

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-525934

(P2012-525934A)

(43) 公表日 平成24年10月25日(2012.10.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 5/00 (2006.01)	A 6 1 M 5/00 3 3 0	4 C 0 6 6
A 6 1 M 5/168 (2006.01)	A 6 1 M 5/14 4 0 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2012-509958 (P2012-509958) (86) (22) 出願日 平成22年5月5日 (2010.5.5) (85) 翻訳文提出日 平成23年12月26日 (2011.12.26) (86) 国際出願番号 PCT/US2010/033793 (87) 国際公開番号 W02010/129720 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010.11.11) (31) 優先権主張番号 61/175,545 (32) 優先日 平成21年5月5日 (2009.5.5) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 505403186 ケアフュージョン 303、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サン ディエゴ トーリー ビュー コート 3750 (74) 代理人 100105924 弁理士 森下 賢樹 (72) 発明者 バターフィールド、ロバート、ディー、 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 ポーウェイ (72) 発明者 ストック、ブライアン アメリカ合衆国、ワシントン州 レントン (72) 発明者 ストレイト、メリッサ アメリカ合衆国、コロラド州 オーロラ 最終頁に続く
--	--

(54) 【発明の名称】 モデルに基づいた注入部位の監視

(57) 【要約】

【解決手段】薬剤搬送監視装置が開示されている。本装置は、入力情報を受信するように構成されたユーザーインターフェースと、血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されたセンサと、を含む。本装置は、測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域の状態を決定するように構成されたプロセッサと、注入部位領域の状態に関する情報を提供するように構成された出力装置と、も含む。薬剤の搬送を監視するための方法およびコンピューターに読み込み可能な記録媒体も開示されている。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

入力情報を受信するように構成されたユーザーインターフェースと、
血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されたセンサと、
測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域の状態を決定するように構成されたプロセッサと、
注入部位領域の状態に関する情報を提供するように構成された出力装置と、を含むことを特徴とする薬剤搬送監視装置。

【請求項 2】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路の圧力および抵抗を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記プロセッサは、液体輸送経路の圧力と、液体輸送経路の抵抗と、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報の少なくとも 1 つとに基づいて、注入部位領域の状態のモデルを作るようにさらに構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記モデルは、注入部位領域における液体およびタンパク質の状態を含むことを特徴とする請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記モデルは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスにさらに基づくことを特徴とする請求項 4 に記載の装置。

【請求項 7】

測定された複数の液体状態のパラメータの履歴を保存するように構成されたメモリをさらに含み、

前記モデルは測定された液体状態のパラメータの履歴にさらに基づくことを特徴とする請求項 4 に記載の装置。

【請求項 8】

前記入力情報は、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記患者の情報は、患者の体重、患者の身長、患者の体表面積、患者の年齢、および患者の性別のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記薬剤情報は、薬剤の化学的性質、薬剤の濃度、薬剤の注入速度、および薬剤に関する少なくとも 1 つの希釈剤または添加剤の性質のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

【請求項 11】

前記 VAD の情報は、VAD の型、VAD の大きさ、および VAD の位置のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

【請求項 12】

前記プロセッサは、瞬間的な流体状態のパラメータ、フィルタ処理された液体状態のパラメータ、および液体状態のパラメータの長期傾向のうちの少なくとも 1 つを記録するように構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記圧力は、液体輸送経路の出口において測定されることを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

抵抗は、プロセッサによって薬剤の平均注入速度中に導入された小規模な変動に基づいて測定されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

小規模な変動は、液体輸送経路中で結果的に生じる圧力変動と関係することにより、液体輸送経路への入り口においてキャパシタンスおよびインピーダンスをさらに測定することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 16】

前記出力装置は、情報を表示するように構成された表示部を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 17】

注入部位領域の状態は複数の予想された液体状態のパラメータを含み、

複数の測定された液体状態のパラメータが複数の予想された液体状態のパラメータの既定範囲内にない場合、情報は警告を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】

入力情報を受信するステップと、

血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するステップと、

測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域のモデル状態を決定するステップと、

20

注入部位領域の状態に関する情報を提供するステップと、を含むことを特徴とする薬剤の搬送を監視するための方法。

【請求項 19】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路の圧力および抵抗を含むことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスを含むことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

プロセッサは、液体輸送経路の圧力と、液体輸送経路の抵抗と、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報の少なくとも 1 つとに基づいて、注入部位領域の状態のモデルを作るようにさらに構成されていることを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記モデルは、注入部位領域における液体およびタンパク質の状態を含むことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記モデルは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスにさらに基づくことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

測定された複数の液体状態のパラメータの履歴を保存するように構成されたメモリをさらに含み、

40

前記モデルは測定された液体状態のパラメータの履歴にさらに基づくことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

前記入力情報は、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報のうちの少なくとも 1 つを含み、

前記患者の情報は、患者の体重、患者の身長、患者の体表面積、患者の年齢、および患者の性別のうちの少なくとも 1 つを含み、

前記薬剤情報は、薬剤の化学的性質、薬剤の濃度、薬剤の注入速度、および薬剤に関する少なくとも 1 つの希釈剤または添加剤の性質のうちの少なくとも 1 つを含み、

50

前記 V A D の情報は、V A D の型、V A D の大きさ、および V A D の位置のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

抵抗は、プロセッサによって薬剤の平均注入速度中に導入された小規模な変動に基づいて測定されることを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 27】

注入部位領域の状態は複数の予想された液体状態のパラメータを含み、

複数の測定された液体状態のパラメータが複数の予想された液体状態のパラメータの既定範囲内にない場合、情報は警告を含むことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 28】

薬剤の搬送を監視するための方法をプロセッサに実行させるためのコンピューターに読み込み可能な命令を含み、

入力情報を受信する命令と、

血管接近装置 (V A D) によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定する命令と、

測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域のモデル状態を決定する命令と、

注入部位領域の状態に関する情報を提供する命令と、を含むことを特徴とするコンピューターに読み込み可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は広く注入薬剤の操作に関する。より具体的には、患者に対する注入薬剤の流れの中で異常を検出するためのシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

多くの人々が慢性的な健康問題により苦しんでいる。慢性的な健康問題の治療には、一般的で時には拡張された静脈への薬剤の搬送が必要となる。糖尿病、ぜんそく、てんかん、癌、さらにアレルギーなどの病気に対するある治療計画には、患者を生存させるために、正確な量の静脈用薬剤を一般的で順序だった方法により注入することが必要となる。薬剤の静脈注入は、患者、治療計画、臨床医や施設の選択に応じて、多くの方法をとることができる。多くの注入は、共通の大静脈など心臓近傍の大血管に流れ込むか、または右心房などを經由して心臓に直接流れ込む「中心」ラインを經由してもたらされる。点滴液は通常、カテーテル、針または留置針などの血管接近装置 (V A D) を通して供給される。これらは、頭部 (たとえば頭皮針)、足 (たとえば足背静脈中)、手や手首の背面、ならびに肘前部として知られる肘の内側面などの血管中に配置されうる。V A D の穿刺部位または V A D の出口を取り囲む組織中に薬剤が誤って注入された場合、「浸透」または「溢出」が起きる。これにより、組織に対して深刻な損傷が生じると同時に、標的器官への薬剤搬送の損失が生じる可能もある。生理食塩水やブドウ糖など、注入に使用される通常の静脈内輸液でさえ高浸透圧性で高張性である。そのため、神経損傷、組織壊死、および感染につながる局部損傷が生じうる。中央に配置されたカテーテルに対して、V A D の出口を胸部、特に心臓を囲む心膜中へと侵入させると生死にかかわる可能性がある。

【発明の概要】

【0003】

必要なのは、薬剤が V A D 穿刺部位または V A D 出口を囲む組織領域へと注入されたかどうかを判断するためのシステムおよび / または方法である。したがって、本明細書で説明するシステムおよび方法は、注入部位領域 (I S R) の推定状態を決定すること、ならびに推定された注入部位領域の状態および注入部位領域に通じる液体輸送経路の複数の実際の液体状態のパラメータが浸透を示す場合に、警告、警報および / またはグラフ表示 / 数値表示を出力することを有利な特徴とする。ある実施の形態では、推定された注入部位

10

20

30

40

50

領域の状態は注入部位領域の区画モデルまたは注入部位領域の連続体モデルのいずれかを用いて決定される。

【 0 0 0 4 】

本開示のある実施の形態によると、薬剤搬送監視装置が提供される。本装置は、入力情報を受信するように構成されたユーザーインターフェースと、血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されたセンサと、を含む。本装置はまた、測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域の状態を決定するように構成されたプロセッサと、注入部位領域の状態に関する情報（communication）を提供するように構成された出力装置と、を含む。

10

【 0 0 0 5 】

本開示のある実施の形態によると、薬剤の搬送を監視するための方法が提供される。本方法は、入力情報を受信するステップと、血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するステップと、を含む。本方法はまた、測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域のモデル状態を決定するステップと、注入部位領域の状態に関する情報を提供するステップと、を含む。

【 0 0 0 6 】

本開示のある実施の形態によると、薬剤の搬送を監視するための方法をプロセッサに実行させるためのコンピューターに読み込み可能な命令を含む、コンピューターに読み込み可能な記録媒体が提供される。本方法は、入力情報を受信する命令と、血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定する命令と、を含む。本方法はまた、測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域のモデル状態を決定する命令と、注入部位領域の状態に関する情報を提供する命令と、を含む。

20

【 0 0 0 7 】

添付の図は、さらなる理解をもたらすために収録されており、これらは本明細書に組み込まれ、その一部をなす。添付の図は、開示された実施の形態を示し、開示された実施の形態の原理を文章とともに説明する働きをする。

【図面の簡単な説明】

30

【 0 0 0 8 】

【図 1】ある実施の形態にしたがった薬剤搬送監視システムを示す。

【図 2】図 1 の薬剤搬送監視システムの状態図である。

【図 3（A）】患者の注入部位領域の例示的な 3 区画モデルである。

【図 3（B）】患者の注入部位領域の例示的な 2 区画モデルである。

【図 3（C）】式 2 . 9 がどのようにして式 2 . 8 から導かれるかを示す図である。

【図 3（D）】図 3（B）の 2 区画モデルにおける浸透を示す図である。

【図 3（E）】浸透のモデリングである。

【図 3（F）】患者の注入部位領域の例示的な 3 区画モデルである。

【図 3（G）】図 3（F）の 3 区画モデルにおける浸透を示す図である。

40

【図 3（H）】静脈注射浸透をモデル化するためのモデル式のセットである。

【図 3（I）】開示された区画モデルとともに使用される健康な成人に対するパラメータの推定値を集めたものである。

【図 3（J）】注入部位近傍の組織における体積のモデル予測を示す。

【図 3（K）】浸透部位近傍の組織における経時的な圧力の測定を示す。

【図 3（L）】静脈内投与部位領域近くの様々な大きさの組織区画における経時的な圧力の測定を示す。

【図 4（A）】患者の注入部位領域の例示的な連続体モデルに対する血管接近装置の 3 つの位置を示す。

【図 4（B）】患者の注入部位領域の例示的な連続体モデルに対する血管接近装置の 3 つ

50

の位置を示す。

【図４（Ｃ）】患者の注入部位領域の例示的な連続体モデルに対する血管接近装置の３つの位置を示す。

【図４（Ｄ）】圧力および変位に対する連続体モデルの解法に対する解を示す。

【図４（Ｅ）】３つの異なる注入速度に対する注入部位領域における予測圧力を示す。

【図４（Ｆ）】特定の注入速度に対する注入部位領域における予測圧力を示す。

【図４（Ｇ）】注入部位領域を通る線に沿って評価された圧力を示す。

【図４（Ｈ）】二次元平面における線対称モデルを示す。

【図４（Ｉ）】図４（Ｈ）の二次元平面から三次元平面にマップされた線対称モデルを示す。

10

【図５】図１の薬剤搬送監視システムを用いて薬剤の搬送を監視するための例示的なプロセスである。

【図６】本開示のある形態に従って本開示のある態様を実行可能な例示的な計算システムを示すブロック図である。

【０００９】

（詳細な説明）

患者の注入部位領域に液体薬剤を搬送する場合には、間質組織間隙（ＩＴＳ）に注入された薬剤による損傷という問題がある。そのような注入の安全性を監視する従来の試みは、不正確か効果がなかった。これには、患者、ＶＡＤ、液体および履歴に関する情報を用いるのに失敗していたことが原因の１つであった。この問題および他の問題は、少なくとも部分的に本開示の実施の形態によって対処されているか解決されている。本開示の実施の形態は、薬剤搬送監視装置を含む。本装置は、入力情報を受信するように構成されたユーザーインターフェースと、血管接近装置（ＶＡＤ）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されたセンサと、を含む。本装置はまた、測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域の状態を決定するように構成されたプロセッサと、注入部位領域の状態に関する情報を提供するように構成された出力装置と、も含む。

20

【００１０】

以下の詳細な説明では、本開示を完全に理解できるようにするために、多くの具体的な詳細を説明する。しかし、これらの具体的な詳細のうちの一部を用いることなく本開示の実施の形態が実行されてもよいことは、当業者には明らかであろう。他の例では、開示を不明瞭にしない限り既知の構造および技術は詳細には示されていない。

30

【００１１】

図１は、ある実施の形態にしたがった薬剤搬送監視システム１００を示す。システム１００は、ユーザーインターフェース１０２と、出口圧力センサ１０４と、プロセッサ１０６とを含む。システム１００は、たとえば注入ポンプ１２２（たとえばケアフュージョン社のＡｌａｒｉｓ（登録商標）システムモジュール式注入ポンプの商品ライン）または患者治療ユニット１２４とともに使用されることにより、ＶＡＤを経て静脈の（静脈注射）バッグから液体輸送経路１１０を通して患者１１６の注入部位領域１１４に入る薬剤１１８の注入が監視される。モジュール１２６に接続された注入ポンプモジュール１２２および患者治療ユニット１２４（または「患者制御ユニット」または「ＰＣＵ」または「コントローラ」）の両方は、（たとえば圧力信号を受信し、ポンプを制御するために）それら独自のユーザーインターフェース、出力（たとえば表示部）およびプロセッサを含みうる。ある実施の形態では、システム１００はたとえば流れを調整するために抵抗を測定する。ここでは、「注入部位領域」、「ＩＳＲ」、「間質組織間隙」、「ＩＴＳ」、「静脈内投与部位」、および「静脈内投与部位組織」との用語は、区別しないで使用されてもよい。例示的なＶＡＤは、カテーテル、注入ポート（ｉｍｐｌａｎｔｅｄ ｐｏｒｔｓ）、針、および静脈カニューレを含む。ある実施の形態では、プロセッサ１０６は選択された情報処理を実行するために使用される。一方、注入ポンプモジュール１２２の内部に組み込まれたマイクロコントローラは、流速を調節したり受信された圧力信号を処理することに

