

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6789280号  
(P6789280)

(45) 発行日 令和2年11月25日(2020.11.25)

(24) 登録日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 B 5/0295 (2006.01) A 6 1 B 5/0295

請求項の数 22 (全 29 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2018-500337 (P2018-500337)                  (86) (22) 出願日 平成28年7月1日(2016.7.1)                  (65) 公表番号 特表2018-524100 (P2018-524100A)                  (43) 公表日 平成30年8月30日(2018.8.30)                  (86) 国際出願番号 PCT/US2016/040800                  (87) 国際公開番号 W02017/004571                  (87) 国際公開日 平成29年1月5日(2017.1.5)                  審査請求日 令和1年6月18日(2019.6.18)                  (31) 優先権主張番号 62/187,793                  (32) 優先日 平成27年7月1日(2015.7.1)                  (33) 優先権主張国・地域又は機関                  米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 513174324                  エバリスト ジェノミックス, インコー                  ポレイテッド                  アメリカ合衆国 ミシガン 48108,                  アナーバー, ウェスト エルズワース                  ロード 709                  (74) 代理人 110000110                  特許業務法人快友国際特許事務所                  (72) 発明者 ピーター エフ. レネハン                  アメリカ合衆国 48118 ミシガン州                  、 チェルシー、 ピアス ロード 11                  87</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内皮機能を評価するシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物の内皮機能を評価するシステムであって、  
 反応性充血を発生させるために刺激を与える手段と、  
 反応性充血インジケータを測定する手段と、  
 内皮機能インジケータを得るために、人の形態に関する変数または人口統計学的変数に  
 基づいて前記反応性充血インジケータを調整する手段と、  
 前記内皮機能インジケータを臨床家に伝達する手段と、  
 を備え、

前記調整する手段は、(i)前記哺乳動物の除脂肪体重、ならびに(ii)前記哺乳動  
 物の脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧、および平均動脈圧の少なくとも1つに基づいて、前  
 記反応性充血インジケータを調整するために、アルゴリズムを使用する手段をさらに備え  
 る、システム。

【請求項2】

前記人の形態に関する変数または人口統計学的変数は、前記哺乳動物の除脂肪体重を備  
 える、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記反応性充血インジケータは、血行動態パラメータまたは温度の少なくとも1つを備  
 える、請求項1又は2に記載のシステム。

【請求項4】

10

20

前記血行動態パラメータは、量、圧力、プレチスモグラフィ波形の振幅、プレチスモグラフィ波形の周波数、プレチスモグラフィ波形の形状、血管径、末梢動脈緊張の変化、または任意のこれらの派生物の少なくとも1つを備える、請求項3に記載のシステム。

【請求項5】

前記温度は、指先の温度を備える、請求項3に記載のシステム。

【請求項6】

前記反応性充血インジケータは、血流依存性血管拡張のパーセンテージを備える、請求項1又は2に記載のシステム。

【請求項7】

前記反応性充血インジケータを測定する手段は、前記哺乳動物の肢部分の動脈容積変化を評価する手段を備える、請求項6に記載のシステム。

10

【請求項8】

前記肢部分の動脈容積変化を評価する手段は、

ベースライン動脈容積を決定するために、前記刺激を与える前のベースライン期間中に検出された前記肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する手段と、

刺激後動脈容積を決定するために、前記刺激が与えられた後の期間中に検出された前記肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する手段と、

前記ベースライン動脈容積と前記刺激後動脈容積との間の差に基づいて、前記肢部分の動脈容積の相対的变化を決定する手段と、

を備える、請求項7に記載のシステム。

20

【請求項9】

前記成分脈波は、初期収縮期成分である、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

前記反応性充血インジケータを調整する手段は、上腕動脈の超音波画像診断に基づいて、反応性充血の尺度を近似する手段を備える、請求項6～9のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項11】

前記脈圧、前記収縮期血圧、前記拡張期血圧、および前記平均動脈圧は、前記反応性充血インジケータを測定する前に決定される、請求項1～10のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項12】

前記調整する手段は、前記脈圧および前記平均動脈圧に基づいて前記反応性充血インジケータを調整するために前記アルゴリズムを使用する手段をさらに備え、

前記脈圧および前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、請求項1～11のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項13】

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、請求項12に記載のシステム。

【請求項14】

前記除脂肪体重が小さいほど、前記脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、請求項12に記載のシステム。

40

【請求項15】

前記アルゴリズムは、

【数 1】

$$AD-FMD_U = \left[ \left[ \frac{PWA_{MAX} - PWA_{PREOCC}}{PWA_{PREOCC}} + 1 \right]^{1/2} - 1 \right] * [100/C]$$

$PWA_{MAX}$  = 最大閉塞後脈波振幅(PWA)

$PWA_{PREOCC}$  = 中央閉塞前 PWA 値

$C = 3.4$

10

を含み、

AD-FMD<sub>U</sub> は、ANGIODEFENDER 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記調整する手段は、収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧に基づいて、前記反応性充血インジケータ調整するために前記アルゴリズムを使用する手段をさらに備え、

前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧は前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項 1 7】

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、請求項 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記除脂肪体重が小さいほど、前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比は、前記アルゴリズムでより重み付けされる、請求項 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記アルゴリズムは、

【数 2】

$$AD-FMD_U = \{[(FMD_1 + 1)^{0.5}] - 1\} * 100/C$$

$$\text{式中、} FMD_1 = \{[PWA_{max}/(PWA_{preocc})^d] - 1\} / PWA_{preocc}$$

$$C=3.4$$

$$d=1$$

$PWA_{max}$  = 最大閉塞後脈波振幅(PWA)

$PWA_{preocc}$  = 中央閉塞前 PWA 値

40

を含み、

AD-FMD<sub>U</sub> は、ANGIODEFENDER 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 2 0】

与えられる前記刺激は、機械的な刺激、熱的な刺激、化学的な刺激、電気的な刺激、神経系の刺激、精神的な刺激、または身体運動による刺激の少なくとも 1 つを備える、請求

50

項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 21】

与えられる前記刺激は、前記哺乳動物の肢部分に配置される膨張されたカフを備え、前記膨張されたカフは、収縮期圧を超える圧力が解放されたときに反応性充血を誘起するのに十分な期間、前記収縮期圧を超える圧力を付与する、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 22】

1つまたは複数のプロセッサにより実行されたときに、前記プロセッサに、哺乳動物の内皮機能を評価するプロセスを実行させる命令がコードされた非一時的な機械可読媒体であって、

前記プロセスは、

反応性充血を発生させるために刺激を与えるステップと、

反応性充血インジケータを測定するステップと、

内皮機能インジケータを得るために、人の形態に関する変数または人口統計学的変数に基づいて前記反応性充血インジケータを調整するステップと、

前記内皮機能インジケータを臨床家に伝達するステップと、  
を備え、

前記調整するステップは、(i) 前記哺乳動物の除脂肪体重、ならびに (ii) 前記哺乳動物の脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧、および平均動脈圧の少なくとも1つに基づいて、前記反応性充血インジケータを調整するために、アルゴリズムを使用するステップをさらに備える、非一時的な機械可読媒体。

【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、完全に本明細書に記載されているかのように参照することにより本明細書に組み込まれる、2015年7月1日出願の「内皮機能を評価するシステムおよび方法」と題する米国特許仮出願第62/187,793号に対する優先権を主張する。本出願は、現在は2011年11月15日に発行された米国特許第8,057,400号(‘400特許)である2009年6月12日出願の米国特許出願第12/483,930号(‘980出願)に関連する。‘980出願および‘400特許は両方とも、完全に本明細書に記載されているかのように参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は一般に、哺乳動物の内皮機能を評価することに関する。

【背景技術】

【0003】

心血管疾患は、罹病および死亡の主要な原因である。心血管疾患の初期段階は、血流の増加に応じて拡張する動脈の能力を評価することにより診断することができるが分かっている。血流の増加に応じた動脈拡張の程度は、心血管疾患の重症度に関連する。

【0004】

内皮細胞は、血管の最内上皮を構成し、動脈系の主要な血管拡張物質である酸化窒素を産生する。血流の増加は、内皮細胞の表面の剪断応力を増加させ、酸化窒素シンターゼのリン酸化および活性化、ならびに酸化窒素の産生の増加をもたらす信号伝達経路を開始する。強力な血管拡張物質として作用するだけでなく、内皮由来酸化窒素は、低密度リポタンパク質の吸収、血管壁への白血球の付着、血管平滑筋の増殖、ならびに血小板の付着および凝集を含む、アテローム硬化性心血管疾患の発症における開始段階の多くを阻害する。

【0005】

上腕動脈流依存性血管拡張反応は、患者における内皮由来酸化窒素のバイオアベイラビリティの尺度として役立つ、内皮機能不全を非侵襲的に検出するための大規模臨床試験に

10

20

30

40

50

において広範囲に使用されている。

【0006】

内皮機能を評価するために、いくつかの侵襲的および非侵襲的な技術が開発されている。冠状動脈内または上腕動脈内への血管作用薬の注入を含む侵襲的技術は、内皮機能不全の検出において最も正確であると考えられている。その極めて侵襲的な性質から、そのような技術の使用は制限され、いくつかの非侵襲的技術の開発へとつながった。上腕動脈の超音波画像診断は、血管拡張反応の評価に最も一般的に使用されている非侵襲的技術である。例えば、その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる、Mary C. Corretti 他, J. Am. Coll. Cardiol. 2002年; 39: 257~265を参照されたい。この技術は、腕の5分間のカフ閉塞による動脈拡張の誘起前後における上腕動脈の継続心電図(EKG)ゲート2次元超音波画像診断を利用する。超音波画像診断技術は、ほとんどの場合、(1)血管拡張薬の投与により誘起された上腕動脈の直径の変化、および(2)肢周囲でカフを膨張させることによる上腕動脈の閉塞に続く血流依存性血管拡張の評価に使用される。カフが解放されると、血流が内皮上に剪断応力をもたらし、一方、これが動脈拡張を誘起する血管拡張物質を生成する。健常人の上腕動脈の直径の増加は、内皮機能不全のある患者における増加よりも大きい。しかしながら、健常人においても、動脈拡張の程度は、超音波画像診断技術により確実に決定されるには不十分である。超音波画像診断技術を用いて意味のあるデータを得るには、訓練され熟達した操作者が不可欠である。この困難性により、超音波画像診断技術による動脈拡張の試験は、専門の血管系研究施設に制限されている。

10

20

【0007】

既存の技術のほとんどは、内皮に伝達される刺激の量を定量化せず、また、上腕動脈の一時的閉塞により誘起される低酸素血に応じた血液細胞によって輸送および放出される酸化窒素等の他の酸化窒素源を考慮していない。これらの因子は、血流依存性血管拡張の量に大きく影響し得、したがってそのような因子を考慮しない機器で得られた試験結果に追加的な変動性をもたらす可能性があることが示されている。

【0008】

その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる米国特許第6,152,881号(Rains 他)には、圧力カフを使用して測定された血圧に基づいて動脈容積の変化を決定することにより、内皮機能不全を評価する方法が記載されている。圧力カフは、動脈がその正常状態に戻るまで、動脈閉塞後約10分間拡張期圧近くに保持される。この期間中に測定された圧力を使用して、患者の内皮機能が決定される。肢に対する長期のカフ圧力の印加は、血液循環に影響し、一方、これは測定値に影響する。

