

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4059926号  
(P4059926)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/14 (2006.01)

A 6 1 M 1/14 5 5 1

請求項の数 11 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平10-524591  
 (86) (22) 出願日 平成9年11月11日(1997.11.11)  
 (65) 公表番号 特表2001-504735(P2001-504735A)  
 (43) 公表日 平成13年4月10日(2001.4.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE1997/001879  
 (87) 国際公開番号 W01998/023311  
 (87) 国際公開日 平成10年6月4日(1998.6.4)  
 審査請求日 平成15年11月17日(2003.11.17)  
 (31) 優先権主張番号 9604370-8  
 (32) 優先日 平成8年11月28日(1996.11.28)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者

ガンプロ ルンデディア アクチーボラグ  
 スウェーデン国エスイー—220 10  
 ルンド ビー. オー. ボックス 1010  
 1

(74) 代理人

弁理士 浅村 皓

(74) 代理人

弁理士 浅村 肇

(74) 代理人

弁理士 森 徹

(74) 代理人

弁理士 吉田 裕

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 透析中症候を防ぐための血液治療用システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

透析および／または濾過の血液治療用のシステムであって、  
 患者に上記治療を受けさせるための透析および／または濾過機械(1、5)と、  
 この透析および／または濾過機械の作動を制御するためのコンピュータ(14)と、  
 上記透析および／または濾過機械を通った透析流体の含有成分を監視するためのモニタ(12)とを含み、

前記コンピュータは、特定の患者について予め定めた、該患者を衰弱させることのない、  
 時間(t)に対する許容治療効率のうちで最高の治療効率(K/V)の特性曲線と、治療  
 効率がその特性曲線に近づいていることを示す、予め定めたリミット値とを備え、前記モ  
 ニタが測定した透析流体の含有成分に基づいて前記リミット値に達した或いは接近してい  
 るか否かを判断し、該リミット値に達した或いは接近するまでは、第1の治療効率(K/  
 V)で血液治療を行い、また前記リミット値に達した或いは接近した後は、治療効率を  
 、治療の間常に、許される最高の治療効率よりも低くなるように、第1の治療効率よりも  
 下げて血液治療を行い、前記モニタが予め定めた透析量(Kt/V)に達したことを検出  
 すると、血液治療を終了するように前記透析および／または濾過機械を制御する、システ  
 ム。

【請求項 2】

請求項1に記載のシステムにおいて、透析量は治療の間に患者の血液から除去するマーカ  
 分子の合計量として決定する、システム。

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載のシステムにおいて、前記特性曲線は、前記特定の患者についての種々の透析治療のデータから決定される、システム。

## 【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載のシステムであって、前記コンピュータは、前記リミット値を、連続の尿素モニタ ( 1 2 ) によって測定する、患者の血液から除去する尿素の形態のマーカ分子の量として決定する、システム。

## 【請求項 5】

請求項 4 に記載のシステムであって、前記コンピュータは、前記除去する尿素の量を、その患者について予め設定した尿素発生比率に従って決定する、システム。

10

## 【請求項 6】

請求項 4 に記載のシステムであって、前記コンピュータは、前記除去する尿素の量を、尿素発生率 ( G ) と、透析セッション間の時間 (  $t_{inter}$  ) と、患者係数 ( F ) との積、すなわち  $\mu_{urea} = G \times t_{inter} \times F$  として決定する、システム。

## 【請求項 7】

請求項 2 に記載のシステムであって、前記コンピュータは、前記リミット値を、連続の尿素モニタ ( 1 2 ) によって測定する、尿素の形態のマーカ分子の濃度値として決定する、システム。

## 【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のシステムにおいて、前記透析および / または濾過機械が、治療効率を変えるように、血液の流量を変えるための手段 ( 4、14 ) と、透析流体の流量を変えるための手段 ( 6、14 ; 14、17 ; 14、26 ) とを有する、システム。

20

## 【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のシステムにおいて、前記コンピュータが治療効率を前記特性曲線に沿って段階的または連続的に変える、システム。

## 【請求項 10】

請求項 5 に記載のシステムにおいて、前記コンピュータとモニタ ( 1 2、14 ) が、透析の出口流体の尿素濃度を、その患者について予め定めた値に従って維持するように治療効率を変える、システム。

