

(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2019-513440

(P2019-513440A)

(43) 公表日 令和1年5月30日 (2019.5.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 5 0	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/08 (2006.01)	A 6 1 B 5/08	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 1 0 2 A	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/0402 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 1 0 N	4 C 1 2 7

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2018-550583 (P2018-550583)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月30日 (2017.3.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年10月24日 (2018.10.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/024889
 (87) 国際公開番号 W02017/173014
 (87) 国際公開日 平成29年10月5日 (2017.10.5)
 (31) 優先権主張番号 62/316,905
 (32) 優先日 平成28年4月1日 (2016.4.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505003528
 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 55112-5798
 ミネソタ, セントポール, ハムライン
 アベニュー ノース 4100
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全悪化を検出するためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

心不全悪化イベントなどの心臓状態の悪化を検出するためのシステムおよび方法が記載されている。システムは、生理学的信号を感知するセンサ回路と、この生理学的信号から第1の信号メトリックおよび第2の信号メトリックを生成する信号プロセッサと、を含むことができる。システムは、心臓リスク指示を生成するリスク層別化回路を含むことができる。システムは、少なくとも第1の信号メトリックを用いて一次検出指示を生成することができ、少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示を用いて二次検出指示を生成することができる。リスク指示を用いて第2の信号メトリックを調整することができる。検出器回路は、一次検出指示および二次検出指示を用いて心臓悪化イベントを検出することができる。

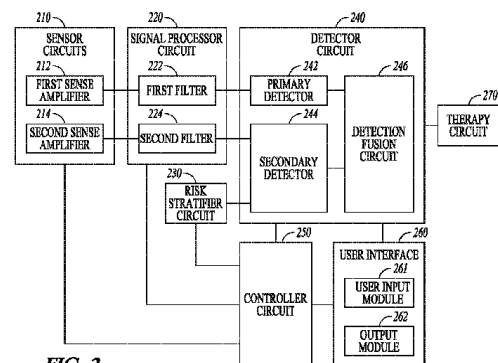


FIG. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の心臓悪化イベントを検出するためのシステムであって、

第 1 の生理学的信号および第 2 の生理学的信号を感知するセンス増幅器回路を含むセンサ回路と、

前記第 1 の生理学的信号から第 1 の信号メトリックを、および前記第 2 の生理学的信号から第 2 の信号メトリックを生成するように構成された信号プロセッサ回路と、

前記患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを示すリスク指示を生成するように構成されたリスク層別化回路と、

前記信号プロセッサ回路、および前記リスク層別化回路に結合された検出器回路であって、

少なくとも前記第 1 の信号メトリックを用いて一次検出指示を生成し、

少なくとも前記第 2 の信号メトリックおよび前記リスク指示を用いて二次検出指示を生成し、かつ、

前記一次検出指示および前記二次検出指示を用いて前記心臓悪化イベントを検出するように構成された検出器回路と、

を備えるシステム。

【請求項 2】

前記心臓悪化イベントの検出に応答して警報を発するように構成された出力回路をさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記第 1 の信号メトリックが心音信号メトリックを含み、前記第 2 の信号メトリックが呼吸信号メトリックを含み、

前記心音信号メトリックが第 3 の心音（S 3）強度、または参照心音強度に対する第 3 の心音（S 3）強度の比率を含み、かつ、

前記呼吸信号メトリックが呼吸数測定値、1 回換気量測定値、または前記 1 回換気量測定値に対する前記呼吸数の比率を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記検出器回路が、前記一次検出指示および前記二次検出指示を含むデシジョンツリーを用いて前記心臓悪化イベントを検出するように構成され、

前記二次検出指示が、前記デシジョンツリーに含まれるサブデシジョンツリーであって、前記リスク指示、および少なくとも前記第 2 の信号メトリックに基づく検出を含むサブデシジョンツリーに基づいて生成される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記センサ回路が第 3 の生理学的信号を感知する第 3 のセンス増幅器回路をさらに含むとともに、前記サブデシジョンツリーが前記第 3 の生理学的信号に基づく検出をさらに含む、かつ、

前記検出器回路が、

前記第 2 の生理学的信号に基づく判定が前記心臓悪化イベントの検出を示す場合には、前記リスク指示を用いて前記二次検出指示を生成するか、または

前記第 2 の生理学的信号に基づく前記判定が前記心臓悪化イベントの非検出を示す場合には、前記第 3 の生理学的信号に基づく前記検出を用いて前記二次検出指示を生成するように構成された、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記一次検出指示または前記二次検出指示のうちの少なくとも 1 つが、2 つ以上の信号メトリックのブール論理結合もしくはファジー論理結合を含むか、または

前記リスク指示が、2 つ以上のリスク指示のブール論理結合もしくはファジー論理結合を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記検出器回路が、

前記第 1 の信号メトリックと、前記リスク指示によって調整された前記第 2 の信号メトリックとの結合を用いて、複合信号傾向を生成し、かつ、

所定の条件を満たす前記複合信号傾向に応答して前記心臓悪化イベントを検出するように構成された、請求項 1～6 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記第 2 の信号メトリックの調整が、前記リスク指示によって重み付けされた前記第 2 の信号メトリックの時間的な変化を含む、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記第 2 の信号メトリックの前記調整が、前記リスク指示が所定の条件を満たすとサンプリングされる前記第 2 の信号メトリックの時間的な変化を含む、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記第 2 の信号メトリックが、前記第 1 の信号メトリックよりも前記心臓悪化イベントに対する感度が高く、かつ、特異度が低い、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 11】

患者が将来心臓病悪化を発症するリスクを識別するためのシステムであって、

第 1 の生理学的信号、第 2 の生理学的信号、および第 3 の生理学的信号を感知するセンサ増幅器回路を含むセンサ回路と、

前記第 1 の生理学的信号から第 1 の信号メトリックを、前記第 2 の生理学的信号から第 2 の信号メトリックを、および前記第 2 の生理学的信号から第 3 の信号メトリックを生成するように構成された信号プロセッサ回路と、

前記信号プロセッサ回路に結合されたリスク層別化回路であって、

少なくとも前記第 1 の信号メトリックを用いて一次心臓リスク指示を生成し、

少なくとも前記第 2 の信号メトリックおよび前記第 3 の信号メトリックを用いて二次心臓リスク指示を生成し、かつ、

前記一次心臓リスク指示および前記二次心臓リスク指示の両方を用いて複合心臓リスク指示を生成するように構成されたリスク層別化回路と、

臨床医またはプロセスに前記複合心臓リスク指示を提供するように構成された出力回路と、を備えるシステム。

【請求項 12】

前記リスク層別化回路が、前記第 3 の信号メトリックが所定の条件を満たしている期間中に、前記第 2 の信号メトリックの複数の測定値を用いて二次心臓リスク指示を生成する、請求項 11 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記信号プロセッサ回路が、前記第 1 の信号メトリックの第 1 の複数の測定値および前記第 2 の信号メトリックの第 2 の複数の測定値を生成し、

前記リスク層別化回路が、

前記第 1 の信号メトリックの前記第 1 の複数の測定値の第 1 の統計値を含む前記一次心臓リスク指示、および前記第 2 の信号メトリックの前記第 2 の複数の測定値の第 2 の統計値を含む前記二次心臓リスク指示を生成し、かつ、

前記第 1 の信号メトリックの前記第 1 の統計値と、前記第 2 の信号メトリックの前記第 2 の統計値との結合を用いて、前記複合心臓リスク指示を生成する、請求項 11 または 12 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記第 1 の生理学的信号、前記第 2 の生理学的信号および前記第 3 の生理学的信号の信号品質に基づいて、複数の候補融合モデルから融合モデルを選択するように構成された融合モデル選択子回路をさらに備え、

10

20

30

40

50

前記リスク層別化回路が、選択された融合モデルに従って前記一次心臓リスク指示および前記二次心臓リスク指示の両方を用いて、前記複合心臓リスク指示を生成するように構成された、請求項 11～13 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 15】

前記リスク層別化回路が、シグモイド関数を用いて前記複合心臓リスク指示を変換するように構成された、請求項 11～14 のいずれか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、概して医療デバイスに関し、より具体的には、鬱血性心不全の悪化を示すイベントを検出し、監視するためのシステム、デバイスおよび方法に関する。 10

【背景技術】

【0002】

鬱血性心不全（CHF：Congestive Heart FailureまたはHF：Heart Failure）は、重大な健康問題であり、米国だけでも多くの人々が罹患している。CHF患者は、心臓が肥大して心筋が弱った結果、心臓血液拍出量が乏しくなっている場合がある。CHFは通常は慢性的な状態であるが、突然起こる場合もある。CHFは、左心側、右心側または心臓の両側を冒す場合がある。左心室にCHFを罹患すると、左心室の収縮を制御する信号が遅延し、左心室および右心室が同時に収縮しなくなる。左心室および右心室が同時に収縮しないと、心臓のポンプ効率がさらに低下する。 20

【0003】

CHF患者の多くは、肺血管の圧力が上昇することにより、時間が経つにつれて肺に流体が蓄積される場合がある。流体の蓄積は、HF代償不全症状の発現といったような、HFの悪化の前に起こる場合もあれば、同時に起こる場合もある。HF代償不全は、肺浮腫または末梢性の浮腫、心臓血液拍出量の減少、および疲労、息切れなどのような症状を特徴とする場合がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

携行型医療デバイスは、HF患者の監視、および心不全悪化（WHF：Worsening Heart Failure）イベントなどの心臓状態の悪化の検出に使用することができる。このような携行型医療デバイスの例としては、埋め込み型医療デバイス（IMD：Implantable Medical Device）、皮下医療デバイス、着用型医療デバイスまたはその他の外部医療デバイスを挙げることができる。携行型医療デバイスは、心臓の電氣的活動および機械的機能を検知するように構成することができる、生理学的センサを含むことができる。携行型医療デバイスは、標的組織または器官に電気刺激などの治療を送達して、心機能を回復または改善させることなどができるようになっている。これらのデバイスには、経胸腔インピーダンスまたはその他のセンサ信号を用いて疾病または疾病状態を検出するような、診断特徴が提供可能なものもある。例えば、肺に流体が蓄積されていると、肺内の流体の抵抗力が空気よりも低いため、経胸腔インピーダンスが減少する。 40

【0005】

心臓状態の悪化の検出は、参照信号からの、（胸部インピーダンス信号のような）センサ信号の検出された変化に基づくことができる。WHFイベントなどの心臓状態の悪化の理想的な検出器は、高い感度、高い特異性、低い偽陽性率（FPR：False Positive Rate）、または高い陽性的中率（PPV：Positive Predictive Value）のうちの1つまたは複数をも有することができる。感度は、代表的なものとして、検出法によって正しく認められた実際のWHFイベントの割合とすることができる。特異性は、代表的なものとして、検出法によって非WHFイベントである 50

と正しく認められた実際の非WHFイベントの割合とすることができる。FPRは、代表的なものとして、所定の期間内（例えば一年）の患者1人当たりのWHFイベントの偽陽性検出の頻度とすることができる。PPVは、代表的なものとして、検出法によって申告された通りに検出されたWHFイベント、すなわち実際のWHFイベントの割合とすることができる。高い感度は、切迫したWHF症状の患者に適時の介入を確実に行うのに役立てることができ、一方、高い特異性および高いPPVは、不必要な介入を回避し、誤警報を減らすことができる。

【0006】

CHF患者を頻繁に監視すること、および適時の、かつ正確なWHFイベントの検出により、HF入院に関連したコストを減らすことができる。しかしながら、CHF患者がさらされている将来WHFイベントを発症するリスクの程度は、様々である。したがって、相対的にリスクが高い患者を識別することにより、より効果的、かつタイムリーな処置を確実に行うことができ、予後および患者の転帰が改善し、不要な医学的介入を回避し、医療費を低減することができる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書は、特に、WHFイベントなどの心臓悪化イベントを検出するための患者管理システムであって、少なくとも患者が将来WHFイベントを発症する識別されたリスクに基づく患者管理システムについて説明する。本明細書で説明するシステムは、生理学的信号を検知するセンサ回路と、この生理学的信号から第1の信号メトリックおよび第2の信号メトリックを生成するプロセッサと、を含むことができる。システムは、心臓リスク指示を生成するリスク層別化（stratifier）回路を含むことができる。システムは、少なくとも第1の信号メトリックを用いて、一次検出指示を生成し、少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示を用いて、二次検出指示を生成することができる。リスク指示を用いて、第2の信号メトリックを調整することができる。検出器回路は、一次検出指示および二次検出指示を用いて心臓悪化イベントを検出することができる。

【0008】

例1では、患者の心臓悪化イベントを検出するためのシステムが開示されている。システムは、第1の生理学的信号および第2の生理学的信号を検知するセンサ増幅器回路と、第1の生理学的信号から第1の信号メトリックを、および第2の生理学的信号から第2の信号メトリックを生成するように構成された信号プロセッサ回路と、患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを示すリスク指示を生成するように構成されたリスク層別化回路と、信号プロセッサ回路、およびリスク層別化回路に結合された検出器回路と、を含むセンサ回路を備えることができる。検出器回路は、少なくとも第1の信号メトリックを用いて一次検出指示を生成するとともに、少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示を用いて二次検出指示を生成し、かつ、一次検出指示および二次検出指示を用いて心臓悪化イベントを検出するように構成することができる。

【0009】

例2は、例1の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、心臓悪化イベントの検出に応答して警報を発することができる出力回路を随意に含むようにすることができる。

【0010】

例3は、例1もしくは例2のうちの1つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、心音信号メトリックを含むことができる第1の信号メトリック、および呼吸信号メトリックを含む第2の信号メトリックを含むようにすることができる。心音信号メトリックは、第3の心音（S3）強度、または参照心音強度に対する第3の心音（S3）強度の比率を含むことができ、呼吸信号メトリックは、呼吸数測定値、1回換気量測定値、または1回換気量測定値に対する呼吸数測定値の比率を含むことができる。

