

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5864562号  
(P5864562)

(45) 発行日 平成28年2月17日(2016.2.17)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 5/087 (2006.01)

A 6 1 B 5/08 2 0 0

A 6 1 M 16/00 (2006.01)

A 6 1 M 16/00 3 5 5

A 6 1 M 16/00 3 4 3

請求項の数 9 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2013-515843 (P2013-515843)  
 (86) (22) 出願日 平成23年6月20日 (2011.6.20)  
 (65) 公表番号 特表2013-534844 (P2013-534844A)  
 (43) 公表日 平成25年9月9日 (2013.9.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/060264  
 (87) 国際公開番号 W02011/157855  
 (87) 国際公開日 平成23年12月22日 (2011.12.22)  
 審査請求日 平成26年6月17日 (2014.6.17)  
 (31) 優先権主張番号 61/469,100  
 (32) 優先日 平成23年3月30日 (2011.3.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/356,589  
 (32) 優先日 平成22年6月19日 (2010.6.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513067277  
 ザ ラング バロメトリ スウェーデン  
 アクチエボラグ  
 スウェーデン 2 6 3 6 1 ヴィケン、  
 ブロックガタン 8 ステンクヴィスト内  
 (74) 代理人 100108833  
 弁理士 早川 裕司  
 (72) 発明者 オラ ステンクヴィスト  
 スウェーデン S-2 6 0 4 0 ヴィケ  
 ン、ブロックガタン 8  
 審査官 福田 裕司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の経肺圧を決定可能な呼吸装置及びコンピュータ可読媒体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸気弁(110)、呼気弁(130)及び制御ユニット(105)を有する呼吸装置(1)であって、前記制御ユニットは患者が前記呼吸装置に接続されたときに前記患者における経肺圧を決定するように構成され、前記制御ユニットは、

前記吸気弁(110)及び前記呼気弁(130)を制御することによって第1の呼気終末陽圧(PEEP)レベルで前記患者を換気するための第1モードの動作に前記呼吸装置を設定することと、

前記吸気弁(110)及び前記呼気弁(130)を制御することによって、前記第1のPEEPレベルから始まる第2のPEEPレベルであって前記第1のPEEPレベルとは異なる目標PEEPレベルに基づく第2のPEEPレベルで前記患者を換気するための第2モードの動作に前記呼吸装置を設定することとが可能であり、

前記制御ユニットは、吸気流量トランスデューサ(112)及び呼気流量トランスデューサ(132)からの測定値に基づいて前記第1のPEEPレベル及び前記第2のPEEPレベルでの呼気終末肺容量(EELV)の差から呼気終末肺容量の変化(EELV)を決定し、

呼気終末肺容量の前記変化(EELV)と呼気圧センサ(133)により測定された前記第1のPEEPレベル及び前記第2のPEEPレベルの差(PEEP)とに基づき前記経肺圧を決定するように構成されていることを特徴とする呼吸装置。

【請求項 2】

10

20

前記制御ユニットは、平衡が確立されるような前記目標 P E E P レベルの所定の圧力範囲内に前記第 2 の P E E P レベルが達したときに前記経肺圧を決定するように動作する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記第 1 の P E E P レベルは環境気圧であり且つ前記第 2 の P E E P レベルは前記第 1 の P E E P レベルよりも高く、又は

前記第 1 の P E E P レベルは環境気圧よりも高く且つ前記第 2 の P E E P レベルは前記第 1 の P E E P レベルよりも高く、又は

前記第 1 の P E E P レベルは環境気圧よりも高く且つ前記第 2 の P E E P レベルは前記第 1 の P E E P レベルよりも低い請求項 1 又は 2 に記載の装置。

10

【請求項 4】

前記第 2 モードの動作に前記呼吸装置を設定することは前記呼吸装置のユーザインタフェースから選択可能であり、前記制御ユニットは当該ユーザ開始に際して前記経肺圧を自動的に決定するように構成され、当該自動的決定は前記装置による前記患者の支援された且つ / 又は制御された換気の間になされる請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の装置。

【請求項 5】

前記制御ユニットは前記経肺圧の決定の後に前記第 1 の P E E P レベルで支援され制御された換気の P E E P レベルで前記第 1 モードの動作に戻るよう構成されている請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 6】

20

前記制御ユニットは、段階的に得られた E E L V の合計 ( E E L V ) が前記第 1 の P E E P レベルでの 1 回換気量に実質的に等しくなるまで P E E P を段階的に前記第 1 の P E E P レベルから増大させるよう構成されている請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の装置。

【請求項 7】

前記制御ユニットは、前記第 1 及び第 2 の P E E P レベルの初期の差よりも小さい P E E P レベル変化を繰り返すことにより及び / 又は全コンプライアンス ( C T O T ) 若しくは肺コンプライアンス ( C L ) の偏向点若しくは変曲点を検出するために 1 回換気量を減少させることにより、非線形肺コンプライアンス ( C L ) 及び / 又は胸壁コンプライアンス ( C C W ) を決定するように構成されている請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の装置。

30

【請求項 8】

前記制御ユニットは、肺を損傷から保護するための第 1 のスレッシュホールド値を下回る経肺圧が検出されたときに、前記装置により前記患者に提供される機械的換気における P E E P をより低いレベルに制限することによって、前記決定された経肺圧に基づく P E E P レベルを調節するように更に動作する請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の装置。

【請求項 9】

コンピュータにより処理するためのコンピュータプログラムが記録されたコンピュータ可読媒体であって、前記コンピュータプログラムは呼吸装置に接続された患者における経肺圧を決定するための複数のコードセグメントを備え、前記複数のコードセグメントは、

第 1 の呼気終末陽圧 ( P E E P ) レベルを確立するための第 1 のコードセグメント ( 3 3 ) と、

40

目標 P E E P レベルを前記第 1 の P E E P レベルから前記第 1 の P E E P レベルとは異なる第 2 の P E E P レベルへ変化させるための第 2 のコードセグメント ( 3 4 ) と、前記第 1 の P E E P レベルから始まる前記第 2 の P E E P レベルを確立するための第 3 のコードセグメント ( 3 5 ) と、

前記第 1 の P E E P レベル及び前記第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 ( E E L V ) の差から呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) を決定するための第 4 のコードセグメント ( 3 6 ) と、

呼気終末肺容量の前記変化 ( E E L V ) と前記第 1 の P E E P レベル及び前記第 2 の P E E P レベルの差 ( P E E P ) とに基づいて前記経肺圧を決定するための第 5 のコー

50

ドセグメント(37)と、を備えるコンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、全て「呼吸装置に接続された患者の経肺圧の決定のためのシステム及び方法」の表題での2010年6月19日出願の米国仮特許出願第61/356,589号及び欧州特許出願EP10166587並びに2011年3月30日出願の米国仮特許出願第61/469,100号の優先権を主張し、それらの全ては全ての目的で参照によりここに組み込まれる。

【背景技術】

10

【0002】

集中治療室内での人工呼吸器処置を必要とする急性呼吸不全(acute respiratory failure)の患者は、呼吸器系の大きく変化する病態生理学的状態を呈する。急性肺損傷(acute lung injury)(ALI)及び更に深刻な急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome)(ARDS)の不均質性に関して、潜在的に回復可能な肺の割合、即ち虚脱したが高圧膨張により開通可能な肺組織の割合は約60%である。不均質性の1つの重要な根拠は、患者が肺由来又は肺外由来のどちらのARDSを有しているのか、つまり主として罹患しているのが肺それ自身であるのか又は胸壁及び横隔膜であるかというところにある。多くの呼吸不全の場合、肺の両機械的状态、換言すれば肺の剛性(エラストンス=E)(El)と収容壁(containing wall)即ち胸壁及び横隔膜の剛性(Ec)との両者が重要な役割をなす。

20

【0003】

人工呼吸器処置の間、呼吸器系全体の機械的特性は、直列的に機能している肺の剛性及び胸壁/横隔膜の剛性の結合された効果によってこれまで決定されていた。肺は別の柔軟ユニット(compliant unit)内、即ち胸壁及び横隔膜内の柔軟ユニットである。処置の危険性と恩恵のバランスがとれた最適な人工呼吸器処置のために、肺の剛性に関連する胸壁の剛性に関する知見が最重要である。

【0004】

例えば人工呼吸器処置により繊細な肺組織への損傷を誘発する危険性は、肺が大きな剛性を有しており且つ肺壁/横隔膜が極めて柔軟である場合に増大し、この場合、吸気に際して人工呼吸器により生成される気道内圧の大部分は肺にのみ作用し、即ち高い経肺圧が存在する。人工呼吸器により患者に与えられる圧力の殆どは、周囲の胸壁及び横隔膜には伝達されない。

30

【0005】

一方、例えば横隔膜下の高い圧力をもたらす腹部炎症により胸壁及び特に横隔膜の剛性が増大させられる場合、肺はその拡張を胸壁及び横隔膜の剛性により制限されることがあり、そして経肺圧は小さくなる。人工呼吸器により誘発される肺損傷の危険性は低減されることになる。このことは、食道内圧により導かれるARDS患者における機械的換気の無作為研究(a randomised study on oesophageal pressure guided mechanical ventilation in ARDS patients)においてタルモール等により示された(Talmor et al NEJM 2008; 359(20): 2095-2104)。

40

【0006】

経肺圧の測定は困難であるから、胸腔内圧を直接的に測定する代わりに食道内圧の測定が胸腔内圧の代替として用いられる。食道内圧は、支援され制御された換気(assisted controlled ventilation)の間に肺を経由して胸壁及び横隔膜までどれくらいの気道内圧が移るかの間接的な測定として用いられる。これにより、食道内圧に基づく胸壁/横隔膜の剛性の推定が可能になる。

【0007】

肺及び胸壁/横隔膜の剛性の結合、即ち呼吸器系の全剛性(Etot)は、肺剛性と胸壁/横隔膜剛性の総和である。従って、肺の剛性は、EcをEtotから減算することに

50

よって間接的に決定することができる。胸壁及び肺のコンプライアンス(compliance)の計算は、呼気終末及び吸気終末の食道内圧及び気道内圧における換気差(tidal difference in end-expiratory and inspiratory oesophageal and airway pressures) (  $P_{oes}$  ,  $P_{aw}$  ) に基づく。

【 0 0 0 8 】

しかし、食道内圧測定を行う上では実用上の困難さがある。食道内圧は、米国特許第 4 , 2 1 4 , 5 9 3 号等の開示されるようなカテーテル状長尺圧力監視デバイスにより測定される。このデバイスは、食道バルーンカフ(oesophageal balloon cuff)を備えた経鼻胃管(nasogastric tube)からなる。

【 0 0 0 9 】

特に食道を経由して胃管が通された 5 人の患者において、食道内での食道バルーンカテーテルの正確な配置が極めて困難であることが示された。この動作は、枝分かれした管構造内に柔らかいスパゲッティをこの動作の間に視覚無しで進めることに匹敵する。

【 0 0 1 0 】

また、食道内圧の伝達装置としての食道バルーンの性能は、どれだけ予め膨張させられるのかということ、及びどれだけの縦隔重量、即ち心臓の重量がバルーン上に重畳されるかということである。更に、食道内圧は胸腔内圧の代替測定であり、胸腔内圧は重力及び横隔膜に近いことに起因して場所により異なり、腹圧及び横隔膜剛性が大きく影響するので、測定の信頼性も問われてきている。

【 0 0 1 1 】

加えて、食道バルーン測定は、測定がなされる水平面に対してのみ圧力測定を提供する。例えば、重力が患者の身体、特に肺に直接的に又は患者の胸部内の他の臓器の重量を介して間接的に作用することにより、患者内における位置に応じて異なる測定値が得られてしまう。患者の身体に作用する重力等の因子の影響を回避して、位置にかかわらず全経肺圧を表す測定を提供する必要がある。

【 0 0 1 2 】

従って、カテーテル及びその使用のコストに加えて、実用上の位置決めの困難性及び得られた測定値の信頼性が疑わしいことにより、そのような食道バルーンカテーテルの臨床用途は極めて限定されていた。

【 0 0 1 3 】

他の重要な問題は、胸腔空間が通常は極めて小さく、また肺を穿刺してしまう危険性が高くこれはなんとしても避けるべきであるから、肺を包囲している胸腔内の胸腔内圧を直接的に測定することが實際上不可能なことである。胸腔内圧を測定することは、肺を穿刺する可能性により極めて危険である。そのため、上述したように、食道内圧が代替的に用いられてきたのである。

【 0 0 1 4 】

従って、呼吸装置に接続された患者における経肺圧を測定し又は決定する新規な又は代替的な方法が求められている。

【 0 0 1 5 】

欧州特許公開 E P 1 2 9 5 6 2 0 は呼吸器系の肺機能の検査に用いられる呼吸装置を開示している。

【 0 0 1 6 】

タルモールドニエル等による「急性肺損傷において食道内圧により導かれる機械的換気」、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン、第 3 5 9 巻、第 2 0 号、2 0 0 8 年 1 1 月 ( 2 0 0 8 - 1 1 )、2 0 9 5 - 2 1 0 4 頁 ( TALMOR DANIEL ET AL: "Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury", NEW ENGL AND JOURNAL OF MEDICINE vol. 359, no. 20, November 2008 (2008-11), pages 2095-2104) は、食道内圧の測定 ( 食道内圧により導かれる群 ) に従い又は急性呼吸促迫症候群ネットワーク標準治療勧告に従い調節された P E E P での機械的換気を受けた、急性肺損傷又は A R D S を伴う無作為に割り当てられた患者に関する研究を開示している。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 7 】

P C T 国際公開 2 0 0 7 / 0 8 2 3 8 4 号は、機械的換気支援を受けている自発呼吸患者における呼吸器特徴を動的に決定するための方法を開示している。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 1 8 】

本発明の目的は、食道内圧測定の使用なしでの経肺圧の直接的な決定であると考えられてよい。

## 【 0 0 1 9 】

食道内圧測定等の間接的な測定の使用なしでの経肺圧の決定のための改良された又は代替的なシステム、コンピュータプログラム及び / 又は方法が有用であろう。また、既存の呼吸装置を用いるときの柔軟性の増大を可能にし、経肺圧決定に必要な追加的な器具の購入及び使用を回避することによるコスト効率性を可能にするそのようなシステム、コンピュータプログラム及び / 又は方法を提供することが有用であろうし、またそれらのユーザ利便性も有用であろう。更に、そのような測定又は決定が経肺圧の平均値を提供したとすれば、即ち例えば患者の身体に作用する重力によらずに経肺圧の位置にかかわらず全ての経肺圧を表す測定値を提供したとすれば、これも有用であろう。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 2 0 】