30

【0009】

その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる米国特許第7,390,303号(Dafni 他)には、動脈拡張および内皮機能を評価する方法が記載されており、導管動脈の断面積を監視するために、四肢動脈の断面積の相対的变化が生体インピーダンス技術を使用して評価される。生体インピーダンスの測定は、実行が困難である。生体インピーダンス測定は、患者の皮膚に対する電気の印加を含むため、そのような測定は、皮膚への刺激に起因して、患者による耐性が低い。さらに、測定された信号は大きく変動する。

40

【0010】

その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる米国特許第7,074,193号(Sato 他)および米国特許第7,291,113号(Sato 他)には、それぞれ、4次導関数およびn次導関数を使用して血圧の測定脈波から成分を抽出するための方法および装置が記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

安価で、実行が容易で、非侵襲的で、患者による耐性が十分であり、血流の増加に応じ

50

る動脈の能力の目安を提供するシステムおよび方法が、臨床上必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0012】

方法および診断システムは、哺乳動物の肢部分の動脈容積の変化の評価および哺乳動物の内皮機能の評価を提供する。一態様において、診断システムは、肢部分のベースライン動脈容積を決定するためのベースライン期間中に検出される、肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する。診断システムは、肢部分の動脈容積の変化期間を誘起するために哺乳動物に刺激が与えられた後の期間中に検出された、肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する。診断システムは、ベースライン時および刺激後の検出容積脈波の成分脈波の振幅から、ベースライン期間中の肢の動脈容積に対する刺激後期間中の肢部分の動脈容積の相対的变化を決定する。

10

【0013】

別の態様において、診断システムは、ベースライン時および刺激後の容積脈波の成分脈波の振幅を比較することにより、動脈容積の相対的变化を決定する。

【0014】

別の態様において、成分脈波は、初期収縮期成分である。別の態様において、診断システムは、ベースライン期間中の容積脈波の初期収縮期成分の最大振幅と、刺激後の容積脈波の初期収縮期成分の最大振幅とを比較することにより、動脈容積の相対的变化を決定する。

【0015】

別の態様において、診断システムは、ベースライン期間中の肢部分の検出容積脈波を検出するために、肢部分を監視し、刺激後期間中の肢部分の検出容積脈波を検出するために、肢部分を監視する。

20

【0016】

別の態様では、診断システムは、刺激を与えて反応性充血を発生させ、反応性充血インジケータを測定し、人の形態に関する (anthropomorphic) 変数または人口統計学的変数に基づいて反応性充血インジケータを調整し、内皮機能インジケータを得、内皮機能インジケータを臨床家に伝達する。

【0017】

明細書中に記載される特徴および利点は、すべてを網羅するわけではなく、具体的には、図面、明細書、および特許請求の範囲に鑑みて、多くの追加的特徴および利点が当業者に明らかとなる。さらに、明細書中で使用される言葉は、原則的には、読み易さおよび説明を目的として選択されており、本発明の主題を線引きまたは制限するために選択されていない可能性があることを理解されたい。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】本発明による診断システムを示す絵図である。

【図2】図1の診断システムを説明するブロック図である。

【図3】図1の診断システムの動脈容積変化評価の動作を説明するフローチャートである。

40

【図4】図3のベースライン試験および分析の間、ならびに刺激後試験および分析の間に肢に印加される圧力を示すタイミング図であり、閉塞が刺激を提供している。

【図5】図4のベースライン期間および刺激後期間中に測定された脈波の初期収縮期成分の振幅を示すタイミング図である。

【図6】いくつかの実施形態において測定された腕の部分の容積脈波の初期収縮期成分の振幅の正規化された増加と、上腕動脈の超音波画像診断により測定された上腕動脈の直径の増加との相関関係を示すグラフである。

【図7】図4の閉塞解除後の血流および収縮期圧を示すタイミング図である。

【図8a】肢の血管の閉塞前の図4の1回の膨張/収縮周期中の肢の測定カフ圧力振動を示す、拡大図としてのタイミング図である。

50

【図 8 b】肢の血管の閉塞後の図 4 の 1 回の周期中の、肢の測定カフ圧力振動を示す、拡大図としてのタイミング図である。

【図 9】図 3 のベースライン試験および分析の間、ならびに刺激後試験および分析の間に肢に印加される圧力を示すタイミング図であり、ニトログリセリンの経口投与が刺激を提供している。

【図 10】図 9 のベースライン期間、刺激期間、および刺激後期間中に測定された脈波の初期収縮期成分の振幅を示すタイミング図である。

【図 11】図 3 の動脈容積変化評価の動作の一実施形態を示すフローチャートである。

【図 12】図 3 および図 11 の動脈容積変化評価の振幅を決定する動作の一実施形態を示すフローチャートである。

10

【図 13】健常な人の測定脈波を示すタイミング図である。

【図 14】心血管疾患に罹患した患者の測定脈波を示すタイミング図である。

【図 15】、図 3 および図 11 の動作のうちの動脈容積の変化を決定する動作の一実施形態を示すフローチャートである。

【図 16 A】人の形態に関する変数および / または人口統計学的変数に基づいて反応性充血インジケータを調整するプロセスの実施形態を示すフローチャートである。

【図 16 B】人の形態に関する変数および / または人口統計学的変数に基づいて反応性充血インジケータを調整するプロセスの実施形態を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

20

本発明の好ましい実施形態は、ここで、図を参照しながら説明され、類似の参照番号が同一のまたは機能的に類似した要素を示す。さらに、図中、各参照番号のもっとも左の数字は参照番号が最初に使用された図に対応する。

【0020】

図 1 は、本発明による診断システム 100 (本明細書では ANGIODEFENDER システムとも呼ぶ) を示す絵図である。診断システム 100 は、診断デバイス 102、診断コンピュータ 104、カフ 106、ドップラートランスデューサ 108、および酸素飽和度 ( $StO_2$ ) センサ 110 を備える。

【0021】

本明細書において使用される場合、容積脈波は、動脈の収縮期圧と拡張期圧の間の血圧の振動である。診断システム 100 は、容積脈波を検出して、検出された脈波に基づき、肢部分の動脈容積変化を評価する診断を行う。いくつかの実施形態では、容積脈波は、複数の成分脈波の重ね合せから形成された合成脈波を含む。成分脈波は、部分的に重なり、また動脈脈波の形状もしくは輪郭は、成分脈波の重ね合せにより形成される。成分脈波は、例えば、入射収縮期波 (初期収縮期波とも呼ばれる)、反射波 (後期収縮期波とも呼ばれる)、および他の波を含む。診断システム 100 は、刺激後の肢部分の動脈容積の変化を監視する方法として、動脈容積脈波の成分の振幅を測定する。全体の動脈容積脈波の振幅を測定する方がより容易であるかもしれないが、成分脈波のタイミングは、試験手続きを通してシフトし、かつ脈波の形状が変化する。いくつかの実施形態では、診断システム 100 は、肢部分の動脈容積の変化を評価するために、容積脈波の生理学的に重要な成分 (成分脈波など) の振幅を測定する。診断システム 100 は、動脈容積変化を評価する診断のために、検出された容積脈波の任意の成分脈波もしくはその一部 (最大値、変曲点、成分脈波の固定時間における振幅など)、容積脈波の任意の部分 (最大値、変曲点、容積脈波の固定時間における振幅など)、またはそれらの組合せを使用してもよい。例示的な実施例として、本明細書では、診断システム 100 の動作は、初期収縮期波により説明される。

30

40

【0022】

カフの使用にあたり、カフ 106 は肢 120 の周りに配置して、カフ 106 が膨張したとき、カフ 106 が肢 120 の部分を締め付けるようにする。本明細書で説明される肢部分の動脈容積の変化の測定は、肢 120 の単一の動脈の容積変化だけを測定することでは

50

なく、締め付けられている肢120の部分における実質的にすべての動脈の容積変化を測定することであることを当業者であれば理解されたい。容積変化測定およびその生理学は単一の動脈に関して述べられるが、当業者であれば、本発明は、単一の動脈に限定されないこと、および容積変化測定は、測定される肢の部分におけるすべての、または実質的にすべての動脈であることが理解されよう。肢120は、任意の肢、またはその指とすることができ、簡単にするために、肢120は腕として述べられ、また評価される動脈は、上腕動脈として述べられる。いくつかの実施形態では、肢120は下肢であり、また動脈は大腿動脈である。診断システム100は、人間に対して使用されるように述べられているが、本発明はそのように限定されない。診断システム100は、他の哺乳動物に対しても使用可能である。

10

**【0023】**

診断コンピュータ104は、制御信号を診断デバイス102に提供し、かつ診断デバイス102から情報および検出されたデータを受け取る。

**【0024】**

診断デバイス102は、カフ106のチューブ112を介してカフ106に空気を送り、かつカフ106から空気を放出する。診断デバイス102は、チューブ112内の空気圧を制御し、検出し、かつ監視することができる。いくつかの実施形態では、空気以外の気体または水等の液体をカフ106、チューブ112、および空気圧モジュール202内で使用することができる(図2参照)。いくつかの実施形態では、カフは、電気的に制御されるエラストマーまたは機械的に制御される材料であることができる。

20

**【0025】**

診断システム100は、閉塞解除後に動脈122中に血液が流入したときの内皮の刺激として、動脈122を閉塞するようにカフ106を介して肢120に圧力を印加するものとして本明細書で説明されているが、他の形態の刺激を提供することもできる。各種実施形態では、内皮の刺激は、肢部分の動脈容積の変化を誘起するための、機械的な刺激、熱的な刺激、化学的な刺激、電気的な刺激、神経系の刺激、精神的な刺激、もしくは身体運動による刺激、またはそれらの任意の組み合わせを含む。刺激は周知のものであり、そのいくつかは、動脈壁の内部を覆っている内皮細胞による酸化窒素の形成を誘導する。いくつかの実施形態では、内皮に対する刺激はまた、血流および動脈壁における剪断応力を一時的に、かつ局所的に増加させる任意の方法で送達され得る。例えば、これは、主幹動脈の内側で乱流を生成するように、超音波を印加することにより達成することができる。化学的な刺激は、例えば、ニトログリセロールの経口投与、またはアセチルコリンの上腕内注入等、血管作用薬であってよい。

30

**【0026】**

診断デバイス102は、ドップラートランスデューサ108および酸素飽和度( $StO_2$ )センサ110に制御信号を送り、ドップラートランスデューサ108および酸素飽和度( $StO_2$ )センサ110から測定信号を受信する。ドップラートランスデューサ108および酸素飽和度( $StO_2$ )センサ110は、例えば、肢部分の動脈の一過性の閉塞のような血管拡張刺激の量を定量化する目的でいくつかの実施形態で使用される。

**【0027】**

ドップラートランスデューサ108は、ドップラー処理を用いて動脈122内の血流速度を測定するために、肢120において、肢120の動脈122に隣接させ、かつカフ106の遠位または近位に配置される。ドップラートランスデューサ108は、導管動脈における血流速度を測定するように設計された任意の従来のドップラートランスデューサであってよい。いくつかの実施形態では、診断システム100はドップラートランスデューサ108を備えていない。

40

**【0028】**

酸素飽和度( $StO_2$ )センサ110は、肢の組織中の酸素濃度を測定して、組織中のヘモグロビンがどの程度酸素で飽和しているかを判定するために、肢120において、カフ106の遠位に配置される。酸素飽和度( $StO_2$ )センサ110は任意の従来の $St$

