

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-176251

(P2012-176251A)

(43) 公開日 平成24年9月13日(2012.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 A	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0245 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 A	

審査請求 有 請求項の数 1 〇 L (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2012-105700 (P2012-105700)	(71) 出願人	511237896 アンジオロジックス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ミシガン 48108, アン アーバー, ダブリュー, エル スワース ロード 709
(22) 出願日	平成24年5月7日(2012.5.7)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(62) 分割の表示	特願2008-555187 (P2008-555187) の分割	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
原出願日	平成18年4月3日(2006.4.3)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	2006105107		
(32) 優先日	平成18年2月20日(2006.2.20)		
(33) 優先権主張国	ロシア(RU)		

最終頁に続く

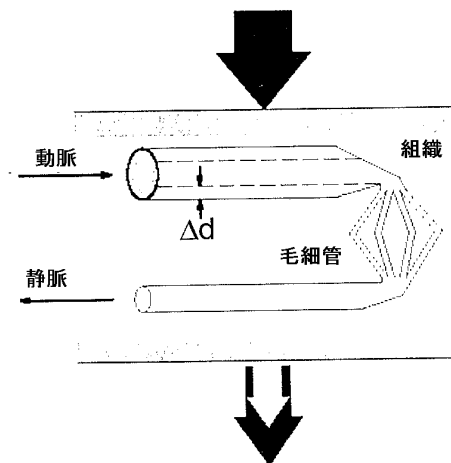
(54) 【発明の名称】 内皮機能の非侵襲的評価のための方法および装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 内皮機能の非侵襲的評価のための方法および装置の提供。

【解決手段】 内皮機能を非侵襲的に決定するための方法は、肢における経壁圧を低下させる工程、異なる圧力におけるプレチスモグラフィシグナルの大きさを記録する工程、プレチスモグラフィシグナルの最大振幅の圧力を決定する工程、最大振幅の指定された%に対応する値まで上記圧力を低下させる工程、検査される患者の収縮期圧よりも少なくとも50 mmHg高い圧力が決められた肢領域のごく近位に配置されたカフにおいて生成される過程で閉塞サンプルを実施する工程から構成され、上記閉塞は、少なくとも5分間の間に実施される。

【選択図】 図2



Фиг. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(出願の分野)

本発明は、薬剤（特に、機能診断剤）に適用され、そして心臓血管疾患の早期検出および患者が受ける処置の有効性のモニタリングを可能にする。本発明は、内皮機能の状態を評価し、そしてその評価に基づく心臓血管疾患の早期診断の必要性に取り組む。本発明は、集団の広範にわたる検査のために使用され得る。

10

【背景技術】

【0002】

(先行技術)

最近、心臓血管疾患の早期診断に対する必要性は、ますます有意義なものになっている。この目的のために、特許および科学文献に記載される広範な手段および方法が、使用される。例えば、特許文献1は、下肢の動脈における不規則性脈波を検出するインピーダンスプレチスモグラフィを使用したアテローム硬化症の早期診断のための方法および装置を記載する。研究において、血流パラメータは動脈に加えられる外圧に依存することが、示される。プレチスモグラフィの最大振幅は、大部分、最初の動脈圧とカフによって末端に加えられる圧力との間の差として規定される経壁圧の大きさによって決定される。最大振幅は、経壁圧が0まで下降する場合に達成される。

20

【0003】

血管の構造および生理学の観点から、これは、以下の様式で生じると考えられ得る：カフからの圧力は、動脈の外側に転移し、そして動脈壁の内側の圧力を相殺する。これによって、動脈壁のコンプライアンスが、劇的に増大し、そして脈波の通過が、動脈を大きい直径へと伸展させる（すなわち、同じ脈圧における動脈の直径の増大が、顕著になる）。この現象は、オシロメータの曲線において観察され得、動脈圧の取得の間に記録され得る。オシロメータの曲線のピークは、カフの内側の圧力が平均動脈圧と等しい場合、モーメントに対応する。

30

【0004】

特許文献2は、内皮機能の状態の評価のために使用される心臓血管パラメータのセットを決定するための方法および装置を記載する。光ダイオードおよび感光体は、脈波センサーとして使用され、そしてフォトプレチスモグラフィ波形の分析が、行われる。これらの波形に対する測定は、反応性充血による検査の前後において観察される動脈にて行われる。これらの波形の記録の間に、カフは、圧力が70 mmHgに維持される場合、光学センサーよりも上で指上に配置される。

【0005】

特許文献3は、フォトプレチスモグラフィ（PPG）センサーを使用した内皮機能の非侵襲的評価のための方法および装置を示す。

40

【0006】

特許文献4は、脈波の伝播を測定することによる内皮機能の評価のための方法を示す。このために、2チャンネルプレチスモグラフィが、使用され、センサーが、手指の指節骨のうちの1つに乗せられ、そして閉塞が、肩上に配置されたカフの補助によって形成される。動脈壁の状態の変化は、脈波の伝播における遅延の持続時間に基づいて評価される。遅延の持続時間が20 ms以上である場合、その遅延は、正常な内皮機能を確認すると見なされる。遅延の持続時間は、閉塞検査による影響を受けない腕において測定されるPPG波形と比較することによって確立される。しかし、この方法は、収縮期の増大の直前の最小の領域（すなわち、かなりの程度に可変性である領域）における変位の遅延を直接決定する場合、不十分である。

