



등록특허 10-2117201



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월01일  
(11) 등록번호 10-2117201  
(24) 등록일자 2020년05월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61M 1/36** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61M 1/3655** (2013.01)  
**A61M 1/367** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7008576(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년02월17일  
심사청구일자 2019년04월16일
- (85) 번역문제출일자 2019년03월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0034704
- (43) 공개일자 2019년04월02일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7008897  
원출원일자(국제) 2011년02월17일  
심사청구일자 2018년03월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/025331
- (87) 국제공개번호 WO 2011/103356  
국제공개일자 2011년08월25일
- (30) 우선권주장  
61/305,508 2010년02월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20050113631 A1  
US20060142633 A1  
WO2009059371 A2

- (73) 특허권자  
**플로우 포워드 메디컬, 임크.**  
미국, 캔자스 66061, 올라쓰, 사우스 클레이 블레이  
어 블러바드 10900, 스위트 200
- (72) 발명자  
**프라나노, 에프. 니콜라스**  
미국, 캔자스 66103, 캔자스 시티, 올라쓰 블러바  
드 1901
- (74) 대리인  
**강명구, 박윤원**

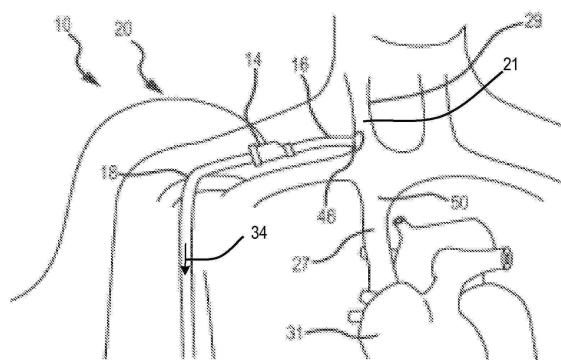
전체 청구항 수 : 총 45 항

심사관 : 강혜리

## (54) 발명의 명칭 정맥의 전체 직경을 증가시키는 방법 및 시스템

**(57) 요약**

본 발명에 따르면, 충분한 시간 동안 말초정맥(30) 내에서 혈류속도와 벽전단응력(WSS)을 증가시켜 정맥(30)의 내강 직경과 전체 직경을 지속적으로 증가시키기 위한 시스템(10)과 방법(100)이 제공된다. 상기 방법(100)은 원하는 속도와 맥동에서 혈액을 펌핑하는 단계를 포함한다. 상기 펌핑 단계는 말초정맥(30)이 확장되는 크기와 속도를 최적화시키기 위하여 말초정맥(30) 내에서 원하는 혈류속도, 벽전단응력 및 맥동을 유지하도록 필요 시에 모니터링되고 조절된다.

**대 표 도** - 도1c

(52) CPC특허분류

*A61M 2205/0205 (2013.01)*

*A61M 2206/10 (2013.01)*

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

말초 정맥 내의 혈액 속도를 증가시키도록 구성된 말초 정맥의 전체 직경 및 내경을 지속적으로 증가시키는 시스템에 있어서,

혈액을 펌프하도록 구성된 펌프;

상기 펌프에 유체 연결되고 공여 혈관에 유체 연결을 형성하며 상기 공여 혈관으로부터 혈액을 펌프로 전달하도록 구성된 제 1 관;

상기 펌프에 유체 연결되고 상기 말초 정맥에 유체 연결을 형성하고 상기 펌프로부터 상기 말초 정맥으로 혈액을 전달하도록 구성된 제 2 관, 상기 펌프 및 상기 제 1 관 및 상기 제 2 관은 펌프-관 조립체를 형성하고; 및

상기 펌프와 통신하되고 상기 말초 정맥의 벽 전단 응력이 말초 정맥의 전체 직경의 지속적인 증가가 발생할 때 까지 0.76 Pa 이상이 되는 방식으로 펌프가 혈액을 펌프하도록 구성된 제어 유닛을 포함하여 구성되고,

상기 제어 유닛 및 상기 펌프-관 조립체는 상기 말초 정맥과 유체 연결되는 상기 제 2 관의 평균 맥박 압력이 20 mmHg 미만이 되는 방식으로 혈액을 펌프하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 펌프가 로터리 헬액 펌프인 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 펌프가 원심 펌프인 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 펌프가 접촉 베어링 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 펌프가 하나의 접촉 베어링 또는 두개의 접촉 베어링으로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 6

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 4 항 또는 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌프가 상기 제 1 관과 유체 통신하는 유입관, 상기 유입관으로부터 멀어지는 방향으로 연장되는 상기 제 1 관, 및 상기 제 2 관과 유체 통신하는 배출관을 포함하고, 상기 제 2 관은 상기 배출관으로부터 연장되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 펌프가 환자의 체외에 유지되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 펌프가 환자에게 이식되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 펌프가 전기 모터로 구동되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 시스템이 적어도 하나의 제어 유닛 또는 펌프에 연결되는 파워 유닛을 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 파워 유닛이 배터리를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 제어 유닛이 펌프에 동력을 공급하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 13

제 6 항에 있어서, 상기 제 1 관의 적어도 일부가 공여 혈관의 내강내에 위치되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 14

제 6 항에 있어서, 상기 제 1 관의 적어도 일부가 공여 혈관과 외과수술적 문합연결(surgical anastomosis)을 형성할 수 있도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 말초정맥과 외과수술적 문합연결(surgical anastomosis)을 형성하도록 구성된 제 1 관의 부분이 PTFE를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 16

제 14 항에 있어서, 제 1 관이 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 폴리우레탄 또는 실리콘을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 17

제 6 항에 있어서, 제 2 관의 적어도 일부가 말초 정맥의 내강 내에 위치되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 18

제 6 항에 있어서, 제 2 관의 적어도 일부가 말초 정맥과 외과수술적 문합연결(surgical anastomosis)을 형성할 수 있도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 말초정맥과 외과수술적 문합연결(surgical anastomosis)을 형성하도록 구성된 제 2 관의 부분이 PTFE를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 20

제 6 항에 있어서, 제 2 관이 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 폴리우레탄 또는 실리콘을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 21

제 6 항에 있어서, 제 1 관 및 제 2 관의 적어도 하나가 10cm 내지 107cm 사이의 범위의 길이를 가지는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 22

제 6 항에 있어서, 제 1 관 및 제 2 관의 결합된 길이가 20cm 내지 214cm 사이의 범위의 길이를 가지는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 23

제 6 항에 있어서, 상기 제 1 관 및 제 2 관의 일부에 부착될 수 있는 커프를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 24

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛이 정맥의 전체 직경을 지속적으로 증가 시키도록 펌프를 작동 시키도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 25

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛 및 펌프-관 조립체가 말초 혈관에 유체 연결되는 제 2 관의 평균 맥박 압력이 10mmHg 미만 또는 5mmHg 미만이 되는 방식으로 혈액을 펌핑하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 26

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛 및 펌프-관 조립체가 말초 혈관 내의 평균 맥박 압력이 20 mmHg 미만, 10 mmHg 미만 또는 5 mmHg 미만이 되는 방식으로 혈액을 펌핑하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 27

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛은 펌프가 50ml/분 내지 1500ml/분 사이 또는 100ml/분 내지 1000ml/분 사이의 속도로 혈액을 펌핑하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 28

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛이 말초 혈관의 벽 전단 응력이 0.76 Pa 내지 23 Pa 또는 2.5 Pa 내지 7.5 Pa의 범위에 있도록 혈액을 펌핑하도록 상기 펌프를 조절하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 29

제 6 항에 있어서, 컨트롤 유닛이 말초 정맥의 평균 혈액 속도가 15cm/s와 100cm/s 사이에 있도록 혈액을 펌핑하도록 펌프를 조절하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 30

제 6 항에 있어서, 상기 펌프의 속도가 수동으로 변경되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 31

제 6 항에 있어서, 상기 제어 유닛과 통신하며 상기 제어 유닛에 의해 상기 펌프에 제공되는 펌핑 변수를 조정하도록 구성된 조정 장치를 포함하고, 상기 조정 장치는 소프트웨어 기반 자동 조정 시스템 및 수동 제어 시스템을 포함하는 조정 장치를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 32

제 6 항에 있어서, 상기 제어 유닛은 7일 내지 84일 또는 7일 내지 42일의 기간 동안 상기 공여 혈관으로부터 말초 혈관으로 혈액을 펌핑하기 위해 펌프를 조절하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 33

제 6 항에 있어서,

상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 배출관 및 상기 제 2 관 중 적어도 하나에서의 혈액 유동; 및

상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 유출관 및 상기 제 2 관 중 적어도 하나에서의 혈액 속도; 및

상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 배출관 및 상기 제 2 관 중 적어도 하나의 혈압 중 적어도 하나를 측정하는 적어도 하나의 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 34

제 33항에 있어서, 컨트롤 유닛은 통신 유닛에서 상기 적어도 하나의 센서로부터 데이터를 수신하고, 상기 수신

된 데이터에 기초하여 상기 펌프의 속도를 조정하여,

말초 정맥에서의 벽 전단 응력;

제 1 관, 제 2 관 또는 말초 정맥의 혈액 유동;

상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 배출관 및 상기 제 2 관 중 적어도 하나에서의 혈액 속도; 및

상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 배출관 및 상기 제 2 관 중 적어도 하나의 혈압중 적어도 하나를 조절하는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 35

삭제

### 청구항 36

제 6 항에 있어서, 펌프-관 조립체는 42일까지 환자에서 사용하도록 구성되며, 상기 구성이 최대 42일의 기간 동안 베어링 시스템을 사용하는 것이 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 37

제 6 항에 있어서, 탈 산소된 혈액이 펌프-관 조립체의 적어도 일부를 통해 전달되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 38

삭제

### 청구항 39

제 6 항에 있어서, 산소화된 혈액이 펌프-관 조립체의 적어도 일부를 통해 운반되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 40

제 39항에 있어서, 산소화된 혈액이 상기 제 1 관, 상기 유입관, 상기 펌프, 상기 배출관 또는 상기 제 2 관 중 적어도 하나를 통해 전달되도록 상기 펌프-관 조립체가 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 41

제 6 항에 있어서, 상기 공여 혈관이 내경 정맥(internal jugular vein), 액와정맥(axillary vein), 쇄골하정맥(subclavian vein), 완두정맥(brachiocephalic vein), 상대정맥(superior vena cava), 대퇴정맥(femoral vein), 내장골 정맥(iliac vein), 하대정맥(inferior vena cava), 우심방(right atrium), 노동맥(radial artery), 척골동맥(ulnar artery), 골간동맥(interosseous artery), 상완동맥(brachial artery), 전경골동맥(anterior tibial artery), 후경골동맥(posterior tibial artery), 비골동맥(peroneal artery), 슬와동맥(popliteal artery), 대퇴심동맥(profunda artery), 표피대퇴동맥(superficial femoral artery), 또는 대퇴동맥(femoral artery)인 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 42

제 6 항에 있어서, 상기 공여 혈관이 팔, 다리, 가슴, 복부 또는 골반에 있는 것을 특징으로 하는 시스템.

### 청구항 43

제 6 항에 있어서, 상기 말초 정맥(peripheral vein)이 요측피정맥(cephalic vein), 경맥(radial vein), 중맥(median vein), 척골정맥(ulnar vein), 전주정맥(antecubital vein), 정중요측피정맥(median cephalic vein), 정중척측피정맥(median basilic vein), 척측피정맥(basilic vein), 완정맥(brachial vein), 소복재정맥(lesser saphenous vein), 대복재정맥(greater saphenous vein), 또는 대퇴정맥(femoral vein)인 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 44

제 6 항에 있어서, 상기 말초 정맥은 팔 또는 다리의 정맥인 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 45

제 6 항에 있어서, 상기 시스템은 말초 정맥의 전체 직경 및 내강 직경을 지속적으로 증가시키도록 구성되며, 영구적으로 증가된 전체 직경 및 내강 직경을 갖는 말초 정맥의 적어도 일부는 동정맥루 및 동정맥 이식편 또는 바이 패스 이식편을 만드는데 사용될 수 있는 것을 특징으로 하는 시스템.

#### 청구항 46

환자의 말초 정맥의 전체 직경 및 내강 직경을 증가시키기 위해 제 6 항에 따른 펌프-관 조립체의 사용 방법에 있어서,

펌프-관 조립체의 일 단부는 공여 혈관에 유체 연결되도록 구성되며;

상기 펌프-관 조립체의 다른 단부는 말초 정맥에 유체 연결되도록 구성되며; 및

상기 시스템은 말초 혈관의 전체 직경 및 내강 직경의 지속적인 증가를 초래하기에 충분한 유속 및 시간으로 공여 혈관으로부터 말초 정맥으로 혈액을 펌핑하도록 구성되며; 및

시스템의 사용 후, 말초 정맥의 전체 직경 및 내강 직경이 증가되는 것을 특징으로 하는 시스템의 사용 방법.

#### 청구항 47

환자의 말초 정맥의 전체 직경 및 내강 직경을 증가시키기 위해 제 6 항에 따른 펌프-관 조립체의 사용 방법에 있어서,

펌프-관 조립체의 일 단부는 공여 혈관에 유체 연결되도록 구성되며;

상기 펌프-관 조립체의 다른 단부는 말초 정맥에 유체 연결되도록 구성되며;

상기 시스템은 말초 혈관의 전체 직경 및 내강 직경의 지속적인 증가를 초래하기에 충분한 유속 및 시간으로 공여 혈관으로부터 말초 정맥으로 혈액을 펌핑하도록 구성되며; 및

시스템의 사용 후, 영구적으로 증가된 전체 직경 및 내강 직경을 갖는 말초 정맥의 적어도 일부가 동정맥루 및 동정맥 이식편 또는 바이패스 이식편을 제조하는데 사용되는데 사용되는 것을 특징으로 하는 시스템의 사용 방법.

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

#### 청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 환자 내에서 정맥의 내강 직경과 전체 직경을 지속적으로 증가시키기 위한 시스템과 방법들에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 일정 시간 주기 동안 말초정맥의 내피 상의 혈류속도와 벽전단응력(WSS)을 증가시키도록 혈액 펌프를 사용하여 정맥의 내강 직경과 전체 직경을 지속적으로 증가시키는 시스템과 방법들에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 만성적인 신장 질환을 가진 다수의 환자들은 결국 말기신질환(end-stage renal disease; ESRD)으로 진행되고 환자 생명을 연장하고 신체로부터 쓸모없는 부산물과 수액(fluid)을 제거하기 위하여 신대체요법(renal replacement therapy)을 수행할 필요가 있다. 신대체요법을 필요로 하는 ESRD를 가진 대부분의 환자들은 혈액투석(hemodialysis)을 수용한다. 혈액 투석 동안, 혈액은 순환계(circulatory system)로부터 제거되어 혈액투석 기계장치 내에서 투석되고, 그 뒤, 다시 순환계로 복귀된다. 수술의들은 ESRD 환자들로부터 혈액을 신속하게 제거하고 신속히 복귀하도록 사용될 수 있는 불연속 "혈관 접근 부위(vascular access site)"를 생성한다. 혈액투석 기계장치와 혈액투석 공정의 그 다른 부분(part)들이 상당히 개선되었지만, 혈액투석 시간 동안 환자들로부터 혈액이 제거되고 환자들로 다시 복귀될 수 있는 내구성이 있고 안정적인 혈관 접근 부위를 생성하는 방법은 단지 조금만 개선되어 신대체요법의 아킬레스건으로 남아 있다. 이에 따라, 종종, ESRD 환자들의 병이 악화되어서 사망하여, 세계적으로, 의료인, 국민, 및 공공지원 프로그램에 매우 큰 부담으로 작용한다.

[0003] 혈액투석 접근 부위(hemodialysis access site)들은 일반적으로 3개의 형태: 동정맥루(arteriovenous fistulas; AVF), 동정맥이식편(arteriovenous grafts; AVG), 및 카테터(catheter)로 구성된다. 상기 각각의 혈액투석 접근 부위 타입은 밑에서 기술되는 것과 같이 합병증이 발생하고 실패할 확률이 높다.

[0004] AVF는 수술로 동맥과 정맥 사이를 직접 연결하여 형성된다. 기능적(functional) 손목(wrist) AVF는 약 3년의 평균 개통성(mean patency)을 가진 혈액투석 접근 부위 중 가장 오래 지속되고 가장 바람직한 형태이다. 이 연결로부터 멀어지는 정맥은 "배출흐름 정맥(outflow vein)"으로 지칭된다. 배출흐름 정맥의 확장(dilation)은 "성숙(mature)"하게 하고 사용가능하게 되도록 AVF의 한 핵심적인 요소이다. AVF에 의해 생성된 배출흐름 정맥 내의 혈액의 빠른 유동과 혈액에 의해 정맥의 내피에 가해지는 WSS(wall shear stress; 벽전단응력)가 정맥 확장을 견인하는 주된 요인이라고 널리 알려져 왔다. 하지만, 불행히도, 대개 부적절한 정맥 직경으로 인해, 환자의 거의 80%가 AVF를 손목에 배열하기에 적당하지 않다. AVF 배열을 시도하기에 적합한 환자들에 있어서, 상기 부위는 "성숙 실패(maturation failure)"로 알려져 있는 문제점인 케이스의 약 50%-60%에서 추가적인 삽입술(intervention) 없이는 사용할 수 없다. 작은 혈관 직경, 특히 작은 정맥 직경이 AVF 성숙 실패에 있어서 중요한 요인으로 인식되어 왔다. 또한, "내막 증식(intimal hyperplasia)"으로 알려져 있는 공격적인 정맥 벽 흉터(scarring)의 신속하게 나타나는 것도 AVF 성숙 실패에 있어서 중요한 요인으로 인식되어 왔다. 일반적으로, 동맥으로부터 나와 정맥으로 유입되는 혈류량의 빠른 흐름에 의해 생성된 난류(turbulence)도 이러한 정맥 벽 흉터를 생성하는 주된 요인이라고 인식된다. 몇몇 조사관들에 따르면, 맥동적인 동맥혈(pulsatile arterial blood)이 유입됨으로써 야기되는 정맥의 주기적인 확장(cyclic stretching)이 AVF에서 배출흐름 정맥이 폐색(obstruction)되고 내막 증식이 자극(stimulation)되는 데 있어 중요한 역할을 수행할 수도 있음을 가정한다.