30

## 【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のシステムにおいて、前記治療が血液透析、血液濾過または血液透析濾過である、システム。

## 【発明の詳細な説明】

## 発明の分野

本発明は、急性の治療のみならず連続的な治療の血液透析、血液透析濾過または血液濾過などの透析時における透析中症候を防ぐ分野に関する。

## 現状の技術

透析中症候の 1 つは、1961 年に初めて記述された不均衡症候群である。この不均衡症候群は、透析中または透析直後のいずれかにおいて発生する可能性のある全身性の、そして神経学的な症状である。初期症状は、吐き気、嘔吐、落ち着きの無さおよび頭痛であり、その次に発作、鈍痛および昏睡などが続く。ある人はその原因が脳の水分における急性の増加に関連があると信じており、一方、他の人は透析時の脳脊髄液の pH における急性の変化が原因であると信じてる。その問題は、血漿の尿素の窒素の値が非常に高い急性の患者が効率の良すぎる透析を受けるときに、より大きくなる。

40

穏やかな症状の治療は、たとえば、血液の流量を減らすことによって溶質の除去および pH の変化の効率を減らすことである。高浸透性の NaCl またはグルコースを投与することができる。

より厳しい症状においては、透析セッションを停止させる必要がある。静脈注射のマンニトールが効く場合もある。

50

不均衡症候群は、少なくとも  $140 \text{ mmol/l}$  の高い  $\text{NaCl}$  濃度を使うことによって、そして少なくとも  $200 \text{ mg/dl}$  のグルコースを使うことによって回避することができる。透析治療の間にナトリウムの透析溶液を減らすことも推奨されている。

もう1つのよくある透析中の合併症は症候的低血圧であり、それは普通は透析中の血液ボリューム（容積）の過剰に急激な低下に関連がある。現在、ほとんどの透析機械は限外濾過のボリューム制御を使用する。それは症候的低血圧を防止するのに役立つ方法である。他の方法としては、ナトリウムのプロファイリング(profiling)、低温、酢酸塩から重炭酸塩への切換えなどがある。

さらに、患者の乾燥重量以下での限外濾過は、たとえば、痙攣、めまい、不定愁訴および無気力感などが付随する症候的低血圧を生じる可能性がある。

本発明は、透析における、上記および関連の透析中合併症を解決することを目指している。

バイオフィードバックは多くの研究者によって検討されつつある主題である。一例として、ヘマトクリット測定装置などの血液浄化装置を開示している US-A-4,469,593 がある。ヘマトクリット値は透析装置の透析物の出側における負の限外濾過圧力を制御するために使われ、所定プロファイル（輪郭特性）に従ってヘマトクリット値を一定に保つために使われる。また、血液または血漿の導電率も、ナトリウムに対する上限値を設定するために使われる。一方、ヘマトクリット値は置換用流体の追加および、血液濾過装置中のナトリウム濃度の増加の両方を制御する。最後に、腫瘍圧もバイオフィードバックのために使われる。

WO 94/08641 は、透析装置からの排出物の中の尿素の濃度を測定するために使われるオンラインのリアルタイム尿素センサを開示している。そのシステムは尿素濃度の2つの指数関数的あてはめ(fit)を確立する。それらは最初の30分における初期のあてはめであり、後の治療中の期間でのあてはめである。初期のBUN値を得ることによって、 $Kt/V$  または  $SR I$ （溶質除去指数）を計算し、意図する時間に対して予測することができる。この方法で、治療の効率をオンラインで測定することができる。効率は治療の時間中ずっと低下し、終りにおいてはよりゆっくりと低下すると述べられている。また、予測された  $Kt/V$  の値からの偏差をトラブルシューティングのために使うことも述べられている。

WO 95/32010 は、最も効率的な透析を得るために最適の血流量（ポンプ速度によって測定される）を決定する方法を開示している。透析装置の効率またはクリアランスは、血流の流速（および透析の流速、および温度など）によって変わることが観察されている。しかし、所定の血流量以上において、透析装置の効率は再び低下する。この現象に対する要因はいくつかある。その1つはフィステル(fistula)の再循環である。WO 95/32010 によると、透析装置の効率は異なる血流量、たとえば、 $50 \text{ ml/分}$  の増加量で決定され、そして最大のクリアランスにおける血流量が使われる。最大の血流量は各治療の開始時点で決定される。この最大血流量が数週間、あるいは数日後に減少する場合、それはフィステルの不具合の徴候である可能性がある。この明細書においては、尿素センサが開始時の治療効率を評価するために使われている。

