

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5334846号
(P5334846)

(45) 発行日 平成25年11月6日(2013.11.6)

(24) 登録日 平成25年8月9日(2013.8.9)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 B
 GO 1 N 21/53 (2006.01) GO 1 N 21/53 Z

請求項の数 12 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-516973 (P2009-516973)	(73) 特許権者	504332333
(86) (22) 出願日	平成19年6月26日 (2007.6.26)		フレゼニウス メディカル ケア ドイツ
(65) 公表番号	特表2009-541755 (P2009-541755A)		チュラーント ゲゼルシャフト ミット
(43) 公表日	平成21年11月26日 (2009.11.26)		ベシュレンクテル ハフトング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/005631		FRESENIUS MEDICAL C
(87) 国際公開番号	W02008/000433		ARE DEUTSCHLAND GMB
(87) 国際公開日	平成20年1月3日 (2008.1.3)		H
審査請求日	平成22年6月18日 (2010.6.18)		ドイツ連邦共和国 61352 バト ホ
(31) 優先権主張番号	102006029899.3	(74) 代理人	100123788
(32) 優先日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		弁理士 宮崎 昭夫
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100106138
			弁理士 石橋 政幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分光検出器、および液体中で血液や生体マーカー物質を判定する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体中の散乱光を測定するための、ハウジング(12)を備えた検出器であって、前記ハウジング(12)を通るように案内される、光透過性で柔軟な、液体(10)を輸送するチューブ(18)と、光出射器(24)と、光検出器(28)と、を含む検出器において、

前記ハウジング(12)には少なくとも1つの平坦な面(32, 34)が形成されており、前記チューブ(18)が前記面に接して、チューブ壁(38)が前記ハウジング(12)の前記少なくとも1つの平坦な面に隣接して平坦に形成されるように配置されており

、前記光出射器(24)は、その光軸が平坦な前記面に対して実質的に垂直になるように、前記チューブ壁(38)のそばに配置されており、

前記光検出器(28)は前記光出射器(24)に隣接して前記チューブ壁(38)のそばに配置されており、前記光出射器(24)と前記光検出器(28)の光軸は90°よりも小さい角度を形成しており、

前記光出射器(24)と前記光検出器(28)の前記光軸の交点は、前記チューブ壁(38)と前記チューブ(18)の中を輸送される液体(10)との間の媒体境界面から、該媒体境界面から0.5mmだけ液体(10)の中へ入った位置までの間の領域に位置していることを特徴とする検出器。

【請求項 2】

2つの前記平坦な面(32, 34)は互いに平行な平面として配置されていることを特徴とする、請求項1に記載の検出器。

【請求項3】

前記光出射器(24)と前記光検出器(28)の前記光軸は33°から55°の角度を形成していることを特徴とする、請求項1または2に記載の検出器。

【請求項4】

前記光出射器(24)と前記光検出器(28)の前記光軸の交点は、前記チューブ壁(38)と前記チューブの中で輸送される液体(10)との間の媒体境界面に位置していることを特徴とする、請求項1から3のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項5】

前記チューブ(18)の、前記光出射器(24)および前記光検出器(28)とは反対側(34, 40)の位置に、反射性の表面が設けられていることを特徴とする、請求項1から4のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項6】

前記反射性の表面は反射性のチューブ表面(40)または反射性のハウジング表面(34)であることを特徴とする、請求項5に記載の検出器。

【請求項7】

前記チューブ(18)と、前記光出射器(24)および前記光検出器(28)と、の間に光透過性のガラス板(46)が配置されていることを特徴とする、請求項1から6のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項8】

前記光出射器(24)は400nmから700nmの波長の光を出射することを特徴とする、請求項1から7のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項9】

前記光検出器(28)は光ガイドまたは光ダイオードであることを特徴とする、請求項1から8のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項10】

前記光検出器(28)は光ガイドと接続された分光計を含んでいることを特徴とする、請求項1から9のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項11】

前記光検出器(28)はさらに血液検出のための評価ユニット(70)と接続されており、該評価ユニットは波長依存的な測定信号および同じく波長依存的な基準信号から波長依存的な信号変化関数を算出し、所定の波長領域にわたって該信号変化関数から畳み込み積分を形成し、該畳み込み積分の値に基づいて液体中の血液の存在を推定することを特徴とする、請求項1から10のいずれか1項に記載の検出器。