50



O<sub>2</sub> センサであってよい。いくつかの実施形態では、診断システム 100 は酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) センサ 110 を備えていない。

【0029】

ドップラートランスデューサ 108 および酸素飽和度センサ 110 は本明細書において閉塞を介した刺激量を定量化するための装置として述べられているが、血管作動性刺激の量を定量化する他の装置が提供されてもよい。

【0030】

診断コンピュータ 104 は、診断システム 100 の制御、計算、および解析を行うものとして本明細書で述べられているが、本発明はそのように限定されない。診断デバイス 102 は、診断コンピュータ 104 により実施される本明細書で述べられるオペレーションの任意のもの、またはすべてを実施するためのプロセッサまたはマイクロコントローラを含む。

10

【0031】

診断コンピュータ 104 は、血液診断デバイス 102 に対してローカルなものであると本明細書で説明されているが、診断コンピュータ 104 は、インターネット、無線、または陸線など、通信回線、システム、またはネットワークを介して診断デバイス 102 に結合される。例えば、診断デバイス 102 のオペレーションは、患者の近くで行ってもよいが、診断コンピュータ 104 は、データを遠隔的に処理してもよい。

【0032】

図 2 は、診断デバイス 102 を示すブロック図である。診断デバイス 102 は、空気圧モジュール 202、圧力検出器 204、ドップラートランスデューサシステム 206、酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) センサシステム 208 およびインタフェース 210 を備える。空気圧モジュール 202 は、診断コンピュータ 104 からの制御信号に応じてカフ 106 内の圧力を制御する。空気圧モジュール 202 は、空気を加圧するためのポンプ 222 (例えば、空気ポンプ)、加圧された空気を格納するための貯蔵器 224、および管 112 を介してカフ 106 の中へと空気の解放を制御するための圧力コントローラ 226 を備える。

20

【0033】

圧力検出器 204 は、管 112 を介してカフ 106 内の圧力を感知する圧力センサ 230 を制御するための圧力センサ電子機器システム 228 を備える。圧力センサ 230 は、動脈 122 内の脈波から生ずるカフ 106 の圧力振動を検出する。いくつかの実施形態では、圧力センサ 230 は、カフ 106 内、または管 112 内に配置することができる。いくつかの実施形態では、圧力センサ 230 は、反射性のフォトプレチスモグラフィ (photo-plethysmography) センサなどのプレチスモグラフィ・センサである。

30

【0034】

インタフェース 210 は、診断コンピュータ 104 と、空気圧モジュール 202、圧力検出器 204、ドップラートランスデューサシステム 206 および酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) センサシステム 208 との間で制御信号および情報信号を伝達する。インタフェース 210 は、本明細書で述べられる動作の任意のものまたはすべてを実施するためのプロセッサまたはマイクロコントローラを備えることができる。

40

【0035】

ドップラートランスデューサシステム 206 は、動脈 122 内の血流速度を測定するドップラートランスデューサ 108 と通信する。いくつかの実施形態では、診断コンピュータ 104 はドップラートランスデューサシステム 206 に、カフ圧力が解放された後に動脈 122 を通る血流速度を測定して剪断応力を介して動脈 122 に送達された刺激量を評価するように命令する。

【0036】

いくつかの実施形態では、診断コンピュータ 104 は、血流速度の試験データを含んでよく、このような試験データを使用して患者の閉塞後の刺激量を定量化できる。診断コンピュータ 104 は、このデータを本明細書に記載されている肢部分の動脈容積変化評価の

50

一部として使用することができる。

【0037】

酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) センサシステム208は、組織中の酸素濃度を測定して、組織の血液中のヘモグロビンがどの程度酸素で飽和しているかを判定するために、酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) センサ110と通信する。

【0038】

いくつかの実施形態では、診断コンピュータ104は、酸素飽和度の試験データを含んでよく、このような試験データを使用して、被験者間の虚血肢の程度を標準化し、特定の患者の閉塞後の刺激量を定量化できる。診断コンピュータ104は、このデータを本明細書に記載されている肢部分の動脈容積変化評価の一部として使用することができる。

10

【0039】

図3は、診断システム100の動脈容積変化評価の動作を示すフローチャートである。診断システム100を操作する前に、カフ106は患者の肢120（例えば腕）の周りに配置される。試験は、キーボード（図示せず）のキー入力またはマウス（図示せず）を介したカーソル移動および画面ボタンの選択のような任意の周知の方法での診断コンピュータ104への入力により開始される。診断コマンドの開始に応じて、診断コンピュータ104は、肢120の部分の動脈容積変化を評価する。診断コンピュータ104は、ベースライン期間402（以下の図4参照）中にベースライン試験および分析（ブロック302）を行う。いくつかの実施形態では、診断システム100は、刺激が患者に与えられないベースライン期間中に肢120の部分の容積脈波を検出および分析する。いくつかの実施形態では、容積脈波の分析は、検出容積脈波の振幅を決定して、肢120の部分のベースライン動脈容積を計算することを含む。ベースライン試験の一実施形態は図4と併せて以下で述べられる。

20

【0040】

刺激期間404（以下の図4参照）の間、刺激が患者に与えられ、肢120の部分の動脈容積変化期間を誘起する（ブロック304）。いくつかの実施形態では、診断コンピュータ104は、空気圧モジュール202に動脈122を閉塞させるのに十分なレベルまでカフ106を加圧するよう命令する。いくつかの実施形態では、カフ106は、カフの圧力を解放した後、肢120の部分の動脈容積変化を誘起するのに十分な収縮期圧を上回る圧力までしばらくの間膨張される。

30

【0041】

診断コンピュータ104は、刺激後期間406（以下の図4参照）中に刺激後試験および分析（ブロック306）を行う。いくつかの実施形態では、診断システム100は、刺激後、例えば、刺激の付与を開始または停止した後の所定の時間、肢120の部分の容積脈波を検出および分析する。いくつかの実施形態では、容積脈波の分析は、検出容積脈波の初期収縮期成分の振幅を決定して、肢120の部分の刺激後動脈容積を計算することを含む。刺激後試験の一実施形態は図4と併せて以下で述べられる。ブロック302および306の分析は、試験とは別にしばらく経ってから行うことができる。

【0042】

診断コンピュータ104は動脈容積変化評価（ブロック308）を行う。いくつかの実施形態では、診断コンピュータ104は、ベースライン時および刺激後の容積脈波の初期収縮期成分の振幅から、ベースライン期間402（図4参照）中の肢120の動脈容積に対する刺激後期間406（図4参照）中の肢120の動脈容積の相対的变化を計算する。動脈容積変化評価の一実施形態は図15と併せて以下で述べられる。

40

【0043】

いくつかの実施形態では、低酸素血（または酸素飽和度）レベルの評価は、動脈容積変化評価（ブロック308）に含めることができ、試験手順に適合する任意の方法によって（例えば、カフ106を使用して動脈を閉塞させる場合、低酸素血の非拍動測定に基づいて）達成できる。いくつかの実施形態では、閉塞後血液速度または血液剪断応力の評価は、動脈容積変化評価（ブロック308）に含めることができ、試験手順に適合する任意の

50

方法によって（例えば、ドップラー測定に基づいて）達成できる。

【0044】

図4は、図3のベースライン試験および分析（ブロック302）中、ならびに刺激後試験および分析（ブロック306）中に肢120に印加される圧力を示すタイミング図であり、閉塞が刺激を提供している。図4において説明される手順の前に、肢に印加される個人に適した圧力を選択するために、患者の血圧が測定される。血圧測定中、診断システム100は、収縮期、拡張期、および平均動脈圧を決定するが、これは従来の方法で行われてもよい。血圧測定が行われると、患者の肢に印加される個人に適した圧力が、拡張期、または収縮期、または平均動脈圧のパーセンテージとして決定される。また、この圧力は、患者の血圧に基づく式に従って決定され得る。例えば、患者の肢に印加される圧力は、患者の拡張期圧 - 10 mmHg として計算され得る。各患者に印加される圧力の標準化は、血圧が異なる患者間の試験データの比較を可能にする。

10

【0045】

例示的な例として、ベースライン期間402中（例えば、150秒）、診断デバイス102は、上腕動脈122の安静時動脈容積脈波を測定するが、これは、上腕動脈122の安静時の直径を示すものである。ベースライン期間402中、診断システム100は、診断デバイス102に、カフ106の一連の急速な膨張412および収縮414を行い、圧力センサ230からのデータを収集するように命令する（明確さを期して、10回の膨張412および10回の収縮414のみが示されているが、他の回数が使用されてもよい。明確さを期して、1回の膨張/収縮周期のみが標示されている）。各周期において、カフは、収縮期動脈圧未満等の圧力まで急速に膨張412させられ、所定の時間（例えば、4~6秒）膨張416が維持され、次いで所定の時間（例えば、4~10秒）収縮418が維持される。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、膨張416の時間、および測定値に基づいて脈拍数を動的に決定することができる。カフ106が膨張416している間、診断デバイス102は、複数の圧力振動（または容積脈波）を検出する。

20

【0046】

ベースライン期間402の後、診断デバイス102は、収縮期圧を超える圧力（例えば、収縮期圧 + 50 mmHg）までカフ106を膨張させて、閉塞期403（例えば、約300秒）の間、動脈122を一時的に閉塞する。閉塞と同時に、酸素飽和度（StO<sub>2</sub>）センサ電子機器208は、閉塞しているカフに対して遠位の肢における低酸素血のレベルを監視するように、酸素飽和度（StO<sub>2</sub>）センサ110を制御する。

30

【0047】

その後、診断デバイス102は、カフ106を急速に収縮させ（例えば、静脈圧を下回る圧力、例えば、10 mmHg 未満まで）、刺激期間404中に肢120内に血流を急速に流入させる。カフ106の圧力解放は、動脈122内の血流の急速な増加を生み出し、これは、上腕動脈122の内皮に剪断応力を生成する。剪断応力は内皮細胞を刺激して酸化窒素（NO）を産生させ、これが動脈122を拡張させる。

【0048】

カフの収縮と同時に、ドップラートランスデューサ電子機器206は、ドップラートランスデューサ108が血液速度を測定する所定の時間（例えば、10~180秒）の間、データを収集するようにドップラートランスデューサ108を制御する。

40

【0049】

刺激後期間406の間、診断システム100は、診断デバイス102に、カフ106の一連の急速な膨張422および収縮424を行い、所定の時間（例えば、1~10分）ベースライン期間402と同様の方法で圧力センサ230からデータを収集するように命令する（明確さを期して、14回の膨張422および14回の収縮424のみが示されているが、他の回数が使用されてもよい。明確さを期して、1回の膨張/収縮周期のみが標示されている）。各シリーズにおいて、カフは急速にある圧力まで膨張し、所定の時間（例えば、4~6秒）膨張426が維持され、次いで収縮428される。いくつかの実施形態に

50

において、診断コンピュータ104は、膨張426の時間、および測定値に基づいて検出される脈拍数を動的に決定することができる。この期間中、診断コンピュータ104は、肢部分の動脈容積変化の動態を監視する（最大値まで脈波振幅が徐々に増加し、次いで脈波振幅が徐々に減少して安静状態に戻る）。