発明の開示

本発明の目的は、患者に対する不便性を最小化しながら、透析または同様な治療をできるだけ速く実行するための装置を提供することである。

各患者には時間に対して許容できる最大の治療効率に対する特性曲線があることが分かっている。本発明によると、この曲線に達するか、あるいはそれに近づくまでできるだけ効率的に治療が実行される。そしてその後、治療の効率はその曲線には決して到達しないように低下する。

本発明の1つの代替実施形態においては、透析治療の前に別に限外濾過が行われる。この透析治療は、前述の特性曲線に近づくまで高い効率で実行される。連続的な治療が、前記の曲線に決して達しないように、低下した効率で行われる。

本発明のさらに詳細な定義は、後の請求の範囲に記載している。

**【図面の簡単な説明】**

本発明を、図面に示すある種の実施形態を参照して、より詳細に説明する。

図 1 は、特定の患者に対する代表的な特性曲線を示す図である。

図 2 は、効率曲線を示す図である。

図 3 は、代表的な尿素センサの出力曲線である。

図 4 は、本発明を組み込んだ透析機械の概略図である。

図 5 は、本発明を組み込んだ血液透析濾過機械の概略図である。

図 6 は、本発明を組み込んだ血液濾過機械の概略図である。

図 7 は、本発明を組み込んだ別の血液濾過機械の概略図である。

好適な実施形態の詳細な説明

10

本発明によると、たとえば、目標が、 $K_t / V = 2.0$  またはそれ以上である効率の良い透析を受けている特定の患者は、その効率が高過ぎる場合、あるいは透析時間が短すぎる場合に症状を示すようになる危険性があることが分かっている。たとえば、4 時間にわたって  $K_t / V = 2.0$  の治療が処方されている患者は、 $K / V = 0.5$  の効率が必要となり、その結果、この患者が衰弱する可能性がある。しかし、時間が 5 時間まで増やされた場合、そしてその結果として効率が  $K / V = 0.4$  に減らされた場合、その患者は衰弱することなしに、すなわち、その患者の衰弱点に達することなしに、その治療に耐えることができる。他の患者はさらに低い  $K_t / V$  および効率においても衰弱する可能性があり、上記の数値は一例として示しているに過ぎない。

特定の患者の特性曲線が図 1 に示すようになることが分かっている。この曲線を超えると患者は衰弱する。図 1 から分かるように、この特性曲線を通過せずに、4 時間で  $K_t / V = 2.0$  の目標に達する可能性はない。

20

おそらく、特性曲線は透析の他の要因、たとえば、限外濾過レート、開始 BUN、ナトリウムの濃度またはプロファイリング、重炭酸塩の濃度、および病気または鬱病などの心理学的、あるいは病理学的な要因によって変わる一連の曲線である。

本発明によると、患者に対して適応される特定のプロファイルに従って、その治療の効率を描くことが提案される。そのようなプロファイルは 1 時間の間に、たとえば、 $K / V = 0.6$  のようにできるだけ高い効率から開始し、次に 2 時間目には効率を段階的に  $K / V = 0.5$  に減らし、3 時間目には  $K / V = 0.4$  に、そして最後の時間には  $K / V = 0.3$  に減らし、その結果、4 時間の間に  $K_t / V = 1.8$  となるようにすることができる。尿素モニタによる効率のオンライン測定によって、所望の効率が実際に得られたことを監視することができ、そしてその効率が所望プロファイルに従うように自動的に調整されるようにすることができる。

30

好適な実施形態においては、患者がその患者の特性曲線に近づきつつあって、それ以上高い効率の透析には耐えられないことを示すリミット値に達するまで、最初は治療の効率ができるだけ高く、リミット値に達した後は、その効率は所定の曲線に従って変更される。所望の目標が得られると、その治療は終了する。

リミット値はいくつかの方法で決定することができる。特定の患者の特性曲線は、その患者を種々の透析効率で治療し、患者のデータを監視することによって決定されるように、経験的に決定することができる。このようにして、リミット値はその曲線を調べることによって決定することができる。

40

特性曲線を得るためだけに、特定の患者をそのような種々の透析効率で治療して、患者を不均衡状態にすることができない場合が多い。

もう 1 つの方法は尿素モニタによって尿素的除去を監視する方法であり、所定の量の尿素が取り除かれたとき、そのリミット値に達している。

この尿素的量はセンサから得られる値（濃度の値）を積分することによって得られる。透析用流体の流量が一定であると仮定することができる場合、取り除かれた尿素的量の合計値（TRU）はその濃度曲線の積分値である。そうでない場合、濃度の曲線は任意時点における透析用流体の体積流量が掛算され、そして次に積分されて、取り除かれた尿素的量が得られる。

