

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7168560号
(P7168560)

(45)発行日 令和4年11月9日(2022.11.9)

(24)登録日 令和4年10月31日(2022.10.31)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 B 5/08 (2006.01)	A 6 1 B 5/08
A 6 1 B 5/085(2006.01)	A 6 1 B 5/085
A 6 1 M 16/00 (2006.01)	A 6 1 M 16/00 3 8 0

請求項の数 15 (全17頁)

(21)出願番号	特願2019-521653(P2019-521653)	(73)特許権者	590000248
(86)(22)出願日	平成29年10月23日(2017.10.23)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(65)公表番号	特表2020-503079(P2020-503079		ヴェ
	A)		Koninklijke Philips
(43)公表日	令和2年1月30日(2020.1.30)		N.V.
(86)国際出願番号	PCT/IB2017/056562		オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイン
(87)国際公開番号	WO2018/078505		ドーフエン ハイテック キャンパス 5 2
(87)国際公開日	平成30年5月3日(2018.5.3)		High Tech Campus 5 2 ,
審査請求日	令和2年10月21日(2020.10.21)		5 6 5 6 AG Eindhoven , N
(31)優先権主張番号	62/412,927		etherlands
(32)優先日	平成28年10月26日(2016.10.26)	(74)代理人	100107766
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 伊東 忠重
		(74)代理人	100070150
			弁理士 伊東 忠彦
		(74)代理人	100091214

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P 0 . 1 操作を使用する呼吸筋圧および換気力学の推定のためのシステムおよび方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P 0 . 1 操作を使用して患者の呼吸筋圧および換気力学を推定するシステムの作動方法であって、前記システムは、人工呼吸器と、前記人工呼吸器と通信する 1 つまたは複数のプロセッサとを有し、前記作動方法は：

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記人工呼吸器に接続された患者の患者吸気開始を検出するステップと；

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記の検出するステップに回答して、第 1 の所定期間前記患者の気道を自動的に閉塞するステップと；

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記第 1 の所定期間中の第 1 の呼吸筋圧 (P m u s) プロファイル 10

を推定するステップと；

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記第 1 の所定期間の終了から始まる第 2 の所定期間中の第 2 の P m u s プロファイルを前記第 1 の P m u s プロファイルに基づいて推定し、前記第 2 の P m u s プロファイルに基づいて抵抗 (R) 値およびコンプライアンス (C) 値を推定するステップであって、前記第 2 の所定期間は 1 5 0 m s 未満である、ステップと；

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記第 2 の所定期間の終了から呼吸の終了まで延びる第 3 の所定期間中の第 3 の P m u s プロファイルを推定するステップと；

前記 1 つまたは複数のプロセッサが、前記第 1 、前記第 2 および前記第 3 の P m u s プロファイルを連結することによって、呼吸全体にわたる P m u s プロファイルを推定するステップと；

前記1つまたは複数のプロセッサが、前記の推定されたR値およびC値ならびに前記の推定された呼吸全体にわたる $P_{m u s}$ プロファイルをディスプレイに出力するステップと；を含む、
作動方法。

【請求項2】

前記第1の所定期間中の前記第1の $P_{m u s}$ プロファイルを推定する前記ステップは、前記1つまたは複数のプロセッサが、 $P_{m u s}$ の第1の多項式モデルを前記第1の所定期間中の気道内圧測定値に当てはめるステップと、前記1つまたは複数のプロセッサが、最小二乗(LS)法によって前記第1の $P_{m u s}$ プロファイルを推定するステップとを含む、
請求項1に記載の作動方法。

10

【請求項3】

前記第2の所定期間中の前記第2の $P_{m u s}$ プロファイルを推定する前記ステップは、前記1つまたは複数のプロセッサが、前記 $P_{m u s}$ の第1の多項式モデルを時間において拡張するステップを含む、
請求項2に記載の作動方法。

【請求項4】

前記第1の所定期間は、持続時間が約150ms未満である、
請求項1乃至3のいずれか1項に記載の作動方法。

【請求項5】

前記第1および前記第2の所定期間は、持続時間が約100msである、
請求項1乃至4のいずれか1項に記載の作動方法。

20

【請求項6】

前記1つまたは複数のプロセッサが、現在の呼吸の吸気フェーズにわたって前記 $P_{m u s}$ と
(外7)

$$\dot{V}(t)$$

との間の積を積分することによって呼吸仕事量(WOB)を推定するステップをさらに含む、

請求項1乃至5のいずれか1項に記載の作動方法。

30

【請求項7】

前記人工呼吸器は、比例補助換気(PAV)モードで動作し、
前記1つまたは複数のプロセッサが、前記人工呼吸器を前記PAVモードで駆動するために前記 $P_{m u s}$ に比例する所望の気道内圧信号を計算するステップをさらに含む、
請求項1乃至6のいずれか1項に記載の作動方法。

【請求項8】

請求項1乃至7のいずれか1項に記載の作動方法を実行するためのコンピュータ可読命令を記憶したプロセッサまたはコンピュータ可読媒体。

【請求項9】

$P_{0.1}$ 操作を使用して患者の呼吸筋圧および換気力学を推定することを容易にするシステムであって：

40

圧力センサおよび流量センサを有する人工呼吸器と；

1つまたは複数のプロセッサであって、前記人工呼吸器と通信し；

前記人工呼吸器に接続された患者の患者吸気開始を検出し；

前記の検出にตอบสนองして第1の所定期間前記患者の気道を自動的に閉塞し；

前記第1の所定期間中の第1の呼吸筋圧($P_{m u s}$)プロファイルを推定し；

前記第1の所定期間の終了から始まる第2の所定期間中の第2の $P_{m u s}$ プロファイルを前記第1の $P_{m u s}$ プロファイルに基づいて推定し、前記第2の $P_{m u s}$ プロファイルに基づいて抵抗(R)値およびコンプライアンス(C)値を推定し、前記第2の所定期間は150ms未満であり；

50

前記第 2 の所定期間の終了から呼吸の終了まで延びる第 3 の所定期間中の第 3 の $P_{m_{us}}$ プロファイルを推定し；

前記第 1、前記第 2 および前記第 3 の $P_{m_{us}}$ プロファイルを連結することによって呼吸全体にわたる $P_{m_{us}}$ プロファイルを推定し；

前記の推定された R 値および C 値ならびに前記の推定された呼吸全体にわたる $P_{m_{us}}$ プロファイルをディスプレイに出力する；ように構成される、

1 つまたは複数のプロセッサと；を有する、
システム。

【請求項 10】

前記 1 つまたは複数のプロセッサは、 $P_{m_{us}}$ の多項式モデルを前記第 1 の所定期間中の気道内圧測定値に当てはめることによって前記第 1 の所定期間中の前記第 1 の $P_{m_{us}}$ プロファイルを推定し、最小二乗 (LS) 法によって前記第 1 の $P_{m_{us}}$ プロファイルを推定するようにさらに構成される、

