

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5228266号  
(P5228266)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月29日(2013.3.29)

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| (51) Int.Cl.             | F I                  |
| A 6 1 B 5/16 (2006.01)   | A 6 1 B 5/16 3 0 0 Z |
| A 6 1 B 5/0205 (2006.01) | A 6 1 B 5/02 C       |
| A 6 1 B 5/08 (2006.01)   | A 6 1 B 5/08         |

請求項の数 27 (全 18 頁)

|               |                               |           |   |
|---------------|-------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2001-563003 (P2001-563003)  | (73) 特許権者 | 502319626<br>イタマール メディカル リミテッド<br>イスラエル, 3088900 カエサレ<br>ア, インダストリアル パーク, ハラ<br>ミシュ ストリート 9 |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年3月1日(2001.3.1)           | (74) 代理人  | 100103816<br>弁理士 風早 信昭  |
| (65) 公表番号     | 特表2003-532456 (P2003-532456A) | (72) 発明者  | ラヴィ, ペレッツ<br>イスラエル, 34981 ハイファ,<br>デニヤ, コスタ リカ ストリート 4                                      |
| (43) 公表日      | 平成15年11月5日(2003.11.5)         | (72) 発明者  | スクナール, ロバート, ピー.<br>イスラエル, 27201 キリヤット<br>ピアリク, ハダフナ ストリート 5                                |
| (86) 国際出願番号   | PCT/IL2001/000199             |           |   |
| (87) 国際公開番号   | W02001/064101                 |           |   |
| (87) 国際公開日    | 平成13年9月7日(2001.9.7)           |           |   |
| 審査請求日         | 平成19年12月25日(2007.12.25)       |           |   |
| 審判番号          | 不服2012-5 (P2012-5/J1)         |           |   |
| 審判請求日         | 平成24年1月4日(2012.1.4)           |           |   |
| (31) 優先権主張番号  | 60/186, 358                   |           |   |
| (32) 優先日      | 平成12年3月2日(2000.3.2)           |           |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |           |   |
| (31) 優先権主張番号  | 60/212, 648                   |           |   |
| (32) 優先日      | 平成12年6月19日(2000.6.19)         |           |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |           | 最終頁に続く  |

(54) 【発明の名称】 末梢血管系を監視することによる、特別な睡眠状態条件の非侵襲的検出方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するのに有用なデータを生じさせる方法であって、以下の操作：

個人の体の末梢体位置における外部表面に外部プローブを取り付け、予め決定されている圧力場 ( p r e s s u r e f i e l d ) を前記末梢体位置の遠位末端部 ( その遠位最極端部を含む ) に加え、前記末梢体位置の内部およびその遠位における静脈鬱血の発生を防ぎ、これによって前記末梢体位置における末梢動脈床容積の変化に対応するプローブからの出力を生じさせることによって、前記末梢体位置において個人の末梢血管床容積 ( b e d v o l u m e ) を監視すること；

個人が睡眠状態にある間に、前記プローブを用いて、前記末梢体位置の監視部位における個人の末梢血管床容積の変化を監視し、前記変化に対応する出力を生じること；および個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するために前記外部プローブの出力を利用すること、

を含み、後者の操作は、前記外部プローブの出力を試験して、予め決められた睡眠状態条件を示すその予め決定されている減衰と、減衰間の予め決定されている時間間隔とを検出することによって行われる方法。

【請求項 2】

個人が睡眠状態にある間、個人の脈拍数の変化も監視され、このような変化は、個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するのに有用なデータを取得する時に、前記検出された

減衰及び時間間隔と共に用いられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記圧力場が、前記監視部位から前記末梢体位置の心臓側までの距離にわたって及ぼされ、そこにおける静脈鬱血の発生を防ぐ、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記外部プローブが、前記末梢体位置における末梢動脈の緊張の変化を測定する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

個人の前記末梢体位置が、個人の指、つま先、または耳たぶである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記外部プローブが、容積測定装置である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記外部プローブが、光学測定装置である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記特別な条件が、睡眠状態中の覚醒であり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

決定するために用いられる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 9】

前記特別な条件が、無呼吸事象であり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記特別な条件が、呼吸低下事象であり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記特別な条件が、UARS（上気道抵抗症候群）事象であり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記特別な条件が、シェーン・ストークス呼吸パターンであり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記特別な条件が、REM（急速眼球運動）であり、少なくともプローブ出力における予め決定されている減衰によって示される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

プローブ出力における減衰間の時間間隔が、周期的脚運動症候群（PLMS）に関連した覚醒と、睡眠中の障害呼吸事象に関連した覚醒とを区別するために用いられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

個人の血液酸素飽和レベルも監視され、個人の特別な睡眠状態条件を決定するために前記外部プローブの出力と共に用いられる出力を生じる、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 16】

個人の口・鼻空気流も監視され、個人の特別な睡眠状態条件を決定するために前記外部プローブの出力と共に用いられる出力を生じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

個人のECG脈拍も監視され、個人の特別な睡眠状態条件および脈拍過渡時間（PTT）を決定するために前記外部プローブの出力と共に用いられる出力を生じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

個人の睡眠状態中の特別な条件の発生の検出のために個人を監視する装置であって、末梢体位置において個人の末梢血管床容積を監視するための、個人の体の末梢体位置に

50

において外部表面に取り付けられる外部プローブと、

前記プローブの出力を処理するためのプロセッサと、  
を備えている装置において、前記外部プローブが、静脈鬱血を低下させ、これによって前記末梢体位置における末梢動脈床容積の変化に対応するプローブからの出力を生じるために、予め決定されている圧力場を前記末梢体位置（その遠位最極端を含む）に加えるための加圧器も含み、前記プロセッサは、予め決められた睡眠状態条件を示す予め決定されている減衰の存在、及び予め決められた睡眠状態条件を示す減衰間の予め決定されている時間間隔の存在について前記出力を試験する装置。

【請求項 19】

個人が睡眠状態にある間に個人の脈拍数の変化も監視され、前記プロセッサは、脈拍数の予め決定された変化の存在、及び前記検出された減衰及び時間間隔の予め決定された変化の存在についても前記出力を試験する、請求項 18 に記載の装置。

