

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-522620

(P2011-522620A)

(43) 公表日 平成23年8月4日(2011.8.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 M 16/00 (2006.01)</b>	A 6 1 M 16/00	
	A 6 1 M 16/00	3 4 3
	A 6 1 M 16/00	3 4 5

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願2011-512688 (P2011-512688) (86) (22) 出願日 平成21年6月5日 (2009.6.5) (85) 翻訳文提出日 平成23年2月4日 (2011.2.4) (86) 国際出願番号 PCT/US2009/046409 (87) 国際公開番号 W02009/149351 (87) 国際公開日 平成21年12月10日 (2009.12.10) (31) 優先権主張番号 61/059, 599 (32) 優先日 平成20年6月6日 (2008.6.6) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/101, 575 (32) 優先日 平成20年9月30日 (2008.9.30) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/101, 578 (32) 優先日 平成20年9月30日 (2008.9.30) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 591191572 ネルコー ビューリタン ベネット エル エルシー アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ガンパレル アベニュー 6135 (74) 代理人 110001173 特許業務法人川口国際特許事務所 (72) 発明者 マジック, ミレンコ アメリカ合衆国、カリフォルニア・921 22、サン・デイエゴ、パミラ・ドライブ ・7699、アパートメント・3415
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 換気システムにおける患者の努力および／または呼吸パラメータを決定するシステムならびに方法

## (57) 【要約】

本開示のさまざまな実施形態が、呼吸の支援のためのシステム、方法、および装置を提供する。一例として、圧力を測定し、測定された圧力をもたらすステップと、入口流量および出口流量を測定し、測定された正味の流量をもたらすステップとを含んでいる呼吸の支援のための方法が説明される。測定された圧力に関する第1の値と、測定された正味の流量に関する第2の値と、患者の努力に関する第3の値との間の関係が、患者の努力の予測をもたらしするために使用される。中間値が、患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて更新される。

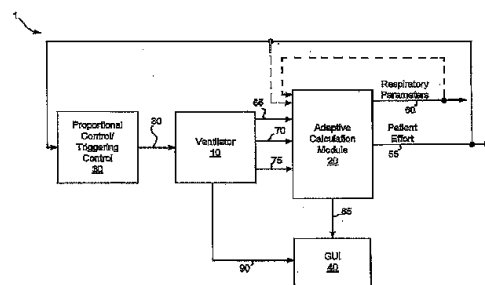


Fig. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

呼吸の支援のための方法であって、  
 圧力を測定し、測定された圧力をもたらすステップと、  
 入口流量および出口流量を測定し、測定された正味の流量をもたらすステップと、  
 測定された圧力に関する第 1 の値と、測定された正味の流量に関する第 2 の値と、  
 患者の努力に関する第 3 の値との間の関係を使用し、患者の努力の予測をもたらすステップと、  
 患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて中間値を更新するステップとを含んでいる、方法。

10

## 【請求項 2】

患者の努力に関する第 3 の値が、実際の患者の努力である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

患者の努力に関する第 3 の値が、患者の努力の導関数である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

中間値に少なくとも部分的にもとづいて患者の努力を計算するステップをさらに含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

患者の努力に関する第 3 の値を計算するステップが、推定による正規化された予測誤差 ( )、フィルタ処理された圧力の値 (  $z$  )、回帰ベクトル (  $T$  )、およびパラメータベクトル ( ) の現在の推定された値からなる群より選択される 1 つ以上の値の組み合わせにもとづいて患者の努力を推定するステップを含んでいる、請求項 4 に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

中間値が、時間依存性の信号および呼吸パラメータから選択される群からの 1 つ以上の変数を含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

中間値が、呼吸パラメータセットを含んでおり、呼吸パラメータセットが、肺のコンプライアンス (  $C_L$  )、患者の抵抗 (  $R_P$  )、管のコンプライアンス (  $C_T$  )、および漏れ (  $LEAK$  ) から選択される 1 つ以上のパラメータの組み合わせを含んでいるベクトルである、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 8】

中間値が、患者の努力の時間依存性の推定量を含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

患者の努力の時間依存性の推定量が、患者の努力の推定である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

患者の努力の推定が、推定による正規化された予測誤差 ( )、フィルタ処理された圧力の値 (  $z$  )、回帰ベクトル (  $T$  )、およびパラメータベクトルの現在の推定された値からなる群より選択される 1 つ以上の値の組み合わせにもとづく、請求項 9 に記載の方法。

40

## 【請求項 11】

第 2 の値が、測定された正味の流量のフィルタ処理されたバージョンおよび測定された正味の流量からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

第 1 の値が、測定された圧力のフィルタ処理されたバージョンおよび測定された圧力からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

関係が、パラメータ化されたシステムの入力 - 出力の関係である、請求項 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 14】

パラメータ化されたシステムの入力 - 出力の関係が、回帰の形態  $z = \quad^T + \quad_d$  である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

パラメータ化されたシステムの入力 - 出力の関係が、伝達関数から導出される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

伝達関数が、モデル

## 【数 1】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_P} & \frac{1}{C_T R_P} \\ \frac{1}{C_L R_P} & -\frac{1}{C_L R_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{AIR} \\ q_{O2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_T} & 0 \\ 1 & 0 & -\frac{1}{C_T} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Tleak} \\ q_{Pleak} \end{bmatrix}$$

から導出される、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

予測の患者の努力の推定が、近似

## 【数 2】

$$\varphi_d \approx e^{-s \cdot dt} (z - \Theta^T \varphi),$$

を使用して計算される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 18】

測定された正味の流量をもたらすステップが、

少なくとも入口流量および出口流量を数学的に組み合わせて、測定された正味の流量を得るステップを含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 19】

コンピュータ可読媒体へと通信可能に接続されたプロセッサを備えており、

コンピュータ可読媒体が、

圧力を受信し、

入口流量を受信し、

出口流量を受信し、

入口流量および出口流量に少なくとも部分的にもとづいて正味の流量を計算し、

圧力に関する第 1 の値と、正味の流量に関する第 2 の値と、患者の努力に関する第 3 の値との間の関係を使用し、患者の努力の予測をもたらす、

患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて中間値を更新するようにプロセッサによって実行することができるインストラクションを含んでいる、換気システム。

## 【請求項 20】

コンピュータ可読媒体が、

中間値に少なくとも部分的にもとづいて患者の努力の値を計算するようにプロセッサによって実行することができるインストラクションをさらに含んでいる、請求項 19 に記載の換気システム。

## 【請求項 21】

呼吸の支援のための方法であって、

1 つ以上のパラメータからなるパラメータセットを受信するステップと、

圧力を測定し、測定された圧力をもたらすステップと、

入口流量および出口流量を測定し、測定された正味の流量をもたらすステップと、

測定された圧力に関する第 1 の値と、測定された正味の流量に関する第 2 の値と、パラメータセットとの間の関係を使用し、患者の努力の予測をもたらすステップと、

患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて中間値を更新するステップとを含ん

でいる、方法。

【請求項 2 2】

パラメータセットが、回路の抵抗に関するパラメータを含んでいる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

パラメータセットが、回路のコンプライアンスに関するパラメータを含んでいる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

気体の入口と、  
気体の出口と、  
気体の入口および気体の出口を接続する管と、  
管内の圧力を示す測定された圧力値をもたらすように機能することができる圧力センサと、

気体の入口に関する流量を示す入口流量値をもたらすように機能することができる第 1 の流量センサと、

気体の出口に関する流量を示す出口流量値をもたらすように機能することができる第 2 の流量センサと、

コンピュータ可読媒体へと通信可能に接続されたプロセッサとを備えており、

コンピュータ可読媒体が、

測定された圧力値を受信し、

入口流量値を受信し、

出口流量値を受信し、

入口流量値および出口流量値に少なくとも部分的にもとづいて測定された正味の流量値を計算し、

測定された圧力値に関する第 1 の値と、測定された正味の流量に関する第 2 の値と、患者の努力に関する第 3 の値との間の関係を使用し、患者の努力の予測をもたらし、

患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて中間値を更新するようにプロセッサによって実行することができるインストラクションを含んでいる、患者人工呼吸器。

【請求項 2 5】

呼吸の支援のための方法であって、

圧力を測定し、測定された圧力を生成するステップと、

流量を測定し、測定された流量を生成するステップと、

動的モデル

【数 3】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_P} & \frac{1}{C_T R_P} \\ \frac{1}{C_L R_P} & -\frac{1}{C_L R_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{AIR} \\ q_{O2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_T} & 0 \\ 1 & 0 & -\frac{1}{C_T} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Tleak} \\ q_{Pleak} \end{bmatrix}$$

を使用し、患者の努力の予測をもたらすステップとを含んでいる、方法。

【請求項 2 6】

呼吸の支援のための方法であって、

圧力を測定し、測定された圧力を生成するステップと、

流量を測定し、測定された流量を生成するステップと、

回帰の形態のパラメータ化されたシステムの入力 - 出力の関係を使用するステップとを含んでいる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、人工呼吸器に関し、さらに詳しくは、動的な換気システムにおいて時間依存性の信号および／または呼吸パラメータを特定するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

人工呼吸器は、患者の肺を気体で換気することで、患者の自発的な呼吸の能力が何らかの形で損なわれた場合に患者を補助する。換気は、所定の気体混合物を定められた換気の態様に従って患者へと供給することによって達成される。各々の患者が異なる換気の方法を必要とする可能性があるため、最近の人工呼吸器は、個々の患者の特定のニーズに合わせてカスタマイズが可能である。

【0003】

最近の人工呼吸器は、動的な挙動および出力（患者へともたらされる圧力および流れなど）が入力信号（気体の流れなど）によって駆動される動的なシステムである。そのような人工呼吸器の適切な動作は、患者の気道の抵抗および肺のコンプライアンスなどといったさまざまな呼吸パラメータのある程度の理解に依存する。これらのパラメータは、ある換気システムと他の換気システムとで大きく異なる可能性があり、ある患者と他の患者とで大きく異なる可能性がある。多くの場合、換気システムの適切な動作は、そのようなパラメータの規定または推定の精度によって制限される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Lennart Ljung、「System Identification, Theory for the User」、Second Edition、Prentice Hall、1999（ISBN 0-13-656695-2）

【非特許文献2】Petros IoannouおよびJing Sun、Robust Adaptive Control、Prentice Hall、1995（ISBN 9780134391007）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

特定の個人または特定の換気の状態についての換気パラメータを特定するための方法が、開発されている。そのような方法を、静的な方法および動的な方法という2つの別々の分類へと分けることが可能である。静的な方法においては、呼吸パラメータは、典型的には、システムに短時間の平衡状態が作り出されている間（すなわち、操作）に、推定されるパラメータに関連する量の少数の測定を使用して推定される。対照的に、動的な方法は、換気下の患者の動的な挙動を示すように働き、典型的には、換気の状態の連続測定または部分的な連続測定にもとづく。歴史的に、呼吸パラメータの特定は、未知の入力信号によって駆動される換気システムの場合に難題をもたらしてきた。これは、能動的な呼吸のある患者に関係する換気システムおよび漏れのある換気システムの場合に当てはまり、多くの既存の手法は、システムを駆動するこれらの信号を典型的には測定不可能であるにもかかわらず特定アルゴリズムにおいて考慮しなければならないため、十分に正確な結果をもたらすことができない。例えば、患者の呼吸の努力を推定するための種々の手法は、不正確であり、したがって推定による患者の努力に依存する動的な方法は、多くの場合に不適切である。

【0006】

いくつかの場合には、患者の呼吸の努力が、運動方程式を使用し、患者の肺へと出入りする気体の流れの測定および圧力の測定のみ依存して推定されている。そのような手法の信頼性は、患者の肺へと出入りする気体の流れをどの程度の精度で測定できるかによって制限される。しかしながら、そのような測定は、患者の気管へと挿入されたチューブまたはその付近に位置する流量センサに依存するため、本質的に不正確である。流量センサの精度が、肺から吐き出される気体の湿気ゆえに大きく低下する。さらに、患者の気道の

10

20

30

40

50

近くのそのような流量センサは、既存の換気システムにおいては利用できないことが多い。

【 0 0 0 7 】

したがって、先進の換気システムおよびそのような換気システムの使用方法についてのニーズが、当該技術分野に存在している。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本開示は、人工呼吸器に関し、さらに詳しくは、動的な換気システムにおける時間依存性の信号および／または呼吸パラメータの特定のためのシステムおよび方法に関する。

