

(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1月28日(28.01.2016)



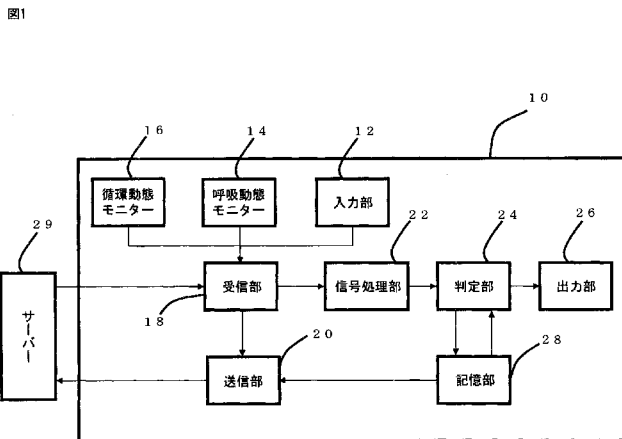
(10) 国際公開番号
WO 2016/013684 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 10/00 (2006.01) A61B 5/08 (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/071424
- (22) 国際出願日: 2015年7月22日(22.07.2015)
- (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 2014-149263 2014年7月22日(22.07.2014) JP
- (71) 出願人: 帝人ファーマ株式会社(TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 松本 貞佳(MATSUMOTO, Sadayoshi); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 為山 太郎(TAMEYAMA, Taro); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 帝人株式会社内 Tokyo (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, JP, 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), ヨーロッパ (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).

[続葉有]

(54) Title: HEART FAILURE EVALUATION METHOD AND DIAGNOSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 心不全の評価方法および診断装置



- 12 Input unit
- 14 Respiratory dynamics monitor
- 16 Circulatory dynamics monitor
- 18 Reception unit
- 20 Transmission unit
- 22 Signal processing unit
- 24 Determination unit
- 26 Output unit
- 28 Storage unit
- 29 Server

(57) Abstract: Provided are a means for detecting a plurality of dynamics, a processing unit that calculates a change in the detected dynamics over time, and an evaluation device that determines deterioration in the heart failure pathology of a patient on the basis of the calculated change in the patient's dynamics over time. The present invention makes it possible to detect, early and with high accuracy, that the onset of acute heart failure is imminent.

(57) 要約: 複数の動態の検出手段と、検知された複数の動態の経時変化を演算する処理部と、演算された患者動態の経時変化に基づいて患者の心不全の病態増悪の判定を行う評価装置。急性心不全の発症が迫っていることを早期に、かつ高い精度で検知する。

WO 2016/013684 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称

心不全の評価方法および診断装置

5

技術分野

本発明は、急性心不全の発症が迫っていることを検知する、心不全の評価方法および診断装置に関する。

10

背景技術

心不全は、心臓のポンプ機能の低下により生じる症候群であり、その原因や病態は多岐に渡り、呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大などの症状を伴う。心臓のポンプ機能が急速に低下し、症状が突然出現した場合の心不全は「急性心不全」と称され、急性心不全から全身状態が落ち着いてきた段階になると「慢性心不全」と称される。より詳細には、急性心不全は「心臓に器質的および／または機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全を来とし、それに基づく症状や徴候が急性に出現または悪化した病態（急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版））」であり、慢性心不全は「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態（慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版））」である。心不全は、「急性心不全」と「慢性心不全」を繰り返すことが、1つの特徴となっており、それぞれの病態に応じた治療が必要となる。

15

20

25

図2は、このような「急性心不全」と「慢性心不全」の繰り返しを概念的に示した図である。図2において、最初に急性心不全を発症したとき（ t_1 ）、心機能は発症以前と比較して δ_1 だけ低下し、時間 τ_1 経過後に心機能がある程度回復し、病状が安定化し、慢性心不全に移行する。病状が安定しているようにみえても、慢性心不全は進行し、ある期間SP1が経過すると、急速に代償機構が不全となり、2回目の急性

心不全を発症する (t_2)。このときの心機能の低下 δ_2 は、一般的に、1 回目に急性心不全を発症したときの心機能低下 δ_1 と比較して大きく深刻になる。また、このとき、心機能の回復に要する時間 τ_2 も最初の回復時間 τ_1 と比較して長くなる。また、心機能の回復の程度も、最初の急性心不全からの回復しとき (安定期 SP1 に移行したときの心機能) よりも低くなる。さらに、安定期 SP2 も SP1 よりも短くなる場合が多く、これまでもよりも比較的早期に 3 回目の急性心不全を発症し易くなる。つまり、 $\delta_1 < \delta_2 < \delta_3 \dots$ 、 $\tau_1 < \tau_2 < \tau_3 \dots$ 、 $SP1 > SP2 > SP3 > \dots$ となる。

このように、急性心不全を発症すると心機能の回復に要する時間は漸増し、また回復の程度は漸減し、さらに急性心不全を発症する頻度も漸増するため、急性心不全を発症させないことが非常に重要となる。そのため、特許文献 1 には非接触センサーからの患者の症状を表すデータに基づいて、当該患者の心不全症状の変化についての情報を表す心不全症状変化指標を決定するようにした患者の心不全症状を評価する方法が記載されている。

なお、本明細書の説明において、慢性心不全疾患の病態、経過などへの言及はいずれも典型的な事例を説明したものであり、個々の慢性心不全患者においては、これらの説明とは異なる病態または経過を呈する場合もありうる。

本発明は、個々の慢性心不全患者の病態や経過が個々に異なる場合があることを踏まえつつ、適切な診断ができる診断装置を提供しようとするものである。

20

先行技術文献

特許文献

特許文献 1 : 特開 2014-064951 号公報

特許文献 2 : 特表 2010-508128 号公報

25

特許文献 3 : 特表 2004-527296 号公報

特許文献 4 : 特開昭 50-128387 号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

本発明は、急性心不全の発症予測などの心不全患者の病態変化を早期に、かつ高い精度で検知可能な心不全の評価方法および診断装置を提供することを目的としている。

5

課題を解決するための手段

第一の本発明は、慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の単数または異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する、単数または複数の検出手段と、前記検出された単数または複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、前記情報生成手段は、第1の観察期間と第2の観察期間とでは、下記(1)ないし(4)の少なくともいずれかの態様が異なるよう構成された、慢性心不全の診断装置である。

- (1) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の選択
- 15 (2) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の優先順位
- (3) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の重みづけ
- (4) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の判断閾値

すなわち、第一の本発明の診断装置は、第1の観察期間には第1の観察モードとなり、第2の観察期間には第2の観察モードとなるような、二つの観察モードを備える。

20 ここで、第1の観察モードは当該患者の心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している（またはその疑いがある）状態を把握するのに適したモードであり、第2の観察モードは前記代償機構が破綻した（またはその疑いのある）状態を把握するのに適したモードである。

25 第二の本発明は、心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している疑いのある慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の(a)交感神経系の亢進状態、(b)血管収縮の状態、および(c)（呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、のうちの少なくともいずれかを含んだ

生理的指標の検出情報に基づいて、前記予測および／または診断のための情報を生成して出力する情報生成手段を備えた、慢性心不全の診断装置である。

第三の本発明は、慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の単数または異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する、単数または複数の検出手段と、前記検出された単数または複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、前記情報生成手段は、当該患者における慢性心不全疾患の進行段階、重篤度、および当該患者の背景疾患、のうちの一つまたは複数に応じて、下記（１）ないし（４）の少なくともいずれかの態様が異なるよう構成された、慢性心不全の診断装置である。

- （１）前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の選択
- （２）前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の優先順位
- （３）前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の重みづけ
- （４）前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の判断閾値

第四の本発明は、慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として（I）（呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、ならびに（II）交感神経の亢進状態を示す指標、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断装置である。

第五の本発明は、慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として（I）（呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともい

ずれか)、ならびに(III)心拍出量、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断装置である。

5 第六の本発明は、慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および/または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として(Ⅰ)(呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、(Ⅱ)交感神経の亢進状態を示す指標、ならびに(Ⅲ)心拍出量、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断
10 装置である。

15 第七の本発明は、心不全の病態増悪評価装置であって、複数の動態の検出手段と、前記検出手段によって得られた複数の動態の経時的変化を演算する処理部と、演算された患者動態の経時的変化に基づいて、患者の心不全の病態の増悪を判定する判定部と、を具備する心不全の病態増悪評価装置である。

