

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 501119

(P2003 - 501119A)

(43)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

ターコード^{*} (参考)

A 6 1 B 5/145

A 6 1 B 5/14

310

4 C 0 3 8

5/0408

5/04

300 J

5/0478

5/0492

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 39数)

(21)出願番号 特願2001 - 500838(P2001 - 500838)

(86)(22)出願日 平成12年5月26日(2000.5.26)

(85)翻訳文提出日 平成13年11月27日(2001.11.27)

(86)国際出願番号 PCT/US00/14766

(87)国際公開番号 W000/073763

(87)国際公開日 平成12年12月7日(2000.12.7)

(31)優先権主張番号 60/136,502

(32)優先日 平成11年5月28日(1999.5.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 09/339,081

(32)優先日 平成11年6月23日(1999.6.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 イー・モニターズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01876トウ
ークスベリー・クラークロード500

(72)発明者 クリ, シュクリ・エフ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02090ウエ
ストウツド・マージエリーレーン178

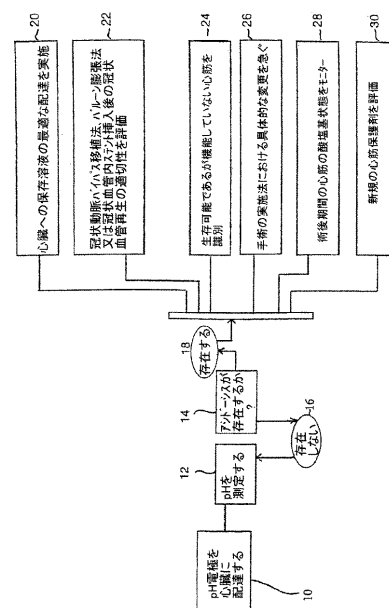
(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組織pHモニターのシステム及び方法

(57)【要約】

本発明は診断的及び/又は外科的手順を制御するためのシステムとしての組織のpH測定値の使用に関する。本発明はまた、組織pH測定を実施するために使用される装置に関する。現在時の組織pH測定値を、組織の虚血部分を決定し、外科的手順中及びその後の実施過程を使用者に提供するための方法として使用することができる。虚血が組織中に存在することが発見されると、使用者は興味のある部位に保存流体の最適な配達を実施しそして/又はその部位のpHを上昇させるために手順の実施の変更を実施することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ある部位の組織中に挿入のためのpH電極、動力源に接続された弁をもち、その部位中に挿入されたプローブをもつ流体配達システム、
を含んで成る組織モニターシステム。

【請求項2】 組織pHが虚血を示す閾値レベルから逸脱するか否かを決定するために、組織のpHデータをモニターするように、pH電極が患者の組織に接触する、請求項1のシステム。

【請求項3】 流体配達システムに接続されているデータ処理装置及び制御装置を更に含んで成る、請求項1のシステム。

【請求項4】 制御装置が手術部位に配達された保存溶液の流速を制御する、請求項3のシステム。

【請求項5】 制御装置が保存溶液の温度を制御する、請求項3のシステム。

【請求項6】 制御装置が保存溶液の配達部位を制御する、請求項3のシステム。

【請求項7】 流体を配達するカテーテルを更に含んで成る、請求項1のシステム。

【請求項8】 複数の部位への流体の流れを制御するマニホールドを更に含んで成る、請求項1のシステム。

【請求項9】 配達システムが動脈の近位部分に冠状動脈圧をかける、請求項1のシステム。

【請求項10】 バルーンカテーテルを更に含んで成る、請求項1のシステム。

【請求項11】 逆行性冠状静脈洞カテーテルのバルーンを更に含んで成る、請求項1のシステム。

【請求項12】 pH電極が経皮カテーテルにより患者の心臓組織に対して (relative to) 配置される、請求項1のシステム。

【請求項13】 pH電極が腹腔鏡を使用して患者の組織部位に配達される

、請求項1の装置。

【請求項14】 pH電極が内視鏡を使用して配置される、請求項1の装置。

【請求項15】 ハウジング、
pHセンサー及び電解質を含む、ハウジングに付いたステム、並びに
ステムの周囲に固定され、pHバッファーを含むスリーブ、
を含んで成る、組織pH電極。

【請求項16】 ステムがガラスを含んで成る、請求項15の電極。

【請求項17】 ステム内に銀のワイヤを更に含んでなる、請求項15の電極。

【請求項18】 pH電極及び第1のpHバッファーを含む電極に付けたハウジングを提供すること、並びに

電極を対照pHバッファー中に入れること、
を含んで成るpH電極を校正するための方法。

【請求項19】 第1のバッファーをハウジングから除去することを更に含んで成る、請求項18の方法。

【請求項20】 組織pHデータを提供すること、
選択された組織pHデータが、組織の状態を示す閾値レベルより下に降下するか否かを決定すること、及び

決定に対応して流体の流れを制御すること、
の段階を含んで成る、pHデータに基づいた流体配達システムの制御法。

【請求項21】 配達システムに接続された制御装置を提供する段階を更に含んで成る、請求項20の方法。

【請求項22】 部位への保存流体の配達を制御する段階が更に、流体の流量を変更する段階を含んで成る、請求項20の方法。

【請求項23】 流量を制御する段階が更に、保存流体の温度を変更する段階を含んで成る、請求項20の方法。

【請求項24】 流量を制御する段階が更に、流体の配達部位を変更する段階を含んで成る、請求項20の方法。

【請求項 25】 流れを制御する段階が更に、溶液を弁を通して誘導する段階を含んで成る、請求項 20 の方法。

【請求項 26】 当該方法が更に、手順の変更をディスプレイする段階を含んで成る、請求項 20 の方法。

【請求項 27】 温度及び流体の圧力データを提供することを更に含んで成る、請求項 20 の方法。

【発明の詳細な説明】**【関連出願】**

本出願は1999年5月28日出願の米国暫定出願第60/136,502号に優先権を主張する、1999年6月23日出願の米国特許出願第09/339,081号の部分継続出願であり、前記出願書の説全体が引用により本明細書に取り込まれている。

【0001】**【発明の背景】**

電極セルアセンブリーを使用し、そして体液の試料中に測定電極を浸漬することにより体液のpHを決定することは当該技術分野で周知である。pHは、 H^+ イオン濃度の逆対数の略号であることは知られている。血液のpH値は血液の酸性レベルを示す。低いpHにより反映される高い血液の酸性度は身体の器官が、最終的には有害であることが判明する可能性がある、十分な酸素を提供されていないことを示す。

【0002】

心筋組織中の組織pHを測定することも当該技術分野で知られている。心筋組織中のpHの測定値は、pHの減少により反映される組織アシドーシスにより示されるような心筋虚血の存在を決定するために使用されてきた。心臓手術中に、大動脈は横断クランプされて、心筋がその血液及び栄養供給を断たれ、それにより虚血による心臓に対する損傷の可能性をもたらす。虚血は、虚血期間中に著しく低下し、アシドーシスになる心筋のpHをモニターすることにより診断することができる。しかし、虚血組織の診断及び処置のための方法には、更なる改善が現在も必要である。

【0003】**【発明の要約】**

心臓組織の虚血又は組織アシドーシスが測定されてきたが、組織の、及びなかでも心臓のアシドーシスを予防しそして/又は回復させるシステム及び方法は知られていない。外科医には一旦発見された組織のアシドーシスを回復させる方法は知られていない。本発明は、虚血を診断し、組織の虚血/アシドーシスを予防

そして / 又は回復させるように、これらのpH測定値に基づいて手術の実施を判断するために、組織pH測定値を使用するシステム及び / 又は方法に関する。本発明は一旦発見された組織アシドーシスを是正することができる方法を提供する。

【0004】

本発明は診断的及び / 又は外科的手順を制御するためのシステムとしての、組織虚血のpH誘導管理法又は組織のpH測定値の使用法に関する。本発明の好ましい態様は、具体的には心臓手術を受けている患者に適用できる装置及び方法に関する。それは、組織電極及びモニターを使用し、好ましい態様においては、大動脈結紮中に心停止処置法溶液の均一な分配を達成し、心筋の虚血部分の適切な血管再生を確保することを目的とする一連の段階を含んで成る。pH誘導心筋管理法を使用する方法は、手術の実施を誘導し、心臓への損傷を予防し、酸素停止の安全期間を延長し、そして心臓手術を受けている患者の予後を改善する。

【0005】

心筋の虚血部分を識別するためのpH誘導心筋管理システムの使用は、使用者に、手術手順中及びその後の両方に、実施の具体的な過程の選択枝を提供することができる。これらの選択枝は、虚血を減少させるために心臓への保存液の最適な配達を実施すること、心臓手術手順後の冠状血管再生の適切性を判定すること、生存可能なしかし機能していない心筋を識別すること、手術手順の実施の変更を急ぐこと、術後に心筋のpHをモニターすること並びに、より最近の心筋保護剤の効果を評価すること、を含む。

【0006】

問題の部位への、pH誘導心筋管理法に使用されるpH電極の配達の幾つかの方法が存在する。電極は使用者により手で配達することができる。電極はまた、経皮切開部を通してカテーテルにより配達することができる。電極はまた、問題の部位に内視鏡、結腸鏡又は腹腔鏡により配達することができる。従って、本発明の好ましい態様においては、その方法は、脳組織、腎臓組織、筋 - 皮膚フラップ又は小腸もしくは大腸のような他の組織測定に適用することができる。もう一つの態様においては、アシドーシスは拒絶反応の早期の兆候であるので、拒絶反

応の診断及び / 又は処置の補助のために、肝臓又は腎臓のような移植された器官の pH を測定することができる。

【0007】

ある適用における、表面の pH 測定、磁気共鳴測定あるいは、光ファイバーのプローブ又は内視鏡を使用する光学的方法、を含むその他のシステム及び方法もまた、pH を測定するための使用することができる。

