(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-503130
(P2025-503130A)
(43)公表日　令和7年1月30日(2025.1.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61B 5/11 (2006.01)		A61B	5/11	100	4C017
A61B 5/02 (2006.01)		A61B	5/02	350	4C038
		A61B	5/02	310A	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全52頁）

(21)出願番号　特願2024-543559(P2024-543559)
(86)(22)出願日　令和5年1月23日(2023.1.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月20日(2024.9.20)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/050550
(87)国際公開番号　WO2023/139554
(87)国際公開日　令和5年7月27日(2023.7.27)
(31)優先権主張番号　63/302,109
(32)優先日　令和4年1月23日(2022.1.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　517099409
アナリティクス フォー ライフ インコーポレイテッド
カナダ国 エム４ダブリュー １ビー９ オンタリオ， トロント， ブロアー ストリート イースト １６０， スイート ９１０
(74)代理人　110000578
名古屋国際弁理士法人
(72)発明者　ブリッジス チャールズ アール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４６６ オーバーンデール パイン ストリート １０６
(72)発明者　ファティエ ファハド
カナダ エム３エイチ ３ワイ３ オンタ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　肥大型心筋症推定のためのマルチセンサＭＥＭＳシステム及び機械学習した分析方法

(57)【要約】
対象の少なくとも胸部領域から、心電図信号、振動図信号、フォトプレチスモグラフィック信号、及び／又は心音図信号（本明細書では、生物物理学的信号と総称される）を非侵襲的かつ同時に取得するように構成された生物物理学的センサシステムを使用して、肥大型心筋症（ＨＣＭ）の診断において使用することができる例示的な方法が開示される。取得された生物物理学的信号は、肥大型心筋症の１つ以上のコンディション又はインジケータについて、及び他の心疾患、状態、又はそのいずれかのインジケータと同時に査定され得る。
【選択図】図１

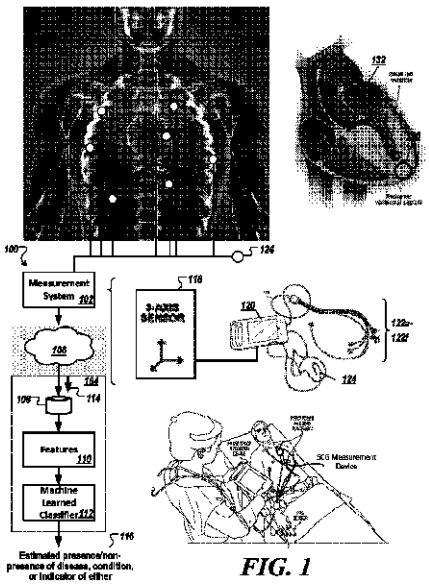


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、
１つ以上のプロセッサによって、１つ以上のセンサから患者の１つ以上の生物物理学的信号を得ることと、
前記１つ以上の信号の少なくとも一部分を利用する前記１つ以上のプロセッサによって、１つ以上の特徴及び／又は機械学習ベースの分析に関連付けられた１つ以上の値を判定することと、
前記１つ以上のプロセッサによって、前記１つ以上の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた前記１つ以上の値を使用して、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、
前記１つ以上のプロセッサによって、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値を出力することであって、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値が、肥大型心筋症の診断における使用のために、及び／又は前記肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、出力することと、を含む、方法。
【請求項２】
哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、
１つ以上のプロセッサによって、患者に配置又は着用されたマルチセンサデバイスから１つ以上の心振動図信号（ＳＣＧ信号）及び／又は心音図信号（ＰＣＧ信号）を得ることと、
前記１つ以上の心振動図信号及び／又は心音図信号の少なくとも一部分を利用する前記１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を判定することと、
前記１つ以上のプロセッサによって、前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた前記複数の値を使用して、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、
前記１つ以上のプロセッサによって、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値を出力することであって、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値が、肥大型心筋症の診断における使用のために、及び／又は前記肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、出力することと、を含む、方法。
【請求項３】
哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、
１つ以上のプロセッサによって、第１のフォトプレチスモグラフィック信号及び第２のフォトプレチスモグラフィック信号に関連付けられた第１の生物物理学的信号データセットを得ることであって、前記第１の生物物理学的データセットが、前記対象の複数の心周期にわたって取得されている、得ることと、
前記１つ以上のプロセッサによって、心臓信号に関連付けられた第２の生物物理学的信号データセットを得ることであって、前記第２の生物物理学的データセットが、前記複数の心周期にわたって前記第１の生物物理学的信号データセットと同時に取得されている、得ることと、
前記第１の生物物理学的信号及び第２の生物物理学的信号の少なくとも一部分を利用する前記１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を判定することと、
前記１つ以上のプロセッサによって、前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた前記複数の値を使用して、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、を含み、
肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値が、肥大型心筋症の

診断における使用のため、及び／又は前記肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、方法。
【請求項４】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、３次元モデル化されたＶＤ波の軌道からのＶＤ波軌道の偏差を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、心臓信号の拍動間変動を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ポインカレ分析及びヒストグラム分析を介して、心臓、ＰＰＧ、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号における登録された目印における変動性を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、心臓、ＰＰＧ、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の動的特性を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、（ｉ）心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号の性質を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ウェーブレット分析を使用して、心臓、ＰＰＧ、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の主周波数成分を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、パワースペクトル及びコヒーレンス分析を使用して、前記心臓、ＰＰＧ、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号のパワースペクトル及び周波数成分を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、３Ｄ位相空間におけるループ領域、その投影、及びループベクトルにわたる前記心臓、ＰＰＧ、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の性質を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、（ｉ）ＰＰＧ及び心臓信号、又は（ｉｉ）ＳＣＧ及び／若しくはＰＣＧ信号、のいずれかを使用して、呼吸波形を近似して、（１）心拍数変動、（２）呼吸率、（３）呼吸と変調信号との間の距離を表す相違特徴、及び（４）変調と呼吸率信号との間の相関を表す二乗コヒーレンス、のうちの１つを査定するように構成されており、近似させた前記呼吸波形が、前記分析のために用いられる前記ＳＣＧ信号及び／又はＰＣＧ信号の描写された吸気及び呼気部分を生成するために使用されることによって、ＨＣＭ査定のために用いられる、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、前記心臓、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の生理学的側面を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ＨＣＭを有する患者を識別するためのバルサルバ手技に対して、吸気対呼気に関連付けられた心臓、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信

号の特徴的な変動を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、閉塞性ＨＣＭ（ＯＨＣＭ）を有するＨＣＭを有する患者のサブセットを識別するためのバルサルバ手技に対して、吸気対呼気に関連付けられた心臓、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の特徴的な変動を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、前記１つ以上のＳＣＧ及び／又はＰＣＧ信号を使用して、左心室駆出時間を近似するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、３次元空間における心室脱分極（ＶＤ）波及び／又は心室再分極（ＶＲ）波の伝播特性を定量化するように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、（ｉ）前記１つ以上の心振動図信号及び／若しくは心音図信号の吸気領域において、並びに／又は（ｉｉ）前記１つ以上の心振動図信号及び／若しくは心音図信号の呼気領域において評価される、請求項１～２及び４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
装置であって、
対象の心臓の信号を含む、前記対象の胸部領域からの生物物理学的信号を取得するために、前記対象の前記胸部領域に外部から着用又は配置されるように構成されたセンサ本体と、
第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び第２のＭＥＭＳベースのセンサを含む２つ以上のＭＥＭＳベースの生体物理学的センサと、を備え、前記２つ以上のＭＥＭＳベースのセンサが、前記センサ本体内に位置し、対象上に配置されるように構成された電極に接続され、
前記第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び前記第２のＭＥＭＳベースのセンサが、動作中に、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を生成するように構成された分析システムに提供される第１の生物物理信号及び第２の生物物理信号を生成する、装置。
【請求項２０】
装置であって、
対象の心臓の信号を含む、前記対象の胸部領域からの生物物理学的信号を取得するために、前記対象の前記胸部領域に外部から着用又は配置されるように構成されたセンサ本体と、
第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び第２のＭＥＭＳベースのセンサを含む２つ以上のＭＥＭＳベースのセンサと、を備え、前記２つ以上のＭＥＭＳベースのセンサが、前記センサ本体内に位置し、対象上に配置されるように構成された電極に接続され、
前記第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び前記第２のＭＥＭＳベースのセンサが、動作中に、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を生成するように構成された分析システムに提供される第１の振動図信号及び／若しくは第１の音響信号並びに／又は第２の振動図信号及び／若しくは第２の音響信号を生成する、装置。
【請求項２１】
対象の胸部領域の表面上に配置されて、前記対象の心臓の複数の心臓信号を提供するように構成されている複数の表面電極を更に備え、
前記複数の心臓信号が、前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値を生成するための前記分析シ

ステムに提供される、請求項１９又は２０に記載の装置。
【請求項２２】
前記対象上に配置されて、１つ以上のフォトプレチスモグラフィック信号を提供するように構成された複数のフォトプレチスモグラフィックセンサを更に備え、
前記１つ以上のフォトプレチスモグラフィック信号が、前記複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の前記存在、非存在、及び／又は重症度の前記推定値を生成するための前記分析システムに提供される、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の装置。
【請求項２３】
加速度計又は音響センサとしての前記第１のＭＥＭＳベースのセンサが、前記対象の心臓の心尖部領域に近位の前記対象の前記胸部上に非侵襲的に配置されるように構成されている、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の装置。
【請求項２４】
加速度計又は音響センサとしての前記第２のＭＥＭＳベースのセンサが、前記対象の心臓の基部領域に近位の前記対象の前記胸部上に非侵襲的に配置されるように構成されている、請求項１９～２３のいずれか一項に記載の装置。
【請求項２５】
システムであって、
請求項１９～２３に記載の装置と、
前記分析システムと、を備え、前記分析システムが、クラウドベースの処理及びネットワーキングインフラストラクチャにおいて実装されている、システム。
【請求項２６】
システムであって、
１つ以上のプロセッサと、
それぞれ記憶された命令を有する１つ以上のメモリと、を備え、前記１つ以上のプロセッサによる前記命令の実行が、前記１つ以上のプロセッサに、請求項１～２５に記載の方法のステップのうちのいずれか１つを実行させる、システム。
【請求項２７】
記憶された命令を含む非一時的コンピュータ可読媒体であって、１つ以上のプロセッサによる前記命令の実行が、前記１つ以上のプロセッサに、請求項１～２５に記載の方法のステップのうちのいずれか１つを実行させる、非一時的コンピュータ可読媒体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本ＰＣＴ国際特許出願は、２０２２年１月２３日に出願された「ＭＥＭＳ－ＳＥＮＳＯＲ　ＳＹＳＴＥＭ　ＡＮＤ　ＭＡＣＨＩＮＥ－ＬＥＡＲＮＥＤ　ＡＮＡＬＹＳＩＳ　ＭＥＴＨＯＤ　ＦＯＲ　ＨＹＰＥＲＴＲＯＰＨＩＣ　ＣＡＲＤＩＯＭＹＯＰＡＴＨＹ　ＥＳＴＩＭＡＴＩＯＮ」と題する米国仮特許出願第６３／３０２，１０９号の優先権及び利益を主張し、この米国仮特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
肥大型心筋症（ＨＣＭ）は、典型的には、常染色体優性遺伝を起源とする疾患であり、心臓壁（心筋細胞）における筋細胞のサイズを増加させ、心臓壁の１つ以上の領域を異常に肥厚させる（肥大化させる）ことを引き起こす。それは、心不全又は心臓弁膜症の臨床兆候を伴う拡張期及び／又は収縮期機能障害をもたらすことがある。米国では約１０万人がＨＣＭと診断されているが、米国では５０万人以上がこのコンディションを有し得ると予想されている［１６］。ＨＣＭは、影響を受けた人口の年間約１％で突然の心臓死を引き起こす可能性がある。その症状には、例えば、胸痛、失神性めまい（失神）、心臓の動悸の感覚、及び息切れが挙げられる。ＨＣＭの現在の診断レジメンには、遺伝子検査、心

エコー、心電図（ＥＣＧ／ＥＫＧ）、及び心臓磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）を含む。これらの試験のいくつかは、コストが高く、多くの場合、病院又は臨床センターの専用室での専用機器と、それらを実行するための経験豊富な技術者を必要とする。これらは、多くの場合、医療提供者との最初の訪問の数日又は数週間後に実行されるように別個にスケジュールされる。

【０００３】

ＨＣＭの早期診断及び治療には、例えば、心筋細胞が更に肥大化した状態に拡大することを低減又は防止することに関心がある。そのような早期診断及び／又は治療は、このコンディションを有する患者の健康及び全体的な転帰の改善をもたらすことができる。ＨＣＭの早期診断及び治療は、よりコストが高い介入及び治療を回避又は緩和できるため、人命を救い、医療費を節約することができる。

【０００４】

放射線、薬物、及び／又はストレスを使用せずに非侵襲的技術を使用して、疾患のどのステージにもかかわらず、ＨＣＭの存在、非存在、及び／又は重症度を体系的にスクリーニング又は評価することができ、本方法が可能にするよりも迅速かつ費用対効果が高く、哺乳類又は非哺乳類生物における様々な疾患、病態又はコンディションの存在、非存在、重症度、及び（場合によっては）局在化を評価（例えば、予測及び／又は検出）することが、現在の方法及びシステムが提供するよりも安全に、低コストで、及び／又は短い時間で達成することができるようにするという利点も存在する。

【０００５】

本明細書に記載される方法及びシステムは、このニーズに対処し、病院から救急室、実験室、戦場、遠隔地、患者のプライマリケア医師又は他の介護者とのポイントオブケア、更には家庭に至るまでの多種多様なセッティングにおいて多種多様な臨床、更には研究ニーズに使用されてもよい。

【発明の概要】

【０００６】

非侵襲的かつ同時的に、とりわけ心電図信号、振動図信号、フォトプレチスモグラフィック信号、及び／又は心音図信号（本明細書では、生物物理学的信号と総称される）を対象から取得するように構成された生物物理学的センサシステム（例えば、マルチセンサシステム）を使用して、肥大型心筋症（ＨＣＭ）の診断に使用することができる例示的な方法が開示される。これらの信号のうちの１つ以上は、患者の胸部領域から収集されてもよい。取得された生物物理学的信号は、肥大型心筋症の１つ以上のコンディション又はインジケータについて、及び他の疾患、コンディション、又はそれらのいずれかのインジケータと同時に査定されてもよい。生物物理学的センサシステムは、ＭＥＭＳベースの加速度計、トランスデューサ、又は心振動グラフィック信号及び／又は心音グラフィック信号並びにバリストカルジオグラフィック信号などの他の関連信号を取得するためのセンサを含んでもよい。生物物理学的センサシステムは、心電図信号又は心臓信号を直接取得するための表面電極ベースの取得回路構成又はモジュールを含んでもよい。生物物理学的センサシステムは、フォトプレチスモグラフィック信号又は他の血行動態信号を直接取得するためのフォトプレチスモグラフィックセンサ又はモジュールを含んでもよい。生物物理学的センサシステムは、有線又は無線通信を用いてもよいし、又は独立若しくは統合されたセンサであってもよい。生物物理学的センサシステムは、機械学習ベースの分析を実行して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／若しくは重症度又は他の方法では同程度には検出可能ではないか、若しくは理解可能ではない可能性があるコンディションに関連付けられた１つ以上の推定メトリックを提供するように構成された分析エンジンを備える分析システムを含む臨床評価システムに動作可能に接続し、そのシステムの一部として動作してもよい。臨床評価システムは、いくつかの実施形態では、（ｉ）心不全（例えば、左側又は右側の心不全、駆出率の保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、駆出率の低下した心不全（ＨＦｒＥＦ））、（ｉｉ）冠動脈疾患（ＣＡＤ）、（ｉｉｉ）肺動脈高血圧（ＰＡＨ）を含むがこれらに限定されない肺高血圧（ＰＨ）の様々な形態、（ｉｖ）左心室駆出（ＬＶＥＦ

）の異常、及び様々な他の疾患又はコンディションなどの疾患及びコンディションを含む、他の疾患、医学的コンディション、又はそれらのいずれかの兆候の存在又は非存在を含む、患者の他の生理的コンディションについて査定するための追加の機械学習ベースの分析を実行するように構成された追加の分析エンジンを含んでもよい。評価され得る特定の形態の疾患のインジケータの例としては、心不全の兆候としての左心室拡張末期圧（ＬＶＥＤＰ）の上昇若しくは異常、又は肺高血圧の兆候としての平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）の上昇若しくは異常が挙げられる。

【０００７】

一態様において、哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、１つ以上のプロセッサによって、１つ以上のセンサから患者の１つ以上の生物物理学的信号を得ることと、１つ以上の信号の少なくとも一部分を利用する１つ以上のプロセッサによって、１つ以上の特徴及び／又は機械学習ベースの分析に関連付けられた１つ以上の値を判定することと、１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を使用して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、を含み、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値（例えば、ＨＣＭスコア）が、肥大型心筋症の診断における使用のために、及び／又は肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、方法が開示される。

【０００８】

別の態様において、哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、１つ以上のプロセッサによって、患者に配置又は着用されたマルチセンサデバイスから１つ以上の心振動図信号（ＳＣＧ信号）及び／又は心音図信号（ＰＣＧ信号）を得ることと、１つ以上の心振動図信号及び／又は心音図信号の少なくとも一部分を利用する１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を判定することと、１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を使用して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、を含み、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値（例えば、ＨＣＭスコア）が、肥大型心筋症の診断における使用のために、又は肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、出力することと、を含む、方法が開示される。

【０００９】

別の態様において、哺乳動物対象における肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度を非侵襲的に推定する方法であって、１つ以上のプロセッサによって、第１のフォトプレチスモグラフィック信号及び第２のフォトプレチスモグラフィック信号に関連付けられた第１の生物物理学的信号データセット（ＰＰＧ信号）を得ることであって、第１の生物物理学的データセットが、対象の複数の心周期にわたって取得されている、得ることと、１つ以上のプロセッサによって、心臓信号に関連付けられた第２の生物物理学的信号データセット（心臓信号）を得ることであって、第２の生物物理学的データセットが、複数の心周期にわたって第１の生物物理学的信号データセットと同時に取得されている、得ることと、第１の生物物理学的信号及び第２の生物物理学的信号の少なくとも一部分を利用する１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を判定することと、１つ以上のプロセッサによって、複数の特徴又は機械学習ベースの分析に関連付けられた複数の値を使用して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を判定することと、を含み、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値（例えば、ＨＣＭスコア）が、肥大型心筋症の診断における使用のため、及び／又は肥大型心筋症の直接治療に対して出力される、方法が開示される。

【００１０】

いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、３次元モデル化されたＶＤ波の軌道からのＶＤ波軌道の偏差を定量化するように（例えば、ＶＤ軌道における高周波及び低振幅パターンを評価するために）構成されている。

