

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5443995号
(P5443995)

(45) 発行日 平成26年3月19日(2014.3.19)

(24) 登録日 平成25年12月27日(2013.12.27)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 5/083 (2006.01)

A 6 1 B 5/08 1 0 0

A 6 1 B 5/097 (2006.01)

A 6 1 B 5/08 4 0 0

請求項の数 17 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2009-542931 (P2009-542931)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月20日(2007.12.20)
 (65) 公表番号 特表2010-512953 (P2010-512953A)
 (43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/026139
 (87) 国際公開番号 W02008/079323
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日(2008.7.3)
 審査請求日 平成22年12月14日(2010.12.14)
 (31) 優先権主張番号 60/876,341
 (32) 優先日 平成18年12月21日(2006.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/927,067
 (32) 優先日 平成19年5月1日(2007.5.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594010009
 デカ・プロダクツ・リミテッド・パートナ
 ーシップ
 アメリカ合衆国 ニューハンプシャー O
 3 1 0 1 - 1 1 2 9, マンチェスター,
 コマーシャル ストリート 3 4 0
 (74) 代理人 100087941
 弁理士 杉本 修司
 (74) 代理人 100086793
 弁理士 野田 雅士
 (74) 代理人 100112829
 弁理士 堤 健郎
 (74) 代理人 100144082
 弁理士 林田 久美子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理学的異常の検出を支援するシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

呼吸の空気の含有量に検出可能で測定可能な変動を引き起こす生理学的異常の診断を支援するシステムであって、

a) 通気路を形成する手持ち式ユニットであって、生理学的異常の存在に関係する複数のパラメータを測定する第1グループの複数のセンサを有する手持ち式ユニットと、
 b) 前記手持ち式ユニットに遠隔的に接続された制御ユニットであって、前記手持ち式ユニットからの入力信号を受信し、この入力信号に応答して出力信号を送信するコントローラ、およびこの出力信号をユーザに提示する表示装置を有する制御ユニットと、
 c) 前記手持ち式ユニットに選択的に接続できるマウスピースであって、前記手持ち式ユ

10

ニットの前記通気路への細菌の通過を阻止するように構成されたフィルタを有するマウスピースとを備え、

前記マウスピースは、円筒形の通路、第1の端部および第2の端部を形成する円筒形の本体部と、前記本体部の第1の端部に配置された支持部材とを形成し、

前記フィルタが前記支持部材に連結されており、

前記フィルタは、開放端および閉鎖端を形成する円錐形状の濾過媒体を有し、

この濾過媒体は、前記開放端が前記本体部の前記第1の端部に隣接するように、前記通路内に配置されており、

前記開放端における前記濾過媒体の直径に対する前記閉鎖端における前記濾過媒体の直径の比が1:2~1:4の間であり、

20

前記濾過媒体の閉鎖端の直径に対する前記濾過媒体の長さの比が 4 : 1 ~ 5 : 1 の間である、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 2】

請求項 1 において、前記第 1 グループの複数のセンサが、酸素センサ、二酸化炭素センサ、容積流量センサ、圧力センサ、および温度計を含む、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 3】

請求項 1 において、前記手持ち式ユニットが、さらに、前記通気路の外側に位置する複数のセンサであって、周囲温度センサ、周囲圧力センサ、および周囲湿度センサを含む第 2 グループの複数のセンサを有する、生理学的異常の診断支援システム。

10

【請求項 4】

請求項 1 において、さらに、

前記第 1 グループの複数のセンサに凝縮が形成されるのを防止するように、前記通気路内に配置された加熱素子を備えた、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 5】

請求項 1 において、前記第 1 グループの複数のセンサが、酸素センサ、二酸化炭素センサ、容積流量センサ、圧力センサ、および温度計を含み、

前記手持ち式ユニットが、さらに、周囲温度センサ、周囲圧力センサ、および周囲湿度センサを含む、前記通気路の外側に位置する第 2 グループの複数のセンサと、前記第 1 グループの複数のセンサに凝縮が形成されるのを防止するように、前記通気路内に配置された加熱素子とを有する、生理学的異常の診断支援システム。

20

【請求項 6】

請求項 1 において、前記手持ち式ユニットと前記制御ユニットが、有線的手段によって接続されている、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 7】

請求項 1 において、前記手持ち式ユニットと前記制御ユニットが、無線的手段によって接続されている、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 8】

請求項 1 において、前記支持部材が複数のフィンを有する、生理学的異常の診断支援システム。

30

【請求項 9】

請求項 8 において、前記複数のフィンが前記フィルタの状態を保つ、生理学的異常の診断支援システム。

【請求項 10】

呼吸の空気含有量および特性に検出可能で測定可能な変動を引き起こす生理学的異常の診断を支援する手持ち式ユニットであって、

a) 当該手持ち式ユニット内に形成された通気路と、

b) 前記通気路内に配置された複数のセンサであって、生理学的異常の存在に係る複数のパラメータを測定する第 1 グループの複数のセンサと、

c) 前記手持ち式ユニットに選択的に接続できるマウスピースであって、前記手持ち式ユニットの前記通気路への細菌の通過を阻止するように構成されたフィルタを有するマウスピースとを備え、

40

前記マウスピースは、円筒形の通路、第 1 の端部および第 2 の端部を形成する円筒形の本体部と、前記本体部の第 1 の端部に配置された支持部材とを形成し、

前記フィルタが前記支持部材に連結されており、

前記フィルタは、開放端および閉鎖端を形成する円錐形状の濾過媒体を有し、

この濾過媒体は、前記開放端が前記本体部の前記第 1 の端部に隣接するように、前記通路内に配置されており、

前記開放端における前記濾過媒体の直径に対する前記閉鎖端における前記濾過媒体の直径の比が 1 : 2 ~ 1 : 4 の間であり、

50

前記濾過媒体の閉鎖端の直径に対する前記濾過媒体の長さの比が4 : 1 ~ 5 : 1の間である、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

【請求項11】

請求項10において、前記第1グループの複数のセンサが、酸素センサ、二酸化炭素センサ、容積流量センサ、圧力センサ、および温度計を含む、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

【請求項12】

請求項10において、さらに、前記通気路の外側に位置する複数のセンサであって、周囲温度センサ、周囲圧力センサ、および周囲湿度センサを含む、第2グループの複数のセンサを備えた、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

10

【請求項13】

請求項10において、さらに、前記第1グループの複数のセンサに凝縮が形成されるのを防止するように、前記通路内に配置された加熱素子を備えた、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

【請求項14】

請求項10において、前記第1グループの複数のセンサが、酸素センサ、二酸化炭素センサ、容積流量センサ、圧力センサ、および温度計を含み、

当該手持ち式ユニットが、さらに、周囲温度センサ、周囲圧力センサ、および周囲湿度センサを含む前記通気路の外側に位置する第2グループの複数のセンサと、前記第1グループの複数のセンサに凝縮が形成されるのを防止するように、前記通気路内に配置された加熱素子とを備えた、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

20

【請求項15】

請求項10において、さらに、当該手持ち式ユニット内に配置された通信手段を備え、この通信手段が、当該手持ち式ユニットの遠隔に配置された制御ユニットと通信する、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

【請求項16】

請求項15において、前記通信手段が、前記制御ユニットと通信する有線の手段を有する、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

【請求項17】

請求項15において、前記通信手段が、前記制御ユニットと通信する無線の手段を有する、生理学的異常の診断支援手持ち式ユニット。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本願は、2006年12月21日付の米国特許仮出願第60/876,341号および2007年5月1日付の米国特許仮出願第60/927,067号の利益を主張する。これら内容のすべては、ここでの言及によって引用したものとする。

【技術分野】

【0002】

本発明は、広く医療装置および診断の分野に関し、さらに具体的には、呼吸の空気の有物を分析することによって特定することができる生理学的異常の検出に役立つ非侵襲性の装置、システム、および方法の分野に関する。

40

【背景技術】

【0003】

呼吸の空気の有物および流量特性は、体の状態に応じて変化する。種々の身体的異常が、これら含有物における特定の検出可能かつ測定可能な変化として現れる。呼吸の空気の有物および流量特性を測定および分析することによって特定できる生理学的異常の一例は、肺塞栓である。肺塞栓は、塞栓が肺動脈で詰まり、肺組織への血流を妨げる場合に生じる。塞栓は、通常は、血栓として知られる血液の塊であるが、脂肪、羊水、骨髄、も

50

しくは腫瘍の断片からなることもあり、さらには血管を塞ぐ気泡からなることもある。迅速な処置が行われないと、肺塞栓は、命にかかわることもある。

【 0 0 0 4 】

多くの生理学的異常と同様に、肺塞栓は、徴候および症状が発生の重篤性に応じてさまざまであり得るため、検出が困難である。例えば、肺塞栓は、心臓発作、肺炎、過呼吸、うっ血性心不全、またはパニック発作と間違えられる可能性がある。他の場合には、症状が全く現れない。

【 0 0 0 5 】

医師が、ときには、生理学的異常の真の原因を判断する前に、最初に他の疾病または機能不全の発生を取り除くことがある。肺塞栓の例では、慣習的な検査診断方法として、血液検査、胸部X線、および心電図がある。これらの方法は、典型的には、肺塞栓を実際に診断するよりもむしろ、他に考えられる不具合を排除するうえで、より効果的である。例えば、胸部X線は、塞栓の後の血管パターンの微妙な変化および肺梗塞の徴候を明らかにすることがある。しかし、胸部X線は、たとえ塞栓が存在する場合でも正常な肺を示すことがある。同様に、心電図は、主として肺塞栓の可能性の確認に役立つ異常を示すことがある。

10

【 0 0 0 6 】

肺塞栓は、血液に酸素を送り込み、血液から二酸化炭素を取り除く、という肺の機能を変化させるため、この状態を診断する1つの方法として、動脈血の試料を採取し、動脈血中の酸素および二酸化炭素の分圧を測定する方法がある（すなわち、動脈血ガス分析）。肺塞栓は、多くの場合、これらの測定値に異常を生じさせるが、動脈血ガス分析単独からの知見および動脈血ガス分析の知見の組み合わせだけでは、肺塞栓の可能性を排除する確実なやり方、または肺塞栓を診断する特定するやり方は、必ずしももたらされるわけではない。例えば、肺塞栓が確認された一部の患者においては、動脈血の酸素および二酸化炭素含有量が正常である。したがって、動脈血の分析では、肺塞栓であるか否かの診断を確実に行うことできない可能性がある。

20

【 0 0 0 7 】

血液Dダイマー検査が、商用として利用可能な別の診断方法である。フィブリンがプラスミンによって分解されるときにDダイマーたんぱく質断片が典型的に形成されるので、体内に凝血塊が形成されるときにDダイマーたんぱく質断片が常に自然に生成される。しかし、肺塞栓について患者を検査するときに、Dダイマー検査は、かなりの程度で偽陽性を生じることが、多数の研究によって示されている。

30

【 0 0 0 8 】

肺塞栓の診断手順の精度を向上させるための試みにおいて、医師らは、最近では、罹患の可能性のある肺の画像を生成することができる方法に着目している。そのような方法の1つは、少量の放射性粒子を静脈に注入する核灌流検査である。放射性粒子は、肺に移動し、ここで、肺の所与の領域に侵入できるか否かに基づいて、肺における血液の灌流を放射性粒子が明らかにする。しかし、この方法について考えられる1つの欠点は、異常なスキャンが必ずしも肺塞栓の存在を意味しているわけではない点にある。

【 0 0 0 9 】

40

肺血管造影が、肺塞栓を診断する別の手段である。肺血管造影中に、ヨード色素を血流に注入できるように、カテーテルが肺動脈に通される。色素が、肺の各領域に流れ、X線画像において肺動脈を画定する。この技法は、肺塞栓を、動脈における流れの閉塞として表わすことができる。肺血管造影は肺塞栓の診断において有用であり得るが、この技法は、高いコストがかかる点に加え、健康上の危険を呈することも多い。

【 0 0 1 0 】

スパイラル体積コンピュータ断層撮影が、肺塞栓を検出するのにおそらくはより非侵襲的な検査として、最近提案されている別の診断ツールである。この手順は、感度が大きく変化することが報告されており、スパイラル体積断層撮影は、肺の遠隔な領域において凝血塊の検出感度が比較的低いため、中央の肺動脈の塞栓の診断においてのみ有用である。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

上述の肺血管の画像化検査は、いくつかの欠点を共通して抱えている。これらの検査の多くは、電離放射線および最低でも静脈内カテーテルの侵襲を必要とする。さらに、一部の検査は、典型的には、患者にとって1,000ドルを超えるコストを必要とし、実行に2時間以上を要し、検査を実行して画像を取得するための熟練の技師および画像を解釈するための有資格の放射線科医など、特殊な専門的技術を必要とする。言うまでもないが、これらの検査の多くは、妊娠している患者にとって安全性に疑問がある。これらの欠点の結果として、現在使用されている画像化手順の多くは、多くの外来診察の環境においては、利用することができない。したがって、例えば肺塞栓のような、呼吸の空気の含有量および特性において検出可能で測定可能な変化として症状が現れる生理学的異常の診断を支援するために外来の環境において容易に使用することができるシステム、装置、および方法について、この技術分野にはニーズが存在する。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、呼吸の空気の含有量（含有物の各量）に検出可能で測定可能な変動を招く生理学的異常の診断に役立つシステムに関する。このシステムは、通気路を画定する手持ち式ユニットを備え、この通気路は、生理学的異常の存在に関係する複数のパラメータ（例えば、空気の量ならびにユーザの呼気の酸素および二酸化炭素の含有量などのパラメータ）を測定するように構成された複数のセンサを有する。システムは、さらに、手持ち式ユニットに遠隔的に接続される制御ユニットを有する。制御ユニットは、手持ち式ユニットからの入力信号を受信し、この入力信号に応答して出力信号を送信するように構成されたコントローラを有する。出力信号によって、ユーザは生理学的異常の有無を判別できる。制御ユニットは、さらに、出力信号をユーザに表示して、これによりデータの分析をさらに容易にするように構成された表示装置を有する。システムは、さらに、手持ち式ユニットに選択的に接続されるマウスピースを有する。マウスピースは、手持ち式ユニットの通気路に細菌が通過するのを実質的に阻止するように構成されたフィルタを有する。