【0008】

組織アシドーシスが問題の部位に存在することを使用者が発見した場合、使用者はその部位の pH を上昇させるために心臓に、保存流体又は心臓停止処置法流体の最適な配達を実施することができる。部位への心臓停止処置法溶液の最適な配達をもたらす幾つかのシステムが使用者に入手可能である。これらは、保存流体の流速を変更すること、流体の温度を変更すること、配達部位を変更すること、カテーテルの先端を配置し直すこと、マニホールドを通して保存流体を選択的に誘導すること、動脈の近位の部分に直接的冠状動脈圧をかけること、バルーンカテーテルで左主要冠状動脈を閉塞すること、逆行冠状静脈洞カテーテルのバルーンを膨らませること、右冠状動脈の開口部を通して心臓停止処置法溶液のボラスを投与すること、並びに手術手順を促進させること、を含む。

【0009】

組織のアシドーシスが問題の部位に存在することを使用者が発見した時は、使用者はまた、部位の pH を上昇させるように、手術手順の実施の変更を促すことができる。手術手順の変更に代わる幾つかの代用物が使用者に入手可能である。これらは、心筋の特定の部分の血管再生の必要を決定すること、血管再生の順序を変更すること、追加的血管再生をもたらすこと、虚血時間を短縮するために手術法又は外科医を変更すること、手術を中止すること、並びに、心肺バイパスからの患者の復帰を遅らせること、を含む。

【0010】

pH 電極自体は、銀のワイヤが Ag / AgCl (銀 / 塩化銀) のワイヤである、銀ワイヤに接続されたケーブルをもつことができる。ケーブルとワイヤは収縮チューブ中に囲まれているハウジングに囲まれている。電極は、銀のワイヤ、サ

ーミスター、pHセンサー及びゲル化電解質を収納するガラスシステムを有する。電極は、使用者が、使用前及び使用中に電極の配置を調節することを可能にし、長期の挿入後の電極の取り外しを容易にする湾曲可能な接合体を有する。ガラスシステムは組織へ直接挿入できるように尖っている。好ましい態様においては、ガラスシステムは鉛ガラスから製造されている。

【0011】

電極は、カテーテル及び/又は内視鏡を使用してヒトの体内の一部に配達することができるプローブ中に使用することができる。センサーは、データを記録、処理するために使用することができるパーソナルコンピュータのようなデータ処理システムに接続することができる。コンピュータは、システムの操作を制御し、使用者に患者の状態並びにシステムの状態及び操作の変化を示すように、ソフトウェアモジュールを使用してプログラムすることができる。システムはまた、進行中の外科的手順の示された変更に関して外科医を促すことができる。コンピュータは流体配達システムを操作する制御装置に接続することができ、そして様々な温度及び圧力センサーが、患者の状態に関するデータをモニタリングシステムに提供することができる。

【0012】

本発明の前記及びその他の目的、特徴物及び利点は、異なる図面を通して同様な部品に対して類似の参考文字が使用されている付記の図面に示されるように、本発明の好ましい態様の、下記のより具体的な説明から明白になるであろう。図面は必ずしも実測比ではなく、発明の原理を説明することが強調されている。

【0013】

【発明の詳細な記述】

図1は、適切な血液及び栄養の供給物を受けていない心筋の領域である、心臓の虚血部分を識別するために組織pHを使用する方法並びに、本情報を利用して、行動の適切な進路を追及させるために使用者に可能な選択枝を表す。使用者は最初に患者の心臓にpH電極を配達するであろう10。次いで、使用者はモニター上にディスプレイされたように、組織pHを測定し12、組織中にアシドーシスが存在するか否かを決定する14。組織アシドーシスがない場合は16、

pHを再度測定するであろう12。好ましい態様においては、pHはモニター上にディスプレイされたpH測定値により電極により連続的に測定される。しかし、組織中にアシドーシスが存在した場合は18、使用者はそれに限定はされないが、下記のような適切な行動を採るように本情報を利用することができるであろう。

【0014】

使用者は1種類以上の特定の介入物のセットを通して、心臓に保存溶液の最適な配達を実施することができる20。開胸手術を実施するためには、大動脈を結紮しそれにより心筋から血液、栄養物及び酸素供給を排除しなければならない。心停止処置法溶液 (cardioplegic solution) と呼ばれることが多い保存溶液は通常、時間依存性の虚血損傷を予防するために心臓及びその血管中に灌流される。一部は代謝過程により放出される水素イオンの流出を反映する組織pHの測定値は、保存溶液の領域の分配の良好な指標であることが示された。更に、この分配は著しく不均一で予測不可能であり、心臓停止処置法の溶液がこれらの部分に到達しないために、心筋の壁の部分がアシドーシスを罹患することも示された。pH誘導の心筋管理法の主要な目的は、開胸心臓手術の過程を通して心筋のすべての部分における組織のアシドーシスを予防することである。これは、心停止処置法溶液の適切で均一な配達及び、心臓の虚血性部分の適切な血管再生を確保することにより達成される。これらは、正常なpHは7.2と7.4の間にあるが、心筋のpHをできるだけ正常に近く維持することにより達成される。

【0015】

使用者はまた、冠状動脈バイパス移植、バルーン膨張又は冠状血管内ステント挿入後の冠状血管再生の適切性を評価することもできる22。この機能は、組織の血流の大きさの指標として、虚血期間中に組織に蓄積する水素イオンの流出率を使用する。新規に構成された大動脈 - 冠状血管バイパス移植片を通る流れの回復後に、その移植片により区画された心筋部分のpHの不変は不適当な血管再生を示す。一方、0.1 pH単位を越えるpHの上昇は虚血心筋への有効な組織血流の回復を示す。

【0016】

使用者はまた、適当な冠状血管再生によりその機能を改善する、冬眠心筋として知られる、生存可能であるが機能していない心筋を識別することができる24。pH誘導心筋管理法は、収縮不可能な心筋壁部分の酸生成能、すなわち組織アシドーシスを示す能力は、この部分における生存可能性及び機能不全の回復の指標であることを示した。従って、本手順は収縮不可能な心筋部分の生存可能性を評価することができる手段を提供する。

【0017】

使用者はまた、組織pHに関する情報を入手後に、手術の実施の特別な変更を促すことができる26。手術の手順のこれらの変更は図4に、更に詳細に概説されている。

【0018】

使用者はまた、手術後の期間の心筋の酸-塩基状態をモニターして28、差し迫った問題を識別することができる。この機能は、手術後の最初の72時間以内の集中治療室内の虚血症例の描写を可能にする。この方法は、術後の患者の部分組織代謝及び酸塩基平衡の連続的モニターが可能である。安定な血液pHにもかかわらず、0.1pH単位を越える心筋pHの降下は心筋虚血を表す。pHの降下がより重篤なほど、虚血損傷の程度は大きい。この機能は手術時に心筋内に電極を埋め込み、特別な胸部のチューブを通してそれらを外部に出すことにより達成される。電極は、モニターが終結後は、外科の集中治療室(SICU)において、それらを収納している胸部チューブと一緒にそれらを単に引っ張ることにより引きだされる。

【0019】

使用者はまた、新規の心筋保護剤の効果並びに、組織アシドーシスの予防及び患者の予後の改善における方法を評価することができる30。心筋保護を改善するためには、心停止処置法溶液に加えて数々の薬剤が提唱されており、心停止処置法溶液の投与の新規の方法が探求されている。pH誘導心筋管理法は、その特質が大動脈結紮期間中のアシドーシスの予防の程度である可能性がある、手術中の保護の度合を改善するこれら新規の薬剤及び投与方法の効果の評価を可能にすることができる代謝マーカーを提供する。心筋保護のこれらの方法を比較するた

めに使用される変数は大動脈結紮期間中の集積平均心筋 pH である。この期間の集積平均 pH が高い程、心筋保護の程度はより良い。

【0020】

図2は心臓組織への pH 電極の配達の多様な方法を表す。使用者は、直接的挿入を使用して pH 電極を植え込むことができる40。これは心臓手術手順中に患者の胸腔を開放すること及び、患者の心臓の組織中に手で電極を入れることを含む可能性がある。使用者はまた、経皮切開を使用してカテーテルにより pH 電極を挿入することができる42。使用者はまた、内視鏡、結腸鏡又は腹腔鏡を使用することにより pH 電極を挿入することができる44。次いで、使用者は組織の pH を測定し46、組織にアシドーシスが存在するか否かを決定することができる48。アシドーシスが発見されない場合は50、組織の pH を再度測定することができる46。アシドーシスが組織に発見される場合は52、次いで、使用者は図1に概説されたように適当な過程の行動を採ることができる54。

【0021】

図3は手術中に、心臓への保存溶液の最適な配達を提供する方法を示す。この方法においては、使用者は最初に心臓組織の pH を測定し60、組織にアシドーシスが存在するか否かを決定することができる62。アシドーシスが認められない場合は64、組織の pH を再度測定することができる62。好ましい態様においては、pH は連続的に測定され、モニターされる。アシドーシスが組織に発見された場合は66、使用者は次いで、1種類以上の特別の介入物のセットを通して、心臓に保存溶液の最適な配達を実施することができる。心停止処置法溶液の適切で均一な配達を実施するために使用される介入物はそれらに制約はされないが、下記の方法を含む。

【0022】

使用者は心停止処置法溶液の最適な配達を提供するために保存溶液の流速を変更することができる68。灌流担当者が投与される心停止処置法溶液の流速を調節する。pH 誘導心筋管理法は、患者と心筋部分が、アシドーシスを予防するのに必要な流速が異なることを示した。従って、心停止処置法溶液の流速の変更は組織 pH を変更し、改善することができる。

【0023】

使用者はまた、溶液の配達を最適にするために保存溶液の温度を変更することができる70。心筋手術の過程において広範にわたる可能性がある心筋温度の変更は、冠状血管の多様な程度の血管収縮及び血管拡張をもたらす。これは順次、心停止処置法溶液の配布及び更に組織アシドーシスのレベルに影響を与えるであろう。組織アシドーシスの回避は心停止処置法溶液の部分的配布に対する温度の効果に応じて、心停止処置法溶液を冷却するか又は再加温するかのいずれかにより達成することができる。pH誘導心筋管理法は、心停止処置法溶液の部分的配布に対する温度の影響は全体として予測不可能であり、従って、心筋組織pHの連続的モニターが、心筋アシドーシスを最も予防しそうな心筋温度の決定を可能にすることを示した。心筋pHに対する相対する効果が冷却及び再加温の両方により患者によって認められた。しかし、概して、暖かい心停止処置法溶液の投与が大部分の患者の組織pHに改善をもたらした。

