

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年9月15日(15.09.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/143365 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 5/08 (2006.01) A61B 5/0245 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/050154
- (22) 国際出願日: 2016年1月5日(05.01.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-049863 2015年3月12日(12.03.2015) JP
- (71) 出願人: 公立大学法人名古屋市立大学(PUBLIC UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA CITY UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地 Aichi (JP). 株式会社スズケン(SUZUKEN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618701 愛知県名古屋市東区東片端町8番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 早野 順一郎(HAYANO Junichiro); 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地 公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 快友国際特許事務所(KAI-U PATENT LAW FIRM); 〒4516009 愛知県名古屋市西区牛島町6番1号 名古屋ルーセントタワー9階 Aichi (JP).

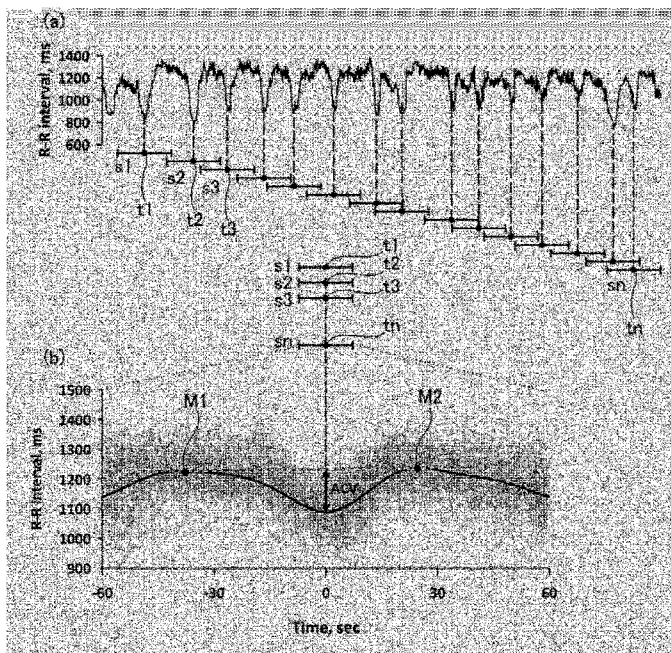
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: CVHR SHAPE MEASUREMENT DEVICE

(54) 発明の名称: CVHR形状測定装置



(57) Abstract: A cyclic variation of heart rate (CVHR) shape measurement device 2 is provided with CVHR detection means 18-30 and a CVHR shape property index acquisition means 32. The CVHR detection means 18-30 detect CVHR that appears periodically from time-series data showing the cycle or frequency of heart rate or pulse rate. The CVHR shape property index acquisition means 32 acquires at least one shape property index selected from among amplitude of cyclic variation (ACV), slope, ratio of ACV to duration and area, for the CVHR wave shape detected by the CVHR detection means.

(57) 要約: CVHR形状測定装置2は、CVHR検出手段18~30と、CVHR形状特性指標取得手段32と、を備える。CVHR検出手段18~30は、心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから、周期的に出現する心拍数周期性変動(CVHR)を検出する。CVHR形状特性指標取得手段32は、CVHR検出手段で検出されたCVHRの波形に対して、次の形状特性指標: 振幅(amplitude of cyclic variation, ACV)、傾き、持続時間に対する前記振幅の比、及び面積の少なくとも1

つを取得する。

WO 2016/143365 A1

明 細 書

発明の名称：CVHR形状測定装置

技術分野

[0001] 本明細書に開示する技術は、心拍数周期性変動の振幅又はこれに関連した特性を測定する装置に関する。なお、本明細書では、心拍数周期性変動をCVHR (cyclic variation of heart rate) と称し、心拍数周期性変動の振幅をACV (amplitude of cyclic variation) と称する。

背景技術

[0002] 特開2010-51387号公報には、睡眠呼吸障害の無呼吸発作又は低呼吸発作に伴うCVHRを検出する技術が開示されている。特開2010-51387号公報では、当該技術を用いて被験者の単位時間（当該公報では1時間）当たりのCVHRの頻度 (frequency of cyclic variation, FCV) を計測することにより、被験者が閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) に罹患しているか否かを高精度に検出できるとしている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0003] 特開2010-51387号公報の技術では、CVHRを検出し、そのFCVを計測することで、睡眠時無呼吸症候群に罹患しているか否かを予測し、その重症度を推定する。しかしながら、発明者が鋭意研究した結果、FCVの多寡は、被験者の所定期間内における死亡率などの健康リスクの程度（以下、健康リスクとも称する）とはあまり関連性がないことが分かってきた。即ち、FCVは健康リスクを予測する指標としては不十分であることが分かってきた。

[0004] 本明細書では、所定期間内における死亡率などの健康リスクの程度を従来

よりも正確に予測できる技術を開示する。

課題を解決するための手段

[0005] 本明細書が開示するCVHR形状測定装置は、CVHR検出手段と、CVHR形状特性指標取得手段と、を備える。CVHR検出手段は、心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから、心拍数周期性変動（CVHR）を検出する。CVHR形状特性指標取得手段は、CVHR検出手段で検出されたCVHRの波形に対して、次の形状特性指標：振幅（ACV）、傾き、持続時間に対する上記振幅の比、及び面積の少なくとも1つを取得する。なお、脈拍は、心拍と連動している。このため、本明細書では、脈拍の周期的な変動も「心拍数周期性変動（CVHR）」と総称する。

また、一般に、CVHRは、「睡眠時における無呼吸発作又は低呼吸発作に伴って周期的に出現する心拍変動」と定義されているが、本明細書では、CVHRを「無呼吸又は低呼吸に伴う心拍変動」と広義に定義する。即ち、本明細書では、睡眠時だけではなく覚醒時における無呼吸又は低呼吸に伴う心拍変動もCVHR様の現象として広義のCVHRに含むものとする。このため、本明細書におけるCVHRは、睡眠呼吸障害に起因して生じる無呼吸発作又は低呼吸発作に伴って現れるものに限られない。

また、本明細書における「無呼吸又は低呼吸」とは、発作により自然に生じるものに限定されず、例えば、覚醒時に意識的に呼吸を止めたり呼吸量を減らすなどして人為的に作り出したものも含まれる。これにより生じる心拍変動もCVHR様の現象として広義のCVHRに含むものとする。また、本明細書では、無呼吸又は低呼吸に伴い生じる心拍変動であれば、周期性がなくてもCVHR様の現象として広義のCVHRに含むものとする。別言すれば、本明細書では、生理的な心拍変動（即ち、無呼吸又は低呼吸に伴い生じる心拍変動以外の心拍変動）はCVHRに含まれない。

[0006] ここで、CVHRの各形状特性指標について説明する。個々のCVHRの波形は、それぞれ第1の極大値と、極小値と、第2の極大値を有する。第1の極大値は、極小値に対して時系列の先に出現する、極小値に最も近い点で

あり、第2の極大値は、極小値に対して時系列の後に出現する、極小値に最も近い点である。振幅（ACV）は、第1の極大値と第2の極大値を結ぶ直線と極小値との距離である。傾きは、振幅を、第1の極大値から極小値までの経過時間で除したもの、及び／又は振幅を、極小値から第2の極大値までの経過時間で除したものである。持続時間は、第1極大値から第2極大値までの経過時間である。このため、持続時間に対する振幅の比とは、第1の極大値と第2の極大値を結ぶ直線と極小値との距離を、第1極大値から第2極大値までの経過時間で除したものである。面積は、CVHRの波形と、第1の極大値と第2の極大値を結ぶ直線とによって囲まれた範囲の大きさである。なお、上記の「1つのCVHR」とは、1回の心拍変動によるCVHRでもよいし、複数回の心拍変動を平均したCVHRでもよい。なお、CVHR形状特性指標取得手段は、振幅（ACV）だけではなく、ACVに関連した特性（例えば、対数）も取得し得る。

[0007] CVHRは、無呼吸又は低呼吸に伴う心拍変動である。このため、CVHRの振幅（ACV）は、無呼吸負荷又は低呼吸負荷に対する心拍応答の強さを表していると言える。また、その他の形状特性指標（CVHRの傾き、持続時間に対する振幅の比、面積）は、無呼吸負荷又は低呼吸負荷に対する心拍応答の強さに関連した値である。発明者が鋭意研究した結果、ACVの大きさ（即ち、無呼吸・低呼吸負荷に対する心拍応答の強さ）と所定期間内における死亡率などの健康リスクの程度（健康リスク）とは大きく関連しており、ACVが健康リスクを予測する有用な指標となり得ることが分かってきた。具体的には、ACVが大きいほど（即ち、無呼吸・低呼吸負荷に対する心拍応答が強いほど）健康リスクが低下し、ACVが小さいほど（即ち、無呼吸・低呼吸負荷に対する心拍応答が弱いほど）健康リスクが増加することが分かってきた。また、その他の形状特性指標（CVHRの傾き、持続時間に対する振幅の比、面積）に関しても、健康リスクを予測する有用な指標となり得ることが分かってきた。具体的には、CVHRの傾きの大きさ（絶対値）が大きいほど健康リスクが低下する。また、CVHRの持続時間に対す

る振幅の比が大きいほど健康リスクが低下する。また、CVHRの面積が大きいほど健康リスクが低下する。上記のCVHR形状測定装置では、CVHR検出手段がCVHRを検出し、CVHR形状特性指標取得手段がCVHRの振幅（ACV）、傾き、持続時間に対する振幅の比、及び面積の少なくとも1つの形状特性指標を取得する。CVHR形状測定装置は、CVHR形状特性指標取得手段が取得した形状特性指標の少なくとも1つを参照することにより、健康リスクを従来よりも正確に予測することができる。なお、健康リスクとは、上述した所定期間内における死亡率の他に、罹患率、発症率、再発率（再入院率）、疾患の進行度合いなどを含む。

[0008] また、本明細書は、上記の課題を解決することができる新規な別のCVHR形状測定装置を開示する。このCVHR形状測定装置は、CVHR入力手段と、CVHR形状特性指標取得手段と、を備える。CVHR入力手段は、心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから特定される、周期的に出現する心拍数周期性変動（CVHR）を入力する。CVHR形状特性指標取得手段は、CVHR入力手段で入力されたCVHRの波形に対して、次の形状特性指標：振幅（ACV）、傾き、持続時間に対する上記振幅の比、及び面積の少なくとも1つを取得する。このCVHR形状測定装置は、CVHRの検出を行わない。即ち、このCVHR形状測定装置には、装置の外部で検出されたCVHRが入力される。このため、CVHR形状測定装置を、CVHRを検出可能な種々の装置に接続して使用することが可能となる。

[0009] また、本明細書は、上記の課題を解決することができる新規なコンピュータプログラムを開示する。このコンピュータプログラムは、CVHR検出処理と、CVHR形状特性指標取得処理と、をコンピュータに実行させる。CVHR検出処理は、心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータからCVHRを検出する。CVHR形状特性指標取得処理は、CVHR検出処理で検出されたCVHRの波形に対して、次の形状特性指標：振幅（amplitude of cyclic variation, ACV）、傾

き、持続時間に対する前記振幅の比、及び面積の少なくとも1つを取得する。このコンピュータプログラムを利用すると、所定期間内における死亡率などの健康リスクの程度を従来よりも正確に予測できるC V H R形状測定装置を実現できる。

[0010] また、本明細書は、上記の課題を解決することができる新規な別のC V H R形状測定装置を開示する。このC V H R形状測定装置は、C V H R検出手段と、C V H R形状取得手段と、評価手段と、を備える。C V H R検出手段は、心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから、心拍数周期性変動（C V H R）を検出する。C V H R形状取得手段は、C V H R検出手段で検出された前記C V H Rの波形の形状を取得する。評価手段は、C V H R形状取得手段で取得された前記C V H Rの形状のみから健康リスクを評価する。このC V H R形状測定装置によると、健康リスクの程度を容易に知ることができる。

[0011] 本明細書が開示する技術の詳細、及び、さらなる改良は、発明を実施するための形態、及び、実施例にて詳しく説明する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]C V H R形状測定装置の構成を示すブロック図。

[図2]ホルター心電計により測定された24時間のR-R間隔時系列データを示す図。

[図3] (a)は同一のF C Vの対数値を有する集団におけるA C Vの対数値の分布を、F C Vの対数値毎に表したグラフAを示し、(b)は(a)のグラフにおけるF C Vの対数値とA C Vの対数値の平均の関係を表したグラフBを示し、(c)は(a)のグラフにおけるF C Vの対数値とA C Vの対数値の標準偏差の関係を表したグラフCを示す。

[図4]A C V s c o r e測定処理のフローチャート。

[図5]図4の続きのフローチャート。

[図6]図5の続きのフローチャート。

[図7]ディップ深さ算出処理のフローチャート。

[図8] CVHRの振幅 (ACV) の対数算出処理のフローチャート。

[図9] ACV score 算出処理のフローチャート。

[図10] R-R間隔時系列データを模式的に示す。

[図11] R-R間隔時系列データを模式的に示す。

[図12] (a) はCVHR検出手段により検出されたn個のCVHRをn個のセグメント $s_1 \sim s_n$ に区画した状態を示し、(b) はn個のセグメント $s_1 \sim s_n$ を加算平均することにより作成された加算平均時系列を示す。

[図13] (a) は予後が良い被験者の加算平均時系列のグラフDを示し、(b) は1年後に死亡した被験者の加算平均時系列のグラフEを示す。

[図14(a)] ACV score と急性心筋梗塞罹患後の集団の死亡率のKaplan-Meier曲線を示す。

[図14(b)] ACV score と急性心筋梗塞罹患後の別の集団の死亡率のKaplan-Meier曲線を示す。

[図14(c)] ACV score と末期腎不全血液透析患者の集団の死亡率のKaplan-Meier曲線を示す。

[図14(d)] ACV score と慢性心不全に罹患した集団の死亡率のKaplan-Meier曲線を示す。

[図15] CVHRの各形状特性指標を説明するための図。

発明を実施するための形態

[0013] 以下に説明する実施例の主要な特徴を列記しておく。なお、以下に記載する技術要素は、それぞれ独立した技術要素であって、単独であるいは各種の組合せによって技術的有用性を発揮するものであり、出願時請求項記載の組合せに限定されるものではない。

[0014] 本明細書が開示するCVHR形状測定装置では、CVHR形状特性指標取得手段が、上記データの所定の期間中に検出された複数のCVHRのそれぞれの波形を示す上記データを加算平均することによりACV、傾き、持続時間に対する上記振幅の比、及び面積の少なくとも1つを取得してもよい。CVHRの形状(波形)は、呼吸の程度(無呼吸もしくは低呼吸)又は無呼吸

