

(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2009-527343

(P2009-527343A)

(43) 公表日 平成21年7月30日(2009.7.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 M 1/14 (2006.01)	A 6 1 M 1/14 5 3 0	4 C 0 7 7
	A 6 1 M 1/14 5 3 7	
	A 6 1 M 1/14 5 5 1	
	A 6 1 M 1/14 5 5 3	
	A 6 1 M 1/14 5 2 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-556544 (P2008-556544)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年10月15日 (2008.10.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/062589
 (87) 国際公開番号 W02007/101064
 (87) 国際公開日 平成19年9月7日 (2007. 9. 7)
 (31) 優先権主張番号 60/775, 729
 (32) 優先日 平成18年2月22日 (2006. 2. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/775, 728
 (32) 優先日 平成18年2月22日 (2006. 2. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/791, 055
 (32) 優先日 平成18年4月11日 (2006. 4. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508227189
 ヘンリー フォード ヘルス システム
 HENRY FORD HEALTH S
 YSTEM
 アメリカ合衆国, 48202 ミシガン州
 , デトロイト, フォード プレイス 1
 1 Ford Place, Detroi
 t, Michigan 48202, Un
 ited States of Amer
 ica
 (74) 代理人 100096024
 弁理士 柏原 三枝子
 (74) 代理人 100125520
 弁理士 高橋 剛一

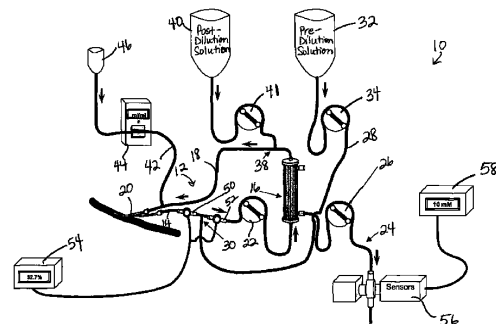
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体外血液回路への局所クエン酸塩抗凝血剤送達システム及び方法

(57) 【要約】

本発明は、局所クエン酸抗凝血剤 (RCA) を体外血液システムに送達する総合的補液システム及び方法に関するものであり、このシステムは、限外ろ過可能な溶質の患者の血漿成分を連続的に測定するオンラインクリアランスモニタと (OCM) と回路廃液オンラインセンサシステム (OSS) を具える。

【選択図】 図 4 a



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具える体外血液回路中への局所クエン酸塩抗凝血剤送達システムにおいて：

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタと；

前記血液フィルタから上流にある前記動脈血ラインへの、前記動脈血ライン中の血液へ前 - 希釈液を注入する前 - 希釈接続部を有する前 - フィルタ輸液ラインと；

前記血液フィルタから下流にある前記静脈血ラインへの、前記静脈血ライン中の血液へ後 - 希釈液を注入する後 - 希釈接続部を有する後 - フィルタ輸液ラインと；

を具えることを特徴とするシステム。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記前 - 希釈輸液ラインに動作可能に接続された前 - フィルタポンプを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記後 - 希釈輸液ラインに動作可能に接続された後 - フィルタポンプを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記前 - 希釈輸液がクエン酸塩抗凝血剤を含有する溶液を具えることを特徴とするシステム。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記後 - 希釈輸液が重炭酸塩を含有する溶液を具えることを特徴とするシステム。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記前 - 希釈輸液と前記後 - 希釈輸液が、実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とするシステム。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記動脈血ラインに動作可能に接続された血液ポンプを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記血液フィルタと液通する廃液ラインを具えることを特徴とするシステム。

30

【請求項 9】

請求項 8 に記載のシステムが更に、前記廃液ラインに動作可能に接続された限外ろ過ポンプを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 10】

請求項 9 に記載のシステムが更に、前記廃液ラインに動作可能に接続された溶質センサを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 11】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記静脈血ラインに動作可能に接続された二次体外血液処理装置を具えることを特徴とするシステム。

40

【請求項 12】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記後 - 希釈接続部から下流にある前記静脈血ラインに接続された、前記静脈血ライン中の血液に追加の輸液を注入する追加注入ラインを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 13】

請求項 12 に記載のシステムが更に、前記追加注入ラインに動作可能に接続された輸液ポンプを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 14】

請求項 12 に記載のシステムにおいて、前記追加の輸液がカルシウム - とマグネシウム

50

- 含有溶液であることを特徴とするシステム。

【請求項 15】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 16】

請求項 15 に記載のシステムにおいて、前記少なくとも一のヘマトクリットセンサが、前記前 - 希釈接続部から上流に配置された第 1 のヘマトクリットセンサと、前記前 - 希釈接続部から下流に配置された第 2 のヘマトクリットセンサとを具備することを特徴とするシステム。

10

【請求項 17】

請求項 1 に記載のシステムが更に、前記システムの動作を調整し、モニタする制御プログラムを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 18】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具備する体外血液回路中への局所クエン酸塩抗凝血剤送達システムにおいて：

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタと；

前記血液フィルタから上流にある前記動脈血ラインへの、前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤含有溶液を注入する前 - 希釈接続部を有する前 - フィルタ輸液ラインと；

20

前記血液フィルタから下流にある前記静脈血ラインへの、前記静脈血ライン中の血液へ重炭酸塩含有溶液を注入する後 - 希釈接続部を有する後 - フィルタ輸液ラインと；

前記後 - 希釈接続部から下流にある前記静脈血ラインに接続された、前記静脈血ライン中の血液にカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入する追加注入ラインと；
を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 19】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具備する体外血液回路中への局所クエン酸塩抗凝血剤送達システムにおいて：

30

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタと；

前記血液フィルタから上流にある前記動脈血ラインへの、前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤含有溶液を注入する前 - 希釈接続部を有する前 - フィルタ輸液ラインと；

前記血液フィルタから下流にある前記静脈血ラインへの、前記静脈血ライン中の血液へ重炭酸塩含有溶液を注入する後 - 希釈接続部を有する後 - フィルタ輸液ラインと；

前記後 - 希釈接続部から下流にある前記静脈血ラインに接続された、前記静脈血ライン中の血液にカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入する追加注入ラインと；

前記血液フィルタと液通する廃液ラインと；

40

前記廃液ラインに動作可能に接続した溶質センサと；
を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 20】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具備する体外血液回路中への局所クエン酸塩抗凝血剤送達する方法において：

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタを提供するステップと；

前記血液フィルタから上流で、前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤含有溶液を注入するステップと；

前記血液フィルタから下流で、前記静脈血ライン中の血液へ重炭酸塩含有溶液を注入するステップと；

50

を具えることを特徴とする方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法が更に、前記クエン酸塩抗凝血剤含有溶液と、重炭酸塩含有溶液が、実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とする方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 0 に記載の方法が更に、カルシウム - とマグネシウム - 含有溶液を前記後 - 希釈接続部から下流の前記静脈血ラインの血液中に注入するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 0 に記載の方法が更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを設けるステップを具えることを特徴とする方法。

10

【請求項 2 4】

請求項 2 0 に記載の方法が更に、前記血液フィルタに連通する廃液中に存在する溶質の濃度を検出するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 2 5】

腎代償治療システムにおける局所クエン酸塩抗凝血用前 - フィルタ補液において、当該溶液が、ナトリウム約 1 3 5 - 1 5 0 mmol / L、カリウム約 0 - 4 mmol / L、クエン酸塩約 8 - 1 6 . 6 7 mmol / L、クエン酸約 0 - 1 0 mmol / L、クロリド約 9 5 - 1 2 0 mmol / L、カルシウム薬 0 - 4 . 0 mmol / L、マグネシウム約 0 - 2 . 0 mmol / L、デキストロース約 5 . 5 - 1 1 . 0 mmol / L、及びリン酸塩約 0 - 5 . 0 mmol / L を具えることを特徴とする前 - フィルタ補液。

20

【請求項 2 6】

体外血液回路における局所クエン酸塩抗凝血用前 - フィルタ補液において、当該溶液が、ナトリウム、カリウム、クエン酸塩、クエン酸、クロリド、リン酸、及びデキストロースを具えることを特徴とする前 - フィルタ補液。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載の溶液において、前記溶液が実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とする溶液。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 に記載の溶液において、クエン酸塩とクエン酸の比が約 7 : 1 であることを特徴とする溶液。

30

【請求項 2 9】

請求項 2 6 に記載の溶液において、前記ナトリウムが約 1 4 0 - 1 4 5 mmol / L の濃度で提供されていることを特徴とする溶液。

【請求項 3 0】

体外血液回路における局所クエン酸塩抗凝血用後 - フィルタ補液において、当該溶液が、実質的に、ナトリウム約 1 3 5 - 1 5 0 mmol / L、カリウム約 0 - 4 mmol / L、重炭酸塩約 2 0 - 6 0 mmol / L、クロリド約 8 5 - 1 2 0 mmol / L、カルシウム約 0 - 4 . 0 mmol / L、マグネシウム約 0 - 2 . 0 mmol / L、リン酸塩約 0 - 5 mmol / L、及びデキストロース約 5 . 5 - 1 1 . 0 mmol / L からなることを特徴とする後 - フィルタ補液。

40

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の補液において、カルシウムが約 3 . 5 mmol / L の濃度、カリウムが約 1 . 7 5 mmol / L の濃度であり、前記補液が実質的にリン酸塩フリーであることを特徴とする補液。

【請求項 3 2】

請求項 3 0 に記載の補液が更に、乳酸を具えることを特徴とする補液。

【請求項 3 3】

体外血液回路における局所クエン酸塩抗凝血用後 - フィルタ補液において、当該補液が

50

、ナトリウム、カリウム、重炭酸塩、クロリド、リン酸塩、及びデキストロースを具えることを特徴とする後 - フィルタ補液。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の補液において、前記補液が実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とする補液。

【請求項 35】

請求項 33 に記載の補液において、カリウムが約 2 mmol/L の濃度あるいは約 4 mmol/L の濃度であることを特徴とする補液。

【請求項 36】

請求項 33 に記載の補液において、前記補液が単一チャンバ内で製造されることを特徴とする補液。 10

【請求項 37】

体外血液回路における局所クエン酸塩抗凝血用注入溶液において、当該溶液が、ナトリウム、クロリド、カルシウム、及びマグネシウムを具え、カルシウムとマグネシウムのモル比が 2 : 1 乃至 4 : 1 であることを特徴とする溶液。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の溶液が更に、微量金属を具えることを特徴とする溶液。

【請求項 39】

体外血液回路で局所クエン酸塩抗凝血を実行する制御方法において、当該方法が：

前 - 及び後 - 持続的静脈静脈血液ろ過 (CVVH) モードで動作させる信号を受信するステップと； 20

血液フィルタ、血液及び輸液ライン、クエン酸塩抗凝血剤含有前 - フィルタ溶液、重炭酸塩含有後 - フィルタ溶液、及びカルシウム - 及びマグネシウム - 含有注入溶液の状態を通知する信号を受信するステップと；

再循環モードで接続された前記動脈及び静脈血ラインを用いてプライミングチェックを実行するステップと；

入力患者情報と治療情報を受信するステップと；

患者を前記システムに接続するステップと；

安全性チェックを実行し、警告を表示するステップと；

局所クエン酸塩抗凝血の処方、システム設定、及びカルシウム - 及びマグネシウム - 含有注入溶液の投与についての設定を決定するステップと； 30

入力データを分析するステップと；

必要があれば、前記処方を再計算するステップと；

を具えることを特徴とする方法。

【請求項 40】

請求項 39 に記載の方法が更に、全身クエン酸塩とカルシウムレベルに基づくカルシウム - 含有溶液の注入を調整するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 41】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具える体外血液回路中への局所クエン酸塩抗凝血を行うシステムにおいて； 40

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタと；

前記血液フィルタから上流にある前記動脈血ラインへ接続された、前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液を注入する前 - 希釈接続部を有する前 - フィルタ輸液ラインと；

酸及び塩基濃縮物から前記回路へ補液を提供する前記血液フィルタに動作可能に接続された容量バランスチャンバと；

前記血液フィルタから下流にある前記静脈血ラインへ接続された、前記静脈血ライン中の血液へカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入する輸液ラインと；

を具えることを特徴とするシステム。 50

- 【請求項 4 2】
請求項 4 1 に記載のシステムが更に、前記前 - フィルタ輸液ラインに動作可能に接続された前 - フィルタポンプを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 3】
請求項 4 1 に記載のシステムがさらに、前記動脈血ラインに動作可能に接続された血液ポンプを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 4】
請求項 4 1 に記載のシステムがさらに、前記容量バランスチャンバに液通した廃液ラインを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 5】 10
請求項 4 4 に記載のシステムが更に、前記廃液ラインに動作可能に接続した溶質センサを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 6】
請求項 4 1 に記載のシステムが更に、前記輸液ラインに動作可能に接続した輸液ポンプを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 7】
請求項 4 1 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 8】 20
請求項 4 1 に記載のシステムが更に、前記血液フィルタと液通し治療液を含有するラインに動作可能に接続された第 1 の導電度センサと、前記血液フィルタに液通し廃液を含有するラインに動作可能に接続された第 2 の導電度センサと、を具える導電度ベースのオンラインクリアランスモニタを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 4 9】
請求項 4 8 に記載のシステムにおいて、前記オンラインクリアランスモニタが、前記溶液の導電度の差によって前記クエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液と前記カルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の不正接続を検出できることを特徴とするシステム。
- 【請求項 5 0】 30
請求項 4 1 に記載のシステムにおいて、前記血液フィルタが前記システムから取り外せることを特徴とするシステム。
- 【請求項 5 1】
請求項 4 1 に記載のシステムにおいて、前記クエン酸塩抗凝血剤含有溶液が、実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とするシステム。
- 【請求項 5 2】
請求項 4 1 に記載のシステムが更に、前記システムの動作を調整しモニタする制御プログラムを具えることを特徴とするシステム。
- 【請求項 5 3】 40
患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具える体外血液回路中で局所クエン酸塩抗凝血を行う方法において：
前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタを提供するステップと；
前記血液フィルタから上流にある前 - 希釈接続部で前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液を注入するステップと；
酸及び塩基濃縮物から前記回路へ補液を提供するステップと；
前記血液フィルタから下流にある後 - 希釈接続部で前記静脈血ライン中の血液へカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入するステップと；
を具えることを特徴とする方法。
- 【請求項 5 4】 50
請求項 5 3 に記載の方法が更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作

可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを提供するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 55】

請求項 53 に記載の方法が更に、前記クエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液と前記カルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の導電度を検出するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 56】

請求項 53 に記載の方法が更に、前記血液フィルタと連通する廃液中に存在する溶質の濃度を検出するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 57】

体外血液回路用のクエン酸抗凝血剤溶液において、実質的に、塩化ナトリウム約 150 mmol/L と、総クエン酸塩約 150 mmol/L からなることを特徴とする溶液。

【請求項 58】

請求項 57 に記載の溶液において、総クエン酸塩が、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）約 133.33 mmol/L と、クエン酸約 16.67 mmol/L を具えることを特徴とする溶液。

【請求項 59】

体外血液回路用のクエン酸抗凝血剤溶液において、実質的に、塩化ナトリウム、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）、及びクエン酸からなり、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）とクエン酸が約 8 : 1 のモル比で提供されていることを特徴とする溶液。

【請求項 60】

体外血液回路用のクエン酸抗凝血剤溶液において、実質的に、塩化ナトリウム約 250 mmol/L と、総クエン酸塩約 150 mmol/L からなることを特徴とする溶液。

【請求項 61】

請求項 60 に記載の溶液において、総クエン酸塩が、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）約 100 mmol/L と、クエン酸約 50 mmol/L を具えることを特徴とする溶液。

【請求項 62】

体外血液回路用のクエン酸抗凝血剤溶液において、実質的に、塩化ナトリウム、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）、及びクエン酸からなり、クエン酸塩三ナトリウム（ベーシック）とクエン酸が約 2 : 1 のモル比で提供されていることを特徴とする溶液。

【請求項 63】

体外血液回路の静脈リム中の輸液の補液において、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、及びクロリドを具えることを特徴とする溶液。

【請求項 64】

請求項 63 に記載の溶液が更に、微量金属を具えることを特徴とする溶液。

【請求項 65】

請求項 63 に記載の溶液において、カルシウムとマグネシウムが約 1 : 1 乃至 4 : 1 のモル比で提供されていることを特徴とする溶液。

【請求項 66】

請求項 63 に記載の溶液において、カルシウムが約 50 mmol/L の濃度であり、マグネシウムが約 25 mmol/L の濃度であり、ナトリウムが約 150 mmol/L の濃度であり、クロリドが約 300 mmol/L の濃度であることを特徴とする溶液。

【請求項 67】

請求項 63 に記載の溶液において、カルシウムが約 200 mmol/L の濃度であり、マグネシウムが約 80 mmol/L の濃度であり、ナトリウムが約 150 mmol/L の濃度であり、クロリドが約 710 mmol/L の濃度であることを特徴とする溶液。

【請求項 68】

体外血液回路の補液塩基濃縮物において、実質的にナトリウム、 HCO_3^- 、及び約 1 : 20 の比の H_2PO_4^- : HPO_4^{2-} からなることを特徴とする濃縮物。

10

20

30

40

50

【請求項 69】

体外血液回路の補液酸濃縮物において、実質的にナトリウム、カリウム、クロリド、重炭酸塩、リン酸、及びデキストロースからなることを特徴とする濃縮物。

【請求項 70】

体外血液回路の透析液酸濃縮物において、実質的にナトリウム、カリウム、約 1 : 2 の比の酸及び塩クエン酸塩、クロリド、重炭酸塩、カルシウム、マグネシウム、リン酸、及びデキストロースからなることを特徴とする濃縮物。

【請求項 71】

体外血液回路の透析液酸濃縮物において、実質的にナトリウム、カリウム、酢酸、クロリド、重炭酸塩、及びデキストロースからなることを特徴とする濃縮物。

10

【請求項 72】

体外血液回路で局所クエン酸塩抗凝血 (R C A) を実行する制御方法において、当該方法が：

R C A モードで動作させる信号を受信するステップと；

治療タイプ、期間、及びアクセス接続を選択する信号を受信するステップであって、前記治療タイプが、持続的低効率透析 (S L E D)、血液透析ろ過 (H D F)、あるいは純粋な血液ろ過 (H F) を含むステップと；

血液フィルタ、血液及び輸液ライン、クエン酸塩抗凝血剤含有溶液、及びカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の状態を通知する信号を受信するステップと；

再循環モードで接続された前記動脈及び静脈血ラインを用いてプライミングチェックを実行するステップと；

20

入力患者情報と治療情報を受信するステップと；

患者を前記システムに接続するステップと；

安全性チェックを実行し、警告を表示するステップと；

局所クエン酸塩抗凝血の処方、システム設定、及びカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の投与についての設定を決定するステップと；

入力データを分析するステップと；

必要があれば、前記処方を再計算するステップと；

を具えることを特徴とする方法。

【請求項 73】

請求項 72 に記載の方法が更に、全身クエン酸塩とカルシウムレベルに基づくカルシウム - 含有溶液の注入を調整するステップを具えることを特徴とする方法。

30

【請求項 74】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具える体外血液回路中で局所クエン酸塩抗凝血を行うシステムにおいて：

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタと；

前記血液フィルタから上流にある前記動脈血ラインへの、前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液を注入する前 - 希釈接続部を有する前 - フィルタ輸液ラインと；

40

前記回路へ補液を提供する単一の濃縮物チャンバと；

前記血液フィルタから下流にある前記静脈血ラインへ接続された、前記静脈血ライン中の血液へカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入する輸液ラインと；

を具えることを特徴とするシステム。

【請求項 75】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記血液フィルタに動作可能に接続された、前記回路に補液を提供する容量バランスチャンバを具えることを特徴とするシステム。

【請求項 76】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記前 - フィルタ輸液ラインに動作可能に接続された前 - フィルタポンプを具えることを特徴とするシステム。

50

【請求項 77】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記動脈血ラインに動作可能に接続された血液ポンプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 78】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記容量バランスチャンバに液通した廃液ラインを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 79】

請求項 78 に記載のシステムが更に、前記廃液ラインに動作可能に接続された溶質センサを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 80】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記輸液ラインに動作可能に接続された輸液ポンプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 81】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 82】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記血液フィルタと液通し治療流体を含有するラインに動作可能に接続された第 1 の導電度センサと、前記血液フィルタに液通し廃液を含有するラインに動作可能に接続された第 2 の導電度センサと、を具備する導電度ベースのオンラインクリアランスモニタを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 83】

請求項 82 に記載のシステムにおいて、前記オンラインクリアランスモニタが、前記溶液の導電度の差によって前記クエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液と前記カルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の不正接続を検出できることを特徴とするシステム。

【請求項 84】

請求項 74 に記載のシステムにおいて、前記血液フィルタが前記システムから取り外せることを特徴とするシステム。

【請求項 85】

請求項 74 に記載のシステムにおいて、前記補液が、実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーであることを特徴とするシステム。

【請求項 86】

請求項 74 に記載のシステムが更に、前記システムの動作を調整しモニタする制御プログラムを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 87】

患者から血液を回収するアクセスカテーテルへ接続するように構成した動脈血ラインと、患者へ血液を戻すアクセスカテーテルへ接続するように構成した静脈血ラインを具備する体外血液回路中で局所クエン酸塩抗凝血を行う方法において：

前記動脈血ラインと静脈血ラインに液通した血液フィルタを提供するステップと；

前記血液フィルタから上流にある前 - 希釈接続部で前記動脈血ライン中の血液へクエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液を注入するステップと；

前記回路へ補液を提供する単一の濃縮物源を提供するステップと；

前記血液フィルタから下流にある後 - 希釈接続部で前記静脈血ライン中の血液へカルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液を注入するステップと；

を具備することを特徴とする方法。

【請求項 88】

請求項 87 に記載の方法が更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一方に動作可能に接続された少なくとも一のヘマトクリットセンサを提供するステップを具備することを特徴とする方法。

【請求項 89】

10

20

30

40

50

請求項 87 に記載の方法が更に、前記クエン酸塩抗凝血剤 - 含有溶液と前記カルシウム - 及びマグネシウム - 含有溶液の導電度を検出するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 90】

請求項 87 に記載の方法が更に、前記血液フィルタと連通する廃液中に存在する溶質の濃度を検出するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 91】

体外血液回路用の補液において、実質的に、ナトリウム約 130 - 150 mmol/L と、カリウム約 2 - 4 mmol/L、 HCO_3^- 約 20 - 40 mmol/L、クロリド約 90 - 135 mmol/L、リン酸約 0 - 1.5 mmol/L、デキストロース約 5.5 - 11 mmol/L からなることを特徴とする補液。

10

【請求項 92】

請求項 91 に記載の補液において、実質的に約 20 : 1 の比で HPO_4^{2-} : H_2PO_4^- が提供されていることを特徴とする濃縮物。

【請求項 93】

体外血液回路へ接続するアクセスカテーテルにおいて、当該カテーテルが：
患者から血液を回収する第 1 のルーメンであって、その中に血液が入る入り口を有する第 1 のルーメンと；
患者へ血液を戻す第 2 のルーメンであって、そこから血液が出て行く出口を有する第 2 のルーメンと；
前記第 1 のルーメンに液通して注入液を注入する第 3 のルーメンであって、前記第 1 のルーメンと前記第 1 のルーメンの入り口近傍の開口を介して連通する第 3 のルーメンと；
を具えることを特徴とするカテーテル。

20

【請求項 94】

請求項 93 に記載のカテーテルにおいて、前記第 3 のルーメンが、前記第 1 のルーメンの入り口近傍のその端部に閉栓を具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 95】

請求項 93 に記載のカテーテルが更に、前記第 2 のルーメンに液通し、注入液を注入する第 4 のルーメンを具え、当該第 4 のルーメンが前記第 2 のルーメンと、前記第 2 のルーメンの出口近傍の開口を介して連通していることを特徴とするカテーテル。

30

【請求項 96】

請求項 95 に記載のカテーテルにおいて、前記第 4 のルーメンが、前記第 3 のルーメンの出口近傍のその端部に栓を具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 97】

請求項 95 に記載のカテーテルにおいて、前記ルーメンが長さが異なることを特徴とするカテーテル。

【請求項 98】

請求項 95 に記載のカテーテルにおいて、前記ルーメンが少なくとも二つの異なる構成を有するラインコネクタを具えることを特徴とするカテーテル。

40

【請求項 99】

請求項 95 に記載のカテーテルにおいて、前記ルーメンが少なくとも二つの色が異なるラインコネクタを具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 100】

請求項 95 に記載のカテーテルにおいて、前記ルーメンが少なくとも二つの長さが異なるラインコネクタを具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 101】

体外回路に接続するアクセスカテーテルにおいて、当該カテーテルが：
第 1 のポンプサイクルの間に患者から血液を回収し、第 2 のポンプサイクルの間に患者へ血液を戻す第 1 のルーメンであって、入口端 / 出口端を有する第 1 のルーメンと；
前記第 1 のルーメンの入口端 / 出口端近傍にある開口を介して前記第 1 のルーメンと液

50

通しており、前記第 1 のポンプサイクルの間に前記血液へ注入溶液を注入する第 2 のルーメンと；

前記第 1 のルーメンの入口端 / 出口端近傍にある開口を介して前記第 1 のルーメンと液通しており、前記第 2 のポンプサイクルの間に前記血液へ注入溶液を注入する第 3 のルーメンと；

を具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 102】

請求項 101 に記載のカテーテルにおいて、前記第 2 及び第 3 のルーメンが、前記第 1 のルーメンの入口端 / 出口端近傍にあるその端部に閉栓を具えることを特徴とするカテーテル。

10

【請求項 103】

請求項 101 に記載のカテーテルが更に、前記第 2 のポンプサイクルの間に前記第 2 のルーメンを介しての輸液を禁止する手段を具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 104】

請求項 102 に記載のカテーテルが更に、前記第 1 のポンプサイクルの間に前記第 3 のルーメンを介しての輸液を禁止する手段を具えることを特徴とするカテーテル。

【請求項 105】

体外血液回路へ接続するコネクタにおいて、当該コネクタが：

第 1 のポンプサイクルの間に患者から回収した血液を受け取り、第 2 のポンプサイクルの間に患者へ戻すべき血液を受け取る中央ルーメンと；

20

前記中央ルーメンの一方の端部に配置され、アクセス針に接続するように構成した針接続部と；

前記中央ルーメンと液通して、動脈血ラインに接続するように構成された動脈血ポートと；

前記中央ルーメンと液通して、静脈血ラインに接続するように構成された静脈血ポートと；

前記中央ルーメンと液通して、前記第 1 のポンプサイクルの間に輸液を注入する動脈輸液ラインに接続するように構成された動脈サイクル輸液ポートと；

前記中央ルーメンと液通して、前記第 2 のポンプサイクルの間に輸液を注入する静脈輸液ラインに接続するように構成された静脈サイクル輸液ポートと；

30

を具えることを特徴とするコネクタ。

【請求項 106】

請求項 105 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈輸液ポートが、前記動脈及び静脈血ポートよりも前記針接続部に近いことを特徴とするコネクタ。

【請求項 107】

請求項 105 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈血ポートと前記動脈及び静脈輸液ポートが前記中央ルーメンから外側に向けて枝分かれしていることを特徴とするコネクタ。

【請求項 108】

請求項 105 に記載のコネクタにおいて、前記針接続が回路プライミング用にキャップを具えることを特徴とするコネクタ。

40

【請求項 109】

請求項 105 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈輸液ポートの構成が異なることを特徴とするコネクタ。

【請求項 110】

請求項 105 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈血ポートの構成が異なることを特徴とするコネクタ。

【請求項 111】

体外血液回路の動脈及び静脈血ラインを接続するコネクタにおいて、当該コネクタが：

第 1 のポンプサイクルの間に患者から回収した血液を受け取り、第 2 のポンプサイクル

50

の間に患者へ戻すべき血液を受け取る中央ルーメンと；

前記中央ルーメンの一方の端部に配置され、アクセス針に接続するように構成した針接続と；

前記中央ルーメンと液通して、動脈血ラインに接続するように構成された動脈血ポートと；

前記中央ルーメンと液通して、静脈血ラインに接続するように構成された静脈血ポートと；

前記中央ルーメンと液通して、前記第 1 のポンプサイクルの間に輸液を注入する動脈サイクル輸液ラインと；

前記中央ルーメンと液通して、前記第 2 のポンプサイクルの間に輸液を注入する静脈サイクル輸液ラインと；

を具えることを特徴とするコネクタ。

【請求項 1 1 2】

請求項 1 1 1 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈輸液ラインの各々が、構成が異なるバッグコネクタを具えることを特徴とするコネクタ。

【請求項 1 1 3】

請求項 1 1 1 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈血ラインの各々が、特別な輸液ポンプによってのみ受け取るように構成した特別なキーセグメントを具えることを特徴とするコネクタ。

【請求項 1 1 4】

請求項 1 1 1 に記載のコネクタにおいて、前記動脈及び静脈輸液ラインの構成が異なることを特徴とするコネクタ。

【請求項 1 1 5】

体外血液回路へ接続するコネクタキットにおいて、当該キットが：

患者から回収した血液を受け取る中央ルーメンと、

前記中央ルーメンと液通して、動脈血ラインに接続するように構成した動脈ポートと

、前記中央ルーメンと液通して、前記患者から回収した血液に輸液を供給する動脈輸液ラインに接続するように構成した動脈輸液ポートと、

を具える第 1 のコネクタと；

患者から回収した血液を受け取る中央ルーメンと、

前記中央ルーメンと液通して、静脈血ラインに接続するように構成した静脈ポートと

、前記中央ルーメンと液通して、前記患者へ戻す血液に輸液を供給する静脈輸液ラインに接続するように構成した静脈輸液ポートと、

を具える第 2 のコネクタと；

を具えることを特徴とするコネクタキット。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 1 5 に記載のキットにおいて、前記動脈及び静脈輸液ポートの構成が異なることを特徴とするキット。

【請求項 1 1 7】

請求項 1 1 5 に記載のキットにおいて、前記動脈及び静脈血液ポートの構成が異なることを特徴とするキット。

【請求項 1 1 8】

体外血液回路へ接続するコネクタキットにおいて、当該キットが：

患者から回収した血液を受け取る中央ルーメンと、

前記中央ルーメンと液通して、動脈血ラインに接続するように構成した動脈ポートと

、前記中央ルーメンと液通して、前記患者から回収した血液に輸液を供給する動脈輸液バッグに接続するように構成され、その遠位端に動脈輸液コネクタを有する動脈輸液ラインと、

を具える第 1 のコネクタと；

患者から回収した血液を受け取る中央ルーメンと、

10

20

30

40

50

前記中央ルーメンと液通して、静脈血ラインに接続するように構成した静脈ポートと、前記中央ルーメンと液通して、前記患者へ戻す血液に輸液を供給する静脈輸液バッグに接続するように構成され、その遠位端に静輸液コネクタを有する静脈輸液ラインと、を具える第2のコネクタと；
を具えることを特徴とするコネクタキット。

【請求項119】

請求項118に記載のキットにおいて、前記動脈及び静脈輸液ラインの各々が、特別な輸液ポンプによってのみ受け取るように構成した特別なキーセグメントを具えることを特徴とするキット。

【請求項120】

体外血液回路へ接続するコネクタキットにおいて、当該キットが：

患者から回収した血液を受け取る中央ルーメンと、

前記中央ルーメンと液通して、その遠位端に設けた動脈血コネクタを有する動脈血ラインと、

前記中央ルーメンと液通して、前記患者から回収した血液に輸液を供給する動脈輸液バッグに接続するように構成され、その遠位端に動脈輸液コネクタを有する動脈輸液ラインと、

を具える第1のコネクタと；

患者へ戻す血液を受け取る中央ルーメンと、

前記中央ルーメンと液通して、その遠位端に設けた静脈血コネクタを有する静脈血ラインと、

前記中央ルーメンと液通して、前記患者へ戻す血液に輸液を供給する静脈輸液バッグに接続するように構成され、その遠位端に静脈輸液コネクタを有する静脈輸液ラインと、を具える第2のコネクタと；

を具えることを特徴とするコネクタキット。

【請求項121】

請求項120に記載のキットにおいて、前記動脈及び静脈血コネクタと前記動脈及び静脈輸液コネクタの構成が異なることを特徴とするキット。

【請求項122】

請求項120に記載のキットにおいて、前記動脈及び静脈輸液ラインの各々が、特別な輸液ポンプによってのみ受け取るように構成した特別なキーセグメントを具えることを特徴とするキット。

【請求項123】

動脈リムと、静脈リムと、これらの間に液通する血液透析機と、当該血液透析機に入る治療液ラインと、前記血液透析機から出てゆく廃液ラインとを有する体外血液回路に使用するオンライン透析液導電度をモニタするシステムにおいて、当該システムが：

前記動脈リムへ導電度溶液のポーラスを導入する前記動脈リムと液通する輸液ラインと；

前記治療液ラインに動作可能に接続され、そこに含有されている液体中の第1の導電度C1を検出するように構成した第1の導電度センサと；

前記廃液ラインに動作可能に接続され、そこに含有されている液体中の第2の導電度C2を検出するように構成した第2の導電度センサと；

を具え、

$C2(t) - C1(t)$ を用いて、オンライン透析液導電度を決定することを特徴とするシステム。

【請求項124】

請求項123に記載のシステムにおいて、前記導電度溶液がクエン酸ナトリウムを具えることを特徴とするシステム。

【請求項125】

動脈血ラインと、静脈血ラインと、これらの間に液通する血液フィルタと、当該血液フ

10

20

30

40

50

ィルタから出てゆく廃液ラインとを有する体外血液回路に使用するオンラインセンサシステムにおいて、当該システムが：

そこへ前 - 希釈液を注入する前記動脈血ラインと液通する輸液ラインと；

前記廃液と接触することなく、そこに含まれる廃液中の少なくとも一の溶質の濃度を決定する前記廃液ラインに動作可能に接続された少なくとも一の溶質センサと；

を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 2 6】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記輸液ラインに動作可能に接続された輸液ポンプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 2 7】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記動脈血ラインに動作可能に接続された血液ポンプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記廃液ラインに動作可能に接続された限外ろ過ポンプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 2 9】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記溶質センサと連通するモニタを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 0】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一つに動作可能に接続された少なくとも一の圧力センサを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 1】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一つに動作可能に接続された少なくとも一の流体内空気検出器を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 2】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一つに動作可能に接続された少なくとも一の回路内血液検出器を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 3】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記動脈及び静脈血ラインの少なくとも一つに動作可能に接続された少なくとも一のラインランプを具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 4】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質センサが連続モードで動作することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 5】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質センサが間欠モードで動作することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 6】

請求項 1 2 5 に記載のシステムが更に、前記溶質センサから上流で前記廃液ラインに動作可能に接続された逆流防止装置を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 7】

請求項 1 3 6 に記載のシステムにおいて、前記逆流防止装置が、少なくとも一のエアギャップデバイス、逆止弁装置、及び減圧ゾーン装置を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 8】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質モニタがクエン酸塩濃度を決定するように動作可能であることを特徴とするシステム。

【請求項 1 3 9】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質モニタがカルシウム濃度を決定する

10

20

30

40

50

ように動作可能であることを特徴とするシステム。

【請求項 1 4 0】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質モニタがマグネシウム濃度を決定するように動作可能であることを特徴とするシステム。

【請求項 1 4 1】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質センサがラーマン散乱分光法を用いて前記溶質の濃度を決定することを特徴とするシステム。

【請求項 1 4 2】

請求項 1 2 5 に記載のシステムにおいて、前記溶質センサが：

前記廃液ラインに動作可能に接続された流水式光透明チャンバと；

前記廃液に接触させて設けた光 - 化学プローブであって、前記廃液中の溶質に結合できるプローブと；

前記チャンバに光を提供する光源と；

前記光 - 化学プローブの結合により光強度の変化を測定して溶質濃度を決定する少なくとも一の光検出器と；

を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 4 3】

請求項 1 4 2 に記載のシステムが更に、前記光 - 化学プローブを前記廃液中に導入する混合手段を具備することを特徴とするシステム。

【請求項 1 4 4】

請求項 1 4 2 に記載のシステムにおいて、前記光 - 化学プローブが前記チャンバに固定されていることを特徴とするシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のクロスリファレンス

本出願は、2006年2月22日に出願した米国暫定出願第60/775,729号；2006年2月22日に出願した米国暫定出願第60/775,728号；2006年4月11日に出願した米国暫定出願第60/791,055号；及び2006年9月19日に出願した米国暫定出願第60/845,646号の利益を主張する。これらの出願はここに参照として組み込まれている。

【0002】

発明の背景

1. 発明の属する技術分野

本発明は、体外血液回路への局所クエン酸塩凝血剤送達（RCA）システム及び方法に関する。

【0003】

背景技術

持続的腎代償療法（Continuous renal replacement therapy：CRRT）は、急性腎不全（ARF）や、末期腎不全（ESRD）の患者に対して集中治療室で行われる体外血液治療（extracorporeal blood treatment：EBT）の一の形式である。この患者は、しばしば、複数の共存疾患を伴っており、血行動態的に不安定である。CRRTの特別な形式である持続的静脈静脈血液フィルタ（CVVH）（図1）では、血液が血液フィルタを介してポンプで送り出され、尿毒症毒素を含んだ血漿限外濾過液が、時間当たり1 - 10リットルの速さで廃棄される（溶質の対流移動）。生理学的電解液と塩基濃縮液を伴う同量の無菌晶質液（代替液、CRRT液）を、血液フィルタの前（前希釈）か、血液フィルタの後（後希釈）のいずれかにおいて血液回路に注入して、体液量減少と循環虚脱を防ぐ。理論上及び生理学的観点から、1日に24時間連続的に稼動する場合、CVVHは自然腎臓の機能を複製する今日可能な腎代償療法（RRT）モダリティに最も近い。この分野のほとんどの専

10

20

30

40

50

門家は、これが腎臓疾患を伴う不安定な患者に対する好ましい治療モダリティであると信じている。にもかかわらず、ICUにおけるRRTの90%が間欠的血液透析(IHD)、持続的低効率透析(SLED)、あるいは、時に、持続的静脈静脈血液フィルタ透析として行われている。RRTの後者のこれらすべての方法に共通することは、ほとんどの溶質の廃棄が、主に、血液フィルタの膜を介して透析液中への血液血漿からの拡散プロセスによるものであることである。拡散は、対流に比べてより大きな溶質の廃棄効率がより低く、従って、理論的な観点からは、CVVHがより優れたRRTである。

【0004】

ICUにおけるCVVHの限定的使用の最も重要な理由は、24時間治療において体外血液回路のクロットを防ぐためには抗凝血が必須であることである。全身抗凝血は、受け入れがたい率の出血性合併症を伴い、安全に行うことができない。同様に、血漿交換、特殊なカラムへの血漿吸着、血液貯蔵手順、脂質アフェレシスシステム、血漿吸着ベースの内毒素除去を含む体外血液治療、生尿細管細胞を含むバイオ腎臓装置、あるいは肝細胞移植治療回路を用いた治療は、強力な局所抗凝血を必要とする。局所クエン酸塩抗凝血は、回路のクロットの臨床的問題に対する解決の可能性として浮かんできている。

10

【0005】

クエン酸塩(あるいは迅速に緩衝化したクエン酸)は、三価の負のクエン酸アニオンとしてヒトの血漿中に存在する。このイオンは、イオン化カルシウムを血漿中でキレート化して、単一の負のカルシウム-クエン酸塩複合体となり、フリーイオン化カルシウムレベルが低くなる。凝血カスケードは、機能を最適にするにはフリーイオン化カルシウムが必要であるため、体外血液回路(EBL)中の血液クロットは、EBLの動脈(入ってくる)リムへクエン酸塩を導入することによって、完全に防止される。血液が体外処理ユニットを通過する際に、EBLの静脈(戻ってくる)リムへフリーイオン化カルシウムを局所的に導入することで、抗凝血効果を完全に反転させることができる。従って、理論的には、局所クエン酸塩抗凝血は、非常にパワフルであり、全身(患者内)出血傾向を伴うことなく、完全に反転させることができる。

20

【0006】

局所クエン酸塩抗凝血は20年以上行われてきた。にもかかわらず、現在記載されている局所クエン酸塩抗凝血法は、全て、頻繁な検査室測定と処方調整を伴って回路中及び/又は中心静脈ラインにいくつかの潜在的に非常に危険なIV輸液を行うICU看護師の大きな労働力を要し、複雑である。医師の処方の間違い及び投薬における看護の間違いは、重要な合併症をすぐに引き起こし、死にいたることもある。その十分に立証された危険性のため、局所クエン酸塩抗凝血は、臨床の実務において広く使用されていなかった。RCAの認識されている危険には、高ナトリウム血症、代謝性アルカローシス、代謝性アシドーシス、低カルシウム血漿1(患者からの正味カルシウム損失による)、低カルシウム血症2(全身クエン酸塩循環による)、反動性高カルシウム血症(CVVHをやめた後のクエン酸塩からのカルシウム放出による)、低リン血症、抗凝血レベルの変動、看護及び医師の誤り、イオン化低マグネシウム血症、フィルタ性能の低下、微量金属減少、アクセス切断、クエン酸塩、カルシウム輸液及び/又は患者への血液回路の間違った接続、及びクエン酸塩又はカルシウム輸液の自己による切断が含まれる。

30

40

【0007】

発明の詳細な説明

要求事項として、本発明の詳細な実施例をここに述べる。しかしながら、開示されている実施例は、本発明の単なる例示であり、様々な変形例あるいは代替例を実施することができる。図面は、スケールどおりである必要はなく、特定の構成要素の詳細を示すために、特徴部分を拡大あるいは縮小して示している。従って、ここに開示された特定の構成及び機能の詳細は、限定と考えるべきではなく、本発明を様々な使用を本分野における当業者へ教示する単なる代表例である。

【0008】

本発明は、局所クエン酸塩抗凝血剤(RCA)を体外血液回路へ送出する、総合的な二

50

補液システムと方法に関し、このシステムは、患者の限外ろ過可能な溶質の血漿含有量の連続測定用オンラインクリアランスモニタ（OCM）と回路廃液オンラインセンサシステム（OSS）を具える。本発明による一のシステムについて記載されている構成要素は、本発明の別のシステムにもどのように実装することができる。

【0009】

本発明のシステム及び方法は、抗凝血を必要とする体外システムにRCAを送達することができる。このシステムは持続的静脈-静脈血液ろ過（CVVH）に使用する現在の体外抗凝血法とCRRT装置に関連する困難と患者に対するリスクに取り組むものである。このシステムは、治療処方の的確性と安全性を最大にするための、様々なCRRTと透析機械ハードウェア構成部品、ソフトウェア制御モジュール、及びクエン酸塩あるいはその他の溶質レベルをオンラインで測定するセンサモジュールの組み合わせを具え、本発明にかかるシステムの設計を完全に有効に使用するように設計された補液の使用に関する。

10

【0010】

図2を参照すると、本発明によるCRRT用システムが記載されており、これは総合的に符号10で示される。システム10は、動脈血ライン14、動脈血ライン14と液通する血液ろ過器16、及び血液ろ過器16と液通する静脈血ライン18を具える。動脈血及び静脈血ライン14、18は、患者から血液を回収し、血液を患者に戻すためのアクセスカテーテル20に接続するように構成されている。血液ポンプ22は、動脈血ライン14に操作可能に接続されており、CRRT回路21を介するアクセスカテーテル20からの血液の移動を容易にする。本発明の一態様によれば、血液ポンプ22は、ポンピングレートが5ml/分、又はそれより細かいインクリメントの精密ポンプである。排出ライン24も血液フィルタ16と液通しており、廃液をドレインに送って廃棄する。限外ろ過ポンプ26は、このプロセスを容易にするべく排出ライン24に操作可能に接続されており、限外ろ過ポンプ26全体は、スケールベースのシステム中の非容積限外ろ過ポンプでも良く、あるいはネット容積限外ろ過ポンプであっても良い。

20

【0011】

CRRT回路12について説明するが、本発明のシステムは、全体が、あるいは部分的に身体外にある、いずれかの体外回路を具えていると考えられる。更に、ここで用いられている「患者」の用語は、ヒトに限定されず、その他の種も含む。

【0012】

更に図2を参照すると、システム10は、血液フィルタ16から上流側の動脈血ライン14への、前希釈接続部30を有する前フィルタ輸液ライン28を更に具える。前フィルタ輸液ライン28は、以下に述べるようなクエン酸塩含有する抗凝血剤溶液などの前希釈液を、前フィルタ源（例えば、バッグ32）から供給する。前フィルタ輸液ポンプ34は、前フィルタ輸液ライン28に操作可能に接続されており、前希釈液の注入を容易にしている。ここでは、前フィルタポンプ34は、容積ポンプとして実装されている。非容積ポンプは、スケールベースのバランスと共に用いることができる。次いで、血液フィルタ16が、血液が患者に戻る前に、血液からクエン酸塩抗凝血剤（及び結合したカルシウム）を除去するのに使用される。システム10は、また、血液フィルタ16から下流側の静脈血ライン18への後希釈接続部38を有する後フィルタ輸液ライン36を具えており、抗凝血処理を行った血液を正常量に戻す。後フィルタ輸液ライン36は、以下に述べるような、実質的にカルシウムフリーの重炭酸液などの後希釈液を、後フィルタ源（例えば、バッグ40）から供給する。後フィルタ輸液ポンプ41は、後フィルタ輸液ライン36へ操作可能に接続されて、後希釈液の注入を容易にしている。後フィルタポンプ41は容量ポンプとして実装されているが、スケールベースのバランスと共に非容量ポンプを用いても良い。

30

40

【0013】

本発明によれば、追加のIV輸液ライン42と関連IV輸液ポンプ44を用いて、後希釈接続部38から下流側の静脈血ライン18へIV溶液を送り込む。特に、IV輸液ポンプ44を用いて、CVVH処方（以下に述べる）および患者の化学的値と調整して、予め

50

混合したカルシウムとマグネシウムを含有する輸液をIV輸液源（例えば、バッグ46）から投与することができる。患者は、アルブミンと定状態クエン酸塩のレベルが異なってくることから、クエン酸塩抗凝血を逆転させるために必要なカルシウム供給量が異なる。また、骨から放出されるあるいは骨中に摂取されるカルシウム量も異なる。最後に、定状態になるまで膨張する全身クエン酸塩プールを飽和させるために、最初の数時間のRCA「充填」相で追加のカルシウムとマグネシウムを投与しなければならないことがある。図3に示すように、後フィルタ補液注入で正常量に戻した抗凝血剤血液を、いずれかの二次体外血液治療（EBT）装置48へかん流させることができる。

【0014】

図4aは、本発明によるシステムに含めることができる付加的構成部品を示す図である。システム10は、動脈血ラインに操作可能に接続されたオンライン（例えば、光学的）ヘマトクリットセンサ50及び/又は52を一体化して、入ってくる血液の希釈を決定し、関連ディスプレイと通信することができる。ヘマトクリットセンサ50、52は、二重に配置されており、一つは前希釈接続部30の前（センサ50）に、もう一つは、前希釈接続部30の後（センサ52）に配置されている。第1のヘマトクリットセンサ50を用いて、リアルタイムで動脈血漿フローを決定することができる。第2のヘマトクリットセンサ52は、前希釈液が流れていないときに二つのセンサ50、52の互いに対する信頼性をチェックすることができる。既知のレート（機械設定と規定の輸血用ポンプ）で前希釈液が流れているときは、ヘマトクリットセンサ50、52の値によって前フィルタ輸液を用いて血液希釈度を決定することができ、これによって透析装置16へ送出した血流の計算が行われる。オンラインヘマトクリットセンサ50及び/又は52は透析装置16へ流れる血流中の血漿の量を分刻みで計算することができる。これによって、クエン酸塩含有前のフィルタ液にできる限り連続的に調整した投与を行って、ターゲットクエン酸塩に対する血漿の流量比を最も正確に達成することができる。ヘマトクリットセンサ50及び/又は52は、アクセス再循環の検出に用いることもできる。最後に、第1のヘマトクリットセンサ50（前希釈輸液の前）の値によって、患者の血量をモニタすることができ、血行動態の悪化が生じる前に同時血液濃縮を伴う血管内容量の減少を患者に引き起こす過剰ネット限外る過を検出することができる。ドップラーベースの液体フロー、ヘマトクリットモニタ、及び輸液ポンプを、動脈血及び静脈血ライン14、18、ならびに補液ライン28、36及び廃液ライン24に用いて、血液ポンプ22の設定血流が血液ポンプ22の動作によって送達される実際の血流に確実に合致し、その他の全ての液体フロー（前フィルタ液体フロー、排液フロー、静脈血フロー及びネット限外る過量）が機械設定によって期待されたフローとすべて確実に同じになるような、最大精度を得ることができる。

【0015】

図4bに示すように、4つのヘマトクリットセンサ50、51、52、53は、体外回路12の動脈リム14と静脈リム18中の血液ヘモグロビンの希釈を測定するのに使用される。図4bは、本発明によるシステム10に一体化されている単一モジュラ実装用の体外血液回路12の重要ポイントに、物理的に互いに非常に近接して配置されている4つのオンラインヘマトクリットセンサ50-53の包括バッテリーを示す。このような一体化は完全に可能であり、ここに述べるその他の全てのシステムにおいて意図されている。上述のセンサ50、52に加えて、センサ51、53が二重に配置されており、一つは後希釈接続部38の前に、もう一つは後希釈接続部38の後ろに配置されている。センサ51を用いて測定される静脈リムヘモグロビン濃度は、このシステムに使用される一又はそれ以上の晶質液の輸液速度の同時増加を伴って、あるいは伴わずに血液フィルタ16の増加した限外る過によって一時的に増えることがある。逆に、回路静脈リムヘモグロビン濃度（センサ51）は、このシステムに使用される一又はそれ以上の晶質液の限外る過器中の同時増加を伴ってあるいは伴わずに、より早い注入によって、一時的に減少することがある。当業者には自明であるように、このようにプログラムされた間欠的、一時的に変化する、動脈リムヘモグロビン濃度（センサ50）の静脈リムヘモグロビン濃度中に対する影響によって、アクセス再循環の正確で自動化された間欠的計算が可能である。

【0016】

システム10は、更に、限外ろ過液の溶質濃度を決定する、廃液ライン24に操作可能に接続した溶質センサあるいはセンサアレイ56を具える集積オンラインセンサシステムを有しており、これは関連ディスプレイ58と通信する。一の実施例では、溶質センサ56が、オンラインクエン酸塩センサを具えていてもよく、このセンサは、検出されなかったクエン酸塩蓄積のリスクを低減するのに使用され、オンライン送達クリアランスとして、及び肝機能モニタとして二重に作用する。溶質センサ56は、オンラインカルシウム及びマグネシウムモニタとしても機能する。6時間ごとに検査値をモニタしてクエン酸塩蓄積を検出する現在の臨床診療は、クリアランスゴールがより高く、肝機能の突然の低下を伴う同時に生じるより早いクエン酸塩蓄を伴う新しい治療プロトコルに適用することができない。より頻繁に検査テストを行うことは、临床上に実用的でない。本発明にかかる溶質センサ56によれば、患者の体内血漿中のクエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムレベルの導出が可能である。このようなモニタを行って、RCAを完全に安全に実行することができる。後フィルタ液のサマリ重炭酸塩含有量を調整することもでき、クエン酸塩の代謝を観察することで肝機能をリアルタイムでモニタできる。溶質センサ56は、オンラインクリアランスモジュールとしても機能する。

10

【0017】

これらの全ての要素を調整して、制御プログラムでモニタすることができる。このプログラムを用いて、前希釈液及び後希釈液の最適比率と、患者へのクエン酸塩負荷を最小にして、治療ゴールにたどりつく液体流量とを決定することができる。

20

【0018】

本発明によれば、使い捨ての無菌液状クエン酸塩を用いることができる。システム10は、限定するものではないが、50 - 450 ml / 分の範囲、最適には75 - 200 ml / 分の範囲(24時間CVVH対高容量血液ろ過(HVHF)動作モード)の血液フローで動作する。このことは、最も小さい最適性能カテーテルアクセスでもこのようなフローを送達するので、利益がある。本発明の一態様によれば、血液フィルタ16をシステム10から除いてもよく、適宜のサイズのフィルタを用いて上述の血流及び時間当たりの限外ろ過ゴールを得てもよく、クロットがない場合でもたんぱく質付着が予測できるため、選択的なフィルタ交換を24時間ごとに行うことができる。臨床に適用(例えば、サイトカインの除去)するには、より頻繁なフィルタ交換が必要になる。

30

【0019】

本発明によれば、対流クリアランスのみを用いることができる(拡散あるいは透析の要素は不要である)ので、達成される抗凝血が、血液フィルタ16の軸に沿って均一を保ち、同時透析を行うCVVHを用いたその他のプロトコル(CVVHDF)と比較するとすばらしい結果が得られる。炎症性サイトカインを含む分子量尿毒症毒素クリアランスの量も、どの従来のCRRT装置よりも大きいことが予測される。CVVH機械又は必要なポンプとコントロールを付けた専用装置で稼動している本発明のシステム10を用いた、最大操作血流は、限定するものではないが、450 ml / 分である、どのような体外血液回路にもクエン酸塩抗凝血を安全に提供することができる。

40

【0020】

本発明によるRCAシステムは、CVVH及びその他の体外回路における抗凝血用の個々の濃縮クエン酸塩輸液に関連するリスクを低減する。血液フィルタ16によるクエン酸塩除去は、クエン酸塩抗凝血剤を用いるCVVHシステムの安全な操作に重要である。血液ろ過が停止して、血液が回路12を流れて流れて凝血を防げると、クエン酸塩の独立した注入は、直ちに停止されなくてはならない。さもなければ、患者は、生死に関わるような過剰量のクエン酸塩を受け取ることになる。RCAシステム10では、何らかの理由で血液ろ過が停止し、血液が回路12に流れて流れて凝血を妨げた場合(例えば、補液バッグ32、40が空になるなど)、前希釈液を伴うクエン酸塩の送達と、後希釈液を伴うカルシウムの送達が直ちに中止されて、過剰なクエン酸塩とカルシウムの注入から患者を守る。

50

【 0 0 2 1 】

本発明にかかる R C A システムは、ヘルスケア介護者が、血液フィルタに基づいて C R R T をモニタし、調整する必要を大幅に減らす。後フィルタ液の使用によって、以下に述べる選択された液体によるカリウムとアルカリ含有量の変化を伴う治療の処方におけるクリアランスと変動性が強化される。最後に、本発明による R C A システムは、血液ろ過あるいはその他の体外血液処理診療行為に関連する患者のクエン酸塩蓄積のリスクを大幅に低減する。本発明による R C A システムが取り組んでいる R C A の特に危険な点を以下に説明する。

【 0 0 2 2 】

1) 高ナトリウム症：カルシウム溶液を含むイソナトリック溶液 (i s o n a t r i c s o l u t i o n s) のみを使用することができる。治療によって臨床的に有意な高ナトリウム症 (又は低ナトリウム症) は生じない。

