

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-517618**(P2010-517618A)**(43) 公表日 **平成22年5月27日 (2010.5.27)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/0205 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 B	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0285 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 0 H	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2	
A 6 1 B 5/022 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 3 7 L	
	A 6 1 B 5/02 3 3 2 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)		

(21) 出願番号 特願2009-548246 (P2009-548246)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月4日 (2008.1.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年9月10日 (2009.9.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/000170
 (87) 国際公開番号 W02008/097411
 (87) 国際公開日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
 (31) 優先権主張番号 60/899, 146
 (32) 優先日 平成19年2月2日 (2007.2.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

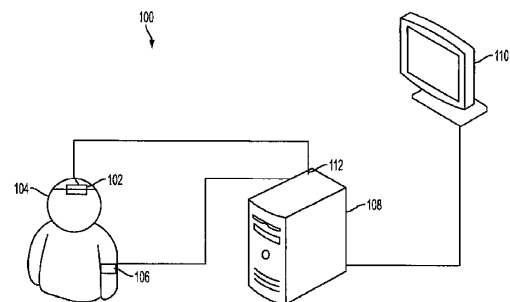
(71) 出願人 398076227
 ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシティー
 アメリカ合衆国、メリーランド州 212
 18、ボルチモア、ノース・チャールズ・
 ストリート 3400
 (74) 代理人 110000877
 龍華国際特許業務法人
 (72) 発明者 ブレーディー、ケン、エム.
 アメリカ合衆国、21202 メリーラン
 ド州、ボルティモア、ノース チャールズ
 ストリート 100 ジョーンズ ホプ
 キンス ユニバーシティー内
 Fターム (参考) 4C017 AA08 AA12 AB06 BC07 BD01
 4C038 KK01 KL05 KL07 KX01
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の脳血管自動調節状態を判断する方法およびシステム

(57) 【要約】

患者の脳血管自動調節機能を診断する方法は、患者の血圧を計測する段階と、血圧を計測する段階と実質的に同時に、患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値を時間領域で相関付ける段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値の相関付けに基づいて、患者の脳血管自動調節状態を判断する段階と、を備える。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の脳血管自動調節機能を診断する方法であって、
前記患者の血圧を計測する段階と、
前記血圧を計測する段階と実質的に同時に、前記患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階と、
前記血圧および前記静脈の酸素含有量の計測値を時間領域で相関付ける段階と、
前記血圧および前記静脈の酸素含有量の計測値の前記相関付けに基づいて、前記患者の脳血管自動調節状態を判断する段階と、を備える方法。

【請求項 2】

前記血圧を計測する段階は、
閾値周波数未満の周波数を有し、時間に依存する血圧変動のみを計測するよう前記血圧の計測値をローパスフィルタリングする段階を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記血圧を計測する段階は、
閾値周波数未満の周波数を有し、時間に依存する血圧変動のみを計測するよう前記動脈血圧をローパスフィルタリングする値を持つように、選択された実質的に周期的なサンプリングレートで前記患者の動脈血圧値をサンプリングする段階を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階は、
前記患者の血圧値をサンプリングする段階と同期して前記患者の静脈の酸素含有量値をサンプリングする段階を有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記動脈血圧および前記静脈の酸素含有量の計測値を相関付ける段階は、
前記患者の前記自動調節状態を示す値を有する線形相関係数を算出する段階を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記線形相関係数を動脈血圧の関数として表示して、前記患者の前記自動調節状態を示すパターンを提供する段階をさらに備える、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者の頭蓋内圧を計測して、前記線形相関係数を前記患者の脳渚流圧の関数として表示して、前記患者の前記自動調節状態を示すパターンを提供する段階をさらに備え、
前記脳渚流圧は、前記動脈血圧と前記頭蓋内圧との間の差として算出される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階は、
前記患者の頭部の外部近傍に配設された近赤外線源から前記患者の脳内に向けられた近赤外線照射の差分吸収を計測する段階を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

患者の脳血管自動調節機能を診断する診察するシステムであって、
前記患者の頭部の外部近傍に配設された脳酸素濃度計と、
前記患者に取り付けられた血圧監視デバイスと、
前記脳酸素濃度計および前記血圧監視デバイスと通信可能な信号処理部と、を備え、
前記脳酸素濃度計は、前記患者の脳内の血中酸素含有量の計測値を複数回採り、酸素含有量信号を前記信号処理部へ出力し、
前記血圧監視デバイスは、前記酸素含有量の計測と実質的に同期して前記患者の動脈血圧の計測値を複数回採り、動脈血圧信号を前記信号処理部へ出力し、
前記信号処理部は、前記酸素含有量信号および前記動脈血圧信号に基づいて、時間領域で複数回、線形相関係数を算出する、システム。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記酸素濃度計または前記信号処理部の少なくとも一方は、前記酸素含有量信号をローパスフィルタリングする、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記血圧監視デバイスまたは前記信号処理部の少なくとも一方は、前記血圧信号をローパスフィルタリングする、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記酸素濃度計は近赤外線分光器である、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記患者の他の生体物理学データに関して前記線形相関係数の値を表示する表示部をさらに備える、請求項 9 に記載のシステム。

10

【請求項 14】

前記血圧監視デバイスは動脈血圧監視デバイスを有する、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 15】

前記血圧監視デバイスは頭蓋内圧監視デバイスを有する、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記線形相関係数が表示される前記患者の前記他の生体物理学データは、前記患者の動脈血圧または脳灌流圧の少なくとも一方である、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 17】

20

前記信号処理部は、前記患者の動脈血圧計測値および頭蓋内圧計測値に基づいて前記患者の脳灌流圧を算出する、請求項 15 に記載のシステム。

【請求項 18】

前記線形相関係数が表示される前記患者の前記他の生体物理学データは、前記患者の脳灌流圧である、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

患者を処置する方法であって、
前記患者の血圧を計測する段階と、
前記血圧を計測する段階と実質的に同時に、前記患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階と、
前記血圧および前記静脈の酸素含有量の計測値を相関付ける段階と、
前記血圧および前記静脈の酸素含有量の計測値の前記相関付けに基づいて、前記患者の脳血管自動調節状態を判断する段階と、
前記相関付けに基づいて判断された前記患者の前記脳血管状態に基づいて、前記患者の血圧を変化させる段階と、を備える方法。

30

【請求項 20】

前記血圧を変化させる段階は、
前記患者の身体を血圧の変化に反応させる物質を、前記患者に投与する段階を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

40

患者の脳血管自動調節機能を診断するシステムで利用されるデータ処理部であって、
前記患者から計測された動脈血圧データの動脈血圧信号を受信し、前記患者の脳から外部的に計測された静脈の酸素含有量データの静脈酸素含有量信号を受信する、少なくとも 1 つの信号入力ポートと、
前記動脈血圧信号および前記静脈酸素含有量信号を受信して相関付けて、前記患者の脳血管自動調節状態を示す相関係数を提供する、信号相関部と、
前記相関係数を出力して、前記相関係数に基づいて前記患者の前記脳血管自動調節状態を示す、信号出力ポートと、を備えるデータ処理部。

【請求項 22】

前記計測された動脈血圧データおよび前記外部的に計測された静脈の酸素含有量データ

50

の少なくとも1つを、前記信号関連部による関連付けの前にフィルタリングするローパスフィルタをさらに備える、請求項21に記載のデータ処理部。

【請求項23】

前記少なくとも1つの信号入力ポートは、さらに、前記患者から計測した頭蓋内圧データの頭蓋内圧信号を受信する、請求項21に記載のデータ処理部。

【請求項24】

前記計測された動脈血圧データおよび前記計測された頭蓋内圧データに基づいて、脳灌流圧を算出する脳灌流圧算出部をさらに備える、請求項23に記載のデータ処理部。

【請求項25】

患者の脳血管自動調節機能を診断するシステム用のデータを処理するようプログラミングされたコンピュータ可読媒体であって、

前記患者から計測された血圧データの血圧信号を受信し、前記患者の脳から外部的に計測された静脈の酸素含有量データの静脈酸素含有量信号を受信する、少なくとも1つの信号受信部と、

