

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61B 5/026 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월20일 10-0591574 2006년06월13일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7004947	(65) 공개번호	10-2001-0083917
(22) 출원일자	2001년04월20일	(43) 공개일자	2001년09월03일
번역문 제출일자	2001년04월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1999/001915	(87) 국제공개번호	WO 2000/24440
국제출원일자	1999년10월22일	국제공개일자	2000년05월04일

(81) 지정국      국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 감비아, 크로아티아, 가나, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 그라나다, 짐바브웨, 인도,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장      60/105,396      1998년10월23일      미국(US)

(73) 특허권자      감브로 아베  
스웨덴 에스-103 91 스톡홀름 피.오.박스 7373, 합가탄 2

(72) 발명자      스테른비안  
스웨덴 에스-22252룬트스페르스너베겐45

미쉬킨게리  
미국메릴랜드주20854포토맥터커만레인8716

아스브링크페리  
스웨덴 에스-21582말피린데보르그스가탄10

닐슨에디

스웨덴에스-28010쇠스달라트라스트베겐6

(74) 대리인

김진희  
김태홍  
김승호  
강승욱

심사관 : 유창용

## (54) 통로 유량을 측정하는 방법 및 장치

### 요약

동맥 바늘은 통로로부터 투석기를 포함하는 체외 회로로 혈액을 제거하고, 정맥 바늘은 혈액을 통로 영역으로 복귀시킨다. 혈액은 투석기 박막의 일 측을 따라 흐르고, 투석 유체는 나머지 측을 따라 흐른다. 투석기로부터 배출된 투석물 내의 요소 농도( $Cd_{\text{정규}}$  및  $Cd_{\text{역전}}$ )는 정규 위치와 역전 위치에 있는 바늘로 측정된다. 동맥 바늘 전의 통로 유량은 수학식 19에 따라 계산되고, 여기서  $K_{\text{eff}}$ 는 투석기의 유효 제거율이고,  $Qa$ 는 통로 유량이다.

### 수학식 19

$$Cd_{\text{정규}}/Cd_{\text{역전}} = 1 + K_{\text{eff}}/Qa$$

### 대표도

도 4

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 혈액 통로에서 혈액 유량을 측정하는 방법 및 장치에 관한 것이다. 혈액은 바늘 또는 도관(catheter)에 의해 포유 동물의 신체로부터 혈액 통로를 통하여 체외 혈액 회로로 추출된다.

#### 배경기술

체외의 혈액 회로로 혈액을 추출하는 처리하는 몇 가지 종류의 처치가 있다. 그러한 처치는, 예컨대 혈액 투석, 혈액 여과, 혈액 여과 투석, 혈장 사혈(plasmapheresis), 혈액 성분 분리, 혈액 산화 등을 의미한다. 통상적으로, 혈액은 통로 영역에서 혈관으로부터 제거되어 동일한 혈관이나 신체의 또 다른 부분에서 복귀된다.

혈액 투석 및 이와 유사한 처치에 있어서, 통로 영역은 통상 누관(fistula)과 비슷하게 외과 수술로 생성된 것이다. 혈액은 동맥 바늘에 의해 누관으로부터 추출되어 정맥 바늘에 의해 누관으로 복귀된다.

높은 혈류량을 제공하는 성능을 지니며 수년간, 심지어는 수십 년간 작동하는 영구적인 통로 영역을 생성하는 통상의 방법은 동맥-정맥 누관을 마련하는 것이다. 이는 팔뚝 수준에서 요골동맥(radial artery)을 요측피정맥(cephalic vein)에 작동식으로 연결함으로써 만들어진다. 누관의 정맥 가지는 몇 달간의 과정 중에 투석 바늘의 반복된 삽입을 허용하면서 두꺼워진다.

동맥-정맥 누관의 대안으로서 동맥-정맥 접합이 있는데, 여기서는 예컨대, 손목에서 요골동맥으로부터 척측피정맥(basilic vein)으로 연결이 이루어진다. 이러한 연결은 내생재정맥(内生在靜脈) 또는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE, Teflon)으로 만들어지는 튜브 이식편(tube graft)으로 이루어진다. 바늘은 이 이식편에 삽입된다.

혈액 통로에 대한 제3의 방법은 대정맥 중의 하나에 외과 수술로 이식되는 실리콘, 이중-루멘(dual-lumen) 도관을 이용하는 것이다.

부가의 방법은 표준의 PTFE 이식편에 연결된 T자형 튜브로 이루어지는 바늘 없는 동맥-정맥 이식편과 같이 특정 상황에서 사용하는 것을 추구한다. T자형 튜브는 피부에 이식된다. 혈관 통로는 플라스틱 플러그의 나사를 돌려 빼거나 바늘로 상기 T자형 튜브에 구멍을 뚫으로써 얻어진다. 그 밖의 방법도 알려져 있다.

혈액 투석 중에는 150 ~ 500 ml/min 또는 그 이상의 일정한 혈류량을 얻는 것이 바람직하고, 통로 영역은 그러한 유량을 공급하도록 마련되어야 한다. AV 누관에서의 혈류는 800 ml/min 또는 그 이상인데, 이는 종종 원하는 범위의 혈류량의 공급을 허용하는 것이다.

충분한 공급 혈류가 결여된 경우에, 체외 회로의 혈액 펌프는 정맥 바늘에 의해 누관으로 들어가는 이미 처리된 혈액의 일부를 취하게 되며, 이는 소위 통로 또는 도관 재순환이라 불리며, 이에 따라 처치 결과가 불량하게 된다.

AV 누관 이용 시에 흐름이 나빠지는 가장 흔한 이유는 복수 개의 정맥 구멍으로의 부차적인 섬유 형성에 기인하는 정맥 가지의 부분적 폐색이다. 더욱이, 협착(stenosis)은 통로 흐름의 감소를 유발한다.

통로 흐름에 문제가 있을 때에는, 감소하였지만 충분한 통로 흐름의 경우에 종종 장기간의 정체 시간을 나타내며, 이후에 수주간의 짧은 기간에 통로 흐름이 현격히 감소하고 이에 따라 재순환과 궁극적으로는 통로 고장을 초래한다는 것을 발견하였다. 연속적인 처치 기간 중에 통로 흐름의 전개를 일정하게 모니터링함으로써 곧 발생할 통로 흐름의 문제를 검출해낼 수 있다.

재순환과 통로 흐름을 모니터링하는 몇 가지 방법이 제안되었다. 다수의 이러한 방법들에는 표적 물질의 주입과 그 결과로서 생기는 재순환의 검출이 수반된다. 이들 방법에는 통상적으로 체외 혈액 회로에서의 특성의 측정이 수반된다. 그러한 방법의 예는 미국 특허 제5,685,989호, 제5,595,182호, 제5,453,576호, 제5,510,716호, 제5,510,717호 및 제5,312,550호 등에서 찾아볼 수 있다.

그러한 방법들은 재순환이 위험한 상태에 있는 범위까지 통로 흐름이 감소한 경우뿐만 아니라 재순환이 우세한 경우도 검출하지 못한다는 단점이 있다. 더욱이 물질의 주입이 필요하다는 것도 단점이다.

AV 이식편을 통하여 흐름의 영상화를 가능하게 하는 비침입성 기법으로서 컬러 도플러 초음파(color Doppler ultrasound)가 있다. 그러나, 이 기법은 값비싼 장비를 요한다.

통로 유량의 측정은 체외 회로에서의 흐름의 역류를 필요로 한다. 그러한 역류용 밸브가 미국 특허 제5,605,630호 및 제5,894,011호에 나타나 있다. 그러나, 이들 밸브 구조는 혈액이 오랫동안 정체되어 응고될 수 있는 밀폐단을 포함하는 단점이 있다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 혈액과 간섭이 없고 혈액에 물질을 주입하지 않으면서 통로 유량을 측정하는 방법 및 장치를 제공하려는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 체외 회로 또는 통로 또는 혈관에서 혈액을 측정하는 일이 없이 통로 유량을 측정하는 방법 및 장치를 제공하려는 것이다.

본 발명에 따르면, 통로를 통과하는 혈류를 역전시킬 것이 요구된다. 따라서, 본 발명의 추가의 목적은 혈류를 역전시키는 밸브를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 혈액 유량이 재순환이 우세하게 될 위험이 있을 만큼 작게 되는 것이 언제인지를 측정하는 방법을 제공하는 것이다.

이들 목적은, 제거 위치에서 상기 통로로부터 제1 유체 흐름을 반투과성 박막을 갖춘 투석기가 포함되는 외부 흐름 회로로 제거하고 상기 제1 유체 흐름은 상기 박막의 일 측에서 상기 박막을 따라 통과하고 투석 유체는 상기 박막의 다른 측으로

부터 배출되고 상기 제거 위치의 하류인 복귀 위치에서 상기 외부 흐름 회로로부터 상기 통로로 상기 제1 유체 흐름을 복귀시키는 것인 제거 및 복귀 단계와, 기본적으로 상기 투석기로부터 배출된 상기 투석 유체의 물질의 농도( $Cd_{\text{정규}}$ )에 비례하는 제1 변수를 측정하는 측정 단계와, 상기 제거 위치를 상기 복귀 위치로 역전시켜, 주로 상기 역전 위치에서 상기 투석 유체의 상기 물질의 농도( $Cd_{\text{역전}}$ )에 비례하는 제2 변수를 측정하도록 하는 것인 역전 단계, 및 상기 측정된 농도로부터 상기 흐름 통로에서의 유체 유량( $Qa$ )을 계산하는 계산 단계를 포함하는 것인 유체 흐름 통로에서의 유체 유량의 평가 방법 및 장치에 의해 달성된다.