50

【 0 0 0 7 】

以下に記載されるものに最も類似する方法および装置は、ロシア連邦の特許第 2 , 2 2 0 , 6 5 3 号に記載される患者の身体状態の非侵襲的評価のための方法および装置である。その方法は、以下からなる：最初に、末梢動脈の緊張の制御が、いくつかのセンサーにわたってカフの脈拍を分配し、そしてそのカフにおける圧力を 7 5 m m H g まで上げることによって確立される。次いで動脈圧が、収縮期圧を超えてそのカフにおける圧力を上げ、そしてその圧力を 5 分間保つことによって測定される。脈波測定は、さらに、P P G 法によって両腕において行われる。最終的に、その P P G 波形は、閉塞の前後におけるその値を比較し、そして測定された出力の増大を決定することによってその振幅に関して分析される。この装置は、カフによる圧力を測定するためのセンサー、身体の観察される部位の表面を加熱するための加熱エレメント、および測定された出力を処理するためのプロセッサを備える。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 5 , 3 4 3 , 8 6 7 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許第 6 , 3 2 2 , 5 1 5 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 6 , 9 3 9 , 3 0 4 号明細書

【 特許文献 4 】 米国特許第 6 , 9 0 8 , 4 3 6 号明細書

【 発明の概要 】

20

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

しかし、この方法およびこの装置は、測定の低い精度および患者の変動する血圧に対するそれらの依存に起因して、信頼にたる結果を提供することができない。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

(発明の本質)

内皮機能不全は、心臓血管疾患 (C V D) に関する種々の危険因子 (例えば、高いコレステロールレベル、動脈の高血圧、喫煙、加齢など) の存在において生じる。内皮細胞は、C V D 発症の危険性に寄与する因子の病原性の実現についての器官標的であることが、確立されている。内皮機能の評価は、C V D の早期診断を可能にする「バロメーター」として機能する。そのような診断アプローチは、危険因子の存在を検出するために患者に適用されなければならない生物化学的検査のセット (コレステロール、高密度リポ蛋白および低密度リポ蛋白などのレベルを決定すること) である現在のアプローチからの脱却を可能にする。初期の C V D の間、疾患発症の危険性についての内部指標を使用して集団をスクリーニングすることは、経済的だと考えられる。1つのそのような指標は、内皮機能の状態である。この状態の評価はまた、受容される治療の質的評価に極めて関連する。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は、患者における内皮機能の状態を容易に決定するための、生理学に基づく非侵襲的な方法および装置をもたらすことである。この方法および装置は、しばしば、患者の特定の状態に基づく個別化されたアプローチである。上記方法および装置は、確立された圧力または閉塞検査の前後での観察される動脈に局所的に加えられる圧力の最適な大きさの発生の間における、P P G 出力の変換、増幅、および記録のシステムに基づく。

40

【 0 0 1 2 】

上記のデバイスおよび装置の使用によって達成される技術的結果は、患者の動脈圧にかかわらず、内皮機能の信頼にたる評価を中心とする。

【 0 0 1 3 】

方法に関して、技術的結果は、一連の工程によって達成される。最初に、動脈における経壁圧は、低減される。次いで、プレチスモグラフィ出力の振幅が、種々の圧力において測定される。一旦 P G シグナルの振幅が最大である圧力が確立されると、その圧力は、そ

50

の最大振幅の所定の%まで低減される。最後に、閉塞検査は、少なくとも5分間にわたって行われる。この検査の間に、圧力は、末端の観察される部位に配置されるカフにおいて生成される。この圧力は、測定された収縮期圧を少なくとも50 mmHg上回らなければならない。

【0014】

上記技術的結果は、増幅される。なぜならば、経壁圧は、圧力生成カフが末端の特定の部位に配置される場合、低減されるからである。

【0015】

末端における圧力は、5～10秒毎に5 mmHgの増分で徐々に上げられる。各工程において、PG出力の振幅は、測定および記録される。

10

【0016】

力学的な圧力は、観察される動脈における経壁圧を低下させるために、末端に局所的に加えられる。

【0017】

観察される動脈における経壁圧を低下させるために、静水圧が、心臓の高さより高い指定された高さに末端を上げることによって低減される。

【0018】

経壁圧の強度は、PG出力の振幅が最大PG出力の振幅の50%である場合に確立される。この圧力は、観察される動脈のごく近位に配置されるカフにおいて生成される。次いで、過度の収縮期圧が、生成され、そしてプレチスモグラフィ出力が、記録される。

20

【0019】

観察される動脈の近くに配置された閉塞カフへの曝露の少なくとも5分後、上記カフにおける圧力は、0まで低減される。PG出力読み取り値の変化は、少なくとも5分間にわたって参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって同時に記録される。

【0020】

閉塞検査の後に、記録されたプレチスモグラフィシグナルが、参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって収集されたデータに基づく振幅解析および時間的解析の両方を使用して分析される。

【0021】

振幅解析の間に、参照チャンネルからの出力の振幅の高さは、モニタリングチャンネルから収集された振幅の高さと比較される。また、モニタリングチャンネルにおける振幅の成長速度が、分析される。最終的に、種々の経壁圧の間に記録された出力の振幅は、閉塞検査の実行後に記録された出力の最大振幅と比較される。

30

【0022】

適時の解析の間に、参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって収集されたプレチスモグラフィ波形が、比較される。次いで、出力は、正規化され、そして遅延時間または位相変化が、決定される。

【0023】

上記デバイスにおける技術的結果は、そのデバイスの3つの部分、すなわちブロックによって達成される。これらのうちの第1のブロックは、末梢動脈からの脈波シグナルを検出する二重チャンネルセンサーブロックである。第2のブロックは、血压カフにおける徐々に増大する圧力を生成する圧力ブロックである。最後のブロックは、上記カフにおいて生成された圧力を測定する電子ブロックである。この圧力は、PGシグナルの最大振幅に対応する。上記血压カフにおける圧力の測定と一緒に、上記電子ブロックはまた、上記圧力ブロックを運転し、その圧力ブロックは、最大振幅の増大の割り当てられた%と等しい上記カフにおける圧力を生成する。上記センサーブロックは、上記電子ブロックに接続され、その電子ブロックは、次いで出口を介して上記圧力ブロックに連結されている。