40

50

より流れ抵抗を計算するなど、より低いレベル (l e v e r) の (たとえば高速でリアルタイムの) 処理に使用される。

【 0 0 1 2 】

ユーザーインターフェース 1 0 2 は、入力情報 (または「提供された信号」) をシステム 1 0 0 のために受信するように構成されている。入力情報には、患者の情報、薬剤情報、および / または V A D の情報、ならびに出力装置 1 0 8 を経由する出力情報などがある。患者の情報には、患者の体重、患者の身長、患者の体表面積、患者の年齢、および / または患者の性別が含まれる。ある実施の形態では、患者の情報は患者の診断と治療を含む。患者の診断と治療は、注入部位領域における可能性のある (l i k e l i h o o d) 組織に影響を及ぼしうる。薬剤情報は、薬剤の化学的性質、薬剤の濃度、注入投与速度 (たとえば $\mu g / k g / 分$) および薬剤の流速 (たとえば $m L / 時間$)、および薬剤に関連した少なくとも 1 つの希釈剤または添加剤の性質を含む。V A D の情報は、V A D の型、V A D の大きさ、V A D の体内の位置、V A D の弾性コンプライアンス値、V A D の抵抗値、および注入ネットワークの構成形態 (たとえばどの流れが同一の V A D を通じて注入されているか) を含む。ある実施の形態では、この値はユーザーインターフェース 1 0 2 を介して入力され P C U 1 2 4 に保存された固定値および / または P C U 1 2 4 に無線で接続されたサーバ上など、P C U 1 2 4 に接続されたネットワークに保存された固定値である測定結果を含む。ある実施の形態では、V A D の情報はサーバと通信可能なウェブサイト (たとえば V A D の製造業者向けのウェブサイト) から入手可能であってここから受信されてもよい。ユーザーインターフェース 1 0 2 としては、有線または無線の入力装置が使用できる。ユーザーインターフェース 1 0 2 としては、キーボード、タッチパネル式ディスプレイ、マウス、マイクロホン、磁気カードリーダー、生体認証リーダー - センサ、近接 (p r o x i m i t y) リーダ、無線 I C タグ (R F I D) リーダ、およびコード (s y m b o l o g y) リーダなどがあるが、これらには限られない。ある実施の形態では、上述したパラメータの取得は少なくとも部分的に、患者治療ユニットまたは注入ポンプとシステム 1 0 0 との間の光学式バーコードまたは無線 I C タグ (R F I D) の連携を用いることなどによって、情報の電子通信を通じて行われる。これにより、情報を入力する必要がある臨床医の負担を軽減することができる。ある実施の形態では、システム 1 0 0 に接続されたサーバ (たとえば無線または有線) は、この情報を実在する情報源、たとえば入院、退院、転院 (A D T) システム、臨床検査室、医師の受注システム (P O R) および / または薬局などから取得することができる。

10

20

30

【 0 0 1 3 】

出口圧力センサ 1 0 4 は、液体輸送経路 1 1 0 の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されている。液体状態のパラメータは、たとえば液体輸送経路の圧力の瞬間変化率、液体輸送経路の抵抗、液体輸送経路のキャパシタンス、および液体輸送経路の液体のインピーダンスを含む。ある実施の形態では、注入部位領域 1 1 4 などの液体輸送経路 1 1 0 の出口において、圧力が測定される。液体輸送経路 1 1 0 の出口において、薬剤 1 1 8 は液体輸送経路 1 1 0 を離れる。

【 0 0 1 4 】

ある実施の形態では、注入チューブネットワーク 1 1 0 への液体の入力抵抗は、プロセス 1 0 6 によって薬剤 1 1 8 の平均注入速度中に導入された小規模な変調 (m o d u l a t i o n s) に基づいて測定される。ある実施の形態では、液体の取り込み抵抗を測定するために 2 つの基本的な方法がとられる。1 つの方法は、5 0 m L / 時間を上回る速度に対して使用される。残るさらに複雑な方法は、5 0 m L / 時間以下の速度に対して使用される。流速の速い方の方法は、通常はプログラムされた平均値周辺の方形波パターンを有する流速を、原理的には動的に調整し、それらの変調に対する圧力応答を測定する。高速における最終圧力が低速における最終圧力から引かれ、この差が流速差によって割られる。これにより得られた結果が液体経路の「動的な」入力抵抗である。得られた抵抗は中央値および平均化法を用いてフィルタ処理されることにより、移動などによるノイズが除去される。流速の遅い方の方法でも似たような結果が得られる。しかし、圧力信号の変調

40

50

と続く処理は、薬剤によっては好ましくない場合がある流れパターン中の過度の変動を避けるために、さらに多少複雑である。流体の入力抵抗を測定するための方法に関する追加情報は、米国特許第5803917号および第6416291号に記載されている。これらはその全体が参照により援用される。液体輸送経路110への入り口におけるキャパシタンスおよびインピーダンスをさらに測定するために、小規模な変調は結果として生じる液体輸送経路110の圧力変動に関連している。液体のインピーダンスが含まれる場合を含むある実施の形態では、出口圧力センサ104は高分解能かつ高精度となるよう構成されている。

【0015】

プロセッサ106は、複数の測定された液体状態のパラメータおよび入力情報に基づいて、注入部位領域114の状態を決定するように構成されている。ある実施の形態では、瞬間的な液体状態のパラメータ、フィルタ処理された液体状態のパラメータ、および液体状態のパラメータの長期傾向の少なくとも1つを記録するようにプロセッサ106は構成されている。液体輸送経路の圧力、液体輸送経路の抵抗、および入力情報（たとえば患者の情報、薬剤情報、および/またはVADの情報）に基づいて、注入部位領域114における液体およびタンパク質の状態（たとえばタンパク質量や組織の空隙率）をモデル化するように、プロセッサ106はさらに構成されている。ある実施の形態では、本モデルはさらに液体輸送経路のインピーダンスに基づく。ここで述べたように、ある実施の形態では、「インピーダンス」という用語は、抵抗、弾性コンプライアンスおよびイナータンスという3つの直交するパラメータを包含する。ある実施の形態では、本モデルは液体輸送経路118のポンプによる流れ（pump flow）を用いる。ある実施の形態では、本モデルは、注入された薬剤118の履歴（たとえば、注入された薬剤の経時的な体積）など、測定された液体状態のパラメータの履歴をさらに用いる。測定された液体状態のパラメータ（たとえば注入された薬剤の経時的な体積）の履歴はメモリ120に保存されるように構成されている。

【0016】

ある実施の形態では、本モデルは、個別の区画モデル、連続体モデル、または両者の組み合わせのいずれかである。区画モデルは、液体およびタンパク質（つまり血漿の液体の主な溶質）の量および圧力を説明する。そしてそれらから、区画モデルは注入部位領域114の周囲の組織における期待される体積、変形、および圧力を導出する。連続体モデルは類似のパラメータを用いるが、ITSの弾性および空隙率に関するはるかに高い精度の物理モデルを用いてそれらを計算する。区画モデルは体や体液を少数の均質な領域へと概念化して分離する。一方、連続体つまり有限要素モデルは体や体液の特性を経時的に物理的三次元により説明する。ある実施の形態では、連続体モデルは区画モデルの構造およびパラメータを改良する過程で用いられる。また、適切な処理力があれば、連続体モデルはリアルタイムシステムに直接実装される。

【0017】

これらの方法は互いに補完しあう。つまり、区画モデルは異なる領域間の流れを模擬し、連続体モデルはある領域内部の流れを模擬するからである。これらのモデルに関するさらなる詳細およびこれらの導出方法を、以下さらに詳細に説明する。湿潤していない状態および湿潤した状態のモデル推定の比較に基づいて、出力装置108は、たとえば注入部位領域114が湿潤したことを示唆するような注入部位領域114の状態に関する情報を提供するように構成されている。たとえば、本モデルはITS中に静脈注射（IV）の液体が存在しない状態が「通常の」状態であることを予測するように構成されている。また本モデルは、IVDの任意の正の値を次第に悪化している状態として予測するように構成されている。

【0018】

操作者が入力した年齢および静脈注射のVAD位置などの患者のパラメータと関係する、静脈注射の流れ、測定された圧力、抵抗、および弾性コンプライアンスや空隙率などのパラメータに基づいて、本モデルは間隙空間に供給された液量、輸送されたタンパク質量

、および圧力の期待値を含む間質組織の状態を予測する。センサ 104 により測定された液体状態のパラメータが、対応する予想液体状態のパラメータの既定の範囲になれば、プロセッサ 106 は情報を出力装置 108 に送る。ある実施の形態では、出力情報は警告、警報および / または状態のグラフ表示 / 数値表示である。ある実施の形態では出力情報は閾値により決定される。ある実施の形態では出力情報は警告 / 警報を発したり発しなかったりする連続変数として間質組織の状態を表す。ある実施の形態では、患者に関連する他の特性に基づいて、情報を送信することができる。それらの情報としては、たとえば (1) 液量、圧力、弾性コンプライアンス、および抵抗注入経路、(2) 液量、圧力、タンパク質量、弾性コンプライアンス、および間質組織マトリックスの空隙率、(3) 液量、圧力、タンパク質量、弾性コンプライアンス、および末梢血管の抵抗などが挙げられるが、これらには限られない。これらの値の変化率は、ある実施の形態では状態の独立したパラメータであってもよい。たとえば血管部位の周囲の湿潤した組織部位領域の弾性コンプライアンスは、ある実施の形態では、ポンプされた体積に対する圧力の変化率を示すことによって決定されてもよい。弾性コンプライアンスが一般に高く、湿潤した組織部位に注入された液体の体積が一定の場合には一般に圧力が変化しない血管と比較すると、浸透の過程の少なくとも一部におけるポンプの流速および圧力とリンパ液の取り込みとの関係に応じて、圧力は経時的に増大しうる。たとえば 20 mL / 時間において、10 kg の子供ではリンパ液の取り込みが圧倒されることが予想される。したがって、血管壁がカニューレによって破られた場合、ある期間にわたって圧力が増大することが予想される。開示された区画モデルから予想されるのは、圧力の増大に伴い、液体がより速く拡散することにより、最終的には相対的に安定な状態の圧力に到達できるということである。

【0019】

表示部として図 1 に示す出力装置 108 がいったん情報を受信すれば、出力装置 108 は数値、警告、または警報などの形で情報を表示するように構成されている。この情報は、たとえば視覚情報 (たとえば画面上のメッセージまたは棒グラフもしくは傾向プロットなどのグラフ表示)、聴覚情報 (たとえばビープ警告)、異なる種類の知覚情報 (たとえば振動)、またはこれらの任意の組み合わせでありうる。ある実施の形態では、予想された液体状態のパラメータが浸透を示唆するかどうかにかかわらず、薬剤 118 が患者 116 の体内に注入されるあいだずっと、現在の出力および予想された液体状態のパラメータの両方を表示するように出力装置 108 は構成されている。そのような表示部は、操作者に患者 116 の注入部位領域 114 の連続状態を提供できる点で有利である。ある実施の形態では、出力装置 108 は、現在の液体状態のパラメータの、予想された液体状態のパラメータからのずれを表示するように構成されている。たとえば、ITS 中の予想された静脈内輸液が 0 であれば、出力装置 108 は ITS 中に存在する静脈内輸液のモデルによる推定値を表示する。ある実施の形態では、この情報は開示されたモデルによる重要な状態変数、たとえば注入部位領域 114 における推定された静脈の液体の推定値を含む。この値は、通常状態では 0 であるべきである。ある実施の形態では、上述したように、推定された重要な状態変数が出力装置により示される。これにより、臨床医は任意の行為が適切かどうかを判断することができる。ある実施の形態では、推定された重要な状態変数は、出力装置によって警報の閾値として使用される。ある実施の形態では、この閾値は、患者の注入部位領域 114 (たとえば成人、子供、または新生児の注入部位領域 114) の大きさや、たとえばきわめて水疱を発生させやすい注入に対して、薬剤のもたらしうる毒性に依存しうる。閾値は水和作用に対する生理食塩水溶液の注入よりも低い必要がある。

【0020】

出力装置 108 は表示部として示されている。出力装置 108 の他のタイプには、プリンタ、スピーカーなどの聴こえる標識、または表示画面などの他の視覚標識が制限なく含まれうる。表示画面には、陰極線管 (CRT) ディスプレイ、真空蛍光ディスプレイ (VFD)、発光ダイオード (LED) ディスプレイ、プラズマディスプレイパネル (PDP)、液晶ディスプレイ (LCD)、有機発光ダイオード (OLED)、または表面電界ディスプレイ (SED) などが含まれる。同様に、出力装置 108 に供給される情報は、た

たとえば視覚情報（たとえば画面上のメッセージ）、聴覚情報（たとえばビープ警告）、異なる種類の知覚情報（たとえば振動）、またはこれらの任意の組み合わせでありうる。出力装置 108 は、プロセッサ 106 により提供された情報、たとえば測定された液体状態のパラメータが予想された液体状態のパラメータの既定範囲内かどうかを特定するための情報などを、表示または出力するように構成されている。

【0021】

図 2 は信号フローであって、図 1 に示した薬剤搬送監視システムの高レベル状態を処理するための図 200 である。プロセッサ 106 により生成されたモデル 210 は、様々な入力データに基づいている。入力データには、たとえば患者の情報 212（たとえば体重および他の可変でない特性）、薬剤 118 の液体輸送経路における経時的なポンプによる流れ 222、液体輸送経路（たとえば静脈注射経路）の経時的な圧力 218（たとえば測定された液体輸送経路圧力の記録値の履歴を参照する。メモリ 120 に保存されている）、経時的な液体輸送経路の抵抗 220、および VAD 情報 216 が含まれる。ある実施の形態では、モデル 210 は薬剤情報 214 を含む入力データにも基づく。薬剤 118 の液体輸送経路における経時的なポンプによる流れ 222、経時的な液体輸送経路の圧力 218、経時的な液体輸送経路の抵抗 220、および VAD の情報 216 は、たとえばプロセッサ 106 によって信号処理 228 にも供給される。患者 116 の注入部位領域 114 の推定された状態値 224 を含むモデル 210 の出力（たとえば注入された液体は注入部位領域 114 をどの程度浸潤しているか、または血管系、リンパ管および ITS 間の液体輸送において決定的な因子であるタンパク質が注入部位領域 114 に存在するか）が、たとえばその時点で測定された液体輸送経路の圧力 238、その時点で測定された液体輸送経路の抵抗 240、および注入量に対するその時点で測定された圧力 232 とともに処理するために、（たとえばプロセッサ 106 中の）決定論理回路 230 に供給される。これらその時点での測定値 238、240 および 232 が信号処理 228 により供給され、さらに表示処理 250 に供給される。出力装置 108 などの情報表示部 252 に任意的に表示させるために、ここでは可能なスケーリングおよびオフセット平滑化範囲力学（offset smoothing range dynamics）が含まれる。たとえば、液体輸送経路 110 の期待圧力と抵抗 224 とその時点で測定された液体輸送経路圧力 238 と抵抗 240 とを、薬剤 118 の患者 116 への注入を監視するために操作者に表示させることができる。決定論理回路 230 に戻る。その時点で測定された値 238、240、232 およびモデル推定値 224 が、患者の情報 212 および薬剤情報 224 の関数であってもよい提供された状態の警報 / 警告の閾値 216 に基づいて、注入部位領域 114 が湿潤したことを示唆するなら、たとえば出力装置 108 によって警報および / または警告 234 が示される。またはある実施の形態では、患者 116 への薬剤注入の制御（control）234 が、薬剤搬送監視装置 100 に関連するポンプなどによって調整される。

【0022】

図 3（A）は、患者 116 の注入部位領域 114 の例示的な区画モデル 300 である。図 3（A）に示すように、一般化され非常に単純化された例である区画モデルは、体液を個別の均質な区画に分ける。つまり、（血管内の）血漿 302、（静脈内輸液が誤って注入されうる）静脈内投与部位周辺組織 304、および他のすべての体組織 306（つまり、静脈内投与部位の周辺領域以外のすべての領域）である。本モデルは、（区画間の液体輸送に対して主に影響を及ぼす）液体の体積およびタンパク質量を、位置や患者の年齢 / 体重を記述するユーザの入力から推定された組織の特性に加えて、ポンプからの制御された流れおよび測定された圧力に基づいて、模擬された浸透の過程にわたって、これらの区画 302、304、および 306 それぞれの内部で計算する。間隙空間内の液体の体積（たとえば血漿と静脈内輸液の合計）の増加は、血管接近装置の配置ミスによると思われる悪化中の合併症（complication）の主な指標である。