【0024】

溶液の最適な配達を提供するために、使用者はまた、心停止処置法溶液の配達部位を変更することができる72。心停止処置法溶液は幾つかの部位を通して、大動脈根を通して順行性に、右及び/又は左主要冠状動脈の開口部を通して順行性に、新規構成移植体の近位末端を通して順行性に、そして冠状静脈洞を通して逆行性に、配達することができる。pH誘導心筋管理法は、外科医に、部分的アシドーシスを最も回避することができる投与部位または複数の部位の組み合わせを選択させる。

【0025】

使用者は配達を最適にするためにそれを通して心停止処置法溶液が配達されるカテーテルの先端を再配置することができる74。これは、心停止処置法溶液が左主要冠状血管の開口部を通して投与される時には、非常に短い左主要冠状動脈をもつ患者に実施する必要があるかも知れない。それはまた、冠状静脈洞中に余り深く押し込まれている逆行性カテーテルを引き戻すのに有用の可能性がある。

【0026】

使用者はまた溶液のスティールを減少させるためにマニホールドを通して心停

止処置法溶液を選択的に誘導することができる76。心停止処置法溶液は単一の供給源から放射状に出る数本のカテーテルをもつマニホールドを通して配達することができる。マニホールドのこの配列は「ターキーフット (turkey foot)」として知られる。心停止処置法溶液が1本を越えるこれらのカテーテルを通して同時に投与されると、これらのカテーテルにより供給された多様な心筋部分への溶液の分配に著しい不均一性が存在する。溶液は、最も抵抗が少ない心筋部分、通常は冠状動脈疾患が最も少ない心筋部分、に供給するカテーテル中に優先的に移動することが多い。これは「スティール現象 (steal phenomenon)」と呼称されるものである。組織中の水素イオンの流出速度が組織の流れの程度を示すという事実を利用する、心筋のpHモニターは、心筋のどの部分が心停止処置法溶液を受けているか及び、どの部分が「スティール」現象のために心停止処置法溶液が欠如しているかを決定することができる。スティールに遭遇する時には、心停止処置法溶液の分配の均一性は、スティールの原因となるカテーテルを閉塞することにより、そしてアシドーシスを示す領域のみに流れを特異的に誘導することにより達成することができる。

【0027】

使用者はまた、新規構成移植体を通して心停止処置法溶液の流れを遠位に向けてるように動脈の近位部分上に直接的冠状動脈圧力をかけることができる78。この圧力は心停止処置法溶液を低いpHをもつ領域に押し出して、その領域の組織アシドーシスを低下させることができる。

【0028】

使用者は、冠状静脈洞を通る又は最近構成された伏在静脈移植片の近位末端を通る逆行性心停止処置法溶液の配達中に、左主要冠状動脈の開口部のバルーンカテーテル閉塞を実施することができる80。左主要冠状動脈のバルーンカテーテル閉塞は、溶液が最も抵抗の少ない経路を通るスティール現象を抑制し、心停止処置法溶液を低いpHの領域に押し出す。この過程は低いpHを示す領域のアシドーシスを回復させることができる。

【0029】

使用者はまた、心停止処置法溶液が順行性に投与されている間に、逆行性冠状

静脈洞カテーテルのバルーンを膨張させることができる82。通常、心停止処置法溶液が順行性そして逆行性の同時に配達されている場合は、冠状静脈洞内のバルーンはへこんだまま維持される。心停止処置法溶液が順行及び逆行性同時に配達される間に、冠状静脈洞内のバルーンが膨張されて維持される場合は、心停止処置法溶液のより均一な配布を達成することができる。

【0030】

使用者はまた、右冠状動脈が主要な、閉塞されない血管である時には、右冠状動脈の開口部を通して心停止処置法溶液のボラスを投与することができる84。大動脈根が開放されている開胸心臓手術の過程では、心停止処置法溶液は、左冠状動脈の開口部に加えて、右冠状動脈の開口部を通して投与することができる。しかし、これはめんどろで、時間の浪費の可能性があるので、一般的な方法ではない。pH誘導心筋管理法は、右冠状動脈が主要で、それを通して心停止処置法溶液が投与されない場合には、背部左心室壁が難治性心筋アシドーシスによりかかり易いことを示した。従って、pH誘導心筋管理法の過程中、難治性アシドーシスが後壁に遭遇される時には右冠状動脈が主要である場合は右冠状動脈の開口部を通る心停止処置法溶液のボラスの投与が後壁への心停止処置法溶液の適切な配達を保証でき、アシドーシスを逆転させることができる。

【0031】

使用者はまた、組織アシドーシスが存在する時には手術手順を急がせることができる86。組織のアシドーシスをモニターすることにより、使用者はかれの時間を浪費すること、又は標準的でないもしくは有効でない可能性がある手術手順を試みることを、のいずれも回避することができる。更に、5%未満の僅かな患者においては、組織アシドーシスを予防する既知の方法がなく、手術手順を急がせなければならない。手順の促進とともに、手術中結紮されている大動脈が予定より早く解放され、従って酸素の豊富な血液を心筋に到達させ、それによりアシドーシスを回復させる。

【0032】

前記の選択枝、68～86、の一つが、pHモニター上の組織pHレベルのディスプレイにより証明されるような虚血状態の緩和をもたらさない症例において

は、使用者は組織pHを上昇させることを試みるためにその他の記載の選択枝のいずれかを使用することができる。

【0033】

図4は、組織アシドーシスが存在することを決定後、手術の実施に特別の変更を促すためのpH電極を使用する方法を表す。本法においては、使用者は最初に、心臓組織のpHを測定し90、組織にアシドーシスが存在するかどうかを決定する92。アシドーシスが発見されない場合は94、組織のpHを再度、連続的又は定期的に測定することができる90。アシドーシスが組織内に発見される時には96、次に使用者は手順の実施を変更することができる98。

【0034】

これらの変更はそれらに制約はされないが、下記の方法を含むことができる。第1に、心筋の特別の部分の血管再生の必要性の決定100。特に血管再生を必要とする心筋の部分がどれであることを識別する能力は生命の危機を救う可能性があう。血管再生を要する部分は手術の過程における部分的アシドーシスの開始を検査することにより又は、心房拍動に対する心筋pHの反応のいずれかにより決定することができる。心房拍動に対する反応は手術中に、SICUにおいて術後に、そして心臓カテーテル挿入実験室で使用するすることができる。

【0035】

使用者はまた、血管再生の順序を変更することができる。pH誘導心筋管理法は、外科医に、大動脈結紮過程中に遭遇されるアシドーシスの程度を最小にするために最初に心筋の最も虚血性の部分を血管再生させる。

【0036】

使用者はまた、心臓の追加的血管再生を提供することにより手順を変更することができる104。pH誘導心筋管理法は、しばしば術前には予定しない、血管再生を要する左心室壁の虚血部分を識別することを伴う。

【0037】

使用者はまた、虚血の時間を短縮するために手術法又は外科医を変更することができる106。pH誘導心筋管理法は幾つかの方法で予定された手術の程度の縮小を可能にする。pHモニターが、是正することができない有意な程度の心筋

アシドーシスを表す時は、虚血時間の短縮の必要性が、追加の移植体の構成のような、なしで済ませることが出来るある部分の手術の可能な利益よりも重要になる。pHモニターはまた、それがこの部分に真の必要性がないことを明らかにするために、外科医に、手術の計画された部分を断念させる。これに関しては、pH誘導心筋管理法はまた、レジデント、特に彼らの実地訓練の初期のレジデントは彼らの手術の実施にかなり時間がかかるので、それが、担当する外科医に手術のどの部分をレジデントに受け持たせることができるかそして、どの部分を担当外科医自身が実施することができるかの情報を提供するので、レジデントの教育において重要な役割を果たす。

【0038】

使用者また、pH測定値に基づいて、手順の危険性が利益を上回ることが発見される場合は、手術を中止することができる108。

【0039】

最後に、使用者は、再灌流中の残留アシドーシスにより表された酸素不足が十分に補償されるまで、心肺バイパスからの復帰を遅らせることができる110。心筋アシドーシスの存在下での肺動脈バイパスからの復帰は血液動力学を術後に悪化させる可能性があり、心肺バイパスの再設立を急がせることが多い。大動脈結紮又は再灌流期間中に、心臓が重大な虚血にさらされると、虚血が正常レベルに回復するまでにかなりの時間が必要になる可能性がある。

【0040】

前記の選択枝、100～106の一つがpHモニター上の組織pHレベルのディスプレイにより示されるような虚血状況を緩和することができない症例においては、使用者は組織pHを上昇させることを試みる、これらの他の前記の選択枝のいずれかを使用することができる。

【0041】

図5は組織アシドーシスをモニターするために使用されたpH電極136の一態様を表す。電極136は銀のワイヤ114に接続されたケーブル112をもつことができる。好ましい態様においては、銀のワイヤ114はAg/AgCl(銀/塩化銀)ワイヤである。もう一つの好ましい態様においては、ケーブル11

2はガラスのシール118を通過する白金ワイヤ116により銀ワイヤ114に接続されている。ケーブル112及びワイヤ114、116は収縮チューブ122内に包まれているハウジング120内に収納されている。電極136は銀ワイヤ114、サーミスター126、pHセンサー128及びゲル化電解質130を収納するガラスステム124を有する。電極136はまた、電極136が使用される場所にそれを固定させるように縫合溝132をもつことができる。電極136はまた、使用者に、使用前又は使用中に電極136の配置を調節させる湾曲可能な接合体134をもつことができる。ガラスステム124は組織中への直接の挿入を可能にするために尖っている。好ましい態様においては、ガラスステム124は鉛ガラスで製造されている。電極は酸化エチレン又はガンマ線照射により滅菌することができる。本発明とともに使用に適したpH電極はVascular Technology Inc., 175 Cabot Street, Lowell, Massachusettsから入手可能である。この具体的な電極は組織中に10mmまでの深度に挿入することができ、1mmの直径をもち、そしてプローブの遠位4mmにpHセンサーを使用している。

