(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7677647号
(P7677647)

(45)発行日　令和7年5月15日(2025.5.15)

(24)登録日　令和7年5月7日(2025.5.7)

(51)国際特許分類

		FI		
A61B	*5/377(2021.01)*	A61B	5/377	
A61B	*5/374(2021.01)*	A61B	5/374	
A61M	*16/01 (2006.01)*	A61M	16/01	G

請求項の数　10　（全26頁）

(21)出願番号　特願2022-536300(P2022-536300)
(86)(22)出願日　令和3年7月7日(2021.7.7)
(86)国際出願番号　PCT/JP2021/025659
(87)国際公開番号　WO2022/014446
(87)国際公開日　令和4年1月20日(2022.1.20)
審査請求日　令和6年5月27日(2024.5.27)
(31)優先権主張番号　特願2020-121627(P2020-121627)
(32)優先日　令和2年7月15日(2020.7.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　509349141
京都府公立大学法人
京都府京都市上京区河原町通広小路上る
梶井町４６５
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　佐和 貞治
京都府京都市上京区河原町通広小路上る
梶井町４６５ 京都府公立大学法人 京都
府立医科大学内
審査官　門田 宏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　麻酔深度のモニタリング装置の作動方法、モニタリング装置、及びモニタリングプログラム

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
麻酔深度のモニタリング装置の作動方法であって、
前記モニタリング装置は、処理部を備え、
前記処理部は、
全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得し、
取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成し、
所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得し、
（Ａ）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（Ｂ）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、
前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて取得された麻酔深度を示す値を出力する、前記作動方法。
【請求項２】
前記二次元のポアンカレプロットの横軸の値をｘ、縦軸の値をｙ、とした時に、第１軸

は、ｙ＝ｘで表される、請求項１に記載の作動方法。
【請求項３】
前記第１の周波数帯が、０．５Ｈｚから４７Ｈｚの範囲である、請求項１又は２に記載の作動方法。
【請求項４】
第２の周波数帯が、０．５Ｈｚから８Ｈｚの範囲、８Ｈｚから１３Ｈｚの範囲、１３Ｈｚから２０Ｈｚの範囲、２０Ｈｚから３０Ｈｚの範囲、及び３０Ｈｚから４７Ｈｚの範囲から選択される、請求項３に記載の作動方法。
【請求項５】
さらに、前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較することを含み、前記麻酔深度を示す値が前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す、請求項１から４のいずれか一項に記載の作動方法。
【請求項６】
前記第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号は、前記患者から脳波計により測定された脳波信号にフィルタリング処理を行うことによって取得される、請求項１から５のいずれか一項に記載の作動方法。
【請求項７】
麻酔深度のモニタリング装置であって、
前記モニタリング装置は、処理部を備え、
前記処理部は、
全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得し、
取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成し、
所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得し、
（Ａ）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（Ｂ）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、
前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて決定された麻酔深度を示す値を出力する、
前記モニタリング装置。
【請求項８】
前記処理部は、
前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較し、前記麻酔深度を示す値が前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す情報を出力する、請求項７に記載のモニタリング装置。
【請求項９】
コンピュータに実行させたときに、
全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得するステップと、
取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成するステップと、
所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得するステップと、
（１）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（２）第２の

周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得するステップと、
　前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて決定された麻酔深度を示す値を出力するステップと、
を備える処理を実行させる、麻酔深度のモニタリングプログラム。
【請求項１０】
　前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較し、前記麻酔深度を示す値は前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す情報を出力するステップをさらに備える、請求項９に記載のモニタリングプログラム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
　本明細書には、麻酔深度のモニタリング方法、モニタリング装置、及びモニタリングプログラムが開示される。
【背景技術】
【０００２】
　過去数十年にわたり、さまざまな麻酔深度モニタが評価され、臨床的に導入されてきた。中でもBispectral Index（BIS）は、成人の麻酔深度の指標として汎用されている。特許文献１、非特許文献１及び非特許文献２には、BISにかわるポアンカレプロットを利用した麻酔深度のモニタリング方法が記載されている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【文献】国際公開第２０１４／２０８３４３号公報
【非特許文献】
【０００４】
【文献】Hayashi K, Mukai N, Sawa T: Poincare analysis of the electroencephalogram during sevoflurane anesthesia. Clin Neurophysiol 2015; 126: 404-11
【文献】Hayashi K, Yamada T, Sawa T: Comparative study of Poincare plot analysis using short electroencephalogram signals during anaesthesia with spectral edge frequency 95 and bispectral index. Anaesthesia 2015; 70: 310-7
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
　麻酔薬に依存した麻酔深度の評価や、年齢に応じた麻酔深度の評価を行うことは、個々の患者に対して適切な麻酔を行う上で重要である。しかし、BISは、どのような評価パラメータを使用しているか、あるいはどのようなアルゴリズムを適用し、麻酔深度を評価しているか等の情報はすべて秘匿されている。このため、BISでは前記評価を行うことができない。
【０００６】
　本発明は、ユーザか確認可能な評価指標であるポアンカレプロットを使用した、麻酔深度のモニタリング方法、モニタリング装置、及びモニタリングプログラムを提供することを課題とする。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
項１．
　全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得することと、
　取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成することと、

所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得することと、
（Ａ）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（Ｂ）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得することと、
前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて取得された麻酔深度を示す値を提示すること、
を含む、麻酔深度のモニタリング方法。
項２．
前記二次元のポアンカレプロットの横軸の値をｘ、縦軸の値をｙ、とした時に、第１軸は、ｙ＝ｘで表される、項１に記載の麻酔深度のモニタリング方法。
項３．
前記第１の周波数帯が、０．５Ｈｚから４７Ｈｚの範囲である、項１又は２に記載の麻酔深度のモニタリング方法。
項４．
第２の周波数帯が、０．５Ｈｚから８Ｈｚの範囲、８Ｈｚから１３Ｈｚの範囲、１３Ｈｚから２０Ｈｚの範囲、２０Ｈｚから３０Ｈｚの範囲、及び３０Ｈｚから４７Ｈｚの範囲から選択される、項３に記載の麻酔深度のモニタリング方法。
項５．
さらに、前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較することを含み、前記麻酔深度を示す値が前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す、項１から４のいずれか一項に記載のモニタリング方法。
項６．
前記第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号は、前記患者から脳波計により測定された脳波信号にフィルタリング処理を行うことによって取得される、項１から５のいずれか一項に記載のモニタリング方法。
項７．
麻酔深度のモニタリング装置であって、
前記モニタリング装置は、処理部を備え、
前記処理部は、
全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得し、
取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成し、
所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得し、
（Ａ）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（Ｂ）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、
前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて決定された麻酔深度を示す値を出力する、
前記モニタリング装置。
項８．
前記処理部は、
前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較し、前記麻酔深度を示す値が前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す情報を出力する、項７に記載のモニタリング装置。

項９．
コンピュータに実行させたときに、コンピュータに、
全身麻酔下の患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得するステップと、
取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成するステップと、
所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得するステップと、
（１）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（２）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得するステップと、
前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて決定された麻酔深度を示す値を出力するステップと、
を備える処理を実行させる、麻酔深度のモニタリングプログラム。
項１０．
前記麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較し、前記麻酔深度を示す値は前記基準範囲を逸脱した時に、覚醒の前兆を示す情報を出力するステップをさらに備える、項９に記載のモニタリングプログラム。

【発明の効果】
【０００８】
ユーザが確認可能な指標を用いて、術中覚醒を検出することができる。

【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】麻酔深度モニタリングシステムの外観を示す。
【図２】第１の実施形態の麻酔深度モニタリング装置のハードウエアの構成を示す。
【図３】第１の実施形態の麻酔深度モニタリング装置の機能の構成を示す。
【図４】麻酔深度モニタリングプログラムの処理の流れを示すフローチャートである。
【図５】各周波数帯域の脳波信号を取得する処理の一例を示す。
【図６】覚醒の前兆を示す情報を生成する処理の一例を示す。
【図７】第２の実施形態の麻酔深度モニタリング装置のハードウエアの構成を示す。
【図８】第２の実施形態の麻酔深度モニタリング装置の機能の構成を示す。
【図９】EEG analyzerの表示画面の例を示す。
【図１０】実施例で用いたEEG analyzerが行う処理のフローを示す。
【図１１】ポアンカレプロットのSD1及びSD2と、ポアンカレプロット面積 (SD1×SD2×π)を示す。
【図１２】$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}について、全身麻酔から覚醒時までの10分間における、呼気終末吸入麻酔薬の濃度（etAG）、BIS、SEF_{95}、 並びにBetaRatio及びSynchFastSlowを示す。データは、Mean±SDで示す。*はp〈0.05、**はp〈0.01、 及び***はp〈0.001を示す。
【図１３】各周波数帯域で取得された、トータルパワー（TP）とEEGのポアンカレプロットパラメータの経時的変化示す。Aはバンドパスフィルタを介して分離された各周波数帯のトータルパワーを示す。Bは各周波数帯のSD1/SD2を示す。Cは各周波数帯のポアンカレプロット面積（PP_A）を示す。データは、Mean±SDで示す。*はp〈0.05、**はp〈0.01、及び***はp〈0.001を示す。
【図１４】ポアンカレプロットの面積比（PP_{AR}）を示す。各プロットは、ｆ１、ｆ２、ｆ３、ｆ４、ｆ５のそれぞれの面積をｆ０面積で割った値である。データは、Mean±SDで示す。*はp〈0.05、**はp〈0.01、及び***はp〈0.001を示す。
【図１５】各周波数帯域におけるトータルパワー、SD1/SD2比、PP_A、およびPP_{AR}の平