【００１１】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、心臓信号の拍動間変動を定量化するように構成されている。
【００１２】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ポインカレ分析及びヒストグラム分析を介して、心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号における登録された目印における変動性を定量化するように構成されている。
【００１３】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号の動的特性（例えば、リヤプノフ指数、相関次元、エントロピー、相互情報、相関、及び／又は非線形フィルタリング）を定量化するように構成されている。
【００１４】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号のプロパティ（例えば、波形振幅、持続時間、心拍数、形態、ＰＰＧ、ＶＰＧ、ＡＰＧ信号の性質、例えば、ピーク振幅、ピーク間距離、点間角度、及び様々な比率）を定量化するように構成されている。
【００１５】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ウェーブレット分析を使用して、心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号の主周波数成分を定量化するように構成されている。
【００１６】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、パワースペクトル及びコヒーレンス分析（クロススペクトル分析）を使用して、心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号のパワースペクトル及び周波数内容を定量化するように構成されている。
【００１７】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析は、３Ｄ位相空間、その投影、及びループベクトルにおけるループ領域にわたる心臓、ＰＰＧ、及び／又はＳＣＧ信号の性質（例えば、心房脱分極、心室脱分極、及び心室再分極）を定量化するように構成されている。
【００１８】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、（ｉ）ＰＰＧ及び心臓信号、又は（ｉｉ）ＳＣＧ信号、のいずれかを使用して、呼吸波形を近似して、（１）心拍数変動性、（２）呼吸率、（３）呼吸と変調信号との間の距離を表す相違特徴、及び（４）変調と呼吸率信号との間の相関を表す二乗コヒーレンスを査定するように構成されており、近似させた呼吸波形が、分析のために用いられるＳＣＧ信号の描写された吸気及び呼気部分を生成するために使用されることによって、ＨＣＭ査定のために用いられる。
【００１９】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析は、心臓及び／又はＳＣＧ信号の生理学的側面を定量化するように構成されている。
【００２０】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、ＨＣＭを有する患者を識別するためのバルサルバ手技に対して、吸気対呼気に関連付けられた心臓、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の特徴的な変動を定量化するように構成されている。
【００２１】
いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、閉塞性ＨＣＭ（ＨＯＣＭ）を有するＨＣＭを有する患者のサブセットを識別するためのバルサルバ手技に対して、吸気対呼気に関連付けられた心臓、ＳＣＧ、及び／又はＰＣＧ信号の特徴的な変動を定量化するように構成されている。
【００２２】

いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、１つ以上のＳＣＧ及び／又はＰＣＧ信号を使用して、左心室駆出時間（ＬＶＥＴ）を近似するように構成されている。

【００２３】

いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析は、３次元空間における心室脱分極（ＶＤ）波及び／又は心室再分極（ＶＲ）波の伝播特性（例えば、波の速度、軌道、軌道周波数、平面度）を定量化するように構成されている。

【００２４】

いくつかの実施形態では、複数の特徴又は機械学習ベースの分析が、（ｉ）１つ以上の心振動図信号及び／若しくは心音図信号の吸気領域において、並びに／又は（ｉｉ）１つ以上の心振動図信号及び／若しくは心音図信号の呼気領域において評価される。

【００２５】

別の態様において、装置（例えば、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス）であって、心臓の信号を含む、胸部領域からの生物物理学的信号を取得するために、対象の胸部領域に外部から着用又は配置されるように構成されたセンサ本体と、第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び第２のＭＥＭＳベースのセンサを含む２つ以上のＭＥＭＳベースの生体物理学的センサ（例えば、加速度計：単軸若しくは多軸）と、を備え、２つ以上のＭＥＭＳベースのセンサが、センサ本体内に位置し、対象上に配置されるように構成された電極に接続され、第１のＭＥＭＳベースのセンサ及び第２のＭＥＭＳベースのセンサが、動作中に、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値（例えば、ＨＣＭスコア）を生成するように構成された分析システムに提供される第１の生物物理信号及び第２の生物物理信号を生成する（例えば、肥大型心筋症の診断における使用のため、肥大型心筋症の直接治療に対して）、装置が開示される。

【００２６】

別の態様において、装置（例えば、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス）であって、心臓の信号を含む、胸部領域からの生物物理学的信号を取得するために、対象の胸部領域に外部から着用又は配置されるように構成されたセンサ本体と、第１のＭＥＭＳベースの加速度計及び第２のＭＥＭＳベースの加速度計を含む２つ以上のＭＥＭＳベースの加速度計（単軸又は多軸）と、を備え、２つ以上のＭＥＭＳベースの加速度計が、センサ本体内に位置し、対象上に配置されるように構成された電極に接続され、第１のＭＥＭＳベースの加速度計及び第２のＭＥＭＳベースの加速度計が、動作中に、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値（例えば、ＨＣＭスコア）を生成するように構成された分析システムに提供される第１の振動図信号及び第２の振動図信号を生成する（例えば、肥大型心筋症の診断における使用のため、肥大型心筋症の直接治療に対して）、装置が開示される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、装置は、対象の胸部領域の表面上に配置されて、対象の心臓の複数の心臓信号を提供するように構成されている複数の表面電極を更に含み、複数の心臓信号が、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を生成するための分析システムに提供される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、装置は、対象上に配置されて、１つ以上のフォトプレチスモグラフィック信号を提供するように構成された複数のフォトプレチスモグラフィックセンサを更に含み、１つ以上のフォトプレチスモグラフィック信号が、複数の特徴又は機械学習ベースの分析を評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度の推定値を生成するための分析システムに提供される。

【００２９】

いくつかの実施形態では、第１のＭＥＭＳベースの加速度計は、心臓の心尖部領域に隣接して配置されるように構成されている。

【００３０】

いくつかの実施形態では、第２のＭＥＭＳベースの加速度計は、心臓の基部領域に隣接して配置されるように構成されている。

【００３１】

別の態様において、システムであって、上で考察された装置及び分析システムのいずれかを備え、分析システムが、クラウドベースの処理及びネットワーキングインフラストラクチャにおいて実装されている、システムが開示される。

【００３２】

別の態様において、１つ以上のプロセッサと、命令をそれぞれ記憶した１つ以上のメモリとを備えるシステム（例えば、クラウドプラットフォーム又はローカルコンピューティングプラットフォーム）が開示され、１つ以上のプロセッサによる命令の実行は、１つ以上のプロセッサに上で考察された方法のうちのいずれか１つを実行させる。

【００３３】

別の態様において、その上に記憶された命令を含む非一時的コンピュータ可読媒体が開示され、１つ以上のプロセッサによる命令の実行は、１つ以上のプロセッサに、上で考察された方法のうちのいずれか１つを実行させる。

【００３４】

本明細書に組み込まれ、その一部を構成する添付の図面は、実施形態を例解し、本明細書と一緒に、方法及びシステムの原理を説明する役割を果たす。

【００３５】

本発明の実施形態は、添付の図面と併せて読むと、以下の詳細な説明からよりよく理解され得る。例示のみを目的とするかかる実施形態は、本発明の新規かつ非自明の態様を示す。図面は、以下の図を含む。

【図面の簡単な説明】

【００３６】

【図１】心電図信号、振動図信号、フォトプレチスモグラフィック信号、及び／又は心音図信号を非侵襲的かつ同時的に取得し、取得された生物物理学的信号を機械学習ベースの分析において評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度に関連付けられた１つ以上の推定メトリックを生成するように構成された臨床評価システムの概略図である。

【図２】例示的なＨＣＭ生理学的効果及び例示的な機械学習ベースの分析の図を示す。

【図３】例解的な実施形態による、肥大型心筋症の評価のために取得された例示的な生物物理学的信号の図を示す。

【図４Ａ】例解的な実施形態による、例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイスの図を示す。

【図４Ｂ】例解的な実施形態による、別の例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイスの図を示す。

【図４Ｃ】例解的な実施形態による、更に別の例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイスの図を示す。

【図４Ｄ】例解的な実施形態による、ウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイスとして構成された例示的な測定システムの図である。

【図４Ｅ】例解的な実施形態による、ウェアラブル胸部センサデバイスとして構成された、図４Ｄの例示的な加工されたウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイスの画像を示す。

【図５Ａ】例解的な実施形態による、（他の分析の中でも）機械学習ベースの分析を使用して、例えば、ＨＣＭの存在、非存在、及び／若しくは重症度、別のコンディション、又は兆候及び／若しくはそれらのいずれかの重症度を含む、患者の生理学的状態に関連付けられた１つ以上のメトリックを生成するように構成された例示的な臨床評価システムの概略図を示す。

【図５Ｂ】例解的な実施形態による、図５Ａの例示的な臨床評価システムの動作の概略図を示す。

【図６Ａ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。

【図６Ｂ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｃ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｄ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｅ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｆ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｇ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【図６Ｈ】例解的な実施形態による、ＨＣＭ生理学的効果を判定するための様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
本明細書に記載のありとあらゆる特徴、並びにそのような特徴のうちの２つ以上のありとあらゆる組み合わせは、そのような組み合わせに含まれる特徴が相互に矛盾しないことを条件として、本発明の範囲内に含まれる。
【００３８】
定義
本明細書で使用される「対象」及び「患者」という用語は、一般的に、例示的なシステム及び方法によって実施された分析を受けた人々を指すために互換的に使用される。
【００３９】
本明細書で使用される「生物物理学的信号」という用語は、これらに限定されないが、１つ以上の心臓信号、神経信号、心振動図信号、バリストカルジオグラフィック信号、及び／又はフォトプレチスモグラフィック信号、心音図信号、及び／又は心振動図信号を含むが、それはまた、情報が得られ得る任意の生理学的信号をより広く包含する。例によって限定されることを意図しないが、生物物理学的信号を、例えば、電気（例えば、時間及び／又は周波数などの様々なドメインにおける電圧／電位（例えば、生体電位）、インピーダンス、抵抗率、伝導性、電流などの測定などの技術によって観察、識別、及び／又は定量化され得る、ある特定の心臓及び神経系関連信号）、磁気、電磁気、光学（例えば、反射率、干渉法、分光法、吸光度、透過率、視覚的観察、フォトプレチスモグラフィ、及び同等物などの技術によって観察、識別、及び／又は定量化され得る信号）、音響、化学、機械（例えば、流体流動、圧力、運動、振動、変位、歪みに関連する信号）、熱、及び電気化学（例えば、グルコースなどのある特定の分析物の存在に相関され得る信号）を含むことができる、タイプ又はカテゴリに分類してもよい。場合によっては、生物物理学的信号は、生理学的系（例えば、呼吸器系、循環器系（循環器系、肺系）、神経系、リンパ系、内分泌系、消化器系、排泄物、筋肉系、骨格系、腎臓系／尿路系／排泄物系、免疫系、外皮系／外分泌系、及び生殖系）、１つ以上の臓器系（例えば、心臓及び肺が一緒に働くときに固有のものであり得る信号）の文脈において、又は組織（例えば、筋肉、脂肪、神経、結合組織、骨）、細胞、器官、分子（例えば、水、タンパク質、脂肪、炭水化物、ガス、遊離ラジカル、有機イオン、鉱物、酸、及び他の化合物）、元素、並びにそれらの亜原子成分の文脈において記載され得る。特に明記しない限り、「生物物理学的信号取得」という用語は、一般に、哺乳類又は非哺乳類生物などの生理学的系から生物物理学的信号を取得する任意の受動的又は能動的手段を指す。受動的及び能動的生物物理学的信号取得は、一般に、身体組織の自然又は誘導電気、磁気、光学、及び／又は音響放射線の観察を指す。受動的及び能動的生物物理学的信号取得手段の非限定的な例としては、例えば、体組織の自然放射線を観察する電圧／電位、電流、磁気、光学、音響、及び他の非能動的な方式が挙げられ、いくつかの例では、そのような放射線を誘導する。受動的及び能動的

生物物理学的信号取得手段の非限定的な例としては、例えば、超音波、電波、マイクロ波、赤外線及び／又は可視光（例えば、パルスオキシメトリー又はフォトプレチスモグラフィでの使用のための）、可視光、紫外線、及び電離エネルギー又は放射線（例えば、Ｘ線）を含まない身体組織を能動的に調べる他の方式が挙げられる。能動的生物物理学的信号取得は、励起放出分光法（例えば、励起放出蛍光を含む）を含み得る。能動的生物物理学的信号取得はまた、イオン化エネルギー又は放射線（例えば、Ｘ線）（「イオン化生物物理学的信号」とも称される）を体組織に伝達することを含み得る。受動的及び能動的生物物理学的信号取得手段は、侵襲的手順（例えば、手術又は侵襲的放射線介入プロトコルを介して）又は非侵襲的（例えば、撮像、アブレーション、心臓収縮調節（例えば、ペースメーカーを介して）、カテーテル留置などを介して）と併せて実行され得る。

【００４０】

本明細書で使用される「心臓信号」という用語は、例えば、心筋の収縮を引き起こす、その信号の電気／電気化学的伝導の態様を含む、心血管系の構造、機能、及び／又は活動に直接的若しくは間接的に関連付けられた１つ以上の信号を指す。心臓信号は、いくつかの実施形態では、生体電位信号若しくは心電図信号、例えば、心電図（ＥＣＧ）、心臓波形及びフォトプレチスモグラフィック波形、又は本明細書で後に説明される信号キャプチャ器具若しくは記録器具、又は他のモダリティを介して取得されるものを含み得る。いくつかの実施形態では、心臓信号は、直交電圧勾配（ＯＶＧ）信号として取得される。

【００４１】

本明細書で使用される「フォトプレチスモグラフィック信号」という用語は、赤色及び赤外線スペクトル内の波長を有する光などの酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンによる光吸収の測定された変化に対応する、光学センサから取得された１つ以上の信号又は波形を指す。フォトプレチスモグラフィック信号（複数可）は、いくつかの実施形態において、パルスオキシメータ又はフォトプレスモグラム（ＰＰＧ）を介して取得された生の信号（複数可）を含む。いくつかの実施形態において、フォトプレチスモグラフィック信号（複数可）は、健康を監視すること、及び／又は疾患若しくは異常コンディションを診断することを目的として、そのような信号波形を取得するように構成される、市販の、カスタムの、及び／又は専用の機器若しくは回路から取得される。フォトプレチスモグラフィック信号（複数可）は、典型的には、赤色のフォトプレチスモグラフィック信号（例えば、最も優勢に約６２５～７４０ナノメートルの波長を有する可視光スペクトル内の電磁信号）及び赤外線のフォトプレチスモグラフィック信号（例えば、可視スペクトルの公称赤縁から最大約１ｍｍまで延在する電磁信号）を含むが、近赤外線、青、及び緑などの他のスペクトルは、用いられているＰＰＧのタイプ及び／又はモードに応じて、異なる組み合わせで使用されてもよい。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「バリストカルジオグラフィック信号」という用語は、例えば、電気機械システムベース（ＭＥＭＳ）加速度計などの加速度計又はトランスデューサを使用して、振動、音響、移動、又は向きを通して観察され得る全身を通る血流を概して反映する信号又は信号の群を指す。他の実施形態では、バリストカルジオグラフィック信号は、血液が頭部と足との間の長手方向に前後に移動するときの体重の変化などの現象を測定する外部機器、例えば、ベッド又は表面ベースの機器によって取得され得る。そのような実施形態において、各場所における血液量は、動力学的に変化し得、ベッド上の各場所で測定された重量並びにその重量の変化速度に反映され得る。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「心振動図（ｓｅｉｓｍｏｃａｒｄｉｏｇｒａｍ）信号」という用語は、心臓の近くにマウント又は位置決めされたセンサ、例えば、ＭＥＭＳ加速度計などのＭＥＭＳセンサによって記録されるような記録された身体の振動、音、又は向きを概して反映する信号又は信号の群を指す。「心振動図信号」という用語は、「心振動図（ｓｅｉｓｍｏｃａｒｄｉｏｇｒａｐｈｉｃ）信号」と互換的に使用される。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「心音図信号」という用語は、例えば、対象の心臓の近く、又は対象の胸部領域の周りにマウント又は位置決めされたマイクロフォン又は加速度計センサによって記録されるような記録された身体の音、振動、及び音響放射を概して反映する信号又は信号の群を指す。「心音図信号」は、「心音図（ｐｈｏｎｏｃａｒｄｉｏｇｒａｐｈｉｃ）信号」と互換的に使用される。

【００４５】

例示的なシステム

図１は、心電図（心臓）信号、１つ以上心振動図（ＳＣＧ）信号、フォトプレチスモグラフィック（ＰＰＧ）信号、及び／又は心音図（ＰＣＧ）信号を非侵襲的かつ同時的に取得し、取得された生物物理学的信号を機械学習ベースの分析において評価して、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度に関連付けられた１つ以上の推定メトリックを生成するように構成された臨床評価システム１００の概略図である。システム１００は、ネットワーク１０６を介した測定システム１０２及び分析システム１０４を含む。図１に示される例において、分析システム１０４は、クラウドベースのインフラストラクチャにおいて実装されている。分析システム１０４は、（ｉ）測定システム１０２によって実行された測定値に関連付けられた１つ以上のデータファイル１１４を受信するためのデータストア１０８と、（ｉｉ）分析特徴分析モジュール１１０（「特徴」１１０として示される）、及び機械学習ベースの分析における１つ以上のデータファイル１１４を評価するための機械学習した分類器モジュール１１２を含む分析エンジンと、を含む。分析システム１０４の出力１１６は、例えばヘルスケアポータルを介して、患者の報告として、若しくはウェアラブルデバイスへの出力としてか、又は疾患、コンディション、又はそれらのいずれかの兆候の治療のための医療機器への出力として提供され得る。ヘルスケア提供者、例えば医師は、報告をレビューし、それを解釈して、疾患の診断を提供するか、又は治療計画を生成することができる。

【００４６】

機械学習ベースの分析は、機械学習又は人工知能分析を含むか、又はそれに由来する分析又は特徴を指す。機械学習ベースの分析は、いくつかの実施形態では、例えば、ＥｌａｓｔｉｃＮｅｔ機械学習した分類器モデル［９］、ＲａｎｄｏｍＦｏｒｅｓｔＣｌａｓｓｉｆｉｅｒ機械学習した分類器モデル［１０］、及びエクストリーム勾配ブースト（ＸＧＢ）分類器モデル［１１］を介して、臨床データをダウン選択又は訓練するための特徴のライブラリから、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度に関連付けられたメトリックの推定において統計的に有意な特徴までの特徴の評価を含む。分析システムを構成するための（例えば、ＬＶＥＤＰ推定の上昇のための）訓練システムの例は、「ＭＥＴＨＯＤ　ＡＮＤ　ＳＹＳＴＥＭ　ＴＯ　ＡＳＳＥＳＳ　ＨＥＡＲＴ　ＦＡＩＬＵＲＥ」と題する、２０２１年８月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／２３５，９６０号に記載されており、この米国仮特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。分析エンジンを構成するために使用され得る訓練システムの別の例は、［１９］に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００４７】