【0042】

組織pHは重要な臨床的測定値である。pHの明白な低下として測定することができる局所的アシドーシスは虚血と関連付けられてきた。温度は好ましくは校正及び、組織pH測定値の温度補正を可能にするためにpHと同時に測定される。pHの温度補正は、特に、著しい冷却を要する開胸心臓手術のような手順において重要である。pH電極は、それぞれが、pH感知センサー内に固定された温度感知素子を含むpH/温度センサー組み合わせ物を使用する。

【0043】

ガラスpH電極は正確な臨床的pH測定値を得るために最も一般に使用される方法である。それらは、順次、内部参照ワイヤと接している電解質で充填された中空のガラスセンサーから成る。使用されるガラスの性質のため、電気の電位はガラスを通して形成される。この電位はガラスの外側表面と接する分析物溶液のpHと、内部のバッファー溶液の本質的に一定のpHとの間の差に比例する。

【0044】

電氣的測定を実施するために、完全な電気回路を形成しなければならない。従っ

て、分析物溶液との第2の電氣的接觸を製造しなければならない。これは針の参照電極の使用により達成される。それは一定のモル数の塩の溶液と接する塩化銀の針から成る。塩の溶液は、適切な隔離機構を使用し、この場合には、その開放末端を患者に接して配置される柔軟なチューブ中に入れられたゲル化塩溶液の使用により、分析物の溶液、すなわち患者の組織、と接して配置される。

【0045】

ネルンスト (Nernst) 等式により、一定の環境の条件下においては、ガラス pH 電極の出力は pH と直線関係にあることが予測される。従って、センサーの電氣的出力は単純な直線曲線フィット (curve-fit) を使用して pH に変換することができる。これは2個の異なる pH 値における電極の電氣出力を決定することを必要とし、それらから、直線等式のための勾配及び差し引き定数を計算することができる。pH 電極の較正のための一般に入手可能な基準バッファは4、7及び10のpH値をもつ。4及び7のバッファが本システムの使用のために選択された。pH 7のバッファは電極のゼロ - 電位点が pH 7に近いために選択された。pH 4のバッファは最も興味を引く pH 値が pH 7より幾らか下であるので選択された。

【0046】

この種の電極の理論的感受性 - 勾配は25 において $59.16 \text{ mV} / \text{pH}$ である。実際の電極に対しては、それは僅かに少ない傾向があるが、その値は電極により僅かに異なり、ある電極に対して、その有用な使用生命が異なる。

【0047】

ゼロ電位点は、内部及び参照溶液の塩の濃度のあらゆる差につき補正後の、測定された出力電圧がゼロである分析物の pH 値と定義される。従って、ゼロ電位点は、分析物 pH 値が pH センサーの内部バッファの pH 値と同一である時に起こるにちがいない。しかし、測定が実際にこれらの条件下で実施されると、一般に非ゼロ電位が測定されるであろう。これは、センサーの内部参照ワイヤがさらされる C I 結合体が、参照針がさらされる濃度と異なる時、又は、両方の参照ワイヤが同一材料から製造されていない場合に起こる。本システムにおいては、参照針は飽和 KCl ゲル中に浸漬され、他方、センサーの内部の参照ワイヤは内

部バッファー中の0.87 M濃度のKClにさらされている。分析物が内部バッファーのものと同一のpH値、すなわち、25℃で6.33 pH値を有する時に、この差は25℃で約+30 mVの測定電位をもたらす。従って、真のゼロ電位を測定するためには、測定電圧から30 mVを差し引くことにより較正する必要がある。ゼロ点較正が、6.33にもっとも近い容易に入手可能なバッファー値であるために、pH 7のバッファーが較正に使用される。

【0048】

直前に説明のように、出力に、センサー毎に、そして同一センサーに対して延長された時間にわたり、理想値から幾らか偏差があるので、pHセンサーは各使用前に較正しなければならない。これは、センサーを最初に勾配バッファー（4.00 pH）中に、次にゼロ電位点バッファー（7.00 pH）中に入れることによる較正手順において自動的に達成される。マイクロプロセッサがmVでセンサーの出力を読み、塩の電位差について補正し、読み取り値が安定な時を決定し、次に各センサーにつき勾配及び差し引き較正因子を計算する。勾配及びゼロ電位点の両方は温度により変動し、モニターのソフトウェアにより補正される。

【0049】

pH電極のpH/温度センサー組み合わせ物は温度を測定するために正確なサーミスター素子を使用する。サーミスターは使用されている最も一般的な温度測定装置の一つである。それは、金属酸化物の半導体セラミックの小ビーズから成る。物質の電気抵抗は非直線的に温度と反対に変動する。

【0050】

温度を測定するためにはサーミスターは、正確に知られた抵抗を有する、モニター内に固定された抵抗器と直列に電気配列される。電圧を直列組み合わせ物にかけ、サーミスターと抵抗器の接合部の電圧を測定する。固定抵抗器の既知の値と適用電圧と一緒に、この測定値を使用して、サーミスターの抵抗値を計算する。次いで、マイクロプロセッサプログラムに保存された調査表により温度を決定する。本システムで使用されたサーミスターセンサーは、システムの使用者による個々の較正を不要にさせる、精密度に製造されている。

【0051】

pH電極は、前以て較正し、電極先端がpH 4.0バッファーを含むスリーブ又はスリーブポケット内にシールされるように包装することができる。スリーブポケットはプラスチック材料で形成することができ、3mmの内径をもつことができる。患者の体内への挿入前に、スリーブポケットを取り外し、電極先端をガーゼで清拭乾燥させ、pH 7.0バッファーを含むビーカーに電極を挿入することができる。較正はこの時点で完了する。pH 4.0バッファー内に電極を包装することは、適切な較正のために必要な因子である、電極をその貯蔵期間中湿潤に維持させ、電極の較正に必要な段階を一段階に減少させる。電極モニター中のソフトウェアは一段階の較正を反映するように修飾することができる。

【0052】

pH電極、参照電極及びサーミスターを取り付けたモニターは、信号を処理し、連続的に記録し、そして下記のデータを20秒未満の間隔でディスプレイする。すなわち、1) pH単位の組織pH、2) モルにおける組織水素イオン濃度 $[H^+]$ 、3) における組織温度、4) 37 に対して補正されたpH、及び5) 組織水素イオン濃度 $[H^+]$ がpHの逆対数として計算される。37 に対する補正は発明者の実験室で実施された実験に基づいて誘導された0.017 pH単位/ の因子に基づいている。更に、モニターは、特定の期間の開始時及び終末時をシグナルすることにより、特定の期間にわたる集積平均pH、 $[H^+]$ 、及び温度の計算を可能にする。スレーブモニターはユニッに取り付けられて、外科医の正面に置かれて、データの、注文作成された連続的ディスプレイを提供する。データの連続的な現在時のディスプレイは心筋組織のアシドーシスを予防又は回復させるようにpH誘導心筋管理法の早急な確立を可能にする。

【0053】

心臓手術中及び心筋生存性の評価において幾つかの装置又は器具をpH誘導心筋管理法に使用することができる。心臓手術中の特定の心筋部分への心停止処置法溶液の維持及び分配は、幾つかの異なる装置及び方法を使用して達成することができる。

【0054】

図6は「ターキーフット」心停止処置法溶液配達システム140 (Medtronic,

Grand Rapids, Michigan) を示す。電極と組み合わせた配達システム 140 が心筋管理システムを形成することができる。システム 140 はまた、コンピュータのようなデータ処理システム 160 及び、制御装置 158 を含むことができる。データ処理システム 160 は、患者の状態のような測定データ 162 及びシステム状態の変化を受けるようにプログラムすることができる。データ処理システム 160 は流体供給源又は流体配達システム 144 に取り付けることができる。データ処理システム 160 はまた制御装置 158 を通して流体供給源に取り付けることができる。制御装置 158 は流体配達システムを操作することができる。制御装置 158 は、手術部位に配達される保存流体又は心停止処理法流体の流速を制御することができる。制御装置 158 はまた、保存溶液の温度及び、保存液の配達部位を制御することができる。システム 140 は供給源 144 から多様な心臓の取り付け部位に配達された心停止処置法溶液の量を調整し、選択的に投与するために使用することができる複数の制御装置 142 を有する。システム 140 は心停止処置法溶液の流れを制御する閉鎖装置又は弁 146 を含むことができる。システム 140 は心停止処置法溶液源 144 と多様な心臓部位との間に取り付けた幾つかの配達装置を含む。これらの装置はそれらそれぞれの心臓の部位への心停止処置法溶液の配達を可能にする。一つの装置は、大動脈根中に挿入することができるカニューレ 148 (Sarns Inc., Ann Arbor, Michigan) である。もう一つの装置は左主要冠状動脈の開口部 156 内に挿入することができる、スポンサーカニューレ (Spencer cannule) 150 (Research Medical, Inc., Midvale, Utah) である。開口部へのこの挿入物 156 は図 7 A 及び 7 B に示される。もう一つの装置は右主要冠状動脈の開口部に挿入することができる柔順な金属カテーテル (Medtronic, Grand Rapids, Michigan) 152 である。カテーテル 152 も未挿入状態で図 7 A に示されている。もう一つの装置は心停止処置法溶液の配達のために伏在静脈移植片の近位末端に取り付けることができる 14 ゲージのビードの針 (Randall Faichney Corp., Avon, Massachusetts) である。静脈移植片への取り付け物も図 7 A に示されている。

【0055】

心臓手術期間に、心停止処置法溶液を再分配するために、140 の他の部位を

通って心停止処置法溶液を提供しながら、スペンサーカニューレ150 (Research Medical, Inc., Midvale Utah) のような球状カテーテル又は、#3 Fogarty Catheter (Ideas For Medicine, St. Petersburg, Florida) のようなバルーンを先端にもつカテーテルによる左主要冠状血管口の開口部を遮断することも使用することができる。更に、移植片の近位末端を通して心停止処置法流体を灌流しながら、新規の静脈移植片の挿入部位に近位の冠状動脈に一時的な閉塞性の圧力をかけることも、心臓手術中の心停止処置法流体を再誘導するために使用することができる。閉塞性圧力はKellyクランプ (Allegiance Healthcare Corp., McGaw Park, Illinois) の先端のガーゼ「ピーナツ」により維持することができる。