均値の経時的な変化を示す。データは平均値である。
【図１６Ａ】SD1/SD2比とetAGまたはBISの関係を評価した図である。
【図１６Ｂ】PP_{AR}とetAGまたはBISとの関係を評価した図である。
【図１７】$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、およびped_{SEV}の各グループにおける$PP_{AR_f5:30-47Hz}$と、etAGまたはBISの関係を評価した図である。１）は、BISとet_{SEV}の相関示し、２）はet_{SEV}と$PP_{AR_f5:30-47Hz}$との相関を示し、３）はBISと$PP_{AR_f5:30-47Hz}$との相関を示す。
【図１８】$adult_{combined}$のグループにおける$PP_{AR_f5:30-47Hz}$と、et_{AG}（％MAC）またはBISの関係を評価した図である。１）は、BISとet_{AG}（％MAC）の相関を示し、２）はet_{AG}（％MAC）と$PP_{AR_f5:30-47Hz}$との相関を示し、３）はBISと$PP_{AR_f5:30-47Hz}$との相関を示す。４）はet_{AG}（％MAC）、$PP_{AR_f5:30-47Hz}$、及びBIS間の3D-XYZプロットを示す。
【図１９】１）は$all_{combined}$グループにおける、M_{-10}からM_0までのet_{AG}（％MAC）の経時的変化を示す。２）は、$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、ped_{SEV}、および$all_{combined}$の各グループにおける、M_{-10}からM_0までの$\log_{10}$（$PP_{AR_f5:30-47Hz}$）とPISの変化を示す。***はp〈0.001を示す。
【図２０】$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、ped_{SEV}、および$all_{combined}$の各グループにおける、M_{-10}からM_0までの$\log_{10}$（$PP_{AR_f5:30-47Hz}$）とPISの相関を示す。
【図２１】$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}から抽出された３人の患者のスペクトログラム、BIS、PIS、etSEV、およびetDESを時系列で表す。Aは$adult_{SEV}$グループであり、Bは$adult_{DES}$グループであり、C はped_{SEV}グループである。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
１．第１の実施形態
１－１．概要
本発明のある実施形態は、麻酔深度のモニタリング方法（以下、単に「モニタリング方法」と呼ぶ）に関する。
モニタリング方法は、下記工程１から工程５を含み得る。
【００１１】
工程１は、全身麻酔を導入されている患者に由来する第１の周波数帯の脳波信号と、第１の周波数帯とは異なる第２の周波数帯の脳波信号を時系列で取得する工程である。
【００１２】
工程２は、取得した前記第１の周波数帯の脳波信号と、前記第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを作成する工程である。
【００１３】
工程３は、所定時間ごとに、それぞれのポアンカレプロットについて、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得する工程である。
【００１４】
工程４は、（Ａ）第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得し、（Ｂ）第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得する工程である。
【００１５】
工程５は、前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて取得された麻酔深度を示す値を提示する工程である。
【００１６】
さらにモニタリング方法は、麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較する工程６を含んでいてもよい。工程６において、前記麻酔深度を示す値が前記基準範囲を逸脱した場合、覚醒の前兆を示す。

工程１から工程５、又は工程１から工程６は、麻酔中から覚醒時にかけて患者における脳波信号の取得と並行して随時行われる。

【００１７】

（１）工程１

工程１では、全身麻酔により麻酔を導入された麻酔下の患者から時系列で取得された生の脳波信号から、少なくとも異なる２つの周波数帯の脳波信号を取得する。

全身麻酔の方法は、臨床で一般的に使用されている方法である限り制限されない。例えば、麻酔薬としてセボフルラン、デスフルラン等を挙げることができる。

患者は、成人であっても、小児であってもよい。ここで、小児とは１歳から１５歳程度を意図する。患者は、精神疾患等を有さないことが好ましい。

【００１８】

脳波信号は、脳波測定計によって取得される限り制限されない。好ましくは、脳波信号は前頭部に測定電極を装着し取得する。より好ましくは、脳波測定の電極配置は、基準である国際１０－２０法に基づく前頭部装着位置から取得する。測定電極が検出した生の脳波信号は、ＲＳ－２３２等のインタフェースにおいて、アナログデジタル変換され、これを脳波信号としてパーソナルコンピュータが取得する。デジタル変換された脳波信号は、所定時間単位を１パケットとして、インタフェースからパーソナルコンピュータに送信される。所定時間単位は、好ましくは３～８秒である。

【００１９】

取得されたデジタル変換された脳波信号は、複数の周波数帯の脳波信号が混合している状態（トータルパワーと呼ぶ）である。トータルパワーの脳波信号に対し、ＦＩＲバンドパスフィルタ等を使用しフィルタリング処理を行うことにより、所定の周波数帯の脳波信号を取得することができる。所定の周波数帯は、特に制限されないが、例えば、０．５Ｈｚから４７Ｈｚの範囲、０．５Ｈｚから８Ｈｚの範囲、８Ｈｚから１３Ｈｚの範囲、１３Ｈｚから２０Ｈｚの範囲、２０Ｈｚから３０Ｈｚの範囲、及び３０Ｈｚから４７Ｈｚの範囲を上げることができる。

【００２０】

本発明において、異なる２つの周波数帯を第１の周波数帯と第２の周波数帯とすると、第１の周波数帯と第２の周波数帯とは、範囲が相違していればよい。第１の周波数帯と第２の周波数帯とは、重複していてもよい。例えば、第１の周波数帯を０．５Ｈｚから４７Ｈｚの範囲（以下、「ｆ０」とすることがある）とし、第２の周波数帯を０．５Ｈｚから８Ｈｚの範囲（以下、「ｆ１」とすることがある）、８Ｈｚから１３Ｈｚの範囲（以下、「ｆ２」とすることがある）、１３Ｈｚから２０Ｈｚの範囲（以下、「ｆ３」とすることがある）、２０Ｈｚから３０Ｈｚの範囲（以下、「ｆ４」とすることがある）、及び３０Ｈｚから４７Ｈｚの範囲（以下、「ｆ５」とすることがある）から選択することができる。第１の周波数帯がｆ０である時、第２の周波数帯として好ましくはｆ５である。なお、患者が小児である場合、第２の周波数帯として０．５Ｈｚから８Ｈｚの範囲、及び２０Ｈｚから３０Ｈｚの範囲を含まないことが好ましい。

【００２１】

（２）工程２

工程２では、工程１において取得した第１の周波数帯の脳波信号と、第２の周波数帯の脳波信号のそれぞれについて、二次元のポアンカレプロットを生成する。ポアンカレプロットの生成方法は、非特許文献１及び非特許文献２に記載されている。ここで、ポアンカレプロットの各プロットは、（横軸，縦軸）が（ｘ，ｙ）で表される。

【００２２】

ｘは、モニタリング中のある時点ｋの脳波電圧（μＶ）とし、ｙは時点ｋから一定時間後の時点ｋ＋１の脳波電圧（μＶ）とすることができる。時点ｋと時点ｋ＋１の時間差は、例えば１／１２８秒とすることができる。

【００２３】

（３）工程３

工程３では、工程２で生成したそれぞれのポアンカレプロットについて、所定時間ごとに、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値とを取得する。

【００２４】

工程２で生成したポアンカレプロットにおいて、脳波電圧に変動がないか、経時的に一定の幅で脳波電圧が変動する場合には、時点ｋの脳波電圧ｘ（μＶ）と時点ｋ＋１の脳波電圧ｙ（μＶ）は同じとなるため、ポアンカレプロットの各プロットはｙ＝ｘの回帰直線上に乗ることとなる。一方、脳波電圧の変動にばらつきがある場合には、時点ｋの脳波電圧ｘ（μＶ）と時点ｋ＋１の脳波電圧ｙ（μＶ）がｙ＝ｘとならずにプロットがｙ＝ｘの回帰直線から外れることとなる。これが、各プロットのばらつきとなる。

【００２５】

各プロットのばらつきは、ポアンカレプロットのある１つのプロットを基準とした時に、すべての方向に対して生じ得る。本実施形態では、基準となる第１軸方向のプロットのばらつきと、第１軸と直交する第２軸方向のプロットのばらつきを使用することが好ましい。したがって、工程３では、第１軸方向のプロットのばらつきを示す第１の値と、第２軸方向のプロットのばらつきを示す第２の値を取得することが好ましい。より好ましくは、第１軸方向は、ｙ＝ｘの回帰直線と同じ方向である。

【００２６】

ここで、ばらつきを示す値は、特許文献１、非特許文献１及び非特許文献２に記載の方法により取得される標準偏差であることが好ましい。また、標準偏差にかえて、分散（標準偏差の値を二乗することによって得られる）を使用してもよい。

本明細書において、第１軸方向の標準偏差をＳＤ１、第２軸方向の標準偏差をＳＤ２と表すことがある。

また、工程３において「値を取得する」ことには、算出すること、既に算出された値を得ることが含まれ得る。

【００２７】

（４）工程４

工程４では、第１の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得する。また、第２の周波数帯のポアンカレプロットから算出した前記第１の値と、前記第２の値と、円周率から、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得する。好ましくは、面積は、第１の値×第２の値×円周率（π）の式で求めることができる。

また、工程４において「値を取得する」ことには、算出すること、既に算出された値を得ることが含まれ得る。

【００２８】

（５）工程５

工程５では、前記第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と、前記第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積に基づいて取得された麻酔深度を示す値を提示する。麻酔深度を示す値は、好ましくは、第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積と第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積の比である。より好ましくは、麻酔深度を示す値は、第２の周波数帯のポアンカレプロットの面積を第１の周波数帯のポアンカレプロットの面積で割った値に由来する。これらの値は、計算値そのものであってもよく、一定の係数をかけた補正値であってもよい。

【００２９】

小児について算出した各周波数帯のポアンカレプロットの面積は、成人の面積と比較して著しく高い傾向がある。したがって、面積の値そのものを用いる場合には、成人と小児でパラメータのスケールを変える必要がある。しかし、本発明では、２つの周波数帯のポアンカレプロットの面積の比をとることで、タイムコースを出力又は提示する際、パラメータのスケールを小児及び成人とも一定にすることができる。

