

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4173149号
(P4173149)

(45) 発行日 平成20年10月29日(2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日(2008.8.22)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 5/028 (2006.01)

A 6 1 B 5/02 3 4 O E

請求項の数 29 (全 13 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2005-124066 (P2005-124066) (22) 出願日 平成17年4月21日(2005.4.21) (65) 公開番号 特開2005-305173 (P2005-305173A) (43) 公開日 平成17年11月4日(2005.11.4) 審査請求日 平成17年6月23日(2005.6.23) (31) 優先権主張番号 04101678.3 (32) 優先日 平成16年4月22日(2004.4.22) (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)</p>	<p>(73) 特許権者 500180813 ブウルジョン メデカル システムズ ア クチエンゲゼルシャフト PULSION Medical Sys tems AG ドイツ国 D-81829 ミュンヘン スタールグベルリング 28 Stahlgruberring 28, D-81829 Munchen, G ermany (74) 代理人 100077539 弁理士 飯塚 義仁 (72) 発明者 ウルリヒ ジェイ. プファイファー ドイツ国 81667 ミュンヘン, メ ッツストラーセ 34a 最終頁に続く</p>
---	---

(54) 【発明の名称】 胸腔内血液容量および他の心血管パラメータを決定するための装置、コンピュータシステムおよびコンピュータプログラム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

熱希釈測定によって患者の胸腔内血液容量(ITBV)、およびその他の心血管パラメータを決定する装置であって、

a) 患者の脈管系(103)の第1の部位(101)付近において初期局部的温度変化を引き起こして、患者の血流に温度偏移を発生させるための温度影響手段(107)と、

b) 患者の脈管系(103)の前記第1の部位(101)より下流の第2の部位(102)において患者の血液の局部的温度を測定するための温度センサ装置(117)と、

c) 前記温度センサ装置(117)に結合されるとともに、前記第2の部位(102)において測定された前記患者の局部的血液温度を時間の関数として記録し、熱希釈曲線を決定するようになされたコンピュータシステム(104)とを備え、

d) 前記コンピュータシステム(104)は、更に、前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量(GEDV)および胸腔内熱容量(ITT)を決定するようになされ、

e) 前記コンピュータシステム(104)は、更に、胸腔内血液容量(ITBV)を次式

$$ITBV = f(GEDV, ITTV, P)$$

に従って決定するようになされたものであり、ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大域的拡張末期容量、ITTは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【請求項2】

請求項1に記載の装置において、前記関数 f(GEDV, ITTV, P) は、

$$f(GEDV, ITTV, P) = a \cdot GEDV + b + c \cdot ITTV + d \cdot P$$

10

20

であり、ここで、aは、種依存パラメータであって、 $1 < a < 2$ を満たし、
bは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、
cは、種依存パラメータであって、 $c > 0$ を満たし、
dは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、
cおよびdは、同時にゼロにならないように制限されている。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の装置において、前記関数 $f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P)$ は、

【数 1】

$$f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P) = \frac{a}{\frac{c}{\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}}} + d} \frac{P}{P_{\text{norm}}} \text{GEDV} + b \quad 10$$

であり、ここで、a、b、cおよびdは種依存パラメータであって、 $1 < a / (c+d) < 2$ を満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の装置において、前記関数 $f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P)$ は、

【数 2】

$$\text{ITBV} = \frac{a \cdot \text{GEDV}}{\left[c2 \cdot \frac{(\text{ITTV} - \text{GEDV})}{(\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}})} + 1 \right] \cdot \left[d2 \cdot \frac{P}{P_{\text{norm}}} + 1 \right]} + b + c1 \cdot \frac{(\text{ITTV} - \text{GEDV})}{(\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}})} + d1 \cdot \frac{P}{P_{\text{norm}}} \quad 20$$

であり、ここで、a、b、c1、c2、d1、d2は種依存パラメータであって、
 $0.5 < a / ((c2+1)(d2+1)) < 10$ を満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の装置において、Pが肺の経壁圧Ptmに等しいように設定され、ここで、Ptmは、

$$P_{\text{tm}} = \text{ITP} - P_{\text{mv}}$$

と定義され、ITPは胸腔内の圧力、Pmvは微小血管の圧力を表す。

30

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の装置において、Pは機械的呼吸器の気道で測定された圧力である。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の装置において、Pは呼吸終末陽圧 (PEEP) である。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の装置において、Pは平均気道内圧である。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の装置において、前記心血管パラメータの少なくとも1つを肺間の熱希釈によって決定するようになされている。

40

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の装置において、肺血管外水分量 (EVLW) の推定値を、

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

として決定するようになされており、ここで、EVLWは肺血管外水分量を表す。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の装置において、ITTVを、

$$\text{ITTV} = \text{CO} \cdot \text{MTT}$$

として決定するようになされており、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏
移が前記第1の部位 (101) から前記第2の部位 (102) へ移動するのに要する時間

