

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7285843号  
(P7285843)

(45)発行日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(24)登録日 令和5年5月25日(2023.5.25)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 B 5/022(2006.01)	A 6 1 B 5/022 4 0 0 F
	A 6 1 B 5/022 4 0 0 L
	A 6 1 B 5/022 Z D M

請求項の数 27 (全30頁)

(21)出願番号	特願2020-534347(P2020-534347)	(73)特許権者	504006434
(86)(22)出願日	平成30年12月21日(2018.12.21)		アシスタンス パブリック - ホピトール デ
(65)公表番号	特表2021-507758(P2021-507758		パリ
	A)		フランス共和国 パリ 7 5 0 1 2 プー
(43)公表日	令和3年2月25日(2021.2.25)		ルパール ディデュロ 5 5
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/086748	(74)代理人	100102978
(87)国際公開番号	WO2019/122406		弁理士 清水 初志
(87)国際公開日	令和1年6月27日(2019.6.27)	(74)代理人	100102118
審査請求日	令和3年12月21日(2021.12.21)		弁理士 春名 雅夫
(31)優先権主張番号	1762978	(74)代理人	100160923
(32)優先日	平成29年12月22日(2017.12.22)		弁理士 山口 裕孝
(33)優先権主張国・地域又は機関	フランス(FR)	(74)代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
(31)優先権主張番号	1763405	(74)代理人	100142929
(32)優先日	平成29年12月29日(2017.12.29)		弁理士 井上 隆一
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 平均動脈圧を測定するためのシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の平均動脈圧を連続的に評価するためデバイスであって、  
平均動脈圧測定データを受信する手段、  
プレチスモグラフィー信号を受信し、かつ、プレチスモグラフィー信号から連続的にパラ  
メーターVpを計算する、手段、  
平均動脈圧の各実測について以下のaおよびbから係数Calibを計算する計算手段、  
a. 時間t0で測定された平均動脈圧の値、および、  
b. 前記患者において時間t0で測定された前記パラメーターVpの値である、値Vp0、  
t0の後の時間tでの前記患者の平均動脈圧の推定値(MAPest)を、式  $MAPest = Calib \times Vpt$  により計算する、  
計算手段であって、式中、Vptは、時間tで得られたパラメーターVpの値であり、パラメーターVpは重複波高さである、  
計算手段、ならびに、  
各時間tの計算平均動脈圧を提示する手段、  
を含む、デバイス。

【請求項2】

パラメーターの値Vptが、指または耳たぶから取られたフォトプレチスモグラフィーにより得られていることを特徴とする、請求項1記載のデバイス。

【請求項3】

灌流指標の値、灌流指標の逆数の値、または灌流指標の逆数+1の対数の値も計算されることを特徴とする、請求項1または2記載のデバイス。

## 【請求項4】

使用される値Vptが、所定の時間にわたって測定された複数の値から平均された値であることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項記載のデバイス。

## 【請求項5】

新たな動脈圧値を測定しかつパラメータVpの新たな値を測定することにより、値Calibが、時々、一定の間隔で再計算されること、および

その後はこの新たな値Calibが使用されることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項記載のデバイス。

## 【請求項6】

t0の後のある時間tでのいくつかのMAPest値を、式  $MAPest = Calib \times Vpt$ により計算する、計算手段であって、式中、Vptは、時間tで得られたパラメータVpの値であり、パラメータVpは重複波高さ以外のパラメータである、計算手段、および、値MAPestfinalを、

i. 時間tについて計算した、いくつかのMAPest値と、

ii. 時間tの前に計算された、1つまたは複数のMAPestfinal値を考慮に入れて統計学的推定により計算する、計算手段をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項記載のデバイス。

## 【請求項7】

値MAPestfinalが、離散的コンテキストのカルマンフィルタリングにより計算されることを特徴とする、請求項6記載のデバイス。

## 【請求項8】

計算平均動脈圧が所定の値を下回った場合に警告する手段、  
計算平均動脈圧が所定の値を下回った場合に、平均動脈圧の測定のためにデバイスを自動的に作動させる手段、および、  
計算または推定平均動脈圧が所定の値を下回った場合に、昇圧剤の用量を自動的に投与する手段  
の少なくとも1つをさらに含む、請求項1～7のいずれか一項記載のデバイス。

## 【請求項9】

重複波高さが以下によって計算されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか一項記載のデバイス：

プレチスモグラフィ信号の二次導関数を計算することにより脈波のフットを決定することであって、脈波のフットは、脈波の立ち上がりエッジのこの二次導関数の最大に対応する、脈波のフットを決定すること、

脈波のフットの次に、脈波のピークを決定することであって、

信号を20 msから100 msのいくつかの時間ウィンドウに分割すること、および

各時間ウィンドウの最大値を見ることであって、ある時間ウィンドウで見つかった最大値Vに対応し、次の時間ウィンドウの最大値はこの値Vよりも小さい、ローカル最大値が、脈波最大に対応する、各時間ウィンドウの最大値を見ること、

によって脈波のピークを決定すること、

重複波高さを決定することであって、

脈波最大後の信号の二次導関数を得ること、

この脈波ピーク後、信号を50 msから300 msの間の所定の時間ウィンドウに分割すること、

各時間ウィンドウにおける信号の二次導関数のローカル最大を検索して、この信号の二次導関数のローカル最大が存在する時間ウィンドウである関心対象の面積を決定すること、

この関心対象の面積における信号の一次導関数の絶対最小値を検索することであって、重複波に対応するポイントは、一次導関数の絶対最小値に達したポイントに対応する、関心対象の面積を決定すること、

このポイントで重複波を測定すること

によって重複波高さを決定すること。

10

20

30

40

50

## 【請求項 10】

プレチスモグラフィ信号から連続的に計算されるパラメーターの値 $V_p$ に基づき、患者の平均動脈圧を連続的に評価するためのコンピューターによって実行される方法であって、  
I. 較正值Calibを、

a. 時間 $t_0$ で測定された平均動脈圧の値と、

b. 前記患者において時間 $t_0$ で測定された、前記パラメーター $V_p$ の値である、値 $V_{p0}$ とから計算する段階、

II.  $t_0$ の後の時間 $t$ での前記患者の動脈圧の推定値 $MAP_{est}$ を、式  $MAP_{est} = Calib \times V_{pt}$  により計算する段階であって、式中、 $V_{pt}$ は、時間 $t$ で得られたパラメーター $V_p$ の値であり、パラメーターの値 $V_{pt}$ は重複波高さである、段階を含む、方法。

10

## 【請求項 11】

パラメーターの値 $V_{pt}$ が、指または耳たぶから取られたフォトプレチスモグラフィにより得られていることを特徴とする、請求項10記載のコンピューターによって実行される方法。

## 【請求項 12】

灌流指標の値、灌流指標の逆数の値、または灌流指標の逆数+1の対数の値も計算されることを特徴とする、請求項10または11記載のコンピューターによって実行される方法。

## 【請求項 13】

使用される値 $V_{pt}$ が、所定の時間にわたって測定された複数の値から平均された値であることを特徴とする、請求項10～12のいずれか一項記載のコンピューターによって実行される方法。

20

## 【請求項 14】

新たな動脈圧値を測定しかつパラメーター $V_p$ の新たな値を測定することにより、値Calibが、時々、一定の間隔で再計算されること、および

その後はこの新たな値Calibが使用されることを特徴とする、請求項10～13のいずれか一項記載のコンピューターによって実行される方法。

## 【請求項 15】

患者の平均動脈圧を連続的に査定するための、請求項10～14のいずれか一項記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法であって、

a.  $t_0$ の後のある時間 $t$ でのいくつかの $MAP_{est}$ 値が、式  $MAP_{est} = Calib \times V_{pt}$  によりさらに計算されることであって、式中、 $V_{pt}$ は、時間 $t$ で得られたパラメーター $V_p$ の値であり、パラメーター $V_p$ は重複波高さ以外のパラメーターである、計算されること、

30

b. 値 $MAP_{estfinal}$ が、

i. 時間 $t$ について計算した、いくつかの $MAP_{est}$ 値と、

ii. 時間 $t$ の前に計算された、1つまたは複数の $MAP_{estfinal}$ 値を考慮に入れて統計学的推定により計算されること

を特徴とする、方法。

## 【請求項 16】

値 $MAP_{estfinal}$ が、離散的コンテキストのカルマンフィルタリングにより計算されることを特徴とする、請求項15記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

40

## 【請求項 17】

患者の全身麻酔の間中、実行されることを特徴とする、請求項10～16のいずれか一項記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

## 【請求項 18】

請求項10～17のいずれか一項記載の方法の実施、および

値 $MAP_{est}$ が所定の閾値を下回ると、信号を発する段階

を含む、患者の低血圧状態を警告するコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

50

## 【請求項 19】

MAPestが所定の値を下回ったときに、昇圧剤の用量を自動的に投与するための手段を実行する段階をさらに含む、請求項10～18のいずれか一項記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

## 【請求項 20】

重複波高さが以下によって計算される、請求項10～19のいずれか一項記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法：

プレチスモグラフィー信号の二次導関数を計算することにより脈波のフットを決定することであって、脈波のフットは、脈波の立ち上がりエッジのこの二次導関数の最大に対応する、脈波のフットを決定すること、

脈波のフットの次に、脈波のピークを決定することであって、

信号を20 msから100 msのいくつかの時間ウインドウに分割すること、および

各時間ウインドウの最大値を見ることであって、ある時間ウインドウで見つかった最大値Vに対応し、次の時間ウインドウの最大値はこの値Vよりも小さい、ローカル最大値が、脈波最大に対応する、各時間ウインドウの最大値を見ること、

によって脈波のピークを決定すること、

重複波高さを決定することであって、

脈波最大後の信号の二次導関数を得ること、

この脈波ピーク後、信号を50 msから300 msの間の所定の時間ウインドウに分割すること、

各時間ウインドウにおける信号の二次導関数のローカル最大を検索して、この信号の二次導関数のローカル最大が存在する時間ウインドウである関心対象の面積を決定すること、

この関心対象の面積における信号の一次導関数の絶対最小値を検索することであって、

重複波に対応するポイントは、一次導関数の絶対最小値に達したポイントに対応する、関心対象の面積を決定すること、

このポイントで重複波を測定すること

によって重複波高さを決定すること。

## 【請求項 21】

コンピューター可読媒体に記録されたプログラムコード命令を含むためのコンピューター製品/プログラムであって、該プログラムがコンピューターで実行されると、請求項10～20のいずれか一項記載の方法の段階が実行される、コンピューター製品/プログラム。

## 【請求項 22】

請求項10～20のいずれか一項記載の方法の段階を実施するためのプログラムコード命令を含むコンピュータープログラムが記録されている、コンピューター可読記録媒体。

## 【請求項 23】

前記信号をいくつかの時間ウインドウに分割することによって、前記脈波の前記フットの次に、前記脈波のピークが決定され、前記時間ウインドウが50 msである、請求項9記載のデバイス。

## 【請求項 24】

脈波最大後の信号の前記二次導関数を得ることによって、前記重複波高さが決定され、脈波ピーク後、前記信号を150 msである所定の時間ウインドウに分割する、請求項9記載のデバイス。

## 【請求項 25】

前記信号をいくつかの時間ウインドウに分割することによって、前記脈波の前記フットの次に、前記脈波の前記ピークが決定され、前記時間ウインドウが50 msである、請求項20記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

## 【請求項 26】

脈波最大後の信号の前記二次導関数を得ることによって、前記重複波高さが決定され、脈波ピーク後、前記信号を150 msである所定の時間ウインドウに分割する、請求項20記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 27】

前記信号が、画像信号または可聴信号またはこれらの信号の組み合わせである、請求項18記載のコンピューターによって実行されるエクスピボの方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、麻酔の分野に関し、より具体的には、麻酔中、特に麻酔の導入期の間、特に患者の全身状態を監視するのに用いることができる、新規の手技および新規のアルゴリズムに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 先行技術

麻酔士・蘇生器の役割は、全身麻酔中、この麻酔の持続時間の全体にわたり、特に意識消失を誘発するための高用量の麻酔剤の使用がたいてい低い動脈圧をもたらす重大な期間である導入期の間、患者の主要な生命機能を見守り確実に制御することである。