40

【0024】

上記圧力ブロックが、上記カフにおいて5 mmHgの増分および5～10秒間の時間増分で徐々に増大する圧力を生成し得るので、技術的結果は、増幅される。

50

【 0 0 2 5 】

各チャンネルにおけるセンサブロックは、赤外線ダイオードおよび感光体を備える。これらのデバイスの両方は、それらが観察される領域を通過する光シグナルを読み取り得るように位置する。

【 0 0 2 6 】

上記赤外線ダイオードおよび光レセプターはまた、観察される領域から反射された乱散光シグナルを感知および記録し得る。

【 0 0 2 7 】

上記センサブロックはまた、インピーダンス測定電極、またはHallセンサー、または導電性材料によって満たされた弾性チューブを備える。

10

【 0 0 2 8 】

上記光レセプターは、脈波成分を雑多なシグナルからフィルタリングする能力を有するフィルターに接続されている。

【 0 0 2 9 】

上記デバイスはまた、感光体を光に対する外部曝露から保護する、直角に配置された偏光フィルターをさらに備える。

【 0 0 3 0 】

最後に、上記センサブロックは、身体の観察される部位の指定された温度を維持するための手段を備える。

【 0 0 3 1 】

上記デバイスは、内皮組織評価の結果を表示するための液晶スクリーン、または収集されたデータをコンピューターに転送するための、上記電子ブロックに接続されたインターフェイスシステムのいずれかを有する。

20

【 0 0 3 2 】

本発明の本質および特定の結果を提供するその能力は、使用例によって容易に理解される。この例において、添付の図面に対して行われる参照が、存在する。例えば、本願は以下の項目を提供する。

(項目 1)

末端における経壁圧の低下、種々の圧力におけるプレチスモグラフィシグナルの振幅の測定、該プレチスモグラフィシグナルの振幅が最大である圧力の検出、該最大振幅の所定の % までの該圧力の低下、閉塞検査の実行を含む、内皮機能の非侵襲的評価のための方法であって、測定された収縮期圧を上回る圧力が、該末端の観察される部位の近位に位置決めされたカフにおいて生成され、圧力が、該測定された収縮期圧を少なくとも 5 0 mm H g 上回って生成され、そして閉塞検査が、少なくとも 5 分間にわたって実行される、方法。

30

(項目 2)

前記経壁圧が、前記カフを前記末端の観察される部位上に配置することによって低下し、圧力が、該カフにおいて生成されることで特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記末端の組織に加えられる圧力が、5 mm H g であり、かつ 5 ~ 1 0 秒間持続する各工程によって徐々に増加し、該各工程が、プレチスモグラフィ出力の振幅を同時に記録することで特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 4)

観察される動脈における前記経壁圧を低下させるために、力学的な力が、前記末端の組織に対して局所的に加えられることで特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

観察される動脈における前記経壁圧を低下させるために、静水圧が、心臓の高さより高い指定された高さに前記末端を上げることによって低減されることで特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記プレチスモグラフィシグナルの振幅が最大の振幅の 5 0 % であるように前記経壁圧の

50

値が決定された後、過度の収縮期圧が、観察される動脈のごく近位に配置された閉塞カフにおいて生成され、そして該プレチスモグラフィシグナルが、記録されることで特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記観察される動脈のごく近位に配置された前記カフによる少なくとも 5 分間の閉塞の後、該カフにおける圧力が、0 まで低減され、そして前記プレチスモグラフィシグナルの変化が、少なくとも 3 分間にわたって参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって同時に記録されることで特徴付けられる、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記閉塞検査の後の前記記録されたプレチスモグラフィシグナルが、前記参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって収集されたデータに基づく振幅解析および時間的解析の両方を使用して分析されることで特徴付けられる、項目 1 および 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記参照チャンネルからの振幅解析が、前記モニタリングチャンネルから収集された振幅解析と比較される間、該モニタリングチャンネルにおける振幅の増大の速度が、分析され、種々の経壁圧の間に記録された最大出力の振幅の関係が、前記閉塞検査の実行後に記録された該出力の最大振幅と比較されることで特徴付けられる、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記時間的解析の間に、前記参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって収集されたプレチスモグラフィ波形が、比較され、次いで、出力が、正規化され、そして時間遅延または位相変化が、決定されることで特徴付けられる、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

末梢動脈からの脈波シグナルを検出し得る二重チャンネルセンサブロック、血圧カフにおいて徐々に増大する圧力を生成し得る空気式ユニット、および該カフにおいて生成された圧力を測定し、プレチスモグラフィ出力の最大振幅に対応し、そして該最大振幅の割り当てられた % に対応する該プレチスモグラフィ出力の振幅に対応する該カフにおける圧力を生成するために該空気式ユニットを運転し得る電子ブロックを備える、内皮機能の非侵襲的評価のための装置であって、さらに、該センサユニットが、該電子ユニットに接続され、該電子ユニットが、次いで出口を介して該空気式ユニットに連結されている、装置。

(項目 12)

前記空気式ユニットが、前記カフにおける圧力を生成することができ、該圧力が、5 秒間 ~ 10 秒間の時間増分を伴う 5 mmHg の増分で徐々に増大することで特徴付けられる、項目 11 に記載の装置。

(項目 13)

前記センサブロックの各チャンネルが、赤外線ダイオードおよび感光体を備え、該赤外線ダイオードおよび感光体の両方が、観察される領域を通過する光シグナルを記録する能力を有して位置することで特徴付けられる、項目 11 に記載の装置。

