

(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2005-524436

(P2005-524436A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int.C1.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A61B 19/00

A61B 19/00

502

4C038

A61B 5/00

A61B 5/00

102A

4C117

A61B 5/145

A61B 10/00

Y

4C167

A61B 10/00

A61M 25/00

410D

A61M 25/00

A61B 5/14

310

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁)

(21) 出願番号

特願2004-500681 (P2004-500681)

(86) (22) 出願日

平成15年5月2日 (2003.5.2)

(85) 翻訳文提出日

平成16年10月28日 (2004.10.28)

(86) 國際出願番号

PCT/US2003/015328

(87) 國際公開番号

W02003/092489

(87) 國際公開日

平成15年11月13日 (2003.11.13)

(31) 優先権主張番号

10/137,709

(32) 優先日

平成14年5月2日 (2002.5.2)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人

501458302

イーモニターズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01877
6トウクスベリー・クラークロード500

(74) 代理人

100060782

弁理士 小田島 平吉

(72) 発明者

クーリ, シュクリ・エフ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02090
0ウエストウッド・マージエリーレーン1
78

(72) 発明者

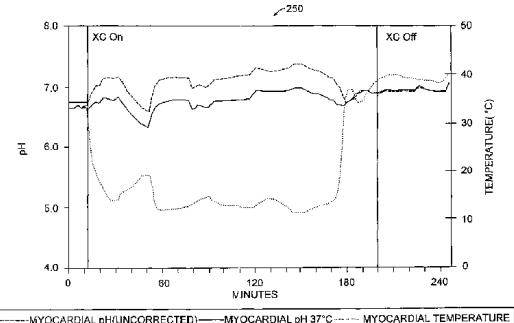
トリナー, パトリク

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02026
6デダム・カーブストリート122F ターム(参考) 4C038 KK08 KL01 KL09 KX01 KY08
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織pHモニターのシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明は診断法および/もしくは外科手術法を制御するためのシステムとしての組織のpH測定値の使用に関する。本発明はまた、組織pH測定を実施するために使用される装置に関する。リアルタイムの組織pH測定値が組織の虚血部分を決定し、ユーザーに外科手術中およびその後の処置法の経過を提供するための方法をとして使用することができる。組織に虚血が存在することが発見される時は、ユーザーは目的部位への保存流体の最適な送達を実施し、そして/もしくはその部位のpHを上昇させるために手術の実施法の変更を実施することができる。好ましい態様には、患者の組織を左心室の前壁内に配置された第1のpH電極と接触させることおよび更に、患者の組織を左心室の後壁中に配置された第2のpH電極と接触させることの段階を含んで成る、組織中のアシドーシスを検出する方法が含まれる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1部位の組織中に挿入するための第1のpH電極のプローブおよび第2のpH電極のプローブ、

複数の部位への流体流量を制御するために流体源に接続されたマニホールドを有する流体送達システム、

モニター操作を実施するようにプログラムされたデータ処理システム、および

モニター操作を表示する表示装置、

を含んで成る組織モニターシステム。

【請求項 2】

組織のpHが虚血を示す閾値レベルから逸脱しているかどうかを決定するために組織のpHデータがモニターされるように、第1および第2のpH電極のプローブが患者の組織に接触する請求項1のシステム。

【請求項 3】

データプロセッサーおよび、流体送達システムに接続された制御装置を更に含んで成る請求項1のシステム。

【請求項 4】

制御装置が手術部位に送達される保存液の流量を制御する請求項3のシステム。

【請求項 5】

制御装置が保存液の温度を制御する請求項3のシステム。

【請求項 6】

制御装置が保存液の送達部位を制御する請求項3のシステム。

【請求項 7】

流体を送達するカテーテルを更に含んで成る請求項1のシステム。

【請求項 8】

組織の温度を測定する温度センサーを更に含んで成る請求項1のシステム。

【請求項 9】

送達システムが動脈の近位部分に冠動脈圧を適用する請求項1のシステム。

【請求項 10】

バルーンカテーテルを更に含んで成る請求項1のシステム。

【請求項 11】

逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを更に含んで成る請求項1のシステム。

【請求項 12】

第1および第2のpH電極のプローブの一方が経皮的カテーテルにより患者の心臓組織に対して配置される請求項1のシステム。

【請求項 13】

第1および第2のpH電極プローブの一方が腹腔鏡を使用して患者の組織部位に送達される請求項1のシステム。

【請求項 14】

第1および第2のpH電極プローブの一方が内視鏡を使用して配置される請求項1のシステム。

【請求項 15】

1部位の組織中に挿入するためのpH電極、

組織の温度を測定する温度センサー、

pH電極測定値および温度測定値に応答する組織pHを測定するプロセッサー、

モニター操作を表示する、プロセッサーに接続された表示装置、および

複数の部位への流体送達を制御するための流体源に接続されたマニホールドを有し、少なくとも1部位中に挿入することができるプローブを有する流体送達システム、

を含んで成る組織モニターシステム。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

組織 pH が虚血を示す閾値レベルから逸脱するかどうかを決定するために組織の pH データがモニターされるように、pH 電極が患者の組織に接触する請求項 15 のシステム。

【請求項 17】

流体送達システムに接続された制御装置を更に含んで成る請求項 15 のシステム。

【請求項 18】

制御装置が手術部位に送達される保存液の流量を制御する請求項 17 のシステム。

【請求項 19】

制御装置が保存液の温度を制御する請求項 17 のシステム。

【請求項 20】

制御装置が保存液の送達部位を制御する請求項 17 のシステム。

10

【請求項 21】

流体を送達するカテーテルを更に含んで成る請求項 15 のシステム。

【請求項 22】

送達システムが動脈の近位部分上に冠動脈圧をかける請求項 15 のシステム。

【請求項 23】

バルーンカテーテルを更に含んで成る請求項 15 のシステム。

【請求項 24】

逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを更に含んで成る請求項 15 のシステム。

【請求項 25】

pH 電極が経皮的カテーテルにより患者の心臓組織に対して配置される請求項 15 のシステム。

20

【請求項 26】

pH 電極が腹腔鏡を使用して患者の組織部位に送達される請求項 15 のシステム。

【請求項 27】

pH 電極が内視鏡を使用して配置される請求項 15 のシステム。

【請求項 28】

左心室の前壁内に配置された第 1 の pH 電極、

左心室の後壁内に配置された第 2 の pH 電極

を更に含んで成り、

ここで、プロセッサーが、第 1 および第 2 の電極により組織 pH がアシドーシスを示す閾値レベルより下に低下するか否かを決定し、第 1 および第 2 の電極により測定された閾値レベルおよび組織 pH に基づいて術後の予後を決定するように、心臓手術中に電極が組織 pH を測定する、

30

請求項 15 のシステム。

【請求項 29】

大動脈結紮期間中における不都合なアシドーシスを示す閾値レベルが 6.8 未満である請求項 28 のシステム。

【請求項 30】

複数の部位の心臓へ保存液を送達することによりアシドーシスを制御する制御装置を更に含んで成る請求項 28 のシステム。

40

【請求項 31】

制御装置が保存液の流量を変更する請求項 30 のシステム。

【請求項 32】

制御装置が保存液の温度を変更する請求項 30 のシステム。

【請求項 33】

制御装置が保存液の送達部位を変更する請求項 30 のシステム。

【請求項 34】

溶液を送達するカテーテルの先端を更に含んで成る請求項 15 のシステム。

【請求項 35】

動脈の近位部分上に直接的冠動脈圧をかけるための手段を更に含んで成る請求項 15 の

50

システム。

【請求項 3 6】

左主冠動脈口を栓塞するための手段を更に含んで成る請求項 1 5 のシステム。

【請求項 3 7】

逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを膨張させるための手段を更に含んで成る請求項 1 5 のシステム。

【請求項 3 8】

右冠動脈口をとおして保存液のボーラスを投与するための手段を更に含んで成る請求項 1 5 のシステム。

【請求項 3 9】

プロセッサーが第 1 および第 2 の電極で測定された pH の積算平均値を計算する請求項 1 5 のシステム。

【請求項 4 0】

第 1 の電極および第 2 の電極から組織 pH データを得ること、

組織 pH が組織 pH データからアシドーシスを示す閾値レベルより下に低下するか否か決定すること、および

閾値レベルおよび組織 pH に基づいて術後の予後を決定すること、
の段階を含んで成る組織アシドーシスデータの処理方法。

【請求項 4 1】

大動脈結紮期間中における不都合なアシドーシスを示す閾値レベルが 6 . 8 未満である請求項 4 0 の方法。

【請求項 4 2】

患者の組織を左心室前壁中に配置された第 1 の pH 電極と接触させること、

患者の組織を左心室後壁中に配置された第 2 の pH 電極と接触させること、

心臓手術中に第 1 および第 2 の電極で組織の pH を測定すること、

心臓手術中に第 1 および第 2 の電極で組織の pH をモニターすること、および

複数の部位の心臓に保存液を送達することによりアシドーシスを制御すること、
の段階を更に含んで成る請求項 4 0 の組織アシドーシスデータの処理方法。

【請求項 4 3】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の流量を変更する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 4】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の温度を変更する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 5】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の送達部位を変更する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 6】

心臓に保存液を送達する段階が更に溶液を送達するカテーテルの先端を再配置する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 7】

心臓に保存液を送達する段階が更に溶液をマニホールドをとおして誘導する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 8】

心臓に保存液を送達する段階が更に動脈の近位部分に直接的冠動脈圧をかける段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 4 9】

心臓に保存液を送達する段階が更に左主冠動脈口を塞栓する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 5 0】

10

20

30

40

50

心臓に保存液を送達する段階が更に逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを膨張させる段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 5 1】

心臓に保存液を送達する段階が更に右冠動脈口をとおして保存液のボーラスを投与する段階を含んで成る請求項 4 2 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 5 2】

pHをモニターする段階が第1および第2の電極で測定されたpHの積算平均値を計算することを含んで成る請求項 4 0 の組織アシドーシスデータを処理する方法。

【請求項 5 3】

心臓手術中に、前壁中に配置された第1のpH電極および後壁中に配置された第2のpH電極および温度センサーと、患者の心筋組織中の前壁を相互接触させること、

前壁および後壁のpHおよび温度を測定すること、

前壁および後壁のpHがアシドーシスを示す閾値レベルより下に低下するか否かを決定すること、および

pHがアシドーシスを示す閾値レベルより下に低下する場合に心筋組織中の前壁および後壁のpHを上昇させるために心臓に保存液を送達すること、
の段階を含んで成る心筋組織の目的部位のアシドーシスを是正することを更に含んで成る請求項 4 0 の方法。

【請求項 5 4】

心筋組織の目的部位のpHが0.1pH単位以上高められる請求項 5 3 の方法。

【請求項 5 5】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の流量を変更する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 5 6】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の温度を変更する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 5 7】

心臓に保存液を送達する段階が更に保存液の送達部位を変更する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 5 8】

心臓に保存液を送達する段階が更に溶液を送達するカテーテルの先端を再配置する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 5 9】

心臓に保存液を送達する段階が更に動脈の近位部分上に直接的冠動脈圧をかける段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 0】

心臓に保存液を送達する段階が更に左主冠動脈口を塞栓する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 1】

左主冠動脈口を塞栓する段階がバルーンカテーテルを使用して実施される請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 2】

心臓に保存液を送達する段階が更に逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを膨張させる段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 3】

心臓に保存液を送達する段階が更に右冠動脈口をとおして保存液のボーラスを投与する段階を含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 4】

心臓外科手術の後に冠血管再生術の妥当性を判定する段階を更に含んで成る請求項 5 3 の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6 5】

生存能力を有するが機能していない心筋を同定する段階を更に含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 6】

術後的心筋の pH をモニターする段階を更に含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 7】

pH を測定する段階が更に前壁および後壁における外科手術中の積算平均 pH を計算することを含んで成る請求項 5 3 の方法。

【請求項 6 8】

pH を測定する段階が再灌流法の終末時に pH を測定することを含んで成る請求項 5 3 10 の方法。

【請求項 6 9】

1 部位の組織中に挿入するための少なくとも 1 個の pH 電極、組織の温度を測定する温度センサー、少なくとも 1 個の pH 電極により発生される第 1 の信号および、温度信号により発生される第 2 の信号を処理するためのデータ処理ユニット、およびデータ処理ユニットによりもたらされる複数の測定値を表示するための図式によるユーザー表示ユニット、を含んで成る、組織モニターシステム。

【請求項 7 0】

図式によるユーザー表示装置が未補正組織 pH 測定値、補正組織 pH 測定値および組織温度を表示する第 1 の部分を有するウィンドーを含んで成る請求項 6 9 の組織モニターシステム。

【請求項 7 1】

図式によるユーザー表示装置が左心室前壁からの第 1 の pH 測定値と、左心室後壁からの第 2 の pH 測定値の比較を表示する第 1 の部分を有するウィンドーを含んで成る請求項 6 9 の組織モニターシステム。

【請求項 7 2】

異なる組織温度を含む一定期間にわたる比較を表示することを更に含んで成る請求項 7 1 の組織モニターシステム。

【請求項 7 3】

図式によるユーザー表示装置が設定、補正、待機、操作および数値モードを含む複数のモードを有する第 1 の部分を有するウィンドーを含んで成る請求項 6 9 の組織モニターシステム。

【請求項 7 4】

図式によるユーザー表示装置が、複数の pH 測定値から計算された時間的に変化する生存確率を示す測定値を表示する部分を有するウィンドーを含んで成る請求項 6 9 の組織モニターシステム。

【請求項 7 5】

設定、補正、待機、操作および数値を含む複数の操作モードを表示する第 1 の部分を有する第 1 のウィンドー（ここで第 1 のウィンドーは第 1 の組織 pH 測定値と第 2 の組織 pH 測定値の比較を表示するための第 2 の部分を有する）、および

複数の pH 測定値から計算された時間的に変化する生存確率を示す測定値を表示する第 2 のウィンドー、

を含んで成る、組織のモニターおよび診断システム中の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 7 6】

組織 pH および温度を示す複数の信号を処理するための図式によるユーザー表示ユニットと連絡した処理システムを更に含んで成る請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

20

30

40

50

【請求項 7 7】

組織の複数部位に流体流を提供するために流体送達システムに接続された制御装置を更に含んで成る請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 7 8】

組織 pH が虚血を示す閾値レベルから逸れているか否かを決定するために組織の pH データがモニターされ、表示されるように、pH 電極が患者の組織と接触する請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 7 9】

制御装置が手術部位に送達される保存液の流量を制御する請求項 7 7 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 0】

制御装置が保存液の温度を制御する請求項 7 7 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 1】

制御装置が保存液の送達部位を制御する請求項 7 7 の図式によるユーザー表示システム。

。

【請求項 8 2】

流体を送達するカテーテルを更に含んで成る請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 3】

組織の温度を測定する温度センサーを更に含んで成る請求項 7 7 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 4】

送達システムが動脈の近位部分上に冠動脈圧をかける請求項 7 7 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 5】

バルーンカテーテルを更に含んで成る請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 6】

逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを更に含んで成る請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 7】

pH 電極が経皮的カテーテルにより患者の心臓組織に対して配置される請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 8】

pH 電極が腹腔鏡を使用して患者の組織部位に送達される請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

【請求項 8 9】

pH 電極が内視鏡を使用して配置される請求項 7 5 の図式によるユーザー表示システム。

。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】****【0 0 0 1】**

本出願は 2002 年 5 月 2 日出願の米国特許出願第 10/137,709 号の継続出願であり、それは 2000 年 5 月 26 日出願の米国特許出願第 09/580,809 号の部分継続出願であり、それは 1999 年 6 月 23 日出願の米国特許出願第 09/339/081 号の部分継続出願であり、それは 1999 年 5 月 28 日出願の米国特許仮出願第 60/136,502 号に優先権を主張し、前記の出願の全教示を引用により本明細書に取り入れている。

【0 0 0 2】

電極セルアセンブリを使用し、体液の試料中に測定電極を浸漬することにより体液中の pH を決定することは当該技術分野で周知である。pH は H^+ イオン濃度のマイナス対数

10

20

30

40

50

の記号であることは知られている。血液の pH 値は血液の酸性度を表わす。低い pH により示される高い血液酸性度は、身体の器官が十分な酸素を供給されていないことを示し、最終的には有害であることが判明する可能性がある。

【 0 0 0 3 】

心筋組織中の組織 pH を測定することも当該技術分野で周知である。心筋組織中の pH の測定は、pH の減少により示される組織アシドーシスにより示されるような心筋虚血の存在を決定するために使用されてきた。心臓手術中に、大動脈は交差結紮され、心筋はその血液および栄養の供給を断たれ、それにより虚血から心臓に対する損傷の可能性を生じる。虚血は、虚血中に著しく低下し、アシドーシスになる心筋の pH をモニターすることにより診断することができる。

【 0 0 0 4 】

心筋組織の水素イオン [H⁺] もしくは pH の測定に対して多数の方法が示唆されてきた。1970年代の初期には心外膜（表面）電極が使用されたが再現性の欠乏および心筋のより深部の、より脆弱な層中の pH を測定することができないために却下された。ガラスもしくはポリマー先端をもつ突き刺し電極並びに光ファイバーのプローブが使用され、様々な結果をもたらしてきた。

【 0 0 0 5 】

更に、リン - 31 の核磁気共鳴（NMR）分光法および蛍光画像法は細胞内心筋 pH の測定を可能にし、様々な細胞、器官および動物のプレパラートに一般的に使用される。しかしこれらの方法は手術室環境にはいまだ適用することができない。

【 0 0 0 6 】

心臓手術はその複雑さ、手術を受ける患者の疾患の重篤度の広い変動および手術経過中の心臓への血液供給を遮断する必要、のために、傷害の主要な可能な原因である。安全な手術を決定するための典型的な規準は患者の術後の予後である。しかし、心臓への不都合な虚血障害を診断し、予測し、予防するために手術中に使用することができる方法には引き続き需要が存在する。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 7 】

心臓組織中の虚血もしくは組織アシドーシスは測定されてきたが、特に組織温度の広範な変動に直面する時に、組織およびとりわけ心臓のアシドーシスを予防そして／もしくは回復させるシステムおよび方法は未知であった。外科医は温度変化に直面して組織アシドーシスをいかに測定するか、そして一旦発見された組織アシドーシスをいかにして回復するかを知らなかつた。本発明は組織の虚血／アシドーシスを予防そして／もしくは回復するために、これらの pH 測定値に基づいて、虚血を診断し、手術の実施法を評価するために組織 pH 測定値を使用するシステムおよび／もしくは方法に関する。本発明は、一旦発見された組織アシドーシスをそれにより是正することができる方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