前記動脈血圧信号と前記静脈酸素含有量信号とを受信して関連付けて、前記患者の脳血管自動調節状態を示す相関係数を提供する、信号関連部と、

前記相関係数を出力して、前記相関係数に基づいて前記患者の前記脳血管自動調節状態を示す、信号出力部と、を備えるコンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2007年2月12日出願の米国仮特許出願番号第60/899,146の優先権を主張しており、この内容の全体をここに参照として組み込む。

【背景技術】

【0002】

本願は、脳血圧自動調節に係り、より具体的には、患者の脳血管自動調節機能を診断および/または処置するデバイスおよび方法に係る。

【0003】

本明細書で言及する論文、特許出願公開公報、特許を含む全ての参考資料を、ここに参照として組み込む。

【0004】

脳血圧自動調節とは、脳灌流圧(CPP)が変化した場合の一定の脳血流(CBF)保持として定義される。健康面からは、動脈血圧(ABP)が一時的に変化した際に、このプロセスによって脳を血流の低減または過多から保護される。以下は、血圧自動調節機能を損ない、臨床的に影響が大きいことが知られている損傷の例である：脳の外傷(trumatic brain injury)(TBI)(Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA, et al. 重症の頭部外傷を負った子供の脳血流および代謝 パート1 (Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 1): Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. J Neurosurg. 1989; 71(1):63-71; Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A. 重症の頭部外傷を負った子供の脳血流および代謝 パート2 (Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. part 2): Autoregulation. J Neurosurg. 1989; 71(1): 72-76; Vavilala MS, Muangman S, Tontisirin N, et al. 重症の脳外傷を負った子供の脳の自動調節機能の損傷と6ヶ月後の経過 (Impaired cerebral autoregulation and 6-month outcome in children with severe traumatic brain injury: Preliminary findings.) Dev Neurosci. 2006; 28(4-5): 348-353), 発作(stroke) (Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. 重篤な虚血性脳梗塞後の静的および動的な脳の自動調節機能の連続した経過 (Serial changes in static and dynamic cerebral autoregulation after acute ischaemic stroke.) Cerebrovasc Dis. 2003; 16(1): 69-75), 髄膜炎(meningitis) (Berkowitz ID, Hayden WR, Traystman RJ, Jones MD, Jr. Haemophilus B 型インフルエンザによるネズミの軟膜血管の自動調節機能

10

20

30

40

50

の損傷 (influenzae type B impairment of pial vessel autoregulation in rats.) *Pediatr Res.* 1993; 33(1):48-51; Slater AJ, Berkowitz ID, Wilson DA, Traystman RJ. 細菌性髄膜炎を患ったラビットの脳自動調節および充血に対する白血球の役割 (Role of leukocytes in cerebral autoregulation and hyperemia in bacterial meningitis in rabbits.) *Am J Physiol.* 1997; 273(1 Pt 2): H380-6), 心肺バイパス法および超低体温循環停止 (cardiopulmonary bypass, and deep hypothermic circulatory arrest) (O'Rourke MM, Nork KM, Kurth CD. 低体温心肺バイパスおよび循環停止後の新生児の脳内酸素調節 (Neonatal cerebral oxygen regulation after hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest.) *Crit Care Med.* 2000; 28(1):157-162)。自動調節機能が損なわれると、代謝要求に適う血流の血圧範囲が狭められる。これら患者の低 C P P における組織の低酸素症、および高 C P P における浮腫を制限するためには最適な C P P 管理が重要ではあるが、監視機能に制限があるので実行が難しい。近年の多モード神経監視技術の急伸にも関わらず、最適な A B P および C P P の定義は未だなされていない。

10

【 0 0 0 5 】

継続して自動調節血管反応性を監視することにより、「最適な C P P」の検出および血圧の滴定を血管反応性を最大化して C P P を摂動させる範囲に至らせることができると仮定される (Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. 脳血圧反応性を継続して監視することで、脳に外傷を負った患者に対して最適な脳灌流圧を決定することができる。 (Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury.) *Crit Care Med.* 2002; 30(4): 733-738)。C B F の血圧変化の結果またはその代用物を定量化することで自動調節が計測されるが、その方法は広範に検討されてきている (Panerai RB. ヒトの脳血圧自動調節機能評価 計測方法の検討 (Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods.) *Physiol Meas.* 1998; 19(3)305-338)。A B P の変化は、薬物、傾斜台、または足錠 (thigh cuff) により誘発されることもあり (Asaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52)、自然に起こることもある。頭蓋内で急性の炎症が起こっている不安定な患者に対して A B P を誘発するには、A B P を自然発生的に変化させることが好適である。しかし、自然発生的且つしばしば微細な A B P 変動に頼って計測を行っていると、信号対雑音比が劣ることになる。

20

30

【 0 0 0 6 】

継続して自動調節機能を監視するには C B F の多岐に亘る代用物が適しており、経頭蓋ドップラーにより計測される流速を含む。(Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* 1996; 27(10): 1829-1834)、レーザドップラーにより計測される赤血球細胞流量 (red blood cell flux) (Lam JM, Hsiang JN, Poon WS. Monitoring of autoregulation using laser Doppler flowmetry in patients with head injury. *J Neurosurg.* 1997;86(3):438-445)、L i c o x モニタで計測した実質酸素圧 (parenchymal oxygen tension) (Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2003; 31(1):267-271; Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1783-1788)、および、経頭蓋近赤外分光法 (transcranial near-infrared spectroscopy (NIRS)) により計測される脳組織の酸素ヘモグロビン飽和 (Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000; 106(4):625-632)。自動調節プロセス中の血管径の変化を反映した頭蓋内圧 (I C P) の徐波も、また、自動調節を示す指標として A B P と相関している (Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in

40

50

head injury. Neurosurgery. 1997;41(1):11-7; discussion 17-9)。自動調節の指標としての理想的な C B F の代用物は、非観血的であり且つ人的な世話の必要が最小限なものである。これにより、自動調節に関連する周波数変化を識別可能な時間分解能を有する継続的な信号が提供され、この信号は C B F に近似する。患者の脳血管自動調節機能を診断する方法およびデバイスの改良が望まれている。

【発明の概要】

【0007】

記載、図面、および例を考慮することで、さらなる目的および利点が明らかになる。

【0008】

本発明の1実施形態による、患者の脳血管自動調節機能を診断する方法は、患者の血圧を計測する段階と、血圧を計測する段階と実質的に同時に、患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値を時間領域で相関付ける段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値の相関付けに基づいて、患者の脳血管自動調節状態を判断する段階と、を備える。

10

【0009】

本発明の1実施形態による、患者の脳血管自動調節機能を診断するシステムは、患者の頭部の外部近傍に配設された脳酸素濃度計と、患者に取り付けられた血圧監視デバイスと、脳酸素濃度計および血圧監視デバイスと通信可能な信号処理部と、を備え、脳酸素濃度計は、患者の脳内の血中酸素含有量の計測値を複数回採り、酸素含有量信号を信号処理部へ出力し、血圧監視デバイスは、酸素含有量の計測と実質的に同期して患者の動脈血圧の計測値を複数回採り、動脈血圧信号を信号処理部へ出力し、信号処理部は、酸素含有量信号および動脈血圧信号に基づいて、時間領域で複数回、線形相関係数を算出する。

20

【0010】

本発明の1実施形態による、患者を処置する方法は、患者の血圧を計測する段階と、血圧を計測する段階と実質的に同時に、患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値を相関付ける段階と、血圧および静脈の酸素含有量の計測値の相関付けに基づいて、患者の脳血管自動調節状態を判断する段階と、相関付けに基づいて判断された患者の脳血管状態に基づいて、患者の血圧を変化させる段階と、を備える。

【0011】

30

本発明の1実施形態による、患者の脳血管自動調節機能を診断するシステムで利用されるデータ処理部は、患者から計測された動脈血圧データの動脈血圧信号を受信し、患者の脳から外部的に計測された静脈の酸素含有量データの静脈酸素含有量信号を受信する、少なくとも1つの信号入力ポートと、動脈血圧信号および静脈酸素含有量信号を受信して相関付けて、患者の脳血管自動調節状態を示す相関係数を提供する、信号相関部と、相関係数を出力して、相関係数に基づいて患者の脳血管自動調節状態を示す、信号出力ポートと、を備える。

