

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-519621

(P2021-519621A)

(43) 公表日 令和3年8月12日(2021.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B</b> 5/022 (2006.01)	A 6 1 B 5/022 4 0 0 F	4 C 0 1 7
<b>A 6 1 B</b> 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 A	
<b>A 6 1 B</b> 5/0295 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 V	
	A 6 1 B 5/0295	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2020-547035 (P2020-547035)  
 (86) (22) 出願日 平成31年4月18日 (2019. 4. 18)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年10月16日 (2020. 10. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2019/060146  
 (87) 国際公開番号 W02019/206818  
 (87) 国際公開日 令和1年10月31日 (2019. 10. 31)  
 (31) 優先権主張番号 18168758.3  
 (32) 優先日 平成30年4月23日 (2018. 4. 23)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 519414848  
 エボニック オペレーションズ ゲーエム  
 ベーハー  
 ドイツ連邦共和国 4 5 1 2 8 エッセン  
 レリングハウザー シュトラーセ 1-  
 1 1  
 (74) 代理人 110002538  
 特許業務法人あしたば国際特許事務所  
 (72) 発明者 ロサリオ リジオ  
 ドイツ連邦共和国 6 4 8 0 7 ディーブ  
 ブルク ベートーヴェンシュトラーセ 1 5  
 (72) 発明者 フィリップ オッカーマン  
 ドイツ連邦共和国 9 7 0 8 0 ヴュルツ  
 ブルク ペトリーニシュトラーセ 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フォトプレチスモグラフィック ( P P G ) シグナルに基づいて血圧および動脈壁の硬化を推定する方法

(57) 【要約】

本発明は、フォトプレチスモグラフィック ( P P G ) シグナルに基づいて血圧および動脈壁の硬化を推定する方法に関する。心臓血管パラメータを推定することによって人の心臓血管状態を分析するために、新規のアルゴリズムを開発し、 P P G シグナルに基づいて検証した。本発明により、 P P G に基づいて対象者において1つまたは複数の心臓血管パラメータを測定する方法が提供される。

【選択図】 図 1

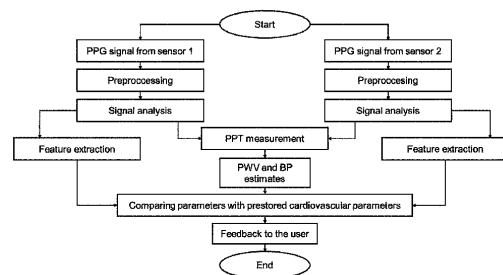


Fig. 1: Method for determining cardiovascular parameters

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

対象者における1つまたは複数の心臓血管パラメータを推定する方法であって、前記対象者が年齢および体重を有し、

- ・前記対象者の前記年齢 ( p a g e ) および前記体重 ( p h e i g h t ) を特定し、
- ・前記対象者の2つの異なる部位において少なくとも2つのPPGセンサによって、少なくとも2つのフォトプレチスモグラフィック ( p h o t o p l e t h y s m o g r a p h i c : P P G ) シグナルを測定し、
- ・前記PPGシグナルをPPGパルスへと分離し、それにより、前記パルスの開始点および終了点は、前記PPGシグナルの収縮期の裾部 ( s y s t o l i c f o o t ) に対応し、

- ・前記対象者の心拍数 ( P H R ) を特定し、心拍数中央値を計算し、
- ・収縮期ピーク振幅  $A_{s y s}$  および拡張期ピーク振幅  $A_{d i a}$  ならびにそれらの時間  $t_s$  および  $t_d$  を特定し、
- ・前記PPGパルスの二次導関数を計算して、前記PPGパルスの前記二次導関数から特徴点 a、b、c、d、および e を特定し、

ここで、a および e は、それぞれ、前記二次導関数における第1および第2の最も際立った極大であり、

c は、前記特徴点 a と e との間における最も際立ったピークであり、

b は、前記二次導関数における最も際立った極小であり、

d は、特徴点 c と e との間における最も際立った極小であり、

- ・以下を特定し、

a) 前記特徴点 a、b、c、d、および e、前記対象者の年齢 ( p a g e )、身長 ( p h e i g h t )、および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用することにより、血管年齢指数 ( v a s c u l a r a g e i n d e x )  $A g I x$ 、

b) 前記対象者の2つの前記PPGパルスの間の時間差 ( P T T )、年齢 ( p a g e )、身長 ( p h e i g h t )、および心拍数中央値の推定値に基づいて線形回帰を使用することにより、脈波伝播速度 ( p u l s e w a v e v e l o c i t y )  $P W V$ 、

c) 2つのPPGパルスの間の時間差 ( P T T ) および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用することにより、血圧  $B P_{d i a}$  および  $B P_{s y s}$ 、

d) 任意で、75心拍数 (  $A I x @ 75$  ) に対して正規化された収縮期ピーク振幅  $A_{s y s}$  および拡張期ピーク振幅  $A_{d i a}$  に基づいて、および前記正規化された脈波増大係数 ( a u g m e n t a t i o n i n d e x )  $A I x$  に基づいて線形回帰を使用することにより、脈波増大係数  $A I x$ 、

- ・前記計算されたパラメータを出力する、

ステップを含む方法。

## 【請求項2】

前記PPGシグナルの立ち上がり時間 ( C r e s t T i m e : C T )、硬さ指数 ( S I )、およびパルス領域 ( P A ) を特定することをさらに含み、

前記心臓血管パラメータは、以下の方程式によって推定され、

a) 血管年齢指数  $AgIx$  :

$$AgIx = d_0 + d_1 \widehat{AgIx} + d_2 p_{age} + d_3 p_{height} + d_4 \widehat{median}(HR) ,$$

ここで、 $\widehat{AgIx}$  は、特徴点 a、b、c、d、および e に基づいて推定され、

$$\widehat{AgIx} = 45.4 * \frac{b-c-d-e}{a} + 65.9$$

b) 脈波伝播速度  $PWV$  :

$$PWV = g_0 + g_1 \widehat{PTT} + g_2 p_{age} + g_3 p_{height} + g_4 \widehat{median}(HR) ,$$

c) ・血圧  $BP_{dia}$  および  $BP_{sys}$  :

$$BP_{dia} = l_{0d} + l_{1d} \widehat{PTT} + l_{2d} \widehat{median}(HR) + l_{3d} CT_p + l_{4d} SI_p + l_{5d} PA_p$$

$$BP_{sys} = k_{0s} + k_{1s} \widehat{PTT} + k_{2s} p_{age} + k_{3s} p_{height} + k_{4s} \widehat{median}(HR)$$

d) 正規化された脈波増大係数  $AIx@75$  :

2つの指数の合計による  $\widehat{AIx} = (x - y)/y$ 、および

$$AIx@75 = b_0 + b_1 \widehat{AIx@75}$$

ここで、 $AIx@75$  は、心拍75に対して正規化された脈波増大係数 ( $AIx$ ) であり、

式中、 $p_{age}$  は前記対象者の前記年齢であり、 $p_{height}$  は前記対象者の前記身長であり、中央値 ( $HR$ ) は前記心拍数中央値であり、 $PTT$  は前記PPGパルスの間の時間差であり、 $Asys$  および  $Adia$  は、それぞれ、前記収縮期ピークおよび前記拡張期ピークの大きさであり、 $CT$  は前記立ち上がり時間であり、 $ST$  は前記硬さ指数であり、 $PA$  は前記PPGシグナルのパルス領域であり、 $x$  は前記拡張期ピーク振幅であり、 $y$  は前記収縮期ピーク振幅であり、 $d_0$  から  $d_4$ 、 $g_0$  から  $g_4$ 、 $l_{0d}$  から  $l_{5d}$ 、 $k_{0s}$  から  $k_{4s}$ 、および  $b_0$  から  $b_1$  は、それぞれの前記線形回帰方程式の係数を表す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

2つのPPGセンサが前記対象者の手首に位置され、前記2つのPPGセンサの間が5cm以下の距離である、請求項1～2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項4】

前記心臓血管パラメータは、少なくとも60PPGパルス、好ましくは少なくとも100PPGパルス、より好ましくは少なくとも120PPGパルスに基づいて推定される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

心拍数変動性 ( $heart\ rate\ variability$ )  $HRV$  が、

・最小および最大心拍間隔 ( $interbeat\ interval$  :  $IBI$ )

・ $IBI$  の中央値および平均  $IBI$

・最小および最大心拍数

・心拍数の中央値および平均心拍数

・正常な洞性拍動の  $IBI$  の標準偏差 ( $SDNN$ )

・50msを超えて互いに異なる隣接する間隔の数 ( $NN50$  および  $pNN50$ )

・正常な心拍の間の逐次差分の二乗平均平方根 ( $RMSSD$ )、

・ $LF/HF$  比、すなわち、低周波数出力 ( $0.04 \sim 0.15\ Hz$ ) と高周波数出力 ( $0.15 \sim 0.4\ Hz$ ) の間の比

・ $SD1$  : 全ての  $IBI$  間隔を前の間隔に対してプロットすることによって得られるポアンカレプロットにおける  $x$  軸からの各点の距離の標準偏差、

・ $SD2$  : 全ての  $IBI$  間隔を前の間隔に対してプロットすることによって得られるポアンカレプロットにおける  $y = x +$  平均 ( $IBI$  間隔) からの各点の距離の標準偏差、

10

20

30

40

50

・試料のエントロピー

の1つまたは複数を計算することによってさらに特定される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記特徴点a、b、c、d、およびeは、前記PPGパルスの前記二次導関数から自動的に導かれ、ここで、

aおよびeは、それぞれ、前記二次導関数における前記第1および第2の最も際立った極大であり、

cは、前記特徴点aとeとの間における最も際立ったピークであり、

bは、前記二次導関数における最も際立った極小であり、

dは、特徴点cとeとの間における最も際立った極小である、

請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項7】

前記収縮期ピーク振幅 $A_{s y s}$ および前記拡張期ピーク振幅 $A_{d i a}$ ならびにそれらの時間 $t_s$ および $t_d$ が、以下の方法：

・指数関数により2つの脈波の合計として前記PPG波形をモデル化し、非線形回帰を適用して前記PPG波形に対して前記モデルをフィッティングし、 $t_s$ および $t_d$ の推定値を受け取ってそれぞれ $A_{s y s}$ および $A_{d i a}$ を求めること、あるいは

前記収縮期ピーク $A_{s y s}$ における既知の位置によって第1の波をモデル化し、前記PPGシグナルからその指数モデルを差し引き、それにより、残った反射波を得ること、

の1つによって特定される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項8】

前記1つまたは複数の計算されたパラメータは、少なくとも2つのPPGセンサを含む身体健康モニタリングデバイス上に表示される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

前記計算されたパラメータと一緒に音響シグナルまたは視覚シグナルを出力することをさらに含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記計算された心臓血管パラメータは、予め保存されている心臓血管指数パラメータと比較され、前記計算された心臓血管パラメータが、前記予め保存されている心臓血管指数パラメータからX%を超えて異なる場合、音響シグナルまたは視覚シグナルが出力され、ここで、Xは、以下の値：5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項11】

以下のパラメータ：

- ・血管年齢指数 $A g I x$ 、
- ・脈波伝播速度 $P W V$ 、
- ・血圧 $B P_{d i a}$ および $B P_{s y s}$ 、
- ・脈波増大係数 $A I x$ 、

40

の1つまたは複数を特定するための手首装着式デバイスであって、

・腕の背側部分に面する、5cm以下の距離の2つのPPGセンサを備え、

・前記PPGセンサは、少なくとも1つの緑色光源を含み、ならびに好ましくは512Hzのサンプリング周波数を含む、

手首装着式デバイス。

【請求項12】

・特徴点a、b、c、d、およびe、前記対象者の年齢( $p a g e$ )、身長( $p h e i g h t$ )、および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用して、血管年齢指数 $A g I x$ 、

・前記対象者の2つのPPGパルス間の時間差( $P T T$ )、年齢( $p a g e$ )、身長( $p h e i g h t$ )、および心拍数中央値の推定値に基づいて線形回帰を使用して、脈波

50

伝播速度  $PWV$ 、

・前記 2 つの  $PPG$  パルスの間の時間差 ( $PTT$ ) および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用して、血圧  $BP_{dia}$  および  $BP_{sys}$ 、

・任意で、75 心拍数 ( $AIX@75$ ) に対して正規化された収縮期ピーク振幅  $A_{sy}$  および拡張期ピーク振幅  $A_{dia}$  に基づいて、および正規化された脈波増大係数  $AIX$  に基づいて線形回帰を使用して、脈波増大係数  $AIX$ 、

の 1 つまたは複数を計算するのに適合されたシグナル処理手段をさらに含む、請求項 11 に記載の手首装着式デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、フォトプレチスモグラフィック ( $photoplethysmographic$ :  $PPG$ ) シグナルに基づいて血圧および動脈壁の硬化を推定する方法に関する。心臓血管パラメータを推定することによって人の心臓血管状態を分析するために、新規のアルゴリズムを開発し、 $PPG$  シグナルに基づいて検証した。本発明により、 $PPG$  に基づいて対象者において 1 つまたは複数の心臓血管パラメータを測定する方法が提供される。

【背景技術】

【0002】

フォトプレチスモグラフィック ( $PPG$ ) センサは、多くの異なるデバイスにおいて見出すことができる。それらは、消費者向けの製品、例えば、手首式フィットネストラッカなど、に組み込まれるだけでなく、医療専門家によって使用されるデバイスにも組み込まれる。当該センサは、大抵、脈拍数または血液中の酸素飽和度を推定するために使用される。

20

【0003】

プレチスモグラフ ( $plethysmograph$ ) は、臓器の体積における変化を測定する機器であり、基本的に、光学センサである。フォトプレチスモグラフィ ( $photoplethysmography$ ) なる用語は、通常、血流による動脈および細動脈の体積変化の測定を意味する。様々な種類の  $PPG$  センサが存在する。あるものは指先に取り付けられ、あるものは手首に取り付けられ、他の部位、例えば、耳たぶなど、も可能である。センサ自体は、皮膚に向けて光を放つ発光ダイオード ( $LED$ ) とフォトダイオードとからなる。このダイオードは、通常、 $LED$  の隣に位置され、反射された光を検出する (タイプ B)。指センサの場合、フォトダイオードは、指の反対端に位置することもでき、指を通過する光を測定する (タイプ A)。図 1.1 は、異なるタイプを示している。

30

【0004】

$PPG$  センサ配置は、シグナル品質およびモーションアーチファクトに対する頑健性に影響を及ぼし得る。光波長、構成、および逐次分析は、測定部位に依存する ( $Castaneda et al., International journal of biosensor & bioelectronics, vol. 4, n. 4, pp. 195 - 202, 2018$ )。光波長は、関連プロジェクト問題である (これは、光検出器システムにも影響を及ぼす)。一般的に、 $PPG$  デバイスは、赤色波長または近赤外波長において作動する。その光学的特徴のおかげで、この種類の光源は、優れた深部組織 (例えば、筋肉中) 血流測定を提供する。近年、益々多くの市販のセンサが、緑色光源を備え、それは、表面測定 (例えば、細動脈) にとって好適であり、より大きな信号変調を提供し ( $Tamura et al., Electronics, vol. 3, pp. 282 - 302, 2014$ )、 $IR$  源よりもより良い信号雑音比を有する ( $Jing et al., 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in medicine and biology society, 2016$ )。

