

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6717843号
(P6717843)

(45) 発行日 令和2年7月8日 (2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月15日 (2020.6.15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 16/00 (2006.01)

A 6 1 M 16/00 3 6 6

A 6 1 B 5/08 (2006.01)

A 6 1 B 5/08

請求項の数 13 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2017-542069 (P2017-542069)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成28年1月12日 (2016.1.12)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(65) 公表番号	特表2018-506354 (P2018-506354A)		ヴェ
(43) 公表日	平成30年3月8日 (2018.3.8)		KONINKLIJKE PHILIPS
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/050115		N. V.
(87) 国際公開番号	W02016/128846		オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイン
(87) 国際公開日	平成28年8月18日 (2016.8.18)		ドーフエン ハイテック キャンパス 5
審査請求日	平成31年1月11日 (2019.1.11)		2
(31) 優先権主張番号	62/115, 182	(74) 代理人	100107766
(32) 優先日	平成27年2月12日 (2015.2.12)		弁理士 伊東 忠重
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100070150
			弁理士 伊東 忠彦
		(74) 代理人	100091214
			弁理士 大貫 進介
早期審査対象出願			
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸パラメータの領域的フィッティングによる呼吸パラメータの同時推定

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

人工呼吸器装着患者まで陽圧の空気流を送達するように構成された人工呼吸器と、
人工呼吸器装着患者によって吸い込まれる、又は、人工呼吸器装着患者から吐き出され
る空気の流れ $P_y(t)$ を測定するように構成された圧力センサと、
前記人工呼吸器装着患者に入る又は前記人工呼吸器装着患者から出る空気流量

【数 1】

$$\dot{V}(t)$$

を測定するように構成された流量計と、

呼吸の間の呼吸筋圧を推定するようにプログラムされたマイクロプロセッサを含む人工
呼吸器モニタと、

を含む医療用人工呼吸器システムであって、

前記マイクロプロセッサは、呼吸時間間隔を複数のフィッティング領域に分け、さらに
、各領域における呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸
筋圧 $P_{mus}(t)$ を、該領域における $P_y(t)$ 及び

【数 2】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定することによって、呼吸の間の呼吸

筋圧を推定するようにプログラムされており、

前記推定は、

前記フィッティング領域にわたる連続的微分可能関数によりパラメータ化された呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を近似させることを含む、医療用人工呼吸器システム。

【請求項 2】

前記連続的微分可能関数は、多項式関数又はスプライン関数である、請求項 1 に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 3】

前記連続的微分可能関数は、

【数 3】

10

$$P_{mus}(t) = a_0 + a_1 t + \dots + a_n t^n$$

の形の多項式関数であり、さらに、前記推定は、パラメータ

【数 4】

$$a_0, a_1, \dots, a_n..$$

を推定することを含む、請求項 1 に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 4】

人工呼吸器装着患者まで陽圧の空気流を送達するように構成された人工呼吸器と、

人工呼吸器装着患者によって吸い込まれる、又は、人工呼吸器装着患者から吐き出される空気の圧力 $P_y(t)$ を測定するように構成された圧力センサと、

20

前記人工呼吸器装着患者に入る又は前記人工呼吸器装着患者から出る空気流量

【数 5】

$$\dot{V}(t)$$

を測定するように構成された流量計と、

呼吸の間の呼吸筋圧を推定するようにプログラムされたマイクロプロセッサを含む人工呼吸器モニタと、

を含む医療用人工呼吸器システムであって、

前記マイクロプロセッサは、呼吸時間間隔を複数のフィッティング領域に分け、さらに、各領域における呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を、該領域における $P_y(t)$ 及び

30

【数 6】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定することによって、呼吸の間の呼吸筋圧を推定するようにプログラムされており、

前記人工呼吸器モニタは、

各フィッティング領域における呼吸器系の抵抗及びコンプライアンス又は弾性率、並びに、呼吸筋圧を、各領域における前記呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ に適用される単調性制約を用いて各フィッティング領域において肺の運動方程式を解くことを含む演算によって、推定するようにプログラムされている、医療用人工呼吸器システム。

40

【請求項 5】

前記フィッティング領域は、前記呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ の単調減少制約が適用される第 1 領域、及び、単調増加制約が適用される、時間において前記第 1 領域の後の第 2 領域を含む、請求項 4 に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 6】

前記単調性制約を用いたフィッティングは、前記肺の運動方程式を表す目的関数、及び、前記単調性制約を定義する、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ のサンプルに関する不等式の組を含む二次プログラムを解くことを含む、請求項 4 又は 5 に記載の医療用人工呼吸器システ

50

ム。

【請求項 7】

前記二次プログラムは、前記単調性制約を定義しないさらなる不等式を含む、請求項 6 に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 8】

前記単調性制約を定義しないさらなる不等式は、少なくとも前記呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ 、並びに、呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C を制限する不等式を含む、請求項 7 に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 9】

各フィッティング領域における前記呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を、 $P_y(t)$ 及び

【数 7】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定することは、

【数 8】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + \frac{V(t)}{C} + P_{mus}(t) + P_0$$

又は

【数 9】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + EV(t) + P_{mus}(t) + P_0$$

によって与えられる前記各フィッティング領域における肺の運動方程式を解くことを含み、ここで、 $V(t)$ は、前記空気流量

【数 10】

$$\dot{V}(t)$$

を積分することによって計算される前記患者まで送達された空気の実容量であり、さらに、 P_0 は定数である、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 10】

各フィッティング領域における前記呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を、 $P_y(t)$ 及び

【数 11】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定することは、

【数 12】

$$P_y(t) = (R_0 + R_1 \cdot |\dot{V}(t)|)\dot{V}(t) + \left(\frac{1}{C_0} + \frac{V(t)}{C_1}\right)V(t) + P_{mus}(t) + P_0$$

又は

【数 13】

$$P_y(t) = (R_0 + R_1 \cdot |\dot{V}(t)|)\dot{V}(t) + (E_0 + E_1 V(t))V(t) + P_{mus}(t) + P_0$$

によって与えられる前記各フィッティング領域における肺の運動方程式を解くことを含み、ここで、 $V(t)$ は、前記空気流量

10

20

30

40

【数 1 4】

$$\dot{V}(t)$$

を積分することによって計算される前記患者まで送達された空気の実容量であり、 P_0 は定数であり、呼吸器系の抵抗は

【数 1 5】

$$R = R_0 + R_1 \cdot |\dot{V}(t)|$$

であり、コンプライアンスは

【数 1 6】

$$C = \frac{1}{C_0} + \frac{V(t)}{C_1}$$

であり、又は、胸壁の弾性率は

【数 1 7】

$$E = E_0 + E_1 V(t)$$

である、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の医療用人工呼吸器システム。

【請求項 1 1】

医療用人工呼吸器の 1 つ又は複数のマイクロプロセッサにより読み取り可能及び実行可能な命令を含むコンピュータプログラムであって、

前記命令は、前記医療用人工呼吸器に、

前記医療用人工呼吸器に作動可能に接続される人工呼吸器装着患者によって吸い込まれる、又は、人工呼吸器装着患者から吐き出される空気の圧力 $P_y(t)$ の測定値を受信させるステップと、

前記医療用人工呼吸器に作動可能に接続される前記人工呼吸器装着患者に入る又は前記人工呼吸器装着患者から出る空気流量

【数 1 8】

$$\dot{V}(t)$$

の測定値を受信させるステップと、

を含む、呼吸の間の呼吸筋圧を推定する方法を行わせ、

前記方法は、

呼吸時間間隔を複数のフィッティング領域に分けさせるステップと、

各フィッティング領域における呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を、該フィッティング領域における $P_y(t)$ 及び

【数 1 9】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定させるステップと、

をさらに含み、

前記推定は、

前記フィッティング領域にわたる連続的微分可能関数によりパラメータ化された呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を近似させることを含む、コンピュータプログラム。

【請求項 1 2】

前記推定は、多項式近似

【数 2 0】

$$P_{mus}(t) = a_0 + a_1 t + \dots + a_n t^n$$

に従ってパラメータ化された呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ のパラメータ

10

20

30

40

50

【数 2 1】

$$a_0, a_1, \dots, a_n$$

を近似させることを含む、請求項 1 1 に記載のコンピュータプログラム。

【請求項 1 3】

人工呼吸器装着患者によって吸い込まれる、又は、人工呼吸器装着患者から吐き出される空気の圧力 $P_y(t)$ の測定値を受信するステップと、

前記人工呼吸器装着患者に入る又は前記人工呼吸器装着患者から出る空気流量

【数 2 2】

$$\dot{V}(t)$$

10

の測定値を受信するステップと、

を含む、マイクロプロセッサによって行われる、呼吸の間の呼吸筋圧を推定する方法であって、当該方法は、

呼吸時間間隔を複数のフィッティング領域に分けるステップと、

各フィッティング領域において、以下の式、

【数 2 3】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + \frac{V(t)}{C} + P_{mus}(t) + P_0$$