20 第八の本発明は、心不全の病態増悪評価方法であって、検出手段によって、患者の複数の動態を取得し、取得されたこれら動態の経時的変化を演算し、演算された患者動態の経時的変化に基づいて、患者の心不全の病態の増悪を判定する工程を含む、心不全の病態増悪評価方法である。

発明の効果

25 本発明によれば、慢性心不全の病態増悪などの病態変化を高精度に検知し、患者の代償機構不全を早期に予測できる。また、代償機構不全に陥っている患者のさらなる病態の変化など、慢性心不全の経過観察をより精度よく確実に行うことにより、例えば慢性心不全患者が急性心不全を発症すること等の未然防止が可能となる。

図面の簡単な説明

図1は本発明の心不全診断装置の好ましい実施形態を示すブロック図である。

図 2 は急性心不全と慢性心不全の繰り返しによる心機能の増悪を概念的に示した図である。

図 3 は慢性心不全の病態と生理的指標との関係を示す図である。

図 4 は慢性心不全の経過と生理的指標との関係を示す図である。

5

図面の符号

	1 0	心不全診断システム
	1 2	入力部
	1 4	呼吸動態モニター
10	1 6	循環動態モニター
	1 8	受信部
	2 0	送信部
	2 2	信号処理部
	2 4	判定部
15	2 6	出力部
	2 8	記憶部
	2 9	サーバー
	3 0	心不全の初期
	3 1	代償機構による維持
20	3 2	破綻
	4 0	観察初期の段階
	4 1	代償機構による維持の段階
	4 2	破綻段階
	t	急性心不全発症時
25	δ	急性心不全発症時の心機能低下
	τ	急性心不全からの心機能回復に要した時間
	S P	心機能の安定期
	C 1	心ポンプ機能低下

- C 2 肺うっ血
- C 3 交感神経系亢進
- C 4 R A S系亢進
- C 5 血管収縮
- 5 C 6 不整脈
- P 1 心拍出量
- P 2 血圧
- P 3 血中酸素飽和度 (S p O 2)
- P 4 心収縮力
- 10 P 5 心拍数
- P 6 体液量
- P 7 体重
- P 8 呼吸回数
- P 9 脈拍数

15

発明を実施するための形態

本発明は「発明の開示」の項に記載したとおりであるが、各発明において、慢性心不全患者における病態の変化は、急性増悪発生を予測させるような病態変化を含むものであってもよい。

- 20 また、第一の本発明では慢性心不全疾患における代償機構が機能しているか否かによって、第三の本発明では慢性心不全疾患の進行段階や重篤度によって、生成される診断情報が異なるように構成されているが、いずれの診断情報を生成するかの切り替えは、本発明の診断装置の使用者、例えば医療者が行えるよう構成されていてもよい。

- 25 第一の本発明を例にとつていえば、医療者がある慢性心不全患者につき、代償機構が機能していると判断したなら第1の観察期間として観察を開始する。この状態では、本発明の診断装置は、代償機構が機能している状態であることをよりの確に示す診断情報を生成する。しかし、仮にこの情報が代償機構が機能している状態であることを示さなくなったとき、医療者は、この心不全患者は代償機構が破綻している状態にあ

ることを疑い、本発明の診断装置を、代償機構が破綻した状態にあることをよりの確に示す診断情報を生成する第2の観察期間に切り替える。これにより、医療者はより確実性の高い判断が行える。

5 もっとも、かかる第1の観察期間と第2の観察期間の切り替え、さらには代償機構が機能している状態であるか否かの判断は、本発明の診断装置自体が行うよう構成してもよい。

例えば、診断の当初は代償機構が機能している状態にあると仮定し、第1の観察期間としての診断情報生成を行うが、その診断情報が代償機構破綻を示唆するものであったなら、または本発明の診断装置の使用中に代償機構破綻を示唆する診断情報に変化したなら、第2の観察期間としての診断情報生成を開始し、そのような切り替えを行ったことを表示するとともに、代償機構破綻をよりの確に示す第2の観察期間に対応する診断情報を表示する。その後、代償機構破綻を示す診断情報がなくなり、代償機構の機能回復が示唆されたなら、再び第1の観察期間としての診断情報生成に切り

15 もっとも、第2の観察期間において、代償機構の機能回復どころか代償機構の破綻状態がさらに悪化したことを示す診断情報が生成される場合もありうる。

あるいは、本発明の診断装置の内部では、患者から継続的に検出される生理的指標の少なくとも一部に基づいて、代償機構が機能していると判断しうる診断情報を生成する手段と、代償機構が破綻した疑いがあると判断しうる診断情報を生成する手段とをともに機能させ、それらに基づいて代償機構が機能しているか否かを総合判定するように構成してもよい。もっとも、本発明の診断装置の表示部は、代償機構が機能しているか否かの判断結果と、その状態あることを的確に示す診断情報のみを表示するようにしてもよい。例えば、代償機構が機能していると判断した状態にあるなら、その判断結果とともに、第1の観察期間に対応する診断情報のみを表示する構成である。

25 以下、添付図面を参照して、本発明の他の好ましい実施形態を説明する。

〔第1の実施形態〕

図1において、心不全診断システム10は、入力部12、呼吸動態モニター14、循環動態モニター16、受信部18、送信部20、信号処理部22、判定部24、出力部26、および記憶部28を主要な構成要素として具備している。

5 入力部12は、心不全診断システム10に必要な指令を入力したり、記憶部28に格納されているデータを編集したりするためのキーボードやタッチパネル等より構成することができる。

呼吸動態モニター14は、例えば診断対象たる心不全患者の呼吸数や換気量を測定するセンサーや機器、システムによって構成することができる。

10 こうしたセンサー、機器、システムは、患者が装着する鼻マスクを備えた人工呼吸器や、患者の鼻腔部に取り付けた温度センサーや圧力センサー（圧電素子など）で呼吸気流を検知する方法、患者の胸部に伸縮するセンサーを取り付けて患者の胸部の動きによって呼吸動作を検出する方法、布団やベッド、枕などに圧電センサーなどを設けて圧の変化で呼吸動作を検知する方法など、種々の方法によってもよい。

15 また、上記のような接触式のセンサーとは異なる非接触式センサーとして、例えば公表特許公報第2010-508128号公報に開示がされているような電波（マイクロ波）を照射してその反射波（ドップラー信号）によって呼吸を検知する方式のセンサーや、赤外線を照射して被写体から戻る反射光を利用する高感度人感センサー、RFモーションセンサー等の方式のものを含むことができる。

20 循環動態モニター16は、例えば患者の血中酸素飽和度（SpO₂）、脈拍数、血圧、心拍出量を測定するセンサーや機器によって構成することができる。こうしたセンサーや機器は、パルスオキシメーター、心拍出量モニター、好ましくは非侵襲的心拍出量モニター等を含むことができる。

25 受信部18には、入力部12、呼吸動態モニター14、循環動態モニター16、およびシステム外のサーバー29が接続される。受信部18は、コンピューターのUSBポートやLANポート、コンピューター内部のバスやブリッジ回路を含むことができる。

送信部20は、サーバー29に接続するためのLANポートを含むことができる。

信号処理部 22 および判定部 24 は、コンピューター内の CPU および適当なプログラムによって構成することができる。

記憶部 28 は、コンピューターの RAM やハードディスクドライブや SSD (Solid State Drive) 等により構成することができる。

- 5 出力部 26 は、判定部 24 からの判定結果や呼吸動態モニター 14、循環動態モニター 16 による測定結果である、例えば患者の現在の呼吸数、換気量、血中酸素飽和度、脈拍数、血圧、心拍出量や、判定部 24 による判定結果を表示するディスプレイやパネルによって構成することができる。

以下、本実施形態の作用を説明する。

- 10 呼吸動態モニター 14 および循環動態モニター 16 からのデータは、受信部 18 を介して信号処理部 22 へ出力され、該信号処理部 22 において、無次元化、平均化等の処理が行われる。呼吸動態モニター 14 および循環動態モニター 16 からのデータは、受信部 18 から送信部 20 を介してシステム外のサーバー 29 に出力して該サーバー 29 内に蓄積するようにしてもよい。

