

(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2005-528134

(P2005-528134A)

(43) 公表日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61B 5/145

F I

A61B 5/14 310

テーマコード(参考)

4C038

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2003-563399 (P2003-563399)  
 (86) (22) 出願日 平成15年1月31日 (2003.1.31)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年9月17日 (2004.9.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2003/000427  
 (87) 国際公開番号 W02003/063697  
 (87) 国際公開日 平成15年8月7日 (2003.8.7)  
 (31) 優先権主張番号 0202285.3  
 (32) 優先日 平成14年1月31日 (2002.1.31)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 02250689.3  
 (32) 優先日 平成14年1月31日 (2002.1.31)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

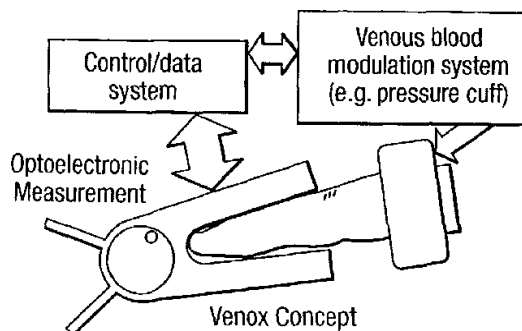
(71) 出願人 500431508  
 ビーティージー・インターナショナル・リ  
 ミテッド  
 イギリス国ロンドンEC4M・7SB, ラ  
 イムバーナー・レイン, フリート・プレ  
 ス10番  
 (74) 代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫  
 (74) 代理人 100076691  
 弁理士 増井 忠式  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 静脈の酸素測定法、静脈の脈動酸素測定法

## (57) 【要約】

身体の第1の部位に圧力変換器を適用し、その外部の圧力変換器に所定の周波数で駆動信号を適用して、前記の第1の部位の近辺の静脈の血液量に所定の規模の一連の脈動を起こし、身体の第2の部位に酸素濃度計装置を適用し、前記の酸素濃度計装置から受信した出力信号を測定し、前記の出力信号は前記の脈動による静脈の血液量の変調を代表する成分を含有し、前記の出力信号の周波数反応から静脈の酸素飽和度の測定値を誘導することを含んでなる静脈の酸素飽和度を非観血的に測定する方法。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

身体の第 1 の部位に圧力変換器を適用し、  
 前記外部の圧力変換器に所定の周波数で駆動信号を適用して、前記第 1 の部位の近辺の  
 静脈血液量に所定の大きさの一連の脈動を起こさせ、  
 身体の第 2 の部位に酸素濃度計装置を適用し、  
 前記酸素濃度計装置から受信する出力信号を測定し、前記出力信号は、前記脈動による  
 静脈血液量の変調を代表する成分を含有し、  
 前記出力信号の周波数反応から静脈の酸素飽和度の測定値を誘導すること、  
 を含んでなる静脈の酸素飽和度を非観血的に測定する方法。

10

## 【請求項 2】

一方の前記第 1 の部位及び第 2 の部位間の距離、並びに他方の脈動の大きさ間の関係が、  
 動脈系に対する乱れを表示する測定された信号の周波数スペクトルの倍数項が、最小化  
 されるようなものである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記駆動信号の周波数が、前記脈動が、心拍数と識別可能であるように選択される、請  
 求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記駆動信号によって起こされる脈動の周波数  $f_m$  及び心拍数  $f_{HR}$  間の関係が、以下の  
 式：

20

(数 1)

$$f_m = n (f_{HR} \pm \Delta f_{HR})$$

及び

$$f_m \pm \Delta f_m = n (f_{HR} \pm \Delta f_{HR})$$

式中、 $n > 1$  である

の条件を満たすように選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記駆動信号の周波数が、心拍数の実時間の測定に基づいて反復的に決定される、請求  
 項 3 又は請求項 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

30

前記脈動の大きさが、動脈系の乱れが、最小であるように制御される、請求項 1 ないし  
 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記脈動の大きさが、受信した信号の DC 水準の 1% より少ない変化を起こすように制  
 御される、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記脈動の大きさが、受信した信号の DC 水準の概略 0.1% の変化を起こすように制  
 御される、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記酸素濃度計が指に置かれ、そして更なる圧力変換器が肢の末端から離れて置かれ、  
 そして前記肢への、及びそれからの血液の供給を閉塞するように配置され、そして前記測  
 定が閉塞期間中に行われる、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 10】

前記脈動の大きさが、前記脈動の大きさを漸進的に増加し、そして出力信号の周波数反  
 応を観察することによって決定され；周波数スペクトルの倍数項の出現が、最大許容大き  
 さに達したことの表示である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記倍数項が出現する点に達した時点で、その後、脈動の大きさを倍数項が微々たるも  
 のとなる点まで減少する、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

50

更に補正工程を含み、この間に最適の間隔を誘導するために、脈動の大きさを一定に保持しながら第1及び第2の部位間の間隔を変化する、請求項1ないし11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記補正工程が、第1及び第2の部位の間隔を一定に保持しながら、脈動の大きさを变化する更なる工程を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

動脈の酸素飽和度の測定値が、前記出力信号の周波数反応から誘導され、そして差が前記動脈の水準であり、そして静脈の酸素飽和度が組織の酸素消費量の代表である、請求項1ないし13のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項15】

身体の第1の部位に一連の脈動を適用するための圧力変換器、  
脈動酸素濃度計、  
静脈血液量を変調するような、前記脈動の周波数及び/又は大きさを制御するための制御手段、  
前記酸素濃度計から受信した信号から静脈の酸素飽和度の値を抽出するための信号処理手段、  
を含んでなり、前記信号が、前記脈動による静脈血液量の変調の代表である成分を含有する静脈の酸素飽和度を非観血的に測定するための装置。

【請求項16】

前記制御手段が、前記駆動信号によって起こされる脈動の周波数  $f_m$  及び心拍数  $f_{HR}$  間の関係を、以下の式：

20

(数2)

$$f_m = n (f_{HR} \pm \Delta f_{HR})$$

及び

$$f_m \pm \Delta f_m = (f_{HR} \pm \Delta f_{HR}) \cdot n (f_{HR} \pm \Delta f_{HR})$$

式中、 $n > 1$ である

の条件によって制御するために操作する、請求項15に記載の装置。

【請求項17】

前記圧力変換器が、空気ポンプから空気を供給される膨張可能な指加圧帯を含んでなる、請求項15又は16のいずれか1項に記載の装置。

30

【請求項18】

前記圧力変換器及び前記脈動酸素濃度計が、一体化された装置として形成される、請求項17に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、静脈血液量の規則的変調を誘導する手段、及びセンサーを使用するこれらの変調に関連した測定に関する。血管の組織を照明し、そして組織を通過した光を検出することによって、光線の吸収強度の差による血液量の変化を記録することができる。これは、少なくとも二つの別個の波長の照明の使用及びその後の検出によって達成される、静脈血の酸素飽和度の測定において特別な適用を見出す。