【請求項12】

血液処理ユニット(62)と、前記血液処理ユニット(62)と接続された血液循環ライン(60)と、前記血液処理ユニット(62)と接続された二次液体循環ライン(66)と、を備え、

前記二次液体循環ライン(66)は、チューブ系統と、請求項1から11のいずれか1項に記載の検出器(8)と、を含んでいる、血液処理装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は検出器、並びに、血液浄化機械で使用される、光学濃度が高い液体または二次液体中及び光学濃度が低い液体または二次液体中での血液や生体マーカー物質の検出に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

血液浄化用のメンブレンフィルタを使用するときには、患者の安全を保証するために、生じる可能性のある血液喪失、フィルタの隔膜破損、接続部の取り違い、溶血などの危険による患者の危険な状態を回避するために血液検出器が用いられる。

【0003】

従来技術によれば、溶液中の血液や生体マーカー物質を判定するための分光分析がすでに知られている。

【0004】

たとえば欧州特許出願公開第0575712A2号明細書は、血液透析における押し潰されたチューブでの血液の分光分析、および透過性の測定を記載している。

【0005】

欧州特許出願公開明細書第1083948B1明細書は透析液中の老廃物の分光測定を記載しており、この測定は、透析治療中に排出される透析液に対して直接行われる。この測定は分光測光法で行われ、得られた測定値が透析液の通過量と乗算される。測定は透過性に関して行われる。

【0006】

米国特許第5,644,402号明細書には、測定媒体を何度も横切ることによって測定されるべき構造体の透過挙動が測定される、血液処理機器で血液認識をするための光学検出器が開示されている。

【0007】

米国特許出願公開第6,718,190B1明細書には、傾いた光軸を用いる透過分析が開示されている。

【0008】

国際公開第2004/057313号パンフレットは、さまざまな光源及びセンサと傾いていない光軸が利用される、押し潰されたチューブに関する光学測定を記載している。

【0009】

しかしながら光学的な透過性測定は、特に光学濃度の高い溶液の場合には可能とはいえ、もしくは不正確である。その場合、どうすれば液体中の特定の成分を十分な精度で検出できるかという問題が生じる。血液浄化ユニット（たとえば透析器）で血液の漏れを発見できるようにするために、二次液体中の血液を認識することが必要になる場合もある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって本発明の課題は、光学濃度の高い懸濁液が存在し、フィルタを通して延びる二次循環ラインで血液を検出するための検出器を提供することにある。場合によってはこの検出器によって、特に光学濃度の低い溶液中でも血液を検出できることが望ましい。

【0011】

これに加えて課題は、特定のマーカー物質（たとえば肝保護療法におけるビリルビン）の定量的な測定によって治療の進行状況を管理し、処置終了時期や、必要な吸着器交換時期を判断できるようにすることである。この検出器は、光学濃度の低い溶液と光学濃度の高い溶液との基本的な判別もできることが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0012】

これらの課題は請求項1に記載の検出器によって解決される。

【0013】

請求項1の従属請求項には、検出器の特別に好ましい実施態様が記載されている。

【0014】

さらに請求項13には、この検出器を利用する血液処理装置が記載されている。

【0015】

請求項14は、この検出器において適用可能な血液検出方法に関し、請求項15は検出器の利用方法に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

本発明により、ハウジングと、ハウジングを通るように案内され光透過性で柔軟な、液体を輸送するチューブと、光出射器と、光検出器と、を含む、液体中の散乱光を測定するための検出器が提供される。ハウジングには実質的に平坦な2つの面が形成されており、チューブは、これらの面の間で、2つの向かい合うチューブ壁が実質的に平坦に形成されるように配置されている。光出射器はその光軸がこれらの平坦な面に対して垂直になるように第1のチューブ壁のそばに配置され、光検出器は光出射器と同じく第1のチューブ壁のそばに、光出射器に隣接して配置されており、光出射器と光検出器の光軸は90°よりも小さい角度を形成している。

【 0 0 1 7 】

1つの好ましい実施態様では、チューブ壁の平坦な面は互いに平行に配置されている。

【 0 0 1 8 】

液体を輸送する柔軟なチューブにおいては、本発明の枠内では、平坦な面に配置されるチューブ壁が柔軟であれば十分であり、これに対し他方の仕切壁は剛に構成されていてもよいであろう。しかし、一般にはチューブは全体的に柔軟である。

