

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 290165

(P2003 - 290165A)

(43)公開日 平成15年10月14日(2003.10.14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 B 5/0245		A 6 1 B 5/00	102 A 4 C 0 1 7
5/00	102	5/04	P 4 C 0 2 7
5/04		5/02	310 P
5/0452		5/04	312 A

審査請求 未請求 請求項の数 120 L (全 12数)

(21)出願番号	特願2002 - 348375(P2002 - 348375)	(71)出願人	593132010 インダストリアル・テクノロジー・リサーチ・インスティテュート INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE 台湾シンチュ・シエン、チュトウエン、チュン - シン・ロード、セクション4、195番
(22)出願日	平成14年11月29日(2002.11.29)	(72)発明者	スン・デーチュアン 台湾タイペイ、リン - セン・ノース・ロード、レイン67、72番
(31)優先権主張番号	091106492	(74)代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外2名)
(32)優先日	平成14年4月1日(2002.4.1)		
(33)優先権主張国	台湾(TW)		

最終頁に続く

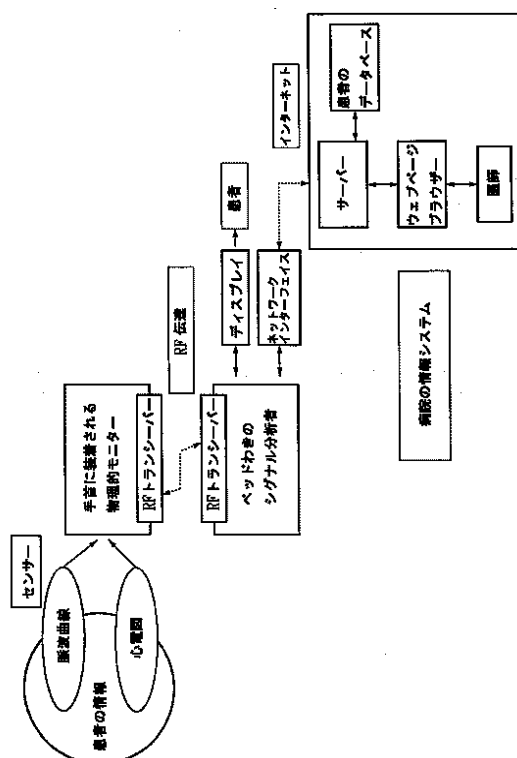
[最終頁に続く](#)

(54)【発明の名称】 自律神経系をモニターするための非観血的な装置システムおよびその使用

(57)【要約】 (修正有)

【課題】脳神経に対する急性または慢性的な副作用を予防するため、薬物によって引き起こされる自律神経系に対する副作用をモニタする非観血的システムを提供する。

【解決手段】動脈脈波曲線や心電図を測定し心拍変異性パラメータをスペクトル分析によって求め、自律神経系の機能変化の副作用をモニタする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 動脈の脈波曲線または心臓の電位シグナルを測定し、動脈の脈波曲線または心臓の電位シグナルを表す電波を形成するセンサー；および (b) 該電波を (a) から受け取り、該電波中の心拍変異性パラメータをフーリエ変換法または高速フーリエ変換法およびスペクトル分析によって計算することができるアナライザー、を含む、自律神経系をモニターするための非観血的な装置システム。

【請求項 2】 薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターするのに有用であり、自律神経系の老化をモニターするのに有用であり、および老化の治療効果を追跡するのに有用である、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 3】 該自律神経の機能変化の副作用および自律神経系の老化が、高血圧症、低血圧症、不整脈、不眠症、体温不調節、紅潮、眩暈または発汗を含む症候群を包含する、請求項 2 に記載の装置システム。

【請求項 4】 該センサーが圧力検出装置、あるいは 1 つまたはそれ以上の電極チップである、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 5】 該圧力検出装置が手首に取り付けられる、橈骨動脈の脈波曲線を測定するための装置である、請求項 4 に記載の装置システム。

【請求項 6】 該心拍変異性パラメータが、心拍期間、分散、全パワー、超低頻度の変異性、低頻度の変異性、高頻度の変異性、低頻度の変異性 / 高頻度の変異性、低頻度の変異性のパーセンテージ、および高頻度の変異性のパーセンテージから成る群より選択される、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 7】 該アナライザーがアナライザーに記録された分析するデータおよび結果を示すためのディスプレイ装置をさらに含む、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 8】 該アナライザーが警報シグナルを発するための警報装置を含む、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 9】 該アナライザーが、測定されたデータおよび分析されたデータを病院側または医師側の端末に転送することができる装置、および病院または医師から転送されたシグナルをさらに受け取ることができる装置をさらに含む、請求項 1 に記載の装置システム。

【請求項 10】 該シグナルが有線または無線の方式によって転送される、請求項 9 に記載の装置システム。

【請求項 11】 請求項 1 に記載の装置システムを利用し、薬物を服用する前および後に心拍変異性パラメータをモニターし、そして計算することを含む、薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターするための方法であって；該心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた値よりも小さい場合には、該薬物が自律神経系に対する副作用を引き起こさな

いことを表し、そして、

該心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた 2 つの値の間にある場合には、該薬物がある程度、自律神経系に対して機能変化を誘導したことを表し、そして、

該心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた値よりも大きい場合には、該薬物が自律神経系に対して重篤な機能変化を誘導したことを表す方法。

【請求項 12】 自律神経系の老化をモニターし、その治療効果を追跡するための方法であって、請求項 1 に記載の装置システムを利用して、該心拍変異性パラメータを測定し、そして計算すること、並びに、得られたパラメータを同年および同性の正常人のパラメータと比較することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 1. 発明の分野

本発明は非観血的に自律神経系を監視（モニター）するための非観血的な装置システム、および薬物または自律神経系の老化によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターするにあたってのその使用、並びに本装置システムを用いて治療効果を追跡するための方法に関する。