本発明は診断法および／もしくは外科手術法を制御するためのシステムとして、組織虚血の pH - 指導（pH - g u i d e d ）管理法もしくは、温度に対して補正された組織の pH 測定値の使用に関する。本発明の好ましい態様は具体的には、心臓手術を受けている患者に適用できる装置および方法に関する。それは組織電極（pH および温度双方を測定する）およびモニターを使用し、好ましい態様においては、大動脈結紮中に、心停止剤溶液の均一で有効な分配を達成し、そして心筋の虚血部分の適切な血行再開術を確保することを目的とする一連の段階を含んで成る。pH 指導心筋管理法を使用する当該方法は、手術の実施法の指針を与え、心臓への損傷を予防し、酸素遮断の安全な期間を延長し、そして心臓手術を受けている患者の予後を改善させる。

【 0 0 0 9 】

心筋の虚血部分を確定するための pH 指導心筋管理システムの使用は、外科手術中および手術後双方の実施法の具体的な方針に対するオプションをユーザーに提供することができる。これらのオプションには：虚血を減少させるために心臓に保存液（p r e s e r v

10

20

30

40

50

ation solution) の最適な送達を実施すること、心臓外科手術後の冠血行再開術の妥当性を判定すること、血行再開術から利益を得ると考えられる生存可能なしかし機能していない心筋を確定すること、外科手術の実施法の変更を促すこと、術後心筋の pH をモニターすることおよび、より新しい心筋保護剤の効果を評価すること、が含まれる。

【 0 0 1 0 】

目的部位への pH 指導心筋管理法で使用される pH 電極の送達にはいくつかの方法がある。電極はユーザーにより手動で送達することができる。電極はまた、経皮的切開部をとおしてカテーテルにより送達することができる。電極はまた、目的部位に内視鏡、結腸鏡もしくは腹腔鏡により送達することができる。従って、本発明の好ましい態様において、本方法は脳組織、骨格筋、皮下組織、腎臓および他の固形器官の組織、組織、筋肉 - 皮膚弁、または小腸もしくは大腸のような他の組織の測定に適用することができる。もう 1 つの態様において、アシドーシスは拒絶反応の初期の兆候であるので、拒絶反応の診断および / もしくは処置を補助するために、肝臓もしくは腎臓のような移植された臓器の pH を測定することができる。

10

【 0 0 1 1 】

特定の適用において、表面 pH の測定値、磁気共鳴測定値もしくは、光ファイバープローブもしくは内視鏡を使用する光学的方法を含む他のシステムおよび方法も pH を測定するために使用することができる。

20

【 0 0 1 2 】

ユーザーが目的部位に組織のアシドーシスが存在することを発見した時には、ユーザーはその部位の pH を上昇させるために、心臓に保存流体もしくは心停止剤流体の最適な送達を実施することができる。その部位に心停止剤溶液の最適な送達をもたらす幾つかのシステムおよび方法がユーザーに利用可能である。これらには：保存流体の流量を変更すること、流体の温度を変更すること、送達部位を変更すること、カテーテルの先端を再配置すること、保存流体をマニホールドをとおして選択的に誘導すること、動脈の近位部分上に直接的冠動脈圧をかけること、バルーンカテーテルで左主冠動脈を栓塞すること、逆行性冠静脈洞カテーテルのバルーンを膨張させる / 空気を抜くこと、右冠動脈口をとおして心停止剤のボーラスを投与することおよび、具体的な前以て形成された移植片をとおして心停止剤を誘導すること、が含まれる。

30

【 0 0 1 3 】

組織のアシドーシスが目的部位に存在することをユーザーが発見した場合は、ユーザーはまた、その部位の pH を上昇させるために外科手術の実施法に対する変更を促すことができる。外科手術法の変更の幾つかの代替法がユーザーに利用できる。これらには：心筋の具体的な部分の血行再開術の必要を決定すること、血行再開術の順序を変更すること、更なる血行再開術を提供すること、虚血時間を短縮するために手術もしくは外科医を変更すること、手術を中止することおよび、心肺バイパスからの患者の離脱を遅らせること、が含まれる。

【 0 0 1 4 】

pH 電極自体はそこで、銀のワイヤが Ag / AgCl (銀 / 塩化銀) のワイヤである銀ワイヤに接続されたケーブルをもつことができる。ケーブルおよびワイヤは収縮配管中に包まれたハウジングに収納されている。電極は銀のワイヤ、サーミスター (すなわち温度センサー)、pH センサーおよび、ゲル化電解質を収納するガラスのシステムを有する。電極は、ユーザーに使用前もしくは使用中に電極の配置を調整させ、長引く挿入後の電極の取り出しを容易にさせる湾曲可能な接合体 (joint) を有する。ガラスのシステムは組織中への直接の挿入を可能にするために尖っている。好ましい態様において、ガラスのシステムは鉛ガラスから製造されている。

40

【 0 0 1 5 】

電極はカテーテルおよび / もしくは内視鏡を使用してヒトの体内の 1 部位に送達することができるプローブ中に使用することができる。センサーは、データを記録し、処理する

50

ために使用することができるパーソナルコンピューターのようなデータ処理システムに接続することができる。コンピューターは温度制御システム運用のためにpHを補正し、ユーザーに患者の状態およびシステム状態および運用の変更を示すようにソフトウェアモジュールを使用してプログラムすることができる。システムはまた、進行中の外科手術における示された変更に関して外科医を促すことができる。コンピューターは流体送達システムを運用する制御装置に接続することができ、様々な温度および圧力センサーが患者の状態に関するモニターシステムにデータを提供することができる。

【0016】

本発明のもう1つの好ましい態様には、心筋組織のpHのオンラインの、リアルタイムの測定およびモニターが含まれる。とりわけ、心筋組織のpHは心臓手術を受けている患者の左心室前壁および後壁中でモニターされる。本発明の1アスペクトに従うと、心臓外科手術の経過中にもたらされる心筋pHデータを説明するために、組織中のpHと温度間およびpHと水素イオン[H⁺]間の相関が使用される。心筋pHの術中のモニターが外科医に対する心筋保護の妥当性のオンラインの判定および改善のための重要な方法(modality)である。心筋保護は心筋組織のアシドーシスからの保護と関連付けられる。アシドーシスのこの測定はまた、冠血行再開術の妥当性およびオフポンプの冠動脈バイパス移植の予後を評価するためのオンラインの手段を提供する。

【0017】

好ましい態様において、大動脈結紮期間中の積算(integrated)平均pHが左心室前壁および後壁双方でpH6.8以上に維持される時に、30-日および長期術後の改善された予後を達成する。好ましい態様において、左心室前壁および後壁で同時に測定すると、心筋pHは左心室心筋の全体的な酸-塩基平衡の信頼できる提示をもたらす。

【0018】

好ましい態様には、左心室前壁に配置された第1のpH電極と患者の組織を接触させること、および更に左心室後壁に配置された第2のpH電極と患者の組織を接触させることの段階を含んで成る、組織中のアシドーシスを検出する方法が含まれる。その方法には、心臓外科手術中に第1および第2の電極で組織のpHを測定すること、心臓外科手術中に第1および第2の電極で組織のpHをモニターすること、組織pHが、第1および第2の電極でアシドーシスを示す閾値レベルより下に低下するか否か決定すること、および閾値レベル並びに第1および第2の電極で測定された組織pHに基づいて術後の予後を決定すること、が含まれる。好ましい態様において、通常のおよび温度補正された組織pH範囲は7.10~7.30であり、やや軽度のアシドーシスは6.69~6.50の範囲にあり、重篤なアシドーシスは6.49~6.20の範囲にあり、非常に重篤なアシドーシスはpH 6.19である。

【0019】

本発明の以上およびその他の本発明の目的、特徴物および利点は、そこで類似の参照文字が異なる図面全体にわたる同様な部品を表わす付記の図面に示されるように、本発明の好ましい態様の、以下のより具体的な説明から明白であろう。図面は必ずしも実測に基づかず、本発明の原理を説明することを強調している。

【0020】

図1は、適切な血液および栄養供給を受けていない心筋の領域である心臓の虚血部分を確定するために組織pHを使用する方法および、この情報を巧みに利用し、適当な行動方針を追求するためにユーザーに利用できるオプションを表わす。ユーザーは最初に、患者の心臓にpH電極を送達する10。次にユーザーはモニター上に表示されるように組織pHを測定し12、組織中にアシドーシスが存在するか否か決定する14。組織アシドーシスが存在しない場合は16、pHを再度測定する12。好ましい態様において、pHはモニター上にpH測定値を表示されながら、電極により連続的に測定される。しかしあシドーシスが組織中に存在した場合は18、ユーザーはそれらに限定はされないが、以下の行動のような適当な行動を採るためにこの情報を利用する。

【0021】

10

20

30

40

50

ユーザーは1種もしくは複数の具体的な概要の介入法 (compendium of specific interventions) により心臓に保存液の最適な送達を実施することができる20。開胸心臓手術を実施するためには大動脈を結紮して、それにより心筋からその血液、栄養および酸素補給を断たねばならない。しばしば心停止剤溶液と呼ばれる保存液を通常、心臓およびその血管中に灌流して、時間に依存した虚血性損傷を予防する。一部は代謝過程によりもたらされる水素イオンの流失を示す組織pHの測定が保存液の部分的分配の良好な指標であることが示された。この分配は著しく不均一で、予測不可能であり、心停止剤溶液がこれらの部分に到達しないために、心筋壁のその部分がアシドーシスを患うことも示された。pH指導心筋管理法の主な目的は開胸心臓手術の経過中心筋の全部分において組織アシドーシスを予防することである。これは心停止剤溶液の適当で均一な送達および心臓の虚血部分の適当な血行再開を確保することにより達成される。これらは心筋のpHをできるだけ正常に近く維持することにより達成され、ここで正常なpHはとりわけ7.1~7.3の間にある。

10

【0022】

ユーザーはまた冠動脈バイパス移植、バルーン拡張もしくは冠血管内ステント挿入後の冠血行再開術の妥当性を評価する22。この機能性は組織血流の規模の指標として虚血期間中に組織中に蓄積する水素イオンの流失速度を利用する。新規に形成された大動脈・冠血管バイパス移植片をとおる流れの回復後にその移植片が存在する心筋部分のpHに変化がないことは不適切な血行再開を示す。他方、0.1pH単位を越えるpHの上昇は虚血性心筋への有効な組織流の回復を示す。

20

【0023】

ユーザーはまた、適当な冠血行再開術によりその機能を改善する、冬眠心筋として知られる、生存しているが機能していない心筋を確定することができる24。pH指導心筋管理法は、非収縮性心筋壁部分の、酸を生成する、すなわち組織のアシドーシスを示す能力がこの部分における生存可能性および機能不全の回復性の指標であることを示した。従つてこの方法は非収縮心筋部分の生存可能性を判定することができる手段を提供する。

【0024】

ユーザーはまた、組織pHに関する情報を得た後に手術の実施法の具体的な変更を促すことができる26。外科手術法のこれらの変更は図4に更に詳細に概説される。

30

【0025】

ユーザーはまた、術後期間中の心筋の酸・塩基状態をモニターし28、関連する問題を確定することができる。この機能性は術後の最初の72時間以内の集中治療ユニットにおける虚血発作の描写を可能にする。この方法は、術後の患者の部分的組織代謝および酸塩基平衡の連続的モニターが可能である。安定な血液pHに対して、0.1pH単位を越える心筋pHの低下は心筋のアシドーシスを示す。pHの低下が激しいほど、虚血程度をより著しく示す。この機能性は手術時に心筋中に電極を移植し、特別な胸管をとおしてそれらを体外に出すことにより達成される。電極はそれらを収納する胸管とともにそれらを単に引き抜くことによりモニターを終結した後に、外科集中治療ユニット(SICU)において引き出される。

【0026】

ユーザーはまた、組織アシドーシスの予防および患者の予後の改善における、より最近の心筋保護剤および保護法の効果を評価することができる30。心筋保護を改善するため、多数の薬剤が心停止剤溶液に対する添加剤として提唱されており、心停止剤の投与の新規の方法が探求されている。pH指導心筋管理法はこれらの新薬の効果の比較評価を可能にすることができる代謝マーカーおよび、その品質証明が大動脈結紮および再灌流期間中のアシドーシスの予防度であることができる手術内保護の度合いを改善する方法を提供する。心筋保護のこれらの方法を比較するために使用される変化物は大動脈結紮期間中もしくは再灌流の具体的な期間中の積算平均心筋pHである。これらの期間中の積算平均pHが高いほど、心筋保護の程度はより良い。

40

【0027】

50

図2は心臓組織へのpH電極の送達の様々な方法を表わす。ユーザーは直接の挿入を使用してpH電極を移植することができる40。これには心臓手術法期間中に患者の胸腔を開胸することおよび患者の心臓組織中に手で電極を配置することが含まれる。ユーザーはまた経皮的切開を使用してカテーテルによりpH電極を挿入することができる42。ユーザーはまた内視鏡、結腸鏡もしくは腹腔鏡を使用してpH電極を挿入することができる44。次にユーザーは組織のpHを測定し46、組織にアシドーシスが存在するか否か決定することができる48。アシドーシスが認められない場合は50、組織のpHを再度測定する46。組織にアシドーシスを認める場合は52、ユーザーは図1に概説されたような適切な行動方針を探ることができる54。

【0028】

10

図3は外科手術中、心臓への保存液の最適な送達を提供する方法を表わす。この方法において、ユーザーは最初に、心臓組織のpHを測定し60、組織にアシドーシスがあるか否か決定する62。アシドーシスが認められない場合は64、組織のpHを再度測定することができる62。好ましい態様において、pHは連続的に測定し、モニターされる。アシドーシスが組織に認める場合は66、ユーザーは1種もしくは複数の具体的な概要の介入法により心臓への保存液の最適な送達を実施することができる。心停止剤溶液の適切で均一な送達を実施するために使用することができる介入法はそれらに限定はされないが以下の操作(maneuvers)が含まれる。ユーザーは心停止剤溶液の最適な送達をもたらすために保護液の流量を変更することができる68。灌流担当者(perfusionist)は投与される心停止剤溶液の流量を制御する。pH指導心筋管理法は、アシドーシスを予防するために必要な流量が患者と心筋部分では異なることを示した。従って、心停止剤溶液の流量を変更することは組織pHを変更し、改善することができる。

20

【0029】

30

ユーザーはまた、溶液の送達を最適化するために保存液の温度を変更することができる70。心臓手術の経過中に広範にわたる可能性がある心筋温度の変更は様々な度合いの冠血管の収縮および拡張をもたらす。これが順次、心停止剤溶液の分配および更に組織アシドーシスのレベルに影響を与える。組織アシドーシスの回避は、心停止剤溶液の部分的分配に対する温度の効果に応じて、心停止剤溶液を冷却もしくは再度暖めることにより達成することができる。pH指導心筋管理法は、心停止剤溶液の部分的分配に対する温度の効果が極めて予測不能であることを示し、従って心筋の組織pHの連続的モニターが、心筋アシドーシスをもっとも予防しそうな心筋温度の決定を可能にする。冷却および再暖めの双方により、患者によって心筋pHに対する相反する効果が認められた。しかし、概して暖かい心停止剤を投与することが大部分の患者の組織pHの改善をもたらした。

【0030】

40

溶液の最適な送達をもたらすために、ユーザーはまた、心停止剤溶液の送達部位を変更することができる72。心停止剤溶液は幾つかの部位をとおして：大動脈根をとおり順行性に、右および／もしくは左主冠動脈口をとおり順行性に、新規に形成された移植片の近位末端をとおり順行性に、そして冠静脈洞をとおり逆行性に、送達することができる。pH指導心筋管理法は外科医に部分的アシドーシスをもっとも良く回避することができる投与部位もしくは部位の組み合わせを選択させる。

【0031】

ユーザーは送達を最適にするために心停止剤溶液を送達するカテーテルの先端を再配置することができる74。これは心停止剤が左主冠動脈口をとおして投与される時に非常に短い左主冠動脈をもつ患者に実施する必要があるかも知れない。それはまた、冠静脈洞中にあまりに深く挿入された逆行性カテーテル上で引き戻す際に役立つことができる。

【0032】

50

ユーザーはまた、溶液のスチール(steal)を減少させるためにマニホールドをとおして心停止剤溶液を選択的に誘導することができる76。心停止剤溶液は単一源から放射する数本のカテーテルを有するマニホールドをとおして送達することができる。マニホールドのこの配列は「七面鳥の足」として知られている。心停止剤溶液が2本以上のこれらの力

テー^{テル}をとおして同時に投与される時に、これらのカ^{テー}テルにより供給される様々な心筋部分への溶液の分配に著明な不均一性が存在する。溶液はしばしば、もっとも抵抗の弱い心筋部分、通常、冠動脈疾患のもっとも少ない心筋部分に供給するカ^{テー}テル中に優先的に移動する。これが「スチール現象 (steal phenomenon)」と呼ばれるものである。組織の水素イオンの流失速度が組織流の大きさを示す事実を利用する心筋pHのモニターは、心筋のどの部分が心停止剤溶液を受け、どの部分が「スチール」現象のために心停止剤が欠乏するかを決定することができる。スチールに遭遇する時は、心停止剤溶液の分配の均一性は、スチールの原因のカ^{テー}テルを栓塞し、アシドーシスを示す領域のみに流れを具体的に誘導することにより達成することができる。

【0033】

10

ユーザーはまた、新規に形成された移植片をとおして心停止剤流を遠位に誘導するため動脈の近位部分に直接の冠動脈圧をかけることができる⁷⁸。この圧力は溶液が優先的に近位に流れることを防止することができ、心停止剤溶液を低いpHをもつ領域に遠位に押し出して、その領域の組織アシドーシスを低下させる。

【0034】

ユーザーは冠静脈洞をとおす、もしくは最近形成された伏在静脈移植片の近位末端をとおす逆行性心停止剤の送達中に左主冠動脈口のバルーンカ^{テー}テル栓塞を実施することができる⁸⁰。左主冠動脈のバルーンカ^{テー}テル栓塞は、溶液がもっとも抵抗の少ない経路をとおって、心停止剤溶液を低いpH領域に押しやるスチール現象を防止する。この方法は低pHを示す領域のアシドーシスを回復させることができる。

20

【0035】

ユーザーはまた、心停止溶液が順行性に投与されている間に逆行性冠静脈洞カ^{テー}テルのバルーンを膨張させることができる⁸²。通常、心停止剤が順行性そして逆行性に同時に送達されている場合は、冠静脈洞中のバルーンは収縮したままで維持される。心停止剤が順行性そして逆行性に同時に送達される間、冠静脈洞中のバルーンが膨張して維持される場合には、心停止剤溶液のより均一な分配を達成することができる。

