

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5415070号
(P5415070)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月22日(2013.11.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 M 16/00	(2006.01) A 6 1 M 16/00
A 6 1 B 5/055	(2006.01) A 6 1 B 5/05 382
A 6 1 B 5/083	(2006.01) A 6 1 M 16/00 345
A 6 1 N 5/00	(2006.01) A 6 1 B 5/08 100
	A 6 1 N 5/00

請求項の数 15 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2008-523091 (P2008-523091)
(86) (22) 出願日	平成18年7月28日 (2006.7.28)
(65) 公表番号	特表2009-502265 (P2009-502265A)
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009.1.29)
(86) 国際出願番号	PCT/CA2006/001258
(87) 国際公開番号	W02007/012197
(87) 国際公開日	平成19年2月1日 (2007.2.1)
審査請求日	平成21年7月28日 (2009.7.28)
(31) 優先権主張番号	PCT/CA2005/001166
(32) 優先日	平成17年7月28日 (2005.7.28)
(33) 優先権主張国	カナダ(CA)

(73) 特許権者	508028564 スレッサレブ、マラト カナダ国、エムジー・2シー4、オンタ リオ、トロント、スイート 7-イーエヌ -242、エリザベス・ストリート 20 O気付
(73) 特許権者	508028575 フィッシャー、ジョー カナダ国、エムジー・2シー4、オンタ リオ、トロント、スイート 7-イーエヌ -242、エリザベス・ストリート 20 O気付

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 目標終末呼気濃度を達成および維持する方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者中の複数のガス X_1 ないし X_n の目標終末呼気濃度を互いに独立に誘起または維持するための装置であって、

- a) ソースガスの少なくとも 1 つの成分ガスのための入口と、
- b) 部分再呼吸回路に接続されるように構成されたソースガスのための出口と、
- c) 以下のパラメータ：

(i) 部分再呼吸回路へのソースガスの流量が被験者の分時換気量未満であるように制御されること；

(ii) ソースガス中のガス X_1 ないし X_n の存在または不存在、およびそれぞれのガス X_1 ないし X_n の分率濃度がガス X_1 ないし X_n のそれぞれの目標終末濃度からのガスの組成、呼吸回路への流量およびそれぞれのガスのガス X_1 ないし X_n の分時消費または産出量を決定するアルゴリズムを用いて決定されること

の制御を含む、流量およびソースガスの組成に基づいてガス X_1 ないし X_n の終末呼気濃度を制御するための手段と
を含む装置。

【請求項 2】

ソースガスの組成が、以下の式の 1 つを用いるアルゴリズムに基づいて選択される請求項 1 記載の装置。

【数1】

$$FG^1X = F_T ETX - \frac{VX}{VG^1}$$

(ここで、 VX は患者のガス X の分時產生量であり、 $F_T ETX$ はガス X の目標終末呼気濃度であり、 VG^1 はソースガスの流量である)、

【数2】

$$FG^1X = F_T ETX + \frac{VX}{VG^1}$$

10

(ここで、 VX は患者のガス X の分時消費量であり、 $F_T ETX$ はガス X の目標終末呼気濃度であり、 VG^1 はソースガスの流量である)。

【請求項3】

ソースガスの組成の制御が、1つ以上の予混された成分ガスを用いて達成される請求項1記載の装置。

【請求項4】

ソースガスの組成が、前記少なくとも1つの成分ガスの流量を制御することによって制御される請求項3記載の装置。

【請求項5】

少なくとも1つの成分ガスの流量が、ガス X_1 ないし X_n の目標終末濃度に基づいてソースの組成を予め決定するアルゴリズムに基づいて演算装置によって制御される請求項4記載の装置。

20

【請求項6】

アルゴリズムを実行するために予めプログラムされた演算装置を含む請求項2または4記載の装置。

【請求項7】

アルゴリズムを実行する、別個に供給される機械読取可能なコードをもって構成されるように適合された演算装置を含む請求項2または4記載の装置。

【請求項8】

演算装置が装置の外にあり、装置が外部の演算装置と接続される請求項5記載の装置。

30

【請求項9】

装置が、アルゴリズムを実行する機械読取可能なコードによって演算装置をプログラムする権利と共に販売される請求項5記載の装置。

【請求項10】

装置が、機械読取可能なコードを含む記憶媒体を供給されるか、または機械読取可能なコードをダウンロードするための命令を供給される請求項5または9記載の装置。

【請求項11】

終末呼気 CO_2 および O_2 濃度をモニターするための手段をさらに含む請求項1記載の装置。

【請求項12】

呼吸回路中の圧力をモニターするための手段をさらに含む請求項1記載の装置。

40

【請求項13】

再呼吸回路が連続ガス供給回路である請求項1記載の装置。

【請求項14】

呼吸回路へのガス流が少なくとも3つの成分ガスのブレンドで構成され、装置が、ガス X_1 ないし X_n の目標濃度を達成するために成分ガスをブレンドするように構成される請求項4, 5, または6記載の装置。

【請求項15】

なくとも3つの成分ガスが以下の相対濃度を持つ請求項14記載の装置。

a) ガスA: 50 - 100% O₂、0 - 20% CO₂

50

b) ガス B : $\frac{10 - 30\%}{O_2}$ 、 $\frac{20 - 80\%}{CO_2}$
 c) ガス C : $\frac{10 - 30\%}{O_2}$ 、 $\frac{0 - 20\%}{CO_2}$

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

発明の分野

本明細書に開示された発明は、血液ガス制御の分野に関する。

【0002】

発明の背景

通常、分時換気量が増加すると、終末呼気 CO_2 の分圧($PETCO_2$)が減少し、終末呼気 O_2 の分圧($PETO_2$)が増加する。米国特許第6,622,725号(Fisherら)は、部分再呼吸回路(この例では連続ガス供給回路でもあった)への新鮮ガスの流動を固定し、被験者側での分時換気の増加にも関わらず一定の $PETCO_2$ を維持することを記載している。カナダ特許出願2,346,517(Fisherら)も、分時換気の増加にも関わらず、 $PETCO_2$ を所定の達成レベルに一定に保つ手段を記載している。これらの文献のいずれも、回路へのガス流量およびガス濃度を設定して、所定の分時換気量(V_E)に対する、 CO_2 の目標終末呼気分率濃度($F_{ET}CO_2$)および/または O_2 の目標終末呼気分率濃度(F_{ETO}_2)(最初の $F_{ET}CO_2$ および F_{ETO}_2 と異なる)を達成する手段を開示していない。

【0003】

所定の分時換気量(V_E)に対する、 CO_2 の目標終末呼気分率濃度($F_{ET}CO_2$)および/または O_2 の目標終末呼気分率濃度(F_{ETO}_2)(最初の $F_{ET}CO_2$ および F_{ETO}_2 と異なる)を達成することを可能にするレベルの制御を提供することは、多くの応用に用いることができる。例えば、1つのこのような応用は大脳血管反応性の測定である。大脳血流(CBF)は脳組織の代謝要求によって厳密に調節されている。CBFは動脈中の PCO_2 および PO_2 の変化にも応答する。刺激への応答におけるCBFの変化の程度は大脳血管反応性(CVR)と呼ばれる。CVRは血管異常形成のような異常血管または脳腫瘍および脳腫瘍のような組織異常の敏感な指標となるであろう。磁気共鳴イメージング(MRI)のようなイメージング技術を使用した脳全体にわたるCVRの定量マッピングにより、異常CVRの領域を特定できるであろう。

【0004】

脳血管径は血中 PO_2 および血中 PCO_2 の変化に応答する。血中 PO_2 および血中 PCO_2 は、それぞれ終末呼気の O_2 および CO_2 の濃度と強く結びついている。高いPET CO_2 を誘発する現在の方法は $PETO_2$ をうまく制御できず、 PCO_2 と PO_2 とをそれぞれ独立に制御できない。

【0005】

肺中のガス濃度の制御を介した血中 PCO_2 および PO_2 を変化させることについて知られている現行方法がいくつか存在する。

【0006】

A : 息こらえ

磁気共鳴イメージング(MRI)の間に PCO_2 の変化を誘起させる1つの方法が息こらえである。ベースラインMRI信号の迅速なドリフトがあるので、脳血流の変化に起因するMRI信号の変化は、刺激を「コントロール」値と「テスト」値との間で迅速に変化させることによってのみ検出できるにすぎない。 PCO_2 について、これは PCO_2 の迅速なステップ変化を必要とし、好ましくは PO_2 を一定に維持する。Veselyら(1)により、3分のサイクル時間が好適であると報告されているが、より短いサイクル時間が好ましいかもしれない。息こらえは PCO_2 の増加を誘起するが、CVRの測定にはそれほど適していない。息こらえの間の血中 PCO_2 の上昇は、 CO_2 についての人体容量に比べて小さな人体 CO_2 産生量(VCO_2)に依存しているために非常に遅い。息こらえの間、肺胞 PO_2 は次第に減少する。 CO_2 産生量、 CO_2 容量および許容できる息こ

10

20

30

40

50

らえ時間は被験者ごとに異なるので、最終的な血中 PCO_2 および PETO_2 も異なるであろう。息こらえの間にガスのサンプリングをしないために、血中 PCO_2 および PO_2 は息こらえの持続時間内については未知なので、 CVR の計算に要求される MRI 信号強度を PCO_2 または PO_2 に関連付けることが不可能である。息こらえの間の肺および血中 PCO_2 の変化は時間についての指数関数である。それゆえに、息こらえ時間は刺激の強さを定量するのに使用するには悪い変数である。

