

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6698527号  
(P6698527)

(45) 発行日 令和2年5月27日 (2020.5.27)

(24) 登録日 令和2年5月1日 (2020.5.1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/08 (2006.01)

A 6 1 B 5/08 Z D M

G O 1 N 1/02 (2006.01)

G O 1 N 1/02 W

G O 1 N 33/497 (2006.01)

G O 1 N 33/497 A

請求項の数 14 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2016-537922 (P2016-537922)  
 (86) (22) 出願日 平成26年8月29日 (2014.8.29)  
 (65) 公表番号 特表2016-531696 (P2016-531696A)  
 (43) 公表日 平成28年10月13日 (2016.10.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/053572  
 (87) 国際公開番号 W02015/031850  
 (87) 国際公開日 平成27年3月5日 (2015.3.5)  
 審査請求日 平成29年8月25日 (2017.8.25)  
 (31) 優先権主張番号 61/872, 415  
 (32) 優先日 平成25年8月30日 (2013.8.30)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 514156105  
 キャプニア, インク.  
 Capnia, Inc.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 065 レッドウッド シティ, スイート  
 110, ラジオ ロード 1235  
 (74) 代理人 100110973  
 弁理士 長谷川 洋  
 (72) 発明者 ウォンドカ, アンソニー, ディー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 582 サン ラモン, プリマス コー  
 ト 45

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新生児の二酸化炭素測定システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

呼吸被検体を、ガスサンプリングおよび測定システムを用いて測定する方法であって、  
 前記システムの被検体センサを用いて、一連の呼吸をモニタリングするステップと、  
 前記被検体センサを用いて、捕捉するための前記一連の呼吸の複数の呼吸部分を決定する  
 ステップであって、前記複数の呼吸部分の各呼吸部分が、前記被検体センサの被検体応  
 答時間よりも短い継続時間を含むステップと、

前記複数の呼吸部分を、前記複数の呼吸部分からなる一定量のサンプルとして収集する  
 ステップと、

前記被検体センサを用いて、前記一定量のサンプルの被検体濃度を測定するステップであ  
 って、前記一定量のサンプルの反転フローが、前記被検体センサの応答時間よりも長い  
継続時間を含むステップと、  
 を含む方法。

【請求項 2】

前記一連の呼吸をモニタリングするステップが、前記一連の呼吸の各呼吸のカブノメト  
 リ信号をモニタリングするステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

捕捉するための前記一連の呼吸の複数の呼吸部分を決定するステップが、通常の呼吸終  
 末プロファイルを用いて呼吸を同定するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

10

20

捕捉するための前記一連の呼気の複数の呼気部分を決定するステップが、非定常状態呼気、エピソード呼気、および異常呼気の1つまたは複数を除外するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記被検体がCO<sub>2</sub>である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記被検体センサが赤外CO<sub>2</sub>センサである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記複数の呼気部分の各呼気部分が、150 msecの継続時間を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項8】

呼気被検体を測定するためのシステムであって、  
一連の呼気からデータを生成する被検体センサと、

前記データを受け取り、捕捉するための前記一連の呼気の複数の呼気部分を前記データに基づき決定するプロセッサであって、前記複数の呼気部分の各呼気部分が、前記被検体センサの被検体応答時間よりも短い継続時間を含む、プロセッサと、

前記複数の呼気部分を、前記複数の呼気部分からなる一定量のサンプルとして収集するチャンバと、

前記一連の呼気の前記複数の呼気部分を前記チャンバに引き入れるとともに、前記一定量のサンプルのフローを前記被検体センサを通して反転させる1つのポンプと、を含み、

20

前記被検体センサが、前記一定量のサンプルの被検体濃度を測定し、そして、前記一定量のサンプルの反転フローが前記被検体センサの応答時間よりも長い継続時間を含む、システム。

【請求項9】

前記被検体センサが前記一連の呼気の各呼気のカブノメトリ信号に基づきデータを生成する、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

前記プロセッサが、通常の呼気終末プロファイルを用いて呼気を同定することにより、捕捉するための前記一連の呼気の前記複数の呼気部分を決定する、請求項8に記載のシステム。

30

【請求項11】

前記プロセッサが、非定常状態呼気、エピソード呼気、および異常呼気の1つまたは複数を除外することにより、捕捉するための前記一連の呼気の前記複数の呼気部分を決定する、請求項8に記載のシステム。

【請求項12】

前記被検体がCO<sub>2</sub>である、請求項8に記載のシステム。

【請求項13】

前記被検体センサが赤外CO<sub>2</sub>センサである、請求項8に記載のシステム。

【請求項14】

前記複数の呼気部分の各呼気部分が、150 msecの継続時間を含む、請求項8に記載のシステム。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年8月30日に出願された米国仮出願第61/872,415号の利益を主張しており、その内容は、全体として本明細書に組み入れられるものとする。

【0002】

本開示は、呼気測定およびモニタリングの分野に関し、特に、患者の状態をモニタリン

50

グする目的のために、患者から吐き出されたガスにおける構成要素を測定する分野に関する。

【背景技術】

【0003】

様々な呼気パラメータ測定アプリケーションにおいて、現時点で最新の測定技術は、高速の呼吸パターンの間に正確な、または信頼できる測定を提供しないことがあり得るが、その理由は、用いられるセンサの応答時間が呼気パラメータを測定するのに十分なほど高速ではないからである。そのような測定アプリケーションは、連続的なモニタリングが望まれるもの、断続的なモニタリングが望まれるもの、または一回性の呼気テストが望まれるものであり得る。たとえば、カブノメトリでは、吐き出された呼気における二酸化炭素を測定するのに、赤外センサが用いられる。センサは、患者から吐き出されたガス流に沿っていることがあり得るし、または、ガス・サンプル掃気管を通じて吐き出されたガス流に結合されることがあり得るのであるが、このガス・サンプル掃気管は、典型的には、機械的換気の場合にはサンプリング・ラインと称され、自発呼吸の場合には鼻カニューレと称される。高速呼吸パターンの場合に、カブノメトリ・センサは、呼気速度を登録できるのが通常であり、その理由は、何らかの振幅の波形が各呼気に対して登録されているからであるが、このセンサは、各呼気に対して $\text{CO}_2$ の真のピーク値を登録することができない。商用のシステムに関して入手可能な製品文献を検討すると、この制約が実際に存在することがわかる。