40

【0002】

発明の背景

静脈血の酸素飽和度 ( $SvO_2$ ) をモニターすることは、静脈酸素測定法と呼ばれる。この方法は、患者の全体的な酸素の供給及び消費をモニターするために、集中治療室 (ICU) でしばしば使用される。現時点の観血的な方法は、その利用低下となっているが、しかし  $SvO_2$  は、疑問の余地なく酸素化の評価の価値ある査定の道具である。

【0003】

50

全ての静脈の酸素測定法の技術は、観血的である方法及び非観血的であるものの二つの分野に分類することができる。各種の既知の観血的及び非観血的技術の検討は、以下のとおりである。

【0004】

酸素飽和度は、標準的なSwan-Ganz肺動脈カテーテル(PAC)の変種を使用することによって観血的に測定することができ、この方法において、二つの光ファイバーの束がPACに挿入された。改良されたPACは、酸素運搬の定量的測定を行うために反射分光光度法の原理を使用した。その観血的な特質及び改良されたPACの価格のために、この方法は静脈酸素測定に対して広範囲には使用されていない。米国特許第5673694号は、この背景技術の代表である。

10

【0005】

非観血的な連続式末梢静脈酸素測定法の技術の大部分は、近赤外線分光法(NIRS)又はNIRS及び心収縮期圧を越える静脈閉塞のような各種の使用プロトコルの組合せに基づいている。NIRSは、主として、これがなくては静脈酸素測定法のための補正が不可能であるある種の重要なパラメーターを決定することの困難性のために、現時点のSvO<sub>2</sub>又は中心静脈カテーテルを使用する観血的な連続式方法に取って代わることを妨げられている。NIRSに基づく従来の技術の方法は、米国特許第6015969号及び第5661302号中に開示されている。

【0006】

脈動酸素測定法は、光電式容積脈波記録法(PPG)の主たる適用の一つであり、そして動脈酸素飽和度、SpO<sub>2</sub>の測定のために広く使用されている。PPGの波形は、二つの成分を含有し、一つは血管の脈動性成分、即ち動脈の拍動に起因し、鼓動によって起こされ、そして急速に変化する信号(AC成分)を与え、そして他方は、血液量及び皮膚におけるその変化により、そしてゆっくりと変化するのみの安定した信号(DC成分)を与える。

20

【0007】

一つは赤の帯域(660nm)及び一つは赤外の帯域(940nm)の二つの光の波長が脈動酸素測定法において使用される。660nmにおいて、還元されたヘモグロビンは、オキシヘモグロビンより多く光を吸収し、そして940nmにおいて、オキシヘモグロビンは、その還元された形態より多く光を吸収するために、脈動酸素測定法は、動脈の酸素飽和度に対するこの差の測定に係る。

30

【0008】

脈動酸素測定法において、光は、まず組織を通して透過し、そして次いで透過した光の強度は、他の側の光検出器によって測定される。脈動酸素測定法は、まずそれぞれの波長における吸光度のAC成分を決定し、そして次いでこれを対応するDC成分で割って、入射光強度に依存しない比を得る。次いで比の比を、以下の式：

【0009】

【数1】

$$R = \frac{AC_{660} / DC_{660}}{AC_{940} / DC_{940}}$$

40

【0010】

のように構築する。

次いで脈動酸素濃度計は、比の比を測定し、そして同時に*in vitro*の飽和度測定のための動脈血液の試料採取によって補正される。

【0011】

これらの技術の使用は、動脈血の酸素飽和度の測定に対して有効であるが、これは、心臓によって発生される動脈血の脈動の存在に依存している。静脈血中にはこのような測定可能な脈動は存在しない。

50

## 【0012】

静脈閉塞脈波検査（VOP）は、静脈の戻りの一時的閉塞に反応する組織体積の変化の測定である。これは、静脈電気容量のような血管のある種の生理学的状態を測定するために臨床的に使用される。VOPは、静脈の戻りの閉塞が、継続した動脈からの流入により試験中の組織の末端部のわずかな膨張を起こす原理に依存する。VOP中の時間にわたる静脈血液量の段階的反応は、動脈血流、静脈からの流出及び静脈の容積弾性係数の測定に使用することができる。

## 【0013】

M. Nitzal等（Journal of Biomedical Optics 5（2）, 155 - 162, April 2000）は、VOPの原理を、前腕に静脈の流れを完全に閉塞するために十分な圧力を適用し、しかし動脈の流れに影響しないままにすることによってSvO<sub>2</sub>の測定に使用した。二つの波長における光の吸収が、閉塞の前後で比較された。然しながら、この方法は、静脈及び動脈の酸素飽和度の別個の決定は得られないように見受けられる。

10

## 【0014】

PCT出願公開WO99/62399及び米国特許第5638816号は、外部の加圧帯を經由して周期的な活性な脈動が適用される静脈の酸素測定の方法に関する。然しながら、変調の水準（DC信号の10%）が大きく、そして光学的結合が影響されるものであるほどに接近した加圧帯 - センサーの間隔を必要とするものであるか、或いは更に離された場合、脈動は、動脈系に乱れを起こす水準であるものであり、そして従って、静脈の酸素飽和度の測定の不正確さに導く。

20

## 【0015】

上記に示したように、非観血的手段による静脈の酸素飽和度を測定するための従来の技術は、要求される正確さが得られない。本発明の目的は、静脈の酸素飽和度の改良された測定を達成することである。

## 【0016】

動脈の脈動酸素測定法の原理は公知である（上記参照）。酸素を保有するヘモグロビンの具体的な補正を可能にする方法の決定的な要素は、動脈系の血液量の脈動の存在に依存する。これらの脈動は、もちろん循環系中に自然に存在する。静脈系に脈動を導入し、そしてこれらを動脈系のそれから適切に単離することができる場合、同様な補正方法を静脈の酸素飽和度を測定するために使用することができる。

30

## 【0017】

本発明によれば、  
身体の第1の部位に圧力変換器を適用し、  
前記の外部の圧力変換器に所定の周波数で駆動信号を適用して、前記の第1の部位の近辺の静脈血液量に所定の大きさの一連の脈動を起こさせ、  
身体の第2の部位に酸素濃度計装置を適用し、  
前記の酸素濃度計装置から受信する出力信号を測定し、前記の出力信号は、前記の脈動による静脈血液量の変調を代表する成分を含有し、  
前記の出力信号の周波数反応から静脈の酸素飽和度の測定値を誘導すること、  
を含んでなる静脈の酸素飽和度を非観血的に測定する方法が提供される。

40

## 【0018】

用語、酸素濃度計装置は、異なった周波数の光を使用して、組織の酸素含有率を決定するいずれもの装置を包含することを意図している。これは、透過及び反射モードの装置の両方を包含する。