- 15 信号処理部 22 において処理された情報は、判定部 24 へ出力される。判定部 24 は、記憶部 28 から判定基準を読み出し、該判定基準と信号処理部 22 からの情報とに基づいて患者の現在の心不全の状態を判定する。判定結果は、判定部 24 から出力部 26 へ出力され、出力部 26 に表示される。判定部 24 は、また信号処理部 22 からの情報を記憶部 28 へ出力する。記憶部 28 は、これを過去データとして測定時刻
20 と関連付けて格納する。この過去データは、送信部 20 を介してシステム外のサーバー 29 に格納するようにしてもよい。

- さらに、図示しない他の態様として、上記の生理的指標を検出するセンサー装置から、有線または無線通信路を経由して、検知された生理的指標がサーバーへ送られ、サーバーにて解析、評価、評価結果のレポート情報の生成などが行われ、この
25 レポート情報が同様に通信路経由でクライアントのコンピューターへ送信されて、医療者等が評価結果を確認するようにしてもよい。

その他、公知の通信・コンピューターシステムを用いて本発明を実施することができるが、いずれも本発明の範囲に含まれる。

一般的に、心不全は、様々な種類の呼吸不全が関連している。例えば、慢性心不全患者において、肺うっ血による肺水腫が進行すると、肺における換気能が低下するため、血中酸素飽和度が低下する。血中酸素飽和度が低下すると、人体の代償機構によって呼吸数が増加する。

- 5 なお、肺うっ血から呼吸数が増加する機序の例として、肺水腫により間質内浮腫が起これると、肺のJ受容体が活性化して呼吸数が増加するというメカニズムも考えられている。

- 10 急速で浅い呼吸の出現は、肺の換気能の低下を示す症状である可能性がある。代償機構が十分に機能しなくなると呼吸数はさらに増加し、特に、患者の呼吸数が安静時においても一層高い状態にあるとき、これは心不全の状態の悪化（増悪）を顕著に示しているといえる。また、一般的に他の多くの慢性疾患では、呼吸数は月単位あるいは年単位というように比較的緩慢に変化するが、慢性心不全では、時間あるいは日単位で呼吸数が増加することがある。

- 15 また、肺うっ血性の心不全において、肺の換気能が低下すると血中酸素飽和度が低下するので、呼吸数と同時に血中酸素飽和度の経時的変化を観察することによって、さらに高精度に心不全の病態増悪を検知することが可能となる。

本実施形態によれば、心不全の病態増悪を高精度に検知し、患者の代償機構不全を早期に予測し、慢性心不全患者が急性心不全を発症することが未然に防止できる。

〔第2の実施形態〕

- 20 次に、本発明を別な観点からとらえた第2の実施形態を図1、図3、図4に基づき説明する。

なお、本実施形態で用いる心不全診断装置は、図1を用いて第1の実施形態として説明をした構成のシステム10を踏襲し、一部の生理的指標の検出部など第1の実施形態では明示しなかった構成について以下に説明する。

- 25 I. 各生理的指標のモニター部

本実施形態において、図1の呼吸動態モニター14、および循環動態モニター16に含まれるもの、およびそれ以外のものを含む慢性心不全患者の経過観察に用いられ

る単数または複数の各モニター部は、次のような生理的指標を検出（および必要により出力）するものである。

(1) 交感神経系の亢進の状態を捉えるモニター部

交感神経系が亢進すると、心臓の拍動間隔に変化を与えることが知られており、その変化を捉える心拍変動解析（HRV：Heart Rate Variabilityともいう）によって交感神経の亢進状態を検出するモニターである。また他の方法により交感神経系の亢進状態を捉えるようにしてもよい。例えば、心拍数P5や脈拍数P9でもよいし、血圧または血管収縮を捉える指標も交感神経系の亢進状態を捉える指標である。

心拍数P5の検出は、ほぼ同等の指標値である脈拍数P9を検出することで実現している場合が多く、以後の説明において、「心拍数P5」とある記載は、「心拍数P5または脈拍数P9」を意味している。

(2) 血管収縮の状態を捉えるモニター部

血管カテーテル法（心拍出量を測定し、血圧状況と総合して循環器系の各部位血管の緊張度を測定する方法）という侵襲的方法であってもよいし、特許第3694438号に開示されている、撓骨動脈圧波形とプレスチモグラフ波形とのリサージュを表示することにより血管コンプライアンスを求め、これを心電図トリガーにより一回の心拍毎に血管緊張度を表示更新する方法などによって血管収縮の状態を検出するようにしてもよい。

(3) 呼吸回数モニター部

先に本発明第1の実施形態で説明をしたのと同様に、呼吸動態モニター14は、診断対象たる心不全患者の呼吸数、呼吸の安定性に関する指標、換気量等を測定するセンサーや機器、システムによって構成することができる。こうしたセンサー、機器、システムは、患者が装着する鼻マスクを備えた人工呼吸器や、例えば公表特許公報第2010-508128号公報に開示されているような、電波（マイクロ波）を照射してその反射波（ドップラー信号）によって呼吸を検知する非接触式呼吸センサー（高感度人感センサーまたはRFモーションセンサー）等を含むことができる。

また、呼吸動態モニター14には、患者の鼻腔部に取り付けた温度センサーや圧力センサー（圧電素子など）で呼吸気流を検知する方法、患者の胸部に伸縮するセンサ

一を取り付けて患者の胸郭の動きによって呼吸動作を検出する方法、布団やベッド、枕などに圧電センサーなどを設けて圧の変化で呼吸動作を検知する方法など、種々の方法が用いられていてもよい。

これらの技術に基づいて、本実施形態の呼吸回数モニター部は、当該患者の所定時間当たりの呼吸回数（本明細書では単に「呼吸回数」または「呼吸数」ともいう。）を検出する。

呼吸動態の指標としては、上記の呼吸回数とは別に、あるいはこれに加えて、呼吸の安定性または換気量など、呼吸に関する他の指標を用いてもよい。呼吸の安定性または安定度をみる指標とは、例えば単位時間毎の呼吸数の経時的な変化や、毎回の呼吸周期、呼吸周波数の変化の統計的な処理による数値指標である。本明細書において、「呼吸」、「呼吸数」、「呼吸回数」として説明を行っている箇所は、文字通りの「呼吸回数」指標と、上記の呼吸の安定性または安定度をみる指標と、換気量を含む意味である。

換気量を検出指標に含めた一つの理由は、肺水腫から低酸素が、それから二酸化炭素の化学感受性亢進、呼吸数増加および／または換気量増加が導かれる、という連鎖も考えられるためである。

(4) 心拍出量のモニター部

心拍出量のモニター部は、例えば公表特許公報第2004-527296号公報に開示されている、積分型生体インピーダンスの能動的な成分から被験者の心拍出量を算出する方法と、これに対応した製品例である、「非侵襲的心拍出量モニター NICaS 2004Slim」（開発製造元：NImedical 社、製造販売元：日本アメリカ株式会社、一般的名称：インピーダンス心拍出量計、医療用具承認番号：22400BZX00041000）と同様の構成であってもよいし、他の種々の侵襲的または非侵襲的方法より心拍出量を検出する機能を有していてもよい。

心拍出量が低下したときの代償機構として、交感神経系やRAA系（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（Renin-Angiotensin-Aldosterone System; RAA S））が働き、血管収縮のほか、収縮能・心拍数上昇、循環血液量上昇が起こり、収縮能・心拍数上昇、循環血液量上昇の結果、心拍出量が上昇する点、ならびに心筋細

胞指標（トロポニン等心筋線維やカルシウム動態など）も交感神経やR A A系の神経体液性因子と同様に、心臓のポンプ機能低下により変化する指標である点を付記する。

また、慢性心不全の各病態段階を問わず、うっ血がみられる心不全患者に有効な指標として、体液量（肺や体静脈のうっ血指標、浮腫の程度、体重などでもよい）を用いてもよい。

在宅を中心に運用されることが想定される本実施形態の心不全診断装置の使用においても、医療機関で行われる診察時の生化学検査などの結果も利用できる可能性があるため、トロポニンのほかBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）、心エコー検査、X線、その他諸検査の検出値も本診断装置が評価、判断用指標として利用することが可能であり、これらさまざまな臨床的、医学的な生理的指標の利用も本実施形態は想定している。