従って、本発明の実施形態は、添付の特許請求の範囲に従う呼吸装置、コンピュータプログラム及び方法を提供することによって、例えば上述した従来技術における 1 つ以上の欠点、不都合又は問題を単独で又は組み合わせて望ましくは軽減し、緩和し又は排除しようとする。

## 【 0 0 2 1 】

本発明のある態様によると、吸気用の圧力センサ及び流量センサ、呼気用の圧力センサ及び流量センサ、吸気用の弁、呼気用の弁並びに制御ユニットを有する呼吸装置が提供され、制御ユニットは、患者が呼吸装置に接続されたときに患者における経肺圧を決定するように構成される。制御ユニットは、a) 第 1 の呼気終末陽圧 ( P E E P ) レベルで患者を換気するための第 1 モードの動作に呼吸装置を設定することと、b) 第 1 の P E E P レベルから始まる第 2 の P E E P レベルであって第 1 の P E E P レベルとは異なる目標 P E E P レベルに基づく第 2 の P E E P レベルで患者を換気するための第 2 モードの動作に呼吸装置を設定することと、c) 第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 ( E E L V ) の差から呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) を決定することと、呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) と第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルの差 ( P E E P ) とに基づき経肺圧 ( P t p ) を決定することと、の動作が可能である。

## 【 0 0 2 2 】

本発明の更なる態様によると、コンピュータにより処理するためのコンピュータプログラムが記録されたコンピュータ可読媒体が提供される。コンピュータプログラムは呼吸装置に接続された患者における経肺圧 ( P t p ) を決定するための複数のコードセグメントを備える。複数のコードセグメントは、第 1 の呼気終末陽圧 ( P E E P ) レベルを確立するための第 1 のコードセグメントと、目標 P E E P レベルを第 1 の P E E P レベルから第 1 の P E E P レベルとは異なる第 2 の P E E P レベルへ変化させるための第 2 のコードセグメントと、第 1 の P E E P レベルから始まる第 2 の P E E P レベルを確立するための第 3 のコードセグメントと、第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 ( E E L V ) の差から呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) を決定するための第 4 のコードセグメントと、呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) と第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルの差 ( P E E P ) とに基づいて経肺圧 ( P t p ) を決定するための第 5 のコードセグメントと、を備える。

## 【 0 0 2 3 】

本発明の別の態様によると、呼吸装置に接続された患者における経肺圧 ( P t p ) を決定するために、呼吸装置における方法が提供される。方法は、第 1 の呼気終末陽圧 ( P E E P ) レベルを確立することと、目標 P E E P レベルを第 1 の P E E P レベルから第 1 の P E E P レベルとは異なる第 2 の P E E P レベルへ変化させることと、第 1 の P E E P レベルから始まる第 2 の P E E P レベルを確立することと、第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 ( E E L V ) の差から呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) を決定することと、呼気終末肺容量の変化 ( E E L V ) と第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルの差 ( P E E P ) とに基づいて経肺圧 ( P t p ) を決定することと、を備える。

【 0 0 2 4 】

10

上記コンピュータプログラムは、望ましくは上記方法の実施を可能にするために提供される。

【 0 0 2 5 】

本発明の更なる実施形態は従属請求項において定義され、本発明の第 2 の及びそれに続く態様は、第 1 の態様に関して読み代えて援用される。

【 0 0 2 6 】

本発明の実施形態は、食道内圧測定に基づく等の経肺圧の間接測定の使用を回避する。

【 0 0 2 7 】

本発明の実施形態はまた、ユーザの使い易い経肺圧決定方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

20

本発明の実施形態は、追加的なセンサユニットを装置に付加することなしに既存の呼吸装置で実施することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の実施形態は、胸腔内圧を測定する必要のない経肺圧の測定を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の実施形態は、経肺圧を決定する上で患者に安全で且つ危険のない方法を提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明の実施形態は、経肺圧の自動化された決定を提供する。

【 0 0 3 2 】

30

本発明の実施形態は、非線形コンプライアンスでの偏向点を提供する。下部変曲点及び / 又は上部偏向点が決定され得る。

【 0 0 3 3 】

実施形態においては、経肺圧は、患者の支援された且つ / 又は制御された換気の間に決定される。患者は自発呼吸していない。

【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態は、患者が例えば呼吸管類及び顔マスクを介して呼吸装置に非侵襲的に (non-invasively) 接続されるときに、システム及び方法における経肺圧の決定を提供する。漏れは最小に保たれるべきであり、あるいは本明細書を読めば当業者が使用を知るに至る方法において容量及び圧力について漏れを検出し且つ適切に補償することができる。

40

【 0 0 3 5 】

そのような実施形態により決定された経肺圧は、患者の換気戦略を適応させるために用いられてよい。換気戦略の適応は、ユーザ選択に際して、決定された経肺圧に基づく自動化された方法においてなされてよい。従って、患者の肺損傷を効果的に回避することができる。

【 0 0 3 6 】

経肺圧 ( P t p ) は、拡張された状態に肺が膨らまされて胸壁及び横隔膜の内側に抗して伸長させられるときに肺を保つ圧力として定義することができる。経肺圧 ( P t p ) は、肺圧 ( P l ) とも称される気管内の圧力と胸壁の内側且つ肺の外側に位置する胸膜内の胸腔圧 ( P c w ) との差である。

50

## 【 0 0 3 7 】

実施形態により決定される経肺圧は経肺圧のための平均値であり、従って以下  $P_{tp}$  と示されるものは  $P_{tp}$  (平均) である。これは肺に関する経肺圧の位置にかかわらない全ての経肺圧の有利な測定表現である。

## 【 0 0 3 8 】

要約すると、 $EE_{LV} / PEEP$  は  $CL$  のための計算値を提供する。これは、ある  $PEEP$  ステップが行われる圧力 / 容量範囲のために提供される。最も有利な測定は、入ってくる計算パラメータのス파이ロメトリ決定 (spirometric determination) に基づく。小さな  $PEEP$  ステップ及び容量で、値は最適になる。この関係において小さな  $PEEP$  ステップは  $3 \text{ cmH}_2\text{O}$  の  $PEEP$  以下である。臨床的に望ましい範囲は  $2 \sim 3 \text{ cmH}_2\text{O}$  である。小さな容量は、ゼロ  $PEEP$  で全 1 回換気量 (total tidal volume) の範囲内にある  $EE_{LV}$  を含む。これは絶対尺度において例えば  $6 \text{ ml} / \text{kg}$  であり、成人患者に対する予想体重で言うと  $70 \text{ kg}$  成人に対して約  $400 \text{ ml}$  である。これにより、肺保護戦略を提供しつつ  $P_{tp}$  の最も正確な決定が提供される。

10

## 【 0 0 3 9 】

尚、用語「～備える、～備えている、～からなる (comprises/comprising)」は、本出願書類において用いられるとき、記載される特徴、完全体 (integers)、ステップ又は要素の存在を特定するためのものであり、1 つ以上の他の特徴、完全体、ステップ、要素又はそれらの群の存在又は付加を排除しない。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 4 0 】

本発明の実施形態が可能なこれらの及び他の態様、特徴及び効果は、以下の添付図面を参照する本発明の実施形態の下記の説明から明らかになるはずである。

## 【 0 0 4 1 】

【 図 1 】 図 1 は呼吸装置 1 の実施形態の模式図である。

【 図 2 】 図 2 は方法の実施形態のフローチャートである。

【 図 3 】 図 3 はコンピュータプログラムの実施形態の模式図である。

【 図 4 】 図 4 は  $PEEP$  の変化及び結果としての経時的な容量変化を示すグラフである。

【 図 5 A 】 図 5 A は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 1) である。

30

【 図 5 B 】 図 5 B は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 2) である。

【 図 5 C 】 図 5 C は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 3) である。

【 図 5 D 】 図 5 D は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 4) である。

【 図 5 E 】 図 5 E は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 5) である。

【 図 5 F 】 図 5 F は呼吸装置で行われる方法の実施形態の種々の段階を示す圧力 / 容量グラフ (その 6) である。

40

【 図 6 】 図 6 は非線形コンプライアンス状態を伴う患者の例の模式的な圧力 / 容量グラフである。

【 図 7 】 図 7 は異なる  $PEEP$  レベルでの呼吸器系及び胸壁全体の圧力 / 容量グラフである。

【 図 8 】 図 8 は方法の検証のための動物研究の間の呼気終末肺容量の呼吸毎増加 ( $EE_{LV}$ ) を示すグラフ 8 である。

【 図 9 】 図 9 は  $PEEP$  を増加させた後の第 1 の呼気の後呼気終末容量増加に関する相関を示すグラフ 9 である。

【 図 10 】 図 10 は相関プロット 10 である。

【 図 11 】 図 11 は  $PEEP$  ステップの間の容量及び駆動圧のグラフ 11, 12 である。

50

【図 1 2】図 1 2 は肺モデルの模式図 1 3 である。

【図 1 3】図 1 3 は経肺圧の変化を比較する略図 1 4 , 1 5 である。

【図 1 4】図 1 4 は異なる設定における経肺圧の変化を示す幾つかのグラフ 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 2 】

添付の図面を参照して本発明の特定の実施形態を以下に説明する。しかし、本発明は種々の形態で実施されてよく、また、ここに説明される実施形態に限定して解釈されるべきではなく、むしろ、本開示が詳細且つ完璧で且つ本発明の範囲を当業者に完全に伝えるようにこれらの実施形態が提供される。添付の図面に示される実施形態の詳細な説明において用いられる用語は、本発明の限定を意図していない。図面において同様の数字は同様の要素を参照する。

10

【 0 0 4 3 】

以下の説明では、呼吸装置に適用可能な、特に圧縮ガス源に接続して使用する呼吸器用人工呼吸器に適用可能な実施形態が示される。しかし、本発明はこの適用に限定されず、例えばファン駆動呼吸装置を含む多くの他の呼吸装置に適用されてよいことが理解されるはずである。説明される実施形態は、集中治療呼吸器用人工呼吸器の形態にある。しかし、他の実施形態は、本発明から逸脱することなく、呼吸装置に接続される麻酔吸入器、呼吸サークル(breathing circles)等を備えてよい。本発明は、成人 / 小児患者又は新生児患者を含む全ての患者群に適している。

20

【 0 0 4 4 】

図 1 は呼吸装置 1 の実施形態の模式図である。本実施形態では、入力ガスを呼吸装置 1 に、通常はハウジング 1 0 0 に供給するために、空気等のための第 1 の圧縮ガス源 1 0 1 と、酸素及び / 又は亜酸化窒素等のための随意的な更なる圧縮ガス源 1 0 2 と、が配置される。1 つ以上の吸気ガス弁 1 1 0 により適切に混合されたガスは、吸気分岐 1 1 6 を介して患者 1 2 5 へと制御可能に送られる。

【 0 0 4 5 】

吸気分岐 1 1 6 は、Y ピース 1 2 0 と顔マスク、喉頭マスク、気管カニューレ又は気管内チューブ等の患者接続 1 2 1 とを介して吸気フェーズの間に混合ガスを患者 1 2 5 へと運ぶための適切な管類を備える。吸気圧は、圧力トランスデューサ 1 1 3 により例えば吸気サンプリング点 1 1 1 で測定される。患者への吸気流量は、吸気流量トランスデューサ 1 1 2 により測定される。

30

【 0 0 4 6 】

呼気分岐 1 2 6 は、Y ピース 1 2 0 からのガスを運ぶための適切な管類を備える。呼気分岐内のガスは、呼気フェーズの間の患者 1 2 5 からの呼気ガス及び / 又は患者 1 2 5 には入らずに直接 Y ピース 1 2 0 を通過する吸気分岐 1 1 6 からのバイパス流からなるであろう。呼気弁 1 3 0 は、呼気分岐内のガス流量を制御する。吸気の間、呼気弁 1 3 0 は通常は閉じられる。呼気圧は、圧力トランスデューサ 1 3 3 により例えば呼気サンプリング点 1 3 1 で測定される。呼気弁 1 3 0 への呼気流量は、呼気流量トランスデューサ 1 3 2 により測定される。呼気弁 1 3 0 を通過するガスは、排気管 1 4 0 を介して周囲環境へ又は排気システム 1 4 1 へ更に運ばれる。

40

【 0 0 4 7 】

制御ユニット 1 0 5 は、吸気フェーズの間の患者 1 2 5 への吸気呼吸パターン及び呼気フェーズの間の患者からの患者ガスの放出の呼気制御を提供する。制御ユニットには、吸気及び呼気のための圧力メータ及び流量メータからの信号がそれぞれ線 1 1 4、1 1 5、1 3 4 及び 1 3 5 を介して供給される。

【 0 0 4 8 】

制御ユニット 1 0 5 は、呼吸装置 1 に接続された患者 1 2 5 における経肺圧  $P_{tp}$  を決定するように構成される。制御ユニット 1 0 5 は、吸気弁 1 1 0 及び呼気弁 1 3 0 を制御することによって、呼吸装置を適切に制御するように構成される。吸気の流量及び圧力並

50



びに呼気の流量及び圧力のフィードバック及び測定が、それぞれ圧力トランスデューサ 113, 133 及び流量トランスデューサ 112, 132 によって提供される。測定値は、制御ユニット 105 がアクセスするためのメモリ回路（図示せず）内に集められて記憶される。P t p が次いで後で更に詳細に説明されるように計算される。得られた P t p 値は、患者 125 の継続的な換気戦略を適応させるために用いられ得る。

【0049】

このように制御されて、呼吸装置 1 は、初期の第 1 の呼気終末陽圧 (Positive End Expiratory Pressure) (P E E P) レベルを確立する。第 1 の P E E P レベルは、環境気圧であってよく、即ち環境気圧と相対的に「0」又は環境気圧より高い陽圧であってよい。この第 1 の P E E P 圧は、P t p を決定するための測定値を提供すべく今や開始された操作のための開始 P E E P 圧である。