이런 식으로, 빠른 유동이 문제가 많으면, 실패율을 최소화시키기 위해 밴드(banding)에 의해 내강 직경(lumen diameter)을 제한함으로써 혈액투석 접근 부위에서의 흐름을 줄이려는 노력이 시도되어 왔다. 현재, 흐름 폐색(flow obstruction)과 정맥 벽 흉터의 부정적인 영향을 없애면서도 흐름-조절된(flow-mediated) 확장의 긍정적인 영향을 가지는 방법은 존재하지 않는다. 새로, ESRD를 가진 환자로 진단을 받아서 혈액투석할 필요가 있는 환자에 있어서, 혈액투석을 시작한 후 6개월 내에 기능적 AVF를 가질 확률이 단지 50%라는 사실은 놀라운 일이다. 기능적 AVF가 없는 이러한 환자는 비용이 매우 비싼 형태의 혈관 접근술로 투석할 수밖에 없으며 합병증이 발생하고 악화되어 사망할 확률이 매우 높다.

[0005] 혈액투석을 위한 혈관 접근술의 두 번째 타입은 동정맥이식편(arteriovenous graft; AVG)으로 알려져 있다. AVG는 동맥과 정맥 사이, 대개 팔 또는 다리에 합성관(synthetic conduit)의 한 부분을 배치함으로써 구성된다. 합성관의 일부분은 피부 바로 밑에 위치되고 바늘(needle) 접근을 위해 사용된다. 피부 표면에 보이지 않는 정맥이 배출흐름(outflow)의 용도로 사용될 수 있으며 AVF에 비해 초기 실패 비율이 훨씬 낮기 때문에, 많은 환자들에게 AVG가 적당하다. 불행히도, 대부분 합성관과 결합된 부위 근처에 있는 정맥의 벽 내에 공격적인 내막 증식과 흉터가 형성되어, 협착증(stenosis)과 혈전증(thrombosis)이 발생되기 때문에, AVG 평균 주 개통성(primary patency)은 오직 약 4~6개월이다. AVF 실패 상황과 유사하게, AVG에 의해 생성된 혈액의 빠른 흐름과 난류 흐름은 배출흐름 정맥의 벽에 내막 증식과 흉터를 견인하며, 이에 따라, 종종, AVG가 폐색된다고 믿어진다. 또한, 몇몇 조사관들에 따르면, 맥동적인 동맥혈(pulsatile arterial blood)이 유입됨으로써 야기되는 정맥의 주기적인 확장(cyclic stretching)도 역시 AVG에서 배출흐름 정맥이 폐색(obstruction)되고 내막 증식이 형성(formation)되는 데 있어 중요한 역할을 수행할 수도 있음을 가정한다. AVG가 AVF보다 덜 바람직하긴 하지만, 환자들의 약 25% 가량이 AVG로 투석하는데, 이들 중 대부분이 AVF를 수용하기에 적합하지 않은 환자들이기 때문이다.

[0006] AVF 또는 AVG를 통해 혈액투석을 받을 수 없는 환자들은 혈액투석을 수용하기 위해 경부(neck), 흉부(chest), 또는 다리에 삽입된 커다란 카테터를 가져야 한다. 이 카테터들은 종종 감염이 되어, 환자들에게 폐혈증(sepsis)이 발생되어 사망에 이르게 될 확률이 매우 높다. 카테터가 감염된 환자들은 일반적으로 입원하여 카테터를 제거하고 임시 카테터를 삽입하여 IV 항생제로 치료하고 난 뒤 감염부위가 세정될 때 그 외의 다른 타입의 접근 부위(access site)에서 새로운 카테터를 삽입할 필요가 있다. 카테터는 끝단(tip) 주위에서 혈전(thrombus)과 피브린(fibrin) 축적물(build-up)에 의해 폐색될 가능성이 있다. 혈액투석 카테터는 약 6개월의 평균 개통성(mean patency)을 가지며 일반적으로 혈액투석 접근술의 가장 덜 바람직한 형태이다. 카테터가 AVF와 AVG에 비해 덜 바람직하긴 하지만, 환자들의 약 20% 가량이 카테터로 투석하는데, 이들 중 대부분이 기능적인 AVF 또는 AVG를 수용할 수 없거나, 혹은 AVF 또는 AVG를 수용하기에 적합하지 않은 환자들이기 때문이다.

[0007] 혈액투석 접근 부위 실패의 문제점은 일상적인 혈액투석을 하고 있는 ESRD 환자의 수가 세계적으로 증가함에 따라 최근 더 많은 관심을 받아왔다. 2004년에, 메디케어 및 메디케어 서비스 센터(Centers for Medicare & Medicaid Services; CMS)는 말기신부전증(end-stage renal failure)을 가진 환자들에게 혈액투석 접근술을 제공하기 위해 AVF를 사용빈도를 증가시키는 "Fistula First" 계획(initiative)을 발표하였다. 상기 주된 계획은 AVF로 투석하는 환자들이 AVG 또는 카테터를 사용하여 투석하는 환자들에 비해 이환율(morbidity)과 사망율(mortality)이 감소했음을 보여주는 공개 메디케어 데이터에 따른 것이다. AVG를 사용하여 투석하는 환자들이 부담하는 비용은 투석의 첫째 연도와 그 후의 연도들에서 AVG를 사용하여 투석하는 환자들이 부담하는 비용에 비해 실질적으로 작다. AVF를 사용하여 투석할 때 발생하는 비용 절감은 카테터를 사용하여 투석할 때와 비교해 봐도 훨씬 더 크다.

[0008] AVF 또는 AVG를 수용하기에 적합하기 위해서는, 환자들은 각각 2.5mm 또는 4mm 이상의 내강 직경을 가진 말초정맥을 가져야 한다. 하지만, 현재로서는, 부적절한 정맥 크기로 인해 AVF 또는 AVG에 부적합한 ESRD 환자들 내의 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경을 지속적으로 증가시키기 위한 방법은 없다. 따라서, AVF 또는 AVG를 시도하기에 너무 작은 정맥을 가진 환자들은 덜 바람직한 형태의 혈관 접근술, 가령, 카테터를 사용할 수밖에 없다. 이와 유사하게, 현재, 작은 정맥 직경을 가진 환자들에게 불균형적으로 발생하는(fall disproportionately), AVF 성숙 실패를 치료하기 위한 방법은 없다. 따라서, AVF 또는 AVG를 생성하기 전에 정맥의 내강 직경과 전체 직경을 확장시키기 위한 시스템과 방법들이 필요하다. 이러한 필요성은, 덜 바람직한 형태의 혈관 접근술, 가령, 카테터를 사용할 수밖에 없는 ESRD 환자들이 혈액투석을 위해 AVF 또는 AVG를 사용할 수 있었던 환자들에 의해 병세가 악화되거나 또는 사망에 이르는 확률이 높다는 결과를 보여주는 최근의 연구에 의해 중요성이 두드러졌다.

[0009] 또한, 그 외의 다른 환자들, 가령, 말초 우회이식술(peripheral bypass grafting)을 시술할 필요가 있으며 말초

동맥(peripheral artery)이 동맥경화성 폐색(atherosclerotic blockage) 환자들에 대해서도 정맥 직경을 지속적으로 증가시킬 필요가 있다. 다리에 있는 동맥들에 있어서 혈류량이 폐색되는 말초동맥질환(peripheral artery disease; PAD)을 가진 환자들은 종종 과행증(claudication), 피부 궤양(skin ulceration), 및 조직 허혈(tissue ischemia)로 고통을 받고 있으며 결국 이러한 환자들의 대부분은 감염된 사지(limb) 부분들을 절단할 필요가 있다. 이러한 환자들의 일부 중에서, 폐색증(obstruction)은 혈관 스텐트(vascular stent)를 이식하거나 또는 풍선혈관형성술(balloon angioplasty)에 의해 적절한 수준으로 경감될 수 있다. 하지만, 다수의 환자들에 있어서, 이러한 타입의 최소 침습 테라피(minimally invasive therapy)를 수행하기에는 폐색증이 너무 심각하다. 따라서, 수술의 종종 혈액을 폐색 동맥 주위로 우회시키는(divert) 우회이식편(bypass graft)을 생성하여 혈액 흐름이 해당 사지 부분(extremity)들로 적절하게 흐르도록 복원시킬 것이다. 하지만, 말초 우회이식편을 사용할 필요가 있는 다수의 환자들은 부적절한 정맥 직경으로 인해 우회관(bypass conduit)과 같이 환자 자신의 정맥을 사용할 수 없으며 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE, 가령, 예를 들어, 고어-텍스) 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET, 가령, 예를 들어, 데이크론(Dacron))과 같은 재료들로 제작된 합성관(synthetic conduit)를 사용할 수밖에 없다. 연구에 따르면, 우회관으로서 환자 자신의 정맥을 사용하면 PTFE 또는 데이크론과 같은 재료들로 제작된 합성 우회관을 사용할 때보다 더 우수하고 긴 개통성(patency)을 가진다고 밝혀졌다. 합성 우회관을 사용하면, 전체 관의 혈전(thrombosis)과 이식편의 원위단부(distal end)에서 동맥의 협착(stenosis)이 발생할 위험이 증가하여, 우회이식편이 실패하고 정후의 악화가 재발한다. 따라서, 특히, 부적절한 정맥 직경으로 인해 우회이식편의 생성을 위해 환자 자신의 정맥을 사용하기에 부적합한 환자들에게는, 우회이식편을 생성하기 전에 정맥의 내강 직경과 전체 직경을 증가시키기 위한 시스템과 방법들이 요구된다.

[0010] 이와 같은 관점에서 볼 때, 당업자에게는, 우회이식편과 혈액투석 접근 부위들을 생성하기 위해 말초정맥들이 사용될 수 있도록, 말초정맥의 전체 직경과 내강 직경을 지속적으로 증가시키기 위한 시스템과 방법에 대한 필요성이 존재한다는 사실은 명백할 것이다. 본 발명은 종래 기술에서의 이러한 필요성 뿐만 아니라 그 외의 다른 필요성에 대해서도 기술하며, 이 필요성들은 본 명세서의 내용으로부터 당업자들에게 자명해질 것이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 말초정맥(peripheral vein)의 내강 직경(lumen diameter)과 전체 직경(overall diameter)을 증가시키기 위해 혈액 펌프(blood pump)를 사용하는 방법들을 포함한다. 충분한 시간 주기 동안 혈액 펌프를 말초정맥의 상류에(upstream) 위치시킴으로써 말초정맥의 내피(endothelium)에 가해지는 벽전단응력(wall shear stress; WSS)이 증가되어 그에 따라 말초정맥이 확장되는 시스템과 방법들이 기술된다. 펌프는 혈액이 말초동맥(peripheral artery)에 있는 혈액의 맥압(pulse pressure)에 비해 감소되도록 혈액을 말초정맥을 안내하는 것이 바람직하다.

[0012] 연구에 따르면, 혈역학적 힘(hemodynamic force)과 정맥 내의 혈역학적 힘들의 변화는 이러한 정맥들의 내강 직경과 전체 직경을 결정하는 데 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, WSS와 혈류속도가 지속적으로 증가되면 정맥이 확장되게 할 수 있는데, 이와 같은 정맥이 확장되는 크기는 혈류속도와 WSS가 증가되는 시간과 증가된 혈류속도와 WSS의 레벨 둘 모두에 좌우된다. 증가된 혈류속도와 WSS는 내피세포(endothelial cell)에 의해 감지되고(sensed) 신호전달 메커니즘(signaling mechanism)을 유발시켜 이에 따라 혈관평활근 세포(vascular smooth muscle cell)이 자극되고 대식세포(macrophage)와 단핵세포(monocyte)가 수축되며 엘라스틴 및 콜라겐과 같은 세포외 기질(extracellular matrix)의 구성요소(component)들이 퇴화할 수 있는 단백분해효소(protease)가 합성되고(synthesis) 해체된다(release). 이런 방식으로, 본 발명은 충분한 시간 주기 동안, 바람직하게는 7일보다 더 긴 시간 동안, WSS와 혈류속도가 증가되어 그에 따라 정맥이 리모델링(remodeling)되고 확장되는 시스템과 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 정맥 리모델링 및 확장을 최적화시키기 위해 펌프 변수들을 주기적으로 조절하는 방법들에 관한 것이다.

[0013] 벽전단응력은 증가된 혈류량에 대응하여 혈관을 확장하기 위한 주요 요인인 것으로 밝혀졌다.

[0014] 혈관 내에서 하겐-포아쥬 혈류(Hagen-Poiseuille blood flow)(즉 충분히 성장된 포물선 속도 프로파일을 가진 층류)를 가정하면, WSS는 다음 식을 사용하여 결정될 수 있다:

$$WSS(\tau) = 4Q \mu / \pi R^3$$

[0016] 여기서, Q = 체적유량 [mL/s];

[0017]

$$\mu = \text{혈액 점성 [포와즈(poise)]};$$

[0018]

$$R = \text{혈관 반경 [cm]};$$

[0019]

$$\tau = \text{벽전단응력 [다인/cm}^2\text{]}$$

[0021]

본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 내의 WSS 레벨을 증가시킨다. 정맥에 대한 정상 WSS는 0.076 Pa 내지 0.76 Pa 사이의 범위이다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 WSS 레벨을 약 0.76 Pa 내지 23 Pa 사이의 범위, 바람직하게는 2.5 Pa 내지 7.5 Pa 사이의 범위로 증가시킨다. WSS는 7일 내지 84일 동안, 또는 바람직하게는 7일 내지 42일 동안 증가되며 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 수용 말초정맥 내에 지속 확장이 유발되는 것이 바람직하다. 이 또한, 정상적인 WSS의 주기를 조정하면서, 치료 기간(treatment period) 동안 WSS를 간헐적으로 증가시킴으로써 구현될 수 있다.

[0022]

또한, 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 및, 특정 경우에서는, 말초동맥 내의 혈류속도를 증가시킨다. 정지 시에, 사람의 요측피정맥(cephalic vein) 내의 평균 혈류속도는 일반적으로 5-9 cm/s이며, 상완동맥(brachial artery) 내의 혈류속도는 일반적으로 10-15 cm/s이다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들에 대해, 말초정맥 내의 평균 혈류속도는 계획되어 있는 수용 말초정맥 내로 혈액이 펌핑되는 시간의 길이와 수용 말초정맥의 직경에 따라 15 cm/s-100 cm/s 사이의 범위, 바람직하게는 25 cm/s 내지 100 cm/s 사이의 범위로 증가된다. 평균 혈류속도는 7일 내지 84일 동안, 또는 바람직하게는 7일 내지 42일 동안 증가되며 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 수용 말초정맥 내에 지속 확장이 유발되는 것이 바람직하다. 이 또한, 정상적인 평균 혈류속도의 주기를 조정하면서(intervening), 치료 기간 동안 평균 혈류속도를 간헐적으로 증가시킴으로써(intermittently increasing) 구현될 수 있다.

[0023]

환자 내에서 말초정맥의 전체 직경과 내강 직경을 증가시키는 방법이 이제부터 기술된다. 이 방법은 동맥 또는 정맥(공여혈관) 및 말초정맥(수용 정맥)에 접근하는 제 1 수술 공정(first procedure)를 시술하는 단계와 펌프 시스템을 사용하여 공여혈관을 수용 정맥에 연결시키는 단계를 포함한다. 그 뒤, 펌프 시스템이 작동되어 혈액을 공여혈관으로부터 수용 정맥으로 인위적으로 안내한다. 또한, 상기 방법은 일정 시간 동안 혈액 펌핑 공정(blood pumping process)을 모니터링하는 단계도 포함한다. 상기 방법은 펌프의 속도, 펌핑되는 혈류속도, 또는 수용 정맥의 내피에 가해지는 WSS를 조절하는 단계와 다시 펌핑 공정을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일정 시간 주기가 경과하여 정맥이 확장되고 난 뒤, 수용 정맥의 내강 직경과 전체 직경이 적절하게 지속적으로 증가하는지를 결정하도록 측정되며, 필요 시에, 펌핑 공정이 다시 조절된다. 수용 정맥의 내강 직경과 전체 직경이 적절한 크기로 지속적으로 증가되고 나면, 펌프를 제거하기 위한 제 2 수술 공정(second surgery)이 수행된다. 지속적으로 확장된 수용 정맥의 일부분 이상을 사용하여, 이때, 혹은 나중에, 혈액투석 접근 부위(가령, AVF 또는 AVG) 또는 우회이식편이 생성될 수 있다.

## 과제의 해결 수단

[0024]

한 구체예에서, 두 정맥 부분들에 노출시키기 위해 수술 공정이 시술된다. 제 1 합성관의 한 단부가 혈액이 제거되어야 하는 정맥(공여정맥)에 유체적으로 연결된다(즉 내강과 내강이 결합되어 그 사이에서 유체 소통(fluid communication)이 가능하다). 제 1 합성관의 다른 단부는 펌프의 유입흐름 포트(inflow port)에 유체적으로 연결된다. 제 2 합성관의 한 단부가 혈액이 안내되어야 하는 정맥(수용 정맥)에 유체적으로 연결된다. 제 2 합성관의 다른 단부는 상기 펌프의 배출흐름 포트(outflow port)에 유체적으로 연결된다. 정맥이 원하는 전체 직경과 내강 직경으로 지속적으로 확장될 때까지 탈산소화된 혈액(Deoxygenated blood)이 공여정맥으로부터 수용 정맥으로 펌핑된다(pumped). 본 명세서에서, 용어 "지속적으로 확장되는(persistently dilated)"은, 설령 펌프의 작동이 중단되어도, 혈액 펌핑 주기 전의 정맥 직경에 비해, 혈관의 내강 직경 또는 전체 직경이 여전히 증가되는 것을 의미하도록 사용된다. 이는, 펌프에 의해 생성되는 압력에 무관하게 혈관이 더 커지게 되는 것을 의미한다. 정맥이 원하는 크기만큼 지속적으로 확장되고 나면, 합성관과 펌프를 제거하기 위해 제 2 수술 공정이 수행된다. 지속적으로 확장된 수용 정맥의 일부분 이상을 사용하여, 이때, 혹은 나중에, 혈액투석 접근 부위(가령, AVF 또는 AVG) 또는 우회이식편이 생성될 수 있다. 상기 구체예에서, 펌프 포트는 그 사이에 삽입된 합성관을 사용하지 않고도 수용 정맥 또는 공여정맥에 직접 유체적으로 연결될 수 있다. 상기 구체예의 한 변형 예에서, 수용 정맥은 신체의 한 위치, 가령, 팔에 있는 요측피정맥 내에 위치될 수 있으며, 공여정맥은 또 다른 위치, 가령, 다리에 있는 대퇴정맥(femoral vein) 내에 위치될 수 있다. 이 경우, 펌프-관 조립체(pump-conduit

assembly)의 두 단부는 신체 내에 위치될 것이며 펌프-관 조립체의 연결 부분(briding portion)은 체외에 배열될 수 있거나(신체의 외측에 있을 수 있으며, 가령, 예를 들어, 의복 밑에 착용될 수 있음) 혹은 체내에 배열될 수 있다(신체의 내측에 있을 수 있으며, 가령, 피부 밑에 천공될(tunneled) 수 있음). 게다가, 특정 경우에서, 공여혈관은 수용 정맥에 비해 상대적인 신체 위치에서 더 말초적인 위치에 배열될 수 있다.