20

又は

【数 2 4】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + EV(t) + P_{mus}(t) + P_0$$

を解くステップであり、

ここで、 $V(t)$ は、前記空気流量

【数 2 5】

$$\dot{V}(t)$$

を積分することによって計算される前記患者まで送達された空気の実容量であり、さらに、 P_0 は定数であり、各フィッティング領域における呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C 又は弾性率 E 、並びに、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を、前記フィッティング領域における $P_y(t)$ 及び

30

【数 2 6】

$$\dot{V}(t)$$

のサンプルの時系列にフィットさせることにより推定するステップと、

をさらに含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0 0 0 1】

以下は、呼吸療法技術、呼吸監視技術及び関連技術に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

様々なタイプの呼吸療法が、機械的な人工呼吸器を利用する。受動的患者療法において、患者は呼吸することができず、さらに、人工呼吸器は呼吸仕事量 (W_{OB}) 全体を行う従圧モードで作動する。能動的患者療法においては、患者は必要な作業の一部を行うことができるが、独立して呼吸要求を満たすことはできない。従って、人工呼吸器は圧力支持モードで作動して、患者の呼吸する能力におけるいかなる欠乏も克服するのに十分な圧力を提供する。圧力を制御するのではなく（圧力制限の設定も、肺気圧障害を監視するため

50

に適用され得るが)、流量又は体積が制御されるパラメータである従量モードの人工呼吸器の作動も既知であり、主に受動的患者療法において使用される。

【 0 0 0 3 】

人工呼吸器の設定を決定すること及び機械的に換気される患者のその後の監視において、様々な呼吸パラメータを測定することが有利であり得る。圧力支持モードの換気 (P S V) の場合、呼吸毎の患者の努力を推測するために一般的に使用される臨床パラメータである患者の呼吸仕事量を評価することは、呼吸サイクルにわたって呼吸筋圧 $P_{m u s}(t)$ を評価することによって促進される。より具体的には、W o B は、吸息された体積にわたって $P_{m u s}(t)$ を積分することによって計算される。受動的な患者の換気に対しては、呼吸サイクルを通じて $P_{m u s}$ が 0 である (認識できる W o B は患者によって提供されていないことを示す) ことを検証することが有利であり得る。呼吸抵抗 (R) 及びコンプライアンス (C) 等の呼吸パラメータも関心のあるものであり得るか、又は、他のパラメータを評価するために決定される必要があり得る。

【 0 0 0 4 】

機械的換気の支持様式において $P_{m u s}(t)$ を推定することは、患者及び人工呼吸器が呼吸器系に対して行われる機械的作業を分け合うように人工呼吸器が設定されることを可能にする。 $P_{m u s}(t)$ の定量的評価を使用して、換気支持の適切なレベルを選択し、患者の呼吸筋肉の萎縮も疲労も防ぐことができる。呼吸筋圧 $P_{m u s}(t)$ は、典型的には、患者の食道内のバルーンが先端に付いたカテーテルの挿入を介して食道内圧 ($P_{e s}$) を測定することによって評価される。測定された $P_{e s}(t)$ は、胸膜圧 ($P_{p l}$) に対する優れた代理であると仮定され、いわゆるキャンベル線図を介して、又は、同等に、 $P_{m u s}(t)$ の陽的計算、従って、W o B の陽的計算を介して W o B を計算するために、胸壁のコンプライアンス $C_{c w}$ の推定値と組み合わせて使用することができる。

【 0 0 0 5 】

呼吸 R 及び C の推定は、患者の呼吸器系の機械的特性に関して医師に定量的情報を提供し、さらに、呼吸器疾患を診断するため、及び、適切な換気様式及び治療経路を選択するために使用することができるため、それ自体が重要である。さらに、R 及び C を使用して、食道カテーテルの使用に対する非侵襲的な代わりとなるものとして $P_{m u s}(t)$ を推定することもできる。R 及び C が既知であると仮定すると、 $P_{m u s}(t)$ は、(肺の運動方程式として既知の) 以下の式

【 0 0 0 6 】

【 数 1 】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + \frac{V(t)}{C} + P_{mus}(t) + P_0 \quad (1)$$

によって適切に計算され、ここで、 $P_y(t)$ は人工呼吸器の Y ピースにて測定される (患者の口の圧力としても既知の) 圧力であり、

【 0 0 0 7 】

【 数 2 】

$$\dot{V}(t)$$

は、(ここでも Y ピースにて測定される) 患者の呼吸器系を出入りする空気の流れであり、 $V(t)$ は、(時間の経過に伴い流量信号

【 0 0 0 8 】

【 数 3 】

$$\dot{V}(t)$$

を積分することによって測定される) 患者まで送達された空気の実容量であり、さらに、 P_0 は、呼気の終わりの圧力に相当する定数項である。

【 0 0 0 9 】

呼吸努力を要さない受動的な患者の場合、呼吸サイクルを通じて $P_{m u s}(t) = 0$ であり、さらに、式 (1) は

【0010】

【数4】

$$P_y(t) = R\dot{V}(t) + \frac{V(t)}{C} + P_0$$

まで減少するということになる。受動的な患者に対して、 $P_y(t)$ 、

【0011】

【数5】

$$\dot{V}(t)$$

10

及び $V(t)$ の波形は、選択された人工呼吸器の設定によって完全に決定され且つ直接測定可能であるため、 R 及び C を決定するのに十分なデータセットを生成するのは簡単である。対照的に、いくつかの $W o B$ を提供している能動的な患者の場合、 $P_{m u s}(t)$ の値は呼吸サイクルにわたって時間と共に変化し、さらに、式 (1) は容易に解かれることはない。

【0012】

能動的な患者に対しては、式 (1) が一般的に適用され、2段階のアプローチを使用して $P_{m u s}(t)$ を非侵襲的に推定し、この2段階のアプローチにおいては、 R 及び C が最初に推定され、次に式 (1) が適用され、推定された R 及び C の値を使用して $P_{m u s}(t)$ を計算する。 R 及び C の推定は、(吸気終末休止、EIPとも呼ばれる)フローインタラプタ技術を適用することによって行われてもよい。しかし、フローインタラプタ技術は、患者に供給される換気パターンを妨害するという欠点を有する。さらに、患者の呼吸筋肉は、 R 及び C の計算が有効であるためには、常にそうであるとは限らないが、EIP手技の間は完全に弛緩されるべきである。別の難点は、EIP手技を介して評価された R 及び C に対する値は、 $P_{m u s}(t)$ が決定されることになる換気パターンの間に達成される R 及び C の値とは異なっている。EIP手技は、特定の換気モード(ボリュームアシストコントロール、VAC)で行われ、さらに、結果として生じる R 及び C の値は、PSV等の他の換気モード下での肺力学の動態を決定する対応する値を表していない可能性があり、その後計算される $P_{m u s}(t)$ に誤差をもたらす恐れがある。

20

30

【0013】

能動的な患者の場合の R 及び C を推定するための別のアプローチは、項 $P_{m u s}(t)$ がゼロであると想定される特定の条件下で、流量及び圧力の測定値に式 (1) の最小二乗フィッティングを適用することである。 $P_{m u s}(t)$ がゼロに近いと想定できるいくつかの条件には：(1) 持続強制換気(CMV)が適用されている間の患者の麻痺の期間；(2) 高い圧支持換気(PSV)レベルの期間；(3) 吸息段階の間にも呼息段階の間にも及ぶ全ての圧力支持呼吸の特定部分；及び(4) 圧力支持呼吸の呼息部分であって、流量信号が患者の吸気努力がないことを示す特定の条件を満たすもの；が含まれる。しかし、条件(1)及び(2)は、 R 及び C を測定するための手段として適切に誘導することができない望ましくない臨床状態である。条件(3)に対する $P_{m u s}(t) \sim 0$ の仮定は、特に吸息段階の間に疑わしいものである。条件(4)は、最小二乗フィッティング手順に対して、限られた量のデータのみを提供する。要約すると、 R 及び C を推定するために、能動的な患者において $P_{m u s}(t) \sim 0$ が確実に達成される十分な持続時間の臨床的に有用な期間を達成することは困難であった。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

以下は、上記の問題及び他の問題を克服する新たな改善されたシステム及び方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 1 5 】