もしくは低呼吸の持続期間等により変動するため、個々のCVHRの各形状特性指標にはばらつきがある。このため、複数のCVHRの波形を加算平均し、加算平均により生成された1つのCVHRの波形の各形状特性指標を取得することにより、各形状特性指標の信頼性が高くなる。

[0015] 本明細書が開示するCVHR形状測定装置は、FCV取得手段と、ACV補正手段と、をさらに備えていてもよい。FCV取得手段は、所定の期間中にCVHR検出手段で検出されたCVHRの単位時間当たりの頻度（FCV）を取得してもよい。ACV補正手段は、ACVをFCVの値に基づいて補正して、補正済振幅（ACVscore）を取得してもよい。本発明者の研究によると、ACVはFCVと相関する。このため、ACVをFCVの値に基づいて補正することにより、補正後のACVである補正済振幅（ACVscore）は、FCVの値から独立した、汎用的な指標として機能する。従って、健康リスクをさらに正確に予測できる。なお、FCV取得手段は、FCVだけではなく、FCVに関連した特性も測定し得る。

また、本明細書が開示するCVHR形状測定装置は、CVHRが1度でも生じれば当該CVHRの振幅（ACV）を測定できる。即ち、上記データにCVHRが1つでも出現していればよい。上記データの期間が上記単位時間を超える場合は、FCVは0より大きければよい（例：データの期間が2時間で、単位時間が1時間の場合、当該データに1つのCVHRが出現すると、FCVは0.5となる）。

[0016] 本明細書が開示するCVHR形状測定装置では、ACV補正手段が、所定の期間中のデータから取得されたACVと、そのACVを取得した上記の所定の期間中のデータから取得されたFCVとを関連付けて複数組蓄積されたデータベースから導き出された次の2つの関数：FCVの関数であるACVの平均値関数、及びFCVの関数であるACVの標準偏差関数を用いて、ACVを補正するものであってもよい。CVHR形状特性指標取得手段で取得されたACVを、そのACVを取得した所定の期間中のデータから取得されたFCVに対応する、上記の平均値関数から得られる平均値及び上記の標準

偏差関数から得られる標準偏差を用いて補正してもよい。なお、本明細書における「ACVの平均値」とは、同一のFCVを有する複数の被験者のACVの平均値を意味する。この構成によると、補正済振幅（ACV score）を、ACVの一種の偏差値として算出することができる。データベースから導き出された関数を補正に用いることで、ACV scoreの汎用性を向上することができる。なお、上記2つの関数は、それぞれFCVの対数値、ACVの対数値の平均値、及びACVの対数値の標準偏差であってもよい。

[0017] 本明細書が開示するCVHR形状測定装置では、データが、R-R間隔、脈拍間隔、心拍動間隔のいずれかを時系列で示したデータであってもよい。これらのデータはいずれも現在普及している装置（例えば、ホルター心電計、ウェアラブルな脈波計、心拍動計等）で容易に取得可能なデータである。このため、データを取得するために入院したりする必要がなく、手軽にデータを取得できる。上記のCVHR形状測定装置を用いることで、ACVの値を、日常生活において無侵襲かつ安全に繰り返し測定することができる。このため、CVHR形状測定装置を自身で健康を管理する手段として利用することができる。

実施例 1

[0018] 図面を参照して実施例を説明する。図1は、本実施例のCVHR形状測定装置2の構成を示すブロック図である。CVHR形状測定装置2は、R-R間隔時系列データ入力部16とディップ検出部18とディップ深さ算出部20と心拍変動指標算出部22と個別閾値決定処理部24とディップ幅算出部26とディップ間隔算出部28とディップ群特定部30とACV対数算出部32とFCV対数算出部34とACV score算出部36とその他の演算部38と記憶部40と操作部42と表示部44とを備えている。なお、CVHR形状測定装置2に搭載されているコンピュータがプログラムに従って処理を実行することによって、上記の各部16～38等が実現される。

[0019] R-R間隔時系列データ入力部16は、通信回線14に接続されている。通信回線14は、R-R間隔測定装置（本実施例ではホルター心電計）に接

続されている。R-R間隔時系列データ入力部16は、R-R間隔測定装置によって測定されて出力された人間のR-R間隔時系列データを入力する。図2は、R-R間隔時系列データの一例を示す。図2では、R-R間隔時系列データが24時間に亘って測定されている。ディップ検出部18は、R-R間隔時系列データから複数の局所的ディップを検出する。本実施例では、ディップ検出部18は、24時間のR-R間隔時系列データのうち、就床時のR-R時系列データから複数の局所的ディップを検出する。なお、就床時とは寝床に入っている時間帯を意味するものであり、覚醒状態であってもよいことに注意されたい。また、就床時は、被験者の申告により特定してもよいし、例えば23時～翌6時までの7時間を一般的な就床時として定義してもよい。上記の説明から明らかなように、データ入力部16が入力するデータ範囲は24時間のデータに限られず、例えば23時から翌6時までの7時間のデータであってもよい。ディップ検出部18は、ディップ幅及びディップ深さ等のデータから、所定のディップ形状を満たすディップ群を検出する。ディップの検出方法については、後で詳しく説明する。ディップ深さ算出部20は、ディップ検出部18によって検出されたディップ群のそれぞれの深さを算出する。ディップ深さを算出する方法については、後で詳しく説明する。なお、R-R間隔測定装置として、ホルター心電計の代わりに睡眠ポリグラフを用いてもよい。また、R-R間隔時系列データの代わりに、脈波計により測定された脈拍間隔時系列データを用いてもよいし、心拍動計により測定された心拍動間隔時系列データを用いてもよい。脈波計には、例えばウェアラブルな脈波計を用いてもよい。

[0020] 心拍変動指標算出部22は、R-R間隔時系列データから高周波数成分（ $0.15\text{ Hz} \sim 0.45\text{ Hz}$ ）の振幅を算出する。心拍変動指標算出部22は、以下に示す演算方法のいずれかによって周波数成分を抽出することができる。例えば心拍変動指標算出部22は、複素復調分析によって高周波数成分の振幅を算出してもよい。また、心拍変動指標算出部22は、高速フーリエ変換又は自己回帰分析によって高周波数成分の振幅を算出してもよい。心

拍変動指標算出部 22 は、ウェイブレット変換又は短時間フーリエ変換によって周波数成分の振幅を算出してもよい。心拍変動指標算出部 22 は、高周波数成分の振幅の推定値として連続する R-R 間隔の差分値の自乗平均 (root mean square of successive difference) を算出してもよい。

[0021] 個別閾値決定処理部 24 は、心拍変動指標算出部 22 によって抽出された高周波数成分の振幅から、CVHR の候補となるディップの深さに関するデータ固有の閾値を、データ固有閾値として決定する。この実施例では、高周波数成分の振幅の 2.5 倍の値を、データ固有閾値として採用している。ディップ幅算出部 26 は、複数の局所的ディップのそれぞれの幅 (即ち各ディップが出現している時間の長さ) を算出する。ディップ間隔算出部 28 は、連続する各 2 つのディップの間隔を算出する。ディップ間隔は、ディップ幅の中心値から、隣接するディップのディップ幅の中心値までの時間である。

[0022] ディップ群特定部 30 は、以下の各処理を実行する。

(1) 複数の局所的ディップの中から、データ固有閾値よりも大きいディップ深さを有しているディップ群を、有意ディップ群として特定する。

(2) 上記の (1) で特定された有意ディップ群の中から、所定の類似の形状を有しているディップ群を類似ディップ群として特定する。

(3) 上記の (2) で特定された類似ディップ群の中から、所定の周期性を持って連続しているディップ群を周期性ディップ群として特定する。

(3) で特定された周期性ディップ群のそれぞれのディップが CVHR である。

[0023] 上記の (1) ではデータ毎に算出されるデータ固有閾値をディップの深さの有意性の判定基準としているため、上記の (1) で特定されるディップ群を、有意ディップ群と呼ぶ。上記の (2) で特定されるディップ群を、類似ディップ群と呼ぶ。上記の (3) で特定されるディップ群を、周期性ディップ群と呼ぶ。なお、ディップ検出部 18、ディップ深さ算出部 20、心拍変動指標算出部 22、個別閾値決定処理部 24、ディップ幅算出部 26、ディ

ップ間隔算出部 28、及びディップ群特定部 30 が、「C V H R 検出手段」の一例に相当する。

[0024] A C V 対数算出部 32 は、ディップ群特定部 30 によって特定された周期性ディップ群のそれぞれのディップ（C V H R の波形）を加算平均し、その振幅を心拍数周期性変動の振幅（A C V）として算出し、その対数を算出する。なお、A C V 対数算出部 32 が「C V H R 形状特性指標取得手段」の一例に相当する。

[0025] F C V 対数算出部 34 は、処理対象となる R－R 間隔時系列データに出現する C V H R の 1 時間当たりの頻度（即ち、F C V）を算出し、その対数を算出する。なお、F C V 対数算出部 34 が、「F C V 取得手段」の一例に相当する。

[0026] A C V s c o r e 算出部 36 は、A C V 対数算出部 32 により算出された A C V の対数値を、F C V 対数算出部 34 で算出された F C V の対数値に基づいて補正し、補正済振幅（A C V s c o r e）として算出する。なお、A C V s c o r e 算出部 36 が、「A C V 補正手段」の一例に相当する。

ここで、図 3（a）～（c）を参照して F C V と A C V の相関関係について説明する。図 3（a）のグラフ A は、A C V の自然対数（以下、単に A C V の対数とも称する）の分布を、F C V の自然対数（以下、単に F C V の対数とも称する）の値毎に示したグラフである。グラフ A は、21 万例の被験者のホルター心電図のデータが蓄積された大規模なデータベースに基づき作成されている。グラフ A の “n o f s u b j e c t” は、F C V の対数値毎の被験者数を示す。グラフ A の高さは、A C V の各対数値を有する被験者の、母集団（21 万例）における割合を表す。図 3（b）のグラフ B は、グラフ A の A C V の対数の平均値（M e a n）を、F C V の対数値毎に示したグラフである。グラフ B によると、A C V の対数の平均値は、F C V の対数の増加に伴い線形に増加しており、その振る舞いは、関数 $f(x) = 0.14x + 4.2$ （ x : F C V の対数、 $f(x)$: A C V の対数の平均値）に近似できることが分かる。また、図 3（c）のグラフ C は、グラフ A の A C

Vの対数の分布の標準偏差 (Standard Deviation, SD) を、FCVの対数値毎に示したグラフである。グラフCによると、ACVの対数の標準偏差の振る舞いは、 $g(x) = 0.064x^2 - 0.36x + 0.90$ (x: FCVの対数、g(x): ACVの対数の標準偏差) に近似できることが分かる。

記憶部40 (後述) は、上記2つの関数 f (x)、g (x) を記憶している。ACVscore算出部36は、関数 f (x)、g (x) を利用してACVscoreを算出する (後述)。

その他の演算部38は、上記以外の様々な演算処理を行う。演算部38が行う演算処理については、後で詳しく説明する。

[0027] 記憶部40は、ROM、EEPROM、RAM等によって構成されている。記憶部40は、様々な情報を記憶することができる。本実施例では、記憶部40は、上述した2つの関数 f (x)、g (x) を記憶している。また、記憶部40は、R-R間隔時系列データ入力部16に入力されたR-R間隔時系列データを記憶している。また、記憶部40は、各ディップの出現時刻、幅及び深さを記憶している。また、記憶部40は、ディップ群特定部30によって特定されたディップ群 (即ち、CVHRの波形) に関する様々な情報を記憶している。具体的には、記憶部40は、CVHRの振幅 (ACV)、CVHRの1時間当たりの頻度 (FCV)、及び補正済振幅 (ACVscore) を記憶している。操作部42は、複数のキーを有する。ユーザは操作部42を操作することによって、様々な情報をCVHR形状測定装置2の各部に入力することができる。表示部44は、様々な情報を画面に表示することができる。

[0028] CVHR形状測定装置2に搭載されたコンピュータプログラムが実行するACVscore算出処理の内容について説明する。図4～9は、ACVscore算出処理のフローチャートを示す。R-R間隔時系列データ入力部16は、通信回線14を介してR-R間隔時系列データを入力する (S10)。

[0029] S 1 0 で入力された R - R 間隔時系列データには、期外収縮や心ブロック等の非生理的不整脈、及びアーチファクトに起因するデータの変動が含まれている。そこで、演算部 3 8 は、非生理的不整脈及びアーチファクトに起因するデータの変動を除去する演算処理を行う (S 1 2)。これによって、生理的心拍変動及び無呼吸及び低呼吸による心拍変動以外の原因によるデータの変動を除去することができる。

[0030] S 1 4 では、演算部 3 8 は、R - R 間隔時系列データの補間を行う。例えばステップ補間を行う場合、個々の R - R 間隔の間は、関数値がその R - R 間隔の値に等しい一定値をとるような補間関数を用いる。続いて、演算部 3 8 は、2 H z の周波数で補間関数の値を再サンプリングする。これによって、等間隔でサンプリングされた R - R 間隔時系列データ $X(t)$ を作成する。続いて、ディップ検出部 1 8 は、時系列データ $X(t)$ の上で、次の (式 1) を - 5 から 5 秒の範囲の全ての T に対して満たす時点 t をディップ候補の存在時刻として検出する (S 1 6)。

$$(式 1) \{X(t) + T^2/49 \geq X(t+T), T = -5, 5\}$$

(式 1) は、時系列データ $X(t)$ を時間 t に対するグラフとして描いたときに下方に頂点を有する放物線 ($H = T^2/49$, ここで T は放物線の中心からの時間 [s], H は放物線の頂点からの高さ [ms]) が内接し得る変動部位をディップ候補の存在時刻として検出する。

[0031] ディップ検出部 1 8 は、ディップ候補に内接する放物線の頂点が、前後 10 秒間に存在するどのディップ候補に内接する放物線の頂点の値よりも小さい場合に、当該ディップ候補をディップとして特定する (S 1 8)。ディップ検出部 1 8 によって特定されたディップに放物線が内接する位置が、当該ディップの最小値である。以下では、ディップの最小値を、ディップの底とも称する。また、ディップの底が存在する時刻を、ディップの底時刻とも称する。

[0032] ディップ深さ算出部 2 0 は、S 1 8 で検出された複数の局所的ディップにおいて、それぞれのディップ深さ D_i を算出する。 i は検出されたディップ

の序数である。図 7 は、ディップ深さ D_i の算出処理のフローチャートを示す。ディップ深さ算出部 20 は、S 18 で検出されたそれぞれのディップについて、図 7 の処理 (S 50 ~ S 56) を実行する。

