

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4668505号  
(P4668505)

(45) 発行日 平成23年4月13日(2011.4.13)

(24) 登録日 平成23年1月21日(2011.1.21)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 5/0452 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 1 2 U
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 G
A 6 1 B 5/0402 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 1 O M

請求項の数 10 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2001-552772 (P2001-552772)	(73) 特許権者	502261543
(86) (22) 出願日	平成13年1月18日(2001.1.18)		レブ - エルダイアグノスティクス オ ブ ハート ディジーズ リミテッド
(65) 公表番号	特表2004-523250 (P2004-523250A)		イスラエル国、アリアル、ピー. オー. ボ ックス 3
(43) 公表日	平成16年8月5日(2004.8.5)	(74) 代理人	100066692
(86) 国際出願番号	PCT/IL2001/000051		弁理士 浅村 皓
(87) 国際公開番号	W02001/052715	(74) 代理人	100072040
(87) 国際公開日	平成13年7月26日(2001.7.26)		弁理士 浅村 肇
審査請求日	平成19年12月26日(2007.12.26)	(74) 代理人	100091339
(31) 優先権主張番号	134123		弁理士 清水 邦明
(32) 優先日	平成12年1月19日(2000.1.19)	(74) 代理人	100094673
(33) 優先権主張国	イスラエル(IL)		弁理士 林 拓三

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心拍数のばらつきを測定するための方法およびシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の心拍数のばらつきを測定するためのシステムであって、  
心拍動から心拍動までの間隔を所定の時間期間にわたって取得し記録するための記録手  
段と、

前記間隔をデジタル化し、回帰プロットを形成し、かつ1つの測定した間隔を表して  
いるプロット上の各点に単位質量を割り当てること、並びに、次式

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

$Q_{xx}$  は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{yy}$  は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{det}$  は  $Q_{xx}$  と  $Q_{yy}$  の積

により表現される行列式を計算することを行うための処理手段と  
を備えるシステム。

【請求項 2】

前記記録手段がさらに、別の供給元から取得した心拍動から心拍動までの間隔に関する  
データを入力するための入力端末を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記回帰プロットが画面上に形成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記回帰プロットがプリンタにより生成される、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 5】

将来使用できるように患者データ・バンク・ファイルをさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 6】

患者の心拍数のばらつきを測定するための方法であって、  
心拍動から心拍動までの間隔に関するデータを収集するステップと、  
所定の時間期間中に前記間隔を決定するステップと、  
前記決定した間隔から回帰プロットを作成するステップと、  
次式

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

$Q_{xx}$  は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{yy}$  は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{det}$  は  $Q_{xx}$  と  $Q_{yy}$  の積

により表現される行列式を計算するステップと  
を含む方法。

10

## 【請求項 7】

回帰プロットを作成する前に前記間隔をデジタル化するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記回帰プロットを画面上に提示するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

20

## 【請求項 9】

前記回帰プロットをプリントするステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記心拍数のばらつきの測定値および計算した行列式を患者データ・バンク・ファイルに転送するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(発明の分野)

本発明は、心拍数のばらつき (HRV) を測定するための方法およびシステムに関する。

## 【0002】

(発明の背景)

HRV の検査は臨床上の予後判定作業の一部として長年使用されてきており、従来の HRV パラメータを評価するための国際的なガイドラインが存在している。この従来のパラメータは、その一部は周波数領域パラメータ (パワー・スペクトル) であり、また一部は時間領域パラメータ (さまざまな RMS 推定値) である。これらの方法は、概してうまく機能しているものの、常に確実ではない。

30

## 【0003】

この数年間に、ヒトの心拍動波形を表す PQRST プロットの R - R 間隔を解析する新たな方法が出現してきており、これらのすべてが、診断および予後判定の成績の改善を示している。ある心機能不全にかかっている患者から健康な被検者を分離することに関しては、いわゆるスケール依存の方法の方がスケールに依存しない方策より成績が優れていることが分かっている。しかし、臨床での実施において重要なことは、心臓患者のグループの中で、リスク (たとえば、心臓突然死に関してのリスク) を負っている患者のサブグループを抽出できるか否かを検証することであって、健康な被検者のグループに属さないという十分想定される周知の事実を検証することではない。スケール依存の方法は前者のケースでは機能するが、後者のケースではスケールに依存しない方策を使用しなければならないということが分かっている。