【0007】

B : CO_2 吸入

PCO_2 を変化させる第2の伝統的な方法は、マスクを介して CO_2 を含むガス混合物を吸気することである。これは被験者間で大きく変化する呼吸応答をもたらし、大きな PETCO_2 の変化を起こすことが知られている。さらに、 CO_2 吸入は分時換気量 (V_E) を変化させ、血中 PO_2 の可変性をも生じさせる。酸素は強力な血管収縮剤であり、 PCO_2 と脳血流との間の関係の解釈を失敗させる。

【0008】

それゆえに、息こらえも CO_2 を含むガス混合物の吸入も、一貫した、再現性のある、定量的な CVR の試験についての好適な条件を提供しない。

【0009】

C : ガス押込み

PCO_2 の増加に関する CO_2 含有ガス混合物の吸入の影響は分時換気量の増加によって克服することができるので、フィードバックループを導入して吸入 PCO_2 を調節し、目標 PETCO_2 をもたらすことができる。これは「ガス押込み(2)」と呼ばれる。ガス押込みは、分時換気量と独立して、目標 PETO_2 と PETCO_2 とを課すのに有効であることがわかっている。しかしながら、それは CVR 測定に関するいくつかの欠点を持つ。

【0010】

ガス押込みはフィードバックループに依存する。フィードバックループは、システムのゲインおよび時定数に依存する固有の不安定性を持ち、終末呼気値のドリフトおよび振動の傾向がある。

【0011】

ガス押込みは通常、チャンバー内で適用されるか、または頭上にフードを必要とする。このように、吸気された PCO_2 におけるそれぞれの変化について迅速に置換えられる必要のある大体積のガスが存在する。これは極めて大量のガス流およびそれぞれのガス(例えば N_2 、 O_2 および CO_2 のようなガスが制御されさえするならば)について非常に精密なフローコントローラを必要とする。これは非常に高価で扱いにくく、純 N_2 または純 CO_2 の表示を導く誤りは致命的となり得る。

【0012】

ガス押込みは商業的に利用できない特別のチャンバーの構築が必要で、調査目的に対して特注設計されている。これは世界中でほんのわずかな場所でしか利用できない。

【0013】

特定の気密チャンバー、大規模ガスフローコントローラ、大体積のガスおよび複雑なコンピューター制御アルゴリズムについての要求は、ガス押込みをあまりにも扱いにくくさせすぎて、放射線科、 MRI および眼科の一式に使用するには適当でなくなる。

【0014】

肺のガス濃度における変化についての時定数はあまりにも長すぎて MRI での使用に適当でない。

【0015】

D : 連続ガス供給法

Vessel y ら(1)によって紹介されたより新しい方法は、これらの問題のいくつかを解決した。彼等は連続ガス供給(SGD)回路への O_2 流を使用して、2つの既知のレベル(30~50 mmHg)の間で PETCO_2 の迅速な変化を生じさせた(SGD回路は、2つの呼吸回路リムを通して(少なくとも)2つのガスを提供する。第1のリムからの

10

20

30

40

50

ガス (G¹) が最初に提供され、被験者の呼吸が利用できる第1のガスを超過すると、その呼吸の残りは第2のガス (G²) からなる。第2のガスは、第2のリム上のリザーバー中に回収された、先に吐出されたガスでもよい)。PCO₂を減らすために、彼等は、大流量のO₂をSGDに供給しながら、被験者に過呼吸を求めた。PCO₂を上昇させるために、彼等は、回路に入るガスの組成を一時的に変化させることによって大量のCO₂を与え、次にSGDへの流量を制御することによって上昇したPCO₂を維持した。これは新たなPETCO₂への移行を可能にするが、PETCO₂を制御する回路へのO₂流量の減少および増加、ならびに要求されるV_Eの変化は、一定に近い吸気O₂濃度にも関わらずプロトコールの間に肺の(したがって終末呼気の)O₂濃度の変化を起こす。例えば、PETCO₂を高く維持するためにO₂流量を制限する場合、PETO₂はドリフト降下する傾向がある(O₂供給が減少するにも関わらずO₂消費は一定に維持されるので)。被験者が過呼吸して低いPETCO₂になる場合、回路への増加したO₂流量はPETO₂の上昇をもたらす(O₂消費は一定に留まり、O₂供給が増大するので)。血中PO₂の変化は、血流に関する解釈を失敗させる脳血流と独立してMRI信号に影響を持つ。

【0016】

この方法にはされなる実際的問題がある。

【0017】

被験者は彼等のV_Eをプロトコールの間に頻繁に変えなければならない。これに適切に従うことは、大抵の被験者にとって難しいであろう。

【0018】

呼吸の指示に適切に従わないと、目標PCO₂値を満たさないことになる。

【0019】

呼吸の指示に十分迅速に応答しないことは、MRIデータを無効にする。

【0020】

Veselyらの方法は、2つのガスを使用し、回路への流量を操作して、終末呼気CO₂値を変化させる。この方法により、総流量が設定されると、

吸気されたPCO₂の変動が、吸気されたPO₂を変化させる。

【0021】

PETO₂は、PETCO₂と独立に決定することができない。

【0022】

PETO₂とPETCO₂とは独立に変動することができない。

【0023】

参考文献リスト

(1) Vesely A, Sasano H, Volgyesi G, Somogyi R, Tesler J, Fedorko L et al. MRI mapping of cerebrovascular reactivity using square wave change in end-tidal PCO₂. Magn Reson Med 2001; 45 (6): 1011-1013.

(2) Robbins PA, Swanson GD, Howson MG. A prediction-correction scheme for forcing alveolar gases along certain time courses. J Appl Physiol 1982; 52 (5): 1353~1357.

発明の概要

1つの実施態様において、本発明は終末呼気CO₂と終末呼気O₂とを互いに独立に、かつ分時換気量と独立に制御する方法に関する。

【0024】

1つの態様において、本発明は被験者のガスXの目標終末呼気濃度を誘起する方法、または終末呼気濃度を目標レベルで維持する方法であって、

部分再呼吸回路へのソースガス流量を被験者の分時換気量以下の流量に設定し、

ソースガス中の前記ガスXの濃度を、前記ガスXの終末呼気濃度を誘起して目標終末呼

10

20

30

40

50

気濃度にする予め決定したレベルに設定し、
前記回路を通して被験者にソースガスを送る
ことを含む方法を対象とする。

【0025】

この開示を通じて、被験者という用語は広く解釈され、例えば成人または小児、あるいは動物を含んでもよい。

【0026】

第2の態様において、本発明は被験者の複数のガスの目標終末呼気濃度を誘起する方法、または終末呼気濃度を目標レベルで維持する方法であって、

部分再呼吸回路へのソースガス流量を被験者の分時換気量以下の流量に設定し、

10

ソースガス中の、目標を誘起するかまたは維持するそれぞれのガスの濃度を、そのガスの目標終末呼気濃度を達成する予め決定したレベルに設定し、

前記回路を通して被験者にソースガスを送る
ことを含む方法を対象とする。

【0027】

ここでさらに記述するように、本発明の一実施態様によれば、ソースガス中の、被験者の終末呼気濃度が目標値に設定されるかまたは維持されるそれぞれのガスの濃度を、ソースガスとして1つ以上の予混ガスを使用することによって設定してもよく、前記予混ガスは最小の安全な酸素ならびにN₂およびCO₂のような他の目標ガスの濃度を持ち、要求される終末呼気濃度を提供する。代替的に、ソース中の、被験者の終末呼気濃度が目標値に設定されるかまたは維持されるそれぞれのガスの濃度を、例えばO₂、N₂およびCO₂のような純成分ガスの組からのソースガスをブレンドすることによって設定してもよい。

20

【0028】

本発明の実施態様を用いて、2つのガスの終末呼気濃度を同時に維持するか、またはそれぞれ独立に変化させてもよい。代替的に、本発明を用いて第1のガスXの終末呼気濃度を維持し、少なくとも1つの第2のガスYの終末呼気濃度を第1の目標から第2の目標に変化させ、ソースガスの組成を変えることによって少なくとも1つの第2のガスYの濃度を変化させてもよい。

【0029】

30

本発明の1つの態様によれば、ソース中のこのガスのこの濃度が、ここで記述した1つ以上の工程をベースとして予め決定ならびに設定される場合は、部分再呼吸回路へ流れるソースガス中の1つ以上の濃度を制御して、これらのガスの特定の目標終末呼気濃度を達成してもよい。以下に記述するように、被験者の人体によって生理的に產生されるガスの目的終末呼気を達成し、前記ガスXの濃度を1つの式を用いて設定する。

【数1】

$$FG^1X = F_T ETX - \frac{VX}{VG^1}$$

40

【0030】

ここでFG¹XはソースガスG¹中のガスXの濃度であり、VXは被験者の生理的に產生されるガスXの分時產生量であり、F_TETXは前記ガスXの目標終末呼気濃度であり、VG¹はソースガスの流量である。