20

【0013】

本発明は、さらに、呼吸の空気の含有量および特性に検出可能で測定可能な変動を招く生理学的異常の診断に役立つ手持ち式ユニットに関する。手持ち式ユニットは、当該手持ち式ユニットに画定された通気路と、この通気路内に配置された複数のセンサとを備える。複数のセンサは、例えばユーザの呼気の酸素および二酸化炭素の含有量のような、生理学的異常の存在に関係する複数のパラメータを測定するように構成されている。手持ち式ユニットは、さらに、当該手持ち式ユニットに選択的に接続されるマウスピースを有する。マウスピースは、当該手持ち式ユニットの通気路に細菌が通過するのを実質的に阻止するように構成されたフィルタを有する。

30

【0014】

本発明は、呼吸の空気の含有量に検出可能で測定可能な変動を招く生理学的異常の検出に使用できる着脱式のマウスピースに関する。この着脱式のマウスピースは、第1の端部および第2の端部を有するほぼ円筒形の通路を画定するほぼ円筒形の本体部を有する。着脱式のマウスピースは、さらに、前記本体部の第1の端部に配置された支持部材、およびこの支持部材に接続された一体型濾過媒体を備える。濾過媒体は、ほぼ円錐形であり、開放端および閉鎖端を画定している。濾過媒体は、開放端が前記本体部の第1の端部に実質的に隣接するように、前記通路内に配置される。

40

【0015】

本発明は、また、呼吸器疾患の診断に役立つシステムを使用する方法に関する。この方法は、呼気中における発生した二酸化炭素の濃度を測定する工程と、この同一呼気中の未消費の酸素の濃度を測定する工程とを備える。この方法は、さらに、これら2つの測定濃度のカーボキシメトリ（カーボクス）比を計算する工程と、この比を、肺塞栓の陽性の診

50

断結果を示す第1の既知の値および肺塞栓の陰性の診断結果を示す第2の既知の値と比較する工程とを備える。ここで、前記計算したカーボクス比は、前記第1の既知の値および第2の既知の値の間に入る場合がある。この方法は、さらに、前記第1の既知の値および第2の既知の値の間に入る任意のカーボクス比に、1つ以上の正規化因子（正常化因子）を適用して、正規カーボクス比（正常カーボクス比）つまり正規化されたカーボクス比を導出する工程を備える。ここで、この1つ以上の正規化因子は、互いに別個独立または組み合わせで適用できる。最後に、この方法は、前記正規化カーボクス比を肺塞栓の有無を知らせるしきい値と比較することによって、呼吸器疾患の有無を判別する工程を備える。

【0016】

本発明は、さらに、呼吸器疾患の診断に役立つシステムを使用する別の方法に関する。この方法は、呼気の継続時間中に発生した二酸化炭素の量を測定する工程と、呼気の継続時間中に消費されない酸素の量を測定する工程とを備える。この方法は、次に、呼気における分子交換の速度の変化点を判定する工程と、この変化点における発生した未消費の酸素の濃度に対するこの変化点における発生した二酸化炭素の濃度を表すカーボクス比を計算する工程とを備える。この方法は、前記計算したカーボクス比を、呼吸器疾患の存在を示す第1の既知の値および呼吸器疾患の非存在を示す第2の既知の値と比較する工程を備える。ここで、前記計算したカーボクス比は、前記第1の既知の値と前記第2の既知の値の間に入る場合がある。前記第1の既知の値と前記第2の既知の値の間に入る任意のカーボクス比に、1つ以上の正規化因子を適用して、正規化カーボクス比を導出する。これら1つ以上の正規化因子は、互いに別個独立または組み合わせで適用できる。この方法は、前記正規化カーボクス比を肺塞栓の有無を知らせるしきい値と比較することによって、呼吸器疾患の有無を判定する工程を備える。

【0017】

本発明は、さらに、呼吸器疾患の診断に役立つシステムを使用するさらに別の方法に関する。この方法は、患者の性別、身長、体重、および年齢を含む生理学的因子のグループに基づいて、患者の正常な肺の容積を計算する工程を備える。この方法は、予想される量（所定量）の呼気における予想される（所定の）未消費の酸素の濃度に対する予想される量（所定量）の呼気における予想される（所定の）二酸化炭素の濃度の比を計算する工程と、呼気中に発生した二酸化炭素および未消費の酸素の実際の各濃度を測定する工程とを備える。この方法は、次に、呼気中に発生した未消費の酸素の実際の濃度に対する発生した二酸化炭素の実際の濃度を表すカーボクス比を計算する工程と、測定された実際の濃度の比を、前記予想した濃度の比と比較する工程とを備える。最後に、この方法は、実際の比と予想した比との間の偏差を特定する工程と、この偏差の分析に基づいて呼吸器疾患を診断する工程とを備える。

【0018】

本発明を、以下の図面を参照しながら、本発明の好ましい実施形態に従って以下で詳しく説明する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1a】本発明の一実施形態による、呼吸の空気の含有量および特性において検出可能かつ測定可能な変化を引き起こす生理学的異常の診断に役立つシステムの概略図である。

【図1b】本発明の別の実施形態による、呼吸の空気の含有量および特性において検出可能かつ測定可能な変化を引き起こす生理学的異常の診断に役立つシステムの図である。

【図1c】本発明の別の実施形態による、呼吸の空気の含有量および特性において検出可能かつ測定可能な変化を引き起こす生理学的異常の診断に役立つシステムの図である。

【図1d】本発明の別の実施形態による、呼吸の空気の含有量および特性に検出可能かつ測定可能な変化を引き起こす生理学的異常の診断に役立つシステムの一部の図である。

【図2】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図3a】生理学的異常の診断に役立つ本発明の一実施形態によるシステムにおいて使用

10

20

30

40

50

することができる表示装置の図である。

【図 3 b】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 3 c】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 3 d】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 4】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 5】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

10

【図 6 a】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 6 b】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 6 c】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 6 d】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つシステムにおいて使用することができる表示装置の図である。

【図 7】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つ手持ち式ユニットの概略図である。

20

【図 8】本発明の一実施形態による、生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの後方からの斜視図である。

【図 9】図 8 に示した生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの正面図である。

【図 10】図 8 に示した生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの後面図である。

【図 11】図 10 の線 A - A から見た、生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの断面図である。

【図 12 a】生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの代案の実施形態の断面図である。

30

【図 12 b】生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの別の代案の実施形態の断面図である。

【図 12 c】生理学的異常の診断に役立つ図 12 b に示した着脱式のマウスピースの代案の実施形態の端面図である。

【図 12 d】生理学的異常の診断に役立つ図 12 b に示した着脱式のマウスピースの代案の実施形態の分解図である。

【図 13 a】生理学的異常の診断に役立つ着脱式のマウスピースの代案の実施形態の側面図である。

【図 13 b】着脱式のマウスピースの別の代案の実施形態の斜視図である。

40

【図 13 c】図 13 b に示した着脱式のマウスピースの代案の実施形態の別の斜視図である。

【図 13 d】図 13 b に示した着脱式のマウスピースの代案の実施形態の端面図である。

【図 14】本発明のシステムを使用して呼吸器疾患を診断する 1 つの方法のフロー図である。

【図 15】体積に対する二酸化炭素の曲線におけるフェーズ 2 スローブを特定する図である。

【図 16】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、死腔正規化カーボクス比を生のカーボクス比に対してプロットして示している臨床研究データの散布図である。

50

【図 1 7】死腔正規化カーボクス比についての S p e c 9 5 の受信者動作曲線である。

【図 1 8】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、呼吸商正規化カーボクス比を生のカボクス比に対してプロットして示している臨床研究データの散布図である。

【図 1 9】呼吸商正規化カーボクス比についての S p e c 9 5 の受信者動作曲線である。

【図 2 0】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、フェーズ 2 スロープ正規化カーボクス比を生のカボクス比に対してプロットして示している臨床研究データの散布図である。

【図 2 1】フェーズ 2 スロープ正規化カーボクス比についての S p e c 9 5 の受信者動作曲線である。

10

【図 2 2】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、死腔正規化カーボクス比を分時呼吸量に対してプロットして示している臨床研究データの散布図である。

【図 2 3】死腔および分時呼吸量正規化カーボクス比についての S p e c 9 5 の受信者動作曲線である。

【図 2 4】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、死腔正規化カーボクス比を肺胞分時呼吸量に対してプロットして示している臨床研究データの散布図である。

【図 2 5】死腔および肺胞分時呼吸量正規化カーボクス比についての S p e c 9 5 の受信者動作曲線である。

【図 2 6】肺塞栓を有する患者および肺塞栓を有しない患者について、吸気心臓周期に対する呼気心臓周期の平均の比を、死腔正規化カーボクス比に対してプロットして示している散布図である。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 0 】

本発明は、呼吸の空気の検出可能で測定可能な量および特性の変化をもたらす生理学的異常の診断に役立つシステム、装置、および着脱式のマウスピースを含む。本発明の種々の特徴および利点が、いくつかの好ましい実施形態およびそれらの変形例を参照して後述される。しかし、本発明の技術的範囲が、添付の特許請求の範囲によって定められることを、当業者であれば理解すべきである。

【 0 0 2 1 】

30

図 1 a に示すとおり、好ましい実施形態のシステム 1 0 は、通気路 3 0 (仮想線で示されている) を画定する手持ち式ユニット 1 2 を有する。通気路 3 0 は、呼吸器疾患のような生理学的異常の存在に関する複数のパラメータを測定するように構成された複数のセンサを有する。好ましい手持ち式ユニット 1 2 のさらなる詳細は、図 7 を参照して後述される。システム 1 0 は、さらに、手持ち式ユニット 1 2 から遠く離れた場所で手持ち式ユニット 1 2 に接続された制御ユニット 2 0 を有する。制御ユニット 2 0 は、手持ち式ユニット 1 2 から入力信号を受信し、入力信号に応答して出力信号を送信するように構成されたコントローラ 2 2 (仮想線で示されている) を有する。出力信号は、肺の疾患のような生理学的異常の有無の判別においてユーザによって用いられる。制御ユニット 2 0 は、さらに、出力信号をユーザに表示するように構成された表示装置 2 4 を備え、これによってデータ分析が容易になる。データを内部に保存して表示することに加えて、制御ユニット 2 0 は、コンピュータ、サーバ、PDA、またはプリンタ装置などの他の装置にデータ測定結果を転送する、USB またはイーサネット (登録商標) などのポート (図示せず) を備えてもよい。別の実施形態においては、制御ユニット 2 0 は、外部の装置に無線でデータを転送してもよい。

40

【 0 0 2 2 】

この好ましい実施形態の変形例において、手持ち式ユニット 1 2 は、制御ユニット 2 0 と通信するように構成された第 1 のポート 1 6 を有する。同様に、制御ユニット 2 0 は、手持ち式ユニット 1 2 と通信するように構成された第 2 のポート 2 8 を有する。別の実施形態においては、第 1 のポート 1 6 と第 2 のポート 2 8 は有線的手段によって接続される

50

。このような手段としては、例えばこれら両ポート１６，２８の間で伸長可能なケーブル１８がある。代わりに、第１のポート１６および第２のポート２８のそれぞれが無線送受信アンテナ、無線通信ハードウェア、および無線通信ソフトウェアを有してもよい。これらは、手持ち式ユニット１２と制御ユニット２０の間のデータの無線通信を促進する。代案の実施形態においては、制御ユニット２０と通信する代わりに、手持ち式ユニット１２は、外部の装置と直接に通信してもよい。ここで、外部の装置は、有線または無線の通信手段を介して送信されるデータを受信および分析するメモリ部およびプロセッサ部を有する任意の数の電子装置のうちの１つであってよい。このような装置としては、例えば携帯型のパーソナルコンピュータ装置、コンピュータワークステーション、およびラップトップコンピュータがある。

10

【００２３】

好ましい実施形態の別の変形例において、制御ユニット２０は、制御ユニット２０を手持ちで運ぶ際に使用できるハンドル２６を有する。さらに、ハンドル２６は、手持ち式ユニット１２が使用されていないときに手持ち式ユニット１２の収容部としても機能できる。この変形例において、手持ち式ユニット１２は、通気路３０に対して垂直である細長部１５を概して画定することができる。ユーザは、この細長部１５によって手持ち式ユニット１２を保持つまり把持しながら、通気路３０を介して呼吸する。この好ましい実施形態の別の変形例において、手持ち式ユニット１２は、患者が手持ち式ユニット１２を固定するのに役立つように、凹部または把持面を有することができる。さらに、手持ち式ユニット１２の細長部１５は、ユーザが使用時にさらなる安定のために手持ち式ユニット１２を胸部に快適に当接させる（凭せ掛ける）ことができるように、丸みを帯びていても、あるいは球状であってもよい。

20

【００２４】

ハンドル２６は、制御ユニット２０の収納場所に入れられるか、あるいは物理的に接続され、手持ち式ユニット１２を保持するために１つ以上のロック機構を備える。図１ａは、ハンドル２６を制御ユニット２０の上面に配置されるものとして示している。この構成は変更可能であり、制御ユニット２０は、例えば側面のような他の任意の表面にハンドル２６を取り付けてもよい。このため、第２のポート２８は、通常、ハンドル２６が位置する表面とは異なる表面に存在して、手持ち式ユニット１２と制御ユニット２０を接続するケーブル１８を管理するより大きな空間を備える。

30

【００２５】

図１ｂ～図１ｄは、制御ユニット２０および手持ち式ユニット１２の代案の実施形態を示す。実施形態の間で、同一部品には同一符号が付されている。図１ｂに示すように、制御ユニット２０は、手持ち式ユニット１２を直立姿勢で保持する。代案の実施形態において、制御ユニット２０は、ハンドル２６の代わりに制御ユニット２０の上部に渡って手持ち式ユニット１２を横向きの姿勢に保持する。この代案の実施形態においては、制御ユニット２０は、ハンドル２６を使用する代わりに、手持ち式ユニット１２を固定させるロック部材を備えてもよい。

【００２６】

図１ｂおよび１ｃは手持ち式ユニット１２の別の実施形態を示し、この手持ち式ユニット１２は、損傷を引き起こしかねない破片または物体から複数のセンサを保護しておくために、通気路３０の一端を覆う保護格子１３を備える。

40

【００２７】

図１ｂに示すように、制御ユニット２０は、また、システム１０の使用および保管時にケーブル１８を選択的に収容するために、制御ユニット２０に配置されたくぼみ１７のようなケーブル管理システムを有してもよい。ケーブル管理システムは、システム１０の使用時に露出されるケーブル１８の量を最小限にするために、この技術分野において公知の任意の機械式または電気機械式の手段を有する。例えば、ケーブル１８は、電話の受話器において使用されているような引っ張りコイルケーブルであってもよく、ユーザが、手持ち式ユニット１２を制御ユニット２０の収納場所に入れるときに、引っ張りコイルケーブ

