

(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2014-533602

(P2014-533602A)

(43) 公表日 平成26年12月15日(2014.12.15)

(51) Int.Cl.
A61B 8/06 (2006.01)F1
A61B 8/06テーマコード (参考)
4C601

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2014-544010 (P2014-544010)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月26日 (2012.11.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月27日 (2014.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2012/056726
 (87) 国際公開番号 WO2013/080115
 (87) 国際公開日 平成25年6月6日 (2013.6.6)
 (31) 優先権主張番号 4125/CHE/2011
 (32) 優先日 平成23年11月30日 (2011.11.30)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 オランダ国 5656 アーエー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (72) 発明者 ヴァジネパッリ, パラヴィ
 オランダ国, 5656 アーエー アイン
 ドーフェン, ハイ・テク・キャンパス・ビ
 ルディング 44

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハイリスク妊娠を特定するためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

子宮動脈から反映された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下面積比 (AR) を計算するステップと、を有する、ハイリスク妊娠を特定するための方法、システムおよびソフトウェア。この面積比は、子宮動脈内の血液量に関するものである。

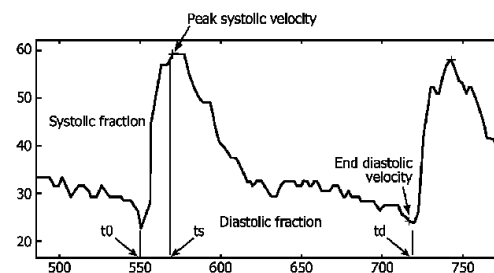


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ハイリスク妊娠を特定するための方法であって：

- a) 子宮動脈から反映される超音波ドップラー信号を取得するステップと；
 - b) 前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；
 - c) 前記最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下の面積比 (AR) を計算するステップと、
- を有する、前記方法。

【請求項 2】

10

ステップ c) は、前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つのピーク値 (S) および1つのバレー値 (D) を決定するステップを有し、該ピーク値 (S) は、心拍周期のピーク収縮期に対応し、該バレー値 (D) は、ハート周期の拡張終期に対応する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

該面積比 (AR) をユーザに提示するステップ
をさらに有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

該面積比 (AR) が、所定の閾値より大きいときに、前記取得する超音波ドップラー信号を正常でないと分類するステップ
をさらに有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記所定の閾値が 0.60 である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ハイリスク妊娠を特定するための方法であって、：

- i) 子宮動脈からの超音波ドップラーを取得するステップと；
 - ii) 前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；
 - iii) 前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つのピーク値 (S) および1つのバレー値 (D) を決定するステップであって、該ピーク値 (S) は、心拍周期のピーク収縮期に対応し、該バレー値 (D) は、ハート周期の拡張終期に対応するものである、前記決定するステップと；
 - iv) 抵抗指数 (RI)、拍動指数 (PI) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) のうちの少なくとも1つを求めるステップと；
 - v) 該少なくとも1つの求められた抵抗指数 (RI)、拍動指数 (PI) または収縮期ピーク血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) に基づいて、前記取得する超音波ドップラー信号を正常であるまたは正常でないと分類するステップと
- を有し、

30

当該方法は：

- vi) 前記最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下の面積比 (AR) を計算するステップと；
 - vii) 該面積比 (AR) が所定の閾値より大きいときに、前記取得する超音波ドップラー信号を正常でないと分類するステップと
- をさらに有することを特徴とする、方法。

40

【請求項 7】

ステップ vi) およびステップ vii) は、前記取得された超音波ドップラー信号がステップ v) で正常であると分類されるときに限って実行される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ハイリスク妊娠を特定するためのシステムであって、該システムが、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法によるステップを実行するための手段を備える、前記システム

50

。

【請求項 9】

プロセッサ上にロードされると、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法によるステップを実行する、ソフトウェア製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ハイリスク妊娠を特定するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

妊娠のリスクを評価しハイリスク妊娠をモニタすることは、母親が健康な赤ん坊を産めるように支援するための、妊娠ケアにおける日常業務である。現在のところ、胎児の健康を評価し、妊娠のリスクを分類する一方法は、超音波ドップラーを使用して母親および胎児の様々な血管の母子血流を測定することである。妊娠のリスクおよび合併症は異常な血管の流れによって反映される。例えば、正常でない子宮動脈流は、妊娠高血圧腎症、母性高血圧、子宮内発育不全 (IUGR: intra-uterine growth restriction) といったハイリスク妊娠状態を反映している可能性があり、出生前死亡の徴候である可能性もある。

【0003】

現在のところ、胎児および母親の特定の血流の超音波ドップラー波形分析が、ハイリスク妊娠を検出し、モニタするのに使用されている。子宮動脈内の血流のドップラー波形分析は、産科医および音波検査技師 (sonologist) によって、妊娠高血圧症障害 (妊娠誘発高血圧症 (PIH: Pregnancy induced hypertension) および妊娠高血圧腎症) や、胎児の子宮内発育不全 (IUGR) のようなハイリスク状態をモニタし、検出する際に、子宮胎盤循環を評価するために使用される。

【0004】

抵抗指数 (Resistive Index: RI)、拍動指数 (Pulsatility Index: PI) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S/D 比 (Peak Systolic Velocity / End Diastolic Velocity ratio)) は、子宮動脈内の血流を定量化するのに広く使用されているパラメータである。RI、PI、および S/D 比は、ピークまたは平均の収縮期および拡張期の血流から算出される比である (例えば、「Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis」, CMAJ, March 11, 2008 参照)。

【0005】

これらのパラメータは、角度非依存 (すなわち、超音波と血管との間の入射角に依存しない) 測定から求めることができるため、好ましいパラメータである。しかし、これらのパラメータは、血管内の血量のいかなる直接推定も提供しない。

【0006】

前述のパラメータは、現在の臨床診療に関する限り最も標準的な診断法とみなされるが、早期の前述のハイリスク妊娠の検出および予測においては依然として低感度に悩まされている。さらに、これらのパラメータの感度は、ハイリスク妊娠診断におけるその高い特異性にもかかわらず、様々な研究において可変性が高いことが分かっている。

【0007】

この点に関して、感度は、(真陽性の数) / (真陽性と偽陰性の数の合計) の比として定義される。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】「Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis」, CMAJ, March 11, 2008