10

【0050】

目標 P E E P レベルは第 1 の P E E P レベルから第 2 の P E E P レベルへと変化させられ、第 2 の P E E P レベルは第 1 の P E E P レベルとは異なる。この目標 P E E P レベルに基づき続く吸気フェーズ及び呼気フェーズが調節されて、第 1 の P E E P レベルから始まる第 2 の P E E P レベルが確立される。この遷移は図 4、図 5 A ~ 5 F 及び図 6 を参照して後で更に詳細に明らかにされる。

【0051】

第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 (end-expiratory lung volume) (E E L V) の差から、呼気終末肺容量の変化 E E L V が決定される。

20

【0052】

経肺圧 P t p は、呼気終末肺容量の変化 E E L V と第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルの差 P E E P とに基づいて決定される。いずれの P E E P レベルでも呼気終末圧平衡が存在し、呼気終末圧平衡は P E E P が P t p に等しいことを意味し、このことは C L が P E E P で除された E E L V であることを暗示している。この決定は後で更に詳細に明らかにされる。

【0053】

従って、P t p は、食道内圧測定の必要性なしに、あるいはその間接的な測定のために別のセンサが患者の胸腔内に挿入される必要性なしに決定される。P t p は呼吸装置内に一般に存在するトランスデューサのみから決定される。前述した P E E P レベル変化操作の決定段階でのその測定値が処理され、そして P t p の値は更なる処理に提供される。

30

【0054】

呼吸装置 1 の換気モード及び経肺圧決定の両方を制御するための統合型制御ユニット 105 に代えて、各々が専用の特定のタスクを有しそれぞれ動作可能に接続される幾つかの制御ユニットが設けられてもよい。

【0055】

本発明の適用のための更なる例が、方法 2 のフローチャートにおいて図 2 に示される。方法 2 は、呼吸装置に接続された患者における経肺圧 P t p を決定する方法である。この方法は幾つかのステップを備える。先ず第 1 の呼気終末陽圧 (P E E P) レベルが既存の P E E P レベルとして決定され、あるいはステップ 23 において所望の第 1 の P E E P レベルに確立される。次いでステップ 24 では、目標 P E E P レベルが第 1 の P E E P レベルからこれとは異なる第 2 の P E E P レベルへと変化させられる。この目標 P E E P レベルに基づき、第 1 の P E E P レベルから始まる第 2 の P E E P レベルがステップ 25 において確立される。

40

【0056】

第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルでの呼気終末肺容量 E E L V の差から、呼気終末肺容量の変化 E E L V がステップ 26 で計算される。次いで経肺圧 P t p が、呼気終末肺容量の変化 E E L V と第 1 の P E E P レベル及び第 2 の P E E P レベルの差 P E E P とに基づいてステップ 27 で計算される。

【0057】

50

図3に従う本発明の別の実施形態において、制御ユニット105等の処理デバイスによって実行するためのコンピュータ可読媒体30に記憶されるコンピュータプログラム3が示されている。このコンピュータプログラムは、呼吸装置に接続された患者における経肺圧( $P_{tp}$ )を決定するための複数のコードセグメントを備える。これらのコードセグメントは、第1の呼気終末陽圧( $P_{EEP}$ )レベルを確立するための第1のコードセグメント33と、目標 $P_{EEP}$ レベルを第1の $P_{EEP}$ レベルからこれとは異なる第2の $P_{EEP}$ レベルへ変化させるための第2のコードセグメント34と、第1の $P_{EEP}$ レベルから始まる第2の $P_{EEP}$ レベルを確立するための第3のコードセグメント35と、第1の $P_{EEP}$ レベル及び第2の $P_{EEP}$ レベルでの呼気終末肺容量( $EELV$ )の差から呼気終末肺容量の変化( $EELV$ )を決定するための第4のコードセグメント36と、呼気終末肺容量の変化( $EELV$ )と第1の $P_{EEP}$ レベル及び第2の $P_{EEP}$ レベルの差( $P_{EEP}$ )とに基づいて経肺圧( $P_{tp}$ )を決定するための第5のコードセグメント37と、を備える。

10

#### 【0058】

前述した $P_{EEP}$ 遷移操作を次に更に詳細に説明する。操作は方法として説明される。この方法は、前述の呼吸装置1及びその制御ユニット105並びに/又はコンピュータプログラムによって実施されてよいことが理解される。

#### 【0059】

呼気終末圧( $P_{EEP}$ )変化に追従する呼気終末容量変化の大きさが $P_{EEP}$ 変化の大きさ及び肺のコンプライアンス(compliance)によって決定される、即ち $P_{EEP}$ 変化の間の経肺圧 $P_{tp}$ 変化が $P_{EEP}$ 変化に等しいとの仮定に基づいて、経肺圧の直接的測定の方法を次に説明する。

20

#### 【0060】

呼気終末圧レベルの段階的变化( $P_{EEP}$ )は、呼気終末肺容量の変化 $EELV$ をもたらす。

#### 【0061】

この関係において、優先的な方法は、第1及び第2の $P_{EEP}$ レベルの間での吸気1回換気量及び呼気1回換気量の累積差を測定することによる $EELV$ のスパイロメトリ決定(spirometric determination)を用いることであり、即ち等しい吸気及び呼気容量の第1の $P_{EEP}$ レベルから第2の $P_{EEP}$ レベルまで、吸気1回換気量及び呼気1回換気量の平衡が達する。これは、呼吸装置1の吸気流量トランスデューサ112及び呼気流量トランスデューサからの測定信号を用いることによって実施される。

30

#### 【0062】

図4は $P_{EEP}$ のそのような変化及び結果としての経時的な容量変化の例を示すグラフ4である。図示される例においては、第2の $P_{EEP}$ レベルは第1の $P_{EEP}$ レベルよりも低い。模式的なグラフ4は、時間 $t$ の経過に伴う吸気(実線)及び呼気(破線)1回換気量測定101を示している。曲線セグメントa~fは、次の呼吸周期の呼気フェーズの呼気流セグメントのための参照符号である。 $P_{EEP}$ 変化に先立ち呼気フェーズaが示されている。 $P_{EEP}$ の放出(図において $P_{EEP}$ 矢印で示される)の後の呼気フェーズは、呼吸装置1の支援された且つ/又は制御された機械的な換気、ここでは容量制御された換気の間の曲線セグメントb、c、d、e及びfで示されている。

40

#### 【0063】

$P_{EEP}$ 放出の後呼気容量が新たな平衡で安定化するまでの呼気容量の増加の和( $b - a + c - a + d - a + f - a$ )は、(a)での $P_{EEP}$ 放出の前の呼気容量と実質的に同じである。この和は、2つの $P_{EEP}$ レベルの間での呼気終末肺容量 $EELV$ の差に等しい。

#### 【0064】

$P_{EEP}$ を第1のレベルからこれよりも高い第2のレベルまで増加させた場合の $EELV$ の増加は、対応して計算される。

#### 【0065】

50

代替的に又はこれに加えて、 $EELV$ は多くの他の方法によって決定することができ、例えば $PEEP$ 変化の前後での $CT$ スキャン、 $PEEP$ 変化の前後での不活性ガス希釈技術による、呼吸器インダクタンスプレチスモグラフィー(respiratory inductive plethysmography) ( $RIP$ )による若しくは電気インピーダンストモグラフィ(electric impedance tomography) ( $EIT$ )による $FRC/EELV$ 測定、又は任意の他の適切な方法がある。

#### 【0066】

$PEEP$ 変化の後の第1の呼吸の後の呼気終末容量増加は

$$PEEP \times CTOT = V_1$$

であり、ここで $CTOT$ は肺のコンプライアンス $CL$ 及び胸壁/横隔膜のコンプライアンス $CCW$ の合計のコンプライアンスであり、対応する新たな呼気終末経肺圧は

$$PEEP \times CTOT / CL = P_1$$

である。

#### 【0067】

$PEEP$ 変化の後の第2の呼吸の後の呼気終末容量増加は

$$(PEEP - P_1) \times CTOT = V_2$$

であり、 $P_1$ からの対応する呼気終末平均経肺圧増加は

$$V_2 / CL = P_2$$

である。

#### 【0068】

続く呼吸の間、肺容量の変化及び呼気終末圧の変化が同様に続き、また呼吸毎の容量及び圧力の変化は、呼気終末経肺圧が $PEEP$ 増えるまで漸近的に減少する。

#### 【0069】

次に、 $PEEP$ におけるステップ増加に追従する肺充填の経過の種々の段階を示す圧力/容量グラフである図5A~5Fを参照して、 $PEEP$ の第2のレベルを増大させる例を論じる。

#### 【0070】

例においては、患者の $CTOT$ は40、 $CCW$ は95、 $CL$ は67 ml / cmH<sub>2</sub>Oである。図5A~5Fにおいて、呼吸器系全体の経過は $CTOT$ にて線50により示されており、胸壁経過は $CCW$ にて線51により示されており、肺経過は $CL$ にて線52により示されている。

#### 【0071】

図5Aを参照すると、1回換気量が400 ml、気道内圧が10 cmH<sub>2</sub>O、呼気終末圧( $PEEP$ )が0 cmH<sub>2</sub>Oでの換気が示されている。換気胸壁圧変化( $PCW$ )は4 cmH<sub>2</sub>Oより僅かに大きく、結果として換気経肺圧の差( $P_{tp}$ )は6 cmH<sub>2</sub>Oより僅かに小さい。

#### 【0072】

図5Bを参照すると、人工呼吸器において第1の $PEEP$ レベル0 cmH<sub>2</sub>Oから第2の $PEEP$ レベル6 cmH<sub>2</sub>Oまで $PEEP$ レベルを変化させた後の第1の吸気は、肺を $6 \times 40 = 240$  ml ( $PEEP \times CTOT$ )だけ膨らませ、また肺圧の変化は肺コンプライアンスで除された肺容量の変化 $240 / 67 = 3.6$ であるから、肺圧を3.6 cmH<sub>2</sub>Oだけ増加させる。経肺圧は肺圧と同じレベルに増加する。

#### 【0073】

図5Cを参照すると、第2の吸気は肺を $(6 - 3.6) \times 40 = 96$  mlだけ膨らませる(次の $PEEP$ レベル平衡まで経肺圧として残る)。経肺圧は $96 / 67 = 1.4$  cmH<sub>2</sub>Oだけ増えることになる。

#### 【0074】

図5Dを参照すると、新たな平衡に達するまで、即ち肺のコンプライアンス(67 ml / cmH<sub>2</sub>O)及び $PEEP$ 増加の大きさ(6 cmH<sub>2</sub>O)によって決定されるだけの容量、この例では400 mlが加えられるまで、続く複数回の呼吸が肺を膨らませ続けるこ

10

20

30

40

50

とになる。

【 0 0 7 5 】

図 5 E を参照すると、新たな P E E P レベル  $6 \text{ cm H}_2\text{O}$  で容量 / 圧力平衡に達した後の第 1 の呼吸が示されている。当該 P E E P レベルでの全経肺圧は  $P_{tp} + P_{EEP}$  であり大気圧よりも高い。

【 0 0 7 6 】

図 5 F を参照すると、新たな肺容量レベルでの換気が示されており、第 2 及び第 1 の肺容量の肺容量差と第 2 及び第 1 の P E E P レベルの呼気終末圧差との比は、 $EELV / P_{EEP}$  であることが示されており、これは肺コンプライアンス  $CL$  に対応する。

【 0 0 7 7 】

このように肺コンプライアンス  $CL$  は  $EELV / P_{EEP}$  として決定される。

機械的換気の間全呼吸器系駆動圧 ( $P_{aw}$ ) は、吸気終末休止の間の気道内圧  $P_{aw}$  と呼気終末圧との差である。

$$P_{aw} - P_{EEP} = P_{aw} \dots (1)$$

吸気の終末及び呼気の終末の経肺圧の差 ( $P_{tp}$ ) は、吸気の終末及び呼気の終末の間での全呼吸器系駆動圧 ( $P_{aw}$ ) と胸壁圧差 ( $P_{CW}$ ) との差である。

$$P_{tp} = P_{aw} - P_{CW} \dots (2)$$

全呼吸器系コンプライアンス ( $CTOT$ ) は、全呼吸器系駆動圧、即ち上述の気道圧差  $P_{aw}$  に対する 1 回換気量  $V_T$  の比である。

$$CTOT = V_T / P_{aw} \dots (3)$$

胸壁コンプライアンス ( $CCW$ ) は、複数 / 胸壁圧差  $P_{CW}$  に対する 1 回換気量  $V_T$  の比である。

$$CCW = V_T / P_{CW} \dots (4)$$

肺コンプライアンス ( $CL$ ) は、経肺圧の差に対する 1 回換気量  $V_T$  の比である。

$$CL = V_T / P_{tp} \dots (5)$$

剛性、エラスタンス ( $E$ ) はコンプライアンスの逆数である。

$$ETOT = 1 / CTOT \dots (6)$$

$$ECW = 1 / CCW \dots (7)$$

$$EL = 1 / CL \dots (8)$$

肺エラスタンスは全呼吸器系エラスタンスと胸壁エラスタンスの差である。

$$EL = ETOT - ECW \dots (9)$$

【 0 0 7 8 】

換気呼吸の間、安定した P E E P レベルでは、肺のエラスタンス又はコンプライアンスは、食道内圧を測定することなしには決定することはできないし、そして次いで全呼吸器系剛性と胸壁 / 横隔膜剛性の差として単に間接的に計算されるだけである。

【 0 0 7 9 】

〔経肺圧〕

第 2 の P E E P レベルの  $CTOT$  に等しい第 1 の P E E P レベルでの  $CTOT$  は、肺コンプライアンスが既存の圧力範囲において線形であることを示すので、経肺圧は次のように計算することができる。

$$P_{tp} = P_{aw} \times EL / ETOT \dots (10)$$

通常、特に肺の機械的特性、更には胸壁及び横隔膜の機械的特性は、第 1 及び第 2 の P E E P レベルの間での  $CTOT$  の変化によって示されるように、2 つの P E E P レベルの間で変化し得る。そのような変化が第 1 及び第 2 の P E E P レベルの間で  $CTOT$  に検出されると、変曲点及び偏向点 (inflection and deflection points) を以下のようにして決定又は計算することができる。