[0025] 또 다른 구체예에서, 한 방법이 말초정맥의 한 부분과 말초동맥의 한 부분을 노출하도록 시술되는 외과수술 공정을 포함한다. 제 1 합성관의 한 단부가 말초동맥에 유체적으로 연결된다. 제 2 합성관의 다른 단부는 펌프의 유입호름 포트에 유체적으로 연결된다. 제 2 합성관의 한 단부가 말초정맥에 유체적으로 연결된다. 제 2 합성관의 다른 단부는 상기 펌프의 배출호름 포트에 유체적으로 연결된다. 정맥이 원하는 전체 직경과 내강 직경으로 지속적으로 확장될 때까지 말초동맥으로부터 말초정맥으로 산소화된 혈액(oxygenated blood)을 펌핑하는 단계가 수행된다. 정맥이 원하는 크기만큼 지속적으로 확장되고 나면, 합성관과 펌프를 제거하기 위해 제 2 수술 공정이 수행된다. 지속적으로 확장된 수용 정맥의 일부분 이상을 사용하여, 이때, 혹은 나중에, 혈액투석 접근 부위(가령, AVF 또는 AVG) 또는 우회이식편이 생성될 수 있다. 제공된 상기 구체예의 한 변형예에 따르면, 펌프 포트는 그 사이에 삽입된 합성관을 사용하지 않고도 동맥 또는 정맥에 직접 유체적으로 연결될 수 있다.

[0026] 또 다른 구체예에서, 한 쌍의 특정 카테터가 정맥혈계(venous system) 내에 삽입된다. 카테터의 제 1 단부가 펌프의 유입호름 포트에 결부되고(이제부터는 "유입호름 카테터(inflow catheter)"로 지칭됨), 또 다른 카테터의 제 1 단부는 펌프의 배출호름 포트에 결부된다(이제부터는, "배출호름 카테터(outflow catheter)"로 지침됨). 선택적으로, 두 카테터들은, 가령, 이중 내강 카테터(double lumen catheter)를 사용하여 함께 결합될 수 있다. 이 카테터들은 정맥혈계의 내강 내에 삽입하도록 구성된다. 카테터를 삽입한 후에, 유입호름 카테터의 제 2 단부의 끝단(tip)은 충분한 양의 혈액이 유입호름 카테터 내에 유입될 수 있는 정맥혈계 내의 임의의 위치(예를 들어, 우심방, 상대정맥, 쇄골하정맥, 또는 완두정맥) 내에 배치된다. 카테터를 삽입한 후에, 배출호름 카테터의 제 2 단부의 끝단은 배출호름 카테터에 의해 혈액이 전달될 수 있는 정맥혈계 내의 말초정맥(수용 정맥)의 한 부분(예를 들어, 요측피정맥) 내에 배치된다. 그 뒤, 펌프는 탈산소화된 혈액을 공여정맥으로부터 유입호름 카테터의 내강 안으로 유입시키고 이 혈액을 배출호름 카테터로부터 수용 정맥의 내강 안으로 배출시킨다. 이 구체예에서, 배출호름 카테터와 유입호름 카테터의 일부분과 펌프는 환자의 외측에 있는 상태로 유지된다. 펌프는 내강 직경과 전체 직경이 수용 정맥 내에서 원하는 크기만큼 지속적으로 확장할 때까지 작동되며, 그 뒤, 펌프와 카테터는 제거된다. 지속적으로 확장된 수용 정맥의 일부분 이상을 사용하여, 이때, 혹은 나중에, 혈액투석 접근 부위(가령, AVF 또는 AVG) 또는 우회이식편이 생성될 수 있다.

[0027] 환자 내에서 공여정맥으로부터 수용 정맥으로 탈산소화된 혈액을 전달함으로써 정맥 내의 혈류속도와 WSS를 증가시키기 위한 시스템이 제공되며, 이 시스템은 각각 두 단부를 가진 2개의 합성관, 혈액 펌프, 컨트롤 유닛, 및 전력 공급장치를 포함한다. 또한 이 시스템은 하나 또는 그 이상의 센서 유닛도 포함할 수 있다. 이 시스템의 한 구체예에서, 전체적으로 "펌프-관 조립체"로 알려져 있는 합성관과 펌프는 공여정맥 또는 우심방으로부터 탈산소화된 혈액을 유입시켜 수용 정맥 내에 펌핑하도록 구성된다. 펌프-관 조립체는 탈산소화된 혈액을 펌핑하도록 구성된다. 상기 시스템의 또 다른 구체예에서, 펌프-관 조립체는 산소화된 혈액을 말초동맥으로부터 유입시켜 상기 혈액을 말초정맥 내에 펌핑하도록 구성된다. 혈액은 동맥과 정맥 내의 혈류속도를 증가하고 충분한 시간 주기 동안 동맥과 정맥의 내피에 가해지는 WSS를 증가시키도록 펌핑되어 정맥과 말초동맥의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 증가된다. 말초정맥 내에 펌핑되는 혈액은 낮은 맥동, 가령, 예를 들어, 말초동맥 내의 혈액보다 더 낮은 맥동을 가지는 것이 바람직하다. 제공되는 상기 구체예의 한 변형예에 따르면, 그 사이에 삽입된 합성관을 사용하지 않고도 동맥 또는 정맥(또는 이 둘 모두)에 직접 유체적으로 연결된다. 펌프는 유입부와 배출부를 포함하며, 펌프는, 정맥 내의 내피에 가해지는 WSS와 정맥 내의 혈류속도를 증가시키도록, 탈산소화된 혈액 또는 산소화된 혈액을 말초정맥에 전달하여 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 증가되도록 구성된다. 혈액 펌프가 환자 내에 이식될 수 있거나, 환자의 외측에 있는 상태로 유지되거나, 혹은 이식되어 외측 부분들을 가질 수 있다. 모든 합성관 또는 몇몇 합성관이 환자에 이식될 수 있으며 경피 이식될 수 있거나, 혹은 정맥혈계의 내강 안에 이식될 수 있으며, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 펌프-관 조립체의 이식된 부분들은 모니터링될 수 있으며 주기적으로, 가령, 예를 들어, 매 7일마다 조절될 수 있다.

[0028] 본 발명은 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위가 제공되는 필요가 있는 사람 환자의 말초정맥의 내피에 가해지는 WSS를 증가시키는 단계와 말초정맥 내의 혈류속도를 증가시키는 단계를 포함한다. 이를 위해, 심부전(heart failure)을 치료하기 위하여 동맥혈류를 보조하도록 설계된 장치가 유용할 것이다. 구체적으로는, 낮은 혈류량을 위해 최적화된 심실보조장치(ventricular assist device; VAD)가 혈액을 공여혈관으로부터 말초정맥으로 펌핑할 수 있으며, 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 증가되도록 유발된다. 여러 구체예들에서,

(가령, Circulite사의 Synergy pump와 같은) 성인에 있어 약한(moderate) 심부전을 치료하도록 설계된 소형 VAD 또는 소아(pediatric) VAD가 사용될 수 있다. 낮은 혈류량을 위해 최적화된 RVAD 또는 LVAD를 포함하는 그 외의 다른 장치들도 사용될 수 있다.

[0029] 본 방법은 저-유동(low-flow) VAD, 이들의 파생장치(derivative), 또는 이와 유사한 타입의 장치를 공여혈관에 유체적으로 연결하는 단계, 공여혈관으로부터 혈액을 유입시키는 단계, 및 충분한 시간 주기 동안 이 혈액을 수용 정맥 내에 펌핑시켜 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경을 원하는 크기로 지속적으로 증가시키는 단계를 포함한다. 혈액 펌프가 환자 내에 이식될 수 있거나 혹은 환자의 외측에 있는 상태로 유지될 수 있다. 펌프가 환자의 외측에 있을 때에는, 지속적인 펌핑을 위해 혈액 펌프가 환자에 고정될 수 있다(affixed). 대안으로, 펌프는 주기적인 펌핑 시간 및/또는 간헐적인 펌핑 시간 동안 환자의 공여혈관과 수용 혈관으로부터 탈착되도록 구성될 수 있다.

### 발명의 효과

[0030] 혈액이 정맥 내에 펌핑되는 동안, 통상적인 방법, 가령, 초음파 또는 진단 혈관 조영술(diagnostic angiography)을 사용하는 가시화방법을 이용하여, 수용 말초정맥의 내강 직경이 모니터링될 수 있다. 펌프-관 조립체 또는 펌프-카테터 조립체는 가령, 방사선 불투과성 마커(radiopaque marker)와 같이 진단 혈관 조영술을 용이하게 수행할 수 있는 특징들을 가질 수 있는데, 이 특징들은 조영제를 조립체 내에 주입시켜 그 뒤 수용 말초정맥 내로 흐를 수 있게 하기 위해 바늘을 사용하여 접근될 수 있는 부위를 식별하고, 종래의 조영술과 디지털 감산 조영술(digital subtraction angiography) 모두를 사용하는 형광투시법(fluoroscopy) 시술 동안 봉보일 수 있게 한다.

[0031] 펌프-카테터 조립체 또는 펌프-관 조립체의 일부분이 신체 외측에 위치될 때, 항균 코팅(antimicrobial coating) 또는 커프(cuff)가 이식되고 외측 구성요소들을 연결하는 장치의 일부분에 결부될 수 있다. 예를 들어, 컨트롤러 및/또는 전력 공급장치에 손목에 스트랩되고(strapped), 벨트에 결부되거나, 혹은 가방 또는 배낭에 수용될 때, 항균 코팅이 장치가 환자의 신체에 삽입되는 유입 지점 및/또는 연결부(connection) 위에 배치되거나 혹은 이 지점을 주위에 배치된다.

[0032] 당업자에게는, 본 발명의 상기 목적, 특징, 형태 및 이점들과 그 외의 다른 목적, 특징, 형태 및 이점들이 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 바람직한 구체예들을 기술하는 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0033] 이제, 본 명세서의 일부분을 형성하는 첨부 도면들을 참조해 보자.

도 1a는 본 발명의 제 1 구체예에 따른 방법과 시스템의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 1b는 본 발명의 제 1 구체예에 따라 환자의 순환계에 적용되는 것과 같이 도 1a의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 1c는 도 1b의 한 부분을 확대하여 도시한 도면이다.

도 2a는 본 발명의 제 2 구체예에 따른 방법과 시스템의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 2b는 본 발명의 제 2 구체예에 따라 환자의 순환계에 적용되는 것과 같이 도 2a의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 2c는 도 2b의 한 부분을 확대하여 도시한 도면이다.

도 3은 본 환자의 순환계에 적용되는 것과 같이 발명의 제 3 구체예에 따른 방법과 시스템의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 4a는 본 발명의 제 4 구체예에 따른 방법과 시스템의 펌프-카테터 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 4b는 본 발명의 제 4 구체예에 따라 환자의 순환계에 적용되는 것과 같이 도 4a의 펌프-카테터 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 5a는 본 발명의 제 5 구체예에 따른 방법과 시스템의 펌프-관 조립체를 개략적으로 도시한 도면이다.

도 5b는 본 발명의 제 5 구체예에 따라 환자의 순환계에 적용되는 것과 같이 도 5a의 펌프-관 조립체를 개략적

으로 도시한 도면이다.

도 6은 위에서 언급한 구체예들 중 어느 한 구체예에 사용하기 위해 컨트롤 유닛과 결합하여 작동되는 펌프를 개략적으로 도시한 다이어그램이다.

도 7은 본 발명의 제 1 구체예와 제 3 구체예에 따른 방법을 도시한 플로차트이다.

도 8은 본 발명의 제 2 구체예와 제 4 구체예에 따른 방법을 도시한 플로차트이다.

도 9는 본 발명의 제 5 구체예에 따른 방법을 도시한 플로차트이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이제, 본 발명의 바람직한 구체예들이 첨부된 도면들을 참조하여 설명될 것이다. 당업자에게는, 하기에서 본 발명의 구체예들을 기술하는 내용이 첨부된 청구범위와 청구범위의 균등예들에 의해 정의된 것과 같이 본 발명을 제한하기 위해서가 아니라 단지 본 발명을 예시하기 위해 제공된다는 사실은 자명할 것이다.

[0035] 우선, 도 1-4를 보면, 환자(20)에 사용되는 것과 같이, 정맥의 전체 직경을 증가시키기 위한 시스템(10)이 예시된다. 상기 시스템(10)은 탈산소화된 정맥혈(deoxygenated venous blood)을 제거하고 이 정맥혈을 수용 말초정맥(accepting peripheral vein)(30) 내로 다시 안내한다(redirect). 또한, 시스템(10)은, 예를 들어, 팔(24) 또는 다리(26)에 위치된 수용 말초정맥(30)의 직경을 증가시키기 위해, 수용 말초정맥(30) 내의 혈류속도를 증가시키고 수용 말초정맥(30)의 내피(endothelium)에 가해진 벽전단응력(Wall Shear Stress; WSS)를 증가시킨다. 정맥혈과 같은 혈관(blood vessel)의 직경은 혈액이 흐르는 혈관의 중심에 있는 개방된 공간인 내강(lumen)의 직경을 측정함으로써 결정될 수 있다. 본 특허출원의 목적을 위해, 상기 측정법은 "내강 직경(lumen diameter)"을 측정하는 것으로 언급된다. 혈관의 직경은 혈관의 벽을 포함하는 방식으로 직경을 측정함으로써 결정될 수 있다. 본 특허출원의 목적을 위해, 이 측정법은 "전체 직경(overall diameter)"을 측정하는 것으로 언급된다. 본 발명은 혈액(낮은 맥동을 가진 혈액이 바람직함)을 말초정맥 내로 안내함으로써 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경을 동시에 그리고 끊임없이 증가시키고, 이에 따라 말초정맥 내의 혈류속도를 증가시키며 말초정맥의 내피 위의 WSS를 증가시키는 것에 관한 것이다. 본 발명에 따른 시스템과 방법들에서, 펌프를 사용하여 말초정맥의 내피 위의 WSS와 말초정맥 내의 혈류속도가 증가된다. 펌프가 혈액을 말초정맥 내로 안내하는 것이 바람직한데, 여기서 펌핑된 혈액이 감소된 맥동을 가질 때, 가령, 맥압(pulse pressur)은 말초동맥(peripheral artery) 내의 혈액보다 더 낮다.

[0036] 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 내의 WSS 레벨을 증가시킨다. 정맥에 대한 정상적인 WSS는 0.076 Pa 내지 0.76 Pa 사이의 범위에 있다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 수용 말초정맥 내의 WSS 레벨을 약 0.76 Pa 내지 23 Pa 사이의 범위, 바람직하게는 2.5 Pa 내지 7.5 Pa 사이의 범위로 증가시키도록 구성된다. 0.76 Pa 미만으로 유지된(sustained) WSS 레벨은 정맥을 확장시킬 수 있으나 상대적으로 느린 속도로만 확장시킬 수 있다. 23 Pa를 초과하도록 유지된 WSS 레벨은 정맥의 내피가 삭박(denudation)되게(손실되게) 하는데, 이는 혈류속도와 WSS에서의 증가에 대응하여 정맥의 지연 확장(retard dilation)으로 알려져 있다. 바람직하게는 7일 이상, 보다 바람직하게는 약 14 내지 84일 사이의 시간 동안 WSS를 원하는 범위로 증가시키기 위해 펌핑된 혈액은, 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편(bypass graft) 또는 혈액투석 접근 부위(hemodialysis access site)로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록, 예를 들어, 수용 말초정맥 내에서 일정량의 지속 확장(persistent dilation)을 형성한다. 혈액 펌핑 공정은 주기적으로 조절되고 모니터링 될 수 있다. 예를 들어, 펌프는 원하는 지속 확장을 달성하기 전에 말초정맥 내의 변화를 설명하기 위해서 매 7 일마다 조절될 수 있다.

[0037] 또한, 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 및, 특정 경우에서는, 말초동맥 내의 혈류속도를 증가시킨다. 정지 시에, 사람의 요측피정맥(cephalic vein) 내의 평균 혈류속도는 일반적으로 5-9 cm/s이며, 상완동맥 내의 혈류속도는 일반적으로 10-15 cm/s이다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들에 대해, 말초정맥 내의 평균 혈류속도는 계획되어 있는 수용 말초정맥 내로 혈액이 펌핑되는 시간의 길이와 수용 말초정맥의 직경에 따라 15 cm/s-100 cm/s 사이의 범위, 바람직하게는 25 cm/s 내지 100 cm/s 사이의 범위로 증가된다. 평균 혈류속도는 7 일 내지 84일 동안, 또는 바람직하게는 7일 내지 42일 동안 증가되며 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위(hemodialysis access site)로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 수용 말초정맥 내에 지속 확장이 유발되는 것이 바람직하다. 이 또한, 정상적인 평균 혈류속도의 주기를 조정하면서(intervening), 치료 기간 동안 평균 혈류속도를 간헐적으로 증가시킴으로써(intermittently

increasing) 구현될 수 있다.

[0038] 연구에 따르면, 혈역학적 힘(hemodynamic force)과 정맥 내의 혈역학적 힘들의 변화는 이러한 정맥들의 내강 직경과 전체 직경을 결정하는 데 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, WSS와 혈류속도가 증가함으로서 증가되면 정맥이 확장되게 할 수 있다. 증가된 혈류속도와 WSS는 내피세포(endothelial cell)에 의해 감지되고(sensed) 신호전달 메커니즘(signaling mechanism)을 유발시켜 이에 따라 혈관평활근 세포(vascular smooth muscle cell)이 자극되고 대식세포(macrophage)와 단핵세포(monocyte)가 수축되며 엘라스틴 및 콜라겐과 같은 세포외 기질(extracellular matrix)의 구성요소(component)들이 퇴화할 수 있는 단백분해효소(protease)가 합성되고(synthesis) 해제된다(release). 이런 방식으로, 본 발명은 충분한 시간 주기 동안 WSS와 혈류속도가 증가되어 그에 따라 정맥이 리모델링(remodeling)되고 확장되는 시스템과 방법에 관한 것이다.