（5） 血圧モニター部

血圧を感知するカフ（マンシエツト）を用いる伝統的な非観血式血圧計を含む、種々の方法により血圧の検出を行う。

（6） 血中酸素飽和度モニター部

公知のパルスオキシメーターは、動脈血に対する赤色光（R）と赤外光（IR）の透過光量の変動成分の比率と血中酸素飽和度との関係を校正により得て、被測定患者の血中酸素飽和度を非侵襲的に測定する診断器であつて、その測定原理は、例えば公開特許公報昭和50-128387号公報に開示されている。このようなパルスオキシメーターを用いて、あるいは他の方法に基づいて血中酸素飽和度を検出する。

（7） 不整脈の状態モニター部

上記のパルスオキシメーターは、血中酸素飽和度の変化特性カーブにおける心拍動作に対応した部分（ピーク位置など）の時間情報から、心拍動作の時間軸情報を知ることができ、これから不整脈（心房細動、期外収縮などを含む）の状態を簡易的に検知することができる。また、心電図計を用いて不整脈を検出してもよい。

（8） R A S系亢進状態のモニター部

レニン-アンジオテンシン系（Renin-Angiotensin System; R A S）またはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（Renin-Angiotensin-Aldosterone System;

R A A S) とは、血圧や細胞外容量の調節に関わるホルモン系の総称であって、血圧低下や循環血液量の低下に伴って活性化される。したがって、血圧や循環血液量をモニターすること等によって R A S 系の亢進状態を検出することができる。

5 なお、R A S 系の亢進状態は、先に説明した血管収縮、血圧、体重などの指標にも影響を及ぼしている。

II. 慢性心不全の病態と生理的指標の変化に関する、本発明者の知見

次に、本発明の第 2 の実施形態の慢性心不全診断装置を生み出すに至った、慢性心不全の病態と生理的指標の変化に関する本発明者の知見について、図 3 および図 4 を用いて説明する。

10 図 3 は、慢性心不全患者における、心不全増悪現象の発生、それから連鎖して発生する種々の病態、ならびにそれに伴う生理的指標の変化を、典型的な患者を想定して概念図として示したものであって、心不全の進行に応じた病態として、「心不全の初期」30、「代償機構による維持」31、および「破綻」32、とに分けて示してある。以下、各病態について詳述する。

15 (1) 心不全の初期

心不全の増悪発生は、端的に言えば心ポンプ機能が低下する病態 C 1 であるので、これに起因して心拍出量 P 1 が低下し、循環動態の悪化により、肺うっ血 C 2 がみられる場合が多い。

20 この状態では、体内各所の生理的な酸素需要が、体内をめぐる血液が行う酸素供給を上回っているので、血中酸素飽和度が低下したり、血圧が低下したり、または血流量が低下したりする場合が多い。

(2) 代償機構による維持

上記の通り、心不全増悪の発生によって酸素需要が酸素供給を上回り、血中酸素飽和度が低下してしまったので、患者体内の化学受容体は、体内酸素量の低下や、体内二酸化炭素量の増加を検知する。また、同じく体内の圧受容体は、血圧の低下を検知する。さらに、体内の腎動脈は血流量の低下を検知し、この検知結果は R A S 系の亢進をもたらす。

これら検知された結果に応答して、血圧低下、心拍出量低下、酸素量低下といった諸病態を改善しようとする体内機構を「代償機構」とよぶ。

代償機構として具体的に制御がなされる対象は複数あり、例えば交感神経系を亢進C 3させて、心収縮力P 4、心拍数P 5を上昇させ、結果として単位時間当たりの流動血液量を上げようとするし、また交感神経系の亢進C 3は心拍出量P 1の増加をももたらす。また、血管を収縮C 5させて心臓に帰還する血液量を上昇させようとし、RAS系は体液量を上げるために血管収縮を行わせるので、この結果、血圧P 2は上昇に転じる。

また、同じく代償機構として、脳の制御中枢は呼吸回数P 8を上昇させて肺におけるガス交換量を上昇させようとする。

これら代償機構による対処の結果、心臓に帰還する血液量の増加と、肺におけるガス交換量の増加が実現すれば血中酸素飽和度P 3は増加に転じ、患者の苦痛（息苦しさ）は一時的にはあるが幾分緩和される。

一方、先に説明した「慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）」（日本循環器学会 [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_d.pdf#search=' %E6%85%A2%E6%80%A7%E5%BF%83%E4%B8%8D%E5%85%A8+%E4%BD%93%E9%87%8D%E5%A2%97%E5%8A%A0'](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_d.pdf#search=%E6%85%A2%E6%80%A7%E5%BF%83%E4%B8%8D%E5%85%A8+%E4%BD%93%E9%87%8D%E5%A2%97%E5%8A%A0)）9ページに、「短期間での体重増加は体液貯留の指標として重要である。日の単位で体重が2kg以上増加するような場合は慢性心不全急性増悪を強く示唆する。」とあるように、慢性心不全の急性増悪は体液貯留をもたらす、この結果、急激な体重増加がみられる場合が多い。すなわち体重P 7は体液貯留量の指標である。

また、血圧や循環血液量が低下している場合は、RAS系の亢進C 4がみられる。

以上概観した代償機構の機能段階において、患者の容体観察と急性増悪発生予測のために特に重視をすべき生理的指標は、本発明者の知見によれば、精度の高い検出と取扱いが可能であって、その結果、代償機構の破綻が精度よく検知できる、呼吸回数P 8、脈拍数P 9、および脈拍から得られるHRV（Heart Rate Variability）などである。

(3) 破綻

代償機構による心拍出量低下、血圧低下、酸素不足の解消制御が、心ポンプ機能低下C 1の程度に追いつけなくなると、代償機構による心拍出量、血圧、酸素供給量の維持に破綻を来たす。

心拍出量P 1が低下し、心臓から送出される血液量が低下することで血圧P 2が低下し、血中酸素飽和度P 3も低下する。さらに、心ポンプ機能低下C 1の終末段階として、不整脈C 6が出現する場合があります、その頻度が高まる可能性がある。なお、破綻段階ではなく交感神経亢進時に、これに誘発された不整脈がみられる場合もある。

以上説明した慢性心不全の病態における生理的指標の変化の連鎖を、次に経時的な見地から図4を用いて説明する。

図4は、典型的な慢性心不全患者における心拍出量（縦軸）と、経過時間（横軸）との関係を概念的に図示したもので、横軸は観察初期の段階4 0、代償機構による維持の段階4 1、および破綻段階4 2に分けて図示している。

図4において、第1の特性線L 1は、仮に代償機構が働かないとした場合を想定して示したもので、心不全増悪が発生した後、回復の余地がなく心拍出量が低下していき、破綻段階の末期に至る。

第2の特性線L 2は、同じく心不全増悪発生後、代償機構が働いた場合を概念的に示したもので、代償機構による維持の段階4 1ではかろうじて心拍出量が許容範囲内に維持できているものの、破綻段階4 2に入ると心拍出量は急激に低下するが多い。

次に、臨床的な見地から、以上説明した本発明者の知見に基づいて、心不全病態の各段階において、重視をすべき生理的指標が何かを説明する。

図4の代償機構による維持段階4 1では、心拍出量低下や、血圧低下、酸素不足に対する代償機構として交感神経亢進C 3などが起こり、この結果のひとつとして血管収縮C 5、心拍数P 5（脈拍数P 9）の増加が起きているのであるから、これらの病態または生理的指標を観察すれば、現在当該患者が代償機構による維持の段階4 1にあることがわかる。特に、心拍数P 5すなわち脈拍数P 9の観察が指標としては容易である。

また、先に説明したように、代償機構による維持の段階4 1において、心ポンプ機能低下C 1が進行して代償機構が追いつかなくなると呼吸回数P 8の上昇が顕著となる場合が予想されるので、破綻段階4 2へ移行するかどうか、すなわち急性増悪の発生予測として、呼吸回数P 8は極めて重要な指標である。

- 5 次に、破綻段階4 2に至った場合、既に代償機構が追いついていないのであるから、心不全増悪現象として心拍出量P 1が低下し、血圧P 2が低下し、呼吸回数P 8が増加し、および／または不整脈C 6の出現の傾向がみられることは、現在この患者が破綻段階4 2を進行していることの根拠となりうると考えられる。