【発明の概要】

【0004】

現在のカブノメトリ・システムでは、特に新生児カブノメトリにおいては、正確な測定を妨げる主要な技術的制約が2つ存在する。第1に、呼気サンプル収集装置が、ガスのある部分とガスの別の部分との混合を許容するために、異なる離散的な部分の同質性および純粋性が乱される。この混合は、患者インターフェース・コンポーネント、弁、フィルタ、水分トラップ、呼気センサ自体、コネクタおよびサンプリング配管において生じる。この技術的問題への解決策は、カブニアに記載されている（その内容全体が本明細書に組み込まれるカブニアによる米国仮特許出願第61/872,270号を参照のこと）。本開示において扱われる第2の問題は、用いられているセンサ技術の内在的な応答時間である。センサのこの応答時間は、患者が高速で呼吸しているとき、たとえば、毎分30回よりも呼吸が多い（bpm）場合などには、呼気における $\text{CO}_2$ を正確に測定できるほど高速でない。患者から得られたガスは、センサを通過して移動する。呼気ガスがセンサを通過して流れているとき、センサはガスの中の $\text{CO}_2$ 分子に反応するのであって、この反応は、信号反応として知られている。信号反応の振幅は、ガス・サンプルにおける $\text{CO}_2$ 分子の量または $\text{CO}_2$ 濃度に依存し、対応する。しかし、センサの信号反応は瞬間的ではなく、1つの呼気サイクルからの一定量のガスにおける $\text{CO}_2$ 分子への反応をセンサが終了するには、400ミリ秒（ms）程度の時間を要し得る。したがって、センサが一定量の呼気ガスにおける $\text{CO}_2$ 分子への反応を終了する前に、患者が呼気から吸気に移動する場合には、センサの信号反応は、真のピーク値に到達しない。この技術的問題は、信号のクリッピングと称される。設計者は、センサが十分に高速である場合に信号のピークがどこで生じるのかを外挿することが可能であるが、この外挿は、厳密ではなく、患者において支配的な臨床状況を考慮しておらず、医学的な呼気テストへの応用において用いられるべきでない。この反応時間の制約に関する例を、さらに述べることにする。

【0005】

患者が60bpmで呼吸しており、吸気/呼気の時間比率が50/50であると仮定すると、この患者の呼気時間は500msとなる。肺は50%が気道としてデッドスペースであり、呼気の流量が一定であると仮定すると、この人間は、呼気時間の半分の間、すなわち250msの間、肺胞ガスを吐き出すことになる。すると、センサが300ミリ秒の反応時間を有すると仮定するならば、呼気の終了時において、センサは、一定量の肺胞ガスにおける $\text{CO}_2$ 分子のすべてに完全には反応しておらず、信号反応が線形であると仮定す

ると、真のピーク値の83%(250/300)に到達したに過ぎないことになる。これは、センサ信号が、測定されているガスの真の振幅に到達する前に、切り捨てられることを意味するのであって、この例では、5%のCO<sub>2</sub>ではなく4%のCO<sub>2</sub>に対する読み取りとなり得る。以上の理由のために、患者の呼吸速度が40または50bpm未満である場合以外は、新生児のCO<sub>2</sub>モニタリングのためのカプノメトリは信頼できないことが医学の世界では知られているが、そのような40または50bpmという呼吸速度は、患者の年齢や症状に応じて、生じないことが多い。カプノメトリ・モニタの製造業者の中には、そのデバイスは、この理由のため、新生児に関して用いるためのものではない、と声明する者が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上述した制約を回避するためのいくつかの潜在的なオプションが存在する。第1に、CO<sub>2</sub>は血液においても測定可能であるが、これは侵襲的であり、したがって、好ましいテストではなく、連続的なモニタリングまたは反復的なテストには用いられない。第2に、CO<sub>2</sub>は経皮的に測定可能であるが、そのようなシステムがすべての臨床的状況で信頼性があるとは、まだ証明されていない(Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 July; 91(4): F295-F298. Are carbon dioxide detectors useful in neonates? E J Mollroy and K Deakinsを参照)。

【0007】

新生児のCO<sub>2</sub>測定に対しては臨床的必要性が存在するために、また、この測定が非侵襲的であることが強く望まれており、連続的または断続的なモニタリングというオプションを有することが望まれているので、このような患者人口のために、そして、用いられているセンサと比較すると呼吸周波数が相対的に高速であるそれ以外の臨床的状況および人口のために、正確で信頼性の高いカプノメータに対して、依然として満たされていない重大な必要性が存在する。

【0008】

本開示はほとんどの部分が新生児のカプノメトリという観点から説明されているが、同じ開示が、O<sub>2</sub>など他の呼気マーカや新生児以外の臨床的应用にも適用されることも注意されるべきである。

本発明の目的を達成するための例示的な方法及びシステムは、次の通りである。

(1) 本発明の方法は、呼気被検体を測定する方法であって、

第1のセンサを用いて、一連の呼気をモニタリングするステップと、

捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を決定するステップであって、複数の呼気部分の各呼気部分が、第1のセンサの被検体応答時間よりも短い継続時間を第1のセンサにおいて含むステップと、