【0012】

本発明の1実施形態による、患者の脳血管自動調節機能を診断するシステム用のデータを処理するようプログラミングされたコンピュータ可読媒体は、患者から計測された血圧データの血圧信号を受信し、患者の脳から外部的に計測された静脈の酸素含有量データの静脈酸素含有量信号を受信する、少なくとも1つの信号受信部と、記動脈血圧信号と静脈酸素含有量信号とを受信して相関付けて、患者の脳血管自動調節状態を示す相関係数を提供する、信号相関部と、相関係数を出力して、相関係数に基づいて患者の脳血管自動調節状態を示す、信号出力部と、を備える。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

本発明は、以下の詳細な記載を、添付図面を参照しながら読むことでよりよく理解されよう。

【0014】

50

【図 1】本発明の 1 実施形態による脳血管自動調節機能を診断するシステムの概略図である。

【0015】

【図 2】本発明の 1 実施形態による患者の脳血管自動調節機能を診察する、および / または処置する方法を説明する概略図である。

【0016】

【図 3】一匹の子豚から記録した長期的傾向である。ICP、ABP、および CPP を mmHg で示し、レーザドップラー赤血球細胞流量は任意の単位で示し、脳酸素測定 (NIRS) をヘモグロビンの飽和百分率で示す。x 軸の時間は、4 時間 10 分である。自動調節失敗前に低 ABP を迎える ICP の「B」徐波が最上部に見られる (実線の矢印)。酸素測定は、レーザドップラー血流に比してより段階的な低減を示しており、自動調節機能の指標としてよりよいパターンを有している (破線の矢印)。同様の傾向が 6 匹全ての子豚に見られた。

10

【0017】

【図 4 A】一匹の子豚のレーザドップラー血流対 CPP を表す定常状態の自動調節機能を示すグラフである。区切点は、最少の誤差平方和 (RSE) の組み合わせ (この子豚では 34 mmHg) を有する回帰線となる分岐点で定義される。

【図 4 B】近赤外分光法 (NIRS) による脳酸素測定対 CPP の関係を示す。この関係は、レーザドップラー血流で見られた明らかな平坦領域がない。しかし、レーザドップラー指標 (LDx、 \pm SE、図 4 C) および脳酸素濃度指標 (COx、図 4 D) が調和しており、CPP が 35 mmHg を超える箇所で低い値となり、CPP が 35 mmHg を下回る箇所で高い値となっている (図面の矢印参照)。

20

【図 4 C】レーザドップラー指標 (LDx、 \pm SE) である。

【図 4 D】脳酸素濃度指標 (COx) である。

【0018】

【図 5 A】図 5 A から図 5 C は 6 匹の子豚から導き出された静的自動調節曲線を示す (\pm SE)。図 5 A は、レーザドップラー血流を、60 mmHg をベースライン流量としたときのパーセントとして示す。ANOVA によると、レーザドップラー血流および酸素測定曲線共に、 $P < 0.0001$ である。自動調節機能の平均的な区切点は、子豚個体毎に決定されるが、 29.7 ± 5.5 mmHg であった (垂直方向の破線)。

30

【図 5 B】脳血管耐性 (cerebrovascular resistance) (CVR) を、同じデータセットを用いて CPP / CBF として計算し、60 mmHg の CPP における CVR のパーセントとして示したものである。

【図 5 C】脳酸素測定を、NIRS で計測して、ベースラインとなる組織酸素ヘモグロビン飽和のパーセントで示したものである。

【0019】

【図 6 A】図 6 A は平均 LDx を示す (\pm SE)。水平方向の破線は、自動調節機能の失敗を検出する 90% の感度カットオフ (sensitivity cutoff) を示す。レシーバ オペレータ特性を、6 匹の子豚について計算した LDx (図 6 C) および COx (図 6 D) の間で比較して、CPP の 5 mmHg 毎の上昇について平均化した。

40

【図 6 B】計測された CPP により階層化された 6 匹の子豚の COx を示す (\pm SE)。水平方向の破線は、自動調節機能の失敗を検出する 90% の感度カットオフ (sensitivity cutoff) を示す。レシーバ オペレータ特性を、6 匹の子豚について計算した LDx (図 6 C) および COx (図 6 D) の間で比較して、CPP の 5 mmHg 毎の上昇について平均化した。

【図 6 C】6 匹の子豚について計算した LDx を示す。AUC は曲線下の領域である。感度および特異性および尤度比についての信頼区間を各指標の異なる感度レベルについて表にした。

【図 6 D】6 匹の子豚について計算した COx を示す。AUC は曲線下の領域である。

【図 6 E】感度および特異性および尤度比についての信頼区間を各指標の異なる感度レベ

50

ルについて表にした。

【図 6 F】感度および特異性および尤度比についての信頼区間を各指標の異なる感度レベルについて表にした。

【0020】

【図 7 A】直線回帰分析、全てのデータ点における LDx および COx の比較を示す。平均化により一致性は実質的に高まっており、個々の指標計測値に関して低い信号対雑音比が示唆される。破線は 95% 信頼区間（回帰分析）であり、95% の一致限界（ブランドアルトマン分析）である。

【図 7 B】直線回帰分析、および各子豚について同じ CPP で採った平均データ点を示す。

【図 7 C】ブランドアルトマン分析を示す。

【図 7 D】ブランドアルトマン分析、全てのデータ点における LDx および COx の比較、および、各子豚について同じ CPP で採った平均データ点を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

図面に示す本発明の実施形態を説明する際、明瞭を期す目的から特定の用語を利用する。しかし、本発明は選択されている特定の用語に限定されることは意図しない。各特定の部材は、同様に動作して同様の目的を達成する技術的な均等物全てを含むよう理解されるべきである。

【0022】

NIRS を利用した脳酸化（cerebral oxygenation）の頭蓋内監視は魅力的な特性を有する。本発明の幾らかの実施形態においては、脳酸素濃度指数（COx）という、自動調節血管反応性の新規な指標を提示するが、この COx は、ABP の変化を、NIRS に基づく脳組織の酸素ヘモグロビン飽和の監視結果に相関付けた時間領域の分析から得られる。自動調節機能を継続して評価することは、重症の患者の脳灌流圧（CPP）を能動的に最適化する可能性を持つ有望な監視方法である。1 実施形態においては、この相関付けは、300 秒の重複する期間に継続して行われ、60 秒毎に更新され、自動調節失敗を検出するのに ABP の変化を誘発する必要がない。

【0023】

図 1 は、本発明の 1 実施形態による患者の脳血管自動調節機能を診断するシステム 100 の概略図である。脳血管自動調節機能を診断するシステム 100 は、患者の頭部 104 の外部位置近傍に配置された脳酸素濃度計 102 を含む。血圧監視デバイス 106 を患者に取り付ける。信号処理部 108 は、脳酸素濃度計 102 と通信可能であり、さらに血圧監視デバイス 106 と通信可能である。本発明の 1 実施形態においては、脳酸素濃度計は、患者の脳内の血中酸素含有量を計測する。脳酸素濃度計 102 からの信号は、脳酸素濃度計 102 内で内部処理されてよい、および / または、信号処理部 108 で処理されてよい。本発明の 1 実施形態において脳酸素濃度計 102 は、患者の脳内の血中酸素含有量の計測を複数回行い、酸素含有量信号を信号処理部 108 へ入力する。

【0024】

血圧監視デバイス 106 は、患者の動脈血圧を、酸素含有量の計測と実質的に同期して複数回計測し、動脈血圧信号を信号処理部 108 へ出力する。信号処理部 108 は、酸素含有量信号および動脈血圧信号に基づいて、時間領域で複数回、線形相関係数を算出する。この線形相関係数は、本発明の幾らかの実施形態では脳酸素濃度指標（COx）と称される場合がある。脳酸素濃度計 102 から信号処理部 108 へ送られる酸素含有量信号は、脳酸素濃度計、信号処理装置 108 のいずれかにより、または、脳酸素濃度計 102 と信号処理部 108 との間の信号線にある中間ローパスフィルタによりローパスフィルタリングにかけられる。血圧監視デバイス 106、信号処理部 108、または血圧監視デバイス 106 と信号処理部 108 との間の信号線にある中間デバイスは、計測された血圧信号をローパスフィルタリングにかけられる。血圧監視デバイス 106 は、頭蓋内圧監視デバイス（不図示）を含みうる。頭蓋内圧監視デバイスは、患者の脳の頭蓋内圧を直接計測するべ