【 0 0 1 9 】

光出射器は、広い波長領域で、絞り部を通じて、垂直な角度でチューブへ光を照射する。光源としては、約400nmから700nmの範囲内の波長を放出する白色LEDを用いることが好ましい。チューブは、透析で用いられるような標準型チューブであることが好ましい。使い捨てチューブが好ましい。

【 0 0 2 0 】

光出射器は、その光軸が平坦な面に対して垂直になるように第1のチューブ壁のそばに配置されていることで、チューブ内部への光の最良の出射が可能となる。

【 0 0 2 1 】

本発明による検出器は、光学濃度の高い液体についても使用することができる。光学濃度の高い液体とは、本発明では、光不透過性の液体を意味している。光学濃度の低い液体とは、可視光線に対する透過性の高い液体を意味している。光透過性とは、光がチューブの一方の側で照射されたときに、入射する光の少なくとも一部が、チューブに含まれる液体を含めたチューブ断面全体を通過できることを意味している。光不透過性の液体では、光がチューブ断面およびチューブに含まれる液体を事実上通り抜けることができず、すなわち透過が行われない。

【 0 0 2 2 】

「液体」という上位概念は、本発明では、特に溶液や懸濁液を意味している。

【 0 0 2 3 】

第1の実施態様としての光学濃度の高い液体に、光が透明なチューブ壁を通過してチューブ内部の液体へ入り、そこで波長に依存して(wellenlaengenspezifisch)一部が吸収され、あるいは一部が散乱される。光学濃度の高い液体は、たとえば光学濃度の高い懸濁液や、光学濃度の高い溶液である。液体の光学濃度によって液体中での透過性が妨げられる。そのため、光出射器と反対側にある裏側のチューブ壁や、裏側のチューブ壁が当接している裏側のハウジング壁に当たって反射が起こることもない。

【 0 0 2 4 】

第2の実施態様としての光学濃度の低い溶液に、光が同じく第1の透明なチューブ壁を通過してチューブ内部の液体へ入る。しかしこの場合、光の少なくとも一部はチューブ断面全体に存在するチューブ内部の液体を通り抜け、1つの好ましい実施態様では、光出射器とは反対側に位置する裏側のチューブ壁および/または裏側のハウジング壁に当たって反射される。裏側のハウジング壁とは、裏側のチューブ壁が当接しているハウジング内面の壁である。光学濃度の低い溶液の場合、反射される光量は液体を2度通過するので、照射される光量よりも少ない。

【 0 0 2 5 】

光検出器は、その光軸が光出射器の光軸に対して45°の角度をなしていることが好ま

10

20

30

40

50

しい。光検出器は反射もしくは散乱される光を受入れ、信号を評価する。検出器は、光を受入れる光ガイドと、光ガイドと接続された分光計と、を含んでいることが好ましい。たとえば光は光導波路を介して顕微分光計へ送られ、そこで波長スペクトルが記録される。

【0026】

光出射器と光検出器の光軸の交点は、特別に好ましい実施態様では、光出射器/光検出器のほうを向いているチューブ壁と、チューブ内で輸送される液体との間の媒体境界面にちょうど位置している。

【0027】

ただしこの交点は、溶液の濃度によっては、媒体境界面より10分の数ミリメートルだけ後方でチューブ内部の液体中に位置していてもよい。すなわち別の実施態様では、光出射器と光検出器の光軸の交点は、光出射器/光検出器のほうを向いているチューブ壁とチューブ内で輸送される液体との間の媒体境界面から、0.5mmだけチューブ内部に入った位置までの間の領域に位置している。

【0028】

上述したように、光学濃度の低い溶液では、光はチューブ断面全体を通過してから、光出射器とは反対側に位置する裏側のチューブ壁および/または裏側のハウジング壁に当たって反射される。この場合に光反射を改善するために、チューブの光出射器および光検出器とは反対側の位置に、反射性の表面が設けられていることが好ましい。反射性の表面は、反射性のチューブ表面であっても反射性のハウジング壁であってもよく、あるいはこの両方であってもよい。反射を実現するために、ハウジング材料としてはたとえばアルミニウムなどが好適である。あるいは、ハウジングがプラスチックで製作されるのも好ましい。ハウジングにチューブを容易に挿入するために、光出射器および光検出器とは反対側の裏側の位置にカバーを設けることが好ましい。

【0029】

両方のハウジング壁（光出射器の側にあるハウジング壁、およびこれと反対側にある裏側のハウジング壁）のうち少なくとも一方は平坦に構成されているのが好ましく、それにより、ハウジングへ挿入したときにチューブ壁が平坦に形成される。特に二重透過の場合に適用される好ましい実施態様では、両方のハウジング壁が平坦かつ互いに平行に構成されており、それにより、挿入されたチューブ内部の光が貫通する層厚が実質的に平行、すなわち一定になる。