複数の呼気部分を全体として収集するステップと、

第2のセンサを用いて、呼気部分の収集物の被検体濃度を測定するステップであって、呼気部分の収集物が、第2のセンサの応答時間よりも長い継続時間を含むステップと、を含む方法である。

(2) 前記方法において、さらに、第1のセンサと第2のセンサとが同じセンサであっても良い。

(3) 前記方法において、また、第1のセンサと第2のセンサとが共に被検体を測定することができる。

(4) 前記方法において、また、一連の呼気をモニタリングするステップが、各呼気の呼気速度をモニタリングするステップを含んでも良い。

(5) 前記方法において、また、一連の呼気をモニタリングするステップが、各呼気のカプノメトリ信号をモニタリングするステップを含んでも良い。

(6) 前記方法において、また、捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を決定するステップが、通常の呼気終末プロファイルを用いて呼気を同定するステップを含んでも良

10

20

30

40

50

い。

( 7 ) 前記方法において、また、捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を決定するステップが、非定常状態呼気、エピソード呼気、および異常呼気の１つまたは複数を除外するステップを含んでも良い。

( 8 ) 前記方法において、また、被検体が  $\text{CO}_2$  であっても良い。

( 9 ) 前記方法において、また、第 1 のセンサが赤外  $\text{CO}_2$  センサであっても良い。

( 10 ) 前記方法において、また、複数の呼気部分の各呼気部分が、それぞれの呼気の最後の 150 msec の実質的にすべてを含んでも良い。

( 11 ) 前記方法において、また、複数の呼気部分を全体として収集するステップが、複数の呼気部分をポンプを用いて収集チャンバの中に引き入れるステップを含み、第 2 のセンサを用いて呼気部分の収集物の被検体濃度を測定するステップが、呼気部分の収集物を第 2 のセンサに送るために前記ポンプを反転させるステップを含んでも良い。

( 12 ) 前記方法において、また、複数の呼気部分を全体として収集するステップが、複数の呼気部分をポンプを用いて収集チャンバの中に引き入れるステップを含み、第 2 のセンサを用いて呼気部分の収集物の被検体濃度を測定するステップが、呼気部分の収集物を第 2 のセンサに送るためにポンプを反転させないステップを含んでも良い。

( 13 ) 本発明のシステムは、呼気被検体を測定するためのシステムであって、一連の呼気からデータを生成する第 1 のセンサと、

前記データを受け取り、捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を前記データに基づき決定するプロセッサであって、複数の呼気部分の各呼気部分が、第 1 のセンサの被検体応答時間よりも短い継続時間を前記第 1 のセンサにおいて含む、プロセッサと、

複数の呼気部分を全体として収集するチャンバと、

呼気部分の収集物の被検体濃度を測定する第 2 のセンサであって、呼気部分の収集物が第 1 のセンサの応答時間よりも長い継続時間を含む第 2 のセンサと、を含むシステムである。

( 14 ) 前記システムにおいて、さらに、第 1 のセンサと第 2 のセンサとが同じセンサであっても良い。

( 15 ) 前記システムにおいて、また、第 1 のセンサと第 2 のセンサとが共に被検体を測定することができる。

( 16 ) 前記システムにおいて、また、第 1 のセンサが一連の呼気の各呼気の呼気速度に基づきデータを生成しても良い。

( 17 ) 前記システムにおいて、また、第 1 のセンサが一連の呼気の各呼気のカブノメトリ信号に基づきデータを生成しても良い。

( 18 ) 前記システムにおいて、また、プロセッサが、通常の呼気終末プロファイルを用いて呼気を同定することにより、捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を決定しても良い。

( 19 ) 前記システムにおいて、また、プロセッサが、非定常状態呼気、エピソード呼気、および異常呼気の１つまたは複数を除外することにより、捕捉するための一連の呼気の複数の呼気部分を決定しても良い。

( 20 ) 前記システムにおいて、また、被検体が  $\text{CO}_2$  であっても良い。

( 21 ) 前記システムにおいて、また、第 1 のセンサが赤外  $\text{CO}_2$  センサであっても良い。

( 22 ) 前記システムにおいて、また、複数の呼気部分の各呼気部分が、それぞれの呼気の最後の 150 msec の実質的にすべてを含んでも良い。

( 23 ) 前記システムは、複数の呼気部分をチャンバの中に引き入れるポンプをさらに備えており、ポンプが呼気部分の収集物を第 2 のセンサに送るようにしても良い。

( 24 ) 前記システムにおいて、さらに、ポンプが、呼気部分の収集物を第 2 のセンサに送るために反転されなくても良い。

【図面の簡単な説明】

【 0009 】

10

20

30

40

50

【図 1】図 1 は、呼気中の  $\text{CO}_2$  値が時間の関数として測定される従来技術によるカブノメトリの図である。

【図 2】図 2 は、患者から収集されたガスをフィルタリングするのに用いられる従来技術によるフィルタの側方断面図である。

【図 3】図 3 は、図 2 の従来技術によるフィルタの図であり、ガスがこのフィルタを通過して移動する際に生じるガス部分の混合を示す。

【図 4】図 4 は、一連の呼気に対するカブノメトリ信号を時間の関数として示すグラフであるが、このカブノメータは、患者の呼気中の  $\text{CO}_2$  の真のピーク値を測定することができないのであって、これが、本開示が解決する課題である。

【図 5】図 5 は、患者ガスを収集して測定するのに用いられる本開示の空気力学システムの概略図である。

10

【図 6】図 6 は、図 5 のシステムの図であって、たとえば呼気終末部分などのガスの所望部分が、それを他のガスから分離するために、分離チャンバの中にシャントされている。