【0031】

ソースガス中の、被験者によって生理的に消費されるガスの濃度は以下の式を用いて設定する。

【数2】

$$FG^1X = F_T ETX + \frac{VX}{VG^1}$$

【0032】

ここで FG^1X はソースガス G^1 中のガス X の濃度であり、 VX は被験者のガス X の分時消費量であり、 $F_T ETX$ は前記ガス X の目標終末呼気濃度であり、 VG^1 はソースガスの流量である。

【0033】

上記の式は特に、被験者が部分再呼吸回路中、ならびに特に図1に示すような回路に息を吹き込む場合に適切であるが、ガス G^1 の流および被験者の終末呼気濃度に関して中性な中性ガス G^2 の流の回路に被験者が息を吹き込むような任意の状況にも適切である。

10

【0034】

被験者の生理的に產生されるガスの分時產生量または生理的に消費される分時消費量は、身長および体重、または他のパラメータに基づいて見積もられるか、または直接測定される。

【0035】

所定の任意の時間でソースガスが、独立に送られる予混「成分」ガスからなるか、または構成ガスのブレンドからなるかは、装置の能力の関数であるが（装置は、その意図される使用に依存した1つまたは両方の能力を調節するように適合させてもよい）、本発明の実施には重要ではない。本発明の1つの好ましい実施形態によるいずれかのケースにおいても、呼吸回路へのソースガス流は O_2 の最小安全濃度（例えば10%）を持つ。ソースガスがブレンドされた成分ガスからなる場合（例えば目標終末呼気濃度の全アレイを与えるための組を以下に記載する）、少なくとも最も頻繁に使用されるガスおよび好ましくはそれぞれの成分ガスは最小安全濃度の O_2 を含む。

20

【0036】

より広い態様において、所定のガスの終末呼気濃度中の1つ以上の変化を達成するためには、本発明は、部分再呼吸回路へのソースガス流量を被験者の分時換気量以下の流量に設定し、ソースガス中の前記ガス X の第1の濃度を提供し、前記回路を通してソースガスを被験者に送り、前記ガス X の第1の終末呼気濃度に影響を与えることを含む、被験者のガス X の終末呼気濃度を変化させる方法を対象とする。

30

【0037】

後者の方の好ましい実施態様において、ソースガス中で前記ガス X 少なくとも1つの第2の異なる濃度を提供し、前記回路を通してソースガスを被験者に送り、前記ガス X の第2の終末呼気濃度に影響を与えるさらなる工程は、都合のよいことに、前記ガス X の2つの終末呼気レベルで生理的パラメータを測定することによって診断評価をなすことを可能にする。

【0038】

他の態様において、本発明は、先述した任意の本発明の方法、ここに記載したそれらの方法の種々の実施態様を用いたデータ取得および診断方法、方法を実行するために適合させられた装置、および方法を実行するためにアセンブルされた成分ガスを任意で含んだそれらの成分を対象とする。

40

【0039】

このようなデータ取得および診断方法の好ましい実施態様は、

先述した方法の1つを使用して被験者の終末呼気 CO_2 および O_2 レベルを制御し、大脳血流またはいくつかの方法（例えば、機能性磁気共鳴イメージング信号強度を伴う血液酸素レベル依存性（BOLD）またはASL（動脈スピニラベリング）、頭蓋横断ドップラー、頸動脈ドップラー、陽電子発光イメージング、近赤外分光）を介して酸素化反応をモニターすることを含む、大脳血管反応性を測定する方法と、

50

先述の方法の 1 つを使用して被験者の終末呼気 CO_2 および O_2 レベルを制御し、潜血管 (occlovacular) の血流をモニターすることを含む、潜血管反応性の測定方法と、

先述の方法の 1 つを使用して被験者の終末呼気 CO_2 および O_2 レベルを制御し、酸素化反応または肌、筋肉、腫瘍または他の組織の血流をモニターすることを含む、放射線療法または化学療法のための、組織に対する有益なレベルの酸素化反応の測定方法とを含む。

【 0 0 4 0 】

先述した診断方法の実施において、終末呼気 CO_2 および O_2 のレベルをそれぞれ独立に制御することが好ましいであろう。例えば、終末呼気 CO_2 レベルを変化させる一方で終末呼気 O_2 レベルを一定に保ってもよいし、終末呼気 O_2 レベルを変化させる一方で終末呼気 CO_2 レベルを一定に保ってもよいし、終末呼気 O_2 レベルと終末呼気 CO_2 レベルとを同時に変化させてもよい。

【 0 0 4 1 】

さらに他の態様において、本発明は、終末呼気ガス濃度を制御する任意の先述した方法を含む治療方法を対象とし、例えば治療方法は、回復の促進、または放射線療法または化学療法によるアブレーションに対する感受性を増大させる目的で、組織に対する有益な酸素化反応レベルまたは血流レベルを提供する予め決定したレベルに、終末呼気 O_2 および CO_2 レベルを設定するような方法の使用を含む。

【 0 0 4 2 】

先述の方法の 1 つの実施態様の 1 つの実施において、部分再呼吸回路は連続ガス供給回路であって、装置は、

回路へのソースガスの流量を制御する手段と、

ソースガス流中の前記ガスの濃度を制御する手段と

を含む。任意で装置はさらに、呼吸回路中の圧力をモニターする手段を含み、任意でさらに被験者の終末呼気濃度を測定する手段を含む。

【 0 0 4 3 】

任意で、上記の方法はさらに終末呼気濃度の測定、および特定のガスの濃度を増加または減少させて現在の終末呼気濃度と目標の終末呼気濃度との差を最小化し、例えば目標の終末呼気濃度中でより迅速な変化をもたらすフィードバック制御の使用を含む。

【 0 0 4 4 】

終末呼気 CO_2 および / または O_2 中の変化は、大脳、肺、腎、または網膜および種々の血流または血流代替センサーによって検出されるようなその他の血管床中の血管反応性を測定するために使用することができる。同様に、終末呼気 CO_2 および / または O_2 中の変化を使用して、血圧および心拍変化、肌導電率、肌中の毛管血流、ホルモンレベル、器官温度、指または他の肢のプレチスマグラフのような要素、ならびにその他の生理学者およびその他の当業者に既知の測定によって器官または組織機能における変化を判定することができる。

【 0 0 4 5 】

さらに他の態様において、本発明は被験者の呼気ガスにおけるそれぞれの構成ガスの終末呼気濃度を独立に制御する使用についての装置を作る方法を対象とし、方法は、

呼吸回路へのソースガス流の流量を選択し、前記流量を実質的に被験者の分時換気量以下となるように見積り、

構成ガス X の選択された終末呼気濃度に基づいてソースガス中の構成ガス X の濃度を選択することによって前記ガスの組成を選択し、それによって前記装置を、第 1 のガス組成を持つソースガスの管理に適合させることを含む。1 つの態様において、工程 b) は構成ガス X の選択された終末呼気濃度に基づいた構成ガス X の選択された濃度の数学的な計算を含む。他の態様において、本発明は少なくとも 1 つの成分ガス入口ポートと、都合良くは、ブレンドガスの種類の選択された終末呼気濃度を制御するための 3 または 4 つのこのようなポートを含むこのような装置のように準備した装置を対象とする。

10

20

30

40

50

【0046】

さらに他の態様において、本発明は被験者の呼気ガスにおけるそれぞれの構成ガスの終末呼気濃度を独立に制御するためのシステムを対象とし、システムはソースガス出口と、複数の成分ガス入口と、それぞれの成分ガスのフローコントローラと、ソースガス中の構成ガスXの選択された終末呼気濃度を入力する入力装置と、呼気ガス中の構成ガスXの終末呼気濃度に基づいてソースガス中の前記構成ガスXの濃度を導出するようにプログラム可能な演算装置とを含み、前記演算装置は、前記フローコントローラのガス流量をそれぞれ設定してソースガス中の構成ガスXの導出された濃度を達成するために、それぞれのフローコントローラと動作可能に接続される。

【0047】

10

1つの実施態様において、ソースガス中の構成ガスXの選択された濃度は、呼気ガス中の構成ガスの選択された終末呼気濃度に基づいて数学的に計算される。他の実施態様において、ソースガスは少なくとも3つの成分ガスからなる。

【0048】

他の実施態様において、それぞれの成分ガス入口は、少なくとも10%のO₂を含むブレンドされたソースガスと流体連通される。他の実施態様において、ソースガス出口ポートは連続ガス供給回路、例えば部分再呼吸回路と流体連通される。

【0049】

20

システムは、ソフトウェアが構成ガスの入口濃度を決定する必要性および成分ガスの流量制御の必要性が不要になるように、これを選択された組成の予混ガスとともに使用するために準備することによって開発することができる。それでもなお、それは本発明の実施態様の範囲内と考えられる。

【0050】

さらに他の態様において、本発明は被験者の呼気ガス中のそれぞれの構成ガスの終末呼気濃度を独立に制御するためのシステムを開発する方法を対象とし、方法は、

a) 少なくともソースガス出口と、複数の成分ガス入口と、それぞれの成分ガスのフローコントローラとを有する装置の取得を可能にし、

b) 機械読取り可能な命令の実行を容易にし、プログラム可能な演算装置を駆動するようにし、呼気ガス中の構成ガスXの終末呼気濃度に基づいてソースガス中の前記構成ガスXの濃度を導出するようにし、前記演算装置はそれぞれのフローコントローラに作動可能に接続されて前記フローコントローラのそれぞれのガス流量を設定し、ソースガス中の前記構成ガスXの導出された濃度を達成することを含む。演算装置はガス混合装置のハウジング内に一体化されてもよく、またはフローコントローラを駆動するデータ入力インターフェースを持っていてもよい。工程b)は、