具体例において、所定の 1 回換気量では、2 つの P E E P レベルの間での経肺圧の差は次のようにして計算され得る。

$$P_{tp} = (P_{aw1} + P_{aw2}) / 2 \times EL / ETOT \dots (11)$$

ここで、 $P_{aw1}$  は吸気プラトー圧から第 1 の P E E P レベルでの呼気終末圧を減じ

10

20

30

40

50

たものであり、また  $P_{aw2}$  は吸気プラトー圧から第2のPEEPレベルでの呼気終末圧を減じたものである。

従って、PEEPにおけるステップ変化に続く呼吸毎の容量増大の合計が、PEEP変化に等しい経肺圧の増大に起因する全肺容積変化であり、肺コンプライアンスは次のようになる。

$$CL = EELV / PEEP \dots (12)$$

【0080】

PEEPは第1及び第2のPEEPレベルでの呼気圧トランスデューサ133の測定から直接的に決定される。 $EELV$ もまた、望ましくは呼吸装置の流量トランスデューサの測定に基づくスパイロメトリによる上述したスパイロメトリ測定から決定可能である。従って、(12)式から決定される $CL$ を用いて、 $P_{tp}$ が(10)式から決定される。実施形態において、 $P_{aw}$ は、呼吸装置、即ち吸気圧トランスデューサ113の測定から有利に決定される。また(3)及び(6)式を参照すると、 $ETOT$ は、呼吸装置、即ち吸気流量トランスデューサ112及び呼気圧トランスデューサ113の測定から決定される。このように、 $P_{tp}$ は、食道内圧を測定する必要性なしに、これらの計算に基づいて決定される。(12)式による等の $CL$ の決定及びこれに伴う $P_{tp}$ の決定は、従来は、このように有利で、便利で、患者に安全で且つコスト効率的な方法では不可能であった。

【0081】

〔非線形P/V曲線の下部及び上部変曲点の識別〕

上述したように、PEEPを変化させた後のPEEPレベルでの $CTOT$ が、当該変化前の第1のPEEPレベルでの $CTOT$ から変化した場合、このことは、肺及び/又は胸壁のコンプライアンスが非線形であることを示している。コンプライアンスの変化のレベルのより正確な識別、即ち第2のPEEPレベル $CTOT$ が増加した下側変曲点のより正確な識別は、より小さいPEEPレベル変化をもたらすこと及び/又は1回換気量を低減することにより行われてよい。第2の $CTOT$ が第1のPEEPレベルに対して減少した上側偏向点は、同様にしてより正確に識別され得る。小さいPEEPステップ及び/又は小さい1回換気量を(11)式と組み合わせることにより、全肺気量(total lung capacity)にわたり肺に対する圧力・容量曲線を識別することが可能である。

【0082】

実施形態において、PEEPレベル間で $CTOT$ が変化する場合、即ち非線形条件が存在する場合、第1のPEEPレベルでの経肺圧( $V_{tPEEP1}$ )は、段階的に得られる

$EELV$ の合計( $EELV$ )が第1のPEEPレベルでの1回換気量( $V_{tPEEP1}$ )に等しくなるか又は近くなるまで、即ち  $EELV = V_{tPEEP1}$  になるまで、PEEPにおける段階的増加が行われる手順によって識別される。この  $EELV$  が得られるPEEPレベルを肺コンプライアンスPEEP( $PEEP_{CL}$ )と称する。第1のPEEPでの1回換気量に対する肺コンプライアンス $CL_{V_{tPEEP1}}$ は、

$$CL_{V_{tPEEP1}} = EELV / (PEEP_{CL} - PEEP1)$$

として計算され、また第1のPEEPレベルでの1回換気量の経肺圧は、

$$P_{tp_{V_{tPEEP1}}} = P_{aw} \times E_{L_{V_{tPEEP1}}} / ETOT_{V_{tPEEP1}} \dots (13)$$

として計算される。

【0083】

バロ・ボロトラウマ(baro- and volotrauma)を回避する制限等、患者の安全性の面から使用が可能とみなされる最高PEEPレベル( $PEEP_{PEAK}$ )での1回換気量では、このPEEPレベルを超える $CL$ ( $CL_{PEAK}$ )それ自体は測定することができない。しかし、2番目に高いPEEPレベルでの $CTOT$ ( $CTOT_{SH}$ )が、吸気終末容量差に関連する最高PEEPレベルでの1回換気量における $CTOT$ ( $CTOT_{PEAK}$ )として2番目に高いPEEPレベルと最高PEEPレベルとの間で測定される  $EELV$  に関係するとの前提に基づき、吸気終末肺容量の差( $EILV$ )を推定することができ、

即ち

$$CTOT_{SH} / EELV = CTOT_{PEAK} / EILV$$

であり、この式は

$$EILV = CTOT_{PEAK} \times EELV / CTOT_{SH} \dots (14)$$

と変形され、また、 $CL_{PEAK}$  は、 $PEEP_{PEAK}$  及び  $PEEP_{SH}$  での  $Paw$  の差 ( $Paw_{PEAK} - SH$ ) を、 $PEEP$  変化により得られる 経肺圧 における対応する変化とみなすことによって計算することができ、即ち

$$CL_{PEAK} = EILV / Paw_{PEAK} - SH \dots (15)$$

又は

$$CL_{PEAK} = EILV / PEEP_{PEAK} - SH$$

であり、ここでは  $Paw_{PEAK} - SH$  又は  $PEEP_{PEAK} - SH$  の最大圧力差が計算のために選ばれる。次いで最高  $PEEP$  レベルでの 経肺圧  $Ptp_{PEAK}$  は、(10) 式により次のように計算される。

$$Ptp_{PEAK} = Paw_{PEAK} \times EL_{PEAK} / ETOT_{PEAK} \dots (16)$$

【0084】

図6は非線形コンプライアンス条件を伴う患者の例の模式的な圧力/容量グラフであり、上述したシステム及び方法を実施する場合の例示として示されている。

【0085】

図6は線形の胸壁コンプライアンス(ここでは  $100 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O}$ ) 及び非線形の肺コンプライアンスを伴う患者の模式的なグラフ7を示しており、非線形の肺コンプライアンスに関して、 $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  未満では  $CL$  は  $26 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O}$ 、下側変曲点70があり、 $5 \sim 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  では  $CL$  は  $66 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O}$ 、また  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  を超えると  $CL$  は  $26 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O}$ 、そして上側変曲点71がある。対応する全コンプライアンス値は3つの範囲でそれぞれ20、40及び  $20 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O}$  である。

【0086】

ゼロ  $PEEP$  での1回換気量の間の 経肺圧 の正確な決定のために、 $PEEP$  は、 $EELV$  が1回換気量 ( $450 \text{ ml}$ ) に等しくなるまで増大させられるべきであり、このことは、この例では  $PEEP$  を  $9 \text{ cmH}_2\text{O}$  よりも僅かに大きくすることによって達成されている。最高安全  $PEEP$  レベルでは、経肺圧 は、7及び  $12 \text{ cmH}_2\text{O}$  での1回換気量の間での吸気終末肺容量差 ( $EILV$ ) の決定により計算することができ、これは(14) 式に従って次のように計算される。

$$EILV = 26 \times 340 / 40 = 221 \text{ ml} (= CTOT \times EELV / CTOT)$$

この容量変化の原因となる 経肺圧 の変化は、 $PEEP$  における12及び  $7 \text{ cmH}_2\text{O}$  での1回換気量の  $Paw$  における差  $= 17.5 - 11.4 = 6.1 \text{ cmH}_2\text{O}$  である。

最高  $PEEP$  レベルでの1回換気量の  $CL$  は、(15) 式に従い次のように計算される。

$$221 / 6.1 = 36 \text{ ml} / \text{cmH}_2\text{O} \quad (CL = EILV / PEEP)$$

当該1回換気量の 経肺圧 は、(16) 式に従い次のように計算される。

$$17.5 \text{ cmH}_2\text{O} \times 26 / 36 = 12.6 \text{ cmH}_2\text{O} \quad (Ptp = Paw_{PEEP12} \times EL_{PEEP12} / ETOT_{PEEP12})$$

【0087】

〔胸壁/横隔膜エラストランス ( $ECW$ ) の間接的決定〕

全呼吸器系剛性  $ETOT$  及び肺剛性  $EL$  は両方とも上述した方法により決定され、胸壁/横隔膜の剛性は、

$$ECW = ETOT - EL \dots (17)$$

として間接的に決定され得る。

この計算は、 $ETOT$  の過小評価が  $EL$  の過大評価をもたらすので、 $ETOT$  が得られた条件に敏感である。これを避けるために、 $ETOT$  は真の静的条件下で測定されてよく、即ち吸気終末圧及び呼気終末圧は両方とも、粘弾性力を解放して本来の  $PEEP$  を識別するための相当時間 ( $> 4$  秒) の吸気終末/呼気終末休止の後に測定されるべきである。

10

20

30

40

50

## 【0088】

図7は異なるPEEPレベルでの呼吸器系（COT）及び胸壁（CCW）全体の圧力／容量グラフ6である。呼吸器系及び胸壁全体の換気P／V曲線の模式的なグラフ6が0、10、20及び30cmH<sub>2</sub>OのPEEPで示されている。肺のP／V曲線は呼吸器系及び胸壁全体のP／V曲線の差からなるので、換気P／V曲線の始点は肺のP／V曲線に沿って位置する。肺コンプライアンスはEELV／PEEPとして決定され、この例では750／10＝75である。

## 【0089】

上述した方法に従い決定された経肺圧（Ptp）に基づきPEEPレベルをオンライン調節する方法は、肺を損傷から保護するためのより低い経肺圧の場合にPEEPをより低く制限することを備える。

10

## 【0090】

不健全な肺においては、多少の肺胞が虚脱していることがある。そのような虚脱した肺胞においては、ガスが肺胞に入り又はそこから出ることができないので、虚脱した肺胞を通してのガス交換が阻害される。人工呼吸器1は、血液への適切な酸素供給を提供するために、より高濃度の酸素を供給することができる。加えて又は代替的に、人工呼吸器1は、気道開口を維持するために、上述のように決定された経肺圧に基づく調節された呼気終末陽圧（PEEP）を供給することができる。例えば経肺圧を増大させることによって、虚脱した肺胞は回復を開始することになる。虚脱した肺胞が開通し始めると、それらは再び肺胞ガス交換に利用可能になり、そして回復が生じる圧力は臨界開口圧と称される。PEEPレベルは、上述したように下側変曲点を識別することによって、呼気の間の虚脱を抑えるように選択される。過膨張が回避されるような経肺圧に増大することが防止される。過膨張は不所望な肺組織の損傷を生じさせる可能性があるため、過膨張は患者にとって危険であることがある。

20

## 【0091】

従って、上述したPEEPのステップ操作を繰り返すことによって、所望の経肺圧に調節し、これを制御することができる。

## 【0092】

前記呼吸装置を第2モードの動作（PEEPステップ）に設定することは、前記呼吸装置のユーザインタフェースから選択可能であってよい。制御ユニットは、当該ユーザ開始に際して前記経肺圧を自動的に決定するように構成されてよい。更に、当該自動的決定は、前記装置による前記患者の支援された且つ／又は制御された換気の間になされてよい。この自動的決定は、前記支援された且つ／又は制御された換気の間に間欠的になされてよい。前記操作は所定の時間間隔でなされてよい。

30

## 【0093】

経肺圧を決定することが可能になる前の第2モードの動作における呼吸サイクルの数は、少なくとも1である。PEEPがそれ自身を望ましいPEEPに調節して平衡に近づけば近づくほど、決定される値は正確になる。従って、第2モードの動作においては、特定の状況下では1回の呼吸で十分なことがある。通常、第2モードの動作は、経肺圧が計算され若しくは決定され又はそれにより提供される前に複数の呼吸サイクルで行われることになる。

40

## 【0094】

〔換気のための動物研究〕

ここに説明される経肺圧決定の実現可能性、効果及び効率を実証するために、動物研究が行われた。PEEPの段階的な増大の肺容量及び食道内圧に対する効果が呼吸毎に解析された。測定原理の実証に加えて、PEEPによる肺及び胸壁の機構の肺膨張への影響が解析された。経肺圧決定の効果及び効率の根拠となる生理学的及び解剖学的関係の説明も以下になされる。測定のための生理学的背景は、内側及び外側胸膜の間での結束により肺がその萎縮に抗して胸腔の内側容量へ引き出され且つ胸壁が釣り合いのとれた圧力／容量レベルまで引き込まれるという現象であることを見出されている。大気圧の呼気終末圧では、

50

気道内圧がゼロにもかかわらず、陽経肺圧がもたらされる。上述したように、肺コンプライアンスは $DEELV / DPEEP$ として決定され、また経肺圧は気道内圧と全呼吸器コンプライアンスの積を肺コンプライアンスで除すことで計算される。以下、この方法を「肺バロメトリ(Lung Barometry)」と称する。

#### 【0095】

研究は麻酔され犠牲になったブタに対して行われ、また生体外で(ex vivo)行われた。気管内圧及び食道内圧は、スパイロメトリにより累積吸気・呼気1回換気量差として決定された呼気終末肺容量において測定され、そして変化させられた。研究は、腹部負荷を変化させながら異なるPEEPステップ及び体位で行われた。

#### 【0096】

研究は、スウェーデン、ヨーテボリにある動物実験倫理審査委員会(the Committee for Ethical Review of Animal Experiments in Gothenburg, Sweden)によって承認され、国立衛生研究所(National Institutes of Health)ガイドラインに従って行われた。14匹のブタ(28~33kg)が研究された。麻酔のため、被験動物は、15mg/kgケタミン(カテラー、パークデイビス、スウェーデン(Ketalar, Park-Davis, Sweden))及び0.3mg/kgミダゾラム(ドルミカム、ロッシュ、スイス(Dormicum, Roche, Switzerland))を用いて筋肉注射で前投与された。全身麻酔が6mg/kgペントバルビタールナトリウム(アポテクスボラゲ、スウェーデン(Apoteksbolaget, Sweden))で誘発された後、4mg/kg及び25µg/kgフェンタニル(フェンタニルファーマリンク、ファーマリンク、スウェーデン(Fentanyl Pharmalink, Pharmalink, Sweden))の点滴が1時間毎になされた。筋肉弛緩は0.15mg/kgパンクロニウム(パビュロン、オルガノン、スウェーデン(Pavulon, Organon, Sweden))の急速静注により達成された。ブタは8mm気管内チューブ(endotracheal tube)(ETT)を挿管された。機械的換気は、サーボ300人工呼吸器(シーメンス・エレマ、スウェーデン)(Servo 300 ventilator (Siemens-Elima, Sweden))を用いて容量制御モード(volume-controlled mode)(VCV)、TV10ml/kg及び吸気酸素割合0.21で行われた。