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

10

したがって、本発明の目的は、ハイリスク妊娠の検出において改善された感度を有するシステムおよび方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の方法に従い、前記方法は、子宮動脈からの超音波ドップラー信号を取得するステップと；前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；前記最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下の面積比（AR: area ratio）を計算するステップと、を有する。

【0011】

20

本発明によれば、前記取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを表す曲線下面積の前記収縮期部分および前記拡張期部分の面積比（AR）を求めることが提案される。このパラメータは、子宮動脈内の血液量の間接的指標である。

【0012】

本発明の発明者らが認めるところでは、子宮動脈内の血液量（または何らかの間接的パラメータによる血液量の適切な指標）の測定は、妊娠中に発生する前記血管の生理学的変化を適切に評価するのに最も重要である。前記子宮らせん動脈への栄養膜による不完全浸透が、妊娠高血圧腎症およびIUGRにおいて一貫して見出されている。よって、前記らせん動脈は生理的に変更されないままであり、前記子宮動脈血流へのインピーダンスが増加する結果になる。これは、胎盤への血液供給を損ない、胎盤不全をもたらすことになり、母親または胎児またはその両方を、不良な妊娠転帰のより高いリスクにさらすことになる。正常な妊娠では、下流インピーダンスが漸進的に減少し、前記子宮動脈内の血液量が漸進的に増加する。他方、前記ハイリスク妊娠では、下流インピーダンスが増加し、前記子宮動脈内の血液量が減少する。したがって、前記子宮動脈内の、前記血流速度のドップラー波形分析に次ぐ、またはこれに代わる、前記血液量のドップラー波形分析が、ハイリスク妊娠状態の検出改善をもたらすことになる。

30

【0013】

提案する、スペクトログラムの最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分の下の面積比（AR）によって前記子宮動脈内の血液量にアクセスすることは、このパラメータが、該スペクトログラムを取得するための公知の技法を使用して求めることができ、これらのパラメータは、抵抗指数（RI）および拍動指数（PI）と同様に、角度非依存（すなわち、超音波と血管との間の入射角に依存しない）測定から求めることができるという利点を有する。

40

【0014】

子宮動脈内の血液量の直接測定を得ることは、侵襲的手技を伴うはずであることに留意する。

【0015】

本発明による方法の好ましい実施形態では、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義するステップは、最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つの

50

ピーク値 (S) および 1 つのパレー値 (D) を決定するサブステップを有し、該ピーク値 (S) は心拍周期のピーク収縮期に対応し、該パレー値 (D) は心拍周期の拡張終期に対応する。

【 0 0 1 6 】

最大周波数エンベロープ内で決定されたピーク値およびパレー値から、収縮期部分および拡張期部分を容易に特定することができる。

【 0 0 1 7 】

前記収縮期部分および前記拡張期部分の下で求められた面積比 (A R) は、例えばユーザーインターフェース上で、例えば医師といったユーザに提示されてよい。この提示された値から、ユーザは次いで、妊娠のリスクを分類する。

10

【 0 0 1 8 】

本発明による方法の別の好ましい実施形態では、前記方法は、該面積比 (A R) が所定の閾値より大きいときに、取得する超音波ドップラー信号を正常でないと分類するステップをさらに有する。この実施形態は、最小限のユーザ対話が必要である、妊娠を日常的にモニタするための装置 (2 0 1 0 年 1 2 月 2 2 日付米国特許出願第 6 1 / 4 2 5 8 6 号に記載されているものなど) で適用されるときに特に有利となりうる。

【 0 0 1 9 】

前記所定の閾値は治験によって決定されてよい。 0 . 6 0 の閾値を提案する。この値は本発明者らによる研究で決定されたものである。

【 0 0 2 0 】

20

本発明の別の方法に従い、前記方法は、

i) 子宮動脈からの超音波ドップラー信号を取得するステップと；

i i) 前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；

i i i) 前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、 1 つのピーク値 (S) および 1 つのパレー値 (D) を決定するステップであって、該ピーク値 (S) は心拍周期のピーク収縮期に対応し、該パレー値 (D) はハート (hart) 周期の拡張終期に対応するステップと；

i v) 抵抗指数 (R I) 、拍動指数 (P I) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) のうちの少なくとも 1 つを求めるステップと、

30

v) 該少なくとも 1 つの求められた抵抗指数 (R I) 、拍動指数 (P I) または収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) に基づいて、取得する超音波ドップラー信号を、正常であるまたは正常でないと分類するステップと；

前記取得する超音波ドップラー信号が正常であると分類されたときに、

v i) 前記最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下の面積比 (A R) を計算するステップと；

v i i) 該面積比 (A R) が所定の閾値より大きいときに、取得する超音波ドップラー信号を正常でないと分類するステップと、
を有する。

【 0 0 2 1 】

40

ステップ i) は、超音波ドップラー信号を取得するための通常の超音波機を使用した標準的手順である。かかる通常の超音波機は、超音波ドップラー画像を生成するための撮像装置であってもよく、又はそれ自体で超音波画像を生成することのできない超音波妊娠モニタリング装置であってもよい。

【 0 0 2 2 】

ステップ i i) およびステップ i i i) は、例えば、正常でない妊娠を特定するための産科学専用の超音波ドップラー速度測定の決定支援パッケージの一部などである、周知のステップである。ステップ i v) では、 (ステップ v で) 正常な妊娠対正常でない妊娠を分類するために、現在の臨床診療で使用される血流速度関連のパラメータのうちの 1 つ又は複数が求められる。前述の 2 0 1 0 年 1 2 月 2 2 日付米国特許出願第 6 1 / 4 2 5 8 6

50

6号には、パラメータPIとパラメータRIの両方を利用して血流の正常度を評価するための装置が記載されていることに留意する。

【0023】

これら速度関連のパラメータから、妊娠が正常そうである場合には、感度を改善するために、及びRIやPIのような現在の臨床パラメータの感度がより低いためにステップv)で見落とされるリスクにさらされているそれらの妊娠を特定するために、さらなる分析ステップが実行される。血液量関連のパラメータAR(収縮期部分および拡張期部分の下の面積比)が求められ(ステップvi))、その求められた値が所定の閾値と比較される(ステップvii))。前記所定の閾値は、治験によって、または臨床経験から決定されてよい。0.60の閾値を提案する。この値は本発明者らによる研究で決定されたものである。

