差 $\Delta T_b = 0$ ，从规定温度 T_0 及测定的导出补液温度中根据公式 $T_2 = 2T_0 - T_1$ 来算出 T_2 。将该算出的 T_2 作为热交换器 3 的设定温度。在另一形态中，根据算出的 T_2 ，利用校准曲线或上述公式(I)，考虑到从热交换器 3 到供给补液温度测定部位的与周围的热交换因素来决定热交换器 3 的设定温度 T_3 。从该公式判断， T_3 随 v 而变化。对于一边使用癌治疗药剂一边实施的处置，通常 v 不是任意的数值，而是预先决定容许的范围的 v 。因此，优先决定容许的 v 的数值，其结果是 T_3 被最后决定。

在使用本发明装置时，补液从容器 8 经过送液泵 1 后，由补液温度调节热交换器 3 进行温度调节，接着，在至使用癌治疗药剂的对象的血管、通常是对象的动脉侧的血管中，通过导管 10 而供给到对象。另外，也可采用如下那样的方法：如所谓的塞丁格氏法(Seldinger's method)那样，将导管从例如大腿动脉经皮肤而插入到对象脏器中，尽可能接近对象地供给或导出补液。

在此场合，不是将供给补液温度传感器 4 配置在体外，而是最好配置在导管 10 的插入前端部或其附近，由此，可测定在接近对象的位置(即远位侧)供给的补液的温度 T_2' 。其结果，在上述形态 2 中，使用 T_2' 来代替用于对象温度推定的 T_2 。同样，对于从对象的补液的导出，可将导管的插入前端部插入到尽可能接近对象的位置，通过在其前端部或其附近设置温度传感器，就可在接近对象的位置测定从对象导出的补液的温度 T_1' 。

因此，通过将温度传感器设在导管的插入前端部附近，可进一步提高对象

的温度推定的精度，其结果，可使用有效的癌治疗药剂。即，在形态 1 中，使用 T1'来代替 T1，在形态 2 中，使用 T1'及 T2'来代替 T1 及 T2，从而进一步提高对象的温度推定的可靠性。图 5 模式表示 T1'及 T2'的该形态。

在图 1 或图 2 所示的形态中，在泵 5 的跟前，配置有测定导出补液的压力

的构件 48，而在补液瓶 22 的下游侧设有滴管 52 及夹子 54。

在较佳的一个形态中，本发明癌治疗药剂供给装置(或药剂供给装置)还包括将自己血及/或输血氧化的人工肺。

在图 3 所示的形态中，将预先抽取的自己血或输血 31 经由人工肺 28 而供给到体内。图 3 仅表示不同于图 1 或图 2 的部分。自己血或输血 31 利用泵 30 经断液检测器 62 及滴管 64 而通过人工肺 28，然后，与新供给的补液合流后，经热交换器 3 后供给到体内 17。