[0039] 혈관 내에서 하겐-포아쥬 혈류(Hagen-Poiseuille blood flow)(즉 충분히 성장된 포물선 속도 프로파일을 가진 층류)를 가정하면, WSS는 다음 식을 사용하여 결정될 수 있다:

$$WSS(\tau) = \frac{4Q\mu}{\pi R^3}$$

[0041] 여기서,  $Q$  = 체적유량 [mL/s];

[0042]  $\mu$  = 혈액 점성 [포와즈(poise)];

[0043]  $R$  = 혈관 반경 [cm];

[0044]  $\tau$  = 벽전단응력 [다인/cm<sup>2</sup>]

[0046] 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 내의 WSS 레벨을 증가시킨다. 정맥에 대한 정상 WSS는 0.076 Pa 내지 0.76 Pa 사이의 범위이다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 WSS 레벨을 약 0.76 Pa 내지 23 Pa 사이의 범위, 바람직하게는 2.5 Pa 내지 7.5 Pa 사이의 범위로 증가시킨다. WSS는 7일 내지 84일 동안, 또는 바람직하게는 7일 내지 42일 증가되며 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 수용 말초정맥 내에 지속 확장이 유발되는 것이 바람직하다. 이 또한, 정상적인 WSS의 주기를 조정하면서, 치료 기간 동안 WSS를 간헐적으로 증가시킴으로써 구현될 수 있다.

[0047] 0.76 Pa 미만의 수용 말초정맥 내의 WSS 레벨은 정맥을 확장시킬 수 있으나 상대적으로 느린 속도로만 확장시킬 수 있다. 약 23 Pa를 초과하는 수용 말초정맥 내의 WSS 레벨은 정맥의 내피가 삭박(denudation)되거나(손실되거나) 한다. 이는 혈류속도와 WSS가 증가되는 것에 대해서 정맥 내피의 지연 확장(retard dilation)으로 알려져 있다. 증가된 WSS는, 작은 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥들이 사용될 수 있게 되도록, 정맥 내에 충분한 지속 확장을 포함한다. 수용 말초정맥의 직경은 간헐적으로, 가령, 예를 들어, 매 7-14일마다 결정될 수 있으며 이에 따라 치료 주기(treatment period) 동안 정맥 확장을 최적화시키기 위하여 펌프 속도를 조절할 수 있게 한다.

[0048] 또한, 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들은 말초정맥 및, 특정 경우에는, 말초동맥 내의 혈류속도를 증가시킨다. 정지 시에, 사람의 요측피정맥 내의 평균 혈류속도는 일반적으로 5-9 cm/s이며, 상완동맥 내의 혈류속도는 일반적으로 10-15 cm/s이다. 본 명세서에 기술된 시스템과 방법들에 대해, 말초정맥 내의 평균 혈류속도는 계획되어 있는 수용 말초정맥 내로 혈액이 펌핑되는 시간의 길이와 수용 말초정맥의 직경에 따라 15 cm/s-100 cm/s 사이의 범위, 바람직하게는 25 cm/s 내지 100 cm/s 사이의 범위로 증가된다. 평균 혈류속도는 7일 내지 84 일 동안, 또는 바람직하게는 7일 내지 42일 동안 증가되며 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 수용 말초정맥 내에 지속 확장이 유발되는 것이 바람직하다. 이 또한, 정상적인 평균 혈류속도의 주기를 조정하면서(intervening), 치료 기간 동안 평균 혈류속도를 간헐적으로 증가시킴으로써(intermittently increasing) 구현될 수 있다. 15 cm/s보다 더 느린 수용 말초정맥 내의 평균 혈류속도 레벨은 정맥을 확장시킬 수 있지만 이보다 더 느린 속도로 확장될 수도 있다. 약 100 cm/s보다 더 빠른 수용 말초정맥 내의 평균 혈류속도 레벨은 정맥의 내피가 삭박되거나(손실되거나) 한다. 정맥 내피의 삭박은 혈류속도의 증가된 설정에 있어서 지연 확장(retard dilation)으로 알려져 있다. 증가된 평균 혈류속도는 작은 정맥 직경으로 인해 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위로서 사용하기에 초기에는 부적합했던 정맥이 사용될 수 있게 되도록 정맥 내에 지속 확장을 유발한다. 수용 말초정맥의 직경은 간헐적으로, 가령, 예를 들어, 매 7-14일마다 결정될 수 있으며 이에 따라 치료 주기 동안 정맥 확장을 최적화시키기 위하여 펌프 속도를 조절할 수 있게 한다.

[0049]

도 1-3을 보면, 시스템(10)은 탈산소화된 정맥혈을 환자(20)의 정맥혈계(22)의 공여정맥(donating vein)(29)으로부터 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)으로 안내하기 위한 펌프-관 조립체(12)를 포함한다. 여러 구체예들에서, 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)은 요측피정맥(cephalic vein), 경맥(radial vein), 중맥(median vein), 척골정맥(ulnar vein), 전주정맥(antecubital vein), 정중요측피정맥(median cephalic vein), 정중척측피정맥(median basilic vein), 척측피정맥(basilic vein), 완정맥(brachial vein), 소복재정맥(lesser saphenous vein), 대복재정맥(greater saphenous vein), 또는 대퇴정맥(femoral vein)일 수 있다. 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위를 생성할 때 유용할 수 있는 그 외의 다른 정맥들과 혹은 이러한 정맥들을 사용할 필요가 있는 그 외의 혈관수술 용도로 사용가능한 그 외의 다른 정맥들도 사용될 수 있다. 펌프-관 조립체(12)는 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)에 탈산소화된 정맥혈을 전달한다. 말초정맥(30) 내의 상승된 WSS 및 혈액(34)의 빠른 속도로 인해 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)은 시간이 흐름에 따라 확장된다(enlarge). 따라서, 본 발명의 시스템(10)과 방법(100)(도 7-9 참조)은 예를 들어 우회이식편(bypass graft) 또는 혈액투석 접근 부위를 위해 동정맥루(arteriovenous fistulas; AVF) 또는 동정맥이식편(arteriovenous grafts; AVG)을 형성하도록 사용될 수 있게끔 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)의 직경을 증가시키는 것이 바람직하다.

[0050]

본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 탈산소화된 정맥혈은 모세관계(capillary system)를 통과하며 주위 조직들에 의해 산소가 제거되어 정맥혈계(22) 내로 관통되는 혈액이다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 말초정맥(30)은 흉부(chest), 복부(abdomen) 또는 골반(pelvis)의 외부에 존재하는 한 부분을 가진 임의의 정맥을 의미한다. 도 1a 및 2a에 도시된 구체예에서, 말초정맥 또는 수용 말초정맥(30)은 요측피정맥(cephalic vein)이다. 하지만, 그 외의 다른 구체예들에서, 말초정맥(30)은 경맥, 중맥, 척골정맥, 전주정맥, 정중요측피정맥, 정중척측피정맥, 척측피정맥, 완정맥, 소복재정맥(lesser saphenous vein), 대복재정맥(greater saphenous vein), 또는 대퇴정맥(femoral vein)일 수 있다. 말초정맥 외에도, 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위를 생성할 때 유용할 수 있는 그 외의 다른 혈관들과 혹은 이러한 혈관들을 사용할 필요가 있는 그 외의 혈관수술 용도로 사용가능한 그 외의 다른 혈관들, 가령, 흉부, 복부, 및 골반 내에 존재하는 혈관들도 사용될 수 있다.

[0051]

맥동 및/또는 제공된 저-맥동류(low-pulsatile flow)를 감소시키기 위하여, 다수의 맥동 감쇠술(pulsatility dampening technique)이 사용될 수 있다. 한 예에 따르면, 이러한 기술은 혈액 펌프(blood pump)의 헤드-유동(head-flow) 특성을 조정하는 방법(tuning), 펌프 배출흐름(outflow)에 컴플라이언스(compliance)를 추가하는 방법(addition), 및/또는 펌프 속도를 변조하는 방법(modulating)을 포함하는데, 이 예에만 제한되지는 않는다.

[0052]

손목에서 요측피정맥을 사용하여 생성된 AVF는 혈액투석을 위한 혈관 접근술의 바람직한 형태이지만 이 혈관은 종종 상기 위치에서 AVF의 생성을 용이하게 하기 위해 부적합한 직경으로 구성된다. 따라서, 본 발명은 ESRD 환자에서 손목 AVF를 생성하고 혈관 접근 부위로서 손목 AVF를 사용하는 혈액투석을 수용하는 ESRD 환자의 백분율을 증가시키는데 가장 유리하다.

[0053]

펌프-관 조립체(12)는 혈액 펌프(14)와 합성관(16 및 18) 즉 유입관(16) 및 배출관(18)을 포함한다. 혈액 펌프는 심실보조장치(ventricular assist device; VAD)의 한 구성요소로서 개발되어 왔으며 약한 심부전증을 가진 성인 환자와 소아 환자를 모두 치료하기 위해 소형화되어왔다(miniaturized). 이러한 혈액 펌프들은 환자에 이식될 수 있거나(implanted) 또는 환자의 외부에 있는 상태로 유지될 수 있으며 보통 전력 공급장치(power source)와 컨트롤러(controller)에 연결된다. 도 6을 보면, 펌프-관 조립체(12)의 개략적인 도면이 예시된다. 펌프(14)는 로터리 펌프, 가령, 축방향 혼합유동(axial mixed flow), 또는 원심 펌프일 수 있다. 구체적으로 제한하지 않고도, 펌프(14)용 베어링은 자기장을 가진 수력학적 힘(hydrodynamic force)을 사용하여 구성될 수 있거나, 혹은 기계식 접촉 베어링, 가령, 2중-핀 베어링을 사용하여 구성될 수 있다. 소아 VAD 시스템 또는 그 외의 다른 저-유동 VAD 시스템에 사용된 펌프가 사용될 수 있다. 대안으로, 펌프(14)는 미국 특허번호 6,015,272호 및 6,244,835호에 기술되고 도시되어 있는 심장외 펌프(extracardiac pump)일 수 있으며, 이 두 미국 특허는 본 명세서에서 참조문헌으로 인용된다. 이 펌프들은 본 발명의 시스템(10)과 방법(100)에서 사용하기에 적합하다. 펌프(14)는 유입관(16)을 통해 유입되는 탈산소화된 정맥혈을 수용하기 위한 유입부(38)와 혈액(34) 유동이 펌프(14)로부터 배출시키기 위한 배출부(40)를 가진다. 본 발명의 펌프(14)로서 사용하기에 적합한 소아 VAD 시스템 또는 그 외의 다른 저-유동 VAD 시스템에 사용되는 펌프에 대해서, 이러한 펌프들의 크기는 약 AA 크기의 배터리 또는 미국 50센트 또는 25센트 주화의 직경 만큼 작을 수 있으며, 펌프의 중량은 약 25-35g 또는 그 미만일 수 있다. 이 펌프들은 예를 들어 약 0.3 내지 1.5 L/분 또는 1 내지 2.5 L/분의 성능을 가진 펌프로 설계된다. 상기 펌프들이 변형되어 작은 직경의 혈관에 사용하기 위해 상기 범위가 최대 0.05 L/분으로 감소될 수 있다. 주 용적(priming volume)은 예를 들어 약 0.5-0.6 ml일 수 있다. 펌프(14)의 혈액-접촉 표면(blood-contacting surface)은 Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V와 상업용 순수 티타늄 합금을 포함하며 그 외의 다른 재료, 가령, 사출성형 세

라믹 및 폴리머, 및 대안의 티타늄 합금, 가령, 예를 들어, Ti<sub>6</sub>Al<sub>7</sub>Nb를 포함할 수 있다. 혈액-접촉 표면은 하나 또는 그 이상의 코팅 및 표면 치료제(surface treatment)를 가지는 것이 바람직하다. 이런 방식으로, 펌프 장치가 혈관계에 연결될 수 있는 한 그 어떠한 펌프 장치도 사용될 수 있으며 수용 말초정맥에서 원하는 WSS가 구현되도록 충분한 양의 혈액을 펌프할 수 있다.

[0054] 펌프(14)는 도 6에 도시된 것과 같이 다양한 구성요소(42)와 모터(44)를 포함한다. 다양한 구성요소(42)들과 모터(44)가 VAAD에 공통적일 수 있다. 예를 들어, 구성요소(42)는 하나 또는 그 이상의 샤프트(shaft), 임펠라 블레이드(impeller blade), 베어링(bearing), 스테이터 베인(stator vane), 로터(rotor) 또는 스테이터(stator)를 포함한다. 로터는 자기부상식일 수 있다(magnetically levitated). 모터(44)는 스테이터, 로터, 코일, 및 자석을 포함할 수 있다. 모터(44)는 임의의 적절한 전기모터, 가령, 펄스폭 변조 전류를 통해 제어되는 다-상 모터(multi-phase motor)일 수 있다.

[0055] 시스템(10)과 방법(100)은 공보: the PediaFlow™ Pediatric Ventricular Assist Device, P. Wearden, et al, Pediatric Cardiac Surgery Annual, pp. 92-98, 2006; J. Wu et al, Designing with Heart, ANSYS Advantage, Vol. 1, Iss. 2, pp. s12-s13, 2007; and J. Baldwin, et al, The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program, Circulation, Vol. 113, pp. 147-155, 2006에 기술된 하나 또는 그 이상의 펌프들을 사용한다. 펌프(14)로서 사용될 수 있는 펌프의 그 외의 예들은: the Novacor, PediaFlow, Levacor, or MiVAD from World Heart, Inc.; the Debakey Heart Assist 1-5 from Micromed, Inc.; the HeartMate XVE, HeartMate II, HeartMate III, IV AD, or PVAD from Thoratec, Inc.; the Impella, BVS5000, AB5000, or Symphony from Abiomed, Inc.; the TandemHeart from CardiacAssist, Inc.; the VentrAssist from Ventracor, Inc.; the Incor or Excor from Berlin Heart, GmbH; the Duraheart from Terumo, Inc.; the HVAD or MVAD from Heart Ware, Inc.; the Jarvik 2000 Flowmaker or Pediatric Jarvik 2000 Flowmaker from Jarvik Heart, Inc.; the Gyro C1E3 from Kyocera, Inc.; the CorAide or PediPump from the Cleveland Clinic Foundation; the MEDOS HIA VAD from MEDOS Medizintechnik AG; the pCAS from Ension, Inc; the Synergy from Circulite, Inc; the CentriMag, PediMag, and UltraMag from Levitronix, LLC; and, the BP-50 and BP-80 from Medtronic, Inc.를 포함한다. 이 펌프들은 소프트웨어 프로그램, 애플리케이션 또는 그 외의 다른 자동화 시스템을 사용하거나 혹은 수동으로 조절되고 모니터링될 수 있다. 소프트웨어 프로그램은 수용 말초정맥 내에서 원하는 양의 혈류량과 WSS를 유지하기 위해 펌프 속도를 자동으로 조절할 수 있다. 대안으로, 혈관 직경과 혈류량은 수동으로 주기적으로 체크될 수 있으며 펌프는 예를 들어 펌프의 헤드-유동(head-flow) 특성을 조정하고, 펌프 배출흐름(outflow)에 컴플라이언스(compliance)를 추가하며, 및/또는 펌프 속도를 변조함으로써 수동으로 조절될 수 있다. 그 외의 다른 방식으로도 조절될 수 있다.

[0056] 합성관(16 및 18)은 PTFE 및/또는 데이크론(Dacron), 바람직하게는 합성관(16 및 18)이 덜 꼬이고(kinking) 폐색(obstruction)되도록 강화된 PTFE 및/또는 데이크론으로 구성된다. 모든 합성관(16 및 18) 또는 합성관(16 및 18)의 일부분이 혈액투석 카테터(hemodialysis catheter)를 제조하기 위해 통상적으로 사용되는 재료, 가령, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 폴리우레탄, 및/또는 실리콘으로 구성될 수 있다. 합성관(16 및 18)은, 상기 합성관(16 및 18)이 요구 특성, 가령, 가요성, 멸균성, 내고임성을 가지는 한, 임의의 재료 또는 임의의 재료들의 조합으로 구성될 수 있으며, 필요 시에, 혈관의 내강 안에 삽입되거나 혹은 문합술(anastomosis)을 통해 혈관에 연결될 수 있다. 또한, 합성관(16 및 18)은 혈전증(thrombosis)에 대한 내성을 지닌 내강 표면(luminal surface)를 가지며 (필요 시에) 터널링(tunneling)할 필요가 있는 특성들을 나타내는 것이 바람직하다. 또 다른 예로서, 합성관(16 및 18)은 내강층(luminal layer)과 상이한 재료로 구성된 외부층(exterior layer)을 가질 수 있다. 또한, 합성관(16 및 18)은 라텍스 알레르기를 방지하고 신체로부터 제거할 때에 보조하기 위해 실리콘으로 코팅될 수 있다. 특정 구체예들에서, 혈관(29 또는 30) 혹은 합성관(16 또는 18) 사이는 그 사이에 놓이거나 또는 분리하는 방식으로 봉합선(suture)을 이용하는 종래의 문합술을 이용하여 연결될 수 있으며, 이제부터는 "문합연결(anastomotic connection)"로 기술될 것이다. 문합연결은 수술용 클립을 이용하여 구현될 수 있으며 문합을 위한 그 외의 다른 표준 방식으로도 구현될 수 있다.