10

20

30

40

50

く、患者に対して外科的に挿入されるカテーテルベースのデバイスを含んでもよい。血圧監視デバイス 106 は、入手可能な動脈血圧監視デバイスのなかから選択可能な動脈血圧監視デバイスを含んでもよい。本発明の 1 実施形態においては、脳酸素濃度計 102 は近赤外線分光器であってよい。

【0025】

脳血管自動調節機能を診断するシステム 100 はさらに、信号処理部 108 と通信可能であり、患者の他の生体物理学データに関して信号処理部が算出した線形相関係数値を表示する表示部 110 を含んでもよい。例えば表示部は、動脈血圧の関数として算出された線形相関係数を表示してよい。または、信号処理部 108 は、動脈血圧と頭蓋内圧との間の差異に基づいて脳灌流圧を求めて、脳灌流圧の関数として算出された線形相関係数を表示させる信号を表示部 110 に提供してよい。

10

【0026】

脳酸素濃度計 102、血圧監視デバイス 106、表示部 110、および信号処理部 108 は、物理的配線または他の適切な手段（例えば光学または無線データ通信）により接続されてよい。信号処理部 108 は、独立型の物理的コンポーネントであってよく、または、ラックシステム等の他のシステムのコンポーネントとして追加されてもよい。信号処理部 108 は、必ずしも信号データのみの処理に限定されない。一般的なデータ処理機能を含みうる。加えて、信号処理部 108 の信号処理は、ハードワイアードであってもよいし、信号処理部をプログラミングすることで実装されてもよい。

【0027】

20

図 2 は、本発明の 1 実施形態による患者の脳血管自動調節機能を診断する方法 200 を示す概略図である。脳血管自動調節機能を診断する方法 200 は、患者の血圧を計測する段階 202、動脈血圧計測 202 と実質的に同時に患者の脳の静脈の酸素含有量を非観血的に計測する段階 204、血圧および静脈の酸素含有量の計測値を時間領域で相関付ける段階 205、を含む。本発明の 1 実施形態においては、患者の脳血管自動調節状態を、血圧 202 および静脈の酸素含有量の計測値 204 の相関付けに基づいて判断する 206。本発明の 1 実施形態によると、血圧信号 202 は、ローパスフィルタリングされる 208。ローパスフィルタリング 208 により血圧信号の遅い変動をフィルタに通すことで、血圧信号のより急速な変動をフィルタリングして無くすることができる。本発明の様々な実施形態によるとローパスフィルタリング 208 はハードウェアまたはソフトウェアによる実装が可能である。さらに、ローパスフィルタリングは、アナログ信号またはデジタル信号のいずれを処理するかによって、アナログローパスフィルタリングまたはデジタルローパスフィルタリングいずれかであってよい。本発明の 1 実施形態においては、血圧信号をサンプリングして、デジタル信号を提供してよく、ローパスフィルタリングは、所望のサンプリング周波数を選択することで行われてよい。

30

【0028】

本発明の 1 実施形態においては、静脈の酸素含有量の計測値を、血圧信号と相関付ける 205 前に、ローパスフィルタリング 210 にかけてよい。本発明の 1 実施形態においては、静脈の酸素含有量データのサンプリングは、血圧データをサンプリングすることと実質的に同期して行われてデジタル信号を提供してよい。この場合、ローパスフィルタリング 210 は、所望のサンプリング周波数を選択することで行われうる。しかし、本発明の一般的な側面は、デジタル信号処理のみに限定されず、デジタルローパスフィルタリングのみに限定もされない。血圧計測データ 202 は、動脈血圧と対応してよく、または、これも頭蓋内圧を計測することで求められる脳灌流圧と対応していてもよい。静脈の酸素含有量データは、例えば、患者の頭部の外部近傍に配設された近赤外線源から患者の脳内に向けられた近赤外線照射の差分吸収を計測することで得られうる。

40

【0029】

本発明の別の実施形態は、患者の血圧を計測すること、血圧計測と実質的に同時に患者の脳の酸素濃度を非観血的に計測すること、血圧計測値および酸素含有量の計測値を時間領域で相関付けること、を含む患者の処置方法に係る。血圧計測データは、動脈血圧に対

50

応していてもよく、または、これも頭蓋内圧を計測することで求められる脳灌流圧に対応していてもよい。患者の脳血管自動調節状態は、血圧と静脈の酸素含有量の計測値とを相関付けることに基づいて求められ、こうして判断した患者の脳血管自動調節状態に基づき、血圧または脳灌流圧を変化させる。

【0030】

本発明の別の実施形態は、患者の脳血管自動調節機能を診断するシステムとともに利用されるデータ処理部に係る。例えば、データ処理部は、図1の脳血管自動調節機能を診察するシステム100について説明したデータ処理部108と類似していてもよい、または同じであってもよい。データ処理部108は、患者から計測された血圧データの血圧信号を受信して、患者の脳から外部的に計測された静脈の酸素含有量データの静脈酸素含有量信号を受信する少なくとも1つの信号入力ポート112を含む。データ処理部108はさらに、血圧信号と静脈酸素含有量信号とを受信して相関付けて、患者の脳血管自動調節状態を示す線形相関係数を提供する信号相関部を有する。データ処理部108はさらに、線形相関係数をさらに処理、保存、および/または、表示処理にかけられるべく出力する信号出力ポート114を含む。本発明の1実施形態のデータ処理部108は、血圧データをフィルタリングするローパスフィルタを含んでもよく、静脈の酸素含有量データをフィルタリングするローパスフィルタを含んでもよい。代替的な実施形態においては、血圧データおよび/または静脈の酸素含有量データは、データ処理部により受信される前に予めフィルタリングされていてもよい。本発明の幾らかの実施形態においては、血圧データは動脈血圧を含みうる。データ処理部108はさらに、患者から計測された頭蓋内圧の頭蓋内圧信号を受信してよい。これは、同じ入力ポート112から受信されても、さらなるデータ入力ポートから受信されてもよい。同様に、動脈血圧信号は、静脈酸素含有量信号と同じ信号入力ポート112を介して、データ処理部108へ送信されてもよく、または、別個のポートを介して提供されてもよい。本発明の幅広い構想は、特定の数のデータ入出力ポートに限定されず、入出力の際利用されるデータポートに応じて多重化されているか否かにも限定されない。加えて、信号入出力ポートは、電気、光学、または無線データ入出力ポートいずれであってもよい。

【0031】

本発明の別の実施形態においては、コンピュータ可読媒体は、患者の脳血管自動調整機能を診断するシステムからのデータを処理するようプログラミングされている。コンピュータ可読媒体は、血圧計測値の少なくとも1つの信号および静脈の酸素含有量の計測値の1つの信号を受信および処理し、時間領域での動脈血圧データおよび静脈の酸素含有量データの相関付けに基づいて線形相関係数を算出するようプログラミングされる。コンピュータ可読媒体は、患者の脳血管自動調節機能を求めることのできる情報を提供する線形相関係数を出力するようプログラミングされる。

【0032】

実施例

ここで、本発明の1実施形態におけるCOxは、レーザドップラー血流計測法により求められるABPを自動調節の区切点の下へとゆっくりと低下させる間、子豚の乳児の脳のモデルの低血圧および子豚で継続して計測されたCOxにより自動調節の失敗に対する感度が高いと仮定する。そこで、低血圧に起因する自動調節の欠如を検出するCOxの感度および特異性を求めた。さらにCOxを、同様ではあるが観血的な方法であるレーザドップラー指標(LDx)(前頭皮質(frontoparietal cortex)で計測したレーザドップラー血流とABPとの間の線形相関係数を利用する)との間で比較した。ここで我々は、COxおよびLDxが、それぞれ出所が異なっているが、自動制御血管反応性計測値が一致する、と想定した。