【0030】

チューブと光出射器および光検出器の間には、ハウジング内の光出射器と光検出器の開口部の汚れ（たとえばチューブに漏れが生じた場合）を防ぐために、光透過性のガラス板が配置されていてもよい。このガラス板は、対向するカバー表面と平行に配置されていることが好ましい。

【0031】

光は幅2 - 4mmの開口部（絞り部）を通過して溶液に照射されるのが好ましく、それにより、ハウジング作成時の穴あけやチューブ厚みの許容誤差範囲内の誤差に対して、システムが比較的影響を受けにくくなる。

【0032】

ヘモグロビンが検出器のところに到達すると光吸収が増え、それに応じて同時に、固有の波長で反射される光量が物質に応じて(substanzspezifisch)減少する。純粋な懸濁液または溶液の光反射が測定されたこの波長で事前に判定しておいた基準信号と比較したときの信号変化が血液の信号偏差を生じさせ、以下に説明するアルゴリズムによって、この信号偏差が所定の警告基準を満たしているときに血液アラームを作動させる。これと同じ測定システムは、外乱物質とスペクトル最大値が重なることのない他の物質についても、同じく定量的に利用することができる。

【0033】

信号評価の目的のために、光検出器は評価ユニットを含んでいることが好ましい。評価ユニットは、波長依存的な測定信号と、同じく波長依存的な基準信号とから、波長依存的

10

20

30

40

50

な信号変化 S を次式 (1) に従って計算する。

【0034】

【数1】

$$S(\lambda) = \log \left(\frac{I(\lambda)_{\text{基準}}}{I(\lambda)_{\text{測定値}}} \right)$$

【0035】

ここで、 λ = 波長、 I = 強度である。

10

【0036】

次いで評価ユニットは、信号変化関数 () の波長 λ_0 を起点として、所定の波長領域、たとえば λ_0 から λ_1 にわたって、畳み込み積分を形成する。畳み込み関数は、式 (2) によりたとえば次のようになる。

【0037】

【数2】

$$\psi(x) = \left(\frac{a}{\sqrt{b}} (\pi)^c \right) \cdot \left(d - \left(\frac{x}{j} \right)^f \right) \cdot e^{-\left(\frac{x}{j} \right)^g}$$

20

【0038】

ここで、 $x = \lambda - \lambda_0$ および a, b, c, d, f, g, h および j は選択された定数である。

【0039】

各波長について、信号変化関数 S が畳み込み関数 (x) と乗算される。そして、すべての積の合計から、波長 λ_0 についての畳み込み積分が算出される。媒体中に血液がないとき、畳み込み積分は、いかなる外乱要因にも関わりなく限りなくゼロ付近にある。逆に血液があると結果は正值になる。こうして得られた値が、さまざまな所定のアラーム基準と比較される。これらの基準の1つが満たされると、血液が認識される。

30

【0040】

酸素飽和度が異なるときのスペクトルのばらつきが畳み込み信号に影響を及ぼさないようにするために、 λ_0 (好ましくは $\lambda_0 = 558 \text{ nm}$) は、酸素で飽和した血液の信号強度と、酸素で飽和していない血液の信号強度とが、この波長で等しい大きさになるように選択される。

【0041】

つまり評価にあたっては、2通りの異なる評価方法を適用することができる。たとえばビリルビンのような物質を認識するとき、信号 S () に関し特定の波長が選択される。一方では、酸素飽和度が異なっても血液の認識を可能にするために、畳み込み積分が引き続き用いられる。このとき、各波長について信号変化関数 S () が予め選択された畳み込み関数 (x) と乗算され、その結果が合計される。

40

【0042】

本発明による装置は、検出器装置の機能性をチェックするためにも利用することができ、この場合、測定対象物中の血液の存在が模擬される。

【0043】

そのために光射出器として、白色に発光するLEDだけでなく緑色に発光するLEDも利用することが好ましい。2回の測定が順次行われ、第1の測定ステップでは両方のLEDが照射するのが好ましく、それに対して、これに続く測定ステップでは白色LEDだけが照射する。緑色LEDのスイッチを切ることによって、チューブ中の血液が模擬される。チューブ内のヘモグロビンは特に緑色の波長領域で吸収され、そのために、この波長領