10

【 0 0 2 3 】

2) 代謝性アルカローシス：重炭酸塩と重炭酸塩 (m E q) に代謝可能なアニオンの和を、補液 1 リットル当たり 2 5 - 5 0 m E q 重炭酸塩当量に保つことができる。これは、文献中のほとんどの C V V H プロトコルに記載されている 1 リットル当たりの液状アルカリ含有量と一致している。2 5 - 3 0 の範囲の全身血漿重炭酸塩を伴う穏やかな代謝性アルカローシスは、高クリアランスゴールが可能であるが、これは生じそうもなく、臨床的に高い関連性がある。この規模の 2 5 及び 5 0 個の重炭酸塩のバックの比率を (2 : 0 、 1 : 1 、 0 : 2) 交換すること、及び / 又は、後希釈液バッグを最大 5 m E q / L H a H C O 3 で補充する (標準 I V プッシュ重炭酸塩アンブルから) ことによって、5 m E q / L のインクリメントで、前後希釈液重炭酸塩含有量を 2 5 から 5 5 へ、フレキシブルに調整することができる。

20

【 0 0 2 4 】

3) 代謝性アシドーシス：液体アルカリ成分中の上述のフレキシビリティによって、クエン酸塩が代謝されない場合にのみ発現する。クエン酸塩が代謝されなくても、後希釈液が重炭酸塩ベースであれば、生死に関わる重炭酸塩のウォッシュアウトは、 $\geq 50\%$ クエン酸塩抽出物による処方では、発生しない。クエン酸塩センサ 5 6 は、クエン酸塩の肝臓代謝の欠如を検出することができ、オペレータに 1 対の補液と肝外性の患者用に特別に設計した治療の設定の変更を警告することができる。前フィルタ液中に追加するクエン酸は、患者の立場からは有効な酸ではない。なぜなら、患者が消費する重炭酸塩が、ネットで酸を発生することなく肝臓中のクエン酸塩アニオンの代謝を介して再発生するからである。ほぼ肝外性の患者では、限外ろ過で失われた重炭酸塩は、クエン酸塩代謝によって再発生しない。しかしながら、クエン酸塩抽出が $\geq 60\%$ であり、重炭酸塩後希釈液 5 0 を用い、慎重に選択したカルシウムとマグネシウムの (より高い) 投与量で、カルシウムの恒常性を適宜管理することができれば、このような患者でも C V V H を用いた R C A を続けることができる。

30

【 0 0 2 5 】

4) 低カルシウム症 1 (患者からのネットカルシウム損失による) :

限外ろ過総カルシウム及びマグネシウム損失は、本発明の R C A システムで容易に計算することができる。システムによって調整した専用の輸液の形で必要なカルシウムとマグネシウムの補給は、動態モデルによって予測され、クエン酸塩センサ 5 6 によって測定したあらゆる進行中のクエン酸塩蓄を考慮して、積投与プログラムによって計算することができる。患者の全身総カルシウムレベルとイオン化カルシウムレベルは、6 時間ごとに測定することができ、同様に、分配されるカルシウム量も擬人化されたクエン酸塩センサデータによって決定される。マグネシウムを投与して、総血漿 C a : M g = 2 : 1 m M 比を維持する (イオン化したマグネシウムの測定は、ルーチンでは得られず、全てのカルシウムのキレート剤 (アルブミン、クエン酸塩、その他) も、マグネシウムをキレート化する) 。

40

【 0 0 2 6 】

50

5) 低カルシウム症2 (クエン酸塩蓄積による) : クエン酸塩は、前希釈液に与えられる。これによって、別々にクエン酸塩輸液を用いる看護エラーのリスクが小さくなる。このプロトコルは、従来のどのプロトコルよりも少ない、患者へ30 - 40%のネットクエン酸塩負荷を有し、同様のあるいはより効果的な抗凝血を達成する。前フィルタ液状クエン酸塩含有量を慎重に選択し、クエン酸塩抽出を $\geq 50 - 66\%$ に保つことで、クエン酸塩蓄積が $3.75 - 5 \text{ mM}$ 以上になるリスクを押さえる。最後に、クエン酸塩蓄積が生じたときの、代謝の欠乏による著しいクエン酸塩蓄積も、イオン化カルシウムが 0.25 mmol/L 以上に低下する前に、クエン酸塩センサ56により正確に検出することができる。このことは、センサで測定したクエン酸塩の全身血漿レベルを、本発明による動態モデルプログラムによって分析して、行う。動態プログラムは、CVVHの処方(液状成分、流量、ならびに血液流量)と、入手可能なときのセンサデータを分析する。擬人化データを用いて患者の中のクエン酸塩配分量を予測することもできる。最後に、患者のクエン酸塩クリアランスを L/分 で計算して、これを用いて期待されるクエン酸塩蓄積カーブを作り、カルシウムとマグネシウム補液を案内して、保持しているクエン酸塩を飽和させることができる。クエン酸塩非代謝(肝疾患の患者)では、CVVHを伴うRCAは、RCA休止時の高カルシウム症へのリバウンドのリスクと、重炭酸塩消耗による代謝性アシドーシスのリスクを特に考慮して、停止するかあるいは慎重に続ける。

10

【0027】

6) リバウンド高カルシウム症(CVVH停止後のクエン酸塩からのカルシウム放出による) : RCA処方によって、全身クエン酸レベルは確実に $\leq 3 - 5 \text{ mM}$ にとどまり、これは、クエン酸塩を代謝できるすべての患者においてRCAが停止した後に放出される最大約 $0.6 - 1 \text{ m}$ のキレート化カルシウムに相当する。ほとんどの患者は、 1 mM のクエン酸塩と、定常状態でクエン酸塩でキレート化された約 0.25 mM のCaを有する。本発明によるRCAシステムと方法は、全身イオン化カルシウムレベルを1.乃至1.25当りに維持するように設計されており、従って、RCAが停止した後の最も高いカルシウムレベルは、 $\leq 1.6 - 1.85$ となり、ほとんどの患者は治療後、 $\leq 1.5 \text{ mM}$ カルシウムレベルにリバウンドする。肝臓疾患を有する患者を、CVVH用のRCAで治療を行うと、処方を変更して、定常状態のクエン酸塩レベルが、 3 mM を超えず、イオン化カルシウムが $1.0 - 1.35 \text{ mmol/kg/時}$ に維持され、どのサイズの患者にも治療ゴールが達成される。全マグネシウム量は、全カルシウム量の50%(mM/mM)に維持される。これは、限外ろ過器により多くのカルシウムとマグネシウムが存在することになるので、大量の追加のカルシウムとマグネシウム輸液を必要とするであろう。肝機能が改善すると、この値は進行中のCVVHと、リバウンド高カルシウム症を伴わないカルシウムとマグネシウム輸液の低下で、徐々に正常化されてゆく。肝臓が改善しなければ、クエン酸塩が代謝されないので、リバウンド高カルシウム症は生じない。最後に、肝臓移植の前に、クエン酸塩抗凝血を行うことなく大量の血液ろ過を数時間行って、新しい肝臓(良好な代謝機能を具えた)を入れる前に全てのクエン酸塩とキレート化した余剰カルシウムとマグネシウムを洗い流すことができる。この方法は、肝外性の患者でも、高い投与量のCVVH用RCAを受けることが可能である。

20

30

【0028】

7) 低リン血症 : カルシウムあるいはマグネシウムの不足により、前フィルタ及び後フィルタ溶液の双方に、カルシウムあるいはマグネシウムの沈殿のリスクなしで製造業者によってリン酸塩を補充することができる。リン酸塩含有液は、高いろ過目標により有意なネットリン酸塩を除去できるため、血清リンが高い場合でも使用することができる。逆に、この液体は、必要に応じて、低リン血症を正常な状態にするように作用する。

40

【0029】

8) 抗凝血レベルの変動 : 前フィルタ液の一定組成、及び、治療の間一定に保たれる前フィルタ液への血漿流量によって、クエン酸塩レベルが確実に予測可能となり、回路中の抗凝血を非常に効果的なものにするとともに、患者への時間当たりのクエン酸塩負荷を明確に決めることができる。対流クリアランスのみを用いているため、イオン化カルシウムと

50

クエン酸塩の濃度が変化せず、血液ろ過器 16 の軸に沿って均一になる。これは、C V V H D F を用いたその他のプロトコルと大きく異なる。患者のヘモグロビン濃度及び、総血漿タンパク質レベルによって、過剰血液濃縮が生じることなく、後希釈限外ろ過を最大にすることができる。

【 0 0 3 0 】

9) 看護エラーおよび医師のエラー：これらのエラーは、本発明のシステム及び方法によればほぼ完全に除去される。看護師の役割は主に、総カルシウム及びイオン化カルシウムを調べるために特定のインターバルで血液サンプルを取得することであり、その結果として腎臓病を通知することである。看護師は、投与プログラム（本発明による C V V H システム用にウェブアプリケーションとして提供されるか、あるいは R C A に組み込まれている）に基づいて混合したカルシウムとマグネシウムに必要な変更を行うことができる。この制御プログラムは、全処法を書き込んで、機械設定を継続的にモニタするので、医師のエラーはなくなる。クエン酸塩センサ 5 6 は、あらゆる実験室監視の必要性をなくすることができる。

10

【 0 0 3 1 】

10) イオン化低マグネシウム症：通常はイオン化マグネシウムを臨床的にモニタすることは不可能であるため、このプロトコルは全血漿カルシウムと全血漿マグネシウム間の比率を 2 : 1 m M / m M に維持することを目的とする。これを達成するために、カルシウムとマグネシウムの m M 比は、調整したカルシウム / マグネシウム輸液中で 2 : 1 に保たれる。このような投与により、総マグネシウムレベル及びイオン化マグネシウムレベルが、定常状態の血漿クエン酸塩レベルに対して適正になる。

20

【 0 0 3 2 】

11) フィルタ性能の低下：少量の溶質を除去する純粋な対流特性のために、膜間圧アラームが生じる前にこれが問題になることはない。クロットがない場合でも、フィルタのたんぱく質付着が予測できるため、24 時間ごとに選択的フィルタ交換を行うことが推奨される。

【 0 0 3 3 】

12) 微量金属の消耗：カルシウム輸液によってカチオン性微量金属の補充が提供され、これらの微量溶質の正確な質量バランスを修復することができる。なんらかの微量金属が、アニオンとしてのクロリドと適合しない場合、前フィルタ溶液中により高濃度で提供することができる。

30

【 0 0 3 4 】

13) アクセス断接続：治療を受けるほとんどの患者は、断接続事故のリスクが低いカテーテルアクセスを有する。

【 0 0 3 5 】

14) クエン酸塩、カルシウム、あるいは血液回路の患者への誤接続： これらのエラーは、以下に述べるようなハードウェアとシステムの使い捨て配管セット設計によって防止される。

【 0 0 3 6 】

15) クエン酸塩、後フィルタ、あるいはカルシウム輸液の断接続： これは、適宜の回路配管設計（血液ラインの途切れることのない接続、ライン中のエア検出に加えてスケールベースのモニタ）によって完全に防止することができる。

40

【 0 0 3 7 】

上述した本発明のシステム及び方法に使用することができる様々な溶液及び液体について以下に述べる。明確に示されている場合を除いて、ここに述べる溶液と液体については、本明細書において物質量、反応状態、及び / 又は使用状態を表わす全ての数値は、本発明の最も広い範囲を述べるにあたり「約」という用語で修正されると理解するべきである。数値限定における慣習は、一般的に好ましい。更に、「実質的にフリー」とのフレーズは、微量の物質、組成、あるいは成分が存在するのみであることを意味すると解するべきである。

50

【0038】

単一の物質、組成、あるいは成分、又は、本発明に関連する所定の目的に合致した物質、組成、あるいは成分の群又はクラスは、2又はそれ以上の単一の物質、組成、あるいは成分、又は、物質、組成、あるいは成分の群あるいはクラスの混合物も当てはまることを意味する。また、特に逆のことを述べていない限り、パーセント、「～の部」あるいは比の値は、重量である。化学用語における成分の記載は、明細書に記載されている何らかの組み合わせに加えたときの成分を意味し、一旦混合された混合物の成分中の化学化学的相互作用を排除する必要はない。

【0039】

本発明のシステムで使用することができる補液には、以下に述べるCVVH用の「Citrate Easy」及び「Bicarb Easy」溶液を含むことが好ましく、これは以下に詳細に述べる二つの処方で提供することができる。本発明のシステム及び方法を使用して、血液が血液ろ過器16に入る前にクエン酸塩溶液を体外回路12へ導入することができる。本発明のシステム及び方法は、前希釈血液ろ過と後希釈血液ろ過の組み合わせを用いることができ、ここでは、前希釈液がCitrate Easy、後希釈液がBicarb Easyである。

10

【0040】

Citrate Easyは、(生理学的にヒト血漿に対して)ほぼイソナトリック(isonatric)であり、(その他の市販のCRRT液に対して、及びリットル当たりの代謝可能な重炭酸塩等価アニオンの観点から)イソアルカリック(isoalkalic)である、クエン酸塩抗凝血剤含有血液ろ過溶液である。Bicarb Easyは、カルシウムとマグネシウムが実質的にフリーであり、リン酸塩を含有する重炭酸塩ベースの血液ろ過液である。Bicarb Easyは、単房バッグ40で製造され、使用が容易であり、製造過程で有意にコストを節減できる。後希釈限外ろ過は、体外回路12からクエン酸塩負荷の最大留分抽出を提供し、体外回路の所定の血流レートを達成する最大尿毒クリアランスを提供する。Citrate EasyとBicarb Easyは、カルシウムとマグネシウムが実質的にフリーなので、生理学的なリン酸塩平衡のために両方にリン酸塩を加えることができる。前フィルタ液及び後フィルタ液の双方の成分と、本発明によるシステムの制御アルゴリズムによって、クエン酸塩で患者に負荷を掛けすぎることなく、あるいは、過度の塩-酸基の変化又は電解質変化を誘発することなく、1日12時間のCVVHと高容量血液ろ過(HVHF)の特別な要求によって、高い血流と高い時間当たりのクリアランス率が達成できる。

20

30

【0041】

本発明のシステムと共にCitrate Easy液を使用することで、別途の濃縮クエン酸塩輸液を用いる必要性および全ての関連するリスクが取り除かれる。血液フィルタによるクエン酸塩除去は、クエン酸塩抗凝血剤を用いるCVVHシステムの安全な操作に重要である。従来の設定にあるような別途のクエン酸塩輸液は、溶液クリアランスが中断される、あるいは患者が生死に関わるような過剰量のクエン酸塩を受け取った場合直ちに中止されるべきである。Citrate Easyを用いたシステムでは、何らかの理由で血液ろ過が停止した場合、前希釈液を伴うクエン酸塩の送達直ちに停止される。

40

【0042】

更に、補液からカルシウムとマグネシウムが実質的に完全に除去される一方で、CVVH回路中のこれらの2価カチオンのネットバランスは、組み合わせたカルシウムとマグネシウム補液を慎重かつ厳密に機械で調整して組み合わせることによって、個々の患者の中でゼロに保たれる。カルシウムとマグネシウム輸液に伴う看護エラーは、この輸液ポンプ44をシステム10に物理的に一体化して回路12の静脈血ライン18に追加の混合カルシウムとマグネシウムを送達することなくすることができ、患者の生理学的なイオン化カルシウムレベルとフリーマグネシウムレベルを確実に維持することができる。本発明によるシステムは、このポンプ44の流量設定をモニタし、その他の治療パラメータ及び患者パラメータに照らして検出値が通常であるかどうかをオペレータに警告する。最後に、製

50

造業者による前フィルタ及び後フィルタ補液へのリン酸塩の強制的追加が、静脈注射でリン酸塩を別途に投与する必要性をなくし、CVVHによる除去に起因する低リン酸塩症を防止する。前フィルタリン酸塩は、更に（若干の）Caをキレート化し、抗凝血も行う。

【0043】

前フィルタCitr ate Easy液：

この液体は、ここに記載した液体成分の、1倍、5倍、10倍、50倍、あるいはその他のあらゆる濃度又は希釈度で提供できると理解される。更に、クエン酸塩は、イソクエン酸又は別の無毒で代謝性のカルシウムキレート剤で代替することができる。液体のこのような変形は、完全に意図されている。

【0044】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	135 - 150	135 - 150
カリウム (K ⁺)	0 - 4	0 - 4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	8 - 16.67	24 - 50
クエン酸 (CitH ₃)	0 - 10	0 - 30
クロリド (Cl ⁻)	95 - 120	95 - 120
カルシウム (Ca ²⁺)	0 - 4.0	0 - 8.0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0 - 2.0	0 - 4.0
デキストロース	5.5 - 11.0	5.5 - 11.0
リン酸塩	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0
イヌリン	0 - few mM	0 - few mM
PAH	0 - few mM	0 - few mM
微量金属	Ca輸液と不適合の場合のみ	

【0045】

ここでは、通常の蛍光プローブであるいはビオチンで標識したフォームでイヌリン及びPAHを導入して、オンラインセンサシステムについて述べたように、糸球体ろ過速度と腎尿細管分泌機能をオンラインでモニタすることができる。更に、イヌリン、PAH、及び微量金属を除く、実質的に全ての成分からなる上述の溶液を提供しても良い。

【0046】

前フィルタ液1：「Citr ate Easy 16Ca0K2/4P1」

これは、リンを添加した高クエン酸塩液であり、好ましい操作モードのひとつは、前及び後希釈を同時に行うCVVHである。この溶液は、肝臓疾患があり、>=66%クエン酸塩抽出に到達できない及び/又は以前から重度の代謝アシドーシスがある患者には、薦められない。この溶液は、Bicar b Easy 25/50Ca0K2/4P1と共に作用する。

【0047】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	140 - 145	140 - 145
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	14	42
クエン酸	2	6
クロリド (Cl ⁻)	105又は107	105又は107
カルシウム (Ca ²⁺)	0	0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0	0
リン酸 (H ₃ PO ₄ ⁻)	1.25	1.25
デキストロース	5.5	5.5

【0048】

カルシウムとマグネシウムの両方を除去することは、最大抗凝血効果を得るため、及び液体にリンを安全に加えるために重要である。リンを沈殿させる2価イオンがないのでリンの添加が可能である。この比率でのクエン酸の添加は新規である。最後に、ほとんどの

市販の補液よりナトリウムが若干多い。

【0049】

Citrate Easy 16液は、大量に取り扱われているまったく正常な血漿電解質値を作る、最も可能性のある液である。カルシウムとマグネシウムの欠乏、クエン酸、及びリン酸と組み合わせた塩基性クエン酸塩の値が、このユニークな液を作る。使用する時点で複数の添加剤と共に公表された液体に追加溶液を添加することは、非常に面倒であり、代替にするには間違いを起ししやすい。

【0050】

前フィルタ溶液1：「Citrate Easy 16 Ca 0 K 2 / 4 P 4」

これは、IV輸液ポンプ44を持たない前希釈及び後希釈システムの変形である。これは、リンをより多く加えた高クエン酸塩液であり、一の好ましい操作モードは、前及び後希釈を同時に行うCVVHである。この溶液は、肝臓疾患があり、 $\geq 66\%$ クエン酸塩抽出に到達できない及び/又は以前から重度の代謝アシドーシスがある患者には、薦められない。この溶液は、Bicarb Easy 25 / 50 Ca 3.5 / K 2 / 4 P 0と共に作用する。

10

【0051】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	145	145
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	15.0	45
クエン酸	1	3
クロリド (Cl ⁻)	102又は104	102又は104
カルシウム (Ca ²⁺)	0	0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0	0
リン酸 (H ₃ PO ₄ ⁻)	4	4
デキストロース	5.5	5.5

20

【0052】

カルシウムとマグネシウムの両方を除去することは、最大抗凝血効果を得るため、及び液体に安全にリンを加えるために重要である。前フィルタ液がカルシウムを有し、従って、リンを有することができないので、より多くのリンが添加される。このリン酸のために、クエン酸が低減する。

30

【0053】

前フィルタ溶液1：「Citrate Easy 16 Ca 2.5 K 2 / 4 P 1」

これは、ポンプ44のない独立した前希釈システムの変形である。この液は、カルシウムが加えられており、一の好ましい操作モードは、独立した前希釈CVVHである。この溶液は、肝機能障害がある患者には薦められない。後フィルタがないため、安全に治療を行うためには、33%の低いクエン酸塩抽出を、オンラインクエン酸塩センサに使用することが推奨される。

【0054】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	145	145
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	14	42
クエン酸	2	6
クロリド (Cl ⁻)	112.5又は114.5	112.5又は114.5
カルシウム (Ca ²⁺)	2.5	5
マグネシウム (Mg ²⁺)	1.25	2.5
リン酸 (H ₃ PO ₄ ⁻)	1.25	1.25
デキストロース	5.5	5.5

40

【0055】

50

カルシウムとマグネシウムの双方を添加することで、これらのイオンの質量バランスが確実なものになる。抗凝血効果は低くなるが、過剰量のクエン酸塩によってまだ良好である。同様に、液体バッグ中の非常に低いイオン化カルシウムレベルと酸性pHによって、製造業者による安全なリンの添加も可能である。

【0056】

前フィルタ溶液2：「C i t r a t e E a s y 8 C a 0 P 1」

このリンを添加した低酸性クエン酸塩液は、肝臓疾患があり、 $\geq 66\%$ クエン酸塩抽出に到達できない及び/又は以前から重度の代謝アシドーシスがある患者に使用することができる(初期使用)。この溶液は、B i c a r b E a s y 2 5 / 5 0 C a 0 / K 2 / 4 P 1と共に作用する。

10

【0057】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	145	145
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	7	21
クエン酸	1	3
クロリド (Cl ⁻)	124.75又は126.75	124.75又は126.75
カルシウム (Ca ²⁺)	0	0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0	0
リン酸 (H ₃ PO ₄ ⁻)	1.25	1.25
デキストロース	5.5	5.5

20

【0058】

リン含有C V V H液の安全性は、ナトリウムとカリウムは、リンと共に沈殿しないという無機流体化学理論に基づいて予測される。リンの追加によって、高いクリアランスゴールがターゲットになっており、達成される場合に特に生じやすい比較的急性ではないが臨床的には有意なC V V Hの合併症である、低リン酸塩症がなくなる。最後に、C i t r a t e E a s yは、少なくとも二つの異なるカリウム濃度(2mMと4mM)を装備しており、カリウムの質量バランスの操作をフレキシブルなものにする。

【0059】

前フィルタ溶液2：「C i t r a t e E a s y 8 C a 0 K 2 / 4 P 4」

これは、ポンプ44のない前希釈及び後希釈システムの変形である。この液は、より多くのリンを添加した酸性がより低いクエン酸塩液は、肝臓疾患があり、 $\geq 66\%$ クエン酸塩抽出に到達できない及び/又は以前から重度の代謝アシドーシスがある患者に使用することができる(初期使用)。この溶液は、B i c a r b E a s y 2 5 / 5 0 C a 3 . 5 / K 2 / 4 P 0と共に作用する。

30

【0060】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	145	145
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	7	21
クエン酸	1	3
クロリド (Cl ⁻)	120又は122	120又は122
カルシウム (Ca ²⁺)	0	0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0	0
リン酸 (H ₃ PO ₄ ⁻)	4	4
デキストロース	5.5	5.5

40

【0061】

リン含有C V V H液の安全性は、ナトリウムとカリウムは、リンと共に沈殿しないという無機流体化学理論に基づいて予測される。ナトリウムとカリウムは、リンと共に沈殿しない。より多くリンを追加することで、カルシウムを含有しており、従ってリンがフリー

50

である後フィルタ重炭酸液と共に用いても、低リン酸塩症をなくす。液体中の酸含有総量は、ほぼ変わらない。

【0062】

後フィルタB i c a r b E a s y 液：

この液体は、1倍、5倍、10倍、50倍、あるいは、ここに述べた液体成分のその他の濃度あるいは希釈比で提供することができる。

【0063】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	135 - 150	135 - 150
カリウム (K ⁺)	0 - 4	0 - 4
重炭酸塩	20 - 60	20 - 60
クロリド (Cl ⁻)	85 - 120	85 - 120
カルシウム (Ca ²⁺)	0 - 4	0 - 8
マグネシウム (Mg ²⁺)	0 - 2.0	0 - 4.0
リン酸 (PO ₄ ³⁻)	0 - 5	0 - 15
デキストロース	5.5 - 11.0	5.5 - 11.0

10

【0064】

後フィルタ溶液3及び4 (B i c a r b E a s y 25Ca0K2 / 4P1及びB i c a r b E a s y 50Ca0K2 / 4P1)：

20

B i c a r b E a s y 25とB i c a r b E a s y 50は、C i t r a t e E a s y 16液とC i t r a t e E a s y 8液と相補になるように設計されており、そのカリウム成分は変動する。C i t r a t e E a s y 8を伴うB i c a r b E a s y 50は、以前から重度の代謝アシドーシス及び/又は肝臓疾患がある患者に使用することができる。これらの患者は、全身重炭酸塩レベルが約5又はそれより少なく、これらの患者に対するC i t r a t e E a s y 16液の使用が約pH6.0又はそれ以下の危険な回路酸化を引き起こす可能性がある。B i c a r b E a s y 50溶液中の重炭酸塩の量は、B i c a r b E a s y 25中の量より多く、患者に肝臓疾患がある場合、C V V H回路を通してより多くの重炭酸塩が提供され、従って、クエン酸塩を代謝できるその他の患者の代謝アシドーシスをより早く補正する。

30

【0065】

リン酸塩の追加は、製造者の義務であり、二価のカチオン(マグネシウムとカルシウム)が液体から実質的に除去されるので安全である。リン酸塩は、単一バッグの中で重炭酸塩と混合されるときにCO₂の発生を防ぐ、i c a r b E a s y 溶液中の三塩基性塩及び二塩基性塩のpH調整混合物として、あるいは単に三塩基性塩として提供される。後者の場合は、血液に入ると、リン酸塩が、血漿中に溶けている炭酸から水素イオンを拾い出すため、追加の重炭酸塩がいくらか発生する(後フィルタ液1リットル中約2.5mEq)。最後に、B i c a r b E a s y は、少なくとも2種類の異なるカリウム濃度(2mMと4mM)を持ち、カリウムの質量バランスの処理をフレキシブルなものにする。主な利点は、Ca-炭酸塩とマグネシウム-炭酸塩の沈殿のリスクがあるため、専用の第2のコン

40

【0066】

後フィルタ溶液3：「B i c a r b E a s y 25Ca0K2 / 4P1」

肝臓疾患あるいは以前から重度の代謝アシドーシスの兆候がない患者に、C i t r a t e E a s y 16Ca0K2 / 4P1と組み合わせて用いることが好ましい。

【0067】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	140	140

50

カリウム (K^+)	2 又は 4	2 又は 4
重炭酸塩	2 5	2 5
クロリド (Cl^-)	113.25 又は 115.25	113.25 又は 115.25
カルシウム (Ca^{2+})	0	0
マグネシウム (Mg^{2+})	0	0
リン酸 (PO_4^{3-})	1 . 2 5	約 3 . 7 5
デキストロース	5 . 5	5 . 5

【 0 0 6 8 】

カルシウムとマグネシウムの除去、及び三塩基性リン酸塩の追加は、本発明にかかる新規の溶液を提供する。リン酸塩は、3塩基性塩と2塩基性塩の形状の間でpHを調整して、 CO_2 を発生することなく液体中の重炭酸塩と相溶性となりうる。抽出重炭酸塩濃度は、臨床プロトコルによって異なる。より高い治療ゴールによれば、クエン酸塩の代謝が損なわれない限り後フィルタ液中の濃度がより低い重炭酸塩を使用する（を必要とする）ことができ、代謝性アルカローシスを防止する。

10

【 0 0 6 9 】

後フィルタ溶液3：「B i c a r b E a s y 2 5 C a 0 K 2 / 4 P 0」

これは、ポンプ44のない前-後-希釈システムの変形例であり、肝臓疾患あるいは以前から重度の代謝アシドーシスの兆候がない患者に、C i t r a t e E a s y 1 6 C a 0 K 2 / 4 P 4 と組み合わせて用いることが好ましい。

【 0 0 7 0 】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na^+)	1 4 0	1 4 0
カリウム (K^+)	2 又は 4	2 又は 4
重炭酸塩	2 9	2 9
クロリド (Cl^-)	128.5 又は 130.5	128.5 又は 130.5
カルシウム (Ca^{2+})	3 . 5	7
マグネシウム (Mg^{2+})	1 . 7 5	3 . 5
リン酸 (PO_4^{3-})	0	0
Ca入り乳酸	4	4
デキストロース	5 . 5	5 . 5

20

30

【 0 0 7 1 】

非常に高濃度のカルシウムとマグネシウムを追加した、本発明による新規な溶液である。リン酸塩が除去され、重炭酸塩は、従来の2チャンババッグのように、カルシウム、マグネシウム、および乳酸から分離するべきである。重炭酸塩の正確な濃度は、臨床プロトコルによって異なる。より高い処理ゴールによれば、クエン酸塩の代謝が損なわれない限り後フィルタ液中の濃度がより低い重炭酸塩を使用する（を必要とする）ことができ、代謝性アルカローシスを防止する。乳酸を加えて、使用時における成分混合後の酸性pHを確実なものとし、炭酸の沈殿リスクをより小さくすることができる。重炭酸塩含有量は乳酸を加える前のものであり、混合後に25になる。

【 0 0 7 2 】

後フィルタ溶液4：「B i c a r b E a s y 5 0 C a 0 K 2 / 4 P 1」

この溶液は、C i t r a t e E a s y 8 C a 0 K 2 / 4 P 1 と組み合わせて、肝臓疾患がある、あるいは以前から重度の代謝アシドーシスが直る前の患者に用いることが好ましい。

40

【 0 0 7 3 】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na^+)	1 4 0	1 4 0
カリウム (K^+)	2 又は 4	2 又は 4
重炭酸塩	5 0	5 0
クロリド (Cl^-)	8 8 . 2 5 又は 9 0 . 2 5	8 8 . 2 5 又は 9 0 . 2 5

50

カルシウム (Ca ²⁺)	0	0
マグネシウム (Mg ²⁺)	0	0
リン酸 (PO ₄ ³⁻)	1.25	約 3.75
デキストロース	5.5	5.5

【0074】

カルシウムとマグネシウムの除去、及びリン酸塩の追加は、本発明にかかる新規の溶液である。最も大切なことは、回路を通る限外ろ過で失われた重炭酸塩と、肝臓疾患のある患者における肝臓でのクエン酸塩の重炭酸塩への変換がない部分を補充するように、重炭酸塩濃度が非常に高い。CO₂を発生することなく液体中の重炭酸塩と相溶性になるように、および炭酸塩の形成を阻止するように、3塩基性塩と2塩基性塩の形状の間でpHを調整することができる。

10

【0075】

後フィルタ溶液4:「BicarbEasy50Ca3.5K2/4P0」

この溶液は、ポンプ44がない前希釈及び後希釈システム用の変形であり、肝臓疾患あるいは以前から重度の代謝アシドーシスの兆候がある患者に、CitrateEasy8Ca0K2/4P4と組み合わせて用いることが好ましい。

【0076】

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	140	140
カリウム (K ⁺)	2又は4	2又は4
重炭酸塩	54	54
クロリド (Cl ⁻)	98.5又は100.5	98.5又は100.5
カルシウム (Ca ²⁺)	3.5	7
マグネシウム (Mg ²⁺)	1.75	3.5
リン酸 (PO ₄ ³⁻)	0	0
Ca入り乳酸	4	4
デキストロース	5.5	5.5

20

【0077】

非常に高濃度のカルシウムとマグネシウムの追加は、本発明による新規な溶液である。リン酸塩が除去され、従来の2チャンババッグのように、重炭酸塩は、カルシウム、マグネシウム、および乳酸から分離されるべきである。高濃度の重炭酸塩は、クエン酸塩代謝がない場合に必要である。乳酸を加えて、使用時における成分混合後の酸性pHを確実なものとし、炭酸の沈殿リスクをより小さくすることができる。重炭酸塩含有量は乳酸と混合する前のものであり、混合後に50になる。

30

【0078】

溶液5:

Ca:Mgモル比が2:1乃至4:1(好ましくは2.5:1)の、濃縮カルシウム及びマグネシウムクロリド輸液(0.5倍、1倍、2倍、4倍、20倍、又はその他の濃縮したあるいは希釈した製剤)である。

【0079】

40

	<u>mmol / L</u>	<u>mEq / L</u>
カルシウム	50	100
マグネシウム	25	50
ナトリウム	150	150
クロリド	300	300

【0080】

全身血液血漿が正常な微量元素と全カルシウム成分を有する時点で、RCAを用いたCVVHを行う間に限外ろ過液と同じカルシウム対モル比で、微量元素を加えることができる。この液体は、アクセスカテーテル20の静脈ポートにできるだけ近い回路12の静脈

50

血ライン 18 に、注入することができる。本願によるシステムに一体化した専用の IV 輸液ポンプ 44 で、液体フローを駆動する。注入量は、オペレータが設定することができ、カルシウム投与プログラムによって安全性をモニタして、定期的に更新される患者の化学的値、患者のカルシウム配分予測、並びに、CVVH 規定パラメータ用 RCA とクエン酸塩センサデータと完全に調整するようにする。典型的な処方によれば、上記液体成分の流量は 100 - 140 ml / 時間となるであろう。これによって、ある商用装置（例えば、Prismaflex）を使用して、PBP ポンプを用いた正確なポンピングと、10% の投与ステップが可能になる。本発明のシステムを用いた最初の数時間の治療を行った後も輸液速度が安定して変化せず、カルシウム輸液速度の有意な変更が不要になる。

【0081】

最後に、回路のプライミング溶液を、本発明による OSS の較正に使用することもできる。

【0082】

	<u>mmol / L</u>	<u>meq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	130 - 150	130 - 150
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	1 - 20	3 - 60
クロリド (Cl ⁻)	100 - 140	100 - 140
カルシウム (Ca ²⁺)	0.5 - 10	1 - 20
マグネシウム (Mg ²⁺)	0.25 - 5	0.5 - 10

【0083】

本発明の非限定的な一態様によれば、好ましい組成は：

	<u>mmol / L</u>	<u>meq / L</u>
ナトリウム (Na ⁺)	140	140
クエン酸塩 (Cit ³⁻)	7	21
クロリド (Cl ⁻)	124.1	124.1
カルシウム (Ca ²⁺)	1.7	3.4
マグネシウム (Mg ²⁺)	0.85	1.7

である。

【0084】

この溶液は、この手順の開始時の回路のプライミングに使用することができ、クエン酸塩、カルシウム、マグネシウム用の安全なセンサ 56 の正確な機能を OSS で試験できる。

【0085】

本発明による Citrate Easy と Bicarb Easy 液の設計の背後の論理的根拠は、以下に説明するとおりである。まず、ナトリウム含有量は、140 - 145 meq / リットルであり、全ての商用液体は、140 ナトリウム溶液を使用している。このような液体で治療している患者は、血清値が約 136 に留まるか、あるいは高ナトリウム症になる。この説明は、Gibbs - Donnan 効果の強さが、同じ液体を前フィルタあるいは後フィルタで輸液する場合に若干異なる（負の電荷を持つたんぱく質が前フィルタ輸液モードで希釈される）。本発明による溶液は、前フィルタ用に 140 の、及び後フィルタ用に 145 の工業基準ナトリウムを使用することができる。上述の通常液体ナトリウム成分を 5 mM 追加することによって、ほとんどの患者の血清ナトリウムレベルを 140 - 142 にすることができる。

【0086】

カリウム含有量は 2.0 - 4.0 meq / リットルである。カリウム質量バランスの操作は、2.0 あるいは 4.0 K の Citrate Easy と Bicarb Easy 液を選択することによって行われる。2 バッグの各液体をつるして、所定の時間使用することができる。2 および 4 K バッグの比率は、従って、0 : 4 乃至 4 : 0 に変化することができる。これによって、サマリ補液の全 K 成分を 0.5 meq インCREMENT で調整することができ、K 質量バランスの目的に合致する。最後に、前希釈血液ろ過のみが行われる場合

10

20

30

40

50

に、前希釈 Citrate Easy 液は、リン酸塩を伴う少なくとも 2.0 および 4.0 K 製剤を有することになる。

【0087】

前フィルタ液は、20 及び 40 mEq / リットルのアルカリ等量成分を有する。現行の血液ろ過液は、通常、40 - 47 mEq / リットルの乳酸塩 (1 / 1 重炭酸塩等量) 又は、13.3 - 14 mmol / リットルあるいは 40 - 42 mEq / リットルの三ナトリウム - クエン酸塩 (3 / 1 重炭酸塩等量) を含有する。いくつかのプロトコルにおいては、このような高アルカリ等量含有液で達成される高クリアランスをもってしても、血清重炭酸塩は、24 - 28 の値あたりで安定し、重度のアルカローシスは生じない。正確な説明は不明であるが、身体代謝によって重炭酸塩を失っている不安定な患者と、又、重炭酸塩の限外ろ過と、その和が簡単に 30 - 40 mEq / L になり得る代謝可能なアニオン、クエン酸塩、及び乳酸塩によって説明することができる。メカニズムはどのようなものであっても、この液体を、クエン酸塩を代謝できる患者に、リットル当たり少なくとも 30 mEq のネット重炭酸塩等量のクエン酸塩を送達するように設計することが賢明である。前フィルタ液のネットアルカリ含有量は、臨床データを用いて 35 と 45 mEq / L の間で微調整することができる。これらの計算は、正常に機能しないクエン酸塩代謝を想定して設計されている Citrate Easy 8 液には適用せず、アルカリ質量バランスのために、高重炭酸塩 Bicarb Easy 50 液に依存している。同様の Citrate Easy 8 及び 16 バッグ (2 : 0、1 : 1、及び 0 : 2) の比を変動させて、クエン酸塩投与をフレキシブルにすることもできる。

10

20

【0088】

クエン酸塩とクエン酸を合わせた含有量は、mEq / L (24 あるいは 48) である。クエン酸塩の総量は、8 - 16 mmol であり、クエン酸含有量は、3 - 8 mEq である。クエン酸塩分子上の 3 つのカルボキシル基の pKa s が異なるため、上記の混合物は、ほぼ等量のクエン酸塩 Na₃ とクエン酸塩 Na₂H を産生する。塩形態と酸形態の比がほぼ 1 / 1 であるので、液体 pH は約 pKa 3 = 6.3 になる。このことは、液体中のバクテリアの成長を抑えるという更なる利点がある。液体が患者の血液に近くなると、クエン酸塩 HNa₂ が血液中の重炭酸塩と反応して、クエン酸塩 Na₃ と H₂O プラス CO₂ を発生する。血漿 2 リットルと前フィルタ液 1 リットルの混合比で、RBC 緩衝液を無視すると、新しい重炭酸塩は -3 になる (希釈後の全身血清値の 67%)。例えば、全身重炭酸塩が 24 であれば、前フィルタ液注入後の回路の重炭酸塩は 13 になる。しかし、少なくとも 27 の総アルカリ含有量に対して、液体中に 14 mEq / リットルの追加のアルカリ等量クエン酸塩がある。発生した CO₂ は、回路の酸化に寄与し、最後に回路を通じて及び肺ガス交換によって取り除かれる。患者の血液に加わる CO₂ の量は、抗凝血剤として濃縮クエン酸デキストロースを用いた CVVH の臨床トライアルの結果と同様に、計算ベースで臨床的には有意でないが、局所クエン酸塩レベルが高い回路の酸化によって、結晶中のほとんど全てのカルシウムがアルブミンとその他のたんぱく質から除去され、自在に限外ろ過可能となる。これによって、CVVH 回路中のカルシウム質量バランスの計算が非常に信頼性が高いものとなる。重炭酸塩レベルは、患者のクエン酸塩代謝によって、並びに、クエン酸塩が重炭酸塩に交換される後希釈ステップのアルカリ化効果によって保持される。回路の酸化は、おそらく血液クロットをさらに妨げる。

30

40

【0089】

CRRT 液カルシウム及びマグネシウムは、実質的に含有量ゼロである。前フィルタ液中の大量のクエン酸塩は、アルブミンからカルシウムとマグネシウムを揮散させる。限外ろ過可能な総カルシウムは、クエン酸塩によるアルブミンからのカルシウムの揮散によって、並びに、前フィルタ液による回路の有意な酸化によって、回路血液中の総カルシウムとほぼ同量になる。累積限外ろ過可能なカルシウム含有量は、0.25 mM / mM クエン酸塩 (全身血液中)、アルブミンから揮散した 0.2 mM / g、及び前希釈効果のために調整した後のフィルタ可能な総カルシウム 1.5 - 3.0 mmol / リットルのろ液に対する 1.25 mM のターゲット全身イオン化カルシウムにおいて、クエン酸塩蓄積量、ア

50

ルブミンレベル、及び全身イオン化カルシウムに基づいて予測される。血清アルブミンとクエン酸塩が個々の患者で顕著に異なり、従って専用のCa及びMgの注入なしでは、総血漿カルシウムレベルを理想的なバランスに維持することができない。従って、本発明は、これらの全ての口スを、機械の操作で厳密に調製することのできる専用のカルシウムとマグネシウム注入で置き換えるようにしている。これによって、生理学的リン酸濃度の比率を自在に変えることができる前フィルタ及び後フィルタCRRT液を、本発明の前・後希釈法による生理学的で対称的な液体コンセプトに、十分に一致させることができる。カルシウムとマグネシウムの欠乏によって、単一チャンバ重炭酸塩ベースの液体製剤に、現存の製剤を超える主たる製造利益が生じる。

【0090】

カルシウムとマグネシウムの補液は、微量金属を含むことがある。これは、これらの二つのカチオン（及び、おそらくは、クエン酸塩でキレート化された微量金属）の単一の混合輸液を用いてカルシウムを投与することで厳密に調整され、CVVH回路を通るカルシウム、マグネシウム及び微量金属のフィルタによる口スを計算する。

【0091】

デキストロス含有量は、5.5 mmol / リットルである。生理学的血漿グルコース濃度を合致させることは、CVVHは栄養素の形であることを意味するものではない。集中治療室での厳密な血糖コントロールによる近年の改良された臨床結果に関する文献は、従来使用されてきたものより生理学的グルコース含有量が低い血液ろ過液の使用を保障するものでもある。準最適血糖値制御を行っており、クリアランスゴールCVVHが高い糖尿病患者から潜在的に準最適グルコースを除去することの影響を、ICUチームが認識する必要があり、正しい血糖値制御を維持する必要がある。

【0092】

リン酸塩は、約1.25 mmol / リットルである。カルシウムとマグネシウムがないため、CRRT液バッグ中で、Ca₃(PO₄)₂又はMg₃(PO₄)₂の沈殿のリスクなしで、リン酸塩を混合することができる。商用のシングルチャンバ重炭酸塩ベースのCRRT液へのリン酸塩の追加は、初回は事実であり、現在入手可能な重炭酸塩ベースの溶液を超える重要な改良を与える。低リン血症あるいは高リン血症は、これらの液体設計では生じ得ない。最後に、前フィルタリン酸塩自体が、カルシウムをわずかにキレート化することによって、追加の抗凝血剤として作用することもできる。

【0093】

クエン酸塩含有量は8あるいは16 mmol / リットルであり、重炭酸塩含有量は25又は50 mmol / リットルである。Prismaflex機のスケールは、例えば、2個の液体バッグ各々保持する、あるいは1スケールにつき全部で10リットルに保持することができる。クエン酸塩投与（前フィルタ液の流量に対する血漿フローの流量は、常に2:1に保たれている）のフレキシビリティは、8-mモルクエン酸塩バッグと16-mモルクエン酸塩バッグの比率を0:2から1:1へ、2:0へと変化させることによって達成することができる。重炭酸塩投与におけるフレキシビリティは、25-mモル及び50-mモルの重炭酸塩バッグの比率を0:2から1:1へ、2:0へと変化させることによって達成することができる。また、前フィルタ液には、更に、フレキシビリティが必要であれば、1バッグ当たり-halfアンプル（25 meq）の重炭酸塩で補充することができる。

【0094】

参考までに、25 での、RCAに対する酸のpKa値は、以下のとおりである。

クエン酸塩 1 : 3 . 1 3

クエン酸塩 2 : 4 . 7 6

クエン酸塩 3 : 6 . 4 0

カルボン酸 1 : 6 . 3 7

カルボン酸 2 : 1 0 . 3 3

10

20

30

40

50

リン酸 1 : 2 . 1 2

リン酸 2 : 7 . 2

リン酸 3 : 1 2 . 6 7

【 0 0 9 5 】

本発明は、最適限外ろ過、前及び後希釈液、及び患者へのクエン酸塩負荷を最小に抑えて治療ゴールに到達するのに必要な血流レートを決定する制御プログラムを含む。この制御プログラムは、補充カルシウム及びマグネシウム注入レートを予測し、安全性を高める一体型単一カルシウムプラスマグネシウム輸液ポンプ44の設定をモニタすることもできる。この制御プログラムは、また、クエン酸塩センサ56あるいは臨床実験データを用いて、重炭酸塩バランスを計算し、患者の補液選択についての臨床ケア決定を通知することもできる。この制御プログラムは、本発明に関する液体の送達に用いるシステムのソフトウェアに組み込むことができる。この制御プログラムは、システムの使用を簡単にし、血流、前フィルタ液フロー、後フィルタ液フロー、ネット限外ろ過、並びにカルシウム及びマグネシウム補充注入のレートを含めて上述の治療変数を正確に計算できる。

10

【 0 0 9 6 】

医師は、治療期間、時間ごとに治療ゴールを選択して、重度の肝機能障害の存在あるいはアシドーシスの存在を表示することができる。全身ヘモグロビン及びアルブミン濃度も必要である。制御プログラムは、次いで、最も効果的で安全な、患者の全身血漿中に危険なクエン酸塩蓄積を生じることなく送達することができる処方量を計算することができる。全患者（肝臓疾患のある患者を含む）が、24時間CVVHのための35ml/kg/時間の治療ゴールに安全に到達することができる。クリアランスゴールは、前希釈の度合いを補正して表わす。独特の動態モデリングモジュールとクエン酸塩センサ56を設けて、クエン酸塩蓄積、重炭酸塩洗浄又は蓄積を予測し、これらの合併症の前に特別な処方に伴う低カルシウム症又は高カルシウム症の進行が生じて、オペレータに治療パラメータの正しい変更を行うチャンスを提供する。

20

【 0 0 9 7 】

制御アルゴリズムの原理には以下のものが含まれる：

1) 二種類の異なる液体を用いて同時前希釈及び後希釈CVVHの操作モードとし、血液フィルタ16の単一通路クエン酸塩抽出を最大にする。同時後希釈（クエン酸塩フリー）液交換に伴う所定の血液フローに可能な最大量の限外ろ過を新たに加えることにより、血液フィルタ16を通る単一通路において、クエン酸塩負荷の50 - 75%の部分的除去を強化することができる。このことは、従来のRCAプロトコルを用いた場合と同じ患者への必須のクエン酸塩負荷を有する本発明によるシステムと方法を使用することによって、高い前フィルタ液の2倍のレートに達しうることを意味する。限外ろ過は、後希釈ステップによって更に二重になる。概略の効果は、同じクエン酸塩負荷に対して尿毒クリアランスが3乃至4倍増加することである。臨床実験では、これによって、ほとんど全ての患者の治療を、安全性を顕著に強化して、最も積極的な35ml/kg/時間の前希釈調整クリアランスゴールにすることができる。

30

【 0 0 9 8 】

2) 十分な総血漿カルシウム対クエン酸塩比は、効果的な抗凝血に対して達成されなければならない。総カルシウム(mM)対総クエン酸塩(mM)比は、体外回路12内で2乃至4の範囲になる。クエン酸塩の部分は、前フィルタ液中のクエン酸として提供することができる（トロンビンの酸性化とその他の凝血カスケードたんぱく質によって抗凝血を更に促進するため）。血漿フローは、ヘマトクリット及び血流センサモジュール50、52を用いてオンラインでモニタすることができる。これによって、回路12に送達したカルシウム負荷計算して、必要な抗凝血剤注入レートを規定することができる。カルシウムとクエン酸塩の双方共RBC容積に寄与しない。

40

【 0 0 9 9 】

3) この処方量は、肝臓代謝が完全でない（肝臓疾患）場合でも、クエン酸塩蓄積の可能性

50

を除去すべきである。このことは、クエン酸塩単一経路血漿抽出を、C i t r a t e E a s y 1 6 液が、2 : 1 の血漿対液の比率で使用されている場合は66%以上、C i t r a t e E a s y 8 液が、2 : 1 の血漿対液の比率で使用されている場合は50%以上に維持することによって達成される。これは、肝臓機能に関係なく、全身血漿クエン酸塩を3.75 - 5 m M 又はそれ以下に抑えることになる。

【0100】

4) ターゲットの血漿中全カルシウムレベルは、オペレータによって規定されるべきである(通常、2 - 2.5 m m o l / リットル、血清アルブミン濃度と達成したクエン酸塩抽出比による)。これは、定常状態での全身血漿イオン化カルシウム含有量に間接的に影響する。全身クエン酸塩レベルは、肝臓疾患があるICUの患者にも、少し影響する。なぜなら、3 - 5 m M レベルを超えるクエン酸塩蓄積は、特別な液体流量にフィルタ機能が維持されている場合には生じ得ないからである。

10

【0101】

5) クエン酸塩、カルシウムとマグネシウム、ナトリウムと重炭酸塩(及び微量金属ミネラル)についての正確な質量バランス計算が可能な処方と治療液成分を提供する。

【0102】

6) クエン酸塩と重炭酸塩投与におけるフレキシビリティをより大きくするために、別々に設けた前フィルタ液バッグと後フィルタ液バッグの比を変える。

【0103】

以下の記載において、使用されている略語は以下のとおりである。

20

C s y s : クエン酸塩代謝ゼロ(肝臓疾患: R C A の最悪の場合)の患者の、計算した定常全身血漿クエン酸塩濃度

E : 単一フィルタ経路中の、治療液クエン酸塩濃度差減少対外見上の回路後抗凝血剤注入動脈血漿クエン酸塩の比(血漿クエン酸塩抽出比)

D C i t : Q P で表わしたときの、外見上のクエン酸塩血漿ダイアリザンス

Q B : ここでの総血流

Q P : 動脈血血漿フロー(クエン酸塩の有効血水流)

C i n f : 前希釈効果が除去されている前フィルタ補液注入の結果としての、動脈血漿クエン酸濃度の増分

30

H g b : 動脈血中のヘモグロビン濃度

C 8、C 1 6 C i t : クエン酸塩前フィルタ液中のクエン酸塩濃度(m M)

B 2 5、B 5 0 : 後フィルタ液中の重炭酸塩濃度(m M)

Q u f : ネット限外ろ過負液バランスゴール

Q C a / M g : カルシウムプラスマグネシウム注入レート

Q p r e : 前フィルタクエン酸塩ベースの補液流量

Q p o s t : 後フィルタ重炭酸塩ベースの補液流量

D C i t : 計算上のクエン酸塩ダイアリザンス(D C i t * は、計算中に調整したQ B C i t として表わした場合、D C i t は、調整していないQ P として表わした場合)

f : 総血漿C a からC a の限外ろ過画分を得るための訂正ファクタ

40

S : ふるい係数; S C o n d ; S C i t

【0104】

本発明による制御アルゴリズムは、限定するものではないが、以下のステップを具える。

【0105】

1) 前 - 及び後 - C V V H モードで機械を始動

【0106】

2) a) 機械が、フィルタ、配管、クエン酸塩前フィルタ、重炭酸塩後フィルタ、及びカルシウム溶液を通知

b) 全ての消耗品が機械の通知どおりであることを確認

c) 配管を透析装置(予め接続されていなければ)と、液体バッグに接続

50

- d) 輸液ポンプに配管を装填
- e) プライミング溶液をシステムに入れる
- f) システム一体性(現機械のプロトコル)を試験

【0107】

3) R C A プライミングチェック: 再循環モードで接続されている回路動脈及び静脈端部で実行される。

a) 回路プライミング溶液(C a , M a 及びクエン酸塩用標準)をろ過することによって O S S の精度を確認

b) 警告: O S S によって戻された値は正確でなく、正しいプライミング溶液を確認して、O S S をチェックする。

c) ポンプ34をオンにして、血液フィルタ16のドレイン回路24中のクエン酸塩濃度の増加を測定して(O S S が可能であれば)、前希釈ポンプ34へのクエン酸塩補液の装填を確認する。

d) 警告: 廃液クエン酸塩の変化に基づくクエン酸塩ポンプ34に装填されたものがクエン酸塩輸液でない場合

e) カルシウムポンプ44をオンにして、血液フィルタ16のドレイン回路24中のカルシウムとマグネシウムの増加を測定して(O S S が可能であれば)、カルシウムポンプ44へのカルシウム輸液の装填を確認する。

f) 警告: 廃液カルシウムの変化に基づいて C a ²⁺ - ポンプ44に装填されたものがカルシウム輸液でない場合

【0108】

4) 患者情報の入力

a) 性別、身長、年齢、体重(ワトソンの容量と、V_E計算が求められる場合、最小データには重み加えられる)

b) 最小限の検査値は、ヘモグロビン、血清アルブミン、及び血清重炭酸塩濃度である。

【0109】

5) 事前の選択に基づいてソフトウェアによって通知された治療情報

a) 入力: 透析タイプ(予測 K o A C i t , S C i t を決定する)

b) 入力: 回路中で可能な最大血液濃度(60%として規定することができる)

c) 入力: 毎日の最大補液量(約80-100リットルとして規定することができる)

d) 入力: C V V H 用の総前希釈調整血漿クリアランスゴール(約40+リットルである)

e) 入力: 治療ごとに(あるいは24時間以上)所望の総ネット限外ろ過

f) 入力: C R R T 機械警告パラメータを設定

g) 入力: 予測肝臓血漿クエン酸塩クリアランス: 正常0.5、弱0.25、なし0(全てリットル/分)

h) 入力: カルシウム溶液のタイプ(I C U 対 O P D、おそらく均一)

i) 入力: 可能な全身血液中の最大クエン酸塩レベル(約4.0mM)

【0110】

6) 患者に接続

【0111】

7) C V V H モードで最初に患者に接続した後の安全性チェック

a) 治療開始、廃液クエン酸塩レベル(可能であれば)を観察して、クエン酸塩が静脈リブ14に注入されていることを確認する。

b) オンライン血液希釈技術(可能であれば)を用いてアクセス再循環を測定

【0112】

8) 確認、警告の表示

a) 10-15%の再循環が検出されたら警告。治療はまだ安全であるが、尿毒素のクリアランスには効果がより少ない。

b) オンラインセンサで H g b 濃度を測定(初期値から20%以上違っていれば警告を出す)