(項目 14)

前記センサブロックのチャンネルの各々が、赤外線ダイオードおよび感光体を備え、該赤外線ダイオードおよび感光体の両方が、観察される領域から反射された乱散光シグナルを記録する能力を有して位置することで特徴付けられる、項目 11 に記載の装置。

(項目 15)

前記センサブロックが、インピーダンス測定電極、または Hall センサー、または導電性材料によって満たされた弾性チューブを備えることで特徴付けられる、項目 11 に記載の装置。

(項目 16)

光レセプターが、脈波成分を雑多なシグナルからフィルタリングする能力を有するフィルタに接続されていることで特徴付けられる、項目 13 に記載の装置。

(項目 17)

前記装置が、前記感光体を光に対する外部曝露から保護する直角に配置された偏光フィル

10

20

30

40

50

ターをさらに備えることで特徴付けられる、項目 1 4 に記載の装置。

(項目 1 8)

前記センサーブロックが、身体の観察される部位の指定された温度を維持するための手段を備えることで特徴付けられる、項目 1 1 に記載の装置。

(項目 1 9)

前記装置が、内皮組織評価の結果を表示するための液晶スクリーン、および / または収集されたデータをコンピューターに転送するための、前記電子ブロックに接続されたインターフェイスシステムを備えることで特徴付けられる、項目 1 1 に記載の装置。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 3 】

【 図 1 】 図 1 は、閉塞検査の間における肩の動脈の全血流と直径との間の動態を示す。

【 図 2 】 図 2 は、 P P G 波形の形成の略図を示す。

【 図 3 】 図 3 は、 P P G 曲線を示す。

【 図 4 】 図 4 は、コントロール群の患者における経壁圧の種々の大きさにおいて記録されたこのような波形のファミリーを示す。

【 図 5 】 図 5 は、 P P G シグナルの振幅に対する増大した静水圧の効果を示す。

【 図 6 】 図 6 は、本発明のデバイスの主要なブロック図を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 4 】

(本発明の使用例)

上記装置 (図 6) は、内皮組織の機能を評価するために使用される。上記デバイスは、二重チャンネルセンサーブロックを備える (単純化のために、二重チャンネルは、図面において単一として示される)。上記チャンネルの各々は、制御 (9) の出力に接続されている赤外線ダイオード (2) を有する。上記装置は、電圧変換器 (4) の入力に接続されている感光体を備える。上記センサーブロックは、末梢動脈からの脈の波形を記録する。圧力ブロックは、カフ (1) における圧力を生成する圧縮器 (1 1) を備える。この圧縮器は、制御 (9) によって制御される。上記圧力ブロックはまた、患者の血圧を記録するための圧力センサー (1 2) を有する。この圧力センサー (1 2) は、制御 (9) の出力に接続されている。これから離れて、上記圧力ブロックは、末端の特定の部分に対して力学的な圧力を加えるための手段として使用され得る。上記電子ブロックは、圧縮器 (1 1) を運

転し、そして光ダイオード (2) を点灯させるため、および光レセプター連鎖から生じるデータを処理するためにプログラムされたプログラム可能な制御 (9) を有する。制御 (9) に対する入力は、圧力センサー (1 2) の出力に接続されており、圧力センサー (1 2) は、次いで、増幅器 (5)、フィルター (6)、およびスカラー増幅器 (7) の配列を介するデジタル - アナログ変換器 (8) の変換器 (4) に接続されている。それに加えて、制御 (9) は、外部コンピューター (示していない) に接続するための U S B インターフェイスに入力 - 出力の連結のセットを介して接続されている。感光体 (3) シグナルは、そのシグナルが変換器 (4)、増幅器 (5 および 7)、および脈拍シグナルを全てのノイズからフィルタリングし得るフィルター (6) を備える機構の連鎖を通して移動するので、変換される。上記デバイスはまた、感光体 (3) を過度に曝露し得る外部の光をフ

ィルタリングして取り除くための直角に配置された偏光フィルター (示していない) を備える。最終的に、上記デバイスは、そのセンサーブロック中に身体の観察される部位の割り当てられた温度を維持する手段を有し、そして内皮機能評価の結果を表示す、制御 (9) に接続された液晶スクリーンを有する。カフ (1) は、センサー (2 および 3) の上に配置される。力学的な作用力が必要とされる場合において、力学的な圧力を生成する手段に接続されているドライブ (例えば、上記センサーに対して作用するパネルを作動させるもの) は、カフの代わりに上記 2 つのセンサー上に配置される。

【 0 0 3 5 】

上記電子ブロックは、 P G シグナルの最大振幅に対応するカフ (1) における圧力を規定する。このブロックはまた、圧力ブロックを制御し、この圧力ブロックは、上記圧力の

10

20

30

40

50

大きさの最大増加の所定の% (50%)と等しいカフ(1)における圧力を生成する。上記センサーブロックは、2つの異なるバリエーションで形成され得る。第1のバリエーションは、観察される領域を通過する光シグナルを記録し得るように、末端の観察される部位の反対側に配置された赤外線ダイオード(2)および感光体(3)を有する。第2のバリエーションは、観察される脈管の同じ側に配置された赤外線ダイオード(2)および感光体(3)を有する。