50

域ではより少ない光しか検出器に到達しないからである。

【0044】

機能性をチェックするために、式(1)の信号変化は修正された形態、すなわち式(3)に基づいて判定される。

【0045】

【数3】

$$\Delta S(\lambda) = \log \left(\frac{I(\lambda)_{\text{LED 白及び緑}}}{I(\lambda)_{\text{LED 白}}} \right)$$

10

【0046】

信号値 $I(\)_{\text{LED 白}}$ については、保存されている基準値を利用するのも好ましい。

【0047】

次いで、血液のスペクトル評価と同様にして同じ関数が利用され、その結果得られた信号値が、反応閾値と比較される。このとき検出器が機能していれば、信号値が反応閾値よりも常に高くなるはずである。そうではないとき、このことは検出器の機能不良を示唆している。

【0048】

なお、このような模擬は、光学濃度の低い溶液でも光学濃度の高い溶液でも行うことができる。

20

【0049】

別の実施態様では、光学濃度の高い溶液中での空気の認識が可能である。すなわち空気が二次循環ラインチューブのなかに入ると、それによって測定されるスペクトルの強度が低くなる。その理由は、空気が光学的に透明な溶液に非常に似ていることにあり、この場合、光学的に透明な溶液の場合と同様な光学系の構成の故に、反射される光の一部だけが検出器に到達しない。

【0050】

さらに別の態様では、本発明は、血液を検出するとともに溶液中の生体マーカー物質、特にビリルビンを定量的に判定する方法に関する。この方法では、先ほど評価ユニットのところで説明した処理ステップが実施される。本発明の検出器によるビリルビンの検出は、肝保護療法において治療の進捗を管理し、処置の終了時期や吸着器の交換時期を判定するために特に有益である。

30

【0051】

これに対応して本発明は、さらに別の態様において、血液、特にヘモグロビンの検出、および生体マーカー物質、特にビリルビンの検出における、本発明の検出器の利用方法も対象としている。

【0052】

最後に本発明は、血液処理ユニットと、血液処理ユニットと接続された血液循環ラインと、同じく血液処理ユニットと接続された二次液体循環ラインと、を備える血液処理装置も対象としている。二次液体循環ラインは透析液循環ラインであることが好ましい。二次液体循環ラインは、チューブシステムと、二次液体循環ラインのチューブが通るように案内される、前述した検出器とを含んでいる。

40

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】本発明による検出器の第1の実施形態を示す断面図であり、ここでは光学濃度の高い溶液での測定が示されている。

【図2】光学濃度の低い溶液での測定を例にとって示す、図1の検出器の実施形態の図である。

【図3a】光学濃度の高い溶液での測定を例にとって示す、1つの光出射器を備える本発

50

明の検出器の第2の実施形態を示す断面図である。

【図3b】2つの光射出器を備える同様の実施形態を示す図である。

【図4】光学濃度の低い溶液と光学濃度の高い溶液の測定信号の比較である。

【図5】さまざまな酸素飽和度についてのヘモグロビンのスペクトルである。

【図6】測定されるべきヘモグロビンの濃度が測定信号に及ぼす影響をグラフで示した図である。

【図7】ビリルビンのスペクトルを示す図である。

【図8】測定されるべきビリルビンの濃度が測定信号に及ぼす影響を示す図である。

【図9】ヘモグロビンの供給による、光学濃度の高い溶液での測定信号（「基準信号」）の変化を示す図である（「ヘモグロビンを含む測定信号」）。

10

【図10】本発明による検出器が組み込まれた血液処理装置の例示的な流路図である。

【発明を実施するための形態】

【0054】

次に、好ましい実施形態を参照しながら本発明について詳しく説明する。これらの特別な実施形態は発明の明確な説明に資するためのものにすぎず、一般的な形態で上述した本発明を限定するものではない。

【0055】

図1は、本発明による検出器8の第1の実施形態を、液体10の流れ方向に横断する図として示している。ハウジング12は、主ハウジング部分14と、ハウジングカバー16と、から構成されている。ハウジングカバー16は、ハウジング12へチューブ18を容易に挿入する役目とともに、測定の背景としての役目を担っている。チューブ18が挿入されると、ハウジングカバー16が主ハウジング部分14にぴったり密閉するように取り付けられる。