医療用人工呼吸器は：医療用人工呼吸器に作動可能に接続された人工呼吸器装着患者によって吸い込まれるか又は人工呼吸器装着患者から吐き出される空気の圧力の測定値を受信するステップ；医療用人工呼吸器に作動可能に接続された人工呼吸器装着患者に入る又は人工呼吸器装着患者から出る空気流量の測定値を受信するステップ；呼吸時間間隔を複数のフィッティング領域に分けるステップ；及び、呼吸器系の抵抗及びコンプライアンス又は弾性率、並びに、呼吸筋圧を、各領域における圧力及び空気流量のサンプルの時系列にフィットさせることにより同時に推定するステップ；を含む方法を行う。1つのアプローチにおいて、フィッティングは、フィッティング領域にわたる、多項式関数等の連続的微分可能関数によって呼吸筋圧をパラメータ化することを含む。別のアプローチにおいて、フィッティングは、各領域において適用される呼吸筋圧の単調性制約及び呼吸パラメータのドメイン制約を用いた、各領域における肺の運動方程式に対するものである。

10

【 0 0 1 6 】

1つの利点は、抵抗、コンプライアンス及び呼吸筋圧を含む呼吸パラメータを非侵襲的に推定することにある。

【 0 0 1 7 】

別の利点は、改善されたデータ解析計算のロバスト性を有する人工呼吸器を提供することにある。

【 0 0 1 8 】

本発明のさらなる利点は、以下の詳細な説明を読んで理解することにより、当業者には正しく理解されることになる。

20

【 0 0 1 9 】

本発明は、様々な構成要素及び構成要素の配置で、並びに、様々なステップ及びステップの配置で具体化することができる。図面は、好ましい実施形態を例示するためのものに過ぎず、本発明を限定するとして解釈されることはない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図1】換気システムの概略図である。

【図2】低次多項式関数により呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ を近似することによって多数の呼吸パラメータを同時に推定する、本明細書において開示されるデータ解析アルゴリズムの概略図である。

30

【図3】約3回の呼吸にわたってシミュレートされた呼吸波形をプロットした図であり、パラメータ行列の感度が図3の最下部にプロットされている。

【図4】小さい振幅の高周波数圧力信号 $P(t)$ が、人工呼吸器により加えられる圧力に重ねられた、約3回の呼吸にわたってシミュレートされた呼吸波形をプロットした図であり、パラメータ行列の感度が図4の最下部にプロットされている。

【図5】理想的なR、C回路を利用し、ノイズを利用しない、コンピュータによりシミュレートされた肺エミュレータを使用してエミュレートされた人工呼吸器と患者との通常の相互作用をプロットした図である。

【図6】図5のデータに対する開示されている制約最適化アルゴリズムの出力（上のプロット）及びエラー（下のプロット）をプロットした図である。

40

【図7】数値的に加えられたノイズと共に理想的なR、C回路を利用するコンピュータによりシミュレートされた肺エミュレータを使用してエミュレートされた人工呼吸器と患者との通常の相互作用をプロットした図である。

【図8】図7のデータに対する開示されている制約最適化アルゴリズムの出力（上のプロット）及びエラー（下のプロット）をプロットした図である。

【図9】異なる圧支持換気（PSV）条件下（ $PSV = 20$ ）での本物のブタ（real pig）（実験データ）に対する開示されている制約最適化アルゴリズムの出力のR、C及び $P_{mus}(t)$ の推定をプロットした図である。

【図10】異なる圧支持換気（PSV）条件下（ $PSV = 10$ ）での本物のブタ（実験デ

50

ータ)に対する開示されている制約最適化アルゴリズムの出力の R 、 C 及び $P_{m u s}(t)$ の推定をプロットした図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

図1を参照すると、医療用人工呼吸器システムは、吸気ホース14を介して患者12まで陽圧の空気流を送達する医療用人工呼吸器10を含む。呼気は、呼気ホース16を介して人工呼吸器10まで戻る。人工呼吸器システムのYピース20は、吸息の間に吸気ホース14の放出端から患者まで空気をつなぐのに役立ち、さらに、呼息の間に患者から呼気ホース16内に呼気をつなぐのに役立つ。Yピースは、Tピース20等、他の命名法によって呼ばれることもあるということに留意されたい。図1には示されていないが、患者12によって受けられる呼吸療法に応じて提供され得る数多くの他の補助的な構成要素がある。そのような補助的な構成要素は、例示として：(通常、医師又は他の医療関係者によって設定された吸入酸素濃度($F i O_2$)の人工呼吸器パラメータによって制御される)制御されたレベルの酸素を空気流に送達するための酸素ボトル又は他の医療用の酸素供給源；吸気ライン14内に設置される加湿器；及び、栄養物を患者12に提供する鼻腔チューブ；等を含み得る。人工呼吸器10は、例示的な例において、接触感知ディスプレイ構成要素22を含むユーザインターフェースを含み、接触感知ディスプレイ構成要素22を介して、医師、呼吸専門医又は他の医療関係者は人工呼吸器の作動を構成し、さらに、測定される生理学的信号及び人工呼吸器10の作動パラメータを監視することができる。加えて又は或いは、ユーザインターフェースは、物理的なユーザ入力制御(ボタン、ダイヤル、スイッチ等)、キーボード、マウス、1つ又は複数の可聴警報デバイス、又は、1つ又は複数のインジケータライト等を含んでもよい。

【0022】

引き続き図1を参照すると、上部において、人工呼吸器システムのいくつか追加の顕著な態様が、簡略化されたブロック図として表わされている人工呼吸器10を含むブロック図、及び、接続矢印によって示されている作動接続を有する輪郭だけのボックスとしてY-ピース20の形で概略的に例示されている。この例示的な例において、人工呼吸器10は、コントローラ30によって実行される圧支持換気(PSV)モードで作動している。 PSV は、少なくともいくつかの呼吸仕事量($W o B$)を要することができる、すなわち、横隔膜及び他の胸筋が、呼吸を行うように肺を作動させることに少なくとも寄与するように作用している能動的な患者に対する適切な換気モードである。 PSV モードにおいて、吸気ホース14を介して人工呼吸器10によって提供される圧力は、呼吸を行うために患者の $W o B$ と共に作動する。より一般的には、コントローラ30は、患者の状態及び送達される治療に応じて、様々な換気モードを実行することができる。例えば、 $W o B$ を提供していない受動的な患者の場合、コントローラ30は、人工呼吸器10を従圧式換気(PCV)モードで作動させることができる。(PCV においても PSV においても、人工呼吸器10によって適用される圧力が、制御されるパラメータであるため、一部の分類スキームにおいて、 PSV は PCV モードの一種であると考えられるということに留意されたい。) 圧力制限設定も、肺気圧障害を警戒するために従量式換気において適用され得るけれども、従量式換気モードが使用されることもある。一般に、換気コントローラ30は、読み取り専用メモリ(ROM)、電氣的消去可能な読み取り専用メモリ($EEPROM$)、フラッシュメモリ、又は、マイクロプロセッサによって実行されるソフトウェア又はファームウェアを記憶する別の不揮発性メモリ構成要素、及び、ワーキングメモリを提供する1つ又は複数のランダムアクセスメモリ(RAM)チップ等、補助的な電子機器を有するマイクロプロセッサとして実行される。ソフトウェア又はファームウェアを記憶するために $EEPROM$ 、フラッシュメモリ又は他の更新可能なメモリが使用される場合、人工呼吸器10の能力は、ソフトウェア又はファームウェアを更新することによって(そのハードウェア構成要素の制限内で)有利に更新することができる。

【0023】

PSV コントローラ30は、時間の関数として所望の圧力制御信号を出力し、この制御

10

20

30

40

50

信号は、吸気ホース 14 を介して Y ピース 20 に適用される制御された陽圧の空気流を生成する人工呼吸器圧縮器 32（例えば、空気ポンプ又はターボポンプ等）を制御するために使用される。提供されることになる呼吸療法に応じて、酸素調節器 34 が、制御された割合の酸素を空気流に加えて、患者 12 に対する人工呼吸器 10 の構成を設定する医師、呼吸専門医又は他の医療関係者によって設定された吸入酸素濃度（ $F i O_2$ ）を達成してもよい。換気パターンの圧力は、呼吸サイクルの間に変化して、圧力駆動又は圧力支援の吸息を提供し、さらに、圧力を減らして呼息を促進し得る。

【0024】

人工呼吸器システムは、典型的には、例示的な圧力センサ 40 及び例示的な流量計 42 等、生理学的監視センサをさらに含む。圧力センサ 40 は、ここでは $P_y(t)$ として示される（患者の口の圧力としても既知の）Y ピース 20 の圧力を測定する。流量計 42 は、本明細書においては