50

ル 18 が制御ユニット 20 のくぼみ 17 に自動的に収縮して自動的に保管されるように、ユーザは引っ張りコイルケーブル 18 をくぼみ 17 に整列させる。

【0028】

制御ユニット 20 は、また、ベッドの手すりまたは I V ポールに取り付けるポール取り付け具（図示せず）を有してもよい。ポール取り付け具によって、制御ユニット 20 をフック（例えば I V ポールのフック）からぶら下げることができる。制御ユニット 20 をポールまたはフックに取り付けることで、ユーザは呼吸のみに集中することができ、呼吸しながら制御ユニット 20 を保持している必要がなくなる。

【0029】

代案の実施形態において、制御ユニット 20 は、また、システム 10 を電源ケーブルなしで動作させるために、充電式電池の技術分野において周知の多数の種類の中の 1 つである充電式電池を収容してもよい。この代案の実施形態において、ユーザは、電源ケーブル（図示せず）を制御ユニット 20 に選択的に接続してもよい。電源ケーブルは、充電式電池に電荷を供給するために、例えば、AC 電流の標準的なコンセントまたは自動車の DC 電流の取り出し口に結合するように構成されたケーブルであってよい。このようにして、充電式電池が、電源から離れての長時間の使用に備えて電荷を蓄えることになる。制御ユニット 20 は、また、電源ケーブルが取り付けられた状態で充電中に動作してもよい。

【0030】

ポール取り付け具および電力取り出し口に加えて、制御ユニット 20 の代替の実施形態は、電源表示 23、電池表示 25、および制御ユニット 20 内に収容された中央演算処理装置（図示せず）を対流冷却する冷却通気孔（図示せず）など、いくつかのさらなる要素を備えてもよい。制御ユニット 20 は、直立することができるか、あるいは側面に確実に凭せ掛けるため、制御ユニット 20 は、さらに、冷却通気孔が一表面に対向して制御ユニットが凭せ掛けられるときには、冷却通気孔が妨げられないようにするために、隆起部備えてもよい。

【0031】

制御ユニット 20 および手持ち式ユニット 12 に加えて、システム 10 は、さらに、手持ち式ユニット 12 に選択的に接続できる着脱式マウスピース 14 を有する。着脱式マウスピース 14 は、手持ち式ユニットの通気路に細菌が通過するのを実質的に阻止するように構成されたフィルタを備える。好ましい実施形態のシステム 10 の一変形例においては、着脱式マウスピース 14 は、一体化された濾過媒体 70 を有する。図 8 ~ 図 13 d に示すように、着脱式マウスピース 14 は、第 1 の端部 64 および第 2 の端部 66 を有するほぼ円筒形の通路 62 を画定するほぼ円筒形の本体部 60 を備える。着脱式マウスピース 14 は、さらに、本体部 60 の第 1 の端部 64 に配置された支持部材 68 と、支持部材 68 に接続された一体型濾過媒体 70 とを備える。

【0032】

濾過媒体 70 は、ほぼ円錐形であり、開放端 74 および閉鎖端 72 を画定している。濾過媒体 70 は、開放端 74 が本体部 60 の第 1 の端部 64 に実質的に隣接するように、通路 62 内に配置されている。ほぼ円錐形の濾過媒体 70 は、空気が通過して流れる大きな表面積を提供することによって、呼気および吸気の両方において気流抵抗を最小限にする。この設計は、いくつかの利益をもたらす。気流抵抗の最小化は、患者が呼吸困難を抱えている場合に、そのような患者の気流速度が、多くの場合に、呼吸困難を伴わずに呼吸する患者の気流速度よりも大きいため、とくに重要である。また、気流抵抗の最小化は、装置を通して呼吸を行っているという感覚を小さくするので極めて快適に使用でき、正確な診断のための一貫した読み取りをもたらす。

【0033】

着脱式マウスピース 14 を、上述のタイプの手持ち式ユニット 12 に選択的に接続することができ、手持ち式ユニット 12 は、多数の生理学的異常（例えば、肺の機能不全）を示す複数のパラメータを測定するように構成される。一体型濾過媒体 70 は、手持ち式ユニット 12 の通気路 30 に細菌が通過するのを実質的に阻止するように構成される。この

ため、濾過媒体 70 は、細菌を殺傷するように構成され、あるいは通気路 30 への細菌の通過を塞ぐように構成された特定の抗菌のコーティング、繊維、化合物、または組成物を有してもよい。本発明の一実施形態において、濾過媒体 70 は、3 M (登録商標) F i l t r e t e (登録商標) 材料を含み、毎分 60 リットルの流れで $0 \sim 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ の範囲の気流抵抗を有する。好ましくは、濾過媒体 70 は、毎分 60 リットルの流れで $2 \text{ cm H}_2\text{O}$ 未満の気流抵抗を有し、より好ましくは、濾過媒体 70 は、毎分 60 リットルの流れで約 $1 \text{ cm H}_2\text{O}$ 以下の気流抵抗を有する。

【0034】

上述のような気流抵抗の最小化に加えて、濾過媒体 70 は、さらに、着脱式マウスピース 14 および手持ち式ユニット 12 の通気路 30 の内部のデッドスペースの体積を最小限にするように機能する。デッドスペースの体積の最小化は、いくつかの利益をもたらす。最も顕著には、手持ち式ユニット 12 内に配置された複数のセンサによってもたらされる測定値の精度および信頼性を向上させる。通気路 30 内の空気の総体積を最小化することで、着脱式マウスピース 14 は、システム 10 の全体としての測定能力を改善し、例えば肺の機能不全のような生理学的異常のさらに信頼できる診断をもたらす。好ましくは、マウスピースが、複数のセンサに触れることなく通気路 30 の全体積を占める。図 1 b ~ 1 d に示した実施形態においては、マウスピース 14 が、通気路 30 の体積の約 50 % を占める。

【0035】

図 1 および図 7 は特定の構成を有する手持ち式ユニット 12 を示すが、上述の通気路 30 および着脱式マウスピース 14 を有する手持ち式ユニット 12 は、任意の数の人間工学的構成をとることができることを、当業者であれば容易に理解できるであろう。例えば、手持ち式ユニット 12 は、卵形または箱形であって、片手または両手での確実な保持のためのつまみを備えることができる。

【0036】

さらに、代案の実施形態において、マウスピース 14 は、ユーザの気道を覆うマスクを取り入れる。マスクは、空気の漏れを防ぐように容易に設計されることができる。この空気の漏れは、特にマスクとユーザの顔面との間の密着を妨げかねない顔ひげを有するユーザにおいて生じるものである。

【0037】

以上の説明は、システム 10 の制御ユニット 20 および手持ち式ユニット 12 の部分をおおまかに説明しており、以下の説明が、本発明のこれらの構成要素に関するさらなる詳細を、制御ユニット 20 の説明から出発して提示する。

【0038】

図 1 a ~ 図 1 c に示すように、好ましい実施形態の制御ユニット 20 は、出力信号をユーザに提示するように構成された表示装置 24 を備える。図 2 a ~ 図 6 d に示すように、ユーザが閲覧し、検査し、または要約する情報を入力および / または選択できるように、表示装置 24 は制御ユニット 20 とユーザの間のインターフェイスとしても機能する。表示装置 24 は、例えば、データの提示およびユーザからの入力の受け付けを行うタッチ式画面または他のインターフェイスを備える。図 2 に示すように、表示装置 24 はメニューを有してもよく、ユーザは、肺活量測定またはカーボキシメトリ (一酸化炭素測定) など、表示装置 24 に表示される検査の種類またはデータの種類の、メニューから選択することができる。図 3 a に示すとおり、表示装置 24 は、また、タッチ式画面によるキーパッドのような、患者の特定に使用できる情報を入力するための手段を備える入力パネルを有する。

【0039】

好ましい実施形態の別の変形例において、表示装置 24 は、特定の患者についての検査結果に関して、グラフまたは表形式の情報を提示する。例えば、図 4、5 および 6 a はそれぞれ、患者の肺活量測定結果のグラフ表示、その結果に関する表形式の情報、およびその患者の一酸化炭素測定 (カーボキシメトリ) 結果に関する表形式の情報を示す。図 6 b

10

20

30

40

50

～ 6 d は表示装置 2 4 を示し、この装置 2 4 は、一酸化炭素測定（カーボキシメトリ）結果を提示し、患者が肺塞栓のような呼吸器疾患を抱えているか否かについて、あるいはさらなる検査が必要であるか否かについての通知を提示する。本発明の代案の実施形態は、肺塞栓のような呼吸器疾患がない旨の通知を提示する。システム 1 0 および内蔵のソフトウェアが、容易にデータを処理し、結果をグラフまたは表形式での提示に合わせた書式、ならびに医療の分野において満足されるか好まれる任意の他の書式に整える。

【 0 0 4 0 】

好ましい実施形態の表示装置 2 4 は、さらに、肺の機能不全のような生理学的な正常性に関係しうる患者の健康の他の態様について、ユーザと相互対話を行う。例えば、表示装置 2 4 は、患者の心拍数、1 回呼吸量、死腔量、および肺の機能不全のような生理学的異常の他の任意の診断指標に関するメニューおよび / またはデータの表示を含む。さらに、表示装置 2 4 は、患者がシステム 1 0 を使用している間に、実行時表示データの提示を隠す選択肢を設けてもよい。この選択肢によって、患者は、検査の最中に検査結果を眺めることにより引き起こされる無用なストレスを経験せずにすむ。したがって、この選択肢によって、患者は、生体フィードバックの発現またはストレスに起因する変動（検査の最中にリアルタイムのデータおよび / または処理済みのデータを目にすることによって生じる変動）を経験せずにすむため、診断検査の精度および再現性が高まる。

【 0 0 4 1 】

本発明は、また、生理学的機能障害の診断に役立つ手持ち式ユニット 1 2 を含む。図 7 に示すとおり、好ましい実施形態の手持ち式ユニットは、手持ち式ユニットの内部に画定された通気路 3 0、および通気路内に配置された複数のセンサを有する。複数のセンサは、生理学的異常の存在に関係する複数のパラメータを測定するように構成されている。例えば、センサは、呼吸器疾患を表すパラメータ（例として、ユーザの呼気の酸素および二酸化炭素の含有量のようなパラメータ）を測定する。手持ち式ユニット 1 2 は、さらに、手持ち式ユニット 1 2 に選択的に接続されるマウスピース 1 4 を備える。マウスピース 1 4 は、フィルタ 7 0 を備え、フィルタ 7 0 は、気流抵抗を最小限にし、かつ手持ち式ユニットの通気路への細菌の通過を実質的に阻止するように構成されている。

【 0 0 4 2 】

好ましい実施形態の変形例において、手持ち式ユニット 1 2 は、エミッタ / センサ 3 5 a およびレンズ 3 5 b を有する酸素センサ 3 4 を備える。好ましい酸素センサ 3 4 は、発光ダイオード（LED）と光検出器の組み合わせであり、光検出器は、LED から発生して選択された表面で反射する光の反射率を測定する。最も好ましい実施形態において、LED は、青色波長またはその付近の光を放射する。そして、レンズ 3 5 b が、この光を酸素に対して反応するコーティング面（図示せず）に案内する。気流中の酸素のレベルが変化すると、コーティング面の蛍光も変化し、光検出器がこの変化を測定する。システム 1 0 は、コーティング面の反射強度と光検出器の測定値の間の既知の関係をを用いて、気流中の酸素の量を計算する。さらに、センサ 3 5 a のコーティングが熱的に安定し、これによって酸素センサ 3 4 の測定精度が改善される。

【 0 0 4 3 】

手持ち式ユニット 1 2 は、また、通気路 3 0 において酸素センサ 3 4 に隣接して配置された二酸化炭素センサ 3 2 を有する。二酸化炭素センサ 3 2 は、好ましくは、この技術分野において公知の形式の非分散型赤外線センサ（NDIR）である。

【 0 0 4 4 】

本発明の一実施形態によれば、酸素センサ 3 4 および二酸化炭素センサ 3 2 が、気流の酸素に対する二酸化炭素の比の計算における誤差の可能性を最小限にするように配置される。さらに詳細には、酸素センサ 3 4 および二酸化炭素センサ 3 2 は、通気路 3 0 の長手軸に互いに直交するように配置される。さらに、両方のセンサは光学式センサであるため、酸素センサ 3 4 から生じる第 1 の光線および二酸化炭素センサ 3 2 から生じる第 2 の光線がほぼ垂直であるように、両方のセンサが配置される。その結果、第 1 および第 2 の光線は、通気路 3 0 を通過する気流に対してほぼ垂直な仮想平面を画定する。

【 0 0 4 5 】

このような向きによっていくつかの利益がもたらされる。例えば、通気路 3 0 を通過する空気の固有の体積にわたって同期したデータ収集がなされる。本分野で通常行われているようにこれらセンサを直列に配置すると、空気の同一体積に対して各センサが別個独立かつ同時に動作することが妨げられてしまう。このような制限によって、空気の温度、流れの方向、圧力、または気体の濃度に変化が生じる可能性が生じ、酸素および二酸化炭素の測定値の精度に悪影響が及ぶ。本発明は、この問題を、酸素センサ 3 4 および二酸化炭素センサ 3 2 の上述の直交配置によって解決する。

【 0 0 4 6 】

一実施形態において、手持ち式ユニット 1 2 は、少なくとも第 1 の温度計 4 2 および加熱素子 4 1 を有する温度および湿度の制御手段 4 0 を追加的に有してもよい。第 1 の温度計 4 2 および加熱素子 4 1 は、好ましくは通気路 3 0 の温度を所定のレベルに維持するように協働する。他の実施形態においては、センサは装置の任意の部位に配置されてもよい。追加的に、手持ち式ユニットまたは装置の任意の他の部位が、装置のセンサ内の湿度を迅速に周囲条件と等しくするファン（図示せず）を導入してもよい。これによって、センサの精度が改善する。第 2 の温度計 4 3 も、通気路 3 0 の空気の温度を測定するために通気路 3 0 内に配置される。吸気と呼気間の温度および相対湿度の変化が、本発明によって測定される酸素に対する二酸化炭素の比の測定結果に、意図しない誤差を生じさせる可能性がある。システム内に存在するソフトウェア部（図示せず）が、CPU（図示せず）上で温度補正アルゴリズムをさらに実行する。このアルゴリズムは、酸素センサ 3 5 の読み取り値における熱変動を低減することによって、酸素センサ 3 5 の性能を改善する。これによって、熱誤差が約 2 分の 1 に低減される。通気路 3 0 を暖めることによって、各呼吸サイクルにわたる相対湿度および温度の勾配を正規化（正常化）して、通気路のセンサ（酸素センサ 3 5 および二酸化炭素センサ 3 2 など）を流れる空気を加熱素子 4 1 が熱的に安定化させる。加熱素子 4 1 は、また、重要な検出面上に凝縮が形成されることがないようにする。通気路のセンサの温度を、通気路 3 0 を通って吐き出される湿った空気の温度よりもいくらか高い温度にすることで、適切な動作を妨げる凝縮を防止する。円錐形の濾過媒体 7 0 が、また、湿気の閉じ込めに適した材料から構成されてもよい。これによって、凝縮が通気路 3 0 に進入するのを阻止することができる。

