

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6730990号  
(P6730990)

(45) 発行日 令和2年7月29日(2020.7.29)

(24) 登録日 令和2年7月7日(2020.7.7)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 M 16/00 (2006.01)

A 6 1 M 16/00 3 4 5

A 6 1 M 16/00 3 7 0

請求項の数 18 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2017-533563 (P2017-533563)  
 (86) (22) 出願日 平成27年12月21日 (2015.12.21)  
 (65) 公表番号 特表2017-538553 (P2017-538553A)  
 (43) 公表日 平成29年12月28日 (2017.12.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/059819  
 (87) 国際公開番号 WO2016/103142  
 (87) 国際公開日 平成28年6月30日 (2016.6.30)  
 審査請求日 平成30年12月19日 (2018.12.19)  
 (31) 優先権主張番号 62/096,100  
 (32) 優先日 平成26年12月23日 (2014.12.23)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 590000248  
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ  
 ヴェ  
 KONINKLIJKE PHILIPS  
 N. V.  
 オランダ国 5656 アーヘー アイン  
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5  
 2  
 (74) 代理人 110001690  
 特許業務法人M&Sパートナーズ  
 (72) 発明者 アルバネーゼ アントニオ  
 オランダ国 5656 アーヘー アイン  
 ドーフェン ハイ テック キャンパス  
 ビルディング 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モデルに基づいて人工換気を最適化するためのシステム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

換気される患者に接続されて、呼吸器設定に従って前記換気される患者に換気を提供する人工呼吸器と、

前記換気される患者についての監視されている生理的変数の測定値を取得する生理センサと、

前記換気される患者についての前記監視されている生理的変数の前記測定値と、前記呼吸器設定とに基づいて、前記換気される患者についての監視されていない生理的パラメータの算出値を生成するようにプログラムされたマイクロプロセッサを備える心肺(CP)モデル化コンポーネントであって、

前記CPモデル化コンポーネントが、

前記換気される患者を表す適合された換気される患者CPモデルを生成するために、前記換気される患者についての前記監視されている生理的変数の前記測定値に合わせて、前記監視されている生理的変数についての換気される患者CPモデルの予測値を適合することによって、前記換気される患者CPモデルを前記換気される患者に適合させる動作と、

前記換気される患者についての前記監視されていない生理的パラメータ及び変数の前記算出値を、前記監視されていない生理的パラメータについての前記適合された換気される患者CPモデルの前記予測値として生成する動作と

を含む動作によって、前記換気される患者についての前記監視されていない生理的パラメータの前記算出値を生成するようにプログラムされる、CPモデル化コンポーネントと

、  
前記換気される患者についての前記監視されている生理的変数の前記測定値と、前記換気される患者についての前記監視されていない生理的パラメータの前記算出値と、1つ又は複数の生理的パラメータ制約とに基づく、更新された呼吸器設定を出力するようにプログラムされたマイクロプロセッサを備える呼吸器最適化コンポーネントであって、

前記呼吸器最適化コンポーネントが、

( i ) 前記適合された換気される患者 C P モデルに候補呼吸器設定調整を加え、前記候補呼吸器設定調整を用いて前記適合された換気される患者 C P モデルについてのコスト関数の値を算出する動作と、

( i i ) 複数の異なる候補呼吸器設定調整に対して動作 ( i ) を繰り返す動作と、

( i i i ) 前記更新された呼吸器設定を、前記コスト関数を最小化する候補呼吸器設定調整として出力する動作と

を含む動作によって、更新された呼吸器設定を出力するようにプログラムされる、呼吸器最適化コンポーネントと

を備える、医療用呼吸器システム。

【請求項 2】

前記コスト関数が、圧外傷、酸素化、 $\text{CO}_2$  除去、及び酸素毒性のうち少なくとも 3 つを表すコスト項を含む、請求項 1 に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 3】

前記コスト関数が、組織灌流及び低血圧を表すコスト項をさらに含む、請求項 2 に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 4】

前記呼吸器設定が、呼吸終末陽圧 ( PEEP )、吸入酸素濃度 (  $\text{FiO}_2$  )、1 回換気量 (  $V_{tidal}$  )、及び呼吸数 ( RR ) のうち少なくとも 2 つを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 5】

前記監視されている生理的変数が、少なくとも気道流量及び気道圧を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 6】

前記監視されている生理的変数が、心拍数、血圧、及び酸素飽和度をさらに含む、請求項 5 に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 7】

前記呼吸器最適化コンポーネントによって出力された、前記更新された呼吸器設定を示す情報を表示する呼吸器表示コンポーネント

をさらに備える、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 8】

前記人工呼吸器が、呼吸器設定を、前記呼吸器最適化コンポーネントによって出力された前記更新された呼吸器設定に自動的に更新する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医療用呼吸器システム。

【請求項 9】

換気される患者に接続された人工呼吸器と協働して、前記人工呼吸器の呼吸器設定に従って換気を提供する方法を行うために、1つ又は複数のマイクロプロセッサによって読み取り及び実行可能な命令を記憶した非一時的記憶媒体であって、前記方法は、

生理センサから前記換気される患者についての生理的変数値を取得するステップと、

取得した前記生理的変数値に合わせて、換気される患者心肺 ( C P ) モデルを前記換気される患者に適合させて、適合された換気される患者 C P モデルを生成するステップと、

コスト関数を最小化するように前記適合された換気される患者 C P モデルのモデル呼吸器設定を調整することにより、更新された呼吸器設定を決定するステップとを含む、非一時的記憶媒体。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記コスト関数が、圧外傷、酸素化、 $\text{CO}_2$  除去、及び酸素毒性を表すコスト項を含む、請求項 9 に記載の非一時的記憶媒体。

【請求項 11】

前記呼吸器設定が、呼吸終末陽圧 (PEEP)、吸入酸素濃度 ( $\text{FiO}_2$ )、1 回換気量 ( $V_{tidal}$ )、及び呼吸数 (RR) を含む、請求項 9 又は 10 に記載の非一時的記憶媒体。

【請求項 12】

取得した前記生理的変数値が、気道流量、気道圧、呼吸終末二酸化炭素、心拍数、血圧、及び酸素飽和度のうち少なくとも 1 つについての値を含む、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の非一時的記憶媒体。

10

【請求項 13】

前記方法が、

前記更新された呼吸器設定を示す情報を、前記換気される患者への推奨として表示コンポーネント上に表示させるステップをさらに含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の非一時的記憶媒体。