【 0 0 0 9 】

本開示の種々の実施形態が、呼吸の支援のための方法を提供する。そのような方法のいくつかは、圧力を測定し、測定された圧力をもたらすステップと、入口流量および出口流量を測定し、測定された正味の流量をもたらすステップとを含んでいる。測定された圧力に関する第 1 の値と、測定された正味の流量に関する第 2 の値と、患者の努力に関する第 3 の値との間の関係が、患者の努力の予測をもたらしために使用される。中間値が、患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて更新される。上述の実施形態のいくつかの場合においては、方法が、中間値に少なくとも部分的にもとづいて患者の努力を計算するステップをさらに含んでいる。いくつかの場合には、患者の努力に関する第 3 の値を計算することが、推定による正規化された予測誤差 ( )、フィルタ処理された圧力の値 (  $z$  )、および／または回帰ベクトル (  $\mathbf{T}$  ) の 1 つ以上の組み合わせにもとづいて患者の努力を推定することを含んでいる。第 1 の値は、これらに限られるわけではないが、測定された圧力のフィルタ処理されたバージョンまたは実際の測定された圧力であってもよい。第 2 の値は、これらに限られるわけではないが、測定された正味の流量のフィルタ処理されたバージョンまたは実際の測定された正味の流量であってもよい。第 3 の値は、これらに限られるわけではないが、実際の患者の努力または患者の努力の導関数であってもよい。

【 0 0 1 0 】

いくつかの場合には、中間値が、時間依存性の信号および／または呼吸パラメータを含んでいる。呼吸パラメータは、これらに限られるわけではないが、肺のコンプライアンス (  $C_L$  )、患者の抵抗 (  $R_P$  )、管のコンプライアンス (  $C_T$  )、および漏れ (  $L_{EAK}$  ) であってもよい。上述の実施形態の特定の場合においては、中間値が、患者の努力の時間依存性の推定量を含んでいる。患者の努力の時間依存性の推定量は、患者の努力の推定であってもよい。そのような患者の努力の推定は、推定による正規化された予測誤差 ( )、フィルタ処理された圧力の値 (  $z$  )、回帰ベクトル (  $\mathbf{T}$  )、および／または上述の変数の何らかの組み合わせのいずれかにもとづくことができる。

【 0 0 1 1 】

上述の関係は、伝達関数から導出される線形回帰  $z = \mathbf{T} + \varphi_d$  であってもよい。 1 つの場合には、伝達関数が、システムの以下の動的モデル

【数 1】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_P} & \frac{1}{C_T R_P} \\ \frac{1}{C_L R_P} & -\frac{1}{C_L R_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{AIR} \\ q_{O2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_T} & 0 \\ 1 & 0 & -\frac{1}{C_T} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Tleak} \\ q_{Pleak} \end{bmatrix}$$

から導出される。

いくつかの場合には、フィルタ処理された患者の努力の予測が、近似

【数 2】

$$\varphi_d \approx e^{-s \cdot dt} (z - \Theta^T \varphi).$$

を使用して計算される。

## 【0012】

本発明の他の実施形態は、コンピュータ可読媒体へと通信可能に接続されたプロセッサを含む換気システムを提供する。コンピュータ可読媒体が、圧力を受信し、入口流量を受信し、さらに出口流量を受信するためにプロセッサによって実行することができるソフトウェアまたはファームウェアを含んでいる。さらにインストラクションを、入口流量および出口流量に少なくとも部分的にもとづいて正味の流量を計算し、圧力に関する第1の値と、正味の流量に関する第2の値と、患者の努力に関する第3の値との間の関係を使用して、患者の努力の予測をもたらすために、実行することができる。患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづく中間値が更新される。いくつかの実施形態においては、患者の努力が、中間値に少なくとも部分的にもとづいて計算される。

10

## 【0013】

さらに別の実施形態は、呼吸の支援のための方法であって、1つ以上のパラメータからなるパラメータセットを受信するステップと、圧力を測定し、測定された圧力をもたらすステップと、入口流量および出口流量を測定し、測定された正味の流量をもたらすステップとを含んでいる方法を提供する。測定された圧力に関する第1の値と、測定された正味の流量に関する第2の値と、パラメータセットとの間の関係が、患者の努力の予測をもたらすために使用される。中間値が、患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて更新される。いくつかの実施形態においては、パラメータセットが、回路の抵抗、回路のコンプライアンス、または他の患者もしくは回路関連のパラメータを含んでいる。

20

## 【0014】

本開示のまたさらなる実施形態は、気体の入口と、気体の出口と、気体の入口および気体の出口を接続する管と、管内の圧力を示す測定された圧力値をもたらすように機能することができる圧力センサと、2つの流量センサとを含む患者人工呼吸器を提供する。一方の流量センサが、気体の入口に関する流量を示す入口流量値をもたらすように機能することができ、他方の流量センサが、気体の出口に関する流量を示す出口流量値をもたらすように機能することができる。さらに患者人工呼吸器は、コンピュータ可読媒体へと通信可能に接続されたプロセッサを含む。コンピュータ可読媒体が、圧力を受信し、入口流量を受信し、出口流量を受信するためにプロセッサによって実行することができるソフトウェアまたはファームウェアを含んでいる。さらに、インストラクションを、入口流量および出口流量に少なくとも部分的にもとづいて正味の流量を計算し、圧力に関する第1の値と、正味の流量に関する第2の値と、患者の努力に関する第3の値との間の関係を使用して、患者の努力の予測をもたらすために、実行することができる。患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづく中間値を更新することができる。

30

## 【0015】

本発明のさらなる実施形態は、呼吸の支援のための方法であって、  
圧力を測定し、測定された圧力を生成するステップ、  
流量を測定し、測定された流量を生成するステップ、および  
動的モデル

## 【数3】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_p} & \frac{1}{C_T R_p} \\ \frac{1}{C_L R_p} & -\frac{1}{C_L R_p} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{AIR} \\ q_{O_2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_T} & 0 \\ 1 & 0 & -\frac{1}{C_T} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Tleak} \\ q_{Pleak} \end{bmatrix}$$

40

を使用し、患者の努力の予測をもたらすステップを含んでいる方法を提供する。

## 【0016】

本発明のまたさらなる実施形態は、呼吸の支援のための方法であって、圧力を測定し、測定された圧力を生成するステップ、流量を測定し、測定された流量を生成するステップ、線形回帰  $z = \mathbf{T} + \mathbf{d}$  を使用して、患者の努力の予測をもたらすステップ、および

50

患者の努力の予測に少なくとも部分的にもとづいて患者の努力の推定を更新するステップを含んでいる方法を提供する。

【0017】

この概要は、本発明のいくつかの実施形態の全体的な概要を提示するにすぎない。本発明の多数の他の目的、特徴、利点、および実施形態が、以下の詳細な説明、添付の特許請求の範囲、および添付の図面から、さらに十分に明らかになる。

【0018】

本開示の種々の実施形態のさらなる理解を、本明細書の残りの部分において説明される図面を参照することによって、実現することが可能である。図面においては、いくつかの図を通して、同様の参照番号が類似の構成要素を指し示すために使用される可能性がある。いくつかの場合には、小文字で構成される下位ラベルが、複数の類似の構成要素のうちの1つを指すために参照番号に組み合わせられる。存在する下位ラベルを指定することなく参照番号について参照される場合、それは、そのような複数の類似の構成要素のすべてを指している。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】適応的に推定された呼吸パラメータおよび患者の努力をもたらすことができる適応計算モジュールを特に含んでいる本発明の種々の実施形態による換気システムを示している。

【図2】本発明のいくつかの実施形態に従って患者の努力を割り出すために使用することができる患者人工呼吸器システムおよび関連のパラメータ化モデルを示している。

【図3】本発明の特定の実施形態の実現を通じて達成することができる患者の努力の他の信号への相関について、図式的な例を提示している。

【図4】患者の努力を割り出すための本発明のいくつかの実施形態による方法を示しているフロー図である。

【図5】本発明の種々の実施形態に従って患者の努力を割り出すためのマイクロプロセッサベースのシステムを示している。

【図6】換気サイクルをトリガするための本発明のいくつかの実施形態による方法を示しているフロー図である。

【図7】本発明の種々の実施形態による推定された患者の努力の信号にもとづく換気サイクルのトリガを示しているタイミング図である。

【図8】圧力センサのトリガのプロセスを本発明の1つ以上の実施形態による推定された患者の努力の信号のトリガに対して比較するタイミング図である。

【図9】本発明の種々の実施形態に従って患者の努力に比例した換気を提供するための方法を示しているフロー図である。

【図10】本発明の1つ以上の実施形態による患者の努力に比例した換気の提供を図式的に示している一群のタイミング図を示している。

【図11】本発明のいくつかの実施形態による能動的な呼吸を有する患者に対応する患者の努力の表示を示している典型的なグラフィカルインターフェイスを示している。

【図12】本発明のいくつかの実施形態による能動的な呼吸を有する患者に対応する呼吸パラメータの表示を示している典型的なグラフィカルインターフェイスを示している。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本開示は、人工呼吸器に関し、さらに詳しくは、患者の呼吸の努力にもとづいて気体の送出を制御するためのシステムおよび方法に関する。

【0021】

換気サイクルの開始および終了を、自分自身での呼吸のために患者が行うことができる努力（すなわち、患者の努力）に同期させることが望ましい。例えば、人工呼吸器のトリガを正確にすることで、患者が吸気を試みるとすぐに人工呼吸器が呼気を開始させることが望ましい。いくつかの人口呼吸器が、患者が吸気を試みることによって生じる換気回路

10

20

30

40

50



の圧力の変化を検出する圧力トリガを使用する一方で、他の人工呼吸器は、患者が吸気を試みることによって生じる流れの変化を検出する流量トリガを使用する。いずれの場合も、患者の努力と人工呼吸器の応答との間に、さまざまな理由に起因して遅延が生じる可能性がある。例えば、通気回路における漏れのために、患者の吸気の際に空気が回路へと進入する可能性がある。患者の呼吸の全体が、人工呼吸器の流量センサによって測定されず、人工呼吸器が、吸気を検出するために流れの変化を監視することができる（流量トリガ）ため、人工呼吸器の呼吸の開始が遅れる可能性がある。本発明のいくつかの実施形態は、換気サイクルの開始および終了をトリガするために単独または他の信号との関連において使用することができる患者の努力の適度に正確な推定をもたらすことによって、同期の改善を促進する。さらに、本発明の1つ以上の実施形態においては、推定された患者の努力を、患者の比例換気の制御に関して追加的に使用することができる。そのような比例換気は、気体を、そのような気体を受け取ろうとする患者の努力に比例して患者へと送送するように機能する。本発明の種々の実施形態において、推定された患者の努力および/または呼吸パラメータを、医師が患者の監視および/または診断の目的に使用することができるグラフィカル表示を駆動するために使用することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0022】

本開示の種々の実施形態は、1つ以上の呼吸パラメータおよび換気システムを適度な精度で駆動する少なくとも1つの非測定の入力信号を推定するためのシステムおよび方法を提供する。いくつかの実施形態においては、少なくとも1つの非測定の入力信号を、測定された入力信号（測定された圧力および測定された流量など）から導出し、呼吸パラメータを推定するために使用することができる。非測定の入力信号は、これらに限られるわけではないが、患者の努力および/もしくは患者の努力の派生物、換気システムの気体の漏れ（すなわち人工呼吸器を患者へと接続する管または患者インターフェイスにおいて生じる漏れ）、患者の気体の漏れ（例えば、患者の肺における漏れ）、ならびに/または流量および圧力の検出誤差であってもよい。呼吸パラメータとして、これらに限られるわけではないが、肺のコンプライアンス（ $C_L$ ）、患者の抵抗（ $R_p$ ）、および管のコンプライアンス（ $C_T$ ）を挙げることができる。いくつかの場合には、呼吸パラメータおよび非測定の入力信号の両者の推定が同時である。いくつかの実施形態においては、非測定の入力信号が、患者の努力に強い相関を有しており、したがって後の人工呼吸器の動作において患者の努力の代理として使用することが可能である。他の実施形態においては、本発明の方法によって、呼吸パラメータを連続的にもたらすことができる。このように、患者の努力ならびに呼吸または換気システムのパラメータ（肺のコンプライアンス、患者の抵抗、漏れ、など）を割り出すことができる。

#### 【0023】

本発明のいくつかの実施形態においては、測定可能な圧力と、測定可能な流量と、未知である患者の努力との間の関係が、患者の努力および種々の呼吸パラメータの連続的な推定をもたらすために利用される。特定の事例においては、関係が、測定された圧力、測定された流量、および患者の努力に特に関係する伝達関数として定められる。そのような場合には、伝達関数を、1つ以上の中間値をもたらすべく線形回帰技法を使用して還元することができ、次いでそのような中間値を、患者の努力の推定に使用することができる。一実施形態においては、測定された圧力および測定された流量の継続的な入力、患者の努力を推定し、必要に応じて1つ以上の呼吸パラメータを推定するために、伝達関数へと差し込まれる。他の実施形態においては、患者の努力の推定を、連続する計算期間において患者の努力のより正確な推定を導出するために再帰的に使用することができる。したがって、再帰を使用することによって、推定された患者の努力の値の精度を連続的に改善することができる。

#### 【0024】

いくつかの場合には、測定された流れが、系から出る気体の正味の流れを系へと入る気体の正味の流れに組み合わせた正味の流れの値である。一特定の例においては、系への気体の正味の流れが、系への空気の流れに組み合わせられた酸素の流れを含んでいる。そ