#### 【0097】

気管気道及び食道内圧はETTを経由して導入される圧力線を介して測定され、圧力線は血管内測定用の標準圧力レセプタ(PVBメディジンテクニク、ドイツ(PVB Medizin technik, Germany))に接続された。食道内圧は、食道の下部に位置決めされたバルーンカテーテルで測定された。正確な位置決めは、「食道バルーン技術の有効性を評価するための方法」(Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique, Am Rev Respir Dis. 1982 Nov;126(5):788-91)に従う胸郭圧縮試験により検証された。換気の流量及び容量は、AS/3マルチモジュールモニタ(GEヘルスケア、ヘルシンキ、フィンランド(GE Healthcare, Helsinki, Finland))に接続されたDライト・サイド・ストリーム・スパイロメータ(D-lite side stream spirometer)を伴うYピースで測定された。

#### 【0098】

電気インピーダンストモグラフィ(EIT)のために、16個の電極を伴う弾性ベルトが胸壁の周りに配置され、EITデバイス(ドレイガー、ドイツ(Drager, Germany))に接続された。5mA、50kHzの電流の適用によりEITデータが生成され、隣接電極対間の電位差が逐次巡回処理で測定され、全スキャンは25Hzでサンプリングされた。スキャンスライスは5~10cmの推定厚みを有している。電極は第5肋間間隙に対応するレベルに位置決めされた。このレベルは、インピーダンス変化の換気振幅がPEEPの増大に最も影響を受けにくいレベルとして、以前の発見に従って選ばれた。グローバル電気インピーダンス呼気終末レベルは、N<sub>2</sub>ウォッシュイン/ウォッシュアウト(washin/washout)技術で測定されたFRCに対して較正された。換気インピーダンス変化は、1回換気量を100~200mlずつ変化させることにより較正された。

#### 【0099】

呼気終末肺容量(EELV)は、「標準モニタリング装置を用いた臨床での機能残余容

10

20

30

40

50



量の推定：呼気酸素割合の小変化を要する改良窒素ウォッシュアウト／ウォッシュイン技術」(Olegard C et al, "Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction.", Anesth Analg. 2005 Jul;101(1):206-12)に従う窒素ウォッシュアウト／ウォッシュインのための改良技術を用いて測定された。

#### 【0100】

PEEPステップ( PEEP)に追従する呼気終末肺容量増加( EELV)は、新たなPEEPレベルを確立するために必要な呼吸の吸気・呼気1回換気量差の差の付加によりスパイロメトリ的に決定された。この決定はサーボ300スパイロメトリを用いて行われた。また、 EELVは、PEEPステップに追従する呼気終末インピーダンス( Z)の変化を用いて決定された。インピーダンスの変化は、第1及び第2のPEEPレベルでの Z/mlの平均値を用いることによって、mlへ変換された。

10

#### 【0101】

食道内圧における換気変化(tidal variation in esophageal pressure)( PES)は、PSEIP - PSEEとして決定され、ここでPSEIPは吸気終末食道内プラトー圧、PSEEは呼気終末食道内圧である。換気経肺圧変化(tidal transpulmonary pressure variation)( PTP)は PAW - PESとして計算された。

#### 【0102】

全呼吸器系コンプライアンス(CTOT)は、VTを1回換気量差とするとときに、VT / PAWとして計算された。全呼吸器系エラストランス(ETOT)は1 / CTOTとして計算された。胸壁コンプライアンス(CCW)はVT / PESとして計算された。胸壁エラストランス(ECW)は1 / CCWとして計算された。肺エラストランス(EL)はETOT - ECWとして計算され、肺コンプライアンスは1 / ELとして計算された。

20

#### 【0103】

呼吸器系のPEEPステップ誘起の膨張に関連する駆動圧( PAW - PEEP)は、EELV x ETOTとして計算された。呼吸器系のPEEPステップ誘起の膨張に関連する食道内圧の呼気終末増大( PES - PEEP)は、EELV x ECWとして計算された。呼吸器系のPEEPステップ誘起の膨張に関連する経肺圧の呼気終末増大( PTP - PEEP)は、EELV x ETOT - EELV x ECWとして計算された。

30

#### 【0104】

予測される EELVは、 PEEP / EL、 PEEP / ECWとして、及び PEEP / ETOTとして計算された。

#### 【0105】

##### 《実験手順》

##### 〔生体内(In vivo)〕

換気は容量制御モードに設定され、体重当たり1回換気量は10～12ml/kg、呼吸速度は10、吸気時間は30%、吸気終末休止は10%であった。PEEPのステップ増加は0cmH<sub>2</sub>Oから12cmH<sub>2</sub>Oで行われた。呼気1回換気量がゼロPEEPレベルに戻った後、又は80秒より多く経過した後、PEEPは1ステップでゼロcmH<sub>2</sub>Oまで減少させられた。

40

#### 【0106】

この研究の主たる目的は呼吸機構を調べることでありガス交換ではないので、被験動物は次いでペントバルビタールの過剰投与により犠牲にされた。これにより、圧力信号における心臓関連の圧力変化が排除され、生体外呼吸機構肺モデルがもたらされた。

#### 【0107】

##### 〔生体外(Ex vivo)〕

生体外実験手順の継続時間は約120分であった。

1.段階的に1回換気量を基準線250mlから300、500及び700mlまで変化させることによるEIT較正。

50

2. 水平仰臥位にブタを配置。

2 : 1. E I T の 1 回換気量較正。

2 : 2. P E E P を 0 から 4 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

2 : 3. P E E P を 0 から 8 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

2 : 4. P E E P を 0 から 1 2 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

3. 水平仰臥位にブタを配置。

3 : 1. 砂袋加重 8 k g での腹部への負荷。

3 : 2. E I T の 1 回換気量較正。

3 : 3. P E E P を 0 から 4 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

3 : 4. P E E P を 0 から 8 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

10

3 : 5. P E E P を 0 から 1 2 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

3 : 6. 加重除去。

4. 水平仰臥位にブタを配置。

4 : 1. 手術台を角度 3 0 ° で逆トレンドレンプルグ体位に(positioned reverse Trendelenburg)。

4 : 2. E I T の 1 回換気量較正。

4 : 3. P E E P を 0 から 4 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

4 : 4. P E E P を 0 から 8 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

4 : 5. P E E P を 0 から 1 2 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

4 : 6. 手術台を水平位置に戻す。

20

5. E I T の 1 回換気量較正。

6. P E E P を 0 から 1 2 c m H<sub>2</sub> O に上げ、0 c m H<sub>2</sub> O に戻す。

【 0 1 0 8 】

《 結果 》

表 1 は水平位置における基準線での 1 3 生体外ブタ実験に対する肺及び胃壁機構を示す。

【 0 1 0 9 】

【表 1】

水平	ETOT	ECW	ELung	EL/ETOT
P 1	1 4 2. 7	2 0. 0	1 2 2. 6	0. 8 6
P 2	4 3. 9	6. 6	3 7. 3	0. 8 5
P 3	4 1. 1	1 5. 6	2 5. 5	0. 6 2
P 4	5 3. 3	1 6. 3	3 7. 0	0. 6 9
P 5	4 6. 6	2 3. 7	2 2. 9	0. 4 9
P 6	1 0 5. 0	1 2. 0	9 3. 0	0. 8 9
P 7	6 5. 7	1 4. 4	5 1. 3	0. 7 8
P 8	3 5. 6	2 0. 5	1 5. 1	0. 4 2
P 9	8 1. 0	1 5. 4	6 5. 6	0. 8 1
P 1 0	3 6. 0	1 3. 7	2 2. 4	0. 6 2
P 1 1	3 5. 0	1 4. 0	2 1. 0	0. 6 0
P 1 2	7 3. 2	1 8. 7	5 4. 5	0. 7 4
P 1 3	3 7. 9	1 4. 5	2 3. 3	0. 6 2
平均	5 7. 7	1 6. 1	4 1. 5	0. 6 8
±SD	3 1. 0	4. 3	3 0. 0	0. 1 4

表 1（上掲）．基準線、水平位置機構

## 【0 1 1 0】

図 8 を参照すると、水平位置にあるブタ生体外 PEEP 増加に追従する肺の連続的な膨張が示されている。図 8 においては、ゼロ PEEP、逆トレンドレンプルグで全呼吸器系エラスタンス  $41.7 \text{ cmH}_2\text{O/L}$ 、胸壁コンプライアンス  $20.4 \text{ cmH}_2\text{O/L}$ 、肺コンプライアンス  $20 \text{ cmH}_2\text{O/L}$  及び 1 回換気量  $250 \text{ ml}$  のブタについて、PEEP の変化に追従する呼気終末肺容量の呼吸毎増加（EELV）が、0 から約  $12 \text{ cmH}_2\text{O}$  に増大させられる。尚、肺容量の第 1 の呼気ビルドアップは、1 回換気量  $250 \text{ ml}$  に等しい。これに対して、肺容量における計算された第 1 の呼気増加は、 $\text{PEEP} / \text{ETOT}$ 、即ち  $11 / 0.042 = 264 \text{ ml}$  であるべきであった。

## 【0 1 1 1】

図 9 を参照すると、PEEP 増加に追従する第 1 の呼吸の後の EELV の増加は、PEEP ステップに先立ち  $0 \text{ cmH}_2\text{O}$  で測定された全呼吸器エラスタンスを  $\text{ETOT}_{\text{zero PEEP}}$  とするとき、 $\text{PEEP} / \text{ETOT}_{\text{zero PEEP}}$  と  $r^2 = 0.90$  で密接に相関した。図 9 は PEEP を増加させた後の第 1 の呼気の後呼気終末容量増加に関する相関を示している。

## 【0 1 1 2】

図 10 を参照すると、PEEP 変化に追従して生じた EELV に最も近い 1 回換気量での PEEP 変化の前に行われた較正呼吸から得られた気道内圧及び食道内圧において換気量変化から計算される肺エラスタンスを  $\text{EL}_{\text{calvT}}$  とするとき、スパイロメトリを用いて測定された EELV と  $\text{PEEP} / \text{EL}_{\text{calvT}}$  から予測される EELV

との間の相関は、 $r^2 = 0.70$ 、 $y = 1.13x$ であった。図10は、スパイロメトリを用いて測定された呼気終末肺容量変化と肺エラスタンス及びPEEP変化から計算された呼気終末肺容量変化 ( $PEEP/EL$ ) との相関プロットである。

#### 【0113】

PEEPステップに追従する EELVの予測が全エラスタンス (ETOT) の値から行われたとすると、 $PEEP/ETOT$ による予測値は、スパイロメトリ的に測定された EELVの約0.73倍である ( $r^2 = 0.84$ 、 $y = 0.73x$ )。胸壁エラスタンス (ECW) を用いる EELVの予測、即ち  $PEEP/ECW$ によると、予測肺容量変化は、測定された EELVの約2.3倍である ( $r^2 = 0.61$ 、 $y = 2.31x$ )。

10

#### 【0114】

〔PEEP誘起呼吸器系膨張の駆動圧〕

呼吸器系のPEEP誘起膨張の駆動圧は、 $EELV \times ETOT$ として計算された。この累積的な駆動圧は、図11に示されるように新たな呼気終末圧力・容量平衡を確立することに関与する各呼吸の先行する吸気の間と与えられると考えられてよい。図11は仰臥のブタ8におけるPEEPステップ12 cmH<sub>2</sub>Oの間の容量及び駆動圧のグラフである。図11における上側パネルは、呼吸毎の肺容量増大のスパイロメトリ出力波形 (spirometric tracing) を示す。図11の下側パネルにおいて、駆動圧は、吸気気道内圧増加の太線バーによって示されており、これは各呼吸のための肺容量の増大に相関している。

#### 【0115】

〔PEEPステップの間の食道内圧の変化〕

PEEPステップの前後での食道内圧の変化 ( $PES$ ) は実質的に変化せず、ゼロPEEPで  $5.8 \pm 2.2$  cmH<sub>2</sub>O、そして4、8及び12 cmH<sub>2</sub>OのPEEPでそれぞれ  $5.5 \pm 2.2$  cmH<sub>2</sub>O、 $5.1 \pm 1.7$  cmH<sub>2</sub>O及び  $5.1 \pm 1.6$  cmH<sub>2</sub>Oであった。呼気終末食道内圧 ( $PES_{EE}$ ) 増加は、第1の呼気終末肺容量増大及び胸壁エラスタンス  $EELV_1 \times ECW$  に密接に相関した ( $r^2 = 0.80$ 、 $y = 0.87x$ )。

20

#### 【0116】

第1の呼気の後、呼気終末肺容量の継続的な増大にもかかわらず、 $PES_{EE}$ の更なる増加はなかった。水平位置、PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O、EELV 580 mlであった。呼気終末食道内圧は、肺容量の継続的な増大にもかかわらず、第1の呼気の後増加しなかった。

30

#### 【0117】

〔腹部負荷〕

上腹部への8 kgの加重の印加の結果、呼気終末食道内圧 ( $PES_{EE}$ ) は、 $-1.8 \pm 2.1$  cmH<sub>2</sub>Oから  $-1.22 \pm 3.0$  cmH<sub>2</sub>Oに増加した。腹部負荷の結果、肺エラスタンス及び胸壁エラスタンスの両方がそれぞれ  $50.1 \pm 36.5$  及び  $17.1 \pm 4.5$  cmH<sub>2</sub>O/Lから  $65.3 \pm 33.8$  及び  $29.2 \pm 8.9$  cmH<sub>2</sub>O/Lに増大した。全呼吸器系エラスタンスに対する肺エラスタンスの比 ( $EL/ETOT$ ) は、腹部負荷の前に  $0.78 \pm 0.14$ 、後に  $0.70 \pm 0.14$  であった。