【請求項 14】

前記方法が、

前記人工呼吸器の前記呼吸器設定を、前記更新された呼吸器設定に自動的に変更させて、それにより前記方法が前記人工呼吸器の自動制御を提供するステップ、をさらに含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の非一時的記憶媒体。

20

【請求項 15】

換気される患者に接続されて、呼吸器設定に従って前記換気される患者に換気を提供する人工呼吸器と、前記換気される患者についての監視されている生理的変数の測定値を取得する生理センサと、を備える医療用呼吸器システムの作動方法であって、

前記医療用呼吸器システムのプロセッサが、前記生理センサから少なくとも気道流量及び気道圧を含む生理的変数値を取得するステップと、

前記プロセッサが、適合された換気される患者心肺 (CP) モデルを生成するために、取得した前記生理的変数値に合わせて、換気される患者 CP モデルを前記換気される患者に適合させるステップと、

前記プロセッサが、コスト関数を最小化するように前記適合された換気される患者 CP モデルのモデル呼吸器設定を調整することにより、更新された呼吸器設定を決定するステップと、

30

(i) 前記プロセッサが、前記更新された呼吸器設定を示す情報を表示するステップ、及び、(ii) 前記プロセッサが、前記人工呼吸器の前記呼吸器設定を前記更新された呼吸器設定に自動的に変更するステップ、のうち少なくとも 1 つと、を含む、医療用呼吸器システムの作動方法。

【請求項 16】

前記呼吸器設定が、吸入酸素濃度 ( $\text{FiO}_2$ ) と、圧力設定及び体積設定の少なくとも 1 つとを含む、請求項 15 に記載の医療用呼吸器システムの作動方法。

【請求項 17】

(A) 前記人工呼吸器が、体積制御換気を提供するものであり、前記呼吸器設定が少なくとも 1 つの体積設定を含むこと、及び

(B) 前記人工呼吸器が、圧力制御換気を提供するものであり、前記呼吸器設定が少なくとも 1 つの圧力設定を含むこと、

のうち 1 つである、請求項 16 に記載の医療用呼吸器システムの作動方法。

40

【請求項 18】

前記適合するステップの動作が、

前記プロセッサが、取得した前記生理的変数値についての前記換気される患者 CP モデルの予測値を、取得した前記生理的変数値に適合させることを含む、請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の医療用呼吸器システムの作動方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

以下は、呼吸療法技術、呼吸監視技術、医療換気技術、及び関連する技術に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

人工換気（MV：mechanical ventilation）は、広く使用される救命処置であり、患者が自発呼吸で十分な換気（及びしたがってガス交換）を実現することができないときに行われる。受動的な患者換気では、患者は呼吸を補助することができず、呼吸器が、呼吸器圧が全呼吸仕事量を行う圧力制御モードで動作する。能動的な患者換気では、患者は呼吸を少なくとも補助することができ、呼吸器は、圧力支援モードで動作して、患者の呼吸仕事量（WOB：work of breathing）の不足を克服するのに十分な圧力を提供する。呼吸器動作の体積制御モードも知られており、このモードでは、流量又は体積は、制御するための圧力ではなく、制御されるパラメータである（ただし、肺の圧外傷から保護するために圧力の制限設定が適用されることもある）。

10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

人工換気は多年にわたって救命医療の状況で使用されているが、いくつかの不都合点がある。人工換気では、患者の肺が、害になり得る流体及び力学的エネルギーにさらされる。例えば、ある患者に対して空気流中の酸素量が多過ぎる（例えば吸入酸素濃度、 $F i O_2$ の設定が高過ぎる）と、肺に損傷を与える酸素毒性につながる可能性がある。力学的エネルギーは、流量又は圧力がその患者に対して過度であると呼吸器誘発肺傷害（VILI）につながる可能性がある。そのような呼吸器を原因とする肺の損傷は、既存の症状を悪化させ、救命医療室に滞在する期間を長引かせ、感染、肺炎、及び死亡のリスクを増大させる可能性がある。

20

## 【0004】

そのため、人工換気における主要な課題の1つは、患者の症状又は状態が変化するのに合わせて適切な換気モードを選択し、呼吸器設定を調整することである。不都合なことに、患者の状態に対する人工換気の影響は予測が難しく、呼吸器設定は、患者の換気療法の間に調整を必要とする場合がある。さらに、様々な呼吸器設定はよい影響と好ましくない影響の両方を持つ可能性があり、医師又は呼吸治療の専門家によって入念にバランスを取る必要がある。例えば、患者の酸素化を改善するために、吸気中の酸素ガス濃度（ $F i O_2$ ）のレベルを上げることがあるが、高い $F i O_2$ レベルは、患者にとって有毒であることが判明する場合もある。同様に、1回の呼吸当たりに患者の肺に入る空気の量を増すために、吸気圧を増大させる（圧力制御モードの場合）、又は1回換気量を増大させる（体積制御モードの場合）ことがある。しかし、吸気圧設定を増すことは圧外傷につながる可能性があり、一方、1回換気量設定を増すことは容量外傷につながる可能性がある。

30

## 【0005】

初期の呼吸器設定は、普通、医者又は呼吸治療の専門家の医学的知見に基づいて選択され、その後、換気される患者の反応を観察しながら試行錯誤によって調整される。そのような手法は本質的に事後対応型であり、患者の傷害が発生する前に最適以下の呼吸器設定を補正できないことがある。標準化された呼吸器管理プロトコル及び指針が用いられることもある。しかし、そのようなプロトコル及び指針は特定の患者の病態生理に合わせて作られたものではなく、したがって、プロトコル又は指針に正しく準拠した場合でも、患者は最適以下の設定で換気されることがある。

40

## 【0006】

以下に、上述の問題及びその他の問題を克服する、新しい改良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 0 7 】

一態様によると、医療用呼吸器システムは、換気される患者に接続されて呼吸器設定に従って換気される患者に換気を提供する人工呼吸器と、換気される患者についての監視されている生理的変数の測定値を取得するように構成された生理センサと、換気される患者についての監視されている生理的変数の測定値と、呼吸器設定とに基づいて、換気される患者についての監視されていない生理的パラメータの算出値を生成するようにプログラムされたマイクロプロセッサを備える心肺（ＣＰ）モデル化コンポーネントと、換気される患者についての監視されている生理的変数の測定値と、換気される患者についての監視されていない生理的パラメータの算出値と、１つ又は複数の生理的パラメータ制約とに基づく、更新された呼吸器設定を出力するようにプログラムされたマイクロプロセッサを備える呼吸器最適化コンポーネントとを備える。