바람직하게는, 상기 흐름 통로에서의 상기 유체 유량의 계산은 공식 " $Cd_{\text{정규}}/Cd_{\text{역전}} = 1 + K/Qa$ "을 이용하여 제1 및 제2 변수 간의 비율을 계산하여 이루어지며, 여기서,  $Cd_{\text{정규}}$ 와  $Cd_{\text{역전}}$ 은 각각 정규 및 역전 위치에서의 투석 유체의 상기 물질의 농도에 비례하는 값이고,  $K$ 는 투석기의 제거율이고,  $Qa$ 는 통로 유량이다.

혈액 흐름 통로는, 동맥-정맥 분로 또는 누관의 특성을 갖는 혈액 투석 통로와 같은, 혈관으로의 통로를 확보하기 위한 포유 동물의 것일 수 있다. 후자의 경우에, 상기 투석기 제거율( $K$ )은 심폐 재순환을 고려하여 얻은 정규 위치에서의 유효 투석기 제거율( $K_{\text{eff}}$ )로 대체된다.

상기 물질은 요소, 크레아티닌, 비타민 B12, 베타-2-마이크로글로불린 및 글루코오스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이거나,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $HCO_3^-$ , 아세테이트 이온 또는 전도성에 의해 측정되는 이들의 모든 조합의 그룹으로부터 선택된 이온일 수 있는 것이 좋고, 여기서, 상기 농도는 가능하면 상기 투석기의 유출구와 유입구 사이의 농도 차이로서 측정된다.

물질의 실제 농도를 측정할 수도 있다. 그러나, 정규 위치와 역전 위치 각각에서의 농도의 비율만이 요구되므로, 상기 물질의 농도에 비례하는 특성을 측정할 수 있고, 이로써 상기 값은 상기 농도를 대신하여 이용된다. 상기 특성은 투석기 전후에서 상기 외부 회로 내에서의 상기 물질의 혈액 농도일 수 있다. 별법으로서, 이하에서 상세히 설명하는 바와 같이, 상대적인 전신 효율( $Kwh/V$ )이 이용될 수 있다.

상기  $K_{\text{eff}}$ 는  $K_{\text{eff}} = Qd * Cd/Cs$ 로 표현되는 공식에 의해서 얻을 수 있는데, 여기서  $Qd$ 는 투석기로부터 배출되는 투석 유체의 흐름이고,  $Cd$ 는 상기 투석 유체 내의 상기 물질의 농도이고,  $Cs$ 는 상기 전신 정맥혈 내의 상기 물질의 농도이다.

상기 전신 정맥혈 내의 상기 물질의 농도( $Cs$ )를 측정하는 방법은, 심폐 재순환이 균등하게 되기에 충분한 기간 동안 외부 흐름 회로에서의 혈액 흐름을 정지시키는 단계와, 측정 전에 동맥 라인을 신선한 혈액으로 채우도록 저속으로 상기 외부 흐름 회로에서의 혈류를 시작시키는 단계와, 낮은 투석물 유량 또는 고립된 한외 여과에서 투석 유체 내의 상기 물질의 균등화한 농도를 측정하는 단계를 포함한다. 처치의 시작 시에 유효 제거율의 측정을 하는 것이 유리하다.

전신 정맥혈 내의 상기 물질의 농도( $Cs$ )는, 환자 신체에서의 요소의 전신 질량( $M_{\text{요소}}$ )을 계산하고, 환자의 신체에서의 요소의 분포 체적( $V$ )을 평가 또는 측정하고, 요소의 상기 전신 질량을 상기 분포 체적으로 나눔으로써 혈액 내의 상기 물질의 농도( $Cs$ )를 평가함으로써 평가될 수 있다. 이러한 방법에서, 전신의 평균 요소 농도가 얻어진다. 그러나, 전신의 평균 농도는 처치의 시작 시를 제외하고는 전신 혈액에서의 요소 농도보다 약간 높다. 따라서, 이러한 계산은 처치의 시작 시로 수행되거나 추정되어야 하는 것이 좋다.

통로 또는 누관 재순환이 전개되거나 그렇지 않은 경우의 조건 사이를 구별할 수 있다. 그러한 목적을 위한 방법은 혈액 유량( $Qb$ )을 변화시키고, 상기 투석기로부터 배출된 투석물 내의 상기 물질의 농도를 모니터링하고, 상기 농도의 변화를 상기 혈액 유량의 상기 변화에 연관시킴으로써 상기 정규 위치에서의 가능한 누관 재순환을 검출하는 것이다.

상기 혈액 유량은 감소하고 요소 농도의 상응하는 감소가 모니터되며, 그러한 감소의 부존재가 누관 재순환의 표지인 것이 바람직하다.

도면에 도시된 발명의 특정 실시예를 참조한 이하의 본 발명의 상세한 설명을 통하여 본 발명의 추가의 목적, 장점 및 특징을 설명한다.

## 도면의 간단한 설명

도 1은 AV 이식편이 마련된 환자 팔뚝의 부분적인 개략도이고,

도 2는 체외 투석 회로의 개략적인 다이아그램이고,

도 3은 환자의 혈류 회로와 이에 부착된 체외 혈액 회로의 개략적인 다이아그램이고,

도 4는 도 3과 유사한 개략적인 다이아그램으로서, 선택적인 역전 위치의 체외 회로가 마련된 것을 나타내고,

도 5는 스위치 밸브를 포함하는 혈류 회로의 개략적인 다이아그램이고,

도 6은 투석 유체 요소(urea) 농도 대 시간의 다이아그램으로서, 본 발명에 따른 역류 통로를 갖춘 부분을 포함하는 것을 나타내고,

도 7은 도 5의 다이아그램과 유사한 개략적인 다이아그램으로서, 선택적인 밸브 장치를 포함하는 것을 나타내고,

도 8은 도 7의 다이아그램과 유사한 개략적인 다이아그램으로서, 공전 위치의 밸브 장치를 나타내고,

도 9는 도 7의 다이아그램과 유사한 개략적인 다이아그램으로서, 역류 위치의 밸브 장치를 나타내고,

도 10은 도 5의 다이아그램과 유사한 개략적인 다이아그램으로서, 다른 위치에 있는 펌프를 구비한 것을 나타내고,

도 11은 상대적인 신체 전체의 효율로 계산하는 것을 나타내는 다이아그램이고,

도 12는 도 5 내지 도 7 및 도 10의 개략적인 다이아그램에서 사용되는 밸브 하우징의 단면도이고,

도 13은 도 12의 밸브 하우징에 삽입하려는 밸브 부재의 저면도이고,

도 14는 도 12의 밸브 하우징의 부분적인 개략적 평면도이다.

## 실시예

도시의 목적상, 통로 영역은 튜브에 유체가 유입되고 튜브로부터 제거 및/또는 복귀될 수 있는 영역이다. 튜브는 포유 동물의 혈관이거나 유체가 흐르는 그 밖의 어떠한 튜브일 수 있다. 통로 유량은 제거 위치 또는 통로 영역 바로 상류의 혈관 또는 튜브 내의 유체의 유량이다.

도 1은 환자의 팔뚝(1)을 나타내고 있다. 팔뚝(1)에는 이 경우에 요골동맥인 동맥(2)과 요측정맥인 정맥(3)이 포함되어 있다. 개구는 외과 수술로 동맥(2)과 정맥(3)에 만들어져, 동맥 혈류가 정맥으로 교차 순환되는 누관을 형성하도록 연결되어 있다. 누관에 의해 동맥과 정맥을 흐르는 혈류가 증대되고, 정맥이 연결되는 개구 하류의 두터운 영역을 형성한다. 몇 달 후에 이식편이 성숙되면, 정맥은 더 두꺼워지고 반복적으로 구멍을 낼 수 있다. 통상 두꺼워진 정맥 영역은 이식편으로 불린다.

동맥 바늘(5)은 이식편에 배치되고, 연결된 개구에 근접한 확장된 정맥에서 정맥 바늘(6)은 동맥 바늘의 하류, 통상적으로 적어도 5 cm 하류에 배치된다.

바늘(5, 6)은 도 2에 도시된 튜브 시스템(7)에 연결되어, 투석 회로와 같은, 혈액 펌프(8)를 포함하는 체외 회로를 형성한다. 혈액 펌프는 혈관으로부터 혈액을 밀어내어 동맥 바늘, 체외 회로, 정맥 바늘을 통하여 혈관으로 복귀시킨다.

도 2에 도시된 체외 혈액 회로(7)에는 동맥 클램프(9)와 정맥 클램프(10)가 포함되어 있는데, 이것들은 오류 발생 시에 체외 회로로부터 환자를 단절시키기 위한 것이다.

펌프(8)의 하류는 투석기(11)인데, 여기에는 반투과성 막막(14)에 의해 분리된 혈액실(12)과 투석 유체실(13)이 포함되어 있다. 투석기의 더 하류는 혈액으로부터 공기를 분리해내는 적하 챔버(15, drip chamber)이다.