40

【0005】

$PPG$  波形

50

光が伝播される異なる層に基づいて、PPG波形は2つの部分を含む：拍動性（AC）の生理的波形、これは、各心拍による（血管中の）血液量における心臓同期変化に起因し、ゆっくりと変化する（DC）成分に重畳される。DCまたは静的シグナルは、身体組織の静的な要素、例えば、表皮、骨、および非拍動性血液など、によって決定される。

#### 【0006】

心臓周期内のフォトプレチスモグラフィシグナルは、常同性波形を有する。2つのフェーズ、すなわち、昇脚フェーズ（anacrotic phase）および降脚フェーズ（catacrotic phase）、を検出することができる。前者は、主に、心臓周期の収縮期事象に起因し、後者は、部分的には拡張期事象によって、および末梢血管による圧力波の反映によって引き起こされる。

10

#### 【0007】

図1.2に示されるように、PPG波形内にランドマーク点を検出することができる。収縮期の裾部（systolic foot）は、心臓周期の間のPPG波形の最小値として定義される。収縮期ピークは極大点である。両方のポイントは、昇脚フェーズに存する。拡張期ピークは、二番目の極大である。重拍性ノッチ（dicrotic notch）は、収縮期ピークと拡張期ピークの間はずかな下向きの湾曲であり、このノッチが存在するか否かは、いくつかの要因（例えば、年齢または測定部位など）に依存する。重拍性ノッチおよび拡張期ピークの両方は、降脚フェーズに存する。

#### 【0008】

##### センサ配置

PPGセンサ配置は、シグナルの品質およびモーションアーチファクトに対する頑健性に影響を及ぼし得る。光波長、構成、および逐次解析は、測定部位に依存する。最も一般的な測定部位は、指先であり、それは、酸素飽和度に関する情報を得るために集中治療室において使用される（一般的に、それは、「パルス酸素濃度計」と呼ばれる）。他の測定部位と比較して大きなシグナル振幅を達成することができるおかげで、この測定は、PPGシグナルにとってのゴールドスタンダードであると考えられることができる。しかしながら、この部位の最大の欠点は、この種類のセンサが、日周活動を妨げるという点であり、そのため、それは、広く使用される計測にとって好適ではない。

20

#### 【0009】

近年、多くの研究グループが、手首式PPG測定に注目している。残念ながら、モーションアーチファクトの理由からこの部位において高い性能を得ることができず、依然として、高い信頼性を達成することができない。様々な測定部位、例えば、指先、手首、耳たぶ、前頭、およびつま先など、を比較した、PPGシグナルにおける違いに関するいくつかの研究が存在する。最近のある研究において（Rajala et al., Physiological measurement, vol. 39, p. 13 pp, 2018）、手首と指先から記録されたPPGシグナルが比較された。結果は、手首のPPG波形は、形状および振幅において指先のPPG波形と異なっていることを示している。それにもかかわらず、著者らは、手首のPPGシグナルは、血圧に関する有用な情報を提供することができるいくつかの心臓血管パラメータ推定のために使用することができることを確信している。別の最近の論文（Han and Shin, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2018）では、指先をゴールドスタンダードとみなして、PPGシグナルを記録するために手首における最適な測定位置および最適波長を評価する研究について開示されている。結果として、彼らは、最適な測定位置および波長として背側の橈骨動脈および緑色光源を見出した。

30

40

#### 【0010】

フォトプレチスモグラフィック測定は、いくつかのパラメータおよびインジケータを提供することができ、そのおかげで、心臓血管系に関する情報を得ることが可能である。新しいパラメータに対する継続的な調査は、フォトプレチスモグラフィックシステムの高い携帯性によって推進され、多くの場合、大きな機器を伴う古典的な測定技術は、取り付け

50

が簡単で継続的なモニタリングも可能にするこの種類の機器で置き換えることができるであろう。

#### 【0011】

心臓血管パラメータと動脈壁の硬化との間の関係

年齢の増加に伴って、血管は、通常、若い人に比べて硬くなる。この現象は、主に、血管壁のエラスチンが変質し、より柔軟ではないコラーゲンによって置き換えらることによって生じる。硬さが増すことにより、血液は血管中をより速く移動することになり、したがって、動脈壁の硬化は、脈波伝播速度 (pulse wave velocity) PWV に強く関連する。その人の動脈壁の硬化がその年齢の標準値より高い場合、これは、高血圧症、すなわち、収縮期および拡張期の血圧の増加、の決定要因である。上記において言及したように、高血圧症は、益々増大していく問題であり、したがって、動脈壁の硬化も、関心対象である。動脈壁の硬化の増加は、高血圧症が生じる前に検出することができるため、これは、早期に治療または行動変化を開始することを可能にし、おそらく高血圧症を避けることを可能にする。動脈硬化プラークおよび動脈瘤は、血管壁特性における変化を伴い、結果として血管壁の硬さにおける変化を伴うことも知られている (M. McGarry et al., "In vivo repeatability of the pulse wave inverse problem in human carotid arteries", J. of biomechanics, vol. 64, pp. 136 - 144, 2017)。この場合も、正確な動脈壁の硬化の測定、特にその変動は、関連する疾患の診断およびモニタリングを向上させるであろう。様々な心臓血管パラメータを分析することによって、人の心臓血管の健康に関する情報を得ることができる。

10

20

#### 【0012】

脈波増大係数 (Augmentation index: AIx) は、圧脈波 (pressure pulse wave) から通常得られる心臓血管パラメータであり、膨張式カフを使用するデバイスによって大血管において測定することができる。対照的に、PPG センサは、圧力を測定することができず、非常に小さい動脈および細動脈における体積変化のみを測定する。それは、動脈壁の硬化の間接的な指標を提供し、さらに、末梢循環器系による圧力波反射に関する情報を提供する。PPG 波形を分析する動脈壁の硬化に関する情報を得ることができると仮定して、脈波増大係数なる指標を、血圧脈波分析 (Blood Pressure Pulse Wave Analysis) から PPG シグナルへと転換させた。まさしく動脈壁の硬化のように、脈波増大係数は、年齢と共に増加し、将来に心臓血管疾患を患うリスクを推定するために使用することができる。

30

#### 【0013】

血管年齢指数 (vascular age index: AgIx) は、健康な人の集団に対するなんらかの正常な閾値と比較して、動脈の年齢状態に関する情報を与える心臓血管パラメータである。それは、膨張式カフを使用するデバイスによって特定することができる。文献によれば、AgIx は、PPG パルス波形の二次導関数から得られる。血管年齢は、主に、遺伝的素因および生活様式によって影響を受ける。このパラメータの推定は、血管樹を通る圧力波伝播速度に基づいている。健康な対象者において、それは、暦年齢より低いはずである。高血圧の対象者において、それは、暦年齢よりかなり高い (Lozinsky, Arterial Hypertension, vol. 19, n. 4, pp. 174 - 178, 2015)。

40

#### 【0014】

脈波伝播速度 (PWV) は、人の動脈を通して流れる血液の速度を表現するものであり、動脈壁の硬化の指標として使用される。PWV は、心血管樹 (cardiovascular tree) を通って圧力波が伝播する速度として定義される。PWV 評価は、動脈系の弾性特性に関する情報を提供する。PWV を測定するための最も正確なデバイスは、頸動脈 - 大腿測定を実施する。この測定の場合、1つの血圧計が、首にある頸動脈に位置され、第2の血圧計が、上脚の大腿動脈に位置される。これらの血圧計は、動脈の圧脈

50

波を測定する。シグナルの間の時間差および血圧計の間の距離から、PWVを計算することができる。PWVを推定するためのより簡便な方法は、既知の距離における2つのPPGセンサかまたは1つのPPGセンサと心電図(ECG)とを使用して当該シグナルの間の時間差からPWVを計算する方法である。評価するのはより困難であるが、脈波伝播時間(pulse transit time: PTT)は、モニタリングのためのより良い指標を提供する。このパラメータは、大動脈PWVの推定を可能にする(当該大動脈は、文献においてPWVを測定するための基準点(reference point)である)。PWVは、1つの血圧測定用カフだけでも測定することができる。この技術は、実験装置において基準デバイスとして使用されてきた、I. E. M. GmbHの臨床デバイスである「Mobil-OGraph PWA」によって使用される。

10

## 【0015】

血圧(BP)は、大動脈を流れる血液がその壁に加える圧力を意味する。高血圧症は、複数の疾患、例えば、卒中および末期腎疾患など、および全死亡率に対する主要な危険因子である。2025年には、全世界における高血圧症の人数は15億6000万人に増加することが予想される。当該状態が早期に検出され、適切に治療される場合、疾患のリスクは、著しく減少させることができる。したがって、異常な変化を検出するために定期的にBPを測定することは重要である。この他、生活様式の変化は、多くの場合、BPを低下させ、その傾向が早期に検出される場合、高血圧症を防ぐことができる。現在、BPを測定するためのいくつかの異なるアプローチが存在する。最も一般的なデバイスは、患者の腕に位置されて腕動脈に圧力を加える膨張式カフである。これは、正確な測定を可能にするが、患者によっては不便として感知され、ならびに医師への訪問またはデバイスの購入を必要とする。他のアプローチは、例えば、動脈内に位置される静脈内カニューレなど、侵襲的である。これらは、例えば、手術中など、臨床状況においてのみ使用される。PPGシグナルは、快適に、継続的に、低コストにおいて得ることができる。BPに関する情報の抽出は、重要な目的に役立ち得、すなわち、自宅においてたやすく得ることができるため、人に早期に警告することができ、彼らに、医師のアドバイスを求めるようにアドバイスすることができる。

20

## 【0016】

心拍数変動性(heart rate variability: HRV)は、心拍の間の時間間隔における変動を説明するものであり、ECGからのRR間隔を必要とするため、通常、ECGから計算される。しかし、HRV分析の場合、原則として、心拍を正確に識別することを可能にする任意のシグナルを使用することができる。この理由から、PPG技術は、HRV分析を行うための有効な代替手段であると考えられる(Pinheiro et al., IEEE Explore Digital Library, 2016)。通常、HRVは、収縮期の裾部の位置の特定に基づいてPPGから特定することができる。

30

## 【0017】

他のPPGパラメータ

前述のパラメータに加えて、PPGシグナルの様々な形態的特徴およびその導関数も研究されている。

40

## 【0018】

パルス領域(Pulse Area)は、PPG曲線の下領域として定義される。最近の研究では(Usman et al., Acta Scientiarum Technology, vol. 36, n. 1, pp. 123-128, 2013)、このパラメータにおける有意な差が、2つの異なるレベルの糖尿病との関連において見出された。結論において、当該著者は、それが、動脈壁の硬化の特定において有用なパラメータとして使用することができることを確信した。Wangらの論文において(Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009)、当該領域は、重拍性ノッチ(dicrotic not

50

ch)における2つの部分領域A1およびA2に分割される。これらの2つの指標に基づいて、変曲点比(Inflexion Point Ratio)は、2つの領域の間の比として定義され、この比が全末梢抵抗のインジケータとして使用することができることを実証した。

【0019】

収縮期ピークと拡張期ピークの間の時間 T は、血管弾性に関連しているように思われる。Millasseauら(Clinical Science, vol. 103, n. 4, pp. 371-377, 2002)は、対象者の身長と、収縮期ピークと拡張期ピークとの間の時間間隔との間の比として定義される新しい指数である大血管硬さ指数(Large Artery Stiffness Index)(Stiffness Index: SI)を得るために、この時間間隔を使用し、それが年齢と共に減少することを見出した。

10

【0020】

PPGシグナルの時間的傾向の別の指標は、立ち上がり時間(Crest Time: CT)である。測定するのが容易なことに、CTは、PPG波における収縮期の裾部と収縮期ピークとの間の時間経過である。それは、一般的臨床実施における使用のための、安価で有効な心臓血管疾患(Cardiovascular Disease: CVD)スクリーニング技術のための適正なパラメータとして(PPGシグナルに由来する他の測定値と一緒に)評価されてきた(Alty et al., IEEE Transactions on biomedical engineering, vol. 54, n. 12, pp. 2268-2275, 2007)。

20

【0021】

CTおよびSIは、相対ゼロクロス間の時間間隔を測定する、伝播速度フォトプレチスモグラフ(Velocity Photoplethysmograph: VPG)としても知られる、PPGシグナルの一次導関数を使用するより信頼性の高い方法において推定することができる(図1.3を参照されたい)。

【0022】

図1.4は、PPGシグナルの研究から得ることができる、上記において説明したパラメータの図表による要約を表している。

【0023】

膨張式カフに対する代替手段としての血圧を測定するための様々なシステムが、例えば、血圧を測定およびモニタリングするためのシステムおよび方法が提供されている国際公開第2015/066445(A1)号などに記載されている。当該システムは、ウェアラブルデバイスおよび当該ウェアラブルデバイスに接続された血圧測定デバイスを含む。当該血圧測定デバイスは、使用者の浅側頭動脈(STA)を加圧するように構成される。センサパッドは、当該血圧測定デバイスに隣接する当該ウェアラブルデバイスに取り付けられる。血圧センサは、連続的な目立たない血圧モニタリングのために、当該センサパッド内に統合される。

30

【0024】

国際公開第2015/193917(A2)号では、対象者のカフなし血圧(BP)測定のための方法およびシステムが開示されている。当該方法は、対象者の局所的脈波伝播速度(PWV)および/または動脈壁の血液脈波波形(blood pulse waveform)を、1つまたは複数のセンサによって測定することを含む。さらに、当該方法は、超音波トランスデューサによって、対象者の動脈壁の心臓周期における動脈寸法の変化を測定することを含む。当該動脈寸法は、動脈の拡張直径および拡張終期直径を含む。その上、当該方法は、局所的PWVおよび動脈寸法の変化に基づいて、対象者のBPを制御装置ユニットによって測定することを含む。

40

【0025】

さらに、1つまたは複数の心臓血管パラメータを測定するための様々なアプローチが提案されている。米国特許出願公開第201600089081(A1)号では、脈波伝播

50

時間および脈波伝播速度を含む人の心臓血管のバイタルサインを測定するための非侵的な方法を概して提供する、ウェアラブルセンシングバンドについて説明されている。当該バンドは、使用者の身体の第1の部分に接触している1つまたは複数の一次心電図記録（ECG）電極と、1つまたは複数の二次ECG電極と、1つまたは複数の圧脈波到達（pulse pressure wave arrival：PPWA）センサとを伴うストラップを含む。当該一次および二次ECG電極は、二次ECG電極が使用者の身体の第2の部分と電気に接触するときにはいつでもECGシグナルを検出し、当該PPWAセンサは、使用者の心臓から使用者の身体の第1の部分への圧脈波の到達を感知する。当該ECGシグナルおよびPPWAセンサ読み取り値は、使用者の脈波伝播時間（PTT）および脈波伝播速度（PWV）のうちの少なくとも一方を計算するために使用される。