在图 4 所示的形态中，在将供给于体内的补液从热交换器 3 流出后，通过人工肺 28 后供给到体内。除了图示的结构以外，实质上与图 1 或图 2 相同。

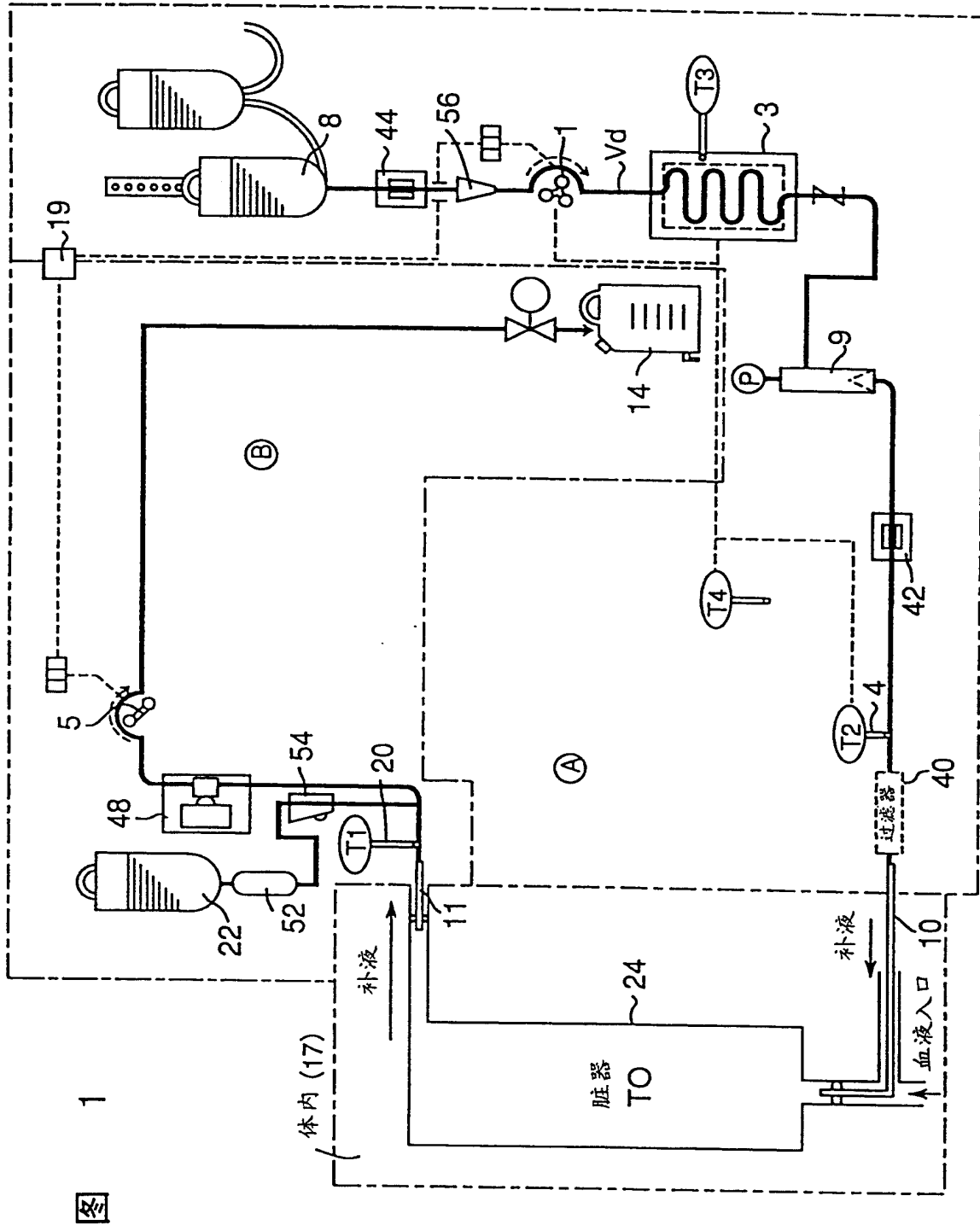
另外，如图 5 所示，在上述那样的人工肺基础上，或取而代之地在补液的供给线路中，在从热交换器 3 流出后进入体内之前配置的导管 9 中供给氧气，也可使氧气在通过这里的补液(根据场合如上所述也可包含自己血及/或输血)中气泡并氧化。