【0056】

逆行法において心停止処置法溶液の選択的投与のために、Guntrieバルーン先端のカニューレ (Medtronic, Grand Rapids, Michigan) をシステム140に取り付け、冠状静脈洞に挿入することもできる。カニューレ170は図8に示される。この図においては、それは、静脈のカニューレ178にチューブ176を通して取り付けられたように示されている。これは、pH誘導心筋管理法の一部として組織に心停止処置法溶液の配達を改善するために、冠状静脈洞中の圧力を操作することを可能にする。圧力は、冠状静脈洞カテーテルの流体開口部を閉鎖して、冠状静脈洞バルーン172を膨らませ、そして心停止処置法溶液を逆行に配達することにより操作することができる。170を178に接続する1mmのチューブ176は逆圧を形成し、それが、適切な逆行心停止処置法溶液の流れを妨げることなく、配達を改善するであろう。冠状静脈洞カテーテル170の流体開口部の開放又は閉鎖は弁184により制御することができる。静脈カニューレ178は通常、その先端182を下静脈腔内に入れ、その、より近位の開口部180を右心房にいて、心肺バイパスの過程に挿入される。

【0057】

Sarns, Ann Arbor, Michiganにより製造されたもののような水のヒーター / 冷却装置を使用して心停止処置法溶液の温度を操作することにより組織温度を変更することは、心臓手術中の心筋pH管理の補助をすることができる。更に、HE30 Gold Cardioplegia system (Baxter Corporation, Irvine, California) のよ

うな心停止処置システムを使用して心停止処置法溶液の流速を変更することにより心停止処置法溶液の灌流圧を変更することは、心臓手術中の心筋のpHの管理を補助することができる。

【0058】

心筋の生存性の評価及び冠状血管狭窄の生理学的重要性の決定のために、器具を使用することもできる。その器具は手術室でも又は心臓カテーテル挿入実験室でも使用することができる。

【0059】

手術室においては、拍動ワイヤ(Ethicon, Somerville, New Jersey)を右心房上に置き、外部のペースメーカー(Medtronic, Grand Rapids, Michigan)に接続する。pH電極もまた、心筋内に挿入することができる。5分間の急速な心房拍動に反応する心筋pHの低下が組織虚血を示すことができ、電極が置かれている心筋部分が生存可能であることを示すこともできる。

【0060】

心臓カテーテル挿入実験室においては、pH電極を長い0.014ゲージのワイヤの先端に取り付けて、Cordis(Miami, Florida)により製造されたもののような6フレンチ心臓カテーテル用カテーテルを通して挿入することができる。カテーテルの先端は研究されている冠状動脈により区画された部分の心室壁に接して垂直に配置し、pH電極を心内膜下中に貫通するように押し込むことができる。好ましくは、電極は心内膜下中に5mm貫通するように押し込む。拍動は、右心室中に推進され、外部ペースメーカー(Medtronic, Grand Rapids, Michigan)に取り付けられた拍動ワイヤ(Medtronic, Grand Rapids, Michigan)により達成される。再度、5分間の急速な心房拍動に反応する心筋pHの低下が組織の虚血を示すことができる。

【0061】

pH電極及びモニターシステムは心臓の組織の虚血を決定するための使用に対して説明されたが、pHシステム及びその方法は、他の種類の組織にも使用することができる。pHシステムは、臓器移植における拒絶反応をモニターするために、腸間膜虚血を評価するため、脳血流をモニター、評価するため、そして形成

外科手術における皮膚弁 (flap) をモニターするために使用することができる。

【 0 0 6 2 】

p H 電極は腎臓移植の過程中及びその後の腎臓をモニターするために使用することができる。p H 電極は主要な手術の過程中そしてなかでも、腎臓移植中の腎臓への組織灌流のモニターに使用することができる。電極は心臓に対するのと類似の方法で腎臓内に容易に植え込み可能で、7 . 2 以上の組織 p H レベルが適切な組織灌流を示す。特に供与者関連の心臓移植の目的の腎臓の切除中の腎臓への損傷を感知して回避することができるので、供与者関連の腎臓移植のより良い予後を確保することができる。移植の前の輸送中の腎臓の保存もまた、p H をモニターして正常レベルに維持することにより保証することができる。これは、器官灌流のために特別に設計された装置内で血液による腎臓の恒常的灌流により達成することができる。

【 0 0 6 3 】

腎臓移植後、手術直後 4 8 時間中、腎臓内に電極を維持することは最初の虚血をモニターし、手術による介入物によりこの虚血を回復させることを可能にすることができる。この期間の虚血は重大な悪い予後を予告することができる。移植された腎臓の評価、機能及びその拒絶反応の感知もまた、カテーテル上に電極を置き、それを腎臓の腎杯中に逆行させて通すことにより実施することができる。腎臓実質とともに腎臓の腎杯を穿刺することは、心臓に対して前記のように、差し迫った又は現実の拒絶反応を示すことができ、それ自体で悪い予後を表すであろう。アシドーシスの早期発見が拒絶反応の主要な処置に対処し、従って腎臓移植の予後を改善することができる。

【 0 0 6 4 】

各電極はまた腎臓動脈血管再生の過程で、腎臓の血管再生の適確性の評価に使用することができる。危機的に狭窄した (stenod) 腎臓動脈の血管再生の効果は冠状動脈の血管再生の効果に類似した方法で手術中に決定することができる。血管再生によりアシドーシスを回復することができない場合は、アシドーシスを回復するための更なる手術内手段を即座に要求し、従って血管再生の悪い予後を回避しなければならない。心臓と同様に、血管再生によりアシドーシスを回復する

ことができないことは血管再生処理の不適切を示し、状況の改善及び血管再生の予後を改善するために更なる手術内管理のための指針を提供する。

【0065】

pH電極はまた、肝臓移植中及びその後の肝臓をモニターするために使用することができる。pH電極は前記の腎臓のものと類似の重要なデータを提供するために肝臓中に挿入することができる。腎臓における電極の使用の説明が、手術内過程をモニターすること、早期拒絶反応を確認すること及び、拒絶反応過程を逆転するための手段を確立することへのpH電極の使用に関して肝臓に適用できる。

【0066】

電極はまた、危機的ケアにある末梢部分をモニターするのに使用することができる。末梢の皮下組織中への電極の挿入は組織灌流の適当性の情報を提供するにちがいない。これらの部位、主として下肢の遠位半分の皮下組織で測定されたアシドーシスは不適当な心臓出力を示すことができ、心臓出力又は組織灌流を改善するための手段の確立を急ぐことができる。これらの手段は例えば、薬理学的操作及び/又は、下行大動脈内への大動脈内バルーン (Arrow International, Reading, Pennsylvania) の挿入を含む可能性がある。最近、中心の血液力学の手段のみが、低い心臓出力症状の評価及び処置に使用される。末梢におけるpHの測定は、それが「適当な」心臓出力の維持における最終的目標である組織灌流の真の手段を提供するので、より優れた代替法を提供する。

【0067】

電極はまた、形成外科のフラップの筋肉及び皮下組織内に使用することができる。pH電極による組織アシドーシスは皮膚及び皮下のフラップの妥協された生存可能性を表すことが示された。電極はフラップの縁内に術後に配置され、pHを術後3～4日までモニターされる。その後の失敗を予防するために、pHの降下、手術中の介入及びフラップの修正を急がせる。

【0068】

pH電極はまた、腸の虚血の評価及び処置において結腸内に使用することができる。腸虚血を評価し、回復させるために、pH電極は、前記の心臓カテーテル

挿入法中に心臓につき記載されたものと類似の方法でワイヤ上に置くことができる。このpH電極を先端にもったワイヤは、遠位回腸内に通常の結腸鏡検査中に、Olympus Medical, Seattle, Washingtonにより製造されたもののような結腸鏡を通して挿入することができる。回腸内の腸内pHは灌流の適切性の信頼できる指標である。回腸内の腸内アシドーシスは腸の虚血を示し、虚血を回復するか又はその悪い予後を予防するための手段を急がせることができる。回腸内の腸内pHの知識は例えば、心臓出力及び組織灌流を改善するための薬理的介入のみならず、腸の可能な切断による腹部の探索のような手術的介入の開始を可能にする。

【0069】

pH電極はその他の器官に使用することができる。前記の器官に加えて、組織アシドーシスは、脳、膀胱、横隔膜及び小腸のような器官中に、pHモニターステムに取り付けたpH電極を挿入することにより測定、操作及び回復させることができる。

【0070】

アシドーシスは細胞アポトーシスもしくはプログラムされた細胞死を早期に引金を引き、加速する可能性がある。心臓においては、アポトーシスは将来の悪い予後、主として進行性心不全において現れる可能性がある。開胸心臓手術中には、50%を越える患者において左心室の少なくとも一部分に軽度から重度のアシドーシスが遭遇される。開胸心臓手術の過程におけるpH誘導心筋管理法による心筋組織のアシドーシスの開始の予防は、アポトーシスの引金を引く可能性を減少又は排除し、従って将来の悪い術後の予後の可能性を減少又は排除する。

【0071】

本発明は特に、その好ましい態様に関して示され説明されたが、形態及び詳細の多様な変化を付記の特許請求の範囲により包含される本発明の範囲から逸脱せずに、その中で実施することができることは当業者により理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【図1】