## 【0019】

一方の第1及び第2の部位間の距離、並びに他方の脈動の大きさ間の関係は、動脈系の乱れを表示する、測定された信号の周波数スペクトルの倍数項が最小化されるように計画することができる。

## 【0020】

50

好ましくは駆動信号の周波数は、脈動が、心拍数と識別可能であるように選択される。  
前記の駆動信号によって起こされる脈動の周波数  $f_m$  及び心拍数  $f_{HR}$  間の関係は、以下の式：

$$f_m = n ( f_{HR} \pm \Delta f_{HR} )$$

及び

$$f_m \pm \Delta f_m = n ( f_{HR} \pm \Delta f_{HR} )$$

式中、 $n > 1$  である

の条件を満たすように選択することができる。

【0021】

駆動信号の周波数は、心拍数の実時間の測定に基づいて、反復的に決定することができる。 10

理想的には脈動の大きさは、動脈系を乱さずに静脈血形を変調するように制御される。脈動の大きさが、受信した信号のDC水準の1%より少ない変化、又は更に好ましくは受信した信号のDC水準の概略0.1%の変化を起こすように制御することができる。

【0022】

別の態様において、酸素濃度計は、指に置かれ、そして更なる圧力変換器は肢の末端から離れて置かれ、そして前記肢への、及びそれからの血液の供給を閉塞するように配置され、そして測定は閉塞期間中に行われる。

【0023】

好都合には、脈動の最適な大きさは、脈動の大きさを漸進的に増加し、そして出力信号の周波数反応を観察することによって決定することができる；周波数スペクトルの倍数項の出現が、最大許容大きさに達したことの表示である。倍数項が出現する点に達した時点で、その後、脈動の大きさを、倍数項が微々たるものとなる点まで減少することができる。 20

【0024】

この方法は、更に、補正工程を含み、この間に、最適の間隔を誘導するために、脈動の大きさを一定に保ちながら第1及び第2の部位間の間隔を変化する。補正工程は、第1及び第2の部位の間隔を一定に保ちながら、脈動の大きさを変化する更なる工程を含むことができる。

【0025】

更なる態様において、この方法は、出力信号の周波数反応から誘導される動脈の酸素飽和度の測定を含むことができ、動脈及び静脈の酸素飽和度の水準の差が組織の酸素消費量の代表である。 30

【0026】

本発明は、更に  
身体の第1の部位に一連の脈動を適用するための圧力変換器、  
脈動酸素濃度計、  
静脈血液量を変調するように、前記の脈動の周波数及び/又は大きさを制御するための制御手段、

前記の酸素濃度計から受信した信号から静脈の酸素飽和度の値を抽出するための信号処理手段、  
を含んでなり、前記の信号は前記の脈動による静脈血液量の変調の代表する成分を含有する、静脈の酸素飽和度を非観血的に測定するための装置をも提供する。 40

【0027】

好都合には、制御手段は、前記の駆動信号によって起こされる脈動の周波数  $f_m$  及び心拍数  $f_{HR}$  間の関係を、以下の式：

$$f_m = n ( f_{HR} \pm \Delta f_{HR} )$$

及び

$$f_m \pm \Delta f_m = n ( f_{HR} \pm \Delta f_{HR} )$$

式中、 $n > 1$  である

の条件によって制御するために操作される。 50

【0028】

好ましくは、圧力変換器は、空気ポンプから空気を供給される膨張可能な指加圧帯を含んでなり；圧力変換器及び脈動酸素濃度計は、一体化された装置として形成することができる。

【0029】

図1を参照して、本発明の原理が、ここに記載されるものである。その最も簡単な形態において、本発明は、静脈の血液量に変化を誘導するある種的手段及び誘導された変化を測定するための対応する手段を含む。抽出された信号は、処理されて、少なくとも静脈の酸素飽和度に対する分離された値を与え、そして必要な場合、動脈の酸素飽和度に対する値を与える。

10

【0030】

本発明の根底にある一般化された理論がここに説明されるものである。動脈の脈動酸素測定法の最低の次数の慣用的な記述を延長することにより、静脈の脈動酸素測定法のゼロ次の理論的記述を作ることができる。物理的経路の長さ及び有効な吸光度を光学密度の単一の定義に結びつける Beer-Lambert 則は、動脈の脈動酸素測定法において、物理的有意性を光学距離の長さの変化に代入するために普通に使用されている。このモデルによれば、特定の照射波長、による受信強度を、酸素と化学的に組合わされている動脈のヘモグロビン、S、の量に関して以下の式：

【0031】

【数2】

$$I(t, \lambda) = I_0(\lambda) \exp\left\{-\left[S\epsilon_{HbO_2}(\lambda) + (1-S)\epsilon_{Hb}(\lambda)\right]z(t) - \mu_{static}d\right\} \quad (1)$$

20

【0032】

と書くことができ、式中、 $\epsilon_{HbO_2}(\lambda)$ 、 $\epsilon_{Hb}(\lambda)$  は、それぞれ酸素化された及び脱酸素されたヘモグロビンのミリモルの吸光係数であり、 $z(t)$  は、動脈血を通る動的物理的経路の長さ及び全ヘモグロビン濃度の両方の関数であり、そして  $\mu_{static}d$  は、非脈動的組織及び他の解剖学的成分の光学濃度である。

【0033】

静脈  $z_v(t)$  及び動脈  $z_a(t)$  血を通る光学距離を区別することによって、モデル等式(1)を以下の式：

30

【0034】

【数3】

$$I(t, \lambda) = I_0(\lambda) \exp\left\{-\mu_a z_a(t) - \mu_v z_v(t) - \mu_{static}d\right\} \quad (2)$$

【0035】

に一般化することができ、式中、以下の式：

【0036】

【数4】

$$\begin{aligned} \mu_a(\lambda) &= [S_a \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + (1-S_a) \epsilon_{Hb}(\lambda)] \\ \mu_v(\lambda) &= [S_v \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + (1-S_v) \epsilon_{Hb}(\lambda)] \end{aligned}$$

40

【0037】

の置換を行った。

光学距離の微小な変化（低規模の静脈及び動脈の変調の存在から得られる）から得られる受信した強度の微小な変化を調査し、そして準静的（DC）強度によって正規化された結果の変化（AC）、即ち以下の式：

50

【 0 0 3 8 】

【 数 5 】

$$\frac{\Delta I(t, \lambda)}{I(t, \lambda)} \cong -\mu_a \Delta z_a(t) - \mu_v \Delta z_v(t) \quad (3)$$