[0057] 도 1-3을 보면, 합성 유입관(16)은 심장의 우심방(31) 또는 공여정맥(29)에 유체적으로 연결되도록 구성된 제 1 단부(46)와 펌프(14)의 유입부(38)에 연결된 제 2 단부(48)를 가진다. 공여정맥(29)은 전주정맥(antecubital vein), 척측피정맥(basilic vein), 완정맥(brachial vein), 액와정맥(axillary vein), 쇄골하정맥(subclavian vein), 경정맥(jugular vein), 완두정맥(brachiocephalic vein), 상대정맥(superior vena cava), 소복재정맥(lesses saphenous vein), 대복재정맥(greater saphenous vein), 대퇴정맥(femoral vein), 내장골 정맥(illic vein), 총장골정맥(common iliac vein), 외장골정맥(external iliac vein), 상대정맥(superior vena cava), 하

대정맥(inferior vena cava), 수용 말초정맥의 지속 확장시키기 위해 펌프에 충분한 혈류량을 제공할 수 있는 그 외의 다른 혈관을 포함할 수 있다. 합성 배출관(18)은 수용 말초정맥(30)에 유체적으로 연결되도록 구성된 제 1 단부(52)와 펌프(14)의 배출부(40)에 연결된 제 2 단부(54)를 가진다. 펌프-관 조립체(12)는, 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경을 지속적으로 증가시키게 하기 위해 말초정맥 내의 혈류속도와 WSS를 충분한 시간 주기 동안 원하는 레벨로 증가시키도록, 혈액을 공여정맥(29)으로부터 수용 말초정맥(30)으로 재안내하게끔 구성된다. 특정 구체예들에서, 합성관(16, 18)의 일부분은 환자(20)의 체외에 있을 수 있다(extracorporeal). 도 1 및 3을 보면, 유입관(16)의 제 1 단부(46)와 배출관(18)의 제 1 단부(52)는 문합연결을 위해 구성된다. 도 1b 및 1c에 도시된 것과 같이, 제 1 단부(46)는 문합연결을 통해 (공여정맥(29)으로서 사용되는) 내경 정맥(internal jugular vein)에 유체적으로 연결되며 배출관(18)의 제 1 단부(52)는 문합연결을 통해 (수용 말초정맥(30)으로서 사용되는) 요측피정맥에 유체적으로 연결된다.

[0058]

도 2a-2c를 보면, 합성 유입관(16)의 제 1 단부(46)는 카테터로서 구성된다. 정맥혈계와 합성 유입관(16) 사이는 합성 유입관의 카테터 부분(50)의 끝단(tip)을 상대정맥(27) 내에 위치시킴으로써 유체적으로 연결되며, 이제부터 "카테터 연결(catheter connection)"로서 기술될 것이다. 공여정맥(29)과 카테터 연결될 때(이 경우, 상대정맥(27)과 카테터 연결될 때), 합성 유입관(46)의 카테터 부분(50)은 내강 직경이 카테터 부분(50)을 수용하기에 적절한 임의의 위치에서 정맥혈계 내로 유입될 수 있다(drawn). 카테터 부분(50)의 끝단은 카테터 내에 충분한 양의 혈액이 유입되어 원하는 양의 혈류량(34)을 수용 말초정맥(30)에 제공할 수 있는 임의의 위치에 배열될 수 있다. 카테터 부분(50)의 끝단을 위한 바람직한 위치는 왼두정맥, 상대정맥(27), 및 우심방(31)을 포함하지만, 이 위치들에만 제한되는 것은 아니다. 도 2b-2c에 예시된 구체예에서, 시스템(10)은 탈산소화된 혈액을 환자(20)의 상대정맥(27)으로부터 유입시켜 상기 탈산소화된 혈액을 팔(24)의 요측피정맥(30)으로 재안내한다.

[0059]

도 3에 도시된 또 다른 구체예에서, 시스템(10)은 탈산소화된 정맥혈을 공여정맥(29)(이 경우, 대복재정맥의 보다 중앙 부분)으로부터 다리(26)에 있는 수용 말초정맥(30)(이 경우, 대복재정맥의 보다 주변 부분)으로 재안내하여, 수용 대복재정맥(30)의 전체 직경과 내강 직경에서 지속적으로 증가시키기에 충분한 시간 주기 동안 수용 말초정맥 내의 혈류속도와 WSS를 원하는 레벨로 증가시킨다. 도 3에 도시된 구체예에서, 유입관(16)은 문합연결을 통해 환자(20)의 대복재정맥(29)에 유체적으로 연결된다. 몇몇 구체예들에서, 혈액은 말초동맥 내의 혈액의 맥동에 비해 감소된 맥동으로 수용 말초정맥 내에 펌핑된다(pumped). 예를 들어, 배출관과 연결되어 인접한 수용 말초정맥 내의 평균 맥압은 펌프 작동 시에 < 40 mmHg, < 30 mmHg, < 20 mmHg, < 10 mmHg, 또는 바람직하게는 < 5 mmHg이다. 말초정맥 내에 혈액이 펌핑되고 혈류속도와 WSS가 충분한 시간 주기 동안 지속되어, 수용 대복재정맥 부분(30)의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 증가되며 이에 따라 심장 또는 주변 우회이식편을 생성하기 위한 수술, 또는 환자의 혈관의 일부분의 자가이식을 필요로 하는 그 외의 다른 수술의 일부분으로서 자가이식(autotransplantation)과 추출(extraction)을 용이하게 한다.

[0060]

도 4a를 보면, 또 다른 구체예에서, 체외 펌프(114)가 2개의 특정 카테터, 즉 유입 카테터(55) 및 배출 카테터(56)에 결부되어(attached) 카테터-펌프 조립체(13)를 형성한다. 펌프(114)는 탈산소화된 혈액을 공여정맥(29)으로부터 유입 카테터(55)의 내강 내로 유입시키고 그 뒤 이 혈액을 배출 카테터(56)로부터 수용 말초정맥(30)의 내강 내로 배출시켜 수용 말초정맥(30) 내의 혈류속도와 WSS를 증가시킨다.

[0061]

도 4a 및 4b는 시스템(10)의 또 다른 구체예를 예시한다. 펌프-카테터 조립체(13)는 혈관 구획(d) 내의 혈류속도와 WSS를 증가시키도록 구성된다. 유입 카테터(55)와 배출 카테터(56)는 모든 부분 또는 일부 부분(가령, 이 중 내강 카테터(double lumen catheter)를 가진 부분)에서 선택적으로 결합될 수 있으며 수용 말초정맥(30)의 내강 안에 경피 삽입될 수 있어서 침습술(invasive surgical procedure) 필요가 없어진다. 상기 구체예에 대해서, 카테터의 일부분이 감염의 위험을 줄이기 위해 피부로부터 빼지기 전에 피하 천공될 수 있다(tunneled subcutaneously). 체외 펌프(114)와 카테터(119 및 120)의 체외 부분들은 신체에 고정되고 전력 공급장치에 연결되어, 수용 말초정맥(30)의 혈관 구획(d) 내의 혈액(34) 속도와 WSS를 증가시키도록 작동될 수 있다. 수용 말초정맥(30)의 혈관 구획(d) 내에서 직경이 원하는 크기만큼 확장되고 나면, 펌프-카테터 조립체(12)는 제거되고, 동시에 또는 연속 작동으로, 수용 말초정맥(30)의 확장된 혈관 구획(d)의 일부분 이상을 사용하여 우회이식편 또는 혈액투석 접근 부위를 생성하도록 수술이 시술될 수 있다.

[0062]

도 5a와 5b를 보면, 환자(20)에 대해 사용되는 것과 같이 혈관의 전체 직경을 증가시키기 위한 시스템(10)이 예시된다. 이 시스템(10)은 환자의 말초동맥(221)으로부터 산소화된 동맥혈(oxygenated arterial blood)을 제거하고 이 혈액을 수용 말초정맥(30)으로 재안내하며 예를 들어 다리(26) 또는 팔(24) 내에 있는 수용 말초정맥(30)의 직경을 지속적으로 증가시키기에 충분한 시간 주기 동안 수용 말초정맥(30) 내에 있는 혈류속도와 WSS를

증가시키도록 작동되고 구성된다. 펌프(214)가 팔(24) 내에 이식되는 시스템(10)의 한 구체예가 예시된다. 펌프(214)는 문합연결을 통해 팔(24) 내의 동맥(221)에 연결된 유입부(216)를 가진다. 또한, 펌프(214)는 문합연결을 통해 말초정맥(30)에 연결된 배출부(218)를 가진다. 펌프(214)는 컨트롤 유닛(58)에 의해 전력이 공급되고 조절된다. 작동 시에, 펌프(214)는 동맥(221)으로부터 혈액을 유입시켜 이 혈액을 말초정맥(30) 내로 펌핑한다. 이 구체예로 인해, 수술 성능을 향상시켜 합성관을 연장시킬 필요를 없애고 말초동맥(221)과 말초정맥(30) 모두의 혈류속도와 WSS를 증가시켜, 그에 따라 충분한 시간 주기 동안 작동시켰을 경우, 말초정맥(30)과 말초동맥(221)이 즉각적으로 확장될 수 있다(simultaneous dilation). 구체적으로, 펌프(214)는 환자(20)의 폴뚝(forearm)에 이식된다. 수용 말초정맥(30) 내에서 직경이 원하는 크기만큼 확장되고 나면, 펌프(214)는 제거되고, 그 시간에 또는 연속 작동 동안, 말초정맥(30) 또는 확장된 말초동맥(221)의 일부분 이상을 사용하여 우회 이식편 또는 혈액투석 접근 부위를 생성하도록 수술이 시술될 수 있다.

[0063] 여러 구체예들에서, 산소화된 동맥혈은 공여동맥(donating artery)으로부터 유입될 수 있다. 공여동맥은 노동맥(radial artery), 척골동맥(ulnar artery), 골간동맥(intersosseous artery), 상완동맥(brachial artery), 전경골동맥(anterior tibial artery), 후경골동맥(posterior tibial artery), 비골동맥(peroneal artery), 슬와동맥(popliteal artery), 대퇴심동맥(profunda artery), 표피대퇴동맥(superficial femoral artery), 또는 대퇴동맥(femoral artery)을 포함할 수 있으나, 이들에만 제한되지는 않는다.

[0064] 도 6을 보면, 시스템(10)의 한 구체예가 예시된다. 컨트롤 유닛(58)이 펌프(14)에 연결되고 펌프(14)의 기능에 따라 정보를 수집하며 펌프(14)의 속도를 조절하도록 구성된다. 컨트롤 유닛(58)은 환자(20) 내에 이식될 수 있으며 환자(20)의 외부에 있는 상태를 유지하거나 또는 이식된 외측 부분들을 가질 수 있다. 전력 공급장치가 파워 유닛(60) 내에 제공되며 펌프(14)와 컨트롤 유닛(58)에 연결된다. 파워 유닛(60)은 일상적인 작동을 위해 컨트롤 유닛(58)과 펌프(14)에 에너지를 공급한다. 파워 유닛(60)은 환자(20) 내에 이식될 수 있으며 환자(20)의 외부에 있는 상태를 유지하거나 또는 이식된 외측 부분들을 가질 수 있다. 파워 유닛(60)은 배터리(61)를 포함할 수 있다. 배터리(61)는 재충전 가능한 것이 바람직하며 AC 공급장치에 연결된 커넥터(69)를 통해 재충전된다. 이러한 재충전식 배터리는 리드선(lead wire) 또는 경피 에너지 전달장치(transcutaneous energy transmission)를 사용하여 재충전될 수 있다. 선택적으로, 커넥터(69)는 배터리(61)의 도움 없이도 전력을 파워 유닛(60)에 전달할 수 있다. 이러한 내용으로부터 당업자에게는 컨트롤 유닛(58)이 대안의 파워-컨트롤 시스템을 사용하도록 구성될 수 있다는 사실은 명백할 것이다.

[0065] 센서(66 및 67)는 합성관(17 및 18), 펌프(14), 또는 컨트롤 유닛(58) 내에 일체로 구성될 수 있다(incorporated). 센서(66 및 67)는 케이블(68)을 통해 컨트롤 유닛(58)에 연결되거나 또는 무선으로 컨트롤 유닛(58)과 통신할 수 있다(communicate). 센서(66 및 67)는 혈류량, 혈류속도, 내강간 압력(intraluminal pressure) 또는 혈압, 및 혈류에 대한 저항성을 모니터링할 수 있으며 펌프 속도를 변경시키기 위해 컨트롤 유닛(58)에 신호를 전송할 수 있다. 예를 들어, 펌핑된 혈액을 수용하는 말초정맥(30)이 확장함에 따라 혈관 내의 혈류속도는 감소되고 배출관(18)으로부터 혈류량(34)에 대한 저항성도 감소된다. 원하는 혈류속도와 WSS를 유지하기 위하여, 펌프 속도는 시간에 걸쳐 말초정맥(30)이 확장함에 따라 조절되어야 한다. 센서(66 및 67)는 말초정맥(30) 내의 혈류속도 또는 혈류량에 대한 저항성을 감지할 수 있으며 그 뒤 컨트롤 유닛(58)에 신호를 전송하여 이에 따라 펌프(14)의 속도가 증가된다. 따라서, 바람직하게는, 본 발명은 시간에 걸쳐 말초정맥(30)이 확장함에 따라 수용 말초정맥(30) 내의 원하는 혈류속도와 WSS를 유지하도록 펌프 속도를 조절하기 위해 컨트롤 유닛(58)과 센서(66 및 67)로 구성된 모니터링 시스템을 제공한다. 대안으로, 컨트롤 유닛은, 혈류량, 혈류속도, 내강간 압력, 또는 혈류량에 대한 저항성을 측정하기 위한 기준으로서, 모터(44)에 공급되는 전류의 내부 측정값을 포함하는 측정값(measurement)에 좌우될 수 있으며, 따라서 센서(66 및 67)가 필요 없을 수 있다. 또한, 컨트롤 유닛(58)은 펌프 속도 또는 그 외의 다른 펌핑 변수들을 조절하기 위해 수동 컨트롤장치(manual control)들을 포함할 수 있다.

[0066] 컨트롤 유닛(58)은 펌프-관 조립체(12)에 작동 가능하게 연결된다(operatively connected). 구체적으로, 컨트롤 유닛(58)은 하나 또는 그 이상의 케이블(62)에 의해 펌프(14)에 작동 가능하게 연결된다. 파워 유닛(60)을 이용하여, 컨트롤 유닛(58)은 펌프 모터 컨트롤 전류, 가령, 펄스 폭 변조 모터 컨트롤 전류를 케이블(62)을 통해 펌프(14)에 공급하는 것이 바람직하다. 또한, 컨트롤 유닛(58)은 펌프(14)로부터 피드백(feedback) 또는 그 외의 다른 신호들을 수신할 수 있다. 컨트롤 유닛(58)은 데이터를 수집하고 예를 들어 원격계측 전송장치(telemetric transmission)를 통해 데이터를 전송하도록 사용되는 통신 유닛(64)을 추가로 포함한다. 게다가, 통신 유닛(64)은 컨트롤 유닛(58)을 다시 프로그래밍하기(reprogramming) 위한 데이터 또는 명령들을 수신하도록 구성된다. 따라서, 통신 유닛(64)은 펌프(14)를 조절하기 위한 데이터 또는 명령들을 수신하도록 구성된다.

- [0067] 바람직하게, 본 발명은 시간에 걸쳐 말초정맥(30)이 확장함에 따라 수용 말초정맥(30) 내의 원하는 혈류속도와 WSS를 유지하도록 펌프의 작동을 조절하기 위해 컨트롤 유닛(58)과 센서(66 및 67)로 구성된 모니터링 시스템을 제공한다.
- [0068] 펌프(14)는 예를 들어 약 50-1500 mL/분 사이의 범위로 혈류량(34)을 제공하고 수용 말초정맥 내의 WSS를 0.76 Pa 내지 23 Pa, 바람직하게는 2.5 Pa 내지 7.5 Pa 사이의 범위로 증가시키도록 구성되는 것이 바람직하다. 펌프(14)는 수용 말초정맥(30) 내의 원하는 레벨의 혈류량과 WSS를 예를 들어, 약 7-84일, 바람직하게는 약 14-42일의 주기 동안 유지하도록 구성된다. 상당히 큰 크기의 혈관 확장이 필요하거나 또는 혈관이 서서히 확장되는 특정 상태에서, 펌프(14)는 수용 말초정맥(30) 내의 원하는 레벨의 혈류량과 WSS를 42일보다 더 긴 시간 동안 유지하도록 구성된다.
- [0069] 펌프-관 조립체(12)는 환자(20)의 우측에 이식될 수 있거나, 또는 필요시에는 좌측에 이식될 수 있다. 합성관(16 및 18)의 길이는 원하는 배열상태에 대해 조절될 수 있다. 구체적으로, 도 1b 및 1c에 대해, 유입관(16)의 제 1 단부(46)는 우측 내경정맥(29) 내의 위치(29)에 유체적으로 연결되고 배출관(18)의 제 1 단부(52)는 우측 팔뚝 내의 요측피정맥(30)에 유체적으로 연결된다. 구체적으로, 도 2b 및 2c에 대해, 유입관(16)의 제 1 단부(46)는 상대정맥(27) 내의 위치(29)에 유체적으로 연결되고 배출관(18)의 제 1 단부(52)는 우측 팔뚝(24) 내의 요측피정맥(30)에 유체적으로 연결된다. 연결 후에, 펌핑이 시작된다. 이는, 컨트롤 유닛(58)이 모터(44)를 작동시키기 시작하였음을 의미한다. 펌프(14)는 혈류량(34)을 배출관(18)을 통해 말초정맥(30) 내로 펌핑한다. 컨트롤 유닛(58)은 센서(66 및 67)에 의해 제공된 데이터를 이용하여 시간에 걸쳐 펌핑을 조절한다. 도 1-4는 시스템(10)이 탈산소화된 혈액을 펌핑하는 예들을 도시한다. 도 5는 시스템(10)이 산소화된 혈액을 펌핑하는 한 예를 도시한다. 몇몇 구체예들에서, 혈액은 말초동맥 내의 혈액의 맥동에 비해 감소된 맥동으로 수용 혈관 내에 펌핑된다. 예를 들어, 수용 혈관 내의 평균 맥압은 혈액을 말초정맥 내에 전달하고 펌프 작동 시에 < 40 mmHg, < 30 mmHg, < 20 mmHg, < 10 mmHg, 또는 바람직하게는 < 5 mmHg이다.
- [0070] 그 외의 다른 구체예들에서, 혈액은 말초동맥 내의 혈액의 맥동에 비해 증가되거나 혹은 말초동맥 내의 혈액의 맥동과 똑같은 맥동으로 수용 혈관 내에 펌핑된다. 이러한 구체예들에 대해서는, 배출관과 연결되어 인접한 수용 혈관 내의 평균 맥압은 펌핑 작동 시에 ≥ 40 mmHg이다.
- [0071] 도 1b 및 1c에 예시된 특정의 한 구체예에서, 공여정맥(29)은 경정맥(21), 바람직하게는 내경정맥(21)이다. 내경정맥(21)은 우심방(31)과 내경정맥(21) 사이에 밸브가 없기 때문에 공여정맥(29)으로서 특히 유용하며, 합성유입관(16)이 단위 시간당 상당한 양의 탈산소화된 혈액을 유입시킬 수 있게 할 수 있다. 유입관(18)은 환자(20)의 내경정맥(21)에 유체적으로 연결된다. 유입관(18)은 환자(20)의 내경정맥(21)에 유체적으로 연결된다. 내경정맥(21)으로부터 탈산소화된 혈액이 유입되어 다리(26) 또는 팔(24) 내의 수용 말초정맥(30) 내에 펌핑되고 이에 따라 수용 말초정맥 내의 혈류량(34)의 혈류속도와 WSS가 증가된다. 몇몇 구체예들에서, 혈액은 말초동맥 내의 혈액의 맥동에 비해 감소된 맥동으로 수용 혈관 내에 펌핑된다. 예를 들어, 배출관과 연결되어 인접한 수용 말초정맥 내의 평균 맥압은 펌프 작동 시에 < 40 mmHg, < 30 mmHg, < 20 mmHg, < 10 mmHg, 또는 바람직하게는 < 5 mmHg이다.
- [0072] 앞에서 이미 언급한 것과 같이, 도 5b는 시스템(10)이 산소화된 혈액을 유입하는 한 예를 도시한다. 유입관(216)은 환자(20)의 노동맥(221)에 유체적으로 연결되고 배출관(218)은 요측피정맥에 유체적으로 연결되며, 이들은 모두 문합연결을 이용한다. 따라서, 산소화된 혈액이 노동맥(221)으로부터 유입되어 팔(24) 내의 요측피정맥(30) 내에 펌핑되고 그 결과 충분한 시간 주기 동안 요측피정맥 내의 혈류속도와 WSS가 증가되어 수용 말초정맥의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 증가하게 된다. 몇몇 구체예들에서, 혈액은 말초동맥 내의 혈액의 맥동에 비해 감소된 맥동으로 수용 혈관 내에 펌핑된다. 예를 들어, 배출관과 연결되어 인접한 수용 말초정맥 내의 평균 맥압은 혈액을 수용 말초정맥 내에 전달하고 펌프 작동 시에 < 40 mmHg, < 30 mmHg, < 20 mmHg, < 10 mmHg, 또는 바람직하게는 < 5 mmHg이다.
- [0073] 도 7-9를 보면, 방법(100)의 여러 구체예들이 말초정맥(30)의 내강 직경과 전체 직경을 증가시킨다. 도 7에 도시된 것과 같이, 의사 또는 수술의가 혈관 또는 동맥에 접근하기 위한 수술을 시술하며 유체 소통(fluid communication)을 위해 단계(101)에서 펌프를 탈산소화된 혈액을 수용하는 혈관과 연결한다. 단계(102)에서, 펌프는 말초정맥에 연결된다. 이 구체예에서, 펌프-관 조립체(12)는 경부(neck), 흉부(chest) 및 환자(20)의 팔(24)에 이식되는 것이 바람직하다. 말초정맥(30)이 복제정맥(36)인 또 다른 구체예에서는, 펌프-관 조립체(12)는 다리(26)에 이식된다. 한 예에서, 의사는 펌프-관 조립체(12)의 제 1 단부(46)를 공여정맥(29)에 유체적으로 연결하고 펌프-관 조립체(12)의 제 2 단부를 수용 말초정맥(30)에 유체적으로 연결하며, (필요 시에) 천공술