【 0 0 4 7 】

本発明の温度制御手段 4 0 は、通気路 3 0 の温度を摂氏 3 3 ~ 4 3 の間の範囲に維持するように構成される。より好ましくは、本発明の温度制御手段 4 0 は、通気路 3 0 の温度を摂氏約 3 8 度に維持するように構成される。本発明の温度制御の構成はいくつかの利益をもたらす。例えば、吸気を暖めてユーザの呼吸サイクルにわたる温度勾配を減少させ、呼吸サイクルにわたる相対湿度および温度の勾配を正規化することによって、酸素センサ 3 4 および二酸化炭素センサ 3 2 の感度を高める。さらに、システム 1 0 内に存在するソフトウェア部（図示せず）が、温度制御手段 4 0 の温度を監視し、温度がセンサの較正精度または凝縮防止に関して許容できると判定された範囲から外れた場合には、システム 1 0 の使用を未然に防止する。

【 0 0 4 8 】

好ましい実施形態の別の変形例において、手持ち式ユニット 1 2 は、通気路 3 0 に接続するバイパスチャネル 3 8 を備える。バイパスチャネル 3 8 は、気流に関する 1 つ以上のパラメータを測定するために、通気路 3 0 から気流の最小限の部分を取り出すように機能する。例えば、バイパスチャネル 3 8 は、気流の温度、圧力、二酸化炭素含有量、または酸素含有量のうちの 1 つ以上を測定する 1 つ以上のセンサを有してもよい。追加的に、バイパスチャネル 3 8 は温度計を有してもよい。

【 0 0 4 9 】

酸素センサ 3 4 がバイパスチャネル 3 8 内に配置された好ましい実施形態の変形例において、バイパスチャネル 3 8 は、迷光が酸素センサに到達して測定精度を悪化させるのを防止するという追加の利点を提供する。好ましい実施形態の他の変形例において、手持ち

10

20

30

40

50

式ユニット１２は、バイパスチャネル３８の反対側または隣に位置する第２のバイパスチャネル（図示せず）を有する。第２のバイパスチャネルも、１つ以上のセンサを有してもよい。例えば、第２のバイパスチャネルは、周辺光が通気路３０に進入して酸素センサ３４が誤動作するのを防止するために、上述のタイプの酸素センサ３４を収容してもよい。追加的なバイパスチャネル（図示せず）が、外気へのバイパスを提供して、吸気の際に新鮮な空気を通気路３０に導いてもよい。複数のバイパスチャネル３８が、任意の数のセンサを有して存在してもよく、これらバイパスチャネル３８のそれぞれは、互いに任意の向きに配置されてもよい。

【００５０】

好ましい実施形態において、第１のバイパスチャネル３８は酸素センサを有し、第２のバイパスチャネル（図示せず）は流量（容積流量）センサを有する。バイパスチャネル３８内の流れは、通気路３０に連通している。図７に示すように、バイパスチャネル３８内に配置された流量センサ３６が、手持ち式ユニット１２内の流れを測定する。このセンサは、デルタ圧力センサ、熱線風速計、またはタービン回転速度計など、この技術分野において公知の任意の流量センサであってもよい。気流を測定することによって、システム１２は、ユーザの肺に出入りする空気の量を計算することができる。このように導出される測定値は、任意の生理学的異常（例えば肺塞栓のような呼吸器疾患）の特定において重要である。

【００５１】

手持ち式ユニット１２の細長部１５内に位置する追加の環境センサ（図示せず）は、システム１０の較正のために、周囲の温度、圧力、および湿度を測定する。環境センサが位置している細長部１５に周囲の空気を流入させるように、開放した気流チャネル（図示せず）が手持ち式ユニット１２の細長部１５内に存在する。これにより、外部の大気と環境空気センサに接する空気とが一樣な湿度状態にあることが保証される。熱バリア（図示せず）が、手持ち式ユニット１２の加熱素子４１を収容している部位と、手持ち式ユニットの環境空気センサを収容している部位との間に存在する。手持ち式ユニット１２の外部の大気の温度よりも高い温度に環境空気センサが潜在的に加熱素子４１によって暖められることによって生じる環境空気センサの読み取り誤差の可能性が、この熱バリアによって小さくなる。通気路３０とバイパスチャネル３８のセンサを組み合わせたこれらの追加のセンサによって、一点較正の補正が可能になる。この較正は、較正用の気体を用いる外部の能動較正を必要としない湿度の補正である。次いで、制御ユニット２０が、バイパスチャネル３８のセンサから測定値を取得し、これらを大気中の酸素および二酸化炭素の既知の分子濃度の補正済みの値と比較する。これら既知の大気の濃度は、細長部１５内に配置された追加のセンサによって測定される大気の温度、圧力、および湿度について補正される。システム１０は、これらの導出された値を、酸素センサ３４および二酸化炭素センサ３２の較正に使用する。システム１０内に存在するソフトウェア部（図示せず）も、周囲センサの測定値を監視し、周囲センサの測定値がセンサの較正精度または全体的動作に関して許容できると判定された範囲から外れる場合には、システム１０の使用を未然に防止する。

【００５２】

一実施形態において、較正は、また、通気路３０からの気流を規制して、気流センサ３６を較正する工程を有する。ユーザは、制御ユニット２０上の収納場所に手持ち式ユニット１２を入れて気流を規制してもよい。制御ユニット２０はその上側に低圧シールを有し、この低圧シールが手持ち式ユニット１２に接触して通気路３０の一端を封止する。手持ち式ユニット１２の形状によって、制御ユニット２０の収納場所に納められる際の正しい配置および適切なシールが可能になる。気流を規制することによって、この流れゼロの状態において流量センサ３６を較正することができる。代わりに、着脱式マウスピース１４を、フィルタ７０が配置された状態で手持ち式ユニット１２に接続することで、手持ち式ユニット１２を制御ユニット２０の収納場所に納めることなく正確な較正を行うことができるように、通気路３０の気流が規制される。

【 0 0 5 3 】

一実施形態において、手持ち式ユニット 1 2 の実行時の較正が、各回の使用に先立って自動的に生じる。この実行時の較正は、生じうるドリフトおよび/または経時変化についてセンサの測定値を調節する。カーボキシメトリの実行時の較正を行う前に、制御ユニット 2 0 は、作業者に対して、着脱式マウスピース 1 4 の適切な取付けを確保するように指示する。制御ユニット 2 0 は、また、作業者に対して、手持ち式ユニット 1 2 を動かさずかつ手持ち式ユニット 1 2 内に呼吸しないように指示し、通気路 3 0 内は新鮮な外気であることを保証するように指示する。作業者が指示を確認すると、システム 1 0 は、カーボキシメトリの実行時較正を行う。制御ユニット 2 0 が、収集されたデータを分析し、センサの較正が必要であるか否か、または根本的なセンサの誤作動が生じていないかを判定する。これらの判定は、流れの状態、ならびに予想される酸素および二酸化炭素の濃度にもとづく。

10

【 0 0 5 4 】

ここで、再び手持ち式ユニット 1 2 の通気路 3 0 に戻って、本発明は、さらに、症状が測定される空気の呼吸の成分に現れる生理学的異常の検出に使用することができる着脱式マウスピース 1 4 を備える。図 8 ~ 図 1 1 に示すとおり、着脱式マウスピース 1 4 は、第 1 の端部 6 4 および第 2 の端部 6 6 を有するほぼ円筒形の通路 6 2 を画定するほぼ円筒形の本体部 6 0 を備える。着脱式マウスピース 1 4 は、さらに、本体部 6 0 の第 1 の端部 6 4 に配置された支持部材 6 8 と、この支持部材 6 8 に接続された一体型濾過媒体 7 0 とを備える。濾過媒体 7 0 は、ほぼ円錐形であり、開放端 7 4 および閉鎖端 7 2 を画定している。通路 6 2 内での濾過媒体 7 0 の向きは、開放端 7 4 が本体部 6 0 の第 1 の端部 6 4 にほぼ隣接するような向きである。

20

【 0 0 5 5 】

着脱式マウスピース 1 4 は、上述の形式の手持ち式ユニット 1 2 に選択的に接続することができ(すなわち、着脱式マウスピース 1 4 は手持ち式ユニット 1 2 に対して取り外し自在であり、着脱式マウスピース 1 4 を交換することができる)、手持ち式ユニット 1 2 は、生理学的異常を示す複数のパラメータを測定するように構成される。一体型濾過媒体 7 0 は、手持ち式ユニット 1 2 の通気路 3 0 に細菌が通過するのを実質的に阻止する。このため、濾過媒体 7 0 は、細菌を殺傷するように構成されるか、あるいは通気路 3 0 への細菌の通路を断つか塞ぐように構成された特定の抗菌のコーティング、繊維、化合物、または組成物を有してもよい。

30

【 0 0 5 6 】

濾過媒体 7 0 は、さらに、着脱式マウスピース 1 4 および手持ち式ユニット 1 2 の通気路 3 0 の内部のデッドスペースの体積を最小限にするように機能する。最も重要なことには、気流の交換に利用できる表面積のおかげで、呼気中および吸気中に濾過媒体 7 0 は気流抵抗を最小限にする。気流抵抗を最小限にしながらデッドスペースの体積を最小限にすることで、いくつかの利益がもたらされる。最も顕著には、手持ち式ユニット 1 2 内に配置された複数のセンサによってもたらされる測定値の精度および信頼性を向上させる。一実施形態において、開放端 7 4 における濾過媒体 7 0 の直径に対する閉鎖端 7 2 における濾過媒体 7 0 の直径の直径比が、1 : 2 ~ 1 : 4 の間であり、より好ましくはおおよそ 3 : 8 である。この好ましい直径比に基づいて、濾過媒体 7 0 の好ましい長さについて、濾過媒体 7 0 の閉鎖端 7 2 の直径に対する濾過媒体 7 0 の好ましい長さの比の最適な範囲は、4 : 1 ~ 5 : 1 の間である。これらの寸法は、通気路 3 0 の半分に近い体積を占めながら、濾過媒体 7 0 の低い抵抗をもたらす。

40

【 0 0 5 7 】

通気路 3 0 内に位置する空気の総体積を最小限にすることで、着脱式マウスピース 1 4 は、システム 1 0 の全体としての測定能力を改善し、生理学的異常のより信頼できる診断をもたらす。デッドスペースの体積が最小限にされているため、システム 1 0 が必要とするのは、ユーザが呼吸ごとに最小限の体積のみを生成して、本発明のセンサを適切かつ一貫して動作させることである。気流抵抗を最小限にすることで、ユーザは、手持ち式ユニ

50

ット12を通してより快適に呼吸することができる。これにより、より一貫的かつ正確な結果がもたらされる。該当の測定変数（流量、温度、酸素、二酸化炭素、および脈拍数）の制御および精度の向上は、呼気内において検出できる任意の生理学的異常（呼吸器疾患のような異常）の正確かつ予測可能な診断を保証するのを促進する。

【0058】

着脱式マウスピース14は、追加の道具を必要とせずに通気路30に嵌合する。一実施形態においては、着脱式マウスピース14は、挿入または取り外しの際に、わずか1.5 kgの挿入力およびわずか0.25 N・mの回転モーメントで手持ち式ユニット12に嵌合する。追加的に、ある例示的な実施形態においては、組み立てられた着脱式マウスピース14および手持ち式ユニット12が、5分以上にわたって少なくとも6 cm H₂Oの静10
的な低圧シールを維持し、以下の2つの向き（（1）および（2））に加わる±1.2 kg以上の静荷重にさらされても、失われる圧力がわずか0.05 cm H₂Oである。ここで、上記2つの向きは、（1）通気路30の長手軸に沿う向き、および（2）着脱式マウスピース14の入り口から1 cm程の距離にあって、使い捨て吸気口の直径の周囲で等間隔に位置している3つの区別可能な点において、通気路30の長手軸に対して垂直な向きである。これらの条件のもとで、着脱式のマウスピース12は、以下の向き（（1）～（4））に加わる±5 kg以上の静荷重にさらされても、破損したり、ひび割れを生じたりしない。ここで、上記向きは、（1）通気路30の長手軸に沿う向き、（2）着脱式マウスピース14の入り口から1 cm程の距離にあって、使い捨て吸気口の直径の周囲で等間隔に位置している3つの区別可能な点において、通気路30の長手軸に対して垂直な向き20
、（3）着脱式マウスピース14の入り口から1 cm程の距離において加えられる通気路30の長手軸に対して直角な回転モーメント、および（4）着脱式マウスピース14の最大径の断面から0.5 cmの範囲内に加えられる通気路30の長手軸に対して直角な回転モーメントである。

【0059】

図12a～図13dは、着脱式マウスピース14の代案の実施形態の図を示す。図12aおよび12bに詳しく示すように、これら着脱式マウスピース14の代案の実施形態は、ユーザ間での手持ち式ユニット12の清浄度を保護および維持する末広がり（ラッパ形状）のほぼ円錐形の唾液ガード85を備える。唾液ガード85は、好ましくは、ユーザが着脱式マウスピース14を手持ち式ユニット12に挿入するのを支援する、対称な位置のつまみ90を備える。さらに、図13bおよび13cに示すように、着脱式マウスピース14の別の一実施形態は、マウスピース14が通気路30内において適切な方向になるように、手持ち式ユニット12の隆起部に嵌合するキー凹部92を備える。30

【0060】

この着脱式マウスピース14の代案の実施形態は、十分なシールを可能にしながら自由な空気の流れをもたらすようにユーザの口を開いた状態に無理なく保持するように設計されたフランジユニット95であるため、正しい向きを必要とする。フランジユニット95は、ユーザが自身の歯を無理なく載置できる咬合タブ100、105を有する。タブ100、105がお互いから離れているため、ユーザの口は開いた状態に保たれる。フランジユニット95は、また、適切なシールを提供し、手持ち式ユニット12を通過する気流が失われることがないようにするために、ユーザが自身の唇を無理なく載置できる唇置き部110を備える。フランジユニット95と、マウスピース14が手持ち式ユニット12と確実に係合するのに役立つ内部シール115との両方が、Mediprene（登録商標）のような熱可塑性エラストマ（TPE）から形成されてもよい。熱可塑性エラストマー（TPE）であれば、高い生体適合性を有し、ユーザにアレルギー反応が生じる可能性が小さい。追加的に、内部シール115は、マウスピースにおいて、図12bにわかりやすく示したマウスピース14の内部、または図13aに示したマウスピース14の端部に存在してもよい。40