のような流れは、測定が適度に容易であり、肺の付近の気体の流れの測定に付随することが多い不正確さに左右されることがない。

【 0 0 2 5 】

いくつかの場合には、上述のように計算された患者の努力の信号またはその何らかの代用物を、換気サイクルをトリガするために使用することができる。そのような信号を使用することで、換気システムが、機械的な換気を自身で呼吸を行おうとする患者の努力により正確に同期させることができるようになる。

【 0 0 2 6 】

特に、呼吸パラメータおよび患者の努力の派生物を、同じモデルへと入力することができる。その同じモデルから導出される相互依存式を使用して計算することができる。相互依存式のいくつかから計算された値は、他の相互依存式への入力として使用されるため、一般的に中間値と称することが可能である。本明細書において使用されるとき、「中間値」という語句は、その最も広い意味にて、ある式から導出されて他の式への入力として使用される値を意味して使用される。本開示の検討にもとづき、さまざまな中間値を本発明の種々の実施形態に関して利用できることに、留意すべきである。

【 0 0 2 7 】

図 1 に目を向けると、本発明の種々の実施形態による換気システム 1 が示されている。換気システム 1 は、人工呼吸器 10、適応計算モジュール 20、グラフィカルユーザインターフェイス 40、および比例 / トリガ制御モジュール 30 を含む。人工呼吸器 10 は、測定された圧力 65、測定された入口流 70、および測定された出口流 75 をもたらすことができる当該技術分野において知られている任意の人工呼吸器であってもよい。適応計算モジュール 20 が、圧力 65、入口流 70、および出口流 75 を受け取り、推定による患者の努力 55 および推定による呼吸パラメータ 60 を計算する。患者の努力 55 は、患者の努力それ自体であっても、患者の努力に強く関連した何らかの信号であってもよい。患者の努力に相關する信号は、さらに詳しく後述される。呼吸パラメータ 60 は、さらに詳しく後述される種々のパラメータを含むことができる。一実施形態においては、適応計算モジュール 20 によって実行される計算が、先の中間値に依存して呼吸パラメータ 60 および患者の努力 55 の推定が更新される適応的な性質であってもよい。いくつかの実施形態においては、そのような中間値が、図 1 に破線によって示されるとおり、患者の努力 55 および / または呼吸パラメータ 60 の推定を含むことができる。代案（図示せず）として、適応計算モジュール 20 によって使用される先の中間値が、特定可能ないずれの呼吸パラメータにも直接には対応しない複合パラメータであってもよい（例えば、さらに詳しく後述される共分散行列およびパラメータベクトルなど）。

【 0 0 2 8 】

図示の実施形態においては、患者の努力 55 が、比例 / トリガ制御モジュール 30 へともたらされる。患者の努力 55 にもとづき、比例 / トリガ制御モジュール 30 が、人工呼吸器 10 へともたらされる 1 つ以上の制御信号 80 を生成する。いくつかの実施形態においては、制御信号 80 が、気体を患者へと送出タイミングを制御する。種々の実施形態においては、制御信号 80 が、患者へと送出される気体の量を制御し、気体の量は、患者の努力 55 に比例する。

【 0 0 2 9 】

人工呼吸器 10 が、グラフィカルユーザインターフェイス 40 を駆動する制御信号 90 を供給する。グラフィカルユーザインターフェイス 40 を、これらに限られるわけではないがユーザの指令の受信および / または人工呼吸器の動作に関するデータの表示などといったユーザとのやり取りを可能にするために、人工呼吸器 10 の一部として含むことができる。いくつかの実施形態においては、人工呼吸器 10 が、グラフィカルユーザインターフェイス 40 に対して、適応計算モジュール 20 によってもたらされる情報 85 を表示するように指示することができる。そのような情報として、さらに詳しく後述されるように、呼吸パラメータ 60 および / または患者の努力 55 を挙げることができる（ただし、これらに限られるわけではない）。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の種々の実施形態は、患者の努力を割り出すために、患者人工呼吸器システムのパラメータ化された動的モデルを利用する。人工呼吸器システム 1 0 0 のモデルが、図 2 に示されている。人工呼吸器システム 1 0 0 は、入口空気流 1 0 5 (  $q_{AIR}$  )、入口酸素流 1 1 0 (  $q_{O_2}$  )、および出口気体流 1 1 5 (  $q_E$  ) を含んでいる。人工呼吸器システム 1 0 0 が、空気および酸素という 2 つの気体源を示しているが、本発明の別の実施形態に関して、より多数または少数の入口気体流を使用してもよいことに、留意すべきである。例えば、空気源だけを使用してもよく、または入口空気源および入口酸素源に加えて、ヘリウムおよび / もしくはヘリックスとの混合気体の供給源を含んでもよい。本明細書の開示にもとづき、当業者であれば、本発明の種々の実施形態に関して使用することができる他のさまざまな気体源を、理解できる。

10

## 【 0 0 3 1 】

システムに含まれる管、流量バルブ、および / もしくは圧力監視装置が、人工呼吸器システム 1 0 0 における気体の流れに何らかの抵抗を招く。特に、空気抵抗 1 2 0 (  $R_{air}$  )、酸素抵抗 1 2 5 (  $R_{O_2}$  )、呼気抵抗 1 3 0 (  $R_{EV}$  )、および患者抵抗 1 3 5 (  $R_p$  ) ( すなわち、気道抵抗および気管内の管の抵抗の何らかの組み合わせ ) が存在し得る。圧力センサ 1 5 0 が、空気流および酸素流が組み合わせられる場所において入口の圧力 (  $p_I$  ) を測定し、圧力センサ 1 5 5 が、呼気の出力において圧力 (  $p_E$  ) を測定する。圧力センサ 1 5 0 を、それぞれの入口配管に組み合わせられた個々の圧力センサによって置き換えてもよいことを、理解すべきである。入口および出口の気体が組み合わせられる場所の圧力 (  $p_Y$  ) が、バッフル 1 4 0 ( 例えば、Y 字形の気体の圧力 ) として表わされており、患者の肺における圧力 (  $p_L$  ) が、別のバッフルによって表わされている。本発明のいくつかの実施形態においては、 $p_Y$  が、圧力に対応する特定の位置またはその付近に取り付けられる圧力測定装置を使用することによって割り出される。本発明の他の実施形態においては、 $p_Y$  が、 $p_I$  または  $p_E$  のいずれかに等しく設定される一方で、本発明の別の実施形態においては、 $p_Y$  が、 $p_I$  および  $p_E$  の平均に設定される。上述の 3 つの場合のいずれにおいても、 $p_Y$  は、測定値または他の直接測定の値の平均であるため、「直接的に測定」されると考えられる。管における漏れ 1 6 0 に関する気体の流れ (  $q_{T_{leak}}$  ) および患者における漏れ 1 6 5 に関する気体の流れ (  $q_{P_{leak}}$  ) も特定される。患者の努力の値 1 9 5 (  $P_p$  ) が、患者の肺に出入りする気体の力と相互作用する力として示されている。

20

30

## 【 0 0 3 2 】

人工呼吸器システム 1 0 0 の動作を記述するために、さまざまな式を使用することができる。例えば、質量保存の原理を使用し、種々の流量値 ( すなわち、 $q_{AIR}$ 、 $q_{O_2}$ 、 $q_T$ 、 $q_{T_{leak}}$ 、 $q_P$ 、 $q_{P_{leak}}$ 、 $q_{LUNG}$ 、 $q_I$  ) を組み合わせ、以下の 3 つの式を得ることができる。

## 【 数 4 】

$$q_{LUNG} = q_p - q_{Pleak};$$

$$q_I - q_p - q_E = 0; \text{ および }$$

$$q_{AIR} + q_{O_2} = q_I + q_{Tleak} + q_T.$$

40

さらに、力の釣り合いの原理を使用して、圧力  $p_Y$ 、 $p_L$ 、および  $p_P$ 、ならびに流量  $q_T$  および  $q_L$  を、以下の関係に組み合わせることができる。

【数 5】

$$p_Y = \frac{1}{C_T} \int q_T dt, \text{ または } \dot{p}_Y = \frac{1}{C_T} q_T; \text{ および}$$

$$p_P - p_L = \frac{1}{C_L} \int q_L dt, \text{ または } \dot{p}_L = \dot{p}_P - \frac{1}{C_L} q_L.$$

最後に、圧力と流量との間の関係を使用し、人工呼吸器システム 100 にもとづいて以下の式を導出することができる。

【数 6】

$$p_Y - p_L = R_P \cdot q_P.$$

10

人工呼吸器システム 100 から導出された上述の式を代数学によって操作し、行列の形態に書き直すことによって、図 2 の人工呼吸器システム 100 の動作の特徴を表わす以下のパラメータ化モデル 190 が生み出され、

【数 7】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_P} & \frac{1}{C_T R_P} \\ \frac{1}{C_L R_P} & -\frac{1}{C_L R_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{HR} \\ q_{O2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_T} & 0 \\ 1 & 0 & -\frac{1}{C_T} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Tleak} \\ q_{Pleak} \end{bmatrix},$$

20

ここで、

【数 8】

$$\dot{p}_L$$

は、管の分岐部において測定された圧力の一次導関数であり、

【数 9】

$$\dot{p}_L$$

は、患者の肺の圧力の一次導関数であり、

30

【数 10】

$$\dot{p}_L$$

は、患者の努力の一次導関数であり、 $C_T$  は、管のコンプライアンスを表わし、 $C_L$  は、肺のコンプライアンスを表わす。利用される入口気体がより多数または少数である場合には、パラメータ化モデル 190 を、本発明の他の実施形態に従って種々の気体を考慮するように変更できることに、留意すべきである。

【0033】

本発明の種々の実施形態が、患者の努力  $p_P$  を割り出すためにパラメータ化モデル 190 を利用する。本発明のさまざまな実施形態においては、計算を簡単にするために仮定を行うことができる。本発明の一特定の実施形態においては、漏れ 160 を、管の漏れの流量と開口における圧力低下との間の以下の線形関係を呈するものと仮定することができる。

40

【数 11】

$$q_{Tleak} = \frac{1}{R_{LEAK}} p_Y = \lambda_{LEAK} p_Y.$$

本発明の他の実施形態において、管の漏れの流量と開口における圧力低下との間の関係について、他の仮定を使用してもよいことに留意すべきである。管の漏れの流量についての上述の線形な仮定にもとづくと、パラメータ化モデル 190 を、以下のモデルへと還元

50

することができる。

【数 1 2】

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_Y \\ \dot{p}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{C_T R_P} - \frac{\lambda_{leak}}{C_T} & \frac{1}{C_T R_P} \\ \frac{1}{C_L R_P} & -\frac{1}{C_L R_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_Y \\ p_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_T} & \frac{1}{C_T} & -\frac{1}{C_T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{AIR} \\ q_{O2} \\ q_E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & -\frac{1}{C_L} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{p}_P \\ q_{Pleak} \end{bmatrix}$$

【0 0 3 4】

上述のパラメータ化モデルにもとづき、 $p_Y$  についての伝達関数が、

10

【数 1 3】

$$\begin{aligned} p_Y(s) &= \frac{b_q(s)}{a(s)} (q_{AIR}(s) + q_{O2}(s) - q_E(s)) + \frac{b_{PP}(s)}{a(s)} \dot{p}_P(s) + \frac{b_{Pleak}(s)}{a(s)} q_{Pleak}(s) \\ &= \frac{b_q(s)}{a(s)} q_N(s) + \frac{b_{PP}(s)}{a(s)} \dot{p}_P(s) + \frac{b_{Pleak}(s)}{a(s)} q_{Pleak}(s) \end{aligned}$$

のように定められ、ここで、測定された流量の各々の瞬間の和（例えば、 $q_{AIR} + q_{O2} - q_E$ ）を、正味の流量  $q_N$  と称する。

【数 1 4】

20

$$\frac{b_q(s)}{a(s)} q_N(s)$$

が、正味の流量（ $q_N$ ）から出力（ $p_Y$ ）への伝達関数を表わし、

【数 1 5】

$$\frac{b_{PP}(s)}{a(s)} \dot{p}_P(s)$$

が、患者の努力の導関数

【数 1 6】

30

$$(\dot{p}_P)$$

から出力（ $p_Y$ ）への伝達関数を表わし、

【数 1 7】

$$\frac{b_{Pleak}(s)}{a(s)} q_{Pleak}(s)$$

が、患者の漏れ（ $q_{Pleak}$ ）から出力（ $p_Y$ ）への伝達関数を表わす。先の伝達関数の第 1 項（すなわち、 $q_N$  項）が、知られている測定された値に関する伝達関数であり、先の伝達関数の第 2 項（すなわち、 $p_P$  項）が、未知の適応的に推定される値に関する伝達関数であることに、留意すべきである。本発明のいくつかの実施形態においては、第 3 項（すなわち、 $q_{Pleak}$ ）が、簡単化のためにゼロであると仮定される。やはり上述のパラメータ化モデルを使用して、伝達関数の係数とシステムのパラメータとの間の関係は、以下のとおりである。