10

**【0026】**

心臓血管パラメータを分析するためのPTTの使用は、例えば、フォトプレチスモグラフィック測定機器、フォトプレチスモグラフィック測定方法、および生体信号を測定するための機器を提案する米国特許出願公開第2015/0148663（A1）号など、現状技術水準において説明されている。当該フォトプレチスモグラフィック測定機器は、プローブと、非電気的光源を含み当該プローブの片端に配置された発光素子であって、測定部分を照らすように構成された発光素子と、当該プローブの別の片端に配置され、当該照らされた測定部分によって反射されるかまたは透過された光を検出するように構成された受光器とを含む。

20

**【0027】**

国際公開第2014/022906（A1）号では、侵襲的技術または進行中の大規模外部スキャンング手段を必要とすることなく、光学（PPG）源に同期された心電図記録（ECG）源を使用して心臓血管の健康を連続的にモニターするシステムが提供されている。当該システムは、情報の第1のセットを発生させる、皮膚に接触する電極を伴うECGシグナル源と、情報の第2のセットを発生させる、PPGシグナル源として機能するカメラを有するモバイルデバイスとを含む。心拍肺圧力波の時間差を計算するために使用することができる、情報の第1および第2のセットを受け取って処理するように構成された、モバイルデバイスのプロセッサと一緒に、心臓血管の健康のマーカー、例えば、動脈壁の硬化など、に関連する連続データを特定することができる。当該ECG源の変更例は、胸ストラップと、モバイルデバイスのためのプラグインアダプタまたはモバイルデバイスに内蔵された電極とを含み得る。

30

**【0028】**

米国特許出願公開第2013/324859（A1）号では、PPGを使用して非侵襲的に動脈壁の硬化を診断するための情報を提供する方法が開示されている。動脈壁の硬化を評価するための当該発明の方法は、使用者情報入力ステップ、特徴ポイント抽出ステップ、および動脈壁の硬化の評価ステップを含む。特に、動脈壁の硬化の評価ステップは、b a PWV（上腕 - 足首脈波伝播速度）値を使用した多重線形回帰分析を実施した結果を含む。PPG二次導関数の助けによってPPGセグメント化が実施され、ならびにPPGパルスは、壊乱されたPPGパルスを除去するために分類されることを必要とする。さらなる心臓血管特徴、例えば、脈波増大係数および血管年齢指数など、は、当該二次導関数波形の特徴点から直接的に推定される。その上、当該二次導関数は、いくつかの要所のPPGシグナルにおける位置を見出すために使用される。

40

**【0029】**

米国特許出願公開第2017/0238818（A1）号には、電子デバイスに含まれる1つのPPGセンサによって使用者の皮膚を照明すること、当該皮膚による照光吸収に基づいてPPGシグナルを測定することを含む、血圧を測定する方法が記載されている。さらに、当該方法は、PPGシグナルから複数のパラメータを抽出することも含み、この場合、当該パラメータは、PPGの特徴、心拍数変動性（HRV）の特徴、および非線形の特徴を含み得る。

**【0030】**

50

Elgendi (Current Cardiology Reviews, 2012, 8, 14-25) は、赤外光を使用して皮膚血流を推定するためのPPGの使用について記載している。最近の研究は、PPG波形シグナルに埋め込まれた潜在的情報を重要視しており、それは、パルスオキシメトリおよび心拍数計算を超えた適用可能性に対してさらなる注目を受けるに値する。特に、PPG波形の特徴およびその導関数は、血管の硬さおよび年齢指数を評価するための基礎として機能し得る。

【0031】

欧州特許出願公開第3061392(A1)号では、身長、年齢、および性別を有するヒト対象者の心拍を表す脈波データを提供する方法を含む、血圧を特定する方法が開示されている。当該対象者の血圧は、同じPPGパルスにおける2つのピークの間隔、身長、年齢、および性別に基づいて特定される。

10

【0032】

しかしながら、これらすべての解決策は、様々なセンサを必要とし、コンパクトな手首式デバイスにおいて実践するのに適していない。その上、これらすべての方法は、測定される対象者の個別の生理学的パラメータを含まず、測定された値に依存するのみである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0033】

【特許文献1】国際公開第2015/066445(A1)号

【特許文献2】国際公開第2015/193917(A2)

20

【特許文献3】米国特許出願公開第201600089081(A1)号

【特許文献4】米国特許出願公開第2015/0148663(A1)号

【特許文献5】国際公開第2014/022906(A1)号

【特許文献6】米国特許出願公開第2013/324859(A1)号

【特許文献7】米国特許出願公開第2017/0238818(A1)号

【特許文献8】欧州特許出願公開第3061392(A1)号

【非特許文献】

【0034】

【非特許文献1】Castaneda et al., International journal of biosensor & bioelectronics, vol. 4, n. 4, pp. 195-202, 2018

30

【非特許文献2】Tamura et al., Electronics, vol. 3, pp. 282-302, 2014

【非特許文献3】Jing et al., 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in medicine and biology society, 2016

【非特許文献4】Rajala et al., Physiological measurement, vol. 39, p. 13 pp, 2018

【非特許文献5】Han and Shin, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2018

40

【非特許文献6】M. McGarry et al., "In vivo repeatability of the pulse wave inverse problem in human carotid arteries", J. of biomechanics, vol. 64, pp. 136-144, 2017

【非特許文献7】Lozinsky, Arterial Hypertension, vol. 19, n. 4, pp. 174-178, 2015

【非特許文献8】Pinheiro et al., IEEE Explore Digital Library, 2016

【非特許文献9】Usman et al., Acta Scientiarum T

50

echnology, vol. 36, n. 1, pp. 123 - 128, 2013

【非特許文献10】Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009

【非特許文献11】Clinical Science, vol. 103, n. 4, pp. 371 - 377, 2002

【非特許文献12】Alty et al., IEEE Transactions on biomedical engineering, vol. 54, n. 12, pp. 2268 - 2275, 2007

【非特許文献13】Current Cardiology Reviews, 2012, 8, 14 - 25

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

したがって、先行技術から進んで、PPGシグナルに基づいて血圧および動脈壁の硬化を推定し、関心対象の個々の生理学的パラメータ、例えば、身長、年齢、および他の推定されたパラメータ、例えば、心拍数など、に基づいた様々な心臓血管パラメータの計算のための最適なアルゴリズムを提供する方法が必要とされている。できるだけ多くのパラメータを組み入れた多機能な解決策を提供することは望ましい。提案される解決策は、様々な心臓血管パラメータのモニタリングに関連する追加機能を含ませることができるコンパクトなシステム、例えば、リストバンドまたはスマートウォッチなど、に組み入れられるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0036】

当該問題は、対象者における1つまたは複数の心臓血管パラメータを推定することによって、当該対象者における1つまたは複数の心臓血管パラメータを測定する方法であって、当該対象者が年齢および体重を有し、

- ・対象者の年齢 (page) および体重 (pheight) を特定し、
- ・当該対象者の2つの異なる部位において少なくとも2つのPPGセンサによって、少なくとも2つのフォトブレチスモグラフィック (PPG) シグナルを測定し、
- ・当該PPGシグナルをPPGパルスへと分離し、それにより、当該パルスの開始点および終了点は、当該PPGシグナルの収縮期の裾部に対応し、
- ・当該対象者の心拍数 (pHR) を特定し、心拍数中央値を計算し、
- ・当該収縮期ピーク振幅  $A_{sys}$  および拡張期ピーク振幅  $A_{dia}$  ならびにそれらの時間  $t_s$  および  $t_d$  を特定し、
- ・当該PPGパルスの二次導関数を計算して、当該PPGパルスの当該二次導関数から特徴点 a、b、c、d、および e を特定し、

ここで、a および e は、それぞれ、二次導関数における第1および第2の最も際立った極大であり、

c は、特徴点 a と e との間における最も際立ったピークであり、

b は、当該二次導関数における最も際立った極小であり、

d は、特徴点 c と e との間における最も際立った極小であり、

・以下を特定する、

a) 特徴点 a、b、c、d、および e、対象者の年齢 (page)、身長 (pheight)、および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用することにより、血管年齢指数  $AgIx$ 、

b) 当該対象者の2つのPPGパルス間の時間差 (PTT)、年齢 (page)、身長 (pheight)、および心拍数中央値の推定値に基づいて線形回帰を使用することにより、脈波伝播速度 PwV、

10

20

30

40

50

c) 2つのPPGパルス間の時間差(PTT)および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用することにより、血圧BPdiaおよびBPsys、

d) 任意で、75心拍数(AIx@75)に対して正規化された収縮期ピーク振幅Asysおよび拡張期ピーク振幅Adiaに基づいて、および当該正規化された脈波増大係数AIxに基づいて線形回帰を使用することにより、脈波増大係数AIx、ステップを含む方法を提供することによって解決される。

好ましい構成において、当該方法は、PPGシグナルの立ち上がり時間(CT)、硬さ指数(SI)、およびパルス領域(PA)を特定することをさらに含み、心臓血管パラメータは、以下の方程式によって推定され、

a) 血管年齢指数AgIx:

$$AgIx = d_0 + d_1 \widehat{AgIx} + d_2 P_{age} + d_3 P_{height} + d_4 \widehat{median}(HR),$$

ここで、 $\widehat{AgIx}$  は、特徴点 a、b、c、d、および e に基づいて推定され、

$$\widehat{AgIx} = 45.4 * \frac{b-c-d-e}{a} + 65.9$$

b) 脈波伝播速度PWV:

$$PWV = g_0 + g_1 \widehat{PTT} + g_2 P_{age} + g_3 P_{height} + g_4 \widehat{median}(HR),$$

c) 血圧BPdiaおよびBPsys:

$$BP_{dia} = l_{0d} + l_{1d} \widehat{PTT} + l_{2d} \widehat{median}(HR) + l_{3d} CT_p + l_{4d} SI_p + l_{5d} PA_p$$

$$BP_{sys} = k_{0s} + k_{1s} \widehat{PTT} + k_{2s} \widehat{median}(HR)$$

d) 正規化された脈波増大係数AIx@75:

2つの指数の合計による $\widehat{AIx} = (x - y)/y$ 、および

$$AIx@75 = b_0 + b_1 \widehat{AIx}@75,$$

ここで、AIx@75は、心拍75に対して正規化された脈波増大係数(AIx)であり、

式中、pageは対象者の年齢であり、pheightは対象者の身長であり、中央値(HR)は心拍数中央値であり、PTTはPPGパルス間の時間差であり、AsysおよびAdiaは、それぞれ、収縮期ピークおよび拡張期ピークの大きさであり、CTは立ち上がり時間であり、STは硬さ指数であり、PAはPPGシグナルのパルス領域であり、d<sub>0</sub>からd<sub>4</sub>、g<sub>0</sub>からg<sub>4</sub>、l<sub>0d</sub>からl<sub>kd</sub>、k<sub>0s</sub>からk<sub>2s</sub>、およびb<sub>0</sub>からb<sub>1</sub>は、それぞれ線形回帰方程式の係数を表す。

【0037】

好ましい構成において、当該心臓血管パラメータは、少なくとも60PPGパルス、好ましくは少なくとも100PPGパルス、より好ましくは少なくとも120PPGパルスに基づいて推定される。60パルスの推定は、およそ1分間の測定時間に対応する(1分間に60パルス)。したがって、当該好ましい構成は、少なくとも1分間(60PPGパルス)、好ましくは少なくとも1.7分間(100PPGパルス)、より好ましくは少なくとも2分間(120PPGパルス)の測定時間を意味する。測定された時間において媒介されるすべてのPPGパルスによって得られる結果を組み合わせることにより、これは、より信頼性の高い推定を可能にする。この方法では、壊乱されたPPGパルスが存在する場合、その効果は、当該シグナルが当該測定された時間にわたって媒介される場合、平滑化することができる。定義された時間にわたってのPPGパルスの測定は、単一のPPGパルスが、現状技術水準において(例えば、米国特許出願公開第2013/324859(A1)号などにおいて)必要であるとして分類されることを必要としないという利点を有し、このことは、より効率的なアルゴリズムを提供する。

## 【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1.1】LEDおよびフォトダイオード(PD)の異なる位置を示す図である。

【図1.2】PPG波形を示す図である。

【図1.3】CTおよびT測定を示す図である。

【図1.4】PPGパラメータの概要を示す図である。

【図1.5】PPG波形をモデル化した図である。

【図1.6】PPGパルスと対応する二次導関数を示す図である。

【図1.7】PPGイラストからのIBI(心拍間隔)を示す図である。

【図2.1】電力ライン干渉で汚染されたPPGシグナルを示す図である。

10

【図2.2】電力ライン干渉および高周波数ノイズを除去したPPGシグナルを示す図である。

【図2.3】20Hzでのフィルタリングの効果を示す図である。

【図3.1】基準値、スピアマン相関係数、およびそのp値に関連してこの方法によって得られた値を示す図である。

【図3.2】基準値と比較した、この方法によって得られた値を示す図である。

【図3.3】PWVに対する線形回帰(方法4)を示す図である。

【図3.4】収縮期BPに対する線形回帰(方法2)を示す図である。

【図3.5】拡張期BPに対する線形回帰(方法3)を示す図である。

【図4】心臓血管パラメータ、すなわち、血管年齢指数AgIx、血圧BPdiaおよびBPsys、脈波伝播速度PWV、脈波拡大指数AIX、および心拍数変動性HRV、を特定するためのシステム100を例示的に示す図である。

20

【図5】2つの離されたPPGセンサからの2つのPPGシグナルに基づく例示的实施形態に従って、対象者において1つまたは複数の心臓血管パラメータを推定するための方法を示すフローダイアグラムである。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明による方法は、PPGシグナルに基づく血圧および動脈壁の硬化の推定を可能にする。本発明により、PPGシグナルおよびその時間導関数における推定にとって必要な特徴点(特徴)を見出すための新規の方法が提案される。今日まで、これを達成する利用可能なアルゴリズムは存在しなかった。特徴点を見出すために、PPG波形に対するモデルも提案される。特徴の抽出後に、当該抽出された特徴を関心対象の生理学的パラメータに関連付ける、新規の方法が提供される。文献における既存の方法とは異なり、本発明によって提案されるモデルは、身長、年齢、および他の推定されたパラメータ、例えば、心拍数など、のパラメータを組み入れること可能にする。まとめると、特定の解剖学的データを含む先進のアルゴリズムに基づいて、いくつかの心臓血管パラメータの評価が達成される。血流、血圧、動脈壁の硬化、血管弾性、血管年齢などの補足的パラメータの評価は、包括的な全般的健康評価を可能にする。この個々の心臓血管健康評価は、誤った解釈のリスクを減少させ、より正確な健康評価につながる。PPGセンサ技術を使用した新規のパラメータの測定は、フィットネストラッカまたはスマートウォッチなどのモバイルデバイスによる新規の健康器具の生産を可能にする。

30

40

【0040】

心臓血管パラメータである脈波伝播速度および血圧の特定のために、対象者における2つの異なる位置において2つ以上のPPGセンサを使用することは、本発明にとって重要である。第2のPPGセンサの導入は、先行技術において説明される方法との比較において、脈波伝播時間(PTT)を(推定する代わりに)測定することができるという利点を有し、それは、心臓血管パラメータに対する推定を向上させる。少なくとも2つのPPGセンサの使用は、心臓血管パラメータのより信頼性の高い測定を可能にする。