10

【請求項 20】

前記プローブがプローブから前記末梢体位置の心臓側までの距離にわたって前記圧力場を及ぼし、そこにおける静脈鬱血の発生を防ぐ、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 21】

前記外部プローブが、前記末梢体位置において末梢動脈の緊張の変化を測定する、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 22】

個人の前記末梢体位置が、個人の指、つま先、および耳たぶである、請求項 18 に記載の装置。

20

【請求項 23】

前記外部プローブが、容積測定装置または容積に関連した指標を生じうる装置である、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 24】

前記外部プローブが、光学測定装置である、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 25】

この装置がさらに、個人の特別な睡眠状態条件を決定するために前記外部プローブ出力と共に前記プロセッサによって用いられる出力を生じるために、個人の血液酸素飽和レベルを監視するための脈拍酸素濃度計も含んでいる、請求項 18 に記載の装置。

30

【請求項 26】

この装置がさらに、個人の特別な睡眠状態条件を決定するために前記外部プローブ出力と共に前記プロセッサによって用いられる出力を生じるために、個人の口 - 鼻空気を監視するための口 - 鼻空気流センサーも含んでいる、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 27】

前記装置がさらに、個人の睡眠 / 覚醒状態を検出するための睡眠 / 覚醒検出器も含んでいる、請求項 18 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

40

この出願は、2000年3月2日に出願された米国仮出願第60/186,358号、および2000年10月16日に出願された米国仮出願第60/240,079号に関連しており、これらの優先日を主張する。これらの記載はどちらも参照してここに組込まれる。

【0002】

発明の属する技術分野および発明の背景

本発明は、個人の末梢血管系を監視することによる、個人における特定の医学的条件、特に特定の睡眠状態条件の非侵襲的検出方法および装置に関する。

【0003】

1998年2月5日に公告された、PCT出願第PCT/IL97/00249号（国

50

際公告番号第WO 98/04182号) ; 1999年12月16日に公告されたPCT / IL99/00292号(第WO 99/63884号) ; 2000年12月14日に公告されたPCT / IL00/00307号(国際公告番号第WO 00/74551号) ; 2001年1月18日に公告されたPCT / IL00/00403号(第WO 01/03569号)は、ここに完全に開示されているかのように、これらすべてが参照してここに組込まれるが、これらは、血圧測定および様々な医学的条件の検出のための非侵人的装置について記載している。これらの医学的条件には、心筋虚血、あるいはいくつかの睡眠状態条件、内皮機能不全(ED)、およびストレス誘発心筋虚血が含まれる。これらの出願に記載されている好ましい実施態様において、記載されている非侵人的装置は、個人の末梢動脈床容積の変化を測定するための容積測定センサーおよび光学センサーを使用して

10

#### 【0004】

本発明は、あるいはいくつかの睡眠状態条件、特に個人における睡眠障害呼吸の検出を目的とする。

#### 【0005】

広い範囲の睡眠障害呼吸は、いくつかの認知された異常な条件を包含する。これらの条件には、睡眠中に繰返し起こる完全な呼吸停止を結果として生じる閉塞性および中枢睡眠無呼吸症候群 ; 一部上気道閉塞および低下した換気を結果として生じる閉塞性呼吸低下 ; およびたとえ空気が正常であるように見えても、微妙な呼吸変化を結果として生じる上気道抵抗症候群(UARS)が含まれる。前記条件はすべて、睡眠の質および日中の機能低下を結果として生じる頻繁な覚醒および睡眠の断片化を生じる。

20

#### 【0006】

研究所ベースの睡眠ポリグラフ評価に用いられる一連の包括的測定を用いた場合でも、UARSの診断は、微妙な呼吸変化を可視的に評点することが難しいので、極端に問題が多い[Guilleminault C、Stoohs R、Clark A、Cetel M、およびMaistros P、「日中の過度の眠気の原因。上気道抵抗症候群(A Cause of Excessive Daytime Sleepiness. The Upper Airway Resistance Syndrome)」、Chest 104:781-787(1993)]。この症候群の適切な診断には、患者の胸郭内圧力を測定するための食道バルーンの挿入が必要である。この技術は、大きい不都合を生じ、十分には許容されない。

30

#### 【0007】

UARSの診断を補助するための可能性のある測定可能なパラメーターは、睡眠中の頻繁な皮質または自律神経覚醒の発生であろう。これは、覚醒を意味するアルファ脳波(EEG)活動のバーストによって、または交感神経の活性化の増加によって注意することができる。しかしながら多くの場合、EEGにおける皮質覚醒の証拠がなく、交感神経活動の増加だけがある。

#### 【0008】

睡眠状態条件を監視するため、および特に覚醒を注意するための、睡眠研究所外で用いることができる単純かつ確固とした方法および装置は、認知不能な疾患状態であろうものの同定における非常に重要な診断ツールであろう。

40

#### 【0009】

##### 本発明の簡単な概要

本発明の1つの側面によれば、個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するのに有用なデータを取得する方法であって、個人の体の末梢体位置における外部表面に外部プローブを取り付け、予め決定されている圧力場(pressure field)を前記末梢体位置の遠位末端部(その遠位最極端部を含む)に加え、前記末梢体位置の内部およびその遠位における静脈鬱血の発生を防ぎ、これによって前記末梢体位置における末梢動脈床容積の変化に対応するプローブからの出力信号を生じさせることによって、前記末梢体位置において個人の末梢血管床容積(bed volume)を監視すること ; 個人が睡眠状

50

態にある間に、前記プローブを用いて、前記末梢体位置の監視部位における個人の末梢血管床容積の変化を監視し、これに対応する出力を生じること；および前記外部プローブの出力にしたがって個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するのに有用なデータを取得すること、を含み、個人の特別な睡眠状態条件の発生を決定するのに有用なデータは、予め決定されている減衰、及び減衰間の予め決定されている時間間隔が前記外部プローブの出力において検出された時に取得される方法が提供される。

#### 【0010】

好ましくは用いられる外部プローブは、個人の末梢血管床容積を監視するため、およびこれらの測定値を、末梢動脈の緊張の変化に転換するための、前記PCT出願に記載されているいくつかの非侵入性指プローブのうちの1つである。特に記載されているものは、個人の指（またはつま先）に取り付けられる容積測定プローブおよび光測定プローブであった。このようなプローブは、特に下記の点に関して、末梢動脈床容積の変化について個人の血管系を監視することにおいて、多くの利点を与えることが発見された。