혈액은 동맥 바늘로부터 동맥 클램프(9)를 지나 혈액 펌프(8)로 이동한다. 혈액 펌프는 혈액을 투석기와 적하 챔버(15)를 통하여 정맥 클램프(10)를 지나 정맥 바늘에 의해 환자에게 복귀하도록 밀어낸다. 적하 챔버에는 공기 검출기가 포함될 수 있는데, 이 공기 검출기는 적하 챔버에서 방출된 혈액에 공기 또는 공기 방울이 포함되어 있는 경우에 알람을 울리도록 되어 있는 것이다. 혈액 회로에는 압력 센서 등의 부가의 요소가 더 포함될 수 있다.

투석기(11)의 투석 유체실(14)에는 제1 펌프(16)와 계량 펌프(17, 18)를 통하여 투석 유체가 공급되는데, 제1 펌프에는 통상 RO-물인 순수한 물의 공급원과 한 가지 이상의 이온 농축물로부터 투석 유체가 입수되고, 계량 펌프는 그 농도를 측정하는 것이다. 투석 유체를 마련하는 것은 통상적인 것이므로 더 이상 설명하지 않는다.

혈액과 투석 유체 사이의 물질 교환은 투석기에서 반투과성 막막을 통하여 일어난다. 분명히, 요소는 혈액으로부터 반투과성 막막을 통하여 막막의 다른 쪽에 있는 투석 유체로 이동한다. 교환은, 소위 혈액 투석이라 하는 농도 구배의 영향하의 확산 및/또는 소위 한의 여과라 하는 혈액으로부터 투석 유체로의 액체 흐름에 기인한 전달에 의해 일어날 수 있는데, 이들은 혈액 여과 투석 또는 혈액 여과의 중요한 형태이다.

투석기의 투석 유체실(14)로부터 투석물(dialysate)라 불리는 유체가 방출되는데, 이것은 제2 펌프(19)에 의해 요소 모니터(20)를 통하여 배출되도록 구동된다. 요소 모니터(20)는 투석기로부터 방출된 투석물의 요소 농도를 지속적으로 측정하여 투석 처리 중에 투석물 요소 농도 곡선을 제공한다. 그러한 요소 농도 곡선은, WO 9855166에 기재된 대로 전신 요소 질량(total body urea mass)을 얻는 것과, 동일 문헌에 기재된 대로 전신 투석 도스(whole body dialysis dose, Kt/V)의 예측을 얻는 것과 같은 몇 가지 목적으로 사용될 수 있다. WO 9855166의 내용은 참고로 본 명세서의 일부를 이룬다.

전술한 바와 같이, 본 발명은 도 2에 도시된 것과 같은 요소 모니터와 투석 회로를 이용하여 동맥 바늘 직전의 이식편에서의 통로 흐름을 측정하는 비침입성 방법을 제공하는 것이다.

통상의 투석 중에 투석 요소 농도를 측정한 후 바늘의 위치를 바꾸고 바늘의 역전 위치에서 투석 요소 농도를 측정함으로써, 혈액 및 투석 유체에 어떠한 물질도 첨가하는 일이 없이 혈액 통로에서 혈류를 측정할 수 있다.

도 3은 환자의 혈관 회로와 도 2에 따른 투석 회로 일부의 단순화한 개략적 다이어그램을 나타내고 있다. 환자의 혈액 회로에는 심장이 포함되는데, 여기서 우심실은 상측 펌프(21)로 심볼화하였고 좌심실은 하측 펌프(22)로 심볼화하였다. 폐(23)는 상측 및 하측 펌프 사이에 배치되어 있다. 심장의 좌심실 펌프(22)의 출구로부터, 혈류는 통상적으로 환자의 왼쪽 팔뚝에 있는 통로(25)로 향하는 제1 가지(24)와, 블럭 27로 심볼화되어 있는 기관, 그 밖의 사지, 머리 등과 같은 신체의 나머지 부분으로 향하는 제2 가지(26)로 나누어진다. 기관 등의 신체, 즉 블럭 27로부터 복귀하는 혈액은 통로로부터 복귀하는 혈액과 합쳐져서 우심실 펌프(21)로 들어간다.

심장의 출력 유량은  $Q_{co}$ 로 정의되고, 통로의 유량은  $Q_a$ 로 정의되며,  $Q_{co} - Q_a$ 는 블럭 27로 들어가는 유량을 의미한다. 통로로부터의 혈액과 섞이기 전에 블럭 27로부터 복귀하는 정맥혈, 즉 전신 정맥혈(systemic venous blood)의 요소 농도는  $C_s$ 이다. 좌심실 펌프(22)를 나가는 혈액의 요소 농도( $C_a$ )는 통로(25)뿐만 아니라 블럭(27)으로 나가는 혈액의 요소 농도와 동일하다.

통로 유량을 측정하려면 동맥 및 정맥 바늘을 통과하는 흐름을 역류시킬 필요가 있다. 이를 달성하는 하나의 방법은 바늘을 수작업으로 역전시키는 것이다.

별법으로서, 도 5는 그러한 조작을 허용하는 밸브(28)를 나타내고 있다. 동맥 바늘(5)은 밸브의 동맥 유입 라인(29)에 연결되고 정맥 바늘(6)은 밸브의 정맥 유입 라인(30)에 연결되어 있다. 혈액 펌프는 밸브의 제1 유출 라인(31)에 연결되고, 투석기(11)로부터 복귀하는 혈액은 밸브의 제2 유출 라인(32)에 연결되어 있다.

밸브에는 밸브 하우스와 피벗 가능한 밸브 부재(33)가 포함되어 있는데, 이 밸브 부재는 도면에 도시된 정규 위치로부터 이에 대해 90° 회전된 역전 위치로 회전 가능하다.

도 5에 도시된 정규 위치에서, 동맥 바늘(5)은 혈액 펌프(8)에 연결되고, 정맥 바늘(6)은 도 2에 도시된 적하 챔버를 통하여 투석기의 유출구에 연결되어 있다. 역전 위치에서는, 요구되는 바와 같이 동맥 바늘(5)은 투석기의 유출구에 연결되고 정맥 바늘(6)은 혈액 펌프(8)에 연결된다.



밸브 장치의 변형 구조가 도 7, 도 8 및 도 9에 도시되어 있다. 도 7의 실시예에서, 동맥 라인(29)은 확대된 개구(29a)에 연결되고 정맥 유출 라인(30)은 확대된 개구(30a)에 연결되어 있으며, 개구들은 서로 직경상 반대측에서 밸브 하우징(28a)에 배치되어 있다. 2개의 확대된 개구(31a, 32a)는 서로 직경상 반대측에서 밸브 하우징(28a)에 배치되어 있으며, 확대된 개구(29a, 30a)에 대해 90°변위되어 있다. 피벗 가능한 밸브 부재(33a)는 정규 상태에서 도 7에 도시된 바와 같이 배치되어, 밸브 챔버를 2개의 반원형 부분으로 나누는 칸막이를 형성한다. 밸브 부재의 폭은 확대된 개구의 둘레 치수보다 작다. 밸브 부재는 도 9에 도시된 역전 위치로 90° 피벗 가능한데, 이 위치에서 혈액은 역전된 동맥 및 정맥 바늘을 통하여 흐른다.

정규 위치로부터 역전 위치로의 운동 중에, 밸브 부재(33a)는 도 8에 도시된 공전 위치를 통하여 이동하고, 여기서 4개의 모든 확대된 개구는 서로 연결되는데, 그 이유는 밸브 부재의 폭이 확대된 개구의 둘레 치수보다 작기 때문이다. 이러한 공전 위치에 의해 혈구(blood cell)의 손상을 피할 수 있다. 그러한 손상은 혈액 펌프로의 유입 라인(31) 또는 투석기로부터의 유출 라인(32)이 완전히 폐색되는 경우에 발생할 수 있는 높은 전단 응력에 의해 유발될 수 있다. 공전 위치에 의해 혈액 바늘은, 몇몇 경우에 흐름의 급격한 변화에 따라 바늘의 전위가 초래될 수도 있는 흐름의 급격한 변화에 노출되지 않는다는 또 다른 장점이 있다. 밸브 부재가 정규 위치에서 공전 위치로 움직이는 경우에, 바늘을 통과하는 흐름은, 예컨대 250 ml/min의 정규 흐름에서 거의 0의 흐름으로 변화한다. 밸브 부재는 몇 초간 이 공전 상태에 놓일 수 있다. 다음에, 밸브 부재는 역전 위치로 이동되고, 바늘을 통과하는 흐름은 거의 0에서 -250 ml/min으로 변화한다. 이러한 방식에서, 정규 위치와 역전 위치 사이의 더욱 부드러운 전환을 얻을 수 있다.

개구와 밸브 부재의 위치는 회전 운동이 90°미만이거나 이를 초과할 수 있도록 상이할 수 있다. 또한, 개구는 원하는 동작을 얻도록 직경상으로 배치될 필요는 없다. 더욱이, 튜브와 라인에 대한 확대된 개구의 치수는 축척이 맞는 것은 아니지만, 아래의 설명으로부터 명백한 바와 같이 확대된 개구의 직경은 튜브의 내경과 동일한 치수이다.

밸브는 가능한 한 적은 수의 폐색 단부를 구비하도록 구성되는데, 폐색 단부에서는 혈액이 정체되어 응고될 수 있다. 도면으로부터 밸브 본체의 어떠한 부분에서도 폐색 단부가 있는 밸브 부분은 없다는 것을 알 수 있다.