【0041】

代替の一実施形態において、1つのPPGセンサが、対象者の手首に位置され、別のP

50

P P G センサが、当該対象者の指先に位置される（これは、携帯電話などのモバイルデバイスに内蔵することができる）。別の代替の実施形態において、1つのP P G センサが、対象者の手首に位置され、別のP P G センサが、当該対象者の手首に、第1のP P G センサに対して決められた距離において位置される。それは、2つのP P G センサが、当該2つのP P G センサの間が5 cm以下、好ましくは当該2つのP P G センサの間が4 cm以下の距離において、対象者の手首に位置される場合に、特に好ましい。これは、対象者の手首に装着することができる1つのデバイス内に両方のP P G センサを内蔵させることを可能にする。

#### 【0042】

心臓血管パラメータの特定のためのアルゴリズムの評価

10

P P G シグナルの前処理

P P G からの正しいパラメータ推定にとって、前処理フェーズは、重要な課題である。それは、その要所のより容易な検出を得るために、P P G 波の輪郭を強調することを可能にする。

#### 【0043】

したがって、本発明における有利な構成において、P P G センサからの未処理のP P G シグナルは、以下のうちの1つまたは複数によって処理される：

- ・当該シグナルを正規化すること、
- ・呼吸に起因してP P G シグナルに常に存在するドリフトを除去するために、移動平均フィルタにかけること、
- ・零相およびカットオフ周波数 = 20 Hz の I V オーダーチェビシェフローパスフィルタ。

20

#### 【0044】

パルスへのP P G シグナルの分離

当該P P G シグナルにおけるそれぞれ個々のP P G 波形を分析するため、およびモーションアーチファクトの効果を減少させるために、当該P P G シグナルは、全体として検証するのではなく、部分において検証される。本発明により、当該シグナルは、当該P P G シグナルから抽出されるすべての特徴を1つの脈波から導き出すことができるように、個々のパルスへと分割される。収縮期の裾部は、P P G パルスの最も際立った特徴であり、したがって、P P G シグナルにおいて最も信頼性高く見出すことができる。したがって、当該P P G シグナルにおける極小を見出すことによって、この収縮期の裾部において当該P P G シグナルをP P G パルスへと分割した。この方策は、各パルスを個別に分析することを可能にする。最終的なパラメータ値は、すべての個々のパルスの結果の中央値によって計算されるため、いくつかのパルスが、正しく認識されない場合でも、それは、測定の最終的な結果を誤らせる効果を有さない。

30

#### 【0045】

様々な心臓血管パラメータを特定するために、当該P P G 波形を分析する必要があり、当該P P G 波形から様々な特徴が抽出される。

#### 【0046】

パラメータ推定

40

1. 脈波増大係数 ( $A I \times P P G$ ) :

動脈壁の硬化の間接的指標は、脈波脈波増大係数 ( $A I \times$ ) によって提供することができる。それは、末梢循環器系による圧力波反射に関する情報を提供する。P P G 波形を分析する動脈壁の硬化に関する情報を得ることができると仮定して、脈波増大係数なる指標を、血圧脈波分析 (Blood Pressure Pulse Wave Analysis) からP P G シグナルへと転換させた。

#### 【0047】

P P G パルスは、圧力脈波ではない。したがって、上記において説明される脈波増大係数は、P P G シグナルから直接得られる。概して、P P G の形態学的特性のおかげで、当該脈波増大係数を推定することができる。文献によれば、当該脈波増大係数は、以下の式

50

により計算される：

$$A I x = \frac{y}{x} \quad (1. 1)$$

$$A I x = \frac{x-y}{x} \quad (1. 2)$$

式中、 $y$  は、拡張期ピーク振幅であり、 $x$  は、収縮期ピーク振幅である（図 1. 2 に示されるように）。

【 0 0 4 8 】

$A I x$  は、収縮期ピークから拡張期ピークへの P P G シグナルの増大を説明する。

10

【 0 0 4 9 】

P P G パルスから、収縮期ピーク振幅  $A_{s y s}$  および拡張期ピーク振幅  $A_{d i a}$ （それぞれ、式 1. 2 における  $x$  および  $y$  に対応する）、ならびにそれらの時間  $t_s$  および  $t_d$  が推定される。反射された波が非常に小さく、波形に目立った拡張期ピークが存在しない場合、P P G 波形における  $A_{d i a}$  の特定は、非常に難しくあり得る（図 1. 2 を参照されたい）。それでも両方のピーク位置を推定することができるように、2 つの波の形態をモデル化する 2 つの異なる方法を開発した。

【 0 0 5 0 】

第 1 の方法において、当該 P P G 波形は、指数関数により 2 つの脈波の合計としてモデル化される。

20

$$\begin{aligned} y_{pulse}(t) &= y_{sys}(t) + y_{dia}(t) \\ &= b_1 e^{-\frac{(t-t_s)^2}{b_2}} + b_3 e^{-\frac{(t-t_d)^2}{b_4}} \end{aligned} \quad (1. 3)$$

【 0 0 5 1 】

非線形回帰が適用され、当該 P P G 波形に対して当該モデルをフィッティングし、 $t_s$  および  $t_d$  の推定値を受け取ってそれぞれ  $A_{s y s}$  および  $A_{d i a}$  を求める。

【 0 0 5 2 】

第 2 の方法は、当該 P P G 波形における最大が収縮期ピークであるという事実を利用する。収縮期ピークにおける既知の位置によって第 1 の波のみをモデル化することにより、その指数モデルは当該 P P G シグナルから減算され、残った反射波をもたらす。

30

$$\begin{aligned} y_{dia}(t) &= y_{pulse}(t) - y_{sys}(t) \\ &= y_{pulse}(t) - b_1 e^{-\frac{(t-t_s)^2}{b_2}} \end{aligned} \quad (1. 4)$$

その極大は、 $\max y_{dia}(t) = A_{dia}$  であり、 $t_d$  は、対応する拡張時間指数 ( $t_i$   $m e i n d e x$ ) の推定値である（図 1. 5 を参照されたい）。

【 0 0 5 3 】

より信頼性が高いと思われるパラメータは、75 心拍に対して正規化された脈波増大係数 ( $A I x @ 7 5$ ) である。実際に、このパラメータは、心拍に依存すると思われる。それは、Wilkinsonらの論文 (*American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 24 - 30, 2002) においてはじめて導入された。血圧波 (*Blood Pressure wave*) から推定される  $A I x$  は、P P G 波から推定される同じパラメータと比較して異なる値を有するということが見いだされた。したがって、 $A I x$  および  $A I x @ 7 5$  を、参考値を用いた線形回帰において使用した。同じ方法を、 $A I x$  および  $A I x @ 7 5$  の両方を計算するために適用した。

40

【 0 0 5 4 】

正規化された指数値  $A I x @ 7 5$  が得られ、線形回帰モデルにおいて使用した：

50

$$AIx@75 = b_0 + b_1 \widehat{AIx@75} ; \quad (1.5)$$

【0055】

シグナルの導関数からの特徴の抽出

他の特徴は、隣接する試料の間の差によって計算される、シグナルの導関数から得られる。導関数を取ることにによって導入された高周波数ノイズを除去するために、移動平均フィルタを適用した。aからeの特徴点を信頼性高く見出すために、2つの際立った極大を見出すためのアルゴリズムを開発し、それらをaおよびeとしてマークした。ポイントcは、特徴点aからeの間における最も際立ったピークである。その上、特徴点bは、当該二次導関数における最も際立った最小であり、特徴点dは、ポイントcからeの間の最も際立った極小である（図1.6を参照されたい）。

10

【0056】

したがって、本発明の好ましい実施形態において、特徴点a、b、c、d、およびeは、当該PPGパルスの二次導関数から自動的に導かれ、この場合、

aおよびeは、それぞれ、二次導関数における第1および第2の最も際立った極大であり、cは、特徴点aとeとの間における最も際立ったピークであり、bは、当該二次導関数における最も際立った極小であり、ならびに、dは、特徴点cとeとの間における最も際立った極小である。

【0057】

2. 血管年齢指数 (AgIx<sub>PPG</sub>) :

20

PPG波形に関して、血管年齢指数の推定値は、加速度フォトプレチスモグラフィ (Acceleration Photoplethysmography: APG) としても知られる、PPGシグナルの二次導関数の分析によって得ることができる。それは、PPG波のように、いくつかのランドマーク点によって特徴づけられ、これらの点の推定は、血管年齢指数を含む、心臓血管機能に関する情報を与えるインジケータを得るために使用される。現状技術水準の文献では、以下の式によって特徴点の比率が計算される：

$$\widehat{AgIx} = 45.5 * \frac{b-c-d-e}{a} + 65.9 \quad (1.6)$$

当該指数は、人の心臓血管年齢を説明するものである。血管年齢指数は、その人の血管が年齢よりも遅く老化する場合、その人の暦年齢よりも低くなるはずであり、そうでなければ、その人の暦年齢より高いはずである。

30

【0058】

最も使用されるAPGからのパラメータは血管年齢指数であるが、APG波の推定値に始まり、例えば、いくつかの研究において (Elgendi, Current Cardiology Reviews, vol. 8, pp. 14-25, 2012)、b波、c波、d波、またはe波とa波との間の比など、他の指標が調査されている。これらの比率は、対象者の年齢によって変わることが分かっている。血管年齢指数の代替手段として、c波およびd波がはっきりしない場合、別の研究 (Baek et al., 6th International Special Topic Conference on Information Technology Applications in Biomedicine, 2007) において提案されるように、(b-e)/a比を使用することができる。

40

【0059】

血管年齢指数に加えて、以下の指数も推定した。

$$\frac{b-e}{a} \quad (1.7)$$

【0060】

AgIxをより信頼性高く推定するために、特徴点a、b、c、d、およびeに基づいている当該推定された血管年齢指数 $\widehat{AgIx}$ に基づく係数 $d_i$ を用いた新規の線形回帰モデルを開発した：

$$AgIx = d_0 + d_1 \widehat{AgIx} + d_2 P_{age} + d_3 P_{height} + d_4 \widehat{median}(HR) \quad (1.8)$$

式中、 $d_i$ は、係数であり、 $P_{age}$ は、年齢であり、 $P_{height}$ は、身長であり、 $\widehat{median}(HR)$ は、人の心拍数推定値の中央値である。

#### 【0061】

脈波伝播速度 (PWV)：

PWVは、圧力波が伝播する同じ線上の2つの異なる測定部位の間の距離と、対応する波の点の間の時間間隔との間の比として、実験により測定される。

#### 【0062】

脈波伝播速度は、PPGシグナルによっても推定することができる。この場合、当該PWVは、2つの異なる機器セットアップによって得ることができる：

- ・ ECG + PPGセンサ： ECGのRピークとPPGランドマーク点（収縮期の裾部、最大傾斜、または収縮期ピーク）との間の時間間隔として、脈波到達時間 (Pulse Arrival Time : PAT) を評価しなければならない；

- ・ 2つのPPGセンサ： それらは、一方が他方の下流に位置され、この場合、2つの測定部位の間の時間間隔として脈波伝播時間 (PTT) を評価しなければならない [ 21 ]

#### 【0063】

測定された時間間隔を区別して指定することが必要であり、すなわち、当該PATは、PTTと前駆出時間 (Pre-Ejection Period : PEP) との合計に等しく、これは、心室脱分極の開始と大動脈弁が開く瞬間との間の時間間隔である。PEPは、測定または予測するのが困難であり、圧力の一次関数ではないため、PATは、PTTほど正確ではないインジケータであることが判明する。PTTは、評価するのがより困難であるが、モニタリングに対してより良い指標を提供する。このパラメータは、大動脈PWVを推定することを可能にする（当該大動脈は、当該文献におけるPWVを測定するための基準点である）。近代的な血圧測定システムも、間接的な方法によって大動脈PWVを計算する。

#### 【0064】

PWV推定値を得るために、2つの異なる測定システムからのPPGシグナルの収縮期の裾部が識別される。収縮期の裾部が記録される時刻の間の差のおかげで、機器に応じて（第1の事例ではECGおよびPPG、第2の事例では2つのPPGシグナル）、脈波到達時間および脈波伝播時間を知ることが可能である。この測定は、PATまたはPTTと、ゴールドスタンダード機器（これは、中央PWV、すなわち、大動脈において、を意味する）から測定された脈波伝播速度との間の相関関係を評価するために使用されるであろう。この理由から、脈波伝播時間の値、年齢、身長、心拍数の中央値、およびPPGシグナルにおける3つの典型的なパラメータ、すなわち、立ち上がり時間、硬さ指数、およびパルス領域、を使用して、線形回帰を作製した。

#### 【0065】

当該PWVは、離れて位置された2つのPPGセンサにおいて測定された2つのPPGシグナルのパルス間の時間差（ここでは、PTT）によって推定される。したがって、当該シグナルの収縮期の裾部の間の時間差を調べる。PWVを推定するために、線形回帰モデルに当該時間差の中央値が使用される。さらに、追加の生理的および個人的データが、当該線形回帰モデルに含められた：

$$PWV = g_0 + g_1 \overline{PTT} + g_2 p_{age} + g_3 p_{height} + g_4 \overline{median}(HR) \quad (1.9)$$

式中、 $g_i$ は係数であり、 $PTT$ は、PPGパルスの間の時間差であり、 $p_{age}$ は年齢であり、 $p_{height}$ は身長であり、 $\overline{median}(HR)$ は、その人の心拍数の中央値である。

#### 【0066】

2つのPPGシグナルが測定され、当該2つの対応するPPGパルスの間の時間差が考慮されることは好ましい。一実施形態において、1つのPPGセンサは、使用者の手首に位置決めすることができ、第2のセンサは、使用者の指に位置決めすることができる。しかしながら、有利な構成において、2つのPPGセンサは、両方のセンサの間のある特定の距離において、使用者の手首に位置決めすることができる。これは、手首装着式デバイス、例えば、スマートウォッチまたはフィットネストラッカなど、における実践を可能にする。

#### 【0067】

血圧(BP)：

PPGシグナルからの血圧の推定は、そのような些細なタスクではない。前の研究は、PPGパルスにおける抽出された収縮期および拡張期の時間を使用するシンプルな線形回帰モデルによってBPを推定することを提案している：

$$BP_{dia} = a_{SBP} t_{dia} + b_{SBP} \quad (1.10)$$

$$BP_{sys} = a_{DBP} t_{sys} + b_{DBP} \quad (1.11)$$

式中、 $a_{SBP}$ 、 $b_{SBP}$ 、 $a_{DBP}$ 、および $b_{DBP}$ は、基準値に基づいて推定しなければならない係数である。

#### 【0068】

本発明のために、動脈血圧(収縮期および拡張期)を推定するための方策を開発し、脈波伝播時間に取り組み、ゴールドスタンダードの機器によって得られた血圧の推定値を用いてこれらの値の線形回帰を評価した。その上、心拍数の中央値、立ち上がり時間、硬さ指数、およびパルス領域、ならびに生理学的パラメータ、例えば、年齢および身長など、のように、線形回帰推定において他のパラメータを使用した。

$$BP_{sys} = k_{0s} + k_{1s} \overline{PTT} + k_{2s} p_{age} + k_{3s} p_{height} + k_{4s} \overline{median}(HR) \quad (1.12)$$

$$BP_{dia} = k_{0d} + k_{1d} \overline{PTT} + k_{2d} p_{age} + k_{3d} p_{height} + k_{4d} \overline{median}(HR) \quad (1.13)$$

$$BP_{sys} = l_{0s} + l_{1s} \overline{PTT} + l_{2s} \overline{median}(HR) + l_{3s} CT_p + l_{4s} SI_p + l_{5s} PA_p \quad (1.14)$$

$$BP_{dia} = l_{0d} + l_{1d} \overline{PTT} + l_{2d} \overline{median}(HR) + l_{3d} CT_p + l_{4d} SI_p + l_{5d} PA_p \quad (1.15)$$