【 0 0 3 9 】

について考察する。

等式(3)で表現される量は、誘導された静脈の変調が既知の原因であるために、電子回路(又は他の信号処理法)によって分離することができる。分離の一つの方法は、動脈の脈動とは別個である帯域中の静脈系の周波数変調を誘導することである。一旦動脈及び静脈の動特性の単離が達成されたならば、補正の処理を適用することができる。脈動酸素測定法の古典的 Beer-Lambert モデルの倒置は、二つの異なった波長における等式(3)の二つの場合を作ることによって通常達成される。次いでこれらの等式を、使用した二つの波長における血液の全吸光度の比として定義される比の比、R、として知られる量に対して解く。等式(3)のそれぞれの項が単離されたと仮定して、以下の式：

【 0 0 4 0 】

【 数 6 】

$$R_a = \left[ \frac{I(t, \lambda_2) \Delta I(t, \lambda_1)}{I(t, \lambda_1) \Delta I(t, \lambda_2)} \right]_a = \frac{\mu_a(\lambda_1)}{\mu_a(\lambda_2)} \quad (4)$$

$$R_v = \left[ \frac{I(t, \lambda_2) \Delta I(t, \lambda_1)}{I(t, \lambda_1) \Delta I(t, \lambda_2)} \right]_v = \frac{\mu_v(\lambda_1)}{\mu_v(\lambda_2)}$$

【 0 0 4 1 】

の二つの“比の比”を形成することができる。

次いで二つの波長における酸素化された及び脱酸素されたヘモグロビンの吸光係数の知識を、計算されたRから以下の式：

【 0 0 4 2 】

【 数 7 】

$$S_a = \frac{R_a \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)}{R_a [\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2)] - [\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)]} \quad (5)$$

$$S_v = \frac{R_v \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)}{R_v [\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2)] - [\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)]}$$

【 0 0 4 3 】

を使用して  $S_a$ 、 $S_v$  を推定するために使用することができる。

本発明は、その近辺の静脈血に脈動信号を注入することによる人差し指の静脈血液量の変調を含む、具体的な態様の記載による例によってここに例示されるものである。変調を達成する方法、信号の記録及び変調された信号の抽出を以下に概略記載するものである。

【 0 0 4 4 】

長さ 90 mm 及び幅 16 mm の指加圧帯を Hokanson (登録商標) から入手した。人差し指中の静脈血液量の変調は、人差し指の付根の周りに巻かれた指加圧帯を、連続的に膨張及び収縮することによって達成した。主として指の部分的閉塞を起こすための指加圧帯を膨張するために必要な空気の体積、そして従って有意な部分的血液量の変化が小さいために、高い変調周波数(6ないし7ヘルツ)を達成することができる。同様に、加圧帯中の空気の体積が小さいために、加圧帯を収縮する時間は短い。

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50



指加圧帯のための空気供給源として、S e n s i d y n e (登録商標) からマイクロ圧空気ポンプを入手した。6.1 L P Mの空気流量及び約0.34 kg / c m<sup>2</sup> g (4.9 p s i g)の最低圧力を維持することが可能である。これらの規格は、有意な部分的血液量に変化を起し、そして動脈の脈動に匹敵する脈動信号を起すために適した圧力に指加圧帯を膨張する適用のために適している。

【0046】

指加圧帯を変調するために、ソレノイド操作ピンチ弁をB i o C h e m V a l v e (登録商標) から入手した。三方ピンチ弁は、一つの常時閉鎖弁及び一つの常時開放弁を有する。ソレノイドが励磁された場合、設定が切換わる。一つの弁は、マイクロ空気ポンプから指加圧帯へ導く管路を制御するために使用され、そして他方は指加圧帯からの出口を制御するために使用される。膨張中、マイクロ空気ポンプから導かれる管路は、空気が指加圧帯に入ることを可能にするために開放され、そして指加圧帯からの空気出口として使用される管路が閉鎖される。収縮中、空気ポンプから指加圧帯へ導く管路は‘ピンチ’され、そして従って閉鎖され、そして同時に空気出口として使用される指加圧帯から導かれる管路が開放されて、指加圧帯中の空気が脱出することを可能にする。三方ピンチ弁を操作することにより、指加圧帯の一定の周波数での変調を達成することができる。

10

【0047】

非観血的静脈酸素測定法の新規な方法は、P P G系に接続された標準的な脈動酸素濃度計の指プローブと共に作動する。指加圧帯は、人差し指の付根の周りに巻きつけられ、そして指プローブも、変調された静脈血液量の信号を記録するために更に設置される。プローブと加圧帯の間隔は、受信した信号の適した水準の変調を得るために、本明細書中で以下に更に詳細に検討されるものであるように選択される。使用される指プローブが二つの光の供給源、赤及び赤外、を備えているため、変調された静脈の血液量の二つの異なった信号が記録される。これらの信号は、次に静脈血の酸素飽和度 (S v O<sub>2</sub>) に関する比の比を公式化するために使用される。

20

【0048】

記録された信号は、異なった周波数の二つの信号からなるものである。一つの信号は、動脈の脈動に関するP P G信号であり、この周波数は、被験者の心拍数である。第2の信号は、変調された静脈の血液量の信号であり、これは、濾波技術によるその抽出を補助するように、動脈の脈動から離れて設定された周波数で変調することができる。

30

【0049】

図2は、この態様の操作を略図の形態で例示する。この態様で得られた結果の検討は、以下のとおりである。

図3の線図は、いずれもの静脈の血液量の変調を伴わずに記録されたP P G信号 (A C成分) を示す。上部の波形及び下部の波形を得るために使用した信号の供給源は、それぞれI R及び赤である。

【0050】

図4の線図は、静脈の血液量が、P P G信号より高い周波数及び心収縮期以下の圧力で変調された場合に記録された波形を示す。

変調された波形に対して高速フーリエ変換 (F F T) を行うことによって、二つの波長の出力スペクトル密度を得ることができる。図5は、二つの波長における出力スペクトル密度を示す。

40

【0051】

出力スペクトルから、静脈血の変調が、7ヘルツ及び心収縮期の圧より低い圧力であったことを知ることができる。変調された静脈の血液量は、帯域通過濾波法により容易に抽出することができ、そして比の比は、脈動酸素濃度計の背景の検討において先に記載したと同じ方法で公式化することができる。次いでこれは、同時酸素濃度計による肺動脈から抽出された血液試料の酸素飽和度の測定と同様な様式で補正することができる。この方法によって、非観血的混合型静脈血酸素測定法を達成することができる。

【0052】

50

未補正の  $S a O_2$  と未補正の  $S v O_2$  の予備的な検定を図 6 に示す。グラフは、動脈の酸素飽和度及び静脈の酸素飽和度間の相関関係を明確に示す。

先に記述したように、静脈血の変調による信号が、PPG 信号と分離することができることが重要である。これを達成する一つの方法は、脈動が適用される周波数が、PPG 信号と区別されるように選択されることを確実にすることである。