【0036】

また、上記センサーブロックは、インピーダンス測定電極、Hallセンサー、または導電性材料によって満たされた弾性チューブによって作製され得る。

【0037】

内皮機能の評価は、観察される患者の上肢に対して設置されたセンサーブロックによって得られるPG出力読み取り値において見出される。上記カフから生じるシグナルは、そのシグナルの最大振幅が達成されるまで上記圧力がカフ(1)において線形で増大するが、電気的に変換される。この後、上記カフにおける圧力または局所的に加えられる圧力の大きさが、固定され、そして閉塞検査が、実行される。この手順の間に、上記センサーブロックは、カフ(1)の内側に対して設置されるか、または動脈が皮膚の表面に浮き出る領域において圧力を加えるデバイスの末端に配置される。PG出力の振幅に基づく逆接続は、上記の圧力を自動的に確立するために使用される。この手順の間に、PGシグナルは、デジタル-アナログ変換器(8)から制御(9)を通過して上記圧力ブロックに位置する圧縮器(11)に送られる。

【0038】

閉塞検査は、観察される動脈(肩の動脈、橈骨動脈、または手指の動脈)のごく近位(肩、前腕、手首)にあるカフを使用して行われる。同時に、他の末端から受容されるシグナルは、閉塞検査が行われない場合、参照として使用される。

【0039】

観察される患者の内皮の活動の状態を評価するための方法は、2つの主要な段階を有する。第1段階の間に、カフ(1)が種々の圧力を生成する場合(または種々の圧力が観察される動脈に加えられる場合)、プレチスモグラフィ波形のセットが記録される。第2段階は、閉塞そのものを含む。第1段階は、動脈チャンネルの弾性の質についての情報を提供する。この情報は、次いで、閉塞検査の間の加えるカフ圧力または外部圧力を決定するために使用される。加えられる圧力の作用の間に得られるPGシグナルの振幅の測定値は、動脈の平滑筋およびその弾性成分(エラスチンおよびコラーゲン)の緊張の質を記載する。局所的に加えられる圧力は、経壁圧の変化によって達成され、その経壁圧の大きさは、動脈圧と外的に加えられる圧力との間の差によって決定される。経壁圧が、弱められる場合、平滑筋組織の筋肉の緊張も、同じく低下する。この低下は、動脈チャンネルの拡張によって達成される。対照的に、経壁圧が上げられる場合、動脈は、狭くなる。この状態において、血流の筋原性の調節は、微小循環系において最適な圧力を維持することを目的とした。これは、目的とする脈管の150mmHgから50mmHgまでの変化の間に、毛細管の圧力が実際に変化しないままである理由である。

【0040】

平滑筋組織の筋肉の緊張における変化は、動脈の収縮または拡張だけでなく、動脈壁の硬直性またはコンプライアンスの増大においても示される。経壁圧の低下の場合、血管壁の平滑筋器は、特定の程度まで弛緩する。この弛緩は、シグナル振幅の増大の形態におけるPPG波形において見られ得る。最大振幅は、経壁圧が0まで下降する場合に達成される。概略的に、これは、図4において示され、そのS字形状の曲線は、容積の最大増加は経壁圧が0に近づく点において規定されることを示す。脈波が、変形曲線上の種々の点に対して正確に当てはめられる場合、最大プレチスモグラフィシグナルが、経壁圧が0に近づく領域において観察される。経壁圧を変化させる場合、上記波形の振幅は、コントロール群の患者において100%を超えて増大し得る。コントロール群の患者は、虚血性疾患の症状を示す患者群に年齢および拡張期血圧において対応する(図4)。しかし、虚血性

10

20

30

40

50

心疾患と診断された患者群において、振幅の増大は、10～20%を超えない。

【0041】

異なる経壁圧の間でのシグナルの振幅における変化のこの動態は、健康な個体および種々の位置における動脈硬化に罹患する個体の、動脈チャネルの粘弾性の質の詳細にのみ関連し得る。動脈の平滑筋の緊張は、優勢に粘着性成分と考えられ得るが、エラスチンおよびコラーゲンの鎖は、脈管壁の構造において弾性成分として明確に機能する。経壁圧の読み取りが0に近づくように平滑筋の緊張を低下させることによって、変形曲線に対する平滑筋の粘着性成分の入力を減少させる。この詳述された技術は、動脈脈管壁の弾性成分の変形曲線のより徹底的な分析を可能にする。また、この技術は、閉塞検査後に生じる反応性充血の現象を記録するためにより有益である。

10

【0042】

観察される動脈における直径増大の大きさは、内皮細胞の機能に関連すると考えられる。閉塞検査の間における圧力の増大は、内皮細胞による一酸化窒素(NO)生成の増大をもたらす。この減少は、「流量誘導性の拡張」と称される。内皮細胞の正常な機能が衰退する場合、一酸化窒素を生成するそれらの能力は、他の血管作用性化合物を生成するそれらの能力と共に、減少する。次いで、このことは、脈管の血管拡張を遮断する。この状況において、完全な反応性充血は、生じない。このときにおいて、この現象は、正常な内皮機能の破壊(すなわち、内皮機能不全)を顕在化するために使用される。脈管の流量誘導性の拡張は、以下の順序の事象の結果として生じる:閉塞、血流増大、内皮細胞に対して作用する圧力の変化、一酸化窒素生成(および増大した血流への適合)、そして最後に、平滑筋に対して作用する一酸化窒素。

20

【0043】

最大血流量は、上記閉塞の除去後に1～2秒間で達成される。血流量および動脈拡張の両方を同時にモニタリングする間に、血流が最初に増大し、その後のみ、脈管の直径の変化が起きること(図1)に留意することは、重要である。最大血流速度は、迅速(数秒以内)に達成され、次いで動脈径の増大が、1分間でその最大値に到達する。その後、脈管は、2～3分以内でその本来の大きさに戻る。動脈の高血圧に罹患する患者における動脈壁の弾性係数の特定の状態に基づいて、過剰に硬直した動脈を閉塞検査に対する内皮細胞の応答の発現において潜在的に含むと仮定することが、可能である。内皮細胞による等量の一酸化窒素の生成<動脈における平滑筋細胞の応答が動脈壁における弾性係数の初期状態によって決定される可能性を、除外できない。動脈壁における平滑筋器の応答を正規化するために、種々の患者における動脈の硬直性の同一のレベル、または同一でない場合、少なくとも類似するレベルを有することが、望ましい。動脈壁の均一な初期状態を提供するための1つの方法は、動脈の最も高いレベルのコンプライアンスが達成される経壁圧の大きさを選択することである。