(tunneling procedure)을 이용하여 두 위치들을 피하 연결한다(connect subcutaneously). 단계(103)에서, 탈산 소화된 혈액은 수용 말초정맥 내로 펌핑된다. 단계(104)에서, 일정 시간 주기 동안 펌핑이 지속되며, 의사는 수용 말초정맥이 확장되기를 기다린다. 한 구체예에서, 탈산소화된 혈액을 펌핑하기 시작하기 위해 펌프의 시동이 켜진 후, 필요 시에, 피부 절개부위(skin incision)가 봉합된다(closed).

[0074] 또 다른 구체예에서, 펌프(14) 및/또는 합성관(16 및 18) 부분들은 체외에 위치된다(extracorporeally located). 상기 구체예에서, 그 후, 펌프(14)가 작동되기 시작하여 말초정맥(30) 내의 혈류속도와 WSS를 증가시키도록 펌프-관 조립체(12)를 통해 수용 말초정맥(30) 내로 탈산소화된 혈액을 펌핑하기 위해 컨트롤 유닛(58)을 통해 조절된다. 펌핑 공정(pumping process)은 주기적으로 모니터링되고 컨트롤 유닛(58)은 수용 말초정맥(30) 내의 변화에 대응하여 펌프(14)를 조절하도록 사용된다. 주기적으로 조절함으로써, 필요 시에, 펌프는 충분한 시간 동안 작동하기를 지속하며, 그 결과 말초정맥(30)의 내강 직경과 전체 직경이 지속적으로 확장하게 된다. 그 후의 공정 동안, 펌프-관 조립체(12)는 분리되고(disconnected) 단계(105)에서 제거된다. 단계(106)에서, 지속적으로 확장된 말초정맥(30)은 AVF, AVG, 또는 우회이식편을 생성하도록 사용된다.

[0075] 도 8에 도시된 것과 같이 방법(100)의 또 다른 구체예에서, 의사 또는 수술의는 펌프-카테터 조립체의 하나 또는 그 이상의 카테터 부분(50)을 정맥혈계 내에 삽입시켜 단계(107)에서 상기 카테터 부분(50)을 공여정맥과 말초정맥(30) 내에 배치시킨다. 단계(108)에서, 펌프는 탈산소화된 혈액을 말초정맥 내에 펌핑하도록 작동된다. 그 뒤, 수술의는 단계(109)에서 말초정맥이 확장되기를 기다린다. 단계(110 및 111)에서, 펌프-카테터 조립체가 제거되고 지속적으로 확장된 혈관은 AVF, AVG, 또는 우회이식편을 생성하도록 사용된다.

[0076] 도 9는 방법(100)의 또 다른 구체예를 도시한다. 단계(112)에서, 의사 또는 수술의는 혈관에 접근하기 위한 수술을 시술하고 유체 소통(fluid communication)을 위해 펌프를 말초정맥과 연결한다. 단계(113)에서, 펌프는 말초동맥에 연결된다. 단계(114)에서, 펌프는 산소화된 혈액을 말초동맥으로부터 말초정맥으로 펌핑하도록 작동된다. 단계(115)에서, 일정 시간 주기 동안 펌핑 공정이 지속되며 수술의는 말초정맥이 확장되기를 기다린다. 단계(116)에서 펌프는 제거되며, 단계(117)에서 지속적으로 확장된 혈관은 AVF, AVG, 또는 우회이식편을 생성하도록 사용된다.

[0077] 여러 구체예들에서, 방법(100) 및/또는 시스템(10)은 지속적인 치료가 아니라 주기적 및/또는 간헐적인 기간 동안 사용될 수 있다. 통상, 3 내지 5시간 동안 지속될 수 있는 혈액투석 치료가 1주일에 최대 3회 투석 설비(dialysis facility)에서 제공된다. 따라서, 시스템(10)과 방법(100)의 여러 구체예들은 4 내지 6주 기간에 걸쳐 유사한 스케줄에 따라 혈액 펌핑 치료(blood pumping treatment)를 제공하도록 사용될 수 있다. 이러한 치료는 외래환자 세팅(outpatient setting)을 포함하는 임의의 적절한 위치에서 수행될 수 있다.

[0078] 한 구체예에서, 혈액 펌핑 치료는 혈액투석 치료와 연계되어 간헐적으로 수행된다. 상기 구체예에서, 저-유동 펌프(low-flow pump), 유입 카테터(inflow catheter)로서 기능을 수행하는 표준 내재형(in-dwelling) 혈액투석 카테터, 및 배출 카테터(outflow catheter)로서 기능을 수행하도록 말초정맥 내에 위치된 최소 외상(minimally traumatic) 바늘(needle) 또는 카테터가 사용될 수 있다. 침대옆 콘솔(bedside console)로부터 작동되는 다수의 연속 유동 혈액 펌프[예를 들어, 카테터-기반 VAD 및 소아 심폐바이패스(cardiopulmonary bypass; CPB) 또는 체외 막 산화(extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) 펌프]가 방법(100)을 이용하여 사용하기 위해 쉽게 적용될 수 있다.

[0079] 주기적인 펌핑 기간을 통해 혈액이 펌핑되는 여러 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 포트(port) 또는 외과수술적으로 생성된 접근 부위(surgically created access sites)들을 통해 혈관으로 접근될 수 있다. 구체적인 예로서, 바늘, 말초 방식으로 삽입된 중앙 카테터(peripherally inserted central catheter), 천공 카테터(tunneled catheter), 비-천공 카테터(non-tunneled catheter), 및/또는 피하 임플란트 포트(subcutaneous implantable port)를 통해 상기와 같이 접근될 수 있지만 이들에만 제한되지는 않는다.

[0080] 시스템(10)의 또 다른 구체예에서, 저-유동 펌프가 혈관 내의 혈류속도와 WSS를 증가시키도록 사용된다. 저-유동 펌프는 혈관에 유체적으로 연결된 유입관과 약 7일 내지 84일 사이의 기간 동안 혈관으로부터 정맥으로 혈액을 펌핑하도록 혈관 펌프에 유체적으로 연결된 배출관을 가진다. 저-유동 펌프는 혈관의 벽전단응력이 약 0.076 Pa 내지 약 23Pa 사이가 되도록 혈액을 펌핑한다. 또한, 저-유동 펌프는 조절 장치를 포함한다. 상기 조절 장치는 소프트웨어-기반 자동화 조절 시스템과 소통상태에 있을 수 있거나 또는 상기 조절 장치는 수동 컨트롤 장치를 가질 수도 있다. 유입관과 배출관은 약 10cm 내지 약 107cm 사이 범위의 길이를 가질 수 있다.

[0081] 또한, 본 발명은 펌프-관 시스템(10)의 여러 구체예들을 포함하는 혈액 펌프 시스템의 조립 및 작동에 관한 것

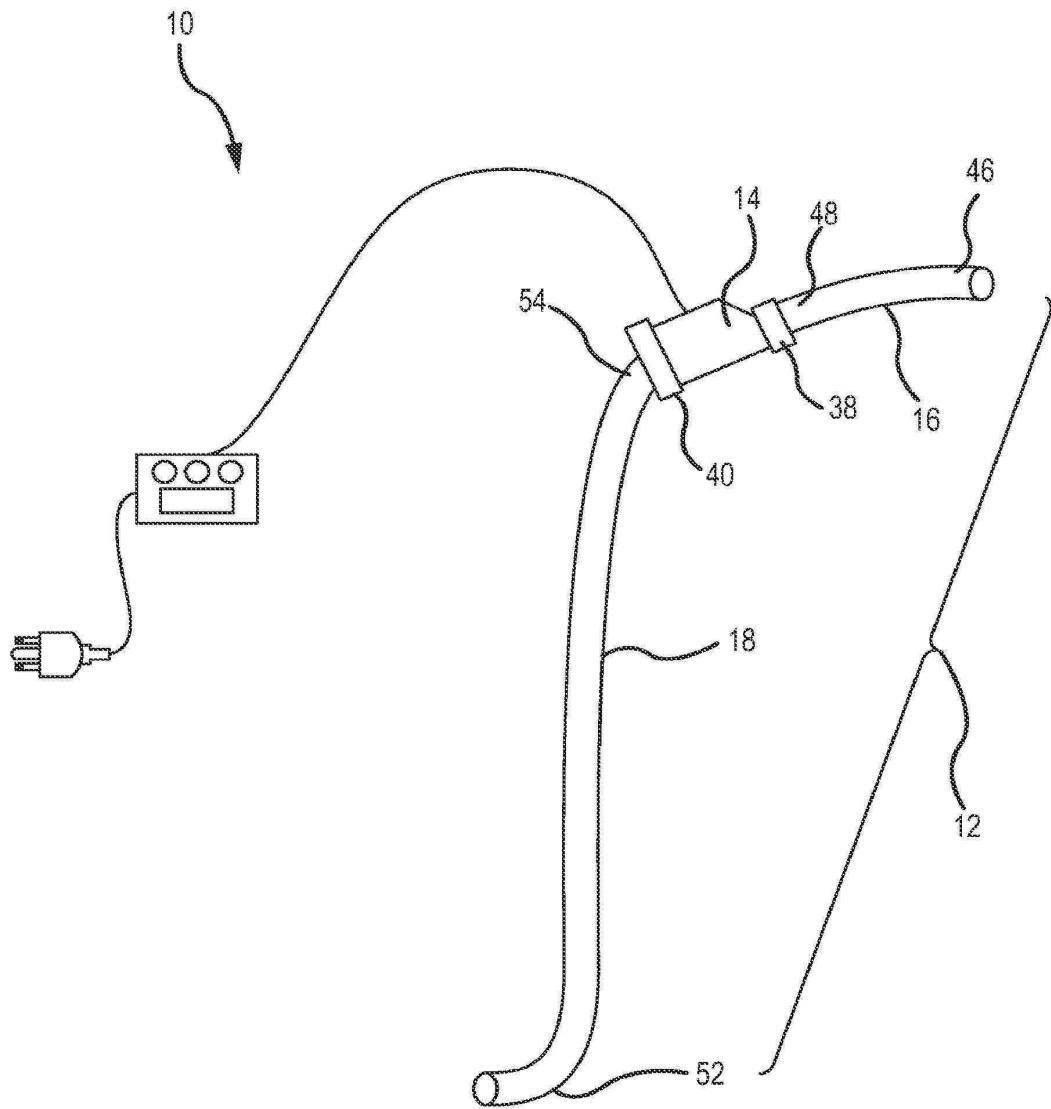
이다. 이에 관한 방법은 펌프-관 시스템(10)과 유체 소통상태에 있는 제 1 관을 동맥에 결부시키는 단계와 펌프-관 시스템과 유체 소통상태에 있는 제 2 관을 정맥(vein)에 결부시키는 단계를 포함한다. 그 뒤, 펌프-관 시스템(10)은 작동되어 동맥과 정맥 사이에 혈액을 펌핑한다.

[0082] 본 발명의 범위를 이해하는 데 있어서, 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "포함하는(comprising)"과 이 용어의 파생형태는 기술된 특징, 요소, 구성요소, 군, 정수, 및/또는 단계가 존재한다는 것을 특정짓는 광의의 용어를 의미하는 것으로서, 그 외의 기술되지 않은 특징, 요소, 구성요소, 군, 정수 및/또는 단계가 존재한다는 사실을 배제하지는 않는다. 또한, 이와 같은 내용은 유사한 의미를 가진 용어, 가령, 용어 "포함하는", "가진" 및 이들 용어의 파생형태들에도 적용된다. 본 명세서에 사용되는 것과 같이, 정도를 가진 용어, 가령, "실질적으로", "약" 및 "거의"는 결과가 현저히 변경되지 않도록 변형된 용어의 편차(deviation)가 수용가능한 양을 가지는 것을 의미한다. 예를 들어, 이러한 용어들은, 상기 편차가 변형된 용어의 의미가 반대가 되지 않는다면, 변형된 용어의 ±5% 이상의 편차를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

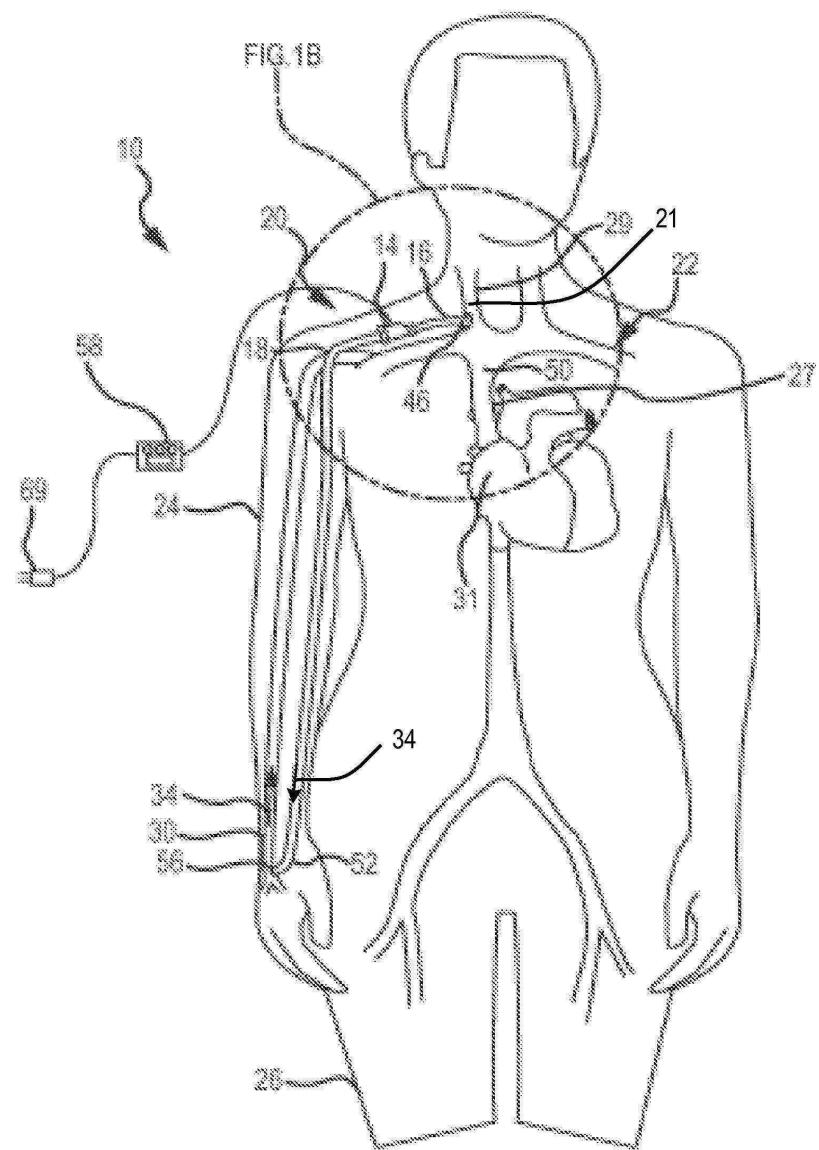
[0083] 본 발명을 예시하기 위해 오직 특정 구체예들만이 선택되었지만, 당업자에게는 본 발명의 하기 청구범위에서 정의된 것과 같이 본 발명의 범위를 벗어나지 않고도 여러 변형예와 개선예들이 가능하다는 것은 명백할 것이다. 예를 들어, 여러 구성요소들의 크기, 형태, 위치 또는 배열방향이 필요 시마다 및/또는 원하는 대로 변경될 수 있다. 서로 접촉하고 있거나 혹은 서로 직접 접촉된 상태로 도시된 구성요소들은 구성요소들 사이에 배열된 중간 구조물(intermediate structure)들을 가질 수 있다. 한 요소의 기능은 두 구성요소에 의해 수행될 수 있으며 그 반대도 마찬가지이다. 한 구체예의 기능과 구성은 또 다른 구체예에서 적용될 수 있다. 특정 구체예에서 반드시 모든 이점들이 동시에 존재할 필요는 없다. 종래 기술에 비해 특이한 각각의 특징은, 단독으로 또는 다른 특징들과 조합하여, 이러한 특징들에 의해 구현되는 구성 및/또는 기능적인 개념들을 포함하여, 출원인에 의한 또 다른 독립적인 발명을 기술하는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 앞에서 본 발명에 따른 구체예들을 기술한 내용은 첨부된 청구범위 및 청구범위의 균등예들에 의해 정의된 것과 같이 오직 예시 목적으로만 제공되는 것이며 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