## 【0003】

この血圧低下をもたらすのは、催眠薬およびモルヒネ様作用薬が血管を拡張させる直接的な周辺効果と、動脈圧制御中枢の中心的麻酔効果との相互作用である。実際、動脈圧（AP）は、精巧に調節される生理パラメーターであり、複雑な反射システムにより補償されている。全身麻酔中は、こうしたシステムのすべてが麻酔深度に比例して全般的に阻害される。血圧低下に伴うリスクは実証されているが、1つまたは複数の器官の灌流に影響する閾値は、機構、随伴する異常（CF、心拍出、および酸素運搬）、および患者の特定の状況によって変わるようである。

## 【0004】

諸器官の灌流における平均動脈圧の主な役割は、それが低下すると、特に低灌流の影響を最も受けやすい器官（脳、心臓、消化管、および腎臓）を不全のリスクにさらす。

## 【0005】

臨床の現場では、バイタルリスクの軽減および術後期の改善のために、手術中の動脈性低血圧を防止し、平均動脈圧を当初の平均動脈圧、すなわち麻酔前に近いものに維持することが広く実践されている。また、全身麻酔中は、平均動脈圧の何らかの潜在的に有害な変動をなるべく早く補正するために、血管作動剤、特にフェニレフリン、エフェドリン、およびノルエピネフリンが用いられる。

## 【0006】

3種類の動脈圧がよく測定され得、収縮期動脈圧（SAP）および拡張期動脈圧（DAP）は、アームカフおよび聴診器を用いて、医師が脈の開始および消失を聞きながら、測定される。これらの圧は、それぞれ、1心周期の間の最大収縮期圧および最小拡張期圧を表す。平均動脈圧（MAP）は、血圧計で測定され、器官の灌流圧の目安となる。

## 【0007】

該血圧計（または電子式エレクトロカルディオスコープ・テンシオメーター）では、聴診法または触診法の原理を使わず、オシロメトリック測定法を用いる。患者の前腕に装着されたスリーブが自動的にしぼむと、デバイスがオシレーションを記録する。これらのオシレーションは、実際の収縮期値よりも前に開始し、実際の拡張期値の後で終了する。オシレーションの最大値は、平均動脈圧を表す（図1）。このMAP値およびメーカーが開発したアルゴリズムから、SAPおよびDAPが計算される。これは、麻酔士が手術室で使用するデバイスである。

## 【0008】

平均動脈圧は、収縮期および拡張期の動脈圧から、式  $MAP = 2/3 DAP + 1/3 SAP$  により推定することができる。しかしこの式は、当技術分野で論じられる一推定に過ぎず、他の式も開発されている（特に、Razminia et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2004 Dec;63(4):419-25（非特許文献1）を参照）。Research Gate上の応答のなかで、Gi

10

20

30

40

50

anni Losano (トリノ大学) は、平均動脈圧の定義 (1心周期全体のすべての動脈圧値の平均)、およびそれが時には収縮期圧と拡張期圧との平均となり得ることを思い起こしている。 [https://www.researchgate.net/post/What\\_formulas\\_and\\_methods\\_exist\\_for\\_the\\_calculation\\_of\\_mean\\_arterial\\_blood\\_pressure](https://www.researchgate.net/post/What_formulas_and_methods_exist_for_the_calculation_of_mean_arterial_blood_pressure) (非特許文献2)。

【0009】

したがって、収縮期圧および拡張期圧の知識は、平均動脈圧を知るには不十分と思われる。

【0010】

したがって麻酔医のゴールは、外科手技および麻酔剤により誘発される生理的攪乱から患者を守ることである。そのために、連続的な心血管系のモニタリング (心拍数、動脈圧)、呼吸器系のモニタリング (呼吸数、パルスオキシメーター、呼気CO<sub>2</sub>)、および体温のモニタリングが、長時間の手技の場合は必要である。この制御は、このような血行動態が不安定になるエピソードを制限するために、リスクおよびコンテキストに合わせる必要がある。

【0011】

ルーチンの最小限のモニタリングには、特に、侵襲的または非侵襲的な少なくとも5分おきの平均動脈圧の測定、および連続的な動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の測定が含まれる。これらの制御は規則で要求されている。

【0012】

非侵襲性平均動脈圧測定は現在、上記したように、カフを用いてのオシロメトリック法により実行されている。しかし、この動脈圧モニタリングの主な制約の一つは、それが間欠的であるため、体系的に、麻酔による血行動態の変動に遅れをとることである。したがって、連続的な動脈圧値を得ることは不可能である。実際、動脈圧の測定には1分ほどかかり、また、何度もカフを膨張させて患者の腕を傷つけることがないように、あまり頻繁に繰り返すことができない。

【0013】

動脈血酸素飽和度は、プレチスモグラフィーにより、センサーをふつうは指先に配置して、測定される。この測定は廉価であり、かつ連続的情報を提供する。

【0014】

このセンサーはパルスオキシメーター (プレチスモグラフ) と呼ばれ、2つの赤色光発光ダイオードを収容しており、これらが受光エリアに対面する必要がある。ダイオードは2種類の光 (赤色光および赤外光) を発し、脈動流によるそれらの吸収が測定される。この赤色光および赤外光の吸収は、光が還元非酸化ヘモグロビン (Hb) と出会うか、酸化オキシヘモグロビン (HbO<sub>2</sub>) と出会うかによって異なる。したがって、出力データは吸収データである。図2は、パルスオキシメーターにより測定される吸収にはいくつかの成分が含まれていること、そして安定状態条件で観測される唯一の変数が収縮期動脈流であることを示している。

【0015】

脈波は、心臓によって毎拍生成される。それによって動脈内の血量が変化し、動脈は脈波の通過に伴い収縮し弛緩する。この波は重複的であって、心室から心血管系への駆血 (収縮期圧) (第1のピーク)、およびシグモイド弁の閉鎖時に観測される残余の駆出 (第2のピーク、または最大後の脈波減衰の勾配の変化) を反映し、駆血中に流入する血液を吸収して拡張した心臓付近の動脈の弛緩 (収縮) を表す。

【0016】

動脈圧波はまた、その平均成分および脈動成分により記述され得ることも、思い起こされる。平均成分とはMAPであり、大動脈から大きな末梢動脈に至るまで一定していると考えられるが、脈動成分は動脈樹全体の複雑な事象にしたがい変化する。

【0017】

特定の生理パラメーターのモニタリング支援としてのスマートフォン用アプリケーションが既に存在している (特にDesebbe et al., Anesth Analg 2016;123:105-13 (非特

10

20

30

40

50

許文献3)に記載されているCaptesia)。このアプリケーションは、プレチスモグラフィーに現れる脈波グラフの写真を撮ること、そしてこの写真を特定の患者パラメーターと一緒にサーバーに送ることを要求する。アプリケーションは脈圧の変動を返すが、リアルタイムの連続的な平均動脈圧は、オペレーターの介入を必要とするため、返さない。このアプリケーションは、特許出願WO 2015/181622 (特許文献1)と関連している。

【0018】

特許出願WO 2017/037369 (特許文献2)は、インダクタンス測定による胸部プレチスモグラフィー用デバイス、各コイル断面の信号変化の収集、および分析を用いる、小型哺乳類の大動脈流測定用の非侵襲性デバイスを記載している。

【0019】

特許出願FR 3024943 (特許文献3)は、プレチスモグラフィーにより心臓の信号を測定することにより、心拍数から個人の呼吸数を決定するプロセスを記載している。

【0020】

特許出願WO 2007/128518 (特許文献4)は、動脈圧(AP)を連続的に測定する非侵襲性デバイスを記載しており、該デバイスは、身体の器官または一部の血量の変動を直接的または間接的に表す信号(VS)からの間接的測定手段を含み、該血量変動信号は、標準的な非侵襲法により得られる間欠的AP値を用いて、好ましくは1つまたは複数の所定の定数、特に一定であると推測される1つまたは複数の生理パラメーターを使用することなく、較正されることを特徴とする。身体の器官または一部の血量の変動を直接的または間接的に表す信号(VS)は、指、足指、耳、額、鼻孔、または他の身体の器官もしくは一部に配置したサチュロメーターを用いて測定された血液酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)のプレチスモグラフィー波であり得る。このデバイスは、信号VSの振幅、ならびに信号VSがその最大(VS<sub>max</sub>)および/またはその最小(VS<sub>min</sub>)および/または所定の基準値(VSO)に達する時間を、各心拍(周期)の間に、リアルタイムで次のパラメーターを計算することにより、検出する手段を含み得る：

- ・信号VSが値VS<sub>min</sub>または値VSOから値VS<sub>max</sub>へと上昇する間に通過する時間区間として定義される、各心拍(周期)の立ち上がり時間(T<sub>m</sub>):  $T_m = t(VS_{max}) - t(VS_{min})$  または  $T_m = t(VS_{max}) - t(VSO)$ ; および/または

- ・信号VSが値VS<sub>max</sub>または値VSOから値VS<sub>min</sub>へと下降する間に通過する時間区間として定義される、各心拍(周期)の立ち下がり時間(T<sub>d</sub>):  $T_d = t(VS_{min}) - t(VS_{max})$  または  $T_d = t(VS_{min}) - t(VSO)$ 。

【0021】

しかしこの文書は、信号振幅およびピーク立ち上がり時間を用いた収縮期動脈圧の評価しか記載しておらず、カフあたりの較正は1回である。ところが上述したように、カフは収縮期圧の推定を提供するだけなので、この較正は正しくない。またこの文書は、脈波の測定パラメーターと収縮期圧とを結び付ける関数をいかにして得るかを開示していない。したがってこの文書の教示は本願が取り組む問題(器官の灌流にとって重大な、平均動脈圧の測定)の解決には適当ではないと思われるが、それは末梢収縮期圧が組織灌流の良好な目安ではないからである。また、収縮期圧は、それがどこで測定されるかに非常に大きく左右される。したがって図1では、プレチスモグラフィーの収縮期が実際の収縮期と同様には変化しないことがわかる。また、この文書で提案されている式は、拡張期圧を考慮に入れて定数を用いる(計算は脈動圧について実施される)が、それは多かれ少なかれ、心臓から押し出され、排出された血液の量を表すことにも留意すべきである。この定数の使用により、この文書の方法に不確実性が加わっている。

【0022】

特許US 5269310 (特許文献5)は、動脈圧を決定する方法を記載しており、該方法は、プレチスモグラフを患者に取り付けて、該プレチスモグラフを該患者の動脈と相互作用させ、該プレチスモグラフが該動脈の血液の特徴と所定の関係を有する出力信号を生成すること; 較正期間中に該プレチスモグラフを較正することであって、該プレチスモグラフとは別の手段により患者の実際の動脈圧を決定し、そして第1の動脈特徴の値を、該第1の

10

20

30

40

50

動脈特徴と、該プレチスモグラフ出力信号により示された動脈体積と、無限圧での動脈体積に対応する変換値と、該較正期間中の該実際の動脈圧との所定の関係で決定することにより、較正すること；および測定期間中に該プレチスモグラフ出力信号を分析して、該所定の関係にしたがい該出力信号に対応する動脈圧を決定することによる。この特許は、収縮期および拡張期に対応する電圧の測定（カラム6）、および「平均電圧」に対応する電圧の計算を教示している。記載されている方法は、平均動脈圧の取得または使用については言及していない。

【0023】

特許US 5309916（特許文献6）は、2つの変数に基づき動脈圧を査定するためのプロセスを記載しており、本質的には、脈波伝搬速度および血流速度の使用を記載している。

10

【0024】

特許出願US 20070055163（特許文献7）は、動脈圧を測定するためのプレチスモグラフィ信号の使用を記載している。筆者らは、患者に外圧を加え、得られた信号を測定し、システムに較正をさせる。しかしこの文書は、重複波の測定が、平均動脈圧の測定または推定に使えるとは述べていない。

【0025】

特許出願US 20110009754（特許文献8）は、動脈圧の計算に関し、さまざまなパラメータの測定に言及している。特に、脈波の最大、または脈波開始から重複波までの時間の測定に言及している（図7.E）。したがってこの文書は、プレチスモグラフィ信号の到着時間に、より関心を寄せている。このことは段落[0144]に明白であり、「動脈を縦走する圧力脈動の伝搬速度は、収縮期血圧と正の相関がある。したがって、上記で説明したように、脈波到着時間（PAT）の測定値、およびPATの目安となる計測値を用いて、動脈血圧を推定することができる」と記載されている。このように、この文書では、多数のパラメータを挙げているにもかかわらず、重複波高さの測定は検討しておらず、またそれが関心対象になり得るとも言っていない。