10

20

30

40

50

c) クエン酸塩含有前希釈液が、回路12の動脈リブ14にない場合は警告を出す。

【0113】

9) 入力データの分析

a) 設定血液濃度限度のQBのパーセンテージとして、可能な最大後類ルタフローを決定する

b) 血液中の血漿留分が ≤ 0.66 であれば、上記最大後フィルタのプログラムQpostは、 $(QCa/Mg + Qf)$ を引いて、所定のQBと総Qtを有する最大クエン酸塩クリアランスとなる。さもなければ、最大後フィルタは、QBの50%である。

c) Qpreは、常にQPの50%である($QP : Qpre = 2 : 1$)

d) 前希釈バッグC16 : C8比は、 $E = 0.66$ であれば、2 : 0、 $0.66 - 0.6$ の間であれば、1 : 1、 $0.60 - 0.50$ であれば、0.2である。

f) $E \geq 0.5$ であれば、CVVHでは達成できない。なぜなら、制限された後UF、SLED又はCVVHDFの使用が通知されるからである。

g) 後希釈バッグB25 : B50比は：最初は1 : 1、2 : 0(通常)又は0 : 2(肝疾患)に調整

h) 前希釈液は10リットルを目標に、6時間ごとに使用し、バッグの交換が予測可能である。

【0114】

10) 処方及び機械設定の決定

a) QB、QpreとQpost、Quf、QCa/Mgの表示

b) 期待される最大Csys(≤ 4 mMクエン酸塩)の表示

c) 輸液交換前の期待される回路Caロス(mmol/時間)の表示(処方は、均一QPと、DCit対調整重量を有することができる)

d) オペレータは、K定数(各液対タイプの2K及び4Kバッグ、2 : 0、1 : 1、0 : 2の比を使用)。異なるバッグの2 : 0、1 : 1、0 : 2の比率を使用して、各スケールが2本の5Lバッグを同時に保持できるシステムにおいて、K、クエン酸塩、重炭酸塩投与のフレキシビリティを得ることができる。

【0115】

11) カルシウム投与

a) ECitは、本質的に $ECa * f$ と等しく、ここで、fは、限外る過留分の補正值である(fは、比率2 : 0のC16 : C8前希釈液を使用する場合に約0.95、1 : 1の場合に0.9、0 : 2の場合に0.8になる)。

b) ターゲット全身血漿総Ca(mM)が規定される。Csys(0.25 mM Ca / 1 mMクエン酸塩)、全身アルブミン(0.2 mM Ca / 1 g / dL)と、ターゲット全身イオン化Ca(全身クエン酸塩がCsys = 3に等しいと仮定される場合に、ターゲットCa_i = 1.00 mM)を用いる。

c) 定常状態での回路Caロスは、QP(リットル/時間) * ターゲット全身総Ca(mM) * ECit * fに等しい。

d) QCa/Mgは、回路Caロスと、Ca輸液溶液のCa濃度とから容易に計算される。

e) 開始時に、オペレータは、1 - 4 amp sのCa - グルコン酸塩を1 - 2時間以上与えて、全身イオン化Caを1.25 - 1.5に近づけなくてはならない。

f) Ca投与は、廃液ライン24に一体化したOSSを用いて完全に自動化することができる。

【0116】

12) 連続安全性チェック

a) クエン酸塩溶液は、クエン酸塩ポンプ34に正確に存在し、動脈リム14は、動脈にある(ベースラインからの廃液クエン酸塩における一定の設定が期待される)(OSSを用いる)。上述の成分が異なるIV流体全てを伴う廃液クエン酸塩及びカルシウムのモニタに基づいて、クエン酸塩バッグがカルシウムあるいは生理食塩水バッグあるいは動作中

10

20

30

40

50

に反転したアクセス接続部に変わった場合は、警告を出す。

b) 入力： アクセス血流レートを設定する： 現在の (Q B) (警告：アクセスの問題によって Q B が変わった場合、全てのポンプ速度と流体フローを再計算する)

c) 入力： ヘモグロビン濃度を測定する (警告：10%以上変わった場合、オペレータに生じうる出血あるいは過剰限外を警告する；処方再計算し、CBCチェックとネット限外をターゲットの見直しを推奨する)

【0117】

13) 時間ごとの安全性チェック： 入力データ

a) 入力： 静脈血ガス (V B G) と、クエン酸塩注入前の動脈リムのイオン化カルシウム又はカルシウムを注入した後の血液回路12の静脈リブ18のイオン化カルシウムを測定する (全身動脈血ガス (A B G) またはイオン化カルシウムを伴う V B G も可)

b) それのみが表示されている場合は、全身総及びイオン化カルシウム

c) 12時間ごとのヘモグロビン (あるいはセンサを用いてオンラインで)

d) 一日1回のアルブミン、あるいは、受け取れる場合は、アルブミン/血漿生成物

e) 変更があれば、時間ごとのネット U F ゴール

f) Q B ゼロで、標準プライミング液を濾過して、O S S をテストする

【0118】

14) 処方の再計算

a) 再計算：最大後 - フィルタ、次いで最大 E C i t、重炭酸塩流量を調整

b) 前フィルタ液 C 1 6 : C 8 比

c) 後フィルタ液 B 2 5 : B 5 0 比

d) 必要があれば、5 L バッグにつき 1 / 2 a m p N a H C O 3 で B 2 5 又は B 5 0 のいずれかを補充

e) Q C a / M g 輸液の比率を調整

f) 約 1 0 L / 6 時間前 - フィルタ液を使用するために、Q B (Q P を調整) と Q p r e を調整 (O P : P p r e 2 : 1 を維持)

【0119】

15) その他の警告

a) 2 4 - 4 8 時間ごとに選択的にフィルタを交換して、クロットがない場合でもたんぱく質の付着を防止

b) 7 2 時間ごとに全回路を交換

c) 必要に応じて定期的に O S S センサを入れ替える

【0120】

本発明に係るシステム 1 0 は、限外ろ過器中のカルシウム、マグネシウム、重炭酸塩を測定する O S S を具備しても良い。ここに説明するように、O S S によって限外ろ過器から測定されたカルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩の値を、患者の血漿中の値に逆算するのに使用することができる。また、説明したように、全身血漿クエン酸塩濃度の速度曲線を用いて、クエン酸塩の肝臓クリアランスの正確な値、並びにクエン酸塩分配体積 V_E を抽出することができる。上述のパラメータを使用して、全身クエン酸塩レベルを、未来のどの時点 T においても正確に予測することができる。カルシウムポンプ 4 4 とクエン酸塩ポンプ 3 4、並びに治療液重炭酸塩濃度を含む全体的処方 (フレキシブルである場合) を、本発明に係る機械ソフトウェアによって完全に制御することができる。

【0121】

フィルタ性能は、オンラインクエン酸塩クリアランス測定によってモニタすることができる。直接的なクエン酸塩クリアランス測定は、カルシウムとクエン酸塩投与の完全な処方を可能にする。カルシウムは、C a - クエン酸塩複合体として血液フィルタ 1 6 を通ってほとんど完全に出てゆくので、測定したクエン酸塩のダイアリザンスは、総カルシウムダイアリザンスとほぼ同じになる。若干低い C a - ダイアリザンスは、ギブス - ドナン効果と、回路 1 2 中の最小アルブミンに結合した C a による (回路 1 2 の動脈リブ 1 4 中に注入されたクエン酸塩の量、クエン酸塩注入の酸性度、及び血漿アルブミンレベルに応じ

10

20

30

40

50

て、約 5 - 20%)。

【0122】

本発明によれば、更に、RCAシステムが設けられている。このシステムは、オンラインクリアランスモニタ(OCM)を具備しても良く、現在臨床的に使用されているRRTのオンライン液体発生ベースのモダリティを有する全自動RCAを安全に提供する。RCAシステムのこの実施例は、符号110で示されており、図5-8に記載されている。ここでは、システム10に記載されているものと同じ構成要素には、プレフィックス1を加えて、同じ符号が付されている。システム110は、最大の治療液効果を得るために、前-及び後-同時希釈血液ろ過を行うことができる。RCAシステム110のオンライン液体発生システムは、従来のものであり、従って、個々の患者のニーズに最も合うように、最終的なナトリウムと重炭酸塩濃度の最大変動を可能にする。最後に、システム110は、新しいオンライン治療液並びにフィルタ廃液の導電度を測定する透析機械モジュールを具備している。これらの測定は、クエン酸塩抗凝血溶液注入レートの変動に関連して得られ、従来技術と顕著に異なる計算を行って分析される。本発明にかかる方法によれば、従来技術では不可能であったCRRT操作モードでも詳細なオンラインクリアランス測定が可能となり、従って、フィルタ性能(クリアランス)を連続モニタすることができる。これによって、治療処方の有効性と安全性が確実に維持される。

10

【0123】

RCAシステム110は、臨床的に病気の患者が、クエン酸塩の代謝ができない急性肝臓疾患を有する場合でも、この患者を安全に治療することができる。システムデザインは、患者にクエン酸塩が蓄積することを防止する一方で、体外回路の抗凝血を非常に有効に維持する。システム110は、あらゆる体外血液回路に完全に局部的抗凝血処理血液を、例えば最大動作血流500ml/分で、提供する。システム110は、従って、抗凝血処理血液を特別な吸収カラム又は血漿分離装置を通すことによって、尿毒素溶質クリアランスを血漿交換又は血漿吸収と組み合わせた、新たなハイブリッド治療を提供するのに好ましい。透析におけるクエン酸塩除去に続いて、抗凝血処理血液を、カルシウム注入によって抗凝血が逆転する前に、生体尿細管細胞を含むバイオ人工腎臓装置を通して、あるいは、MARS肝臓交換治療を介して還流させることができる。RCAシステム110は、オペレータからの最小限の入力でこれらのゴールを達成し、全ての動作モードにおいて診療を必要とすることなく、治療を送達する。このことは、設定を広げ、12乃至24時間CRRT手順を実行して、その有用性を高める。システム110は、中央の間欠的血液透析あるいは血液透析ろ過法、及び、毎日の又は夜間の血液透析を含む、RRTのあらゆるモダリティに非常に有効で安全なRCAを提供するのに使用することもでき、ヘパリンの抗凝血が好ましくない外来患者のRRTセッションのより大きな市場に適合可能である。

20

30

【0124】

以下により詳しく説明するように、本発明に係るシステム110は、システムの能力を完全に有効に使用するように設計された、新規な濃縮治療液、新規なクエン酸塩抗凝血剤、及び新規な、単一の予混合カルシウムプラスマグネシウム輸液を使用する。制御アルゴリズムが設けられており、オペレータが選択した治療ゴールに従う安全な治療処方を抽出する。特別なアクセスカテーテル及び/又は特別な回路配管コネクタによって、システム110は、血液がカテーテル先端(又は、アクセスニードルからの回路配管)に入るとすぐにRCAを提供することができる。単一のニードル操作モードが、アクセス切断の問題をなくす。

40

【0125】

以下に、本発明に係るCRRT用に設計された血液透析機械160に非常に有効で完全に安全なRCAを提供するための総合的システム及び方法を述べる。図5a、6a、7a及び8aを参照すると、システム110は、CRRT回路112を具備し、この回路は動脈血ライン114、血液フィルタ116、及び静脈血ライン118を有する。システム110は、血液ポンプ122を具備し、これは、可能な限り正確に、送達される設定に血流を合

50

致させなければならない。システム 110 は、総限外ろ過液と、CRRT 補液注入量を調整する容積測定バランスチャンバ 162 を具えており、機械のオペレータは頻繁な測定と様々な液体バッグの交換を伴うスケールベースでのシステムを当てにする必要がない。

【0126】

容積測定バランスチャンバ 162 は、前 - あるいは後 - 希釈血液透析ろ過用オンライン治療液の一部を迂回させる補液ポンプ（例えば、容積測定）を具える（図 6 a）。このポンプによって取り除かれる液体は、血液フィルタ 116 へ送られた新鮮治療液全体から差し引かれる。バランスチャンバ 162 の動作は、前 - 希釈補液、後 - 希釈補液、あるいは透析液として体外回路へ送られる全ての新鮮治療液が、回路廃液全体から、ネット限外ろ過ポンプによるこのようなバランスをとる前に迂回させた廃液のわずかな部分を引いたものと、正確に同じになるようにする。この容量ポンプは、前 - 希釈補液（同時に前 - 後 - 希釈 CVVH）として、又は、前 - 又は後 - 希釈血液透析ろ過の透析液として、治療液の約 75% を注入する。最後に、このポンプは、純粋な血液透析では、透析液としての治療液の 100% をくみ出すことができる。追加のポンプ 164（例えば、容積ポンプ）を設けて、前 - 希釈血液透析ろ過（図 6 a）、後 - 希釈血液透析ろ過（図 7 a）、又は同時前 - 及び後 - 希釈血液透析ろ過（図 8 a）用オンライン治療液の一部を迂回させることができる。もう一つの容積ポンプは、廃液の塊が容積測定バランスチャンバに入る前に、ネット限外ろ過液として廃液のごく一部を迂回させることができる。更に別に任意のポンプは、単針透析モードを用いる場合にのみ必要な追加血液ポンプである。この動作モードの利点は、突発的なアクセス切断を機械が直ちに検出することである。このことは、ICU での CRRT 用に又はセンターであるいは家庭での夜間の血液透析用に、永続的なアクセス（フィステル又はグラフト）を用いる場合に、大きな臨床的価値がある。

10

20

【0127】

本発明に係るシステム 110 は、体外回路 112 の動脈リブ 114 へ濃縮したクエン酸塩抗凝血剤を注入する、容量性の、精密 IV 輸液ポンプ 134 を具えている。ポンプ 134 は、0.1 - 20 ml / 分の流速で稼動し、この流速の ± 3% に調整される。また、くみ出した液体を実質的に連続フローさせるために、一回のポンピングサイクル当たりの用量は、0.05 - 0.2 ml / サイクルの範囲である。ある実装では、このポンプ 134 は、ラインクランプ（図示せず）を制御する専用のエア検出器を有している。容量性の、精密 IV 輸液ポンプ 144 は、濃縮カルシウム及びマグネシウムクロリドを体外回路 112 の静脈リム 188 に注入して、カルシウムとマグネシウムの質量バランスを回復させるために設けられている。同じポンプの仕様を、ここではクエン酸塩ポンプ 134 として適用している。一の実装では、このポンプ 144 も、ラインクランプ（図示せず）を制御する専用のエア検出器を有している。上述のポンプは全て、血液透析機械のソフトウェアプログラムに内蔵した制御アルゴリズムによって操作され、安全性がモニタされている。

30

【0128】

図 5 a は、持続的低効率透析（SLED）又は 4 - 5 時間の間欠血液透析（IHD）に適したポンプと液体配管を有するシステムを示す図である。図 6 a は、前 - 希釈限外ろ過を用いた連続静脈 - 静脈血液透析（CVVHDF）に適したポンプと液体配管を有するシステムを示す図である。図 7 a は、後 - 希釈血液透析ろ過（HDF）に適したポンプと液体配管を有するシステムを示す図である。図 8 a は、持続的同時前 - 希釈及び後 - 希釈静脈 - 静脈血液ろ過（CVVH）又は 4 - 5 時間の間欠高容量血液透析（HVHF）に適したポンプと液体配管を有するシステムを示す図である。

40

【0129】

RCA システム 110 は、導電度ベースのオンラインクリアランスモニタ（OCM）170 を具える。このモニタは、あらゆる動作モードで、送達された少量の溶質クリアランスを正確に測定する。図 5 b、6 b、7 b、及び 8 b は、オンラインで生成した透析液と、図 5 a、6 a、7 a 及び 8 a に示す様々な治療シナリオに対応する自動化 RCA を有する本発明に係る導電度ベースの OCM を示す図である。ここでは、 C_p と $C_{p_{in}}$ を除く全てのパラメータが、既知であるか測定される。本発明による OCM 170 は、ろ過した

50

滅菌ピロゲンフリーのオンライン治療液を運ぶライン176と、廃液を運ぶライン178にそれぞれ操作可能に接続された、導電度センサ172、174を具える。導電度ダイアリザンスに基づいてRRTを正確に投与することで、薬物投与のすこぶる有益なデータを有する薬剤師を提供し、CRRTにおける臨床リサーチを補助することになる。

【0130】

本発明による正しい回路液体配管用の自動セルフチェック方法が提供されており、RC回路の接続を安全にモニタしている。開始時点では、患者を体外回路112に接続する前に、機械160が自動的に血液回路にプライミング溶液を満たし、輸液ラインから空気を除去する。機械160は、血液回路中に血液を再循環させる代わりに、プライミング溶液で数分間の偽治療セッションを行う。この間、カルシウムポンプ144とクエン酸塩ポンプ134に適宜の輸液の装填を、各ポンプからポータスを与えることによって確認し、くみ出した薬剤注入に応じたフィルタ廃液導電度の予測される変化を確認する。この開始方法は、クエン酸抗凝血剤の導電度と、カルシウム注入が顕著に異なることを利用する。このスタートアップ期間に、ベースラインのフィルタ導電度ダイアリザンスも、回路中のプライミング溶液によって得ることができ、フィルタと処方液の流速についての予測される値と比較する。有意な差異があれば、フィルタ警告をトリガする。廃液導電度法を用いて医療ポンプの正しい装填を確認した後、患者に接続し、血液回路配管に血液を満たす。

10

【0131】

機械160は、次いで、少量のプライミング溶液塊を血液中に流して、オンライン血中赤血球容積センサ150を用いて血液回路の動脈リブ114中の血液希釈を探すことによって再循環のアクセスをチェックする。再循環が検出されると、機械160はオペレータを催促して、アクセス接続及び/又はアクセス自体を調べさせる。再循環を評価した後、機械160は、クエン酸塩ポンプ134に接続されている血液回路の動脈リムにクエン酸塩塊を送達して、フィルタ廃液導電度の撮像した変化を予測したものと比較する。クエン酸塩ポンプ134が間違っ て接続されて静脈リム118に注入していれば、この塊はフィルタ廃液には見られず、機械160はクエン酸塩注入を止めて、オペレータに誤接続を警告する。この初期クエン酸塩塊を入れる間に、ベースラインフィルタ導電度ダイアリザンスが、回路中の血液を用いて得られ、フィルタに対する期待値と処方液体流量と比較される。有意な差異があれば、フィルタアラームをトリガする。最後に、治療中断中に、患者が機械から切り離されると、血液回路は次いで間違っ て再接続され、クエン酸塩抗凝血剤が静脈へ注入され、フィルタ廃液導電度の結果としての顕著な変化(降下)が直ちに検出され、機械の警告がなされ、オペレータによって接続が見直されるまで、クエン酸塩注入とRRT送達が中断される。

20

30

【0132】

RCAシステム110は、CRRTあるいは、RCAを用いたその他の体外血液治療手順の間に、抗凝血のために濃縮したクエン酸塩及び/又はカルシウム輸液を投与する看護士に関連するリスクをなくす。血液フィルタ116によるクエン酸塩の除去は、クエン酸塩抗凝血剤を用いたCRRTシステムの安全な操作に重要である。溶質除去が止まり、凝血を防止する体外回路を血液が流れ続けると、抗凝血剤溶液の注入が即座に中止されるか、生死に関わる過剰量のクエン酸塩を患者が受け取ることになる。RCAシステム110では、何らかの理由で溶質除去が止まり、凝血を防止する体外回路を血液が流れ続けると(例えば、機械が透析液/補液導電度アラームを有しているとき)、クエン酸塩並びにカルシウムとマグネシウム輸液の送達が、直ちに中止され、患者が過剰量のクエン酸塩あるいはカルシウムとマグネシウムを受け取ること防止する。

40

【0133】

本発明に係る自動RCAシステム110は、CRRTをモニタして調整する健康管理の人員の必要を顕著に減らす。CRRT間のオンライン導電度ダイアリザンスの測定を行い、本発明によるRCAに伴う様々な動作モードを支持するためには、血液透析機械160を稼働させるソフトウェアに有意な変更が必要である。制御プログラム(以下に述べる)によって、特別な治療対象への処方と、この患者の状態を、わずかな変動を規定するこ

50

とによって化学的精度をもって、調整することができる。カルシウム輸液投与は、予測され自動化される。最後に、RCAシステム110は、血液ろ過、あるいはその他の体外血液処理治療の間の、RCAに関連する患者へのクエン酸塩蓄積のリスクを、例えば血流速度を最大500ml/分まで減らす。このことは、この治療モダリティを、非常に特別な学術的健康管理学会から広範囲グループの患者に移し、ほとんどの(学術でない)健康管理設定においてより経験のない看護人によってこの手順を安全に操作できるようにすることが期待される。

【0134】

RCAシステム110は、以下に述べるように、CRRT中のRCAプロトコルの危険性をなくす。

10

【0135】

1) 高ナトリウム症: 抗凝血性クエン酸塩が調整され、慎重に計算した前フィルタ輸液と、オンライン生成治療液は、患者の血液と接触するサマリ液中のオペレータが選択した最終ナトリウム濃度を常に135乃至145の範囲で確実に守り、並びに、患者へ戻る静脈液中の選択したナトリウム濃度(通常、140mM)に確実に到達する。

【0136】

2) 代謝アルカローシス: 重炭酸塩と重炭酸塩に代謝可能なアニオン(mEq)を、サマリ治療液1リットルにつき25-40mEq重炭酸塩等量の間で維持することができる。これは、文献にある最も高い投与CRRTプロトコルに記載される1リットル当たりの液体アルカリ成分と一致している。治療液の重炭酸塩濃度は、25-40mMの範囲で自在に調整できるので、この合併症は、なくなるか、あるいは容易に直る。

20

【0137】

3) 代謝アシドーシス: このシステムは、患者へ重炭酸塩を投与するのにクエン酸塩代謝に頼っているわけではない。この処方は、肝機能に関係なく全身クエン酸塩レベルを低レンジ(0-3mM)に維持する。従って、代謝アシドーシスは、重症の肝臓疾患がある患者ですらも進行せず、重いクエン酸塩代謝の患者や、肝外性の患者ですらも、別途重炭酸塩を補充する必要なく、RCAシステム110を伴う高投与CRRTを続けることができる。

【0138】

4) 高カルシウム症1(患者からのネットカルシウム損失による): 限外ろ過総カルシウム及びマグネシウム損失は、導電度ダイアリザンスを直接的に測定し、CaとMgダイアリザンスを間接的に計算するシステム110で正確に計算することができる。機械160によって調整したカルシウムとマグネシウムを合わせた輸液は、動態モデリングによって予測される初期クエン酸塩蓄積も計算に入れて、制御プログラムによって投与される。システム110が完全に自動化され、治療中に輸液レートを変える必要がないことが期待される。このような予想投与により、オペレータは、所定の患者の目標(正常)イオン化カルシウムレベルに対応する目標全身血漿総カルシウムレベルを特定する、あるいは、「ダイヤルイン」するCRRT処方を書くこともできるようになる。臨床的な慎重さによって、患者の全身総及びイオン化カルシウムレベルに、所望の輸液に調整して(このような調整は、期待されていない)6時間ごとに測定され続けるようにする。マグネシウムは、総血漿Ca:Mg=2:1乃至1:0.8に維持するために投与される(イオン化したマグネシウムの測定は、ルーチンで行われず、全てのカルシウムキレート剤(アルブミン、クエン酸塩、その他)もマグネシウムをキレート化するため)

30

40

【0139】

5) 高カルシウム症2(クエン酸塩の蓄積による): クエン酸塩は機械制御されたIVポンプ134によって与えられる。これは、別個のクエン酸塩輸液に伴う看護エラーのリスクをなくす。RCAシステム110のデフォルトモードは、CRRTの間の単一経路において、血液フィルタ116で75%又はそれ以上のクエン酸塩抽出を提供する。これは、肝臓代謝がない場合でも、際立った全身クエン酸塩蓄積の可能性をなくす。適宜のカルシウム輸液投与が、制限された全身クエン酸塩の蓄積による初期の軽度高カルシウム症を

50

防ぐ。これは、動態モデリングプログラムによって予測されるとおりに、予測されるクエン酸塩の全身血漿レベルを用いて行うことができる。この動態プログラムは、CRRT処方（液体成分、流量、並びに血流速度）を分析する。また、擬人化したデータを用いて、患者に分配されたクエン酸塩容量を予測する。最後に、安全のために、患者のクエン酸塩クリアランス（L/分）をゼロと予測して、予測されるクエン酸塩蓄積カーブを生成して、カルシウムとマグネシウム補液を、最初の数時間の治療で維持されているクエン酸を飽和させるようにする。全ての患者において、RCAシステム110は、常に、最も安全なモードで、クエン酸塩の蓄積の可能性あるいは有意な代謝アシドーシスの可能性がない状態で稼動する。

【0140】

6) リバウンド高カルシウム症（RCAを用いるCRRTを止めた後のクエン酸塩からのカルシウム放出による）： システム110は、全身クエン酸レベルが約3mmol/リットルを超える治療処方を行わない。これは、全身クエン酸レベルが、クエン酸塩を代謝することができる全ての患者の、RCAが停止した後に放出されうる最大約0.6mMのキレート化カルシウムに対応して ≤ 3 mMに留まる。（ほとんどの患者は、1mMの血漿クエン酸塩と、定常状態でのクエン酸塩によってキレート化された約0.25mMカルシウムを有する）。本発明によるRCAプロトコルは、全身イオン化カルシウムレベルを約1-1.25に維持するように設計されており、従って、RCAが停止した後の最も高いカルシウムレベルは、 $\leq 1.5 - 1.75$ mMとなり、ほとんどの患者は、治療後のカルシウムレベルが1.5mMにリバウンドする。

【0141】

7) 高リン酸症： 短期の外来透析患者あるいはHVHFを除く全ての動作モードにおいて、オンラインで生成した前フィルタ治療液に、濃縮液の製造者によって、カルシウム-又はマグネシウム-リン酸が沈殿するリスクなしで、生理学的量のリン酸を補充することができる。リン酸塩含有液は、高クリアランスゴールにより、高リン酸症が存在しながら有意なネットリン酸塩を除去することができるため、血清リンが高い場合でも使用することができる。逆に、前フィルタ液も、必要があれば正常値に向けて高リン酸症を治す働きをする。

【0142】

8) 抗凝血剤の変動レベル： 回路112において維持される高いクエン酸塩対カルシウム比（及びいくつかの動作モードにおける、顕著な前希釈）は、クエン酸塩レベル、回路112における非常に効果的な抗凝血、並びに明確に規定された時間ごとの患者へのクエン酸塩負荷を確実に予測可能とする。

【0143】

9) 看護エラー： RCAシステム110は、看護師あるいはその他のオペレータがシステム110によって使用する液体を適時に確実に補給し、臨床的に慎重を期すディクテートとして総カルシウム及びイオン化カルシウムを定期的な実験室監視が必要なだけにするように設計されている。従って、看護エラーはシステム設計によってほぼ完全になくなり、主な看護師の役割は、特定の間隔で血液サンプルを得ることと、操作を行う医師に結果と、特定されたとおりに起こりうる手動の入力/確認治療処方を報告することである。

【0144】

10) まれな、イオン化高マグネシウム症： イオン化マグネシウムの臨床モニタリングは通常は不可能であるので、本発明の方法は、総血漿カルシウムと総血漿マグネシウムの2:1のモル比を維持することを目的とする。これを達成するためには、カルシウムとマグネシウムのモル比が、RCAシステム調整カルシウムプラスマグネシウム輸液中、並びに1倍の治療液（透析液）中で2:1に固定される。このような投与によって、総マグネシウムレベルとイオン化マグネシウムレベルが、定常状態の血漿クエン酸塩レベルに確実に好適なものになる。

【0145】

11) フィルタ機能の低下： 新規な導電度ベースのオンラインクリアランスモニタは

10

20

30

40

50

、この厄介な問題を検出して、オペレータにフィルタを交換する必要があることを知らせる。追加のヘマトクリットセンサ150は、アクセス再循環を検出することができ、血液塊ベースのクリアランス測定、並びに、この減少のために抽出した全身クエン酸塩及びカルシウムレベルの補正が可能である。

【0146】

12) 微量金属の欠乏： カチオン性の微量金属の補充は、これらの微量金属についての正確な質量バランスを元の状態に戻すために、カルシウム輸液によって提供することができる。カルシウム輸液と相溶でない微量金属を、濃度を調整したクエン酸塩抗凝血剤輸液に提供することができる。

【0147】

13) アクセス切断： 単針操作モードを新規な回路配管コネクタと組み合わせて使用して、CRR T用の永久アクセスあるいは毎日の夜間透析にアクセスする場合に、針の断接続を安全に検出することができる。

【0148】

14) 患者へのクエン酸塩、カルシウム、あるいは酸濃縮物、あるいは血液回路の誤接続： これらのエラーは、システム110のハードウェア設計によって、並びに、導電度モニタリングベースの安全性チェックを介して防止される。

【0149】

15) カルシウム及び/又はクエン酸塩輸液の切断： これは、適宜の回路配線設計(断接続不可能な、物理的に連続した注入を血液ラインに接続)によって完全に防止することができる。クエン酸塩注入の断接続も、回路の廃液導電度あるいはクエン酸塩濃度をモニタすることによって検出することができる。

【0150】

RCAシステム110の使用において、抗凝血クエン酸塩溶液は、本発明によって、クエン酸三ナトリウムと、クエン酸のモル比が5.33:0.66であり、総濃度が100乃至500mmol/リットルの範囲で提供することができる。100ml/分の血漿流量で、150mMの溶液が、約240ml/時で注入される。クエン酸含有量が減って、導電度が高くなりオンラインクリアランス測定用に安全な(回路の酸化という観点から)間欠ポータス投与が可能である。クエン酸塩濃度は、クリアランス測定中に正確な量のクエン酸塩ナトリウムのポータス投与を正確に行うFDAによって、最も高くなる。本発明による溶液が入手できない場合は、商業的に入手可能なクエン酸三ナトリウムを100ml/分の血漿流量で、約260ml/分で使用(139mmol/リットル)することができる。ここで、特に意図した変形例では、カルシウム輸液と相溶性のない微量金属ミネラルを、特定の微量金属ミネラルの回路質量バランスを元に戻すのに十分な濃度で上述のクエン酸塩溶液に加えてもよい。最後に、このクエン酸塩溶液の濃度も、カルシウム輸液に相関しており、これらの二つの液体の導電度が顕著に異なるようにする。

【0151】

更に、高凝血クエン酸塩溶液0-4000mmol/Lの濃度範囲の塩化ナトリウムを含有しており、溶液の導電度を上げる。この液体は、約150mMでNaClを含有する。これによって、高濃度のクエン酸塩ナトリウム溶液を使用することなく、新規な導電度ベースのクリアランスモニタの精度があがる。高凝血剤のより高いナトリウムとクロリド成分は、必要に応じてオンライン透析液及び/又は補液のナトリウムとクロリド成分を減らすことによって、容易に補填される。なんらかの濃縮電解質溶液(基礎クエン酸塩抗凝血剤を用いるときに、0-2000mmol/Lの重炭酸塩ナトリウムのその他の特別な例を含む)をクエン酸塩抗凝血剤溶液に加えて、導電度測定によるオンラインクリアランスモニタの目的のために導電度を上げ、測定した導電度によって溶液を同定することを、本発明は完全に意図している。

【0152】

血液透析機械160の濃度比例システムによって、新規な酸濃度を設計することができる。最後に1倍の治療液濃度が全ての動作モードに対して規定される(当業者には明らか

10

20

30

40

50

なとおり、34倍の酸及び塩基濃度成分が1倍の値から得られる)。一の実装における酸濃縮物は、実質的にゼロのCa、Mg及びクエン酸塩成分を有し、いくらかはその中にリン酸塩を有する(CRR T濃縮物の場合)。ユニークな酸濃縮物を希釈して、標準重炭酸塩濃縮物と混合することができる。しかしながら、全てのユニークなCRR T酸濃縮物の変形例では、リン酸塩を酸濃縮液に加えずに、リン酸二ナトリウムとリン酸一ナトリウムの約20:1の混合物として、重炭酸塩と適合するpHとなって塩基濃縮液に存在する。CRR Tの純粋に拡散性かつ対流性の動作モードは、単一の液体デザインでよく機能する。この酸濃縮液の設計は、すべてのCRR T用の処置の簡便さとフレキシビリティのために与えられる。リン酸を含まない同じ単一の酸濃縮液が、全ての強い、4-5時間の外来患者HVHF、HDF、あるいはIHD操作モードに適している。

10

【0153】

Ca:Mgモル比が2:1(4:1乃至2:1の範囲)の新規の塩化カルシウムプラス塩化マグネシウム混合輸液と、一の実装における総カルシウム約200mmol/Lと総マグネシウム約80mmol/Lは、伝統的な導電度の低いクエン酸塩抗凝血剤の同時使用と共に意図されている。100ml/分の血漿フローで、これは40-70ml/時のカルシウム輸液レートになる。この溶液の希釈は、正確に投与されるように選択される(IVポンプのポンピング精度によって、適度に濃縮された溶液が使用される。)別のアプリケーションでは、総カルシウム約50mmol/Lと総マグネシウム約80mmol/Lで、導電度が高い新規なクエン酸塩抗凝血剤の同時使用によって、より一層希釈される。ここで意図している一の変形例では、微量金属ミネラルを、カルシウムに対する特定の

20

【0154】

最後に、一の実施例では、全てのカルシウム補液を、塩化ナトリウムで補充してナトリウム質量バランスの計算をより簡単にする150mmol/リットルの最終濃縮液とし、この液体の最終導電度を調節することができる。なんらかの濃縮した電解溶液(塩化ナトリウムの特別な例を0-2000mmol/リットルの濃度範囲で含む)を質量バランスの計算を容易にする目的でカルシウム補液に加え、測定した(直接的に、あるいは、フィルタ廃液のその効果を介して間接的に)導電度によってその溶液を同定するためにその導電度をあげることは、完全に本発明の意図するところである。

30

【0155】

本発明のRCAシステム110で 사용할 ことができる新規な流体は以下のとおりである。すべての1倍の最終透析液組成に共通するのは、希釈と酸と塩基の濃縮液を混合することによって生成されることである。この組成を酸濃縮液と塩基濃縮液の以下に示す分離は、初期テストに使用した透析機械(Fresenius 2008)のオンライン流体生成システムに最もよく適合するように選択された。しかしながら、限定するものではないが、混合によって同じ1倍のオンライン流体となる0.25倍乃至50倍の濃縮範囲を含む、濃縮し希釈した全ての製剤中の最終透析液成分の分離物の全置換は、完全に意図されている。また、全ての濃縮物は、乾燥パウダとして、また、水に溶かして希釈したものとして提供することができる。オンライン治療流体用に、完全1倍流体、並びに酸濃縮液から得る個々の溶質成分の部分をここに規定する。

40

【0156】

RCAシステム110用クエン酸塩抗凝血剤溶液

CRR T(前-後-希釈CVVH、前希釈24時間CVVHDF、あるいは24時間SLED)を受ける全ての患者用に、通常使用されている高凝血剤溶液は、5.33:0.66モルのベーシックとクエン酸の混合物である。

50

【 0 1 5 7 】

1 . C R R T 用クエン酸抗凝血剤 1 :

C R R T 用クエン酸抗凝血剤 1 :

約 4 % w / v 総クエン酸塩 ;

ベーシックとクエン酸

8 : 1 モル比での混合物

	mmol / L	meq / L
塩化ナトリウム	150	150
総クエン酸塩	150	450
クエン酸 (ベーシック) 三ナトリウム	133.33	400
クエン酸	16.67	50

10

【 0 1 5 8 】

高張性ナトリウム成分が、オンラインクリアランス測定を可能にし、上述の新規な方法によってより正確になる。この精度は、液体ナトリウム濃度が最も高いときに最も大きくなり、クエン酸ナトリウムポンプ 134 の精度を考慮して制限される。また、正常な血漿を超える抗凝血剤の導電度インクリメントは、カルシウム輸液と有意に異なり (150%)、注入剤の事故による混同を検出する。保存中の抗バクテリア効果のために酸性成分が含まれており、これは、予測可能な回路のカルシウム - アルブミン分離、並びに、分離回路の酸性化効果による抗凝血に寄与する。この溶液は、クエン酸塩について約 4% の単位体積当りの重量 (w / v) の濃度限界が、直接注入する場合、FDA によって推奨されている。

20

【 0 1 5 9 】

2 . 短期、強化 I H D、H D F 又は前 - 後 H V H F 用クエン酸抗凝血剤 2 :

短期、強化 I H D、H D F 又は

前 - 後 H V H F 用クエン酸抗凝血剤 2 :

約 4 % w / v 総クエン酸塩 ;

ベーシックとクエン酸

2 : 1 のモル比での混合物

	mmol / L	meq / L
塩化ナトリウム	250	250
総クエン酸塩	150	450
クエン酸 (ベーシック) 三ナトリウム	100	300
クエン酸	50	150

30

【 0 1 6 0 】

これらのクエン酸抗凝血剤は、デキストロースを含有しておらず、総クエン酸塩及びナトリウム含有量がより高いため、従来技術と異なる (例えば、Baxter 社の ACD - A 溶液)。この抗凝血剤の酸性度は非常に重要であり、カルシウムのキレート化を超えて凝血カスケードを更に崩壊させる。溶液 2 では、より短く、より強力な腎代償療法セッションにおける 1 リットルの血漿と混合したクエン酸塩総量が低減しているので、酸の比率は上がる。(CRR T における日にちと逆に、フィルタ血塊を 4 - 5 時間回避する必要があるだけであるため、強力な抗凝血の必要がここでは少ない。) 正確なオンラインクリアランス測定を行うためにナトリウム濃度が最も高く、より重要なことには、RCA に用いる特別な酸濃度で低いナトリウム成分を使用することができ、システムが使用の際に標準希釈率で生成した最終治療流体のより低い導電度を介してこれらの濃度を検出できる。このことは、RCA のない RRT セッションの間に RCA 用の低いあるいはゼロのカルシウム濃縮物を事故によって使用することを避けるために重要であり、比較的低いナトリウム濃縮物とより高いナトリウム抗凝血剤輸液を伴う最終透析液との組み合わせは、特に、本発明が期するところである。

40

【 0 1 6 1 】

上述した二つの抗凝血剤流体は、同じ総モルクエン酸塩成分を有し、一方の溶液が他方の代わりにうっかり使用された場合の深刻なクエン酸塩投与エラーの機会をなくし、また、同じナトリウム (及び導電度) 成分を有し、オンラインクリアランス測定の間で均一性

50

を保っている。注入液の最大クエン酸塩成分に関するFDAの推奨は、総クエン酸塩含有量を4% w/vに制限した流体の使用を義務付けている。しかしながら、これらの流体は体外回路の一部であり、回路で直ちに希釈されるので、この制限は不要である。これらの注入液を厳格に機械制御で投与することによって、濃縮したクエン酸塩が患者の身体に入らないことは確実である。ベーシック対クエン酸の比が2:1乃至8:1の抗凝血液と、50乃至1000 mmol/リットルの総ミリモルクエン酸塩成分は、約4% w/vの総クエン酸含有量とともに、本発明によって意図されている。0乃至2000 mmol/リットルの範囲でベーシッククエン酸塩(50 - 1200 mmol/リットルのクエン酸塩)のみ、及び、導電度をあげるために追加の重炭酸塩ナトリウム又は塩化ナトリウムのいずれか、あるいは双方を有する抗凝血剤溶液は、本発明によって意図されている。最後に、設計が同じで、大量のヒトへの注入に安全であるその他のカルシウムのキレート剤(例えばイソクエン酸)によって交換されたクエン酸塩分子を有する抗凝血剤注入液も、本発明によって完全に意図されている。

10

【0162】

新規なカルシウムとマグネシウムの予混合単一補液:

カルシウムとマグネシウムのモル比が2:1(1:1乃至4:1の範囲)で0.25倍乃至4倍の連続範囲の希釈/濃縮製剤を有する濃縮カルシウム及び塩化マグネシウムの注入が、本発明によって提供されている。CaとMg含有量が同じで、これらのカチオンを伴う何らかのアニオンと共に、ヒトIV輸液に使用することができる全てのその他の製剤も、完全に意図されており、これは、限定するものではないが、乳酸、酢酸塩、グルコン酸塩を含む。

20

【0163】

1. アクセスカテーテル又はアクセス針近傍の静脈血回路リム中のCaCl₂とMgCl₂輸液

A: カテーテル近傍の静脈リム中の

<u>CaCl₂及びMgCl₂輸液</u>	<u>mmol/L</u>	<u>meq/L</u>
カルシウム	200	100
マグネシウム	80	160
ナトリウム	150	150
クロリド	300	300
微量金属	テキスト参照	テキスト参照

30

B: カテーテル近傍の静脈リム中の

<u>CaCl₂及びMgCl₂輸液</u>	<u>mmol/L</u>	<u>meq/L</u>
カルシウム	200	400
マグネシウム	80	160
ナトリウム	150	150
クロリド	710	710
微量金属	テキスト参照	テキスト参照

40

【0164】

上述の成分は、この輸液の最も普通の処方であり、CRRT用のRCAの間のあらゆる動作条件に基づいて、カルシウムとマグネシウムが、廃液中約2:1乃至2:0.8のモル比(患者の結晶中の定常状態のクエン酸塩レベルに依存する)で、蓄積された適度の全身クエン酸塩レベルに変えた場合に、正常の生理学的条件の下でのヒト血漿中のこれらのイオンのモル比(約2.4:1)に応じて、体外回路から失われるという新規なコンセプトに基づく。従って、回路の静脈血リム中の血液の正常な総カルシウム及びマグネシウム成分を元に戻すカルシウムプラスマグネシウム輸液は、これらのイオンを2:1乃至2:0.8のモル比で含有していなければならない。このような溶液は、CRRTを伴うRCAの最適性能に重要である。約100ml/分の血漿フローと回路中の対応するカルシウムとマグネシウムの損失をもって、上述のより希釈した(A)流体は、200 - 300 ml/

50

時間といった都合の良い流速を提供する。上述のカルシウムとマグネシウムのモル比が、1 : 1乃至4 : 1の範囲にある溶液の、より希釈した（A ; C R R T用など）及びより濃縮した（B ; 外来患者H D用など）の形も、本発明によって意図されている。

【0165】

正しいカルシウム含有量の選択は、正確なポンピング（より希釈した流体が好まれる場合）の必要性和、注入すべき容量を制限し、クエン酸塩抗凝血剤溶液の導電度と導電度を異ならせる必要性によって決まる。直接的に（非接触の、滅菌法を用いるなどして）クエン酸塩とカルシウム輸液のオンライン導電度測定を使用する、あるいは、推測した（輸液バッグが適切に接続されていれば）クエン酸塩抗凝血剤及び/又はカルシウム輸液ポータスに依じたフィルタ廃液の導電度の変化を用いて、クエン酸塩輸液とカルシウム輸液の事故による混同を検出するというアイデアは、本発明による、新規なアイデアである。

10

【0166】

カルシウム輸液による微量カチオン金属元素補充：

クロム、銅、マンガン、モリブデン、セレン、亜鉛、及び鉄といったカチオンの形の微量元素は、クエン酸塩によってキレート化される。クエン酸塩は、これらの微量元素のほとんどあるいは全てを、結晶中のそのキャリアたんぱく質からはがし、体外回路を通過して患者の身体からそれを除去することが期待される。上記に詳述した、比例するマグネシウムの除去に関する概念と同様に、排出カルシウムに対する個々の腎代償療法回路の廃液のモル濃度比によって、微量元素の除去は、カルシウムの除去に比例することが期待される。従って、本発明は、±100%の範囲の総モル濃度比で、R C A間の回路廃液中の総微量元素に対する総カルシウムのモル濃度比で規定される、輸液中のカルシウムに対する固定モル比で、ヒトの結晶中に存在するカチオン性微量元素によって補填されるカルシウムとマグネシウムの輸液を提供する。Ca²⁺とMg²⁺を伴うアニオンと、カチオン性微量元素は、沈殿することなく、全てのカチオンと適合性があり、I V輸液に対して安全性でなくてはならない。限定するものではないが、考えられる候補には、クロリド、乳酸塩、グルコン酸塩、又は酢酸塩が含まれる。上述のモル比の条件を満足するこのカルシウムとマグネシウムの好適なアニオンと、多数の微量元素との可能性のある製剤は全て、本発明によって完全に意図されている。別のアプローチによれば、クエン酸塩抗凝血剤、透析液、あるいは前 - 又は後 - 希釈補液注入による微量元素置換を提供することが可能であり、従って、本発明は、これらの流体に微量元素元素を補填して、局所クエン酸抗凝血を行う間のこれらの金属の質量バランスを回復することを意図している。

20

30

【0167】

最後に、カルシウム補液は全て、塩化ナトリウムを補填して最終濃度を150mmol / リットルとして、ナトリウム質量バランスの計算を容易にし、また、流体の最終導電度を調整することができる。質量バランスの計算を容易にする目的でカルシウム交換尿液に濃縮電解質溶液（0 - 4000mmol / リットルの濃度範囲の塩化ナトリウムの特別な例を含む）を加えること、及び、測定した（直接的に、又は、フィルタ廃液のその効果を介して間接的に）導電度を用いて溶液を同定するために導電度をあげることは、本発明によって完全に意図されている。

【0168】

治療モダリティ用リン酸塩を伴う重炭酸塩：

新規な1倍の透析液製剤の一実施例では、全ての新規な電解質特性が、酸濃縮物のユニークな成分によって提供されている。このように、商用透析機会に現在使用されている標準的な塩基性（重炭酸塩）濃縮物は、変更することなく使用することができる。しかしながら、一の実施例では、リン酸塩をこの塩基性濃縮物の一部として提供して、酸性濃縮物中のCa²⁺及びMg²⁺イオンとの非適合性に関する問題をなくすことができる。

40

【0169】

1. リン酸塩を伴う塩基濃縮物：

ここで最も重要な設計特性は、水中にナトリウム - 重炭酸塩を溶かしたただけで調整した溶液のpHと同じ緩衝pHとなる比率で、ジナトリウム塩およびモノナトリウム塩の混合

50

物としてリン酸塩を提供する必要があることである。目標 pH 値は、 $pH = (pKa_1 + pKa_2) / 2$ として規定される。ここで、 pKa_1 と pKa_2 は、25 におけるカルボン酸の酸分離定数と、この濃縮液のイオン強度（目標 pH 約 8.4 を伴い、約 6.4 及び 10.3 であることが期待される）である。リン酸塩ナトリウム塩のこの比は、式 $pH = pKa_2 + \log(\text{塩} / \text{酸})$ から得られる。ここで、 pKa_2 は、リン酸の第 2 の酸分離定数であり、25 で約 7.1 である。従って、塩（リン酸二ナトリウム）と酸（リン酸一ナトリウム）との比は約 20 : 1 である。正確な比は、若干異なることがあり（これらの pKa は、濃縮物のイオン強度で若干異なることがある）、実験によって容易に決定することができる。これらの流体設計によれば、過剰な CO_2 ガス、逆に言えば、 CO_3^{2-} イオンが、重炭酸塩 / リン酸塩混合濃縮物中に発生しない。この濃縮物は、1 倍の重炭酸塩が、希釈に応じて 20 乃至 40 mmol / リットルの間で変化するように提供される。リン酸塩は、重炭酸塩が 30 であり、濃縮物の希釈によって 0.8 から約 1.7 mmol / リットルの間で変化する場合に、1.25 m モルとなる。

10

【0170】

リン酸塩を伴う塩基濃縮物：
酸濃縮物と水で 1 倍に

混合した後のリン酸塩寄与を伴う塩基濃縮物	1 倍の塩基流体成分 mmol / リットル	1 倍の塩基流体成分 mEq / リットル
ナトリウム	32.44	32.44
HCO ₃ ⁻	30	30
H ₂ PO ₄ ⁽⁻⁾ ：		
HPO ₄ ⁽²⁻⁾		
比 1 : 20	1.25	* 2.44

20

【0171】

リン酸塩を伴わない塩基濃縮物：
酸濃縮物と水で 1 倍に

混合した後の塩基濃縮物	1 倍の塩基流体成分 mmol / リットル	1 倍の塩基流体成分 mEq / リットル
ナトリウム	30	30
HCO ₃ ⁻	30	30

30

【0172】

様々な操作モードに特化したリン酸塩を伴う酸濃縮物：

最も重要な新規特性は、低ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムと、追加したクエン酸塩及びリン酸塩成分（適用可能な場合）である。これらの流体も、塩化ナトリウムを補填したクエン酸塩溶液の使用を仮定している。約 25% + / - の範囲は、これらのすべての新規な成分濃縮物について意図されている。1 倍のナトリウム濃縮物はおおよそであり、ナトリウムモデリングプログラム（現在の透析機の標準特性）によって許される限り臨床的に変化して、個々の患者及び選択された治療モダリティに合わせることができる。最終の 1 倍治療流体は、理論的には、バッグに詰めた滅菌液として提供することもでき、このような使用のための成分も、ここで意図されている。

40

【0173】

前 - 及び後 - 同時希釈 CVVH に特化したリン酸塩を伴う酸濃縮物：
塩基濃縮物と水で 1 倍に

混合した後のリン酸成分を伴う補液酸濃縮物	1 倍の最終流体成分 mmol / リットル	1 倍の酸流体成分 mEq / リットル
ナトリウム	136	106
カリウム	4.0	4.0
クロリド	110	110
重炭酸塩	30	0
カルシウム	0	0
マグネシウム	0	0

50

リン酸	1 . 2 5	1 . 2 5
デキストロース	5 . 5	5 . 5

【 0 1 7 4 】

1 2 - 2 4 時間 S L E D D に特化したリン酸塩を伴う酸濃縮物：（回路からほぼ完全にカルシウムとクエン酸塩が除去された場合にのみ、臨床的に有害な血液が見つかる）

塩基濃縮物と水で 1 倍に

混合した後のリン酸成分 を伴う透析液酸濃縮物	1 倍の最終流体成分 m m o l / リットル	1 倍の酸流体成分 m E q / リットル
ナトリウム	1 3 9	1 1 1
カリウム	4 . 0	4 . 0
酸とベーシッククエン酸 1 : 2	0 . 9	2 . 7
クロリド	1 1 4 . 1	1 1 4 . 1
重炭酸塩	2 8	0
カルシウム	0 . 3	0 . 6
マグネシウム	0 . 1 5	0 . 3
リン酸	1 . 2 5	1 . 2 5
デキストロース	5 . 5	5 . 5

10

【 0 1 7 5 】

カルシウムは、0 . 0 m M 乃至 0 . 8 m M の範囲であり、マグネシウムは 0 . 0 m M 乃至 0 . 4 m M の範囲である（マグネシウムは、通常、カルシウムの 4 0 - 5 0 % である）。酸性クエン酸塩は、0 . 0 m M 乃至 1 . 5 m M の間で変化し、総クエン酸塩は 0 . 5 m M 乃至 3 . 0 m M の間で変化する。上記流体のこのような変動は全て、本発明によって完全に意図されている。その他の全てのイオン濃度は、約 ± 1 0 % 変化することがあり、このような変動は全てここで、意図されている。

20

【 0 1 7 6 】

全てのオンライン C R R T 用のリン酸塩を伴う単一の、障害酸性濃縮物：

塩基濃縮物と水で 1 倍に

混合した後のリン酸成分 を伴う治療液酸濃縮物	1 倍の最終流体成分 m m o l / リットル	1 倍の酸流体成分 m E q / リットル
ナトリウム	1 3 8	1 0 8
カリウム	4 . 0	4 . 0
クロリド	1 1 4	1 1 4
重炭酸塩	2 8	0
カルシウム	0	0
マグネシウム	0	0
リン酸	1 . 2 5	1 . 2 5
デキストロース	5 . 5	5 . 5

30

【 0 1 7 7 】

カルシウムは、0 . 0 m M 乃至 0 . 8 m M の範囲であり、マグネシウムは 0 . 0 m M 乃至 0 . 4 m M の範囲である（マグネシウムは、通常、カルシウムの 4 0 - 5 0 % である）。酸性クエン酸塩は、0 . 0 m M 乃至 1 . 5 m M の間で変化し、総クエン酸塩は 0 . 5 m M 乃至 3 . 0 m M の間で変化する。上記流体のこのような変動は全て、本発明によって完全に意図されている。その他の全てのイオン濃度は、約 ± 1 0 % 変化することがあり、このような変動は全てここで、意図されている。

40

【 0 1 7 8 】

前 - 及び後 - 希釈 H V H F と標準 H D、及び後希釈 H D F を含む全ての外来患者強化血液浄化治療用のリン酸塩を伴う単一の、障害酸性濃縮物：

塩基濃縮物と水で 1 倍に

混合した後の	1 倍の最終流体成分	1 倍の酸流体成分
--------	------------	-----------

50

透析液酸濃縮物成分	mmol / リットル	meq / リットル
ナトリウム	136	99
カリウム	2.0又は3.0又は4.0	2.0又は3.0又は4.0
酢酸	3.0	3.0
クロリド	101又は102又は103	101又は102又は103
重炭酸塩	37	0
カルシウム	0	0
マグネシウム	0	0
デキストロース	5.5	5.5

【0179】

高血液フローの最も重大な問題は、全身にクエン酸塩が蓄積することである。従って、上述の流体中にはクエン酸塩はなく、酸化用に酢酸塩が使用されている（バクテリアの成長を防止するため）。酢酸塩の含有量は、臨床使用における標準の酸濃縮物に比較できるが、ほぼ酢酸塩フリーの治療流体が求められる場合は、1倍に顕著に減らすことができ、このような変更は、本発明によって完全に意図されている。300ml以上の血液フローでは、現在の過技術が血漿クエン酸塩とカルシウムの抽出を単一経路中で60-80%に制限する。代替の実施例では、カルシウムは0.0mM乃至1.0mMの範囲であり、マグネシウムは0.0mM乃至0.5mMの範囲である（マグネシウムは、通常、カルシウムの40-50%である）。酸性クエン酸塩は、0.0mM乃至1.5mMの間で変化し、総クエン酸塩は0.5mM乃至3.0mMの間で変化する。上記流体のこのような変動はここに意図されている。その他の全てのイオン濃度は、約±10%変化することがあり、このような変動は全てここで、意図されている。最後に、上述の1倍治療流体のいずれにおいても、カリウム（K）濃度は、2、3、又は4mMである。

【0180】

特に、標準34倍希釈におけるナトリウムは、安全にモニタを行うために（特に、高張性ナトリウムが変更したクエン酸塩抗凝血剤に存在する場合）、約3-5%のより少ない電解質含有量（上述のモル比は保って）の低又はゼロカルシウムとマグネシウム酸性濃縮物を提供することによって、約130mMを目標にしており、この方法は本発明によって適用される。通常の希釈比での透析液の最終導電度は、従って、約12.6となり、低ナトリウムとカルシウムとマグネシウムがないために、通常の14.0より10%低く、カルシウムとマグネシウムフリーの酸性濃縮物が使用されている新鮮な透析液導電度モニタリング（全ての透析機械でルーチンに行われている）を介して機械が検出することができるようにしている。オペレータが、RCA用の特別な酸性濃縮物の使用を確認すると、酸性濃縮物の希釈比が自動的に調整されて、治療処方では求められている約134-138mMのナトリウムを伴う最終流体を産生する。この方法の唯一の欠点は、このような酸性濃縮物を使用することによって、高ナトリウムプロファイルが若干制限されることである。

【0181】

1倍の流体成分について上記に述べられている。これらの値は、臨床経験に基づいて若干変更することができる。機械は、個々の患者に最もよく適合するように治療処方に応じて濃縮物の希釈を変更する。これによって、オンライン生成流体を使用する最終準備における電解質の濃度範囲となる。

【0182】

必要があれば、酸濃縮物にリン酸塩を提供して、バクテリアの成長を妨げる酸の形に代えることができる。短期の、強力な3-6時間、週あたり3回の治療用に特別に設計された酸及び塩基濃縮物からリン酸塩を取り除いても良い。リン酸を使用しない場合、酸濃縮物の酸性度は、クエン酸と酢酸を含有することによって確実になる。カルシウムとマグネシウムが欠落している場合、流体回路への塩付着物は生じそうもなく、酸化は主に、酸濃縮物におけるバクテリアの成長を防止する働きをする。クエン酸塩とナトリウムの含有率は、操作モード及び抗凝血溶液の成分と注入レートに関連する。より低いナトリウム、カルシウム及びマグネシウム含有率によって、標準希釈比における導電度がより低くなり、