【0050】

図5は、図4のベースライン期間402および刺激後期間406中に測定された脈波の初期収縮期成分の振幅を示すタイミング図である。

【0051】

図6は、いくつかの実施形態において測定された腕の部分の容積脈波の初期収縮期成分の振幅の正規化された増加と、上腕動脈の超音波画像診断により測定された上腕動脈の直径の増加との相関関係を示すグラフである。グラフにおける各データ点は、異なる患者に対応する。両方法における刺激は、収縮期圧を超える圧力までのカフの膨張による、上腕動脈の5分間の閉塞である。本発明により得られた試験結果の正規化は、診断システム100が肢部分における実質的にすべての動脈の容積変化を評価し、一方、超音波画像診断は、主幹動脈のみを可視化するという事実を説明する。

10

【0052】

図7は、刺激期間404中の図4の閉塞解除後の血流および収縮期圧を示すタイミング図である。線701は、血流の急速な増加に続く正常流への減少を示す。線702は、閉塞後の収縮期圧の一時的な降下を示す。

【0053】

20

図8aおよび図8bは、肢120の血管の閉塞前（図8a）の1回の膨張/収縮周期中、および閉塞後（図8b）の1回の周期中の、肢120の測定カフ圧力振動を示す、拡大図としてのタイミング図である。カフ圧力シーケンスの間、上腕動脈の脈拍に起因するカフ圧力の振動に関するデータが収集される。振動振幅（または脈波の振幅）の変化は、上腕動脈の半径の変化に関連し、図8bは、閉塞後の脈波振幅が、閉塞前の脈波振幅よりも大きいことを示している。

【0054】

いくつかの実施形態において、動脈容積脈波は、肢120の部分に印加される外部圧力を使用して検出される。いくつかの実施形態において、外部から印加される圧力は、収縮期付近と拡張期付近との間で徐々に変動する。いくつかの実施形態において、外部圧力は、まず収縮期近くの圧力で外部圧力を印加し、拡張期近くの圧力まで外部圧力を徐々に低下させることにより印加される。いくつかの実施形態において、外部圧力は、まず拡張期近くの圧力で外部圧力を印加し、振動が検出され得る速度で収縮期近くの圧力まで徐々に増加させ、次いで圧力を急速に低下させることにより印加される。

30

【0055】

いくつかの実施形態において、図4および図9に示されるように、印加される外部圧力は、外部圧力が高レベルにある間に動脈容積脈波が決定されるように、高レベルと低レベルとの間で循環する。いくつかの実施形態において、高レベルは拡張期圧を下回り、低レベルは静脈圧を下回る。

【0056】

40

いくつかの実施形態において、高レベル416または426は、任意の周期において10秒以下の間維持される。いくつかの実施形態において、低レベル418または428は、任意の周期において少なくとも4秒間維持される。いくつかの実施形態において、測定は、少なくとも1回の心周期にわたり行われる。

【0057】

図9は、図3のベースライン試験および分析（ブロック302）中、ならびに刺激後試験および分析（ブロック306）中の肢120に印加される圧力を示すタイミング図であり、ニトログリセリンの経口投与が刺激を提供している。閉塞期間403が存在しないため、診断システム100は、膨張状態426を伴う一連の急速な膨張422および収縮424を生成し、ベースライン期間402、刺激期間404、および刺激後期間406中の

50

容積脈波を測定する。

【0058】

図10は、図9のベースライン期間402、刺激期間404、および刺激後期間406中に測定された脈波の初期収縮期成分の振幅を示すタイミング図である。

【0059】

図11は、動脈容積変化評価(図3のブロック308)の動作の一実施形態を示すフローチャートである。ユーザからの診断コマンドの開始に応じて、診断コンピュータ104は、肢120の部分の動脈容積の変化を評価する。診断デバイス102は、図4~図8(または刺激に依存して図9~図10)と併せて上述したように、ベースライン期間402中に肢の部分の容積脈波を検出する(ブロック1102)。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、空気圧モジュール202に、圧力検出器204が肢120の部分の容積脈波を検出するために十分なレベルまでカフ106を加圧するよう命令する。

10

【0060】

診断デバイス102は、検出された容積脈波の初期収縮期成分の振幅を決定する(ブロック1104)。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、圧力検出器204に、肢120の部分の容積脈波を検出するよう命令する。診断コンピュータ104は、検出された容積脈波の波形を分析し、ベースライン期間中の容積脈波の関連した振幅を決定する。一実施形態において、脈波の関連した振幅は、脈波の最大圧力と最小圧力との差である。いくつかの実施形態において、関連した振幅は、初期収縮期成分の振幅である。ブロック1104の振幅を決定するための一実施形態を、図12と併せて以下で説明する(ブロック1102および1104は、図3のブロック302に使用されてもよい)。

20

【0061】

診断デバイス102は、ある期間の肢120の部分の動脈容積の変化期間を誘起するために、刺激期間404中に刺激を与える(ブロック1106)。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、空気圧モジュール202に、動脈122を閉塞するのに十分なレベルまでカフ106を加圧するよう命令する(ブロック1106は、図3のブロック306に使用されてもよく、刺激の他の例は、図1および図9~図10と併せて上で説明されている)。

30

【0062】

診断デバイス102は、図4~図8と併せて上で説明されたように、肢部分の動脈容積の変化を検出するために、刺激後期間406中に肢120の部分の容積脈波を検出する(ブロック1108)。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、空気圧モジュール202に、圧力検出器204が肢120の部分の容積脈波を検出するために十分なレベルまでカフ106を加圧するよう命令する。

【0063】

診断デバイス102は、刺激後の検出された容積脈波の初期収縮期成分の振幅を決定する(ブロック1110)。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、圧力検出器204に、肢120の部分の容積脈波を検出するよう命令する。診断コンピュータ104は、検出された容積脈波の波形を分析し、ベースライン期間中の容積脈波の関連した振幅を決定する。一実施形態において、脈波の関連した振幅は、脈波の最大圧力と最小圧力との差である。いくつかの実施形態において、関連した振幅は、初期収縮期成分の振幅である。ブロック1110の振幅を決定するための一実施形態を、図12と併せて以下で説明する(ブロック1108および1110は、図3のブロック306に使用されてもよい)。

40

【0064】

診断デバイス102は、動脈容積変化評価(ブロック1112)を行う。いくつかの実施形態では、診断コンピュータ104は、ベースライン時および刺激後の容積脈波の初期収縮期成分の振幅から、ベースライン期間402中の肢120の動脈容積に対する刺激後

50

期間 4 0 6 中の肢 1 2 0 の動脈容積の相対的变化を計算する。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、ベースライン時（ブロック 1 1 0 4）および刺激後（ブロック 1 1 0 6）の容積脈波の初期収縮期成分の振幅を比較することにより、相対的变化を計算する（ブロック 1 1 1 2 は、図 3 のブロック 3 0 8 に使用されてもよい）。動脈容積変化評価の一実施形態は図 1 5 と併せて以下で述べられる。

#### 【 0 0 6 5 】

図 1 2 は、動脈容積変化評価（図 3 のブロック 3 0 8 および図 1 1 のブロック 1 1 1 2）の振幅を決定する動作の一実施形態を示すフローチャートである。診断コンピュータ 1 0 4 は、検出された容積脈波の 4 次導関数を計算する（ブロック 1 2 0 2）ことにより、容積脈波の初期収縮期成分の振幅を決定する。診断コンピュータ 1 0 4 は、4 次導関数が 3 回目に零線に交差する時間を決定する（ブロック 1 2 0 4）（以下の図 1 3 の第 3 の零線交差 1 3 2 2 および以下の図 1 4 の第 3 の零線交差 1 4 2 2）。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、代わりに、検出された容積脈波の 2 次導関数を決定してもよい。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、代わりに、容積脈波における変曲点を決定し、変曲点の発生時点を使用してもよい。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、代わりに、容積脈波のフーリエ変換を使用して、脈成分脈波のピークの発生時点を決してもよい。

#### 【 0 0 6 6 】

診断コンピュータ 1 0 4 は、その時点における検出された容積脈波に対する圧力値を決定する（ブロック 1 2 0 6）。診断コンピュータ 1 0 4 は、容積脈波の開始時の圧力値を決定する（ブロック 1 2 0 8）。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、脈波の拡張期成分の間の最小値を決定することにより、容積脈波の開始時の圧力値を決定する。診断コンピュータ 1 0 4 は、容積脈波の初期収縮期成分の振幅を、圧力値の差として評価する（ブロック 1 2 1 0）。

#### 【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、ブロック 1 2 0 2 において、他の次元の導関数を演算するか、または導関数を演算しなくてもよいが、代わりに、他の方法により脈波の初期収縮期成分のピークに対応する変曲点を決定してもよい。他の実施形態において、診断コンピュータ 1 0 4 は、動脈容積脈波の最大振幅を決定してもよい。

#### 【 0 0 6 8 】

図 1 3 は、健常な人の測定脈波を示すタイミング図である。脈波 1 3 0 0 は、初期収縮期成分 1 3 0 2 および後期収縮期成分 1 3 0 4 を含む（脈波 1 3 0 0 は、図示されていない他の成分脈波を含み得る）。初期収縮期成分 1 3 0 2 は、脈波 1 3 0 0 において変曲点 1 3 1 0 を形成する。後期収縮期成分 1 3 0 4 の振幅およびタイミングにより、脈波 1 3 0 0 の最大値は、初期収縮期成分のピーク 1 3 1 0 と一致する。線 1 3 2 0 は、脈波 1 3 0 0 の 4 次導関数であり、第 3 の零線交差点 1 3 2 2 を含む。交差点 1 3 2 2 は、初期収縮期成分の時間および振幅 1 3 1 2 を決定するために使用される。

#### 【 0 0 6 9 】

刺激後期間中、動脈容積脈波の形状は、脈波 1 3 5 0 に変化する。脈波 1 3 5 0 は、初期収縮期成分 1 3 5 2 および後期収縮期成分 1 3 5 4 を含む（脈波 1 3 5 0 は、図示されていない他の成分脈波を含み得る）。初期収縮期成分 1 3 5 2 は、脈波 1 3 5 0 において変曲点 1 3 6 0 を形成する。刺激後期間中、後期収縮期成分 1 3 5 4 の振幅およびタイミングは若干変化し、脈波 1 3 5 0 の最大値 1 3 6 6 は初期収縮期成分のピーク 1 3 6 0 に一致しなくなる。さらに、初期収縮期成分 1 3 5 2 の振幅 1 3 6 2 および脈波 1 3 5 0 の最大値 1 3 6 6 の振幅（距離 1 3 6 2 + 距離 1 3 6 4）は、若干異なる。

#### 【 0 0 7 0 】

図 1 4 は、心血管疾患に罹患した患者の測定脈波を示すタイミング図である。脈波 1 4 0 0 は、初期収縮期成分 1 4 0 2 および後期収縮期成分 1 4 0 4 を含む（脈波 1 4 0 0 は、図示されていない他の成分脈波を含み得る）。初期収縮期成分 1 4 0 2 は、脈波 1 4 0

10

20

30

40

50

0において変曲点1410を形成する。後期収縮期成分1404の振幅およびタイミングにより、脈波1400の最大値は、初期収縮期成分のピーク1410と一致する。線1420は、脈波1400の4次導関数であり、第3の零線交差点1422を含む。交差点1422は、初期収縮期成分の時間および振幅1412を決定するために使用される。