【0033】

方法および材料

全ての手順は、Johns Hopkins University Animal Care and Use Committeeにより承認されており、国立衛生研究所

10

20

30

40

50

の動物実験基準を満たしている。

【0034】

麻酔

生後3～8日の2.2～3.9kgの子豚(n=6)を、5%イソフルレン、50%亜酸化窒素、および酸素平衡の吸入により麻酔にかけた。気管開口術により機械的に通気口を設けた。抹消静脈へのルートを確認して、ベクロニウム(5mgのボラス投与および2mg/hrの点滴)およびフェンタニル(25μgのボラス投与および25μg/hrの点滴)を投与した。実験中イソフルレンは0.5%低減し、外科手術中フェンタニルは、対象心拍数が190を切り正常血圧である間10～50μg/hrの間で滴定した。記録期間中、血圧はアクティブに低下した際には、フェンタニルを50μg/hr(殆どの子豚について20μg/kg/hr)で点滴して、前負荷の反応として頻拍させた。吸入ガスに比してイソフルレンは0.5%で維持され、亜酸化窒素は50%で維持された。故に、記録期間における麻酔は、一義的には麻酔剤ベースであり、副麻酔補給(sub-anesthetic supplementation)として吸入剤を利用した。この組み合わせは、動物を楽にして、吸入麻酔剤の脳血管反応に対する影響を低減させるべく選択された。子豚は加温パッド上に置き、脳および直腸の温度を摂氏38.5度から39.5度に保った。空調はpH7.35～7.45に保ち P_aO_2 を200～300mmHgに保った。

10

【0035】

外科手術

大腿部の静脈にカニューレを相互に(bilaterally)挿入して、薬物点滴および血圧監視および5Frの食道バルーンカテーテル(Copper Surgical, Trundall, CT)用に中央静脈線を確認した。大腿部の動脈に、血圧および血液ガス監視線を確認するカニューレを挿入した。正中線のブレグマの水平方向且つ吻側に4mm開頭して、外部脳室ドレインカテーテルを配置して、ICP監視用にトランスデュースした。さらに最初の開頭に対して水平方向かつ吻側に4mm開頭して、切開された硬膜から前頭皮質の表面に接するよう、レーザドップラープローブ(Moor Instruments, Devon, U.K.)を配置した。プローブは、大血管の上の配設した際に生じがちな高いベースライン流量値を避け、頭蓋骨に接着されたゴム製のワッシャーで固定された。さらに三回目の開頭を後頭部頭蓋骨に対して正中線の水平方向に行い、脳温度プローブを配置した。皮膚を頭蓋骨に戻して、傷をきっちり縫い合わせて、温度を維持し、脳酸素濃度計を較正する条件を揃えた。

20

30

【0036】

酸素濃度計プローブ配置

INVOS(インビボの光学的分光器)小児脳酸素濃度計プローブ(Somanetics, Troy, MI)を、目の上の、前頭皮質と後頭皮質とを横切る位置、且つ、前述の開頭部とは反対側に配設し、且つ、矢状静脈洞を避けて正中線の水平方向に1cmの発光ダイオードを配設した。その後、プローブの脳の特異性を CO_2 対抗量でテストして、換気を増して、呼気終末 CO_2 を少なくとも10mmHg低減させた。脳酸素濃度計測値を、腎臓の上に配置されたプローブから採った酸素濃度計測値と比較した。脳酸素濃度計測値は低減しており($1.2 \pm 0.1\% / mmHg$; $\pm SD$)、腎臓酸素濃度計測値は変化がなかった($0.0 \pm 0.1\% / mmHg$)。

40

【0037】

信号サンプリング

血圧トランスデューサ(ABP、ICP)、レーザドップラープローブ、およびINVOS脳酸素濃度計測計からの波形をアナログデジタルコンバータからICM+ソフトウェア(Cambridge University, Cambridge, UK)により60Hzでサンプリングした。INVOS酸素濃度計の時間分解能は、4秒である。これら信号はその後互いに重複しない10秒平均値として時間積分されるが、これは、10秒時間窓の移動平均フィルタを利用して0.1Hzでリサンプリングするのに等しい。この処理により、高周波ノイズが動物の呼吸およびパルス周波数から除去されるが、ナイキス

50

ト定理によると、0.05 Hz 未満で起こる発振および過渡電流 (transient) 検知を可能とする。C P P は、A B P および I C P の 10 秒の平均値間の差異として算出された。

【0038】

レーザドップラーおよび脳酸素濃度指標の算出

継続した移動ピアソン相関係数 (moving Pearson's correlation coefficient) を、C P P とレーザドップラーとの間で行うことで L D x を生成し、あるいは、C P P と脳酸素濃度計の出力との間に行うことで C O x を生成した。300 秒の間の連続した、対の、10 秒平均値を各計算に利用して、30 個のデータ点を各指標に組み込む。これら指標は、重複する期間で 60 秒毎に計算および記録される。

【0039】

血圧低下および自動調節曲線の構築

上述のモニタを配置すると、下大静脈内のバルーンカテーテルは、徐々にシリンジポンプからの食塩液注入で膨らみ、A B P が 4 - 5 時間かけて 10 mm H g にまでゆっくりと低減する (図 3)。脳酸素濃度計、レーザドップラー血流計、C O x、および L D x の値は、60 秒ごとにリアルタイムに記録され、それらが収集された C P P により同時に分類された。低血圧が長期間に亘り誘発され、C P P の自然発生的な変化が各準定常状態 C P P 範囲に亘り起こり、C O x の適切な信号対雑音比を提供するのに十分な時間的余裕が与えられた。

【0040】

定常状態の自動調節区切点の決定

レーザドップラー血流対 C P P の散布図を、S i g m a S t a t ソフトウェア (S y s t a t, S a n J o s e, C A) を利用して、各子豚の全てのデータについて作成した。最少の誤差平方和 (R S E) の組み合わせを有する 2 つの回帰線に区切った C P P が、自動調節の区切点として決定および定義された。加えて、脳血管耐性 (C V R) の相対変化をベースラインの C P P / レーザドップラー血流比のパーセントとして算出した。

【0041】

レシーバ オペレータ特性

P r i s m s o f t w a r e (G r a p h P a d, S a n D i e g o, C A) を利用して、C O x および L D x のレシーバ オペレータ特性 (R O C) を求めた。これに関しては、各子豚の各 C P P の平均指標値を、各子豚についてレーザドップラー血流自動調節関係から導き出した C P P 区切点の上下で二分した。

【0042】

L D x および C O x の比較

C O x の L D x に対する回帰分析および線形相関付けを、P r i s m s o f t w a r e およびブランドアルトマン分析を用いて、L D x - C O x および C O x / L D x を平均値に適用することで行った。この分析は、収集された全ての指標対に対して、および、同じ C P P で同じ子豚について収集された平均値について行われた。

【0043】

子豚の自動調節機能のスペクトル範囲の確認

I C M P l u s s o f t w a r e を利用して、A B P を入力として利用して、且つ、レーザドップラー血流または脳酸素濃度を出力として利用して、コヒーレンスの相互スペクトル解析を行った。1 Hz から 0.001 Hz の範囲の周波数におけるコヒーレンスについて、低血圧状態および通常血圧状態の間で比較を行った。これらは公式データではないが、提示する時間領域分析のサンプリングおよび計算パラメータを構築するのに利用された (「考察」の項を参照のこと)。

【0044】

結果

表 1 が示すように、動脈の p H、P_a C O₂、および脳温度は、正常血圧で (C P P > 50 mm H g)、自動調節区切点の上の中程度の血圧で (C P P 30 - 50 mm H g)、および自動調節区切点の下で苛酷な低血圧で (C P P < 30 mm H g)、正常の生理学上

10

20

30

40

50

の範囲にあった。CO₂ - 反応が酸素濃度計測値に影響するのを避けるべく、P_aCO₂を一定に保つことを考えたが、各子豚の心拍出量が重篤なレベルに至っては少量の減少が見られた。この少量の減少はP_aCO₂に対して比較的不变の、離散的な300秒の間隔での圧力パッシビティ (pressure passivity) を評価しているので、自動調節指標へバイアスをかけたとは考えにくい。

【表1】

表1.進行性低血圧中に計測された生理学上のパラメータ
(平均値±SEM)

生理学上のパラメータ	CPP >50 mmHg	CPP 30-50 mmHg	CPP <30 mmHg
動脈 pH	7.42 ± 0.02	7.35 ± 0.06	7.39 ± 0.02
P _a CO ₂ (mmHg)	37.0 ± 4.9	34.5 ± 3.5	33.0 ± 1.6
P _a O ₂ (mmHg)	229 ± 29	208 ± 39	231 ± 35
ヘマトクリット (%)	25 ± 5	23 ± 3	22 ± 3
脳温度 (°C)	38.7 ± 0.8	38.6 ± 0.8	38.6 ± 0.7