請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記第 1 の所定期間は、持続時間が約 150ms 未満である、

請求項 9 又は 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記第 1 および前記第 2 の所定期間は、持続時間が約 100ms である、

請求項 9 乃至 11 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 13】

前記 1 つまたは複数のプロセッサは、現在の呼吸の吸気フェーズにわたって前記 $P_{m_{us}}$ (t) と
(外 8)

$$\dot{V}(t)$$

との間の積を積分することによって呼吸仕事量 (WOB) を推定するようにさらに構成される、

請求項 9 乃至 12 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記人工呼吸器は、比例補助換気 (PAV) モードで動作している、

請求項 9 乃至 13 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 15】

前記 1 つまたは複数のプロセッサは、前記人工呼吸器を前記 PAV モードで駆動するために前記 $P_{m_{us}}$ に比例する所望の気道内圧信号を計算するようにさらに構成される、

請求項 14 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者換気システムおよび方法に用途を見出す。しかし、記載された技術は他の患者介護システム、他の患者パラメータ推定技術などにも用途を見出すことができることが理解されるであろう。

【背景技術】

【0002】

呼吸筋圧 ($P_{m_{us}}(t)$) を推定することは、患者と人工呼吸器が呼吸器系に対して行われる機械的仕事を分担する圧支持換気 (PSV) などの機械的換気の支援様式において最も重要である。 $P_{m_{us}}(t)$ の定量的評価は、呼吸筋の萎縮および疲労の両方を防ぐために、適切なレベルの換気支持 (ventilation support) を選択するために使用されることができ。一呼吸あたりの患者の努力を評価するために一般的に使用される一つの臨床

10

20

30

40

50

パラメータは呼吸仕事量 (WOB) として知られており、 $P_{mus}(t)$ の推定値が呼吸に関して利用可能になると計算されることができ (例えば、WOB は $P_{mus}(t)$ から吸入体積にわたる後者の積分によって取得されることができ)。 $P_{mus}(t)$ および WOB 推定のための 1 つの従来のアプローチは、バルーンが先端に付いたカテーテルの患者の食道の中の挿入によって食道内圧 (P_{es}) を測定することに関する。測定された $P_{es}(t)$ は、胸膜内圧 (P_{pl}) の良好な代用であると仮定され、胸壁コンプライアンスの推定値と共に、いわゆるキャンベルダイアグラムにより、又は同等に $P_{mus}(t)$ およびその後の WOB の明示的な計算により、WOB を計算するために使用されることができ。

【0003】

R および C の推定値は、それらが患者の呼吸器系の機械的性質についての定量的情報を医師に提供し、それらが呼吸器疾患を診断し、適切な換気様式および治療経路をより良く選択するために使用されることができ、それ自体重要である。さらに、R および C はまた、食道カテーテルの使用に対する非侵襲的な代替として、 $P_{mus}(t)$ を推定するために使用されることもできる。R および C が既知であると仮定すると、実際には、以下の式 (肺の運動方程式として知られる) を介して $P_{mus}(t)$ を推定することが可能である：

【数 1】

$$P_{aw}(t) = R \cdot \dot{V}(t) + E \cdot V(t) + P_{mus}(t) + P_0 \quad (1)$$

ここで、 $P_{aw}(t)$ は気道開口部で測定された圧力、
(外 1)

$$\dot{V}(t)$$

は患者の呼吸器系に出入りする空気の流量 (flow) (この場合も同様に気道開口部で測定される)、 $V(t)$ は、患者に供給される空気の正味体積 (net volume) (流量信号を経時的に積分することによって測定される)、 E はエラストランス (elastance) (コンプライアンス C の逆数)、 P_0 は呼気終了時の圧力を説明するための定数項 (方程式のバランスをとるために必要とされるが、それ自体は興味深いものではない) である。

【0004】

$P_{mus}(t)$ の非侵襲的推定に式 (1) を使用する以前の試みは、2 段階アプローチに頼っていて、R および C が最初に推定され、次いで式 (1) が R および C の推定された値を使用して $P_{mus}(t)$ を計算するために適用される。R および C の推定は、特定の条件下で流量測定値および圧力測定値に吸気終末閉塞 (End-Inspiratory Occlusion) (EIP) 操作 (maneuver) または式 (1) の最小二乗 (LS) 近似 (fitting) いずれかを適用することによって行われ、ここで、 $P_{mus}(t)$ 項はゼロであると仮定されていた。これらの条件は以下を含んでいた：

1. 患者の麻痺および持続強制換気 (CMV) の期間；
2. 高い圧支持換気 (PSV) レベルの期間；
3. 吸気フェーズおよび呼気フェーズ (inhalation and the exhalation phases) の両方の間に延びるすべての圧支持呼吸 (pressure-supported breath) の特定部分；
4. 圧支持呼吸の呼気部分、ここで、流量信号は、患者吸気努力 (patient inspiratory efforts) がないことを示す特定の条件を満たす。

【0005】

呼吸器系の機械的特性および機械的換気下の患者の吸気努力の定量的評価は、換気戦略および設定を適合させるために臨床医にとって非常に貴重な情報を提供する。換気力学 (respiratory mechanics) の評価のための現在の最先端技術は、EIP 技術により 2 つのパラメータ、すなわち抵抗 (R) およびコンプライアンス (C) を計算することからなる。しかし、この技術は、人工呼吸器の通常の動作を妨げるだけでなく、正確な R および C

10

20

30

40

50

推定値を提供するために呼吸筋を十分に弛緩させることを必要とする。それ故、患者からの呼吸活動の存在のために、EIPはしばしば偏った結果を導く。他方、吸気患者努力の評価は、伝統的に、食道内で測定された圧力 (P_{es}) から呼吸筋によって発生された圧力 (P_{mus}) を推論することによって得られる。次いで、患者努力の定量的評価が、 P_{mus} 波形から呼吸仕事量 (WOB) を計算することによって呼吸ごとに得られる。そのようなアプローチの主な制限は、 P_{es} の測定が食道カテーテルの挿入を必要とし、その結果、特別な器具および熟練した要員の必要性に加えて、患者にとって不快感があることである。

