(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3620849号
(P3620849)
(45)発行日　平成17年2月16日(2005.2.16)　(24)登録日　平成16年11月26日(2004.11.26)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
A61M 1/14	A61M 1/14	580
A61M 1/20	A61M 1/20	510
A61M 37/00	A61M 37/00	

請求項の数 7　(全 8 頁)

(21)出願番号	特願平7-514484
(86)(22)出願日	平成6年11月7日(1994.11.7)
(65)公表番号	特表平9-509072
(43)公表日	平成9年9月16日(1997.9.16)
(86)国際出願番号	PCT/US1994/012815
(87)国際公開番号	WO1995/013843
(87)国際公開日	平成7年5月26日(1995.5.26)
審査請求日	平成13年11月7日(2001.11.7)
(31)優先権主張番号	152,589
(32)優先日	平成5年11月15日(1993.11.15)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
ウェイン　ステイト　ユニヴァーシティ
アメリカ合衆国　ミシガン州　４８２０２
デトロイト　ファカルティ　アドミニストレイション　ビルディング　４０４３
(74)代理人
弁理士　中村　稔
(74)代理人
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人
弁理士　宍戸　嘉一
(74)代理人
弁理士　竹内　英人
(74)代理人
弁理士　今城　俊夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】血液へ酸素を供給する装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

血漿のような低酸素血媒体へ酸素を供給する装置において、カテーテルを備えており、該カテーテルは

１つまたはそれ以上の高圧管を備え、これらの管の各々は１つまたはそれ以上のチャンネルを持つ管状の遠位端部を有しており、各チャンネルは、主流れ抵抗が上記遠位端部に存在するように数ミリメートルないし数センチメートルの軸方向距離にわたって、近位側より小さい径である１～10ミクロンの内径を有していることを特徴とする装置。

【請求項２】

カテーテルはその遠位端部に融解シリカ管の束を備えていることを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項３】

高圧管は金属管よりなることを特徴とする請求項２に記載の装置。

【請求項４】

高圧管はシリカ毛細管よりなることを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項５】

カテーテル遠位端部のチャンネルの束は略５ミクロンの内径および略10ミクロンの外径を持つ中空の炭素繊維よりなることを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項６】

管束における各管は1kbarの圧力下で少なくとも0.001cc/分の液体流量をもたらし、束に

おける各管は、管束の全体流量が血液中に供給される酸素が少なくとも0.1cc/分であるように５ミクロン～７ミクロンの内径を有していることを特徴とする請求項２に記載の装置。

【請求項７】

束は、液体流量＞2cc/分が達成されるように各々が６ミクロンの内径を持つ略280個の管よりなることを特徴とする請求項２に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

技術分野

本発明は血漿のような興味ある環境へ酸素を供給する方法および装置に関する。より詳細には、本発明は水のようなキャリア中の酸素の水系懸濁液の静脈内注入により低酸素血液の体系酸素添加を行う方法および装置に関する。

背景技術の説明

換気による酸素投与は、高い吸入酸素圧でも、臨床設定における潜在的に可逆な呼吸不十分には非効果的である。このような状態として、は大人の呼吸困難症候群、急性肺水腫、外来体呼吸、肺塞栓症および幼児の呼吸困難症候群が挙げられる。かかる状態をいかに治療するかの問題は、比較的高い吸込み酸素圧への長期さらされることから生じる肺毒性と複合される。

現在、患者の提携酸素添加のための唯一の潜在的に実行可能な医療方法はIVOXカテーテルの使用を必要とする。このような装置では、多数の小さい管の膜と下大静脈中の血液との界面にガス交換が起こる。かかる装置の潜在的効用が少数の患者において臨床的に立証されたが、大腿静脈に装入されるカテーテルの大きい大きさ（直径７～10mm）および泡により与えられる大きい表面積の結果、静脈血栓症および肺塞栓症が生じてしまう。

医療分野では、（酸素泡または酸素遊離物質の静脈内注入による）低酸素血液の安全且つ効果的な酸素添加が以前に達成されなかった。代表的には、表面活性剤安定化泡による毛細管の閉塞、血液との不適切な混合または（毒性酸素部分を含む）毒性分解副生物が生じる。

従って、本発明の目的は、泡の形成または粗大化なしに低酸素血媒体へ酸素を注入するための手段を提供することである。

本発明の他の目的は、混合を急速に達成することができるように酸素添加で形成される泡の大きさを小さくし、それにより過剰の泡の粗大化および多数の泡間の付着が起こらないようにすることを目的とする。