【0025】

【数 6】

$$\dot{V}(t)$$

として示される Y ピース 20 内へ入り且つ Y ピース 20 から出る空気流量を測定する。流量計 42 はまた、直接又は間接的に、本明細書においては $V(t)$ として示される患者に送達される空気の実容量を提供し、この実容量は直接測定することができるか、又は、時間の経過にともない流量

【0026】

【数 7】

$$\dot{V}(t)$$

を積分することによって導き出すこともできる。これらの測定された値、 $P_y(t)$ 、

【0027】

【数 8】

$$\dot{V}(t)$$

$V(t)$ は、任意選択で、（例えば、 $F i O_2$ 、PSV 制御によって送達される圧力のプロファイル等）人工呼吸器の設定等の他の情報と共に、人工呼吸器のモニタ 44 によって多様に使用して、機械的換気の有効性を検出する、患者 12 の状態のいかなる悪化も検出する、又は、人工呼吸器 10 のいかなる不調も検出すること等ができる。人工呼吸器コントローラと同様に、人工呼吸器モニタ 44 は、補助的な電子機器を有するマイクロプロセッサとして実行され、さらに、ソフトウェア又はファームウェアを更新することによって更新可能であってもよい。一部の実施形態において、人工呼吸器コントローラ 30 及び人工呼吸器モニタ 44 は、共通のマイクロプロセッサによって実行されてもよく、さらに、コントローラ及びモニタの機能は、様々なレベルで統合されてもよい。例えば、測定される値 $P_y(t)$ 、

【0028】

【数 9】

$$\dot{V}(t)$$

$V(t)$ 又はそこから導き出されるパラメータに基づき、フィードバックベースの換気制御を提供することが熟考される。そのようなソフトウェア又はファームウェアは、監視の機能性を行うために人工呼吸器モニタ 44 のマイクロプロセッサによって読み取り可能且つ実行可能な命令を記憶する非一時的記憶媒体の形で提供されてもよい。非一時的記憶媒体は、例えば、フラッシュメモリ、光ディスク、ハードディスクドライブ又は他の記憶媒体を含んでもよい。

【0029】

10

20

30

40

50

ここで特に関心のあるものは、呼吸仕事量 (W o B) 又はその導関数、呼吸筋圧 $P_{m u s}(t)$ の評価である。一般に、W o B は、吸入量にわたって $P_{m u s}(t)$ を積分することによって計算することができる。本明細書において開示されるアプローチでは、この評価は、本明細書において式 (1) で与えられている肺の運動方程式に影響を与え、従って、呼吸器系の抵抗 R 及びコンプライアンス C も、関心のある顕著なパラメータである。式 (1) は、1 つ又は複数の呼吸サイクルにわたって測定される N 個のデータポイントのデータセットに関して評価される。正式には、この問題は以下のように述べることができる。

【 0 0 3 0 】

【数 1 0】

10

$$Y = X\theta \quad (2)$$

ここで、

【 0 0 3 1 】

【数 1 1】

$$\begin{aligned} Y &= [P_y(1) \ P_y(2) \ \dots \ P_y(N)]^T && 1 \sim N \text{回目の } Y \text{ ピースの圧力} \\ \dot{V} &= [\dot{V}(1) \ \dot{V}(2) \ \dots \ \dot{V}(N)]^T && 1 \sim N \text{回目の流量} \\ V &= [V(1) \ V(2) \ \dots \ V(N)]^T && 1 \sim N \text{回目の実容量} \\ \theta &= [R \ 1/C \ P_{mus}(1) \ P_{mus}(2) \ \dots \ P_{mus}(N)]^T && \text{決定されることになるパラメータ} \end{aligned}$$

20

であり、さらに、行列 X は、

【 0 0 3 2 】

【数 1 2】

$$X = [\dot{V} \ V \ I_N]$$

によって与えられる $(N + 2) \times N$ 行列であり、ここで、 I_N は $N \times N$ の単位行列である。パラメータベクトル θ に対する連立方程式 $Y = X\theta$ を解くことによって、抵抗 R、コンプライアンス C 及び呼吸筋圧 $P_{m u s}(t)$ を得ることができる。しかし、式 (2) によって表される連立方程式は、式 (N の式) よりも多い未知数 ($N + 2$ の未知数) を有し、従って、無数の解答を有するため解くことができない不十分な証拠で説明される問題であり、そのうちの 1 つのみが、本物の「実際の」解答である。

30

【 0 0 3 3 】

不十分な証拠で説明されているため、行列式 (2) によって表される方程式の組は、測定ノイズ、未知外乱及びモデル化誤差に対して非常に敏感である。問題を生じるような方法で、ノイズは、測定された信号 $P_y(t)$ 、

【 0 0 3 4 】

【数 1 3】

40

$$\dot{V}(t)$$

$V(t)$ における、及び、フィットされた呼吸筋圧 $P_{m u s}(t)$ における異形と同じ時間スケールにあるということである。このように、不十分な証拠で説明された同時推定の問題の性質がなんとかして克服されたとしても、結果として生じるパラメータの値はノイズが多い傾向があり、従って、限定された臨床的価値のものである傾向がある。

【 0 0 3 5 】

引き続き図 1 を参照すると、任意選択で、信号発生器 50 により生成される本明細書において $P(t)$ として示されている比較的高い周波数及び小さな振幅の圧力信号を、人工呼吸器 10 により供給された通常の圧力プロファイルの上に重ねることによって、ノイ

50

ズの効果に対抗するということが本明細書において開示されている。図 1 において例示されているように、これは、人工呼吸器圧縮器 32 に対するその入力に先立ちシグナルコンバイナ 52 を使用して、コントローラ 30 により出力された制御された圧力信号に小さな振幅の正弦波 $P(t)$ を加えることによって行うことができる。 $P(t)$ の振幅は、好ましくは、コントローラ 30 によって出力される P S V 信号の治療値に著しく影響を与えない程度に十分低くあるように選ばれる。 $P(t)$ の周波数は、好ましくは、呼吸周波数よりも有意に高くあるように十分高い（例えば、典型的には、1 分あたり数回の呼吸は、例えば 5 秒の呼吸に対して約 0.2 Hz の周波数に相当する）。

【0036】

引き続き図 1 を参照すると、行列式 (2) によって表される方程式の組を不十分な証拠で説明すること (underdeterminacy) が、1 つ又は複数のフィッティング領域 60 において式 (2) を解くことによって、(任意の重ねられた $P(t)$ を用いようが用いまいが) 本明細書において開示されている実施形態において取り組まれており、フィッティング領域 60 に対しては、呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$ は、ゼロであるとは想定されないけれども、パラメータの数が式 (2) を決定づけるのに十分減らされるのを可能にするいくつかの制約特徴を有するとして合理的に想定されている。式 (2) による (一般性を失うことなく、N の記録された時間のサンプルによって表される) 1 つの呼吸を特徴付ける R、C 及び $P_{mus}(t)$ の同時推定は、N の時間のサンプルに対応する N 個の式から、N + 2 個の未知数 ($P_{mus}(t)$ の N の時間のサンプルに対する N の値、加えて、R に対する追加の未知数、及び、C に対する追加の未知数) の計算を要求するため、不十分な証拠で説明される問題である。しかし、N 個の式は独立していないということが本明細書において認識される。正しくは、隣接するサンプルに対する $P_{mus}(t)$ の値は連続的でなければならないということを予想することができる。一部の領域においては、 $P_{mus}(t)$ が単調に増加している、平坦である、又は、単調に減少していると合理的に想定することができる。

【0037】

一実施形態において、本明細書において開示されているように、 $P_{mus}(t)$ は、

【0038】

【数 14】

$$P_{mus}(t) = a_0 + a_1 t + \dots + a_n t^n$$

として適切に書かれた n 次の多項式関数によって、局所的に (すなわち、少数のサンプル $s < N$ にわたって) 近似される。この近似は、未知数が R、C 及び

【0039】

【数 15】

$$a_0, \dots, a_n$$

である s 個のサンプル ($s < N$) の時間窓にわたる最小二乗 (LS) 問題を構築するために使用される。 $n + 3 < s$ (及び一部の実施形態においては $n < s$) を保つことによって、不十分な証拠で説明することが克服される。多項式による $P_{mus}(t)$ の局所近似は、 $P_{mus}(t)$ が突然の中断のない平滑な信号であるという生理学的直観によってサポートされている。

【0040】

別の実施形態において、N 個のサンプルによってカバーされる時間間隔は、 $P_{mus}(t)$ が 1 つのフィッティング領域全体にわたって単調増加している、単調減少している又は平坦であるフィッティング領域に分けられる。各領域内で、二次プログラムを構築して、領域における既知の単調性に影響を与えることができる。これは、一意解の効率的な決定を確実にする。

