

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4061039号
(P4061039)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int. Cl.	F 1				
A 6 1 M	1/14	(2006.01)	A 6 1 M	1/14	5 0 0
A 6 1 M	1/20	(2006.01)	A 6 1 M	1/14	5 4 0
G O 1 N	1/00	(2006.01)	A 6 1 M	1/14	5 9 0
G O 1 N	1/10	(2006.01)	A 6 1 M	1/20	5 1 0
G O 1 N	27/416	(2006.01)	G O 1 N	1/00	1 0 1 G

請求項の数 4 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-229622 (P2001-229622)	(73) 特許権者	501205108
(22) 出願日	平成13年7月30日(2001.7.30)		エフ ホフマン-ラ ロッシュ アクチエ ン ゲゼルシャフト
(65) 公開番号	特開2002-126074 (P2002-126074A)		スイス連邦、ツェーハー-4070 パー ゼル、グレンツアッハーシュトラッセ 1 2 4
(43) 公開日	平成14年5月8日(2002.5.8)	(74) 代理人	100065226
審査請求日	平成16年6月29日(2004.6.29)		弁理士 朝日奈 宗太
(31) 優先権主張番号	10038835.3	(74) 代理人	100098257
(32) 優先日	平成12年8月4日(2000.8.4)		弁理士 佐木 啓二
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100117112
			弁理士 秋山 文男
		(74) 代理人	100117123
			弁理士 田中 弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微小透析システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体組織(10)内に挿入されることができ、該生体組織(10)から灌流液で満たされたプローブ路(18)を分離するための透析膜を有する微小透析プローブ(12)と、前記微小透析プローブ(12)から運搬される前記灌流液中の成分であるグルコースを電気化学的に測定するためのセンサセル(14)と、前記灌流液を前記微小透析プローブ(12)を経て前記センサセル(14)に輸送するための輸送装置(16)とを備えた微小透析システムであって、前記輸送装置(16)が、吐出し側で前記プローブ路(18)の入口(20)に接続された吐出しポンプユニット(30)と、該吐出しポンプユニット(30)と同時に動作する、吸込み側で前記プローブ路(18)の出口(24)に接続された吸上げポンプユニット(31)とを有し、前記吐出しおよび吸上げポンプユニット(30、31)の吐出速度が、灌流液および組織液のあいだの透析膜(28)を横切る有効な圧力差を減じるためにつりあっていることを特徴とする微小透析システム。

【請求項 2】

前記吐出しポンプユニット(30)の圧力側が、前記入口(20)に接続され、前記吸上げポンプユニット(31)の吸込み側が、もっぱら前記プローブ路(18)の出口(24)に接続されてなることを特徴とする請求

項 1 記載の微小透析システム。

【請求項 3】

前記吐出しおよび吸上げポンプユニット (3 0 、 3 1) の吐出速度が実質的に等しいことを特徴とする請求項 1 または 2 記載の微小透析システム。

【請求項 4】

前記センサセル (1 4) の上流の灌流液中の試薬溶液を計測するための試薬ポンプユニット (4 4) を有することを特徴とする請求項 1 、 2 または 3 記載の微小透析システム。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、灌流液の灌流するプローブ路を組織から分離するための透析膜を有した生体組織に挿入することのできる微小透析プローブと、微小透析プローブから送出された灌流液の成分とりわけグルコースを好ましくは電気化学的に測定するためのセンサセルと、微小透析プローブのプローブ路を経由して灌流液をセンサセルに輸送するための輸液装置とを備えた微小透析システムに関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

WO 97 / 4 2 8 6 8 から公知のこの種の測定装置において輸液装置は身体組織中に埋め込まれた微小透析プローブに後置された透析液ポンプを有し、該ポンプにより灌流液がタンクからプローブを経て吸引され、透析液の形成下で、体外に配置されたセンサセルに転送される。この吸引輸送においてポンプの運転圧力は吸引系の流れ抵抗の克服に望まれる輸送流量に合わせて調整される。したがって小腔管の流れの断面積が僅かであることから間質液に比較してプローブ路灌流液に特記すべき負の圧力差 (低圧) が生ずることとなる。その結果、組織液はいわば限外濾過により透析膜を経てプローブ中に吸込まれる。インビトロ・テストにあってはプローブ出口部の溶液全体が限外濾過に由来していることさえも観察することができた。吸引運転において微小透析プローブから流出する透析液の実際の流量は調整された値に一致しているとはいえ、該液の由来 (身体組織からの限外濾過であるかまたは灌水か) は不明である。これに加えてさらなる短所は透析膜の機能が負の圧力勾配によって損なわれ得ることである。その結果、とくに活性交換面積がマクロ分子の組織側沈着によるかまたは構造に起因する所与条件によって低下させられ、したがって透析液ゲインも減少することとなる。