- [0033] ディップ深さ算出部 20 は、ディップの中心時刻の前後 25 秒間の時系列データについて窓幅 5 秒の移動平均を算出する。得られた移動平均値の位相のずれを補正した時系列を $XMV5(t)$ とする (S 50)。ディップの時間軸方向の中央点 (中心時刻 d_i において $X(d_i)$ を算出する (S 54)。 $X(d_i)$ は、ディップの底付近の値である。ディップ深さ算出部 20 は、以下の (式 2) によってディップ深さ D_i を算出する (S 56)。

$$(式 2) D_i = \{ \max[XMV5(t), t = d_i - 25, d_i] + \max[XMV5(t), t = d_i, d_i + 25] \} / 2 - X(d_i)$$

即ち、ディップ深さ算出部 20 は、ディップの中央点 d_i の前の 25 秒間における移動平均 $XMV5(t)$ の最大値と、中央点 d_i の後の 25 秒間における移動平均 $XMV5(t)$ の最大値を算出し、両者の平均値をベースラインの値として算出している。ディップ深さ算出部 20 は、ベースラインと底付近の値の差を算出することにより、ディップ深さ D_i を算出する。

- [0034] 図 4 の S 22 では、心拍変動指標算出部 22 は、R-R 間隔時系列データから高速フーリエ変換によって高周波数成分 (0.15 ~ 0.45 Hz) の振幅 $HFAMP$ を算出する。心拍変動指標算出部 22 は、データに固有のディップの深さに関する閾値 $DDTH$ を、 $HFAMP$ の 2.5 倍の値とする (S 24)。高周波数成分の振幅 $HFAMP$ はそれぞれのデータについて算出される。したがって、 $DDTH$ はデータに適応したデータ固有の閾値となる。

- [0035] ディップ群特定部 30 は、ディップ深さ D_i がデータ固有閾値 $DDTH$ よりも大きいかな否かによってディップ i が有意なディップかな否かを判断する (S 25)。ここで YES の場合は、ディップ群特定部 30 はディップ i を有意なディップとして残す (S 26)。S 26 で残されたディップ群が、有意ディップ群である。続いてディップ群特定部 30 はディップ i が R-R 間隔

時系列データの最後のディップであるか否かを判断する（S 2 8）。ここで Y E S の場合は、図 5 の S 3 0 に進む。一方において、S 2 8 で N O の場合、ディップ群特定部 3 0 は、次のディップを特定し（S 2 9）、S 2 5 に戻る。これにより、次のディップについて、ディップ深さ D_i とデータ固有閾値 $D D T H$ が比較される。

[0036] 一方において、S 2 5 で N O の場合は、ディップ群特定部 3 0 はディップ i を除去する（S 2 7）。続いてディップ群特定部 3 0 はディップ i が R - R 間隔時系列データの最後のディップであるか否かを判断する（S 2 8）。ここで Y E S の場合は、図 5 の S 3 0 に進む。一方において、S 2 8 で N O の場合、ディップ群特定部 3 0 は、次のディップを特定し（S 2 9）、S 2 5 に戻る。

[0037] 図 5 の S 3 0 では、演算部 3 8 は、ディップの底から D_i の $2/3$ の高さにおけるディップ幅 W_i を算出する。続いて、ディップ群特定部 3 0 は、各ディップについて以下の（式 3）、（式 4）、（式 5）を全て満たすか否かを判断する（S 3 1）。

$$(\text{式 } 3) \quad a b s (\log (D_i / D_{i+1}) < \log (2.5))$$

$$(\text{式 } 4) \quad a b s (\log (W_i / W_{i+1}) < \log (2.5))$$

$$(\text{式 } 5) \quad a b s (\log (W_i \cdot D_{i+1} / W_{i+1} \cdot D_i) < \log (2.5))$$

ここでは、ディップ群特定部 3 0 はディップの幅及び深さから、連続するディップ i 、ディップ $i+1$ の形状が類似しているか否かを判断する。S 3 1 で Y E S の場合は、ディップ群特定部 3 0 はディップ i 、ディップ $i+1$ を残す（S 3 2）。S 3 2 で残ったディップ群が、類似ディップ群である。続いてディップ群特定部 3 0 はディップ i が R - R 間隔時系列データの最後のディップであるか否かを判断する（S 3 4）。ここで Y E S の場合は、S 3 6 に進む。一方において、S 3 4 で N O の場合、ディップ群特定部 3 0 は、次のディップを特定し（S 3 5）、S 3 1 に戻る。S 3 1 では、ディップ群特定部 3 0 は、次のディップについて、類似性の有無を判断する。

[0038] 一方において、S 3 1でNOの場合は、ディップ群特定部30はディップ i を除去する (S 3 3)。続いてディップ群特定部30はディップ i がR-R間隔時系列データの最後のディップであるか否かを判断する (S 3 4)。ここでYESの場合は、S 3 6に進む。一方において、S 3 4でNOの場合、ディップ群特定部30は、次のディップを特定し (S 3 5)、S 3 1に戻る。

[0039] 図10は、R-R間隔時系列データの模式図である。図10を用いて、ディップ群特定部30がS 3 1の処理を終えた後に、どのディップを残すのかを判断する判断方法について詳しく説明する。ディップ $i \sim$ ディップ $i + 3$ は時系列に連続して出現している。 W_i はディップ i のディップ幅である。 D_i はディップ i のディップ深さである。まず、ディップ群特定部30は、ディップ i とディップ $i + 1$ の組合せAの類似性を判断する。続いて、ディップ $i + 1$ とディップ $i + 2$ の組合せBの類似性を判断する。続いて、ディップ $i + 2$ とディップ $i + 3$ の組合せCの類似性を判断する。

[0040] 組合せAが類似性を満たす場合は、ディップ群特定部30はディップ i とディップ $i + 1$ の両方を残す。続いて組合せBも類似性を満たす場合には、ディップ群特定部30はディップ $i + 1$ とディップ $i + 2$ を残す。このとき、ディップ $i + 1$ は組合せA、Bの両方の処理において残されることになる。一方において、組合せBが類似性を満たさない場合には、ディップ $i + 2$ のみが除去される。組合せAで一度残ったディップ $i + 1$ は、組合せBの結果に関わらず、除去されることはない。

[0041] 組合せBが類似性を満たさない場合に、組合せCが類似性を満たす場合には、ディップ群特定部30はディップ $i + 2$ とディップ $i + 3$ を残す。即ち、ディップ $i + 2$ は組合せBでは除去されたが、組合せCにおいて残ることができる。

[0042] S 3 6では、演算部38は、S 3 4で残ったディップ群のうち、4つの連続するディップの中の隣接する2つのディップの時刻差 l_i 、 l_{i+1} 、 l_{i+2} をそれぞれ算出する。時刻差 l_i は、ディップ i の中心時刻 d_i と連

続するディップ $i+1$ の中心時刻 d_{i+1} との時刻差である。ディップ群特定部 30 は、以下の (式 6)、(式 7)、(式 8) を全て満たす 4 つの連続するディップ群を残す (S 38)。

$$(式 6) \quad 25 < l_i, l_{i+1}, l_{i+2} < 120$$

$$(式 7) \quad (3 - 2 l_i / S) (3 - 2 l_{i+1} / S) (3 - 2 l_{i+2} / S) > 0.6$$

$$(式 8) \quad S = (l_i + l_{i+1} + l_{i+2}) / 3$$

ここでは、ディップ群特定部 30 は、時刻差の大きさと、連続する時刻差の大きさのばらつきから、時刻差 l_i 、 l_{i+1} 、 l_{i+2} を形成する 4 つのディップ群に周期性があるか否かを判断する。S 38 で残ったディップ群が、周期性ディップ群である。CVHR 形状測定装置 2 は、S 38 で残った周期性ディップ群を CVHR として検出する。

[0043] 図 11 は、R-R 間隔時系列データの模式図である。図 11 を用いて、ディップ群特定部 30 が S 38 の処理において、どのディップ群を残すのかを判断する判断方法について詳しく説明する。ディップ $i \sim$ ディップ $i+7$ は、時系列に連続して出現している。まず、ディップ群特定部 30 は、 $l_i \sim l_{i+2}$ で構成される組合せ A の周期性を判断する。続いて、ディップ群特定部 30 は、 $l_{i+1} \sim l_{i+3}$ で構成される組合せ B の周期性を判断する。ディップ群特定部 30 は、同様にディップを 1 つずつ時系列順にずらして判断し、 $l_{i+4} \sim l_{i+6}$ で構成される組合せ E の周期性を判断する。

[0044] 組合せ A が周期性を満たす場合には、ディップ群特定部 30 はディップ $i \sim$ ディップ $i+3$ を残す。続いて組合せ B が周期性を満たす場合には、ディップ群特定部 30 はディップ $i+1 \sim$ ディップ $i+4$ を残す。このとき、ディップ $i+1 \sim$ ディップ $i+3$ は組合せ A、B の両方の処理において残されることになる。一方において、組合せ B が周期性を満たさない場合には、組合せ B を構成するディップ $i+1 \sim$ ディップ $i+4$ のうちディップ $i+4$ のみが除去される。組合せ A で一度残ったディップ $i+1 \sim$ ディップ $i+3$ は、組合せ B の結果に関わらず、除去されることはない。

[0045] 組合せBが周期性を満たさない場合に、組合せEが周期性を満たす場合には、ディップ群特定部30はディップ $i+4$ ～ディップ $i+7$ を全て残す。即ち、ディップ $i+4$ は組合せBでは除去されたが、組合せEにおいて残ることができる。また、組合せBと組合せEの間には図示しない組合せが存在しているが、これらの判断結果に関わらず、組合せEが周期性を満たす場合には、ディップ $i+4$ ～ディップ $i+7$ が残される。

[0046] 図6のS40では、ACV対数算出部32が、S38で検出された全てのCVHRを加算平均し、加算平均後のCVHRの振幅(ACV)の対数を算出する。図8は、ACVの対数算出処理のフローチャートを示す。ACV対数算出部32は、図8の処理(S60～S64)を実行する。

[0047] 図12(a)は、S38で検出された n 個のCVHRを示す。ACV対数算出部32は、S38で検出された n 個のCVHRのそれぞれの底時刻 t_1 、 t_2 、 t_3 ・・・、 t_n の前後60秒間におけるセグメント s_1 、 s_2 、 s_3 ・・・、 s_n を加算平均する。具体的には、各セグメント s_1 ～ s_n を、各CVHRの底時刻 t_1 ～ t_n をアンカーポイントとして揃え、全セグメント s_1 ～ s_n を時刻毎に平均する。これにより、図12(b)に実線で示すような加算平均時系列が作成される(S60)。図12(b)では、 n 個のセグメント s_1 ～ s_n のアンカーポイント(即ち、加算平均時系列の底時刻)が $Time=0[s]$ の位置にセットされている。

次に、ACV対数算出部32は、底時刻の前の60秒間における加算平均時系列の最大値 M_1 と、底時刻の後の60秒間における加算平均時系列の最大値 M_2 を結ぶ直線 L を作成する(S62)(図12(b)の破線参照)。続いて、ACV対数算出部32は、底時刻における加算平均時系列の値と直線 L の差(距離)を算出することによりACVを算出し、その対数を算出する(S64)。

[0048] 図6のS42では、FCV対数算出部34が、S38で検出されたCVHRの1時間当たりの頻度(FCV)を算出し、その対数を算出する。FCV対数算出部34は、R-R間隔時系列データにおける最初のCVHRの底時

刻から最後のCVHRの底時刻までの間においてFCVを算出することが望ましい。FCVは、最初のCVHRの底時刻から最後のCVHRの底時刻までの時間に出現するCVHRの個数の1時間当たりの平均値として算出してもよいし、あるいは、一定の時間間隔内のCVHRの1時間当たりの頻度として算出してもよい。

[0049] S44では、ACVscore算出部36が、補正済振幅(ACVscore)を算出する。図9は、ACVscore算出処理のフローチャートを示す。ACVscore算出部36は、図9の処理(S70~S72)を実行する。

[0050] ACVscore算出部36は、記憶部40に記憶されている2つの関数： $f(x) = 0.14x + 4.2$ 及び $g(x) = 0.064x^2 - 0.36x + 0.90$ のxに、S42で算出されたFCVの対数値をそれぞれ代入し、ACVの対数の平均値、及びACVの対数の標準偏差を算出する(S70)。次に、ACVscore算出部36は、以下の(式9)にS40で算出されたACVの対数値($\ln(ACV)$)と、S70で算出されたACVの対数の平均値($\text{Mean}(\ln(ACV))$)及びACVの対数の標準偏差($\text{SD}(\ln(ACV))$)を代入して、補正済振幅(ACVscore)を算出する(S72)。

$$\text{(式9) } ACVscore = [\ln(ACV) - \text{Mean}(\ln(ACV))] / \text{SD}(\ln(ACV)) \times 1.0 + 5.0$$

[0051] S46(図6参照)では、表示部44は、S44で算出されたACVscoreを画面に表示する。なお、表示部44は、ACVscoreの履歴、FCV(の対数値)、S64で算出されるACVの対数値、及び／又はS60で作成されるCVHRの加算平均時系列のグラフ等を表示してもよい。また、表示部44は、CVHRの出現時刻を、R-R間隔時系列データと合わせて表示してもよいし、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)や他の解析結果と併せて表示してもよい。また、表示部44は、CVHRの出現頻度が最大となる短い時刻帯(例えば30分間)及びその間のCVHRの出現頻度等を

表示してもよい。また、CVHR形状測定装置2では、表示部44の代わりに、音声出力部がACVscoreをアナウンスする構成であってもよい。

[0052] 図13(a)、(b)は、それぞれS60で作成されるCVHRの加算平均時系列のグラフD、Eを示す。図13(a)のグラフDは予後が良い被験者の例であり、図13(b)のグラフEは、1年後に死亡した被験者の例である。グラフDとグラフEを比較すると、グラフDは大きく振動する一方で、グラフEはほとんど振動していない。このため、グラフDのACVのほうが、グラフEのACVよりも格段に大きい。ACVは補正前の指標であるため、両者の比較は完全に公平とは言えないものの、両者のACVの差は歴然としており、予後が良い被験者のほうが、所定期間経過後に死亡した被験者よりも、ACV（即ち、無呼吸・低呼吸負荷における心拍応答の強さ）が大きいことがわかる。