30

【0044】

閉塞検査の結果の評価は、反応性充血に関して、肩の動脈だけでなく、より小さい脈管においても行われ得る。

【0045】

流量依存性の拡張を測定するために、光学的方法が、使用された。この方法は、観察される動脈における増大に基づく。入ってくる脈波は、動脈壁を伸展させ、それによって脈管の直径を増大させる。PPGの間に、光学センサーは、(脈管径の変化よりもむしろ)、橈骨の方形波と等しい血流の増大を記録するので、上記測定は、高いレベルの精度で行われ得る。図2は、PPGシグナルを得るための方法を示す。光ダイオードは、手指の観察される部位を通過する光の流れを記録する。動脈は、それぞれの脈波によって拡張するので、その動脈を通過する血液の体積は、増大する。血中のヘモグロビンは、顕著な量の赤外線照射を吸収するので、この反応は、光学濃度の増加をもたらす。脈波は、脈波が血管を通過する場合、血管の直径を増大させる。この現象は、観察される部位における血液量の増大の主要な成分である。

40

【0046】

50

図3は、PPG曲線を示す。2つのピークが、その曲線上に存在する - 第1のピークは、心臓の収縮を示し、第2のピークは、脈波に対するこの収縮の影響を示す。与えられた曲線は、手指の末端の指節骨上に配置された光学センサーによって得られた。

【0047】

最初の測定値を取得する前に、圧縮器(11)は、制御(9)のシグナルに従ってカフ(1)における圧力を生成する。上記圧力は、5~10秒間持続する5mmHgの各工程によって徐々に増大する。上記圧力が増大するので、経壁圧は、下降し、上記カフにおける圧力が観察される動脈の圧力と等しくなる時、0に到達する。各工程において、感光体(3)から生じるPPGシグナルが、記録される。変換器(4)から送られたシグナルは、増幅器(5)において増大し、そして50Hzの周波数の産業用周波数を有する雑音がその高調音と一緒に排除されるフィルター(6)においてフィルタリングされる。最も顕著なシグナル増幅は、スカラー(機器による)増幅器によってもたらされる。増幅された電圧は、デジタル-アナログ増幅器(8)に送られ、次いでUSBインターフェイス(10)を通してコンピューターに送られる。制御(9)は、上記シグナルが最大振幅に到達する圧力を決定する。シグナルとバックグラウンドの雑音との間の良好な区別のために、測定値は、同時に取得される。

【0048】

内皮の活動を評価するための手順は、以下の2つの部分に分けられ得る：

1) . 経壁圧が、手指の部分に加えられた外部圧力(空気、弾性バンド、または力学的な圧迫のいずれかを使用するカフによる)、または末端が特定の高さまで上げられる場合の静水圧の変化によって低減される。後者の手順は、外側から脈管壁に加えられた圧力を完全に代償し得る。内皮の状態評価の単純化されたバージョンにおいて、複雑な自動化されたシステムを排除し得、そして容易に腕を上げ下げできる。これが行われる場合、プレチスモグラフィシグナルの最大振幅に基づいて平均血圧を測定することができ、コンプライアンスの曲線の線形区域(最大の増大の50%)を決定することができ、次いで閉塞検査を実施し得る。このアプローチの唯一の欠点は、腕を上げる必要性であり、そして特に、腕を上げた位置のままに閉塞検査を実施せざるを得ないことである。

【0049】

経壁圧が低下する場合、PPGの脈拍成分は増大する。この増大は、観察される動脈のコンプライアンスの増大に対応する。徐々に増大する圧力が、手指に加えられる場合、自己調節された反応の発現を見ることができ、従って、閉塞検査に最適な条件(経壁圧の大きさに基づく)を選択(動脈のコンプライアンスを記載する曲線の最も勾配が急な部分を選択することによる)し得る。

2) . 動脈が、過度の収縮期圧(30mmHg)を5分間にわたって加えることによって塞がれる。観察される動脈上に設置されたカフにおける圧力を迅速に下げた後、PPG波形の動態が、記録(振幅解析および適時の解析を考慮する)される。PGシグナルの変化は、参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルに沿って少なくとも3分間にわたって同時に記録される。上記振幅解析の間に、上記振幅シグナルの大きさが、参照チャンネルとモニタリングチャンネルとの間において比較され、そのモニタリングチャンネルにおける振幅シグナルの増大の速度が、分析され、そして振幅シグナル間の関係が、確立される。また、種々の経壁圧の間に測定された最大振幅は、閉塞検査後に記録されたシグナルの最大の大きさと比較される。上記適時の解析の間に、上記参照チャンネルおよびモニタリングチャンネルによって測定されたプレチスモグラフィ波形が、比較され、上記シグナルが、正規化され、そして最後に、遅延の時間または位相変位が、確立される。

【0050】

PPGシグナルの振幅は、経壁圧が0であるときに最大であった(すなわち、外部から脈管に加えられた圧力は、平均動脈圧と等しかった)。計算は、以下の通りに行われた：拡張期圧+脈圧の1/3。外的に加えられた圧力に対するこの動脈の応答は、内皮組織の状態に依存しない。外部から動脈に動脈に加えられるべき圧力を選択する方法は、動脈のコンプライアンスの最も至適な領域で反応性充血の時間におけるPPG波形の動態を検査

