

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6417414号  
(P6417414)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月12日 (2018. 10. 12)

(51) Int. Cl.

F I

**A 6 1 B 17/42 (2006. 01)**

A 6 1 B 17/42

**A 6 1 M 1/00 (2006. 01)**

A 6 1 M 1/00 1 4 O

**A 6 1 B 1/015 (2006. 01)**

A 6 1 B 1/015 5 1 3

請求項の数 13 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2016-526834 (P2016-526834)  
 (86) (22) 出願日 平成26年10月27日 (2014. 10. 27)  
 (65) 公表番号 特表2016-540547 (P2016-540547A)  
 (43) 公表日 平成28年12月28日 (2016. 12. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/062413  
 (87) 国際公開番号 W02015/065904  
 (87) 国際公開日 平成27年5月7日 (2015. 5. 7)  
 審査請求日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)  
 (31) 優先権主張番号 61/896, 489  
 (32) 優先日 平成25年10月28日 (2013. 10. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 14/168, 248  
 (32) 優先日 平成26年1月30日 (2014. 1. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506192652  
 ボストン サイエнтиフィック サイム  
 ド, インコーポレイテッド  
 BOSTON SCIENTIFIC S  
 CIMED, INC.  
 アメリカ合衆国 55311-1566  
 ミネソタ州 メープル グローブ ワン  
 シメッド プレイス (番地なし)  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100095898  
 弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再循環流体管理システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

内視鏡手順に使用するための再循環流体管理システムであって、  
 食塩水供給源からの流入流れと前記食塩水供給源に戻る流出流れを生じさせるポンプシ  
 ステムと、

コントローラ及び制御アルゴリズムと、

前記食塩水供給源に戻る流出流れを濾過するための選択された特性を有するフィルタシ  
 ステムと、を含み、

前記制御アルゴリズムは、子宮腔内への流入流れと、選択された流出流量の流出流れを  
 生じさせ、

前記フィルタシステム特性及び前記流出流量は、濾過された食塩水中における赤血球の  
 5 % よりも多い溶血を防止するように選択され、

前記フィルタシステム特性及び前記流出流量は、前記食塩水供給源に戻る濾過された食  
 塩水の電解質濃度の変化が実質的に生じないように選択される、再循環流体管理システム  
 。

【請求項 2】

前記フィルタシステム特性は、更に、濾過された食塩水がプロトンピン時間検定によ  
 って確認されるような外因性凝固経路に実質的に影響を及ぼさないことを保証するよう  
 に選択される、請求項 1 に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 3】

前記フィルタシステム特性は、更に、濾過された食塩水が未活性化部分凝血誘発時間検定によって確認されるような内因性凝固経路に実質的に影響を及ぼさないことを保証するように選択される、請求項 1 又は 2 に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 4】

前記フィルタシステム特性は、更に、濾過された食塩水がタンパク質補体 C 3 A 及び C 5 b のうちの少なくとも一方を評価する補体活性化検定によって確認されるような免疫システム経路の活性化を実質的に引き起こさないことを保証するように選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 5】

前記フィルタシステム特性は、更に、濾過された食塩水が血小板凝集検定によって確認されるような血小板凝集に実質的に影響を及ぼさないことを保証するように選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

10

【請求項 6】

前記制御アルゴリズムは、前記フィルタシステムにおける圧力を最大 1 0 0 p s i ( 6 8 9 . 4 7 6 K P a ) 以下に制限するように、前記流出流量を制御する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 7】

前記フィルタシステム特性は、少なくとも 0 . 5 m<sup>2</sup> の全内腔表面積を有する中空フィルタ繊維を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 8】

20

前記フィルタシステム特性は、少なくとも 5 0 0 m l / 分の流量である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 9】

前記フィルタシステム特性は、5 0 k D a 以下の公称分子量限界 ( N M W L ) を有する中空繊維を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 1 0】

前記フィルタシステム特性は、前記フィルタにおける 5 p s i ( 3 4 . 4 7 4 K P a ) 以下の背圧を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 1 1】

前記フィルタシステム特性は、血液の少なくとも 4 0 m l の濾過容量である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

30

【請求項 1 2】

前記フィルタシステム特性は、血液の少なくとも 6 0 m l の濾過容量である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【請求項 1 3】

前記フィルタシステム特性は、血液の少なくとも 8 0 m l の濾過容量である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の再循環流体管理システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

40

〔関連出願への相互参照〕

本出願は、2 0 1 3 年 1 0 月 2 8 日出願の米国仮特許出願第 6 1 / 8 9 6 , 4 8 9 号の利益を主張する 2 0 1 4 年 1 月 3 0 日出願の米国特許出願第 1 4 / 1 6 8 , 2 4 8 号の利益を主張するものであり、これらの全開示が、引用によって本明細書に組込まれている。

【0 0 0 2】

本発明は、診断及び手術子宮鏡手順に使用するために、例えば、子宮筋腫組織、ポリープ、及び他の異常な子宮組織を切除及び摘出するのに使用するための流体管理システム及び方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

50

子宮筋腫は、子宮の壁で成長する非がん性腫瘍である。そのような筋腫は、女性人口の大きいパーセンテージに発症し、一部の研究は、全女性の40パーセントまでが筋腫を有することを示している。子宮筋腫は、時間と共に成長して直径数センチメートルになる可能性があり、症状は、月経過多、生殖機能障害、骨盤圧、及び疼痛を含むことがある。

【0004】

筋腫の1つの現在の治療は、子宮鏡内の作業チャネルを通した切除器具の挿入と共に子宮鏡を用いた子宮への経頸管的アクセスを伴う子宮鏡切除又は筋腫摘出である。切除器具は、機械的組織カッター又はRFループのような電気外科的切除デバイスである場合がある。機械的切断デバイスは、特許文献1～4に開示されている。電気外科的切除デバイスは、特許文献5に開示されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第7,226,459号明細書

【特許文献2】米国特許第6,032,673号明細書

【特許文献3】米国特許第5,730,752号明細書

【特許文献4】米国公開特許出願第2009/0270898号明細書

【特許文献5】米国特許第5,906,615号明細書

【特許文献6】米国特許第8,512,326号明細書

【特許文献7】米国特許出願第20090270897号明細書

20

【特許文献8】米国特許第7,226,459号明細書

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000; 7: 167 - 168

【非特許文献2】J Min Invasive Gynecol. 2013 Mar - Apr; 20(2): 137 - 48

【非特許文献3】The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 3(4, Supplement), S38

30

【非特許文献4】Academic Journal of the First Medical College of PLA), 24(4), 467 - 9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

筋腫摘出又は子宮鏡切除では、手順の初期段階は、子宮鏡を通して見るのを助けるための作業空間を生成するための子宮腔の膨張を含む。弛緩状態では、子宮腔は、子宮壁が互いに接触した状態でつぶれている。流体管理システムは、子宮を膨張させるのに使用され、子宮腔を拡張又は膨張するのに十分な圧力の下で子宮鏡内の通路を通じて導入されている流体を使用して作業空間を提供する。流体管理システムは、診断又は手術子宮鏡手順のために使用することができる。典型的に、食塩水が、膨張流体として使用される。流体管理システムは、典型的に、膨張流体の流入及び流出を制御して子宮腔内の設定圧力を維持するコントローラを使用する。膨張流体圧力は、切除部位における血管組織に対するタンポン挿入効果における利益を提供する。膨張流体圧力は、典型的に、患者の平均動脈圧を超え、従って、圧力は、切除部位から子宮腔内への動脈血の漏れを防止することができる。そのような動脈血が膨張流体の中に漏れると、それは、視野の鮮明度を低下させ、手順をより困難にするか又は手順の停止を引き起こす可能性がある。従って、流体圧力を動脈圧よりも上に維持して鮮明な視野を提供することは有用である。

40

【0008】

子宮鏡手順における膨張流体の使用の1つの欠点は、それが、患者の静脈系による膨張

50

流体の血管内侵入からの流体過負荷の危険に女性を晒すことである。そのような血管内侵入は、肺水腫及び鬱血性心不全の可能性を有する電解質不均衡を引き起こす可能性がある。典型的な流体管理システムは、流体不足モニタ機能を有し、血管内侵入流体の体積は、患者の中に導入された流体重量／体積から手順の行程中に患者から収集される流体の重量／体積を差し引いたその間の差を計算することによって決定される。典型的な流体管理システムは、流体不足の視覚表示及び過度の流体不足の警告信号を含む。

#### 【 0 0 0 9 】

従来の重量ベースの流体管理システムの使用に関連していくつかの欠点がある。第 1 に、切断デバイスが、デバイスを通して流体を吸引して切断窓の中に組織を引き込み、その後、デバイスを通して流体及び切除組織を収集リザーバに吸引するので、切除手順中に子宮腔を膨張するための予め設定された流体圧力を維持するのが典型的に困難である。すなわち、子宮腔からの吸引流体は、空洞膨張を維持するために空洞内への対応する流体の流入を用いて補償しなければならない。典型的な重量ベースの流体管理システムは、空洞内圧力が低下する時に流入ポンプを起動して膨張流体を子宮腔に送出することになる圧力センサを有する。しかし、切断デバイスの使用及び関連の吸引は、圧力の非常に急速な低下を引き起こす場合があり、膨張流体の置換流入が空洞の膨張を維持するほど十分になる前に空洞の圧潰をもたらす。空洞の圧潰は、視覚化の損失をもたらす、かつ医師が手順を中止することを要求するであろう。空洞内膨張流体圧力の低下はまた、空洞内へのより多い量の血液の漏れをもたらす場合があり、これは、視覚化の損失を更に引き起こす。

#### 【 0 0 1 0 】

子宮鏡及び他の内視鏡手順における流体管理のための 1 つの有望な手法は、食塩水電解質膨張流体の再循環及び濾過である。そのような食塩水濾過及び再循環システムが安全で有効であるために、フィルタ及びフロー制御システムは、溶解赤血球を含まず、かつ不変の電解質濃度を有する濾過液を提供する必要があると考えられる。更に、濾過液は、患者の凝固経路に対していかなる影響も引き起こさず、又は患者内に炎症関連免疫反応の活性化を引き起こしてはならない。これらの理由のために、食塩水中の電解質濃度を維持し、かつ濾過液の血管内侵入の事象において凝固反応又は免疫反応を活性化しない濾過液を提供する子宮鏡及び他の手順において溶血を防止するためのかつ電解質流体管理を制御するための濾過システム及び方法、並びにフロー制御システムを提供することが望ましいと考えられる。これらの目的の少なくとも一部は、以下に説明する本発明によって満たされることになる。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【 0 0 1 1 】

本発明の第 1 の態様において、子宮鏡及び他の内視鏡手順に使用するための再循環流体管理システムを作動方法と共に提供し、システムパラメータは、濾過された赤血球の溶血を実質的に防止するように設計される。流体管理システムは、食塩水供給源、流入ポンプ、流出ポンプ、及び、コントローラアルゴリズムによって作動するコントローラを含む。コントローラアルゴリズムは、流入ポンプを起動して、食塩水の流入をある流量で子宮鏡を通して子宮腔又は他の部位の中に行い、かつ、流出ポンプを起動して、子宮腔又は他の部位からある流量で内視鏡を通してかつ選択されたフィルタ特性を有するフィルタを通して食塩水の流出を行って食塩水供給源に戻す。診断又は治療手順は、食塩水の存在下で子宮腔又は他の部位で実施され、フィルタ特性及び制御式流出流量は、濾過された赤血球の溶血を実質的に防止するように選択される。

#### 【 0 0 1 2 】

溶血は、赤血球の破裂又は溶解を表す用語である。循環中の破裂した赤血球は、腎臓又は他の臓器において毒性作用を誘起することが可能な血漿遊離ヘモグロビンの上昇したレベルを生じる場合がある。溶解赤血球はまた、濾過液の電解質濃度に影響を与える可能性がある。濾過システムでは、溶血は、不十分な濾過容積、過大サイズのフィルタ孔隙、及び／又は濾過膜にわたる圧力勾配に影響を与える可能性があるフィルタに対する非制御の背圧との組合せで過度の圧力又は流量によって濾過膜のインタフェースで引き起こされる