【0053】

変調周波数を最適化するために、変調基本周波数及び存在する場合は倍数項の両方は、PPG 信号の第 2 高調波から離して設定しなければならない。倍数項の周波数は、変調周波数に依存するだけでなく、更に PPG 基本周波数、即ち心拍数にも依存する。休息時における正常な心拍数は変化することができるため、最適化段階は、手術中のいずれもの実際の測定の直前に導入することができる。最適化段階の目的は、第 1 に被験者の心拍数を測定することであり、そして次いで変調周波数を、PPG 信号の第 1 及び第 2 高調波の両方が、変調の基本周波数又は倍数項によって妨害されないような方法で位置することである。

10

【0054】

最適化段階は、心拍数の変動性及び測定部位における感知される変調深さが被験者の生理学的側面に依存するために、必要とすることができる。

変調周波数の上限は、血管系の周波数反応の関数である。従って、高すぎる変調周波数は、変調信号を完全に記録することに失敗するものである。

【0055】

この最適化段階中に、変調深さを、以下に更に詳細に記載されるものであるように、倍数項の大きさによって調節することができる。この方法によって、手術中のいずれもの実際の測定の前に、変調周波数及び変調深さの両方を最適化することができる。最適化段階は、更に手術中に適合させることもでき、心拍数の実時間の変化を、変調周波数を変化に対して適合することによって補償することができる。

20

【0056】

変調周波数の最適化中に満足させる必要がある、二つの条件が存在する。これらの二つの条件を例示するために、それぞれ PPG 信号及び変調信号を表す数学的モデルを使用することが助けとなる。

【0057】

PPG 信号は、以下の等式：

30

【0058】

【数 8】

$$f_{HR}(t) = \sum_{n=1} f_n \sin(n\omega_{HR}t + \phi_{HR}) \dots \dots \dots (1)$$

【0059】

によって表すことができる。

式中、 $f_n$  は係数であり、そして  $\omega_{HR}$  は PPG 基本周波数であり、そして  $n$  は高調波 ( $n = 1$  は基本周波数である) を表し、そして  $\phi_{HR}$  は関係する位相である。

40

【0060】

変調信号は、以下の等式：

$$f_m(t) = g_0 \sin(\omega_m t + \phi_m) \dots \dots \dots (2)$$

によって表すことができる。

【0061】

式中、 $g_0$  は係数であり、 $\omega_m$  は変調周波数であり、そして  $\phi_m$  はモデルの位相である。

心拍数の変動性を例示するために、等式 (1) は、以下の式：

【0062】

【数 9】

$$f_{HR}(t) = \sum_{n=1} f_n \sin(n(\omega_{HR} \pm \Delta\omega_{HR})t + \phi_{HR}) \dots \dots \dots (3)$$

【0063】

のように書き直すことができる。

測定の最適化のために合致する必要がある二つの条件は、以下の式：

$$\omega_m \pm n(\omega_{HR} \pm \Delta\omega_{HR}) \dots \dots \dots (4)$$

及び

$$\omega_m \pm n(\omega_{HR} \pm \Delta\omega_{HR}) \dots \dots \dots (5)$$

式中、 $n > 1$ である

である。

【0064】

この方法で、禁止周波数を確認するための表を構築することができる。心拍数が70であり、そして変動性を±10と仮定した場合以下の表：

【0065】

【表1】

禁止周波数帯域	
(4)の条件に対する $\omega_m$	(5)の条件に対する $\omega_m$
2Hz ないし 2.7Hz	1Hz ないし 4Hz
3Hz ないし 4.05Hz	2Hz ないし 2.7Hz

【0066】

となる。

従って、 $\omega_m$ は、少なくとも4Hzより大きく、しかし信号検出のための濾波回路の上部遮断周波数(典型的には3Hzないし6Hz)より小さくなければならない。殆んどの商業的SpO<sub>2</sub>装置は、低い遮断周波数を使用している。従って、 $\omega_m$ は、最適化された帯域の狭い範囲に設定しなければならない。

【0067】

図7aないし7eに示したグラフは、各種の周波数の静脈の変調を伴うPPG信号の出力スペクトルである。倍数項を有意に記録することができるように、160mmHgの比較的高い変調深さが選択された。

【0068】

図7aに示した第1のグラフにおいて、PPG信号の第1高調波( $n=2$ )は、倍数項と重なり、そして変調基本波は、第2高調波と重なっていた。従って4Hzの変調周波数は、両方の条件に失敗した。これは、二つの信号をスペクトル的に分離するとなった場合に、問題を起こすものであった。更に、変調深さの最適化において、倍数項の大きさは、二つの信号間の結合の程度を決定するために重要であり、倍数項のPPGの高調波との重なりは、大きさの誤った測定を起こすものである。

【0069】

4.5Hzにおける第2のグラフ(図7b)において、倍数項は、第1高調波から離れて動き始めたが、しかし変調周波数は、第2高調波に危険なまでに接近したままであった。

【0070】

第3のグラフは、心拍数が増加した場合の状況を例示する。変調周波数は5Hzに増加されたが、倍数項及び変調基本波は、それぞれ第1及び第2高調波となお重なっている。これは、最適化が心拍数の変動性にも依存することを証明する。

【0071】

10

20

30

40

50

第4のグラフ(図7d)は、変調周波数を、5.5 Hzに設定した場合の状況を例示する。倍数項は、第2高調波と重なっていた。

最後のグラフ(図7e)は、最適化された変調周波数を示す。倍数項及び変調基本波の両方は、第3高調波領域を超えていた。これは、心拍数の変動性を満足するために行った。

#### 【0072】

倍数項の高調波との接近及び心拍数の変動性のために、最適化は、かなり狭い周波数帯域となるものである。

上記で先に記述したように、変調圧力は、倍数項の大きさによって調節することができる。変調圧力は、静脈血系に人工的な脈動を起こすために十分に高く、そしてなお動脈系に影響するほど強すぎではない。大きすぎる圧力の指標は、検出された信号の周波数スペクトル中の倍数項の出現である。倍数項は、根源的な動脈系が乱される程度の指標であるために、この項を最小化することが重要である。

10

#### 【0073】

図8に示したグラフは、検出された信号の水準に対する変調圧力及び酸素濃度計への加圧帯の間隔の影響を例示する。それぞれの曲線は、変調圧力に対する測定された信号の水準をプロットしたものであり、そして黒点は、倍数項が有意となる点を示す。変調部位を測定部位により近く動かすことによって、倍数項を小さく保ち、そして比較的低い圧力による変調でさえ、測定可能な水準の検出信号を保つことができる。典型的には、変調圧力は、検出された信号のDC水準の概略0.1%の変化となるように設定される。変調圧力及び変調/測定部位の間隔の間の理想的な均衡は、“理想的な設計枠”と記された空間によって表される。典型的には、加圧帯を経由して適用される圧力によるが、30ないし50 mmの間隔が適当である。間隔が小さすぎる場合、変換器からの脈動が酸素濃度計のプローブと連結し、そして受信信号に人為現象的な挙動を起こすものである。