前記機械読取り可能な命令を生じさせる、

前記機械読取り可能な命令の発生をアウトソーシングする、

前記機械読取り可能な命令を取得できるようにする、

前記機械読取り可能な命令の取得のために命令を与える、

前記機械読取り可能な命令の使用のために命令を与える、

前記機械読取り可能な命令の発生のために命令を与える、

40

前記機械読取り可能な命令でプログラムされた演算装置の取得のために命令を与える、

前記機械読取り可能な命令またはそのような演算装置の動作、アップデート、アップグレード、トラブルシュート、置換、修復または再取得のために命令を与えることから選択される1つ以上の工程を実行することを含んでいてもよい。演算装置はプログラムされたものでもよいし、このような命令を「ハードワイヤード(hard-wired)」してもよい。

【0051】

ガスブレンド装置は、このような機械読取り可能な命令によってプログラムされた演算装置によって作動する装置のデザイン、開発、リース、マーケティングまたは販売において、直販またはリース、もしくはサードパーティとの協力を通じて取得できることがわか

50

るであろう。

【0052】

本発明は、システムおよび開発の方法が、特にここで示した式を用いて計算されることによって得られる特定のガス混合物と共に使用され、それによってこれらをケースバイケース・ベースで計算する必要性を無くし、それにより成分ガスのプロセス制御を単純化することを予期している。これは独立のフローコントローラおよび付随する制御の必要性を無くす。それゆえに1つの態様において、システムは特定のガスによってその使用を容易にすることにより、はるかに単純化された装置を含む。本発明のこの態様において、ガスはシステムでの使用のために購入し、システムの残りを備えさせててもよい。いずれのケースの命令においても、開発者は特定のガスを単純化されたシステムで使用する命令の入手可能性により、システムの使用を容易にする。

【0053】

本発明の他の態様および特徴は、以下の本発明の具体的な実施態様の説明の参照によって当業者に明らかとなるであろう。

【0054】

本発明のより良い理解のため、および如何にしてそれを実行に移すかをより明確に示すために、例として、本発明の実施態様の態様を図示する添付の図についての参考がなされるであろう。

【0055】

発明の詳細な説明

ここで記述するガス濃度は、分圧（例えば、 P_{CO_2} ）、または分率濃度（例えば、 F_{CO_2} ）を言う。当業者は、 $(分圧) = (分率濃度) \times (室温下の大気圧)$ という両者の関係を理解するであろう。

10

20

【表1】

用語解説

酸素	O ₂
二酸化炭素	CO ₂
窒素	N ₂
酸素分圧	PO ₂
二酸化炭素分圧	PCO ₂
窒素分圧	PN ₂
終末呼気ガス中の酸素分圧	PETO ₂
終末呼気ガス中の二酸化炭素分圧	PETCO ₂
O ₂ 消費量	VO ₂
CO ₂ 産生量	VCO ₂
肺胞換気量	V _A
分時換気量	V _E
呼吸商	RQ
目標終末呼気 CO ₂	F _T ETCO ₂
目標終末呼気 O ₂	F _T ETO ₂
分時換気量	V _E
連続ガス供給(呼吸回路)	SGD
ソースガス、または SGD から 1 番目に吸入されるガス	G ¹
リザーブガスまたは SGD から 2 番目に吸入されるガス	G ²
フレッシュガスの流量	VG ¹
リザーブガスの流量	VG ²
ガス A の流量	Q _A
ガス B の流量	Q _B
ガス C の流量	Q _C
CO ₂ の目標終末呼気フラクション濃度	F _T ETCO ₂
O ₂ の目標終末呼気フラクション濃度	F _T ETO ₂
G ¹ の中性成分中の O ₂ のフラクション濃度	FG ¹ _n O ₂
G ¹ の中性成分中の CO ₂ のフラクション濃度	FG ¹ _n CO ₂
G ¹ 中の CO ₂ のフラクション濃度	FG ¹ CO ₂
G ¹ 中の O ₂ のフラクション濃度	FG ¹ O ₂

【0056】

本発明において、被験者は好ましくは部分再呼吸回路として知られる、呼吸チューブをもつ呼吸弁マニュホールド（ここでは呼吸回路と言う）を通して呼吸する。好ましくは、被験者は連続ガス供給（SGD）回路でもある部分再呼吸回路で呼吸する。その機能を簡単に論評する。

【0057】

非再呼吸連続ガス供給回路は、Fisher (U S 6 3 5 4 2 9 2) によって教示された。再呼吸連続ガス供給回路は Fisher (U S 6 6 2 2 7 2 5, U S 6 6 1 2 3 0 8) によって教示された。図 1 B は非再呼吸連続ガス供給回路の原理を図示する。呼気の間、呼気の一方向弁 (3 0) が開き、ガスが大気中に放出される。その間、ソースガスはソースガスポート (3 2) に入り、ソースガスリザーバー (3 3) に貯蔵される。図 1 A は、呼気をリザーブガスとして使用する相同的な回路を図示する。この回路により、呼気の間、呼気ガスは呼気ガスリザーバー (2 8) 内に導かれ、リザーブガスとして働く

10

20

30

40

50

ようになる。吸気の間、一方向吸気弁(31)が開き、ソースガスポート(32)およびソースガスリザーバー(33)からソースガスが吸気される。これらの回路両方において、 V_E がソースガス流量を超過した場合、 V_E とソースガス流量との差は、再呼吸回路中の交叉弁(29)を通して、または非再呼吸回路中の要求弁(demand valve)(35)を介したリザーブガスで補われる。ソースガスおよびリザーブガスは連続的に吸気される。吸気の開始において、ガスはフレッシュガス流の入口およびフレッシュガスリザーバーから吸気される。非再呼吸回路中のリザーブガスは、呼気ガスと同様の特性を持ったガスからなる。

【0058】

終末呼気を独立に制御する方法の説明

10

本発明は被験者の終末呼気(呼気の終末)濃度を独立に制御する方法を記述する。ここでの議論は、特に CO_2 および O_2 の制御に適するような方法を記述するが、当業者は本方法が被験者のその他のガス制御についても同様に応用できることを認識するであろう。

【0059】

方法は、

被験者の VCO_2 および VO_2 を決定または推定し、

被験者が呼吸している部分再呼吸回路、好ましくは連続ガス供給回路へのソースガスの最初の流量(VG^1)を、被験者の平均 V_A (さらに後述する)とおよそ等しく設定する。これは、連続ガス供給回路のソースガスリザーバーがそれぞれの呼吸の際にちょうど空になるまでソースガス流を調節することによって達成されるか、または代替的に、流量計を被験者と回路の間に配置してもよい。

20

【0060】

以下に記述する方法を使用して決定された濃度まで、ソースガス(それぞれ FG^1O_2 および FG^1CO_2)中の O_2 および CO_2 濃度を設定する。

【0061】

このような回路での呼吸の場合は、回路へのガス流量が V_E 以下になるならば、終末呼気濃度が固定され(およそ大抵の部分呼吸回路について固定される、ならびに連続ガス供給回路に確実に固定される)、ならびに分時換気量(V_E)と独立するようになるので、部分再呼吸回路が本方法に必要とする。終末呼気濃度は、ソースガスのガス濃度のみの関数となる。

30

【0062】

我々は最初に、 FG^1CO_2 を決定する方法を記述する。方法を実行するために、まず被験者の CO_2 産生量(VCO_2)についての値を得なければならない。これは、直接測定(例えば、 FCO_2 について呼気ガスの時間あたりの収集量を分析することによって)または身長と体重のような他の擬人化データに基づいた基準表(standard table)から計算されることによってなされ得る。

【0063】

方法は、被験者の分率終末呼気 CO_2 濃度に対する肺換気量 V_A の割合に関連する当技術分野で既知の関係を利用する。

【数3】

40

$$F_{\text{ETCO}_2} = \frac{VCO_2}{V_A} \quad \text{式(4)}$$

【0064】

この関係は、所定の肺換気量の割合について、特定の終末呼気濃度が生じることを表す。肺胞換気量が下がれば F_{ETCO_2} が下がり、それが上がれば F_{ETCO_2} が下がる。

【0065】

被験者の分時換気量が VG^1 を超過する限り、 G^1 の組成がガスの終末呼気濃度を決定する。例えば被験者が、安静時の終末呼気 PCO_2 に関連した安静時の V_A を持つケースを考える。我々は、ソースガス流量 VG^1 が、被験者の安静時の V_A よりも大きくなるま