1) 指の表面に近拡張期圧を加え、これが指の内部の動脈に伝達されることによって、これらは、動脈内部で経壁(transmural)圧力を低下させ、これによって動脈壁から緊張を除き、これらのコンプライアンスを増加して、これらをより自由に動くようにする。

2) このような圧力を与えることによって、これらは指の測定されている部分における静脈血の鬱血を防ぐことができ、これによって静脈膨張およびこの静脈膨張の結果としての可能性のある反射的動脈収縮の発生を避ける。

3) 測定部位に近位の隣接緩衝部位を備えさせることによって、これらは、逆向性静脈圧摂動(perturbation)の効果を減少させることができ、プローブの測定部分における圧力場の有効境界線を伸ばすことができる。

#### 【0011】

前記特許出願に記載されている指プローブの前記特徴は、下記のような指プローブにも存在するが、これらは、このプローブの多くの記載されている使用に対してその性能を増強することが発見された。このようなプローブは、これらの有利な特徴によって依然として好ましいものではあるが、下記本発明はまた、下記の特異的マーカーを検出するための他の末梢血管床容積監視装置を用いることによって実施することができるであろう。末梢血管床容積の変化を監視するための他の種類の装置の例には、下記のもの

#### 【0012】

が含まれる。すなわち、分節プレチスモグラフ、円周方向歪ゲージ装置、光学プレチスモグラフ、ドップラーまたはレーザードップラーセンサー、アイソトープウオッシュアウト装置、熱ウオッシュアウト装置、電磁装置、および血液容積変化に応じて指（またはその他の末梢体部分、例えばつま先、耳たぶ）のジオメトリーの変化によって影響が及ぼされるその他のあらゆる装置である。

#### 【0013】

下記のような本発明にしたがって検出された様々な睡眠状態条件の例には、睡眠状態中の覚醒、無呼吸、呼吸低下、UARS事象、シェーン・ストークス呼吸パターン、周期的脚運動症候群(PLMS)、および急速眼球運動(REM)睡眠状態が含まれる。

本発明のもう1つの側面によれば、個人の睡眠状態中の特別な条件の発生の検出のために個人を監視する装置であって、末梢体位置において個人の末梢血管床容積を監視するための、個人の体の末梢体位置において外部表面に取り付けられる外部プローブと、前記プローブの出力における予め決定されている変化が検出された時、前記予め決定されている睡眠状態条件を示す信号を生じるための信号装置と、を備えている装置において、前記外部プローブが、静脈鬱血を低下させ、これによって前記末梢体位置における末梢動脈床容積の変化に対応するプローブからの出力信号を生じるために、予め決定されている圧力場を前記末梢体位置（その遠位最極端を含む）に加えるための加圧器も含み、前記信号装置は、前記プローブの出力が、予め決定されている減衰、及び減衰間の予め決定されている時間間隔を検出した時、前記特別な睡眠状態条件を示す信号を生じる装置が提供される。

## 【 0 0 1 4 】

記載されている好ましい実施態様におけるその他の特徴によれば、この装置はさらに、個人の睡眠／覚醒状態を検出するための睡眠 - 覚醒検出器；別個の検出器としてつけ加えられてもよく、あるいは末梢容積変化を検出するプローブの中に組込まれていてもよい、個人の血液酸素飽和レベルを監視するための脈拍酸素濃度計；個人の口／鼻空気を監視するための口 - 鼻空気流センサー；および／または患者の ECG のアスペクトを決定することができるようにするための脳波 ( ECG ) 電極双極子を含んでいてもよい。このような検出器は、個人の睡眠状態条件を決定するための、外部プローブ出力および／または睡眠ポリグラフに通常含まれているその他のセンサーを備えた信号装置によって用いられる出力を生じることができる。

10

## 【 0 0 1 5 】

本発明のその他の特徴および利点は、下記説明から明らかになるであろう。

## 【 0 0 1 6 】

図面の簡単な説明

本発明はここで、添付図面を参照して単なる例として記載される。

図 1 は下記のような本発明を実施するために用いることができる、前記 PCT 出願に記載されているような、装置の一形態を例証している。

図 2 は図 1 の装置に用いることができる光学センサーを含む、もう 1 つの指プローブを例証している。

図 3 は個人の睡眠状態中の様々な条件を監視するのに特に有用な、本発明にしたがって構成された全体的装置の一形態を例証する構成図である。

20

図 4 は既知の睡眠ポリグラフ装置への 1 つの入力としての、本発明による指プローブの組込みを例証する構成図である。

図 5 は睡眠覚醒を示している個人の EEG 波形と比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

図 6 は同様に睡眠覚醒を示している、個人の EEG スペクトルと比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

図 7 はシエーン・ストークス呼吸を示している、個人の呼吸パターンと比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

図 8 a および 8 b は、無呼吸事象と睡眠覚醒との両方を示している、個人の他のセンサー波形と比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

30

図 9 はどのようにして指プローブ出力を、鬱血性心不全 ( CHF ) の検出のための既知のデトレンディッド・フラクチュエーション分析 ( DFA ) 方法に用いることができるかを示す散布図である。

図 10 はどのようにして指プローブ出力を、急速眼球運動 ( REM ) 段階睡眠の検出のための既知の DFA 方法に用いることができるかを示す散布図である。

## 【 0 0 1 7 】

好ましい実施態様の説明

図 1 は、一般に 2 として示されている指プローブを含む前記 PCT 出願に記載されている装置に対応する装置を示している。指プローブ 2 は、シンプル形状のエンドキャップ 30 と、一般に 80 として示されている空気系に連結された圧力カフス 40 とを備えており、この圧力カフス 40 自体は、一般に 90 として示されているプロセッシング系に連結されている。空気系 80 は、一般に 85 として示されている空気配管系に連結された圧力源 10 を含んでいる。この配管系は、管 7 a と 44 a とを含んでおり、これらの管は、この圧力源から指プローブ 2 および電子ソレノイドバルブ 12 および 46 に圧力を送り出す。これらのバルブは、あとで記載されるプロセッサ 23 によって制御することができる。