40

【数 1 8】

$$a(s) = s^2 + \frac{C_L + C_T + C_L R_P \lambda_{Tleak}}{C_L C_T R_P} s + \frac{\lambda_{Tleak}}{C_L C_T R_P} = s^2 + a_1 s + a_0, \text{ここで}$$

$$a_1 = \frac{C_L + C_T + C_L R_P \lambda_{Tleak}}{C_L C_T R_P}, a_0 = \frac{\lambda_{Tleak}}{C_L C_T R_P}$$

$$b_q(s) = \frac{1}{C_T} s + \frac{1}{C_L C_T R_P} = b_{q1} s + b_{q0}, \text{ここで}$$

$$b_{q1} = \frac{1}{C_T}, b_{q0} = \frac{1}{C_L C_T R_P}$$

$$b_{pP}(s) = \frac{1}{C_T R_P} = b_{pP0}$$

$$b_{pleak}(s) = -\frac{1}{C_L C_T R} = b_{pleak0}$$

10

【0 0 3 5】

以上から、パラメータ化された出力モデルを線形回帰の形態で導出することが可能である。パラメータ化された線形回帰出力モデルの定義における第 1 の段階は、以下のような未知のパラメータベクトルを定義することを含む。

20

【数 1 9】

$$\Theta^T = [a_0 \quad a_1 \quad b_{q0} \quad b_{q1}].$$

未知のパラメータモデルから、ひとたび推定されると、人工呼吸器システム 1 0 0 のすべての一括パラメータ（例えば、 $C_T$ 、 $C_L$ 、 $R_P$ 、および  $\lambda_{leak}$ ）を取り出すことができる。 $p_Y$  についての伝達関数の代数的な操作を通じて、

【数 2 0】

$$p_Y(s) \frac{s^2}{\Lambda(s)} = -p_Y(s) \frac{(a_1 s + a_0)}{\Lambda(s)} + b_q(s) \frac{q_N(s)}{\Lambda(s)} + b_{pP}(s) \frac{\dot{p}_P(s)}{\Lambda(s)} + b_{pleak}(s) \frac{q_{pleak}(s)}{\Lambda(s)}.$$

30

として表わすことができる。

【0 0 3 6】

この場合において、圧力

【数 2 1】

$$p_Y(s) \frac{s^2}{\Lambda(s)}$$

は、適切なフィルタ

【数 2 2】

$$\frac{s^2}{\Lambda(s)}.$$

40

によるフィルタ処理後の圧力  $p_Y(s)$  を表わす。そのような適切なフィルタは、 $s^2$  と

同じまたはより高次の多項式  $(s)$  に依存する（例えば、 $s^2$ 、 $s^3$ 、 $s^4$ ...）。患者の漏れ（ $q_{pleak}$ ）をゼロであると仮定することによって、換気システム 1 0 0 のパラメータ化モデル 1 9 0 に対応する入力 - 出力の関係のコンパクトな線形回帰の形態が、

【数 2 3】

$$z = \Theta^T \varphi + \varphi_d$$

$$z = p_Y(s) \frac{s^2}{\Lambda(s)}$$

$$\Theta^T = [a_0 \quad a_1 \quad b_{q0} \quad b_{q1}]$$

$$\varphi^T = \left[ -\frac{p_Y(s)}{\Lambda(s)} \quad -\frac{p_Y(s)s}{\Lambda(s)} \quad \frac{q_N(s)}{\Lambda(s)} \quad \frac{q_N(s)s}{\Lambda(s)} \right]$$

$$\varphi_d = b_{pP}(s) \frac{\dot{p}_P(s)}{\Lambda(s)}$$

10

と表わされ、ここで、 $z$  は、出力の圧力値であり、 $\Theta^T$  は、知られている信号の集まりを表わす回帰ベクトルであり、 $\varphi_d$  は、フィルタ処理された患者の努力である。

【0 0 3 7】

この場合、システムパラメータ

【数 2 4】

$$\Theta^T = [a_0 \quad a_1 \quad b_{q0} \quad b_{q1}]$$

20

を推定するために標準線形回帰を使用することは、 $\varphi_d$  が未知であるため不可能である。未知の項

【数 2 5】

$$\varphi_d = b_{pP}(s) \frac{\dot{p}_P(s)}{\Lambda(s)},$$

を点検し、患者の努力の導関数

【数 2 6】

$$(\dot{p}_P)$$

30

が有界の信号であり、フィルタ ( $\Lambda(s)$ ) が安定多項式であり、

【数 2 7】

$$\frac{b_{pP}(s)}{\Lambda(s)}$$

が適切な線形フィルタであることを理解することによって、未知のフィルタ処理された患者の努力 (すなわち、 $\varphi_d$ ) が滑らかな信号であることが明らかである。この理解にもとづき、任意の時点  $t$  における未知のフィルタ処理された患者の努力の値を、時点  $t - d$  ( $d$  は、無限小または有限であるが短い時間をあらわす) における値によって近似することができる。

40

【数 2 8】

$$\varphi_d \approx \varphi_d e^{-s \cdot dt} = e^{-s \cdot dt} (z - \Theta^T \varphi).$$

本発明のいくつかの実施形態においては、 $dt$  が、5 ミリ秒以下である。上述の近似は、呼吸パラメータの計算に使用でき、次いで患者の努力の計算に使用することができる時点  $t$  における未知のフィルタ処理された患者の努力の信号の妥当な推測または予測を表わす。この妥当な推測を、システムの出力 ( $z$ ) の予測値

【数 2 9】

$$(\hat{z})$$

50

を割り出すために使用される以下の式

【数 3 0】

$$\hat{z} = \Theta^T \varphi + e^{-s \cdot dt} (z - \Theta^T \varphi) = \Theta^T (\varphi - e^{-s \cdot dt} \varphi) + e^{-s \cdot dt} z.$$

に従って定めることができる。

【0038】

この定義から、パラメータの特定の問題を、 $(t)$  および  $z(t)$  に鑑みて

【数 3 1】

$$\Theta = \arg \left[ \min_{\Theta} J(z - \hat{z}) \right],$$

10

(ここで、 $J()$  は、 $( )^2$  の凸 (例えば、 $( )^2$ ) 関数である) を見つけるという問題の公式化によって解くことができる。この点から、いくつかの数学的解法のうちの1つを、問題を解くために適用することができる。一例として、修正再帰最小二乗法を使用することができる。そのような手法の非修正の数学的実現に関するさらなる詳細が、(1) Lennart Ljung、「System Identification, Theory for the User」、Second Edition、Prentice Hall、1999 (ISBN 0-13-656695-2) および (2) Petros Ioannou および Jing Sun、Robust Adaptive Control、Prentice Hall、1995 (ISBN 9780134391007) の一方または両方にさらに詳しく記載されている。上述の両文献は、参照により、あらゆる目的において本明細書に組み込まれる。

20

【0039】

修正再帰最小二乗法の実施において、以下の式

【数 3 2】

$$\begin{aligned} \varepsilon &= \frac{z - \hat{z}(t)}{m^2} = \frac{z - \Theta^T (\varphi - e^{-s \cdot dt} \varphi) - e^{-s \cdot dt} z}{m^2} = \frac{z(1 - e^{-s \cdot dt}) - \Theta^T \varphi(1 - e^{-s \cdot dt})}{m^2} = \frac{\tilde{z} - \Theta^T \tilde{\varphi}}{m^2} \\ \tilde{z} &= z(1 - e^{-s \cdot dt}) \\ \tilde{\varphi} &= \varphi(1 - e^{-s \cdot dt}) \\ m^2 &= 1 + \tilde{\varphi}^T \tilde{\varphi} \end{aligned}$$

30

に記載のように、予測誤差  $( )$  が最初に正規化され、信号が正規化された信号のために採用され、ここで、 $( )$  は、正規化された予測誤差であり、

【数 3 3】

$$\tilde{z} \text{ および } \tilde{\varphi}$$

は、それぞれ時間期間  $dt$  に対応する出力およびリグレッサの差であり、 $m$  は、正規化信号である。加えて、修正関数  $J()$  (コスト関数と称される) が、以下の式

【数 3 4】

$$J(\Theta(t)) = \frac{1}{2} \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{(\tilde{z} - \Theta^T \tilde{\varphi})^2}{m^2} d\tau + \frac{1}{2} e^{-\beta t} (\Theta - \Theta_0)^T Q_0 (\Theta - \Theta_0),$$

40

に従って採用され、ここで、 $\beta > 0$  および  $Q_0$  が、忘却因子およびペナルティ行列と称される。これにもとづき、解  $\Theta$  において以下の静的状態が満足されなければならない。



【数 3 5】

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \Theta} J(\Theta(t)) &= e^{-\beta t} Q_0 (\Theta - \Theta_0) - \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{z} \tilde{\varphi}}{m^2} d\tau + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{\varphi} \tilde{\varphi}^T}{m^2} d\tau \Theta = \\
&= [e^{-\beta t} Q_0 + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{\varphi} \tilde{\varphi}^T}{m^2} d\tau] \Theta - [e^{-\beta t} Q_0 \Theta_0 + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{z} \tilde{\varphi}}{m^2} d\tau] = \\
&= P^{-1} \Theta - [e^{-\beta t} Q_0 \Theta_0 + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{z} \tilde{\varphi}}{m^2} d\tau] = 0
\end{aligned}$$

【0 0 4 0】

したがって、 を、非再帰的に

【数 3 6】

$$\Theta = P[e^{-\beta t} Q_0 (\Theta - \Theta_0) + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{z} \tilde{\varphi}}{m^2} d\tau],$$

と発見することができ、ここで、

【数 3 7】

$$P = [e^{-\beta t} Q_0 + \int_0^t e^{-\beta(t-\tau)} \frac{\tilde{\varphi} \tilde{\varphi}^T}{m^2} d\tau]^{-1}.$$

である。

【0 0 4 1】

行列 P およびベクトル が、パラメータの特定の問題を解くために使用することができる再帰アルゴリズムの定義を完成させる以下の 2 つの微分方程式

【数 3 8】

$$\begin{aligned}
\dot{P} &= \beta P - P \frac{\tilde{\varphi} \tilde{\varphi}^T}{m^2} P, \quad P(0) = P_0 = Q_0^{-1}, \\
\dot{\Theta} &= P \varepsilon \tilde{\varphi}
\end{aligned}$$

を満足し、ここで、 は、正規化された誤差または最後に測定された値と新たに測定された値との間の差である。

【0 0 4 2】

以下の検討において、リアルタイムで患者の努力の現在の値を間接的に推定するために使用することができる方法を説明する。さらに、上述した中間値（例えば、伝達関数の内部の信号）のさまざまな組み合わせが、どのように非測定の患者の努力との高いレベルの相関を有するのかが実証される。相関ゆえに、中間値を、患者の努力を妥当な精度で特徴付けるために使用することができる。

【0 0 4 3】

以上のように確立された関係から、

【数 3 9】

$$\varphi_d = (z - \Theta^T \varphi) = b_{Pp}(s) \frac{\dot{P}_P(s)}{\Lambda(s)}.$$

が明らかである。

【数 4 0】

$$\frac{\Lambda(s)}{b_{Pp}(s) \Pi(s)},$$

をもたらす適切なフィルタ

10

20

30

40

50

【数 4 1】

$$\frac{1}{\Pi(s)},$$

を選択することによって、患者の努力の実際の導関数

【数 4 2】

$$\dot{p}_p$$

について、患者の努力の導関数の推定

【数 4 3】

$$\hat{\dot{p}}_p$$

を、

【数 4 4】

$$\hat{\dot{p}}_p(s) = (z - \Theta^T \varphi) \frac{\Lambda(s)}{b_{pp}(s)} \frac{1}{\Pi(s)}.$$

のように計算することができる。

【0 0 4 4】

以下の式のもとづき、予測誤差信号

【数 4 5】

$$z - \hat{z},$$

が、患者の努力の信号

【数 4 6】

$$\dot{p}_p,$$

およびそのフィルタ処理されたバージョン  $\hat{p}_p$  に相関付けられることが明らかである。

【数 4 7】

$$z - \hat{z} = \Theta^T \varphi + \varphi_d - (\Theta^T \varphi + e^{-s \cdot dt} (z - \Theta^T \varphi)) = \varphi_d - e^{-s \cdot dt} \varphi_d = d \frac{\varphi_d(t - dt)}{dt} dt.$$

【0 0 4 5】

上記で定義された伝達関数およびパラメータベクトル  $\Theta$  の現在の推定を使用して、管の現在の圧力 ( $p_y$ ) の予測

【数 4 8】

$$(\hat{p}_y)$$

が、以下の式によって表わされる。

【数 4 9】

$$\hat{p}_y(s, \Theta) = \frac{b_q(s, \Theta)}{a(s, \Theta)} q_N(s).$$

【0 0 4 6】

これから、予測誤差を、以下の式

【数 5 0】

$$p_y - \hat{p}_y = \frac{b_{pp}(s)}{a(s)} \dot{p}_p(s),$$

によって記述することができ、これが患者の努力の導関数

10

20

30

40

50

【数 5 1】

$$(\dot{p}_p).$$

のフィルタ処理されたバージョンである。さらに、換気システムが管の漏れがないことを特徴とする場合（すなわち、 $L_{EAK} = 0$ と仮定される場合）、予測誤差