【0036】

30

ユーザーはまた、右冠動脈が主要な非塞栓血管である時に右冠動脈口をとおして心停止剤のボーラスを投与することができる⁸⁴。大動脈根が開放している開胸心臓手術の経過中は、心停止剤を左冠動脈口に加えて右冠動脈口をとおして投与することができる。しかしこれは面倒で時間のかかる可能性があるので、一般的な方法ではない。pH指導心筋管理法は、右冠動脈が主要で、それをとおして心停止剤が投与されない場合には、左心室後壁が難治性心筋アシドーシスをより受け易いことを示した。従って、pH指導心筋管理法の経過中に後壁に難治性アシドーシスが遭遇された場合には、右冠動脈が主要である場合には右冠動脈口をとおして心停止剤のボーラスを投与することができる後壁への心停止剤溶液の適切な送達を確保させることができ、アシドーシスを回復させることができる。

【0037】

40

ユーザーはまた、組織アシドーシスが存在する時に、外科手術を促すことができる⁸⁶。組織アシドーシスをモニターすることにより、ユーザーはその時間をむだに使用することまたは標準的でないもしくは有効でない可能性のある外科手術法を試みることを回避することができる。更に、5%未満の僅かな患者においては組織アシドーシスを防止する知られた方法がなく、外科手術を急がなければならない。手術法を急ぐことにより、手術中に結紮される大動脈が計画より早期に緩められ、従って酸素の多い血液を心筋に到達させ、それによりアシドーシスを回復させる。

【0038】

前記のオプション⁶⁸～⁸⁶の1つがpHモニター上の組織pHレベルの表示により証明されるような虚血状態を緩和させない場合には、ユーザーは組織pHを上昇させることを試みるために記載された他のオプションのいずれかを使用することができる。

【0039】

図4は組織アシドーシスが存在することを決定後に、手術の実施法の具体的な変更を促

50

進するために pH 電極を使用する方法を表わす。この方法においては、ユーザーは最初に、心臓組織の pH を測定し 9.0、組織中にアシドーシスが存在するかどうか決定する 9.2。アシドーシスが認められない場合には 9.4、組織の pH を再度連続的もしくは定期的に測定する 9.0。組織にアシドーシスを認める場合は 9.6、ユーザーは手術の実施法を変更することができる 9.8。

【0040】

これらの変更にはそれらに限定はされないが、以下の方法が含まれる。第 1 に、心筋の具体的な部分の血行再開術の必要性を決定する 10.0。どれが具体的に血行再開術を要する心筋の部分であるかを確定する能力は人命に拘わる。血行再開術を要する部分は手術経過中の部分的アシドーシスの開始もしくは心房拍動に対する心筋の pH の応答を調べることにより決定することができる。心房拍動に対する応答は手術中に、術後に SICU において、そして心臓カテーテル挿入実験室において利用することができる。心房拍動に応答する組織部分中の 0.1 pH 以上の低下は、その部分に内在する冠動脈内に生理学的に重大な栓塞、および従ってその冠動脈を血行再開術する必要を示す。

【0041】

ユーザーはまた、血行再開術の順序を変更することができる 10.2。pH 指導心筋管理法は、大動脈結紮経過中に遭遇されるアシドーシスの程度を最少にするために、外科医に、最初に心筋のもっとも虚血性の部分を血行再開させ、それらをとおして心停止剤溶液を灌流させる。

【0042】

ユーザーはまた、冠動脈中への具体的な物質の栓塞に続発して起る可能性があるような、手術の経過中に遭遇される不測のアシドーシスに基づいて、心臓の更なる血行再開術をもたらすことにより手術手順を変更することができる 10.4。pH 指導心筋管理法はしばしば、術前には予測されなかった血行再開術を要する左心室壁の虚血部分の確定を伴なう。

【0043】

ユーザーはまた、虚血時間の期間を短縮するために手術計画を変更するかもしくは外科医を変更することができる 10.6。pH 指導心筋管理法は幾つかの方法で計画された手術の規模を縮小させる。pH モニターが是正することができない有意な量の心筋アシドーシスを表わす時は、更なる移植片の形成のような省略することができる手術の特定の部分の可能な利益よりも、虚血時間を短縮する必要性が重要になる。pH モニターはまた、この部分に真の必要を示さないために、外科医に手術の計画部分を棄却させる。これに関しては、pH 指導心筋管理法はまた、特に初期の研修医はこれらの手術の実施においてかなり時間がかかる可能性があるので、主治医の外科医に、手術のどの部分を彼／彼女が研修医に受け持たせることができるかそして、どの部分を主治医の外科医が自身で実行することができるかの情報を提供するために、研修医の教育に主要な役目を果たす。ユーザーはまた、pH 測定値に基づき手順の危険性が利益を越えることが認められる場合には、手術を中止することもできる 10.8。

【0044】

最後に、ユーザーは再灌流中の残留アシドーシスにより表わされる酸素欠乏が十分に満たされるまで心肺バイパスからの離脱を遅らせることができる 11.0。心筋アシドーシスの存在下での心肺バイパスからの離脱は術後に血行動態を悪化させ、しばしば心肺バイパスの再実施を急がせる可能性がある。心臓が大動脈結紮もしくは再灌流期間中に重篤な虚血にさらされる時には、虚血が正常レベルに回復するまでにはかなりの時間を要する可能性がある。

【0045】

前記のオプション、10.0 ~ 11.0 の 1 つが pH モニター上の組織 pH レベルの表示により表わされるような虚血状態を緩和することができない場合には、ユーザーは組織 pH を上昇させることを試みるためのこれらの記載された他のオプションのいずれかを使用することができる。

10

20

30

40

50

【0046】

図5は本発明に従う、組織アシドーシスをモニターするために使用されるpH電極136の好ましい態様を表わす。電極136は銀のワイヤ114に接続されたケーブル112を有することができる。好ましい態様において、銀のワイヤ114はAg/AgCl(銀/塩化銀)のワイヤである。もう1つの好ましい態様において、ケーブル112はガラスのシール118中を通過する白金のワイヤ116により銀のワイヤ114に接続されている。ケーブル112とワイヤ114、116は収縮配管122中に収納されるハウジング120中に収納される。電極136は銀のワイヤ114、サーミスター126、pHセンサー128およびゲル化電極130を収納するガラスのシステム124を有する。電極136はまた、それが使用される部位に電極136を固定させるための縫合溝132を有することができる。電極136はまた、使用前もしくは使用中にユーザーに電極136の配置を調整させる湾曲可能な接合体134を有することができる。ガラスのシステム124は組織中への直接の挿入を可能にするように尖っている。好ましい態様において、ガラスのシステム124は鉛ガラスから製造されている。電極は酸化チレンもしくはガンマ照射により滅菌することができる。本発明による使用に適するpH電極はVascular Technology Inc., Lowell, MassachusettsおよびTokyo, JapanのTerumo Corporationから購入できる。この具体的な電極は10mmまでの深さに組織中に挿入することができ、1mmの直径を有し、そしてプローブの遠位4mmにおいてpHセンサーを使用する。

10

20

30

40

50

【0047】

組織pHは重要な臨床的測定値である。pHの著明な低下として測定することができる局所的アシドーシスは虚血と関連づけられてきた。目盛定めおよび組織pH測定値の温度補正を可能にするために、温度を好ましくはpHと同時に測定する。pHの温度補正は特に十分な冷却を要する開胸心臓手術のような手術において重要である。pH電極はそれがpH感知センサー内に固定された温度感知素子を含む組み合わせpH/温度センサーを使用する。

【0048】

ガラスのpH電極は正確な臨床的pH測定値を得るためにもっとも一般に使用されている。それらは順次、内部の照合ワイヤと接触している電解質で充填された中空のガラスセンサーから成る。使用されるガラスの本質により、ガラス上に電位が生じる。この電位はガラスの外面と接触する非分析物溶液のpHと、内部のバッファー溶液の本質的に一定のpH間の差に比例する。

【0049】

電気的測定を実施するためには、完全な電気回路を形成しなければならない。従って、非分析物溶液との第2の電気的接触を形成しなければならない。これは針の照合電極の使用により実施される。それは一定のモル数の塩溶液と接触する塩化銀の針から成る。塩溶液は適当な隔離機構を使用して、この場合にはその開放末端が患者と接して配置される柔軟な管中に配置されたゲル化塩溶液の使用により、非分析物溶液、すなわち患者の組織と接して配置される。

【0050】

Nernstの式は一定の環境条件下では、ガラスpH電極の出力はpHと直線関係にあることを予測する。従って、センサーの電気的出力は簡単な直線曲線-フィットの使用によりpHに変換することができる。これは、それらから直線等式の勾配および補正定数を計算することができる2種の異なるpH値における電極の電気的出力を決定することを要する。pH電極の補正に一般に利用できる規準バッファーは4、7および10のpH値を有する。4および7pHのバッファーは本システムの好ましい態様による使用に好ましい。電極のゼロ-電位地点がpH7に近いために7-pHのバッファーが好ましい。もともと問題の大きいpH値がpH7より僅かに下にあるために、4-バッファーが好ましい。

【0051】

電極のこの種類の理論的感受性 - 勾配は 25 において 59.16 mV / pH である。実際の電極に対しては、それは僅かに低い傾向があり、その値は電極毎に僅かに異なり、特定の電極に対してはその有効寿命全体にわたり変動する。

【0052】

ゼロ電位点は、内部溶液および照合溶液の塩濃度のあらゆる差に対して補正後に、測定された出力電圧がゼロである非分析物の pH 値と定義される。従ってゼロ電位点は非分析物 pH 値が pH センサーの内部バッファーの pH 値と同一である時に起る。しかしこれらの条件下で測定が実際に実施される場合、概して非ゼロの電位が測定される。これは、センサーの内部照合ワイヤが露出される C1 の濃度が、照合針が露出される濃度と異なる時、もしくは双方の照合ワイヤが同一材料から製造されていない場合に起る。本システムの好ましい態様において、照合針は飽和 KCl ゲル中に浸漬され、他方センサーの内部照合ワイヤは内部バッファー中 0.87M 濃度の KCl に露出される。非分析物が内部バッファーと同様な pH 値、公称 25 で 6.33 pH を有する時は、この差が 25 で約 +30 mV の測定電位をもたらす。従って、真のゼロ電位点を測定するためにはそれから 30 mV を差し引くことにより測定電圧を補正する必要がある。ゼロ点補正のための目盛定め中に 7 pH バッファーが使用され、それが 6.33 にもっとも近い利用できるバッファー値である。

【0053】

前記のように、センサー毎に、そして同一センサーに対して長期間の間に output には理想的な値から、いくらかの変動が存在するために、pH センサーは各使用前に補正しなければならない。これは最初にセンサーをスロープバッファー (slope buffer) (4.00 pH) 中に、次にゼロ電位点バッファー (7.00 pH) に入れることによる補正手順中に自動的に実施される。マイクロプロセッサーが mV のセンサーの出力を読み、塩の差 (salt differential) に対して補正し、読みの値が安定する時を決定し、次に各センサーの勾配および補正因子を計算する。スロープおよびゼロ電位点双方は温度とともに変動し、モニターのソフトウェアにより補正される。

【0054】

pH 電極の pH / 温度センサー組み合わせ物は温度を測定するために精密なサーミスター素子を使用する。サーミスターは使用されているもっとも一般的な温度測定装置の 1 つである。それは金属酸化物の半導体セラミックの小ビーズから成る。物質の電気抵抗は非直線状に温度に逆比例して変動する。

【0055】

温度を測定するためには、正確に知られた抵抗を有するモニター中に固定抵抗と電気的に直列に配置される。直列の組み合わせ上に電圧をかけ、サーミスターと抵抗器の接合部の電圧を測定する。固定抵抗器と、かけた電圧の既知の値と一緒にこの測定値を使用して、サーミスターの抵抗を計算する。次にマイクロプロセッサープログラム中に保存された参照表により温度を決定する。本システムの好ましい態様とともに使用されるサーミスター-センサーはシステムのユーザーによる個別の補正を不要にさせるレベルの精度まで製造されている。

【0056】

pH 電極は前以て補正されて、電極の先端が pH 4.0 のバッファーを含むスリーブもしくはスリーブポケット内に封入されるように包装することができる。スリーブポケットはプラスチック材料から形成することができ、3 mm の内径を有することができる。患者の体内へのその挿入前に、スリーブのポケットを取り出して、電極の先端を例えばガーゼで乾燥拭し、pH 7.0 バッファーを含むビーカー中に電極を挿入する。この時点で補正は完了する。pH 4.0 のバッファー内に電極を包装することが、適当な補正に必要な因子である、電極をその保存中湿って維持させ、電極の補正に要する段階を 1 段階に減少させる。電極モニター中のソフトウェアは 1 段階の補正を示すように修飾することができる。

【0057】

10

20

30

40

50

pH電極、照合電極およびサーミスターが取り付けられている処理ユニットおよびモニターは、信号を処理し、20秒以下の間隔で次のデータを連続的に記録し、表示する：1) pH単位における組織pH、2) nモルの組織水素イオン濃度[H^+]、3) の組織温度、4) 37に補正されたpH、および5) pHの逆数 \log として計算された組織の水素イオン濃度[H^+]。37に対する補正は一連の測定値に基づいて決定される0.017pH単位/の因子に基づく。更に、モニターは特定期間の開始時と終結時に合図を与えることによる特定期間にわたる積算平均pH、[H^+]および温度の計算を可能にする。スレーブモニターをユニットに取り付けて外科医の正面に配置して、データの注文に応じた連続的な表示を提供する。データの連続的なリアルタイムの表示が心筋組織のアシドーシスを予防もしくは回復するためのpH指導心筋管理法の早急な実行を可能にする。

10

【0058】

心臓手術中のpH指導心筋管理法および心筋生存可能性の判定に、幾つかの装置もしくは用具を使用することができる。心臓手術中の具体的な心筋部分への心停止剤溶液の維持および分配は、幾つかの異なる装置および方法を使用して達成することができる。

【0059】

図6はGrand Rapids, MichiganのMedtronicにより供給される心停止剤送達システム140の「七面鳥の脚」形態を表わす。電極と一緒に送達システム140が心筋管理システムを形成することができる。システム140にはまた、コンピューターおよび制御装置158のようなデータ処理システム160が含まれる。データ処理システム160は患者の状態およびシステム状態の変更のような測定データ162を受け取るようにプログラムすることができる。データ処理システム160は流体送達システムの流体源144に取り付けることができる。データ処理システム160はまた、制御装置158を介して流体源に取り付けることもできる。制御装置158は流体送達システムを操作することができる。制御装置158は手術部位に送達される保存流体もしくは心停止剤流体の流量を制御することができる。制御装置158はまた、保存液の温度および保存液の送達部位を制御することもできる。システム140は様々な心臓の取り付け部位に源144から送達された心停止剤溶液の量を調整し、選択的に投与するために使用することができる複数の制御装置142を有する。システム140は心停止剤溶液の流量を制御する閉塞装置(occluder)もしくは弁146を含むことができる。

20

【0060】

システム140には心停止剤源144と様々な心臓部位間に取り付けられた幾つかの送達装置が含まれる。これらの装置は心停止剤溶液のそれらそれぞれの心臓部位への送達を可能にする。1つの装置は大動脈根に挿入することができるカニューレ148(Sarns Inc., Ann Arbor, Michigan)である。もう1つの装置は左主冠動脈口156内に挿入することができるSpencerカニューレ(Research Medical, Inc., Midvale, Utah)である。左主冠動脈口156中へのこの挿入は図7Aおよび7Bに示される。もう1種の装置は右主冠動脈口内に挿入することができる融通が効く金属カテーテル152(Medtronic, Grand Rapids, Michigan)である。カテーテル152はまた挿入されない状態で図7Aに示されている。もう1種の装置は心停止剤の送達のために伏在静脈移植片の近位端に取り付けることができる14ゲージのビード状の(beaded)針(Randal Faichney Corp., Avon, Massachusetts)である。静脈移植片への取り付けはまた図7Aに示されている。

30

【0061】

心臓手術中に心停止剤溶液を再分配するために、140の他の部位をとおって心停止剤を提供しながら、Spencerカニューレ150(Research Medical, Inc., Midvale Utah)のような球状カテーテルもしくは#3FFogerty Catheter(Ideas For Medicine, St. Petersburg, Florida)のようなバルーン先端カテーテルによる左主冠静脈洞口

40

50

をブロックすることを使用することもできる。更に、心臓手術中に心停止剤流体を再誘導するために、移植片の近位端をとおって心停止剤溶液を灌流しながら、新規静脈移植片の挿入部位に近位の冠動脈に一過性の閉塞圧をかける利用することもできる。閉塞圧は K e l l y 鉗子 (A l l e g i a n c e H e a l t h c a r e C o r p . , M c G a w P a r k , I l l i n o i s) の先端でガーゼの「ピーナツ」で維持することができる。

【 0 0 6 2 】

G un t r i e バルーンを先端にもつカニューレ (M e d t r o n i c , G r a n d R a p i d s , M i c h i g a n) を、逆行性の方法で、心停止剤の選択的投与のためにシステム 1 4 0 に取り付けて冠静脈洞に挿入することもできる。カニューレ 1 7 0 は図 8 に示される。この図において、それは静脈カニューレ 1 7 8 に配管 1 7 6 を介して取り付けられているように示されている。これは、p H 指導心筋管理法の一部として組織への心停止剤の送達を改善するために、冠静脈洞内の圧力を操作することを可能にする。圧力は冠静脈洞カテーテルの流体開口部を閉鎖して、冠静脈洞のバルーン 1 7 2 を膨張させ、そして心停止剤を順行性に送達することにより操作することができる。1 7 0 を 1 7 8 に接続する 1 m m の配管 1 7 6 が背圧を形成し、それが適当な順行性心停止剤の流れを妨げずに送達を改善する。冠静脈洞カテーテル 1 7 0 の流体開口部の開放もしくは閉鎖は弁 1 8 4 により制御することができる。静脈カニューレ 1 7 8 は通常、下大静脈孔中および右心房のより近位の開口部 1 8 0 中にその先端 1 8 2 を伴なって心肺バイパスの経路に挿入される。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

S a r n s , A n n A r b o r , M i c h i g a n により製造されるような水ヒータ-/クーラーを使用して心停止剤溶液の温度を操作することにより組織温度を変化させることは心臓手術中の心筋 p H を管理する補助をすることができる。更に、H E 3 0 G o l d 心停止システム (B a x t e r C o r p o r a t i o n , I r v i n e , C a l i f o r n i a) のような心停止システムを使用して心停止剤流の流量を変更することにより心停止剤溶液の灌流圧を変更することも心臓手術中の心筋 p H 管理の補助をすることができる。

【 0 0 6 4 】

心筋の生存性の判定および冠動脈狭窄の生理学的重要性の決定のための器具も使用することができる。器具は手術室もしくは心臓カテーテル挿入実験室のどちらでも使用することができる。