【 0 0 0 3 】

反対に灌水ポンプによる灌流液の加圧輸送にあっては微小透析プローブの供給系において、所要の高圧に基づき灌流液したがって基本的に水が透析膜を経て組織中に流出するという問題が生ずることとなる。この場合、プローブ周辺の組織液は希釈され、プローブ路内への組織グルコースの拡散は水分子の流れに抗して行なわれなければならない、灌流液の出口側流量は液損失のために不定になるという短所が生ずる。さらにもう一つの短所は、ポンプが故障した場合に出口系において混入された試薬液が微小透析プローブを経由して場合により身体組織内に達する虞れがあるということである。

【 0 0 0 4 】

そこで本発明の目的は、前記の短所を取り除き、冒頭に述べた類の微小透析システムを改良して高信頼度の所定の透析機能が保証されるようにすることである。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

前記課題を解決するために請求項 1 記載の特徴が提案される。本発明の好適な構成とさらなる実施の形態は請求項 1 に従属する請求項から判明する。

【 0 0 0 6 】

本発明の核心は、透析膜を介した拡散プロセスを最適化するために灌流液の加圧 - 吸引 - コンビネーション輸送を行なう点にある。そのため本発明により、輸液装置は吐出し側がプローブ路入口と連結された圧力ポンプユニットならびに吸込み側がプローブ路出口と連

10

20

30

40

50

結されて圧力ポンプユニットと同時に運転される吸上げポンプユニットを有することが提案される。これにより圧力ポンプユニットの正の送出圧力と吸上げポンプユニットの負の吸上げ圧力とのあいだの所望の圧力レベルを透析膜の領域において適切に調整することが可能となる。この場合、圧力ポンプユニットの吐出し側はもっぱらプローブ路入口とのみ連結され、吸上げポンプユニットの吸上げ側はもっぱらプローブ路出口とのみ連結されているのが好適である。これは圧力ポンプユニットと吸上げポンプユニットとを好ましくは1本のチューブによって形成されるそれぞれ1本の分路なし管を経て微小透析プローブのプローブ路と連結することによって実現することができる。このようにして所定の流れ条件を保証し、同一単位時間内にそれぞれの管のそれぞれの流れ断面積を通過する流量を等しいものとする事ができる。

10

【0007】

好ましい実施形態において、圧力ポンプユニットと吸上げポンプユニットとの輸送量は灌流液と組織液とのあいだの透析膜を介した実効差圧を減少させるため互いに適合されており、好ましくは基本的に等しくされている。これにより透析膜を介した灌流液と組織液とのあいだに低圧力レベルの平衡が実現されることから、限外濾過は発生せず、プローブ路から流出する溶液の由来もその輸送量ないし流量も既知かつ所定のとおりである。またこれによりグルコースのみが透析膜を透過して拡散することが保障される。同時にプローブ腔への膜の吸い寄せが防止され、実効膜面積が保持される。

【0008】

加圧 - 吸引 - 運転により低灌流速度で透析プロセスを実施することが可能である。圧力ポンプユニットと吸上げポンプユニットとの輸送量は1分当たり1 μ l、好ましくは1分当たり0.1 μ l以下が好適である。

20

【0009】

長時間運転にあっては、圧力ポンプユニットの吸込み側は灌流液タンクと連結され、吸上げポンプユニットの吐出し側は好ましくは捕集タンクに流入するセンサセル貫流チャンバと連結されているのが好適である。センサセルないしセンサユニットは貫流チャンバに嵌入した電気化学作動する電極装置を有し、該電極装置によりそれ自体公知の方法で透析液のグルコース含有量と関連した測定信号が検出される。吸上げポンプユニットをセンサセルに後置し、こうして貫流チャンバを吸上げ路に組み入れることも基本的に可能である。

【0010】

透析液の化学的処理を行なうため、試薬液とくに酵素液をセンサセルの上流で灌流液に混入する試薬液ポンプユニットを設けることができる。汚染リスクを減少させるためのさらなる改良は試薬液ポンプユニットと吸上げポンプユニットとを吐出し側において好ましくはY形継手を介してセンサセルに通じる1本の中継管に接続することによっても実現される。

30

【0011】

機器上からして好適な実施例において、圧力ポンプユニット、吸上げポンプユニットおよび場合により試薬液ポンプユニットは一つの共通の回転ピストンによって作動される多路チューブラポンプのそれぞれ1本のポンプチューブによって形成されている。