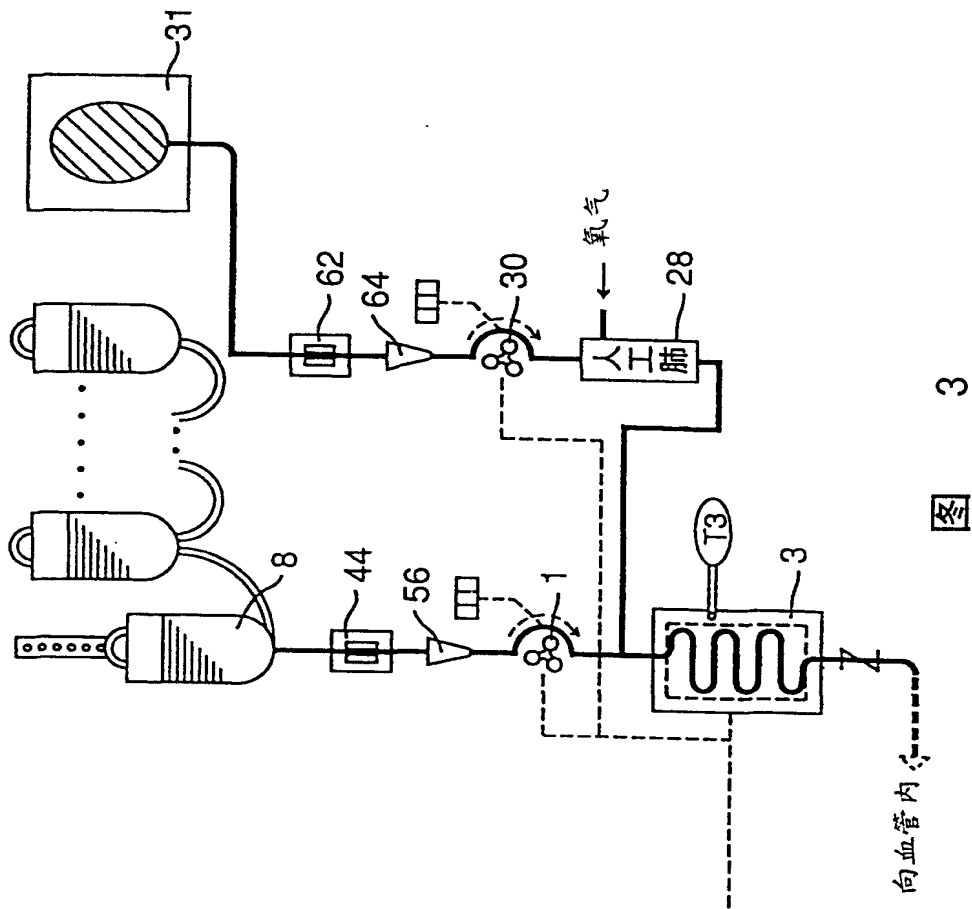
发明的效果

通过使用上述那样的任一形态的本发明装置或方法，可以更高的精度将使用癌治疗药剂的对象维持在所需的温度状态。尤其，在温度的测定部位接近对象、即在紧靠身体实施的情况下，可进一步提高精度。特别在将温度传感器配置在插入血管内的导管的前端附近的情况下，可明显提高精度。

在使用本发明装置将癌治疗药剂供给到对象时，实质上可仅对对象使用癌治疗药剂，与注射方式进行的供给相比，向对象以外的部分的癌治疗药剂可较远地供给到局部。其结果，可将迄今为止因怕副作用而不能供给高浓度的癌治疗药剂作为高浓度来供给。此外，本发明装置同样也可适用于其他药剂，能将这种药剂以高浓度局部供给到对象。