【 0 0 6 5 】

手術室では、例えば、S o m e r v i l l e , N e w J e r s e y の E t h i c o n により製造された拍動ワイヤを右心房上に配置し、G r a n d R a p i d s , M i c h i g a n の M e d t r o n i c により製造された外部ペースメーカーに接続することができる。p H 電極も心筋中に挿入することができる。5 分間の急速心房拍動に応答する心筋 p H の低下は組織虚血を表わすことができ、更に電極が配置されている心筋部分が生存可能であることを示すことができる。

【 0 0 6 6 】

心臓カテーテル挿入実験室においては、p H 電極は長い 0 . 0 1 4 ゲージのワイヤの先端に固定して、M i a m i , F l o r i d a の C o r d i s により製造されるような通常の 6 フレンチの心臓カテーテル挿入用カテーテルをとおして挿入することができる。カテーテルの先端は、研究されている冠動脈により内在される部分の心室壁に対して垂直に配置し、p H 電極は心内膜下中に侵入するように押し込むことができる。好ましくは電極は心内膜下中に約 5 m m 侵入するように押し込まれる。拍動は右心室中に前進され、外部ペースメーカー (M e d t r o n i c , G r a n d R a p i d , M i c h i g a n) に取り付けられた拍動ワイヤを介して達成される。再度、5 分間の急速心房拍動に応答する心筋 p H の低下が組織虚血を表わすことができる。

【 0 0 6 7 】

pH電極およびモニターシステムは心臓組織の虚血を決定する際の使用に対して説明されてきたが、pHシステムおよび方法は他の種類の組織にも同様に使用することができる。pHシステムは臓器移植における拒絶反応をモニターするため、腸間膜動脈虚血を判定するため、脳血流をモニターし、評価するため、そして整形外科手術におけるフラップをモニターするために使用することができる。

【0068】

pH電極は心臓移植過程において患者の切開、輸送および挿入中のドナー心臓の酸塩基状態および保存の妥当性をモニターするために使用することができる。

【0069】

pH電極は腎臓移植過程中およびその後の腎臓をモニターするために使用することができる。pH電極は大手術の経過中、そしてとりわけ腎臓移植中に腎臓への組織灌流のモニターに使用することができる。電極は心臓と同様な方法で腎臓に容易に移植可能で、7.2以上の組織pHレベルが適当な組織灌流を示す。特にドナー関連の心臓移植の目的のための腎臓の切開中の腎臓への損傷を検出し、回避することができ、従ってドナー関連腎臓移植のよりよい予後を確保することができる。移植前の輸送中の腎臓の保存もまた正常レベルのpHをモニターし、維持することにより確保することができる。これは臓器灌流用に特別に設計された装置内で血液で腎臓を一定に灌流することにより達成することができる。

【0070】

腎臓移植後、術後の直後48時間、腎臓内に電極を維持することは初期の虚血をモニターさせ、手術的介入によりこの虚血を回復させることができる。この期間の虚血は重大な悪い予後を予告することができる。移植された腎臓、機能の評価、およびその拒絶反応の検出もまた、カテーテル上に電極を配置して、腎杯中に逆行性に通過させることにより実施することができる。心臓につき前記に説明されたものと同様に、腎臓の実質組織とともに腎杯を穿刺することが、切迫したもしくは現実の拒絶反応を示すことができ、従って不都合な予後を示す。アシドーシスの早期検出は拒絶反応の主要な処置を促し、従って腎臓移植の予後を改善することができる。

【0071】

各電極はまた腎臓動脈再開術過程中の腎臓の血行再開術の妥当性の判定に使用することができる。生命に係わる狭窄腎動脈の血行再開術の効果は冠動脈の血行再開術の効果と類似の方法で手術中に決定することができる。血行再開術によりアシドーシスを回復しない場合は、アシドーシスを回復するための更なる手術中の手段を促し、従って血行再開術の不都合な予後を回避する。心臓におけるように、血行再開術によりアシドーシスを回復しないことは血行再開術法の不適切さを示し、状態を改善し、血行再開術の予後を改善するための更なる手術中管理の指針を提供する。

【0072】

pH電極はまた、肝臓移植時およびその後の肝臓をモニターするために使用することができる。pH電極は前記の腎臓のものに類似の重要なデータを提供するために肝臓中に挿入することができる。腎臓中の電極の使用の説明が手術中の経過のモニター、早期の拒絶反応の確定および拒絶反応過程を抑制するための手段を実施する際のpH電極の使用に関して肝臓に適用できる。

【0073】

電極はまた、主要末梢血行再開術中およびその後の末梢器官をモニターする際、そして救命手当において使用することができる。末梢器官の皮下組織中への電極の挿入は組織灌流の妥当性の情報を提供する。主として下肢の遠位半分の皮下組織中のこれらの部位で測定されたアシドーシスは末梢動脈閉塞もしくは不適切な心臓拍出を示し、心臓拍出を改善するための手段もしくは組織灌流の実施を急がせることができる。これらの手段には、直接的血行再開術手術もしくは薬理学的操作および/もしくは例えれば、下行大動脈中への例えば、Reading, PennsylvaniaのArrow Internationalにより製造されるような大動脈内バルーンの挿入を含むことができる。最近は、低

10

20

30

40

50

い心臓拍出症候を判定し、処置するためには中心の (central) 血行動態の手段のみが使用される。末梢器官の pH を測定することは、それが「適切な」心臓拍出量の維持における最終的目標である組織灌流の真の手段を提供するために、より優れた代替法を提供する。

【0074】

好みの態様の pH 電極はまた、整形外科手術において筋肉内およびフラップの皮下組織内に使用することができる。pH 電極による組織アシドーシスは皮膚および皮下フラップの損なわれた (compromised) 生存可能性を示すことが示された。電極は術後にフラップの縁内に配置され、術後 3 ~ 4 日まで pH をモニターされる。pH の低下はその後の失敗を予防するために手術中の介入法およびフラップの更新を急がせる。

10

【0075】

pH 電極はまた、腸の虚血の判定および処置において結腸に使用することができる。腸の虚血を判定し、回復させるために、pH 電極を以前に心臓カテーテル挿入法中に心臓に記載されたものと類似の方法でワイヤ上に配置することができる。pH 電極を先端にもつワイヤを末梢回腸中への通常の結腸鏡法中に Seattle, Washington の Olympia Medical により製造されたもののような結腸鏡をとおして挿入することができる。回腸の管腔内 pH は灌流の妥当性の信頼できる指標である。回腸の管腔内のアシドーシスは腸の虚血を表わし、虚血を回復するかもしくはその不都合な予後を予防するためのいずれかのための手段を急がせることができる。回腸の管腔内 pH の知識は、例えば腸の可能な切除を伴なう腹部の探索のような手術的介入法並びに心臓拍出および組織灌流を改善するための薬理学的介入法の開始を可能にする。

20

【0076】

好みの態様に従う pH 電極は他の器官に使用することができる。前記の器官に加えて、pH モニターシステムに取り付けた pH 電極を脳、膀胱、横隔膜および小腸のような器官中に挿入することにより、組織アシドーシスを測定し、操作し、そして回復させることができる。

【0077】

好みの態様に従う心筋 pH モニターシステムは冠血流の遮断中の心筋保護の妥当性および大動脈冠動脈バイパス移植片形成後の血行再開術の妥当性の双方を判定するための感受性の高いオンラインの手段を提供する。pH 指導心筋管理法はすべての相の心臓外科手術中の心筋組織アシドーシスを予防し、回復させる。心筋組織アシドーシスは心筋の虚血の大きさの信頼できる指標であることが示された。部分的心筋アシドーシスはまた、しばしば、ヒトの心臓手術の経過中に予測できない方法で遭遇される。最近の研究により、手術中に遭遇される部分的心筋アシドーシスの規模と不都合な術後患者の予後の発生率の間に直接的相関が示された。手術中の重篤な心筋アシドーシスはまた、心臓手術後の長期間生存を減少させることが示された。これらの観察は虚血および再灌流の条件下の筋細胞のアポトーシスの主要な引き金として、そして後の心臓不全の可能な原因としてアシドーシスを示唆した最近の実験的研究を考慮すると重要性を増す。

30

【0078】

図 9 は本発明に従う左心室前壁および後壁でモニターされた pH を図式により表わす。左心室前壁および後壁双方において心筋 pH (37 に補正) を測定し記録した。電極を 0 分に挿入し、5 分後に大動脈を交差結紮 (XC) した。大動脈根をとおして投与された温血心停止剤の最初のボーラスは双方の壁の pH の増加をもたらした。次に心停止剤の送達を中断し、伏在静脈の部分を左前方下行冠動脈 (LAD) に縫合する。この期間中に pH は前壁で 6.2 に、後壁で 6.4 に低下した。

40

【0079】

LAD に対する吻合を完了後、移植片の近位端 (矢印 A) をとおして連続的血液心停止剤を送達し、手術の残りの期間中維持した。それは前壁 pH の急速な上昇をもたらし、前壁への適切な心停止剤の送達および移植片の吻合の技術的な妥当性を示した。数分後、大動脈が切開されて、大動脈弁交換が開始された時、LAD 移植片に加えて冠静脈洞をとお

50

る、連続的な温かい血液心停止剤を逆行性に投与された。しかし、次の30分間には、LAD移植片および冠静脈洞をとある心停止剤の同時投与にも拘わらず、そして冠静脈洞のみをとある心停止剤溶液を送達すること、双方の部位をとあるその流量を二倍にすることおよびそれを15に冷却することを含む他の手段にも拘わらず、後壁のpHは低酸性レベルまで降下し続けた。左主冠動脈口を通って来るよう認められた血液の過剰な復帰量に基づくと、スチール現象が起っている可能性があることが疑われた。矢印Bにより示された時点において、Spencerカニューレを左主冠動脈口中に配置し、結紮し、従って近位方向の代わりに遠位方向にLAD移植片をとおって心停止剤溶液を駆動させた。この方法は後壁のpHの即座の劇的な上昇をもたらし、以前に疑われたスチール現象を確証した。

10

【0080】

公差結紮の最後の30分間にわたり、LAD移植片のみをとある心停止剤溶液の送達は前壁および後壁双方中に正常なpHを維持するのに十分であった。逆行性心停止剤は後壁を保護するのに有効ではなかったので、この期間にはそれを中止した。大動脈結紮の解放後(XCオフ)、患者は自然に脱細動し、彼の術後経過中、筋収縮剤の支援なしに心肺バイパスから離脱した。近位吻合を完了後、LAD移植片をとある流量は回復し(矢印C)、双方の壁でpHを正常にした(正常の心筋pH範囲は7.1~7.3である)。大動脈結紮期間中の積算平均pH(予後を予測することが示された)は前壁で7.12であり、後壁で6.60であった。心筋pHがモニターされない場合は、後壁のアシドーシスはもっとずっと重篤であり、損なわれた患者の予後の可能性が著しく増加されたであろう。

20

【0081】

アシドーシスは細胞のアポトーシスもしくはプログラムに組まれた細胞死の引き金を早期に引き、加速させる可能性がある。心臓において、アポトーシスは後の悪い予後、主として進行性心不全に現れる可能性がある。開胸心臓手術の過程中に、50%を越える患者において左心室の少なくとも1部分において中等度から重篤なアシドーシスに遭遇する。開胸心臓手術の過程におけるpH指導心筋管理法による心筋組織のアシドーシスの開始の予防はアポトーシスの引き金を引く可能性を減少もしくは回避し、従って後の不都合な術後の予後の可能性を減少もしくは回避する。

【0082】

好みの態様のもう1つのアスペクトに従うと、本システムは下記に考察されるように心臓手術が患者の傷害の主要な可能な原因であるという多数の指摘が存在するという認識を含む。第1に、概括的に心臓手術後の比較的低い30-日後の死亡率にも拘わらず、その死亡率および疾病率は心臓手術を受けている患者の比較的大きいサブセットにおいて、受け入れ難いほど高いままである。近年、特定の危険性の高い患者人口中で、ほとんど1/3の患者が冠動脈バイパス手術後に死亡もしくは心筋梗塞を患うようである。これらの比較的高い術後疾病率および死亡率は、これらの患者群におけるすべての患者の安全性は今日ですら理解しにくいままであることを示す。

30

【0083】

第2に、手術の死亡率の受け入れ難いほど高い危険性として認められるもののために、心臓手術を拒否される多数の患者がまだ存在する。これは、これらの患者が手術中もしくは手術後に重篤な傷害を被るかも知れないと外科医が心配することを示す。

40

【0084】

第3に、低い術後30-日の死亡率は心臓手術の安全性のそれほど良好な指標ではない。心臓手術は30-日死亡率が低い時ですら、増加した30-日疾病率、貧しい長期の予後およびかさむ経費を伴ない続ける。心臓外科医が、心臓手術後の病院の経過が全く問題なかった患者で、後になって術後心不全に遭遇することは珍しくない。アシドーシスはアポトーシスの主要な引き金と見なされており、同時に心臓アポトーシスが心不全をもたらすことができるという証明が、心臓手術の経過中にアポトーシスに係わる変化が引き金を引かれ、従って術後経過の、後になって現れる不都合な臨床症例の傷害的カスケードをもたらす可能性があることを示唆している。

50

【0085】

第4に、術後30-日の死亡率はすべての施設で常に低いわけではない。術前の危険性に適当に調整されると、30-日死亡率は様々な施設間の手術治療の質の、信頼できる比較指標である。この率は様々な施設間で4の因子だけ偏差をもつことが示された。これらの考察により、心臓手術における患者の安全性が脅かされていることが示される。心臓手術における患者の傷害の可能な原因の理解は安全性および従って心臓手術の患者の長期予後の改善に対して最大のものである。

【0086】

患者の傷害の1つの重要な原因は前記に考察したように心臓への血液供給の妨害である。ほとんどすべての心臓手術において、心臓は部分的もしくは全体的にその血液供給を一時的に遮断される。その血流の遮断後数分以内に心筋に進行性の病理学的虚血変化が起り始ることを考慮すると、心臓手術を受けているすべての患者に心筋傷害の時間依存性の危険性が存在する。これらの方法は心臓手術を受けているすべての患者においては心臓の完全な保護を達成するそれらの能力において限定されるが、心筋保護法として前記に説明されてきた概要の方法は主としてこの種類の傷害の予防を目的とする。この種類の傷害の時間依存性は特に長時間の大動脈結紮を必要とする複雑な手術において、最近の心筋保護法の保護効果を限定する。心臓手術の予後の決定因子を確定するために試みられてきたすべての研究において、大動脈結紮期間の長さおよび心肺バイパスの期間双方は術後の予後の重要な決定因子であることが常に示されてきた。

10

【0087】

心筋組織のpHのオンライン測定および、リアルタイムの心筋組織のアシドーシスの開始を予防し、もしくは逆転させる手段を指導するためのその可能性は本発明の重要な功績である。後の術後の予後および長期生存は術中の心筋管理の妥当性を示す。

20

【0088】

2種の重要な変数：大動脈結紮期間中の心筋組織アシドーシスの度合いおよび早期術後左心室駆出分画 (injection fraction) が心臓手術後の長期予後および生存の決定因子である。複雑な心臓手術後平均10年の追跡による研究において、一連の方法から、大動脈結紮期間中およびその後の双方に記録された最低平均心筋pHと、長期患者生存の間の直接的相関が認められる。手術経過中の様々な期間中にアシドーシスを経験した患者は経験しなかった患者に比較して、減少した生存を有した。心筋アシドーシスは本発明の好ましい態様に対する属性であり、心筋虚血および乏しい心筋保護の双方を反映しているために、長期予後に対する術中心筋保護の妥当性が好ましい態様において決定され、術中アシドーシスの予防が心臓手術後の長期生存を改善することを示す。

30

【0089】

本発明の好ましい態様により認められるように、心筋の不適切な保存および心筋虚血の開始のもっとも敏感な指標の1つが心筋組織アシドーシスの発達である。心筋は約70%の率の、身体のあらゆる器官のうちで最高の部分酸素抽出能を有する。心筋代謝はほとんど完全に好気性である。正常な代謝および適切な心筋灌流の条件下では水素イオンの生成および流失は平衡にあり、正常な組織の酸-塩基平衡をもたらす。解糖、グリコーゲン分解、アデノシン3リン酸(AMP)の加水分解、トリグリセリドの加水分解およびパルミテートからのトリグリセリドの合成はすべて、心筋細胞中の水素イオン生成源である。心筋がほとんど完全にその酸素供給を断たれた時の、全体的虚血条件下では、AMPの主要生成源は嫌気性解糖である。この状態においては、高エネルギーのリン酸塩の細胞内の減少および無機リン酸塩の増加が存在する。虚血期間の増加に従って、乳酸塩および水素イオンのレベル増加により解糖が阻害される。従って90分後に嫌気性解糖が終結する。この状態における水素イオンの蓄積は血流の減少もしくは中断のいずれかによる流失減少と合わせて、嫌気性解糖、グリコーゲン分解およびAMP加水分解からの生成増加による。部分的虚血期間には、減少した濃度の酸素が筋細胞に利用可能である。酸素の供給が組織の需要を満たさない時は、水素イオンの細胞内生成が増加する。次に水素イオンの生成速度が部分的心筋血流によるその流失速度を超えると、水素イオンは心筋組織中に蓄積する

40

50

。全身的および部分的心筋虚血双方の条件下で、水素イオンの蓄積はその生成速度およびその流失速度の双方に依存することを強調することが重要である。

【0090】

心筋部分への冠血流の遮断はその部分中の組織水素イオンおよびCO₂双方の急速な蓄積をもたらす。組織のアシドーシスは炭酸脱水素酵素の反応により、増加した水素イオンおよびCO₂生成をもたらす。これらの代謝物のピーク濃度は流れの遮断の30～45分後に到達される。これらの代謝物の蓄積の最大速度および到達したピークの組織濃度は、血流の遮断により課された虚血損傷の大きさに比例する。ピークに到達後、水素イオンおよびCO₂双方の濃度は徐々に低下する。この低下は進行性の虚血性細胞機能不全を示し、水素イオンおよびCO₂を生成する細胞の能力がその生存可能性のインデックスであることを示す。代謝的に、機能不全の、および死亡した心筋組織はこれらの組織への血液供給の遮断に応答して水素イオンおよびCO₂の上昇を示さない。

【0091】

心筋の収縮および機能の低下はアシドーシスの環境で起ることが知られている。水素イオンの蓄積は筋細胞に対する直接作用により、そして細胞内カルシウムとの相互作用により心筋の収縮を抑制する。心筋のPCO₂も同様に収縮を減少させることができている。全身的虚血の条件下では、大動脈結紮の期間全体に被った組織アシドーシスの規模および再灌流の最初の10分間中の組織[H⁺]の上昇率が、虚血後心臓機能不全の重要な予測指標である。全身的虚血および再灌流期間中の組織アシドーシスの規模を減少すると虚血後心臓機能不全を減少させる。