20

【0056】

さらに主ハウジング部分14は、チューブ18をハウジング12を通して案内するための通路20と、光射出器24を収容するための第1の切欠き22と、光検出器28を収容するための第2の切欠き26と、を含んでいる。両方の切欠き22、26は、主ハウジング部分14の外側から開口しており、光射出器24の光路の狭められた第1の絞り部30を介して、および光検出器28の光路の狭められた第2の絞り部36を介して、主ハウジング部分14を貫通して通路20に連通している。

30

【0057】

光射出器24は白色光を出射する光源、好ましくは白色光を出射するLEDであることが好ましい。

【0058】

別の実施形態では、必要な場合には、異なる光スペクトルを出射する2つの光源、たとえば白色光を出射する光源と緑色光を出射する光源とで、特に同じLEDの実施形態として、光射出器24を構成することもできる。

【0059】

チューブ18はハウジング12を通るように案内されており、チューブ18に液体10を通すことができる。チューブ自体は、光射出器24から出射される光に対して透過性である。

40

【0060】

ハウジングカバー16の平坦な内面34は、対向する主ハウジング部分14の平坦な通路面32と平行に配置されているのが好ましく、これら両方の面32、34は、挿入されたチューブ18の仕切面である。このとき両方の面32、34の間隔は、チューブ18の外径よりも短い。このような構成により、柔軟なチューブ18はハウジング12への挿入後、最初は丸い形状が、ほぼ平坦で好ましくは平行平面である2つのチューブ壁32、34によって、ほぼ楕円の形状に変形する。

【0061】

光検出器28は第1の通路面32に隣接して配置されており、ここでも第2の絞り部3

50

6を介して第2の切欠き26によって、通路20から主ハウジング部分14を貫通する光通路が形成されている。この光検出器28は光出射器24に隣接して配置されており、両方の絞り部30, 36ならびに第1および第2の切欠き22, 26を通過して延びる光軸は、ほぼ45°の角度をなしていることが好ましい。図1では、同時に光線も示している光出射器26と光検出器28の光軸は矢印として示されており、第1のチューブ壁38と液体10との媒体境界面で交わり、もしくは媒体境界面より10分の数センチメートルだけ後方で液体10の内部で交わっている。

【0062】

光検出器28自体は、第1の実施形態では光ガイドとして構成されており、光信号をさらに処理するための分光器と接続されていてもよい。あるいは第2の実施形態では、光検出器28は、入射する光量を電気測定信号へ直接変換することができる光ダイオード等として構成されている。

10

【0063】

図1には光学濃度の高い液体での測定が示されており、この場合、第1のハウジング壁32だけが平坦に構成されていれば十分であるので、場合によっては裏側のハウジング壁34の平坦な構成は必要ない。液体10は、ここでは一例として光学濃度の高い溶液または懸濁液である。光は第1のチューブ壁38を通過して溶液10に入り、そこで波長に依存して、光学濃度の高い液体10に一部が吸収され、一部が散乱される。液体10の光学濃度によって、液体40をわずかでも透過することが妨げられるので、第2のチューブ壁10や、第2のチューブ壁40が当接するカバー16の内面34での反射が起こることはない。この図では液体表面に当たって光検出器28の方向に向かう部分的な散乱だけが、光検出器28に向かう矢印の形態で模式的に示されている。

20

【0064】

図2は、図1の検出器の実施形態を示しているが、相違点として、ここでは光学濃度の低い溶液での測定が示されている。光出射器24から出射される光42は、第1のチューブ壁38およびチューブ内の液体10全体を通過して、裏側の第2のチューブ壁40および/またはカバー16の内面で反射される。反射された光の一部44は再び液体全体を通過して、光検出器すなわち光ガイド28に受入れられる。この実施形態では、裏側のハウジング壁34が前側の第1のハウジング壁32と平行平面に構成されていることが好ましい。

30

【0065】

図3aは、光学濃度の高い溶液での測定を例にとって、検出器8の第2の実施形態を断面図で示している。図1および図2に示す実施形態とは異なり、第1のチューブ壁38と壁面との間に、照射される光に対して透過性であるガラス板46が配置されている。それにより、ハウジング12内の光出射器ないしは光検出器の開口部に生じる可能性のある汚れが防止される。裏側のハウジング壁34は、ガラス板46と平行平面に構成されていることが好ましい。