【0023】

以下でさらに詳細に説明するように、液体およびタンパク質輸送の式は、6 つの常微分

方程式により記述される。体重と位置が既知であるため、直近の静脈内投与部位領域の組織区画における圧力は、患者の体重および位置の記述 (description) から導出された圧力 - 体積 (弾性コンプライアンス) 曲線から計算される。このタイプのモデルは、常微分方程式 (ODEs) を用いて各区画間における液体およびタンパク質の輸送を説明する。液体およびタンパク質のこの輸送は、微小血管の交換システムの結果である。より洗練されたモデルは、浸透中または計画的な皮下注射中に起こるように、リンパ管の排出および外因性で時間依存性の液体の入力 308 を含む。このより洗練されたモデルにより、各区画における平均圧力および液体の全体積を計算することが可能となる。各区画は均一と見なされるため、このモデルは区画の内部への液体の動きを示さない。しかし、ODEs によって記述される区画モデルは連続体モデルよりもシンプルであるため、規定するのがより簡単であり、より速く解くことができる。薬物動態学の分野では区画モデルは大きな成功とともに使用されてきた。

10

【0024】

区画モデルがこの用途に対してどのように発展してきたかをより詳細に説明するために、区画モデルの2つの例示的で単純化された実施の形態をここでさらに詳細に説明する。区画モデル (または集中要素モデル) は、異なる区画における基質の (たとえば輸送) 量と変化率を予測する。まず、(血漿) 循環システムおよび他の (間質組織間隙) 組織を考慮する図3 (B) の2区画モデルを説明する。次に、注入部位近くの液体を説明する局所的な区画を組み込んだ3区画システムまでモデルを拡張する。

20

【0025】

単純化された2区画モデルをまず検討する。2区画モデルは体液を2つの均一な区画、つまり図3 (B) に示すように血漿 (PL) と間隙 (体) 組織 (B) とに分ける。このモデルは双方の区画における液体の体積 (V) とタンパク質量 (M) とを推定する。血漿と体組織の液体の体積は V_{PL} と V_B により示される。各区画におけるタンパク質量は M_{PL} と M_B により示される。このモデルの次に説明するより完全なモデルでは、外因性の液体およびタンパク質の供給源が通常に配置された VAD を模擬する血漿区画または湿潤状態を模擬する間質組織に追加される。

【0026】

図3 (B) に示す単純化されたモデルでは、間質組織への液体の輸送、つまり液量の時間変化率である dV_B / dt と、タンパク質の時間変化率である dM_B / dt とが、毛細血管膜を通過して組織に入る輸送間の差 (J_C と Q_C) として、組織を出て血漿に入るリンパ管輸送 (J_L および Q_L)、また発汗を通じた循環システムからの液体の減少 (J_{per}) として規定される。

30

$$dV_B / dt = J_C - J_L - J_{per} \quad (2.1)$$

および

$$dM_B / dt = Q_C - Q_L \quad (2.1)$$

【0027】

血漿中への正味の輸送 (つまり液体とタンパク質の時間変化率) は、摂取による追加的な液体入力である J_{in} 、注入 J_{iv} および排尿による損失である J_{ur} とともに、リンパ流 J_L と毛細血管流れ J_C との差により得られる。

40

$$dV_{PL} / dt = J_L - J_C + J_{in} + J_{iv} - J_{ur} \quad (2.3)$$

および

$$dM_{PL} / dt = -dM_B / dt = Q_L - Q_C \quad (2.4)$$

【0028】

毛細血管膜を通じて起こる (血管 (PL) から間質組織 (B) への) 液体の交換が膜ろ過に関するスターリングの法則に従ってモデル化されている。

$$J_C = [(P_{PL} - P_B) - (\pi_{PL} - \pi_B)] \quad (2.5)$$

【0029】

スターリングの法則では、液体の流れは2つの機構により生じる。まず、多孔質媒体 (ここでは動脈血管と静脈血管とを周囲の間質組織から分ける毛細血管膜) を通って流れる

50

ダルシーの法則状態 (s t a t e s) は、液体の静水圧の差 ($P - P_{PL} - P_B$) に比例している。次に、液体の流れは、式 2 . 6 と式 2 . 7 により説明されるように、毛細血管膜を横切るタンパク質濃度の差により生じた浸透勾配 ($= P_L - B$) に従う。

【 0 0 3 0 】

タンパク質が考慮されるのは、タンパク質が血液循環と組織との間の液体輸送に影響を及ぼす最も重要な溶質だからである。これはイオンなどのより小さな溶質と比較して、タンパク質の拡散性が低いことによる。区画間のタンパク質濃度における任意の差により、コロイド浸透圧勾配 が生じる。 は、スターリングの法則 (式 2 . 5 を参照) によると、毛細血管膜を横切る液体の流れに影響を及ぼす。各区画におけるタンパク質濃度 C とコロイド浸透圧 との関係は、以下の式で得られる。

$$C_{PL} = 1.522 \cdot P_L (2.6)$$

$$C_B = 1.522 \cdot B (2.7)$$

【 0 0 3 1 】

1 . 5 2 2 という値は、圧力 - 濃度データに対する一次回帰直線から得られる。小さな溶質の浸透圧効果は無視されている。それは、それらが液体の流れに及ぼす影響は通常あまり重要ではないからである。

【 0 0 3 2 】

浸透勾配による輸送 (たとえば流れ) の程度は、溶質拡散性の測定値である溶質の反発係数 () に依存する。膜を横切って容易に拡散できる溶質は、液体の流れにそれほど影響を及ぼさない (0 に近いより小さな 値) 。一方、ほとんど拡散できない溶質は、毛細血管膜を横切る液体の流れにより大きな影響を及ぼす (1 に近いより大きな 値) 。ある実施の形態によると、開示されたモデルでは、タンパク質は高い 値 (0 . 9 6 ~ 0 . 9 9) を有する。一方、イオンはより低い 値 (0 . 0 5 のオーダー) を有する。そのため、イオンの浸透圧効果は考慮されていない。毛細血管の液体のろ過係数 () は、実験的に決定された定数であり、タンパク質と液体の両方の輸送率に影響を及ぼす。 $= 121$. 1 m L / m m H g × 時間の 値が使用される。

【 0 0 3 3 】

膜を通過するタンパク質輸送は、以下の式に従って、対流と拡散の両方により説明される。

【 0 0 3 4 】

【 数 1 】

$$Q_C = -p \frac{dC}{dx} + C_{PL} (1 - \sigma) J_C \quad (2.8)$$

【 0 0 3 5 】

タンパク質は (一定体積における膜透過性 P_m によると) 濃度勾配 (dC / dx) に比例して拡散する。タンパク質は、毛細血管の液体の流れ (J_C) および血漿中のタンパク質の濃度 (C_{PL}) の両方に比例して、対流を経由して膜を通過して運ばれる。上述の反発係数 は、タンパク質の拡散性の測定値であって、小さな値は容易に拡散する溶質に相当する。したがって、 ($1 -$) は容易に拡散する溶質 (イオン) では 1 に近くなり、あまり拡散しない溶質 (タンパク質) では 0 に近くなる。毛細血管の透過性の表面積の積 μ は、 $P_m /$ に等しく、単位面積あたりの膜透過性の測定値である。表面積の積 μ は、溶質の体積を間隙の液体に明け渡す単位時間あたりの血漿の体積と考えることができる (7 3 m L / 時間のオーダー) 。式 2 . 8 は、 $C (x)$ に対する一次の線形微分方程式である。ここで $C (0) = C_{PL}$ であり、 $C () = C_B$ である。積分因子

【 0 0 3 6 】

【数 2】

$$\frac{-x(1-\sigma)J_C}{\mu}$$

を用いて X 軸 ($x = 0$ から $x =$) にかけて膜を横切る。図 3 (C) を参照) に沿って積分することにより、毛細血管を横切るタンパク質輸送に対する以下の式 (Q_C) が得られる。

【 0 0 3 7 】

【数 3】

10

$$Q_C = (1 - \sigma) J_C \left[\frac{CPL - CB \cdot e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu}}}{1 - e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu}}} \right] \quad (2.9)$$

リンパ管を通して間質組織からまた血漿へと液体が運ばれる。

$$J_L = J_{L0} + (P_B - P_{B0}) (2.10)$$

【 0 0 3 8 】

リンパ管の液体の流れは、リンパ管流速 (J_{L0}) + 通常の間隙の液圧からのずれに比例する項 ($P_B - P_{B0}$) として、式 2.10 で説明される。比例定数はリンパ管の圧力変化に対する感度 () である。は $43.1 \text{ mL} / \text{mmHg} \cdot \text{時間}$ のオーダーである。

20

【 0 0 3 9 】

タンパク質は間質から除去されてリンパ流を経由して移動して血漿へと戻る。この移動は対流によると考えられ、間隙のタンパク質濃度 (C_B) に比例する。

$$Q_L = J_L \cdot C_B (2.11)$$

【 0 0 4 0 】

この系から失われるタンパク質はないと想定されている。しかし、本モデルは液体を失う原因をいくつか含む。つまり、(主に肺の膜を通して起こる) 無意識の水損失、発汗、および排尿である。不感損失は、一定の流体流出としてモデル化される。それは、水は肺の湿った粘膜から呼吸の必然的な結果として失われるからである。全循環システムから全身性水損失が起こることによって浸透の局所的モデリングに対して予想される影響は小さい。しかし、この項は完全を期するために用いられている。

30

【 0 0 4 1 】

静脈注射の浸透をモデル化するために、脈注射入力 (「注入」) は静脈 (図 3 (B)) から間質組織区画 (図 3 (D)) へと「移動」される。図 3 (D) は静脈を貫通して周囲の間質組織へと液体を注入する静脈注射針をモデル化する。

【 0 0 4 2 】

毛細血管 (J_C) によって血漿から、および湿潤した静脈注射針 (J_{in}) から液体が入っても、リンパ管 (J_L) および発汗 (J_{per}) によって液体が即座に体組織から除去されることはない。静脈から間質へと静脈内輸液の入力が移されたときに、液体は間質において増大する (図 3 (E))。例示的なシミュレーションが図 3 (E) に示されている。このシミュレーションでは、最初の 5 時間、 $100 \text{ mL} / \text{時間}$ の速度で血流中に液体が注入されている。 $t = 5$ (時間) において、液体の入力は体組織区画へと移されている。これは浸透を模擬している。 $t = 7$ (時間) までには、体の間隙の液体の体積は、血流への通常の注入中に、元々の安定状態の体積より 24 mL 多い新たな安定状態の体積に到達する。

40

【 0 0 4 3 】

上述した単純化された 2 区画モデルは、体全体における間質組織のすべてを 1 つの区画として扱う。しかし、注入部位近傍で変化する液体の体積は、体の他の部分から分離され

50

た局所的な間隙区画を用いてより正確に説明される。湿潤した部位から遠ざかる液体の動きは、原理的には間質組織マトリックスを通る拡散およびリンパ管を通る流れによって起こりうる。

【0044】

実際の生体構造のより正確な近似をもたらすために、元々の間質組織区画は2区画に置き換えられる。つまり、腕の間質組織(A)と体の区画(B)である。図3(F)では、液体は注入によって系の第3の区画、つまり血漿を含む血管に入る。液体は、排尿によって血漿から、発汗によって皮膚を通して間質から系を離れる。血漿は、毛細血管およびリンパ管を通じて液体成分を組織区画と交換する。この複雑度のモデルによって、組織区画間の液体の動きは血管-組織の動きと比べて重要でないと見なされる。腕組織/接近した静脈内投与部位領域の組織区画の液体の体積は、 V_A により表される。腕の間質区画のタンパク質量は、 M_A により表される。体組織区画の液体の体積とタンパク質量は、 V_B および M_B となる。局所的な腕-血管/血漿区画は不要である。腕の血管と体の他の部位の血漿との間における血漿の流速は、血漿と組織との間における液体の流れよりもはるかに速いため、瞬間的であると近似できるためである。

10

【0045】

2区画モデルを3区画モデルに拡張するために、同じ基本式が使用され、2つの組織区画の異なる大きさを反映するように修正される。モデル化される静脈内投与部位領域における腕の間隙容量の全間隙容量に対する比率となるように、新たなパラメータである $prop$ が規定される。ヒトの成人の前腕の平均重量は約 1.5 kg であり、体重は 70 kg であるため、初めは $prop = 1.5 / 70$ である。

20

【0046】

パラメータ $prop$ は、局所的な腕の区画に寄与する毛細血管とリンパ管の比率であると考えることができる。腕の重量は体の $1/40$ であるため、簡単な比率を用いれば、体の毛細血管およびリンパ管の約 $1/40$ は血漿と腕の間質組織区画との間で液体を移動させるために使用しうる。毛細血管およびリンパ管の残る $68.5/70$ は、血漿と体の間質区画との間で液体を移動させる。その結果、所定の圧力差に対する液体輸送は、区画の大きさに合わせて大きさが調整されるであろう。

【0047】

毛細血管の透過性表面積 μ は、腕の間質区画では $prop$ によって、体の間質区画では $(1 - prop)$ によって大きさが調整される (μ は膜厚で割った透過性 ($\mu = p /$) であることを思い出す)。各組織区画の数および表面積は小さくされているため、これは直感的に理にかなっている。

30

【0048】

3区画モデルでは、液体とタンパク質の輸送は各間質組織区画に対する2つの独立したリンパ管と毛細血管の流速に依存する。毛細血管を横切る液体輸送を説明する式(2.5)は、腕の区画に対する毛細血管を横切る液体の流れに対する式となるように、 $prop$ によって大きさが調整される。

$$J_{CA} = prop \cdot [(P_{PL} - P_A) - (P_L - P_A)] (2.12)$$

また、体の区画に対する毛細血管を横切る液体輸送は次のようになる。

$$J_{CB} = (1 - prop) [(P_{PL} - P_B) - (P_L - P_B)] (2.13)$$

40

【0049】

間質から血漿へのリンパ管を通る液体輸送に対する式(式2.10)は、腕の区画に対する $prop$ によって同様に調整される。

$$J_{LA} = prop (J_{L0} + (P_A - P_{A0})) (2.14)$$

また、体の区画に対しては $(1 - prop)$ である。

$$J_{LB} = (1 - prop) (J_{L0} + (P_B - P_{B0})) (2.15)$$

【0050】

非湿潤状態では、患者があおむけになったときには、腕と体のいずれの間隙区画も同一の標準的な静水圧を有する(つまり、 $P_{B0} = P_{A0}$)と想定される。

50

【 0 0 5 1 】

毛細血管とリンパ管のタンパク質輸送に対するいずれの式も、p r o pによって正確に調整する必要はない。それは、これらが既に調整した液体の流れ（ J_{CA} および J_{CB} ）に対する式を含むからである。したがって、修正された毛細血管のタンパク質輸送の式は以下ようになる（式 2 . 9 と比較する。下付き文字は供給源の移動の目的地であることに注意する。たとえば「 CA 」は腕 [間質組織] に向かう毛細血管を示し、「 CB 」は体に向かう毛細血管を示す）。

【 0 0 5 2 】

【 数 4 】

$$Q_{CA} = (1 - \sigma) J_{CA} \left[\frac{C_{PL} - C_A \cdot e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu \cdot prop}}}{1 - e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu \cdot prop}}} \right] \quad (2.16)$$

10

および

【 0 0 5 3 】

【 数 5 】

$$Q_{CB} = (1 - \sigma) J_{CB} \left[\frac{C_{PL} - C_B \cdot e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu \cdot prop}}}{1 - e^{\frac{-(1-\sigma)J_C}{\mu \cdot prop}}} \right] \quad (2.17)$$