可能性がある。この理由のために、フィルタパラメータ及びフローパラメータの選択は、溶血を防止又は制限することを保証するのに決定的に重要である。

【 0 0 1 3 】

本発明の分子フィルタは、フローパラメータと協働して溶血を防止し、以下で考察するような他の特定の結果を達成するように選択された特定の特性を有する。フィルタは、少なくとも  $0.5 \text{ m}^2$  の全内腔表面積を有する中空繊維を含むことができ、かつ血液の少なくとも  $40 \text{ ml}$ 、好ましくは、血液の少なくとも  $60 \text{ ml}$ 、より好ましくは、血液の少なくとも  $80 \text{ ml}$  の濾過容量を有することができる。中空繊維の内腔は、典型的には  $400$  ミクロン未満、より典型的には  $300$  ミクロン未満、多くの場合に  $200$  ミクロン未満の直径を有することになる。特定の事例において、中空繊維は、 $50 \text{ kDa}$  又はそれ未満、又は  $20 \text{ kDa}$  又はそれ未満の公称分子量限界 (NMWL) を有する。特定の実施形態において、コントローラは、流出ポンプにフィルタインタフェースでの圧力を最大  $100 \text{ psi}$  ( $689.476 \text{ KPa}$ )、より典型的には  $50 \text{ psi}$  ( $344.738 \text{ KPa}$ ) 未満に制限させるようにプログラムすることができる。フィルタは、更に、少なくとも  $500 \text{ ml/min}$  の濾過膜を通る流量を有する。フィルタの上方の食塩水供給源の高さによって生じる背圧は、 $3 \text{ psi}$  ( $20.684 \text{ KPa}$ ) 又はそれ未満である。特定の実施形態において、コントローラは、流入及び流出ポンプに子宮腔内の設定圧力を維持させるようにプログラムすることができる。フィルタ特性及びフィルタを通る制御式流出流量は、濾過された赤血球の  $5\%$  よりも多い溶血を防止するように選択することができる。

【 0 0 1 4 】

フィルタ特性及び制御された流量は、更に、プロトロンビン時間 (PT) 検定又は未活性化部分凝血誘発時間検定 (Unactivated Partial Thromboplastin Time: UPTT) によって示すような濾過液の潜在的血管内侵入における患者の凝固経路に対する任意の影響を防止するように選択することができる。

【 0 0 1 5 】

本発明の第2の態様において、子宮鏡又は他の内視鏡手順における流体管理の方法は、電解質濃度を有する食塩水供給源、流入ポンプ、流出ポンプ、及び制御アルゴリズムによって作動するコントローラを含む流体管理システムを与える段階を含む。制御アルゴリズムは、流入ポンプを起動して食塩水流入をある流入流量で子宮腔又は他の部位の中に提供し、かつ流出ポンプを起動してある流出入流量で子宮腔又は他の部位からフィルタ特性を有するフィルタを通して食塩水流出を提供して食塩水供給源に戻す。フィルタ特性及び制御された流出流量は、フィルタを通過する食塩水における電解質濃度に変化を引き起こさないように選択される。診断又は治療手順は、食塩水の存在下でその部位で実施される。

【 0 0 1 6 】

第2の態様の特定の実施形態において、コントローラは、流入及び流出ポンプにその部位における設定圧力を維持させるようにプログラムすることができる。コントローラはまた、ポンプにフィルタにおける圧力を最大  $50 \text{ psi}$  ( $344.738 \text{ KPa}$ ) に制限させるようにプログラムすることができる。

【 0 0 1 7 】

本発明の第2の態様のフィルタはまた、以下で考察するように、特定の結果を達成するように選択された特定の特性を有することになる。フィルタは、少なくとも  $0.5 \text{ m}^2$  の全内腔表面積を有する中空繊維を含むことができ、かつ血液の少なくとも  $40 \text{ ml}$ 、好ましくは、血液の少なくとも  $60 \text{ ml}$ 、より好ましくは、血液の少なくとも  $80 \text{ ml}$  の濾過容量を有することができる。中空繊維の内腔は、典型的には  $400$  ミクロン未満、より典型的には  $300$  ミクロン未満、多くの場合に  $200$  ミクロン未満の直径を有することになる。特定の事例において、中空繊維は、 $50 \text{ kDa}$  又はそれ未満、又は  $20 \text{ kDa}$  又はそれ未満の公称分子量限界 (NMWL) を有する。

【 0 0 1 8 】

本発明の第2の態様のコントローラ、並びに流入及び流出ポンプは、典型的に、 $0 \text{ ml}$

10

20

30

40

50

/minから少なくとも500ml/minに及ぶ流量で食塩水の流入及び流出を行うことができる。フィルタ特性及び制御式流出流量は、更に、フィルタを通過する食塩水における電解質濃度に変質的に変化を引き起こさないように選択することができる。フィルタ特性及び制御式流出流量は、更に、プロトロンビン時間(PT)検定又は未活性化部分凝血誘発時間検定(UPTT)によって示すような濾過液の血管内侵入の事象における患者の凝固経路に対する任意の影響を防止するように選択することができる。

#### 【0019】

本発明の第3の態様において、食塩水供給源と、流体の流入及び流出を行うためのポンプシステムと、コントローラ及び制御アルゴリズムと、食塩水供給源に戻る流出を濾過するように選択された特性を有するフィルタシステムとを含む再循環流体管理システムを提供する。方法は、治療部位への流入とフィルタを通して食塩水供給源に戻る濾過液の流れをもたらすその部位からの流出とにおいて食塩水供給源から膨張流体を循環させる段階を含み、循環させる段階は、プロトロンビン時間検定及び未活性化部分凝血誘発時間検定によって確認されるような外因性又は内因性凝固経路に対する実質的な影響を引き起こさない濾過液を提供するフィルタリングパラメータの下で流出を濾過する段階を含む。その後、診断又は治療手順は、その部位で実施される。

#### 【0020】

第3の態様の特定の実施形態において、コントローラは、流入及び流出ポンプに部位での設定圧力を維持させるようにプログラムすることができる。コントローラはまた、ポンプにフィルタにおける圧力を最大30psi(206.843KPa)に制限させるようにプログラムすることができる。コントローラは、更に、ポンプにフィルタにおける圧力を最大50psi(344.738KPa)又は100psi(689.476KPa)に制限させるようにプログラムすることができる。

#### 【0021】

本発明の第3の態様のフィルタはまた、以下で考察するように、特定の結果を達成するように選択された特定の特性を有することになる。フィルタは、少なくとも0.5m<sup>2</sup>の全内腔表面積を有する中空繊維を含むことができ、かつ血液の少なくとも40ml、好ましくは、血液の少なくとも60ml、より好ましくは、血液の少なくとも80mlの濾過容量を有することができる。中空繊維の内腔は、典型的には400ミクロン未満、より典型的には300ミクロン未満、多くの場合に200ミクロン未満の直径を有することになる。特定の事例において、中空繊維は、50kDa又はそれ未満、又は20kDa又はそれ未満の公称分子量限界(NMWL)を有する。

#### 【0022】

本発明の3の態様のコントローラ、並びに流入及び流出ポンプは、典型的に、0ml/minから少なくとも500ml/minに及ぶ流量で食塩水流入及び流出を提供することができる。フィルタ特性及びフィルタを通る制御式流出流量は、更に、フィルタを通過する食塩水における電解質濃度に変質的な変化を引き起こさないように選択することができる。フィルタ特性及び制御式流量は、更に、濾過された赤血球の溶血を実質的に防止するように選択することができる。

#### 【0023】

本発明の第5の態様において、食塩水供給源と、流体の流入及び流出を提供するためのポンプシステムと、コントローラ及び制御アルゴリズムと、食塩水供給源に戻る流出を濾過するように選択された特性を有するフィルタシステムとを含む再循環流体管理システムを提供する。フィルタ特性は、選択された制御アルゴリズムと協働してフィルタインタフェースで最大流量及び圧力を提供するように選択される。選択されるフィルタ特性及び最大フローパラメータは、C3a又はC5b濃度に直目する補体活性化検定によって確認されるような免疫システム経路に対する実質的な影響を持たない。

#### 【0024】

本発明の第6の態様において、食塩水供給源と、流体の流入及び流出を提供するためのポンプシステムと、コントローラ及び制御アルゴリズムと、食塩水供給源に戻る流出を濾

10

20

30

40

50

過するように選択された特性を有するフィルタシステムとを含む再循環流体管理システムを提供する。フィルタ特性は、選択された制御アルゴリズムと協働してフィルタインタフェースでの最大流量及び圧力を提供するように選択される。選択されたフィルタ特性及び最大フローパラメータは、血小板凝集検定によって確認されるような血小板活性化に対する影響を持たない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 5 】

【図 1】内視鏡と内視鏡の作業チャネルを通して挿入するように構成された組織切除デバイスの図である。

【図 2】図 1 の線 2 - 2 における図 1 の内視鏡のシャフト部分の断面図である。

【図 3】内視鏡と共に示した、診断子宮鏡手順に使用される食塩水膨張流体を再循環させる本発明の流体管理システムの概略図である。

【図 4】内視鏡及び電動式切除デバイスと共に示した、子宮鏡筋腫摘出手順に使用される図 3 の流体管理システムの概略図である。

【図 5】図 3 及び図 4 の流体管理システムのフィルタモジュールの破断概略図である。

【図 6】図 5 のフィルタの中空繊維の概略図である。

【図 7】図 3 及び図 4 の組立済み内視鏡に示したような圧力センサの破断拡大図である。

【図 8】配管セット及びフィルタモジュールをパージする方法を示すパージアダプタと共に示した、図 3 及び図 4 の流体管理システムの概略図である。

【図 9】配管セット及びフィルタモジュールをパージする別の方法を示す、図 1、図 3 及び図 4 の内視鏡の遠位端部のキャップの破断図である。

【図 10】フィルタ特性及び作動パラメータの選択に関連し且つフィルタが食塩水の電解質濃度を変化させないことを確認する本発明に対応する方法を示すブロック図である。

【図 11】フィルタ特性及び作動パラメータの選択に関連し且つフィルタが赤血球を実質的に溶解しないことを確認する本発明の別の方法を示すブロック図である。

【図 12】フィルタ特性及び作動パラメータの選択に関連し且つ濾過液がプロトロンビン時間検定及び未活性化部分凝血誘発時間検定によって確認されるような外因性又は内因性凝固経路に影響を実質的に及ぼさないことを確認する本発明の方法を示すブロック図である。

【図 13】フィルタ特性及び作動パラメータの選択に関連し且つ濾過液が C 3 a 又は C 5 b 濃度に着目する補体活性化検定によって確認されるような免疫システム経路に実質的に影響を及ぼさないことを確認する本発明の方法を示すブロック図である。

【図 14】フィルタ特性及び作動パラメータの選択に関連し且つ濾過液が血小板凝集検定によって確認されるような血小板活性化に影響を実質的に及ぼさないことを確認する本発明の方法を示すブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 6 】

図 1 ~ 図 5 は、筋腫摘出又は筋腫除去手順を実施するための子宮鏡システムの様々な構成要素を示している。筋腫摘出システムは、本発明に対応する再循環流体管理システム 10 を公知のタイプの内視鏡 15 及び電動式切除デバイス 20 と共に一体化する。

【 0 0 2 7 】

より具体的には、流体管理システム 10 は、膨張流体として食塩水 12 を使用して子宮腔を膨張するようになっており、コントローラ 25、並びに第 1 及び第 2 の容積型ポンプ 40 A、40 B を使用して、流入ライン 45、流出ライン 50、及び分子フィルタ 55 を通じて食塩水を再循環させて食塩水供給源 60 に戻す。コントローラ 25 は、選択的には、電動式切除デバイス 20 のオン - オフ変調、回転速度、及び / 又は切断要素の往復のような様々な作動、及び切除又は凝固のための 1 又は 2 以上の電極又は別のエネルギーエミッタの起動を制御することができる。更に、流体管理システム 10 は、流体の流入、流体の流出、及び圧力感知のために、内視鏡 15 内の専用チャネルを利用することができる。システム構成要素（流体管理システム 10、内視鏡 15、及び切除デバイス 20）は選択的