- 10 また、これら心拍出量P 1の低下、血圧P 2の低下、呼吸回数P 8の増加、および／または不整脈C 6の程度がさらに進行することは、破綻段階4 2のさらに末期が近づく予測指標として用いることを可能とし、特に呼吸回数P 8の増加は先に説明した理由から重要である。

III. 本実施形態の心不全診断装置の制御

- 15 次に、上記した慢性心不全の病態と各生理的指標との関係に関する本発明者の知見に基づいた、本実施形態の心不全診断装置が備える信号処理部2 2と判定部2 4が行う特徴的な制御について説明する。

なお、本発明の実施に際しては、下記例示の他、先に説明した本発明者の慢性心不全の病態や経過に関する知見に基づいた新たな制御をさらに加えた構成、または以下に説明する制御と置き換えた構成としてもよい。

- 20 また、以下の説明で、「代償機構による維持段階」、「破綻段階」などの表記をしばしば用いるが、本実施形態の心不全診断装置制御の説明文脈においては、これらの表記は「それらの段階であることが疑われる観察期間」を含む意味で用いている。

(1) 代償機構による維持段階4 1の制御

- 25 この段階では、心拍出量の低下、循環血液量の低下、血圧の低下や、酸素不足に対する代償機構として交感神経亢進C 3が起こり、この結果のひとつとして血管収縮C 5、心拍数P 5（脈拍数P 9）の増加、心拍出量P 1の増加が起きており、また酸素不足を解消するために呼吸回数P 8が増加している。さらに、破綻段階4 2への移行前には呼吸回数P 8の上昇が顕著にみられる場合が多いのであるから、破綻段階4 2

へ移行するかどうか、すなわち急性増悪の発生予測として、呼吸回数P 8は極めて重要な指標である。

そこで、代償機構の機能段階4 1またはその疑いのある観察期間においては、交感神経亢進C 3の状態、血管収縮C 5、ならびに（呼吸回数P 8、呼吸の安定性を示す
5 指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、のうちの少なくともいずれかを
含んだ単数または複数の指標を継続的に観察し、これらについて下記のような顕著な
変化がいずれかでもみられた場合、あるいはそれらの組み合わせが予め定めたルール
に従って出現した場合にはアラート信号を生成して医療者が観察できるようにしたり、
10 何らかの指標値（例えばこれら生理的指標値であるか、または予め定めたルールに従
って計算されたリスクの大きさの指標）を生成して同じく医療者の観察に供する。

医療者はこれら生成されたアラート信号やリスクを示す指標値を見て、あらためて
確定診断を行うなどして、入院など必要な医療的処置を行う。この医療的対処には、
薬剤の種別、投与量の変更が含まれていてもよい。

あるいは、患者自身や患者家族がこれらのアラート信号やリスクを示す指標値を見
15 た場合には、医療機関を受診するなど自ら対処を行う。

なお、信号処理部2 2と判定部2 4がこれら生理的指標の変化をみてアラート信号
を生成したり、リスクを示す指標値を生成したりする条件は、例えば交感神経系の亢
進の状態、脈拍数P 9、血管収縮C 5の状態、呼吸回数、ならびに（呼吸回数P 8、
呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、のうちの少
20 なくともいずれかを含んだ単数または複数の生理的指標が、（A）予め定められた上
限閾値を上回ること、（B）予め定められた下限閾値を下回ること、（C）予め定め
られた、所定時間当たりの上昇限度閾値を上回ること、（D）予め定められた、所定
時間当たりの下降限度閾値を上回ること、（E）予め定められた上昇率限度閾値を上
回ること、（F）予め定められた下降率限度閾値を上回ること、という事象の単数ま
25 たは複数に該当することを含む、予め定めた判断ルールに該当した場合である。

また、上記の（A）ないし（F）の事象が発生し、かつ持続した時間や、（A）な
いし（F）中の単数または複数の事象が発生した回数、所定期間内において前
記（A）ないし（F）中の単数または複数の事象が発生した時間の合計、の少なくと

もいずれかの情報を用いてアラート信号を生成したり、リスクを示す指標値を生成したりするように構成してもよい。

(2) 破綻段階42の制御

破綻段階42に至った場合、既に代償機構が追いついていないのであるから、心不全増悪現象として心拍出量P1が低下し、血圧P2が低下し、呼吸回数P8が増加し、
5 または不整脈C6の出現をみる場合がありうることは先に説明した。

そこで、本実施形態の心不全診断装置は、代償機構の機能が追いつかない程度に心ポンプ機能低下C1がみられる破綻段階42またはその疑いのある観察期間においては、心拍出量、血圧、血中酸素飽和度、（呼吸回数、呼吸の安定性の指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、ならびに不整脈の状態、のうちの少なくともい
10 ずれかを含んだ単数または複数を継続的に観察する。そしてこれらについて下記

(A) ないし (F) の事象の少なくともいずれかを含んだ事象の発生や、これら事象中の単数または複数の事象が発生した回数の情報、所定期間内において発生した時間の合計が所定の閾値を超えるなどのような顕著な変化がいずれかでもみられた場合には、あるいはそれらの組み合わせや、記載しない他の事象発生事実との組み合わせが
15 予め定めたルールに従って出現した場合には、アラート信号を生成して医療者が観察できるようにしてもよい。あるいは、これらの情報を処理して得られる何らかの指標値（例えばこれら生理的指標値そのものであるか、または予め定めたルールに従って計算されたリスクの大きさの指標）を生成して医療者の観察に供してもよい。

20 信号処理部22と判定部24がこれらの生理的指標の変化をみてアラート信号を生成したり、リスクを示す指標値を生成したりする条件は、例えば心拍出量、血圧、血中酸素飽和度、（呼吸回数、呼吸安定度の指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、ならびに不整脈、の少なくともいずれかを含んだ単数または複数の生理的指標が、(A) 予め定められた上限閾値を上回ること、(B) 予め定められた下限閾
25 値を下回ること、(C) 予め定められた、所定時間当たりの上昇限度閾値を上回ること、(D) 予め定められた、所定時間当たりの下降限度閾値を上回ること、(E) 予め定められた上昇率限度閾値を上回ること、(F) 予め定められた下降率限度閾値を

上回ること、という事象の単数または複数に該当したり、あるいはこれらと記載しない他の事象発生事実との組み合わせが、予め定めたルールに該当した場合である。

また上記の (A) ないし (F) の事象が発生し、かつ持続した時間の情報や、

- 5 (A) ないし (F) 中の単数または複数の事象が発生した回数の情報、所定期間内において (A) ないし (F) 中の単数または複数の事象が発生した時間の合計が所定の閾値を超えるなど、の少なくともいずれかを用いてアラート信号を生成したり、リスクを示す指標値を生成したりするように構成してもよい。

この破綻段階では、病態の変化は急激かつ重大である場合が多いので、代償機構の機能段階 4 1 と比べてアラートの重要性はより高い。

- 10 医療者はこれら生成されたアラート信号やリスクを示す指標値を見て、あらためて確定診断を行うなどして、入院など必要な医療的処置を行う。この医療的対処には、薬剤の種別、投与量の変更を含むことは先の説明と同様である。

あるいは、患者自身や患者家族がこれらのアラート信号やリスクを示す指標値を見た場合には、医療機関を受診するなど自ら対処を行う。

- 15 (3) 各生理的指標の重みづけを用いたルールや優先度を用いたルール

先に説明した代償機構が機能している段階または破綻段階における、アラート信号生成やリスクを示す指標値を生成する際のルールとして、先に例示した各指標値に重みづけを行う方法に従ってもよい。

- 20 仮に、先に説明したルール従った指標 A、指標 B、指標 C のリスクの大きさを示す値がそれぞれ 100、50、10 であり、指標 A ないし C の重みづけが対等であるとすると総合的指標値は、例えばそれらを単純加算した 160 となるが、指標 A、指標 B、指標 C の重みづけがそれぞれ 1、5、10 であり、かつそれを考慮する場合には、総合的指標値は、例えば $100 \times 1 / 16 + 50 \times 5 / 16 + 10 \times 10 / 16$ なる計算により 28.1 となる。