40

#### 【0118】

負荷に続いて呼気終末気道内圧の変化はなかったが、PEEP増加に追従して即座に増加した呼気終末食道内圧は、実験シーケンスの間、負荷前レベルまで徐々に戻った。

#### 【0119】

〔逆トレンドレンブルグ効果〕

ブタ頭部を上げる30°の傾斜の結果、呼気終末食道内圧 ( $PES_{EE}$ ) は  $-5.1 \pm 2.2$  cmH<sub>2</sub>Oに低下した。肺エラスタンスは  $50.1 \pm 36.5$  から  $44.5 \pm 23.1$  cmH<sub>2</sub>O/Lに低下した。胸壁エラスタンスは  $17.1 \pm 4.5$  から  $19.9 \pm 4.0$  cmH<sub>2</sub>O/Lに低下した。傾斜の後の全呼吸器系エラスタンスに対する肺エラスタンスの比 ( $EL/ETOT$ ) は  $0.71 \pm 0.1$  であった。

50

## 【 0 1 2 0 】

逆トレンデレンブルグ配置に続いて呼気終末気道内圧の変化はなかったが、即座に増加した呼気終末食道内圧は、実験シーケンスの間、傾斜前レベルまで徐々に戻った。

## 【 0 1 2 1 】

## 《 考察 》

この呼吸器機構の生体外研究においては、呼気終末圧を段階的に上昇させることによる肺容量増大  $EELV$  は、結果として得られる  $EELV$  が 1 回換気量より小さい場合であっても、幾つかの呼吸を伴うことが示された。新たな呼気終末圧力・容量平衡を確立することに関与する呼吸の吸気フェーズの間、肺を膨張させ且つ胸壁を押し出すのに必要な駆動圧が与えられ、そして駆動圧は、容量変化の大きさ及び全呼吸器系のエラストランスから  $EELV / E_{TOT}$  として計算することができる。呼気終末圧食道内圧は、呼気終末肺容量が増大し続けたとしても、 $PEEP$  を増加させた後の第 1 の呼気の後により増加することではなく、そして呼気終末食道内圧は、 $12 \text{ cm H}_2\text{O}$  の  $PEEP$  でも陰圧又は最小の陽圧であった。 $PEEP$  が増加させられると、胸壁  $P / V$  曲線は連続的に左にシフトさせられた。 $PEEP$  増加に追従する  $EELV$  は、 $PEEP$  増加の程度  $PEEP$  及び肺エラストランスから  $PEEP / EL$  として予測可能であると思われる。

10

## 【 0 1 2 2 】

## 〔 呼気終末圧及び容量の呼吸毎ビルドアップ 〕

呼吸器系の  $PEEP$  誘起膨張は、肺を膨張させ且つ胸壁をその新たな呼気終末圧力・容量平衡まで押すのに必要な力で示される。この力、即ち駆動圧は、新たな呼気終末圧及び肺容量平衡のビルドアップに関与する呼吸の各々に先立つ吸気の際に与えられる。このことは特に  $PEEP$  を増加させた後の第 1 の呼気に関して明白であり、この場合、容量は  $PEEP / E_{TOT}$  に密接に関係する。

20

## 【 0 1 2 3 】

呼気終末肺容量増大は呼吸毎に継続し、そして各呼吸は、吸気及び呼気の 1 回換気量の差の駆動圧、即ち肺及び胸壁のエラストランスの換気  $EELV$  倍の駆動圧を有する。従って、新たな圧力・容量平衡を確立するのに必要な駆動圧は、全呼吸器エラストランスの呼気終末肺容量倍における全変化に等しい。 $PEEP$  ステップの駆動圧は、呼気終末肺容量の変化に等しい容量を伴う通常の換気吸気の気道内圧とみなすことができる。

30

## 【 0 1 2 4 】

$PEEP$  増加は、呼気終末肺容量のビルドアップを連続的に減少させる多呼吸 (multi-breath) をもたらす。容量制御換気が用いられた本研究では、吸気 1 回換気量は、 $PEEP$  変化の前から新たな平衡に達するまで一定である。これに対し、呼気の 1 回換気量は、 $PEEP$  増加の経過の間に変化する。 $PEEP$  増加の後の第 1 の呼気 1 回換気量は、先行する吸気よりも小さく、そして全呼吸器系エラストランス ( $E_{TOT}$ ) で除された  $PEEP$  に等しい。続く呼気は、呼気 1 回換気量が吸気 1 回換気量に等しくなり且つ新たな呼気終末圧力・容量平衡に達するまで連続的に増加することになる。

40

## 【 0 1 2 5 】

## 〔 応力適合 (stress adaptation) 〕

研究前膨張は用いられず、そして生体外継続中換気の際にガス交換なしで応力適合が研究された。従って、15 ~ 30 分にわたり極めて時間のかかる適合を研究することができた。特に、呼気終末食道内圧が減少した逆トレンデレンブルグ配置の後及び呼気終末食道内圧が増加した腹部加重印加の後に、呼吸器系の明白な可塑性が示されている (図 8 a, b 参照)。1 回換気量校正並びに  $PEEP$  の増加及び減少を伴う続く実験手順の経過の間 (10 ~ 20 分)、呼気終末食道内圧は、被験動物が傾斜させられ又は腹部加重が印加される前の基準線までゆっくりと戻った。

## 【 0 1 2 6 】

〔  $PEEP$  上昇の間の食道内圧の変化 〕

仰臥配置での絶対食道内圧測定は、食道測定バルーン上への縦隔組織重量の影響によりミスリードする可能性がある。食道内圧は胸腔内圧の代替測定であるから、ゼロ  $PEEP$

50

での呼気終末食道内圧トレースは、平均胸腔内圧として通常報告されている - 5 cmH<sub>2</sub>Oに移行した。12 cmH<sub>2</sub>OのPEEPでも、移行した呼気終末食道内圧は陰圧のままであった。

#### 【0127】

PEEPの増加は呼気終末食道内圧レベルを僅かに変化させただけであり、また食道内圧の絶対増加は、PEEP増加の後の第1の呼気に限定されていた。肺容量の増大及びその結果として胸腔容量の増大は第1の呼気後の何回かの呼吸の間に継続するので、これは驚くべき発見である。このように呼吸器系容量の増大進行中における呼気終末食道内圧の更なる増加がないことは、胸郭及びその筋肉、横隔膜並びに腹腔壁及びその内容物を含む広い意味での胸腔包囲物の特性が、単に降伏することによる容量膨張に適合すること、即ち応力適合に起因していそうである。

10

#### 【0128】

腹部は、仰臥配置では約15 cmの腹背両面高さ(ventro-dorsal height)を有する約10リットルの容量を伴う液体充填容器とみなすことができる。腹部容器の腹部「表面」面積(abdominal the “surface” area)は約7 dm<sup>2</sup>である。PEEPを増加させることにより呼気終末肺容量を0.5 l増大させることで、表面レベルは0.7 cm上昇し、また呼気終末食道内圧は約0.7 cmH<sub>2</sub>O増加する。

#### 【0129】

腹部壁応力適合は腹部表面積の更なる増大をもたらすと思われるので、呼気終末食道内圧は更に小さくなるであろう。腹圧5 mmHgでのPEEPのゼロ及び3 cmH<sub>2</sub>Oにおける呼気終末食道内圧の極めて小さい増加があり、そして腹圧を10 mmHgまで増加しても呼気終末食道内圧の更なる増加はなかった。このパターンは本研究における8 cmH<sub>2</sub>OのPEEPで更に明白であり、腹圧5 mmHgのときに適度な呼気終末食道内圧が結果としてもたらされた。腹圧が10 mmHgに増大させられても呼気終末食道内圧は更には増加せず、このことは、腹部壁が降伏してしまい腹圧が胸腔までは伝達されなかったことを示している。

20

#### 【0130】

##### 〔横隔膜の役割〕

PEEP誘起呼気終末肺容量膨張の結果、横隔膜及び腹腔内容物が極めて小さい胸壁エラストランスの変化で尾方向及び横方向に変位する。本研究では、食道の換気圧力・容量変化は、PEEPステップの増加に伴って胸壁P/V曲線が連続的に左に平行シフトさせられ、また各PEEPレベルのP/V曲線は腹部壁の応力適合に完全に従う概ね同じ傾斜を有していることを示した。このことは、横隔膜筋が自発呼吸の間には維持されていたその基本的呼気終末張力を失い、陽圧換気の間を受動的構造に変わるという事実によって更に支持される。呼気終末張力は、制御された換気の間における胸郭の直径、横隔膜の長さ及び静腹圧によって決定される。自発呼吸の間、横隔膜筋張力、場合によっては特に脚(背)部は、たとえ通常位置から仰臥に位置を変えるときに横隔膜全体が頭蓋方向に変位させられたとしても、従属している横隔膜を腹腔内容物が頭蓋方向へ押すのを防止する。この動きは、自発呼吸している被験体において非従属及び従属領域で概ね等しい。

30

#### 【0131】

制御された換気が開始されると、横隔膜の呼気終末張力は失われ、腹部からの静水圧の力により横隔膜が受動的に伸ばされるのに従って、横隔膜は頭部に向かって動き、また胸郭の腹背両面直径は減少する。頭部に向けた横隔膜の動きは、腹部の静水圧に最もさらされている背部従属領域で最も顕著になるはずであり、そして呼気終末肺容量は主として従属肺領域において減少する。

40

#### 【0132】

##### 〔胸郭の役割〕

胸郭は、呼吸筋、肋間部及び横隔膜の活動のための胸腔及びレバーの弾性的な骨格である。FRCでは、胸郭はFRCより大きい約700 mlの静止位置に向けて外に弾性的に戻ろうとする。一方、FRCでの肺は、その残留容量を下回る約500 ml (FRCより

50

小さい)まで萎縮しようとする(ナンの応用呼吸生理学、第4版、第3章、48頁、バターワース、ハイネマン、1995(Nunn's Applied respiratory physiology, 4<sup>th</sup> edition, chapter 3, page 48. Butterworth, Heinemann, 1995))。これら2つの反対方向の力は、胸腔内平均陰圧に等しい平均陽経肺圧をもたらし、これは通常約5 cmH<sub>2</sub>Oである。肺胞と周囲室の間に圧力勾配がないとしても、肺全体はFRCにあっても広がる。従って、肺は胸腔内で吊るされた状態であり、呼気終末圧の増加により呼気終末肺容量が変化すると、「FRCコンプライアンス」は $EELV / PEEP$ として決定することができる。これは、ゼロより大きい呼気終末圧のどのレベルにおいても、肺が萎縮するのを阻む唯一の力は、人工呼吸器により維持される呼気終末圧であるということに関連している。このことはまた、増加させられたPEEPレベルでも胸壁及び横隔膜が肺にもたれること又は肺を圧迫することを防止するフレームとして胸郭が作用していることを暗示している。PEEP起因の呼気終末肺容量の増大は、胸郭と頭部方向に押し込まれる横隔膜との間に分配されることになるから、胸郭が外に弾性的に戻る力、4リットルを超える呼気終末肺容量のレベル以下に存在すると推定することができる。FRCが2.5 lの場合、最大で4リットルの肺容量の増大は、胸郭を約0.7 l拡大させ、残りの容量は横隔膜を変位させることになる。制御された換気の間、呼気終末肺容量は、仰臥している健康人において0.5 l減少する一方で呼吸器不全の患者ではそれ以上減少し、このことは、胸郭の「外に弾性的に戻る力(spring out force)」を喪失することなしにPEEPが顕著に増加させられ得ることを意味している。我々は、移行した呼気終末食道内圧が僅かな例でのみ高PEEPでも大気圧レベルに達したことを見出した。このことは、呼気終末では肺は胸郭の外に弾性的に戻る力によって吊るされており、また肺が萎縮するのを阻む唯一の力は人工呼吸器の呼気終末圧であることを更に強調している。従って、呼気終末では、胸壁は肺に圧力を与えているとは思われず、人工呼吸器により維持される呼気終末食道内圧のみが肺の萎縮を防いでいる。

#### 【0133】

受動的呼気は、単一区分現象ではなく、急速初期流及び低速最終流を伴う2区分現象(two compartment phenomenon)である。呼気の初期フェーズは伸ばされた組織の萎縮により受動的であるが、後の部分では呼気はゆっくりになり、このことは、呼気の最後の部分の間に胸郭が外に向けて弾性的に戻り又はより大きな容量で停止することによって説明され得る。胸郭直径の増大は横隔膜の受動的な伸びをもたらし、この伸びは腹腔内容物の頭部に向かう動きに対抗することになる。結果として、呼気流量は呼気終末の間に減少してゆき、そして呼気終末での静止状態では、胸郭は外に向けて弾性的に戻る状態になり、また横隔膜は伸ばされ、増加させられたPEEPレベルにおいても陰である胸腔内圧が保たれることになる。

#### 【0134】

(PEEP上昇の間における呼気終末圧変化( $PEEP$ )と肺容量変化( $EELV$ )の関係)

PEEP増加に追従する呼気終末肺容量の増大は、PEEPステップの大きさ及び全呼吸器系コンプライアンスからは予測し得ないということがよく知られている。本研究において全呼吸器系エラストランスで除した呼気終末圧の変化( $PEEP / E_{TOT}$ )として計算される $EELV$ の予測は、PEEPステップに追従するスパイロメトリ的に測定された $EELV$ のたった約半分である予測された容量をもたらし、胸壁エラストランスで除した呼気終末圧の変化( $PEEP / E_{CW}$ )として計算される呼気終末肺容量の変化の予測は、測定された $EELV$ の2倍の予測された容量をもたらし、肺壁エラストランスで除した呼気終末圧の変化( $PEEP / E_L$ )として計算される呼気終末肺容量の変化の予測は、測定された $EELV$ にかなり近い予測された容量をもたらし( $r^2 = 0.70$ )、このことは、第1の呼気の後新たな呼気終末圧力・容量平衡に達するまでも呼気終末経肺圧が呼吸毎に増加し続けているらしいことを示しており、この場合、呼気終末経肺圧の増加は呼気終末気道内圧の変化( $PEEP$ )に等しい。

#### 【0135】

要約すると、PEEPステップに続く10～30分の持続時間を伴うプロセスである応力適合による肺容量の変化を胸壁及び腹部が受け入れるので、PEEPステップは呼気終末食道内圧の最低限のビルドアップを結果としてもたらす。約12 cmH<sub>2</sub>Oのかなり高いPEEPレベルでも、呼気終末食道内圧は陰圧のままである。肺の萎縮に対抗する胸郭の吸気終末の外に弾性的に戻る力の結果として、胸壁及び横隔膜は、広範囲のPEEPレベルにわたって、呼気終末圧力・容量平衡では肺に圧力を与えないし、与えても極めて限定されたものである。胸郭の外に弾性的に戻る力は、呼気最後の部分を保つと共に横隔膜を伸ばし、これにより、従属的な肺への静腹圧の影響が制限される。