に一体化され、本発明の開示は、内視鏡 15 及び例示の切除デバイス 20 の実施形態を最初に説明し、これは、次に、本発明に対応する流体管理システム 10 及びその作動方法の説明を可能にすることになる。

【0028】

一般的に、濾過システムは、無菌濾過液（すなわち、分子フィルタを通過した後の食塩水媒質）を実質的に提供し、その後に再循環させて流体供給源 60 に戻すことができる分子フィルタ 55 を使用しなければならない。分子フィルタ 55 は、100 kD よりも遙かに小さいサイズに至るまで血液及び組織成分などを除去することができるが、そのようなフィルタは、依然として電解質（例えば、食塩）が濾過膜を通過することを可能にすることになる。

10

【0029】

再循環流体管理システム 10 を開発するために、様々な目的を達成すると考えられる分子フィルタ 55、フロー制御システム、及びコントローラアルゴリズムの試験及び最終的には設計をもたらすいくつかの機能要件が特定された。濾過液の有効な滅菌の要件を超えて、フィルタ 55、コントローラ 25、ポンプシステム、及びコントローラアルゴリズムは、いくつかの他のより特定のパラメータを満たし、かつ次に説明する特定の機能要件に従って機能すると考えられる設計特性を有する必要があると決定された。

【0030】

1つの要件は、全ての赤血球が濾過液から除去され、従って、新しい食塩水バッグから生理食塩水として同じ視覚化品質を可能にする再循環食塩水を提供することであると決定された。更に、筋腫摘出手順におけるフィルタ及びフローパラメータは、筋腫除去手順中に予想量の血液及び組織成分を流出した食塩水から濾過した後に濾過容量のいかなる不要な減少も引き起こすことはないとは決定された。

20

【0031】

分子フィルタ及びフローパラメータは、フィルタを通過する食塩水の電解質濃度を変更しないと決定された。電解質濃度の変化は、患者に危険をもたらしかねない。

【0032】

更に別の要件は、分子フィルタ及びフローパラメータが、濾過の行程中に凝固関連ファクタがフィルタを通過し、これが、次に、再循環流体のその後の血管内侵入の事象において患者の凝固経路に影響がある可能性があることを許さないことであると決定された。

30

【0033】

更に別の要件は、フィルタ及びフローパラメータが、流体の流出において赤血球の溶血、破裂、又は溶解を引き起こさないことであると決定された。潜在的なその後の血管内侵入における溶血素の存在は、循環赤血球に損傷を与える可能性があるか又は腎機能に不要な影響を引き起こす可能性がある血漿遊離ヘモグロビンのレベルを上昇させる可能性がある。

【0034】

別の要件は、フィルタ及びフローパラメータが、炎症関連ファクタがフィルタを通過し、これがそのようなファクタのその後の血管内侵入の事象において患者の炎症経路を潜在的に活性化する可能性があることを許さないことであると決定された。

40

【0035】

分子フィルタ 55 の特定の特性及び流体管理システム 10 の制御式フローパラメータを説明する前に、一体化システムの他の構成要素、すなわち、内視鏡 15 及び切除デバイス 20 を説明する。図 1 ~ 図 2 は、図 3 ~ 図 5 に示すように流体管理システムと組合せて使用して手術子宮鏡手順を実施し、例えば、子宮腔から異常な組織を切除して摘出することができる内視鏡 15（又は子宮鏡）及び組織切除デバイス 20 を示している。内視鏡 15 はまた、図 3 ~ 図 5 の流体管理システム 10 と共に使用して以下に説明するように診断子宮鏡術を実施することができる。

【0036】

図 1 では、内視鏡 15 は、3 mm ~ 10 mm の直径を有する細長いシャフト 105 に結

50

合されたハンドル 102 を有する。そこでの作業チャンネル 106 は、円形、D 字形、又は任意その他の適切な形状とすることができる。図 1 ~ 図 2 に示す変形では、作業チャンネルは、丸い構成を有する。内視鏡シャフト 105 は、当業技術で公知のようなビデオカメラに結合することができる接眼レンズ 108 と協働する光学チャンネルを更に支持する。内視鏡シャフト 105 は、コネクタ 114 a、114 b まで延びる 1 又は 2 以上の流体の流入 / 流出チャンネル 112 a、112 b を更に含み、以下に説明するように ( 図 3 ~ 図 4 を参照 )、流体供給源 60 に及び選択的に圧力センサに結合するように構成される。いくつかの実施形態において、内視鏡シャフト 105 は、18 ~ 25 cm の軸線方向長さを有し、0° 内視鏡、又は 15° ~ 30° 内視鏡を含むことができる。光源 115 は、内視鏡 15 のハンドル 102 上の光結合器 118 に結合されるのがよい。

10

#### 【0037】

図 1 は、作業チャンネル 106 を通じて導入される時に組織切除デバイス 20 のシャフトを密封するための 1 又は 2 以上の可撓性シール 135 を支持して膨張流体が子宮腔から逃げることを防止する使い捨てアダプタ又は密封ハウジング 132 を更に示している。1 つの変形例では、シールハウジング 132 はプラスチックであり、内視鏡ハンドル 102 に結合するための J ロック 138 を有する。急速接続継手 140 は、以下で更に説明するように、診断子宮鏡に使用するために流出ライン 50 に接続するようになっているシールハウジングの近位端部に設けられる。

#### 【0038】

依然として図 1 を参照すると、組織切除デバイス 20 は、内視鏡 15 の作業チャンネル 106 の中を通して延びるように構成された非常に細長いシャフトアセンブリ 150 を有する。組織切除デバイス 20 のハンドル 152 は、回転可能に及び軸線方向にデバイスの作業端部 155 を作動するようになっており、例えば、ターゲット筋腫組織を切除するために作業端部 155 を向きを定める ( 図 4 )。1 つの変形例では、組織切除デバイス 20 は、電源 158 に結合された電気モータ 156 によって駆動され、電動式ツールは、往復し及び / 又は回転して組織を切断、切除、摩耗、研削、又は除去する当業技術で公知の任意のタイプとすることができる。例えば、切除デバイスは、特許文献 6 に開示するような RF 切除デバイス又は例えば特許文献 7 及び 8 に説明するタイプの機械的な鋭い羽根付きカッターとすることができる。

20

#### 【0039】

従来技術では、切除デバイス 20 は、典型的に、作業端部 155 において窓 160 内に受入れた組織を切除する。その後に、負圧源が、切除デバイスの内側切断スリーブ 168 の中を通して延びる摘出内腔 166 を通じて流体及び組織片 165 を摘出するのを助ける。図 1 に示す 1 つの変形例では、負圧源は、切除デバイス 20 のハンドル 152 の近位端部 172 において急速接続継手 170 と作動的に結合される。

30

#### 【0040】

図 3 ~ 図 4 は、図 1 ~ 図 2 の内視鏡 15 及び切除デバイス 20 と共に子宮鏡に使用されている流体管理システム 10 を示している。図 3 では、流体管理システム 10 は、診断子宮鏡手順において、例えば、切除手順を開始する前に子宮腔 175 を見て評価し、かつ筋腫 177 を評価するために最初に概略的に描かれている。

40

#### 【0041】

図 3 を参照すると、一般的に、流体管理システム 10 は、食塩水膨張流体 12 を含有する流体供給源又はリザーバ 60 を含む。コントローラ 25 及び 2 つの容積型 ( 蠕動 ) ポンプ ( 第 1 の注入ポンプ 40 A、第 2 の流出ポンプ 40 B ) は、子宮腔の膨張を維持するように流体の流入及び流出を行う。フィルタシステム 180 は、子宮腔 210 から除去された後に流体供給源 60 に戻る膨張流体 12 を濾過するために設けられる。回収及び濾過済み食塩水膨張流体 12 の使用及び流体供給源 60 の容積の補充は、( i ) 閉ループシステムが手順中に流体不足を実質的に測定することができ、流体不足警告を提供して患者の安全性を保証することができ、( i i ) 2500 ml の使用可能な容積を有する食塩水の食塩水バッグのみを使用してシステムロックアウトを提供して 2500 ml ( 又はそれ未満

50

）の使用後の手順を終了し、それによって2500ml以下の血管内侵入を保証することができ、（iii）システムが、食塩水バッグの費用及び流体廃棄費用を低減することによって手順費用を低減することができ、（iv）非常に時間効率のよい方式で設定して作動することができ、かつ（v）システムが、小型にしてオフィススペースの診断及び治療手順を可能にするのを助ける現在のシステムよりも廉価にすることができるので有利である。2500ml限界の食塩水容積は、American Association of Gynecologic Laparoscopists（AAGL）（例えば、AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media: (Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000; 7: 167 - 168. ) , AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, Munro MG, et al., J Min Invasive Gynecol. 2013 Mar - Apr; 20(2): 137 - 48を参照）によって確立された診療指針と一致し、従って、発明者によって選択することができた。

#### 【0042】

流体管理システム（図3～図4）は、電動式切除デバイス20から独立させることができるコンピュータコントローラ25を含み、又はコントローラ25は、流体管理システム10及び電動式切除デバイス20の両方を作動するように構成される。コントローラ25は、図4に示すように、診断手順（図3）中又は切除手順中のいずれかで子宮腔を膨張して空洞内圧力を制御する目的のために、食塩水膨張流体12の食塩水供給源60からの流入及び食塩水供給源60への流出を行うように第1及び第2の蠕動ポンプ40A、40Bを制御するようになっている。

#### 【0043】

図3に示す1つの変形例では、コントローラ25は、蠕動ポンプ40Aを制御して、ポンプ（図3）の流出側182に正圧を提供し、内視鏡15においてルアー継手114a及び流体チャンネル112aと連通している第1の流れライン又は流入ライン45を通じて膨張流体12の流入を行う。コントローラ25は、第2の蠕動ポンプ40Bを更に制御して、ポンプ（図3）の流入側188における負圧を第2の流れライン又は流出ライン50に提供し、子宮腔175からの膨張流体12の流出を行うのを助ける。作動中、第2の蠕動ポンプ40Bも、第2の流出ライン部分195のポンプ40Bの流出側190に正圧を提供し、フィルタシステム180を介した食塩水12の流出をポンプ式に行って流体供給源60に戻す作用をする。

#### 【0044】

1つのシステム変形例では、コントローラ25は、使い捨て圧力センサ200からの圧力信号によって子宮腔175中の圧力を制御するように機能する制御アルゴリズムを有し、圧力センサ200は、内視鏡シャフト105を通じて子宮腔まで延びるチャンネル112b（図2及び図3を参照）と連通する内視鏡15の継手114bに結合される。圧力センサ200は、圧力信号をコントローラ25に送信するケーブル202によってコントローラ25と作動的に結合される。1つの実施形態では、チャンネル112bは、実際の空洞内圧力の高精度感知を可能にするほど十分に大きい直径を有する。従来技術の市販の流体管理システムでは、空洞内圧力は、典型的に、背圧計算に依存する場合がある流体の流入ライン及び/又は流出ラインにおけるポンプ又は遠隔圧力センサによる既知の流量を使用して様々な計算により推定される。そのような従来技術の流体管理システムは、様々な子宮鏡と共に使用するようになっている独立型システムである。ほとんどのそのようなシステムは、実際の空洞内圧力を測定する圧力センサを使用することはできない。従って、従来技術の流体管理システムは、アルゴリズム及び計算に依存して、典型的には正確でない空洞内圧力を推定する。

#### 【0045】

圧力センサ 200 と通信する流体チャネル又はセンサチャネル 112b は、子宮腔 175 の中への食塩水の流入に使用するチャネル 112a とは独立している。チャネル 112b 中に流体フローがない場合に、チャネル 112b 内の流体は、子宮腔中の圧力が変化するとセンサ 200 に対する圧力の変化を伝達する流体（空気又は液体）の静止コラムを形成する。1つの変形例では、センサチャネル 112b は、少なくとも 1mm の断面を有し、圧力チャネルコラム内の流体圧力は、子宮腔中の圧力と同等である。従って、圧力センサ 200 は、子宮腔又は他の体腔内の圧力を直接に測定することができる。1つの方法では、センサチャネル 112b は、弁（図示せず）を開放することによって空気からパージされてチャネル 112b 及びセンサ 200 から空気を放出することができる。