[0053] 図14(a)～(d)は、それぞれ同一の病状又は病態を有する集団のACVscoreと死亡率(Mortality)の関係を示すKaplan-Meier曲線である。図14(a)は急性心筋梗塞に罹患した集団(n=715人、追跡期間中央値=748日)の死亡率を示し、図14(b)は急性心筋梗塞に罹患した別の集団(n=217、追跡期間中央値=1338日)の死亡率を示し、図14(c)は末期腎不全血液透析患者の集団(n=297、追跡期間中央値=2549日)の死亡率を示し、図14(d)は慢性心不全に罹患した集団(n=77、追跡期間中央値=1172日)の死亡率を示す。図14(a)～(d)のいずれも、少なくとも180日経過後は、ACVscoreが大きいほど同一期間内における死亡率が低くなっている。また、ACVscoreが小さいほど、死亡率の増加割合が急になっており、期間が経過するにつれてACVscore別の死亡率の差が顕著になっている。このことから、ACVscoreと死亡率には強い関連性があることが分かる。ACVscoreは、病気の種類に関わらず、人間の所定期間内における死亡率を予測する強力な指標となることが分かる。また、図14(a)～(d)のいずれの場合も、 $ACVscore \leq 3.0$ と $4.0 \leq$

ACV scoreの間には、死亡率の増加の推移に顕著な差がある。このため、例えばACV scoreが3.0以下の心不全の患者に対しては、心臓移植を優先して行うことを決定することができる。また、ACV scoreが3.0以下の心筋梗塞後の患者や重症の不整脈に罹患している患者に対しては、埋込型除細動器を適用することを決定することができる。このように、様々な疾患において、ACV scoreの値を治療方針の決定に役立てることができる。なお、本実施例ではACV scoreと死亡率の関連性を調べたが、本発明者の研究の結果、ACV scoreは、死亡率以外の様々な健康リスクとも強い関連性を示すことが確認されている。

[0054] 本実施例のCVHR形状測定装置2では、ディップ検出部18～ディップ群特定部30からなるCVHR検出手段が、人間の就床時の心拍を時系列で示したデータから、心拍数周期性変動(CVHR)を検出する。ACV対数算出部32は、CVHRの振幅(ACV)を測定し、その対数を算出する。ACVの大きさと所定期間内における死亡率などの健康リスクの程度(健康リスク)は密接に関連している。このため、CVHR形状測定装置2が測定したACVを参照することにより、人間の健康リスクを従来よりも正確に予測できる。

[0055] また、本実施例のCVHR形状測定装置2は、複数のCVHRのそれぞれを加算平均することによりACVを測定する。これにより、複数のCVHRのそれぞれの形状が異なる場合であっても、ACVの信頼性が高くなり、就床時の無呼吸負荷又は低呼吸負荷に対する人間の心拍応答の強さをより正確に反映したACVを求めることができる。

[0056] また、図3(b)で示すように、ACVの対数の平均値は、FCVの対数に比例する。このため、2人の被験者のACVが同一であったとしても、一方の被験者のFCVが小さく、他方の被験者のFCVが大きい場合は、そのACV値が意味する健康リスクが異なる。本実施例のCVHR形状測定装置2では、ACV score算出部36が、FCV対数算出部34で算出したFCVの対数値に基づいて、ACV対数算出部32で算出したACVの対数

値を補正し、補正済振幅（ACV score）を算出する。ACV scoreは、FCVの値から独立した汎用的な指標となる。このため、ACV scoreを用いることで、被験者の健康リスクを、FCVの値によらずに正確に予測することができる。また、FCVが大きく異なる被験者同士の健康リスクを正確に比較することができる。

[0057] また、本実施例のCVHR形状測定装置2では、ACV score算出部36が、被験者毎のACV及びFCVが蓄積されたデータベースから導き出された2つの関数： $f(x) = 0.14x + 4.2$ （ x ：FCVの対数、 $f(x)$ ：ACVの平均値）と $g(x) = 0.064x^2 - 0.36x + 0.90$ （ x ：FCVの対数、 $g(x)$ ：ACVの対数の標準偏差）を利用してACVの対数値を補正する。データベースから導き出された関数を補正に用いることで、ACV scoreの汎用性を向上することができる。特に、本実施例のデータベースは、急性心筋梗塞や末期腎不全といった様々な病気に罹患した被験者の21万例のACVとFCVを蓄積しているため、このようなデータベースを用いることで、信頼性の高い近似関数を構築することができる。

[0058] また、本実施例のCVHR形状測定装置2では、R-R間隔時系列データとして、ホルター心電計で測定したデータを使用する。このため、従来のようにデータ取得のために入院したりする必要がなくなり、手軽にデータを入手できる。ACV scoreを、日常生活において無侵襲かつ安全に繰り返し取得することができる。このため、継続してACV scoreを測定し、その値の推移を観察することにより、CVHR形状測定装置を、治療の効果や、生活習慣（飲酒、喫煙等）又は生活環境（PM2.5等）の改善効果を検証する目的で 사용할 ことができる。ACV scoreを、健康状態を図る指標として、医療分野で利用したり、自身の健康管理のために利用したりすることができる。また、人間の活動とその活動が心拍に及ぼす影響との相関を把握できるようになるため、研究目的にも利用できる（生活水準、ストレス等）。また、これらのデータは様々な装置で取得可能であるため、デー

タを集積し易く、膨大なデータが蓄積されたデータベースを構築することが可能となる。データベース内のデータが増えることで、例えば病気の種類毎の傾向を分析する等、より詳細な分析が可能となる。結果として、ACV scoreの信頼性や応用性を向上させ易くなる。

[0059] また、発明者が鋭意研究した結果、ACV scoreの健康リスクの予測力は、ホルター心電計等で24時間R-R間隔を測定した場合の健康リスクの予測力と同等かそれ以上に高いものであることがわかった。このため、測定データにCVHRが1回でも出現していれば、24時間のデータ測定が不要となった。特に、本実施例のCVHR形状測定装置2は、就床時のR-R間隔時系列データを使用するため、従来のようにホルター心電計を24時間装着する必要がない。このため、活動時にホルター心電計を装着する煩わしさがなくなり、従来よりも手軽に且つ快適にデータ測定が可能になると共に、従来と同等又はそれ以上の精度で健康リスクを予測できる。また、発明者が上記のデータベースを分析した結果、CVHRは男性の96.9%、女性の96.0%と非常に高い確率で発生することが分かった。ACV scoreはCVHRが1回でも発生する場合に算出可能である。このため、ACV scoreは、ほぼ全ての被験者が測定可能な指標となり、指標としての利便性が高い。

[0060] (変形例) 実施例1ではACV scoreを用いて健康リスクを予測したが、健康リスクを予測する指標はこれに限られない。例えば、CVHRの波形の傾き、CVHRの波形の持続時間に対する振幅の比、又はCVHRの波形の面積を指標として用いてもよい。図15はR-R間隔時系列データから抜粋した平滑後のCVHRの波形を示す。CVHRの波形は、点A、B、Cを有する。点Bは極小点である。点Aは点Bに最も近い極大点であり、点Bよりも前に出現する。点Cは点Bに最も近い極大点であり、点Bよりも後に出現する。ACVは直線ACと点Bとの距離であり、賦活化時間AT (Activation Time) は点Aから点Bまでの経過時間であり、回復時間RT (Recovery Time) は点Bから点Cまでの経過時間で

あり、持続時間DCV (Duration of Cyclic Variation) は点Aから点Cまでの経過時間である。CVHRの波形の傾きには、賦活化スロープAS (Activation Slope) と、回復スロープRS (Recovery Slope) の2種類ある。賦活化スロープ及び回復スロープは、それぞれ $AS = ACV / AT$ 、 $RS = ACV / RT$ で定義される。また、CVHRの波形の持続時間に対する振幅の比は、 ACV / DCV と定義され、CVHRの波形の面積は、CVHRの波形と直線ACによって囲まれた範囲の大きさとして定義される。

[0061] 次の表1、表2は、CVHRの波形の各形状特性指標（指標）と病気別の死亡リスクを表す。データは、コックス・ハザード回帰分析によるハザード比（HR）、その95%信頼限界（CI）、 χ^2 値、及び有意確率（P）を示す。HRは、各指標が1低下したときに死亡率が何倍になるかを示す。 χ^2 値は死亡リスクの予測力の高さを示し、値が大きいほど予測力が高いことを意味する。

[表1]

	Post-MI 1 (急性心筋梗塞)			Post-MI 2 (急性心筋梗塞)		
	HR (95% CI)	χ^2	P	HR (95% CI)	χ^2	P
FCV, 1 サイクル/時の増加あたり	1.0 (0.7-1.4)	2.7	1.0	1.0 (0.7-1.3)	0.1	1.0
ACV, 1 ln(ms)の低下あたり	2.6 (2.0-3.3)	49.0	<0.001	1.9 (1.5-2.4)	20.7	<0.001
ACV score, 低下1あたり	9.1 (4.6-18)	59.0	<0.001	2.9 (1.7-5.2)	23.8	<0.001
AS, 1 ms/secの低下あたり	1.4 (1.2-1.5)	28.9	<0.001	1.2 (1.1-1.4)	14.3	<0.001
RS, 1 ms/secの低下あたり	1.4 (1.2-1.5)	28.7	<0.001	1.2 (1.1-1.4)	14.8	<0.001
ACV/DCV, 1 ms/secの低下あたり	2.5 (1.8-3.5)	29.7	<0.001	1.6 (1.2-2.2)	10.1	0.001
Area, 1 sec ² の低下あたり	3.9 (2.2-6.9)	21.2	<0.001	1.4 (0.9-2.1)	2.3	0.1

[表2]

	ESRD (末期腎不全)			CHF (慢性心不全)		
	HR (95% CI)	X2	P	HR (95% CI)	X2	P
FCV, 1 サイクル/時の増加あたり	1.0 (0.8-1.2)	0.2	0.7	0.8 (0.6-1.0)	2.2	0.09
ACV, 1 ln(ms)の低下あたり	1.6 (1.3-1.9)	16.7	<0.001	1.4 (1.1-1.8)	5.0	0.02
ACV score, 低下 1 あたり	2.4 (1.5-3.7)	23.2	<0.001	2.1 (1.1-4.3)	6.7	0.04
AS, 1 ms/secの低下あたり	1.2 (1.1-1.3)	17.0	<0.001	1.2 (1.0-1.5)	5.1	0.02
RS, 1 ms/secの低下あたり	1.2 (1.1-1.3)	16.2	0.003	1.3 (1.1-1.5)	6.2	0.01
ACV/DCV, 1 ms/secの低下あたり	1.5 (1.2-1.9)	11.5	<0.001	1.9 (1.1-3.2)	5.7	0.01
Area, 1 sec ² の低下あたり	1.9 (1.2-2.9)	7.9	0.005	1.9 (1.1-3.5)	4.7	0.03

表 1、2 によると、FCV の有意確率 P はいずれの病気においても 5 % 以上であるため、死亡リスクとの間には有意な関連がないことが分かる。他方、FCV 以外の指標（即ち、ACV の自然対数、ACV score、賦活化スロープ AS、回復スロープ RS、持続時間に対する振幅の比 ACV/DCV、及び面積 (Area)）の有意確率 P はいずれの病気においても 5 % 未満であるため、死亡リスクとの間には有意な関連があり、死亡リスクを予測する指標として有用であることが分かる。特に、各指標の χ^2 値を病気別に比較すると、いずれの病気においても ACV score の χ^2 値が最大となっている。このため、ACV score が最も精度良く死亡リスクを予測できる指標であることが分かる。

[0062] 以上、本明細書が開示する技術の実施例について詳細に説明したが、これらは例示に過ぎず、本明細書が開示する CVHR 形状測定装置は、上記の実施例を様々に変形、変更したものが含まれる。例えば、実施例 1 ではホルター心電計を用いてデータを測定したが、データ測定に用いる装置はこれに限られない。例えば、ベッドサイドモニタ、睡眠呼吸障害の検査装置 (CPAP 装置等)、寝室と寝具とを組み合わせたセンサ、腕時計型センサ、眼鏡型センサ、衣類電極、皮膚に貼付するテープ型センサ、又は埋込型センサ等を用いてデータを測定してもよい。また、心拍数又は脈拍数は、種々の方法によって測定され得る。例えば、心拍数又は脈拍数は、心音、血管音、皮膚温、身体の振動、身体の重心の位置の振動、脈波（圧、容積、血流速度、組織血液（ヘモグロビン吸光）量、生体インピーダンス）などに基づいて測定さ

れてもよい。

[0063] また、実施例 1 では就床時の R-R 間隔時系列データが用いられたが、用いられるデータは就床時のものに限られない。CVHR が検出できれば、覚醒時のデータが用いられてもよい。例えば、高齢者や心不全の患者では、覚醒時であっても無呼吸又は低呼吸になる場合があり、覚醒時に CVHR が検出されることがある。また、実施例 1 では人間のデータが用いられたが、人間に限られず、動物（厳密には、肺呼吸する動物）のデータを用いてもよい。即ち、本明細書が開示する CVHR 形状測定装置は、人間を含む、肺呼吸する動物全般を対象としてもよい。

[0064] また、実施例 1 では CVHR 形状測定装置 2 を通信回線 14 を介して R-R 間隔測定装置に接続したが、この構成に限られない。例えば、ACV (ACV score) を測定するアルゴリズムを、ホルター心電図解析装置に組み込んでもよいし、ウェアラブルな脈波計に組み込んでもよい。

[0065] また、CVHR の検出手段は実施例 1 の手法に限られない。例えば、本願発明者らが開発した公知のアルゴリズムを利用してもよい。また、上記の CVHR の検出手法では、少なくとも 4 つの CVHR が群となって検出される。しかしながら、1 つの CVHR を検出できるアルゴリズムを用いてもよい。また、CVHR 形状測定装置 2 は、表示部 44 を備えていなくてもよい。例えば、CVHR 形状測定装置 2 を別の装置に接続し、当該別の装置から ACV の測定結果を出力してもよい。

[0066] また、ACV の算出手段は実施例 1 の手法に限られない。例えば、ACV 対数算出部 32 は、ディップ深さ算出部 20 で算出したディップ深さ D_i のうち、S38 で検出された全ての CVHR のそれぞれのディップ深さ D_i の平均をとることにより ACV を算出してもよい。あるいは、ACV 対数算出部 32 は、各 CVHR に対して S62 と同様の処理を実行してもよい。即ち、ACV 対数算出部 32 は、CVHR の底時刻の前の 60 秒間における最大値と、当該 CVHR の底時刻の後の 60 秒間における最大値を結ぶ直線を作成してもよい。そして、当該直線と、底時刻における当該 CVHR の値の差

を算出することにより、当該C V H Rの振幅を求めてもよい。この処理をS 3 8で検出された全てのC V H Rに実施し、それぞれの振幅の平均を取ることによりA C Vを算出してもよい。

[0067] また、実施例1ではA C VをF C Vに基づいて補正したが、A C V以外の指標（例えば、A S、R S、A C V／D C V、又は面積）をF C Vに基づいて補正してもよい。また、これらの指標を、F C V以外の要素（例えば、C V H Rの幅）に基づいて補正してもよい。また、ディップの回復時間R Tを健康リスクを予測する指標として用いてもよい。