ＨＣＭ生理学的効果とインジケータ

図２は、例示的なＨＣＭ生理学的効果及び例示的な機械学習ベースの分析の図を示す。肥大型心筋症（ＨＣＭ）は、２次的原因によって説明されない左心室肥大と、典型的には駆出率が保たれたか、又は上昇した非拡張左心室を特徴とする遺伝的障害である。それは一般的に非対称であり、最も重篤な肥大は基底心室中隔を伴う。左心室流出路閉塞は、患者の約３分の１で安静時に存在し、別の３分の１で誘発される可能性がある［２１］。この疾患の病理学的特徴には、心筋細胞肥大及び混乱、間質性及び置換線維症、小血管異常、並びに心室不整脈の基質を形成し得る心筋細胞の電気的リモデリングが挙げられる。肥大はまた、しばしば左心室拡張機能障害に関連付けられる［２２］。加えて、電気生理学的異常を有するＨＣＭ患者では、洞結節機能異常（６６％）及びＨｉｓ－Ｐｕｒｋｉｎｊｅ（ＨＶ）伝導（３０％）の高い有病率が観察された［２３］。最も一般的に誘発される

上室不整脈は、心房リエントリー頻拍及び心房細動であり得る（それぞれ、患者の１０％及び１１％）。

【００４８】

ＨＣＭ患者において、心臓壁（複数可）（例えば、２０２ａ、２０２ｂ）は、心筋細胞が大きくなっている（肥大）に起因して大きくなり（肥大）、心臓壁のサイズ、質量、及び剛性（又はコンプライアンスの喪失）の増加をもたらす。ＨＣＭハートは、異なるトポロジーを呈することができる。いくつかの事例では、肥厚することは、例えば、左心室と右心室との間の隔壁（２０２ａ）のみを伴う非対称であり得るか、又は左心室壁（２０２ｂ）の周囲の厚さが同心円状に増加し得る。

【００４９】

拡大効果（２０２’）。中隔壁（２０４）（心室中隔２０４として示される）が、それが左心室流出路を侵害するように拡大されると（２０６を参照）、それは、大動脈（２０１）への左心室（２０８）からの血流を遮断する大動脈弁遮断に類似した生理学的シナリオを作成する可能性がある。この流れ（２０３’）の遮断又は妨害は、狭くなった左心室流出路（ＬＶＯＴ）を通る乱流として観察され、「雑音」（閉塞雑音）又は大動脈弁狭窄の全ての生理学的効果（心臓の左心室の出口を狭くする）と同様の音及び振動を引き起こす。

【００５０】

この流れ又は妨害遮断（２０３’）に加えて、中隔壁（２０４）による左心室チャンバ（２０８）への侵害もまた、僧帽弁（２１０）の機能に影響を与える可能性があり、これは、僧帽弁逆流（２０５’）を引き起こす可能性がある（２つのカスプ又はフラップを備え、心臓の左心房（２１２）と左心室（２０８）との間に位置する僧帽弁がしっかりと閉じず、血液が左心房（２１２）内で逆流することを可能にするコンディション）。僧帽弁（２１０）のこの収縮期前方運動（ＳＡＭ）の結果として、僧帽弁前尖は、隔壁（２１４）に向かって引っ張られ得、僧帽弁（２１０ａ）を無能にする。僧帽弁（例えば、２１０ａ）を横切る漏れ（２０５’）は、大動脈狭窄と同様に、心臓の拡大及び心不全の臨床兆候を引き起こす可能性がある。僧帽弁を横切る関連する漏れを伴う僧帽弁逆流（２０５’）は、乱流、心臓雑音（「僧帽弁逆流雑音」）、及び振動を引き起こすことが多い。

【００５１】

変化した組織剛性（２０７’）。心室筋（２０２ｂ）は肥厚し、また、硬く、分注性が低いため、心臓が良好に完全に収縮することができるが、適切にリラックスすることができない駆出率（ＨＦｐＥＦ）が保持された心不全と同様の生理学を有することがある。ＨＦｐＥＦは、拡張中に左心室壁（２０２ｂ）の剛性の増加が左心室弛緩の減少を引き起こし、圧力の増加及び／又は充満の障害をもたらす、拡張機能の異常によって特徴付けられる。他の場合には、ＨＣＭを有する患者は、拡張期機能の障害及び収縮期機能の低下の両方を有する。これらの影響の全て（心臓組織のコンプライアンスの喪失（２０７’）、遮断／流れの障害（２０３’）、弁漏れ（２０５’））は、収縮期及び／又は拡張期機能に障害を与え、肺鬱血を引き起こし、他の症状の中でも、息切れ及び失神（通常、脳への不十分な血流に関連する一時的な意識の喪失）を引き起こす可能性がある。

【００５２】

拡張期中の左心室弛緩の低下は、本質的に、左心室（２０８）の充満困難（２０９’）であり（心室収縮の困難ではない）。これは、血液が流入することを可能にするために十分に弛緩する能力が妨げられ、したがって、左房圧（肺静脈圧を表す）の上昇、左心室圧（ＬＶＰ）（左心室内の圧力）の上昇、及び拡張期圧（心臓が拍動の間に弛緩するときに血液が動脈壁に及ぼす圧力）の上昇をもたらす筋肉に拘束された心臓としてモデル化又は考えられ得る。適切な充満を得るために、心臓は肺静脈圧を増加させる可能性があり（２１１’）、これは、他の効果の中でも、鬱血（肺内の液体の蓄積）及び息切れを引き起こす可能性がある。適切に絞ることができるが、次の心拍について充満させるために適切に弛緩することができない心臓の筋肉の効果もまた、動脈血圧及び静脈血圧を増加させることによって身体補償をもたらす可能性があり、これはまた、息切れ及び他のコンディショ

ンを引き起こす可能性がある。

【００５３】

これらの影響（コンプライアンス心臓組織の喪失、遮断／流れの障害、弁漏れ、心臓組織のコンプライアンスの喪失）の全ては、正常な心臓と比較して、心臓の電圧分布及びパターンに影響を与える可能性がある。心臓の幾何学的形状（非対称又は対称）の変化により、心臓の動作は時間的に変わり、左心室駆出時間（ＬＶＥＴ）（２１３’）の変化によって示され得る。ＬＶＥＴは、大動脈弁を通る血流の期間を測定し、０．３５±０．０８秒の正常値を有する。

【００５４】

加えて、これらの影響（心臓組織のコンプライアンスの喪失、遮断／流れの障害、弁漏れ）の全ては、心臓の周波数の観察可能な成分に影響を与える可能性がある。例えば、心臓の周波数成分（例えば、とりわけ、パワースペクトル密度又はウェーブレット周波数成分を通して観察されるように）は、呼吸周波数とともに変動し得る。吸気中は、吸気中の経胸壁圧が心室充満圧を増大させる可能性があるため、呼気と比較して心臓の充満が多くなる。経胸壁圧は、吸気からの負の胸腔内圧と組み合わせた血行動態圧として見ることができる。

【００５５】

加えて、心臓組織のコンプライアンスの喪失、遮断／流れの障害、及び弁漏れにより、音内に観察可能な相性要素が存在することがある。深い吸気では、心臓はより多く充満し、左心室流出の閉塞を少なくすることができるが、呼気では、充満が少なくなり、流出路の閉塞が多くなる可能性がある［１７］。心雑音は、吸気中に振幅が減少し、呼気とともに振幅が増加して聞こえる可能性があり得る。同様に、心振動図及び／又は心音図信号として検出された振動は、吸気中に振幅が減少し、呼気とともに振幅が増加することがある。同様に、心振動図及び／又は心音図信号として検出された振動は、バルサルバ手技として知られる生理学的手技によって振幅が増加することがある。バルサルバ手技は、閉鎖された気道に対して強力な呼気の試みによって実行され得る呼吸プロトコルであり、通常は風船を膨らますように空気を吐きながら、口を閉じて鼻を挟むことによって行われる。

【００５６】

実際、上述のように、上で考察された身体生理学的及びＨＣＭ生理学的効果は、ＨＣＭ及びその発生コンディションを示すか又はそれらに独自の振動、電気パターン、及び周波数成分を生成することができる。これらの物理学的兆候は、本明細書に記載される特徴又は機械学習ベースの分析によって評価されて、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度に関連付けられたメトリックを推定することができる。

【００５７】

加えて、心室頻脈性不整脈の存在は、肥大型心筋症の存在の兆候であり得る。心室頻拍（Ｖ－ｔａｃｈ又はＶＴ）は、心臓の下部チャンバから生じる速い心拍数として特徴付けられてもよい。プログラムされた心室刺激（ＰＶＳ）は、患者の１４％で非持続性心室頻拍（ＶＴ）を誘発し、患者の４３％で持続性心室不整脈を誘発した。持続性心室不整脈は、患者の７３％で多形性ＶＴ、患者の２４％で単形性ＶＴ、及び２人の患者（３％）で心室細動であった。

【００５８】

機械学習した分析モジュール

図１において、分析システム１０４は、分析特徴分析モジュール１１０を備える分析エンジンを含み、このモジュールは、特徴又はパラメータを計算して、分類器（例えば、機械学習した分類器）を介して、肥大型心筋症の存在、不在、及び／又は重症度に関連付けられた１つ以上の推定されるメトリックを生成するように構成されている。分析システム１０４は、（ｉ）心不全（例えば、左側又は右側の心不全、駆出率の保たれた心不全（ＨｆｐＥＦ）、駆出率の低下した心不全（ＨｆｒＥＦ））、（ｉｉ）冠動脈疾患（ＣＡＤ）、（ｉｉｉ）肺動脈高血圧（ＰＡＨ）を含むがこれらに限定されない肺高血圧（ＰＨ）の様々な形態、（ｉｖ）左心室駆出率（ＬＶＥＦ）の異常など、他の疾患、医学的コンディ

ション、又はそれらのいずれかの兆候の存在、非存及び／又は重症度を含む、患者の他の生理学的状態について査定するための追加の機械学習ベースの分析を実行するように構成された追加の分析エンジンを含んでもよい。評価され得る特定の形態の疾患のインジケータの例としては、心不全の兆候としての左心室拡張末期圧（ＬＶＥＤＰ）の上昇若しくは異常の存在若しくは非存在、又は肺高血圧の兆候としての平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）の上昇若しくは異常が挙げられる。

【００５９】

表１は、肥大型心筋症の存在、非存在、及び／又は重症度に関連付けられた推定されるメトリックの計算のために用いられ得る特徴のクラスのリスト及び対応する説明を示す。以下にリストされる特徴は、図２にも示されている。

【表１－１】

特徴のクラス	説明
脱分極及び再分極波伝播	3 次元空間における心室脱分極(VD)波及び/又は心室再分極(VR)波の伝播特性、例えば、波の(1)速度、(2)軌道、(3)軌道周波数(3D 回転速度)、及び(4)平面度を定量化する。 例えば、OVG 再分極異常特徴は、1 つ以上の直交リード(すなわち、orth1、orth2、orth3)からの OVG 信号における時間ドメインにおける再分極波の振幅、持続時間、相対持続時間及び事前定義された間隔によって正規化された間隔、振幅対持続時間比、及び T 波面積を定量化するために用いられ得る。TpTe(T 波のピークから終了までの持続時間)などの T 波の特徴は、正常な対象と比較して HCM 患者において上昇することが知られており[26]、更に、HCM 患者における将来の心室不整脈のリスクに関連しており、したがって、突然の心臓死のリスク層別化にいくつかの有用性を有してもよい[27]。
脱分極波伝播偏差	VD 軌道における高周波及び低振幅パターンを評価するために、3 次元モデル化された VD 波の軌道からの VD 波軌道の偏差を定量化する。モデル波は、40Hz 未満の最も顕著な周波数内容を埋め込む低次元空間における VD の表現である。[48]
脱分極サイクル変動性(230)	心臓信号の拍動間変動を定量化する。 例えば、OVG-SCG、PCG、OVG、PPG、及び呼吸信号から抽出するために、動的(同期)及びサイクル変動性特徴が用いられてもよく、レート信号は、信号全体にわたる変動又は拍動間変動を定量化するこれらの信号から抽出されてもよい。HCM 群における HRV からのエントロピー尺度の値が、対照群から計算された値よりも低い値を提示し、複雑さの減少を示していることが報告されている。更に、早期死亡の高リスクと低リスクを比較すると、同様の行動が観察され、エントロピーの値は高リスク患者で低かった[45]、[49]。

【表１－２】

同期性	ポインカレ分析及び/又はヒストグラム分析を介して、心臓及びPPG信号の登録されたランドマークの目印、並びに異なるSCG信号及び/又はPCG信号間の変動性を定量化する。 **呼吸吸気と呼気の間の同期性の変動性を査定する。** 例えば、二重信号(同期)特徴が、ペアワイズOVG-SCG、OVG-PCG、OVG-PPG、及びPPG-SCGから抽出されるように用いられてもよい。特徴のこのサブセットは、経過時間、収縮期時間間隔(STI)、及び拡張期時間間隔(DTI)などのOVG、PPG、SCG、及びPCG上の目印を使用して持続時間及び時間間隔を定量化するために用いられてもよい。STIと他の心室機能指標との密接な関係を明らかにするSTIの研究が数多く存在する[43]。収縮期と拡張期の時間間隔は、HF群の左心室駆出率(LVEF)が低い患者を分離することができる。抽出されたSTIは、大動脈駆出前期間(PEP:QRSのQ波から大動脈弁が開くまでの遅延、ms)及びLV駆出時間(LVET、ms)である。PEP/LVET>0.43について0.91のAUCが見出され、LVEF<35%の検出を可能にし、感度は87%、特異度は84%であった[44]、[50]。
脱分極動力学的システム(DS)(220)	リヤプノフ指数、相関次元、エントロピー、相互情報、相関、及び非線形フィルタリングを含む、心臓、PPG、SCG、及び/又はPCG信号の動的特性を定量化する。[51] **呼吸吸気と呼気の間の動的特性の変化を査定する。**

【表１－３】

脱分極及びPPG線形	波形振幅、持続時間、心拍数、**及び形態などの心臓及びSCG**信号の性質を定量化する。ピーク振幅、ピーク間距離、点間角度、及び様々な比率などのPPG、VPG、及びAPG信号の性質を定量化する。 例えば、OVG、SCG、PCG、及びPPG線形特徴は、1つ以上の直交リード(すなわち、orth1、orth2、orth3)からのOVG信号、Red/IR PPGにおける検出されたピーク、又はSCG/PCG波形における脱分極及び/又は再分極波振幅並びにそれらの比率を定量化するために用いられてもよい。左心室肥大(LVH)は、HCMの一般的なインジケータであり、これは、左側ECGリードのR波振幅の増加と右側リードのS波深度の増加をもたらす可能性がある[24]、[52]。 他の例:OVG線形LVH特徴は、本明細書に記載される6本の直交リードを使用して変換された12リード構成によって得られたR及びSピーク並びにそれらの線形又は非線形のイントラ/インターリードの組み合わせの振幅を定量化するために用いられてもよい。EKG電圧基準の多くの例は、LVHの診断に一般的に使用されている文献で利用可能であり、例えば[25]: -Sokolov-Lyon基準:V1のS波の深さ+V5-V6の最も高いR波の高さ>35mm -リードIのR波+リードIIIのS波>25mm -V4、V5、又はV6のR波>26mm 他の例:OVG、SCG、PCG、及びPPG線形特徴は、再分極及び脱分極波の持続時間、並びに1つ以上の直交リード(すなわち、orth1、orth2、orth3)からのOVG信号におけるいくつかの基準間の間隔、又はRed/IR PPGにおける、又はSCG/PCG波形における波の持続時間及び間隔を定量化するために用いられてもよい。肥厚したLV壁は、側方リードの長時間の脱分極(R波ピーク時間の増加)及び遅延した再分極(ST及びT波異常)をもたらす可能性がある。短いPR間隔で心室早期興奮がECGに現れることは、構造的心疾患HCMに関連付けられてもよい[28]、[52]。 他の例:PPG線形特徴は、収縮期駆出時間、収縮期上昇角、拡張期低下角、及び呼吸変動を定量化するために用いられてもよい。Greenら[33]は、健康なコントロールからHCMを分離するために、PPG信号から抽出された持続時間、スロープ、及び呼吸の特徴を使用してもよい。Kleidら[34]は、100人のHCM対象における夜間酸素測定信号を調べた。対象の71%には、閉塞性睡眠時無呼吸を示唆する信号異常があった。 **呼吸吸気と呼気の間のSCG/PCG信号の変化を査定する。**

【表１－４】

ウェーブレット(222)	ウェーブレット分析を使用して、心臓、PPG、SCG、及び/又はPCG信号の主周波数成分を定量化する。 OVG、SCG、又はPCGウェーブレット特徴は、1つ以上の直交リード、又はPPG及びSCG分離波形のOVG信号の心房及び心室の脱分極及び再分極波に関連付けられたパワースペクトルの高エネルギー含有領域内の時間及び周波数におけるエネルギー分布の特性を定量化するために用いられてもよい。HCMにおける可能性のある肥大型心室及び心室不整脈では、1つ以上の直交リード(すなわち、orth1、orth2、orth3)のウェーブレットスペクトル表現において、(非対称VHのための)強度及び歪んだエネルギー分布が、時間及び周波数ドメインにおいて観察されることが予想される。肥大型心筋症を有する患者における非持続性心室頻拍を有する心室細動の検出におけるVH及びウェーブレット分解の検出における心臓信号の連続ウェーブレットスペクトルの有用性は、[29]、[30]、[53]で報告されている。 **呼吸吸気と呼気の間の主周波数成分SCG及び/又はPCG信号の変化を査定する。**
パワースペクトル密度(222)	パワースペクトル及びコヒーレンス(クロススペクトル分析)分析を使用して、生物物理学的信号(例えば、PPG、心臓、SCG、及び/又はPCG信号)のパワースペクトル及び周波数内容を定量化する。 OVG PSD特徴は、1つ以上の直交リード又はチャネルにおけるOVG、PPG、SCG、又はPCG信号のパワー及びそれらの相対比を定量化するために使用されてもよい。HCMにおける肥大型心室に起因する強化された長時間の脱分極波により、1つ以上の直交リード(すなわち、orth1、orth2、orth3)及び/又はSCG/PCG信号からのOVG信号におけるフィルタリングされたパワースペクトルにおいて、より多くのエネルギーがキャプチャされることが予想される。[47] **呼吸の吸気と呼気の間のSCG信号のスペクトルと周波数内容の変化を査定する。**