- 25 また、他の方法として、先に説明した各指標に優先度をもたせたルールを用いてもよい。例えば、呼吸回数と血圧とを用いて判定を行うとして、呼吸回数が所定の上昇率（単位期間あたりの上昇数）を超えた場合には、たとえ血圧の経過が安定をしていたとしてもアラート信号を生成するルールとする、といった方法である。

これらの重みづけや優先度を、患者の心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している第1の観察期間と、代償機構が破綻した疑いのある第2の観察期間とでは異なるようにすれば、各段階に特徴的な生理的指標を用いて精度がより高い診断を行うことができる。

- 5 同様に、これらの重みづけや優先度を、慢性心不全疾患の進行段階、重篤度、および後に説明をする背景疾患、のうちの少なくともいずれかに応じて異なるようにしてもよく、そのようにすることで各患者の病態に即した精度の良い診断を行うことができる。

(4) 各生理的指標の選択

- 10 以上の通り、本実施形態の心不全診断装置では、代償機構の機能段階またはその疑いのある観察期間、破綻段階またはその疑いのある観察期間、あるいは各期間に共通に、種々の生理的指標を用いてリスクを示すためのアラート信号を生成したり、リスクを指し示す新たな指標を生成したりする、といった制御を行うことを説明した。

- 15 特に、呼吸数、呼吸の安定性を示す指標、換気量、および交感神経の亢進状態を示す指標は代償機構が機能している疑いのある患者に対しては重要である。

また、呼吸数、呼吸の安定性を示す指標、換気量、および心拍出量は、代償機構が破綻段階にある患者に対しては重要である。

- 本発明者による上記知見から、代償機構が機能している段階と、破綻段階とでは、本診断装置が用いる生理的指標の選択が異なるように構成されていてもよい。例えば、
20 代償機構が機能している段階では、（呼吸数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、ならびに交感神経の亢進状態を示す指標を少なくとも含むように生理的指標を選択する構成としてもよい。さらに、破綻段階では（呼吸数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、ならびに心拍出量を少なくとも含むように構成してもよい。

- 25 あるいは、（呼吸数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか）、交感神経の亢進状態を示す指標、ならびに心拍出量をすべて含むように構成し、他の指標をさらに含むか、または含まずに、心不全各段階で共通に指標とし

て用いるようにしたり、あるいは代償機構段階と破綻段階とでは指標値の選択は同じであるものの、その重みづけや優先度を異なるようにしてもよい。

さらに、慢性心不全疾患の進行段階、重篤度、および／または背景疾患に応じて、診断のための情報の生成に用いる各生理的指標の選択、各生理的指標の優先順位、および／または各生理的指標の重みづけを異なるように構成した診断装置としてもよい。

また、同じ生理的指標を用いる場合において、代償機構の機能段階またはその疑いのある観察期間、破綻段階またはその疑いのある観察期間とでは、先に説明をしたように、同じ患者においてもアラートを発するなど判断が必要となる指標の値（判断閾値）が異なる場合があるので、双方の段階間では指標値を用いて行う判断の閾値を異なるようにして各段階で精度よく診断情報が生成できるようにしてもよい。

以上をまとめると、本実施形態の心不全診断装置は、代償機構が機能している段階と、十分に機能せず破綻している段階とでは、診断装置が評価（診断のための情報生成）に用いる生理的指標の選択、優先順位、重みづけ、判断閾値のうちの少なくともいずれかが異なるような構成を含んでいる。

また、本実施形態の心不全診断装置は、慢性心不全疾患の進行段階、重篤度、および背景疾患、のうちの少なくともいずれかの相違に応じて、診断装置が評価（診断のための情報生成）に用いる生理的指標の選択、優先順位、重みづけ、判断閾値のうちの少なくともいずれかが異なるような構成を含んでいる。

（５）個々の患者背景への対処

例えば、糖尿疾患を有する患者は交感神経が失調しており、交感神経亢進C3の状態は、指標として判断に用いると精度のよい制御が行えないので、用いないことが好ましい。

同様に、心房細動を有する患者は、心拍数が精度よく計測できないので用いない、あるいは重みを小さくする、優先度を下げる、指標の判断閾値を異なる値とする、といった方法を採用してもよい。

同様に、心房細動を有する患者は、心拍数が精度よく計測できないので指標として用いない、あるいは重みを小さくする、優先度を下げる、指標の判断閾値を異なる値とする、といった方法を採用してもよい。

さらに、呼吸器疾患を有する患者は、それが重篤である場合には呼吸回数P 8、呼吸の安定性を示す指標、あるいは換気量を用いずに、心拍出量P 1や血圧P 2や脈拍数P 9などから判別する構成としたり、あるいは呼吸回数P 8、呼吸の安定性を示す指標、または換気量の少なくともいずれかの指標を用いるものの、その重みを小さくしたり、優先度を下げたり、指標の判断閾値を異なる値とするように構成してもよい。

このように、患者背景（患者の背景疾患）に基づいて各指標の選択、重みづけ、優先度、指標を用いた判断の閾値などが異なる態様となるよう、本実施形態の診断装置を構成することが可能である。

また、これまで例示しなかった他の背景疾患についての対処は、先に説明した慢性心不全に関する本発明者の知見から容易に導くことが可能であり、これらの構成もまた本発明に係る心不全診断装置の範囲に含まれる。

産業上の利用可能性

本発明の診断装置は、例えば医療用診断・測定装置（医療機器と一体化されている場合を含む）の製造業において利用できる。

請求の範囲

1. 慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

- 5 当該患者の単数または異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する単数または複数の検出手段と、

前記検出された単数または複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、

- 10 前記情報生成手段は、当該患者の心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している第1の観察期間と、前記代償機構が破綻した疑いのある第2の観察期間とでは、下記(1)ないし(4)の少なくともいずれかの態様が異なるよう構成された、慢性心不全の診断装置。

(1) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の選択

- 15 (2) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の優先順位

(3) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の重みづけ

(4) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の判断閾値

- 20 2. 前記情報生成手段は、前記第1の観察期間において、(a) 交感神経系の亢進状態、(b) 血管収縮の状態、および(c) (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、のうちの少なくともいずれかを前記情報の生成に用いる生理的指標として選択するよう構成された、請求項1に記載の診断装置。

- 25 3. 前記情報生成手段は、前記第2の観察期間において、(d) 心拍出量、(e) 血圧、(f) 血中酸素飽和度、(c) (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、ならびに(g) 不整脈の状態、のうちの少な

くともいずれかを含んだ指標を前記情報の生成に用いる生理的指標として選択するよう構成された、請求項1または2に記載の診断装置。

4. 前記情報生成手段は、前記検出された生理的指標の下記(A)ないし(F)中の単数または複数の事象を含んだ事象を、前記情報の生成に用いるよう構成された、請求項1から3のいずれかに記載の診断装置。

- (A) 予め定められた上限閾値を上回ること
- (B) 予め定められた下限閾値を下回ること
- (C) 予め定められた、所定時間当たりの上昇限度閾値を上回ること
- 10 (D) 予め定められた、所定時間当たりの下降限度閾値を上回ること
- (E) 予め定められた上昇率限度閾値を上回ること
- (F) 予め定められた下降率限度閾値を上回ること

5. 前記情報生成手段は、前記検出された生理的指標について、前記(A)ないし(F)中の単数または複数の事象が発生し、かつ持続した時間の情報、前記(A)ないし(F)中の単数または複数の事象が発生した回数の情報、および所定期間内において前記(A)ないし(F)中の単数または複数の事象が発生した時間の合計、の少なくともいずれかも前記情報の生成に用いるよう構成された、請求項4に記載の診断装置。

20

6. 心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している疑いのある慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

- 当該患者の(a)交感神経系の亢進状態、(b)血管収縮の状態、および(c)
- 25 (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、のうちの少なくともいずれかを含んだ生理的指標の検出情報に基づいて、前記予測および/または診断のための情報を生成して出力する情報生成手段を備えた、慢性心不全の診断装置。

7. 前記情報生成手段は、前記検出された生理的指標の下記（A）ないし（F）中の単数または複数の事象を含んだ事象を前記情報の生成に用いるよう構成された、請求項6に記載の診断装置。

- 5 (A) 予め定められた上限閾値を上回ること
- (B) 予め定められた下限閾値を下回ること
- (C) 予め定められた、所定時間当たりの上昇限度閾値を上回ること
- (D) 予め定められた、所定時間当たりの下降限度閾値を上回ること
- (E) 予め定められた上昇率限度閾値を上回ること
- 10 (F) 予め定められた下降率限度閾値を上回ること