10

【0045】

20

一匹の子豚の自動調節機能の評価の1例を図4に示す。レーザドップラー血流の下限は、誤差平方和の総計を最小とする2つの回帰線の交点から容易に特定された(図4A)。興味深いのは、CPPの関数である脳酸素濃度計測値のプロットも、変曲点として特徴付けられないことである(図4B)。しかし、LDxおよびCOxは両方とも、動物の自動調節機能の閾値において急増している(図4Cおよび4D)。

【0046】

6匹の子豚のレーザドップラー血流からのデータの組み合わせを、CVRおよび脳酸素濃度計測値と比較したものを図5に示す。平均区切点は29.7 ± 5.5 mmHgであって、先行技術である子豚の自動調節曲線に関する報告書と矛盾がない(Laptook AR, Stonestreet BS, Oh W. Brain blood flow and O₂ delivery during hemorrhagic hypotension in the piglet. *Pediatr Res.* 1983;17(1):77-80; Mertineit C, Samlalsingh-Parker J, Glibetic M, Richard G, Noya FJ, Aranda JV. Nitric oxide, prostaglandins, and impaired cerebral blood flow autoregulation in group B streptococcal neonatal meningitis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78(3):217-227)。相対的なCVRの段階的な減少は、CPPが30 mmHgにまで低減すると顕著となり、さらなる低減はCPP値が30 mmHg未満になると治まってくる。平均LDxおよびCOxは、CPPが30 mmHg未満になると増加した(図6Aおよび6B)。各子豚の定常状態の自動調節区切点が分かっていることで、LDxおよびCOxについてROCを求めることができる。これは驚くことではない、というのも、LDxはレーザドップラー血流測値の微分値(derivative)であり、LDxはCOxより性能が良いが、両者において区切点が正確に画定されているからである。ROC曲線の下領域は、LDxについて0.95であり(図6C)、COxについては0.89である(図6D)。2つの指標についてカットオフの感度、特異性、および尤度比をまとめたものを、図6に示す。一般的には、感度は、両方の指標で特異性よりも勝っている、つまり、全ての子豚が、低血圧時にはCOxおよびLDx両方において異常な自動調節血管反応を示したが、多くは、また、正常血圧または中程度の血圧範囲において、いずれかまたは両方の指標で一時的なディスラプションが示されている。

30

40

【0047】

COxおよびLDxの線形相関付けおよびブランドアルトマン比較を図7に示す。指標間の一致度は、分ベースでの評価では制限されている(ピアソンのr = 0.36)。これ

50

ら値が収集されたC P Pの5 mm H g 増分ピンでこれら値を階層化して平均化すると、一致度は大幅に向上した(ピアソンの $r = 0.67$)。ブランドアルトマン法は、計測値範囲に亘りバイアスがないことを示し(全ての計測値においてバイアスは -0.06 であり、平均値においては 0.03 であった)、同じC P Pの値同士を平均化した場合、一致度が向上した。

【0048】

考察

この結果は、A B Pと脳酸素濃度測定値との間の時間領域の相関付けにより、自然発生的な自動調節血管反応性を定量化することができ、その結果生じる指標が、子豚のモデルの低血圧に起因する自動調節機能の低減に対して高感度であることを示している。この方法は、臨床適用に際して幾らかの魅力的な特性を有する。実験した動物において行ったようにC O x出力は継続しており60秒毎に更新される。C O xは、C P P等の臨床パラメータの関数として臨床的に(at the bedside)示すことができ、自動調節処理の管理変化の影響を示す。C O xの算出は頭蓋外科手術を要せず、A B Pの自然発生的な変化を利用することができるので、不安定な患者に対してA B Pの急激な変化を引き起こす必要がなくなる。

【0049】

C O xの開発において重要な課題は、波形サンプリングの関連期間の決定であった。この決定の背後にある論理的根拠、C O xの限定についての考察、および、C O xの潜在的な臨床的適用可能性を以下で述べる。

【0050】

C O x分析について選択される周波数についての考察

A B PおよびC B Fの代用物の間の連合関係(associative relationship)は、周波数領域における分析と、時間領域における分析という2種類に大まかに分類される方法により、動的に評価される。周波数領域分析は(コヒーレンス、伝達関数、または位相のずれに基づく)は、さもなくば静止型のシステム内のA B Pの定期的且つ周期的な波または誘発された変化に対して適している。この分析法は、通常は生体系に厳密には存在しない線形および定常性(stationarity)を前提としている(Giller CA, Mueller M. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. Med Eng Phys. 2003;25(8):633-646)。時間領域分析は、ここでC O sおよびL D xと共に提示されたローパスフィルタされたA B PおよびC B F波間の線形相関付けとして行われるが、このフィルタリングはテストのスペクトル範囲を制限する。この種類の分析で自動調節を画定するには、自動調節の失敗により生じるC P Pおよび酸素濃度計測値の相関付けを包括する臨床意義のある波長期間が分かっている必要がある。我々が $0 - 0.04$ Hzの周波数に注目したのは、3つの仮定に基づいている。まず第一に、最も重要なことであるが、未熟児におけるN I R SおよびA B P間のコヒーレンスに周波数領域分析を用いたT s u j iらの業績がある(Tsuiji M, Saul JP, du Pessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. Pediatrics. 2000;106(4):625-632)。T s u j iらは、 0.01 Hz未満の周波数で高いコヒーレンスを有するサブグループを特定して、このグループ内で脳室内出血の発生が多いことを発見し、自動調節機能の損傷の結果なのではないかと推論した。この発見は、臨床意義のあるA B PおよびC B Fの間の相関付けを画定する際の、これら低周波数の有益性を示唆している。選択された周波数についての第二の理由付けは、I C P由来の自動調節指標(P R x)に由来しており、これは、I C Pの「B」徐波をA B Pと相関付ける。P R xは、頭部に外傷を負った患者の結果と関連付けられることが既に示されており、自動調節処理のマーカとして考えられている(Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurgery. 1997;41(1):11-7;discussion 17-9)。我々のデータベースにおいては、これらI C P徐波は余りに散発的であるのでフーリエ変換分析では明瞭に現れないが、子豚から得られた生の波形では特定でき、これらの存続期間は $65 - 300$ 秒と

計測され、これは 0.015 から 0.003 Hz の周波数に相当する。最後の理由付けは、本研究で利用した子豚の ABP および NIRS の波形のコヒーレンス分析に由来する。自動調節下限未満の血圧で得られた波形においては、0.04 Hz 未満の周波数で、特に、0.02 Hz 未満の周波数で、コヒーレンスが発見された。このコヒーレンスは、正常血圧中に得られた波形には見られなかった。

【0051】

これら発見により、0.04 Hz 未満の周波数（周期 > 2.5 秒）で起こった波形関係を解明することが望まれた。同時に、呼吸数および心拍周波数に含んだ高波長領域からエイリアシングノイズを防止することが望まれた。呼吸数は ~ 0.3 Hz であった（3 秒周期）。故に、10 秒周期を時間平均すると、選択された周波数でこのノイズは抑制され、分解能が維持された。

【0052】

COx の制限

こうして COx の感度および特異性の誤差の源が理解されたので、改善策が立てられるようになった。ABP の一時的および自然発生的な変化により、短時間で血圧が大きく変化する方法と比して、信号対雑音比が低減する。信号対雑音比を増加させる 2 つの明確な解決法を選択することができるが、その 2 つの方法とは、(a) 各指標計算のためにサンプリング時間を増加させること、または、(b) 指標間の多数の離散的な計算結果を平均化すること、である。我々は二番目の解決法を選択した、というのは、臨床意義のある変数（CPP、温度、血液ガス、鎮静状態等）によるソーティングが可能であるので、一番目の解決法と同じデータ平滑化効果を有するとはいっても利便性が高いので、より有益であるからである。これら変数は、5 分間のほうが、20 分または 60 分という期間よりもより不変である可能性が高い。我々の実験設計は、これら変数の制御を行うことで CPP の変化による効果を隔離することを目指しているが、PaCO₂ も若干ずれた。脳内 O₂ 消費の動的変化は COx にも影響しうる。フェンタニル、亜酸化窒素、およびイソフルレンによる麻酔を採択することで、COx 計算に利用される各 300 秒間に O₂ 消費が安定すると想定した。