【0011】

例 4 は、例 1～3 のうちの 1 つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、一次検出指示および二次検出指示を含むデシジョンツリーを用いて、心臓悪化イベントを検出することができる検出器回路を含むようにすることができる。二次検出指示は、デシジョンツリーに含まれるサブデシジョンツリーに基づいて生成することができる。サブデシジョンツリーは、リスク指示、および少なくとも第 2 の信号メトリックに基づく検出を含むことができる。

【0012】

例 5 は、例 4 の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、第 3 の生理学的信号を感知する第 3 のセンサ増幅器回路、および第 3 の生理学的信号に基づく検出をさらに含むことができるサブデシジョンツリーをさらに含むことができるセンサ回路を随意に含むようにすることができる。検出器回路は、第 2 の生理学的信号に基づく判定が、心臓悪化イベントの検出を示す場合には、リスク指示を用いて二次検出指示を生成するか、または第 2 の生理学的信号に基づく判定が、心臓悪化イベントの非検出を示す場合には、第 3 の生理学的信号に基づく検出を用いて二次検出指示を生成するように構成することができる。

10

【0013】

例 6 は、例 1～5 のうちの 1 つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、2 つ以上の信号メトリックのブール論理結合もしくはファジー論理結合を含むことができる一次検出指示または二次検出指示か、または 2 つ以上のリスク指示のブール論理結合もしくはファジー論理結合を含むことができるリスク指示を含むようにすることができる。

20

【0014】

例 7 は、例 1～6 のうちの 1 つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、第 1 の信号メトリックと、リスク指示によって調整された第 2 の信号メトリックとの結合を用いて、複合信号傾向を生成し、かつ、所定の条件を満たす複合信号傾向に応答して心臓悪化イベントを検出することができる検出器回路を含むようにすることができる。

【0015】

例 8 は、例 7 の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、リスク指示によって重み付けされた第 2 の信号メトリックの時間的な変化を含むことができる、第 2 の信号メトリックの調整を随意に含むようにすることができる。

30

【0016】

例 9 は、例 7 の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、リスク指示が所定の条件を満たすとサンプリングされる第 2 の信号メトリックの時間的な変化を含むことができる、第 2 の信号メトリックの調整を随意に含むようにすることができる。

【0017】

例 10 は、例 1～9 のうちの 1 つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせ、第 1 の信号メトリックよりも心臓悪化イベントに対する感度が高く、かつ、特異度が低い第 2 の信号メトリックを含むようにすることができる。

【0018】

40

例 11 では、患者が将来心臓病悪化を発症するリスクを識別するためのシステムが開示されている。システムは、センサ回路と、信号プロセッサ回路と、信号プロセッサ回路に結合されたリスク層別化回路と、出力回路と、を備えることができる。センサ回路は、第 1 の生理学的信号、第 2 の生理学的信号、および第 3 の生理学的信号を感知するセンサ増幅器回路を含むことができる。信号プロセッサ回路は、第 1 の生理学的信号から第 1 の信号メトリックを、第 2 の生理学的信号から第 2 の信号メトリックを、および第 2 の生理学的信号から第 3 の信号メトリックを生成することができる。リスク層別化回路は、少なくとも第 1 の信号メトリックを用いて一次心臓リスク指示を生成し、少なくとも第 2 の信号メトリックおよび第 3 の信号メトリックを用いて二次心臓リスク指示を生成し、かつ、一次心臓リスク指示および二次心臓リスク指示の両方を用いて複合心臓リスク指示を生成す

50

る。出力回路は、臨床医またはプロセスに複合心臓リスク指示を提供することができる。

【0019】

例12は、例11の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、第3の信号メトリックが所定の条件を満たしている期間中に、第2の信号メトリックの複数の測定値を用いて二次心臓リスク指示を生成することができる、リスク層別化回路を随意に含むようにすることができる。

【0020】

例13は、例11もしくは12のうちの1つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、第1の信号メトリックの第1の複数の測定値、および第2の信号メトリックの第2の複数の測定値を生成することができる信号プロセッサ回路を含むようにすることができる。リスク層別化回路は、第1の信号メトリックの第1の複数の測定値の第1の統計値を含む一次心臓リスク指示、および第2の信号メトリックの第2の複数の測定値の第2の統計値を含む二次心臓リスク指示を生成することができる。リスク層別化回路は、第1の信号メトリックの第1の統計値と、第2の信号メトリックの第2の統計値との結合を用いて、複合心臓リスク指示を生成することができる。

【0021】

例14は、例11～13のうちの1つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、第1の生理学的信号、第2の生理学的信号および第3の生理学的信号の信号品質に基づいて、複数の候補融合モデルから融合モデルを選択することができる融合モデル選択子回路を含むようにすることができる。リスク層別化回路は、選択された融合モデルに従って一次心臓リスク指示および二次心臓リスク指示の両方を用いて、複合心臓リスク指示を生成することができる。

【0022】

例15は、例11～14のうちの1つの主題もしくは任意の組み合わせの主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、シグモイド関数を用いて複合心臓リスク指示を変換することができる、リスク層別化回路を含むようにすることができる。

【0023】

例16では、患者の心臓悪化イベントを検出するための方法が開示されている。方法は、センサ回路を介して、第1の生理学的信号および第2の生理学的信号を感知するステップと、第1の生理学的信号から第1の信号メトリックを生成し、かつ、第2の生理学的信号から第2の信号メトリックを生成するステップと、患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを示すリスク指示を生成するステップと、少なくとも第1の信号メトリックを用いて一次検出指示を生成し、かつ、少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示を用いて二次検出指示を生成するステップと、一次検出指示および二次検出指示を用いて心臓悪化イベントを検出するステップと、を含むことができる。

【0024】

例17は、例16の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、一次検出指示および二次検出指示に基づくデシジョンツリーを用いるステップを含む心臓悪化イベントを検出する方法を随意に含むようにすることができる。デシジョンツリーは、リスク指示、および少なくとも第2の信号メトリックに基づく検出に基づくサブデシジョンツリーを含むことができる。

【0025】

例18は、例16の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、2つ以上の信号メトリックのブール論理結合もしくはファジー論理結合を含むことができる一次検出指示もしくは二次検出指示か、または2つ以上のリスク指示のブール論理結合もしくはファジー論理結合を含むリスク指示を随意に含むようにすることができる。

【0026】

例19は、例16の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、第1の信号メトリックと、リスク指示によって調整された第2の信号メトリックとの結合を用いて、複合信号傾向を生成するステップを随意に含むとともに、所定の条件を満たす複合信号傾向に

10

20

30

40

50

応答して心臓悪化イベントが検出されるようにすることができる。

【0027】

例20は、例19の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、リスク指示によって重み付けされた第2の信号メトリックのスケールリングされた時間的な変化か、または、リスク指示が所定の条件を満たすと第2の信号メトリックのサンプリングされる時間的な変化を含むことができる、第2の信号メトリックの調整を随意に含むようにすることができる。

【0028】

例21は、例16の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、少なくとも心臓リスク評価のための第1の信号メトリックを用いて、一次心臓リスク指示を生成し、少なくとも心臓リスク評価のための第2の信号メトリックおよび第3の信号メトリックを用いて、二次心臓リスク指示を生成するステップと、一次心臓リスク指示および二次心臓リスク指示の両方を用いて、複合心臓リスク指示を生成するステップと、を含むことができるリスク指示を生成する方法を随意に含むようにすることができる。

【0029】

例22は、例21の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、第3の信号メトリックが所定の条件を満たしている期間中に、第2の信号メトリックの複数の測定値を得るステップを含むことができる二次心臓リスク指示を生成する方法を随意に含むようにすることができる。

【0030】

例23は、例21の主題を含むか、または随意に主題と組み合わせて、シグモイド関数を用いて、複合心臓リスク指示を変換するステップを含むことができるリスク指示を生成する方法を随意に含むようにすることができる。

【0031】

この概要は、本願の教示の一部を概説するものであり、本発明の主題を排他的、または網羅的に取り扱うことを意図するものではない。本発明の主題についてのさらなる詳細は、詳細な説明および添付の特許請求の範囲に見出される。本発明の他の態様は、以下の詳細な説明を読んで理解し、その一部を形成する図面を検討すれば当業者には明らかであろうが、説明および図面はそれぞれ限定する意味で解釈されるべきではない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれらの法的な均等物によって規定される。

【0032】

様々な実施形態が、実施例として添付の図面の各図に示されている。このような実施形態は、例示的なものであり、本発明の主題の網羅的または排他的な実施形態であることを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】患者管理システム、およびこの患者管理システムが動作し得る環境の一部の例を大まかに図示する。

【図2】心臓悪化イベントを検出するための心臓イベント検出システムの例を大まかに図示する。

【図3A】少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示に基づく、二次検出指示を生成するための二次検出器の例を大まかに図示する。

【図3B】少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示に基づく、二次検出指示を生成するための二次検出器の例を大まかに図示する。

【図3C】少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示に基づく、二次検出指示を生成するための二次検出器の例を大まかに図示する。

【図3D】少なくとも第2の信号メトリックおよびリスク指示に基づく、二次検出指示を生成するための二次検出器の例を大まかに図示する。

【図4】患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを評価するためのリスク層別化回路の例を大まかに図示する。

【図 5】信号メトリックの条件付きサンプリングに基づく、心臓リスク指示を生成するための二次リスク生成器の例を大まかに図示する。

【図 6】心臓悪化イベントを検出するための方法の例を大まかに図示する。

【図 7 A】心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリーの例を大まかに図示する。

【図 7 B】心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリーの例を大まかに図示する。

【図 8】少なくとも第 1 の信号メトリックおよび第 2 の信号メトリックに基づく、心臓悪化イベントを検出するための方法の一部の例を大まかに図示する。

【図 9】心臓リスク評価のための方法の例を大まかに図示する。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本明細書に開示されているのは、心不全の悪化を示すイベントを含む、心臓状態の悪化を検出するためのシステム、デバイスおよび方法である。WHF イベントは、HF の悪化の系統的な発現の前に起こる場合がある。本明細書に記載のシステム、デバイス、および方法は、患者の心臓の状態の判定だけでなく、HF イベントの悪化など、心臓状態の進行の追跡にもまた用いることができる。このシステムは、特に、HF 併発症の状況、および肺の鬱血、肺炎または腎臓病などの慢性病が悪化している状況で用いてもまたよい。

【0035】

図 1 は、患者管理システム 100、およびこの患者管理システム 100 が動作し得る環境の一部の例を大まかに図示する。患者管理システム 100 は、患者の身体 102 に関連付けされた携行型システム 105 と、外部システム 125 と、携行型システム 105 と外部システム 125 との間に通信を提供するための遠隔計測リンク 115 と、を含むことができる。

【0036】

携行型システム 105 は、携行型医療デバイス (AMD: Ambulatory Medical Device) 110 と、リードシステム 108 などの治療送達システムと、を含むことができる。AMD 110 は、身体 102 内に埋め込み可能であり、かつ、リードシステム 108 を介して心臓 101 に結合可能な埋め込み型デバイスを含むことができる。埋め込み型デバイスの例としては、特に、ペースメーカ、ペースメーカ/除細動器、心臓再同期治療 (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) デバイス、心臓リモデリング制御治療 (RCT: Remodeling Control Therapy) デバイス、神経調節物質、薬剤送達デバイス、生物学的治療デバイス、診断デバイス、または患者モニタを挙げることができるが、これらに限定されない。AMD 110 に変えて、またはこれに追加して、皮下 ICD または皮下診断デバイスのような皮下に埋め込まれたデバイス、パッチをベースにした感知デバイスのような着用型医療デバイス、またはベッドサイドモニタのようなその他の外部の監視用もしくは治療用医療デバイスを含むことができる。

【0037】

リードシステム 108 は、経静脈的に、皮下的に、または非侵襲的に配置された 1 つまたは複数のリードまたはカテーテルを含むことができる。リードまたはカテーテルはそれぞれ、治療タイプの中でも特に、ペース調整、電氣的除細動、除細動、神経調節、薬物治療、または生物学的治療を送達するための 1 つまたは複数の電極を含むことができる。一実施例では、リードシステム 108 の電極は、右心房 (RA)、右心室 (RV)、左心房 (LA)、左心室 (LV)、または心臓部分間、もしくは心臓部分付近の任意の組織など、心臓の少なくとも一部の内部に、またはその表面上に配置することができる。リードシステム 108 および関連付けされた電極の配置、および使用は、患者の要望および AMD 110 の性能に基づき決定することができる。いくつかの実施例では、AMD 110 は、AMD 110 の外側表面に関連付けされた、1 つまたは複数のコードのない電極を含むことができ、AMD 110、および関連付されたコードのない電極は、標的心臓部位または

10

20

30

40

50

その他の組織部位に展開するように構成することができる。

【0038】

AMD 110は、リードシステム108に関連付けされた生理学的センサまたは電極を用いるなどによって生理学的信号を検知するための、電子回路を収容することができる。生理学的信号の例としては、心電図、心内電位図、不整脈、心拍数、心拍変動性、胸郭内インピーダンス、心内インピーダンス、動脈圧、肺動脈圧、左心房圧力、RV圧力、LV冠状動脈圧、冠動脈血流温度、血液酸素飽和度、1つまたは複数の心音、心内または心内膜の加速、身体活動または労作レベル、活動に対する生理学的反応、姿勢、呼吸、体重または体温のうちの1つまたは複数挙げることができる。AMD 110は、感知された生理学的信号に基づき治療を開始、または調節することができる。

10

【0039】

患者管理システム100は、少なくとも携行型システム105によって取得された診断データを用いた患者管理のために設けられた、心臓悪化イベント検出器回路160を含むことができる。心臓悪化イベント検出器回路160は、患者の監視、リスク層別化、および、WHFもしくは1つまたは複数のHF併発症などのイベントの検出のための診断データを分析することができる。図1に図示したような一例では、心臓悪化イベント検出器回路160は、AMD 110に実質的に含まれていてもよい。あるいは、心臓悪化イベント検出器回路160は、外部システム125に実質的に含まれているか、または携行型システム105と外部システム125との間に分布していてもよい。