50

尿素の量は、透析セッション間の尿素の所定の発生比率、たとえば、50%～90%、あるいは、より好ましい65%～80%、たとえば、75%とすることができ、あるいは透析の治療と治療との間で発生される尿素量とすることができる。1週間などの短いタイム・スパンの間では尿素の発生はかなり一定であると仮定することができる場合が多い。血液透析の患者に対する尿素の発生に対する式が知られており、その式を使って、取り除かれた尿素のこの量が不均衡のリミット値に達しているかどうかの初期判定を行うことができる。

患者がその人の特性曲線に近い状態になっていることを判定するための別の方法は、血液中の濃度が前述のリミット値に到達していることを示す所定の下限值に達する時点を監視する方法である。透析用流体の中の濃度を監視する方法がより便利であるが、それは血液中の濃度のミラー値である。

10

前述のリミット値に到達した後、効率を変更する。1つの方法はその効率を段階的に、たとえば、約0.1～約0.01の刻みで効率 $K/V$ に対して減らす方法である。

もう1つの方法は、図2に示すような効率の指数関数的な減少を使う方法である。

尿素モニタの濃度値を使って効率を制御することができる。開始時点から、でき得る最高の効率が可能である。尿素モニタにおける濃度値が低い値に達し、特性曲線に近づいていることが示されると、効率は尿素モニタの濃度値が図2の効率曲線などの所定の曲線に従うように制御される。

結果として、透析の効率はその患者に適応され、患者が衰弱せずに脳障壁に耐えることができる濃度勾配に対して適応される。この場合、濃度勾配は脳における尿素の最初の濃度に依存するが、それは透析セッション間の尿素発生率によって変わる。尿素の発生率がかなり一定であると仮定される場合、尿素モニタの所定の低濃度値をその尿素発生率に関連して計算することができる。

20

時間リミット(限界)に到達するための理由は、身体の中の尿素が、異なるコンパートメント、たとえば、細胞外または細胞内のコンパートメント間に分布されているということにあると信じられている。細胞外のコンパートメントの中の尿素は効率の高い透析プロセスによって透析のために容易に得られる。細胞外のコンパートメント内の尿素が急速に取り除かれたとき、血液中の尿素の濃度は低くなる。結果として、それらの膜組織、たとえば、脳障壁などの上での濃度勾配が高くなり、尿素分子を容易に通過させない。そのような高い勾配は不均衡症候のきっかけとなることが知られている。さらに、そのような高い勾配によって水が脳障壁を逆方向に通過し、頭蓋内の圧力を増加させ、それは不均衡症候群を誘発する可能性がある。

30

比較的高い効率を最初から用いた場合、細胞外のコンパートメントは、尿の適切な量を取り除くために十分な時間を細胞内のコンパートメントに与えることなく、より高速に除去される。他方、より低い効率を最初から用いると、患者はより長い時間にわたって透析に耐えることができる。というのは、細胞内のコンパートメントが血液中の濃度に貢献する時間があるからである。これは長時間にわたって高い効率が許されない理由を示唆する。これは最もらしい説明であるが、この説明に限定するのは望ましくない。というのは、尿素の除去に貢献している他の多くの要因があるからである。さらに、尿素は透析セッションの間に取り除かれる分子のうちの1つに過ぎず、他の分子が不均衡症候群に対して重要な役割を演じることを除外することはできない。尿素は透析の効率に対するマーカー分子として普通に使われる。

40

透析効率はいくつかの方法で影響され得るのである。その最も便利なのは、効率に対して非線形の関係ではあるが、直接の関係がある血流量を変化させる方法である。また、透析用流体の流量を変化させることもでき、それはほぼ同じ結果を与える。あるいは両方を変えることもできる。同じことが血液濾過および血液透析濾過に対してもあてはまる。

透析の効率は出て行く透析用流体流の尿素濃度を監視することによって得られる。代表的な尿素濃度の曲線を図3に示している。この曲線の対数の傾斜は原理的に効率 $K/V$ に対応する。

代表的な透析機械を図4に概略的に示している。透析機械1は透析用流体調製部分2およ

50

び血流部分 3 を含む。

血流部分 3 は体外の血液回路 5 の中の血液を推進するポンプ 4 を含む。

透析用流体調製部分 2 は、透析装置 9 の膜 8 に印加される限外濾過の圧力のみならず透析用流体の流量をも制御するポンプ 6 , 7 を含む。2 つの流体流量計 10 , 11 は、血液から得られる限外濾過流量だけでなく、透析用流体の流量を求める。

