

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3737698号
(P3737698)

(45) 発行日 平成18年1月18日(2006.1.18)

(24) 登録日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.C1.

F 1

A 6 1 M 16/00 (2006.01)
A 6 1 B 5/08 (2006.01)A 6 1 M 16/00 3 1 1
A 6 1 B 5/08

請求項の数 16 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2000-550547 (P2000-550547)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月21日 (1999.5.21)
 (65) 公表番号 特表2002-516159 (P2002-516159A)
 (43) 公表日 平成14年6月4日 (2002.6.4)
 (86) 國際出願番号 PCT/AU1999/000386
 (87) 國際公開番号 WO1999/061088
 (87) 國際公開日 平成11年12月2日 (1999.12.2)
 審査請求日 平成12年12月28日 (2000.12.28)
 (31) 優先権主張番号 PP 3663
 (32) 優先日 平成10年5月22日 (1998.5.22)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

前置審査

(73) 特許権者 398046998
 レスマッド・リミテッド
 R E S M E D L I M I T E D
 オーストラリア 2113 ニュー・サウス・ウェールズ州 ノース・ライド、ウォータールー・ロード97番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葵
 (74) 代理人 100118625
 弁理士 大畠 康
 (74) 代理人 100065259
 弁理士 大森 忠孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心不全及びチェーン・ストークス型呼吸の治療のための換気補助

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療装置であり、
 制御可能な換気補助を供給する装置と、
 患者の瞬間換気量を示す信号を導く手段と、及び
 前記瞬間換気量の測定量の短期的な変化に対抗するが、前記瞬間換気量の測定量の長期的な変化は許容するように、前記換気補助装置が行う換気補助の程度を制御するように動作可能なサーボコントローラーとからなる、治療装置。

【請求項2】

請求項1の装置において、換気補助装置が陽圧換気補助を行う、治療装置。

10

【請求項3】

心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療するための装置であり、

陽圧の呼吸可能な気体の制御可能な供給源と、
 患者の気道に前記呼吸可能な気体を陽圧で供給する手段と、
 患者の瞬間換気の測定量を導く手段と、及び、

無治療のチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の増加・減少サイクルの周期と同程度の時間スケールにわたる前記瞬間換気の測定量の変化を軽減するが、前記増加・減少サイクルよりも長い時間スケールでの前記瞬間換気の測定量の変化は許容するよう、換気補助の程度を調節するためのサーボコントローラーとからなる、装置。

20

【請求項 4】

心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療するための装置であり、

陽圧の呼吸可能な気体の制御可能な供給源と、

患者の気道に前記呼吸可能な気体を陽圧で供給する手段と、

患者の瞬間換気の測定量を導く手段と、

患者の長期的な平均換気の測定量を導く手段と、

前記患者の長期的な平均換気の測定量の関数として目標換気量を導く手段と、

入力変数が前記患者の瞬間換気の測定量の関数であり、基準変数が前記目標換気量であるサーボコントローラーと、及び、

サーボコントローラーの出力に従って換気補助の程度を調節する手段とからなる、装置。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれかの装置において、前記瞬間換気の測定量は呼吸性気流の絶対値に比例する、装置。

【請求項 6】

請求項 4 の装置において、前記患者の直近の平均換気の測定量は呼吸性気流の絶対値を低域フィルターを通したものに比例し、前記低域通過フィルターは無治療のチェーン・ストークス型呼吸の増加・減少サイクルと同程度かそれよりも長い時定数を持つ、装置。

【請求項 7】

心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療装置であり、

陽圧の呼吸可能な気体の制御可能な供給源と、

患者の気道に前記呼吸可能な気体を陽圧で供給する手段と、

患者の瞬間換気の測定量を導く手段と、

前記患者の瞬間換気の測定量を高域通過フィルターにかける手段と、

入力変数が、高域通過フィルターにかけた前記患者の瞬間換気の測定量の関数であり、前記換気補助の程度を、高域通過フィルターにかけた前記患者の瞬間換気の測定量と逆向きに調節するサーボコントローラーとからなる、治療装置。

【請求項 8】

請求項 7 の装置において、前記高域通過フィルターが無治療のチェーン・ストークス型呼吸の増加・減少サイクルと同程度かそれよりも長い時定数を持つ、装置。

【請求項 9】

請求項 6 又は 8 の装置において、前記時定数が 100 秒である、装置。

【請求項 10】

請求項 4 の装置において、前記目標換気量が患者の直近の平均換気量の一部分であるように選ばれる、装置。

【請求項 11】

請求項 4 の装置において、サーボコントローラーが、前記瞬間換気の測定量を少なくとも目標換気量に等しくなるようにサーボ制御するべく動作可能である、装置。

【請求項 12】

請求項 4 又は 11 の装置において、前記瞬間換気の測定量が前記目標換気量未満であれば補助の程度を増加させ、前記瞬間換気の測定量が前記目標換気量よりも大きい場合は補助の程度を低減するようにサーボコントローラーが動作可能である、装置。

【請求項 13】

請求項 1 乃至 12 のいずれかの装置において、サーボコントローラーは、更に、患者の全呼吸作用を実行するような補助の程度よりも小さくなるように、最小の補助の程度を超えるような換気補助の程度をクリップするような動作が可能である、装置。

【請求項 14】

請求項 1 乃至 12 のいずれかの装置において、サーボコントローラーが更に、患者が十分に呼吸している場合は呼吸性気流と同調させて前記陽圧を変調し、患者が十分に呼吸し

10

20

30

40

50

ていない場合は前記陽圧を事前に設定された割合で変調すべく動作可能である、装置。

【請求項 15】

請求項 14 の装置において、サーボコントローラーが前記瞬間換気の測定量を目標換気量と比較することにより呼吸が十分であるかどうかを評価すべく動作可能である、装置。

【請求項 16】

心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療するための装置において、

制御可能な陽圧振幅と圧力変調割合の換気補助を行うための換気手段と、

患者の瞬間換気量を示す信号を導くセンサー及び処理手段と、及び、

直近の平均換気の測定量を導くために前記瞬間換気量の信号を低域通過フィルターにかけることにより圧力補助の大きさを調節するように動作可能で、目標換気量を前記直近の平均換気の測定量以下に設定し、前記瞬間換気の測定量を少なくとも目標換気量に等しくなるようにサーボ制御を行い、又更に瞬間換気量が前記目標換気量と等しいかそれを超える場合は呼吸性気流と同調して前記陽圧を変調し、瞬間換気量が前記目標換気量よりも小さい場合は前記陽圧を事前に設定された割合で変調することにより、前記割合を連続的に調節するように動作可能なサーボ制御手段とから構成される、治療装置。 10