20

#### 【0074】

加圧帯及び空気ポンプの配列に加えて、静脈の脈動信号を発生するための圧力を変調する他の方法が予見されることは認識されることである。これは、例えば直接的な機械的手段によって、或いは変調部位に電氣的又は熱的衝撃を適用することによって達成することができる。更に、記載された態様は、被験者に正圧を適用するが、同様な効果は、負圧の適用によって、例えば系に摂動を発生するための真空ポンプを用意することによって達成することができる。

30

#### 【0075】

酸素濃度計のプローブ及び圧力変換器は、一般的に別個の装置であるものであるが、これらは、変換器及びプローブ間の機械的結合が回避されることを条件に、更に一体化装置として形成することもできる。

#### 【0076】

記載した具体的な態様は、透過モード(換言すれば、光は指を通過し、光源及びセンサーは、指の対向した側に置かれる)の脈動酸素濃度計のプローブを使用した。しかし反射モードで操作されるプローブも更に使用することができる。静脈が皮膚の表面に近くあるために、反射モードのプローブが使用された場合、プローブの位置は、広い範囲の身体

40

#### 【0077】

動脈及び静脈の酸素飽和度の両方を測定する場合、これは、先に記載したように同時に達成することができる。別の方法として、外部の圧力変調が、動脈の酸素化の測定の補正を乱す場合、これらの二つの量の測定は、物理的(動脈及び静脈の飽和度を異なった部位で測定することによって)又は時間的(例えば動脈及び静脈の測定を時間に対して多重送信することによって)のいずれかで分離することができる。測定部位が物理的に分離された場合、プローブは、例えば二本の隣接した指から測定するように配列された動脈酸素濃度計、並びに静脈酸素濃度計及び加圧帯を組合わせて一体的に形成することができるか、

50

又は別個の動脈及び静脈のモニター装置を形成するかのいずれかであることができる。

【0078】

より低い患者の危険度で正確な実時間のモニターを可能にするものである、静脈の酸素含有率を決定するための非観血的方法が記載されてきた。これは、外科的回復及び治療の管理中に特に適切である。本発明が適用を見出すものである多くの分野を以下に概略記述する。

【0079】

患者が、心臓血管系又は肺のいずれかの重度の病気にかかった場合、彼らの生存は、彼らの組織への酸素の放出を最適化する能力に依存する。患者の要求に合致するための酸素の放出を調整することは、集中治療室でさえ非常に困難である。これは、臨床的評価、研究室の血液分析、血行動態のデータ及び酸素測定法の組合わせに依存する。これらのデータは、橈骨/大腿動脈及び肺動脈へのカテーテルの挿入から得られ、そして終了まで1-2時間を要することができる。これらの線の導入は、有意な罹病率及び死亡率を保有する。患者の酸素放出を調整するために必要なデータの統合は、達成に数時間を要することができる。このように、これは、急速に変化する生理学的状況に適していない。迅速に適用可能な、組織の酸素放出の非観血的測定は、集中治療室の全ての重大な病気の患者に利益を与えるものである。これは、更に術後集中治療室及び通常の病院の病室の患者に対しても有用である。然しながら、これの最も有用な潜在的適用は、おそらく患者の救急蘇生におけるものである。非観血的静脈酸素測定法は、救急蘇生に更に焦点を当てることを可能にするものである；病院外で心臓停止にかかった患者の生存率は<5%であるため、これは大きな現状打破となるものである。更に、非観血的な静脈の酸素測定法は、集中治療室間の重大な病気の患者の安全な移送に対して非常に貴重な援助を証明するものである。実際に、本発明人によって行われた研究は、 $SvO_2$ 及び心拍出量(CO)間に密接な相互関係があることを示し、そして従って、この方法は、更に $SvO_2$ の測定に基づく心拍出量の非観血的指標としても働くことができる。

【0080】

心-肺バイパス(CPB)及び体外膜酸素化(ECMO)は、ポンプ式酸素化器の使用による心臓血管及び肺の機能の一時的置換を含む。CPBは、手術室において使用され、一方ECMOは、潜在的に可逆性の心臓/肺不全にかかった患者を支援するために、集中治療室で使用される。ポンプからの血液流は非脈動性であり、そしてこれは、慣用的な酸素測定法が無効であることを意味する。自然の脈動流に依存しない装置により酸素の放出を非観血的に追跡する能力は、広い適用を有するものである。冠動脈バイパス術(CABG)は、米国で今日最も普通に行われる手術であるため、これは、有意な潜在的適用を表す。

【0081】

血管の疾病及び循環機能の診断及びモニターは、 $SvO_2$ の測定の有用性によって向上されるものである。休息時の上昇した $SvO_2$ の測定値は、悪化した血流による組織の灌流の減少を示すことができる。従って静脈の酸素飽和度をモニターすることは、損傷の重度及び外傷の結果としての機能的妥協を更に容易に検査することを可能にするものである。低下した $SvO_2$ の測定値は、組織の機能不全を示唆し、そしてモニターすることは、外傷又は疾病中の組織の生存能力について診断を下すことを可能にするものである。

【0082】

$PaO_2$ が約40トール以下に低下した場合、吸入された酸素の分圧の小さい変化でさえ、 $SaO_2$ の大きな減少となる。 $SvO_2$ 測定は、ある範囲の条件の低酸素状態のモニターを向上するものである。身体トレーニングは、末梢的適合性を喚起して、 $O_2$ 放出の増加の有効な利用を可能にし、筋肉のより高い $O_2$ 拡散伝導性となる。持久力トレーニングの効果は、より大きい毛細血管密度として観察され、一定の血液量及び更により高い以下の値：

【0083】

【数 1 0】



【0 0 8 4】

の差におけるより長い継続時間を可能にすることができる。本発明は、訓練/ストレス試験並びに熱及び寒冷、微小重力及び脱水の影響の検査を行うことにおいて価値のある道具である。これは、更に多くの他の医学的及び生理学的研究の主題を支援するものである。