【表１－５】

視覚(224)	3D 位相空間、その投影、及びループベクトルにおける、ループ領域にわたる PPG、心臓、SCG、及び/又は PCG 信号(例えば、心房脱分極、心室脱分極、及び心室再分極)の性質を定量化する。PPG は、PPG、VPG、及び APG を使用して、3D 空間において分析される。 例えば、OVG 視覚特徴は、信号の位相空間表現における QRS 及び T ループの形状、例えば、最大ベクトル、周囲、3 次元における面積、及び異なる象限、並びに直交平面上のそれらの 2 次元投影を定量化するために用いられてもよい。 他の例:OVG 視覚機能は、3 次元における最大 QRS ベクトルに関連付けられた軸偏差、直交平面上のその 2 次元投影、並びに偏心、曲率を含む幾何学的形状要因など、信号の位相空間表現における QRS ループの形態を定量化する。ベクトル心電図(VCG)上のいくつかのホールマークは、LVH を示すと報告されている[35]。T 波ベクトルの大きさ値は、健康な対照と比較して HCM 患者で有意により小さいことが報告されている[36]。3 次元空間における VCG 上の QRS ループ及び QRS 初期ベクトル(最初の 20~30 ミリ秒以内)の向きの可能な偏差は、[37]、[54]に報告される。 **呼吸の吸気と呼気との間の SCG 及び/又は PCG、SCG 及び/又は PCG の 1 次微分、並びに SCG 及び/又は PCG の 2 次微分から導出された 3D データのループ領域における変換を査定する。**

【表１－６】

呼吸(226)	(i)PPG 及び心臓信号、又は(ii)SCG 信号、のいずれかを使用して、呼吸波形を近似して、(1)心拍数変動性、(2)呼吸率、(3)呼吸と変調信号との間の距離を表す相違特徴、及び(4)変調と呼吸速度信号との間の相関を表す二乗コヒーレンスを査定する。 例えば、呼吸特性は、OVG、PPG 信号における振幅又は周波数変調から導出される呼吸信号から抽出されてもよい。特徴のこのサブセットは、呼吸率、時間及び周波数ドメインにおける呼吸変動、並びに異なるチャネルにおける各信号から導出されるプロキシ呼吸間のクロススペクトル一致を定量化するために用いられてもよい。自動化された分析は、収縮期駆出時間、収縮期中の上昇率、及び呼吸変動の測定を含む形態計測 PPG パルス波の特徴について、oHCM 患者において有意差を示した[38]。加えて、2 つの雑音は、HCM を有する患者に存在するものとして引用されることが多い。第 1 の雑音は、僧帽弁の収縮期前方運動が、葉の接合不良及び僧帽弁逆流をもたらすためである。第 2 の雑音は、流出路を通る乱流のためであり、大動脈狭窄の雑音を模倣する可能性がある収縮期中期として存在する[39]。圧電センサを使用して、SCG 及び/又は PCG と同様の信号をキャプチャし、客観的に心雑音を検出することができることが報告されている[40]。SCG 呼吸信号に現れる、吸気及び呼気中の血流速度の差は、HCM 患者における雑音効果をキャプチャすることができることが企図される。 他の例:心拍数変動性(HRV)特徴は、OVG、PPG、SCG、及び PCG 信号から導出される心拍数信号から抽出するために用いられてもよい。特徴のこのサブセットは、(統計分析を使用して)時間及び周波数ドメインにおける心拍数及び心拍数変動性を定量化するために用いられてもよい。Folino らは、不整脈原性右心室心筋症を有する患者における時間ドメイン HRV 特徴とその心室不整脈、心機能、及び予後転帰との間に有意な相関関係を示した[41]。別の研究では、特発性拡張型心筋症を有する患者は、鬱血性心不全のない患者であっても、主に左心室機能不全に関連し、かつ心室不整脈に関連しない対照対象よりも HRV の値が有意に低いことが報告されている[42],[55]。 **HCM 査定のために、これらの特徴は、分析のために用いられる SCG 及び/又は PCG 信号の描写された吸気及び呼気部分を生成することを含むことができる。**

【表１－７】

生理学的	心臓、SCG、及び/又はPCG信号の生理学的側面を定量化する。 例えば、OVG生理学的特徴は、左心房、右心房、及び二心房の拡大を判定するための基準を実装するために用いられてもよい。基準は、持続時間、形態、及び振幅のリード固有の組み合わせを入力として使用する。LAEの原因にはHCMが含まれるかもしれない[31]が、RAEは主に肺高血圧によって引き起こされる[32]。両心室拡大の原因には、LAEとRAEの両方の原因が含まれる。[56]
LVET推定(228)	SCG及び/又はPCG信号を使用してLVETを近似する。

【００６０】
ＳＣＧ信号に適用され得る、及びＨＣＭの存在、非存在、及び／又は重症度の判定のための、表１の分析のいくつかの詳細な説明は、とりわけ、［１］～［１３］及び［２０］～［５６］に見出すことができ、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００６１】
用いられ得る他の特徴モジュールは、米国特許第９，２８９，１５０号、米国特許第９，６５５，５３６号、米国特許第９，９６８，２７５号、米国特許第８，９２３，９５８号、米国特許第９，４０８，５４３号、米国特許第９，９５５，８８３号、米国特許第９，７３７，２２９号、米国特許第１０，０３９，４６８号、米国特許第９，５９７，０２１号、米国特許第９，９６８，２６５号、米国特許第９，９１０，９６４号、米国特許第１０，６７２，５１８号、米国特許第１０，５６６，０９１号、米国特許第１０，５６６，０９２号、米国特許第１０，５４２，８９７号、米国特許第１０，３６２，９５０号、米国特許第１０，２９２，５９６号、米国特許第１０，８０６，３４９号、米国特許出願公開第２０２０／０３３５２１７号、米国特許出願公開第２０２０／０２２９７２４号、米国特許出願公開第２０１９／０２１４１３７号、米国特許出願公開第２０１８／０２４９９６０号、米国特許出願公開第２０１９／０２００８９３号、米国特許出願公開第２０１９／０３８４７５７号、米国特許出願公開第２０２０／０２１１７１３号、米国特許出願公開第２０１９／０３６５２６５号、米国特許出願公開第２０２０／０２０５７３９号、米国特許出願公開第２０２０／０２０５７４５号、米国特許出願公開第２０１９／００２６４３０号、米国特許出願公開第２０１９／００２６４３１号、国際公開第２０１７／０３３１６４号、国際公開第２０１７／２２１２２１号、国際公開第２０１９／１３０２７２号、国際公開第２０１８／１５８７４９号、国際公開第２０１９／０７７４１４号、国際公開第２０１９／１３０２７３号、国際公開第２０１９／２４４０４３号、国際公開第２０２０／１３６５６９号、国際公開第２０１９／２３４５８７号、国際公開第２０２０／１３６５７０号、国際公開第２０２０／１３６５７１号、米国特許出願第１６／８３１，２６４号、米国特許出願第１６／８３１，３８０号、米国特許出願第１７／１３２８６９号、国際出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０５２８８９号、国際出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０５２８９０号に記載されており、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００６２】
分析及び関連するモジュール（例えば、１１０）は、ＰＰＧ及び心臓信号に加えて、ＳＣＧ又は心音図信号に関連して提供される特徴を評価してもよく、また、様々な分析（上述のような周波数、ダイナミクス、サイクル変動性など）を拡張して、信号の吸気と呼気部分との間の特徴の値の変化について査定してもよい。

【００６３】
モジュール（例えば、１１０）は、ＬＶＥＴの推定のための分析、又は上昇したＬＶＥＴに相関するパラメータを含んでもよい。
【００６４】
ＭＥＭＳ加速度計システム
図１に示される例において、測定システム１０２は、少なくとも２つ以上のＳＣＧ／ＰＣＧ測定値を心臓の心尖部領域及び基部領域において提供するように２つ以上のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサを用いて構成される、胸部着用又はマウントされたＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８を含む。ＳＣＧ／ＰＣＧデバイス１１８は、表面電極１２２（１２２ａ～１２２ｆとして示される）のセットを介して心臓信号を測定し、ＰＰＧセンサデバイス１２４を介してフォトプレチスモグラフィック信号を測定するように構成された生物物理学的信号キャプチャシステム１２０に接続されてもよい。例示的な無線通信動作及び回路構成は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる［１４］に記載されている。
【００６５】
ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８は、第１のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２６と、第２のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２８と、を含む。２つ以上のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサは、心振動図信号を分析システムに提供することができ、信号の位相差及び微分評価が分析エンジンによって実行され得る。例えば、第１のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２６は、心尖部１３０の近位に位置決めされるように構成され得、第２のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２８は、左心室の基部領域１３２の近くに、又はそこに位置決めされるように構成されている。図１に示される例において、デバイス１１８及び関連するセンサ１２６及び１２８は、例解的に示される領域において対象の皮膚上に非侵襲的に配置される。心臓の断面は、単に特定の実施形態における特定の心臓構造に対するセンサの例解的な配置を提供するために、図１に示される。
【００６６】
肥大型心筋症査定のための例示的な生物物理学的信号
図３は、例解的な実施形態による、肥大型心筋症の評価のために取得された例示的な生物物理学的信号の図を示す。図３に示される例において、例示的な心振動図信号、心音図信号、心臓信号（「心電図」として示される）、及びフォトプレチスモグラフィック信号は、１つの心周期にわたって同時に取得されるものとして示される。この図は、同じ心周期における大動脈圧、心房圧、心室容積、及び心室圧の例を更に例解している。登録／目印点は、単一の信号（例えば、心臓波形、心振動図、及び／又は心音図信号のピーク）、又は、他の取得された生物物理学的信号に関連して同期性及び位相が評価され得る信号（例えば、２つのフォトプレチスモグラフィック波形、２つの心振動図波形間の交差点など）の中で判定されてもよい。例えば、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ｓｙｓｔｅｍ ｔｏ Ａｓｓｅｓｓ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｕｓｉｎｇ Ｄｙｎａｍｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｃａｒｄｉａｃ ａｎｄ Ｐｈｏｔｏｐｌｅｔｈｙｓｍｏｇｒａｐｈｉｃ Ｓｉｇｎａｌｓ」と題された米国出願公開第２０２０／０３９７３２４号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【００６７】
例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定システム＃１
図４Ａは、例解的な実施形態による、例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８の図を示す。図４Ａに示される例において、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８は、２つ以上のＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２６、１２８（１２６ａ、１２８ａとして示される）を含む。この例において、ＭＥＭＳ加速度計、トランスデューサ、又はセンサ１２６ａ、１２８ａは、３軸加速度計３０２（３０２ａ、３０２ｂとして示される）、例えば、小型の４ｍｍ×４ｍｍ×１．４５ｍｍパッケージＩＣに統合されたＷｉｌｍｉｎｇｔｏｎ ＭＡのアナログデバイスによって製造された小型の低消費電力ＡＤＸＬ

３３５　３軸加速度計を含む。３軸加速度計３０２ａ、３０２ｂは、測定システム１０２に接続するケーブル３０６に振動図信号３０４を提供するために結合された増幅器及びフィルタ３０３である。この例において、心臓信号３０８は、６つの表面電極３１２の各々で取得され、測定システム１０２へのケーブル３０６を介して６つの導体を介して搬送される。参照電極も用いられる。この例において、フォトプレチスモグラフィック信号３１０は、フォトプレスモグラムセンサが３つの導体（２つの信号及びＧＮＤ）を介してケーブル３０６を通って測定システム１０２に搬送されるときに、ＰＰＧリードスナップ３１４で生成される。測定システム１０２は、取得された生物物理学的信号を変換及びデジタル化するための変換回路構成を含む。いくつかの実施形態では、表面電極３１２及び／又はＰＰＧリードスナップ３１４は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる［１４］（Ａ４Ｌ　ＢＣＧ出願）に記載されているように、加速度計を含んでもよい。

【００６８】

ＭＥＭＳ加速度計及び関連する取得回路構成は、少なくとも±１ｇ又は±２ｇの測定範囲、及び最大１ｋＨｚの帯域幅を有するように構成されている。いくつかの実施形態では、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８は、少なくとも０．１６４μｓ／μｇの感度及び６．５μｇ／$\sqrt{Hz}$未満のノイズ密度を有するＭＥＭＳ加速度計で構成されている。図４Ａの例では、ＭＥＭＳ加速度計及び関連する取得回路構成は、単極出力のために構成されているが、他の実施形態では、ＭＥＭＳ加速度計及び関連する取得回路構成は、バイポーラ及び／又は差動動作のために構成されている。用いられ得るＭＥＭＳ加速度計及び関連する取得回路構成の追加の構成は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる［１５］（センサ原稿）に記載されている。

【００６９】

いくつかの実施形態では、ＭＥＭＳセンサは、音響センサ又は変換器、例えば、音響呼吸センサ（例えば、Ｍａｓｉｍｏ，Ｃｏｒｐ．，Ｉｒｖｉｎｅ，ＣＡによって製造されたｍｏｄｅｌ．ＲＡＳ－４５）を含む。音響ベースのセンサの別の例は、ＥＣＧ＋デジタル聴診器（例えば、Ｅｋｏ　Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｏａｋｌａｎｄ，ＣＡによって製造されたＤＵＯ　ＥＣＧ＋デジタル聴診器）などのデジタル聴診器システムで用いられるセンサである。

【００７０】

いくつかの実施形態では、ＭＥＭＳセンサは、加速度計ベースのセンサ、例えば、加速度計、ジャイロスコープ、磁気、及び圧力センサ（例えば、Ｓｈｉｍｍｅｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡによって製造されたＳｈｉｍｍｅｒ３　ＩＭＵ）を含む９ＤｏＦ慣性センシングを含む。加速度ベースのセンサの別の例は、加速度、ジャイロ、及び磁力計を含む９軸運動センサを備えるＩＭＵセンサ（Ｍｏｖｅｓｅｎｓｅ，Ｖａｎｔａａ　Ｆｉｎｌａｎｄによって製造されたＭｏｖｅｓｅｎｓｅ　ＩＭＵ）である。加速度計ベースのセンサの一例は、加速度、ジャイロ、及び磁力計を含む９軸運動センサを備えるＩＭＵ追跡センサ（ＴＤＫ，ＩｎｖｅｎＳｅｎｓｅ，Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，ＣＡによって製造されたＩＣＭ－２０９４８）である。加速度計ベースのセンサの一例は、ＩＭＵトラッキングセンサ（

Ｂｏｓｃｈ Ｃｏｎｎｅｃｔｅｄ Ｄｅｖｉｃｅｓ ａｎｄ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ＧｍｂＨ（ドイツ）によって製造されたＳｅｎｓｅ Ｃｏｎｎｅｃｔ Ｄｅｔｅｃｔ ｍｏｄｅｌ ｎｏ．ＳＣＤ１１０）である。

【００７１】

これらのＭＥＭＳセンサ（音響、加速度計、ＩＭＵ）は、単独で、又は本明細書に記載される２つの電流センサタイプ若しくは他のセンサタイプを含むがこれらに限定されない１つ以上の他のセンサと任意の組み合わせで使用され得、それらの様々な形態でＨＣＭ、ＨＦ、ＰＨ、ＣＡＤ、若しくはそれらの組み合わせ又は関連するコンディション若しくは兆候についての任意の兆候について診断ツールを生成するための情報を集める。加えて、これらのＭＥＭＳセンサは、それらの様々な形態でＨＣＭ、ＨＦ、ＰＨ、及びＣＡＤではない本明細書に記載される任意の兆候のための診断ツールを生成するために使用されてもよい。

【００７２】

図４Ｂは、無線トランシーバモジュール４０２を含む無線測定モジュールとして構成された図４Ａの例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８（１１８ａとして示される）を示す。無線トランシーバモジュール４０２は、フロントエンド変換回路構成４０３、マイクロコントローラ４０４、及び無線トランシーバ回路４０６を含む。無線トランシーバ回路４０６は、インターフェースデバイスへの無線接続を介してインターフェースすることができる。

【００７３】

心臓信号３０８及びフォトプレチスモグラフィック信号３１０は、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ Ｗｉｄｅ－Ｂａｎｄ Ｐｈａｓｅ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｓｉｇｎａｌ Ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ」と題された米国特許第１０，５４２，８９８号、又は「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ Ｗｉｄｅ－Ｂａｎｄ Ｐｈａｓｅ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｓｉｇｎａｌ Ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ」と題された米国特許出願公開第２０１８／０２４９９６０号に記載された生物物理学的信号キャプチャシステムにおいて、回路構成及びコンピューティングハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、ミドルウェアなどを使用して取得されてもよく、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００７４】

本明細書で考察されるように、他の構成及びトポロジー、例えば、とりわけ、ＭＥＭＳマイクロフォン又は音響トランスデューサが使用されてもよい。

【００７５】

例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定システム＃２

図４Ｃは、例解的な実施形態による、別の例示的なＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８（１１８ｂとして示される）の図を示す。図４Ｃに示される例において、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８ｂは、（図４Ｄにおいて４０３として示される）無線モジュール内の心音図デバイス４０８（音響トランスデューサを含む）及びＭＥＭＳ加速度計を含む。

【００７６】

心音図デバイス４０８は、１つ以上のマイクロフォン４１０及びマイクロフォンフロントエンド回路構成４１２を備える。マイクロフォンフロントエンド回路構成４１２は、取得された生物物理学的信号を変換及びデジタル化するための変換部、フィルタ、及び増幅器回路構成を含む。マイクロフォン４１０及びマイクロフォンのフロントエンド４１２は、心臓及び近くの構造及び雑音のシグナチャをキャプチャするように構成されている。いくつかの実施形態では、心音図デバイス４０８は、１２ビットの解像度で少なくとも８ｋＨｚのレートを有する音響信号を取得するように構成されている。他のサンプリングレート及び解像度が用いられ得る。心音図デバイス４０８の他の例は、音響呼吸センサＭａｓｉｍｏ，Ｃｏｒｐ．，Ｉｒｖｉｎｅ，ＣＡによって製造されたｍｏｄｅｌ．ＲＡＳ－４５）又はＥＣＧ＋デジタル聴診器などのデジタル聴診器システム（例えば、Ｅｋｏ Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｏａｋｌａｎｄ，ＣＡによって製造されたＤＵＯ ＥＣＧ＋デジタ

ル聴診器）を含む。

【００７７】

図４Ｃに示される例において、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８ｂは、コントローラ４１４、無線トランシーバ４１６、及びエネルギーストレージ４１８を含む。ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス１１８ｂは、無線トランシーバ４０６を含む基地局４０２（４０２ａとして示される）と通信する無線トランシーバモジュール４１６を備える無線測定モジュールとして、例えば、本明細書に記載されるウェアラブルデバイスとして構成されている。この構成において、基地局４０２ａは、（心臓信号３０８及びＰＰＧ信号３１０の取得のための）フロントエンド変換回路構成４０３、マイクロコントローラ４０４、及び無線トランシーバ回路４０６を含む。

