

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4394288号
(P4394288)

(45) 発行日 平成22年1月6日(2010.1.6)

(24) 登録日 平成21年10月23日(2009.10.23)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/14 (2006.01)

A 6 1 M 1/14 5 5 1

A 6 1 B 5/145 (2006.01)

A 6 1 M 1/14 5 1 7

A 6 1 B 5/14 3 1 0

請求項の数 18 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2000-578044 (P2000-578044)
 (86) (22) 出願日 平成11年10月22日 (1999.10.22)
 (65) 公表番号 特表2002-528181 (P2002-528181A)
 (43) 公表日 平成14年9月3日 (2002.9.3)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE1999/001915
 (87) 國際公開番号 WO2000/024440
 (87) 國際公開日 平成12年5月4日 (2000.5.4)
 審査請求日 平成18年10月12日 (2006.10.12)
 (31) 優先権主張番号 60/105,396
 (32) 優先日 平成10年10月23日 (1998.10.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501161549
 ガンブル アーベー
 スウェーデン国 エス103 91 スト
 ークホルム、ハムンガタン 2、ピーオー
 ボックス7373
 (74) 復代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘
 (72) 発明者 イアン シュテルンビ
 スウェーデン国 エス222 52 ルン
 ド、スバルスノヴァーゲン 45

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アクセス流を測定するための方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体外血液処理のための装置であって、
 半透膜により隔てられた第1区画(12)及び第2区画(13)を有する透析装置(11)、

血液循環路であって、

第1の動作条件で前記第1区画(12)の入口を患者の血管アクセスへ第1の接続点において接続するための血液除去ライン(29)、及び

前記第1の動作条件で前記第1区画(12)の出口を前記患者の前記血管アクセスへ第2の接続点において接続するための血液戻りライン(30)であって、前記第1の接続点と前記第2の接続点が流れの方向に間隔をあけられる前記血液戻りライン(30)を有する血液循環路、

透析液循環路であって、

前記第2区画(13)の入口へ透析液を供給するための供給ライン、及び

前記第2区画(13)の出口から廃液を排出するための廃液ラインを有する透析液循環路を含み、

前記装置が、

第2の動作条件で、前記第1の接続点が前記第1区画(12)の前記出口と流体接続し、前記第2の接続点が前記第1区画(12)の前記入口と流体接続するように、前記血管アクセスへの前記血液除去ライン(29)と血液戻りライン(30)の接続を切り替える

ための反転手段(28)、

前記第1の動作条件で前記廃液の特性の第1の値($C d_{norm}$)を測定し、前記第2の動作条件で前記廃液の前記特性の第2の値($C d_{rev}$)を測定し、

前記第1の値($C d_{norm}$)は前記廃液中の物質の濃度に比例し、前記第2の値($C d_{rev}$)は前記廃液中の前記物質の濃度に比例する測定手段(20)、並びに

前記廃液の前記特性の測定された前記第1の値($C d_{norm}$)及び測定された前記第2の値($C d_{rev}$)から前記血管アクセスの中の流体流量($Q a$)を計算するための計算手段を含むことにより特徴づけられる装置。

【請求項2】

前記物質が尿素、クレアチニン、ビタミンB12、-2-マイクログロブリン、及びブドウ糖のグループから選択されることを特徴とする、請求項1に記載の装置。 10

【請求項3】

前記物質が $N a^+$ 、 $C l^-$ 、 K^+ 、 $M g^{++}$ 、 $C a^{++}$ 、 $H C O_3^-$ 、酢酸イオン、又はそれらの組み合わせのグループから選択されることを特徴とする、請求項1に記載の装置。

【請求項4】

前記特性が、前記透析液の伝導率であることを特徴とする、請求項1~3の何れか1つに記載の装置。

【請求項5】

前記特性が、前記透析装置(11)の出口及び入口の間の前記物質の濃度差であることを特徴とする、請求項1~3の何れか1つに記載の装置。 20

【請求項6】

前記特性が、前記血液中の前記物質の濃度、又は尿素分布容積Vに対する全身浄化値 K_w_b の比として定義される全身効果比(K_{wh} / V)の何れかであることを特徴とする、請求項1~3の何れか1つに記載の装置。

【請求項7】

前記血管アクセス中の前記液体の前記流量($Q a$)を計算することが、前記半透膜(14)を通る前記物質の移動を示すパラメータ(K , K_{eff})を考慮することを特徴とする、請求項1~6の何れか1つに記載の装置。

【請求項8】

前記半透膜(14)を通る前記物質の移動を示す前記パラメータが、前記物質に対する前記透析装置(11)の浄化値(クリアランス)(K)であることを特徴とする、請求項7に記載の装置。 30

【請求項9】

前記チューブ中の前記液体の前記流量($Q a$)が次の式
 $C d_{norm} / C d_{rev} = 1 + K / Q a$ を使用して計算されることを特徴とする、請求項8に記載の装置。

【請求項10】

前記チューブが動脈-静脈シャント又は瘻孔のような血液透析のための血流アクセスであり、前記半透膜(14)を通る前記物質の移動を示す前記パラメータが透析装置の実効浄化値 K_{eff} であり、実効浄化値 K_{eff} が心肺の再循環を考慮することを特徴とする、請求項7に記載の装置。 40

【請求項11】

前記血流アクセス中の前記液体の前記流量($Q a$)が次の式
 $C d_{norm} / C d_{rev} = 1 + K_{eff} / Q a$ を使用して計算されることを特徴とする、請求項10に記載の装置。

【請求項12】

透析装置の実効浄化値 K_{eff} が次の式
 $K_{eff} = Q d * C d / C s$ を使用して計算され、
 $Q d$ は前記透析装置(11)の下流の前記透析液の流量であり、 $C d$ は前記透析装置(11)の下流の透析液中の前記物質の濃度であり、 $C s$ は全身の静脈血中の前記物質の濃度 50

であることを特徴とする、請求項1_1に記載の装置。

【請求項13】

全身の静脈血中の前記物質の濃度(C_s)を測定するための手段を更に含む請求項1_2に記載の装置であって、

心肺の循環を一様にすることを可能にするのに十分な期間だけ前記血液循環路中の血流を停止させ、透析液の流れを停止させるための手段(8 , 8 a)、

前記血液循環路中の血流を動脈ラインを新鮮な血液で満たすように測定前に低速で開始させるための手段(8 , 8 a)、

低い流量又は孤立限外濾過で前記廃液中の前記物質の一様にされた濃度を測定するための手段(2 0)を含むことを特徴とする装置。 10

【請求項14】

全身の静脈血中の前記物質の濃度(C_s)を推定するための手段を更に含む請求項1_2に記載の装置であって、

患者の身体中の尿素の全質量(M_{urea})を計算するための手段、

患者の身体中の尿素の分布容積(V)を推定又は測定するための手段、

全身の尿素質量を分布容積で割ることにより血液中の前記物質の濃度(C_s)を推定するための手段を含むことを特徴とする装置。 15

【請求項15】

請求項1 ~ 1_4の何れか1つに記載の装置であって、

血流量(Q_b)を変化させるための手段(8 , 8 a)、 20

前記廃液中の前記物質の濃度をモニタするための手段(2 0)、

前記濃度の変化を血流量の前記変化に関連づけることによりて第1の位置で起こり得る瘻孔再循環を検出するための手段を更に含むことを特徴とする装置。 25

【請求項16】

前記血流量を減少させるための手段(8 , 8 a)、及び、尿素濃度の対応する減少をモニタするための手段(2 0)を含み、そのような減少の欠如を瘻孔再循環の表示であるとすることを特徴とする、請求項1_5に記載の装置。 30