더욱이, 밸브가 갖추어져 있는 또 다른 개략적인 다이어그램이 도 10에 도시되어 있다. 도 10은 펌프(8a)의 배치에서 도 5와 차이가 있는데, 도 10에 따른 실시예에서 펌프는 동맥 바늘(5)과 밸브(28) 사이에 배치되어 있다. 이러한 방식에서, 밸브 본체(33)에 걸친 압력은 도 5에 따른 실시예에 비해 낮다. 동작은 약간 다르다. 혈액 펌프는 정지하고, 밸브는 역전 위치에 놓인다. 마지막으로, 펌프가 가동되고, 펌프의 회전 방향을 역전시킴으로써 반대 방향으로 혈액을 펌핑한다.

밸브의 양 위치에서 환자에게 공기가 도입되지 않는다는 것을 확실히 하기 위해, 공기 검출기(34, 35)를 동맥 및 정맥 바늘 각각의 직전 또는 적어도 동맥 바늘의 앞에 부가하는 것이 유리할 수 있다. 공기 검출기는 혈관으로 되돌아가는 혈액 내의 공기 방울을 검출하여 알람을 울린다. 통상적으로, 적하 챔버의 공기 검출기는 이러한 목적에 충분한 것이다.

본 발명에 사용하려는 밸브의 상세한 구조는 도 12, 13 및 14에 도시되어 있다. 밸브에는 2개의 유입 커넥터와 2개의 유출 커넥터가 구비된 밸브 하우징(36)이 포함되어 있다. 총 4개의 커넥터가 원통형 밸브 챔버(41)로 개방되어 있으며, 4개의 개구가 서로에 대해 90°로 변위되어 있다.

도 14에 도시된 바와 같이, 밸브에는 동맥 바늘(5)에 연결된 혈액 유입 커넥터(37)와 정맥 바늘(6)에 연결된 혈액 유출 커넥터(38)가 포함되어 있다. 커넥터 부분은 자성 루어 커넥터(female Luer connector)를 구비한 신축적인 튜브 단부에 연결되는 웅성(male) 루어 커넥터로 구성되어 있다.

더욱이, 밸브에는 혈액 펌프(8)에 연결되는 회로 유출 커넥터(39)와 투석기 유출구에 연결되는 회로 유입 커넥터(40)가 포함되어 있다. 커넥터 부분(39, 40)은 회로의 웅성 루어 커넥터와 맞추어지는 자성 루어 커넥터로서 구성되어 있다.

도 12에 나타난 바와 같이, 원통형 밸브 챔버(41)는 저부에서 폐쇄되어 있다. 위에서 보면, 밸브 부재(42)는 원통형 밸브 챔버 내로 도입될 수 있다. 밸브 부재(42)에는 도 13에 나타난 바와 같이 밸브 칸막이(43)가 포함되어 있다.

밸브 부재에는 작동 날개(44)가 포함되어 있는데, 밸브 부재는 이 날개에 의해 밸브 칸막이(43)가 도 14에 점선으로 나타난 바와 같이 위치하고 있는 정규 위치와 역전 위치 사이에서 90°회전할 수 있다. 회전 운동은 밸브 부재(42)의 건부(45)에 의해 제한되는데, 이는 밸브 하우징의 홈(46)과 협동한다. 건부(45)에는 각각 정규 위치와 역전 위치의 2개의 오목부(47, 48)와 협동하는 돌출부(46a)가 마련되어, 밸브 부재의 양 위치에 유지한다. 홈(46)에는 상기 공전 위치를 정하도록 제3의 오목부(도시하지 않음)가 마련될 수 있다. 그러한 제3의 오목부는 2개의 오목부(47, 48) 사이의 중간에 배치된다.

밸브 부재와 하우징에는 적절한 밀봉재가 마련되어 안전한 동작을 보장해준다. 밸브의 동작은 전술한 설명으로부터 분명하다.

소정의 투석기 제거율(clearance,  $K$ ), 소정의 통로 혈류( $Q_a$ )와 신체로부터 복귀하는 전신의 정맥혈에서의 소정의 혈액 요소 농도( $C_s$ )에 따른 이론적인 투석물 요소 농도를 연구함으로써, 투석기의 효과적인 요소 제거율( $K_{eff}$ )은 심폐 재순환을 고려할 때 통로 유량의 계산에 요구된다는 것이 밝혀졌다. 효과적인 제거율은, 예컨대 그 내용이 참고로서 본 명세서의 일부를 이루는 EP 658 352에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.

별법으로서, 효과적인 제거율은 혈액 샘플에 의한 것과 같이 전신의 정맥혈의 요소 농도( $C_s$ )와 투석물의 요소 농도( $C_d$ )의 동시 측정을 통하여 계산될 수 있다.

전신의 혈액 요소 농도( $C_s$ )는 소위 정지류-저속류 기법에 의해 측정될 수 있는데, 여기서는 혈류가 실질적으로 몇 초간 정지되어 심폐 재순환을 균등하게 한다. 이후에, 혈액 샘플을 취하기 전에 펌프가 느리게 작동하여 신선한 혈액으로 동맥 라인을 채운다. 그렇게 얻은 혈액 샘플에서의 요소 농도는 신체로부터 심장으로 복귀한 전신의 정맥혈에서의 요소 농도와 동일하다.

혈액 샘플 채취의 또 다른 방법으로서, 박막의 다른 쪽에서의 투석 유체 흐름이 정지하고 느리게 흐르는 혈액은 박막의 다른 쪽에서의 투석물과 동등하게 되고, 여기서 전신의 정맥혈 요소 농도( $C_s$ )를 얻도록 투석물의 요소 농도가 측정된다.

유효 제거율을 얻는 추가의 방법이 WO 9929355에 기재되어 있다. WO 9929355에 기재되어 있는 발명에 따르면, 전신 혈액의 농도( $C_s$ )는 처치의 시작 시 또는 그 전에, 예를 들어 흐름의 정지 또는 혈액 샘플을 갖춘 저속류 기법 또는 전술한 동등화에 의해 측정된다. 투석기 유출 라인에 연결된 요소 모니터로부터 유효한 투석물 요소 농도값( $C_d$ )을 얻은 후에, 처치의 시작시의 최초 투석물 요소 농도( $C_{dinit}$ )는 얻어진 투석물 요소 곡선에 의해 추정된다.

전신의 요소 농도( $C_d$ )를 얻는 또 다른 방법은 전신의 요소 질량( $M_{wh}$ )을 계산하고 처치의 시작 시에 요소 질량을 추정하는 것이다. 전신의 요소 질량( $M_{wh}$ )을 분포 체적( $V$ )으로 나눔으로써 처치의 시작시의 전신 혈액의 요소 농도( $C_s$ )를 얻는다.

투석물 요소 농도( $C_d$ )를 전신 혈액 요소 농도( $C_s$ )로 나누고 투석물 유량( $Q_d$ )으로 배증함으로써 유효 제거율( $K_{eff}$ )이 얻어진다. 처치 시작시의 유효 제거율( $K_{eff}$ )을 측정하는 것이 유리하다.

더욱이, 본 발명의 방법에서 동맥과 정맥 바늘에서의 혈류는 역전된다. 바늘의 정규 위치와 역전 위치의 2가지 경우의 투석물 요소 농도는 도 3과 도 4를 참조하여 다음과 같이 계산할 수 있다.

신체로부터 뒤돌아오는 정맥혈에서의 혈액 요소 농도( $C_s$ )는 라인이 역전된 경우에는 변화하지 않는 것으로 추정하고, 투석기 제거율( $K$ )도 변화하지 않는 것으로 추정한다. 단순화를 위하여 한외 여과(ultrafiltration)는 0인 것으로 추정하지만, 한외 여과를 0이 아닌 것으로 취급하는 것도 역시 가능하다.

다음의 기호를 사용한다.

$Q_{co}$  - 심장 출력

$Q_a$  - 통로 흐름

$Q_b$  - 체외 회로의 혈류

$Q_d$  - 투석물 흐름

$K$  - 투석기 제거율

$K_{eff}$  - 유효 투석기 제거율



Cs - 신체로부터 복귀하는 전신 정맥혈에서의 혈액 요소 농도

Ca - 통로에서의 혈액 요소 농도

Cb - 투석기 유입구에서의 혈액 요소 농도

Cd - 투석물 요소 농도

제거율의 정의는 다음의 수학적 식 1과 같다.

#### 수학적 식 1

$$K = (\text{제거된 요소})/C_b = Q_d * C_d/C_b$$

$Q_a > Q_b$  이고 바늘이 정규 위치에 있는 경우를 먼저 고려한다. 이 경우에  $C_b = C_a$ 이다.

혈액으로부터의 제거는 투석물에서와 동일한 양상으로 다음의 수학적 식 2와 같이 된다.

#### 수학적 식 2

$$K * C_a = Q_d * C_d$$

도 3을 참조하면, 정맥의 복귀 혈액을 통로로부터의 혈액과 혼합하는 경우에 지점 V에서의 요소에 대한 질량 균형은 다음의 수학적 식 3과 같이 주어진다.

#### 수학적 식 3

$$C_a * Q_{co} = C_s * (Q_{co} - Q_a) + C_a * (Q_a - K)$$

따라서,  $C_a$ 와  $C_s$ 간의 관계를 얻는다.

상기 수학적 식 2와 수학적 식 3을 조합하면 다음의 수학적 식 4를 얻는다.