尿素モニタ 12 は、透析機械からの出口のライン 13 の中に含まれている。尿素モニタは、WO 96 / 04401 に詳細に開示されており、これを引用によって本明細書の記載に援用する。尿素モニタ 12 は出口の透析用流体のライン 13 の中の尿素濃度を正確に求める。

流量計 10 , 11、ポンプ 4 , 6 , 7 および尿素モニタ 12 からのすべての信号がコンピュータ 14 へ供給されている。

10

血液からの尿素除去レートはその濃度に透析用流体の流量を掛けた値に等しい。というのは、入って来る透析用流体の中には尿素は含まれていないからである。除去された尿素的量の合計値 (TRU) は、尿素モニタによって自動的に連続ベースで求められる。

本発明による方法を実行するとき、尿素モニタによって得られる尿素的濃度値がその透析治療の透析装置の初期効率  $K/V$  を決定するために使われる。これは十分な数のデータが収集されるように十分な時間の間、透析モニタを接続しておくことを必要とする。普通、効率は最初の 20 ~ 30 分の間に比較的高く、そして次に、さらに一定の値へと減少する。結果として、初期効率または実際の効率を決定する前に、30 分以上待つことが望ましいことが多い。

20

特定の透析セッションの実際の効率が確立されてしまうと、その効率は他の要因が変えられていない場合はほぼ一定であると仮定することができる。実際には、効率は時間と共に僅かに減少するが、現在の説明の目的に対してはそれは無視する。もちろん、透析機械のコンピュータはそのような既知の変動を考慮するようにプログラムすることができる。

上述の方法のいずれかによって、リミット値に達したことが判定された後、透析機械のコンピュータ 14 は効率を変える、通常は低下させる、ようにプログラムされる。特定の透析機械に対する血液の流量と効率の関係はコンピュータ 14 のメモリの中に含めることができ、そしてコンピュータは必要に応じて、たとえば、段階的に、あるいは指数関数曲線に従って連続的に効率を変えるようにプログラムすることができる。

尿素モニタは各変更の後の新しい効率を求めるために使われ、そして効率値が時間について積分されてその透析の所望ドーズ (量) ( $Kt/V$ ) に到達した時点が示され、その時点で透析セッションを終了させることができる。もちろん、透析セッションを終了させるべき時点を判定する他の方法、たとえば、手動または時間制御の終了を使うことができる。

30

また、同じプロファイリング方法を血液透析濾過および血液濾過に対しても使うことができる。

図 5 は、血液透析濾過に用いる実施形態を示している。図 4 に示している血液透析機械 1 の構成部分に等しい構成部分の番号はすべて図 4 中の参照番号と同じである。

図 5 の血液透析濾過機械 15 を得るために、本質的にライン 16 だけが図 4 の血液透析機械に対して追加され、それは流量計 10 の出口を、患者に置換用流体を導入するための体外回路 5 に接続されている。また、ライン 16 は、体外回路 5 を経由して患者の中に導入される置換用流体の量を制御するためのポンプ 17 も含む。もちろん、置換用流体は無菌流体でなければならない。

40

限外濾過の量は、流量計 10 および 11 によって測定されるようにポンプ 6 および 7 によっても制御される。ポンプ 17 によって導入される置換用流体の量は透析装置の中で血液から取り除かれ、それによって濾過が増加するようにしなければならない。

本発明によると、治療の効率は変えられなければならない。普通は、治療の間に減少される。そのような減少は、図 5 に開示している血液透析濾過機械 15 中の血液量を減らすことによって得られる。効率を減らす別の方法は、究極的に、治療が、置換用流体の流量が 0 であるときに血液透析へ変換されるまで、置換用流体の流量を減少させる方法である。

50

本発明のもう１つの実施形態を図６に開示しており、それは血液濾過機械１８を示している。構成部分のいくつかは図４の実施形態の構成部分と同じであり、参照番号が同じになっている。しかし、透析装置９には透析用流体のための取り入れラインがなく、そのラインはポンプ２０、流量計２１および、患者の血液中に置換用流体を導入するために体外回路５に接続するライン２２を含んでいる、置換用流体ライン１９で置き換えられている。図６は、後希釈を示しており、その場合、置換用流体が透析装置の後に導入されるが、前希釈も使うことができる。その場合、置換用流体は透析装置の前で体外回路５に導入される。