【0046】

10

図7は、使い捨てセンサ 200 の1つの変形例を例示する図であり、センサ 200 は、本体 196 を備え、本体 196 は、ケーブル 202 を通じてコントローラと通信する二重センサ機構 198A、198B を支持する内部チャンバ 197 を有する。圧力センサ機構は、当業技術で公知の任意のタイプとすることができる。センサ本体 196 は、流体チャネル 126b と連通する内視鏡 15 上のルアー継手 114b に結合するようになっている。作動中に、制御アルゴリズムは、2つのセンサ機構 198A、198B からの読取りを比較して感知圧力の精度を保証することができ、医師に信号を送り、又は、センサ故障を示す2つのセンサから圧力読取りに矛盾が存在する場合、システムを無効にすることができる。図7では、センサは、センサ本体における選択的な圧力逃し弁 203 を更に示している。図7のセンサ変形例は、内部チャンバ 197 からセンサ本体 196 の外部まで延びる非常に小さい寸法を有する空気パージチャネル 204 を更に示している。空気パージチャネル 204 は、それを通じて空気を放出するために 0.0001 ~ 0.001 インチ（2.54 ~ 20.54  $\mu\text{m}$ ）の断面を有することができる。使用中に、空気パージチャネル 204 は、システムから急速に空気を放出してセンサ 200 及びチャネル 112b をパージすることになるが、小さい寸法のチャネル 204 は、いずれの大量の膨張流体もチャネルを通して漏れるのを防止することになる。

20

【0047】

図3は、診断手順において作動中の流体管理システム 10 を概略的に示している。子宮腔 175 は、潜在的空間であり、膨張して子宮鏡観察を可能にしなければならない。選択される圧力は、例えば、タッチスクリーン 205 を通じてコントローラ 25 において設定することができ、これは、経験から医師が知っているように、空洞 175 を膨張するのに及び/又は診断手順を実施するのに適切であるものである。1つの変形例では、選択される圧力は、0 ~ 150 mmHg の間の任意の圧力とすることができる。1つのシステム変形では、第1の蠕動ポンプ 40A をコントローラ 25 によって作動し、必要に応じて作動する可変速度容積型ポンプとして作動して流入ライン 45 を通じてゼロ ~ 1000 ml/min の流量を提供する。1つの変形例では、第2の蠕動ポンプ 40B は固定速度で作動して流出ライン 50 を通じて子宮腔 175 から食塩水膨張流体を移動する。使用中に、コントローラ 25 及び制御アルゴリズムは、選択された整合又は不整合速度でポンプ 40A、40B を作動して子宮腔 175 中の食塩水膨張流体 12 の容積を増加、減少、又は維持することができる。従って、第1及び第2の容積型ポンプ 40A、40B のポンプ速度の独立制御により、体腔中の選択された設定圧力は、圧力センサ 200 によって提供される実際の空洞内圧力の信号に応答して達成されて維持することができる。

30

40

【0048】

より詳細には、子宮腔 175 から切除されて摘出されている組織片 165 を捕えるようになっている第1のフィルタ又は組織捕捉フィルタ 210 を含むフィルタモジュール又はサブシステム 180 を含むシステム変形例が示されている。第2のフィルタ又は分子フィルタ 55、典型的には、中空繊維フィルタは、第1のフィルタ 210 を超えて設けられ、分子フィルタ 55 は、膨張流体 12 から血液及び他の物質を除去するようになっている。より具体的には、分子フィルタ 55 は、赤血球、ヘモグロビン、タンパク質、バクテリア、ウイルスなどを膨張流体 12 から除去することができる。図6は、赤血球（RBC）を

50

そのような赤血球（ＲＢＣ）を濾過又は取り込む中空繊維の内腔２４２の中に支持する食塩水流出を示す分子フィルタ５５のいくつかの中空繊維２４０の切り欠き概略図である。図６は、以下で更に考察するフィルタ特性を含むフィルタ上にフィルタインタフェース及び背圧ＢＰで流体圧力Ｐを更に示している。フィルタ５５は、子宮腔の内視鏡観察がいずれの血液成分又は他の汚染物質によっても遮られず又は曖昧にされないことを保証するＲＢＣ、アルブミン、及び他のタンパク質を除去するフィルタ特性を含む。中空繊維膜フィルタは当業技術で公知であり、限外濾過、透析、及び水濾過システムのためのフィルタの製造業者によって製作することができる。

#### 【００４９】

図３～図５から理解することができるように、その流出側１９０にある第２の蠕動ポンプ４０Ｂは、流体の流れに対する正圧をフィルタモジュール１８０の中に提供し、膨張流体１２を第１及び第２のフィルタ２１０及び５５を通じて再循環流に移動して流体供給源６０に戻す。

#### 【００５０】

図５に戻ると、実施形態において、第１のフィルタ２１０は、取外し可能なキャップ２２２を有する容器部分又はバイアル２２０を含む。膨張流体１２及び本体の媒体の流入は、流出ライン部分１９５を通じて及び入口継手を通じてバイアル２２０の内部チャンバ２３０に配置されたメッシュサック又は穿孔構造２２８に流れ込む。穿孔構造２２８の孔隙サイズは、約２００ミクロン～１０ミクロンに及ぶことができる。第２のフィルタ５５における中空繊維２４０の内腔径は、約４００ミクロンから２０ミクロンにわたることができる。一般的に、第１のフィルタ２１０の穿孔構造２２８の孔隙サイズは、第２のフィルタ５５における中空繊維２４０の内腔の直径よりも小さい。１つの実施形態では、穿孔構造２２８の孔隙サイズは１００ミクロンであり、分子フィルタ５５における中空繊維２４０の内腔サイズ２００ミクロンである。１つの実施形態では、第１のフィルタ２１０は、組織片の少なくとも５０グラム又は少なくとも１００グラムの保持容量を有することができる。

#### 【００５１】

図５を参照すると、フィルタモジュール１８０は、様々な流体の流出ラインの間に取外し可能な接続部を含み、フィルタ５５及び流れラインの急速な結合及び切り離しを可能にすることが分かる。より具体的には、組織切除デバイス２０から延びる流れライン５０は、第１のフィルタ２１０において入口継手２４４ｂに接続するコネクタ部分２４４ａを有する。フィルタ２１０と５５の間にある流出ライン部分２５０は、第１のフィルタ２１０において出口継手２５２ｂに接続するその流入端にコネクタ部分２５２ａを有する。その流出ライン部分２５０は、第２のフィルタ又は分子フィルタ５５の入口継手２５４ｂに接続するその下流端に別のコネクタ２５４ａを有する。

#### 【００５２】

分子（第２の）フィルタ５５と流体供給源６０の間にある流出ライン部分２５５は、第２のフィルタ５５において出口継手２６２ｂに接続するコネクタ部分２６２ａを有する。１つの変形例では、少なくとも１つの逆止弁２６５は、例えば、ライン２５０に、コネクタ２５２ａ又は２５４ａに、又は継手２５２ｂ又は２５４ｂにあることができるフィルタ２１０、５５の中間の流路に設けられる。図５では、逆止弁２６５は、分子（第２の）フィルタ５５の入口端と一体化される。使用中に、システムの作動は、第２のフィルタ内に実質的な流体圧力をもたらすことになり、逆止弁２６５は、例えば、組織切除手順が終了して、医師及び看護師がそこでバイアル２２０及び組織片１６５を生検目的のために異なる部位に輸送したい時に、環境の中への圧力逃し及び流体媒体の放出なしに第１のフィルタの切離しを可能にする。他の実施形態において、逆止弁は、組織キャッチフィルタ２１０の継手２４４ｂ、２５２ｂのいずれか又は両方に設けることができる。

#### 【００５３】

１つの態様において、流体管理システムは、膨張流体１２を支持するように構成された第１の流体ライン４５又は流体供給源６０から子宮腔１７５への流入を含み、第２の流体

10

20

30

40

50

ライン５０は、流体を体空間から第１のフィルタ２１０に、次に、第２の分子フィルタ５５に支持し、次に、流体供給源６０、流体を移動するように第２の流体ライン５０と作動的に結合されたポンプ４０Ｂ、及び第１及び第２のフィルタ２１０及び５５の間にある第２の流出流体ラインの少なくとも１つの逆止弁２６５に戻すように構成される。

【００５４】

１つの変形例では、流体管理システムは、食塩水供給源６０を含む食塩水サックにおいてポート２９０を通じて挿入されたスパイク２８８に近い流入ライン４５に一方向フロート弁２８５を含む。フロート弁２８５は、食塩水供給源６０が空になる時に流入ラインを閉じて空気が流入ライン４５に入るのを防止する。同様のフロート弁（図示せず）は、第２のポンプ４０Ｂと第１のフィルタモジュール１８０の間の流出ライン５０に設けることができる。

10

【００５５】

図４は、筋腫摘出手順にあるような作動中の流体管理システム１０を概略的に示している。図４で認められるように、図１の組織切除デバイス２０は、内視鏡１５の作業チャンネル１０６を通じて子宮腔の中に導入されている。流出配管部分５０は、切除デバイス２０の急速接続継手１７０に結合され、従って、流出のための流体通路は、切除デバイス２０（図１を参照）の摘出チャンネル１６６である。全ての他の態様において、流体管理システム１０は、上述のように同様の方式で機能する。

【００５６】

１つの実施形態では、流体管理システム１０のコントローラ２５は、食塩水供給源６０に残っている流体の容積を表示するように構成されたスクリーン２０５を有する。以下で更に説明する変形例では、制御アルゴリズムは、筋腫除去（図４を参照）のような手順中に、子宮腔１７５に送出された流体容積と空洞から回収された流体容積との間の差として測定された流体不足を計算して表示する。子宮鏡手順における流体管理の方法は、定められた容積を有する膨張流体供給源６０（図４）を与える段階と、食塩水供給源６０から第１の流路又はライン４５を通じて子宮腔１７５の中に、及び空洞から出た第２の流出ライン５０を通じてフィルタモジュール１８０の中に、かつ第２の流出ライン５０の別の部分２５５を通じて食塩水１２を導入して流体供給源６０に戻す段階とを含み、食塩水供給源６０の定められた容積から差し引いた時の第１及び第２の流れライン、並びにフィルタモジュール内の容積は、２５００ｍｌ又はそれ未満に等しく、それによって最大食塩水血管内侵入が２５００ｍｌ未満であることを保証する。この変形では、食塩水供給源６０の定められた容積は、標準３リットルの食塩水バッグにあるように３．０リットルとすることができ、内部システムの容積は、少なくとも０．５リットルとすることができる。変形では、流体管理システム１０は、食塩水供給源６０に残っている流体の容積を決定するためのセンサシステムを含むことができ、センサは、次に、流体供給源６０の残りの流体容積に関する視覚又は聴覚信号を提供することができるコントローラ２５に信号を提供することができる。１つの変形例では、流体供給源６０は、ケーブル２８２の上の荷重信号をコントローラ２５に送信するように構成されたロードセル２８０（図３～図５）を含む部材から吊す食塩水バッグとすることができる。コントローラスクリーン２０５は、ロードセル２８０からの信号に基づいて流体供給源６０に残っている流体のような流体パラメータを連続的に表示することができる。他の変形例では、流体供給源の流体の重量又は体積を感知するようになっているセンサは、流体供給源６０においてはフロート又はレベルセンサ、流体供給源に結合されたインピーダンス又は容積センサ、流体容器又は任意その他の適切なタイプの重量又は体積感知機構と作動的に結合された光センサとすることができる。