【0012】

微小透析プローブは二重腔管カテーテルによって形成され、該カテーテルはその末端領域に外側が組織中に埋め込まれ、内側を灌流液が灌流する好ましくはハローファイバとして形成された微孔質透析膜を備えているのが好適である。

40

【0013】**【発明の実施の形態】**

以下、図示した実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。添付の唯一の図面は組織中グルコースの濃度測定を行なうための微小透析システムの構成図を示したものである。

【0014】

図示した微小透析システムは患者の身体に付されたポータブル測定システムとして基本的に、身体組織10中に挿入することのできる微小透析プローブ12と、該微小透析プロー

50

ブに後置されたセンサセル 14 と、微小透析プローブ 12 を通して灌流液をセンサセル 14 に輸送するための輸液装置 16 とから構成されている。

【0015】

微小透析プローブ 12 は二重腔管カテーテルとしてプローブ路 18 を形成しており、該プローブ路は内側カニューレ 22 の入口 20 と同心性外側カニューレ 26 の出口 24 とを経て灌流され、内側カニューレ 22 はその末端で外側カニューレ 26 と連通している。この連通部にハローファイバとして形成された透析膜 28 が配置されており、該膜はプローブ路 18 を周囲組織から分離すると共にその微視的多孔性に基づいて組織液とプローブ路 18 を灌流する灌流液とのあいだのグルコース拡散交換を可能とし、こうして透析液が形成される。この種の適切な微小透析プローブはとくにドイツ特許出願公開第 33 42 1 70 号公報または米国特許第 4,694,832 号明細書より公知であり、スウェーデン王国、ソルナに所在のシーエムエイ/マイクロダイアリシス エイビー (CMA/Microdialysis AB) より CMA 60 Microdialysis Catheter (商品名) または CMA 70 Brain Microdialysis Catheter (商品名) の名称で入得することが可能である。

【0016】

灌流液の加圧輸送と吸引輸送とのコンビネーション輸送を行なうために輸液装置 16 は圧力ポンプユニット 30 と吸上げポンプユニット 31 とを有している。圧力ポンプユニット 30 は吸込み側において供給管 32 を介して灌流液たとえばリンゲル液を擁したタンク 34 と連結され、吐出し側において圧力管 36 を介してプローブ路 18 の入口 20 と連結されている。吸上げポンプユニット 31 は吸込み側において吸上げ管 38 を介してプローブ路 18 の出口 24 と連結され、吸上げた灌流液を吐出し側において Y 形継手 40 を介してセンサセル 14 に通じる中継管 42 に供給する。継手 40 は試薬液、とくに透析液中に含まれている組織グルコースの酵素触媒酸化を行なうための酵素液の混入を可能とする。このために輸液装置 16 は試薬液ポンプユニット 44 を有しており、該ポンプユニットは吸込み側において試薬液タンク 46 と連結され、吐出し側において継手 40 の第二の支管と連結されている。圧力ポンプユニット 30、吸上げポンプユニット 31 および試薬液ポンプユニット 44 は 1 機のチューブラポンプのそれぞれ 1 本のポンプチューブによって形成され、各ポンプチューブはモータ 48 によって駆動される回転ピストン 50 を介して共同作動させられるのが好適である。固定化された酵素でコートされたセンサを使用すること (ドイツ特許出願公開第 41 30 742 号公報参照) も基本的に可能であるが、それによれば試薬液を混入することは不要となるが、ドリフト問題が生じ得ることとなる。

【0017】

中継管 42 はセンサセル 14 の貫流チャンバ 52 に開口し、該チャンバは出口側において貫流した灌流液用の捕集チャンバ 54 と連結されている。電気化学作動するセンサセル 14 は貫流チャンバ 52 に嵌入する電極装置 56 を有し、透析液のグルコース含有量を表わす尺度としての該電極装置の出力信号は図示されていない解析装置に伝達される。測定・解析技術の詳細はたとえばドイツ特許出願公開第 44 01 400 号公報によりそれ自体公知に属している。電気化学的測定セルに代えて、別途の測定技法たとえば光学的検出技法を基礎とした検出器ユニットまたは場合により分散的なセンサシステムを備えた合成ユニットの使用も考えることが可能である。