10

【0024】

代替的に、血液量関連のパラメータARが求められるステップvi)およびステップvii)は、常に行われてもよいことに留意する。このようにして、血液量関連のパラメータARは、妊娠のリスクにアクセスするために、血流速度関連のパラメータに次いで常に利用できる。

【0025】

本発明のシステムに従い、前記システムは、前述の方法を実行する手段を有する。

【0026】

本発明によるかかるシステムは、例えば、超音波画像を生成することのできる診断用超音波装置、妊娠モニタリング装置、又は自動化臨床判断支援システムといった、より大きなシステムの一部であってもよい。

20

【0027】

本発明による前記システムは、例えば、適切なソフトウェアがロードされた汎用プロセッサによって、または、前記方法の機能を実装する、1つもしくは複数の集積回路といった専用ハードウェアによって実装されてもよい。

【0028】

本発明のソフトウェア製品に従い、前記ソフトウェアは、プロセッサ上にロードされると、特許請求の範囲に記載される前記方法により各ステップを実行し、それによって、前記方法の機能を実装する。

30

【図面の簡単な説明】

【0029】

本発明の上記その他の目的および特徴は、以下の詳細な説明を添付の図面と併せて考察すればより明らかになるであろう。

【図1A】図1Aは、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

【図1B】図1Bは、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

【図2】図2は、収縮期画分と拡張期画分とに分割されたスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

40

【図3】図3は、本発明による方法の実施形態によるステップを示す流れ図である。

【図4】図4は、本発明による方法の実施形態によるステップを示す流れ図である。図面全体を通して類似の部分を表すのに同じ参照番号を使用する。

【発明を実施するための形態】

【0030】

図1Aおよび図1Bに、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示す。図1Aには、心拍周期のピーク収縮期の間の血流速度に対応するピーク値(S)、および心拍周期の拡張終期の間の血流速度に対応するバレー値(D)が示されている。図1Bには、2つの連続したバレー値間の時間距離Aが示されている。この距離Aは1心拍周期の持続時間に対応する。前記時間距離Aは、代替的に、2つ

50

の連続したピーク値間で求めることもできることに留意する。血流速度関連のパラメータは、ピーク値（ S ）、バレー値（ d ）、および時間距離 A から求めることができる。

【0031】

収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比（ S / D 比）は次式から計算することができる：

$$S / D \text{ 比} = S / D ;$$

拍動指数（ PI ）は次式から計算することができる：

$$PI = (S - D) / A ;$$

および抵抗指数（ RI ）は次式から計算することができる：

$$RI = (S - D) / S .$$

10

【0032】

図2に、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの同様の最大周波数エンベロープを示す。本発明による前記方法の実施形態では、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分の下の前記面積比（ AR ）は、このグラフのピーク値およびバレー値を使用して収縮期部分および拡張期部分を定義することによって求められる。

【0033】

グラフのバレー値（すなわち、最低速度）に対応する時刻 t_0 は、収縮期部分の始点とみなされ、一方で、ピーク値（すなわち、最高速度）に対応する時刻 t_s は、収縮期部分の終点とみなされる。この収縮期部分について、曲線下面積 $AUC_{systole}$ は、時刻 t_0 から時刻 t_s までの最大周波数エンベロープの下を面積を計算することによって求められる。前記グラフの次の最低点に対応する時刻 t_D は、拡張期部分の終点とみなされ、一方で、時刻 t_s は拡張期部分の始点とみなされる。拡張期部分について、曲線下面積 $AUC_{diastole}$ は、時刻 t_s から時刻 t_D までの最大周波数エンベロープの下を面積を計算することによって求められる。次に面積比（ AR ）が次式によって求められる：

20

$$\text{面積比} (AR) = AUC_{systole} / AUC_{diastole} .$$

【0034】

図3には、本発明による前記方法の実施形態によるステップの流れ図が示されている。

【0035】

ステップ $S1$ で、子宮動脈から生じる超音波ドップラー信号が取得される。

30

【0036】

診断用超音波装置において、これらの超音波ドップラー信号が、超音波プローブを手動で配置し、従来のやり方で子宮動脈を走査することによって取得される。この走査は、前述の2010年12月22日付米国特許出願第61/425866号に記載されている妊娠モニタリング装置によってなされるように、半自動的になされてよい。臨床判断支援システムにおいて、これらの超音波ドップラー信号が、例えば、コンピュータメモリ、ハード・ディスク・ドライブ、ネットワーク病院情報システムなどといった記憶装置から取得されてもよい。超音波ドップラー信号は、次いで、従来の診断用超音波装置によって事前に取得され、臨床判断支援システムによる回復のために記憶装置に記憶される。

40

【0037】

取得されたこれらの超音波ドップラー信号から、ステップ $S2$ で、従来の周知の技法を使用して、スペクトログラムおよび該スペクトログラムの最大周波数エンベロープが生成される。

【0038】

次に、ステップ $S3$ で、この最大周波数エンベロープにおける、少なくとも、1つのピーク値（ S ）および1つのバレー値（ D ）が決定される。ピーク値（ S ）は心拍周期の収縮期の間の最高血流速度に対応し、バレー値（ D ）はハート周期の拡張期の間の最低血流速度に対応する。

【0039】

ステップ $S4$ で、図1を参照して前述したように、抵抗指数（ RI ）および拍動指数（

50

P I) が求められる。収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比)、またはあらゆる他の血流速度関連のパラメータが、パラメータ R I およびパラメータ P I に追加されるか、またはそのいずれかと入れ替わってもよいことに留意する。

【 0 0 4 0 】

ステップ S 5 で、ステップ S 4 で求められたパラメータ値に基づいて、取得された超音波ドップラー信号およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない (D - A) と分類されるべきかどうか判定される。前記取得された超音波ドップラー信号がパラメータ R I およびパラメータ P I の前記値から分類されるやり方は、十分に確立された臨床診療である。

【 0 0 4 1 】

前記取得された超音波ドップラー信号が、ステップ S 5 で正常でないと分類されないとき、前記方法はステップ S 6 に続き、そこで、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分が決定され、該収縮期部分および該拡張期部分の下の前記面積比 (A R) が、図 2 を参照して前述したように計算される。

【 0 0 4 2 】

ステップ S 7 で、ステップ S 6 で計算された前記面積比に基づいて、取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない (D - A) と分類されるべきかそれとも正常である (D - N) と分類されるべきかが判定される。前記方法の実施形態によれば、前記取得する超音波ドップラー信号は、前記面積比 (A R) が所定の閾値より大きいときに、正常でないと分類される。

【 0 0 4 3 】

所定の閾値は治験によって決定されてよい。 0 . 6 0 の閾値を提案する。この値は、本発明者らによる研究で決定されたものである。この研究の結果を以下の表に示す。

【 0 0 4 4 】

【 表 1 】

閾値	精度	感度	特異度
0.4	57.1%	100%	13.3%
0.5	85.7%	100%	71.4%
0.6	92.9%	100%	85.7%
0.7	92.9%	85.7%	100%
0.8	85.7%	71.4%	100%
0.9	78.6%	57.1%	100%
1.0	57.1%	14.3%	100%

この点に関して、精度は、(真陽性の数 + 真陰性の数) / 合計試料数として定義され、感度は、(真陽性の数) / (真陽性と偽陰性の数の合計) の比として定義され、特異度は、(真陰性の数) / (真陰性と偽陽性の数の合計) の比として定義される。提案する 0 . 6 の閾値については、精度と感度の両方が最大値になる。(感度の低下という代償を払って) 精度と特異度の両方がそれらの最大値であることが求められるときには、 0 . 7 の閾値が代替的に選択されてよい。

【 0 0 4 5 】

図 3 を参照して前述した本発明による前記方法の実施形態では、前記方法ステップは、ステップ S 5 で、取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が正常でない (D - A) と分類されるべきであると判定されるときに終了する。取得された前

記超音波ドップラー信号が、ステップS5で正常でないと分類されるべきでないときに限り、前記方法は、引き続き、偽陰性の数を減らすことによってハイリスク妊娠を特定する方法の感度を改善するために、前記面積比(AR)を求める。図4には、代替の実施形態による各ステップの流れ図が示されている。この実施形態では、面積比(AR)は、ステップS4で求められたパラメータの次に、ステップS6で常に求められる。ステップS47では、今度は、ステップS6で計算された前記面積比(AR)と同様にステップS4で求められたパラメータに基づいて、前記取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない(D-A)と分類されるべきかそれとも正常である(D-N)と分類されるべきかが判定される。これは、前記分類が、子宮動脈内の血流速度と血液量の両方のドップラー波形分析から得られる情報に基づくものであるという利点を有する。

10

【図1A】

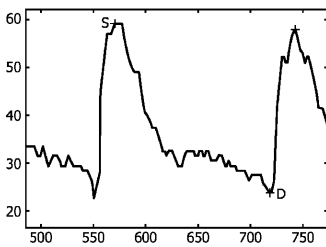
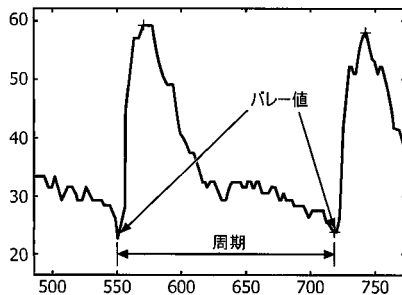
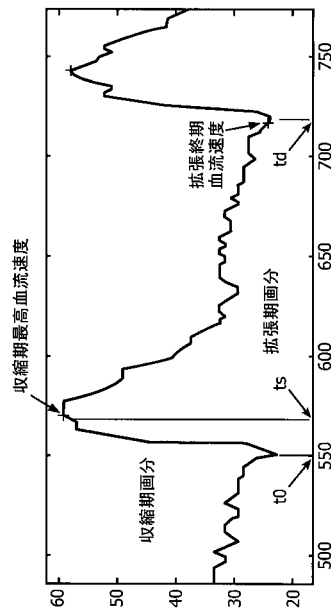


FIG. 1A

【図1B】



【図2】



【図 3】

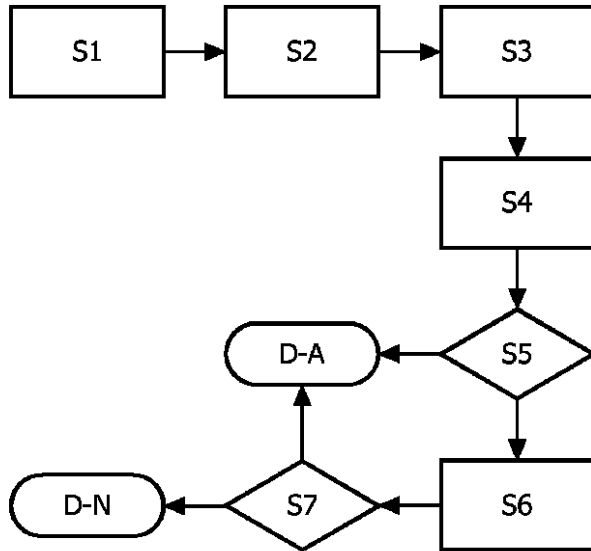


FIG. 3

【図 4】

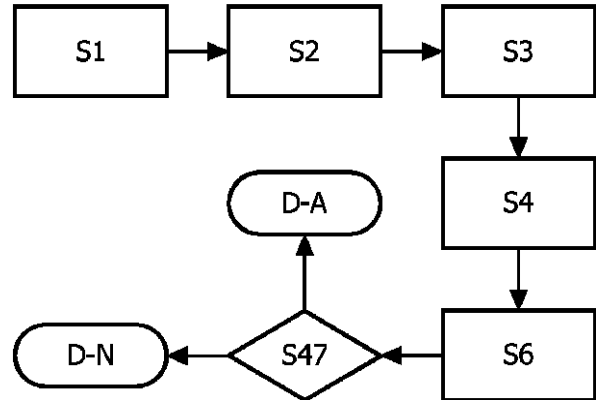


FIG. 4

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月2日(2014.6.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ハイリスク妊娠を特定するための、基礎として適する少なくとも1つのパラメータを求める方法であって：

- a) 子宮動脈から反映される超音波ドップラー信号を取得するステップと；
- b) 前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；
- c) (i) 前記最大周波数エンベロープにおいてバレー値から始まりピーク値で終わる収縮期部分および (ii) 前記最大周波数エンベロープにおいて前記ピーク値から始まり後続のバレー値で終わる前記最大周波数エンベロープの拡張期部分を定義し、該収縮期部分内の前記最大周波数エンベロープの下の面積 ($AUC_{Systole}$) を該拡張期部分内の前記最大周波数エンベロープの下で面積 ($AUC_{Diastole}$) で割ることによって面積比 (AR) を計算するステップと、

を有する、前記方法。

【請求項 2】

ステップ c) は、前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つのピーク値 (S) および 1つのバレー値 (D) を決定するステップを有し、該ピーク値 (S) は、心拍周期のピーク収縮期に対応し、該バレー値 (D) は、心拍周期の拡張終期に対応する、請求

項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

該面積比 (AR) をユーザに提示するステップ
をさらに有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ c) は、抵抗指数 (RI)、拍動指数 (PI) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) のうちの少なくとも 1 つを求めることをさらに有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

ハイリスク妊娠を特定するためのシステムであって、
子宮動脈から反映される超音波ドップラー信号を取得するための診断用超音波装置と；
並びに

前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成するステップと；
該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと； (i) 前記最大周波数エンベロープにおいてバレー値から始まりピーク値で終わる収縮期部分および (ii) 前記最大周波数エンベロープにおいて前記ピーク値から始まり後続のバレー値で終わる拡張期部分を定義するステップと；および

該収縮期部分内の前記最大周波数エンベロープの下の面積 (AUC_{systole}) を該拡張期部分内の前記最大周波数エンベロープの下の面積 (AUC_{diastole}) で割ることによって面積比 (AR) を計算するステップと

を実行するように構成されたプロセッサと
を備えるシステム。

【請求項 6】

前記プロセッサは、前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1 つのピーク値 (S) および 1 つのバレー値 (D) であって、前記ピーク値 (S) は心拍周期のピーク収縮期に対応し、前記バレー値 (D) は前記心拍周期の拡張終期に対応する、前記ピーク値 (S) および前記バレー値 (D) を決定するようにさらに構成されている、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

該面積比 (AR) をユーザに提示する手段をさらに有する、請求項 5 または 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記プロセッサは、該面積比 (AR) が所定の閾値より大きいときに、前記取得された超音波ドップラー信号を正常でないと分類するようにさらに構成されている、請求項 5 または 6 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記所定の閾値は 0.60 である、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記プロセッサは、抵抗指数 (RI)、拍動指数 (PI) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) のうちの少なくとも 1 つを求めるようにさらに構成されている、請求項 6 に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ハイリスク妊娠を特定するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

妊娠のリスクを評価しハイリスク妊娠をモニタすることは、母親が健康な赤ん坊を産めるように支援するための、妊娠ケアにおける日常業務である。現在のところ、胎児の健康を評価し、妊娠のリスクを分類する一方法は、超音波ドップラーを使用して母親および胎児の様々な血管の母子血流を測定することである。妊娠のリスクおよび合併症は異常な血管の流れによって反映される。例えば、正常でない子宮動脈流は、妊娠高血圧腎症、母性高血圧、子宮内発育不全 (IUGR: intra-uterine growth restriction) といったハイリスク妊娠状態を反映している可能性があり、出生前死亡の徴候である可能性もある。

【0003】

現在のところ、胎児および母親の特定の血流の超音波ドップラー波形分析が、ハイリスク妊娠を検出し、モニタするのに使用されている。子宮動脈内の血流のドップラー波形分析は、産科医および音波検査技師 (sonologist) によって、妊娠高血圧症障害 (妊娠誘発高血圧症 (PIH: Pregnancy induced hypertension) および妊娠高血圧腎症) や、胎児の子宮内発育不全 (IUGR) のようなハイリスク状態をモニタし、検出する際に、子宮胎盤循環を評価するために使用される。

【0004】

抵抗指数 (Resistive Index: RI)、拍動指数 (Pulsatility Index: PI) および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S/D比 (Peak Systolic Velocity / End Diastolic Velocity ratio)) は、子宮動脈内の血流を定量化するのに広く使用されているパラメータである。RI、PI、および S/D 比は、ピークまたは平均の収縮期および拡張期の血流から算出される比である (例えば、「Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis」, CMAJ, March 11, 2008 参照)。

【0005】

これらのパラメータは、角度非依存 (すなわち、超音波と血管との間の入射角に依存しない) 測定から求めることができるため、好ましいパラメータである。しかし、これらのパラメータは、血管内の血量のいかなる直接推定も提供しない。

【0006】

前述のパラメータは、現在の臨床診療に関する限り最も標準的な診断法とみなされるが、早期の前述のハイリスク妊娠の検出および予測においては依然として低感度に悩まされている。さらに、これらのパラメータの感度は、ハイリスク妊娠診断におけるその高い特異性にもかかわらず、様々な研究において可変性が高いことが分かっている。

【0007】

この点に関して、感度は、(真陽性の数) / (真陽性と偽陰性の数の合計) の比として定義される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第2005/004726号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】「Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a sy

systematic review and bivariable meta-analysis」, CMAJ, March 11, 2008

【非特許文献2】Kara, S. et al.: 「Fractal Analysis of Umbilical Artery Doppler Signals From Normal Pregnant Subject Using Hurst Exponent」, in Frontiers in the Convergence of Bioscience and Information Technologies, 2007, FBIT 2007, IEEE, pp. 582 - 586

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、本発明の目的は、ハイリスク妊娠の検出において改善された感度を有するシステムおよび方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の第1の側面によれば、請求項1に記載の方法が提示され、前記方法は、子宮動脈からの超音波ドップラー信号を取得するステップと；前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；(i) 最大周波数エンベロープにおいてバレー値から始まりピーク値で終わる収縮期部分および (ii) 最大周波数エンベロープにおいて前記ピーク値から始まり後続のバレー値で終わる最大周波数エンベロープの拡張期部分を定義し、前記収縮期部分内の最大周波数エンベロープの下面積 (AUC_{systole}) を、該拡張期部分内の最大周波数エンベロープの下面積 (AUC_{diasystole}) で割ることによって面積比 (AR: area ratio) を計算するステップとを有する。

【0012】

本発明の第2の側面によれば、請求項5に記載のシステムが提示される。

【0013】

本発明によれば、前記取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを表す曲線下面積の前記収縮期部分および前記拡張期部分の面積比 (AR) を求めることが提案される。このパラメータは、子宮動脈内の血液量の間接的指標である。

【0014】

本発明の発明者らが認めるところでは、子宮動脈内の血液量（または何らかの間接的パラメータによる血液量の適切な指標）の測定は、妊娠中に発生する前記血管の生理学的変化を適切に評価するのに最も重要である。前記子宮らせん動脈への栄養膜による不完全浸透が、妊娠高血圧腎症およびIUGRにおいて一貫して見出されている。よって、前記らせん動脈は生理的に変更されないままであり、前記子宮動脈血流へのインピーダンスが増加する結果になる。これは、胎盤への血液供給を損ない、胎盤不全をもたらす、母親または胎児またはその両方を、不良な妊娠転帰のより高いリスクにさらすことになる。正常な妊娠では、下流インピーダンスが漸進的に減少し、前記子宮動脈内の血液量が漸進的に増加する。他方、前記ハイリスク妊娠では、下流インピーダンスが増加し、前記子宮動脈内の血液量が減少する。したがって、前記子宮動脈内の、前記血流速度のドップラー波形分析に次ぐ、またはこれに代わる、前記血液量のドップラー波形分析が、ハイリスク妊娠状態の検出改善をもたらすことになる。

【0015】

提案する、スペクトログラムの最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分の下面積比 (AR) によって前記子宮動脈内の血液量にアクセスすることは、このパラメータが、該スペクトログラムを取得するための公知の技法を使用して求めることができ、これらのパラメータは、抵抗指数 (RI) および拍動指数 (PI) と同様に、角度非依存（すなわち、超音波と血管との間の入射角に依存しない）測定から求めることができる

という利点を有する。

【0016】

子宮動脈内の血液量の直接測定を得ることは、侵襲的手技を伴うはずであることに留意する。

【0017】

本発明による方法の好ましい実施形態では、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義するステップは、最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つのピーク値（S）および1つのバレー値（D）を決定するサブステップを有し、該ピーク値（S）は心拍周期のピーク収縮期に対応し、該バレー値（D）は心拍周期の拡張終期に対応する。

【0018】

最大周波数エンベロープ内で決定されたピーク値およびバレー値から、収縮期部分および拡張期部分を容易に特定することができる。

【0019】

前記収縮期部分および前記拡張期部分の下で求められた面積比（AR）は、例えばユーザーインターフェース上で、例えば医師といったユーザに提示されてよい。この提示された値から、ユーザは次いで、妊娠のリスクを分類する。

【0020】

取得された超音波ドップラー信号は、該面積比（AR）が所定の閾値より大きいときに、正常でないと分類されてよい。これは、最小限のユーザ対話が必要である、妊娠を日常的にモニタするための装置（2010年12月22日付米国特許出願第61/425866号に記載されているものなど）で適用されるときに特に有利となりうる。

【0021】

前記所定の閾値は治験によって決定されてよい。0.60の閾値を提案する。この値は本発明者らによる研究で決定されたものである。

【0022】

さらなる方法は、

i) 子宮動脈からの超音波ドップラー信号を取得するステップと；

ii) 前記取得された超音波ドップラー信号からスペクトログラムを生成し、該スペクトログラムの最大周波数エンベロープを求めるステップと；

iii) 前記最大周波数エンベロープ内の、少なくとも、1つのピーク値（S）および1つのバレー値（D）を決定するステップであって、該ピーク値（S）は心拍周期のピーク収縮期に対応し、該バレー値（D）はハート（hart）周期の拡張終期に対応するステップと；

iv) 抵抗指数（RI）、拍動指数（PI）および収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比（S / D比）のうちの少なくとも1つを求めるステップと、

v) 該少なくとも1つの求められた抵抗指数（RI）、拍動指数（PI）または収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比（S / D比）に基づいて、取得する超音波ドップラー信号を、正常であるまたは正常でないと分類するステップと；

前記取得する超音波ドップラー信号が正常であると分類されたときに、

vi) 前記最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分を定義し、該収縮期部分および該拡張期部分の下の面積比（AR）を計算するステップと；

vii) 該面積比（AR）が所定の閾値より大きいときに、取得する超音波ドップラー信号を正常でないと分類するステップと、
を有する。

【0023】

ステップi)は、超音波ドップラー信号を取得するための通常の超音波機を使用した標準的手順である。かかる通常の超音波機は、超音波ドップラー画像を生成するための撮像装置であってもよく、又はそれ自体で超音波画像を生成することのできない超音波妊娠モニタリング装置であってもよい。

【 0 0 2 4 】

ステップ i i) およびステップ i i i) は、例えば、正常でない妊娠を特定するための産科学専用の超音波ドップラー速度測定の決定支援パッケージの一部などである、周知のステップである。ステップ i v) では、(ステップ v で) 正常な妊娠対正常でない妊娠を分類するために、現在の臨床診療で利用される血流速度関連のパラメータのうちの 1 つ又は複数が求められる。前述の 2 0 1 0 年 1 2 月 2 2 日付米国特許出願第 6 1 / 4 2 5 8 6 6 号には、パラメータ P I とパラメータ R I の両方を利用して血流の正常度を評価するための装置が記載されていることに留意する。

【 0 0 2 5 】

これら速度関連のパラメータから、妊娠が正常そうである場合には、感度を改善するために、及び R I や P I のような現在の臨床パラメータの感度がより低いためにステップ v) で見落とされるリスクにさらされているそれらの妊娠を特定するために、さらなる分析ステップが実行される。血液量関連のパラメータ A R (収縮期部分および拡張期部分の下の面積比) が求められ (ステップ v i))、その求められた値が所定の閾値と比較される (ステップ v i i))。前記所定の閾値は、治験によって、または臨床経験から決定されてよい。0.60 の閾値を提案する。この値は本発明者らによる研究で決定されたものである。

【 0 0 2 6 】

代替的に、血液量関連のパラメータ A R が求められるステップ v i) およびステップ v i i) は、常に実行されてもよいことに留意する。このようにして、血液量関連のパラメータ A R は、妊娠のリスクにアクセスするために、血流速度関連のパラメータに次いで常に利用できる。

【 0 0 2 7 】

本発明の 前記 システムに従い、前記システムは、前述の方法を実行する手段を有する。

【 0 0 2 8 】

本発明によるかかるシステムは、例えば、超音波画像を生成することのできる診断用超音波装置、妊娠モニタリング装置、又は自動化臨床判断支援システムといった、より大きなシステムの一部であってもよい。

【 0 0 2 9 】

本発明による前記システムは、例えば、適切なソフトウェアがロードされた汎用プロセッサによって、または、前記方法の機能を実装する、1つもしくは複数の集積回路といった専用ハードウェアによって実装されてもよい。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 0 】

本発明の上記その他の目的および特徴は、以下の詳細な説明を添付の図面と併せて考察すればより明らかになるであろう。

【 図 1 A 】 図 1 A は、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

【 図 1 B 】 図 1 B は、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

【 図 2 】 図 2 は、収縮期画分と拡張期画分とに分割されたスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示すグラフである。

【 図 3 】 図 3 は、本発明による方法の実施形態によるステップを示す流れ図である。

【 図 4 】 図 4 は、本発明による方法の実施形態によるステップを示す流れ図である。 図面全体を通して類似の部分を表すのに同じ参照番号を使用する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

図 1 A および図 1 B に、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの最大周波数エンベロープを示す。図 1 A には、心拍周期のピーク収縮期の間の血流速度に対応するピーク値 (S)、および心拍周期の拡張終期の間の血流速度に対応するバレー値 (

D) が示されている。図 1 B には、2 つの連続したバレー値間の時間距離 A が示されている。この距離 A は 1 心拍周期の持続時間に対応する。前記時間距離 A は、代替的に、2 つの連続したピーク値間で求めることもできることに留意する。血流速度関連のパラメータは、ピーク値 (S)、バレー値 (d)、および時間距離 A から求めることができる。

【0032】

収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比) は次式から計算することができる：

$$S / D \text{ 比} = S / D ;$$

拍動指数 (PI) は次式から計算することができる：

$$PI = (S - D) / A ;$$

および抵抗指数 (RI) は次式から計算することができる：

$$RI = (S - D) / S。$$

【0033】

図 2 に、取得された超音波ドップラー信号からのスペクトログラムの同様の最大周波数エンベロープを示す。本発明による前記方法の実施形態では、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分の下の前記面積比 (AR) は、このグラフのピーク値およびバレー値を使用して収縮期部分および拡張期部分を定義することによって求められる。

【0034】

グラフのバレー値 (すなわち、最低速度) に対応する時刻 t_0 は、収縮期部分の始点とみなされ、一方で、ピーク値 (すなわち、最高速度) に対応する時刻 t_s は、収縮期部分の終点とみなされる。この収縮期部分について、曲線下面積 $AUC_{Systole}$ は、時刻 t_0 から時刻 t_s までの最大周波数エンベロープの下を面積を計算することによって求められる。前記グラフの次の最低点に対応する時刻 t_D は、拡張期部分の終点とみなされ、一方で、時刻 t_s は拡張期部分の始点とみなされる。拡張期部分について、曲線下面積 $AUC_{Diastole}$ は、時刻 t_s から時刻 t_D までの最大周波数エンベロープの下を面積を計算することによって求められる。次に面積比 (AR) が次式によって求められる：

$$\text{面積比 (AR)} = AUC_{Systole} / AUC_{Diastole}。$$

【0035】

図 3 には、本発明による前記方法の実施形態によるステップの流れ図が示されている。

【0036】

ステップ S1 で、子宮動脈から生じる超音波ドップラー信号が取得される。

【0037】

診断用超音波装置において、これらの超音波ドップラー信号が、超音波プローブを手動で配置し、従来のやり方で子宮動脈を走査することによって取得される。この走査は、前述の 2010 年 12 月 22 日付米国特許出願第 61 / 425866 号に記載されている妊娠モニタリング装置によってなされるように、半自動的になされてよい。臨床判断支援システムにおいて、これらの超音波ドップラー信号が、例えば、コンピュータメモリ、ハード・ディスク・ドライブ、ネットワーク病院情報システムなどといった記憶装置から取得されてもよい。超音波ドップラー信号は、次いで、従来の診断用超音波装置によって事前に取得され、臨床判断支援システムによる回復のために記憶装置に記憶される。

【0038】

取得されたこれらの超音波ドップラー信号から、ステップ S2 で、従来の周知の技法を使用して、スペクトログラムおよび該スペクトログラムの最大周波数エンベロープが生成される。

【0039】

次に、ステップ S3 で、この最大周波数エンベロープにおける、少なくとも、1 つのピーク値 (S) および 1 つのバレー値 (D) が決定される。ピーク値 (S) は心拍周期の収縮期の間の最高血流速度に対応し、バレー値 (D) はハート周期の拡張期の間の最低血流速度に対応する。

【 0 0 4 0 】

ステップ S 4 で、図 1 を参照して前述したように、抵抗指数 (R I) および拍動指数 (P I) が求められる。収縮期最高血流速度 / 拡張終期血流速度比 (S / D 比)、またはあらゆる他の血流速度関連のパラメータが、パラメータ R I およびパラメータ P I に追加されるか、またはそのいずれかと入れ替わってもよいことに留意する。

【 0 0 4 1 】

ステップ S 5 で、ステップ S 4 で求められたパラメータ値に基づいて、取得された超音波ドップラー信号およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない (D - A) と分類されるべきかどうか判定される。前記取得された超音波ドップラー信号がパラメータ R I およびパラメータ P I の前記値から分類されるやり方は、十分に確立された臨床診療である。

【 0 0 4 2 】

前記取得された超音波ドップラー信号が、ステップ S 5 で正常でないと分類されないとき、前記方法はステップ S 6 に続き、そこで、最大周波数エンベロープの収縮期部分および拡張期部分が決定され、該収縮期部分および該拡張期部分の下の前記面積比 (A R) が、図 2 を参照して前述したように計算される。

【 0 0 4 3 】

ステップ S 7 で、ステップ S 6 で計算された前記面積比に基づいて、取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない (D - A) と分類されるべきかそれとも正常である (D - N) と分類されるべきかが判定される。前記方法の実施形態によれば、前記取得する超音波ドップラー信号は、前記面積比 (A R) が所定の閾値より大きいときに、正常でないと分類される。

【 0 0 4 4 】

所定の閾値は治験によって決定されてよい。0 . 6 0 の閾値を提案する。この値は、本発明者らによる研究で決定されたものである。この研究の結果を以下の表に示す。

【 0 0 4 5 】

【 表 1 】

閾値	精度	感度	特異度
0.4	57.1%	100%	13.3%
0.5	85.7%	100%	71.4%
0.6	92.9%	100%	85.7%
0.7	92.9%	85.7%	100%
0.8	85.7%	71.4%	100%
0.9	78.6%	57.1%	100%
1.0	57.1%	14.3%	100%

この点に関して、精度は、(真陽性の数 + 真陰性の数) / 合計試料数として定義され、感度は、(真陽性の数) / (真陽性と偽陰性の数の合計) の比として定義され、特異度は、(真陰性の数) / (真陰性と偽陽性の数の合計) の比として定義される。提案する 0 . 6 の閾値については、精度と感度の両方が最大値になる。(感度の低下という代償を払って) 精度と特異度の両方がそれらの最大値であることが求められるときには、0 . 7 の閾値が代替的に選択されてよい。

【 0 0 4 6 】

図 3 を参照して前述した本発明による前記方法の実施形態では、前記方法ステップは、

ステップ S 5 で、取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が正常でない (D - A) と分類されるべきであると判定されるときに終了する。取得された前記超音波ドップラー信号が、ステップ S 5 で正常でないと分類されるべきでないときに限り、前記方法は、引き続き、偽陰性の数を減らすことによってハイリスク妊娠を特定する方法の感度を改善するために、前記面積比 (A R) を求める。図 4 には、代替の実施形態による各ステップの流れ図が示されている。この実施形態では、面積比 (A R) は、ステップ S 4 で求められたパラメータの次に、ステップ S 6 で常に求められる。ステップ S 4 7 では、今度は、ステップ S 6 で計算された前記面積比 (A R) と同様にステップ S 4 で求められたパラメータに基づいて、前記取得された超音波ドップラー信号、およびそれによる子宮胎盤循環が、正常でない (D - A) と分類されるべきかそれとも正常である (D - N) と分類されるべきかが判定される。これは、前記分類が、子宮動脈内の血流速度と血液量の両方のドップラー波形分析から得られる情報に基づくものであるという利点を有する。

【 国 際 調 査 報 告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/056726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/06 A61B5/02 ADD.		
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	SADIK KARA ET AL: "Fractal Analysis of Umbilical Artery Doppler Signals from Normal Pregnant Subject Using Hurst Exponent", FRONTIERS IN THE CONVERGENCE OF BIOSCIENCE AND INFORMATION TECHNOLOGIES, 2007. FBIT 2007, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 11 October 2007 (2007-10-11), pages 582-586, XP031254451, ISBN: 978-0-7695-2999-8 abstract Section "3.Results" and figure 3 on page 584. ----- -/--	8,9
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 March 2013		Date of mailing of the international search report 13/03/2013
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 Dhervé, Gwenaëlle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/056726

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 2005/004726 A2 (UNIV RAMOT [IL]; AKSELROD SOLANGE [IL]; TEPPER RON [IL]; SHAHARABANY Y) 20 January 2005 (2005-01-20) page 4, lines 5-30 page 11, line 30 - page 12, line 6 page 16, lines 10-17 page 19, line 12 - page 20, line 22; figures 3-6	8,9
A	----- WO 2011/058471 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; BHATTACHARYA PURANJOY [IN]; VAJIN) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document	8,9
A	----- UA 21 077 U (UNIV KHARKIV STATE MEDICAL [UA]) 15 February 2007 (2007-02-15) abstract -----	8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2012/056726

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/056726

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005004726	A2	20-01-2005	NONE	

WO 2011058471	A1	19-05-2011	NONE	

UA 21077	U	15-02-2007	NONE	

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, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ダス, ランヤン

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 フィルシオン, セリーヌ

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 シソディア, ラジェンドラ シン

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 グプタ, ラリット

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 ラマチャンドラン, ガネサン

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 アナンド, アジャイ

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 ペトルツェッロ, ジョン

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

Fターム(参考) 4C601 DD04 DD26 DE01 EE10 JB40 JB50 JC09 KK17 KK28 LL38

专利名称(译)	用于识别高风险妊娠的系统和方法		
公开(公告)号	JP2014533602A	公开(公告)日	2014-12-15
申请号	JP2014544010	申请日	2012-11-26
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	ヲァヅネパツリパラヴィ ダスランヤン フィルシオンセリヌ シソディアラジェンドラシン グプタラリット ラマチャンドランガネサン アナンドアヅァイ ペトルツェツロヅヨン		
发明人	ヲァヅネパツリ,パラヴィ ダス,ランヤン フィルシオン,セリヌ シソディア,ラジェンドラ シン グプタ,ラリット ラマチャンドラン,ガネサン アナンド,アヅァイ ペトルツェツロ,ヅヨン		
IPC分类号	A61B8/06		
CPC分类号	A61B5/02007 A61B5/4343 A61B8/06 A61B8/0866 A61B8/488		
FI分类号	A61B8/06		
F-TERM分类号	4C601/DD04 4C601/DD26 4C601/DE01 4C601/EE10 4C601/JB40 4C601/JB50 4C601/JC09 4C601/KK17 4C601/KK28 4C601/LL38		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	4125CHE2011 2011-11-30 IN		
其他公开文献	JP6050828B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于识别高风险妊娠的方法，系统和软件产品，包括从子宫动脉反射的超声多普勒信号生成频谱图并确定所述频谱图的最大频率包络以及确定最大值的收缩部分和舒张部分的步骤频率包络并计算所述收缩和舒张部分（AR）下的面积比。该面积比与子宫动脉的血容量有关。

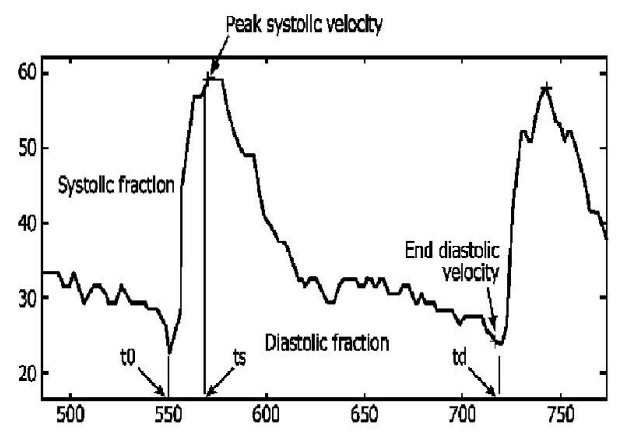


FIG. 2