【請求項17】

前記反転手段が、前記透析装置(1 1)の前記第1区画(1 2)の前記入口と前記出口への前記血液除去ライン(2 9)と前記血液戻りライン(3 0)の接続を選択的に反転させるために前記血液除去ライン(2 9)と前記血液戻りライン(3 0)へ接続されたバルブ手段(2 8 , 2 8 a ; 3 6 , 4 1)を含み、前記バルブ手段(2 8 , 2 8 a ; 3 6 , 4 1)が、2つの入口と2つの出口(2 9 a , 3 0 a , 3 1 a , 3 2 a ; 3 7 , 3 8 , 3 9 , 4 0)、及び4つの入口と出口(2 9 a , 3 0 a , 3 1 a , 3 2 a ; 3 7 , 3 8 , 3 9 , 4 0)が相互接続されるアイドル位置を選択的に採用するように配置されるバルブ部材(3 3 , 3 3 a ; 4 3)を含むことを特徴とする、請求項1 ~ 1_6の何れか1つに記載の装置。 35

【請求項18】

前記バルブ手段(2 8 , 2 8 a ; 3 6 , 4 1)と前記血液除去ライン(2 9)及び前記血液戻りライン(3 0)の少なくとも1つの患者の前記血管アクセスに接続される端部の間に配置される空気検出器(3 4 , 3 5)を更に含むことを特徴とする、請求項1_7に記載の装置。 40

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本発明は、ブラッドアクセスで血流量を測定するための方法及び装置に関する。血液は哺乳類の身体から体外血液循環路へブラッドアクセスを通じて針又はカテーテルにより取り出される。 45

【0002】

[従来技術]

血液が体外血液循環路に取り出される色々なタイプの治療方法が存在する。そのような治療方法は、例えば、血液透析、血液濾過、血液透析、血漿交換療法、血液成分分離、血液酸素化、等を含む。一般に、血液は血管からアクセス部位において抜かれ、同じ血管又は身体の他の位置に戻る。

【 0 0 0 3 】

血液透析及び類似の治療方法では、アクセス部位は一般に外科的に瘻孔の類の中につくられる。血液針は瘻孔の領域に挿入される。血液は瘻孔から動脈針によって取り出され、瘻孔に静脈針によって戻される。

【 0 0 0 4 】

高い血流を供給し数年及び数十年もの間作動する能力を有する恒久的なアクセス部位を生成する一般的方法は、動脈 - 静脈瘻孔を設けることである。動脈 - 静脈 (A V) 瘻孔は、手術で橈骨動脈を橈側皮静脈に前腕の高さでつなぐことにより生成される。瘻孔の静脈縁は数ヶ月が経過する間に厚くなり、透析針のたび重なる挿入を可能にする。 10

【 0 0 0 5 】

動脈 - 静脈瘻孔に対する代案は動脈 - 静脈グラフトであり、接続は、例えば、手首の橈骨動脈から尺側皮静脈まで生成される。接続は、自家伏在静脈又はポリテトラフルオロエチレン (PTFE, Teflon) から作られたチューブグラフト (tube graft) で作られる。針はグラフトに挿入される。

【 0 0 0 6 】

プラッドアクセスのための第 3 の方法は、大きな静脈の 1 つに外科的に移植されたシリコンの 2 重気管支カテーテルを使用することである。 20

【 0 0 0 7 】

更に進んだ方法は、標準的な P T F E グラフトに結合された T 字管から構成される針のない動脈 - 静脈グラフトのような特定の状況での使用を見いだす。 T 字管は皮膚の中に移植される。血管アクセスは、プラスチックプラグを緩めること又は前記 T 字管の隔壁を針で穿刺することの何れかにより得られる。他の方法も既知である。

【 0 0 0 8 】

血液透析の間、 1 5 0 ~ 5 0 0 ミリリットル / 分又は更に高い一定の血流量を得ることが望ましく、アクセス部位はそのような流量を供給するために準備されなければならない。 A V 瘻孔中の血流は 8 0 0 ミリリットル / 分又はそれ以上であることが多く、所望する範囲の血流量の供給を可能にする。 30

【 0 0 0 9 】

十分な順方向の血流がなければ、体外循環路血液ポンプにより既に処理された血液のいくらかが瘻孔に静脈針を経て吸い込まれ (いわゆる、アクセス再循環又は瘻孔再循環) 、不十分な治療の結果を招く。

【 0 0 1 0 】

A V 瘻孔に関する不十分な流れの最も一般的な原因是、多発性静脈穿刺に次いで線維症による静脈の縁の部分的閉塞である。更に、狭窄症がアクセス流の減少の原因になる。

【 0 0 1 1 】

アクセス流に関して問題があるとき、減少したが十分なアクセス流を伴った状態でアクセス流量が長いプラトー期間を示すことが多く、再循環及び最終的にアクセス不全に至る著しく減少したアクセス流を伴う 2 ~ 3 週間の短い期間が続くことがわかっている。連続した治療活動の間ずっとアクセス流の進展を絶えずモニタすることにより、切迫したアクセス流問題を検出することが可能である。 40

【 0 0 1 2 】

いくつかの方法が再循環及びアクセス流をモニタするために提案されてきた。これらの方法の多くは血液中へのマーカ物質の注入を含み、結果として生じた再循環が検出される。一般に、この方法は体外血液循環路での特性の測定を含む。それらの方法の実施例は米国特許第 5 , 6 8 5 , 9 8 9 号、米国特許第 5 , 5 9 5 , 1 8 2 号、米国特許第 5 , 4 5 3 , 5 7 6 号、米国特許第 5 , 5 1 0 , 7 1 6 号、米国特許第 5 , 5 1 0 , 7 1 7 号、米国 50

特許第5,312,550号、等で見付けられる。

【0013】

そのような方法は、再循環が危険な範囲までアクセス流が減少したときを検出できず、再循環が優勢であるときを検出できるだけである短所を有する。更に、物質の注入が必要であることも欠点である。

【0014】

AVグラフトを通る流れの画像化を可能にする非観血的技術は、カラードップラー超音波である。しかし、この技術は高価な装置を必要とする。

【0015】

アクセス流量の測定は、体外循環路中の流れの反転を必要とする。そのような反転のためのバルブは、例えば、米国特許第5,605,630号及び米国特許第5,894,011号で示される。しかし、これらのバルブ構造は血液が長時間、凝固するまで溜まっているデッドエンドを含み、それらは欠点である。