発明の概要

本発明によれば、血漿のような興味ある環境に酸素を供給する新規な方法および装置が開示される。環境は供給前に酸素濃度の特性を有する。

方法は、

酸素と液体との混合物を調製する工程と、

酸素が液体に溶解して酸素に富む液体を形成するように混合物を圧縮する工程と、

カテーテル（このカテーテルは酸素を溶液中に保持し、且つ長さに沿った圧力降下の結果、カテーテルから出るときに酸素に富む液体から出現することができるいずれもの泡の形成を防ぐ内径および長さを有する）に酸素に富む液体を供給する工程と、

カテーテルを興味ある環境に位置決めする工程と、

環境が急速に酸素添加されるように酸素に富む液体をカテーテルを通して環境へ注入する工程とを備えている。

本発明の他の目的および利点は下記の詳細な説明を読み、且つ下記の図面を参照すると、明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

第１図は酸素を血漿中へ注入する本発明による方法を実施するのに使用される装置の概略図である。

第２図は本発明により構成されたカテーテルの長さ方向断面図である。

第３図は本発明により構成されたカテーテルの別の具体例の横断面図である。

発明を実施するための最良の態様

図面の第１図ないし第３図を参照すると、開示方法を実施するのに使用される装置は圧力下で（水のような）液体キャリアを供給するための適当な液圧コンプレッサ10を有している。この液圧コンプレッサ10および酸素シリンダ12は適当な配管を介して液体キャリアおよび酸素の高圧溜め部14に連結されている。フィルタ16が溜め部14と流体連通している。代表的には、フィルタは約１ミクロン未満の網目の大きさを有しており、溜め部14から出る流出液から細かい固形粒子を除去するように作用する。酸素が水に溶解した形態の流出液は、弁18を通った後、カテーテルを通して低酸素血漿のような興味ある環境に注入される前に、圧力下でシリカ毛細管20に供給される。

また、温度、圧力および流れを制御するための適当な機構が存在し、図示されている。まず、本発明により使用される方法を説明し、次いでその装置を説明する。

詳細には、供給前に低酸素濃度の特性を有する血漿のような興味ある環境に酸素を供給するための好適な方法の工程は以下の５工程よりなる。

1.酸素と、水または５％デキストーズ水溶液（D_3W）との混合物を調製する。

2.酸素が液体に溶解して酸素に富む液体を形成するように（高圧溜め部14で）混合物を圧縮する。

3.酸素の少なくとも一部を溶液に保持し、且つカテーテルからの出現時に酸素に富む液体から出る何れもの泡の形成を防ぐ内径および長さを有するカテーテルに酸素に富む液体を供給する。

4.カテーテルを血漿に位置決めする。

5.注入中、或いは酸素減損環境の酸素添加中に泡の形成が起こらないように酸素に富む液体をカテーテルを通して酸素減損環境に注入する。

一連の実験において、水１グラムあたり酸素３～6cc程度のガスの比較的高い濃度で水に溶解した酸素（またはD_3Wまたは他の晶質）を本質的に泡の形成無しに水系環境に供給することができる。コンプレッサ10からの水を収容した高圧溜め部14に標準医療ガスシリンダ12からの酸素を供給した。高圧溜め部14はガス源12から分離されている。液圧コンプレッサ10によりピストンを移動させて溜め部14内の水／酸素混合物をガスを十分に溶解するのに必要とされるよりも高い圧力、例えば、水１グラムあたり３～6ccの場合、1kbarの範囲の圧力まで圧縮した。次いで、酸素を溶解した水は、適切なフィルタ16を通過後、同じ高圧（適切には、0.5～1kbar）で毛細管20へ供給する。

毛細管管20の遠位端部から噴出される何れの泡の形成も管の内径の関数である。１ミクロン～75ミクロンの範囲の内径を持つ融解シリカ毛細管（ポリミクロツクノロジー）を、軽量顕微鏡からのビデオ記録で気付くように、噴出された泡の出現および大きさに関して試験した。

水系環境で酸素（または他のガス）の泡を消失させる最も臨界的なパラメータは泡の大きさである。３～５ミクロン程度の泡は瞬時に消失し、観察は気泡の消失速度に関する文献におけるものと一致している。例えば、２ミクロンの泡は10ミリ秒で消失し得る。