【0041】

次に、図 2 を参照すると、行列式 (2) を不十分な証拠で説明することを克服するため

の第1の例示的なアプローチが、さらに詳細に記載されている。このアプローチにおいて、フィッティング領域60は、 $P_{m u s}(t)$ が多項式近似によってよくフィットされるのに十分小さくあるように選ばれる。

【0042】

【数16】

1,...,N

のそれぞれの時間のR、C及び $P_{m u s}(t)$ の推定は、長さsのウィンドウにわたってLS問題を解くことによって得られる。s<Nである通常の場合には、ウィンドウは時間的に前方にスライドする（すなわち、幅sのウィンドウが、サンプル

10

【0043】

【数17】

1,...,N

の時系列における幅sの連続的な増分に適用される)。リアルタイムの患者監視において、これは、スライディングウィンドウとして行うことができ、各連続的なs個のサンプルのグループが取得されるに従い、R、C、 $P_{m u s}(t)$ に対するリアルタイムの同時推定を提供するようにフィッティングが行われる。幅sのウィンドウは非重複であり得、或いは、平滑化効果を提供することができる、隣接する幅sのウィンドウが重なり合うことが熟考される。図2は、幅sの時間窓にわたる $P_{m u s}(t)$ の多項式近似が、n=2の次数のものであり、すなわち、多項式： $P_{m u s}(t) = a_0 + a_1 t + a_2 t^2$ である場合を例示している。幅sのウィンドウに対して解かれる行列式(2)は、式(2)と同じ形を有するが、パラメータベクトルは異なる。区別するために、パラメータベクトルは(式(2)のパラメータベクトルではなく)として書かれ、行列Xは、行列によって置き換えられ、さらに、方程式の組は：

20

【0044】

【数18】

$$Y = \chi \phi \quad (2a)$$

になり、ここで

30

【0045】

【数19】

$$\begin{aligned} Y &= [P_y(1) \ P_y(2) \ \dots \ P_y(s)]^T && s \text{ 個のサンプルのウィンドウに対する} \\ \dot{V} &= [\dot{V}(1) \ \dot{V}(2) \ \dots \ \dot{V}(s)]^T && s \text{ 個のサンプルのウィンドウに対する} \\ V &= [V(1) \ V(2) \ \dots \ V(s)]^T && s \text{ 個のサンプルのウィンドウに対する} \\ \phi &= [R \ 1/C \ a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]^T && n+3 \text{ の未知数まで減らされる} \end{aligned}$$

40

であり、さらに、行列は、

【0046】

【数20】

$$\chi = \begin{pmatrix} \dot{V}(1) & V(1) & 1 & 1 & \dots & s^n \\ \dot{V}(2) & V(2) & 1 & 2 & \dots & s^n \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dot{V}(s) & V(s) & 1 & s & \dots & s^n \end{pmatrix}$$

によって与えられる $s \times (n+3)$ の行列である。上記の表記法では、幅sのウィンドウ

50

における最初のサンプルは、サンプル $t = 1$ として一般性を失うことなく呼ばれているので、ウィンドウにおける最後のサンプルはサンプル $t = s$ として呼ばれる。従って、行列式 (2 a) は、 $n + 3$ の未知数を有する s 個の方程式の組を表し、さらに、 $s > (n + 3)$ である限り決定づけられる。より典型的には、 $s \gg n$ である。例えば、 $n = 2$ ($P_{m u s}(t)$ に対する二次近似) である 1 つの例示的な例において、サンプリングレートは 100 Hz であり、ウィンドウは $s = 60$ に対応する 0.6 秒の長さである。

【0047】

決定づけられる方程式の組を想定すると、行列式 (2 a) は、

【0048】

【数 21】

$$\phi = (\chi^T \chi)^{-1} \chi^T Y \quad (3)$$

に従って最小二乗法で解くことができる。或いは、最急降下法又は Levenberg-Marquardt 等の反復最小二乗近似アプローチを使用して、パラメータ に対して式 (3) を解くことができる。

【0049】

例示的なアプローチは、幅 s の時間窓にわたって $P_{m u s}(t)$ の次数 n の多項式近似を利用する。次数 n は、 $n = 2$ であるように選ばれる。より高い次数を選ぶことによって、幅 s の時間窓にわたる $P_{m u s}(t)$ における変化を表すための、より大きな柔軟性を有する多項式近似が提供されるが；しかし、追加のパラメータ (パラメータの総数は $n + 3$) も加えることになり、最小二乗フィッティングのロバスト性を低下させる。ほとんどの場合、 $n = 2$ 、 $n = 3$ 又は $n = 4$ で十分であると予想されるが、 $n > 4$ も熟考される。さらに、幅 s のウィンドウにわたって平滑な (すなわち、幅 s のウィンドウにわたって微分可能な) あらゆる連続関数によって幅 s の時間窓にわたって $P_{m u s}(t)$ を近似することに、アプローチを一般化することができるということが正しく理解されることになる。熟考される他の連続的且つ平滑な近似関数には、例えば三次スプライン関数等のスプライン関数が含まれる。

【0050】

図 3 及び 4 を参照すると、人工呼吸器と患者との通常の相互作用が、コンピュータによりシミュレートされた肺エミュレータを使用してエミュレートされている。この通常の相互作用により、図 3 においてプロットされている、データマトリックスを不良条件にする流量及び体積の波形が生じる。従って、式 (3) を介して推定されたパラメータは、測定されたデータにおけるノイズ又は誤差に対して敏感である。図 3 においては、パラメータ行列の感度が図 3 の最下部のプロットにプロットされている。このプロットにおいては、感度の縦軸が $[0, 200, 000]$ に及ぶということに留意されたい。上述したように、このノイズは、任意選択で、低振幅高周波数成分 $P(t)$ の上書きによって相殺される。例示するために、図 4 は、どのようにして小さい振幅 (この例では $1\text{ cm H}_2\text{O}$) 及び比較的高い周波数 (この例では 5 Hz) の正弦波信号 $P(t)$ の重ね合わせが、パラメータ行列の感度 (条件数) を有意に減らし、従って、ノイズに対するロバスト性を改善しているかを示している。図 4 において、最下部の感度のプロットは、 $[0, 5000]$ のみの感度縦軸範囲を有するということに留意されたい。 $P(t)$ を実行するために、信号発生器 50 及びシグナルコンバイナ 52 (図 1 を参照) を、人工呼吸器コントローラ 30 のソフトウェア又はファームウェアの一部としてソフトウェア又はファームウェアで実行することができるか、又は、信号発生器 50 及びシグナルコンバイナ 52 は、例えば信号 $P(t)$ を出力する電圧制御発振器 (VCO) 回路、及び、オペンプベースのシグナルコンバイナ又はハードウェアで実行される他のシグナルコンバイナ等、人工呼吸器コントローラ 30 とは別の構成要素であり得る。

【0051】

図 2 を参照して記載される平滑で連続的な関数 (例えば、次数 $n > 2$ の多項式) に $P_{m u s}(t)$ をフィットさせるアプローチは、時間領域において作動するというさらなる利

10

20

30

40

50

点を有し、従って、呼吸データ解析が、肺力学の非線形モデルを容易に組み込むことを可能にする。例えば、 R 及び C が呼吸サイクルにわたって定数値であると仮定することは必要ではない。抵抗 R 及びコンプライアンス C においてあり得る非線形性を考慮に入れる 1 つの例示的なアプローチでは、式 (1) は以下のような二次特徴を有するように修正することができる。

【 0 0 5 2 】

【数 2 2 】

$$P_y(t) = (R_0 + R_1 \cdot |\dot{V}(t)|) \dot{V}(t) + \left(\frac{1}{C_0} + \frac{V(t)}{C_1} \right) V(t) + P_{mus}(t) + P_0 \quad (4)$$

10

式 (4) は、流量依存性抵抗

【 0 0 5 3 】

【数 2 3 】

$$R_0 + R_1 \cdot |\dot{V}(t)|$$

及び体積依存性弾性率

【 0 0 5 4 】

【数 2 4 】

20

$$\left(\frac{1}{C_0} + \frac{V(t)}{C_1} \right)$$

によって特徴付けられる。推定されることになるパラメータは、ここでは、 R_0 、 R_1 、 C_0 、 C_1 及び $P_{mus}(t)$ である。解決すべき ($P_{mus}(t)$ の多項式近似、すなわち、式 (2 a) に相当するものを用いた) 最小二乗 (LS) 問題は以下ようになる。