【0053】

特定の CPP 範囲を要する指標計算に排除原理を導入することで信号対雑音比の問題に取り組みようという取り組みもあった。例えば、ABP が 10 mmHg 未満変化する期間を、分析から排除しようという取り組みがある（Lam JM, Hsiang JN, Poon WS. Monitoring of autoregulation using laser doppler flowmetry in patients with head injury. J Neurosurg. 1997;86(3):438-445）。この安定した血圧を有する排除期間によるバイアス導入は決定されておらず、この方法は、達成された ABP における安定化の低減が遅々たるものなので、我々の実験モデルにおいては現実的ではなかった。LDx または COx いずれかで起こる感度欠如が、動物の死の直前といった極端な低血圧状態に大きく制限されていることは、図 4 の CPP が 10 の場合における変動性の増加により理解されよう。この範囲におけるデータセットは、記録時間が制限されており、心臓機能を維持する困難性から 3 匹の動物のみのデータしかないので、不完全である。臨界閉鎖圧未満の ABP により、僅かの ABP 変動では変化しなかった低く不変の CBF および脳酸化（cerebral oxygenation）が生じた可能性がある。（Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. Med Eng Phys. 2003;25(8):621-632）。このような静的な CBF 状態は、COx または LDx の評価による、損傷を受けていない自動調節機能に付いて虚像を呈する可能性がある。脳の O₂ 消費の動的な低減は、さらに、これら指標の変動性を増長させる可能性もある。この範囲の血圧は、掲題の臨床的課題にとっては重要ではない。

【0054】

COx の臨床的示唆

自動調節機能の臨床的監視の重要な目的は、自動調節機能を向上させるケアパラメータの説明である。自動調節機能に損傷を受けていない患者は、神経損傷を負っても生存する

10

20

30

40

50

確率が高く、この可換ロジックとして、自動調節機能の向上により、神経損傷からの復帰および生存の可能性を高めることができることが示唆される (Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. Crit Care Med. 2002;30(4):733-738; Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurgery. 1997;41(1):11-7; discussion 17-9; Hiler M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. J Neurosurg. 2006; 104(5):731-737)。

臨床的に自動調節機能を定量化する道具により、この仮説をテストすることができる。COxが非観血的なので、神経外科的な介入を経ない、または経ることのできない急性神経炎症 (acute neurologic processes) を起こしている患者 (中程度の頭部外傷、発作、髄膜炎を有する患者、および、心臓矯正手術のために心肺バイパス手術を受けた患者、または急性胸部症候群のために交換輸血を受けた患者等を含む) に対する適用が可能である。さらにCOxは、観血的監視により得られる他の指標に加えて、重篤な頭部外傷の場合に血圧自動調節機能の監視に対して追加されることで有益となりうる。

10

20

【 0 0 5 5 】

本明細書で例示および記載した実施形態は、当業者に対して、本発明者が分かっている本発明の作製方法および利用方法のうち最善のものを伝える意図しか持たない。本明細書のうち、本発明の範囲を限定するものは何もない。教示を読んだ当業者であれば理解するように、上述の本発明の実施形態は、本発明を逸脱しない範囲で、修正または変形が可能であり、部材を追加したり削除したりすることが可能である。故に、請求項およびその均等物の範囲内において、本発明は特に記載した以外の形式においても実施が可能である。

【 図 1 】

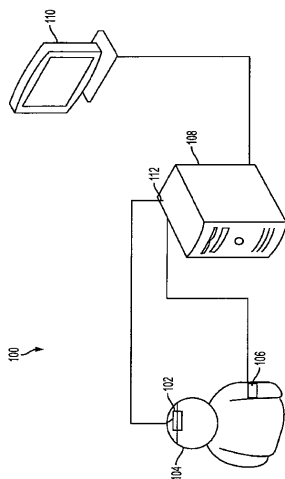


FIG. 1

【 図 2 】

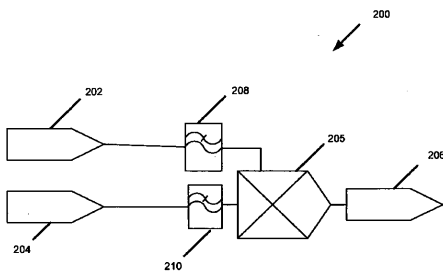
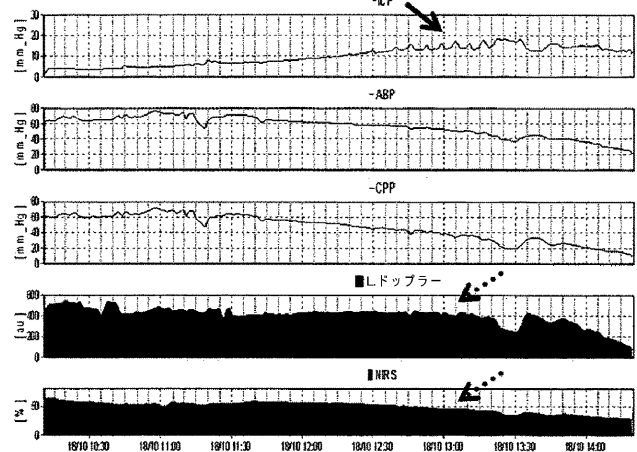
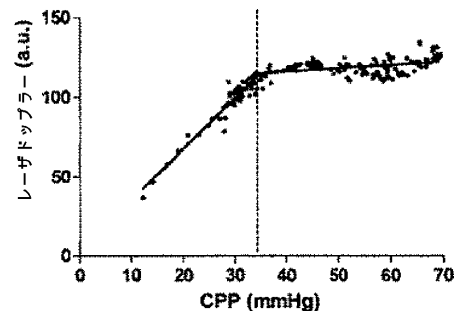