20

【0026】

Winokurら（Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:2724-7）（非特許文献4）は、心電図（ECG）、心弾図（BCG）、および2つの光源を有するフォトプレチスモグラム（PPG）をモニタリングするデバイスに言及している。この文書は、平均動脈圧の変化のモニタリングについて、脈波到着時間（PAT、US 20110009754（特許文献8）で検討されている）の方法と比べ、PPGとBCGとの相互相関から抽出された脈波伝達時間（PTT）のほうが、改善された結果を出すことを示している。

30

【0027】

Zachary Cohen（IEEE Sensors Journal, Volume: 17, Issue: 13, July 1, 1 2017）（非特許文献5）は、血圧を連続的に測定するプロトタイプのリングセンサーを記載している。この論文は、測定された各心拍の電圧（ボルト）と動脈圧との直線相関を記載している。この論文は、収縮期圧および拡張期圧の測定を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0028】

40

【文献】WO 2015/181622

WO 2017/037369

FR 3024943

WO 2007/128518

US 5269310

US 5309916

US 20070055163

US 20110009754

【非特許文献】

【0029】

50

【文献】Razminia et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2004 Dec;63(4):419-25  
[https://www.researchgate.net/post/What\\_formulas\\_and\\_methods\\_exist\\_for\\_the\\_calculation\\_of\\_mean\\_arterial\\_blood\\_pressure](https://www.researchgate.net/post/What_formulas_and_methods_exist_for_the_calculation_of_mean_arterial_blood_pressure)  
 Desebbe et al., Anesth Analg 2016;123:105-13  
 Winokurら (Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:2724-7)  
 Zachary Cohen (IEEE Sensors Journal, Volume: 17, Issue: 13, July 1, 2017)

【発明の概要】

【0030】

発明の開示

本発明は、患者、特に麻酔中の患者の平均動脈圧を連続的にリアルタイムで査定するための新規のエクスピボの方法に関し、該方法はリアルタイムで得られた値を使用する。好ましくは、これらの値は、プレチスモグラフィにより得られる。したがってこの方法は、圧が所定の閾値よりも低下した場合に、麻酔士が直ちに対処することを可能にする。なお、以下に記載される方法は、人体では実施されず、エクスピボで、以前の測定値を用いて実行されるものである。本発明には値の測定は含まれず、患者の動脈圧の信頼性ある推定値を得るためにそれを操作すること（以下に記載）のみが含まれる。

10

【0031】

したがって、以下に記載される方法は、優先的にはプレチスモグラフィによる脈波の測定（収縮期駆血の結果である）に基づき、かつ平均動脈圧の変化（上述したように、収縮期動脈圧とは明白かつ直接的な関連はない）の推量およびモニタリングを可能にする。プレチスモグラフィによる測定は、指、足指、耳、額、鼻孔、または他の身体の器官もしくは一部に配置したサチュロメーター（パルスオキシメーター）を用いて実施される。この測定は、指または耳たぶ用パルスオキシメーターで行うのが好ましい。

20

【0032】

平均圧、収縮期圧、および拡張期圧の関係は複雑であるため、また、脈波は収縮期圧を表し、酸素飽和度の計算に用いられるので、脈波が一般的な平均圧の測定に使用できるとするのは驚きである。このような結果は先行技術に鑑み予見され得ず、また、平均圧は、器官の良好な灌流を確認する、麻酔的には理に適ったパラメーターであるにも関わらず、上述の各文書に記載されていないことは特筆に値し得る。

【0033】

したがって、本発明は、連続的に測定されるパラメーターの値に基づき患者の平均動脈圧を連続的に査定するためのエクスピボで実行される方法（またはプロセス）に関し、該方法は、

30

I. 較正值Calibを、

a. 時間 $t_0$ での動脈圧値

b. 患者で得られた、時間 $t_0$ でのパラメーター測定に関する値 $V_{p0}$

から計算する段階、

II.  $t_0$ の後の時間 $t$ での患者の動脈圧の推定値 $MAP_{est}$ を、式  $MAP_{est} = k \times Calib \times V_{pt}$ （式中、 $V_{pt}$ は、時間 $t$ で得られたパラメーター測定の値である）により計算する段階を含む。

40

【0034】

したがって、この方法は、各心拍の平均動脈圧値を提供する。この方法は、コンピューターで、つまりインシリコで、非常に好ましく実施される。

【0035】

したがって、連続的な平均動脈圧を、時間 $t_0$ での平均動脈圧の実測、および同じ時間 $t_0$ で連続的に得られ得る生理パラメーターの測定に基づき計算された相関係数Calibを用いて、評価することができる。平均動脈圧（ $t_0$ の時点、または再較正する場合はもっと後）は、当技術分野で公知の任意の方法（カフ、または動脈内プローブで直接的に）で測定される。値Calibは、新たな動脈圧値を測定しかつパラメーターの新たな値 $V_p$ を測定することにより、時々、特に一定の間隔で再計算することができ、後から再計算されたこの新た

50

な値Calibが、新たな較正まで使用される。

【0036】

連続的に測定されるパラメーターVpは、プレチスモグラフィーにより測定されるのが好ましい。プレチスモグラフィーの方法はさまざまあるが、本発明の文脈で好ましい方法は、フォトプレチスモグラフィーまたは光電式プレチスモグラフィーである。

【0037】

この方法は、収縮期後の駆血に関する、各心拍の過剰な血量（灌流指標、PI）を決定することを可能にする。したがって、PIは、指の「非脈動」血量のパーセンテージとして表される。

【0038】

この方法はまた、オキシヘモグロビン（SpO<sub>2</sub>として公知）に対するデオキシヘモグロビンの比率を測定する。

【0039】

フォトプレチスモグラフィーのレンダリングは、上述した2つの値、PIおよびSpO<sub>2</sub>のほか、測定された血量の変動も表わすグラフである。このグラフは脈波を表しており、収縮期の駆血を反映している。グラフは、体内に血液を送る2つの圧ピークを示す（心臓を出るときのメインピーク、および心室近くの血管の弛緩後の二次的ピーク（重複波））。この重複波は、グラフ上では、メインピークで観測される減衰中に現れる第2のピークにより、プラトーにより、またはメインピークの減衰中の勾配の変化（新たなピークまたはプラトーを作るには低量すぎる血流に対応する）により表され得る。この第2の圧波（重複波）がとる形状は、プレチスモグラフのグラフのレベルでは、プレチスモグラフの特性および精度、患者の心臓の状態、ならびに/または患者の血管の状態などのいくつかの要因に左右される。しかし、上述したように、この第2の圧波を検出することは常に可能である。

【0040】

好ましい態様では、重複波の値が、連続的に測定されるパラメーターの値Vptとして用いられる。この重複波の高さは、ピークまたはプラトーが観測できる場合に用いられる（図4.Aおよび図4.B）。減衰曲線の中断部しか観測されない場合、この中断部の位置を重複波の開始として用いる（図4.C）。使用される重複波高さ（重複ノッチ）は、非常に優先的には、脈動部分のベースラインから測定される高さ（拡張期高さに対応する）よりも、プレチスモグラフィー信号の延べまたは絶対高さ（Hd、図3）である。実は、このベースラインの吸収値は経時的に変わりやすく（図7.B）、重複波の出現時に測定される吸収の絶対値を考慮に入れなければ、計算ミスをもたらすことがある。

【0041】

別の態様では、連続的に計算され得る値Vptは、時間tの灌流指標（PI）の逆数の対数に関する。

【0042】

別の態様では、使用される値Vptは、脈波開始から重複波（脈波の減少時に観測される勾配の中断部）までの時間であり、図3でT2とされている。

【0043】

別の態様では、使用される値Vptは、脈波開始から脈波最大までの時間であり、図3でT1とされている。

【0044】

別の態様では、使用される値Vptは、脈波の期間（2つの連続する脈波のフット間で測定される時間）であり、図3でT3とされている。このパラメーターは本質的に、いくつかの変数が使用される場合に、特に別のパラメーターを用いて計算されたMAPestに重み付けするための、二次的パラメーターとして使用される。

【0045】

別の態様では、値Vptは、最大収縮期ピークの値に対する重複波の値の比率、または拡張期（脈波のフット）の値に対する重複波の値の比率である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 6 】

上述したように、脈波は、器官への血流の結果として検出され得る圧力波であり、したがって心拍および収縮期と関連付けられる。

## 【 0 0 4 7 】

MAPの値の推定に用いられ得る、重複波高さを使用することは、非常に興味深い。しかし、灌流指標（そのまま、その逆数、またはその逆数の対数）を使用することも、有利であり得る。実際、灌流指標はMAPに反比例して変化し（実施例を参照）、すなわちMAPが減少すれば増加する。また、灌流指標は、MAPが減少するとすぐに「動き」（増加し）始め、その変化は重複波高さの変化よりも早く、非常に高感度のマーカーであることもわかる。したがって、両マーカー（重複波高さおよび灌流指標）を監視し、灌流指標が増加する（または灌流指標の逆数もしくは逆数の対数が減少する）かどうか、およびより慎重を期して、重複波高さの増加に続いて減少があるかどうか注意することが想定され得る。したがって、本発明はまた、患者の平均動脈圧を評価または推定する方法（エクスピボ）に関し、該方法は、

-灌流指標の値を、特にフォトプレチスモグラフィーにより、測定する段階、  
-その指標またはその指標の関数（たとえば指標の逆数、指標の逆数の対数）の変化を評価する段階、  
-灌流指標の変化（増加）または複合変数の変化（指標の逆数、指標の逆数の対数、減少）があった場合、以下に記載の方法（特に、重複波高さをフォトプレチスモグラフィーにより測定すること）により平均動脈圧値を評価する段階  
を含む。

## 【 0 0 4 8 】

本発明はまた、連続的に測定されるパラメーターの値に基づき、患者の平均動脈圧を連続的に査定するための方法（またはプロセス）に関し、該方法は、

I. 患者における時間 $t_0$ での平均動脈圧を測定する段階、  
II. 時間 $t_0$ でのパラメーターの値 $V_{p0}$ を測定する段階、  
III. 較正值 $Calib$ を、  
    a. Iで得た、時間 $t_0$ での動脈圧値、  
    b. IIで得た、時間 $t_0$ での値 $V_{p0}$   
から計算する段階、  
IV.  $t_0$ の後の時間 $t$ でのパラメーターの値 $V_{pt}$ を測定する段階、  
V. 時間 $t$ での患者の動脈圧の推定値 $MAP_{est}$ を、式  $MAP_{est} = k \times Calib \times V_{pt}$ （式中、 $V_{pt}$ は、 $V$ で得たパラメーター測定値である）により計算する段階  
を含む。

## 【 0 0 4 9 】

再較正も時々（たとえば5分おきに）実行され得る。この再較正は、値 $Calib$ を定期的に再計算すること、およびこの新たな値 $Calib$ を次の再較正まで使用することからなる。

## 【 0 0 5 0 】

本発明は、治療を必要とする患者の治療への応用に関し、該応用は、本願に記載される方法により計算された推定平均動脈圧（ $MAP_{est}$ ）が所定の閾値よりも低下または降下した場合に、該患者に昇圧剤を投与する段階を含む。このことは、該患者が低血圧であり、（低下した動脈圧を増加させる）治療的有効量の昇圧剤の投与が適切な動脈圧を回復させることを示す。昇圧剤は当技術分野では公知であり、交感神経刺激剤（たとえばアドレナリン、ドーパミン、エフェドリン等）、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド、アンジオテンシンアミド等が挙げられる。病院の場合は、代わりに交感神経刺激剤が使用される。

## 【 0 0 5 1 】

特定の態様では、使用される時間 $t$ の値 $V_{pt}$ は、所定の時間にわたって測定されたいくつかの値を平均化した値である。そのような平均化した値を用いれば、時間 $t$ での任意の特異な変動を避けることが可能になる。特に、3つの収縮期で平均された値が使用され得る。

## 【 0 0 5 2 】

特定の態様では、上記の方法は、全身麻酔中の患者で実施される。この方法はしたがって、数十分間、または数時間にわたり用いられる。動脈圧をカフから読み取る場合は特に、時々再較正を行うことが勧められ得る。