【数 5 2】

$$p_y - \hat{p}_y,$$

は、伝達関数

【数 5 3】

$$\frac{b_{pp}(s)}{a(s)}$$

が積分関数であるため、患者の努力の信号（ $p_p$ ）に似る。

【0 0 4 7】

上述の式は、患者の努力（すなわち、 $p_p$  および / または

【数 5 4】

$$\dot{p}_p$$

）と正確に得ることができる流量および圧力の測定値との間の関係を表わしている。図 20 3 が、患者の努力（すなわち、 $p_p$  および / または

【数 5 5】

$$\dot{p}_p$$

）と上述したアルゴリズムの内部の典型的な信号との間の典型的な相関を、図式的に示している。図示のように、タイミング図 2 1 0 が、患者の努力（ $p_p$ ）を時間の関数として示している。タイミング図 2 0 5 が、患者の努力の一次導関数

【数 5 6】

$$(\dot{p}_p)$$

を時間の関数として示している。タイミング図 2 1 5 が、

【数 5 7】

$$p_y - \hat{p}_y$$

を示しており、タイミング図 2 2 0 が、

【数 5 8】

$$z - \hat{z}.$$

を示している。 $p_p$ 、

【数 5 9】

$$\dot{p}_p, p_y - \hat{p}_y \text{ および } z - \hat{z}$$

の各々の大きさは、 $H_2O$ のセンチメートル単位で表わしている。上述した分析にもとづいて予想されるとおり、図 2 1 0 に示されている患者の努力（ $p_p$ ）と図 2 1 5 に示されている信号

【数 6 0】

$$p_y - \hat{p}_y$$

との間に強い相関が存在する。同様に、図 2 0 5 および 2 2 0 が、患者の努力の一次導関数

10

20

30

40

50

【数 6 1】

$$\dot{p}_p,$$

と信号

【数 6 2】

$$z - \hat{z}.$$

との間の強い相関を実証している。したがって、再現された信号を、通常であれば未知である信号

【数 6 3】

$$\dot{p}_p$$

および  $p_p$  を予測するために使用することができる。結果が単なる例であり、本明細書に提示の開示にもとづいて、当業者であれば、未知である患者の努力の信号およびその導関数の特徴付けるために、本発明の種々の実施形態を使用することによって達成することができる種々の別の信号およびそれらの遅延バージョンを理解できることに、留意すべきである。

【0048】

図 4 に目を向けると、フロー図 300 が、患者の努力を割り出すための本発明のいくつかの実施形態による方法を示している。種々の管を使用して被験者へと接続された人工呼吸器を含む人工呼吸器システムが用意される。人工呼吸器が、1つ以上の入口気体流を受け取り、出口気体流を被験者への入口/出口に加えて含んでいる。フロー図 300 に従い、管の圧力 ( $p_y$ ) が、正味の流量 ( $q_n$ ) を生成するための入口流量および出口流量とともに測定される (ブロック 305)。圧力の値 ( $p_y$ ) がフィルタ処理され、出力 ( $z$ ) としてもたらされ (ブロック 310)、圧力 ( $p_y$ ) および正味の流量の値 ( $q_n$ ) がフィルタ処理され、回帰ベクトル ( $^T$ ) に組み合わせられる (ブロック 315)。上述の値 (すなわち、 $z$  および  $^T$ ) の差および/または導関数が計算され、出力  $m^2$ 、

【数 6 4】

$$\tilde{z} \text{ および } \tilde{\varphi}$$

が生成される (ブロック 320)。加えて、 $z$  および

【数 6 5】

$$\tilde{\varphi}$$

の時間遅延バージョン (すなわち、 $z e^{-sdt}$  および

【数 6 6】

$$\tilde{\varphi} e^{-sdt}$$

) が生成される (ブロック 317、318)。  $m^2$ 、

【数 6 7】

$$\tilde{z}, \tilde{\varphi}$$

および  $^T$  が、推定による正規化された予測誤差 ( ) を生成すべく組み合わせられ (ブロック 325)、  $m^2$ 、

【数 6 8】

$$\tilde{\varphi}$$

および  $\tilde{\varphi}$  が、先に計算された共分散行列 ( $P_0$ ) とともに使用され、更新された共分散行列 ( $P$ ) が計算される (ブロック 330)。新たに計算された共分散行列 ( $P$ ) が、後の共分散行列の更新において先に計算された共分散 ( $P_0$ ) として使用するために、保存

10

20

30

40

50

されて維持される（ブロック 3 3 5）。更新された共分散行列（ $P$ ）が、先に計算された  
および

【数 6 9】

$\tilde{\phi}$

とともに使用され、更新されたシステムのパラメータベクトル（ $\tilde{\phi}$ ）が計算される（ブ  
ロック 3 4 0）。加えて、 $\tilde{\phi}$  の時間遅延バージョン（すなわち、 $e^{-s_d t}$ ）が生成さ  
れる（ブロック 3 1 9）。上述のように、システムのパラメータベクトル（ $\tilde{\phi}$ ）は、例え  
ば管のコンプライアンス（ $C_T$ ）、肺のコンプライアンス（ $C_L$ ）、一括抵抗（ $R_p$ ）、  
および漏れ（ $L_{EAK}$ ）などの種々のシステムパラメータを含んでいる。

10

【0 0 4 9】

上述の処理（ブロック 3 0 5 から 3 4 0）の際に、さまざまな中間値を、患者の努力を  
推定するために、個別または組み合わせにて使用することができる（ブロック 3 4 5）。  
例えば、上記の図 3 に示されているように、 $z$  が患者の努力に相関している。さらに、 $z$   
を他の構成要素を使用して計算できるため、構成要素も患者の努力を推定するために使用  
することができる。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、患者の努力を予  
測するための構成要素の他の使用を理解できる。

【0 0 5 0】

図 5 に目を向けると、患者の努力を割り出すためのマイクロプロセッサベースのシステ  
ム 4 0 0 が、本発明の種々の実施形態に従って示されている。システム 4 0 0 が、コンピ  
ュータ可読媒体 4 6 0 へと通信可能に接続されたマイクロプロセッサ 4 1 0 を含む。マイ  
クロプロセッサ 4 1 0 は、種々の入力値を受信し、ソフトウェアまたはファームウェアイ  
ンストラクションを実行し、入力値にもとづく出力をもたらすことができる当該技術分野  
において知られている任意のプロセッサであってもよい。コンピュータ可読媒体 4 6 0 は  
、マイクロプロセッサ 4 1 0 によって実行することができるインストラクションを保存す  
ることができる任意の媒体であってもよい。本明細書に提示の開示にもとづいて、当業者  
であれば、本発明のさまざまな実施形態に関して使用することができる種々のプロセッサ  
を理解できる。あくまでもいくつかの例として、コンピュータ可読媒体 4 6 0 は、ハード  
ディスクドライブ、テープドライブ、ポータブルな半導体メモリ、CD-ROM、RAM  
、または上述の組み合わせ、などであってもよい。本明細書に提示の開示にもとづき、当  
業者であれば、本発明のさまざまな実施形態に関して使用することができる種々の媒体お  
よび媒体の組み合わせを理解できる。

20

30

【0 0 5 1】

インストラクション 4 5 0 は、実行されたときに、マイクロプロセッサ 4 1 0 に I/O  
インターフェイス 4 2 0 を介した種々の I/O の受信を実行させる。受信される I/O は  
、測定された入口気体流量 4 2 2、4 2 4 および測定された出口気体流量 4 2 6 を含む。  
いくつかの場合には、測定された入口気体流量が、空気および酸素のそれぞれの流量を測  
定している。本発明の特定の実施形態に応じて、2 つよりも多数または少数の入口気体流  
量を測定できることに、留意すべきである。

【0 0 5 2】

出口気体流量 4 2 6 は、システム 4 0 0 から吐き出される気体の流量を測定する。さら  
に、受信される I/O は、それぞれの入口気体流量 4 2 2、4 2 4 に関係する測定された  
入口気体圧力 4 2 8、4 3 0 を含む。より多数またはより少数の入口気体流量が存在する  
場合には、I/O がより多数または少数の測定された気体の圧力の入力を含んでもよいこ  
とに、留意すべきである。さらに、本発明のいくつかの実施形態においては、ただ 1 つの  
気体圧力センサが入口気体圧力 4 2 8、4 3 0 を効果的に組み合わせる圧力値の提供を可  
能にする位置においてシステム 4 0 0 に配置される場合に、ただ 1 つの気体の圧力の入力  
を、入口気体圧力 4 2 8、4 3 0 の代わりにもたらしてもよい。さらに、インストラクシ  
ョン 4 5 0 は、実行されたときに、マイクロプロセッサ 4 1 0 に、I/O インターフェイ  
ス 4 2 0 を介して受信される I/O を使用して患者の努力の出力 4 4 0 をもたらす患者の

40

50

努力のアルゴリズムを実行させる。そのような患者の努力のアルゴリズムは、これらに限られるわけではないが、図 2 および図 4 に関して上述した患者の努力のアルゴリズムであってもよい。患者の努力のアルゴリズムの実行の一部として、インストラクション 450 は、マイクロプロセッサ 410 に、これらに限られるわけではないが管のコンプライアンス 412 (C<sub>T</sub>)、肺のコンプライアンス 414 (C<sub>L</sub>)、一括抵抗 416 (R<sub>p</sub>)、および漏れ 418 (L<sub>EAK</sub>) など、通常であれば未知である種々のシステムパラメータを計算させる。上述のシステムパラメータを、種々の中間の計算において使用することができ、1 つ以上の中間の計算の結果が、患者の努力の出力 440 を予測する結果をもたらす。

#### 【0053】

さらに、マイクロプロセッサベースのシステム 400 は、グラフィカルユーザインターフェイスドライバ 490 およびグラフィカルユーザインターフェイス 495 を含むことができる。グラフィカルユーザインターフェイス 495 は、マイクロプロセッサベースのシステム 400 からユーザへの情報の図式的な表現を提供する任意のインターフェイスであってもよい。したがって、グラフィカルユーザインターフェイス 495 は、当該技術分野において知られている任意の表示装置であってもよい。いくつかの場合には、グラフィカルユーザインターフェイス 495 が、ユーザからの入力を受け取る能力をさらに備えることができる。入力を受け取る能力を、例えば、グラフィカルユーザインターフェイス 495 に組み合わせて用意されるタッチスクリーン機能、キーボード、および / またはマウスなどによってもたらすことができる。グラフィカルユーザインターフェイスドライバ 490 は、マイクロプロセッサベースのシステム 400 からの情報をグラフィカルユーザインターフェイス 495 によって表示することができる図式的情報へと変換することができる当該技術分野において知られている任意の回路、システム、または装置であってもよい。

#### 【0054】

図 6 は、換気サイクルをトリガするための本発明のいくつかの実施形態による方法を示しているフロー図 500 である。フロー図 500 に従い、圧力が測定され (ブロック 505)、入口流量が測定され (ブロック 510)、出口流量が測定される (ブロック 515)。いくつかの場合には、圧力が、人工呼吸器を換気対象者へと接続している管において測定される。いくつかの場合には、圧力が、気体の入口の付近および / または気体の出口の付近において測定される。他の場合には、圧力が、気体の入口の気体の出口との分岐合流点の近くで測定される。種々の場合において、圧力の測定が、単一点の圧力測定である一方で、他の場合には、圧力の測定が多点的圧力測定であり、測定された圧力が、2 つ以上の圧力測定の数学的な組み合わせである。入口流量の測定は、単一の気体の流量の測定を含むことができ、または 2 つ以上の気体の流量の測定および複数の流量値の合計を含むことができる。出口流量の測定は、これに限られるわけではないが、換気システムの出口における気体の流量の測定を含むことができる。特定の場合において、出口流量が入口流量から引き算され、瞬間の正味の流量が生成される (ブロック 520)。

#### 【0055】

所与の瞬間における正味の流量および測定された圧力が、患者の努力の更新された予測を計算するために使用される (ブロック 525)。このプロセスを、図 4 に関して上述した手法を使用して行うことができる。次いで、患者の努力の更新された予測が、開始状態を示しているか否かが判断される (ブロック 530)。開始状態を示している場合 (ブロック 530)、換気サイクルの開始がトリガされる (ブロック 535)。例として、患者の努力の更新された予測は、上述したフィルタ処理された患者の努力の信号 (φ<sub>d</sub>) であってもよい。フィルタ処理された患者の努力の信号は、以下の式