【0092】

心筋組織のアシドーシスは組織PCO₂もしくは水素イオン[H⁺]濃度の測定により定量化することができる。心筋組織PCO₂のオンライン測定には質量分析法が採用されてきた。実験的ラボラトリーにおいてはこの方法により信頼できるデータを得ることができるが、比較的長い安定化および応答時間のような固有の制約のために、手術室にはもたらすことができない。

【0093】

好ましい態様におけるpHおよび水素イオン検出システムは検出電極、照合電極および記録能力を伴なう連続的オンライン出力を提供するモニターから成る。図5において前記のように、電極は鉛ガラスの、銀/塩化銀検出表面をもつ、約10mmの長さ、そして1mmの直径の突き刺し型プローブである。電極はまた、心筋温度の同時測定のためのサーミスターを含む。照合電極は室温に維持され、塩橋(salt bridge)により皮下組織に接続される。電極の補正後、コンピューター化されたモニターシステムは心筋温度、pHおよび[H⁺]をリアルタイムで記録、表示する。心筋のpHおよび[H⁺]の値は温度の効果に対して、そして37に補正される。pH電極は好ましい態様において5～15秒の95%応答時間を持つ。それは6時間の間中、0.1pH単位未満の偏りを伴なって安定である。

【0094】

虚血条件下では、心筋のpH測定値は心筋組織PCO₂、局所的腸壁内ST-部分(ST-segment)の変化、部分的心筋血流、収縮機能および細胞内高エネルギーリン酸塩貯蔵物を含む、虚血の他の確立されたマーカーと相關する。

【0095】

好ましい態様に従う電極は意識のある長期にわたるイヌモデルにおける部分的虚血症例を表わす際、そして心肺バイパスを付けたイヌ被検体における全身虚血変化を測定する際に感受性である。部分的虚血を被ったイヌ心臓において電極および核磁気共鳴(NMR)分光法で実施された同時測定は本発明の電極-由来pHとNMR-由来のpH間の高度の相関を示す。これらの方法における電極-由来のpHはまた、図10Aおよび10Bに示されるように、心筋組織ATPの変化と良好に相關する。

【0096】

血液もしくは組織の温度と、酸の生成および流失と独立のpH間には直接の相関が存在

10

20

30

40

50

する。低体温症単独は組織 pH の上昇をもたらす。1 毎の組織温度変化に対し 0.017 単位の pH の対応する変化が存在することが、様々な動物の種類において示された。従って低体温症の存在において pH 上昇のないことは相対的アシドーシスを示す。この補正因子およびその決定因子が本発明の好ましい態様の pH モニター中に構築される。冷却心停止剤の送達中に遭遇するような心筋温度の広範な絶え間無い変化に直面すると、pH モニターは 3.7 に連続的に補正された pH もしくは $[H^+]$ を表示する。これは外科医に、pH に対する温度の効果を制御し、図 1.1 に示した酸 - 塩基代謝のみによる変化を決定させる。

【0097】

水素イオンに対する pH の相関は対数的である: $pH = 10 \log [H^+]$ 。従って pH 目盛に沿った等しい数字の変化が水素イオン濃度の対応する等しい変化を反映しない。単位における pH とナノモルにおける対応する $[H^+]$ 間の相関を表わす図 1.2 に示すように、7.0 から 6.9 への pH の低下は 30 n モル / L の $[H^+]$ の増加を反映する。6.1 から 6.0 への 0.1 pH 単位の同様な低下は $[H^+]$ の 206 n モル / L の増加を反映する。虚血期間中の心筋 pH の変化を評価する時には、心筋 pH の進行的降下は生成されている指数的に高い量の酸を反映することに注目しなければならない。

【0098】

大動脈結紮期間中の積算平均 pH は心筋保護の妥当性の決定因子である。この期間の低い積算平均 pH レベルは乏しい心筋保護と直接関連する。心筋保護は術中および術後の強心剤の支援の必要性、クレアチニーゼイソ酵素レベル、心電図変化および放射線核種心室造影法の結果に基づいて考案される臨床的評点により評価される。記録された低い心筋温度にも拘わらず長期間の虚血と関連したアシドーシスの悪化した臨床効果が認められる。

【0099】

図 1.3 は 51 歳男性の、3.7 に補正され、大動脈弁交換および下行冠動脈 (LAD) 左前壁への CABG の経過中にオンラインで得られた心筋 pH 曲線を示す。図は血液心停止剤溶液の送達部位、期間および速度を示すことによる、血液心停止剤送達法の記録を提供する。図はまた、前壁および後壁双方の適切な心筋保護の 1 例を提供する。2 本の縦の破線の間に示した交差結紮期間は 2 時間 20 分であり、その間、心筋温度は約 2.0 に維持される。温度補正心筋 pH は 3.7 pH として縦軸上に記入され、すなわち pH は心筋温度が手術期間中 3.7 で一定に維持された場合のものとして表わされる。心停止剤の送達部位は横軸上に示した送達期間および縦軸上に示した心停止剤送達速度に従ってプロットした記号により示される。遠位伏在静脈移植片が LAD に縫合されている期間を除き、血液心停止剤は最初は移植片をとおって LAD へ、その後冠静脈洞をとおって逆行性に連続的に送達される。大動脈結紮の期間全体の平均積算 pH は前壁で 7.05、そして後壁で 6.97 であり、主として逆行性送達により適切な心筋保護が達成されたことを示す。適切な代謝保護は大動脈結紮中、6.8 以上の平均 pH と釣り合う。結紮の解放後、後壁の pH は低下したが、近位の吻合の終結後は、移植片をとおる血流の確立により回復した。この患者は大動脈結紮のほぼ 2.5 時間後に自然脱細動を経験し、離脱時もしくは術後のあらゆる他の時間に強心剤の支援を要しなかった。(Ant = 前壁、CP = 心停止剤、Est'd = 移植片をとおって確立、LAD = LAD 移植片の近位端をとおる心停止剤送達、LM Ostium = 左主冠動脈口をとおる心停止剤送達、Post = 後壁、Root = 大動脈根をとおる心停止剤送達、Retro = 冠静脈洞をとおる心停止剤の逆行性送達、XC = 交差結紮)。

【0100】

それに対し、図 1.4 は前壁が適切に保護されているが、後壁が保護されていない臨床状況を例示する。温度補正 pH は左心室 (LV) 後壁で 6.0 に達し、右心室 (RV) では 5.8 の低さに達した。これは、大部分、冠静脈洞および大動脈根をとおる、高速の血液心停止剤の連続的送達に際して発生した前壁および後壁 pH 間の違いを表わした。その当時、アシドーシスを回復させると考えられる pH 指導手段は知られておらず、心停止剤は順

10

20

30

40

50

行性および逆行性双方で送達されていた。大動脈結紮期間中の積算平均 pH は LV 前壁で 7.30、LV 後壁で 6.25、そして RV 前壁で 6.05 であり、LV 後壁と RV 前壁の乏しい保護を示した。心臓は 3 回脱細動され、患者は心肺バイパスから離脱するため有意な強心剤の支援を必要とし、術後 24 時間強心剤の支援を継続して必要とした。記号 = 冠静脈洞心停止剤、= 逆行性心停止剤、= 順行性および逆行性心停止剤に注意されたい。700 人を超える患者における臨床経験により、前壁および後壁双方の積算平均 pH が 6.8 以上に維持される患者は大部分、大動脈結紮の期間が 3 時間を超えた時で 10 すら、有意な強心剤支援を伴なわずに心肺バイパスから離脱するようであることが示された。

【0101】

過去 20 年間にわたり、心筋保護の新規の方法が開発してきた。これらの方法は心筋に対する心停止剤の組成、温度および投与経路を中心に展開された。心筋 pH モニターはこれらの様々な方法の効果の臨床評価に対する新規の手段を提供した。血液心停止剤溶液と晶質 (c r y s t a l l o i d) を比較する研究において、大動脈結紮および連続的な冷却血液心停止剤による再灌流期間中には低レベルの組織アシドーシスが記録される。これは術後のより低い強心剤および機械的支援と相関し、術中の心筋アシドーシスの予防における晶質心停止に対する連続的な冷却血の優秀性を確立する。もう 1 種の分析は複雑な心臓手術の経過における 140 件の心筋部分における部分的アシドーシスの決定因子を検査した。それはその部分における心筋アシドーシスの開始の唯一の有意な決定因子として具体的な心筋部分への心停止剤溶液の送達の欠乏を強調した。投与された心停止剤溶液の容量、その投与法、もしくはその温度のどれも心筋アシドーシスの開始に影響を与えたなかった。

【0102】

図 15 は急速な心房拍動に対する前壁および後側壁の pH の応答を表わす。上部のバーは心拍率を示す。120 ピート / 分における 5 分間の拍動は前壁 pH の低下をもたらした。後側壁の pH は不变であった。比較応答は前壁の虚血を示し、後壁には示さなかった。この応答に基づくと、前壁への冠動脈供給は血行再開術されなかった。

【0103】

好みの pH 電極はまた、危険な冠動脈狭窄の生理学的重要性を評価するために使用してきた。冠血管造影法は概略的に冠動脈疾患の解剖学的程度の適切な判定を提供するが、問題の血管造影病巣の生理学的重大性を確証する必要がある状況が存在する。手術中に、血管造影法が利用可能でないか適さない状況にも遭遇する。これらの状況下で、心筋 pH を連続的に測定しながら心房拍動による増加した要求を心臓にかけることは、冠血管栓塞が生理学的に重大な場合に心筋 pH が低下する「ストレステスト」を形成する。適切な血行再開術法後に回復される 0.01 単位以上の心筋 pH の拍動誘発の低下は、この狭窄が血管造影法により容易に確証されない場合で、生理学的に重大な狭窄を示す。本発明のこの方法は、外科医が手術に関して、バイパスしなければならない生理学的に重要な病巣を確定する補助を与え、それは更に不適切な血行再開術が起った場合を検出するための手段を提供する。図 15 は悪性の心室不整脈を示した男性における左心室の前および後側壁の pH を示す。前記の拍動に対する応答は前壁の、疑念をもたれなかつた虚血を表わす補助を与えた。

【0104】

新規に形成された移植片をとある血液心筋保護剤の投与および新規に吻合された左内部乳腺動脈の茎状移植片をとある血流の回復に対する pH の応答は、新規に形成された移植片の効果および遠位吻合の技術的妥協性の良好な指標である。心肺バイパスからの離脱前の左心室の前壁および後壁の組織 pH の正常レベルへの回復は、適切な血行再開術の現れである。

【0105】

心肺バイパスおよび心筋保護下の心停止を使用する標準法に対する実行可能な代替法としてオフポンプ冠動脈バイパス手術が過去数年間にわたり浮上してきた。冠血管の露出に

10

20

30

40

50

役立つ多数の方法とともに、多数の安定化プラットフォームが外科医に利用可能である。幾つかのプラットフォームは遠位吻合の形成中に冠血管内シャントの使用に基づき、他方、その他は予備調整を伴ないもしくは伴なわずに冠血管栓塞法を使用する。選択的遠位灌流法は急性の虚血心筋を救出する。連続的心拍力および混合静脈モニターの使用に加えて標準の血行動態および心電図モニターが、心臓の適切でない(gross)取り扱いおよび配置により起る可能性がある部分的および全身的虚血の開始を検出するために近年利用できる唯一の手段である。好ましい態様の心筋pHモニターシステムの特徴は、拍動している心臓手術を実施している外科医に対する有用な付属物である。本発明のプローブサイズはそれを外科手術分野に得難いものにさせる。異なる心筋部分中でそれを移動し、再挿入できる能力は具体的な血管分布に沿ったpHの部分的決定を可能にする。急速な応答時間を伴なって部分的虚血変化を定量する能力は外科医に虚血発作の進展をモニターさせ、重大な虚血発作の結果を回避するために手術手順を変更させる。手術手順の変更には、近位吻合を実施する前に、冠血管内シャントの配置もしくは動脈の流入源をとる静脈移植片の灌流、あるいはまた、最初に近位吻合を実施することが含まれる。一過性冠血管栓塞を伴なう虚血を検出する能力は遠位吻合を実施する順序に影響を与える。LVの前壁および後壁双方の進行性アシドーシス変化により評価される全身的虚血に遭遇する場合は、外科医は望ましくない結果が起る十分前に「オフポンプ」法を中断することを決定することができる。

10

20

【0106】

従って、好ましい態様の組織pH電極/モニターシステムを使用する、左心室の前壁および後壁の心筋組織pHのオンラインモニターは、心臓手術の経過中に維持される心筋虚血の規模のリアルタイムの代謝的評価のための有効な臨床的手段を提供する。

30

【0107】

大動脈結紮期間中の積算平均pHがpH6.8以上に維持される時には、改善された術後30-日および長期の予後を認めた。左心室の前壁および後壁で自然に測定される時、心筋pHは左心室の心筋の全体的酸-塩基平衡の良好な提示をもたらす。

30

【0108】

具体的な態様において、心筋pHを変化させるように介入せずに、心筋pHがただモニターされる時に、50%の患者において、大動脈結紮期間中の平均pHは前壁もしくは後壁のいずれかにおいて6.3未満であることを認める。それに対し、もう1種の具体的な態様において、pH指導心筋管理法を適用すると、60%を超える患者が大動脈結紮期間中、6.8以上の平均pHを有し、より良い長期術後予後を有する。

40

【0109】

臨床的には、最適な代謝的保護は、好ましい術後の予後を予言する、6.8以上の温度補正積算平均pHにより定量化されるような大動脈塞栓期間中の重篤な心筋組織のアシドーシスの不在と定義することができる。

40

【0110】

心筋組織pH測定値は2種の方法で温度に対して補正される。pH電極の勾配に対する温度の物理的影响はpH電極の補正経過中Nernstの式の使用により補正される。温度によるpHの生理学的变化を説明するために、37に補正されたpHのプロットを作成するために0.017pH単位/の補正因子が使用され、それにより心筋温度の変化の影響に独立して、心筋の酸/塩基状態の比較的評価を可能にする。積算平均心筋組織pHおよび心筋温度値は前記のように、その期間中の心筋組織pHと心筋温度プロットの面積測定により大動脈塞栓期間に対して計算される。

50

【0111】

好ましい態様に従うと、オンラインpHモニターシステムは2基の測定プローブおよび、モニターに取り付けられた接続箱中に差し込む共通コネクターをもつ照合電極を伴なう、交流(AC)-電力のマイクロプロセッサーに基づくモニターである。2基のpHプローブおよび照合電極はpHセンサーと呼ばれる。1基もしくは双方のプローブから連続的なpHおよび温度測定値が得られ、モニター上に表示される。センサーはガンマ線殺菌に

より殺菌製造される。

【0112】

前記に説明されたように、pHプローブはpH感受性ガラスから製造された閉鎖末端ガラス管から成る。管にはその中に塩化銀でコートされた銀化ワイヤが挿入される電解質(KCl)溶液で充填されている。ワイヤは電気絶縁されたシース内に収納されるケーブルに取り付けられ、モニターに固定されている。ガラスの先端は使用中に心筋組織中に容易に挿入できるように、尖っている。サーミスターはガラス管の後部を囲むプラスチック中に埋められる金属酸化物セラミックの先端を有する。

【0113】

照合電極は回路を完結するために使用される。照合電極はKCl電解質液の、柔軟なプラスチック管中に挿入されたAg/AgClワイヤから成る。管の正面末端は使用中に組織(通常胸骨の近位)中への挿入を容易にするために小さい直径にテーパーされている。それはpH測定中に流体の大量の漏洩を防止するが、患者と電気的接触を維持する半透性物質が詰まっている。ワイヤは管のシールされた後方末端から突き出し、モニターに接続するケーブルに取り付けられる。

【0114】

プローブからのアナログ電圧信号は接続箱中に供給され、そこでアナログ信号を増幅して、あらゆる邪魔なノイズを除去するために調整する。次にアナログ信号をアナログからデジタルへの変換装置中でデジタル情報に変換される。このデジタル信号を次に、接続箱からモニターに供給し、そこで、モニター内で変換演算法を使用して、デジタル情報をpH単位に変換する。次に値をモニター画面上に表示する。

【0115】

pHモニターシステムとともに使用のためのモニターはシングルボードコンピュータおよび、センサーに接続する接続箱によりインターフェースするためのデジタル回路を含む専用回線、から成る。モニターはモニターのモードおよび動作を制御するユーザーインターフェースボタンをもつ液晶表示(LCD)のフラットタッチの画面表示を有する。pHシステムは回線動力であり(line powered)、その症例からのデータのみがメモリーに保存される。症例の結果をユーザーに印刷させることができる印刷機が存在する。モニターは心臓ポンプのポール、静脈(IV)用ポール上に固定するかもしくは平面上に配置することができる。

【0116】

システムおよびソフトウェアはAnn Arbor, Michiganに位置するTerumo Cardiovascular Systemsと共同で開発されている。図16は本発明の好ましい態様に従う、画面上に数値を伴なうユーザーインターフェースモニターの正面パネルを表わす。表面画面が値および警告を映すことに注目されたい。ストライプなしのプローブの値351の表示はpHプローブ上にストライプを伴なわないケーブルと関連する画面上に値を示す。状態バー352は印刷機の状態、プローブの状態、補正状態、フラッシュカードの状態および警告状態に関するユーザーメッセージを表示する。

【0117】

警告インディケーター353は、警告を始動する、ユーザーが規定した限界外にある数値を示し、テキストボックス内に「HI」もしくは「LOW」のインディケーターが示される。ストライプを付けたプローブの値355はpHプローブ上のケーブルのストライプと関連する。値のラベル354はpH、'、~およびTempである。プローブのアイコン356はモニターが接続箱およびソフトウェアに接続されていることを示す。警告アイコン357は警告の表示状態を示す(オン/オフ)。状態バーにおける心拍数アイコン358はソフトウェアが操作可能であることをユーザーに示す。非アクティヴな(inactive)値359もまたユーザーインターフェース画面上に表示される。システムモードのボタン360は異なるモード(使用可能(active)、補正、待機および動作)の間を選択するために、そしてラベルは操作モードの表示選択(数値および図式)のた