## 【 0 0 5 3 】

したがって、上記の方法（実際の動脈圧の測定、パラメーターの測定、値Calibの計算、この値Calibを用いて後に動脈圧を評価）は、所定の間隔で数回繰り返され得る。特に、この方法は、カフ圧測定時に毎回（すなわち本質的に値Calibを再計算する）、または2回おき、もしくは3回おきに繰り返してもよい。これにより、2つの実測間で推定平均動脈圧値がずれる可能性を回避する。この値Calibの計算はまた、時折、推定平均動脈圧値が実際の測定値から遠すぎる場合（10%または5%の差）に実施され得る。

10

## 【 0 0 5 4 】

別の態様では、評価される時間tの値MAPestは、これらの値のいくつかを用いて（異なる連続的に測定可能なパラメーターを用いて）計算し、得られたいくつかの結果に基づき、実際の値MAPestを補間（評価）して、改良することもできる。したがって、n個の個別の測定を、n個のパラメーター（たとえば重複波、PI、ピーク間の時差等）を用いて行い、次いで各パラメーターについて推定MAPestを測定し、そして最終MAPestを確率的に計算する。

## 【 0 0 5 5 】

したがって、患者の平均動脈圧を連続的に査定するためのエクスピボの方法が記載され、該方法は、

20

a. 時間tでのいくつかの値MAPest（それぞれ特定のパラメーターと結び付けられる）を得るために、上記の方法が、異なるパラメーターについて繰り返されること、

b. 値MAPestfinalが、

i. 時間tで計算された、異なるMAPest値

ii. 時間tの前に計算された、1つまたは複数のMAPestfinal値

を考慮に入れて、統計学的推定により計算されること

を特徴とする。

## 【 0 0 5 6 】

段階a)では、したがって、MAPestは、時間tの、重複波高さ、灌流指標（PI）の逆数（負の値を得ることを避けるため、1を足す）の対数、脈波開始から重複波までの持続時間、および脈波開始から脈波最大までの持続時間のなかから選択されるパラメーターの測定値に基づき計算され得る。あるいは、比率（重複波高さ / 脈波の最大高さ）および / または比率（重複波高さ / 拡張期部分の高さ（脈波のフット））が使用され得る。

30

## 【 0 0 5 7 】

特に、時間tのMAPestは、測定パラメーター値の以下の組み合わせに基づき計算され得る。

- 重複波高さ、（灌流指標（PI）の逆数+1）の対数

- 重複波高さ、脈波開始から重複波までの持続時間

- 重複波高さ、脈波開始から脈波最大までの時間

40

- 重複波高さ、（灌流指標（PI）の逆数+1）の対数と、脈波開始から重複波までの持続時間

- 重複波高さ、（灌流指標（PI）の逆数+1）の対数と、脈波開始から脈波最大までの時間

- 脈波高さ、脈波開始から脈波最大までの時間と、脈波開始から重複波までの時間

- 重複波高さ、（灌流指標（PI）の逆数+1）の対数と、脈波開始から重複波までの持続時間と、脈波開始から脈波最大までの持続時間。

## 【 0 0 5 8 】

重複波高さを含まない他の組み合わせも検討することができ、かつ / または比率（重複波高さ / 最大脈波高さ）および / もしくは（重複波高さ / 拡張期部分の高さ）を組み入れてもよい。

50

## 【 0 0 5 9 】

測定され使用される変数の一つが重複波高さ（または重複波高さ / 収縮期高さの比率、または重複波高さ / 収縮期高さの比率）であって、他の変数が上述したものから選択されることが、好ましい。実は、実施例でも示すように、重複波に関する（特にその高さに関する）パラメータは、平均動脈圧の非常に良好な値を与え、本質的にMAPestfinalの決定において最も重要な重みを有することにもなり、他の変数は本質的には重複波に関する変数の重み付けに用いられ、患者によっては関心対象であり得る。

## 【 0 0 6 0 】

段階a)の実施後、n個の平均動脈圧の推定値（nは、選択されたパラメータの数である）が得られる。

10

## 【 0 0 6 1 】

段階b)は、これらのn個の推定値、および前回の推定値に基づき、平均動脈圧を査定することからなる。

## 【 0 0 6 2 】

そのような評価は、当技術分野で公知の任意の統計学的方法により、特に離散的コンテキストのカルマンフィルターを用いて、実行され得る。離散的コンテキストのカルマンフィルターは、帰納的推定量である。このことは、時間tの状態を推定するのに、前回の状態の推定および時間tの測定のみが使用されることを意味する。したがって、観測および推定の履歴は必要ない。

## 【 0 0 6 3 】

複数のパラメータ値および統計学的確率、ならびにカルマンフィルターなどのフィルターを使用することで、表示される平均動脈圧の測定の信頼性は、単一のパラメータのみに基づき評価される測定値と比べ、増加する。特に、こうすることで、（理由が何であれ）パラメータについて得られ得る所与の時間の外れ値に重みを与え過ぎないことが可能になる。

20

## 【 0 0 6 4 】

別の態様では、したがって、患者の平均動脈圧を連続的に評価するためのエキスビボの方法が記載され、該方法は、

- a. 時間tでのいくつかの値MAPest (MAPestn)（それぞれ特定のパラメータと結び付けられる）を得るために、上記の方法が、異なるパラメータ（Vpnt）について繰り返されること、
- b. 値MAPestfinalが、時間tで計算された異なるMAPest値を組み合わせることにより計算されることを特徴とする。

30

## 【 0 0 6 5 】

段階b)に記載の組み合わせは、好ましくは線形回帰であり、MAPestfinalは $a_1 \text{MAPest}_1 + a_2 \text{MAPest}_2 + \dots$ と記述される（MAPestnは、時間tで測定されたパラメータVpntについて得たMAPest値に対応する）。

## 【 0 0 6 6 】

この線形回帰は、各パラメータのMAPestn値の相対的な重みを考慮に入れて、当技術分野で公知の任意の方法で実施される。因子 $a_1, a_2 \dots$ は、優先的には平均カフ圧の各実測時に再計算される。

40

## 【 0 0 6 7 】

好ましくは、この方法は、一定量のデータがすでに利用可能である場合に用いられ、係数のクオリティの改良を可能にする。たとえば、他の患者コホート（少なくとも50人、好ましくは少なくとも100人の患者）で以前に計算された係数を初期の係数として用いることができる。実際、患者間にばらつきがあるとしても、またこのコホートで得られた係数が必ずしも問題の患者にとってベストではないとしても、これらの以前に計算された係数を、該患者について得られたデータにしたがい改良する前に使用することが可能である。したがって、各較正で、

50

-MAPestが、以前に使用された係数を用いて計算され（1回目の較正の（コホート由来の）初期係数）、

-この値が測定MAP値と比較され、

-該患者で測定されたMAPデータがより多く利用できるようになるにつれて、回帰分析で該患者の測定値の重みを徐々に増やすことにより、係数が調節される。

【0068】

したがって、上記の方法は、平均動脈圧が、連続的に測定され得るパラメーターにしたがい、好ましくはプレチスモグラフィ測定から測定され得る、という事実に基づく。特に、重複波高さ（または収縮期波および/もしくは重複波の総合値に対する比率）または灌流指標の逆数（1だけ増加させている）の対数は、平均動脈圧に比例している。したがって、この平均動脈圧を得る方法は、先行技術に記載の方法よりもはるかにシンプルでありながら、信頼性がある。

10

【0069】

上述したように、記載される方法は、患者が全身麻酔下にあるときに、該患者の動脈圧の状況を連続的にモニタリングすることに特に関する。これによって医師は、圧が低過ぎれば、実際のカフ測定を待つ必要なく、迅速に対処することが可能になる。

【0070】

したがって、これらの方法が患者の全身麻酔の持続時間中ずっと連続的に用いられるのが好ましい。

【0071】

それに加えて、そして患者の安全性を確保するために、MAPest値が予め決定された閾値を下回ると信号を発するようにしてもよい（これは平均動脈圧が65 mmHgを下回る場合に検討され得る）。そのような信号を送る段階を、上記の方法に組み入れることができる。信号は、グラフィックな信号であってもよい（平均動脈圧を従来のカラーコードとは異なるカラーコード（アラートの場合には緑色または黄色ではなく赤色）で表すなど）。あるいは、種々のカラーコードを用いて値を監視モニターに表示して、医師に血圧低下のリスクを警告してもよい。

20

【0072】

平均動脈圧が所定の値を下回るときのアラート信号はさらに、または代わりに、可聴信号（長いピーブ音、またはその他）であってもよい。これも外科医に問題を警告し、かつこの血圧低下を補正するために麻酔士が医療手技を実施する必要があることを警告する。

30

【0073】

本発明はまた、コンピューター可読媒体に記録されたプログラムコード命令を含むコンピューター製品/プログラムに関し、該プログラムがコンピューター上で実行されると、上記の方法の段階が実行される。

【0074】

このプログラムはまた、平均動脈圧値をモニターに表示するためのコード命令を含み得る。また、推定平均動脈圧値が所定の閾値（予めプログラムされていても、臨床医が入力してもよい）を下回ると視覚および/または可聴信号を発するためのコード命令を含み得る。また、推定値が所定の値を下回ると実際に患者の動脈圧を測定するためのコード命令を含み得る。したがって、このプログラムは、既定の時間よりも前に、人間の介入なしで、動脈圧の測定を要求および指示することができる。

40

【0075】

本発明はまた、上記のプロセスの段階または上記のプログラムを実行するためのプログラムコード命令を含むコンピュータープログラムが記録されているコンピューター可読記録媒体に関する。

【0076】

本発明はまた、上記の方法を実施するためのデバイスを含み得、該デバイスは、

-特に非侵襲的方法（カフ）により取得された、平均動脈圧測定データを受信する手段

-1つまたは複数の連続的に測定されるパラメーター（特に重複波高さ、または灌流指標）

50

の測定データを受信する手段

- 平均動脈圧の各実測について係数Calibを計算する計算手段
- この時間tのパラメータ値の関数として、各時間tの平均動脈圧を、上記の方法により計算する計算手段
- 各時間tの計算平均動脈圧を提示する手段（計算平均動脈圧が所定の値を下回った場合に警告する手段を任意で含む）
- 任意で、計算平均動脈圧が所定の値を下回った場合に、平均動脈圧の測定のためにデバイスを自動的に作動させる手段
- 任意で、計算または推定平均動脈圧が所定の値を下回った場合に、ある用量の昇圧剤を自動的に投与する手段を含む。

10

【0077】

電算手段は、本質的に、上述したようなコンピューター製品/プログラムの実行を可能にするプロセッサである。データを受信する手段、平均動脈圧を提示する手段、血圧計を動作させる手段、またはある用量の昇圧剤を自動的に投与する手段は、当技術分野では古典的な手段である。

【0078】

上記の方法は、麻酔の分野および治療後モニタリング室における主な関心事であるが、蘇生（特に過換気患者）、心臓病学、開業医療、または救急医療（プレホスピタルおよびインターホスピタル）などの他の分野でも使用することができる。これらの方法およびデバイスは、スポーツ医療でも使用することができる。これらの方法およびデバイスは、患者のストレス検査における平均動脈圧の査定にも使用することができる。

20

【0079】

本発明はまた、プレチスモグラフィー信号を分析する方法、および特に、脈波のフット、脈波最大、および/または重複波を、プレチスモグラフィーのトレース上で、実施例でより具体的に記載される方法を応用することにより、決定する方法に関する。

【0080】

特に、脈波のフットは、プレチスモグラフィー信号の二次導関数を計算することにより決定され、脈波のフットは、脈波の立ち上がりエッジのこの二次導関数の最大に対応する。一次導関数は、信号の立ち上がり部分だけにフォーカスするために重み付けされ得る（すなわち、一次導関数が正ではない場合、二次導関数はゼロ値を与えられる）。あるいは、得られた値を二乗してから、所定の時間、特に中心値のある240 msの浮動ウィンドウで積分（所望のポイントの120 ms前および120 ms後の値を平均化）する場合があります、その結果として脈波の各立ち上がりエッジが強い信号が得られる。この信号を閾値と比較することができる。好ましくはこの閾値はリアルタイムで適応可能である。閾値は、次式で計算することができる：3 sの浮動ウィンドウ（中心値ありまたはなし）で平均した積分（上記のように計算）、そしてその値に1.5を掛ける。二次導関数のピーク（最大）（波のフットを画定）が、積分がこの閾値を上回る面積において同定される。