#### 수학적 식 4

$$C_d = (K/Q_d) * C_s/[1 + K(Q_{co} - Q_a)]$$

유효 제거율( $K_{eff}$ )의 정의는 투석기 제거율에서 통상 사용되는  $C_b$  대신에  $C_s$ 가 분모로서 사용되어야 한다는 것을 의미하며, 이는 다음의 수학적 식 5와 같다.

#### 수학적 식 5

$$K_{eff} = K * (C_b/C_s) = K/[1 + K/(Q_{co} - Q_a)]$$

도 4의 역전 라인의 경우를 보면, 여기서도 여전히 혈액으로부터 제거된 것은 투석물로 들어가야 하므로, 다음의 수학적 식 6과 같이 표현된다.

#### 수학적 식 6

$$K * C_b = Q_d * C_d$$

바늘 사이의 누관에서의 흐름은  $Q_a + Q_b$ 로 되며, 투석된 혈액이 통로로 다시 들어가는 지점 P에서의 요소 질량 평형으로부터 투석기 유입구에서의 혈액 요소 농도를 계산할 수 있다. 즉,

#### 수학적 식 7

$$C_b * (Q_b - K) + C_a * Q_a = C_b * (Q_b + Q_a)$$

정맥 복귀 혈액이 통로 복귀 흐름에서 투석된 혈액과 만나는 지점 Q에서의 질량 균형도 얻는다. 즉,

수학식 8

$$Ca * Q_{co} = Cs * (Q_{co} - Q_a) + C_b * Q_a$$

Ca와 Cb를 제거함으로써 수학식 9를 얻는다.

수학식 9

$$Cd = (K/Q_d) * Cs / [1 + (Q_{co}/Q_a) * K / (Q_{co} - Q_a)]$$

이들 2가지 경우에 Cs, K 및 Qd는 변화하지 않으므로, 투석물 요소 농도의 비를 얻을 수 있다. 즉,

수학식 10

$$Cd_{정규} / Cd_{역전} = 1 + (K/Q_a) / [1 + K / (Q_{co} - Q_a)] = 1 + K_{eff} / Q_a$$

실제로, 2가지의 투석물 요소 농도는, 정규 혈액 투석 처치 중의 투석물의 요소 농도(Cd)를 나타내는 도 6을 참조하여, 각각의 측면으로부터 전환 시간을 추정하면서 라인의 전환 전후에 투석물 요소 곡선에 맞춤(curve fit)으로써 최선으로 알아낼 수 있다.

도 6에서 원으로 표시한 바와 같이 약 10분의 기간 동안 정맥 및 동맥 바늘이 역전된다. 요소 모니터가 정확히 측정하도록 두는 최초의 기간 후에, 역전 라인의 요소 농도는 원래의 요소 농도의 대략 0.8배이며, 이는  $Cd_{정규} / Cd_{역전} = 1.25$ 라는 것을 의미한다. 따라서, 정규 위치에서의 바늘로 측정된 것 또는 전술한 바대로 평가한 바와 같이  $K_{eff}$ 가 200 ml/min이라면, 통로 흐름은 800 ml/min이다.

유효 제거율은 투석기 데이터 시트로부터의 투석기 특성 및 혈액과 투석기 흐름으로부터의 대략적인 평가로서 얻을 수도 있다.

본 명세서에서는 3개의 상이한 제거율, 즉 투석기 제거율, 유효 제거율, 전신 제거율(whole body clearance)이 사용된다. 임의의 혈류와 투석물 유량에 대한 투석기 제거율이 250 ml/min라면, 유효 제거율은 230 ml/min와 같이 통상 5 내지 10 % 낮다. 전신 제거율은 200 ml/min와 같이 5 내지 15% 더 낮다. 투석기 제거율은 투석기에서 바로 측정되는 제거율이다. 유효 제거율은 심폐 순환도 고려한 제거율이다. 마지막으로, 전신 제거율은 신체의 모든 부분으로부터 투석물로의 요소의 흐름을 제한하는 신체의 그 밖의 박막을 더 고려한 유효 제거율이다. 전신 제거율의 개념은 WO 9855166호에 기재되어 있으며, 그 내용은 참고로 본 명세서의 일부를 이룬다.

수학식에서 사용된 유효 제거율은 전술한 EP 658 352에 기재된 방법에 따른 정규 위치의 바늘을 이용한 측정으로부터 얻을 수도 있다. 이로써 유효 플라즈마수(plasma water) 요소 제거율의 측정이 이루어지며, 이는 전신 제거율으로 전환된다. EP 658 352의 방법은 주로 투석기의 투석 유체 상류의 전도성이 예컨대 10 % 씩 증가된 후 원래의 값으로 돌아오는 것으로 이루어진다. 투석기의 출구 측에서의 결과가 측정되고 투석기의 유효 제거율( $K_{eff}$ )의 측정이 이루어진다.

별법으로서, 유효 제거율은  $K_{eff} = Q_d * Cd / Cs$ 라는 식에 따라 계산될 수 있다. 전신 정맥 요소 농도는 투석물 요소 농도(Cd)로서 동시에 측정되거나 전술한 방법에 의해 측정될 수 있다.

또 다른 방법은 전술한 WO 9855166에 따른 방법에 의해 얻어지는 전신 요소 질량( $M_{요소}$ )의 값을 이용하는 것이다. 왓슨(Watson)의 식 또는 그 밖의 방법에 의해 요소 분포 체적(V)을 얻음으로써 정맥 요소 농도는 대략 다음의 수학식 11과 같다.

수학식 11

$$Cs = M_{요소} / V$$

WO 9855166의 방법에서 투석 처리의 상대적인 전신 효율( $K_{wb}/V$ )이 얻어진다. 첨자 wb로 나타낸 바와 같이 전신 제거율이 이용된다. 상기 WO 9855166에 따르면, 요소 농도는 다음의 수학식 12에 따른 상대적인 전신 효율에 비례한다.

### 수학식 12

$$K_{wb}/V = (Q_d \cdot C_d)/m$$

따라서, 전술한 수학식 10에서  $C_d$  대신에  $(K_{wb}/V)$ 가 이용되고,  $m$ 이 상수라고 추정, 즉, 동일한 시간에 대해 측정값이 추정된다면 유사한 결과를 얻는다.

### 수학식 13

$$(K_{wb}/V)_{\text{정규}}/(K_{wb}/V)_{\text{역전}} = 1 + K_{\text{eff}}/Q_a$$

상기 WO 9855166에서 언급한 바와 같이, 단지 투석물 요소 측정으로부터 상대적인 전신 효율을 계산할 수 있다. 정규 위치와 역전 위치에서의 비율에만 관심이 있으므로, 실제의  $K_{wb}$ 를 계산할 필요는 없다.

도 11은 상대적인 전신 효율 [ $K/V(\text{min}^{-1})$ ]의 선도를 나타낸다. 역전된 라인의 기간은 원 안에 나타나 있다. 모든 그 밖의 관점에서 전술한 설명과 동일하다.

상기 계산은 체외 혈액 유량( $Q_b$ )은 통로 유량( $Q_a$ )을 초과하지 못하는 것으로 추정한다. 그렇다면 통로 재순환이 존재하며 통로에서의 흐름은 바늘이 정규 위치에 있는 경우에 역전된다. 투석물 요소 농도의 계산은 역전 위치의 바늘에 대해 변화하지 않지만, 정규 위치에 있는 바늘에 대해서는 수정되어야 한다. 전술한 바에 상응하는 계산은 정규 및 역전 위치에 대한 투석물 요소 농도 간의 비율이 다음의 수학식 14와 같이 되어야 하는 것을 보여준다.

### 수학식 14

$$C_{d_{\text{정규}}}/C_{d_{\text{역전}}} = 1 + K_{\text{eff}}/Q_b$$

여기서,  $K_{\text{eff}}$ 는 포함된 재순환의 효과가 있는, 즉 바늘이 정규 위치에 있는 유효 제거율이다.

유일한 차이는 계산에 의해 통로 흐름 대신에 체외 혈류( $Q_b$ )가 주어진다는 것이다. 이 혈류는 알려진 것이므로, 실제로 이는 결과가 혈액 유량( $Q_b$ )에 가까운 통로 유량( $Q_a$ )인 경우에 재순환이 추측되는 것을 의미하고, 이는 항상 통로가 증진되어야 함을 의미한다.

$K_{\text{eff}}/Q_b$ 는 통상 예컨대 0.6 ~ 0.9의 1보다 작은 수이다.  $K_{\text{eff}}/Q_a$ 는 예컨대 0.1 ~ 0.4로 상당히 낮아야 한다. 따라서,  $C_{d_{\text{정규}}}/C_{d_{\text{역전}}}$ 이 1.2 또는 1.5와 같은 예정된 수에 근접하거나 더 낮은 경우에, 통로 재순환이 존재하는지 여부에 대한 추가의 계산이 이루어져야 한다.

간단한 절차는 혈류( $Q_b$ )를 약간 감소시키는 것이다. 투석물 농도가 감소하면, 이는 적어도 낮은 혈류에서 통로 또는 누관 재순환이 없다는 것을 의미한다.

전술한 계산은 한외 여과가 존재하는 상황에 대해서도 이루어질 수 있다. 그러나, 측정 주기 중에 한외 여과를 0으로 감소시키는 것이 간단한 측정이다. 더욱이, 한외 여과에 의해 유발되는 에러는 작으며 무시될 수 있다.