20

30

40

【００５７】

本発明の別の態様において、制御アルゴリズムは、食塩水供給源６０の残っている流体容積ではなくてコントローラスクリーン２０５上に流体不足を表示するようになっている。そのような流体不足の表示は、流体血管内侵入を反映することができる。流体管理システム１０によってそのような流体不足を正確に計算するために、フィルタモジュール１８

50

0 及び配管セット内の液体容積を考慮に入れる必要があり、これは、死容積と呼ぶことができ、一実施形態では約 0.5 リットルである。フィルタモジュール 180、並びに流入及び流出配管ライン 45 及び 50 は、出荷時点で殺菌されて空気で満たされていることは理解することができる。システム死容積を考慮に入れるための 1 つの手段は、その容積がシステムの死容積によって減少した後に、システムをパージし、次に、食塩水サック 60 の基準重量 / 体積を使用することである。膨張流体でシステムから空気をパージするいくつかの手段がある。図 7 は、診断又は治療手順における使用のためにシステムを設定する時点で流体管理システムをパージする方法を示している。本方法では、継手 296a、296b を有するパージアダプタ 295 が、流入ライン 45 及び流出ライン 50 の自由端部の間に接続される。その後、制御アルゴリズムは、コントローラ 25 を作動してポンプ 40A、40B を作動させ、ライン 45、50、並びにフィルタ 210、55 を通じて食塩水をポンプ送りし、空気をシステムからパージする食塩水供給源 60 に戻す。制御アルゴリズムは、ポンプを作動してポンプ速度により流量をモニタし、約 500 ml とすることができる食塩水でシステムを満たす必要がある流れの補正量を決定することができる。パージサイクルが終了した後に、制御アルゴリズムは、次に、ロードセル 280 から前手順基準重量を記録して食塩水供給源 60 の食塩水の基準容積を計算する。その後の手順中に、制御アルゴリズムは、手順中の体液損失を反映する食塩水供給源 60 の残っている容積の変化（ロードセル 280 によって決定される時の測定重量から計算される）を連続的に又は断続的に表示することができる。そのような体液損失は、患者の中に血管内侵入があると仮定することができるが、他の損失は、子宮鏡又は切除デバイスの挿入及び引き抜き中に頸部からの漏れ又は体液損失などの可能性がある。制御アルゴリズムの変形では、流出ポンプ 40B を制御して流入ポンプ 40A よりも高速で常に作動し、フィルタモジュール 180、並びに流入及び流出ライン 45 及び 50 が過加圧されないことを保証することができる。過加圧状態は、例えば、擦れ配管から生じる可能性がある。

#### 【0058】

別の変形例及びパージ方法では、圧力センサ 200（図 3 にあるように内視鏡 15 に接続する前）は、図 7 のパージアダプタ 295 に結合されてパージサイクル中にシステム内の圧力をモニタする。次に、圧力センサ 200 は、信号をコントローラ 25 に送信することができ、制御アルゴリズムは、ポンプ 40A、40B を制御してパージサイクル中定められた圧力を維持し、又はポンプを作動して定められた最大圧力を超えるいずれの圧力も防止する。

#### 【0059】

システムをパージする別の方法では、システムは、図 3 及び 9 に示すように、内視鏡シャフト 105 の遠位端部の上に置かれた使い捨てキャップ 300 を組込むことができる。キャップ 300 は、内視鏡シャフト 105 にわたって密接に嵌合するボア 302 を有するエラストマー材料又は硬質プラスチックで作ることができる。ボア 302 は、内視鏡シャフト 105 にわたって実質的流体密封シールを提供するための O リングを選択的に有することができる。キャップ 300 は、停止要素 304 で構成されて内視鏡シャフト 105 の挿入深さを制限し、従って、流体が循環することができるチャンバ 310 を提供する。図 3 及び 9 から容易に理解することができるように、システムをパージする方法は、図 8 の方法と類似している。図 9 では、ポンプ 40A、40B を起動することができ、流体は、チャンネル 112a を通じてチャンバ 310（図 9）の中に、次に、作業チャンネル 106 を通じて外向きに流出ライン 50 及びフィルタモジュール 180 に流れて流体供給源 60 に戻ることになる。膨張流体の循環流は、図 9 に 315 で示されている。図 3 及び 9 から理解することができるように、センサチャンネル 112b をキャップ 300 中のチャンバ 310 に露出し、従って、パージサイクル中にコントローラ 25 がチャンバ 310 中の圧力の圧力信号を受信することを可能にする。上述のように、制御アルゴリズムは、次に、擦れ配管のために生じる可能性がある流入及び流出ライン並びにフィルタモジュール 180 の過加圧を防止するために使用することができるパージサイクル中の最大圧力を制御することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 0 】

システムから空気をパージする別の方法は、図 3 に示すように、流入及び流出ライン 4 5 及び 5 0 を内視鏡 1 5 に組込むことである。この変形例では、内視鏡は、手術室において開いたままにされ、流入ポンプ 4 0 A は、次に、内視鏡 1 5 を出て廃棄物容器に入る膨張流体で流入ライン 4 5 及び内視鏡チャンネル 1 1 2 a をパージするように制御アルゴリズムによって起動される。同時に、流出ポンプ 4 0 B は、食塩水供給源 6 0 からフィルタモジュール 1 8 0 を通じて後方に、次に、内視鏡 1 5 を通じて廃棄物容器の中に流体を引き込む逆方向に起動される。本方法により、空気は、配管セット及びフィルタモジュール 1 8 0 からパージされ、食塩水供給源 6 0 の正確な前手順基準容積を記録して正確な不足モニタを可能にすることができる。この変形では、フィルタモジュール 1 8 0 及び流出ライン 5 0 は、逆止弁なしに提供されてシステムによる逆流を可能にする。

10

## 【 0 0 6 1 】

上述のシステムの任意の変形例では、コントローラ 2 5 は、流体不足計算及び流体血管内侵入警告を提供することができる。別の変形例では、コントローラ 2 5 は、医師が特定の流体不足レベル（例えば、1 リットル、1.5 リットル、2 リットル、その他）を設定することを可能にするインタフェース及びアルゴリズムを有することができる。警報は、選択された不足レベルに達すると信号を送ることができる。別の変形例では、流体不足制御アルゴリズムは、選択された不足レベルに達すると、流体管理システム 1 0 及び / 又は切除デバイス 2 0 を無効にするインターロックを含むことができる。

## 【 0 0 6 2 】

20

ここでフィルタモジュール 1 8 0 のより詳細な要件に戻ると、分子フィルタ 5 5 は、特定のフィルタ特性を有し、制御アルゴリズムは、フィルタ 5 5 を通じて流れを制御するようになっており、それらの全ては、診断及び / 又は治療用途に必要である。1 つの変形例では、要件は、システム及びフィルタ 5 5 が筋腫摘出のような子宮鏡手順に好ましい容積を有することである。筋腫摘出に対して、発明者は、異なる制御アルゴリズム及び異なるフローパラメータを設計して試験し、急速子宮腔膨張、タンポン挿入としての空洞内圧力の急速増加、空洞を洗い流して視覚化を改善する流量の急速増加を提供することができ、切除デバイスを通して好ましい流量を提供して流出チャンネルラインを通じて組織収集フィルタ 2 1 0 に切除組織片 1 6 5 を輸送することができる流量の最適範囲を決定した。最大 1,000 ml/min までの制御式流量を使用することができ、コントローラ 2 5 は、制御アルゴリズムを含み、独立してポンプ 4 0 A、4 0 B を作動してゼロ ~ 1,000 ml/min の流入流量及び流出流量を提供すると決定された。ポンプ、並びに流入及び流出流量は、圧力センサ 2 0 0 からの信号に対応して制御され、それによって子宮腔 1 7 5 の膨張及び子宮腔における設定圧力の維持を可能にすることができる。

30

## 【 0 0 6 3 】

対応する要件は、フィルタ 5 5 が、少なくとも 500 ml/min 及び別の変形例では 1,000 ml/min までの濾過膜を通る流量を有することであり、これは、次に、濾過膜の必要な表面積、フィルタの孔隙サイズ又は公称分子量限界 (NMWL)、フィルタインタフェースの圧力及び濾過膜にわたる圧力勾配、並びに安全係数を含む筋腫摘出手順において濾過する必要がある血液容積を決定するための試験プロトコルの設計及び開発を必要とした。本明細書に使用される場合の用語圧力勾配は、フィルタ 5 5 (図 6 を参照) の背圧 BP よりも小さいフィルタインタフェースでの流体圧力を説明するものである。1 つの変形例では、中空繊維濾過膜フィルタが使用され、孔隙サイズ又は公称分子量限界 (NMWL) (以下で更に考察する) を選択して少なくとも赤血球 (RBC) を濾過した。1 つの変形例では、中空繊維は、流体フローから赤血球及び細胞成分を濾過する 50 kDa 又はそれ未満の公称分子量限界を有する。別の変形では、分子フィルタ 5 5 は、20 kDa 又はそれ未満の公称分子量限界、例えば、15 kDa の公称分子量限界 (NMWL) を有する中空繊維で構成され、これは、RBC の濾過に加えて、以下で更に説明するように、ウイルス、凝固関連ファクタ、サイトカインなど除去することができる。

40

## 【 0 0 6 4 】

50

筋腫摘出手順のための分子フィルタ55のフィルタ表面積及び従って容積を識別するために、発明者は、筋腫摘出手順において予想される失血の値を決定した。様々な研究では、筋腫摘出における平均失血が決定されており、以下の2つの研究では、失血はそれぞれ33.4ml及び40.1mlであることが見出されている。(Phillips D. R., Nathanson H., Milim S. J., Haselkom J. S. (1996), 「手術子宮鏡検査中の失血に対する希釈バソプレッシン溶液の効果」、The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 3(4, Supplement), S38; 及びLiu M. B., He Y. L., Zong L. L., Yang F. (2004), 「775例の子宮鏡電気切除の臨床評価」、Di Yi fu n Yi Da Xue Ba a (Academic Journal of the First Medical College of PLA), 24(4), 467-9)。

#### 【0065】

筋腫摘出手順における上述の選択された流量及び予想される失血(上述の)に基づいて、試験は、分子フィルタ55(又はフィルタ)が少なくとも $0.5\text{ m}^2$ の膜表面積を必要としたという決定をもたらし、膜表面積は、分子フィルタ55(又はフィルタ)における中空繊維240(図6)の内腔242の全表面積として定められる。本発明の別の態様において、フィルタ特性を選択して、手術子宮鏡検査において膨張流体の流れから血液の少なくとも40mlを濾過する容積を提供する。

#### 【0066】

他の変形例では、フィルタ55は、少なくとも $1.0\text{ m}^2$ 及び $1.5\text{ m}^2$ の膜表面積を有するより大きい濾過容量を有する。

#### 【0067】

本発明の別の態様において、食塩水濾過液の電解質濃度の任意の変化を防止するように分子フィルタ55及びフローパラメータを設計して選択すると決定された。上述のいずれかの変形では、分子フィルタ55は、食塩が濾過膜を通過するように、食塩の分子量よりも大きい公称分子量限界(26Dの範囲)を有する。膨張流体の電解質濃度を変更することができる潜在的媒質源は、濾過液の電解質濃度に影響を与える可能性があるカルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、リン酸塩、及び塩素のような細胞内電解質を放出する溶解赤血球(溶血)であると考えられる。それらの電解質の細胞内濃度は、食塩水膨張流体の電解質濃度よりも高いので、大量の赤血球の溶解は、再循環食塩水中の電解質のレベルを上昇させる可能性がある。より高い導電性のそのような食塩水の血管内侵入は、従って、高カルシウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高リン血症、又は高塩素血症をもたらす可能性がある。長期にわたるいずれのそのような電解質不均衡も、生体系に悪い影響を与え、腎不全、及び心臓、脳、又は筋肉の他の深刻な疾患をもたらす可能性がある。