40

## 【 0 0 1 8 】

空気系 80 はさらに、源 10 によって加えられた圧力を監視するための圧力変換器 13 と、指プローブチャンバの中の可変圧力と、バルブ 12 と 46 との間に存在する一定圧力との差を測定する圧力差変換器 14 とを含んでいる。任意には空気管 85 にはさらに、貯

50

蔵器 47、48、および 49 が備えられていてもよい。

【0019】

プロセッシング系 90 は、A/D変換器 22、プロセッサ 23、および一般にモニター 24 とアラーム 25 として示されている監視装置を含んでいる。このプロセッシング系は、操作源 10 とバルブ 12 および 46 のソレノイドを制御する役割を担っており、検出された信号を処理して、解読可能な出力を生じる。

【0020】

診断手順を実施するために、まずバルブ 12 および 46 が開き、指プローブのチャンバ 5 および 43 が排気されて、患者はこのプローブに指を挿入することができるようになる。ついで圧力が、動脈壁から負荷を取除き (unload)、かつ静脈鬱血を防ぐのに十分な圧力まで上げられる。源 10 によって加えられた圧力は、バルブ 12 および 46 の上流の圧力変換器 13 によって測定される。好ましい実施態様において、空気区画室内の圧力は、自動的に 70 mmHg まで上げられる。

10

【0021】

この時点で、バルブ 12 および 46 は閉鎖され、したがって圧力差変換器 14 の右側チャンバの圧力は一定に維持される。他方で、変換器 14 の左側チャンバの圧力は、指プローブ 2 のチャンバ 5 内部の圧力に応じて変わる。特に末梢血管収縮の検出のためには、本発明の装置の目盛り定めは必要でない。それは、この測定値が、テスト中に観察される患者自身のベースライン結果と匹敵しうるからである。

【0022】

動脈血圧脈波による被験者の指の容積の変化は、チャンバ 5 の膨張または収縮、およびチャンバ 5 内の気体圧力の対応する減少または増加を生じる。チャンバ 5 は、その入口 7 および管 7a を介して、空気配管 85 に連結されている。しかしながらバルブ 12 が閉鎖されているので、圧力変化は、圧力差センサー 14 の左側チャンバのみに影響を及ぼす。圧力差センサー 14 は、これらの圧力変化を検出し、これらの圧力変化に対応する出力を生じる。

20

【0023】

図 1 に示されている A/D変換器 22 は、圧力変換器 13 および 14 のアナログ出力を受取り、これらを CPU プロセッサ 23 に導入する前に、これらをデジタル形態に転換する。プロセッサ 23 は、測定された指容積 (または光学密度) を処理して、容積測定値の出力 24a、および / または時間に対する容積測定値の変化の出力 24b を生じる。1 つの測定値あるいは両方の測定値を、モニター 24 に表示し、同時にメモリーに記録することができる。

30

【0024】

表示された出力 24 が、末梢血管収縮を示す、測定された容積の変化を示しているならば、このことは、モニター 24 を見ている観察者が直ちに分かるであろう。

【0025】

信号のピークから谷までの振幅は、動脈脈拍の容積変化に一般に比例し、末梢血管収縮時に減少または減衰する。したがって図 1 のシステムが末梢血管収縮を検出するために用いられる時、観察者は圧力の絶対値に対して、谷からピーク値までの振幅の相対的变化に関心を抱くであろう。

40

【0026】

前記のように、この指プローブは、この装置の近位 (心臓) 側において、エンドキャップ 30 と共軸かつ隣接する環状圧力カフ 40 を含むのが好ましい。この圧力カフの主な目的は、一定圧力場の境界線を感じプローブの境界を越えて伸ばして、エッジ効果を防ぐことである。圧力カフのチャンバ 43 はまた、入口 44 を経た加圧気体で満たされている。しかしながらソレノイドバルブ 46 は、導管 44 を変換器 14 から隔離する。このようにしてカフ 40 は、血圧波に伴う指容積変化の測定部位から、近位 (心臓) 方向にある距離だけ静圧場を伸ばす。環状圧力カフ 40 は、静脈止血帯として作用し、これはシンプル形状のエンドキャップ 30 において生じた圧力場と共に、指の遠位末端部 (特

50

に最も遠位な指骨)における静脈鬱血を防ぐ。これはまた実質的に、制御されていない静脈逆流を防ぐ。さらにこれは、指が心臓レベルにある時、指の遠位末端部における動脈の壁の緊張の負荷を部分的に取除くが、これらを閉塞しない。圧力カフスにおける圧力は感知チャンバ35、36の圧力と異なることもあるが、これを超えるべきではない。

#### 【0027】

図2は、同様に前記PCT出願に記載されている装置を示している。これは、光学密度の変化が直接感知され、測定されて、血圧波に伴う指の変化の測定値を生じるとのこと以外は、図1の装置と類似している。光学感知要素を除いて、図2に例証されている指プローブは、図1に関して上に記載されているのと同様に構成されている。理解を容易にするために、図2における指プローブは一般に102として示されている。一般に図1において上に記載されている要素、特に要素3、3a、3b、4、4b、5、6、および7に対応するその要素は、同じ参照番号で識別されているが、ただし「100」が付け加えられている。すなわち、それぞれ要素103、103a、103b、104、104b、105、106、および107である。図2における光学要素は、光源110、および光受容器111を含んでいる。

#### 【0028】

このようにして、図2に例証されている装置において、チャンバ105は、図1に関して上に記載されているように、予め決定されている固定値まで加圧される。しかしながらこの場合、チャンバ105を画定している管状ダイアフラム104には、一方の側に光源110が備えられ、反対側に光受容器111が備えられており、したがって管状ダイアフラム104内で受取られた指における脈拍の血液容積変化は、光受容器111によって光学密度の変化として検出される。この情報は、導体112を経て増幅器回路113へ送られ、ここでこれは増幅され、濾過され、ついで上に記載されているようにプロセッサ(図1の23)による処理のためにA/D変換器(図1の22)に送られる。