10

20

30

40

50

めに使用される。ソフトのボタン 362 はモードに特異的で、ソフトウェア駆動機能ボタンである。それらの目的は画面毎に変動することができる。

【0118】

図 17 は本発明の pH モニターシステムの好ましい態様に含まれるモニターの背面図を表わす。データ出力ポート 372 は外部コンピューターもしくはデータ獲得装置への pH 値の連続転送 (serial transmission) を可能にする。システムの電力スイッチ 374 はモニターへの電力をオンもしくはオフにする。モニターが切断される時は、もっとも新しい補正值および設定パラメーターがメモリーに保存される。ユーザーがモニターを再度オンに戻した後に、これらの値が自動的に呼び出される。接続箱コネクター 376 に対するモニターはモニターを接続箱に接続する円形コネクターである。電源コードコネクター 378 は AC 電力供給体に接続する電源コードのコンセントである。電源コードは病院等級の AC コードによりモニターシステムに供給する。印刷機カバー 380 は印刷機および紙を流失物から保護する。更に、モニターポールクランプ 382 はモニターポールクランプトレーへのモニターの容易な固定（および取り外し）を可能にする。

【0119】

図 18 は本発明の好ましい態様に従う接続箱 400 を表わす。接続箱センサー コネクター 402 はセンサー ケーブル コネクターのための容器である。ドレープクリップ 404 は接続箱にドレープ 布上にクリップさせる。モニターコネクター 406 に対する接続箱は接続箱接続に対するモニターのための円形のコネクターである。

【0120】

好ましい態様に従うセンサーは 2 基の pH 測定プローブおよび、モニターに取り付けられている接続箱中に差し込まれる共通のジャックを伴なう照合電極から成る。測定プローブは最少の抵抗を伴なう組織中への挿入のための尖った先端および、心筋組織中への過剰突入を防止するために先端から約 5/8" に直角の湾曲部、を伴なって設計されている。両 pH プローブは局所組織温度を測定するためのサーミスターを含む。温度測定は、測定された pH 値を対応する 37 に補正された値に変換する、プローブに対するあらゆる温度補正を計算するために使用される。照合電極は銀化 (silvered) ワイヤと堅く接触する固定バッファーから成る。照合電極上にはサーミスターは存在しない。プローブはケーブルに沿ったストライプにより相互から区別される。モニターに 2 基のプローブおよび照合電極を取り付けるこのケーブルは 6 - フィートの長さの電気絶縁された柔軟なケーブルである。

【0121】

両 pH 測定プローブは補正バッファー液中に浸漬されて包装することができる。この溶液は保存中にマイクロセンサーを安定化し、2 点補正期間中に予測可能な pH 値を確立するために使用される。

【0122】

各センサーは唯一回の使用を意図される。汚染から保護するために殺菌法が使用される。センサーは包装物が開封されず、損傷されない限り滅菌されている。各センサーは内側のフォイルのパウチ中そして次に透明な外側のパウチ中に個別に包装され、それぞれの上に印刷されたロット番号の使用期限の日時に示された推奨貯蔵寿命を有する。

【0123】

図 19 は本発明に従う pH モニターシステムに使用されるセンサーの検出末端 420 を表わす。照合電極 422 および少なくとも 2 基の pH プローブ 424 が存在する。

【0124】

図 20 は pH モニターシステムの好ましい態様に従う、ポールクランプとユーザーインターフェースモニターの取り付けを表わす。システムとともに使用のためのポールクランプは標準の心 - 肺機械のポール、静脈 (IV) ポールに取り付けられるかもしくは平坦な表面上に配置することができる。ポールクランプは容易な固定および取り外しのための整列コーンを伴なうアームおよびトレーから成る。モニターがトレー上に配置された後に、モニターの方向に固定ねじを押し上げ、モニターのポールクランプにモニターを固定する

10

20

30

40

50

ために時計廻りの方向に締め付ける。

【0125】

好みしい態様におけるセンサーの2点補正には、接続箱中へのセンサーコネクターの接続、照合電極からのキャップの取り外しおよび操作使用指導書により補正キュベット中への挿入、センサープローブの濯ぎおよび生理食塩溶液中の保存の段階が含まれる。更にその段階には、接続箱へセンサーアセンブリーコネクターを接続することおよびモニターを補正モードに設定することが含まれる。

【0126】

好みしい態様におけるセンサーの挿入には、濯ぎ液／貯蔵液からセンサープローブを取り出すことおよび心筋組織中へのそれらの挿入が含まれる。更に、照合電極を濯ぎ液／貯蔵液から取り出して、組織、例えば胸腔中に小さい切開をとおして挿入される。

【0127】

モニター458はモニターを「Operate(動作)」モードに設定することにより動作可能にされる。以下の表示オプションが選択される：データを観察するために表示モードを変更(選択は「数値」もしくは「図式」)、データをマークもしくは印刷、患者の温度モードを変更、および停止もしくはintegration停止。モニターを設定するために、標準の心-肺機械のポールもしくはIVポールにモニターポールクランプを堅く取り付けること、およびそれが固定されるまでポールクランプを締め付けること、を含む段階を使用する。更に、モニターをポールクランプのトレーに取り付け、整列コーン上に正確に配置されたトレー上にモニターを配置する。トレーの底部上の締め付けねじを使用してトレーを固定する。

【0128】

図21は本発明の好みしい態様に従うユーザーインターフェースモニターの表示画面470を表わす。モニターシステムが操作可能になると、システムの診断が自動的に走行試験をする。これらの試験はモニターおよび接続箱の電子機器の機能を確認し、フラッシュカードおよびフラッシュカードメモリーをチェックし、接続箱の補正データを確認する。起動系列が開始し、好みしい態様においてシステム診断試験は約40秒を要する。起動メッセージ下の時間バーが試験の進行を表わす。システム診断中にエラーが検出されると、図24の表示画面540に示すようなエラーメッセージが画面の中心に現れる。

【0129】

図22は以前の補正の使用を問いただす、本発明に従うユーザーインターフェースモニターの表示画面500を表わす。とりわけ、センサーが例えば、過去8時間以内に補正された場合に、システムは以前の補正を使用することができるかどうかユーザーにプロンプトする。

【0130】

図23は好みしい態様に従う交信のチェックについて、ユーザーに知らせるユーザーインターフェースモニターの表示画面520を表わす。画面520は接続箱がモニターに適切に接続されなかった場合に表示される。修復可能なエラーはOKボタンを押すことにより継続するためのオプションを提供する。エラーにも拘わらず継続のあらゆる結果がエラーメッセージ中に記載される。

【0131】

好みしい態様に従うと、システムの設定は注文に応じて構成される。以下はユーザーがインターフェースできる設定画面のリストである：ユーザーがいかにそしていつ、pHおよび温度値を印刷することを望むかに対するオプションを選択するための印刷オプション画面、患者のpHおよび温度のパラメーター値がユーザーが規定する限界外に出る時にユーザーに警告するための高いおよび低いパラメーターの閾値を設定するための警告画面、手術中に図式のフォーマットに表示されたどの値を見るべきかを選択するための図式による表示画面、一般的な画面パラメーター：モニターがどの言語を表示することを必要とするか、現在の日付、時間、日付フォーマット、を選択するための一般的な画面、並びに更に、パラメーターを含まない計算画面およびコンピューターもしくはデータ獲得システムにデ

10

20

30

40

50

ータを送るためのパラメーターを設定するためのシリアルポート構成画面。

【0132】

設定画面上のオプションを選択するためには、画面の上部のタブボタンを軽く押して6個の個別の設定画面の1つを選択する。タブボタンを押すと、古いタブボタンのハイライトが消えて、新規のボタンがハイライトになって、現在のタブを示す。図25はユーザーインターフェースモニターの表示画面550を表わし、本発明の好ましい態様に従う一般的な画面を示す。図26は印刷機のオプションを詳細に説明する、好ましい態様に従うユーザーインターフェースモニターの表示画面570を表わす。

【0133】

図27は好ましい態様に従う警告の設定を示すユーザーインターフェースモニターの表示画面580を表わす。設定モードの第2の画面は手術中の可能な問題についてユーザーに告知する警告をユーザーに設定させる警告画面である。この画面上には、患者のpHおよび温度パラメーターの許容できる範囲並びに患者の値が許容範囲外に出る時に音を出す警報の音量が設定される。

【0134】

図28は本発明の好ましい態様に従う図式表示を選択するためのユーザーインターフェースの表示画面600を表わす。操作モードにおいて、モニターpHシステムは図式フォーマットで患者のpHもしくは～値を表示することができる。グラフは2種の選択可能な期間にわたる値を示し、従って患者の値の変化を一目で認めることができる。設定モードの第3の画面である図式表示画面は、図式フォーマットで表示するためにユーザーにpHもしくは～値の間で切り替えさせる。図式表示設定画面上では、編集をタブし、値のボタンをタブし、そしてpHもしくは～のいずれかを選択し、その選択を受け入れるために再度編集をタブするように、選択および編集キーが表示される。

【0135】

図29は本発明の好ましい態様に従う、外部装置と交信するためのパラメーターの設定のためのユーザーインターフェースの表示画面620を表わす。この画面、シリアルポート構成画面は外部のシリアルプリンター、コンピューターもしくはデータ獲得システムと交信するためのパラメーターを設定するために使用される。外部装置に取り付けられると、システムは指示された振動数もしくは要求に応じて、手術の情報およびpH、'、～もしくは温度の値を送ることができる。

【0136】

図30は好ましい態様に従って補正されているモニターpHセンサーの図を表わす。pHモニターシステムに使用されるセンサーの2点補正のために、それは最初に、接続箱ケーブルに対してセンサーとモニターが堅く固定されていることが確認される。使い捨てセンサー・センブリー650には補正キュベット654中に含まれた2個の補正物質(cabilibrants)の1個中に埋めた2基のpHプローブ656が供給される。照合電極658は乾燥保存されて供給され、ユーザーは照合電極を補正キュベット中に挿入する。図31は好ましい態様の補正法を更に詳述しているユーザーインターフェースの表示画面670を表わす。

【0137】

この補正キュベット654は2種のシールされた部分(compartment)から成り、各部分は2種の異なるpHのバッファー溶液を含む。一方の部分はpHプローブの貯蔵/水和媒質として使用される。他方の部分はpHプローブおよび照合電極を第2の補正点に移す時に容易に穿刺することができる3枚の薄膜を有する。好ましい態様における補正は第1の補正バッファーと接しているpHプローブと照合電極により電圧を測定することから成る。次にユーザーは2基のpHプローブおよび照合電極を第2の補正バッファー部分に移す。補正後、プローブを使用前に第2の補正バッファー中に保存することができる。プローブを補正後3時間以内に使用することができる。

【0138】

待機モードにある間に、設定および補正ボタンは使用可能であり、プローブが補正され

10

20

30

40

50

た場合は操作ボタンが使用可能である。これらのモード中いつでもユーザーは待機モードにアクセスできる。待機モードにおいては、「停止」ボタンを押してすべての申し込みを閉鎖し、抜け出し(exit) ウィンドーおよびプロセッサーは低電力モードにある。「履歴」ボタンを押すと、フラッシュカード上に保存されたすべてのデータファイルを発見する。ユーザーはまた、症例のグラフを見たり、もしくは選択されたファイルを印刷するために履歴症例ファイルをリストから選択することができる。待機モードの「症例印刷」を押して、規定された時間間隔における、最後の症例を印刷機/シリアルポートもしくは両方に送る(「要約送達」および「印刷頻度」の設定モードの印刷機オプションの選択に応じて両方)。システム情報ボタンは以下の統計を表示する:モニターの一連番号、接続箱の一連番号、Windows CEバージョン、mPHソフトウェアバージョン、mPH構成番号およびポート番号。

10

【0139】

プローブを挿入する方法には灌ぎ液/貯蔵液からの2基のpHプローブの取り出しありびプローブ先端の直角湾曲部まで約5/8"の深さの心筋組織中への挿入が含まれる。挿入位置は、プローブが心臓腔中に侵入して、血液と直接接触することを防止するのに十分に厚い心臓の領域で実施しなければならない。

【0140】

プローブおよび照合電極はその場に縫合することができる。好ましい態様において、プローブおよび照合電極を取り出して、システムを再補正せずに再挿入することができる。

【0141】

図32に示した表示画面700は好ましい態様の生存モードを表わす。数値表示は交互の(alternate)好ましい態様において警告を与えないように設定することができる。「マーク」ボタンは各新規の症例に対して「1」で開始するマーク計数装置を増加する。このボタンを最初に押した後に、マーク計数装置の値が次の形態のボタンテキストに表示される:Mark(x),ここでx=マーク計数装置の値。マーク計数装置はその症例のための履歴ファイル中に保存される。ボタンは値がファイルに保存されるまで使用不能である。「供給」ボタンは印刷機の紙を前進させる。「オン/オフ」ボタンは「積算開始」と「積算停止」間を切り替える。積算期間中(開始ボタンを押した後)、画面は開始ボタンを押した時からの値を積算することにより「」をアップデートする。停止ボタンを押すと、「」領域が最後の値で固定され、その数字がアップデートされていないことを示すために色を変える。手続き中、ユーザーは2種の表示モード間---数字および図式間で切り替えることができる。各表示モードにおいて、連続的pHおよび温度(37度の計算)値が示される。図式表示上には(左)および(右)矢印のキーがグラフ上のカーソルを動かし、カーソルの位置により参照される履歴ウィンドーにデータの値を表示する。あるいはまた、ユーザーはグラフのある領域に触れることができ、するとカーソルがその点にジャンプする(選択された地点にデータが存在する限りにおいて)。

20

【0142】

図式モードにおいては2種のグラフが示される。上のグラフは設定画面中に設定されたユーザーが規定した選択物である。下のグラフは両プローブからの温度データである。データは最古の値はグラフの左側に、最新の値は右側に、左から右に加えられる。グラフが満杯になると、グラフ全体が左側に巻き取られ、グラフ上のもっとも右側の位置に新規のデータ点のための空間を形成する。現在の値は画面の左側に表示され、履歴データ速度(10Hz)でアップデートされる。履歴値はグラフの上部に表示され、カーソルが配置されている値を示す。範囲外の数字はダッシュ記号を付けられ、警告を引き起こす値は背景を有する。

30

【0143】

図33は本発明の好ましい態様に従う、大動脈鉗子の挿入直前に測定されたpHとして規定される、基本線pHに対する生存曲線750を図式で表わす。本発明の好ましい態様に従う、心臓手術後の長期生存に対する手術中のアシドーシスの影響が3~17年の範囲で平均10年間にわたりモニターされた。好ましい態様に従う統計的分析には、連続的変

40

50

数として生存を含む従属変数を提供する Cox 比例ハザード回帰分析が含まれる。更なる統計的分析には、2項 (dichotomous) 変数として生存および、更なる統計的パラメーターとして告発された (censored) 術後 30 - 日の死亡を含む自動的相互作用検出分析 (automatic interaction detection analysis) が含まれた。

【0144】

図 34 は本発明の好ましい態様に従う、再灌流終末の pH に基づく患者の生存曲線 77 を図式で表わす。図 35 は異なる基本線および再灌流終末 pH カテゴリーに対する生存曲線 800 を図式で表わす。Cox 回帰分析によりもっとも有意な変数は再灌流終末時の前壁もしくは後壁 pH のより低い方 (lower) である。これらの曲線は、6.735 未満の再灌流終末 pH が長期生存のほぼ 50 % の減少をもたらし、6.628 未満の基本線から > 6.735 の再灌流終末 pH に手術の経過中の pH を上昇することが 2 枝だけ長期生存を改善したことを示した。

【0145】

本発明はその好ましい態様について具体的に示し、説明されてきたが、付記の請求の範囲により包含される本発明の範囲から逸脱することなしに、そこに形態および詳細の様々な変更を実施することができるることは当業者により理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0146】

【図 1】本発明の好ましい態様に従う、心筋の虚血部分を確定するために組織 pH を使用する方法およびこの情報を利用し、適切な行動方針を採用するためにユーザーが使用できるオプションを表わす。

【図 2】本発明の好ましい態様に従う、心筋組織への pH 電極の送達方法を表わす。

【図 3】本発明の好ましい態様に従う、手術中の心臓への保存液の最適な送達を実施する方法を表わす。

【図 4】本発明の好ましい態様に従う、組織の状態を測定し、組織を伴なう手術の実施法を変更するために pH 電極を使用する方法を表わす。

【図 5】本発明に従う pH 電極の好ましい態様の断面図を表わす。

【図 6】本発明の好ましい態様に従う、心停止剤送達システムおよび要具の七面鳥の足形態を表わす。

【図 7 A】本発明の好ましい態様に従う、心臓に取り付けたマニホールド心停止剤送達システムおよび要具を示す。

【図 7 B】本発明の好ましい態様に従う、心臓の左主冠動脈内に置かれたカニューレを示す。

【図 8】本発明の好ましい態様に従う、静脈カニューレに接続された冠静脈洞カニューレを示す。

【図 9】本発明の好ましい態様に従う、左心室の前壁および後壁でモニターされた pH を図式で表わす。

【図 10 A - 10 B】本発明に従う冠動脈栓塞中の、好ましい態様の電極および核磁気共鳴 (NMR) 分光法により測定されたそれぞれの組織 pH 間の相関の図式による表示である。

【図 11】本発明に従う、大動脈弁交換および XC (= cross - clamp (交差結紮)) の経過中に記録された左心室前壁の pH および温度の図式表示であり、そこで破線は心筋の温度を示し、それは大動脈結紮直後に送達された冷却心停止剤の投与により 13 に低下し、細い実線は実際の心筋の pH を示し、他方、太い実線は 37 に補正された pH を示す。

【図 12】pH (単位) と、対応するナノモルにおける水素イオン間の相関を表わす。

【図 13】左前方下行冠動脈への冠動脈バイパス移植および大動脈弁交換を受けた 52 才男性の前方および後方左心室壁からの心筋 pH 記録値を図式で表わす。本発明の好ましい態様に従う、血液心停止剤溶液の送達の部位、期間および速度が示されている。

10

20

30

40

50

【図14】複雑大動脈弁交換を受けている67才男性の温度補正心筋pH記録値を図式で表わす。本発明の好ましい態様に従うと、pHは3カ所：左心室(LV)前壁(太実線)、LV後壁(太破線)および右心室(RV)後壁(細実線)、から測定する。