30

【0081】

脈波のピーク（最大）は、脈波のフットの後、  
-信号をいくつかの時間ウィンドウ（特に20 msから100 ms、特に50 msのウィンドウ）に分割すること、および  
-各時間ウィンドウの最大値を見ること（最後に検証した時間ウィンドウでより高い値が見つかるかぎり、ウィンドウごとに見ていく）  
により決定され得る。

40

【0082】

ローカル最大値（ある時間ウィンドウで見つかった最大値Vに対応し、次の時間ウィンドウの最大値はこの値Vよりも小さい）が、脈波最大に対応する。

【0083】

この方法により、

50

-最大の値（収縮期波のピークに対応する、パルスオキシメーターにより得られた吸収値）  
 -この最大に達した時間  
 を得ることが可能になる。

【0084】

重複波の値および時間は、

-脈波最大後の信号の二次導関数を得ること  
 -この脈波ピーク後、信号を所定の時間ウィンドウ（50 msから300 msの間、特に150 ms）に分割すること  
 -各時間ウィンドウにおける信号の二次導関数のローカル最大を検索して、関心対象の面積を決定すること（この信号の二次導関数のローカル最大が存在する時間ウィンドウ）  
 -この関心対象の面積における信号の一次導関数の絶対最小値を検索すること  
 により決定され得る。この検索を再度実施して、関心対象の面積を時間ウィンドウ（5 msから15 msの間、特に8 ms）に分割することができる。

10

【0085】

重複波に対応するポイントは、一次導関数の絶対最小値に達したポイントに対応する。次いで、その値（パルスオキシメーターにより得られた吸収値）、ならびに脈波のフットからこのポイントまでの時間を、測定することができる。

[本発明1001]

プレチスモグラフィにより連続的に計算されるパラメーターの値Vpに基づき、患者の平均動脈圧を連続的に評価するための方法であって、

20

I. 較正值Calibを、

a. 時間t0で測定された平均動脈圧の値  
b. 前記患者において時間t0で測定された、前記パラメーターと結び付けられる値Vp0から計算する段階、

II. t0の後の時間tでの前記患者の動脈圧の推定値MAPestを、式  $MAPest = Calib \times Vp_t$  により計算する段階であって、式中、Vptは、時間tで得られたパラメーター測定の値であり、パラメーターの値Vptは重複波高さである、段階を含む、方法。

[本発明1002]

パラメーターの値Vptが、指または耳たぶから取られたフォトプレチスモグラフィにより得られていることを特徴とする、本発明1001の方法。

30

[本発明1003]

灌流指標の値、灌流指標の逆数の値、または灌流指標の逆数+1の対数の値も計算されることを特徴とする、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

使用される値Vptが、所定の時間にわたって測定された複数の値から平均された値であることを特徴とする、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

新たな動脈圧値を測定しかつパラメーターVpの新たな値を測定することにより、値Calibが、時々、特に一定の間隔で再計算されること、および

40

その後はこの新たな値Calibが使用されること  
を特徴とする、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

患者の平均動脈圧を連続的に査定するための方法であって、

a. 時間tでのいくつかの値MAPestを得るために、本発明1001～1005のいずれかの方法が、異なるパラメーターについて繰り返されること、

b. 値MAPestfinalが、

i. 時間tで計算された、異なるMAPest値

ii. 時間tの前に計算された、1つまたは複数のMAPestfinal値

を考慮に入れて統計学的推定により計算されること

50

を特徴とする、方法。

[本発明1007]

値MAPestfinalが、離散的コンテキストのカルマンフィルタリングにより計算されることを特徴とする、本発明1006のエキスピボの方法。

[本発明1008]

患者の全身麻酔の間中、実行されることを特徴とする、本発明1001～1007のいずれかのエキスピボの方法。

[本発明1009]

本発明1001～1008のいずれかの方法の実施、および  
値MAPestが所定の閾値を下回ると、特に画像信号または可聴信号またはこれらの信号の組み合わせを発することによる、信号を発する段階を含む、患者の低血圧状態を警告するエキスピボの方法。

10

[本発明1010]

コンピューター可読媒体に記録されたプログラムコード命令を含むためのコンピューター製品/プログラムであって、該プログラムがコンピューターで実行されると、本発明1001～1009のいずれかの方法の段階が実行される、コンピューター製品/プログラム。

[本発明1011]

本発明1001～1009のいずれかの方法の段階を実施するためのプログラムコード命令を含むコンピュータープログラムが記録されている、コンピューター可読記録媒体。

【図面の簡単な説明】

20

【0086】

【図1】血圧計の信号のグラフの例である (<https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cours-cardiologie-la-pression-arterielle-et-sa-mesure.html>から取得)。

【図2】パルスオキシメトリーの原理である。(1)：動脈血の変動に関する可変光吸収。(2)動脈血の非脈動部分に関する一定した光吸収。(3)：静脈血に関する一定した光吸収。(4)：組織、骨、その他に関する一定した光吸収。Feissel, Reanimation 16 (2007) 124-131による。

【図3】パルスオキシメーター・プロットに基づく本発明の文脈で使用される変数の図である。T1：脈波の開始から最大までの持続時間；T2：脈波の開始から重複波までの持続時間；T3：脈波の総持続時間；Hd：重複波高さ。

30

【図4】重複波が同定されている、異なるタイプのプレチスモグラフィ信号の図である。

【図5】本発明のプロセスの実施を表すフローチャートである。

【図6】本発明のプロセスの別の態様の実施を表すフローチャートである。

【図7】A.代表的な患者における、侵襲的方法により測定されたMAP (ARTm、大破線)、重複波高さに基づき本発明の方法により推定されたMAP (PlethoMAP、小破線)、カフ血圧計で測定されたMAP (NBPm、黒ドット)、および校正因子 (Calib、実線)の図である。B.同じ患者の同じ期間の、収縮期ピーク (実線)、重複波 (小破線)、および拡張期 (大破線)の経時変化の図である。この図では脈波のグラフィック表示も重ねて示すが、それは単に、(各値が対応する)3つのポイントをよりよく理解するためである。

40

注：この脈波の図の時間スケールとピークの経時変化の時間スケールとは異なっており、この脈波の図 (脈波の持続はふつう1秒以内)は、情報目的のみで提示している。

【図8】本発明のプロセスによるプレチスモグラフィ信号の分析の一態様の実施を表すフローチャートである。

【図9】DicplethおよびPIの定義である。a = フォトプレチスモグラフィ信号の脈動成分の振幅 (収縮期ピークの高さ、脈動部分)；b = 重複ノッチの高さ (脈動部分)；c = フォトプレチスモグラフィ信号の定常成分の振幅。

【図10】麻酔導入中のMAPおよびDicplethの中央値 (A)ならびにMAPおよびPIの中央値 (B)である。Dicpleth：ベースラインに対するDicplethの相対変化；PI：ベースラインに対する灌流指標の相対変化；MAP：ベースラインに対するMAPの相対

50

変化。この図は、16分間の麻酔導入中の MAP および Dicpleth の変化を表す。中央値 MAP、およびベースラインに対する Dicpleth の相対変動が、導入開始 (T0) から毎分示される (T「x」、T0 から「x」分)。

【図 11】重複ノッチの高さおよび灌流指標の測定を用いる本発明のプロセスの実施を表すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0087】

以下の実施例は、本発明の異なる局面および実施の形態を例示している。実施例に記載される態様は本発明の一部をなす。

【0088】

実施例 1. 連続的な動脈圧測定に使用することができるパラメータの決定

かくして心臓病学では、プレチスモグラフィーにより脈波の変動を非侵襲的に測定することが可能である。これにより、収縮期駆血による過剰な血量を表す曲線 (グラフ) が作成される。

【0089】

灌流指標 (PI) は、局所で測定される血流量、および部分的に脈動性動脈流の量、収縮期駆血量を反映する。灌流指標は、上述の曲線下の面積を表す。光電式プレチスモグラフィーの場合、動脈血酸素飽和度を表す値 SpO<sub>2</sub> も得られる。

【0090】

曲線は、脈波のプロファイルを表し、心臓の収縮期の拍出時の重複波を示す (第 2 のピーク (任意で 2 つのピーク)、プラトー、または減衰の中断部)。

【0091】

このプレチスモグラフィー信号を、連続的な平均動脈圧測定に用いることができる。

【0092】

したがって、(重複波の) ピークのサイズの、面積 (灌流指標の値) の、または脈波プロファイルの 2 事象間のタイミングの変動が用いられる。特に、重複波の減衰は実際に見ることができ、すなわちプレチスモグラフィー信号のなかで重複波は確実に検出することができる。

【0093】

これらのパラメータを決定するために、脈波を分析することができる。

【0094】

脈波のフット

まず、脈波のフットを検出することができる。脈波のフットは、信号の急上昇を特徴とし、信号の二次導関数のピークとなる。プレチスモグラフにより得られるこの信号の二次導関数の分析により、脈波の各立ち上がりエッジの信号 (二次導関数のピーク) を得ることが可能になり、したがって脈波のフットの検出、ひいては信号の開始に対応する瞬間を得ることが、可能になる。

【0095】

収縮期 (脈波ピーク)

波のフットから、各周期について、周期の最大値を求める。そのために、信号をいくつかの時間ウィンドウに分割することができ、そして各時間ウィンドウの最大値を求める。こうすれば、脈波最大に対応するローカル最大値を決定することができる。結果は以下のとおりである。

-最大の値 (収縮期波のピークに対応する、パルスオキシメーターにより得られる吸収値)

-この最大に達した時間

【0096】

したがって、脈波開始から脈波最大までの時間を計算することができる。

【0097】

重複波

10

20

30

40

50

脈波のピークが同定されたら、所定の時間ウインドウ（50 msから300 msの間）で信号の二次導関数を分析する。収縮期ピークの後の二次導関数のローカル最大を求め、それによって一次導関数の絶対最小を検索する関心対象の面積を決定する。重複波に対応する重複ポイントは、一次導関数の絶対最小に達したこのポイントに対応する。次いで、その値（パルスオキシメーターにより得られた吸収値）、ならびに脈波のフットからこのポイントまでの時間を、測定することができる。

【0098】

本方法の実用の例示

#### 信号の収集

信号は、血压測定用カフによりフォトプレチスモグラフィ波形ならびに非侵襲性動脈圧を提供することができる標準的な患者モニターからリアルタイムで収集した。モニターへの接続は、ふつう、RS232シリアルポートを介するか、イーサネットまたはWiFiを介するネットワーク接続である。これらの2つの基本的なパラメーターに加えて、灌流指標（PI）値も使用した。モニターとの通信は、両方向的であってもよく、要求に応じてたとえば新たな非侵襲性血压測定が可能になる。

10

【0099】

#### 信号の分析

信号処理は、リアルタイムで測定値を測定して拍単位の結果を生成するオンラインのアルゴリズムに基づく。

【0100】

20

#### 脈波のフット

このソフトウェアは、脈波のフットの検出に依拠する心拍検出アルゴリズムを使用する。脈波のフットは、信号の急上昇を特徴とし、信号の二次導関数のピークとなる。

【0101】

脈波のフットの検出は、信号の二次導関数に基づく。この二次導関数は、信号の増加部分だけにフォーカスするために、一次導関数により重み付けされる（すなわち、一次導関数が正ではない場合、二次導関数はゼロ値を与えられる）。得られた値を二乗してから、中心値のある240 msのウインドウで浮動積分する（所望のポイントの120 ms前および120 ms後の値を平均化）。この積分信号は、脈波の各立ち上がりエッジが強力な信号を提供する。

30

【0102】

この信号を閾値と比較する。この閾値は、患者、使用される機器、プレチスモグラフィ信号の形状、および測定ノイズに左右される。測定ノイズは一定ではないので、閾値は必然的にリアルタイムで適応可能である。閾値を計算するために、積分（上記のように計算）を用い、これに3 sのウインドウ（中心値ありまたはなし）の浮動平均を適用し、その結果に1.5を掛ける。こうして得た閾値は、積分が閾値を上回る関心対象の面積を画定するのに用いることができる。この関心対象の面積において、二次導関数のピークが波のフットを定める。

