

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号  
特許第4309136号  
(P4309136)

(45) 発行日 平成21年8月5日(2009.8.5)

(24) 登録日 平成21年5月15日(2009.5.15)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 M 21/02 (2006.01)

A 6 1 M 21/00 3 0 0 Z

A 6 1 M 5/168 (2006.01)

A 6 1 M 5/14 4 1 3

請求項の数 10 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2002-590824 (P2002-590824)	(73) 特許権者	500098312
(86) (22) 出願日	平成14年5月13日 (2002. 5. 13)		インストルメンタリウム コーポレイショ
(65) 公表番号	特表2004-527328 (P2004-527328A)		ン
(43) 公表日	平成16年9月9日 (2004. 9. 9)		フィンランド国, エフイーエンー〇〇5 1
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/001675		〇 ヘルシンキ, クオルタネーンカトゥ
(87) 国際公開番号	W02002/094099		2
(87) 国際公開日	平成14年11月28日 (2002. 11. 28)	(74) 代理人	100070150
審査請求日	平成17年4月28日 (2005. 4. 28)		弁理士 伊東 忠彦
(31) 優先権主張番号	60/291, 873	(74) 代理人	100091214
(32) 優先日	平成13年5月18日 (2001. 5. 18)		弁理士 大貫 進介
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107766
(31) 優先権主張番号	09/861, 878		弁理士 伊東 忠重
(32) 優先日	平成13年5月21日 (2001. 5. 21)	(72) 発明者	ヴィエルティオーオヤ, ハンナ エー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		フィンランド国, 〇2760 エスポー,
			ニティラークソ 30

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御目的にE E Gの複雑さを使用する閉ループ薬物投与方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者へ催眠薬を投与する装置であって、

( a ) 患者についての望ましい催眠レベルに対応する基準信号を入力する手段と、

( b ) 患者へ催眠薬を投与する麻酔薬送出しユニットと、

( c ) 患者から E E G 信号データを得るセンサと、

( d ) E E G 信号データの複雑さから患者に存在する催眠レベルを決定し且つ同様なものに対応する信号を供給するために、 E E G 信号データの複雑さの少なくとも 1 つの測定値を得るために前記センサに接続された手段と、

( e ) 前記基準信号を入力する手段及び前記センサに接続された手段に接続された入力と、前記麻酔薬送出しユニットに接続された出力とを有する比較器を有する制御ユニットであって、前記比較器は、患者内に存在する催眠レベルに対応する信号と、前記基準信号とを比較し且つ、比較に従って、麻酔薬送出しユニットと、催眠薬の投与とを制御する出力信号を供給する制御ユニットと、

( f ) 前記麻酔薬送出しユニットの制御において使用するための、患者内の薬理学的効果と、患者への薬物の投与との間の伝達関数を確立する、前記制御ユニット内の手段と、

( g ) 前記伝達関数を確立する手段によって前記麻酔薬送出しユニットの動作の制御において使用するための薬物動態学モデル手段及び薬力学モデル手段であって、前記催眠薬と患者との間の相互作用を表すアルゴリズムを有する薬物動態学モデル手段及び薬力学モデル手段と

を有する装置。

【請求項 2】

構成要素 (d) は、患者内に存在する催眠レベルを決定するために、EEG 信号データのエントロピー、好ましくはスペクトルエントロピー又は近似のエントロピーを測定する手段として更に定義される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

構成要素 (d) は、患者内に存在する催眠レベルを決定するために、Lempel - Ziv 複雑さ測定値を使用し及び / 又はフラクタルスペクトル分析を実行する手段として更に定義される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

構成要素 (c) は、患者の筋肉の活動からの結果の EMG 信号を得るセンサとして更に定義され、構成要素 (d) は、EMG 信号からの EMG 活動の測定値、好ましくは周波数領域パワースペクトルを得て且つ、患者の催眠レベルに対応する信号を供給するために、同じものを EEG 信号の複雑さから得られる測定値と共に使用すると更に定義される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

構成要素 (c) は患者の筋肉活動からの結果の EMG 信号を得るセンサとして更に定義され、構成要素 (d) は、患者の催眠レベルを決定するために、EEG 信号の複雑さの得られた測定値と共に使用するための、EEG 信号と EMG 信号を統合する周波数スペクトルをわたり EEG 信号データの複雑さを得る手段として更に定義される、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

患者に対する望ましい心臓血管の特徴に対応する信号を供給する手段；患者から心臓血管の信号データを得る手段と；患者の心臓血管の信号データを望ましい心臓血管の特徴信号と比較する手段と；心臓血管の特徴信号と心臓血管の信号データの比較に従って麻酔薬送出しユニットと催眠薬の投与を制御する手段とを更に有する、請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 7】

患者の呼吸ガス内の揮発性催眠薬の量を測定し且つ麻酔薬送出しユニットを制御するのに使用するために、前記制御ユニットに接続され、及び / 又は前記手段は伝達関数を確立するのに使用するために前記伝達関数手段に接続された手段を更に有する、請求項 1 乃至 6 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 8】

患者から心臓血管のデータを得る手段を更に有し、前記手段は伝達関数を確立するのに使用するために前記伝達関数手段へ接続されている、請求項 1 乃至 7 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 9】

患者への催眠薬の投与を制御するのに使用するために、患者、催眠薬、医療手順、患者の前の麻酔状態及び内科医の 1 つ又はそれ以上に関連する情報を提供し及び / 又は記憶する手段を更に有する、請求項 1 乃至 8 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 10】

麻酔の時間の経過につれて情報を発生し、患者への催眠薬の投与を制御するのに発生された情報を使用する手段を有する、請求項 1 乃至 9 の何れか一項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2001 年 5 月 18 日に出願された、米国仮出願番号 60 / 291,873 の優先権を主張する。

【0002】

## 発明の背景

本発明は、“閉ループ”の方法で催眠薬の投与を制御する方法及び装置に向けられている。

### 【0003】

催眠薬は、麻酔剤を含み、そして、そのような薬物の投与により患者に起こされる催眠状態は、麻酔状態の1つである。催眠薬は典型的には、患者の意識を減らす又は失わせるように、脳に働く。患者が麻酔をかけられる程度は、“催眠レベル”又は、“麻酔の深さ”としばしば呼ばれる。本発明では、患者の、現在ある催眠レベル又は、麻酔の深さが、検知されそして、患者の望ましいレベルを達成し且つ維持するのに、閉ループ又は帰還、調整器の方法で患者への、催眠薬投与を制御するのに使用される。

10

### 【0004】

特に、本発明は、催眠薬投与を制御するのに使用するために、患者の催眠レベルの検知された指示として患者から得られる脳波記録（EEG）データの複雑さを使用する。そのような指示の使用は、患者の催眠状態及びその状態の変化に高い応答性のあるものの正確な評価に基づいて薬物投与の閉ループ制御を提供する。そのような指示は患者の催眠状態の変化に高速に応答するようになされることが可能である。