【００７８】

図４Ｂに関して記載されるように、ＭＥＭＳ加速度計及び関連する取得回路は、少なくとも±１ｇ又は±２ｇの測定範囲及び最大１ｋＨｚの帯域幅を有するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、ＳＣＧ／ＰＣＧ測定デバイス（例えば、１１８ｂ）は、少なくとも０．１６４μｓ／μｇの感度及び６．５μｇ／$\sqrt{Hz}$未満のノイズ密度を有するＭＥＭＳ加速度計で構成されている。ＭＥＭＳセンサは、加速度計、ジャイロスコープ、磁気センサ、及び圧力センサ（例えば、Ｓｈｉｍｍｅｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡによって製造されたＳｈｉｍｍｅｒ３　ＩＭＵ）を備える９－ＤｏＦ慣性センサ、又は加速度計、ジャイロスコープ、及び磁力計を含む９軸運動センサを備えるＩＭＵセンサ（Ｍｏｖｅｓｅｎｓｅ，Ｖａｎｔａａ　Ｆｉｎｌａｎｄによって製造されたＭｏｖｅｓｅｎｓｅ　ＩＭＵ）を含んでもよい。加速度計ベースのセンサの一例は、加速度計、ジャイロスコープ、及び磁力計を含む９軸運動センサを備えるＩＭＵ追跡センサ（ＴＤＫ，ＩｎｖｅｎＳｅｎｓｅ，Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，ＣＡによって製造されたＩＣＭ－２０９４８）である。加速度計ベースのセンサの一例は、ＩＭＵトラッキングセンサ（Ｂｏｓｃｈ　Ｃｏｎｎｅｃｔｅｄ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ａｎｄ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　ＧｍｂＨ（ドイツ）によって製造されたＳｅｎｓｅ　Ｃｏｎｎｅｃｔ　Ｄｅｔｅｃｔ　ｍｏｄｅｌ　ｎｏ．ＳＣＤ１１０）である。

【００７９】

これらのＭＥＭＳセンサ（音響、加速度計、ＩＭＵ）は、単独で、又は本明細書に記載される他のセンサタイプを含むがこれらに限定されない１つ以上の他のセンサと任意の組

み合わせで使用され得、それらの様々な形態でＨＣＭ、ＨＦ、ＰＨ、ＣＡＤ、若しくはそれらの組み合わせ又は関連するコンディション若しくは兆候についての任意の兆候について診断ツールを生成するための情報を集める。加えて、これらのＭＥＭＳセンサは、それらの様々な形態でＨＣＭ、ＨＦ、ＰＨ、及びＣＡＤではない本明細書に記載される任意の兆候のための診断ツールを生成するために使用されてもよい。

【００８０】

心臓信号３０８及びフォトプレチスモグラフィック信号３１０は、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ Ｗｉｄｅ－Ｂａｎｄ Ｐｈａｓｅ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｓｉｇｎａｌ Ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ」と題された米国特許第１０，５４２，８９８号、又は「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ Ｗｉｄｅ－Ｂａｎｄ Ｐｈａｓｅ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｓｉｇｎａｌ Ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ」と題された米国特許出願公開第２０１８／０２４９９６０号に記載された生物物理学的信号キャプチャシステムにおいて、回路構成及びコンピューティングハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、ミドルウェアなどを使用して取得されてもよく、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００８１】

信号取得中に、患者は、２つの取得システム４０２と１１８ｂとの間の測定値を同期させるために使用され得る測定値のスパイクを提供するために、パッティングされてもよい（例えば、しっかりとタップされてもよい）。

【００８２】

例示的なウェアラブルＭＥＭセンサ

図４Ｄは、ウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３として構成された例示的な測定システム１０２（４０３として示される）の図である。ウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３は、例えば、図４Ｃに関して記載されるように、ＭＥＭＳ加速度計３０２（「加速度計」３０２として示される）、心音図デバイス４０８（「音響センサ」４０８として示される）、コントローラ４１４、無線トランシーバ４１６（４１４と統合される）、及びエネルギーストレージ４１８を備える１つ以上の電子ボード４２２を収容するように構成されたハウジング４２０を含む。

【００８３】

図４Ｄに示される例において、ハウジング４２０は、外壁４２４及び内壁４２６を有する。内壁４２６は、ハウジング４２０の入口領域４２８における音（図４３１を参照）を心音図デバイス４０８に画定し、集束させるテーパー領域４２７を有する。心音図デバイス４０８は、入口領域４２８に面する電子ボード４２２の部分上に位置する。入口領域４２８は、ハウジング表面及び本体によって画定される容積を形成して、当該容積内に音響エネルギーを指向及び維持することができる。ハウジング４２０は、ガスケットタイプのインターフェースとして機能して、本体（４３２として示される）との接触（４３４）を接着及び維持することができるエラストマー部材４３０を更に含む。図４３６（図４Ｅも参照）は、例示的な加工されたウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３の画像である。

【００８４】

図４Ｅは、ウェアラブル胸部センサデバイスとして構成された、例示的な図４Ｄの加工されたウェアラブルＭＥＭセンサデバイス４０３の画像を示す。図４Ｅにおいて、図４３８は、入口領域４２８上に配置されたフロントプレート４４０を有する例示的な加工されたウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３の別の例を示す。図４３８は、ウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３の人への例示的な配置を示す。図４３８に示されるように、ウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３は、人に指向された入口領域４２８とともに配置され、心臓の上に（示されるように）及び本明細書に記載されるように身体の様々な場所に配置され得る。図４３８はまた、表面電極３１２も示す。電極３１２は各々、クリップコネクタ４４４に結合されたＥＣＧパッド４４２である。

【００８５】

図４４０は、無線充電式ステーション上に配置されたウェアラブルＭＥＭＳセンサデバイス４０３を示す。配置の例は、米国特許第１０，５４２，８９８号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００８６】

例示的なＨＣＭ治療

肥大型心筋症の存在又は非存在に関連付けられたメトリックの推定の生成に続いて、生成された推定は、例えば、ヘルスケアポータルにおいて、又はウェアラブルデバイスへの出力として、若しくは疾患、コンディション、若しくはそれらのいずれかの兆候の治療のための医療機器への出力として、患者の報告に提供されて使用され得る。

【００８７】

ＨＣＭの治療は、薬物療法又は手術を含むことができる。薬理学的治療は、とりわけ、ベータ遮断薬（例えば、メトプロロール、プロプラノロール、又はアテノロール）、カルシウムチャネル遮断薬（例えば、ベラパミル又はジルチアゼム）、心臓調律薬（例えば、アミオダロン又はジソピラミド）、マバカメンの投与を含むことができる。外科的介入には、肥厚した過剰に成長した中隔壁の一部を除去するための中隔心筋切除術、心臓の先端の近くから肥厚した心筋を除去するための心尖部筋切除術、肥厚した心筋の一部を破壊するための中隔アブレーション、又は心拍を継続的に監視するための植込み型除細動器（ＩＣＤ）を含むことができる。

【００８８】

本開示は、心臓関連病態及びコンディションの診断及び治療における生物物理学的信号、例えば、生又は事前処理されたフォトプレチスモグラフィック信号、生体電位／心臓信号、心振動図信号、心音図信号などの実用的な査定を対象としているが、このような査定は、生物物理学的信号が生体の任意の関連システムに関わる任意の病態又はコンディションの診断、治療、及び追跡／監視（外科的、最小侵襲的、生活方式、栄養学的、及び／又は薬理学的治療などを含むがこれらに限定されない）に適用され得る。査定は、医療機器若しくはウェアラブルデバイスの制御において、又は監視用途において使用されてもよい。

【００８９】

例示的な生物物理学的センサシステムは、モジュール式医療評価システム［１８］として実装されてもよく、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００９０】

例示的な臨床評価システム

図５Ａは、一実施形態による、例示的な臨床評価システム５００（臨床及び診断システムとも称される）を示し、この臨床評価システムは、図１のモジュールを実装して機械学習ベースの分析を非侵襲的に実行して、分類器（例えば、機械学習した分類器）を介して、患者又は対象のＨＣＭ関連状態に関連付けられた１つ以上のメトリックを生成する。実際に、（例えば、図１、図５～図１４の）特徴モジュールは、一般に、システム（例えば、臨床評価システム５００）の一部とみなすことができ、システムでは、任意の数及び／又はタイプの特徴が、例えば、異なる構成の特徴モジュールを有する異なる実施形態を用いて、関心のある疾患状態、医学的コンディション、いずれかの兆候、又はそれらの組み合わせに対して利用され得る。これは図５Ａに追加的に例解されており、臨床評価システム５００は、（例えば、ＨＣＭ、上昇したＬＶＥＤＰ又はｍＰＡＰ、ＣＡＤ、ＰＨ／ＰＡＨ、異常なＬＶＥＦ、ｈＦｐＥＦ、及び本明細書に記載される他のものを査定するための）疾患特有のアドオンモジュール５０２が、単独で、又は複数の事例では、単一のプラットフォーム（すなわち、ベースシステム５０４）と統合され、システム５００の完全動作を実現することが可能である、モジュール式設計のものである。モジュール性は、臨床評価システム５００が、同じ同期的に取得された生物物理学的信号及びデータセット、並びにベースプラットフォームを活用して、疾患特有のアルゴリズムが開発されるなど、複数の異なる疾患の存在について査定するように設計されることを可能にし、それによって、試験及び認証の時間及びコストを低減する。

【００９１】
様々な実施形態では、臨床評価システム５００の異なるバージョンは、所与の疾患状態（複数可）、医学的コンディション（複数可）、又は関心のあるコンディション（複数可）を示すように構成され得る異なる特徴計算モジュールを含めたことによって、査定システム１０３（図１）を実装してもよい。別の実施形態では、臨床評価システム５００は、２つ以上の査定システム１０３を含んでもよく、そのエンジン１０３の分類器１１２に固有の異なるスコアを生成するために選択的に利用されてもよい。このようにして、より一般的な意味での図１及び図５のモジュールは、異なる及び／又は複数の対応する分類器１１２を有する異なる及び／又は複数のエンジン１０３が所望のモジュールの構成に応じて使用され得る、モジュール式システムの１つの構成とみなされてもよい。したがって、図１のモジュールの任意の数の実施形態が存在してもよい。
【００９２】
図５Ａにおいて、システム５００は、機械学習した疾患特有のアルゴリズムを使用して１つ以上の生物物理学的信号データセット（例えば、１１０）を分析して、一例として、病理学又は異常状態のＬＶＥＤＰの上昇の可能性について査定することができる。システム５００は、アルゴリズムを使用して推定スコアの分析及び提示を容易にし、医師がそのスコアを使用して、例えば、疾患状態、医学的コンディション、又はそれらのいずれかの兆候の存在、非存在、及び／又は重症度について査定することを可能にするように、組み合わせて協働するように設計されるハードウェア及びソフトウェア構成要素を含む。
【００９３】
ベースシステム５０４は、各アドオンモジュール５０２（疾患特有のアルゴリズムを含む）が、次いで、病態又は兆候コンディションを査定するためにインターフェースをとる、機能及び命令の基盤を提供することができる。ベースシステム５０４は、図５Ａの例に示されるように、ベース分析エンジン又は分析器５０６、ウェブサービスデータ転送ＡＰＩ５０８（「ＤＴＡＰＩ」５０８として示される）、報告データベース５１０、ウェブポータルサービスモジュール５１３、及びデータリポジトリ１１１（１１１ａとして示される）を含む。
【００９４】
クラウドベースであり得るデータリポジトリ１１１ａは、信号キャプチャシステム１０２（１０２ｂとして示される）からのデータを記憶する。生物物理学的信号キャプチャシステム１０２ｂは、いくつかの実施形態では、７チャネルリードセット及びフォトプレスモグラム（ＰＰＧ）センサが確実に取り付けられた（すなわち、取り外し不可能な）単一のユニットとして設計された再利用可能なデバイスである。信号キャプチャシステム１０２ｂは、そのハードウェア、ファームウェア、及びソフトウェアと一緒に、ユーザインターフェースを提供し、その中に入力された患者特有のメタデータ（例えば、名前、性別、生年月日、医療記録番号、身長、及び体重など）を収集し、患者の電気及び血行動態信号を同期して取得する。信号キャプチャシステム１０２ｂは、メタデータ及び信号データを単一のデータパッケージとしてクラウドベースのデータリポジトリに直接安全に伝送してもよい。データリポジトリ１１１ａは、いくつかの実施形態では、患者特有のデータパッケージを受け入れ、記憶し、分析エンジン５０６又は分析器５１４によるその取り出しを可能にするように構成された、セキュアなクラウドベースのデータベースである。
【００９５】
ベース分析エンジン又は分析器５０６は、取得された信号の品質査定を実行し得る（「ＳＱＡ」モジュール５１６を介して実行される）安全なクラウドベースの処理ツールであり、その結果は、ポイントオブケアで医師又は患者に通信され得る。ベース分析エンジン又は分析器５０６はまた、取得された生物物理学的信号（例えば、１１０（図１参照））の前処理（前処理モジュール５１８を介して示される）を実施してもよい。ウェブポータル５１３は、ヘルスケア提供者に患者の報告へのアクセスを提供するように構成された安全なウェブベースのポータルである。ウェブポータル５１３の例示的な出力は、視覚化５３６によって示されている。報告データベース（ＲＤ）５１２は、セキュアなデータベー

スであり、出力されたスコア（複数可）（例えば、１１８）及び関連する情報が患者の一般的な健康記録に統合され、保存されるように、病院内の又は医師がホストする、遠隔でホストする、又は遠隔の電子健康記録システム（例えば、Ｅｐｉｃ、Ｃｅｒｎｅｒ、Ａｌｌｓｃｒｉｐｓ、ＣｕｒｅＭＤ、Ｋａｒｅｏなど）などの他のシステムとセキュアにインターフェースし、通信してもよい。いくつかの実施形態では、ウェブポータル５１３は、電話を介して出力臨床情報を提供するためにコールセンターによってアクセスされる。データベース５１２は、郵便、宅配便、ファクシミリ、手交などを介して配達される報告を生成することができる他のシステムによってアクセスされてもよい。

【００９６】

アドオンモジュール５０２は、ベース分析エンジン（ＡＥ）又は分析器５０６とともに動作する第２の部分５１４（本明細書では分析エンジン（ＡＥ）又は分析器５１４とも称され、「ＡＥアドオンモジュール」５１４として示される）を含む。分析エンジン（ＡＥ）又は分析器５１４は、所与の疾患特有のアルゴリズムの主機能ループ、例えば、特徴計算モジュール５２０、分類器モデル５２４（「アンサンブル」モジュール５２４として示される）、並びに外れ値査定及び拒否モジュール５２４（「外れ値検出」５２４として示される）を含むことができる。特定のモジュール構成において、分析エンジン又は分析器（例えば、５０６及び５１４）は、単一の分析エンジンモジュール内に実装されてもよい。

【００９７】

主機能ループは、（ｉ）全ての必要な環境変数値が存在することを確実にするために実行環境を検証し、（ｉｉ）取得された生物物理学的信号を含む新しい信号キャプチャデータファイルを分析する分析パイプラインを実行して、疾患特有のアルゴリズムを使用して患者のスコアを計算するための命令を含み得る。分析パイプラインを実行するために、ＡＥアドオンモジュール５１４は、患者の生理学的状態に関連付けられるメトリックの出力スコア（例えば、１１６）を判定するように、図１に関連して記載されるように様々な特徴モジュール１１０及び分類器モジュール１１２のための命令を含み、実行することができる。ＡＥアドオンモジュール５１４内の分析パイプラインは、特徴又はパラメータ（「特徴計算」５２０として示される）を計算することができ、特徴に基づいて、外れ値対非外れ値の信号レベル応答について外れ値検出リターンを提供することによって、計算された特徴が外れ値であるかどうかを識別する（「外れ値検出」５２２として示される）。外れ値は、（モジュール１１２の）分類器を確立するために使用される訓練データセットに関して査定されてもよい。ＡＥアドオンモジュール５１４は、特徴及び分類器モデルの計算された値を使用して、（例えば、分類器モジュール５２４を介して）患者の出力スコア（例えば、１１６）を生成してもよい。ＨＣＭの推定のための評価アルゴリズムの例において、出力スコア（例えば、１１６）は、ＨＣＭスコアである。

【００９８】

臨床評価システム５００は、ウェブサービスＤＴＡＰＩ５０８（いくつかの実施形態ではＨＣＰＰウェブサービスとも称されることがある）を使用して、構成要素内及び構成要素にわたってデータを管理することができる。ＤＴＡＰＩ５０８は、取得された生物物理学的データセットをデータリポジトリ１１１ａから取り出し、信号品質分析結果をデータリポジトリ１１１ａに記憶するために使用されてもよい。ＤＴＡＰＩ５０８はまた、記憶された生物物理学的データファイルを取り出して分析エンジン又は分析器（例えば、５０６、５１４）に提供するために呼び出されてもよく、患者信号の分析エンジンの分析の結果は、ＤＴＡＰＩ５０８を使用して報告データベース５１０に転送されてもよい。ＤＴＡＰＩ５０８はまた、ヘルスケア専門家による要求があると、ウェブポータルモジュール５１３に所与の患者データセットを取り出すために使用されてもよく、このウェブポータルモジュールは、セキュアなウェブアクセス可能インターフェースにおける精査及び解釈のために、報告をヘルスケア施術者に提示してもよい。

【００９９】

臨床評価システム５００は、機械学習ベースの分析を、例えば特徴として記憶する１つ

以上の特徴ライブラリ５２６を含む。特徴ライブラリ５２６は、アドオンモジュール５０２（図５Ａに示される）又はベースシステム５０４（図示せず）の一部であってもよく、いくつかの実施形態では、ＡＥアドオンモジュール５１４によってアクセスされる。

【０１００】

モジュール式臨床評価システムの例示的な動作

図５Ｂは、例解的な実施形態による、図５Ａの臨床評価システム５００の分析エンジン又は分析器（例えば、５０６及び５１４）の動作及びワークフローの概略図を示す。

【０１０１】

信号品質査定／拒否（５３０）。図５Ｂを参照すると、ベース分析エンジン又は分析器５０６は、ＳＱＡモジュール５１６を介して、分析パイプラインが実行されている間に取得された生物物理学的信号データセットの品質を査定する（５３０）。査定の結果（例えば、合格／不合格）は、ユーザによる読み取りのために信号キャプチャシステムのユーザインターフェースに直ちに返される。信号品質要件を満たす取得された信号データは、許容可能（すなわち、「合格」）とみなされ、ＡＥアドオンモジュール５１４によって、更に処理され、病態又はコンディション（例えば、ＨＣＭ、上昇したＬＶＥＤＰ若しくはｍＰＡＰ、ＣＡＤ、ＰＨ／ＰＡＨ、異常ＬＶＥＦ、及び／又はｈＦｐＥＦ）に関連付けられたメトリックの存在についての分析を受けてもよい。許容できないとみなされた取得された信号は拒否され（例えば、「不合格」）、患者から追加の信号を直ちに得るようにユーザに通知するために、通知が直ちにユーザに送信される（図２を参照）。