측정은 심폐 재순환이 발현되도록 30초 보다 상당히 긴 시간 기간 동안 이루어져야 한다. 유효한 결과를 얻기 위한 측정 시간은 바늘이 역전된 경우에 5분일 수 있는 한편, 바늘의 바른 위치에서의 측정은 처치 중에 5분간 또는 계속적으로 이루어질 수 있다.

이러한 방법은 혈액 여과 및 혈액 여과 투석이라 불리는, 투석기의 전후에서 혈액으로의 투석 용액의 주입을 포함하는 처리 방법에도 적용될 수 있다. 그 결과는 앞에서 주어진 바와 같다.

통로가 정맥 도관인 경우, 심폐 재순환이 없으며 계산은 더 단순하게 된다. 그 결과는 유효 제거율( $K_{\text{eff}}$ )이 투석기 제거율( $K$ )로 대체되는 것을 제외하고는 동일한데, 그 이유는 전신 정맥 요소 농도( $C_s$ )가 투석기 유입구 요소 농도( $C_b$ )와 동일하게 되기 때문이다.

계산상의 모든 유량, 제거율 및 요소 농도는 전체 혈액에 관한 것이다. 플라즈마의 대략 93 %는 물이며 단백질 농도에 의존하고, 적혈구의 약 72 %는 물이다. 예를 들어, 투석 핸드북 제2판(Handbook of Dialysis, Second Edition, John T. Daugirdas and Todd. S Ing, 1994) 제18면을 참고하면, 적혈구 용적값(Hematocrit value)에 따라, 혈액수(blood water)의 체적은 전체 혈액 체적 보다 10 ~ 13 % 적다.

EP 658 352에 따라 얻은 유효 요소 제거율은 혈액수에 관한 것이며, 따라서 주어진 공식에 사용되기 전에 10 ~ 13 %씩 증가되어야 한다. 실험실에서 얻은 혈액 요소 농도값은 대체로 플라즈마에 관한 것이며, 따라서 전체 혈액에 연관되기 위해서는 약 7 %씩 감소되어야 한다.

별법으로서, 총 요소 농도, 유량 및 제거율은 혈액수와 관련된 것으로 사용될 수 있다. 다음에 유효 제거율은 변화하지 않고 사용되지만, 계산된 통로 흐름은 혈액수에 관련된 것으로, 전체 혈액에 관련되어 10 ~ 13 %씩 증가되어야 한다.

본 발명은 사람의 신체에 사용하는 것과 통로 흐름을 측정하기 위한 표시자(marker)로서 요소를 사용하는 것을 기준으로 설명하였다. 그러나, 크레아티닌, 비타민 B12, 베타-2-마이크로글로불린, NaCl 또는 이온들의 조합과 같이, 혈액에 존재하며 투석기의 투석물 측에서 측정될 수 있는 어떠한 다른 물질도 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 그 밖의 선택적인 것으로 전도성을 측정하는 것이 있다.

농도에 비례하는 특성을 측정하는 것도 가능한데, 그 이유는 공식에 수반되는 것은 비율이기 때문이다. 따라서, 우레아제(urease) 컬럼을 통하여 요소를 함유하는 유체를 통과시킨 후에 전도성의 차이를 측정함으로써 요소 농도가 측정될 수 있으며, 그러한 전도성 차이는 방정식에서 농도값 대신에 바로 사용될 수 있다.

투석기의 투석물 측에서 측정이 이루어지는 한, 전술한 어떠한 물질의 농도를 측정하는 그 밖의 간접적인 방법도 이용될 수 있다. 그 밖의 선택적인 방법은 투석기 전 또는 후에서 공지의 방법에 의해 혈액 요소 농도를 측정하는 것으로, 이들 농도는 공식에서의 농도에 비례하기 때문이다.

### 산업상 이용 가능성

사람의 신체에 이용하는 것을 기준으로 본 발명을 설명하였다. 그러나, 본 발명은, 맥주 또는 와인의 제조와 같이, 유체가 통과하고 그 일부가 투석용으로 취해지는 어떠한 튜브 시스템에서도 이용될 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

유체 흐름 통로에서의 유체 유량의 평가 방법으로서,

제거 위치에서 상기 통로로부터 제1 유체 흐름을 반투과성 박막을 갖춘 투석기가 포함된 외부 흐름 회로로 제거하고, 상기 제1 유체 흐름은 상기 박막의 일 측에서 상기 박막을 따라 통과하고 투석 유체가 상기 박막의 다른 측으로부터 배출되고, 상기 제거 위치의 하류인 복귀 위치에서 상기 외부 흐름 회로로부터 상기 통로로 상기 제1 유체 흐름을 복귀시키는 것인 제거 및 복귀 단계와,

상기 투석기로부터 배출된 상기 투석 유체의 물질 농도( $Cd_{정규}$ )에 기본적으로 비례하는 제1 변수를 측정하는 측정 단계와,

상기 제거 위치를 상기 복귀 위치로 역전시키고, 상기 역전 위치에서 상기 투석 유체의 상기 물질의 농도( $Cd_{역전}$ )에 기본적으로 비례하는 제2 변수를 측정하는 것인 역전 단계, 및

상기 측정된 농도로부터 상기 흐름 통로에서의 유체 유량( $Qa$ )을 계산하는 계산 단계

를 포함하는 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 흐름 통로에서 상기 유체 유량을 계산하는 단계는 수학적 식 15에 의해 이루어지며, 여기서,  $Cd_{\text{정규}}$ 와  $Cd_{\text{역전}}$ 은 각각 정규 및 역전 위치에서의 투석 유체의 상기 물질의 농도에 비례하는 값이고,  $K$ 는 투석기의 제거율이고,  $Qa$ 는 통로 유량인 것인 유체 유량의 평가 방법.

### 수학적 식 15

$$Cd_{\text{정규}}/Cd_{\text{역전}} = 1 + K/Qa$$

## 청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 흐름 통로는 포유 동물에서 혈관으로의 통로를 확보하기 위한 혈류 통로인 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 흐름 통로는 동맥-정맥 분로 또는 누관의 특성을 갖는 혈액 투석 통로이고, 상기 투석기 제거율( $K$ )은 심폐 재순환을 고려하여 얻은 정규 위치에서의 투석기의 유효 제거율( $K_{\text{eff}}$ )로 대체되는 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 물질은 요소, 크레아티닌, 비타민 B12, 베타-2-마이크로글로블린 및 글루코오스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 물질은  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $HCO_3^-$ , 아세테이트 이온 또는 그 전도성에 의해 측정되는 이들의 조합의 그룹으로부터 선택되는 이온이고, 상기 농도는 상기 투석기의 유출구와 유입구 사이의 농도 차이로서 측정되는 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 7.

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 측정 단계는 상기 물질의 농도에 비례하는 특성을 측정함으로써 수행되고, 이로써 상기 특성은 상기 농도를 대신하여 이용되는 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 특성은 상기 외부 흐름 회로 내의 상기 물질의 혈액 농도 및 상대적인 전신 효율( $K_{\text{wh}}/V$ ) 중의 어느 하나인 것인 유체 유량의 평가 방법.

## 청구항 9.

제4항에 있어서, 상기 투석기의 유효 제거율  $K_{\text{eff}}$ 는 수학적 식 16으로 얻어지는 것이고, 여기서  $Qd$ 는 투석기로부터 배출되는 투석 유체의 흐름이고,  $Cd$ 는 상기 투석 유체 중의 상기 물질의 농도이고,  $Cs$ 는 상기 전신 정맥혈 중의 상기 물질의 농도인 것인 유체 유량의 평가 방법.

$$\text{수학식 16}$$

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

#### 청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 전신 정맥혈 중의 상기 물질의 농도( $C_s$ )는,  
심폐 재순환이 균등하게 되기에 충분한 기간 동안 외부 흐름 회로에서의 혈액 흐름을 정지시키는 단계와,  
측정 전에 동맥 라인을 신선한 혈액으로 채우도록 저속으로 상기 외부 흐름 회로에서의 혈류를 시작시키는 단계와,  
낮은 투석물 유량 또는 고립된 한외 여과에서 투석 유체 중의 상기 물질의 균등화한 농도를 측정하는 단계  
에 의해 측정하는 것인 유체 유량의 평가 방법.

#### 청구항 11.

제9항에 있어서, 전신 정맥혈 중의 상기 물질의 농도( $C_s$ )는,  
환자 신체에서의 전신 요소 질량( $M_{\text{요소}}$ )을 계산하는 단계와,  
환자의 신체에서의 요소의 분포 체적( $V$ )을 평가 또는 측정하는 단계와,  
상기 전신 요소 질량을 상기 분포 체적으로 나눔으로써 혈액 중의 상기 물질의 농도( $C_s$ )를 평가하는 단계  
에 의해 평가하는 것인 유체 유량의 평가 방법.

#### 청구항 12.

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서,  
혈액 유량( $Q_b$ )을 변화시키는 단계와,  
상기 투석기로부터 배출된 투석 유체 중의 상기 물질의 농도를 모니터링하는 단계와,  
상기 농도의 변화를 상기 혈액 유량의 상기 변화에 연관시킴으로써 상기 정규 위치에서의 가능한 누관 재순환을 검출하는 단계  
를 더 포함하는 것인 유체 유량의 평가 방법.

#### 청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 혈액 유량은 감소하고 요소 농도의 상응하는 감소가 모니터링되며, 그러한 감소의 부존재가 누관 재순환의 표지인 것인 유체 유량의 평가 방법.