50

で増大し、終末呼気 PCO_2 または PO_2 のより迅速な変化をもたらすことを期待する。我々は被験者に VG^1 以上の速度で呼吸するように指示し、 VG^1 の全てが肺胞に到達し、したがって G^1 中の追加の CO_2 が PETCO_2 の減少を防ぐことを確実にする。 G^1 に対する構成ガスの濃度を計算することは、 G^1 を数学的に、安静時の V_A と等しい流量の部分と、 $(G^1 - V_A)$ の流量のバランスを持つ部分とに分割することである。我々は、 V_A に等しい部分を「フレッシュ」ガス流と呼ぶ。なぜならば CO_2 を持たない VG^1_f のおかげで、それはガス交換に寄与するからである。このガス流はそれゆえに式(4)により終末呼気濃度を決定する。所望の G^1 と V_A ($G^1 - V_A$)との間の差からなる G^1 の第2の部分は、ガス交換について勾配を与えない CO_2 の濃度を要求する。このように構成すると、それは「中性の」ガス流 (VG^1_n)と考えられる。肺胞ガスのそれに等しい $FG^1_n \text{CO}_2$ (終末呼気によって近似される)は、定義上、 CO_2 のガス交換に関して「中性」であろう。10

【0066】

VG^1_f 中に CO_2 が存在しないので、 VG^1_n は G^1 中の全ての CO_2 のソースである(式(6))。

【数4】

$$VG^1 \times FG^1 \text{CO}_2 = VG^1_n \times FG^1_n \text{CO}_2 \quad \text{式(6)}$$

【0067】

その場合、中性ガス中の濃度は PETCO_2 を目標値に維持するために目標 CO_2 濃度と等しくなくてはならない。20

【数5】

$$VG^1 \times FG^1 \text{CO}_2 = VG^1_n \times F_{\text{ET}} \text{CO}_2 \quad \text{式(7)}$$

【0068】

また、中性ガスの流量は、ソースガスの流量と被験者の肺胞換気量との差である。または、30

【数6】

$$VG^1_n = [VG^1 - V_A] \quad \text{式(7b)}$$

【0069】

これにより我々は式(7)を以下のように書き換えることができる。

【数7】

$$VG^1 \times FG^1 \text{CO}_2 = [VG^1 - V_A] \times F_{\text{ET}} \text{CO}_2 \quad \text{式(7c)}$$

【0070】

また、被験者の目標終末呼気と肺胞換気量との関係は式(4)からわかる。40

【数8】

$$V_A = \frac{V\text{CO}_2}{F_{\text{ET}} \text{CO}_2} \quad \text{式(4)}$$

【0071】

それゆえに、式(7c)に式(4)を代入し、以下の式を得る。

【数9】

$$VG^1 \times FG^1 CO_2 = [VG^1 - \frac{VCO_2}{F_{TET}CO_2}] \times F_{TET}CO_2 \quad \text{式(8)}$$

【0072】

両辺を VG^1 で除し、以下の式を得る。

【数10】

10

$$FG^1 CO_2 = F_{TET}CO_2 - \frac{VCO_2}{VG^1} \quad \text{式(9)}$$

【0073】

この議論は一般に、体内に吸収される任意のガスについても同様に適用できるはずである。実際問題として、それは被験者の呼吸を彼等の安静時の呼吸速度よりも速い速度にして、彼等の安静時のレベル未満の終末呼気目標を達成するのに好適である。さらに、被験者の呼吸を速めて、特に高い CO_2 目標から低い CO_2 目標に移行する場合には、終末呼気レベルの間のより迅速な交換が可能になる。なぜならば、最低 CO_2 濃度（すなわち 0 %）を与えることが可能な場合は、呼吸速度が限定要因となるからである。

20

【0074】

ここで我々は $FG^1 O_2$ を決定する方法を記述する。この方法を実行するために、我々は、被験者の O_2 消費量 (VO_2) についての値を得る。これは、直接測定によるか、または身長、体重のような他の生理的データに基づいた基準表から計算されるか、または VCO_2 に対して VO_2 を関係づけ、普通は大抵の人において 0.8 の値を持つと見積もられる呼吸商 (RQ) から決定される。

【数11】

30

$$VO_2 = \frac{VCO_2}{RQ} \quad \text{式(5)}$$

【0075】

$FG^1 O_2$ を決定する方法は、 O_2 が人体によって消費される一方で CO_2 が人体によって産生されているという事実を反映する式(9)において VO_2 上の符号が反転していることを除いては、 $FG^1 CO_2$ を決定することと類似している。したがって、 O_2 に関する式(9)についての類似する形は以下のようになる。

【数12】

40

$$FG^1 O_2 = F_{TET}O_2 + \frac{VO_2}{VG^1} \quad \text{式(11)}$$

【0076】

式9および11はそれぞれ、人体によって生理的に産生 (CO_2 として) または消費 (O_2 として) される任意のガスに対して一般化されてもよいことが、当業者にはわかるであろう。人体によって生理的に産生されるガス X の目標終末呼気濃度を誘起または維持す

50

ることについての式 9 の一般形は、このように以下の式を用いてソースガス中のガス X の濃度 ($F_G^1 X$ と定義される) を設定するであろう。

【数 1 3】

$$F_G^1 X = F_T ETX - \frac{VX}{VG^1} \quad \text{式 (12)}$$

【0077】

10

ここで、 VX は被験者のガス X の分時産生量、 $F_T ETX$ がガス X の終末呼気濃度であり、 VG^1 はソースガスの流量である。

【0078】

人体によって生理的に消費されるガス X の目標終末呼気濃度を誘起または維持することについての式 11 の一般形は、このように以下の式を用いてソースガス中のガス X の濃度 ($F_G^1 X$ と定義される) を設定するであろう。

【数 1 4】

$$F_G^1 X = F_T ETX + \frac{VX}{VG^1} \quad \text{式 (13)}$$

20

【0079】

ここで、 VX は被験者のガス X の分時産生量、 $F_T ETX$ がガス X の終末呼気濃度であり、 VG^1 はソースガスの流量である。

【0080】

30

任意に、上記の方法は目標の特殊な終末呼気濃度に使用されてもよいが、目標を微調整するか、または終末呼気濃度を測定し、特定のガス濃度の増加または減少に対するフィードバック制御を使用して現在の終末呼気濃度と目標終末呼気濃度との差を最小化することによって、目標により早く到達させてもよいことが当業者にはわかるであろう。

【0081】

ソースガスの選択

本発明の他の態様は、方法を実行するために使用されるガスの選択である。一定の所望の総流量について、ソースガス中の CO_2 と O_2 との任意の濃度の組み合わせを純 O_2 、 CO_2 および N_2 からなるソースガスを混合することによって達成してもよいことが、当業者にはわかるであろう。しかしながら、 O_2 を含まない純 CO_2 および純 N_2 は、ガスブレンド装置が停止して被験者がこれら 2 つのガスのいずれかを少しでも吸込むことになれば、深刻な血中酸素減少、あるいは死を引き起こしかねないであろう。本発明の 1 つの態様は、それぞれが安全な最低レベルと決定された O_2 の最小濃度を少なくとも持つソースガスの使用である。好ましくは、このレベルは少なくとも 10 % であるが、コントロールされ、かつモニターされた或る条件下では、10 % 未満のレベルも用いられるであろう。

【0082】

ガス濃度は以下の制約を条件に選択される。

【0083】

診断についての高い信号 / ノイズ比を達成するために、広範囲の $FETO_2$ および $FETC_0_2$ 値が望ましい。

【0084】

それぞれのガスは、それが与えられる唯一のガスであったとしても、被験者を深刻に害すことのないような最小の安全酸素濃度を持つであろう。これは好ましくはおよそ 10 %

40

50

である。或るガス（ガス「C」と呼ぶ）は、これ以上のO₂を持たず、かつ低いレベルのCO₂を持ち、低い目標FETETO₂と低いFETETCO₂との組み合わせを達成する。

【0085】

或るガス（ガス「A」と呼ぶ）の最小酸素濃度は、被験者に与えるのに望ましい最大FETO₂を達成するように設定してもよい。

【0086】

或るガス（ガス「B」と呼ぶ）は、少なくとも所望の最大FETCO₂の達成のために十分に高いCO₂を含んでもよい。ガスB中のCO₂の濃度はさらに、高いFETO₂と高いFETCO₂とを同時に得るために相当量のガスA（高O₂濃度）が与えられ、VG¹中のガスBの余地が殆ど残っていないという事実によって、ガスB中のCO₂の濃度はさらに抑制される。例えば、7.5%FETCO₂を90%FETO₂と共に達成するために、ガスAは90%超のO₂濃度を持つであろうし、ガスBは少なくとも60%のCO₂濃度を持つであろう。

【0087】

ガス「B」のO₂濃度は、被験者の体内で所望される最大のFETCO₂と、所望される最小のFETO₂を得るのに十分な程に低いであろう。

【0088】

ガス「A」は低いCO₂濃度を持つであろう。なぜならばそれは、ひとたび上記のガスBおよびCを考慮するとどうしても達成できない高いO₂濃度を持ち、高いFETO₂かつ低いFETCO₂を持つのに望ましいからである。

【0089】

それゆえに、上記の制約に基づいて、好ましい方法は表1に記載するような相対濃度を持つガスの使用を含む。

【表2】

表1: ガスA、ガスBおよびガスC中のO₂およびCO₂の相対濃度

	FO ₂	F _{CO} 2
ガスA	高(最大目標終末呼気O ₂ のより大きな範囲について-好ましくは100%)	低(終末呼気CO ₂ についての最も低い限界範囲-好ましくは0%)
ガスB	安全最小O ₂ 濃度-好ましくは10%	高(最大目標終末呼気CO ₂ のより大きな範囲について-好ましくは20%-80%)
ガスC	安全最小O ₂ 濃度-好ましくは10%	低(終末呼気CO ₂ についての最も低い限界範囲-好ましくは0%)