【0066】

図3bは、照射波長の異なる2つの光出射器(たとえば緑)を備える別の実施形態を示している。第1の光出射器24に加えて、主ハウジング部分14にある第3の切欠き50に収容された第2の光出射器48が付加されている。切欠き50は主ハウジング部分14の外面から開口しており、第2の光出射器48の光線のための狭められた別の第3の絞り部52を介して主ハウジング部分14を貫通し、同じく通路20に連通している。第2の光出射器48の光線もしくは光軸は、図3aに矢印で示しているように、第1の光出射器24の軸に対して45°の角度をなすことが好ましいが、これ以外の角度も可能であり、単に使用する光出射器もしくは光検出器の測定ジオメトリーに依存して決められるにすぎない。両方の軸は、第1のチューブ壁38と液体10の媒体境界面で交わり、または、この媒体境界面よりも10分の数センチメートルだけ後方の液体10の内部で交わっている。

40

【0067】

50

図4は、光学濃度の低い溶液と、光学濃度の高い溶液との測定信号の比較を示したものである。同じ測定パラメータのとき、光学濃度の低い溶液が測定信号の変化によってどのように光学濃度の高い溶液から区別できるかが示されている。光学濃度の高い溶液がチューブ18の中にあるときは、媒体に入射する光の高い割合が、散乱によって光検出器28および分光計に到達する。光学濃度の低い溶液では、光は後側のチューブ壁40またはカバー16の内面に当たって反射される。しかしこれらの光軸は交わらないので、入射した光の一部しか光検出器28に到達しない。したがって、光の総量は澄んだ媒体の場合には明らかに少なくなる(図4参照)。これによって、さまざまな液体の状態を簡単かつ確実に区別することが可能となる。

【0068】

10

図5は、ヘモグロビンのスペクトルを異なる酸素飽和度について示している。赤血球の色素であるヘモグロビンは、酸素飽和度が異なるとき、その血液スペクトルが若干ばらつく。このようなスペクトルのばらつきは、正確な定量測定を保証するために、以下に示すようなアルゴリズムによる評価で補正することができる。

【0069】

図6は、測定され得るヘモグロビンの濃度が測定信号に及ぼす影響を示している。光学濃度の高い溶液にヘモグロビンが加わると、図6に示すように、後方散乱される光が、物質固有の波長領域で減少する。光学濃度の低い溶液の場合も、スペクトルの変化はこれに準じている。ヘモグロビン添加前の信号全体だけが、図4に示すように明らかに互いに相違している。特に500 - 600 nmの領域では、吸収挙動によるスペクトル変化が非常に特徴的である。この領域は、特に血液認識のための評価アルゴリズムで用いられる。マーカー物質によるこの波長領域での重なり合いは、評価アルゴリズムの開発のときに留意すべきである。400から450 nmの間のヘモグロビンピークは、評価に用いることはできない。本例ではマーカー物質として液体10に含まれる可能性があるビリルビンのピークが、明らかに重なっているからである。

20

【0070】

ビリルビンの定量的な判定は、450 nm付近のピークの評価によって行われる。

【0071】

図7はビリルビンのスペクトルを示している。

【0072】

30

図8には、さまざまな量のビリルビンの添加による測定信号もしくは原信号の変化を見ることができる。

【0073】

ヘモグロビンの評価の際の外乱要因は、上でも触れたように、血液浄化によって液体中に入る物質、たとえばビリルビン(図7 - 8参照)によって生じ、酸素飽和度が異なるときの血液のスペクトルのばらつき(図5参照)によっても生じる。したがって評価は、これらの外乱要因が最低限に抑えられるように構想されている。検出器の光源は基準信号の測定にも利用されるので、チューブが挿入されてチューブ内にブランク溶液(Bindloesung)がある時点で基準が記録される。光学濃度の低い溶液の場合、これは水または食塩水である。光学濃度の高い溶液の場合、これに加えて粒子が含まれる。図9は、光学濃度の高い溶液中での基準信号のスペクトルとヘモグロビンを含んで測定されたスペクトルを示している。

40

【0074】

基準信号に関する信号変化を記述するために、基準スペクトルと測定スペクトルのデータが式(1)に従って評価される。

【0075】

血液を確実に検出できるようにするために、たとえば式(2)の形をとることができる畳み込み関数が用いられる。

【0076】

ビリルビンの外乱要因を最低限に抑えるためには、およそ550 - 700 nmの波長領

50

域で畳み込み関数を用いれば十分であることが判明している。畳み込み積分を形成するために、信号変化関数 $S(\lambda)$ が各波長で畳み込み関数 $f(\lambda)$ と乗算される。これらの積の合計が、波長 λ_0 についての畳み込み積分となる。媒体中に血液がないときには、いかなる外乱要因にも関わりなく、畳み込み積分は限りなくゼロ付近にある。逆に、血液が存在するときは結果が正值となる。