【0071】

刺激後期間中、動脈容積脈波の形状は、脈波1450に変化する。脈波1450は、初期収縮期成分1452および後期収縮期成分1454を含む（脈波1450は、図示されていない他の成分脈波を含み得る）。初期収縮期成分1452は、脈波1450において変曲点1460を形成する。刺激後期間中、後期収縮期成分の振幅およびタイミングは大きく変化し、脈波1450の最大値1466は初期収縮期成分のピーク1460に一致し  
10  
なくなる。初期収縮期成分1452の振幅1462および脈波1450の最大値1466の振幅（距離1462 + 距離1464）は、大きく異なる。

【0072】

診断システム100は、図13～図14の脈波特性の差を使用して、動脈インデックス（例えば、増大インデックス）を計算して患者の心血管系の状態を評価できる。

【0073】

図15は、図3および図11の動作のうちの動脈容積の変化を決定する動作の一実施形態を示すフローチャートである。診断コンピュータ104は、測定期間にわたる各膨張/収縮周期当たりの平均脈波振幅を決定し、図5と併せて上で説明されたグラフ等のグラフ  
20  
を得る。

【0074】

診断コンピュータ104は、ベースライン402中に測定された脈波の初期収縮期成分の計算された平均振幅の平均（ $AVG_{baseline}$ ）を計算する（ブロック1502）。刺激後期間406については、診断コンピュータ104は、例えば、4次多項式関数を使用して、刺激後406中に測定された脈波の初期収縮期成分の刺激後データに適合する曲線を計算する（ブロック1504）。診断コンピュータ104は、刺激後データの適合された曲線の最大値（ $MAX_{after}$ ）を計算する（ブロック1506）。診断コンピュータ104は、閉塞（または他の刺激）の終了から刺激後データの適合された曲線の最大値までの時間を計算する（ブロック1508）。診断コンピュータ104は、ベースラインから刺激後データの適合された曲線の最大値までの相対的振幅変化を計算する（ブロック151  
30  
0）。

【0075】

診断コンピュータ104は、以下のように動脈容積の相対的变化  $V$  を計算する（ブロック1512）。

【数1】

$$\Delta V = [(MAX_{after} - AVG_{baseline}) / AVG_{baseline}]$$

【0076】

診断コンピュータ104は、以下のように動脈半径の相対的变化を計算する（ブロック1512）。

【数2】

$$\Delta R = [(\Delta V + 1)^{1/2} - 1]$$

半径の相対的变化  $R$  は、以下のように定義される。

【数3】

$$\Delta R = [(R_{after} - R_{baseline}) / R_{baseline}]$$

式中、 $R_{after}$  は、動脈の最大刺激後半径であり、 $R_{baseline}$  は、ベースライン時の動脈半径である。

【0077】

いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、ブロック1506の適合された曲線の最大値の決定に加えて、またはその代わりに、刺激後データの適合された曲線の下  
40  
の面積を計算してもよい。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は  
50

、刺激が終了する時間から、測定振幅がベースラインまたは試験終了に戻る時間まで、ブロック1504の適合された多項式関数を積分することにより、曲線下面積を決定する。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、測定振幅がベースラインに戻る時間にブロック1504の適合された曲線を外挿する。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、ブロック1504の適合された曲線から他のパラメータ（例えば、半値幅）を計算し、動脈容積の相対的变化を計算する。

#### 【0078】

診断コンピュータ104は、生データおよび処理済みデータのいずれかまたはすべてを、ディスプレイ、紙、または当業者に周知の他の様式で医師または治験担当者に提供できる。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、1) 刺激に応じて拡張する動脈の能力の反映としての、刺激後の肢部分の動脈容積の相対的%変化（例えば、5分間のカフ閉塞後、動脈容積が57%変化した）；2) 刺激後の動脈の半径の演算された相対的%最大変化；3) 動脈容積の最大変化までの時間（例えば、72秒）；4) 曲線下面積；および5) 動脈の硬さのインジケータとしての脈波特性（初期収縮期波および後期収縮期波のピーク間の時間差、増大インデックス等）等の処理済みデータを医師に提供する。いくつかの実施形態において、診断コンピュータ104は、各膨張/収縮周期における検出された容積脈波等の生データを医師に提供する。

10

#### 【0079】

診断システム100は、1つのカフ106を含むように説明されているが、他の数のカフ106が使用されてもよい。いくつかの実施形態において、診断システム100は、2つのカフ106を含む。一方のカフ106は、肢120上に配置されて動脈122を閉塞し、他方のカフ106は、第1のカフ106に対して遠位の肢120上に配置されて圧力振動を検出する。あるいは、一方のカフ106は、肢120上に配置されて動脈122内の圧力を検出し、他方のカフ106は、第1のカフ106に対して遠位の肢120上に配置されて動脈122を閉塞する。

20

#### 【0080】

一実施形態では、診断コンピュータ104は、内皮機能のインジケータとして使用されている血流依存性血管拡張のパーセンテージ(%FMD)を提供できる。%FMDは、閉塞後対閉塞前の動脈容積の変化に基づいて診断コンピュータ104により決定でき、この動脈容積の変化は、カフ106によって測定され、圧力センサ230による脈波振幅変化として反映される、閉塞後対閉塞前の血圧のパーセンテージ変化から決定できる（図1および図2に関して上述される）。診断コンピュータ104によって決定された未調整%FMDは、以後、「AD-%FMD<sub>U</sub>」と呼び、これは上述のANGIODEFENDERシステムおよび400の患者から導かれていることを示す。AD-%FMD<sub>U</sub>は、上腕動脈の超音波画像診断（血流依存性血管拡張を測定するためのゴールドスタンダードである）を使用して決定された%FMD(BAUI-%FMD)に相当し、AD-%FMD<sub>U</sub>とBAUI-%FMD（本明細書で用いられるBAUI-%FMDは、未調整BAUI-%FMD測定と、ベースライン上腕動脈サイズ又は他の相対成長(allometric)因子に基づいて調整されたBAUI-%FMD測定の両方を含むことに留意されたい。未調整BAUI-%FMDは、閉塞後対閉塞前の上腕動脈直径のパーセンテージ変化に基づいて計算される。）との相関関係がさらに最適化できる。したがって、本発明者らは、人の形態に関する因子および/または人口統計学的因子に基づいて、BAUI-%FMDとより良好な相関関係を持つようにAD-%FMD<sub>U</sub>を調整するためのアルゴリズムを開発した。

30

40

#### 【0081】

2014年6月~8月にイェール大学において行われた29人の臨床パイロット試験のANGIODEFENDERシステムを使用して得られたデータに基づき、本発明者らは、除脂肪体重(LBM)による対象の分類、続いて平均動脈圧(MAP)、および脈圧(PP)または拡張期血圧で除した収縮期血圧(SBP/DBP)に基づく対象のAD-%FMD<sub>U</sub>の後調整により、BAUI-%FMDに(デミング回帰分析に基づき)より近い

50



「調整済みAD-%FMD(以下、AD-%FMD<sub>A</sub>)値」が得られることをまず確認した。さらに、所与の順序で行われる両方のステップ(最初にLBMによる分類、続いて、MAP、PP、またはSBP/DBPの後調整)は、BAUI-%FMDと十分に相関するAD-%FMD<sub>A</sub>値を得るのに必要であったため、改善された内皮機能インジケータを提供することが確認された。

【0082】

図16Aおよび図16Bは、本発明者らがAD-%FMD<sub>U</sub>値に適用してよりBAUI-%FMDに近似するAD-%FMD<sub>A</sub>値を得る初期調整プロセス1600Aおよび1600Bを示す。ブロック1602A(図16A)および1602B(図16B)では、AD-%FMD<sub>U</sub>値はANGIODEFENDER技術を用いて決定された。具体的には、

【数4】

$$AD-FMD_U = \left[ \left[ \frac{PWA_{MAX} - PWA_{PREOCC}}{PWA_{PREOCC}} + 1 \right]^{1/2} - 1 \right] * [100/C]$$

PWA<sub>MAX</sub> = 最大閉塞後脈波振幅(PWA)

PWA<sub>PREOCC</sub> = 中央閉塞前PWA値

C = 3.4

ブロック1602Bでは、AD-%FMD<sub>U</sub>値は次の式に従って決定された。

【数5】

$$AD-FMD_U = \{[(FMD_1 + 1)^{0.5}] - 1\} * 100/C$$

式中、FMD<sub>1</sub> = {[PWA<sub>max</sub>/(PWA<sub>preocc</sub>)<sup>d</sup>] - 1} / PWA<sub>preocc</sub>

C=3.4

d=1

PWA<sub>max</sub> = 最大閉塞後脈波振幅(PWA)

PWA<sub>preocc</sub> = 中央閉塞前PWA値

【0083】

ステップ1604では、AD-%FMD<sub>U</sub>値はLBMに基づいて分類された。LBMは次の式に従って決定された。

【数6】

$$LBM \text{ (除脂肪体重; kg)} = ((100 - \%BF) / 100) * BMI * BSA$$

$$\%BF \text{ (体脂肪率)} = (((Wt / ((Ht / 100)^2)) * 1.2 + (Age * 0.23) - (Gender * 10.8) - 5.4)$$

Wt = 体重 (kg)

Ht = 身長 (cm)

Age = 年齢

Gender = 男性 (1) ; 女性 (0)

$$BMI \text{ (体格指数)} = Wt / ((Ht / 100)^2)$$

$$BSA \text{ (体表面積)} = 0.007184 * (Ht^{0.725}) * (Wt^{0.425})$$

しかしながら、代わりに式または方法を使用して、BMIおよびBSAだけでなくLBMを計算することができることに留意すべきである。心血管系は、代謝能が高い組織質量(例えば、LBM)への酸素のような代謝基質の効率的な分配のために発達しているため

10

20

30

40

50

、LBMに基づく分類は第1の調整ステップとして重要であると考えられる。LBMは、体重等の他の体の大きさの変数よりも代謝能を反映することができる。いくつかの実施形態では、LBM以外の人の形態に関する因子および/または人口統計学的因子を使用してAD-%FMD<sub>U</sub>値を分類することにさらに留意されたい。このような因子の例としては、身長、体重、年齢、性別、BMI、またはBSAが挙げられる。

【0084】

初期調整プロセス1600Aおよび1600Bでは、LBM測定値を分類する閾値として35キログラム(kg)を使用した。したがって、ブロック1606AではLBMが35kg以上の対象を分け、ブロック1606BではLBMが35kg未満の対象を分けた。

10

【0085】

ブロック1608Aでは、LBMが35kg以上の対象のAD-%FMD<sub>U</sub>をMAP<sup>2</sup>で除してAD-%FMD<sub>A</sub>を得た。ブロック1608B(図16A)では、LBMが35kg未満の対象のAD-%FMD<sub>U</sub>をPP<sup>2</sup>で除してAD-%FMD<sub>A</sub>を得た。あるいは、ブロック1608C(図16B)では、LBMが35kg未満の対象のAD-%FMD<sub>U</sub>を(SBP/DBP)<sup>2</sup>で除してAD-%FMD<sub>A</sub>を得た。MAP、PP、SBP、およびDBPはすべて、閉塞前のベースライン試験中に診断システム100により決定することができる。

【0086】

一実施形態では、プロセス1600Aのステップおよび式すべてを、LBM分類を考慮に入れた1つの式に組み込むことができる。一実施形態において、式は、次の通りである。

20

【数7】

$$AD\text{-}\%FMD_A = [Int + \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}] / slope$$