【図 7】図 7 は、図 5 および図 6 のシステムの図であり、所望のサンプルが分離チャンバに完全に配置され、正確に、チャンバへのインレットと整列している。

【図 8】図 8 は、図 5 から図 7 のシステムの図であり、3 つの別個の所望の呼気からのガスの所望部分が、部分の間にスペースを生じることなくチャンバを満たすように、分離チャンバの中にシャントされている。

【図 9】図 9 は、図 5 から図 8 のシステムの図であり、分離チャンバにおける一定量のガス・サンプルが、測定のために、センサに向かって方向転換されている。

20

【図 10】図 10 は、一連の呼気に対する時間の関数としての  $\text{CO}_2$  呼気波形図と、分析のために選択される呼気を選択および不適合のためのしきい値基準とである。

【図 11】図 11 は、図 10 に示された一連の呼気からの呼気波形の近接図である。

【図 12】図 12 は、図 10 に示された所望の呼気からの所望の呼気終末サンプルを収集し分離する目的のための、図 5 のシステムの弁動作のタイミング図である。

【図 13】図 13 は、図 9 のシステムからと、センサによって測定されたときの図 10 に示された呼気からとの一定量のサンプルのセンサ  $\text{CO}_2$  信号のグラフであり、また、図 9 のシステムの弁動作を示す弁タイミング図が、同じ時間スケールで示されている。

【図 14】図 14 は、例示的な装置の使用を時間の関数として示したグラフであり、呼気速度の報告が  $\text{CO}_2$  レベルの報告によって挿入されており、反復されている。

30

【図 15】図 15 は、別の空気力学的構成の空気力学的概略図であって、収集の後の一定量のサンプルが、フロー生成器の方向を変更せずに、測定のためにセンサに向けて方向転換されている。

【図 16】図 16 は、第 1 の選択された呼気からの第 1 のサンプルがサンプル分離チャンバに入る様子を示す図 15 のシステムの図である。

【図 17】図 17 は、図 15 および図 16 のシステムの図であり、複数の選択された呼気からの複数のサンプルが、現在、サンプル分離チャンバを占有している。

【図 18】図 18 は、図 15 から図 17 のシステムの図であり、一定量のサンプルが組成分析のためにセンサに向けて方向転換されている。

【図 19】図 19 は、別の空気力学的構成の空気力学的概略図であって、フロー生成器の方向が一定に維持されており、患者からのフローがこのシステムを通過して引き入れられている様子が示されている。

40

【図 20】図 20 は、図 19 のシステムの図であり、所望の呼気からのガスの所望のサンプルをシャントして保存するために、ガスが第 2 の分岐に向けて方向転換されている。

【図 21】図 21 は、図 19 および図 20 のシステムの図であり、残存する不所望の患者ガスを除去するために、周囲空気がシステムの中に引き入れられている。

【図 22】図 22 は、図 19 から図 21 のシステムの図であり、周囲空気が、一定量のサンプルを測定のためにセンサに向けて方向転換させるように引き入れられ、システムの外に排気するために別の周囲ポートから引き出される。

【発明を実施するための形態】

50

## 【 0 0 1 0 】

図 1 は、幼児ではない患者に対して用いられるときのカブノメトリを、グラフにより説明している。典型的には、呼吸周期 ( B P )、呼吸速度および呼気時間 ( T E ) は、カブノメトリ・センサからの  $\text{CO}_2$  信号 1 0 0 が呼気サンプルにおける実際の  $\text{CO}_2$  1 0 2 の完全な振幅を登録するのに十分なほど低速であって、正確な  $\text{e t CO}_2$  の結果が報告される。カブノメトリ曲線は、7つの部分に分割され得る。その間はカブノメータからの信号応答が基本的に存在しない呼吸曲線の吸気部分 1 と、その間はやはりカブノメータからの信号応答が基本的に存在しない呼気の開始 2 と、センサの感知素子によって見られる呼気ガスにおける第 1 の  $\text{CO}_2$  ガス分子にセンサが応答する前の短いラグ期間または遅延であるセンサ・ラグ時間 3 と、肺のより深い位置からのガスが追い出されるときに追い出される  $\text{CO}_2$  の増加するパーセンテージ 5 に起因する呼気の間における増加信号 4 と、肺胞ガスと  $\text{CO}_2$  分子の濃度に完全に応答するための時間をセンサがいつ有するかを表すプラト 6 と、呼気が終了して吸気が開始するときの  $\text{CO}_2$  レベルの低下に反応するセンサからのラグ時間または遅延 7 と、 $\text{CO}_2$  の不存在に反応するセンサの応答時間に対応する信号の低下 8 とである。「実際の  $\text{CO}_2$ 」曲線 1 0 2 と「カブノメトリ信号」曲線 1 0 0 との間の差が、センサの応答時間がサンプル測定に対して有する効果を示す。これらの効果は、多くの臨床的応用例において些細であって重要ではないことがあり得るが、新生児への応用など他の場合には、これらの効果が有害となる場合があり得る。グラフの下には、患者から引き出されるガスの部分が、サイド・ストリーム・モニタリングの場合に、吸い込まれた周囲空気 1 1 0、吐き出された気道空気 1 1 2、および吐き出された肺胞空気 1 1 4 として、グラフとして示されている。