【００３０】

また、前記面積の比は、経時的に随時取得されている。このため、面積の比に替えて面積の比の増加率、増加速度、増加加速度等を麻酔深度を示す値としてもよい。増加率は、モニタリング中のある時点ｋと一定時間後の時点ｋ＋１の面積比の増加と、時点ｋ＋１から次の一定時間後の時点ｋ＋２の面積比の増加から、算定することができる。また、増加速度は、モニタリング中のある時点ｋと一定時間後の時点ｋ＋１の面積比の増加と、時点ｋ＋１から次の一定時間後の時点ｋ＋２の面積比の増加の傾きを一次微分によって求めることで取得することができる。増加加速度は、モニタリング中のある時点ｋと一定時間後の時点ｋ＋１の面積比の増加と、時点ｋ＋１から次の一定時間後の時点ｋ＋２の面積比の増加を二次微分によって求めることで取得することができる。

【００３１】

さらに、前記面積の比は、麻酔状態から覚醒状態までほぼ直線的に変化するため、例えば、麻酔深度を、覚醒状態の面積の比を「１００」、麻酔状態の面積比を「０」として相対値化して表してもよい。

【００３２】

工程５において、「提示する」ことには、画面に表示すること、ヒトが他者に値を提示することを含みうる。

【００３３】

（６）工程６

モニタリング方法は、さらに工程６を含んでいていてもよい。

工程６は、工程５で取得した麻酔深度を示す値を対応する基準範囲と比較し、患者から得られた麻酔深度を示す値が、基準範囲から逸脱するか否かを決定する。患者から得られた麻酔深度を示す値が、基準範囲から逸脱する場合、覚醒の前兆を示す。

【００３４】

基準範囲は、複数の患者から過去に得られた麻酔深度を示す値から、設定することができる。基準範囲は、麻酔催眠状態と、覚醒の前兆とを最も精度よく分類できる基準値から設定することができる。ここで、「最も精度よく分類できる基準値」は、平均値、中央値、最頻値、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率などの指標に基づいて適宜設定することができる。また、基準範囲は、モニタリングされている患者について、そのモニタリング中に取得された一定時間内の麻酔深度を示す値の平均値、中央値等を基準値として設定してもよい。例えば、面積比が、ｆ１／ｆ０の面積比、ｆ２／ｆ０の面積比、ｆ３／ｆ０の面積比であるときは、麻酔催眠状態と比較して、覚醒前に面積比が低下するため、基準範囲は基準値よりも高い範囲となる。一方、面積比が、ｆ４／ｆ０の面積比及びｆ５／ｆ０の面積比であるときは、麻酔催眠状態と比較して、覚醒前に面積比が増加するため、基準範囲は基準値よりも低い範囲となる。

したがって、基準範囲は、第２の周波数帯に応じて異なり、第２の周波数帯に対応する基準範囲を設定する。

【００３５】

１－２．麻酔深度のモニタリングシステム

麻酔深度のモニタリングシステム１０００（以下、単に「モニタリングシステム１０００」ということもある）の構成例を図１に示す。

【００３６】

モニタリングシステム１０００は、麻酔深度のモニタリング装置１０（以下、単にモニタリング装置１０という）と脳波計測装置５０と、測定電極５５を備えている。モニタリング装置１０は、入力デバイス１１１、出力デバイス１１２、及びスピーカー１１６と通信可能に接続されていてもよい。脳波計測装置５０として、ＢＩＳモニタＶＩＳＴＡ　Ａ－３０００（Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ、ＵＳＡ）を例示できる。測定電極５５として、ＢＩＳ　Ｑｕａｔｒｏセンサーを例示できる。モニタリング装置１０と脳波計測装置５０とは、通信可能に接続されている。脳波計測装置５０と、測定電極５５とは、通信可能に接続されている。

【００３７】

１－２－１．モニタリング装置１０

本実施形態は、上記１－１．の概要で述べたモニタリング方法を実現するためのモニタリング装置１０に関する。以下図２及び図３を用いてモニタリング装置１０のハードウエア構成及び機能構成について説明する。

【００３８】

（１）ハードウエア構成

図２に、モニタリング装置１０のハードウエア構成を示す。モニタリング装置１０は、汎用コンピュータであり得る。モニタリング装置１０は、入力デバイス１１１と、出力デバイス１１２と、メディアドライブ１１３と通信可能に接続されている。モニタリング装置１０は、ＣＰＵ（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ　Ｕｎｉｔ）１０１と、メモリ１０２と、ＲＯＭ（ｒｅａｄ　ｏｎｌｙ　ｍｅｍｏｒｙ）１０３と、記憶デバイス１０４と、通信インタフェース（Ｉ／Ｆ）１０５と、入力インタフェース（Ｉ／Ｆ）１０６と、出力インタフェース（Ｉ／Ｆ）１０７と、メディアインターフェース（Ｉ／Ｆ）１０８とを備える。モニタリング装置１０内の各構成はバス１０９によって互いにデータ通信可能に接続されている。

【００３９】

記憶デバイス１０４は、ハードディスク、フラッシュメモリ等の半導体メモリ素子、光ディスク等によって構成される。記憶デバイス１０４には、オペレーティングシステム（ＯＳ）１０４１と、後述する麻酔深度モニタリングプログラム１０４２と、基準範囲データベース（ＤＢ）ＤＢ１とが格納されている。麻酔深度モニタリングプログラム１０４２は、オペレーティングシステム１０４１と協働して、コンピュータをモニタリング装置１０として機能させる。

【００４０】

ＣＰＵ１０１は、本実施形態において処理部とも呼ばれる。

【００４１】

基準範囲データベースＤＢ１は、上記１－１．（６）工程６で述べた麻酔深度を示す値の基準範囲を格納している。

【００４２】

入力デバイス１１１は、タッチパネル、キーボード、マウス、ペンタブレット、マイク等から構成され、モニタリング装置１０に文字入力又は音声入力を行う。入力デバイス１１１は、処理部１０１の外部から接続されても、モニタリング装置１０と一体となっていてもよい。

【００４３】

表示デバイス１１２は、例えばディスプレイ等で構成され、各種操作ウインドウ、モニタリング結果等を出力する。

【００４４】

スピーカー１１６は、例えば、警告音等で覚醒の前兆を示す情報を出力する。

【００４５】

メディアドライブ１１３は、ＵＳＢドライブ、フレキシブルディスクドライブ、ＣＤ－ＲＯＭドライブ、又はＤＶＤ－ＲＯＭドライブ等であり得る。

【００４６】

通信Ｉ／Ｆ１０５は、脳波計測装置５０から脳波信号の受信を行う。出力Ｉ／Ｆ１０７は、表示デバイス１１２および／またはスピーカー１１６へのモニタリング結果、警告音等で覚醒の前兆を示す情報の送信を行う。

【００４７】

（２）モニタリング装置１０の機能構成

図３にモニタリング装置１０の機能構成を示す。

【００４８】

モニタリング装置１０は、脳波信号パケット取得手段Ｍ１と、周波数帯域取得手段Ｍ２と、ポアンカレプロット生成手段Ｍ３と、標準偏差取得手段Ｍ４と、ポアンカレプロット

面積取得手段Ｍ５と、麻酔深度値算出・出力手段Ｍ６と、比較手段Ｍ７と、情報出力手段Ｍ８を備える。脳波信号パケット取得手段Ｍ１と、周波数帯域取得手段Ｍ２と、ポアンカレプロット生成手段Ｍ３と、標準偏差取得手段Ｍ４と、ポアンカレプロット面積取得手段Ｍ５と、麻酔深度値算出・出力手段Ｍ６と、比較手段Ｍ７と、情報出力手段Ｍ８は、それぞれ、後述するステップＳ１２、ステップＳ１、ステップＳ２、ステップＳ３、ステップＳ４、ステップＳ５，Ｓ６、ステップ５２及びステップＳ５３に該当する。

【００４９】

１－２－２．モニタリングプログラムの処理

図４を用いて、モニタリングプログラム１０４２の処理の例を説明する。

【００５０】

処理部１０１は、オペレータが入力デバイス１１１から入力した処理開始指令を受け付け、ステップＳ１において、第１の周波数帯と第２の周波数帯の脳波信号を取得する。上記１－１．において述べた（１）工程１の説明は、ここに援用する。

【００５１】

次に、処理部１０１は、ステップＳ２において、例えば、ステップＳ１で脳波信号を取得したことをトリガとして、各周波数帯のポアンカレプロットを生成する。上記１－１．において述べた（２）工程２の説明は、ここに援用する。

【００５２】

次に、処理部１０１は、ステップＳ２が終了したことをトリガとして、ステップＳ３において、ステップＳ２において生成した、各周波数帯のポアンカレプロットについて、ポアンカレプロットごとに、ばらつきを示す第１の値と第２の値を取得する。上記１－１で述べた（３）工程３の説明は、ここに援用する。

【００５３】

続いて、処理部１０１は、ステップＳ３が終了したことをトリガとして、ステップＳ４において、ステップＳ３において取得した、第１の値と第２の値を用いて、ポアンカレプロットごとに各周波数帯のポアンカレプロットの面積を取得する。上記１－１．において述べた（４）工程４の説明は、ここに援用する。

【００５４】

続いて、処理部１０１は、ステップＳ４が終了したことをトリガとして、ステップＳ５において、ステップＳ４において取得した、各周波数帯のポアンカレプロットの面積から麻酔深度を示す値を算出する。上記１－１．において述べた（５）工程５の説明は、ここに援用する。

【００５５】

続いて、処理部１０１は、ステップＳ５が終了したことをトリガとして、ステップＳ６において、ステップＳ５で算出した麻酔深度を示す値を表示デバイス１１２に出力する。

【００５６】

処理部１０１は、ステップＳ７において、オペレータが入力デバイス１１１から入力した処理終了の指令の入力を受け付けるまで、ステップＳ１からステップＳ２を繰り返す。処理部１０１は、ステップＳ７において、オペレータが入力した処理終了の指令を受け付けた場合（「ＹＥＳ」の場合）、処理を終了する。

さらに、モニタリングプログラム１０４２は、ステップＳ１の前に、図５に示す処理を備えていてもよい。

【００５７】

処理部１０１は、図５に示すステップＳ１１において、オペレータが入力デバイス１１１から入力したモニタリング開始指令を受け付け、ステップＳ１２において、脳波計測装置から脳波信号を取得する。続いて、処理部１０１は、脳波信号の１つのパケットを取得したことをトリガとして、ステップＳ１３において、ＦＩＲバンドパスフィルタ等を使って脳波信号のフィルタリング処理を行い、脳波信号を所定の周波数帯に分離する。処理部１０１は、ステップＳ１３に引き続いて、ステップＳ１からステップＳ７の処理を行ってもよい。