10

20

30

40

50

機械が、重要な安全性特性である R C A 用の目立つ酸濃縮物の存在を検出することができる。

【 0 1 8 3 】

血液浄化における主な拡散モードを C R R T の間に使用する場合、（前希釈 H D F 又は S L E D ）、面倒な生理学的結果を起こすことがある血液の完全なカルシウム除去を防止するためには、カルシウムとマグネシウムが新鮮な治療流体に存在していなければならない（この生じる面倒な効果は、今日の臨床的プロトコルは体外回路中にこのような高い断片的クエン酸塩とカルシウム抽出物を達成しておらず、実際生じることが考えられないため、推論される）。

【 0 1 8 4 】

示されている濃度は、パート 1（酸）及びパート 2（塩基）からの最終 1 倍の組み合わせた濃縮物に寄与している。濃縮物パート 1 とパート 2 からの流体の相対流量に依存して（機械とオンライン流体生成システムの設計に依存）、パート 1 とパート 2 の正確な組成設計が自然に規定することができ、所望の最終希釈サマリ 1 倍生成物を正しく産生する。このような計算と最終濃縮物組成は、オンライン流体生成の通常やり方から、及び上述したような最終 1 倍流体に届く標的濃度範囲から当業者には明らかであり、本発明によって意図されている。

【 0 1 8 5 】

本発明による R C A システム 1 1 0 の物理的設計と流体組成（抗凝血剤、カルシウムとマグネシウムの輸液、別々の酸濃縮物と、塩基濃縮物）によれば、抗凝血剤強度（1 リットルの血漿中に注入したクエン酸塩の量）、カルシウムとマグネシウムの注入レート、治療液体ナトリウム及びカリウム濃度と、治療液体重炭酸塩濃度の個別のフレキシブルな選択が可能になる。患者の身体中及び、R C A 中の体外回路におけるキーとなる少量の溶質の移動に関して詳細に知ることによって、治療動作モードを使用する間のすべての溶質について質量バランスの計算を自動的かつ詳細に行うことができる。これによって、流体流量と治療流体組成を個々の処方に最適にすることができる。この溶質流束処方と流体組成から推測することができ、またオンラインクリアランスの測定に基づいて認証 / 測定される。

【 0 1 8 6 】

オンラインヘマトクリットセンサ 1 5 0 及び O C M 1 7 0 は、システム 1 1 0 の性能を連続的に安全にモニタする。O C M 1 7 0 によれば、クリアランス投与、カルシウム投与、クエン酸塩蓄積量の予測、及び薬剤投与とリサーチ目的に重要な血液浄化の拡散対対流成分の計算が、数学的に正確になる。ヘマトクリットセンサ 1 5 0 は、アクセス再循環を検出することもできる。最後に、抗凝血剤注入ポータスに基づく方法と、従来の透析液導電度モデリングに基づく方法を伴うオンラインクリアランスの連続測定によって、測定したアクセス再循環に相関する場合に、永久（動脈）アクセスが使用されている場合の臨床的に有益な精度を持って、患者の静脈出力のオンラインモニタが可能である。

【 0 1 8 7 】

本発明によるソフトウェア制御モジュールは、正しい回路配管接続のを検証する要素を具えていても良く、オペレータによる安全なクエン酸塩処方の選択を案内することもできる。安全な測定としては、クエン酸塩の蓄積又はその他の合併症の可能性を伴う処方許されない。このことは、R C A システム 1 1 0 の下記のフローステップに詳細に述べられている。

【 0 1 8 8 】

サポートされる動作モードには： 1) 2 4 時間 C V V H 用又は強力 4 - 5 時間 H V H F 治療用（図 8 a 及び 8 b ）の同時前希釈及び後希釈血液ろ過を行う純粋な対流 R R T ； 2) 2 4 時間 S L E D 及び従来の 4 - 5 時間 I H D （図 5 a 及び 5 b ）双方にネット限外ろ過のみを行う純粋な拡散 R R T ； 3) 高血液フローと、クリアランス及び制御コストを最大にすることが所望される外来患者用 4 - 5 時間治療用（図 7 a 及び 7 b ）の後希釈血液ろ過（オンライン後 - H D F ）； 4) 対流及び拡散クリアランスを送出し、クロ

10

20

30

40

50

ッティングを最小に抑えることが所望される24時間CRRT用(図6a及び6b)前-希釈血液ろ過(オンライン前-HDFあるいはCVVHDF); 5)全ての拡張治療(CRRT又は夜間治療)モダリティ用追加単針操作モード;が含まれる。このモードの最も大きな利点は、患者からの血液回収が、アクセス針の断接続が生じた場合に即時に中止されることである。これに対して、二本の針が用いられている場合、静脈アクセスの断接続があると、機械が静脈針を介して血液を吸引し続けるときに致命的な出血が生じる可能性がある。

【0189】

本発明による新規なオンライン導電度ダイアリザンス法によれば、適宜の処方を伴うこれらの各モダリティについて、血漿少量溶質クリアランスを計算して、定期的に認証することができる。アクセス再循環がヘマトクリットセンサ150、152によってモニタされ測定されていることを仮定して、尿素などの溶質の全血液クリアランスをデータから推定することができる。このことは、医師に少量溶質時間当たりのクリアランスゴール、同様に、対流対拡散血液浄化の度合いの選択にかつてないフレキシビリティと正確さを提供する。各操作モードに対する処方を抽出する制御プログラムが開発されて、処方の記載の完全な自動化が可能となる。総治療流体フローは、使用する浄化方法に関係なく、通常、総血漿フローの250%、あるいは総血液フローの約160%を超えない。このような流体効率、現在の伝統的な臨床透析処方で行われているものに完全に匹敵する。

【0190】

本発明によるRCA処方の原理は以下のとおりである。十分な血漿総カルシウム対クエン酸塩比として、効果的な抗凝血を行わなくてはならない。総カルシウム(mM)対クエン酸塩(mM)比は、体外回路中で2乃至4の範囲である。クエン酸塩の部分は、抗凝血剤輸液中のクエン酸として与えられる(トロンビンの酸化とその他の凝血カスケードたんぱく質を介して抗凝血を更に強化し、アルブミンに対する結合の混乱によってカルシウムの限外ろ過可能な画分を増やすため)。血漿フローは、ヘマトクリット及び血液フローセンサモジュール150、152を用いてオンラインでモニタすることができる。このことで、回路中に送出したカルシウム負荷を計算できるようになり、必要な抗凝血輸液レートを規定する。アクセス再循環も、ヘマトクリットセンサ150、512によってモニタできる。

【0191】

この処方は、肝臓代謝が完全でない場合(肝臓疾患)でもクエン酸塩蓄積の可能性をなくすものでなくてはならない。このことは、クエン酸塩血漿ダイアリザンスを体外回路中の血漿フローの約60-80%に保持し、これを1リットルの回路血漿中に注入したクエン酸塩の量と、使用した治療流体中のクエン酸塩濃度目標総血漿カルシウムに関連付けることで達成することができる。目標総血漿カルシウムレベルは、オペレータによって規定されるべきである(通常、血清アルブミン濃度によって2-2.5mmol/リットル)。このことは、定常状態において全身血漿イオン化Caに間接的に影響するであろう。総カルシウムの限外ろ過可能であり、透析可能な留分が選択されるべきである(カルシウム対クエン酸塩比に依存して、0.7乃至0.95の範囲となる)。血漿アルブミンレベルは、目標とする総全身血漿Caレベルにおける全身イオン化Caレベルに影響を与えるため、更に、考慮する。全身クエン酸塩レベルは、肝臓疾患のあるICUの患者ですらも最小限の影響を有する。なぜなら、2乃至3mMレベルを超えるクエン酸塩蓄積は、フィルタ機能が特定の流体流量で維持されているときには生じ得ないからである。クエン酸塩、カルシウムとマグネシウム、ナトリウムと重炭酸塩(及び微量金属ミネラル)について正しい質量バランス計算ができる処方及び治療流体組成を提供することができる。

【0192】

以下の記述において、略語の意味は以下のとおりである。

C s y s : クエン酸塩代謝ゼロ(肝臓疾患; RCAにおける最悪のケース)の患者における計算した定常状態全身血漿クエン酸塩濃度

E : 単一フィルタ経路の治療流体クエン酸塩濃度差を低減するための見かけ上の回路後抗

10

20

30

40

50

凝血剤注入動脈血漿クエン酸塩（血漿クエン酸塩抽出率）；（ E_{Cit} 、 E_{Ca} ）

DC_{it} ：見かけ上のクエン酸塩血漿ダイアリザンス（ DC_{it}^* は計算を行う間に調整した QB_{Cit} を表し、及び、 DC_{it} は、未調整の QP を表わす）

D_{Cond} ：見かけ上の「サマリ導電度溶質」全血液ダイアリザンス。この値は、フィルタ KoA_{Cond} 、 Q_b 、 Q_d 、及び Q_{uf} から予測することができ、及び/又は、ナトリウムクエン酸塩ポラスペースの測定によって、又は、伝統的なオンライン導電度ダイアリザンス測定法によって決定することができる（高血流治療セッション用；後者の方法は、従来技術であり、 $SLED$ に適用できないので、ここでは言及していない）

QB ：分析した溶質の有効動脈血液水流； QB_{Cond} は、導電度についての動脈全血液水流とほぼ同じであり、 QB_{Cit} は、クエン酸塩についての動脈血漿水流とほぼ同じである。クエン酸塩の場合、「 E 」を計算するために、血漿水容積を調整して、 $RBCs$ 間の自由な水シフトと、高張性クエン酸塩抗凝血剤に応じた血漿スペースを得、 DC_{it} を、これらの調整を行って計算する。 $E = DC_{it}^* / QB_{Cit}$ （ $= DC_{it} / QP$ ）を得たら、未調整の QP と DC_{it} を用いて、続く $Csys$ の計算を簡単に行うことができる。

QP ：高張性抗凝血剤輸液の効果を得るための調整を行っていない動脈血液血漿フロー（これらのシフトは、 E の計算の間に計上される）。

C_{inf} ：前フィルタ補液、又は、血液流体コンパートメント間の水シフト用調整を行う前の、抗凝血剤輸液の結果としての動脈血漿クエン酸塩濃度の上昇。（これらのシフトは、 E の計算の間に計上される）。

Hgb ：動脈血中のヘモグロビン濃度

Q_{pre} ：前フィルタ補液流速

Q_{post} ：後前フィルタ補液流速

Q_d ：透析流体流速

Q_{uf} ：ネット限外ろ過（負の流体バランスゴールプラスクエン酸塩及び Ca 輸液レート） $Q_{Ca/Mg}$ ：カルシウムとマグネシウム輸液の流速

Q_{tf} ：総治療流体流速（ $= SLED$ 中の Q_d ）

D_{Cond} ：クエン酸ナトリウムポラスペースの測定によって決まる「導電度溶質」ダイアリザンス

DC_{it} ：計算したクエン酸塩ダイアリザンス（計算中の調整した QB_{Cit} を表わす場合は DC_{it}^* 、及び、未調整の QP を表わす場合は、 DC_{it} ）。

D_{diff} ：測定した総ダイアリザンスの計算した拡散成分（ $D_{diff_{Cond}}$ 、 $D_{diff_{Cit}}$ ）； $SLED$ では、拡散ダイアリザンスは、総ダイアリザンスに等しい） KoA ：質量移動領域係数；溶質に特定したフィル多機能の測定（ KoA_{Cond} 、 KoA_{Cit} ）

a と S ：溶質拡散率とふるい係数； a_{Cond} ； a_{Cit} ； S_{Cond} ； S_{Cit}

f ：透析可能/ろ過可能な総血漿 Ca 留分を産出する補正ファクタ

【0193】

1) RCA モードで機械を始動

【0194】

2) a) 治療タイプの選択：持続性低効率透析（ $SLED$ ）、血液透析ろ過（前- HDF 又は後- HDF ）、又は、純粋な血液ろ過（前- $CVVH$ 又は前+後- $CVVH$ ）。

b) 治療期間の選択：10時間又は24時間

c) アクセス接続の選択：レギュラー対単針

【0195】

3) a) 機械が、フィルタ、配管、抗凝血剤とカルシウム溶液、及び RCA 酸濃縮物をアドバイスする

b) 全てのディスプレイが機械によってアドバイスされていることを確認する

c) 配管を透析器に接続する

d) 輸液ポンプを接続する

10

20

30

40

50

- e) プライミング溶液でシステムを整える
- f) システム保全を試験する(現機械のプロトコル)
- 【0196】
- 4) R C A プライミングチェック: 再循環モードで接続した回路動脈及び静脈端で実行する
- a) 治療流体の導電度が、R C A モードに特定の酸濃縮物のより小さい希釈のターゲットにあることを確認
- b) 導電度が異常であれば警告を出す: R C A 治療についての不適正な酸濃縮物
- c) クエン酸塩ポンプをオンにして、透析器のドレイン回路中の導電度の上昇を測定して、クエン酸塩ポンプのクエン酸塩輸液負荷を確認 10
- d) 警告: 廃液の導電度の変化に基づいてクエン酸塩ポンプの負荷がクエン酸塩輸液溶液でない場合
- e) クエン酸塩ポンプをオンにして、透析器のドレイン回路中の導電度の上昇を測定して、カルシウムポンプのカルシウム輸液負荷を確認
- f) 警告: 廃液の導電度の変化に基づいて Ca^{2+} ポンプの負荷がカルシウム輸液溶液でない場合
- 【0197】
- 5) 入力患者情報
- a) 性別、身長、身長、体重(最小限のデータは体重)(ワトソン容量と V_E 計算が必要な場合) 20
- b) 最小限データは全身ヘモグロビンとアルブミン濃度
- 【0198】
- 6) S L E D、H D F、又は H F の選択
- 【0199】
- S L E D の選択
- 7) 事前の選択に基づくソフトウェアによってアドバイスされた治療情報
- a) 確認: フィルタタイプ(期待される $K_o A C o n d$ 、 $K_o A C i t$ 、 $S C o n d$ 、 $S C i t$ を決定)
- b) 入力: 期待された最大アクセス血液流速(Q B)
- c) 確認: 透析液流速(H D 及び H D F 200% Q B ; C V V H 200% Q P) 30
- d) 入力: 治療毎に必要な総ネット限外ろ過(10時間又は24時間)
- e) 確認: 透析機警告パラメータの設定
- f) 確認: クエン酸塩抗凝血剤溶液(I C V 対 O P D ; ほぼ均一)
- g) 確認: カルシウム溶液タイプ(I C U 対 O P D、ほぼ均一)
- h) 確認: 全身血液中の許容最大クエン酸塩レベル(2.0 - 4.0 m M)
- i) 確認: 使用した透析酸及び塩基濃縮物
- 【0200】
- 8) 患者への接続
- 【0201】
- 9) 隔離 H D モードでの患者への初期接続後の安全チェック 40
- a) 治療開始、廃液の導電度を見ることで動脈リブのクエン酸塩注入を確認
- b) 自動オンライン血液ろ過又は温度技術によるアクセス再循環の測定
- c) 12時間 S L E D 中の Q B 150 - 300 及び Q D 300 - 600 (m l / m i n) での生体内 $K_o A C o n d$ ベースラインの測定
- d) 選択された特定フィルタの期待値と比較; 有意な差があればオペレータに警告
- e) 上述の測定から生体内 $K_o A C o n d$ ベースラインの計算
- f) 24時間 S L E D 中の Q B (プライミング溶液) 75 - 150 及び Q D 150 - 300 (m l / m i n) での生体内 $K_o A C o n d$ ベースラインの測定
- g) 選択された特定フィルタの期待値と比較; 有意な差があればオペレータに警告
- h) 上述の測定から生体内 $K_o A C o n d$ ベースラインの計算(12時間モードで、透析 50

液ポラスペースと血液ポラスペースのDCondが測定される)

【0202】

10) 確認アラームの表示

a) 10 - 15%以上の再循環が検出されると警告する; 治療は安全であるが、尿毒素のクリアランスにはあまり有効でない。

b) オンラインセンサでHgb濃度を測定(初期の値と20%以上差がある場合は、警告を出す)。

c) 回路の動脈リムのクエン酸塩がない場合は警告を出す(ポラスの間に確認)

d) フィルタDCondが、生体内期待値から10 - 20%以上差がある場合、警告を出し、フィルタを拒絶することがある。

e) 低ナトリウムRCA酸濃縮物のRCAモード希釈での補液の導電度の期待値と検出値が合致しなかった場合に警告を出す。

【0203】

11) 入力データの分析

a) 生体内DCondを用いて処方と機械設定を決定

b) 発生したQB、Cinf、Qd Qu f、QCit1、QCa/Mgを機械に表示

c) 期待DCond(ml/分)を表示(重量調整処方を使用する場合)

d) 期待最大Csysを表示

e) 回路のCa²⁺ロスに対する期待Ca補液投与(mmole/時)を表示(処方は、均一なQBとDCond対重量調整を有する)

【0204】

HDF用:

7) 事前の選択に基づくソフトウェアによってアドバイスされた治療情報

a) 入力: 透析機タイプ(期待KoACond、KoACit、SCond、SCitを決定)

b) 入力: 回路中の許容最大血液濃度(50 - 70%の範囲に規定)

c) 入力: 治療流体サマリ流速(QBの200%)

d) 入力: CRRTの総クリアランスゴール(Kt/VベースのDCond又はKtのみ)

e) 入力: 治療毎に必要な総ネット限外ろ過(あるいは24時間以上)

f) 入力: 透析機警告パラメータの設定

g) 入力: クエン酸塩溶液タイプ(ICU対OPD; ほぼ均一)

h) 入力: カルシウム溶液タイプ(ICU対OPD、ほぼ均一)

i) 入力: 全身血液中の許容最大クエン酸塩レベル(2.0 - 4.0 mM)

j) 入力: 使用した透析酸及び塩基濃縮物

【0205】

8) 患者への接続

【0206】

9) 隔離HDモードでの患者への初期接続後の安全チェック

a) 治療開始、廃液の導電度を見ることで動脈リブのクエン酸塩注入を確認

b) オンライン血液希釈技術によるアクセス再循環の測定

c) 12時間SLED中のQB150 - 300及びQD300 - 600(ml/min)での生体内KoACondベースラインの測定

d) 選択された特定フィルタの期待値と比較; 有意な差があればオペレータに警告

e) 上述の測定から生体内KoACondベースラインの計算

f) 24時間SLED中のQB(プライミング溶液)75 - 150及びQD150 - 300(ml/min)での生体内KoACondベースラインの測定

g) 選択された特定フィルタの期待値と比較; 有意な差があればオペレータに警告

h) 上述の測定から生体内KoACondベースラインの計算(12時間モードで、透析液ポラスペースと血液ポラスペースのDCondが測定される)

10

20

30

40

50

【0207】

10) 確認アラームの表示

a) 10 - 15%以上の再循環が検出されると警告する；治療は安全であるが、尿毒素のクリアランスにはあまり有効でない。

b) オンラインセンサでHgb濃度を測定（初期の値と20%以上差がある場合は、警告を出す）。

c) 回路の動脈リムのクエン酸塩がない場合は警告を出す（ポータスの間に確認）

d) フィルタDcondが、生体内期待値から10 - 20%以上差がある場合、警告を出し、フィルタを拒絶することがある。

e) 低ナトリウムRCA酸濃縮物のRCAモード希釈での補液の導電度の期待値と検出値が合致しなかった場合に警告を出す。 10

【0208】

11) 入力データの分析とHDF動作モードへの変更

a) 設定した血液濃度でQBの%で後希釈が可能であるかを決定

b) CRTであれば、前HDF、QBのQpre30%、及びQDとしての残りの治療液を常に使用

c) 短期治療の場合、血液濃度の制限が許せば、Qpost20%のQBを用いて前HDFを使用

d) さもなければ、同様にQpre30%のQBを用いて短期治療用の前HDFを使用

e) 治療ゴール、患者データ、及びDCondに基づく血液ポータス、入手できる場合は透析液ポータスベースのDCond値に基づいて処方と機械設定を決定 20

f) QB、Cinf、Qpre(pre-HDF)あるいはQpost(post-HDF)、Quf、QCit1、QCa/Mgを表示

g) 期待総DCond(ml/分)を表示

h) 期待最大Csysを表示

i) 補液の前に期待回路Caロス(mmol/時)を表示（処方は、均一なQBとDCond対重量調整を有していてもよい）

【0209】

HDF用

12) 事前の選択に基づくソフトウェアによってアドバイスされた治療情報 30

a) 入力： 透析機タイプ（期待されるKoACond、KoACit、SCond、SCitを決定）

b) 入力： 回路中の許容最大血液濃度（50 - 70%の範囲に規定）

c) 入力： 治療流体サマリ流速（QBの200%）

d) 入力： CVVHの総クリアランスゴール（Kt/VベースのDCond又はKtのみ）

e) 入力： 治療毎に必要な総ネット限外ろ過（あるいは24時間以上）

f) 入力： 透析機警告パラメータの設定

g) 入力： クエン酸塩溶液タイプ（ICU対OPD；ほぼ均一）

h) 入力： カルシウム溶液タイプ（ICU対OPD、ほぼ均一） 40

i) 入力： 全身血液中の許容最大クエン酸塩レベル（2.0 - 3.0mM）

j) 入力： 使用した透析液酸及び塩基濃縮物

【0210】

13) 患者への接続

【0211】

14) 隔離HDモードでの患者への初期接続後の安全チェック

a) 治療開始、廃液の導電度を見ることで動脈リブのクエン酸塩注入を確認

b) オンライン血液希釈技術によるアクセス再循環の測定

c) 12時間SLED中のQB150 - 300及びQD300 - 600(ml/min)での生体内KoACondベースラインの測定 50

- d) 選択された特定フィルタの期待値と比較；有意な差があればオペレータに警告
- e) 上述の測定から生体内K o A C o n dベースラインの計算
- f) 24時間S L E D中のQ B (プライミング溶液) 75 - 150及びQ D 150 - 300 (ml/min)での生体内K o A C o n dベースラインの測定
- g) 選択された特定フィルタの期待値と比較；有意な差があればオペレータに警告
- h) 上述の測定から生体内K o A C o n dベースラインの計算 (12時間モードで、透析液ポラススペースと血液ポラススペースのD C o n dが測定される)

【0212】

15) 確認アラームの表示

- a) 10 - 15%以上の再循環が検出されると警告する；治療は安全であるが、尿毒素のクリアランスにはあまり有効でない。
- b) オンラインセンサでH g b濃度を測定 (初期の値と20%以上差がある場合は、警告を出す)。
- c) 回路の動脈リムのクエン酸塩がない場合は警告を出す (ポラスの間に確認)
- d) フィルタD c o n dが、生体内期待値から10 - 20%以上差がある場合、警告を出す (フィルタを拒絶することがある)。
- e) 低ナトリウムR C A酸濃縮物のR C Aモード希釈での補液の導電度の期待値と検出値が合致しなかった場合に警告を出す。

10

【0213】

16) 入力データの分析

- a) 設定した血液濃度でQ Bの%の時に後希釈が可能であるかを決定
- b) 治療ゴール、患者データ、及びD C o n dに基づく血液ポラス、入手できる場合は透析液ポラススペースのD C o n d値に基づいて処方と機械設定を決定
- c) 上記の最大後フィルタ用にQ p o s tをプログラムし、所定のQ Bと総Q t fを有する最大クエン酸塩クリアランス用には、 $(Q c i t 1 + Q C a / M g + Q u f)$ を引く。 $Q p r e$ は $Q t f (Q Bの150\%) - Q p o s t$ 。
- d) 処方と機械設定を決定
- e) Q B、C i n f、Q p r e及びQ p o s t (p o s t - H D F)、Q u f、Q C i t 1、Q C a / M gを表示
- f) 期待D C o n d (ml/分)及び期待最大C s y sを表示
- g) 補液の前に期待回路C aロス (mmol/時)を表示 (処方は、均一なQ BとD C o n d対重量調整を有していてもよい)

20

30

【0214】

全操作モード用：

17) カルシウム投与

- a) D C i tは、D C aに透析可能な留分についてのD C a * f補正を掛けたものとはほぼ等しい (アルブミンレベルとC i n fによって、0.95から0.8)
- b) 目標全身血漿総C a (mM)を規定： $C s y s (0.25mM C a / 1mMクエン酸塩)$ 、全身アルブミン $(0.2mM C a / 1g/dL)$ 、及び目標全身イオン化C a (全身クエン酸塩が、 $C s y s = 3$ に等しいと仮定すると、目標C a i = 1.00mM)
- c) 定常状態にある回路C aロスは、 $D C a * (目標全身総C a - C a t f)$ に等しい。ここで、C a t fは、新鮮な治療流体中のカルシウム濃度 (mM)である。
- d) Q C a / M gは、回路C aロスと、C a輸液のC a濃度から容易に計算される。
- e) 開始時に、オペレータが1 - 2時間以上、1 - 4アンプルのC a - グルコン酸塩を与えて、全身イオン化カルシウムを1.25 - 1.5近くにしなければならない。

40

【0215】

18) 連続的安全性チェック

- a) クエン酸塩溶液はクエン酸塩ポンプに正しい状態であり、動脈リムは動脈である (ベースラインC t f導電度から廃液導電度を常にステップアップすることが期待される)。(クエン酸塩バッグがカルシウム又は生理食塩水に代わっていた場合、あるいは、導電度

50

が異なる上記すべてのIV流体を用いて廃液の導電度モニタリングに基づいて作動中にアクセス接続が逆になった場合、警告を出す。)

b) 正しい、独自のRCA酸濃縮物と標準塩基濃縮物が使用されている場合、RCAモードにおいて入力Ctfは一定である。(どの時点においても非RCA酸濃縮物が供給されている場合、警告を出す)。

c) 入力：オンラインで測定した標準操作からの総Dcondと、予測したCp(フィルタ性能が下がって、ポラスクリアランスの呼び出し及び/又はフィルタ交換を早める場合、警告を出す)。

d) 入力：測定したアクセス血液流速：現(QB)(アクセスの問題が全てのポンプ速度と流体フローを再計算するためQBが変化する場合、警告を出す)。

e) 入力：測定したヘモグロビン濃度(警告：10%以上変化した場合、出血の可能性あるいは、過剰限外ろ過の可能性をオペレータに警告する；処方を再計算し、オペレータにCBCのチェックを薦め、ネット限外ろ過目標を修正する)

【0216】

19) 時間ごとの安全性チェック： 入力データ

a) 入力： オンライン測定した総Dcond(血液ポラスペース、及び可能な場合は、透析液ポラスペースの両方法)。

b) 入力： 測定した回路血液流速： 現(QB)

c) 入力： 設定治療流体流速(QBの通常150 - 200%)

d) 入力： 測定したヘモグロビン濃度

e) 入力： 設定した総ネット限外ろ過

【0217】

20) 処方の再計算

a) 計算： DdiffCond、KoACond、KoACit、DdiffCit、総DCit。

b) 全身血液中の最大可能クエン酸塩を計算(Csys; 2.0 - 4.0mM)

c) Csysが3mM以上であれば、警告を出し、以下のようにする：KoACitが40 - 60%以上であり、フィルタの目標値より低い場合は、フィルタを交換する。フィルタの性能が制限内である場合は、Cinfを下げる(あるいはフィルタのサイズを大きくする)。クリアランスを再度測定し、計算したCsys ≤ 4mMになるまでCsysを再計算する。

d) 全ての変更終了後に現クリアランスを表示する：DCond(ml/min)。

e) QB、QD、Qcit、QCa/Mg、ネットUf、及びQpre及び/又はQpostを適用可能に調整する。

【0218】

21) その他の警告

a) クエン酸塩バッグがほぼなくなった場合：(機械がバッグ重量を測定する、あるいはバッグの体積を見て、新しいバッグの設定を記録する)。

b) カルシウムバッグがほぼなくなった場合：(機械がバッグ重量を測定する、あるいはバッグの体積を見て、新しいバッグの設定を記録する)。

c) RCA酸濃縮物がほぼなくなった場合：(機械が酸濃縮物リザーバ重量を測定する)

d) 治療ゴール(トータル時間、又は総クリアランス、又は、総ネットUFに達した場合)：12時間治療において。

【0219】

RCAシステム110は、限外濾過液中のカルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩を測定するオンラインセンサシステム(OSS)を具えている。このOSSからのデータを用いて、全身クエン酸塩とカルシウムレベルに応じてカルシウム輸液を調整することを除いて、上記に詳しく述べたものと同じフローステップをこのようなシステムに適用する。上述したとおり、OSSによってこの限外濾過液から測定したカルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩の値を用いて、患者の血漿中の値を逆算することができる。これも説明し

10

20

30

40

50

たとおり、全身血漿クエン酸塩濃度の動態曲線を用いて、クエン酸塩の肝臓クリアランスの正確な値、並びに、クエン酸塩拡散の値 V_E を得ることができる。上述のパラメータを用いて、将来のどの時点 T でも全身クエン酸塩レベルを正確に予測することができる。従って、カルシウム及びクエン酸塩ポンプ、並びに、治療液体重炭酸塩濃度（フレキシブルな場合）を含む全処方、機械ソフトウェアによって完全に制御することができる。

【0220】

導電度、並びにクエン酸塩クリアランスの測定の双方によって、フィルタ性能をモニタすることができる。直接的なクエン酸塩クリアランス測定は、カルシウムとクエン酸塩投与を完全に正確なものにすることができる。Ca-クエン酸塩複合体として、ほぼ全体的にカルシウムは血液フィルタを通して出て行くので、測定したクエン酸塩ダイアリザンスは、総カルシウムダイアリザンスとほぼ等しくなる。若干低いCaダイアリザンスは、Bibb-Donnan効果と、回路中の最小アルブミン結合カルシウム（回路の動脈リブ中に注入したクエン酸塩の量、クエン酸塩輸液の酸性度、及び血漿アルブミンレベルに応じて、約5-20%）によるものである。導電度ダイアリザンスに基づく血液ポラスが測定されるいずれの時点においても、血液ポラススペースのクエン酸塩ダイアリザンスも、機械で可能な場合は、OSSを用いて同時に測定される。

10

【0221】

本発明の別の態様について、家庭での夜間透析が再認識され、RRTの方法を拡大する。ほとんどの専門家は、それがRRTの採用の方法であると信じており、すばらしい尿毒性及び血圧制御、1週間に3回の透析を行っているESRD患者に対する義務であるほとんどの食事制限からの解放、および最も重要なことはより質の良い生活ができるようになる。にもかかわらず、ほんのわずかなESRD患者のみが、現在夜間透析を行っている。

20

【0222】

夜間透析の制限付き使用の最も重要な理由には以下のものがある。体外回路のクロッティングと、関連する警告、及び睡眠の中断を防止するためには、8-12時間の治療を行う間に非常に効率の良い抗凝血が義務である。通常使用されている唯一の薬剤であるヘパリンは、有意な副作用があり、より多量の投与することによって全身出血のリスクがある。更に、永久的なアクセス断管が生じた場合の主な出血のリスクを減らすためには、単針操作モードが好ましい。このことは、再び、強力な抗凝血を必要とする。複雑なオンライン透析流体発生システムは、家庭に配置して維持するには高価であり、有効性とコンプライアンスをモニタするのに使用することができるオンラインクリアランス測定は、夜間透析を遅くするように広く適用されていない。更に、RCAは、家庭での治療用に開発されていない。更に、生物膜形成と透析システムの部品のバクテリアによる汚染は大きな問題であり、費用は、週3回のセンターでの透析の全費用を著しく超えてはならない。

30

【0223】

本発明によれば、RCAホームシステム210（図17a-17d）は、RRT装置として設計することができ、家庭用夜間透析のための自動化RCAの送達を倍化する。本発明の一の目的は、前例がないほど高い対流又は拡散クリアランスを送達することができ、非常に複雑な治療プロトコルを必要とすることなく、家庭での設定で専門家でないものによって操作できる装置を提供することである。RCAホームシステム210は、RCAシステム110の変形バージョンであり、家庭用RRTの独自の目的のために特に再設計されている。従って、システム110の構成要素と同様のシステム210の構成要素は、プリフィックス「2」の置き換えを除いて同じ符号で特定されている。

40

【0224】

本発明に係るRCAホームシステム210は、様々なCRRTと、独自に設計された装置の二つの特別な動作モードで構成された透析機ハードウェア構成要素と（同時前-及び後-希釈血液フィルタ及び継続的な低効率透析維持（c-SLED））、とソフトウェア制御モジュールの組み合わせを具えている。システム210は、クエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムレベルをオンラインで測定して、最大精度、流体効率、及び治療処方の安全性を確実なものにするセンサモジュール256を具えている。システム210は、

50

システムの能力を完全に引き出すように設計された、新規な補液濃縮物、新規なクエン酸塩抗凝血剤、及び新規な単一予混合カルシウムプラスマグネシウム輸液を使用する。ほとんどの要素は、本発明のRCAシステム110に関連して上記で述べた。

【0225】

RCAホームシステム210は、クエン酸塩の代謝を肝臓にたよることなく、対流クリアランス用に、時間当たり最大12リットルを患者に安全に提供することができる。システムの設計によって、患者のクエン酸塩の蓄積を防ぎ、体外回路212の非常に有効な抗凝血を維持する。制御プログラムを用いて、オペレータが選択した治療ゴールによる安全な治療処方を得ることができる。オンラインクエン酸塩センサ256を用いて、クエン酸塩蓄積のリスク（これは、SLEDモードでフィルタ性能が下がったときにのみ生じる）を減らし、オンライン送付クリアランスと肝臓代謝機能モニタを倍にする。

10

【0226】

本発明によるシステム210は、最大流体効率のために前-及び後-希釈CVVH可能な機械が図17aと17bに、配管によっては前希釈CVVH又はSLEDとしてのみ機能するより単純な機械が図17cと17dに示されている。RCAシステムの共通の特徴は、繰り返して述べることをしないか、あるいは、簡単に繰り返すのみにする。最も重要な差と、新規な要素を以下に詳述する。

【0227】

RCAホームシステム210は、新規の、単一成分の約30-50倍の電解質濃縮物を含む、単一の滅菌バッグ280（例えば5リットルのプラスチックバッグ）を具える。血液ろ過補液は、RCAオンラインシステム210の水処理モジュールによって生成される超純水と混合することによって、この濃縮物から希釈することができる。オンライン流体の生成は、現在存在する透析機械からの確立したデザインを引き継いでいる。しかしながら、伝統的なツーバッグに変えて、本発明のシステム210では、カルシウムとマグネシウムを除いて必要な全ての電解質を含む、一の濃縮物チャンバ、あるいは、バッグ280を要するのみである。このことは、現在の流体混合システムとは大きく異なる。単一の濃縮物は、流体回路の複雑性を低減し、希釈度の確立された安全性チェックとして既成の補液の導電度をモニタすることによって、希釈手順を非常に正確かつ安全なものにする。治療液体ナトリウムと重炭酸塩濃度の日々のフレキシビリティは家庭での夜間透析プログラムには必要ないので、この流体生成の単純さは、大きな臨床的欠点を有していない。製造者が適度に可変である最終カリウム、重炭酸塩、およびおそらくはリン酸塩含有量を有するいくつか他の個々の単一成分濃縮物を提供するのであれば、個々の処方は、達成することができる。腹膜透析を行っている患者用の腹膜透析流体成分及び処方の選択と同様に、月に一度、患者に適宜の濃縮物を選択することができる。

20

30

【0228】

RCAホームシステム210は、2台の非常に正確な容量輸液ポンプ234、244を具えていても良い。このポンプは、図9-16に示すように、ライン検出器とラインクランプ（図示せず）に専用エアを有しており、選択的にカラーコード化されており、クエン酸塩抗凝血剤と、カルシウムプラスマグネシウム輸液を送達するための特別な配管を具える。輸液ライン228、242は、適宜の溶液バッグ232、246にのみ取り付けられる特別な接続端を有し、他端は、体外回路212の入力ポイントに溶接して、回路212からの断管及び、注入剤バッグ232、246の誤接続のリスクを最小限に抑える。ポンプ234、244は、正しいタイプの注入剤配管のみを受け付けるように設計することができ、血液ポンプ222とその他の流体ポンプの操作に完全に一致させることができる。このことも、事故による誤った位置での誤った注入剤の接続を防止し、機会血液ポンプ222及び/又は補液ポンプ264が作動していないときにクエン酸塩とカルシウムプラスマグネシウム輸液を確実に停止する。更に、流体バッグ232、246は重量とサイズ、並びにプラスチック及び/又は説明文の色を大きく変えて製造して、事故による誤接続の機械をさらに低減することができる。

40

【0229】

50

RCAホームシステム210は、ドップラーベースの流体フローとヘマトクリットのモニタ、あるいは、代替的に、動脈および静脈ライン214、218、並びに可能であれば、正確さを最大にするために補液ライン228と廃液ライン224上の光学ヘマトクリットセンサ250、252を用いて、血液ポンプ222の設定血流速度が、血液ポンプ222の動作によって送達される実際の血液フローを確実に合致させ、また、全てのその他の流体フロー（前フィルタ流体フロー、廃液フロー、静脈血フロー、及びネット限外過量）が機械設定によって規定されているものと全て同じにすることができる。全ての晶質流体ポンプは、流体流速を正確に制御するために容量ポンプであっても良い。

【0230】

オンラインクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムセンサ256は、廃液ライン224に設けることができる。このセンサレイ256は、患者の全身血液中のクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムレベルを導出できる。RCAホームシステム210のある安全動作モード（66%以上のクエン酸塩抽出）では、フィルタ性能が下がった場合にのみクエン酸塩蓄積が生じる。実験的試験は、家庭での設定ではできない。安全性を最大にするためには、オンライン導電度クリアランスモニタからの間接的データは、家庭での設定に十分ではない。しかしながら、オンラインクエン酸塩とカルシウムのセンサ256は、全身のクエン酸塩とカルシウムレベルのあらゆる変化をリアルタイムで迅速に患者及び/又は遠隔でモニタしている者に警告して、治療設定を見直して調整し、RRT治療の安全な継続を確実に行うことができる。センサ256は、オンラインクリアランスモジュールとしても作用することができ、カルシウムプラスマグネシウム投与の微調整のための情報を提供し、肝臓の代謝機能をモニタすることができる。

10

20

【0231】

RCAホームシステム210は、使い捨ての、滅菌流体回路を具備しても良く、これは、RRT機械260の補液と廃液バランシングチャンバ262を具える。超純粋透析液生成モジュールは滅菌されていないが、滅菌濃縮物を用いて開始することで、最終的な透析液中のバクテリア汚染のリスクを大きく低減する。このモジュールからの水及び、生成した補液も、バクテリア全体、あるいはバクテリアから出る内毒素とピロゲンの通過を防止するのに十分にポアサイズが小さい低束滅菌フィルタ282を通過する。この使い捨ての滅菌バランシングチャンバ262の実装にコストがかかりすぎる場合は、新鮮オンライン補液を、通常の、非使い捨て、固定バランシングチャンバを通過した後、フィルタ滅菌するようにしてもよい。フィルタ滅菌は、オンライン補液をRRT回路血液スペースに直接注入させるために必要である。これらの問題は、この装置の夜間SLED拡散操作モードではそれほど言われていない。この装置では、オンライン流体は、血液フィルタ216の膜によって、血液スペースから隔てられ続ける。特別に設計された透析カテーテル、アクセス針、回路配線及びコネクタを、この明細書のどこかに記載しているように使用することもできる。単一針操作モードについては、RCAシステム110ですでに述べたとおりである。

30

【0232】

CRRT機械260の要素には、限定するものではないが、血液フィルタ216、通常の流体及び血液回路配線、導電度モニタ、流体加熱要素、血液漏れ検出器、及び従来のRRT機械に使用されているものと同じ空気検出器がある。本発明によるRCAホームシステム210は、更に、前-及び後-希釈CVVHの動作モード、単一のオンライン生成カルシウム及びマグネシウムフリーの流体を有するマーク付分離前-希釈CVVH又はSLEDを具え、フィルタ216の単一経路クエン酸塩（及び同じ場所にあるカルシウム）抽出を最大にしている。最初に、RCAオンラインシステム制御濃縮クエン酸塩輸液が、体外回路212の動脈リム214に入る全身血液中のイオン化カルシウムを低減する。この血液は、次いで、本質的にカルシウムフリーの、前-フィルタ流体で希釈される。元のヘマトクリット、血液量及び電解質成分は、フィルタ216に残っている血液が、50-75%低減された総カルシウム及びマグネシウム、並びに尿毒性溶質成分（実際の低減は、治療設定によって正確に決定される）と、血液クロッティングを防止する低イオン化カル

40

50

シウムレベルを有することを除いて、血液フィルタ 216 の限外ろ過によって回復する。最後に、血液が患者に戻る前に、RCA オンラインシステム制御カルシウムプラスマグネシウム輸液は、正常な総カルシウム及びマグネシウムレベルを回復する。この手順は通常、8 - 12 時間夜間 CVVH 又は SLED の間に、150 - 300 ml / 分の血流で実行される。

【0233】

上述したように、RCA ホームシステム 210 は、実質的にカルシウム及びマグネシウムフリーの前フィルタオンライン生成補液を使用することができる。オンライン流体生成は、リン酸塩と重炭酸塩を含む全ての残りの電解質を、単一の濃縮物バッグ 280 と一緒にして、流体生成システムをより安全でより簡単にすることができるので、より簡単で安全である。一体型 IV ポンプ 244 を設けて、予め混合したカルシウムプラスマグネシウム含有輸液を投与することができる。システム 210 は、このポンプ 244 を制御して、RR T 処方と毎月の患者の化学的値に合致した固定比での予備のカルシウムとマグネシウムを送達することができる。新規な投与プログラムを用いて、ポンプ 244 を駆動することができる。オンラインカルシウム及びクエン酸塩センサ 256 は、機械の故障あるいはカルシウムプラスマグネシウムラインの断接続があって、低カルシウム症（あるいは、多すぎる輸液が投与された場合は高カルシウム症）を引き起こす場合に警告する。

10

【0234】

本発明によれば、前希釈液中のクエン酸塩三ナトリウムとクエン酸の組み合わせを、流体導電度と組み合わせ、安全なモニタリングを行う目的で塩化ナトリウムを追加することによって操作することができる。本発明は更に、リン酸塩を前希釈補液（あるいは透析液）濃縮物に強制的に加えることを意図している。このことは、血清リン酸塩レベルのモニタと、別の静脈リン酸塩投与の必要性をなくす。リン酸塩の口は非常に大きく、リン酸塩が補液中にない限り、毎日（夜間）のクリアランスゴールに伴って重症の低リン酸塩症をすぐに引き起こす。カルシウムとマグネシウムが RR T 流体濃縮物中に実質的に存在しないので、リン酸塩を商業的に加えて、治療液中、従って患者の生理学的リン酸塩レベルを維持することができる。最後に、リン酸塩はカルシウムキレート剤でもあり、回路中のイオン化したカルシウムレベルを更に少し低減する。単一コンパートメントに重炭酸塩が保存されていれば、リン酸塩は、pH 調整バッファ形式で提供され、重炭酸塩と反応して、CO₂ ガス又は炭酸塩の発生の可能性をなくす。

20

30

【0235】

血液回路 212 の動脈リブ 214 の前希釈液接続 230 に跨って一体型オンラインヘマトクリットセンサ 250、252 を設けることができる。このオンラインヘマトクリットセンサ 250、252 は、回路 212 へ流れる血液中の血漿体積を分ごとに計算する。このことで、もっとも正確でほぼ連続的に調整したクエン酸塩の投与を確実に行って、目標クエン酸塩と血漿カルシウム比を達成することができる。ヘマトクリットセンサ 250、252 の別の利点は、誘発血液希釈ベースの技術を用いてカテーテル再循環を周期的に自動でモニタするのに使用することができる。これによって、この減少が存在するときに、アクセス再循環用に測定クリアランスの補正が可能である。早期のアクセスにおける再循環を検出することは、回路を患者からの尿毒素血液へ完全に露出させて、OSS を用いてクリアランスの計算を正しく実行するために重要である。更に、本発明の方法では、上述したオンラインヘマトクリットセンサ対 250、252 を用いて、既知量の前フィルタ補液の注入によって誘発された血液希釈を分析することによって、回路 212 の動脈リブ 214 の送出血液フローを導出することもできる。前フィルタ液は、現存の非常に正確な容量ポンプ技術によって送達することができる。既知量の前フィルタ液注入に応じて観察される血液希釈によって、この態様で希釈された送達血液フローの正確な逆算が可能である。最後に、血液量モニタとしてのヘマトクリットセンサ 250、252 は、過剰限外ろ過による患者内の血液体積収縮を検出することができ、結果として血行動態の悪化が見られる前に、患者に警告して、ネット流体除去を停止することができる。

40

【0236】

50

RCAホームシステム210は、更に、一体型ドップラセンサを具備しており、動脈血ライン214、静脈血ライン218、前フィルタ液ライン228、及び廃液ライン224の流体流速をモニタすることができる。これらの流体フローは、機械の設定によって予め決まる。精密な容量ポンプを晶質液ラインに使用した（ただし、溶血を防ぐために血液ラインに通常、非閉塞ローポンプを用いている）近代的機械技術によって、及び、CRTの間に一般的に用いられる低流速の、臨床的に有意な、予め設定された流速から10%以上の変動はありそうにない。機械260は、上述の流体流速からの変動に対する多重セーフガードを有している。これらは、廃液フローと補液フローを相互に関連付けるバランスチャンバ262、送達した血流、並びに送達した血流と前フィルタ流体フローの比をモニタする二重ヘマトクリットセンサ250、252、及びドップラセンサシステムを含む。これらの測定のを全てを同時に使用することで、使用している様々な流体の流速を厳密に一致させている本発明によるRCAホームシステム210を確実に安全に稼働させることができる。最後に、廃液流体の組成を介して患者の全身クエン酸塩及びカルシウムレベルの連続的で、精密なモニタは、更に別の、この手順に関する最終レベルの安全性を提供する。

10

【0237】

RCAホームシステム210の廃液ライン224は、クエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムの全身濃度を間接的にモニタできるOSSを具備する。このモジュールは、限外ろ過液を分析して、患者の血漿クエン酸塩と、総カルシウム及びマグネシウムレベルを数学的な正確性を持って連続的に抽出し、それをリアルタイムで表示することができる。OSSは、クエン酸塩レベルが危険になるまで上昇する、あるいは異常な（低い又は高い）総カルシウムレベルが検出されると、警告を出す。クエン酸塩の測定は、新規なオンラインクリアランスモジュール、フィルタ開通性モニタ、及び肝機能モニタとしても働く。クエン酸塩センサ256を実装するのに用いるコンセプトを、その他の限外ろ過可能な溶質に適用することもできる。ナトリウム、グルコース、pH、重炭酸塩、及びCO₂、並びにあらゆる限外ろ過可能な小さな溶質レベルも可能である。

20

【0238】

RCAホームシステム210の設計、流体、及び制御プログラムは、以下に述べるとおりRCAのリスクの全てをなくす。RCAホームシステム210は、ここに述べるようにRCAシステム110の安全性に関する特徴のすべてを具備している。ホームシステム210の変形例、最も顕著なものである単一チャンバ濃縮物280とOSSは、以下のとおり家庭における治療環境に独特の追加リスクに取り組む。

30

【0239】

1) 代謝アルカローシス：ベースラインの酸-塩基化学反応は、安定した家庭での患者に正常であることが期待される。25-40の治療液重炭酸塩を約月に1回選択する。これは、毎週の等しいクリアランスの送達と、ベースライン肝機能と、内部に生じる酸発生レート（たんぱく栄養価）に依存する。単一チャンバ濃縮物280は、複雑性を低減し、オペレータによる過誤の重炭酸塩あるいはナトリウム設定を防止する。この設定は、単一濃縮物に非常に固定されるためである。

【0240】

2) 代謝アシドーシス： 上述の代謝アルカローシスを参照

40

【0241】

3) 低カルシウム症1（患者からのネットカルシウム損失による）： 限外ろ過総カルシウム及びマグネシウム損失は、RCAホームシステム210で精密に計算することができる。オンライン総カルシウムセンサモジュール256は、最悪の家庭でのシステム故障（例えば、カルシウムプラスマグネシウム補液の断接続又は漏れ）に必要である。このセンサモジュールは、患者の血漿中のカルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩レベルに関連する全ての問題を取り除く。このモジュールは、RCAの間に患者の全身総及びイオン化カルシウム及びマグネシウムレベルの試験的なモニタリングの必要性をなくす。センサ256の基本原理は、回路の廃液中のフリーイオン化カルシウム、フリーイオン化マグネシ

50

ウム、及びフリーイオン化クエン酸塩レベルの同時決定である。これによって、臨床的に十分な精度をもって廃液の総カルシウム含有量を数学的に引き出すことができる。

【0242】

4) 低カルシウム症2 (クエン酸塩の蓄積による) : 安全な処方は、単一経路で血液フィルタに66 - 75%のクエン酸塩抽出物を提供することによって肝臓代謝がない場合でもクエン酸塩の蓄積を防止する。OSSは、全身クエン酸塩レベルをリアルタイムで引き出し、全身イオン化カルシウムレベルが下がる前に、クエン酸塩レベルの0.25 mmol / リットル以上の上昇を検出する。動態プログラムは、RRT処方 (流体成分と、流速、並びに血液流速) を分析することができる。これは、人体計測データを用いて、患者のクエン酸塩量の配分を予測する。OCMからのデータによって、フィルタクリアランスの計算を行うことができる。最後に、患者のクエン酸塩クリアランスのL / 分の予測も、測定した全身クエン酸塩カーブから取り出すことができる。これによって、処方を変更した後のクエン酸塩カーブの予測ができる。

10

【0243】

5) リバウンド高カルシウム症 (CVVHが停止した後のクエン酸塩からのカルシウムの放出による) : RCAホームシステム210は、患者の検出した全身クエン酸塩レベルが3.0 mmol / Lを超える場合は、変更することなくホーム治療処方を続けることを許可しない。これによって、全身クエン酸塩レベルが確実に ≤ 3.0 mMに留まることになる。これは、クエン酸塩を代謝できる全患者においてRCAが停止した後に放出される約0.75 mMの最大キレート化カルシウムに対応する。(ほとんどの患者は、1 mM血漿クエン酸塩を有し、定常状態ではクエン酸塩によって、約0.25 mMのカルシウムがキレート化する)。RCAプロトコルは、全身イオン化Caレベルを約1 - 1.25付近に維持するように設計されており、従って、RCAが停止した後の最も高いカルシウムレベルは、 ≤ 1.75 mMになり、ほとんどの患者は、治療後は1.25 - 1.5 mMカルシウムレベルにリバウンドする。OSSを用いて、システム210は、治療の最後の数時間により低いクエン酸塩及び / 又はカルシウム注入レートを提供して、RRTを停止する前に総全身クエン酸塩とカルシウムレベルを下げるができる。

20

【0244】

6) 低リン酸塩症 : 達成された週ごとの等価クリアランスと食習慣に応じて、単一バッグ濃縮物280は、個々の患者に合うようにリン酸塩の量が変わる。

30

【0245】

7) 看護エラー : RCAホームシステム210は、完全に自動化されており、看護師あるいはその他の健康管理を行う者の介入なしで、クエン酸塩抗凝血剤を用いた家庭での夜間RRTを提供するように設計することができる。

【0246】

8) まれな、イオン化低マグネシウム症 : マグネシウムの投与は、完全にカルシウムと一致している。唯一の違いは、カルシウムとマグネシウムのモル比が、将来のより臨床的な経験によって2 : 1から2 : 0.5の範囲で微調整されることである。カルシウムとマグネシウムのモル比が異なるいくつかの酸性濃縮物を用いる現在の臨床診療と同様に、本発明に係るカルシウムとマグネシウム輸液が、個々の患者に合わせるために上述の範囲内でCa : Mgモル比が若干異なる2又は3の別の変数として調整しなければならないことがある。

40

【0247】

9) フィルタ性能の低下 : 導電度ベースのOCM、並びにクエン酸塩ポースベースのオンラインクリアランスをモニタするOSSは、この厄介な問題を検出して、フィルタの交換が必要であることをオペレータに警告する。

【0248】

10) 微量金属欠乏 : カチオン性微量金属補充は、カルシウムの注入によって提供され、これらの微量溶質の正確な質量バランスを回復する。カルシウム輸液に適合しないならかの微量金属は、調整された濃度でクエン酸塩抗凝血剤液中に提供される。

50

【0249】

11) アクセス断接続：毎日の夜間透析用の永久アクセスのために、新規な回路配線コネクタと組み合わせて、単針操作モードを用いている場合は、針の断接続は安全に検出することができる。

【0250】

12) クエン酸塩、カルシウム、あるいは酸濃縮物又は血液回路の患者への誤配管：これらのエラーは、システム210のハードウェアの設計によって、並びに、導電度モニタリングベースの安全性チェックを介して防止することができる。

【0251】

13) カルシウム及び/又はクエン酸塩輸液の断接続：これは、適宜の回路配管設計（取り外し不可で、血液ライン配管に物理的連続注入）によって完全に防止できる。クエン酸塩輸液の断接続は、回路の廃液導電度及び/又はクエン酸塩濃度をモニタすることで検出できる。主な改良として、カルシウム輸液の断接続を、OSSを用いて、RCAホームシステム210の残りの部分は正常に機能しているにもかかわらず、全身カルシウムレベルの低下を検出することで、検出することができる。光学的ヘマトクリットセンサ250、252は、アクセス再循環を検出することができ、血液ポアラスペースのクリアランス測定値の補正、並びに、この現象についての抽出したクエン酸塩及びカルシウムレベルの補正を可能とする。

10

【0252】

新規なRCAホームシステム210で用いる治療液を以下に述べる。全ての濃縮物と希釈物は、限定するものではないが、1倍、5倍、10倍及び50倍の製剤が本発明によって意図されている。

20

【0253】

前フィルタ液 (37倍希釈物使用)	1倍流体 mmol/L	1倍流体 meq/L
ナトリウム	138	138
カリウム	4	4
HCO ₃ ⁻	*27	27
クロリド	112.3	112.3
カルシウム	0	0
マグネシウム	0	0
リン酸塩 (HPO ₄ ⁻ : H ₂ PO ₄ ⁻ = 20 : 1)	*1.35	*2.7
デキストロース	5.5	5.5

30

【0254】

もっともありそうな濃縮物組成を上記に示した。ここで、*が付いている値は臨床的経験に基づいて若干変更することができる。製造者は、濃縮物のカリウム、ナトリウム、重炭酸塩含有量を個々の患者に最も良く合うようにやや変えることができる。これによって、オンライン生成流体を使用するための最終のものの電解質の組み合わせの範囲が、腹膜透析の患者に入手可能な腹膜透析バッグのいくつかの成分と同様になる。

40

【0255】

1倍の治療液成分における可能な範囲は以下のとおりである。

治療液 1X (mmol/L)	範囲
ナトリウム	130 - 150
カリウム	2 - 4
HCO ₃ ⁻	20 - 40
クロリド	90 - 135
カルシウム	0 - 0
マグネシウム	0 - 0
リン酸塩 (HPO ₄ ⁻ : H ₂ PO ₄ ⁻ = 20 : 1)	0 - 1.5