【0103】

#### 収縮期（脈波ピーク）

40

波のフットから、各周期について、重複波の検出が2段階で行われる。最初の段階は、収縮期、つまり周期の最大値を見つけることからなる。そのために、信号を50 msのウインドウに分割し、そしてより高い値が見つかるかぎり、該信号をウインドウごとに見ていく。最高値を上回ったら、ローカル最大値（脈波最大値または収縮期値に対応する）が見つかったことになる。

【0104】

#### 重複波

脈波のピークが同定されたら、次の段階は、150 msのウインドウを進む信号の二次導関数を分析することである。こうすれば、収縮期ピークの後に存在する二次導関数のローカル最大が求められる。このピークが同定されたら、それが、重複波が存在している関心

50

対象の面積を知らせる。このポイントから一次導関数を分析し、二次導関数のピークから 8 ms のウィンドウ内で一次導関数の絶対最小を検索する。

【 0 1 0 5 】

こうして、二次導関数のピーク付近の一次導関数の最小を得る。このポイントが、重複波に対応する重複ポイントとして定義され、その値を測定することができる（パルスオキシメーターにより得られる総合吸収値）。

【 0 1 0 6 】

実施例 2. 平均動脈圧 (MAP) の較正および連続的推定

較正は、以下のパラメーターの少なくとも 1 つの値 ( $V_p$ ) を必要とする。

- 重複波高さ

- PI 灌流指標の逆数の対数 (自然対数または常用対数) の値 ( $\ln(1/PI + 1)$ )。灌流指標の逆数に 1 を足すのは、1 未満の値の対数をとって負の結果を得るのを回避するためである。

- 脈波のフットから重複波までの時間の値

- 脈波のフットから脈波最大までの時間の値

- 比率「重複波高さ / 脈波高さ」および / または「重複波高さ / 拡張期波高さ」

- 脈波の全持続時間

【 0 1 0 7 】

これらの値は拍ごとに (すなわち各脈波について) 得ることができる。図 3 は、これらの変数がいかにして測定されるかを示す。

【 0 1 0 8 】

較正は平均動脈圧 (MAP) 値も必要とし、これはたとえば非侵襲性血圧測定用カフを用いて得ることができる。

【 0 1 0 9 】

選択されたパラメーターの値のいくつかの周期 (2、3、4、5、6、8、または 10 周期) の平均を用いることができる。これにより、呼吸圧のばらつきおよび不規則な心周期などの攪乱が回避される。この平均は、好ましくは、算数的平均値ではなく統計学的中央値である。

【 0 1 1 0 】

較正因子 Calib が、非侵襲性動脈圧をとる際に推定され、 $Calib = MAP/V_p$  により得られる。値 Calib は選択されるパラメーターに左右されること、そして重複波値が選択された場合に得られる値 Calib は、(灌流指標 (PI) の逆数 + 1) の対数が選択された場合の値 Calib とは異なることが理解される。

【 0 1 1 1 】

値 Calib が得られたら、フォトプレチスモグラフィ信号を唯一のデータソースとして用いて、拍ごとの平均動脈圧を推定する。

【 0 1 1 2 】

時間  $t$  の推定 MAP ( $MAP_{est}$ ) は、式  $MAP_{est} = Calib \times V_{pt}$  により計算し、式中、 $V_{pt}$  は選択されたパラメーターの値 (平均されていてもよい) である。

【 0 1 1 3 】

応用例 (パラメーターは重複波とする)

較正は、拍ごとの重複波の値のほか、たとえば非侵襲性血圧測定用カフによる平均動脈圧の間欠的な値を必要とする。重複波により得られた重複圧値をいくつかの周期で平均する。

【 0 1 1 4 】

値を平均する周期の数は調節可能である (たとえば 5 周期)。これにより、呼吸圧のばらつきおよび心周期の不規則さなどの攪乱を防止できる。平均化には、算数的平均値ではなく、ノイズの存在下でもよりロバストな統計学的中央値を用いる。非侵襲性動脈圧をとる際に較正因子を推定し、それは最新の平均化重複値 ( $P_{dic}$ ) および測定された平均動脈

10

20

30

40

50

圧 (MAP) に基づく。較正因子は  $Calib = MAP/Pdic$  により得られる。

【0115】

#### 平均動脈圧 (MAP) の連続的推定

較正が実施されたら、フォトプレチスモグラフィーにより測定される吸収を唯一の信号ソースとして用いて、平均動脈圧を拍ごとに推定する。推定MAP (MAPest) は、 $MAPest = Calib \cdot Pdic$  により計算され、式中Pdicは上記のように重複波値を平均した値である。

【0116】

#### 別の例 (灌流指標の使用)、特に信号クオリティとして

PI値は、信号のクオリティの目安となる。実際、0.1%を下回るPI値は貧弱なフォトプレチスモグラフィー信号を示し、ユーザーに対し、推定のクオリティが低いこと、そしてもっと頻繁に較正が必要であることを示し得る。信号のクオリティは、こうした場合にはふつう、センサーを患者に正しく配置し直すことで改善され得る。

【0117】

#### 推定への組み入れ

PIは、平均動脈圧の血行動態の状況に関する情報を、重複波と同様に、ただし補完的に提供する。実際、PIは、概して平均動脈圧とは逆の方向に展開する。

【0118】

mPI (修正PI) と呼ばれる尺度が用いられ、それは  $mPI = 10 \times \ln(1/PI + 1)$  として計算される。こうして得られたmPIは、平均動脈圧と同方向に変化し、そのふるまいはPIの級数的ふるまいに対して線形化されている。

【0119】

較正Calibを、測定された平均動脈圧および時間0のmPIを用いて実施し、時間tの平均動脈圧を  $MAPest = Calib \times mPI(t)$  により計算する。

【0120】

#### 複数のパラメーターの使用

いくつかのパラメーターを使用することができる (重複波高さ、mPI、上述した時間)。

【0121】

次のことができる：

- 各パラメーターについてCalibを定期的に計算する
- パラメーターそれぞれについてMAPestを計算する
- これらの値MAPestに重み付けし、かつ前回計算された値を用いることで、統計学的手段 (カルマンフィルター) によりMAPestを定義する

【0122】

#### 実施例3. 現実の状況での実証

これらの結果は重複波高さに基づき得たものであり、同様の結果が他のパラメーターでも得られ得る。

【0123】

神経外科手術室で、または治療的神経放射線手技の最中に、調査を実施した。患者らはこの種の治療に常用される以下を含む基本的な管理を受けた。

【0124】

#### モニタリング

- オシロメトリーによる非侵襲性血行動態動脈圧のモニタリング、および連続的なECGのモニタリング。
- フォトプレチスモグラフィーによる動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) の連続的なモニタリング、ならびに呼気 $CO_2$ のモニタリング。
- 麻酔深度のバイスペクトラル指標 (BIS) のモニタリング。
- プロポフォールおよびレミフェンタニルなどの目標血中濃度調節投与 (TCI) による全身麻酔の導入および維持、および経口気管内挿管前のベシル酸アトラクリウムによるクラレ麻酔。
- モニターはすべて、Philipsモニターに接続した。

10

20

30

40

50

-血圧低下は、基礎MAPと比べて少なくとも20%の平均動脈圧（MAP）の減少、と定義した。

-血圧低下が生じた場合、患者を担当する麻酔士は自由に麻酔を軽減することができ、血管充満または血管収縮剤（エフェドリン9 mg、フェニレフリン50 mcg、またはノルアドレナリン10 mcg）を投与することができた。

【0125】

#### 実験プロトコル

フェーズ1：前酸素化（ベースライン）-麻酔導入

・前酸素化 2分：このフェーズの間に、かつ何かを注入する前に、全パラメーターの基本値を記録する（2つの値の平均、ベースライン）。 10

・レミフェタニル 目標濃度5 ng/mL、1分。

・プロポフォール 目標濃度5 µg/mL。

・BISが50未満に低下し、毛様体反射がないことを確認した後、患者は用手換気可能となる：トラクリウム0.5 mg/kgによるクラール麻酔。

・用手換気で3分の待機時間。

フェーズ2：喉頭鏡法-挿管-用手換気

・直視型喉頭鏡法。

・経口気管内挿管。

・用手換気およびプローブ装着。 20

フェーズ3：機械的換気-麻酔維持

・患者をベンチレーターに接続し、機械的換気を開始する。

・レミフェタニルおよびプロポフォールの目標をそれぞれ3.5 ng/mLおよび4 µg/mLに減少。

・収集を3分継続。

フェーズ4：発生し得る血圧低下の血管収縮剤による補正

・低血圧エピソードを血管収縮剤で治療。

・血管収縮剤が作用してから、収集を1分間継続。

・収集終了。

【0126】

フェーズ1、2の間、および3のはじめに、推定平均持続時間15分にわたり毎分カフ圧を測定した。患者を担当する麻酔士は、医学的状況から必要と思われた場合はいつでも、初期プロトコルから自由に逸脱することができた。 30

【0127】

データ収集は、Extrendデータ収集ソフトウェア（Ixellence）を用いて実施し、周波数125 Hzで信号、およびあらゆる数値を収集した。

【0128】

以下のパラメーターすべての収集ポイントを毎分実行した：

-重複波高さ：プレチスモグラフィ信号の重複波高さの計算。

-PI：灌流指標を拍ごとに収集した。 40

【0129】

#### 結果：

調査には61名の患者が含まれた（年齢中央値55歳、男性32.7% / 女性67.3%）。

61名の患者うち54名が、少なくとも1つの低血圧エピソードを有した。MAPの20%の減少として定義される血圧低下の発生率は、全体の88.5%だった。導入中、MAP 20%だった時間は平均5.2分、すなわち全体の44%の時間であった。

【0130】

#### 導入全体における値の進展

導入フェーズ全体の平均持続時間は12 ± 4分であった。

【0131】

#### MAPの変化および重複波高さ

 50

MAPの変動と重複波高さの変動とは、導入期の間、高い線形相関があった（図7参照、特に値Calibの安定性（図7.A））。

【0132】

侵襲性動脈カテーテル法による連続的な平均動脈圧測定に基づく分析

動脈カテーテルは、動脈圧を侵襲的かつ連続的に測定し、かつ動脈血試料を取るための動脈アクセスを可能にするデバイスである。

【0133】

観血的動脈圧または侵襲性動脈圧は、動脈カテーテルを通して血管内動脈圧をモニタリングする侵襲的技法である。

【0134】

動脈圧の連続的な測定を、動脈カテーテルにより、および本発明の方法（プレチスモグラフィにより測定される重複波高さにより計算）により、実行した。

【0135】

昇圧薬使用後の動脈カテーテルにより測定したMAP変化と本方法により測定したMAP変化との間に、完全な相関が認められた。相関は $r = 0.88$ で、本技法により得られた変動と実際のMAP測定により得られた変動との一致率は96%であった（図7.A）。

【0136】

図7.Aでは最後に大きな圧変動があるのがわかるが、これはカフでは（2つの圧測定の間時間のせいで）検出されないが、PlethoMAP信号では検出され、こうして重複波を用いる方法の有益性が強調された。

【0137】

図7.Bでは、重複波高さの測定だけがMAP値の取得を可能にすること、および他の2つのパラメーター（収縮期または拡張期の値）の変化は十分に有益ではないことがわかる。また、重複波高さの低下はMAPの実際の低下の目安となるが（ $T = 1.15$ 時間）（図7.A）、収縮期圧および拡張期圧は変化しないこともわかる。したがって、これらの2つの圧の組み合わせは平均動脈圧の減少を検出しなかったであろうし、麻酔医も何ら補正的な対処ができなかったであろう。

【0138】

実施例4. 他のパラメーター

適用規則を遵守し患者らに対し調査を実施した。患者らは18歳以上であり、インフォームド・コンセントの上、待機的神経放射線治療を受けていた。本調査の除外基準は、心不整脈（すなわち心房細動）および妊娠であった。