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、中枢型睡眠無呼吸症、心不全又は発作を含む任意の原因による心不全又はチェーン・ストークス型呼吸の症状を持つ患者に対して、陽圧換気補助を施すための方法及び装置に関する。 20

【0002】

用語の説明

本明細書において、呼吸性気流は肺を出入りする気体の瞬間的な流れの意味で使用される。「平均」という言葉は、低域通過フィルターの動作の中央化効果又はその結果 (any measure of central tendency or the result of any low pass filtering operation) の意味に使用される。換気補助は呼吸筋と同様の効果を有する任意の手順、特にノーズマスク、フェースマスク、気管支内挿入管、気管カニューレなどを介して変化する陽圧で呼吸可能気体を気道に供給することを意味するが、陰圧換気、胸鎧、鉄の肺、外的な胸部圧迫又は揺動ベッド換気のような他の手順も含む。通常の用法に従い、換気は、「陽圧換気」と表現されるような手順か、又は、ある時間にわたる呼吸性気流の平均値 (measure of a average) を意味することがある。瞬間的な換気は、数秒未満の短時間に吸入される体積の意味に使われる。同様にこれは、かかる期間の間に排出される体積として計算することもでき、また両者の平均値とすることもできる。例えば、瞬間的な換気の測定量には、数秒程度に比べて短い時間にわたって計算された呼吸性気流の絶対値の平均値の半分、あるいは数秒程度に比べて短い時定数を持つ低域通過フィルターにかけられた呼吸性気流の絶対値の半分が含まれるであろう。後で説明する技術的な理由により、最適な実施例においては、瞬間的な呼吸性気流の絶対値の半分、すなわち任意の短い時間にわたって平均されたものを瞬間的な換気量とする。ただし本発明は、瞬間的な換気量をこの方法で計算することに限定されるものではない。 30

【0003】

「B と逆に A を変化させる」という表現は、B が減少するならば A を増加させ、B が増加するならば A を減少させるという、広い意味で使用される。

【0004】

「サーボコントローラー」という用語は、入力された又は制御された変数（例えば実際に測定された換気量）と基準量（例えば所望の又は目標の換気量）とを受け取り、入力（制御された）変数の値を基準変数の値に近づけるために後に使用される出力（例えば換気装置の設定点）を与えるフィードバックコントローラーを意味する。

【0005】

50

「対抗する (oppose)」という言葉は、減少、制限、減衰又は防止の意味を含むことがある。

【0006】

「直近の平均換気量」と「長期的な平均換気量」は同等と理解すべきである。

【0007】

発明の背景

心不全の患者は心臓の駆出率が減少し、典型的には息切れがひどく、またしばしば肺の中への流体の蓄積による発作性夜間呼吸困難と呼ばれる極端な息切れで夜中に目覚めることがある。

【0008】

心不全の患者はまた、チェーン・ストークス型呼吸を特に睡眠中にしばしば経験する。チェーン・ストークス型呼吸は、患者の呼吸調節機能の異常なリミットサイクル不安定性 (limit cycle instability) であり、換気量の増大と減少がリズミカルに交替して動脈血の脱酸素化と再酸素化が繰り返されるものである。換気量の増大と減少の原因は十分明確にはなっていないが、化学受容器の利得の増加が見られ (Wilcox I et al. 「睡眠無呼吸症及び左心室機能不全を有する患者における換気調節：閉塞型及び中枢型睡眠無呼吸症の比較、1998; 11: 7 - 13) 、これは睡眠無呼吸症による覚醒状態での過換気及びアルカローシスをもたらす化学受容器の設定点の変化、及び換気と化学受容との間の時間的遅れをもたらす循環時間の増加という心臓及び肺に生じる刺激に関連すると思われる (Naughton M et al. 「鬱血性心不全の患者における中枢型睡眠無呼吸症の病因における換気亢進の役割」 Am Rev Respir Dis 1993; 148: 330-338)。チェーン・ストークス型呼吸は高い死亡率と関連を持っている (Anreas et al. 「チェーン・ストークス型呼吸及び鬱血性心不全の予後」 Am J Cardiol 1996; 78: 1260-1264)。これは反復性低酸素症のために有害であり得るが、反復性低酸素症は低酸素性肺血管収縮及び高い右心後負荷をもたらし、また交感神経活動の増加、全身性血管収縮及び高い左心後負荷をもたらす。これはまたサイクルの増加期間中の反復性アルカローシスのために有害である可能性もある。最後に、患者によつてはこれは睡眠中に何度も目が覚めることに関連しており、そのため甚だしい睡眠障害、交感神経活動の増加及び後負荷の増加を引き起す。

【0009】

持続的気道陽圧法 (CPAP) は肺水腫の応急処置に長年使用されてきており、近年では心不全の治療のために睡眠中の長期間の使用が行われている。鼻CPAPは心拍出量と駆出率の改善をもたらし、生活の質の向上につながり (Naughton M et al. 「鬱血性心不全及び睡眠中のチェーン・ストークス型呼吸の持続的気道陽圧法による治療」 Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 82-97)、また交感神経系の活動の低下をもたらす (Naughton M et al. 「心不全と中枢型睡眠無呼吸症を有する患者における交感神経活動に対する経鼻CPAPの効果」 Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 473-479)。作動の詳しいメカニズムは明らかになっていない。下大静脈圧に対して肺胞圧と右心房圧を陽圧にし、また腹部大動脈圧に対して左心室圧をより陽圧とすることは、肺水を減少させ、気体交換を向上し、発作性夜間呼吸困難を緩和し、反射性肺血管収縮を軽減し、交感神経活動を低減し、多発性複合機制を介しての心臓の後負荷を軽減する。標準的な鼻CPAPマスクもチェーン・ストークス型呼吸を安定させる上で有用であり得るが、これは有効換気量が新しい気体の流量を超えることが出来ないからであり、その新しい気体の流量は排気流によって代わるがわる設定される。最後に、心不全を持つ多くの患者が閉塞型睡眠無呼吸症を併せ持つてあり、それが心不全を悪化させるが、鼻CPAPによって治療される。