도면

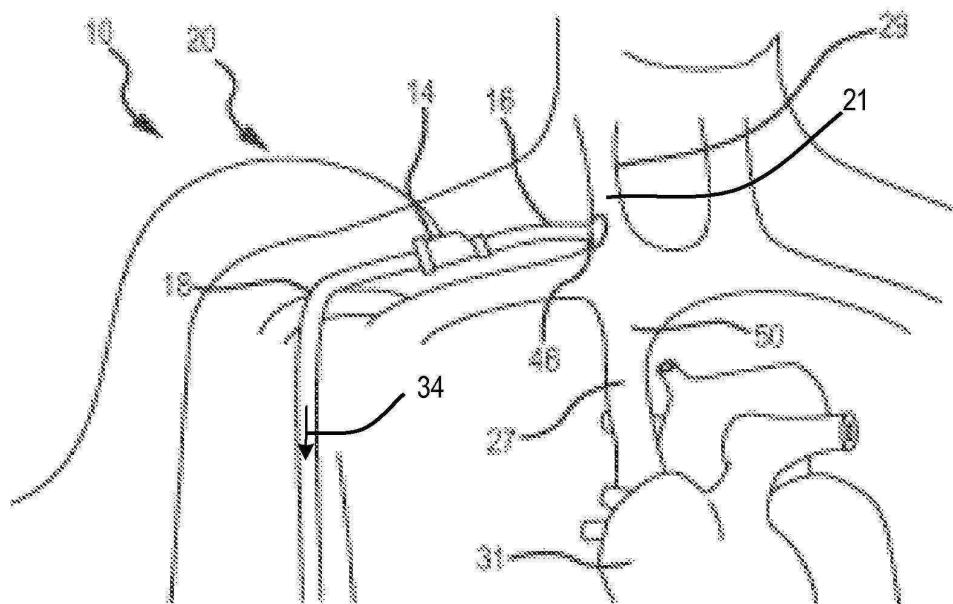
도면 1a



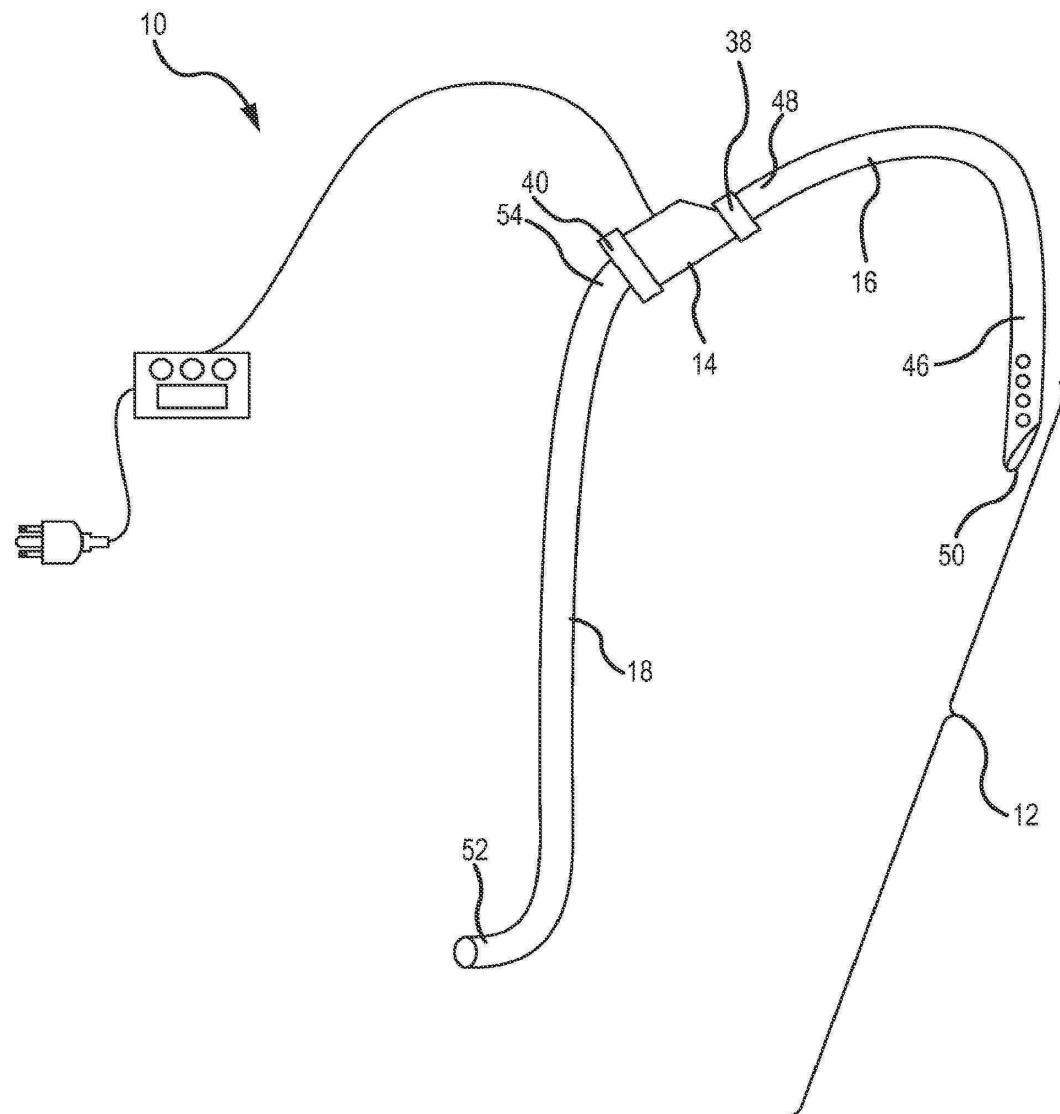
도면 1b



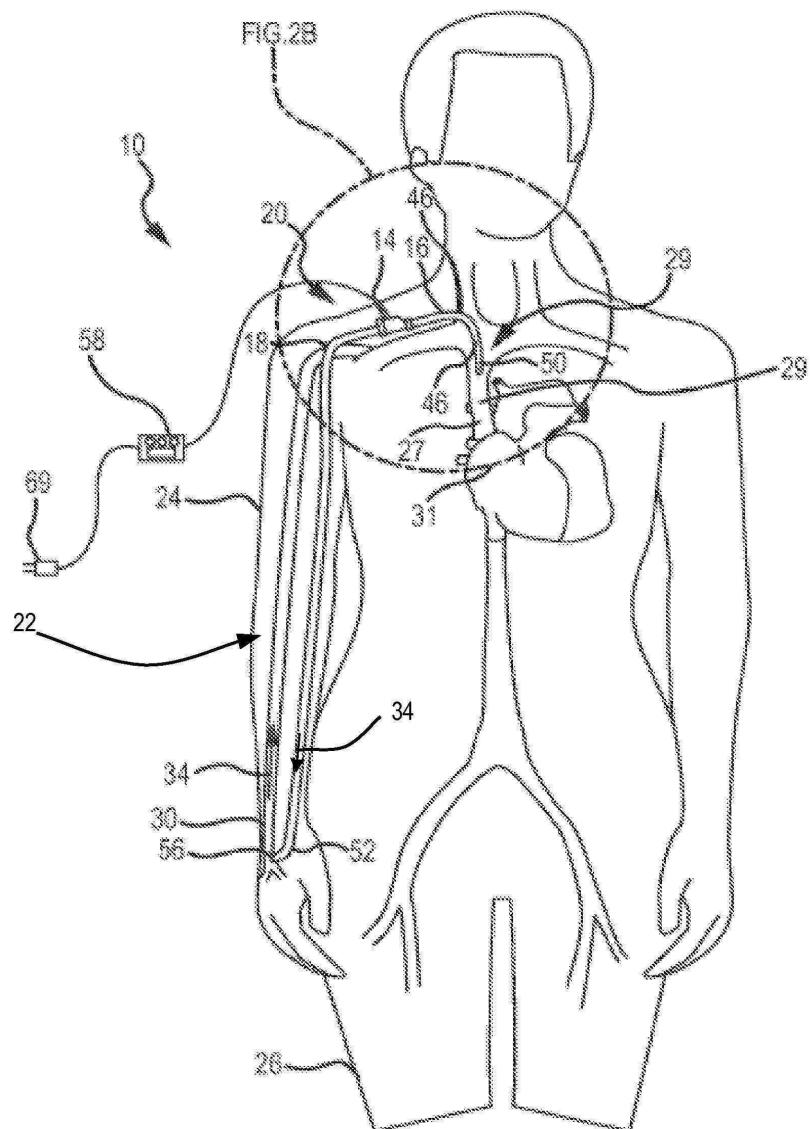
도면 1c



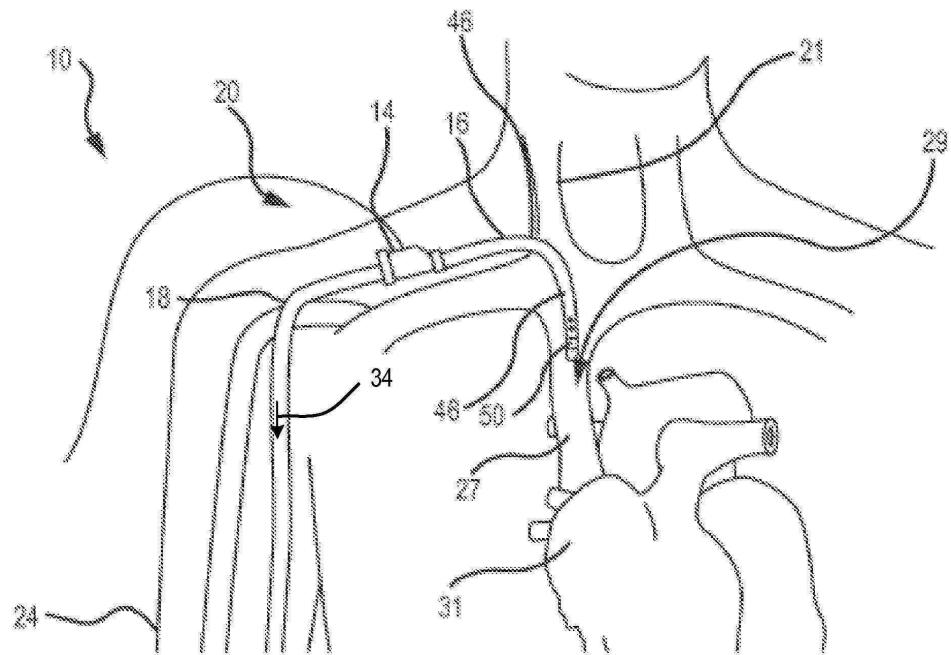
도면2a



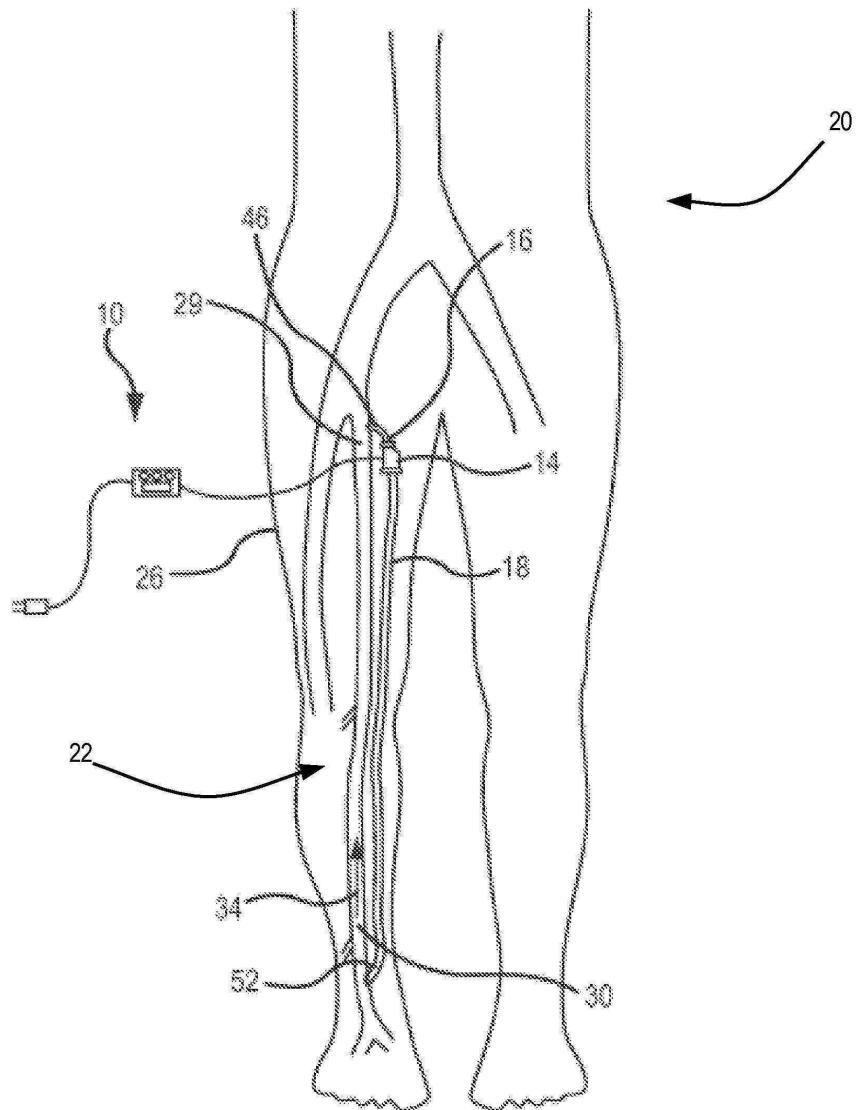
도면2b



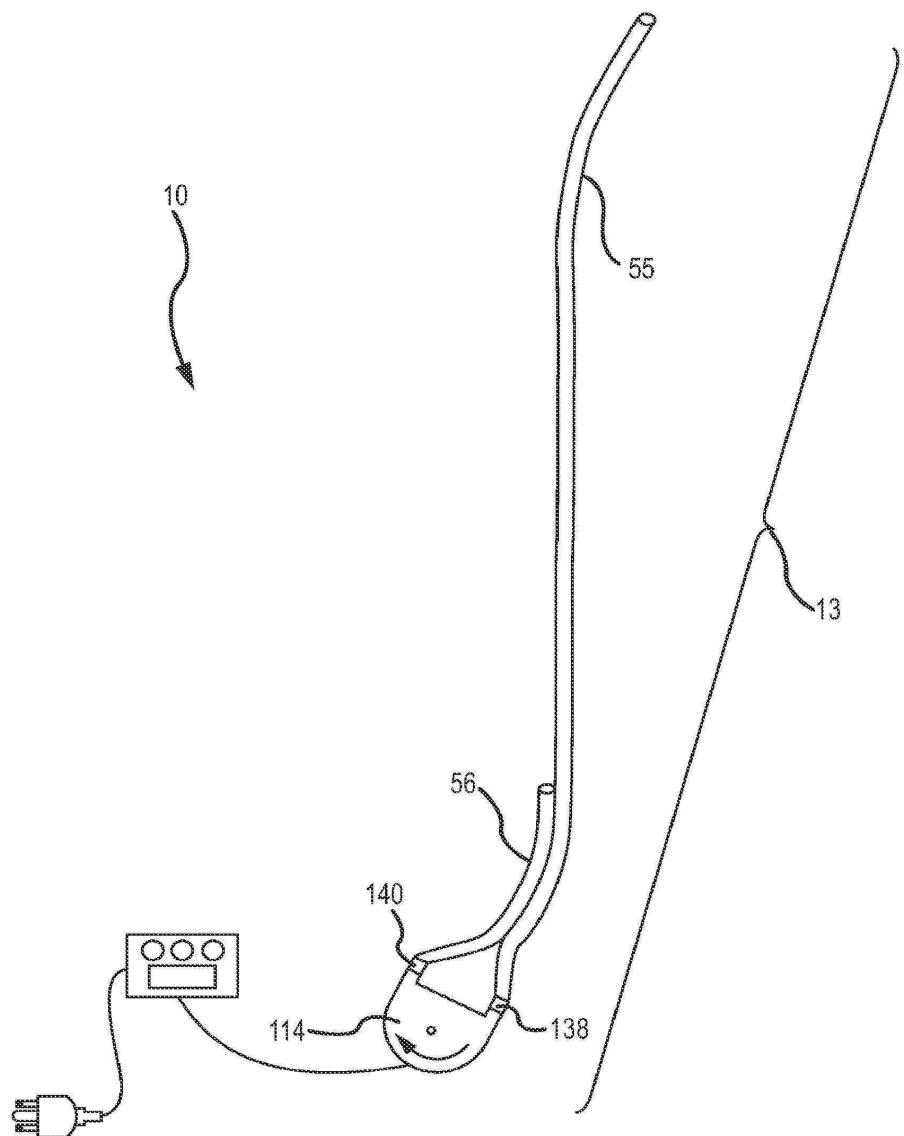
도면2c