さらに、モニタリングプログラム１０４２は、ステップＳ５とステップＳ６の間に、図６に示す処理を備えていてもよい。

【００５８】

処理部１０１は、ステップＳ５の終了をトリガとして、図６に示すステップＳ５１において、基準範囲データベースＤＢ１から、解析を行っている第２の周波数帯に対応する基準範囲を取得する。続いてステップＳ５２において、処理部１０１は、ステップＳ５において算出された麻酔深度を示す値が、基準範囲内であるか否かを判定する。基準範囲内である場合（「ＹＥＳ」の場合）には、ステップＳ６へ進む。ステップＳ５において算出された麻酔深度を示す値が、基準範囲から逸脱した場合（「ＮＯ」の場合）には、ステップＳ５３に進み、覚醒の前兆を示す情報を出力する。覚醒の前兆を示す情報は、例えば、警告音としてスピーカー１１６から出力されるか、表示デバイス１１２に警告マーク（文字ラベルや記号等）として表示される。上記１－１．において述べた（６）工程６の説明は、ここに援用する。

【００５９】

１－３．モニタリングプログラムを記録した記録媒体

ステップＳ１からステップＳ７の処理を行うためのモニタリングプログラム１０４２；ステップＳ１１からステップＳ１３、及びステップＳ１からステップＳ７の処理を行うためのモニタリングプログラム１０４２；ステップＳ１からステップＳ７、及びステップＳ５１からステップＳ５３の処理を行うためのモニタリングプログラム１０４２；又はステップＳ１１からステップＳ１３、ステップＳ１からステップＳ７及びステップＳ５１からステップＳ５３の処理を行うためのモニタリングプログラム１０４２は記録媒体に記録されていてもよい。

【００６０】

すなわち、モニタリングプログラム１０４２は、ハードディスク、フラッシュメモリ等の半導体メモリ素子、光ディスク等の記録媒体に記憶される。また前記コンピュータプログラムは、クラウドサーバ等のネットワークで接続可能な記録媒体に記憶されていてもよい。コンピュータプログラムは、ダウンロード形式のプログラム製品、又は記録媒体に記録されたプログラム製品として提供されてもよい。

【００６１】

前記記録媒体へのプログラムの記憶形式は、前記モニタリング装置１０が前記プログラムを読み取り可能である限り制限されない。前記記録媒体への記憶は、不揮発性であることが好ましい。

【００６２】

２．第２の実施形態

第２の実施形態は、麻酔深度のモニタリングシステム２０００（以下、単にシステム１０００という）に関する。構成例を図１に示す。システム構成は、モニタリングシステム１０００と同様である。

【００６３】

モニタリングシステム２０００は、麻酔深度のモニタリング装置２０（以下、単にモニタリング装置２０という）と脳波計測装置５０と、測定電極５５を備えている。モニタリング装置２０は、入力デバイス１１１、出力デバイス１１２、及びスピーカー１１６と通信可能に接続されていてもよい。モニタリング装置１０と脳波計測装置５０とは、通信可能に接続されている。脳波計測装置５０と、測定電極５５とは、通信可能に接続されている。

【００６４】

モニタリング装置２０は、ＢＩＳモニタと第１の実施形態のモニタリング装置が一体化した装置である。モニタリング装置２０のハードウエア構成を図７に、機能構成を図８に示す。モニタリング装置２０のハードウエア構成は、記憶デバイス１０４にＢＩＳパラメータ演算プログラム１０４５を格納している点を除き、モニタリング装置１０と同様である。

【００６５】
　また、モニタリング装置２０の機能構成も、ＢＩＳパラメータ演算手段Ｍ１０を備えている点を除き、モニタリング装置１０と同様である。
【実施例】
【００６６】
　以下に実施例を示して、本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例に限定して解釈されるものではない。また、本実施例に記載の検討は、京都府立医科大学内のヒト実験に関する審査委員会の承認を受けて行った（No. ERB-C-1074-2）。また、今回の検討は、非介入的かつ非侵襲的な遡及的観察研究として、術前麻酔を行う医療機関において、オプトアウト形式でインフォームドコンセントを得て行った。
【００６７】
１．麻酔深度モニタリング装置の構築とモニタリングソフトウエアの構築
　ポアンカレプロットをリアルタイムでモニタリングするためのソフトウエアを構築した。以下このソフトウエアをEEG Analyzerと呼ぶ。BISモニタ製造メーカが推奨しているとおり患者の前頭部にBIS Quatroセンサーを装着した。BIS QuatroセンサーをBISモニタVISTA A-3000（Medtronic、Minneapolis、MN、USA）につなぎ、レガシーモードで生EEG（Electroencephalogram）信号群をパーソナルコンピュータ（Surface Pro 4、Microsoft Co.
、Relmond、WA、USA）で取得した。BISモニタで取得したEEG信号はRS-232インタフェースを介して収集した。収集した生EEG信号群を用いて、麻酔深度に関連するさまざまなパラ
メータを算出した。
【００６８】
　EEG Analyzerは、Apache Commons Mathematics Library（ バージョン3.6.1、https：//commons.apache.org、Apache Software Foundation、フォレストヒル、メリーランド州
、米国）を備えるオープンソースソフトウェアProcessing 3.5（ver 3.5.3、https：//processing.org、MIT Media Lab、マサチューセッツ工科大学、マサチューセッツ州ケンブ
リッジ、米国マサチューセッツ州）と、Java（商標）クラスライブラリ（javax.swing、java.AWT、およびjava.ioパッケージ）を備えるJava（商標）仮想マシン（Oracle、レッドウッドショアーズ、米国カリフォルニア州）とを使用して構築した。
【００６９】
　処理の統合開発環境を介して、EEG解析のためのプログラムコードをMicrosoft Windows
 10（Microsoft Co.）で動作するスタンドアロンアプリケーションソフトウェアとして実行するファイルにJAVA（商標）仮想マシンで準拠させた。EEG analyzer の表示画面の一
例を図９に示す。EEG analyzer はA-3000 BISモニタに接続されたパーソナルコンピュータで動作し、RS-232インタフェースを介してEEGパケットを収集する。EEG analyzer を搭載したパーソナルコンピュータに接続された表示デバイスには、BISモニタから出力され
たBIS、SEF_{95}、トータルパワー、 Fc-PIS（周波数分析連携のポアンカレプロット統合スコア）、周波数スペクトル、Time trend graph、 RBR、SFSおよびバンドパスフィルタ処理されたEEGのポアンカレプロットを表示する。Fc-PISはまだ最適化されていない。
【００７０】
　EEG Analyzerでは、6セットのFIRバンドパスフィルタ（f0：0.5-47Hz、f1：0.5-8Hz、f2：8-13Hz、f3：13-20Hz、f4：20-30Hz、およびf5：30-47Hzを使用し、生のEEG信号群を
フィルタリングし6つの周波数帯に分離した（図１０）。FIRバンドパスフィルタによりフ

ィルタリングされた各EEG波に対して、the spectral edge frequency（スペクトルエッジ周波数）95%（SEF_{95}）、トータルパワー、およびパワースペクトルを算出した。ポアンカレプロットは、8秒間の生のEEG信号を１エポックとし、FIRバンドパスフィルタでフィルタリングし取得した各EEGを用いて生成した。ポアンカレプロットを生成するための（ｘ，ｙ）のペアは、1/128秒の時間間隔のEEG電圧（μV）を１ペアとした。すなわち、第１の特定の時間（$x_{(k)}$）をx軸、次の時間遅延（$x_{(k+1)}$）をy軸としてx-y平面にプロットし、ポアンカレプロットを生成した。ポアンカレプロットにおけるEEGパターンの分布を解析するために、x-y平面の対角線（ｙ＝ｘで表される直線）に沿ったEEG電圧ばらつきの標準偏差（SD1）と、対角線に垂直な電圧分散のSD（SD2）を8秒ごとに測定した（図１１）。非特許文献１及び非特許文献２に記載されているように、SD1 / SD2比は、麻酔深度を推定するための散乱パターンの先鋭度を表す。次に、各周波数帯域のポアンカレプロットエリア（PP_A）を式［PP_A＝SD1×SD2×π］に基づいて算出した。各周波数帯域のPP_{A_n}（ｎは、f1からf5までの各周波数帯域を表す）を、周波数帯域f0：0.5-47 HzのPP$_A$（$PP_{A_f0:0.5\text{-}47Hz}$）で割った値をポアンカレプロット面積比（$PP_{AR}$）として定義した。BIS（$BIS_{_measured}$）と$SEF_{95}$は、BISモニタから受信したデジタルパケットから同時に収集した。

【００７１】

２．実施例

２－１．麻酔管理及びデータ取得

吸入全身麻酔下で予定手術を受けた合計60人の患者のデータを解析した。20名はセボフルランで麻酔された成人（$adult_{_SEV}$グループ）、20名はデスフルランで麻酔された成人（$adult_{_DES}$グループ）、20名はセボフルラン（$ped_{_SEV}$グループ）で麻酔された小児患者（1～10歳）であった（表1）。上記3つのグループの患者の合計60人を、統合グループ（$all_{_combined}$グループ）として定義した（表1）。