式中、 $k_{0s}$ から $k_{2s}$ 、 $k_{0d}$ から $k_{2d}$ 、 $l_{0d}$ から $l_{5d}$ 、 $l_{0s}$ から $l_{5s}$ は係数であり、 $\overline{PTT}$ は、PPGパルスの間の時間差であり、 $p_{age}$ は年齢であり、 $p_{height}$ は身長であり、 $\overline{median}(HR)$ は、その人の心拍数の中央値であり、 $CT_p$ は立ち上がり時間であり、 $SI_p$ は硬さ指数であり、 $PA_p$ は、近接するセンサからのPPGシグナルのパルス領域である。

#### 【0069】

心拍数変動性(HRV)：

心拍数変動性(HRV)は、心拍の間の時間間隔における変動を説明するものである。各心拍に対する心拍間隔(interbeat interval: IBI)値は、2つの連続するPPG波における2つの対応するランドマーク点(収縮期の裾部、最大傾斜、

または収縮期ピーク)の間の時間間隔として推定される。例えば、図1.7において、IBIは、2つの連続する収縮期裾部の間の時間間隔として測定される。

#### 【0070】

IBIが測定されると、HRVパラメータを推定することが可能である。慣習的に、HRV分析は、時間ドメインおよび周波数ドメインにおいて実施される。さらに、これらのパラメータのいくつかは、十分に長い持続時間を記録が有する場合にのみ、推定することができる。短い記録の場合(すなわち、少なくとも2分)、以下は、得ることが可能な可能性のある指数のいくつかである(Shaffer and Ginsberg, *Frontiers in Public Health*, vol. 5, n. 258, p. 17 pp, 2017):

10

1. 正常な洞性拍動のIBIの標準偏差(SDNN)
2. 50msを超えて互いに異なる隣接する間隔の数(NN50およびpNN50)
3. 正常な心拍の間の逐次差分の二乗平均平方根(Root Mean Square of Successive Difference: RMSSD)、最初に心拍の間のそれぞれの連続した時間差を計算し、次いで、当該値のそれぞれを二乗し、結果を平均した後に、全ての平方根を取ることで得られる、

4. LF/HF比、すなわち、低周波数出力(0.04~0.15Hz)と高周波数出力(0.15~0.4Hz)の間の比、

5. ポアンカレプロット、それは、前の間隔に対してすべてのIBI間隔をプロットして、散布図を作成することによって得られる;ポアンカレプロットは、当該プロットされた点に楕円をフィッティングさせることによっても分析することができる。フィッティングフェーズの後、以下の2つの非線形測定を得ることができる;

20

- 5.a. SD1: x軸からの各点の距離の標準偏差、楕円の幅を特定する;それは、短期的HRVを反映する。

- 5.b. SD2:  $y = x + \text{平均( I B I 間隔 )}$ からの各点の標準偏差、それは、楕円の長さを特定する;それは、短期的および長期的HRVを測定する。

6. 試料エントロピー、時系列の規則性および複雑さを測定する。

#### 【0071】

益々増加するウェアラブルデバイスは、PPG技術を使用して正確で、経済的で、容易に測定できるHRV指数を提供すると主張している。いくつかの研究は、ECGシグナルによって与えられる、ゴールドスタンダードと比較して、PPG測定によって報告されるHRV指数の信頼性に注目してきた。特に、最近のレビュー(Georgiou et al., *Folia Medica*, vol. 60, n. 1, pp. 7-20, 2018)において、報告される結果は、PPG技術がHRV測定に対して有効な代替手段となり得るということであるが、それは、依然として、非定常条件下においてより徹底的な研究を行うことを必要としている。

30

#### 【0072】

本発明により、2つ以上のPPGセンサを用いて2つ以上のPPGシグナルを測定し、血管年齢指数AgIx、血圧BP<sub>d</sub>iaおよびBP<sub>s</sub>ys、脈波伝播速度PWV、および脈波増大係数AIxを特定するために先進的なアルゴリズムを使用することによって、1つまたは複数の心臓血管パラメータが計算される。

40

#### 【0073】

一構成において、1つだけの心臓血管パラメータが測定され、脈波増大係数AIxが特定されるか、または血管年齢指数AgIxのみまたは血圧のみが特定されるか、または脈波伝播速度PWVのみが特定される。

#### 【0074】

さらなる構成において、2つの心臓血管パラメータが測定され、脈波増大係数AIxおよび血管年齢指数AgIxが特定される。さらなる代替手段において、さらに、血圧が特定されるか、または脈波伝播速度PWVが特定されるか、またはその両方が特定される。

#### 【0075】

50

さらなる構成において、脈波増大係数  $A I x$  および血圧が特定される。さらなる代替手段において、さらに、血管年齢指数  $A g I x$  が特定されるか、または脈波伝播速度  $P W V$  が特定されるか、またはその両方が特定される。

【0076】

さらなる構成において、脈波増大係数  $A I x$  および脈波伝播速度  $P W V$  が特定される。さらなる代替手段において、さらに、血管年齢指数  $A g I x$  が特定されるか、または血圧が特定されるか、またはその両方が特定される。

【0077】

さらなる構成において、血管年齢指数  $A g I x$  および血圧が特定される。さらなる代替手段において、さらに、血管年齢指数  $A g I x$  が特定されるか、または脈波増大係数  $A I x$  が特定されるか、またはその両方が特定される。

10

【0078】

さらなる構成において、血管年齢指数  $A g I x$  および脈波伝播速度  $P W V$  が特定される。さらなる代替手段において、さらに、血圧が特定されるか、または脈波増大係数  $A I x$  が特定されるか、またはその両方が特定される。

【0079】

さらなる構成において、血圧および脈波伝播速度  $P W V$  が特定される。さらなる代替手段において、さらに、脈波増大係数  $A i x$  が特定されるか、または血管年齢指数  $A g I x$  が特定されるか、またはその両方が特定される。

【0080】

好ましい構成において、心臓血管パラメータである脈波増大係数  $A I x$ 、血管年齢指数  $A g I x$ 、血圧、および脈波伝播速度  $P W V$  が特定される。

20

【0081】

特に好ましい構成において、心臓血管パラメータである脈波増大係数  $A I x$ 、血管年齢指数  $A g I x$ 、血圧、および脈波伝播速度  $P W V$  が特定される。

【0082】

代替の構成において、1つ、2つ、3つ、または4つの心臓血管パラメータに加えて、以下のうちの1つまたは複数を計算することによって、心拍数変動性  $H R V$  が特定される

：

- ・ 最小および最大心拍間隔 ( $I B I$ )
- ・  $I B I$  の中央値および平均  $I B I$
- ・ 最小および最大心拍数
- ・ 心拍数の中央値および平均心拍数
- ・ 正常な洞性拍動の  $I B I$  の標準偏差 ( $S D N N$ )
- ・  $50 \text{ ms}$  を超えて互いに異なる隣接する間隔の数 ( $N N 50$  および  $N N 50$ )
- ・ 正常な心拍の間の逐次差分の二乗平均平方根 ( $R M S S D$ )、
- ・  $L F / H F$  比、すなわち、低周波数出力 ( $0.04 \sim 0.15 \text{ Hz}$ ) と高周波数出力 ( $0.15 \sim 0.4 \text{ Hz}$ ) の間の比
- ・  $S D 1$  : 全ての  $I B I$  間隔を前の間隔に対してプロットすることによって得られるポアンカレプロットにおける  $x$  軸からの各点の距離の標準偏差
- ・  $S D 2$  : 全ての  $I B I$  間隔を前の間隔に対してプロットすることによって得られるポアンカレプロットにおける  $y = x + \text{平均}(I B I \text{ 間隔})$  からの各点の距離の標準偏差、
- ・ 試料のエントロピー

30

40

【0083】

本発明は、多くの様々な身体健康モニタリングデバイス、例えば、手首タイプのフィットネストラッカ、スマートウォッチ、または医療専門家によって使用される特殊なデバイスなど、に内蔵された  $P G G$  センサを使用することにより適用することができる。本発明による方法は、いくつかの心臓血管パラメータを分析することによって、シンプルな手首装着式デバイスの助けにより、人の心臓血管状態の詳細な分析を可能にする。

【0084】

50

したがって、本発明における有利な構成において、1つまたは複数の計算されたパラメータが、少なくとも1つのPPGセンサを含む身体健康モニタリングデバイス上に表示される。

【0085】

代替の構成において、少なくとも2つのPPGセンサを含み、結果として、2つのPPGシグナルの間の時間差を分析することによって1つまたは複数の心臓血管パラメータの評価を可能にする、身体健康モニタリングデバイス上に、1つまたは複数の計算されたパラメータが表示される。

【0086】

本発明の別の好ましい実施形態において、音響シグナルまたは視覚シグナルが当該計算されたパラメータと一緒に出力される。

10

【0087】

本発明の別の代替の実施形態において、1つまたは複数の計算されたパラメータが、少なくとも2つのPPGセンサを含む身体健康モニタリングデバイス上に表示される。

【0088】

本発明の代替の実施形態において、当該計算された心臓血管パラメータは、予め保存されている心臓血管指数パラメータと比較され、当該計算された心臓血管パラメータが、当該予め保存されている心臓血管指数パラメータからX%を超えて異なる場合、音響シグナルまたは視覚シグナルが出力され、その一方で、Xは、以下の値：5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100から選択される。

20

【0089】

本発明の別の態様は、以下のパラメータ：

- ・血管年齢指数  $AgIx$ 、
- ・脈波伝播速度  $PWV$ 、
- ・血圧  $BPdia$  および  $BPsys$ 、
- ・脈波増大係数  $AIx$ 、

の1つまたは複数をも特定するための手首装着式デバイスに関し、

この場合、当該デバイスは、

- ・腕の背側部分に面する、5cm以下の距離の2つのPPGセンサ、

を含み、

30

・この場合、当該PPGセンサは、少なくとも1つの緑色光源を含み、ならびに好ましくは512Hzのサンプリング周波数を含む。

【0090】

好ましい実施形態において、当該デバイスは、

- ・特徴点  $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、および  $e$ 、対象者の年齢 ( $page$ )、身長 ( $height$ )、および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用して、血管年齢指数  $AgIx$ 、
- ・当該対象者の2つのPPGパルス間の時間差 ( $PTT$ )、年齢 ( $page$ )、身長 ( $height$ )、および心拍数中央値の推定値に基づいて線形回帰を使用して、脈波伝播速度  $PWV$ 、

・2つのPPGパルス間の時間差 ( $PTT$ ) および心拍数中央値に基づいて線形回帰を使用して、血圧  $BPdia$  および  $BPsys$ 、

40

- ・任意で、75心拍数 ( $AIx@75$ ) に対して正規化された収縮期ピーク振幅  $Asys$  および拡張期ピーク振幅  $Adia$  に基づいて、および当該正規化された脈波増大係数  $AIx$  に基づいて線形回帰を使用して、脈波増大係数  $AIx$ 、

の1つまたは複数をも計算するのに適合されたシグナル処理手段をさらに含む。

当該手首装着式デバイスは、フィットネストラッカまたはスマートウォッチであり得る。

【実施例】

【0091】

実験セットアップ

50

本発明の実験のために、2つの異なる機器セットアップを使用した。

【0092】

GTECセットアップ

TEC medical engineering GmbH (オーストリア)製の携帯用生体信号収集および分析システムであるg.MOBILabを含むポリグラフセットアップを使用した(「g.MOBILab取扱説明書」[オンライン]、<http://www.gtec.at/Download/Product-Manuals-Handbooks/g.MOBILab/g.MOBILabInstructionsForUse>から利用可能)。

【0093】

当該GTECセットアップにおいて、2つのPPGセンサを、Connector Boxを介してg.MOBILabに接続する。ECGでは、代わりに電極をg.MOBILabに直接接続する。g.MOBILabは、Bluetooth接続によってシグナルを記録し表示するソフトウェアと通信することができる。シグナルが記録されると、それらは、使用者が指定したフォルダに保存される。

【0094】

この機器セットアップによって取得される関連情報は、以下の通りである：

- o ECGシグナル [mV]
- o 指センサからのPPGシグナル [a.u.]
- o 耳たぶセンサからのPPGシグナル [a.u.]
- o Unix時間1において記録する初期時間 [ms]

他の関連情報は、以下の通りである：

- o サンプル周波数：256 Hz (カスタマイズ不可能)
- o PPGセンサ
  - ・ IR光源
  - ・ 1つの光電検出器

【0095】

この機器セットアップのおかげで、2つのPPGセンサからのシグナルが、心電図シグナルと共に、メインステーション(g.MOBILab)によって同時に記録される。これは、2つのPPGセンサの間およびPPGセンサとECGシグナルとの間の両方において、完全な同期を可能にする。したがって、この特徴は、PPGシグナルの時間的特性に関連する心臓血管パラメータを正確に導出することを可能にするであろう。しかしながら、以下の2つの問題が生じる：

i. 当該2つのセンサは、赤外光源を備えている。前の章において報告したように、このような光源は、手首での取得にとって最適ではなく、そのため、記録されたシグナルの品質は低く、それにもかかわらず、依然として、収縮期の裾部を識別することが可能である。

ii. 以前に報告されているように(O'Rourke et al., American Journal of Hypertension, vol. 15, pp. 426-444, 2002)、上腕と橈骨動脈との間の脈波伝播速度は、約800 cm/秒から1160 cm/秒まで及ぶ。いずれにせよ、これらの基準値が40歳の対象者のものであるということを考慮する必要があるため、そのため、下限は、800 cm/秒より低いかもしれない。サンプル周波数は256 Hzに等しく、したがって、サンプル周期は0.0039秒であるため、当該脈波伝播速度が、1050 cm/秒より高い場合、当該GTECシステムは、それを検出することができないであろう。実際に、当該センサが互いに4 cm離間されて位置される場合、この方法では、パルスは4 cm移動するのに0.0039秒かかるため、検出することができる最大伝播速度は、1050 cm/秒である。1050 cm/秒を超える伝播速度のシグナルを記録するためには、より短いサンプル周期が必要であろう。

【0096】

#### E 4 セットアップ

Empatica E 4 リストバンド (Empatica Inc.、合衆国) を使用した (「E 4 リストバンド ユーザ マニュアル」 [オンライン]。 <https://empatica.app.box.com/v/E4-User-Manual> から利用可能)。

##### 【0097】

シグナルモードを取得する際、ストリーミングモードを選択した。ストリーミングモードでは、E 4 リストバンドが手首に装着されると、「Bluegiga Bluetooth Smart Dongle」モジュールを介して、E 4 によってサポートされる唯一の接続タイプである Bluetooth 接続が確立される。次いで、データが E 4 ストリーミングサーバに送信され、当該サーバは、今度は、TCP 接続によって当該データストリーミングを送信する。次いで、データは、指定フォルダにセーブされる。この機器セットアップによって取得される関連情報は、PPG シグナル [a.u.] および Unix 時間での各値の記録時間である。