### 【0005】

催眠薬又は麻酔剤は、吸入法又は静脈注射により投与される。投与が吸入法有的时候には、麻酔剤は、気化器により気化される揮発性の液体を含む。気化された麻酔剤は、患者の呼吸のガスに浮遊させて運ばれる。気化器により供給される麻酔剤の濃度は、気化器の適切な制御を操作することにより、麻酔医により決定される。患者の肺の中の麻酔剤の濃度は、呼吸サイクルの吐き出し段階の最後で、患者により吐き出された、呼吸ガス内に含まれる麻酔剤の量、即ち呼吸終期濃度（ET<sub>c</sub>o<sub>2</sub>）、を測定することにより測定される。典型的な吸入麻酔剤は、特に、セボフルラン（sevoflurane）、エンフルラン（enflurane）、デスフルラン（desflurane）である。

20

### 【0006】

単純な形式で、催眠薬の静脈注射投与は、薬物を患者の静脈に注射する注射器を使用する。拡張された投与については、モータ駆動の注射器又はモータ駆動の注入が使用されうる。一般的に使用される、静脈注射投与の麻酔剤は、プロポフォール（propofol）である。

30

### 【0007】

催眠状態に加えて、高品質麻酔は、感覚の喪失（痛覚脱失）、筋肉の弛緩、自律神経形の抑圧、及び神経筋機能の妨害も考えなければならない。これは、同じ又は異なる経路を介して幾つかの異なる薬物の投与を必要としうる。更に、異なる催眠薬及び/又は異なる投与経路は、麻酔又は医療手順の異なる段階で使用されうる。例えば、催眠は静脈注射投与の薬物により起こされそして、吸入薬物により維持されうる。

### 【0008】

催眠薬を含む薬物が体の中で効果を生ずることによるプロセスでは、2つの面：薬物動態学と薬力学、が重要である。薬物動態学は、薬物の体の吸収、分布又は拡散、代謝及び排出のような、薬物の体の効果を扱う。薬力学は、どのように、薬物が体の異なる部分へ及び薬剤が効果を有すると考えられる特定の器官へ、搬送の場所から時間の経過につれて分布されるかを記述する。

40

### 【0009】

1回分の投薬量の決定等、の薬物研究で使用するために、数学モデルが、薬物の薬物動態学について開発されている。体の生理機能の複雑さのために、モデルは、典型的には、プラズマ、脂肪、又は、脳のような、理論的な区画に基づいている。薬物動態学モデルは典型的には、患者の身長、体重、年齢、性別等の人体測定学データを考慮する。薬物動態学モデルは、2つ又はそれ以上の異なる区画に基づいて、プロポフォール（propofol）を含む、催眠薬又は麻酔剤について利用できる。プロポフォール（propofol）についての2つの区画モデルを記述する、Shafer他の、1998年；69：34

50

8 - 356 の麻酔 (Anesthesiology, 1998; 69; 348 - 356) を参照する。

【0010】

薬物の特定の効果が直接的に又は間接的に測定されるときには、そのようなデータは、効果的になる場所でのその濃度、即ち効果場所濃度に関して、薬物の薬力学モデルを定義するのに使用されることが可能である。そのようなモデルは、人体測定学データも使用する。催眠薬については、効果は患者の催眠状態であり効果場所は脳である。

【0011】

広い意味では、全ての催眠薬投与は、制御されたループの性質がある。基本的な形式では、麻酔医は、そのような薬物を患者に投与し、その薬剤の投与からの結果による患者の状態を観測しそして、患者の観測に基づいて1回の投薬量を維持又は変更する。しかしながら、更に特定の意味では、麻酔の分野では最近の研究を反映し、閉ループ制御が、ある器具の形式により、患者の催眠状態の検知し、そして、器具からの帰還信号に基づいて、自動的に薬物の投与を制御することに関連する。用語は、ここでは更に特定の意味に使用される。

【0012】

患者の催眠レベル又は麻酔の深さを正確に確立するために、閉ループの興味が、少なくとも部分的に希望により、仮定される。麻酔が十分に深くない場合には、患者は、手術又は他の医療行為中に意識を維持し又は戻し、患者と麻酔医及び外科医に、非常に精神的な外傷の経験となる。他方では、過度に深い麻酔は、大部分が高価な、催眠薬の不要な消費をもたらす。深すぎる麻酔は、外科手術回復プロセス中の増加された医療管理を必要としそして、薬物の効果から完全に自由になるために患者に必要とされる期間を長引かせる。

【0013】

速度は、催眠薬投与制御システムの他の望ましい特徴である。上述のように、予想されない出現が避けられるがしかし過度に深い麻酔が避けられそうであるので、患者が意識のある状態に近づくなら、高速応答は、特に望ましい。

【0014】

閉ループ催眠薬送出しシステムは、制御パラメータとして、バースペクトルインデックス (bispectral index) を使用して記載されている。Mortier E. 他、麻酔、1998年8月; 53(8): 749 - 754 を参照する。また、この論文の著者への、公開された欧州特許出願EP 959, 921 を参照する。バースペクトルインデックスは、MAのファミンガム (Farmingham) のアスペクト医療システムに専用であり、そして、1つ又はそれ以上の以下の米国特許: 4, 907, 597; 5, 101, 891; 5, 320, 109; 及び5, 458, 117 に記載されている。バースペクトルインデックスは、バースペクトルインデックス (BIS) と呼ばれる、単一の変数を形成する努力であり、幾つかの催眠薬についての麻酔の範囲をわたり、鎮静作用と催眠状態のふるまいの評価に関連する。

【0015】

バースペクトルインデックスは、軽い鎮静作用から深い麻酔の催眠レベルの範囲をわたる指示を提供する種々の方法に結合される、3つの成分を含む。Ira R. Rampil の、"麻酔でのEEG信号処理のためのプライマー (A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia)"、麻酔学、89(1998)、980 - 1003 を参照する。このインデックスについての記載を含む、共通の譲渡人に譲渡された、ここに名前のある及び他の発明者の、米国特許 6, 731, 975 を参照する。

【0016】

BIS 値を計算するために、15秒の期間をわたり測定されたEEGデータが使用される。麻酔中は、痛みのある刺激のレベルは劇的に変わり、そして、患者の催眠レベルの急激

10

20

30

40

50

な変化を起こし、即ち、患者を目覚めさせる。B I S 値を計算するのに必要な時間のために、バイスペクトルインデックスは、これが発生していることを、麻酔医に警告するのに十分に速くはない。また、バイスペクトルインデックスは、患者の催眠レベルの判断を誤ることを導きうる、エレクトロミオグラフ ( E M G ) 動作により汚染される。B r u h n J . 他、麻酔学 2 0 0 0 ; 9 2 : 1 4 8 5 - 7 を参照する。E M G に結合されていないバイスペクトルインデックス ( B I S ) のある逆説的な動作も報告されており ; D e t s c h