10

20

30

40

50

させる。また、この方法は、その固有の診断価値を有する：動脈の流体力学的特徴に関する情報は、種々の経壁圧にて取得される P P G 曲線のファミリーの測定値に由来し得る。この情報は、動脈径を増大させるようになる場合の動脈壁における平滑筋の特性の自己調節作用に関連した変化を、動脈自体の弾性特性から分離することを支援する。観察される部位において見出される血液の体積の増大によってもたらされる動脈の直径の増大は、上記曲線の定数成分の増大を生じる。脈拍を示す曲線の成分はまた、血流量の増大を収縮期に反映する。P P G の振幅は、動脈壁のコンプライアンスのレベルによって決定される。なぜならば、脈波の圧力は、動脈を通過するからである。動脈自体の内部のオープンスペースは、P P G シグナルの振幅に影響を及ぼさない。一方と他方との間のいくつかの観察される相関にかかわらず、経壁圧の測定の間における脈管の直径とコンプライアンスのそのレベルとの間の完全な相関は、観察されない。

10

【 0 0 5 1 】

低い経壁圧において、動脈壁は、それが正常な生理的レベルの動脈圧にある場合よりも硬くならない。

【 0 0 5 2 】

経壁圧検査の最適化は、その感度を有意に増加させ、従って最も早期の内皮組織機能不全における病理の検出を可能にする。上記検査の高い感度は、患者に適用され、かつ内皮機能の補正を指向した薬理的治療の成功を有効に評価する。

【 0 0 5 3 】

上記カフにおける圧力が、100 mmHg まで上昇した場合、上記出力もまた、常に増大し、100 mmHg にてその振幅の最大値を達成した。カフの圧力のさらなる増大は、上記 P P G 出力の振幅の減少をもたらす。上記圧力が、75 mmHg まで低下した場合、上記 P P G 出力の振幅は、50% 下降した。同様に、上記カフの圧力は、上記 P P G 波形の形状を変化させた（図 3 を参照のこと）。

20

【 0 0 5 4 】

上記 P P G シグナルの形状の変化は、遅延した、さらになお迅速かつ劇的な収縮期の増大から構成された。これらの変化は、観察される脈管を通過する血液の圧力に対する上記カフの効果を反映する。このことは、上記カフによってもたらされる圧力の大きさが脈管における脈波の圧力から減算されるので生じる。

【 0 0 5 5 】

「等しい血圧の点」より高く（心臓の高さより高く）腕を上げることは、上記カフによってもたらされる外的に加えられる圧力の使用を不必要にする。したがって、腕が、「等しい血圧の点」より高く、指示する点まで真っ直ぐに上げられる場合、その腕の位置は、上記 P P G 出力の振幅を増大させる。その腕が、その最初の位置まで低減される場合、その P P G 出力もまた、その最初のレベルまで減少する。

30

【 0 0 5 6 】

重力は、経壁圧に影響を及ぼす重要な因子である。例えば、上げた腕の手指の動脈における経壁圧は、心臓の高さにある場合の同じ動脈の経壁圧よりも低い。経壁圧が変化する程度は、血液の密度、血液に作用する重力、および「等しい血圧の点」からの距離である距離に依存する。

40

【 0 0 5 7 】

$$P_{trh} = P_{trho} - \rho g h$$

P_{trh} は、上げた手の手指の動脈における経壁圧を表し、 P_{trho} は、心臓の高さにある手指の動脈における経壁圧を表し、 ρ は、血液の密度（ 1.03 g/cm^3 ）を表し、 g は、重力（ 980 cm/s^2 ）を表し、 h は、等しい血圧の点から上げた腕における手指の動脈までの距離（ 90 cm ）を表す。「等しい血圧の点」からの所定の距離によって、腕を上げながら立っているヒトの血圧は、心臓の高さで測定された手指の動脈における平均血圧よりも低い 66 mmHg である。

【 0 0 5 8 】

この様式において、経壁圧は、外部からの圧力を増大させるか、または脈管そのものに

50

おける圧力を下げるかのいずれかによって低減され得る。手指の動脈における圧力を低下させることは、比較的単純である：手を心臓の高さより高く上げる必要がある。腕を徐々に上げることによって、手指の動脈における経壁圧を低下させる。同時に、上記 P P G 出力の振幅は、有意に増大する。上げた腕における平均圧力は、30 mmHg まで下降し得るが、その手が心臓の高さにある場合、その圧力は、90 mmHg として読み取られる。膝の部位における経壁圧は、上げた腕の動脈における経壁圧よりも 4 倍大きい可能性がある。経壁圧の大きさに対する静水圧の効果は、動脈壁の粘弾性の質を評価する場合に使用され得る。