【0006】

食道内圧測定を必要とせずに、通常の換気中に測定された気道内圧および流量波形から R、C および $P_{mus}(t)$ を同時に推定することを可能にする他の方法が開発されている。これらの方法は、換気力学の伝統的な一次単一コンパートメントモデルおよびそれに関連する運動方程式 (1) の使用に基づいている。それらはすべて、数学的問題の未決定の性質 (利用可能な式よりも多い未知数) に関連する同時推定アプローチの根本的な困難に直面している。これらの方法では、数学的問題を解決可能にするために、生理学的仮定に基づく制約の使用が提唱されてきた。しかし、これらの方法は、特定の条件下でのみ機能することが示されている。特に、患者が呼吸筋を完全に解放する前に換気装置がオフに変わる (cycles off) (すなわち、 P_{mus} がゼロ基線値に戻った) とき、これらの従来の方法は信頼できない。これは、全ての臨床シナリオへのそれらの適用性を制限するかもしれない。

【0007】

食道バルーンの挿入は熟練した要員を必要とし、そして患者にとっての不快感および危険を意味するので、食道内圧測定の従来への侵襲的処置の不利な点は明らかである。

【0008】

R および C を取得するために EIP 操作が最初に行われ、次いで式 (1) が $P_{mus}(t)$ を計算するために使用される 2 ステップ推定技法は、以下の主な欠点を有する：

1) R と C の計算を有効にするために、EIP 操作中に患者の呼吸筋が完全に弛緩されなければならない。

2) EIP 操作は特定の換気モード (体積支持制御 (Volume Assisted Control)、VAC) で実行され、結果として生じる R および C 値は、PSV などの他の換気モード下での肺力学の動力学を決定する対応する値を表していないかもしれない。したがって、PSV 動作中に式 (1) により計算された $P_{mus}(t)$ の精度は損なわれていることがある。

3) EIP 操作は患者が必要とする通常の換気パターンを中断する。

【0009】

最終的に、 $P_{mus}(t)$ が理論的に無視できる場合、特定の条件下でまたは呼吸の一部に LS 近似を適用する上述の 2 ステップ技術は制限を提示する。特に：

1) 患者が回復した後の、麻痺の繰り返し期間プラス CMV は臨床的に実現不可能である。

2) 高い PSV の繰り返し期間は、人工呼吸器の通常の動作を妨げ、そして患者にとって有益ではないかもしれない。

3) 圧支持呼吸中、特に吸気フェーズ中の無視できる $P_{mus}(t)$ の仮定は、議論の余地がある。

【0010】

本出願は、所定の持続時間を有する気道閉塞圧力操作 ($P_{0.1}$) を使用して R、C、および P_{mus} の非侵襲的推定を容易にし、それによって上記で言及した問題およびその他を克服する新しい改善されたシステムおよび方法を提供する。

【発明の概要】

【0011】

本主体の技術革新のさらなる利点は、以下の詳細な説明を読んで理解することで当業者によって理解されるであろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

一実施形態によれば、 $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定する方法は、人工呼吸器に接続された患者の患者吸気開始 (patient inspiration onset) を検出すること、第1の所定期間患者の気道を閉塞すること、および気道閉塞中の第1の呼吸筋圧 ($P_{m u s}$) プロファイルを推定することを含む。方法は、第2の所定期間中に生成される第2の $P_{m u s}$ プロファイルならびに抵抗 (R) 値およびコンプライアンス (C) 値を推定すること、第2の所定期間の終了から呼吸の終了まで延びる第3の所定期間中の第3の $P_{m u s}$ プロファイルを推定することを、ならびに第1、第2および、第3の $P_{m u s}$ プロファイルを連結することによって、呼吸全体 (an entire breath) にわたる $P_{m u s}(t)$ を推定することをさらに含む。推定された R 値および C 値ならびに推定された $P_{m u s}$ プロファイルはディスプレイに出力される。

10

【 0 0 1 3 】

別の実施形態によれば、 $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定することを容易にするシステムは、患者が接続されている人工呼吸器と、人工呼吸器に接続された患者の患者吸気開始を検出するとともに第1の所定期間患者の気道を閉塞するように構成された1つまたは複数のプロセッサとを有する。1つまたは複数のプロセッサは、気道閉塞中の第1の呼吸筋圧 ($P_{m u s}$) プロファイルを推定し、第2の所定期間中に生成される第2の $P_{m u s}$ プロファイルならびに抵抗 (R) 値およびコンプライアンス (C) 値を推定し、第2の所定期間の終了から呼吸の終了まで延びる第3の所定期間中の第3の $P_{m u s}$ プロファイルを推定するようにさらに構成される。加えて、1つまたは複数のプロセッサは、第1、第2、および第3の $P_{m u s}$ プロファイルを連結することによって呼吸全体にわたる $P_{m u s}(t)$ を推定し、推定された R 値および C 値ならびに推定された $P_{m u s}$ プロファイルはディスプレイに出力するように構成される。

20

【 0 0 1 4 】

別の実施形態によれば、プロセッサは、 $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定するためのコンピュータ実行可能命令を実行するように構成される。命令は、プロセッサが人工呼吸器に接続された患者の患者吸気開始を検出することと、第1の所定期間患者の気道を閉塞することと、気道閉塞中の第1の呼吸筋圧 ($P_{m u s}$) プロファイルを推定することとを含む。命令はさらに、第2の所定期間中に生成された第2の $P_{m u s}$ プロファイルならびに抵抗 (R) 値およびコンプライアンス (C) 値を推定すること、および第2の所定期間の終了から呼吸の終了まで延びる第3の所定期間中の第3の $P_{m u s}$ プロファイルを推定することを含む。加えて、命令は、第1、第2、および第3の $P_{m u s}$ プロファイルを連結することによって呼吸全体にわたる $P_{m u s}(t)$ を推定することと、推定された R および C 値ならびに推定された $P_{m u s}$ プロファイルはディスプレイに出力することとを含む。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 5 】

図面は、様々な態様を例示する目的のためだけのものであり、限定として解釈されるべきではない。

【 0 0 1 6 】

【 図 1 】 本明細書に記載された1つまたは複数の態様による $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定するための方法を示すフローチャートである。

40

【 図 2 】 図1の方法のステップを要約したグラフを示す。

【 図 3 】 1つの例示的な呼吸に対する図1の方法からの例示的な結果を示し、推定された $P_{m u s}$ プロファイルは、管内で測定されたゴールドスタンダード $P_{m u s}$ プロファイルに対して比較されている。

【 図 4 】 $P_{m u s}$ の多項式モデルが閉塞期間中の気道内圧測定値に当てはめるときの閉塞期間中に導入され得る誤差を示すグラフである。

【 図 5 】 本明細書に記載された1つまたは複数の態様による $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定することを容易にするシステムを示す。

50

【図6】 $P_{0.1}$ 操作のための自動化ソフトウェアを用いて人工呼吸器に接続された患者の呼吸仕事量(WOB)の推定を容易にするシステムを示す。

【図7】 $P_{0.1}$ 操作のための自動化ソフトウェアを用いて人工呼吸器に接続された患者の呼吸仕事量(WOB)および呼吸力(POB)の推定を容易にするシステムを示し、人工呼吸器は比例補助換気(PAV)モードで動作している。