O . 他、麻酔英国ジャーナル ( B r i t i s h J o u r n a l o f A n e s t h e s i a ) 8 4 ( 1 ) : 3 3 - 7 ( 3 0 0 0 ) ; H i r o t a K . 他、E u r J A n a e s t h ( 麻酔 ) 1 9 9 9 年、1 6、7 7 9 - 7 8 3 を参照する。

10

#### 【 0 0 1 7 】

麻酔薬投与の閉ループ又は帰還制御他のアプローチは、M a n t z a r i d i s 他による、公開された国際特許出願番号 W O 9 8 / 1 0 7 0 1 に開示されている。その特許の技術では、患者はヘッドフォンが装着され、そして、周波数 6 . 9 H z で、1 m s の継続時間の " クリック ( カチとなる音 ) " の形式の雑音を受ける。この刺激から起こる聴覚で引き起こされたポテンシャル ( A E P ) 及び、特に、聴覚刺激と脳内の聴覚幹 ( s t e m ) 応答の間の遅延の変化が、麻酔中の患者の催眠のレベルの評価のために、この方法で利用される。A E P インデックスは、患者の意識ある状態と意識のない状態の間を区別するのに示されるが、薬物濃度との相関はあまり良く無くそして、バイスペクトルインデックスよりも悪いことが報告されている。D o i

20

M , 他、B r J

麻酔 ( A n a e s t h ) 1 9 9 7 年、2 月 ; 7 8 ( 2 ) : 1 8 0 - 4 を参照する。聴覚応答は、最低の催眠レベルに持続せず、測定 of 範囲を制限する。これは、閉ループ催眠薬管理で使用する A E P インデックスの有用性を減らしがちである。また、この技術は患者にイアフォンを装着する必要がある、適切な聴覚を有する患者に制限される。

#### 【 0 0 1 8 】

E . R . J o h n への米国特許番号 6 , 0 1 6 , 4 4 4 は、閉ループ薬物送出しシステムを制御するために E E G 信号から抽出された情報を使用する、他の方法を開示する。述べられたパラメータは、異なる周波数範囲とスペクトルエッジ周波数で測定された E E G スペクトルパワーを含み、それ以下では例えば、合計のパワースペクトルの 5 0 % 又は 9 0 % である。E E G スペクトルの得られたパラメータに加えて、この方法は、脳幹又は皮質の聴覚で引き起こされた応答のような、麻酔レベルへの相関を持つ、脳波で起こされた応答も使用する。電極が頭皮の前と後ろに与えられ、そして、この方法は、本質的に、共分散マトリクスを使用してこれらの位置の間の得られた特徴を比較する。患者が麻酔された後にそして、患者が麻酔医により望まれる麻酔の程度を得たときに、" 自己正規化 " と呼ばれる較正手順の形式が実行される。麻酔の程度は、麻酔医により観測される臨床上的の信号により決定される。自己正規化の後に、システムは、設定点としてその手順中に確立された患者の麻酔レベルを維持しようとする。

30

#### 【 0 0 1 9 】

自己正規化手順についての要求は、麻酔医は、実行するのを忘れうる又は、麻酔の誤った程度で実行するという、この手順の欠点を示す。特許に従って好ましくは 6 0 秒の間続く、その手順について必要とされる時間期間では、患者の状態が変化する。また、測定のために選択された特定の E E G で得られるパラメータは、催眠レベルと非常に良く相関するという発表された証拠がない。

40

#### 【 0 0 2 0 】

発明の簡単な概要

従って、本発明の目的は、正確で且つ高い応答性の指示を使用し、それにより薬物の投与を改善する、閉ループの方法で患者へ催眠薬の投与を制御する改善された方法と装置を提供することである。本発明で利用される指示は、患者の催眠状態の変化に高速に回答するようにすることが可能である。これは、特に、患者が麻酔状態から意識のある状態となり

50

うることを麻酔医に警告するのに有利である。

【 0 0 2 1 】

本発明の更なる目的は、催眠のない状態即ち意識のある状態から、深い催眠又は麻酔の範囲の、広い範囲の患者の催眠状態をわたり、動作できる、閉ループ制御方法及び装置を提供することである。

【 0 0 2 2 】

本発明の方法と装置は、設定するのが簡単で、患者の頭部への電極の単純な配列を使用する。前に開示された技術で必要とされる自己正規化手順は、本発明の技術では必要とされない。

【 0 0 2 3 】

簡単には、本発明では、脳波記録 ( E E G ) 信号データが患者から得られる。この目的のために、患者の前頭に1つ又はそれ以上の組みのバイオポテンシャル電極が付けられる。 E E G 信号データの複雑さの少なくとも1つの測定値が、そのデータから得られる。 E E G 信号データの複雑さの測定値は、 E E G 信号データのエントロピーを含みうる。患者の脳活動から得られる E E G 信号の複雑さ測定値は、催眠レベル決定と薬物投与の帰還制御の応答時間を改善するために、患者の筋肉の活動からの結果の患者のエレクトロミオグラフ ( E M G ) 活動の測定値と共に優位に使用され得る。 E E G 信号データの複雑さ測定値は、望ましい催眠レベルを患者に提供する方法で患者への催眠薬投与を制御する、催眠薬送出しユニットについての制御ループ内で帰還信号として使用される。

【 0 0 2 4 】

複数の E E G 信号データの複雑さ測定値は、望まれる場合には、患者の催眠レベルを決定するのに使用されうる。

【 0 0 2 5 】

催眠薬投与の制御を改善するために、本発明は、患者内の薬物の薬理学的な効果に関連する伝達関数及び方法又は、その投与の、他の特性を使用しうる。薬物動態学及び薬力学モデルは、伝達関数を確立するのに使用されうる。

【 0 0 2 6 】

本発明により提供される薬物投与の制御は、患者の心臓血管の特徴又は、揮発性催眠薬の呼吸終期の濃度のような、患者から得られる追加のデータを使用して改善される。

【 0 0 2 7 】

患者の特徴、催眠薬のタイプ、特定の医療手順及び内科医のような、患者の麻酔状態に係る情報は、薬物投与の制御を実行するのに使用のために入力又は記憶されうる。麻酔中に発生される情報も、患者への催眠薬の投与を制御するのに使用され得る。