【0136】

〔肺モデルアナログ〕

本研究で述べたような呼吸器系の挙動を網羅する肺モデルは、収縮を伴う肺、外に弾性的に戻る力を伴う胸郭、並びに構造的弾力性を有する壁を伴う高速及び低速な腹部水圧区分を包含する必要がある。図12にはそのような肺モデルが示されている。図12は萎縮を伴う肺とFRCで開いた肺を保つ外に弾性的に戻る力を伴う胸郭とを有する模式的な肺モデルを示している。呼気終末肺容量が増大すると、胸郭の垂直直径は増大し横隔膜は伸ばされ、それにより張力が増大し、また腹腔内容物が肺、特に背側部に直接的に押し付けられることが防止される。低速腹部区分の表面は約7 dm<sup>2</sup>であり、0.5 Lに対応する尾側の変位は表面を1 cm未満上昇させ、そしてそのような横隔膜の変位に追従して呼気終末食道内圧（胸腔内圧）は最小限増加することになる。低速区分の体液及び臓器の慣性は、PEEP変化に追従することのみに関与するので、食道内圧の換気変化は高速区分を反映することになる。

【0137】

〔臨床上の意義〕

呼吸器系に関する本研究の成果は、30秒未満の肺活量動員処置(vital capacity recruitment maneuvers)で十分であるとみなされていた従来の想定よりも、動員がもっと時間のかかるプロセスであるということを示している。また、動員処置は胸壁に大きな程度で影響し、肺が動員されるだけでなく、限定された食道内圧増加で胸腔容量を増大させることを可能にする可塑性を有する胸壁もまた、かなりの程度で動員されると言うことができる。PEEP増加は、胸腔が開くことをもたらし、即ち非従属的な肺の拡大のための余地を作る優先的な非従属的部分である横隔膜の尾側の変位をもたらししていると思われる。この意味において、PEEP増加は、先に虚脱した従属的な肺の開口を主としてもたらすのではなく、むしろ既に開いている非従属の肺の拡張をもたらし。

【0138】

潜在的に重要な他の臨床上の意義は、PEEP増加に追従するEELVの増加がPEEPの変化の大きさ及び肺エラスタンスから PEEP/ELとして予測され得るという発見である。相関係数は( $r^2 = 0.70$ )であり、直線の等式は1に近い( $y = 1.13x$ )。応力適合は、PEEPステップの大きさに関係していたし、また特に8及び12 cmH<sub>2</sub>OのPEEPステップで結果の大きなばらつきをもたらし。しかし、我々の結果では、経肺圧におけるPEEP増加誘起の変化は、図13及び図14に示されるように、PEEP誘起のEELVと同じ大きさの1回換気量の換気経肺圧変化に密接に関連するので、肺コンプライアンスは、呼気終末肺容量の変化を測定しそれを呼気終末圧の変化で除することによって、即ち EELV / PEEPによって、食道内圧測定なしに決定可能であることが示された。

【0139】

図13はPEEP変化に追従する EELVと同じ大きさの1回換気量の経肺圧の変化とPEEP変化とを比較する略図である。

【0140】

図14はPEEP変化に追従する EELVと同じ大きさの1回換気量の経肺圧の変化と比較される幾つかのグラフである。腹腔の体液及び臓器の慣性は横隔膜の急速な変位を阻むので、腹部負荷の間、従来の経肺圧は PEEPよりも小さい。これに対して、腹腔

10

20

30

40

50



の体液及び臓器は重力によって尾部方向に変位するので、従来測定された経肺圧は、逆トレンデレンブルグの間 PEEP よりも大きい。

【 0 1 4 1 】

既に公にされた研究からのデータを用いて、我々は、肺が健康な患者並びに中程度の及び深刻な呼吸器不全を有する患者において従来決定された（食道内圧測定使用）肺コンプライアンスの  $\Delta EELV / PEEP$  の決定との比較を行い、以下の表 2 に示されるように、極めて良好な相関（ $r^2 = 0.96$ ）を見出した。

【 0 1 4 2 】

表 2（下記）は ALI を伴う患者における肺コンプライアンス及び PEEP の影響を示しており、急性呼吸不全の間における動員及び脱動員の実験的研究 (Pelosi et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jul 1 ;164(1 ):122-30) からのデータに基づいている。

【 0 1 4 3 】

【表 2】

	PEEP ステップ, cmH <sub>2</sub> O	0-5	5-10	10-15
正常	$\Delta EELV$ , ml	516	515	
	$\Delta EELV / \Delta PEEP$ , ml/cmH <sub>2</sub> O	103	103	
	従来 of CL, ml/cmH <sub>2</sub> O	108	112	
中程度	$\Delta EELV$ , ml	404	403	359
	$\Delta EELV / \Delta PEEP$ , ml/cmH <sub>2</sub> O	81	76	72
	従来 of CL, ml/cmH <sub>2</sub> O	72	76	65
ARDS	$\Delta EELV$ , ml	225	246	280
	$\Delta EELV / \Delta PEEP$ , ml/cmH <sub>2</sub> O	45	49	56
	従来 of CL, ml/cmH <sub>2</sub> O	42	40	38

【 0 1 4 4 】

下記の表 3 を参照すると、肺 ARDS 及び肺外 ARDS を伴う患者からのデータとの経肺圧の比較もまた、 $r^2 = 0.991$  での良好な相関を示した。

【 0 1 4 5 】

【表 3】

PEEP	従来方法			肺バロメトリ		
	EE PTP	Δ PTP	全 PTP	EE PTP	Δ PTP	全 PTP
肺 ARDS						
0	0	14	14	0	16	16
5	4	14	19	5	17	22
10	9	15	23	10	19	29
15	12	18	31	15	20	35
肺外 ARDS						
0	0	10	10	0	13	13
5	3	9	13	5	10	15
10	8	9	16	10	10	20
15	12	8	20	15	9	24

EE = 呼気終末

## 【 0 1 4 6 】

表 3 ( 上掲 ) は、「肺疾患及び肺外疾患による急性呼吸促迫症候群。異なる症候群? (" Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?" Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jul;158(1 ):3-11)」からのデータに基づく従来の及び肺バロメトリによる経肺圧 ( P T P ) を示している。

## 【 0 1 4 7 】

本研究を要約すると、P E E P の増加に追隨して新たな E E L V の連続的なビルドアップがあった。これは数呼吸にわたって生じるプロセスであった。研究の結果、経肺圧決定の実現可能性、効果及び効率が確認された。P E E P 増加は呼気終末肺容量のビルドアップを連続的に減少させる多呼吸をもたらすことが分かった。この容量に達するのに必要な呼吸の回数は、胸壁機構及び肺機構の關係に依存する。より高い肺対胸壁エラストランスで顕著に少ない呼吸が必要とされる。呼気終末圧が増加し続けたとしても、P E E P 増加 ( ステップ ) に追隨する第 1 の呼気の後には呼気終末食道内圧が更に増加することはなかった。

## 【 0 1 4 8 】

肺エラストランスと胸壁エラストランスの釣り合いが、呼吸器系の膨張に含まれる P E E P に明らかな影響を有していると結論付けられる。呼気終末肺容量の増大は、肺エラストランスで除された P E E P ステップの大きさにかなり比例することが観察された。加えて、P E E P 増加は予想されるよりも小さな食道内圧の増加をもたらし、このことは、胸壁及び腹部が、応力適合により及び広範囲の P E E P レベルにわたり肺の萎縮に対抗する前述した胸郭の呼気終末の外に弾性的に戻る力により、肺容量の変化を徐々に受け入れ可能であることを示している。

## 【 0 1 4 9 】

これらの効果は、経肺圧の決定を促し、また人工呼吸器において利用可能なデータのみを用いて臨床設定における肺機構及び胸壁機構を別けるものとして、驚くほどに有利であり注目に値する。

## 【 0 1 5 0 】

以上、特定の実施形態を参照して本発明が説明されてきた。しかし、上述以外の実施形態も本発明の範囲内において同様に可能である。方法をハードウェア又はソフトウェアにより実行する上述とは異なる方法ステップが本発明の範囲内で提供されてよい。本発明の種々の特徴及びステップが、説明される以外の組み合わせで組み合わせられてよい。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図 1】

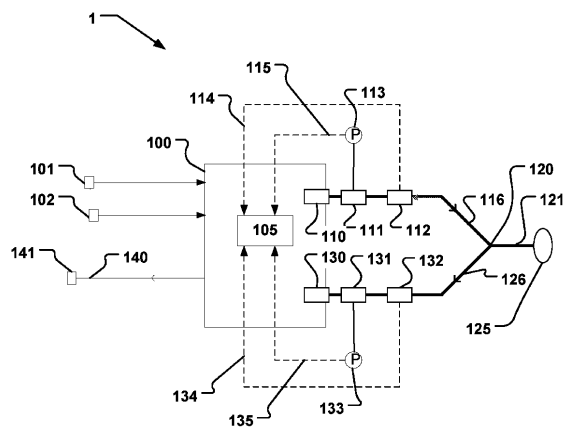


Fig. 1

【図 2】

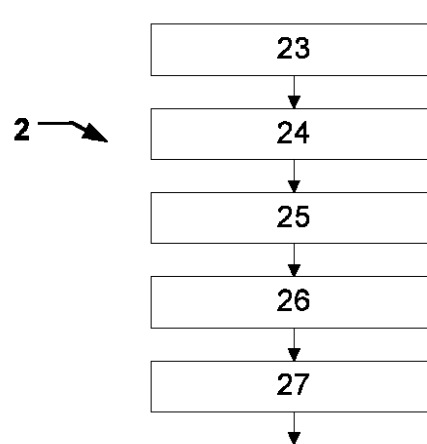


Fig. 2

【図 3】

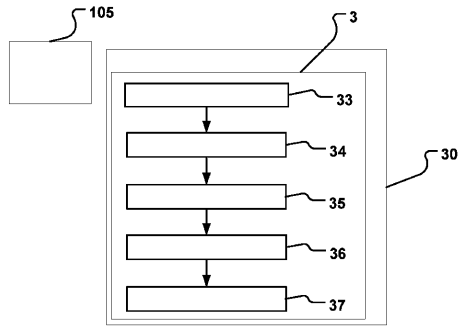
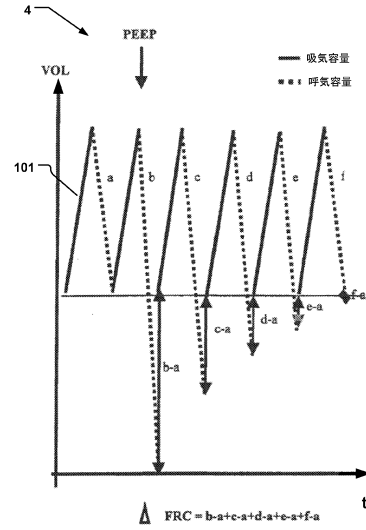