【0010】

残念なことに、鼻CPAPは優れた効果があるにもかかわらず、心不全をもつ患者の許容度は低いことが多い、特に治療の初期にそうであり、そのため広く使用されるに至っていない。許容度の低さの理由は分かっていない。更に、鼻CPAPはチェーン・ストークス型呼吸を軽減するが、しかし直ちに抑制することはない (Naughton M et al. 「心不全における中枢型睡眠無呼吸症及び夜間PCO₂への持続的気道陽圧法の効果」 Am J Respir Crit Care Me

10

20

30

40

50

d 1994; 150: 1598-1604)。

【0011】

呼吸作用又はチェーン・ストークス型呼吸、あるいはその両方を軽減しながら、CPAPと同様の便益を提供するために、換気補助のための既知の方法を使用したその他の様々なアプローチが示されている。しかしながら不快感や過換気、あるいはその両のために、既知の装置で完全に満足できるものは存在しない。例えば図1に、時限バックアップ付きの2段階換気補助による心不全の治療を受けている患者の持続的なチェーン・ストークス型呼吸を示す。患者は第3段階のノンレム睡眠状態にある。ポリグラフの記録は、動脈内ヘモグロビン酸素飽和度(一番上)、胸壁運動(中段)及びマスク圧力(一番下)を示す。チェーン・ストークス型呼吸が続いている。中段のグラフで、胸壁運動の振幅の増大と減少の周期的な繰り返しが過呼吸と無呼吸の期間を示し、その結果、換気補助をしているにもかかわらず動脈内ヘモグロビン酸素飽和度が規則的に低下することを示している。10

【0012】

多くの換気装置が快適さを向上するどころか、実際には快適さを低下させている。容積サイクル型換気装置(トリガー変数と関わりない)と、時間トリガー型換気装置(サイクル変数と関わりない)は、機械と人の間の同期が非常に悪いことが多く、それが患者に心理的な悪影響を与える。容積サイクル型換気装置と高インピーダンス圧力サイクル型換気装置では、患者が自分で換気量を増減することが出来ず、これもまた患者に心理的な悪影響を与える。化学受容器の利得が高いことによる容積設定の不十分さが、特にチェーン・ストークス型呼吸の患者に心理的な悪影響を与える。20

【0013】

もう一つの深刻な問題は過換気である。ほとんどの換気補助装置は、呼吸障害があるか呼吸が不十分な患者の呼吸努力を代替するか又は補強するように設計されており、設計によって患者の自発的平均換気量を上回る平均換気量の正味の増加をもたらす。具合の悪いことに、ここで対象とする患者のように最初はアシドーシス状態でなかった患者の場合、換気補助装置は炭素不足とアルカローシスを生じるか又はそれを悪化させ、その結果睡眠時に上部気道及び特に声帯の反射性の閉鎖を引き起こす(Jounieux et al.「正常な睡眠をとる患者の声門に対する鼻部陽圧換気亢進の影響」J Appl Physiol 1995; 79: 186-193)。過度の換気補助は呼吸障害を治療するどころか、実際には気道閉鎖による中枢型の無呼吸を引き起こしてしまうのである。快適さを向上するために、患者が呼吸努力を行っている期間に特に換気補助を行う換気補助装置がある(例えば比例補助換気装置、及び時限バックアップを用いない自発トリガー付きの全ての種類の換気装置)。しかしこれは、睡眠中の周期的な呼吸障害を起こすあらゆる傾向を更に強めてしまう。同様に容積サイクル型換気装置の場合、覚醒時の快適さは普通は過換気によってのみ達成され、睡眠中はアルカローシスが生じてその結果気道が閉鎖する。過換気とアルカローシスは、場合によっては極めて危険であり得る。実際、心不全と急性肺水腫を抱える患者の場合、固定した高圧振幅の2段階換気は心筋梗塞の危険性の増加と関連しているように思われる(Mehta et al.「急性肺水腫における2段階及び持続的気道陽圧法のランダム化された予後予測的試験」Crit Care Med 1997; 25: 620-628)。30

【0014】

過換気の問題に対する別のアプローチは、患者の呼吸努力が低下した期間にのみ換気補助を行うことであり、例えば少なくとも所定の時間の間患者が呼吸をしなかった場合にのみ換気装置を起動することによる。これは3つの理由で不十分である。第一に、自発呼吸の間は、この方法は正常なCPAPと比べて何等快適さを向上せず、これが解決すべき1つの問題であった。第二に、無呼吸が始まった時に突然急激に補助を増強することは一般に睡眠中の患者を起こすことになり、睡眠の分断と過渡的な過換気をもたらし、更に睡眠中の不規則な呼吸につながる。第三に、従来の全ての方法と同様、中枢型の無呼吸の期間中にチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を防止できるほど補助のレベルを高く、しかし気道を閉鎖するほど高くないレベルに設定することは困難である。40

【0015】

10

20

30

40

50

もっと満足の出来るアプローチが、共通して所有された国際公開公報No. WO98/12965に記述されているが、これは目標換気量を選択し、測定された換気量を少なくとも目標換気量に等しくなるようにサーボ制御するために、補助の程度が自動的に調節される。過換気を生じないように選択された補助の最小レベルが、覚醒時呼吸の間の快適さのために設定される。目標換気量が正常呼吸時の換気量よりもわずかに小さく選ばれると、チェーン・ストークス型呼吸と中枢型睡眠無呼吸症は過換気をもたらす危険無しに防止できる。患者自身の努力が低下したとき、補助の程度は滑らかに増加するので、患者を起こすような補助の突然の爆発的な増加が起こることはない。しかし、固定した目標換気量を持つことに対しては、2つの制約がある。第一に目標換気量を選択する必要があり、これは困難な場合がある。すなわち、余り高い値は過換気をもたらし、この値が低すぎると多少の残留チエーン・ストークス型呼吸を許容することになる。第二に、不安定な状態、睡眠状態、体温、食事その他のによる代謝率の変化により、理想的な目標換気量は一定ではない。

【0016】

要約すると、長期的な鼻CPAP療法は心不全の治療において既知の効果を持っているが、患者による許容度は低く、少なくとも当初はチェーン・ストークス型呼吸と中枢型睡眠無呼吸症を常にあるいは完全には緩和しない。許容度を向上し、又は換気補助を用いて呼吸障害を治療する、あるいはその両方を行うことは、過換気を避ける必要性のために、使用する装置によっては困難であるか、あるいは部分的にしか成功しない。非常に似たことが、発作(stroke)又は先端巨大症のような多くの他の原因によるチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症あるいはその両方の治療についても言える。