本発明によると、治療効率は、置換用流体の流量および／または血流量を減らすことによって変えられ、すなわち、減らされる。限外濾過は、流量計１１と２１との間の差を計算し、その測定された値に依存してポンプ７および２０を制御するコンピュータ１４を用いて透析機械により、一定に保たれている。

10

血液濾過機械２３の別の実施形態を図７に示している。取り入れ口の透析用流体の一部分が、短絡回路のライン２４を経由して取出し口のライン１３へ転送される。透析用流体の別の部分がライン２５を経由して取り出され、ポンプ２６を経由して計量される交換用流体を形成する。それらの部分は、流量計１０および１１およびポンプ２６の速度を介してコンピュータ１４に対して知られている。

本発明によると、治療の効率はポンプ２６の速度を減らすことおよび／またはポンプ４の速度を減らすことによって変えられ、すなわち、減らされる。

上述のように、他の要因が透析治療に影響し、詳しく言えば、水分の除去または限外濾過に影響する。限外濾過が大きい場合、結果として透析中症候、最もよくあるのは症候的低血圧が現われる。しかし、効率のプロファイリングは血液透析または血液濾過の間に高い限外濾過によって誘起される症候的低血圧に対する患者の抵抗をも改善することが分かっている。

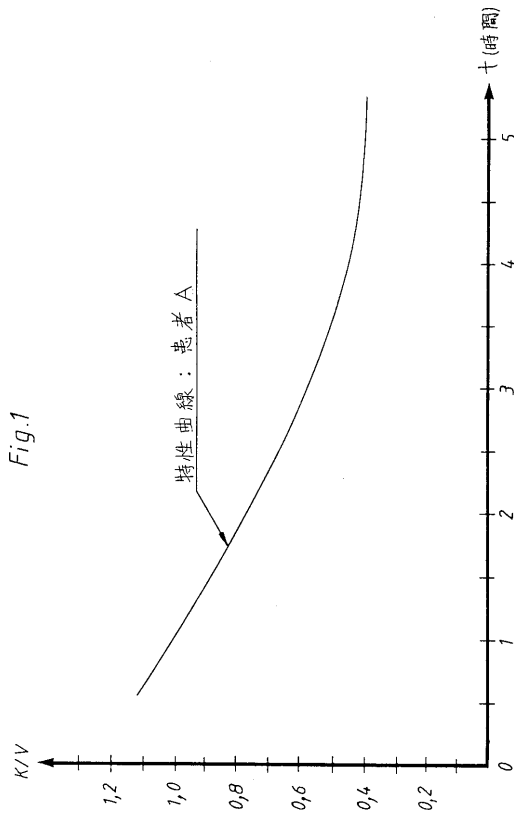
20

ここでは、本発明のある種の実施形態を記述した。当業者には、本発明を変更し、本発明の範囲内において種々の透析機械および尿素モニタに対して適応させ得ることが明らかである。たとえば、尿素以外の他のマーカ分子、たとえば、クレアチニンを本発明の目的のために使うことができ、それによって尿素モニタがクレアチニン・モニタによって置き換えられる。また、本発明は、腹膜の透析に対しても適用することができる。

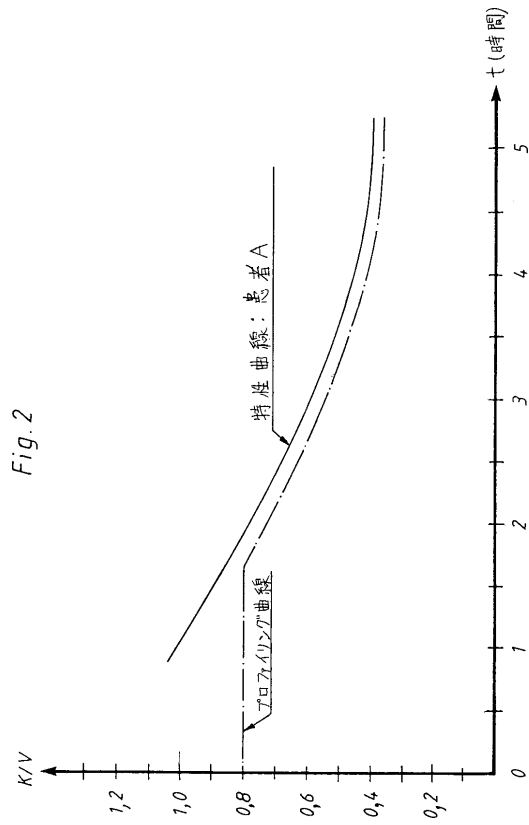
もちろん、そのような修正および変更は、添付の請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲内にあるとみなされるべきである。