20

【0040】

外部システム125は、AMD 110をプログラミングするのに用いることができる。外部システム125は、遠隔した場所から携行型システム105にアクセスし、患者の状況を監視し、かつ／または治療を調節することができるプログラマ、通信器、または患者管理システムを含むことができる。限定ではなく例として、また、図1に図示したように、外部システム125は、AMD 110の近傍にある外部デバイス120と、AMD 110から相対的に遠く離れた場所にあるリモートデバイス124と、外部デバイス120とリモートデバイス124とをリンクしている通信ネットワーク122と、を含むことができる。遠隔計測リンク115は、誘導遠隔計測リンク、または無線周波数(RF: Radio Frequency)遠隔計測リンクとすることができる。遠隔計測リンク115は、AMD 110から外部システム125へのデータ伝送を提供することができる。これは、例えば、AMD 110によって取得された生理学的データをリアルタイムで伝送することと、AMD 110によって取得され、そこに格納された生理学的データを抽出することと、不整脈の発生、代償不全の発生、およびAMD 110に記録された治療の送達を示すデータなど、患者の病歴データを抽出することと、AMD 110の動作状態(例えば、バッテリーの状態やリードのインピーダンス)を示すデータを抽出することと、を含むことができる。遠隔計測リンク115は、外部システム125からAMD 110へのデータ伝送を提供してもまたよい。これは、例えば、1回または複数回の生理学的データの取得を実行するようにAMD 110をプログラミングすること、少なくとも1つの(デバイスの動作状態に関するような)自己診断テストを実行すること、少なくとも1つの治療を送達すること、または、心不全の進行などの患者の健康状態に関連したデータを分析することを含むことができる。

30

40

【0041】

AMD 110または外部システム125の部分は、ハードウェア、ソフトウェア、または、ハードウェアとソフトウェアとの任意の組み合わせを用いて実装することができる。AMD 110または外部システム125の部分は、1つまたは複数の特定の機能を実行するように構築もしくは構成することができる特定用途向け回路を用いて実装することもできるし、あるいはまた、1つまたは複数の特定の機能を実行するようにプログラミングもしくは別様に構成することが可能な汎用回路を用いて実装することができる。このような汎用回路は、マイクロプロセッサもしくはその一部、マイクロコントローラもしくはその一部、または、プログラム可能な論理回路もしくはその一部を含むことができる。例えば

50

、「コンパレータ」は、特に、2つの信号間の比較の特定の機能を実行するように構築することが可能な電子回路コンパレータを含むことができるし、あるいはまた、コンパレータは、2つの信号間の比較を実行するように汎用回路の一部に命令するコードによって駆動可能な汎用回路の一部として実装することができる。

【0042】

図2は、WHFイベントなどの心臓状態の悪化を検出するための心臓イベント検出システム200の例を大まかに図示する。心臓イベント検出システム200は、センサ回路210、信号プロセッサ回路220、リスク層別化回路230、検出器回路240、コントローラ回路250、およびユーザインタフェース260のうちの、1つまたは複数を含むことができる。一実施例では、心臓イベント検出システム200の一部は、AMD110内に実装したり、2つ以上の埋め込み型または着用型医療デバイス間（例えば、埋め込み型医療デバイスと皮下医療デバイスとの間）に分布させたり、AMD110と外部システム125との間に分布させたりすることができる。

【0043】

センサ回路210は、少なくとも、第1の生理学的信号を感知する第1のセンス増幅器回路212と、別の異なった第2の生理学的信号を感知する第2のセンス増幅器回路214と、を含むことができる。第1の生理学的信号および第2の生理学的信号はそれぞれ、本来備わっている生理学的活動、心臓またはその他の組織が所定の刺激構成に従って刺激されると誘発される生理学的活動、またはその他の所定の条件下での生理学的活動を示すことができる。第1のセンス増幅器回路または第2のセンス増幅器回路は、リードシステム108上、または1つまたは複数の埋め込み型、着用型、またはその他の携行型生理学的センサなどで、1つまたは複数の電極に結合して、生理学的信号（単数または複数）を感知するようにしてもよい。生理学的センサの例としては、特に、圧力センサ、流量センサ、インピーダンスセンサ、加速度計、マイクロホンセンサ、呼吸センサ、温度センサ、または血液化学センサを挙げることができる。センサ回路210によって感知される生理学的信号の例としては、特に、心電計（ECG）、電位図（EGM）、胸郭内インピーダンス信号、心内インピーダンス信号、動脈圧信号、肺動脈圧信号、RV圧信号、LV冠状動脈圧信号、冠状動脈血液温度信号、血液酸素飽和度信号、中心静脈pH値、心音（HS）信号、姿勢信号、身体活動信号、または呼吸信号を挙げることができる。いくつかの実施例では、第1のセンス増幅器または第2のセンス増幅器は、記憶装置の中でも特に、外部プログラマ、電子診療記録（EMR：Electronic Medical Record）システム、またはメモリユニットなどの記憶装置に格納されたそれぞれの生理学的信号を取り出すことができる。

【0044】

信号プロセッサ回路220は、生理学的センサ回路210に結合されているが、第1の感知された生理学的信号を濾波して、検出のための第1の信号メトリック X_{1D} の傾向を生成する第1のフィルタ回路222と、第2の感知された生理学的信号を濾波して、検出のための第2の信号メトリック X_{2D} の傾向を生成する第2のフィルタ回路224と、を含むことができる。第1の信号メトリック X_{1D} および第2の信号メトリック X_{2D} はそれぞれ、特に、信号平均、中央値、もしくはその他の中心傾向尺度または信号強度のヒストグラムなどの、感知された生理学的信号から抽出された統計パラメータを含むことができる。第1の信号メトリックおよび第2の信号メトリックは、追加的または代替的に、形態学的パラメータの中でも特に、心臓周期などの所定の期間内の最大値または最低値、特定の姿勢または活動強度、プラスもしくはマイナスの傾きまたは高次の統計値、または所定の周波数範囲における信号電力スペクトル密度といったような形態学的パラメータを含むことができる。

【0045】

それぞれの感知された生理学的信号に応じて、様々な第1の信号メトリックおよび第2の信号メトリックを生成することができる。一実施例では、胸部インピーダンス信号または心臓インピーダンス信号は、リードシステム108の電極を用いて感知することができ

、また、インピーダンスメトリックは、得られた所定の周波数範囲内の胸部インピーダンスの大きさを含むことができる。一実施例では、心音（HS）信号は、AMD110に結合された加速度計、マイクロホンまたは音響センサから感知することができ、また、HSメトリックは、第1の心音（S1）成分の強度、第2の心音（S2）成分の強度、第3の心音（S3）成分の強度、もしくは第4の心音（S4）成分の強度、または2つの心音成分間の強度の比率などの相対的強度、ECGのP波、Q波またはR波などの基準点に対するS1心音成分、S2心音成分、S3心音成分、もしくはS4心音成分のうちの1つのタイミングを含むことができる。一実施例では、加速度計は、リードシステム108などのリードと、または心臓の内部に位置する心内ペース調整デバイスの表面で関連付けすることができる。加速度計は、心音を示す心内または心内膜の加速を感知するように構成することができる。一実施例では、呼吸信号は、インピーダンスセンサまたは加速度計を用いて感知することができ、また、呼吸メトリックは、呼吸数、1回換気量、分時換気量、姿勢、または1回換気量測定値に対する呼吸数測定値の比率として算出された、急速表在呼吸指数（RSBI: Rapid-Shallow Breathing Index）を含むことができる。別の実施例では、身体活動信号は、加速度計を用いて感知することができ、また、活動メトリックは、身体活動強度、または活動強度が所定の範囲内にあるか、または所定の閾値を上回っている継続時間を含むことができる。さらに別の実施例では、血圧信号は、圧力センサを用いて感知することができ、また、圧力メトリックは、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、および基準点に対するこれらの圧力測定値のタイミングメトリックを含むことができる。

10

20

【0046】

一実施例では、第2の信号メトリック X_{2D} が第1の信号メトリック X_{1D} とは異なっていることで、 X_{2D} の方が X_{1D} よりも（WHFイベントなどの）心臓悪化イベントに対する感度が高くなり、かつ、特異度が低くなっているようにすることができる。相対的感度または相対的特異度は、患者集団全体にわたって実行した信号メトリックの検出に基づくことができる。一実施例では、第1の信号メトリック X_{1D} が心臓悪化イベントの検出を示さないときに、第2の信号メトリック X_{2D} を評価することができる。感度を高めた X_{2D} を用いて、 X_{1D} だけにに基づく心臓悪化イベントの偽陰性検出を減らすことができる。一実施例では、第1の信号メトリック X_{1D} は、S3心音強度、またはHS参照強度に対するS3強度の比率などの、HSメトリックを含むことができる。参照強度の例としては、第1の心音（S1）強度、第2の心音（S2）強度、または心臓周期内の所定の期間中の心音エネルギーを挙げることができる。第2の信号メトリック X_{2D} のその他の例としては、胸部インピーダンスの大きさ、または呼吸数測定値、分時換気量測定値、1回換気量測定値、またはRSBIなどの、呼吸メトリックを挙げることができる。

30

【0047】

信号メトリック傾向は、所定の期間中の信号メトリックの複数の測定値を用いて形成することができる。一実施例では、信号メトリック傾向は、所定の日数にわたる信号メトリックの日々の測定値を含む、日々の傾向を含むことができる。日々の測定値はそれぞれ、一日のうちに得られた複数の測定値の中心傾向として判定することができる。一実施例では、胸部インピーダンス傾向は、ECG信号中のR波に対するある一定の時間窓内などの心臓周期の同一の相の間、または呼吸信号の吸気相もしくは呼気相内などの呼吸サイクルの同一の相において受信したインピーダンス信号の一部を用いて生成することができる。これは、インピーダンス測定において、心臓または呼吸器の活動に起因するような干渉を最小限に抑えるか、または減衰させることができる。胸部インピーダンス傾向は、1つまたは複数の、インピーダンス取得および分析セッションの間に収集されたインピーダンス測定値を用いて生成することができる。一実施例では、インピーダンス取得および分析セッションは、朝の午前5時から午前9時ごろの間に始めることができ、およそ2～8時間の間続く。別の実施例では、インピーダンス取得および分析セッションは、ある一定の時間帯、例えば夜間または患者の就眠中などを除外するようにプログラミングすることができる。インピーダンスパラメータは、インピーダンス取得および分析セッションの間に取

40

50

得された複数のインピーダンス測定値の中央値として決定することができる。

【0048】

リスク層別化回路230は、患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを示すリスク指示(R)を生成することができる。リスク指示は、「高」リスク、「中」リスク、または「低」リスクなどの、リスクの程度を示すカテゴリ値を有することができるし、あるいは、所定の範囲内の数値的なリスクスコアを有することもできる。リスクスコアは、計数値(例えば、0から5までの整数)、または連続値(例えば、0と1との間の実数)を有することができる。その場合、リスクスコアが大きいほど、高いリスクを示す。

【0049】

一実施例では、リスク指示は、少なくとも部分的に、患者の最新のリスク情報を格納するメモリから自動的に取り出すことができる。一実施例では、リスク層別化回路230は、信号プロセッサ回路220によって生理学的信号から生成された1つまたは複数の信号メトリックを用いるなどによって生理学的信号を分析することにより、リスク指示を判定することができる。心臓リスクを評価するための生理学的信号または(X_{1R} 、 X_{2R} 等によって表示された)信号メトリックは、心臓イベントの検出に用いられる(第1のフィルタ222および第2のフィルタ224において生成された第1の信号メトリック X_{1D} および第2の信号メトリック X_{2D} のような)生理学的信号または信号メトリックとは異なっている。別の実施例では、少なくとも1つの信号メトリックを心臓リスク評価および心臓イベント検出のいずれにも用いることができる。限定ではない例として、特に、心臓リスク評価のための信号メトリックは、S3心音などの心音成分の強度、呼吸数、1回換気量測定値、胸部インピーダンスの大きさ、または身体活動強度を含むことができる。リスク層別化回路230によって生成されたリスク指示は、ユーザインタフェース260などを介してシステム利用者によって確認または編集することができる。心臓リスクを評価するためのリスク層別化回路の例については、例えば図4～図5を参照して、後述する。

【0050】

いくつかの実施例では、リスク層別化回路230は、少なくとも患者の健康状態全般に関する情報、臨床的評価、または患者の将来のWHFに対する罹患性を増減させ得るその他の現在および過去の疾患状態を用いて、リスク指示を判定することができる。例えば、WHFイベントの後に続いて、患者が、別のWHFイベントを発症したり、再度入院したりするリスクが高まる場合がある。リスク層別化回路230は、最後のWHFイベント以後の経過時間を用いてリスク指示を判定することができる。別の実施例では、心房細動の病歴を有する患者は、将来のWHFイベントに対する罹患性が高くなる場合がある。リスク層別化回路230は、毎日AFに費やされた時間で構成される傾向を用いてリスク指示を判定することができる。別の実施例では、リスク指示は、HF併発症など、1つまたは複数の合併症状の回数または重症度に基づき判定することができる。

【0051】

検出器回路240を信号プロセッサ回路220およびリスク層別化回路230に結合して、WHFイベントなどの心臓悪化イベントを検出することができる。検出器回路240は、マイクロプロセッサ回路の一部として実装することができる。マイクロプロセッサ回路は、デジタル信号プロセッサ、特定用途向け集積回路(ASIC: Application Specific Integrated Circuit)、マイクロプロセッサ、またはその他のタイプの、センサ回路210から受信した生理学的信号を含む情報を処理するためのプロセッサなどの、専用プロセッサとすることができる。あるいは、マイクロプロセッサ回路は、本明細書に記載の機能、方法、または技術を実行する命令のセットを受信し、実行することができる汎用プロセッサとすることができる。