[0068] 以上、本発明の具体例を詳細に説明したが、これらは例示にすぎず、請求の範囲を限定するものではない。請求の範囲に記載の技術には、以上に例示した具体例を様々に変形、変更したものが含まれる。また、本明細書又は図面に説明した技術要素は、単独であるいは各種の組合せによって技術的有用性を発揮するものであり、出願時請求項記載の組合せに限定されるものではない。また、本明細書又は図面に例示した技術は複数目的を同時に達成するものであり、そのうちの一つの目的を達成すること自体で技術的有用性を持つものである。

請求の範囲

- [請求項1] 心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから、心拍数周期性変動 (cyclic variation of heart rate, CVHR) を検出するCVHR検出手段と、
前記CVHR検出手段で検出された前記CVHRの波形に対して、次の形状特性指標：振幅 (amplitude of cyclic variation, ACV)、傾き、持続時間に対する前記振幅の比、及び面積の少なくとも1つを取得するCVHR形状特性指標取得手段と、を備える、CVHR形状測定装置。
- [請求項2] 前記CVHR形状特性指標取得手段は、前記データの所定の期間中に検出された複数の前記CVHRのそれぞれの波形を示す前記データを加算平均することにより前記ACV、前記傾き、前記持続時間に対する前記振幅の比、及び前記面積の少なくとも1つを取得する、請求項1に記載のCVHR形状測定装置。
- [請求項3] 前記所定の期間中にCVHR検出手段で検出された前記CVHRの単位時間当たりの頻度 (frequency of cyclic variation, FCV) を取得するFCV取得手段と、
前記ACVを前記FCVの値に基づいて補正して、補正済振幅 (ACV score) を取得するACV補正手段と、をさらに備える、請求項2に記載のCVHR形状測定装置。
- [請求項4] 前記ACV補正手段は、
前記所定の期間中のデータから取得されたACVと、そのACVを取得した前記所定の期間中のデータから取得されたFCVとを関連付けて複数組蓄積されたデータベースから導き出された次の2つの関数：前記FCVの関数である前記ACVの平均値関数、及び前記FCVの関数である前記ACVの標準偏差関数を用いて、前記ACVを補正するものであって、
前記CVHR形状特性指標取得手段で取得されたACVを、そのA

C V を取得した前記所定の期間中のデータから取得された F C V に対応する、前記平均値関数から得られる平均値及び前記標準偏差関数から得られる標準偏差を用いて補正する、

請求項 3 に記載の C V H R 形状測定装置。

[請求項 5] 前記データは、R-R 間隔、脈拍間隔、心拍動間隔のいずれかを時系列で示したデータである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の C V H R 形状測定装置。

[請求項 6] 心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから特定される、周期的に出現する心拍数周期性変動 (cyclic variation of heart rate, CVHR) を入力する CVHR 入力手段と、

前記 CVHR 入力手段で入力された前記 CVHR の波形に対して、次の形状特性指標：振幅 (amplitude of cyclic variation, ACV)、傾き、持続時間に対する前記振幅の比、及び面積の少なくとも 1 つを取得する CVHR 形状特性指標取得手段と、を備える、CVHR 形状測定装置。

[請求項 7] 心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから CVHR を検出する CVHR 検出処理と、

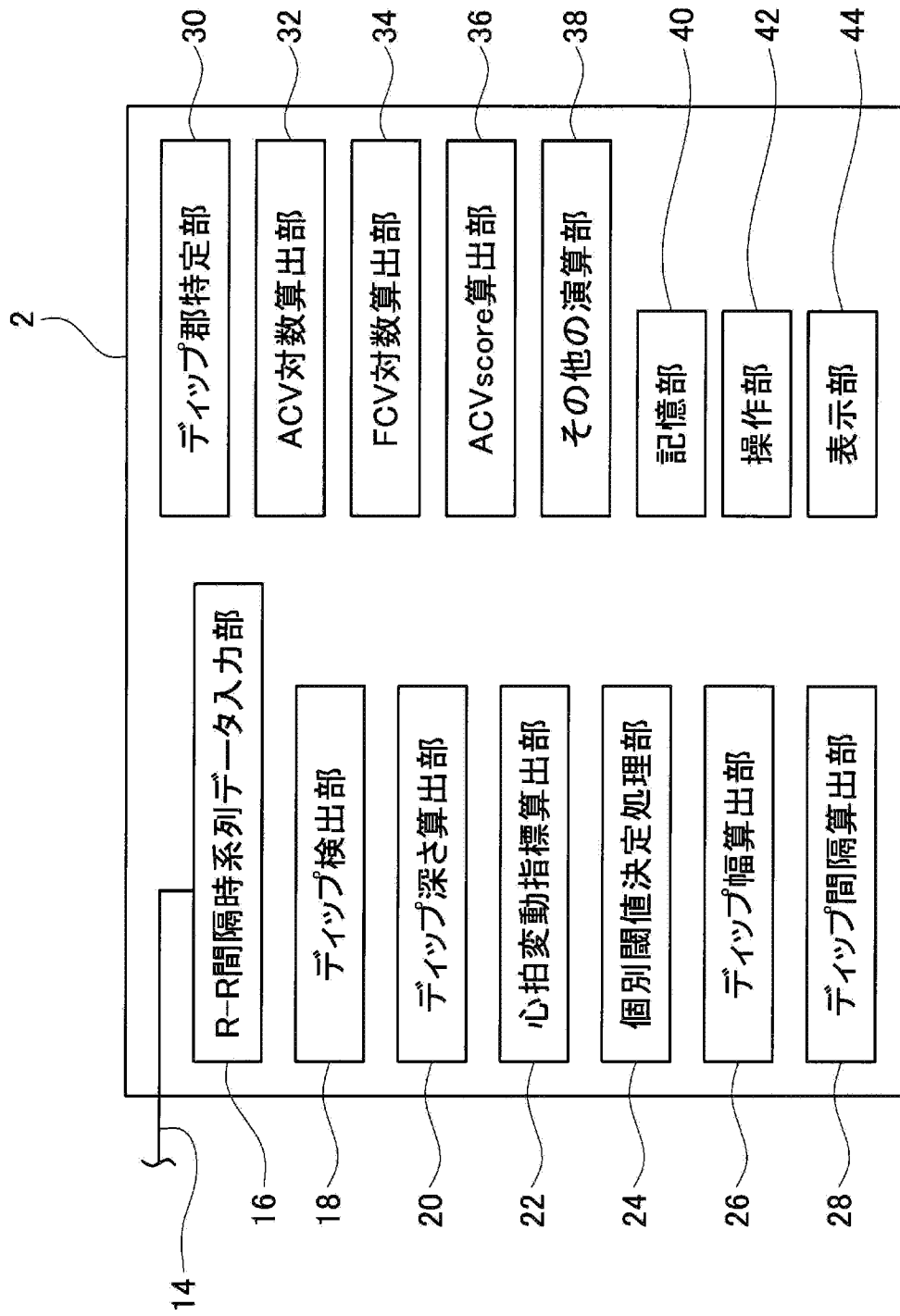
前記 CVHR 検出処理で検出された前記 CVHR の波形に対して、次の形状特性指標：振幅 (ACV)、傾き、持続時間に対する前記振幅の比、及び面積の少なくとも 1 つを取得する CVHR 形状特性指標取得処理と、をコンピュータに実行させる、コンピュータプログラム。

[請求項 8] 心拍又は脈拍の周期又は周波数を時系列で示したデータから、心拍数周期性変動 (cyclic variation of heart rate, CVHR) を検出する CVHR 検出手段と、

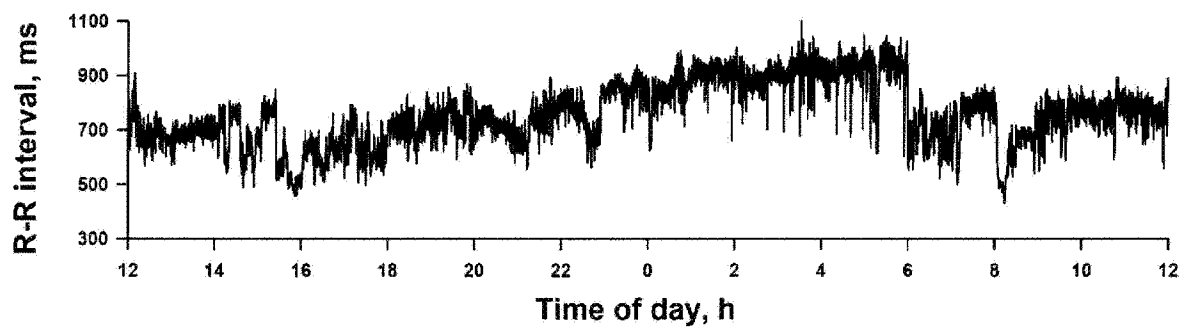
前記 CVHR 検出手段で検出された前記 CVHR の波形の形状を取得する CVHR 形状取得手段と、

前記C V H R形状取得手段で取得された前記C V H Rの形状のみから健康リスクを評価する評価手段と、を備える、C V H R形状測定装置。

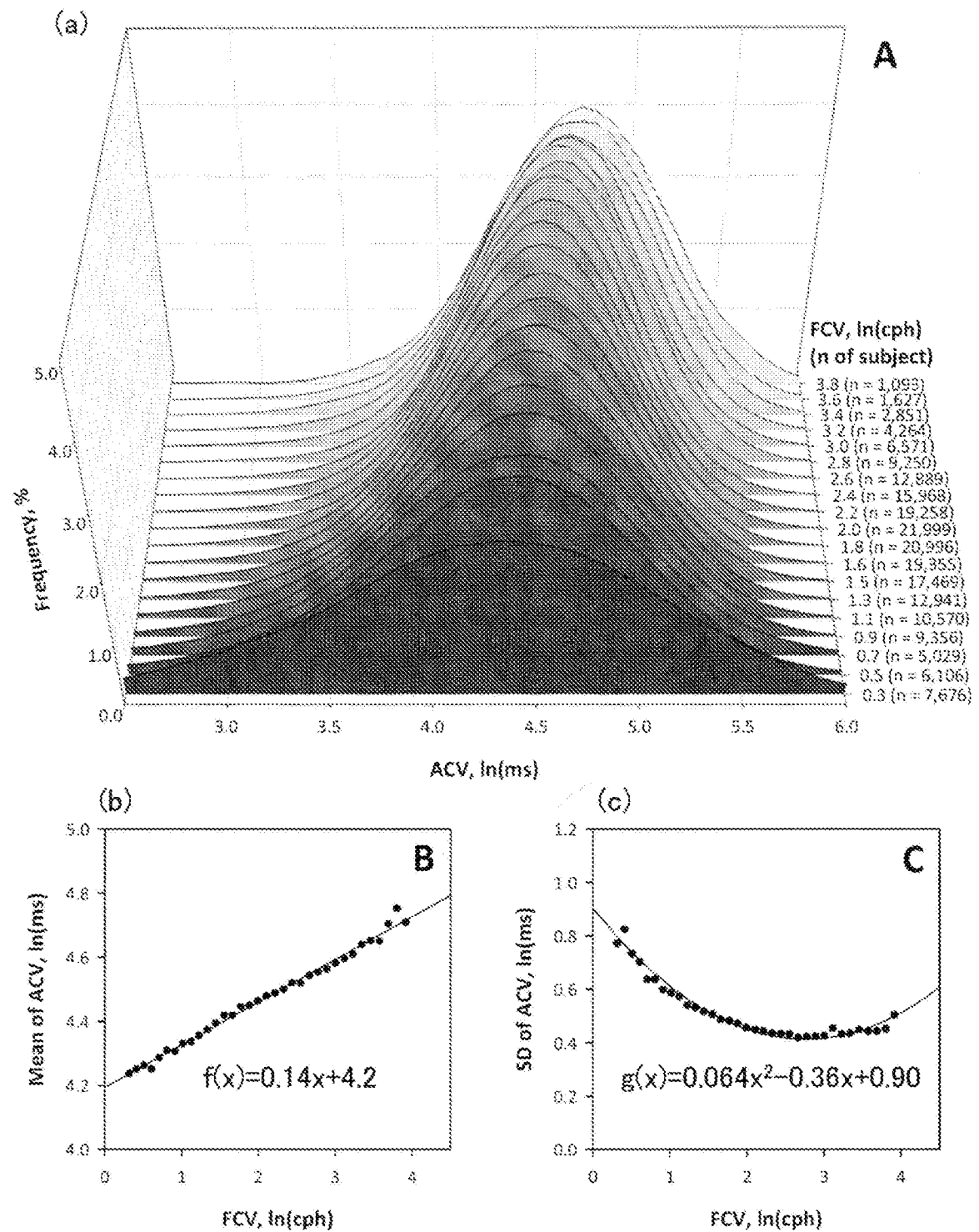
[図1]



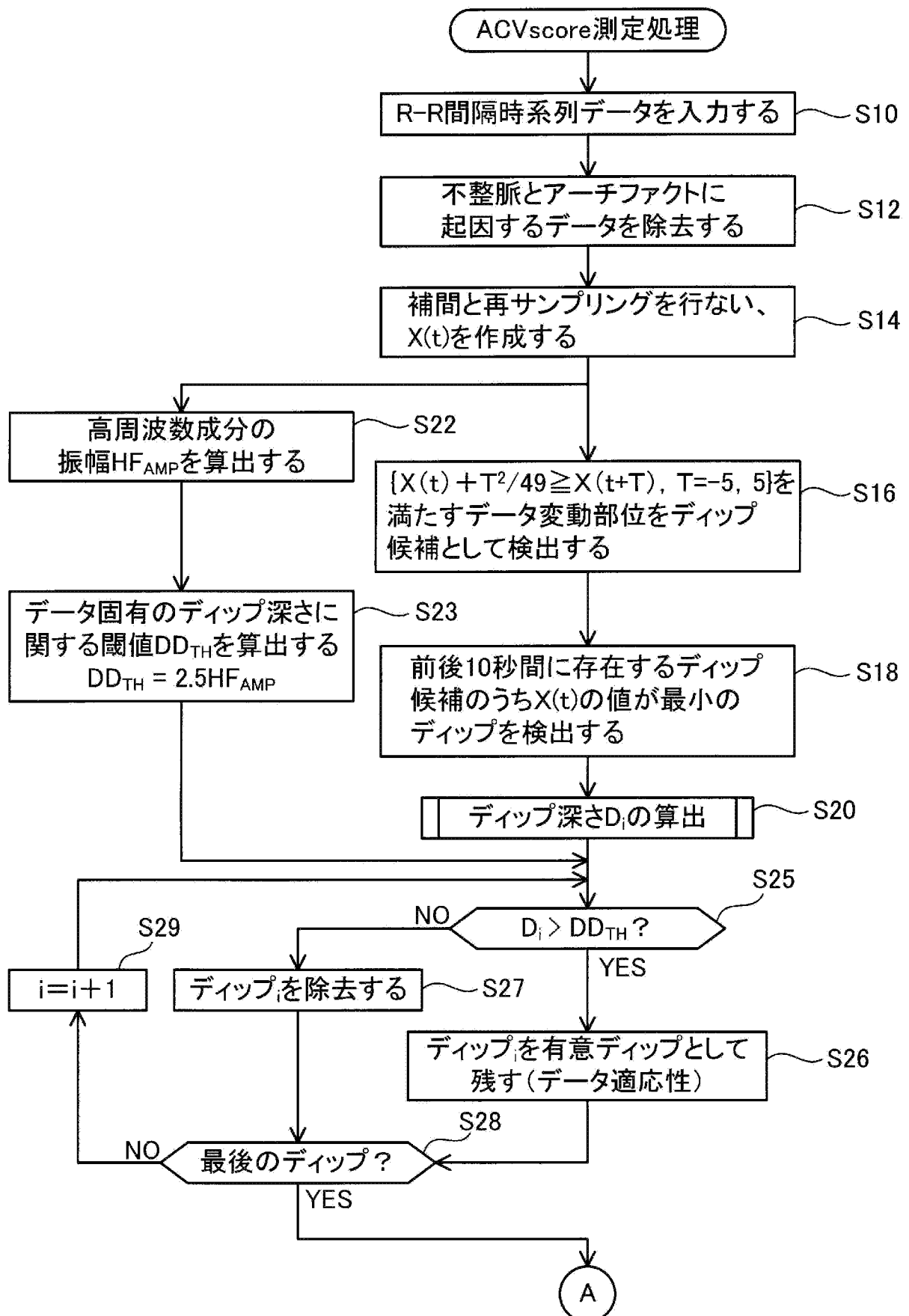
[図2]