【 0 0 5 5 】

【数 2 5 】

$$Y = \chi_{NL} \phi_{NL} \quad (5)$$

30

ここで、

【 0 0 5 6 】

【数 2 6 】

$$Y = [P_y(1) \ P_y(2) \ \dots \ P_y(s)]^T$$

$$\dot{V}_0 = [\dot{V}(1) \ \dot{V}(2) \ \dots \ \dot{V}(s)]^T$$

$$\dot{V}_1 = [\dot{V}(1)|\dot{V}(1)| \ \dot{V}(2)|\dot{V}(2)| \ \dots \ \dot{V}(s)|\dot{V}(s)|]^T$$

$$V_0 = [V(1) \ V(2) \ \dots \ V(s)]^T$$

40

$$V_1 = [V^2(1) \ V^2(2) \ \dots \ V^2(s)]^T$$

$$\phi = [R_0 \ R_1 \ 1/C_0 \ 1/C_1 \ a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]^T$$

であり、行列 は：

【 0 0 5 7 】

【数 2 7】

$$\chi = \begin{pmatrix} \dot{V}_0(1) & \dot{V}_1(1) & V_0(1) & V_1(1) & 1 & 1 & \dots & 1^n \\ \dot{V}_0(2) & \dot{V}_1(2) & V_0(2) & V_1(2) & 1 & 2 & \dots & 2^n \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dot{V}_0(s) & \dot{V}_1(s) & V_0(s) & V_1(s) & 1 & s & \dots & s^n \end{pmatrix}$$

によって与えられる $s \times (n + 5)$ の行列である。決定づけられる方程式の組を想定すると、行列式 (5) は、

【0 0 5 8】

【数 2 8】

10

$$\phi_{NL} = (\chi_{NL}^T \chi_{NL})^{-1} \chi_{NL}^T Y \quad (6)$$

に従って最小二乗法で解くことができる。或いは、最急降下法又は Levenberg - Marquardt 等の反復最小二乗近似アプローチを使用して、パラメータ N_L に対して式 (5) を解くことができる。

【0 0 5 9】

以下では、行列式 (2) を不十分な証拠で説明することを克服するための第 2 の例示的なアプローチが、さらに詳細に記載される。このアプローチにおいては、各フィッティング領域 60 は、1 つのフィッティング領域全体において $P_{m u s}(t)$ が単調（単調に増加する又は単調に減少する）であるように選ばれる。このアプローチにおいては、 $P_{m u s}(t)$ のあり得る値に対する不等式制約、並びに、 R 及び C が取ることができる領域制約は、最小二乗 (LS) 解答が一意になるように、生理学的考察に基づいて導入される。適したアプローチでは、制約は線形で投げかけられ、解くべき最適化問題の数学的定式化が二次計画法のカテゴリに入るように、LS 型の最小化される目的関数を定義する。解答の一意性がここで保証されるだけでなく、二次計画法は発達した数学的技術であるため、問題を解くためのルーチンも非常に効率的であり得る。

20

【0 0 6 0】

任意選択で、 R 、 C 及び $P_{m u s}(t)$ を推定するための結果として生じる方法のロバスト性は、等式制約の導入によってさらに改善される。ロバスト性は実用的応用において、その応用（測定ノイズ、未知外乱、非線形性、モデル化誤差）に影響を与え得る不確実性及び非理想的な要因のため有利である。 $P_{m u s}(t)$ の値に対する等式制約は、 $P_{m u s}(t)$ を表すための未知数の数を減らすために使用され、従って、推定全体がよりロバスト性を有するようになる。

30

【0 0 6 1】

図 5 を参照すると、人工呼吸器と患者との通常の相互作用が、コンピュータによりシミュレートされた肺エミュレータを使用してエミュレートされている。図 5 の最上部のプロットにおいて見られるように、（例示的な図 5 において時間 1 8 0 5 - 1 8 0 6 秒に相当する）一回の呼吸の吸込み (breath draw) にわたって、 $P_{m u s}(t)$ は最初に、（横隔膜及び胸部筋肉が、負の呼吸筋圧を生じて肺内に空気を吸い込むように動作するに従いより負の値に向かって）単調に減少し、次に、 $P_{m u s}(t)$ は、呼吸の吸込みが完了するに従い負の呼吸筋圧が $P_{m u s}(t) = 0$ まで徐々に減らされるため、単調に増加する領域に移行する。図 5 の最上部のプロットにおいて見られるように、呼吸は、拡張された肺の弛緩によって駆動されるので、呼吸の吸込みと吸込みの間は $P_{m u s}(t) = 0$ は概して保持される。

40

【0 0 6 2】

これらの所見を考慮すると、アプローチは、単調に減少する領域及び単調に増加する領域を定義し、さらに、単調性を数学的不等式に変えて、最小二乗最適化を制約することを含む。本明細書において「 J 」として示されている、最小化されることになる目的関数は、式 (1) から容易に導かれる。

50

【 0 0 6 3 】

【 数 2 9 】

$$J = \sum_{t=1}^N \left(P_y(t) - R\dot{V}(t) - EV(t) - P_{mus}(t) \right)^2 \quad (7)$$

式 (7) の目的 J において、呼吸器系のコンプライアンス C は、関係

【 0 0 6 4 】

【 数 3 0 】

$$E = \frac{1}{C}$$

10

に従って弾性率 E によって置き換えられる。 $P_{mus}(t)$ の既知の単調な領域を捕捉する不等式制約の対象となる、パラメータ R、C (又は E) 及び

【 0 0 6 5 】

【 数 3 1 】

$$P_{mus}(1), \dots, P_{mus}(N)$$

に関して、目的関数 J が最小化される。この問題は、以下の不等式制約の対象となる J を最小化することによって、二次プログラムとして投げかけることができ、

【 0 0 6 6 】

20

【 数 3 2 】

$$P_{mus}(2) \leq P_{mus}(1)$$

$$P_{mus}(3) \leq P_{mus}(2)$$

...

$$P_{mus}(m-1) \leq P_{mus}(m-2)$$

$$P_{mus}(m) \leq P_{mus}(m-1) \quad (8)$$

$$P_{mus}(m) \leq P_{mus}(m+1)$$

30

$$P_{mus}(m+1) \leq P_{mus}(m+2)$$

...

$$P_{mus}(N-1) \leq P_{mus}(N)$$

ここで、時間 $t = m$ は「ターニングポイント」、すなわち、 $P_{mus}(t)$ が ($t = 1, \dots, m$ の間) 単調に減少している状態から、($t = m+1, \dots, N$ の間) 単調に増加している状態になるポイントである。言い換えれば、 $P_{mus}(m)$ は、 $P_{mus}(t)$ がその最小値に達する時間である。任意選択で、二次プログラムは、生理学的知識に基づく追加の制約を含むことができる。例えば、いくつか既知の最小呼吸筋圧 P_{min} 及び / 又はいくつか既知の最大呼吸筋圧 P_{max} がある場合 (例えば、ある場合には、横隔膜及び胸部筋肉は陽圧を肺に加えるよう作用することができないので、 $P_{max} = 0$ と仮定することができる等)、以下の不等式：

【 0 0 6 7 】

40

【数 3 3】

$$\begin{aligned}
 P_{min} &\leq P_{mus}(1) \leq P_{max} \\
 P_{min} &\leq P_{mus}(2) \leq P_{max} \\
 &\dots \\
 P_{min} &\leq P_{mus}(N) \leq P_{max}
 \end{aligned}
 \tag{9}$$

を加えることができる。類似の限定（領域）制約が、任意選択で、R 及び C に対してかけられてもよい。

10

【0 0 6 8】

【数 3 4】

$$\begin{aligned}
 R_{min} &\leq R \leq R_{max} \\
 E_{min} &\leq E \leq E_{max}
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

実データを使用して目的関数から構築することができる二次行列の固有値分解は、問題が、制約（8）～（10）の下、完全に決定されているということを実証している。固有値全てが負であるが、2つはゼロである。二次問題が一意解を有するためには、固有値全てが厳密に負でなければならない。しかし、ゼロの固有値に関連する固有ベクトルは、所与の制約によって禁止されている方向を最小にするので、R、C 及び $P_{mus}(t)$ の LS 同時推定を不十分な証拠で説明することは克服される。

20

【0 0 6 9】

上記の式は、 $P_{mus}(t)$ の単調性が切り換わる時間 $t = m$ が既知であるということ仮定している。しかし、これは、実際の応用において異なる。切り換わり時間 m を決定するために、各候補最小時間について目的 J（式 7）及び制約（8）～（10）によって定義される二次プログラムを解くこと、及び、最小時間 m として J に対して最小値をもたらす候補最小時間を選ぶことによって、最適単調性切り換わり時間の探索を行うことができる。