50

デキストロース

5 . 5 - 1 1

【 0 2 5 6 】

提供された濃縮物は、本発明の R C A ホームシステム 2 1 0 の重要な構成要素である。カリウム濃度がより低く重炭酸塩濃度がより高い濃縮物が、隔日で夜間治療を必要とする数人の患者に提供される。リン酸塩は、三塩基性塩と二塩基性塩として提供することができ、重炭酸塩と適合するように pH を調整し、同じ濃縮物コンテナであることによる C O₂ ガスの発生を防止する。(リン酸塩のゼロレンジは、週 3 回の、簡易な 3 - 6 時間の外来患者治療を、R C A ホームシステム 2 1 0 と流体で行う場合にのみ必要である。)

【 0 2 5 7 】

全てのセンサデータをモニタし、治療ゴールと、操作モード(オペレータが選択した前 - 及び後 - 希釈 C V V H 対 c - S L E D)、及びセンサ装置(O S S)からの生じうる患者の入力変動に基づいた安全な処方を実行する新規な制御プログラムを本発明によって使用することができる。制御モジュールは、R C A ホームシステム 2 1 0 の安全機能を完全に自動化する能力を持っているが、専門家なしで安全性及び警告ツールが自動的に治療設定を変更する(警告が生じている最中に必要であれば機械が停止する以外は)ので、主にデフォルト動作モードで稼動することが推奨される。

10

【 0 2 5 8 】

R C A ホームシステム 2 1 0 によって使用することができる制御プログラムは、R C A システム 1 1 0 の制御プログラムと本質的に同じであり、ここでは、O S S からのデータを用いて、全身クエン酸塩レベル及びカルシウムレベルによるカルシウム注入を調節することができる。R C A ホームシステム 2 1 0 を図 1 7 a - 1 7 b に示すように実装するとき、システム 1 1 0 に関して述べたとおり、前 - 及び後 - 希釈 C V V H と S L E D の動作モードを使用することができる。図 1 7 c - 1 7 d の実装に関して、S L E D モードは変わらないが; C V V H は分離した著しい(66%)の前 - 希釈モードでのみ一考することができる。ゼロである後 - 注入を伴う、R C A システム 1 1 0 について述べたような後 - 及び前 - 限外ろ過モードから変形した計算を使用することができる。このプログラムは、装置の使用を簡素化し、血流、クエン酸塩抗凝血輸液レート、前フィルタ液フロー、オンライン生成中の前 - フィルタ液の希釈度、並びにカルシウムプラスマグネシウム補液のレートを含む、上述の治療変数の正確な自動計算が可能である。月に一回あるいは数回、医師が治療モダリティ、治療期間と頻度、及び時間ごとのクリアランスゴールをプログラム

20

30

【 0 2 5 9 】

デフォルトモードでは、このプログラムは、肝臓代謝がない場合でも患者の全身血漿中に危険なクエン酸塩蓄積が生じない、前 - フィルタ液フローと血漿フローの比が 2 : 1 といった非常に高い前 - 希釈(システム設計によって後 - 希釈付で、あるいはなしで)に基づいた処方を生成する。このような処方によって、患者は全員 1 0 0 - 2 0 0 m l / k g / 時間の治療ゴールまで安全に到達することができる。クリアランスゴールは、前 - 希釈度用に補正して表わされる。回路 2 1 2 の動脈リブ 2 1 4 において患者の血液の前 - 希釈の量をより少なくして用いる、より流体効率が良い処方、全身クエン酸塩をいくらか肝臓によってクリアすることに頼っている。突発的で予測されない肝機能の低下が生じて、このような処方が使用できる場合、配設したクエン酸塩及びカルシウムセンサ 2 5 6 は、クエン酸塩蓄積を検出して、この合併症の前のイオン化低カルシウム症の危険が臨床的に有意な程度に発展することがある。発生した警告は、遠隔モニタリングセンタに連絡を取って、肝機能に関する警告を出し、安全な治療パラメータへのデフォルトを行うよう機械をトリガする。

40

【 0 2 6 0 】

本発明による R C A システム 1 0、1 1 0、2 1 0 の稼動中は、動脈及び静脈血フロー、並びにクエン酸塩とカルシウム輸液は、システムによって、健康管理者の介入なしに精密に制御される。図 9 - 1 6 に示すように、この設計は、特別なカテーテル又は回路配線

50

コネクタ設計の安全な使用を提供している。これらの部品は交換することができ、あるいは、現在臨床で使用されている標準血液回路配管に接続することができる。特別な血液回路、アクセスカテーテル、あるいは回路配管コネクタは、動脈血経路へなるべく早くクエン酸塩抗凝血剤を導入して、静脈血経路へなるべく遅くカルシウム注入を行うことによって抗凝血効果を反転させる。これらの設計は、血流並びにクエン酸塩とカルシウム輸液フローが、人間のオペレータに代えて透析機で正確に制御され、モニタされる場合に可能である。新しい血液回路は、特別な端部コネクタによって生じ、クエン酸塩及びカルシウム送出システムと完全に一体化することができる。

【0261】

図9a及び9bは、三管式ルーメンアクセスカテーテル300を示す図であり、このカテーテルは、動脈血排出経路を示す第1のルーメン302、静脈血戻り経路を示す第2のルーメン304、及び動脈血注入経路を示す第3のルーメン306を有する。第3のルーメン306は、ルーメン壁において開口308を介して第1のルーメンと液通しており、輸液の注入が可能である。本発明の一の態様によれば、開口308が患者からの血液の回収に使用される第1のルーメン302の入り口310近傍に設けられている。ここでは、第3のルーメン306がキャップ312かその他の閉栓をこの端部に有している。輸液は、クエン酸塩（あるいはその他の）抗凝血剤を含み、輸液ライン（図示せず）は空気検出器を有していてもよい。カテーテル300は、クエン酸塩抗凝血剤を動脈血になるべく早く導入する。

10

【0262】

図10a及び10bは、4管式カテーテル314を示す図であり、このカテーテルは動脈血回収経路を表わす第1のルーメン316と、静脈血戻り経路を表わす第2のルーメン318と、動脈血輸液経路を表わす第3のルーメン320と、静脈血輸液経路を表わす第4のルーメン322を有する。第3のルーメン320は、ルーメン壁において開口324を介して第1のルーメン316と液通しており、クエン酸塩抗凝血剤などの輸液の注入が可能である。第4のルーメン322は、ルーメン壁において開口326を介して第2のルーメン318と液通しており、カルシウム溶液などの輸液の注入が可能である。本発明の一の態様によれば、開口324が患者からの血液の回収に使用される第1のルーメン316の入り口328近傍に設けられている。ここでは、第3のルーメン320がキャップ330かその他の閉栓をこの端部に有している。同様に、開口326が、患者へ血液を戻すのに使用される第2のルーメン318の出口332近傍に設けられており、ここでは、第4のルーメン322がキャップ334かその他の閉栓をこの端部に有している。従って、カテーテル314を用いて、クエン酸塩が動脈ラインに注入され、体外回路に入る血液の抗凝血剤を提供する。回路全体を通じて抗凝血剤を提供するために、クエン酸塩抗凝血剤と反対のカルシウムを、血液が患者に戻る前の最後の可能な位置において静脈戻りラインに注入することができる。輸液ライン（図示せず）は空気検出器を有していてもよい。

20

30

【0263】

図10cは、本発明のその他の態様にかかる4管式脈間アクセスカテーテル314を示す図であり、このカテーテルは動脈血ライン14、114、静脈血ライン18、188、クエン酸塩輸液ライン28、128及びカルシウム輸液ライン42、142に接続している。これらのラインは長さが異なる、及び/又は、色が異なり、固定位置において溶接されているので、回路12、112は正しい位置で互いに接続されるだけである。この構成によって、抗凝血剤が動脈ライン14、114に常に注入され、静脈輸液は常に患者に戻る静脈血に送出される。輸液ライン28、128、42、142は空気検出器（図示せず）を有していてもよい。

40

【0264】

図10dに示すように、4管式脈間アクセスカテーテル314は、逆に色が異なる雄と雌のラインコネクタなど、構成の異なるコネクタ340を具えている。カテーテル接続端部は、透析動脈及び静脈血液配線14、114、18、118、並びに抗凝血剤とカルシウム輸液ライン28、128、42、142の相補型の接続端部に対応する。従って、動

50

脈血及び静脈血ポート、及び医療輸液ポートは、すべてカラーコード化されており、相互に非適合であるため、ラインの逆転、あるいはその他の誤接続からのエラーを防止する。このことにより、回路12、112は正しい構成においてカテーテル314とのみ確実に接続することができ、抗凝血剤は常に動脈ラインに注入され、静脈輸液は常に患者に戻る静脈血に送達される。輸液ラインは、空気検出器を有していても良い。カテーテル300及び314のクエン酸塩及びカルシウムポートは、安全弁機構を具え、輸液ラインの一方又は双方が断接続している場合の空気吸引を防止し、血液ポンプが稼動し続ける。カテーテル314は、RCAを用いた短期(3-5時間)IHDセッション用に設計しても良く、この場合、高い血流と時間ごとにクリアランスゴールを達成することが必要である。

【0265】

単一血液経路の3管式カテーテル350(図14a-14d)を臨床アプリケーションに用いることができる。ここでは、高い血流は義務ではなく、径がより小さいカテーテル(抹消静脈においても可能)を受け入れ可能である。このカテーテル350では、血流の方向が単ルーメンにおいて変わる。中央ルーメン352を用いて、最初の動脈ポンプサイクルの間に患者から血液を回収し、次の静脈ポンプサイクルで、血液を患者へ戻す。中央ルーメン352と連通している動脈サイクル輸液経路を表わす第2のルーメン354を用いて、動脈ポンプサイクルの間に、クエン酸塩抗凝血剤あるいはその他の溶液を入れてくる血液に注入する。静脈サイクルの間に、中央ルーメン352と連通している静脈サイクル輸液経路を表わす第3のルーメン356を用いて、カルシウムあるいはその他の輸液を体循環へ再度入る前に血液へ注入する。カルシウム注入ラインは、動脈ポンプサイクルの間はクランプすることができ、抗凝血剤輸液ラインは、静脈ポンプサイクルの間クランプすることができる。

【0266】

カテーテル300及び314を用いる場合、抗凝血剤は、カテーテル350先端のルーメン壁の開口358を介して中央ルーメン352へ導入され、血液が体外回路へ入る正確な地点で抗凝血剤を受け取ることができる。回路全体に抗凝血剤を提供するために、クエン酸塩抗凝血剤と逆のカルシウムを、カテーテル350先端のルーメン壁の開口360を介して中央ルーメンに導入することができる。上述したものと同様に、第2のルーメン354と第3のルーメン356には、それぞれ、キャップ又はその他の閉栓を設けても良い。図14b及び14dに示すように、本発明によるカテーテル350は、異なる静脈コネクタと静脈コネクタを有する血液配管及び輸液ラインを収納することができる。

【0267】

より小さいカテーテル350は、特に、抹消静脈アクセスを用いたRCAでの12-24時間限外ろ過によって利益を得る心臓疾患患者に好適である。この患者では、従来のアクセス用の大きなカテーテルの配置は、合併症の関連リスクがあるため調整が困難である。カテーテル350は、単針透析動作モードが可能な透析機が必要である(これは、現代の透析機の動作モードである)。この対称的な設計の更なる利点は、動脈血及び静脈血ライン及び/又はクエン酸塩とカルシウム輸液ラインの接続の混乱が生じず、血液ポンプサイクルとクエン酸塩及びカルシウムポンプサイクルとの間の時間的な調整が続く限り、臨床的合併症が生じることはない。図14dの非対称コネクタの設計は、専用のRCA血液回路配管が非対称血液及び輸液ライン端部設計で使用されている場合にのみ必要である。

【0268】

永久的なアクセス(動脈-静脈フィステル及びグラフト)は、思いがけない静脈アクセス針の断接続と、それに続いてICU内での壊滅的失血が生じるおそれがあるため、CRTに用いられることは非常にまれである。同様の問題が家庭での夜間透析プログラムの永久アクセスの使用にもある。二本針透析セッションでは、静脈針(アクセスからのスリップアウト)が断接続すると、機械は、警告を出さず、連続的な動脈ポンピングによって塊での失血を起こすことがある。解決策として、上述のカテーテル(図14a-14d)を、永久脈間アクセスへ挿入する単針に取り付ける回路配管コネクタとして実装することができ(単針透析操作モードが必要である)、これは、単血液経路を有する5管式回路コ

10

20

30

40

50

ネクタ 366 としての実施例である。

【0269】

図 15 a 乃至 15 d は、回路プライミング用の本発明にかかるコネクタ 366 を示す図であり、これは、単針透析操作モードで使用する標準透析血液ラインセットと標準医療用輸液ラインから単脈管アクセス針に取り付ける。中央ルーメン 368 を用いて、動脈ポンプサイクルの間は患者から血液を回収し、続く静脈ポンプサイクルでは患者へ血液を注入して戻す。針の接続 370 は、中央ルーメン 368 の一の端部に配置することができる。コネクタ 366 は、動脈血液ラインに接続するように構成された中央ルーメン 368 と液通する動脈血液ポート 372 と、中央ルーメン 368 と液通しており、静脈血ラインに接続するように構成された静脈血ポート 374 と、中央ルーメン 368 と液通しており、動脈ポンプサイクルの間に輸液（例えば、クエン酸塩抗凝血剤）の注入用に動脈輸液ラインに接続するように構成された動脈サイクル輸液ポート 376 と、中央ルーメン 368 と液通しており、静脈ポンプサイクルの間に輸液（例えば、カルシウム）の注入用に静脈輸液ラインに接続するように構成された動脈サイクル輸液ポート 376 と、を具える。動脈及び静脈血液ポート 372、374 と、動脈及び静脈輸液ポート 376、378 は、図に示すように、中央ルーメン 368 から外側に向けて枝分かれしていても良い。更に、針の接続 370 は、回路プライミングのために蓋をするようにしても良い。

10

【0270】

本発明の一の態様によれば、動脈及び静脈輸液ポート 376、378 は、静脈血ポート 372、374 より針接続 370 に近い。この構成によれば、血液は、体外回路に入るときに抗凝血剤を受け取って、回路を離れて、患者に戻るときにカルシウムを受け取る。上述したとおり、静脈輸液ポンプを動脈ポンプサイクルの間オフにして、クエン酸塩輸液ポンプは、静脈ポンプサイクルの間オフにする。

20

【0271】

コネクタ 366 の設計は、血液ライン及び / 又は医療ラインの混乱した接続が、上述の単管式カテーテルとして問題になる限り、同じ利点がある。最も重要な追加の利点は、コネクタ 366 によって単針透析を永久アクセスで行い得ることである。この動作モードは、特に、延長治療セッション（たとえば a、夜間透析と CRRT）に好適であり、ここでは、高血液フローは不要であるが、アクセス針の断接続から致命的な出血が生じるリスクはより大きい。単針モードでは、針が断接続すると、次の動脈（あるいは吸入）サイクルでシステムが回路の動脈リムで空気を検出し、直ちに警告を出して、針の断接続が生じた場合の思いがけない出血のリスクを実質的になくす。

30

【0272】

図 15 a 乃至 15 b に示すコネクタは、対称的な端部を有する血液ラインに、同じ端部を有する輸液ラインを収納する図 15 a のコネクタと、非対称的な端部を有する輸液ラインを収納する図 15 b のコネクタを接続する。図 15 c 乃至 15 d に示すコネクタは、クエン酸塩専用の血液回路を収納し、非対照的な端部を有する血液ラインに、同じ端部を有する輸液ラインを収納する図 15 c のコネクタと、非対称的な端部を有する輸液ラインを収納する図 15 d のコネクタを接続する。最後に、これらの装置は、初期の回路プライミングと安全性のチェックステップを行うときに非常に有効である。全てのラインを接続することができ、針の接続をプライミング溶液ラインに取り付けて、システムのプライミングを行って試験することができる。試験が終了した後は、プライミングラインを取り除いて、針を接続する。

40

【0273】

特別な血液回路、血液回路コネクタ、及び 2 本針用に設計された医療輸液ライン、又は本発明による R C A を用いた従来の二管式透析カテーテルアクセス治療を、図 11 a - 11 b、図 12 a - 12 b、図 13 及び図 16 a - 16 d に示す。

【0274】

図 11 a は、本発明によるコネクタ 380、382（例えばプラスチック）を示す図であり、これは、別の動脈及び静脈針を用いた透析用の標準透析血液ライン（独立した動脈

50

及び静脈血液回路端部)に取り付けるキットとして使用することができる。コネクタ380は、中央ルーメン384と、針接続部386、及び血液が体外回路に入る地点でクエン酸塩あるいはその他の抗凝血剤の注入を行う動脈輸液ポート388を具える動脈コネクタであってもよい。同様のコネクタ382は、雄と雌の逆向きのコネクタを具え、中央ルーメン390、針接続部392、及び血液が患者に戻る地点でカルシウムを注入する静脈輸液ポート394を具える静脈コネクタであってもよい。雄のコネクタと雌のコネクタの方向は、各輸液ラインの開始から終わりまで維持される。上述したとおり、動脈及び静脈輸液ポート388、394の位置は、回路全体を通して抗凝血剤を提供する。図11aは、血液ポート396、398は同じであるが、輸液ポート388、394が異なる構成を示す。図11bは、血液ポート396、398と輸液ポート388、394の双方が異なる構成を有しており、この構成は、クエン酸塩専用の透析血液配管(動脈及び静脈血液回路の端部が異なる)の取り付けに使用することができる。

10

20

30

40

50

【0275】

図12aは、本発明の態様による動脈輸液コネクタ500を示す図であり、このコネクタは、異なる動脈及び静脈針を用いるクエン酸塩専用の透析動脈血ラインに取り付けて使用することができる。中央ルーメン502、針接続504、動脈血液ポート506、及び動脈輸液ポート508を具えている。図に示すように、動脈輸液ポート508とクエン酸塩輸液ライン28、128、228を一ユニットに統合して、事故による抗凝血剤注入の断接続を防止することができる。クエン酸塩輸液ライン28、128、228は、クエン酸塩ポンプ34、134、234(カルシウムポンプではない)によって受けるように構成された特別なキーセグメント510を有していても良く、同様に、クエン酸塩バッグ(カルシウムバッグではない)によって受けるように構成された特別なバッグコネクタ512を有していても良い。この構成は、全回路を通して抗凝血剤を提供し、クエン酸塩が血液回路の動脈リムにのみ確実に注入されるようにできる。

【0276】

図12bは、本発明の対応に係る静脈輸液ラインコネクタ514を示す図であり、これは、別々の動脈及び静脈針を用いて標準あるいはクエン酸塩専用の透析静脈ラインに取り付けて使用される。コネクタ514は、中央ルーメン516、針接続518、静脈血ポート520、及び静脈輸液ポート522を具える。図に示すように、静脈輸液ポート522と、カルシウム輸液ライン42、142、242は、一のユニットに一体化することができ、事故によるカルシウム輸液の断接続を防止することができる。カルシウム輸液42、142、242は、カルシウムポンプ44、144、244(クエン酸塩ではない)によって受けるように構成された特別なキーセグメント524を有していても良く、同様に、カルシウムバッグ(クエン酸塩バッグではない)によって受けるように構成された特別なバッグコネクタ526を有していても良い。クエン酸塩専用の血液配管を用いる場合は、カルシウムは、血液回路の静脈ラインへのみ注入されるようにすることができる。

【0277】

図13は、本発明による一体化した動脈及び静脈医療輸液ライン530、532を有するクエン酸塩専用の血液回路配線を示す。これは、別々の動脈及び静脈アクセス針又は、伝統的な二管式血液透析カテーテルを用いて体外回路を患者に接続するのに使用される。この構成の利点は、コネクタ530、532、血液ライン14、114、214、及び18、118、218、及び輸液ライン28、128、228及び42、142、242を一つのユニットに一体化して、事故によるクエン酸塩又はカルシウム輸液の断接続を防止することができる点である。クエン酸塩輸液ライン28、128、228を動脈コネクタ530と、および、カルシウム輸液ライン42、142、242を静脈コネクタ532と一体化することで、確実に、抗凝血剤が動脈リムの血液回路にのみ入り、カルシウムは静脈リムにのみ入るようになる。

【0278】

図16a 16bは、本発明に係るコネクタ534(例えばプラスチック)を示す図であり、これは、単針透析モードで使用する標準透析血液ラインから単脈管アクセス針へ又

は、単ルーメンカテーテルへ取り付けを行う。コネクタ534は、中央ルーメン536、針接続538、動脈血ポート540、静脈血ポート542、動脈輸液ポート544、及び静脈輸液ポート546を具える。動脈輸液ポート544は、動脈輸液ライン28、128、228と、静脈輸液ポート546は、静脈輸液ライン42、142、424と一体化して、輸液ライン断接続の機会をなくす。図16aは、同じ構成を有する動脈及び静脈血液ポート540、542を示す図であり、図16bは、クエン酸塩専用血液回路端部を収納するといった、異なる構成を有する動脈及び静脈血液ポート540、542を示す図である。

【0279】

上述の実施例において、医療輸液ラインは、硬質プラスチック材料で作ることができる。この材料は、ポンピングサイクルを伴うラインの体積充填における変化を最小に抑え、輸液送達の最大の正確性を保障する。クエン酸塩又はカルシウム輸液溶液バッグへの接続は、ポンピングセグメントと、IV輸液ポンプの空気検出器の上になくなくてはならず、ライン中の空気の検出によって事故による断接続あるいはバッグが空になったことを、直ちに検出することができる。

10

【0280】

本発明に係るRCAに使用することができるカテーテルとコネクタは、抗凝血効率を最大にし、(単針配管コネクタの場合は)12乃至24時間CRTあるいは家庭での夜間透析用に永久脈管アクセスを安全に使用できるようにする。RCA用の単ルーメンカテーテルによって、例えば、伝統的なアクセスカテーテルの配置が強引過ぎる体積過負荷心臓疾患の患者に対する場合など、RCAを用いて分離したUF用に抹消静脈をより一般的に使用できるようになる。高い血流と時間ごとのクリアランスは不要であるが、事故による静脈アクセスの断管がCRTと夜間透析と同様に致命的になるような場合、3管式RCAカテーテル又は単針プラスチックアダプタを使用することができる。各場合において、単一の血管経路と対称又は非対称(非対称の輸液ライン端部を収納するために)のクエン酸塩及びカルシウム輸液配管を伴う。動脈(吸入)血液ポンプサイクルとクエン酸塩輸液ポンプの駆動、及び、静脈(再注入)血液ポンプサイクルとカルシウム輸液ポンプの駆動の正しい調整によって、処理を行った血液が患者に戻る際の、正しい回路抗凝血、並びに、抗凝血の反転が確実になる。アクセス断管が生じた場合、圧力変化が検出される、及び/又は、断管に続いて動脈(吸入)サイクルにおいて血液ラインに空気が入ると、機械が警告を出して、臨床的に有意な失血を防止する。

20

30

【0281】

クエン酸塩及びカルシウムバッグは、異なる、手動で適合しない接続係止機構を具え、うっかりしたバッグの誤接続を完全に防止することができる。更に、クエン酸塩及びカルシウム輸液の総導電度は実質的に異なる。これによって、オンラインクリアランスモニターを介して、あるいは、輸液自体の直接的な導電度測定によってバッグの誤接続の検出を助ける。不適切な流体導電度の存在、従って、これらの配管セグメント中の不適切な流体フローを検出するための何らかの方法による抗凝血剤輸液ライン及びカルシウムプラスチックマグネシウム輸液ラインの導電度モニターは、本発明によって完全に意図されている。

【0282】

本発明による導電度ベースのオンラインクリアランスモニターについて、以下に詳しく述べる。

40

【0283】

総カルシウムとイオン化カルシウム及びアニオンギャップのあるLytes7の6時間毎の実験測定を用いた伝統的な安全性モニタリング(現在の臨床プロトコルで使用されているような)は、時間ごとのクリアランスゴールが高い治療には不十分である。伝統的な実験モニタリングは、時間ごとのクリアランスゴールが高いRCAの安全性を確実なものにするには不十分であるが、この様なゴールは治療の標準になっており、手ごろなコストでのオンライン流体発生によって容易に達成される。しかしながら、処方注意深く記載されており、様々な流体フローと成分が適宜に規定されている場合、クリアランスゴール

50

の高いRCAは、全ての主たる電解質値を正常な範囲に維持するであろう。しばしば合併症の原因となることがあるシステム10、110、210における唯一の変数は、例えば、メンブレインに徐々に詰まるたんぱく質及び/又はファイバ束のクロットに伴うフィルタ性能の低下である。従って、商業的に入手可能なオンラインクエン酸塩及び/又はイオン化カルシウムセンサがない場合、安全な処方を行うオンラインフィルタクリアランス(性能)モニタを、本発明に係るRCAシステム10、110、210用のオンライン安全性モニタリングの実装における患者の安全性に用いることができる。

【0284】

ショックレバー(肝外性)患者における全身クエン酸塩蓄積を防止する安全な処方を書くために、本発明は、クエン酸塩代謝がない状態で発達しうる最大全身クエン酸塩濃度が、どのRRT処方用にも計算される方法を具える。安全な処方を書く原理を以下に示す。本質的に、所定の処方によるRCAの間の最大全身クエン酸塩レベルを、計算する必要がある。使用する略語は、以下のとおりである：

C_{cit} : 抗凝血剤流体中のクエン酸塩濃度

Q_{cit} : 抗凝血剤流体の流速

C_{sys} : クエン酸塩代謝ゼロの患者における定常状態の全身血漿クエン酸塩濃度

C_{ven} : 血液が患者に戻る前の血液回路静脈リム中の血漿クエン酸塩濃度

E : 単一フィルタパス中の、治療液クエン酸塩濃度差の低減比率に対する見かけ上の回路後-抗凝血剤注入動脈血漿クエン酸塩(血漿クエン酸塩抽出比)

D_{cit} : 見かけ上のクエン酸塩血漿ダイアリザンス(計算中に調整 Q_{BCit} として表わす場合は D_{cit}^* 、及び無調整 Q_P として表わす場合は D_{cit})

D_{cond} : 見かけ上の「サマリ導電度溶質」全血液ダイアリザンス(この値は、フィルタ $K_{OAc_{cond}}$ 、 Q_b 、 Q_d 、 Q_{pre} 、 Q_{post} 、及び Q_{uf} から予測する、及び/又は、ナトリウムクエン酸塩ポータスに基づく測定又は伝統的なオンライン導電度ダイアリザンス測定法(高血流治療セッション用)によって決定することができる)

Q_B : 分析した溶質についての有効血流; $Q_{B_{cond}}$ は、導電度についての動脈全血液水流とほぼ同じであり、 Q_{BCit} は、クエン酸塩についての動脈血漿水流とほぼ同じである。クエン酸塩の場合は、「 E 」の計算に、血漿水体積を調節して、自由水が、高張性クエン酸塩抗凝血剤と穏やかな低張性前フィルタオンライン治療輸液(適用可能な場合)とに応じて、 $RBCs$ と血漿スペースの間でシフトするようにし、 D_{cit}^* もこれらの調整を用いて計算される。 $E = D_{cit}^* / Q_{BCit} (= D_{cit} / Q_P)$ が得られると、未調整 Q_P と D_{cit} を用いて、続く C_{sys} の計算を簡単にすることができる。

Q_P : 高張性抗凝血剤輸液の効果のための調整を行っていない動脈血漿フロー(これらのシフトは、 E を計算する間に計上される)

C_{tf} : 治療液中のクエン酸塩濃度

C_{inf} : 前フィルタ補液注入あるいは血液流体コンパートメント間の水のシフト調整前の、抗凝血剤注入の結果としての、動脈血漿クエン酸塩濃度の増加。(これらのシフトは、 E を計算する間に計上される)。 $C_{inf} = C_{cit} / (Q_{BCit} / Q_{cit})$

【0285】

肝外性の患者には、全身クエン酸塩代謝がなく、クエン酸塩クリアランスが体外回路中に単独で存在する。図18は、RCAを行う間の最大全身クエン酸塩レベルの計算を説明する図である。肝外性の患者では、 $C_{sys} = C_{ven}$ のときに定常状態に到達する。変数 E が： $E = C_{inf} / ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf})$ と定義されるのであれば、 $((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf}) * (1 - E) + C_{tf} = C_{sys}$ は正しい。並べ替えると、 $C_{sys} = C_{inf} * (1 - E) / E + C_{tf}$ となる。定常状態では、抗凝血剤の負荷が、 $Q_P * C_{inf} = D_{cit} * ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf})$ であり、血漿水クエン酸塩ダイアリザンスは、抗凝血動脈血漿と治療液間のクエン酸塩濃度勾配によって乗算される。並べ替えると、 $D_{cit} / Q_P = (C_{inf} / (C_{sys} + C_{inf} - C_{tf})) = E$ になる。 D_{cit} は D_{cond} から計算できる。 D_{cond_B} (全血液導

10

20

30

40

50

電度ダイアリザンス)は、オンラインクリアランスモジュールによって測定される。フロー Q_B と Q_P は既知である。最後に、 C_{sys} は、 E 、 C_{tf} 及び C_{inf} から計算する。

【0286】

従って、組み合わせた患者とCRRT回路スペースへ装填した新規のクエン酸塩が、式1に示すように回路廃液中の患者とCRRT回路の組み合わせから取り除かれたネットクエン酸塩と等しくなると、定常状態に達する：

$$1 : \text{クエン酸塩負荷} = Q_P * C_{inf} = D_{Cit} * ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf}) = \text{クエン酸塩除去。}$$

【0287】

クエン酸塩の除去は、クエン酸塩濃度勾配を乗算した見かけ上の血漿クエン酸塩ダイアリザンスの定義による。簡単にするために、 E を計算した後、血液流体コンパートメント間の水のシフトの調整は、 E の計算においてなされているので、この調整を行うことなく、 Q_P と見かけ上の血漿 D_{Cit} を用いる(Q_{BCit} と D_{Cit} に代えて)。

【0288】

並べ替えると、式1*になる：

1* : $(C_{inf} / ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf})) = D_{Cit} / Q_P = E$
 $D_{Cit} / Q_P = D_{Cit} * / Q_{BCit}$ は、測定した総 D_{cond} (以下を参照)から計算できる。 D_{cond} (見かけ上の総血液導電度ダイアリザンス)は、オンラインダイアリザンスモジュールによって測定され、 Q_{Bcond} と Q_{BCit} は既知である。 D_{cond} から D_{Cit} を計算する場合、導電度に関するサマリふるい及び拡散係数の差(1に等しい)に比較した場合の、負に帯電したクエン酸塩とクエン酸塩-Caあるいはクエン酸塩-Mg複合体のサマリふるい及び拡散係数の差(多分、1より少し上)が考慮される。一般的に、 E の低い予測は、オンライン導電度ダイアリザンスがRCAを用いたRRTの間に臨床的に受け入れられる精度(以下に述べる方法で)で測定することができる場合に、オンラインで計算することができる。

【0289】

$E = (C_{inf} / ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf}))$ である E の定義を用い、並べ替えを行うと、式2は正しい。

$$2 : ((C_{sys} + C_{inf}) - C_{tf}) * (1 - E) + C_{tf} = C_{sys}$$

【0290】

代替的に、肝外性の患者では、定常状態は、 $C_{sys} = C_{ven}$ 、換言すると、患者に戻る静脈血血漿クエン酸塩濃度は、新鮮な抗凝血剤を注入する前の動脈(全身)血漿クエン酸塩濃度と等しくなる(最小ネット限界過の影響は無視する)という意味でもある。従って、式2は、 E の初期の定義を用いた異なる論理を用いると以下ようになる。

$$2 : C_{ven} = C_{sys} = ((C_{sys} + C_{inf}) * (1 - E) + C_{tf})$$

【0291】

最後に、式2を解いて C_{sys} を得ると、式3となる。

$$3 : C_{sys} = C_{inf} * (1 - E) / E + C_{tf}$$

【0292】

式3を用いて C_{sys} を計算するいくつかの例を以下に挙げる。CRRT用の前-後-希釈CVVHの間の、実際の最大 E は、約0.75である。治療液がその中にクエン酸塩を有していない場合、($C_{tf} = 0$)であり、 $C_{inf} = 7.5$ mMの非常に強い抗凝血剤を伴う場合でも、 C_{sys} は2.5 mMあるいはそれ以下になる(クエン酸塩の肝臓代謝があれば、もっと低くなる)。治療液が $C_{tf} = 1.2$ のクエン酸塩を有する場合は、 $C_{inf} = 6$ のより少ないが強力な抗凝血剤を用いて、 C_{sys} は3.2 mMあるいはそれ以下になる(クエン酸塩の肝臓代謝があれば、もっと低くなる)。本発明に係るRCAシステム10、110、210を用いる場合は、実用的には最大 E は約0.66である。 C_{inf} は、その定義に従って計算することができ、CitraTEasy 16流体を用い、2リットルの血漿対1リットルのCitraTEasy 16流体の流量比で、8

10

20

30

40

50

mMになる。前 - 希釈液と後 - 希釈液の双方を、 $C_{tf} = 0$ の補液として考えることができる。最大 C_{sys} は、(肝臓代謝があれば)4 mM又はそれ以下になる。

【0293】

前 - 希釈CVVHDFあるいはCRRT用の純粋なSLEDを行う間、実用的には最大Eは、約0.85になる。治療液がその中にクエン酸塩を有している場合、($C_{tf} = 1.2$)であって、 $C_{inf} = 7.5$ の非常に強い抗凝血剤を用いた場合であっても、 C_{sys} は2.7 mMあるいはそれ以下になる(クエン酸塩の肝臓代謝があれば、もっと低くなる)。治療液が $C_{tf} = 0$ で、クエン酸塩を有しておらず、 $C_{inf} = 7.5$ の非常に強力な抗凝血剤を用いた場合、 C_{sys} は1.5 mMあるいはそれ以下になる(クエン酸塩の肝臓代謝があれば、もっと低くなる)。

10

【0294】

高容量前 - 後血液ろ過(HVHF)、間欠血液透析(IHD)又は血液及び治療液の流量が高い後HDFを行う間、最大到達Eは、0.6 - 0.7くらいに低くすることができる。これらの状況下で、抗凝血剤強度、 C_{inf} は約4 - 5 mMに低減されなくてはならず、 C_{tf} は好ましくは0、最大でも0.8 mMでなくてはならない。また、最も高い表面積、フラックス及びこれに伴うcitrate KOAを持つフィルタを用いることができる。これらの変更の全てによって、肝機能がない場合でも C_{sys} は2 - 3の範囲に残る(クエン酸塩の肝臓代謝のない患者は、外来患者の設定に会うことはありそうもないという事実を記載していない)。

【0295】

要約すると、式3では、全ての変数についての制御が可能である。所定の動脈血血漿フローに対して好適なクエン酸塩ポンプ速度を選択することで、 C_{inf} が規定される。治療液濃度を注意深く設計することによって、 C_{tf} を選択することができる。好適な血流と治療液流速、及びこれらの変数から予測される D_{cond} と D_{cit} の値のデータベースを用いることで、フィルタ性能がベースラインから変わらない限り、Eをターゲットの0.6 - 0.9の範囲にプログラムすることができる。この最終的な必要条件は、手順を開始した後のRCAの持続的安全性に重要である。最後に、Eの内輪の見積もりは、 D_{cond} オンラインをモニタし、Eを計算することで、オンラインでモニタすることができる。オンラインのフィルタ性能モニタの必要性は、本発明に係るRCAシステム10、110、210が、CRRTに典型的に使用される低いフローを含めて、全ての血液及び治療液フローで作動するオンラインクリアランスモジュールを有することが必要である。ありうる唯一の例外は、ここでは、全ての対流クエン酸塩クリアランスが非常に信頼性が高く、容易に計算できるので、前 - 及び後 - 希釈血液フィルタの動作モードにある。

20

30

【0296】

本発明には、新規なRCAを用いたRRT用のオンライン導電度ダイアリザンスモニタ(OCM)を提供する。商業的に入手可能なモジュールは、本質的に、新鮮な透析液の導電度を変化させ、使用済み透析液の導電度を連続的に測定することによって、導電度ダイアリザンスを決定する(米国特許第6,702,774号及び第6,939,471号参照)。以前の全ての実装に共通することは、新鮮な透析液のナトリウム濃度を約10%変化させ、使用した透析液の導電度におけるこれらのプログラムされた変化の反映を測定する概念である。このアプローチは、CRRTの低い治療液流速では実現することができない。

40

【0297】

現在入手可能な方法を用いて、新鮮な透析液の成分を代えることは、CRRTに通常使用されている低い透析液流量では非常に長い時間がかかる。変化率は、透析液の流速(Q_d)と、濃縮物混合チャンバと透析液配管の容積 V_m の比、 Q_d / V_m に関連する。CRRTで使用されている低い透析液流速では、透析液のポンピングも間欠的になり、更なる測定の困難が生じる。最後に、アクセス - 、心肺 - 、及び全身再循環の効果は、すべてより顕著になる。クエン酸塩の安全な除去に必要とされるの非常に高い断片的な血漿クリアランスレート(K)では($K \geq$ 血液回路血漿フロー(Q_p)の80%)、新鮮な透析液の導電度の大きな変化でさえも、少量の($<$ 新鮮な流体中の変化の30%)、従って正

50

確に測定することが困難な変化を、廃液の導電度に生じさせる。最後に、理論的には、メンブレインの $K \circ A$ (物質移動面積係数: メンブレイン性能の標準化測定) は、現在の分野の技術を用いて、都合の良いより高い Q_d で決定される。しかしながら、この $K \circ A$ は、これらの低い流量で発達する流体層及びチャンネル効果のため、 $C R R T$ の低い Q_d の値で存在する $K \circ A$ と同じではない。

【0298】

現在の技術は、濃縮したクエン酸ナトリウムのポラス、あるいはその他の導電度溶液を血液回路 12、112、212 の動脈リム 14、114、214 に導入する可能性を利用するものではない。現在の臨床使用における血液透析機は、血液回路上に一体化したナトリウムポンプを有していない。しかしながら、本発明に係る $R C A$ システム 10、110、210 における抗凝血剤の投与に必要なクエン酸塩ポンプ 34、134、234 は、本質的に、濃縮ナトリウム溶液ポンプであっても良く、オンラインの導電度ダイアリザンスをモニタする目的に非常に適している。従って、熟練した技術から基本的に離れて、本発明は、導電度ベースの血液フィルタクリアランスモニタの新規な変形を含み、ここでは、導電度ダイアリザンスが濃縮したクエン酸ナトリウムポンプ 34、134、234 を用いて決定され、クエン酸三ナトリウム注入の小さいポラスを用いて (一定に保たれる、新鮮治療液ナトリウム濃度を調整するのとは逆に)、入ってくる血液クエン酸ナトリウム含有量 (従って、導電度) を調整することができる。このような調整の効果は、クエン酸ナトリウムポラスの効果を実算するための、図 19 に示すような、動脈血血漿クエン酸ナトリウム濃度の正確で直ちに生じる変化であり、図 20a - 20b に示すような、フィルタ廃液のナトリウム含有量と導電度のほとんど直ちに生じる変化である。

10

20

【0299】

特に、図 19 は、血液透析機に入る体外回路の動脈リム中の血漿導電度 ($C_{p i n}$) の計算を示す図である。 C_p 、従って、 $C_{p i n}$ 以外の全てのパラメータは既知であるか、測定された値である。図 20a は、本発明に係るオンラインクリアランスモニタを示す図である。導電度センサ C_1 は、流体がフィルタに (透析液に及び / 又は血液コンパートメントに) 注入される前の治療液ラインに配置することができる。第 2 の導電度センサ C_2 は、透析機の廃液ラインに配置することができる。クエン酸ナトリウムの濃度 (及び、おそらく塩化ナトリウム又は重炭酸ナトリウム)、従って透析機に入る血液血漿の濃度を短期間 ($T_B = t_2 - t_1$; ポラス法) 上げると、ナトリウム濃度、従って、廃液中の測定した導電度、 $C_2(t)$ に対応する反応が生じる。廃液の導電度における過渡的な増加からのデータを用いて、透析機の導電度ダイアリザンスをオンラインで決定することができる。 $C_2(t) - C_1(t)$ (内部 - ポラス) の持続的な差を、正確性はより低い、導電度ダイアリザンスの真に連続的なモニタ、従ってポラス間のフィルタ性能のモニタに使用することができる。 ($C_1(t)$ 、 $C_2(t)$ 、及び $C_{p i n}(t)$) における差は、縮尺どおりではない)。正ポラス法を行う間、 Q_B が低下して、 ($Q_B + Q_{c i t}$) は変わらないように保たれる。

30

【0300】

図 20b は、本発明によるオンラインクリアランスモニタを示す図である。抗凝血クエン酸ナトリウム (及び、塩酸ナトリウム又はそれに伴う重炭酸ナトリウム) の濃度が低下し、透析機へ入る血液血漿の導電度 ($C_{p i n}$) を短期間 ($T_B = t_2 - t_1$; 負ポラス法) 下げると、ナトリウム濃度、従って、廃液中の測定した導電度、 $C_2(t)$ に対応する反応が生じる。廃液の導電度の過渡的な減少からのデータを用いて、透析機の導電度ダイアリザンスをオンラインで決定することができる。 $C_2(t) - C_1(t)$ の差を、正確性はより低い、ポラス間のフィルタ性能の真に連続的なモニタに使用することができる。 ($C_1(t)$ 、 $C_2(t)$ 、及び $C_{p i n}(t)$) における差は、縮尺どおりではない)。また、 A_B と $C_{e f f B}$ は、負ポラス法に期待される負の値である。負のポラス法を行う間、 Q_B が増加して ($Q_B + Q_{c i t}$) は変わらないように保たれる。

40

【0301】

廃液導電度の変化率は、 Q_b / V_f の比に関連する。ここで、 Q_b は動脈血流速であり

50

、 V_f は、フィルタの血液注入量である。この比は、従来技術の記載で述べた Q_d / V_m より大きく、この方法が CRRT 処方において普及している低い流体流速用に確実に用いられる。変化の大きさは、 Q_b / V_d に関連し、通常、血漿導電度の変化の約 50 - 80 % であり、正確な測定が可能である。CRRT 動作モードにおける導電度ボースの 90 - 100 % の断片抽出によって、特に、高 - 低ボース技術を使用すると、心肺及び全身再循環が測定において不十分な効果を有することが予測される。アクセス再循環は、より顕著な効果である。しかし、これは、ヘマトクリットセンサを用いた再循環度の測定によって補正することができる。全体的に、血液サイドボースと、透析液サイドセンサ法によって測定した明らかな導電度ダイアリザンスは、導電度（及び間接的にクエン酸塩と尿素）ダイアリザンスをモニタするための、従来技術と比較して正確な間接的ツールを提供する。しかしながら、この方法は、非常に低い Q_B 値で作用し、患者の塩充填をもたらさず、従来技術を超える改良ではない。

10

【0302】

以下の式は、廃液の導電度の変化から測定した全ての治療モダリティ用の明らかな導電度ダイアリザンスの計算と、真のフィルタ D_{cond} から可変の真のフィルタ $D_{cit m_p}$ ターゲット安全性の計算を示し、これは、測定した D_{cond} から計算することができる。この計算は、新規な導電度ダイアリザンス測定手順の間、アクセス、心肺、あるいは全身再循環がないことを仮定して行われる。

【0303】

これらの導電度ダイアリザンスの計算は、総血液水流として表わすことができる。なぜなら、血漿スペースへの高張性クエン酸塩の注入に続いて、水と尿素がすぐに、赤血球 (RBC) メンブレインをとおし、体外回路中の血漿と RBC スペースとの間で、等張性、オスモル濃度、及び導電度を連続的につり合わせるからである。クエン酸塩のダイアリザンスは、血漿水流と、血漿水ダイアリザンスで表わすべきであり、使用中の高張性クエン酸塩輸液と低張性前 - フィルタ補液注入に応じて RBC スペースと血漿スペース間の一時的な水のシフトも考慮する。この点についての Q_B は、常に、調べている特別な溶質に対する有効血液水フローである。このような必要条件は、当業者には自明であり、このような調整した計算は、全ての変数について示されているわけではないが、本発明によって完全に意図されている。

20

【0304】

第 1 ステップでは、全部の真正フィルタ D_{cond} を得る。（導電度ダイアリザンスの測定と、真正フィルタ D_{cond} の計算に関するアクセス - 再循環及び心肺再循環の効果は後に述べる）。次いで、総見かけ上ダイアリザンスの拡散性ダイアリザンス成分を計算する（適用可能である場合）。拡散性ダイアリザンスがわかると、フィルタの $K_{oAc_{cond}}$ を計算することができる。 $K_{oAc_{cond}}$ は、導電度及びクエン酸塩に関する既知の一定の拡散係数に基づいて、 $K_{oAc_{cit}}$ に変換される。 $K_{oAc_{cit}}$ 、 $Q_{BC_{cit}}$ （血液全体の流体スペースと前 - フィルタ補液フローとの間の水のシフトを調整したときの）及び Q_D を用いて、総見かけの D_{cit}^* の拡散成分を計算する。最後に、総 D_{cit}^* は、以前に計算した拡散成分に、対流性ダイアリザンス成分（適用可能であれば）を加えることによって得られる。 D_{cit}^* がわかると、RCA 用の安全な処方を書くことに関してここに示すように、 E_{cit} 及び最大 C_{sys} を決定することができる。

30

40

【0305】

これらの式で使用されている用語は以下のとおり定義される：

Q_B : 有効動脈血水流 ($Q_{BC_{cond}}$ 、 $Q_{BC_{cit}}$ 、クエン酸塩用に調整された動脈血漿水流)

Hgb : 動脈血中のヘモグロビン濃度

Q_p : 動脈血漿フロー

C_p : クエン酸塩輸液を行うことなくフィルタに入る血漿水中の「導電度溶質」濃度

$C_{pin}(1)$: 正常なクエン酸塩輸液レートでフィルタに入る結晶中の「導電度溶質」濃度

50

$C_{pin}(t)$: 「 t 」時点におけるクエン酸塩ポータス中にフィルタに入る結晶中の「導電度溶質」濃度

$C_{pin}(B)$: クエン酸塩ポータス中のフィルタに入る結晶中の「導電度溶質」濃度

C_{cit} : クエン酸塩抗凝血剤中の「導電度溶質」濃度

$Q_{cit}(1)$: 正常状態の間のクエン酸塩抗凝血剤の流速

$Q_{cit}(B)$: 一時的なクエン酸ナトリウムポータスの間のクエン酸塩抗凝血剤の流速

Q_{pre} : 前 - フィルタ補液の流速

Q_{post} : 後 - フィルタ補液の流速

Q_d : 透析液流速

Q_s : 総置換流体流速

Q_{uf} : ネット限外ろ過 (負の流体バランスゴールとクエン酸塩及びCa輸液レートを加えたもの)

Q_{tf} : 総治療液流速 ($= Q_d + Q_s$)

$C_{eff}(1)$: ベースラインクエン酸塩抗凝血状態間の廃液の「導電度溶質」濃度

$C_{eff}(t)$: 時間「 t 」における、一時的なクエン酸ナトリウムポータス間の、廃液中の「導電度溶質」濃度

A_B : 抗凝血剤ポンプによって送り込まれたクエン酸ナトリウムポータスに応じて廃液中に現れる「導電度又は溶質」の増加総量

T_B : クエン酸塩ポータスを送出するためにより高速で稼動するクエン酸塩ポンプの正確な持続期間

$D_{ceff}(B)$: クエン酸塩ポータス中の、時間平均廃液「導電度溶質」濃度の増加

$C_{eff}(B)$: クエン酸塩ポータス中の、時間平均廃液「導電度溶質」濃度

C_{tf} : 新鮮治療液の「導電度溶質」濃度

D_{cond} : 測定に基づくクエン酸ナトリウムポータスによって決定した「導電度溶質」ダイアリザンス

D_{cit} : 計算したクエン酸塩ダイアリザンス (計算中に調整した Q_{Bcit} について表わす場合は、 D_{cit}^* 、未調整 Q_p について表わす場合は、 D_{cit})

D_{diff} : 測定した総ダイアリザンスの計算上の拡散成分 ($D_{diffcond}$ 、 $D_{diffcit}$)

KoA : 物質移動領域係数 ; 溶質に特定したフィルタ性能の測定 (KoA_{cond} 、 KoA_{cit})

S : サマリ溶質ふるい係数 S_{cond} 、 S_{cit}

a : サマリ溶質拡散係数 ($Bibbs - Donnan$ ファクタ ; a_{cond} ; a_{cit})

【0306】
血液及び新鮮治療液と使用済み治療液のサマリ導電度は、本質的に、これらに付随する小さな溶質 (クロリド、重炭酸塩、リン酸塩及びクエン酸塩) アニオンを伴うナトリウムイオンによって提供される。式 (1) は、ベースライン操作状態 (従来技術から変形した) に基づいて、見かけ上の導電度ダイアリザンスを規定する。

$$D_{cond} = (Q_d + Q_s + Q_{uf}) \frac{(C_{eff1} - C_{tf})}{a_{cond} (C_{pin1} - C_{tf})} \quad (1)$$

【0307】

この計算において未知の C_p (C_{pin1} に影響する) の効果を大きく低減するには、ポータス法を使用することができる。正確さを最大にするためには (血液ポンプの精度によって可能となる)、クエン酸塩ポータスの間に、このポータスによる Q_B を一時的にベースライン抗凝血剤輸液レート差 ($Q_{citB} - Q_{cit1}$) (抗凝血剤溶液をどのように濃縮するかによってベースライン Q_B を超えて約 1 - 5% 減少する) まで減らすことによって、総フィルタ血液水流、 $Q_b + Q_{cit}(B)$ を、一定に保ち、 Q_{tf} を変わらない状態に保つ。このような条件下では、 D_{cond} は、ポータスの間、実際は一定になる

10

20

30

40

50

。

【0308】

クエン酸塩ポラスが与えられると、時間の関数としての廃液の導電度、 $C_{eff}(t)$ は、図20aに示すように、最初は上昇し、次いで下がる。(図20bに示すようにクエン酸塩輸液を減らすことによって実装した負のポラス法も可能である)。ベースラインからの導電度の変化($C_{eff}(t) - C_{eff}(1)$)、を、ポラスが開始した時点 t_1 から、ポラス後、廃液の導電度がベースラインに戻った時点である t_3 までの dt で積分し、これをクエン酸塩ポラス輸液期間、 T_B で除すると、ポラス $D_{C_{eff}B}$ に対応するベースラインに対する廃液導電度の時間平均増加が生じる。この値を $C_{eff}(1)$ に加えると、クエン酸塩ポラス中の時間平均廃液導電度、 $C_{eff}(B)$ が生じる。

10

【0309】

このように $C_{eff}(B)$ を定義することによって、ポラスから全てのデータを集めた後の式(2)は正しい。

$$D_{cond} = (Q_d + Q_s + Q_{uf}) \frac{(C_{eff}B - C_{tf})}{a_{cond}(C_{pin}B - C_{pin}1)} \quad (2)$$

【0310】

「仮定のサマリ溶質」導電度を調べているときの、 a_{cond} が1に等しいことは知られている。式(1)及び(2)は、 C_{tf} をなくすように並べ替えや組み合わせができ、その結果は式(3)になる：

20

$$D_{cond} = (Q_d + Q_s + Q_{uf}) \frac{(C_{eff}B - C_{eff}1)}{a_{cond}(C_{pin}B - C_{pin}1)} \quad (3)$$

【0311】

式(3)では、全ての変数を機械に設定する(Q_d , Q_s 及び Q_{uf})、あるいは測定して計算する($C_{eff}B$, $C_{eff}1$)。分母($C_{pin}B - C_{pin}1$)は、式(4)、(5)及び(6)から以下のように計算することができる(高張性クエン酸ナトリウム抗凝血剤輸液とそれに続く低張性治療液露出に応じた、血液中の赤血球体積と血漿体積間での一時的及び完全な浸透圧変化による水分の移動の切り替えは無視する)(図19、20a、20b参照)：

30

$$C_{pin}1 = \frac{(Q_b \cdot C_p) + (Q_{cit}1 \cdot C_{cit})}{(Q_b + Q_{cit}1)} \quad (4)$$

【0312】

同様に、上述したポラス間に Q_B が低下する場合、式(5)になる：

40

$$C_{pin}B = \frac{(Q_b - Q_{cit}B + Q_{cit}1) \cdot C_p + (Q_{cit}B \cdot C_{cit})}{(Q_b + Q_{cit}1)} \quad (5)$$

【0313】

($C_{pin}B - C_{pin}1$)を表わすのに式(4)と(5)を用いると、並べ替えた後式(6)になる

$$(C_{pin}B - C_{pin}1) = \frac{(Q_{cit}B - Q_{cit}1)(C_{cit} - C_p)}{(Q_b + Q_{cit}1)} \quad (6)$$

50

【0314】

式(6)では、 C_p 以外の全ての変数は既知である。しかしながら、ヒトの血漿の電解質成分従って、導電度は、厳密に調整されているので、一のアプローチでは、 C_p は、 $14\text{ mS} \pm 1.5\text{ mS}$ にほぼ等しいと仮定される。この仮定を計算に導入したときの相対誤差範囲は、 C_{cit} の値に依存する。この C_{cit} 値が非常に大きければ(追加塩酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウムを加えた高濃度のクエン酸塩溶液)(550 mM 又はそれ以上のナトリウム含有量)、推定 C_p によって生じる誤差は最大で $\pm 1 - 3\%$ になる。このような誤差は、治療によって数時間患者の血漿電解質成分を正常値に戻したときに更に減り、 C_p は正常値である 14 mS に近づく。 C_p が未知であるという問題の第2の解決策では、式(6)に記載したように C_p の仮定値を用いて D_{cond} を最初に計算し、次いで式(3)を計算する。計算した D_{cond} を式(1)に代入し、式(1)を解いて C_{pin1} を求める。次いで、 C_{pin1} を式(4)に代入し、式(4)を解いて C_p を求める。このようにして導出した C_p を式(6)に再度代入して、式(6)を再度解いて($C_{pinB} - C_{pin1}$)を求める。次いで、この値を式(3)に再度代入して、 D_{cond} を再計算する。これらのステップは、 D_{cond} と C_p の個々の最終値が 0.1% 以内に近づくまで、コンピュータモジュールによって再帰的に実行することができる。最後に、この技術の第3の変形が意図されており、その間に、動脈及び静脈血ラインにおいて、血液と直接接触することなしにあるいは滅菌性をひどく損なうことなく、導電度を測定する。これによって、クリアランス測定の最大精度を得ることができるが、新規な検出エレメントを必要とする。

10

20

【0315】

式(6)から得た値を用いて、式(3)を解いて D_{cond} の値を得ることができる。導電度ダイアリザンスとして求めたこの D_{cond} の値は、ニュートラルな非イオン性溶質、尿素、あるいはサマリ電荷中性の「仮定サマリ導電度溶質」に比べて、 $Gibbs - Donn an$ 効果が負イオン対正イオンの動きにどのように影響するかを考慮して、尿素及びその他の少量の溶質についての血液クリアランスの値に変換することができる。見かけ上のあるいは総 D_{cond} 導電度ダイアリザンスがわかると、従来技術で述べた、文献に公開されているとおり、拡散性ダイアリザンス、 $D_{diff cond}$ 成分を計算することが可能である(しかし、存在するのであれば、以下に述べるように、なんらかのアクセス再循環の影響をまず取り除く必要がある)。