心筋の虚血部分を識別するために組織pHを使用する方法及び、この情報を利

用し、行動の適当な過程を採用するために使用者に利用可能な選択枝、を表す。

【図2】

心臓組織へのpH電極を配達する方法を示す。

【図3】

手術中の心臓への保存溶液の最適な配達を実施する方法を表す。

【図4】

組織の状態を測定し、組織に關与する手術の実施を変更するためにpH電極を使用する方法を表す。

【図5】

pH電極の一態様の断面図を表す。

【図6】

ターキーフット心停止処置法溶液の配達システム及び器具を表す。

【図7A】

心臓に取り付けたマニホールド心停止処置法溶液配達システム及び器具を示す。
。

【図7B】

心臓の左主要冠状動脈内に置かれたカニューレを示す。

【図8】

静脈カニューレに接続された冠状静脈洞カニューレを示す。

【 図 1 】

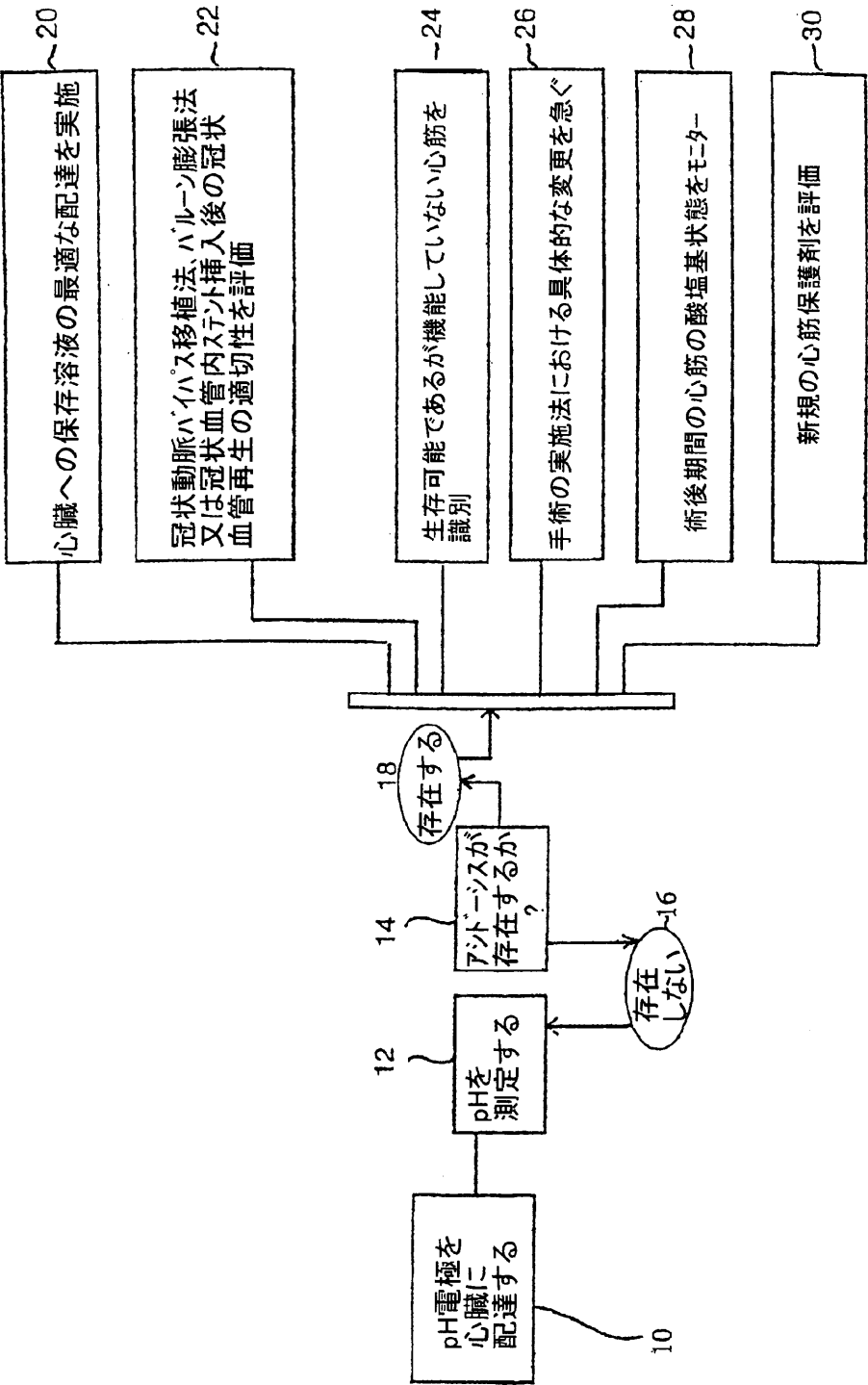


Figure 1

【図2】

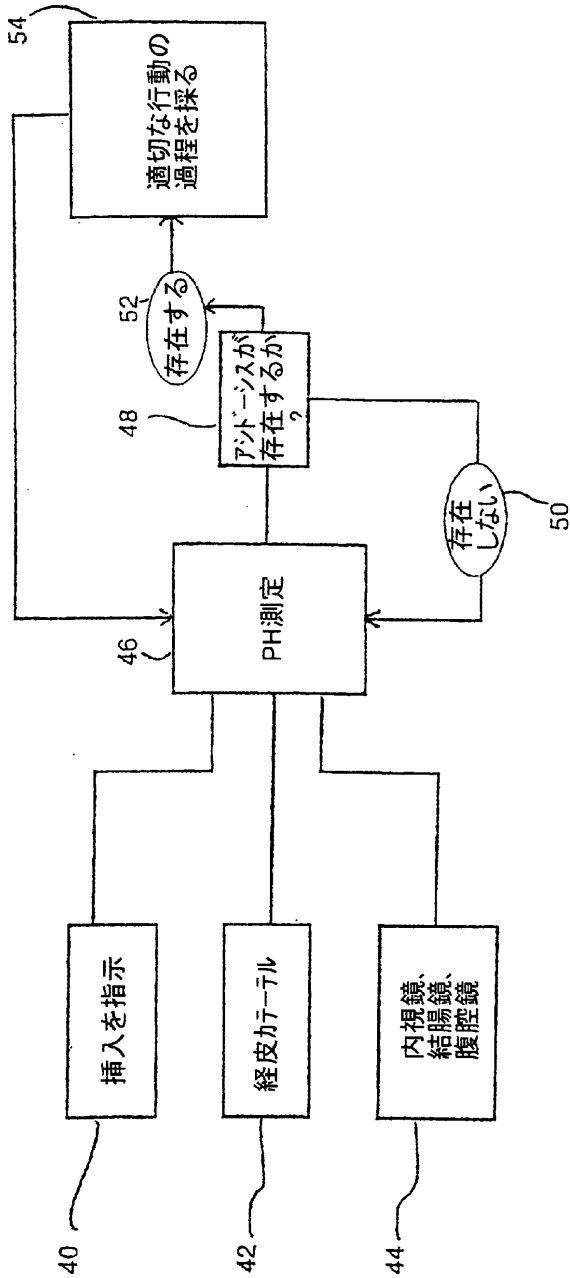


Figure 2

【図3】

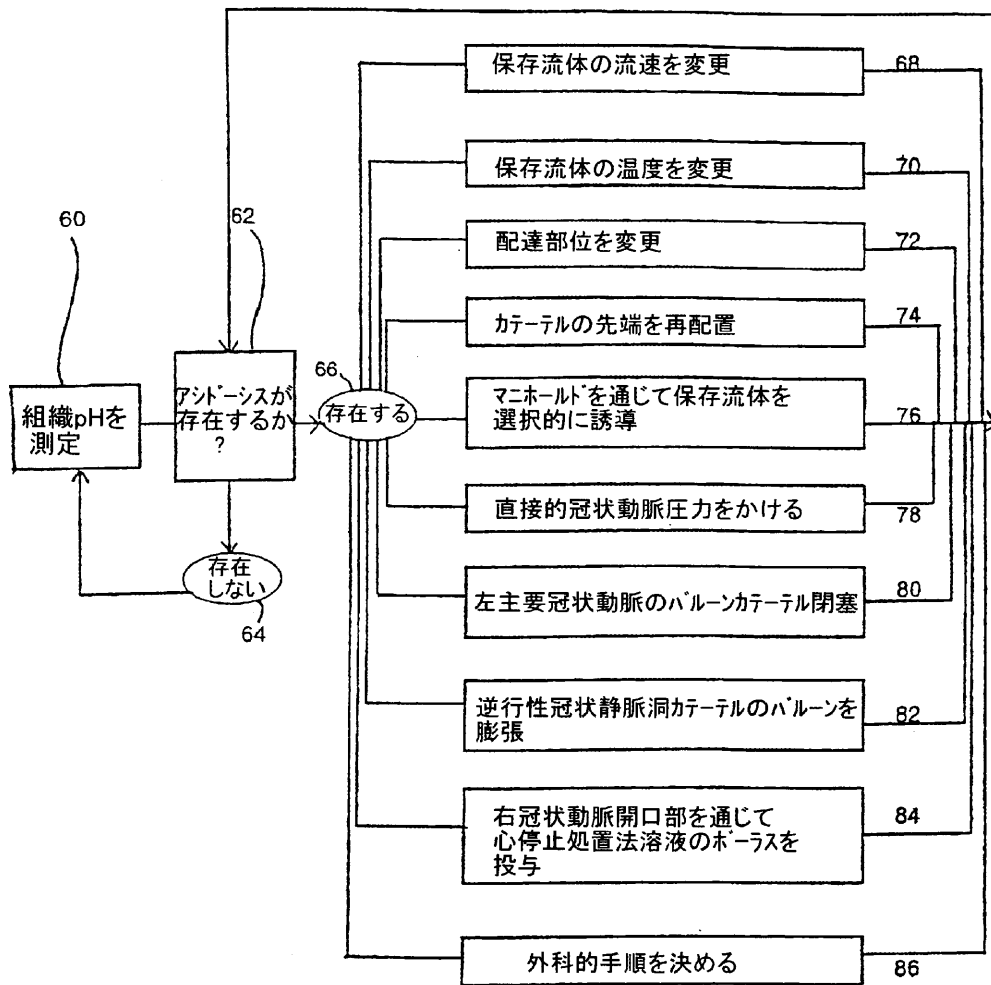


Figure 3

【図4】

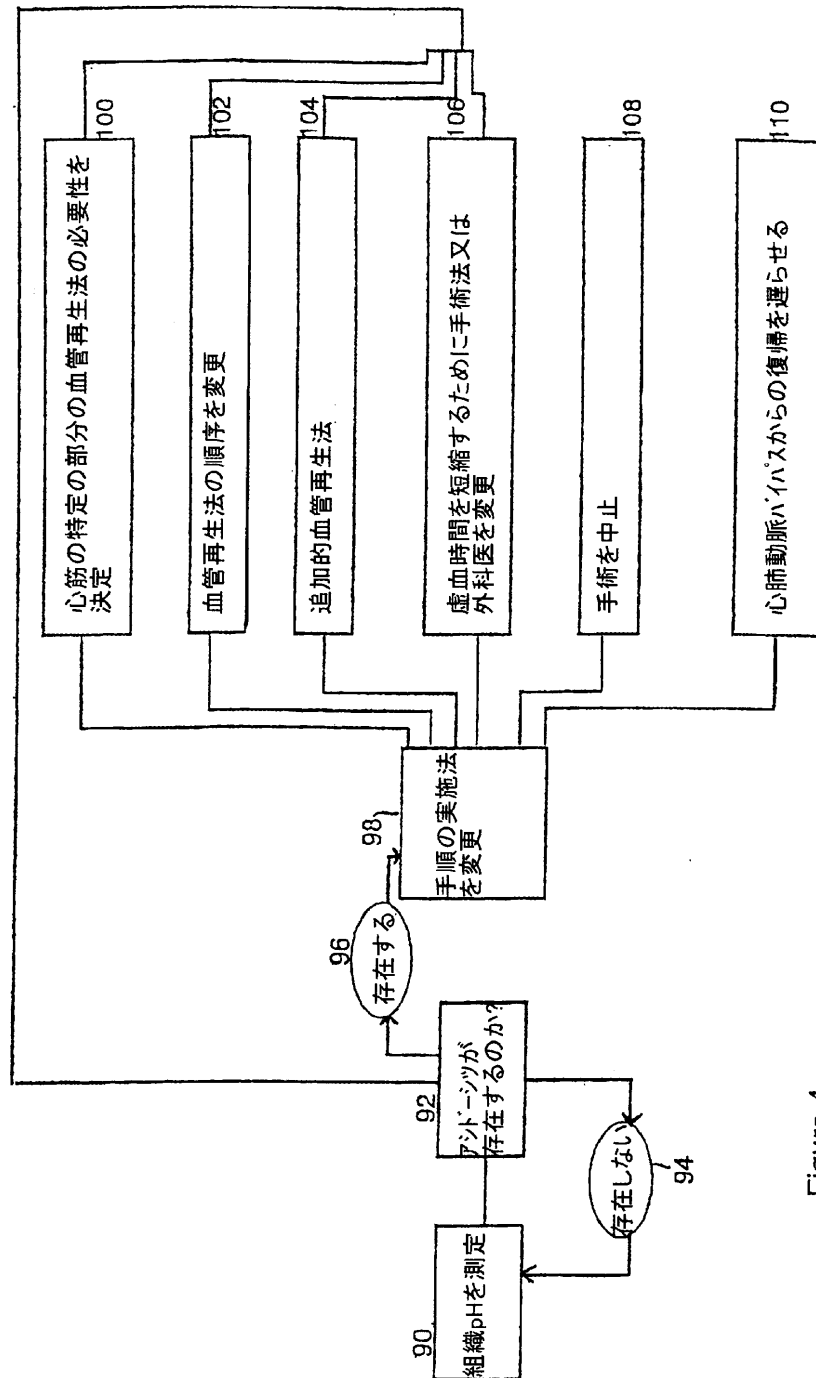


Figure 4

【図5】

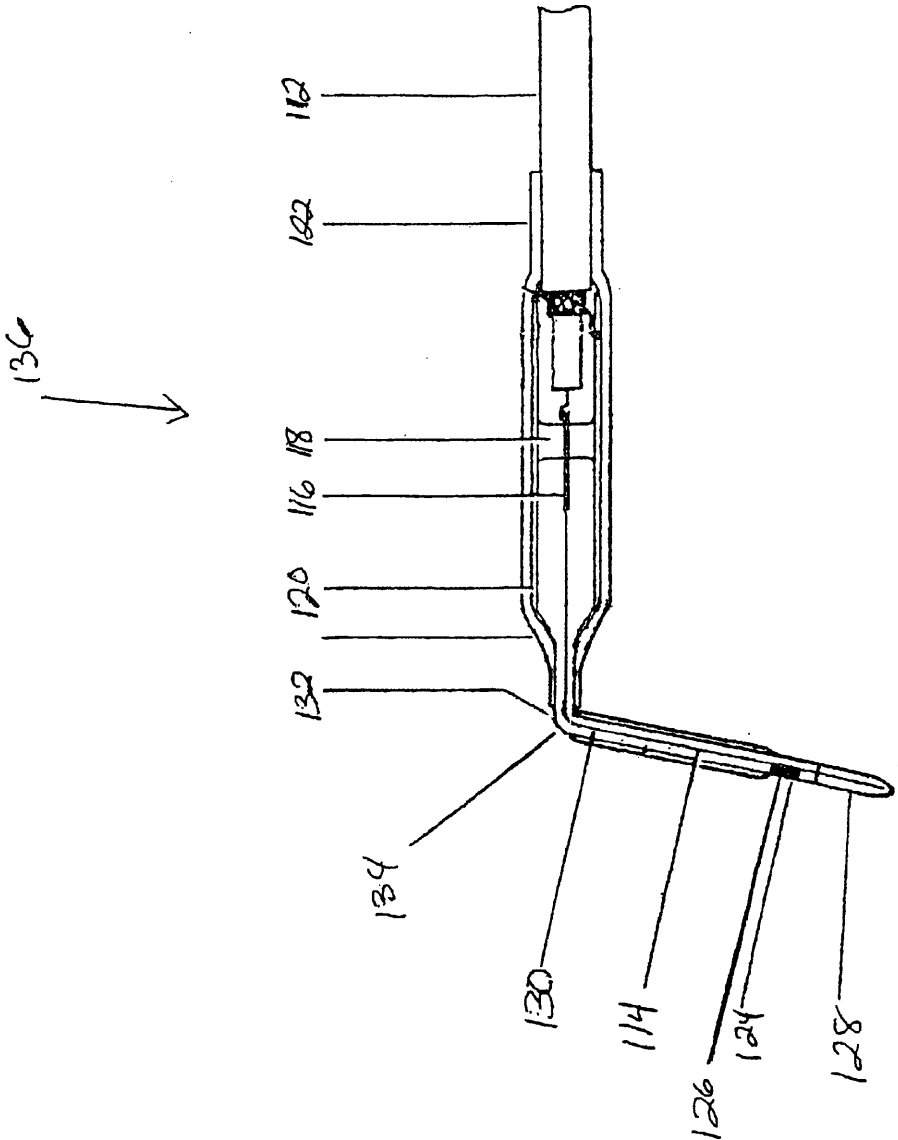


Figure 5

【図6】

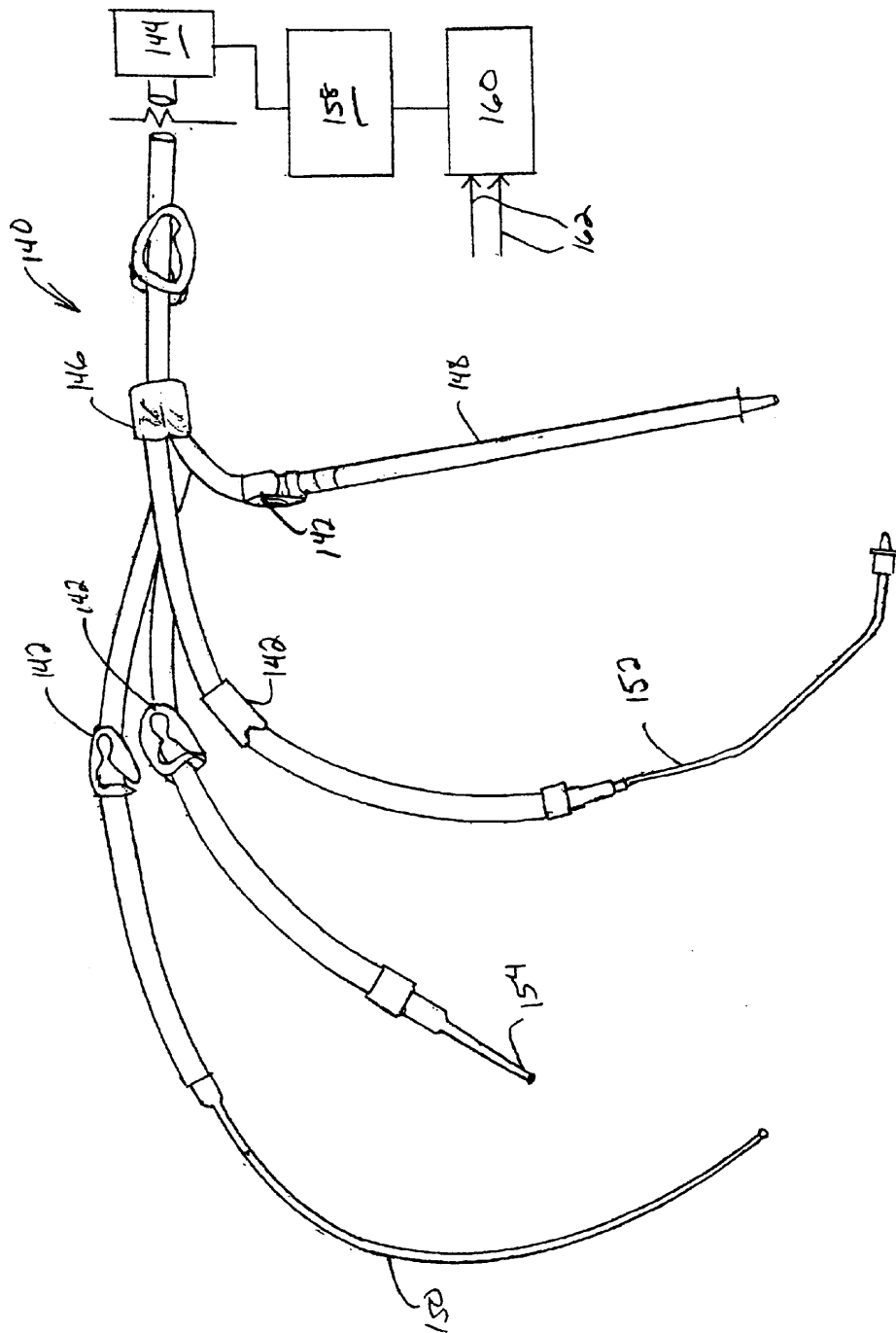


Figure 6

【図7A】

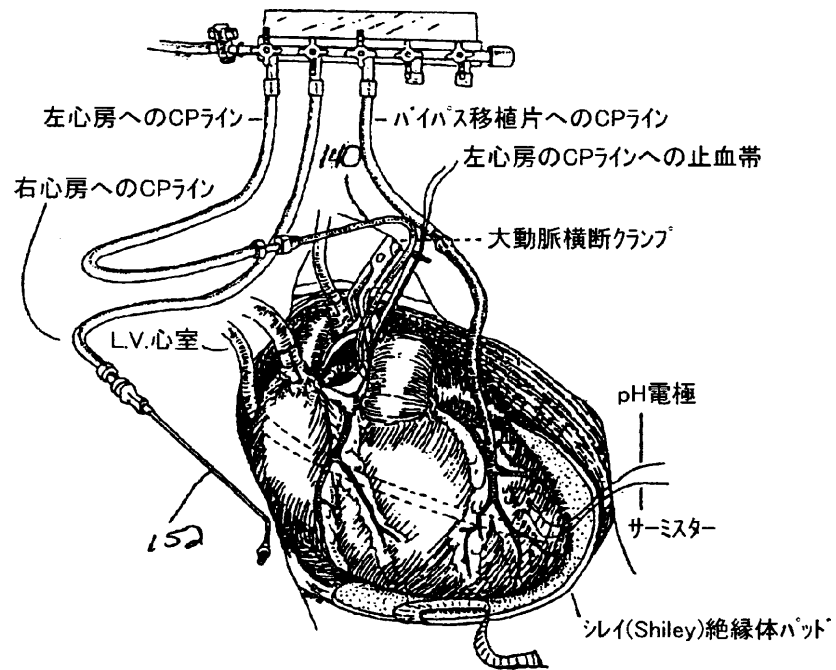
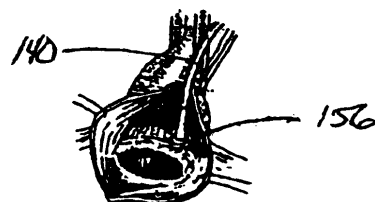


Figure 7A

【図7B】



左心房内の冠状血管カニューレ

Figure 7B

【図8】

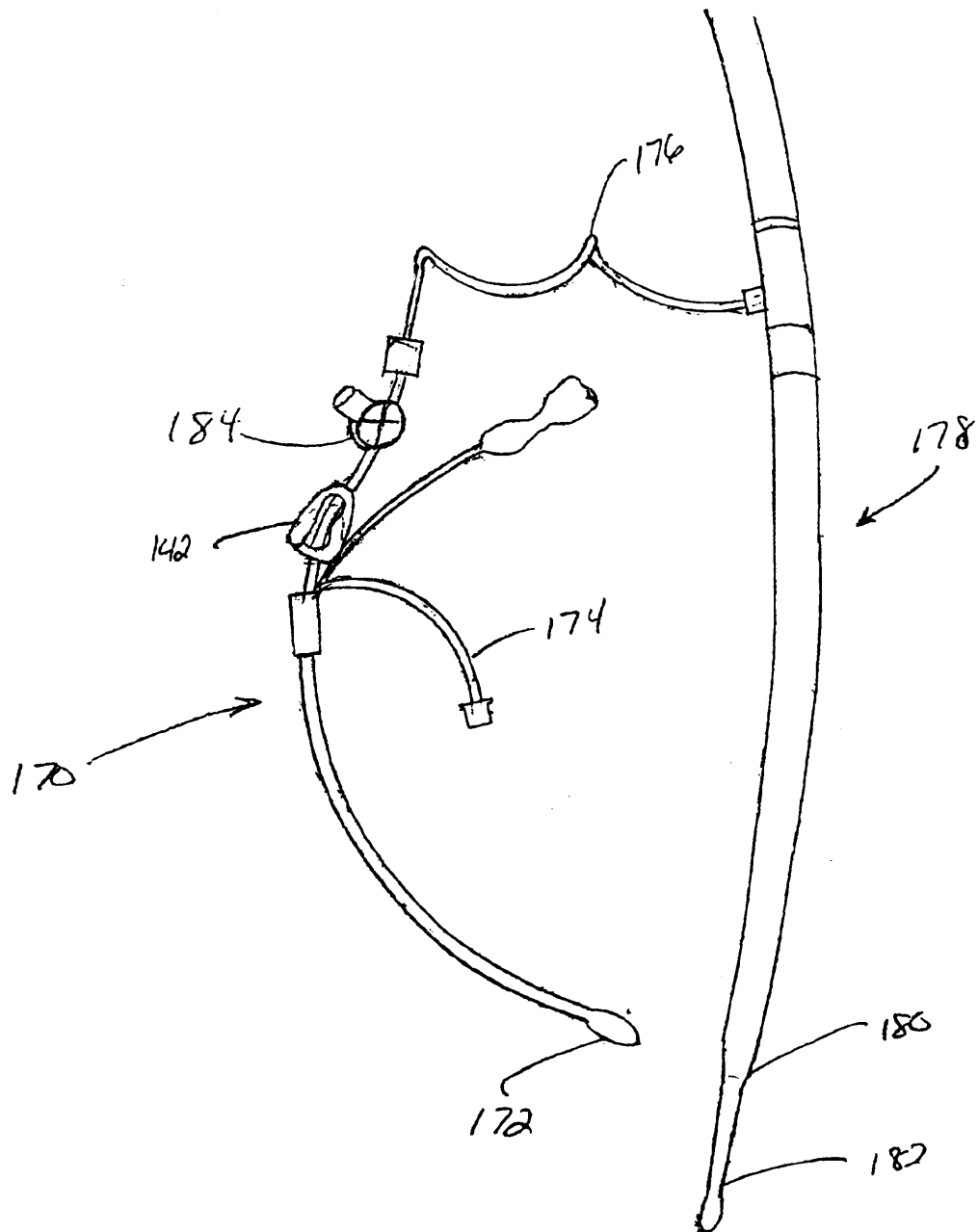


Figure 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/14766		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 G01N33/49 A01N1/02 A61B17/00 G01N27/416 G01N33/487		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B G01N A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 472 876 A (FAHY GREGORY M) 5 December 1995 (1995-12-05) abstract; claims; figures	1-8, 20-27 12
X	US 5 051 352 A (MARTINDALE JAMES G ET AL) 24 September 1991 (1991-09-24) the whole document	1-8, 20-27