【 0 0 2 8 】

本発明の種々の特徴、目的及び利点は、以下の詳細な説明と図面から明らかとなるう。

【 0 0 2 9 】

発明の詳細な説明

本発明では、患者から得られた E E G 信号の複雑さの定量化が、患者の催眠レベルを決定し、次に、閉ループで患者への催眠薬の投与を制御するのに使用される。このアプローチは、脳のそれらのような、神経単位系は、種々の非線形な動作を示しそれにより非常にランダムな E E G 信号の非線形力学に基づく測定値は、基礎をなす脳の活動の状態への直接的な洞察を可能とするという前提に基づいている。 E E G バイオポテンシャル信号は、患者の頭部に付けられた電極から得られる。

【 0 0 3 0 】

ランダム及び予測できない信号の複雑な性質に向けられた幾つかの概念と分析的な技術がある。そのような概念はエントロピーである。エントロピーは物理的な概念であり、物理系の不規則の状態を記述する。信号分析で使用されるときには、エントロピーは、複雑さ、予測不可能性又は、ランダムな特性及び信号の情報内容と取り組み且つ記述する。単純な例では、順次値が、交互に、1つの固定の大きさとそして他の固定の大きさの信号は、ゼロのエントロピーを有する、即ち、信号は完全に予測可能である。ランダム数発生器に

10

20

30

40

50

より順次値が発生される信号は、大きな複雑さとより高いエントロピーを有する。

#### 【0031】

脳にエントロピーの概念を適用すると、前提は、人が起きているときに、心は活動で満たされ、そしてこれゆえに、脳の状態は、より多く非線形で、複雑でそして、雑音状であることである。EEG信号は、脳の活動の基礎となる状態を反映するので、これは、EEG信号データ内の比較的更に多くの"ランダム性"又は、"複雑さ"を反映し又は、逆に、低レベルの"秩序"を反映する。人が眠る又は麻酔されるにつれて、脳の機能は低下し始めそして、更に整然と且つ規則的となる。脳の活動状態が変化するにつれて、EEG信号データの"ランダムさ"又は、"複雑さ"を相対的に低下させることにより又は、逆に、信号データ内の"秩序"を増加することにより、EEG信号に反映される。人が起きているときには、EEGデータ信号は、より高いエントロピーを有し、そして、人が眠っているときには、EEG信号データは、より低いエントロピーを有する。

10

#### 【0032】

麻酔に関しては、証拠の増加するボディは、EEG信号データは、高い濃度の催眠薬では、低い濃度よりも、より多くの"秩序"即ち、より少ない"ランダムさ"及びより低いエントロピー、即ち、より低い催眠レベル又はより大きな麻酔の深さ、を有することを示す。催眠薬の低い濃度では、EEG信号はより高いエントロピーを有する。これは、たぶん、後者の状態よりも、前者の状態の方が脳の活動のレベルを減少することによる。1998年9月のバイオメディカルエンジニアリングに関するIEEEトランザクション、Vol. 4、No. 9に、I. A. Rezek及びS. J. Robertsによる、"心理信号分析のための確率論的な複雑さ測定 (Stochastic complexity measures for physiological signal analysis)"を参照しこれは、25 Hzの遮断周波数へのエントロピー測定を記述し、そして、Bruhn J. 他の麻酔、92 (2000)、ページ715 - 726の

20

"デスフルラン麻酔中の麻酔薬効果の脳波記録の測定値としての近似エントロピー (Approximate Entropy as

an Electroencephalographic Measure of

30

Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia)"は、0.5から32 Hzの周波数範囲のエントロピー測定を記述する。また、J. Clin. Monitoring and Comp.

Vol. 16 (2000) pg. 16のViertio-Oja H他の、"EEG測定から麻酔の深さを決定する新しい方法 (New method to determine depth of anesthesia from EEG measurement)"を参照し、それは、意識のある状態から意識のない状態への変化は、患者に独立のエントロピーのユニバーサルクリティカル値で発生することを報告している。また、Zhang XS他の、Med. Bio. Eng. Comput. 1999, 37: 327 - 34も参照する。

40

#### 【0033】

要するに、以下が述べられている。第1に、エントロピーのある形式は、一般的には、催眠又は麻酔の深さの関数として、一貫して振舞うということが見つけられた。Bruhn J 他の、麻酔学92 (2000) 715 - 26; 麻酔学93 (2000) 981 - 5及び、Viertio-Oja

H他の、"EEG信号のエントロピーは、催眠の深さのロバストインデックスである。 (Entropy of EEG signal is a robust

50

index for  
depth of

hypnosis) ”、麻酔学93(2000)A、pg.1369を参照する。これは、催眠のレベルを特徴化するために自然な且つ強い選択としてエントロピーの考慮を保証する。また、エントロピーは、麻酔の全てのレベルで麻酔の深さと相関するので、バيسペクトルインデックス(BIS)として種々のサブパラメータを結合する必要を避ける。第2に、意識のある状態から意識のない状態への変化は、患者に独立なエントロピーのクリティカルレベルで発生することが見つかった。Viertio-Oja H他のJ.Clin.Monitoring and Computing、Vol.16(2000)pg.16を参照する。第3に、そして、特定の実際の重要な、麻酔から意識のある状態への患者の回復は、クリティカルレベルへ向かったエントロピーの上昇によりしばしば予測されることが可能である。

10

【0034】

幾つかの技術と関連するアルゴリズムは、バイオメディカルエンジニアリングに関するIEEEトランザクションのRezekとRobertsの論文に記載のように、エントロピーに基づくそれらを含む、信号の複雑さを定量化するのに利用できる。1つのそのようなアルゴリズムは、エントロピー値が周波数空間で計算されるスペクトルエントロピーを発生するものである。他のアルゴリズムは、Kolmogorov-Sinaiエントロピー式から得られそして、Takenの埋め込み空間で計算される、近似のエントロピーを提供する。Steven

20

M.Pincus, Igor M.Gladstone、及びRichard A.Ehrenkranzの、”医療データ分析のための規則正しさの統計(Regularly statistic for medical data analysis) ”、J.Clin.Monitoring 7(1991)、pgs.335-345を参照する。近似エントロピーについてのプログラムは、Bruhn他の麻酔学の論文で述べられている。スペクトルエントロピーと近似エントロピー技術は、EEG信号の複雑さを分析するのに使用されることが分かった。

【0035】

高いランダム性の信号の非線形分析についての他の技術は、データ点のストリングの複雑さは、そのストリングを発生できる最も短い可能なコンピュータプログラムを作るのに必要なバイトの数により与えられる、Lempel-Ziv複雑さで表現される。Abraham

30

Lemlel及びJacob Zivの”有限シーケンスの複雑さに関して(On the complexity of finite sequence) ”、IEEEトランザクション、IT-22(1976)ページ75-81を参照する。

【0036】

EEG信号分析に適用されうる更なるアプローチは、カオス理論に基づく、フラクタルスペクトル分析である。フラクタルスペクトル分析では、EEG信号は、高調波成分とフラクタル成分に分割される。高調波成分は、単純な周波数を含み、一方、フラクタル成分は、時間のスケールリングの下で不変である部分を含む。周波数べき乗則 $1/f$ に対応するフラクタルのべき乗の指数ベータは、麻酔を深くする時間の経過につれて一貫して増加する。Viertio-Oja