30

【0316】

ネット限外ろ過(Q_{uf})を用いた間欠的血液透析の間、及び Q_{post} 補液レートと Q_{uf} ネット限外ろ過を用いた前 - 希釈血液透析ろ過の間の何らかの溶質について、式(7)を用いて D_{diff} を得る(ここで、 Q_B は特定の溶質について有効な血液水流であり、その溶質に特定のふるい係数、 S を使用すると仮定する)：

$$D_{diff}(\text{postHDF}) = (Q_b) \frac{D_{Total} - S(Q_{post} + Q_{uf})}{Q_b - S(Q_{post} + Q_{uf})} \quad (7)$$

40

【0317】

Q_{pre} 補液レートと Q_{uf} ネット限外ろ過を用いた前 - 希釈血液ろ過の間の、何らかの溶質について、式(8)を用いて D_{diff} を得る(ここで、 Q_B は、 RBC と血漿スペース間の水移動の効果と、前フィルタ交換流量の注入の効果とを補正した特別な溶質についての有効血液水流であると仮定する)、この溶質の特別なふるい係数、 S を使用する：

$$D_{diff} \text{preHDF} = (Q_b + Q_{pre}) \frac{\left(\frac{(Q_b + Q_{pre})}{Q_b} D_{Total} - S(Q_{pre} + Q_{uf}) \right)}{(Q_b + Q_{pre} - S(Q_{pre} + Q_{uf}))} \quad (8)$$

50

【0318】

式(8)は、前-希釈血液フィルタをネット限外ろ過を用いた単純な透析の特別なケースであると考え、式(7)から推定することができ、ここでは、新しい Q_b^* が $Q_b + Q_{pre}$ と等しく、前-希釈の補正した D_{Total}^* は、 $D_{Total} \cdot ((Q_b + Q_{pre}) / Q_p)$ と等しく、ネット限外ろ過は、 $Q_{pre} + Q_{uf}$ になる。同時前-希釈と後-希釈血液ろ過の特別な場合において、 $Q_d = 0$ であり、溶質ふるい係数が S であれば、式(3)を当てはめると：

$$D_{Total} = (Q_{pre} + Q_{post} + Q_{uf}) \cdot ((C_{effB} - C_{eff1}) / (S \cdot (C_{pinB} - C_{pin1})))$$

【0319】

この動作モードは透析を含んでいないので、 D_{diff} はゼロであり、計算されず、 D_{Total} は以下のように表わすことができる。

$$D_{Total} = S \cdot (Q_{pre} + Q_{post} + Q_{uf}) \cdot (Q_b / (Q_b + Q_{pre}))$$

【0320】

これから：

$$D_{TotalCit} = D_{TotalCond} \cdot (S_{Cit} / S_{Cond}) \cdot (Q_p / Q_B) \cdot ((Q_B + Q_{pre}) / (Q_p + Q_{pre}))$$

【0321】

これらの式から、少量溶質の見かけ上のダイアリザンスの低下は、目的総限外ろ過である $Q_{pre} + Q_{post} + Q_{uf}$ が達成される限り、 S が大きく変わらなければ、純粋な対流腎代償療法では生じそうもない。 S の変化は、純粋な対流血液純化を伴う小さな溶質の動きに非常に予測可能な性質があるため、起こりそうにない。個々の溶質のダイアリザンスは、そのふるい係数 S と総限外ろ過速度を知ることによって計算できる。(見かけ上の S の値は、前-希釈(Q_{pre})と後-希釈(Q_{post})補液流速の比率に応じて電氣的にチャージした溶質について穏やかに変化することがあり、これは、 Q_{pre} 及び Q_{post} 流体フローの様々な非についての治療液成分を選択する場合に、電解質の質量バランスの計算に考慮しなければならない。)

【0322】

所定の(有効) Q_b と Q_d において測定した総 D_{Cond} から $D_{diffCond}$ を決定すると、フィルタメンブレインの KoA_{Cond} を文献に公開されているように計算することができ(式(9.1)と(9.2))、フィルタ製造者によって提供される及び/又はローカルユーザの経験によって生体内で設定される期待値と比較できる。

【0323】

純粋な透析と、後-希釈HDFでは、式(9.1)：

$$KoA_{Cond} = \left(\frac{Q_b \cdot Q_d}{(Q_b - Q_d)} \right) \cdot \ln \left(\frac{Q_d(Q_b - D_{diff})}{(Q_b)(Q_d - D_{diff})} \right) \quad (9.1)$$

【0324】

前-希釈HDFでは、式(9.2)：

$$KoA_{Cond} = \left(\frac{(Q_b Q_{pre}) Q_d}{(Q_b + Q_{pre} - Q_d)} \right) \cdot \ln \left(\frac{Q_d(Q_b + Q_{pre} - D_{diff})}{(Q_b + Q_{pre})(Q_d - D_{diff})} \right) \quad (9.2)$$

【0325】

治療パラメータを所定のフィルタについて変化しないよう維持する一方で、時間を関数として測定した KoA_{Cond} の変化によって、フィルタ性能の低下とすぐに生じそうなクロッキングを検出できる。 KoA_{Cond} は、式(9.3)に示すように、 KoA_{Cit} に変換される。

10

20

30

40

$$K_{oACit} = \frac{K_{oA} \text{Cond} \cdot a_{Cit}}{a_{\text{Cond}}} \quad (9.3)$$

【0326】

K_{oACit}を知ることによって、式(10.1)と(10.2)に示すように、クエン酸塩についての有効Q_{BCit}と、上述のQ_{pre}およびQ_d流体流速から、D_{diffCit}の計算ができる。純粋透析と前希釈HDFでは、式(10.1)が用いられる。ここで、Q_BはQ_{BCit}であり、K_{oA}はK_{oACit}である：

$$D_{\text{diffCit}} = Q_{\text{BCit}} \frac{e^{K_{oA} \frac{(Q_d - Q_b)}{(Q_d + Q_b)}} - 1}{e^{K_{oA} \frac{(Q_d - Q_b)}{(Q_d + Q_b)}} - \frac{Q_b}{Q_d}} \quad (10.1)$$

10

【0327】

前希釈HDFでは、式(10.2)が用いられる。ここで、Q_BはQ_{BCit}であり、K_{oA}はK_{oACit}である：

$$D_{\text{diffCit}} = (Q_b + Q_{\text{pre}}) \frac{e^{K_{oA} \frac{Q_d - (Q_b + Q_{\text{pre}})}{Q_d + (Q_b + Q_{\text{pre}})}} - 1}{e^{K_{oA} \frac{Q_d - (Q_b + Q_{\text{pre}})}{Q_d + (Q_b + Q_{\text{pre}})}} - \frac{(Q_b + Q_{\text{pre}})}{Q_d}} \quad (10.2)$$

20

【0328】

最後に、取得したD_{diffCit}を式(7)又は(8)に、Q_{pre}又はQ_{post}とQ_{uf}の値を適宜用いて代入し、これらの式を解いて、総D_{Cit}*を得る。ここで、Sふるい係数は、クエン酸塩S_{Cit}について特定される。得られた総D_{Cit}*を用いて、E = D_{Cit}* / Q_{BCit}を得る。得られたEによって、RCAについての安全方に関してここで述べたとおり、安全性パラメータであるC_{sys}の計算ができる。

【0329】

要約すると、本発明による新規な動脈回路リム血液ポータス法において、導電度ダイアリザンスは、血液フィルタに入る入力血漿導電度の正確に計算した変化を含めること及び、フィルタ廃液中の応答を測定することによって測定することができる。導電度ダイアリザンスは、上述の式に示すようにクエン酸塩ダイアリザンスに変換することができる。このような変換の実現可能性は、導電度とクエン酸塩に関する拡散性係数の生体内比率に依存する。この比率は、約3、及び2乃至4の範囲内になることが予測される。クエン酸塩ダイアリザンスは、所定の治療処方に伴ってありうる最大全身クエン酸塩レベルを規定する。これは、維持しモニタすることが望まれる安全性パラメータである。この技術の変形例では、入力溶質濃度の増加が望まれない場合は、入力溶質濃度における計算した低下を導入し、フィルタ廃液の導電度の変化を測定することで、導電度ダイアリザンスを測定することができる。これらの式は全て変わらない。なぜなら、式(3)の(C_{effB} - C_{eff1})と(C_{pinB} - C_{pin1})は両方とも、入力濃度が低下すると負になるからである(Q_Bは適宜増加する)(図20b)。

30

40

【0330】

既知の変化を透析機入力血液成分に誘発する方法は、血液フィルタの廃液の成分中の測定可能な変化を、血液フィルタのダイアリザンスを測定し、クエン酸塩ダイアリザンスを計算するのに用いることができる。このことは、本発明によって完全に意図されている。本発明は、入力血液成分中に変化を誘発し、フィルタ出力血液成分でのその効果を測定する方法も意図している。

【0331】

オンライン導電度ダイアリザンスでのアクセス再循環の効果も、本発明による方法で測定することができる。以下では、伝統的な新鮮透析液導電度ポータス法対本発明の回路動脈リム血液ポータス法(図21)で実行した場合の、オンライン導電度ダイアリザンスに

50

基づくフィルタクリアランスの測定でのアクセス再循環の別の影響について検討したものである。以下のとおり推察される。

【0332】

1) *Kidney International*, Vol. 66, Supplement 89 (2004)に記載されているような、高/低ステップ機能で実行可能な場合、透析液ポータス法は、現在可能なアクセス、並びに心肺再循環 (D_{eff2}) の効果を含む回路の有効なダイアリザンスと同じであると考えられ、全身導電度再循環は無視できると仮定される。

【0333】

2) このアクセス再循環は、ヘマトクリットセンサ (血液希釈) あるいは熱センサ (熱希釈) ベースの方法で、オンラインクリアランス測定に先立って測定される。

10

【0334】

3) 静脈カテーテルアクセスを用いる場合、アクセス再循環が存在する (D_{eff1})。両方法で、再循環で代替される前に、真のフィルタダイアリザンス、 D_{Filter} の計算ができる。

【0335】

4) 永久アクセスを用いる場合、少なくとも、最大300ml/分の回路血液フローで、我々の血液ポータス法の方法は D_{Bols} を測定する。有意な全身及び心肺再循環が我々の方法とともに存在しないことを仮定して (これは、単一経路導電度抽出 $\geq 80\%$ で、 $Q_B \leq 300$ ml/分であれば妥当である)、アクセス再循環の測定によって、真のフィルタダイアリザンス D_{eff} , 並びにアクセス再循環によってのみ代替される有効ダイアリザンス D_{eff1} を抽出することができる。これは、クエン酸塩動態の計算に必要なデータである。

20

【0336】

5) 永久アクセスでは、透析液ポータス法で、 D_{eff2} を測定する。心拍出力COがない状態では、アクセス再循環Rと永久アクセス血流 Q_{AC} が測定される場合でも (例えば、逆血液ラインコネクタデバイスと、血液希釈又は熱希釈法を使用して)、 D_{Filter} は計算できない。

【0337】

これらの式で使用されている用語は以下のとおり定義される。ここで、計算は図21に記載されている：

30

Q_B : 導電度についての有効動脈血水流 (Q_{BCond})、クエン酸塩用に調整された動脈血血漿水流 (Q_{Bcit})

Hgb : 動脈血中のヘモグロビン濃度

Q_{AC} : 導電度についての有効アクセス全血液水流 (Q_{ACCond})、クエン酸塩用に調整された動脈血血漿水流 (Q_{ACcit})

C_{AC} : アクセスにおける血漿水中の「導電度溶質」濃度

C_{ArtR} : 再循環により変更されたときの、フィルタ (前 - 希釈除去) に入る血漿水中の「導電度溶質」濃度

C_{ArtRS} : 再循環により変更されたときの、フィルタ (前 - 希釈除去) に入る血漿水中のアクセス動脈血からの「導電度溶質」濃度

40

C_{ArtRB} : 再循環により変更されたときの、フィルタ (前 - 希釈除去) に入る血漿水中の動脈リムポータス輸液からの「導電度溶質」濃度

C_{Ven} : フィルタを出てゆく血漿水中の「導電度溶質」濃度

Q_B : クエン酸ポータス中の血液回路の動脈リムに入る血漿を超える、フィルタに入る血漿中の「導電度溶質」濃度のステップアップ

Q_{cit} : クエン酸塩抗凝血剤中の「導電度溶質」濃度

$Q_{cit(B)}$: 一時的なクエン酸ナトリウムポータス中のクエン酸塩抗凝血剤の流速

Q_{pre} : 前 - フィルタ補液の流速

Q_{post} : 後 - フィルタ補液の流速

50

Q_{uf} : ネット限外ろ過

Q_R : 再循環回路静脈リム血液

R : $R = Q_R / Q_B$ で定義される再循環率

D_{Filter} : 真のフィルタ「導電度溶質」ダイアリザンス

D_{eff2} : アクセス及び心肺再循環による影響を受けて決定し、透析液ポースペースの測定によって決定した有効「導電度溶質」ダイアリザンス

D_{Bolus} : アクセスによる影響は受けるが心肺再循環による影響を受けずに決定し、透析液ポースペースの測定によって決定した有効「導電度溶質」ダイアリザンス

D_{eff1} : アクセス再循環についてのみ補正を行った D_{Bolus} から決定した「導電度」ダイアリザンス

10

【0338】

図21は、永久アクセス(図に示す;しかし、計算はカテーテルアクセスに完全に適用可能である)再循環の新鮮透析液導電度ポースペースのオンラインダイアリザンス測定($D_{effective}$)対回路動脈リム血液導電度ポースペースのオンラインダイアリザンス測定(D_{Bolus})の比較を示す図である。 D_{Filter} は、この影響を伴う、あるいはアクセス再循環を除去した真正フィルタダイアリザンスである。心肺及び全身循環は無視する。 R は、 Q_R / Q_B と等しく、血液希釈法又は熱希釈法によってオンラインで測定できる。

【0339】

式1:

20

$$DBolus = \frac{DFilter}{1 - R \cdot \left(\frac{Q_B - DFilter}{Q_B - Q_{UF}} \right)}$$

これは、 R アクセス再循環を伴う D_{eff1} と D_{Filter} 間の関係を示す。 D_{eff1} は、心肺再循環を無視するか、静脈カテーテルアクセスを伴う場合のように心肺再循環がない場合、透析液ポースペース法で測定できる。これは以下のようにして計算される。

1.1) $D_{effective} * C_{Ac} = C_{ArtRS} * D_{Filter}$

30

1.2) $C_{ven} = C_{ArtRS} * (Q_b - D_{Filter}) / (Q_B - Q_{UF})$

1.3) $C_{ArtRS} = R * C_{ven} + (1 - R) * C_{Ac}$

1.4) $C_{ArtRS} = C_{Ac} * (1 - R) / (1 - R * (Q_b - D_{Filter}) / (Q_B - Q_{UF}))$

【0340】

式2:

$$DBolus = \frac{DFilter}{1 - R \cdot \left(\frac{Q_B - DFilter}{Q_B - Q_{UF}} \right)}$$

40

これは、 R アクセス再循環を伴う D_{Bolus} と D_{Filter} との関係を表す。 D_{Bolus} は、心肺再循環を無視するか、静脈カテーテルアクセスを伴う場合のように心肺再循環がない場合、透析液ポースペース法で測定できる。一般的に、表面積が大きく、フラックスフィルタが高く、 Q_B が ≤ 300 で、 Q_D が Q_B の $150 - 200\%$ の場合、この方法を用いる。 R は、血液希釈あるいは熱希釈法を用いてオンラインで測定される。式2は、本発明による新規なものであり、以下の通り引き出される。

2.1) $D_{Bolus} * C_B = C_{ArtRB} * D_{Filter}$

2.2) $C_{ven} = C_{Art} * (Q_b - D_{Filter}) / (Q_B - Q_{UF})$

2.3) $C_{ArtRB} = R * C_{ven} + (1 - R) * C_{Ac} + C_B$

50

2.4) $CAC = 0$ (単一経路ポータス抽出が $\geq 80\%$ の場合、あるいは、再循環の効果をポータスに分離して認められる場合、妥当である)

2.5) $CArtRB = CB / (1 - R((Qb - Dfilter) / (QB - QUF)))$

【0341】

式2.1と2.5を組み合わせ、並べ変えると、式2になる。

【0342】

式3:

$$Dfilter = Dbolus \cdot \frac{(1 - R) - \frac{Q_{UF}}{Q_B}}{1 - R \cdot \left(\frac{Dbolus}{Q_B} \right) - \frac{Q_{UF}}{Q_B}} \quad 10$$

この式は、単純な並べ替えと、Dfilterの解によって式2から得られる。Dfilter導電度ダイアリザンスは、拡散成分と対流成分に分けることができ、核酸成分はクエン酸塩拡散ダイアリザンスと、最後に上述したように計算したサマリクエン酸塩ダイアリザンスに変換される。結果として、Dbolusクエン酸塩とDef1クエン酸塩を、クエン酸塩の血漿水流としての有効QBを用いて計算することができる。

20

【0343】

式4:

$$Deffective = Dbolus \cdot (1 - R)$$

この式は、式1と2から続く。上述したように、Dbolusは、本発明による新規な血液ポータス法によって測定される。Deffective(Def1)は、測定したRの値を用いて計算できる。静脈カテーテルアクセスが使用されていれば、Def1は、有効尿素クリアランスと等しくなるであろう。Def1は、永久(動脈アクセス)が使用される場合の心拍出量の補正を含む有効尿素クリアランスである、Def2に変換されなくてはならない。

30

【0344】

式5:

$$Def2 = (1 / (1 + Def1 / (CO - QAC))) * Def1$$

上述したとおり、永久アクセスでは、透析液ポータス法でDef2を測定する。本発明による血液ポータス法は、Dbolusを測定し、アクセス循環Rが測定されれば、Def1の計算を行うことができる。最後に、永久アクセス血液フローQACが測定されれば(例えば、逆血液ラインコネクタデバイスと、血液希釈技術あるいは熱希釈技術を用いて)、式5によっていくつかの単純な並べ替えによって心拍出量COを計算することができる。

40

【0345】

式6:

$$CO = ((Def1 * Def2) / (Def1 - Def2)) + QAC$$

【0346】

本発明の方法によれば、臨床的に有益な精度をもって、心拍出量の測定を行うことができる。本発明は、適宜のセンサ装置、アクセス接続反転装置、及び治療期間中に患者の心拍出量を測定する永久アクセスの挿管が付いた透析機にこの方法を使用することを意図している。

【0347】

本発明に係るオンラインセンサシステム(OSS)について以下に述べる。

【0348】

50

近年は、センサ技術の分野が大きく成長してきた。グルコース、電解質、巨大分子を含む様々な物質を測定する様々な新しいセンサがある。これらのセンサのほとんどは、非常に小さな流体サンプルと共に動作するようなスケールで製造することができる。これらのセンサをヒトの臨床使用に移行するに際しての最も大きなハードルは安全性であり、ヒトの血液あるいは組織液体と直接接触するデバイスの調整の問題を解決しなければならない。本発明は、下流側センサデバイスによる分析用の血漿限外濾過液を生成するサンプリングデバイスとしてこの問題を解決するように設計されたオンラインセンサシステム(OSS)を提供しており、これによって、血流中のあらゆるフィルタ可能な物質の間接的測定が可能である。

【0349】

OSSに配置されたセンサは、ヒトの血液と直接接触しない。代わりに、これらのセンサは、循環する血液の限外濾過によって得られた流体サンプルを分析する。化学分析用に少量の限外濾過液を抽出するのに使用することができrOSS400のベーシック血液濾過回路の図が、図22に示されている。血液は、患者のアクセスカテーテル20、120、200から、ポンプ22、122、222で回路へ引き込まれる。注入ポンプ34、134、234は少量の注入溶液(例えば、抗凝血剤)を血液に加えて、回路にクロットが生じないようにする。したがって、ここでは、血液が血液フィルタ16、116、216を通過して、患者に戻る。少量の流体である、限外濾過液は、血液フィルタ16、116、216を通過する血液から限外濾過ポンプ26、126、226によって抽出される。血液フィルタ16、116、216は、ミニチュア血液フィルタであるか、あるいは単純な2コンパートメント血液フィルタであっても良い。限外濾過液の化学成分は、センサアレイ56、156、256を用いて単一の検体又は複数の異なる検体を求めて分析される。血液中のこの検体の濃度を次いで決定する。なぜなら、血液の希釈が既知であり(通常、10%以下である)、血液フィルタ16、116、216を通る溶質のふるい掛りが既知であるためである。OSS400は、身体液体から限外濾過液を抽出する何らかの既存の装置に実装できる。クエン酸塩、カルシウム、マグネシウム、グルコース、イヌリン、およびパラアミノ馬尿酸(PAH)の患者の血漿レベルを測定する、OSSとしてのCRRT回路の特別なアプリケーションが本発明によって提供される。CRRTを受けていない患者用に、小さい(例えば2×3インチのサイズ)OSSシステムについてここで述べる。このシステムは、末梢静脈カテーテルに取り付けて、十分な抗凝血剤と限外濾過液を保存して、24時間の間欠的、時間ごとの操作を行う間に、1時間に1-2mlの限外濾過液を提供することができる。このようなサンプルサイズは、新規なセンサ技術により適合する。

【0350】

本発明に係るOSSの利点の一つは、限外濾過液が測定後に廃棄されるため、非常に安全なことであり、従って、回路のセンサアレイ56、156、256部分において生じうる汚染あるいはアレルギー誘発物質は、患者に接触することができない。血液中の献体検出用のデバイスが発達してきたが、これらのデバイスは、体外膜型人工肺あるいは血液透析機などの静脈フローデバイスとこのデバイスを接続することによって生体内でセンサを血液に直接接触させる。ヒト血液と接触するセンサは、滅菌が必要であり、患者に対するリスクを最小にするために安全な手順を遵守する必要がある。ヒト血液との接触によって、センサに生物付着が生じ、これがセンサの性能を低下させる可能性がある。劣化を防ぎ、性能を改善するためにセンサ表面にコーティングを行うことは、患者の拒絶反応が生じるリスクが増える。血液に接触するセンサは、FDA試験を介して、患者に過敏症を生じさせないようにする必要が生じる。本発明に係るOSS400は、血液の限外濾過液を使用しているため、血液に残るタンパク質などの巨大分子がセンサ表面に付着して、これによってセンサの性能を低減させることがない。OSS400は、限外濾過液がセンサ56、156、256を通過したら完全に廃棄されるので、過敏症テストの必要性をなくす。OSS400の使用は、テストと開発の双方において、あるいはルーチンの患者のケアにおいて、特別なセンサの開発をヒトの臨床使用へ移行させる時間を顕著に早めるものである

10

20

30

40

50

。

【0351】

本発明によるOSS400は、様々な実装ができる。一の実施例では、OSS400は、使用が容易で、入院患者に（おそらく、24 - 48時間の外来患者にも；化学ホルター心電計として）直ちに適用できるコンパクト装置（例えば2×3インチのサイズ）として提供されている。この形のOSS400は、患者の静脈血にアクセスするための小型ペリフェラルIVを必要とするのみであり、安全な血漿サンプリングデバイスとして作動するよう設計される。別の実施例では、OSS400は、フルサイズのCRRT機OSSとして提供される。このような回路中の廃液ライン24、124、224は、OSS400のセンサレイ56、156、256のサンプルを提供する。重要なことは、この実装において、単純な血漿濃度測定を超えて、様々な物質の腎臓や肝臓クリアランスの測定を含む、より複雑な患者の状態の査定が可能であり、これによって、腎機能と肝機能をリアルタイムでオンラインでモニタすることができる。

10

【0352】

抹消静脈（IV）ラインへ取り付ける小型限外濾過回路としてのOSS400の実装は、CRRT治療を受けていない患者に用いることができる。OSS400のこの実施例は、ミニチュア体外回路から時間当たり数ミリリットルの限外濾過液を抽出するだけの小型の血液フィルタ装置を具える。化学分析用の少量の限外濾過液を抽出するのに使用できる基本的な血液フィルタ回路が図22に示されている。カテーテル20、120、220は、小型の2管式静脈カテーテルを具えており、これは、好適な静脈に配置することができる。動脈ポンプ22、122、222を用いて患者から血液を分当たり数ミリリットル取り出すことができる。同時に、輸液ポンプ34、134、234が血液に抗凝血剤溶液を適当な速度で加えて、クロットを防止する。回路の動脈リム14、114、214からの抗凝血血液は、ミニチュア血液フィルタ16、116、216を介してくみ出され、限外濾過液ポンプ26、126、226によって血液から限外濾過液を抽出することができる。限外濾過回路のセンサ56、156、256は、選択した検体についての限外濾過液を分析することができる。

20

【0353】

図23は、本発明に係るより完全な血液フィルタ回路を示す図であり、この回路は、化学分析用に少量の限外濾過液を抽出するのに使用することができる。動脈及び静脈圧力センサ402、流体中の空気検出器404、回路中の血液検出器406、及び配管クランプ408を加えて、患者に安全性を提供している。図24は、ポンプと圧カトランスデューサのプライミング及び初期圧力テスト用に用いられる血液フィルタ回路を示す。3つのポンプの全てが非常に精密な流量を有し、血液検体濃度を正確に計算することができる。

30

【0354】

本発明に係るOSS400は、連続モード又は、サンプルが予め選択されたインターバルで回収される間欠モードで稼働することができる。間欠モードでは、回路全体に抗凝血剤溶液を再充填することができる。輸液ポンプ34、134、234を、動脈ポンプ22、122、222より若干早く稼働させると、体外回路12、11、212全体に抗凝血剤溶液が充填される。血液ポンプ22、122、222が停止し、血液配管がクランプされた後の、輸液ポンプ34、134、234の短時間の可動は、流体をアクセスカテーテルに向けて、このカテーテルに抗凝血剤溶液を充填する。回路の抗凝血にはわずかな量の補液を必要とするのみであり、患者へ過剰量の抗凝血剤を注入するリスクをなくす。クエン酸抗凝血剤を使用する場合、pH約5.4の抗凝血剤充填回路となり、汚染が生じた場合のバクテリアの成長も防止することができる。

40

【0355】

連続操作の間には、図25のポイントAとポイントB間の回路部分は、抗凝血剤を含有する輸液溶液に晒されない。この状態に取り組むために、排出ルーメンの先端に輸液ポートを有する、図9に示すカテーテル300などの、3管式静脈カテーテルを使用することができる。この3管式カテーテル300によれば、抗凝血剤溶液をルーメン壁のホールを

50

通って、動脈血排出経路の入り口に注入することができる。静脈へ戻る経路は抗凝血剤を含有しているので、3管式カテーテル300全体は、抗凝血剤に連続的に晒される。図26は、本発明によるOSS血液フィルタ回路中の3管式カテーテル300を示す。

【0356】

テスト手順が患者に非常に有害な試薬を必要とするため、センサを限外ろ過液から完全に分離する必要がある場合、図27の逆流防止デバイス410、412、414の一つを用いて、血液から限外ろ過液を抽出することで、流体を患者の回路から分離することができる。一の実装(図27a)では、エアギャップ装置410を用いており、ここでは、入力流体が上部からチャンバ415に入り、空気スペースを介して落ちる。何らかの理由でセンサシステム56、156、256が逆流を生じさせる場合、限外ろ過液は開口418の外へ害を及ぼすことなく空気中に出てゆく。この解決は、例えば大きなCRRT回路の一部として、OSS400を重力方向に固定して使用するとき適用可能である。患者の身体に取り付けるタイプで、重力方向に固定されていないコンパクトサイズのOSSには、2バルブシステムの逆流防止装置の一つを使用することができる(図27b-27c)。図27bでは、一連の2又はそれ以上の異方向バルブ420を有する装置412が使用されており、最初のバルブが故障した場合に、逆流が生じる前に第2のバルブも故障しなければならない。

10

【0357】

図27cでは、減圧ゾーン装置414が記載されており、ここでは、バルブ422をあげるためには入力圧が設定圧Pを超えなければならない、バルブ426を開くのに必要な圧力は $P - 0.2P$ であるので、減圧ゾーン424内の流体は約 $P - 0.19P$ である。初期の逆流はすべてバルブ426で止まる。バルブ426が壊れた場合は、逆流はバルブ422で防止され、 $P - 0.15P$ 以上の圧力の増加がバルブ428を開けて、逆流を装置414の外に迂回させる。これらの装置410、412、414の一つを使用することによって、何らかの理由でOSS400が逆流を生じさせた場合でも、限外ろ過液は害を及ぼすことなく逆流開口へ流れて、そこに集められ排水溝へ送られる。図28aと28bは、逆流防止装置414と410の可能な位置をそれぞれ示す。

20

【0358】

本発明にかかるコンパクトサイズのOSS400は、患者の抹消静脈に容易に接続することができる、必要があれば、患者と一生に移動させることができる。センサ56、156、256がヒトの血液に直接的に接触しないので、非常に安全に使用され、検体の測定後、限外ろ過液は排水溝へ送られる。得られたデータは後の修正のために保存することができる、あるいは、無線接続によって転送することができる。

30

【0359】

本発明に係るOSS400は、ICUにCRRTを提供するために使用される体外回路12、112、212の一部として実装することができる。OSS400は、体液から限外ろ過液を抽出するの現存の装置とでも、実装することができる。グルコース、クエン酸塩、カルシウム、マグネシウム、イヌリン、パラアミノ馬尿酸(PAH)の患者の血漿レベルを測定するOSSとしてのCRRT回路の特別なアプリケーションをここに述べる。重要なことは、OSS400がCRRT回路の一部として実装されている場合、特定のセンサが使用できるろ過可能な溶液の血漿濃度のオンラインでの、連続的な測定が可能になることである。時間を関数とする溶質濃度カーブの動態解析は、面倒で頻繁な血液サンプリングを必要とすることなく、臨床的に実現することができる。この動態データは、豊富な新情報を提供し、肝臓代謝機能を確実にモニタし、糸球体のろ過率と腎性血漿フローをリアルタイムで測定することができる。これらの方法はこれまで入手不可能であり、臨床的に必要とされているものである。

40

【0360】

本発明に係るOSS400のRR T回路への実装は、現存のRR T装置の若干の改良と、センサレイ56、156、256をRR T装置の廃液ラインに配置することによって、臨床的に直ちに可能である。OSS400は、本発明によるRCAシステムへ一体化し

50

て最も良好に実装することができる。ここで、単独で設計されているもの、あるいは、完全に有効な R C A を用いて純粹に対流ベースの高容量 R R T を送出するオプションを有するものを説明する。図 29 a - 29 c は、分離された前希釈血液ろ過モードで、あるいは、前 - 及び後 - 希釈同時ろ過モードのいずれかで稼動している本発明の R C A システムに一体化された O S S 4 0 0 を示す図である (O S S アプリケーションに関連する前希釈フローのみが示されている)。センサ 5 6、1 5 6、2 5 6 は、血液フィルタから限外ろ過液 (及び / 又は透析液) を搬送する廃液管に配置されている。

【 0 3 6 1 】

特に、図 29 a は、限外ろ過溶質濃度を測定することによって患者の全身溶質レベル ($C_{s y s}$) を取り出し、特定に溶質に関する血液ろ過係数 S によってこれを除する構成を示す。全てのその他のパラメータは、既知の値であり、 $C_{s y s}$ は、示されている式によって計算される。アクセス再循環は存在しない。図 29 b は、限外ろ過クエン酸塩濃度 $C_{U F}$ を測定することによって患者の全身クエン酸塩レベル $C_{s y s}$ を取り出す構成を示す。動脈血漿フロー $Q_{P A r t}$ レート、クエン酸塩輸液フロー $Q_{F l u i d 1}$ レート、輸液溶液 $C_{F l u i d 1}$ のクエン酸塩濃度、及びクエン酸塩についてのフィルタろ過係数 S がわかれば、 $C_{s y s}$ を計算することができる。ヘマトクリットセンサ 5 0、1 5 0、2 5 0 及び 5 2、1 5 2、2 5 2 は、送出した動脈血漿フローの測定への寄与によって、及びアクセス再循環 (ここでは仮定されていない) を測定することによって、血漿クエン酸塩濃度の計算を行うことができる。図 29 c は、前 - 希釈除去効果を伴う動脈リム血漿における抗凝血剤輸液からのクエン酸塩濃度の増加が $C_{I n f}$ であり、アクセス再循環が $R = Q_{P R} / Q_P$ であり、再循環除去効果を伴うフィルタクエン酸塩ダイアリザンスが D_F であり、再循環を伴う血漿クエン酸塩ポラスダイアリザンスが D_B であり、再循環を伴うフィルタ全身クエン酸塩有効クリアランスが D_E であり、ここで、 $D_E = D_B * (1 - R)$ のときの、限外ろ過クエン酸塩濃度を測定することによって、患者の全身クエン酸塩レベル $C_{s y s}$ を抽出する構成を示す。全ての変数は既知であるか、あるいは、測定することができる、及び / 又は上述のとおり計算される。この計算は、上述のパラメータが既知であるか、測定される及び / 又は計算されるどの溶質にも適用することができる。

【 0 3 6 2 】

廃液は、患者の血漿溶質組成に関する豊富な情報を含んでいるが、現在の臨床プロセスでは、更に分析を行うことなく廃棄されている。この流体は、少量のアルブミン、小さなペプチドを含むきれいな晶質であり、サイトカインも存在する。廃液流体の透明性と最小粘度は、光学 - 及び / 又は化学センサレイに理想的な環境を提供する。本発明に係る O S S 4 0 0 は、できれば使い捨ての、透明な流水式チャンバ内などにある廃液にさらされた溶質に特異的で、可能であれば、使い捨ての、化学 - 光学トランスデューサシステムによって、溶質濃度が、光 (光学的) 信号に変換される態様で稼動することができる。光学信号の読み出しは、チャンバの光透明壁越しに、あるいは、固定された励起光生成 (必要であれば) 及び光学信号捕捉及び分析モジュールによって、オプトロードの光学フィラメント部分を通して行うことができる。多重光波長を用いて、十分に小さい無限の発光、捕捉、及び分析モジュールの励起と読み出しの双方を同時に行うことができる。

【 0 3 6 3 】

この方法の変形では、ラマン散乱分光法を用いることができる。特定のスペクトルピークの信号強度を測定することによって、定量化が可能である。この方法の利点は、目標溶質のユニークなラマンスペクトルによって特異性が与えられるので、溶質に特異の化学 - 光学プローブが不要であることである。クエン酸塩は、廃液中のほとんどのその他の分子に比べて過剰に大きなモルとなり、ラマン散乱分光法で定量化することができ、フリークエン酸塩、Ca - クエン酸塩、及び Mg - クエン酸塩を識別することもできる。本発明は、ラマン散乱分光法を使用して廃液中のクエン酸塩の全てのスピーシーズを測定する特別な例をもって、R R T 回路廃液のモニタリングを通じて、全身溶液レベルをモニタすることを意図している。

10

20

30

40

50

【0364】

最後に、この流体は廃棄流体であり、患者の血液に再度さらされることがなく、センサのどの要素も患者に直接的あるいは間接的に接触するチャンスがないようにする。これは、逆流防止安全装置410、412、414（図27に示すように）が、廃液がセンサ56、156、256に露出する前に加えられると、完全で確実なものになる。最後に、廃液チューブ24、124、224は、CRRT回路のこのセグメントにあるOSS400に接続できるように容易に変形することができる。

【0365】

存在する場合のアクセス再循環の効果についての補正を含めて限外ろ過液で測定した溶質レベルからの全身溶質レベルの計算は以下のとおりである。リアルタイムでの測定が溶質の廃液中で行われると、特別なソフトウェア計算を用いて、患者の全身循環から体外回路に入る溶質の寄与（全身血漿溶質レベル）と、CRRT回路の前-フィルタへ新鮮な注入された溶質の寄与（グルコース、クエン酸塩、イヌリン、及びPAHの場合と同様に、前-フィルタ輸液にその溶質が含まれていれば）を決定することができる。本発明のRCAシステムにあるのと同様に、この計算は、サマリ前-フィルタ液体注入に対する体外回路血漿フローの率がこの計算の時間について一定であり、対流クリアランスのみを使用する場合に非常に信頼できるものであることが必要である。

10

【0366】

RCAシステムでは、血漿フローは、オンラインヘマトクリットセンサと、場合によっては、図29a、29bに示すように、ドップラーベースシステムによってリアルタイムでモニタされる。機械の前-フィルタ輸液ポンプ34、134、234が輸液を送出し、これも、ドップラ及びヘマトクリットセンサ50、150、250及び52、152、252の機能によってモニタできるので、前-フィルタ液体輸液レートも、リアルタイムで知ることができる。従って、回路血液血漿にフレッシュに注入された溶質の寄与をリアルタイムで計算することができる。既知の溶質のふるい係数を信用している。このような情報は、グルコースとクエン酸塩については文献に公開されており、イヌリンとPAHを含むほとんどの小さい溶質については、簡単に測定することができる。使用する特定のフィルタ上の所定の溶質のふるい特性は、有効な抗凝血剤が使用される限りは変化しそうもなく、導電度あるいはクエン酸塩についてのOCMによってモニタすることができる。従って、RACシステムでは、安定した動作パラメータの下、限外ろ過液中のOSSによって測定した溶質濃度を直ちに使用して、患者の全身血液中に存在する溶質レベルを提供することができる。フィルタ可能な溶質に関する実際の計算を図29aに、クエン酸塩の特別な例に関する計算を図29bに示す。この計算は、測定が、固定した透析液、限外ろ過液、及び血流及び前-フィルタ液体輸液レートで、このようなRR T回路の溶質移動特性が規定され、正確なオンラインクリアランスモニタによってモニタされると仮定して、所定のフィルタについて行われる限り、同様に、CVVHD、CVVHDF、及びc-SLEDにも用いることができる。しかしながら、この方法で、溶質移送の信頼性をより高めるためには、純粋な対流クリアランスが好ましい。

20

30

【0367】

OSS400は、RR Tデバイスに一体化しており、全身血漿溶質濃度の臨床的スレッショールドが破られた場合、オペレータに警告を送り、場合によって、溶質レベルの異常性を補正するために治療設定を自動的に調整することができる。次いで、全実験パラメータでの患者の臨床的評価も行う。最後に、カテーテル先端における再循環による体外回路に入る血液中の誤った異常溶質レベルは、RCAシステムに一体化することができるオンラインヘマトクリットセンサ50、150、250、及び52、152、252の再循環検出特性によって検出することができ、計算を補正して、図に示すような再循環アクセスへの介入を行って、あるいは行うことなく、間違った溶質レベルの警告をなくすることができる（図29c及び以下の説明）。

40

【0368】

式中に使用されている用語は、以下のとおり定義される。キー計算を伴うOSS400

50

の物理的レイアウトは、図29a - 29bと、図29cの再循環に示されている：

Q_{AC} ： 測定した溶質に特定の有効アクセス血液水流

Q_B ： 測定した溶質に特定の有効回路動脈血水流；クエン酸塩についての動脈血血漿水流、(Q_{Part})

C_{Sys} (C_{AC} と同じ)： アクセスの動脈リムにおける有効血水中の溶質濃度

C_{ArtR} ： 再循環によって変更した場合の、フィルタ(前-希釈除去した)に入る血漿水中の溶質濃度

$C_{ArtRSys}$ ： 再循環によって変更した場合の、フィルタ(前-希釈除去した)に入る血漿水中のアクセス動脈血からの溶質濃度部分

$C_{ArtRInf}$ ： 再循環によって変更した場合の、フィルタ(前-希釈除去した)に入る血漿水中の動脈リム溶質(クエン酸塩)輸液からの溶質濃度部分

C_{InputR} ： フィルタに入る血漿水中の溶質濃度；これは、前-希釈用に調整した C_{ArtR} である。

C_{UF} ： フィルタを出る限外ろ過液中の溶質濃度

C_{Inf} ： 前希釈除去を伴う、フィルタに入る血液の有効血液水中の溶質濃度の、クエン酸塩注入中の血液回路の動脈リムに入る血液に対するステップアップ

C_{Fluid} ： 前フィルタ液体中のサマリ溶質濃度

Q_{Fluid} ： 前フィルタ液体中のサマリ流速

Q_R ： 再循環回路静脈リム血液有効水フロー(溶質特定)

R ： $R = Q_R / Q_B$ で規定される再循環率；(血液希釈あるいは熱希釈によって測定される) D_{Filter} ： 真のフィルタ溶質ダイアリザンス(計算された)

D_{Bolus} ： アクセスによって影響を受けるが、心配再循環によっては影響されない、導電度(OCM)あるいはクエン酸塩(クエン酸塩センサ)の血液ポアスペースの測定によって決定される測定溶質ダイアリザンス

D_{eff1} ： アクセス再循環のみを補正することによって D_{Bolus} から決定される有効溶質ダイアリザンス

S ： サマリ溶質ふるい係数(S_{Cond} 、 S_{Cit} 、 S_{Solute})

【0369】

これらの計算は以下を仮定している：

1) オンラインクリアランス測定に基づく導電度ダイアリザンスについてアクセス再循環のセクションで表現されている及び/又は使用されている全ての式は、必要に応じてここで参照される。

2) アクセス再循環 R は、オンラインで測定される。

3) 一般的な用語 D (ダイアリザンス)が使用される間、全てのクリアランスは、サイズの小さいものから中程度の溶質移動の予測可能性を高めるために、対流的である。

4) D_{Bolus}^* は、導電度及び/又はクエン酸塩について測定され、 D_{Filter}^* は計算によって求められる。

5) D_{Filter}^* / Q_B は ≥ 0.8 及び Q_B は $\leq 300 \text{ ml/min}$ であるため、心肺及び全身再循環は、無視することができる。

6) ふるい係数は、 D_{Bolus}^* 並びに全身濃度を決定する必要がある溶質を測定するのを使用した両溶質に関して既知である。

7) D_{Filter}^* は、 D_{Bolus}^* の測定に使用される「溶質」についてのふるい係数と、測定すべきターゲット溶質についてのふるい係数を用いて、並びに、両溶質についての有効血液水流を知ることによって、 D_{Filter} に変換される。(これらの計算は、OCMを参照して述べられており、ここで、特定の例 $D_{conductivity}$ は、 $D_{citrate}$ に変換される。)

8) ターゲット溶質 D_{Filter} と R は、ターゲット溶質 D_{Bolus} と $D_{effective1}$ の計算に使用される。

【0370】

10

20

30

40

50

この計算に用いられた特別な式は以下のとおりである。

式 1 :

$$C_{\text{InputR}} = \frac{C_{\text{UF}}}{S} \quad S = \text{sieving coefficient}$$

C_{UF} は、OSS によって測定され、 S はターゲット溶質について既知である。

【0371】

式 2 :

$$C_{\text{ArtR}} = C_{\text{InputR}} \frac{Q_{\text{PArt}} + Q_{\text{FluidI}}}{Q_{\text{PArt}}}$$

10

C_{ArtR} は、 C_{InputR} を Q_{Fluid} を用いて前 - 希釈の影響を調整することによって得られる。

【0372】

式 3 (定義による) :

$$C_{\text{Inf}} = \frac{C_{\text{Fluid}} Q_{\text{Fluid}}}{Q_{\text{PArt}}}$$

20

【0373】

全身循環 (C_{Sys}) と血液ポラス注入から発する再循環する溶質フラックスは、概念的には分離することができる (後 - 希釈液及び / 又は透析液のターゲット溶質濃度が、クエン酸塩、カルシウム、及びマグネツトに関してゼロであれば)。そして、

式 4 は定義によって以下のとおりになる

$$D_{\text{Bolus}} * C_{\text{Inf}} + D_{\text{eff1}} * C_{\text{Sys}} = C_{\text{ArtR}} * D_{\text{Filter}} + C_{\text{ArtR}} * C_{\text{Inf}} * D_{\text{Filter}} = C_{\text{ArtR}} * D_{\text{Filter}}$$

【0374】

式 4 では、 C_{ArtR} は C_{UF} を測定することで得られ、 D_{Bolus} 、 D_{eff1} 、 D_{Filter} はいずれも直接測定されるか計算によって得られる。 $D_{\text{eff1}} = D_{\text{Bolus}} * (1 - R)$ を用いて、式 4 を解いて (C_{AC} と同等、あるいは「動脈」アクセス溶質濃度と同等) C_{Sys} を求めると、式 5 となる。

30

$$C_{\text{Sys}} = \frac{C_{\text{ArtR}} * D_{\text{F}} - \frac{D_{\text{B}}(C_{\text{Fluid}} Q_{\text{Fluid}})}{Q_{\text{PArt}}}}{D_{\text{B}}(1 - R)}$$

【0375】

一の実装では、OSS 400 に用いられているアクセス装置の物理的設計及び低 $Q_{\text{B}} / Q_{\text{AC}}$ 比は、アクセス再循環をなくすことが期待される。しかしながら、上述の新規な計算は、OSS 400 が、まれではあるが、再循環が生じ、これをなくすことが臨床的に直ちに可能でない RRT (対流) 回路の一部として実装されているときに提供される。全身血液グルコースとクエン酸塩レベルの単純な測定用の CRRT 回路に一体化された OSS 400 の臨床的使用の特別な例を以下に示す。

40

【0376】

全身血液グルコースをモニタするには、ICU にいる ARF の患者は、しばしば糖尿病及び / 又は様々な度合いの肝機能不全を持っている。このような患者では、血糖値制御のための厳密な血糖プロトコルが、安全投与のためしばしば困難であり、低血糖合併症を発症する率が高い。これらの患者は、ベースラインのメンタル状態がしばしば変更し、鎮痛剤で落ち着かせて、かれらの低血糖症に応じる肝臓機能は落ちることがあるため、壊滅的

50

な低血糖症イベントの真のリスクが現れる。標準的な臨床法による頻繁な血糖値モニタは、費用がかかり、労働集約的であり、患者には都合が良くない。いくつかの会社によって、「人工すい臓内分泌」を作り出すことを求める信頼性のあるグルコースセンサが開発されており、現在、臨床前あるいは臨床トライアルがなされている。これらは、すべて、身体内部でヒトの血液あるいは体液に直接接触する装置についてのFDAの安全性基準を満たさなくてはならない。しかしながら、このような安全性の問題は、臨床的な現実可能性と値に関して即時のヒト臨床トライアルを可能にするOSSにセンサが配置されていれば、適用されない。これらのセンサは、CRT回路の廃液ライン内に直ちに配置することができる。

【0377】

全身血液クエン酸塩（及びカルシウム）レベルのモニタのための、CRTの送出の間（及び将来的には家庭での夜間透析）のRCAは、抗凝血法の選択として、文字通り、新規である。いずれかの形のCRTでのRCAの全てのアプリケーションにおいて、有意な量のクエン酸塩が体外回路へ注入される。回路へ注入されるクエン酸塩の一部は、最後に患者へ入り、肝臓の代謝によって重炭酸塩に変換される。肝機能が非常に下がっている場合、クエン酸塩は変換されず、必然的に全身クエン酸塩蓄積、低カルシウム症、低マグネシウム小、及び代謝性アシドーシスが生じる。内部調整された処方は、ネットカルシウムの増加、あるいは、回路中のカルシウム消失が生じ、さらなる低下を引き起こす。現在の臨床プラクティスでは、ライト7と、総カルシウム及びイオン化カルシウムを含む実験値は、6時間ごとに測定されて、クエン酸塩代謝の欠如と、カルシウムうっ血の異常を検出する。このことは、RCAのコストを上げ、過去のものよりもターゲットにする治療ゴールと流体フローがより高い現在のCRT処方では、肝臓機能に突然の顕著な変化を伴って1-2時間でクエン酸塩蓄積が生じることがあるため、完全な安全性を提供するものではない。実験でのモニタは、家庭での設定のオプションでないことはあきらかである。

【0378】

本発明に係るオンラインのクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムセンサは、全身クエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムのレベルの変化を、臨床的に有意なく乱が生じる前にリアルタイムで検出することができ、これらの溶質に関する問題を完全に排除する。このことは、ICUにおいてCRTのRCAの物理的な使用を増やす傾向にあり、ここに述べたRCAホームシステムを用いて家庭での設定にRCAを配置することが可能となる。オンラインでのクエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムセンサは、オンラインクリアランス測定を容易に提供することができる。最後に、CVVH用のRCAの交換カルシウムプラスマグネシウム輸液は、部分的に全身クエン酸塩レベルによって決定され、オンラインクエン酸塩センサは、この情報を連続的に提供することができる。

【0379】

オンラインクエン酸塩センサは、特別な光学クエン酸塩センサを伴うOSSの実装であり、これは、血液フィルタから離れて限外ろ過液及び/又は透析液を搬送するCRT回路廃液流体ラインに配置されている（図29b）。限外ろ過液及び/又はクエン酸液透析液流体に存在するクエン酸塩は、正常な動作条件下では、0から15mMの範囲になるであろう。一例では、クエン酸塩センサは、ユーロピウムベースのリガンドを伴うクエン酸塩複合体からの発光を用いることもできる（例えば、Chemical Communications 2005、ページ3141-3143: Parker et al. 「A pH-insensitive, ratiometric chemosensor for citrate using europium luminescence」など）。このセンサ技術は、クエン酸塩がユーロピウムベースの複合体と逆に関連することに基づいている。分光分析を行う間に、クエン酸塩-ユーロピウム複合体は、励起光源にさらされ、蛍光が異なる波長で測定される。サンプル中のクエン酸塩濃度がレシオメトリック分析によって決定され、異なる波長での蛍光強度の比率を計算する。このクエン酸塩センサ技術は、リン酸塩、乳酸塩、あるいは重炭酸塩からの干渉を受けず、ミリ秒レンジの反応時間を有し、4.8-8.0の範囲ではpHの変化によって影響されない。

10

20

30

40

50

本発明によれば、豊富な、クリア晶質CRR T廃液流体が、分光分析オンラインに著しく適している。検出は、ユーロピウムとクエン酸塩のつながりと解離に伴う蛍光の変化によるものであるため、試薬が消費されず（ユーロピウムリガンドが、流水式検出チャンバ中に付着する場合）、過去にその他によって公開されたクエン酸塩検出方法に基づく電極あるいは酵素を用いるもののように薄れることもない。この公開された光学システムは、0 - 3 mMクエン酸塩濃度に微調整されているが、使用するユーロピウム複合体の量と化学的デザインを変えることで調整することができる。

【0380】

本発明によれば、センサ56、156、256は、少量のCRR T廃液600（試薬の節約のため< 1 ml /分）を迂回させて、流水式光透明チャンバ604中で検出試薬602を含むユーロピウム - リガンドと混合する（図30a）ことによって、あるいは、検出器ユーロピウム複合体を、全廃液の流体経路中の流水式光透明チャンバ604の壁に共有結合させる（図30b）ことによって、作ることができる。このシステムは、光 - 化学プローブ602と、クエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムを含むドレイン液600を、光学的測定を行う前に混合する。光源606、プリズム608、及びミラー610は、測定光学経路612と制御光学経路614を形成する。プローブの結合によって、特定の波長での光の吸収及び/又は発光が異なり、ここでは光強度の変化を光学検出器616（例えば電荷結合デバイス）で検出して、電子信号に変換することができる。クエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムの総濃度は、取得したデータに基づいた計算によって処理ユニットで決定することができる。図30bは、連続的に流れる流体回路で使用するクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムセンサ56、156、256を示す図であり、これは、光透明キュ別途604中の、表面をコーティングする親水性ポリマなどに固定された化学プローブ618を使用している。プローブ618は、ドレイン液600及びキュベット604の間に自由に拡散するクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムに結合する。ここで、プローブの結合により、上述のクエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムの総濃度を決定するのに用いられる光強度を変化させる。

【0381】

リガンドの複雑に共有結合した化学構造へユーロピウムイオンを厳密に調整するため（ヘム基中の鉄（Fe）イオンの調整と同じ）、ユーロピウムリガンドで被覆したチャンバ604に基づくセンサ56、156、256は、数日間の連続動作するために非常に安定したものでなければならない。流水式チャンバ604は、励起光606（384 nm波長で）と、蛍光検出616（例えば、579 nm及び616 nm波長で）を提供する機械で、分光分析モジュールに取り付けることができる。患者の安全性と高い正確性のために、二つのクエン酸塩センサを用いるようにしても良い。センサの値を比較して、所定の値から外れる場合は、システムが警告信号を出して、補正の手段を促進する。二つの光学経路612、614を有する一の光透明チャンバ604を、図に示すシステムに使用することができる（図30a及び30b）

【0382】

クエン酸塩に使用することができる（例えば、Ansl yn et al . Tetrahedron, Volume 59, Number 50, 8 December 2003, pp. 10089 - 10092 (4)）、本発明のオンラインクエン酸塩センサの光学 - 化学トランスデューサ部分のベースを形成する、その他の化学 - 光学センサ技術は数多くある。しかし、使用する特別なセンサ技術にかかわらず、体外回路血液治療装置の廃液流体中のクエン酸塩、カルシウム及び可能であればマグネシウムレベルを同時にモニタするアプリケーションは、本発明によって完全に意図されていると理解すべきである。一の物理的実装は、可能であれば、使い捨ての、光学 - 化学トランスレーションと、可能であれば固定で、非使い捨ての光学的励起、読み出し及び分析モジュールの組み合わせを具え、ここでは、後者は光透明、滅菌 / 流体バリア（流水式チャンバ）によって、廃液流体から分離される。クエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムのリアルタイムの測定が廃液中に設けられると、ソフトウェアモジュールは、一般的なフィルタ可能な溶質について、ここに

10

20

30

40

50

記載した手順に基づいて全身クエン酸塩濃度を決定することができる。取得したデータの特別な使用を以下に示す。

【0383】

肝臓代謝の欠如による全身クエン酸塩蓄積を検出するために、この機械は、全身血漿クエン酸塩濃度の臨界スレッショホールドを超えた場合に、オペレータに警告を送ることができる。全実験パラメータを用いた患者の臨床的評価と、CRRT治療は、適宜の変化を用いて患者のケアを補足する。カテーテル先端における再循環による体外回路に入る血液中のクエン酸塩レベルの増加は、本発明のRCAシステムに一体化することができる、オンラインヘマトクリットセンサの再循環検出特性によって検出することができ、これによって過誤のクエン酸塩の警告がなくなり、適時に正常に機能しないアクセスカテーテルの交換が可能である。