#### 【0068】

発明者は、分子フィルタのインタフェースでの流体圧力P(図6を参照)、フィルタ表面積に依存するフィルタ55に入ってこれを通る流体の流量、及び中空繊維の公称分子量限界を含むいくつかのファクタが、溶血の原因及び/又は予防に関連し、これが、食塩水の電解質濃度を変更すると考えられると決定した。圧力又は流れの急速な変化が高すぎる場合に、そのようなファクタは、赤血球(RBC)の壁を破裂させる可能性がある。更に、フィルタの公称分子量限界(NMWL)が大きすぎる場合に、赤血球(RBC)は、部分的に膜に取り込まれる可能性があり、乱流は細胞膜を破裂させる可能性がある。従って、システム設計は、そのような溶血を防止すると考えられるフィルタ特性及び制御式フローパラメータの試験、設計、開発、及び選択を必要とした。1つの変形例では、赤血球(RBC)は、少なくとも $0.5\text{ m}^2$ の濾過膜、 $1,000\text{ ml/min}$ までの選択された最大流量を有する $50\text{ psi}$ ( $344.738\text{ KPa}$ )のフィルタにおける制御式最大圧力、上述の選択された公称分子量限界(NMWL)パラメータ(例えば、 $20\text{ kDa}$ 又は

それ未満)、及び上述のような少なくとも40mlの予想される失血量で溶解しないと考えられることが見出されている。流れ及び圧力の変化が過度でないことを保証するために、システムコントローラ25は、次に、流量を決定するポンプ速度に対応するポンプモータ電圧に対応しているソフトウェア制御アルゴリズムを含み、そこから濾過膜インタフェースでの圧力は、制御アルゴリズムにリンクされているルックアップテーブルに対応して計算することができる。この変形では、コントローラ25は、第2のポンプ40Bの作動及び速度を変調してフィルタ55のインタフェースのところで50psi(344.738KPa)よりも高い任意の圧力を防止することができる。フィルタに加わる背圧は、3psi(20.684KPa)はそれ未満に制限されるフィルタを超える食塩水供給源60の重力及び高さによって決定される。別の変形では、コントローラ25は、ライン内圧力の信号をコントローラ25に送信する図5に示すような任意の圧力センサ292に対応しているソフトウェア制御アルゴリズムを含むことができる。次に、コントローラ25は、第2のポンプ40Bを変調してフィルタ55とのインタフェースで任意の不要な過度の圧力を防止することができる。他の変形例では、コントローラ25は、第2のポンプ40Bを変調して60psi(413.685KPa)よりも高い任意の圧力を防止し、又は濾過膜における100psi(689.476KPa)よりも高い任意の圧力を防止することができる。従って、本発明の態様において、フィルタ特性が選択され、ソフトウェア制御アルゴリズムが開発されてフィルタ55により流出流量を制御して濾過膜における圧力を制御し、従って、任意の実質的な溶血を防止した。別の態様において、フィルタ特性及び制御アルゴリズムを開発し、フィルタにおいて流量及び流体圧力を制御して濾過された赤血球の5%以上の溶解を防止した。

#### 【0069】

別の要件は、分子フィルタ55及びフローパラメータが、止血活性に関連付けられた凝固ファクタ及び他のタンパク質が濾過システムを通過することを考慮すべきではないことであると決定された。従って、1つの変形例では、システムは、重要な凝固ファクタであり、かつ以下の表Aに示すより大きい凝固ファクタでもあるプロトロンビン除去すると考えられる70kDa(70,000Da)を有することができる。別の変形例では、システムは、64kDaの分子量、並びにより大きいファクタを有するアルブミンを除去すると考えられる50kDaのフィルタを有することができる(以下の表Bを参照)。好ましい実施形態において、システムは、20kDa又はそれ未満、例えば、15kDaのフィルタを有し、フィルタは、以下に説明する全ての重要な凝固タンパク質並びの他のファクタを除去する。そのような重要な凝固タンパク質及びそれらの分子量は、以下の表Aに示されている。

#### 【0070】

〔表A〕

| 番号及び/又は名称         | 分子量     |
|-------------------|---------|
| I フィブリノーゲン        | 330,000 |
| II プロトロンビン        | 72,000  |
| III 組織ファクタ        | 46,000  |
| V 不安定ファクタ         | 300,000 |
| VI 安定ファクタ         | 50,000  |
| VII 抗血友病薬         | 300,000 |
| IX 抗血友病ファクタ       | 56,000  |
| X スチュワート・プロワーファクタ | 56,000  |
| XI PTA            | 160,000 |
| XII ハーゲマンファクタ     | 76,000  |
| XIII フィブリン安定化剤    | 320,000 |

#### 【0071】

再循環流体管理システム10の別の態様において、20kDa又はそれ未満の公称分子量限界(NMWL)を有するフィルタ55は、全ての重要な抗凝固タンパク質及び他のタ

ンパク質を除去し、それらは、それらの分子量と共に表 B の下に列挙されている。

【 0 0 7 2 】

〔 表 B 〕

| 番号及び / 又は名称  | 分子量 ( D a ) |
|--------------|-------------|
| タンパク質 C      | 6 2 , 0 0 0 |
| タンパク質 S      | 7 5 , 0 0 0 |
| 抗トロンビン I I I | 5 8 , 0 0 0 |
| 腫瘍壊死ファクタ     | 2 5 , 0 0 0 |
| アルブミン        | 6 4 , 0 0 0 |

【 0 0 7 3 】

10

再循環流体管理システム 1 0 の別の態様において、1 5 k D a の N M W L を有するフィルタ 5 5 は、子宮によって放出されるインターロイキン 1 0 、腫瘍壊死ファクタ、及び組織成長ファクタのようなサイトカインを除去する。以下の表 C は、1 5 k D a の分子フィルタ 5 5 によって濾過して取り除かれた重要なサイトカイン及びそれらの分子量のリストである。

【 0 0 7 4 】

〔 表 C 〕

| 名称          | 同義語                     | 分子量 ( D a )               |    |
|-------------|-------------------------|---------------------------|----|
| インターロイキン    |                         |                           |    |
| I L - I a   | ヘマトポエチン - 1             | 3 0 , 6 0 6               | 20 |
| I L - 1 β   | カタボリン                   | 2 0 , 7 4 7               |    |
| I L - I R A | I L - 1 受容体拮抗剤          | 2 0 , 0 5 5               |    |
| I L - 1 8   | インターフェロン - γ 誘導ファクタ     | 2 2 , 3 2 6               |    |
| I L - 2     | T 細胞成長ファクタ              | 1 7 , 6 2 8               |    |
| I L - 4     | B S F - 1               | 1 7 , 4 9 2               |    |
| I L - 7     |                         | 2 0 , 1 8 6               |    |
| I L - 9     | T 細胞成長ファクタ P 4 0        | 1 5 , 9 0 9               |    |
| I L - 1 5   |                         | 1 8 , 0 8 6               |    |
| I L - 3     | 多機能 C S F 、 M C G F     | 1 7 , 2 3 3               |    |
| I L - 5     | B C D F - 1             | 1 5 , 2 3 8               | 30 |
| G M - C S F | C S F - 2               | 1 6 , 2 9 5               |    |
| I L - 6     | I N F - β 2 、 B S F - 2 | 2 3 , 7 1 8               |    |
| I L - 1 1   | A F I F                 | 2 1 , 4 2 9               |    |
| G - C S F   | C S F - 3               | 2 1 , 7 8 1               |    |
| I L - 1 2   | N K 細胞刺激ファクタ            | 2 4 , 8 4 4 / 3 7 , 1 6 9 |    |
| L I F       | 白血病抑制ファクタ               | 2 2 , 0 0 8               |    |
| O S M       | オンコスタチン M               | 2 8 , 4 8 4               |    |
| I L - 1 0   | C S I F                 | 2 0 , 5 1 7               |    |
| 名称          | 同義語                     | 分子量 ( D a )               |    |
| インターロイキン    |                         |                           |    |
| I L - 2 0   |                         | 2 0 , 4 3 7               | 40 |
| I L - 1 4   | H M W - B C G F         | 5 4 , 7 5 9               |    |
| I L - 1 6   | L C F                   | 6 6 , 6 9 4               |    |
| I L - 1 7   | C T L A - 8             | 1 7 , 5 0 4               |    |
| I F N - α   |                         | 2 1 , 7 8 1               |    |
| I F N - β   |                         | 2 2 , 2 9 4               |    |
| I F N - γ   |                         | 1 9 , 3 4 8               |    |
| C D 1 5 4   | C D 4 0 L 、 T R A P     | 2 9 , 2 7 3               |    |
| L T - β     |                         | 2 5 , 3 9 0               |    |
| T N F - α   | カケクチン                   | 2 5 , 6 4 4               | 50 |

|                   |                         |             |    |
|-------------------|-------------------------|-------------|----|
| T N F - $\beta$   | L T - $\alpha$          | 2 2 , 2 9 7 |    |
| 4 - I B B L       |                         | 2 6 , 6 2 4 |    |
| A P R I L         | T A L L - 2             | 2 7 , 4 3 3 |    |
| C D 7 0           | C D 2 7 L               | 2 1 , 1 4 6 |    |
| C D 1 5 3         | C D 3 0 L               | 2 6 , 0 1 7 |    |
| C D 1 7 8         | F a s L                 | 3 1 , 4 8 5 |    |
| G I T R L         |                         | 2 0 , 3 0 7 |    |
| L I G H T         |                         | 2 6 , 3 5 1 |    |
| O X 4 0 L         |                         | 2 1 , 0 5 0 |    |
| T A L L - I       |                         | 3 1 , 2 2 2 | 10 |
| T R A I L         | A p o 2 L               | 3 2 , 5 0 9 |    |
| T W E A K         | A p o 3 L               | 2 7 , 2 1 6 |    |
| T R A N C E       | O P G L                 | 3 5 , 4 7 8 |    |
| T G F - $\beta$ 1 | T G F - $\beta$         | 4 4 , 3 4 1 |    |
| T G F - $\beta$ 2 |                         | 4 7 , 7 4 7 |    |
| T G F - $\beta$ 3 |                         | 4 7 , 3 2 8 |    |
| その他               |                         |             |    |
| ヘマトポエチン           |                         |             |    |
| E p o             | エリスロポエチン                | 2 1 , 3 0 6 |    |
| T p o             | M G D F                 | 3 7 , 8 2 2 | 20 |
| F l t - 3 L       |                         | 2 6 , 4 1 6 |    |
| S C F             | 幹細胞ファクタ、c - キット誘起ンド     | 3 0 , 8 9 8 |    |
| M - C S F         | C S F - 1               | 6 0 , 1 1 9 |    |
| M S P             | マクロファージ刺激ファクタ、M S T - 1 | 8 0 , 3 7 9 |    |

## 【 0 0 7 5 】

1つの変形例では、発明者は、20 k D a未満の公称分子量限界 ( N M W L ) を有する中空繊維、少なくとも0.5 m<sup>2</sup>の膜表面積、及び少なくとも500 ml / minの最大流量を含む選択されたフィルタ特性を選択した。それらの選択された特性及び作動パラメータにより、発明者は、ヒト血液における外因性凝固系に対する試験材料又は物質（すなわち、濾過液）の効果を測定するインビトロ試験であるプロトロンビン時間検定 ( P T ) を利用して凝固ファクタの濾過を評価した。プロトロンビンは、肝臓によって生成される蛋白質であり、ヒト血液の凝固にかかわっている。凝固カスケード中に、プロトロンビンは、トロンビン、ファクタV、V I I、及びXに変換される。P T検定は、外因性経路を通じてフィブリンポリマーを生成するのに必要な時間を測定する。そのようなP T検定は、開発業務委託機関、例えば、T o x i k o n C o r p o r a t i o n , 1 5 W i g g i n s A v e n u e , B e d f o r d , M A 0 1 7 3 0によって実施することができる。上述の試験パラメータを使用して、P T検定は、濾過液が外因性凝固経路に決して影響を引き起こさなかったことを確認した。