【0061】

フランジユニット95およびキー凹部92に加え、図12b～図12dは、濾過媒体7

10

20

30

40

50

0を支持部材68によって支持させるマウスピース14の実施形態を示す。ここで、支持部材68は、濾過媒体の内表面および外表面の両方を包囲して支持する複数のフィンを備える。これにより、マウスピース14のこの実施形態の支持部材68は、濾過媒体70を支持状態に強制して、呼気および吸気のそれぞれにおいて、濾過媒体70が膨れたり、あるいは潰れたりして、気流を妨げることがないようにする。

【0062】

支持部材68を構成するフィンの数およびフィンの配置が、抵抗に直接的に影響する。フィンが多すぎると抵抗が大きくなりすぎ、フィンが少なすぎると濾過媒体70が支持されないままとなる。図12b~図12dおよび図13b~13dに示した実施形態において、支持部材68は、ほぼ円錐形の濾過媒体70の周りに対称かつ等間隔に配置された8つのフィンを備える。フィンの数はいくつでもよく、いかなる配置であってもよい。フィンのサイズおよび形状も柔軟であるため、フィンが濾過媒体70への気流を助長するように形作ることができる。別の実施形態においては、フィンを設定する代わりに、支持部材68が、濾過媒体を拘束するメッシュ構造またはメッシュのような構造を有してもよい。代わりに、支持部材68が、濾過媒体70の外表面のみを支持してもよく、濾過媒体70には、呼気または吸気の際に膨れたり潰れたりするのに抗するように、ひだを設けてもよい。

【0063】

上述のシステム10において使い捨ての着脱式マウスピース14を使用することで、ユーザは、殺菌または清掃の手順を必要とせずに手持ち式ユニット12を別の患者に再び使用することができる。本発明のシステム10および手持ち式ユニット12のユーザは、新たな患者の使用に先立って、新たな殺菌済みの着脱式マウスピース14を手持ち式ユニット12に容易に取り付けることができる。患者の検査の後、ユーザは、濾過媒体70を含む着脱式マウスピース14を単に取り外して廃棄し、手持ち式ユニット12を適切な保管場所に戻すことができる。着脱式マウスピース14を使用することで、着脱式ではない場合に手持ち装置14の清掃または殺菌に費やされる時間をユーザは節約することができる。これにより、1人以上の患者における、肺の機能不全のような生じ得る生理学的異常の処置および診断にユーザはより多くの時間を費やすことができる。

【0064】

濾過媒体70を着脱式マウスピース14に一体化させることで、また、本発明のシステム10および手持ち式ユニット14の設計および製造においてコストを大幅に削減することができる。マウスピースおよびフィルタの両方を清掃または交換する必要はない。本発明は、ユーザが1回限り使用で必要に応じて取付けおよび取外しができる着脱式マウスピース14を提供する。濾過媒体70がマウスピース14内に一体化されるため、着脱式マウスピース14の製造も簡単化される。着脱式マウスピース14の清掃または濾過媒体70の取外しを可能にする特別な表面、外形、または構造を設計または製造する必要がない。したがって、着脱式マウスピース14は、より伝統的な再使用可能なマウスピースであって、同様または同一の目的への使用が意図されたマウスピースに比べて、より低いコストで製造される。

【0065】

図14を参照して、本発明は、また、生理学的異常を診断する例示的な方法を含み、特に、上述のシステム10を使用して肺塞栓を診断する例示的な方法を含む。肺塞栓が肺動脈を閉塞させるとガス交換が減少するため、呼気における二酸化炭素の酸素に対する比(カーボクス比)も低下する。図14の方法の第1のステップS140を参照して、システム10のセンサは、通気路30を通して流れる空気中の二酸化炭素および酸素の含有量を測定する。システムは、二酸化炭素および酸素の濃度を測定し、これら測定値から分圧値を求める。第2のステップS150において、システム10は、カーボクス比を計算し、これらの測定に関するデータを表示する。カーボクス比は、一般に、消費されなかった酸素の分圧の計算に対する生成された二酸化炭素の分圧の計算を表す。肺塞栓の有無を示す所定のしきい値に基づいて、システム10は、測定値が呼吸器疾患であることを示すか否か

10

20

30

40

50

を判別する。

【0066】

追加的に、すでに述べたように、システム10は、カーボキシメトリ測定に関するだけでなく、例えば患者の心拍数、1回呼吸量、および死腔量などの多数の追加の測定に関するメニューおよび/またはデータ表示も有する表示装置24を備える。これらの追加の測定ならびにこれら測定値から第3のステップS160において導出される計算値の一部は、肺塞栓の有無のより正確な判定を可能にする。第4のステップS170において、この方法は、これら追加の測定をカーボクス比に適用して、肺塞栓の有無を示すしきい値の付近またはしきい値間の値であるカーボキシメトリ計算の予測精度を向上させる。これら追加の測定および計算された因子、または正規化因子は、患者が肺塞栓を呈しているか否か

10

【0067】

システム10を用いた患者の臨床研究によって、肺塞栓が明らかな患者、肺塞栓でないことが明らかな患者、および測定値から結論を導き出すことができない患者を表す一群が得られる。このデータの集まりに正規化因子を適用することによって、これらの測定データ点は、肺塞栓の患者を肺塞栓でない患者から区別するしきい値のいずれかの側（上側または下側）に含まれる、線引きされたグループに、より良好に分類される。この線引きの向上は、他の方法では測定値から結論を導き出すことができない患者の診断に役立つ。

【0068】

20

統計データ分析がこの線引き処理に適用される。これらの分析は、特異度つまり偽陽性の読み取りの数を最小にする特定の割合で、感度つまり真陽性の読み取りを確立する。例えば、このシステム10は、実際に肺塞栓を抱えている患者のうちの95%を正常に見つけることができる一方で、肺塞栓を示していない患者のうちの95%を特定できる。これらの限界は、離散値と滑らかなガウス分布から外挿（推定）される値との比較を含む臨床データの統計的分析において決定されるしきい値から導出される。これらの割合の設定およびプロットされた研究データの外挿（推定）が、確立されたしきい値を特定する。このしきい値は、リアルタイムの臨床測定の分析に使用される。

【0069】

図14の方法に戻って、肺塞栓を診断する本方法の第4のステップS170は、測定データに正規化因子を使用することを記載する。第5のステップS180は、この正規化したデータを、上述の臨床研究およびデータ分析を通して決定された確立済みのしきい値と比較することを記載する。最後のステップS190は、ステップS180での比較にもとづいて肺塞栓の真の事例を診断することを含む。

30

【0070】

本方法の一実施形態において、呼気において測定される死腔量が、二酸化炭素の酸素に対する比が肺塞栓の存在を示すことが決定的であることを向上させる、極めて有効な正規化因子として機能する。この技術分野において公知のとおり、死腔量は、1回の呼吸のうちのガス交換を伴わない部分を指す。例えばフレッチャー - ファウラー (Fletcher - Fowler) 法のような、この技術分野において公知の多数の方法を、死腔量を判定するのに使用できる。フレッチャー - ファウラー法は、呼気中にわたる二酸化炭素濃度を測定し、呼気の体積を二酸化炭素濃度の関数として表す曲線を得る。この曲線を平衡点付近で積分することで、死腔量が計算される。これは、肺塞栓のような呼吸器疾患を表す場合と表さない場合がある。

40

【0071】

死腔は、肺塞栓の真の存在を示す真陽性の読み取りを、肺塞栓の存在を誤って示す偽陽性の読み取りから区別するために、正規化因子として効果的に単独で機能する。死腔正規化因子を呼気中の二酸化炭素の酸素に対するカーボキシメトリ比に適用する1つの方法は、最初に何回かの呼吸について死腔を測定し、次いでこれら複数回の呼吸について平均の死腔量を計算する。その次に、1回の呼吸からの測定値を使用して、カーボクス比を、患

50

者の複数回の呼吸についての平均の死腔値に対する予想される死腔値の比で乗算する。予想される死腔値は、特定の集団についての教科書的な値であってもよい。患者の履歴および代謝などの他の因子も、この判定される値を左右しうる。得られた死腔正規化カーボクス値を、臨床研究を通して判定されたしきい値と比較することで、そうでなければ誤って肺塞栓の存在を示すカーボクス比の値が特定される。代わりに、ある1回の呼吸を有効なカーボキシメトリ計算に利用できるとみなすために、死腔を使用できる。例えば、呼気の量が死腔量の1.5倍を超える場合、呼吸はカーボクス比の計算に有効である。

【0072】

別の実施形態においては、追加の正規化因子と組み合わせ、または追加の正規化因子とは別個独立に、死腔が有効な正規化因子として機能する。このような別個独立に機能する1つの因子は、呼吸商(RQ)である。RQの計算は、吸気において消費される酸素量の追加の測定を必要とする。この測定された酸素の値を、呼気中に生成された二酸化炭素の測定量で除算することによって、RQ値がもたらされる。RQは、例えば脂肪、炭水化物、およびタンパク質など、患者が代謝しているものにもとづいて読み取りを正規化するうえで有用である。RQを正規化因子として適用することは、代謝性変化がカーボキシメトリの読み取りに影響して、二酸化炭素の酸素に対する比のしきい値付近またはしきい値間で誤った結果を生じさせかねない患者を選別するうえで役に立つ。

【0073】

本方法のさらに別の実施形態においては、分時呼吸量の計算を死腔正規化カーボキシメトリ値に適用することで、データ分析がさらに向上する。分時呼吸量は、1分間にわたって測定した吸気の体積であり、この体積は、患者が肺塞栓を呈しているときには、大きくなる。しかし、高い分時呼吸量は、肺塞栓ではないが過呼吸のためにカーボクス比の値が小さい患者を特定するのに特に有用な弁別要素である。正規化因子として死腔正規化カーボクス比に適用されると、分時呼吸量は、単に過呼吸であって、肺塞栓を示すカーボキシメトリの読み取りに類似した読み取りをもたらし患者を特定する。しきい値を下回る低い二酸化炭素の酸素に対する比を有する患者における陰性の肺塞栓の読み取りが、肺塞栓でない患者を有効に特定する。

【0074】

システム10を使用する肺塞栓のこの診断方法の別の実施形態において、分時呼吸量は、また、別の正規化因子である取り込み速度と併せて死腔正規化カーボクス比に適用されるとき、有効な正規化因子として機能する。取り込み速度値を分時呼吸量の測定値に適用することで、過呼吸の優れた全体の表示器がもたらされる。取り込み速度は、1分間にわたる患者の肺によって吸収される酸素の量である。空気中の酸素のレベルは、空気が患者の肺にとどまっている時間の長さによって減少する。肺塞栓が動脈の流れを閉塞させるため、肺塞栓の患者の呼気には、より多くの酸素が残る。呼気の継続時間にわたって酸素のレベルを測定することで、システム10は、当該呼気中の酸素レベルの減少の速度を判定するが、この速度は、患者の肺が酸素を吸収する速度を決定するものである。この変化速度は、肺が酸素を効率的に吸収することができない肺塞栓の患者では低い。分時呼吸量の取り込み速度に対する比を計算することで、灌流速度に対する通気速度を表す値がもたらされ、この計算値を既知のしきい値と比較することで、肺塞栓を示す呼吸器疾患を呈しているというより過呼吸である患者を特定することができる。

【0075】

さらに別の代案の実施形態において、肺胞の分時呼吸量をカーボクス比に適用することで、有用な正規化値がもたらされる。肺胞の分時呼吸量は、計算される死腔を差し引いた測定された分時呼吸量である。この導出された正規化因子は、肺塞栓を診断するための二酸化炭素の酸素に対する比の決定値をさらに向上させる。

【0076】

フェーズ2スロープ正規化が、システム10によって集められたデータを使用して肺塞栓を診断するさらに別の代案の方法を提供する。システム10が、呼気中の二酸化炭素および酸素の含有量を測定する。1回の呼気の継続時間中に、これらの測定値の比が、分子

10

20

30

40

50

交換の速度が急激に変化する際に特定可能な変化点において急激に変化する。フェーズ2スロープ正規化は、第2のスロープ段階（フェーズ2スロープ）につながるこの変化点を特定し、この変化点におけるカーボクス比を計算することを必要とする。次に、システム10は、このフェーズ2スロープの比に上述の正規化方法をさらに適用することによって、肺塞栓を診断する。

【0077】

別の実施形態において、肺塞栓の診断方法は、二酸化炭素の酸素に対する予想される比を計算し、この値を実際に測定される二酸化炭素の酸素に対する比と比較する。この代案の方法において、システム10は、医師による分析のために、実際および予想のカーボクス比を表示する。予想される比の計算は、身長、体重、性別、および年齢などの多数の生理学的因子に依存する。システム10は、これら患者特有の因子の医師による入力に基づいて、予想されるカーボクス比を計算する。次に、医師は、患者の呼気の測定結果が予想される比から逸れているために呼吸器疾患の存在を示しているのか、そうでないのかを判断する。追加的に、この測定データを予想データと比較することは、正規化因子が関係する呼吸器疾患の診断方法を使用するデータ分析とともに有用である。

10

【0078】

別の代案の実施形態においては、プレチスモグラフ（脈波計）測定が、呼気における二酸化炭素の酸素に対する死腔正規化比を用いた肺塞栓の診断に役立つ。プレチスモグラフは、呼吸の吸気部分と当該呼吸の呼気部分との間の患者の心拍の変化を測定する。一般に、呼吸は、胸腔の圧力を変化させ、心臓の律動に影響を及ぼす。肺塞栓の患者は心臓の圧力調節の変化を呈し、吸気および呼気のそれぞれの間の胸腔圧力のずれに心拍があまり反応しない。換言すると、肺塞栓の患者は心臓にすでに圧力が加わっているため、健康な者に比べ、吸気および呼気の間で心拍がより一貫している。

20

【0079】

プレチスモグラフの読み取りを、プレチスモグラフと同時に動作するシステム10によって判定された正規化済みの比に適用することで、死腔正規化された二酸化炭素の酸素に対する比が小さいにもかかわらず肺塞栓でない患者を確定的に特定することによって、特異度が改善される。この方法は、プレチスモグラフの読み取りを、平均の吸気心臓周期に対する平均の呼気期間の心臓周期の比を計算するために使用する。この値ならびに/または吸気および呼気の心臓周期測定変動値を、既知のしきい値と比較することで、肺塞栓でないが死腔正規化カーボクス比が小さい患者を特定する。