【図面の簡単な説明】

【0 0 8 5】

本発明をより完全に理解することができるために、付属する図面を参照して、その態様が例としてここに記載されるものであり、ここにおいて：

【図 1】図 1 は、これによって本発明が操作される一般的な原理を例示する。

【図 2 a】図 2 a は、本発明の態様の操作のブロック図を示す。

【図 2 b】図 2 b は、本発明の態様の操作のブロック図を示す。

【図 3】図 3 は、静脈血液量の変調を伴わない酸素濃度計装置からの出力波形の例を示す。

【図 4】図 4 は、本発明によって発生された波形を示す。

【図 5】図 5 は、PPG 信号の二つの周波数における周波数スペクトルを示す。

【図 6】図 6 は、動脈血の酸素飽和度及び静脈の酸素飽和度間の相関関係を例示する。

【図 7 a】図 7 a は、酸素濃度計装置からの受信信号の出力スペクトルに対する変調周波数の変化の影響のグラフを示す。

【図 7 b】図 7 b は、酸素濃度計装置からの受信信号の出力スペクトルに対する変調周波数の変化の影響のグラフを示す。

【図 7 c】図 7 c は、酸素濃度計装置からの受信信号の出力スペクトルに対する変調周波数の変化の影響のグラフを示す。

【図 7 d】図 7 d は、酸素濃度計装置からの受信信号の出力スペクトルに対する変調周波数の変化の影響のグラフを示す。

【図 7 e】図 7 e は、酸素濃度計装置からの受信信号の出力スペクトルに対する変調周波数の変化の影響のグラフを示す。

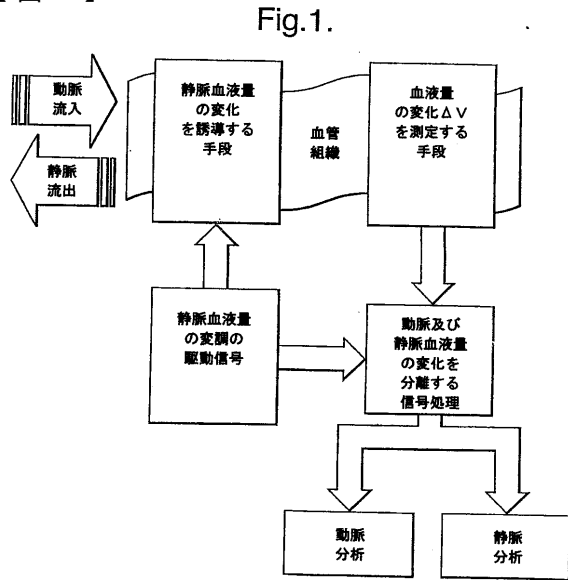
【図 8】図 8 は、受信信号強度及び加圧帯から酸素濃度計のプロープまでのある範囲の間隔に対する変調圧力間の関係を示す。