40

## 【0004】

実際の医療では、R - R 間隔の回帰プロット (recurrence plots) が視覚的調査による診断のために用いられている。プロットの視覚的提示においては点の密度が無視されている

50

ため、異なるHRVをもつ記録に対しても同じパターンが見いだされることがある。点の密度を包含させようとする幾つかの試みが行われてきたが、この手順は手作業で実施されており、したがって術者の技能に依存している。このため、回帰プロットのトポロジーに関する重要な情報は、欠落することがあり得る。

#### 【0005】

図1はECG信号波形を表している。心臓の電気生理学的特徴は一般に心電計により測定されており、また心臓機能の電気生理学的記録はECGまたはEKGと呼ばれている。6つの特徴P、Q、R、S、T、U(図1)は、Rの電位を最高のピークとするような2つのサイクルからなるシーケンスを描いている。したがって、その他の5つの特徴と次シーケンスのRピークを区別することは容易である。このR-R間の距離はミリ秒単位で測定されており、心拍数(HR)の逆数を表している。このHRは通常は一定でないが、その平均レベル付近で絶えず揺れ動いている。これらサイクルの短期的な変動は、主に心臓の自律的変調に起因している。

10

#### 【0006】

HRおよびそのばらつきの計算を使用すると、詳細には、心臓の機能に対する自律神経系の影響を評価することなど、心臓の機能に対する自律的活動を推定することができる。自律神経系(ANS)は、内臓(心臓血管系を含む)、各腺、および末梢の不随意筋を通る遠心神経のすべてを含んでいる。ANSは一般に、アドレナリン活量により制御される交感神経系と、コリン性制御を受ける副交感神経系という、バランスを取り相互に影響しあう主要な2つの系の組合せとして説明されている。心臓の活動を制御している主要神経のうちの1つは、速効型で副交感神経性の迷走神経である。

20

#### 【0007】

今日では、HRV測定値もANSの状態の判定のための有用なツールであることが一般に認められている。迷走神経の活性が変化することにより、HRの瞬時値は瞬間的に大きな変化を受け、一方、交感神経の活性の変化は、より段階的で緩やかな変化に関係する。

#### 【0008】

HRおよびその律動性(HRV)の測定は、心臓学分野において1つの診断ツールとしてよく使用されている。心拍数が安定していることは、心臓が外部からの影響に反応しないことの1つの証であり、こうした反応は主にANSにより制御されている。こうした状況となることは、その個人にとって危険であり、また病的徴候にあると見なされる。研究によって、HRV(心臓の離散的な拍動間ばらつき)を定量化することは、広範な疾病、挙動不全、死亡率、さらには老化に関連するリスクに関する他のリスク係数と独立なインジケータとして、予後判定の重要な役割を演じることが指摘されている。

30

#### 【0009】

HRVが偏平で低いことは、心筋梗塞発症後の心臓イベントに対する強力な予測因子であることが分かっている。したがって、健全なHRプロフィールとリスクをもつ患者のプロフィールの間の識別をつけるために、HRVの測定を確立すると共に、さまざまな病理学症例のHRVを定量的に分類することが重要である。

#### 【0010】

HRVを検出するための市販の医療機器はホルター式24時間記録/解析測定器である。ホルター測定器モニターは、患者に取り付けた電極からの心臓パターンを、24時間にわたり絶えず記録する。このホルター式記録技法ではECGをアナログ磁気テープ上に記録しており、またホルター・スキャナによりこのテープが60または120回解析され最終レポートが作成される。ホルター・スキャナのレポートには、心臓活動の統計的計算値、および洞停止や拍動のプロップなど心臓の異常イベントの詳細レポートが含まれることがある。このテクノロジーの制約因子の1つは、測定時間が24時間と長く、検査期間全体をまとめたグラフのプリントアウトや全体の測定の数学的な評価がないことである。