另外，本发明装置还可将对象的温度尽可能维持在规定温度，通过其与癌治疗药剂或其他药剂的局部供给的组合，从而可进一步促进这些药剂的效能。





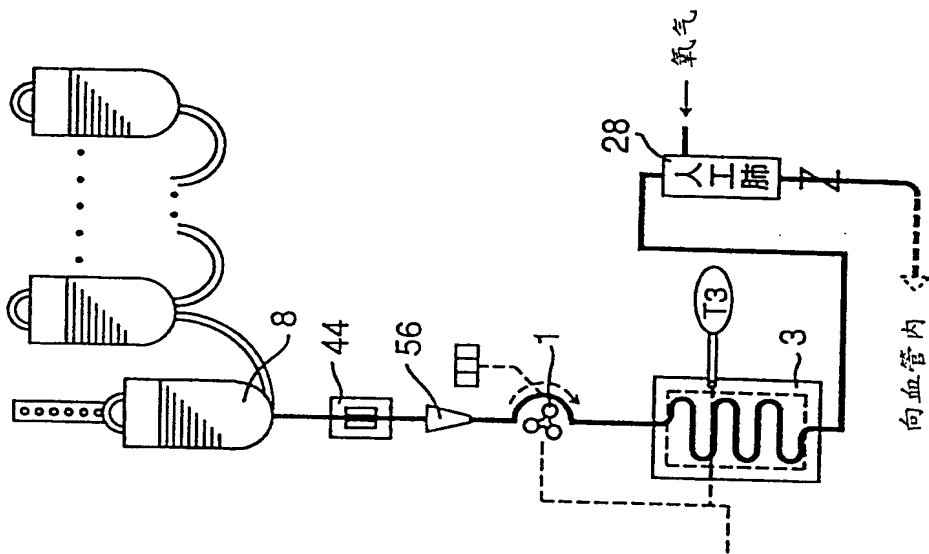


图 4

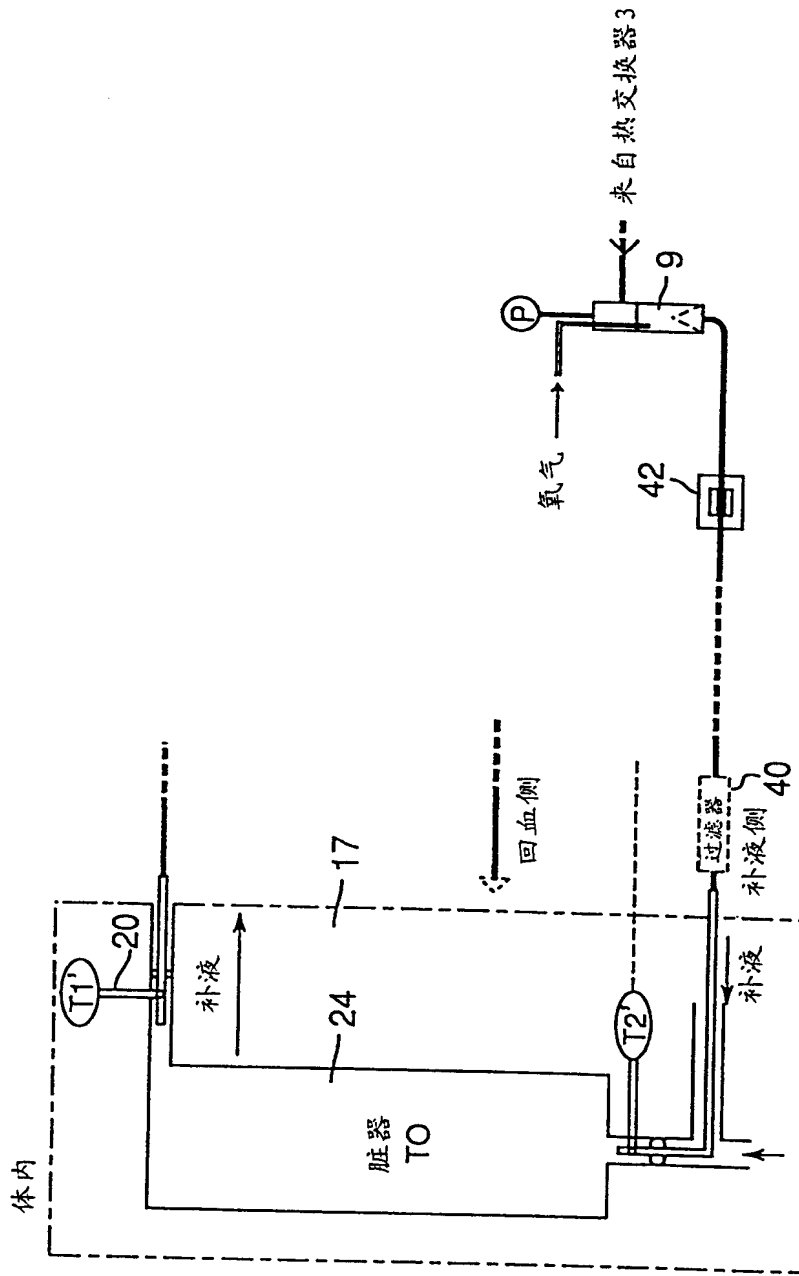


图 5