【００７２】

【表１】

Table 1. The information of patients and the anesthesia management

item / group		adult$_{SEV}$ (n=20)	adult$_{DES}$ (n=20)	ped$_{SEV}$ (n=20)	all$_{combined}$ (n=60)	ANOVA *p*
age		56.5 ± 16.8 [48.6–64.4]	55.1 ± 13.7 [48.6–61.5]	4.6 ± 2.7‡ [3.3–5.8]	38.7 ± 27.3‡ [31.6–45.8]	<0.0001
gender, male/female		8/12	7/13	14/6	29/31	0.1250§
height (cm)		161.9 ± 9.7 [157.5 –166.5]	162.5 ± 8.9 [158.4 – 166.7]	105.2 ± 20.2‡ [95.7–114.6]	143.2 ± 30.4‡ [7135.4– 151.1]	<0.0001
weight (kg)		61.5 ± 11.2 [56.3 – 66.7]	62.6 ± 11.5 [57.3 – 68.0]	18.1 ± 7.1‡ [14.7– 21.5]	47.4 ± 23.2‡ [41.4 – 53.4]	<0.0001
surgery time (min)		97.6 ± 42.0 [78.0 –117.3]	114.1 ± 55.6 [88.1 – 140.1]	74.6 ± 35.9 [57.8 – 91.4]	95.4 ± 47.4 [83.2 – 107.7]	0.0679
anesthesia time (min)		158.5 ± 49.6 [135.3 – 181.7]	175.5 ± 63.1 [145.9 – 205.0]	132.7 ± 74.1 [98.0– 167.4]	155.6 ± 64.5† [138.9 – 172.2]	0.2134
total dosage						
	fentanyl (μg/kg)	4.23 ± 1.81 [3.4 – 5.1]	3.58 ± 1.33 [3.0 – 4.2]	2.53 ± 1.34* [1.9 – 3.2]	3.44 ± 1.64 [3.0 – 3.9]	0.0097
	Rocuronium (mg/kg)	1.12 ± 0.49 [0.9 – 1.3]	1.28 ± 0.35 [1.1 – 1.5]	1.46 ± 0.31 [1.3 – 1.6]	1.29 ± 0.41 [1.2 – 1.4]	0.0743
	Sugammadex (mg/kg)	2.98 ± 0.73 [2.7 – 3.3]	3.09 ± 0.68 [2.8 – 3.4]	3.17 ± 1.83 [2.3 – 4.0]	3.08 ± 1.19 [2.8 – 3.4]	0.9772
	(timing, min before emergence)	(–8.8 ± 2.1, [-9.7 – -7.8])	(-5.9 ± 2.7 [-7.2 – -4.6])	(–6.4 ± 4.8‡ [-8.6 – -4.2)	(–7.0 ± 3.6, [-7.9 – -6.1])	0.0603
end of the surgery (min before emergence)		-20.6 ± 4.2 [-22.5– 18.6]	–16.4 ± 5.1* [-18.7 – -14.0]	–13.6 ± 7.1* [-16.9 – -10.3]	–16.8 ± 6.2 [--18.4 – -15.3]	0.0041

【００７３】

Data are shown as mean ± SD [95%confidential interval];*p〈0.05 vs adult$_{SEV}$;† p〈0.05 vs adult$_{DES}$;‡p〈0.05 vs adult$_{SEV}$ and adult$_{DES}$;§Chi-square test.

【００７４】

すべての患者は、神経疾患を有さず、アメリカ麻酔学会の1または2の身体状態に分類される患者であった。また、すべての患者は、麻酔導入前に前投薬を受けていなかった。呼気中のセボフルラン、デスフルラン、酸素、および亜酸化窒素濃度は、麻酔ガスモニター（IntelliVue G5麻酔ガスモジュール、フィリップス、アムステルダム、オランダ）を使

用して測定した。呼気終末麻酔ガス濃度（etAG）は、データサーバーに１分ごとに自動的に記録され、麻酔管理後に取得した。全例に対して、吸入混合ガスを使って全身麻酔を導入した。

【００７５】

麻酔導入後、成人患者には、ロクロニウム（0.8 mg / kg～1.0 mg / kg）を静脈内投与し、気管挿管を行った。小児患者には、麻酔導入の間のみ亜酸化窒素65％を投与し、気管挿管後に空気に切り替えた。麻酔は、約2.5％セボフルランまたは6％デスフルラン、少量のフェンタニル（1μg / kg /回）、および追加維持量のロクロニウム（0.2 mg / kg、20分から30分ごと）で維持した。 ped_{SEV}グループの平均手術時間は、$adult_{DES}$グループ
よりも有意に短かった（p 〈0.05）。平均値を比較すると、フェンタニルの総用量はped_{SEV}グループは少なかった（p 〈0.05 vs. $adult_{SEV}$と$adult_{DES}$）、ロクロニウムの総線量はped_{SEV}は少なかった（p 〈0.05 vs $adult_{SEV}$）。 adult_SEVでのsugammadex投与のタイミングは、$adult_{DES}$でのそれよりもかなり早かった（p 〈0.05）。

【００７６】

手術終了のタイミングは、$adult_{DES}$（p 〈0.05）とped_{SEV}（p 〈0.01）の両方より、$adult_{SEV}$の方が有意に早かった。今回の解析は、麻酔からの覚醒までの手術終了前後の最
後の10分間に焦点を絞り、etAGの呼気終末濃度と、さまざまなポアンカレプロットパラメータの変化との経時的な相関を検討した。また、$BIS_{measured}$、SEF_{95}、トータルパワー
等のEEGパラメータの解析を行った。

【００７７】

２－２．データの処理と統計解析

パラメトリック回帰を含むデータ解析には、Microsoft Excel （商標） for Macと、そのカーブフィッティング関数（ver 16.16.5、Microsoft Co.）、およびRinearn Graph 3D（Rinearn、京都、日本）を使用した。覚醒前10分（EM_{-10}）と覚醒時（EM_0）の2つの時点でのさまざまなEEGパラメータの変化を、InStat 3（GraphPad Software、San Diego、CA
、 米国）を使用して対応のあるt検定により統計的に比較した。二乗平均平方根誤差（RMSE）および決定係数（R^2）を、回帰分析の推定量として計算した。患者の背景情報のグループ間の比較には、一元配置分散分析とStudent-Newman Keuls多重比較検定を使用した。

【００７８】

２－３．結果

（１）麻酔催眠状態から覚醒までのetAG、BIS、SEF_{95}の経時的変化

$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}について、全身麻酔から覚醒時までの10分間［麻
酔催眠状態（-10分）から覚醒状態（0分）にかけて］における、呼気終末吸入麻酔薬の濃度（etAG；セボフルランはetSEV、デスフルランはetDESで表すことがある）、BIS、SEF_{95}、 BetaRatio及びSynchFastSlowをプロットした。結果を図１２に示す。$adult_{SEV}$におけるetSEV、$adult_{DES}$におけるetDES、およびped_{SEV}におけるetSEVは、EM_{-10}において、それぞれ0.97±0.32、3.71±0.84および1.34±0.75であったが、M_0では、それぞれ0.17±0.10、0.68±0.42および0.27±0.16に減少した（３グループともEM_{-10} vs. EM_0の有意差はp
〈0.05）。$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}におけるBISは、EM_{-10}において、それぞ
れ52.9±8.9、41.9±8.8および65.4±14.9であったが、EM_0において、80.5±13.88
4.7±16.4、および88.4±9.1に増加した（３グループともEM_{-10} vs. EM_0の有意差はp
〈0.05）。$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}におけるSEF_{95}は、EM_{-10}において、

それぞれ16.8±2.5 Hz、13.6±1.9 Hz、および20.8±4.5 Hzであったが、EM_0において、21.7±4.4 Hz、20.3±4.6 Hz、および24.1±3.3 Hzに増加した（３グループともEM_{-10} vs. EM_0の有意差はp
〈0.05）。BISの2つのサブパラメーターであるBetaRatioとSynchFastSlowは、検討した10分間に増加する傾向を示した。ped_{SEV}グループのSynchFastSlowを除いて、EM_{-10}とEM_0の2つの時点の間で統計学的な有意差（p 〈0.05）が認められた。

【００７９】

（２）麻酔催眠状態から覚醒までのトータルパワーとポアンカレプロットパラメータの経時的変化

各周波数帯域で取得された、トータルパワー（TP）とEEGのポアンカレプロットパラメータの経時的変化を解析した。EM_{-10}からEM_0の10分の間、各周波数帯域で、$adult_{DES}$の$TP_{f4：20-30Hz}$と$TP_{f5：30-47Hz}$を除きTPは時間とともに減少した。$adult_{DES}$の$TP_{f4：20-30Hz}$と$TP_{f5：30-47Hz}$の最後の数分間で小さな増加が観察された（p 〈0.05、EM_{-10} vs. EM_0）（図１３A）。ポアンカレプロットのSD1 / SD2比のタイムコースでは、SD1 $_{f0:0.5-47Hz}$ / $SD2_{f0:0.5-47Hz}$の緩やかな増加が観察された（図１３B）。 SD1 $_{f3：13-20Hz}$ / $SD2_{f3：13-20Hz}$、SD1 $_{f4：20-30Hz}$ / $SD2_{f4：20-30Hz}$、SD1 $_{f5：30-47Hz}$ / $SD2_{f5：30-47Hz}$も増加し、3つのグループすべてで、EM_{-10}とEM_0との比較において統計的有意差が認められ
た（p 〈0.05から0.001）（図１３B）。一方、SD1 $_{f1：0.5-8Hz}$ / $SD2_{f1：0.5-8Hz}$とSD1 $_{f2：8-13Hz}$ / $SD2_{f2：8-13Hz}$では、緩やかな減少が観察された（図１３B）。 SD1 $_{f1：0.5-8Hz}$ / $SD2_{f1：0.5-8Hz}$の減少は、3つのグループすべてで、EM_{-10}とEM_0との比較において統計的有意差が認められた（図１３B）。

【００８０】

SD1×SD2×πで計算されたPP_{A_n}は、全身麻酔からの覚醒過程中に大きくに変化した（図１３C）。ここで、ped_{SEV}のPP_{A_n}の絶対値のスケールは、成人グループのPP_Aの絶対値のスケールの約5倍であり、成人よりもPP_{A_n}が大きいことが示された。時間経過の伴うPP_{A_n}の変化に規則性は認められなかった。$PP_{A_f4：20-30Hz}$と$PPA_{_f5：30-47Hz}$では、3つのグループすべてで、EM_0の前2分から3分で値が突然増加した。3つのグループとも$PP_{A_f4：0.5～47\ Hz}$の増加は、観察期間の最終段階で観察された（p 〈0.05、EM_{-10}vs. EM_0）。