10

【0016】

【発明の開示】

本発明の目的は、血液に干渉せず、血液中に物質を注入することなくアクセス流量を測定するための方法及び装置を提供することである。

【0017】

本発明の他の目的は、体外血液循環路、アクセス、又は血管中の血液を測定することなくアクセス流量を測定するための方法及び装置を提供することである。

20

【0018】

本発明によると、アクセスを通る血流を反転させる必要がある。従って、本発明の他の目的は、血流を反転させるためのバルブを提供することである。

【0019】

本発明の更に他の目的は、血流量が非常に小さくて再循環に対する危険が優勢であるときを決定するための方法を提供することである。

【0020】

これらの目的は、流体流アクセスの中の流体流量 (Qa) を推定するための方法及び装置を用いて達成され、第1の流体流を除去位置における前記アクセスから半透膜を有する透析装置から成る外部循環路へ除去し、前記第1の流体流が前記半透膜に沿ってその半透膜の一方を通過し、透析流体が半透膜の他の一方から放出され、前記第1の流体流を前記外部循環路から前記アクセスへ前記除去位置の下流の帰還位置で戻し、透析装置から放出された前記透析流体中の物質の濃度 (Cd_{norm}) に基本的に比例する第1の変量を測定し、除去位置を帰還位置に関して反転させ、反転位置の前記透析流体中の前記物質の濃度 (Cd_{rev}) に基本的に比例する第2の変量を測定し、及び前記流れアクセス中の流体流量 (Qa) を前記測定された濃度から計算することから成る。

30

【0021】

前記流れアクセス中の流体流量の計算は、第1の変量及び第2の変量の間の比を計算することにより、次の公式を使用して行われることが好ましい。

$$Cd_{norm} / Cd_{rev} = 1 + K / Qa$$

40

ここで、Cd_{norm}及びCd_{rev}は、それぞれ通常位置及び反転位置の透析流体中の前記物質の濃度に比例する値であり、Kは透析装置の浄化値(クリアランス)であり、Qaはアクセス流量である。

【0022】

血流アクセスは哺乳類で血管に対するアクセスを得るためにものであり、動脈-静脈シャント又は瘻孔の性質を帯びた血液透析アクセスのようなものである。後者の場合、透析装置の浄化値Kは、心肺の再循環を考慮することにより得られる通常位置での透析装置の実効浄化値K_{eff}により取って代わられる。

【0023】

物質は尿素、クレアチニン、ビタミンB12、-2-マイクログロブリン、及びブドウ糖

50

ウ糖のグループから選択されることが好ましく、又は Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 、 HCO_3^- 、酢酸イオン、又は伝導率により測定されるそれらの組み合わせのグループから選択されるイオンでもよく、もし適用可能であれば、前記濃度は透析装置の出口及び入口の間の濃度差として測定される。

【0024】

物質の実際の濃度を測定することは可能である。しかし、通常位置及び反転位置のそれぞれの濃度の間の比だけが必要なので、前記物質の濃度に比例する値を測定することが可能であり、それによって前記値が前記濃度の代わりに使用される。前記特性は、透析装置の前後何れかの外部循環路中の前記物質の血液濃度でもよい。或いは、全身効果比 (K_{wb}/V) が、以下で詳細に記載されるように使用できる。

10

【0025】

実効浄化値 K_{eff} は、以下の式から得られる。

$$K_{eff} = Q_d * C_d / C_s$$

ここで、 Q_d は透析装置から放出された透析流体の流れであり、 C_d は前記透析流体中の前記物質の濃度であり、 C_s は全身の静脈血中の前記物質の濃度である。

【0026】

全身の静脈血中の前記物質の濃度 (C_s) を測定する方法は、心肺の循環を一様にすることを可能にするのに十分な期間だけ外部循環路中の血流を停止させ、外部循環路中の血流を動脈ラインを新鮮な血液で満たすように測定前に低速で開始させ、透析液の低い流量又は孤立限外濾過で透析流体中の前記物質の一様にされた濃度を測定する諸ステップから成る。有効浄化値の測定を治療の開始において行うことは有効である。

20

【0027】

全身の静脈血中の前記物質の濃度 (C_s) は、患者の身体中の尿素の全質量 (M_{urea}) を計算し、患者の身体中の尿素の分布容積 (V) を推定又は測定し、全身の尿素質量を分布容積で割ることにより血液中の前記物質の濃度 (C_s) を推定することにより推定できる。この方法で、全身の尿素の平均濃度が得られる。しかし、治療の初期を除いて、全身の平均濃度は、全身の血液中の尿素濃度より僅かに高い。従って、この計算は治療の開始に対して行われるか又は推定されることが好ましい。

【0028】

アクセス再循環又は瘻孔再循環が生じたとき及び生じてないときの状態を識別することは可能である。その目的のための方法は、血流量 (Q_b) を変化させ、透析装置から放出された透析液中の前記物質の濃度をモニタし、前記濃度の変化を血流量の前記変化に関連づけることによって通常位置で起こり得る瘻孔再循環を検出することである。

30

【0029】

血流量が減少し、尿素濃度の対応する減少がモニタされ、そのような減少の欠如が瘻孔再循環の表示であることが好ましい。

【0030】

[発明の詳細な実施例の説明]

この記載の目的のために、アクセス部位はチューブ中の流体がチューブからアクセス及び除去でき、並びに / 又はチューブに戻される部位である。チューブは哺乳類の血管でもよく、又は流体が中を流れる他のチューブでもよい。アクセス流量は、アクセス部位又は除去位置のすぐ上流のチューブ又は血管中の流体の流量である。

40

【0031】

図1は、患者の前腕1を開示する。前腕1は動脈2（この場合、橈骨動脈）、及び静脈3（この場合、橈側皮静脈）を含む。開口部は動脈2、及び静脈3中に外科的につくられ、開口部は瘻孔4を形成するために結合され、動脈血流は静脈と交差循環する。瘻孔のために、動脈及び静脈を通る血流は増加し、静脈は結合開口部の下流に厚い領域を形成する。2~3ヶ月後に瘻孔が十分発達したとき、静脈は更に厚くなり、繰り返し穿刺してもよい。一般に、厚い静脈領域は瘻孔と呼ばれる。

【0032】

50

動脈針 5 が瘻孔（結合した開口部に近い肥大した静脈）中に配置され、静脈針 6 が動脈針の下流（通常は少なくとも 5 センチメートル下流）に配置される。

【 0 0 3 3 】

針 5、6 は図 2 に示されたチューブシステム 7 に接続され、透析循環路のような血液ポンプ 8 を含む体外循環路を形成する。血液ポンプは血液を血管から動脈針、体外循環路、静脈針を通して駆動し、血管中に戻す。

【 0 0 3 4 】

更に、図 2 に示された体外血液循環路 7 は、万一誤りが発生したら患者を体外循環路から隔離するための動脈クランプ 9、及び静脈クランプ 10 を含む。

【 0 0 3 5 】

ポンプ 8 の下流は透析装置 11 であり、半透膜 14 により隔てられた血液区画 12、及び透析流体区画 13 から成る。更に、透析装置の下流は点滴チャンバ 15 であり、そこで空気を血液から分離する。

【 0 0 3 6 】

血液は、動脈針から動脈クランプ 9 を通り過ぎて血液ポンプ 8 まで流れる。血液ポンプは血液を透析装置 11 を通して駆動し、更に点滴チャンバ 15 を経由して静脈クランプ 10 を通過させ、静脈針を経由して患者に戻す。点滴チャンバは空気検出器を含んでもよく、空気検出器は点滴チャンバから放出された血液が空気又は気泡を万一含んでいたらアラームを起動するように適合される。血液循環路は、圧力センサ等のような他の構成要素を含んでもよい。