【発明を実施するための形態】

【0017】

呼吸器系パラメータ(抵抗RおよびコンプライアンスC)ならびに患者吸気努力(呼吸筋圧 $P_{mus}(t)$)の推定の必要性は、医学界ではよく知られている。当技術分野における上述の問題を克服するために、本明細書に記載のシステムおよび方法は、同時推定アプローチの固有の困難さを回避するために所定期間(例えば、150ミリ秒未満など)を有する気道閉塞圧力操作($P_{0.1}$)を利用するR、C、および P_{mus} の非侵襲的推定のための代替アプローチに関する。記載された方法は、とりわけ、以下のステップを含む: 1)最初のステップでは、ゼロ流量状態が検出されるとすぐに、呼気の終わりに患者の気道が閉塞される;閉塞は、第1の所定期間(例えば、100ms)の間維持され、これらの100msの間の気道内圧波形は、 $P_{mus}(t)$ の多項式モデルの係数を推定するために使用される;2)一旦閉塞が解除されると、推定された $P_{mus}(t)$ プロファイルは、第2の所定期間(例えば、さらに100ms)の間(時間において)延ばされ、気道内圧および流量波形が、標準的な最小二乗法により運動方程式を用いてRおよびCを推定するために拡張 P_{mus} プロファイルと共に使用される;3)推定されたRおよびCは、標準的な運動方程式に基づいて第3の所定期間にわたって(例えば、呼吸の残りの部分全体にわたって) P_{mus} プロファイルを再構築するために気道内圧および流量波形と共に使用される。前回の操作中に推定されたRおよびCの値を使用して各連続した $P_{0.1}$ 操作の間の P_{mus} の推定値を算出することができる一方で、 $P_{0.1}$ 操作は可変または固定の速度で(例えば、呼吸のX数毎に)断続的に繰り返されることができる。これはまた、呼吸ごとに推定された P_{mus} プロファイルからのWOB(または呼吸力(POB))の計算を可能にする。一実施形態では、特許請求の範囲に記載のシステムおよび方法は、リアルタイムの患者監視、換気の最適化、および閉ループ制御のために病院および家庭の人工呼吸器で用いられる。

【0018】

本明細書に記載されているシステムおよび方法は、従来のアプローチの前述の制限を:食道バルーンを必要としないこと; P_{mus} の存在を明示的に説明すること;および結果として生じるRおよびC推定値が依然として現在の換気動作条件に関連するように操作中に変更換気モードを必要としないこと;によって克服する。さらに、EIPとは異なり、 $P_{0.1}$ 操作は、患者の自然な呼吸パターンを変更しない。他の従来のアプローチとは異なり、 $P_{0.1}$ は、 P_{mus} がゼロ基線値に戻る前に人工呼吸器がオフに変わるときでさえ信頼性がある。

【0019】

記載されたシステムおよび方法は、機械的換気を受けていて自発的に呼吸することができる患者において、R、Cおよび P_{mus} の非侵襲的推定を実行することを容易にする。R、C、および P_{mus} 推定値は、リアルタイムの患者モニタリング、換気の最適化、および閉ループ制御のために使用されることができる。記載されたシステムおよび方法は、人工呼吸器、麻酔器、または患者監視製品(例えば、遠隔患者監視装置、例えばeICUを含む)上で動作するソフトウェアまたはファームウェアの一部として実装されることができる。記載されたシステムおよび方法は、推定されるR、Cおよび P_{mus} 値の精度を向上させることによって人工呼吸器機能を向上させる。

【0020】

図1は、本明細書に記載の1つまたは複数の態様による、 $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定するための方法を示すフローチャートである。この方法は、呼吸ごとに気道内圧および流量測定値からR、Cおよび $P_{mus}(t)$ の非侵襲的推定を実行す

10

20

30

40

50

ることを容易にする。10において、患者回路内に配置された人工呼吸器回路圧力および流量センサから特徴的な圧力プロファイルおよび流量プロファイルを検知することなどによって、患者吸気開始が検出される。12において、患者の気道は、患者への人工呼吸器気流経路内に配置されたバルブまたはフラップなどの閉塞装置の使用により、そして自動操作のためのソフトウェアの制御下で、第1の所定期間閉塞される。第1の所定期間は、任意の適切な期間（例えば、約150ミリ秒未満など）であってよい。本明細書の残りの部分では、100msの所定期間が論じられるが、限定的な意味で解釈されるべきではない。14において、気道閉塞中の初期吸気 P_{mus} プロファイルが推定される。16において、閉塞期間の後、RおよびCは、第2の所定期間中に生成された拡張 P_{mus} プロファイルに基づいて推定される。第2の所定期間は、任意の適切な期間（例えば、約150ミリ秒未満など）であってよく、期間において第1の所定期間に等しい必要はない。18において、 P_{mus} は、第2の所定期間に続く第3の所定期間中（例えば、呼吸の残りの部分全体にわたって）に収集されたデータを使用して推定される。

10

【0021】

14において気道閉塞中に初期吸気 P_{mus} プロファイルの推定を実行するとき、（10において）患者の吸気努力が検出されるとすぐ、（12において）患者の気道は呼気の終了において閉塞される。次いで、閉塞は、例えば100msの間維持され、その間に患者は本質的に閉鎖気道に対して吸入しようとして試みている。一実施形態では、 $P_{0.1}$ 操作はソフトウェア自動化されている。閉塞中、気道内圧が測定される点と患者の肺との間に気流がないため、圧力における負の振れ（negative deflection）が気道において測定され（ P_{aw} ）、以下のように本質的に患者の呼吸筋によって発生した P_{mus} の反映である（ガス減圧は無視できる）：

20

【数2】

$$P_{aw}(t) = P_{mus}(t) \quad 0 \leq t \leq 100 \text{ ms に対して}$$

【0022】

短い持続時間（例えば、150ms未満）は、患者の自然の呼吸 P_{mus} 出力が、閉塞の適用によって影響されないことを確実にする。したがって、 P_{mus} の多項式モデルを100ms閉塞中の気道内圧測定値に当てはめ、標準的な最小二乗（LS）法によって初期吸気 P_{mus} プロファイルを推定することが可能である。たとえば、2次多項式 P_{mus} モデルが想定されることができ、その未知の係数は次に示すように推定されることができ：

30

【数3】

$$P_{mus}(t) = a_1 + a_2 \cdot t + a_3 \cdot t^2 \quad 0 \leq t \leq 100 \text{ ms に対して}$$

【数4】

$$Y = \begin{bmatrix} P_{aw}(t_1) \\ P_{aw}(t_2) \\ \vdots \\ P_{aw}(t_k) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & t_1 & t_1^2 \\ 1 & t_2 & t_2^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & t_k & t_k^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \end{bmatrix} = X \cdot \theta$$