#### 【0029】

図2に例証されている配列において、測定部位、すなわち光源110および光受容器111の位置は、この指の外側末端部の周りに均一に静圧場を加えるプローブ102の剛性ケーシング103の開放末端部のかなり内側にある。したがって環状圧力カフス(図1の40)を含める必要がない。しかしながら光源および光収集器を、プローブ102の剛性ケーシングの開放末端部のより近くに配置することが望ましいならば、環状カフス(図1の圧力カフス40に対応するもの)はまた、図2に例証されているシステムに用いられてもよい。

#### 【0030】

このような装置およびこれらの様々な修正例、並びに様々な医学的状態の診断用装置の使用法のさらなる詳細は、参照してここに組込まれている前記PCT出願に記載されている。

#### 【0031】

前記PCT出願における説明は、主として血圧測定および心筋虚血の検出に集中しているが、本発明の方法および装置は主として、被験者の様々な睡眠条件、特に急速眼球運動(REM)睡眠段階、睡眠覚醒、睡眠無呼吸、睡眠呼吸低下、上気道抵抗、周期的脚運動症候群、シェーン・ストークス呼吸、および鬱血性心不全の監視を目的とする。

#### 【0032】

睡眠の段階付け(staging)、特にREM(急速眼球運動)段階睡眠の決定は、睡眠異常および多くのその他の状態の診断のための非常に重要なツールである。REM睡眠中に、呼吸の制御の変更は、大幅に低下した化学感受性を伴って発生し、その結果として非常に不規則な呼吸パターンおよび血液酸素飽和における最大の低下を生じる。

#### 【0033】

内因性鬱病、統合失調症、不安障害、強迫-強制障害、食事障害を含む多数の感情障害において、並びにナルコレプシー、アルコール中毒、アルツハイマー病、およびインポテンスにおいて、REM潜在性の変化が報告されている。REM潜在性は、これらの状態の

10

20

30

40

50

診断においてのみならず、治療および継続管理にも重要であるが、それは、これが患者の状態の感受性の高い指標であるからである。

【0034】

REM段階睡眠と、指プローブ出力信号の減衰との間に強い関連性が見られた。この減衰は、先行のノンREM期と比べてかなり大きい規模を有していた。プローブ - 出力信号と睡眠体測定(hypnogram)の時間的経過を示す3つの代表例が、第PCT/IL97/00249号の図21において示された。指 - プローブ出力信号の振幅の減衰が、REM睡眠によって誘発されるのではなくて、睡眠段階サイクルの最下点がREM睡眠と一致するようにこのサイクルと同時発生する、進行中のサイクルと関連しているように見えることに注目することが重要である。

10

【0035】

現在、REM段階睡眠は、睡眠ポリグラフィーによって同定されているが、これは非常に高価な装置、患者の多量の計器使用、および専門スタッフが必要である。1つの単純化されたREM検出器は、Hobsonらの米国特許第4,836,219号に開示されている「ナイトキャップ」であり、これは、REM睡眠を検出するための2つのチャンネルの情報、すなわち体の動きと目の動きに依存している。しかしながらこの方法は、患者にとって不快であり、かつ睡眠に有害でありうるかなり多量の計器使用が必要である。もう1つの特許装置(Lavieの米国特許第5,280,791号)は、心拍数変動方法を用いている。しかしながらこの方法は、大変な労力が要る信号分析を必要とし、指プローブの出力信号を利用する方法ほど信頼することができない。

20

【0036】

前記プローブを用いるREM検出は、現存の移動監視装置への非常に有用な付加物になりうるであろう。それは、これが最小限の患者の計器使用で非常に費用効果の高い方法で重要な情報を与えるからである。これは患者自身の家庭における集中的な長期間の継続管理を与えるために用いることができるであろう。このことは、睡眠研究所設定においてはロジスティック的に(logistic)不可能なものであろう。このプローブは、酸素飽和監視および移動無呼吸スクリーニングと組合わせて容易に用いることができるであろう。これは、睡眠研究の主観的オペレーター評価、および研究所ベースの睡眠の段階付けに必要とされる専門的で高価な器具類、例えばEEG、EOG、およびEMG測定に依存する必要を無くすことができるであろう。

30

【0037】

図3は、これらのテストを実施するために用いることができる組立ての一例を例証している。この例証されている組立てにおいて、指プローブ202(例えば図1または図2において上に記載されている構成のもの)は、アナログ - デジタル変換器203を介して、プロセッサ204に1つの入力を供給する。プロセッサ204は、下記のものからの追加入力を含んでいる。すなわち、血液の酸素飽和レベルを測定する脈拍酸素濃度計205から；睡眠 - 覚醒検出器として用いられる活動記録装置206から；および睡眠中の患者の鼻 - 口空気流を測定する鼻 - 口空気流センサー207、例えばサーミスターから；および患者のECGを記録するための少なくとも1つの単一心電図電極双極子からである。

40

【0038】

前記入力は、モニター208、信号および/またはアラーム装置209、保存装置210、後処理装置211への出力を生じるプロセッサ204によって処理される。

【0039】

図4は、通常の睡眠ポリグラフ300を含むもう1つの組立てを例証している。これは、このような装置に通常供給されるその他の入力303と共に、指プローブ302からの出力をこれらの入力の1つとして含んでいる。

【0040】

選りすぐりの睡眠研究所における高度に制御された多くの睡眠研究の間、睡眠中の覚醒を意味するアルファ波脳波活動の出現と、指プローブ信号の減衰との間に、非常に強い関連性があることも発見された。この減衰は、実質的な規模を有しており、これら2つの現

50

象間に一貫した時間遅延を伴うアルファ波活動の出現と密接に結びついていた。

【 0 0 4 1 】

指プローブ信号およびこのようなアルファ波活動を伴った患者の E E G 信号の時間的経過を示す代表例が、図 5 に示されている。これは、一連の K - アルファ事象の圧縮された記録を例証している。これらは典型的な微小覚醒であり、それぞれが、アルファ E E G 活動の尾状部 ( t a i l ) との K 複合体から成っている。これらの事象は、上気道抵抗症候群 ( U A R S ) の顕著な特徴であり、したがって U A R S を検出するために用いることができる。

【 0 0 4 2 】

指プローブ信号振幅の最大の減衰は常に、アルファ波の出現後に発生したことに注目することが重要である。したがってこの指プローブ信号も、U A R S を検出するために用いることができる。