【0090】

ソースガスをブレンドして所望のCO₂およびO₂の全ガス濃度を達成する

この議論について、我々はガスBおよびガスC中のFO₂が、より低い限度のF_TE_TO₂を達成するように設定され、ガスAおよびガスC中のF_{CO}2の両方がより低い限度のF_TE_TCO₂を達成するように設定されると考える。ゆえに、F_BO₂ = F_CO₂かつ、F_ACO₂ = F_CCO₂の場合に、F_TE_TO₂およびF_TE_TCO₂の最大範囲が生じる。

【0091】

表2は、ガスA、ガスBおよびガスC中のO₂およびCO₂濃度を示すために使用される用語を定義する。

【表 3】

表 2: ガス A、ガス B およびガス C 中の O_2 および CO_2 の濃度の
診断に使用される用語の定義

	O_2 のフラクション濃度	CO_2 のフラクション濃度
ガス A	FAO_2	$FACO_2$
ガス B	FBO_2	$FBCO_2$
ガス C	FBO_2	$FACO_2$

10

【0092】

単数または複数の被験者の VCO_2 および VO_2 が既知と仮定した場合に、式 11 および 9 に要約される方法を使用して G^1 中に供給される必要がある CO_2 および O_2 の分率濃度を決定する。

【0093】

装置へのソースガス G^1 の総流量は個々のガス A、B および C の流量の合計である。

20

【数 15】

$$VG^1 = Q_A + Q_B + Q_C$$

【0094】

ソースガス中の O_2 流量は個々のガスからの O_2 流量の合計と等しい。それゆえに、

【数 16】

30

$$VG^1 \times FG^1 O_2 = Q_A \times FAO_2 + Q_B \times FBO_2 + Q_C \times FCO_2$$

【0095】

しかし、 $F_C O_2 = F_B O_2$ なので、これは以下のように書き換えることができる。

【数 17】

$$VG^1 \times FG^1 O_2 = Q_A \times FAO_2 + (VG^1 - Q_A) \times FBO_2$$

40

【0096】

これを簡単にして、

【数18】

$$Q_A = \frac{VG^1(FG^1O_2 - FBO_2)}{FAO_2 - FBO_2} \quad \text{式(1)}$$

【0097】

ソースガス中の CO_2 流量は個々のガス中の流量の合計と等しい。それゆえに、
【数19】

$$VG^1 \times FG^1 CO_2 = Q_A \times FACO_2 + Q_B \times FBCO_2 + Q_C \times FCO_2$$

【0098】

しかし、 $F_A CO_2 = F_C CO_2$ なので、これは以下のように書換えることができる。
【数20】

$$VG^1 \times FG^1 CO_2 = Q_B \times FBCO_2 + (VG^1 - Q_B) \times FACO_2 \quad 20$$

【0099】

これ単純化して、

【数21】

$$Q_B = \frac{VG^1(FG^1CO_2 - FACO_2)}{FBCO_2 - FACO_2} \quad \text{式(2)} \quad 30$$

【0100】

最後に、

【数22】

$$Q_C = VG^1 - Q_A - Q_B \quad \text{式(3)}$$

【0101】

式1, 2および3を使用してそれぞれの混合物から要求される流量を計算し、 $FG^1 O_2$ の O_2 濃度および $FG^1 CO_2$ の CO_2 濃度を持つ総流量 (VG^1) を得ることができる。成分ガスについて他のガスの組み合わせを使用してもよく、上記の導出を成分ガス中の任意のガスについて任意の濃度の一般的なケースに拡張してもよいことが、当業者にはわかるであろう。 O_2 について記述された同様の方法およびアプローチは、アセチレン、一酸化炭素、窒素酸化物、麻酔ガスを含む、吸収されるその他任意のガスに適用することができるが、これらに限定されない。目標 PCO_2 および目標 PO_2 を規定することによって、目標 PN_2 もまた規定されることが認識される。同様の方法で、例えばアルゴン、ヘリウムおよびキセノンのような任意の不活性ガスの目標分圧を決定することができるが、これらに限定されるわけではない。

10

20

30

40

50

【0102】

この発明の他の態様は、診断および療法試験を実行するか、または生理学の調査を実行するための、終末呼気CO₂およびO₂、N₂またはその他のガスレベルを独立に制御する使用である。以下は例であり、目標血液ガスを設けるための応用の、完全なリストであることを意味しない。例えば、CO₂レベルは繰り返し低値から高値へと迅速に移って戻るが、被験者の脳血流は血液酸素レベル依存性(BOLD)MRIイメージング技術を用いて測定される。これは大脳血管反応性の地図を作る。BOLDおよび経頭蓋ドップラーは、例えば、血液中のその他のガスまたは物質の存在があろうと無かろうと、CO₂、O₂の血中濃度の変化に対する脳および他の組織血流応答の測定に使用することができる。同様に、潜血管(occulovascular)反応性は、ドップラー超音波、MRIまたはその他の当業者に既知のデバイスで、血中に他の物質があろうと無かろうと、CO₂、O₂および他のガスの目標濃度にて、網膜血管中の血流を測定することによって、測定することができる。他の試験は、腫瘍中の酸素レベルを操作して、BOLD MRI信号または他の当業者に既知の方法を使用して腫瘍中の有益な酸素化反応レベルを測定する。これは血流および腫瘍への酸素化反応の有益なレベルを提供する血液ガスを同定し、それらを放射線療法または化学療法による破壊に対して感作させるであろう。これは、放射性療法の間に、決定された酸素化反応レベルを再現するために方法の使用とさらに組み合わせてもよい。同様の試験が、肌、腎臓、心臓、肺、ならびに腫瘍および血管奇形のような種々の異常先天性および後天性の症状を含むが、これに限定されないその他任意の人体の応答性血管床において実行してもよいことは明らかである。

10

20

【0103】

目標終末呼気PO₂およびPCO₂の達成を可能にすることは、試験条件の再現性を与える。これは同様に、或る被験者についての或る時点から次の時点、および被験者間についての試験の比較を可能にする。この試験の再現性は、医者が異常の進行、または治療に対する応答を追跡することを初めて可能にする。例えばモヤモヤ病の被験者においては、脳の領域がPCO₂の変化に対する異常応答によって同定することができる血管中の異常を発現する。同じ目標PCO₂に対する繰り返し標準化試験により、医者が応答の強度の変化を同定できるようになる。頭蓋動脈狭窄において、脳の領域は、PCO₂の変化に対する応答において、MRIによるBOLDイメージングについての応答によって見られるような血管応答性を失っているであろう。試験は外科手術後に繰り返され、血管反応性の回復の程度を同定できる。反応性の欠如した領域が未だに存在する場合はさらなる外科手術が指示されるであろう。

30

【0104】

標準化された試験により、CO₂またはO₂に応答する組織または器官への血流の制御の、標準的な生理学の検討が可能となる。例えば、経頭蓋ドップラー、BOLD MRI、MRIによるスピナラベリング、陽電子発光トモグラフィーまたは当業者に既知のその他多くの測定法を用いて、PO₂およびPCO₂またはこの方法の他のガスの、既知の、再現性のある変化に対する応答における血流、酸素化反応または組織および器官の代謝を測定することができる。

40

【0105】

まとめると、この発明は肺を介して血管床および他の器官に対して規格化され、再現性のある刺激を与える機能を提供する。当業者に既知の任意のたくさんのセンサーと組み合わせる場合、標準的な刺激の組により、被験者個人の全時間について、グループ中の被験者の間について、グループの被験者の全時間について、および異なる調査者によって試験されたグループの間における結果の比較が可能となる。再現可能な刺激を信頼に足るよう与えることがない既知の方法からは、これらの利点のいずれも得られない。

【0106】

予混ガスを使用した代替の方法

上記の式9および11は、目標終末呼気濃度ならびに被験者のO₂消費量およびCO₂产生量に基づいてソースガス中のCO₂およびO₂の分率濃度を決定するための方法を開

50

示する。或る診断試験の実施については、特定の被験者母集団が CO_2 産生および O_2 消費について小さい幅の値を持つと仮定するか、または結果として生じる終末呼気濃度についてこれらの値における差異が生じさせる小さな変動を無視することが望ましいであろう。したがって、予め決定したガスの濃度を持つ複数のガス混合物を使用して特定の目標の組を達成することが可能であろう。例えば、全ての被験者が 300 ml/min の VO_2 、 250 ml/min の VCO_2 、および $V_E = 10 \text{ l pm}$ の呼吸量、ならびに CO_2 、 O_2 の目標終末呼気濃度の与えられる以下の組を持つと仮定すると、或るものはそれが目標の 1 つの組に関連する以下の予混ガスを与えるであろう。これらのガスは、例えば診断試験を実施するような、予め決定されている順番で被験者に提供される。

【表 4】

10

表: 所望の目標の組を達成するサンプル予混ガス

ガス	F_{ETO_2}	F_{ETCO_2}
D (1.5% CO_2 , 52.5% O_2 , Bal. N_2)	50%	4.0%
E (3.7% CO_2 , 22.5% O_2 , Bal. N_2)	20%	6.2%
F (2.6% CO_2 , 72.5% O_2 , Bal. N_2)	70%	5.1%