【００８１】

算出されたPP_Aの絶対値が$adult_{SEV}$、$adult_{DES}$、及びped_{SEV}の間で大きく異なることが明らかとなったため、$PP_{A_f0：0.5-47Hz}$の絶対値を使って、各周波数帯域のPP_{A_n}を正
規化した。具体的には、$PP_{A_f0：0.5-47Hz}$ の絶対値で他の各周波数帯域の$PP_{A_f1－f5}$ の絶対値を割り、PP_{AR}を算出した。この正規化により、3つのグループすべての各周波数帯域のPP_{AR}を、同じスケールの平面図にプロットすることができた（図１４）。さらに、図１４に示すように、3つのグループすべてにおいて、いくつかの周波数帯域のPP_{AR}の急激な変化が確認された。３つのグループにおいて、$PP_{AR_f2：8-13Hz}$と$PP_{AR_f3：13-20Hz}$は、覚醒前に大きく減少した（p 〈0.05、EM_{-10} vs. EM_0）。一方$PP_{AR_f5：30-47Hz}$は、覚醒前に３グループとも大幅に増加した（p 〈0.01、EM_{-10} vs. EM_0）。 $PP_{A_f5：30-47Hz}$と$PP_{AR_f5：30-47Hz}$は、覚醒の2分から3分前に特有の経時的変化を示した。具体的には$PP_{AR_f5：30-47Hz}$の値は$EM_{－10}$から7分から8分の間、ベースラインのゼロに近い値を示したが、その後覚醒前までの間に急激に増加した。各周波数帯域におけるトータルパワー、SD1/SD2比、PP_A、およびPP_{AR}の平均値の経時的な変化を図１５に示す。$PP_{A_f5：30-47Hz}$及び$PP_{AR_f5：30-47Hz}$等のf5：30-47Hzでのパラメータの変化は、５つの周波数帯域の中で最も顕著であった。

【００８２】

（３）ポアンカレプロットのSD1/SD2比とetAG又はBISとの相関

次に、20人の患者から取得した4,000データポイントを使用して、SD1 / SD2比とetA

GまたはBISの関係を評価した（図１６Ａ）。 SD1 / SD2と比etAGおよびBISの間の異なる分布
が、各周波数帯域のプロットで確認された。 SD1 / SD2比とetAGの関係については、一般的な傾向として、etAGが減少すると、SD1 / SD2比がすべてのプロットにおいて分散した
。3つのグループにおいて、６つの周波数帯のSD1/ SD2とBISの間の対数相関は低値を示した（R^2 ≦０．５）。

【００８３】

（４）PP_{AR}とetAG又はBISとの相関

各グループの20例から得た4,000データポイントを使用して、PP_{AR}とetAGまたはBISとの関係を評価した（図１６Ｂ）。 $PP_{AR_f0：0.5\text{-}47Hz}$、$PP_{AR_f1：0.5\text{-}8Hz}$、$PP_{AR_f2：8\text{-}13Hz}$、$PP_{AR_f3：13\text{-}20Hz}$、又は$PP_{AR_f4：20\text{-}30Hz}$と、etAGとの間のプロットは散在していた。3つのグループすべてで$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$とetAGの間のみが、低いetAG値領域で大きな変
動のある双曲線形状を示した。3つのグループの$PP_{AR_f1：0.5\text{-}8Hz}$とBISの間の相関について、線形曲線フィッティングを行った結果、それぞれR^2 = 0.22、0.44、および0.09となった。$PP_{AR_f2：8\text{-}13Hz}$および$PP_{AR_f3：13\text{-}20Hz}$は、3つのグループすべてにおいてBISに
対して二相性の変化を示しました。 3つのグループにおいて、$PP_{AR_f4：20\text{-}30Hz}$とBIS間の対数相関では、それぞれ$R^2$ = 0.36、0.59、および0.22となった。

【００８４】

$adult_{_SEV}$、$adult_{_DES}$、および$ped_{_SEV}$の各グループにおける$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$と、etAGまたはBISの相関を図１７に示す。$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$とBISの間の対数相関では、$R^2$ =0.67、0.79、および0.71となった（図１７－３）。

【００８５】

$adult_{_combined}$のグループにおける$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$と、$et_{AG}$（％MAC）またはBISの相関を図１８に示す。$all_{_combined}$の$PA_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$とBISの間の対数相関は、$R^2$ = 0.78であった（図１８－３）。 $all_{_combined}$のetAG、$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$、及びBIS間の3D-XYZプロット（図１８－４）は、$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$が0.05を超えて増加し、50％値（MAC）の0.5における応答を防止するためにetAGが最小肺胞濃度未満に減少すると、BISが急激に増
加することを表した。

【００８６】

（５）log_{10}（$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$）とBISの相関

図１９に示すように、M_{-10}からM_0までの間に、$all_{_combined}$グループでは、et_{AG}（％MAC）が平均で0.61％±0.30％から0.12％±0.08％に徐々に減少した。このときBISは平均で53.4±14.7から84.6±13.6に徐々に増加した。$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$とBISの関係は、3つのグループすべてで$R^2$値が高く対数曲線によくフィッティングするため、線形回帰を使用して、log_{10}（$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$）とBISの関係をフィットした。この結果を図２０に示す。その結果$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$の対数値またはBISによって取得された麻酔深度は、麻酔状態か
ら覚醒状態までほぼ直線的に変化した。BISによって表される麻酔深度は0から100の範囲のスコアに簡単に変換することができ、麻酔科医が容易に理解できるインデックスである。一方、同様に$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$の対数値も同じ方法で0から100の範囲に簡単に変換できることが明らかとなった。60人の患者のデータに基づいて、$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$ = 0.3162
（対数値-0.5）を、ポアンカレプロット統合スコア（PIS）=100に設定し、$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$ = 0.0031623（対数値-2.5）をPIS = 50に設定した。このとき、$PP_{AR_f5：30\text{-}47Hz}$値

からPIS値を算出するための線形回帰変換式は、$PIS = 25 \times \log_{10}(PP_{AR_f5:30\text{-}47Hz}) + 112.5$となった。図１９-２の上部と下部は、$\log_{10}(PP_{AR_f5:30\text{-}47Hz})$および4つのグループで計算されたPIS値を示す。3つのグループのPISとBISの間のR^2は、0.67から0.79の間（図２０）であった。これらの値は、当然であるが、図１７－３に示す元の$PP_{AR_f5:30\text{-}47Hz}$とBISの間の$R^2$と同じであった。$all_{_combined}$グループでは、BIS値とPIS値の関係を
示す回帰式は、BIS値=1.12×PIS値-11.68となった（$R^2 = 0.78$）（図２０）。

【００８７】

（６）事例ポアンカレプロット、EEGスペクトル、スペクトログラムのビデオクリップ

患者ごとに生成したBISとPISのプロットでは、各ケースとも、算出されたPISの時間経過の変化にわずかな違いはあるものの、全体的にBISの変化とよく相関していた。$adult_{_SEV}$、$adult_{_DES}$、及び$ped_{_SEV}$の3つのグループ間でRMSEとR^2の間に相関が認められた。各
グループから３人ずつ患者を選択し、各患者に対応するスペクトログラム、BIS、PIS、etSEV、およびetDESを時間で対応させた結果を図２１に示す。散逸点の前にθからαへの振動が観察され、続いてBISおよびPISの急激な増加に伴いβからγへの振動が出現した。