10

【 0 0 4 3 】

E E G 信号のスペクトルに、同じ強力な時間的リンケージがはっきりと見られるが、これもまたアルファ活動のマーカーとしてみなすことができる。これは図 6 に示されており、この図において、上部波形は、指プローブ出力信号エンベロープであり、下部波形は、睡眠中の個人の E E G スペクトルである。

【 0 0 4 4 】

アルファ活動と指プローブ出力との間の経時的な非常に一貫したリンケージに加えて、指プローブ出力の減衰が、ピークアルファ活動の数ミリ秒後、その最下点 ( 谷 ) に達することが分かった。このようにして、アルファ活動は、最下点減衰を先導する。この遅延は、非常に多数の患者および正常な人に一貫して見られ、したがってこれもまた、U A R S を示すものとして用いることができる。

20

【 0 0 4 5 】

診断的有意性のもう 1 つの発見は、周期的脚運動症候群 ( P L M S ) に関連した覚醒と、睡眠中の障害呼吸事象に関連した覚醒とを、プローブ信号減衰事象間の時間間隔に基づいて区別することができるということである。例えば P L M S におけるプローブ信号減衰事象間の平均時間間隔は、24 . 8 秒であり、一方、呼吸低下に関連した呼吸関連減衰事象は、34 . 1 秒の平均間隔を有していた。減衰間の間隔に基づいた場合、約 85 % という非常に高い程度の感受性で、非呼吸関連事象と呼吸関連事象とを区別することができる。

30

【 0 0 4 6 】

指プローブによる短時間の覚醒の検出は、現存の移動監視装置への非常に有用な付加物になりうるであろうが、それは、これが、最小限の患者の計器使用で費用効果の高い方法で重要な情報を与えるからである。さらには現存の睡眠研究所の記録に指プローブ信号を加えることによって、短時間の覚醒の迅速な同定を補助することができる。このようなプローブはまた、睡眠研究所の設定ではロジスティック的に不可能であろうような、患者自身の家庭における集中的な長期間の継続管理を与えるために、並びに治療の有効性を評価する手段として用いることができるであろう。

【 0 0 4 7 】

40

図 3 または 4 に例証されているように、睡眠ポリグラフ装置への入力を与えるためのプローブを付け加えることによって、このプローブを、無呼吸スクリーニングに現在用いられている呼吸指標、例えば口 - 鼻空気流および脈拍酸素濃度計と組合わせて容易に用いることができる。このような装置によって、閉塞的睡眠障害呼吸、あるいは非閉塞的睡眠障害呼吸障害に関連した覚醒、あるいは周期的脚運動症候群 ( P L M S ) において発生する覚醒のような睡眠からの覚醒の間の示差診断をよりよく行なうことができる。一般的に言えば、このようなプローブによって、U A R S、および覚醒を伴うその他の呼吸および非呼吸状態が、睡眠研究所の環境下、並びに現代の睡眠無呼吸移動スクリーニング方法がこの条件を検出することができないであろうような環境下の両方において、同定可能になる。同様に、E E G ベースの通常の覚醒評点は、非皮質覚醒に対して不感受性であり、評

50

点間および評点内での変動が大きい。睡眠ポリグラフィーに対する信号に対して示唆された追加信号の分析は、このような変動性を伴わずに容易に自動的に行なうことができ、既に記載されているように、非皮質指標を有する覚醒の検出を加えることができる。

【0048】

前記睡眠関連呼吸障害に加えて、本質的には閉塞性でなく、実際には睡眠中の呼吸の異常な中枢神経系の制御に関連している異なった種類の呼吸障害が存在する。プローブ出力とアルファ波間の相関係、並びにプローブ出力と酸素飽和の変動との間の相関係は、無呼吸の種類、並びに関連する血行力学的変化についての重要な情報を与えうる。

【0049】

例えば「シェーン・ストークス呼吸」として知られている特徴的な断続呼吸パターンは、進行した鬱血性心不全を患っている患者に発生する。この状態において、患者の呼吸は、クレッシェンドとデクレッシェンドの交互呼吸パターンから成っているという点において顕著である。この呼吸パターンの存在は、記載されている指プローブによって検出することができる。それは、指 - プローブ信号の振幅において周期的呼吸と周期的変化との間に、顕著な一致が見られたからである。これの一例は図7に示されている。

【0050】

プローブ出力信号、および血液の酸素飽和レベルがこの状態で考察される時、プローブの出力信号の最下点が、血液酸素飽和レベルの最下点と一致するような個人もあるが、一方、これがピーク値と一致するような個人もある。これらの差は、蓄積する呼吸負荷 (respiratory debt) に応じた交感神経活動の周期的活性化に関連しうる。プローブ出力信号は、ある場合には呼吸クレッシェンド相の開始の時に減衰を開始し、一方、またある場合には、プローブ出力信号は、おそらくは換気の改良での心臓機能の改良に関連した、クレッシェンド呼吸相の開始と共に振幅の増加を開始するだけであることもある。

【0051】

プローブ出力信号はまた、主として障害呼吸の1つの状態であるものへの循環器応答に基づいた睡眠における障害呼吸を検出する上で非常に効果的であることも発見された。例えば無呼吸は短時間の覚醒となって終了することが知られており、これは頻脈および交感活性化を示唆する血圧の上昇を伴う (Morgan, Crabtree, Puleoら、1996; PitsonおよびStradling, 1998)。

【0052】

このようにして病状の最も悪化した睡眠無呼吸症候群の患者において脈波を監視するためのプローブの使用によって、無呼吸の終了は、脈波振幅の顕著な減衰、および通常は脈拍数の増加の証拠を伴っていることが明らかになった。これらの減衰は、再呼吸相と一致し、関連する脳波の覚醒活動との一定の相関係を維持した。最大の血管収縮は、覚醒の最初の徴候に対して約7秒だけ遅延することが分かった

【0053】

ひどい睡眠無呼吸症候群の患者の約10%において、睡眠中に脈波を監視するための指プローブの使用は、異なる臨床像を明らかにした。プローブ出力における覚醒関連減衰に加えて、これらの患者においては、プローブ出力は同様に、無呼吸の当初段階中に大幅に減衰した。