【０１０２】

ベース分析エンジン又は分析器５０６は、信号品質のための２つのセットの査定、すなわち、電気信号のためのものと、血行動態信号のためのものとを実行する。電気信号査定（５３０）は、電気信号が十分な長さであること、高周波ノイズ（例えば、１７０Ｈｚを超える）の欠如があること、及び環境からの電力線ノイズがないことを確認する。血行動態信号査定（５３０）は、血行動態データセットにおける外れ値のパーセンテージが事前定義された閾値未満であること、及び血行動態データセットの信号がレール又は飽和しているパーセンテージ及び最大持続時間が事前定義された閾値未満であることを確認する。

【０１０３】

特徴値計算（５３２）。ＡＥアドオンモジュール５１４は、特徴抽出及び計算を実行して、特徴出力値を計算する。ＬＶＥＤＰアルゴリズムの例において、ＡＥアドオンモジュール５１４は、いくつかの実施形態では、（例えば、モジュール１１０において生成される）異なる特徴ファミリに属する特徴出力を判定する。

【０１０４】

ＨＣＭアルゴリズム及び関連する機械学習分析がベースとされ得る様々な特徴の追加の説明が、［１］、［２］、［３］、［４］、［５］、［６］、［７］、［８］、［１２］、［１３］、［１９］に提供され、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

分類器出力計算（５３４）。ＡＥアドオンモジュール５１４は、次いで、分類器モデル（例えば、機械学習した分類器モデル）において計算された特徴出力を使用して、モデルスコアのセットを生成する。ＡＥアドオンモジュール５１４は、例えば、いくつかの実施形態では、分類器モデルの出力を平均化する構成モデルのアンサンブルにおいて、モデルスコアのセットを結合してもよい。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、分類器モデルは、「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｉｎｇ Ｎｏｖｅｌ Ｆｅａｔｕｒｅｓ ｔｏ Ｕｓｅ ｉｎ Ｍａｃｈｉｎｅ Ｌｅａｒｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，ｓｕｃｈ ａｓ Ｍａｃｈｉｎｅ Ｌｅａｒｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｆｏｒ Ｄｉａｇｎｏｓｉｎｇ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ」と題された米国特許出願公開第２０１９００２６４３０号、又は「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｉｎｇ Ｇｅｎｏｍｅｓ ｔｏ Ｕｓｅ ｉｎ Ｍａｃｈｉｎｅ Ｌｅａｒｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉ

ｑｕｅｓ」と題された米国特許出願公開第２０１９００２６４３１号に記載されているＭＬ技術に基づいて開発されたモデルを含むことができ、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。分析エンジンを構成するために使用され得る訓練システムの別の例は、［１９］に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０７】

例では、機械学習した分類器モデルは、本明細書に記載されるものを含む、とりわけ、ＥｌａｓｔｉｃＮｅｔ機械学習した分類器モデル、ＲａｎｄｏｍＦｏｒｅｓｔ機械学習した分類器モデル、及び極端な勾配ブースティング（ＸＧＢ）分類器モデルを用いてもよい。いくつかの実施形態では、年齢、性別、及びＢＭＩ値などの患者のメタデータ情報が、使用されてもよい。アンサンブル推定の出力は、連続スコアであってもよい。

【０１０８】

医師ポータル視覚化（５３６）。患者の報告は、取得された患者データ及び信号の視覚化５３６と、疾患分析の結果と、を含んでもよい。分析は、いくつかの実施形態では、報告内の複数のビューにおいて提示される。ヘルスケア提供者、例えば医師は、報告をレビューし、それを解釈して、疾患の診断を提供するか、又は治療計画を生成することができる。

【０１０９】

ヘルスケアポータルは、所与の患者の取得された信号データセットが信号品質基準を満たす場合、患者についての報告をリスト化することができる。報告は、信号分析を実行することができた場合に利用可能な疾患特有の結果（例えば、ＨＣＭ）を示してもよい。疾患特有の分析のための患者の推定されたスコアは、確立された閾値に対して解釈されてもよい。

【０１１０】

報告は、例えば、医師又はヘルスケア提供者がＨＣＭの兆候について診断する際に使用するために、ヘルスケアポータルにおいて提示されてもよい。兆候は、いくつかの実施形態では、疾患、医学的コンディション、又はそれらのいずれかの兆候の存在についての可能性又は重症度スコアを含んでもよい。

【０１１１】

外れ値査定及び拒否検出（５３８）。（プロセス５３２において）ＡＥアドオンモジュール５１４が特徴値出力を計算することに続いて、かつ（プロセス５３４において）それらを分類器モデルに適用する前に、ＡＥアドオンモジュール５１４は、いくつかの実施形態では、（プロセス５３８に示される）特徴値出力の外れ値分析を実行するように構成されている。外れ値分析評価プロセス５３８は、いくつかの実施形態では、機械学習した外れ値検出モジュール（ＯＤＭ）を実行して、検証及び訓練データから生成された特徴値を参照して異常な特徴出力値を識別及び除外することによって、異常に取得された生物物理学的信号を識別及び除外する。外れ値検出モジュールは、観察の残りからの分布外である隔離された領域における疎なクラスタ内に存在する外れ値について査定する。プロセス５３８は、外れ値信号が分類器モデルに不適切に適用され、別様で患者又はヘルスケア提供者によって見られる不正確な評価を生成するリスクを低減することができる。外れ値モジュールの精度は、ＯＤＭが許容可能な外れ値検出率（ＯＤＲ）一般化を用いてテストセット内の全てのラベル付けされた外れ値を識別することができるホールドアウト検証セットを使用して検証されている。

【０１１２】

実験結果及び例

心音図の評価のためのＭＬ特徴を評価するための研究を実施し、例えば、ＨＣＭの存在又は非存在を判定した。図６Ａ～図６Ｇは、様々な開発されたＭＬ特徴の実験結果を示す。

【０１１３】

図６Ａでは、Ｐｈｙｓｉｏｎｅｔが提供するＤｉｇｉＳｃｏｐｅ　Ｐｈｏｎｏｃａｒｄ

ｉｏｇｒａｍ　Ｄａｔａｓｅｔから生成された高強度収縮期雑音について、心音図（ＰＣＧ）連続ウェーブレット変換（ＣＷＴ）スカログラム６０２が示されている。同様の信号は、例えば、図１及び図４Ａ～図４Ｅのシステムを使用して取得されるように、音響信号６０４として取得され得る。図６Ａから、スカログラム６０２に示される全収縮期雑音は高ピッチであり、すなわち、高周波でより多くのエネルギーが集中していることが観察され得る。

【０１１４】

図６Ｂは、入力信号６０４（６０４ａとして示される）に適用されたウェーブレット変換６０６（６０６ａ、６０６ｂとして示される）を伴うスカログラム６０２（６０２ａ、６０２ｂとして示される）を示す。図６Ｂでは、モーレットウェーブレット変換を適用した。変換６０６ａは、時間ドメイン内のより良い解像度のためにより低いω$_0$を適用し、変換６０６ｂは、周波数ドメイン内のより良い解像度のためにより高いω$_0$を適用する。ウェーブレットは、形状によって、並びにマザーウェーブレット及び変換タイプによって構成されてもよい。

【０１１５】

図６Ｃは、時間及びＣＷＴスカログラムの両方について入力信号６０２をアンサンブル平均する例示的な動作の結果を示す。動作において、エネルギースカログラムは、最初に生のＰＣＧから計算される。次いで、動作は、最大エネルギースケール（例えば、約１００Ｈｚ）を判定して、ターニングポイント及び期待されるパルスレートを使用して「Ｓ１」音を識別する。「Ｓ１」基準（例えば、図６Ｄ～図６Ｅを参照）は、次いで、アンサンブル平均導関数のトリガー点として使用される。図６Ｃに示される結果では、ω$_0$＝５．５でモーレット変換を実行した。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、上記に示されるように、１－Ｄ連続ウェーブレット変換、例えばマザーウェーブレットとしてのモーレット（ガボールとも称される）ウェーブレットなどが適用される。例えば、時間及び周波数において等しい分散を有する他のウェーブレット、例えば、ガウス、メキシカンハット、スプライン、及びメイヤーウェーブレットなどが使用されてもよい。ウェーブレットは、例えば、オクターブ当たり４８の音声の解像度を有してもよい。モーレットウェーブレットは、式１に示されるように、複素指数（キャリア）にガウスウィンドウ（エンベロープ）を掛けて構成されたウェーブレットである。

$$\psi(t) = \exp(i\omega t)\exp(-t^2/2\sigma^2) \quad \text{（式１）}$$

【０１１７】

式１において、ωは、ウェーブレット中心周波数であり、σ＝ｎ／２πｆは、時間周波数分解能トレードオフを制御するｎ（サイクル数）を有するガウスウィンドウの幅である。

【０１１８】

コヒーレンス波形は、心音図信号データセットの２つの観察間、又は心音図信号と心臓及び／又はフォトプレチスモグラフィック信号データセット（複数可）との間など、時系列信号間の相関の尺度として判定されてもよい。ウェーブレットコヒーレンスは、例えば、式２によって判定されてもよい。

【数１】

$$C_w = \frac{C_{xy}(a,\tau)}{\left|S\left(C_x(a,\tau)\right)\right|^2 . \left|S\left(C_y(a,\tau)\right)\right|^2} \quad \text{（式２）}$$

【０１１９】

式２において、クロススペクトルＣｘｙは、式３によって与えられる時間周波数ドメインにおける２つの信号ｘ及びｙのパワーの分布の尺度である。

【数２】

$$C_{xy}(a,\tau) = \left|S\left(C^{*}_{xy}(a,\tau)\right)\right|^{2} \qquad （式３）$$

【０１２０】
式３において、上付き文字＊は、複素共役を示し、Ｓは、時間及びスケールにおいて平滑化演算子である。いくつかの実施形態では、コヒーレンススペクトル演算子が、例えば、オクターブ当たり３２音声で実行されて、（例えば、チャネルＸとＹ、チャネルｘとＸ、及びチャネルＹとＺの間の）ペアチャネルのコヒーレンススペクトルを見つける。コヒーレンススペクトルは、（ｉ）心音図信号と（ｉｉ）心臓信号及び／又はフォトプレチスモグラフィック信号との間で生成されてもよい。
【０１２１】
高パワースペクトル画像又はデータは、例えば、関心のある波形信号の高パワースペクトル内容、例えば、雑音のスペクトル内容のスペクトル画像又はスペクトルデータの二値化されたスペクトル画像を生成することによって、スカログラムから生成されてもよい。図６Ｇは、スペクトル画像又はスペクトルデータの二値化されたスペクトル画像６１４を生成する例示的な方法を示す。方法は、ウェーブレット変換を実行して、閾値演算子が適用される関心のある所与の波形領域のスペクトル画像又はスペクトルデータを生成して、波形領域の高スペクトルパワー特性に対応する二値化されたスペクトル画像又はデータを生成することを含んでもよい。計算は、複数の心周期にわたって実行されて、ウェーブレットベースの特徴又はパラメータとして、波形領域の高スペクトルエネルギー特性の時間範囲、周波数範囲、時間重心、表面積、偏心、円形度、範囲、向き、及び／又はパワー重心の統計的特性を抽出してもよい。図６Ｇは、入力信号のスカログラムから関心のある波形信号の高パワースペクトル内容のスペクトル画像又はスペクトルデータから生成された二値化されたスペクトル画像６１４の一例を示す。
【０１２２】
そのような二値化されたスペクトル画像を生成する方法の例は、「ＭＥＴＨＯＤ ＡＮＤ ＳＹＳＴＥＭ ＴＯ ＡＳＳＥＳＳ ＤＩＳＥＡＳＥ ＵＳＩＮＧ ＷＡＶＥＬＥＴ ＡＮＡＬＹＳＩＳ ＯＦ ＣＡＲＤＩＡＣ ＡＮＤ ＰＨＯＴＯＰＬＥＴＨＹＳＭＯＧＲＡＰＨＩＣ ＳＩＧＮＡＬＳ」と題され、２０２２年８月１８日に出願された米国特許出願第１７／８９１，２５９号に提供されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０１２３】
表２は、生成された二値化されたスペクトル画像又はデータからの関心のある波形領域の抽出可能な高スペクトルエネルギー特性の例示的なセットを示す。

【表２】

特徴名	特徴の説明
時間範囲	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の持続時間であり、この持続時間は、例えば、二値化されたスペクトル画像又はデータにおける高スペクトルエネルギー領域に対応する閾値化されたオブジェクトの周りに生成されたバウンディングボックスの長さ(例えば、x 次元のもの)に対応する。
周波数範囲	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の周波数範囲であり、この周波数範囲は、例えば、二値化されたスペクトル画像又はデータにおける高スペクトルエネルギー領域に対応する閾値化されたオブジェクトの周りに生成されたバウンディングボックスの高さ(例えば、y 次元もの)に対応する。
時間重心	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の質量中心であって、この質量中心は、時間次元(例えば、x 軸)における二値化閾値領域から判定される。
周波数重心	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の質量中心であって、この質量中心は、周波数次元(例えば、y 軸)における二値化閾値領域から判定される。
表面積	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域のサイズであって、このサイズは、二値化されたスペクトル画像の二値化閾値領域から(例えば、ピクセルで)判定される。
偏心	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の形状の偏心であって、この偏心は、(i)二値化領域を囲む適合された楕円の焦点と(ii)その長軸長(例えば、0~1 の値を有する)との間の距離の比として判定される。偏心が 0 の楕円は円であり、偏心が 1 の楕円は線分である。
円形度	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の形状の円形度であって、この円形度は、$\frac{4\times\text{表面積}\times\pi}{\text{外周}^2}$ として判定される。円の場合、円形度の値は 1 である。
範囲	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の形状の範囲であって、この範囲は、バウンディングボックス内のピクセル数に対する二値化閾値領域内のピクセルの比率として判定される。

向き	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の形状の向きであって、この向きは、x軸と、二値化領域を包含する適合された楕円の長軸との間の角度として判定される(例えば、-90°~90°の範囲)。
パワー重心	生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の質量中心であって、このパワー重心は、パワー次元(例えば、z軸又は色)における二値化閾値領域から判定される。
NumRegions	二値化閾値領域の数から判定される、生物物理学的信号における関心のある波形の高スペクトルエネルギー領域の数。

【０１２４】
図６Ｄ及び図６Ｅにおいて、図６Ｃに関して記載されるアンサンブル平均出力は、クリーンでよい挙動の信号における顕著な雑音（ＩＩ－ＩＶ）の識別を容易に可能にすることができることが観察され得る。図６Ｄは、雑音のない音響信号のアンサンブル平均出力を示す。図６Ｅは、様々な段階の全収縮期を有する音響信号のセットのアンサンブル平均出力を示す（「Ｉ／ＶＩ早期収縮期」６０８、「ＩＩ／ＶＩ全収縮期」６１０、及び「ＩＩＩ／ＶＩ全収縮期」６１２として示される）。「ピッチ」は、周波数内容と同じくらい振幅と相関しているように見えることが分かる。グレード「Ｉ」の雑音のはるかに高い割合が、全収縮期ではなく早期収縮期であるように思われることも観察され得る。
【０１２５】
図６Ｆは、例えば、表１及び／又は表２に記載される特徴ごとの、図６Ｄ及び図６Ｅのアンサンブル平均出力分析の分析の例示的なパラメータ化を示す。パラメータ化の特徴は、本明細書に記載される他の疾患及びコンディションの中でも、ＨＣＭの存在、非存在、及び／又は重症度の分類出力に用いられてもよい。
【０１２６】
いくつかの実施形態では、分析は、患者の呼吸状態を考慮して実行され得る。呼吸推定の例は、「ＭＥＴＨＯＤ ＡＮＤ ＳＹＳＴＥＭ ＴＯ ＡＳＳＥＳＳ ＤＩＳＥＡＳＥ ＵＳＩＮＧ ＥＳＴＩＭＡＴＥＤ ＲＥＳＰＩＲＡＴＩＯＮ ＰＡＲＡＭＥＴＥＲＳ ＦＲＯＭ ＣＡＲＤＩＡＣ ＡＮＤ ＰＨＯＴＯＰＬＥＴＨＹＳ－ＭＯＧＲＡＰＨＩＣ ＳＩＧＮＡＬＳ」と題する米国特許出願第１７／８９１，２２４号に見出され得る。
【０１２７】
図６Ｈは、検出された雑音を内部に有する例示的なスカログラムを示す。スカログラムは、本明細書に記載されるウェーブレット特徴分析を使用して雑音について評価され得る。
【０１２８】
結論。方法及びシステムは、ある特定の実施形態及び特定の例に関連して記載されてきたが、本明細書の実施形態は、制限的ではなく例解的であることが全ての態様で意図されるため、範囲は、示される実施形態に限定されることは意図されない。本明細書で考察される臨床評価システム及び方法は、類似又は他の開発アプローチを使用して、本明細書に記載される他の疾患及び／又はコンディション、例えば、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、肺高血圧及び他の病態の存在若しくは及び／又は重症度の非侵襲的診断又は判定を行うか、又は医師又は他のヘルスケア提供者が行うのを支援するために用いられてもよい。更に、例示的な臨床評価システム及び方法は、他の心臓関連病態及びコンディション、並びに神経学的関連病態及びコンディションの診断及び治療に使用され得、このような査定は、生体の任意の関連システムに生物物理学的信号が関わる任意の病態又はコンディションの診断及