40

【数5】

$$\hat{\theta} = [X^T X]^{-1} X^T Y$$

50

ここで、 \hat{a} は未知パラメータのベクトル $[a_1 \ a_2 \ a_3]$ (すなわち、多項式 P_{mus} モデルの係数) であり、 Y は気道内圧測定値を含むベクトルであり、 k は 100ms の閉塞中に収集されたサンプルの総数であり、 t_1, t_2, \dots, t_k は気道内圧信号がサンプリングされる時間 (すなわち、 $t_1 = 0, t_2 = T, t_3 = 2T, \dots, t_k = (k-1)T$ 、 T はサンプル期間である) である。

【0023】

16において 100ms の拡張 P_{mus} プロファイルに基づいて閉塞後の R および C を推定するとき、 100ms の閉塞期間の後、気道は解放され、空気が患者自身の P_{mus} 駆動と人工呼吸器の寄与とによって確立された圧力勾配の下で肺に流れる。そのような条件では、根本的なLS問題が未決定であるため、単純な運動方程式に基づいて流量および圧力測定値から R 、 C および P_{mus} を同時に推定することは困難であり得る。しかし、非常に短い期間(例えば、 100ms)の間、 P_{mus} のプロファイルは、前の 100ms の閉塞期間中に推定されたプロファイルと比較して変化しないままであると仮定することは合理的である。したがって、以前に推定された多項式係数に基づいて P_{mus} プロファイルを拡張し、この追加の 100ms の閉塞後期間中に P_{mus} の推定値を以下のように獲得することが可能である：

【数6】

$$\hat{P}_{mus}(t) = a_1 + a_2 \cdot t + a_3 \cdot t^2 \quad 100\text{ms} \leq t \leq 200\text{ms} \text{ に対して}$$

10

20

【0024】

拡張 $P_{mus}(t)$ プロファイルは、以下のようにLS法により運動方程式を使用して R および C を推定するために気道内圧および流量波形と一緒に使用することができる：

【数7】

$$P_{aw}(t) - \hat{P}_{mus}(t) = \hat{R} \cdot \dot{V}(t) + \hat{E} \cdot V(t) + P_0 \quad 100\text{ms} \leq t \leq 200\text{ms} \text{ に対して}$$

【数8】

$$\bar{Y} = \begin{bmatrix} P_{aw}(t_{k+1}) - \hat{P}_{mus}(t_{k+1}) \\ P_{aw}(t_{k+2}) - \hat{P}_{mus}(t_{k+2}) \\ \vdots \\ P_{aw}(t_{k+K}) - \hat{P}_{mus}(t_{k+K}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dot{V}(t_{k+1}) & V(t_{k+1}) & 1 \\ \dot{V}(t_{k+2}) & V(t_{k+2}) & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \dot{V}(t_{k+K}) & V(t_{k+K}) & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R \\ E \\ P_0 \end{bmatrix} = \bar{X} \cdot \bar{\theta}$$

30

【数9】

$$\hat{\theta} = [\bar{X}^T \bar{X}]^{-1} \bar{X}^T \bar{Y}$$

40

ここで、 $P_{aw}(t)$ は気道開口部で測定された圧力であり、
(外2)

$$\dot{V}(t)$$

は(この場合も同様に気道開口部で測定された)患者の呼吸器系に出入りする空気の流量であり、 $V(t)$ は患者に供給される空気の正味体積(流量信号を経時的に積分することによって測定される)であり、 E はエラスタンス(コンプライアンス C の逆数)であり、

50

P_0 は呼気終了時の圧力を説明するための定数項（方程式のバランスをとるために必要とされるが、それ自体は興味深いものではない）であり、
（外 3）

$\bar{\theta}$

は未知パラメータのベクトル $[R \ E \ P_0]$ であり、 K は 100 ms 閉塞後期間中に収集されたサンプル数であり、そして $t_{k+1}, t_{k+2}, \dots, t_{k+K}$ は、気道内圧および流量信号がサンプリングされる（ 100 ms 閉塞後期間内の）時間である。

【0025】

18 において呼吸の残りの部分にわたって P_{mus} を推定するとき、前のステップの間に計算された R および C の値は、以下のように標準的な運動方程式に基づいて呼吸の残りの部分にわたって P_{mus} の推定値を計算するために気道内圧および流量波形と共に使用される：

【数 10】

$$\hat{P}_{mus}(t) = P_{aw}(t) - \hat{R} \cdot \dot{V}(t) - \hat{E} \cdot V(t) - P_0 \quad 200 \text{ ms} \leq t \leq t_{end} \text{ に対して} \quad (2)$$

ここで、 t_{end} は最後に利用可能な時間サンプル（呼吸終了時の時間）である。

【0026】

本明細書で説明したシステムおよび方法は特定の実施形態に関して説明されているが、前記システムおよび方法は開示された実施形態および実施例に限定されないことを理解されるべきである。それとは反対に、説明されたシステムおよび方法は、説明されたアルゴリズムの精神および範囲内に含まれる様々な修正および均等な構成を網羅することを意図している。例えば、図 1 のステップ 14（閉塞期間）で使用される多項式 P_{mus} モデルの次数は、2 とは異なり得る。例えば、一次多項式モデル（すなわち、直線）もまた使用され得る。

【0027】

別の実施形態では、ステップ 16 の期間（閉塞後期間）は 100 ミリ秒であることに限定されない。ステップ 14 からステップ 16 までの変更されていない P_{mus} プロファイルの仮定が可能な限り有効であるためには、短い期間が有用である。実際、気道閉塞の解放後に人工呼吸器によって提供される加圧の開始は、機械的反射（例えば、ヘリング・ブローイエル反射）により患者自身の P_{mus} 駆動の変化を引き起こすことができる。しかし、そのような反射の活性化および P_{mus} に対するそれらの効果の発現は、 100 ms より長い時間スケールで起こり得る。一方、ステップ 16 の短すぎる期間は、測定において、LS 手順を損なうとともに偏った R および C 推定値につながる可能性がある雑音を誘発し得る。

【0028】

最終推定 P_{mus} プロファイルは、必ずしもステップ 14、16、および 18 の間にそれぞれ得られた 3 つの P_{mus} プロファイルを連結することによって構築される必要はない。一実施形態によれば、ステップ 16 からの R および本質的に C の逆数である E の値は、以下に従って呼吸全体にわたる推定 P_{mus} プロファイルを計算するために使用される：

【数 11】

$$\hat{P}_{mus}(t) = P_{aw}(t) - \hat{R} \cdot \dot{V}(t) - \hat{E} \cdot V(t) - P_0 \quad 0 \leq t \leq t_{end} \text{ に対して} \quad (3)$$