#### 청구항 14.

유체 흐름 통로에서의 유체 유량(Qa)의 평가 장치로서,

제거 위치에서 상기 통로로부터 제1 유체 흐름을 반투과성 박막을 갖춘 투석기가 포함된 외부 흐름 회로로 제거하고, 상기 제1 유체 흐름은 상기 박막의 일 측에서 상기 박막을 따라 통과하고 투석 유체가 상기 박막의 다른 측으로부터 배출되는 것인 제거 수단과,

상기 제거 위치의 하류인 복귀 위치에서 상기 외부 흐름 회로로부터 상기 통로로 상기 제1 유체 흐름을 복귀시키는 것인 복귀 수단과,

상기 투석기로부터 배출된 상기 투석 유체 중의 물질의 농도( $Cd_{\text{정규}}$ )에 기본적으로 비례하는 제1 변수를 측정하는 것인 측정 수단과,

상기 제거 위치를 상기 복귀 위치로 역전시켜, 상기 역전 위치에서 상기 투석 유체 중의 상기 물질의 농도( $Cd_{\text{역전}}$ )에 기본적으로 비례하는 제2 변수를 측정하도록 하는 것인 역전 수단, 및

상기 측정된 농도로부터 상기 흐름 통로에서의 유체 유량(Qa)을 계산하는 것인 계산 수단

을 포함하는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 계산 수단은 수학식 17에 의해 상기 흐름 통로에서의 유체 유량을 계산하며, 여기서,  $Cd_{\text{정규}}$ 와  $Cd_{\text{역전}}$ 은 각각 정규 및 역전 위치에서의 투석 유체 중의 상기 물질의 농도에 비례하는 값이고, K는 투석기의 제거율이고, Qa는 통로 유량인 것인 유체 유량의 평가 장치.

$$\text{수학식 17} \\ Cd_{\text{정규}}/Cd_{\text{역전}} = 1 + K/Qa$$

## 청구항 16.

제14항에 있어서, 상기 흐름 통로는 포유 동물에서 혈관으로의 통로를 확보하기 위한 혈류 통로인 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 흐름 통로는 동맥-정맥 분로 또는 누관의 특성을 갖는 혈액 투석 통로이고, 상기 투석기 제거율(K)은 심폐 재순환을 고려하여 얻은 투석기의 유효 제거율( $K_{\text{eff}}$ )로 대체되는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 18.

제14항에 있어서, 상기 물질은 요소, 크레아티닌, 비타민 B12, 베타-2-마이크로글로블린 및 글루코오스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 19.



제14항에 있어서, 상기 물질은  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , 아세테이트 이온 또는 그 전도성에 의해 측정되는 이들의 조합의 그룹으로부터 선택된 이온이고, 상기 농도는 상기 투석기의 유출구와 유입구 사이의 농도 차이로서 측정되는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 20.

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 측정 수단은 상기 물질의 농도에 비례하는 특성을 측정하도록 맞추어지고, 이로써 상기 특성은 상기 농도를 대신하여 이용되는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 특성은 상기 외부 흐름 회로 중의 상기 물질의 혈액 농도 및 상대적인 전신 효율( $\text{Kwh/V}$ ) 중의 어느 하나인 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 22.

제17항에 있어서, 상기 투석기의 유효 제거율  $K_{\text{eff}}$ 는 수학식 18로 얻어지는 것이고, 여기서  $Q_d$ 는 투석기로부터 배출되는 투석 유체의 흐름이고,  $C_d$ 는 상기 투석 유체 중의 상기 물질의 농도이고,  $C_s$ 는 상기 전신 정맥혈 중의 상기 물질의 농도인 것인 유체 유량의 평가 장치.

$$\text{수학식 18} \\ K_{\text{eff}} = Q_d * C_d / C_s$$

## 청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 전신 정맥혈 중의 상기 물질의 농도( $C_s$ )를 측정하는 측정 수단을 더 포함하고, 이 측정 수단은,

심폐 재순환이 균등하게 되기에 충분한 기간 동안 외부 흐름 회로에서의 혈액 흐름을 정지시키고 투석 유체의 흐름을 정지시키는 수단과,

측정 전에 동맥 라인을 신선한 혈액으로 채우도록 저속으로 상기 외부 흐름 회로에서의 혈류를 시작시키는 수단과,

낮은 투석물 유량 또는 고립된 한외 여과에서 투석 유체 중의 상기 물질의 균등화한 농도를 측정하는 수단

을 포함하는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 24.

제22항에 있어서, 전신 정맥혈 내의 상기 물질의 농도( $C_s$ )를 평가하는 평가 수단을 더 구비하고, 이 평가 수단은,

환자 신체에서의 전신 요소 질량( $M_{\text{요소}}$ )을 계산하는 수단과,

환자의 신체에서의 요소의 분포 체적( $V$ )을 평가 또는 측정하는 수단과,

상기 전신 요소 질량을 상기 분포 체적으로 나눔으로써 혈액 중의 상기 물질의 농도( $C_s$ )를 평가하는 수단

을 포함하는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 25.

제14항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서,

혈액 유량(Qb)을 변화시키는 수단과,

상기 투석기로부터 배출된 투석물 중의 상기 물질의 농도를 모니터링하는 수단과,

상기 농도의 변화를 상기 혈액 유량의 상기 변화에 연관시킴으로써 상기 정규 위치에서의 가능한 누관 재순환을 검출하는 수단

를 더 포함하는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 26.

제25항에 있어서, 상기 혈액 유량을 감소시키는 수단과, 요소 농도의 상응하는 감소를 모니터링하는 수단을 더 포함하고, 이로써 그러한 감소의 부존재가 누관 재순환의 표지인 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 27.

제14항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 역전 수단은,

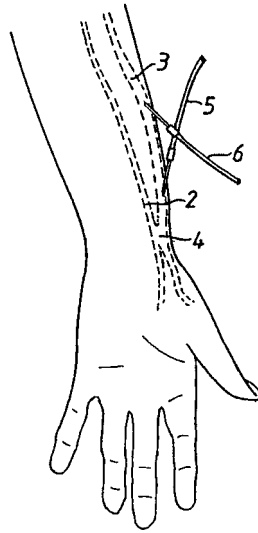
상기 제거 수단과 투석기 사이 및 상기 복귀 수단과 투석기 사이에 배치되어 상기 제거 수단과 상기 복귀 수단을 통하는 혈류의 방향을 역전시키는 것인 밸브 수단을 더 포함하고, 이 밸브 수단은 2개의 유입 개구와 2개의 유출 개구 및 밸브 부재를 포함하고, 상기 밸브 수단은 총 4개의 유입 및 유출 개구가 서로 연결되는 공전 위치를 채용하도록 맞추어지는 것인 유체 유량의 평가 장치.

## 청구항 28.

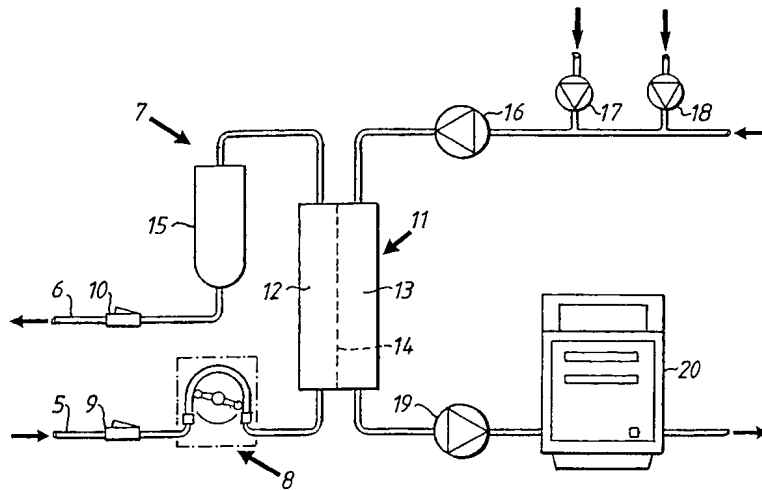
제27항에 있어서, 동맥 바늘과 정맥 바늘 중 적어도 하나와 상기 밸브 수단 사이에 배치되는 공기 검출기를 더 포함하는 것인 유체 유량의 평가 장치.