【0018】

ポンプユニット 30、31 はチューブ管 (非分岐ダクト) 36、38 を経て直接に、つまり分岐なしに微小透析プローブ 12 と連結されている。これにより圧力チューブ 36 と吸上げチューブ 38 との流れ抵抗を別々に克服するかもしくは個別に補償して灌流液を輸送する同時加圧・吸上げ運転が可能であり、その際のチューブ長は典型的には数 10 cm の範囲内にあり、内径は 0.1 mm である。こうして灌流液を組織液とのあいだの圧力勾配なしにいわば無圧で透析膜 28 に沿って灌流させることが可能である。このためポンプユニット 30、31 の輸送量およびそれと共に灌流液の入口側・出口側の流量は同一の値、たとえば 0.3 μ l/min に調整される。このようにして透析膜 28 の望ましくない液

10

20

30

40

50

体透過が確実に防止され、調整可能な所定の単位時間当たり液量が微小透析プローブ12を灌流することが保証される。灌流液と微小透析プローブ12を取巻く周辺組織10とのあいだの物質交換はこうして基本的に拡散プロセスに限定され、透析膜内外間の液体流れは広範に回避される。シンプルなシステム構成において圧力ポンプと吸上げポンプとのあいだの輸送量の相違を完全には回避できない場合には、圧力ポンプの輸送量が吸上げポンプの輸送量をわずかに上回るように調整するのが好適であり、これによって望ましくない限外濾過は回避される。

【0019】

【発明の効果】

本発明の微小透析システムによれば、高信頼度の所定の透析機能が保証される。

10

【図面の簡単な説明】

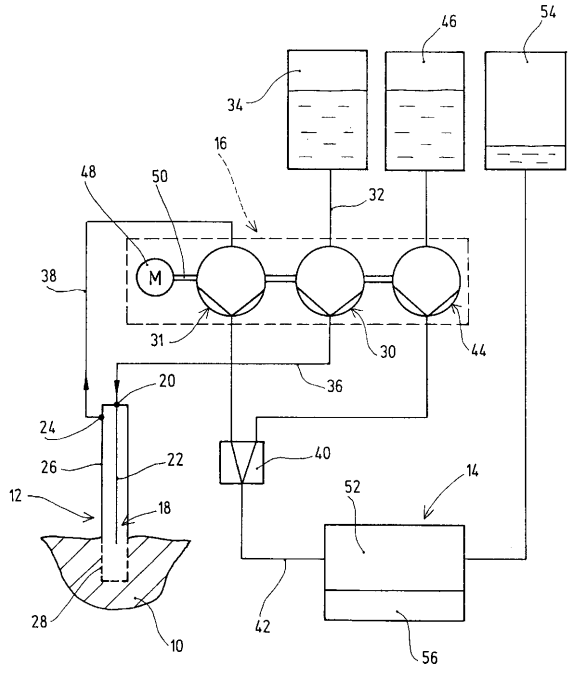
【図1】組織中グルコースの濃度測定を行なうための微小透析システムの構成図である。

【符号の説明】

- 10 生体組織
- 12 微小透析プローブ
- 14 センサセル
- 16 輸送装置
- 18 プローブ路
- 20 入口
- 22、26 二重腔管カテーテル
- 24 出口
- 28 透析膜
- 30 吐出しポンプユニット
- 31 吸上げポンプユニット
- 34 タンク
- 40 Y形継手
- 42 中継管
- 44 試薬ポンプユニット
- 50 回転ピストン

20

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 G 0 1 N 1/10 B
 G 0 1 N 27/46 G

(72)発明者 ヨーゼフ レーバー
 ドイツ連邦共和国、デー - 6 7 1 4 1 ノイホーフェン、ブーフシュトラッセ 6
 (72)発明者 ミハエル シェーマーカー
 ドイツ連邦共和国、デー - 6 8 1 6 3 マンハイム、バルトパルクシュトラッセ 2 5 アー
 (72)発明者 クリスチャン ヘラウフ
 ドイツ連邦共和国、デー 6 8 7 2 3 オフターシャイム、フォーレンバイデ 1 8

審査官 川端 修

(56)参考文献 特表 2 0 0 0 - 5 1 0 5 8 8 (J P , A)
 実開昭 5 9 - 1 7 6 6 0 7 (J P , U)
 特開昭 6 3 - 0 0 5 7 6 0 (J P , A)
 特表 2 0 0 1 - 5 2 1 4 1 9 (J P , A)
 特表平 1 0 - 5 0 8 7 6 9 (J P , A)
 特開昭 5 9 - 1 1 1 7 3 6 (J P , A)
 特開平 0 7 - 2 5 5 7 0 8 (J P , A)
 米国特許第 0 5 6 4 0 9 5 4 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61M 1/14
 A61M 1/20
 G01N 1/00
 G01N 1/10
 G01N 27/416