10

【0384】

カルシウムプラスマグネシウム注入投与の案内に、オンラインクエン酸センサを使用することができる。本発明によるRCAシステム（及びRCAを有するその他のCRRTシステム）を操作する間、限外ろ過カルシウム含有量及びマグネシウム濃度は、カルシウム又はマグネシウム濃度で前-フィルタの度合いを調整した患者の総全身血漿カルシウム又はマグネシウム濃度に等しい。RCAシステムで達成した高いクリアランスゴールによって、確実に、クロリド、アルブミン、乳酸塩、重炭酸塩、及びクエン酸塩が、患者の血漿中の高濃度アニオンとして存続することができる。リン酸塩を含むその他のアニオンは、CVVH手順の効果によって生理学的レベルに迅速に低減され、全身pHは、正常な7.4に近くなる。アニオンベータヒドロキシブチレートは、必要があればグルコースとインスリンを投与することなくすることができる。これらの条件の下、患者の全身の総及びイオン化カルシウム及びマグネシウムレベルは、臨床的に有意に可変な、現在の総全身血漿クエン酸塩レベルが既知である限り、プログラム可能である。これは、本発明によるオンラインクエン酸塩及びカルシウムセンサによって提供することができる。（乳酸塩、その他の患者特定の、臨床的に可変のアニオンは、臨床的な問題とするのに十分なイオン化Caレベルに影響するようには見えない。）全身血液クエン酸塩レベルは、オンラインクエン酸塩センサによって抽出され、患者の血漿アルブミン濃度は、実験室の研究から知ることができる（また、すぐに変動しそうにない）ので、所望の総全身血漿カルシウム及びマグネシウム濃度をターゲットにして（その一定の比率が、患者からのネットロスとして限外ろ過液に現れる）、イオン化カルシウム（及びマグネシウム）を生理学的レンジ内に保つことができる。カルシウム及びマグネシウム交換のこのプログラミングを用いて、全ての患者が、実験パラメータを頻繁にモニタする必要性をより少なくして、ターゲットのイオン化カルシウム値になる。RAC中のカルシウムとマグネシウムのふるい係数が、本発明によるユニークなRCA流体デザインと、対流クリアランスのみを使用しているという事実により、ほぼ1.0（クエン酸塩のない通常のCVVHにおける0.6と異なる）であることが重要である。

20

30

【0385】

次いで、オンラインフィルタクリアランス（性能）と、開通性モニタについて述べる。本発明に係るオンラインクエン酸塩及びカルシウムセンサの精度は、センサを二重に配置すること、及び、血液流量と前-フィルタ液流量比（クエン酸塩血液ポラスペースの方法）を変えて、回路血漿フローをクエン酸塩抗凝血剤注入比に対して変化させることによって、容易に試験することができる。これによって、限外ろ過液クエン酸塩レベルに即座に予測可能な変化が生じる。センサによって測定したこの変化は、予測した変化と比較して、フィルタの開通性とセンサの精度をモニタすることができる。理想的には、このセンサは、CRRT手順の開始時にCa、Mg、及びクエン酸塩を含有する変形した食塩水溶液を用いて回路をプライミングするときに、初めにチェックされる。続く測定は、初期のフィルタ及びセンサ性能に合致していなければならない。クエン酸塩クリアランスが分かると（特に、RCAシステムで送達される場合の純粹に対流ベースのRR T治療において）使用されている特別なタイプの血液フィルタの既知の古い係数を用いたいずれの溶質の

40

50

クリアランスも容易に計算することができる。これは、RRTプロトコルにおける高クリアランスターゲットの非常に広く行き渡った使用と、様々な薬剤の非常に有効な汚染の除去によって、薬剤師にとって大きな価値となる。クエン酸塩ベースのオンラインクリアランスモニタのベースライン比率に対する信号は、1:1といよように高くすることができ(クエン酸塩注入レートを一時的に2倍にすることによって)、現存の技術より正確な測定を確実に提供することができる(クエン酸塩及びカルシウムセンサの溶解能にもよる)。現在の金本位オンラインクリアランス法は、透析液のナトリウム濃度の変化と、回路廃液の導電度のモニタによる変化の検出による。得られたデータは、主に、少量の溶質ナトリウムの動きを反映しており、中乃至大サイズの分子のクリアランスを調査するときにより少ない値になる。逆に、高分子量イヌリンについて本発明のOSS技術が用いられている場合(以下を参照)、中及び大分子量溶質のフィルタオンラインクリアランスもモニタすることができる。これは、現在臨床で使用されているほかの装置で行うことはできない。このようなクリアランスのモニタは、高容量CVVHを用いてフィルタを介してのサイトカインと抗生物質の除去効率を追従するために、将来的に重要になる。

10

【0386】

最後に、クエン酸塩センサが故障した場合に、本発明のRCAシステムは作動し続けて、その安全処方アルゴリズムとフィルタ性能、従って間接的にクエン酸塩クリアランスをモニタするOCMモジュールに基づいて、安全な故障モードにおけるRRT用のRCAを提供する。

20

【0387】

時間を関数として全身溶質濃度の動態カーブを得て、イヌリン及びPAHモニタリング用の特例を用いて肝臓代謝機能、糸球体ろ過レート、及びクエン酸塩、腎臓結晶フローを計算しモニタするためのCRR回路に一体化した本発明にかかるOSSの臨床的使用について説明する。ICU治療の有意な利点に代えて、腎交換治療を必要とする急性腎疾患(ARF)の死亡率は、特に、多臓器不全症候群(MODS)を伴うあるいは伴わない全身炎症症候群(SIRS)の設定においてARFが急性尿細管壊死(ATN)によって発生した場合は、過去数年において非常に高いレベルで実質的に変わらないままである。新たなデータは、非常に初期(急性腎臓損傷(AKI)の開始から0-24時間以内)の、高当量対流性CRRの開始は、患者の生存と腎臓機能の回復に良好なインパクトを与えることを提示している。将来は、手順の困難性が克服される限り、広く患者に、より早い段階で高当量CVVHが開始されることが期待される(本発明に係るRCAシステムを参照して述べるとおり)。

30

【0388】

しかしながら、新規な治療アプローチは、同時に新しい臨床的ジレンマを作る。多くの患者は、非乏尿であり、高いクリアランスゴールと、血液尿素窒素(BUN)及びクレアチニンを含む腎臓機能の伝統的なマーカーを伴う多くの患者が、正常であるあるいはほぼ正常範囲になるであろう。更に、これらの溶質のレベルも、限定するものではないが、クレアチニンについての筋肉量と筋破壊、及び組織異化、副腎皮質ステロイドの使用、及びBUNについての消化管出血の存在又は欠如を含む、腎臓機能以外の多数ファクタによって影響を受ける。腎臓機能についての詳細な情報と、腎臓がCRRを停止できる程度に回復した時を知ることが、正しい投薬とCRR投与に必須となる。この結果、糸球体ろ過レートと腎機能を評価する、新規で、臨床的に実現可能な方法が必要になる。

40

【0389】

同様に、現在は、臨床的に病気の患者における肝臓の実質機能に追従する、信頼性が高い安価な臨床法がない。現在使用されている実験ツールは、間接的な評価を提供するのみであり、肝臓機能の顕著な変化を反映するのに12-24時間かかる。ルーチンの化学的試験の唯一の代替である、ICG-Pulsion技術と装置は、かなりコストがかかり、連続的なデータを提供するものではなく、データの広範囲な使用を増やすことがない。肝臓機能のより正確でリアルタイムでの評価が、RCAの安全性に必要とされており、これは、通常、患者の身体にナイルクエン酸塩塊をクリアにする肝臓に主として依存している。

50

肝臓の代謝機能に関する適時の情報も、肝臓移植用及び肝臓移植との期間に評価されている急性肝臓疾患患者の管理に役立つ。

【0390】

本発明は、肝臓代謝機能、糸球体フィルタ率、及び尿細管分泌機能をリアルタイムで、オンラインで決定するのに使用することができる、様々な溶質についての時間を関数としたOSSによって得た、全身濃度カーブの動態分析法を提供する。以下の記載は、本発明に係る臨床ツールに関連する溶質動態モデリングの理論的原理を、クエン酸塩の特別な例を用いて概説するものである。二つの追加の特別な物質の使用を、簡単に述べる。これは、臨床プラクティスにおいて直ちに興味をもたれるであろう。

【0391】

CRRT治療を受けている患者の明らかな溶質体積の拡散への溶質（例えば、クエン酸塩）装填の単一プール動態モデリングの理論的な原理の説明、及び、CRRT回路による患者からの溶質（例えばクエン酸塩）のクリアランス及び薪炭クリアランス機構（肝臓及び/又は腎臓による代謝及び/又は排出）を以下に説明する。この例ではクエン酸塩が使用されているが、式は水溶性物質であればどのようなものにも適用可能である。

【0392】

CRRTにおける患者へのクエン酸塩充填（生成）は、回路への新しい抗凝血剤の注入を介して生じる。クエン酸塩の生成、クエン酸塩の身体クリアランス、クエン酸塩のフィルタクリアランスを含み、患者と体外回路のクエン酸塩質量バランスフラックスを含む、クエン酸塩抗凝血を行う間の全身クエン酸塩動態が、図31に示されている。これらの概念は、身体に入る及び/又は定常状態で身体内で作られ、肝臓、腎臓及び/又は適応可能であればCRRT回路による過及び/又は分泌液による代謝及び/又は除去によって濃度依存機構を介して身体から取り除かれるあらゆる溶質に対して一般化することができる。図32は、クエン酸塩を少量の溶質例として用いるCRRTの間の体外回路中の溶質フラックスを説明する図であり、ここでは、回路のクエン酸塩負荷が、単一経路においてフィルタで除去されない（アクセス再循環がある場合は、更に補正が必要である）新たに注入された高凝血剤の画分である。血流、高凝血剤のフロー、ネット限外過量、交換流体フロー、並びにフィルタ性能が一定であれば、この量は常に一定である。患者からのクエン酸塩の除去は、血液フィルタの患者の全身血液から除去されたクエン酸塩と、大部分は肝臓の代謝による患者の身体によって除去されたクエン酸塩のサマリである。これらのクエン酸塩の質量フラックスは、以下の式によって表わすことができる。この計算で使用されたパラメータの定義は以下のとおりである。

【0393】

$C(t)$ (mmol/L) : CVVH開始後の時間「t」における患者の全身血漿クエン酸塩濃度

C_0 (mmol/L) : RCAを伴うCRRT開始時の血漿クエン酸塩濃度、ゼロとして規定される

C_{steady} (mmol/L) : 定常状態に達したときの血漿クエン酸塩濃度

$T_{90\%}$ (分) : 血漿クエン酸塩レベルが定常状態値の90%になるのにかかる時間

V_d (L) : 患者のクエン酸塩拡散の体積（細胞外流体体積に等しいと予測される）

G (mmol/min) : フィルタを通過した後の前 - フィルタ流体から患者へのネットクエン酸塩負荷

K (L/min) : 患者の身体からのクエン酸塩の総クリアランス、これは、以下のサマリである

K_b (L/min) : クエン酸塩の身体クリアランス又は代謝（尿素の式におけるKに相当）

K_f (L/min) : 全身クエン酸塩のフィルタクリアランス

B (L/min) : 1分当たりのVのネット変化（ネット限外過レート）

10

20

30

40

50

Q_B : 測定した溶質に特定の有効回路動脈血水流 ; クエン酸塩についての動脈血血漿水流、($Q P A r t$)

$C_{I n f}$: 前希釈除去を伴う、フィルタに入る血液の有効血液水中の溶質濃度の、クエン酸塩注入中の血液回路の動脈リムに入る血液に対するステップアップ

$C_{B o l u s}$: 前希釈除去を伴う、クエン酸塩ポータス中のフィルタに入る有効血液水の、ベースライン抗凝血剤を用いたフィルタに入る有効血液水クエン酸塩濃度に対するクエン酸塩濃度のステップアップ

Q_R : 再循環回路静脈リム血液有効水フロー (溶質特定)

R : $R = Q_R / Q_B$ で規定される再循環率 ; (血液希釈あるいは熱希釈によって測定される)

$D_{B o l u s}$: アクセスによって影響を受けるが、心肺再循環によっては影響されない、導電度 ($O C M$) あるいはクエン酸塩 (クエン酸塩センサ) の血液ポータスペースの測定によって決定される測定溶質ダイアリザンス

$D_{E f f 1}$: アクセス再循環のみを補正することによって $D_{B o l u s}$ から決定される有効溶質ダイアリザンス

【 0 3 9 4 】

R は、上述したとおり測定される。本発明に係る $O S S$ のクエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムセンサ特性、並びに導電度に関してここで述べた、クエン酸塩に完全に適用可能な (クエン酸塩についての $Q P$ である有効 Q_B の調整を行った後) 新規なクエン酸塩ポータスペースのオンラインクリアランスを用いて、クエン酸塩 $D_{B o l u s}$ が測定され、 $D_{E f f e c t i v e 1}$ が計算される。以下の式は真である :

$$1 . G = C_{i n f} * (Q_B C_{i t} - D_{B o l u s})$$

$$2 . K (f) = D_{E f f e c t i v e 1} = D_{B o l u s} * (1 - R)$$

【 0 3 9 5 】

時間を関数とした全身クエン酸塩濃度の変化は、一定である患者への正のクエン酸塩フラックスと、負のクエン酸塩除去フラックス (全身クエン酸塩濃度を乗算したフィルタと身体クリアランス) との差によって決まる。この負のフラックスは可変であり、変化する全身クエン酸塩レベルによって決まる。数式が式 1 に示されている。

【 0 3 9 6 】

1) $d (C V) / d t = G - (K_{(b)} + K_{(f)}) * C$ (シングルプール、可変体積クエン酸塩の等式)

【 0 3 9 7 】

この式は、腎臓専門医には明らかである。実際、これは、血液透析の間の尿素除去についてのシングルプール動態モデリングのよく知られた式である。以下の差異に留意すべきである。

a . G は、尿素の身体生成であるのに対して、ここでは、安静にした患者のクエン酸塩負荷である

b . 尿素は総身体水中に拡散するのにに対して、クエン酸塩は細胞外体積 ($E C V$) にのみ拡散する

c . 尿素クリアランスは、分当たりの全血液容量として定義され、クエン酸塩は分当たりの血漿体積として定義される (拡散の各容量から連続する)

d . 比較的重要な G と $K_{(b)}$ は、従来の血液透析の間の尿素についてより、 $R R T$ 用の $R C A$ の間のクエン酸塩についてより大きい。

【 0 3 9 8 】

しかしながら、これらの差異のいずれも、この式の適用可能性あるいはその解に影響を与えない。シングルプールモデリングは、 $C R R T$ において時間当たりの溶質移動レートが非常に低く、クエン酸塩容積の分配が脈管内スペースからの迅速な平衡を伴う $E C V$ である場合に、高い信頼性をもって使用することができる (細胞内レベルは、細胞内のカルシウム信号による干渉を防ぐために代謝によって、及び、おそらくは、肝臓を除くほとんどの組織での高機能の膜貫通キャリアの欠乏によって、強制的に低く、及びより少ない度

10

20

30

40

50

合いの骨格筋に保たれる)。尿素シングルプール動態モデリングについての数学的解は、従って、C V V H 治療についての R C A のどの時点でも全身クエン酸塩レベルの予測に適用可能となる。式 1 の解から、式 2 が生じる：

$$2) C = C_{(0)} \left((V - B * t) / V \right) \exp \left((K_{(b)} + K_{(f)} + B) / B \right) + (G / (K_{(b)} + K_{(f)} + B)) * (1 - (V - B * t) / V) \exp \left((K_{(b)} + K_{(f)} + B) / B \right)$$

【0399】

偶発的に、C R R T における時間当たりのネット限外濾過 (B) は、患者の E C V に比較すると、相対的に無視することができ、この式は、B をなくすことで簡単にすることができるが、シングルプールの、固定容量クエン酸塩動態モデルについての解を与える臨床的に適宜の精度を保っている (式 3)：

$$3) C = C_{(0)} e^{-\exp \left((K_{(b)} + K_{(f)}) * t / V \right)} + (G / (K_{(b)} + K_{(f)})) * (1 - e^{-\exp \left((K_{(b)} + K_{(f)}) * t / V \right)})$$

【0400】

図 33 は、R C A の間の、患者の血漿クエン酸塩濃度を示す図である。式 3 によって予測される全身血漿クエン酸塩濃度動態カーブは、C R R T 回路の廃液ラインにクエン酸塩センサとして実装したときの、本発明の O S S によって得られる。臨床設定において、個々の患者の動態カーブの形状を決定する全ての変数は、治療動作モードと、C R R T 流体成分、並びに回路血液及び C R R T 流体流速によって正確に定義することができ、及び / 又は、ここに述べるオンライン血液ポアスダイアリザンス法によって測定することができる。このパラメータは、固定された回路血漿及び C R R T 流体流速で、一定である (C₍₀₎、K_(f) 及び G) か、あるいはほぼ一定 (V_(d)) である。V_(d) は、身体計測データから相当正確に予測することができる。従って、所定の患者については、K_b の値は、本発明に係るオンラインクエン酸塩センサによって撮像された全身クエン酸塩濃度カーブから数学的に取り出すことができる。K_(b) の連続的変化はいずれも、全身血漿クエン酸塩濃度に予測可能な変化をもたらし、O S S によってこの可変 C_(t) をモニタリングすることによって、リアルタイムで検出される。式 3 の臨床的に重要な予測は、以下の通りである。

【0401】

全身クエン酸塩濃度が一定である定常状態において、クエン酸塩負荷は、クエン酸塩除去に等しく、式 4 となる：

$$4) G = C_{(steady)} * (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0402】

次いで、C_(steady) は、C R R T 治療設定によってのみ規定され、G t o K_(f) お患者のクエン酸塩代謝 K_(b) を規定し、拡散したクエン酸塩容量によって影響を受けず、式 5 となる：

$$5) C_{(steady)} = G / (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0403】

次いで、フィルタの抗クエン酸塩注入の 70% 以上の単一経路クリアランスを達成する C R R T 処方提供されており、比例的に G を低く、K_(f) を高く維持している場合、C_(steady) は、上述のクリアランスゴールの大きさにかかわらず (C_{I n f} が約 5 - 6 m M であれば)、K_(b) がゼロであっても 2 m m o l / L を超えることはない (患者の肝臓によるクエン酸塩の代謝がないことに一致する) ことを示す。このような処方は、肝臓機能がわかっていないか、あるいは非常に悪いことがわかっている場合、R R T における R C A の安全性に重要である。現在の臨床プラクティスにおけるこのような処方は、高い透析液流速と c - S L E D を伴う C V V H D F の主に拡散治療に限定される。高い治療ゴールを完遂する純粋な対流クリアランスに基づく安全処方は、本発明に係る R C A システムと方法の投与プログラムによって、初めて提供される。

【0404】

患者の肝臓がクエン酸塩を代謝していない場合に危険なクエン酸塩蓄積を許す C R R T

10

20

30

40

50

処方を使用されている場合、特に、本発明のオンラインクエン酸塩センサが使用されていない場合、患者が注入したクエン酸塩を代謝できるかどうかを信頼性をもって決定する（このような処方は、流体及びコストがより効率的であり、肝臓疾患を持たない患者の約90%に使用することができる）ためには、CRRT用のRCAの開始直後に、個々の患者をどのくらいモニタする必要があるかを臨床的に知ることが重要である。RCA開始時には、全身クエン酸塩濃度、 $C_{(0)}$ がゼロであると仮定して、仮定した肝機能に基づいて予測した $C_{(steady)}$ の90%に達する時間 $T_{(90\%)}$ は、式6として計算することができる：

$$6) T_{(90\%)} = (V_{(d)} * \ln(10)) / (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0405】

この式は、 $K_{(b)}$ がゼロで、 $ECV(V_{(d)})$ が大きく、クリアランスゴールが低いCRRT処方（及び結果として、 G と $K_{(f)}$ ）を有する肝臓疾患患者が、毒性クエン酸塩レベルに達するが、これらのレベルに徐々に達する、最大5 - 10時間係ることを示す。モニタリングはこの期間をカバーしていなければならない、肝臓代謝の適切性は、最初の数時間の治療における比較的低いクエン酸塩レベルに基づいて結論づけるべきでない。これらの概念を用いて、スタートにおいて肝臓機能が不十分な全ての患者は、CRRTを伴う最初の数時間のRCAで、特に、OSSを用いてクエン酸塩レベルと $K_{(b)}$ をリアルタイムでモニタしている場合は、正しく同定することができる。

【0406】

時間を関数にして撮像した全身クエン酸塩血漿濃度カーブの一例が図34aに示されている（RCAを用いたCRRTの正常動作）。図34aは、固定したCRRTの処方設定でRCAを使用するRRT機械のドレイン回路におけるクエン酸塩センサによって測定したクエン酸塩濃度を示す図であり、これは、CRRT設定と患者のクエン酸塩代謝によって決まるクエン酸塩定常状態の展開をもたらす。図34bは、RCAを用いた透析機械のドレイン回路のクエン酸塩センサによって測定したクエン酸塩濃度を示す図である。患者が肝臓疾患を経験しており、クエン酸塩を代謝できない場合、定常状態は乱れ、血漿と限外濾過液のクエン酸塩濃度が上がって、もう一つの非常に高い定常状態クエン酸塩レベルに達する。クエン酸塩レベルの変化の大きさは、CRRT設定に依存するであろう。図34bでは、CRRTを伴うRCAの正常な動作期間の後に患者の肝機能が突然変化する（悪化する）（例えば、CRRT用のRCAに耐える以前に安定している患者は、心臓停止と組成、及び、CRRT用RCAが続く場合に早ければ1時間乃至2時間以内の連続するクエン酸塩の蓄積が生じた後、肝臓疾患が進行する）。このような合併症は、ルーチンの6時間ごとの総及びイオン化カルシウムレベルのモニタでは、現在の臨床プラクティス同様に、適時に検出されない。これは、安全装置としての本発明に係るオンラインクエン酸塩センサの独自の値を、完全に実現して表示することができるところである。

【0407】

最後に、 $K_{(b)}$ の値をリアルタイムで知ること、同様に、別の利点を有する。例えば、これは、患者の身体におけるクエン酸塩の重炭酸塩への変換を正確に計算することができ、CRRT用のRCAの間の重炭酸塩の質量バランスを正確に決定することも意味する（最も高い精度は、全ての溶質の動きが対流ベースであり、全ての流体フローがフレキシブルに提供されているが、厳密な調整が行われ、ヘマトクリット及びドップラセンサと、システムの容量ポンプによって連続的にモニタされている、RCAシステムによって提供される）。このことによって、患者の酸 - 塩基バランスに関する推測を以てCRRT手順用のRCAを介して増えたあるいは減ったネットの重炭酸塩を正確な計算が可能になる。

【0408】

クエン酸塩レベルを通して肝機能を、イヌリンレベルを通して糸球体レートを、PAHレベルを通して尿細管分泌機能をモニタする本発明に係るOSSの使用を説明する。これらのアプリケーションの全てについて、本発明は測定した溶質の単一経路フィルタ抽出を50%以下に維持して、この方法の感度を上げる方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0409】

OSSを用いて肝臓代謝機能をモニタするために、OSSは、上述した全身血漿クエン酸塩レベルの動態カーブを得て、定常状態に成ったら、全身クエン酸塩の $C_{(steady)}$ 値を連続して表示する。式(5)に示すとおりである：

$$6) C_{(steady)} = G / (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0410】

$K_{(b)}$ は、クエン酸塩の肝臓クリアランスであり、ICUの患者では0.2 - 0.5 L / 分の間に測定された。 $K_{(f)}$ の値は、現在の臨床プラクティスとしては、20 - 35 ml / kg / 時の範囲のCRRTクリアランスゴールで0.03 - 0.07 L / 分になる。 $K_{(b)}$ は $K_{(f)}$ より約10倍大きいので、フィルタの単一経路クエン酸塩抽出が50%あるいはそれ以下であれば、 $K_{(b)}$ のわずかなパーセントの変化も、 $C_{(steady)}$ の値に敏感に反映される。これによって、全身定常状態クエン酸塩レベルが、肝臓のかん流と代謝機能の優れたマーカになる。肝機能の突然の低下は、撮像した全身クエン酸塩レベルにほとんど直ちに反映されて(図34b)、血液クロッティングのかく乱前数時間にこの合併症をヘルスケアチームに警告する、あるいはその他の肝機能テストにおける変更が期待できるであろう。肝臓代謝機能を撮像する、現在入手可能な、わずかに似ている臨床的方法である、ICG - Pulsion装置は、ボラスIV注入及び、患者の循環からの蛍光ラベルの流出を経皮的に撮像することによって、蛍光ラベルを活用したICG分子の連続的な選択的肝臓クリアランスに基づく。このアプリケーションはコストがかかり、副作用を起こし、連続24時間モニタリングを提供せず、幅広いユーザベースが増えることがない。

10

20

【0411】

イヌリンとパラ - アミノ - 馬尿酸(PAH)を用いたOSSでの腎機能のモニタリングも、本発明によって行うことができる。伝統的には、イヌリンはヒトの腎臓リサーチプロトコルにおいて糸球体フィルタレートモニタするのに使用する「金本位溶質」であった。イヌリンは、非毒性で、人体で代謝されない、いずれの細管分泌あるいは再吸収を伴わない糸球体濾過によって単独で除去される、分子サイズが変化する不活性ポリサッカライドである。本発明によれば、イヌリンを、抗凝血剤注入前フィルタと、クエン酸塩について提供したものを使用したものとまさに同じ動態モデリングを用いて、CRRT回路(及び患者)に導入して、その蓄積と除去について述べる事ができる。従って、式5によれば：

30

$$5) C_{(steady)} = G / (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0412】

ターゲットの $C_{(steady)}$ の値の大きさのオーダは、CRRT回路の廃液ラインのイヌリンセンサの感度で決まり、抗凝血剤注入におけるイヌリン濃度と注入速度とを注意深く関連づけることによって達成することができる。単純で、感度の高いイヌリンセンサが入手できない場合は、イヌリンは、光学的検出に都合がよいように、非毒性の蛍光ラベルあるいはその他の化学ラベルと結合させて提供できる。イヌリンの対象となる $K_{(b)}$ の値(CRRTの急性腎不全の患者の糸球体濾過速度)が、0.000乃至0.050 L / 分の範囲に入るというむずかしさがあるかもしれない。明らかに、ほとんどの患者のGFRは、最初ゼロに近く、この値は腎機能の回復が生じているときに増える。同時に、 $K_{(f)}$ は上述したとおり、20 - 34 ml / kg / 時の範囲のCRRTクリアランスゴールで、0.03 - 0.07 L / 分の当たりになる。モニタしたパラメータ $K_{(b)}$ が $K_{(f)}$ より小さいので(固定CRRT処方をする固定値)、 $C_{(steady)}$ イヌリンは、肝機能に関するクエン酸レベルより感度が低いGFRと腎機能の回復のマーカとなる。この方法の感度を改良する一つの方法は、より大きいイヌリンポリマ中の豊富なイヌリン(分子量10 - 60キロダルトン)を使用することによる。これは、糸球体ではなく、血液フィルタについての有意なふるい現象を有し、対応して、大部分がより小さいポリサッカライドオリゴマを伴う標準的なイヌリンと比べて非常に低減した $K_{(f)}$ を有する。更なる利点として、巨大分子量のイヌリンの検出を中間及び巨大分子量の溶質のオン

40

50

ラインクリアランスモニタツールとして用いることができる（例えば、敗血症で対流サイトカインの除去の連続する有効性を予測する）。このようなモニタ技術は、現在の臨床プラクティスには存在しない。

【0413】

腎機能の回復をモニタするイヌリンベースの方法の感度を改良するこれらの技術が作用する一方で、パラ-アミノ-馬尿酸（PAH）あるいは、別の水溶性で限外濾過可能な、腎臓での広範囲の細管分泌を行っている非毒性の少量の溶質の同時使用が、CRRTで腎機能をモニタする感度を上げるために推奨される。クエン酸塩とイヌリンに関するものと同じ原理に続いて、CRRT回路と、抗凝血剤注入を行う患者へPAHが導入される。式5を再び用いて、全身定常状態PAH濃度と腎臓PAHクリアランスとの関係を説明する。

$$5) C_{(steady)} = G / (K_{(b)} + K_{(f)})$$

【0414】

PAHは、非毒性で、腎臓で排他的にクリアされ、腎臓リサーチプロトコルで広く使用されてきた少量の有機酸溶質である。その $K_{(f)}$ は、クエン酸塩と同様に、20-35 ml/kg/時の範囲のCRRTクリアランスゴールを伴って、約0.03-0.07 L/分になる。しかしながら、PAHは、腎臓と、糸球体フィルタと、非常に活性の高い細管分泌機構によってもクリアされる。この結果、通常の条件下でのPAHクリアランスは、腎臓血漿フローと同じであり、最大0.6 L/分となり得、 $K_{(f)}$ より約10倍高い。最初は、患者がオリゴ-無尿のあるあるいはないARFを有しており、CRRTを開始したときに、PAHクリアランスはゼロである。しかし、インクリメンタルな腎臓機能と細管分泌機能の回復によって非常に有意な増加が期待できる。したがって、PAH $C_{(steady)}$ レベルのオンラインモニタは、腎臓（細管）機能の継続する回復を初期に検出する感度の高い特別な方法を立証する。イヌリンと同様に、ターゲット $C_{(steady)}$ 値の大きさのオーダは、CRRT回路の廃液ラインのPAHセンサの感度によって規定され、その注入速度と抗凝血剤を注入する時のPAH濃度に注意深く関連させることで達成することができる。また、同様に、単純で、感度の高いPAHセンサが入手できない場合は、都合の良い光学的検出を行うために、PAHも非毒性蛍光ラベルあるいはその他の化学ラベルと結合して提供することができる（二つのラベル化合物を同時に使用する場合、蛍光イヌリンラベルからの発光波長が異なるものを使用する）。

【0415】

本発明によるOSSも、局所クエン酸塩抗凝血剤を用いて体外血液浄化の実装の間に、全身血漿、総カルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩レベルの、オンラインでの真に連続的表示を提供する、総合的な安全モジュールとして実装することができる。RCAを有するRRTを安全に提供することができるいくつかのRRTシステムがここに記載されている。これらのシステムでは、適宜に設計された流体成分と注意深くプログラムされた流体フローとによって、予測可能で中世のカルシウムとマグネシウムの質量バランスが確実なものになり、デフォルト操作モードでは、患者が肝臓疾患を有する場合でもクエン酸塩蓄積の発達を確実に排除する。しかしながら、より多くの補液の有効（及びこれによって、より経済的な）処方を、クエン酸塩を代謝できる患者の約90%に使用することができる。臨床的問題は、患者が治療コースの間に時を選ばず、クエン酸塩の代謝が衰え、停止することがある点である。オンラインの「クエン酸塩レベルのモニタは、従って、このような処方でも必要であり、ここに述べるように実装することができる。安定したフィルタ機能は、RCA処方を有する拡散ベースのRRTの安全性に重要である。本発明のOCMを使用することができるが、これは、家庭でのRCAプロトコルの安全性により高い必要条件を満足しないクエン酸塩クリアランスに関する間接的な情報のみを提供する。最後に、カルシウム及びマグネシウムレベルは、RRT回路における質量バランスの維持を介して維持される。しかしながら、最良の設計をもってしても、破壊的なシステム欠陥が生じることがある。一例は、必要に応じて患者にイオンを注入するためのカルシウムプラスマグネシウム交換輸液ラインの連続的な欠陥によるパンクである。血流が高い場合、このようなシステムの欠陥は、10-20分以内に命を脅かす低カルシウム症を引き起こすこと

10

20

30

40

50

がある。現在の臨床プラクティスでおこなわれているような6時間ごとのルーチンの実験室監視では、適時にこのような問題を検出することができない。従って、患者の全身血漿のカルシウムとマグネシウムレベルのリアルタイム（オンライン）でのモニタが必要である。

【0416】

本発明は、新規で、数学的に厳格な、連続的モニタリング方法を提供して、上述の問題に取り組んでいる。この方法は患者の全身血漿の成分が、限外ろ過液の成分から逆算できることを用いて、どのような成分の流体がどのくらいの量、限外ろ過と、フィルタでの個々の溶質をふるいにかける前に回路の動脈リム中の全身血液に注入されたかを正確に知るものである。このデータは、所定の治療においてすでに入手可能である。これらの計算は、存在する場合は、アクセス再循環の補正を含めて、上記に記載されている。この方法は、イオン化クエン酸塩と、イオン化カルシウム及び/又はイオン化マグネシウム及び/又はこれらのクエン酸塩とのあらゆる複合体の同時測定も使用する。使用された最終的な方法と検出は、将来的な臨床経験に基づいてここに記載されたものと若干異なるが、本発明にかかる方法は、互いに相互作用する陽イオンとアニオンの同時測定を含む。この方法は、また、特定の目的を有する限外ろ過液中のこれらのイオンの相互作用を司る化学及び数学的原理の適用を使用して、クエン酸塩抗凝血剤の遮断あるいは変更を必要とすることなく、CRR T手順のRCAの安全なモニタリングを行うために、限外ろ過液中の総カルシウムレベルと総クエン酸塩レベル（これらの相互作用は、文献中に詳細に説明されている）をリアルタイムで抽出するものである。

10

20

【0417】

限外ろ過液濃度からの血漿濃度の逆算は、CVVHにおいて達成され、使用される計算は、血漿容積中にのみ分配され、赤血球には分配されない溶質について図29a - 29cに表示されている。カルシウムとクエン酸塩は双方ともこのように拡散する。この計算は、拡散ベースのクリアランスが使用されている場合（透析）あるいは、透析と対流の組み合わせが使用されている場合（血液透析ろ過法）に実行することができ、当業者には明らかかなように、一般的なダイアリザンスの概念を用いては、議論されていない。本発明にかかるクエン酸塩センサのオンラインクリアランス機能の使用は、測定したDBolusを介して（及び別に測定したRを用いて）、これらのより複雑な状態の下で理論的な計算に基づくフィルタ上での溶質の移動の正確な予測を証明する。

30

【0418】

限外ろ過液中のイオン化したカルシウムは、カルシウムに選択的な電極を用いて測定することができる。このような電極は、今日ではルーチンの臨床的使用であり、CRR T回路廃液ラインに挿入するように容易に構成することができる。残念なことに、相当なエラーがでる傾向にあり、定期的なキャリブレーションと正確さのテストを必要とし、長期に使用すると、電極溶液が空乏化して、電極のメンテナンスあるいは交換が必要である。カルシウム電極が使用されているが、本発明は、カルシウムセンサとして、メンテナンス不要で、場合によっては使い捨ての光学カルシウムセンサ（オプトロード又は化学-光学チップ）の使用も意図している。このようなオプトロードは、文献に記載されており、伝統的なカルシウム電極を越えた多くの利点を有する。CRR T回路中のマグネシウムの移動は、カルシウムの移動に平行している。マグネシウムの交換は、同じ補液であることをによって、カルシウムで完全に調整される。従って、RRT手順の結果として、一方のイオンレベルが他方のイオンレベルから離れて異常になる理論的な可能性がないので、CRR Tの間に、二つのイオンのうちの一方だけをモニタすればよい（しかしながら、これは、まれな臨床的状态の、患者の生理における混乱からの結果として生じることがある）。にもかかわらず、臨床的に所望であれば、マグネシウム選択性電極を用いて、あるいは、好ましくは、マグネシウム選択性オプトロードあるいは化学-光学チップを用いて、二重モニタリングを行っても良い。

40

【0419】

オンラインでの方法（電極あるいはオプトロードあるいはその他）によるカルシウム又

50

はマグネシウムの測定に固有の問題の一つは、これらの方法が、イオン化した Ca^{2+} あるいは Mg^{2+} スピーシーズを検出することがである。残念なことに、クエン酸塩が豊富な CRRT 廃液中には、80 乃至 90% のカルシウムが、クエン酸塩によって結合されており、イオン化した形での測定ができない。これを回避するために、回路へのクエン酸塩注入を周期的に停止することが考えられるが、クロッティングの危険があるため、特に、実現可能ではない。RCA システムがターゲットにする最も高い血液フローでは、5 - 10 分ごとに行う必要がある。アニオン交換樹脂における除去、あるいは廃液を pH 約 2 に酸性化することによるクエン酸塩のキレート効果の中性化は、面倒であり、エラーを起こしがちであることが予測される。幸いに、限外ろ過液中の様々なイオンの化学的相互作用の詳細な理解は、上述の技術を要する操作を伴わずにこの問題に対する都合のよい正確な解決を提供する。

【0420】

この解決は、限外ろ過液中の 3 価の負に帯電したクエン酸塩自由アニオンを更に測定することが必要である。このことは、クエン酸塩センサに関して上記に述べた方法によって、最も都合よく行うことができる (Parker et al. 参照)。この文献では、検出する複合体に結合しているクエン酸塩上の競合する 2 価の金属イオンの効果は研究されていないが、ユーロピウム - リガンド複合体が、3 価の負に帯電したクエン酸塩自由アニオンを非常に高い親和力で結合するのみであり、従って、CRRT 廃液中の選択的な検出に非常に好適である。更に、本発明は、その他のクエン酸塩検出法の可能な使用を予測するものでもある。最も有望な代替は、Anslyn et al. によって記載された、カルシウムとクエン酸塩を同時に検出する方法であり、及び / 又は、クエン酸塩と結合する際に蛍光プローブを発生した光学信号を送信する分子スイッチとして作用するように設計された特定のレセプタタンパク質あるいは抗体によってクエン酸塩アニオンが結合しているクエン酸塩オプトロードを構築することである。レセプタペプチドは、ターゲット 3 価クエン酸塩アニオンに対する特異性を最適化して、この結合の pH 依存性を 6.5 - 7.5 の範囲に上げるためには、分子突然変異生成で変形しなければならない。このような分子エンジニアリングは、現在入手可能なバイオ技術をもってすれば、確実に実現することができる。一般的に、廃液中のクエン酸塩を簡単かつ安価に測定するように構成された技術はすべて、本発明による方法を用いて使用するために完全に意図されている。選択的に Mg - クエン酸塩及び / 又は Ca - クエン酸塩複合体に結合して、これらの独立した測定を可能にする、レセプタペプチドのエンジニアリングも可能である。最後に、一又はそれ以上のクエン酸塩センサを同時に配置することができる。

【0421】

CRRT 廃液流体は、正及び負に荷電した複数のアニオンを含有し、このイオンの多くは、互いに相互作用して複合体を形成する。CRRT 手順用の RCA を安全にモニタする目的で、定量的に最も重要な正のイオンはナトリウム、カルシウム及びマグネシウムであり、定量的に最も重要なアニオンは、クロリド、重炭酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、乳酸塩である。ヒト血漿と限外ろ過液中のこれらのアニオンの相互作用を支配する科学的な原理は、一連の古典的な生理学上の実験である。(Walser, J. Phys. Chem. 1961, 65, 159; Walser, Journal of Cellular & Comparative Physiology. 55:245-50, 1960 Jun; Walser, J Clin Invest. 1961 April; 40(4): 723-730 参照)。この科学者たちは、研究ツールとして血漿の限外ろ過を用い、腎代替法に用いる体外回路血液浄化は、この当時は初期であった。RCA についての公開されたサイエンスの実装は、今日まで実現されていなかったようである。公開された研究に続いて、限外ろ過液中の総カルシウムの測定は、式 (7) で以下のとおり行われた：

$$7) K_{CaCit^-} = ((Ca^{2+})_{free} * (Cit^{3-})_{free}) / (CaCit^-)$$

ここで、

K_{CaCit^-} = イオン化カルシウム - クエン酸塩複合体の解離定数 (一定) ;

$(Ca^{2+})_{free}$ = 自由イオン化カルシウム濃度 (カルシウムセンサで測定)

10

20

30

40

50

(Cit³⁻)_{free} = 自由イオン化3価クエン酸塩濃度 (クエン酸塩センサで測定)
 (CaCit⁻) = 単一の負電荷を伴うカルシウム - クエン酸塩イオン化複合体

【0422】

この解離定数は、所定の温度と溶液のイオン化強度において固定値を有する。ヒト血漿は、全ての主イオン化スピーシーズに対する受容可能な (生命と適合する) イオン濃度の範囲が非常に狭いため、及び前 - フィルタ液もほぼ同じ生理学的組成を有しているため (クエン酸塩の存在を除く)、CRRT廃液のイオン化強度は、一定であると考えられ、変数としては排除される。また、補液を暖めることによって、限外ろ過液の温度がほぼ37に一定に保たれる。従って、K_{CaCit⁻}の解離定数は、CRRTの動作状態下では固定値になる。これによって、式7を並べ替えて、式7*でクエン酸塩を伴うカルシウム複合体の量を表わすことができる。

$$7^*) (CaCit^-) = ((Ca^{2+})_{free} * (Cit^{3-})_{free}) / K_{CaCit^-}$$

【0423】

上述の式の右辺の全変数は測定されるか、あるいは一定であり、従って、(CaCit⁻)はリアルタイムで連続的に表わすことができる。廃液Caも、リン酸塩、乳酸塩、及び重炭酸塩とともに複合体中に存在する。クロリドを伴う複合体の形成は生じない。しかしながら、リン酸塩を伴う複合体の生成は、廃液のpHを6.6 - 7.0くらいに保つことによって最小に抑えられる (クエン酸抗凝血剤を使用することによって)。そのpHでは、ほとんどのリン酸塩はH₂PO₄⁻の形になり、有意にカルシウムと結合しない。重炭酸塩と乳酸塩に結合したカルシウムの量は最小であり、一定である。最も悪い場合は、この式中の一定補正ファクタ (設計したF_{Ca})によって算入されることがある。最後に、高クリアランスCRRTのインパクトが、血漿と限外ろ過液中の重炭酸塩、リン酸塩、及びその他の全ての有機アニオン、及び場合によっては乳酸塩の濃度を数時間の動作の後正規化し標準化するように働く。従って、ターゲットの変数、廃液中の総カルシウム濃度は、式8で次のように表わすことができる。

$$8) (Ca)_{total} = (Ca^{2+})_{free} + (CaCit^-) + F_{Ca}$$

【0424】

これは、式7*を用いて並べ替えて、式8*とすることができる：

$$8^*) (Ca)_{total} = (Ca^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{CaCit^-})) + F_{Ca}$$

【0425】

(F_{Ca}は、その他のアニオン (重炭酸塩、乳酸塩、リン酸塩、その他) に結合したカルシウムについての小定数ファクタであり、完全を期すために含まれているが、臨床的に関連しないものである。)

【0426】

同様の決定が、式9に示すように2.5倍の高い親和性を持ってクエン酸塩に結合することを除いてカルシウムと同様の挙動をするマグネシウムにも行われる：

$$9) (Mg)_{total} = (Mg^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{MgCit^-})) + F_{Mg}$$

【0427】

この変数は、マグネシウムが金属イオンとして用いられていること以外は、カルシウムの変数と同じである。

【0428】

K_{CaCit⁻}とK_{MgCit⁻}の乖離定数は、140mmol/Lのナトリウム濃度と、摂氏25度の温度で予め決定されている (Am J Kidney Dis. 2005 Mar;45(3):577-64; Curr Opin Nephrol Hypertens. 1999 Nov; 8(6): 701-7参照)。

廃液温度は臨床プラクティスでは37くらいになるので、わずかな調整が必要となる。これは、センサに接触する前の廃液からの熱損失に依存する。廃液ラインにヒータエレメントが配置されており、標準測定条件を確実なものにしている。

10

20

30

40

50

【0429】

最後に、臨床的に満足する精度で決定した総廃液カルシウム及び/又はマグネシウム濃度を用いて、図29a-29cに記載されており、当業者に明らかなように、全身血漿値への逆算は即時に実行できる。(カルシウムとマグネシウムの双方の検知が実行されるのであれば、測定精度を以下のとおり更にチェックすることができる。CRRTの数時間の値に、決定した限外ろ過液中の総カルシウム及び総マグネシウム濃度は、有意な病態生理学的プロセスが、患者の身体のマグネシウムの移動に対する不均衡においてカルシウムの放出又は金属イオン封鎖を起こさない限り、定常状態と中立の質量バランスの概念に基づいて補液中のカルシウムとマグネシウムの比に等しくなくてはならない)。

【0430】

CRRT廃液中の総クエン酸塩の測定を考慮する限り、同じ原理を用いてこの値を導出することができる。この計算を完全に詳細に説明するには、上述のWalser et alを参照されたい。クエン酸塩の式は、等式10にあるとおりである：

$$10) (Cit)_{total} = (Cit^{3-})_{free} * (1 + ((Na^+)_{free} / K_{NaCit2-}) + ((Ca^{2+})_{free} / K_{CaCit-}) + ((Mg^{2+})_{free} / K_{MgCit-}))$$

【0431】

ここで、これらの変数は：

(Cit)_{total} は、廃液の総クエン酸塩濃度である；

(Cit³⁻)_{free} = 自由イオン化3価クエン酸塩濃度(クエン酸塩センサで測定)

(Na⁺)_{free} = 廃液の自由イオン化ナトリウム濃度(CRRT手順の操作の数時間後に、140mmol/Lで定数に正規化され、必要があれば、廃液の導電度を臨床的に十分な精度で測定することによって取り出すことができる)；

K_{NaCit2-} = イオン化ナトリウム-クエン酸塩複合体の解離定数(一定)；

K_{CaCit-} = イオン化カルシウム-クエン酸塩複合体の解離定数(一定)；

K_{MgCit-} = イオン化マグネシウム-クエン酸塩複合体の解離定数(一定)。

【0432】

臨床設定において、ナトリウムの寄与は一定であり、測定する必要がなく、一定の補正ファクタで表わされる(任意のF_{Cit}として記載することができる)。廃液中の総クエン酸塩レベルを最も有意に正確に決定するには、自由イオン化カルシウムと、自由イオン化マグネシウムと、自由3価のイオン化クエン酸塩を同時に測定することが必要である。しかしながら、上述したように、本発明によれば、マグネシウムの移動が、CRRT回路のカルシウムで完全に調整される。従って、マグネシウムの補充が、カルシウムと組み合わせた、固定注入比として提供されている限り、クエン酸塩に結合したマグネシウムの寄与は、総廃液カルシウムの総廃液マグネシウムの比が、組み合わせた交換輸液中のカルシウムのマグネシウムに対する比と等しいと仮定して、カルシウムのみ測定によって導出することができる。これを以下に説明する。

【0433】

式11(定常状態で、身体のカリシウム又はマグネシウムバランスのグロス摂動がない場合に有効)

$$11) (Ca)_{total} / (Mg)_{total} = R_{Ca/Mg}$$

【0434】

上記式を並べ替えると、式11*となる：

$$11*) (Mg)_{total} = (Ca)_{total} / R_{Ca/Mg}$$

ここで、新しい変数は：

R_{Ca/Mg} = 交換輸液中のカルシウムとマグネシウムの固定モル比(約2 - 2.5；正確な値は、広い臨床テストの後選択される)

$$8*) (Ca)_{total} = (Ca^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{CaCit-})) + F_{Ca}$$

$$9) (Mg)_{total} = (Mg^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K$$

10

20

30

40

50

$$Mg^{2+}) + F_{Mg}$$

【0435】

従って、式12の解は：

$$12) (Mg^{2+})_{free} = \left(\left((Ca^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{CaCit})) + F_{Ca} \right) / R_{Ca/Mg} - F_{Mg} \right) / (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{MgCit}))$$

【0436】

このように導出した $(Mg^{2+})_{free}$ を式10に代入して(測定値の代わりに)総クエン酸塩濃度を決定する。代替はイオン化マグネシウムのない測定であり、同じ原理でカルシウムを導出するには、式13となる：

$$12) (Ca^{2+})_{free} = \left(\left((Mg^{2+})_{free} * (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{MgCit})) + F_{Ca} \right) / R_{Mg/Ca} - F_{Ca} \right) / (1 + ((Cit^{3-})_{free} / K_{CaCit}))$$

【0437】

ここで、 $R_{Mg/Ca} =$ 補液中のマグネシウムとカルシウムの固定モル比であり、当然：

$$14) R_{Ca/Mg} = 1 / R_{Mg/Ca}$$

【0438】

しかしながら、例えば、悪性腫瘍や飢餓骨症候群といった高カルシウム症のまれな臨床条件では、カルシウムとマグネシウムの質量バランスが患者の身体で崩れてしまい、また、全身イオン化カルシウムがきわめて重要であるため、イオン化カルシウムのモニタはイオン化マグネシウムのモニタを伴って、あるいは伴わずに、常時行われる。

【0439】

式12と13では、対象の3つの変数のうち2つの変数(イオン化 Ca^{2+} 、イオン化 Mg^{2+} 及びイオン化3価 Cit^{3-})を測定して、式11からの追加情報を用いて3つめの変数を計算するという原理を用いている。式11が真である(ほとんどの臨床状態で、このケースになる)限り、イオン化 Ca とイオン化 Mg を測定して、この原理を用いて、自由3価クエン酸塩を計算することもできる。式11、8*および9の自由3価クエン酸塩濃度を求める解は、式15になる：

$$15) (Cit^{3-})_{free} = \left((R_{Ca/Mg} * ((Mg^{2+})_{free} + F_{Mg}) - ((Ca^{2+})_{free} + F_{Ca}) \right) / \left(((Ca^{2+})_{free} * K_{MgCit}) - (R_{Ca/Mg} * ((Mg^{2+})_{free} * K_{CaCit})) / (K_{CaCit} * K_{MgCit}) \right)$$

【0440】

特定のクエン酸塩センサが臨床的に使えない場合であって、及び正確な $(Ca^{2+})_{free}$ と $(Mg^{2+})_{free}$ 測定値がイオン特定電極と共に入手できる限り、式15を用いることができる。式15は、式11が真であることを仮定する。これは、患者の身体に、カルシウムプラスマグネシウム補液中のカルシウムとマグネシウムのイオンの比となる比でカルシウム又はマグネシウムを身体で吸収又は放出する病理生態学的プロセスが存在しない場合である。全身血漿イオン化カルシウムが生理的に 1.25 mmol/L 当たり維持されている限り、大部分の患者についてこれは真である。

【0441】

全体的に、上述したとおり、自由イオン化カルシウム、自由イオン化マグネシウム及び自由3価イオン化クエン酸塩の同時測定は、モニタの最も良い方法を提供する。しかしながら、式5は、市販のカルシウム及びマグネシウム電極と共に使用することができ、イオン化クエン酸塩センサが市場で入手可能になるまでは、現在のプラクティスに存在するものよりもクエン酸塩モニタの問題のよりよい解決法である。本発明にかかる方法は、式12、13及び15あるいは同じ原理に基づくこれらの式の変形例を具えており、提案されている3つのセンサによって提供されるデータを常に比較して認証している。これらのセンサがすべて正確に機能する限り、 $(Ca^{2+})_{free}$ 、 $(Mg^{2+})_{free}$ 及び $(Cit^{3-})_{free}$ の測定値は上述の式を満足するものでなくてはならない。

10

20

30

40

50

【 0 4 4 2 】

最後に、図 2 9 a - 2 9 c で述べ、当業者には自明なように、臨床的に十分な精度で決定した総廃液クエン酸塩濃度を用いて、全身血漿値の逆算を直ちに行う。

【 0 4 4 3 】

上述の計算は、ベッドの横で医師によって行われることを意味するものではない。しかし、本発明による O S S が上記測定値をリアルタイムで送達する場合、O S S に組み込んだ小さなコンピュータは、上述のデータを処理して廃液の値をリアルタイムで表示するように容易にプログラムすることができる。次いで、全身血漿値の計算をするには、O S S が治療設定（流体フローと成分）についての情報を有している必要がある。このデータは、O S S を C R R T 装置に組み込むことによって提供することができ、あるいは、O S S が独立型のクエン酸塩及びカルシウム検出安全性装置として実装されている場合は、主導で入力することができる（これらの変数は通常、C R R T 手順のための R C A の間頻繁に変更する必要がないため）。

10

【 0 4 4 4 】

本発明に係る O S S は、R R T 用の R C A の安全性を以下のように改良することができる。O S S の一般的概念は、通常身体内に存在するか、あるいは、C R R T 回路の流体輸液経路を通して I V 注入によってあるいはその他の手段によって導入される、O S S 回路の廃液ライン中の水溶性で、フィルタ可能な物質を安全にモニタするようにまとめられている。即時に実現できる特別な例は、厳格な血糖コントロール手順のオンラインモニタリングである。クエン酸塩センサとしての O S S は、持続的静脈静脈血液ろ過（C V V H）、持続的静脈静脈血液透析（C V V H D）、持続的静脈静脈血液透析ろ過（C V V H D F）の形で C R R T を送達する間に R C A を受けている患者の、クエン酸塩蓄積をオンラインでリアルタイムで検出する安全なモニタとして設計することができる。このセンサは、この複雑な状態を検出するための頻繁な臨床テストの必要性を排除し、間欠的血液透析（I H D）と R C A で実行する持続的低効率透析（s - S L E D）にも同様に適用可能である。

20

【 0 4 4 5 】

クエン酸塩センサとしての O S S は、C V V H、C V V H D F、C V V H D、および S L E D 並びに I H D を含む R C A を用いた、血液浄化に基づくどのタイプの腎代償療法にもリアルタイムでのオンラインクリアランス測定（図 3 4 C）を提供するように設計することができる。図 3 4 C は、本発明に係るオンラインフィルタクリアランスと開通性モニタを示す図であり、クエン酸塩濃度は、R C A を用いる R R T 機械の廃水回路のクエン酸塩センサによって測定される。短時間での C R R T 回路に入る血液へのクエン酸塩の注入の増加によって、廃水回路で測定したクエン酸塩中に対応する応答が生じる。クエン酸塩濃度の一過性増加からのデータを用いて、透析機クエン酸塩クリアランスをオンラインで決定する。精度は、クエン酸塩センサの実装の分解精度に依存して、導電度測定に基づく既存のオンラインクリアランスモニタ技術を超えることができる。

30

【 0 4 4 6 】

クエン酸塩プラスカルシウム（およびマグネシウム）センサとしての O S S は、安全性については患者の全身カルシウム、マグネシウム及びクエン酸塩レベルを、C R R T 回路を通るこれらのイオンのロスについては、カルシウムとマグネシウムの補液の適宜の投与を、正確に、リアルタイムで表示できるデータを提供するように設計することができ、これによって、C R R T 手順の間にカルシウムとマグネシウムを頻繁にモニタする必要をなくす。また、個々の患者のクエン酸塩代謝のレートを数学的に正しく導出することができ、酸 - 塩基バランスを維持するのに患者にとって最も適切な R C A 流体成分を選択することができる。

40

【 0 4 4 7 】

本発明に係る O S S は、クエン酸塩代謝を通じての肝機能のモニタリング、及び、C R R T 回路の廃液中のイヌリンと P A H の検出を通じて糸球体ろ過速度と尿細管機能のモニタリングを特別な例として、器官の機能をリアルタイムでモニタするように設計すること

50

ができる。肝臓代謝機能をリアルタイムでモニタする能力は、急性あるいは慢性肝臓疾患、及び前 - 及び後 - 肝臓移植に大きな利点をもたらす。系球体ろ過速度あるいは尿細管分泌機能のモニタ能力は、腎臓機能が回復したためCRRTを停止させる時の見極めが非尿乏ARF患者にとって臨牀的チャレンジになる場合、将来的に非常に重要になるであろう。これらの患者は、高いCRRTクリアランスゴールが徐々に手順の基準になりつつある結果、CRRTに正常な血清の化学的性質を有することになる。OSSは、ターゲットの器官で、体外血液回路を通してのクリアランスを超えるレートで排他的に浄化される、水溶性でフィルタ可能な成分が同定される限り、心臓を含むどの器官でもモニタすることができる。

【0448】

クエン酸塩、カルシウム及びマグネシウムセンサとしての本発明のOSSによれば、場合によっては医療施設の人員からの介入及びモニタなしで、RRT用のRCAを安全に送達することができる。単針アクセスのOCM及びOSSを伴うRCAホームシステムの一部としてのOSSは、どのホームRRT機械より安全性を大きく改良し、RCA（ヘパリンより強力であり、全身出血効果がない）を夜間腎代償性治療用の家庭での設定に入れることができる。