び治療（外科的、最小侵襲的、及び／又は薬理学的治療を含む）に適用され得る。心臓の文脈における一例は、本明細書に開示されるＣＡＤ及び他の疾患及びコンディションの診断、並びに冠動脈におけるステントの配置、アテローム切除術の実行、血管形成術、薬物療法の処方、及び／又は運動、栄養及び他のライフスタイルの変化の処方などの任意の数の療法の単独又はその組み合わせによるその治療である。診断され得る他の心臓関連病態又はコンディションとしては、例えば、不整脈、鬱血性心不全、弁不全、肺高血圧（例えば、肺動脈高血圧、左心臓疾患に起因する肺高血圧、肺疾患に起因する肺高血圧、慢性血栓に起因する肺高血圧、及び血液若しくは他の障害などの他の疾患に起因する肺高血圧）、並びに他の心臓関連病態、コンディション及び／又は疾患が挙げられる。診断され得る神経関連疾患、病態、又はコンディションの非限定的な例としては、例えば、てんかん、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病（及び他の全ての形態の認知症）、自閉症スペクトラム（アスペルガー症候群を含む）、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、筋ジストロフィー、うつ病、双極性障害、脳／脊髄腫瘍（悪性及び良性）、移動障害、認知機能障害、発話障害、様々な精神病、脳／脊髄／神経損傷、慢性外傷性脳症、クラスタ頭痛、偏頭痛、神経障害（その様々な形態には、末梢神経性疾患を含む）、幻肢痛、慢性疲労症候群、急性疼痛及び／又は慢性疼痛（背痛、脊椎手術後痛症候群などを含む）、ジスキネジア、不安症、感染症又は外来因子によって引き起こされるコンディション（例えば、ライム病、脳炎、狂犬病）、ナルコレプシー及び他の睡眠障害、外傷後ストレス障害、脳卒中に関連する神経学的コンディション／影響、動脈瘤、出血性損傷など、耳鳴及び他の聴覚関連の疾患／コンディション、並びに視覚関連の疾患／コンディションなどが挙げられる。

【０１２９】

加えて、本明細書に記載の臨床評価システムは、とりわけ、心電図（ＥＣＧ）、脳電位図（ＥＥＧ）、信号におけるガンマ同期性、呼吸機能信号、フォトプレチスモグラフィック、心音図、パルスオキシメトリー信号、灌流データ信号、準周期的生物学的信号、胎児ＥＣＧ信号、血圧信号、心臓磁場信号、心拍数信号などの生物物理学的信号を分析するように構成されてもよい。本明細書に記載されるように、臨床評価システムは、ＨＣＭ推定のために単一のタイプの生物物理学的信号を使用してもよく、又はＨＣＭ推定のために複数のタイプの信号を用いてもよい。加えて、企図されるが、第３のセンサがＭＥＭＳベースであり、（ａ）第３のセンサが非ＭＥＭＳベースであり得、（ｂ）単一のタイプのセンサ（ＰＰＧ、ＥＣＧ、ＭＥＭＳなど）であり得、（ｃ）（２つのタイプのセンサのうちの３つ以上を使用する）デュアルセンサシステムであり得、（ｄ）３つよりも多いセンサを伴うことができる、３センサシステムが用いられ得る。既知のセンサタイプ、接触又は非接触（例えば、非接触温度計）センサの任意の組み合わせが使用され得る。

【０１３０】

本明細書に開示される例示的な方法及びシステムで使用され得る処理の更なる例は、米国特許第９，２８９，１５０号、米国特許第９，６５５，５３６号、米国特許第９，９６８，２７５号、米国特許第８，９２３，９５８号、米国特許第９，４０８，５４３号、米国特許第９，９５５，８８３号、米国特許第９，７３７，２２９号、米国特許第１０，０３９，４６８号、米国特許第９，５９７，０２１号、米国特許第９，９６８，２６５号、米国特許第９，９１０，９６４号、米国特許第１０，６７２，５１８号、米国特許第１０，５６６，０９１号、米国特許第１０，５６６，０９２号、米国特許第１０，５４２，８９７号、米国特許第１０，３６２，９５０号、米国特許第１０，２９２，５９６号、米国特許第１０，８０６，３４９号、米国特許第１１，１３３，１０９号、米国特許第１１，１４１，１１４号、米国特許第１１，１６０，５０９号、米国特許第１１，１４７，５１６号、米国特許出願公開第２０２０／０３３５２１７号、米国特許出願公開第２０２０／０２２９７２４号、米国特許出願公開第２０１９／０２１４１３７号、米国特許出願公開第２０１８／０２４９９６０号、米国特許出願公開第２０１９／０２００８９３号、米国特許出願公開第２０１９／０３８４７５７号、米国特許出願公開第２０２０／０２１１７１３号、米国特許出願公開第２０１９／０３６５２６５号、米国特許出願公開第２０２０

／０２０５７３９号、米国特許出願公開第２０２０／０２０５７４５号、米国特許出願公開第２０１９／００２６４３０号、米国特許出願公開第２０１９／００２６４３１、国際公開第２０１７／０３３１６４号、国際公開第２０１７／２２１２２１号、国際公開第２０１９／１３０２７２号、国際公開第２０１８／１５８７４９号、国際公開第２０１９／０７７４１４号、国際公開第２０１９／１３０２７３号、国際公開第２０１９／２４４０４３号、国際公開第２０２０／１３６５６９号、国際公開第２０１９／２３４５８７号、国際公開第２０２０／１３６５７０号、国際公開第２０２０／１３６５７１、米国意匠特許第Ｄ８１０９４７号、米国意匠特許第Ｄ８５５０６４号、米国意匠特許第Ｄ８９５６６１号、米国意匠特許第Ｄ８４３３８２号、米国意匠特許第Ｄ８８０５０１号、米国意匠特許第Ｄ８５８５３２号、米国特許出願第１６／２３２５８６号、米国特許出願第１６／８３１，２６４号、米国特許出願第１６／４２９５９３号、米国特許出願第１６／７２５４０２号、米国特許出願第１６／８３１，３８０号、米国特許出願第１６／７２５４３０号、米国特許出願第１６／７２５４１６号、米国特許出願第１７／１３２８６９号、国際出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０５２８８９号、国際出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０５２８９０号に記載されており、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３１】

以下にリストされ、本明細書全体にわたる以下の特許、出願、及び刊行物の各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

参考文献のリスト

[1] U.S. Provisional Patent Application No. 63／236,072, filed August 23, 2021, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket No. 10321－49pv1.

[2] U.S. Provisional Patent Application No. 63／235,963, filed August 23, 2021, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING POWER SPECTRAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket No. 10321－50pv1.

[3] U.S. Provisional Patent Application No. 63／235,968, filed August 23, 2021, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ESTIMATED RESPIRATION PARAMETERS FROM CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket no. 10321－51pv1.

[4] U.S. Provisional Patent Application No. 63／235,968, filed August 23, 2021, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING WAVELET ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket no. 10321－52pv1.

[5] U.S. Patent Application No. 17／558,702, filed December 22, 2021, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING CYCLE VARIABILITY ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS,” having attorney docket no. 10321－053

us1.
[6] U.S.Provisional Patent Application No.63/235,971,filed August 23,2021,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ANALYSIS OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket no.10321-054pv1.
[7] U.S.Provisional Patent Application No.63/236,193,filed August 23,2021,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CARDIAC SIGNALS,” having attorney docket no.10321-055pv1.
[8] U.S.Provisional Patent Application No.63/235,974,filed August 23,2021,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DEPLORIZATION WAVE PROPAGATION DEVIATIONS,” having attorney docket no.10321-056pv1.
[9] H.Zou and T.Hastie,“Regularization and variable selection via the elastic net,,” Journal of the Roy.Statist.Soc.,ser.B,vol.67,no.2,pp.301-320,2005.
[10] Breiman,“Random Forests,” Machine Learning,45(1),5-32,2001.
[11] Chen,Tianqi; Guestrin,Carlos(2016).“XGBoost:A Scalable Tree Boosting System” In Krishnapuram,Balaji; Shah,Mohak; Smola,Alexander J.; Aggarwal,Charu C.; Shen,Dou; Rastogi,Rajeev(eds.).Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining,San Francisco,CA,USA,August 13-17,2016.ACM.pp.785-794.
[12] U.S.Patent Application No.16/831,264,filed April 30,2020,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DYNAMICAL ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS,” having attorney docket no.10321-040us1.
[13] U.S.Patent Application No.16/831,380,filed April 30,2020,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DYNAMICAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS,” having attorney docket no.10321-041us1.
[14] U.S.Application No.17486609,filed September 27,2021,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MULTI-SENSOR SIGNALS,” having attorney docket no.10321-047us1.

[15] Fabio Leitao, Eurico Moreira, Filipe Alves, Mario Lourenco, Olga Azevedo, Joao Gaspar, and Luis A. Rocha, "High-Resolution Seismocardiogram Acquisition and Analysis System," Journal of Sensors 2018, 18, 3441; doi:10.3390/s18103441.
[16] Martin S Maron, Jennifer L Hellawell, Jaime C Lucove, Ramin Farzaneh-Far, Iacopo Olivotto, "Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States," Am J Cardiol 2016 May 15; 117(10):1651-1654.
[17] European heart journal cardiovascular imaging, 2018-10-01, Vol. 19(10), p. 1126-1133
[18] U.S. Provisional Application No. 63234772, filed August 19, 2021, entitled "MEDICAL EVALUATION SYSTEMS AND METHODS USING ADD-ON MODULES," having attorney docket no. 10321-060pv1.
[19] U.S. Provisional Application No. 63235960, filed August 23, 2021, entitled "METHOD AND SYSTEM TO NON-INVASIVELY ASSESS ELEVATED LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE," having attorney docket no. 10321-048pv1.
[20] https://www.umms.org/ummc/health-services/heart-vascular/services/hypertrophic-cardiomyopathy/types-symptoms-causes
[21] Raj MA, Ranka S, Goyal A., "Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy," [Updated 2021 Nov 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430820/
[21] Maron BJ, Wolfson JK, Roberts WC. Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1992 Sep 15; 70(7):785-90.
[22] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017; 121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
[23] Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients, L Fananapazir, C M Tracy, M B Leon, J B Win

kler, R O Cannon, 3rd, R O Bonow, B J Maron, and S E Epstein.

[24] Dubin, Dale. Rapid Interpretation of EK's: An Interactive Course. Sixth edition. Tampa, Fla.: Cover Pub. Co., 2000.

[25] The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy, Finocchiaro, Gherardo, et al., Heart Rhythm, Volume 17, Issue 1, 142 - 151.

[26] Savelieva, Irina, et al. "Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy" Pacing and clinical electrophysiology 21.11 (1998): 2376-2381.

[27] Dinshaw, Leon, et al. "The T-peak-to-T-end interval: a novel ECG marker for ventricular arrhythmia and appropriate ICD therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy," Clinical Research in Cardiology 107.2 (2018): 130-137.

[28] Finocchiaro, Gherardo, et al. "The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy" Heart Rhythm 17.1 (2020): 142-151.

[29] Jothiramalingam, R., Jude, A., Patan, R. et al. Machine learning-based left ventricular hypertrophy detection using multi-lead ECG signal. Neural Comput & Applic 33, 4445-4455 (2021). https://doi.org/10.1007/s00521-020-05238-2.

[30] A. Englund, K. Hnatkova, P. M. Elliot, W. J. McKenna, M. Malik, Wavelet decomposition analysis of the signal averaged electrocardiogram used for risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy, European Heart Journal, Volume 19, Issue 9, 1 September 1998, Pages 1383-1390,

[31] Edhouse J, Thakur RK, Khalil JM. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the left side of the heart. BMJ. 2002 May 25;324(7348):1264-7.

[32] Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. BMJ. 2002 May 18;324(7347):1201-4.

[33] Green, E. M., van Mourik, R., Wolfus, C. e

t al.Machine learning detection of obstructive hypertrophic cardiomyopathy using a wearable biosensor.npj Digit.Med.2,57(2019).

[34]Eleid MF,Konecny T,Orban M,Sengupta PP,Somers VK,Parish JM,Mookadam F,Brady PA,Sullivan BL,Khandheria BK,Ommen SR,Tajik AJ.,“High prevalence of abnormal nocturnal oximetry in patients with hypertrophic cardiomyopathy,” J Am Coll Cardiol.2009 Nov 3;54(19):1805-9.

[35]Andres Ricardo Perez-Riera,“Electro/Vectorcardiogram in Left Ventricular Hypertrophy/Enlargement-Part 1,” retrieved on 13 January 2022 from http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/07/ECG-VCG-in-Left-Ventricular-Hypertrophy-Enlargements-LVH-Part-1.pdf.

[36]Erick Jimenez,Amr El-Bokl,Daniel Cortez,“Vectorcardiography as a prognostic tool in hypertrophic cardiomyopathy,” Journal of Electrocardiology,Volume 68,2021,Pages 80-84,ISSN 0022-0736.

[37]Perez-Riera AR,de Lucca AA,Barbosa-Barros R,et al.,“Value of electro-vectorcardiogram in hypertrophic cardiomyopathy,” Ann.Noninvasive Electrocardiol.2013;18(4):311-326.

[38]Green,E.M.,van Mourik,R.,Wolfus,C.et al.,“Machine learning detection of obstructive hypertrophic cardiomyopathy using a wearable biosensor,” npj Digit.Med.2,57(2019).

[39]Houston BA,Stevens GR,“Hypertrophic cardiomyopathy:a review,” Clin Med Insights Cardiol.2015;8(Suppl 1):53-65.Published 2015 Jan 26.doi:10.4137/CMC.S15717.

[40]Takahashi K,Ono K,Arai H,et al.,“Detection of Pathologic Heart Murmurs Using a Piezoelectric Sensor,” Sensors(Basel).2021;21(4):1376.Published 2021 Feb 16.doi:10.3390/s21041376.

[41]Folino,A.F.,Buja,G.,Bauce,B.,Thiene,G.,Volta,S.D.And Nava,A.,“Heart Rate Variability in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Correlation with Clinical and Prognostic Features,” Pacing and Clinical Electrophysiology,25:1285-1292(2002).

[42]F.Laurent et al.,“Heart Rate Variabi

lity in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy：Characteristics and Prognostic Value,” Journal of the American College of Cardiology,1997; 30(4)：1109－1014.

[43] Tavakolian,Kouhyar,“Systolic time intervals and new measurement methods,” Cardiovascular engineering and technology 7.2(2016)：118－125.

[44] Reant P,Dijos M,Donal E,Mignot A,Ritter P,Bordachar P,Dos Santos P,Leclercq C,Roudaut R,Habib G,Lafitte S,“Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance：correlation with ejection fraction and longitudinal two－dimensional strain,” Eur J Echocardiogr.2010 Dec;11(10)：834－44.

[45] Claria,Francesc,et al.,“Heart rate variability analysis based on time－frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients,” Physiological measurement 29.3(2008)：401.

[46] U.S.Patent Application No.17／891,526,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[47] U.S.Patent Application No.17／891,229,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING POWER SPECTRAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[48] U.S.Patent Application No.17／891,380,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DEPLORIZATION WAVE PROPAGATION DEVIATIONS.”

[49] U.S.Patent Application No.17／558,702,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING CYCLE VARIABILITY ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS.”

[50] U.S.Patent Application No.11,291,379.

[51] U.S.Publication No.2020／0397322.

[52] U.S.Patent Application No.17／891,278,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ANALYSIS OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[53] U.S.Patent Application No.17／891,259,entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING WAVELET ANALYSIS OF CARDIAC

AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

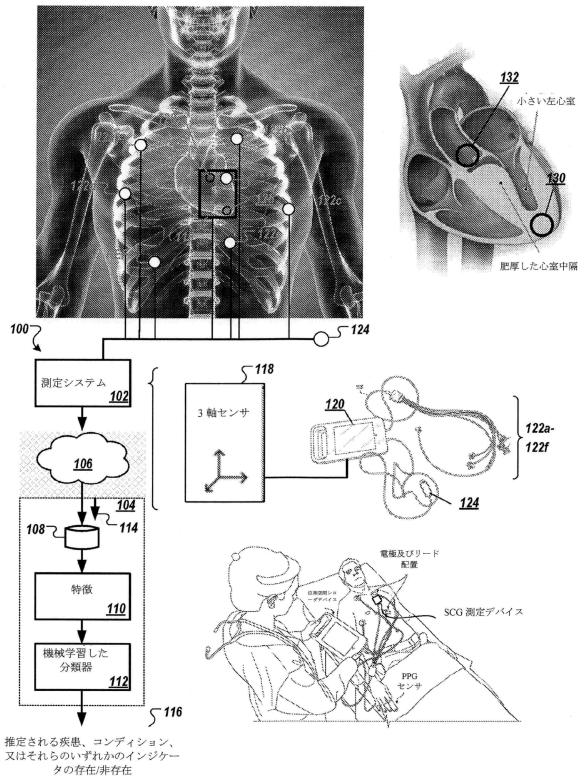
[54] U.S. Patent Application No. 17/891,526, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[55] U.S. Patent Application No. 17/891,224, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ESTIMATED RESPIRATION PARAMETERS FROM CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

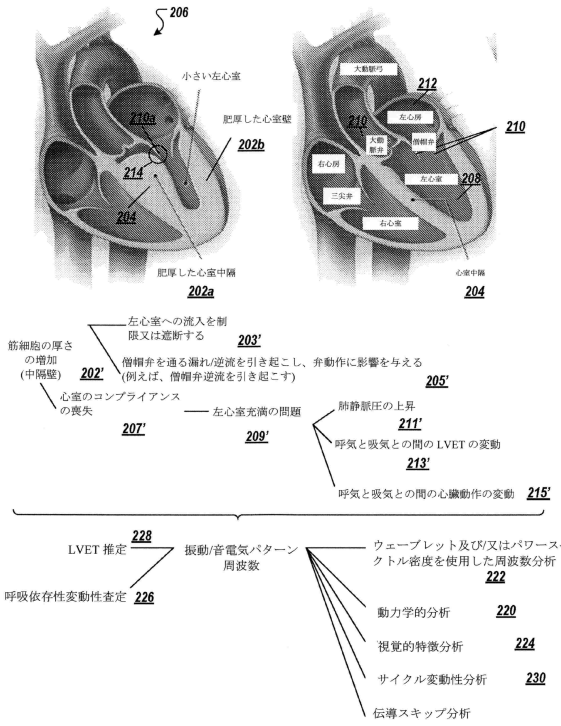
[56] U.S. Patent Application No. 17/891,533, entitled “METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CARDIAC SIGNALS.”