8. 前記情報生成手段は、前記検出された生理的指標について、前記（A）ないし（F）中の単数または複数の事象が発生し、かつ持続した時間の情報、前記（A）ないし（F）中の単数または複数の事象が発生した回数の情報、および所定期間内において前記（A）ないし（F）中の単数または複数の事象が発生した時間の合計、の少なくともいずれかも前記情報の生成に用いるよう構成された、請求項7に記載の診断装置。

9. 慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

当該患者の単数または異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する、単数または複数の検出手段と、

前記検出された単数または複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、

前記情報生成手段は、当該患者における慢性心不全疾患の進行段階、重篤度、および当該患者の背景疾患、のうちの一つまたは複数に応じて、下記（1）ないし（4）の少なくともいずれかの態様が異なるよう構成された、慢性心不全の診断装置。

- (1) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の選択
- (2) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の優先順位
- (3) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の重みづけ
- (4) 前記情報の生成に用いる前記各生理的指標の判断閾値

5

10. 慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、

10

前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として (I) (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、ならびに (II) 交感神経の亢進状態を示す指標、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断装置。

15

11. 前記慢性心不全患者が、心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が機能している疑いのある患者である、請求項10に記載の診断装置。

20

12. 慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、

25

前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として (I) (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、ならびに (III) 心拍出

量、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断装置。

13. 前記慢性心不全患者が、心ポンプ機能が低下したことに起因する諸病態を改善しようとする代償機構が破綻段階にある患者である、請求項12に記載の診断装置。

14. 慢性心不全患者における病態の変化を医療者が観察し、診断に用いるための診断装置であって、

当該患者の異なる複数の生理的指標をそれぞれ継続的に検出する複数の検出手段と、
前記検出された複数の生理的指標の少なくともいずれかに基づき、医療者が前記観察および／または前記診断に用いるための情報を生成して出力する情報生成手段とを備え、

前記情報生成手段は、前記複数の生理的指標として (I) (呼吸回数、呼吸の安定性を示す指標、および換気量のうちの少なくともいずれか)、(II) 交感神経の亢進状態を示す指標、ならびに (III) 心拍出量、を少なくとも含む指標に基づき、前記情報の生成を行うよう構成された、慢性心不全の診断装置。

15. 前記交感神経の亢進状態を示す指標が、HRV (心拍変動解析に基づく指標)、脈拍数、血圧、および血管収縮からなる群から選択される一つまたは複数の指標である、請求項10、12、13、または14のいずれかに記載の診断装置。

16. 心不全の病態増悪評価装置であって、

複数の動態を検出する検出手段と、

前記検出手段によって得られた複数の動態の経時的变化を演算する処理部と、

演算された患者動態の経時的变化に基づいて、患者の心不全の病態の増悪を判定する判定部と、を具備する心不全の病態増悪評価装置。

17. 前記動態は、少なくとも患者の呼吸数を含むものである、請求項16に記載の評価装置。

18. 前記動態は、少なくとも患者の血中酸素飽和度を含むものである、請求項15
6または17に記載の評価装置。

19. 心不全の病態増悪評価方法であって、
検出手段によって患者の複数の動態を取得し、
取得されたこれら動態の経時的変化を演算し、
10 演算された患者動態の経時的変化に基づいて患者の心不全の病態の増悪を判定する
工程を含む、心不全の病態増悪評価方法。

20. 前記動態には、少なくとも患者の呼吸数を含む、請求項19に記載の評価方
法。

15

21. 前記動態には、少なくとも患者の血中酸素飽和度を含む、請求項19または
20に記載の評価方法。

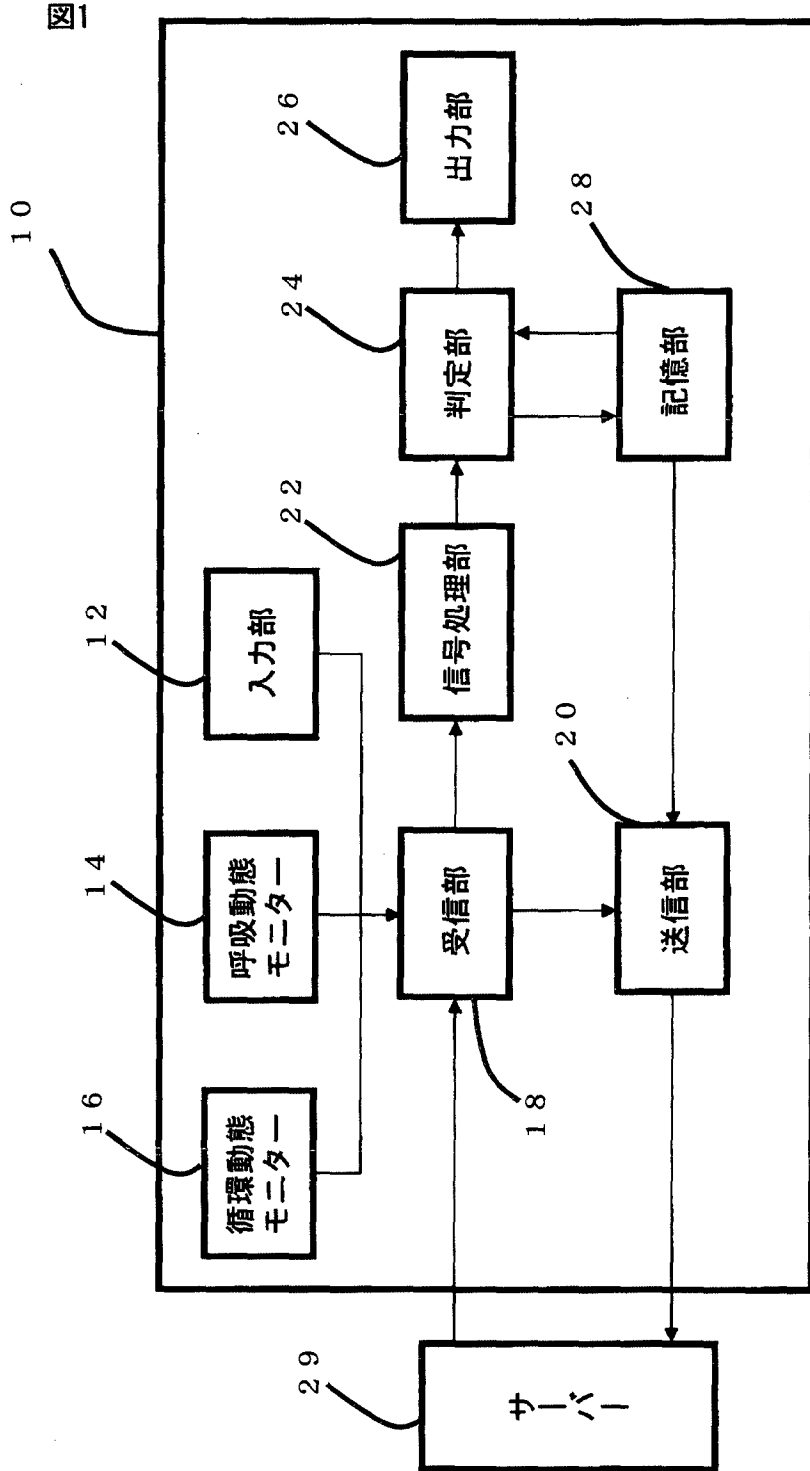
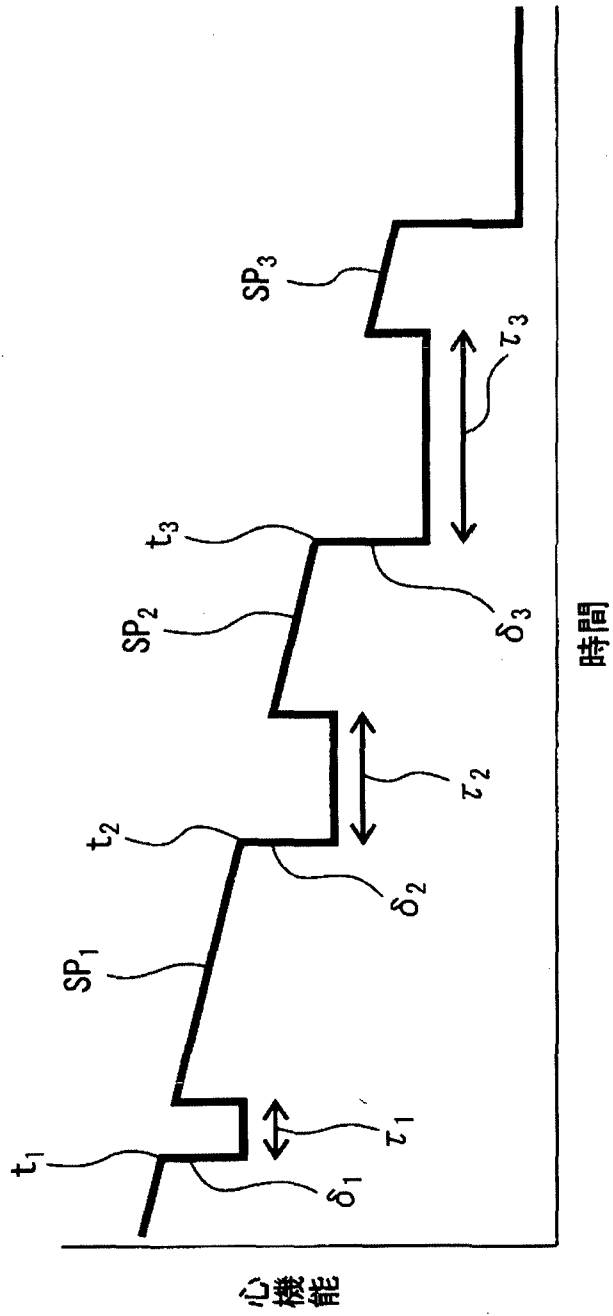