【0002】 2. 発明の背景

世界人口が高齢化しつつあり、そして老化によって引き起こされる慢性疾患に苦しむ人口が増加している観点から、世界中の製薬会社が生活の質を改善させるべく、慢性疾患を処置するための新薬を開発している。しかしながら、市場に出回っている、または市場に出される薬物の多くは望む活性に加えて、通常、自律神経（交感神経および副交感神経）に影響を与えるなどの副作用を幾つか伴う。自律神経はヒトの意識下および無意識下の重要な活動の幾つか、例えば心拍数、血圧、血糖、睡眠、発汗、腸蠕動および気管支拡張を制御している。したがって、薬物に何らかの有害性があると、重篤な疾患（例えば、高血圧症または不整脈）または異常（例えば、不眠症または体温不調節）を引き起こすことがあり、患者の肉体的および精神的な健康に影響を及ぼす。この種の状況は一般に臨床論文および市場報告書に記載される。例えば、American Associated Press（2001年8月25日）が報じるところによれば、イギリスの製薬会社グラクスミスクライン PLC は、鬱病治療薬 Paxil が、癲癇、寝汗および自殺願望を引き起こすなど、交感神経系と中枢神経系に対する副作用を引き起こす場合があることを理由に、アメリカの患者団に訴えられた。製薬会社および医師が自律神経における副作用に気付いていたとしても、現在のところ薬物によって引き起こされる副作用の問題を解決するための有効な手段はない。さらに、それらの副作用を直接モニターするための方法および技術に有効なものはない。

【0003】 今のところ、新薬を開発する期間中に、世

界中の製薬会社は全て新薬の神経毒性を動物モデルで測定している。通常、毒性の低い薬物のみが臨床試験の段階に入ることができる。ヒトの臨床試験中には、医師は単に、薬物が正常な自律神経系の機能に影響を及ぼすかどうかを決定すべく、患者の自律神経系の応答を決定する血圧および心拍数の測定と併せて、例えば不眠症、紅潮、動悸および眩量の症候群の出現を口頭または質問書で調査するのみである。しかしながら、多くの場合、患者が幾つかの薬物を同時に服用することで生じる薬物相互作用によって、薬物の急性または慢性的な副作用が引き起こされるか、または増幅される。臨床試験中に、薬物のあらゆる組み合わせを試すことは不可能であるため、副作用によって引き起こされる問題が繰り返し生じる。

【0004】加えて、臨床試験の経験によれば、急性かつ重篤な副作用は医薬を服用した患者にかなり低い確率（通常0.1%より小さい）で起こるのみである。したがって、その確率に基づけば、千人より少ない患者の臨床試験では、自律神経系に対する急性かつ重篤な副作用が発見されることはないであろう。1万人の患者の臨床試験（製薬会社でこのような大規模な臨床試験を行なうことはほとんどないであろう）でさえ、重篤な症例は約10件生じるのみである。その特別な症例が1%未満の確率であることに照らし、その症例は一般的な臨床試験報告書では「原因不明」と分類され、そのデータは正常な分析範囲から排除される。その結果、その薬物の市場取引過程は、その特別な症例によって妨げられることなく続けられるであろう。しかしながら、新薬が市場に出された後は、100万人以上の人々がその薬物を服用するため、急性の副作用の症例が突如として増加する（数百人以上の人々）。このような状況の下で、政府の保険当局、製薬会社および医師はそれらの症例にパニック状態となり、市場からその薬物を廃棄することを決定するかもしれない。1997年、アメリカンホームプロダクトは、1996年にアメリカ合衆国の食品医薬品局（FDA）によって市場取引を承認され、世界中で600万人以上の人々が服用した体重制御を目的とした薬物 Fen-Phenの販売を、この薬物が心臓弁と神経系に重篤なダメージを与えることを理由に中止した。アメリカンホームプロダクトはアメリカの女性に2700万U.S.ドルの賠償金の支払いを命じられており、来る集団訴訟においては、推定賠償金額が10億U.S.ドル以上であろうと見積もられている。副作用と薬物の廃棄によって、収入利益が失われるだけでなく、訴訟で莫大な賠償を負うことは明白である。

【0005】加えて、外来診療または問診における薬物の影響を追跡するための口頭または質問による調査は、急性の副作用を予防できる程に頻繁に行なわれない。さらに、患者（特に高齢者の患者）は通常、自律神経系によって引き起こされる症候群を過って認識または記憶す

る（例えば、寝汗、心拍数の増加または眩量が本当に生じているか否か）。それ故、副作用によって引き起こされる症例は頻繁に生じる。

【0006】別の態様では、人口が高齢化するにつれて、様々な抗-老化薬または処置が徐々に開発されている。幾人かの医師は老化過程を遅らせることができ、老化した組織を適切に処置することで若返らせることさえできると考えている。通常、医師はまず老化の程度を評価するために、一連の試験を行なうことを患者に求めるであろう。例えば、患者の血中の成長ホルモンおよび性ホルモンの量が同年の正常なヒトの量よりも低い場合には、それは、その患者の「生理学的年齢」が彼または彼女の「経時的年齢または実年齢」よりも年老いていることを示す。また、医師は別の物理的な方法を用いて、患者の生理機能を試験する。例えば、医師は、しばらくの間患者に横になってもらい、そして突然立ちあがってもらい患者が眩量を感じるかどうか、または安定して立っていただけるかどうかを観察するか、あるいは医師が小さな紙切れ（またはドル紙幣）を持ち、それを突然放し、その紙の下で待ち構えている患者の指がその紙を十分な早さで掴めるかどうかを観察する。ヒトでは眩量現象は自律神経によって調節されている血圧の突発的な変化と関連しており、小さな紙切れを掴む試験は脳機能、神経伝達および筋収縮と関連している。しかしながら、これらの試験および他の物理的な試験は定性的な評価にのみ用いることができ、定量的な決定をするのには用いることはできない。しばしば医師は薬物（例えばホルモン）、物理的な処置または栄養補助剤を処方するか、または運動量を増やすことを薦めて、患者の老化を遅らせたり、若返らせようとさえする。しかしながら、それらの処置方法には治療効果を追跡するための単純かつ定量的な検定法が必要である。発行された論文によれば、老化の指標として心拍変異性または同様の情報を用いることができる方法または装置システムは見出されていない。

【0007】したがって、自律神経系の機能をモニターし、そして老化の生理学的状態を定量するための非観血的かつ簡単な操作方法と装置システムが、急性の副作用を避けるのに必要とされ、医師が老化の状態を診断し、老化の処置を追跡するのに役に立つ。

【0008】近年、Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology（心拍変異性：測定基準、生理学的解釈および臨床の使用；Circulation 93:1043-1065；1996）およびMallianiら（頻出領域において探索された心血管神経調節；Circulation 84:482-492；1991）は、心拍変異性が呼吸のうねり（undulation）によって影響を受けるだけでなく、自律神経系の機能も示唆することを見出した。この心拍変異性は、心拍動の1分間の周期的な変化（即ち、心拍数）に関連してい