【0029】

図 2 は、図 1 の方法のステップ 14、16、および 18 を要約するグラフ 30 を示す。本明細書に記載の推定アルゴリズムの例示的な結果は、肺の体外液圧モデル（in-vitro hydraulic model）を使用して生成されている。体外モデルは、その中に弾性バルーンが配置された剛体管（rigid vessel）から構成されていた。バルーンは特定のエラスタンス値

10

20

30

40

50

によって特徴付けられ、その挙動は圧力値の特定範囲内で線形として近似された。システムは線形抵抗器を介して人工呼吸器（例えばEsprit、Philips-Respironics）に接続された。管内且つバルーンの外部の圧力は、自動バキュームおよび圧縮空気システムによって人工的に制御された。したがって、特定の公称 P_{mus} プロファイルがバルーンの外部に生成されることができる。次に人工呼吸器が圧力制御モードで動作され（他の適切なモードを選択できることに留意されたい）、 $P_{0.1}$ 操作が人工呼吸器に組み込まれた自動ソフトウェアによって実行された。圧力および流量の測定値は、人工呼吸器と体外肺モデルとの間の Y 接続部に配置された専用のセンサによって収集された。

【0030】

図3は、1つの例示的な呼吸に対する図1の方法からの例示的な結果40を示しており、推定 P_{mus} プロファイルは管内で測定されたゴールドスタンダード（gold-standard） P_{mus} 波形に対して比較されている。ある程度の誤差が見られるが、2つの波形の間的一致レベルはこの例では許容範囲内である（ $RMS E = 0.7297$ ）。さらに、アルゴリズムによって提供される R および E 推定値（
（外4）

10

$$\hat{R}$$

$$= 24.85、$$

（外5）

20

$$\hat{E}$$

= 56.84) は、ゴールドスタンダード P_{mus} 波形を使用して LS によって計算された対応するゴールドスタンダード値（ $R_{gs} = 22.35$ 、 $E_{gs} = 54.11$ ）に非常に近い。

【0031】

P_{mus} 、R および E 推定値と対応するゴールドスタンダード値との間の小さな誤差は、部分的には、閉塞中のゼロでない流量の存在に起因し得る（図3の破線の矢印を参照）。このゼロでない流量は、本質的に、吸気弁と呼気弁の両方が閉じているときにシステム内に含まれる空気の減圧に起因する。実際、閉塞中のがゼロでない流量のために、式（1）はもはや有効ではない：

30

【数12】

$$P_{aw}(t) \neq P_{mus}(t) \quad 0 \leq t \leq 100 \text{ ms に対して}$$

【0032】

したがって、閉塞期間中に P_{mus} の多項式モデルが気道内圧測定値に当てはめられるとき、誤差が図4のグラフ50に示すように導入される可能性がある。この誤差は、管回路の長さを減らすこと、したがって、閉塞中のゼロでない流量の大きさを減少させることによって軽減されることができる。

40

【0033】

図5は、本明細書に記載の1つまたは複数の態様による、 $P_{0.1}$ 操作を使用して呼吸筋圧および換気力学を推定することを容易にするシステム60を示す。図5の実施形態によれば、患者62は、患者回路内の特徴的な圧力プロファイルおよび流量プロファイルをそれぞれ感知する患者回路内の1つまたは複数の圧力センサ63および1つまたは複数の流量センサ65を有する人工呼吸器64に接続されている。人工呼吸器は、自動的に $P_{0.1}$ 操作を実行するように構成されたソフトウェアおよび/またはハードウェアを備えている。気道内圧と流量信号はリアルタイムで測定される；例えば、体積は流量信号の数値積分によって計算することができる。システムはさらに、気道が閉塞された（例えば、患者の

50

吸気活動の開始時における)瞬間から呼気が完了する瞬間までの現在の呼吸を分離するために使用される呼吸セグメンテーションアルゴリズムまたはモジュール68を含む推定モジュール66を含む。そうするために、人工呼吸器からの特定のフラグ(例えば、吸気の開始(SOI)、呼気の開始(SOE)など)が使用される。これらのフラグは、吸気バルブと呼気バルブの開閉のタイムスタンプを含む。呼吸セグメンテーションアルゴリズムはまた、現在の呼吸からの空気流量および圧力データを図2で識別された3つの領域:例えば、1)100ms閉塞領域;2)100ms閉塞後領域;3)呼吸の残りの部分;に関連する3つの異なるサブセットに分割する。3つのセグメント化された呼吸領域からの流量および圧力データは、 P_{mus} プロファイル推定ルーチンまたはモジュール70、RおよびC推定ルーチンまたはモジュール72、ならびに呼吸の残りの部分にわたって P_{mus} を推定するための P_{mus} 呼吸の残り(ROB)ルーチンまたはモジュール74を含む、3つの推定ルーチンまたはモジュールへの入力として提供される。各ルーチンは、図1の前述の3つの推定ステップ14、16、18のうちの1つを順次実行する。3つのステップが実行されると、各ステップ14、16、および18の間に計算された3つの $P_{mus}(t)$ プロファイルを連結することによって、呼吸全体にわたる $P_{mus}(t)$ の推定値が計算されることができる。最終的に、アルゴリズムによって推定されたR、Cおよび $P_{mus}(t)$ が出力として提供される。これらは人工呼吸器の画面に、または別の患者モニタに直接表示されることができる。

【0034】

図5の実施形態に示されている推定アルゴリズム66は、人工呼吸器プロセッサ上または別個の患者モニタ上で実行することができる。加えて、推定アルゴリズム66は、呼吸ごとに連続的に実行することができ、 $P_{0.1}$ 操作は、呼吸ごとに実行されることができる。これは、推定されたRおよびCの呼吸ごとの更新ならびに、ある呼吸から次の呼吸への患者の換気力学の潜在的な変化の追跡を可能にする。代替的には、最新のRおよびC推定手順からの値が、次の後続の呼吸にわたって有効であると仮定され且つ新たな $P_{0.1}$ 操作が実行されるまで、(式2のような)運動方程式に基づいて $P_{mus}(t)$ の推定値を計算するために使用されている間に、 $P_{0.1}$ 操作は断続的に(例えば、呼吸のX数毎に、ここでXは整数である)実行されることができる。

【0035】

システムはさらに、本明細書に記載の様々な機能および/または方法を実行するためのコンピュータ実行可能命令を実行するプロセッサ76、およびそれを記憶するメモリ78を含む。メモリ78は、ディスク、ハードドライブなどの制御プログラムが記憶されているコンピュータ可読媒体であり得る。一般的な形態のコンピュータ可読媒体は、例えば、フロッピーディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、または任意の他の磁気記憶媒体、CD-ROM、DVD、または任意の他の光学媒体、RAM、ROM、PROM、EPROM、FLASH-EPROM、それらの変形、他のメモリチップまたはカートリッジ、あるいはプロセッサ76がそこから読み出して実行することができる他の任意の有形の媒体を含む。これに関連して、説明したシステムは、1つまたは複数の汎用コンピュータ、専用コンピュータ(複数可)、プログラムされたマイクロプロセッサまたはマイクロコントローラおよび周辺集積回路要素、ASICまたは他の集積回路、デジタルシグナルプロセッサ、個別素子回路などのハードワイヤード電子回路または論理回路、PLD、PLA、FPGA、グラフィック処理装置(GPU)、またはPALなどのプログラマブル論理デバイスとしてあるいはそれらの上で実装され得る。

【0036】

図6は、1つまたは複数の圧力センサ63および1つまたは複数の流量センサ65を有し、 $P_{0.1}$ 操作の自動化ソフトウェアを備えた人工呼吸器64に接続された患者62の呼吸仕事量(WOB)の推定を容易にするシステム90を示す。推定アルゴリズム66からの P_{mus} 出力は、現在の呼吸の吸気フェーズにわたって $P_{mus}(t)$ と(外6)

10

20

30

40

50

$\dot{V}(t)$

との間の積を積分することによって呼吸仕事量 (WOB) の推定値を計算するために、WOB 推定ステップ 92 において使用される。計算された WOB から、1 分間にわたる WOB を合計することによって呼吸力 (POB) も獲得することができる。推定された WOB / POB は、最終的には人工呼吸器スクリーン上に表示される、または閉ループコントローラへの入力として人工呼吸器によって内部的に使用されることができる。システムはさらに、図 6 の様々なモジュール、アルゴリズム、ルーチンなどを実行するためのコンピュータ実行可能命令を実行するプロセッサ 76、およびそのコンピュータ実行可能命令を記憶するメモリ 78 を含む。

10

【0037】

図 7 は、 $P_{0.1}$ 操作の自動化ソフトウェアを備えた人工呼吸器 64 に接続された患者 62 において呼吸仕事量 (WOB) および呼吸力 (POB) の推定を容易にするシステム 100 を示し、人工呼吸器は比例補助換気 (PAV) モードで動作している。人工呼吸器は、患者回路内の特徴的な圧力プロファイルおよび流量プロファイルをそれぞれ感知する 1 つまたは複数の圧力センサ 63 および 1 つまたは複数の流量センサ 65 を患者回路内にさらに有する。アルゴリズム 66 によって推定された R および C 値は、 P_{mus} に比例する所望の気道内圧信号を計算し、PAV モードで人工呼吸器を駆動するために使用することができる。システムはさらに、図 6 の様々なモジュール、アルゴリズム、ルーチンなどを実行するためのコンピュータ実行可能命令を実行するプロセッサ 76、およびそのコンピュータ実行可能命令を記憶するメモリ 78 を含む。

20

【0038】

本技術革新がいくつかの実施形態を参照して説明されてきた。上記の詳細な説明を読んで理解すると、修正および変更が他の人に思いつく可能性がある。本技術革新は、添付の特許請求の範囲またはその均等物の範囲内にある限り、全てのそのような修正および変更を含むと解釈されることが意図されている。

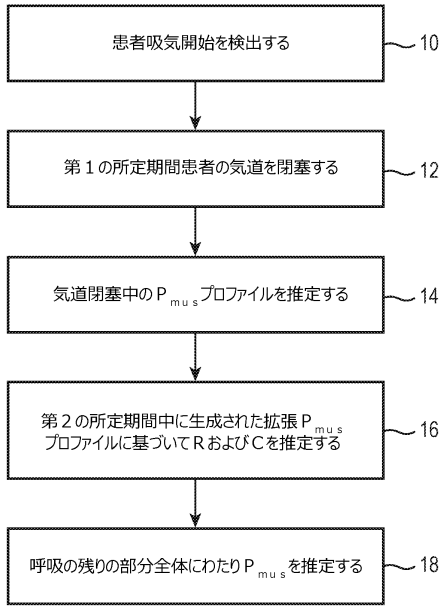
30

40

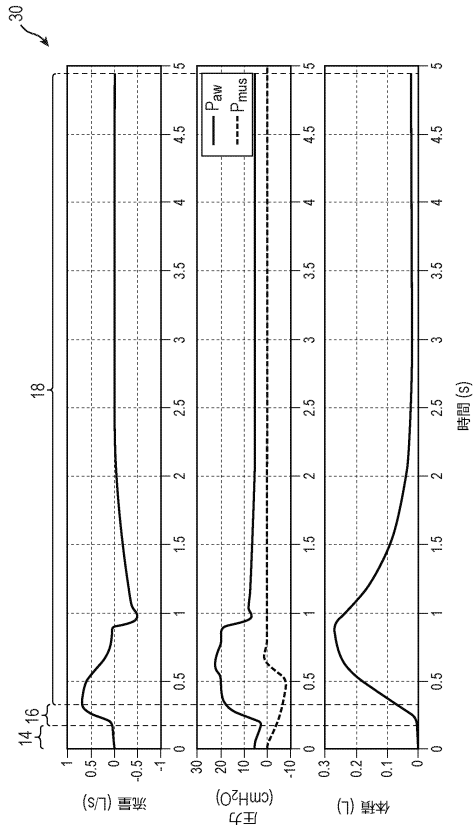
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