【0139】

麻酔プロトコル

麻酔導入前に、心電図、毎分膨張するように設定した上腕ABP（仏国シュレンスのPHILIPS FRANCE）の非侵襲的測定、およびABPカフの反対側の第2指に配置したデジタル式パルスオキシメトリー（仏国シュレンスのPHILIPS FRANCE）により、標準的なモニタリングを開始した。バイスペクトラル指標（BIS（商標）クアトロセンサー、仏国ブローニュ＝ビヤンクール社のMedtronic France）、および神経筋遮断モニタリング（TOF Watch（登録商標）、仏国パリのALSEVIA PHARMA）も麻酔監視に用いた。全モニタリングパラメーターが、PHILIPS Intellivue MP 60モニター（仏国シュレンスのPHILIPS FRANCE）で利用可能であった。麻酔の導入は、レミフェンタニルおよびプロポフォールをそれぞれ5 ng/mLおよび5  $\mu$ g/mLの初回用量で実施し、BISが40～60となるように調節した。BISが60未満に減少し、意識消失した後、アトラクリウム0.5 mg/kgを静脈内注入することにより神経筋遮断を実施した。次いで直視型喉頭鏡での気管挿管により患者を機械的に換気した（呼気終末期量 = 6 mL/kg（理想体重）、正の呼気終末期の呼気圧 = 5 cmH<sub>2</sub>O、呼吸数および酸素画分は呼気終末期CO<sub>2</sub> = 4.7 kPaおよびO<sub>2</sub>飽和度 95%となるようにした）。

【0140】

動脈圧は、導入中は毎分測定し、気管挿管して安定化した後は5分おきに測定した。患

10

20

30

40

50

者の麻酔士は、いつでも測定頻度を変えることができ、かつ輸液ロードおよび/または昇圧剤（フェニレフリンおよび/またはノルエピネフリン）によりIOHのエピソードを治療することができる。導入後、患者によっては、連続的な侵襲性動脈圧モニタリングも恩恵があり得る。

【0141】

#### データ収集

画面に表示されるパラメーターおよびモニタリング曲線はすべてコンピューターに記録した。次いで、導入中の血行動態パラメーター（心拍数、収縮期動脈圧[SAP]、平均動脈圧[MAP]、および拡張期動脈圧[DAP]）、およびPPGパラメーター（Dicpleth、PI、およびSpO<sub>2</sub>）を遡及的に毎分サンプリングした。導入期は、前酸素化から機械的換気への接続後3分まで、自由裁量的に設定した。ベースライン値は、麻酔注入前の前酸素化期間に2つの測定値（1分間隔）を平均して得た。「昇圧剤前」値を、IOHエピソード中の昇圧剤ポラス前の測定値として定義した。「ピーク圧」値を、最高のMAPに達したときの昇圧剤ポラスの最大効果として定義した。大半の研究と同じく、IOHは、ベースラインMAPからの20%を超える減少として定義した。

【0142】

#### DicplethおよびPIの測定

Dicplethを、ABP値を知らないオペレーターにより記録されたPPG波形から、帰納的に得た。Dicplethは、収縮期ピークの高さ（複合体の最下点から図示部まで）に対する重複ノッチの高さ（同じ複合体の最下点からノッチまで）の比率として定義し、機械的換気中の患者の呼気終末期に測定した（3つの連続する複体の平均）（図9）。PI（灌流指標）はメーカーにより提供されたものであり、PPG信号のDC成分に対する脈動成分の比率として計算されている（図9）。

【0143】

MAP、Dicpleth、およびPIを、導入期の間のそれらの基準値からの相対的な変化のパーセンテージとして計算した。昇圧剤ポラス中、それぞれのパラメーターの「昇圧剤前」測定値から「昇圧剤ピーク」測定値までの変動を計算した。

【0144】

#### Dicradialの測定

侵襲性モニタリングの患者の麻酔維持中、動脈圧信号から、Dicplethと同じ方法でDicradialも測定した。呼気終末期の最後の3心拍を、重複ノッチの高さから収縮期ピークの高さまでのDicradialの計算に用いた。これらの患者では、血管収縮剤投与中のDicpleth、Dicradial、およびそれらの相対変動（DicplethおよびDicradial）も分析した。

【0145】

#### 統計学的分析

値は、中央値および四分位数範囲[25パーセンタイルおよび75パーセンタイル]で表した。パラメーター変化をWilcoxon順位検定により分析した。導入期の間のデルタMAPと、Dicplethと、PIとの一致率を計算した。IOHエピソードを検出するためにDicplethおよびPIの受信者操作特性（ROC）曲線（95%信頼区間）の曲線下面積（AUC）を推定し、任意でDeLong検定により比較した。Youden法により、IOHエピソードの検出に最適なDicplethおよびPIの閾値を決定した。ロジスティック・モデルを用いてDicplethとPIとの組み合わせROC曲線を作った。Spearman検定によりこれら2つの相関検定を実施した。P<0.05を統計学的に有意とした。この調査の主な目的は、導入中のIOHを追跡するためのDicplethおよびPIのROC曲線のAUCの推定であった。サンプルサイズは、AUC期待値0.85、血圧低下の発生率の期待値80%、信頼区間幅1で決定した。検定力80%では、含まれる患者数は62.16であった。二次的な目的は、DicplethとPIとの組み合わせのROC曲線（AUROC）のAUCを推定することであった。この統計学的分析は、Prism 6.00（著作権）（米国カリフォルニア州ラホヤのGraphpad Software, Inc）およびR 3.3.0（オーストリア国ウィーンのR foundation for Statistical Computing）を用いて実施した。麻酔導入前のベースラインでDicplethが測定不能だった患者は分析の対

10

20

30

40

50

象外とした。

【 0 1 4 6 】

結果

2014年11月から2015年5月まで、65名の患者が調査に含まれた。麻酔導入前、PPG信号上に検出可能な重複ノッチ(DawberらによるクラスIVの波形)が存在しなかったため、4名の患者(6.2%)のDicplethが測定不能であった。ほとんどの患者がASA IIを有し、平均年齢は54[39;64]歳であった。高血圧症、喫煙、および脂質異常症が最も多く並存していた。神経放射線手技の理由は主に、動脈瘤またはプログラムされた塞栓化による動静脈奇形であった。

【 0 1 4 7 】

導入期の間のMAP、Dicpleth、およびPIの変化

麻酔導入持続時間の中央値は11[10;13.5]分であった。全部で720の「血行動態データポイント」を記録した：ベースライン61および麻酔注入後659で、ベースラインからの変化は659。

【 0 1 4 8 】

MAP基準値は86[79;93] mmHgであり、個人のIOHのリミットは69[62;74] mmHgとなった。MAPは喉頭鏡法の前に54[48;60] mmHgまで減少し、気管挿管後に72[64;82] mmHgまで増加した。導入期全体の平均MAPは70[64;71] mmHgであった。54名の患者(88%)が麻酔導入中に少なくとも1つのIOHエピソードを有し、それは323の測定数となった(血行動態ポイントの49%)。28名の患者(46%)が導入中に昇圧剤ボースを受けた(フェニレフリン2名、ノルエピネフリン26名)。

【 0 1 4 9 】

Dicplethは、ベースラインで0.54[0.45;0.65]であり、0.36[0.19;0.45] (p 0.001)まで減少し、気管挿管後に0.46[0.41;0.56]まで増加した。ベースラインのPI値は1.7[0.9;3]であり、喉頭鏡前に4.4[2.8;6.6] (p 0.001)まで増加し、気管挿管後は3.6[2.1;5.4]まで減少した。導入期の間の MAP、 Dicpleth、および PIの視覚表示を図10に記載する。 Dicplethと MAPとの間に89%の一致が見られ、 PIと MAPとの間に90%の一致が見られた(ESM1)。

【 0 1 5 0 】

血圧低下の検出についての Dicplethおよび PIの診断能

Dicplethおよび PIの診断能の値を表1にまとめる。

【 0 1 5 1 】

【表1】

	$\Delta$ Dic <sub>pleth</sub>	$\Delta$ PI	$\Delta$ Dic <sub>pleth</sub> + $\Delta$ PI
<b>ASC ROC</b>	0.83	0.86	0.91
	95%CI 0.80-0.86) (95%CI 0.80-0.86) (95%CI 0.88-0.95)		
P値	<0.001	<0.001	<0.001
閾値	-19%	51%	NA
感度 (%)	79	82	84
特異度 (%)	84	74	84
VPP (%)	79	71	79
VPN (%)	84	85	89

Dicpleth：ベースラインに対するDicplethの相対変化； PI：ベースラインに対する灌流指標の相対変化； AUC ROC：受信操作曲線下面積； PPV：陽性予測値； NPV：陰性予測値。

【 0 1 5 2 】

IOHの検出のための Dicplethおよび PIからの最良のカットオフ値は、それぞれ-19

10

20

30

40

50

%および51%であった。DicplethのAUCとPIのAUCとに有意差はなかった( $p = 0.22$ )。子宮内ホメオスタシスのエピソードを検出するためのDicplethとPIとの組み合わせは検出能を向上させ、ROC曲線のAUC(0.91、(95% CI 0.88-0.95、 $p = 0.001$ )が、DicplethおよびPIの単独の場合(それぞれ $p = 0.026$ 、 $p = 0.001$ )よりも統計学的に優れていた。

#### 【0153】

##### 血管収縮剤投与中のMAP、Dicpleth、およびPIの変化

導入中、28名の患者(46%)が昇圧剤のボラスを受けた(フェニレフリン2名、ノルエピネフリン26名)。昇圧剤後、MAPが59[50;67] mmHgから76[68;79] mmHgまで増加した(相対変化: 30%[14;45]、 $p = 0.001$ )。糖尿病を患っている人の数は、0.34[0.25;0.39]から0.48[0.35;0.55]まで増加し(相対変化: 44%[17;63]、 $p = 0.001$ )、PIは4.0[3.3;5.4]から3.2[1.8;5.4]まで減少した(相対変化: -28%[-44;-13]、 $p = 0.001$ )。昇圧剤効果の下のDicplethおよびPIはMAPと強い関係があった(それぞれ、 $r = +0.73$ 、95% CI 0.48-0.87、 $p = 0.001$ 、および $r = -0.6295$  CI -0.81から-0.32、 $p = 0.001$ )。

#### 【0154】

##### 血管収縮剤投与中のDicplethおよびDicradialの変化

麻酔維持中、侵襲性動脈圧モニタリングの下で、10名の患者にノルエピネフリンのボラスを48部投与した(患者1人あたり5[4;6]ボラス)。Dicplethは2つの血行動態ポイントで測定不能であり、それらは分析から除外した。MAPは70[63;77] mmHgから88[77;98] mmHgまで増加した(相対変化26%[19;34]、 $p = 0.001$ )。Dicplethは0.28[0.17;0.36]から0.39[0.25;0.46]まで増加し、Dicradialは0.32[0.21;0.39]から0.40[0.31;0.49]まで増加した(それぞれ、相対変化34%[20;71]、 $p = 0.001$ 、および27%[14;46]、 $p = 0.001$ )。DicplethとDicradial、およびそれらの相対変動は、血管収縮剤投与中、高い相関があった( $r = 0.8795$  CI 0.83-0.90、および $r = 0.9295$  CI 0.85-0.95)。

#### 【0155】

これらの結果は、Dicplethが、麻酔導入中の非侵襲的かつ連続的MAPモニタリングの代用エンドポイントとして使用可能であることを示している。これらの結果は、血管収縮剤の作用下でのDicplethとMAPとの強い相関を示している。Dicplethの19%の低下はIOHの検出能が良好であり、感度は79%、特異度は84%であった。PIは、脈動と光吸収の連続的成分との比率を表す。これらの結果は、昇圧剤の下のPIとMAPとの負の相関を示している。PIでも正確にIOHが検出されるが、IOHの強度に関する情報の提供については、おそらくDicplethよりも確度が少し低い。