Fig. 3

【図 4】



【図 5 A】

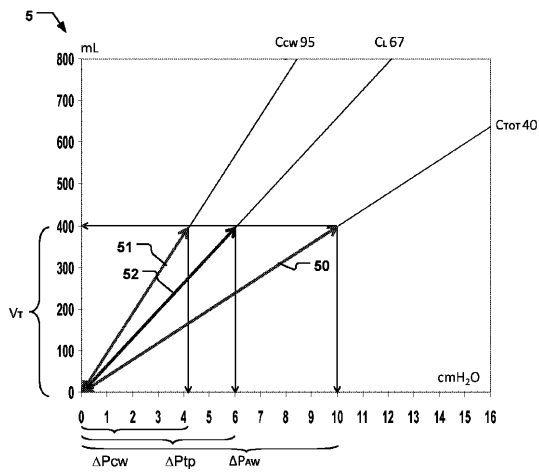


Fig. 5A

【図 5 B】

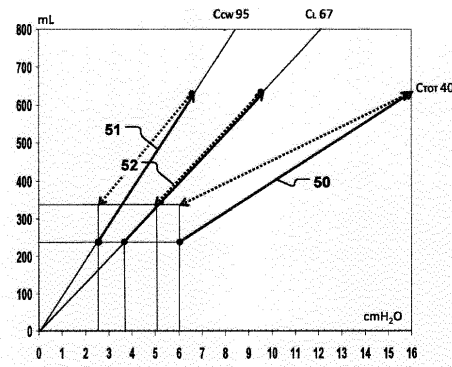


Fig. 5B

【図 5 C】

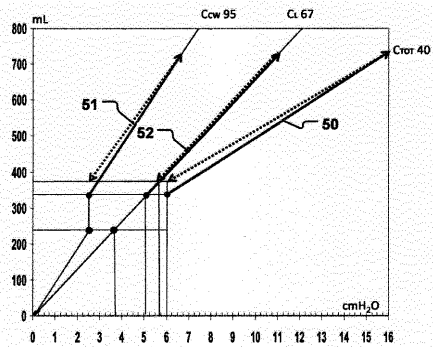


Fig. 5C

【図 5 D】

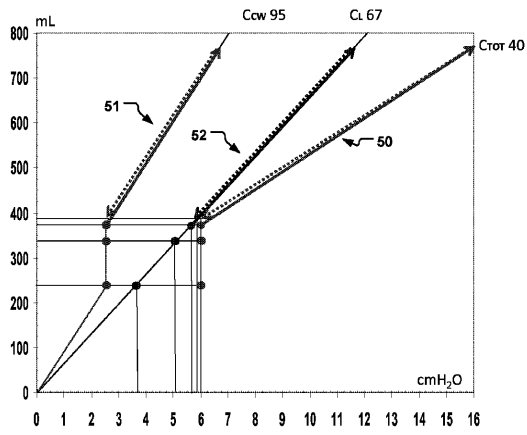


Fig. 5D

【図 5 E】

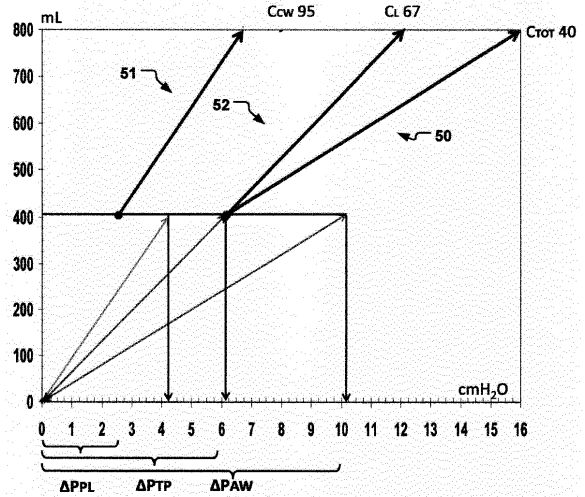


Fig. 5E

【図 5 F】

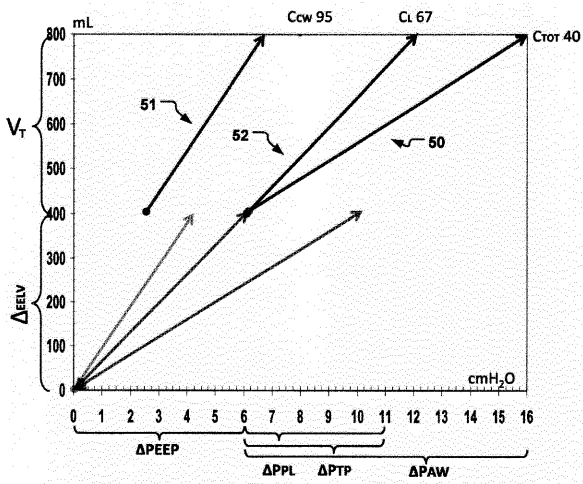


Fig. 5F

【図 6】

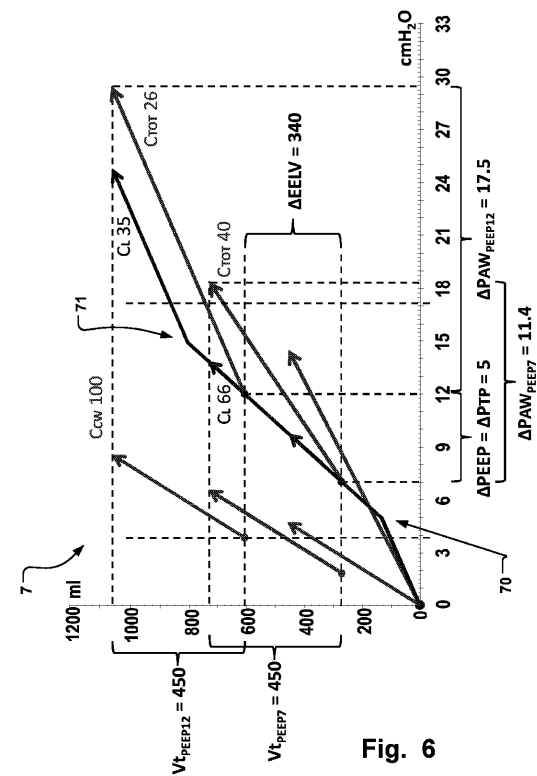


Fig. 6

【図 7】

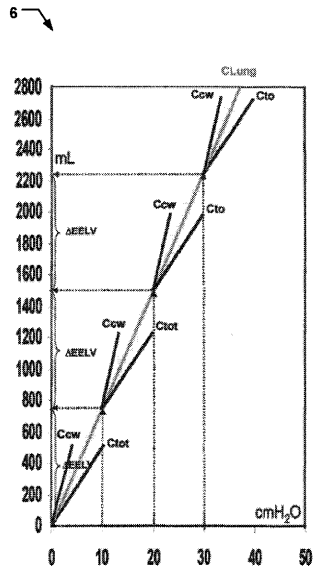


Fig. 7

【図 8】

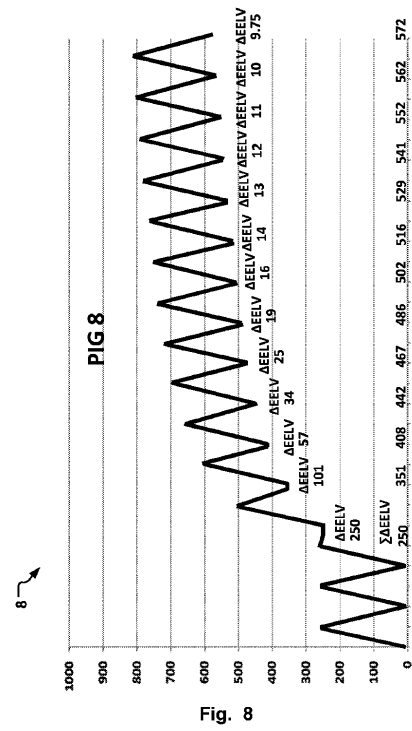
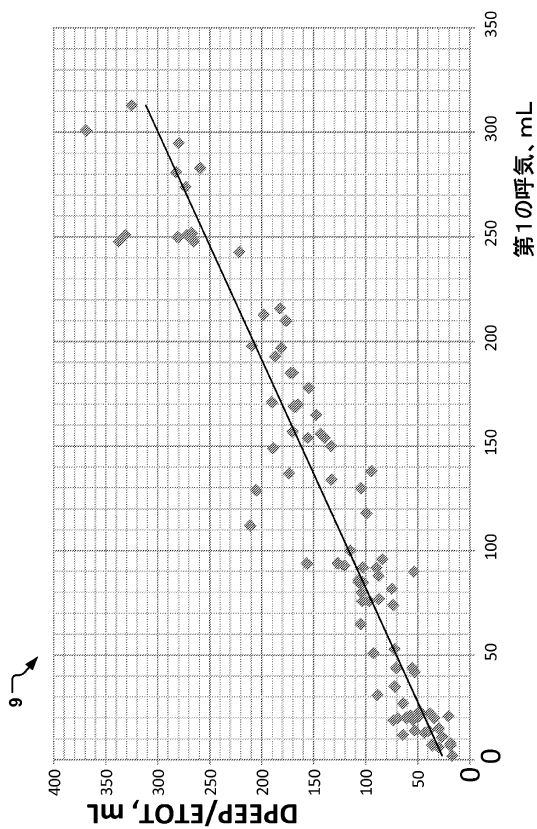


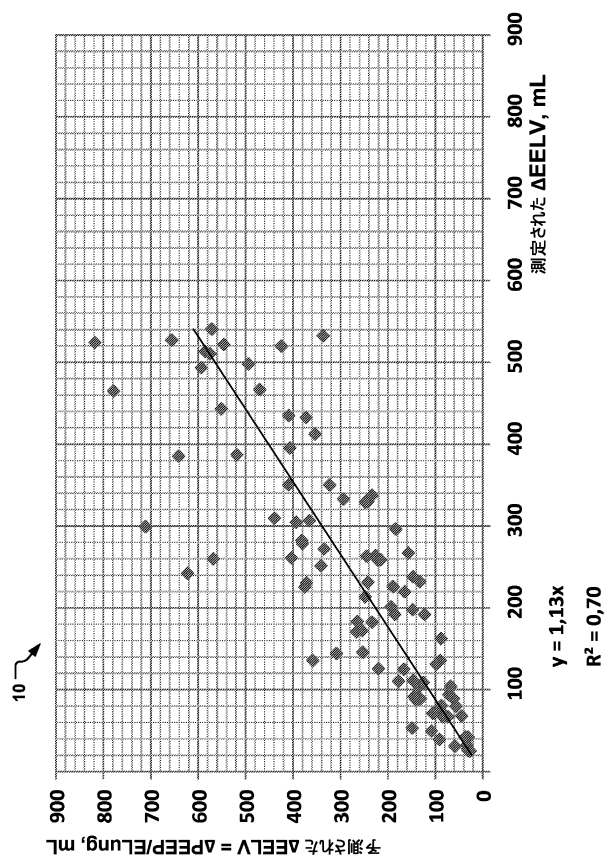
Fig. 8

【図 9】



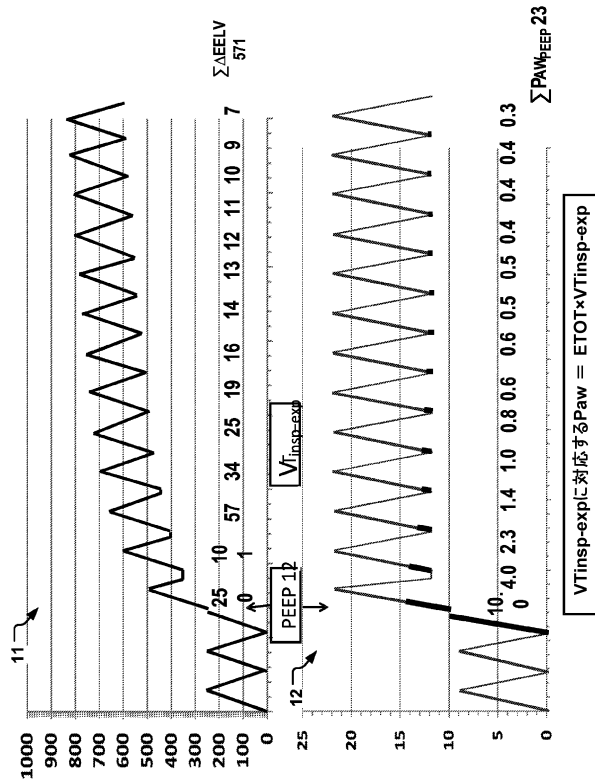
$$Y = 0.92x + 24$$
$$R^2 = 0.90$$

【図 10】

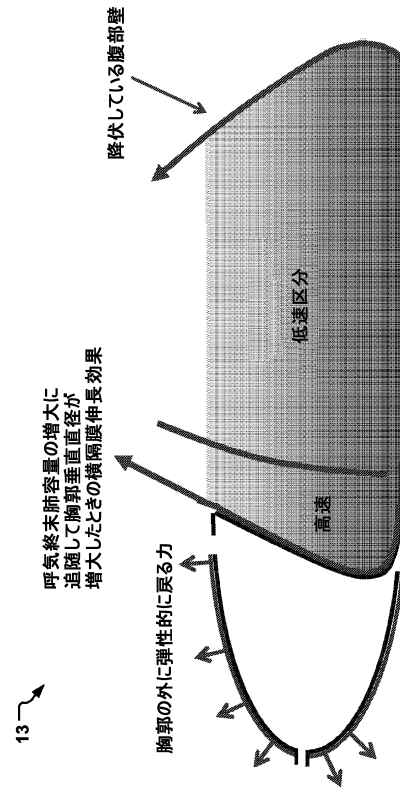


$$Y = 1.13x$$
$$R^2 = 0.70$$

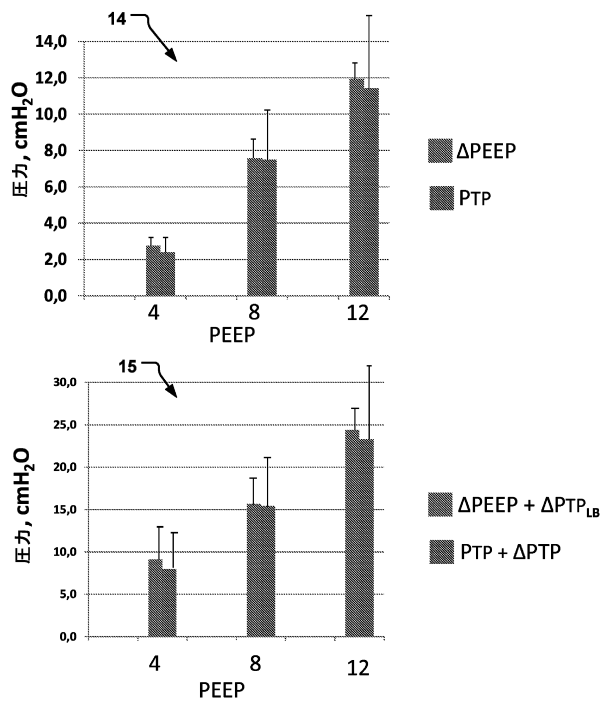
【図 1 1】



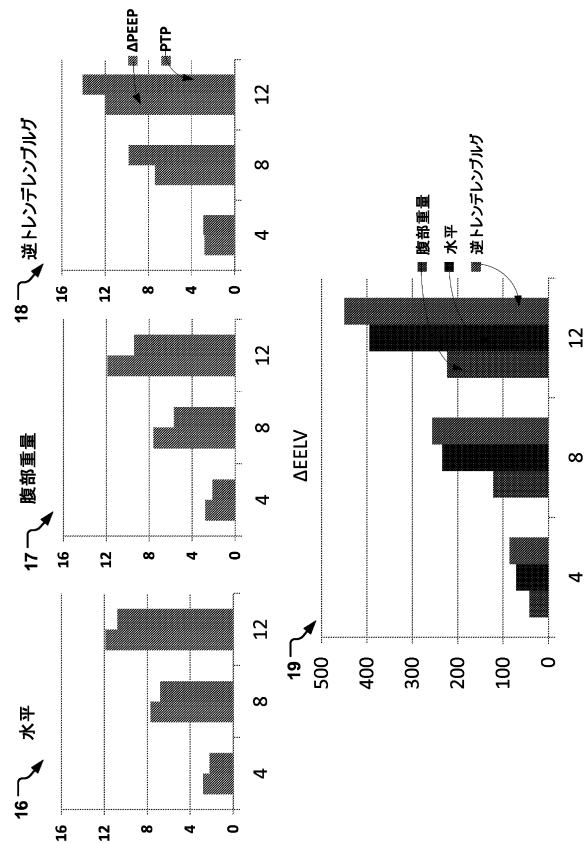
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 10166587.5

(32)優先日 平成22年6月19日(2010.6.19)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(56)参考文献 特開2003-061933(JP,A)

特表2011-529709(JP,A)

特表2009-523505(JP,A)

特表2008-504068(JP,A)

特開平07-265427(JP,A)

特開2010-142594(JP,A)

丸山 一男 他, "急性肺障害における呼吸と肺循環", 人工呼吸 第26巻 第2号, 2009年, 36~41頁

Hopital Calmette et al, "Characterization of respiratory mechanics in mechanically ventilated neonates by using inflation and interrupter methods", Engineering in Medicine and Biology Society, 1992 14th Annual International Conference of the IEEE(volume:6), 1992年10月29日, pp.2413-2414

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/087

A61M 16/00