式中、

$Int = \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$  対  
BAUI-%FMDの最小二乗回帰線のy切片

$$X_{pp} = ae^{-be^{-c * (D_{pp} - LBM)}}$$

$$X_{map} = ae^{-be^{-c * (D_{MAP} - LBM)}}$$

$slope = \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$  対  
BAUI-%FMDの最小二乗回帰線の傾き

30

定数：j, z, k, w, a, b, c, D<sub>pp</sub>, D<sub>MAP</sub>

[定数]<sup>[値]</sup>=10を基数として「値」乗された「定数」

[定数]e<sup>[値]</sup>=eを基数として「値」乗された「定数」

一例では、定数jは約4.4に等しく、定数kは約0.5に等しく、定数zは約3.2に等しく、定数wは約4.5に等しく、定数aは約1に等しく、定数bは約2に等しく、定数cは約0.8に等しい。一例では、D<sub>pp</sub>は約31.9に等しく、D<sub>MAP</sub>は約33.4に等しく、slopeは約0.7に等しく、Intは約2.6に等しい。

40

【0087】

同様に、別の実施形態では、プロセス1600Bのステップおよび式すべてを、LBM分類を考慮に入れた1つの式に組み込むことができる。

## 【数 8】

$$AD\text{-}\%FMD_A = [Int + \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * (j * (SBP/DBP))^z) + (1 - Xmap) * ([k * MAP]^w)\}] / slope$$

式中、

$$Int = \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * (j * (SBP/DBP))^z) + (1 - Xmap) * ([k * MAP]^w)\} \text{ 対 BAUI-\%FMD の最小二乗回帰線の } y \text{ 切片}$$

$$X_{(SBP/DBP)} = ae^{-be^{-c * (D_{(SBP/DBP)} - LBM)}}$$

$$Xmap = ae^{-be^{-c * (D_{MAP} - LBM)}}$$

$$slope = \{(10^7 * AD\text{-}\%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * (j * (SBP/DBP))^z) + (1 - Xmap) * ([k * MAP]^w)\} \text{ 対 BAUI-\%FMD の最小二乗回帰線の傾き}$$

10

定数：j, z, k, w, a, b, c,  $D_{(SBP/DBP)}$ ,  $D_{MAP}$

【定数】<sup>値</sup> = 10 を基数として「値」乗された「定数」

【定数】e<sup>値</sup> = e を基数として「値」乗された「定数」

一例では、定数 j は約 62.1 に等しく、定数 k は約 0.5 に等しく、定数 z は約 4 に等しく、定数 w は約 5 に等しく、定数 a は約 1 に等しく、定数 b は約 2.8 に等しく、定数 c は約 2.4 に等しい。一例では、 $D_{PP}$  は約 36 に等しく、 $D_{MAP}$  は約 34.5 に等しく、slope は約 0.725 に等しく、Int は -1.75 に等しい。

20

## 【0088】

上記式では、MAP および PP または (SBP / DBP) は、LBM に基づいて異なるように重み付けされる。LBM が大きければ大きいほど、MAP は式中でより重く重み付けされる。逆に、LBM が小さければ小さいほど、PP または (SBP / DBP) は式中でより重く重み付けされる。

## 【0089】

一実施形態では、AD-%FMD<sub>A</sub> は、診断コンピュータ 104 内に配置されたプロセッサ (図示せず) により計算できる。代替的实施形態では、診断コンピュータ 104 からの生データ (例えば、LBM、MAP、PP、SBP、DBP、AD-%FMD<sub>U</sub>、および BAUI-%FMD) は、有線または無線手段を介して、AD-%FMD<sub>A</sub> を計算するように構成された外部プロセッサ (図示せず) へと伝達され得る。診断コンピュータ 104 は、AD-%FMD<sub>A</sub> を臨床家 (例えば、医師、看護師、医療従事者、または治験担当者) へと伝達するようにさらに構成できる。

30

## 【0090】

AD-%FMD<sub>A</sub> についての上記式は入力値として AD-%FMD<sub>U</sub> を必要とするが、反応性充血の他の尺度が AD-%FMD<sub>U</sub> の代わりに使用できる。例えば、他の血行動態パラメータを使用して、刺激が対象に与えられた後の反応性充血を測定できる。このような血行動態パラメータのいくつかの例としては、血液量；血圧；プレチスモグラフィ波の振幅、周波数、もしくは形状；血管径；末梢動脈緊張の変化；または任意のこれらの派生物が挙げられる。反応性充血のインジケータとしての役割を果たすこれらの血行動態パラメータは、AD-%FMD<sub>U</sub> と同様に調整できる。

40

## 【0091】

加えて、温度が反応性充血の尺度として使用することができる。刺激後対刺激前の指 (例えば、指先) の温度変化は、反応性充血の指標であるため、AD-%FMD<sub>U</sub> と同様に、上記式に従って調整できる。指先の温度変化は、診断デバイス 102 および / または診断コンピュータ 104 に通信可能に接続された温度センサ (図示せず) により検出できる。

## 【0092】

本明細書における「いくつかの実施形態」への言及は、本実施形態と組み合わせて記述される特定の特徴、構造、または特性が本発明の少なくとも一つの実施形態に含まれるこ

50

とを意味する。本明細書のさまざまな場所に見られるフレーズ「いくつかの実施形態では」の出現は、必ずしも同一の実施形態に言及するものではない。

【0093】

以下の詳細な説明のいくつかの部分は、コンピュータメモリ内のデータビットに対する操作のアルゴリズムおよび記号表現に関して示されている。これらのアルゴリズムの説明および表現は、それらの作業内容を最も効果的に当業者に伝えるためにデータ処理分野において当業者によって用いられる手段である。ここで、アルゴリズムは一般的に、所望の結果をもたらす首尾一貫した一連のステップ（命令）であると考えられる。ステップは、物理量の物理的操作を必要とするステップである。必須ではないが、通常、これらの量は、保存、伝達、組み合わせ、比較、およびその他の操作が可能な電氣的、磁氣的、または光学的信号の形態をとる。原則的には一般的使用のために、これらの信号を、ビット、値、要素、記号、文字、用語、数字等として呼ぶのが便利な場合がある。また、さらに、物理量の物理的操作を必要とするステップのある特定の配列を、一般性を失わずに、モジュールまたはコードデバイスと呼ぶのが便利な場合がある。

10

【0094】

しかしながら、これらの、および類似の用語はすべて、適切な物理量と関連付けられるべきであり、これらの量に適用される便利な標示でしかない。以下の議論から明らかであるように、別途明記されない限り、明細書全体において、「処理する」または「演算する」または「計算する」または「決定する」または「表示する」または「決定する」等の用語を使用した議論は、コンピュータシステムメモリまたはレジスタまたは他のそのような情報ストレージ、伝送もしくは表示デバイス内の物理（電子的）量として表現されるデータを操作および変換する、コンピュータシステム、または類似の電子演算デバイスの動作および処理を指す。

20

【0095】

本発明の特定の態様は、アルゴリズムの形態で本明細書に記載される処理ステップおよび命令を含む。本発明の処理ステップおよび命令は、ソフトウェア、ファームウェア、またはハードウェアとして具現化することができ、ソフトウェアとして具現化される場合、さまざまなオペレーティングシステムにより使用される異なるプラットフォームにダウンロードする、その上に存在する、およびそこから操作することができることに留意されたい。

30

【0096】

本発明はまた、本明細書における動作を実行するための装置に関する。この装置は、必要な用途のために特別に設計されてもよく、またはコンピュータ内に保存されたコンピュータプログラムにより選択的に起動または再構成される汎用コンピュータを備えてもよい。そのようなコンピュータプログラムは、コンピュータ可読記憶媒体、例えば、任意の種類のディスク、例えば、これらに限定されないが、フロッピーディスク、光学ディスク、CD-ROM、光磁気ディスク、読み出し専用メモリ（ROM）、ランダムアクセスメモリ（RAM）、EPROM、EEPROM、磁気もしくは光学カード、特定用途向け集積回路（ASIC）、または電子命令の保存に好適であり、それぞれコンピュータシステムバスに連結された任意の種類の媒体に保存されてもよい。さらに、本明細書において言及されるコンピュータは、単一のプロセッサを含んでもよく、または増加した演算能力のための複数プロセッサ設計を使用したアーキテクチャであってもよい。

40

【0097】

本明細書において示されたアルゴリズムおよびディスプレイは、任意の特定のコンピュータまたは他の装置に本質的に関連していない。さまざまな汎用システムを、本明細書の教示に従うプログラムと使用することができ、または必要な方法ステップを実行するためのより専門化された装置を構築することが便利となり得る。さまざまなこれらのシステムに必要な構造は、以下の説明から明確となる。さらに、本発明は、任意の特定のプログラミング言語を参照して説明されていない。本明細書に記載のような本発明の教示を実行するために、さまざまなプログラミング言語を使用することができ、また、特定の言語に対

50

する以下のいかなる言及も、本発明の使用可能性および最良の形態の開示のために提供されることが理解される。

【0098】

本明細書にて提示される任意の数値または数値範囲は、「約」または「およそ」という語が先行する場合、+100~-50%の範囲を包含する。

【0099】

本明細書において、本発明の特定の実施形態および用途を例示および説明したが、本発明は、本明細書に開示される正確な構造および構成要素に限定されないこと、ならびに、添付の特許請求の範囲において定義されるような本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の方法および装置の配列、動作、および詳細に対してさまざまな修正、変更、および変形を行ってもよいことを理解されたい。

以下の項目は、国際出願時の請求の範囲に記載の要素である。

(項目1)

哺乳動物の内皮機能を評価する方法であって、  
反応性充血を発生させるために刺激を与えるステップと、  
反応性充血インジケータを測定するステップと、  
内皮機能インジケータを得るために、人の形態に関する変数および/または人口統計学的変数に基づいて前記反応性充血インジケータを調整するステップと、  
前記内皮機能インジケータを臨床家に伝達するステップと、  
を備える、方法。

(項目2)

前記人の形態に関する変数または人口統計学的変数は、前記哺乳動物の除脂肪体重を備える、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記反応性充血インジケータは、血行動態パラメータまたは温度の少なくとも1つを備える、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記血行動態パラメータは、量、圧力、プレシモグラフィ波形の振幅、プレシモグラフィ波形の周波数、プレシモグラフィ波形の形状、血管径、末梢動脈緊張の変化、または任意のこれらの派生物の少なくとも1つを備える、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記温度は、指先の温度を備える、項目3に記載の方法。

(項目6)

前記反応性充血インジケータは、血流依存性血管拡張のパーセンテージを備える、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記血流依存性血管拡張のパーセンテージを測定するステップは、前記哺乳動物の肢部分の動脈容積変化を評価するステップを備える、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記肢部分の動脈容積変化を評価するステップは、  
ベースライン動脈容積を決定するために、前記刺激を与える前のベースライン期間中に検出された前記肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定するステップと、  
刺激後動脈容積を決定するために、前記刺激が与えられた後の期間中に検出された前記肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定するステップと、  
前記ベースライン動脈容積と前記刺激後動脈容積との間の差に基づいて、前記肢部分の動脈容積の相対的变化を決定するステップと、  
を備える、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記成分脈波は、初期収縮期成分である、項目8に記載の方法。

(項目10)