【図15】本発明の好ましい態様に従う、上部のバーが拍動率を示す、急速心房拍動に対する前壁および後側壁pHの応答を図式で示す。

【図16】本発明の好ましい態様に従う、スクリーン上に数値を表示されたユーザーインターフェースモニターの正面パネルを表わす。

【図17】本発明に従うpHモニターシステムの好ましい態様に含まれるモニターの背面図を表わす。

【図18】本発明の好ましい態様に従う、接続箱の図を表わす。

【図19】本発明に従うpHモニターシステムに使用されるセンサーの検出末端を表わす。

【図20】本発明の好ましい態様に従う、pHモニターシステムのポールクランプおよびユーザーインターフェースモニターの取り付け部分を表わす。

【図21】本発明に従うシステムのpHをモニターするためにユーザーがインターフェースするユーザーインターフェースモニターの表示画面である。

【図22】本発明の好ましい態様に従う、ユーザーが以前の補正を使用するようにインターフェースする、ユーザーインターフェースモニターの表示画面である。

【図23】好ましい態様に従う、接続箱が適当に接続されていない場合にユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図24】本発明の好ましい態様における、ユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図25】本発明の好ましい態様に従う、設定のための一般的オプションを選択するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図26】本発明の好ましい態様に従う、印刷機オプションを選択し、設定するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図27】本発明の好ましい態様に従う、警告を選択し、設定するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図28】本発明の好ましい態様に従う、図式による表示オプションを選択し、設定するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図29】本発明の好ましい態様に従う、外部装置と交信するパラメーターを選択し、設定するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図30】本発明の好ましい態様に従う、pHモニターシステムに使用のために補正されているセンサーを表わす図である。

【図31】本発明の好ましい態様に従う、pHモニターシステムのセンサーの目盛を設定するためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図32】本発明の好ましい態様に従う、心臓手術中にpHおよび温度のようなパラメーターをモニターするためにユーザーがインターフェースする表示画面を表わす。