【0077】

このことを実現するために、特定の畳み込み関数について λ_0 を適切に選択すべきであり、すなわち、飽和した血液と飽和していない血液について、当該波長では大きさが等しいのがよい。

【0078】

図10は、図1から図3の実施形態に基づく検出器8に相当する検出器76が組み込まれた血液処理装置58の流路図を示している。

【0079】

患者から来て患者へ向かう血液循環ライン60と、血液浄化のための二次循環ライン66と、が示されている。両方の循環ライン60, 66は血液処理ユニット62に接続されており、これらの循環ラインは血液処理ユニット62の内部で隔膜64により分離されている。

【0080】

たとえば通常透析液などの浄化液がポンプ循環される二次循環ライン66には、通常のクランプ68と、血液処理ユニット62の下流もしくは上流にある圧力センサ70, 72と、血液処理ユニット62の上流側に挿入されたチューブ用ポンプ74と、が設けられている。

【0081】

検出器76は、血液処理ユニット62の下流側で二次循環ライン66に挿入されており、二次循環ライン66のチューブが、図1-3の検出器8のチューブ18を構成している。

【0082】

図10から明らかなように、検出器ユニット76は光ガイド77を介して分光計78またはその他の検出器に接続されており、ここに供給された光信号がスペクトル分解される。

【0083】

そして、分光計78に接続された評価ユニット80が分光計78から来る信号を評価し、最新の信号を場合により基準信号と比較して、図示しない計算・弁別ユニットを介して最終信号を生成する。

【0084】

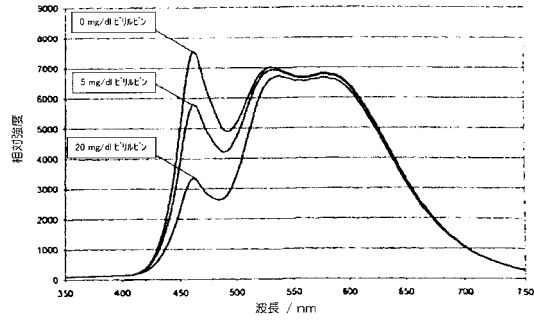
引き続いてこの最終信号は、血液処理装置58の図示しない主制御部に供給され、そこでアラームユニットにおいてさらに処理される。

10

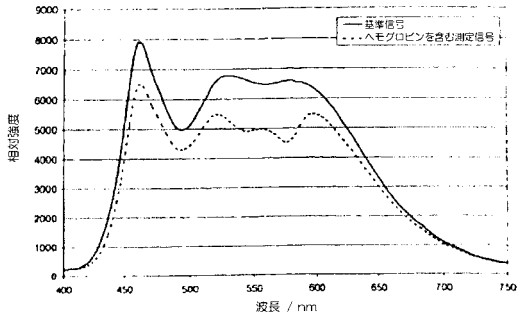
20

30

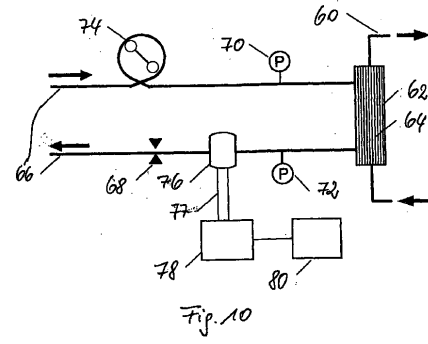
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 バト、 イトカ

ドイツ連邦共和国 5 5 1 1 8 マインツ コルマルシュトラッセ 27

(72)発明者 ヘレンパウアー、 ミカエル

ドイツ連邦共和国 6 1 2 6 7 ノイ アンスパハ ヘーエンシュトラッセ 38

(72)発明者 モイセル、 ウルリッヒ

ドイツ連邦共和国 6 1 1 1 8 バト ヴィルベル ゲーハルト - ハウプトマン - シュトラッセ
16

審査官 横尾 雅一

(56)参考文献 特開平06 - 038947 (JP, A)

特表2003 - 508765 (JP, A)

特表2002 - 529174 (JP, A)

特開平09 - 168586 (JP, A)

特表2002 - 516722 (JP, A)

特表平08 - 504116 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/61

A61B 5/06 - 5/22

A61M 1/00 - 1/36

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)