10

20

## 【 0 0 1 1 】

図 2 および図 3 には、呼気の肺胞ガスと非肺胞ガスとの混合の問題が例示されている。インライン・フィルタの効果が例として示されている。そのようなフィルタは、多くの場合、サンプルを患者から引き出すのに用いられるサンプリング配管の一部分に沿って、患者からの湿気またはバクテリアをフィルタリングによって除去するのに用いられる。図 2 では、異なる主たる呼気ガス部分 ( 肺胞 1 1 4、上部気道 1 1 2 および周囲 1 1 0 ) が、サンプリング経路 1 2 2 に沿ってフィルタ 1 2 0 のインレットまでパケットとして移動する様子が示されている。第 1 の呼気からのガスがフィルタに入る様子が、示されている。フィルタは、おそらく、先に浄化され周囲空気を満たされている、または、単に内部の周囲空気をベースライン条件としており、よって、フィルタのアウトレット側のコンジットと同様に、周囲空気 1 0 8 で満たされることが示されている。図 3 においては、患者の第 1 の呼気、吸い込まれた周囲空気 1 1 0、気道空気 1 1 2 および肺胞空気 1 1 4 からの異なるガス部分がフィルタを通過して移動するにつれて、これらの部分がフィルタにおける周囲空気と混合して、混合されたガス 1 3 0 を生じ、周囲空気希釈された状態でフィルタから出ることにより、汚染された気道空気サンプル 1 3 2 と希釈された呼気終末サンプル 1 3 4 とを生じる。数回の呼吸の後で、呼吸パターンが定常状態である場合には、希釈が定常状態に到達するが、結果的に、入ってくるサンプルがフィルタにおいて希釈され汚染されて、もはやその純粋な元の状態ではない状態でフィルタから外に出る。この問題への解決策は、別のカブニアによる特許出願である第 6 1 / 8 7 2 , 2 7 0 号に記載されており、その全体が本明細書に組み入れられる。

30

40

## 【 0 0 1 2 】

図 4 は、センサ信号の応答時間の問題と、センサがピーク・ガス・レベルを測定することは潜在的に不可能であることを示している。この場合でも、カブノメトリが例として用いられているが、測定が他の被検体であることもあり得る。示されている呼気速度は、60 bpm である。肺胞ガスの呼気時間は、約 250 から 275 msec である。センサの応答時間は、275 msec より長い。ピーク・センサ信号は 3.8% を登録し、他方で実際のピーク・パーセンテージは 5.0% である。よって、このシステムは、これらの臨床条件の下では、 $\text{CO}_2$  を測定することができない。次に、残りの図面を参照して、図 4 に記載されている問題への解決策が説明される。

50

## 【 0 0 1 3 】

図 5 から図 1 4 には、新規な呼気ガス・サンプリングおよび測定システムが記載されている。応答時間の制約という問題を克服するために、このシステムは、複数の呼気からの吐き出されたガスの適切な部分を保存し、複数サンプルという一定量を、センサを通過して送る。たとえば、この一定量が、それぞれの継続時間が 1 5 0 m s e c である 2 回の呼気からの終末ガス・サンプルで構成され得る場合には、結果的に組み合わせられるサンプルは、したがって、継続時間が 3 0 0 m s e c ということになる。このユニークな設計および方法により、センサは、いまやその長さが 1 5 0 m s e c に過ぎないのではなく 3 0 0 m s e c であるために、その一定量における  $C O_2$  の完全な振幅を登録するのに十分な時間を有することになる。

10

## 【 0 0 1 4 】

図 5 には、患者インレット P t、インレット弁 V 1、周囲インレット a m b、呼気被検体センサ S、サンプル収集コンパートメント 1 4 0、バイパス・チャネル 1 4 2、サンプル収集コンパートメントへのインレットにおける弁 V 2、サンプル収集コンパートメントへの他端における弁 V 3、ポンプ P および排気口 E によって構成される装置 1 5 0 の空気力学が記載されている。弁 V 1、V 2 および V 3 は、それぞれが、3 つのポート a、b および c を有し得るが、c ポートは常に開状態であり、システムは、収集およびテスト・シーケンスの最中に、ポート a とポート b との間でトグルする。図 5 では、患者からのガスは、真空ポンプ P によって、たとえば装置の患者インレット P t に取り付けられた鼻カニューレまたはサンプリング管を通過して、装置の中に引き込まれる。患者ガスは、ターゲットとなる呼気からの終末サンプルがセンサ S によって同定されて弁 V 2 に到着するまで、(弁 V 2 のポート b から弁 V 3 のポート b まで) バイパス 1 4 2 を通過して、サンプル収集領域 1 4 0 を迂回するように移動する。この時点で、図 6 に示されるように、呼気終末サンプルはサンプル収集領域 1 4 0 の中に入ることが許可され、その領域において適切に整列され位置決めされると、患者ガスは、もう一度、図 7 に示されているように、バイパスを通過して、この領域を迂回するように方向転換される。結果的には、サンプル収集領域は、図 8 に示されるように、2 以上の呼気からの 2 以上の終末サンプルで満たされる。最後に、図 9 に示されているように、ポンプの方向が反転され、弁 V 1 において患者インレットが閉じられ周囲ポート a m b が開かれて、一定量のサンプルが、センサ S を通過して押し戻されるのであるが、周囲空気がその背後の排気口 E から生じて、弁 V 1 の周囲ポート b から外に出る。センサ S は、一定量のサンプルにおける  $C O_2$  を、そのサンプルがセンサ S を横断する際に測定して、e t  $C O_2$  値を登録する。

20

30

## 【 0 0 1 5 】

次に図 1 0 を参照すると、そこから複数の呼気終末サンプルが収集される呼気は、非正常状態の呼吸、エピソード的な呼吸または異常呼吸の場合には、非連続的な呼気に由来する場合があります。たとえば通常の 1 回の呼吸量の呼気など一定の呼気タイプを表す呼気为目标とするために、そして、それ以外の呼気を排除するために、呼気パターン・アルゴリズムが用いられ、それにより、測定のために求められる呼気の種類として真に同質な一定量のサンプルが得られる。特定の状況のために何が正常で何が正常でないかを確立するために、呼気測定しきい値とそれ以外の呼気基準とが、将来に向かって、リアルタイムで、もしくは遡及的に、またはこれらの組合せで、定義される。図 1 0 に示されているように、呼気 9、1 4 および 1 9 は基準に合格し、受け入れ可能であると見なされ、サンプル収集の目標とされる。図 8 に戻ると、これらの 3 つの目標とされる呼気からの呼気終末ガス・サンプルが、収集され、サンプル・コンパートメント 1 4 0 に保存されることが示されている。