도면

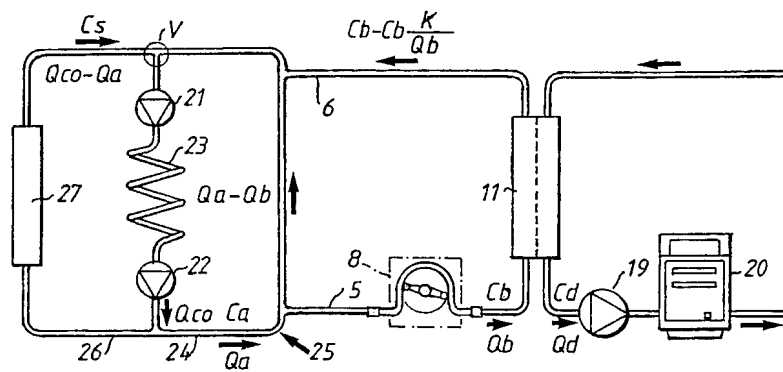
도면1



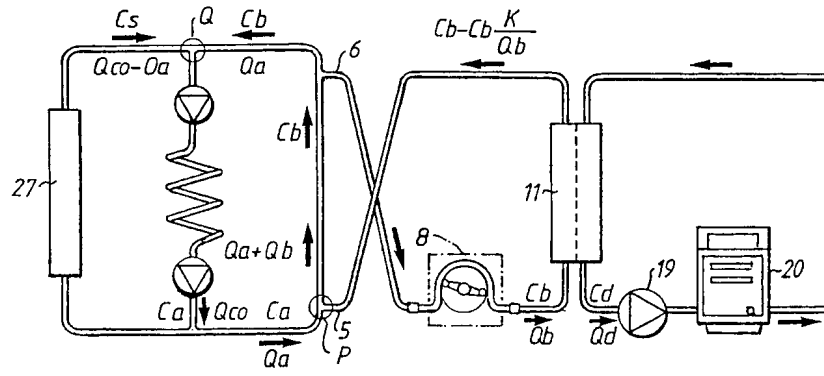
도면2



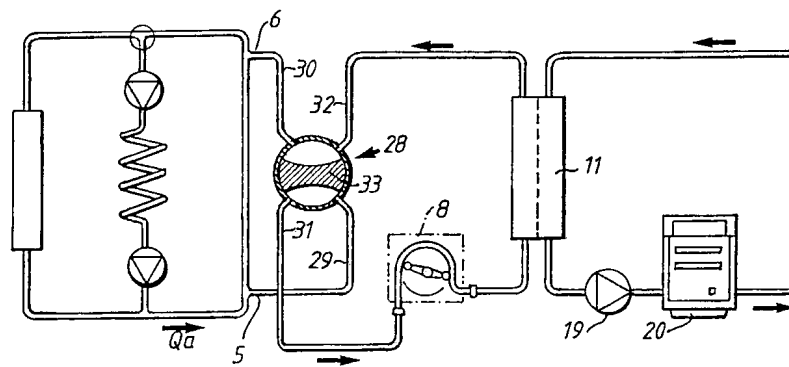
도면3



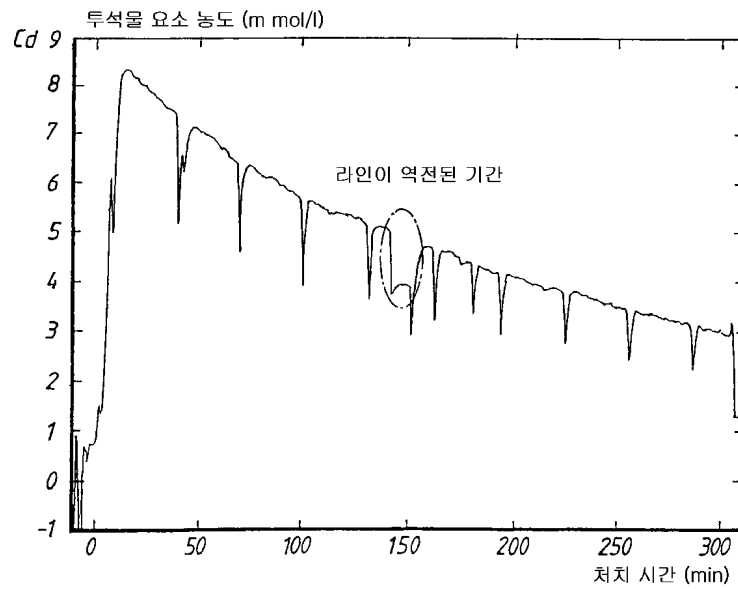
도면4



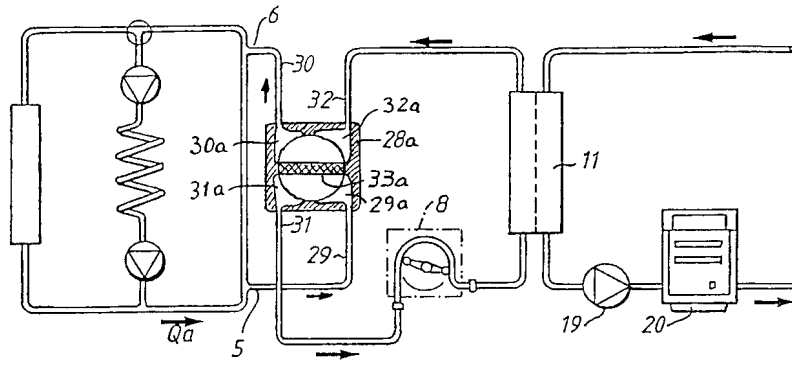
도면5



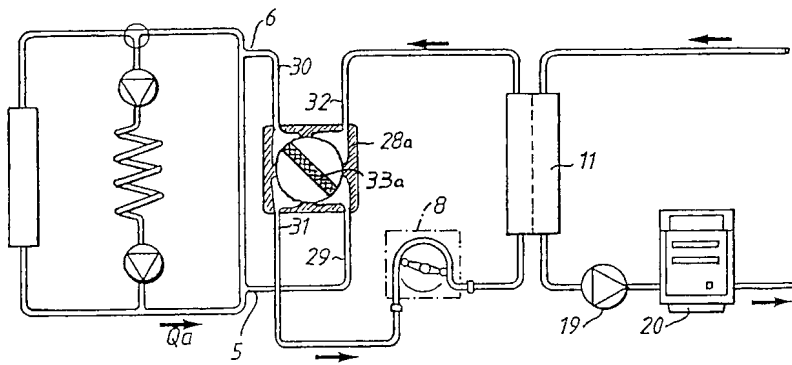
도면6



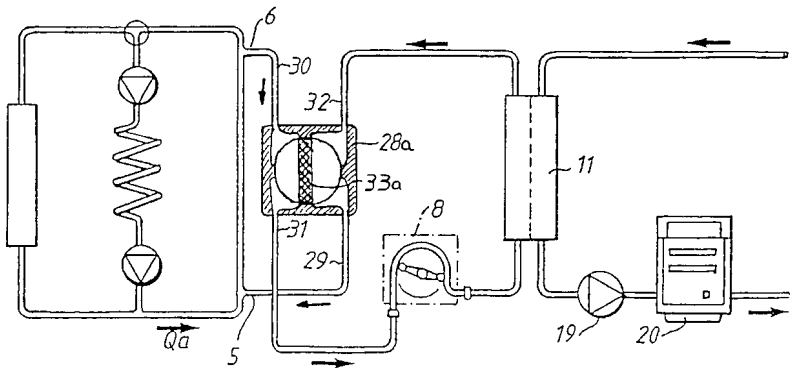
도면7



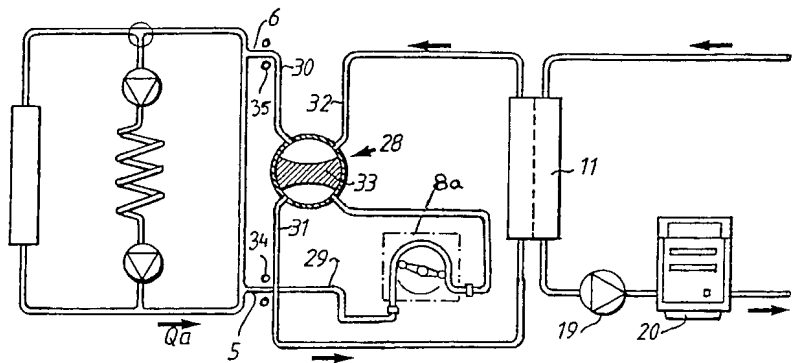
도면8



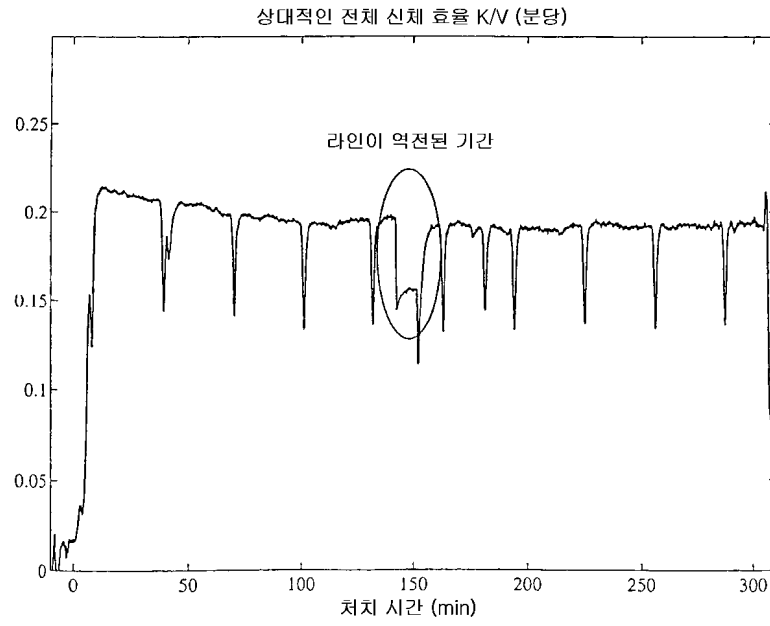
도면9



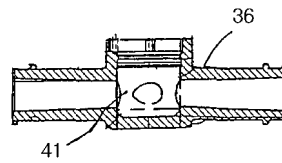
도면10



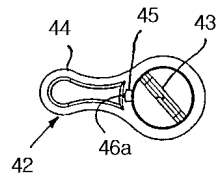
도면11



도면12



도면13



도면14