40

#### 【0011】

米国特許第5,682,901号(Kamen)には、短い継続時間で患者の自律的活動を測定するための方法および装置が開示されている。この方法では、回帰プロットの視覚的記

50

述を利用し、パターンの違いに基づいてさまざまな病理学的状態間の区別をしている。しかし、この方法では、回帰プロットの格好により輪郭全体にわたって変動しているデータ点の密度を調べることができないという欠点があり、プロットの全体的な形に関する情報しか提供されない。Kamenの方法および装置は、心不全の程度を定量化するために相関次元の計算を実行することを含んでいるが、この計算には部分的に視覚的な主観調査に基づくような次元が必要となる。こうした視覚的調査は信頼性がないことが分かっている。

【0012】

(発明の概要と目的)

したがって、本発明の概略の目的は、60分以下の比較的短い時間にわたってHRVを測定するための正確な方法およびシステムを提供することである。

10

【0013】

本発明の別の目的は、より厳密でありかつ評価がより簡単である結果が得られるような、HRVを測定するための方法およびシステムを提供することである。

【0014】

本発明のさらに別の目的は、心不全や心臓機能障害の程度を定量化することにより心不全や障害のある心臓機能の病歴をもつ患者の状態に関する予後判定を可能とするような方法およびシステムを提供することである。

【0015】

本発明のさらに別の目的は、心不全や障害された心臓機能の病歴をもつ患者を、心不全による死亡のリスクに従って順に(1)健康な個人のリスクに匹敵するような突然死のリスクが最小の患者、(2)突然死のリスクが増加している(increased)患者、および(3)突然死のリスクが高い患者、という3つのグループに分類することを可能にするような方法およびシステムを提供することである。

20

【0016】

したがって、本発明によれば、患者の心拍数のばらつき(HRV)を測定するためのシステムであって、心拍動から心拍動までの間隔を所定の時間期間にわたって取得し記録するための記録手段と、前記間隔をデジタル化し、回帰プロットを形成し、かつ1つの測定した間隔を表しているプロット上の各点に単位質量を割り当てること、並びに、次式

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

$Q_{xx}$  は主座標のX軸に対する四重極モーメント、

$Q_{yy}$  は主座標のY軸に対する四重極モーメント、

$Q_{det}$  は  $Q_{xx}$  と  $Q_{yy}$  の積

により表現される行列式を計算することを行うための処理手段とを備えるシステムが提供される。

30

【0017】

本発明はさらに、患者の心拍数のばらつき(HRV)を測定するための方法であって、心拍動から心拍動までの間隔に関するデータを収集するステップと、所定の時間期間中に前記間隔を決定するステップと、前記決定した間隔から回帰プロットを作成するステップと、次式

40

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

$Q_{xx}$  は主座標のX軸に対する四重極モーメント、

$Q_{yy}$  は主座標のY軸に対する四重極モーメント、

$Q_{det}$  は  $Q_{xx}$  と  $Q_{yy}$  の積

により表現される行列式を計算するステップとを含む方法を提供する。

【0018】

ここで、本発明をより十分に理解できるように、添付の図面を参照しながらある好ましい実施形態に関連して本発明について記載することにする。

【0019】

ここで具体的に図面を詳細に参照するにあたり、図示した各事項は、一例であると共に、

50

本発明のこの好ましい実施形態に関する例示的検討のみを目的としたものであること、並びに本発明の原理および概念上の態様の説明が最も有用かつ容易に理解できると考えられるものとして提供する理由から提示されていること、を強調しておく。この点において、本発明の構造上の詳細を本発明の基本的理解に必要とする以上に、より詳細を示そうとは試みてはならず、当業者には、本図面に関して取り上げた説明により本発明の幾つかの形態を実際に具現化する方法は明らかとなる。

#### 【0020】

(例示的な実施形態の詳細な説明)

ここで、図2を参照しながら、本発明に従ってHRVを測定するシステムを説明することにする。

10

#### 【0021】

患者は寝台上に安静位に寝かされており、また患者に取り付けた電極は配線によるワイヤレス・テクノロジーによるかのいずれかによりレコーダ2に接続されている。R-R間の距離を1msecの感度および精度で測定し記録することができるような、たとえば、従来式ECG装置、ホルター式24時間レコーダ、または特殊設計の測定器など任意の測定器の利用が可能である。この記録は15分間~24時間までのある所定の時間期間にわたって実施される。

#### 【0022】

次いで、記録したR-R間隔は、PQRS検出器4によりECGから取得するか、または特定の専用レコーダから取得することができ、さらにこの記録したR-R間隔は、Rピークを検出し、隣接するピーク間のR-R間隔をmsec単位で計算し、並びに取得したデータを処理するソフトウェア・プログラムを装備したパーソナル・コンピュータとしてもよい処理システム6に転送される。任意選択では、検出器4はさらに、別の供給元からR-R間隔を入力するための端末14と、将来使用するための患者データ・バンク・ファイル16とを含んでもよい。このプロットおよび計算値は、患者に関する臨床データや個人データと共に、画面8上に提示されており、またプリンタ10はプリントアウトを提供することができる。

20

#### 【0023】

このR-R間隔データは、このHRVの例示のようにして、2次元または3次元回帰またはポアンカレ

30

### (Poincaré)

・プロット12(図3)の形にプロットする。以下で記載するような四重極モーメント法(QMM)と呼ぶ特定の数学的処理を用いることにより、HRVに関する定量的尺度にあたるいくつかの指標または値 $Q_{det}$ を計算する。

#### 【0024】

ここで、図4を参照しながら、本発明による方法を説明することとする。

#### 【0025】

患者のECGを、参照番号18において、収集し、レコーダ2により記録し、さらにデジタル化する。デジタル化したECGから、R-R間隔を測定し2次元アレイ(たとえば、第1の縦列を整数1、2、3...で表される間隔の番号とし、第2の縦列を各R-R間隔に対して典型的には500~1500msecであるようなmsec単位で表現したR-R間隔とした縦列状とするなど)の形で配列させる。典型的には長さ $2^m$ (ここで、 $m$ は正の整数)をもつような実行中ウィンドウ内のR-R時系列の局所平均値を計算することにより、デトレンド(detrending)が達成される。この平均値を、実行中ウィンドウの中心位置においてR-R系列から引き算し、これにより局所的にデトレンドさせたR-R間隔時系列が得られる。

40

#### 【0026】

第1のR-R間隔は第2のR-R間隔と協同させて、そのX座標を第1のR-R間隔としかつそのY座標を第2の間隔とした2次元座標系20上の1つの点としてマークを付ける

50

。これ以降、この第2の間隔を次のX座標とし、続く間隔を次のY座標としてマークを付ける。この手順は、次の点においてY座標が永久にX座標に切り替わるようになるまで繰り返す。この手順は、そのファイル内の第1番目から開始されると共に、明らかに最終番で終了となる。この手順を「デトレンド (detrending)」といい、全体の平均値に対して心拍数のばらつきの各偏差が測定されることを意味しており、心臓リズムの内部変数に起因しないが外的条件の強制は受けるような、短期的な局所的ゆらぎについては勘案していない。長い時間期間(たとえば、24時間)にわたる測定や、測定する患者が非管理状態にあるような各測定においては、デトレンドが特に重要となる。デトレンドの重要性は、これに依存する予後判定と診断の両方に関する正確さにある。

【0027】

10

図4の散布した点を展開型回帰プロット22とすることにより点の密度が示される。回帰プロット12(図3)の各データ点には1つの単位質量を割り当てている。次いで、2次元のボディを次の重力多重極展開の各項の形で解析する。

$$\phi = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' \approx \frac{M}{r} + \frac{\vec{R}_{cm} \cdot \vec{r}}{r^3} + \frac{1}{2} \sum Q_{ij} \frac{x_i x_j}{r^5} + \dots \quad (1)$$

( $r'$ )は点( $r'$ )における質量密度(ここでは、1に等しい)であり、

$\vec{r}$

は観測点の位置ベクトルであり、

20

$\vec{r}'$

は $r'$ にある質量の位置ベクトルであり、

$d^3r'$

は $r'$ のまわりの無限小面積であり、

Mは質量の個数であり、

$$\vec{R}_{cm} = \int \vec{r}' d^3r' = 0$$

30

は双極子モーメントであり、

$Q_{ij}$ は正規化した四重極モーメントであり、

$$Q_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{\text{masses}} (3x_i x_j - r'^2 \delta_{ij}) \quad (2)$$

$x_i$ はベクトル $r_i$ のXまたはY座標であり、かつ、

$x_i x_j$ はこれら2つの座標の積である。

主軸に関しては、

40

$$Q_{ij} = \begin{pmatrix} Q_{xx} & 0 \\ 0 & Q_{yy} \end{pmatrix} =$$

$$Q_{det} \equiv Q_{xx} \cdot Q_{yy}$$

による幾何学的表記。

【0028】

式(1)の第1項は単極子であって、HRVの解析にとって無関係なデータ点の個数を表

50

している。第2項は重力双極子モーメントであって、座標系の原点を質量中心に選択することにより消去できる。したがって、意味のある最初の項は、四重極モーメントである式(1)の第3項となる。このモーメントは $2 \times 2$ 行列として表現されており、データ点の個数で割り算することによりデータ点の個数とは無関係としている。対角化により、この行列の対角外の(off-diagonal)要素がゼロに等しくなるように設定している。この手順により、実際には、新たな座標軸、主軸が規定される。消去されない2つの項を、 $Q_{xx}$ と $Q_{yy}$ という記号で示す。この式は式(2)で与えられる。

【0029】

最後に、参照番号24において、行列 $Q_{det} = Q_{xx} \cdot Q_{yy}$ の行列式を計算する。この行列式は、そのECGが測定してある患者の心臓の状態をさらに調べる際に用いることができるパラメータの1つである。

10

【0030】

さまざまなデトレンド・スケールに関して回帰プロットの形状が異なる場合と同様に、ある種のケースでは、多重極展開を継続させることが必要である。

【0031】

より高次元の回帰プロットからはより多くの比較パラメータが抽出される。すなわち、次元が $n$ の場合、その回帰プロットは $n$ 次元ベクトル $R - R_i, R - R_{i+1}, R - R_{i+2}, \dots, R - R_{i+n}$ から作成される。この場合、多重極展開は $n$ 次元のラプラス方程式を解くことにより実行される。

【0032】

20

実際には、診断および予後判定の評価は参照番号26において、計測結果に基づいて実行される。たとえば、図5A~5Cから分かるように、健康な個人に匹敵するような突然死のリスクが、最小の患者では図5Aに示すような回帰プロットを示すことになり、リスクが上昇した患者では図5Bに示すような回帰プロットを示すことになり、またリスクが高い患者では図5Cに示すような回帰プロットを示すことになる。

【0033】

当業者であれば、本発明が上に例示した実施形態の詳細に限定されないこと、並びに本発明はその精神や基本的特質を逸脱することなく別の具体的な形態で具現化することができることを理解するであろう。したがって、提示した実施形態は、すべての点において、例示的であると考えべきであって限定的と考えるべきではなく、本発明の趣旨は上述した説明ではなく添付の特許請求の範囲により指示されており、したがって、本特許請求の範囲と等価な意味および範囲にあるようなすべての変更は、本発明の域内に包含させるように意図している。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】 従来の心電計の測定図である。

【図2】 HRVを測定するための本発明によるシステムのブロック図である。

【図3】 回帰プロットまたはポアンカレ・プロットの図である。

【図4】 HRVを測定するための本発明の方法のブロック図である。

【図5A~5C】 心不全に起因するさまざまな程度のリスクを有する患者を示した回帰プロットである。

40

【図1】

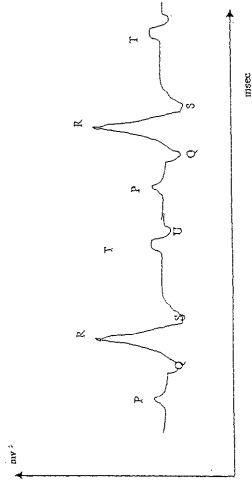
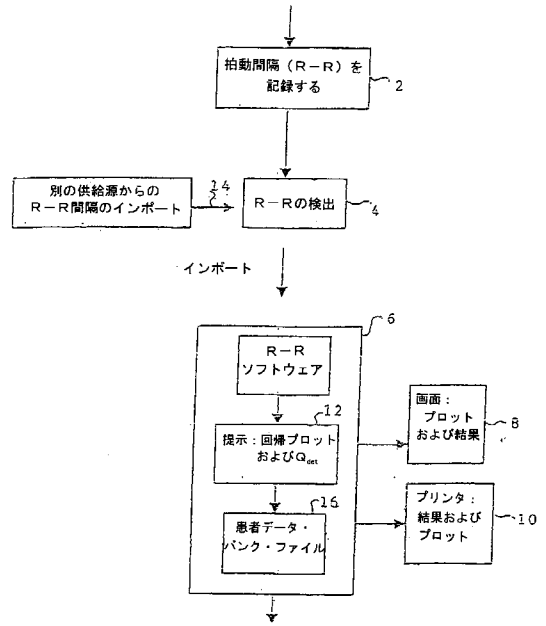


FIG. 1

【図2】



【図3】

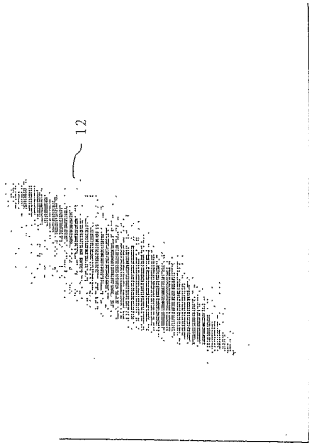
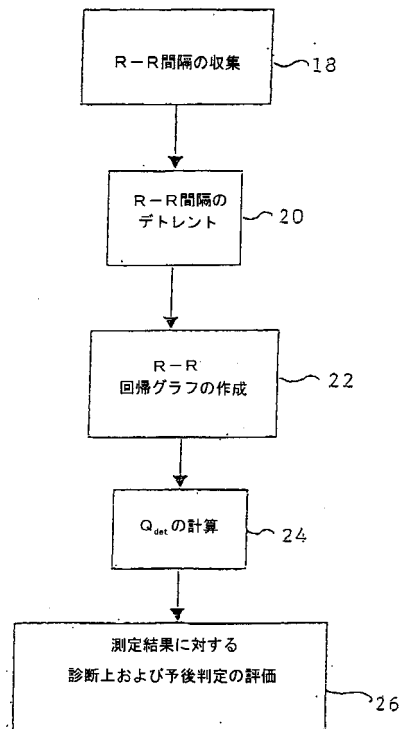


FIG. 3

【図4】



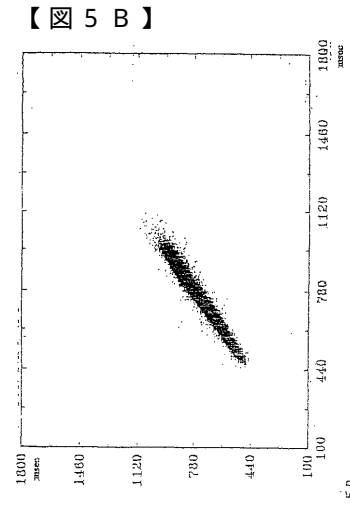
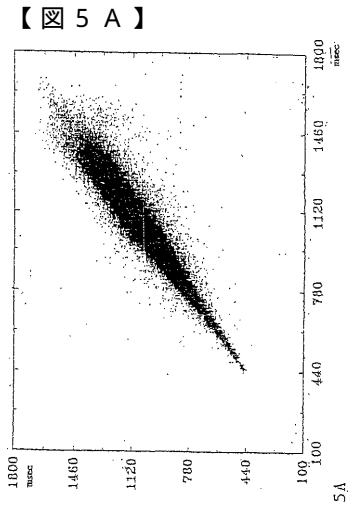


FIG. 5B

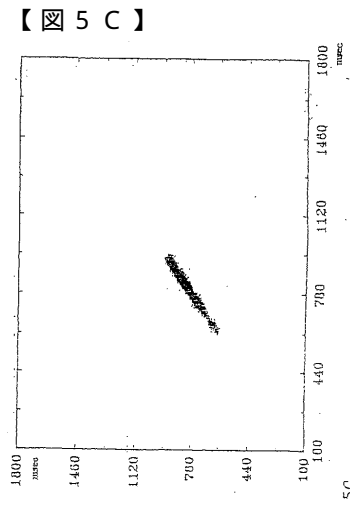


FIG. 5C

---

フロントページの続き

- (72)発明者 レヴィタン、ヤコブ  
イスラエル国 ハーツリヤ ピトゥアク、パトシェバ ストリート 13
- (72)発明者 リューコウィッツ、メーエル  
イスラエル国 エロン モレー、ミシヨル ハツオリ ストリート 1

審査官 遠藤 孝徳

- (56)参考文献 特開平8 - 98818 (JP, A)  
国際公開第98 / 25668 (WO, A1)  
国際公開第97 / 41773 (WO, A1)  
国際公開第97 / 26823 (WO, A1)  
国際公開第99 / 64108 (WO, A1)  
米国特許第5682901 (US, A)  
米国特許第5769793 (US, A)  
米国特許第5560368 (US, A)  
米国特許第5201321 (US, A)  
独国特許出願公開第4320519 (DE, A1)  
Katerina Hnatkova, Anne Staunton, and Marek Malik, "Numeric Precessing of Lorentz Plots of R-R Intervals From Long-term ECGs", Journal of Electrocardiology, 1995年, 第28巻、Supplement, p. 74 - 80  
F Marciano, ML Migaux, D Acanfora, G Furgi, F Rengo, "Quantification of Poincare Maps for the Evaluation of Heart Rate Variability", Computers in Cardiology, 米国, IEEE, 1994年, p. 577 - 580

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00 - 5/0496  
A61B 10/00 - 10/06  
A61N 1/00 - 1/44  
G06F 17/00 - 19/00

专利名称(译)	用于测量心率分布的方法和系统		
公开(公告)号	<a href="#">JP4668505B2</a>	公开(公告)日	2011-04-13
申请号	JP2001552772	申请日	2001-01-18
申请(专利权)人(译)	列夫 - 心脏病有限公司厄尔尼诺诊断		
当前申请(专利权)人(译)	列夫 - 心脏病有限公司厄尔尼诺诊断		
[标]发明人	レヴィタンヤコブ リュウコウィッツマイル		
发明人	レヴィタン、ヤコブ リュウコウィッツ、マイル		
IPC分类号	A61B5/0452 A61B5/00 A61B5/0402 A61B5/0245 G06F17/00		
CPC分类号	A61B5/0245		
FI分类号	A61B5/04.312.U A61B5/00.G A61B5/04.310.M		
代理人(译)	邦明清水		
优先权	134123 2000-01-19 IL		
其他公开文献	JP2004523250A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

一种用于测量患者心率变异性 (HRV) 的系统, 包括: 记录装置, 用于在预定时间段内获取并记录从心跳到心跳的间隔; 数字化所述间隔; 为绘图上的每个点指定单位质量, 形成绘图并表示一个测量间隔, 和  $Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$   $Q_{xx}$  是相对于主坐标的X轴的四极矩,  $Q_{yy}$  是相对于主坐标Y轴的四极矩,  $Q_{det}$  是  $Q_{xx}$  和  $Q_{yy}$  的乘积 以及用于计算由表示的矩阵的处理装置