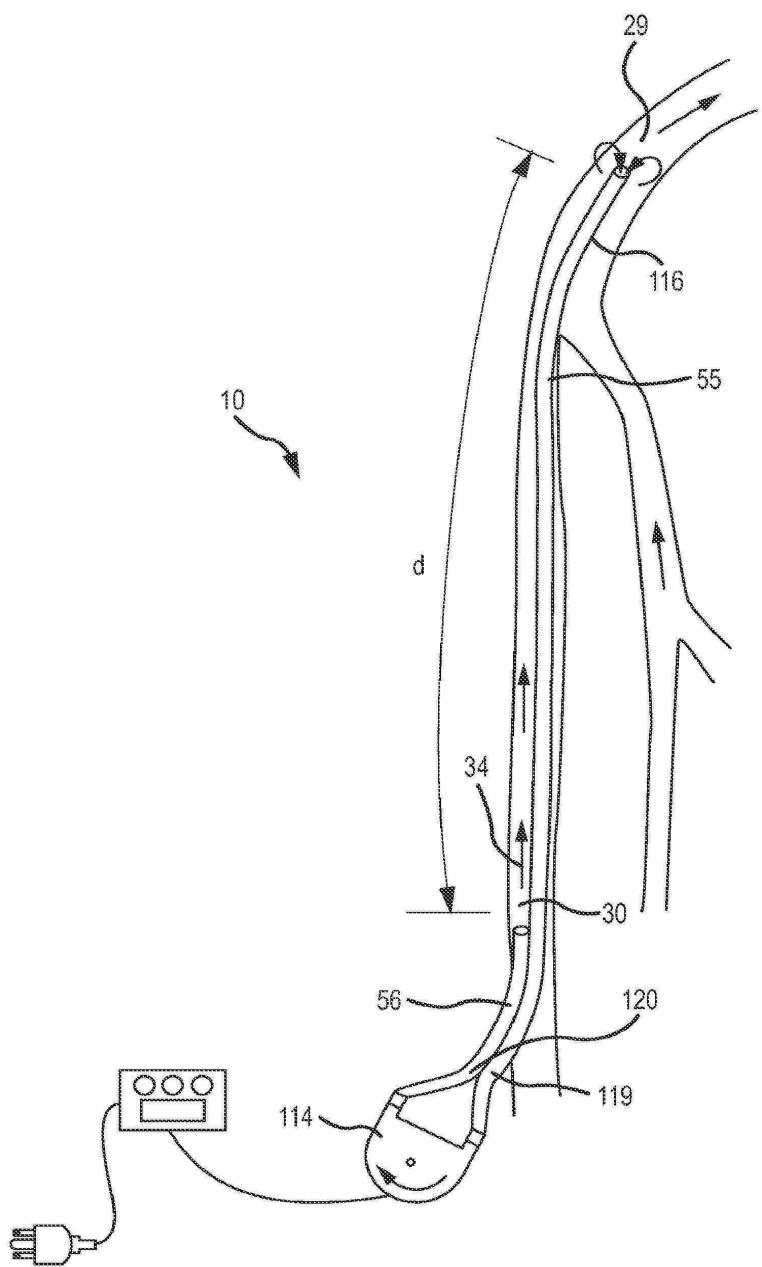
도면3



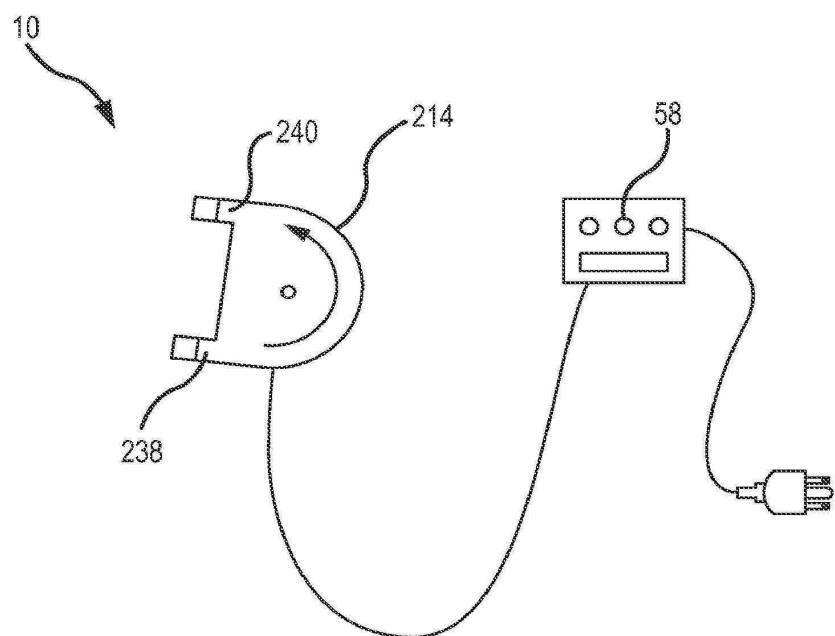
도면4a



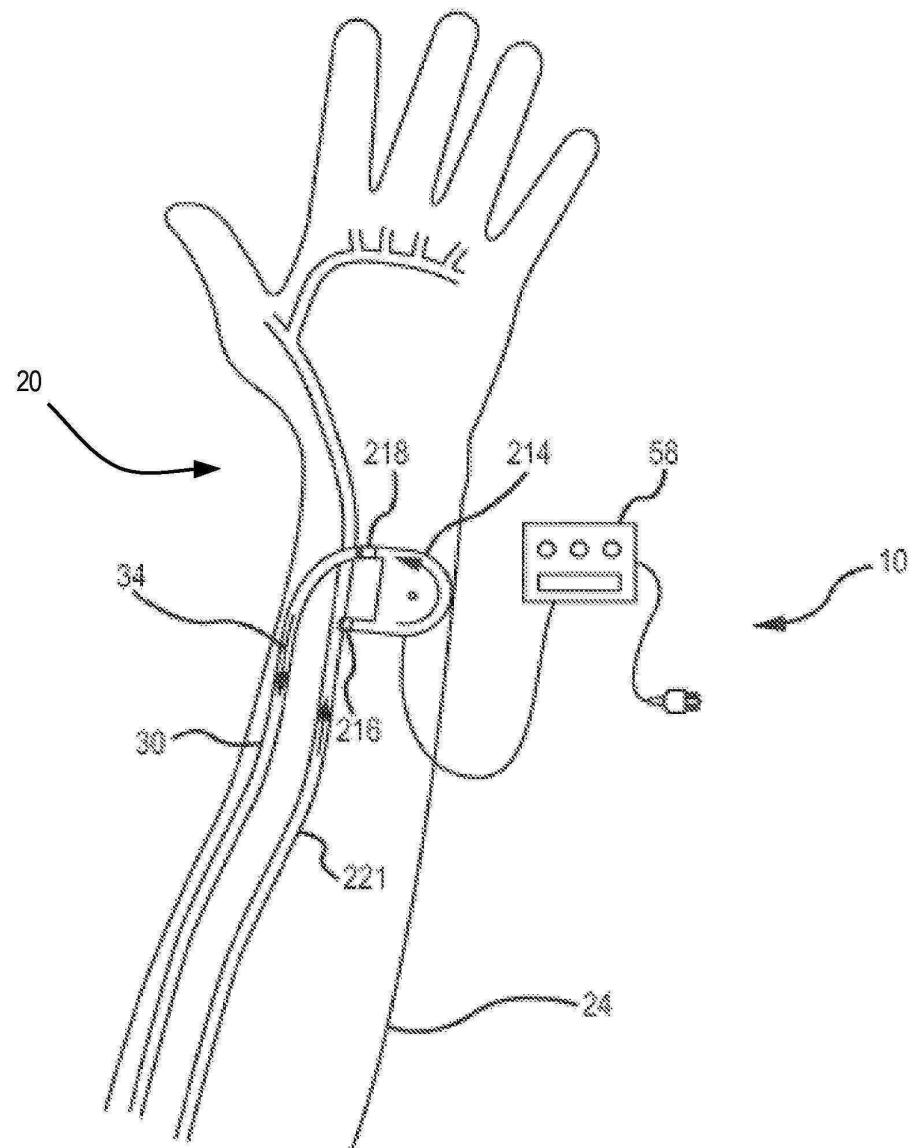
도면4b



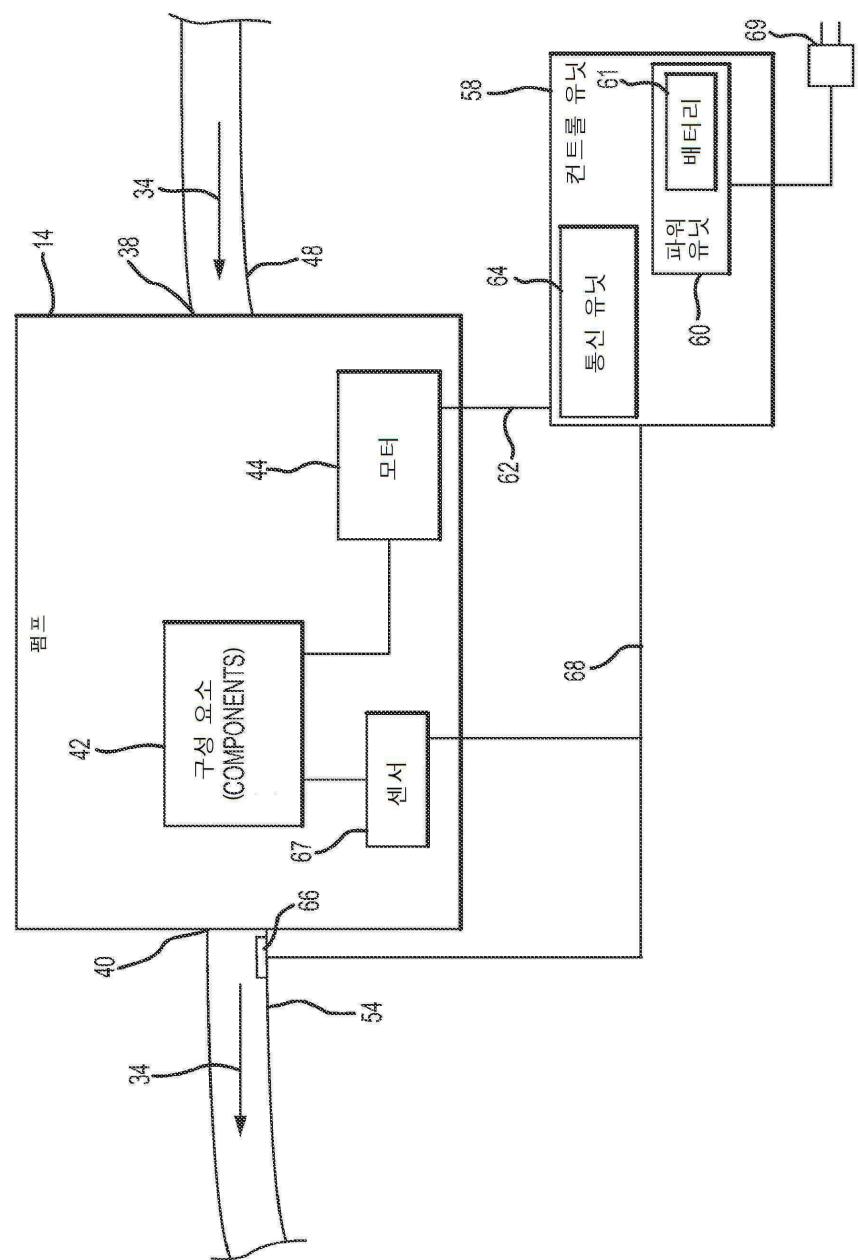
도면5a



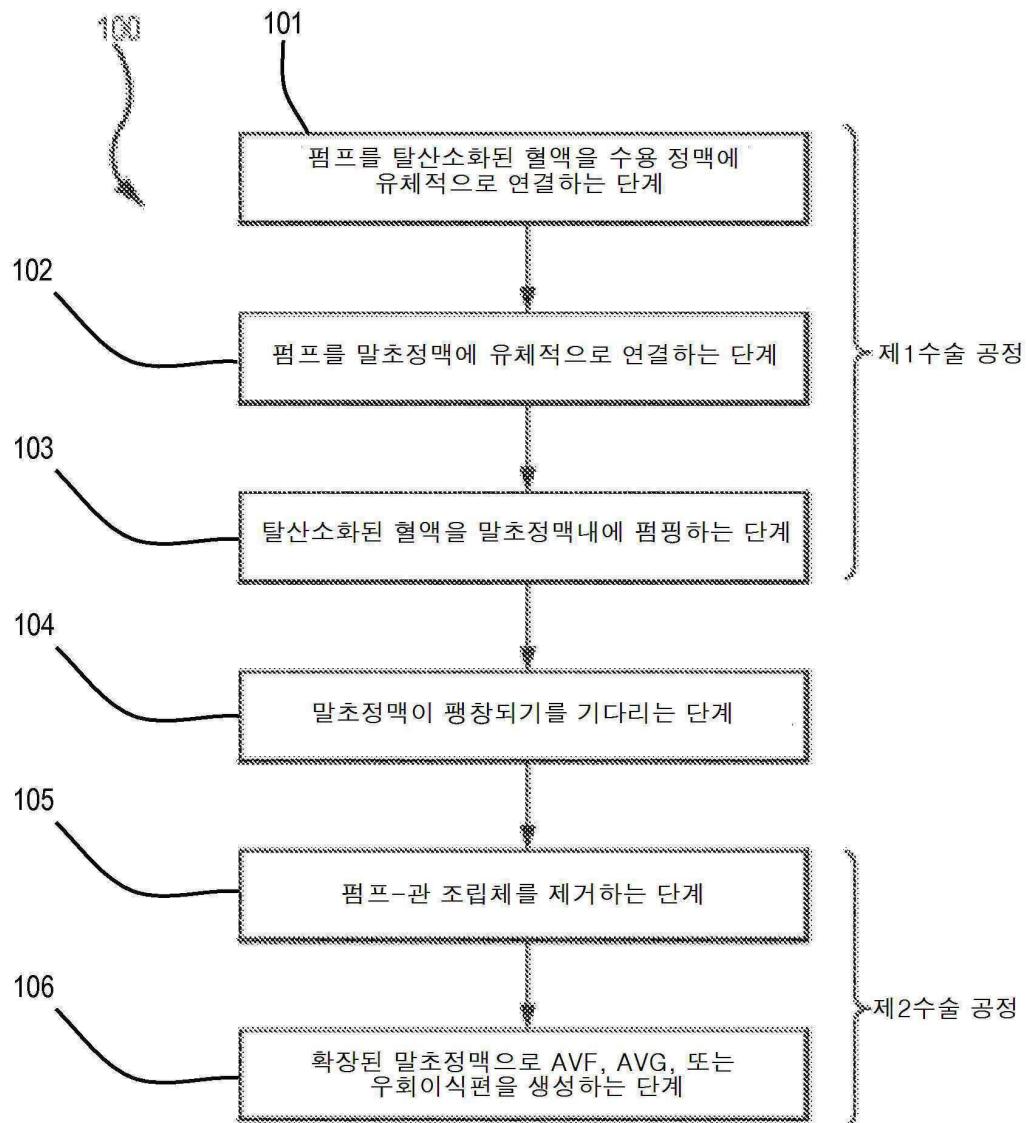
도면5b



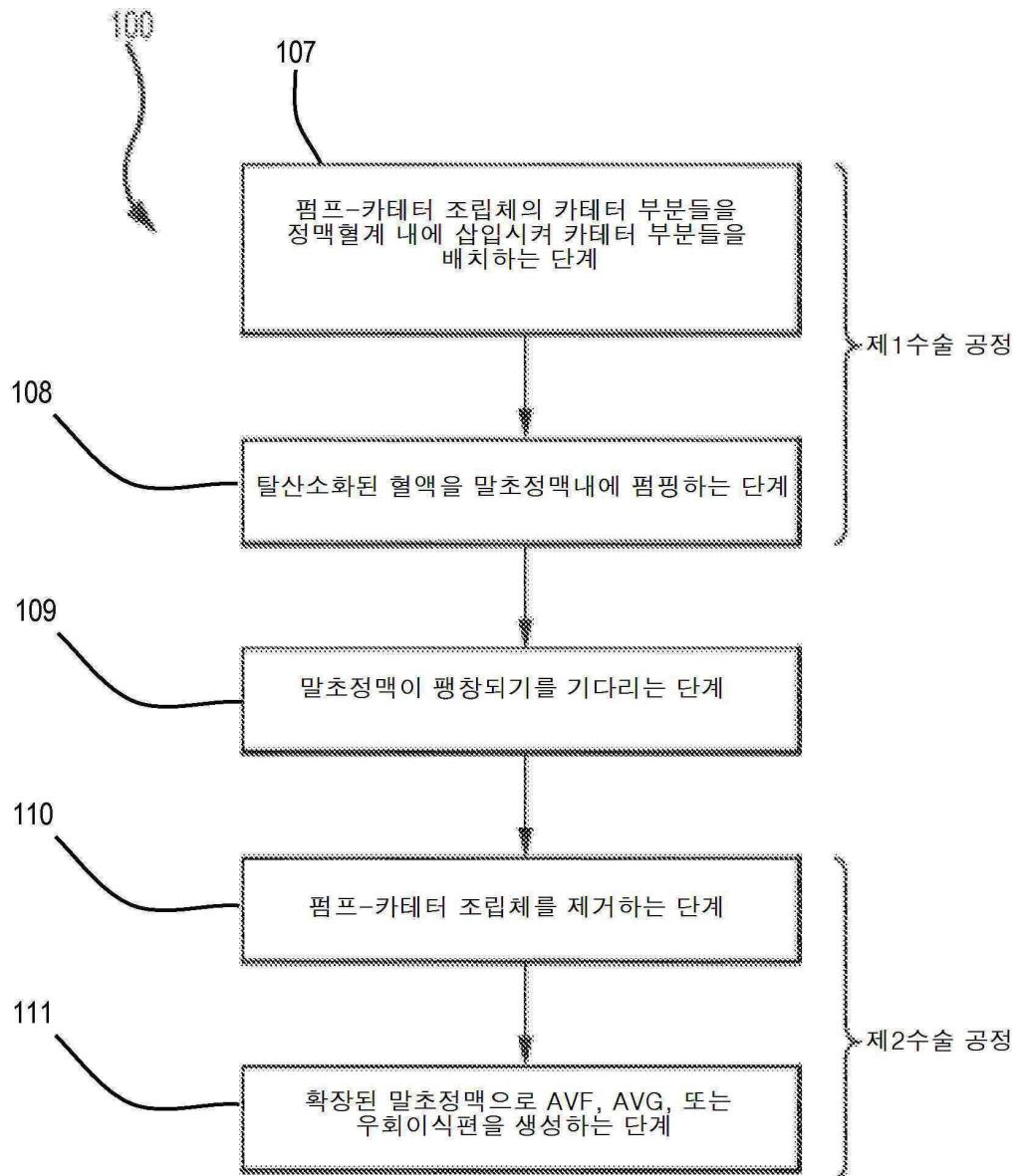
## 도면6



## 도면7



## 도면8



## 도면9