【0 0 7 0】

制約（8）～（10）に加えて、又は、制約（8）～（10）の代わりに、他の制約が熟慮される。アルゴリズムへの入力は、完全な呼吸にわたる測定された $P_y(t)$ 、

30

【0 0 7 1】

【数 3 5】

$$\dot{V}(t)$$

及び $V(t)$ の組であり、ここでも $V(t)$ は、

【0 0 7 2】

【数 3 6】

$$\dot{V}(t)$$

40

の積分によって適切に得られる。出力は、呼吸全体に対する R、C（又は E）のそれぞれに対する値及び波形 $P_{mus}(t)$ を含む。

【0 0 7 3】

図 5～図 8 を参照すると、シミュレートされた呼吸データに対する実験は、圧力及び流量のデータが理想的な R、C 回路からのものである場合に、測定値に間違いをもたらさならぬノイズの有無にかかわらず、上記の二次プログラムアルゴリズムが R、C 及び $P_{mus}(t)$ の適した推定を提供するというを示している。図 5 は、信号にノイズのない理想的な R、C 回路のシミュレータに対するシミュレートされた呼吸データを示し、図 6 は、二次プログラムアルゴリズムの出力（上のプロット）及び誤差（下のプロット；エ

50

ラープロットの縦軸は、範囲 $[0, 10^{-13}]$ を有するため、無視できるエラーが至る所に観察されるということに留意されたい)を示している。図7及び8は、図5及び6と同じ実験を示しているが、ここでは、数値的に生成されたノイズが加えられている。そのノイズのため、いくらかの誤差が観察されるが、適合は依然としてかなり正確である。

【0074】

更なる改善を提供するために、開示されている技術を組み合わせることができ、例えば、二次プログラム(制約(8)~(10)を伴う式(7))を、例えば図2を参照して記載の $P_{m u s}(t)$ のパラメータ化又はいくつか他のパラメータ化と共に行うことができる。

【0075】

図9及び10を参照すると、異なる圧支持換気(PSV)条件下: $PSV = 20$ (図9)及び $PSV = 10$ (図10)の本物のブタ(実験データ)に対するR、C及び $P_{m u s}(t)$ の推定が示されている。これらのデータは、どのようにして二次プログラムアルゴリズムが食道カテーテルを介してブタにおいて侵襲的に推定される抵抗及びコンプライアンスの値を非侵襲的に再現することができるかを示している。破線は、さらなるパラメータ化を有した二次プログラムによって得られた推定値を表しており、このパラメータ化においては、 $P_{m u s}(t)$ は4つの領域を介してパラメータ化され、そのうち3つの領域は、推定されることになる勾配によってそれぞれ特徴づけられ、さらに、単調性制約を用いた4つ目の領域は、推定されることになる負のピーク時間によって特徴づけられた。実線は、 $P_{e s}(t)$ を測定することによって得られるR及びCのLS推定値であり、侵襲的なカテーテルが必要である($P_{e s}(t)$ の知識は、LSを介した呼吸器系の抵抗及びコンプライアンスの推定を可能にし、不十分な証拠で説明される問題は有さない)。従って、2次プログラムアルゴリズムは、現在の最先端技術が侵襲的に取得する同じR及びCの推定値を非侵襲的に提供することができる。

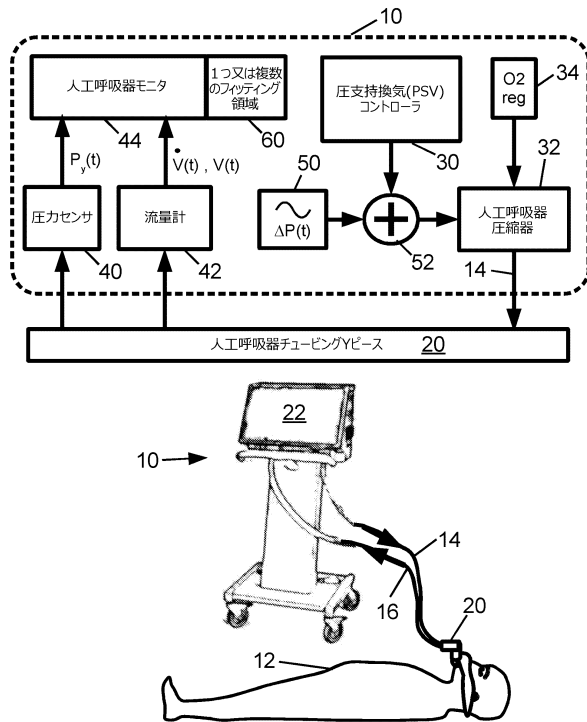
【0076】

本発明は、好ましい実施形態を参照して記載されてきた。上述の詳細な説明を読んで理解した後、他の者に対して修正及び変更が発生してもよい。本発明は、付随の特許請求の範囲又はその等価物の範囲内にある限り、そのような修正及び変更全てを含むとして解釈されると意図される。