## 【 0 0 7 6 】

凝固ファクタに関連付けられた本方法の別の態様において、発明者は、未活性化部分凝血誘発時間 ( U P T T ) 検定を使用して濾過液を更に試験した。未活性化部分凝血誘発時間 ( U P T T ) 検定は、ヒト血漿の凝固時間に対する濾過液の効果を測定するものである。より具体的には、未活性化部分凝血誘発時間 ( U P T T ) 検定は、血漿凝血誘発の生成にかかわる血漿ファクタを測定し、内因性経路を通じてトロンビン及びフィブリンポリマーを生成するのに必要な時間を測定する。濾過液は、未活性化部分凝血誘発時間 ( U P T T ) 検定によって確認されるような上述の選択された特性及び作動パラメータを使用して内因性凝固経路に決して影響を引き起こさなかったことが見出されている。未活性化部分凝血誘発時間 ( U P T T ) 検定、並びに以下に説明する他の試験は、T o x i k o n C o r p o r a t i o n , 1 5 W i g g i n s A v e n u e , B e d f o r d , M A 0 1 7 3 0のような開発業務委託機関によって実施することができる。

## 【0077】

本発明の別の態様において、濾過液が患者に炎症反応を誘起することができなかったと決定するために、発明者は、上述の選択されたフィルタ特性及び制御式フローパラメータを使用して筋腫切除後の濾過液及びヒト血液の64mlの濾過液を評価するために補体活性化検定を使用した。補体検定は、物品、この場合は濾過液への露出の結果としてのヒト血漿における補体活性化を測定するように設計される。補体活性化の測定は、濾過液への露出が補体誘導炎症免疫反応をもたらす場合があるか否かを示している。検定は、濾過液に露出されているヒト血漿中のタンパク質補体C3a及びC5bの量を測定する。濾過液に露出された血漿中のC3a又はC5bのいずれかの濃度と対照に露出された血漿の濃度との間に統計的有意差がなかったという事実に基づいて、濾過液は、何の不要な影響も引き起こさないことが見出されている。

10

## 【0078】

本発明の別の態様において、濾過液が流体再循環に続く血小板凝集に影響を与えないと決定するために、発明者は、上述のフィルタ特性及び制御式フローパラメータを使用して筋腫切除後の濾過液及びヒト血液の64mlの濾過液を評価するために血小板凝集検定を使用した。濾過液は、ヒト血小板自然活性化又は濾過液に露出された血漿中のヒト血小板ADP誘導凝集における効果と対照に露出された血漿の効果とに統計的に有意差を生じなかったことが見出されている。

## 【0079】

すなわち、上述のような本発明に対応する流体管理の方法は、食塩水供給源と、流体の流入及び流出を提供するためのポンプシステムと、コントローラ及び制御アルゴリズムと、患者の身体のある部位からの流出を濾過するための選択された特性を有するフィルタシステムとを含む再循環流体管理システムを与える段階を含み、濾過液は、食塩水供給源に戻される。図10は、フィルタ特性を設計して選択し、次に、制御アルゴリズムを設計して選択し、フィルタインタフェースでの流量及び圧力を制御し、選択されたフィルタ特性及び選択された流量から得られる最大圧力が、次に、濾過前及び濾過後に食塩水濃度が変化していないという電解質試験によって確認される方法を描いている。従って、診断又は治療手順は、選択されたフィルタ特性及び制御アルゴリズムを使用して実施することができる。1つの変形例では、事前選択されたフィルタ特性は、少なくとも0.5m<sup>2</sup>の全内腔表面積及び20kDa未満の公称分子量限界(NMWL)を有する中空繊維を含む。更に、フィルタは、血液の少なくとも40mlの濾過容量を有する。他の変形例では、フィルタは、血液の少なくとも60ml又は血液の少なくとも80mlの濾過容量を有する。

20

30

## 【0080】

別の態様において、流体管理方法は、食塩水供給源と、流体の流入及び流出を提供するためのポンプシステムと、コントローラ及び制御アルゴリズムと、患者の身体のある部位からの流出を濾過するための選択された特性を有するフィルタシステムとを含む再循環流体管理システムを与える段階を含み、濾過液は、食塩水供給源に戻される。図11は、フィルタ特性を設計して選択し、次に、制御アルゴリズムを設計して選択し、フィルタインタフェースでの流量及び圧力を制御し、選択されたフィルタ特性及び選択された流量から得られる最大圧力が赤血球を溶解しないことが電解質試験によって確認される上述のような方法を描いている。従って、診断又は治療手順は、食塩水の存在下で治療部位で実施される。変形では、本方法は、濾過された赤血球の5%よりも多い溶血を防止するフィルタ特性及び制御式流量を選択する段階を含む。

40

## 【0081】

別の態様において、図12は、フィルタ特性を設計して選択し、次に、制御アルゴリズムを設計して選択し、フィルタインタフェースでの流量及び圧力を制御し、選択されたフィルタ特性及び選択された流量から得られる最大圧力が、プロトロンビン時間検定及び未活性化部分凝血誘発時間検定によって確認されるような外因性凝固経路及び内因性凝固経路への実質的な影響を持たない方法を描いている。

## 【0082】

50

別の変形では、図 13 は、フィルタ特性を設計して選択し、次に、制御アルゴリズムを設計して選択し、フィルタインタフェースでの流量及び圧力を制御し、選択されたフィルタ特性及び選択された流量から得られる最大圧力が、C3a又はC5b濃度に着目する補体活性化検定によって確認されるような免疫システム経路への実質的な影響を持たない方法を描いている。

【0083】

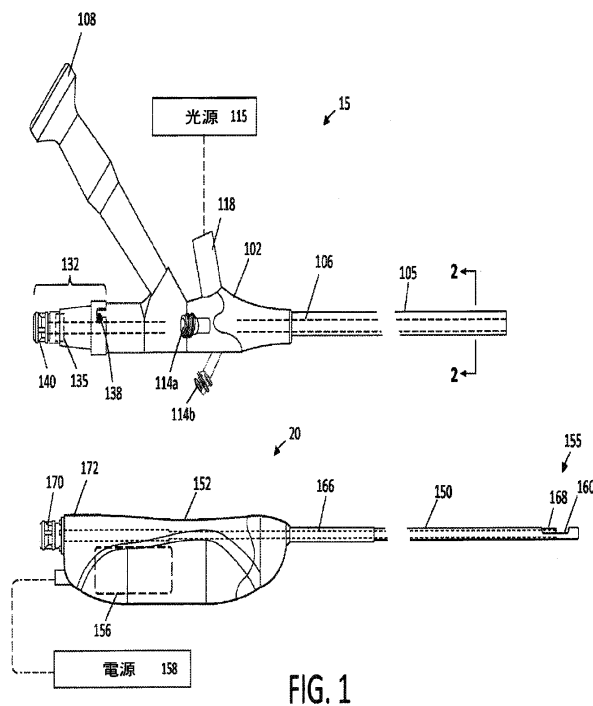
別の態様において、図 14 は、フィルタ特性を設計して選択し、次に、制御アルゴリズムを設計して選択し、フィルタインタフェースでの流量及び圧力を制御し、選択されたフィルタ特性及び選択された流量から得られる最大圧力が、血小板凝集検定によって確認されるような血小板活性化への実質的な影響を持たない方法を描いている。

10

【0084】

本発明のある一定の実施形態を詳細に上述したが、この説明は、例示目的に過ぎず、本発明の上記説明が網羅的ではないことは理解されるであろう。本発明の特定の特徴は、一部の図面に示されて他の図面には示されておらず、これは、便宜上に過ぎず、いずれの特徴も、本発明により別のものと組み合わせることができる。いくつかの変形及び代替物は、当業者には明らかであろう。そのような代替物及び変形は、特許請求の範囲に含まれることを意図している。従属請求項に示されている特定の特徴は、組み合わせて本発明の範囲に含めることができる。本発明はまた、従属請求項がこれに代えて他の独立請求項を参照して多重従属請求項フォーマットに書かれたかのような実施形態を包含する。

【図 1】



【図 2】

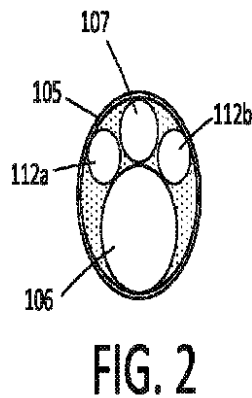
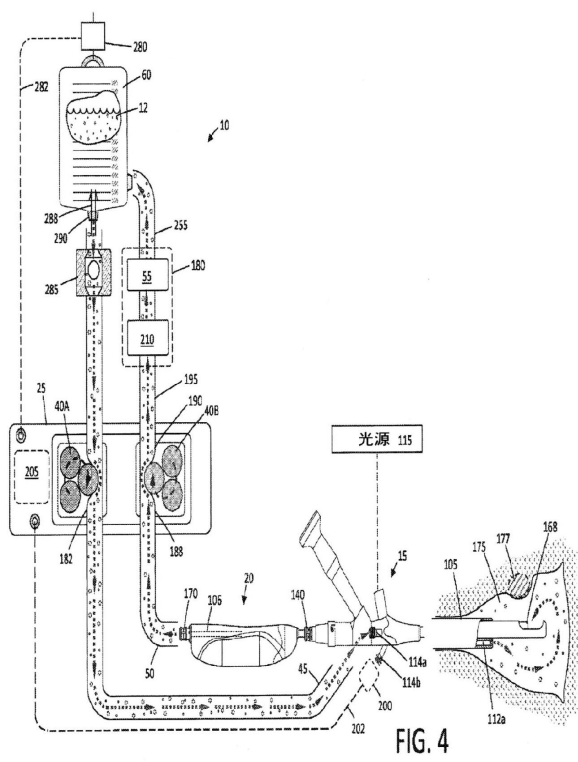