30

【0080】

〔正規化の例〕

<正規化の目的>

カーボクス値（呼気における、二酸化炭素の分圧を酸素の分圧で割った値）は、肺塞栓の診断において価値がある測定基準である。患者のカーボクス値をしきい値と比較することで、患者が肺塞栓をほぼ確実に有しているか否か、患者が肺塞栓をほぼ確実に有していないか否か、または結果が確定的でないため患者にさらなる検査が必要であるか否かが、判断される。しきい値は、臨床検査を通じて決定でき、これらの検査は、また、患者集団におけるカーボクス値の分布を明らかにする。

40

【0081】

カーボクス値を構成する量は、呼気中における酸素の分圧および二酸化炭素の分圧である。これらの量は、他の生理学的パラメータに従って変化する。追加的に、他の測定可能な生理学的パラメータは、肺塞栓の存在によって影響される。正規化は、これら他の生理学的パラメータを測定し、カーボクス値に数学的に組み合わせる。この処理は、データの診断的有用性を強化するために、パラメータの予測値をカーボクス値に組み合わせることによって、カーボクス値の診断的有用性を損ないかねない他のパラメータの混同の影響を補償する。

【0082】

<正規化技法の評価に使用したデータ>

50

これら正規化技法は、システム10のAlpha Prototype 1を使用した92の患者の研究において評価された。研究において、肺塞栓の臨床上的疑いおよび高められたDダイマーの基礎的リスクを有する集団について、カーボクス値が判定された。研究において、20人の患者が肺塞栓を有すると認められた。

【0083】

データを評価する処理 (PE (Process for evaluating the data))

A. 入手可能なデータ

研究において、深い吸気および呼気が後に続く、約4周期の呼吸にわたって集められたデータを、各患者はもたらした。この時間中に集められたデータには、酸素の分圧、二酸化炭素の分圧、流量 (L/s)、およびプレチスモグラフ信号が含まれる。

10

【0084】

B. データの整理

データの評価を、以下のステップの手順で行った。第1のステップでは、各患者がいつ吸気および呼気を行ったかを判定する。第2のステップでは、各患者の測定について、いつ区別可能な呼気が生じたかを判定する。生成される空気の量が0.1Lを超え、呼気の長さが少なくとも1秒である場合に、呼気が生じた。呼気を特定したうえで、第3のステップでは、各患者について死腔量を判定する。各呼吸における死腔が、上述のフレッチャー-ファウラー法を使用して判定された。収集期間についての平均死腔量が、患者の死腔量の測定値として使用された。最後に、第4のステップでは、患者の代表的なカーボクス値を判定する。呼気量が死腔量を超えている期間の呼吸が、1.7L未満を測定している間、代表的なカーボクス値を判定した。代表的な呼吸を判定するための体積要件に加えて、これら代表的な呼吸の二酸化炭素レベルおよび酸素レベルは、少なくとも5 torr 変化した。

20

【0085】

すべての適当である呼吸について、二酸化炭素対体積の曲線および酸素対体積の曲線に対して、直線フィットが行われた。直線フィットは、それぞれの分圧対体積の曲線の屈曲点と体積軸上の1Lの測定との間に位置する曲線上の点において引いた漸近線である。この研究において、呼気量が死腔量の1.5倍を超えると、死腔量の1.5倍が、各曲線の屈曲点を表した。呼気量が死腔量の1.5倍を超えない場合、死腔量と最大呼気量との間の中間点が、各曲線の屈曲点を表した。漸近線の線形フィットをそれぞれの分圧対体積の曲線に配置して、次にデータ低減は、それぞれの直線フィットが1Lまたは最大呼気量のいずれか小さい方の値に達する点での二酸化炭素および酸素の分圧を特定する。データ低減は、外挿 (推定) された二酸化炭素の値を外挿 (推定) された酸素の値で除算し、それぞれの代表的な呼吸についてカーボクス値を計算する。各患者のすべての呼吸の平均のカーボクス値が、その患者のカーボクス値を表した。

30

【0086】

患者のカーボクス値を判定するのに、いくつかの他の選択肢が利用可能であった。フィットは、指数関数部分に組み合わせられた直線部分の形態を有することができた。この研究は、死腔量の1.5倍を使用した。評価の体積は、別の値でもよかった。適当な呼吸の要件は、別の値でもよかった。代表的な二酸化炭素および酸素の値を抽出する他の方法も、同様に機能することができた。しかし、この研究において使用した特定の方法が、簡潔かつ効果的であった。さらに、この研究で用いたデータについて、選択したフィットの様式から、または酸素および二酸化炭素の値のそれぞれの曲線から判定された点から、相当の相違は生じなかった。

40

【0087】

C. 正規化の効果の評価

1. 正規化因子の判定

次に、この臨床研究は、患者の死腔、呼吸商 (RQ)、フェーズ2スロープ、取り込み速度、および分時呼吸量など、上述の正規化因子の特定を行った。死腔正規化因子は、すでに述べたように患者の死腔量を表す。呼吸商は、患者によって生成された二酸化炭素に

50

対する消費された酸素の比として定義される。この研究においては、RQ値を、各患者のすべての有効な呼吸について酸素の変化および二酸化炭素の変化を積分することによって判定した。フェーズ2スロープは、二酸化炭素対体積の曲線において測定される最大の傾斜として定義された。図15の図が、この点を明らかにしている。この研究において、フェーズ2スロープの判定は、各呼吸の0.02Lの区域にわたって二酸化炭素対体積の曲線に100本の直線をフィットさせ、この線形フィットのセットから最大の傾斜を判定する。その後、患者のフェーズ2スロープは、評価の目的において有効であると考えられる呼吸について判定されたすべての最大傾斜の中央値を呈した。

【0088】

2. 正規化因子の適用

次に、この臨床研究のデータ分析は、それぞれの患者のカーボキシメータ値を種々の正規化因子で正規化する。死腔正規化は、そのカーボクス比を患者の死腔量で除算する。同様に、RQを用いた正規化の場合、この研究は、患者のカーボクス値を患者のRQ値で除算した。患者のフェーズ2スロープはカーボクス値で乗算され、カーボクスをこのパラメータによって正規化した。すべての場合において、データの分析は、研究におけるすべての患者についてのそれぞれの正規化パラメータの平均値を、正規化因子の適用と反対のやり方で適用した。例えば、データ分析は、ある患者の死腔正規化カーボクス比を、評価対象の患者の全集団にわたって計算した平均の死腔量によって乗算した。この平均値の適用は、正規化済みカーボクス値の非正規化カーボクス値との比較を生み出した。この一定の項（正規化因子の平均値）を、計算した正規化済みカーボクス比に適用することは、計算される感度および特異度への直接の影響を生まないが、システム10によって実行されるデータ分析のためのしきい値を左右する。

【0089】

3. 正規化要素の効果の測定

次に、この研究は、それぞれの正規化因子の効果をグラフ形式の方法を用いて評価した。患者集団についての正規化済みのカーボクス値および元のカーボクス値が、受信者動作曲線を構成した。肺塞栓の患者と肺塞栓でない患者とを分離するしきい値が選択された。このしきい値が、何人の患者が肺塞栓を有するとして正しく特定され（すなわち、感度）、何人の患者が肺塞栓ではないと正しく特定されたか（すなわち、特異度）についてのデータから、判定を促進した。しきい値を変更することによって、感度対（1 - 特異度）のプロットが生成された。この曲線は、受信者動作曲線であった。

【0090】

それぞれの正規化因子を評価する主たる測定基準は、肺塞栓の95%が正しく診断されるときの特異度（すなわち、Spec95）、または感度が95%であるようにしきい値が設定されたときの特異度であった。正規化済みデータについてのSpec95が、元の正規化されていないカーボクス値についてのデータよりも大きいという特性を、上述のすべての正規化因子は有する。

【0091】

図16～図26が、Spec95の測定基準を使用したこの例示的な研究についての正規化因子のデータを示す。

【0092】

本発明を、本明細書において、本発明の好ましい実施形態（そのいくつかの例示の変種を含む）に関して説明した。しかしながら、これらの好ましい実施形態について、多数の自明かつ些細な変更を当業者であれば容易に想到することができ、それらが以下の特許請求の範囲に記載される本発明の技術的範囲に含まれることを、理解すべきである。

なお、以下に、本発明の必須の構成要素を含まない態様について説明する。

〔態様1〕

呼吸の空気の含有量に検出可能で測定可能な変動を引き起こす生理学的異常の検出に使用できる着脱式のマウスピースであって、

a) 第1の端部および第2の端部を有する通路を形成する円筒形の本体部であって、前記

10

20

30

40

50

通路が円筒形状である本体部と、

b) 前記本体部の第 1 の端部に配置された支持部材と、

c) 前記支持部材に接続された一体型濾過媒体であって、円錐形状であり、開放端および閉鎖端を形成し、前記開放端が前記本体部の前記第 1 の端部に隣接するように、前記通路内に配置されている一体型濾過媒体とを備えた、着脱式のマウスピース。

〔態様 2〕

態様 1 において、前記支持部材が前記濾過媒体の状態を保つ複数のフィンを有する、着脱式のマウスピース。

〔態様 3〕

態様 1 において、前記濾過媒体が、細菌の通過を阻止するように構成されている、着脱式のマウスピース。

〔態様 4〕

態様 1 において、前記濾過媒体が、デッドスペースの体積を最小化するように構成されている、着脱式のマウスピース。

〔態様 5〕

態様 1 において、前記濾過媒体が、気流抵抗を最小化するように構成されている、着脱式のマウスピース。

〔態様 6〕

態様 1 において、前記支持部材が前記濾過媒体の状態を保つ複数のフィンを有し、

前記濾過媒体は、細菌の通過を阻止するように構成され、デッドスペースの体積を最小化するように構成され、かつ、気流抵抗を最小化するように構成されている、着脱式のマウスピース。

〔態様 7〕

呼吸の空気の含有量に検出可能で測定可能な変化を引き起こす生理学的異常の検出に使用できる人間工学的なマウスピースであって、

a) 第 1 の端部および第 2 の端部を有する通路を形成する円筒形の本体部であって、前記通路が円筒形状である本体部と、

b) 前記本体部の第 1 の端部に配置された支持部材と、

c) 前記支持部材に接続された一体型濾過媒体であって、円錐形状であり、開放端および閉鎖端を形成し、前記開放端が前記本体部の前記第 1 の端部に隣接するように、前記通路内に配置されている一体型濾過媒体と、

d) 口に挿入されるように前記第 1 の端部に配置されたフランジであって、口の湾曲に適合するように構成され、かつ、空気の漏れを防止するように唇と前記マウスピースとの間にシール面を設けたフランジと、

e) 前記フランジに配置された咬合タブであって、歯を支持し、呼吸を妨げないように口を開いた状態に保持する、咬合タブとを備えた、人間工学的なマウスピース。

〔態様 8〕

態様 7 において、さらに、

前記円筒形の本体部の前記第 1 の端部に配置された、外側に向かって広がった唾液ガードを備えた、人間工学的なマウスピース。

〔態様 9〕

態様 7 において、前記フランジおよび前記咬合タブが柔軟な材料で作製されている、人間工学的なマウスピース。

〔態様 10〕

態様 9 において、前記柔軟な材料が、生体適合性の熱可塑性エラストマである、人間工学的なマウスピース。

〔態様 11〕

態様 9 において、前記柔軟な材料が、Mediprene (登録商標) である、人間工学的なマウスピース。

〔態様 12〕

10

20

30

40

50

態様 7 において、前記濾過媒体が、細菌の通過を阻止するように構成されている、人間工学的なマウスピース。

〔態様 13〕

態様 7 において、前記濾過媒体が、デッドスペースの体積を最小化するように構成されている、人間工学的なマウスピース。

〔態様 14〕

態様 7 において、前記濾過媒体が、気流抵抗を最小化するように構成されている、人間工学的なマウスピース。

〔態様 15〕

態様 7 において、前記支持部材が、前記濾過媒体を支持する複数のフィンを持つ、人間工学的なマウスピース。

〔態様 16〕

態様 7 において、前記支持部材が、前記濾過媒体の状態を保つ複数のフィンを持ち、前記濾過媒体は、細菌の通過を阻止するように構成され、デッドスペースの体積を最小化するように構成され、かつ、気流抵抗を最小化するように構成されている、人間工学的なマウスピース。

〔態様 17〕

呼吸器疾患の有無を特定する方法であって、

a) 呼気体積中における発生二酸化炭素の濃度を測定する工程と、

b) 前記呼気体積中の未消費酸素の濃度を測定する工程と、

c) 前記未消費酸素の濃度に対する前記発生二酸化炭素の濃度を表すカーボクス比を計算する工程と、

d) 前記計算したカーボクス比を、呼吸器疾患の存在を示す第 1 の既知の値および呼吸器疾患の非存在を示す第 2 の既知の値とそれぞれ比較する工程と、

e) 前記第 1 の既知の値および前記第 2 の既知の値の間に入る任意のカーボクス比に、1 つ以上の正規化因子を適用して、正規カーボクス比を導出する工程であって、前記 1 つ以上の正規化因子は別個独立または互いに組み合わせて適用される、工程と、

f) 前記正規カーボクス比を、肺塞栓の有無を知らせるしきい値と比較することによって、呼吸器疾患の有無を判定する工程とを備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 18〕

態様 17 において、前記正規化因子が、前記呼気体積中の測定された非ガス交換部分である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 19〕

態様 17 において、前記正規カーボクス比が、さらに、対応する脈波計測定平均値によって正規化される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 20〕

態様 19 において、前記正規カーボクス比と、脈波計測定の平均とばらつき的一方または両方が、肺塞栓の非存在を判別するために、規定された各しきい値と並行して比較される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 21〕

態様 19 において、前記正規カーボクス比と、脈波計測定の平均とばらつき的一方または両方が、肺塞栓の存在を判別するためのさらなる検査の必要性を判別するために、規定された各しきい値と並行して比較される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 22〕

態様 17 において、前記正規カーボクス比が、さらに、対応する脈波計測定平均値によって正規化され、

前記正規カーボクス比と、脈波計測定の平均とばらつき的一方または両方が、肺塞栓の非存在、または肺塞栓の存在を判定するためのさらなる検査の必要性を判別するために、規定された各しきい値と並行して比較される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 23〕

10

20

30

40

50

態様 17 において、さらに、吸気体積中における消費酸素の体積を測定する工程を備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 24〕

態様 23 において、前記正規化因子が、前記吸気体積中の消費酸素の前記体積に対する発生二酸化炭素の体積の比を表す呼吸商 (RQ) である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 25〕

態様 24 において、前記正規化因子が、前記呼気体積中の非ガス交換部分に対する RQ の比である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 26〕

態様 17 において、前記正規化因子が、1 分間にわたる呼吸の空気の測定された総量である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 27〕

態様 26 において、前記正規化因子が、前記呼気体積中の測定された非ガス交換部分によって正規化されたカーボクス比に適用される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 28〕

態様 27 において、前記正規化因子が、1 分間にわたる呼吸の酸素の測定された量に対する 1 分間にわたる呼吸の空気の測定された総量の比である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 29〕

態様 28 において、前記正規化因子が、前記呼気体積中の測定された非ガス交換部分によって正規化されたカーボクス比に適用される、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 30〕

態様 17 において、前記正規化因子が、前記呼気体積中の測定された非ガス交換部分を差し引いた 1 分間にわたる呼吸の空気の測定された総量である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 31〕

態様 17 において、前記カーボクス比が、複数回の測定された呼吸にわたって計算された平均値であり、前記 1 つ以上の正規化因子が、前記複数回の呼吸にわたって計算された平均値である、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 32〕

呼吸器疾患の有無を特定する方法であって、
a) 呼気の継続中に発生した二酸化炭素の濃度を測定する工程と、
b) 呼気の継続中に消費されなかった酸素の濃度を測定する工程と、
c) 呼気体積中における分子交換の速度の変化点を判定する工程と、
d) 前記変化点における発生二酸化炭素の濃度および前記変化点における発生未消費酸素の濃度を表すカーボクス比を計算する工程と、
e) 前記計算したカーボクス比を、呼吸器疾患の存在を示す第 1 の既知の値および呼吸器疾患の非存在を示す第 2 の既知の値とそれぞれ比較する工程と、
f) 前記第 1 の既知の値および前記第 2 の既知の値の間に入る任意のカーボクス比に、1 つ以上の正規化因子を適用して、正規カーボクス比を導出する工程であって、前記 1 つ以上の正規化因子は別個独立または互いに組み合わせて適用される、工程と、
g) 前記正規カーボクス比を、肺塞栓の有無を知らせるしきい値と比較することによって、呼吸器疾患の有無を判定する工程とを備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 33〕

呼吸器疾患の有無を特定する方法であって、
a) 生理学的因子のグループに基づいて正常な肺の容積を計算する工程であって、このグループは患者の性別、身長、体重および年齢を含む、工程と、
b) 所定呼気体積中の所定未消費酸素濃度に対する、前記所定呼気体積中の所定二酸化炭素濃度の比を計算する工程と、
c) 呼気体積中における発生二酸化炭素および発生未消費酸素の実際の濃度を測定する工

10

20

30

40

50

程と、

d) 呼気体積中における発生未消費酸素の実際の濃度に対する発生二酸化炭素の実際の濃度を表すカーボクス比を計算する工程と、

e) 測定による前記実際の濃度の比を、前記所定の濃度の比と比較する工程と、

f) 前記実際の濃度の比と前記所定の濃度の比とのずれを特定する工程と、

g) このずれの分析に基づいて、呼吸器疾患を診断する工程とを備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 3 4〕

態様 3 3 において、さらに、

1 つ以上の正規化因子を前記カーボクス比に適用して、正規カーボクス比を出力する工程を備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

10

〔態様 3 5〕

態様 3 4 において、さらに、

前記正規カーボクス比を、肺塞栓を示す既知のしきい値と比較する工程を備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

〔態様 3 6〕

態様 3 5 において、さらに、

前記正規カーボクス比を既知のしきい値と比較し、かつ前記カーボクス比を前記所定の濃度の比と比較する複合分析に基づいて、肺塞栓を診断する工程とを備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

20

〔態様 3 7〕

態様 3 3 において、さらに、

1 つ以上の正規化因子を前記カーボクス比に適用して、正規カーボクス比を出力する工程と、

前記正規カーボクス比を、肺塞栓を示す既知のしきい値と比較する工程と、

前記正規カーボクス比を既知のしきい値と比較し、かつ前記カーボクス比を前記所定の濃度の比と比較する複合分析に基づいて、肺塞栓を診断する工程とを備えた、呼吸器疾患の有無の特定方法。