10

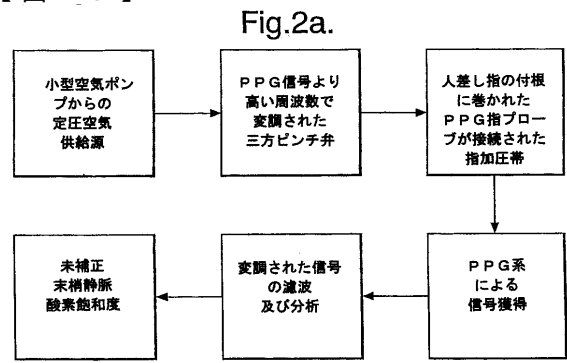
20

30

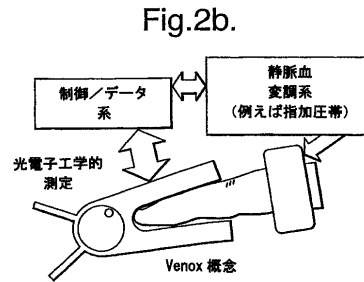
【 図 1 】



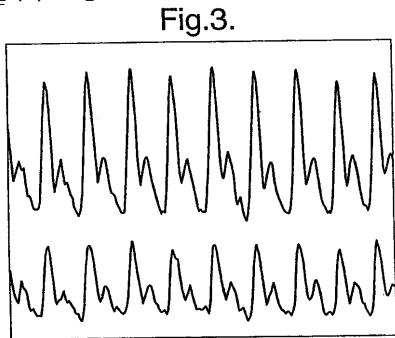
【 図 2\_a 】



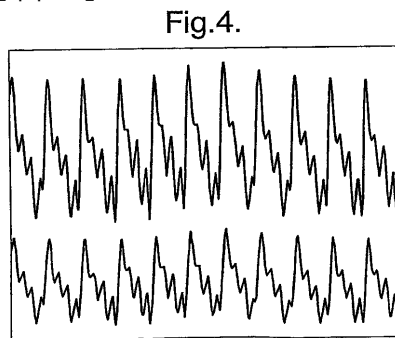
【 図 2\_b 】



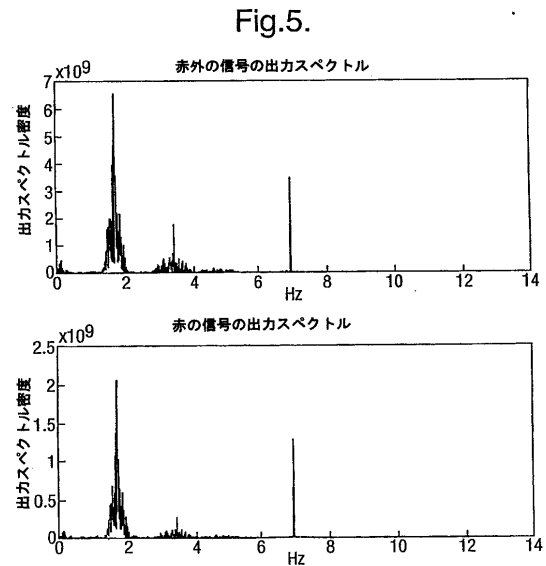
【 図 3 】



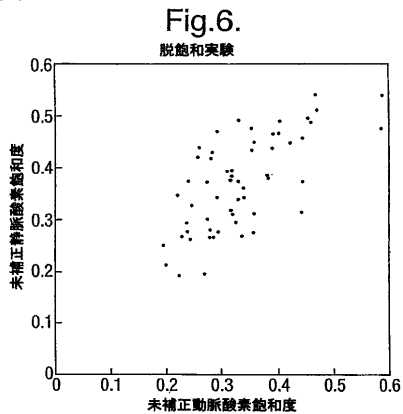
【 図 4 】



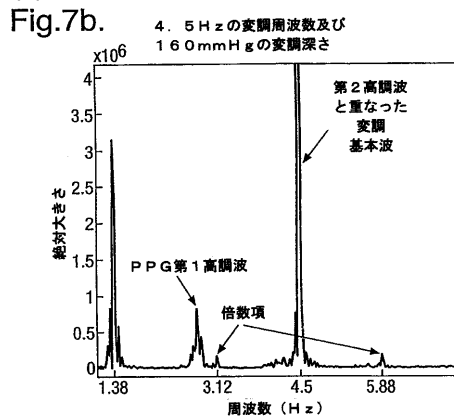
【 図 5 】



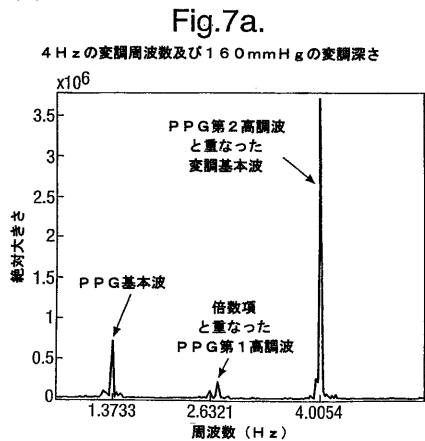
【 図 6 】



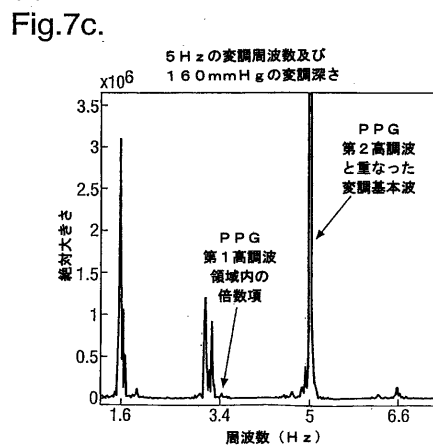
【 図 7 b 】



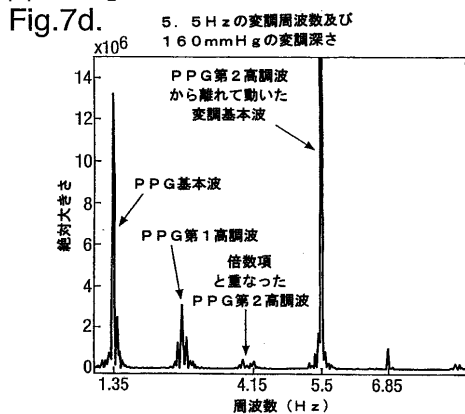
【 図 7 a 】



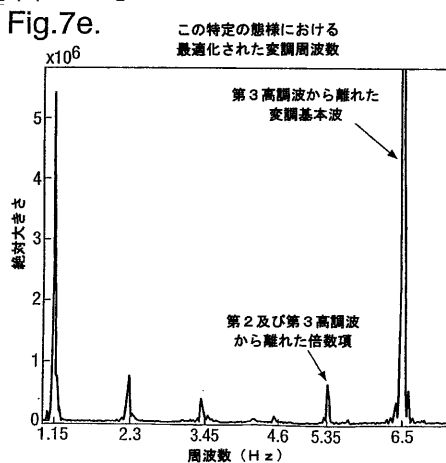
【 図 7 c 】



【 図 7 d 】



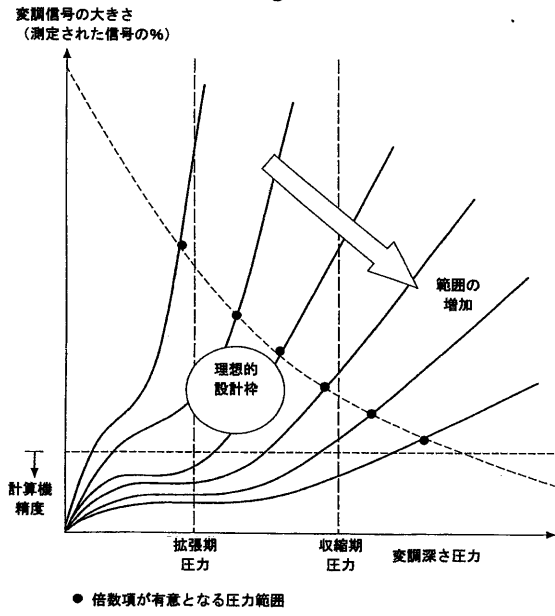
【 図 7 e 】





【 図 8 】

Fig.8.



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/GB 03/00427

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) INSPEC, BIOSIS, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 927 264 A (SHIGA TOSHIKAZU ET AL) 22 May 1990 (1990-05-22) column 2, line 47 -column 3, line 3 column 3, line 35-56; figures 3-5	1-4,6,9, 15-18
A	US 6 018 673 A (CHIN RODNEY ET AL) 25 January 2000 (2000-01-25) column 1, line 55-67 column 2, line 31-40 column 7, line 12-20; figure 9A column 8, line 15-36; figure 14	1,14,15
A	US 6 213 952 B1 (FINAROV ALEXANDER ET AL) 10 April 2001 (2001-04-10) abstract; figures 1,2	2,9,17, 18
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  17 June 2003		Date of mailing of the international search report  25/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Jonsson, P.O.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/GB 03/00427

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 638 816 A (KIANI-AZARBAYJANY ESMATEL ET AL) 17 June 1997 (1997-06-17) cited in the application abstract column 11, line 4-22 -----	1-4, 6, 9, 15-18
A	WO 99 62399 A (MASIMO CORP) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application abstract -----	1, 15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/GB 03/00427

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4927264	A	22-05-1990	JP 1146524 A	08-06-1989
			JP 2551059 B2	06-11-1996
			JP 1146525 A	08-06-1989
			JP 1146526 A	08-06-1989
US 6018673	A	25-01-2000	AU 4666397 A	05-05-1998
			EP 0951232 A2	27-10-1999
			JP 2001501847 T	13-02-2001
			US 2002103423 A1	01-08-2002
			WO 9815224 A2	16-04-1998
			US 6374129 B1	16-04-2002
			US 6213952	B1
			EP 1217941 A1	03-07-2002
			WO 0122868 A1	05-04-2001
			JP 2003510120 T	18-03-2003
US 5638816	A	17-06-1997	AU 712825 B2	18-11-1999
			AU 5973096 A	30-12-1996
			CA 2221864 A1	19-12-1996
			CN 1192665 A	09-09-1998
			EP 0831738 A1	01-04-1998
			JP 11506652 T	15-06-1999
			WO 9639926 A1	19-12-1996
			US 6151516 A	21-11-2000
			US 5860919 A	19-01-1999
WO 9962399	A	09-12-1999	AU 4214199 A	20-12-1999
			CA 2333062 A1	09-12-1999
			EP 1082050 A1	14-03-2001
			JP 2002516689 T	11-06-2002
			US 2002082488 A1	27-06-2002
			WO 9962399 A1	09-12-1999

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100092015

弁理士 桜井 周矩

(72)発明者 チャン, ファン・チアット・ダニエル

シンガポール国シンガポール 600721, クレメンティ・ウエスト・ストリート, ナンバー0  
1-136 ブロック 721

(72)発明者 ヘイズ, マシュー・ジェームズ

イギリス国レスターシャー エルイー11・3ジェイエフ, ローボロ, オークランズ・アベニュー  
12

(72)発明者 スミス, ピーター・リチャード

イギリス国レスターシャー エルイー11・3ジェイアール, ローボロ, フェアマウント・ドライ  
ブ 10

Fターム(参考) 4C038 KK01 KL05 KL07 KX01