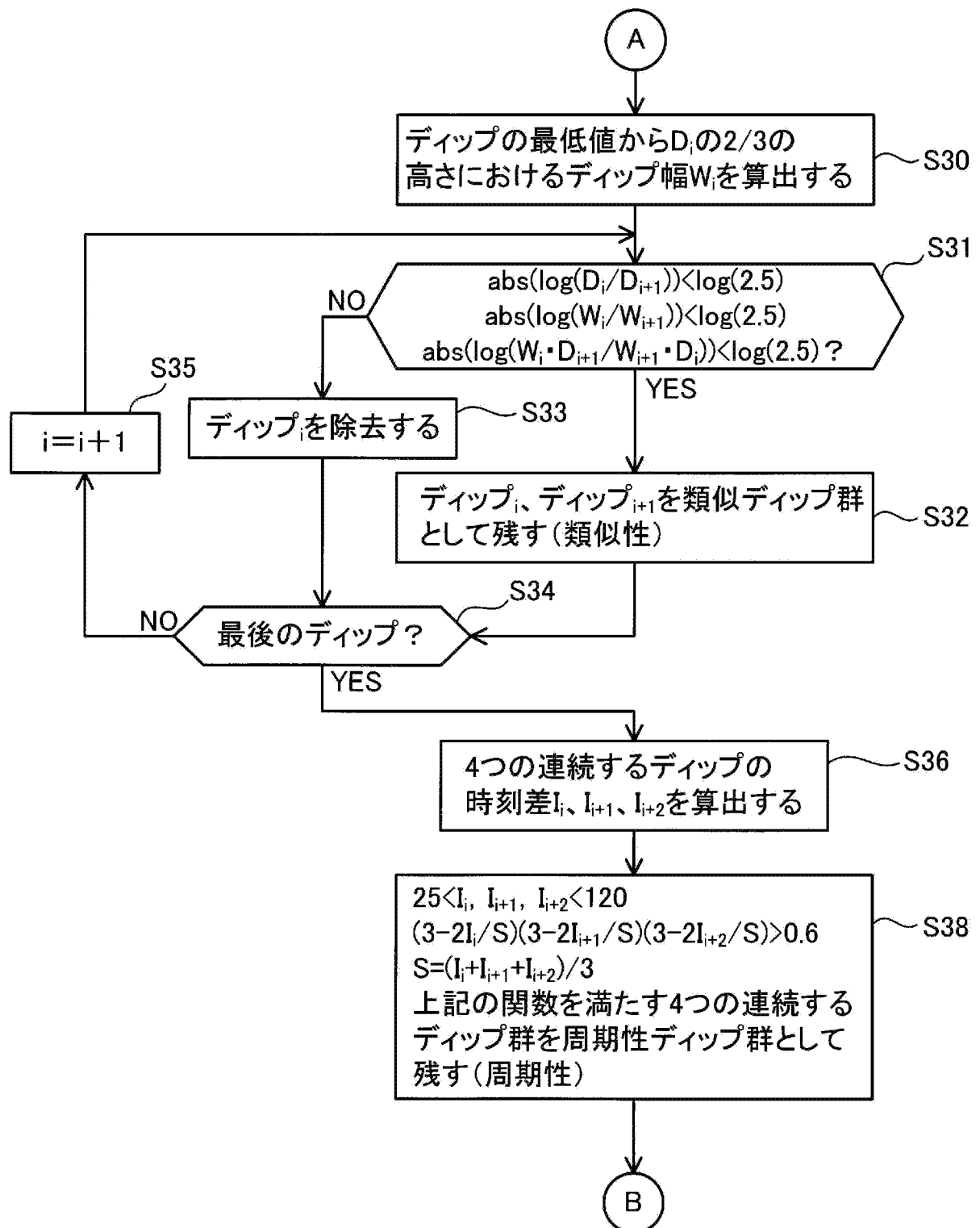
[図3]



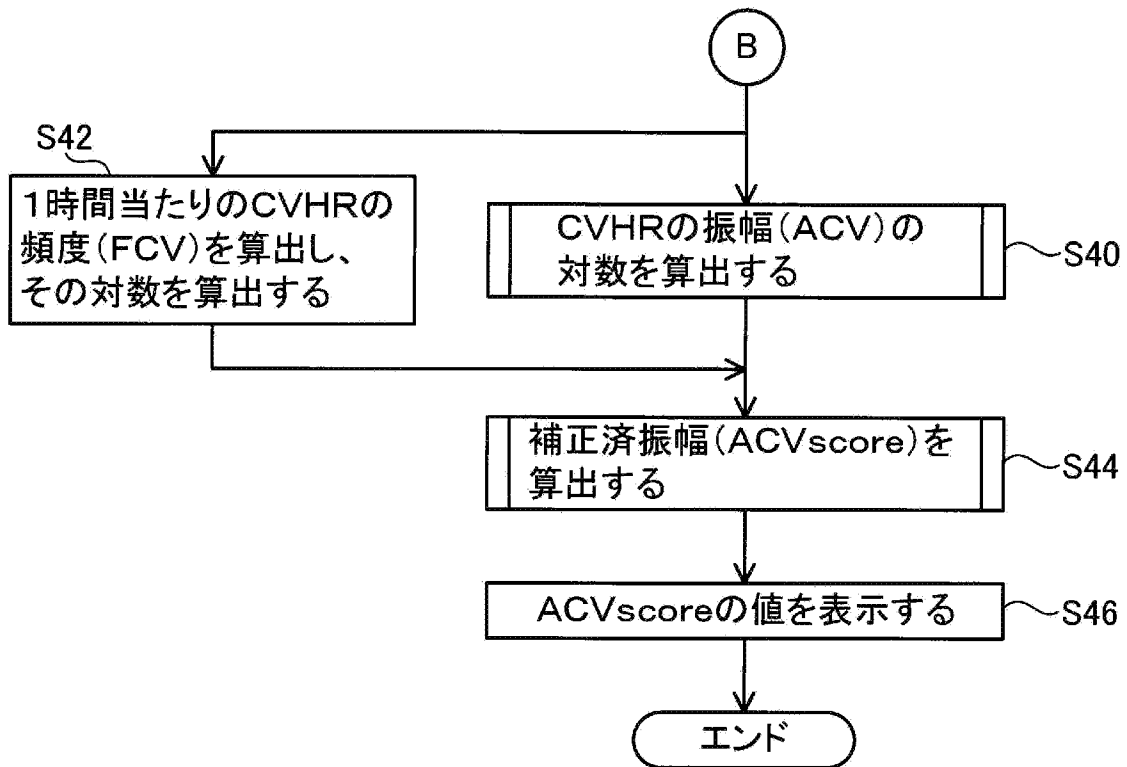
[図4]



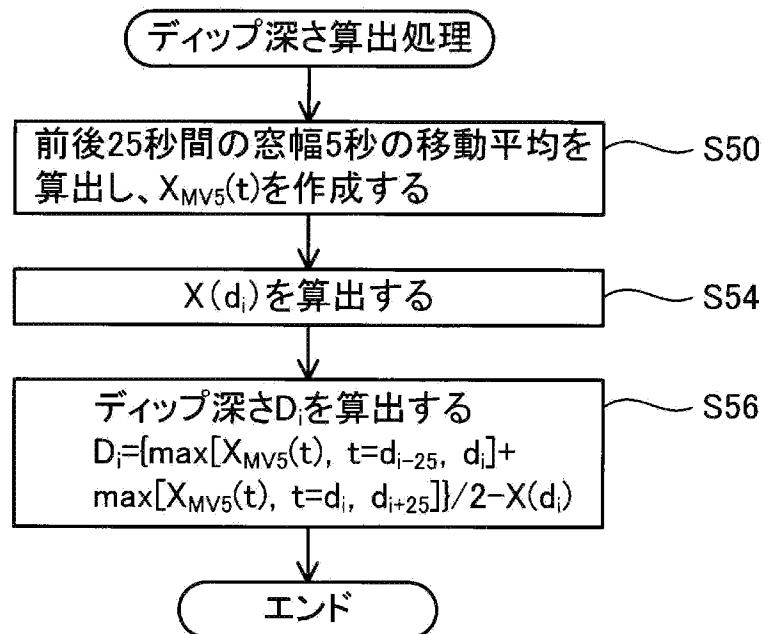
[図5]



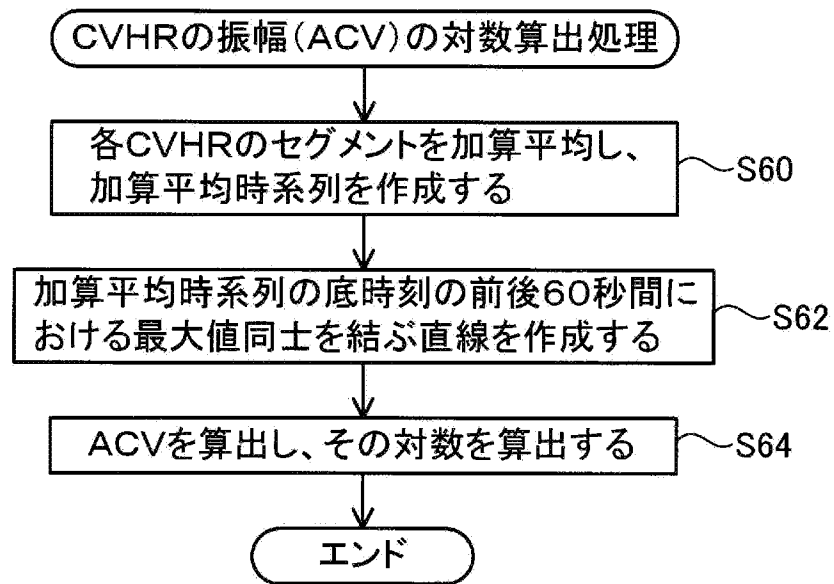
[図6]



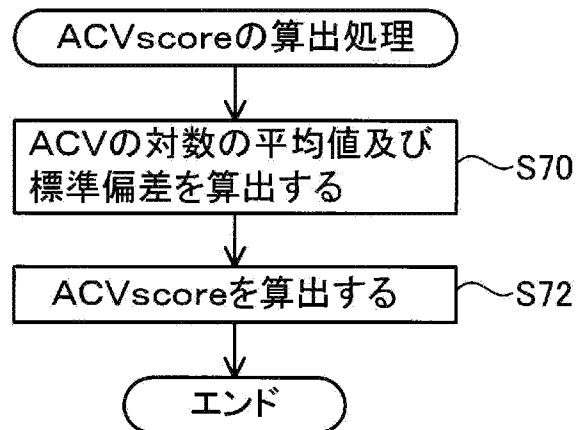
[図7]



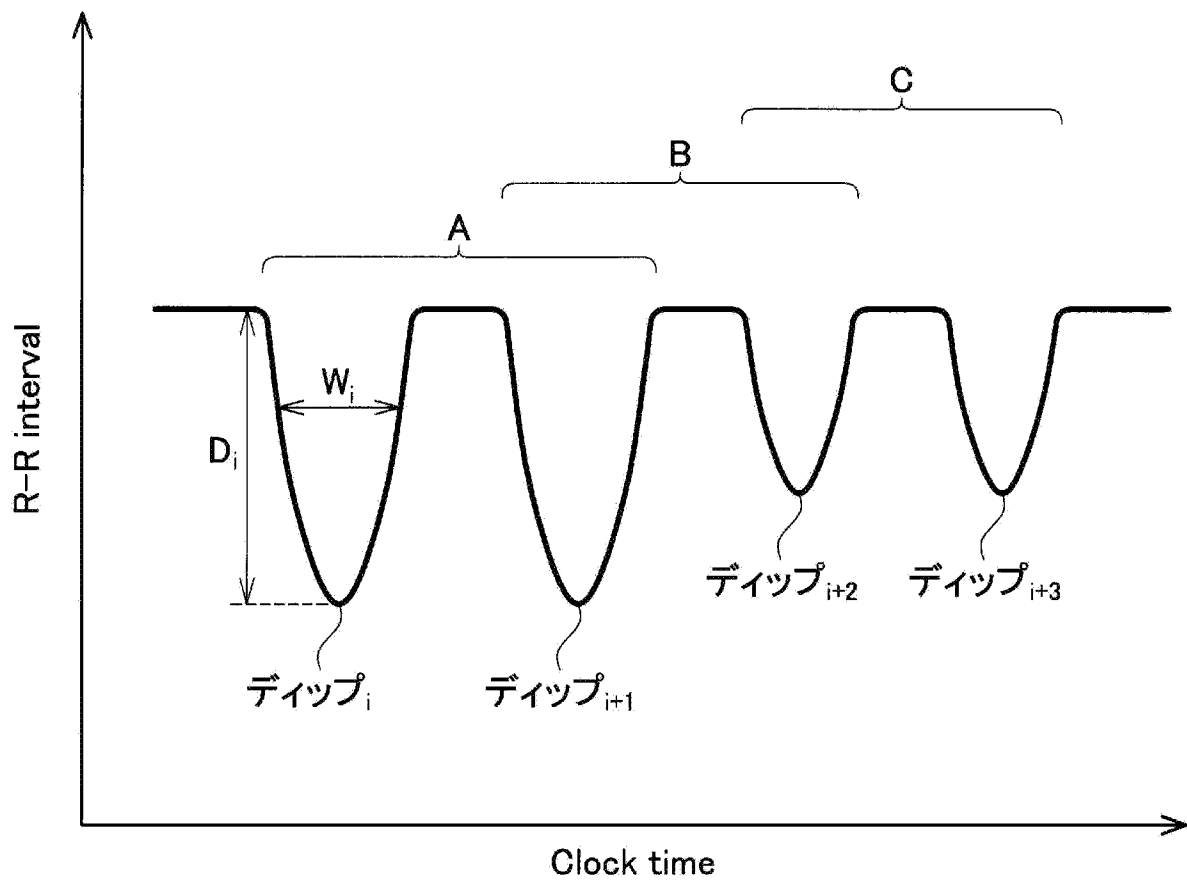
[図8]