以上の結果から、本発明にかかるモニタリング方法は、覚醒の前兆を検出するために有用であると考えられた。

【符号の説明】

【００８８】

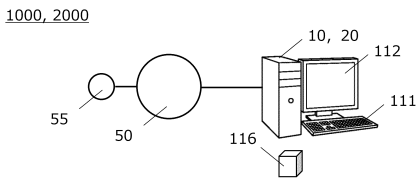
１０　モニタリング装置

１０１　処理部

【図面】

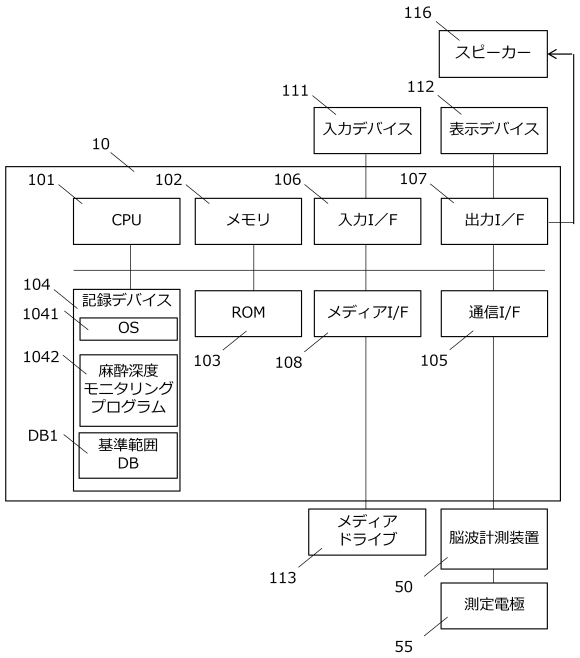
【図１】

Fig.1



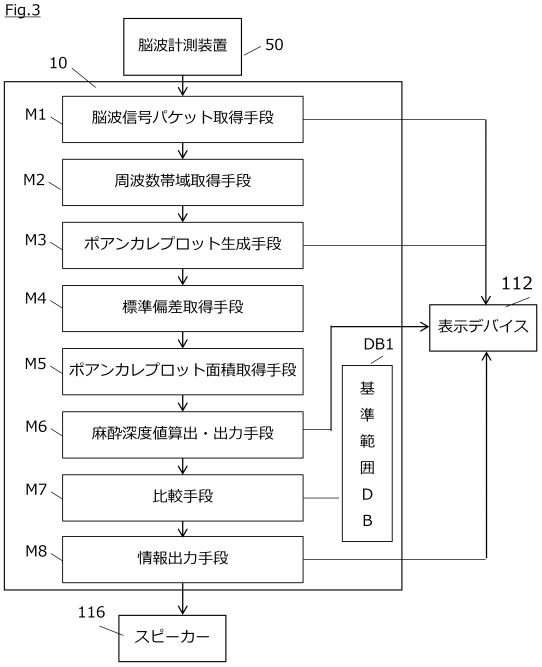
【図２】

Fig.2



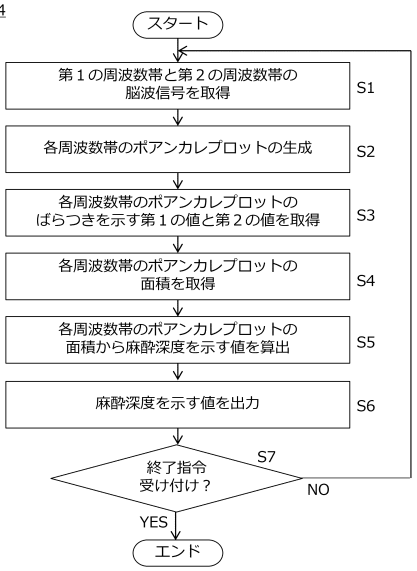
【図３】

Fig.3



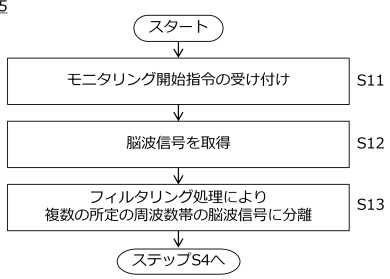
【図４】

Fig.4



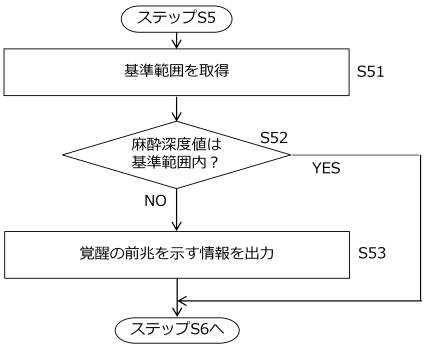
【図５】

Fig.5



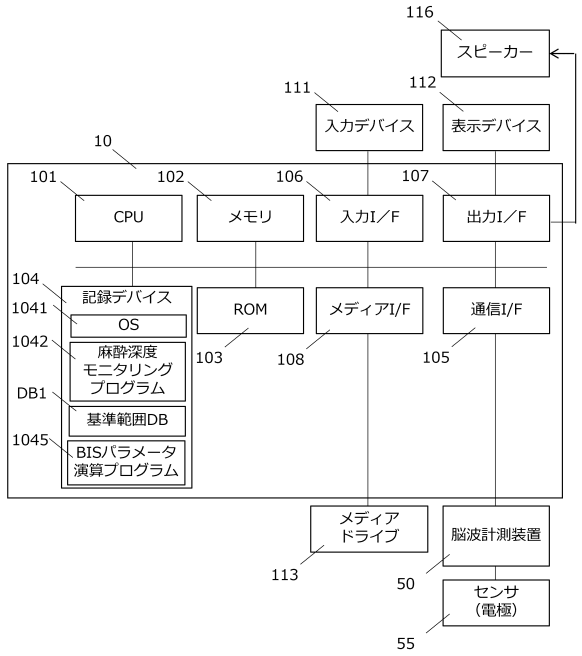
【図６】

Fig.6



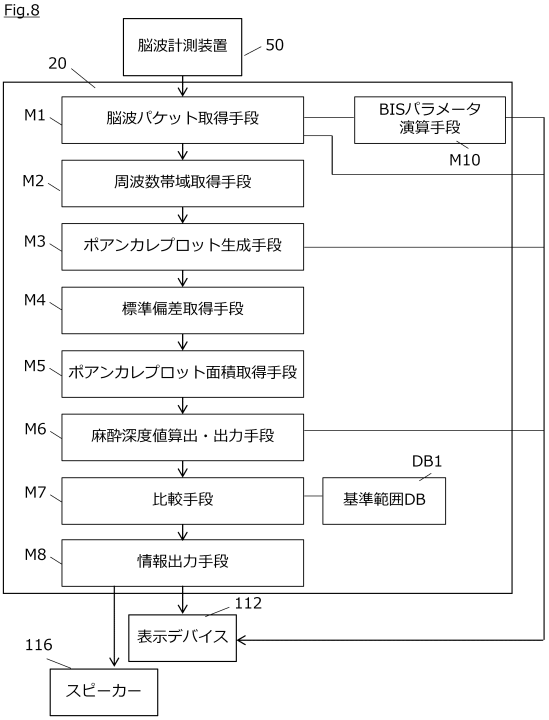
【図７】

Fig.7



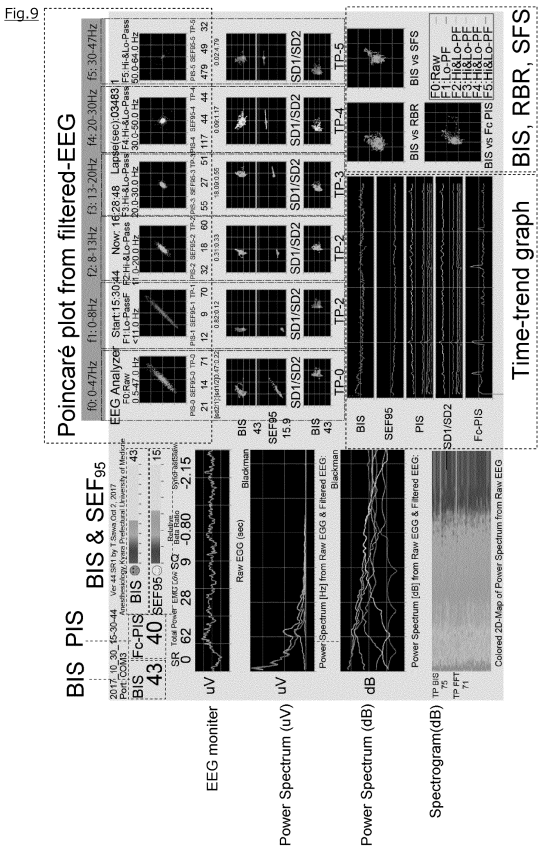
【図８】

Fig.8



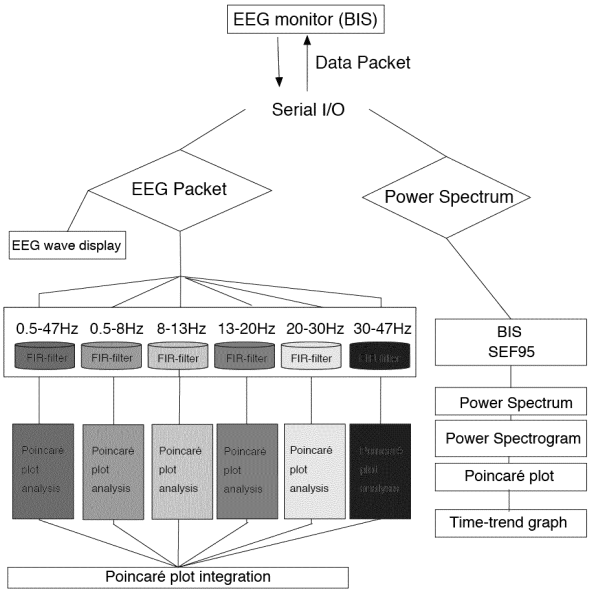
【図９】

Fig.9



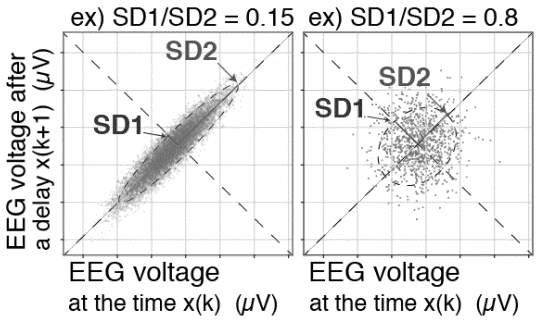
【図１０】

Fig.10



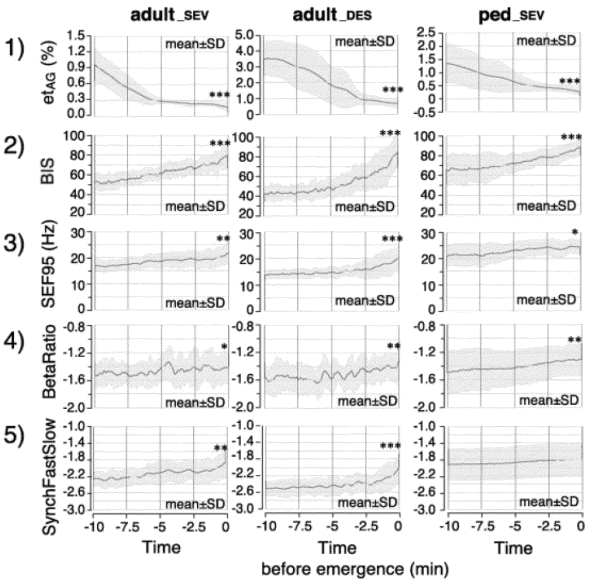
【図１１】

Fig.11