10

## 【 0 0 0 8 】

別の態様によると、非一時的記憶媒体が、換気される患者に接続されて人工呼吸器の呼吸器設定に従って換気を提供する人工呼吸器との関連で方法を行うために、１つ又は複数のマイクロプロセッサによって読み取り及び実行可能な命令を記憶する。記憶された命令を実行することによって行われる方法は、生理センサから換気される患者についての生理的変数値を取得するステップと、取得した生理的変数値に合わせて換気される患者心肺（ＣＰ）モデルを適合して、適合された換気される患者ＣＰモデルを生成するステップと、コスト関数を最小化するように、適合された換気される患者ＣＰモデルのモデル呼吸器設定を調整することにより、更新された呼吸器設定を決定するステップとを含む。

20

## 【 0 0 0 9 】

別の態様によると、人工換気方法が開示される。人工呼吸器を使用して、人工呼吸器の呼吸器設定に従って換気される患者に換気が提供される。換気される患者を監視する生理センサを使用して、少なくとも気道流量及び気道圧を含む生理的変数値が取得される。取得した生理的変数値に合わせて換気される患者心肺（ＣＰ）モデルを適合して、適合された換気される患者ＣＰモデルを生成する。コスト関数を最小化するように、適合された換気される患者ＣＰモデルのモデル呼吸器設定を調整することにより、更新された呼吸器設定が決定される。更新された呼吸器設定は、換気される患者への推奨呼吸器設定として表示される。それに加えて、又はそれに代えて、人工呼吸器の呼吸器設定が、更新された呼吸器設定に自動的に変更される。

30

## 【 0 0 1 0 】

１つの利点は、治療価値が向上した患者の換気を提供することにある。

## 【 0 0 1 1 】

別の利点は、患者への傷害のリスクが低減された患者の換気を提供することにある。

## 【 0 0 1 2 】

別の利点は、より使い易く、より効率的で、ユーザエラーをより起こしにくい、改良された作業者ユーザインターフェースを備えた人工呼吸器システムを提供することにある。

## 【 0 0 1 3 】

別の利点は、患者の症状の変化に応答して呼吸器設定を自動的に調整するか、又は呼吸器のユーザインターフェースを介してそのような調整の推奨を提供する、人工呼吸器システムを提供することにある。

40

## 【 0 0 1 4 】

本発明のさらに他の利点は、以下の詳細な説明を読み、理解すると、当業者に認識されよう。ある任意の実施形態は、上述の利点を１つも実現しないか、又は１つ、複数、若しくはすべてを実現し、且つ／又は他の利点を実現し得ることが認識されよう。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、様々な構成要素及び構成要素の構成、並びに様々なステップ及びステップの構成の形態を取る。図面は、好ましい実施形態を例示することのみを目的とし、本発明を制限するものと解釈すべきでない。

## 【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 1 6 】

【図 1】医療換気システムを図式的に示す図である。

【図 2】図 1 の医療換気システムについての動作フローチャートを図式的に示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 7 】

図 1 を参照すると、医療用呼吸器システムは、呼吸器設定に従って注入空気ホース 1 4 を介して換気される患者 1 2 に空気流を送達する人工呼吸器 1 0 を備える。呼気は、呼気ホース 1 6 を通じて呼吸器 1 0 に戻る。Y ピース又は T ピース 2 0 が、吸息中には注入空気ホース 1 4 の排出端からの空気を換気される患者 1 2 につなぎ、呼息中には換気される患者 1 2 からの呼気を呼気ホース 1 6 につなぐ。図 1 には、換気モード及び換気される患者 1 2 が受ける他の療法に応じて提供され得る多数の他の補助コンポーネントは示していない。そのような補助コンポーネントには、例示として、通常は吸入酸素濃度 ( $F i O_2$ ) の呼吸器設定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酸素ポンプ又は他の医療グレードの酸素供給源、注入ライン 1 4 内に配管される加湿器、患者 1 2 に栄養を供給する経鼻胃チューブ等が含まれる。人工呼吸器 1 0 は、図の例ではタッチセンシティブディスプレイコンポーネント 2 2 を備えるユーザインターフェースを有し、これを介して、医者、呼吸の専門家、又は他の医療関係者が呼吸器設定を入力又は調整し、人工呼吸器 1 0 の測定された生理的変数及び動作パラメータを監視することができる。それに加えて、又はそれに代えて、ユーザインターフェースは、物理的なユーザ入力コントロール (ボタン、ダイヤル、スイッチ等)、キーボード、マウス、可聴警報装置、表示灯等を含むこともできる。

【 0 0 1 8 】

図 1 の上部は、介護者 (医者又は呼吸治療の専門家) によって設定された換気される患者 1 2 についての特定の治療目標を満たす最適な呼吸器設定を推奨する、又は直接適用するシステムを図式的に示している。呼吸器設定最適化システムは、入力として呼吸器出力情報 3 0 を受け取り、これは、直接測定されるか、又は Y ピース 2 0 を介して気道に加えられる制御された圧力及び / 若しくは制御された空気流などの呼吸器設定から知られるものである。呼吸器設定最適化システムはさらに、入力として、患者生理センサ 3 2 によって監視されている生理的変数の換気される患者 1 2 についての測定値を受け取る。そのようなセンサ 3 2 には、例示として、気道の流量を測定する流量計 (例えば Y ピース 2 0 にある)、気道圧を測定する圧力計、及び、呼吸ガス中の二酸化炭素 ( $C O_2$ ) を測定し、例えば本明細書で  $E t C O_2$  と表す呼吸終末  $C O_2$  を出力するカブノグラフが含まれる。これらの変数は直接呼吸に関連するものであるが、センサ 3 2 はさらに、心拍数、血圧 (例えば動脈血圧、中心静脈圧等)、及び酸素飽和度 (例えば  $S p O_2$  レベル) など、間接的に呼吸に関連する生理的変数を監視するセンサを含む場合もある。

【 0 0 1 9 】

呼吸器設定最適化システムは、本明細書で換気される患者心肺 (C P) モデル 4 0 と呼ぶ、換気される患者の心肺系の生理的モデルに基づく。換気される患者 C P モデル 4 0 は、心血管循環、呼吸力学、組織及び肺胞のガス交換、心血管機能及び / 又は呼吸機能に作用する短期間の神経制御機構等、各種の生理的特徴を適切に取り込む。一般に、換気される患者 C P モデル 4 0 は、これらの生理的特徴の一部又はすべてを含み、任意で他の生理的特徴を含むこともある。心臓及び肺の様々な生理的モデルを、換気される患者 C P モデル 4 0 として用いることができる。いくつかの適切な C P モデルが、例えば、Lu ら、「A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the valsalva maneuver」、Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281:H2661-H2679, 2001; Cheng ら、「An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathin

10

20

30

40

50

g」、Respir Physiol Neurobiol, 174:4-28, 2010;及び、Chbatら、「A Comprehensive Cardopulmonary Simulation Model for the Analysis of Hypercapnic Respiratory Failure」、31st Annual Int'l Conf. of the IEEE EMBS (Minneapolis, MN, USA, Sept. 2-6, 2009)に記載されている。換気される患者CPモデル40は、呼吸器を模擬する態様(すなわち呼吸器モデル態様)を含み、例えば、Yピース20及び注入ホース14を介して人工呼吸器10によって気道に加えられる制御された圧力を、咽頭に相当する抵抗に加えられる外部の呼吸器圧力源としてモデル化することができ(上記のChbatらを参照)、一方、呼吸器10によって気道に加えられる制御された空気流を、外部のフロー源として同様にモデル化することができる。

10

#### 【0020】

換気される患者CPモデル40は、換気される患者12についての監視されている生理的変数のセンサ32による測定値に基づいて、また、これも換気される患者CPモデル40への入力であることから呼吸器設定にも基づいて、換気される患者12の監視されていない生理的パラメータ(すなわちセンサ32によって直接監視されない生理的パラメータ)の算出値を生成するために使用できるという点で大きな利点を提供する。換気される患者CPモデル40の別の利点は、呼吸器設定の変化に対する患者の反応を予測できることであり、これは、換気される患者CPモデル40が、呼吸器設定と各種生理的パラメータとの間の相互関係をモデル化するためである。

20

#### 【0021】

引き続き図1を参照すると、換気される患者CPモデル40は、特定の換気される患者12に適合するように、患者固有CPモデル化コンポーネント42によってリアルタイムで個別設定される。パラメータ推定アルゴリズム44が適用されて、センサ32によって患者12から収集される生理的変数の測定値に基づいて、患者の変化する症状に合わせてCPモデルを適応させる。比較器コンポーネント46が、(1)監視されている生理的変数についての換気される患者CPモデル40の予測値と、(2)センサ32によって測定された監視されている生理的変数の換気される患者12についての値と、の間の誤差を求める。パラメータ推定ルーチン44で使用される基準は、この誤差を最小化することである。患者固有CPモデル化コンポーネント42の出力は、呼吸器設定を最適化するため呼吸器最適化コンポーネント52、54により使用される、適合された換気される患者CPモデル50である。図1の例では、呼吸器最適化コンポーネント52、54は、次に説明するように動作する「what-if」シナリオモジュール52及び最適化モジュール54を含む。

30

#### 【0022】

what-ifシナリオモジュール52は、適合された換気される患者CPモデル50を使用して、様々な候補呼吸器設定調整56の影響を査定する。最適化モジュール54は、そのような調整ごとにコスト関数60を算出し、最適化アルゴリズム62(例えば空間検索、又は勾配降下などのより複雑な最適化)を適用して最適な呼吸器設定調整を特定する。より詳細には、what-ifシナリオモジュール52は、それぞれの候補呼吸器設定調整56を適合された換気される患者CPモデル50に加えて、その調整に対する患者の反応を予測し、最適化モジュール54は、予測される患者の反応に基づいて、候補呼吸器設定調整を用いて適合された換気される患者CPモデルのコスト関数60の値を算出する。コスト関数60は、それぞれの候補呼吸器設定調整に関連する総コストを表す。(本明細書で使用される「コスト」は利益も包含することに留意されたい。例えば、コスト関数60は、実際に換気される患者12の総合的な症状に対して予測された呼吸器システムの調整が、低いコストを生じるように、又はさらにはコスト関数の設計に応じて負のコストを生じるように構築される。)コスト関数60は、介護者によって設定された治療目標(例えば、動脈O<sub>2</sub>及びCO<sub>2</sub>血含有量の目標、及び/又は酸素毒性、肺胞圧等の好まし

40

50

くない影響を最小にする、又は回避することに関連する目標)からのモデルによって予測されるずれなど、利益又はコストを考慮するようにコスト項を総計することによって定義される。コスト項の中には本質的に統計的な性質のものがあることが認識されよう。例えば、圧外傷のコスト項は、圧外傷のリスク(発生の見込み及び/又は見込まれる重篤度の点から見た)を定量化する。例示的な一実施形態では、コスト関数60は、圧外傷(リスク/コスト)、酸素化(利益/目標)、CO<sub>2</sub>除去(利益/目標)、及び酸素毒性(リスク/コスト)を表すコスト項を含む。別の例示的な実施形態では、コスト関数60は、それらのコスト項に加えて、組織灌流(利益/目標)及び低血圧(リスク/コスト)を表す追加的なコスト項を含む。最適化アルゴリズム62は、候補呼吸器設定調整56を検索して、候補呼吸器設定調整56のセットに関して、コスト関数60を最小化する、推奨又は実施すべき呼吸器設定調整を決定する。任意の決定動作64で、出力された呼吸器設定調整の適切性又は妥当性が分析される。例えば、最適化モジュール62が、設定空間の一部の領域を範囲とする候補呼吸器設定調整56のセットに対する単純なグリッド検索を用い、決定された最適な呼吸器設定調整が設定空間のその領域のエッジに位置する場合には、検索グリッドを設定空間の隣接領域に移動させるために、プロセスフローがwhat-ifシナリオコンポーネント52に戻る(このときの根拠は、エッジ値が見つかるグリッド検索は、真の最適値が検索領域の外側にあることを示唆しているというものである)。別の例として、決定動作64は、決定された最適な呼吸器設定調整が、人工呼吸器10が取ることができる設定の範囲内に実際にあることを検証する、及び/又は、最適な呼吸器設定調整が医療機関で用いられる何らかの患者換気指針に違反しないことを検証する。

#### 【0023】

コスト関数60を最小化することに加えて、最適化アルゴリズム62によって行われる最適化は、医者又は他の医療関係者によって指定された1つ又は複数の生理的パラメータ制約によって最適化に制約が課される、条件付き最適化とすることもできる。例えば、そのような制約の1つは、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)が医者の指定範囲内にあること、及び/又は、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)が医者の指定範囲内にあることを要求する。有利に、これらは、医者の関心を引く高水準の治療目標であり、そして、条件付き最適化により、コスト関数60の項で表される利益/コストについて最適化しながら、最適な呼吸器設定でそれらの高水準の治療目標を確実に達成する。

#### 【0024】

決定された呼吸器設定調整は、様々な形で使用することができる、更新された呼吸器設定として働く。一手法では、呼吸器表示コンポーネント22は、更新された呼吸器設定を、換気される患者12への推奨呼吸器設定として表示するように構成される。この手法を、本明細書では「開ループ」の動作モードと呼ぶ。これは、呼吸器設定最適化システムが、人工呼吸器10を実際に制御するのではなく、患者換気を改善し得る呼吸器設定調整に関する推奨を提供するからである。そして、医者、呼吸の専門家、又は他の医療関係者が、推奨を実際に実施するかどうかについて専門的な判断を自由に使用することができ、実施する場合は、医療関係者がユーザインターフェース22(例えばタッチ画面ディスプレイ)を操作して設定を変更する。開ループ構成の変形実施形態では、推奨設定の表示は、関連する「承認」ソフトキーを含み、これがタッチ画面ディスプレイを介して医療関係者によって選択されると、推奨される呼吸器設定調整が適用される。これは、推奨される調整がいくつかの異なる呼吸器設定を調整することを含む場合に、単一の「承認」ソフトキーを押すことによってすべて適用できるため、特に有用である可能性がある。

#### 【0025】

閉ループの動作モードでは、最適な呼吸器設定調整は、医療関係者が介入せずに自動的に適用される。この手法は、有利に、換気される患者12の症状の急な変化に対する非常に迅速な(実質的にリアルタイムの)応答を可能にする。しかし、医者は、医者の監督なしで呼吸器設定を自動的に変えることに不安を持つ可能性がある。この不安に対処する一つの手段は、各種の呼吸器設定に対する上限及び/又は下限を含めるものであり、そしてそれらの限度値が、最適化アルゴリズム62によって行われる条件付き最適化の制約とな



る。

【 0 0 2 6 】

呼吸器設定最適化システムの様々なデータ処理コンポーネント 4 2、5 2、5 4、6 4 は、開示される動作を行うようにファームウェア又はソフトウェアによってプログラムされるマイクロプロセッサとして適切に実施される。実施形態によっては、マイクロプロセッサは人工呼吸器 1 0 と一体化され、したがってデータ処理は呼吸器 1 0 によって直接行われる。これには、呼吸器設定最適化システムが人工呼吸器 1 0 のフェールセーフ機構（例えば、バッテリバックアップ又は他の持続的な電源設備、冗長性等）から利益を得るという利点がある。

【 0 0 2 7 】

他の実施形態では、マイクロプロセッサは人工呼吸器 1 0 と別個であり、例えば、USB ケーブル、ワイヤレス接続等で呼吸器 1 0 に接続されたデスクトップコンピュータのマイクロプロセッサである。そのような実施形態では、マイクロプロセッサは必ずしもライフクリティカルシステムに分類されず、例えば、持続的な電源設備等を持たない可能性がある。閉ループモードにおける動作の場合は、これは問題とならない。何故ならば、呼吸器設定最適化システムの障害は、単に、呼吸器設定調整の推奨が提供されないという結果になるためである。閉ループモードにおける動作には、発生し得る呼吸器設定最適化システムの障害に対して何らかの備えがなされることが好ましい。例えば、呼吸器設定最適化システムから呼吸器 1 0 への制御信号が存在しないとき、呼吸器 1 0 は開ループ動作に戻るよう設計される。呼吸器 1 0 には、通例、呼吸器設定の制限も組み込まれている。

【 0 0 2 8 】

呼吸器設定最適化システムの様々なデータ処理コンポーネント 4 2、5 2、5 4、6 4 は、開示される呼吸器設定最適化動作を実施するためにマイクロプロセッサによって読み取り及び実行する（例えば上記で説明したように）ことが可能な命令を記憶した非一時的記憶媒体として実施されることも可能である。非一時的記憶媒体は、例えば、読み出し専用メモリ（ROM）、プログラム可能読み出し専用メモリ（PROM）、フラッシュメモリ、又は呼吸器 1 0 のためのファームウェアの他の記憶域からなる。それに加えて、又はそれに代えて、非一時的記憶媒体は、コンピュータハードドライブ（コンピュータにより実施される実施形態に適する）、光ディスク（例えばそのようなコンピュータに設置される）、呼吸器 1 0 又はコンピュータがインターネット又は別の電子データネットワークを介してそこからシステムソフトウェア又はファームウェアをダウンロードできるネットワークサーバデータ記憶（例えば RAID アレー）等からなってもよい。

【 0 0 2 9 】

以下に、呼吸器設定最適化システムの様々なコンポーネントのいくつかのさらに他の例示の実施形態をさらに詳細に説明する。

【 0 0 3 0 】

パラメータ推定コンポーネント 4 4 は、換気される患者 CP モデル 4 0 を適合して、呼吸器 1 0 によって換気を提供される特定の患者 1 2 の表現を提供する、適合されたモデルを生成する。心肺系の物理的性質（呼吸器系抵抗、胸壁のコンプライアンス、心室収縮性等）を表すモデルパラメータが調節され、すなわち、センサ 3 2 から提供される生理的変数の測定によって特徴づけられる患者 1 2 に合わせて適合される。適切な一手法では、最小二乗推定アルゴリズムが適用され、その場合、主要モデルで生成された出力変数（血圧、心拍数、酸素飽和度、気道圧及び流量等）が、対応する患者の測定値（対応する血圧、心拍数、酸素飽和度、気道圧及び流量等の測定値）と比較され、その結果生じた、比較器 4 6 によって出力される誤差が、モデルのパラメータを調整するための指標として使用される。

【 0 0 3 1 】

次いで、what-if シナリオモジュール 5 2 が、その結果得られたパラメータを what-if シナリオルーチンで使用する。それぞれの「what-if」シナリオは候補呼吸器設定調整によって表され、したがって、候補呼吸器設定調整のセット 5 6 は、試

10

20

30

40

50

験すべき「what-if」シナリオを表す。適合された換気される患者CPモデル50は、それぞれの候補呼吸器設定調整に従って調整され、そのような候補設定調整ごとにシミュレーションを繰り返して、特定の換気される患者12がそれぞれのwhat-ifシナリオにどのように反応するかを予測する。