【0059】

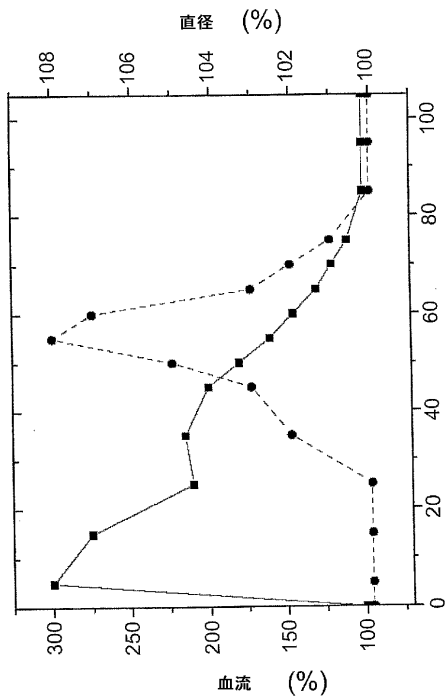
上記の本発明は、以下の利点を有する：

1. 閉塞検査のための圧力が、各患者に対して個別に決定される。
2. 動脈チャネルの粘弾性特性についての情報が、(血圧増大に由来する P G 出力の振幅に依存して) 提供される。
3. 出力とノイズ / 雑音との間のより明確な関係を、提供する。
4. 閉塞検査が、脈管のコンプライアンスのより至適な部位において行われる。
5. 本発明は、種々の経壁圧の間における P P G 波形のセットを取得および記録することによって動脈の流体力学的特徴についての情報を提供する。
6. 本発明は、上記検査の感度を増大させ、それによって内皮組織機能の評価の信頼度を上昇させる。
7. 内皮機能の破壊の最も早期における病理の検出を、可能にする。
8. 処方された薬学的治療の有効性を容易に評価することを、可能にする。

10

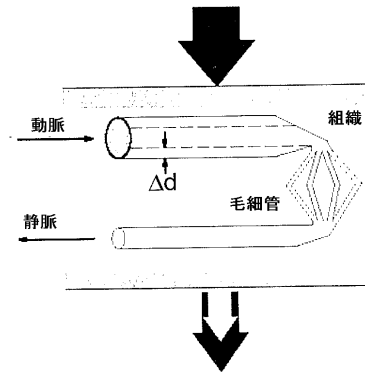
20

【図 1】



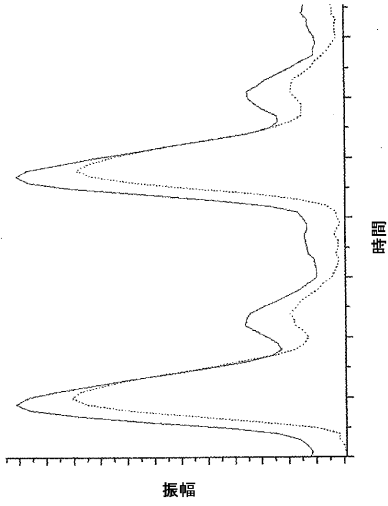
Фиг. 1

【図 2】



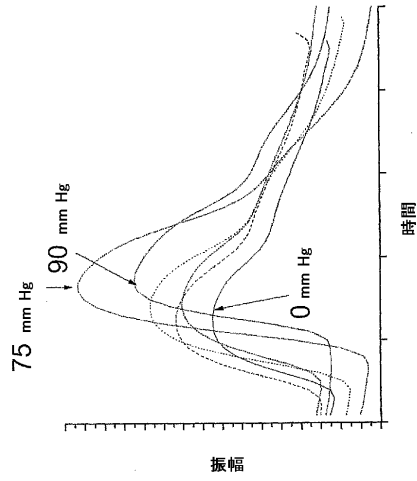
Фиг. 2

【 図 3 】



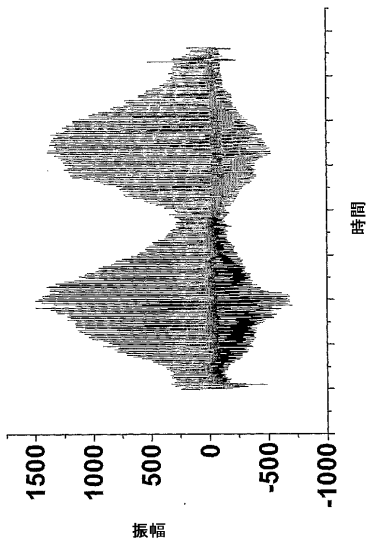
Фиг. 3

【 図 4 】



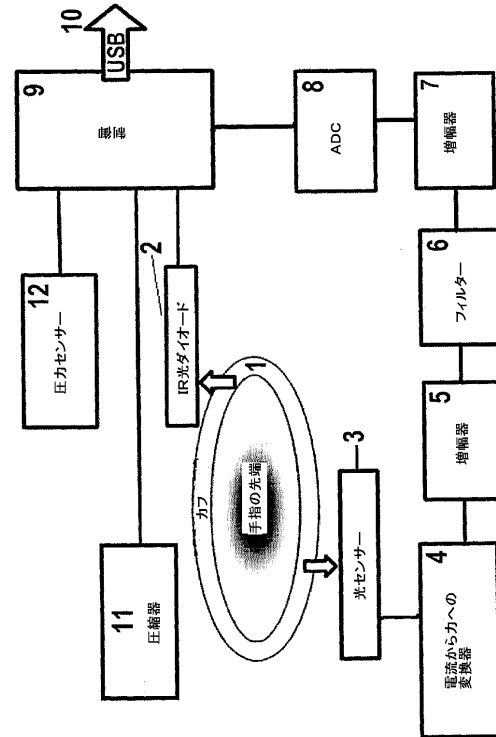
Фиг. 4

【 図 5 】



Фиг. 5

【 図 6 】



Фиг. 6

フロントページの続き

(72)発明者 アリエクサンドル セルゲーヴィチ パルフェノフ
ロシア国 モスクワ, 105203, モスクワ, クヴァルタル 19, ドーム 48/9
, ウーリツァ ニジニャヤ ペルヴォマイスカヤ

(72)発明者 マリヤ アリエクサンドロヴナ パルフェノヴァ
ロシア国 モスクワ, 105203, モスクワ, クヴァルタル 19, ドーム 48/9
, ウーリツァ ニジニャヤ ペルヴォマイスカヤ

Fターム(参考) 4C017 AA07 AA09 AB03 AC28 AC40 AD01 BC07 BC11 BD01 DE05
FF30