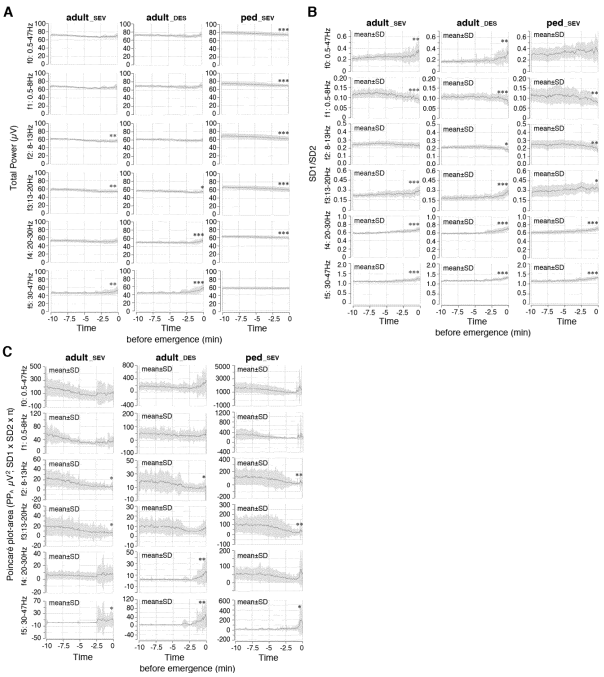
【図１２】

Fig.12



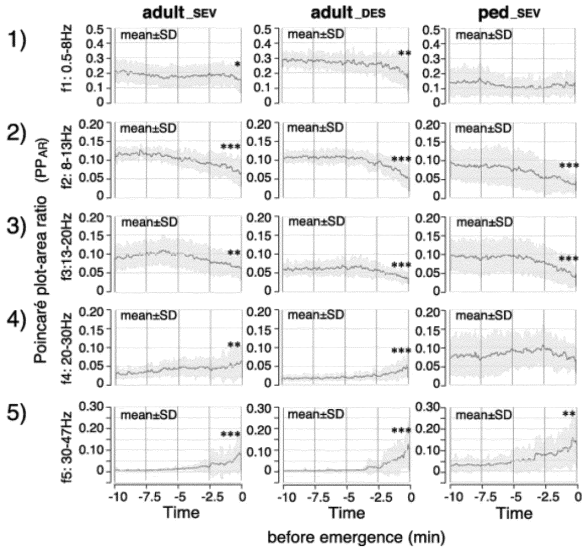
【図１３】

Fig.13



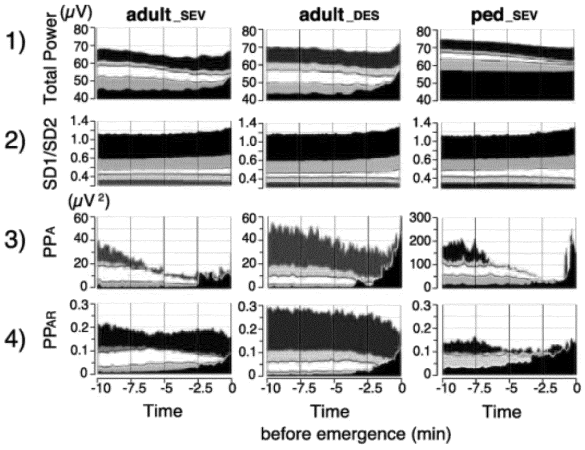
【図１４】

Fig.14



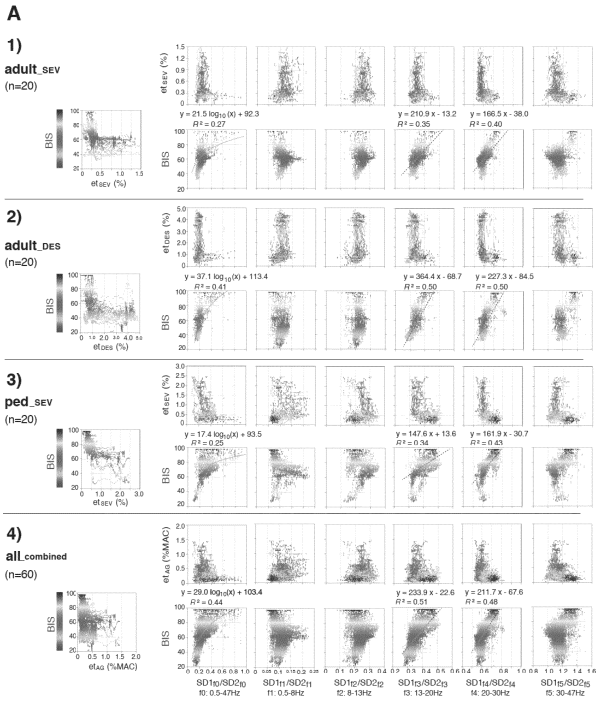
【図１５】

Fig.15



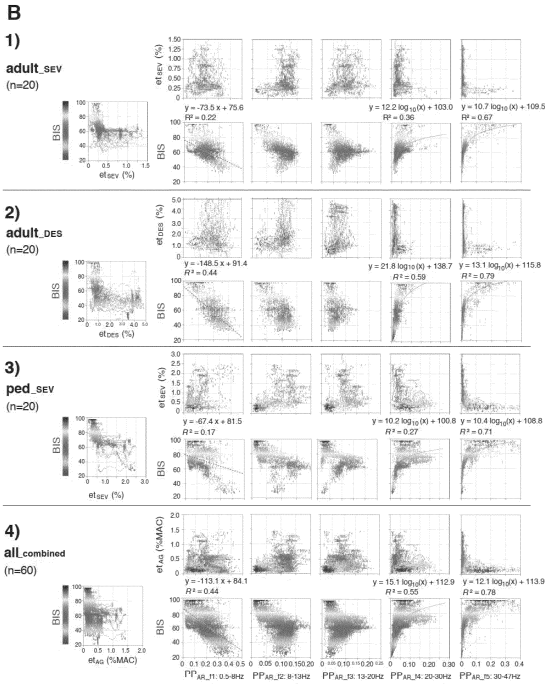
【図１６Ａ】

Fig.16A



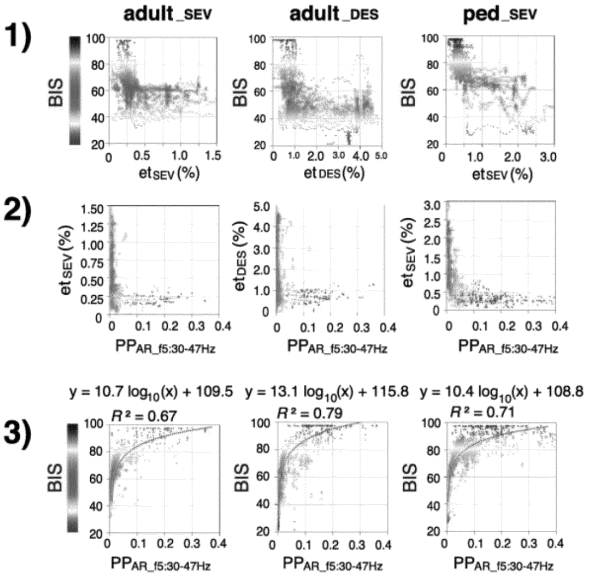
【図１６Ｂ】

Fig.16B



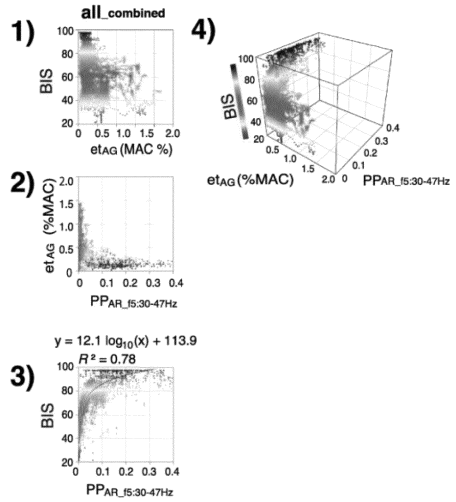
【図１７】

Fig.17



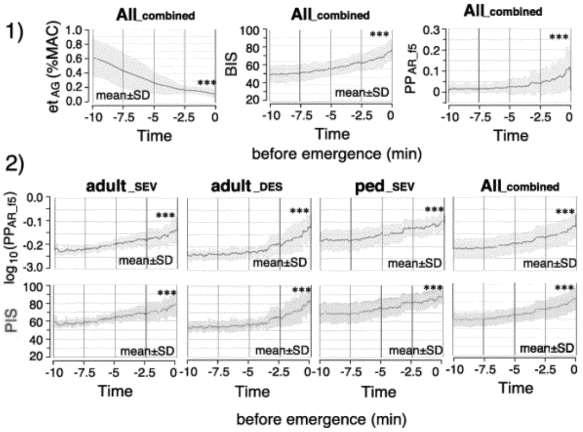
【図１８】

Fig.18



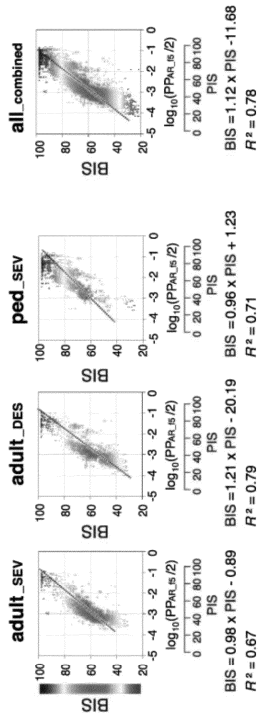
【図１９】

Fig.19



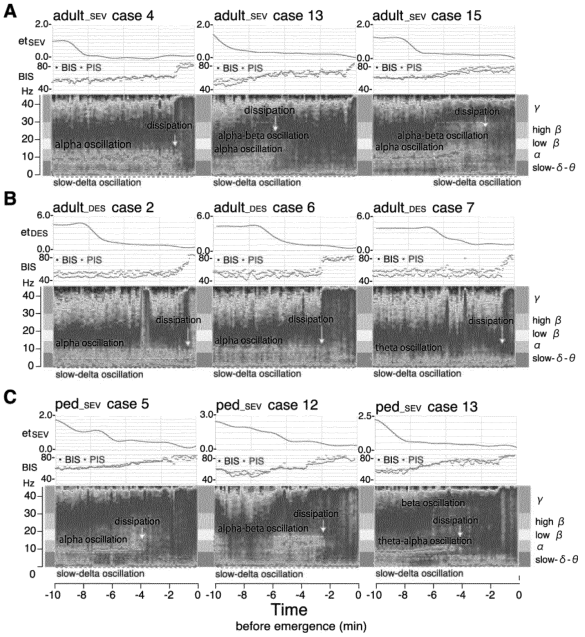
【図２０】

Fig.20



【図２１】

Fig.21



フロントページの続き

(56)参考文献　　国際公開第２０１４／２０８３４３（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｂ　５／３６９ － ５／３８９
Ａ６１Ｍ　１６／０１
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）