【0054】

これは図8aおよび8bに例が示されているが、これらの図は、各無呼吸が1つの減衰ではなく2つの減衰を伴っていることを示している。第一減衰は、無呼吸の開始を伴っており、第二の減衰は、無呼吸の最後に覚醒応答を伴っていた。

【0055】

図8aにおいて、大きい矢印は、無呼吸期間を伴うプローブ信号減衰の期間を示している。小さい方の矢印は、短時間の覚醒を伴うプローブ振幅における減衰を示している。これらはまた、空気流の再生および脈拍数の増加も伴っている。これは図8bのECG記録にはっきりと見ることができる。この図において、個々のECG信号間の距離は顕

10

20

30

40

50

著に、より小さい。脈拍数の同様な変化が、プローブ信号にも見られる。

【 0 0 5 6 】

図 8 b において、プローブ減衰は、無呼吸の終了時、並びに図 8 a においてのような無呼吸の 3 つの期間の各々の間に発生することが観察される。1 つのこのような無呼吸の間に、動脈血圧の明確な低下が見られた (黒で示されている区域)。

【 0 0 5 7 】

プローブ信号の減衰が、無呼吸の終了時、短時間の覚醒中に発生する時 (グレーの区域)、脈拍数の増加および血圧の大きい上昇も発生することがはっきりと分かる。このような時点でのプローブ信号の減衰は、血管抵抗の増加を反映し、これは血圧の上昇を伴う。

10

【 0 0 5 8 】

血圧、血管抵抗、および心拍出量の関係を、オームの方程式におけるそれぞれ電圧、抵抗、および電流と類似しているものとみなすことができる。したがって心拍出量は、血圧と血管抵抗との比に比例する。したがってプローブ信号の減衰において示されているような血圧の増加および血管抵抗の増加は、心拍出量における変化がみられない時に発生しうるのである。

【 0 0 5 9 】

この状況に対して、血圧の増加を伴わないプローブ信号の減少は、心拍出量の低下を示すであろう。血圧低下を伴うプローブ信号の低下は (図 8 b に見られるように)、心拍出量におけるさらに大きい実質的減少を反映するであろう。

20

【 0 0 6 0 】

プローブ振幅の変化が、体温調節作用またはその他の局所的調節作用と関連するであろうということは、ありそうにない。それは、これらの持続期間および反復性が、無呼吸サイクルとマッチしているからである。ECG 特徴、例えばQRS複合体またはR波の出現と、脈波の特徴、例えば上昇運動のピークまたは開始との間の時間間隔を、血圧の代用物であると知られている脈拍過渡時間 (PTT) の指標として用いることができる。プローブ信号減衰のエピソードの間の PTT と介在期間とを比較することによって、血圧の上昇を伴う減衰エピソードと、血圧の上昇を伴わない減衰エピソードとを区別することが可能であろう。

【 0 0 6 1 】

デトレンドッド・フラクチュエーション分析 (Detrended Fluctuation Analysis) (DFA) 方法は、ECG 心拍数脈拍についての、脈拍から脈拍 (beat-beat) までの変動を特徴決定するための既知の方法である (Peng C-K, Hausdorff JM, Goldberger AL, 「神経制御におけるフラクタルメカニズム: 健康および病気におけるヒトの心拍および歩行の動力学 (Fractal mechanisms in neural control: Human heartbeats and gait dynamics in health and disease)」; Walleczek J, ed. 「非線状動力学、自主的組織化、および生物医学 (Nonlinear Dynamics, Self-Organization, and Biomedicine)」, Cambridge: Cambridge University Press, 1999)。このDNA方法は、ほかの文献にも記載されている (C.-K. Peng, S.V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H.E. Stanley, および A.L. Goldberger, Phys. Rev. E 49, 1685 (1994))。この方法によって与えられたアルファ値は、変動性に関連した指標を表わしている。

30

【 0 0 6 2 】

前記指プローブによって出力された信号に DFA 方法を適用することによって、脈動から脈動までの脈波振幅における変動および脈拍期間のどちらも、CHF の検出に用いることができること (DFA 方法の結果であるスケーリングアルファベキ指数アルファ (scaling alpha exponent alpha) を用いて)、および診断成績

40

50

は、時系列の振幅および期間の両方に適用される両方のDFA結果を用いた時に改良することができることが証明された。

【0063】

図9は、CHF患者(星印)および正常な被験者(丸印)について振幅のアルファ値に対してプロットされた脈動間の期間(脈拍数PR)のアルファ値を示す散布図である。CHFと正常集団との分離は、両方の値が考慮される時に増強されることが分かる。

【0064】

64人の被験者(30人の正常な人、34人のCHF患者)がこの研究に参加した。CHF患者の検出方法の範囲作業点(range working points)における感受性および特異性を規定する受容者操作特徴(receiver operating characteristics)についての曲線値下の区域が、下記表1に挙げられている。同様に対応p値も挙げられてる。

【0065】

【表1】

表1

| 振幅 (Amp) のみ | 脈拍数 (PR) のみ | 振幅と脈拍数の両方                               |
|-------------|-------------|---|
| 0.93        | 0.89        | 0.94                                    |
| $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p_{PR} = 0.155$ ;<br>$p_{Amp} = 0.003$ |

【0066】

DFAはまた以前に、ECG記録においてREM検出にも用いられていた(Bunde A., Havlin S., Kantelhardt J.W., Penzel T., Peter J.-H. Peter, および Voigt K. 「睡眠中の心拍数変動における相関部位および非相関部位 (Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep)」、Physical Rev Lett 2000、Oct . 23 ; 85 ( 17 ) 3736 - 9 ) 。

【0067】

指プローブによって出力された信号にDFA方法を適用することによって、脈動から脈動までの脈波振幅における変動、あるいは脈拍期間を、DFA方法の結果である、スケーリング指数(アルファ)を用いて急速眼球運動(REM)の検出に用いることができることが証明された。同様に、診断成績は、時系列のプローブ出力振幅(アルファAmp)および期間(アルファPR)からの両方のDFA結果の組合わされた結果を用いる時に改良することができることが証明された。