【0017】

発明の開示

本発明は、過換気、炭素不足、アルカローシス又は上部気道閉鎖を起こさずに快適さを向上するような仕方でマスク圧力を変調することにより、CPAPで得られるのと同様的心不全症状又は兆候の改善を達成するために、心不全を持つ患者に気道内陽圧療法を提供することを目的とする。本発明は更に、多くの原因によるチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の安定化又は防止を目的とする。

【0018】

本発明は心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療方法であり、

患者に換気補助を施すステップと、

瞬間換気の測定量を導くステップと、かつ、

前記瞬間換気の測定量の短期的な変化には対抗するが、前記瞬間換気の測定量の長期的な変化は許容するステップとからなる治療方法を開示する。

【0019】

本発明はまた心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療ための装置であり、

患者に制御可能な程度の換気補助を施す装置と、

患者の瞬間換気量を示す信号を導く手段と、及び、

前記瞬間換気の測定量の短期的な変化には対抗するが、前記瞬間換気の測定量の長期的な変化は許容するよう、前記換気補助装置が供給する換気補助の程度を制御するように動作可能なサーボコントローラーとで構成される治療装置を開示する。

【0020】

本発明は心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療方法であり、

患者に換気補助を施すステップと、

患者の瞬間換気の測定量を導くステップと、かつ、

無治療のチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の増加・減少サイクルの周期と同程度の時間スケールにわたる前記瞬間換気の測定量の変化を軽減するが、前記増加・減少サイクルよりも大幅に長い時間スケールでの前記瞬間換気の測定量の変化は許容す

10

20

30

40

50

るよう、換気補助の程度を調節するステップとからなる治療方法を開示する。

【0021】

本発明は更に心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療方法であり、

患者に換気補助を施すステップと、

患者の瞬間換気の測定量を導くステップと、

患者の長期的な平均換気の測定量を導くステップと、

サーボコントローラーの制御された変数を前記患者の瞬間換気の測定量の関数に設定するステップと、

前記サーボコントローラーの基準変数を前記患者の長期的な平均換気の測定量に設定するステップと、かつ、

前記サーボコントローラーの出力に従って前記換気補助の程度を調節するステップとからなる治療方法を開示する。 10

【0022】

本発明はまた更に心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療方法であり、

患者に換気補助を施すステップと、

患者の瞬間換気の測定量を導くステップと、

前記患者の瞬間換気の測定量を高域通過フィルターにかけるステップと、かつ、

前記換気補助の程度を、高域通過フィルターを通過した前記患者の瞬間換気の測定量と逆向きに調節するステップとからなる治療方法を開示する。 20

【0023】

本発明はまた心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療方法であり、

患者に制御可能な大きさと割合の陽圧換気補助を施すステップと、

患者の瞬間換気の測定量を導くステップと、

(a) 前記瞬間換気の測定量を低域通過フィルターにかけて直近の平均換気の測定量を導くことと、

(b) 前記直近の平均換気の測定量の一部分に等しい目標換気量を設定することと、

(c) 換気補助の程度を調節することにより、前記瞬間換気の測定量を少なくとも目標換気量に等しくサーべ制御することにより、前記陽圧の大きさを調節するステップと、 30

(a) 瞬間換気量が前記目標換気量と等しいかそれを超える場合は、呼吸性気流と同調して前記陽圧を変調することと、

(b) 瞬間換気量が前記目標換気量よりも小さい場合は、前記陽圧を事前に設定された割合で変調することにより前記割合を連続的に調節するステップとからなる治療方法を開示する。

【0024】

本発明は更に心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療するための装置であり、

陽圧の呼吸可能な気体の制御可能な供給源と、 40

患者の気道に前記呼吸可能な気体を陽圧で供給する手段と、

患者の瞬間換気の測定量を導く手段と、及び、

無治療のチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の増加・減少サイクルの周期と同程度の時間スケールでの前記瞬間換気の測定量の変化を軽減するが、前記増加・減少サイクルよりも大幅に長い時間スケールでの前記瞬間換気の測定量の変化は許容するよう、換気補助の程度を調節するためのサーボコントローラーとからなる治療装置を開示する。

【0025】

本発明はまた更に心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の治療用装置であり、 50

呼吸可能な気体の陽圧での制御可能な供給源と、
患者の気道に前記呼吸可能な気体を陽圧で供給する手段と、
患者の瞬間換気の測定量を導く手段と、
患者の長期的な平均換気の測定量を導く手段と、
前記患者の長期的な平均換気の測定量の関数として目標換気量を導く手段と、
入力変数が前記患者の瞬間換気の測定量の関数であり、基準変数が前記目標換気量である
サーボコントローラーと、
サーボコントローラーの出力に従って前記換気補助の程度を調節する手段とからなる治療
装置を開示する。

【0026】

10

本発明はまた、心不全、チェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を治療する
ための装置であり、

制御可能な大きさと割合の換気補助を供給するための換気手段と、
患者の瞬間換気量を示す信号を導くセンサー及び処理手段と、及び、
直近の平均換気の測定量を導くために前記瞬間換気量の信号を低域通過フィルターにかけ
ることにより圧力補助の大きさを調節するように動作可能で、目標換気量を前記直近の平
均換気の測定量の一部分に等しく設定し、前記瞬間換気の測定量を少なくとも目標換気量
に等しくなるようにサーボ制御を行い、又更に瞬間換気量が前記目標換気量と等しいかそ
れを超える場合は呼吸性気流と同調して前記陽圧を変調し、瞬間換気量が前記目標換気量
よりも小さい場合は前記陽圧を事前に設定された割合で変調することにより、前記割合を
連続的に調節するように動作可能なサーボ制御手段とで構成される治療装置を開示する。

20

【0027】

本発明の実施例によれば、多くの患者が非常に快適と感じる程度の換気補助が提供される
。チェーン・ストークス型呼吸は軽減又は解消される。国際公開公報No. WO98/12965に記
述された従来技術と異なり、目標換気量は自動的に設定されるので、医師はそれを推定し
たり実験的に決めたりする必要がない。患者を過換気の状態にしてアルカローシス又は気
道の閉鎖を生じる危険も軽減される。

【0028】

30

好適な実施例及び最良の形態の説明

本発明の1つの形態の実施例である換気装置を図2に示すが、ここでプロワー10はマス
ク11に呼吸可能気体を供給して供給管12を介して患者の気道と連通し、排気管13を通
して大気に排出する。マスク11の気道は呼吸気流計14及び差圧トランスデューサ15により測定
される。トランスデューサ15からのマスク流信号22はマイクロコントローラー16によってサンプリングされる。マスク圧は圧力トランスデューサ18を使用してポート17で測定される。
トランスデューサ18からの圧力信号もマイクロコントローラー16によってサンプリングされる。マイクロコントローラー16は瞬間マスク圧力要求信号26をサーボ19に送るが、サーボ19は圧力要求信号(すなわち所望圧力信号)26をトランスデューサ18からの実際の圧力信号24と比較して、プロワー10を駆動するモーター20を制御する。マイクロコントローラー16の設定はシリアルポート21を介して調節できる。

40

【0029】

マスクは、同様に空気供給手段と患者の気道の間を気密に接続するための気管カニューレ
、気管内挿入管、鼻枕(nasal pillows)その他の手段に置き換えることが可能であるこ
とを理解すべきである。

【0030】

必要とされるマスク圧力を決定するためにマイクロコントローラー16が実行する各ステ
ップを、以下説明する。

【0031】

50

マイクロコントローラー16はマスク気流信号及び圧力信号22、24を受け取り、これ
ら信号からマスクと患者との間のあらゆる漏れを経た瞬間的な流量を任意の便宜な方法で

求める。例えば、漏れのコンダクタンスは、時定数 10 秒の低域通過フィルターにかけた瞬間マスク気流を、同様に低域通過フィルターにかけた瞬間マスク圧の平方根で割ったものとして評価することができ、瞬間漏れ流量は上記のコンダクタンスに瞬間マスク圧の平方根を掛けたものとして計算できる。呼吸性気流は、瞬間マスク気流から瞬間漏れ流量を差し引いたものとして計算できる。

【0032】

呼吸性気流を求めたら、マイクロコントローラー 16 は、患者の直近の平均絶対呼吸性気流を、100 秒の低域通過フィルターにかけた呼吸性気流の絶対値として求める。100 秒という時定数を選んだのは、これがチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症の患者における肺・化学受容器遅延（通常 20 秒以内）と比較して長く、典型的なチェーン・ストークス型呼吸のサイクル時間である約 60 秒よりも多少長いからである。患者の化学受容器の設定点が一定である限り、原則として時定数を長くすることによりチェーン・ストークス型呼吸をより良く抑制することができるが、睡眠の初期には安定するのに長い時間がかかり、設定点の変化を追跡するのに長い時間がかかる。「直近の平均」という言葉は、一晩の睡眠全体に対して最近という意味で使用されている。ただし 1 呼吸以下の時間スケールで測定される「瞬間的」な換気と比べれば、100 秒の低域通過フィルターにかけた呼吸性気流の絶対値は、もちろん長い時間の平均である。

10

【0033】

次に絶対呼吸性気流の目標値が、上記の直近の平均絶対呼吸性気流の 95 % として計算される。それより大きい値はプラスのフィードバックを生じて換気量のドリフトをもたらし、他方、それより小さな値はチェーン・ストークス型呼吸の残存を許すことになる。

20

【0034】

図 5 に上記の各ステップを模式的に示す。図の一番上のグラフは呼吸性気流を示す。「瞬間換気量 1」と表記された 2 番目のグラフは、呼吸性気流の絶対値である。「瞬間換気量 2」と表記された 1 番下のグラフは瞬間換気量のもう一つの測定量 (measure) を模式的に示すものであるが、これは瞬間換気量 1 を、数呼吸分の時定数を持つ低域通過フィルターにかけたものである。瞬間換気量 2 も、換気補助の程度を調節するために、測定換気量として後でサーボコントローラへの入力として使用できるが、これは最適なアプローチではない可能性がある。1 番下のグラフはまた、直近の平均換気量と目標換気量も模式的に示している。

30

【0035】

目標換気量を計算すると、マイクロコントローラーは次にマスク圧力の変調振幅 A を計算する。このステップの目的は、患者自身の呼吸制御機能からの出力の変化と反対方向に圧力変調振幅を変調し、患者が浅い呼吸をしているときはより多くの補助を行い、患者の呼吸努力が強いときは少ない補助を行い、それにより患者の呼吸を安定化することである。このステップにおいて、サーボコントローラーは患者自身の呼吸制御機能における遅延と比較して非常に短い遅延を持つべきであり、長い遅延は患者の呼吸を更に不安定にするであろう。多くの秒数、例えば図 5 の瞬間換気量 2 の場合よりも長い時間にわたって取られた患者の換気量の測定量が比例コントローラ又は積分コントローラに供給されると、コントローラの遅延は長くなりすぎるであろう。反対に、整流された瞬間呼吸性気流（図 5 の瞬間換気量 1 のように）が比例コントローラに供給されると、コントローラの出力は患者の呼吸努力とは位相がずれて変化し、患者は呼吸作用の増大を感じるであろう。この実施においては、クリップ積分コントローラ (a clipped integral controller) に、瞬間換気量 1、呼吸性気流の絶対値が供給される。積分のプロセスは振幅 A の呼吸内変化に対して円滑化と遅延の両方を行い、患者が呼吸作用のいかなる増大も感じないようにする。適切なアルゴリズムは下記の通りである。

40

【0036】

瞬間的な絶対呼吸性気流から絶対呼吸性気流の目標値を差し引いたものに等しい誤差項 e を計算する。

【0037】

50

次式に等しい圧力変調振幅を設定する。

【0038】

【数1】

$$A = \int G e dt$$

【0039】

ここで G はコントローラーの積分利得であり、通常は毎秒 - 0 . 3 $\text{cmH}_2\text{O L/min}$ であり、積分 A は 3 - 12 cmH_2O のような適当な範囲にクリップされる。

【0040】

G の値がもっと大きいとコントローラーで正のフィードバックが行われる。もっと小さい値は残留する無治療のチェーン・ストークス型呼吸又は中枢型睡眠無呼吸症を多少許容する。最小振幅（ほとんどの患者にとって 3 cmH_2O が適切である）は、安定状態での患者の全ての呼吸作用を実行するために必要な推定振幅の約 50 % 程度に選ばれる。この程度の大きさの最小値は、ゼロという最小値よりも快適度をかなり改善する。最大振幅（典型的には 12 cmH_2O ）は、患者の全ての呼吸作用を実行する（従って患者があらゆる努力を停止した場合に患者の呼吸を補助するのに十分な）振幅の約 2 倍であるが、しかし不快又は危険であるような値よりも低く選ばれる。

【0041】

マイクロコントローラー 16 は次に瞬間呼吸性気流から呼吸サイクルにおける瞬間位相を求め、圧力波形テンプレート () を調べて瞬間マスク圧力を次のように設定する。

【0042】

【数2】

$$P_{mask} = P_0 + A \Pi(\Phi)$$

【0043】

ここで P_0 は最終呼気圧力で、典型的には 5 - 10 cmH_2O であるが、閉塞型睡眠無呼吸症を持っているならばそれを治療するのに十分な値に選ばれる。

【0044】

最も単純な実施例においては、呼吸の位相 は 2 つの値を取ると考えられる。すなわち瞬間呼吸性気流が正の場合は吸う息であり、そうでなければ吐く息であり、() は吸気に対して 1 となり、呼気に対してゼロとなる。もしも位相が、患者の正常な呼気時間よりもますかに長く選ばれた設定時間よりも長い間呼気であった場合は、位相は吸気に切り替えられる。

【0045】

別の実施例では、 は 0 回転から 1 回転までの連続変数であり、圧力波形テンプレート () は図 3 に示すようになる。この実施例では、マイクロコントローラーは以下のようなファジー論理のルールを用いて を決定する。

1 . 気流がゼロであり急速に増加している場合は、位相は 0 回転である。

2 . 気流が大きな正の値を持ち安定しているならば、位相は 0 . 25 回転である。

3 . 気流がゼロであり急速に低下している場合は、位相は 0 . 5 回転である。

4 . 気流がゼロであり大きな負の値であり安定している場合は、位相は 0 . 75 回転である。

5 . 気流がゼロで安定しており、5 秒の低域通過フィルターにかけられた呼吸性気流の絶対値が大きな値を持つ場合は、位相は 0 . 9 回転である。

6 . 気流が正であり位相が呼気である場合は、位相は 0 回転である。

7 . 気流が負であり位相が吸気である場合は、位相は 0 . 5 回転である。

8 . 5 秒の低域通過フィルターにかけられた呼吸性気流の絶対値が小さな値を持つ場合は、呼吸サイクルにおける位相は患者の予想される呼吸速度と等しい固定した割合で増加

10

20

30

40

50

している。

9 . 5 秒の低域通過フィルターにかけられた呼吸性気流の絶対値が大きな値を持つ場合、呼吸サイクルにおける位相は、位相の現実の変化率に等しい安定した割合で増加しており、時定数 20 秒の低域通過フィルターにかけられる。

【 0 0 4 6 】

気流が「大きい」、「安定している」などのファジーな程度 (fuzzy extent) は、適切なメンバーシップ関数で決定される。

【 0 0 4 7 】

1 乃至 4 のルールは瞬間呼吸性気流から位相を直接推定する。ルール 5 は呼気の中止を許容するが、その長さは患者が最近十分な呼吸をした場合は長くても良く、患者が呼吸していない場合は短いかゼロである。無呼吸症の患者の場合は呼気の中止は許容されるべきでない、チェーン・ストークス型呼吸を持つ患者に対してはこれは特に適切である。ルール 6、7 は、患者が不規則な呼吸をする場合に再同期を素早く確立するものである。ルール 8 は時限バックアップと同等のことを行うが、これは患者が呼吸を停止したか又は十分に呼吸をしていない限りにおいて、換気装置は適切な固定した速さでサイクルを行う。ルール 9 は患者が十分に呼吸をしている限りにおいて、換気装置は患者の直近の平均呼吸速度を追跡しようとする。心不全とチェーン・ストークス型呼吸を抱える患者の場合、振幅のリズミカルな変化にも係わらず呼吸速度は極めて安定しているという傾向があるので、これは特に適切である。

【 0 0 4 8 】

ルール 8 及び 9 の起動の程度が異なることによる効果は、瞬間換気量が目標換気量と等しいかそれよりも大きいというファジー値 (fuzzy extent) に対して、換気補助は患者自身の呼吸努力と同調して行われ、また瞬間換気量が目標換気量よりも小さいというファジー値に対しては、換気補助は事前に設定された割合で行われるということである。

【 0 0 4 9 】

本実施例の一具体例においては、ルール 1 乃至 6 の重みづけを、瞬間換気量が目標換気量と比較して大きいというファジー値に比例させることができる。これにより、装置が前のパラグラフで説明したように動作する傾向が強化される。

【 0 0 5 0 】

別の具体例では、漏れが大きいか、又は漏れ量が急激に変化する場合は、ルール 1 乃至 6 及びルール 9 の重みづけを小さくして、ルール 8 の重みづけを大きくすることが出来る。このようにして、呼吸性気流信号の質が高い場合は換気補助は前のパラグラフで述べたように行われるが、呼吸性気流信号の質が低い場合は確実に患者の努力と同期を取ることが困難であるかどうか、あるいは患者の努力が十分かどうかを知り、換気補助は所定の固定した割合で規則正しい仕方で行われる。

【 0 0 5 1 】

睡眠中の患者の PCO_2 が患者の化学受容器の設定点よりもわずかに高い値で安定しており気道が開いていると仮定すると、システムは安定した状態を維持する。これは以下のように説明される。3 cmH_2O の最低振幅 A は、患者の大きな呼吸作用における一部の負荷を除去するが、患者の設定点における換気量と PCO_2 を維持するために必要な全ての呼吸作用を供給するには小さすぎる。そのため、患者の化学受容器からエラー信号が出るであろう。そこで患者は自発的な換気努力（ただし通常よりも低い）を行い、上部気道は開いているであろう。目標換気量は自発的換気量の 95 % に過ぎないので、実際の換気量は目標換気量よりもわずかに高く、振幅 A を決定する積分器は最小振幅でクリップされたままとなるであろう。換気努力の一次的な減少又は気道抵抗の増大のために患者の換気量に 5 % を超える一次的な減少が生じると、換気量を以前の自発的レベルの 95 % 以上のレベルに維持するために振幅 A が直ちに且つ急速に増加して、呼吸低下を防止する。

【 0 0 5 2 】

一例を図 6 に模式的に示す。最初の 4 呼吸の間、患者は安定した呼吸努力を行い、圧力変調振幅 A は最小値の 3 cmH_2O のままである。呼吸性気流は患者と換気装置の努力を併せた

10

20

30

40

50

ものによる。最初の縦線Iで、患者の自発的努力が停止する。その後の12呼吸の間、呼吸性気流は全て機械のみによる。最初の呼吸はほぼ予定通りに供給されるが、最小程度の補助しか行われないので、通常よりも低い呼吸性気流を生じる。次の数呼吸の間に、振幅Aは最大値の10cmH₂Oまで急速に増加し、呼吸性気流をほぼ最初のレベルまで回復する。二番目の縦線IIで、患者は自発的な呼吸努力を以前のレベルで再開し、機械による補助の程度は再度急速に低下する。図6において、自発的努力が停止した期間は、ファジールール8によって患者は事前に設定された呼吸速度で換気されることに注目すべきである。正常な努力の期間には反対に、補助は患者の努力と同調して行われる。これは事前に設定された速度よりも遅い(図6のように)こともあれば、事前に設定された速度よりも速いこともある。

10

【0053】

患者は自分の意志によって自発的換気を急速に増加することが出来る。例えば短時間の刺激による換気量の一時的な増加は、わずかな程度の炭酸不足をもたらすが、その結果としての患者の努力の二次的な減少又は停止に対して、以前の95%以上という安定したレベルに維持するのに十分な振幅Aの増加が直ちに再度対応する。反対に、患者の化学受容器の設定点の数分にわたる緩やかな変化は、目標換気量の緩やかな変化をもたらし、目標換気量は患者の実際の換気量の95%に維持される。この様子を図7に模式的に示す。下側のグラフは30分間にわたってゆっくりと減少する呼吸性気流を示す。直近の平均換気量の計算値と目標換気量(真ん中のグラフ)も同様に30分にわたって減少する。しかし直近の平均換気量は常に目標換気量よりも大きいので、補助の程度は常に最小値にとどまる(一番上のグラフ)。

20

【0054】

本発明の実施例を、重症の心不全と睡眠中のチェーン・ストークス型呼吸の10人の患者について試験を行った。目標換気量を最初は5-7.5L/minに設定し、最終呼気圧力P₀を8cmH₂Oに設定した。コントロールデータのための夜(補助無し)、2L/minの経鼻酸素、CPAP(許容度により7-10cmH₂O)、2レベル(bi-level)CPAP(ResMedのVPAP-STTM機械、許容度によりVPAPを4cmH₂OおよびIPAPを許容度により12-18cmH₂Oに設定、バックアップ流量を自発流量より低く2L/minに設定)、及び本発明出願人のAuto CSTM機械の試作品のそれぞれについて、患者の試験を行った。

30

【0055】

無呼吸+呼吸不足の指數(AHI)、ASDA微覚醒指數(ARI)及び低速波(SWS)とレム睡眠における時間のパーセント値を、標準的な手順で計算された。その結果を平均値±標準公差値で表した。順位変換の後に分散分析による統計的解析が繰り返される(The statistical analysis is repeated measures ANOVA after rank transform)。

【0056】

【表1】

	コントロール	酸素	CPAP	VPAP-ST	Auto CS
AHI(毎時)	43.3±3.5 ⁺	24.8±3.2 ⁺	24.1±3.4 ⁺	9.0±1.3*	4.8±0.9
ARI(毎時)	48.1±3.6 ⁺	34.7±4.5 ⁺	30.8±3.5 ⁺	18.4±3.4	14.5±2.6
SWS(%)	13.7±2.8	19.8±2.6	19.3±3.5	20.8±3.0	21.1±2.7
REM(%)	10.5±2.1 ⁺	13.3±2.4	12.2±1.6*	15.3±2.3	18.4±0.6

40

*Auto CS P<0.05, ⁺ Auto CS P<0.01.

【0057】

ほとんどの患者において、経皮的PCO₂は、最初の数分間の覚醒呼吸時の過換気の期間のた

50

めに約 5 - 10 mmHg 低下した。その結果、睡眠の最初の 20 - 40 分の間、上部気道の多少の不安定性と残留する軽度のチェーン・ストークス型呼吸が生じた。その後、チェーン・ストークス型呼吸はほぼ解消された。図 4 は図 1 と同一の患者の、同じくステージ 3 のノンレム睡眠中のデータであるが、この時は新しい装置を使用している。マスク圧の揺れは図 1 のものとほぼ同程度であるが、装置が患者の換気量のいかなる変化にも対抗的に働くので、時間的な変化は非常に小さい。患者の肋骨籠の運動（胸郭呼吸バンドを用いて測定した）及び酸素飽和度（ SaO_2 ）が図 1 と比較して大幅に安定化され、チェーン・ストークス型呼吸が解消されていることが明らかである。

【0058】

何人かの患者においては、睡眠開始直前の過呼吸を最小にするために、患者に就寝前にマスクを付けてから 20 分間起きているように要請したところ、睡眠の開始直後の不安定な呼吸期間を解消することが出来た。

10

【図面の簡単な説明】

【図 1】 従来技術の 2 段階換気法で治療中の心不全を持つ患者のステージ III ノンレム睡眠中のポリグラフの記録から 10 分間の部分を切り取ったグラフである。

【図 2】 本発明の実施例である換気装置の模式図である。

【図 3】 圧力波形テンプレートのグラフである。横軸 は回転数を単位とする呼吸サイクルの位相で、吸気の開始時が 0、呼気の開始が 0.5 回転、呼気の終わりが 1 回転となるようにプロットしたものである。

【図 4】 本発明の実施例により治療中の図 1 の患者の、同じくステージ III ノンレム睡眠中のポリグラフの記録から 10 分間の部分を切り取ったグラフである。チェーン・ストークス型呼吸が解消されている。

20

【図 5】 チェーン・ストークス型呼吸の間の呼吸性気流と、「瞬間」換気量の 2 つの値、「直近平均」換気量及び「目標」換気量を含む種々の計算値とを時間に対して示した模式図である。

【図 6】 好適な実施例について、患者による全ての呼吸努力の突然の停止に対する換気補助の程度の予想される増加を時間に対して示す模式図である。

【図 7】 好適な実施例について、患者の換気量が非常に長い時間にわたってゆっくりと減少した場合に、補助の程度がどの様に最低レベルに維持されるかを示す模式図である。

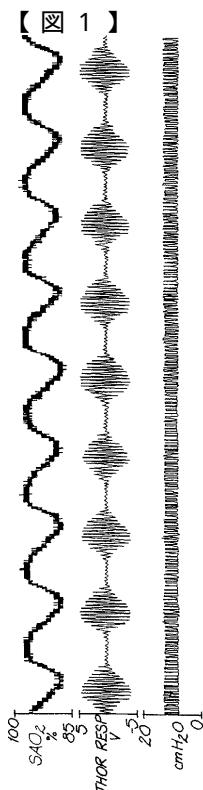


FIG. 1

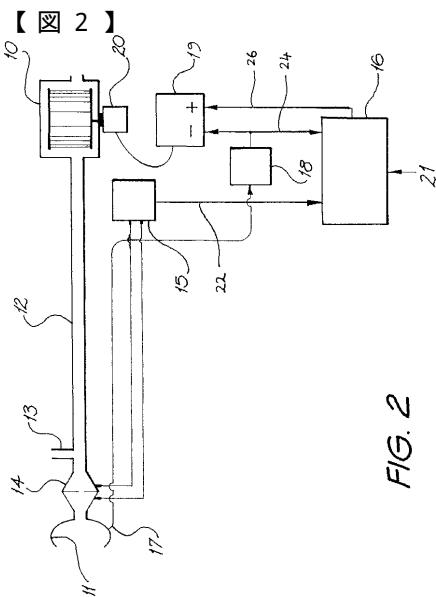


FIG. 2

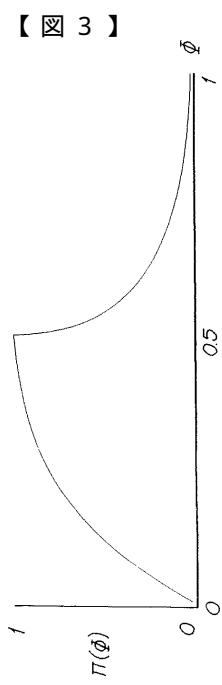


FIG. 3

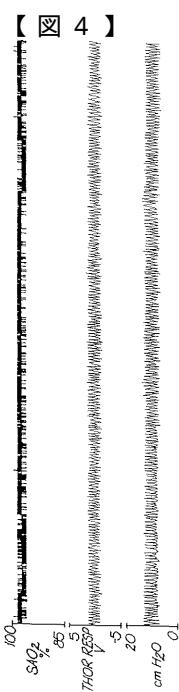
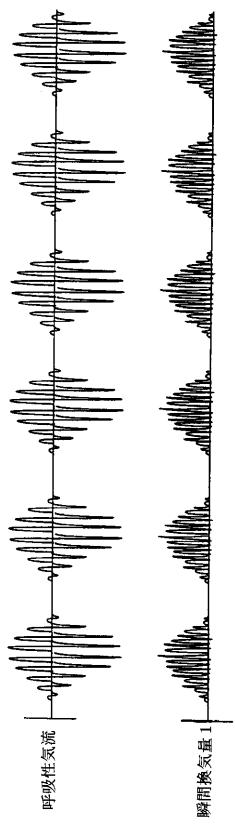
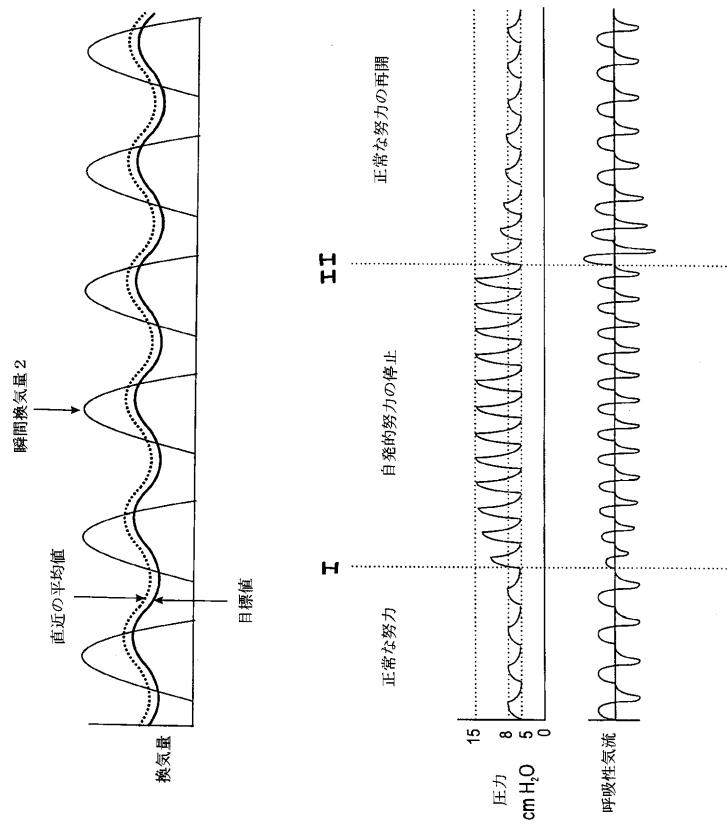


FIG. 4

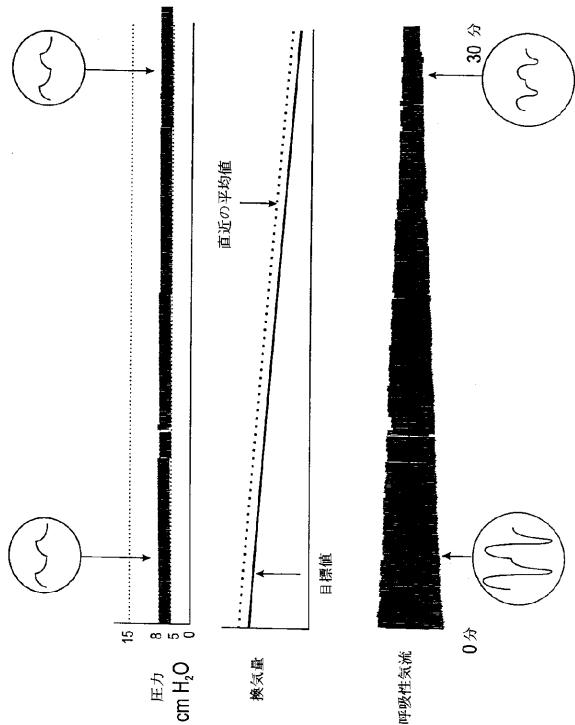
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(72)発明者 マイケル・バーソン - ジョーンズ
オーストラリア2750ニュー・サウス・ウェールズ州レオネイ、レオネイ・パレード7番

審査官 稲村 正義

(56)参考文献 特表平06-503484 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 16/00