40

## 【 0 0 1 6 】

図 1 1 では、図 1 0 からの呼気 9 が、より詳細に示されている。この例では、複数の呼気から、最後の 1 5 0 m s e c の吐き出された呼気を取得して測定することが望まれる。最後の 1 5 0 m s e c ということにより、非常に高速の呼気速度である場合にも、このサンプルが深肺サンプルであり、血液の中に何が存在するかを表すものであることが保証さ

50



れる。この時間はデフォルト値であり得るのであって、または、臨床的应用および/もしくは支配的な呼吸パターンに基づいて、自動的にもしくは手動で、構成可能であり得る。図12は、これらのサンプルをシャントし、分離し、サンプル収集領域に保存して、これらのサンプルと他のガスとの混合を回避するための、また、十分な容量の呼気終末の深い肺胞ガスの一定量のサンプルの同質性を保証するための、図5から図8における弁V2およびV3のタイミングおよび動作を説明している。ターゲットとされる最初および最後の呼気の終末サンプルがサンプル収集領域からオーバーフローし、サンプル1の開始部分がサンプル収集領域から飛び出し、サンプル3の終端部分がサンプル収集領域に僅かに侵入していないように、弁を制御することが有益である場合があり得る。この「過剰に満たす(オーバーフィリング)」という技術は、サンプルにおけるターゲットとされるガスの濃度を汚染するように作用し得る呼気終末ではないサンプルを、サンプル収集領域がまったく含まないことを保証するのに役立つ。図13は、一定量の呼気終末サンプルがセンサに送り戻されるときの、図9に示された動作ステップの弁タイミングおよび動作を示し、また、その一定量のサンプルへのセンサの対応する信号応答を示す。見るができるように、センサは、この場合、その一定量における被検体レベルに応答するために十分な時間を有し、正確な測定が行われ、報告され得る。図11から図13では、150msは、捕捉対象として望まれ選択されたサンプルの継続時間であり(呼気の最後の150msec)、 $t_0$ は、最初の適切なサンプルの呼気の最終部分がセンサSから出る時刻であり、 $t_1 = t_2 - 150\text{ msec}$ であり、 $t_2 = t_0 + X \times \text{msec}$ であり、 $X \times \text{msec}$ はガスがセンサSアウトレットからV2のインレットまで移動する時間である。

【0017】

図14では、例示的な実施形態を用いる例が示されている。たとえば、呼気速度は、「クリップされた」カプノメトリ信号を用いて、報告され得る。これは、たとえば1分間の間、生じ得るのであるが、その間に、複数のターゲットとされる呼気からの複数の呼気終末サンプルが収集され保存される。次に、その1分の期間の後では、呼気速度の報告が約3秒から15秒の間一時的に中断され得るが、その間に、一定量の呼気終末サンプルがCO<sub>2</sub>センサに送られ、CO<sub>2</sub>レベルが、上述した方法によって報告され得る。そして、たとえば、1分間の呼気速度報告、etCOの報告のための10秒間、1分間の呼気速度報告、etCOの報告のための10秒間というように、以上のシーケンスが反復される。

【0018】

図15から図18は、別の空気力学サンプリングおよび測定システムを説明している。この別の例では、ポンプの方向を反転させる必要がないのであるが、これは、一定のタイプのポンプ技術において有益であり、滑らかで一貫したポンプ速度およびガス流量動作が保証される。図15では、装置は、バイパス管142に結合された追加的なインレット弁V5、周囲インレット・ポートamb2を有するV5、反転フロー弁V4、プッシュ管144および反転管146を備える。図15に示されているように、患者からのガスは、患者インレットPt、弁V1、センサC、弁V5、弁V3、ポンプP、弁V4および外部排出口Eを通過して、システムに入る。図16に示されているように、サンプリングが望まれる呼気が同定されると、V2およびV3は、呼気終末サンプルをサンプル収集管140の中にシャントするように切り換わる。同定されターゲットとされる複数の呼気終末サンプルは、図5から図9に示された場合と同様に、サンプル収集領域に、収集され、適切に整列され、位置決めされる。図17に示されているように、次には、弁V1がambインレットに切り換えられることにより、サンプル収集領域以外のガス経路の様々な部分における患者ガスは、弁V1を通過して引き込まれる周囲空気により、C、V5、バイパス管142、V3、ポンプPおよびV4を通過して、一掃される。システムを一掃した後は、V2、V3、V4およびV5が図18に示されるように切り換わることにより、周囲空気は、この時点で、V5のポートbから引き入れられ、V3のポートbおよびポンプから引き入れられ、V4のポートcおよびポートbを通過してサンプル収集領域に押し込まれて一定量のサンプルをV2のポートcおよびポートbを通過して押し出し、センサCを通過し、V1から周囲空気に至る。本明細書に記載されているシステムは、(a)当初の呼

吸パターン測定およびサンプル・ターゲティングと (b) 一定量の複数サンプルにおける被検体測定との両方を実行するための単独のセンサを含むことがあり得るし、または、たとえば、(a) のための 1 つのセンサと (b) のための第 2 のセンサというように、複数のセンサを含むこともあり得る。