30ミクロンの内径の管32から１～30㎜の長さにわたって７ミクロンまたはそれ以下の内径d2まで延伸されたシリカ管の遠位端部30から流体を噴出する場合、酸素含有量が水1gあたり5ccほどであることに関わらず、流体を水に浸漬したときには、泡が観察されなかった。

これらの観察は、この方法では、いずれの泡の形成も起こることなしに右心房または大静脈に装入されたカテーテルを通して酸素を供給することが可能であることを示している。従って、フォーム形成のような泡の形成、肺毛細管の閉塞などに関する問題が回避される。

また、水和物の過剰な分解または液体水キャリア中への酸素の過剰拡散の問題無しに、初めはガス不存在の水に酸素水和物粒子を懸濁させることが可能である。これは、０℃（または1kbarの静水圧が遙に越える120barのガス圧）で、例えば、液体水中の酸素略４～5ccの濃度は固形水和物とガスが飽和した液体との間の位相図平衡線上の点を表しており、従

って水和物が形成される傾向は水和物が分解する傾向と同じ程度であるからである。
酸素を血液中に供給するための一実験では、液圧コンプレッサ（Keco/Rem－Press Div.）を使用して酸素と５％デキストロース水溶液（D_3W）との混合物を２ヘッド付き圧力容器で圧縮した。容器の閉鎖前に小容量（１～3cc）を除去した以外、初めにD_3Wをこの容器の27cc内容積に充填した。
容器の閉鎖後、容器のタンクを経て2500psiで略15秒間、容器の遠位端部を酸素で圧縮した。次いで、容器を酸素源から分離した。２つまたは３つのＯリングを取付けた長さ3cmのステンレス鋼ピストンを高圧容器の近位端部に設置して、容器の閉鎖、酸素による加圧および酸素源からの分離後、D_3W/酸素混合物を、液圧コンプレッサにより駆動されるピストンの移動により3000～15000psiで圧縮した。
酸素がD_3Wに溶解するのに10分またはそれ以上見越した後、容器の遠位端部の弁を開けて、５ミクロンの焼結粉末状ステンレス鋼金属フィルタを備えた高圧、低抵抗フィルタを経た中空の融解シリカファイバーオプチックに連結された外径0.159cm（1/16インチ）、内径0.0397cm（1/64インチ）のステンレス鋼管を通して混合物を流した。
代表的には、内径30ミクロンまたは50ミクロン（外径363ミクロンまたは144ミクロン）の中空融解シリカ毛細管（ポリミクロテクノロジー）を供給系の遠位端部に使用し、プロパントーチでシリカ管をその遠位端部で数ミリメートルの軸方向距離にわたって１～10ミクロンの内径まで延伸した。この位置に流れに対する主な抵抗が存在し、従って流れはこの位置における形状寸法により、並びに付加圧力により支配された。
遠位先端部を脱ガス化水に沈めたとき、驚くべき発見は、中空毛細管の遠位端部の内径が略７ミクロン未満である場合、D_3W1グラムあたり酸素１～略5ccの酸素濃度では、泡ば全く観察されなかったことであった。
血液の酸素添加および血液要素の保全性について酸素/D_3W混合物の注入効果を調べるために、20～33ccの犬のくえん酸化静脈血液をビーカに入れた。この血液の上方の空気をヘリウムのような不活性ガスで置換し、ビーカをパラフィンで覆った。酸素飽和を連続的に監視するためのオキシメトリックス酸素飽和カテーテルを血液に装入した。酸素/D_3W混合物の供給前に、中空の毛細管を血液に浸けながら、磁気スターラを最も低い設定で使用して血液を穏やかに混合した。
代表的には、酸素飽和は15％～40％の基線レベルがあった。酸素飽和が80％またはそれ以上に増大したときに注入を終わった。あらゆる場合、酸素飽和の増大はD_3Wの測定流量および流体の酸素含有量から算出された）酸素供給量と比例していた。
略1000Xの全体倍率でビデオカメラおよび色モニタに連結された軽量顕微鏡での検査により毛細管のその遠位端部での内径を測定した。流量と毛細管のその遠位端部での内径とを知るこのより、この位置での流速の算出を行った。次いで、流速を遊離血漿ヘモグロビンの測定値と比較した。遊離血漿ヘモグロビンの測定値は、血液要素の遠心分離後、572nm（ヘモグロビンの強い吸収ピーク）での吸収による血漿（上澄み液）における分光光度測定法で測定した。結果は2000cm/秒より大きい流速で管著な赤血球のホモリシスが起こることをわかった他の研究者の発見と一致した。流速が400cm/秒未満である場合、ホモリシスの形跡か起こらないとわかった。かくして、泡の形成または赤血球のホモリシスなしに血液を酸素添加することが可能である。
本発明の一実施例では、図３に示すように、管１つあたり105ミクロンの内径および144ミクロンの外径を持つ25個のシリカ毛細管の束を、その外径が内径30ミクロン～150ミクロンの融解シリカ毛細管管内に設置するのに十分小さいように炎で延伸した。束の長さは各場合にほんの数ミクロンであり、炎での焼き鈍しにより束を外側毛細管に連結した。その時点で略５ミクロンの内径d2を持った各々の小さい管は上記の装置と同じ小さい泡および流量をもたらし、外側シリカ管からの全体流量は単に個々の管の総計であった。代表的には、管束からの全体流量が少なくとも0.25cc/秒であるように、（内径）５～７ミクロンの管により少なくとも0.01cc/秒の流量を達成することができる。150ミクロンの内径を持つ外側管の使用により、６ミクロンの内径を持つ略280個の管を遠位端部に位置決めすることができ、外側管では、2cc/秒より大きい流量を達成することができる。小さい管の束

を持つ追加の外側管を加えて所望の流量レベルを達成することができる。
D_3W1グラムあたり酸素２～略5ccを達成することができる上記の比較的低い酸素収率の装置では、酸素水和物粒子を懸濁してD_3W1グラムあたりもっと大きい酸素収率をもたらすことができる。０～４℃におけるD_3W1グラムあたり酸素４～5ccの酸素濃度では、この濃度は毛細管を出る前にいずれの水和物の分解をも防ぐのに十分である。ジェット粉砕器の使用では、１～２ミクロンの中間粒径まで氷を粉砕することが可能であり、従ってこの同じ小さい寸法まで酸素水和物と通常のD_3Wとの混合物を粉砕することが可能である。水和物粒子は（例えば、０℃で300psiより大きい）圧力下で固形のままであり、通常のD_3Wは水和物粒子のための液体キャリアをなす。これらの水和物粒子は３～７ミクロンの内径を持つ管を容易に通るはずである。
毛細管の遠位端部での流出流を多くの方法で監視して混合を高めたり、流速を変えたりすることができるので、血液要素の機械的外傷なしに血液との一様な混合を達成することができる。
ストロボ光源での更にの実験により、血液の酸素添加を更に洞察した。一実験では、30ccの毛細管Leco高圧容器に水中5g%のデキストロースを充填した。次いで、容器を圧縮酸素源、代表的には、1500～2500psiの標準酸素シリンダに連結する前に少量のデキストロース（２～8cc）を略15秒間、除去した。次いで、容器を酸素源から分離し、容器の内容物を液圧コンプレッサにより駆動されるピストンにより16分間またはそれ以上、5000～15000psiまで圧縮した。
この高圧により、泡が存在しないようにすべての酸素ガスを液体に溶解した。容器の遠位端部で、弁が容器を0.5ミクロンの平均孔径を持つ高圧焼結金属フィルタに連結した。フィルタの遠位端部に連結されたステンレス鋼毛細管組立体にシリカ毛細管をその近位端部で取付けた。30～150ミクロンの代表的な内径を持った毛細管をプロパントーチで２～25ミクロンの内径まで延伸した。変更例として、内径５ミクロンおよび外径140ミクロンで１～3cmの長さのシリカ管を内径150ミクロンの管の遠位端部内にエポキシで接着した。酸素添加された液体をシリカ毛細管に通すと、流れに対する抵抗はこの管の遠位端部で最も大きいので、管の非テーパ端部における圧力は圧力容器における圧力（5000～15000psi）と同様であった。シリカ管の端部での高い抵抗のため、流量は代表的には0.002cc～0.05cc/分の範囲であった。
管の遠位端部から出た流体の流れを100Xまたは400Xの倍率の軽量顕微鏡で観察した。20ナノ秒の広域スペクトルストロボ光源（キセノン社のモデル437Bの高度ナノパルス装置）により、100～400cm/秒の速度を有するものと推定された流れの運動を固定した。顕微鏡に設けられたカメラでTmax3200コダックフィルムに写真記録した。流れを空気中、水中、最後に血漿中で観察した。
これらの研究の結果は、流れを空気中で観察した場合、成長する液滴の大きさにより明示されるように、液体の酸素含有量が略5cc/gまたはそれ以下であり、シリカ管のテーパな遠位端部の内径が７ミクロンまたはそれ以下であるとき、水中または血漿中で観察した流れのいずれの部分にも泡が形成されておらず、すなわち、存在したいなかったことを実証している。
１～1.5cc/g程度のより低い酸素濃度では、シリカ毛細管のもっと大きい内径（＜25ミクロン）のテーパ端部を使用した場合、泡の形成がなかった。100～400cm/秒の範囲の流速および2000～15000psiの範囲駆動液圧はこの観察に効果がなかった。
他の研究者による研究（例えば、ガス・スーパサツレーテッド・ソリュウション、J.アプライドフィジックス１、213～218、1975におけるヘミンセンE.A.キャビテーション）は、水をガスで或る程度まで超飽和させることができ、すべてのガス核を溶解するために0.5～1kbarでガス／水混合物を液圧圧縮した後、1barまでの圧力の（２～３秒にわたる）急放出の結果、著しくは、即座の泡の形成がなかった。酸素の場合、減圧で泡の形成を生じない水のガス化の上限は水１グラムあたり酸素約4.2ccのガス濃度に相当する略140psiであるとわかり、３℃未満の温度では、もっと高い濃度が達成可能であった。減圧後に流体を振ったり加熱したりするような或る方法で乱すと、泡の形成が起こった。

水を0.5～1.0kbarまで液圧圧縮すると、すべての泡および核が溶解され、その場合、自発的泡の形成は水の分子構造が崩壊されることを必要とする。先の研究者が1barまでの放出で自発的キャビテーションなしに、なぜ大きいガス濃度が達成可能でないことを説明しようとしたとき、水中の小さい密度または熱勾配により、ガス分子（非常に小さい寸法で水の表面張力に打ち勝つのに最小10000個のガス分子が必要と思われる）を形成することがわかった。一度形成されると、水相からの拡散により急速成長が起こる。

類推によれば、水中5g%のデキストロースを酸素で略5cc/gまたはそれ以下の濃度まで飽和すると、管を通る噴出に関わらず、管の内径が十分に小さい程度の長い間、ガス化流体の安定性が維持されるものと思われる。このことは、自発的キャビテーション、すなわち、泡の形成が起こることなしに、超飽和流体を上記の速度での1bar移動させることができる。大きい管では、なぜ泡が形成されるかはわかっていないが、小さい管と比較して、流れの場の所定横断面の異なる箇所の間において水中の密度および熱勾配を増大することが可能である。

要約すると、水中５％のデキストロースの酸素超飽和溶液を泡の形成を伴わず水中または血漿中に注入することができることを示した。この方法の酸素含有量は略5cc/gに制限されるが、酸素水和物粒子のようなガス水和物の粒子を加えることによって酸素含有量を大きく増大することができる。平衡条件下で液相に必要とされる酸素濃度が略5cc/gであるので、ガス水和物の粒子は０℃および120barより高い圧力では完全に安定である。水和物の粒子は、十分に小さい（例えば、直径が１～３ミクロン）なら、血液中への噴出または分解時に短命の泡を生じ、液相は泡を生じない。理論上、水和物：水（D_5W）が2:1の懸濁液では、注入物１グラムあたり100ccほどの最大酸素含有量を達成することができる。

特定の欠陥空間への酸素で飽和された流体の局所注入は低酸素血の不存在下でも効用がある

すでに酸素で飽和された動脈血液中への、水中5g%のデキストロースのような酸素超飽和晶質の内腔注入を使用して泡の形成なしに血液を超飽和させることができる。過酸化水素の使用のような局所酸素灌流を向上させる他の技術は、組織カタラーゼと接触すると、酸素および水への分解中、泡を生じる。泡の形成は血液の流れを阻止する。

様々な臨床設定において、超飽和血液へに、酸素超飽和晶質の局所注入が有利な応答を与えるものと思われる。例えば、急性心筋梗塞または脳血管の故障を持つ患者では、環状動脈または頸動脈中への酸素超飽和流体の直接局所注入は虚血性組織への酸素の供給を大いに高める。血液の酸素含有量が多くなればなるほど、赤血球と比較して、血漿を虚血性組織に大いに灌流させることができる。

類推により、これらの病状を患っている患者を高圧酸素室に入れることにより、1barで単に酸素を吸い込むより効果的に組織虚血性を減じる。その結果の高い酸素分圧ならびに酸素に富む流体を注入する動脈血液の高酸素含有量により、高圧酸素の有利な効果を刺激する。潜在的な体系毒性、特に、肺毒性を局所動脈内注入により回避することができる。

また、腫瘍への酸素に富む晶質の局所静脈内注入も放射治療の効能を高めるものと予想される。なぜなら、放射治療中の生じる酸素ラジカルが後の腫瘍壊死の基礎をなすからである。光力学治療（例えば、ヘモトポーフィイン誘導体、フタロシアニン、パープリン等）に対する組織応答の向上、長期注入による心筋不全の治療、および例えば、組織大食球の改良酸化性異化活性の結果、長期間の注入にわたって消散する腫瘍およびアテローム性班のような慢性障害の潜在的治療を含めて、酸素に富む晶質の局所静脈内注入の潜在的効用の疑いもなく多くの例がある。

【図１】

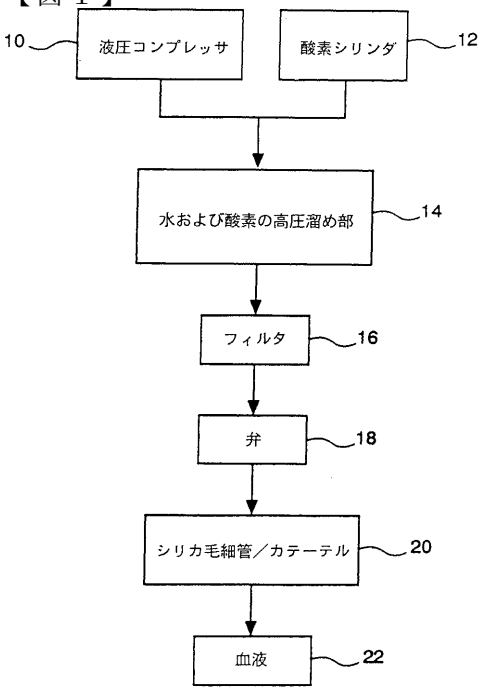

FIG. 1

【図２】

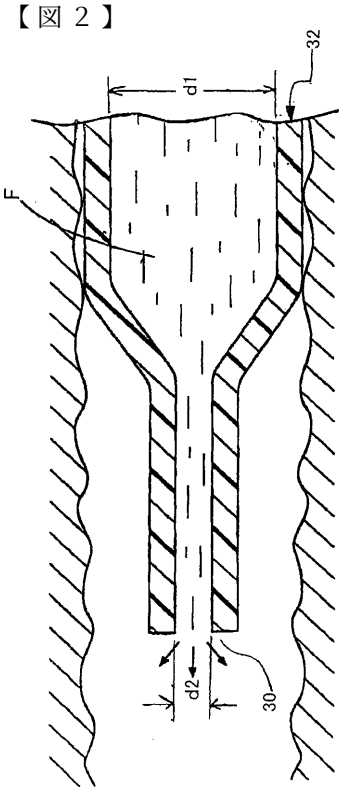

FIG. 2

【図３】

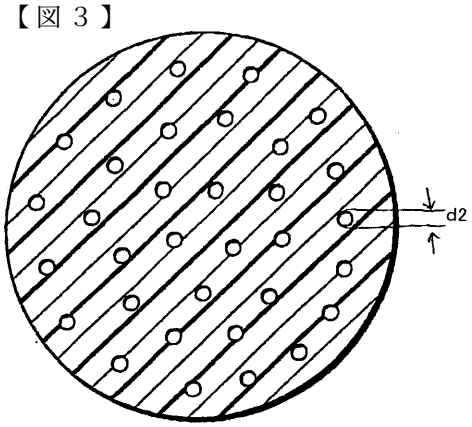

FIG. 3

フロントページの続き

(74)代理人
弁理士　小川　信夫
(74)代理人
弁理士　村社　厚夫
(74)代理人
弁理士　大石　皓一
(72)発明者　スピアーズ　ジェームズ　リチャード
アメリカ合衆国　ミシガン州　４８３０４　ブルームフィールド　ヒルズ　ブライドル　パース　コート　６１５

審査官　稲村　正義

(56)参考文献　特公昭６２－０２１５６７（ＪＰ，Ｂ１）
特許第３０５１５１０（ＪＰ，Ｂ２）
特公平６－２２６１８（ＪＰ，Ｂ２）
特表平６－５０９０１６（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－６３５１４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５７－１８６０８（ＪＰ，Ａ）
特開平７－１６２３１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５０７２７３９（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
A61M 1/00 - 1/38,37/00