X	WALEED H. HASSANEIN, ET AL.: "Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function" CARDIOVASCULAR SURGERY, vol. 116, no. 5, November 1998 (1998-11), pages 821-830, XP002929772 LONDON, GB ISSN: 0967-2109 the whole document	1
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 January 2001		Date of mailing of the international search report 02/02/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/US 00/14766

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 252 124 A (MAURER HEINRICH ET AL) 24 February 1981 (1981-02-24)	15-17
Y	column 3, line 64 -column 6, line 17; figures	18
Y	GB 2 045 940 A (SEARLE & CO) 5 November 1980 (1980-11-05)	12
A	page 1, line 59 -page 2, line 101; figure	15-19
Y	US 4 912 417 A (GIBBONEY DENNIS A ET AL) 27 March 1990 (1990-03-27)	18
	column 1, line 60 -column 2, line 9 column 2, line 60 -column 3, line 27	
A	US 5 766 432 A (HARRINGTON ROBERT ET AL) 16 June 1998 (1998-06-16)	15-19
	column 1, line 16 - line 42 column 6, line 13 -column 8, line 9; figure 3	
A	US 5 256 660 A (SWAN HENRY) 26 October 1993 (1993-10-26)	1-14, 20-27
	column 3, line 1 - line 46; claim 18	
A	US 4 717 548 A (LEE ALBERT K) 5 January 1988 (1988-01-05)	1-14, 20-27
	claims	
A	US 5 603 817 A (SETTLER BERT ET AL) 18 February 1997 (1997-02-18)	1-27
	the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/14766

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5472876 A	05-12-1995	US 5385843 A	31-01-1995
		US 5217860 A	08-06-1993
		US 5856081 A	05-01-1999
		AT 193181 T	15-06-2000
		CA 2113119 A	21-01-1993
		DE 69231106 D	29-06-2000