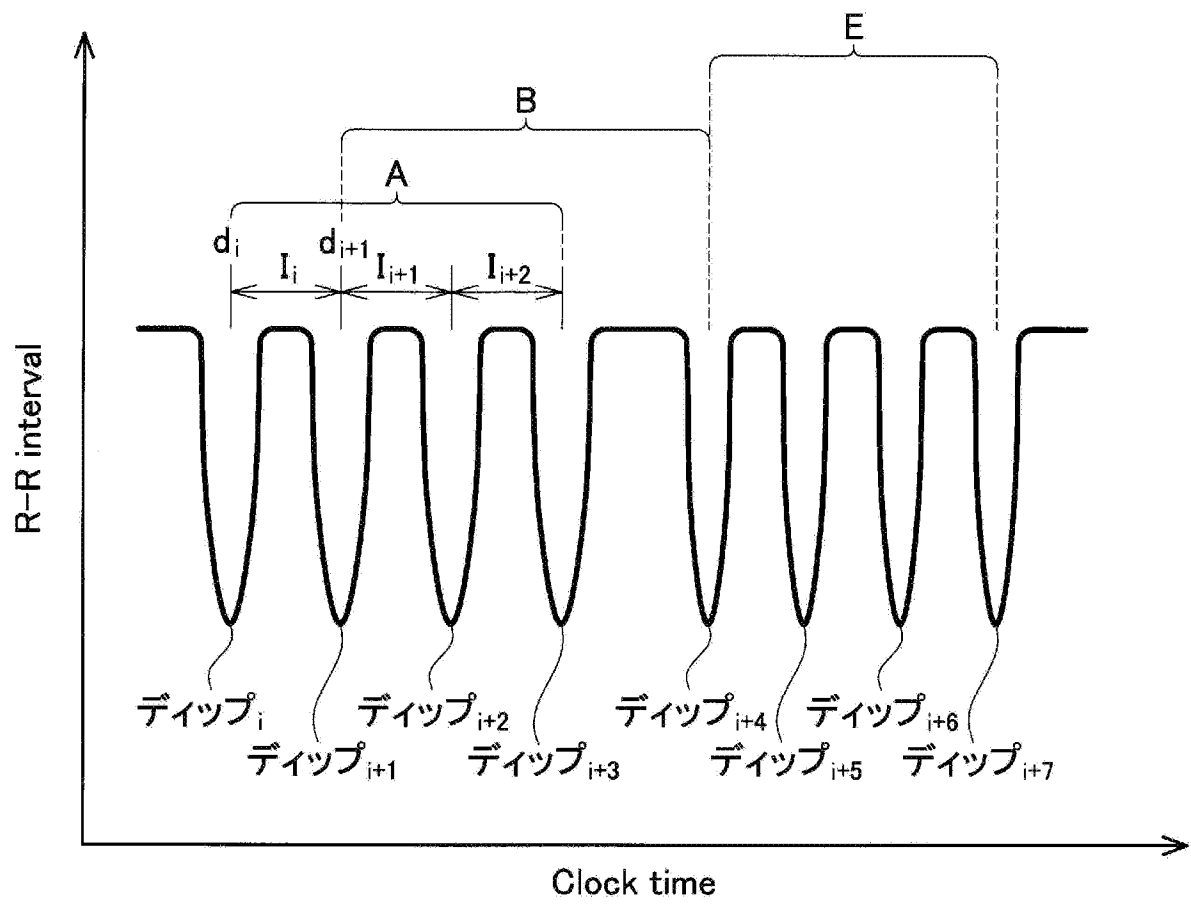
[図9]



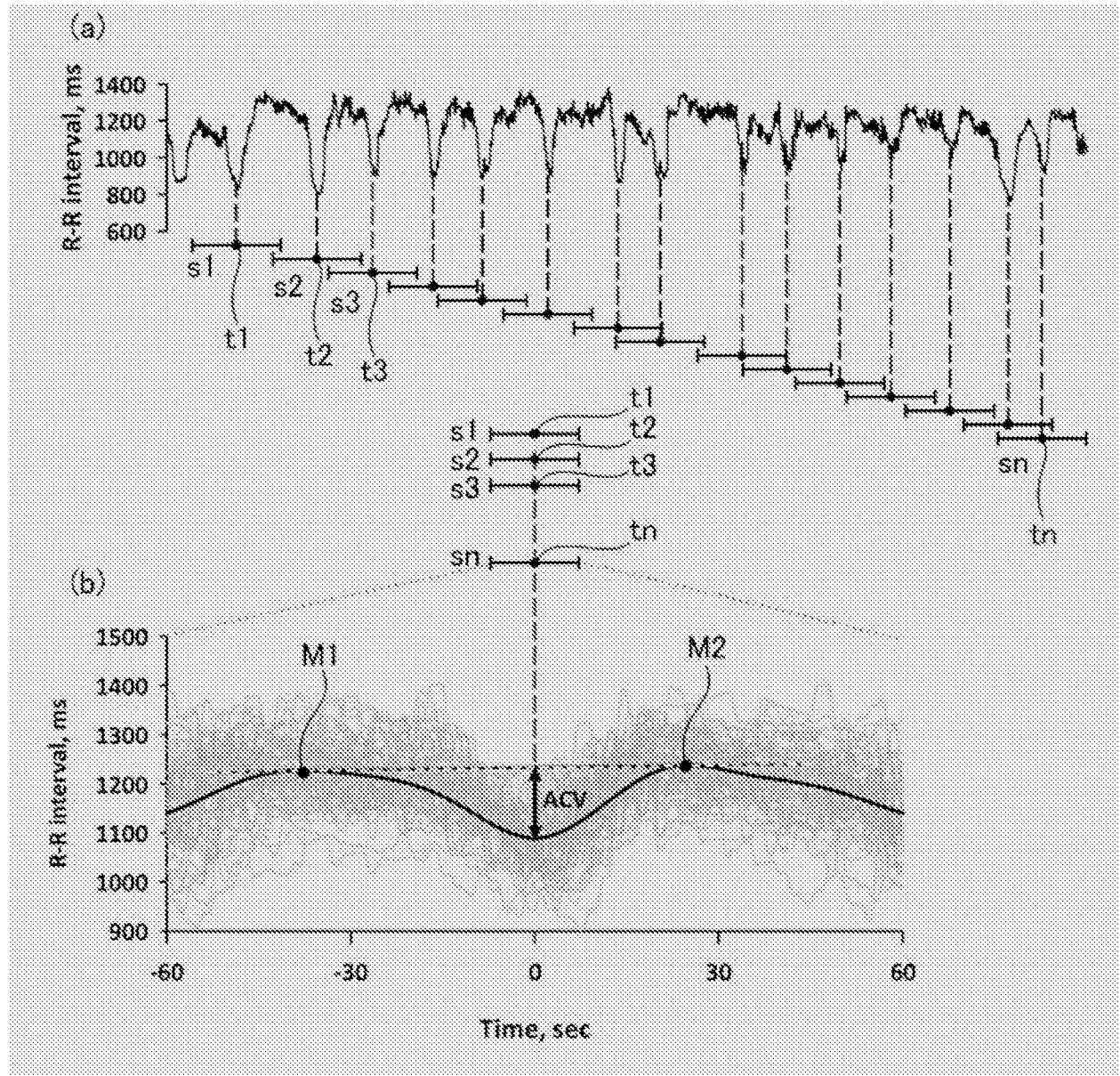
[図10]



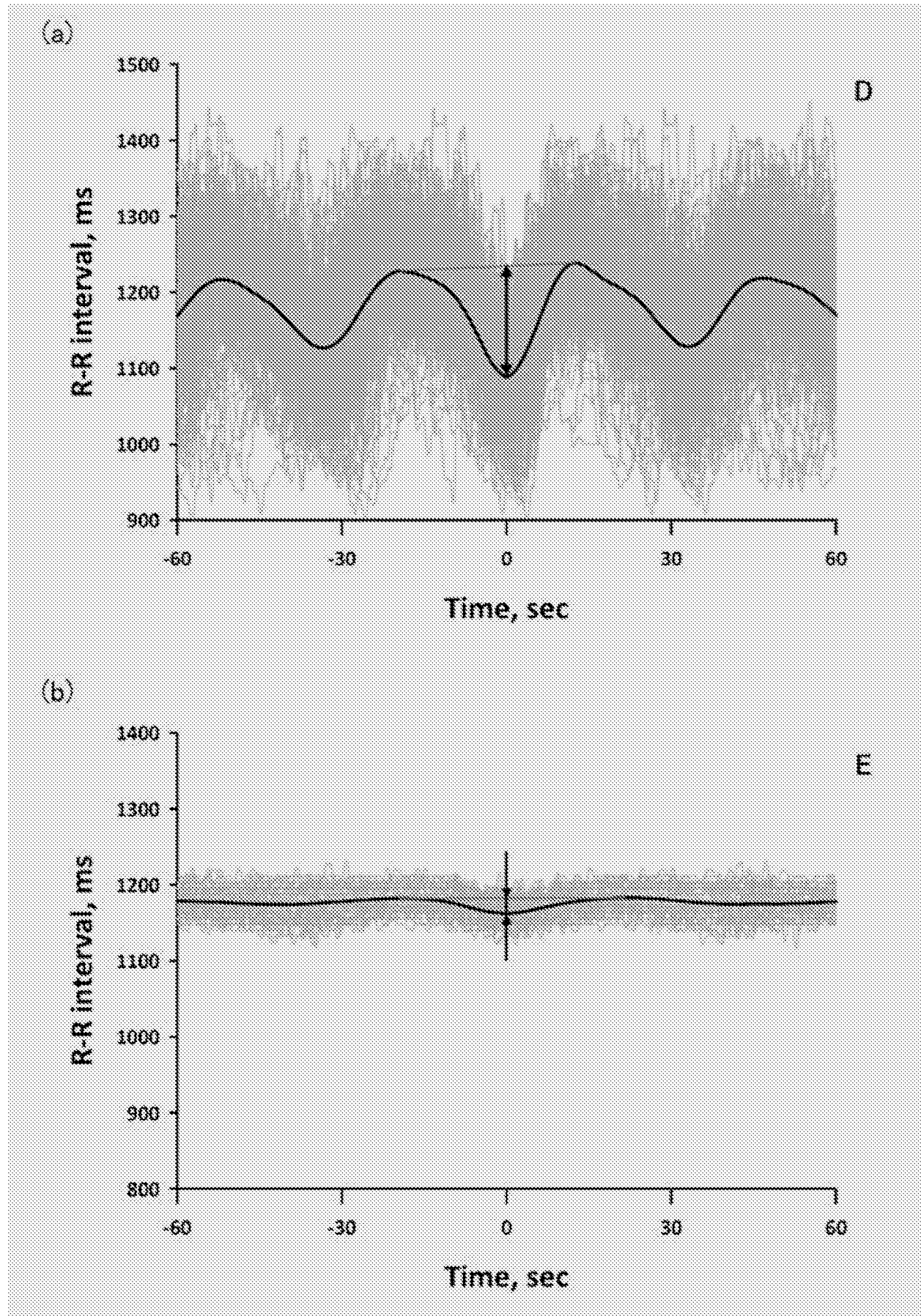
[図11]



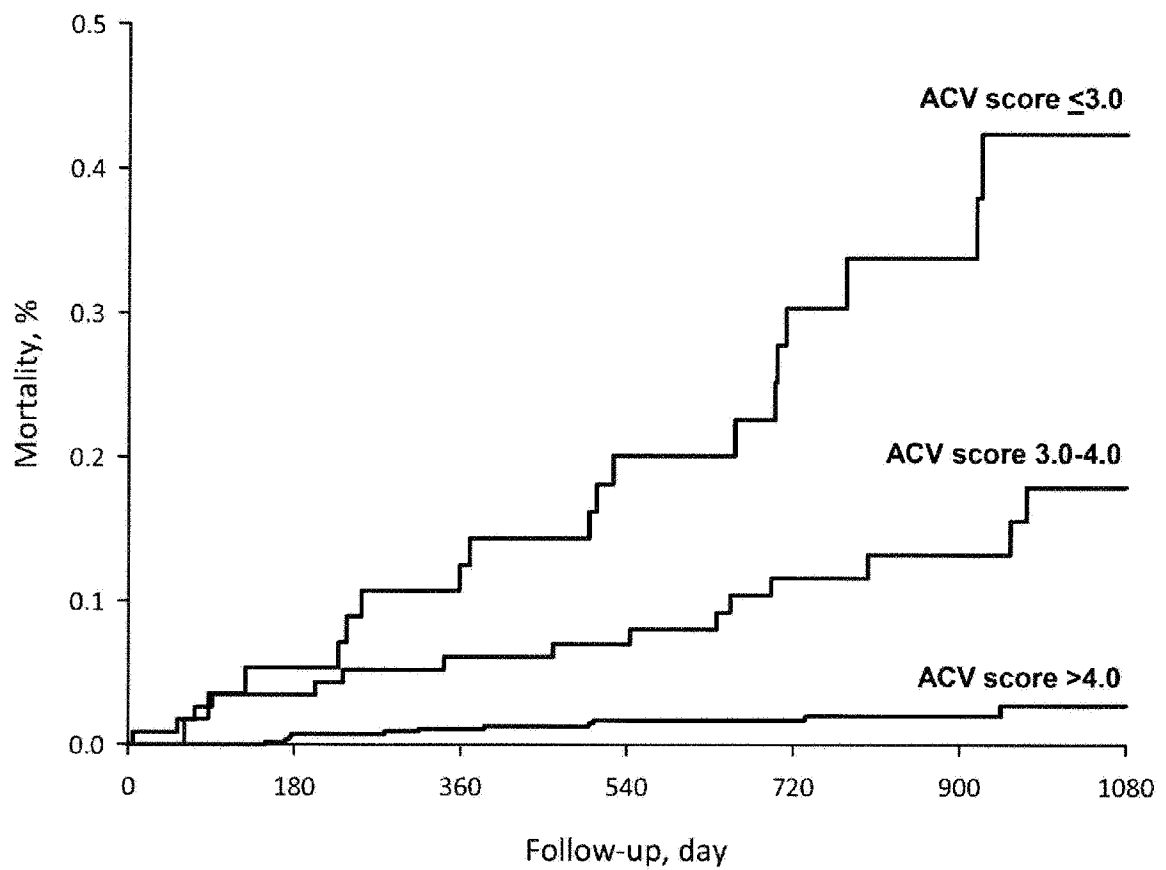
[図12]