【0107】

終末呼気制御装置

20

本発明の他の態様は、方法を実行する装置である。装置は終末呼気ガスについて目標の組み合わせの最大範囲を与えるために選択されるソースガス、ガスブレンド装置および部分再呼吸回路を含んでいてもよい。好ましい実施態様において、制御されるガスは O_2 および CO_2 である。図 2 を参照すると、3 つの圧縮ガス A、B および C (これらは成分ガス A、B および C と呼ばれるであろう) はガスブレンド装置 (1) に接続される。方法が実行されている時、ガス A、B および C は、それぞれ制御入力 (3A)、(3B) および (3C) を介してフローコントローラ (6A)、(6B) および (6C) によって調節される流量 Q_A 、 Q_B および Q_C でブレンド装置 (1) に運ばれる。これらのフローコントローラ (6a)、(6b) および (6c) は当技術分野で既知の多くのタイプのものでもよいが、好ましくは精度を高めるためにマスフローコントローラである。制御入力 (3A)、(3B) および (3C) は、演算装置 (4) とフローコントローラ (6A)、(6B) および (6C) との間で操作可能な接続を介して提供される。演算装置 (4) は、どのような単数または複数のガスが制御されるべく選択されても、目標終末呼気値に基づくデータベースから値を参照することによって適当な制御入力 (3A)、(3B) および (3C) を得るであろう。データベースの値は先に議論した式 9 および 11 に基づくであろう。演算装置 (4) は代替的に、先に議論した式 9 および 11 に直接基づいた制御入力 (3A)、(3B) および (3C) についてのデータを計算することができる。演算装置 (4) はコンピューターのような適当な任意のタイプの演算装置でよく、任意でスクリーンおよび / または他の出力デバイスを含んでもよい。演算装置 (4) は、ガスブレンド装置 (1) のような他の要素と統合され、これらは通常のハウジングに保持されてもよい。代替的に、演算装置 (4) は、システムの残りと共に供給されてもされなくてもよい独立品目であってもよい。例えば、演算装置 (4) は消費者によって提供されてもよい。

30

【0108】

先述のフローコントローラ 6A、6B および 6C を制御するために使用する適当なソフトウェア 121 はシステムと共に提供されてもよい。演算装置 (4) がシステムの一部として提供される実施態様においては、ソフトウェア 121 は演算装置 (4) 上でプリインストールされて提供されてもよい。演算装置 (4) が消費者によって提供されることが予期される実施態様においては、消費者がソフトウェアを彼等自身の演算装置 (4) にインストールできるように、ソフトウェアはシステムに付随するであろう。代替的に、ソフトウェアが他の方法で提供されてもよい。例えば、ソフトウェアは消費者によって遠隔的に

40

50

ダウンロードされてもよい（例えばインターネットで）。ソフトウェアが、消費者がソフトウェアをダウンロードできる手段によってインターネットで提供される状況において、制御ユニット4もまた含まれるか否か、もしくは消費者によって供給されることが予期されるのか否かにかかわらず、それはシステムの一部として提供されていると考えられる。

【0109】

明確性のために、成分ガスA、BおよびCの流量を制御する概念は、ガスA、BおよびCの流量を設定してガスA、BおよびCの組み合わされた流中に含まれる少なくとも2つの構成ガスについて選択的な濃度を達成することを含む。代替的に、1つ以上のガス入口を持つ装置の提供が可能であり、1つ以上の成分ガスを、既にその中の予め選択されたガスの濃度を持つ1つ以上のガス入口に接続するので、あらゆる個々の成分ガスについての流量制御が不要である。例えば、特殊な所望の終末呼気濃度を達成するために、既に選択された濃度のガスを含む単一成分ガスを使用することが可能である。これは例えば、或る被験者に対して被験者間でばらつきの無い終末呼気条件の選択された組をもたらす、或る診断条件に好適であろう。

【0110】

複数のガスの終末呼気濃度を制御する概念は、複数のガスについて終末呼気濃度を選択し、ソースガス中のガスの濃度を設定して選択された終末呼気濃度を達成することを含む。それは例えば、ガスの1つが選択されて終末呼気ガス中で一定の濃度で維持されことであろう。

【0111】

流量 Q_A 、 Q_B および Q_C を本方法により目標 $FETCO_2$ および $FETO_2$ についてそれぞれの段階で順次決定する。 Q_A 、 Q_B および Q_C のブレンドは VG^1 をもたらす。得られた混合物 G^1 は出力ホース（7）を経由してブレンド装置（1）を出て、部分再呼吸回路（9）の入口（8）に送られる。好ましい実施態様において示されるように、部分再呼吸回路は連続ガス供給回路である。吸気の間、吸気性一方向弁（10）が開き、呼吸の第1の部分がガス入口（8）および G^1 リザーバー（11）から来る。 $V_E > VG^1$ の場合、 G^1 リザーバー（11）は呼吸の間にしほみ、呼吸のバランスが呼気ガス G^2 リザーバー（12）から交叉弁（13）を介して来るか、または非再呼吸SGDの場合には殆ど呼気ガスである貯蔵された外来ガスから来る。

【0112】

呼気の間、呼気一方向弁（14）が開き、呼気ガスが呼気ガスリザーバー（12）に収集されるか、または非再呼吸SGDの場合にはそれらが放出されるかのいずれかである。その間、 G^1 は G^1 ソースガスリザーバー（11）に収集される。追加の圧力サンプリングライン（15）および圧力トランスデューサー（17）を被験者-回路インターフェースに挿入し、呼吸のガス流量の変化の同調を助ける。任意で、ガスを追加の CO_2/O_2 分析器に接続されるライン（16）を経由してサンプリングしてもよい。ピーク検出アルゴリズムは、圧力トランスデューサー（17）またはガス分析器からの信号を用いて呼吸を検出し、 O_2 および CO_2 についての終末呼気値を取り出すことができる。データはオンラインまたはオフラインで分析することができ、任意で演算装置（4）の一部となるコンピュータースクリーン上に表示される。

【0113】

任意で、スタンバイ段階で被験者に空気を与えることが望まれる場合は、三方ソレノイド弁（2）が機械知能（4）からの接続（3S）によって電気的に制御され、空気ソース（5）に対して開にするか、またはガスソースA、BまたはCからガスを収集するマニュホールド（82）に対して開にする。装置がスタンバイモードの場合、被験者は制御入力（84）を介してフローコントローラ（6）によって調節された空気流を受ける。

【0114】

代替の実施態様

特定の連続した目標終末呼気濃度の「ハードワイヤー」が所望される場合は、所望の目標を達成する濃度の予混ガスを図3に記載した代替の装置で使用することができる。変動

10

20

30

40

50

状態および安定状態の所定の任意のパターンについて、異なる被験者間で測定された G^1 ガス中の O_2 および CO_2 の個々の濃度は、被験者の VO_2 および VCO_2 に依存するであろう。これらの差異を調整するために、図 3 に記載した装置は、被験者の VO_2 および VCO_2 またはそれらの推測による VG^1 の精密な制御を可能にする。

【0115】

図 3 を参照して、連続するそれぞれの段階の間の G^1 ガス中に要求されるものに等しい O_2 、 CO_2 および N_2 の予混混合物を含んだ、予混ガス D、E、F、G および H の組 (5つが示されているが、目標終末呼気濃度のそれぞれの組について 1 つが必要とされる) は、ガスブレンド装置 (1) に接続される。二方ソレノイド弁 (25D、25E、25F、25G、25F) はガス流 D、E、F、G および H を制御する。二方ソレノイド弁 (25) は、指令およびそれぞれ個々の弁の開の維持期間についての予めプログラムされた情報を含んだ機械知能 (4) によって制御される。回路 (9) に流れるガスはフローコントローラ (26) によって調節される。追加の三方ソレノイド弁 (23) は機械知能 (4) を介して電気的に制御され、追加のスタンバイ段階の間、追加の空気ソース (5) に対して開になるか、またはソレノイド (25) を通って届くガスに対して開になるであろう。装置の残りは、図 2 のものと同じである。

【0116】

図 4 ~ 6 は、終末呼気値を制御して目標レベルに設定した被験者から得られた実験データを示す。

【0117】

ソースガスの流量を「選択する」ことについての用語「選択する」は、流量が調節可能でなければならない特性の装置を必ずしも意味するわけではない。厳密に言えば、その意味は、操作者が目前の作業に適した流量で、特に单一の流量のみが許容できる場合に、装置を使用するのを準備することのみを必要とするということである。にもかかわらず、調節可能な流量は、装置が使用され得る方法に対して相当の柔軟性を加えることがわかるであろう。例えば、1 つ以上の終末呼気目標ガス濃度の迅速な交換がもたらされることが求められ、被験者の迅速な呼吸が予期されている場合、流速をより速く設定することにより、より迅速な肺胞ガス交換が可能となる。