40

H.他のJ.Clinical Monitoring and Computing(J医療モニタリング及び計算)、Vol.16(2000)、pg.16を参照する。

【0037】

EEG信号の複雑さ又は不規則の量を特徴化するスペクトルエントロピーの使用は、その計算の単純さのために、優位であると考えられる。患者の麻酔の深さ又は催眠レベルの診断インデックス指示を得るためのスペクトルエントロピーの使用は、前述の米国特許出願

50



番号 09 / 688 , 891 に詳細に記載され、その全体が参照によりここに組み込まれる。

【0038】

EEG 信号データから得られる複雑さの測定値は、エレクトロミオグラフ (EMG) 信号から得られる更に高速に得ることが可能な測定値と結合される。EMG 信号は筋肉の活動からの結果であり、そして、筋肉が麻痺しない限り存在する。患者の前頭上の電極からのバイopotential 内に含まれるエレクトロミオグラフ (EMG) 活動の測定値と共に、麻酔のレベルが不適当に近づくにつれて、患者への痛みのある刺激は、EMG 信号振幅のピークとして検出可能な前頭筋肉の収縮する (眉をひそめる) ことを発生する。痛みが患者を結果的に意識のある状態にする前に、反応が実質的にしばしば観測されることが可能である。EMG 信号は、このように、手術中に意識のある状態と気付いていることを避けるために、催眠薬の投与を増加するために、麻酔医に、早い警告サインを提供することが可能である。EMG 信号から得られた測定値は、スペクトルパワーデータを含みうる。

10

【0039】

EEG と EMG 信号の両方は、典型的には、例えば、患者の前頭に付された電極の同じ組みから得られ、それにより、電極からの信号は両方の形式のデータを含む。EEG 信号成分は、電極に存在するバイopotential 内に含まれる低周波数 (約 30 Hz まで) を支配し、そして、EMG 信号成分は、より高い周波数 (約 50 Hz 及びそれ以上) を支配する。

【0040】

20

重要には、EMG 信号のより高い周波数のために、サンプリング時間は、低周波数 EEG 信号に要求されるサンプリング時間よりも非常に短いことが可能である。これは、EMG データ更に頻繁に計算されることを可能としそれにより、催眠レベルの又は麻酔の深さの結合された EEG - EMG 診断インジケータは、素早く患者の状態の変化を示すことが可能である。

【0041】

そのような診断インデックスを供給する 1 つのアプローチでは、EEG 信号と EMG 信号は、別々に分析されそして、その後に診断インデックス又はインジケータに結合されることが可能である。上述のように、患者の麻酔状態の変化が EMG 信号からそれで決定される速さのために、全体的なインデックスは、患者の状態の変化を麻酔医に素早く知らせることが可能である。例えば、EEG 信号の複雑さから患者の催眠レベルを計算するための応答時間は、約 5 - 30 秒であり、一方、EMG 信号から得られるデータと診断インデックスは、毎 0.5 秒ごとに完全に更新されることが可能である。

30

【0042】

他のアプローチでは、複雑さ計算、即ちエントロピー計算、のスペクトル範囲は、EMG 範囲へ伸ばすように広げられる。従って、インジケータを提供するためにそれをわたって複雑さ計算が実行されるスペクトル範囲は、例えば 0.5 から 7 Hz のある低周波数から、32 Hz 以上の周波数まで伸ばされる。電力線妨害をフィルタ除去するために、スペクトル範囲は、50, 60 Hz 及び 100, 120 Hz の周りの周波数の除去を伴う帯域へ分割される。例えば、スペクトル範囲が約 150 Hz へ伸びる実施例では、低周波数帯 (0.5 - 47 Hz) は大部分の EEG 活動を含み、一方、2 つの上方帯域 (63 - 97 Hz 及び 123 - 147 Hz) は、主に EMG 活動を含む。広げられた周波数範囲の全ての成分は同じ方法で扱われるので、広げられた周波数範囲の使用は、最初のアプローチのするように 2 つのセグメントへのスペクトルの分割を必要としない。そして、EEG と EMG 信号に対する周波数帯域は重なり合うので、スペクトル範囲内の境界は、人工的である。

40

【0043】

更に、この第 2 のアプローチで得られる複雑さの測定値は、複雑さ計算の広げられたスペクトル範囲内の EMG 信号のより高い周波数により許される頻度で更新されることが可能である。これは、患者の麻酔の深さの麻酔医への非常に最新の指示である。

50

## 【 0 0 4 4 】

広げられたスペクトル範囲をわたる信号の複雑さの計算から得られたインジケータは、インジケータのどの部分が脳の活動から生じるか及びどの部分が筋肉の活動から生じるかに関し、麻酔医に有益な情報を提供するために、周波数スペクトルの E E G 部分からのみ得られる複雑さ測定値とともに使用されることが可能である。これは、筋肉の緊張は幾つかの理由のために向上される場合に特に重要である。頻繁に出くわす例は、心臓手術でしばしば使用されるオピオイド ( o p i o i d ) 麻酔と共にである。オピオイドの過度の使用は、意識を失った後も続く、高い筋肉の硬直の副作用を有する。B I S が使用される場合には、これは、B I S の誤解させる高い値となる。広げられたスペクトル範囲をわたる信号の複雑さからの周波数スペクトルの E E G 部分からのみ得られる複雑さ測定値の区別は、この状況を明らかに示す。

10

## 【 0 0 4 5 】

図 1 は、患者 1 2 へ催眠薬を供給する制御装置 1 0 を示す。制御目的のために、装置 1 0 は、患者に存在する催眠レベルの指示として E E G 信号データの複雑さを使用する。ここで使用するように、用語 " E E G 信号データ " は、患者の脳の活動から得られるデータ、即ち、筋肉の活動即ち E M G 信号から得られるデータなしの又はそれを伴ういずれかの、いわゆる " 純粋な E E G 信号 " を意味する。

## 【 0 0 4 6 】

催眠薬は、麻酔薬送出しユニット 1 4 により、患者 1 2 へ供給されうる。薬物が静脈注射で投与される場合には、麻酔薬送出しユニット 1 4 は、モータ駆動の注入ポンプを有する。吸入法により投与される催眠薬については、麻酔薬送出しユニット 1 4 は典型的には気化器である。上述のように、両形式の催眠薬及異なる麻酔薬送出しユニットを麻酔の時間の経過と共に使用するのが一般的である。麻酔薬送出しユニット 1 4 により送出される催眠薬の量は、その注入又は投与レートを制御することにより典型的には制御ユニット 1 6 により制御される。