【0449】

本発明に実施例を説明したが、これらの実施例は、本発明によって可能な形態を全て述べるものではない。むしろ、明細書で使用された用語は、限定ではなく説明のための用語であり、本発明の精神と範囲から外れることなく、様々な変更が可能であると理解される。

【図面の簡単な説明】

【0450】

【図1】図1は、持続的静脈 - 静脈血液フィルタ（CVVH）又は透析を伴うCVVH（CVVHDF）用の従来技術のシステムを示す図である。

【図2】図2は、前希釈液中のクエン酸塩及び後希釈液の輸液を用いて、血液フィルタ中のクエン酸塩の除去を強化する本発明によるシステムを示す図である。

【図3】図3は、CRRT以外のアプリケーションの体外回路を抗凝血する本発明の局所クエン酸塩抗凝血（RCA）システムの使用を示す図である。

【図4a】図4aは、本発明による集積オンラインセンサシステム（OSS）とヘマトクリットセンサを用いた、前及び後の希釈血液フィルタに基づく持続的腎代償療法（CRRT）回路を示す図である。

【図4b】図4bは、本発明による集積オンラインセンサシステム（OSS）とヘマトクリットセンサを用いた、前及び後の希釈血液フィルタに基づく持続的腎代償療法（CRRT）回路を示す図である。

【図5a】図5aは、本発明のRCAを用いて、24時間持続する低効率透析（SLED）あるいは4 - 5時間の間欠的血液透析療法（IHD）を用いることができる血液透析システムを示す図である。

【図5b】図5bは、オンライン生成透析液と自動RCAを用いた24時間SLEDあるいはIHD用の、本発明による導電度ベースのオンラインクリアランスモニタ（OCM）を示す図である。

【図6a】図6aは、本発明によるRCAを用いた前希釈血液フィルタ（CVVHDF又はc-SLED）を使用した持続的静脈 - 静脈血液フィルタに使用することができる血液フィルタシステムを示す図である。

【図6b】図6bは、オンライン生成治療液と自動RCAを用いた、前希釈CVVHDF用の本発明の導電度ベースのOCMを示す図である。

【図7a】図7aは、本発明のRCAを用いた4 - 5時間の後希釈血液透析ろ過法（間欠的後 - HDF）に使用することができる血液フィルタシステムを示す図である。

【図7b】図7bは、オンライン生成治療液と自動RCAを用いた、後希釈血液透析ろ過法（HDF）用の本発明の導電度ベースのOCMを示す図である。

10

20

30

40

50

【図 8 a】図 8 a は、本発明による前後同時希釈持続的静脈 - 静脈血液フィルタ (C V V H) 又は 4 - 6 時間の間欠的大量血液フィルタ (H V H F) に使用することができる血液透析システムを示す図である。

【図 8 b】図 8 b は、オンライン生成治療液と自動 R C A を用いた前後希釈 C V V H 又は H V H F 用の本発明による導電度ベースの O C M を示す図である。

【図 9 a】図 9 a は、本発明による輸液経路を用いた三管式静脈カテーテルを示す図である。

【図 9 b】9 b は、本発明による輸液経路を用いた三管式静脈カテーテルを示す図である。

【図 10 a】図 10 a は、本発明による輸液経路を用いた四管式カテーテルを示す図である。

【図 10 b】図 10 b は、本発明による輸液経路を用いた四管式カテーテルを示す図である。

【図 10 c】図 10 c は、長さや色が異なる本発明の別の態様による四管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 10 d】図 10 d は、雌雄ライン反転コネクタ付で、本発明の別の態様による色の異なる四管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 11 a】図 11 a は、別々の動脈針と静脈針を用いた透析用標準透析血液ライン (個別の動脈及び静脈血液回路端部) の取り付けに用いる本発明によるコネクタを示す図である。

【図 11 b】図 11 b は、別々の動脈針と静脈針を用いたクエン酸塩専用透析血液チューブ (別々の動脈及び静脈血液回路端部) の取り付けに用いる本発明によるコネクタを示す図である。

【図 12 a】図 12 a は、別々の動脈針と静脈針を用いたクエン酸塩専用透析動脈血液ラインの取り付けに用いる本発明による動脈輸液ラインコネクタを示す図である。

【図 12 b】図 12 b は、別々の動脈針と静脈針を用いた標準又はクエン酸塩専用透析静脈血液ラインの取り付けに用いる本発明による静脈輸液ラインコネクタを示す図である。

【図 13】図 13 は、本発明による動脈及び静脈一体型薬剤輸液ラインコネクタ付クエン酸塩専用血液回路チューブを示す図であり、これは、別々の動脈アクセス針と静脈アクセス針、又は、二管式血液透析カテーテルを用いて体外回路を患者に接続するのに用いることができる。

【図 14 a】図 14 a は、単針透析操作モード用の本発明による三管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 14 b】図 14 b は、単針透析操作モード用の本発明による三管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 14 c】図 14 c は、別々の動脈及び静脈コネクタを有するクエン酸塩専用血液チューブと医療輸液チューブを収容する単針透析操作モード用の本発明による三管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 14 d】図 14 d は、別々の動脈及び静脈コネクタを有するクエン酸塩専用血液チューブと医療輸液チューブを収容する単針透析操作モード用の本発明による三管式血管アクセスカテーテルを示す図である。

【図 15 a】図 15 a は、単針透析操作モードで使用する透析血液ラインセット及び薬剤輸液ラインから血管アクセス単針への回路呼び込み及び取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

【図 15 b】図 15 b は、単針透析操作モードで使用する透析血液ラインセットから血管アクセス単針への回路呼び込み及び取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

【図 15 c】図 15 c は、単針透析操作モードで使用するクエン酸塩 - 専用透析血液ラインから血管アクセス単針への回路呼び込み及び取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

10

20

30

40

50

【図15d】図15dは、単針透析操作モードで使用するクエン酸塩 - 専用透析血液ラインから血管アクセス単針への回路呼び込み及び取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

【図16a】図16aは、単針透析操作モードで使用する透析血液ラインから血管アクセス単針への取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

【図16b】図16bは、単針透析操作モードで使用するクエン酸塩 - 専用透析血液ラインから単管カテーテルへ取り付け用の本発明にかかるコネクタを示す図である。

【図17a】図17aは、本発明によるRCAを伴う24時間持続的低効率透析(SLED)あるいは4 - 5時間の間欠的血液透析(IHD)に用いることができる血液透析システムを示す図である。

【図17b】図17bは、本発明によるRCAを伴う24時間持続的静脈 - 静脈血液フィルタ(CVVH)あるいは4 - 5時間の間欠的大量血液透析(HVHD)に用いることができる血液透析システムを示す図である。

【図17c】図17cは、本発明によるRCAを伴う、持続的SLED用のセンサとオンライン生成液を用いた血液透析システムを示す図である。

【図17d】図17dは、本発明によるRCAを伴う後希釈CVVH用のセンサとオンライン生成液を用いた血液透析システムを示す図である。

【図18】図18は、RCA中の最大全身クエン酸塩レベルの本発明による計算を示す図である。

【図19】図19は、血液透析器に入る体外回路の動脈リム中の血漿導電度(C_{pin})の本発明にかかる計算を示す図である。

【図20a】図20aは、本発明にかかるOCMを示す図である。

【図20b】図20bは、本発明の別の態様のOCMを示す図である。

【図21】新鮮透析液導電度ポータス投与ベースのオンラインダイアリザンス測定($D_{effective}$)対回路動脈リム血液導電度ポータス投与ベースのオンラインダイアリザンス測定(D_{Bols})における永久アクセス再循環効果の本発明にかかる比較を示す図である。

【図22】化学分析用の少量の限外ろ過液の抽出に使用することができる本発明にかかる基本的血液ろ過回路を示す図である。

【図23】化学分析用の少量の限外ろ過液の抽出に使用することができる本発明にかかる完全な血液ろ過回路を示す図である。

【図24】ポンプと圧力トランスデューサの呼び込み及び初動試験に使用することができる本発明にかかる血液ろ過回路を示す図である。

【図25】化学分析用の少量の限外ろ過液の抽出に使用することができる本発明にかかる完全な血液ろ過回路を示す図である。

【図26】排出ルーメンの先端に輸液ポートを有する三管式静脈カテーテルの位置を示す本発明にかかる血液ろ過回路を示す図である。

【図27】図27aは、本発明にかかる患者回路からの限外ろ過液分離に用いることができるエアギャップ逆流防止装置を示す図である。図27bは、本発明にかかる患者回路からの限外ろ過液分離に用いることができる一連の逆止弁を具える逆流防止装置を示す図である。図27cは、本発明にかかる患者回路からの限外ろ過液分離に用いることができる減圧ゾーン逆流防止装置を示す図である。

【図28a】図28aは、減圧ゾーン逆流防止装置の可能な配置を示す本発明にかかる血液ろ過回路を示す図である。

【図28b】図28bは、エアギャップ逆流防止装置の可能な配置を示す本発明にかかる血液ろ過回路を示す図である。

【図29a】図29aは、限外ろ過液溶質濃度 C_{UF} を測定し、特定の溶質を血液ろ過ふるい係数によって分離して、患者の全身溶質レベル(C_{sys})を導出する本発明にかかる構成を示す図である。

【図29b】図29bは、限外ろ過クエン酸塩濃度 C_{UF} を測定して、患者の全身クエン

10

20

30

40

50

酸塩レベル (C_{sys}) を導出する本発明にかかる構成を示す図である。

【図29c】図29cは、限外ろ過クエン酸塩濃度 C_{UF} を測定して、患者の全身クエン酸塩レベル (C_{sys}) を導出する本発明にかかる構成を示す図である。

【図30a】図30aは、連続的に流れる流体中で使用する本発明にかかるクエン酸塩、カルシウム、及びマグネシウムセンサの概略を示す図である。

【図30b】図30bは、連続的に流れる流体中で使用する本発明にかかるクエン酸塩センサの概略を示す図である。

【図31】図31は、本発明にかかるクエン酸塩生成、クエン酸塩身体クリアランス、及びクエン酸塩フィルタクリアランスを含むクエン酸塩抗凝血を行う間の全身クエン酸塩動態の概略を示す図である。

【図32】図32は、少量の溶質サンプルとしてクエン酸塩を用いた本発明にかかるCRRT中を行う間の体外回路中溶質フラックスの概略を示す図である。

【図33】図33は、本発明によるRCAを行う間の患者の血漿クエン酸塩濃度を示すグラフである。

【図34a】図34aは、本発明による固定CRRT処方設定をしたRCAを用いて、腎代償療法機の排出回路に配置したクエン酸塩センサによって測定したクエン酸塩濃度を示すグラフであり、CRRT設定と患者のクエン酸塩代謝によって決まるクエン酸塩定常状態の展開を示す。

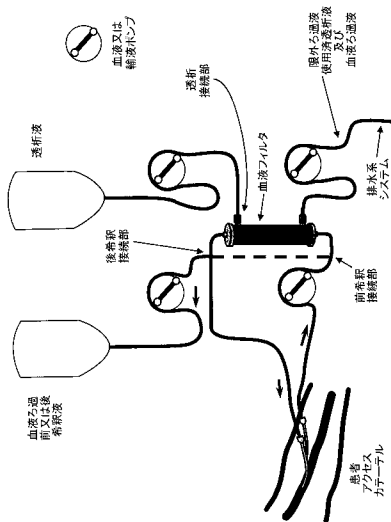
【図34b】図34bは、本発明にかかるRCAを用いた透析機の排出回路に設けたクエン酸塩センサで測定したクエン酸塩濃度を示すグラフである。

【図34c】図34cは、本発明にかかるオンラインフィルタクリアランス及び開通性モニタによって測定した廃液クエン酸塩濃度を示すグラフである。

10

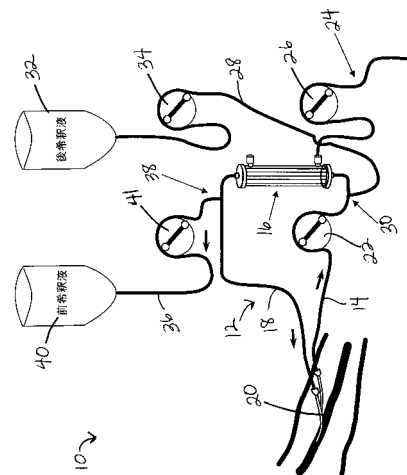
20

【図1】

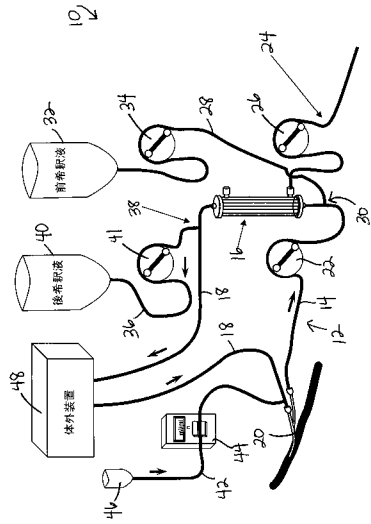


従来技術

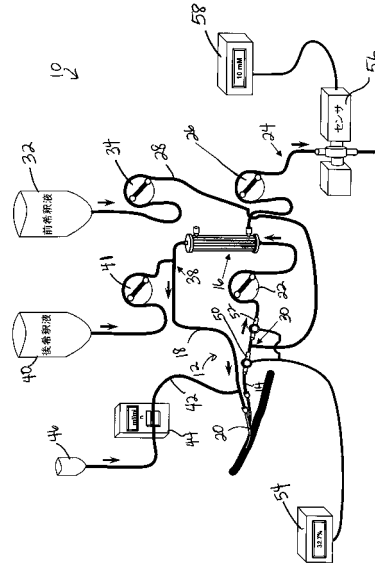
【図2】



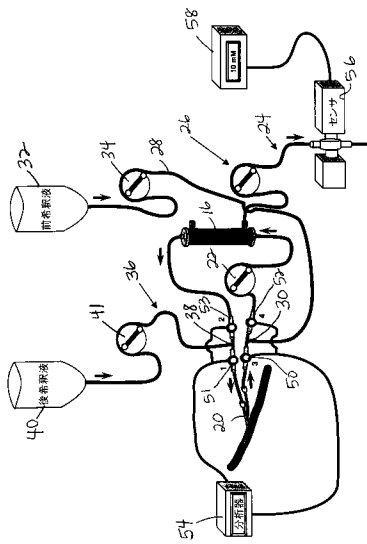
【図 3】



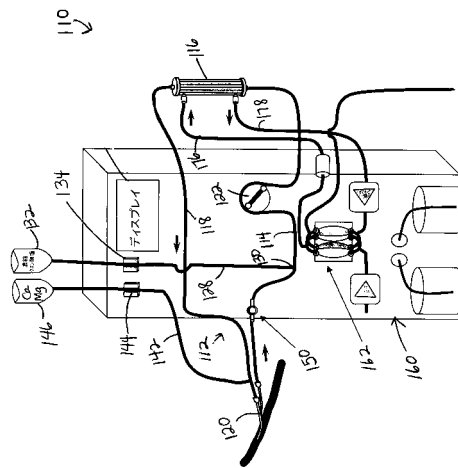
【図 4 a】



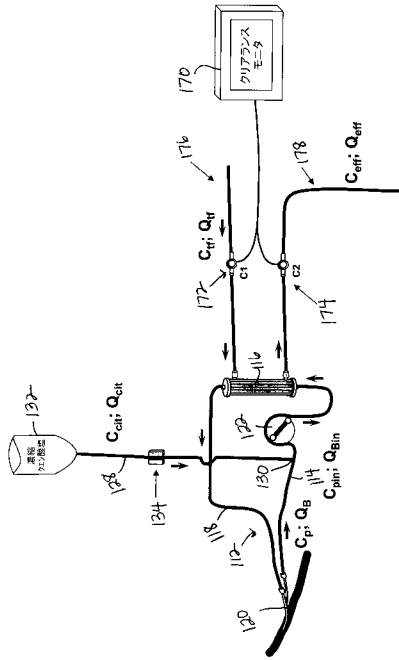
【図 4 b】



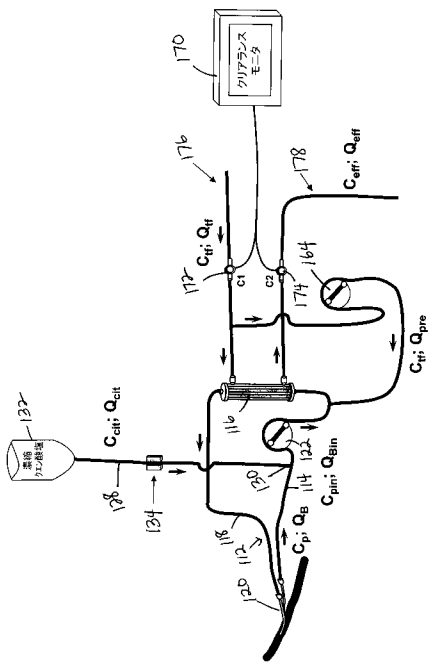
【図 5 a】



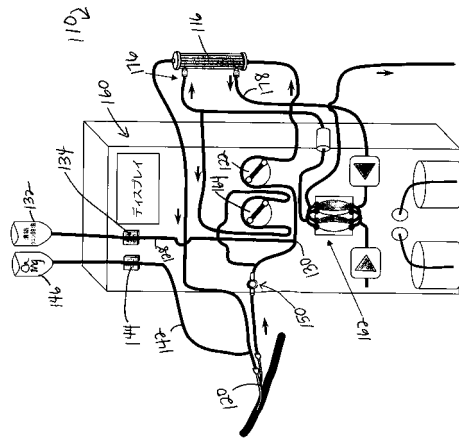
【図 5 b】



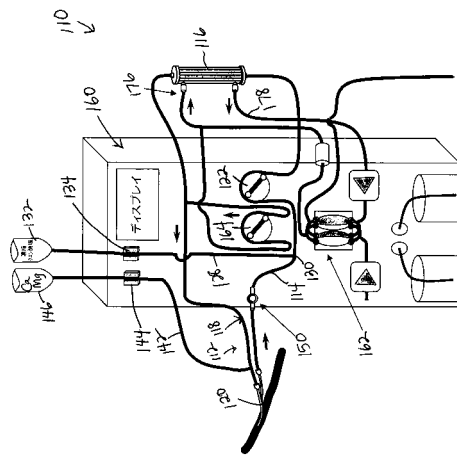
【図 6 b】



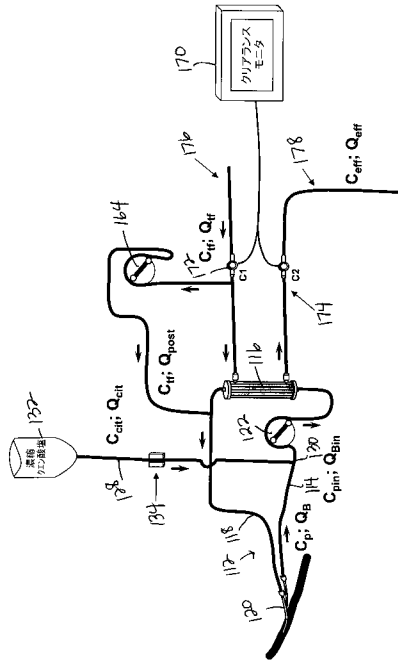
【図 6 a】



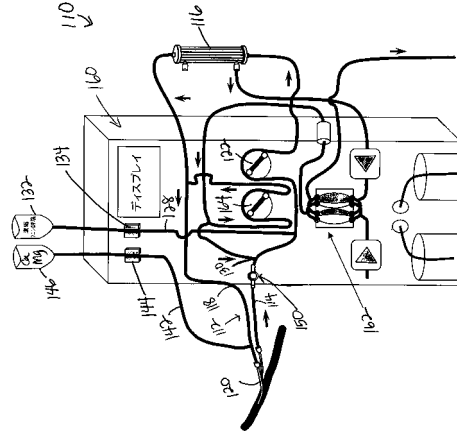
【図 7 a】



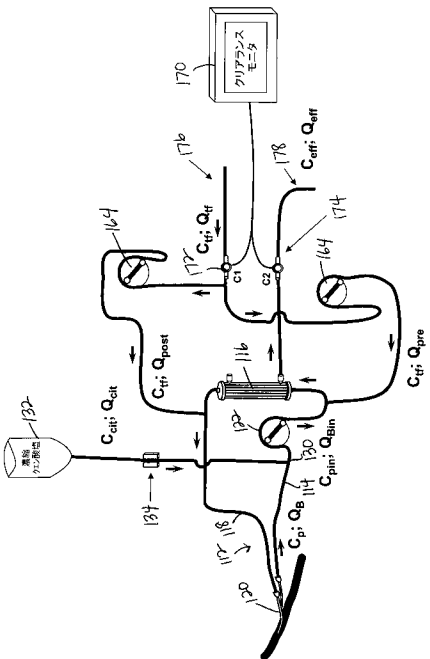
【図 7 b】



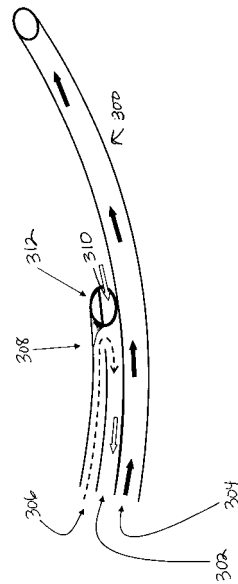
【図 8 a】



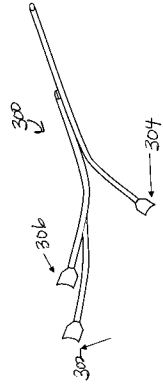
【図 8 b】



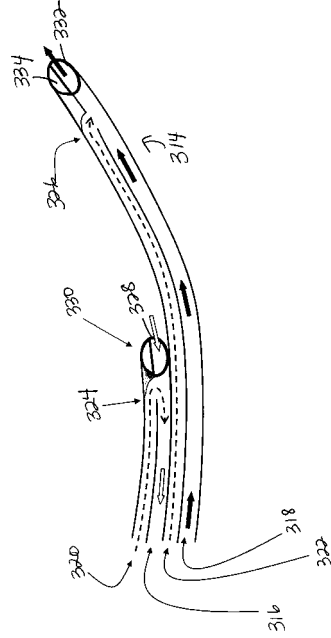
【図 9 a】



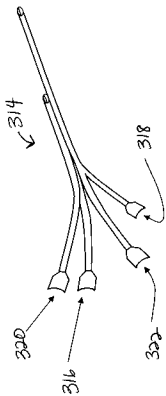
【 図 9 b 】



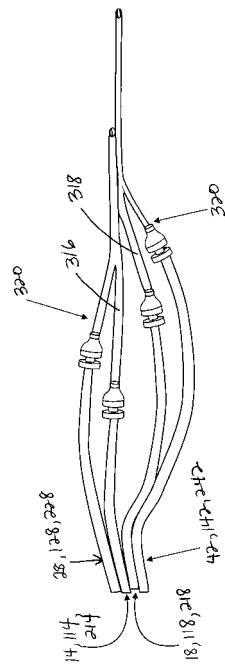
【 図 10 a 】



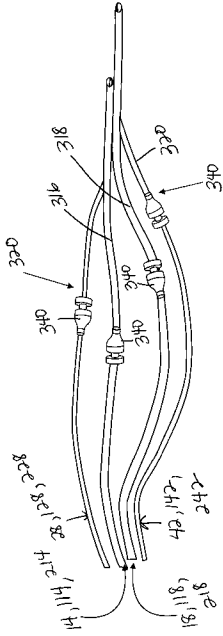
【 図 10 b 】



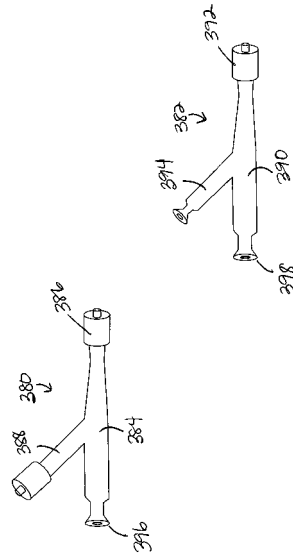
【 図 10 c 】



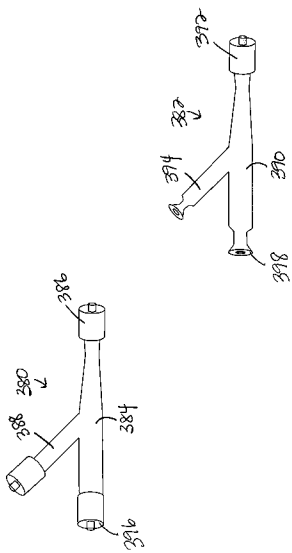
【図10d】



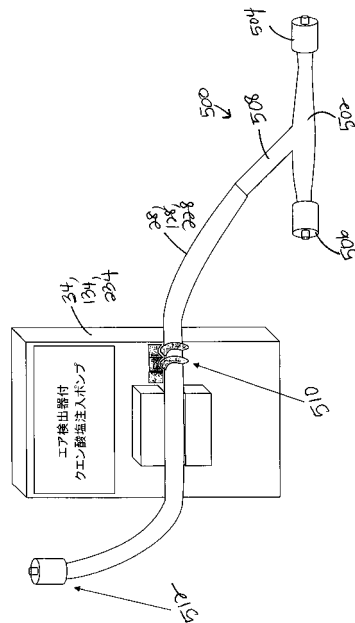
【図11a】



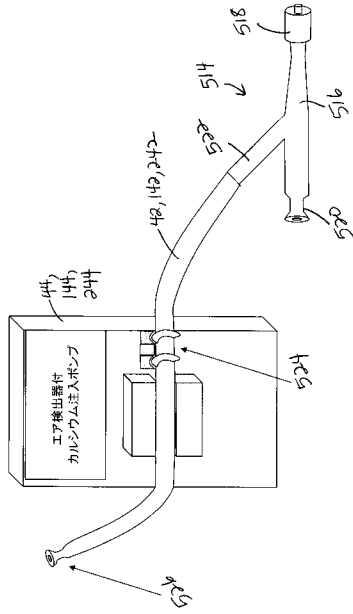
【図11b】



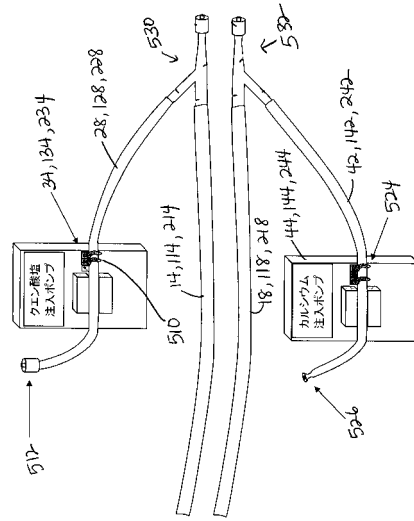
【図12a】



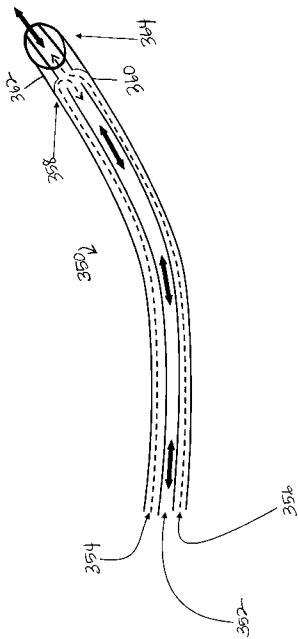
【図 12 b】



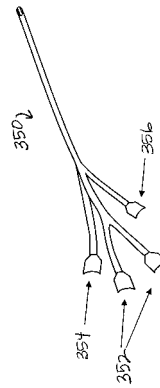
【図 13】



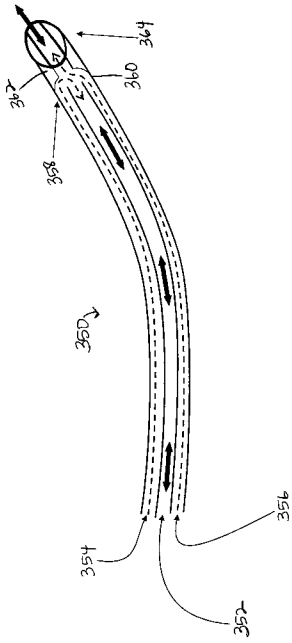
【図 14 a】



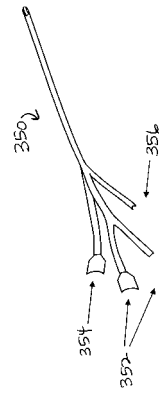
【図 14 b】



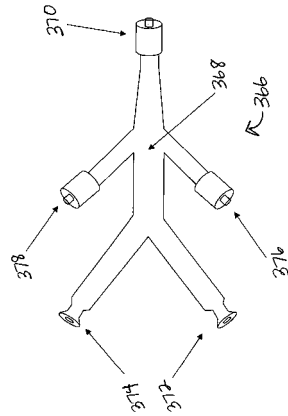
【 図 1 4 c 】



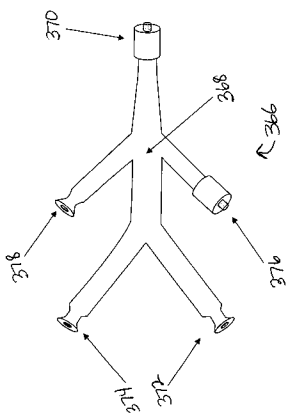
【 図 1 4 d 】



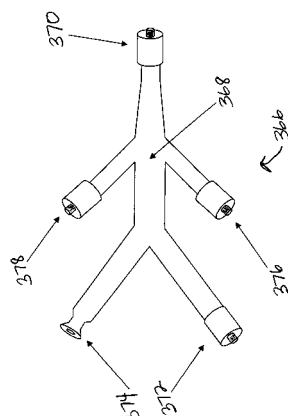
【 図 1 5 a 】



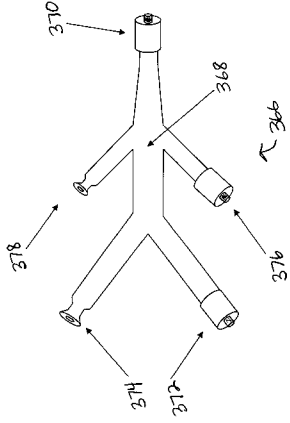
【 図 1 5 b 】



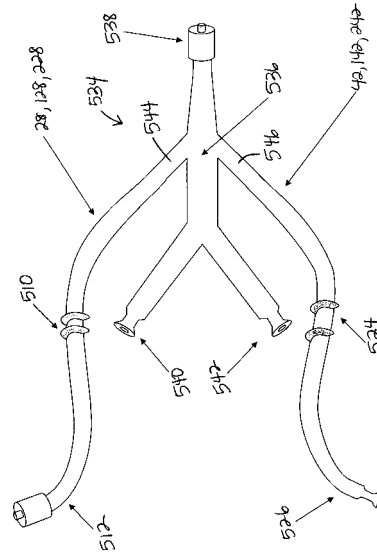
【 図 1 5 c 】



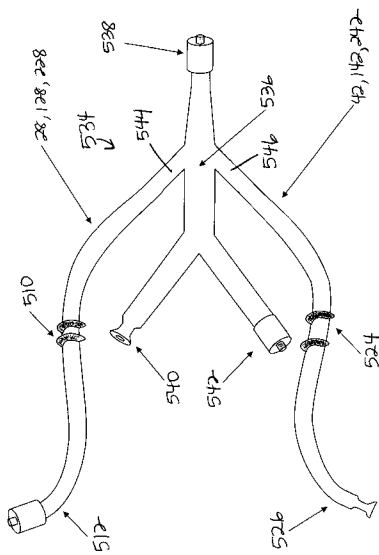
【 図 15 d 】



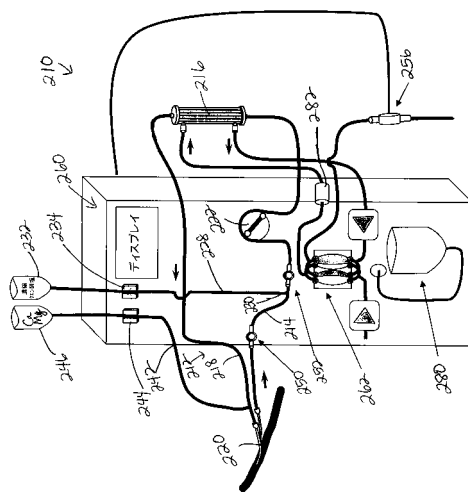
【 図 16 a 】



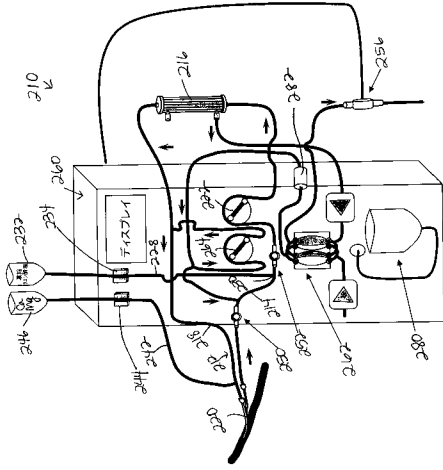
【 図 16 b 】



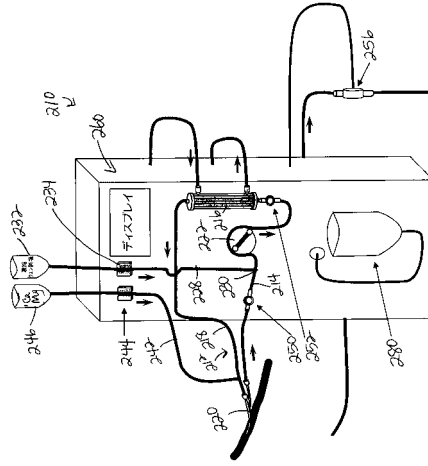
【 図 17 a 】



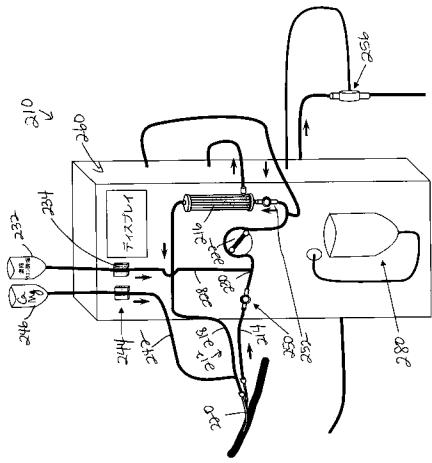
【図17b】



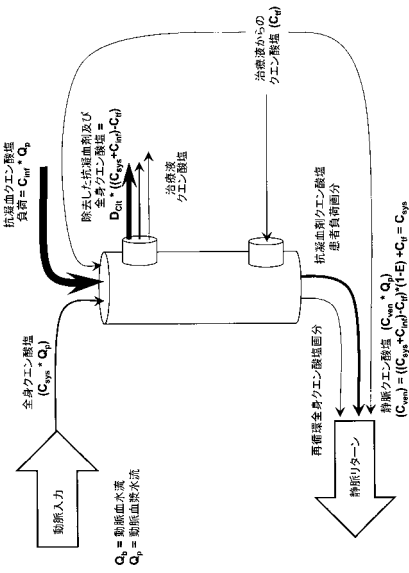
【図17c】



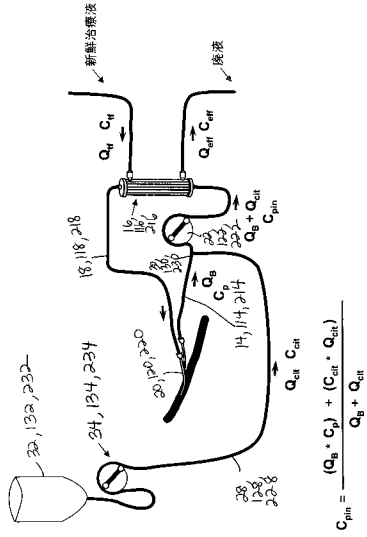
【図17d】



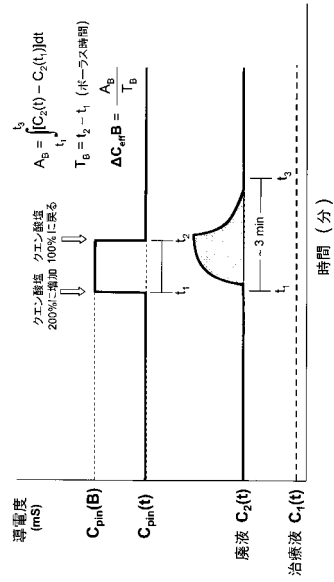
【図18】



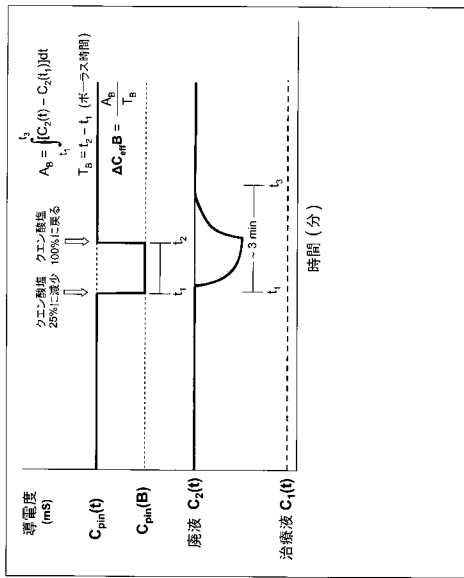
【 図 1 9 】



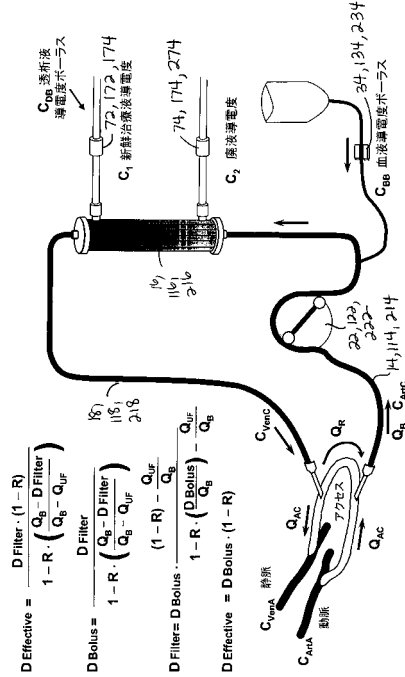
【 図 2 0 a 】



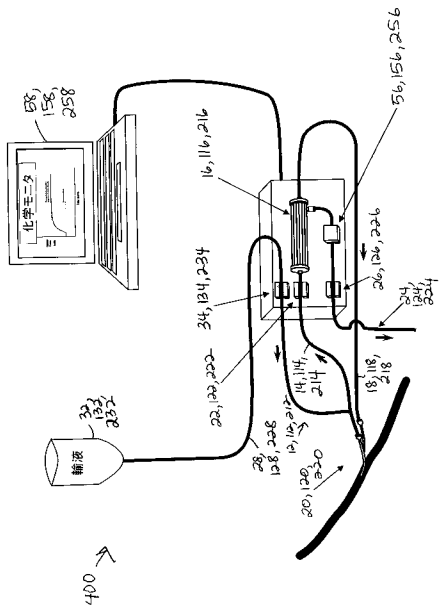
【 図 2 0 b 】



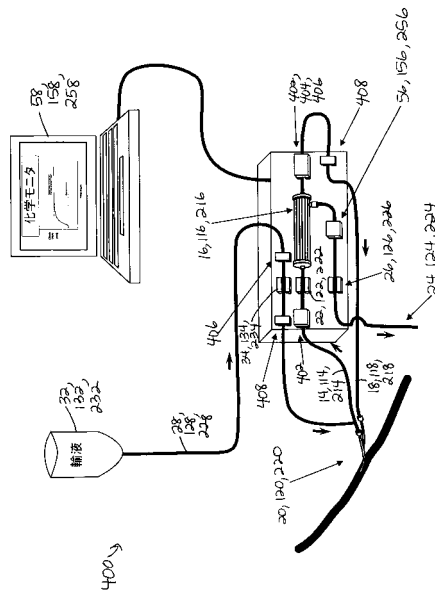
【 図 2 1 】



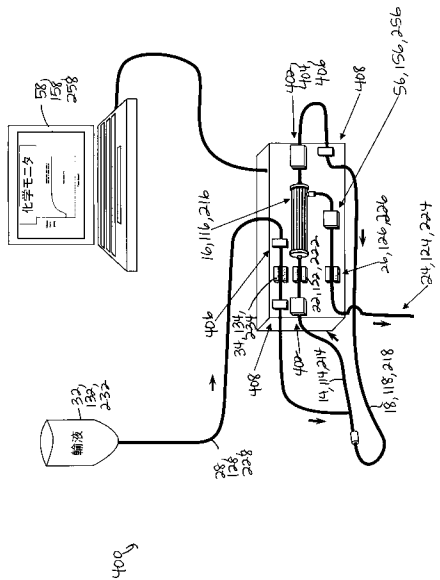
【 図 2 2 】



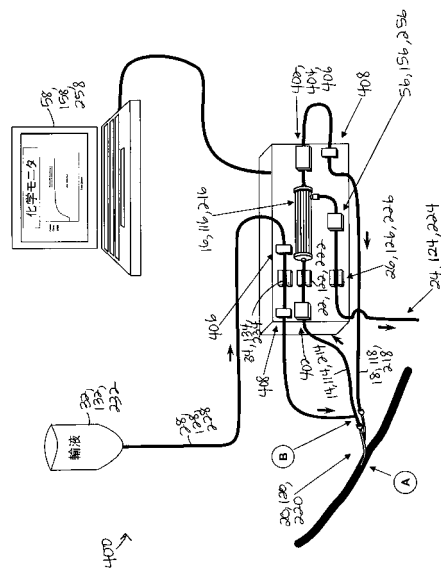
【 図 2 3 】



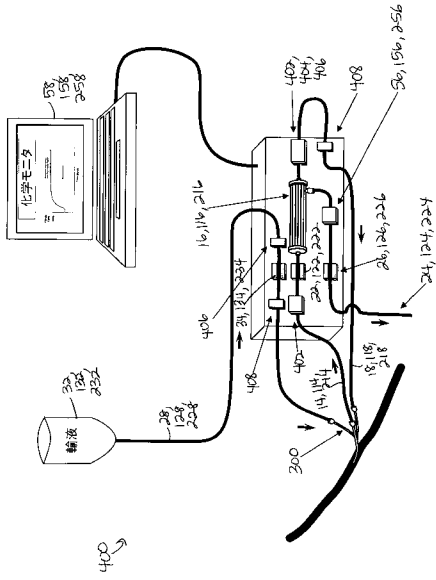
【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



【図 26】



【図 27】

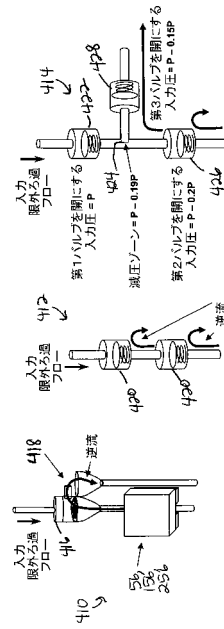
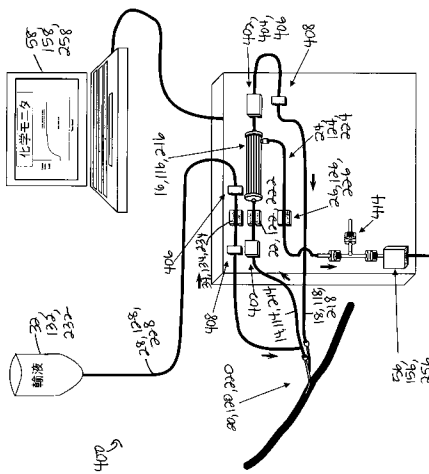


図 27c

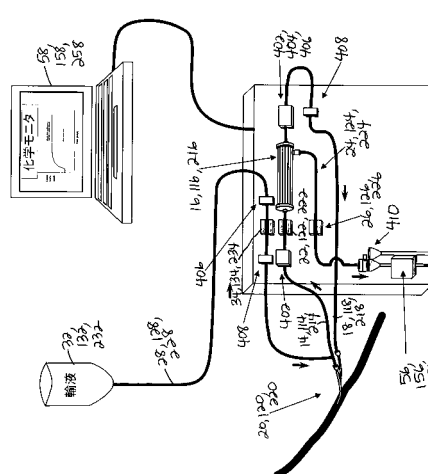
図 27b

図 27a

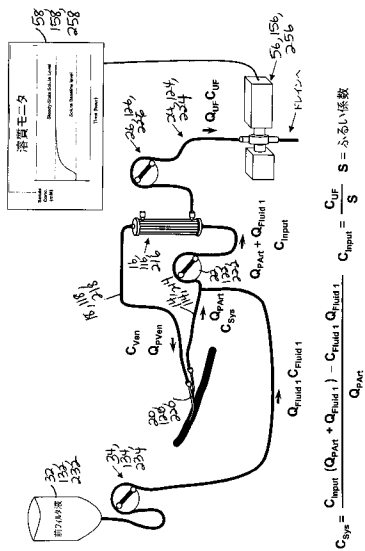
【図 28 a】



【図 28 b】



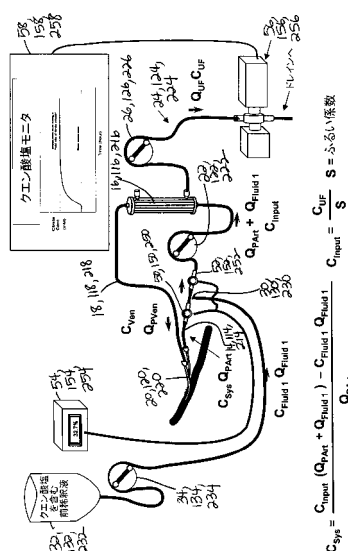
【図 29 a】



$$C_{\text{Sys}} = \frac{C_{\text{input}} (Q_{\text{PAT}} + Q_{\text{Fluid 1}}) - C_{\text{Fluid 1}} Q_{\text{Fluid 1}}}{Q_{\text{PAT}}}$$

$$C_{\text{input}} = \frac{C_{\text{UF}}}{S} \quad S = \text{ふるい係数}$$

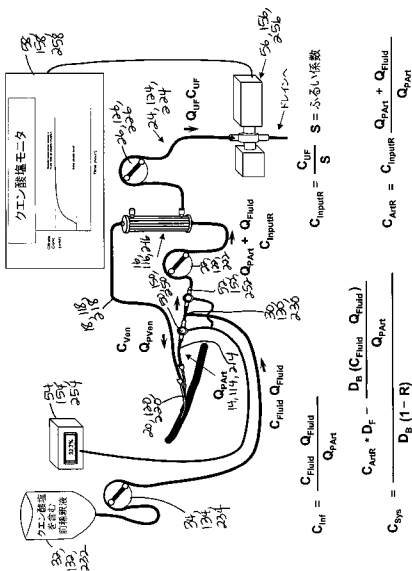
【図 29 b】



$$C_{\text{Sys}} = \frac{C_{\text{input}} (Q_{\text{PAT}} + Q_{\text{Fluid 1}}) - C_{\text{Fluid 1}} Q_{\text{Fluid 1}}}{Q_{\text{PAT}}}$$

$$C_{\text{input}} = \frac{C_{\text{UF}}}{S} \quad S = \text{ふるい係数}$$

【図 29 c】



$$C_{\text{in}} = \frac{C_{\text{Fluid}} Q_{\text{Fluid}}}{Q_{\text{PAT}}}$$

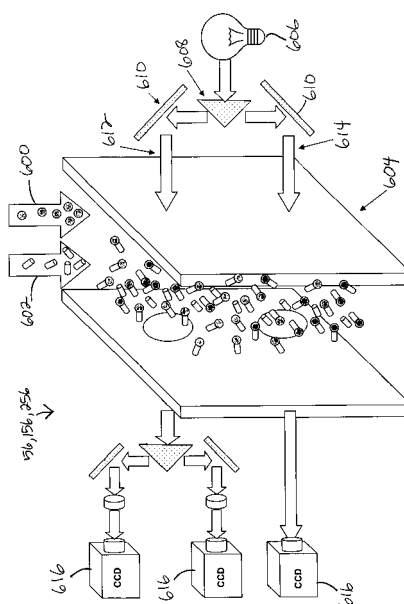
$$C_{\text{PAT}} \cdot D_B = \frac{D_B (C_{\text{Fluid}} Q_{\text{Fluid}})}{Q_{\text{PAT}}}$$

$$C_{\text{Sys}} = \frac{C_{\text{input}} (Q_{\text{PAT}} + Q_{\text{Fluid}}) - C_{\text{Fluid}} Q_{\text{Fluid}}}{Q_{\text{PAT}}}$$

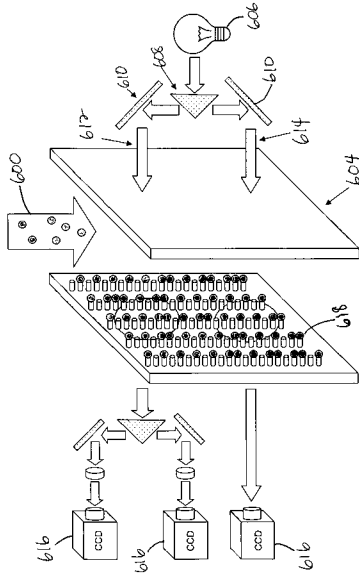
$$C_{\text{input}} = \frac{C_{\text{UF}}}{S} \quad S = \text{ふるい係数}$$

$$C_{\text{PAT}} = C_{\text{input}} \frac{Q_{\text{PAT}} + Q_{\text{Fluid}}}{Q_{\text{PAT}}}$$

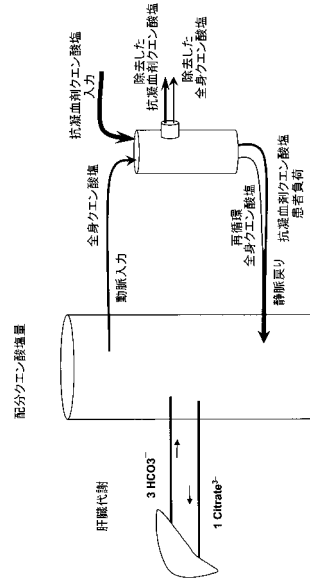
【図 30 a】



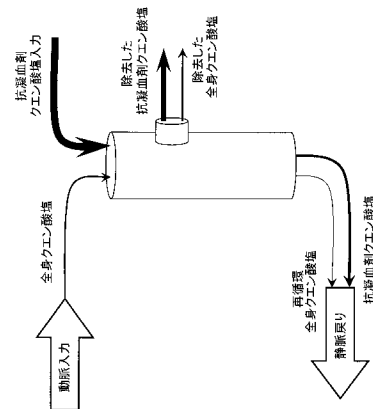
【図 30b】



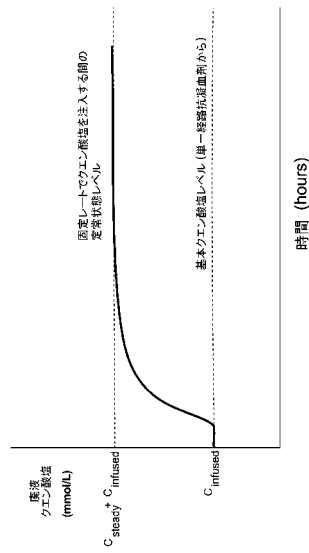
【図 31】



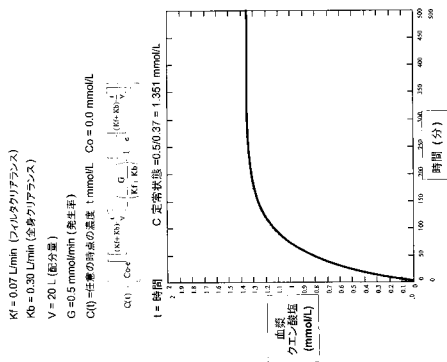
【図 32】



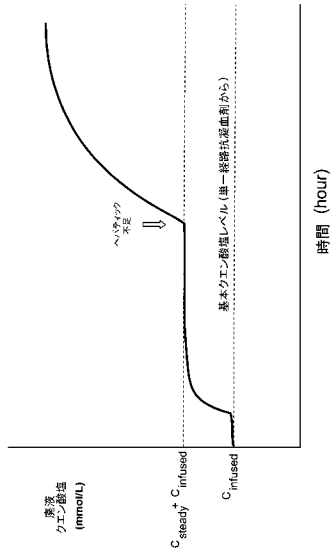
【図 34a】



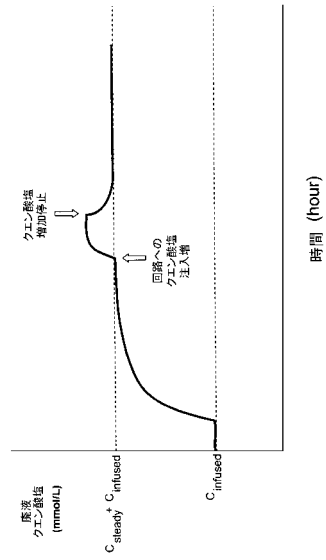
【図 33】



【 図 3 4 b 】



【 図 3 4 c 】



【 国際調査報告 】

60800760044



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/62589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61M 37/00(2006.01) USPC: 604/6.07 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) U.S. : 604/6.07 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0133145 A1 (BENE) 08 July 2004 (08.08.2004) see entire document.	1-144
T	US 2007/0066928 A1 (LANNOY) 22 March 2007 (22.03.2007) see entire document.	1-144
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 August 2008 (20.08.2008)	02 SEP 2008	
Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer	
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Patricia A. Duffy <i>Patricia A. Duffy</i> Telephone No. 703-308-0196	
	07.1.2009	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/62389

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST, DIALOG.
SEARCH TERMS: regional, anticoagulation, citrate, filter, inlet, outlet, venous, arterial, pump, system, blood

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
	A 6 1 M 1/14	5 9 3
	A 6 1 M 1/14	5 3 1
	A 6 1 M 1/14	5 9 5

(31) 優先権主張番号 60/790,882
 (32) 優先日 平成18年4月11日(2006.4.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/845,646
 (32) 優先日 平成18年9月19日(2006.9.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100155310
 弁理士 柴田 雅仁
 (74) 代理人 100156339
 弁理士 米村 道子
 (72) 発明者 サモスファルヴィ, バラージュ
 アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 3 0 1, ブルームフィールドヒルズ, ビレッジレーン 5 5 1
 6
 (72) 発明者 フリナック, スタンレー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 3 3 4, ファーミントンヒルズ, ミングルウッドレーン 2 9
 6 2 1
 (72) 発明者 イー, ジェリー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 0 2 5, ビバリーヒルズ, リバーバンクドライブ 9
 Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 DD16 DD20 DD23 EE01 EE04 GG02 HH03 HH06
 HH17 HH21 JJ03 JJ04 JJ13 JJ18 JJ25