【0068】

25人の被験者がこの研究に参加した。各被験者の場合、最後のREMおよび最後のNREM区分(少なくとも15分のもの)が分析された。

【0069】

各テストについてのROC区域およびp-値が、下記表2に挙げられている。

【0070】

【表 2】

表 2

| 振幅 (Amp) のみ | 脈拍数 (PR) のみ | 振幅と脈拍数の両方                     |
|-------------|-------------|-------------------------------|
| 0.89        | 0.90        | 0.94                          |
| $p=0.001$   | $p<0.001$   | $PPR=0.004$ ;<br>$pAmp=0.008$ |

10

## 【0071】

図10は、N(ノンREM)およびO(REM)グループについてのアルファAmpに対してプロットされたアルファPRを示す散布図である。脈拍数アルファ値と、振幅アルファ値との両方の組み合わせ使用の結果、どちらかの値単独によって与えられたものよりも、REM睡眠段階とノンREM睡眠段階との間のより良い分離を生じることが明白である。

## 【0072】

既に指摘されているように、末梢動脈の緊張の変化として解釈される、末梢動脈床容積の変化を測定する図1および2の指プローブは、本発明にしたがって様々な睡眠状態条件を検出する上で最良の結果を生じることが発見された。しかしながら、記載されている様々な睡眠状態条件の検出はまた、個人、例えば既にテストされている人々の末梢血管床容積、特に末梢動脈床容積を測定する他の非侵入性プローブの使用によっても実施することができること、および本発明のその他の多くの変形、修正、および使用を実施することができることが分かるであろう。

20

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明を実施するために用いることができる装置の一形態を例証している。

【図2】 図1の装置に用いることができる光学センサーを含む、もう1つの指プローブを例証している。

【図3】 個人の睡眠状態中の様々な条件を監視するのに特に有用な、本発明にしたがって構成された全体的装置の一形態を例証する構成図である。

30

【図4】 既知の睡眠ポリグラフ装置への1つの入力としての、本発明による指プローブの組み込みを例証する構成図である。

【図5】 睡眠覚醒を示している個人のEEG波形と比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

【図6】 睡眠覚醒を示している、個人のEEGスペクトルと比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

【図7】 シェーン・ストークス呼吸を示している、個人の呼吸パターンと比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

【図8】 図8aおよび8bは、無呼吸事象と睡眠覚醒との両方を示している、個人の他のセンサー波形と比べた、睡眠中の個人の指プローブ出力波形を例証している。

40

【図9】 どのようにして指プローブ出力を、鬱血性心不全(CHF)の検出のための既知のデトレンディッド・フラクチュエーション分析(DFA)方法に用いることができるかを示す散布図である。

【図10】 どのようにして指プローブ出力を、急速眼球運動(REM)段階睡眠の検出のための既知のDFA方法に用いることができるかを示す分散図である。



【 図 6 】

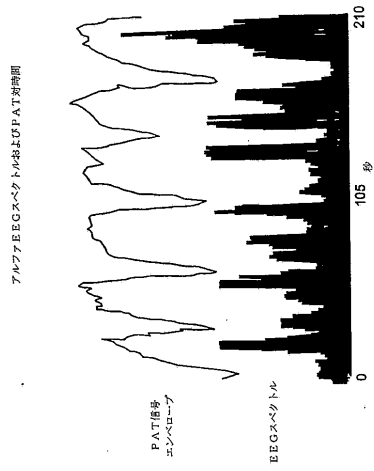


Fig. 6

【 図 7 】

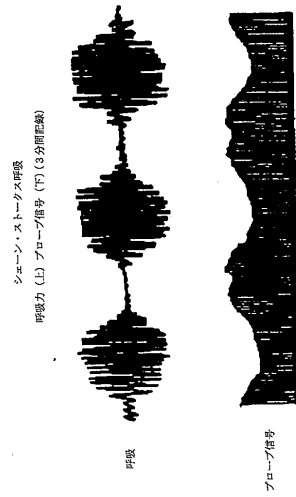


Fig. 7

【 図 8 】

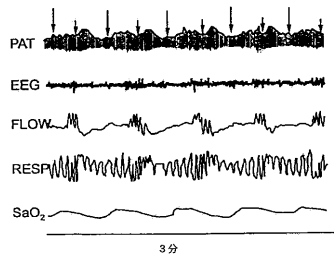


Fig. 8a

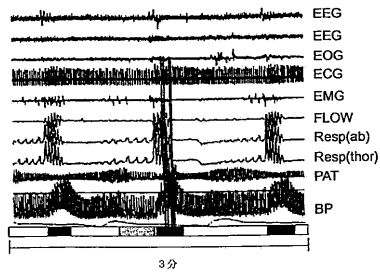


Fig. 8b

【 図 9 】

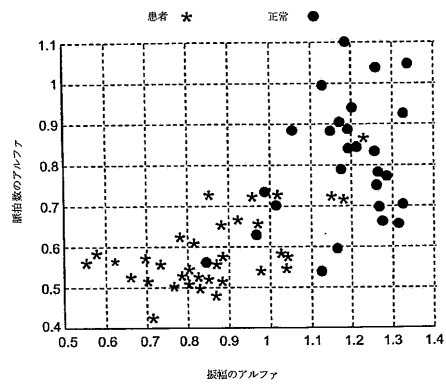


Fig. 9

【 10 】

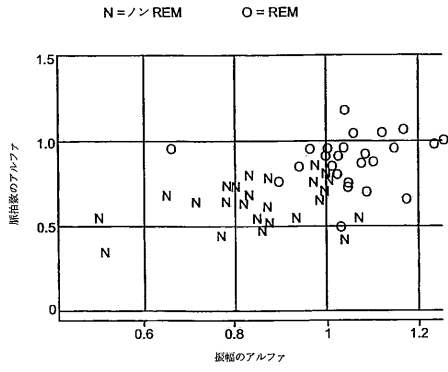


Fig. 10

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/240,079

(32)優先日 平成12年10月16日(2000.10.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シェフィー, ヤコブ

イスラエル, 34401 ハイファ, レイチェル ストリート 16

合議体

審判長 岡田 孝博

審判官 福田 聡

審判官 三崎 仁

(56)参考文献 国際公開第98/04182(WO, A2)

特許第3971457(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B5/02-5/03

A61B5/08

A61B5/16