20

## 【 0 0 4 7 】

図 1 では、制御装置 1 0 への入力信号は、麻酔医により操作される入力装置 1 8 により供給される。例えば、麻酔医は、患者 1 2 に達成されるべき催眠レベルに対応する値を確立しそして、入力装置は制御ユニット 1 6 へ適切な入力信号を供給する。又は、麻酔医は、例えば、制御 1 0 がオープンループで動作しているときには、特定の望ましい 1 回分の投薬量に対応する値を入力しても良い。入力装置 1 8 又は制御ユニット 1 5 は、最小及び最大の 1 回分の投薬量又は制御 1 0 により送出されるべき催眠薬の定義された送出しレートのような、関連する基準を確立しうる。

30

## 【 0 0 4 8 】

患者 1 2 に存在する催眠状態を決定するために、電極 2 0 が、図 2 に示されるように患者 1 2 の前頭に付けられる。電極 2 0 は、患者 1 2 から脳波記録 ( E E G ) 信号を受信する。電極は、患者 1 2 の前頭からエレクトロミオグラフィ ( E M G ) 信号も受信する。電極 2 0 は、ケーブル 2 4 に形成される導体 2 2 に接続されている。

## 【 0 0 4 9 】

ケーブル 2 4 は、E E G 複雑さ決定ユニット 2 6 に接続されている。ユニット 2 6 は、患者が電気手術又は除細動を受ける場合に動作する保護回路、アナログ / デジタル変換器、及び帯域通過フィルタを含む。ユニット 2 6 は、アーティファクト検出と除去を実行し、そして、電極から得られた E M G 信号データから得られたスペクトルパワーデータとともに、電極 2 0 から得られた E E G 信号内のスペクトルエントロピー又は複雑さ又は不規則の他の特徴化を決定し、それにより E E G 信号データを供給する、マイクロプロセッサのような、1 つ又はそれ以上の計算要素も有する。

40

## 【 0 0 5 0 】

E E G 複雑さ決定ユニット 2 6 の出力は、診断インデックス又は E E G 信号データの複雑さ又は不規則性を示す他の値を含む。上述のように、E M G 信号からのデータをそのような診断インデックス又は値に組み込むことは、催眠状態から患者が起きることを検知する

50

のに特に、応答回数を減少させる理由のために、好ましいと考えられる。1つ以上のインデックスを提供することも優位である。例えば、異なる周波数範囲をわたり計算された信号の複雑さを有するインデックスが使用されても良い。EEG複雑さ決定ユニットからの出力は、図1に示されたように、制御ユニット16の更なる入力に供給され、制御10の制御ループを完成する。

#### 【0051】

図1に示された本発明の単純な実施例では、制御装置16は、図1Aに示されたように、比較器28と考えられうる。比較器28は、入力装置18により発生された基準信号と、EEG複雑さ決定ユニット26により供給される帰還信号を比較し、そして、2つの入力の間の差に対応する出力信号を供給する。この出力信号は、制御論理又は信号プロセッサ30に加えられ、その出力は、患者12へ送出される催眠薬の量を制御しこれにより催眠レベルを制御するのに使用する麻酔薬送出しユニット14への出力信号を構成する。

#### 【0052】

EEG複雑さ決定ユニット26により確かめられる、患者12に存在する催眠レベルは、閉ループ又は帰還調整器の良く知られた方法で制御10内で制御ループの動作により入力装置18からの入力信号に対応するものに向かって駆動される。比較器28への基準及び帰還入力の極性は、この制御動作をグラフィック的に示すために、図1Aに示されている。特に、制御ユニット16を組み込む閉ループ制御装置は、入力装置18からの基準信号とEEG複雑さ決定ユニット26からの帰還信号の間の差を、これゆえに制御ユニット16からの出力信号を、ゼロに、駆動する方法で動作する。例えば、ゼロ入力信号差と出力信号条件で開始すると、患者の催眠レベルが上がる又は意識のある状態へ移動すると、EEG複雑さ決定ユニット26から比較器28の正入力への入力信号として、EEG信号データの複雑さが増加する。これは、制御ユニット16から麻酔薬送出しユニット14への正の出力を発生し、これは、催眠レベルを低い値に回復するために、より多くの量の催眠薬が、麻酔薬送出しユニット14により患者12へ投与されるべきであることの、記号的な指示としてとられうる。このように送出された多くの量の薬剤は、患者の催眠レベルを減少させ、そして、入力装置18からの基準信号により確立されたレベルに向かって移動するようにする。催眠レベルの減少は、複雑さ決定ユニットからの入力信号も減少し入力信号差をゼロに回復する。患者の催眠レベルがより大きな意識のない状態に向かって移動する場合には、逆が真である。即ち、患者12が意識のない状態のより大きな程度に移動するので、EEG複雑さ決定ユニット26からの出力信号は、減少する。入力装置18からの基準信号と比較するとき、これは、比較器28からの出力信号に、麻酔薬送出しユニット14から患者12へ供給されるべき催眠薬の量の減少を指示しそれにより、患者の意識のないレベルが望ましい値に戻ることを可能とする、記号的な負の値を仮定することを発生する。

#### 【0053】

図3に示されたように、催眠薬の投与を改善し且つ、患者の安全を向上するために、追加の生理学的データが、閉ループ制御の動作で使用するために、患者12から得られる。例えば、多くのそうでなければ大部分の麻酔に使用される薬物は、ときどき、患者の心臓血管の状態に、非常に影響を及ぼす。プロポフォル(Propofol)は、患者の全身及び血圧の降下を起こすことが知られており、一方、デスフルラン(desflurane)は、心拍数の大きな上昇を起こしうる。これは、老齢の患者、重症な患者、及び糖尿病患者のような、生命機能の変化に特に敏感な患者に重大な影響を有する。このために、心拍数、血圧、血中酸素飽和及び心臓性の出力のような、心臓血管のパラメータが、適切な装置32により得られ、そして、制御ユニット16aへ帰還信号として供給される。これらのパラメータについての、望ましい又は基準の値は、麻酔薬送出しユニット14への制御ユニット16aの出力を変えるために、催眠レベル基準値と共に又はそれから別に、適切な入力装置18aにより入力され、それにより、患者12への催眠薬の投与は、これらの生命機能を維持するための方法で実行される。例えば、薬物の送出しレートを制限するために又は静脈注射の及び揮発性薬物の特定の組み合わせ提供するために、心臓血管の

パラメータは、制御ユニット 16 a へ供給される入力信号を変更するのに使用され得又は、望ましい及び実際の心臓血管のデータに応答する別の制御ループが E E G 信号データの複雑さを使用する制御ループの内側又は外側に設けられる。

【 0 0 5 4 】

また、図 3 に示されたように、麻酔薬送出しユニット 14 は、静脈注射で投与されそして吸入される催眠薬のために、それぞれ、静脈注射の注入ポンプ 14 a と気化器 14 b を有しても良い。ポンプ 14 a と気化器 14 b は、制御ユニット 16 a による協同作用できる方法で制御されうる。