50

を示す平均遷移時間を表す。

【請求項 1 2】

請求項 1 乃至 1 1 のいずれかに記載の装置において、GEDVを、
 $GEDV = CO \cdot (MTT - DST)$

として決定するようになされており、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏
 移が前記第 1 の部位 (1 0 1) から前記第 2 の部位 (1 0 2) へ移動するのに要する時間
 を示す平均遷移時間を表し、およびDSTは前記熱希釈曲線の下り勾配時間を表す。

【請求項 1 3】

請求項 1 乃至 1 2 のいずれかに記載の装置において、更に前記コンピュータシステム (
 1 0 4) に結合された圧力感知装置 (1 1 8) を備える。

10

【請求項 1 4】

当該コンピュータシステム (1 0 4) を温度影響手段 (1 0 7) へ結合させる第 1 の結
 合手段と、当該コンピュータシステム (1 0 4) を温度センサ装置 (1 1 7) へ結合させ
 る第 2 の結合手段と、アクセス手段とを備えるコンピュータシステムであって、前記アク
 セス手段は、実行可能な命令にアクセスして、当該コンピュータシステム (1 0 4) に、
 a) 温度影響手段 (1 0 7) を制御し、患者の脈管系 (1 0 3) の第 1 の部位 (1 0 1
) 付近において初期局部的温度変化を引き起こさせて、患者の血流に温度偏移を発生させ
 ることと、

b) 温度センサ装置 (1 1 7) によって測定された前記患者の局部的血液温度を記録し
 、患者の脈管系 (1 0 3) の前記第 1 の部位 (1 0 1) より下流の第 2 の部位 (1 0 2)
 において患者の血液の局部的温度を時間関数として測定して、熱希釈曲線を決定すること
 と、

20

c) 前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量 (GEDV) および胸腔内熱容量 (ITTV
) を決定することと、

e) 患者の胸腔内血液容量 (ITBV) を、次式
 $ITBV = f (GEDV, ITTV, P)$

に従って決定することを行わせるものであり、ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大
 域的拡張末期容量、ITTVは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載のコンピュータシステムにおいて、前記関数 $f (GEDV, ITTV, P)$ は、

30

$$f (GEDV, ITTV, P) = a \cdot GEDV + b + c \cdot ITTV + d \cdot P$$

であり、ここで、aは、種依存パラメータであって、 $1 < a < 2$ を満たし、

bは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、

cは、種依存パラメータであって、 $c > 0$ を満たし、

dは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、

cおよびdは、同時にゼロにならないように制限されている。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 に記載のコンピュータシステムにおいて、前記関数 $f (GEDV, ITTV, P)$ は、
 【数 3】

$$f (GEDV, ITTV, P) = \frac{a}{c \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d \frac{P}{P_{norm}}} GEDV + b$$

40

であり、ここで、a、b、cおよびdは種依存パラメータであって、 $1 < a / (c+d) < 2$ を
 満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常
 値を表す。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 に記載のコンピュータシステムにおいて、前記関数 $f (GEDV, ITTV, P)$ は、

【数4】

$$ITBV = \frac{a \cdot GEDV}{\left[c2 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + 1 \right] \cdot \left[d2 \cdot \frac{P}{P_{norm}} + 1 \right]} + b + c1 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d1 \cdot \frac{P}{P_{norm}}$$

であり、ここで、a、b、c1、c2、d2は種依存パラメータであって、
 $0.5 < a / ((c2+1)(d2+1)) < 10$ を満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。

【請求項18】

請求項14乃至17のいずれかに記載のコンピュータシステムにおいて、機械的呼吸器の気道に配置された圧力センサに結合されたポートを備える。 10

【請求項19】

請求項14乃至18のいずれかに記載のコンピュータシステムにおいて、肺血管外水分量(EVLW)の推定値を、

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

として決定するようになされており、ここで、EVLWは肺血管外水分量を表す。

【請求項20】

請求項14乃至19のいずれかに記載のコンピュータシステムにおいて、ITTVを、

$$ITTV = CO \cdot MTT$$

として決定するようになされており、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏移が前記第1の部位(101)から前記第2の部位(102)へ移動するのに要する時間を示す平均遷移時間を表す。 20

【請求項21】

請求項14乃至20のいずれかに記載のコンピュータシステムにおいて、GEDVを、

$$GEDV = CO \cdot (MTT - DST)$$

として決定するようになされており、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏移が前記第1の部位(101)から前記第2の部位(102)へ移動するのに要する時間を示す平均遷移時間を表し、およびDSTは前記熱希釈曲線の下り勾配時間を表す。

【請求項22】

熱希釈測定によって患者の胸腔内血液容量(ITBV)、およびその他の心血管パラメータを決定するコンピュータプログラムであって、コンピュータシステム(104)によって実行可能な命令を含み、前記コンピュータシステム(104)に、 30

a) 温度影響手段(107)を制御し、患者の脈管系(103)の第1の部位(101)付近において初期局部的温度変化を引き起こさせて、患者の血流に温度偏移を発生させることと、

b) 温度センサ装置(117)によって測定された前記患者の局部的血液温度を記録し、患者の脈管系(103)の前記第1部位(101)より下流の第2の部位(102)において患者の血液の局部的温度を時間関数として測定して、熱希釈曲線を決定することと、

c) 前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量(GEDV)および胸腔内熱容量(ITTV)を決定することと、 40

e) 患者の胸腔内血液容量(ITBV)を次式

$$ITBV = f(GEDV, ITTV, P)$$

に従って決定することを行わせるものであり、ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大域的拡張末期容量、ITTVは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【請求項23】

請求項22に記載のコンピュータプログラムであって、前記関数f(GEDV, ITTV, P)は、

$$f(GEDV, ITTV, P) = a \cdot GEDV + b + c \cdot ITTV + d \cdot P$$

であり、ここで、aは、種依存パラメータであって、 $1 < a < 2$ を満たし、

bは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、
cは、種依存パラメータであって、c > 0を満たし、
dは、種依存パラメータであって、ゼロを含み、
cおよびdは、同時にゼロにならないように制限されている。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載のコンピュータプログラムであって、前記関数 f (GEDV, ITTV, P) は

【数 5】

$$f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P) = \frac{a}{\frac{(\text{ITTV} - \text{GEDV})}{(\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}})} + d} \frac{P}{P_{\text{norm}}} \text{GEDV} + b \quad 10$$

であり、ここで、a、b、cおよびdは種依存パラメータであって、 $1 < a / (c + d) < 2$ を満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 に記載のコンピュータプログラムであって、前記関数 f (GEDV, ITTV, P) は

【数 6】

$$\text{ITBV} = \frac{a \cdot \text{GEDV}}{\left[c_2 \cdot \frac{(\text{ITTV} - \text{GEDV})}{(\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}})} + 1 \right] \cdot \left[d_2 \cdot \frac{P}{P_{\text{norm}}} + 1 \right]} + b + c_1 \cdot \frac{(\text{ITTV} - \text{GEDV})}{(\text{ITTV}_{\text{norm}} - \text{GEDV}_{\text{norm}})} + d_1 \cdot \frac{P}{P_{\text{norm}}} \quad 20$$

であり、ここで、a、b、c1、c2、d2、d2は種依存パラメータであって、 $0.5 < a / ((c_2 + 1)(d_2 + 1)) < 10$ を満たし、ITTVnorm、GEDVnormおよびPnormは、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。

【請求項 2 6】

請求項 2 2 乃至 2 5 のいずれかに記載のコンピュータプログラムであって、前記コンピュータシステム (1 0 4) に、肺血管外水分量 (EVLW) の推定値を、
 $\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$ 30

として決定させるようにしてなり、ここで、EVLWは肺血管外水分量を表す。

【請求項 2 7】

請求項 2 2 乃至 2 6 のいずれかに記載のコンピュータプログラムであって、前記コンピュータシステム (1 0 4) に、ITTVを、
 $\text{ITTV} = \text{CO} \cdot \text{MTT}$

として決定させるようにしてなり、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏移が前記第 1 の部位 (1 0 1) から前記第 2 の部位 (1 0 2) へ移動するのに要する時間を示す平均遷移時間を表す。

【請求項 2 8】

請求項 2 2 乃至 2 7 のいずれかに記載のコンピュータプログラムであって、前記コンピュータシステム (1 0 4) に、GEDVを、
 $\text{GEDV} = \text{CO} \cdot (\text{MTT} - \text{DST})$ 40

として決定させるようにしてなり、ここで、COは心拍出量を表し、MTTは、前記温度偏移が前記第 1 の部位 (1 0 1) から前記第 2 の部位 (1 0 2) へ移動するのに要する時間を示す平均遷移時間を表し、およびDSTは前記熱希釈曲線の下り勾配時間を表す。

【請求項 2 9】

請求項 2 2 乃至 2 8 のいずれかに記載のコンピュータプログラムを物理的に格納した記憶媒体 (2 1 2) 。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、熱希釈測定により患者の胸腔内血液容量、および他の心血管パラメータを決定するための装置、コンピュータシステムおよびコンピュータプログラムに関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

肺間の熱希釈測定を実装する現在の最新技術は、熱指示薬を患者の上大静脈内にボラス注入し、その上で患者の体循環のとある位置、例えば患者の大腿動脈において体温反応を測定して、熱希釈曲線、すなわち時間関数としての体温反応を決定する装置である。熱希釈曲線の概略例を図3に示し、同図では、横座標(時間軸)1はリア表現であり、縦座標(体温差軸)2は対数表現になっている。熱希釈曲線からは、WO 93/21823に開示されたパラメータ計算を実装するコンピュータプログラムを実行するコンピュータシステムを利用して、様々な心血管パラメータを導き出すことができ、WO 93/21823の内容は、本明細書に引用により組み込み、また以下に簡潔に説明する通りである。

10

【 0 0 0 3 】

心拍出量COは、下記のスチュアート・ハミルトン式に基づくアルゴリズムで決定できる。

【 数 1 】

$$CO = \frac{V_L(T_B - T_L)K_1K_2}{\int \Delta T_B(t) dt}$$

20

ここで、 T_B は初期血液温度を示し、 T_L は熱指示薬として使用される液体ボラスの温度、 V_L は熱指示薬の容量、 K_1 および K_2 はある特定の測定状況を検討するための定数、 $T_B(t)$ はベースラインの血液温度 T_B に関する時間関数としての血液温度を指す。熱指示薬は血液温度に対し、冷たくても温かくてもよい。心拍出量を得るにあたり、熱希釈曲線の下側部分を数学的な統合によって決定する必要がある。

【 0 0 0 4 】

図1で概略的に示すように、熱希釈曲線3より導かれる他のパラメータは、指数関数的減衰あるいは下り勾配時間DST、すなわち血液温度差 $T_B(t)$ が因数 e^{-1} だけ低下するまでにかかる時間、出現時間AT、すなわちボラス注入ITと検知可能な温度差 $T_B(t)$ の最初の出現との間のタイムスパン、そして平均経過時間MTTを含む。

30

【 0 0 0 5 】

胸腔内熱容量ITTVおよび胸腔内血液容量ITBVは、次のように求めることができる。

$$ITTV = CO \cdot MTT$$

$$ITBV = a' \cdot GEDV + b'$$

ここで、 a' および b' は種特異性定数を表し、GEDVは大域的拡張末期容量を表し、これは次のように求めることができる。

$$GEDV = CO \cdot (MTT - DST)$$

【 0 0 0 6 】

血管外熱容量の推定値は、胸腔内熱容量ITTVと胸腔内血液容量ITBVとの差として求めることができる。

40

$$ETV = ITTV - ITBV$$

血管外熱容量は、肺に重大な血流欠損(例えば重篤な肺塞栓、もしくは大きな単一の塞栓)がない場合には、肺血管外水分量の程度と密接な相関関係がある。

【 0 0 0 7 】

肺間の熱希釈は、心拍出量、心臓前負荷、および肺血管外水分量(EVLW)を評価する上で、すなわち肺水腫を定量化する上で、信頼に足る技術であることが示されている。単一の熱指示薬を注入することにより得られるEVLWの推定値は、上記の関係 $ITBV = a' \cdot GEDV + b'$ に基づいている。この手法は、二重指示薬(熱色素)希釈法、および生体外重量法と比較しても遜色がないことが示されている。

50

【 0 0 0 8 】

しかしながら、機械的に人工換気をしている患者、および重篤な肺水腫を患っている患者に関して言えば、結果は必ずしも芳しいものではなかった。

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の目的は、特に重篤な肺水腫を患っている、および/または機械的に人工換気をしている患者に対して、より高い精度で、単一の指示薬による肺間の熱希釈によって胸腔内血液容量を決定することを可能にする新しい装置、コンピュータシステムおよびコンピュータプログラムを提供することである。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、いくつかの要因（特に肺水腫および気道内圧）により、心血液量と肺血液量との関係に、すなわち肺間の熱希釈によるEVLWの推定値に影響が出てしまうことを発見した。実際、肺水腫の部位では肺静脈が圧迫されるとともに肺血管収縮が亢進され、これらの両要因によって本来の肺血液量が減少されるので、ITBVの推定値を多めにとりてしまい、またEVLWの推定値を少なめにとりてしまう可能性がある（ITBVを $1.25 \times \text{GEDV}$ として推定した場合）。同様に、どのような気道内圧の上昇（一回換気量、もしくは呼気終末陽圧の適用に関連）も肺血液量の減少を誘発しかねず、これは、心血液量/肺血液量の比率にも変化を生じさせる可能性がある。

【 0 0 1 1 】

上述の目的を達成するために本発明は、熱希釈測定によって患者の胸腔内血液容量（ITBV）、およびその他の心血管パラメータを決定する装置を提供するものであり、本発明に係る装置は、患者の脈管系の第1の部位付近において初期局部的温度変化を引き起こして、患者の血流に温度偏移を発生させるための温度影響手段と、患者の脈管系の前記第1部位より下流の第2の部位において患者の血液の局部的温度を測定するための温度センサ装置と、前記温度センサ装置に結合されるとともに、前記第2の部位において測定された前記患者の局部的血液温度を時間の関数として記録し、熱希釈曲線を決定するようになされたコンピュータシステムとを備え、前記コンピュータシステムは更に、前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量（GEDV）および胸腔内熱容量（ITTV）を決定するようになされ、前記コンピュータシステムは更に、胸腔内血液容量（ITBV）を次式に従って決定するようになされる。

$$\text{ITBV} = f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P)$$

ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大域的拡張末期容量、ITTVは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【 0 0 1 2 】

上述の目的を達成するために本発明はコンピュータシステムを提供するものであり、本発明に係るコンピュータシステムは、該コンピュータシステムを温度影響手段へ結合させる第1の結合手段と、該コンピュータシステムを温度センサ装置へ結合させる第2の結合手段と、該コンピュータシステムを気道内圧センサ装置へ結合させるオプションの第3の結合手段と、実行可能な命令にアクセスして、該コンピュータシステムに、温度影響手段を制御し、患者の脈管系の第1の部位付近において初期局部的温度変化を引き起こさせて、患者の血流に温度偏移を発生させ、温度センサ装置によって測定された前記患者の局部的血液温度を記録し、患者の脈管系の前記第1の部位より下流の第2の部位において患者の血液の局部的温度を時間関数として測定して、熱希釈曲線を決定し、前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量（GEDV）および胸腔内熱容量（ITTV）を決定し、患者の胸腔内血液容量（ITBV）を次式に従って決定することを行わせるアクセス手段とを備える。

$$\text{ITBV} = f(\text{GEDV}, \text{ITTV}, P)$$

ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大域的拡張末期容量、ITTVは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【 0 0 1 3 】

上述の目的を達成するために本発明は、また、熱希釈測定によって患者の胸腔内血液容

量 (ITBV)、およびその他の心血管パラメータを決定するコンピュータプログラムを提供するものであり、本コンピュータプログラムは、コンピュータシステムによって実行可能な命令を含み、前記コンピュータシステムに、温度影響手段を制御し、患者の脈管系の第1の部位付近において初期局部的温度変化を引き起こさせて、患者の血流に温度偏移を発生させ、温度センサ装置によって測定された前記患者の局部的血液温度を記録し、患者の脈管系の前記第1の部位より下流の第2の部位において患者の血液の局部的温度を時間関数として測定して、熱希釈曲線を決定し、前記熱希釈曲線から患者の大域的拡張末期容量 (GEDV) および胸腔内熱容量 (ITTV) を決定し、患者の胸腔内血液容量 (ITBV) を次式に従って決定することを行わせる。

$$ITBV = f(GEDV, ITTV, P)$$

ここで、ITBVは胸腔内血液容量、GEDVは大域的拡張末期容量、ITTVは胸腔内熱容量、Pは患者の肺内部の気道内圧を表す。

【0014】

胸腔内血液容量を、大域的拡張末期容量 (GEDV) の関数としてだけでなく、胸腔内熱容量の関数としても決定することにより、より高精度な胸腔内血液容量の推定値、したがって、より高精度な肺血管外水分量の推定値を出せることが経験的に判明した。

【0015】

本発明の好適な実施の形態によれば、前記関数 $f(GEDV, ITTV, P)$ は以下のように選択される。

$$f(GEDV, ITTV, P) = a \cdot GEDV + b + c \cdot ITTV + d \cdot P$$

ここで、aは種依存パラメータであって、 $1 < a < 2$ を満たし、bは種依存パラメータであって、ゼロを含み、cは種依存パラメータであって、cおよびdは種依存パラメータであって、ゼロを含み、cおよびdは同時にゼロにならないように制限されている。

【0016】

項 $c \cdot ITTV$ は、特に高い数値のITTVの補正を行うもので、項 $d \cdot P$ は、特に患者が機械的人工換気をしている場合にITBVの補正を行うものである。一旦、種特異性パラメータ a、b、cおよびdが決定されると、この数式を適用することにより、大きな患者母集団で正確に測定した値と、胸腔内血液容量および肺血管外水分量の推定値とが最適に一致するようになる。

【0017】

本発明の別の好適な実施の形態では、前記関数 $f(GEDV, ITTV, P)$ は以下のように選択される。

【数2】

$$f(GEDV, ITTV, P) = \frac{a}{c \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d \frac{P}{P_{norm}}} GEDV + b$$

ここで、a、b、cおよびdは種依存パラメータであって、 $1 < a / (c + d) < 2$ を満たし、 $ITTV_{norm}$ 、 $GEDV_{norm}$ および P_{norm} は、それぞれITTV、GEDVおよびPの経験的な正常値を表す。パラメータa、b、cおよびdは、回帰により決定される。

【0018】

本発明の別の好適な実施の形態では、前記関数 $f(GEDV, ITTV, P)$ は以下のように選択される。

【数3】

$$ITBV = \frac{a \cdot GEDV}{\left[c2 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + 1 \right] \cdot \left[d2 \cdot \frac{P}{P_{norm}} + 1 \right]} + b + c1 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d1 \cdot \frac{P}{P_{norm}}$$

ここで、パラメータa、b、c1、c2、d2は、比較の二重希釈測定からの非線形回帰によって求められる。これらのパラメータは種依存型である。項 $a / ((c2 + 1)(d2 + 1))$ は、

10

20

30

40

50

通常 0.5 から 1.0 の範囲内にある。

【 0 0 1 9 】

第 1 の部分の

【 数 4 】

$$ITBV = a \cdot GEDV + b + c1 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d1 \cdot \frac{P}{P_{norm}}$$

は、胸腔から大循環への完全な置換を示す。

【 0 0 2 0 】

第 2 の部分の

【 数 5 】

$$ITBV = \frac{a \cdot GEDV}{\left[c2 \cdot \frac{(ITTV - GEDV)}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + 1 \right] \cdot \left[d2 \cdot \frac{P}{P_{norm}} + 1 \right]} + b$$

は、GEDVおよびPBVの変化した関係を示す。

【 0 0 2 1 】

従来技術による数式では、ITBV、すなわちPBVおよびGEDVの合計が、ETVおよび気道内圧が高い場合には低く見積もられていたことが調査によって判明した。これは、ETVの値が高いと肺組織の緊張が高まり、PBVとGEDVとの間の正常な固定的関係（ $ITBV = GEDV + PBV = a \cdot GEDV + b$ ）が乱されるからである。気道内圧Pが高い場合にも同様な結果が見られる。

【 0 0 2 2 】

したがって、肺から血液を押し出す有効圧力は、肺の経壁圧 $P_{tm} = ITP - P_{mv}$ ということになる。これは胸腔内の圧力と微小血管の圧力との間の差である。微小血管周囲の圧力は無視してよい。線維症などで肺が非常に硬直している場合には、気道内圧が高くてもほとんど影響がなく、胸腔内の圧力は小さいままである。

【 0 0 2 3 】

肺内の微細血管の P_{tm} は測定できない場合が多い。このような場合には、胸腔内の圧力、もしくは平均気道内圧をその代用とする。また、PEEP（呼吸終末陽圧）とも相関性があるため、これも利用できる。

【 0 0 2 4 】

血液は、次の二種類の方法で肺から置換される。

1. ごく少量の血液を肺から心臓へ移すことによって、GEDVおよびPBV間の正常な関係を変化させる。

2. PBVの一部を、完全に胸腔から大循環（体循環）へ置換する。

【 0 0 2 5 】

支配的な因子に依存して、 $c1$ 、 $d1$ 、あるいは $c2$ 、 $d2$ はゼロに等しくてもよい。ヒトにおける特例としては、 $a = 1.48$ 、 $b = 87 \text{ ml}$ 、 $c1 = 0.18$ 、 $d1 = 0$ 、 $c2 = 0$ 、 $d2 = 0$ 、である。

【 0 0 2 6 】

他の数式も可能である。ITBVは、一般的にGEDV、ITTVおよびPの関数である。これを胸腔内血液容量指数 $ITBVI = ITBV / BSA$ にあてはめても有益であろう。ITBVIは、ITBVを体表面積（BSA）で除算したものである。この場合、ITBVIはGEDV / BSA、TTV / BSAおよびPの関数になる。

【 0 0 2 7 】

本発明の別の好適な実施の形態では、Pが肺の経壁圧（ P_{tm} ）に等しいように設定され、 $P_{tm} = ITP - P_{mv}$ と定義される。ここで、ITPは胸腔内の圧力、 P_{mv} は微小血管の圧力を表す。肺血管収縮を担い、胸腔内血液容量の推定値が大きめに示され、肺血管外水分量の

10

20

30

40

50

推定値が小さめに出される理由が肺の経壁圧であるため、胸腔内血液容量を補正する際には、たとえ患者に肺線維症がある場合でも、肺の経壁圧を用いると最善の結果が求められる。

【 0 0 2 8 】

しかしながら、肺の経壁圧は決定するのが時に困難である。別の好適な実施の形態によれば、機械的呼吸器の気道で測定した平均圧力、もしくは機械的呼吸器の呼吸終末陽圧 (PEEP) を P として用いても大変良い結果が得られる。これらは容易に決定できる圧力である。

【 0 0 2 9 】

更なる有益な実施の形態は、従属請求項において説明する。

10

添付の図面は、本発明の上記の特徴およびその他の特徴を、よりよく理解するためのものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 3 0 】

図 1 は、心臓内にある血液をおおむね表す大域的拡張末期容量 (GEDV)、肺中の血液を表す肺血液量 (PBV) 1 1 1、血管外にある肺水をおおむね表す血管外熱容量 (ETV) 1 1 2、気道容量 (Vaw)、気道内圧 (P) の従属関係を表した略図である。気道内圧 (P) が増加すると気道容量 (Vaw) も増加する。これは肺血液量 (PBV) の減少につながる。言い換えるなら、Pが高まることにより、血液が肺から押し出され、心臓循環および/または体循環へと送り込まれる。同様に、ETVの高まりによっても、血液が肺から押し出され、心臓循環および/または体循環へ送り込まれる。

20

【 0 0 3 1 】

図 2 は、本発明による装置の実施の形態を実装するにあたり必要な主要構成要素の説明図であり、患者の脈管系 1 0 3 における第 1 の部位 1 0 1 および第 2 の部位 1 0 2 を概略的に示している。これらは、装置が患者の脈管系 1 0 3 と相互作用する部分である。また、全体的なハードウェア構造を図 4 に概略的に示すコンピュータシステム 1 0 4 が、ポート A 2 0 1 を介して投薬装置 1 0 5 に接続されている。投薬装置 1 0 5 は、カテーテル 1 0 6 と共に注入手段 1 0 7 としての役を担うもので、第 1 の部位 1 0 1、例えば患者の上大静脈に、1 0 m l、もしくは患者の体重に対して 0 . 1 5 m l / k g の割合で、ポラス注入する。熱指示薬液としてのポラスは、患者の血液温度よりも実質的に温かい、または冷たい。その結果、温度偏移が患者の脈管系 1 0 3 に発生し、そこでは温度が境界条件にしたがって継続的に変化する。温度偏移は、患者の心臓 1 1 0 の右房および右室 1 0 9 を通過し、肺循環 1 1 1 に入る。肺循環内では、患者の血管付近で血管外熱容量 1 1 2 が測定できることもある。温度偏移は、患者の心臓の左房 1 1 3 および左室 1 1 4 を通過し、大動脈 1 1 5 を経由して、患者の体循環 1 1 6 に入る。温度偏移が第 2 部位 1 0 2、例えば患者の大腿動脈に到達すると、コンピュータシステム 1 0 4 は、この温度偏移を熱希釈曲線、すなわち第 2 部位 1 0 2 における測定温度の時間関数として記録する。第 2 の部位 1 0 2 では、患者の血液温度が、ポート B 2 0 2 を通じてコンピュータシステム 1 0 4 に接続されたセンサ装置 1 1 7 により継続的に測定される。この熱希釈曲線から、コンピュータシステム 1 0 4 は、上で説明した関係に基づき血管外熱容量の推定値を決定する。血管外熱容量は、肺に重篤な血流欠損 (例えば肺塞栓) がなければ、肺血管外水分量のレベルと密接に相関する。

30

40

【 0 0 3 2 】

図 4 は、本発明によるコンピュータシステム 1 0 4 の実施の形態の全体的なハードウェア構造を示す。このシステムは図 2 に示す装置の一部として適合するものである。コンピュータシステム 1 0 4 は、入力/出力サブシステムに属するポート A 2 0 1 およびポート B 2 0 2 を介し、注入手段 1 0 7、センサ装置 1 1 7 および圧力センサ 1 1 8 にそれぞれ接続可能である。入力/出力サブシステムは中央演算処理装置 (CPU) 2 0 4 により制御されており、CPU 2 0 4 はデータおよびアドレスバス 2 0 5 を介してコンピュータシステム 1 0 4 の他の構成要素と通信する。入力/出力サブシステムと通信する構成要素は

50

、CPU 204にタイマクロック信号を提供するタイマ206、システムソフトウェアが永久的に格納されるシステムメモリ（ROM）207、実行可能命令ならびに熱希釈曲線に使用する温度読取り値および気道内圧読取り値を含む各種データが格納されるデータおよびインストラクションメモリ（RAM）208、キーパッドやタッチスクリーン等、システムパラメータや動作設定等を手動で入力するための入力装置210を制御する入力装置コントローラ209、ハードディスク、フレキシブル磁気ディスク、コンパクトディスク、光ディスク等の記憶媒体212からデータもしくはプログラム命令を読み込むとともに、データを記憶媒体212に格納させるディスクサブシステム211、およびディスプレイ214を制御して、コンピュータシステム104により決定される熱希釈曲線や心血管パラメータ等の関連情報を表示させるディスプレイサブシステム213を含む。患者の気道内圧を測定するようになされた圧力センサ装置118は、ポート203を介してコンピュータシステム104に接続される。

10

【0033】

上で説明した装置は、熱希釈曲線よりMTT、DST、COを決定するとともに、GEDV、ITBVおよびETV等のパラメータを算出するようになされている。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】大域的拡張末期容量GEDV、肺血液量PBV、血管外熱容量ETV、気道容量Vaw、および気道内圧Pの従属関係を説明する概略図。

【図2】患者の脈管系および本発明に従う装置の好適な実施の形態の両者を示す概略図。

20

【図3】横座標はリニア表現、縦座標は対数表現の熱希釈曲線の概略例を示す時間関数としての血液温度差を示す図。

【図4】図2に示す装置の一部である、本発明に従うコンピュータシステムの実施の形態の全体的なハードウェア構造を説明するブロック図。

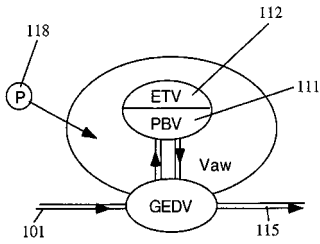
【符号の説明】

【0035】

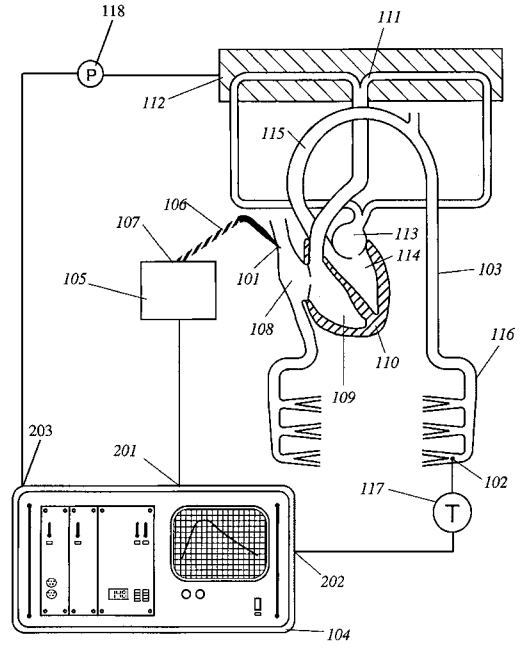
- 101 第1の部位
- 102 第2の部位
- 103 患者の脈管系
- 104 コンピュータシステム
- 105 投薬装置
- 106 カテーテル
- 107 注入手段
- 110 患者の心臓
- 207 システムメモリ（ROM）
- 208 データ+インストラクションメモリ（RAM）
- 209 入力装置コントローラ
- 213 ディスプレイサブシステム

30

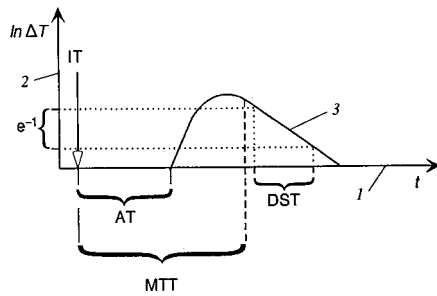
【図1】



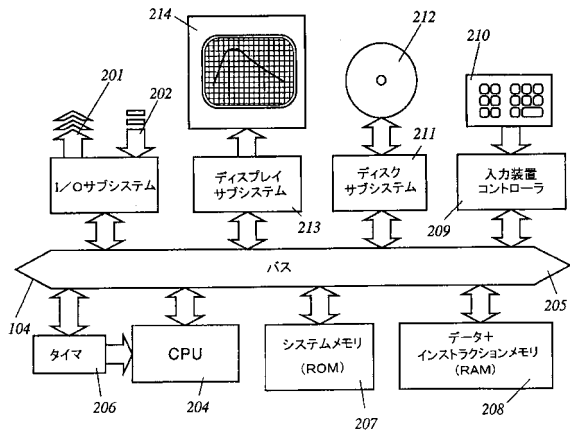
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

- (72)発明者 ラインハルト クノール
ドイツ国 8 1 5 4 3 ミュンヘン, コルンブストラーセ 3 2
(72)発明者 フレデリック ミシャル
フランス国 9 1 5 7 0 ビエブル, ルーデパリ 2 8

審査官 伊藤 幸仙

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第1 2 3 6 4 3 5 (E P , A 1)
特表平0 9 - 5 0 0 0 2 9 (J P , A)
特表2 0 0 3 - 5 1 2 1 2 0 (J P , A)
欧州特許第1 5 8 8 6 6 1 (E P , B 1)
米国特許出願公開第2 0 0 5 / 2 6 7 3 7 8 (U S , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 B 5 / 0 2 8

专利名称(译)	用于确定胸内血容量和其他心血管参数的装置，计算机系统和计算机程序		
公开(公告)号	JP4173149B2	公开(公告)日	2008-10-29
申请号	JP2005124066	申请日	2005-04-21
申请(专利权)人(译)	Puurujon Medekaru系统股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	Puurujon Medekaru系统股份公司		
[标]发明人	ウルリヒジェイプファイファー ラインハルトクノール フレデリックミシャル		
发明人	ウルリヒ ジェイ. プファイファー ラインハルト クノール フレデリック ミシャル		
IPC分类号	A61B5/028 A61B5/00 A61B5/02		
CPC分类号	A61B5/028		
FI分类号	A61B5/02.340.E A61B5/00.Z A61B5/02.815 A61B5/02.835 A61B5/02.850 A61B5/027 A61B5/028 A61B5/029		
F-TERM分类号	4C017/AA11 4C017/AB04 4C017/AC11 4C017/AC21 4C017/BC11 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117 /XD23 4C117/XD25 4C117/XF01 4C117/XG02 4C117/XG19		
优先权	2004101678 2004-04-22 EP		
其他公开文献	JP2005305173A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：进一步高度准确地确定胸内血容量。ŽSOLUTION：通过热稀释测量确定胸腔内血容量ITBV和其他心脏血管参数。该装置具有 (a) 温度影响装置107，用于通过在血管系统103的第一部分101附近引起初始局部温度变化来产生血流中的温度偏差，(b) 用于测量血管系统103的温度传感器117。血管系统103下游的第二部分102中的血液局部温度，和 (c) 计算机系统104，用于通过将测量的局部血液温度记录为时间函数来确定热稀释曲线。计算机系统104还根据热稀释曲线确定 (d) 患者的全球舒张末期容量GEDV和胸内热容量ITTV，并根据表达式“ITBV = f (GEDV , ITTV) 确定 (e) 胸内血容量ITBV。 , P)”。这里，在表达式中，P是肺内的气道压力，并且不仅确定GEDV而且还确定ITTV和ITBV作为P.Ž的函数。

$$f(GEDV, ITTV, P) = \frac{a}{(ITTV - GEDV) \cdot P} \cdot GEDV + b$$

$$c \cdot \frac{P}{(ITTV_{norm} - GEDV_{norm})} + d \cdot P_{norm}$$