10

##### 【0098】

追加の関連情報は、以下の通りである：

- サンプル周波数：64 Hz (カスタマイズ不可能)
- PPG センサ
  - ・ 4 つの光源、2 つは緑色で 2 つは赤色
  - ・ 2 つの光電検出器
  - ・ モーションアーチファクトを除去するための内部アルゴリズム

20

##### 【0099】

ストリーミングモードにおいて、当該 2 つのセンサの間において完全に同期させることができないという、技術的限界が検出された。複数の接続 (すなわち、Bluetooth および TCP) によって導入される遅延は、決定論的ではなく、したがって、シグナル分析フェーズに達した後、検出されるオフセットとして処理することができない。一方で、E 4 リストバンドによって導入される利点は、結果として、以下のいくつかの要因のおかげで達することができる高いシグナル品質をもたらす：

i. 4 つの光源および 2 つの光電検出器：当該 E 4 システムは、異なる波長 (緑色および赤色) において当該 2 つの光電検出器によって取得されたシグナルを組み合わせ、アンビエント照明にあまり影響されないシグナルを得る。

30

ii. 内部アルゴリズム：各 E 4 リストバンドは、Empatica が所有する内部アルゴリズムを有し、それは、シグナルの初期の前処理を実施する。一方において、これは、この技術における有利な特徴を表し得るが、その反面、それは、定量化するのが困難な遅延のさらなる原因となり得る。

##### 【0100】

本研究では、当該 2 つのシステム (GTEC および E 4) を組み合わせた。これは、得られるパラメータのうち 3 つ (すなわち、脈波増大係数、血管年齢指数、および心拍数変動性) は、PPG 波の形態的特徴に依存し、残りの 2 つのパラメータ (すなわち、脈波伝播速度および血圧) は、異なる 2 つのセンサからの 2 つの PPG 波の間の時間的距離に依存するため、可能である。したがって、同時に両方のシステムを使用することを決定し、それらのそれぞれから最良な特性：すなわち、E 4 リストバンドの高い品質、および GTEC システムからの同期を活用した。

40

##### 【0101】

#### インビボ研究

PPG シグナルを用いた心臓血管パラメータ推定値の評価を実施するために、前の章において説明した機器セットアップを用いて、実験研究を行った。当該評価は、年齢、身長、および体重に関するデータを表 1 に報告する 20 人の健康な対象者に対して実施した。

##### 【0102】

【表 1】

	平均	標準偏差
年齢	36,2	11,1
身長 [c m]	170,2	11,7
体重 [k g]	64,75	12,5

10

表 1 : 分析した個体群の記述統計

## 【0103】

実験セットアップは、以下の通りである：

- o 2つのEmpatica E4リストバンド
- o 以下を備えるGTECポリグラフ
- o g.MOBILab
- o IR光源を有する2つのPPGセンサ
- o ECGケーブル

20

この機器セットアップによって得られた測定値を検証するために、ゴールドスタンダード機器である、I.E.M. GmbH製の臨床用デバイスであるMobil-O-Graph PWA 24hを使用した(「Mobil-O-Graph 24h PWA user's manual」[オンライン]。www.iem.de/\_attic/web site/UserManual\_\_NG\_\_HMS-CS\_\_24h-PWA\_\_EN.pdfから入手可能)。このデバイスは、血圧用の標準的測定デバイスと同様に機能し、対象者の上腕へカフを適用する。それは、圧力波に対して脈波分析(Pulse Wave Analysis)を実施し、各指数に対して正確な値を得ることを可能にする。

## 【0104】

当該実験プロトコルを20人の対象者に適用した。それは、以下のステップからなる：

30

1. 5分間の安静
2. センサ装着
  - a. 手首の背側部に、互いに4cm離間した2つのE4リストバンド
  - b. 当該E4ストラップと腕の腹側部との間に、互いに4cm離間した2つのGTEC PPGセンサ
3. E4リストバンドのBluetooth接続
4. GTECシステムのBluetooth接続
5. 2分30秒間の取得
6. センサの取り外し
7. Mobil-O-Graph血圧カフの取り付け
8. Mobil-O-GraphのBluetooth接続
9. 「Triple Pulse Wave Analysis」モードによる血圧シグナルの取得

40

## 【0105】

## PPGシグナルの前処理

PPGからの正しいパラメータ推定にとって、前処理フェーズは、重要な課題である。それは、その要所のより容易な検出を得るために、PPG波の輪郭を強調することを可能にする。図2.1に示されるように、変更を行わずに測定されたPPGシグナルは、通常、50Hzの周波数での可視的電力ライン干渉を含む。この干渉を除去するために、50Hzのノッチフィルタを使用する。電力ライン干渉および高周波数ノイズを除去したPP

50

Gシグナルを図2.2に示す。

【0106】

以下の3つのステップからなる、組み合わせた前処理アルゴリズムを選択した[34]  
[35]:

i. シグナルの正規化

$$PPG_{norm} = \frac{PPG_{raw} - \text{mean}(PPG_{raw})}{\text{stdev}(PPG_{raw})} \quad (1.16)$$

ii. 呼吸に起因してPPGシグナルに常に存在するドリフトを除去するために、移動平均フィルタにかけること

iii. 零相およびカットオフ周波数 = 20 Hz の I V オーダーチェビシェフローパスフィルタ

20 Hz においてフィルタリングを行うステップ、当該フィルタは、さらなる情報を提供しないシグナルのイレギュラーを除去することを可能にし、これらの速い変動は、収縮期ピークおよび拡張期ピークの正確な位置の推定にとって有害となる危険がある(図2.3に示される)。

【0107】

評価基準

提案されるアルゴリズムの正確さおよび信頼性を、臨床的に推奨される基準デバイスの測定値によってこれらのアルゴリズムの推定値を比較することにより、検証した。I. E. M. GmbH製のMobil-O-Graphによって得られるこれらの測定値は、基準値として役立ち、ならびに当該デバイスは、固有の測定誤差も有し、したがって、その測定値における変動も有するため、当該測定値自体、真の値とは異なり得る。基準デバイスの固有の測定誤差の影響を減じるために、当該基準デバイスによって3回の連続した測定を行い、各心臓血管パラメータに対してそれら3つの値の中央値を計算した。

【0108】

当該シグナルを、Matlabにおいて処理した。性能評価のためのアルゴリズムは、3つの主要な段階を含む:

1. PPGシグナルからのパラメータの推定

2. 当該推定されたパラメータの線形回帰分析

3. 当該推定されたパラメータとゴールドスタンダード指標との間の一致の評価(以下の表)

【0109】

PPGシグナルからのパラメータ推定の性能を、5つのインジケータに基づいて評価した。検証のため、5つの異なる基準である平均誤差、標準偏差(STD)、平均絶対誤差(MAE)、平均二乗誤差(MSE)、および二乗平均平方根誤差(RMSE)を計算したが、ここで、 $y_{est}(i)$ は、全ての協力者に対する測定の総数に等しい長さ $N = 242$ における、関心対象である当該推定された心臓血管パラメータであり、 $y_{ref}(i)$ は、その心臓血管パラメータの基準値である。

10

20

30

40

- ・平均誤差  $MEAN = \frac{1}{N} \sum_i^N (y_{est}(i) - y_{ref}(i))$
- ・標準偏差 (STD) :  $STD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_i^N (y_{est}(i) - y_{ref}(i))^2}$
- ・平均絶対誤差 (MAE) :  $MAE = \frac{1}{N} \sum_i^N |y_{est}(i) - y_{ref}(i)|$
- ・平均二乗誤差 (MSE) :  $MSE = \frac{1}{N} \sum_i^N (y_{est}(i) - y_{ref}(i))^2$
- ・二乗平均平方根誤差 (RMSE) :  $RMSE = \sqrt{MSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (y_{est}(i) - y_{ref}(i))^2}$

10

## 【0110】

当該方法および最良のセンサ位置が決定されると、ノンパラメトリックのスピアマンの順位相関係数が、そのp値を用いて評価される。

## 【0111】

心臓血管パラメータを推定するための線形回帰係数の見積もり

## 1. 脈波増大係数 AIx

以下に説明される方法を使用して、脈波増大係数の推定値を得た：

- 方法1.1：2つの指数の合計による  $AIx = y / x$
- 方法1.2：2つの指数の合計による  $AIx = (x - y) / x$
- 方法2.1：単一の指数をモデル化することによる  $AIx = y / x$
- 方法2.2：単一の指数をモデル化することによる  $AIx = (x - y) / x$

20

## 【0112】

平均誤差は低い（基本的に、それはゼロである）、標準偏差は比較的高く、そのため、この種類の指標は、信頼性の高いパラメータとして定義することができないであろう。この理由のため、正規化された指数  $AIx @ 75$  の性能を評価することを決めた。表2.1および2.2は、それぞれ近位センサおよび遠位センサによって記録されたPPGシグナルから得られた結果を示している。

## 【0113】

## 【表2.1】

30

近位のE4	平均 (%)	STD (%)	MAE (%)	MSE (% <sup>2</sup> )	RMSE (%)
方法1.1	-6,70E-12	9,9482	7,9047	94,0184	9,6963
方法1.2	-6,25E-11	8,7559	7,2471	72,832	8,5342
方法2.1	-6,70E-12	9,9482	7,9047	94,0184	9,6963
方法2.2	-1,01E-09	9,006	7,0456	77,0528	8,778

40

表2.1：近位のE4センサからの脈波増大係数@75の結果

## 【0114】

【表 2 . 2】

遠位のE4	平均 (%)	STD (%)	MAE (%)	MSE (%) <sup>2</sup>	RMSE (%)
方法1.1	-6,05E-12	10,0644	7,8544	96,2268	9,8095
方法1.2	-1,49E-11	8,5497	7,1943	69,4419	8,3332
方法2.1	-6,05E-12	10,0644	7,8544	96,2268	9,8095
方法2.2	-1,36E-09	9,8811	7,9795	92,7551	9,6309

10

表 2 . 2 : 遠位の E 4 センサからの脈波増大係数 @ 7 5 の結果

【 0 1 1 5】

当該インジケータは全て、A I x に対して得られたものより著しく低い。当該最良の結果は、遠位センサからの P P G シグナルを使用した方法 1 . 2 によって達成される。図 3 . 1 は、基準値、スピアマン相関係数、およびその p 値に関連してこの方法によって得られた値を示している。

【 0 1 1 6】

2 . 血管年齢指数 A g I x P P G :

血管年齢指数を推定するための 3 つの異なる方法を評価した :

- ・方法 1 : 最大および最小ピークを見出すことによって A P G 振幅波を得る。次いで、式 ( 1 . 6 ) を使用して血管年齢指数を推定する ;
- ・方法 2 : 文献 [ 1 6 ] [ 3 6 ] に見出される追加の方法が実践されている。この場合も、式 ( 1 . 6 ) を使用した ;
- ・方法 3 : 方法 2 と同様に A P G ランドマーク点を検出したが、ゴールドスタンダード機器からの血管年齢指数を、式 ( 1 . 7 ) によって得られた振幅比と比較した。

20

【 0 1 1 7】

表 3 . 1 および 3 . 2 は、近位センサおよび遠位センサにおいて得られた値を示している。当該血管年齢指数は、年 ( y ) の単位であり、推定誤差もそうである。

30

【 0 1 1 8】

【表 3 . 1】

近位のE4	平均 (y)	STD (y)	MAE (y)	MSE (y <sup>2</sup> )	RMSE (y)
方法1	-4,11E-12	9,1741	7,4694	79,9558	8,9418
方法2	-5,90E-12	9,3149	7,7572	82,4293	9,0791
方法3	-1,27E-08	9,2439	7,6288	81,1769	9,0098

40

表 3 . 1 : 近位の E 4 センサからの血管年齢指数の結果

【 0 1 1 9】

【表 3 . 2】

遠位のE4	平均 (y)	STD (y)	MAE (y)	MSE (y <sup>2</sup> )	RMSE (y)
方法1	-3,87E-01	9,2009	7,6123	80,5736	8,9763
方法2	-3,46E-10	9,3163	7,7577	82,4544	9,0804
方法3	-7,90E-11	9,3085	7,7408	82,3159	9,0728

10

表 3 . 2 : 遠位の E 4 センサからの血管年齢指数の結果

【 0 1 2 0】

当該2つのPPG記録部位の間において、特定の差はなかった。当該APG振幅波から推定される血管年齢指数は、あまり正確な結果を提供するようには思えない。この理由から、線形回帰において、他の回帰係数：年齢、身長、および心拍数の中央値、を導入することを決定したが、それについては式(1.8)を参照されたい。結果を表3.3および3.4に表す。

【 0 1 2 1】

【表 3 . 3】

20

近位のE4	平均 (y)	STD (y)	MAE (y)	MSE (y <sup>2</sup> )	RMSE (y)
方法1	-1,18E-11	3,5413	2,8271	11,9137	3,4516
方法2	-1,48E-11	3,8937	3,1198	14,4031	3,7951
方法3	9,91E-11	4,7023	3,373	15,7547	3,9692

30

表 3 . 3 : 近位の E 4 センサからのメタデータによる血管年齢指数の結果

【 0 1 2 2】

【表 3 . 4】

遠位のE4	平均 (y)	STD (y)	MAE (y)	MSE (y <sup>2</sup> )	RMSE (y)
方法1	8,56E-12	4,0471	3,1751	15,5598	3,9446
方法2	1,42E-01	4,1293	3,4354	16,2187	4,0272
方法3	-9,96E-12	4,1438	3,4203	16,3123	4,0388

40

表 3 . 4 : 遠位の E 4 センサからのメタデータによる血管年齢指数の結果

【 0 1 2 3】

性能は、対象者の追加情報を当該線形回帰推定に組み入れることによってかなり向上する。標準偏差値は許容可能である。最良の方法は、近位のPPGセンサのシグナルに使用した場合の方法1である。図3.2は、基準値と比較した、この方法によって得られた値を示しており、スピアマン相関係数およびそのp値も示されている。

50

## 【 0 1 2 4 】

## 3 . 脈波伝播速度 P W V

脈波伝播速度の推定値は、G T E Cシステムを使用することによってのみ得られた。3つの異なるセットアップに基づく結果を評価した：

・近位のG T E CセンサからのE C Gピークと連続するP P G収縮期の裾部との間での脈波到達時間

・遠位のG T E CセンサからのE C Gピークと連続するP P G収縮期の裾部との間での脈波到達時間

・それぞれ近位のG T E Cセンサおよび遠位のG T E Cセンサによって記録された2つのP P G波の収縮期の裾部の間での脈波伝播時間。

10

その上、線形回帰が使用された。発明者らは、6つのモデルの性能を試験した：

・モデル1：P A TまたはP T Tのみ

・モデル2：P A TまたはP T T + 年齢

・モデル3：P A TまたはP T T + 年齢 + 身長

・モデル4：P A TまたはP T T + 年齢 + 身長 + 中央値 ( H R )、式 ( 1 . 9 )

・モデル5：P T T + 立ち上がり時間 + 硬さ指数 + パルス領域 ( P P G近位センサから )