【 0 0 5 5 】

図 3 に更に示されたように、吸入される催眠薬は、気化器 14 b を使用して患者 12 へ投与され、患者 12 により吐き出された呼吸終期の薬物濃度 (  $E T_{c.o.n.c}$  ) は、センサ 34 により測定され、そして、患者により受けられた催眠薬の量が、制御ユニット 16 a から気化器 14 b へ入力により命令された量に対応することを保証することを帰還制御に提供するために、制御ユニット 16 a へ帰還信号として供給される。患者の呼吸終期の呼吸ガス内の催眠薬の濃度は、患者の肺の中の濃度に対応しそして、従って、気化器 14 b により患者 12 へ供給された呼吸ガス内の濃度に対応しそして帰還信号として利用できる。

【 0 0 5 6 】

図 4 は、図 1 に示された閉ループ制御装置についての制御ユニットの修正を示す。上述のように、薬物の投与の結果からの薬理学は、薬物の薬力学と薬物動態学特性に関してかなりの程度を依存する。これは、効果場所に直接的に送出されない催眠薬には、特に真である。即ち、プロポフォール (  $propofol$  ) のような、静脈注射で供給される催眠薬は、患者の静脈血へ送出され、一方、その効果は、脳で発生する。患者の気道に送出される吸入される薬物については、肺の中のガスの濃度についてなにか更なる情報が利用できる、これは測定され、動脈血内の濃度に比例する安定な状態である。従って、血液区画濃度が測定から得られるので、低い薬物動態学モデル化が、必要である。

【 0 0 5 7 】

図 4 に概略が示されている本発明の実施例では、伝達関数発生器 50 が、制御 10 により薬物投与を改善するのに使用されうる。伝達関数発生器 50 は、E E G 信号データ内の複雑さの程度により特徴化される、患者 12 内の測定された催眠レベルと、麻酔薬送出しユニット 14 による薬物投与のレート又は他の特性の間の望ましい関係を確認する。それは、E E G 信号データの複雑さと催眠レベルの臨床上的終点の間の関係も確認する。伝達関数を確認するのに、その薬物についての薬物動態学モデル 52 と薬力学モデル 54 が、使用される。これらのモデルは、典型的には、コンピュータに記憶されそして使用される、催眠薬と患者の間の相互作用を記述するアルゴリズムを含む。伝達関数発生器 50 の出力は、麻酔薬送出しユニット 14 への出力信号の供給のその動作で使用するために、制御ユニット 16 b 内の制御論理 30 a に供給される。このために、制御ユニット 16 b は、比較機能に加えて、制御論理 30 a 内に、マイクロプロセッサのような、他の制御又は計算要素を含みうる。制御論理 30 a は、調整の状態、調整ルーチン、又は、制御ユニット 16 b 内の種々の信号の大きさのようなデータを、モデル 52 と 54 へ供給しうる。揮発性催眠薬が単独で又は静脈注射の薬剤に加えてのいずれかで患者に投与される場合には、呼吸終期の部分  $E T_{c.o.n.c}$  により決定されるその濃度は、制御ユニット 16 b と低い複雑さの薬物動態学モデル化を可能とするために薬物動態学モデル 52 に供給されうる。心臓血管のパラメータデータは、モデルの動作と制御 10 及び患者の安全を改善するために、1 つ又はそれ以上のモデルへ供給もされうる。

【 0 0 5 8 】

薬物動態学モデル 52 は、所定の区画即ち脳内のその相対濃度が、望ましい催眠レベルを生じるところで一般的に安定又は一定に維持されるように、催眠薬が、投与されるのを可能とする。一旦、薬物効果の有効なレベルに達すると、それにより意識のある状態と再びなるような患者の変化を避けるために、薬物レベルこれゆえに催眠レベルが一定のままでいるので、この安定性は、患者と麻酔医の両方に対する大きな利点をもたらす。しかしな

10

20

30

40

50

がら、催眠薬の実際の効果は、薬理遺伝学によりそして薬物動態学モデルの個々の中の変化性のために、所定の患者について完全に予測することは可能でないので、薬力学モデル 5 4 の使用は、薬物動態学モデル 5 2 とユニット 2 6 による E E G 信号データの複雑さの決定に加えて、安定状態薬物レベルと共に、適切な効果場所濃度、即ち所定の催眠レベルを達成する濃度及びこれゆえに E E G 信号データの複雑さレベル、の決定の、両方を可能とする。両方のモデルについて必要な場合には、催眠薬の " 効果 " は、特に E E G 信号データの大脳の部分からの、E E G 信号データの複雑さを評価することにより測定されることが可能である。

#### 【 0 0 5 9 】

また、図 4 に示されたように、プログラムされたデータソース 5 6 は、制御 1 0 の動作で 10  
使用のために、制御ユニット 1 6 b に設けられている。催眠レベルに関連する入力に加えて、ソース 5 6 は、体重、年齢、身長、性別、ボディマスインデックス等の、患者の人体測定学を含む、所定の麻酔に特定のデータを発生し且つ入力するのに使用される。データは、患者に投与されている薬物を識別する情報も含みうる。ソース 5 6 で入力されうる他のデータは、手順の継続時間、手術の強度、最小及び最大薬物投与レベル及び / 又はレート、上方及び下方催眠レベル限度及び、心臓血管のパラメータ等に関連する情報を含む。そのようなデータは、手術の形式及び / 又は外科医により使用される技術に従って患者が出会いそうな手術の強度のパターン及び、所定の手術の手術慣例の特異性に関する情報も含む。このそして他の形式の情報は、麻酔医により個人基準で入力され又は、現在の手術情報のデータベースに記憶されそしてそこから引き出される。そのような情報は、それら 20  
の動作を使用するために、制御論理 3 0 a を介して、モデル 5 2 と 5 4 も供給されうる。

#### 【 0 0 6 0 】

ソース 5 6 内でプログラムされたデータは、タイミングデータも含みうる。このデータは、E E G データ信号についての、安定な、設定された複雑さレベルそしてそれゆえに、予め定められた時間の期間についての患者 1 2 の催眠レベル、を確立する、制御ユニット 1 6 b により使用されうる。又は、プログラムデータは、麻酔医がプログラムデータソース 5 6 を操作しそれにより制御 1 0 は、例えば、" 1 0 分後に起こす " ルーチンをソース 5 6 内に設定することにより、現在の時間の後に患者を起こすように操作される。データソース 5 6 から供給された入力に応答して、制御論理 3 0 a は、そして、この効果とタイミングを得るために患者 1 2 への、要求される薬物投与レートと麻酔薬送出しユニット 1 4 30  
につてのタイミングを確立する。類似の手順が、意識のない状態、即ち将来の時間の点での患者 1 2 の意識の喪失、を引き起こすために催眠薬の投与に関して実行される。そのような特徴は、操作室使用時間、使用される薬物の量等に関して、コストを節約するのに、優位である。