#### 【数 70】

$$\varphi_d = b_{pp}(s) \frac{\dot{p}_p(s)}{\Lambda(s)}.$$

に記載されるように、患者の努力

10

20

30

40

50

## 【数 7 1】

$$\dot{p}_p$$

の導関数の関数である。

## 【0056】

このように、フィルタ処理された患者の努力の信号は、実際の患者の努力（ $p_p$ ）が減少するとき、負になると予想される。したがって、吸気の開始は、フィルタ処理された患者の努力の信号がゼロよりも小さくなるときに示される（例えば、信号が正の値から負の値へと移行するマイナス方向のゼロ交差を呈する）。この指標を、換気サイクルの開始を患者の努力に同期させるために使用することができる。そのような同期性が、患者の換気の改善をもたらす。いくつかの場合には、ひとたびフィルタ処理された患者の努力の信号がゼロよりも小さくなると、換気サイクルの開始がトリガされる。他の場合には、ひとたびフィルタ処理された患者の努力の信号が所定の負のしきい値または正のしきい値に達すると、換気サイクルの開始がトリガされる。先の例においては、フィルタ処理された患者の努力の信号が使用されているが、1つ以上の他の信号も同様に使用できることに、留意すべきである。例えば、予測誤差信号

10

## 【数 7 2】

$$z - \hat{z}$$

もまた、同様に実際の患者の努力に相関しているため、使用することが可能である。本明細書に提示の開示にもとづき、換気サイクルを開始させるために使用することができる種々の他の信号を、当業者であれば理解できる。

20

## 【0057】

あるいは、患者の努力の更新された予測が、終了状態を示しているか否かが判断される（ブロック 540）。終了状態を示している場合（ブロック 540）、先に開始された換気サイクルの終了がトリガされる（ブロック 545）。例として、患者の努力の更新された予測は、吸気の開始のトリガに使用されたものと同じフィルタ処理された患者の努力の信号であってもよい。フィルタ処理された患者の努力の信号は、患者の努力の導関数の関数であるため、吸気の終了は、フィルタ処理された患者の努力の信号がゼロよりも大きくなるときに示される（例えば、信号が負の値から正の値へと移行するプラス方向のゼロ交差を呈する）。そのような指標を、換気サイクルの終了を患者の努力に同期させ、患者の換気の改善をもたらすために使用することができる。いくつかの場合には、ひとたびフィルタ処理された患者の努力の信号がゼロよりも大きくなると、換気サイクルの終了がトリガされる。他の場合には、ひとたびフィルタ処理された患者の努力の信号が所定の負のしきい値または正のしきい値に達すると、換気サイクルの終了がトリガされる。やはり、先の例においては、フィルタ処理された患者の努力の信号が使用されているが、1つ以上の他の信号も同様に使用できることに、留意すべきである。例えば、予測誤差信号

30

## 【数 7 3】

$$z - \hat{z}$$

もまた、同様に実際の患者の努力に相関しているため、使用することが可能である。本明細書に提示の開示にもとづき、換気サイクルを終了させるために使用することができる種々の他の信号を、当業者であれば理解できる。

40

## 【0058】

図 7 に目を向けると、タイミング図 600 が、患者の努力の代用物にもとづいて複数の換気サイクルをトリガするプロセスを示している。この場合には、患者の努力の代用物が、フィルタ処理された患者の努力信号（ $\dot{p}_d$ ）610 である。実際の患者の努力の信号（ $p_p$ ）620 が、本発明の種々の実施形態を使用して達成できる同期性を実証するために示されている。フィルタ処理された患者の努力の信号 610 が、換気のトリガとして示されているが、1つ以上の他の信号も同様に使用できることに、留意すべきである。例えば

50

、予測誤差信号

【数 7 4】

$$z - \hat{z}$$

もまた、同様に実際の患者の努力に相関しているため、使用することが可能である。本明細書に提示の開示にもとづき、トリガを達成するために使用することができる種々の他の信号を、当業者であれば理解できる。

【0 0 5 9】

図示のとおり、マイナス方向のゼロ交差点 6 1 2 a を通過するフィルタ処理された患者の努力の信号 6 1 0 の移行が、実際の患者の吸気の努力の開始 6 2 2 a に対応している。後のプラス方向のゼロ交差点 6 1 4 a が、呼気 6 2 4 a の開始に対応している。このプロセスが、いくつかの換気サイクルについて表わされている。タイミング図 6 0 0 に一致して、フィルタ処理された患者の努力の信号 6 1 0 のプラス方向のゼロ交差を、換気サイクルの開始をトリガするために使用することができ、フィルタ処理された患者の努力の信号 6 1 0 のマイナス方向のゼロ交差を、換気サイクルの終了をトリガするために使用することができる。

10

【0 0 6 0】

図 8 は、 $p_y$  に対応する圧力センサのトリガのプロセスを示すタイミング図 7 1 0、推定による患者の努力の信号

【数 7 5】

$$p_y - \hat{p}_y,$$

20

のトリガのプロセスを示すタイミング図 7 2 0、および患者の努力に相関する他の信号  
【数 7 6】

$$z - \hat{z},$$

のトリガのプロセスを示すタイミング図 7 3 0 を含んでいる。タイミング図 7 1 0 によって示されるとおり、圧力センサは、雑音レベル 7 1 1 を呈しており、トリガしきい値 7 1 3 が、偽のトリガを避けるために予想される雑音レベル 7 1 1 以下に雑音バッファ量 7 1 2 を設定する。図示のように、 $p_y$  に対応する圧力が、最終的にトリガしきい値 7 1 3 を下回って低下し、吸気の開始の検出 7 1 4 がもたらされる（縦の破線によって示されている）。吸気の開始のしきい値 7 1 4 は、実際の吸気の開始 7 1 6（縦の破線によって示されている）後に遅延期間 7 1 5 を生じる。タイミング図 7 1 0 から見て取ることができるとおり、遅延期間 7 1 5 の大きさは、雑音レベル 7 1 1 および雑音バッファ量 7 1 2 の関数である。

30

【0 0 6 1】

圧力測定に関係する雑音は、必ずしも流量の測定に関係する雑音に相関していない。推定による患者の努力の信号の作成において、圧力および流量の両方の測定から導出される情報を組み合わせることによって、予想される雑音の量が、典型的には、ただ 1 つの測定だけしか使用されない場合に予想される雑音よりも少なくなる。雑音バッファ量は、多くの場合に、予想される雑音の大きさにもとづいて選択される。したがって、本発明のいくつかの実施形態においては、予想される雑音レベルおよび雑音バッファ量の両方が、ただ 1 つの測定のシステムに比べて小さい。これらの変数が小さくなることで、吸気の検出を、実際の吸気の開始に時間的にさらに近く相関付けることが可能になる。タイミング図 7 2 0、7 3 0 が、そのようなトリガの遅延の減少を図式的に示している。

40

【0 0 6 2】

タイミング図 7 2 0 によれば、推定による患者の努力の信号

【数 7 7】

$$p_y - \hat{p}_y,$$

50



が、比較的小さい雑音レベル 7 2 1 を呈しており、トリガしきい値 7 2 3 が、偽のトリガを避けるために予想される雑音レベル 7 2 1 以上に雑音バッファ量 7 2 2 を設定する。図示のように、推定による患者の努力の信号が、最終的にトリガしきい値 7 2 3 を超え、吸気の開始の検出 7 2 4 がもたらされる（縦の破線によって示されている）。吸気の開始の検出 7 2 4 は、実際の吸気の開始 7 2 6（縦の破線によって示されている）後に遅延期間 7 2 5 を生じる。遅延期間 7 2 5 は、ただ 1 つの測定点だけが使用される場合の遅延時間よりも短い。同様に、タイミング図 7 3 0 によれば、推定による患者の努力の信号

【数 7 8】

$$z - \hat{z},$$

10

が、比較的小さい雑音レベル 7 3 1 を呈しており、トリガしきい値 7 3 3 が、偽のトリガを避けるために予想される雑音レベル 7 3 1 以上に雑音バッファ量 7 3 2 を設定する。図示のように、推定による患者の努力の信号が、最終的にトリガしきい値 7 3 3 を超え、検出された吸気の開始 7 3 4 がもたらされる（縦の破線によって示されている）。吸気の開始の検出 7 3 4 は、実際の吸気の開始 7 3 6 後に遅延期間 7 3 5 を生じる（縦の破線によって示されている）。遅延期間 7 3 5 は、ただ 1 つの測定点だけが使用される場合の遅延時間よりも短い。

【0 0 6 3】

図 9 に目を向けると、フロー図 8 0 0 が、患者の努力に比例した換気を提供するための本発明の種々の実施形態による方法を示している。フロー図 8 0 0 によれば、圧力が測定され（ブロック 8 0 5）、入口流量が測定され（ブロック 8 1 0）、出口流量が測定される（ブロック 8 1 5）。いくつかの場合には、圧力が、人工呼吸器を換気対象者へと接続している管において測定される。いくつかの場合には、圧力が、気体の入口の付近および/または気体の出口の付近において測定される。他の場合には、圧力が、気体の入口の気体の出口との分岐合流点の近くで測定される。種々の場合において、圧力の測定が、単一点の圧力測定である一方で、他の場合には、圧力の測定が多点の圧力測定であり、測定された圧力が、2 つ以上の圧力測定の数学的な組み合わせである。入口流量の測定は、単一の気体の流量の測定を含むことができ、または 2 つ以上の気体の流量の測定および複数の流量値の合計を含むことができる。出口流量の測定は、これに限られるわけではないが、換気システムの出口における気体の流量の測定を含むことができる。特定の場合において、出口流量が入口流量から引き算され、瞬間の正味の流量が生成される（ブロック 8 2 0）。

20

30

【0 0 6 4】

所与の瞬間における正味の流量および測定された圧力が、患者の努力の更新された予測を計算するために使用される（ブロック 8 2 5）。このプロセスを、図 4 に関して上述した手法を使用して行うことができる。次いで、計算された患者の努力に対応する瞬間に人工呼吸器によって送出されるべき気体の所望の気体送出パラメータが計算される（ブロック 8 4 0）。本発明のいくつかの実施形態においては、気体送出パラメータが流量および/または圧力である。この場合、気体の送出の所望の圧力および流量が、それぞれ患者の努力の関数である。例えば、患者の努力が、関数  $f(x)$  によって記述される瞬間  $x$  における値になると判断される場合、計算される圧力を、関数  $g(f(x))$  を使用して瞬間において記述することができ、時間における計算される流量を、関数  $h(f(x))$  を使用して記述することができる。本発明の一特定の実施形態においては、関数  $g$  および関数  $h$  の各々が、一定の乗数である。そのような場合には、瞬間  $x$  における計算される圧力が  $k_1 f(x)$  であり、瞬間  $x$  における計算される流量が  $k_2 f(x)$  であり、ここで、 $k_1$  が圧力に対応する定数であり、 $k_2$  が流量に対応する係数である。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、本発明の種々の実施形態に関して使用することができる他の関数  $g$  および他の関数  $h$  を理解できる。送出される気体の基準として使用される圧力は、これらに限られるわけではないが、Y 字における圧力または患者の肺の圧力であってもよい。送出される気体の基準として使用される流量は、これらに限られるわけではない

40

50

が、患者の肺の流量または入口気体の流量であってもよい。

【 0 0 6 5 】

次いで、患者の努力の更新された予測が、吸気段階を示しているか否かが判断される（ブロック 8 3 0）。本発明のいくつかの実施形態においては、吸気段階が、患者の努力の導関

【 数 7 9 】

$$\dot{p}_p$$

がゼロよりも大きい場合に示される。吸気段階を示している場合（ブロック 8 3 0）、気体が、すでに計算された気体送出パラメータに従って受け手へと送出される（ブロック 8 3 5）。やはり、気体送出パラメータは、これらに限られるわけではないが、患者へと送出されるべき気体または気体成分（例えば、酸素、空気、チッ素、ヘリウム、など）の圧力および流量を含むことができる。他方で、吸気段階が示されない場合（ブロック 8 3 0）、気体の送出はもたらされない。このような手法は、患者の努力の関数としての流量および/または圧力での気体の送出を提供する。このような手法は、患者の快適さを向上させ、患者自身の呼吸の試みをあまり邪魔しない。

【 0 0 6 6 】

図 1 0 に目を向けると、4つのタイミング図、9 1 0、9 2 0、9 3 0、9 4 0 が、本発明の 1 つ以上の実施形態による患者の努力に比例した換気の提供を図式的に示している。タイミング図 9 1 0 は、患者の努力を時間の関数として示しており、タイミング図 9 2 0 は、患者の努力の導関数を時間の関数として示している。図示のとおり、患者の努力の導関数がゼロよりも大きい（吸気段階に対応する）とき、患者の努力が、関数  $f(x)$  として記述される。タイミング図 9 1 0 は、患者の努力を時間において繰り返す同じ関数として示しているが、特定の患者の呼吸のパターンに応じて、第 1 の場合  $f_1(x)$  9 1 2 が第 2 の場合  $f_2(x)$  9 1 4 と実質的に異なってもよいことに、留意すべきである。