FIG. 2

【圖 4】



【 図 6 】

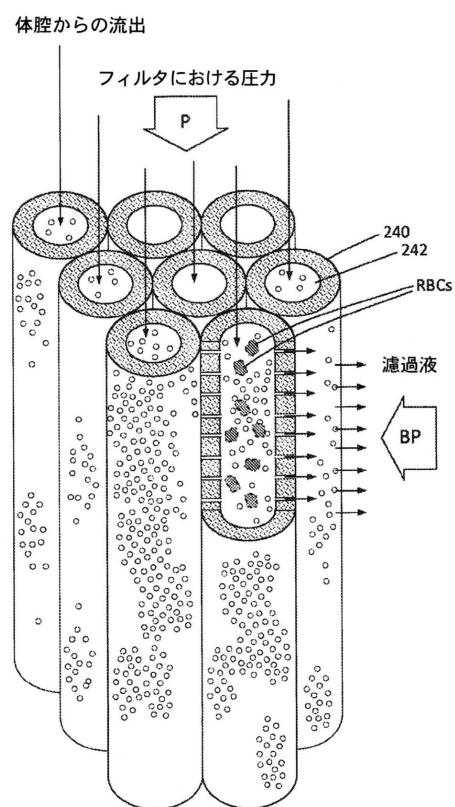


FIG. 6

【図 7】

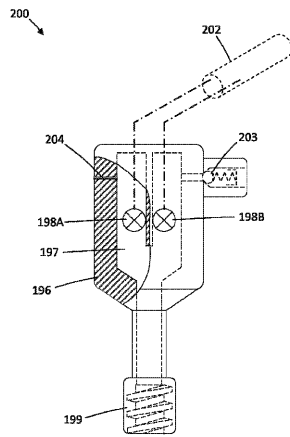


FIG. 7

【図 8】

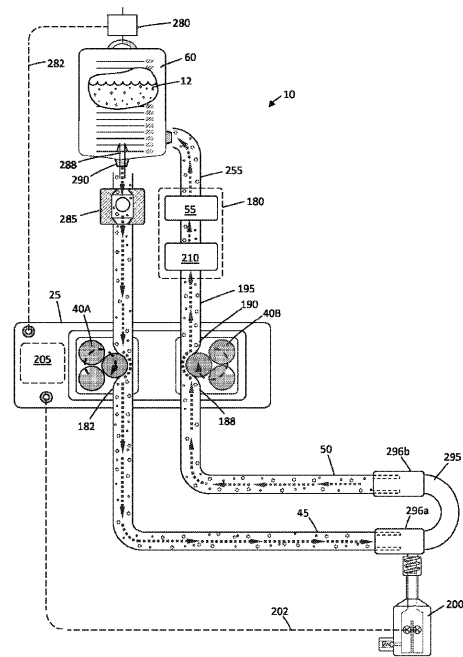


FIG. 8

【図 9】

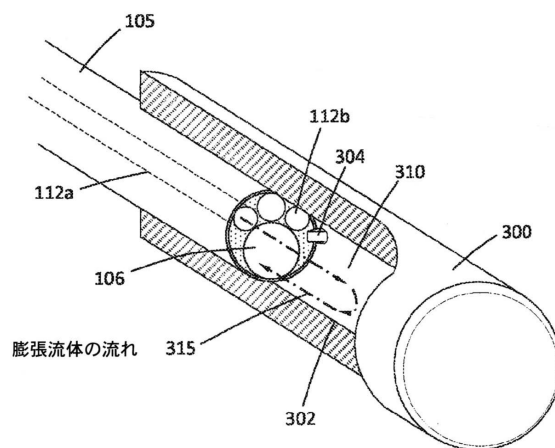


FIG. 9

【図 10】

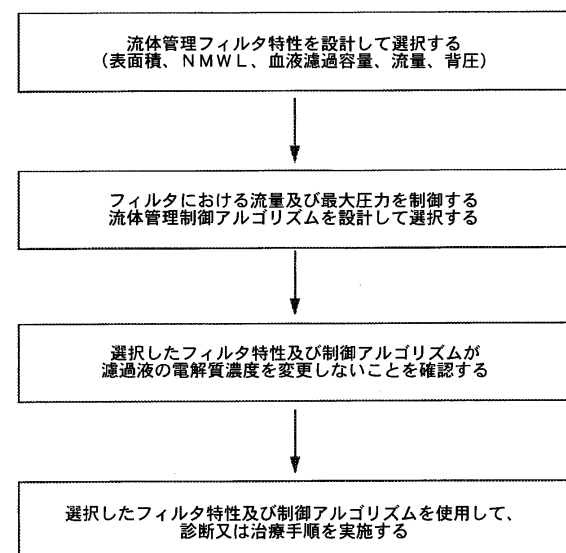


FIG. 10

【図 1 1】

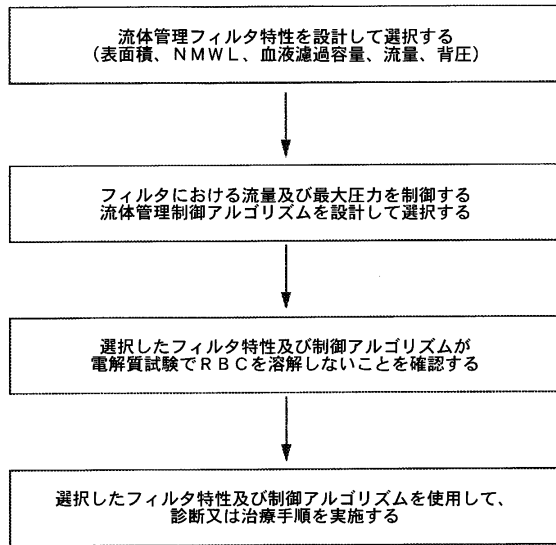


FIG. 11

【図 1 2】

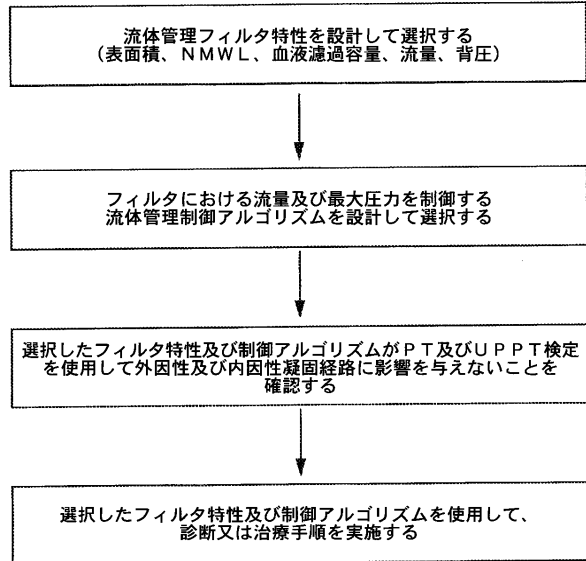


FIG. 12

【図 1 3】

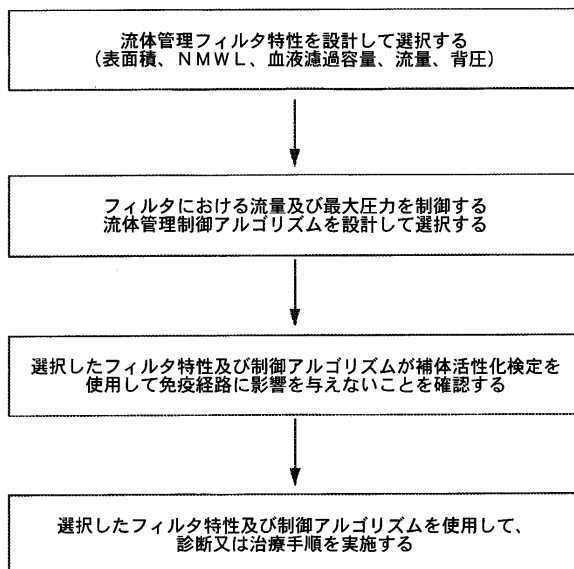


FIG. 13

【図 1 4】

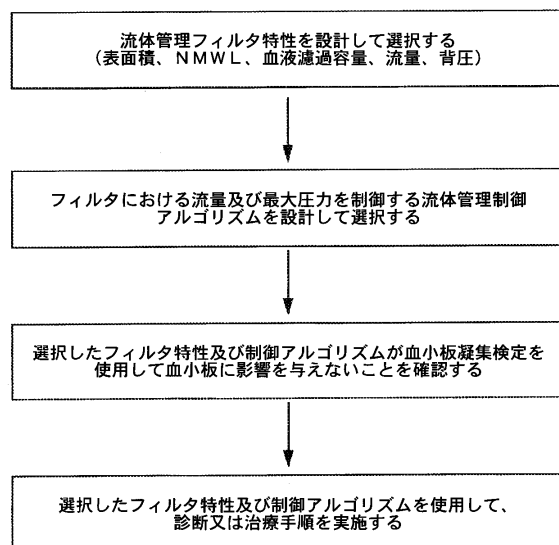


FIG. 14

---

フロントページの続き

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100123607

弁理士 渡邊 徹

(72)発明者 ジャーマン アーロン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95008 キャンベル サウス バスコン アヴェニュー  
3563 1

(72)発明者 クライン カイル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95133 サン ノゼ セヴィン テラス 816

審査官 宮部 愛子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0079702(US, A1)

米国特許第04092246(US, A)

特開2000-217908(JP, A)

国際公開第2009/128435(WO, A1)

特開2007-014854(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/42

A61M 1/00

A61B 1/015

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 再循环液管理系统                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP6417414B2</a>                                                                                                                                                                                                                                                         | 公开(公告)日 | 2018-11-07 |
| 申请号            | JP2016526834                                                                                                                                                                                                                                                                        | 申请日     | 2014-10-27 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 艾Ojin公司                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 碘公司                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 波士顿科学Saimudo公司                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |            |
| [标]发明人         | ジャーマンアーロン<br>クラインカイル                                                                                                                                                                                                                                                                |         |            |
| 发明人            | ジャーマン アーロン<br>クライン カイル                                                                                                                                                                                                                                                              |         |            |
| IPC分类号         | A61B17/42 A61M1/00 A61B1/015                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
| CPC分类号         | A61B17/32002 A61B17/42 A61B18/1485 A61B2017/4216 A61B2018/00559 A61B2018/00577<br>A61B2018/00607 A61B2018/00982 A61B2217/005 A61B2217/007 A61B2218/002 A61M1/006 A61M3<br>/0208 A61M3/0212 A61M3/022 A61M3/0229 A61M2202/0429 A61M2205/50 A61M2205/7545<br>A61M2210/1433 A61M1/0058 |         |            |
| FI分类号          | A61B17/42 A61M1/00.140 A61B1/015.513                                                                                                                                                                                                                                                |         |            |
| 代理人(译)         | 田中真一郎<br>山本泰史<br>渡边 彻                                                                                                                                                                                                                                                               |         |            |
| 优先权            | 61/896489 2013-10-28 US<br>14/168248 2014-01-30 US                                                                                                                                                                                                                                  |         |            |
| 其他公开文献         | JP2016540547A                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                                                                                                                                                                           |         |            |

## 摘要(译)

该宫腔镜液体管理系统包括具有电解质浓度的盐水溶液源和至少一个压力机构，用于将盐水溶液循环到目标部位并通过过滤器从目标部位返回到盐水源和控制器。过滤器具有过滤器特性。控制器在第一流动路径中执行盐水流入直到目标部位，并且在第二流动路径中以受控流速从目标部位返回到盐水供应源的盐水流出。在盐水存在下在靶位点进行诊断或治疗程序。设定过滤器特性和控制流量，使得（１）不会引起盐水溶液中电解质浓度的显着变化，（２）防止暴露于盐水的过滤红细胞的溶血超过５％，和/或（３）最小化暴露于过滤器的血浆对凝血酶原时间的影响它选择。

|                                         |                                   |                                        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| (19) 日本国特許庁 (JP)                        | (12) 特 許 公 報 (B2)                 | (11) 特許番号<br>特許第6417414号<br>(P6417414) |
| (45) 発行日 平成30年11月7日 (2018.11.7)         | (24) 登録日 平成30年10月12日 (2018.10.12) |                                        |
| <hr/>                                   |                                   |                                        |
| (51) Int. Cl.                           | F 1                               |                                        |
| A 6 1 B 17/42 (2006.01)                 | A 6 1 B 17/42                     |                                        |
| A 6 1 M 1/00 (2006.01)                  | A 6 1 M 1/00                      | 1 4 0                                  |
| A 6 1 B 1/015 (2006.01)                 | A 6 1 B 1/015                     | 5 1 3                                  |
| <hr/>                                   |                                   |                                        |
| 請求項の数 13 (全 25 頁)                       |                                   |                                        |
| <hr/>                                   |                                   |                                        |
| (21) 出願番号 特願2016-526834 (P2016-526834)  | (73) 特許権者 506192652               |                                        |
| (86) (22) 出願日 平成26年10月27日 (2014.10.27)  | ボストン サイエントフィック サイム                |                                        |
| (65) 公表番号 特表2016-540547 (P2016-540547A) | ド、インコーポレイテッド                      |                                        |
| (43) 公表日 平成28年12月28日 (2016.12.28)       | BOSTON SCIENTIFIC S               |                                        |
| (86) 国際出願番号 PCT/US2014/062413           | C I M E D, I N C .                |                                        |
| (87) 国際公開番号 WO2015/065904               | アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 - 1 5 6 6       |                                        |
| (87) 国際公開日 平成27年5月7日 (2015.5.7)         | ミネソタ州 メープル グローブ ワン                |                                        |
| (87) 審査請求日 平成28年6月23日 (2016.6.23)       | シメッド プレイス (番地なし)                  |                                        |
| (31) 優先権主張番号 61/896,489                 | (74) 代理人 100084569                |                                        |
| (32) 優先日 平成25年10月28日 (2013.10.28)       | 弁理士 田中 伸一郎                        |                                        |
| (33) 優先権主張国 米国 (US)                     | (74) 代理人 100088694                |                                        |
| (31) 優先権主張番号 14/168,248                 | 弁理士 菊子丸 健                         |                                        |
| (32) 優先日 平成26年1月30日 (2014.1.30)         | (74) 代理人 100085898                |                                        |
| (33) 優先権主張国 米国 (US)                     | 弁理士 松下 湧                          |                                        |
| <hr/>                                   |                                   |                                        |
| 最終頁に続く                                  |                                   |                                        |
| <hr/>                                   |                                   |                                        |
| (54) 【発明の名称】 再循環流体管理システム                |                                   |                                        |