10

20

30

40

50

前記反応性充血インジケータを調整するステップは、上腕動脈の超音波画像診断に基づいて反応性充血の尺度を近似するステップを備える、項目 6 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記調整するステップは、( i ) 前記哺乳動物の除脂肪体重、ならびに ( i i ) 前記哺乳動物の脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧、および平均動脈圧の少なくとも 1 つに基づいて、前記反応性充血インジケータを調整するために、アルゴリズムを使用するステップをさらに備える、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記脈圧、前記収縮期血圧、前記拡張期血圧、および前記平均動脈圧は、前記反応性充血インジケータを測定する前に決定される、項目 1 1 に記載の方法。

10

(項目 1 3)

前記調整するステップは、前記脈圧および前記平均動脈圧に基づいて前記反応性充血インジケータ調整するために前記アルゴリズムを使用するステップをさらに備え、

前記脈圧および前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記除脂肪体重が小さいほど、前記脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 1 3 に記載の方法。

20

(項目 1 6)

前記アルゴリズムは、前述した数 4 の式を含み、

A D - F M D U は、A N G I O D E F E N D E R 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記調整するステップは、収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧に基づいて、前記反応性充血インジケータ調整するために前記アルゴリズムを使用するステップをさらに備え、

前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、項目 1 1 に記載の方法。

30

(項目 1 8)

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記除脂肪体重が小さいほど、前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比は、前記アルゴリズムでより重み付けされる、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記アルゴリズムは、前述の数 5 の式を含み、

A D - F M D U は、A N G I O D E F E N D E R 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、項目 1 7 に記載の方法。

40

(項目 2 1)

与えられる前記刺激は、機械的な刺激、熱的な刺激、化学的な刺激、電気的な刺激、神経系の刺激、精神的な刺激、または身体運動による刺激の少なくとも 1 つを備える、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

与えられる前記刺激は、前記哺乳動物の肢部分に配置される膨張されたカフを備え、

前記膨張されたカフは、収縮期圧を超える圧力が解放されたときに反応性充血を誘起するのに十分な期間、前記収縮期圧を超える圧力を付与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

50

哺乳動物の内皮機能を評価するシステムであって、  
反応性充血を発生させるために刺激を与える手段と、  
反応性充血インジケータを測定する手段と、  
内皮機能インジケータを得るために、人の形態に関する変数または人口統計学的変数に  
基づいて前記反応性充血インジケータを調整する手段と、  
前記内皮機能インジケータを臨床家に伝達する手段と、  
を備えるシステム。

(項目 2 4)

前記人の形態に関する変数または人口統計学的変数は、前記哺乳動物の除脂肪体重を備  
える、項目 2 3 に記載のシステム。

10

(項目 2 5)

前記反応性充血インジケータは、血行動態パラメータまたは温度の少なくとも 1 つを備  
える、項目 2 3 に記載のシステム。

(項目 2 6)

前記血行動態パラメータは、量、圧力、プレチスモグラフィ波形の振幅、プレチスモグ  
ラフィ波形の周波数、プレチスモグラフィ波形の形状、血管径、末梢動脈緊張の変化、ま  
たは任意のこれらの派生物の少なくとも 1 つを備える、項目 2 5 に記載のシステム。

(項目 2 7)

前記温度は、指先の温度を備える、項目 2 5 に記載のシステム。

(項目 2 8)

20

前記反応性充血インジケータは、血流依存性血管拡張のパーセンテージを備える、項目  
2 3 に記載のシステム。

(項目 2 9)

前記反応性充血インジケータを測定する手段は、前記哺乳動物の肢部分の動脈容積変化  
を評価する手段を備える、項目 2 8 に記載のシステム。

(項目 3 0)

前記肢部分の動脈容積変化を評価する手段は、  
ベースライン動脈容積を決定するために、前記刺激を与える前のベースライン期間中に  
検出された前記肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する手段と、

刺激後動脈容積を決定するために、前記刺激が与えられた後の期間中に検出された前記  
肢部分の検出容積脈波の成分脈波の振幅を決定する手段と、

30

前記ベースライン動脈容積と前記刺激後動脈容積との間の差に基づいて、前記肢部分の  
動脈容積の相対的变化を決定する手段と、  
を備える、項目 2 9 に記載のシステム。

(項目 3 1)

前記成分脈波は、初期収縮期成分である、項目 3 0 に記載のシステム。

(項目 3 2)

前記反応性充血インジケータを調整する手段は、上腕動脈の超音波画像診断に基づいて  
、反応性充血の尺度を近似する手段を備える、項目 2 8 に記載のシステム。

(項目 3 3)

40

前記調整する手段は、( i ) 前記哺乳動物の除脂肪体重、ならびに ( i i ) 前記哺乳動  
物の脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧、および平均動脈圧の少なくとも 1 つに基づいて、前  
記反応性充血インジケータを調整するために、アルゴリズムを使用する手段をさらに備え  
る、項目 2 3 に記載のシステム。

(項目 3 4)

前記脈圧、前記収縮期血圧、前記拡張期血圧、および前記平均動脈圧は、前記反応性充  
血インジケータを測定する前に決定される、項目 3 3 に記載のシステム。

(項目 3 5)

前記調整する手段は、前記脈圧および前記平均動脈圧に基づいて前記反応性充血インジ  
ケータ調整するために前記アルゴリズムを使用する手段をさらに備え、

50

前記脈圧および前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、項目 3 3 に記載のシステム。

(項目 3 6)

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 3 5 に記載のシステム。

(項目 3 7)

前記除脂肪体重が小さいほど、前記脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 3 5 に記載のシステム。

(項目 3 8)

前記アルゴリズムは、前述の数 4 の式を含み、

AD - FMDU は、ANGIODEFENDER 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、項目 3 5 に記載のシステム。

(項目 3 9)

前記調整する手段は、収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧に基づいて、前記反応性充血インジケータ調整するために前記アルゴリズムを使用する手段をさらに備え、

前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比および前記平均動脈圧は前記アルゴリズムにおいて異なるように重み付けされる、項目 3 3 に記載のシステム。

(項目 4 0)

前記除脂肪体重が大きいほど、前記平均動脈圧は、前記アルゴリズムにおいてより重み付けされる、項目 3 9 に記載のシステム。

(項目 4 1)

前記除脂肪体重が小さいほど、前記収縮期血圧の拡張期血圧に対する比は、前記アルゴリズムでより重み付けされる、項目 3 9 に記載のシステム。

(項目 4 2)

前記アルゴリズムは、前述の数 5 の式を含み、

AD - FMDU は、ANGIODEFENDER 技術により決定された血流依存性血管拡張の未調整パーセンテージを備える、項目 3 9 に記載のシステム。

(項目 4 3)

与えられる前記刺激は、機械的な刺激、熱的な刺激、化学的な刺激、電気的な刺激、神経系の刺激、精神的な刺激、または身体運動による刺激の少なくとも 1 つを備える、項目 2 3 に記載のシステム。

(項目 4 4)

与えられる前記刺激は、前記哺乳動物の肢部分に配置される膨張されたカフを備え、

前記膨張されたカフは、収縮期圧を超える圧力が解放されたときに反応性充血を誘起するのに十分な期間、前記収縮期圧を超える圧力を付与する、項目 2 3 に記載のシステム。

(項目 4 5)

1 つまたは複数のプロセッサにより実行されたときに、前記プロセッサに、哺乳動物の内皮機能を評価するプロセスを実行させる命令がコードされた非一時的な機械可読媒体であって、

前記プロセスは、

反応性充血を発生させるために刺激を与えるステップと、

反応性充血インジケータを測定するステップと、

内皮機能インジケータを得るために、人の形態に関する変数または人口統計学的変数に基づいて前記反応性充血インジケータを調整するステップと、

前記内皮機能インジケータを臨床家に伝達するステップと、

を備える、非一時的な機械可読媒体。

10

20

30

40



【図1】

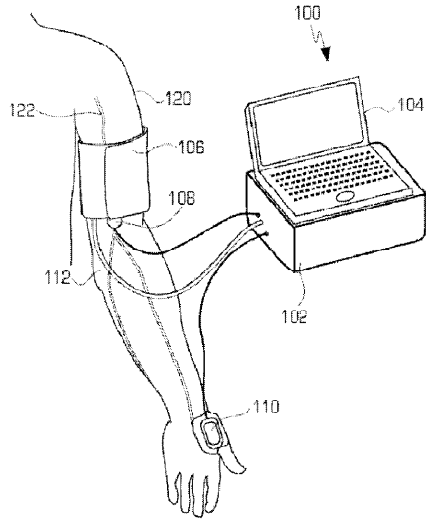
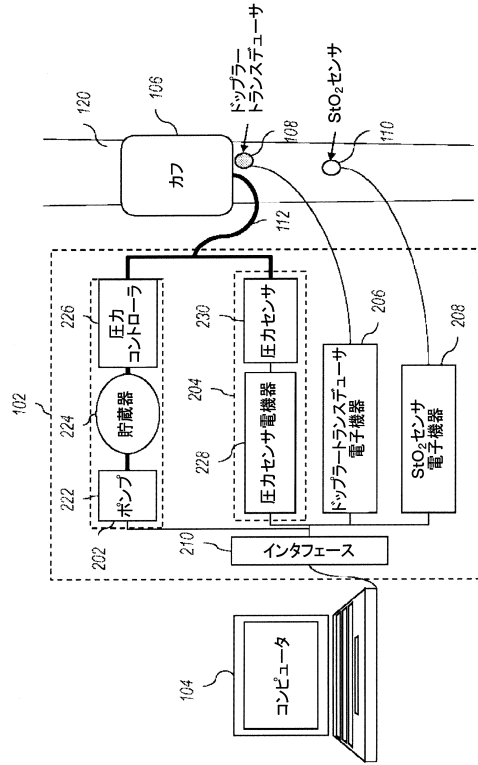
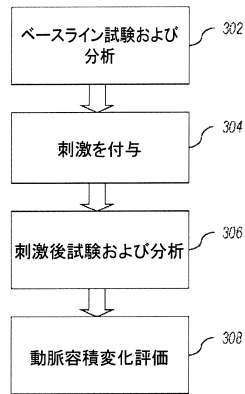