【0019】

図 19 から図 22 は、追加的な空気力学的構成を示す。図 19 に示されるように、患者ガスは、P t、v 1、S 1、v 5、t 1、v 2、v 3、P、v 4 を通過し、E から外に出る。図 20 に示されるように、ターゲットである呼気からの終末サンプルが v 2 に到達すると、弁 v 2 および v 3 が切り換わり、呼気終末サンプルがサンプル収集管 141 の中に入ることを許容し、次には、これらの弁が元のように切り換わり、部分 143 を通過して流れることを許容して、呼気終末サンプルを分離する。次に、図 21 に示されるように、サンプル収集管 141 が、複数のサンプルからの呼気終末ガスで十分に満たされると、周囲インレット a m b 3 から弁 t 1 を通じて周囲空気が引き込まれて、不所望の患者ガス部分をシステムの各所から一掃する。図 22 では、a m b 3 からの周囲空気は、一定量の呼気終末サンプルを、v 4、v 3、v 2 および t 1 を経由して v 1 にブッシュして、センサ S 1 を通じて v 5 経由で排気口 E 2 から排出する。

10

【0020】

異なる空気力学的分岐構造と、弁およびポンプの異なる組合せおよび位置とが考察されるが、共通するテーマは、呼気終末サンプルが十分な呼気終末サンプルが収集されるまで保存されなければならない、ということに注意されるべきであり、また、捕捉された呼気終末サンプルのそれぞれの継続時間が、相互に加算されると、一定量のサンプルにおいてガスを測定するのに用いられているセンサの信号応答時間に少なくとも近接している、好ましくはそれに等しい、最も好ましくはそれよりも長い継続時間にならなくてはならない、ということにも注意されるべきである。

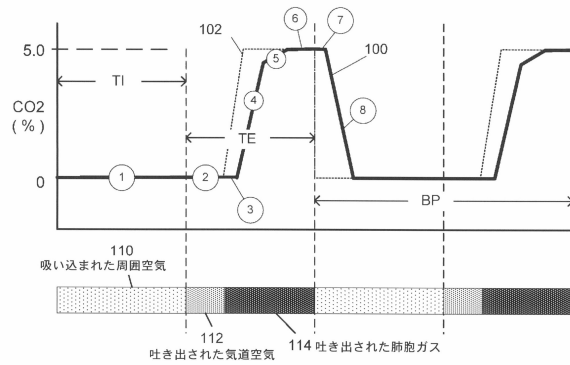
20

【0021】

本明細書に記載されているシステムは、呼気以外の部分からのサンプルだけでなく、呼気終末ガス・サンプルを収集して測定するのに有用であり得る。このシステムは、たとえば呼気中の  $\text{CO}_2$  を測定するのに用いられ得るし、または、 $\text{CO}$ 、 $\text{H}_2$ 、 $\text{NO}$  およびそれ以外などの他のガスを測定するのに用いられ得る。このシステムは、気体であるマーカだけでなく、呼気中の他の非気体状の物質を測定するのににも用いられ得る。開示されているシステムは、周期的、断続的、半連続的、または連続的な測定およびモニタリングに用いられ得る。以上の説明を通じて高速の呼吸パターンを克服することが用いられているが、本開示は、他の呼吸パターンによる課題を克服するのににも適用され得る。

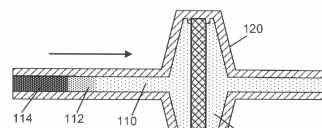
30

【図 1】



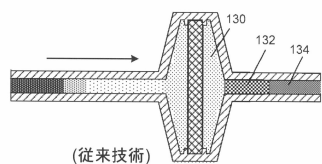
(従来技術)

【図 2】



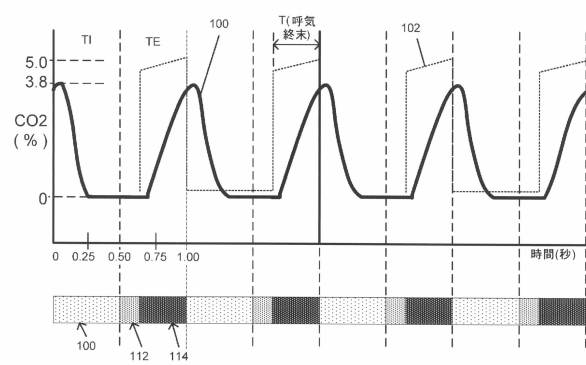
(従来技術)

【図 3】

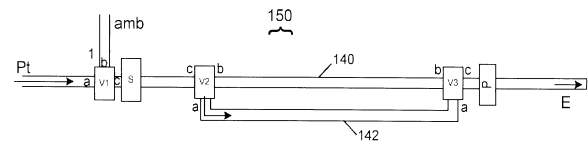


(従来技術)