10

20

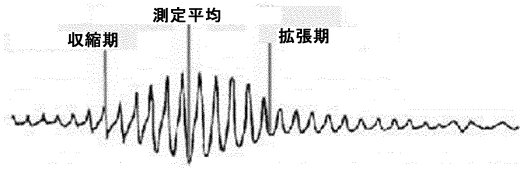
30

40

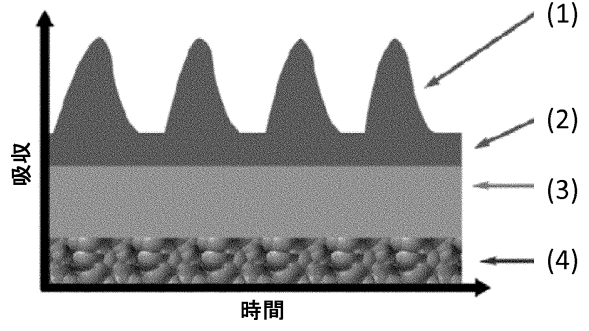
50

【 図面 】

【 図 1 】

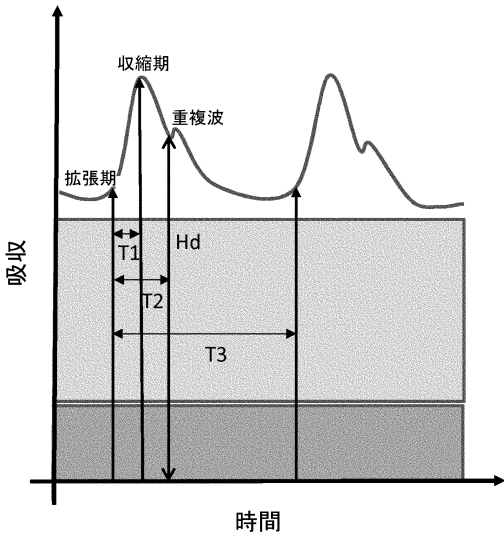


【 図 2 】

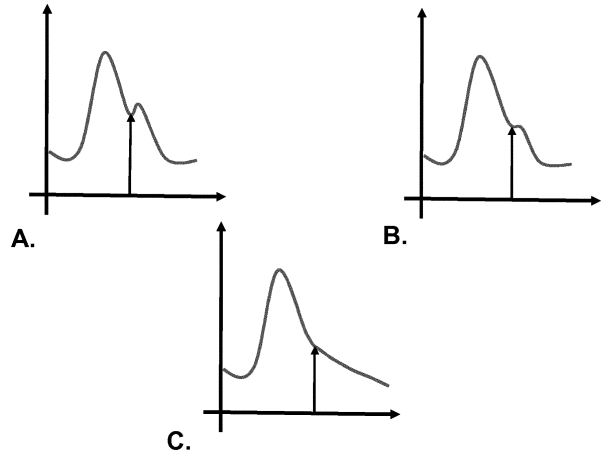


10

【 図 3 】



【 図 4 】



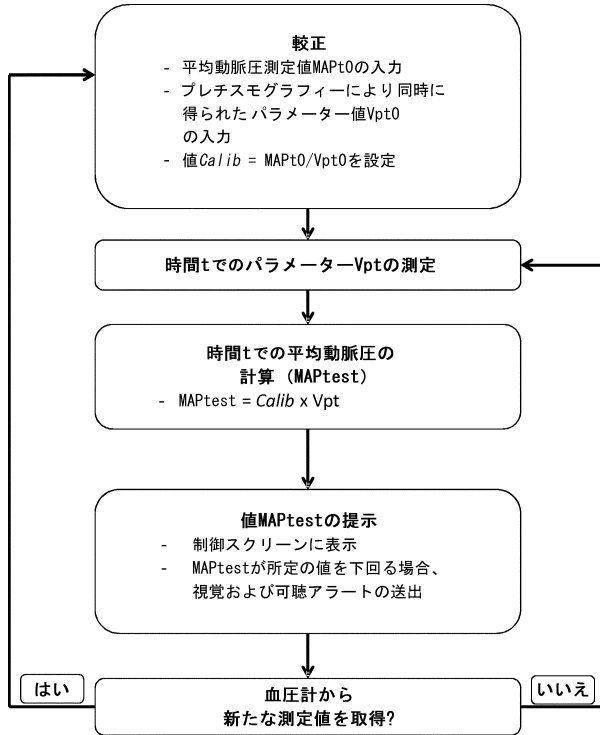
20

30

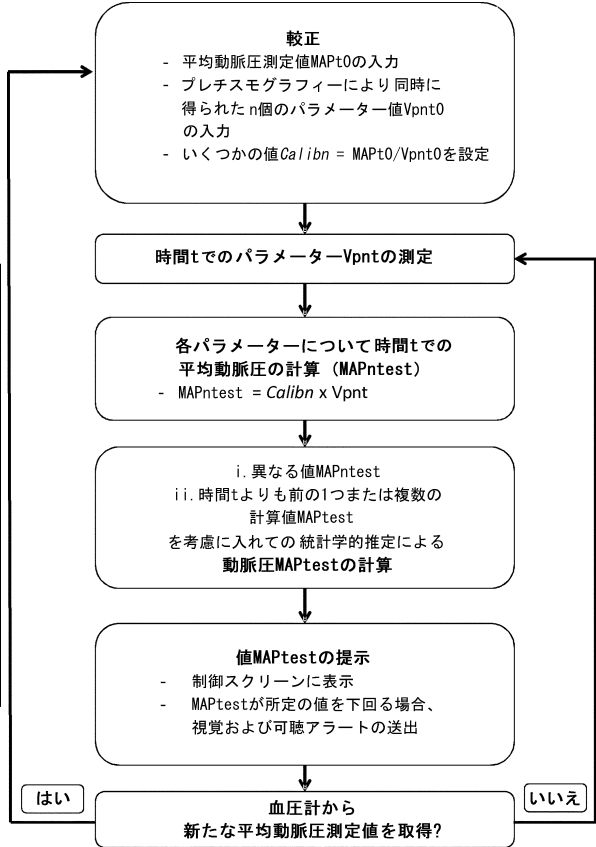
40

50

【 図 5 】



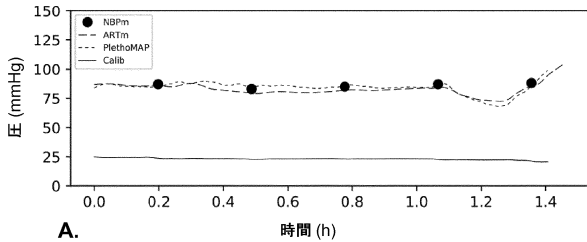
【 図 6 】



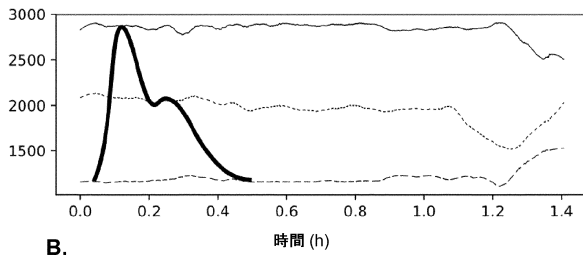
10

20

【 図 7 】

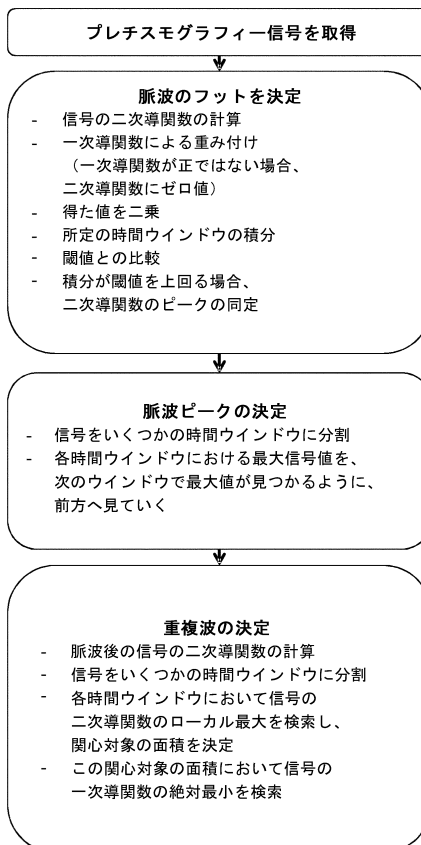


A.



B.

【 図 8 】

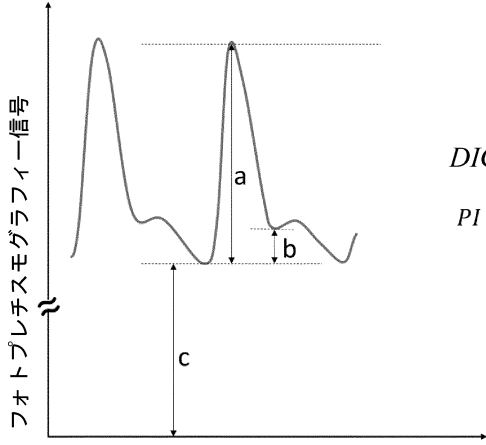


30

40

50

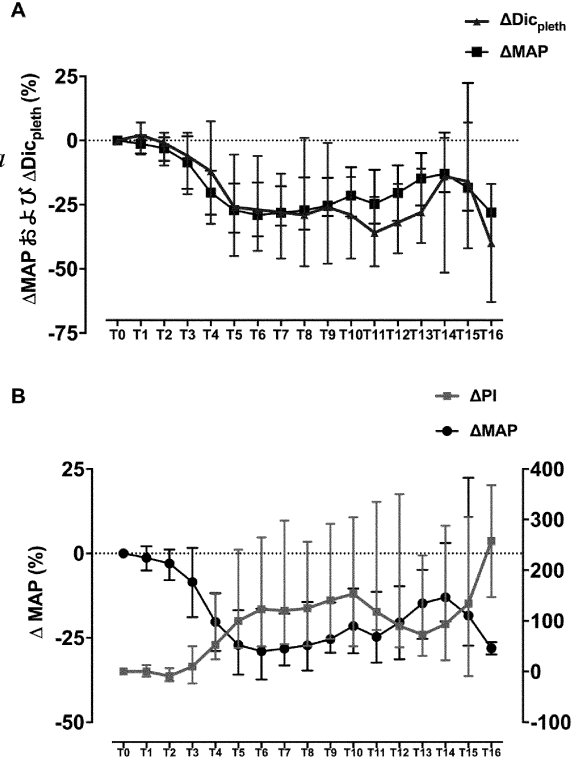
【 図 9 】



$$DIC_{pleth} = b/a$$

$$PI = a/c$$

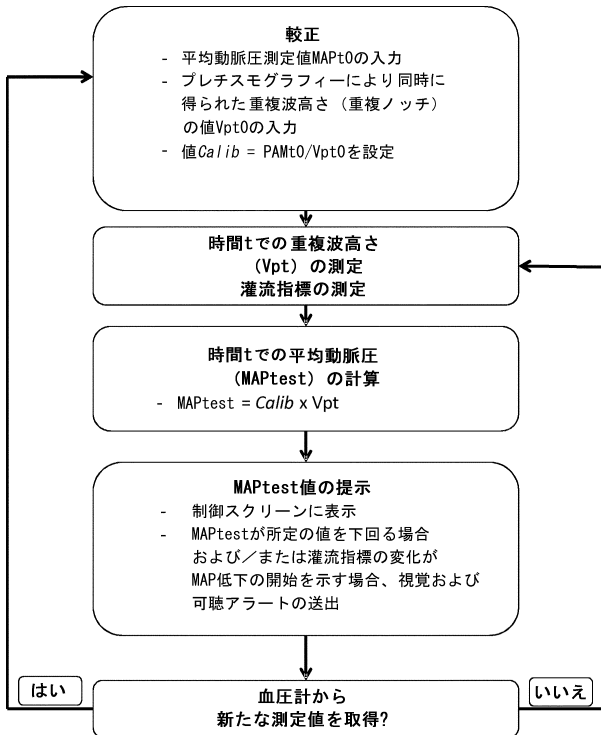
【 図 10 】



10

20

【 図 11 】



30

40

50

## フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

フランス(FR)

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ヴァレ ファブリス

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

(72)発明者 ジョアシャン ジョナ

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

(72)発明者 クトロ マキシム

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

(72)発明者 マテオ ジョアキム

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

(72)発明者 ガヤ エティエンヌ

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

(72)発明者 メバザ アレクサンドル

フランス共和国 7 5 0 1 0 パリ リュ アンブロワーズ パレ 2 ディーエーアール オピタル ラ  
リボワジエール

審査官 高 原 悠佑

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 9 7 5 4 ( U S , A 1 )

国際公開第 9 9 / 0 2 6 5 2 9 ( W O , A 1 )

特開 2 0 0 9 - 0 8 2 1 7 5 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 9 1 4 0 0 ( U S , A 1 )

米国特許第 0 6 5 7 5 9 1 2 ( U S , B 1 )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 B 5 / 0 2 - 5 / 0 3

P u b M e d