#### 【 0 0 6 1 】

モデル 5 2、5 4 と共に、伝達関数発生器 5 0 は、データベース記憶装置 5 8 からの情報が供給される。そのような記憶装置は、典型的には、標準データ又は、記憶装置に入力された又は、制御 1 0 により入力又は発生された、記憶された患者のデータのような、再使用できるデータを維持する。これは、同じ薬物で患者が続いて麻酔を求めるならば、前の麻酔の間に得られた患者のデータが再使用されることを可能とする。望まれる場合には、40  
伝達関数発生器 5 0 は、ソース 5 6 と共に、患者のタイプ、手術の性質、手術の強度、パターン、薬物の相互作用等のような、上述した形式の情報を記憶しても良い。

#### 【 0 0 6 2 】

又、制御 1 0 は、十分なデータが記録されたのちに、計算するために想定されそして、計算された患者情報の時間系列を記録でき、その後は、患者の特定のプロファイルが、モデル 5 2 と 5 4 の使用により、薬物送出しレートの特定の変化に対する、患者の振舞いを予測するのに使用されうる。

#### 【 0 0 6 3 】

安全の理由のために、制御は、麻酔医が、入力装置の操作により、麻酔薬送出しユニットでの直接介入により、又は同様な他の効果的な方法で、催眠薬の送出しを手動で制御する 50

ことを可能とする適切な手段を含むことは、理解されよう。

【 0 0 6 4 】

他の等価物、代替物、及び修正は、明白に述べられているかは別として、可能であり、添付の請求項の範囲内であることは、認識される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 5 】

【図 1】制御目的のために E E G の複雑さを使用して閉ループ薬物投与制御の一実施例を示す概略図である。

【図 1 A】図 1 に示された制御の構成要素の部分的な外略図である。

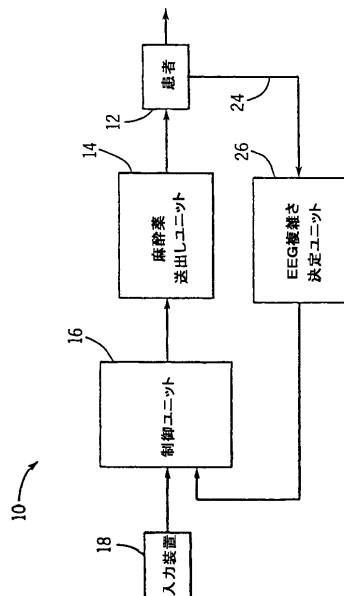
【図 2】患者へ電極を配置するための 1 つの形式を示す。

【図 3】図 1 の制御の修正を示す概略図である。

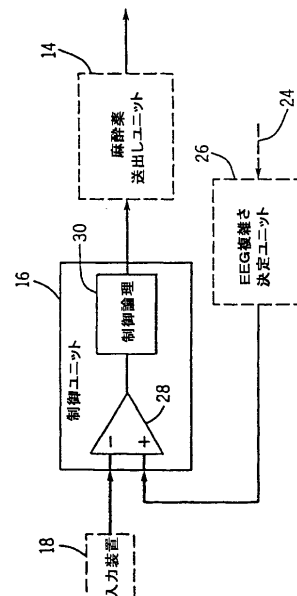
【図 4】図 1 の制御の更なる修正を示す他の概略図である。

10

【図 1】



【図 1 A】



【図 2】

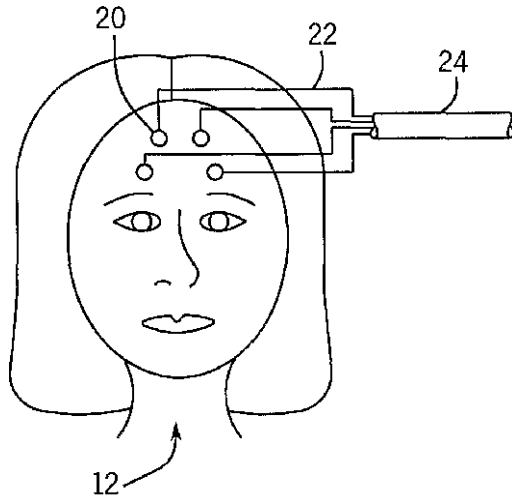
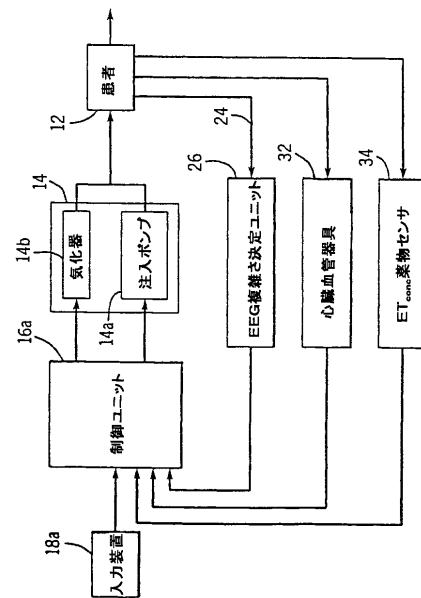
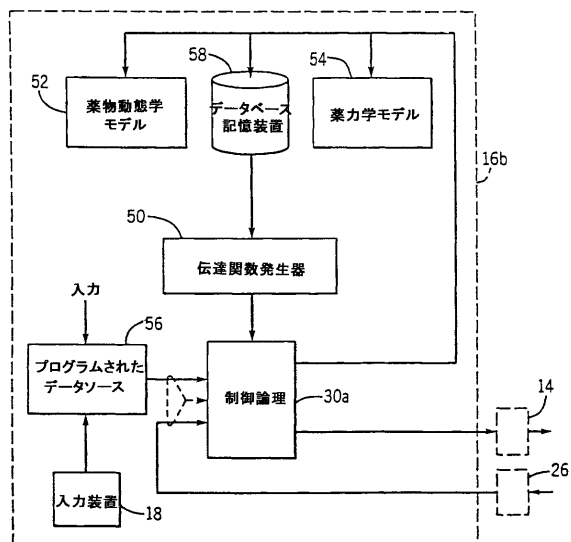


FIG. 2

【図 3】



【図 4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 コーエン - ラロケ, エマニュエル エス  
フランス国, 7 4 1 6 0 アルシャン, シュマン・デ・パトレ 2 0 5

審査官 長屋 陽二郎

(56)参考文献 米国特許第0 6 0 1 6 4 4 4 ( U S , A )  
米国特許第0 6 0 6 7 4 6 7 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61M 21/02

A61M 5/168