図2



慢性心不全の経過と生理的指標(概念)

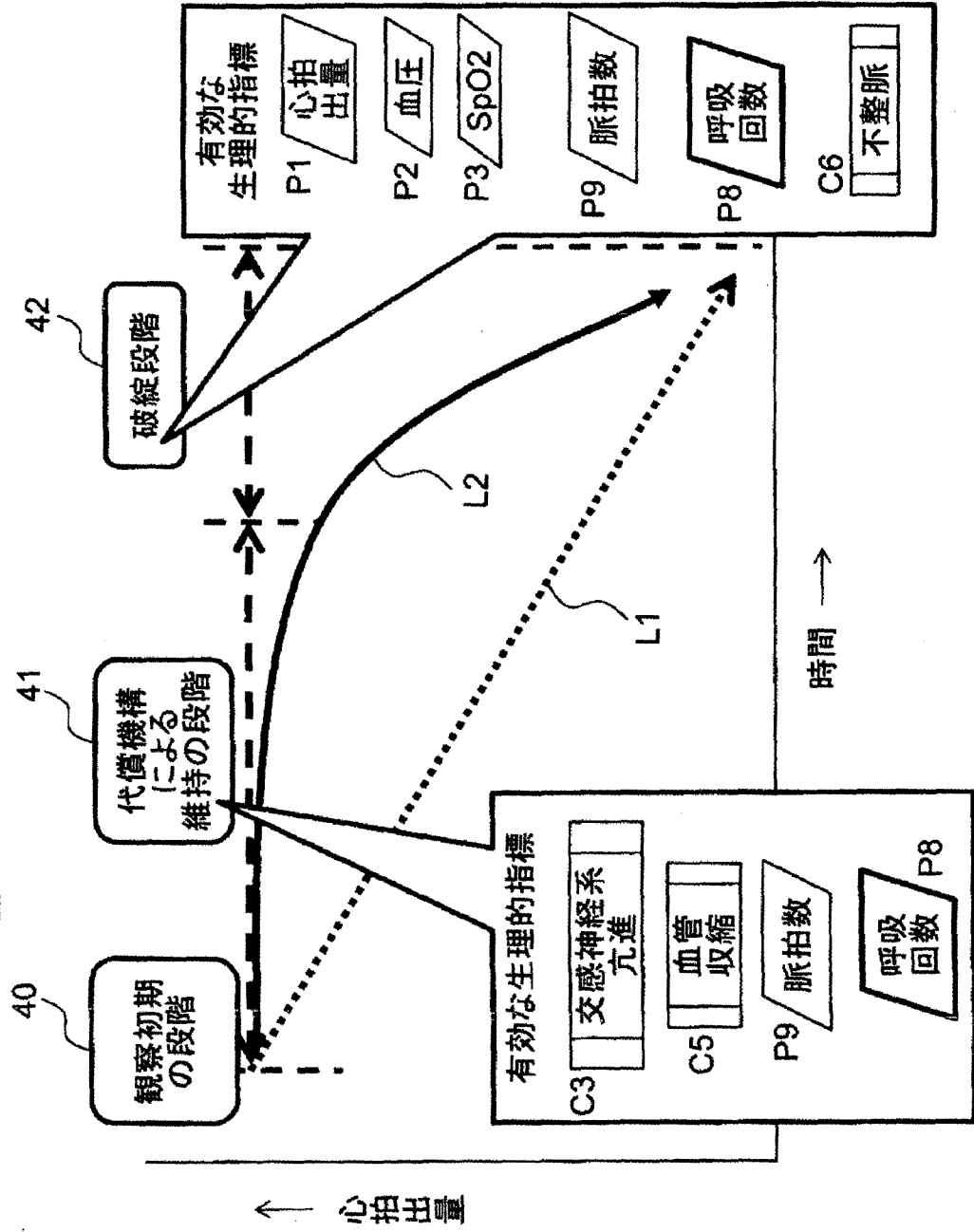


図4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/071424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61B10/00(2006.01)i, A61B5/0205(2006.01)i, A61B5/08(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)
A61B10/00, A61B5/0205, A61B5/08

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-514498 A (Cardiac Pacemakers, Inc.), 06 May 2010 (06.05.2010), paragraphs [0042] to [0048], [0070] to [0076], [0141] to [0151] & WO 2008/085309 A1 description, page 12, line 21 to page 15, line 17; page 22, line 21 to page 25, line 11; page 46, line 11 to page 52, line 17 & US 2008/0157980 A1 & EP 2096995 A1	1-21
X	JP 2009-517187 A (Cardiac Pacemakers, Inc.), 30 April 2009 (30.04.2009), paragraphs [0032] to [0033], [0075] to [0078] & WO 2007/064682 A1 description, page 11, line 14 to page 12, line 2; page 24, line 5 to page 25, line 10 & US 2007/0129643 A1 & EP 1960044 A1	6-15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 05 October 2015 (05.10.15)	Date of mailing of the international search report 20 October 2015 (20.10.15)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/071424

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 2005/0085734 A1 (TEHRANI Amir J.), 21 April 2005 (21.04.2005), entire text; all drawings & WO 2005/037077 A2 & DE 112004001957 T5	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61B10/00(2006.01)i, A61B5/0205(2006.01)i, A61B5/08(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. A61B10/00, A61B5/0205, A61B5/08

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 1971-2015年
 日本国実用新案登録公報 1996-2015年
 日本国登録実用新案公報 1994-2015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)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

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	JP 2010-514498 A (カーディアック ペースメーカーズ, インコーポレイテッド) 2010.05.06, 【0042】 - 【0048】 ; 【0070】 - 【0076】 ; 【0141】 - 【0151】 & WO 2008/085309 A1 明細書 12 頁 21 行-15 頁 17 行;22 頁 21 行- 25 頁 11 行;46 頁 11 行-52 頁 17 行 & US 2008/0157980 A1 & EP 2096995 A1	1-21

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	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 05.10.2015	国際調査報告の発送日 20.10.2015
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) 福田 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) . 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	JP 2009-517187 A (カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド) 2009.04.30, 【0032】 - 【0033】 ; 【0075】 - 【0078】 & WO 2007/064682 A1 明細書 11 頁 14 行-12 頁 2 行;24 頁 5 行- 25 頁 10 行 & US 2007/0129643 A1 & EP 1960044 A1	6-15
A	US 2005/0085734 A1 (TEHRANI Amir J.) 2005.04.21, 全文, 全図 & WO 2005/037077 A2 & DE 112004001957 T5	1-21