る。心拍動は安静時で通常、60～90回/分を維持しているが、パルスデータ内に幾つかの規則的な、または不規則な振動が見出されている。この振動は非常に小さいため、従来の分析方法では正確に分析することができない。近年のコンピューター技術とスペクトル分析技術を用いることで、Akselrodら（心拍数のゆらぎのパワースペクトル分析：拍動 - 拍動の心血管制御の定量的な探索；Science；213:220-222；1981 および心血管パラメータにおけるゆらぎのスペクトル分析：自立制御を調査するための定量的道具；Trends in Pharmacological Science；9:6-9；1988）およびKuoら（パーソナルコンピューターを用いる連続的、オンライン、リアルタイムの動脈血圧のスペクトル分析(Continuous, On-line, Real-time Spectral Analysis of Arterial Blood Pressure Using a Personal Computer)；American Journal of Physiology；264:H2208-H2213；1993）は、スペクトル分析を通じて心拍変異性の中に微小振動(micro-oscillation)を発見した。彼らは、心拍変異性におけるこの微小振動を一般的に2つの群：高頻度(HF)の変異性と低頻度(LF)の変異性に分け得ることを見出した。低頻度の変異性は、超低頻度の変異性と低頻度の変異性にさらに分けることができる。動物およびヒトの試験によって、De Boerら（ヒトの血流力学的ゆらぎおよび圧反射感受性：拍動 - 拍動モデル；American Journal of Physiology；253:H680-H689；1987）は、心拍変異性、全パワー(TP)および高頻度(HF)における分散(variance)が副交感神経の活性と関係があり、高頻度の変異性に対する低頻度の変異性の割合(LF/HF)および低頻度の変異性のパーセンテージ(LF%)が交感神経の活性と関係があることを証明した。

【0009】心拍およびその変異性を測定するために多くの異なる方法を用いることができる。2つの方法が最も共通して用いられる。1つは、観血的に（人体の動脈中に圧力センサーを埋め込むことによって）、または非観血的に（動脈近くの皮膚の表面に圧力センサーを取り付けることによって）行うことができる患者の動脈の圧力シグナルを測定するものであり、もう1つは、患者の胸部に電極を取り付け、心電図シグナルを測定するものである。これらの方法から得られたシグナルは心拍(HR)に変換できる。心拍は、測定された圧力または心電図シグナルのピーク間隔の逆数である。この心拍の微小振動はフーリエ変換法でスペクトラムに変換でき、そして各々の定義に基づいてさらに高頻度の変異性、低頻度の変異性、および超低頻度の変異性に分けられる。2Dのパワースペクトル密度 - 頻度グラフに基づき、それぞれの変異性の力(パワー)は、対応する頻度の範囲を積分することによって得ることができる。Yangら（人工心肺の間のSAPシグナルの連続的、オンライン、リアルタイムのスペクトル分析；American Journal of Physiology；268:H2329-H2335；1995）は、ヒトの頻度範囲に

ついて0.15-0.40Hzが高頻度であり、0.04-0.15Hzが低頻度であり、かつ0.003-0.04Hzが超低頻度であると規定した。

【0010】ROC（台湾）特許公報第363,404号には、心収縮の電位シグナルを測定するための、心拍変異性を分析する心電図変換器（電極を用いる）が開示されており、その心拍変異性はフーリエ変換法およびスペクトル分析によってシグナルから計算される。しかしながら、本発明は、新しいソフトウェアとハードウェアを設計(designation)することで特徴付けられる新規な心拍変異性を分析する心電図変換器、およびそれを含む装置システムを提供する。

【0011】薬物によって引き起こされる自律神経系の副作用をモニターすること、および「生理学的年齢」を測定するにあたっての使用は、上記の先行文献には開示も、示唆もされていない。

【0012】本発明の目的は、任意の時間に薬物によって引き起こされる自律神経系に対する副作用を発見し、かつモニターし、そして重篤な副作用を避けるために早期に警告を発することのできる装置システムおよび方法を提供することである。本発明の装置システムおよび方法は、自律神経系の活性をモニターすることで、自律神経系の老化を追跡するのに用いることができる。

【0013】発明の概要

本発明は、脳神経に対する急性または慢性的な副作用を予防するため、薬物によって引き起こされる自律神経系に対する副作用をモニターする非観血的な装置システム；および自律神経系の活性に基づいて患者の「生理学的年齢」を測定することで、神経系の老化をモニターする非観血的な装置システムを提供する。

【0014】発明の詳しい説明

本発明は、(a)動脈の脈波曲線(sphygmogram)または心臓の電位シグナルを測定し、動脈の脈波曲線または心臓の電位シグナルを表す電波を形成する感知器(センサー)；および、(b)その電波を(a)から受け取り、その電波中の心拍変異性パラメータをフーリエ変換または高速フーリエ変換およびスペクトル分析によって計算することができる分析器(アナライザー)、を含む、非観血技術を用いて自律神経系を測定するための装置システムに関する。

【0015】自律神経系には、交感神経系と副交感神経系が含まれ、交感刺激の影響には血圧の上昇、心拍数の増加、血管の収縮、瞳孔の散大、発汗の増加、血糖の増加、皮膚の収縮、腸蠕動の低下および代謝の増加があり；しばしば逆の機能として、副交感刺激では血圧の低下、心拍数の減少、血管の拡張、瞳孔の収縮、肺の収縮、血糖の減少、腸蠕動の増加および代謝の低下が引き起こされる。自律神経系の機能が薬物によって、または神経系の老化によって変化した場合、高血圧症、低血圧症、不整脈、不眠症、体温不調節、紅潮、眩暈または発

汗の症状が現れるであろう。

【0016】本発明に基づき、本センサーは圧力検出装置または電極チップであり得る（これらに制限されない）。この圧力検出装置は、脈波曲線を測定するのに用いられる任意の従来のセンサー、例えば圧力センサーまたは歪みゲージであり得る。その検出装置は動脈に近い皮膚の表面、例えば頭、首、指、手首、前腕、臀部、肩、大腿、脚および足の位置に取り付けることができる。この圧力検出装置は手首に取り付けられる、橈骨動脈の血圧の波形または脈波曲線を測定するための装置であることが好ましい。この電極は心臓の電位を測定するために、心臓の近くの皮膚の表面に1つまたはそれ以上

取り付けることができる。

【0017】本発明に基づき、本アナライザーは任意の従来の方法、例えばDe Boerら（1987）、Yangら（1995）およびROC（台湾）特許公報第363,404号に開示されている方法を用いて、センサーによって測定された脈波曲線または心臓の電位を、フーリエ変換法または高速フーリエ変換法によってスペクトラムに変換でき、そしてスペクトル分析を用いて、そのスペクトラムから心拍変異性パラメータを計算することができる。