【 0 0 6 7 】

タイミング図 9 3 0 が、患者の努力によって引き起こされる圧力の低下をオフセットすべく Y 字接続部における圧力を高めるための人工呼吸器による努力を示している。図示のように、吸気段階（すなわち、患者の努力の導関数がゼロよりも大きいとき）において、人工呼吸器が、患者の努力の関数  $g(f_1(x))$  9 3 2 として Y 字接続部における圧力を高めようとする。次の呼吸においては、人工呼吸器が、患者の努力の関数  $g(f_2(x))$  9 3 4 として Y 字における圧力を高めようとする。しかしながら、この特定の場合においては、関数  $g$  が定数  $k_1$  であるが、他の時間変化する関数もまた、本発明の種々の実施形態に従って使用することが可能である。

【 0 0 6 8 】

同様に、吸気段階において、人工呼吸器は、患者の努力の関数  $h(f_1(x))$  9 4 2 として患者への気体の流量を増加させる。次の呼吸において、人工呼吸器は、患者の努力の関数  $h(f_2(x))$  9 4 4 として患者への気体の流量を増加させる。この特定の場合においては、関数  $h$  が定数  $k_2$  であるが、他の時間変化する関数も、本発明の種々の実施形態に従って使用することが可能である。いくつかの場合においては、関数  $g$  および  $h$  が、患者の努力に比例または反比例することができる。気体の送出が患者の努力の関数としてもたらされるという意味で、患者の努力を患者の努力（すなわち、患者の胸腔内圧）に直接的にもとづいて割り出すことができ、あるいは患者の努力の一次もしくはより高次の導関数にもとづいて割り出すことができることに、留意すべきである。

【 0 0 6 9 】

図 1 1 に目を向けると、典型的なグラフィカルインターフェイス 1 0 0 0 が、本発明のいくつかの実施形態による能動的な呼吸を有する患者に対応する患者の努力の表示を示している。グラフィカルインターフェイス 1 0 0 0 は、フィルタ処理された患者の努力（ $\dot{p}_d$ ）1 0 1 0 および患者の努力（ $p_p$ ）1 0 2 0 の各々の時間の関数としての図式的表示を含んでいる。本発明の特定の実施形態に応じ、図示した目安に加え、または図示した目

10

20

30

40

50

安に代えて、患者の努力の他の目安も表示することが可能であることに留意すべきである。

#### 【0070】

図示の実施形態においては、時間が横軸に表示され、それぞれの患者の努力の値の値が、左の軸に表示されている。時間が経つにつれて、横軸の時間刻みが、現在の時間の周囲のウィンドウを反映するように更新される。さらに、ユーザが動かすことができる2本の縦バー1012、1022が、グラフ1010および1020に配置されている。これにより、ユーザが、イベントを測定するために特定の時刻に開始バー1012および終了バー1022を配置することができる。開始バー1012と終了バー1022との間の時間差を、それぞれの時点におけるフィルタ処理された患者の努力および患者の努力の値とともに、ユーザへと表示することができる。いくつかの場合には、開始バー1012および終了バー1022を、キーボード指令またはマウス指令によって使用することができる。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、グラフ1010、1020に関して開始バー1012および終了バー1022を操作するために使用することができるさまざまなI/Oを理解できる。

10

#### 【0071】

さらに、図式的に表示される患者の努力に関する種々の指標を計算し、グラフィカルインターフェイス1000によって表示することができる。例えば、呼吸1030の間の平均時間を計算し、表示することができる。そのような平均時間を、所定の数の呼吸にもとづいて計算することができ、各々の呼吸の間の時間は、呼気の終わりから次の吸気の開始まで計算される。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、本発明の種々の実施形態に従って呼吸の間の平均時間を計算するために使用することができる種々の手法を理解できる。他の例として、ピークの呼吸の努力1040を表示することができる。ピークの呼吸の努力1040は、特定の実施例に応じて、所定の数の呼吸の経過の間にグラフ1010またはグラフ1020のいずれかにおいて記録される最大値であってもよい。さらに別の例として、呼吸ごとのピークの努力1050を表示することができる。呼吸ごとのピークの努力1050は、最も最近の呼吸におけるグラフ1010またはグラフ1020のいずれかのピーク値を示すことができる。あるいは、開始バー1012によって特定される呼吸におけるグラフ1010またはグラフ1020のいずれかのピーク値を示してもよい。またさらなる例として、最後の吸気の継続時間1060を表示することができる。最後の吸気の継続時間1060は、最も最近の呼吸について、吸気の開始が検出されたときから吸気の終了が検出されたときまでの時間を示す。一例においては、これを、患者の努力の一次導関数がしきい値を超えるときから再びしきい値を下回るまでを検出することによって達成することができる。他の例として、最後の呼気の継続時間1070を表示することができる。いくつかの場合には、最後の呼気の継続時間1070を、患者の努力の一次導関数がしきい値を下回って低下するときから再びしきい値を上回るときまでを検出することによって、計算することができる。他の例として、吸気の平均継続時間1080および呼気の平均継続時間1090を表示することができる。これを、先に述べた呼気の継続時間および吸気の継続時間のいくつかを平均することによって計算することができる。

20

30

#### 【0072】

図12に目を向けると、典型的なグラフィカルインターフェイス1100が、本発明のいくつかの実施形態による能動的な呼吸を有する患者に対応する呼吸パラメータの表示を示している。詳しくは、グラフ1110が、患者抵抗パラメータの推定値を時間の関数として示している。いくつかの実施形態において、患者抵抗パラメータは、計算の結果であるため、患者抵抗の実際の値との区別のために、「推定Rp」と称される。グラフィカルインターフェイス1100が、推定Rpを表示するものとして説明されているが、他の呼吸パラメータも、本発明の種々の実施形態に従って表示できることに、留意すべきである。例えば、グラフィカルインターフェイス1100を、肺のコンプライアンスまたは漏れのパラメータを表示するように拡張することができ、これらの追加で表示されるパラメータは、本明細書において説明したものと同一または同様の一式の式を使用して割り出され

40

50

る。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、表示することができる種々の呼吸パラメータを理解できる。いくつかの場合には、表示される呼吸パラメータを、患者のリアルタイムでの評価のために監視の医師が使用することができる。これに代え、またはこれに加えて、表示される呼吸パラメータを、生じ得るシステムの故障を判断するために使用することができ、または患者が人工呼吸器から離れたことを示すために使用することができる。一特定の例として、R p の劇的な増加が、部分的な閉塞を示すことができる。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、本発明の1つ以上の実施形態に従って達成することができるさまざまな利点を理解できる。

#### 【0073】

図示のとおり、時間が横軸に表示され、推定 R p の値が左の軸に表示される。いくつかの実施形態においては、時間が経つにつれて、横軸の時間刻みが、現在の時間の周囲のウィンドウを反映するように更新される。さらに、いくつかの実施形態においては、ユーザが動かすことができる2本の縦バー1112、1113が、グラフ1110上に配置されている。これにより、ユーザが、イベントを測定するために特定の時刻に開始バー1112および終了バー1113を配置することができる。開始バー1112と終了バー1113との間の時間差を、それぞれの時点におけるフィルタ処理された患者の努力および患者の努力の値とともに、ユーザへと表示することができる。いくつかの場合には、開始バー1112および終了バー1113を、キーボード指令またはマウス指令によって使用することができる。本明細書に提示の開示にもとづき、当業者であれば、グラフ1110に関して開始バー1112および終了バー1113を操作するために使用することができるさまざまなI/Oを理解できる。

10

20

#### 【0074】

この特定の例においては、初期期間1120について、推定 R p が、5 cm H<sub>2</sub>O / l p s という値で初期化される。このとき、R p の実際の値は、30 cm H<sub>2</sub>O / l p s により近い。ある時間期間にわたり、推定 R p の値を割り出すために使用されるアルゴリズムが、推定値が期間1130におけるR p の実際の値を近似するまで、適応的に順応する。50秒のしるしの付近の時点において、換気システムから閉塞が取り除かれ、R p の実際の値が劇的に減少する。この時点で、アルゴリズムが、推定値が実際の値を近似するまで推定 R p の値を下げることによって適応的に順応する。期間1140において、推定 R p の値は、R p の実際の値の付近でほぼ一定のままである。

30

#### 【0075】

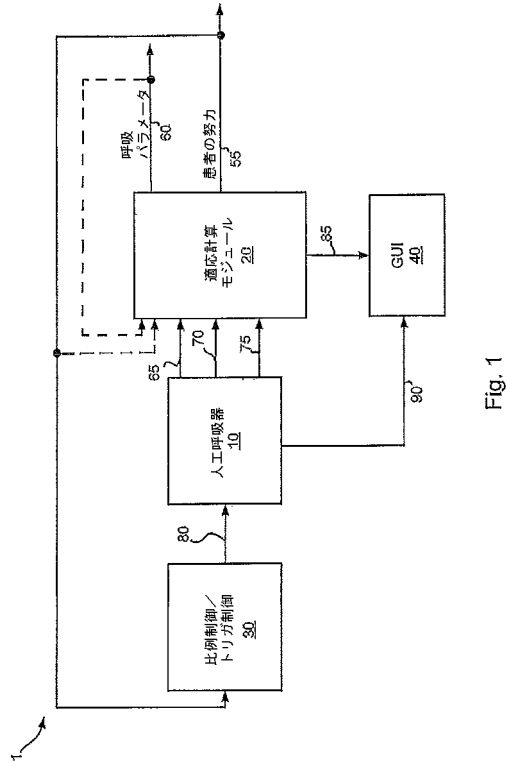
加えて、図式的に表示される抵抗パラメータに関する種々の指標を計算し、グラフィカルインターフェイス1100によって表示することができる。例えば、現在のR p 値1150を表示することができ、平均のR p 値1160を表示することができる。平均のR p 値1160を、特定の時間期間にわたってR p のいくつかの値を平均することによって計算することができる。加えて、視覚による警報1170を表示することができる。そのような視覚による警報を、推定 R p の値の所定の増加または減少が検出されたときに生じさせることができる。グラフィカルインターフェイス1100を、さまざまな他の情報を表示するように拡張できることに、留意すべきである。

#### 【0076】

本発明は、患者の努力に比例して気体を送出する新規なシステム、方法、および装置を提供する。以上、本発明の1つ以上の実施形態の詳細な説明を提示したが、種々の代案、変更、および均等物が、本発明の技術的思想を変更することなく、当業者にとって明らかである。したがって、以上の説明を、添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の技術的範囲を限定するものと解釈してはならない。