【 0 0 3 7 】

透析装置 11 の透析流体区画 13 は、透析流体を第 1 のポンプ 16 によって供給され、第 1 のポンプ 16 は透析流体を、純水（一般に RO（逆浸透膜）水）の供給源、及び 1 つ又は複数のイオン濃縮物から、そのような濃縮物を計量するために示されるポンプ 17、18 で計量しながら得る。透析流体の準備は従来通りなので、ここではこれ以上記載しない。

【 0 0 3 8 】

血液及び透析流体の間の物質の交換は、透析装置の中で半透膜を通して行われる。特に、尿素は、血液から半透膜を通って、膜の他の側に存在する透析流体まで流れる。交換は濃度勾配の影響下にある拡散により行われ（いわゆる血液透析）、及び / 又は血液から透析流体への液体の流れによる対流により行われ（いわゆる限外濾過）、それは血液透析又は血液濾過の重要な特徴である。

【 0 0 3 9 】

透析装置の透析流体区画 13 から放出される流体は透析液と呼ばれ、第 2 のポンプ 19 により尿素モニタ 20 を経てドレインまで駆動される。尿素モニタは透析装置から放出された透析液中の尿素濃度を連続的に測定し、透析治療の間ずっと透析液の尿素濃度曲線を提供する。そのような尿素濃度曲線は、WO 9, 855, 166 号に記載されるように身体の全尿素質量を得るため、及び前記出願に記載されるように全身の透析投与量 Kt/V の予測を得るためのような複数の目的のために使用できる。WO 9, 855, 166 号の内容は、本明細書に参考文献として引用される。

【 0 0 4 0 】

上記のように、本発明は、図 2 で示されるような尿素モニタ及び透析循環路を使用して、動脈針の直前で瘻孔中のアクセス流を非観血的に測定するための方法を提供する。

【 0 0 4 1 】

通常の透析の間ずっと透析尿素濃度を測定し、次に針の位置を反転させ、反転位置の針を用いて透析尿素濃度を測定することにより、血液又は透析流体に物質を加えることなく、プラッドアクセス中の血流を測定することができる。

【 0 0 4 2 】

図 3 は、患者の血管回路及び図 2 による透析循環路の一部の略図を示す。患者の血液循環路は心臓を含み、心臓の右チャンバは上部ポンプ 21 で表され、心臓の左チャンバは下部

10

20

30

40

50

ポンプ 22 で表される。肺 23 は上部及び下部ポンプの間に位置する。心臓の左チャンバポンプ 22 の出口から、血流はアクセス 25 に通じる第 1 の枝 24 (通常は患者の左前腕)、及びブロック 27 で表される臓器、他の四肢、頭部、等のような身体の残りの部分に通じる第 2 の枝 26 に分岐する。身体、臓器等 (即ち、ブロック 27) から戻った血液はアクセスから戻った血液と混ざり、右チャンバポンプ 21 に入る。

【0043】

心臓の拍出流量は Q_{c0} で定義され、アクセスの流量は Q_a で定義され、これは $Q_{c0} - Q_a$ がブロック 27 に入るることを意味する。ブロック 27 から戻った静脈血がアクセスからの血液と混ぜ合わされる前に、全身の静脈血は尿素濃度 C_s を有する。左チャンバポンプ 22 を出た血液は、アクセス 25 及びブロック 27 に出ていく尿素濃度と等しい尿素濃度 C_a を有する。

10

【0044】

アクセス流量を測定するために、動脈針及び静脈針を通る流れを反転させる必要がある。それを達成する 1 つの方法は、手動で針を反転させることである。

【0045】

或いは、図 5 は同じ操作を行うためのバルブ 28 を示す。動脈針 5 はバルブの動脈入口ライン 29 に接続され、静脈針 6 はバルブの静脈出口ライン 30 に接続される。血液ポンプはバルブの第 1 の出口ライン 31 に接続され、透析装置 11 から戻った血液はバルブの第 2 の出口ライン 32 に接続される。

【0046】

20

バルブはバルブハウジング及び回転可能なバルブ部材 33 から成り、図示される通常位置から通常位置に対して 90 度回転した反転位置まで回転可能である。

【0047】

図 5 に示される通常位置では、動脈針 5 は血液ポンプ 8 に接続され、静脈針 6 は透析装置の出口に点滴チャンバを経由して接続される (図 2 を参照)。反転位置では、必要に応じて、動脈針 5 は透析装置の出口に接続され、静脈針 6 は血液ポンプ 8 に接続される。

【0048】

バルブ配置の他の実施例が図 7 ~ 図 9 に示される。図 7 の実施例では、動脈ライン 29 は広げられた開口部 29a に接続され、静脈出口ライン 30 は広げられた開口部 30a に接続され、開口部はバルブハウジング 28a 中に互いに反対向きに配置されている。2 つの広げられた開口部 31a、32a はバルブハウジング 28a 中に互いに反対向きに配置され、広げられた開口部 29a、30a に対して 90 度変位させられる。回転可能なバルブ部材 33a は通常は図 7 に示されるように配置され、バルブチャンバを 2 つの半円部分に分割する隔壁を形成する。バルブ部材は、広げられた開口部の周辺寸法より小さい幅を有する。バルブ部材は反転位置まで 90 度回転可能であり (図 9 に示される)、反転位置では動脈針及び静脈針を通る血流は反転される。

30

【0049】

通常位置から反転位置への移動の間ずっと、バルブ部材 33a は図 8 に示されるアイドル位置を通過し、アイドル位置では 4 つの広げられた開口部の全てが相互接続している。何故ならば、バルブ部材の幅が広げられた開口部の周辺寸法より小さいからである。このアイドル位置により、血球に対する害を回避できる。そのような害は、もし血液ポンプへの入口ライン 31 又は透析装置からの出口ライン 32 が完全に閉塞したら生じる高い圧力により発生する。アイドル位置によって、血液針が流れの急激な変化にさらされないという他の長所が得られ、流れの急激な変化は場合によっては針の抜けを招くことさえある。バルブ部材が通常位置からアイドル位置まで動かされるとき、針を通る流れは、例えば、250 ミリリットル / 分の通常の流れから基本的にゼロの流れまで変化する。バルブ部材はアイドル位置に数秒間配置されてもよい。次に、バルブ部材は反転位置まで動かされ、針を通る流れが基本的にゼロの流れから 250 ミリリットル / 分まで変化させられる。この方法で、通常の流れ及び反転した流れの間の更に穏やかな切り替えが得られる。

40

【0050】

50

開口部及びバルブ部材の位置が異なってもよいので、回転運動は90度より小さくても大きくてもよいことに注意しなければならない。更に、開口部は所望する動作を達成するために反対向きに配置される必要はない。更に、広げられた開口部のサイズはチューブ及びラインに対して釣り合いが取れないが、以下で更に詳細に記載されるように、広げられた開口部の直径はチューブの内径とかなり同じ寸法である。

【0051】

バルブはデッドエンド部分をできるだけ持たないように構成され、デッドエンド部分では血液が溜まって凝固するかもしれないことに注意しなければならない。図から、バルブ本体のどの部分でもバルブはデッドエンド構造を持たないことが分かる。

【0052】

更に、バルブを組み込んだ他の略図が図10に示される。図10は図5とポンプ8aの配置の点で全く異なり、図10による実施例のポンプ8aは動脈針5及びバルブ28の間に配置される。この方法では、バルブ本体33の両端間の圧力は、図5による実施例と比較して小さい。操作は少し難しい。血液ポンプが停止され、バルブが反転位置にされる。最後に、ポンプが始動され、ポンプの回転方向を反転させることにより血液を反対方向に送り込む。