30

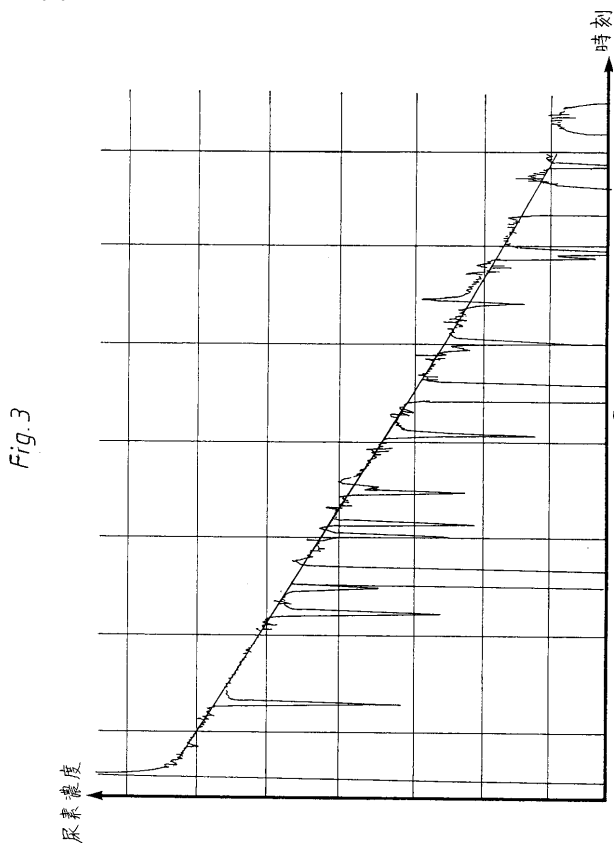
【図 1】



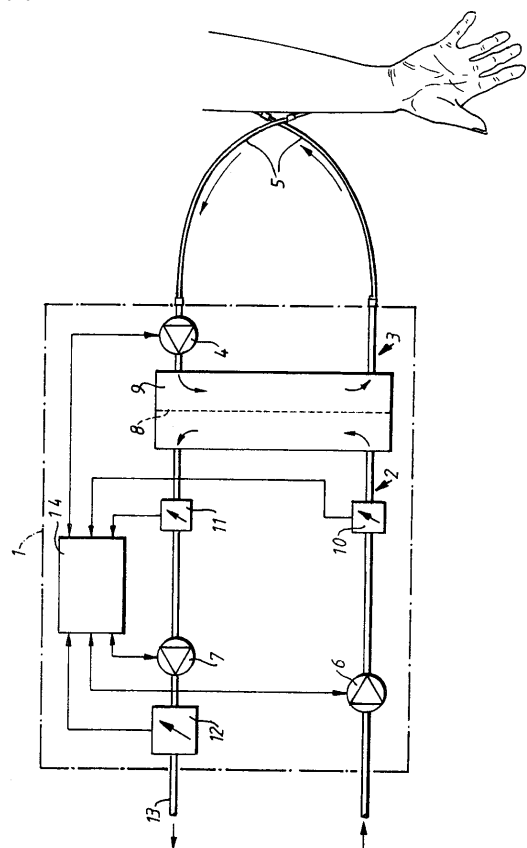
【図 2】



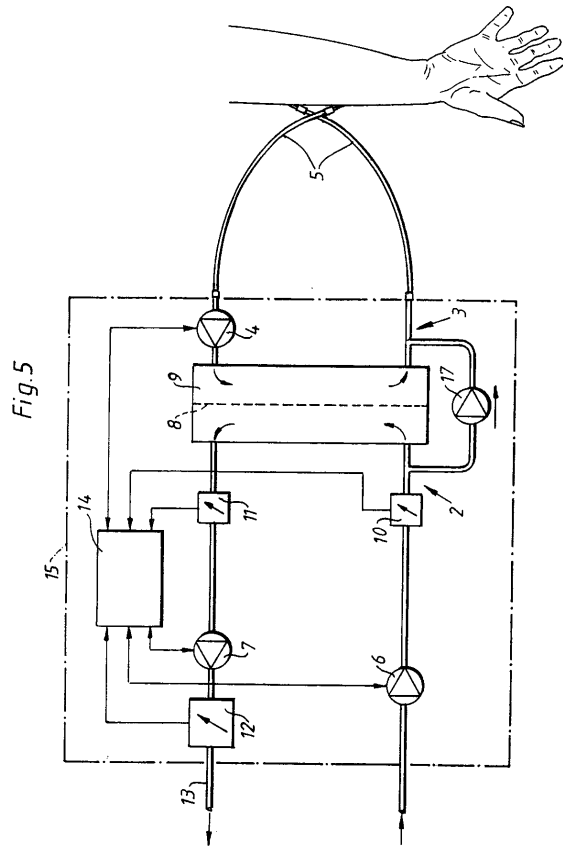
【図 3】



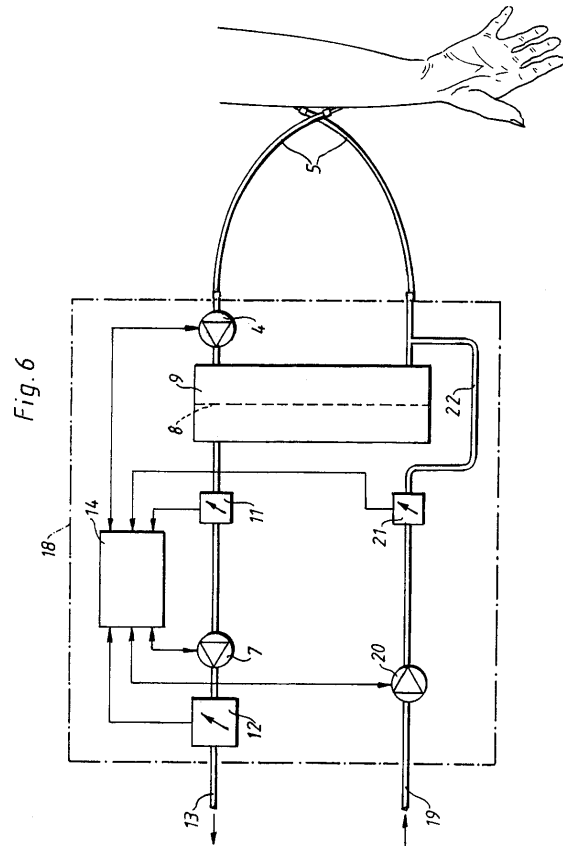
【図 4】



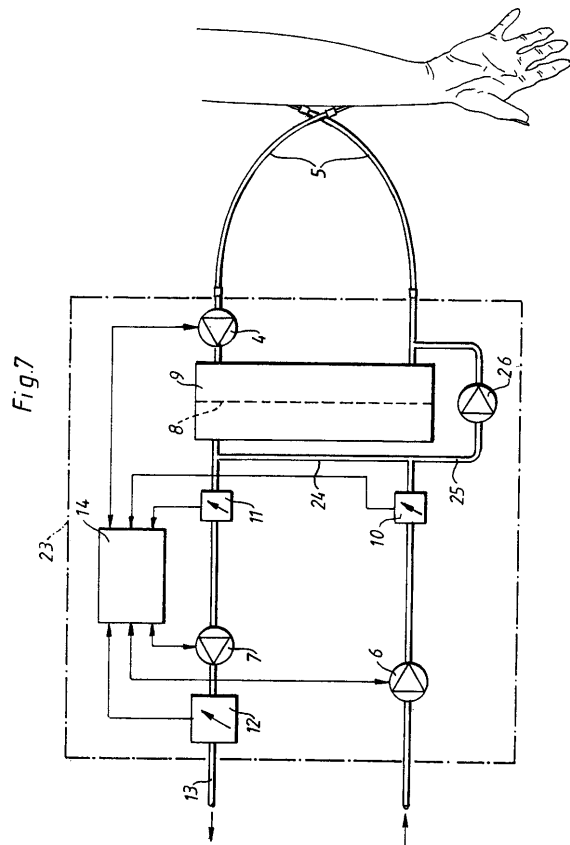
【図 5】



【図 6】



【図 7】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 シャルドン, スタンレイ  
フランス国 モンペリエ, リュ ド グレザク, 8 6  
(72)発明者 グラノルラ, セリーヌ  
フランス国 モンペリエ, リュ ド グレザク, 8 6

審査官 川端 修

- (56)参考文献 特開昭 6 3 - 2 9 4 8 6 6 ( J P , A )  
特表平 0 7 - 5 0 2 1 9 0 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A61M 1/14