・モデル6：P T T + 立ち上がり時間 + 硬さ指数 + パルス領域 ( P P G遠位センサから )

次いで、P A TおよびP T Tから得られたP W Vの結果を比較した。

20

## 【 0 1 2 5 】

表 4 . 1、4 . 2、および4 . 3は、3つの異なる機器セットアップによる当該推定されたP W V値を示している。

## 【 0 1 2 6 】

## 【表 4 . 1】

ECG-近位GTEC	平均 (m/s)	STD (m/s)	MAE (m/s)	MSE (m/s <sup>2</sup> )	RMSE (m/s)
モデル1	-8,57690E-1	0,7721	0,6404	0,5663	0,7525
	0				
モデル2	-1,30E-13	0,3772	0,2881	0,1351	0,3676
モデル3	-3,43E-12	0,3718	0,2929	0,1313	0,3623
モデル4	-7,57E-12	0,3705	0,2963	0,1304	0,3611

30

40

表 4 . 1 : E C G - 近位 G T E C センサからの脈波伝播速度の結果

## 【 0 1 2 7 】

【表 4 . 2】

ECG-遠位GTEC	平均 (m/s)	STD (m/s)	MAE (m/s)	MSE (m/s <sup>2</sup> )	RMSE (m/s)
モデル1	-3,99330E-1 0	0,8202	0,6819	0,6391	0,7995
モデル2	-2,09E-13	0,3912	0,2908	0,1454	0,3813
モデル3	3,28E-12	0,3713	0,2962	0,131	0,3619
モデル4	-2,37E-11	0,3703	0,2984	0,1303	0,361

10

表 4 . 2 : E C G - 遠位 G T E C センサからの脈波伝播速度の結果

【 0 1 2 8】

【表 4 . 3】

20

近位-遠位GTEC	平均 (m/s)	STD (m/s)	MAE (m/s)	MSE (m/s <sup>2</sup> )	RMSE (m/s)
モデル1	-1,55E-12	0,6588	0,5334	0,4085	0,6391
モデル2	2,13E-12	0,32	0,2667	0,0964	0,3105
モデル3	9,24E-13	0,2936	0,2511	0,0811	0,2849
モデル4	-1,05E-11	0,2925	0,2531	0,0805	0,2838
モデル5	-5,01E-14	0,6208	0,4898	0,3627	0,6023
モデル6	-3,13E-12	0,4376	0,3402	0,1802	0,4245

30

表 4 . 3 : 近位 - 遠位 G T E C センサからの脈波伝播速度の結果

【 0 1 2 9】

最初の注目に値する結果は、P T T から得られた P W V 推定値であり（表 4 . 3、モデル 1 からモデル 4）、それは、P A T から得られたものより低い（表 4 . 1 および 4 . 2）。

40

【 0 1 3 0】

第二に、評価下の対象者の他の個人的なデータが、当該線形回帰モデルに含まれる場合、より良い結果を達成することができる。年齢、身長、および心拍数の中央値を含むモデルは、実際、最良の結果を示している。

【 0 1 3 1】

P P G シグナルモルホロジーのパラメータを使用することは、顕著な結果をもたらさない。見かけ上、当該 P W V 推定値は、これら P P G の特徴によって影響されない。

【 0 1 3 2】

50

したがって、最良の方法は、方法4、(1.9)に示される式である。図4.3は、ゴールドスタンダードの指標、スピアマン相関係数、およびそのp値と比較したPWV推定値を示している。

【0133】

4. 血圧

血圧推定値を、以下の線形回帰によって得た：

- ・方法1：PTT
- ・方法2：PTT + 年齢 + 身長 + 中央値(HR)、式(1.12)および(1.13)
- ・方法3：PTT + 立ち上がり時間 + 硬さ指数 + 近位センサからのパルス領域、式(1.14)および(1.15)
- ・方法4：PTT + 立ち上がり時間 + 硬さ指数 + 遠位センサからのパルス領域

収縮期血圧および拡張期血圧に対する結果が、それぞれ、表5.1および5.2に別々に表される。血圧は、mmHgの単位であり、その推定誤差もそうである。

【0134】

【表5.1】

収縮期BP	平均 (mm Hg)	STD (mm Hg)	MAE (mm Hg)	MSE (mm Hg <sup>2</sup> )	RMSE (mmHg)
方法1	2,50E-08	10,5732	8,3936	105,2163	10,2575
方法2	-0,0946	9,359	7,3368	82,447	9,08
方法3	-0,5074	11,5253	8,9927	124,7884	11,1709
方法4	-6,1145	18,1551	13,3295	346,3948	18,6117

表5.1：収縮期血圧の結果

【0135】

【表5.2】

拡張期BP	平均 (mm Hg)	STD (mm Hg)	MAE (mm Hg)	MSE (mm Hg <sup>2</sup> )	RMSE (mmHg)
方法1	-3,10E-08	9,3139	7,4511	81,6458	9,0358
方法2	-0,052	9,1741	7,2174	79,2166	8,9004
方法3	-0,3014	9,1693	7,179	78,9119	8,8832
方法4	-0,727	11,8798	9,0639	132,8377	11,5255

表5.2：拡張期血圧の結果

【0136】

方法2から良好な推定値を得られたが、これは、誤差の標準偏差が、収縮期および拡張期の両方の血圧推定値に対して他の方法より低いためである。

【0137】

当該誤差をさらに減じるために、CT、SI、およびPAを用いた線形回帰モデルも試

験した。この場合、収縮期 B P の誤差の標準偏差は、他の方法によって得られたものより大きく、その一方で、拡張期の血圧推定値は、他の方法よりわずかに低い誤差の標準偏差を示している（表 4 . 1 4 および 4 . 1 5 ）。

【 0 1 3 8 】

収縮期 B P に関して、当該最良の方法は、方法 2 であるように思われる。拡張期 B P の場合、方法 3 が好ましいかもしれない。図 3 . 4 および 3 . 5 には、スピアマン相関係数およびその p 値と共に、推定された収縮期 B P および拡張期 B P も表されている。

【 0 1 3 9 】

#### 5 . 心拍数変動性 H R V

表 5 および 6 は、ゴールドスタンダードと比較した、近位および遠位 P P G シグナルにより得られた心拍数変動性（H R V）分析の結果を示している。表 6 . 1 および 6 . 2 に示されるように、H R V を推定するために、1 6 のパラメータを考慮した：

10

【 0 1 4 0 】

【表 6 . 1】

方法	平均	STD	MAE	MSE	RMSE
最小(IBI) [ms]	1,7578	59,1934	26,3672	3,33E+03	57,7214
最大(IBI) [ms]	5,2734	22,4316	10,7422	5,06E+02	22,4906
中央値(IBI) [ms]	-0,1953	2,5268	1,5625	6,1035	2,4705
平均(IBI) [ms]	-0,6009	1,8462	1,4547	3,599	1,8971
最小(HR) [bpm]	-0,5253	1,8986	0,8386	3,7003	1,9236
最大(HR) [bpm]	-0,2017	7,4056	3,2432	52,1419	7,2209
中央値(HR) [bpm]	0,0239	0,2131	0,1296	0,0437	0,2091
平均(HR) [bpm]	0,0597	0,1826	0,1367	0,0352	0,1877
SDNN [ms]	1,2789	3,4363	2,3019	12,8535	3,5852
RMSSD [ms]	-1,9151	6,0547	4,0024	38,4942	6,2044
NN50 [単位なし]	1,55	3,2359	2,55	12,35	3,5143
pNN50 [%]	1,3966	2,2145	1,9473	6,6096	2,5709
SD1 [ms]	-7,2887	7,2565	9,095	103,1499	10,1563
SD2 [ms]	1,2984	2,7003	1,9866	8,6129	2,9348
LF/HF [単位なし]	-0,064	0,1309	0,0789	0,0204	0,1427
試料のエントロピー[単位なし]	0,3675	0,4653	0,3908	0,3407	0,5837

表 6 . 1 : 近位 E 4 センサからの HRV の結果

【 0 1 4 1】

【表 6 . 2】

方法	平均	STD	MAE	MSE	RMSE
最小(IBI) [ms]	-9,5703	75,5377	38,0859	5,51E+03	74,2444
最大(IBI) [ms]	1,1719	62,7577	25,7813	3,74E+03	61,1799
中央値(IBI) [ms]	-9,9609	47,4281	12,5	2,24E+03	47,2882
平均(IBI) [ms]	-8,6101	47,4905	13,1433	2,22E+03	47,082
最小(HR) [bpm]	-0,0625	5,1679	2,0708	2,54E+01	5,0375
最大(HR) [bpm]	1,0942	8,9442	4,58	7,72E+01	8,7862
中央値(HR) [bpm]	0,938	4,5218	1,1889	2,03E+01	4,506
平均(HR) [bpm]	0,8257	4,5473	1,2591	2,03E+01	4,5084
SDNN [ms]	4,2712	11,9516	5,2593	153,9424	12,4074
RMSSD [ms]	-1,0658	6,6971	4,3735	42,7448	6,614
NN50 [単位なし]	5,7	13,9061	6,2	216,2	14,7037
pNN50 [%]	9,0508	20,9626	9,3783	499,3467	22,3467
SD1 [ms]	7,5588	16,0482	8,1973	301,8016	17,3724
SD2 [ms]	-21,5641	30,2179	27,8905	1,33E+03	36,5031
LF/HF [単位なし]	-0,2491	0,6637	0,2555	0,4794	0,6924
試料のエントロピー[単位なし]	1,0458	1,0472	1,0458	2,1326	1,4604

10

20

30

40

50

表 6 . 2 : 遠位 E 4 センサからの H R V の結果

## 【 0 1 4 2 】

全体的に、近位 P P G センサのからの推定値は、遠位センサから得られたものより正確である。これは、リストバンドのより正しい位置決めと当該手首に対するより強い把持に起因し得る。

## 【 0 1 4 3 】

その誤差の標準偏差は比較的大きいが、R M S S D は、P P G センサを装着した対象者の心臓血管の健康に対処する将来のアルゴリズムのための貴重な選択肢とみなすことができる。

## 【 0 1 4 4 】

心臓血管の推定の分析は、レファレンスから妥当な偏差によって推定することができる複数の心臓血管パラメータが存在することを示した。結論すると、シンプルで低コストの P P G シグナルは、現在最も一般的な抽出される特徴である脈拍数をはるかに超えて、人の心臓血管の健康に関する有用な情報を含む。本発明による新規のアルゴリズムは、手首に位置された 2 つの P P G センサの場合でさえ基準値からのわずかな偏差のみによって心臓血管パラメータを推定することができる。これは、対象者の心臓血管状態の詳細な分析を提供するために 1 つの手首装着式デバイス内の 2 つの P P G シグナルを含ませる可能性を初めて提供するものである。当該 2 つの P P G センサは、それらの心臓血管パラメータの永久的なモニタリングのために、フィットネストラッカまたはスマートウォッチに内蔵することができる。

## 【 0 1 4 5 】

図 4 は、心臓血管パラメータ、すなわち、血管年齢指数 A g I x 、血圧 B P d i a および B P s y s 、脈波伝播速度 P W V 、脈波拡大指数 A I x 、および心拍数変動性 H R V 、を特定するためのシステム 1 0 0 を例示的に示している。システム 1 0 0 は、手首装着式デバイス、例えば、フィットネストラッカまたはスマートウォッチなど、において実践することができる、ならびに 2 つの P P G センサ 1 0 1 、プロセッサ 1 0 2 、メモリ 1 0 3 、予め保存されているデータとの比較 1 0 4 、およびユーザインタフェース 1 0 5 を含む。データベース 1 0 3 は、全ての心臓血管パラメータに対する基準データを含み、ならびに、異なる組織データベースから得られた生理学的データおよびシステム 1 0 0 の測定されたデータから得られた生理学的データから導かれ得る。別の実施形態において、データベースは、有線または無線接続によって当該システムに外部的に接続することができる。

## 【 0 1 4 6 】

当該 P P G センサ 1 0 1 は、使用者の皮膚に光を照射し、皮膚による照射光吸収に基づいて 2 つの P P G シグナルを測定するように構成される。当該 P P G センサ 1 0 1 は、例えば、少なくとも 1 つの周期的光源（例えば、発光ダイオード（L E D）、またはそれに関連付けられた任意の他の周期的光源）と、当該少なくとも 1 つの周期的光源によって放たれて使用者の皮膚によって反射された当該周期的光を受光するように構成された光検出器とを含み得る。好ましい実施形態において、当該 P P G センサは、少なくとも 1 つの緑色光源を含み、ならびに好ましくは 5 1 2 H z のサンプリング周波数を含む。

## 【 0 1 4 7 】

当該 2 つの P P G センサ 1 0 1 は、プロセッサ 1 0 2 に接続することができる。別の実施形態において、当該 P P G センサ 1 0 1 は、プロセッサ 1 0 2 と他の回路 / ハードウェア要素と共にハウジングに収納してもよい。両方の P P G センサ 1 0 1 は、ハウジングに収納され、5 c m 以下の距離において位置決めされ、腕の背側部に面していることが好ましい。

## 【 0 1 4 8 】

P P G センサ 1 0 1 から周期的な光を受光して当該受光した周期的な光を処理するようにプロセッサ 1 0 2（例えば、ハードウェアユニット、機器、中央演算処理装置（C P U）、グラフィック処理ユニット（G P U））を構成することができる。当該処理は、前に説明したような第一段階でのデータの前処理および本発明によるアルゴリズムの助けによ

10

20

30

40

50

る心臓血管パラメータの推定を含む。次いで、当該推定された心臓血管パラメータが、前に保存されたデータ104と比較され、使用者に対して表示されるユーザインタフェース105へと処理される。使用者は、さらに、当該推定されたパラメータに対してフィードバックを提供することができる。

【0149】

図5は、2つの離されたPPGセンサからの2つのPPGシグナルに基づく例示的实施形態に従って、対象者において1つまたは複数の心臓血管パラメータを推定するための方法を示すフローダイアグラムである。図5を参照すると、作動中、当該電子デバイスは、使用者の皮膚に光を照射し、皮膚による照射光吸収に基づいて2つのPPGセンサからのPPGシグナルを測定する。例えば、当該電子デバイスにおいて、図4に示されるように、2つのPPGセンサ101は、使用者の皮膚に光を照射し、当該皮膚による照射光吸収に基づいてPPGシグナルを測定するように構成される。

10

【0150】

作動中、当該電子デバイス100は、シグナルの前処理後、PPGの特徴、HRVの特徴、APGの特徴、および脈波伝播時間(PTT)を含む複数のパラメータを両方のPPGシグナルから抽出する。当該2つのPPGシグナル分析に基づいて、上記において説明したように当該心臓血管パラメータを推定することができる。当該電子デバイス100は、当該抽出された複数のパラメータに基づいて、心臓血管パラメータ、この場合はPWVおよびBP、を推定する。当該推定されたパラメータは、予め保存されている心臓血管パラメータ104と比較される。結果は、ユーザにフィードバックを与えるユーザインタフェース105内に表示される。