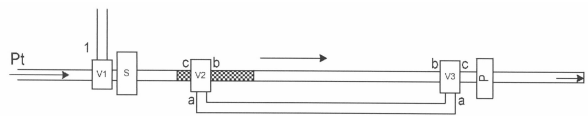
【図 4】



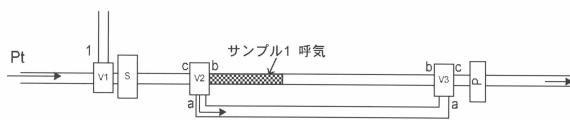
【図 5】



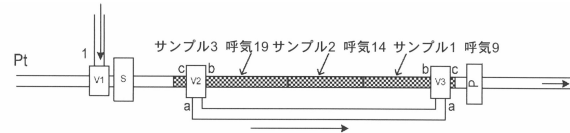
【図 6】



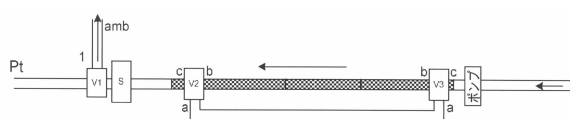
【図 7】



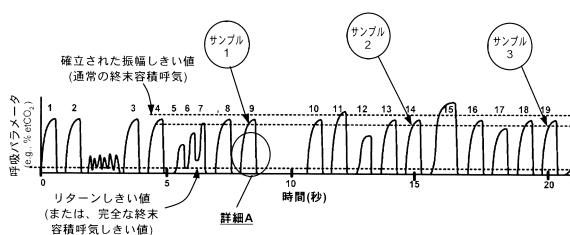
【図 8】



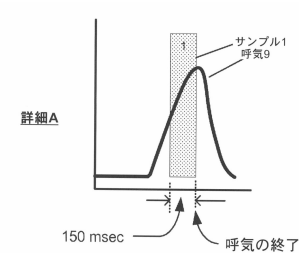
【図 9】



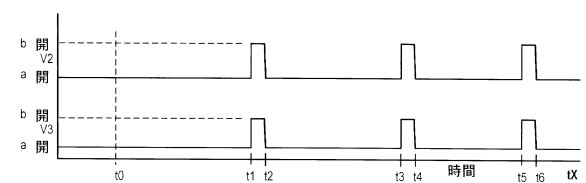
【図 10】



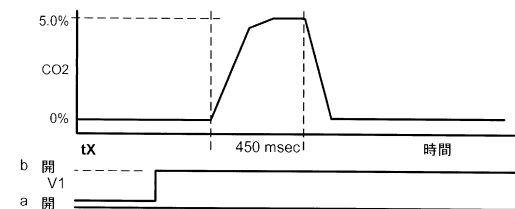
【図 11】



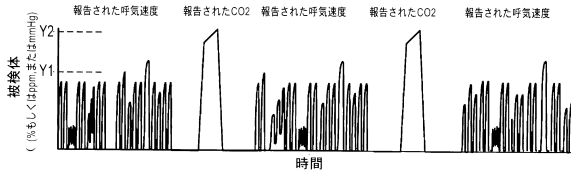
【図 12】



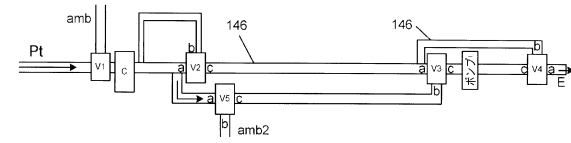
【図 13】



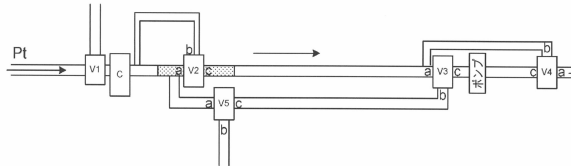
【図 14】



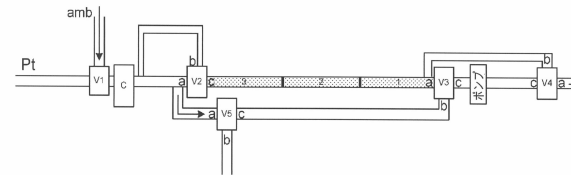
【図 15】



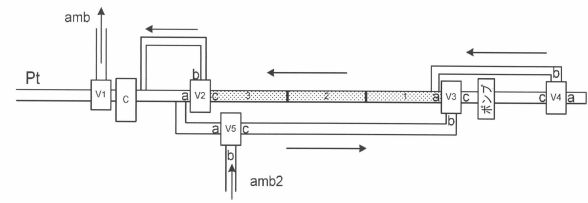
【図 16】



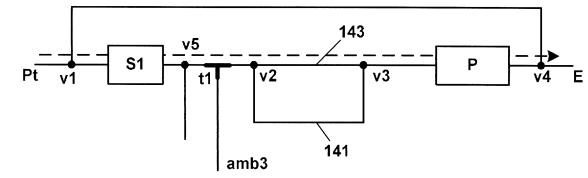
【図 17】



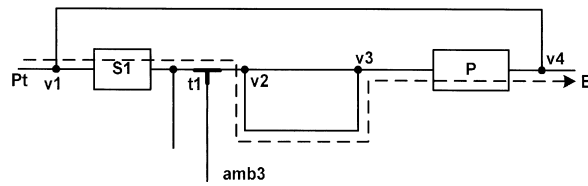
【図 18】



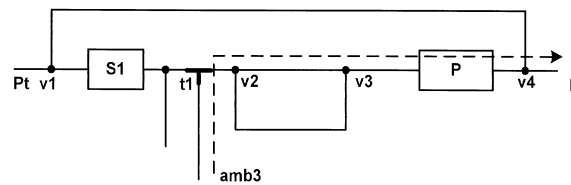
【図 19】



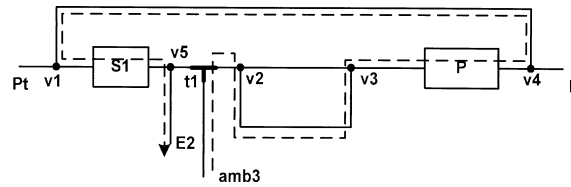
【図 20】



【図 21】



【図 22】



---

フロントページの続き

(72)発明者 バトナーゲル, アニッシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94065 レッドウッド シティ, ガバナーズ ペイ  
ドライブ 916

(72)発明者 デラセルナ, ペドロ, イー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95128 サン ノゼ, パトン アベニュー 375

審査官 高 芳徳

(56)参考文献 米国特許第05383469(US, A)  
国際公開第2013/096695(WO, A2)  
特表2015-503962(JP, A)  
特表2003-529766(JP, A)  
国際公開第2013/095284(WO, A1)  
特表2015-502830(JP, A)  
米国特許第05069220(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B	5/08	-	5/097
G01N	1/02		
G01N	33/497		
A61M	16/00	-	16/22