【符号の説明】

【 0 0 9 3 】

30

1 2 手持ち式ユニット

1 4 マウスピース

2 0 制御ユニット

2 2 コントローラ

2 4 表示装置

3 0 通気路

【図 1 a】

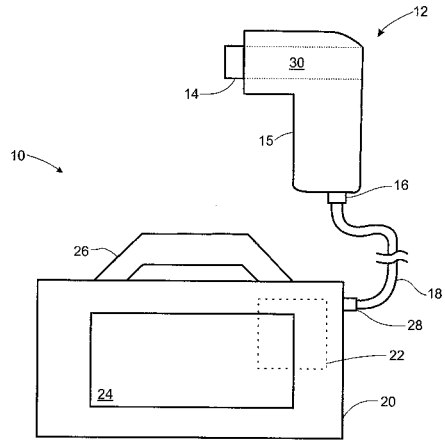


FIG. 1a

【図 1 b】

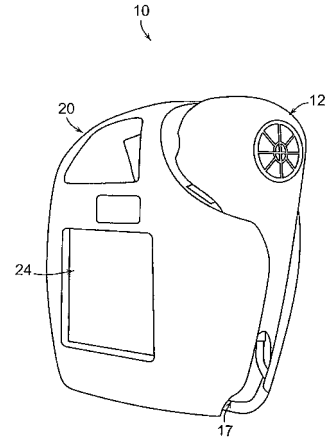


FIG. 1b

【図 1 c】

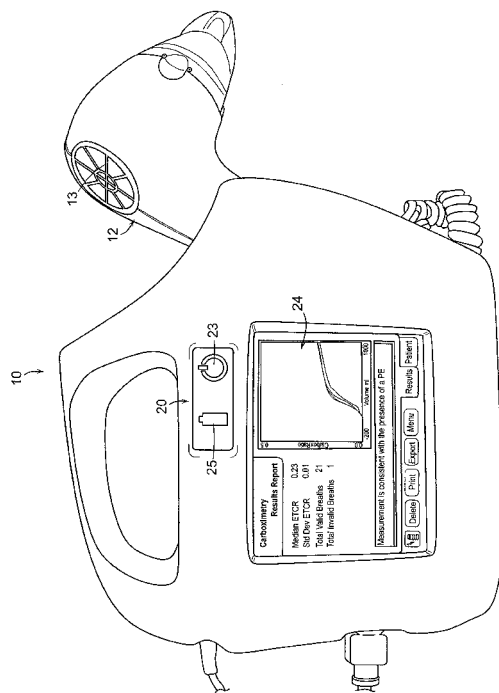


FIG. 1c

【図 1 d】

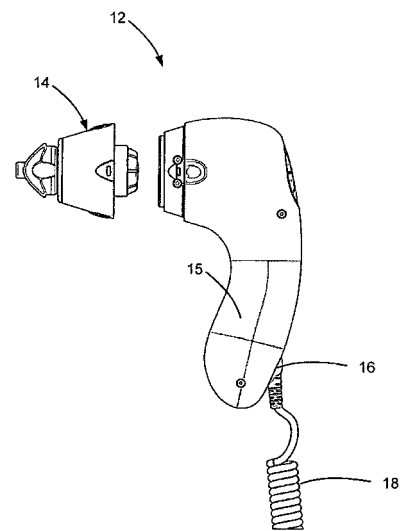


FIG. 1d

【図 2】

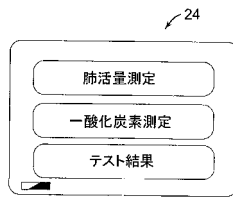


FIG. 2

【図 3 b】

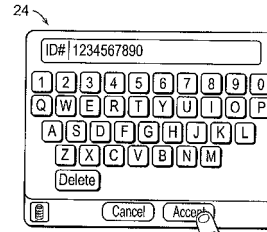


FIG. 3b

【図 3 a】

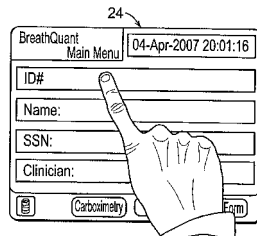


FIG. 3a

【図 3 c】

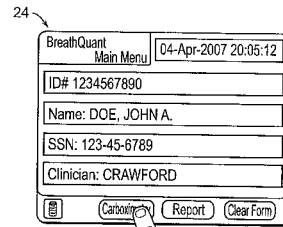


FIG. 3c

【図 3 d】

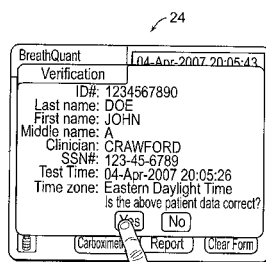


FIG. 3d

【図 5】

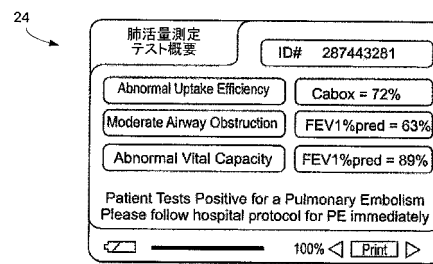


FIG. 5

【図 4】

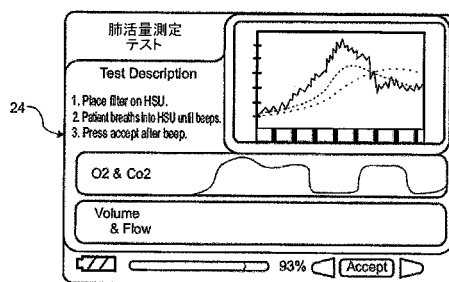


FIG. 4

【図 6 a】

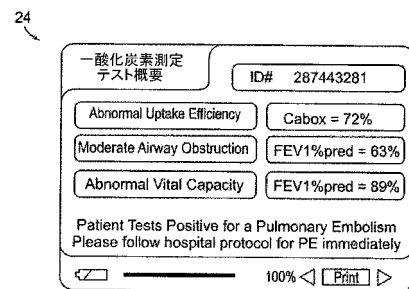


FIG. 6a

【図 6 b】

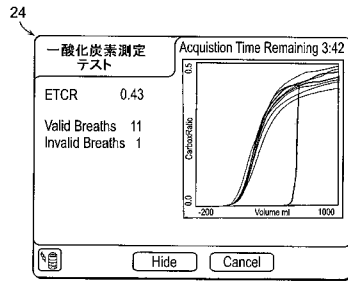


FIG. 6b

【図 6 d】

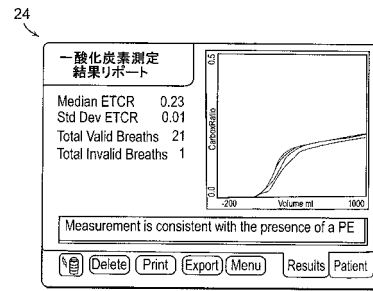


FIG. 6d

【図 6 c】

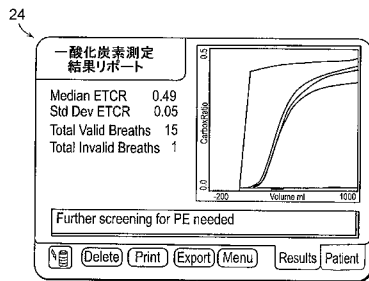


FIG. 6c

【図 7】

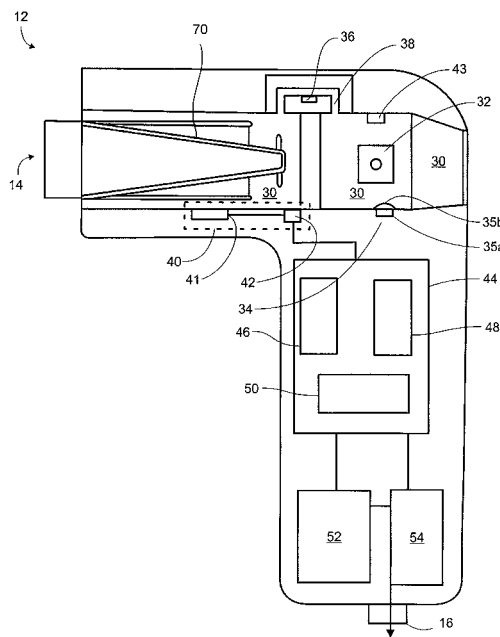


FIG. 7

【図 8】

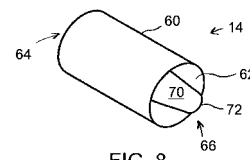


FIG. 8

【図 9】

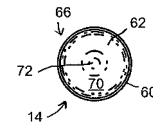


FIG. 9

【図 10】

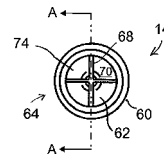


FIG. 10

【図 11】

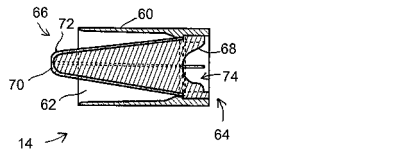


FIG. 11

【図 12 a】

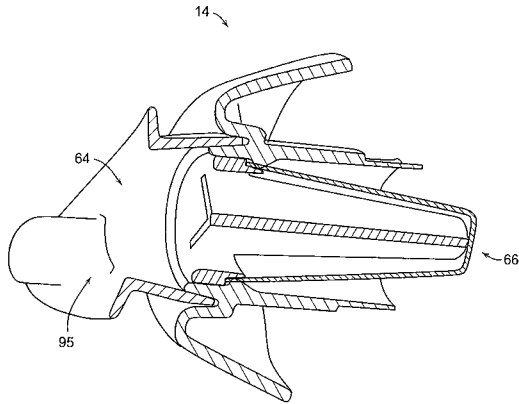


FIG. 12a

【図 12 b】

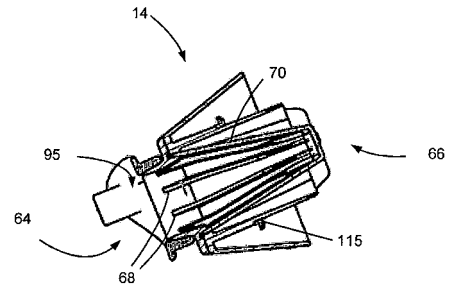


FIG. 12b

【図 12 c】

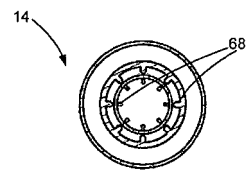


FIG. 12c

【図 12 d】

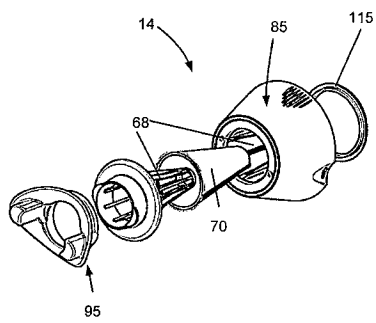


FIG. 12d

【図 13 a】

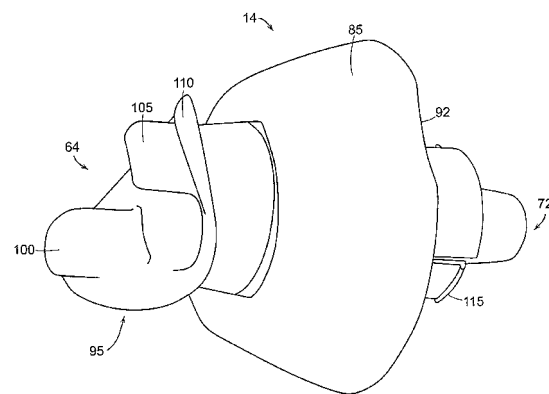


FIG. 13a

【図 13 b】

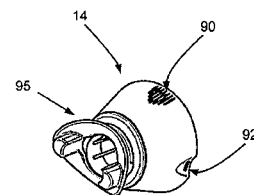


FIG. 13b

【図13c】

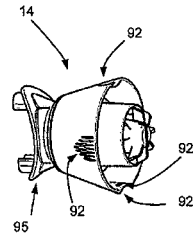


FIG. 13c

【図13d】

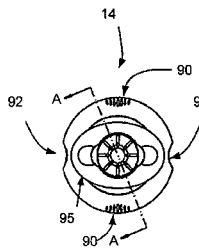


FIG. 13d

【図14】

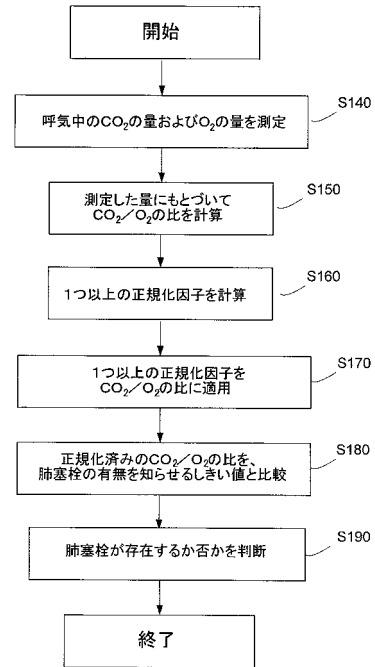


FIG. 14

【図15】

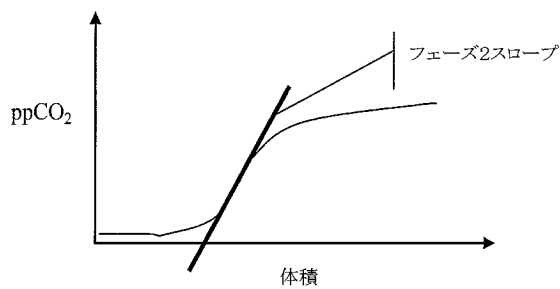
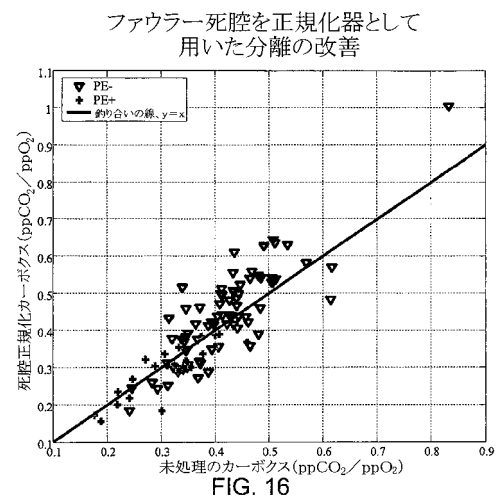


FIG. 15

【図16】



【図 17】

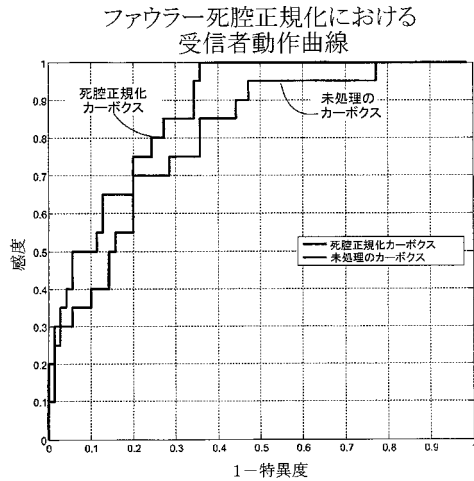


FIG. 17

【図 18】

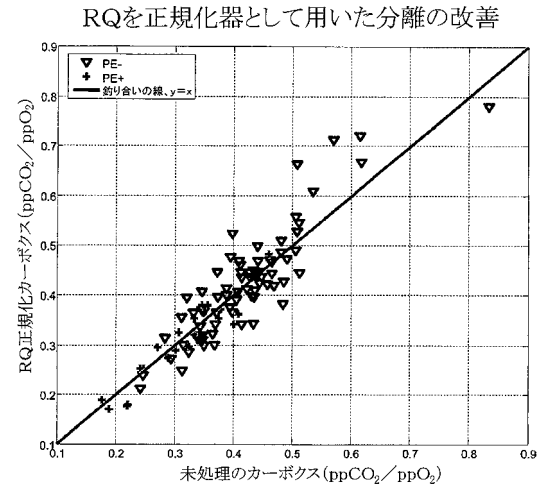


FIG. 18

【図 19】

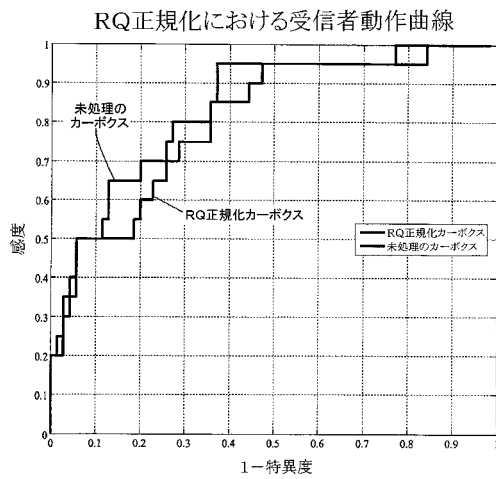


FIG. 19

【図 20】

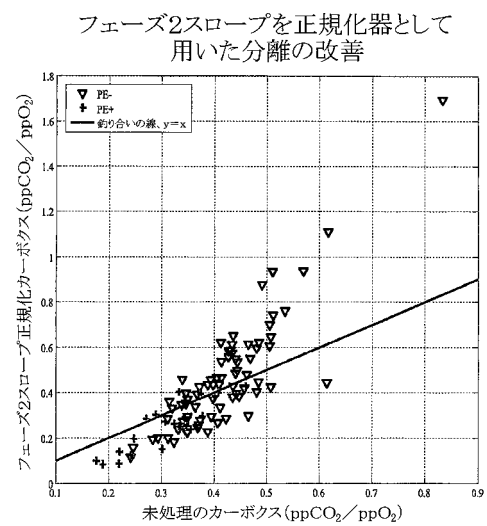


FIG. 20

【図 2 1】

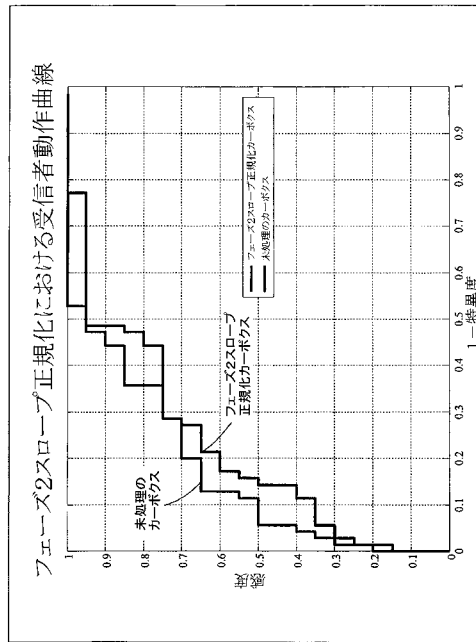


FIG. 21

【図 2 2】

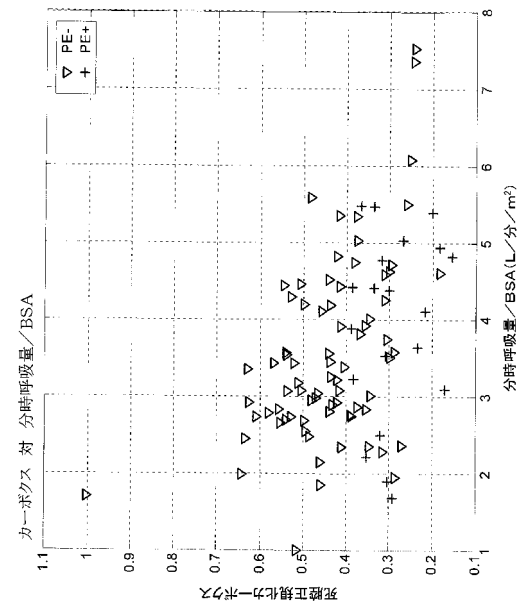


FIG. 22

【図 2 3】

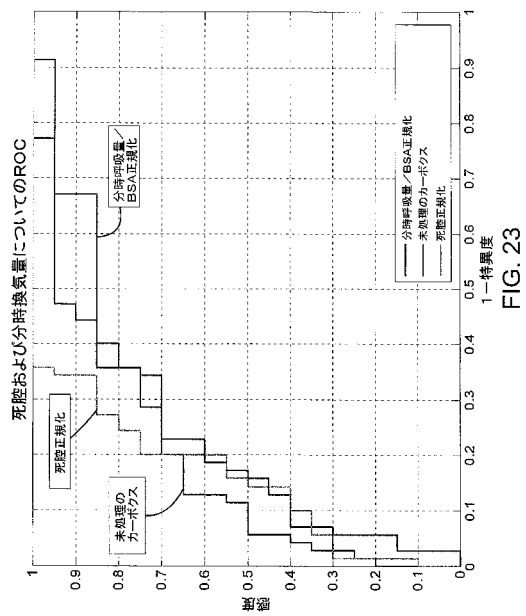


FIG. 23

【図 2 4】

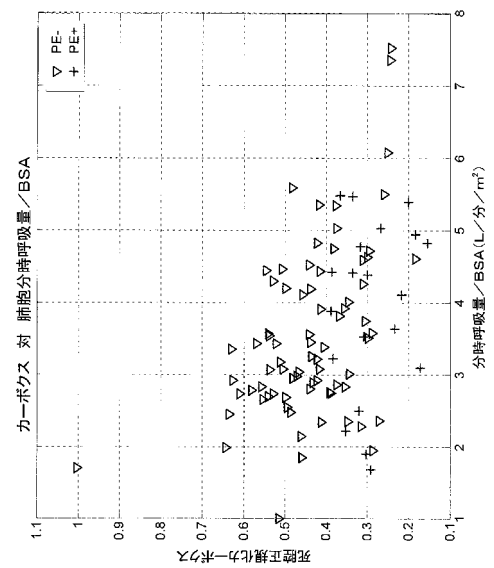


FIG. 24

【図 25】

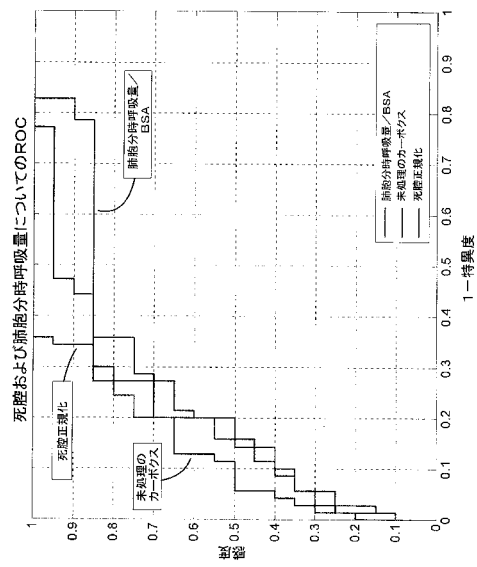


FIG. 25

【図 26】

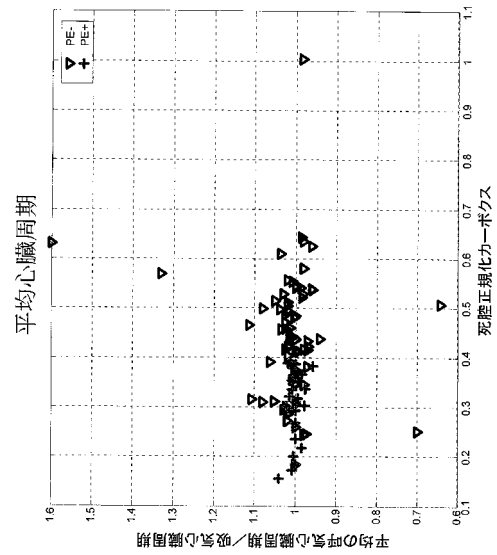


FIG. 26

フロントページの続き

- (72)発明者 ケイン・デレク・ジェフリー
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 03104, マンチェスター, エヌ アダムス ストリート 174
- (72)発明者 ラニアー・グレゴリー・ランダー・ジュニア
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 03103, マンチェスター, ビーチ ヒル アベニュー 53
- (72)発明者 ソーダーバーグ・エリック・マーティン
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 03110, ベッドフォード, ゴールデン ドライブ 5
- (72)発明者 ジョーンズ・ベンジャミン・ウォーレス・ジュニア
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 03110, ベッドフォード, ビーバー レーン 2
- (72)発明者 マルキス・ポール・アール
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 03052, リッチフィールド, ネセンカーグ ドライブ 8

審査官 福田 裕司

- (56)参考文献 特開平10-000187(JP, A)
特表平07-500509(JP, A)
特表2005-529627(JP, A)
特表2001-516255(JP, A)
特表2003-510736(JP, A)
特表2006-501889(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/083
A61B 5/097