【0052】

検出器回路240は、1つまたは複数の他の回路またはサブ回路、例えば、図2に図示されるような一次検出器回路242、二次検出器回路244、および検出融合回路246などを備える回路組を含むことができる。これらの回路は、単独でまたは組み合わせて、

本明細書に記載の機能、方法、または技術を実行することができる。一実施例では、回路組のハードウェアは、特定の動作を行うように不変的に（例えば、ハードワイヤード）設計することができる。一実施例では、回路組のハードウェアは、特定の動作の命令を符号化するように物理的に修正された（例えば、磁氣的、電氣的、不変質量粒子の移動可能な配置等）コンピュータ可読媒体を含む可変的に接続された物理的コンポーネント（例えば、実行ユニット、トランジスタ、単純回路等）を含むことができる。物理的コンポーネントを接続する際に、ハードウェア構成要素の基礎となる電氣的特性が例えば、絶縁体から導体に、またはその逆に変更される。命令により、組み込まれたハードウェア（例えば、実行ユニットまたはローディング機構）が、可変接続を介してハードウェア内に回路組のメンバ（member）を作成して、動作中に特定の動作の一部を行うことが可能になる。したがって、コンピュータ可読媒体は、デバイスが動作しているときに回路組のメンバの他のコンポーネントに通信可能に結合されている。一実施例では、任意の物理的コンポーネントは、2つ以上の回路組の2つ以上のメンバに用いることができる。例えば、動作中、実行ユニットは、ある時点では、第1の回路組の第1の回路で使用することができ、別の時点では、第1の回路組の第2の回路によって、または第2の回路組の第3の回路によって再使用することができる。

10

【0053】

一次検出器242は、少なくとも第1の信号メトリック X_{1D} を用いて一次検出指示D1を生成することができる。検出は、信号メトリックの、信号メトリックのベースラインを表す参照レベルからの相対的差異などの、第1の信号メトリック X_{1D} の時間的な変化に基づくことができる。一実施例では、相対的差異は、短期の時間窓内の X_{1D} の複数の測定値の中心傾向と、短期の時間窓に時間的に先行する長期の時間窓内の X_{1D} の複数の測定値の中心傾向との間の差異として計算することができる。相対的差異は、所定の条件（例えば、閾値または所定の範囲）と比較することができ、相対的差異が所定の条件を満たす場合には「1」の、または相対的差異が所定の条件を満たさない場合には「0」の2進法の一次検出指示D1を生成することができる。2進法の検出指示の代わりに、一次検出器242は、検出の信頼度を示す（0と1との間などの）実数を有する検出指示D1を代替的に生成することができる。信頼度は、検出閾値からの信号メトリック差の偏差（例えば、 ΔX_{1C} ）に比例していてもよい。

20

【0054】

二次検出器244は、少なくとも第2の信号メトリック X_{2D} およびリスク指示Rを用いて二次検出指示D2を生成することができる。一実施例では、二次検出器244は、短期の時間窓内の X_{2D} の複数の測定値の中心傾向などの第2の信号メトリック X_{2D} の代表値と、短期の時間窓に時間的に先行する長期の時間窓内の X_{2D} の複数の測定値の中心傾向などのベースライン値との間の相対的差異（ ΔX_2 ）を計算することができる。二次検出器244は、相対的差異（ ΔX_2 ）とリスク指示Rとの線形結合、非線形結合、または論理結合を用いて二次検出指示D2を算出することができる。相対的差異（ ΔX_2 ）は、リスク指示Rによって調整することができる。一次検出指示D1と同様に、二次検出指示D2は、非検出を示す「0」、および ΔX_2 に基づく心臓悪化イベントの検出を示す「1」などの計数值、または、検出の信頼度を示すような所定の範囲内の連続値を有することができる。第2の信号メトリック X_{2D} およびリスク指示Rを用いる二次検出器の例については、例えば図3A～図3Dを参照して後述する。

30

40

【0055】

検出融合回路246は、一次検出指示D1および二次検出指示D2を用いて複合検出指示（CDI：Composite Detection Indication）を生成することができる。一実施例では、検出融合回路246は、デシジョンツリーを用いてCDIを生成することができる。デシジョンツリーは、少なくとも一次検出指示D1と二次検出指示D2との論理結合を実行する論理回路など、1組の回路として実施することができる。あるいは、デシジョンツリーの少なくとも一部は、デジタル信号プロセッサまたは汎用プロセッサなど、少なくとも一次検出指示D1と二次検出指示D2との論理結合を

50

含む命令のセットを受信し、実行することができるマイクロプロセッサ回路内で実施することができる。

【0056】

心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリーは、一次検出指示D1と、一次検出指示D1が心臓悪化イベントの非検出を示す場合には、後続の検出指示D2と、を含む段階的な検出プロセスを含むことができる。一実施例では、デシジョンツリーに従って、等式(1)に示すように、CDIは、それぞれの条件をそれぞれが満たすD1とD2との間のブール論理「OR」として表現することができる。

【0057】

【数1】

$$CDI = (D1) \text{ OR } (D2) \quad (1)$$

【0058】

一実施例では、D1は、S1心音強度に対するS3心音強度の比率(S3/S1)である心音メトリックに基づき、また、D2は、胸部インピーダンスの大きさ(Z)、または急速表在呼吸指数(RSBI)であるメトリックに基づく。

【0059】

図3A～図3Dを参照して後述するように、二次検出指示D2は、第2の信号メトリックX2_Dとリスク指示Rとの論理結合または線形結合として生成することができる。一実施例では、リスク指示(R)と第2の信号メトリックX2_Dとの論理結合は、心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリーに含まれるサブデシジョンツリーによって表すことができる。一実施例では、リスク指示は、第2の信号メトリックX2_Dが、(S2_Dが検出条件を満たす場合など)心臓悪化イベントの検出を示す場合に限り評価される。したがって、二次検出指示D2は、X2_DとRとの間のブール論理「AND」として表すことができる。すなわち、D2 = X2_D AND Rである。等式(1)にD2の論理式を代入すると、D2を判定するためのサブデシジョンツリーを含むデシジョンツリーに相当する等式(2)が得られる。

【0060】

【数2】

$$CDI = (X1_D) \text{ OR } ((X2_D) \text{ AND } (R)) \quad (2)$$

【0061】

一実施例では、第2の信号メトリックX2_Dは、胸部インピーダンス(Z)を含み、また、リスク指示(R)は、S3強度測定値の中心傾向または変動性など、S3心音を用いて評価される。心臓悪化イベントを検出するためのCDIは、以下の等式(3)のように表現することができる。式中、T1、T2およびT3は、それぞれの信号メトリックの閾値を表示する。

【0062】

【数3】

$$CDI = \begin{cases} 1, & \text{if } \left(\frac{S3}{S1}\right) > T1 \\ 0, & \text{else} \end{cases} \text{ OR } ((Z > T2) \text{ AND } (S3 > T3)) \quad (3)$$

【0063】

デシジョンツリーに加えて、またはデシジョンツリーに代えて、検出器回路240は、第1の信号メトリックX1_Dの相対的差異と、リスク指示Rによって調整された第2の信号メトリックX2_Dの相対的差異との線形結合または非線形結合のような複合信号傾向(cY)から、CDIを生成することができる。第2の信号メトリックの調整の例としては

、リスク指示 R による第 2 の信号メトリック X_{2D} のスケーリング、またはリスク指示 R が所定の条件を満たすという条件付きの X_{2D} のサンプリングを挙げることができる。 X_{2D} のスケーリングおよび条件付きサンプリングなどの調整については、図 3 A ～ 図 3 B を参照して後述する。

【0064】

様々な信号メトリックの信号特性（信号範囲、または信号変化もしくは変化率など）の差異を考慮するために、信号メトリックを容易に比較、組み合わせできるように、信号メトリックを統一されたスケールに変換することができる。一実施例では、一次検出器 242 は、 X_{1D} の相対的差異を、変換済みの指標の第 1 のシーケンス $Y_1 = f_1(X_{1D})$ に変換することができる。二次検出器 244 は、 X_{2D} の相対的差異を、同じ所定の範囲内で変換済みの指標の第 2 のシーケンス $Y_2 = f_2(X_{2D})$ に同様に変換することができる。一実施例では、変換 f_1 および f_2 は、それぞれの信号メトリックの量子化された大きさを所定の範囲内の数値指標にマッピングするそれぞれのコードブックの使用をそれぞれが含むことができ、その場合、コードが大きいほど、大きな信号の大きさを示す。一実施例では、変換済みの指標 Y_1 または Y_2 は、2 つ以上の信号メトリックの線形結合または非線形結合の変換から得ることができる。

【0065】

二次検出器 244 は、変換済みの指標 Y_2 を $Y_2|_R$ で表示されるリスク指示 R によって調整することができ、検出融合回路 246 は、以下の等式 (4) に示すような線形結合のように、 Y_1 と $Y_2|_R$ とを結合させることにより、複合信号傾向 cY を生成することができる。

【0066】

【数 4】

$$cY = Y_1 + Y_2|_R \quad (4)$$

【0067】

一実施例では、調整は、 Y_2 と R との間の乗算演算を含む。別の実施例では、調整は、R が所定の条件を満たすという条件付きの Y_2 のサンプリングを含む。第 2 の信号メトリック X_{2D} およびリスク指示 R を用いる二次検出器の例については、例えば図 3 A ～ 図 3 D を参照して後述する。検出融合回路 246 は、以下の等式 (5) に示すように、複合信号傾向 cY を閾値と比較することにより、CDI を判定することができる。式中、 T_1 は、 cY の閾値を表示する。

【0068】

【数 5】

$$CDI = \begin{cases} 1, & \text{if } (Y_1 + Y_2|_R) > T_1 \\ 0, & \text{else} \end{cases} \quad (5)$$

【0069】

コントローラ回路 250 は、センサ回路 210、信号プロセッサ回路 220、リスク層別化回路 230、検出器回路 240、ユーザインタフェースユニット 260、およびこれらのコンポーネント間のデータおよび命令フローの動作を制御することができる。前述したような一実施例では、コントローラ回路 250 は、第 2 の信号メトリックと二次検出指示 D2 を生成するためのリスク指示との結合など、二次検出器 243 の動作を構成することができる。

【0070】

ユーザインタフェース 260 は、ユーザ入力モジュール 261 および出力モジュール 262 を含むことができる。一実施例では、ユーザインタフェースユニット 260 の少なくとも一部は、外部システム 120 に実装することができる。ユーザ入力モジュール 261

10

20

30

40

50

は、キーボード、オンスクリーンキーボード、マウス、トラックボール、タッチパッド、タッチスクリーン、またはその他のポインティングもしくはナビゲートデバイスなどの、1つまたは複数のユーザ入力デバイスに結合することができる。入力デバイスにより、（臨床医などの）システム利用者が、生理学的信号の感知、リスク指示の評価、および心臓悪化イベントの検出に用いられるパラメータをプログラムできるようにすることが可能になる。出力モジュール262は、ディスプレイ上の表示など、人間が知覚可能な複合検出指示（CDI）の提示を生成することができる。この提示は、特に、生理学的信号および信号メトリック、一次検出指示および二次検出指示、リスク指示だけでなく、リードのインピーダンスおよび保全性などのデバイス状態、バッテリー残存寿命などのバッテリー状態、または心臓捕捉閾値も含む、その他の診断情報を含むことができる。情報は、システム利用者に表示するために、一覧表、チャート、図解、または他の任意のタイプのテキスト形式、表形式、もしくはグラフ式表現形式で提示することができる。これに加え、またはこの代わりに、CDIは、所定の条件を満たしているCDIに応答して警報を発するのための警報回路などのプロセスに提示することができる。警報は、オーディオまたは人間が知覚可能な他の媒体形式を含むことができる。

10

【0071】

いくつかの実施例では、心臓イベント検出システム200は、一次検出指示もしくは二次検出指示のうちの1つまたは複数、または複合検出指示に応答して患者に治療を送達するように構成された、治療回路270を追加で含むことができる。治療の例としては、標的生理学的イベントの検出に応答して心臓、神経組織、その他の標的組織に送達される電気刺激治療、または組織または器官への薬剤の送達を含む薬物治療を挙げることができる。いくつかの実施例では、一次検出指示もしくは二次検出指示、または複合検出指示を用いて刺激パラメータまたは薬剤の投薬量を調節するなど、既存の治療を修正することができる。

20

【0072】

図3A～図3Dは、少なくとも第2のフィルタ224で生成されるような第2の信号メトリック X_{2D} 、およびリスク層別化回路230で生成されるようなリスク指示（R）などに基づき二次検出指示（D2）を生成するための、二次検出器310、320、330および340の例を大まかに図示する。二次検出器310、320、330および340は、図2の二次検出器244の実施形態とすることができる。二次検出指示D2は、第2の信号メトリック X_{2D} の時間的な変化と、リスク指示Rとの線形結合または非線形結合とすることができる。図3Aに図示されるような一例では、二次検出器310は、時間的な変化にリスク指示Rを掛け算して二次検出指示D2を生成する乗算器回路312を含むことができる。一実施例では、リスク指示Rは、2進値「0」または「1」を取ることで、二次検出指示D2に対する第2の信号メトリック X_{2D} の寄与をゲート制御することなどができる（例えば、Rを用いて $R=1$ ならばD2をオンにし、 $R=0$ ならばD2をオフにする）ようになっている。別の実施例では、リスク指示Rは、0と1との間などの実数値を取ることで、二次検出指示D2に対する第2の信号メトリック X_{2D} の寄与に重み付けすることなどができるようになっている。一実施例では、リスク層別化回路230からのリスク指示は、第2の信号メトリック X_{2D} を調整する信号メトリック傾向、または等式（4）に示すような $Y_{2|R}$ などの、 X_{2D} の時間的な変化の変換を含む。乗算器回路312は、（ $Y_{2|R}$ などの）調整済みの第2の信号メトリックを生成することができ、それは、心臓悪化イベントを検出するための複合信号傾向を生成するために検出融合回路246によって用いられることになる。

30

40

【0073】

図3Bは、リスク指示が所定の条件を満たすと、第2の信号メトリック X_{2D} を用いて二次検出指示D2を生成することができる二次検出器320を図示する。二次検出器320は、サンプリング回路322と、コンパレータ324と、条件付き検出器326と、を含むことができる。コンパレータ324は、リスク指示Rを所定の範囲などの所定の条件と比較することができる。サンプリング回路322は、リスク評価に用いられる信号メ

50

リックが所定の範囲内にある場合など、リスク指示Rが所定の条件を満たす場合に限り、第2の信号メトリック X_{2D} をサンプリングすることができる。一実施例では、第2の信号メトリック X_{2D} は、呼吸数傾向を含むことができ、またリスク指示は、身体活動強度を含むことができる。サンプリング回路322は、身体活動強度が所定の閾値を超過している期間中の呼吸数傾向をサンプリングすることができる。条件付き検出器326は、サンプリングされたRR測定値の中心傾向または変動性などの統計的尺度を用いて二次検出指示D2を生成することができる。一実施例では、リスク層別化回路230からのリスク指示は、第2の信号メトリック X_{2D} を調整する信号メトリック傾向、または等式(4)に示すような $Y_{2|R}$ などの、 X_{2D} の時間的な変化の変換を含む。サンプリング回路322は、条件付きでサンプリングされた X_{2D} 、または、Rが所定の条件を満たすという条件付きでサンプリングされた変換済みの信号メトリック Y_2 を含む、調整済みの第2の信号メトリックを生成することができる。条件付きでサンプリングされた X_{2D} または Y_2 は、心臓悪化イベントを検出するための複合信号傾向を生成するために検出融合回路246によって用いられることになる。

【0074】

図3Cは、図2を参照して前述したような、心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリーに含まれるサブデシジョンツリーなどの、第2の信号メトリック X_{2D} と、リスク指示Rとの論理結合を用いて、二次検出指示D2を生成することができる二次検出器330を図示する。二次検出器330は、第2の信号メトリック X_{2D} の時間的な変化を閾値と比較するコンパレータ332と、リスク指示Rを閾値と比較するコンパレータ334と、サブデシジョンツリーに基づき検出判定を生成する論理結合回路336と、を含むことができる。一実施例では、第2の信号メトリック X_{2D} が(範囲に該当するなど)心臓悪化イベントの検出を示す場合には、論理結合回路336は、リスク指示Rを用いて X_{2D} に基づく検出を確認することができる。いくつかの実施例では、二次検出器330は、 X_{2D} がそこから生成される同じ生理学的信号、または別の異なる生理学的信号から生成された第3の信号メトリック X_{3D} を追加で受信することができる。サブデシジョンツリーは、第3の信号メトリック X_{3D} に従った検出を追加で含むことができる。第2の信号メトリック X_{2D} が心臓悪化イベントの非検出を示す場合には、論理結合回路336は、 X_{3D} を用いて二次検出指示D2を生成することができる。

【0075】

図3Dは、第2の信号メトリック X_{2D} とリスク指示Rとのファジー論理結合を用いて二次検出指示D2を生成することができる二次検出器340を図示する。(例えば閾値交差に基づく)「1」または「0」の明快な判定を行うブール論理と比較して、ファジー論理は、0と1との間のような実数値を取ることができる。ファジー化回路342は、信号メトリック X_{2D} の範囲およびリスク指示Rの範囲をそれぞれ、それぞれのファジー集合に分割し、第2の信号メトリック X_{2D} およびリスク指示Rをそれぞれ、それぞれのファジー化表現 X_{2D}' および R' に変換することができる。次に、ファジー化表現 X_{2D}' および R' は、ブール演算子「AND」に相当する「最小値(minimum)」または乗算演算子と、ブール演算子「OR」に相当する「最大値(maximum)」または加算演算子と、ブール演算子「NOT」に相当する「 $1-x$ 」(ここでの x はファジー化表現を表す)と、を含むファジー論理演算子を用いて結合することができる。一実施例では、ファジー論理結合回路342は、リスク指示(R)と第2の信号メトリック X_{2D} との間の「最小値」としての数値D2を算出することができる。すなわち、 $D2 = \min(X_{2D}, R)$ であり、これは、二次検出器330におけるようなブール論理結合での $D2 = X_{2D} \text{ AND } R$ に相当する。

【0076】

一実施例では、ファジー論理結合回路342は、ブール論理結合およびファジー論理結合の混成を用いてファジー化表現 X_{2D}' と R' とを結合することができる。例えば、二次検出器330で説明したようなサブデシジョンツリーは、 $D2 = (X_{2D}') \text{ AND } (R')$ であるようなブール論理結合を含むことができる一方で、 X_{2D}' または R' はそ

れぞれ、2つ以上の信号メトリックのファジー論理結合として判定することができる。例えば、 X_{2D}' は、胸部インピーダンスの時間的な変化(ΔZ)と、RSBIの時間的な変化($\Delta RSBI$)との間の最大値、すなわち、 $X_{2D}' = \max(Z, RSBI)$ として判定することができる。一実施例では、 R' は、S3強度測定値の中心傾向または変動性S3、および呼吸数(RR: Respiratory Rate)変動性の最小値、すなわち、 $R' = \min(S3, RR)$ として判定することができる。ファジー論理表現 X_{2D}' および R' をブール論理表現D2に代入することによって、二次検出指示D2は、以下の等式(6)に従って判定することができる。

【0077】

【数6】

$$D2 = (\max(Z, RSBI) > T1) \text{ AND } (\min(S3, RR) > T2)$$

(6)

【0078】

図4は、患者が将来、WHFイベントなどの心臓悪化イベントを発症するリスクを評価するためのリスク層別化回路400の例を大まかに図示する。リスク層別化回路400は、リスク層別化回路230の一実施形態とすることができる。リスク層別化回路400は、一次リスク生成器410、二次リスク生成器回路420、随意選択の、指示に基づくリスク調節器440、および、ブレンド回路430のうちの1つまたは複数を含むことができる。一次リスク生成器410は、信号プロセッサ回路220に結合させて、心臓リスク評価のための第1の信号メトリック221(X_{1R})の複数の測定値を受信し、少なくとも X_{1R} を用いて一次心臓リスク指示($R1$)を生成することができる。信号メトリック X_{1R} は、心臓悪化イベントを検出するための一次検出器242および二次検出器244によって用いられる第1の信号メトリック X_{1D} 、および第2の信号メトリック X_{2D} とは異なってもよい。一実施例では、第1の信号メトリック X_{1R} は、心音信号から抽出することができ、S3強度か、またはS1強度、S2強度、もしくは心臓周期の所定の部分の間の心音エネルギーなどの参照心音強度に対するS3強度の比率か、のうちの1つを含む。一次リスク生成器410は、複数の信号メトリック X_{1R} の測定値の中心傾向または変動性などの統計的尺度を用いて、一次心臓リスク指示($R1$)を生成することができる。

【0079】

第2のリスク生成器420は、信号プロセッサ回路220によって生成されるような心臓リスク評価のための第2の信号メトリック222(X_{2R})の複数の測定値、および第3の信号メトリック223(X_{3R})の複数の測定値を用いて、二次心臓リスク指示($R2$)を生成することができる。信号メトリック X_{2R} および X_{3R} は、心臓リスク評価のための信号メトリック X_{1R} とは異なってもよい。また、心臓悪化イベントを検出するための信号メトリック X_{1D} および X_{2D} とは異なってもよい。一実施例では、心臓リスク評価のための第2の信号メトリック X_{2R} は、呼吸数、1回換気量、または1回換気量に対する呼吸数の比率として算出される急速表在呼吸指数(RSBI)などの呼吸信号メトリックを含むことができる。呼吸が急速な(呼吸数が多い)患者、および呼吸が浅い(1回換気量が小さい)患者は、RSBIが高い傾向がある。 X_{2R} のその他の例としては、胸部の流体蓄積を示す胸部インピーダンスの大きさを上げることができる。心臓リスク評価のための第3の信号メトリック X_{3R} の例としては、身体活動強度、または身体活動強度が閾値を上回っているなど、所定の条件を満たしている継続時間を上げることができる。

【0080】

二次リスク生成器420は、図2を参照して前述したような、二次検出器244によって用いられる二次検出指示D2を生成するための方法に類似した方法を用いて、二次心臓リスク指示($R2$)を生成することができる。例えば、少なくとも第2の信号メトリック

X_{2D} およびリスク指示 R を入力として得る二次検出器 244 と同様に、二次リスク生成器 420 は、少なくとも第 2 の心臓信号メトリック X_{2R} および第 3 の心臓信号メトリック X_{3R} を入力として得て、二次心臓リスク指示 (R₂) を生成する。一実施例では、R₂ は、第 2 の心臓信号メトリック X_{2R} と第 3 の心臓信号メトリック X_{3R} との重み付けされた結合とすることができる。一実施例では、R₂ は、第 3 の信号メトリック X_{3R} によって重み付けされた第 2 の信号メトリック X_{2R} のような、X_{2R} と X_{3R} との非線形結合とすることができる。別の実施例では、二次心臓リスク指示 R₂ は、第 3 の信号メトリック X_{3R} が所定の条件を満たしている期間中に測定された第 2 の信号メトリック X_{2R} を用いて判定することができる。第 3 の信号メトリック X_{3R} の条件次第で第 2 の信号メトリック X_{2R} をサンプリングする例については、例えば図 5 を参照して後述する。二次心臓リスク指示 (R₂) は、線形結合または非線形結合された X_{2R} および X_{3R} の、中心傾向または変動性などの統計的尺度として算出、または X_{3R} が所定の条件を満たすという条件付きでサンプリングされた X_{2R} から算出することができる。

【0081】

ブレンド回路 430 は、一次リスク指示 R₁ と二次リスク指示 R₂ とを結合して、例えば融合モデルに従うなどして、複合心臓リスク指示 (cR) を生成することができる。融合モデルは、1 つまたは複数の信号メトリックと、この 1 つまたは複数の信号メトリックからリスク指示を算出するためのアルゴリズムと、を含むことができる。融合モデルの例としては、特に、線形重み付け結合、デシジョンツリーなどの非線形結合、ニューラルネットワーク、ファジー論理モデル、または多変量回帰モデルを挙げることができる。ブレンド回路 430 は、信号メトリック X_{1R} の複数の測定値の第 1 の統計値と、X_{2R} と X_{3R} との間の結合メトリックの複数の測定値の第 2 の統計値と、を用いて、複合心臓リスク指示 cR を生成することができる。第 1 の統計値および第 2 の統計値の例としてはそれぞれ、中心傾向尺度などの一次統計値、または変動性尺度などの二次統計値を挙げることができる。一実施例では、一次心臓リスク指示 R₁ は、信号メトリック X_{1R} の複数の測定値の中心傾向を含み、二次心臓リスク指示 R₂ は、X_{2R} と、X_{3R} または条件付きでサンプリングされた X_{2R} と、の間に線形結合、または非線形結合されたメトリックの複数の測定値の変動性を含む。ブレンド回路 430 は、X_{1R} の中心傾向と、X_{2R} の変動性または結合した X_{2R} および X_{3R} の変動性と、を結合することにより、複合心臓リスク指示 cR を生成することができる。別の実施例では、ブレンド回路 430 は、X_{1R} の中心傾向と、X_{2R} の中心傾向または結合した X_{2R} および X_{3R} の中心傾向と、を結合することにより、複合心臓リスク指示 cR を生成することができる。

【0082】

リスク層別化回路 400 は、例えば所定の範囲内 (例えば 0 と 1 との間) にあるように、cR を変換する変換回路を含むことができる。変換は、線形関数、区分線形関数、または非線形関数を含むことができる。非限定的な例として、変換回路は、等式 (7) によって与えられるような、シグモイド関数を用いて cR を変換することができる。

【0083】

【数 7】

$$cR = 1 / (1 + \exp(-k * cR + b))$$

(7)

【0084】

式中、「exp」は指数関数を表示し、「k」は正の数であり、「b」はスカラーである。

いくつかの実施例では、リスク層別化回路 400 は、複数の候補融合モデルから融合モデルを選択することができる融合モデル選択子回路を含むことができ、またブレンド回路 430 は、選択された融合モデルに従って複合心臓リスク指示 cR を生成することができる。融合モデルの選択は、心臓信号メトリック X_{1R}、X_{2R}、または X_{3R} がそこから

生成される1つまたは複数の生理学的信号の信号品質に基づくことができる。一実施例では、呼吸信号メトリックを用いる第1の候補融合モデルと、胸部インピーダンス信号メトリックを用いる第2の候補融合モデルとの間で、呼吸信号の信号対雑音比(SNR)が悪い場合、または所定の信号品質判定基準と比較して変動性が過度であるか、または所定値の範囲を実質的に逸脱している場合には、ブレンド回路430は、一次リスク指示と二次リスク指示とを結合するために、胸部インピーダンス信号メトリックを利用する第2の融合モデルに切り替えることができる。

【0085】

随意選択の、指示に基づくリスク調節器440は、患者の臨床的指示に関する情報に従って心臓リスク指示R1またはR2を調節することができる。臨床的指示は、過去の心臓病イベント、心不全併発症またはその他の合併症状などの患者の病歴、最近の慢性病の悪化、以前の医療処置、臨床検体検査結果、患者の投薬摂取量または行われたその他の処置、患者の身体的評価、または、年齢、性別、人種、民族性などの患者の人口統計上データ、を含むことができる。臨床的指示は、例えばユーザインタフェース260を介して、臨床医によって提供されるか、または電子診療記録(EMR)システムなどのメモリに格納することができる。ブレンド回路430は、その患者に関する患者臨床情報をさらに用いて複合心臓リスク指示を生成することができる。一実施例では、複合心臓リスク指示cRは、例えばユーザインタフェース260を介して、患者の臨床的指示に従って臨床医によって調節することができる。

【0086】

いくつかの実施例では、患者の臨床的指示は、患者が将来疾患を発症するリスクに対して経時変化する影響を有する場合がある。例えば、最近の疾患状態または外科手術の方が、患者の病歴におけるはるか昔の疾患よりも、患者がさらされる将来心臓病悪化を発症するリスクが高くなる場合がある。過去の医療イベントの経時変化する影響を考慮するために、一実施例では、指示に基づくリスク調節器440は、過去の医療イベントから経過した時間とともに減衰する時変重み因子を生成し、かつ、この時変重み因子を一次リスク指示R1または二次リスク指示R2のうちの少なくとも1つに適用することができる。時変重み因子は、過去の医療イベントから経過した時間の線形の、指数関数的な、またはその他の非線形の減衰関数に従うことができる。別の実施例では、ブレンド回路430は、R1またはR2のうちの少なくとも1つを一時的に調節することができる。例えば、指示に基づくリスク調節器440は、過去の医療イベントに続く所定の時間フレーム内でベースラインリスクスコアを上回るリスクR1またはR2の上昇を維持し、所定の時間フレームを過ぎてベースラインリスクスコアに再び戻すように構成することができる。図2を参照して前述したように、二次検出器244によって複合リスク指示cRを用いて、第2の検出指示D2を生成することができる。

【0087】

図5は、信号メトリックの条件付きサンプリングに基づいて心臓リスク指示を生成するための、二次リスク生成器520の例を大まかに図示する。二次リスク生成器520は、図4の二次リスク生成器420の一実施形態であり、信号プロセッサ回路220メートルから、第2の心臓信号メトリック222(X_{2R})の測定値のセットを受信するサンプリング回路522を含むことができる。二次リスク生成器520は、第3の心臓信号メトリック223(X_{3R})を所定の閾値と比較するコンパレータ524を含むことができる。第3の信号メトリック X_{3R} が所定の条件を満たすと、サンプリング回路522は、 X_{2R} の測定値をサンプリングすることができる。一実施例では、第2の心臓信号メトリック X_{2R} は、呼吸数を含むことができ、第3の心臓信号メトリック X_{3R} は、身体活動強度、または閾値を上回る身体活動の期間を含むことができる。サンプリング回路522は、身体活動強度が所定の閾値を超過しているときなど、高い身体活動が示される期間中に呼吸数測定値をサンプリングすることができる。条件付きリスク生成器526は、サンプリング回路522によって生成された、サンプリングされた呼吸数測定値の中心傾向または変動性などの統計的尺度を用いて、二次心臓リスク指示(R2)を生成することができる。

。

【0088】

図6は、心臓悪化イベントを検出するための方法600の例を大まかに図示する。心臓悪化イベントは、WHFイベント、またはHF代償不全イベントなどの心臓病の症状の進行を示すイベントを含むことができる。方法600は、埋め込み型もしくは着用型医療デバイスなどの携行型医療デバイスにおいて、または遠隔患者管理システムにおいて実施し、動作させることができる。一実施例では、方法600は、心臓悪化イベント検出器160もしくはその任意の実施形態によって、または外部システム125によって実行することができる。

【0089】

方法600は、610で患者からの第1の生理学的信号、および第2の生理学的信号を感知することにより始まる。生理学的信号の例としては、特に、心電計（ECG）、電位図（EGM）、胸部インピーダンス信号、心内インピーダンス信号、動脈圧信号、肺動脈圧信号、RV圧信号、LV冠状動脈圧信号、冠状動脈血液温度信号、血液酸素飽和度信号、中心静脈pH値、心音（HS）信号、姿勢信号、身体活動信号、または呼吸信号を挙げることができる。

【0090】

620において、少なくとも第1の信号メトリックを第1の生理学的信号から生成することができる、また、第2の信号メトリックを第2の生理学的信号から生成することができる。信号メトリックは、感知された生理学的信号から抽出された、統計学的パラメータまたは形態学的パラメータを含むことができる。信号メトリックの例としては、特に、胸部インピーダンスの大きさ、S1、S2、S3もしくはS4心音の強度、または2つの心音成分間の比率、参照心音強度に対するS3心音強度の比率などの相対的強度、ECGのP波、Q波、またはR波などの基準点に対するS1、S2、S3もしくはS4心音のタイミング、といったようなHSメトリック、呼吸数、1回換気量、RSBI、身体活動強度、または活動強度が所定の範囲内にあるか、または所定の閾値を上回っている継続時間、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、または基準点に対するこれらの圧力測定値のタイミングメトリックを挙げることができる。信号メトリック傾向は、所定の期間中の信号メトリックの複数の測定値を含むことができる。一実施例では、信号メトリック傾向は、所定の日数にわたる信号メトリックの日々の測定値を含む、日々の傾向を含むことができる。

【0091】

630において、図2に示すようなリスク層別化回路230を用いるなどによって、生理学的信号の1つまたは複数の信号メトリックから、患者が将来心臓悪化イベントを発症するリスクを示す心臓リスクを生成することができる。心臓リスクを評価するための信号メトリックは、心臓イベントを検出するための信号メトリックとは異なってもよい。一実施例では、心臓リスク評価のための信号メトリックは、心音信号から測定されたS3心音などの心音成分の強度、呼吸信号から測定された呼吸数もしくは1回換気量、1つまたは複数の、埋め込み型リードおよび埋め込み型デバイスの缶収容部の電極を用いるなどしてインピーダンス信号から測定された胸部インピーダンス、または患者に関連付けされた携行型加速度計を用いるなどして身体活動信号から測定された身体活動強度レベルを含むことができる。複数の信号メトリックを用いて心臓リスクを生成する例については、例えば図9を参照して後述する。

【0092】

640において、図2に図示するような検出器回路240を用いるなどより、一次検出指示および二次検出指示を生成することができる。一次検出指示D1は、少なくとも第1の信号メトリックの、信号メトリックのベースラインを表す参照レベルからの時間的な変化に基づくことができる。一実施例では、短期の時間窓内の第1の信号メトリックの中心傾向と、短期の時間窓に先行する長期の時間窓内で決定されたベースライン値との間の相対的差異を決定することができる、この相対的差異が所定の閾値を超過している場合には、心臓悪化イベントが検出されたと見なすことができる。一次検出指示D1は、計数值また

は連続値を有することができる。二次検出指示D 2は、少なくとも、短期の時間窓内の第2の信号メトリックの代表値と、短期の時間窓に時間的に先行する長期の時間窓内のベースライン値との間の相対的差異などの、第2の信号メトリックの時間的な変化に基づくことができる。図3A～図3Dを参照した例で説明したように、二次検出指示は、相対的差異とリスク指示との線形結合、非線形結合、または論理結合を用いて生成することができる。

【0093】

650において、一次検出指示および二次検出指示を用いて心臓悪化イベントを検出することができる。複合検出指示(CDI)は、一次検出指示D 1と二次検出指示D 2との論理結合、例えばD 1とD 2との間のブール論理「OR」結合などを含むデシジョンツリーを用いて生成することができる。デシジョンツリーは、リスク指示(R)と第2の信号メトリックとの論理結合を表すサブデシジョンツリーを含むことができる。一実施例では、二次検出指示D 2は、第2の信号メトリックとリスク指示との間のブール論理「AND」結合である。様々な例では、一次検出指示または二次検出指示のうちの少なくとも1つは、2つ以上の信号メトリックのブール論理結合、またはファジー論理結合を含むことができる。リスク指示も同様に、2つ以上のリスク指示のブール論理結合、またはファジー論理結合を含むことができる。一次検出指示および二次検出指示を含むデシジョンツリーの例については、例えば図7A～図7Bを参照して後述する。

【0094】

660において、心臓悪化イベントが検出されると、CDIは、システム利用者に、または警報を発するための警報回路などのプロセスに提示することができる。表示され得るそれ以外の情報としては、特に、生理学的信号および信号メトリック、リスク指示、または、一次検出指示および二次検出指示などが含まれる。情報は、システム利用者に表示するために、一覧表、チャート、図解、または任意の他のタイプのテキスト、表、もしくはグラフの表現形式で提示することができる。警報は、オーディオ、またはその他の人間が知覚可能な媒体形式を含むことができる。

【0095】

方法600は、一次検出指示もしくは二次検出指示、または複合検出指示のうちの1つまたは複数に応答して患者に治療を送達するステップ670を追加で含むことができる。治療の例としては、標的生理学的イベントの検出に応答して心臓、神経組織、その他の標的組織に送達される電気刺激治療、または組織もしくは器官への薬剤の送達を含む薬物治療を挙げることができる。いくつかの実施例では、670において、一次検出指示もしくは二次検出指示、または複合検出指示を用いて、刺激パラメータまたは薬剤の投薬量を調節するなど、既存の治療を修正することができる。

【0096】

図7A～図7Bは、心臓悪化イベントを検出するためのデシジョンツリー750A～Bの例を大まかに図示する。デシジョンツリー750A～Bは、図6における心臓悪化イベントの検出650の実施形態とすることができる。デシジョンツリー750A～Bを1組の回路として実施して、少なくとも一次検出指示と二次検出指示との論理結合を実行することができる。あるいは、少なくとも一次検出指示と二次検出指示との論理結合を含む命令のセットを実行するマイクロプロセッサ回路で、デシジョンツリーの少なくとも一部を実施することができる。

【0097】

図7Aは、一次検出指示または二次検出指示が2つ以上の信号メトリックのブール論理結合に基づくデシジョンツリー750Aの例を図示する。751において、S1心音強度に対するS3心音強度の比率($S3/S1$)である心音信号メトリックを閾値T1と比較して、一次検出指示D1を生成することができる。S3/S1が閾値T1を超過している場合には、754において心臓悪化イベントが検出されたと見なされ、D1=1に相当する。751において、S3/S1が閾値T1を超過していない場合には、一次検出指示D1は、心臓イベントの悪化の検出を示さず(D1=0)、752Aにおいて1つまたは複

数の第2の信号メトリックに基づき二次検出指示D2を生成することができ、753Aにおいてリスク指示を判定することができる。ステップ752Aおよび753Aは、二次検出指示D2を判定するためのサブデシジョンツリーを形成している。第2の信号メトリックは、患者集団全体にわたって実行した信号メトリックの検出に基づくなど、心臓悪化イベントに対する感度が高く、かつ、特異度が低い生理学的信号から選択することができる。第2の信号メトリックの感度が高くなっていることで、第1の信号メトリックによって申告された心臓悪化イベントの偽陰性検出を減らすことができる。図7Aに図示した例では、第2の信号メトリックは、1回換気量測定値に対する呼吸数の比率として、胸部インピーダンスの大きさ(Z)または急速表在呼吸指数(RSBI)を含み、これらはいずれも、心臓悪化イベントを検出する際のS3/S1よりも特異度が低く、かつ、感度が高いものとすることができる。

10

【0098】

752Aにおいて、「OR」演算子のようなZとRSBIとのブール論理結合を用いて、第2の信号メトリック(ZまたはRSBI)が心不全の悪化の検出を示すかどうかを判定することができる。ZまたはRSBIのいずれかが、それぞれの閾値T2またはT3を超過している場合には、753Aにおいてリスク指示を生成して、第2の信号メトリックによって申告された陽性検出を確認することができる。753Aにおけるリスク指示は、S3心音強度と呼吸数(RR)変動性とのブール論理結合を含む。S3およびRRのいずれもが、それぞれの閾値T4およびT5を超過している場合には、754において心臓悪化イベントの検出が確認され、プロセスはステップ660に進み、そこで警報を発することができる。しかしながら、752AにおいてZおよびRSBIのいずれもが、それぞれの閾値T2またはT3を超過していない場合、または753AにおいてS3またはRRのうちの少なくとも1つが、それぞれの閾値を超過していない場合には、755において二次検出指示D2が、心臓悪化イベントの非検出を示す。プロセスは、ステップ610に進み、そこで図6に図示したような、生理学的信号の感知およびイベント検出プロセスを継続することができる。

20

【0099】

図7Bは、一次検出指示または二次検出指示が2つ以上の信号メトリックのファジー論理結合に基づくデシジョンツリー750Bの例を図示する。デシジョンツリー750Aと同様に、デシジョンツリー750Bは、751におけるS3/S1に基づく一次検出と、S3/S1が閾値T1を超過している場合には、754における心臓悪化イベントの陽性検出と、を含む。S3/S1がT1を超過していない場合には、752Bにおいて1つまたは複数の第2の信号メトリックを含むサブデシジョンツリーを用いて、二次検出指示D2を生成することができ、また753Bにおいてリスク指示を判定することができる。図7Bに図示したような例では、752Bにおいて、ZとRSBIとの「最大値」などのファジー論理結合が実行され、753Bにおいて、S3とRRとの「最小値」などのファジー論理結合が実行される。演算子「最大値」は、752Aにおけるブール論理演算子「OR」に相当し、また、演算子「最小値」は、753Aにおけるブール論理演算子「AND」に相当する。一実施例では、752Bにおける2つ以上の信号メトリック(ZおよびRSBI)、または753Bにおける2つ以上の信号メトリック(S3およびRR)は、それぞれのファジー化表現に変換することができ、752Bまたは753Bにおけるファジー論理結合は、それぞれの信号メトリックのファジー化表現に適用することができる。752Aにおいて最大値(Z, RSBI)が閾値T6を超過し、かつ、753Bにおいて最小値(S3, RR)が閾値T7を超過している場合には、754において心臓悪化イベントの検出が確認され、プロセスはステップ660に進み、検出された心臓悪化イベントの警報を発する。しかしながら、752Bにおいて最大値(Z, RSBI)が閾値T6を超過していない場合、または753Bにおいて最小値(S3, RR)が閾値T7を超過していない場合には、755において二次検出指示D2は、心臓悪化イベントの非検出を示し、プロセスは、ステップ610に進み、そこで図6に図示したような、生理学的信号の感知およびイベント検出プロセスを継続する。

30

40

50

【0100】

図8は、少なくとも第1の信号メトリックおよび第2の信号メトリックに基づく、心臓悪化イベントを検出するための方法800の一部の例を大まかに図示する。方法800は、一次検出指示および二次検出指示に基づく心臓悪化イベントを検出するためのステップ640および650の追加的なもの、またはこれらの代替的なものとして行うことができる。810において、620において生成されたものなど、第1の信号メトリック傾向および第2の信号メトリック傾向を統一スケールに変換することができる。一実施例では、(短期の時間窓と、長期の時間窓から算出されたベースライン値との間の相対的差異などの)第1の信号メトリックの時間的な変化は、所定の範囲内で変換済みの指標の第1のシーケンスに変換することができる。第2の信号メトリックの時間的な変化は、同じ所定の範囲内で変換済みの指標の第2のシーケンスに同様に変換することができ、これにより、変換済みの第1の信号メトリック傾向および第2の信号メトリック傾向が、容易に比較、または結合できるようになっている。一実施例では、第1の信号メトリック傾向および第2の信号メトリック傾向の変換は、それぞれの信号メトリックの量子化された大きさを所定の範囲内の数値指標にマッピングするそれぞれのコードブックに基づくことができ、その場合、コードが大きいほど、信号の大きさが大きいことを示す。一実施例では、変換済みの指標は、2つ以上の信号メトリックの線形結合または非線形結合の変換から得ることができる。

10

【0101】

820において、心臓リスク指示によって第2の信号メトリックを調整することができる。一実施例では、第2の信号メトリックの調整は、リスク指示によって重み付けされた第2の信号メトリックの、スケーリングされた時間的な変化を含むことができる。図3Aに図示したように、リスク指示は、「0」または「1」のような計数値を取ることができ、二次検出指示に対する時間的な変化の寄与をゲート制御することなどができるようになっている。あるいは、リスク指示Rは、例えば0と1との間の実数値を取ることができ、二次検出指示に対する時間的な変化の寄与を重み付けすることができる。別の実施例では、第2の信号メトリックの調整は、リスク指示が所定の条件を満たすときに、第2の信号メトリックの、サンプリングされた時間的な変化を含むことができる。図3Bに図示したような一実施例では、第2の信号メトリックは、呼吸数傾向を含むことができ、またリスク指示は、身体活動強度を含むことができる。呼吸数傾向は、身体活動強度が所定の閾値を超過している期間中にサンプリングすることができ、また、二次検出指示は、条件付きでサンプリングされたRR測定値の中心傾向または変動性などの、統計的尺度として決定することができる。

20

30

【0102】

830において、変換済みの第1の信号メトリックY1およびRによって調整された第2の信号メトリックY2を用いて、複合信号傾向cYを生成することができる。結合は、前述の等式(4)に示したような、線形結合または非線形結合を含むことができる。一実施例では、複合信号傾向cYは、Y1とY2 * Rとの線形結合である。別の実施例では、複合信号傾向cYは、Y1と、Rが所定の条件を満たすという条件付きでサンプリングされるY2との線形結合である。次に、840において、複合信号傾向cYを閾値と比較することができる。cYが閾値を超過している場合には、心臓悪化イベントが検出されたと見なされ、660において警報が発せられる。cYが閾値を超過していない場合には、心臓悪化イベントが検出されていないと見なされ、プロセスはステップ610に進み、そこで図6に図示したような、生理学的信号の感知およびイベント検出プロセスを継続することができる。一実施例では、cYが第1の閾値を超過していれば、警報を発することができる。警報は、cYが生理学的状態の回復または改善を示す第2の閾値未満に下がるまで持続させることができる。

40

【0103】

図9は、心臓リスクの評価のための方法930の例を大まかに図示する。方法930は、図6のステップ630の一実施形態とすることができ、図2のリスク層別化回路230

50

または図4のリスク層別化回路400において実施し、これらの層別化回路によって実行することができる。

【0104】

方法930は、931において、心臓リスク評価のための第1の信号メトリック(X_{1R})から、心臓リスク評価のための一次リスク指示を生成することにより始まる。信号メトリック X_{1R} は、心臓悪化イベントを検出するために用いられる信号メトリックとは異なっている。一実施例では、第1の信号メトリック X_{1R} は、心音信号から抽出することができ、S3強度か、またはS1強度、S2強度、もしくは心臓周期の所定の部分の間の心音エネルギーのうちの1つなどの参照心音強度に対するS3強度の比率か、のうちの1つを含むことができる。一実施例では、一次心臓リスク指示は、複数の信号メトリック X_{1R} の測定値の中心傾向、変動性などの、統計的尺度を含むことができる。

10

【0105】

932において、心臓リスク評価のための第3の信号メトリック223(X_{3R})の複数の測定値を得ることができる。 X_{3R} は、心臓リスク評価のための信号メトリック X_{1R} とは異なっている。933において、 X_{3R} を(閾値などの)所定の条件と比較して、第2の信号メトリック X_{2R} の条件付きサンプリングを制御することができる。 X_{3R} が所定の条件を満たしている場合、934において、第2の信号メトリック X_{2R} の複数の測定値をサンプリングすることができる。一実施例では、第2の心臓信号メトリック X_{2R} は、呼吸数を含むことができ、第3の心臓信号メトリック X_{3R} は、身体活動強度、または閾値を上回る身体活動の期間を含むことができる。呼吸数測定値は、身体活動強度が所定の閾値を超過しているときなど、高い身体活動が示される期間中にサンプリングすることができる。信号メトリック X_{2R} のその他の例としては、特に、1回換気量、1回換気量に対する呼吸数の比率として算出された急速表在呼吸指数(RSBI)、または胸部の流体蓄積を示す胸部インピーダンスの大きさを挙げることができる。 X_{3R} のその他の例としては、特に、1日の時間帯、代謝状態、または心拍数を挙げるこ

20

【0106】

935において、二次心臓リスク指示を生成することができる。二次心臓リスク指示の例としては、サンプリングされた呼吸数測定値の中心傾向または変動性などの、統計的尺度を挙げるこ

30

【0107】

936において、一次リスク指示 R_1 と二次リスク指示 R_2 とを結合して、例えば融合モデルに従うなどして、複合心臓リスク指示(cR)を生成することができる。融合モデルは、1つまたは複数の信号メトリックと、この1つまたは複数の信号メトリックをリスク指示に変換するためのアルゴリズムと、を含むことができる。融合モデルの例としては、特に、線形重み付け結合、デシジョンツリーなどの非線形結合、ニューラルネットワーク、ファジー論理モデル、または多変量回帰モデルを挙げるこ

一実施例では、融合モデルは、心臓信号メトリック X_{1R} 、 X_{2R} または X_{3R} がそこから生成される1つまたは複数の生理学的信号の信号品質に従って選択することができる。例えば、信号対雑音比(SNR)が低い生理学的信号を用いる第2の候補融合モデルよりも、SNRが高い生理学的信号を用いる第1の候補融合モデルを選択することができる。複合心臓リスク指示 cR は、信号メトリック X_{1R} の複数の測定値の第1の統計値と、 X_{2R} と X_{3R} との間で結合されたメトリックの複数の測定値の第2の統計値とを結合することによって生成することができる。第1の統計値および第2の統計値の例としてはそれぞれ、中心傾向尺度などの一次統計値、または変動性尺度などの二次統計値を挙げるこ

一実施例では、一次心臓リスク指示 R_1 は、信号メトリック X_{1R} の複数の測定値の中心傾向またはその他の一次統計値を含み、二次心臓リスク指示 R_2 は、 X_{2R} と、 X_{3R} または条件付きでサンプリングされた X_{2R} と、の間に線形結合または非線形結合されたメトリックの複数の測定値の変動性またはその他の二次統計値を含む。複合心臓リスク指示 cR は、 X_{1R} の中心傾向と、 X_{2R} の変動性または結合された X_{2R} および X_{3R} の変動

40

50

性と、を結合することによって生成することができる。

【0108】

937において、心臓リスク指示R1またはR2は、患者の臨床的指示に関する情報に従って調節することができる。臨床的指示は、過去の心臓病イベント、心不全併発症やその他の合併症状態などの患者の病歴、最近の慢性病の増悪、以前の医療処置、臨床検体検査結果、患者の投薬摂取量や処置されたその他の治療、患者の身体的評価、または、年齢、性別、人種、民族性などの患者の人口統計上データ、を含むことができる。一実施例では、複合心臓リスク指示cRは、臨床医によって調節することができる。一実施例では、一次リスク指示R1または二次リスク指示R2のうちの少なくとも1つは、適用し得る過去の医療イベントから経過した時間とともに減衰する時変重み因子によって重み付けすることができる。時変重み因子は、過去の医療イベントから経過した時間の線形の、指数関数的な、またはその他の非線形の減衰関数に従うことができる。別の実施例では、R1またはR2のうちの少なくとも1つは、一時的に調節することができる。例えば、ベースラインリスクスコアを上回るR1またはR2のリスク上昇を過去の医療イベントに続く所定の時間フレーム内で適用し、所定の時間フレームを過ぎるとベースラインリスクスコアに再び戻すことができる。次に、640において、複合リスク指示cRを用いて第2の検出指示を生成することができる。

10

【0109】

上記の詳細な説明は、詳細な説明の一部を形成する添付図面の参照を含む。それらの図面は、本開示が実践され得る特定の実施形態を例示として示している。これらの実施形態は、本明細書では「(実施)例」とも呼ばれている。このような例は、図示または説明されるもの以外に追加の要素を含むことができる。しかしながら、本発明者らは、図示または説明されるそれらの要素のみが提供される例もまた意図している。さらに、本発明者らは、本明細書において図示または説明される特定の実施例（またはその1つまたは複数の態様）に関して、または、他の実施例（またはそれらの1つまたは複数の態様）に関して、図示または説明されるそれらの要素の任意の組み合わせもしくは並べ換え（または、その1つまたは複数の態様）を用いる例もまた意図している。

20

【0110】

本明細書と、参照によって組み込まれるあらゆる文献との間で用法が矛盾している場合には、本明細書における用法が有効となる。

30

本明細書において、用語「1つの」は、特許文献において一般的であるように、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」のあらゆる他の例または用法とは無関係に、1つ、または2つ以上を含むように用いられる。別段の指示がない限り、本明細書において、用語「または」は、非排他的であることを指すように、または、「AまたはB」が、「AであるがBではない」、「BであるがAではない」、および、「AおよびB」を含むように用いられる。本明細書において、用語「含む(including)」および「ここで(in which)」はそれぞれ、「備える、含む(comprising)」および「ここで(wherein)」という用語の平易な英語の同義語として用いられる。また、以下の特許請求の範囲においては、用語「含む(including)」および「備える、含む(comprising)」は、非限定的なものである。すなわち、特許請求の範囲においてこのような用語の後に列記されたものに加えて要素を含むシステム、デバイス、物品、組成物、配合物、またはプロセスは、やはりこうした特許請求の範囲内にあると見なされる。さらに、以下の特許請求の範囲において、用語「第1の」、「第2の」、および「第3の」等は、単にラベルとして用いられており、それらの対象に対して数的な要件を課すようには意図されていない。

40

【0111】

本明細書において記載される方法の例は、少なくとも一部は機械またはコンピュータによって実施することができる。いくつかの例としては、上記の例に記載したような方法を実行するように電子デバイスを構成するように動作可能な命令によって、コード化されたコンピュータ可読媒体または機械可読媒体を挙げることができる。このような方法の実施

50

は、マイクロコード、アセンブリ言語コード、上位レベル言語コードなどといったような、コードを含むことができる。このようなコードは、様々な方法を実行するためのコンピュータ可読命令を含むことができる。コードは、コンピュータプログラム製品の各部分を形成することができる。さらに、一実施例では、コードは、実行時またはそれ以外の時などにおいて、1つまたは複数の揮発性の非一時的なコンピュータ可読媒体、または不揮発性の有形コンピュータ可読媒体に有形に格納することができる。これらの有形コンピュータ可読媒体の例としては、ハードディスク、リムーバブル磁気ディスク、リムーバブル光ディスク（例えばコンパクトディスクおよびデジタルビデオディスク）、磁気カセット、メモリカードまたはメモリスティック、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読出し専用メモリ（ROM）などを挙げることができるが、これらに限定されない。

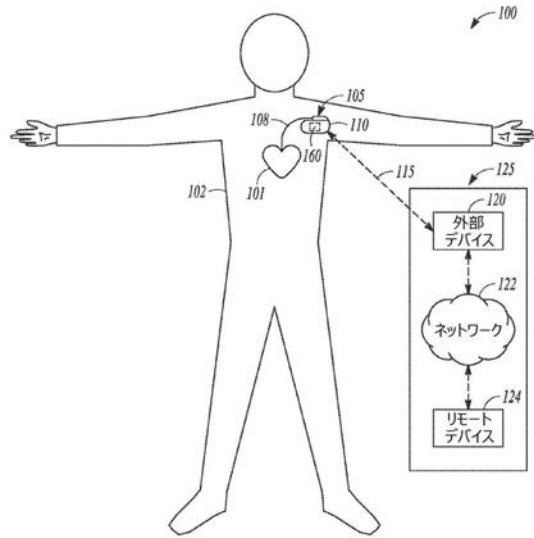
10

【0112】

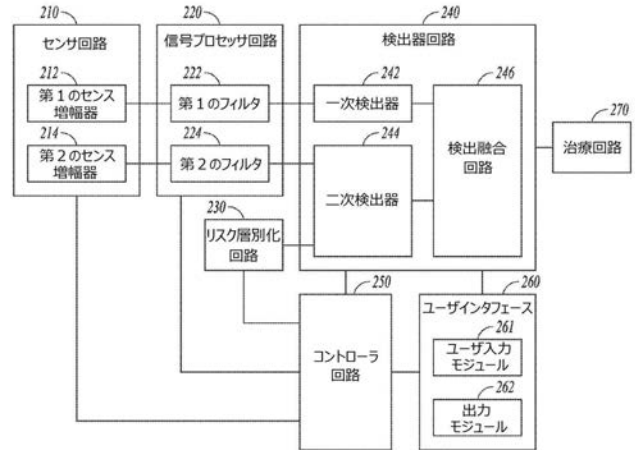
上記の説明は、例示的なものであり、限定的なものではないことを意図している。例えば、上記の例（または、それらの1つまたは複数の態様）は、互いに組み合わせて用いることができる。上記の説明を検討すれば、例えば当業者によって、他の実施形態を用いることができる。要約書は、読み手が技術的な開示の性質をすぐに確認できるように、米国特許法施行規則第1.72条（b）に準拠して提供されている。要約書は、請求項の範囲または意味を解釈、または限定するためには用いられないという理解で提出されている。また、上記の詳細な説明において、様々な特徴とともにグループ化して、本開示を簡素化することができる。これは、特許請求されていない開示された特徴が、いずれの請求項に対しても必須であることを意図していると解釈されるべきではない。むしろ、本発明の主題は、特定の開示された実施形態のすべての特徴よりも少ない状態にあってもよい。したがって、以下の特許請求の範囲は、これにより、各請求項が別個の実施形態としてそれ自身で成立しつつ、例または実施形態として詳細な説明に組み込まれ、このような実施形態は、様々な組み合わせまたは並べ換えで互いに組み合わせ可能であることが意図されている。本開示の範囲は、このような特許請求の範囲が権利を与えられる等価物の全範囲とともに、添付の特許請求の範囲に関して決定されるものとする。

20

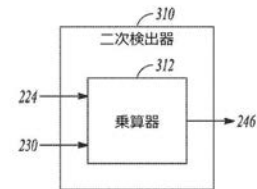
【図 1】



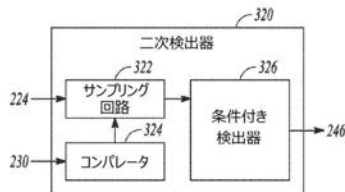
【図 2】



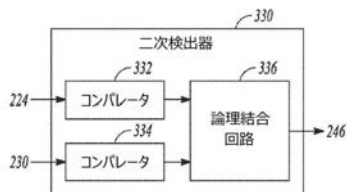
【図 3 A】



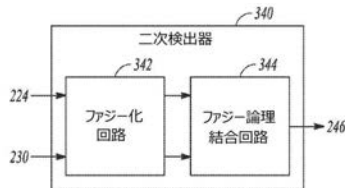
【図 3 B】



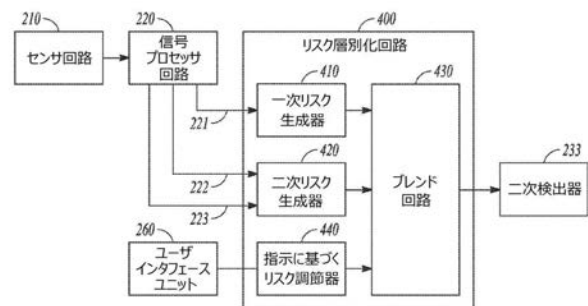
【図 3 C】



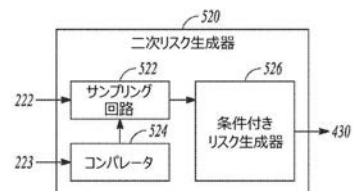
【図 3 D】



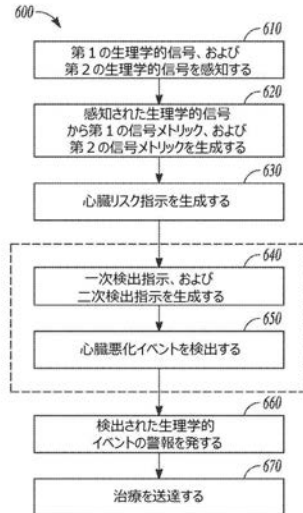
【図 4】



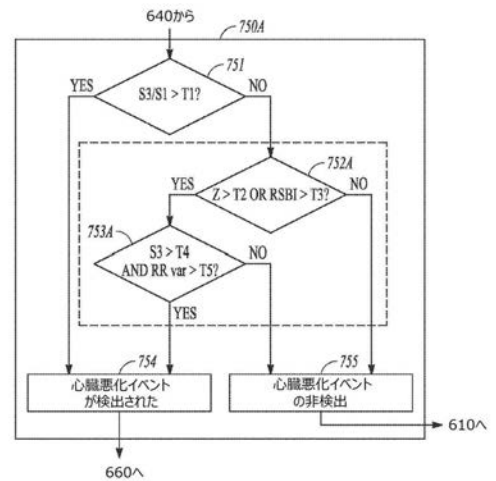
【図 5】



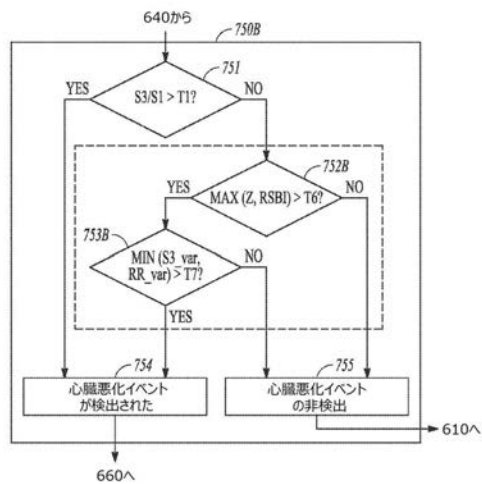
【図 6】



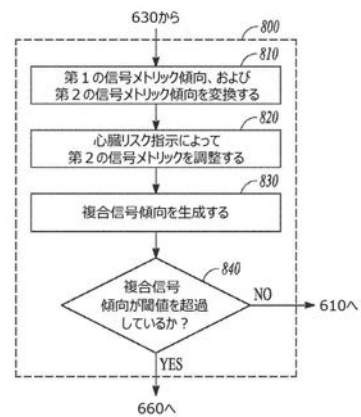
【図 7 A】



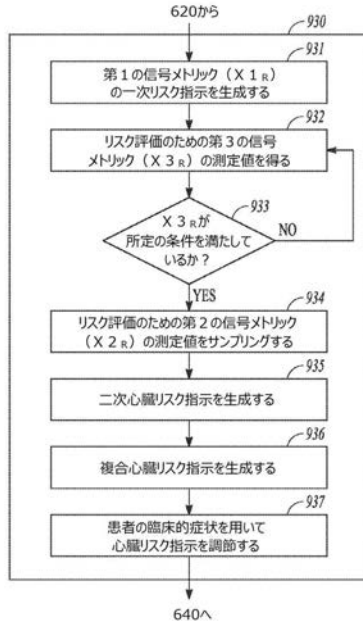
【図 7 B】



【図 8】



【図 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/024889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/08 A61B5/091 A61B5/00
 ADD. A61B8/00 G06F19/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/201627 A1 (FREEMAN GARY A [US] ET AL) 17 July 2014 (2014-07-17) paragraphs [0102], [0112], [0114], [0117], [0118], [0159], [0160] figure 1	1-13
X	US 2015/157221 A1 (AN QI [US] ET AL) 11 June 2015 (2015-06-11) figures 1-6 paragraphs [0019], [0031], [0036], [0040], [0045], [0046], [0048], [0065]	1-3, 6-14
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2017

Date of mailing of the international search report

30/06/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meyer, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/024889

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/177621 A1 (RESMED SENSOR TECHNOLOGIES LTD [IE]; RESMED LTD [AU]) 5 December 2013 (2013-12-05) abstract paragraphs [0058], [0082], [0088], [0093], [0102], [0156], [0229], [0230], [0265], [0302] figures 7e, 7f -----	1,2,4-8, 10-15
A	WO 2015/065674 A1 (CARDIAC PACEMAKERS INC [US]) 7 May 2015 (2015-05-07) the whole document -----	1-15
A	WO 2015/175207 A1 (CARDIAC PACEMAKERS INC [US]) 19 November 2015 (2015-11-19) the whole document -----	1-15
A	US 2015/250428 A1 (ZHANG YI [US] ET AL) 10 September 2015 (2015-09-10) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/024889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014201627 A1	17-07-2014	AU 2014205388 A1 CA 2897915 A1 CN 105164627 A EP 2943926 A2 JP 2016505997 A RU 2015133474 A US 2014201627 A1 WO 2014110280 A2	23-07-2015 17-07-2014 16-12-2015 18-11-2015 25-02-2016 17-02-2017 17-07-2014 17-07-2014
US 2015157221 A1	11-06-2015	AU 2014357581 A1 CN 105792739 A EP 3076853 A1 JP 2017500934 A US 2015157221 A1 WO 2015084595 A1	07-07-2016 20-07-2016 12-10-2016 12-01-2017 11-06-2015 11-06-2015
WO 2013177621 A1	05-12-2013	AU 2013270443 A1 AU 2017200083 A1 CN 104736055 A EP 2854636 A1 JP 2015522314 A US 2015164375 A1 WO 2013177621 A1	18-12-2014 02-02-2017 24-06-2015 08-04-2015 06-08-2015 18-06-2015 05-12-2013
WO 2015065674 A1	07-05-2015	CN 105873499 A EP 3065625 A1 US 2015126878 A1 WO 2015065674 A1	17-08-2016 14-09-2016 07-05-2015 07-05-2015
WO 2015175207 A1	19-11-2015	AU 2015259652 A1 CN 106455995 A EP 3142542 A1 US 2015327776 A1 WO 2015175207 A1	22-12-2016 22-02-2017 22-03-2017 19-11-2015 19-11-2015
US 2015250428 A1	10-09-2015	CN 106132286 A EP 3113674 A1 US 2015250428 A1 WO 2015134556 A1	16-11-2016 11-01-2017 10-09-2015 11-09-2015

フロントページの続き

(81)指定国 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, 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, TZ

(72)発明者 タクール、プラモドシン ヒラシン

アメリカ合衆国 5 5 1 2 9 ミネソタ州 ウッドベリー キルバーニー ロード 1 0 5 5 1

(72)発明者 チャン、イー

アメリカ合衆国 5 5 4 4 6 ミネソタ州 プリマス レーンウッド レーン ノース 6 0 7 0

(72)発明者 アン、キ

アメリカ合衆国 5 5 4 4 9 ミネソタ州 ブレイン ワンハンドレッドサートゥーンズ コート
エヌイー 1 8 1 5

(72)発明者 アヴェリナ、ヴィクトリア エイ.

アメリカ合衆国 5 5 1 2 6 ミネソタ州 ショアビュー デマー アベニュー 3 0 5

Fターム(参考) 4C017 AA01 AA04 AA12 AA14 AA16 AA19 AB04 AC30 BC12 BD06

4C038 SS04 SS08 SV03

4C117 XB04 XB11 XB12 XC15 XC21 XD24 XE24 XE29 XE59 XE64

XJ34 XJ38 XJ42 XJ45 XL06 XQ13

4C127 AA02 AA06 BB03 DD04 GG16

专利名称(译)	用于检测心力衰竭恶化的系统和方法		
公开(公告)号	JP2019513440A	公开(公告)日	2019-05-30
申请号	JP2018550583	申请日	2017-03-30
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器的公司		
[标]发明人	タクールプラモドシンヒラシン チャンイー アンキ アヴェリナヴィクトリアエイ		
发明人	タクール、プラモドシン ヒラシン チャン、イー アン、キ アヴェリナ、ヴィクトリア エイ.		
IPC分类号	A61B5/02 A61B5/08 A61B5/00 A61B5/0402		
CPC分类号	A61B5/0816 A61B5/091 A61B5/7264 A61B5/7275 A61B5/7282 G16H40/63 G16H40/67 G16H50/20 G16H50/30 A61B5/0205 A61B5/4836 A61B5/686 A61B5/746 A61B7/04 A61N1/3627 A61N1/36585		
FI分类号	A61B5/02.350 A61B5/08 A61B5/00.102.A A61B5/04.310.N		
F-TERM分类号	4C017/AA01 4C017/AA04 4C017/AA12 4C017/AA14 4C017/AA16 4C017/AA19 4C017/AB04 4C017/AC30 4C017/BC12 4C017/BD06 4C038/SS04 4C038/SS08 4C038/SV03 4C117/XB04 4C117/XB11 4C117/XB12 4C117/XC15 4C117/XC21 4C117/XD24 4C117/XE24 4C117/XE29 4C117/XE59 4C117/XE64 4C117/XJ34 4C117/XJ38 4C117/XJ42 4C117/XJ45 4C117/XL06 4C117/XQ13 4C127/AA02 4C127/AA06 4C127/BB03 4C127/DD04 4C127/GG16		
代理人(译)	昂达诚 本田 淳		
优先权	62/316905 2016-04-01 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了用于检测心脏病恶化的系统和方法，例如心力衰竭恶化事件。该系统可包括感测生理信号的传感器电路，以及从生理信号产生第一信号度量和第二信号度量的信号处理器。该系统可以包括产生心脏风险指示的风险分层电路。系统可以使用至少第一信号度量来生成主要检测指示，并且可以使用至少第二信号度量和风险指示来生成次要检测指示。风险指示可用于调整第二信号度量。检测器电路可以使用主检测指示和辅检测指示来检测心脏恶化事件。

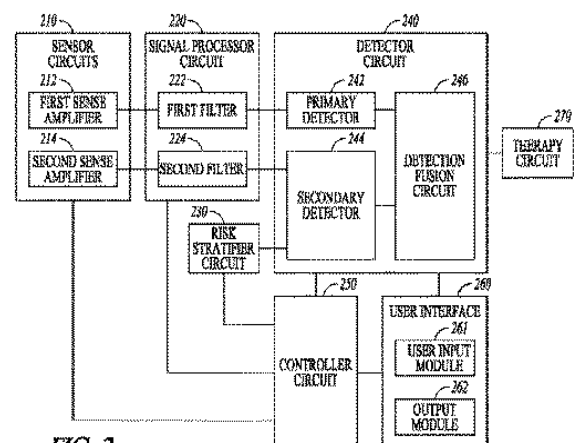


FIG. 2