【図面】

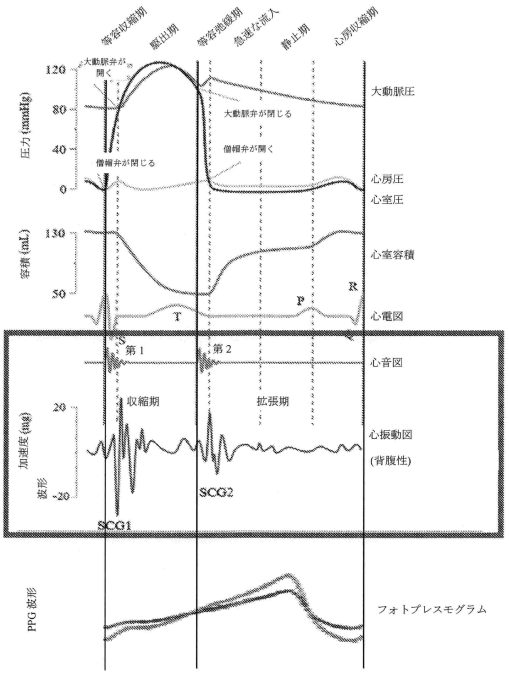
【図１】



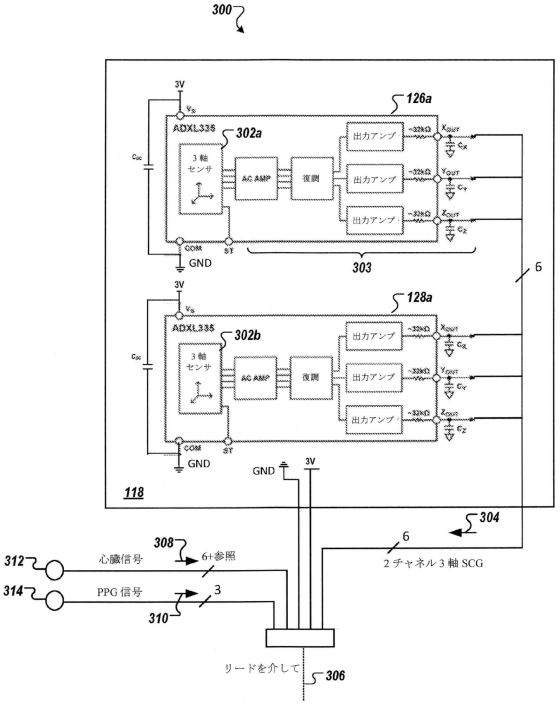
【図２】



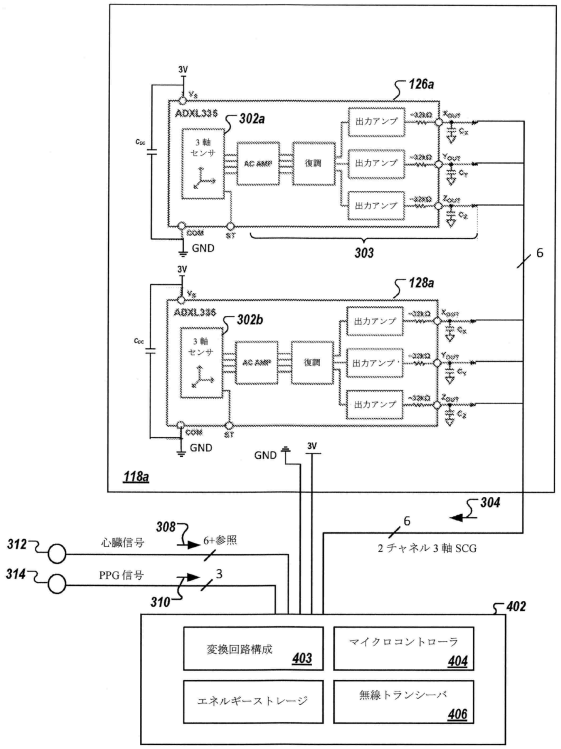
【図３】



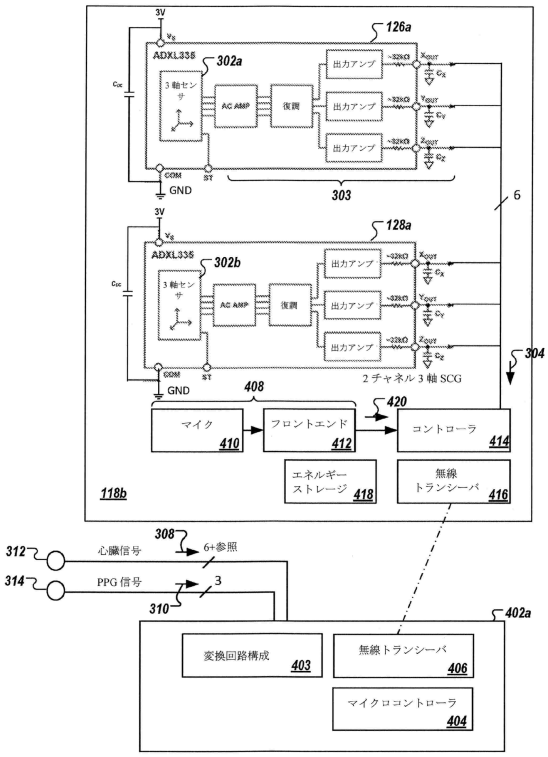
【図４Ａ】



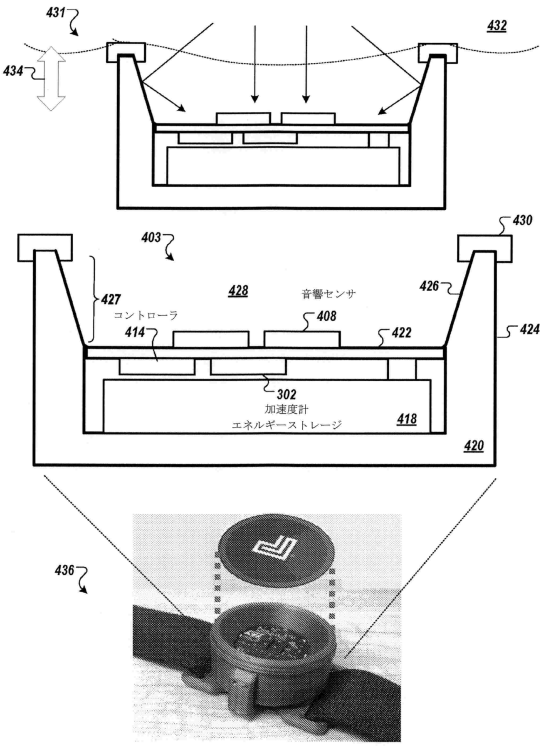
【図４Ｂ】



【図４Ｃ】



【図４Ｄ】



【図４Ｅ】

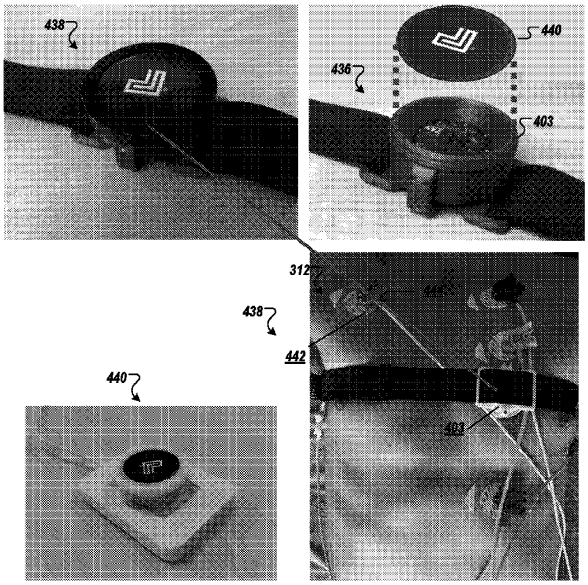
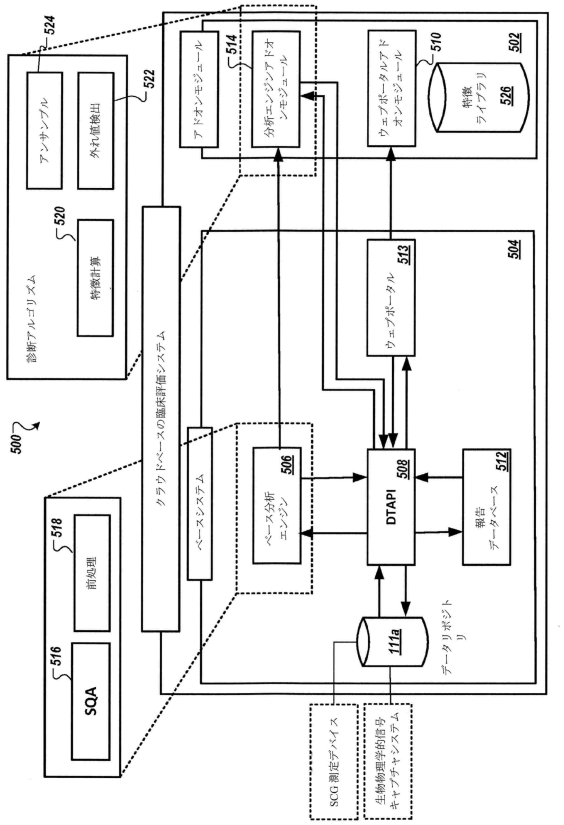
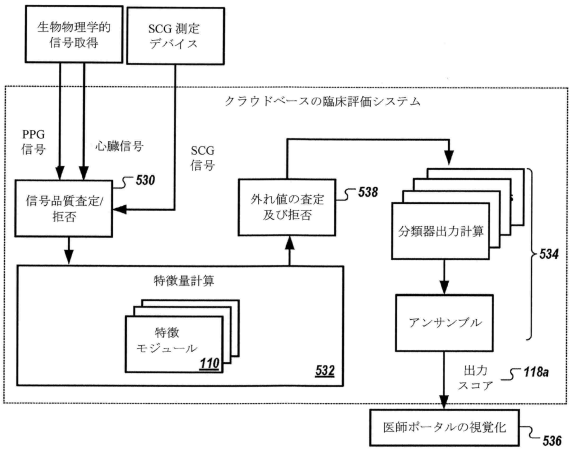


FIG. 4E

【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図６Ａ】

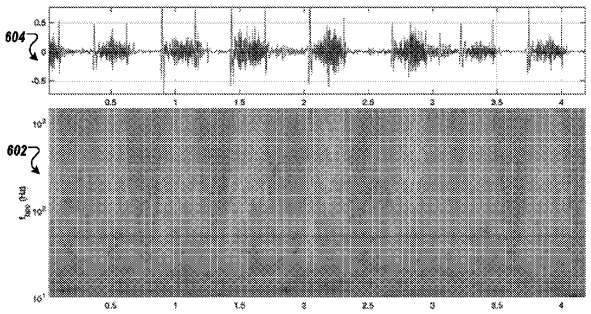
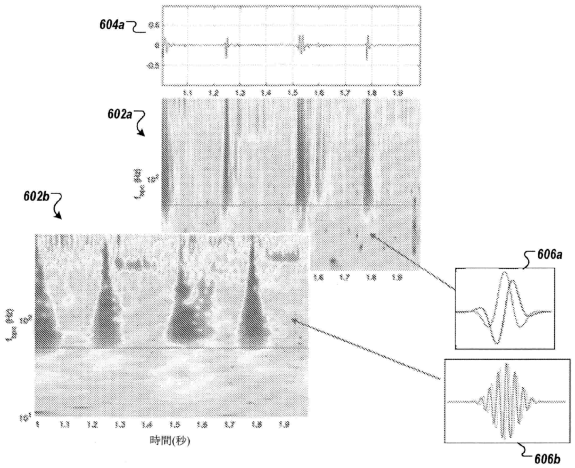
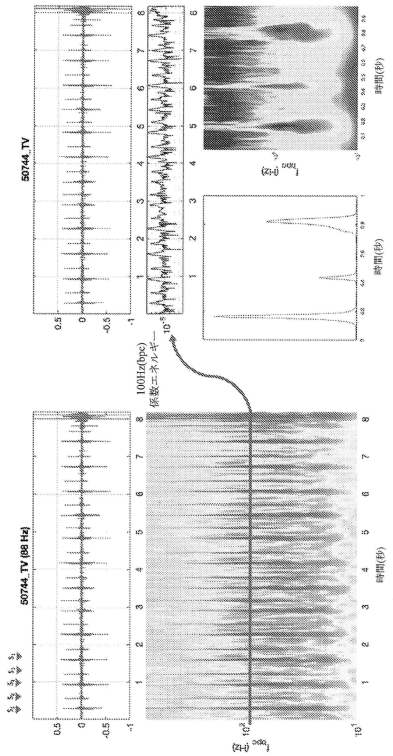


FIG. 6A

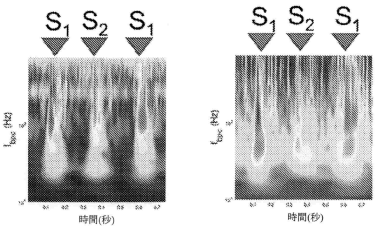
【図６Ｂ】



【図６Ｃ】

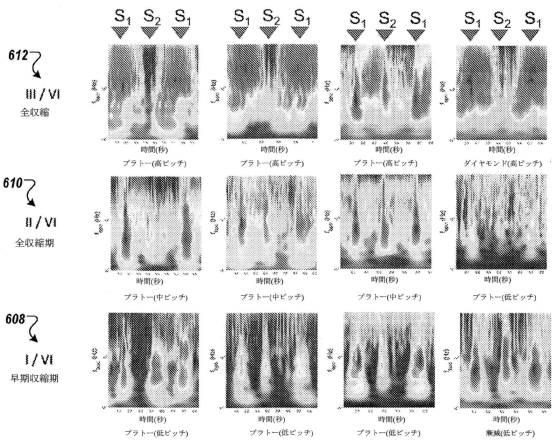


【図６Ｄ】

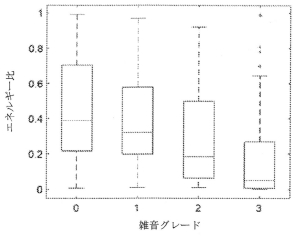


雑音なし(約 12 秒の信号)

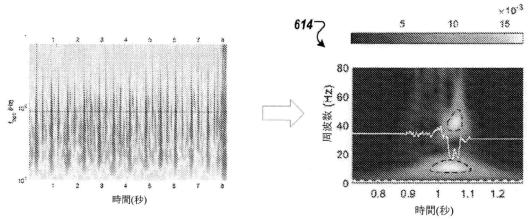
【図６Ｅ】



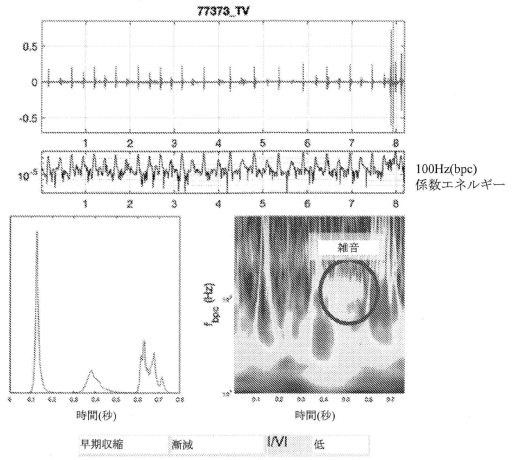
【図６Ｆ】



【図６Ｇ】



【図６Ｈ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/050550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: ***A61B 5/02*** (2006.01), ***A61B 5/024*** (2006.01), ***G16H 50/20*** (2018.01)

CPC: , A61B 5/02 (2020.01), A61B 5/02416 (2020.01), A61B 5/7271 (2021.01), G16H 50/20 (2020.01)

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)
IPC: A61B 5/02 (2006.01), A61B 5/024 (2006.01), G16H 50/20 (2018.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Databases: Questel Orbit, Google Patents
Keywords: cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, machine learning, sensor, MEMS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2021/0259560 A1 (Venkatraman et al.) 26 August 2021 (26-08-2021) *abstract; paragraphs [0027], [0032], [0039]-[0048], [0054]-[0055], [0077], [0099]-[0158]*	1-3, 19-27 4-18
X Y	US 2020/0205745 A1 (Khosousi et al.) 02 July 2020 (02-07-2020) *abstract; paragraphs [0041]-[0042], [0088]-[0140]; claims 17-18*	1-3, 26, 27 4-25

☒ 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	
"D" document cited by the applicant in the international application	
"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 31 March 2023 (31-03-2023)	Date of mailing of the international search report 17 April 2023 (17-04-2023)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Sabina Khan (289) 356-4317

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/050550

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 11 139 048 B2 (Grouchy et al.) 05 October 2021 (05-10-2021) *entire document*	1-27
A	WO 2016/207862 A2 (Burton et al.) 29 December 2016 (29-12-2016) *entire document*	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2023/050550

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2021259560A1	26 August 2021 (26-08-2021)	None	
US2020205745A1	02 July 2020 (02-07-2020)	US11589829B2	28 February 2023 (28-02-2023)
		CA3124755A1	02 July 2020 (02-07-2020)
		CN113557576A	26 October 2021 (26-10-2021)
		EP3903324A1	03 November 2021 (03-11-2021)
		EP3903324A4	21 December 2022 (21-12-2022)
		WO2020136571A1	02 July 2020 (02-07-2020)
US11139048B2	05 October 2021 (05-10-2021)	US2019026430A1	24 January 2019 (24-01-2019)
		CA3069891A1	24 January 2019 (24-01-2019)
		CN111133526A	08 May 2020 (08-05-2020)
		EP3655895A1	27 May 2020 (27-05-2020)
		EP3655895A4	21 April 2021 (21-04-2021)
		JP2020530634A	22 October 2020 (22-10-2020)
		US2022093216A1	24 March 2022 (24-03-2022)
		WO2019016598A1	24 January 2019 (24-01-2019)
WO2016207862A1	29 December 2016 (29-12-2016)	CA2990367A1	29 December 2016 (29-12-2016)
		CA2990367C	24 December 2019 (24-12-2019)
		CN108024730A	11 May 2018 (11-05-2018)
		CN108024730B	22 January 2021 (22-01-2021)
		EP3313275A1	02 May 2018 (02-05-2018)
		EP3313275A4	07 November 2018 (07-11-2018)
		EP3313275B1	04 August 2021 (04-08-2021)
		JP2018532436A	08 November 2018 (08-11-2018)
		JP6564475B2	21 August 2019 (21-08-2019)
		US2016378936A1	29 December 2016 (29-12-2016)
		US9910964B2	06 March 2018 (06-03-2018)
		US2018261327A1	13 September 2018 (13-09-2018)
		US10566091B2	18 February 2020 (18-02-2020)
		US2018261328A1	13 September 2018 (13-09-2018)
		US10566092B2	18 February 2020 (18-02-2020)
		US2018261326A1	13 September 2018 (13-09-2018)
		US10672518B2	02 June 2020 (02-06-2020)
		US2020335217A1	22 October 2020 (22-10-2020)
		US11476000B2	18 October 2022 (18-10-2022)

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

リオ州 ノース ヨーク ウォータールー アベニュー ８３

(72)発明者 ラムチャンダニ シャムラル

カナダ ケイ７エル ３ワイ６ オンタリオ州 キングストン ビバリー ストリート ８２

(72)発明者 ウッドワード ジョナサン ジェームズ

アメリカ合衆国 メリーランド州 ２１４０９ アナポリス リド ドライブ １０５３

Ｆターム（参考） 4C017 AA02 AA04 AC20 AC28 AC35 BC16 BC21 BD06

4C038 VA04 VB32 VC20