【0032】

最適化モジュール54では、候補呼吸器設定調整ごとに、モデルによって予測された変数を使用してコスト関数60のインスタンスを構築し、これを本明細書ではコスト関数Jと表す。例示的な例では、コスト関数Jは、酸素化及びCO<sub>2</sub>除去のレベル、並びに、Xと表す特定の呼吸器設定のセット（すなわち候補呼吸器設定調整）に伴う圧外傷、酸素毒性、低血圧、及び心拍出量低下のリスクを考慮する。

10

【数1】

$$J(X) = \underbrace{f_1(P_{ALV}(X))}_{\text{圧外傷}} + \underbrace{f_2(P_{aO_2}(X))}_{\text{酸素化}} + \underbrace{f_3(P_{aCO_2}(X))}_{\text{CO}_2\text{除去}} + \underbrace{f_4(CO(X))}_{\text{組織灌流}} + \underbrace{f_5(ABP(X))}_{\text{低血圧}} + \underbrace{f_6(FiO_2(X))}_{\text{酸素毒性}}$$

この例示的なコスト関数Jでは、コスト関数Jの値は、呼吸器設定のセットXによって表される特定の候補呼吸器設定調整に応じて決まる。コスト項関数 $f_1$ 、 $f_2$ 、 $f_3$ 、 $f_4$ 、 $f_5$ 、 $f_6$ の引数は、測定される変数であるか（例えばABPは測定される変数である可能性がある）、又は、換気される患者の監視されている生理的変数（センサ32によって監視されている変数）の測定値と呼吸器設定とに基づいて、適合された換気される患者CPモデル50を使用して算出される、換気される患者12についての監視されていない生理的パラメータ（すなわちセンサ32によって測定されない）の算出値のいずれかである。各種のコスト項関数 $f_1$ 、 $f_2$ 、 $f_3$ 、 $f_4$ 、 $f_5$ 、 $f_6$ は、医学文献の調査データから、及び/又は、基礎となる生理学の発見的分析若しくは第1原理分析から適切に決定される。例えば、関数 $f_2$ は、定量値 $P_{aO_2}(X)$ に酸素化の利益を定量化するのに対し、 $f_6$ は、定量値 $FiO_2(X)$ に酸素毒性のコスト（発生リスク及び発生時に見込まれる損害）を定量化する。

20

【0033】

そして、最適化アルゴリズム62が、候補呼吸器設定調整Xに関するコストJを最小化し、すなわち、

【数2】

$$X_{optimal} = \arg \min_X \{J(X)\}$$

30

とする。一手法では、これは網羅的空間検索によって行われ、例えば、候補呼吸器設定調整のセット56が検索対象の設定空間の一領域を埋め、それぞれの候補呼吸器設定調整Xが、適合された換気される患者CPモデル50に行われ、候補呼吸器設定調整Xを用いて適合された換気される患者CPモデル50のコスト関数J(X)の値が算出され、更新された呼吸器設定が、コスト関数Jを最小化する候補呼吸器設定調整Xとして出力される。より精緻な手法では、勾配降下などの最適化アルゴリズムが適用され、各呼吸器設定に関して（すなわちベクトルXの各次元に関して）コスト関数J(X)の導関数が算出され、それらの導関数を使用して、例えば勾配降下ステップを通じて、より最適な設定調整を見つけるために設定空間の中で移動すべき最良の方向を特定し、このプロセスを、例えば、算出されたJ(X)の導関数が十分に小さくなる、又は反復間のJ(X)の改善が十分に小さくなるなどの終了条件が満たされるまで反復する。

40

【0034】

さらなる例示を提供するために、次に、呼吸器設定最適化システムのいくつかのより具体的な実施形態を説明する。

【0035】

次いで図2を参照して、さらなる例示を提供するために呼吸器設定最適化システムのいくつかのより具体的な実施形態を説明する。この例示的な実施形態では、患者12は呼吸器につながれており、介護者100（例えば医師や呼吸治療の専門家）が、動作102において、体積制御（VC）である、介護者によって選択された換気モードで呼吸器を設定す

50

る（これは例示的な例に過ぎず、開示される呼吸器設定最適化システムは、圧力制御モードなどの他の換気モードにも適用できる）。この例示的なVC制御の場合、患者は、鎮静状態で麻痺しており、したがって換気は完全に呼吸器によって指令される（すなわち、受動的な患者は呼吸仕事量を提供しない）。介護者はまた、VC呼吸器設定の初期値も割り当て、それらには、この特定の患者12についての呼吸終末陽圧（PEEP）、酸素ガス濃度（ $F i O_2$ ）、1回換気量（ $V_{t i d a l}$ ）、及び呼吸数（RR）が含まれる。（ここでも、別の換気モードでは、呼吸器設定は、PEEP、 $F i O_2$ 、 $V_{t i d a l}$ 、及びRRとは異なる場合がある）。介護者100は、熟練した医師又は呼吸治療の専門家に知られている様々な考慮事項を加味する。例えば、介護者100は、低いPEEP値は、肺胞単位の虚脱を引き起こし、したがって結果として肺の換気が不十分になる可能性があることを知っている。一方、高いPEEP値は、より多くの肺胞単位を開かせるが、静脈還流を低下させ、したがって結果として心拍出量（CO）及び平均動脈血圧（MAP）が低くなる可能性がある。同様に、高い $F i O_2$ 値は動脈血酸素分圧（ $P a O_2$ ）を上げるが、毒性の副作用がある可能性がある。1回換気量値が低過ぎると、結果として換気が不十分になる可能性があり、対して、1回換気量値が高過ぎると、患者の肺の力学的性質によっては容量外傷及び圧外傷を引き起こす可能性がある。さらに、十分な換気を補償するための最適なRR値は、選択される1回換気量に応じて決まる。呼吸器設定であるPEEP、 $F i O_2$ 、 $V_{t i d a l}$ 、及びRRを同時に最適化することが、難しく時間のかかる作業であることは明白であり、介護者100は、特定の患者12に対してこれらの設定の値が不適切であると患者を害する可能性があることを理解している。

#### 【0036】

この難しく時間のかかる作業と比較すると、本明細書に開示される呼吸器設定最適化システムを使用して、介護者は、呼吸器設定（ここではPEEP、 $F i O_2$ 、 $V_{t i d a l}$ 、及びRR）におよその初期値を設定し、追加的に、以下のように $P a O_2$ 及び $P a C O_2$ の点から高水準の治療目標を設定する。