【0053】

バルブのどちらの位置でも患者に空気が誘導されないことを確認するために、空気検出器34、35を各動脈針及び静脈針それぞれの直前、又は少なくとも動脈針の前に追加することは有益である。血管に戻された血液中の気泡を万一測定したら、空気検出器はアラームを起動させる。一般に、点滴チャンバ中の空気検出器は、この目的のために十分である。

【0054】

本発明で使用することを意図するバルブの詳細な構造が、図12～図14で開示される。バルブは、2つの入口コネクタ及び2つの出口コネクタを備えたバルブハウジング36を含む。4つのコネクタ全てが円筒バルブチャンバ41の方向に開いており、4つの開口部は互いに90度ずつずれている。

【0055】

図14に示されるように、バルブは動脈針5に接続される血液入口コネクタ37、及び静脈針6に接続される血液出口コネクタ38を含む。コネクタ部分は、雌のLuerコネクタで終端する可撓チューブに接続される雄のLuerコネクタとして配置される。

【0056】

更に、バルブは、血液ポンプ8に接続される回路出口コネクタ39、及び透析装置出口に接続される回路入口コネクタ40を含む。コネクタ部分39、40は、回路の雄のLuerコネクタとかみ合う雌のLuerコネクタとして配置される。

【0057】

図12からわかるように、円筒バルブチャンバ41は底面が閉じている。上面から、バルブ部材42が円筒バルブチャンバ内部に差し込まれる。図13からわかるように、バルブ部材42はバルブ隔壁43を含む。

【0058】

また、バルブ部材は作動ウィング44を含み、作動ウィング44によってバルブ部材は通常位置（通常位置ではバルブ隔壁43が図14で点線により示されるように位置する）及び反転位置の間で90度回転する。回転運動はバルブ部材42の肩45により制限され、肩45はバルブハウジング中の溝46と協働する。肩45は、通常位置及び反転位置でそれぞれ2つの逃げ47、48と協働してバルブ部材を各位置に保持する突起46aを備える。溝46は第3の逃げ（図示されない）を備えて前記アイドル位置を定めてもよい。そのような第3の逃げは、2つの逃げ47、48の間の中間に位置する。

【0059】

バルブ部材及びハウジングは、適切なシーリングを備えて安全な動作を保証する。バルブの動作は上記の記載から明らかである。

10

20

30

40

50

【0060】

所定の透析装置浄化値 K 、所定のアクセス血流 Q_a 、及び身体から戻った全身性静脈血中の所定の血液尿素濃度 C_s に基づく理論的な透析液尿素濃度を研究することにより、心肺の再循環を考慮に入れると、透析装置の尿素有効浄化値 K_{eff} はアクセス流の計算に必要とされることが分かる。有効浄化値は、例えば E P 6 5 8, 3 5 2 号に記載されるように測定でき、E P 6 5 8, 3 5 2 号の内容は、本明細書に参考文献として引用される。

【0061】

あるいは、有効浄化値は、例えば血液サンプルによる全身の静脈血の尿素濃度 C_s 及び透析液の尿素濃度 C_d の同時測定値からも計算できる。

【0062】

全身性血液尿素濃度 C_s は、いわゆる、ストップフロー - スローフロー (stop flow-slow flow) 法により測定でき、血流を実質的に 2 分停止して心肺の再循環を一様にすることを可能にする。その後、血液サンプルを採取する前に、ポンプはゆっくり動かされて動脈ラインを新鮮な血液で充填する。そして得た血液サンプル中の尿素濃度は、身体から心臓に戻った全身の静脈血中の尿素濃度 C_s と等しい。

【0063】

血液サンプルを採取する代わりに、膜の他の側の透析流体流を停止して、ゆっくり流れる血液が膜の他の側の透析液と一様になることを可能にし、その結果、透析液の尿素濃度が測定されて全身の静脈血尿素濃度 C_s が得られる。

【0064】

有効浄化値を得る他の方法が、W O 9, 9 2 9, 3 5 5 号に記載されている。W O 9, 9 2 9, 3 5 5 号に記載された発明によると、全身の血液濃度 C_s は、治療の前又は開始時に、例えば血液サンプルを用いたストップフロー - スローフロー法、又は上記のような一様化により測定される。有効な透析液尿素濃度値 C_d を透析装置出口ラインに接続された尿素モニタから得た後、治療開始における透析液初期尿素濃度 $C_{d init}$ が得られた透析液尿素曲線により推定される。

【0065】

全身性血液尿素濃度 C_s を得る更に他の方法は、全身の尿素質量 M_{wh} を計算し、治療開始における尿素質量を外挿して推定することである。全身の尿素質量 M_{wh} を分布容積 V で割ることにより、治療開始における全身性血液尿素濃度 C_s が得られる。

【0066】

透析液尿素濃度 C_d を全身性血液尿素濃度 C_s で割り、透析液流量 Q_d を掛けることにより、実効浄化値 K_{eff} が得られる。治療の初期に実効浄化値 K_{eff} を測定することは有益である。

【0067】

更に、本発明の方法では、動脈針及び静脈針中の血流が反転される。通常位置の針、及び反転位置の針の 2 つの状況の透析液尿素濃度は、図 3 及び図 4 を参照すると、以下のように計算される。

【0068】

ラインが反転されたとき、身体から戻った静脈血中の血液尿素濃度 C_s は変化しないと想定され、透析装置浄化値 K も変化しないと想定される。話を簡単にするために、限外濾過をゼロと仮定するが、ゼロでない限外濾過も処理することが可能である。

次の記号が使用される。

Q_{co} - 心臓の拍出

Q_a - アクセス流

Q_b - 体外循環路中の血流

Q_d - 透析液流

K - 透析装置浄化値

K_{eff} - 透析装置有効浄化値

C_s - 身体から戻った全身の静脈血中の血液尿素濃度

10

20

30

40

50

- C a - アクセスの中の血液尿素濃度
 C b - 透析装置入口における血液尿素濃度
 C d - 透析液尿素濃度

浄化値は、次の式で定義される。

$$K = (\text{除去された尿素}) / C b = Q d * C d / C b \quad (1)$$

【0069】

$Q_a > Q_b$ であり、針が通常位置にある場合を最初に考える。この場合、 $C_b = C_a$ である。

【0070】

血液からの除去は透析液中の状況と等しくなければならないので、次の式が成り立つ。

$$K * C a = Q d * C d \quad (2)$$

【0071】

静脈還流血をアクセスからの血液と混ぜるとき、点V(図3参照)における尿素に対する質量平衡は次の式を与える。

$$C a * Q c o = C s * (Q c o - Q a) + C a * (Q a - K) \quad (3)$$

従って、 C_a 及び C_s の間の関係を得る。

式(2)及び式(3)を組み合わせることにより、次の式を得る。

$$C d = (K / Q d) * C s / [1 + K / (Q c o - Q a)] \quad (4)$$

【0072】

実効浄化値 K_{eff} の定義は、透析装置浄化値で通常使用されるように、 C_s は C_b の代わりに分母で使用されなければならないことを示し、次の式を意味する。

$$K_{eff} = K * (C b / C s) = K / [1 + K / (Q c o - Q a)] \quad (5)$$

【0073】

反転ラインの場合に戻ると(図4参照)、血液から除去されるものは透析液に入らなければならず、この場合、次の式を得る。

$$K * C b = Q d * C d \quad (6)$$

【0074】

針の間の瘻孔中の流れは $Q_a + Q_b$ であり、透析装置入口における血液尿素濃度を透析された血液がアクセスに再び入る点Pにおける尿素質量平衡から計算できる。

$$C b * (Q b - K) + C a * Q a = C b * (Q b + Q a) \quad (7)$$

【0075】

静脈還流血がアクセス還流中の透析された血液と合流する点Qにおける質量平衡もある。

$$C a * Q c o = C s * (Q c o - Q a) + C b * Q a \quad (8)$$

C_a 及び C_b を消去することにより、次の式を得る。

$$C d = (K / Q d) * C s / [1 + (Q c o / Q a) * K / (Q c o - Q a)] \quad (9)$$

【0076】

C_s 、 K 、及び Q_d が2つの場合で変化しないので、透析液尿素濃度の比を得ることができる。

$$C d_{norm} / C d_{rev} = 1 + (K / Q a) / [1 + K / (Q c o - Q a)] = 1 + K_{eff} / Q a \quad (10)$$

【0077】

実際には、各側からの切り替えの時間に対する外挿による推定を用いて、2つの透析液尿素濃度はラインの切り替え前後の透析液尿素曲線にフィットする曲線によりかなり良く見わけられる。通常の血液透析治療の間の透析液の尿素濃度 C_d を示す図6を参照されたい。

【0078】

図6で丸印を付けられた約10分間ずっと、動脈針及び静脈針が反転する。尿素モニタが正確に測定することを可能にするための初期期間の後、反転ライン状態の尿素濃度は元の尿素濃度の約0.8倍であり、それは $C d_{norm} / C d_{rev} = 1.25$ であることを意味す

10

20

30

40

50

る。従って、もし通常位置の針で測定するか又は上記のように推定したように K_{eff} が 200 ミリリットル / 分であれば、アクセス流は 800 ミリリットル / 分である。

【0079】

また、有効浄化値は、血液流及び透析装置流、並びに透析装置特性（例えば、透析装置のデータシート）から概算として得られる。

【0080】

本明細書では、3つの異なる浄化値、即ち透析装置浄化値、有効浄化値、及び全身浄化値が使用される。もし透析装置浄化値が一定の血流量及び透析液流量に対して 250 ミリリットル / 分であれば、有効浄化値は一般に 5 ~ 10 % 低く、例えば 230 ミリリットル / 分である。全身浄化値は更に 5 ~ 15 % 低く、例えば 200 ミリリットル / 分である。10 透析装置浄化値は、透析装置で直接測定したときの浄化値である。また、有効浄化値は、心肺の再循環を考慮に入れた浄化値である。最後に、全身浄化値は、身体の任意の部分から透析装置への尿素の流れを制限する身体の他の膜を更に考慮に入れた有効浄化値である。全身浄化値の概念は WO9, 855, 166 号に記載されており、WO9, 855, 166 号の内容は、本明細書に参考文献として引用される。

【0081】

また、公式で使用される有効浄化値は、通常位置の針を用いる上記の EP658, 352 号に記載された方法による測定からも得られる。これは血漿水尿素有効浄化値の基準を与え、次に血漿水尿素有効浄化値は全血浄化値 (whole blood clearance) に変換されなければならない。EP658, 352 号の方法は、基本的に、透析装置の上流の透析流体の伝導率が例えば 10 % だけ増加して元の値に戻ることを含む。20 透析装置の出口側における結果が測定され、透析装置の実効浄化値 K_{eff} の基準となる。

【0082】

或いは、有効浄化値は式 $K_{eff} = Q_d * C_d / C_s$ によって計算できる。全身の静脈尿素濃度は透析液尿素濃度 C_d と同時に、又は上記の方法により測定できる。

【0083】

他の方法は、上記の WO9, 855, 166 号による方法により得られた身体尿素質量の総計値 M_{urea} を使用する。尿素分布容積 V を Watson の公式又は他の方法によって得ることにより、静脈尿素濃度は次の式で ほぼ 表される。

$$C_s = M_{urea} / V \quad (11) \quad \text{30}$$

【0084】

WO9, 855, 166 号の方法では、透析プロセスの全身効果比 K_{wb} / V が得られる。下付文字 wb により示されるように、全身浄化値が使用されることに注意しなければならない。前記 WO9, 855, 166 号によると、次の式によって尿素濃度は全身効果比に比例する。

$$K_{wb} / V = (Q_d * C_d) / m \quad (12)$$

【0085】

従って、もし (K_{wb} / V) が C_d の代わりに上記の式 (10) で使用されたら、類似の結果が得られ、もし m が一定なら、即ち、測定が同じ時間インスタンスに対して 外挿される、と仮定すると、次の式を得る。

$$(K_{wb} / V)_{norm} / (K_{wb} / V)_{rev} = 1 + K_{eff} / Q_a \quad (13) \quad \text{40}$$

【0086】

前記 WO9, 855, 166 号で述べられるように、全身効果比を透析液尿素測定だけから計算することが可能である。通常位置及び反転位置の比にだけ関心があるので、実際の K_{wb} を計算する必要はない。

【0087】

図 11 は、全身効果比 K / V (/ 分) のグラフを示す。反転ライン状態の期間が円の内側に示される。他の全側面では、上記と同じ議論が適用される。

【0088】

上記の計算は、体外血流量 Q_b がアクセス流量 Q_a を越えないと仮定している。この場

合には、針が通常位置にあるときにアクセス再循環が存在するようになり、アクセスの中の流れは反転するであろう。透析液尿素濃度の計算は反転位置にある針に対して変更されないが、通常位置にある針に対しては修正されなければならない。上記のそれらに対応する計算は、通常位置及び反転位置にある針に対する透析液尿素濃度の間の上記の比が次の式のようであることを示す。

$$C_{d_{norm}} / C_{d_{rev}} = 1 + K_{eff} f / Q_b \quad (14)$$

ここで、 $K_{eff} f$ は再循環の効果を含む有効浄化値であり、即ち針は通常位置にある。

【0089】

唯一の違いは、今や計算がアクセス流の代わりに体外流量 Q_b を与えるであろうことである。この血流は既知であり、従ってこれは実際にはアクセス流量 Q_a が血流量 Q_b に接近する結果になるとき、再循環を疑わなければならないことを意味し、これはアクセスが改善されなければならないことを常に意味する。

10

【0090】

$K_{eff} f / Q_b$ は 1 より小さい数値であり、一般に、例えば 0.6 ~ 0.9 である。 $K_{eff} f / Q_a$ は相当に低くなければならず、例えば 0.1 ~ 0.4 である。従って、 $C_{d_{norm}} / C_{d_{rev}}$ が (1.2 又は 1.5 のような) 予め定められた数値に到達したとき、又は予め定められた数値より低いとき、アクセス再循環が存在するかどうかを決定するために、更に一層の計算を行わなければならない。

【0091】

単純な手順は、血流量 Q_b をある程度減少させることである。もし その後透析液濃度 が減少したら、これは少なくとも低い血流においてアクセス再循環又は瘻孔再循環が存在しないことを意味する。

20

【0092】

また、上記の計算は限外濾過が存在する状況に対しても行える。しかし、測定間隔の間ずっと限外濾過をゼロまで減少させることが簡単な手法である。更に、限外濾過により導入される誤差は小さく、無視できる。

30

【0093】

測定は時間間隔の間に行わなければならず、時間間隔は 30 秒よりも相当に長いので、心肺の再循環が進展する。有効な結果を得るために測定時間は針を反転した状態では 5 分でよく、一方、針が正しい位置にある状態での測定は 5 分で又は治療の間続けて行われる。

【0094】

また、この方法は、透析装置の前又は後の血液への透析液の点滴（血液濾過及び血液透析と呼ばれる）を含む治療方法にも適用できる。その結果は、上記と同じである。

【0095】

もしアクセスが静脈カテーテルなら、心肺の再循環は存在せず、計算は更に簡単になる。全身の静脈尿素濃度 C_s が透析装置入口の尿素濃度 C_b と同じになるので、実効浄化値 $K_{eff} f$ が透析装置浄化値 K に取って代わられることを除いて、結果は同じである。

【0096】

計算の中の全ての流量、浄化値、及び尿素濃度は全血に関連することに注意しなければならない。タンパク質濃度に依存するが 血漿の約 93 % は水であり、赤血球の約 72 % が水である。ヘマトクリット値に依存して、血液の水分容積は全血容積の 10 ~ 13 % 以下である（例えば、John T. Daugirdas 及び Todd. S. Ing 著「Handbook of Dialysis」第二版、1994 年の 18 ページを参照）。

40

【0097】

E P 658, 352 号によって得た尿素有効浄化値は血液の水分に関し、従って、本発明の公式で使用される前に 10 ~ 13 % だけ増加させなければならない。一般に、実験室からの血液尿素濃度値は血漿に関し、従って、全血と関連させるために約 7 % だけ減少させなければならない。

【0098】

或いは、全ての尿素濃度、流量、及び浄化値を血液の水分と関連して使用してもよい。そ

50

うであれば有効浄化値は変化されずに使用されるが、計算されたアクセス流は血液の水分に関連し、全血に関連して 10 ~ 13 %だけ増加させなければならない。

【0099】

本発明は人間の身体での使用を参考し、尿素をアクセス流を測定するためのマーカとして使用して上記のように記載してきた。しかし、血液中に存在し、透析装置の透析液側で測定できる他の物質（例えば、クレアチニン、ビタミン B12、β2マイクログロブリン、NaCl、又はイオンの他の組み合わせ）も本発明によって使用できる。他の代案は、伝導率を測定することである。

【0100】

また、濃度に比例する特性を測定することも可能である。何故ならば、それが本発明の式に含まれる比だからである。従って、尿素濃度は流体を含む尿素をウレアーゼカラム(urease column)を通過させた後に伝導率の差を測定することにより測定でき、そのような伝導率の差は式中の濃度値の代わりに直接使用できる。

10

【0101】

測定が透析装置の透析液側で行われる限り、前記の物質濃度を測定する他の間接的方法が使用できる。他の代案は、血液尿素濃度を既知の方法により透析装置の前又は後の何れかで測定することである。何故ならば、これらの濃度は公式中の濃度と比例するからである。

【0102】

本発明は、人間の身体での使用を参考して上記のように記載してきた。しかし、本発明は、流体が通過し、流体が通過する部分が透析のために取り出される如何なるチューブシステム（例えば、ビール又はワインの製造）でも使用できる。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】 A V瘻孔を設けられた患者の前腕の部分的な略図である。

【図2】 体外透析路の線図である。

【図3】 患者及び取り付けられた体外血液循環路中の血流路の線図である。

【図4】 図3に類似した線図であるが、体外循環路が反転位置にある。

【図5】 スイッチバルブを含む血流路の線図である。

【図6】 透析流体の尿素濃度 - 時間のグラフであり、本発明による反転流れアクセスによる部分を含む。

30

【図7】 図5の線図に類似した線図であり、他のバルブ配置から成る。

【図8】 図7の線図に類似した線図であり、アイドル位置にあるバルブ配置を示す。

【図9】 図7の線図に類似した線図であり、反転位置にあるバルブ配置を示す。

【図10】 図5に類似した線図であり、他の位置にあるポンプを有する。

【図11】 全身効果比に関する計算を示すグラフである。

【図12】 図5、及び図7～図10の線図で使用されるバルブハウジングの断面図である。

【図13】 図12のバルブハウジングに挿入されるバルブ部材の底面図である。

【図14】 図12のバルブハウジングの部分的な略平面図である。

【符号の説明】

40

1 前腕

2 動脈

3 静脈

4 瘻孔

5 動脈針

6 静脈針

7 体外血液循環路

8 ポンプ

9 動脈クランプ

10 静脈クランプ

50

1 1	透析装置	
1 2	血液区画	
1 3	透析流体区画	
1 4	半透膜	
1 5	点滴チャンバ	
1 6、 1 9	ポンプ	
1 7、 1 8	定量ポンプ	
2 0	尿素モニタ	
2 1	右チャンバ(上部)ポンプ	
2 2	左チャンバ(下部)ポンプ	10
2 3	肺	
2 4	第1の枝(左前腕)	
2 5	アクセス	
2 6	第2の枝	
2 7	ロック(左前腕以外の部分)	
2 8	バルブ	
2 8 a	バルブハウジング	
2 9	動脈入口ライン	
2 9 a、 3 0 a	開口部	
3 0	静脈出口ライン	20
3 1	出口ライン	
3 2	出口ライン	
3 3	バルブ部材	
3 3 a	バルブ部材	
3 4、 3 5	空気検出器	
3 6	バルブハウジング	
3 7	血液入口コネクタ	
3 8	血液出口コネクタ	
3 9、 4 0	コネクタ部分	
4 1	円筒バルブチャンバ	30
4 2	バルブ部材	
4 3	バルブ隔壁	
4 4	作動ウイング	
4 5	肩	
4 6	溝	
4 6 a	突起	
4 7、 4 8	逃げ	

【図1】

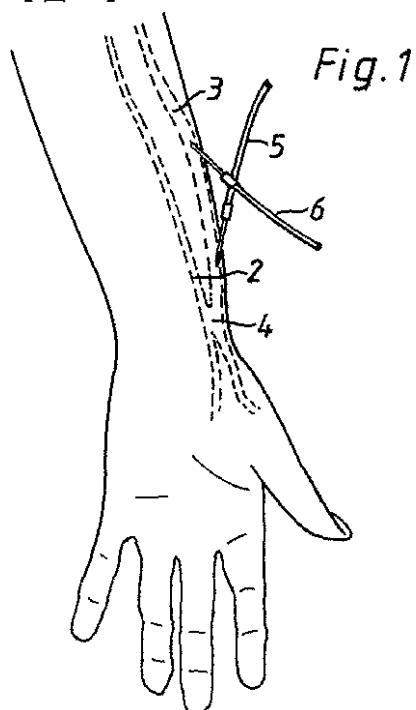
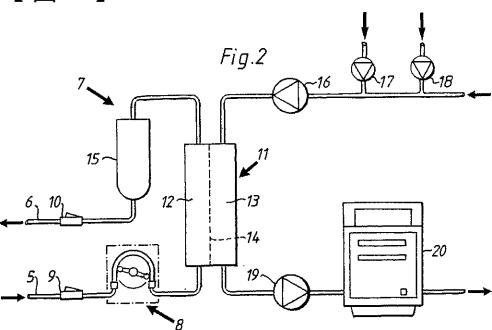
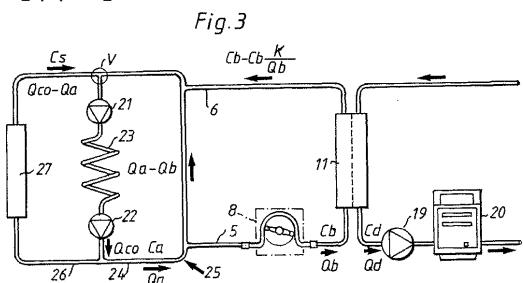


Fig. 1

【図2】

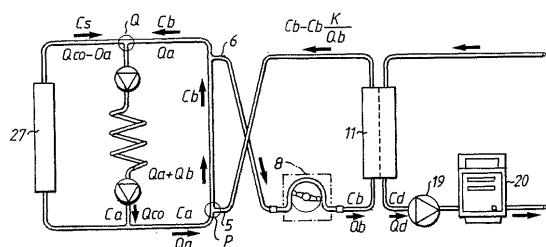


【図3】



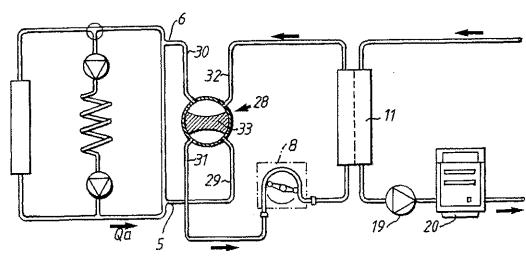
【 図 4 】

Fig. 4

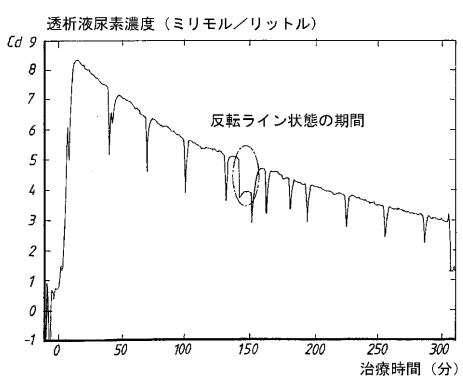


【図5】

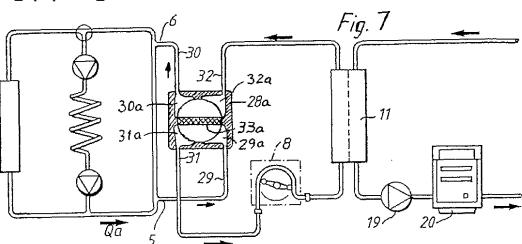
Fig.5



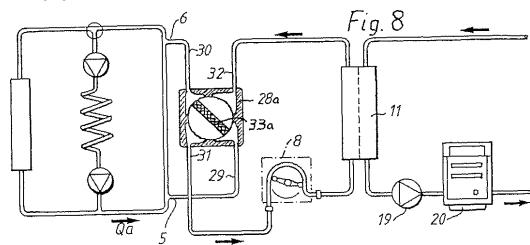
【図6】



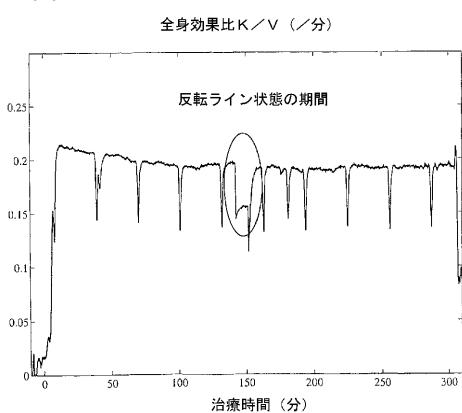
【図7】



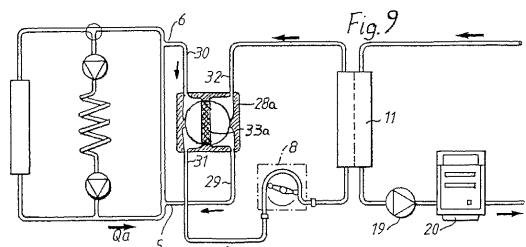
【図 8】



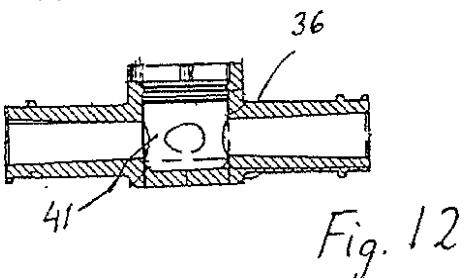
【図 11】



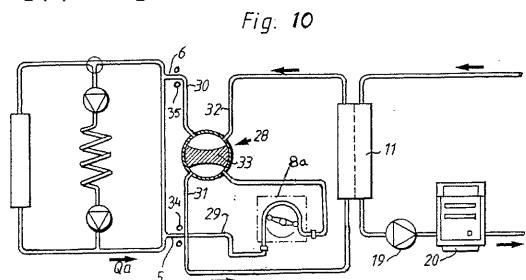
【図 9】



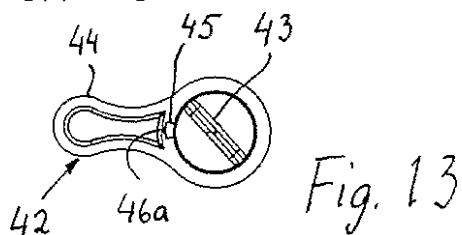
【図 12】



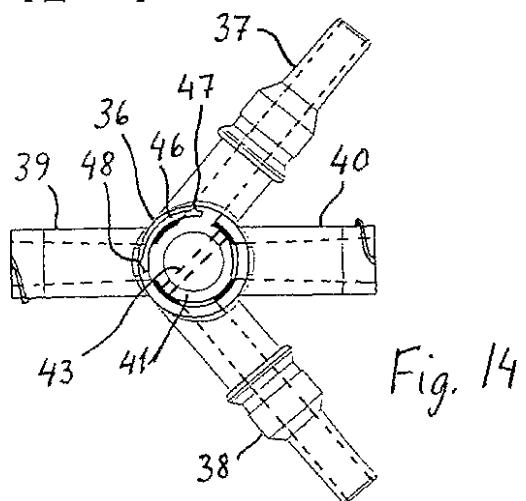
【図 10】



【図 13】



【図 14】



フロントページの続き

(72)発明者 ゲアリー ミシュキン

アメリカ合衆国 20854 メリーランド、ポトマック、タッカーマン レイン 8716

(72)発明者 ペリー アスプリンク

スウェーデン国 エス215 82 マルモー、リンデボルグスガタン 10

(72)発明者 エディー ニルスソーン

スウェーデン国 エス280 10 ソスダラ、トラストヴァーゲン 6

審査官 北村 龍平

(56)参考文献 特表2001-506873(JP, A)

特開平10-015057(JP, A)

特開平09-173444(JP, A)

特表平10-505766(JP, A)

特開平06-254157(JP, A)

特表2000-502940(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/00 - 1/36

A61B 5/145