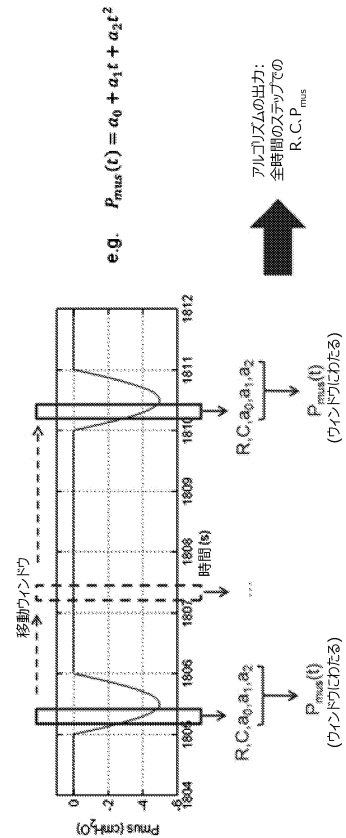
10

20

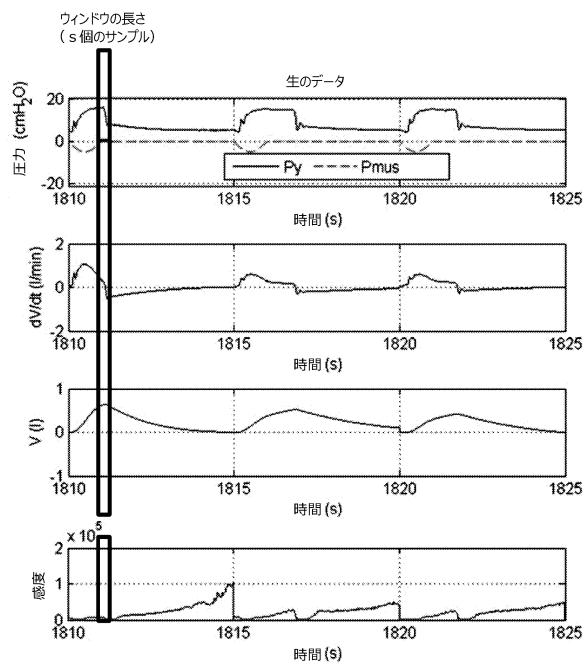
【図 1】



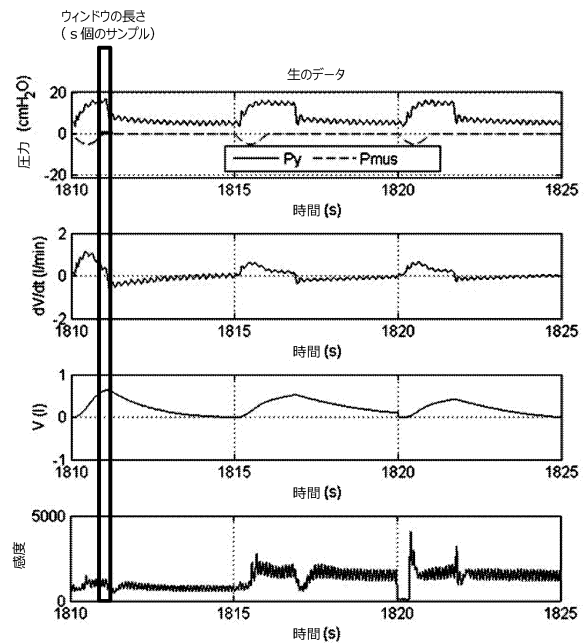
【図 2】



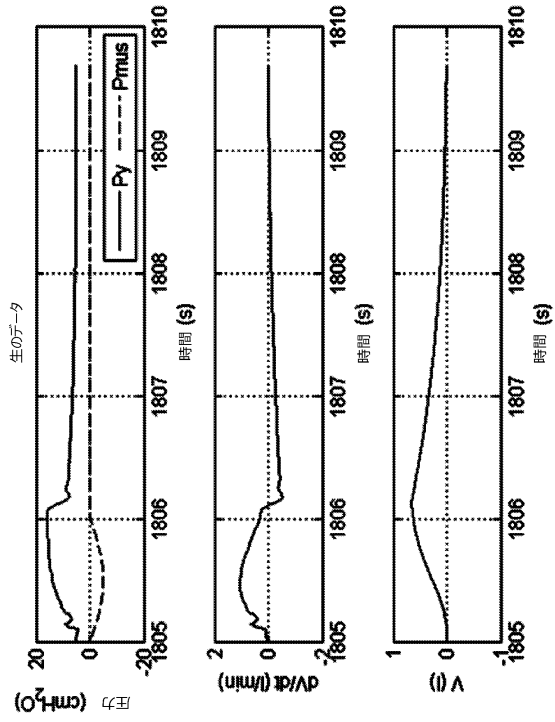
【図 3】



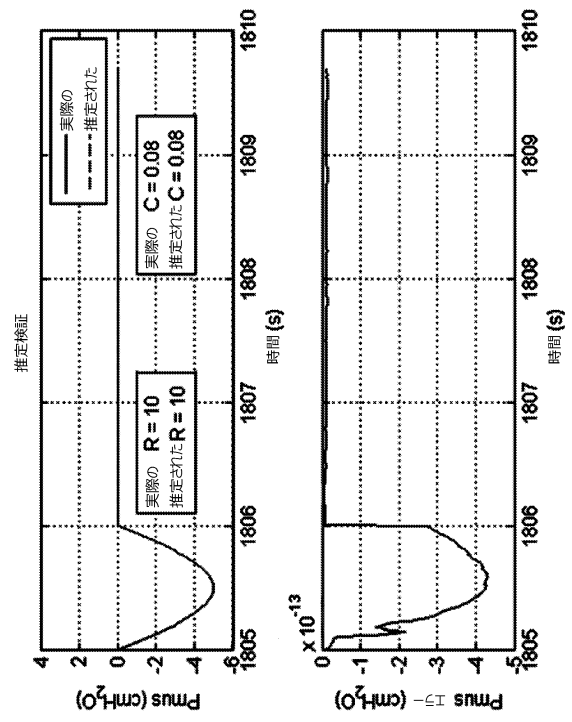
【図 4】



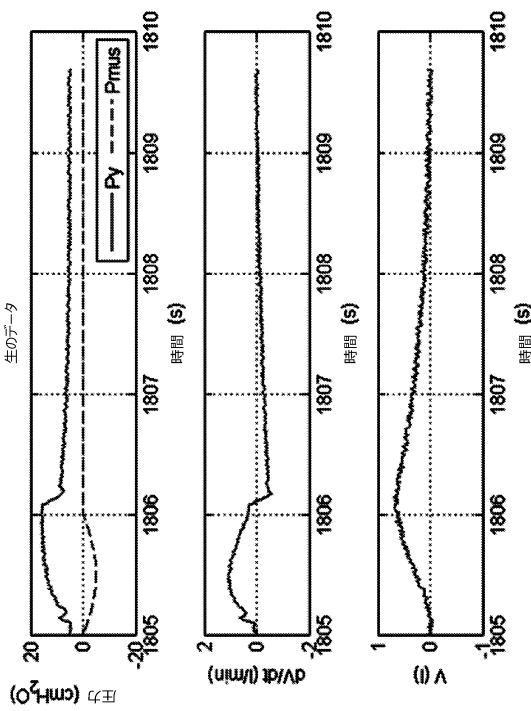
【図 5】



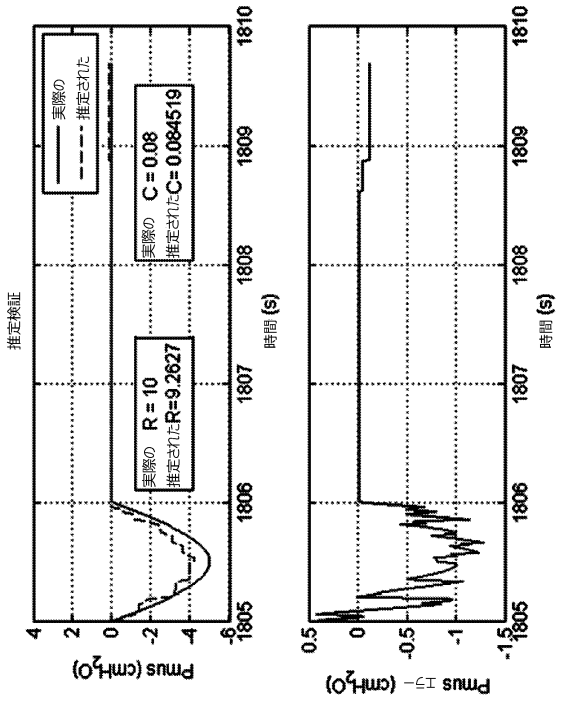
【図 6】



【図 7】

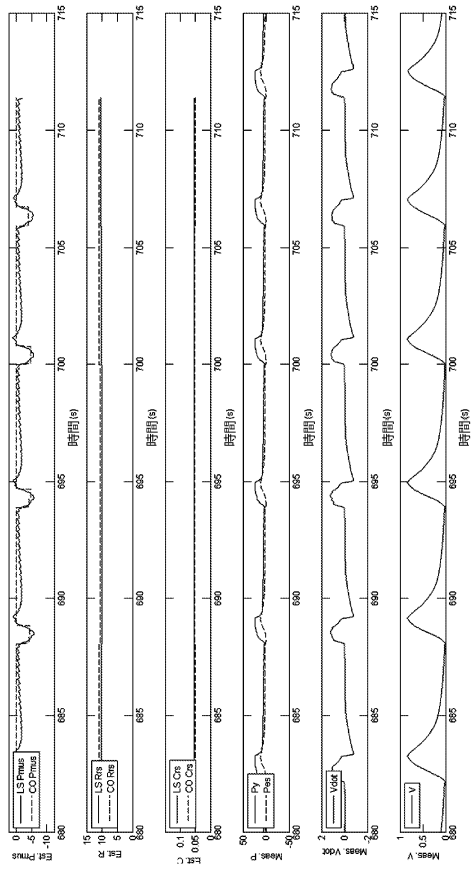


【図 8】



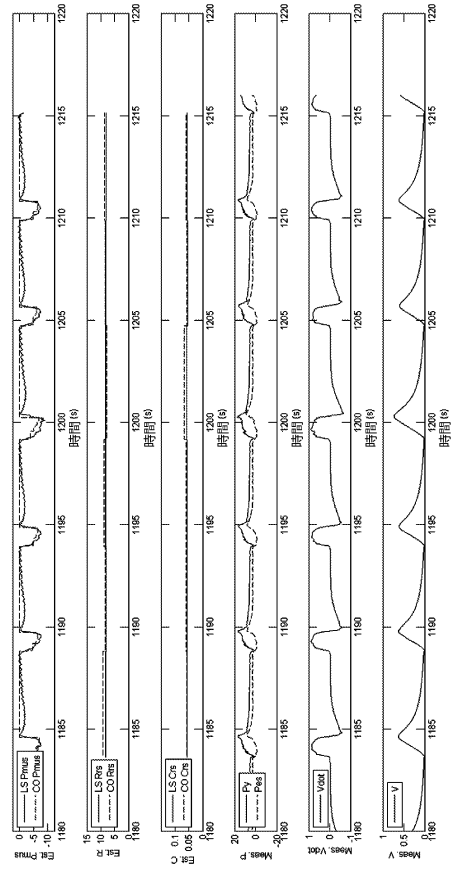
【図 9】

PSV = 20



【図 10】

PSV = 10



フロントページの続き

- (72)発明者 アルバネーゼ, アントニオ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング
5
- (72)発明者 ヴィカリオ, フランチェスコ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング
5
- (72)発明者 ワン, ドン
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング
5
- (72)発明者 カラモレグコス, ニコラオス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング
5
- (72)発明者 チュバット, ニコラス ワディ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング
5

審査官 小原 一郎

- (56)参考文献 国際公開第2004/002561(WO, A2)
米国特許出願公開第2009/0221926(US, A1)
特開2008-000436(JP, A)
米国特許出願公開第2003/0010339(US, A1)
米国特許出願公開第2011/0237970(US, A1)
米国特許出願公開第2010/0071696(US, A1)
特開2000-175886(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 1 6 / 0 0
A 6 1 B 5 / 0 8