【0018】本発明に基づき、心拍変異性パラメータには以下の表1に挙げるパラメータが含まれる：

【表1】

パラメータ	単位	定義	自律神経系との関係
心拍期間	m s	心拍期間は心電図（ECG）におけるQRS波複合のRピーク間の時間、または脈波曲線における最初の主要ピーク間の時間である。	心拍期間の増加は心拍数の減少、および副交感神経系の活性の増加を表す。
分散(variance)	m s ²	分散は試験期間中のECGにおけるRピーク間、または脈波曲線における最初の主要ピーク間の間隔値の統計的な分散である。	分散は副交感神経系の機能および活性を表す。
全パワー (TP)	m s ²	全パワーはパワースペクトル密度— 頻度グラフ中の全スペクトル範囲を積分することによって得られる、全スペクトル範囲において測定されたパワーである。	全パワーは副交感神経系の機能および活性を表す。
超低頻度 (VLF)	m s ²	VLFは超低頻度のスペクトル範囲（一般にヒトにおいては0.003～0.04Hzの間と定義される）におけるパワーである。	—
低頻度 (LF)	m s ²	LVは低頻度のスペクトル範囲（一般にヒトにおいては0.04～0.15Hzの間と定義される）におけるパワーである。	LFは交感神経系および副交感神経系の機能および活性の積分された指標を表す。

高頻度 (HF)	m s^{-2}	HFは高頻度のスペクトル範囲（一般にヒトにおいては0.15～0.4 Hzの間と定義される）におけるパワーである。	HFは副交感神経系の機能および活性を表す。
低頻度／高頻度 (LF/HF)	割合	$\text{LF}(\text{m s}^{-2})/\text{HF}(\text{m s}^{-2})$	LF/HFは交感神経系の機能および活性を表す。
低頻度のパーセンテージ (LF%)	%	$\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \times 100$	LF%は交感神経系の機能および活性を表す。
高頻度のパーセンテージ (HF%)	%	$\text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \times 100$	—

*** 脈波曲線における最初の主要ピークは、左心室から血液が素早く押し出されることによって生じる血圧の波形における最も大きなピークを示す。

【0019】本発明に基づき、本アナライザーは、センサーから得られた脈波曲線または心電図を受け取り、保存し、分析し、そして表すことができる、ソフトウェアおよびハードウェア要素を含むマイクロコンピュータまたはオシロスコープであり得る（これらに制限されない）。

【0020】本発明に基づき、本アナライザーは、アナライザーに記録されたデータおよび結果を示すための表示（ディスプレイ）装置をさらに含む。このディスプレイ装置は、液晶ディスプレイ装置、オシロスコープ、デジタル発光ダイオード、陰極線管、またはプリンターであり得る（これらに制限されない）。

【0021】本発明に基づき、本アナライザーは、測定されたデータおよび分析されたデータを、病院側または医師側の端末に転送できる装置をさらに含む。加えて、この装置には病院または医師から転送されたシグナルを受け取るためのシグナル送達手段がさらに含まれる。このシグナル送達手段は有線または無線の方式によってシグナルを転送できる。そのシグナルは、例えば電話、ネットワーク人工衛星および無線通話によって転送され得る。

【0022】本発明に基づき、本アナライザーには警報シグナルを発することができる警報装置を含むことがある。この警報シグナルは音または光のシグナルであり得る。この警報装置は、本アナライザーから得られた結果、または病院もしくは医師から転送されたシグナルに基づいて警報シグナルを発することができる。この警報装置は音を出すか、ディスプレイ装置によって言葉またはグラフを示すか、あるいは光を点滅させて示すことができる（これに制限されない）。

【0023】本発明は、薬物によって引き起こされる自

律神経系に対する機能変化の副作用をモニターする方法であって、本発明の装置システムを利用して、薬物を服用する前および後に、心拍変異性パラメータをモニターし、そして計算することを含む方法をさらに提供する。薬物を服用する前または後で、1つまたはそれ以上の心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた値よりも小さい場合には、その薬物が自律神経系に対する副作用を引き起こさないことを示している。1つまたはそれ以上の心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた2つの値の間にある場合には、その薬物がある程度、自律神経系に対して機能変化を誘導したことを表している。1つまたはそれ以上の心拍変異性パラメータの変化の値が、予め定められた値よりも大きい場合には、その薬物が自律神経系に対して重篤な機能変化を誘導したことを表している。

【0024】本発明の好ましい態様に基づき、患者において薬物によって引き起こされる自律神経系に対する機能変化の副作用を、以下の工程によって効果的にモニターし、かつ予防できる：

(I) 薬物の投与前、およびその間に患者の心拍変異性パラメータを定期的に測定し（この定期的な測定は毎日、1週間ごと、またはその他の特定の期間にて続けることができる）；

(II) 工程(I)から得られるデータに基づいて薬物を服用することによって誘導される自律神経系に対する機能変化の程度を計算し（この変化には薬物を服用する前または後の、表1に挙げる高頻度、低頻度および超低頻度の心拍変異性パラメータを含む変分が包含される）；そして、

(III) 工程(II)由来のデータを、臨床データに基づいて規定される以下の3つのタイプのいずれかに分類する：

(a) 特定の値よりも低いデータは、その薬物が正常に機能することを表す；

(b) 2つの特定の値の間にあるデータは、その薬物が自律神経系に対して機能変化を誘導し、その機能変化の発生を厳密にモニターすることが必要であり、警報が患者および/または医師に送られるべきであること表示；および

(c) 特定の値よりも高いデータは、その薬物によって誘導される自律神経に対する機能変化が患者の健康に影響を与えていることを表し、そしてその薬物の服用をすぐに止めるべきであることを表す。

【0025】本発明の別の好ましい態様にに基づき、患者 10 が自宅で使用でき、そして患者を毎日連続してモニターできる、方法および装置システムを提供する。得られたデータを本アナライザーのシグナル送達手段によって医師に転送して、患者の状態を医師に知らせることができ、その結果、必要であれば患者にさらなる処置を施すことができる。例えば、図1に示すように、圧力センサーを用いる手首型の脈波曲線メーターによって、患者の動脈の橈骨の脈波曲線を電波に変換する。その電波は増幅され、フィルター処理され、そしてアナログからデジタルに変換された後、ベッドわきのアナライザーに送達 20 される。このアナライザーには、その脈波曲線を記録し、心拍変異性を分析するためのマイクロコンピューターが含まれる。そのデータはアナライザーのディスプレイ装置によって示され、患者の情報サーバーまたは病院もしくは診療所の端末に転送されるであろう。そのサーバーまたは端末は患者側から転送されたデータを記録、分析、および比較するであらし、そして医師の指示を患者側のベッドわきのアナライザーに転送するだろう。

【0026】本発明は自律神経系の老化をモニターし、かつ老化の治療効果を追跡するための方法であって、本 30 方法の装置システムを利用して心拍変異性パラメータをモニターし、そして計算し；並びにそのパラメータを同年および同性の正常人のパラメータと比較して自律神経系の老化の程度を決定し、それにより老化に対する治療効果を追跡することを含む方法をさらに提供する。

【0027】本方法の好ましい態様にに基づき、自律神経系の老化の程度および老化に対する治療効果の追跡は、以下の工程により決定および続行することができる：

(I) 統計的手段で用いる数の、男性と女性の両方の、種々の年代の健康人の群を選び出し、そして本発明の装 40 置システムを用いてそれぞれのヒトの心拍変異性パラメータを計算し；

(II) 工程(I)から得られた心拍変異性パラメータを男性群と女性群に分け、それ(ら)の個人パラメータに対して彼らの年代をグラフにし、そして統計曲線の平滑法を用いて、そのグラフの曲線における各々の年齢時の平均および標準偏差を計算し；そして、

(III) 診察下にある患者の心拍変異性パラメータを工程(I)の方法により得て、そのパラメータを患者の年齢と性別に基づいて工程(II)の曲線から得られる健康 50

な個人のパラメータの平均および標準偏差と比較し；その患者と正常人との間の任意の心拍変異性パラメータとの間の差異が、そのパラメータまたは別に得られた値の1標準偏差範囲よりも大きい場合、その患者は異常と決定され；そうでなければ正常と決定される；または、(IV) 抗 - 老化治療を受けている患者の心拍変異性パラメータを工程(I)の方法によって定期的に得て、そしてそのパラメータを工程(III)の方法によって正常人のパラメータと比較し；処置して差異が小さくなっている場合、その処置は有効であると決定され；そうでなければ無効であると決定され；そして場合によっては処置の間に得られた結果を処置前のパラメータと比較して、患者の状態が安定しているか、良くなっているか、または悪くなっているかを決定することができる。

【0028】以下の実施例は説明のために提供するが、本発明を制限するものではない。

【0029】実施例1：ラットにおいて薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターする

成熟した雄のSprague-Dawleyラット(体重250~350g)を最初にペントバルビタールナトリウム(50mg/kg)を腹腔内注射して感作性麻酔し、その後、ペントバルビタールナトリウム(15mg/kg)を連続して注入し、一般的な麻酔状態とした。そのラットの両方の大腿静脈に挿管し、1つを連続的に麻酔を滴するの用に用い、もう1つは被験薬物を送達するのに用いた。そのラットを機械による呼吸をさせるために、気管挿管し、人工呼吸器(Havard 683)に繋いだ。加えて、その動物の体全体の骨格筋をバンクロニウムを投与して麻酔した。動脈圧を記録するために、右の大腿動脈に挿管し、ヘパリン処理された食塩水(200ユニット/mL)で予め充填された注射器と繋がれたPE-50チューブに連結した。その動脈圧と心拍をそのチューブ内の圧力感知器械(1290C、ヒューレット-パッカード)により記録した。その動脈圧を圧力変換器(Statham, P23ID、頻度範囲: DC200Hzまで)によって変換し、前置増幅器(Gould, G-13-4615-52)によって増幅し、その後フィルター処理(DC100Hzまで)した。心電図シグナルを2番目に導入された心電図のレコーダー(記録計)によって記録した。そのシグナルを前置増幅器(Gould G-20-4615-58)によって増幅し、その後フィルター処理(3~300Hz)した。同時に、そのシグナルと動脈圧とを、チャンネル毎の256点の頻度/秒において分析コンピューターの12ビットアナログ-デジタル変換器によって捕らえた。用いたコンピューターはインテル80486マイクロプロセッサと4MBのメモリを搭載したIBM-PC互換性型である。心拍シグナル(デジタルの血圧シグナルまたは心電図シグナル)を同時に、そして連続的に高速フーリエ変換法によ

ってオンライン分析し、各スペクトル頻度区間のパワーを積分して定量した。スペクトラム中の高頻度(0.5 ~ 2.4 Hzの間の頻度)を副交感神経機能の指標とみなし、低頻度% $[= 100 \times \text{低頻度} / (\text{高頻度} + \text{低頻度})]$ を交感神経機能の指標とみなし、そして心拍期間の平均と分散を基準(リファレンス)とみなした。

【0030】ラットを3つの群に分け、それぞれの群を4 ~ 6動物とした。交感神経機能を刺激し、かつ副交感神経機能を阻害することができる中枢神経系 α_2 受容体拮抗剤(アンタゴニスト)であるヨヒンビン(1 mg / k g)で、ある動物の群を静脈内注射した。交感神経機能を阻害し、かつ副交感神経機能を刺激することができる中枢神経系 α_2 受容体作用薬(アゴニスト)であるグアナベンズ(100 μ g / k g)で、別の動物の群を静脈内注射した。当量の食塩水を投与した動物をコントロール(された)群と分類した。

【0031】トラッグを適用する前に、基底血圧、心拍期間の平均値およびスペクトル分析を約10分間測定し、薬物を静脈内注射した後、その薬物の効果を30分間測定した。図2は、グアナベンズの交感神経活性を阻害し、かつ副交感神経活性を刺激することができると知られている効果のため、グアナベンズが心拍期間、心拍変異性および高頻度を増大させ、そして低頻度%をかなり引き下げたことを示している。従って、低頻度%は交感神経活性の有効な指標であり、高頻度は副交感神経活性の有効な指標であることをそれぞれ示している。反対に図3は、ヨヒンビンの交感神経活性を増大させ、副交感神経活性を阻害することができると知られている効果のため、ヨヒンビンが低頻度%をかなり増大させ、心拍期間および高頻度を低下させたことを示している。従って、低頻度%は交感神経活性の有効な指標であり、高頻度は副交感神経活性の有効な指標であることをそれぞれ示している。

【0032】実施例2: ヒトにおいて薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターする

このヒト実験において、本発明の非観血的な装置システムを用いて、薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターした。年齢 77.3 ± 8.8 ($\pm$ 平均標準偏差) の高血圧症を併発している4人(女性2人および男性2人)の卒中性患者を選び、研究した。その患者を2つの群: (1) コントロール群と(2) ラベタロール群(被験群)に分けた。薬物を投与する前の5分は、全ての患者をコントロール群として分類した。ラベタロール(12.5 mg)で5分間処理/注射した後、その患者をラベタロール群とした。ラベタロールには、 α と血圧を下げるための(降圧剤)エピネフリンアンタゴニスト(交感ホルモンエピネフリン遮断薬)を併せた β がある。頻度の範囲がヒトの頻度範囲の基づいて決定されることを除けば、処置および心電図