20

【0151】

1つまたは複数の心臓血管パラメータを推定するための当該システムおよび当該方法のおかげで、使用者は、生理学的パラメータ、例えば、心臓血管パラメータなど、を継続的にモニターし、評価することができる。特定の解剖学的データを含む先進的アルゴリズムに基づいて、いくつかの心臓血管パラメータの評価が達成される。補助的パラメータ、例えば、血流、血圧、動脈壁の硬化、血管弾性、血管年齢など、の評価は、包括的な全般的健康評価を可能にする。この個々の心臓血管健康評価は、誤った解釈のリスクを減らし、使用者のより正確な健康評価につながる。

【 図 1 . 1 】



図 1. 1 : LEDおよびフォトダイオード (PD) の異なる位置、左側:タイプA、右側:タイプB (T. Tamura et al., "Wearable photoplethysmographic sensors - Past and present", Electronics, vol. 3, pp. 282-302, 2014)

【 図 1 . 2 】

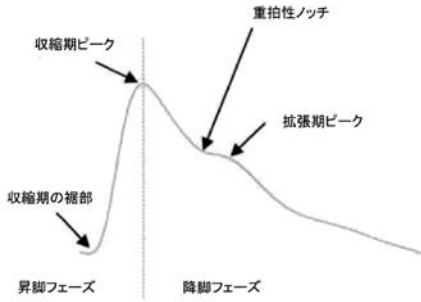


図 1. 2 : PPG波形 M. Elgendi, 「On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals」 Current Cardiology Reviews, vol. 8, p. 14-25, 2012

【 図 1 . 3 】

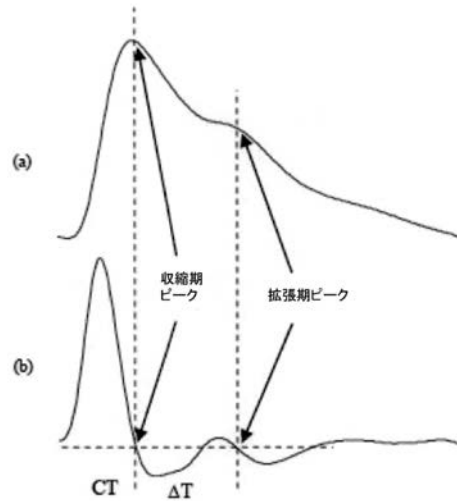


図 1. 3 : CTおよびΔT測定、(a) PPGシグナル、(b) PPG一次導関数 M. Elgendi, 「On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals」 Current Cardiology Reviews, vol. 8, pp. 14-25, 2012

【 図 1 . 4 】

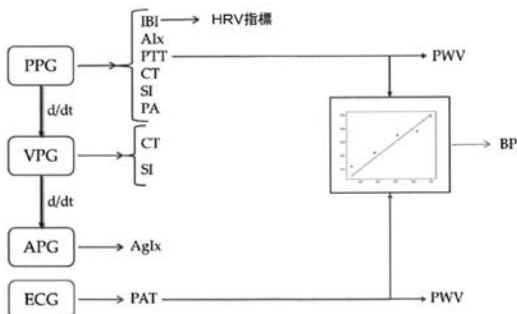


図 1. 4 : PPGパラメータの概要

【 図 1 . 6 】

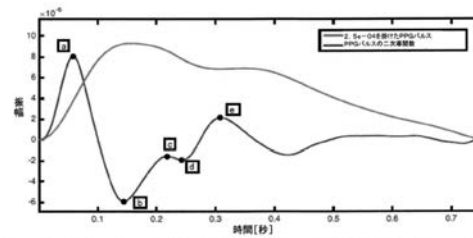


図 1. 6 : PPGパルス、対応する二次導関数、および特徴点 a から e、これらは、血管年齢指数を推定するために必要である

【 図 1 . 5 】

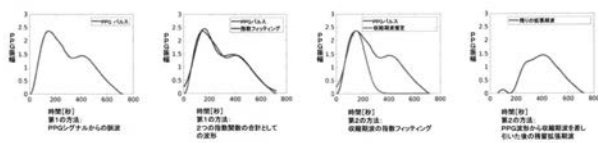


図 1. 5 : PPG波形のモデル化

【 図 1 . 7 】

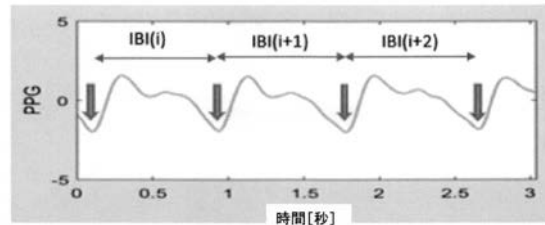


図 1. 10-PPGイラストからのIBI

図 1. 7 : PPGイラストからの IBI (心拍間隔)

【図 2 . 1】

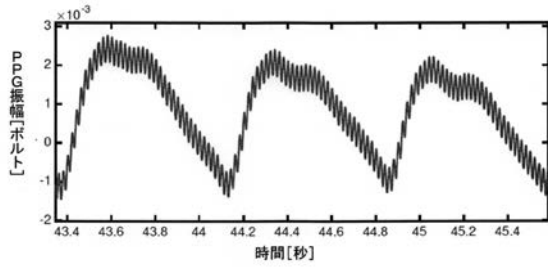


図 2 . 1 : 電力ライン干渉で汚染された PPG シグナル

【図 2 . 2】

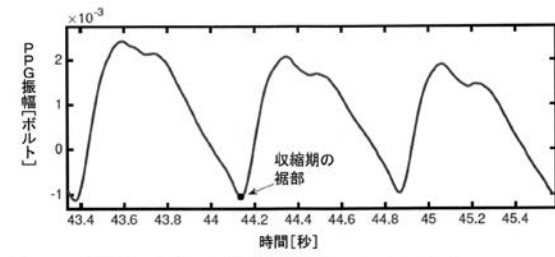


図 2 . 2 : 電力ライン干渉および高周波ノイズのない PPG シグナル

【図 2 . 3】

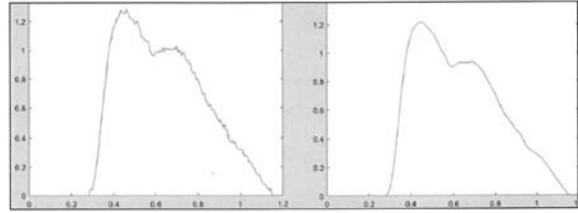


図 2 . 3 : 20 Hz でのフィルタリングの効果

【図 3 . 1】

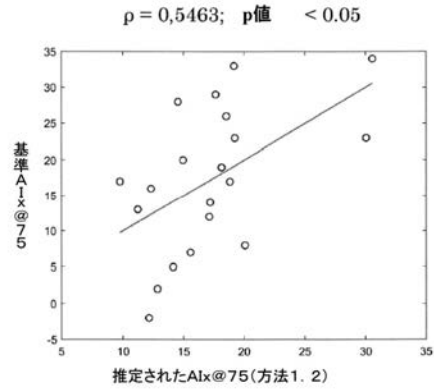


図 3 . 1 : AI x 75 に対する線形回帰 (方法 1 . 2)

【図 3 . 2】

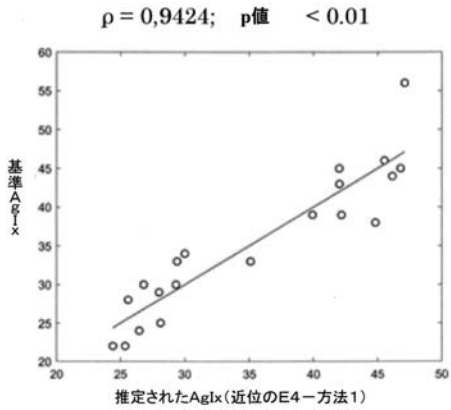


図 3 . 2 : Ag I x に対する線形回帰 (方法 1)

【図 3 . 3】

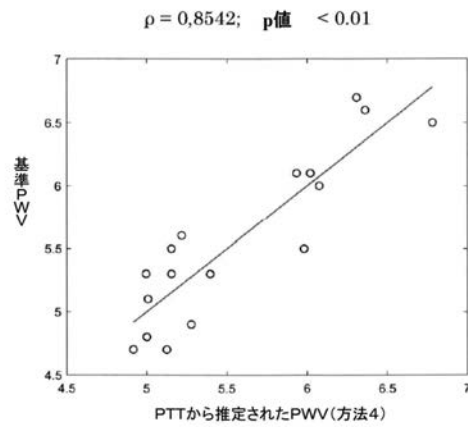


図 3 . 3 : PWV に対する線形回帰 (方法 4)

【 図 3 . 4 】

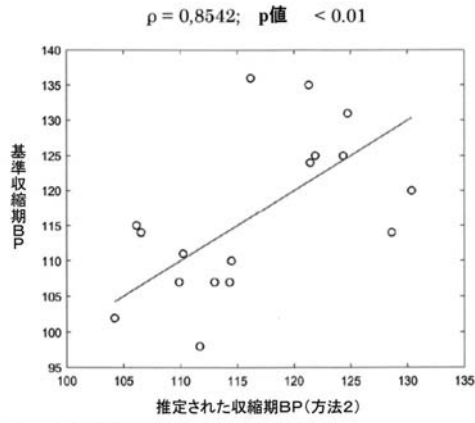


図 3 . 4 : 収縮期 B P に対する線形回帰 (方法 2)

【 図 3 . 5 】

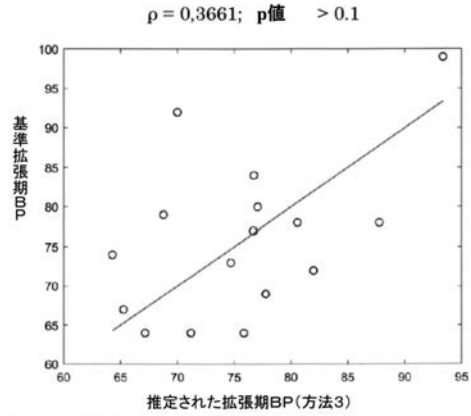


図 3 . 5 : 拡張期 B P に対する線形回帰 (方法 3)

【 図 4 】

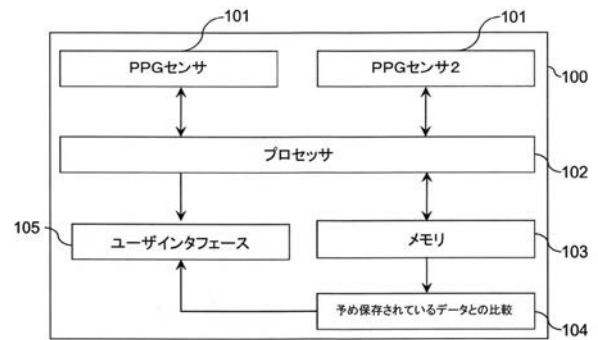


図 4 : 心臓血管パラメータを特定するためのシステム

【 図 5 】

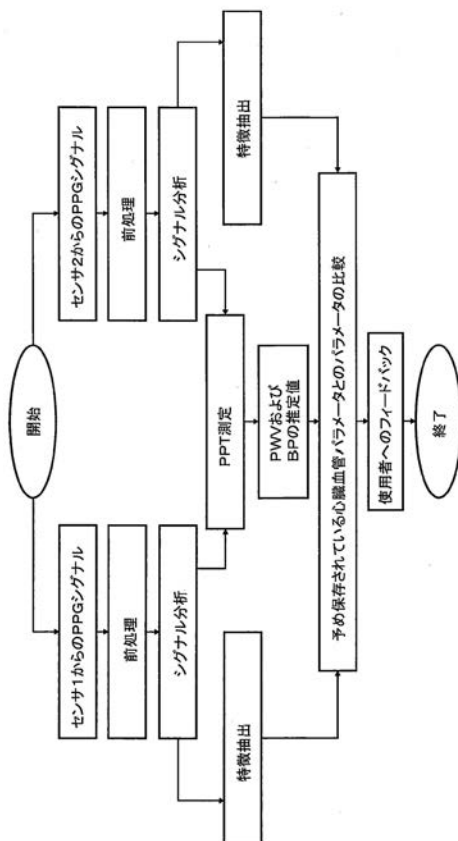


図 5 : 心臓血管パラメータを特定する方法

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/060146

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61B5/02	A61B5/021      A61B5/024      A61B5/00	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/324859 A1 (PARK SEUNG HUN [KR] ET AL) 5 December 2013 (2013-12-05)	1-10
A	paragraph [0014] paragraph [0021] paragraph [0039] - paragraph [0044] paragraph [0059] - paragraph [0069] paragraph [0074] figures 3B, 6A, 6B, 8A tables 1, 2	11,12
A	----- US 2017/238818 A1 (GAURAV AMAN [IN] ET AL) 24 August 2017 (2017-08-24) paragraph [0055] paragraph [0060] paragraph [0067] - paragraph [0080] paragraph [0097] figure 2 ----- -/--	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"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		Date of mailing of the international search report
31 May 2019		12/06/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Gooding Arango, J

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/060146

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MOHAMED ELGENDI: "On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals", CURRENT CARDIOLOGY REVIEWS, vol. 8, no. 1, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 14-25, XP055206723, ISSN: 1573-403X, DOI: 10.2174/157340312801215782 section I. 1-3 section II. C. figures 9, 14, 15 equation (4)</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
A	<p>EP 3 061 392 A1 (PREVENTICUS GMBH [DE]) 31 August 2016 (2016-08-31) paragraph [0019] - paragraph [0020] figure 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	9
X	<p>US 2017/238819 A1 (WALLER ALEXANDER J [US] ET AL) 24 August 2017 (2017-08-24)</p>	11,12
Y	<p>paragraph [0026] - paragraph [0027]  paragraph [0034] - paragraph [0035]  paragraph [0044]  paragraph [0050] - paragraph [0051]  paragraph [0060]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/060146

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013324859 A1	05-12-2013	KR 20120058243 A US 2013324859 A1 WO 2012074193 A2	07-06-2012 05-12-2013 07-06-2012
US 2017238818 A1	24-08-2017	EP 3352661 A1 US 2017238818 A1 WO 2017142240 A1	01-08-2018 24-08-2017 24-08-2017
EP 3061392 A1	31-08-2016	EP 3061391 A1 EP 3061392 A1 US 2018214037 A1 WO 2016135202 A1	31-08-2016 31-08-2016 02-08-2018 01-09-2016
US 2017238819 A1	24-08-2017	CN 109069032 A EP 3416544 A1 US 2017238819 A1 WO 2017143198 A1	21-12-2018 26-12-2018 24-08-2017 24-08-2017

## フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, 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, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. ブルートゥース
2. UNIX
3. BLUETOOTH
4. MATLAB

(72)発明者 セレナ モスカート

イタリア共和国 40138 ボローニャ ヴィア フォッソーロ 5

(72)発明者 サラ リエバナ ヴィーナス

ドイツ連邦共和国 63741 アシャッフエンブルク シラーシュトラッセ 49

(72)発明者 ロレンツォ キアリ

イタリア共和国 40050 ボローニャ モンテ サン ピエトロ ヴィア ビニャーミ 27 / 5

(72)発明者 ミヒャエル フート

ドイツ連邦共和国 63477 マイントール シュトゥンプフグラーゲンシュトラッセ 9

Fターム(参考) 4C017 AA07 AA08 AA09 AB02 AC27 AC28 BC01 BC14 BC21 FF08