		EP 0594733 A	04-05-1994
		EP 0800765 A	15-10-1997
		JP 7500815 T	26-01-1995
		US 5962214 A	05-10-1999
		WO 9300808 A	21-01-1993
		US 5723282 A	03-03-1998
		US 5821045 A	13-10-1998
US 5051352 A	24-09-1991	NONE	
US 4252124 A	24-02-1981	CH 610665 A	30-04-1979
		DE 2710280 A	15-09-1977
		FR 2344013 A	07-10-1977
		GB 1527334 A	04-10-1978
		JP 52110690 A	16-09-1977
		NL 7700572 A	14-09-1977
GB 2045940 A	05-11-1980	NONE	
US 4912417 A	27-03-1990	AU 616102 B	17-10-1991
		AU 4986890 A	30-08-1990
		BR 9000825 A	05-02-1991
		CA 2010018 A	21-08-1990
		EP 0385597 A	05-09-1990
		JP 2266258 A	31-10-1990
		US 5124659 A	23-06-1992
US 5766432 A	16-06-1998	AU 2443297 A	07-11-1997
		WO 9738625 A	23-10-1997
US 5256660 A	26-10-1993	NONE	
US 4717548 A	05-01-1988	NONE	
US 5603817 A	18-02-1997	CA 2151579 A	11-12-1995

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K
E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG
, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, C
H, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ
, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K
G, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT
, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S
D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR
, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW

本发明涉及组织pH测量作为控制诊断和/或手术程序的系统的用途。本发明还涉及及用于执行组织pH测量的装置。当前的组织pH测量值可以用作确定组织的局部缺血部分并在外科手术过程中和之后为用户提供实践过程的方法。如果发现组织中存在缺血，则用户可以执行将存储液最佳输送到目标部位和/或修改程序的执行以增加部位的pH值。可以的