【0118】

用語「ソースガス」は、最終的に被験者の方に流れ、被験者によって吸気されるガスを意味すると理解される。このガスは 1 つ以上の「成分ガス」からなっていてもよく、すなわち個々のガスが 1 つ以上の「構成ガス」を含んでいてもよい。構成ガスは常に、それらの分子が例えば 100% の O_2 で構成されるという点で実質的に「純粹な」ガスを意味すると理解されている。成分ガスが 1 つ以上の構成ガスを含む場合、この成分ガスはしばしばここでは「混合された」または「ブレンドされた」ガスと言われる。しかしながら、特定の文脈において、ブレンドされたまたは混合されたガスについての言及は、ソースガス自身のことを言うこともあると理解されるであろう。

【0119】

少なくとも 1 つの成分ガスの少なくとも 1 つの構成ガスの濃度選択は、单一の成分ソースガスの正確に单一の成分を選択することによって簡単に成し遂げられるであろう。

【0120】

上記は好ましい実施態様を記述するが、これらの実施態様は、本発明の範囲ならびに添付する請求項の正しい意味から離れることなく修飾および変更の余地があることがわかるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0121】

【図 1A】図 1A は、再呼吸連続ガス供給回路を示す。

【図 1B】図 1B は、非再呼吸連続ガス供給回路を示す。

【図 2】図 2 は、装置の好ましい実施態様を示す。

【図 3】図 3 は、装置の代替的な実施態様を示す。

10

20

30

40

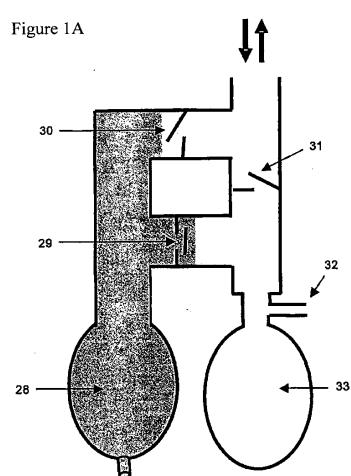
50

【図4】図4は、一定のPETO₂のもとでPETCO₂のレベルを変動させて、装置および方法を使用した被験者からのデータを示す。

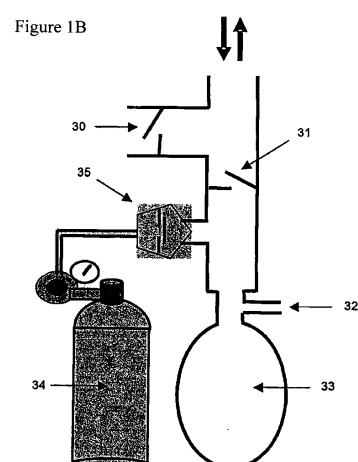
【図5】図5は、一定のPETCO₂のもとでPETO₂のレベルを変動させて、装置および方法を使用した被験者からのデータを示す。

【図6】図6は、PETO₂とPETCO₂との変動を同時に制御して、装置および方法を使用した被験者からのデータを示す。

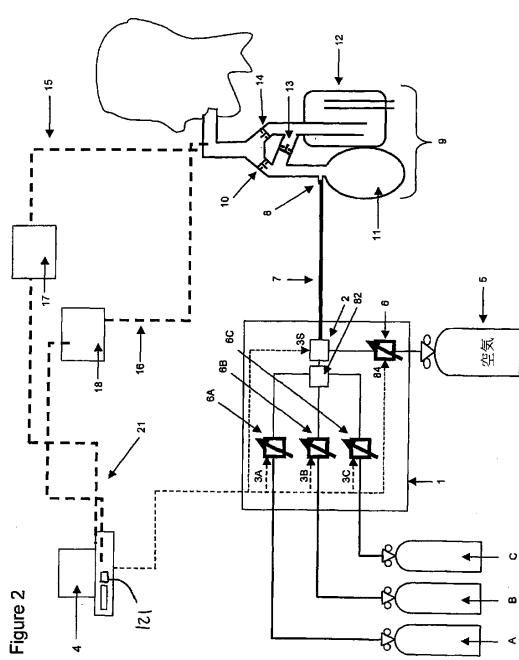
【図1A】



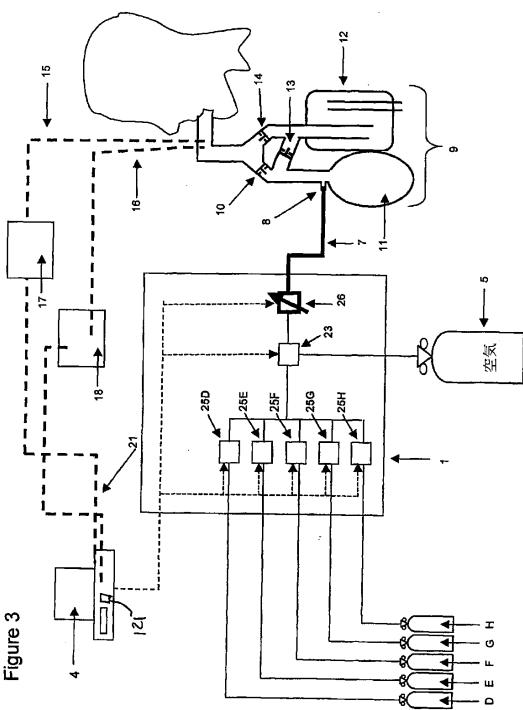
【図1B】



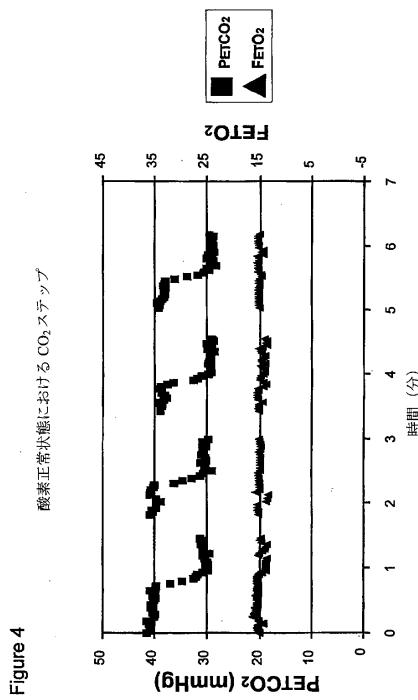
【図2】



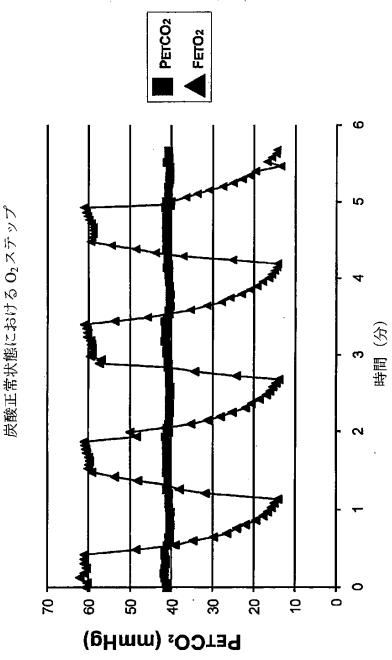
【 四 3 】



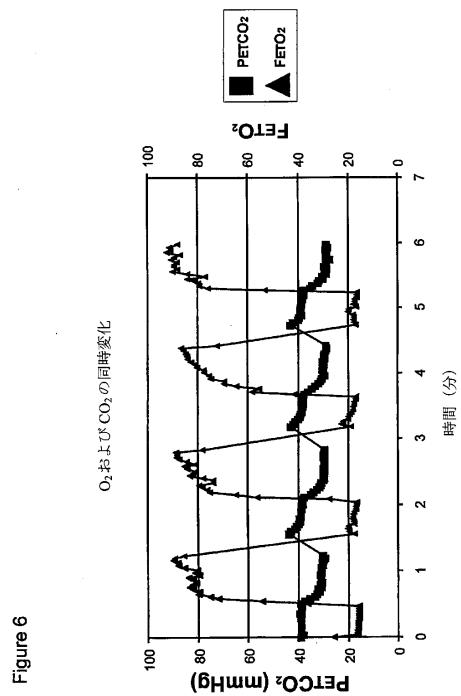
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(73)特許権者 508028586

ボルジェシ、ジョージ

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(73)特許権者 508028597

プリズマン、エイタン

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(73)特許権者 508028601

ミクルス、デイビッド

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(73)特許権者 508028612

ハドソン、クリス

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(73)特許権者 508028623

アンゼル、クリフ

カナダ国、エル4ジェイ・2ピー6、オンタリオ、ソーンヒル、ヨーク・ヒル・ブルバード 2
52

(74)代理人 100108855

弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100091351

弁理士 河野 哲

(74)代理人 100088683

弁理士 中村 誠

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100103034

弁理士 野河 信久

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(74)代理人 100100952

弁理士 風間 鉄也

(72)発明者 スレッサレブ、マラト

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 フィッシャー、ジョー

カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 ボルジェシ、ジョージ
カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 ブリズマン、エイタン
カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 ミクルス、デイビッド
カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 ハドソン、クリス
カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

(72)発明者 アンゼル、クリフ
カナダ国、エム5ジー・2シー4、オンタリオ、トロント、スイート 7-イーエヌ-242、エ
リザベス・ストリート 200気付

審査官 久郷 明義

(56)参考文献 特開平10-071205(JP, A)
特開昭61-085963(JP, A)
特表2005-521484(JP, A)
国際公開第2004/069317(WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0230113(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 16 / 00