20

【 0 0 5 4 】

ここでリンパ管のタンパク質輸送の式は以下ようになる（式 2 . 1 1 と比較）。

$$Q_{LA} = J_{LA} \cdot C_A \quad (2.18)$$

および

$$Q_{LB} = J_{LB} \cdot C_B \quad (2.19)$$

【 0 0 5 5 】

30

静脈注射の浸透をモデル化するために、静脈注射入力（ J_{iv} ）が血漿から近接した静脈内投与部位領域 / 腕の組織区画へと移される（図 3（G））。成人の場合、体液を置換することによって局所的な末梢静脈圧を比較的一定に保つために、内向きの流れの合計（ $J_{in} + J_{iv}$ ）は 100 mL / 時間で一定であり、排尿の項により均衡していると想定される。これにより、典型的な末梢静脈圧はあおむけになった状態では 0 ~ 10 mmHg となる。これはうっかり静脈を刺してしまい、液体を注入部位から遠く離れた間質組織ではなく周囲の間質組織に注入してしまった静脈注射針をモデル化する。

【 0 0 5 6 】

図 3（H）はモデル式の完全なセットを要約する。もたれかかった標準的な 70 kg の成人に対するパラメータの推定値を図 3（I）に示す。図 3（I）では、間質パラメータ（I で示される）を体の間質区画と腕の間質区画との両方に適用する。体の間質区画の式は（1 - p r o p）によって調整され、腕の間質区画の式は p r o p によって調整される。

40

【 0 0 5 7 】

ここで、100 mL / 時間までの典型的な注入速度に対する成人の腕（肘前の部位）における浸透の挙動を考える。注入速度が 15 mL / 時間より小さければ、挿管部位周辺の間質組織中の液体の体積は浸透中に 10 % 未満で増加すると推定される。図 3（J）は注入部位近傍の組織における体積のモデル予測を示す。t = 5（時間）まで様々な速度で液体が血漿中に注入された場合が示されている。次に、VAD が組織に「浸透する」ことにより、局所的な注入部位領域の体積が安定状態のレベルに向かって増大する。並行状態に

50

達するまで、付随する増大した圧力がリンパ管および周囲の組織を通して液体を外に出すため、安定状態は実現される。t = 34 (時間)において浸透が取り除かれ、血漿への注入が再開される。注入部位領域中の余分な液体は、ピーク時の体積にある程度比例した速度で、通常状態に向かって減少する。

【0058】

注入部位領域の体積と圧力との関係によって、ほとんどの速度では圧力は非線形的に増大する。あおむけになった成人では、通常の腕組織の静水圧は - 0.7 mmHg である。3区画モデルは、5 mL / 時間の注入による約 - 0.4 mmHg ~ 100 mL / 時間の注入による約 17 mmHg の範囲で腕組織における圧力を推定する。40 mmHg / 時間では、30時間以内の浸透により圧力は 3.2 mmHg まで増大する (図3 (K))。図3 (K) は浸透部位近くの間質組織における圧力を示す。液体は t = 5 (時間)まで 40 mL / 時間にて静脈中に注入される。次に、針を組織に侵入させると、間質組織の圧力が増大する。組織弾性コンプライアンスが非線型であるため、この増大は非線型的である (組織は最大限にまで伸長しうる。その後、体積のわずかな増大が圧力を大幅に増大させる)。t = 34 (時間)において、浸透が取り除かれ、静脈への 40 mL / 時間の注入が再開される。体積と同様に、圧力は増大したときよりも素早く減少する。これらの体積および圧力は、区画に対する平均値である。図3 (K)では、様々な注入速度における浸透に対する比率および示された圧力として、1.5 / 70を用いる。

【0059】

図3 (L) は、異なる大きさの腕の区画におけるプロットとして、100 mL / 時間における浸透に対する圧力応答のモデル予測を説明する。静脈の液体は、t = 5 (時間)まで 100 mL / 時間にて静脈中に注入されている。次に、VAD が組織に浸透することにより、間質組織圧が増大する。小さな区画ほどより大きな最大圧力を示した。これにより、圧力は注入部位の近くで変化することが明らかとなった。t = 34 (時間)において、ポンプによる流れが静脈に戻される。0.5 kg の肘前の腕の区画 (70 kg の成人) の場合、浸透中の圧力は 70 mmHg より大きい。ある先行研究は、100 mL / 時間の浸透中の注入部位における平均圧力は、各 mL / 時間に対して約 0.5 mmHg ~ 約 2 mmHg の範囲に及ぶことを明らかにした。

【0060】

区画モデルを詳細に説明したので、図4 (A) ~ 4 (C)では、患者の注入部位領域 114 の例示的な連続体モデル 400 に対する血管接近装置の3つの位置を説明する。具体的には、図4 (A) は静脈におけるカニューレ 402 の浸透 / 溢出による病因を説明する。図4 (B) は位置カニューレ 402 の浸透 / 血管外漏出による病因を説明する。図4 (A) は間質組織中に貫通されることにより浸透が生じたカニューレ 402 の浸透 / 溢出による病因を説明する。図4 (C)において、カニューレ 402 により搬送された液体が毒性であったなら、状態は溢出と定義される。個別の区画モデルの予測能力を確認するため、および間隙空間を介して湿潤した注入された液体の挙動に対する洞察を得るために、連続体モデルを使用することができる。現在のリアルタイムの電池式プロセッサは、直接適用する場合にはまだこのレベルの計算を提供するには至っていない。しかし、無線接続のサーバの高まりつつある使用により、多数のポンプに対して将来的にはほぼリアルタイムにこのような計算を実行しうる。

【0061】

連続体モデル 400 は、注入された液体の注入部位からの動きおよび周囲組織の領域との相互作用を考慮することにより、浸透を説明する。以下でさらに詳細に説明するように、2つの結合した偏微分方程式は、ダーシーの法則と固体変形式とを用いて多孔質弾性組織をモデル化する。ある実施の形態では、理想的な連続体モデルは、注入された薬剤の動きを3次元において正確に説明することができる点で、より適切なタイプのモデルである。ある実施の形態では、組織特性、初期状態、および境界条件に関する知見が限られているために、連続体モデルは現実的には単純化を含まなければならない。さらに、連続体モデルは偏微分方程式によって数学的に表される。偏微分方程式は通常、関数の形では解か

れない。代わりにコンピュータに基づく数的な解法が解を見つけるために使用される。組織における液体の流れの単純化されたモデルは、多孔質媒体を通る流れに関するダーシーの法則により説明される。ダーシーの法則では、局所的な流速は圧力勾配に比例する。生体組織中の液体の流れは、多孔質媒体の流れの理論を用いてモデル化されることが多い。多孔質媒体では、液体は固形溶媒中の小さな孔を通して移動する動きが制限される。多孔質弾性モデルは、多孔質媒体が弾性特性を有する、より複雑なモデルである。空隙率は単に材料中の位置のみに依存するのではなく、液体の流れ特性にも依存する。多孔質弾性モデルを用いる動機の一つは、追加された液体の存在または不存在に応じて間質組織の特性が劇的に変化できることである。つまり、ある研究は、透水係数が浸透中に250000倍変化できることを報告している。連続体モデルは、多孔質弾性の理論に基づき、2つの結合した偏微分方程式(PDEs)により説明される。

10

【0062】

区画モデルとは反対に連続体モデルは、注入された液体の動きおよび周辺組織領域との相互作用を説明する。連続体モデルは、領域中のあらゆる地点における(圧力または速度などの)情報をすべての瞬間において提供する。数学的には、連続体モデルはPDEsのシステムを用いて説明される。

【0063】

ナビエ-ストークス方程式は、単一の液体、たとえば金属パイプ中を流れる水の流れを説明する一般的な連続体モデルである。生体組織中の液体の流れの場合、ナビエ-ストークスモデルは不十分である。それは、ナビエ-ストークスモデルでは組織の至る所に存在する固体(コラーゲンおよびエラスチン)の構造を説明することができないからである。より適切なモデルは、経験的に導出されたダーシーの法則に基づく。ダーシーの法則は、土壌を通る地下水など、多孔質媒体を通る低速の液体の流れを説明する。ダーシーの法則は単独では弾性コンプライアンスつまり組織の弾性をモデル化しない。そのため、ダーシーの法則は浮腫による腫れなどの現象を予測することはできない。組織の変形を説明するために、ダーシーの法則は弾性変形モデルと組み合わせて適用される。多孔質弾性と呼ばれるこの組み合わせは、純粋な液体が流れて通過しうる固体の弾性マトリクスを説明する。液体の流れと変形モデルとは連動している。そのため流れは変形を引き起こす。一方、変形も同様に、液体の流れに影響を及ぼす。多孔質弾性は生体組織を通る液体の流れに対するモデルとして通常使用される。ある実施の形態では、生体組織中の液体の流れを説明するために、混合理論と呼ばれる代替モデルを使用することができる。

20

30

【0064】

ある実施の形態では、多孔質弾性モデルはCOMSOL Multiphysicsに実装されている。COMSOL Multiphysicsは、連続性のある物理的な問題を数学的に解くために設計されたソフトウェアパッケージである。多孔質弾性は、所定の「Multiphysics」モードとしてCOMSOLに含まれている。しかし、いくつかの修正をすれば問題に対するモデルの関連性を向上させることができる。以下の節では、開示されたモデルにより得られた結果とともに、液体の流れと弾性変形の両方をモデル化するために使用される支配(governing)式、パラメータ、および境界条件について説明する。

40

【0065】

多孔質弾性モデルは、2つの結合した偏微分方程式を用いて説明される。第1の式は、組織を通る液体の流れを支配し、ダーシーの法則に基づいている。ダーシーの法則は、液体の流れを圧力勾配に関連づける経験的に導出された見解である。ダーシーの法則は遅い流速を想定しており、いくつかの単純化の仮定を用いることにより、ナビエ-ストークス式からも導出することができる。ダーシーの法則は以下の式を提示する。

【0066】

【数 6】

$$\mathbf{q} = -\frac{K}{\rho_f g} \nabla p \quad (3.1)$$

式中、 \mathbf{q} は単位面積あたりの液体の排出量（流量）である。 K は透水係数である。 ρ_f は液体の密度である。 g は重力加速度である。 p は液体の圧力である。

【0067】

式（3.1）が連続性の式とともに使用されることにより、多孔質弾性モデルにおける液体の流れの支配式が導出される。連続性の式は、液体の塊（mass）がある領域に入る速度は塊がある領域を去る速度と等しいことを提示する。これは以下の式で表現できる。

【0068】

【数 7】

$$\frac{\partial(\rho_f \theta_s)}{\partial t} + \nabla \cdot \rho_f \mathbf{q} = \rho_f Q_{source} \quad (3.2)$$

式中、 θ_s は液体の流れに使うことができる体積の割合である。 Q_{source} は領域自体の内部の液体源またはシンク（sink）の強度である。式中の流量を式（3.1）から式（3.2）へと置き換えることにより、以下の式が得られる。

【0069】

【数 8】

$$\frac{\partial(\rho_f \theta_s)}{\partial t} + \nabla \cdot \left[\rho_f \left(\frac{-K}{\rho_f g} \nabla p \right) \right] = \rho_f Q_{source}$$

【0070】

非圧縮性の液体では ρ_f は定数であるため、発散演算子の外に動かすことができる。 ρ_f で割ることにより、以下の式が得られる。

【0071】

【数 9】

$$\frac{\partial \theta_s}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\frac{-K}{g} \nabla p \right) = Q_{source}$$

【0072】

開示されたモデルでは、固体の構造が膨張および収縮する能力は、圧力源またはシンク（sinks）と類似する。固体が膨張すると、領域中に追加的な液体が入ってこないと仮定した場合、領域中の圧力は減少する。同様に、固体が収縮すると、圧力は増大し、圧力源として機能する。これは以下の式で表される。

【0073】

【数 10】

$$Q_{source} = -\alpha_b \frac{\partial e}{\partial t}$$

式中、 e/t は弾性変形に対する式からの体積膨張の時間変化率（ s^{-1} ）である。 α_b は実験定数であり、ピオ・ウィリス係数と呼ばれる。これにより以下の式が得られる

。

【 0 0 7 4 】

【 数 1 1 】

$$\frac{\partial \theta_s}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\frac{-K}{\rho_f g} \nabla p \right) = -\alpha_b \frac{\partial e}{\partial t} \quad (3.3)$$

【 0 0 7 5 】

この式は連鎖法則を使用することにより単純化でき、貯留係数（ m^{-1} ）として以下の式が規定される。

【 0 0 7 6 】

【 数 1 2 】

$$S_\alpha = \rho_f g \left(\frac{\partial \theta_s}{\partial p} \right) \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)$$

貯留係数は通常実験的に得られる。貯留係数は、ここで使用される m^{-1} の単位または Pa^{-1} の単位で定義することができる。2つの定義間の違いは、因子 $\rho_f g$ である。連続体モデルに実装されるのは以下の式である。

【 0 0 7 7 】

【 数 1 3 】

$$\left(\frac{S_\alpha}{\rho_f g} \right) \frac{\partial p}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\frac{-K}{\rho_f g} \nabla p \right) = -\alpha_b \frac{\partial e}{\partial t}$$

【 0 0 7 8 】

開示されたモデルでは、経験的に導出された値である $\alpha_b = 1$ がビオ - ウィリス係数として使用される。透水係数の値は $K = 1.0 \times 10^{-7} \text{ m / 秒}$ に設定される。これはラットの皮下組織で実験的に観察される典型的な値である。貯留係数 S_s は $1.0 \times 10^{-8} \text{ m}^{-1}$ に設定されている。液体は水同然であると想定されるため、密度は $\rho_f = 1000 \text{ kg / m}^3$ である。

【 0 0 7 9 】

微分に続いて、組織に対する応力テンソル \mathbf{z} は以下の式で表される。

$$\mathbf{z} = 2G \mathbf{e} + p \mathbf{I}$$

式中、 \mathbf{e} は変形テンソルである。 e は組織の体積膨張である。 p は局所的な液圧である。 G はラメ定数である。ラメ定数は剛性率 G とともに物質を特徴付ける。ここでは、組織は直線状であって等方性弾性材料であると仮定されている。変位ベクトル \mathbf{u} に関して、変形テンソルは次の式で記述される。

$$\mathbf{e} = 1/2 (\mathbf{u} + (\mathbf{u})^T)$$

また体積の膨張は次の式で記述される。

$$e = \nabla \cdot \mathbf{u}$$

【 0 0 8 0 】

運動量とあらゆる外力を無視すると、運動方程式は次の式で記述される。

$$\rho \frac{d\mathbf{u}}{dt} = 0$$

【 0 0 8 1 】

\mathbf{z} 、 s および e の値を置き換えることにより、次の式が得られる。

$$G \nabla^2 \mathbf{u} + (G + \frac{1}{2} \rho) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) - \rho \mathbf{g} = 0$$

【 0 0 8 2 】

弾性パラメータ（ G ， A ）は弾性係数 E およびポアソン比 ν に変換することができる。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

【数 1 4】

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)'}$$

【0 0 8 4】

【数 1 5】

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)'}$$

10

COMSOLによって使用される弾性の式が導出される。

【0 0 8 5】

【数 1 6】

$$\frac{E}{2(1+\nu)} \nabla^2 \mathbf{u} + \frac{E}{2(1+\nu)(1-2\nu)} \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) = \nabla p$$

【0 0 8 6】

COMSOLに弾性モデルを実装するにあたり、本モデルの二次元の単純化が行われている。そのため、変位には $\mathbf{u} = (u, v)$ という2つの成分がある。「平面歪み状態」は、 xy 平面中に歪みが存在する一方で、 z 軸方向には変位が存在しないと仮定している。ある地点における液体注入に対してはこの仮定は適切ではない。しかしこの仮定により、より簡単な設計および解析が可能となる。いったん二次元で十分なモデルが構築されたら、COMSOLの「Solid, Stress - Strain」アプリケーションモードを用いて三次元のモデルを実装することができる。

20

【0 0 8 7】

柔らかい組織の弾性特性から E と ν の値が得られる。値の範囲は各パラメータに対して与えられる。つまり、 $60 \text{ kPa} < E < 73 \text{ kPa}$ であり、 $0.3 < \nu < 0.5$ である。開示されたモデルに対しては、範囲の中間の値である $E = 65 \text{ kPa}$ と $\nu = 0.4$ が使用される。

30

【0 0 8 8】

図4(A)～4(D)では、この領域の中央上部の点光源を用いて、 $5 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ の組織の横断面において液体の動きおよび変形を推定するために連続体モデルが使用される。浸透を模擬するために、 $t = 0 \text{ 秒} \sim t = 10 \text{ 秒}$ の間、一定の速度で液体が組織に入れられる。 $t = 10 \text{ 秒}$ において流れが止められ、組織が弛緩し始める。ここで留意すべきは、モデルが二次元であるため、流速は時間あたりの体積ではなく時間あたりの面積の単位で表される点である。皮膚および骨にそれぞれ相当する上部と底部の境界を液体が通り抜けることはできない。体の残る部分への流れを表すために、液体は側面の境界を通して移動することができる。底部、左側、および右側の境界は移動することができない。一方、皮膚を表す上部の境界は、圧力が増えるにつれて外側に膨張することができる。

40

【0 0 8 9】

特定の境界および初期条件は、液体の流れおよび弾性変形式の両方に対して表現されなければならない。式(3.3)および(3.4)に対する境界条件が表3.1に記載されている。

【0 0 9 0】

【表 1】

表3. 1:連続体モデル境界条件

境界	液体流れ条件	弾性変形条件	
左:	$\mathbf{n} \cdot \mathbf{K} \nabla p = R_b (P_b - P)$	$\mathbf{u} = (0, 0)$	
右:	$\mathbf{n} \cdot \mathbf{K} \nabla p = R_b (P_b - P)$	$\mathbf{u} = (0, 0)$	
上部:	$\mathbf{n} \cdot \mathbf{K} \nabla p = 0$	\mathbf{u} 特定されていない	
底部:	$\mathbf{n} \cdot \mathbf{K} \nabla p = 0$	$\mathbf{u} = (0, 0)$	10

【0091】

表3. 1では、 \mathbf{n} は単位ベクトルであり、外側の法線 (normal) を境界へと向けている。 R_b は外部コンダクタンスである。 P_b は外部圧力である。これらの条件のより、流れが左右の境界を通ることが可能となる。モデル領域内部の組織中の圧力とこの領域の外部の圧力との差により、流れが促進される。この領域の外側の組織はモデル領域と比べて大きい。そのため、外部圧力は $P_b = 0 \text{ Pa}$ という一定値のままであることが想定されている。より高い R_b の値は、この領域から出るより簡単な流れに対応する。一方、より低い R_b の値は、より遅い流れをもたらす。 $R_b = 1 \text{ m}^2 \text{ s} / \text{kg}$ である。

【0092】

$\mathbf{u} = (0, 0)$ という条件は、境界に沿った変位が0であることを示す。そのため、境界の位置は固定されている。 \mathbf{u} が特定されていない条件は、自由境界条件と呼ばれる。初期条件は $\mathbf{u}_0 = (0, 0)$ および $p_0 = 0$ に設定されている。

【0093】

本モデルは、前の節で説明したパラメータおよび境界条件を用いてCOMSOL中で規定されている。本モデルは、圧力および変位が多く密集した時間ステップに対して領域のいたるところで計算される反復方法を用いて数学的に解かれる。図4(D)には、 $t = 0$ 秒、 $t = 5$ 秒、 $t = 10$ 秒、 $t = 20$ 秒、 $t = 40$ 秒、および $t = 80$ 秒におけるモデルに対する解が示されている。表面色は圧力に対応する(赤は高い圧力に対応し、青は低い圧力に対応する)。変化中の上部の境界位置は組織の変形に対応する。予想されるように、圧力は注入部位の近くで高く、注入部位から離れると低くなる。また、図4(D)の解は、液体が組織中に注入されるとこの領域が膨張し、次に浸透が除去された後にゆっくりと元の状態に戻ることも示す。これは解において上部の境界条件の変位に示されている。

【0094】

連続体モデルの解により、多孔質ITS中での変位、圧力、および物質の動きに対応する空間的で量的な情報がもたらされる。区画モデルの微調整の過程および計測システムの内部における直接使用の両方において、この情報は物理学的測定値と比較されてもよい。

【0095】

図4(E)では、3つの異なる一定の注入速度、つまり 10^{-7} 、 2×10^{-7} 、および $4 \times 10^{-7} \text{ m}^2 / \text{秒}$ について、注入部位における圧力が時間に対してプロットされている。注入は $t = 0$ と $t = 10$ 秒の間に行われる。このプロットは、浸透中($t = 0$ 秒～ $t = 10$ 秒)は圧力が単調に増大し、次に浸透が除去($t = 10$ 秒)された後は急に低下することを示す。圧力は体のそれ以外の部分における外圧値に達するまで減少する。この外圧は側部の境界条件において特定されることを思い出されたい。浸透中は時間とともに圧力が線形的に増大するわけではなく、時間が経過するにつれ圧力はよりゆっくりと増大することに注意されたい。これは組織の変形に寄与しうる。領域中により多くの液体が注入されるにつれ、組織の体積は増大する。そのため、もっと後に同じように液体を注入しても、最初に増大したほどには圧力が増大することはない。図4(F)は、 $t = 0 \sim t = 10$ 秒の間の $10^{-7} \text{ m}^2 / \text{秒}$ の注入速度に対する注入部位における予測圧力を説明する

。時間が対数目盛り上にプロットされることにより、 $t = 10$ 秒よりも前の時間に対する近似直線を示している。一定速度の注入に対して、本モデルは、注入部位における圧力が時間の対数関数にしたがって増大することを予想する。図 4 (F) は、時間の対数関数におおよそしたがって圧力が増大することを実証している。

【 0 0 9 6 】

図 4 (E) は、注入部位 ($x = 0.025$ m) を通過する線に沿って評価された圧力を示す。 $t = 5$ 秒 (浸透中) および $t = 15$ 秒 (浸透後) におけるプロットが示されることにより、組織の伸張および弛緩が実証されている。図 4 (E) は、浸透中および浸透のすぐ後における圧力の空間変化を実証している。圧力は、一定の注入速度 10^{-7} m² / 秒に対して注入部位 ($x = 0.025$ m) を通過する線に沿って評価されている。2つのプロットは、 $t = 5$ 秒における浸透中の圧力および $t = 15$ 秒における浸透のすぐ後の圧力を示す。浸透中、注入部位における鋭いピークが観察される。しかし、注入後はこのピークは急速に減少する。液体が組織領域のいたるところに拡散するためである。

10

【 0 0 9 7 】

前の 2 つの節で示した二次元の液体の流れモデルに加えて、三次元の線対称モデルを使用することができる。線対称モデルは円筒状の極座標 (r, θ, z) における多孔質弾性に対する三次元の式を使用する。しかし、線対称モデルは変数が角度 θ とともに変化することはないと仮定している。次にこのモデルは二次元の $r - z$ 平面において解かれ、その後三次元にマップされる。軸対称との仮定により、完全な三次元のモデルと比較してモデルの複雑度が低下する。これにより、困難性および解を得るための時間を減少させることができる。

20

【 0 0 9 8 】

図 4 (H) は二次元の $r - z$ 平面における線対称モデルを示す。 $t = 0 \sim t = 10$ 秒までの間、圧力が 100 Pa で固定された注入に対して $t = 50$ 秒における解が示されている。

【 0 0 9 9 】

図 4 (I) には線対称モデルに対する解の例が示されている。図 4 (I) は、二次元の $r - z$ 平面から三次元へとマップされた線対称モデルを示す。 $t = 50$ 秒において、一定の圧力 100 Pa の注入に対する $t = 0 \sim t = 10$ 秒までの解が示されている。線対称モデルは以前の節で示した二次元モデルと同一のパラメータ値および境界条件を使用する。例外は、水源 (flow source) に代えて 100 Pa の圧力源が領域の中心において使用された点である。

30

【 0 1 0 0 】

COMSOL が水源を線対称領域において扱う方法であるため、水源は対称軸 $r = 0$ においては実装されていない。

【 0 1 0 1 】

区画モデルを連続体モデルと比較した場合、3区画モデルは液体の体積およびタンパク質量を3区画で追跡する。つまり、静脈 (血漿)、浸透位置近傍の間質組織、および体組織の残りの部分である。組織区画における液量は、体積が組織の変形を反映して増大するため重要であり、間隙空間中への浸透の主な指標として機能する。異なるタンパク質濃度は浸透勾配を増大させ、液体の流れを促進するため、タンパク質量は3区画間の体積の変化率に影響を及ぼす。これに対し、連続体モデルは各区画の全変形および体の至る所の液体の分布を提供するが、各区画内における液体または質量の分布は提供しない。

40

【 0 1 0 2 】

これに対し、連続体モデルは単一の区画内における液体および圧力の分布を示すが、区画間の流れを組み込みはしない。ここで示すタイプの連続体モデルでは、リンパ管または毛細血管の活動は存在しない。しかしリンパ管または毛細血管の活動は、三次元モデルの空間の至る所に分散された流れ「シンク (sinks)」をずらりと並べて追加することにより実現しうる。ここでは、圧力勾配による流れまたは区画から出る流量を説明する。

【 0 1 0 3 】

50

区画モデルは異なる領域間の流れを模擬し、連続体モデルは領域内の流れを模擬するため、これらの方法は互いに補完し合う。区画モデルにおいて体積から圧力を計算するために、弾性コンプライアンス関係を用いて2つのモデルを比較することができる。これにより、双方のモデルに対して連続的に圧力を出力することが可能となる。これらの出力を同一の入力に対して比較することができる。さらに双方のモデルは、所定の液体入力に対して体積の起こりうる増大を予想する。このようにして、それを超えると浸透が患者にとって有害となると考えられる最大流速を予測するために、双方のモデルを使用することができる。

【0104】

より現実的な排尿モデル、さらに高い感度解析、および新生児や年配の患者に対するパラメータ推定を反映するために、3区画を修正することができる。さらに高い解像度を提供する必要があるなら、3区画をもっと多くの区画へとさらに拡張することができる。

【0105】

ある実施の形態では、3区画モデルでは体からの液体の減少（排尿および発汗）や体への液体の入力（摂取、注入、および浸透）は定数項により説明される。したがって、システムを定常状態の体積に到達させるために、液体の入力は液体の減少に等しいと定義される。これは定常状態の体積を説明するためには現実的であるが、浸透中には非現実となりうる。それは、静脈の血漿量に基づいて平衡状態を維持するように、体が排尿を調節するからである。液体が組織に直接注入された場合、減少した液体は血漿に入り、静脈の血漿量は低下する。その結果、排尿速度も同様に低下するはずである。ある実施の形態では、排尿速度は定数（ ） + 通常の水漿の体積からの差に比例する項としてモデル化することができる。つまり、以下の式である。

$$J_{ur} = \quad + \quad (V_{PL} - V_{PL0})$$

【0106】

ある実施の形態では、開示されたモデルは、異なる流速の浸透に対する反応および成人に対する持続時間をその時点で予測する。新生児および年配患者の浸透に対する反応を予測するために、パラメータを調整することができる。ある実施の形態では、もし健康な成人、新生児、および年配者の間でいずれかのパラメータが大きく異なっている場合には、いくつかのパラメータを変化させてもよい。多くの浸透は新生児および年配の患者で起きるため、これは特に妥当である。

【0107】

ある実施の形態では、連続体モデルの正確性を調整することができる。ある実施の形態では、現在のモデルは組織の変形による体積の増大を考慮に入れているが、透水係数は一定のままである。組織が膨張するにつれ組織中の孔が大きくなることにより、液体の流れが容易になる。そのため、ある実施の形態では、透水係数を組織膨張の関数として表現することにより、この挙動をモデル化することができる。この場合、より大きく膨張すれば、透水係数の値はより大きくなる。ある実施の形態では、透水係数は $K = H \exp(R e)$ として表現される。式中、 K は透水係数であり、 e は組織膨張であり、 H と R は正の定数である。

【0108】

ある実施の形態では、連続体モデルはリンパ流を直接説明しない。その代わりに、組織領域の外に出る流れが、体のそれ以外の部分への流れの結果であるとみなされる。ある実施の形態では、区画モデルに見られるリンパ流の関係に基づきうる、リンパ流を表す組織外への流速が包含される。さらに、側部の境界条件に対しては、考慮される領域外の組織中の圧力が $p = 0 \text{ Pa}$ で一定に保たれていると想定される。ある実施の形態では、液体が注入領域から外に体のそれ以外の部分へと流れるにつれ、この圧力は増大する。

【0109】

ある実施の形態では、組織の非対称な三次元の領域を説明するために連続体モデルを拡張しうる。現在の三次元モデルは軸対称を用いて組織領域を説明する。ある実施の形態では、収束解を用いずに、完全な三次元の組織モデルのもと流れがモデル化される。ある実

10

20

30

40

50

施の形態では、このモデルはCOMSOL中の異なる解法を体系的に試験することおよび有限要素メッシュを変化させることを含んでもよい。基本的な立方体または円筒形状において解を得ることに焦点が当てられている。腕における浸透をモデル化するために、図4(A)に示した領域400が考慮される。ある実施の形態では、この種のモデルは異なる領域においてパラメータ値を変化させることによって異なる組織のタイプを包含するために拡張される。

【0110】

図5は、図1の薬剤搬送監視システム100を用いて薬剤の搬送を監視するための例示的なプロセス500を示す。ある実施の形態では、図5のプロセス500は、メモリ120に保存されるように構成されたコンピューターに読み込み可能な命令として（たとえばソフトウェアとして）、プロセッサ106において具現化される。図1に示して説明したように、プロセス500は、次にシステム100または他のマシン上に読み込むことができる。

【0111】

プロセス500はステップ502から開始し、ステップ504、ステップ506、およびステップ508に進む。ステップ504、ステップ506、およびステップ508では、それぞれ患者の情報、VADの情報、および薬剤情報がシステム100に供給される。次に、ステップ510において、薬剤が患者116の体内に注入される。プロセス500はループ状のステップ512～ステップ528に進む。ステップ512～ステップ528は、薬剤118が患者116に注入される限り繰り返される。ある実施の形態では、システム100は注入される薬剤のタイプとは関係なく機能する。ただし、ある水疱を発生させやすい薬剤、たとえばピンクリスチンまたはアドリアマイシン(adriamycin)が注入された場合に、反応の閾値を調整する可能性を除く。ステップ514～516では、システム100は現在の圧力、弾性コンプライアンス、および液体輸送経路110の抵抗を決定する。ある実施の形態では、他の現在値が決定される。ステップ518では、提供された情報（たとえば患者の情報、VADの情報、および薬剤情報）、現在の圧力、および現在の抵抗に基づいてモデルが作られる。ステップ520では、注入部位領域114の予測されたモデル状態が出力される。ある実施の形態では、他の情報、たとえば注入部位領域114の期待圧力および期待抵抗などが出力される。ステップ522では、現在の圧力および現在の抵抗が予測されたモデル状態を用いて処理される。決定ステップ524において注入部位領域114の予測されたモデル状態と比較して現在の圧力および現在の抵抗が浸透が起こったことを示すなら、ステップ526において情報が出力される。そうでなければ、プロセス500は決定ステップ525に進む。決定ステップ525では、モデル状態が推定するか、および/または物理測定値が患者およびVADに対する警告/警報の閾値を超えたと判断された場合には、ステップ526において適切な情報が出力される。そうでなければ、プロセス500はエンドループステップ528に進む。エンドループステップ528において薬剤注入が完了していないなら、プロセス500は開始ループステップ512に戻る。そうでなければプロセス500はステップ530において終了する。

【0112】

図1の薬剤搬送監視システム100を用いて薬剤の搬送を監視するプロセス500を図5で説明したので、ここで図5のプロセス500および成人患者を用いて例を示す。

【0113】

プロセス500はステップ502から開始し、ステップ504、506、および508に進む。ステップ502では、成人患者の情報、VADの情報および薬剤情報がそれぞれシステム100に提供される。次に、ステップ510において薬剤が患者116に注入される。プロセス500は薬剤118が患者に注入されている限り繰り返されるループステップ512～528に進む。ステップ514～516の例として、システム100は現在の圧力（流れ時間、液体輸送経路110の抵抗+任意の静水の補正值に等しい）、現在の抵抗（VAD、接続チューブおよび血管抵抗の合計を含む）および搬送経路110の弾性

コンプライアンスを測定する。ステップ 5 1 8 では、搬送システムの状態を推定するために区画モデルおよび / または連続体モデルが使用される。ステップ 5 2 0 では、それらの値の一部またはすべての値がユーザーインターフェースを介して表示部に出力されてもよい。ステップ 5 2 2 では、ステップ 5 2 4 における決定論理回路のさらなる演算のために、抵抗、弾性コンプライアンスおよび圧力を含む測定された物理的なパラメータがモデルの出力と一体化される。ある実施の形態では、他の現在値が決定される。ステップ 5 1 8 では、提供された情報（たとえば患者の情報、VADの情報、薬剤情報および流れ履歴）、現在の圧力、および現在の抵抗に基づいてモデルが作られる。ステップ 5 2 0 では注入部位領域 1 1 4 の予測されたモデル状態、たとえば注入部位領域に注入された液体そしておそらくタンパク質が存在するかどうかなどが出力される。ある実施の形態では、注入部位領域 1 1 4 の期待圧力や期待抵抗などの他の情報が出力される。決定ステップ 5 2 4 では、現在の圧力および現在の抵抗が予測されたモデル状態を用いて処理される。成人患者に対する推定値（ $\mu\text{L} / \text{kg}$ ）として臨床医により規定された浸透に対する警告の閾値が始動するため、ステップ 5 2 6 では情報が出力される。薬剤注入はステップ 5 2 8 で完了したことが示される。そのため、プロセス 5 0 0 はステップ 5 3 0 にて終了する。

10

20

30

40

50

【0114】

ここで図 5 のプロセス 5 0 0 および新生児の患者を用いて他の例を示す。プロセス 5 0 0 はステップ 5 0 2 から開始し、新生児の患者の情報、VADの情報、および薬剤情報がそれぞれシステム 1 0 0 に提供されるステップ 5 0 4、5 0 6、および 5 0 8 に進む。次にステップ 5 1 0 では薬剤が患者 1 1 6 の体内に注入される。プロセス 5 0 0 は薬剤 1 1 8 が患者に注入されている限り繰り返されるループステップ 5 1 2 ~ 5 2 8 に進む。ステップ 5 1 4 ~ 5 1 6 では、システム 1 0 0 は、現在の圧力、現在の抵抗（ $2\text{mmHg} / \text{L} / \text{時間}$ ）+カテーテル抵抗、および $4\mu\text{L} / \text{mmHg}$ を超える高弾性コンプライアンス値である液体輸送経路 1 1 0 の弾性コンプライアンスを決定する。ある実施の形態では、他の現在値が決定される。ステップ 5 1 8 では、提供された情報（たとえば患者の情報、VADの情報、および薬剤情報）、現在の圧力、および現在の抵抗に基づいてモデルが生成される。ステップ 5 2 0 では、注入部位領域 1 1 4 の予測されたモデル状態、たとえば注入部位領域に注入された液体そしておそらくタンパク質が存在するかどうかなどが出力される。ある実施の形態では、注入部位領域 1 1 4 の期待圧力や期待抵抗などの他の情報が出力される。ステップ 5 2 2 では、現在の圧力および現在の抵抗が予測されたモデル状態を用いて処理される。決定ステップ 5 2 4 では、予測されたモデル状態を用いて現在の圧力および現在の抵抗が処理されるが、これらは浸透を示さない。しかし決定ステップ 5 2 5 では、現在のモデル状態の推定値および / または物理測定値が患者および VAD に対する（新生児患者に対する推定値（ $\mu\text{L} / \text{kg}$ ）として臨床医により規定された）警告 / 警告の閾値を超える。そのため、ステップ 5 2 6 では情報が出力される。薬剤注入はステップ 5 2 8 で完了したことが示される。そのため、プロセス 5 0 0 はステップ 5 3 0 にて終了する。

【0115】

図 6 は例示的な計算システム 6 0 0 を説明するブロック図である。計算システム 6 0 0 は、本開示のある形態に従って、本開示のある態様を実行することができる。計算システム 6 0 0 はあらゆる 1 つ以上のシステム 1 0 0 を表してもよい。計算システム 6 0 0 は、情報を伝達するための情報モジュール 6 0 5、異なるモジュール間で情報を伝達するためのバス 6 0 6、および情報モジュール 6 0 5 と一体となって情報を処理するためのプロセッサ 6 1 5 を含んでもよい。プロセッサ 6 1 5 は、図 1 のプロセッサ 1 0 6 を表してもよい。システム 6 0 0 は、十分な分解能、正確性および処理能力を有する液圧センサ装置 6 3 0 と連携するように構成されているため、ポンプ機構の下流（たとえば患者側）にある液体輸送経路 1 1 0 中の液圧を測定することができる。またシステム 6 0 0 は、液体ポンプ機構装置 6 3 5 および関連する制御用電子ソフトウェアおよびハードウェアと連携するように構成されることにより、液体の流れ抵抗の測定を手助けする連続的な流れパターンおよび変調された流れパターンの両方を提供する。

【0116】

また計算システム600は、装置620および装置625と連携してもよい。1つ以上の装置620は図1の出力装置108を表してもよい。1つ以上の装置625は図1のユーザーインターフェース102を表してもよい。計算システム600は、プロセッサ615によって実行される情報や命令を保存するために、バス606に接続されたRAM、ROMまたは他のメモリ装置などのメモリ616をさらに含んでもよい。また、プロセッサ615によって実行される命令の実行中に一時的な変数または他の中間情報を保存するために、メモリ616も使用されてもよい。計算システム600は、情報および命令を保存するためにバス606に接続された磁気ディスクまたは光ディスクなどのデータ記憶装置617をさらに含んでもよい。メモリ616、データ記憶部617またはそれらの両方は、図1のメモリ120を表してもよい。

10

【0117】

本開示の実施の形態は、患者の注入部位領域を監視するため、そしてVADの不適切な配置および/または血管穿刺部位の浸食(erosion)によって注入部位が湿潤してしまったというリスクに関連した状態推定および測定結果を決定するためのシステムを提供する。本システムは、測定されたリスクの重傷度に基づいて、警報および警告をさらに提供してもよい。体重、年齢、静脈内投与部位の位置およびカテーテルなどの患者の情報から少なくとも部分的に決定されたこれらの状態の期待値とともに、体内の液体および/またはタンパク質の内容物の状態の1つ以上のモデル推定を比較することに少なくとも部分的に基づいて決定がされてもよい。決定はさらに、上述したモデル推定を用いたブル論理などと組み合わせて、現在値の測定および注入部位の流れに対する圧力や抵抗の変化率の測定に基づいてもよい。期待される液体輸送状態の推定の複数が、有限要素計算方法を通して実装された区画モデルまたは連続体モデルなどの注入部位領域のモデルを用いて決定される。年齢および/または体重および/またはVADの位置および/または薬剤を含む(しかしこれらには限られない)患者の情報に基づく計算を少なくとも部分的に通じて決定された警告または警報の閾値のいずれかを、浸透が上回るリスクを本システムが決定するなら、本システムは可視式または可聴式などの警告または警報を出力する。これにより、操作者は浸透に反応して適切な行動をとることができる。本システムはまた、現在の状態および静脈注射搬送システムの測定値をグラフ表示または数値表示にて提示することができる。グラフ表示または数値表示としては、たとえば静脈の外に取り付けられた静脈内輸液の本モデルにより計算された現在の推定値が、患者に対するリスクに関する臨床医自身の判断のために、臨床医に提示されてもよい。

20

30

【0118】

好ましい実施の形態の記載において様々な場所で「プロセッサ」という用語が使用されている。しかし、この用語は処理を実行する1つ以上の装置に適用されることが意図されており、1つの位置に配置された単一の装置には必ずしも制限されない。「プロセッサ」という用語は、互いに離れた位置に配置された複数の処理装置を含んでもよい。プロセッサは、汎用マイクロプロセッサ、マイクロコントローラ、デジタル信号プロセッサ(「DSP」)、特定用途向け集積回路(「ASIC」)、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ(「FPGA」)、プログラマブル論理回路装置(「PLD」)、コントローラ、状態機械、ゲート論理回路、個別のハードウェア・コンポーネント、または計算もしくは情報の他の取り扱いを実行可能な他の任意の適切な装置であってもよい。プロセッサはまた、ソフトウェアを保存するための1つ以上の機械可読な記録媒体を含んでもよい。ソフトウェア、ファームウェア、ミドルウェア、マイクロコード、ハードウェア記述言語、またはそれ以外で呼ばれようと、ソフトウェアは、命令、データまたはこれらの任意の組み合わせを意味するとして広く解釈すべきである。命令にはコードが含まれてもよい(たとえばソースコード形式、バイナリコード形式、実行コード形式、または他の任意の適切なコード形式において)。

40

【0119】

ASICの場合には可能性があるように、コンピューターが読み取り可能な記録媒体に

50

は、プロセッサに組み込まれたストレージが含まれてもよい。コンピューターが読み取り可能な記録媒体には、ランダム・アクセス・メモリ(「RAM」)、フラッシュメモリ、読み出し専用メモリ(「ROM」)、プログラム可能な読み出し専用メモリ(「PROM」)、消去可能なPROM(「EPROM」)、レジスタ、ハードディスク、リムーバブル・ディスク、CD-ROM、DVD、または他の任意の適切な保存装置など、プロセッサの外部のストレージが含まれてもよい。加えて、機械可読な記録媒体には、データ信号をコード化する伝送回線または搬送波が含まれてもよい。説明したプロセッサに対する機能性を実装するにはどうするのが最も良いかを、当業者は認識するであろう。本開示のある態様によると、機械可読な記録媒体は、命令とともにコード化または保存されたコンピューターに読み込み可能な記録媒体であり、命令とシステムの残る部分との間の構造的および機能的な相互関係を規定する計算素子(`computing element`)である。機械可読な記録媒体は、命令の機能性の実現されるのを可能にする。命令は、たとえばコードを含むコンピューター・プログラムでありうる。機械可読な記録媒体は、1つ以上の記録媒体を含んでもよい。さらに、「薬剤」は制限的であることは意図されておらず、患者に投与される任意の液体を含むことが意図されている。

10

【0120】

上述した演算を実行するためのコンピューター・プログラムコードは、たとえばJAV A(登録商標)、Smalltalk、またはC++などのオブジェクト指向プログラミング言語により書くことができる。しかし、演算を実行するためのコンピューター・プログラムコードは、「C」プログラミング言語などの従来の手続き型プログラミング言語、Perlなどの解釈スクリプト言語、Lisp、SML、Forthなどの機能性(第4世代)プログラミング言語でも書かれていてもよい。またソフトウェアは、HLA-7要件と互換性を有するように書かれてもよい。

20

【0121】

本開示は実施の形態を説明してきたが、本開示の追加的な実施の形態に加えて事例的な実施の形態の様々な修正も、本明細書を参照すれば添付の特許請求の範囲に規定されたように本開示の範囲から逸脱することなく当業者には明らかであることが理解される。添付の特許請求の範囲は、任意のそのような修正または実施の形態を、本開示の範囲に含まれるものとして包含することが想定されている。

【図 1】

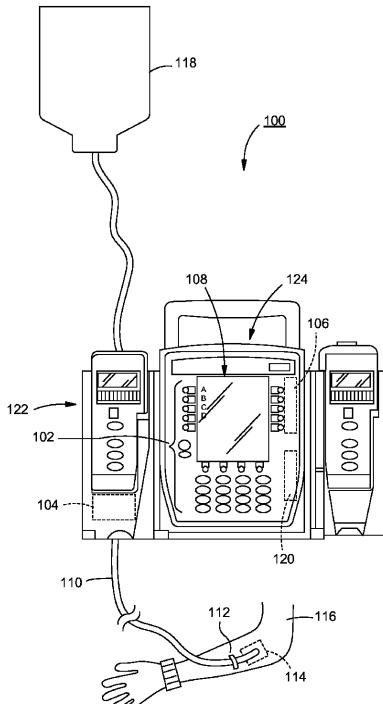
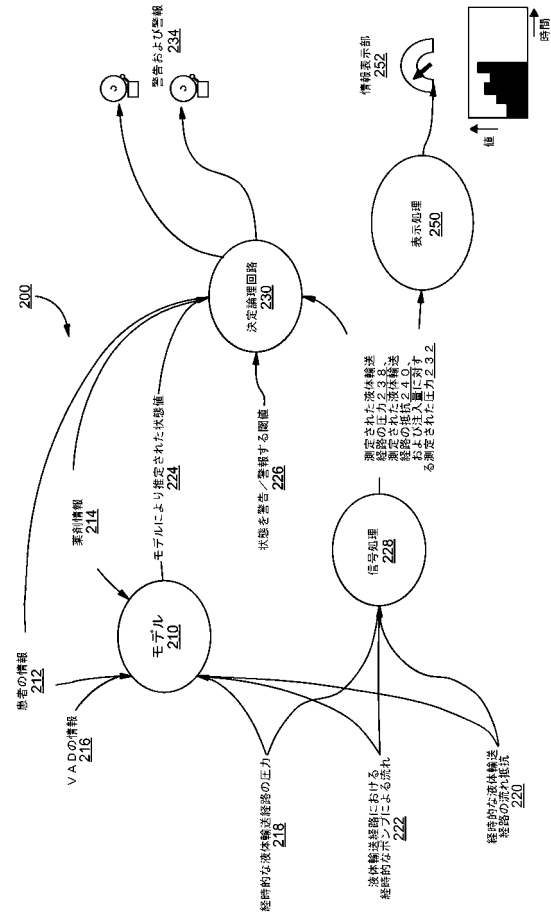
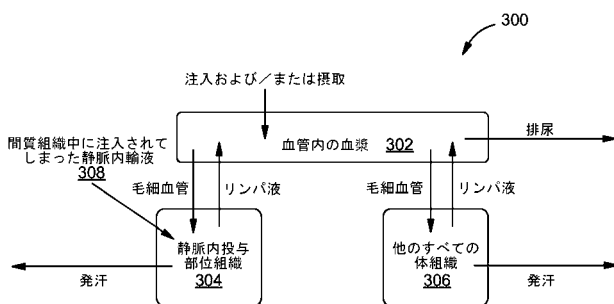


FIG. 1

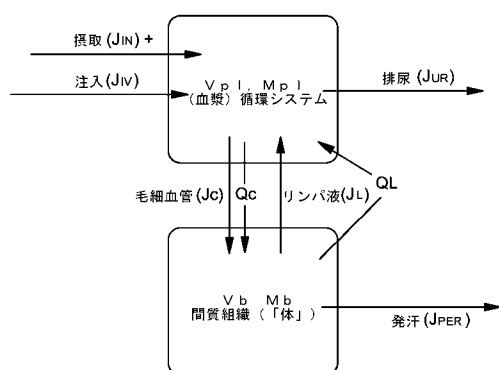
【図 2】



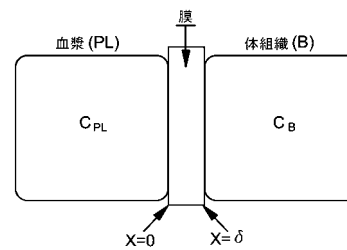
【図 3 (A)】



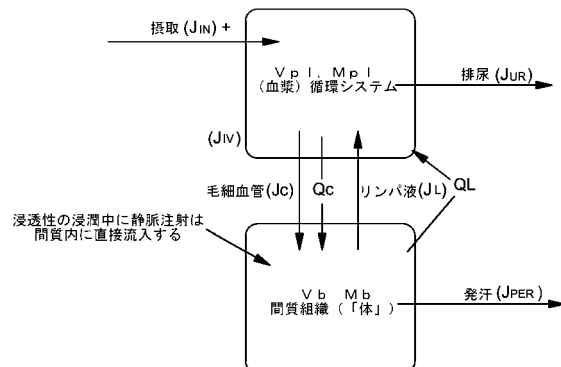
【図 3 (B)】



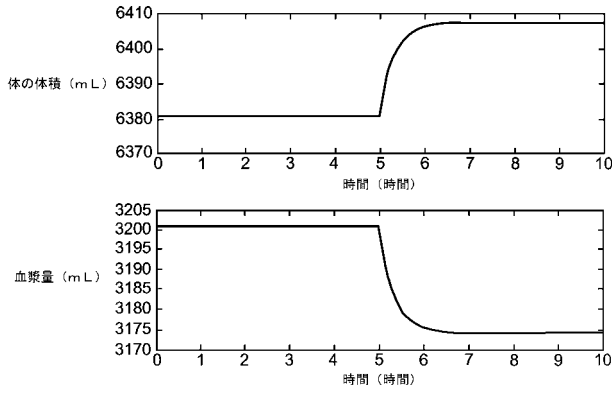
【図 3 (C)】



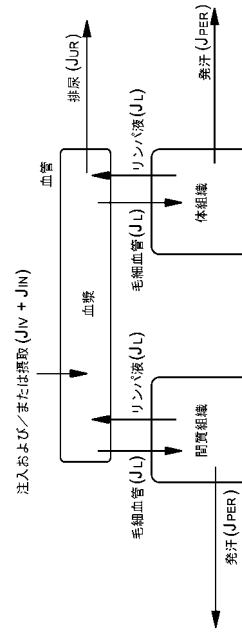
【図 3 (D)】



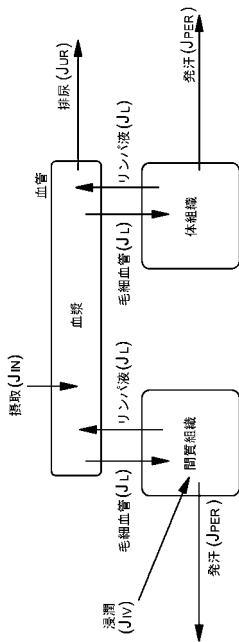
【図 3 (E)】



【図 3 (F)】



【図 3 (G)】



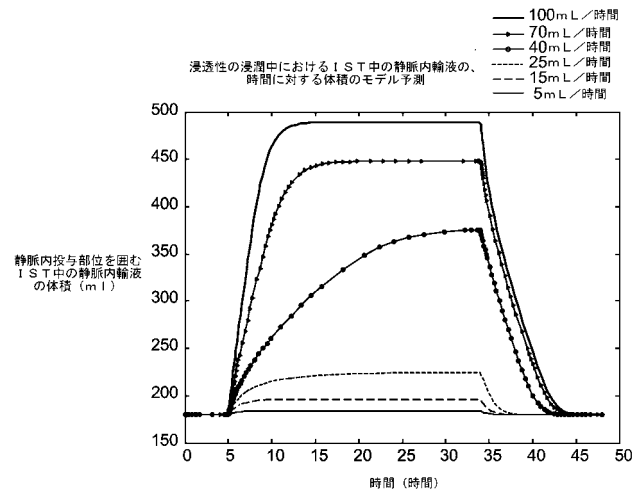
【図 3 (H)】

項目	式
体の間質の流量	$dV_B/dt = J_{C_B} - J_{L_B} - (1 - prop)J_{per}$
体の間質のタンパク質量	$dM_B/dt = Q_{C_B} - Q_{L_B}$
腕の間質の流量	$dV_A/dt = J_{C_A} - J_{L_A} - (prop)J_{per}$
腕の間質のタンパク質量	$dM_A/dt = Q_{C_A} - Q_{L_A}$
血漿の流量	$dV_{PL}/dt = (J_{L_B} + J_{L_A}) - (J_{C_B} + J_{C_A}) + J_{in} + J_{iv} - J_{ur}$
血漿のタンパク質量	$dM_{PL}/dt = (Q_{L_B} + Q_{L_A}) - (Q_{C_B} + Q_{C_A})$
血漿のタンパク質濃度	$C_{PL} = M_{PL}/V_{PL}$
使用できる体の間質タンパク質濃度	$C_B = M_B/(V_B - (1 - prop) \cdot V_{L,EX})$
使用できる腕の間質タンパク質濃度	$C_A = M_A/(V_A - prop \cdot V_{L,EX})$
体の間質のコロイド浸透圧	$\Pi_B = C_B/1.522$
腕の間質のコロイド浸透圧	$\Pi_A = C_A/1.522$
血漿のコロイド浸透圧	$\Pi_{PL} = C_{PL}/1.522$
体の間質の液体静水圧	$P_B = f(V_B), \text{ see Appendix C}$
腕の間質の液体静水圧	$P_A = f(V_A), \text{ see Appendix C}$
毛細血管の液体の静水圧	$P_C = P_{C_0} + 0.0096(V_{PL} - V_{PL_0})$
体の経毛細管性の流量	$J_{C_B} = (1 - prop)\kappa[(P_{PL} - P_B) - \sigma(\Pi_{PL} - \Pi_B)]$
腕の経毛細管性の流量	$J_{C_A} = prop \cdot \kappa[(P_{PL} - P_A) - \sigma(\Pi_{PL} - \Pi_A)]$
体からのリンパ液の流量	$J_{L_B} = (1 - prop)(J_{L_0} + \lambda(P_B - P_{B_0}))$
腕からのリンパ液の流量	$J_{L_A} = prop(J_{L_0} + \lambda(P_A - P_{A_0}))$
体の経毛細管性のタンパク質交換速度	$Q_{C_B} = (1 - \sigma)J_{C_B} \left[\frac{C_{PL} - C_{B,AV} e^{-(1-\sigma)J_{C_B}/(\mu(1-prop))}}{1 - e^{-(1-\sigma)J_{C_B}/(\mu(1-prop))}} \right]$
腕の経毛細管性のタンパク質交換速度	$Q_{C_A} = (1 - \sigma)J_{C_A} \left[\frac{C_{PL} - C_{A,AV} e^{-(1-\sigma)J_{C_A}/(\mu \cdot prop)}}{1 - e^{-(1-\sigma)J_{C_A}/(\mu \cdot prop)}} \right]$
体からのリンパ液のタンパク質の除去速度	$Q_{L_B} = J_{L_B} \cdot C_B$
腕からのリンパ液のタンパク質の除去速度	$Q_{L_A} = J_{L_A} \cdot C_A$

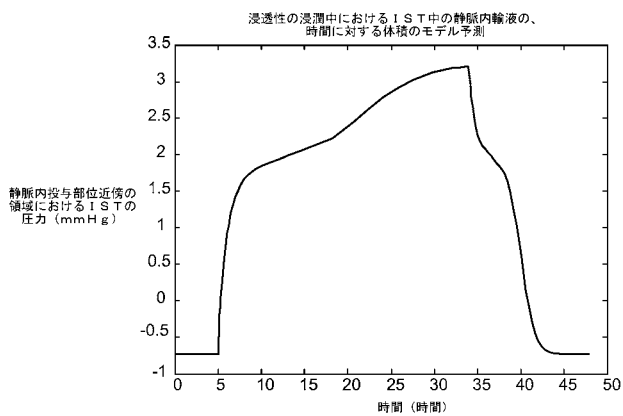
【図 3 (I)】

パラメータ	説明	値	単位
V_{PL_0}	通常の高漿量	3200	ml
V_{I_0}	通常の間質量	8400	ml
$V_{I,EX}$	除外された間質量	2100	ml
Π_{PL_0}	通常の高漿コロイド浸透圧	25.9	mmHg
Π_{I_0}	通常の間質コロイド浸透圧	14.7	mmHg
C_{PL_0}	通常の高漿タンパク質濃度	39.4	g/l
C_{I_0}	通常の間質タンパク質濃度	16.8	g/l
C_{I,AV_0}	通常の使用可能な間質タンパク質濃度	22.4	g/l
Q_{PL_0}	通常の高漿タンパク質量	126.1	g
Q_{I_0}	通常の間質タンパク質量	141.1	g
P_{I_0}	通常の〈体の〉間質の液体の静水圧	-0.7	mmHg

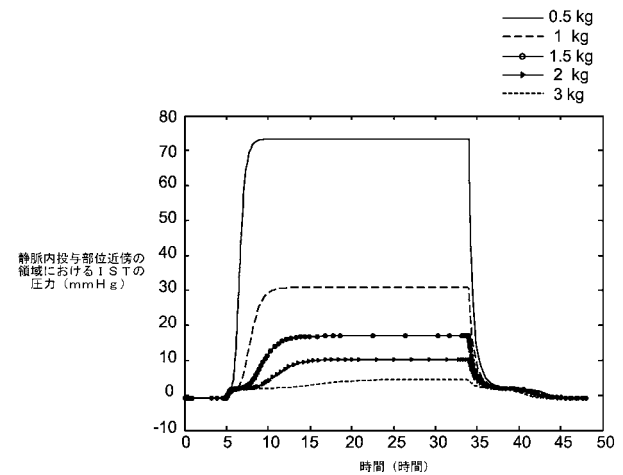
【図 3 (J)】



【図 3 (K)】



【図 3 (L)】



【図 4 (A)】

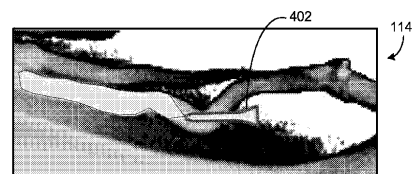


FIG. 4A

【図 4 (B)】

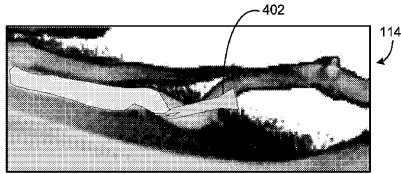


FIG. 4B

【図 4 (C)】

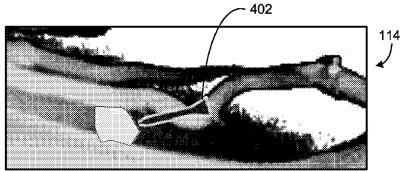
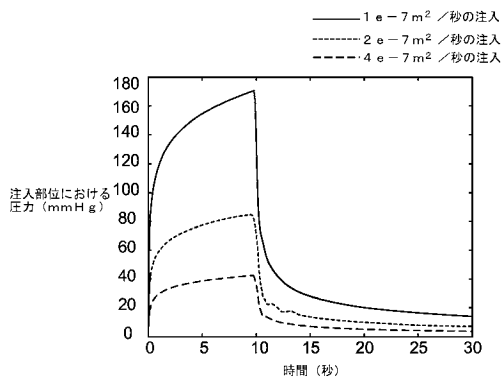
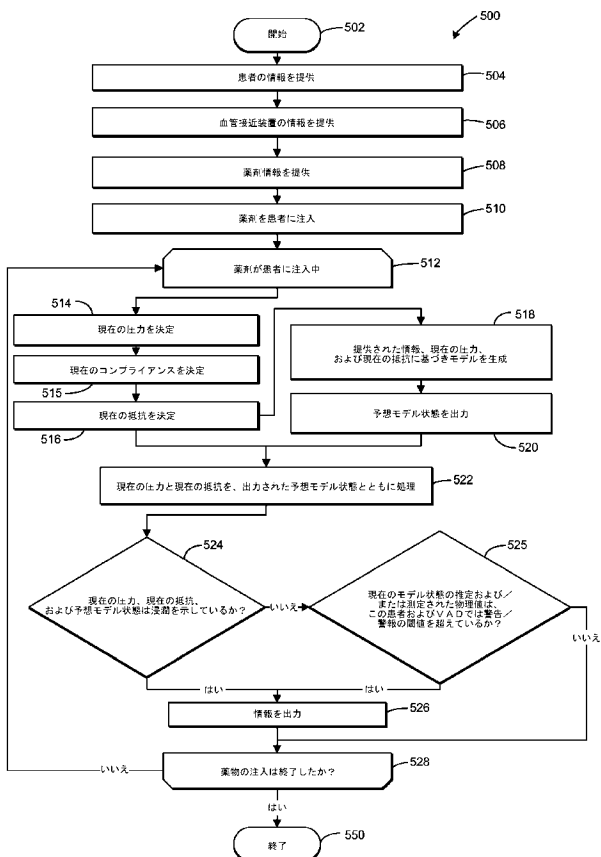


FIG. 4C

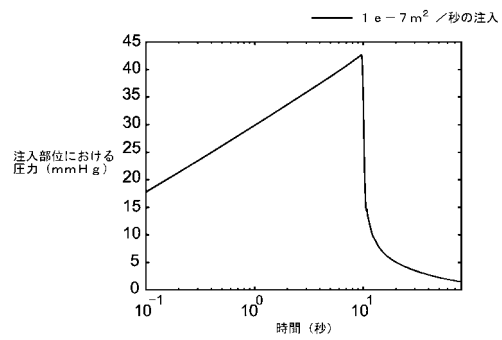
【図 4 (E)】



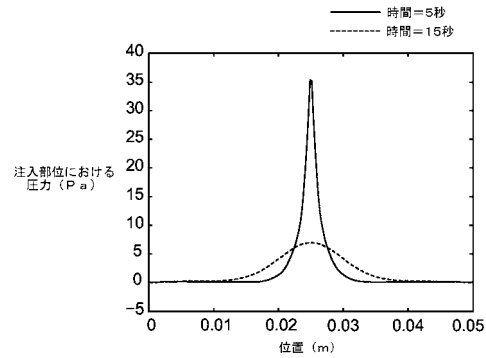
【図 5】



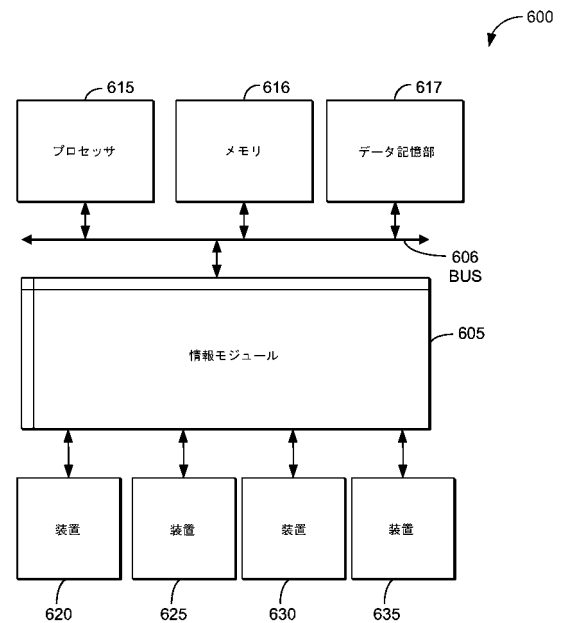
【図 4 (F)】



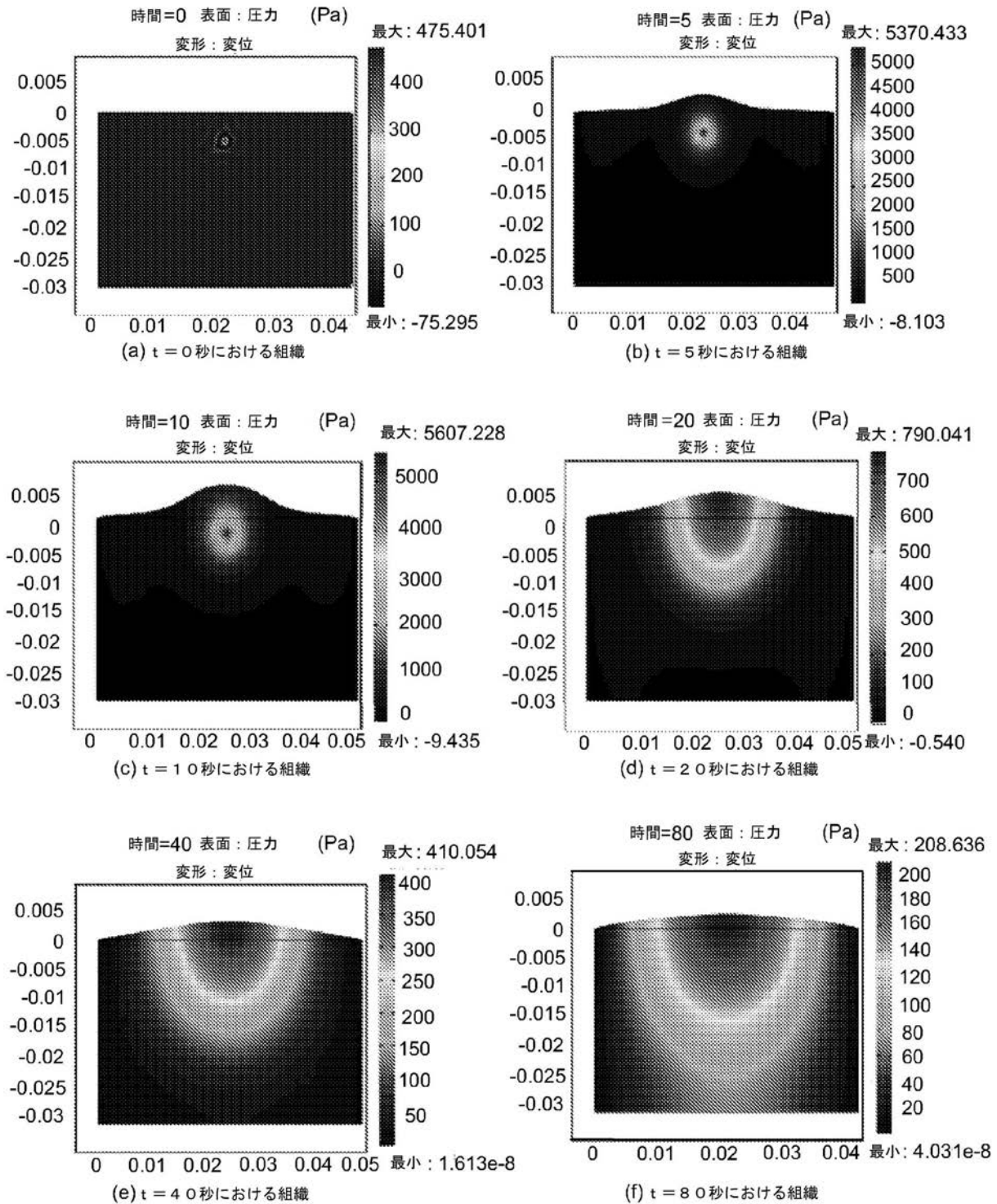
【図 4 (G)】



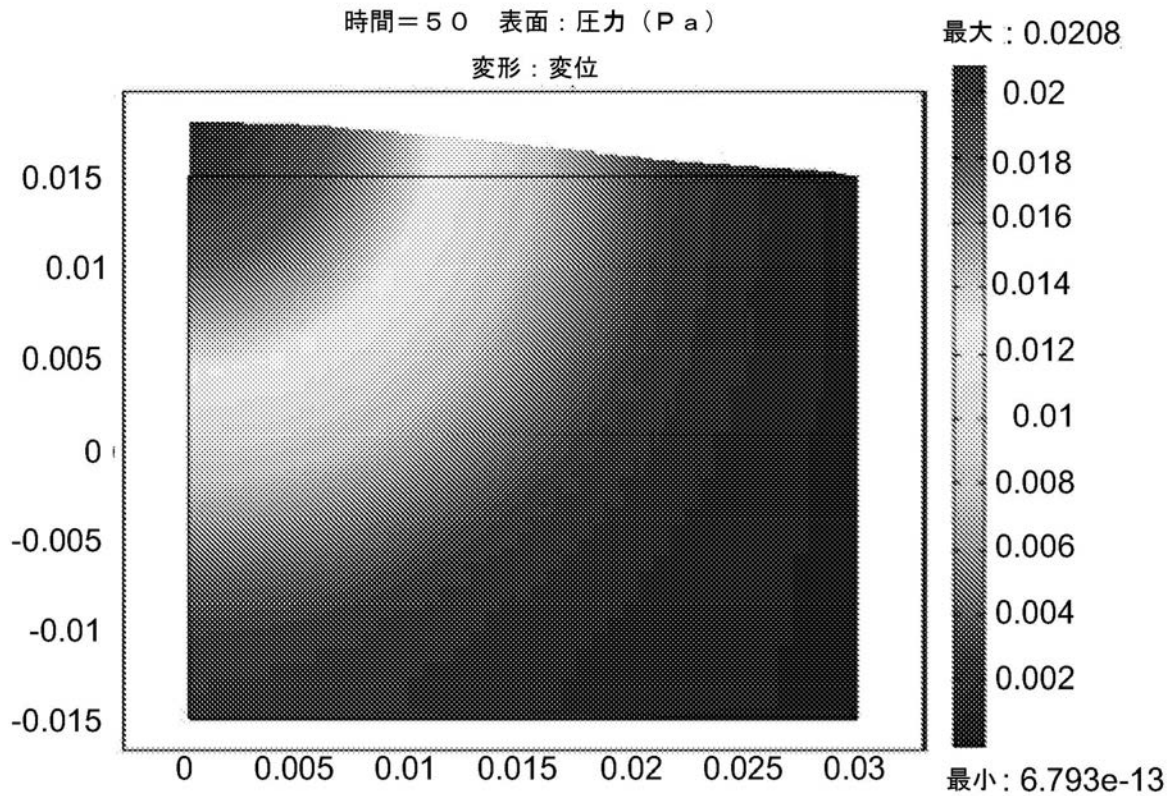
【図 6】



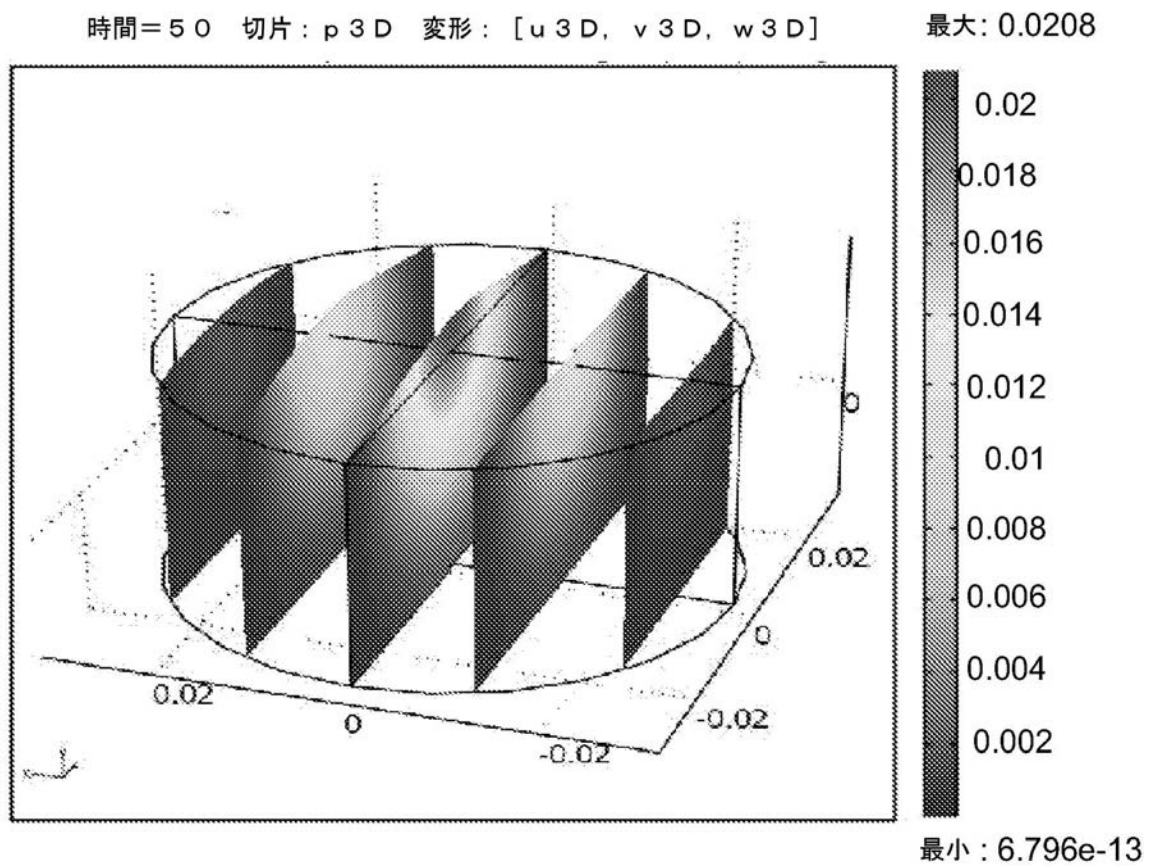
【図 4 (D)】



【図 4 (H)】



【図 4 (I)】



【手続補正書】

【提出日】平成23年2月28日(2011.2.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

入力情報を受信するように構成されたユーザーインターフェースと、
血管接近装置（VAD）によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するように構成されたセンサと、
測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域の状態を決定するように構成されたプロセッサと、
注入部位領域の状態に関する情報を提供するように構成された出力装置と、を含むことを特徴とする薬剤搬送監視装置。

【請求項 2】

前記注入部位領域の状態に関する情報は、推定された注入部位領域のモデル状態および注入部位領域に通じる液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータが浸透を示す場合に、
状態に関する警告、警報および / またはグラフ表示 / 数値表示を出力することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路の圧力および抵抗を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記プロセッサは、液体輸送経路の圧力と、液体輸送経路の抵抗と、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報の少なくとも 1 つとに基づいて、注入部位領域の状態のモデルを作るようにさらに構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記モデルは、注入部位領域における液体およびタンパク質の状態を含むことを特徴とする請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記モデルは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスにさらに基づくことを特徴とする請求項 5 に記載の装置。

【請求項 8】

測定された複数の液体状態のパラメータの履歴を保存するように構成されたメモリをさらに含み、

前記モデルは測定された液体状態のパラメータの履歴にさらに基づくことを特徴とする請求項 5 に記載の装置。

【請求項 9】

前記入力情報は、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記患者の情報は、患者の体重、患者の身長、患者の体表面積、患者の年齢、および患者の性別のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記薬剤情報は、薬剤の化学的性質、薬剤の濃度、薬剤の注入速度、および薬剤に関する少なくとも 1 つの希釈剤または添加剤の性質のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の装置。

【請求項 12】

前記 V A D の情報は、V A D の型、V A D の大きさ、および V A D の位置のうち少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の装置。

【請求項 13】

前記プロセッサは、瞬間的な流体状態のパラメータ、フィルタ処理された液体状態のパラメータ、および液体状態のパラメータの長期傾向のうち少なくとも 1 つを記録するように構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 14】

前記圧力は、液体輸送経路の出口において測定されることを特徴とする請求項 3 に記載の装置。

【請求項 15】

抵抗は、プロセッサによって薬剤の平均注入速度中に導入された小規模な変動に基づいて測定されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 16】

小規模な変動は、液体輸送経路中で結果的に生じる圧力変動と関係することにより、液体輸送経路への入り口においてキャパシタンスおよびインピーダンスをさらに測定することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 17】

前記出力装置は、情報を表示するように構成された表示部を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】

注入部位領域の状態は複数の予想された液体状態のパラメータを含み、
複数の測定された液体状態のパラメータが複数の予想された液体状態のパラメータの既定範囲内にない場合、情報は警告を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 19】

入力情報を受信するステップと、
血管接近装置 (V A D) によって薬剤を患者の注入部位領域にまで搬送するための液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータを測定するステップと、
測定された複数の液体状態のパラメータと入力情報とに基づいて、注入部位領域のモデル状態を決定するステップと、
注入部位領域の状態に関する情報を提供するステップと、を含むことを特徴とする薬剤の搬送を監視するための方法。

【請求項 20】

前記注入部位領域の状態に関する情報は、推定された注入部位領域のモデル状態および注入部位領域に通じる液体輸送経路の複数の液体状態のパラメータが浸透を示す場合に、状態に関する警告、警報および / またはグラフ表示 / 数値表示を含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路の圧力および抵抗を含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

複数の液体状態のパラメータは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスを含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

プロセッサは、液体輸送経路の圧力と、液体輸送経路の抵抗と、患者の情報、薬剤情報、および V A D の情報の少なくとも 1 つとに基づいて、注入部位領域の状態のモデルを作るようにさらに構成されていることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記モデルは、注入部位領域における液体およびタンパク質の状態を含むことを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記モデルは、液体輸送経路のキャパシタンスおよびインピーダンスにさらに基づくことを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

測定された複数の液体状態のパラメータの履歴を保存するように構成されたメモリをさらに含み、

前記モデルは測定された液体状態のパラメータの履歴にさらに基づくことを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

前記入力情報は、患者の情報、薬剤情報、および VAD の情報のうちの少なくとも 1 つを含み、

前記患者の情報は、患者の体重、患者の身長、患者の体表面積、患者の年齢、および患者の性別のうちの少なくとも 1 つを含み、

前記薬剤情報は、薬剤の化学的性質、薬剤の濃度、薬剤の注入速度、および薬剤に関する少なくとも 1 つの希釈剤または添加剤の性質のうちの少なくとも 1 つを含み、

前記 VAD の情報は、VAD の型、VAD の大きさ、および VAD の位置のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 28】

抵抗は、プロセッサによって薬剤の平均注入速度中に導入された小規模な変調に基づいて測定されることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 29】

注入部位領域の状態は複数の予想された液体状態のパラメータを含み、

複数の測定された液体状態のパラメータが複数の予想された液体状態のパラメータの既定範囲内にない場合、情報は警告を含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 30】

方法をプロセッサに実行させるためのコンピューターに読み込み可能な命令を含むことを特徴とする請求項 19 ~ 29 のいずれかに記載のコンピューターに読み込み可能な記録媒体。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダッドリー、ハリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 パサデナ

(72)発明者 ローゼンタール、ステファン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 ベスレヘム

Fターム(参考) 4C066 AA09 BB01 CC01 DD01 EE02 FF05 QQ22 QQ44 QQ46 QQ72
QQ74 QQ77 QQ78 QQ82