$P a O_2$ （目標値）＝100 mmHg、ただし80 mmHg <  $P a O_2$  < 150 mmHgの制約

$P a C O_2$ （目標値）＝40 mmHg、ただし10 mmHg <  $P a C O_2$  < 46 mmHgの制約

その後、呼吸器設定最適化システム（より具体的には図1の患者固有CPモデル化コンポーネント42）によって行われる動作104において、システムは、圧外傷、酸素毒性、低血圧、及び組織灌流低下のリスクを最小に抑えながら、呼吸器設定を自動的に最適化して患者をそれらの治療目標に近づける。これらのリスクは、例えば、望まれる心拍出量（CO）、最大肺胞圧（ $P_{A L V}$ ）、及び平均動脈血圧（MAP）の点からユーザによって選択された目標値に対して定義される。例えば、ユーザによって選択される目標は、

$$P_{A L V, m a x} = 30 \text{ mmHg}$$

$$C O_{d e s i r e d} = 5 \text{ L/min}$$

$$M A P_{d e s i r e d} = 100 \text{ mmHg}$$

である。図2に示すように、第1の動作104は、換気される患者CPモデル40を個別設定し、患者固有パラメータの推定を行うことを含む。ここでは、換気される患者CPモデル40は、最初は、デフォルトのパラメータセット、例えば、標準的な健康な70Kgの被験者を表すデフォルトのパラメータで動作する。パラメータ推定104の間、モデルによって生成された心拍数（HR）、動脈血圧（ABP）、酸素飽和度（ $S p O_2$ ）、呼吸終末 $C O_2$ （ $E t C O_2$ ）、気道圧（ $P_{a w}$ ）、及び流量（

#### 【数3】

$\dot{V}$

）信号が、従来のベッドサイドセンサ32（図1参照）を介して非侵襲的に取得される、対応する患者の測定値と比較される。次いで、特定の時間窓にわたって生じた誤差（比較器46によって算出される）を、最小二乗アルゴリズムに従って最小化し、人工換気を受

けている特定の患者 1 2 の病態生理を反映するようにモデルのパラメータを調整する。

【数 4】

$$\theta^* = \arg \min_{\theta} \sum_{n=1}^N [ABP(n) - ABP_m(n)]^2 + [HR(n) - HR_m(n)]^2 + [SpO_2(n) - SpO_{2,m}(n)]^2 + \\ + [EtCO_2(n) - EtCO_{2,m}(n)]^2 + [P_{aw}(n) - P_{aw,m}(n)]^2 + [\dot{V}(n) - \dot{V}_m(n)]^2$$

ここで、添え字 m は、モデルによって生成される出力変数を表し、N は、誤差が評価される時間窓の長さであり、n は、時間窓内の一般的なサンプリング瞬間を表し、\* は、患者固有のパラメータを含んでいるベクトルである。

10

【0037】

パラメータ推定 104 の出力は、特定の換気される患者 1 2 に合わせて個別設定された、適合された換気される患者 CP モデル 50 である。モデルが個別設定された後、推定パラメータが記憶される。その後いずれかのときにパラメータ変化検出器 106 がパラメータの著しい変化を検出すると、警報（視覚及び／又は聴覚）が生成されて、患者症状の変化を介護提供者 100 に知らせる。加えて、推定パラメータが、図 2 の動作 108 で行われる what-if シナリオルーチン 52 に送られる。ここでは、適合された換気される患者 CP モデル 50 は、推定パラメータを使用して動作する。介護提供者 100 の要求に応じて、複数回のシミュレーションが呼吸器設定調整 X の異なるセットに対して行われる。この例示的な VC モードの例に適した形式では、呼吸器設定調整 X は次のベクトル表記によって表される。

20

【数 5】

$$X = \begin{bmatrix} PEEP \\ FiO_2 \\ V_{tidal} \\ RR \end{bmatrix}$$

【0038】

発生し得る患者の健康状態の変化を検出するために、what-if シナリオ（動作 108）が行われる間、パラメータ推定ルーチン（動作 104）はバックグラウンドで別個に動作し続ける。パラメータ変化検出器 106 は、現在の推定パラメータが、what-if シナリオルーチン 108 に送られたパラメータからの著しい逸脱を呈するかどうかを継続的に確認し、著しい逸脱を呈する場合は、警報が生成されて、患者の症状が変化したために what-if シナリオルーチン 108 を再開するように介護提供者 100 に要求する。

30

【0039】

そして、シミュレーションの各実行でモデルによって予測された変数を使用して、

【数 6】

$$J = w_1 \cdot \frac{P_{ALV,p}}{P_{ALV,max}} + w_2 \cdot \frac{|P_{aO_2,p} - P_{aO_2,desired}|}{P_{aO_2,max} - P_{aO_2,min}} + w_3 \cdot \frac{|P_{aCO_2,p} - P_{aCO_2,desired}|}{P_{aCO_2,max} - P_{aCO_2,min}} + \\ + w_4 \cdot |CO_p - CO_{desired}| + w_5 \cdot |MAP_p - MAP_{desired}| + w_6 \cdot FiO_2$$

40

に従ってコスト関数 J を算出し、ここで、項  $w_1$ 、 $w_2$ 、 $w_3$ 、 $w_4$ 、 $w_5$ 、及び  $w_6$  は、種々の治療目標の優先順位をつけるためにユーザによって調整できる重みであり、添え字 p は、モデルによって予測される変数を表す。上記のコスト関数 J の算出では、変数  $P_{ALV,p}$ 、 $P_{aO_2,p}$ 、及び  $P_{aCO_2,p}$  は、固定された時間窓（例えば 1 分）にわたる平均量であることに留意されたい。

【0040】

最後に、コスト関数 J を与えられて、最適化動作 112（図 1 の最適化モジュール 54

50

によって行われる)が、コスト関数  $J$  を最小化する呼吸器設定のセット、すなわち、  
【数 7】

$$X_{opt} = \begin{bmatrix} PEEP_{opt} \\ FiO_{2,opt} \\ V_{tidal,opt} \\ RR_{opt} \end{bmatrix}$$

を検索する。実施形態によっては、最適化動作 112 は、さらに多くの *what-if* シナリオを試験するため(すなわち、より多くの候補呼吸器設定調整を生成するため)に、点線の矢印 114 で示すようにループして動作 108 に戻ってもよい。これは、例えば、最適化 112 が領域検索を行い、 $X_{opt}$  が、検索された領域の境界に位置することが判明した場合に発生する。その場合、反復 114 により、検索領域を拡大して、最適な解が最初の検索領域の外側に位置するかどうかを調査することが可能になる。別の例として、最適化動作が反復勾配降下などの反復的な手法を用いる場合は、反復 114 により、勾配ステップに対応する新しい候補呼吸器設定調整を生成することによって勾配ステップをたどることが可能になる。