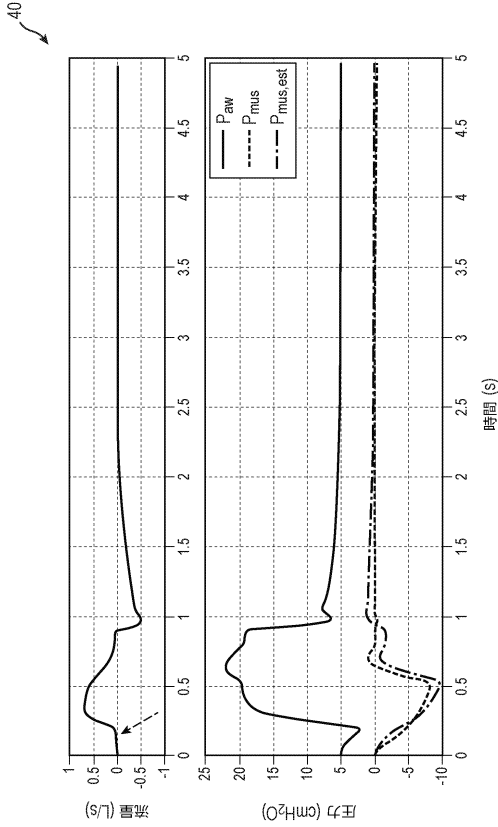
20

30

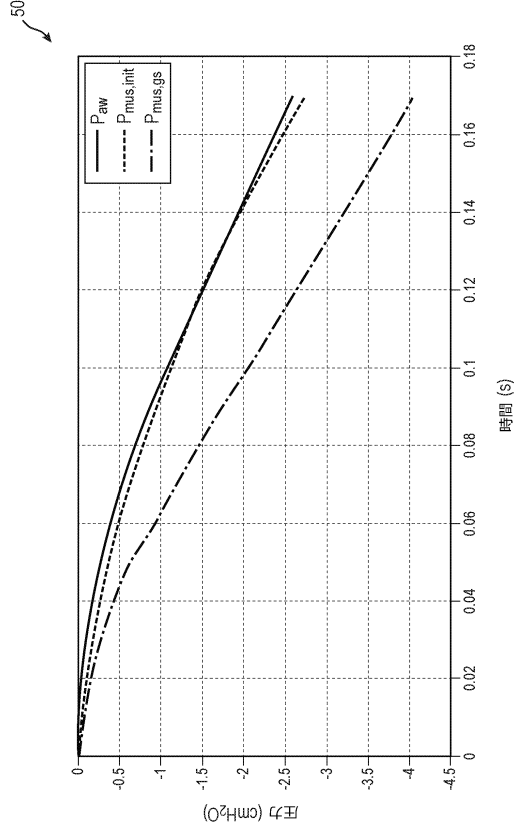
40

50

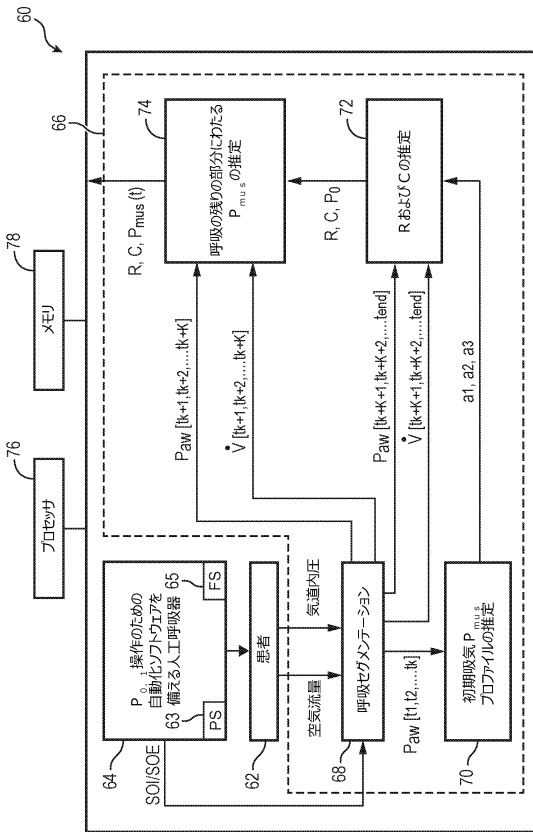
【図3】



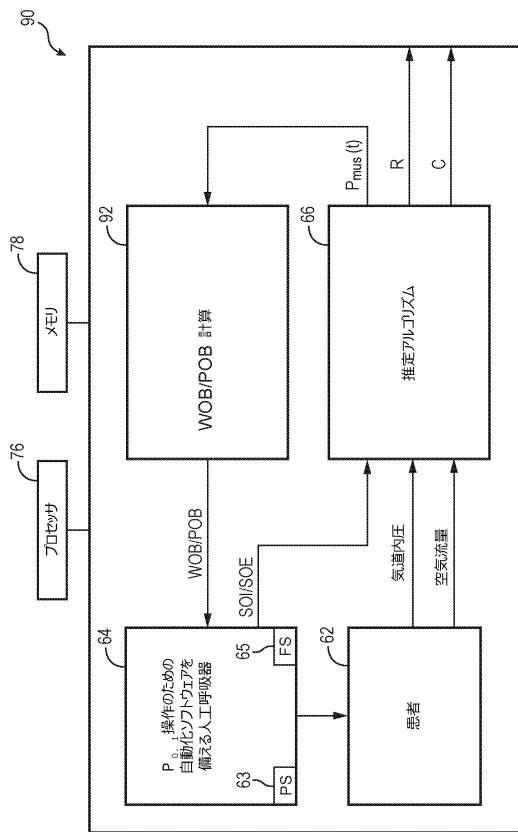
【図4】



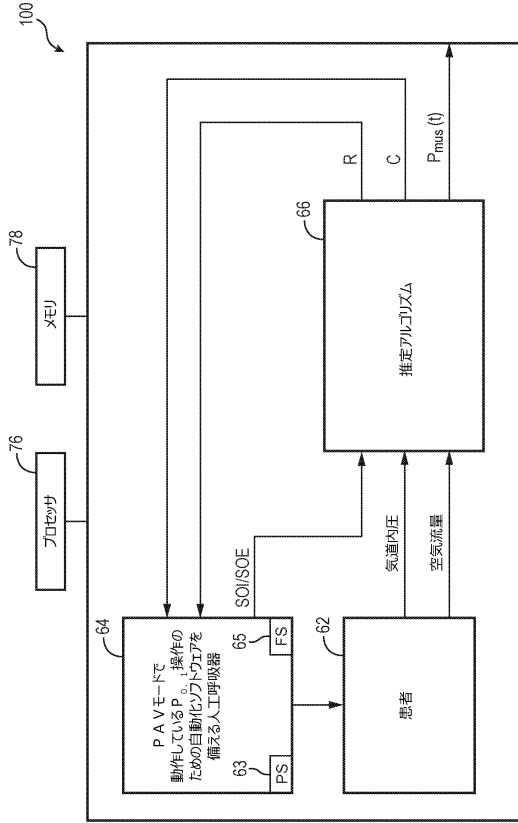
【図5】



【図6】



【図7】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 弁理士 大貫 進介
- (72)発明者 アルバネーゼ, アントニオ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング 5
- (72)発明者 ブイツァ, ロベルト
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング 5
- (72)発明者 ヴィカリオ, フランチェスコ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス ビルディング 5
- 審査官 磯野 光司
- (56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 1 9 7 2 2 7 4 (E P , A 1)
米国特許第 0 5 8 7 6 3 5 2 (U S , A)
特開平 0 5 - 0 1 5 5 1 6 (J P , A)
Antonio Albanese , Physiology-based Mathematical Models for the Intensive Care Unit: Application to Mechanical Ventilation , [online] , 米国 , COLUMBIA UNIVERSITY , 2014年 , page 113-116 , インターネット < U R L : <https://academiccommons.columbia.edu/doi/10.7916/D8JQ0Z52> > , < DOI:10.7916/D8JQ0Z52 >
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 B 5 / 0 6 - 5 / 2 2
A 6 1 M 1 6 / 0 0