(E C G) の分析は実施例1に記載のものと同様に行なった。分散、低頻度パワー(0.04 ~ 0.15 Hz)および高頻度パワー(0.15 ~ 0.4 Hz)を含むそれぞれの頻度範囲のパワーは積分して定量した。低頻度/高頻度の割合(LF/HF比)および低頻度の割合(LF%)のパラメータもまた、同時に計算した。分散、LF、HFおよびLF/HFの値を対数に変換し、分配偏向(distribution bias)を補正した。全てのデータを平均 $\pm$ SDとして表し、被験群とコントロール群との間の差異を対応(paired) t 検定によって検査し、p値が0.05より低い場合に統計的に有意なデータとみなす。図4は、ラベタロールを投与した場合に、心拍期間は増大し(即ち、心拍数は減少する; $p < 0.05$)、LF%およびLF/HF(心臓の交感神経活性の指標)は減少した($p < 0.05$)ことを示す。分散およびHF応答は不確かであった($p > 0.05$)。この実験の結果に照らして、本発明の非観血的な装置システムを用いることで、患者における薬物によって引き起こされる自律神経系の機能変化の副作用をモニターできることが証明された。

【0033】実施例3: ヒトにおける交感神経系の老化をモニターする

このヒト実験において、心拍変異性をヒトの自律神経系の老化の指標として用いることができ、その指標に基づけば、老化を診断し、かつ老化に対する治療効果を追跡するのに用いることができることが示されるであろう。40人の健康な男性と40人の健康な女性のボランティアから成るコントロール群と、1人の男性と1人の女性のボランティアから成る老化診断群を、この実験において試験した。高血圧症、低血圧症または心臓病を有するボランティアをいずれもコントロール群から除いた。老化診断群について、男性のボランティア(50歳)は、試験以前からしばしば眩暈を感じていたと報告されており、女性のボランティア(60歳)は同年のヒトよりも元気であると報告されていた。全ボランティアに試験を行なう前に10分間、横になってくれるよう指示し、そしてボランティアの心電図(E C G)を5分間記録した。その心電図を256 Hzの頻度を捕らえる8ビットアナログ-デジタル変換器によって測定した。心拍期間の全ピークと平均区間をコンピュータアナライザーによる心電図のORS群(複合体)の標準的な手順に従ってモニターした。さらに、スペクトル分析を高速フーリエ変換法によって分析した。この実験において、高頻度を0.15 ~ 0.40 Hzと; 低頻度を0.04 ~ 0.15 Hzと; そして超低頻度を0.003 ~ 0.04 Hzと規定した。心拍期間の元の平均区間の値を分析プログラムによってフィルター処理し、それぞれの要素のパワースペクトル密度を計算した。それぞれの要素のパワー(ms)²をそれぞれの頻度範囲から得られた値を積分して決定し、分散は頻度範囲全体を積分して計算した。

コントロール群において、ボランティアをさらに4つの年齢の群40～44、50～55、55～59および60～64に分けた。それぞれの群において、心拍変異性パラメータの平均と標準偏差（両方とも自然対数、 $\ln$ として表す）を計算した。老化診断群のボランティア（50歳の男性1人と60歳の女性1人）の心拍変異性パラメータをコントロール群のパラメータと比較し、その結果を図5～8に示す。この結果は、コントロール群（正常なボランティア）の分散、高頻度、低頻度および超低頻度が年齢の増加に伴って減少しているため、心拍変異性パラメータが年齢と関連が深いことを示している。加えて、老化診断群においては、男性のボランティア（50歳）のパラメータ（分散、高頻度、低頻度および超低頻度）は、正常な50歳の男性のパラメータよりも全て低く、これは彼の生理学的年齢が実年齢または経時的年齢よりも年老いていることを示している。一方で、女性のボランティア（60歳）のパラメータは正常な60歳の女性のパラメータよりも全て高く、これは彼女の生理学的年齢が実年齢よりも若いことを示している。さらに、図5～8において示されるように、老化の程度は男性と女性の間で実年齢と異なっており、これは診断および老化の治療効果の追跡を患者の性別に応じて変えるべきであることを示唆している。

*

【0034】本発明の態様を説明し、記載するが、当業者であれば種々の改変および改良を行なうことができる。従って、本発明の態様は説明として記載するものであり、制限を意味するものではない。本発明は例証するような特定の形態に制限されず、本発明の意図および範囲から逸脱しない修飾は全て、添付する特許請求の範囲の規定の範囲内にあるものとする。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の好ましい態様を表す。

【図2】 グアナベンスで処理した後の、ラットの心拍変異性パラメータを表す。

【図3】 ヨヒンビンで処理した後の、ラットの心拍変異性パラメータの変化を表す。

【図4】 降圧剤で処理した後の、患者の心拍変異性パラメータの変化を表す。

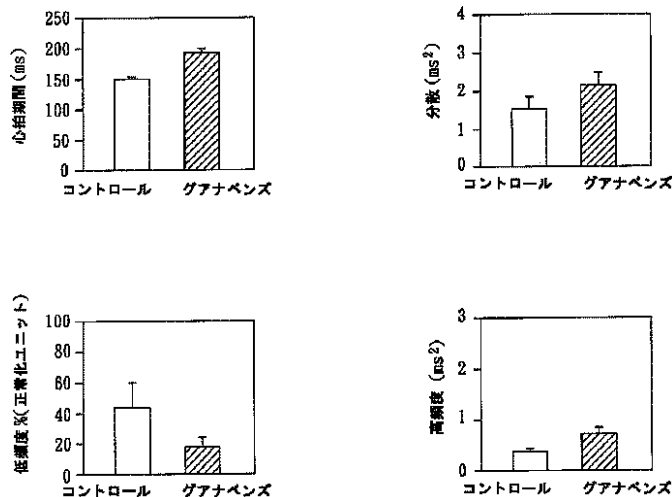
【図5】 コントロール群および被験群の変異性と年齢との関係を表す。

【図6】 コントロール群および被験群の高頻度の変異性と年齢との関係を表す。

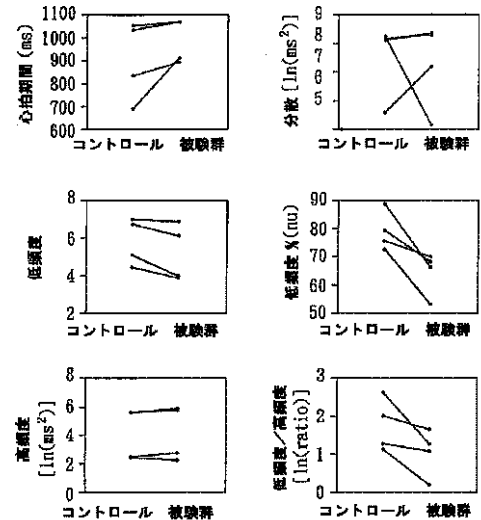
【図7】 コントロール群および被験群の低頻度の変異性と年齢との関係を表す。

【図8】 コントロール群および被験群の超低頻度の変異性と年齢との関係を表す。

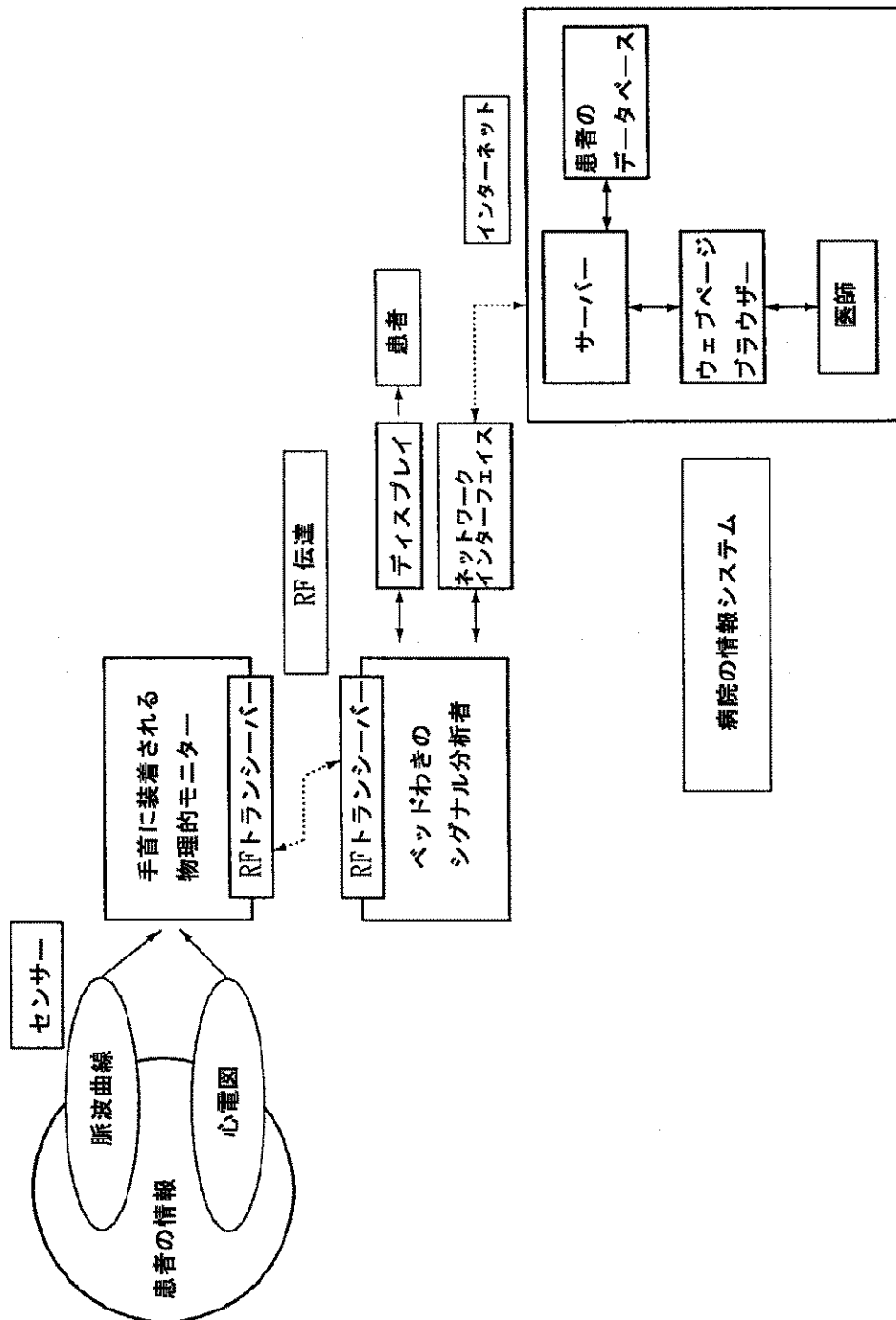
【図2】



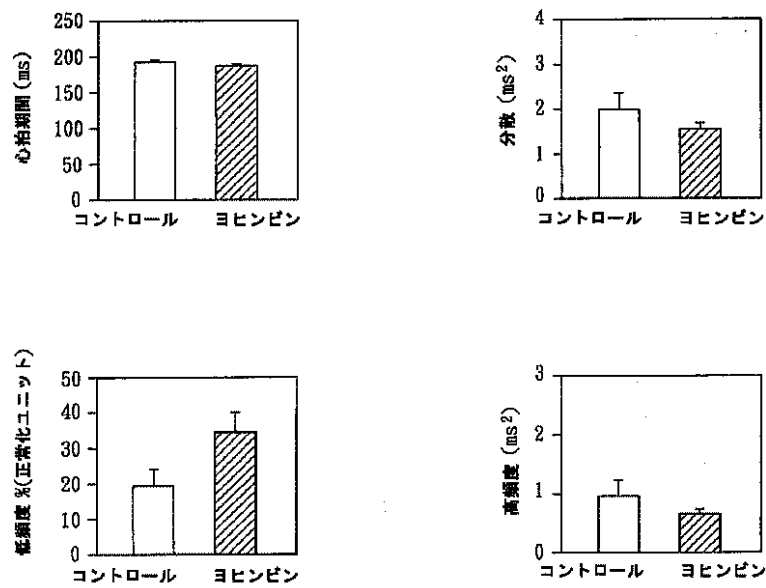
【図4】



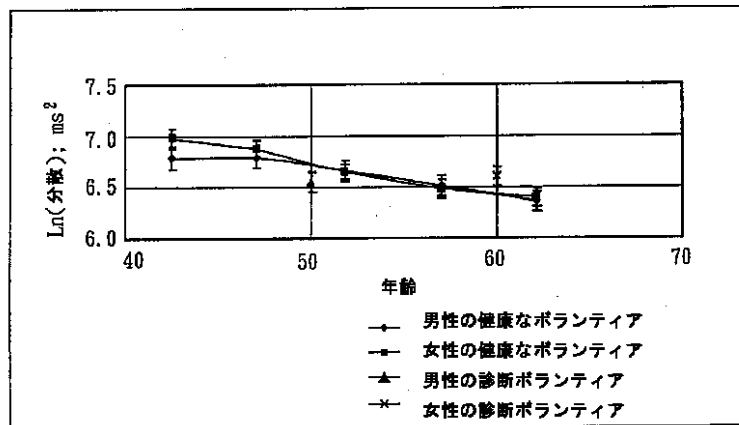
【図1】



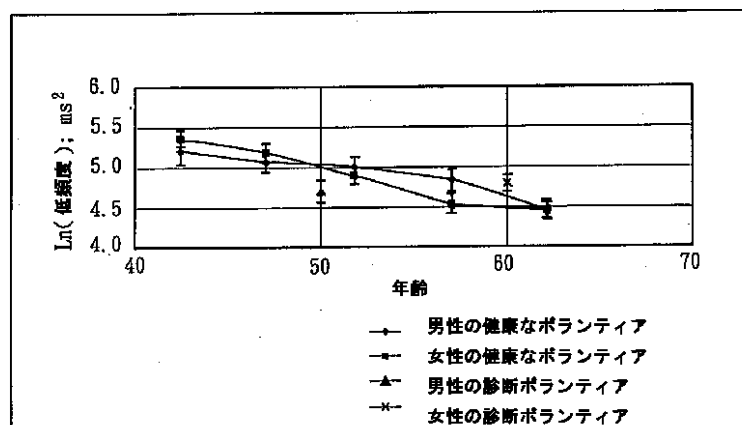
【図3】



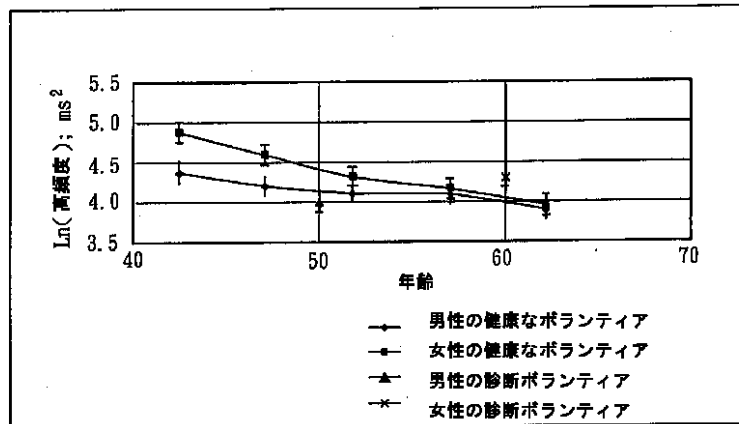
【図5】



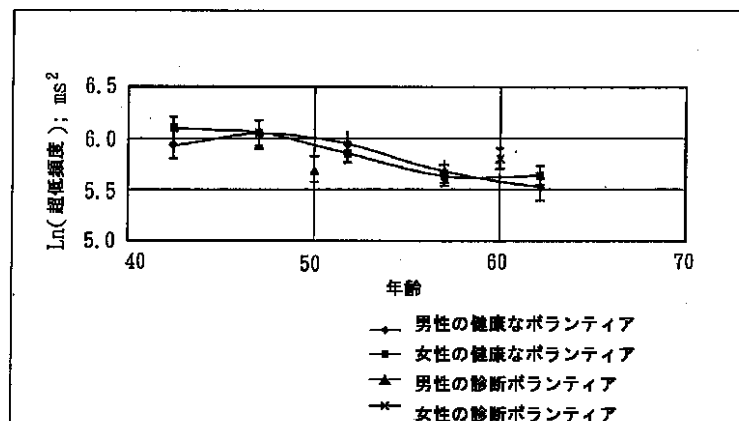
【図7】



【図6】



【図8】



 フロントページの続き

(71)出願人 502434295

クオ・テリー・ビー・ジェイ
 KUO TERRY B. J.
 台湾フアリャン、チュン・ヤン・ロード、
 セクション3、701番

(72)発明者 スン・デーチュアン

台湾タイペイ、リン・セン・ノース・ロー
 ド、レイン67、72番

(72)発明者 クオ・テリー・ビー・ジェイ

台湾フアリャン、チュン・ヤン・ロード、
 セクション3、701番

F ターム(参考) 4C017 AA09 AB02 BC01 BC11 CC02
 FF30

4C027 AA02 BB05 GG11 GG13 GG18

专利名称(译)	用于监测自主神经系统的无创器械系统及其应用		
公开(公告)号	JP2003290165A	公开(公告)日	2003-10-14
申请号	JP2002348375	申请日	2002-11-29
[标]申请(专利权)人(译)	財団法人工業技術研究院 特里郭杰峰 KUO TERRY ZH		
申请(专利权)人(译)	工業技術研究院 特里郭杰峰		
[标]发明人	スンデーチュアン クオテリーピージェイ		
发明人	スン・デーチュアン クオ・テリー・ピー・ジェイ		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/022 A61B5/0245 A61B5/04 A61B5/0452		
CPC分类号	A61B5/022 A61B5/02405 A61B5/0452 A61B5/4035 A61B5/7257 G06F19/3456 G16H10/60 G16H15/00 G16H20/10 G16H40/63		
FI分类号	A61B5/00.102.A A61B5/04.P A61B5/02.310.P A61B5/04.312.A		
F-TERM分类号	4C017/AA09 4C017/AB02 4C017/BC01 4C017/BC11 4C017/CC02 4C017/FF30 4C027/AA02 4C027/BB05 4C027/GG11 4C027/GG13 4C027/GG18 4C117/XA03 4C117/XB04 4C117/XB11 4C117/XC12 4C117/XC19 4C117/XC20 4C117/XD15 4C117/XD24 4C117/XD25 4C117/XE14 4C117/XE17 4C117/XE27 4C117/XE52 4C117/XE55 4C117/XE60 4C117/XE62 4C117/XF22 4C117/XG19 4C117/XH02 4C117/XH16 4C117/XJ03 4C117/XJ13 4C117/XJ32 4C117/XJ46 4C117/XJ47 4C117/XJ48 4C117/XL01 4C117/XL13 4C117/XM12 4C127/AA02 4C127/BB05 4C127/GG11 4C127/GG13 4C127/GG18		
优先权	091106492 2002-04-01 TW		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

(有纠正) 本发明提供了一种用于监测药物诱导的对自主神经系统的副作用以防止对颅神经的急性或慢性副作用的非侵入性系统。 解决方案：通过测量动脉脉搏波曲线或心电图通过频谱分析获得心率变异性参数，并监测自主神经系统功能变化的副作用。