FIG. 1

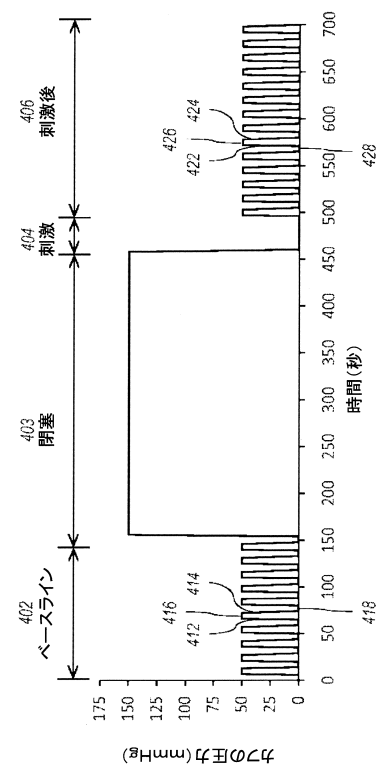
【図2】



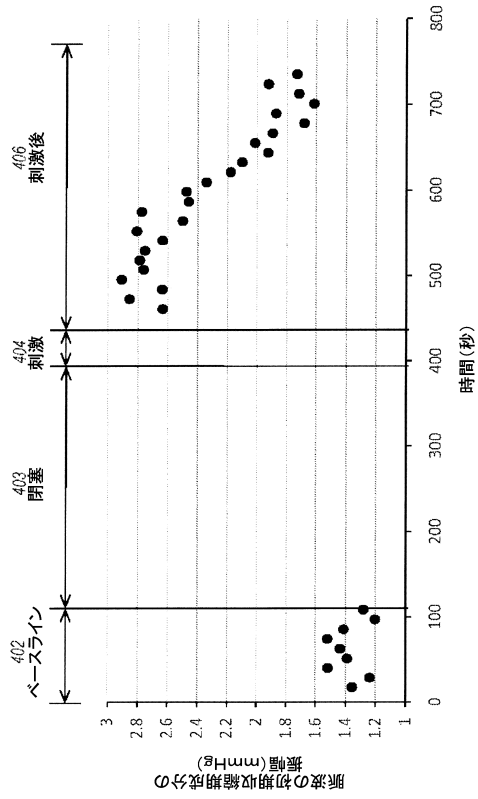
【図3】



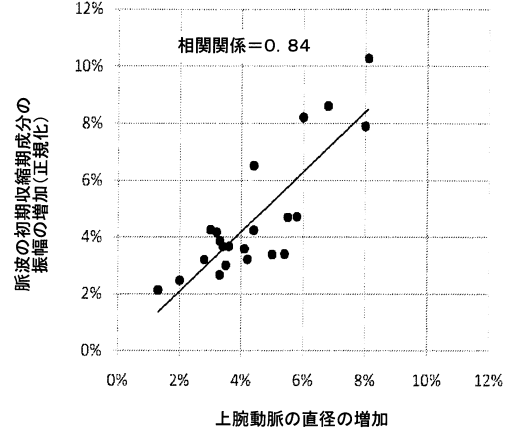
【図4】



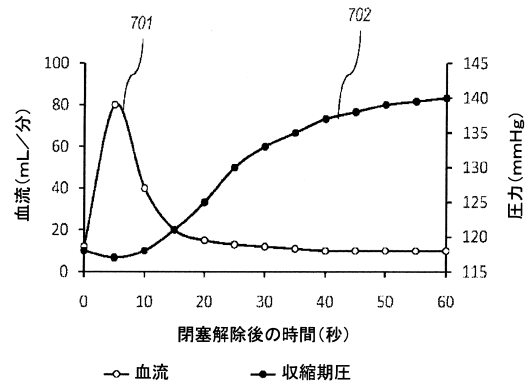
【図5】



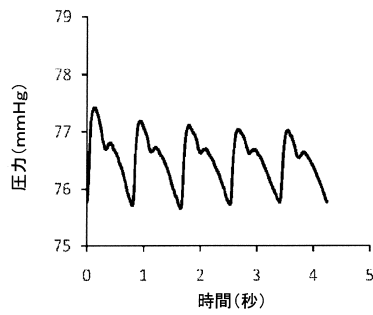
【図6】



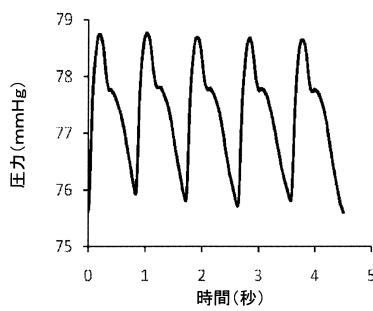
【図7】



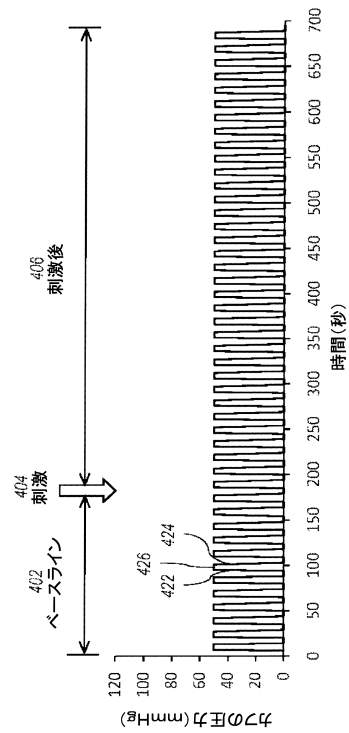
【図8 a】



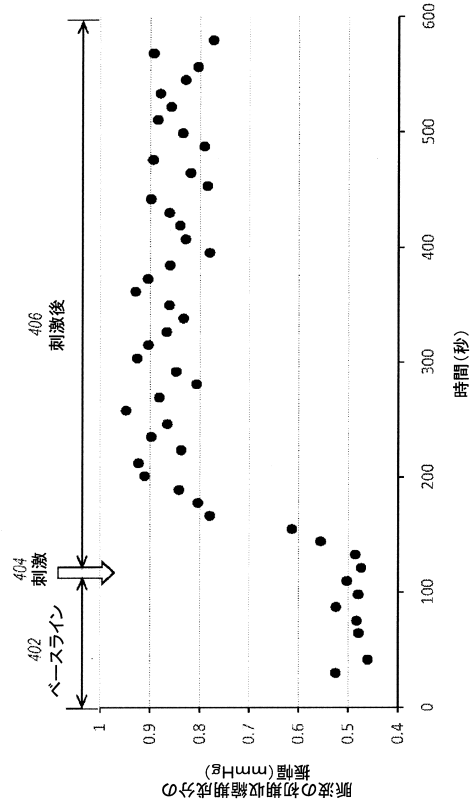
【図8 b】



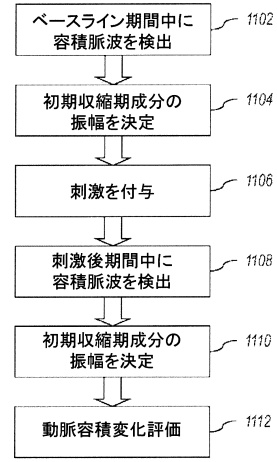
【図9】



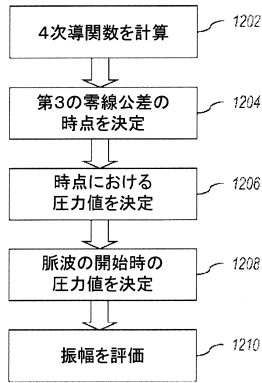
【図10】



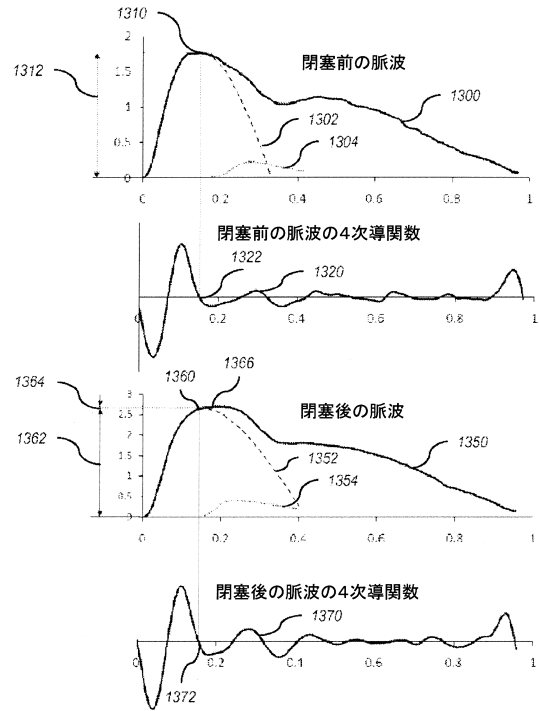
【図11】



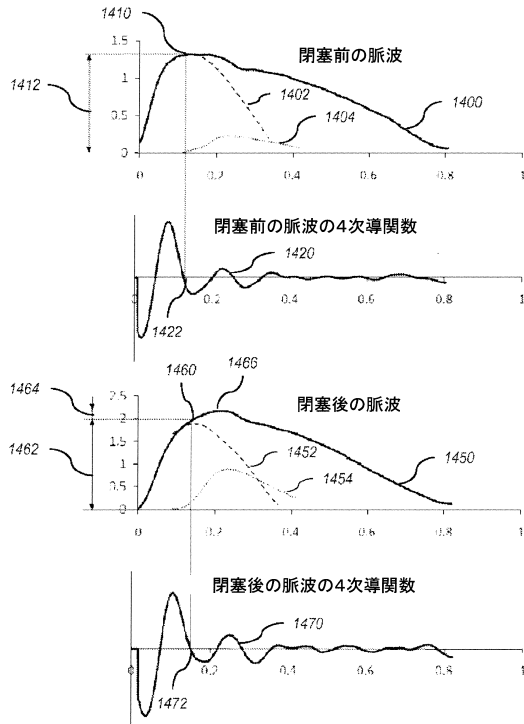
【図12】



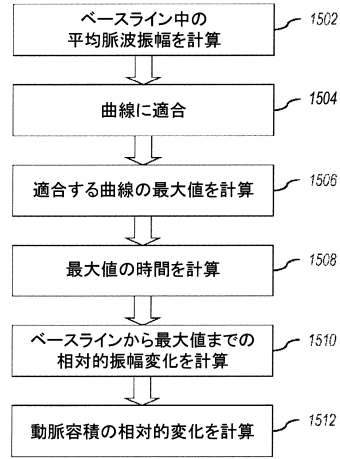
【図13】



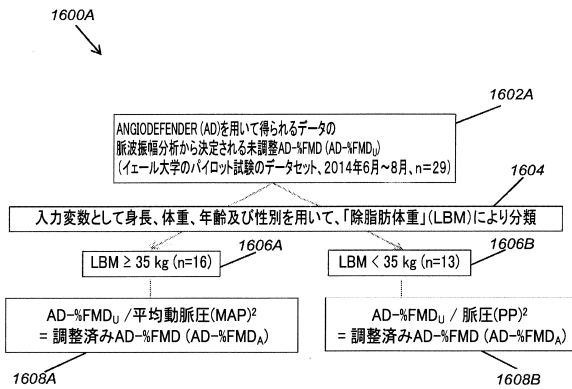
【図14】



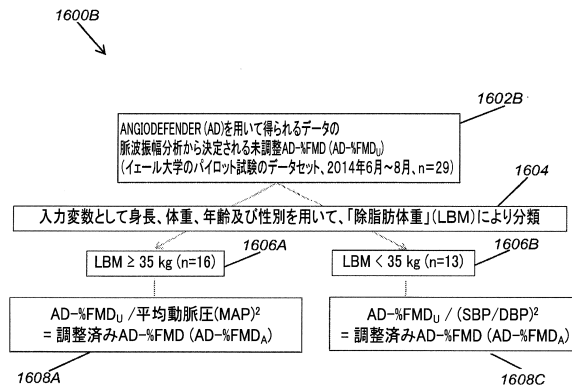
【図15】



【図16A】



【図16B】



---

フロントページの続き

(72)発明者 トーマス ステファン エバリスト ザ サード  
アメリカ合衆国 80209 コロラド州、 デンバー、 サウス オグデン ストリート 97  
3

審査官 遠藤 直恵

(56)参考文献 国際公開第2014/160515(WO, A1)  
特表2004-528052(JP, A)  
特開2000-097937(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 5/02 - 5/05