40

【図 1】



【図 2】

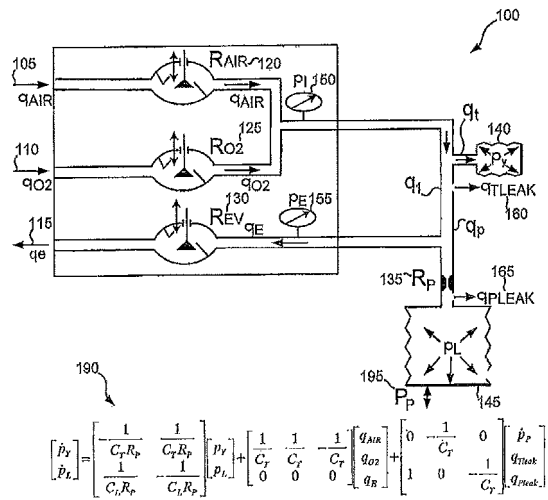


Fig. 2

【図 3】

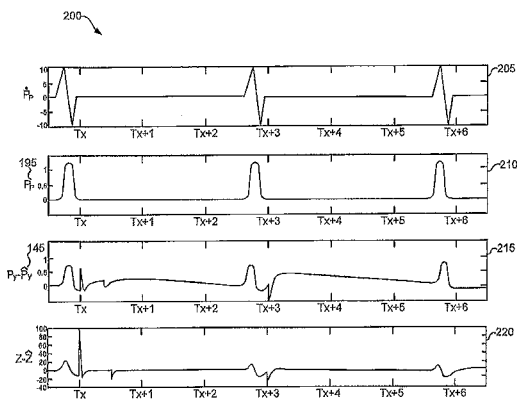


Fig. 3

【図 4】

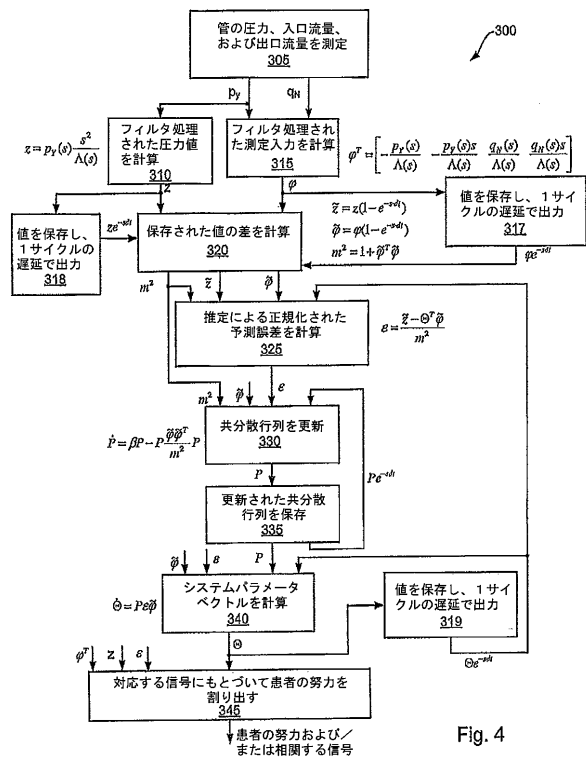


Fig. 4

【図 5】

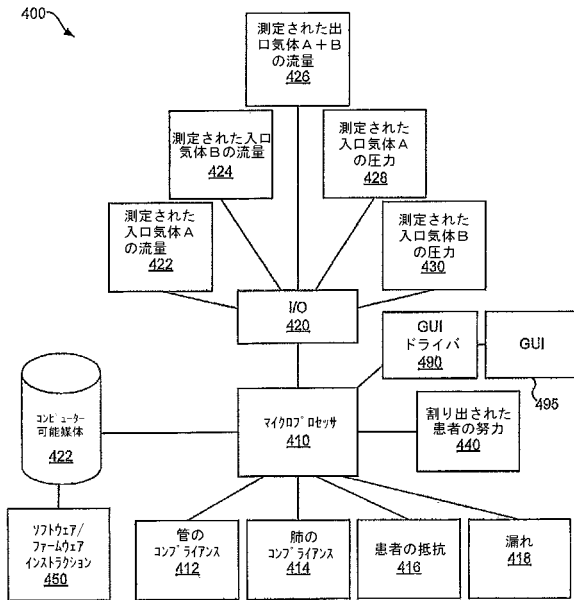


Fig. 5

【図 6】

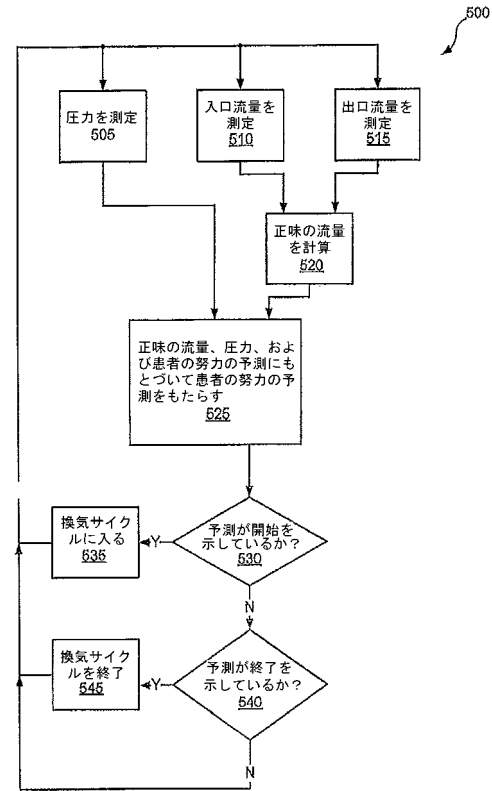


Fig. 6

【図 7】

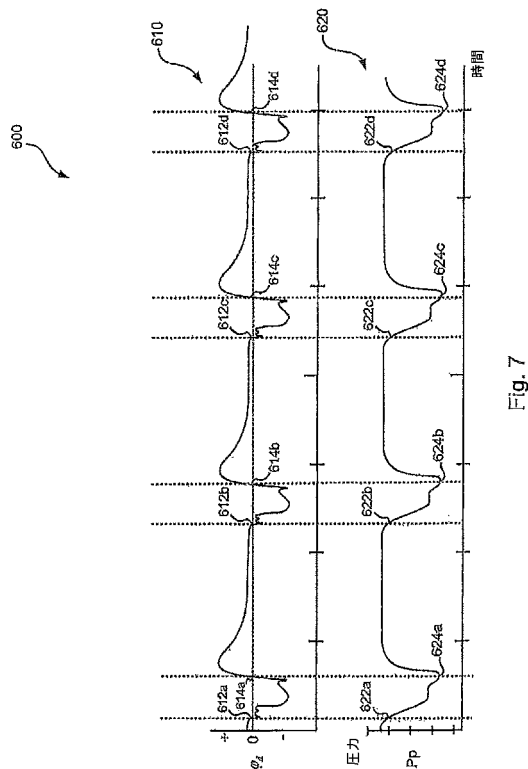


Fig. 7

【図 8】

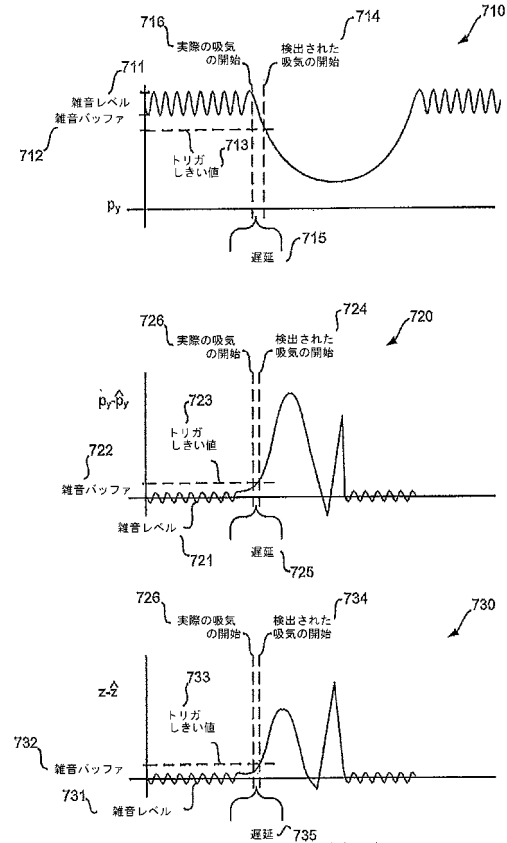


Fig. 8

【図 9】

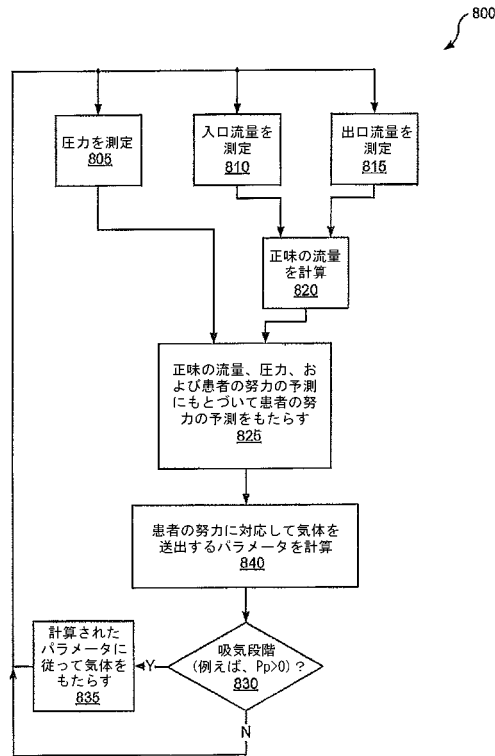


Fig. 9

【図 10】

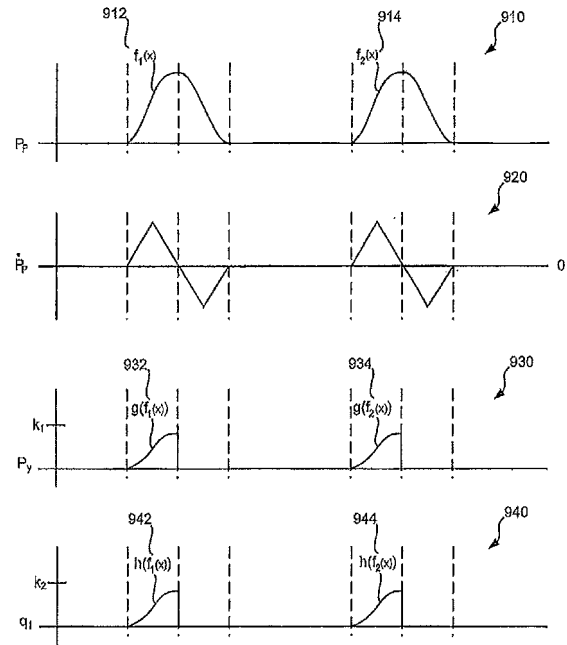


Fig. 10

【図 11】

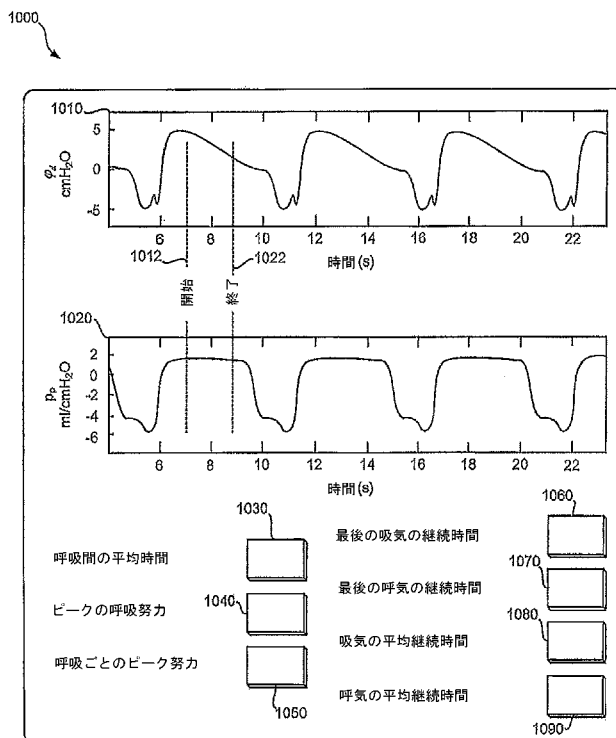


Fig. 11

【図 12】

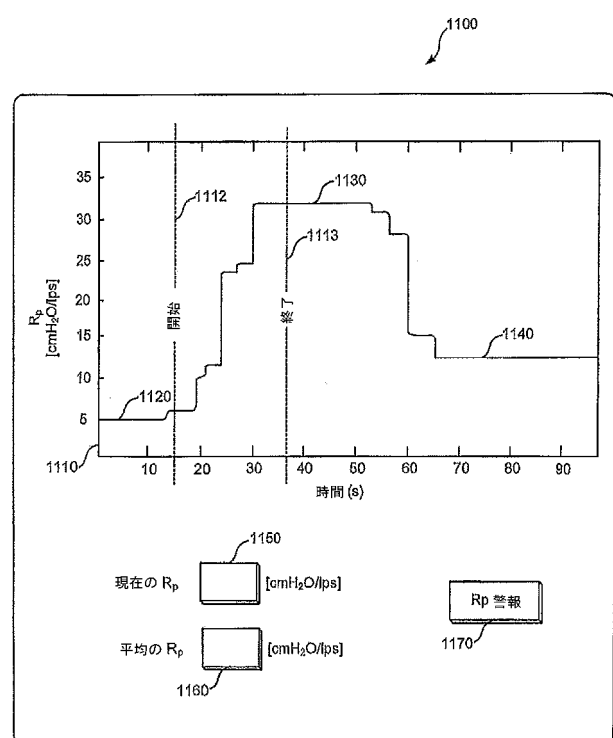


Fig. 12

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2009/046409
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61B5/08 A61M16/00 A61M16/10 G01F1/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B A61M G01F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/019766 A (NEURODIMENSION INC [US] UNIV FLORIDA [US]) 11 March 2004 (2004-03-11) paragraphs [0001], [0016] - [0019], [0024], [0028] - [0050]; figure 2	19,20,24
A	EP 1 103 279 A (UNIV MANITOBA [CA]) 30 May 2001 (2001-05-30) paragraphs [0001], [0020] - [0025], [0035], [0040] - [0048], [0059], [0062] - [0067]	19,20,24
A	US 2003/192542 A1 (ISAZA FERNANDO J [US]) 16 October 2003 (2003-10-16) paragraphs [0002], [0911], [0017] - [0036]	19,20,24
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 September 2009		Date of mailing of the international search report 29/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Loughman, John



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/046409

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/079152 A (RESMED LTD [AU]; MULQUEENY QESTRA CAMILLE [AU]; NAVA STEFANO [IT]) 3 August 2006 (2006-08-03) paragraphs [0002], [0027] - [0044], [0054] - [0057], [0061], [0094] - [0097]	19,20,24
A	US 5 865 168 A (ISAZA FERNANDO J [US]) 2 February 1999 (1999-02-02) the whole document	19,20,24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2009/046409

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-18, 21-23, 25, 26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/046409

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004019766	A	11-03-2004	AU 2003268324 A1 BR 0313823 A CA 2492528 A1 EP 1534131 A2 JP 2005537068 T	19-03-2004 05-07-2005 11-03-2004 01-06-2005 08-12-2005
EP 1103279	A	30-05-2001	NONE	
US 2003192542	A1	16-10-2003	NONE	
WO 2006079152	A	03-08-2006	CN 101043913 A EP 1807139 A1 JP 2008516702 T US 2008110461 A1	26-09-2007 18-07-2007 22-05-2008 15-05-2008
US 5865168	A	02-02-1999	US 6553991 B1	29-04-2003

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW