

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4675536号  
(P4675536)

(45) 発行日 平成23年4月27日(2011.4.27)

(24) 登録日 平成23年2月4日(2011.2.4)

(51) Int.Cl.

F 1

**A 6 1 B 5/0402 (2006.01)**A 6 1 B 5/04 3 1 O N  
A 6 1 B 5/04 3 1 2 U**A 6 1 B 5/0452 (2006.01)**

A 6 1 B 5/04 3 1 2 C

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-531025 (P2001-531025)  
 (86) (22) 出願日 平成12年9月25日 (2000.9.25)  
 (65) 公表番号 特表2003-511185 (P2003-511185A)  
 (43) 公表日 平成15年3月25日 (2003.3.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2000/026334  
 (87) 國際公開番号 WO2001/028424  
 (87) 國際公開日 平成13年4月26日 (2001.4.26)  
 審査請求日 平成17年1月26日 (2005.1.26)  
 (31) 優先権主張番号 09/419,659  
 (32) 優先日 平成11年10月18日 (1999.10.18)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 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 100068755  
 弁理士 恩田 博宣  
 (74) 代理人 100105957  
 弁理士 恩田 誠  
 (74) 代理人 100142907  
 弁理士 本田 淳  
 (74) 代理人 100149641  
 弁理士 池上 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】運動能力の指標としての心拍数変動性

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

運動能力に対する心臓治療の所与モードの効力を査定するために装置を操作する方法であつて

(a) 操作の第一モードを含む第一の予め定められた時間にわたってECG波形を前記装置のメモリーに記録し；

(b) 第一の予め定められた時間の複数の予め定められたセグメント中の前記波形におけるR-R間隔の平均長さを測定し；

(c) 複数の前記セグメント平均の標準偏差をコンピュータで算出して、心拍数変動性を最大酸素摂取量と関連付けるHRV指数を出し；

(d) 前記第一の予め定められた時間の後の時間において工程 (b) ~ (d) を繰返し；そして

(e) 前記第一の予め定められた時間において記録されたECG波形に関連して工程 (d) においてコンピュータで算出されたHRV指数を、前記後続時間において記録されたECG波形に関連して工程 (d) においてコンピュータで算出されたHRV指数と比較する諸工程を含む前記方法。

## 【請求項 2】

さらに、固定された予め定められた時間間隔におけるHRV指数のプロットを創出する工程を含む、請求項1の方法。

## 【請求項 3】

10

20

心拍数変動性を最大酸素摂取量と関連付けるHRV指数から $VO_{2\text{MAX}}$ に対応する値を計算する工程を含む、請求項1の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願のクロスリファレンス)

この出願は1998年6月8日に出願された米国出願第09/093,118号の一部継続である。

【0002】

(I. 発明の分野)

本発明は一般的には患者に良い状態を課すための方法および装置に関し、より詳しくは 10 患者個々人の心拍数変動性(heart rate variability)(HRV)を測定することによって患者の最大酸素摂取量( $VO_{2\text{MAX}}$ )を間接的に求める方法および装置に関する。

【0003】

(II. 先行技術の検討)

HRV、すなわち、拍動-対-拍動の可変性は、或る時間を超える血脈洞周期長さ(sinus cycle length)においては、死亡率および罹病率の指標であることが知られている。低いHRVを示す患者は突然心臓死の危険性が有意に増大していることを表わす。Zsolt Ori等による「心拍数変動性(Heart Rate Variability)」、カーディオロジー・クリニック(Cardiology Clinics)第10巻第3号(1992年8月)第499~537頁、およびPiotr Ponikowski等による「虚血性または特発性拡張型心筋症に対する二次性の慢性うっ血性心不全における死亡の独立指標としての低下した心拍数変動性(Depressed Heart Rate Variability As An Independent Predictor of Death in Chronic Congestive Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy)」、ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー(The American Journal of Cardiology)第79巻(1997年6月15日)第1645~1650頁を参照。また、Thomas Bigger等による「急性心筋梗塞後2週間の心拍周期変動性の時間と度数のドメイン測量間の相関(Correlations Among Time and Frequency Domain Measures of Heart Period Variability Two Weeks After Acute Myocardial Infarction)」、ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー(The American Journal of Cardiology)第69巻(1992年4月1日)を参照。さらに、Spinelli等の米国特許第5,466,245号は心拍数変動性(HRV)の度数ドメイン測量を評価することに基づいてAV遅滞を自動的に測定するための非常に詳しい方法を提供している。 20 30

【0004】

本願の譲受人に譲渡されたHeemels等の米国特許第5,603,331号には、心臓活動度の連続長期監視から蓄積されたHRVに関する本質的特徴を効率的にプロセス処理し編集し広めるための方法および装置が記載されている。その特許に指摘された通り、この方法はデータメモリー、プログラムメモリーおよび電力消費を十分に維持するので、それは外部モニターへの後続テレメトリー用に蓄積された24時間の心臓活動度を編集するのに植え込み可能ペースメーカーまたは除細動器の中に組み込まれてもよい。さらに、この特許はある意味では臨床医によって容易に理解できないHRVデータをプロセス処理して正常と異常のHRVパターンの間に改善されたグラフ・コントラストを与えるように表示する方法を記載している。 40

【0005】

本発明者らが数人の患者に対して最近行った更なる研究はHRVと $VO_{2\text{MAX}}$ によって測定されたときの患者の運動能力との間の高い相関を示した。この実現に基づいて、5分平均RR間隔の標準偏差すなわちSDANN指数をコンピュータで算出することによって患者の最大酸素摂取量を間接的に査定する方法が確立された。代替アプローチにおいては、二次元ヒストグラムアレイが一つの軸に沿ってRR間隔をプロットされ、そして第二の軸に沿って後続RR間隔間の時間差の絶対値をプロットされている。二次元ヒストグラムによって占められたプロット上の面積を測定することによって、 $VO_{2\text{MAX}}$ が推定できる。

【0006】

(発明の概要)

本発明の第一の局面によれば、患者の最大酸素摂取量の推定が下記の方法によって誘導できる：

まず、患者のECG波形が24時間にわたって検知され記録される。ペースメーカー植え込みでは、まるまる24時間の記録は不可能である。代わりに、R-R間隔が実時間（休みなしの）において計算される。それから、記録が分析され、そして288個の5分間隔における正常RR間隔の平均長さについての決定がなされる。288個の平均の標準偏差がコンピュータで算出されると、それは患者の最大酸素消費量との高い相関を示す指数を与える。

【0007】

代替方法においては、SDANN指数をコンピュータで算出するのではなく、予め定められた長さの複数の時間セグメント中に記録されたECG波形におけるRR間隔の長さが測定され、そして後続RR間隔間の時間差の絶対値が求められる。このデータを二次元ヒストグラムとしてプロットし、それから二次元ヒストグラムによって占められたプロット上の面積を測定することによって、患者の最大酸素摂取量が推定できる。すなわち、研究はヒストグラムの面積または「フットプリント（footprint）」と患者の最大酸素摂取量との間に高い相関が存在することを示した。

【0008】

上記方法のどちらが使用されるかにかかわらず、帰着した情報は患者の運動能力に対する薬物治療または電気的心臓刺激の所与モードの効力を査定するのに利用できる。第一の方法に従って予め定められた時間間にわたってコンピュータで算出されたHRV指数を、または代替の方法に従って求められたフットプリントを、プロットすることによって、予め定められた治療方式から得られる患者の最大酸素摂取量における傾向が決定できそして治療方式の調整に使用できる。これは肺換気流量の呼吸毎の分析を行ったり患者に単調で退屈な検査を受けさせたりする必要なしに達成できる。

【0009】

(好ましい態様の説明)

図1を参照すると、そこには、心拍数変動性と $V_{O2\text{MAX}}$ との間の関係を確立するのに使用されたデータ収集アプローチがグラフで示されている。24時間表面ECGデータは7人のCHF患者について、12週の期間中の4つの時点で収集された。詳しくは、データは心臓ペースメーカーの植え込みの直前に、それから、ペーシング4週の最後に、ペーシングなしでの4週（8週目）の最後に、そしてペーシング4週（12週目）の最後に、収集された。ペーシングモードはペーシングがその間中行われる2回の4週間の間中、最良の一心室ペーシングと二心室ペーシングの間で無作為であった。ECGデータは500Hzでサンプリングされ、そして変形16ビット固体デジタル・ホルター記録装置で記録された。4つの時点の各々において、患者は症状を限った最大運動試験も行った。 $V_{O2\text{MAX}}$ 、無酸素閾値における $V_{O2\text{MAX}}$ 、達成された最大パワー、および全運動期間は収集された運動パラメータの一部である。

【0010】

表面ECGデータは何らかの早発性心室収縮とその他の異所性拍動を除くためにフィルターにかけられて、正常RR間隔を得た。この測定された及びフィルターにかけられたRR間隔から、様々なHRVパラメータが計算された。周知のSDANN指数、それは24時間の期間における288個の5分間隔にわたって平均された5分間隔の標準偏差である、は図1に示された4回の24時間サンプリング期間にわたってコンピュータで算出された。これら4つのサンプリング期間についてのSDANN指数は図2に曲線2としてプロットされており、そして同じグラフ上には同時に測定された $V_{O2\text{MAX}}$ の値が曲線4としてプロットされている。SDANN指数の変化は $V_{O2\text{MAX}}$ の変化とよく相關した。ペーシング治療がこれら患者の運動能力を改善するのに有効なことを証明したことでも明らかである。

【0011】

図1のプロトコルに従って収集されたHRVデータは、RR間隔と、後続RR間隔間の差の絶対値とが複数のBIN（bin）に量子化されてから図3に示すように互いに対してプロットさ

10

20

30

40

50

れる、二次元ヒストグラムとしてもプロットされた。本願明細書の中に組み入れられる米国特許第5,603,331号に十分に記載されているように、対数圧縮によって、Z軸上にプロットされるべき度数値は利用可能なメモリーの量と矛盾しない多数のレベルに限定することができる。

#### 【0012】

図4および図5のグラフにおいては、ヒストグラムは度数パラメータを同定するために利用されたグレイスケールをもってプロットされている。図3の場合におけるように、RR間隔の数値は後続RR間隔間の差の絶対値に対してプロットされており、そして度数値の尺度としてZ軸に沿った距離を有するのではなく、代わりに、グレイスケールカラーが使用されている。従って、図4および図5のプロットはソリッド三次元プロットの中に見られるZ軸の様々な高さを表わすグレイの異なる陰影をもったソリッド三次元ヒストグラムの輪郭マップと考えることができる。本発明者らは、プロットによって境界を示された面積すなわちそのフットプリントはペーシングによるフットプリント面積の変化も $V_{O2\text{MAX}}$ の変化を追跡することをもって $V_{O2\text{MAX}}$ の指標であることを見出した。図4と図5を比較すると、CHFを患う患者のペーシングがその患者の最大運動能力を増大させる効果を有したことは容易にわかる。フットプリント面積は二次元プロットの中のゼロでないピクセルの数を計数することによって求められる。

#### 【0013】

図7は植え込み可能でプログラミング可能な心臓ペースメーカーのペーシングモードを、患者の運動能力における観察された改善に基づいて、最適化するためのソフトウェアのフローダイアグラムであり、そしてそれは方法を実行するのに心肺運動監視装置を要求しない。このフローダイアグラムは通常に熟練したプログラマーがマイクロプロセッサーに指示した働きを実行させるソフトウェアコードを書くことができるよう十分に詳しいものである。かかるマイクロプロセッサープログラムは植え込み可能なペースメーカー装置自体の中で実行されてもよいし、または代わりに、体外の装置を含んでもよい。

#### 【0014】

植え込み可能なペースメーカーはそのモードを経皮テレメトリー連結によって再プログラミングするタイプのものであることが意図される。大抵の現今のペースメーカーはこの能力を組み込んである。プロセスを実行する最初の工程は図7の中のブロック20に表わされている通り、ペーシングモード表(pacing mode table)、治療時間表(therapy time table)および評価期間表(evaluation period table)を初期化することである。植え込まれたペースメーカーは多数のモード、 $M_k$ 、(但し、 $k=0, 1, \dots, N$ )で操作することが可能である。たとえば、第一モードは第一のAV間隔をもったVDDであってもよい、そして第二モードは第二の異なるAV間隔をもったVDDであってもよい。モード変更はペーシング部位(または、二心室ペースメーカーの場合には複数の部位)に基づいてもよい。実際、ペーシング治療方式における何らかの変更はペーシングモード表の中のモードとして指定されてもよい。

#### 【0015】

治療時間 $T_k$ はモード変更が行われる時を決定し、そして代表的には、日数、週数または月数で計られるであろう。評価期間 $T_k$ は心拍数変動性データが収集される時間の長さを確立し、そして代表的には時間数で計られるであろう。

#### 【0016】

ブロック20に反映された初期化工程がプログラムされたら、ペースメーカーは第一モード $M_0$ に設定されるであろう(ブロック22)、そして患者は治療時間 $T_k$ が経過するまで第一モードに従ってペーシングされ続けるであろう(ブロック24)。この時点で、評価期間タイマー $T_k$ は起点に初期化される。評価期間タイマー走行によって、各RR間隔( $RR_i$ )はECG波形から抽出され(ブロック28)、そして2つの後続RR間隔間の差の絶対値 $|RR_i - RR_{i-1}|$ として心拍数変動性を測定するために反復計算が行われる。これは図7の中のブロック30によって表わされている。新しいHRV値がコンピュータで算出される毎に、それはヒストグラムメモリの適切なビンの中に保存される(ブロック32)。それから、

10

20

30

40

50

決定ブロック34において、評価期間  $T_k$  が満了したかどうかを決定する試験が行われる。満了していないければ、時間間隔  $T_k$  が満了するまで工程28、30および32が繰り返し反復されるようにブロック28の入力へのパス36によってコントロールループはバックする。

#### 【0017】

その時点でヒストグラムは有効にプロットされる(ブロック36)。次に、2Dヒストグラムのフットプリント面積または2Dヒストグラムの幾つかのその他特徴どちらかが $HRV_k$ の尺度として、すなわち、関わった特定モードにとっての心拍数変動性尺度として、計算される。2Dヒストグラムフットプリント面積が $VO2_{MAX}$ の尺度であると決定されたが、2Dヒストグラムのその他特徴が $VO2_{MAX}$ の指標であってもよい。たとえば、2Dプロットの基線に接している対角線の傾斜が $HRV$ の指標であるとも考えられる。10

#### 【0018】

$HRV_k$ を誘導するのに使用されたアプローチには関係なく、ブロック40によって表わされているように、アルゴリズムにおける次の工程は現行 $HRV$ 測量を直前モードに関係して誘導された前のものと比較して $HRV_k$ が $HRV_{k-1}$ より大きいかどうかを決定することである。大きければ、現行モードは改善された $VO2_{MAX}$ を与えたことが示され、そして先行モードはオプションとして放棄される。しかしながら、現行心拍数変動性指数が先行モードのために誘導された指数より低かったら、現行モードが放棄されるであろう。

#### 【0019】

決定ブロック42によって示されるように、ペーシングモード表の中の可能なモードの全てが考慮されたかどうかを決定する試験が行われ、そして考慮されてなければ、モード・インデックスは増分が加えられ(ブロック44)、そしてコントロールループはブロック22の入力へのパス46を介してバックし、それによって全てのモードが演習されてしまうまでルーチンが繰り返される。20

#### 【0020】

本発明者らは患者らの検査に基づいて、 $VO2_{MAX}$ の変化が心拍数変動性の変化と直接に相関していること及び患者の運動能力をコントロールする情報がECG信号から誘導できることを決定した。さらに、患者の運動能力はSDANN指数から、又は、代わりに、心拍数変動性が予め定められた時間間隔にわたってRR間隔に対してプロットされている二次元ヒストグラムのフットプリントの面積から、推定できる。30

#### 【0021】

本発明は所期時間目盛で $HRV$ 測量をプロットすることを可能にし、そして得られたプロットはペーシング治療または薬物治療の調整が有益であるかどうかを査定するのに有効であると判断される。図8(a)には、52週にわたっての、患者の週平均心拍数のプロットが示されており、平均値を貫く垂直線は関係する週での最大心拍数と最小心拍数の間の範囲を示している。図8(b)および図8(c)のプロットが図8(a)のプロットと並べられている。図8(b)はフットプリント面積法によって測定されたときの心拍数変動性の対応プロットを示す。図8(c)はSDANN指数によって測定されたときの、同一患者の心拍数変動性の対応プロットである。

#### 【0022】

1月から4月の間での心拍数変動性の上昇は治療が適用され心拍数変動性の有益な増大および従って最大 $VO2_{MAX}$ 消費量の増大を生じたことを表わしている。5月における治療の明らかな変化は $HRV$ の低下によって反映されたマイナスの結果を有した。従って、図8(b)または図8(c)にプロットされた傾向データからは、具体的治療の効力は最大 $VO2_{MAX}$ 消費量および従って患者の運動能力を最適化するように周期的調整がなされていることをもって評価できることは明らかである。40

#### 【0023】

本発明を実行する実際のシステムにおいては、図8(a)～図8(c)のプロットはコンピュータモニタに表示されてもよいし、又は代わりに、プリンタからハードコピーとしてプリントアウトされてもよい。50

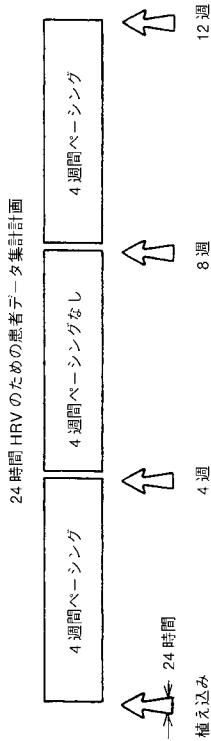
## 【0024】

本発明は特許法を満足させるために、かつ、新規原理を応用するのに及びかかる特定された要素を要求された通りに構成し使用するのに必要とされる情報を当業者に提供するためには、ここにかなり詳細に記載された。しかしながら、本発明は特に異なる装置および機器によって実行できることおよび装置および操作手順両方に關して様々な変更は本発明そのものの範囲から逸脱することなく行うことができることは理解されるべきである。たとえば、本発明は植え込み可能なペースメーカーからの電気的刺激によって患者の治療が行われることと組み合わされて記載され説明されたが、異なる治療モードが様々な薬物の投与に基づいて成し得ることが意図されており、そこではかかる薬物は心臓性能に対して影響する。従って、モード表は一連の異なる薬物を又は同じ薬物であるが異なる用量を包含できる。周期的に、そして治療時間表および評価期間表への登録に従って、薬物治療モードは変更されるであろう、そしてSDANNまたは2Dヒストグラムの特徴によって測定されたときのHRVに対する効果は各モードの効力を査定するのに使用されるであろう。10

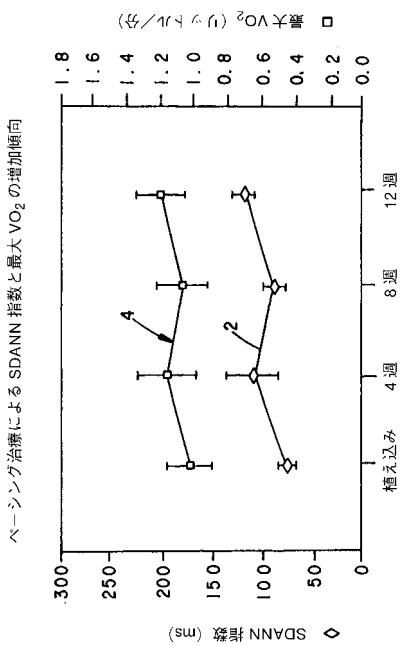
## 【図面の簡単な説明】

- 【図1】 ECG波形と $V_{O2\text{MAX}}$ 測定のための患者データ収集計画のグラフ図である。
- 【図2】 同じ時間軸にプロットされた $V_{O2\text{MAX}}$ とコンピュータで算出SDANN指數のプロットであり、ペーシング・プロトコルが変更されたときの個々の相関を示す。
- 【図3】 RR間隔を後続心拍間のRR間隔差の絶対値に対してプロットしたプソイド三次元ヒストグラムである。
- 【図4】 ペースメーカー植え込み前になされた二次元ヒストグラムプロットであり、予め定められたHRV値の存在の度数がグレイスケールによって表わされている。20
- 【図5】 図4のそれに似たプロットであるが、ペーシング治療4週後に収集されたHRVデータを表わす。
- 【図6】 図1のデータ収集計画についてのフットプリントサイズと $V_{O2\text{MAX}}$ のヒストグラムの相関を示すプロットである。
- 【図7】 最大酸素摂取量に対するHRVの関係に基づいた最適ペーシングモードを決定するためのアルゴリズムのフローチャートである。
- 【図8】 図8(a)は、52週にわたる、平均心拍数のプロットであり、最大値および最小値と共に示されており；  
図8(b)は、同じ52週にわたる、週平均ヒストグラムのフットプリントサイズ(面積)のプロットであり；そして  
図8(c)は、同じ52週にわたる、週平均SDANN指數のプロットである。30

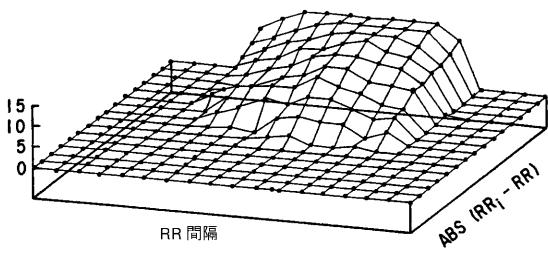
【図 1】



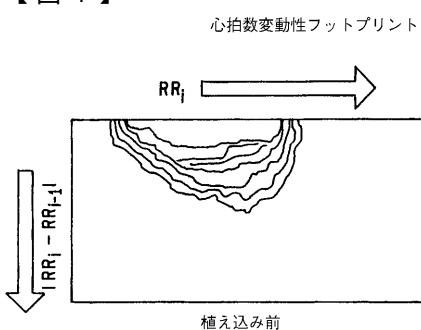
【図 2】



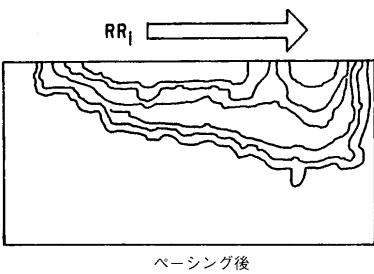
【図 3】



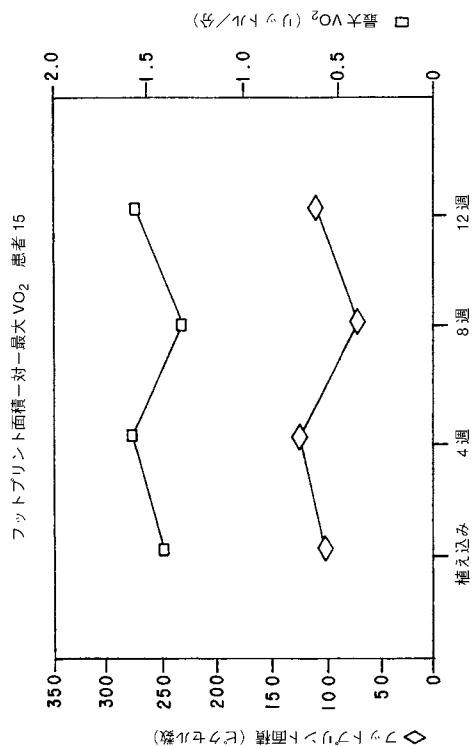
【図 4】



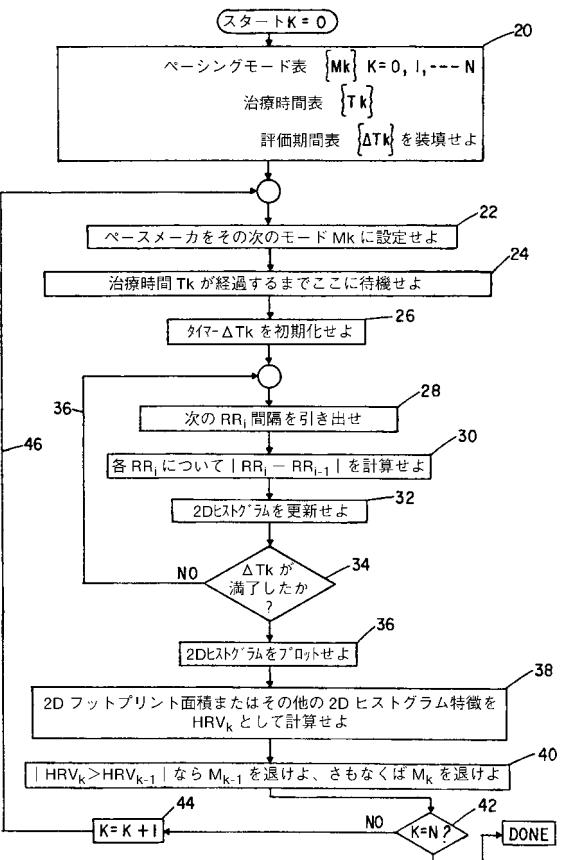
【図 5】



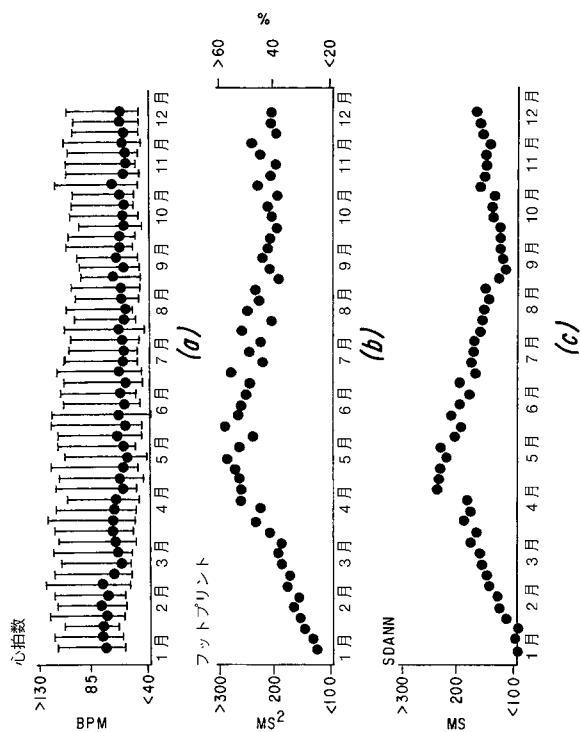
【図 6】



【図 7】



【図 8】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100066692  
弁理士 浅村 皓  
(74)代理人 100072040  
弁理士 浅村 肇  
(74)代理人 100088926  
弁理士 長沼 晉夫  
(74)代理人 100097870  
弁理士 梶原 斎子  
(72)発明者 カールソン、ゲラード、エム  
アメリカ合衆国 ミネソタ、チャンプリン、ネヴァダ レイン 11653  
(72)発明者 カディーレサン、ヴェーリチエッティ、エイ  
アメリカ合衆国 ミネソタ、リノ レイクス、グレイ ヘロン ドライブ 7177  
(72)発明者 スピネッリ、ジュリオ、シー  
アメリカ合衆国 ミネソタ、ショアビュー、チャツワース ストリート 5612

審査官 森 竜介

(56)参考文献 特表2002-517294 (JP, A)  
米国特許第05603331 (US, A)  
綿貫 茂喜 等, 最大酸素摂取量間接推定法に関する文献, 生理人類学研究会会誌, 日本, 1984年, Vol.3, No.1, 79-83  
大倉 三洋, 健常者的心肺機能 : 最大酸素摂取量測定の間接法 (運動療法3 : 呼吸・循環・代謝疾患), 理学療法学, 日本, 1995年, Vol.22, No.6, 380-383  
三島誠一 等, 低強度運動負荷による心拍数変化と最大酸素摂取量との関係について, 臨床モニター, 日本, 1998年 3月, Vol.9, No. Suppl, 56

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/0402

A61B 5/0452