Figure 2

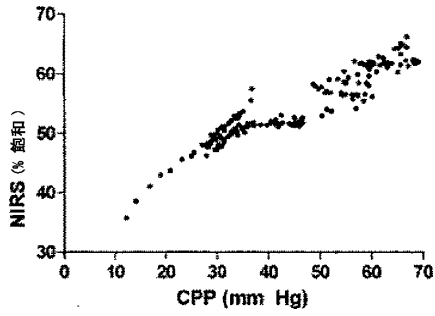
【 図 3 】



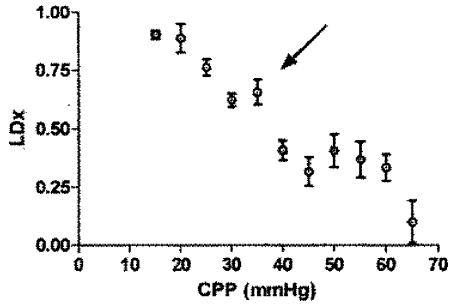
【 図 4 A 】



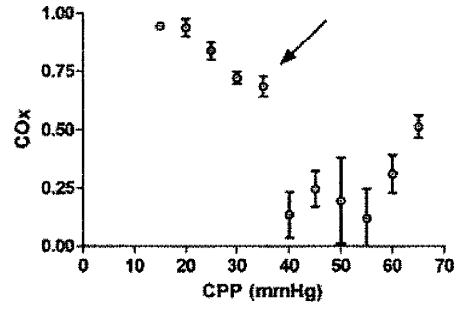
【図 4 B】



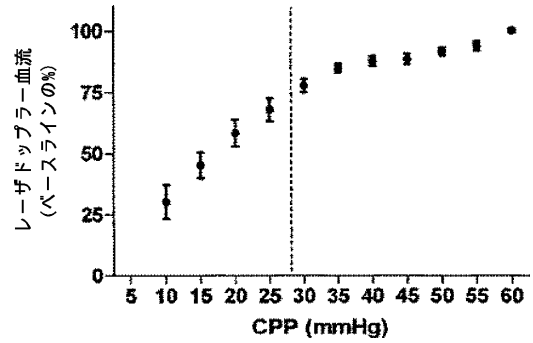
【図 4 C】



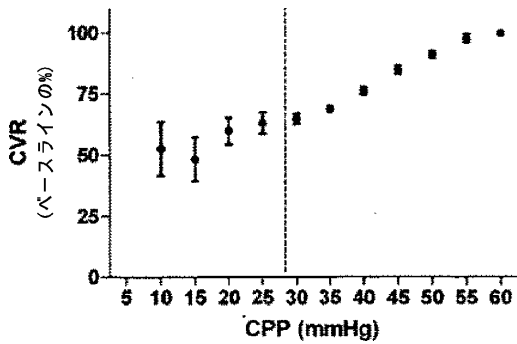
【図 4 D】



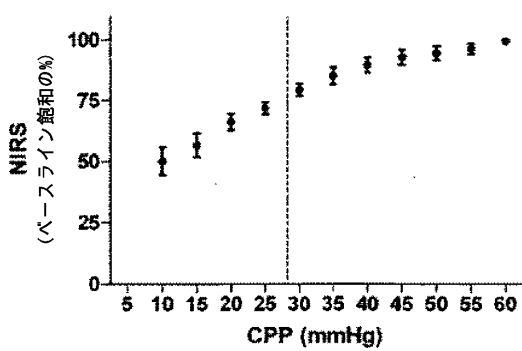
【図 5 A】



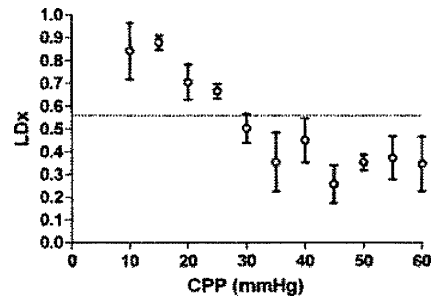
【図 5 B】



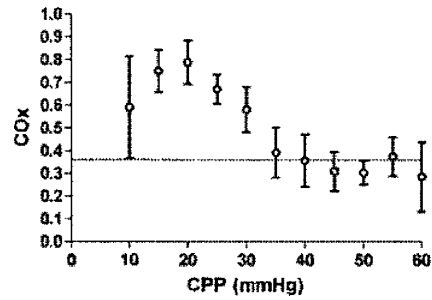
【図 5 C】

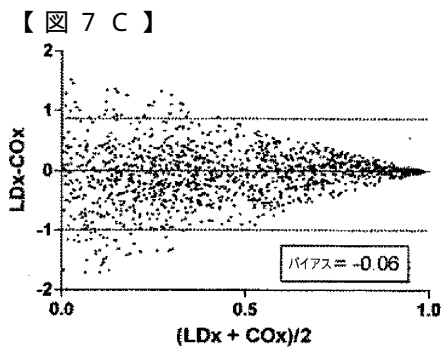
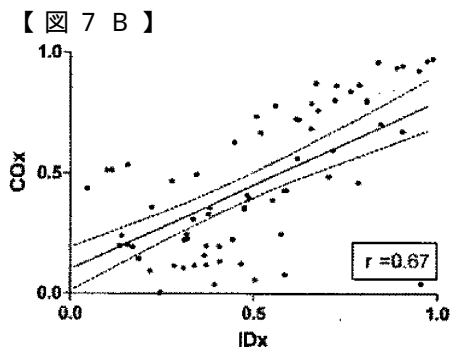
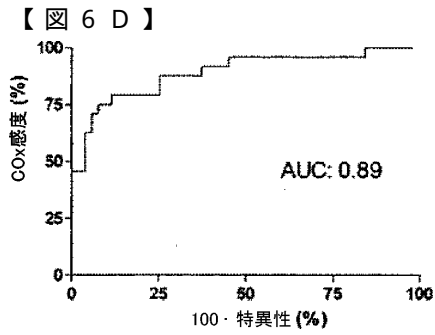
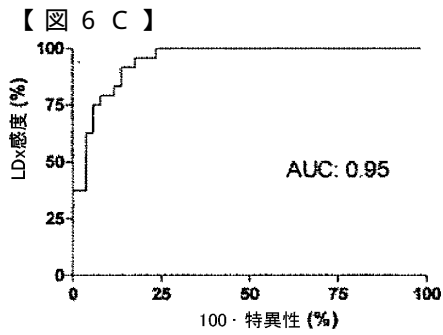


【図 6 A】



【図 6 B】



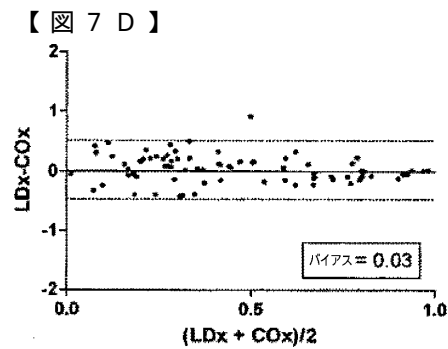
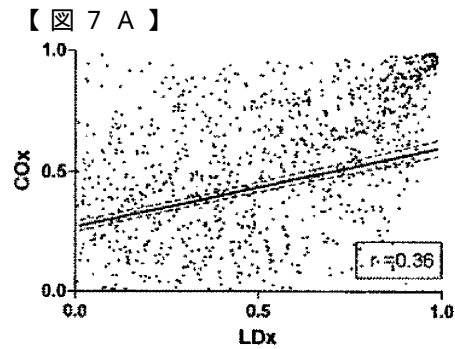


【図 6 E】

LDx			
指標	感度 (95% C.I.)	特異性 (95% C.I.)	尤度比
0.50	0.95 (0.79-1)	0.82 (0.69-0.92)	5.4
0.55	0.92 (0.73-0.94)	0.86 (0.73-0.94)	6.7
0.58	0.83 (0.63-0.95)	0.88 (0.76-0.96)	7.1

【図 6 F】

COx			
指標	感度 (95% C.I.)	特異性 (95% C.I.)	尤度比
0.25	0.96 (0.79-1)	0.55 (0.40-0.69)	2.1
0.36	0.92 (0.73-0.99)	0.63 (0.48-0.76)	2.5
0.45	0.83 (0.63-0.95)	0.75 (0.60-0.86)	3.3



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/00170									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/02; G01N 33/49; G06Q 50/00 (2008.04) USPC - 600/301 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61B 5/02; G01N 33/49; G06Q 50/00 (2008.04) USPC: 600/301; 702/19 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched all classes (search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); Google Patents, Google Scholar, Google (search terms below)Cerebral oximeter, blood pressure monitor, oxygen content, correlation coefficient, low pass filter, spectrometer, intracranial pressure, arterial blood pressure, cerebral perfusion pressure (etc)											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006/0094964 A1 (Ragauskas et al.) 4 May 2006 (04.05.2006) Fig 1A; Fig 8; para [0006]; para [0012-0014]; para [0019-0021]; para [0039]; para [0046-0047]; para [0050-0060]</td> <td>Claims 1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>6,802,812 B1 (Walker et al.) 12 October 2004 (12.10.2004) col 2, ln 59-61; col 10, ln 40-47; col 11, ln 1-20, 35-40; col 15, ln 45-47; col 17, ln 45-50</td> <td>Claims 1-25</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2006/0094964 A1 (Ragauskas et al.) 4 May 2006 (04.05.2006) Fig 1A; Fig 8; para [0006]; para [0012-0014]; para [0019-0021]; para [0039]; para [0046-0047]; para [0050-0060]	Claims 1-25	Y	6,802,812 B1 (Walker et al.) 12 October 2004 (12.10.2004) col 2, ln 59-61; col 10, ln 40-47; col 11, ln 1-20, 35-40; col 15, ln 45-47; col 17, ln 45-50	Claims 1-25
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2006/0094964 A1 (Ragauskas et al.) 4 May 2006 (04.05.2006) Fig 1A; Fig 8; para [0006]; para [0012-0014]; para [0019-0021]; para [0039]; para [0046-0047]; para [0050-0060]	Claims 1-25									
Y	6,802,812 B1 (Walker et al.) 12 October 2004 (12.10.2004) col 2, ln 59-61; col 10, ln 40-47; col 11, ln 1-20, 35-40; col 15, ln 45-47; col 17, ln 45-50	Claims 1-25									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 17 April 2008 (17.04.2008)		Date of mailing of the international search report 16 MAY 2008									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW