

(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2020-500077  
(P2020-500077A)

(43) 公表日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/00 1 0 2 A	4 C 0 3 8
<b>A 6 1 B 5/107 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/107 5 0 0	4 C 1 1 7
	A 6 1 B 5/00 1 0 1 Q	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2019-527414 (P2019-527414)  
 (86) (22) 出願日 平成29年11月21日 (2017.11.21)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年7月11日 (2019.7.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/062820  
 (87) 国際公開番号 WO2018/094398  
 (87) 国際公開日 平成30年5月24日 (2018.5.24)  
 (31) 優先権主張番号 62/425,018  
 (32) 優先日 平成28年11月21日 (2016.11.21)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 519176120  
 エバンス, マーク  
 Evans, Mark  
 アメリカ合衆国, 89135 ネバダ州,  
 ラスベガス, カーラミアコート 1  
 0321  
 10321 Cara Mia Cour  
 t, Las Vegas, Nevad  
 a 89135 (US)

(74) 代理人 110001461  
 特許業務法人きさ特許商標事務所

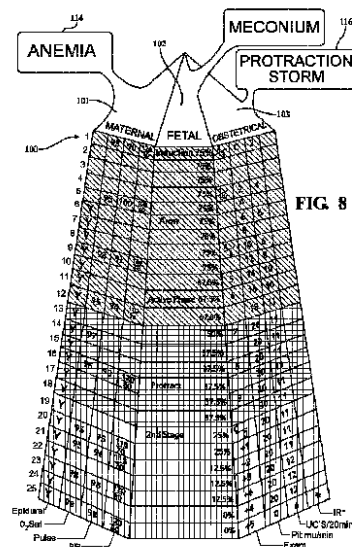
(72) 発明者 エバンス, マーク  
 アメリカ合衆国, 89135 ネバダ州,  
 ラスベガス, カーラミアコート 1  
 0321

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分娩中の胎児リスクのレベルをモニタし、評価するためのシステム、装置、および方法

(57) 【要約】

分娩中の胎児リスクのレベルを特定するための装置であって、患者における少なくとも胎児心拍数（「FHR」）および母体子宮活動を示す入力信号を受信するように動作する少なくとも1つのコンピュータを備え、コンピュータは、(i) 基線FHR細変動、FHR一過性頻脈、およびFHR一過性徐脈を判定するように、および(ii) 少なくとも(a) FHR、(b) 基線FHR細変動、(c) FHR一過性頻脈、(d) FHR一過性徐脈、および(e) 母体子宮活動の各々が、いつ、少なくとも前記パラメータ(a)~(e)についての複数の予め定義されたノンリアシュアリング特性の中から少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を示すかを判定するように動作する。コンピュータは、さらに、(iii) 分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させる1つ以上の(f) 母体リスク因子、(g) 産科リスク因子、および(h) 胎児リスク因子の患者における存在を示すユーザ入力を受信するように、および(iv) 各々がノンリアシュアリング特性のうちの少なくとも1つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示すパラメータ(a



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

分娩中の胎児リスクのレベルを特定するための装置であって、前記装置は、

患者における少なくとも胎児心拍数（FHR）および母体子宮活動を示す入力信号を受信するように動作する少なくとも1つのコンピュータを備え、前記少なくとも1つのコンピュータは、さらに、（i）前記FHRから、少なくとも基線FHR細変動、FHR一過性頻脈、およびFHR一過性徐脈を判定するように、および（ii）少なくとも（a）FHR、（b）基線FHR細変動、（c）FHR一過性頻脈、（d）FHR一過性徐脈、および（e）母体子宮活動の各々が、いつ、少なくともパラメータ（a）～（e）についての複数の予め定義されたノンリアシュアリング特性の中から少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を示すかを判定するように動作し、

10

前記少なくとも1つのコンピュータは、さらに、

（iii）分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させる前記パラメータ（a）～（d）とは別個の、（f）母体リスク因子、（g）産科リスク因子、および（h）胎児リスク因子の形の1つ以上のパラメータの前記患者における存在を示すユーザ入力を受信するように、および

（iv）各々が前記ノンリアシュアリング特性のうちの少なくとも1つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示す前記パラメータ（a）～（e）の総数、および存在する前記パラメータ（f）～（h）の総数のみを考慮に入れた前記胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の予め決定された時点において判定するように動作し、

20

少なくとも1つの出力は、前記少なくとも1つのコンピュータへ作動的に接続され、前記少なくとも1つの出力は、分娩中に経時的に前記パラメータ（a）～（h）のうちの1つ以上に関する情報を単一のグラフィカルユーザインターフェースに描く表示を備え、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示して分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするためのインディシアを含む

装置。

## 【請求項 2】

胎児へのリスクの最も高い判定レベルは、少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ（a）～（e）の数、および存在する前記パラメータ（f）～（h）の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項 1 に記載の装置。

30

## 【請求項 3】

前記少なくとも1つのコンピュータは、胎児へのリスクの示された現在のレベルに応答して取られるべき予め決定された行動を特定するようにさらに動作する、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 4】

前記母体リスク因子（f）は、心拍出量 / 胎盤の血管灌流減少；酸素運搬能減退；慢性または急性感染症；慢性衰弱疾患；吸収不全 / 体重増加不良；内分泌性疾患；母体高齢；薬物乱用、薬物嗜癖、および / または喫煙；BMI > 35；ならびに身長 5' 2" からなる群からの1つ以上である、請求項 1 に記載の装置。

40

## 【請求項 5】

前記産科リスク因子（g）は、IUGR / 巨大児；羊水過少；羊水過多；出血および剥離；既往帝王切開；胎盤および臍帯異常；破水（PPROM、SROM、AROM）；難産（分娩の遷延および停止障害）；ならびに胎位異常からなる群からの1つ以上である、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記胎児リスク因子（h）は、異常ドブラ / BPP；遺伝性障害；胎児不整脈；胎便通過；絨毛羊膜炎；分娩の第2段階；羊膜腔内灌注；胎児不耐性に起因するピトシンの中断；急性遷延頻脈（> 170 bpm）；予兆的なオーバーシュート；徐脈（< 100 bpm）；第2段階におけるEFMの欠如からなる群からの1つ以上である、請求項 1 に記載の

50

装置。

【請求項 7】

前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の各々についての前記少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性は、 ( a ) F H R について： ( i ) 1 6 0 b p m より多い胎児心拍数または ( i i ) 1 2 0 b p m より少ない胎児心拍数のいずれか、 ( b ) 基線 F H R 細変動について： ( i ) 1 5 b p m より多い変動または ( i i ) 5 b p m より少ない変動のいずれか、 ( c ) F H R 一過性頻脈について： ( i ) 1 0 分のうちに 2 回未満の少なくとも 1 5 秒間、 1 5 b p m の一過性頻脈の発生、 ( i i ) 肩の非存在、または ( i i i ) オーバーシュートの存在のいずれか； ( d ) F H R 一過性徐脈について： ( i ) 遅発一過性徐脈、 ( i i ) 基線 F H R へゆっくり戻る変動一過性徐脈、 ( i i i ) オーバーシュートの存在、または ( i v ) 遷延 F H R 一過性徐脈のいずれか；および ( e ) 母体子宮活動について： ( i ) 3 つの連続した 1 0 分ウィンドウにおいて 5 回を超えて反復する子宮収縮、 ( i i ) 2 5 m m H g より大きい子宮内圧、 ( i i i ) 9 0 秒より長い収縮持続時間、 ( i v ) 基線へ戻る前の収縮のカップリングもしくはトリップリング、または ( v ) 5 0 % より大きい収縮デューティーサイクル、から選択される、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 8】

胎児へのリスクの最も高い判定レベルは、少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数、および合わせて 7 または 8 個となる前記パラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 9】

胎児へのリスクの最も低い判定レベルは、少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数、および合わせて 4 個以下となる前記パラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

胎児へのリスクの前記最も低いおよび最も高い判定レベルの間のリスクの判定レベルは、少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数、および合わせて 5 または 6 個となる前記パラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項 9 に記載の装置。

30

【請求項 11】

分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングする前記インディシアは、1 つ以上の色を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングする前記インディシアは、リスクの前記判定レベルがリスクの前記最も低い判定レベルであるときに第 1 の色、リスクの前記判定レベルがリスクの前記最も低いおよび最も高い判定レベルの間にあるときに第 2 の色、ならびにリスクの前記判定レベルがリスクの前記最も高い判定レベルであるときに第 3 の色を備える、請求項 11 に記載の装置。

40

【請求項 13】

前記グラフィカルユーザインターフェースは、患者における少なくとも F H R および母体子宮活動を示す入力信号が前記少なくとも 1 つのコンピュータによってその間に受信される全時期にわたって前記パラメータ ( a ) ~ ( h ) のうちの 1 つ以上に関する情報を表示し、前記情報は、前記入力信号がその間に受信される前記時期が増加するにつれて、次々に、連続して持続的に表示される離散的な時間区分について表示され、前記グラフィカルユーザインターフェースは、さらに、前記離散的な時間区分の各々について前記第 1、第 2、または第 3 の色のうちの 1 つを持続的に描く、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

分娩中の胎児リスクのレベルを特定するための装置であって、前記方法は、患者における胎児心拍数 ( 「 F H R 」 ) および母体子宮活動をモニタするステップと、

50

前記 F H R から、少なくとも：基線 F H R 細変動、F H R 一過性頻脈、および F H R 一過性徐脈、ならびに、少なくとも ( a ) F H R、( b ) 基線 F H R 細変動、( c ) F H R 一過性頻脈、( d ) F H R 一過性徐脈、および ( e ) 母体子宮活動の各々が、いつ、少なくともパラメータ ( a ) ~ ( e ) についての複数の予め定義されたノンリアシユアリング特性の中から少なくとも 1 つのノンリアシユアリング特性を示すかを判定するステップと

、  
分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させる前記パラメータ ( a ) ~ ( d ) とは別個の、( f ) 母体リスク因子、( g ) 産科リスク因子、および ( h ) 胎児リスク因子の形の 1 つ以上のパラメータの前記患者における存在を判定するステップと、

各々が前記ノンリアシユアリング特性のうちの少なくとも 1 つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示す前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の総数、および存在する前記パラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数のみを考慮に入れた、胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の前記所定の時点において判定するステップと、

分娩中に経時的に前記パラメータ ( a ) ~ ( h ) のうちの 1 つ以上に関する情報を単一のグラフィカルユーザインターフェースに描き、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において前記判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示して分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするためのインディシヤを含む、少なくとも 1 つの表示を提供するステップと

を含む、方法。

#### 【請求項 15】

胎児へのリスクの最も高い判定レベルは、少なくとも 1 つのノンリアシユアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数、および存在する前記パラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項 14 に記載の方法。

#### 【請求項 16】

前記少なくとも 1 つのコンピュータは、胎児へのリスクの示された現在のレベルにตอบสนองして取られるべき予め決定された行動を特定するようにさらに動作する、請求項 14 に記載の方法。

#### 【請求項 17】

前記母体リスク因子 ( f ) は、心拍出量 / 胎盤の血管灌流減少；酸素運搬能減退；慢性または急性感染症；慢性衰弱疾患；吸収不全 / 体重増加不良；内分泌性疾患；母体高齢；薬物乱用、薬物嗜癖、および / または喫煙；B M I > 35；ならびに身長 5' 2" からなる群からの 1 つ以上である、請求項 14 に記載の方法。

#### 【請求項 18】

前記産科リスク因子 ( g ) は、I U G R / 巨大児；羊水過少；羊水過多；出血および剥離；既往帝王切開；胎盤および臍帯異常；破水 ( P P R O M、S R O M、A R O M )；難産 ( 分娩の遷延および停止障害 )；ならびに胎位異常からなる群からの 1 つ以上である、請求項 14 に記載の方法。

#### 【請求項 19】

前記胎児リスク因子 ( h ) は、異常ドブラ / B P P；遺伝性障害；胎児不整脈；胎便通過；絨毛羊膜炎；分娩の第 2 段階；羊膜腔内灌注；胎児不耐性に起因するピトシンの中断；急性遷延頻脈 ( > 170 b p m )；予兆的なオーバーシュート；徐脈 ( < 100 b p m )；第 2 段階における E F M の欠如からなる群からの 1 つ以上である、請求項 14 に記載の方法。

#### 【請求項 20】

前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の各々についての前記少なくとも 1 つのノンリアシユアリング特性は、( a ) F H R について：( i ) 160 b p m より多い胎児心拍数または ( i i ) 120 b p m より少ない胎児心拍数のいずれか、( b ) 基線 F H R 細変動について：( i ) 15 b p m より多い変動または ( i i ) 5 b p m より少ない変動のいずれか、( c ) F H R 一過性頻脈について：( i ) 10 分のうちに 2 回未満の少なくとも 15 秒間、15 b p m の一過性頻脈の発生、( i i ) 肩の非存在、または ( i i i ) オーバーシュー

10

20

30

40

50

トの存在のいずれか；(d) FHR一過性徐脈について：(i) 遅発一過性徐脈、(ii) 基線FHRへゆっくり戻る変動一過性徐脈、(iii) オーバースhootの存在、または(iv) 遷延FHR一過性徐脈のいずれか；および(e) 母体子宮活動について：(i) 3つの連続した10分ウィンドウにおいて5回を超えて反復する子宮収縮、(ii) 25mmHgより大きい子宮内圧、(iii) 90秒より長い収縮持続時間、(iv) 基線へ戻る前の収縮のカップリングもしくはトリップリング、または(v) 50%より大きい収縮デューティーサイクルから選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項21】

前記胎児へのリスクの最も高い判定レベルは、少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ(a)～(e)の数、および合わせて7または8個となる前記パラメータ(f)～(h)の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項14に記載の方法。

10

【請求項22】

前記胎児へのリスクの最も低い判定レベルは、少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ(a)～(e)の数、および合わせて4個以下となる前記パラメータ(f)～(h)の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記胎児へのリスクの前記最も低いおよび最も高い判定レベルの間のリスクの判定レベルは、少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す前記パラメータ(a)～(e)の数、および合わせて5または6個となる前記パラメータ(f)～(h)の総数の任意の組み合わせに対応する、請求項22に記載の方法。

20

【請求項24】

分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングする前記インディシアは、1つ以上の色を備える、請求項14に記載の方法。

【請求項25】

分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングする前記インディシアは、リスクの前記判定レベルがリスクの前記最も低い判定レベルであるときに第1の色、リスクの前記判定レベルがリスクの前記最も低いおよび最も高い判定レベルの間にあるときに第2の色、およびリスクの前記判定レベルがリスクの前記最も高い判定レベルであるときに第3の色を備える、請求項24に記載の方法。

30

【請求項26】

前記グラフィカルユーザインターフェースは、患者における少なくともFHRおよび母体子宮活動を示す入力信号が前記少なくとも1つのコンピュータによってその間に受信される全時期にわたって前記パラメータ(a)～(h)のうち1つ以上に関する情報を表示し、前記情報は、前記入力信号がその間に受信される前記時期が増加するにつれて、徐々に、連続して持続的に表示される離散的な時間区分について表示され、前記グラフィカルユーザインターフェースは、さらに、前記離散的な時間区分の各々について前記第1、第2、または第3の色のうちの1つを持続的に描く、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

分娩中の胎児へのリスクの現在のレベルを判定するため、および単一のグラフィカルユーザインターフェース上に前記分娩中の胎児リスクのレベルに関する情報を表示してその特定を容易にするための方法であって、前記方法は、

40

分娩中の複数の予め決定された時期の各々の終了の際に、終了した許りの時期について判定された胎児へのリスクの現在のレベルに対応する少なくともインディシアを終了した許りの時期について前記単一のグラフィカルユーザインターフェース上に表示するステップを含み、

前記胎児へのリスクの現在のレベルは、患者における母体子宮活動、前記パラメータ(a)～(d)とは別個の、(a)胎児心拍数(「FHR」)、(b)基線FHR細変動、(c)FHR一過性頻脈、(d)FHR一過性徐脈、(e)母体子宮活動、(f)母体リ

50

スク因子、(g)産科リスク因子、および(h)胎児リスク因子から判定され、

前記胎児へのリスクの現在のレベルは、複数の予め定義されたノンリアシュアリング特性の中から少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示すパラメータ(a)~(e)の数、および存在するパラメータ(f)~(h)の数に直接に対応する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その開示が参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、2016年11月21日出願の米国特許仮出願第62/425,018号に関連し、その優先権の利益を主張する。

10

【0002】

技術分野

本発明は、電子的胎児モニタリング、ならびにいくつかの胎児、産科、および母体パラメータをいずれも考慮に入れて、それらのパラメータを分娩中の胎児へのリスクのレベルに対応する指標へ変換することによって、分娩中の胎児リスクの現在のレベルを特定するための方法および装置に関する。

【背景技術】

【0003】

胎児の状態が、身体的活動に制約がある(compromised)ときには、分娩および、酸素化障害をしばしば含む、その後遺障害が許容され続けるならば、母体心拍出量、母体血液の酸素化、または母体子宮の血液流のいずれかの減少が、胎児をその後の胎児低酸素症および窒息(代謝性アシドーシス)の発生の著しいリスクにさらすであろうことがよく知られている。米国では、1年に700名の乳児の死亡が子宮内低酸素症および出生時窒息の結果であると推定される。分娩中に発生する胎児の神経損傷が脳虚血を引き起すのに十分に重篤な進行性低酸素症および酸血症から生じることにも広く受け入れられている。

20

【0004】

電子胎児モニタリング(EFM:electronic fetal monitoring)は、胎児が、現在、既に身体的活動に制約があるか、またはそれが差し迫っていると思われる状況においてタイムリーな介入(例えば、帝王切開手術による速やかな出産)を容認する試みとして1950年代後期に導入された。EFMは、広範囲にわたって採用され、現在、米国では大多数の出生に用いられている。

30

【0005】

EFMの前提は、代謝性酸血症と関連する窒息の認識である。胎児心拍数(FHR:fetal heart rate)パターンへの応答は、望むらくは、胎児が損傷を被る前の、窒息した胎児の特定および「救助(rescue)」に基づく。従来から、FHMデータのパラメータのいずれかが「リアシュアランス(reassurance)」を実証するときには、分娩が許容され続け、介入は、これらのパラメータのすべてが異常で、著しい窒息(代謝性アシドーシス)を示すか、または緊急事態(例えば、胎児徐脈)が生じる状況のために留保される。胎児の「救助」に基づく、このアプローチは、即時または長期のいずれのアウトカムの改善ももたらさなかった。分娩時死産、新生児死亡率、および新生児発作の低減に対する明らかに有益な効果にも係わらず、EFMは、新生児脳症および脳性小児麻痺(NEACP:neonatal encephalopathy and cerebral palsy)ならびに長期にわたる身体障害率(long-term handicap rate)において期待される低減を生み出すことができなかった。観察者内および観察者間誤差率がいずれも高く、FEMは、不必要な介入につながる偽陽性率は高いが、真の低酸素または障害胎児を特定するための識別能力のない、不正確、主観的、かつ不十分な胎児健常性の予測尺度であるとしてさらに批判された。いく

40

50

つかの公開分類および管理ガイドラインが様々なソースから出版されたが、神経学的アウトカム of 明らかな改善も出産時過失 (obstetrical negligence) の申し立ての減少もなかった。同時に、分娩の長期化に対する、および異常な FHR パターンに対する耐性を高めることによって帝王切開率を部分的に減少させる世界的な取り組みがある。これらの取り組みの安全性が疑問視されてきた。

【0006】

EFM のほぼ偏在的な使用は、脳性小児麻痺および緊急手術分娩 (EOD: emergency operative delivery) の両方の比率を低下させることができなかった。そのパフォーマンスメトリクスは、両方について低い感度、特異度および的中率を有する。多くの EOD があり、圧倒的多数が正常アウトカムを有する。EOD は、しかしながら、すべてについて合併症、不安および心配を増加させて、分娩室のルーチンに著しい混乱を生じさせる。

10

【0007】

従って、分娩が介入なしに許容され続ける場合に、胎児低酸素症およびアシドーシスのような有害アウトカムのその後の発生のリスクのレベルを客観的に特定するためにこれらのパラメータの定量化を提供する、分娩進行および FHR トレースのより標準化された解釈の必要性が引き続き存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書は、分娩中の胎児リスクの現在のレベルを特定するためのシステム、方法および装置を開示する。一形態において、本発明は、分娩中の胎児リスクのレベルを特定するための装置を含み、装置は、

20

患者における少なくとも FHR および母体子宮活動を示す入力信号を受信するように動作する少なくとも 1 つのコンピュータを備え、少なくとも 1 つのコンピュータは、さらに、(i) FHR から、少なくとも基線 FHR 細変動、FHR 一過性頻脈、および FHR 一過性徐脈を判定するように、および (ii) 少なくとも (a) FHR、(b) 基線 FHR 細変動、(c) FHR 一過性頻脈、(d) FHR 一過性徐脈、および (e) 母体子宮活動の各々が、いつ、少なくともパラメータ (a) ~ (e) についての複数の予め定義されたノンリアシュアリング (non-reassuring) 特性の中から少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を示すかを判定するように動作する。

30

【0009】

少なくとも 1 つのコンピュータは、さらに、(iii) 分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させるパラメータ (a) ~ (d) とは別個の、1 つ以上の (f) 母体リスク因子、(g) 産科リスク因子、および (h) 胎児リスク因子の患者における存在を示すユーザ入力を受信するように、および (iv) 各々がノンリアシュアリング特性のうちの少なくとも 1 つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示すパラメータ (a) ~ (e) の総数、および存在するパラメータ (f) ~ (h) の総数のみを考慮に入れた胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の所定の時点において判定するように動作する。

40

【0010】

少なくとも 1 つの出力は、少なくとも 1 つのコンピュータへ作動的に接続され、少なくとも 1 つの出力は、分娩中に経時的にパラメータ (a) ~ (h) のうちの 1 つ以上を単一のグラフィカルユーザインターフェースに連続的に描く表示を備え、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示して分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするためのインディシアを含む。

【0011】

本発明の方法は、以下を含む：

患者における胎児心拍数 (「FHR」) および母体子宮活動をモニタするステップ、  
FHR から、少なくとも：基線 FHR 細変動、FHR 一過性頻脈、および FHR 一過性

50

徐脈、ならびに、少なくとも ( a ) F H R、( b ) 基線 F H R 細変動、( c ) F H R 一過性頻脈、( d ) F H R 一過性徐脈、および ( e ) 母体子宮活動の各々が、いつ、少なくともパラメータ ( a ) ~ ( e ) についての複数の予め定義されたノンリアシュアリング特性の中から少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を示すかを判定するステップ、

分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させるパラメータ ( a ) ~ ( d ) とは別個の、( f ) 母体リスク因子、( g ) 産科リスク因子、および ( h ) 胎児リスク因子の形の 1 つ以上のパラメータの患者における存在を判定するステップ、

各々がノンリアシュアリング特性のうちの少なくとも 1 つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示すパラメータ ( a ) ~ ( e ) の総数、および存在するパラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数のみを考慮に入れた胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の所定の時点において判定するステップ、および

分娩中に経時的にパラメータ ( a ) ~ ( h ) のうちの 1 つ以上に関する情報を単一のグラフィカルユーザインターフェースに描き、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示して分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするためのインディシアを含む、少なくとも 1 つの表示を提供するステップ。

#### 【 0 0 1 2 】

別の特徴によれば、本発明は、分娩中の胎児へのリスクの現在のレベルを判定するため、および単一のグラフィカルユーザインターフェース上に分娩中の胎児レベルに関する情報を表示してその特定を容易にするための方法を含み、方法は、

分娩中の複数の予め決定された時期の各々の終了の際に、終了した許りの時期について判定された胎児へのリスクの現在のレベルに対応する少なくともインディシアを終了した許りの時期について単一のグラフィカルユーザインターフェース上に表示するステップを含み、

胎児へのリスクの現在のレベルは、患者における母体子宮活動、パラメータ ( a ) ~ ( d ) とは別個の、( a ) 胎児心拍数 ( 「 F H R 」 )、( b ) 基線 F H R 細変動、( c ) F H R 一過性頻脈、( d ) F H R 一過性徐脈、( e ) 母体子宮活動、( f ) 母体リスク因子、( g ) 産科リスク因子、および ( h ) 胎児リスク因子から判定され、

胎児へのリスクの現在のレベルは、複数の予め定義されたノンリアシュアリング特性の中から少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示すパラメータ ( a ) ~ ( e ) の数、および存在するパラメータ ( f ) ~ ( h ) の数に直接に対応する。

#### 【 0 0 1 3 】

本発明は、以下の記載および添付図面から理解されるであろう。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 1 4 】

【 図 1 】 本発明の方法を実装するための装置のための例示的な構成の図式描写である。

【 図 2 】 本発明の方法を実装するための装置のための第 2 の例示的な構成の図式描写である。

【 図 3 】 遠隔モニタリングおよび / またはフィードバックを提供する本発明の方法を実装するための装置の実施形態の図式描写である。

【 図 4 】 代表的な対照患者についての胎児予備能指数のグラフ描写である。

【 図 5 】 代表的な症例についての胎児予備能指数のグラフ描写である。

【 図 6 】 分娩の早い段階における表示を描く、表示のグラフィカルユーザインターフェースの描写である。

【 図 7 】 分娩のより後の段階における表示を描く、表示のグラフィカルユーザインターフェースの描写である。

【 図 8 】 分娩のさらに後の段階における表示を描く、表示のグラフィカルユーザインターフェースの描写である。

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 1 5 】

必要に応じて、本発明の詳細な実施形態が本明細書に開示される。しかしながら、理解されるべきは、開示される実施形態が様々な代わりの形態で具現されてよい本発明の例示に過ぎないことである。添付図面は、必ずしも縮尺通りではなく、個々の構成要素の詳細を示すためにいくつかの特徴が誇張または最小化されることがある。それゆえに、本明細書に開示される具体的な構造および機能の詳細は、限定としてではなく、本発明を様々な採用するように当業者に教示するための代表的な根拠としてのみ解釈されるべきである。

#### 【0016】

次に、図面を参照すると、分娩中の胎児リスクを客観的に判定し、特定するための方法および装置が開示される。方法は、最も一般には、各パラメータが少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を独立して示す/患者に存在するかどうかを判定するために、EFM（例えば、FHR、基線FHR細変動、FHR一過性頻脈、FHR一過性徐脈）および母体子宮活動（すなわち、収縮）と関連付けられた複数の可変的な動的パラメータをモニタするステップ、ならびに（EFMデータとは別個の）いくつかの母体、産科および胎児リスク因子を考慮に入れるステップと、少なくとも1つのノンリアシュアリング特性を同時に、独立して示す/存在するこれらのパラメータの数に対応する胎児へのリスクの現在のレベルの指標を導出するステップとを含む。集合的に、考慮に入れられるパラメータは、「胎児予備能指数」（「FRI: Fetal Reserve Index」）と呼ばれ、例示的な実施形態によれば、以下を含む：

1. 胎児心拍数
2. 基線細変動
3. 一過性頻脈
4. 一過性徐脈
5. 子宮活動
6. 母体リスク因子
7. 産科リスク因子
8. 胎児リスク因子（EFMとは別個）

#### 【0017】

例示的な実施形態によれば、「胎児心拍数」は、「基礎心拍数」（すなわち、胎児モニタリングの初めにおける正常、安定な心拍数）および「基線心拍数」（すなわち、分娩前の間の任意の時に、20分にわたって平均された心拍数）の各々を含み、基線心拍数についてのノンリアシュアリング特性は、少なくとも10分間160bpmより多い心拍数、基礎心拍数を15bpmより大きく超える上昇、少なくとも10分間110bpmより少ない心拍数、または基礎心拍数を15bpmより大きく下回る低下のいずれかである。

#### 【0018】

同様に例示的な実施形態によれば、パラメータ(2)~(4)は、ノンリアシュアランス(non-reassurance)のいずれか1つ以上の既知の特性（すなわち、胎児環境が潜在的に異常であるというEFMデータからの兆候）、例えば、非限定の例として、以下に示されるものの独立した提示について、各々がモニタされる、すなわち、

- ・ 基線細変動 < 5 bpm
- ・ FHR ノンリアクティブ・パターン（一過性頻脈 15 bpm、15秒間 が 10分 のうちに < 2回 の一過性頻脈）もしくは肩(shoulder)の非存在；または
- ・ オーバースhootの存在
- ・ FHR 遅発一過性徐脈；または
- ・ 基線 FHR へ ゆっくり 戻る 変動一過性徐脈；また
- ・ オーバースhootの存在、または
- ・ 遷延 FHR 一過性徐脈

#### 【0019】

同様に例示的な実施形態によれば、パラメータ(5)（子宮活動の特徴）は、ノンリアシュアランスのいずれか1つ以上の既知の特性、例えば、非限定の例として、以下の表1に示されるものの独立した提示についてモニタされる。

## 【0020】

(表1)

	正常 (20分)	異常	
頻度	< = 収縮 8 回	> 8 UC (急速収縮)	
持続時間	< 90 秒	> 90 秒	
トーン増加	子宮収縮抑制あり	カップリング / 遷延 > 120 秒	
	IUPCあり	> 20 mmHg	
間隔 A	間隔 - ピーク間	< 2 分	10
間隔 B	間隔 - UCの消失から次のUCの発現まで	< 1 分	
休止時間	> 50 %	< 50 %	

## 【0021】

例示的な実施形態によれば、「母体リスク因子」のパラメータは、以下を備える：

- 1) 心拍出量 / 胎盤の血管灌流減少
  - a. 妊娠中の心拍出量減少のリスクを伴う心臓病
  - b. 高血圧 (慢性および妊娠誘発)
  - c. SLE (全身性エリテマトーデス: systemic lupus erythematosus) など
- 2) 酸素運搬能 20
  - a. 肺障害 (例えば、喘息)
  - b. 貧血および異常ヘモグロビン症
- 3) 感染症 (慢性および急性)
- 4) 慢性衰弱疾患
- 5) 吸収不全 / 体重増加不良
- 6) 内分泌 - 糖尿病および甲状腺疾患
- 7) 母体高齢
- 8) 薬物乱用、嗜癖、および喫煙
- 9) 肥満 - BMI (肥満度指数: body mass index) > 35
- 10) 低身長 (5'2") 30
- 11) 硬膜外麻酔

## 【0022】

例示的な実施形態によれば、「産科リスク因子」のパラメータは、以下を備える：

- 1) IUGR (子宮内胎児発育遅延: intrauterine growth restriction) / 巨大児
- 2) 羊水過少
- 3) 羊水過多
- 4) 出血および剥離
- 5) 既往帝王切開
- 6) 胎盤および臍帯異常 40
- 7) 破水 (PPROM - 早産期前期破水 (preterm premature rupture of membranes)、SRROM - 自然破水 (spontaneous rupture of membranes)、AROM - 人工破膜 (artificial rupture of membranes))
- 8) 難産 (分娩の遷延および停止障害)
- 9) 胎位異常

## 【0023】

例示的な実施形態によれば、「胎児リスク因子」のパラメータは、以下を備える：

- 1) 異常ドプラ / BPP (生物物理学的プロファイル: biophysical profile) 50

- 2) 遺伝性障害
- 3) 胎児不整脈
- 4) 胎便通過
- 5) 絨毛羊膜炎
- 6) 分娩の第2段階 - いきみ
- 7) 羊膜腔内灌注
- 8) 胎児不耐性に起因するピトシンの中断
- 9) 変換パターン (急性遷延頻脈 ( $> 170 \text{ bpm}$ ))
- 10) 予兆的なオーバーシュート
- 11) 徐脈 ( $< 100 \text{ bpm}$ )
- 12) 分娩における重要データの欠落 (例えば、第2段階におけるEFMの欠如)

10

## 【0024】

一例示的な実施形態において、本発明は、患者における少なくともFHRおよび母体子宮活動を示す入力信号を受信するように動作する少なくとも1つのコンピュータを備える装置を含む。少なくとも1つのコンピュータは、さらに、(i) FHRから、少なくとも基線FHR細変動、FHR一過性頻脈、およびFHR一過性徐脈を判定するように、ならびに(ii) 少なくとも(a) FHR、(b) 基線FHR細変動、(c) FHR一過性頻脈、(d) FHR一過性徐脈、および(e) 母体子宮活動の各々が、いつ、少なくともパラメータ(a) ~ (e) についての複数の予め定義されたノンリアシユアリング特性の中から少なくとも1つのノンリアシユアリング特性を示すかを判定するように動作する。少なくとも1つのコンピュータは、さらに、(iii) 分娩中の胎児リスクのレベルを上昇させるパラメータ(a) ~ (d) とは別個の1つ以上の(f) 母体リスク因子、(g) 産科リスク因子、および(h) 胎児リスク因子の患者における存在を示すユーザ入力を受信するように、ならびに(iv) 各々がノンリアシユアリング特性のうち少なくとも1つを分娩中の所定の時点において同時に、独立して示すパラメータ(a) ~ (e) の総数、および存在するパラメータ(f) ~ (h) の総数のみを考慮に入れた胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の所定の時点において判定するように動作する。

20

## 【0025】

少なくとも1つの出力は、少なくとも1つのコンピュータへ作動的に接続され、少なくとも1つの出力は、分娩中に経時的にパラメータ(a) ~ (h) のうちの1つ以上を単一のグラフィカルユーザインターフェースに連続的に描く表示を備え、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示すためのインディシアを含む。グラフィカルユーザインターフェースは、分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするインディシアを含む。

30

## 【0026】

好ましくは、母体子宮活動のパラメータ(e) は、胎児応答とは独立した少なくとも1つのノンリアシユアリング特性の提示についてモニタされる。

## 【0027】

本明細書に記載される本発明の実施形態に例示されるように、一方における、存在する/少なくとも1つのノンリアシユアリング特性を同時に、独立して示すパラメータ(a) ~ (h) の数と、他方における、胎児へのリスクの現在のレベルの指標との間の対応は、必ずではないが、好ましくは1対1の対応である。従って、例として、本方法による胎児へのリスクの最も高いレベルは、その最も不可欠な点(すなわち、パラメータ(a) ~ (h) のモニタリング)において、パラメータ(a) ~ (h) の各々について少なくとも1つのノンリアシユアリング特性の同時の、独立した提示/そのパラメータの患者における存在に対応し、一方で、胎児へのリスクの最も低いレベルは、これらのパラメータのいずれかについて示される任意のノンリアシユアリング特性の非存在/そのパラメータの患者における存在に対応する。

40

## 【0028】

本明細書において考察される(およびFRIパラメータ1~5に対応する)パラメータ

50

( a ) ~ ( e ) は、モニタリングの経過中にいずれの方向にも（例えば、正常またはリアシユアリング ( r e a s s u r i n g ) から、異常またはノンリアシユアリングへ、そして再び戻る）変化を受けやすい動的パラメータであることが認識されるであろう。他方、本明細書において考察される ( F R I パラメータ 6 ~ 8 に対応する ) パラメータ ( f ) ~ ( h ) は、本質的に、一方向的であり、つまり、（分娩の経過中かまたはその前かどうかに係わらず）一旦（そしてもし）発生すると、これらのパラメータは、出産まで F R I スコアに悪影響を与える。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明によれば、少なくとも前述の動的パラメータ ( a ) ~ ( e ) は、ノンリアシユアランスのいずれか 1 つ以上の既知の特性（すなわち、胎児環境が潜在的に異常であるという E F M および子宮収縮データからの兆候）、例えば、非限定の例として、先に特定されたものの独立した提示について各々がモニタされる。

10

#### 【 0 0 3 0 】

本発明は、（本明細書において特定されるような）1 つ以上のノンリアシユアリング特性の実証のために、少なくとも指定されたパラメータ ( a ) ~ ( e ) を（従来的手段によることを含めて）モニタするステップと、一方向的なパラメータ ( f ) ~ ( h ) のうちのいずれか 1 つ以上の存在または発生をさらに考慮に入れるステップと、前述のことを考察して、同時に、独立してノンリアシユアリングであるこれらのパラメータの数に対応する、胎児へのリスクの現在のレベルを示すステップとを含む。この目的に向けて、本発明は、例示的な実施形態によれば、直接的かつ客観的なシステムおよび出力（例えば、グラフィカルユーザインターフェース）をさらに含み、それによって、いつ既知の技術による介入が必要になるかもしれないか、または代わりに、いつ継続的な観察を容認できるかの指標を提供するためにモニタリングが進むにつれて、例えば、臨床医のために、胎児へのリスクの現在のレベルが示される。

20

#### 【 0 0 3 1 】

本発明は、リスクの特定された様々なレベルに対して必要とされる行動の 1 つまたは複数のタイプの指標をさらに考慮する。これらの行動のタイプは、本来、従来のであり、以下に例示されるように、それらのパフォーマンスが当業者には知られており、十分に彼らの能力の範囲内にある。さらに、本明細書において指定される行動のタイプは、例示であるに過ぎないことが認識されるであろう。考慮されるのは、採用される本発明が、リスクの所定のレベルに対して必要とされる行動の 1 つまたは複数のタイプの指標を提供する範囲内において、かかる行動が患者（母親および胎児）の利益と整合するという必要条件のみを前提として、それらの行動が本明細書において指定される行動と異なってもよいということである。

30

#### 【 0 0 3 2 】

以下にさらに記載されるように、本発明の F R I スコアは、母体の健常性、胎盤および大脳灌流、ならびに安全な経膈分娩の確率に対して予想されるそれらの影響に従って、様々な母体、産科、および胎児リスク（「 M O F R : m a t e r n a l , o b s t e t r i c a l , a n d f e t a l r i s k 」）因子 - すなわち、一方向的なパラメータを重み付けする。より具体的に例示的な実施形態によれば、8 つの F R I パラメータ ( a ) ~ ( h ) の各々には、そのカテゴリが正常（すなわち、リアシユアリング）と見做されれば「 1 」、異常（すなわち、ノンリアシユアリング）と見做されれば「 0 」が割り当てられる。この実施形態による F R I スコアは、パーセンテージを与えるために点数を 8 で除して 1 0 0 を乗じて算出される。正常な合計 8 つのパラメータ ( ( a ) ~ ( h ) ) は、1 0 0 ( 8 / 8 ) の F R I スコアをもたらすであろう。F R I パラメータのいずれかについての異常またはノンリアシユアリング特性の存在の関数としての点の喪失は、8 7 . 5 ( 7 / 8 )、7 5 . 0 ( 6 / 8 )、6 2 . 5 ( 5 / 8 )、5 0 . 0 ( 4 / 8 )、3 7 . 5 ( 3 / 8 )、2 5 . 0 ( 2 / 8 )、1 2 . 5 ( 1 / 8 )、および 0 ( 0 / 8 ) の F R I スコアをもたらすであろう。

40

#### 【 0 0 3 3 】

50

上述のように、M O F R 変数は、一方向的なパラメータである。すなわち、それらが一旦発生すると、各カテゴリについての点の減少は、胎児が産まれるまで存続する。E F M および子宮の過活動 ( E X U A : e x c e s s i v e u t e r i n e a c t i v i t y ) 変数は、他方では、動的な並行臨床パラメータを構成し、それゆえに、F H R トレーサの特性が変化するにつれて変化する。分娩の経過中には、それゆえに、動的なモニタパラメータが変化するにつれて、および/または一方向的なパラメータが発生しうることにつれて、F R I スコアは、変化するかもしれず、ほとんどの事例では変化するであろうことが理解されるであろう。F R I スコアは、それゆえに、スコアが導出される分娩中の各所定の時点における胎児へのリスクのレベルの現在の指標を表す。

#### 【 0 0 3 4 】

胎児リスクの現在のレベルの特定は、各パラメータ ( a ) ~ ( h ) が存在するときには、他のパラメータから独立して、それらを考慮することによって行われる。従って、本発明の範囲内にある胎児リスクの現在のレベルを特定するためのスキームは、いくつかの従来の方法論のように、任意のパラメータ間の相互依存の結果ではなく、むしろ厳密に、患者に存在するおよび/または示されるそれらの特性が同時に、しかし独立してノンリアシユアリングであるパラメータの数の関数である。前述のことと整合して、本発明の方法は、いずれかのモニタパラメータの1つ以上の特性によって示されるノンリアシユアランスの度合いは、考慮に入れないという点においても際立っている。むしろ、パラメータ ( a ) ~ ( h ) について予め決定されたノンリアシユアリング特性 ( 単数または複数 ) によるノンリアシユアランスのいずれの提示も、各かかるパラメータがリスクの現在特定されたレベルに対して等しく寄与することになるように、パラメータが、好ましくは、等しく重み付けされる。

#### 【 0 0 3 5 】

例示的な実施形態によって同様に考慮されるのは、胎児へのリスクの現在のレベルが、先に考察されたような具体的な F R I スコア、および容易な解釈のためのグレードの両方によって特定されることである。例えば、限定なしに、例示的な実施形態の「グレード」は、交通信号と同種の、任意のカラーゾーンの形をとる。この開示の例では、胎児への現在のリスクの最も低いレベルは、「緑色ゾーン」として特定され、F R I スコア > 5 0 % を含む。胎児への現在のリスクの ( 最も低いレベルと比較して ) 増加したレベルは、「黄色ゾーン」として特定され、F R I スコア 5 0 % および > 2 5 % を含む。胎児への現在のリスクの最も高いレベルは、「赤色ゾーン」として特定され、F R I スコア 2 5 を含む。

#### 【 0 0 3 6 】

「緑色ゾーン」では、本発明の例示的なスキームの下で、行動は、何も要求/推奨されない。「黄色ゾーン」では、対照的に、正常経膈分娩における介入の潜在的な必要性について臨床医の注意が高められるべきことが推奨される。最後に、F R I スコアが「赤色ゾーン」にあれば、既知の技術、例えば、羊膜腔内灌注、子宮収縮と関連する薬剤 ( 例えば、ピトシン、プロスタグランジンなど ) の中断、または鉗子、吸引を用いた、帝王切開による、手術分娩の実行などによる即時の蘇生または介入が必要と見做される。

#### 【 0 0 3 7 】

もちろん、示される行動のタイプは、ガイドラインとしての役割を果たすに過ぎず、医師または他のプライマリケア提供者の独立した判断を必ずしも置き換えることは意図されないことが理解されるであろう。

#### 【 0 0 3 8 】

分娩における進行が介入を独立して正当化してよい、本明細書に明示的には列挙されない、本発明の範囲外の状況があってもよいことも理解されるであろう。かかる状況は、当業者に知られている。

#### 【 0 0 3 9 】

留意すべきは、他の特徴に係わらず、いくつかの臨床的母体、胎児、および産科事象がそれら自体で介入について十分な即時の指標を表すと見做された際に、1次評価としての

10

20

30

40

50

F R I の計算は、もちろん、放棄されるであろうということである。

これらは、例えば、センチネル事象（子宮破裂、臍帯脱出、母体出血など）、および > 10 分間持続した持続性 F H R 徐脈 - かかる例は、これらの症例では存在しなかったが - を含んだ。

#### 【 0 0 4 0 】

考慮されるのは、先に指定された方法論が、少なくとも F H R および母体子宮活動を示す、例えば、患者 4 0 に接続された 1 つ以上のセンサ 3 0 からの入力信号を受信するように動作する、少なくとも 1 つのコンピュータ 2 0 を備える装置 1 0 によって実装されてよいことである（図 1）。少なくとも 1 つのコンピュータ 1 0 は、F H R から、基線 F H R 細変動、F H R 一過性頻脈、および F H R 一過性徐脈の各々を判定するように、少なくとも ( a ) F H R、( b ) 基線 F H R 細変動、( c ) F H R 一過性頻脈、( d ) F H R 一過性徐脈、および ( e ) 母体子宮活動のうちのいずれか 1 つ以上が、いつ、少なくとも 1 つのノンリアシュアリング特性を示すかを判定するように（例として、コンピュータは、本明細書に示されるような、前述のパラメータについてのノンリアシュアランスの特性を用いてプログラムされてよく、それらの特性を入力信号と比較して、基線 F H R 細変動、F H R 一過性頻脈、および F H R 一過性徐脈データを判定するように動作する）、そして、同時に、独立してノンリアシュアリングであるパラメータ ( a ) ~ ( e ) の数に対応する胎児へのリスクのレベルを、例えば、先に記載されたスキームに従って判定するように動作する。これは、同時に、独立してノンリアシュアリングである前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数を、各々に対して任意に割り当てられた値（例えば、1 または 0）を用いて、加算する簡易なアルゴリズムの実装によって達成されてよい。

10

20

#### 【 0 0 4 1 】

判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示すために、少なくとも 1 つの出力 5 0 が少なくとも 1 つのコンピュータ 1 0 へ作動的に接続される。任意の既知の手段によって達成されてよい、これらの様々な要素 2 0、3 0 および 5 0 の作動的な接続が図 1 に太線で示される。少なくとも 1 つの出力 5 0 は、例えば、ビデオ表示および / またはプリンタ、警告光（例として、各々がリスクの異なるレベルに対応する複数のスコア固有の光など）、可聴アラームなどを備えてよい。同様に考慮されるのは、装置が、代わりにまたは加えて、F H R トレース、子宮活動トレースを含む他の情報、および / または、非限定的な例として、リスクの特定されたレベルに対して要求または推奨される予め決定された行動に係わる一人または複数の臨床医への指示を含む、胎児について現在示されているリスクのレベルに関するさらなる情報を提供するように、動作してよいことである。かかる他の情報が、例えば、少なくとも 1 つの出力 5 0 を通じて提供されてよい。

30

#### 【 0 0 4 2 】

少なくとも 1 つのコンピュータ 2 0 は、分娩中の胎児リスクのレベルを高める一方向的な、M O F R パラメータのうちの 1 つ以上の患者における存在、または分娩中の発生を示す（例えば、グラフィカルユーザインターフェースと組み合わせたキーボード、またはマウスのような、従来的手段を介した）ユーザ入力を受信するようにさらに動作する。代わりに、患者の提示に先行する一方向的な、M O F R パラメータに対応するデータが、例えば、患者の電子医療記録から、ローカルまたはグローバルコンピュータネットワークを介してインポートされてよい。この実施形態によれば、少なくとも 1 つのコンピュータは、例えば、前述の仕方（例えば、各々に対して任意に割り当てられた値（例えば、1 または 0）を用いて前記パラメータの数を加算する簡易なアルゴリズム）で、1 つ以上の一方向的なパラメータ ( f ) ~ ( h ) の数および同時に、独立してノンリアシュアリング / 異常である前記パラメータ ( a ) ~ ( e ) の数に対応する胎児へのリスクのレベルを判定するようにさらに動作する。

40

#### 【 0 0 4 3 】

考慮されるのは、装置 1 0 が、図 1 に図式的に示されるような、前述のパラメータを示すユーザ入力をモニタする / 受信することが可能な 1 つ以上のセンサ 3 0 を備える自己完結型ユニット、またはこれらのパラメータに対応する入力を他の分離したセンサ 3 0 '、

50

30' から受信する分離したユニット10' (図2)を備えてよいことである。前者(図1)であれば、上述のように、少なくとも1つの出力50は、例えば、従来のFHMおよび子宮収縮センサを用いて提供されるであろう、FHRおよび母体子宮収縮トレースを示す、表示および/またはプリントアウトのうち1つ以上を含む出力を提供することがさらに可能であってよい。後者(図2)であれば、本発明の方法論を実装するための装置は、(各々がそれら自体のトレースを提供する)FHMデバイスおよび子宮収縮センサに接続可能であり、それらからデータを受信することが可能な分離した装置であってよい。

#### 【0044】

本発明の装置の別の実施形態(図3)によれば、例えば、インターネットまたは他のコンピュータネットワーク(300に示される)を介して、遠隔的に胎児リスクのレベルの特定を提供できる。この実施形態によれば、考慮されるのは、例として、(インターフェース経由および/または電話、ビデオ会議装置などのような他の手段経由を含めて)分娩室にいる人々を出生について支援することを可能にするために、胎児へのリスクのレベルの特定、ならびに所望により、FHMおよび子宮収縮トレースおよび/またはモニタされた他のパラメータが、1人以上の遠くにいる人々に提示されるように、地理的に離れた位置200にいる1人以上の医師および/または看護師などの1人以上の人々に、患者がいるサイト100における装置110へ作動的に接続された表示/インターフェース210が提供されることである。例えば、分娩室に産科医が足りない地域病院にこのシステムを実装できるであろう。

#### 【0045】

例示的な実装では、本発明の方法を行うために動作可能な前述および他の装置がFHRおよび母体子宮活動をモニタするために(直接的に、あるいはモニタリング装置を介して)患者へ作動的に接続される。連続的または周期的に、所望のスケジュールに従って、基線FHR細変動、FHR一過性頻脈、FHR一過性徐脈が直接に患者からのFHRおよび母体子宮収縮入力から判定されて、いずれか1つ以上のパラメータが少なくとも1つのノンリアシユアリング特性を独立して示すかどうかを判定するために、5つのパラメータ(a)~(e)が、少なくとも1つのコンピュータに記憶された、本明細書において指定されるようなノンリアシユアランスの既知の特性に対して比較される。いずれか1つ以上のパラメータ(a)~(e)についていずれかのノンリアシユアリング特性が同時に存在すると少なくとも1つのコンピュータが判定したときには、その判定が、1つ以上の出力を通じて胎児へのリスクの対応するレベルの指標をもたらす。さらに、装置は、好ましくは、臨床医または他のユーザによって要求される/彼らに対して推奨される行動の指標を提供するであろう。

#### 【0046】

装置は、さらに、分娩ならびに出産の前および/またはそれらの間に、適用可能な一方向的なMORパラメータのうちいずれか1つ以上の存在をユーザが(再び、例えば、キーボードおよび/またはマウスを介して、タッチスクリーンモニタを介して、専用入力キーなどを介して)指定することを可能にする。このように指定された各MORパラメータは、上記の例示的なスキームによれば、少なくとも1つのコンピュータに記憶されて、ノンリアシユアリングである任意のさらなる動的パラメータ(a)~(e)の数をさらに計算に入れることによって判定されるリスクの現在のレベルに寄与するであろう。

#### 【0047】

実験結果 - 胎児の神経損傷の信頼性の高い識別情報としてのFRI

上記の方法論の有効性を評価するために、2000年と2013年との間に発生した出産に関して症例対照研究が行われた。研究は、神経学的身体障害を有することがその後示された乳児における50件の法医学的相談から導出されたサンプルを表す。各症例は、新生児の神経放射線学的検査および長期のフォローアップによって確認された。米国における多様な地理的および施設的环境から導出された症例は、小さい地域病院から大都會、大学付属、および集中治療室常駐産科プログラムに及ぶ。すべての研究対象患者は、単生児妊娠の満期(すなわち、>36週)で頭位にあると見做された。すべての患者は、分娩

10

20

30

40

50

の初めに正常で、リアクティブ(すなわち、リアシュアリング)なトレースを有した。選択的帝王切開、奇形胎児、および既知の異常をもつ胎児は、(レトロスペクティブにも)研究および対照群から除外された。すべての研究対象症例において、長期損傷(脳性小児麻痺、またはCP(cerebral palsy))の診断が周産期における神経放射線学的検査および最短で2年のフォローアップによって確認された。

#### 【0048】

対照群は、入院の際のFHRトレースも正常でリアクティブと見做された、満期に試験分娩を経験した連続的な症例からなった。

#### 【0049】

出産前リスク因子(高血圧、糖尿病など)について、あるいは経路、タイミング、または出産の緊急性についてのいずれの群にも除外はなかった。人口統計的、EFMおよび臨床母体、産科、胎児ならびに新生児変数が解析のために匿名化され、かくして、Biomedical Research Association of NY IRB(#16-12-180-429)によって評価される通り、除外について認定された。

10

#### 【0050】

一般に、対照群ではフォローアップ検査は、必要とも見做されず、行われもしなかった。対照新生児が残存疾患の証拠なしに適時に退院した場合、対照群における正常アウトカムが仮定された。

#### 【0051】

分娩前時期および分娩期中の患者データが人口統計的および臨床的にカテゴリ化された。解析された変数は、標準的な人口統計、医療、産科、および胎児リスク因子のドキュメンテーションを含んだ。医療変数は、妊娠性疾患(高血圧、糖尿病、母体年齢、BMI>40および未産)ならびに慢性内科学障害、例えば、コラーゲン、呼吸器、または心臓を含んだ。産科変数は、妊娠期間、分娩誘発の必要性、オキシトシンの使用、分娩の持続時間(段階ごと)、および出産のタイプおよび緊急性を含んだ。胎児因子は、異常ドブラ/BPP、遺伝子疾患、胎便などを含んだ。これらの様々なリスク因子は、上記で特定された。

20

#### 【0052】

##### 新生児評価およびフォローアップ

新生児変数は、標準的なアウトカムデータ、例えば、出生体重、1、5、および(適切なときに)10分におけるApgarスコア、頭囲、臍帯血および新生児pHならびに血液ガス、新生児適応、発作、および在院期間を含んだ。症例について、新生児時期を越えたフォローアップ検査は、脳性小児麻痺のタイプ、小頭症、片麻痺、知的障害の存在、ならびに発育遅延および発作を含んだ。心臓、呼吸器および神経学的イベント(発作/昏睡)は、新生児が神経保護のための冷却を受けたかどうかに係わらず記録された。アシドーシスは、ACOG判定基準に従って、臍帯血または新生児血のいずれかにおけるpH<7.0/BD 12meq/Lとして定義された。新生児イメージング研究の結果は、技術(超音波、MRI、CATスキャン)ならびに病変(皮質-白質または灰白質、基底核、脳梗塞、その他)のタイプ、部位およびそれらの対称性によって評価された。低酸素性虚血性脳症(HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy)の診断は、新生児記録から導出されて、最近のHIE(持続的、部分的、または急性)、出血、および「脳梗塞」を含む臨床的および神経放射線学知見と関連付けられた。

30

40

#### 【0053】

この開示において、症例は、アシドーシス、臍帯、および新生児障害の両方の重症度に従って細分された。長期アウトカムは、発育遅延、小頭症、知的障害、発作、および動きの問題の観点から評価された。研究対象症例に関するフォローアップは、2~16年に及んだ。脳性小児麻痺のタイプ(例えば、痙性四肢麻痺、運動障害CP、および片麻痺)について分類が試みられたが、様々なフォローアップ検査ではこれらの診断が一貫して用いられなかったという点で分類は生産的ではなかった。

#### 【0054】

50

このシリーズにおいて、対照群ではフォローアップ検査が必要ないと見做され、行われなかった。本文献を通じて基本的にこれが標準的である。ほとんどすべて研究と同様に、対照新生児が残存疾患の証拠なしに、特に、新生児脳症の証拠なしに適時に退院した場合、対照群における正常アウトカムが仮定された。

【 0 0 5 5 】

FHRおよび子宮収縮パターンの評価

モニタリングの初めからのFHRおよび子宮収縮(「UC: uterine contraction」)変化の進展を追跡するためにFHRトレース全体が用いられた。トレース変数は、基線心拍数、細変動、一過性徐脈、および一過性頻脈についての米国の標準的な定義(以下の表2Aを参照)によるFHRの特徴の解析を含んだ。追加の(非標準的な)パラメータは、「一過性徐脈回復」、「データ喪失」、「変換パターン」、ならびにポイント「A」および「B」を含む(表2Aを参照)。ポイント「A」は、胎児の早期悪化(代償不全)が発生して、介入(ピトシンの中断を含む子宮内蘇生、いきみの中止、または出産の考慮)が必要とされる、すなわち、安全な経膈分娩の推定される実現可能性に関連して胎児の健康をもちや確信しえない、トレース中の時点に対応する。すべてのポイントAがアメリカ産婦人科学会(「ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists」)カテゴリIIとして分類されるであろうが、最近の分類によれば、ACOGカテゴリIIのわずかな比率のみがポイントAとして適格である。

10

【 0 0 5 6 】

20

ポイント「B」は、胎児への神経損傷が発生した後に見られるパターンである。ポイント「B」では、ACOGカテゴリ(II~III)または知覚された胎児酸血症の存在に係わらず、胎児への神経損傷が発生したと理解される。

【 0 0 5 7 】

ポイント「A」およびポイント「B」変数は、測定されるが、本質的に定性的なのでFRIスコアには含まれなかった。これらの変数は、スクリーニング方法のパフォーマンスおよびそのアウトカムとの相関をそれらに対して評価するための固定ベンチマークとしてのみ実験結果に用いられた。

【 0 0 5 8 】

30

これらの結果を含む研究について、ポイントAおよびBが盲目的に決定される。

【 0 0 5 9 】

カテゴリ「落とされたデータ」は、重要な胎児リスク因子として、一過性徐脈または基線の間/後の、特に、第2段階の努責中の重要データの非存在(例えば、EFMなし)を記述する。いくつかの事例では、これは、母体心拍数パターンの挿入を表した。

【 0 0 6 0 】

(表2A)

電子的胎児モニタリング分類

胎児心拍数パターンの特徴 -

胎児心拍数

基礎心拍数 - モニタリングの初めにおける正常、安定な心拍数

40

基線心拍数 任意の時ににおける心拍数 - 20分にわたって平均される - 注意

正常 - 心拍数 110 および 160 bpm の間 \*

異常 -

基線頻脈 \* > 160 bpm

基線徐脈 \* < 110 bpm

\* 持続時間 少なくとも 10 分

基線細変動 - 子宮収縮の間にいきみなしで評価された変動

正常変動 - > 5 < 25 bpm

異常変動

FHR 細変動減少 / 消失 < 5 bpm

50

サイナソイダル、またはノーダル  
F H R 細変動増加 > 25 bpm

一過性頻脈 -

正常 - 少なくとも2つのFHR - 過性頻脈 > 15 bpm (ピーク時) および持続時間15秒 (発現から消失まで - 正常な基線細変動および安定な基線心拍数と関連付けられる)

異常: - - オーバーシュート - 細変動減少および「肩」の非存在と関連付けられる収縮後のFHR基線心拍数の増加

異常 -

病学的

10

FHR一過性徐脈 -

早発 / 軽度変動

いずれかの用語で十分 - 収縮の時期に限られた一過性徐脈

変動一過性徐脈 - 急激な一過性徐脈 > 30 bpm

遅発一過性徐脈 - - 任意の振幅であるが、反復性で、振幅および持続時間が、根底にある収縮の振幅および持続時間に比例しなければならない

遷延一過性頻脈 - - 一過性徐脈が2分より長く続く

20

一過性徐脈 - 「回復」 -

正常 各一過性徐脈は、それが「回復した」か、すなわち、前の正常な基線心拍数および細変動に即座に戻ったか否かによって修正される; このことが肯定的に実証されなければならない; 技術的な課題があれば、それを仮定することができない

異常

(回復しない) - - 長引くオーバーシュート > 15秒  
より高い心拍数または細変動増加へ回復する  
次の収縮まで次第に上昇する心拍数  
基線へゆっくり戻る

30

変換パターン - 基線心拍数および / または細変動の急激な変化 - 通常、進行する変動一過性徐脈または遷延一過性徐脈と関連する (例を参照)

落とされたデータ -

分娩の第1段階 前のトレースが正常 - 20分を許容

前のトレースが異常 - 即時の評価、介入がありうる

分娩の第2段階 - 一過性徐脈 x 2の直後に基線心拍数を判定または確立できないと病学的と考えられる;

ポイントAに割り当てられる

40

【0061】

特に、FRIを評価する際にはACOGカテゴリI ~ IIIシステムまたは5成分Parrerシステムのいずれも用いられなかった。しかしながら、すべての症例および対照について、FRI評価が特にACOGカテゴリ分類と比較された。

【0062】

子宮および胎児大脳の血液流量に対してその意味合いをもつ子宮の過活動 (EXUA) が表2Bに従って評価された。

【0063】

(表2B)

子宮活動 (UA) の特徴

正常 (20分)

異常

50

頻度	< = 収縮 8 回	> 8 U C (急速収縮)
持続時間	< 90 秒	> 90 秒
トナス増加	子宮収縮抑制あり	カップリング / 遷延 > 120 秒
	I U P C あり	> 20 mm H g
間隔 A	間隔 - ピーク間	< 2 分
間隔 B	間隔 - U C の消失から次の U C の発現まで	< 1 分
休止時間	> 50 %	< 50 %

## 【0064】

10

この開示のために、用語「超刺激」および「急速収縮」は、EXUAを記述するための単一の用語としては避けられた。ACOGによる急速収縮の定義は、30分にわたって平均された10分のうちに5回より多い収縮の頻度であり、収縮の頻度のみを論じるが、EXUAの評価における1つのパラメータであるに過ぎない。確かに、ACOGによって引用されるように、収縮の持続時間およびそれらの間の休止時間は、収縮の解析において重要な特徴である。

## 【0065】

加えて、30分までには胎児酸素化の著しい低下があるので、EXUAの診断は、それより前に行われて、応答されるべきである。さらに、特に、第2段階では、いきみを伴う5回の収縮は、特に、収縮の間の休止時間が不十分であれば、胎児にとって確かに「過剰」なことがある。

20

## 【0066】

胎児予備能の減少は、10分のうちに4回より多い正常収縮と関連付けられるように思われる。重要なことに、その減少は、収縮の間の休止時間短縮と、胎児回復を可能にできなかったことに関連する。

## 【0067】

用語法における潜在的な矛盾を念頭に置き、Friedmanによって提案された分娩における進行についての用語法（子宮頸管開大および下降の停止および遷延）を用いて、リスク因子が、知覚された分娩の異常に従って割り当てられた。さらに、分娩の第1および第2段階の両方の延長がリスクスコアに追加された。

30

## 【0068】

## FRIの計算

FRIは、母体の健常性、胎盤および大脳灌流、ならびに安全な経膈分娩の確率に対して予想されるそれらの影響に従って、様々な母体、産科、および胎児リスク（「MOR」）因子を重み付けする。

## 【0069】

FRIは、モニタリングの20分区分ごとに計算された。計算において、8つのカテゴリの各々（以下の表3を参照）は、カテゴリが正常と見做されれば「1」、異常と見做されれば「0」が割り当てられる。

## 【0070】

40

(表3)

## 胎児予備能インデックスの構成要素

1. 胎児心拍数 - 特徴
2. 基線細変動
3. 一過性頻脈
4. 一過性徐脈
5. 子宮活動
6. 母体リスク因子
7. 産科リスク因子
8. 胎児リスク因子 (EFMとは別個)

50

## 【0071】

M O F R 変数は、静的かつ一方向的であり、すなわち、それらが一旦発生すると、各カテゴリについてのポイントの減少は、胎児が産まれるまで存続する。E F M および E X U A 変数は、しかしながら、動的であり、それゆえに、トレースの特性が変化するとつれて変化する。

## 【0072】

F R I は、パーセンテージを与えるために 8 で除して 100 を乗じた点数をもとに計算された。正常な合計 8 つのカテゴリは、100 ( 8 / 8 ) の F R I をもたらすであろう。点の喪失は、87.5 ( 7 / 8 )、75.0 ( 6 / 8 )、62.5 ( 5 / 8 )、50.0 ( 4 / 8 )、37.5 ( 3 / 8 )、25.0 ( 2 / 8 )、12.5 ( 1 / 8 )、および 0 ( 0 / 8 ) の F R I をもたらすであろう。

10

## 【0073】

例示の目的で、異常な F R I は、(以下にさらに考察される「赤色ゾーン」に対応する) 25 以下として定義された。

## 【0074】

これらの実験結果の例では、F R I がモニタリング ( E F M ) の 20 分区分ごとに計算された。

## 【0075】

留意すべきは、他の特徴に係わらず、いくつかの一般に受け入れられた臨床的母体、胎児、および産科「センチネル」事象が、介入について十分な即時の指標を表すと見做された際には、もちろん、1次評価としての F R I の計算が放棄されるであろうということである。これらは、例えば、センチネル事象 ( 子宮破裂、臍帯脱出、母体出血など )、および > 10 分間持続した持続性 F H R 徐脈を含んだが - これらの症例ではかかる例は存在しなかった。

20

## 【0076】

分娩の長さ、分娩の第 2 段階の長さ、異常な F H R 特性の最初の発現から出産、ポイント A、ポイント B への時間、カテゴリ I I I のトレースの存在について、時間間隔が計算された。加えて、F H R 特性の各々の合計時間 ( 20 分区分に基づく ) も解析された。最後に、分娩中の最低 F R I スコアおよびその持続時間、最終 F R I スコア、ならびに分娩中のその出現および時間が判定された。

30

## 【0077】

F R I について、示された例には、上で考察されたような、特定のスコア、および容易な解釈のためのグレードの両方がある。便宜上、F R I スコアのために、交通信号と同種の、任意のカラーゾーンが作成されて、20 分区分の各々について連続的にプロットされた。この開示の例では、「正常」(すなわち、「緑色ゾーン」)は、F R I スコア > 50 % を含み、「注意」(すなわち、「黄色ゾーン」)は、F R I スコア 50 % および > 25 % を含み、「ディリジェント ( d i l i g e n t )」(すなわち、「赤色ゾーン」)は、25 を含んだ。黄色および赤色ゾーンの発現からポイント A、B、および出産までの時間間隔も、分娩中の各ゾーンの ( 20 分区分における ) 合計時間と同様に、解析された ( 図 4 および 5 を参照 )。

40

## 【0078】

概念的には、システムは、「赤色ゾーン」に入ると、判断を下してそれらを速やかに実施できる、上級の産科医療提供者のベッドサイドにおける必要性をシグナリングするように設計される。

## 【0079】

F R I / 子宮収縮の変化ならびに臨床データに F R I が依存するという理解の下に、F R I、カテゴリ I I I の A C O G トレース、および N E A C P 判定基準の間の直接比較も行われた。

## 【0080】

統計解析は、独立標本 t 検定、<sup>2</sup>、およびステップワイズ、ロジスティック回帰、な

50

らびにSPSSソフトウェアを用いた等分散解析のためのルービン検定によって行われた。

#### 【0081】

##### 結果

主要な知見のいずれにも有意な影響を与えたとは思われない、いくらかの統計的に有意な人口統計的差異が症例と対照との間にあった。研究群と対照群との間のFRIおよびアウトカムについての差異は、いずれかの人口統計的差異がいずれかの有意な分散の比率を説明すると合理的に信じがたい程度まで、あまりにも大きかった（以下の表4を参照）。人口統計的差異は、母体年齢、未産婦の比率、および出生体重を含み、これについては、研究対象患者がより若くて満期に近く、どちらかと言えばリスクを低下させると考えられるであろうが、しかし、研究対象患者の方が誘発され、リスクを高めうるより重い母体重を有するように思われた。両方の群における多くの患者が、これまでのモニタ・トレースの解釈には含まれなかった複数の母体リスク因子を有した。

10

#### 【0082】

症例と対照との間のリスク因子の発生率の評価は、当然のことながら、危険因子が症例群の方により多く見られることを示した。組み合わせると、脳性小児麻痺の症例では全体的に、平均して4.38のリスク因子/研究対象患者に対して、対照患者(NS)当たり2.38のリスク因子があった。例えば、子癇前症を含む高血圧症(44対20%,  $\chi^2 = 11.1$ ,  $p < 0.001$ )、病的肥満(20対4%,  $\chi^2 = 15.3$ ,  $p < 0.0001$ )、既往帝王切開(11対6%,  $\chi^2 = 49.2$ ,  $p < 0.0001$ )、および胎便(24対7.5%,  $\chi^2 = 11.3$ ,  $p < 0.001$ )について個別の有意な差異があった。個別のマーカの大部分について、事例が少なく、このサンプルサイズによる統計的解釈のための能力を制限した。時には示唆的であるが、これらの数は、実質的な解析のためにはあまりにも予備的であった。最終的に、これらの患者の各々においてどのような母体、胎児、または産科リスクが優勢であったとしても、神経学的に正常な乳児の経膈分娩を期待して、試験分娩が、患者らの臨床医によって担当された。ルービン検定は、寄与しなかった。

20

#### 【0083】

分娩中の持続時間および進行速度の様々な測定結果には有意な差異があった（以下の表4を参照）。分娩の第1および第2段階の両方の持続時間、手術分娩の必要性、および介入の緊急性は、症例群における方がすべて高かった。加えて、介入についての指標は、概して、胎児に対する懸念を伴った。

30

#### 【0084】

【表 4】

## 患者の人口統計および基本的アウトカム

	症例	対照	t	$\chi^2$	P<
母体年齢、歳	24.5 ± 5.4	27.4 ± 5.6	3.4		0.001
初産婦／経産婦	38/12	79/121		21.4	0.00001
GA	39.1 ± 1.5	38.1 ± 2.4	3.5		0.001
体重 (グラム)	3438 ± 556	3065 ± 598	3.99		0.001
1分 Apgar	3.1 ± 2.5	7.8 ± 1.2	13.2		0.001
5分 Apgar	5.4 ± 2.8	8.9 ± 0.5	8.7		0.001
pH	7.05 ± 0.19	7.2 ± 0.06	4.3		0.001
分娩の時間	17.7 ± 3.6	12.8 ± 2.5	4.3		0.001
誘発 y/n	38/12	93/107		14.0	0.05
pH <7.00 (y/n)	8/23*	0/200		53.4	0.0001
+ACOG 判定基準 (y/n)	15/35	0/200		53.8	0.00001
NEACP 乳児	50/0	0/200			

10

20

30

40

50

\* 19名の症例について入手できず

## 【0085】

研究対象と対照患者との間で有意に異なる胎児心拍数パターンの多くの特徴があった（以下の表5を参照）。すべての研究対象患者がポイント「A」に到達したのに対して、対照群の20%のみが到達した。50名のうちの48名の研究対象患者は、ポイント「B」に到達した。対照患者は、誰もポイント「B」に到達しなかった。ポイント「B」のタイミングを評価できなかった2名の研究対象患者については、最終トレースが-FHRではなく-実際には母体パターンを検出していた（以下の表6を参照）。いくらかの症例では、ポイント「B」が経膈器械分娩の試行後に現れた。

## 【0086】

オキシトシンの使用および子宮の過活動の出現の両方が、研究対照群では偏在し、対照群では一般的であった（ $p < 0.001$ ）。EXUAのほとんどすべての症例がプロスタグランジンまたはオキシトシンの使用と関連付けられた。収縮の間の休止時間短縮は、収縮の頻度より有害アウトカムとはるかによく相関した。

## 【0087】

症例は、対照よりずっとより低い1、5、および10分のApgarスコアを有した（ $p < 0.001$ ）。臍動脈血液ガスは、大多数の症例で入手可能で有り、本発明者らの対照母集団の100%で得られた。研究群における臍動脈血液ガス値の分布は、約30%のみが7.0以下のpH値を有することを示した（表4）。対照は、どれもこれを示さなかった。

## 【0088】

圧倒的多数の神経放射線学的検査および報告が、白質傷害-いわゆる、脳室周囲白質および/または隣接皮質灰白質損傷のいずれかを伴う部分的、持続的なパターンを記述し、約8%のみが、基底核の関与を有し、常に胎児徐脈と関連した。約1/3は、頭蓋内または頭蓋外出血のいくらかの証拠を有した（後者の症例は、吸引分娩を伴う症例に限られた）。80%を超える胎児が分娩の第2段階中に損傷を受け、約15%が第1段階の後半に損傷を受けて、2は、試行された手術分娩と関連して損傷された。これらの症例では、吸引または鉗子の遂行中にのみトレースがポイントBに到達した。吸引が用いられた他の6つの症例では、デバイスの適用前の分娩の第2段階中に損傷が現れた。FRIスコアは、研究対象症例では最低FRI、最低FRIにおける時間、および第1段階における最低F

R I の両方について、対照症例におけるより有意に低かった（すべてについて  $p < 0.001$ ）（以下の表 5 を参照）。低 F R I スコアの持続時間も症例では対照よりずっと長く（2.2 対 0.9 時間）（ $p < 0.001$ ）、これも手術分娩のはるかにより高い発生率をもたらした（ $\chi^2 = 5.34$ ,  $p < 0.001$ ）。

【0089】

【表 5】

胎児予備能インデックス結果

	症例	対照	t	p
最低 FRI スコア	15 ± 4.1	40 ± 28.1	18.79	<0.001
最低 FRI 時間	2.2 ± 1.7	0.9 ± 0.2	5.34	<0.001
最後の最低 FRI	25.5 ± 0.5	42.9 ± 0.4	7.87	<0.001
最後の FRI 時間	2 ± 1.6	0.9 ± 1.6	4.29	<0.001
第 1 段階終了時 FRI	23 ± 18.3	62 ± 12.1	16.30	<0.001
第 2 段階時間	2.9 ± 1.6	1.0 ± 0.8	11.20	<0.001
第 2 段階時間 20 分区分	5.7 ± 4.6	1.5 ± 2.0	9.12	<0.001

10

20

【0090】

有害な新生児の長期身体障害について予測統計を開発するために（例示的な実施形態では緑色、黄色、赤色に色付け / 指定された）F R I ゾーンが用いられた。

【0091】

すべての研究対象症例が赤色ゾーンに到達し、出産前に平均 6 時間超にわたってそこに止まった。分娩の第 1 段階の終わりまでに、すべての研究対象患者が黄色ゾーンに到達し、37 名（74%）は、赤色ゾーンに到達した。出産のときには、研究対象患者のうちの 47 名（94%）が赤色ゾーンにおいて 2 時間を超過した。

【0092】

グラフでは、症例と対照との間の赤色ゾーン・スコアの出現率における明白な差異が分かりやすい。代表的な対照および症例が図 4 および 5 にグラフで示され、これらの図は、分娩の第 1 および第 2 段階の臨床経過、I R（子宮内蘇生：intrauterine resuscitation）への胎児応答、および出産のタイミングおよび経路を描く。これらの図において、縦軸は、（上から下へ増加する）出産への時間を示す。各グラフは、与えられた症例または対照について、分娩の経過と、その経過における任意のポイントについて F R I スコアが入る「ゾーン」（すなわち、「緑色」、「黄色」または「赤色」）を示す。

30

【0093】

これらのグラフが示すのは、症例（図 5）は、分娩時間のかなりの部分が赤色ゾーン内にあるが、一方で対照（図 4）は、ごくわずかしかなことである。

40

【0094】

この研究における症例の典型的なパターンは、ゾーン（緑色、黄色、赤色）を通り、その後ポイント A、およびポイント B へ到達する臨床的進行であった。図 4 に示されるように、大部分の時期が「緑色ゾーン」（指定「G」）にスコアリングされ、一方で症例 3 および 4 は、子宮内蘇生後に「赤色」（指定「R」）が「黄色」（「Y」）へ復帰することを示す。図 5 では、第 1 段階の前に「赤色ゾーン」に到達し、患者は、出産前の数時間にわたって「赤色ゾーン」に留まる。4 つすべてのこれらの症例において、「赤色ゾーン」がポイント「A」および「B」に先行し、4 つすべての症例において、A C O G H I E 判定基準（5 分において  $pH < 7.00$  および  $Apgar_3$ ）は、満たされなかった。

50

## 【0095】

逆に、対照では、66%のみが黄色ゾーンに到達し、22%が赤色ゾーンに到達した。これらの37%および10%が分娩の第1段階中にそれぞれ黄色および赤色ゾーンに到達した。赤色ゾーンに到達したそれらの対照について、出産前に平均1.2時間の持続時間があつた ( $p < 0.001$ )。第2段階は、胎児にとって脆弱性の特定の時間であるように思われ、第2段階では症例の80%もの多くが有意に悪化した(以下の表6および7を参照)。患者が一旦第2段階に入ると、色ゾーン指定の逆転(改善)の例はなかったが、第2段階にあることで点が差し引かれるので、これは、部分的にはアルゴリズムの副産物である。しかしながら、いくらかの対照患者ではリスク層の逆転が発生した(図4を参照)。

10

## 【0096】

分娩の第1段階において、赤色ゾーン・スコアの比率は、症例と対照との間で有意に異なつた ( $\chi^2 = 93.1, p < 0.00001$ ) (表6を参照)。ポイントAに到達するための時間がより短く、黄色から出産への時間が症例では対照よりずっと長かつた ( $p < 0.001$ )。同様に、少数の対照のみが赤色ゾーンに達した(22%)ことに留意して、症例では赤色ゾーンに入ってから出産まで時間がさらにずっと長く、一方で、対照の20/200(10%)のみに対して、症例の37/50(74%)が第1段階で赤色ゾーンに到達した ( $\chi^2 = 103.1, p < 0.00001$ ) (表6を参照)。

## 【0097】

FRIの成分を段階的ロジスティック回帰によって分解すると、症例対対照の間に極めて有意な差異があつた(以下の表8を参照)。段階的ロジスティック回帰による個別成分の評価は、異常変動および赤色ゾーンが分散の最も高い比率を説明することを示した ( $p < 0.001$ ) (下の表9を参照)。第2段階では最低FRIについての区別がさらに大きかつた ( $\chi^2 = 117.5$  および  $103.7$  - 両方とも  $p < 0.00001$ ) (表6を参照)。

20

## 【0098】

## 【表6】

胎児予備能インデックス (FRI) パフォーマンス統計

	症例	対照	$\chi^2$	p
第1段階最悪色			103.1	0.00001
緑色	0	125		
黄色	13	55		
赤色	37	20		
第2段階最悪色			117.5	0.00001
緑色	0	17		
黄色	0	131		
赤色	48	28		
全体的な最悪色			103.7	0.00001
緑色	0	16		
黄色	0	140		
赤色	50	44		

30

40

## 【0099】

【表 7】

## 時間間隔

時間 (hrs)	時間, Hours 症例	時間, Hours 対照	t	p	症例	対照	X2	P
ポイントAから 出産	4.0 ± 2.4	0.6 ± 0.4	5.96	0.0001	50/0	17/183	170.7	0.00001
黄色から出産	10.8 ± 4.6	2.4 ± 3.3	11.92	0.001				
ポイントBから 出産	1.3 ± 0.8	n.a.			48/2	0	237.6	0.00001
ポイントAから ポイントB	2.7 ± 2.1	n.a.			48/2	0	237.6	0.00001
赤色から出産	6.3 ± 3.6	1.2 ± 1.5	9.16	0.001				

10

【 0 1 0 0 】

【表 8】

## ポイントAおよびBへの時間

## ポイントAへの時間

## ポイントBへの時間

	症例	対照	t	p		症例	対照
異常FHR	0.3 ± 2.3	0.9 ± 1.4	0.95	n. s.		3.1	n. a.
異常変動	6.1 ± 4.4	0.8 ± 1.8	6.81	<0.001		8.6	n. a.
一過性頻脈 なし	3.7 ± 4.9	0.9 ± 1.6	3.6	<0.001		6.2	n. a.
異常一過性 徐脈	4.8 ± 4.7	3.2 ± 3.1	1.28	n. s.		7.6	n. a.
$\chi^2$ 子宮活 動	7.7 ± 5.2	6.8 ± 6.6	0.51	n. s.		10.4	n. a.
黄色	6.9 ± 4.5	3.6 ± 3.8	2.68	<0.009		9.3	n. a.
赤色	2.3 ± 3.3	0.9 ± 1.4	2.37	<0.02		5.1	n. a.

20

30

【 0 1 0 1 】

【表 9】

## 異常のタイミング

## a) 最初に診断された異常から出産までの時間

	症例	対照	t	p	EQ VAR
異常FHR	4.5 ± 3.2	1.2 ± 1.3	6.25	<0.001	N
異常変動	10.1 ± 4.7	2.1 ± 3.5	8.92	<0.001	N
一過性頻脈なし	7.7 ± 5.2	1.2 ± 1.2	8.45	<0.001	N
異常一過性徐脈	8.7 ± 4.9	2.4 ± 3.3	8.6	<0.001	N
$\chi^2$ 子宮活動	11.8 ± 5.3	4.8 ± 4.7	8.78	<0.001	Y
黄色	10.8 ± 4.6	2.4 ± 3.3	11.92	<0.001	N
赤色	6.3 ± 3.6	1.2 ± 1.5	9.16	<0.001	N

## b) 異常を伴う全時間

	症例	対照	t	p	EQ VAR
異常FHR	2.8 ± 2.0	0.2 ± 0.5	9.18	<0.001	N
異常変動	8.9 ± 4.5	0.3 ± 1.4	13.24	<0.001	N
一過性頻脈なし	6.3 ± 3.8	0.2 ± 0.6	11.32	<0.001	N
異常一過性徐脈	6.6 ± 3.4	1.5 ± 2.1	9.23	<0.001	N
$\chi^2$ 子宮活動	9.9 ± 5.4	3.2 ± 3.7	8.28	<0.001	N
黄色	5.2 ± 3.5	1.8 ± 2.6	6.48	<0.001	N
赤色	5.4 ± 2.9	0.2 ± 2.6	12.63	<0.001	N

## c) 異常を伴う時間／最初に診断された異常からの時間比

	症例	対照	T	P	EQ VAR
異常FHR	0.75 ± 0.10	0.14 ± 0.03	11.23	<0.001	Y
異常変動	0.90 ± 0.08	0.14 ± 0.02	20.9	<0.001	N
一過性頻脈なし	0.89 ± 0.11	0.17 ± 0.02	19.22	<0.001	N
異常一過性徐脈	0.85 ± 0.12	0.82 ± 0.12	0.58	n.s	Y
$\chi^2$ 子宮活動	0.84 ± 0.15	0.74 ± 0.10	2.06	n.s.	N
黄色	0.50 ± 0.19	0.87 ± 0.14	3.47	<0.001	Y
赤色	0.90 ± 0.20	0.19 ± 0.04	18.34	<0.001	N

## 【0102】

損傷の50名の症例のうちで、8名の症例のみが分娩時損傷についての2003 ACOG判定基準を満足した。利用できる臨床的な新生児の知見から外挿すると、データが完全であれば、15名の症例がそれらを満たすであろうと推定された。これは、感度を30%に増加させるであろう。FRIによって、50名すべてが損傷されたと見做された(100%)。(  $\chi^2 = 53.8$ ,  $p < 0.00001$  ) (以下の表10を参照)。的中率は、有病率とともに変化するので、対照に対する症例の比率に人為的な増加があるこのような研究では、陽性的中率(PPV: positive predictive value)を注意深く解釈しなければならない。第1段階における「赤色ゾーン」のPPVは、65%であった。陰性適中率(NPV: negative predictive value)は、93%であった。第2段階における、および総合的なパフォーマンスは、さらに良好であった(PPV 63%、NPV 100%) (表10を参照)。

## 【0103】

【表 10】

## 方法のスクリーニングパフォーマンス

	FRI*	カテゴリ III*	ACOG**	ポイント「A」*	ポイント「B」*
症例/対照, n	50/200	50/200	50/200	50/200	50/200
感度	100 (50/0)	44 (22/28)	30 (15/35)	100 (50/0)	96 (48/2)
特異度	78 (156/44)	78 (156/44)	100 (200/200)	92 (183/200)	100 (200/200)
陽性的中率***	53 (50/44)	33 (22/44)	100 (15/15)	75 (50/67)	100 (48/48)
陰性適中率***	100 (156/156)	85 (156/184)	85 (200/235)	100 (183/183)	99 (200/202)

\*プロスペクティブデータ

\*\*レトロスペクティブデータ

\*\*\*十分注意して解釈すべきである

10

## 【0104】

ポイント「A」および「B」のパフォーマンスも評価された。それらは、FRIと同じ感度を有し、（実際には出生後であり、プロスペクティブに使用可能ではない）ACOG判定基準よりすべてがはるかに高かった。FRIのPPVは53%であり、Aは75%であった。ポイントBは、神経学的身体障害を100%で予測した。しかしながら、Bについて出生前に検出可能であり、ACOGについて出生後に解析されるとはいえ、そのときまでには、損傷は、すでに与えられている（表10を参照）。

## 【0105】

FRIとACOGカテゴリIIIとの間で異常アウトカムを検出について直接比較が行われた。（「赤色ゾーン」に到達する）FRIが100%（50/50）の感度を有したのに対して、ACOGカテゴリIIIは、44%（22/50）の感度を有した（ $\chi^2 = 38.9$ ,  $p < 0.00001$ ）（表10を参照）。ポイントAに到達したときに、平均FRIは、16.5であり、ポイントBには3.9で到達した。ACOGカテゴリIIIに達した22/50名の症例については、それらのFRIが1.7であり、ACOGカテゴリIIIを作り出すパラメータの二峰性の母集団と整合する。いくつかの症例について、カテゴリIIIは、極めて高感度でありうるが、（後頸部透亮像スクリーニングにおける混合物モデルと同様に）他についてはそうでなく、スクリーニング試験としてのその臨床的有用性を減少させる。ACOG判定基準は、それらの多くても30%のみを特定し、カテゴリIIIは、44%のみを特定したであろうが、本発明のスコアリングシステムは、極めて高いリスクにあるとして50名すべて（100%）をピックアップし、かつ出産より平均6.3時間前、取り返しのつかないダメージが与えられる前にピックアップした。「赤色ゾーン」に達した対照は、そこで1時間のみを過ごした。本発明のシステムを用いると、200名のうちの17名（8.5%）の対照のみがこれまでにポイントAに達し、ポイントBにはどれも達しなかった。50名のうちの48名のNEACP症例がポイントBに、平均して、出産より1.3時間前に達した。

20

30

## 【0106】

## 考察

MOFRおよびEXUAを修正されたEFMスコアリングシステムに組み込む、FRIを用いた前述の実験結果は、神経損傷に対する感度を実証し、先行技術のACOGカテゴリI~IIIおよびさらにレトロスペクティブACOG NEACPモノグラフの判定基準を用いたシステムを超えて、その後の身体障害がかなり改善した。プロスペクティブに、FRIは、有意なリスクにある患者をカテゴリIIIよりはるかに早く特定して、（有用であるためにはその80%の発生率があまりに高すぎる）カテゴリIを回避する。多成分FRIを従来のEFMアプローチを（MOFRと）組み合わせると、EFM単独より良好な統計的パフォーマンスを提供するはずであることも実証する。

40

## 【0107】

本明細書において考察される結果は、入院時のトレースが正常で - レトロスペクティブにも - 先行する侵襲の示唆を伴わない患者のみを含む。すべての症例は、正常な脳構造お

50

よび機能を有し、分娩および出産中に損傷を被ったと思われた。分娩のまさに最後の部分のみを解析において考慮する研究からは、胎児監視の初めからの神経学的完全性の合理的な保証が概して欠落していた。

かかる情報が利用できるときには、分娩の管理および遂行における有意な差異が明らかである。

#### 【0108】

A C O G 判定基準は、それらの多くても30%のみを特定し（そしておそらく介入を要求し）、カテゴリIIIは、44%のみを特定したであろうが、本発明のスコアリングシステムは、極めて高いリスクにあるとして50名すべて（100%）をピックアップし、かつ出産より平均6.3時間前にピックアップした。「赤色ゾーン」に達した対照は、1時間前を有した。200名のうちの17名（8.5%）の対照のみがこれまでにポイントAに達し、ポイントBにはどれも達しなかった。50名のうちの48名のNEACP症例がポイントBに平均して出産より1.3時間前に達した。損傷は、カテゴリIIIよりむしろカテゴリIIのトレースでよりしばしば見られた。

10

#### 【0109】

F R I の 効 能 は、 圧 倒 的 多 数 の 症 例 に お い て、 ポ イ ン ト A お よ び B が 現 れ る 前 に 胎 児 心 拍 陣 痛 図 に 関 す る 少 な か ら ぬ 警 告 が あり、 特 に、 E X U A お よ び い き み の 修 正 を 伴 う、 緊 急 介 入 の 回 避 お よ び 胎 児 損 傷 の 防 止 の 両 方 の た め の 機 会 が あ る と い う こ と で あ る。

#### 【0110】

概念的に、F R I は、臨床医が、介入の前に何らかの「窒息パターン」または分娩の無益性の縁に瀕するのを許すのではなく、胎児損傷を防止するように、経過の初期に、低酸素/虚血、器質的および伝染リスクを予想するのを助ける、継続的（非静的）で、グラフ表示が容易な多相スクリーニング試験を提供する。潜在的に不利な器質または低酸素の特徴を回避または是正できるときには、臨床管理が「胎児がさらにどれだけ多くを耐えることができるか」を問うのではなく、悪化を辿る胎児を早期に特定すべきである。介入前に胎児が確かに酸血症になるまで待つことを正当化する理由は、ほとんどないであろう。

20

#### 【0111】

E F M の 誤 解 の 第 2 の 源 は、 子 宮 収 縮 の 役 割、 E X U A の 定 義 な ら び に 子 宮 お よ び 胎 児 大 脳 の 血 液 流 量 の 両 方 に 対 す る そ の 意 味 合 い で あ る。 よ く 用 い ら れ る 単 一 の パ ラ メ タ と し て の 「 急 速 収 縮 」 の A C O G 定 義 は、 E X U A の す べ て の 特 徴 を 包 含 す る に は 不 十 分 と 思 わ れ る。 解 析 （ 図 示 さ れ な い ） が 示 唆 す る の は、 胎 児 予 備 能 の 減 少 が、 特 に、 分 娩 の 第 2 段 階 に お け る、 1 0 分 の う ち に 4 回 よ り 多 い 正 常 収 縮 と 関 連 付 け ら れ る が、 重 要 な こ と に は、 そ れ が 収 縮 の 間 の 休 止 時 間 短 縮、 お よ び 胎 児 回 復 を 可 能 に で き な か っ た こ と に 関 係 す る と 思 わ れ る こ と で あ る。

30

#### 【0112】

ある人々は、過度の機械な力に実証可能な害はないと主張する。しかしながら、これらの前には正常で、過半数がA C O G モノグラフの「不可欠な」酸塩基またはA p g a r スコア要件は満たさないが、E X U A、遷延分娩応形および位置異常を経験し、従って、出産のときにしばしば頭部外傷を受ける、時宜を得た損傷における機械的な成分を除外することは困難と思われる。

40

#### 【0113】

F R I は、臨床的バランスに基づき、そのバランスによって胎児予備能（機械的および呼吸器的）の量が、F H R パターンにより明らかにされたリスクに従って、安全な経膈分娩の見込みの観点から判断される。データが示唆するのは、特に、E X U A が存在するときには、より短いポイントAからポイントBへの間隔が第2段階の後半に発生する傾向があるので、E F M が正常であるという理由だけで、非進行性の分娩（特に、分娩の第2段階における下降不全）が許可されるべきではないということである。どちらかといえば、持続時間より胎児降下のパターンの方が重要である。本明細書に提示されるアルゴリズムは、進行的下降および正常なF H Rならびに子宮収縮パターンを伴うもののみ延長された第2段階を容認する。

50

## 【0114】

さらに、第2段階のリスクは、第1段階が異常な場合に増加するように思われた。赤色ゾーンに入ると、出産チームが準備を整えて、蘇生および出産タイミングについて評価を行う必要がある。最も重要な応答は、いきみの中止および/またはピトシンの中断 - あるいは第1にEXUAおよび過度のいきみの回避である。即時の蘇生手段は、胎児が回復するまでいきみの一時的中止、および蘇生が効果的でなければ出産を含む。

## 【0115】

胎児が依然として回復可能と思われ、正常分娩および出産のストレスに耐えることができるときには、リスクの特定が早いほど、IRをより早く開始することになる。多くの偽陽性の「対照」症例は、IRによく応答して、その後に窒息なしに経膈的に出産した。

10

## 【0116】

現在、本発明のシステムにおけるすべてのリスク因子は、均等に重み付けされる。しかしながら、データが蓄積するにつれて、FRIの正確な成分および重み付けをより良好な統計的モデリングおよびパフォーマンスに適合させることができる。

## 【0117】

本発明のシステムは、非常に主観的で時として矛盾した分娩管理アプローチを、分娩の経過を追跡しやすくするために容易にグラフ表示できる、より客観的なアプローチで置き換えることが意図される。FRIパラメータは、訓練および経験の度合いが様々な臨床人員によって容易に解釈できる出力を用いて定量が可能である。

## 【0118】

実験結果 - EOD回避の手段としてのFRI

すでに述べたように、分娩中の胎児ジストレスに対して実施される、緊急手術分娩（EOD）は - 帝王切開分娩、吸引、または鉗子によるかどうかに係わらず - 有害アウトカムの発生率を増加させる。帝王切開分娩を緊急性に従って分類する試みにも係わらず、かかる緊急性を緩和し、またはさらに防止することもできるかどうかはほとんど注意が払われなかった。

20

## 【0119】

本明細書では、EODは、少なくとも以下を含む：

1. オキシトシンの緊急中断またはテルブタリンによる処置を必要とする非応答性終末胎児心拍数（FHR）一過性徐脈もしくは徐脈、および反復する遅発一過性徐脈もしくは急性頻脈を含む、分娩の胎児不耐性に対する帝王切開分娩（分娩の胎児不耐性のない停止障害に対する手術分娩は除外される）。

30

2. 前述のような胎児不耐性が先行する緊急自然経膈分娩または経膈器械分娩。選択的かまたは停止障害もしくは母体消耗のためかのいずれの経膈器械分娩は、除外される。

3. 手技の全持続時間 > 1分のMcRobertsまたは恥骨上部圧迫のような手技の実行を伴う、正式の蘇生チームを必要とするEOD後の肩甲難産。

## 【0120】

しかしながら、とりわけ、EODは、センチネル事象を含めて、明白な胎児または母体問題のゆえに入院のすぐ後にEODを必要とする患者を除外する。

## 【0121】

そのすべての患者が正常な新生児アウトカムを有した、300名の患者の研究対象母集団において、EODを必要としたそれらの症例の臨床経過が、EODを必要としなかった対照に対して区別された。研究パラメータおよび統計解析は、第1の実験結果において先に記載された通りであった。この第2の研究からの知見は、EODを伴う51名の症例が249名の非EODの症例よりずっと低いFRIを有することを実証した。赤色ゾーンにより頻繁に到達し（ $P < 0.001$ ）、より長く続いた（1.06対0.05時間； $P < 0.001$ ）。赤色ゾーンへの到達は、EODについて92%の感度を有し、陽性的中率が64%および偽陽性率が10.4%であった。

40

## 【0122】

これらの知見に基づいて、明白なのは、本発明のFRIスコアリングシステムの使用が

50

、子宮内蘇生のための機会を特定することによって、EODの発生率を有意に低下できるということである。FRIは、それによって、胎児の健全性についてのみならず、EODの潜在的な必要性についても有効なスクリーニング試験としての役割を果たすことができる。

#### 【0123】

概念的に、本発明のシステムは、「救出」より前に耐えうるであろう「深刻な」状況にどれくらい近いかを見るためではなく、第1に、「予備能」を損なう因子への周到的な注意によって、胎児が代償不全になる（赤色ゾーンに入る）のを防止するために設計された。この目的に向けて、前には正常であった胎児に、良性から予兆的への、EFMトレースにおける連続した変化があるように思われ、これらの変化が、理論的には、EODおよび胎児への害の両方を早期に検出して防止することを可能にする。従って、「黄色ゾーン」では予防および蘇生手技が適切であるが、「赤色ゾーン」を入ると、通常は健康に益し、即時の出産の必要性を回避する、より正式の対応が必要とされる。重要なこととして、「赤色ゾーン」を入ると、上級の産科医療提供者の、一般にベッドサイドにおける、迅速な付き添いの必要性がシグナリングされて、これらの産科医療提供者は、任意の異常なFHRパターンの回復可能性に関して判断を下すのみならず、安全な経膈分娩の可能性を評価して、胎児の悪化を未然に防ぎ、EODを回避するために、それらを速やかに実施することができる。

10

#### 【0124】

##### 例示的な実施

次に、図6～8の図面を参照すると、本発明のシステムを含んだグラフィカルユーザインターフェースの例示的な実施形態が示され、すなわち、少なくとも1つの出力は、分娩中に経時的に動的かつ一方向的なパラメータ(a)～(h)のうち1つ以上を単一のグラフィカルユーザインターフェースに連続的に描く表示を備え、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示すためのインディシアを含む。例示的な実施形態によれば、グラフィカルユーザインターフェースは、分娩の経過にわたって伸びる多面的な「オベリスク」の形をとり、すなわち、表示の長さがインクリメンタルに伸びて、追加されたインクリメンタルな各行100が予め定義された分娩の時期を表す（例示的な実施形態では：20分区分）。

20

30

#### 【0125】

初めに、グラフィカルユーザインターフェースは、「オベリスク」の頂部を定義する3つの「デノミネータ」成分101、102、および103からなる。これらの成分は、それぞれの各表題の直下の複数の行および列（単数または複数）に表示される関連データのための表題を構成する。より具体的には、成分101は、「母体」因子を命名し、成分102は、「胎児」因子を命名し、成分103は、「産科」因子を命名する。本発明のシステムにおけるこれらの因子およびそれらの解釈のすべては、上でより詳細に考察された。

#### 【0126】

図6を引き続き参照すると、「母体」成分を含むいくつかの列は、母体患者が硬膜外104を与えられたかどうか、およびいつ与えられたかを示すための列と、血中酸素濃度（「O2 Sat」）105、脈拍106のための列と、血圧107のための列とを含むことが分かる。

40

#### 【0127】

「胎児」成分を含む列は、胎児へのリスク108（パーセンテージとして示される）の現在のレベルを表示し、そのうえ、分娩の経過について関連情報を表示する。例として、「誘発」109は、（分娩の第1時間中の時刻「1」における）第1の行に表示される。分娩の経過に関するこの情報は、例示的な実施形態では、例えば、グラフィカルユーザディスプレイなどに組み込まれてよいドロップダウンメニューを用いて、キーボードを介して、マウスを介して情報を入力することによって、医師、看護師、または他の補助者によって行われる入力の結果として表示される。

50

## 【 0 1 2 8 】

「産科」成分 1 0 3 を備えるいくつかの列は、「検査」1 1 0 を特定するための列、ピトシンが母体患者に与えられる回数（「Pit mu / 分」）1 1 1 のための列、所与の時期（示される例では、2 0 分）にわたる収縮（「UC」）の回数 1 1 2 のための列、および子宮内蘇生（「IR」）の発生 1 1 3 のための列を含む。

## 【 0 1 2 9 】

図 6 を引き続き参照すると、図示された実施形態によれば、「母体」因子のためのデノミネータは、「貧血（ANEMIA）」と記された、そこから延びる「フラグ」または「バナー」1 1 4 を含むことも分かるであろう。この「フラグ」1 1 4 は、母体患者が貧血性であることを示す。分娩の経過に関するこの情報は、例示的な実施形態では、例えば、グラフィカルユーザディスプレイなどに組み込まれてよいドロップダウンメニューを用いて、キーボードを介して、マウスを介して情報を入力することによって、医師、看護師、または他の補助者によって行われる入力の結果として表示される。

10

## 【 0 1 3 0 】

さらに、「母体」因子のデノミネータ 1 0 1 は、母体患者の貧血状態にユーザの注意を集めるためのメカニズムとしての「フラグ」1 1 4 の存在を反映して、「胎児」1 0 2 または「産科」1 0 3 デノミネータのいずれと比較しても異なって色付けされることが分かるであろう。

## 【 0 1 3 1 】

上述のことから、図 6 のグラフィカルユーザインターフェースは、デノミネータ 1 0 1 、1 0 2、および 1 0 3 の下に描かれた、第 4 の行（例えば、1 0 0）によって示されるように、分娩の最初の 8 0 分を描くことが認識されるであろう。各行は、それが表す分娩の対応する 2 0 分区分、すなわち、1、2、3 または 4 でラベル付けされることが示される。

20

## 【 0 1 3 2 】

最後に、デノミネータ 1 0 1、1 0 2、および 1 0 3 の下のすべての行（例えば、1 0 0）は、同様に色付けされることが分かるであろう。例として、限定なしに、これは、先述の「緑色ゾーン」に対応する、色「緑」であってよい。この色付けは、同じく先述の F R I に対応する。より具体的には、行の「緑」色は、「胎児」因子のデノミネータ 1 0 2 の下に表示された 7 5 % の結果に対応する。

30

## 【 0 1 3 3 】

次に、図 7 を参照すると、出産中のより後の時間における図 6 からのグラフィカルユーザインターフェースが示される。より具体的には、1 9 個の 2 0 分区分の通過を反映する 1 9 個の行（例えば、1 0 0）によって示されるように、分娩が進み始めてから 3 8 0 分の時点におけるグラフィカルユーザインターフェースが示される。

## 【 0 1 3 4 】

この段階におけるグラフィカルユーザインターフェースから、以下を含めて、この図示される実施形態に描かれた例示的な分娩の進行を反映するいくつかのことが見分けられるであろう：

## 【 0 1 3 5 】

第 1 に、分娩の最初の 1 8 0 分中の 7 5 % から、行 1 0 ~ 1 2 によって指定された複数の 2 0 分区分中の 6 7 . 5 % へ、時間 1 3 中の 5 0 % へ、行 1 4 ~ 1 8 によって指定された時間中の 3 7 . 5 % へ、そして最後の区分（行 1 9 として指定される）中の 2 5 % への F R I 計算における変化。それに応じて、F R I が 5 0 % 超であるときに、行 1 ~ 1 2 によって指定された時期について、行が第 1 の色（例えば、「緑色」）に色付けされ、F R I が 5 0 % と 3 7 . 5 % との間であるときに、行 1 3 ~ 1 8 によって指定された時期について、行が第 2 の色（例えば、「黄色」）に色付けされて、最後に、F R I が 2 5 % 未満に低下するときには、最後の行が第 3 の色（例えば、「赤色」）に色付けされる。当業者は認識するであろうが、この色付けスキームは、計算された F R I に対応する分娩の全体的な状態の視認性の高い指標を医師、看護師、および他の人員に提供するのに役立つ、そ

40

50

れゆえに、（例えば、評価されたリスクの増大を示すために、グラフィカルユーザーインターフェースの関連部分が「黄色」または別の色に色付けされるときに）強化されたモニタリングの必要性について、あるいは（例えば、評価されたリスクのさらなる増大を示すために、グラフィカルユーザーインターフェースの関連部分が「赤色」または別の色に色付けされるときには）さらに介入の必要性について、容易に解釈される視覚信号を提供する。

#### 【0136】

図7に図示された実施形態にさらに見られるのは、「胎児」102および「産科」103因子のためのデノミネータが、それぞれ、「胎便（MECONIUM）」115および「遷延（PROTRACTIION）」116と記された、それらから延びる「フラグ」または「バナー」を各々が含むことである。フラグ115は、分娩中の胎便の通過（胎児ジストレスの徴候）を示し、一方でフラグ116は、分娩の遷延を示す。これらのフラグに反映される情報は、例示的な実施形態では、例えば、グラフィカルユーザディスプレイなどに組み込まれてよいドロップダウンメニューを用いて、キーボードを介して、マウスを介して情報を入力することによって、医師、看護師、または他の補助者によって行われる入力の結果として表示される。これらのフラグ115および116の存在の結果として、関連付けられたデノミネータ102および103は、これらの状態（すなわち、胎便通過および遷延）の存在の前にそれらがなされたのとは異なって色付けされることもわかるであろう。この色の变化は、医師、看護師または他の補助者による一層の注意を必要とする状態が各デノミネータ（すなわち、胎児および産科因子）の症例に生じたことの追加の視覚的指標として役立つ。

10

20

#### 【0137】

「母体」デノミネータの下の列を参照すると、母体患者の血中酸素濃度、脈拍および血圧を反映する列に分娩の時間経過中の様々なエントリが見られるであろう。これらのデータは、母体患者に接続されたモニタからの入力に基づいてグラフィカルユーザーインターフェースに自動的に入力されてよいことが理解されるであろう。代わりに、または加えて、データは、例えば、キーボード、ドロップダウンメニューを介して、医師、看護師または他の補助者によって手作業でグラフィカルユーザーインターフェースなどに入力されてもよい。最後に、「硬膜外」の列は、分娩の第120分をマーク付けする時期（行6）中に母体患者が硬膜外を与えられたことを反映することに気が付くであろう。

30

#### 【0138】

次に、「胎児」デノミネータ102の下の列を参照すると、上述のように、FRI計算（パーセンテージとして表現される）が分娩の時間ごとに表示される。さらに、その列は、表示された分娩の経過にわたって関連情報を周期的に含む。具体的には、分娩の「活動期」の開始を反映するエントリが行11に、ならびに遷延の発現を示すエントリが列16にある。この情報は、例示的な実施形態では、例えば、グラフィカルユーザディスプレイなどに組み込まれてよいドロップダウンメニューを用いて、キーボードを介して、マウスを介して情報を入力することによって、医師、看護師、または他の補助者によって行われる入力の結果として表示される。

40

#### 【0139】

次に、「産科」デノミネータ103の下の列を参照すると、腔検査、ピトシン送達回数の増加、および収縮回数の増加を反映する情報が提供されることが分かるであろう。とりわけ、子宮内蘇生（「IR」）を反映する列は、かかる介入を示さない。

#### 【0140】

次に、図8を参照すると、出産中のより後の時間における図6および7からのグラフィカルユーザーインターフェースが示される。より具体的には、25個の20分区分の通過を反映する25個の行（例えば、100）によって示されるように、分娩が進み始めてから500分の時点におけるグラフィカルユーザーインターフェースが示される。

#### 【0141】

この段階におけるグラフィカルユーザーインターフェースから、以下を含めて、この図示された実施形態に描かれた例示的な分娩の進行を反映するいくつかのことが見分けられる

50

であろう：

第1に、分娩の第19の20分期限（行19）中の25%へ、その後に行21～23によって表される期限中の12.5%から、行24～25によって表される期限中の0%へ進む、FRIにおける変化。それに応じて、行19～25については、FRIが多くても25%であることを反映して、行が第3の色（例えば「赤色」）に色付けされて、これがありうる介入の必要性について容易に解釈される視覚信号を提供する。

【0142】

図8に図示された実施形態にさらに見られるのは、「産科」因子のためのデノミネータ103が、そこから延びる「フラグ」116中にラベル「STROM」を今や含むことである。上述のように、この情報は、例示的な実施形態では、手作業で入力、例えば、グラフィカルユーザディスプレイなどに組み込まれてよいドロップダウンメニューを用いて、キーボードを介して、マウスを介して情報を入力することによって、医師、看護師、または他の補助者によって行われる入力の結果として表示される。

10

【0143】

「母体」デノミネータ101の下の列を参照すると、母体患者の血中酸素濃度、脈拍および血圧を反映する列に分娩の時間経過中の様々な追加のエントリが見られるであろう。上述のように、これらのデータは、母体患者に接続されたモニタからの入力に基づいてグラフィカルユーザインターフェースに自動的に入力されてよいことが理解されるであろう。代わりに、または加えて、データは、例えば、キーボード、ドロップダウンメニューを介して、医師、看護師または他の補助者によって手作業でグラフィカルユーザインターフェースなどに入力されてもよい。

20

【0144】

次に、「産科」デノミネータ103の下の列を参照すると、腔検査、ピトシン送達回数の増加、および収縮回数の増加を反映する情報が提供されることが分かるであろう。最後に、子宮内蘇生（「IR」）を反映する列は、介入（アスタリスクで指定される）を示す。

【0145】

本明細書に開示されるグラフィカルユーザインターフェースおよびシステムは、分娩および出産の管理およびモニタリングに加えて、他の役立つものに適合されてよいことが上述の開示から認識されるであろう。例として、限定なしに、考慮されるのは、本明細書に開示される本発明が、NICU、ウェルベビー（well-baby）/成長モニタリング、HIVを含む、他の小児科用途；例として、麻酔、外科またはICUモニタリング、外傷、整形外科、泌尿器、血管、眼科、ENT、足病学、肥満学などの外科モニタリング用途；内科ICUモニタリング、CCU、薬物乱用モニタリング、神経モニタリング、化学療法、血液透析/腎不全のような内科/ICU用途；慢性内科的状态モニタリング、例えば、糖尿病、高脂血症、内分泌性疾患、一般内科的状态モニタリング、高齢者モニタリング、精神医学的モニタリング、感染性疾患モニタリング、肺疾患モニタリング、皮膚疾患モニタリングに適合されてよいことである。

30

【0146】

以上によって、本発明は、分娩経過およびFHRトレースのより標準化された解釈を許容し、母体子宮活動および、随意的に、分娩中に特定された胎児リスクのレベルに影響を与え、母体および胎児の先行臨床パラメータの解析を有益に考慮に入れて、分娩を介入なしに許容され続ける場合には、胎児低酸素症およびアシドーシスのような有害アウトカムその後の発生のリスクのレベルを客観的に一貫した再現性を伴って特定する。さらに、先に考察されたように、データが示唆するのは、本発明が子宮内蘇生のための機会を特定することによってEODの発生率を有意に低下でき、EODの破壊効果およびそれらに付随する合併症の増加リスクを低減できて、脳性小児麻痺の発生率を低減するための分娩管理を精密化できるメトリックを提供することである。

40

【0147】

本発明の例示的な実施形態の先の記載は、例示および説明を目的として提示された。網

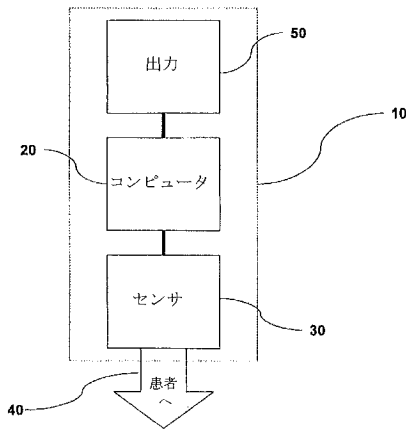
50

羅的であること、または本発明を開示される通りの形態に限定することは意図されず、修正および変形が上記の教示の観点から可能であり、あるいは本技術革新の実践からそれらが得られてもよい。これらの実施形態は、本技術革新の原理およびその実際的な用途を説明し、考慮された特定の使用に適するような様々な修正を伴って、当業者が本技術革新を様々な実施形態に利用することを可能にするために図示され、記載される。本開示では本技術革新の少数の実施形態のみが詳細に記載されたが、この開示を再吟味する当業者は、列挙される本主題の新規な教示および利点から実質的に逸脱することなく、多くの修正が可能なることを容易に認識するであろう。従って、すべてのかかる修正は、本技術革新の範囲内に含まれることが意図される。本技術革新の趣旨から逸脱することなく、例示的な実施形態の設計、動作条件および配置における他の置換、修正、変更および省略が行われてよい。

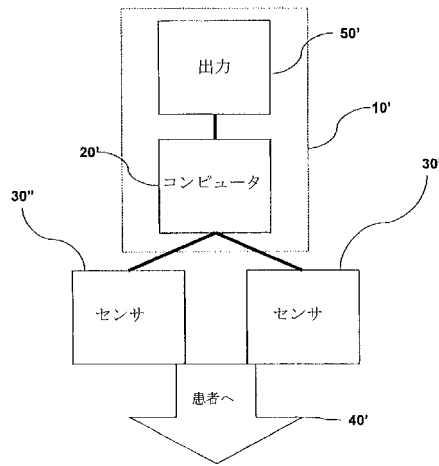
【0148】

排他的所有権または特権が請求される本発明は、以下の通り規定される。

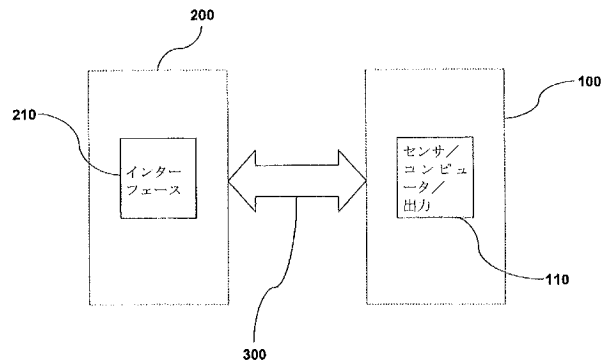
【図1】



【図2】

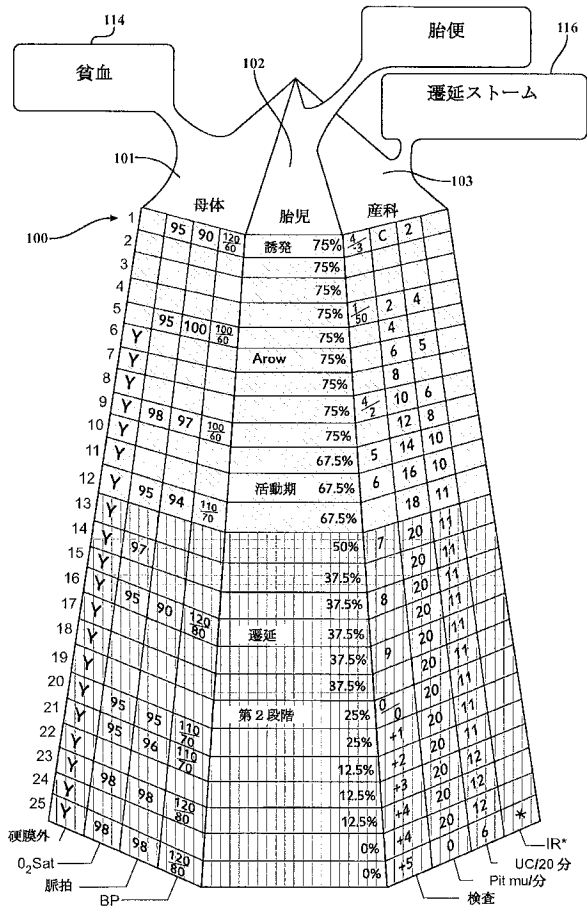


【図3】





【図 8】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/62820
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61B 5/02 (2018.01) CPC - A61B 5/02411, A61B 5/02405, A61B 2503/02, A61B 5/1107, A61B 5/4362, A61B 5/00, A61B 5/02, A61B 5/024		
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) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<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	US 2010/0168528 A1 (Evans) 01 July 2010 (01.07.2010) entire document especially Abstract, para [0018], para [0020]-[0025], para [0044]-[0045], para [0057], para [0060]-[0063]	1-27
A	US 2005/0267377 A1 (Marosero et al.) 01 December 2005 (01.12.2005) entire document	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent 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 17 January 2018		Date of mailing of the international search report <b>12 FEB 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C038 VA04 VA05 VB20 VC20  
4C117 XA02 XB04 XB09 XD40 XE04 XE13 XE16 XE64 XJ34

## 【要約の続き】

) ~ ( e ) の総数、および存在するパラメータ ( f ) ~ ( h ) の総数のみを考慮に入れた胎児へのリスクの現在のレベルを分娩中の所定の時点において判定するように動作する。出力は、分娩中に経時的に前記パラメータ ( a ) ~ ( h ) のうちの1つ以上を単一のグラフィカルユーザインターフェースに描き、その単一のグラフィカルユーザインターフェースの外観は、分娩中の任意の時点において判定された胎児へのリスクの現在のレベルを示して分娩においてありうる介入の必要性をシグナリングするためのインディシアを含む。

【選択図】図8

专利名称(译)	用于监测和评估分娩期间胎儿风险水平的系统, 设备和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2020500077A</a>	公开(公告)日	2020-01-09
申请号	JP2019527414	申请日	2017-11-21
[标]申请(专利权)人(译)	EVANS MARK		
申请(专利权)人(译)	埃文斯, 马克		
[标]发明人	エバンスマーク		
发明人	エバンス,マーク		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/107		
CPC分类号	A61B5/02405 A61B5/02411 A61B5/1107 A61B5/4356 A61B5/4362 A61B2503/02 A61B5/0011		
FI分类号	A61B5/00.102.A A61B5/107.500 A61B5/00.101.Q		
F-TERM分类号	4C038/VA04 4C038/VA05 4C038/VB20 4C038/VC20 4C117/XA02 4C117/XB04 4C117/XB09 4C117/XD40 4C117/XE04 4C117/XE13 4C117/XE16 4C117/XE64 4C117/XJ34		
优先权	62/425018 2016-11-21 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

一种用于识别分娩过程中胎儿风险水平的设备, 包括至少一个计算机, 该计算机可操作以接收指示患者中至少胎儿心率 (“FHR”) 和孕产妇子宫活动的输入信号, 计算机确定 (i) 基线FHR颤动, FHR短暂性心动过速和FHR短暂性心动过缓, 以及 (ii) 至少 (a) FHR, (b) 基线FHR颤动, (c) FHR短暂性心动过速, (d) FHR短暂性心动过缓和 (e) 孕产妇子宫活动中的每一项均至少针对上述参数 (a) - (e) 预先定义。进行操作以确定是否显示了非游标特性中的至少一个。该计算机还包括用户, 该用户指示患者中存在 (iii) 一种或多种 (f) 孕产妇危险因素, (g) 产科危险因素和 (h) 胎儿危险因素, 它们增加了分娩期间胎儿风险的水平。 (iv) 参数 (a) - (e) 的总数, 每个参数在交付时同时独立地显示至少一种非测量特性, 以及 (iv) 接收输入。仅考虑参数 (f) - (h) 的总数即可确定胎儿当前的风险水平 输出描述了单个图形用户界面中随时间变化的一个或多个参数 (a) - (h), 单个图形用户界面的外观在劳动期间是任意的。包括标记以指示在该时间点确定的当前胎儿风险水平, 并表示需要进行可能的人工干预。[选择图]图8