【図33】本発明の好ましい態様に従う、大動脈鉗子の挿入直前に測定されたpHと定義される基本線pHに対する生存曲線を図式で表わす。

【図34】本発明の好ましい態様に従う、再灌流終末pHの生存曲線を図式で表わす。

【図35】本発明の好ましい態様に従う、異なるpHカテゴリーの生存曲線を図式で表わす。

10

20

30

40

【図 1】

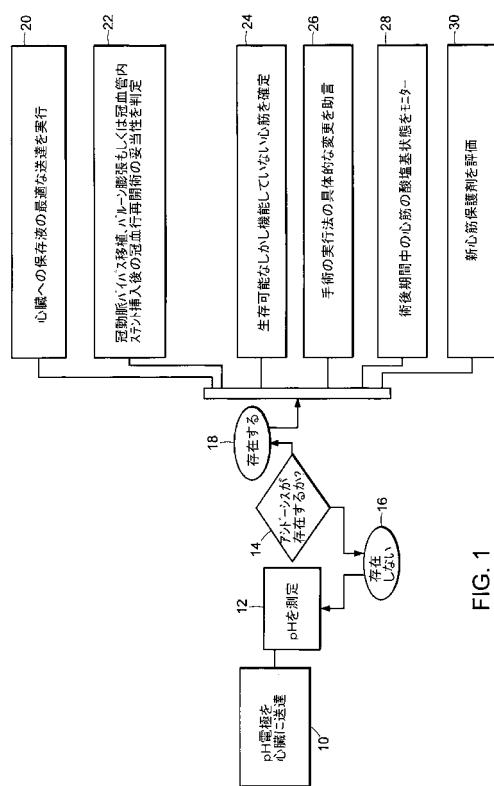


FIG. 1

【図 2】

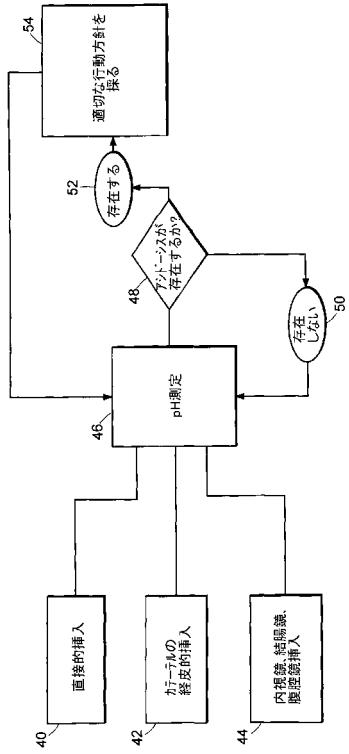


FIG. 2

【図 3】

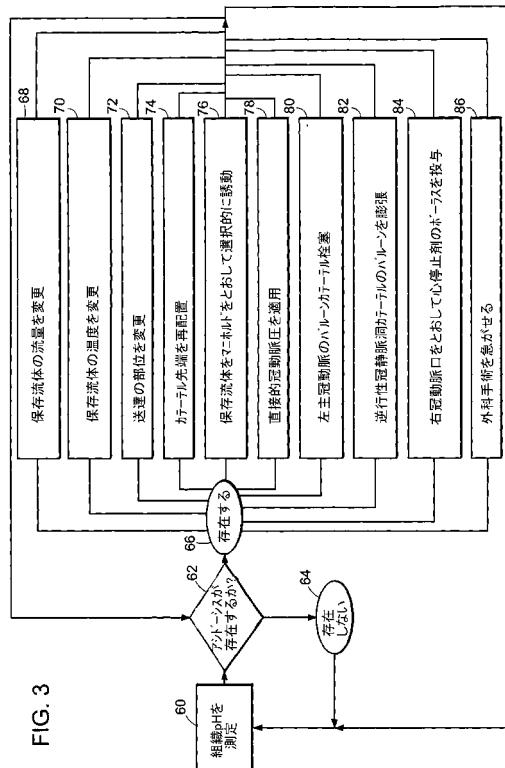


FIG. 3

【図 4】

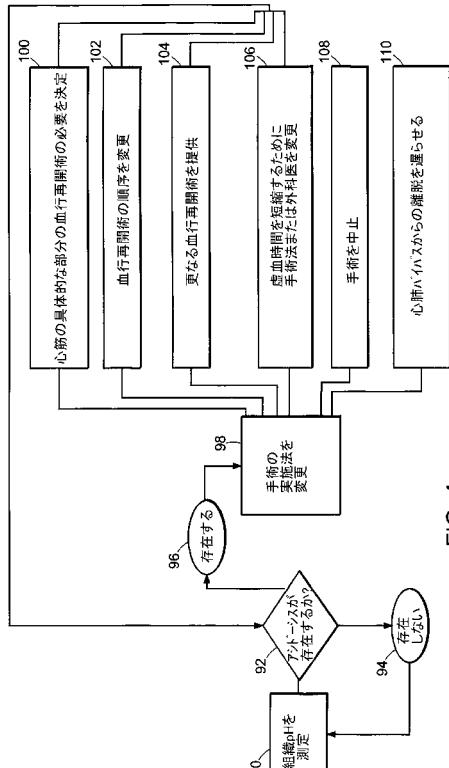


FIG. 4

【図5】

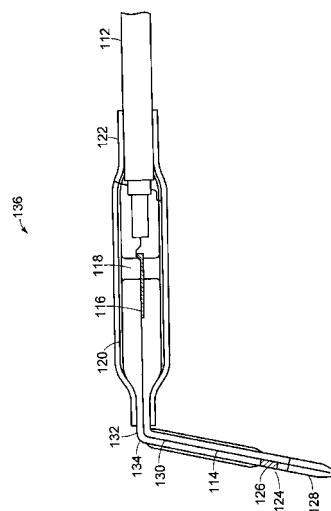


FIG. 5

【図6】

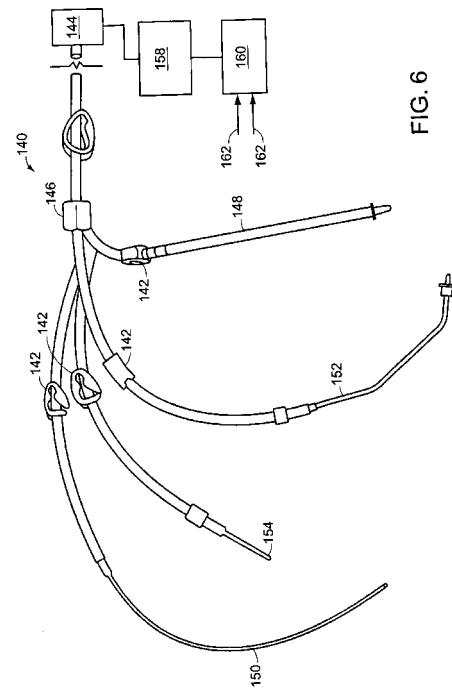


FIG. 6

【図7A】

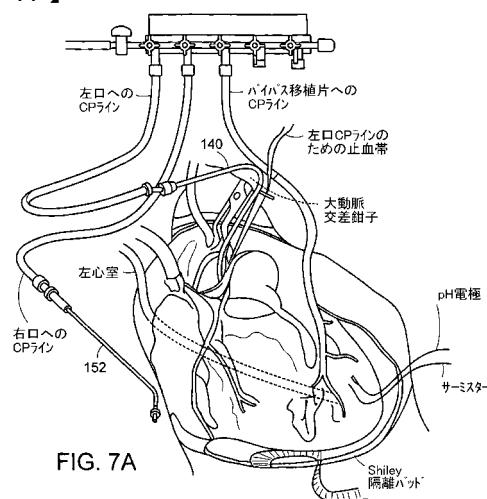


FIG. 7A

【図8】

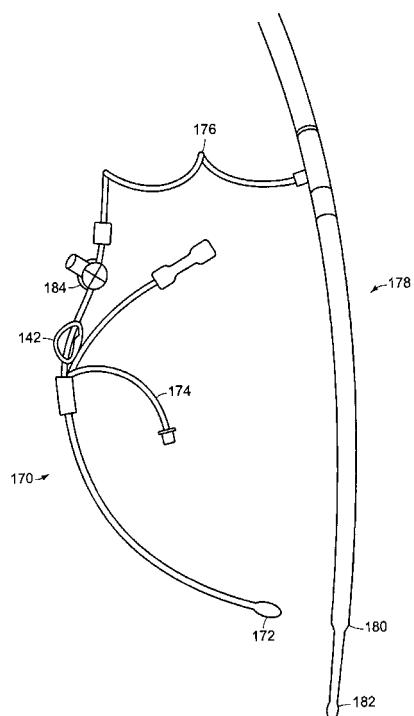


FIG. 8

【図7B】

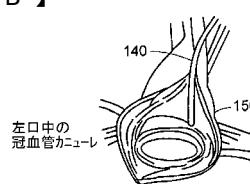


FIG. 7B

【図9】

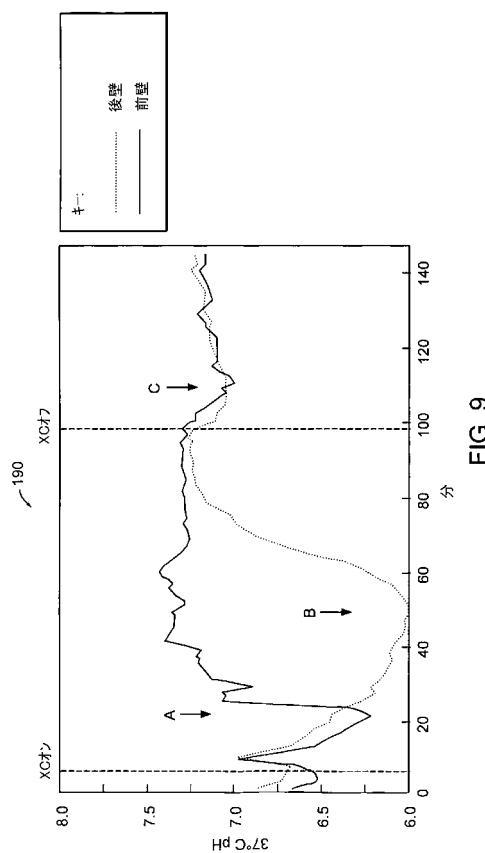


FIG. 9

【図10A】

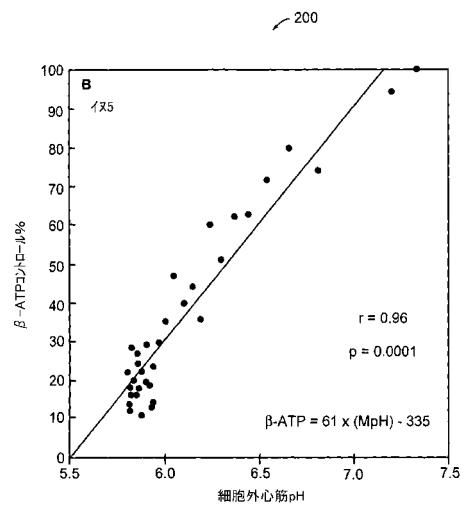


FIG. 10A

【図10B】

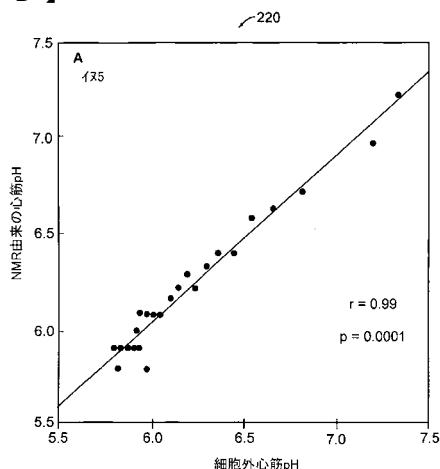


FIG. 10B

【図11】

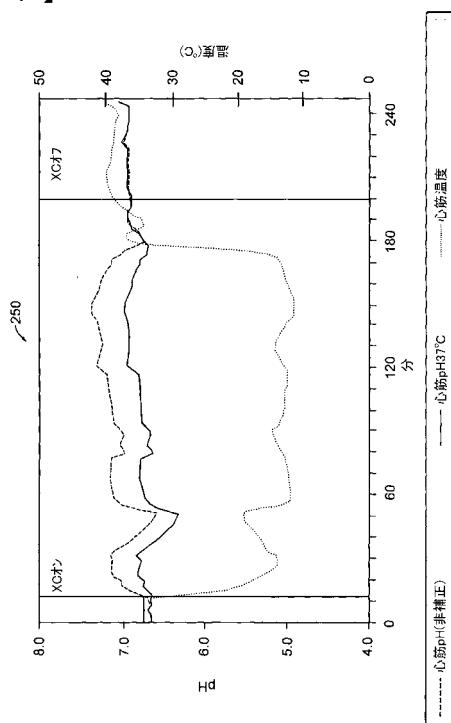


FIG. 11

【図 1 2】

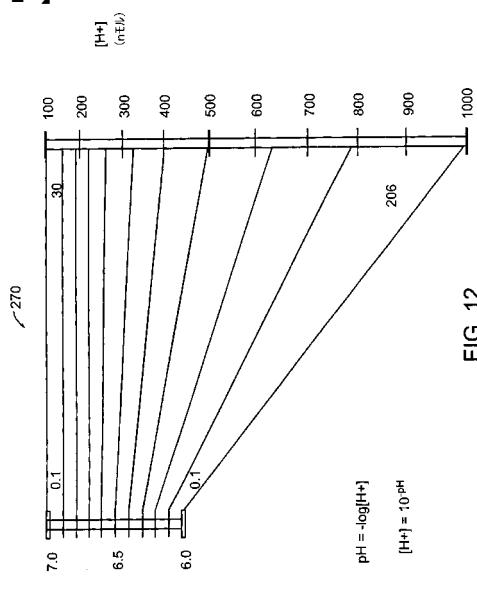


FIG. 12

【図 1 3】

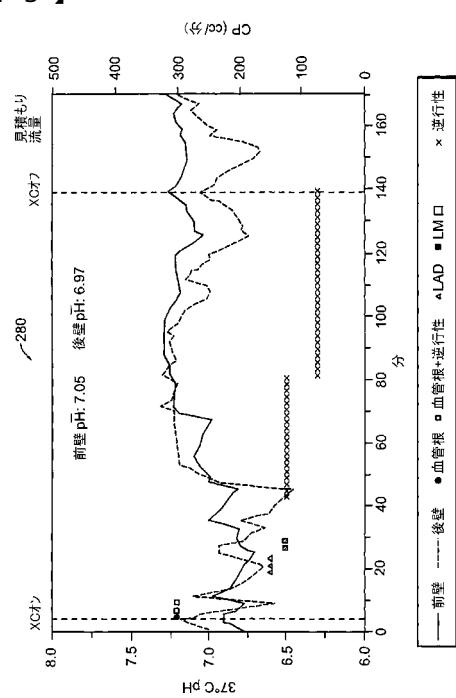


FIG. 13

【図 1 4】

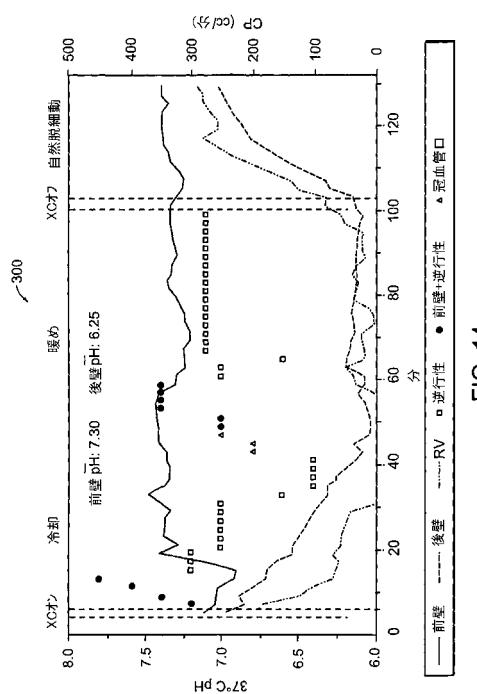


FIG. 14

【図 1 5】

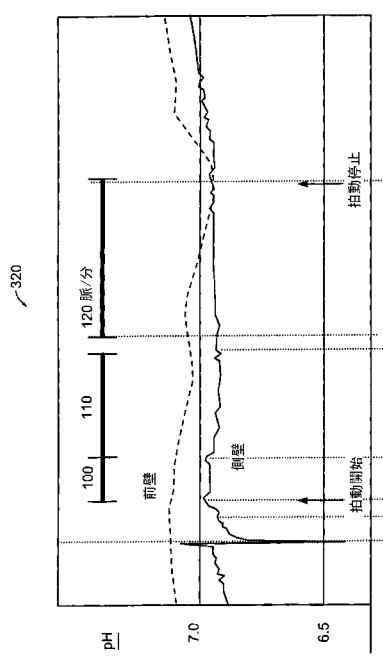


FIG. 15

【図16】

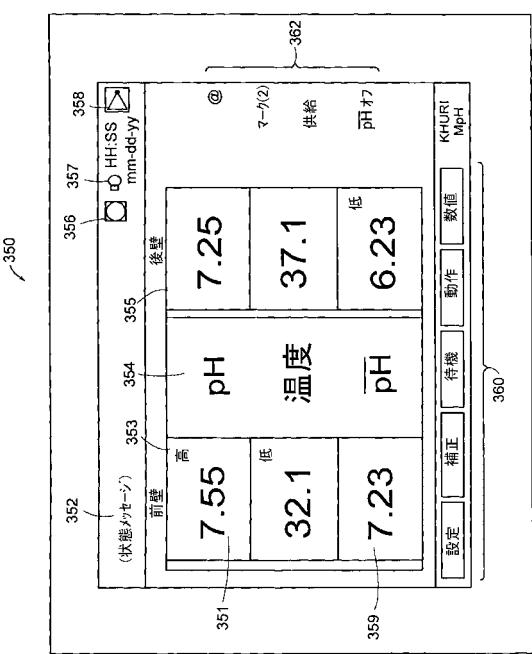


FIG. 16

【図17】

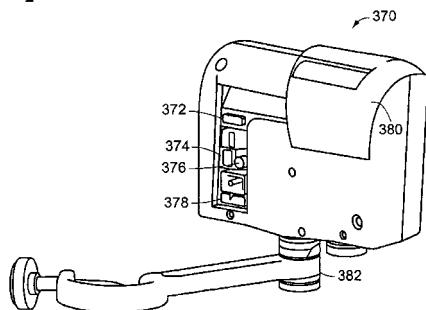


FIG. 17

【図18】

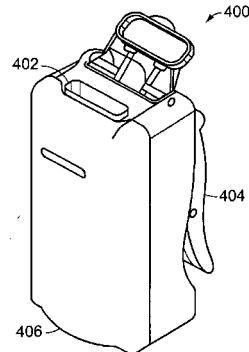


FIG. 18

【図19】

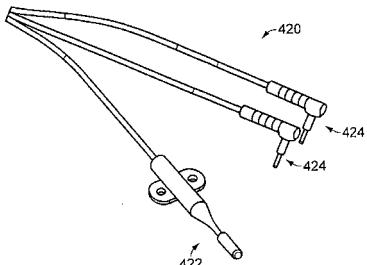


FIG. 19

【図20】

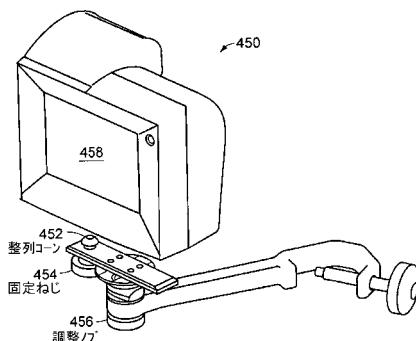


FIG. 20

【図21】

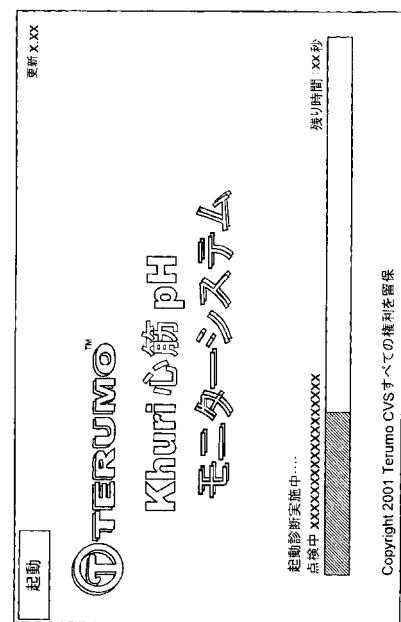


FIG. 21

【図22】

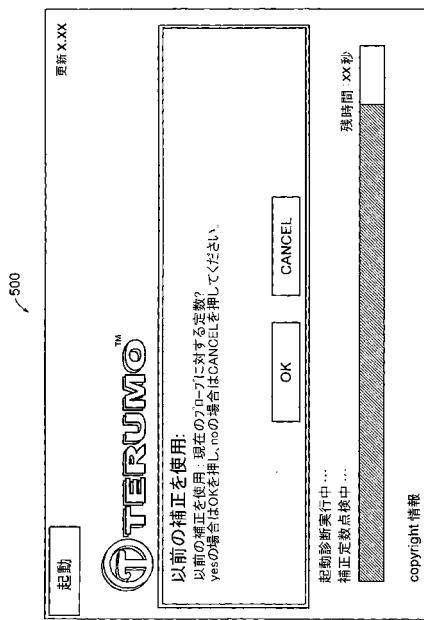


FIG. 22

【図23】

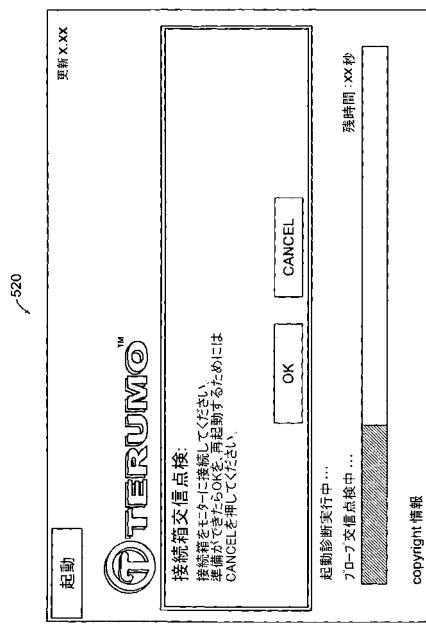


FIG. 23

【図24】

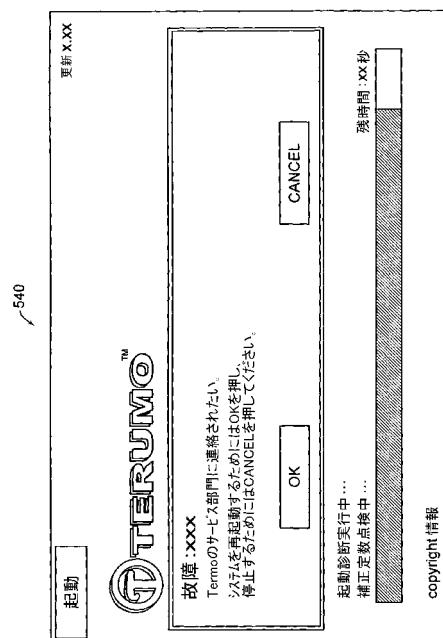


FIG. 24

【図25】

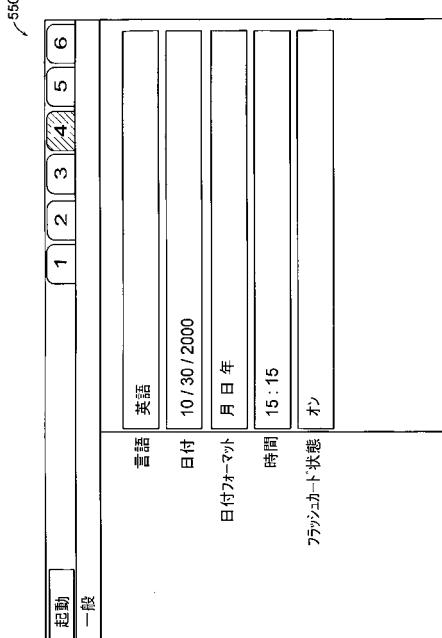


FIG. 25

【図26】

起動	①	②	③	④	⑤	⑥
印刷機のオフボタン						
印刷機のオフボタン						
オフ	印刷オン/オフ	オフ				
10分	印刷頻度	10分				
10分	症例の要約	10分				
印刷機	要約の送達	印刷機				

FIG. 26

【図27】

起動	①	②	③	④	⑤	⑥
警報						
警報						
警報の音量	■	■	■	■	■	■
警報の閾値	■	■	■	■	■	■
pH	最低値	最大値	単位			
pH	6.6	7.5				
[H ⁺]	1	316	mL x 10 ⁶			
温度	6.5	45.0	C			
	7.1	7.1				

FIG. 27

【図28】

起動	①	②	③	④	⑤	⑥
図式表示						
pHまたは[H ⁺]						
pH						

FIG. 28

【図29】

起動	①	②	③	④	⑤	⑥
シリアルポート構成						
ASCII						
出力タイプ	8ビット/1停止					
データ	なし					
バーティ						
通信速度	9600					
出力間隔	0.1分					

FIG. 29

【図30】

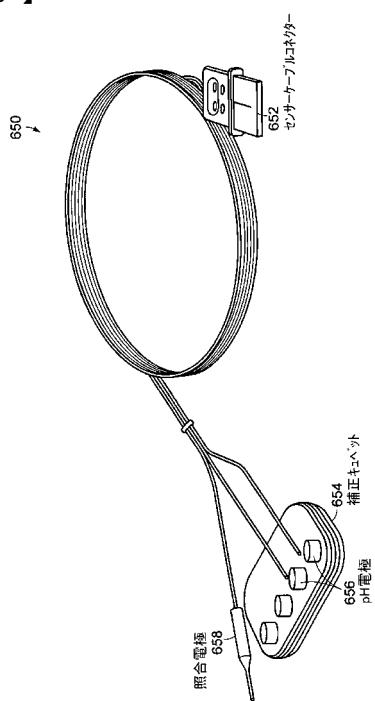


FIG. 30

【図31】

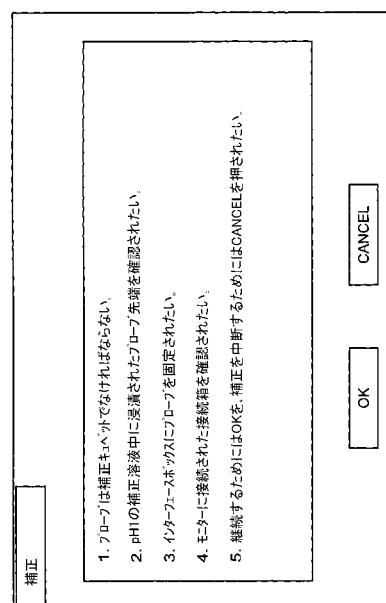


FIG. 31

【図32】

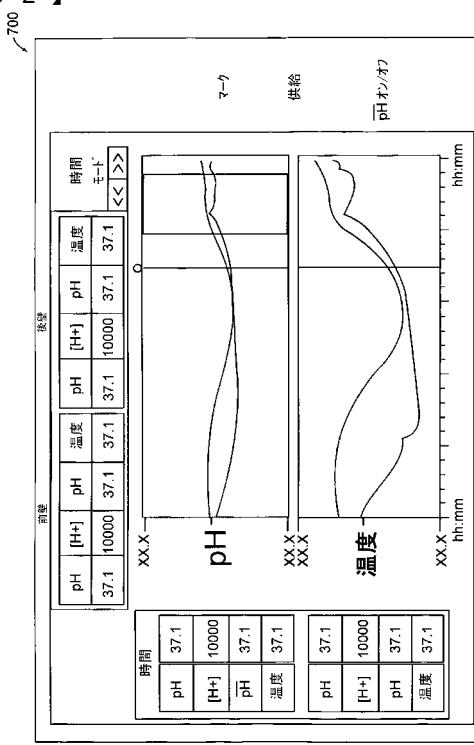


FIG. 32

【図33】

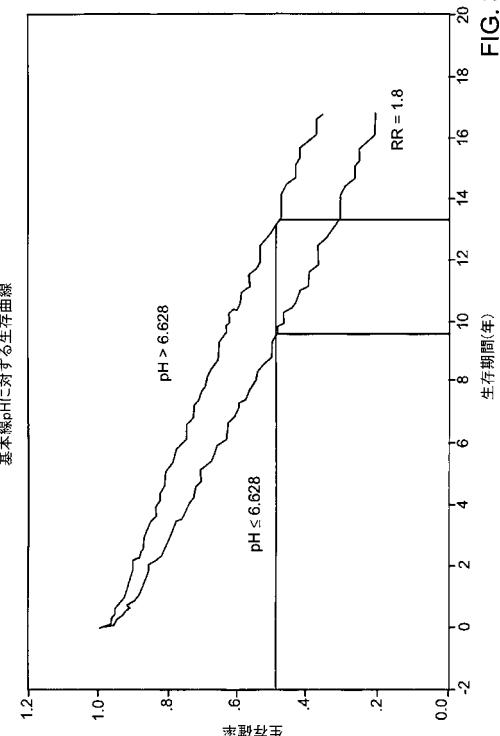
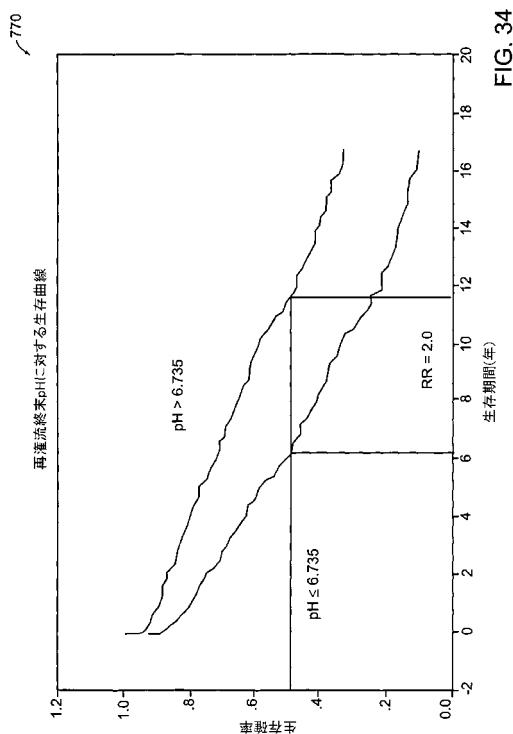


FIG. 33

【図34】



【図35】

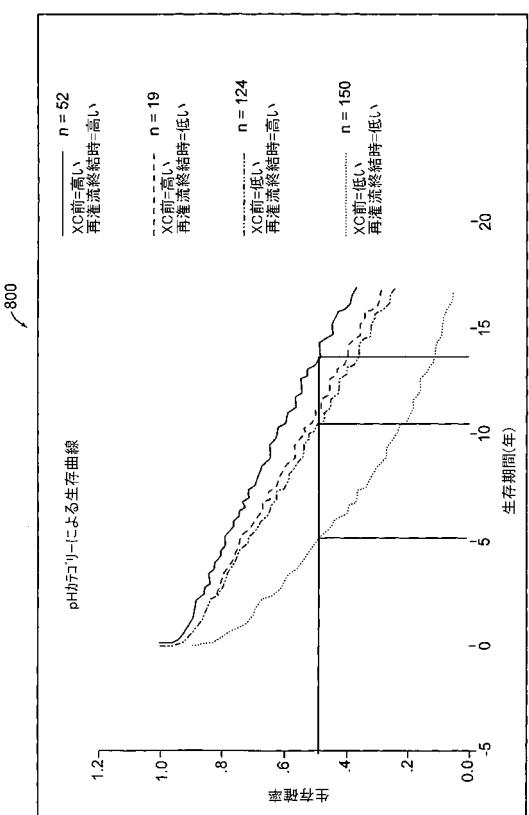


FIG. 35

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																
				International Application No PCT/US 03/15328												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 G01N33/49 A01N1/02 A61B17/00 G01N27/416 G01N33/487 A61B5/042 A61M1/36 A61M5/172																
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B G01N A01N A61M																
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 4 562 846 A (FERGUSON JR T BRUCE ET AL) 7 January 1986 (1986-01-07) abstract column 8, line 15 -column 10, line 54; figure 4 ---</td> <td style="padding: 2px;">1-39, 69-89</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">FR 2 744 804 A (ELECTROLUX SARL) 14 August 1997 (1997-08-14) abstract ---</td> <td style="padding: 2px;">1-39, 69-89</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 4 717 548 A (LEE ALBERT K) 5 January 1988 (1988-01-05) abstract --- -/-</td> <td style="padding: 2px;">3-6, 15-18, 79</td> </tr> </tbody> </table>					Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 4 562 846 A (FERGUSON JR T BRUCE ET AL) 7 January 1986 (1986-01-07) abstract column 8, line 15 -column 10, line 54; figure 4 ---	1-39, 69-89	A	FR 2 744 804 A (ELECTROLUX SARL) 14 August 1997 (1997-08-14) abstract ---	1-39, 69-89	A	US 4 717 548 A (LEE ALBERT K) 5 January 1988 (1988-01-05) abstract --- -/-	3-6, 15-18, 79
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.														
X	US 4 562 846 A (FERGUSON JR T BRUCE ET AL) 7 January 1986 (1986-01-07) abstract column 8, line 15 -column 10, line 54; figure 4 ---	1-39, 69-89														
A	FR 2 744 804 A (ELECTROLUX SARL) 14 August 1997 (1997-08-14) abstract ---	1-39, 69-89														
A	US 4 717 548 A (LEE ALBERT K) 5 January 1988 (1988-01-05) abstract --- -/-	3-6, 15-18, 79														
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family																
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report														
21 August 2003		29/08/2003														
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moers, R														

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/15328

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Relevant to claim No.	
A	US 5 588 816 A (THOMPSON THOMAS C ET AL) 31 December 1996 (1996-12-31) abstract column 3, line 46 -column 5, line 18; figure 1 -----	3-6
A	US 5 573 502 A (THOMPSON THOMAS C ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) abstract; figures 1-3 -----	3-6, 69, 75
A	WO 99 08589 A (HAEGBLOM TOM ;INSTRUMENTARIUM OY (FI)) 25 February 1999 (1999-02-25) abstract; figures 2-5 -----	75-89
A	US 5 899 867 A (COLLURA THOMAS F) 4 May 1999 (1999-05-04) abstract; figures 3-10 -----	75-89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/15328

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 40-68 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body and method for treatment of the human or animal body by surgery
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 15328

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-39, 69-74

Tissue monitoring system

2. Claims: 75-89

Graphical user display

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/15328

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4562846	A	07-01-1986	NONE			
FR 2744804	A	14-08-1997	FR US	2744804 A1 6023630 A	14-08-1997 08-02-2000	
US 4717548	A	05-01-1988	NONE			
US 5588816	A	31-12-1996	US DE DE EP JP US US US	5385540 A 69430030 D1 69430030 T2 0643976 A2 7136275 A 5645531 A 5573502 A RE36386 E	31-01-1995 11-04-2002 24-10-2002 22-03-1995 30-05-1995 08-07-1997 12-11-1996 09-11-1999	
US 5573502	A	12-11-1996	US DE DE EP JP US US US	5385540 A 69430030 D1 69430030 T2 0643976 A2 7136275 A 5645531 A 5588816 A RE36386 E	31-01-1995 11-04-2002 24-10-2002 22-03-1995 30-05-1995 08-07-1997 31-12-1996 09-11-1999	
WO 9908589	A	25-02-1999	FI WO	973424 A 9908589 A1	21-02-1999 25-02-1999	
US 5899867	A	04-05-1999	NONE			

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

W I N D O W S

F ターム(参考) 4C117 XA04 XB01 XB04 XD24 XE23 XE64 XG02 XG16 XG18 XG19
XJ44 XJ45 XN05
4C167 AA05 AA08 BB09 BB10 BB27 BB42 CC07 CC08 CC19 CC26
CC28 HH08