【0041】

最適な呼吸器設定が算出された後、それらの呼吸器設定は、表示装置 22 (より一般的には、呼吸器画面 22、タブレット装置、デスクトップコンピュータのモニタ等)に表示され、提案の形態でユーザに提供することができる(開ループのモダリティ)。

【0042】

閉ループ動作が望まれる場合は、更新された呼吸器設定  $X_{opt}$  が、図 2 の点線のループ矢印 116 で示すように、呼吸器に送り返される。ここで、更新された呼吸器設定  $X_{opt}$  は、介護提供者 100 の直接の同意なしに、直接呼吸器に適用される。この閉ループのモダリティは、更新された呼吸器設定を承認するために介護提供者 100 が物理的に存在することを必要としない。

【0043】

図 2 の例示的な例の体積制御 (VC) 換気モードは例に過ぎないことに留意されたい。開示される呼吸器設定最適化システムは、圧力制御換気 (PCV)、圧力支援換気 (PSV)、持続的気道陽圧 (CPAP) 換気、同期型間欠強制換気 (SIMV) 等の他の換気モードに適用することができる。最適化される呼吸器設定は、 $PEEP$ 、 $FiO_2$ 、 $V_{tidal}$ 、及び  $RR$  に限定されず、呼吸器の能力及び動作する換気モードに基づいて選択することができる。例えば、最適化することが可能な他の呼吸器設定には、吸気時間対呼気時間 (I:E) 比、吸気時間、 $PSV$  レベル等が含まれる。各種の換気される患者 CP モデルも使用することができる。換気される患者 CP モデルを適合するために使用される測定される生理的変数も、例示的な  $HR$ 、 $ABP$ 、 $EtCO_2$ 、 $SpO_2$ 、 $Paw$ 、及び  
【数 8】

$\dot{V}$

変数に限定されず、それらに加えて、又はそれらに代えて、中心静脈圧 (CVP)、検査値 ( $pH$ 、 $PaO_2$ 、 $PaCO_2$ )、CT 及び X 線情報等の他の生理的変数を含むことも可能である。最小二乗適合以外の技法をパラメータ推定方法で使用して、測定された生理的変数に合わせてモデルを適合することも可能である。他の適切なパラメータ推定方法には、最尤法、最大事前確率、状態空間識別等がある。最適化の制約をなす治療目標は、 $PaO_2$  及び  $PaCO_2$  に対する例示的な目標値及び制限値と異なってよい。さらに、コスト関数  $J$  は、求められる利益及びリスクの総計を定量的に査定するために様々なやり方で構築することができる。例えば、自発換気 (CPAP、SIMV) の場合には、患者の呼吸仕事量 (WOB) に関連する追加的な項を追加して、特定の呼吸器設定のセットに伴う横隔膜萎縮/疲労のリスクを表現することができる。

## 【 0 0 4 4 】

本発明について好ましい実施形態を参照して説明した。上述の詳細な説明を読み、理解すると、変更及び改変が他者に想到されよう。本発明は、添付の特許請求の範囲及びその等価物の範囲に入る限り、そのようなすべての変更及び改変を含むと解釈されることが意図される。

【 図 1 】

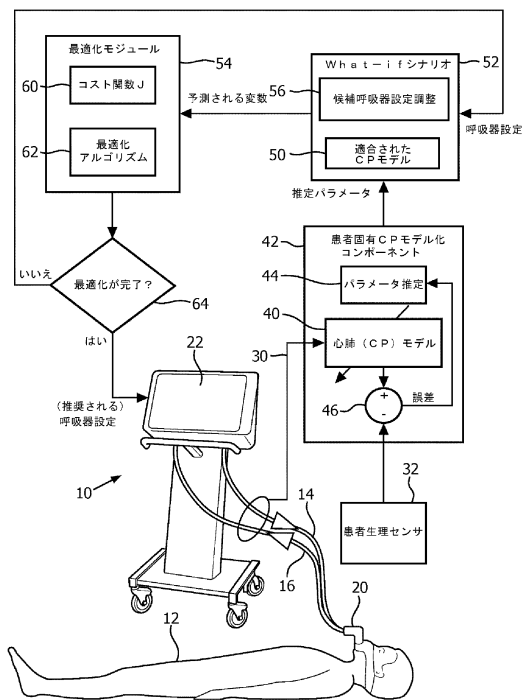


図 1

【 図 2 】

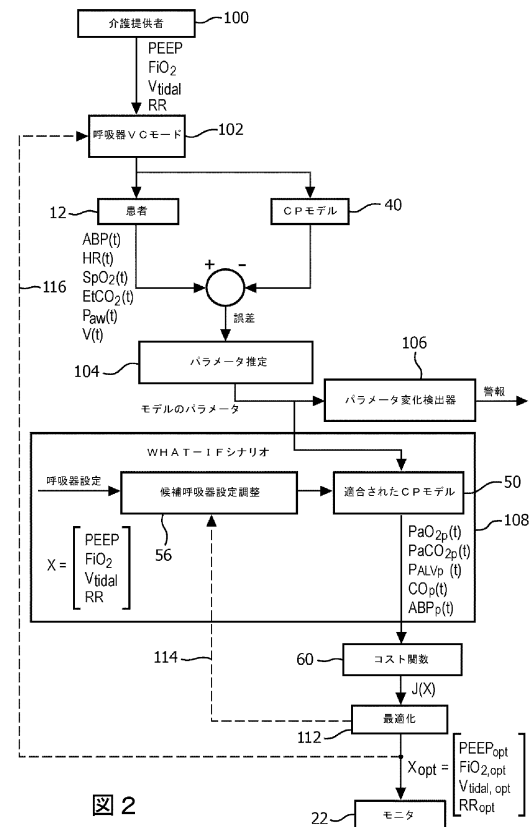


図 2

---

フロントページの続き

- (72)発明者 チバト ニコラス ワディヒ  
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング  
5
- (72)発明者 ブイッザ ロベルト  
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン 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 アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング  
5

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 特表2013-515592(JP, A)  
国際公開第2013/144925(WO, A1)  
特表2008-504068(JP, A)  
米国特許出願公開第2007/0000494(US, A1)  
特表平10-507118(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61M 16/00