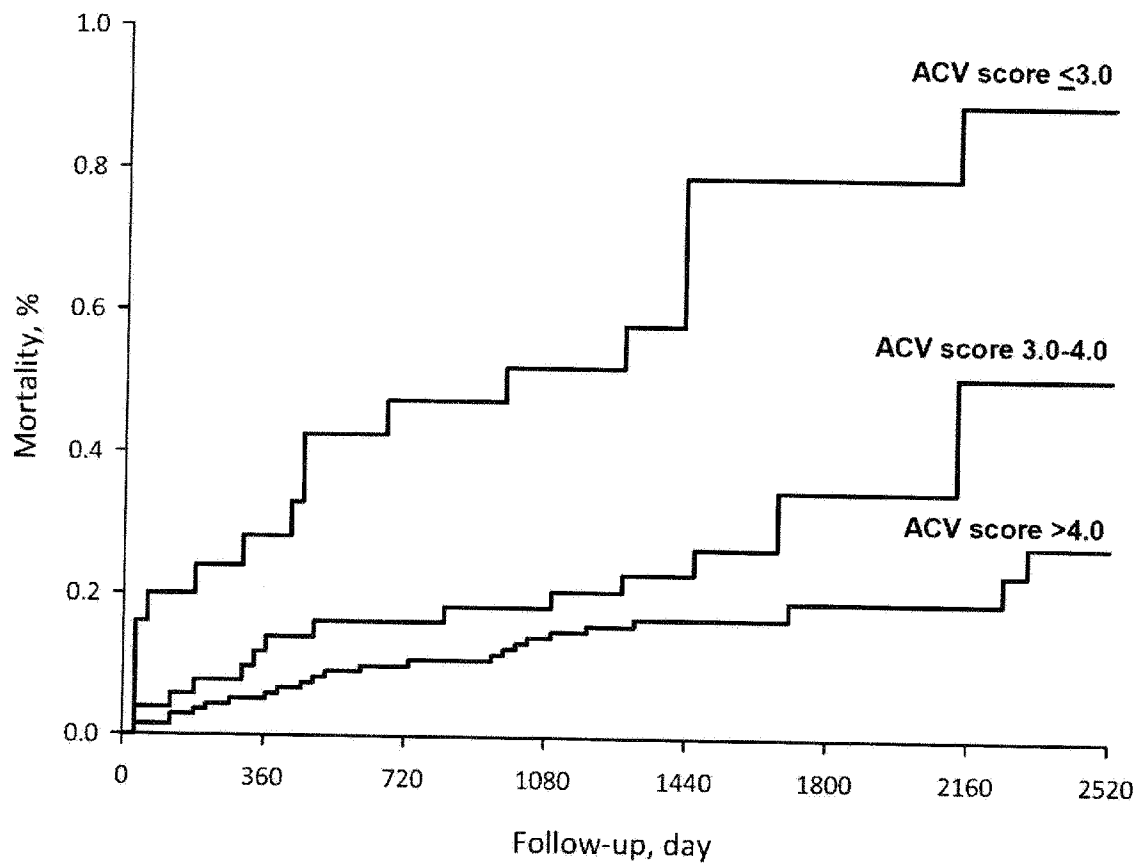
[図13]



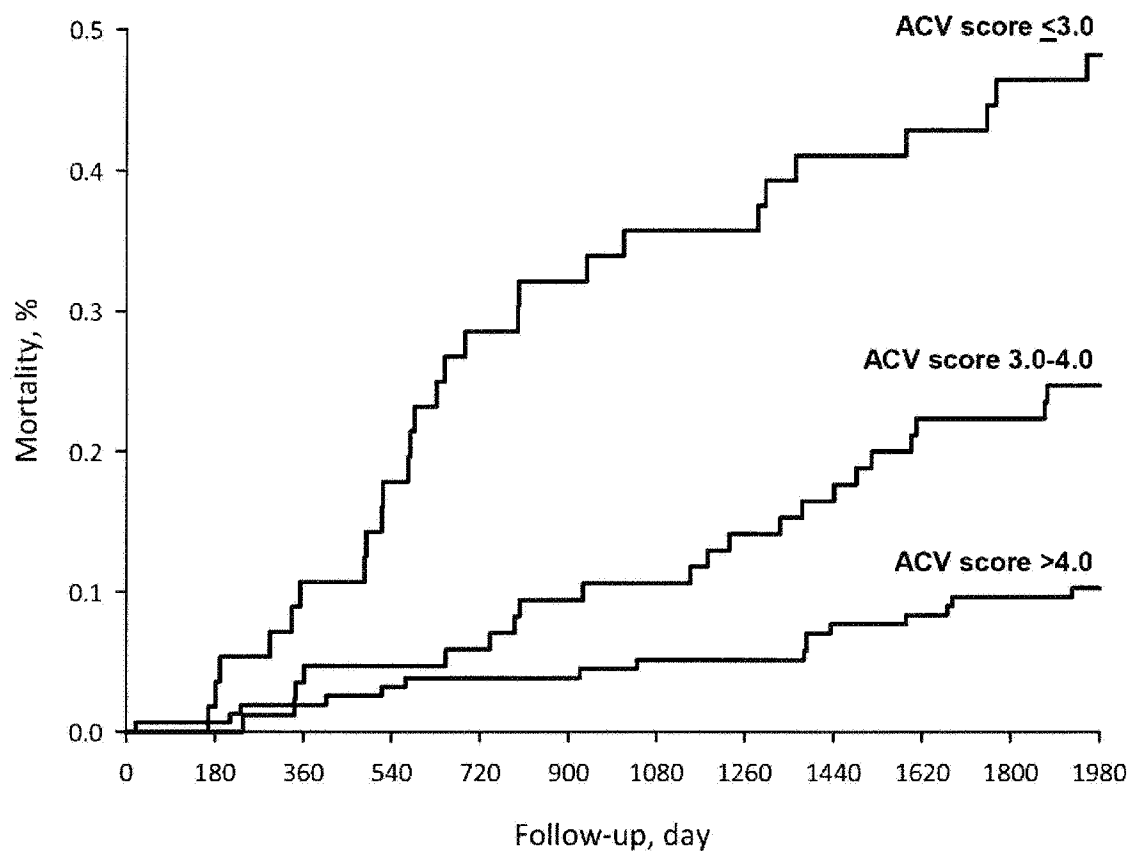
[図14(a)]



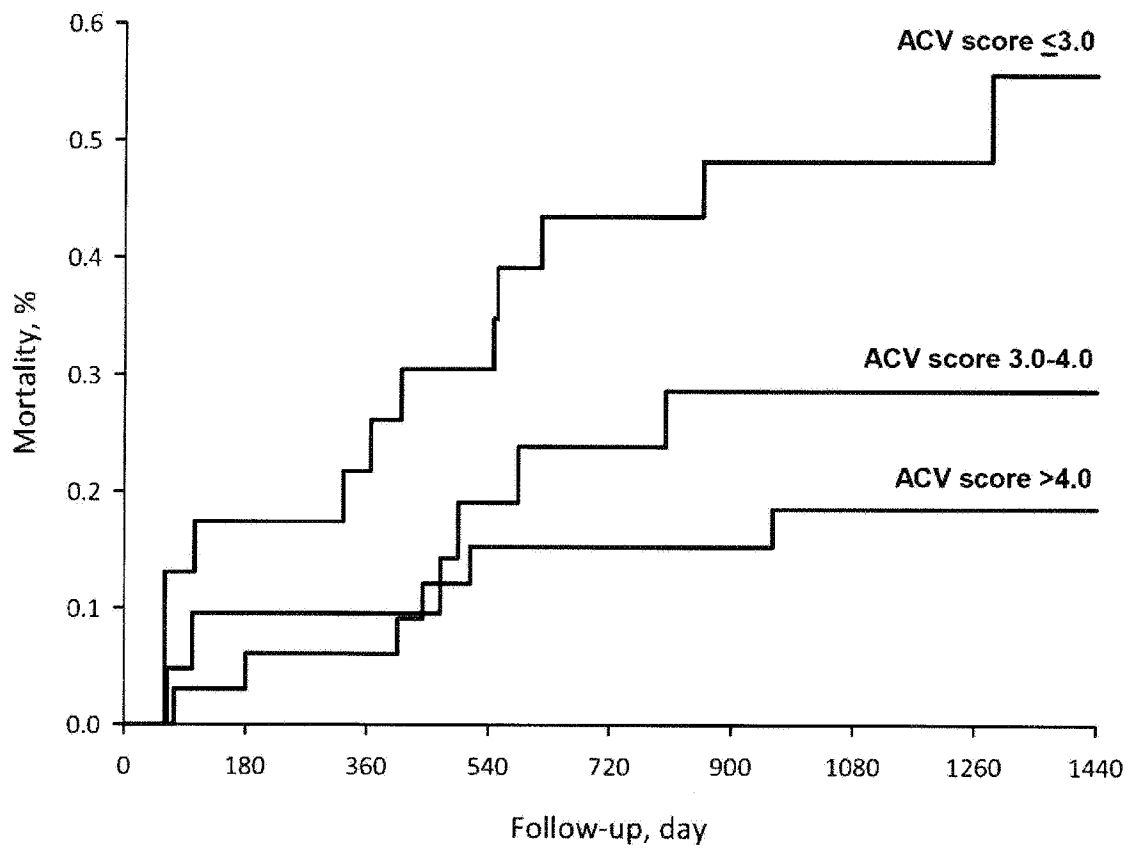
[図14(b)]



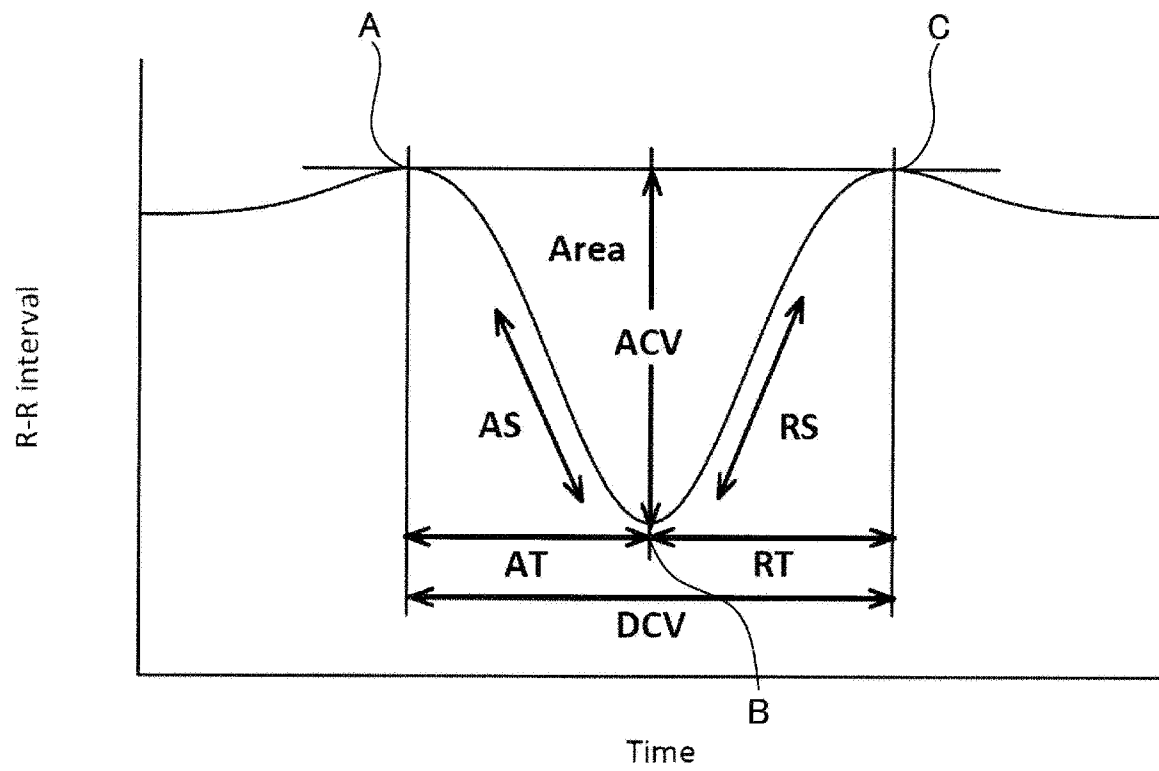
[図14(c)]



[図14(d)]



[図15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/08(2006.01)i, A61B5/0245(2006.01)i

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)

A61B5/08, A61B5/0245

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2010-51387 A (Nagoya City University), 11 March 2010 (11.03.2010), paragraphs [0004] to [0019]; fig. 1 to 12 (Family: none)	1-2, 5-8 3-4
A	JP 2003-230541 A (Colin Corp.), 19 August 2003 (19.08.2003), & US 2003/0153838 A1 & EP 1334692 A2	1-8
A	US 2010/0204586 A1 (PU et al.), 12 August 2010 (12.08.2010), & WO 2010/093900 A2 & CA 2752154 A1	1-8

☐ 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
24 March 2016 (24.03.16)

Date of mailing of the international search report
05 April 2016 (05.04.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B5/08(2006.01)i, A61B5/0245(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B5/08, A61B5/0245

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2010-51387 A（公立大学名古屋市長立大学）2010.03.11, [0004]-[0019], [図1]-[図12]（ファミリーなし）	1-2, 5-8 3-4
A	JP 2003-230541 A（日本コーリン株式会社）2003.08.19, & US 2003/0153838 A1 & EP 1334692 A2	1-8
A	US 2010/0204586 A1（PU et al.）2010.08.12, & WO 2010/093900 A2 & CA 2752154 A1	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.03.2016

国際調査報告の発送日

05.04.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

湯本 照基

2Q

9404

電話番号 03-3581-1101 内線 3292