

(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2021-506541

(P2021-506541A)

(43) 公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)

(51) Int.Cl.  
A61B 8/14 (2006.01)F I  
A61B 8/14テーマコード (参考)  
4C601

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2020-552120 (P2020-552120)  
 (86) (22) 出願日 平成30年12月12日 (2018.12.12)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年6月26日 (2020.6.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2018/084642  
 (87) 国際公開番号 W02019/115652  
 (87) 国際公開日 令和1年6月20日 (2019.6.20)  
 (31) 優先権主張番号 1720791.1  
 (32) 優先日 平成29年12月13日 (2017.12.13)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 英国 (GB)

(71) 出願人 520210240  
 オックスフォード ユニバーシティー イ  
 ノベーション リミテッド  
 イギリス国 オックスフォード オックス  
 フォードシャー, ウェリントン スクエア  
 , ユニバーシティー オフィシズ  
 (74) 代理人 110002516  
 特許業務法人白坂  
 (72) 発明者 アプトン, ロス  
 イギリス国 オックスフォード オックス  
 フォードシャー, パーク エンド ストリ  
 ート, キング チャールズ ハウス, オー  
 エスアイ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断モデリング方法および装置

## (57) 【要約】

本開示は、診断モデルを生成するためのシステム(100)に関する。システム(100)は、複数の参照データセットを分析するように構成されたプロセッサ(108)を含む。参照データセットには、それぞれ少なくとも1つの画像(230、240)を含む。分析により、各画像(230、240)に少なくとも1つの特徴が特定される。メトリックは、少なくとも1つの識別された特徴に基づいて計算される。参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データが取得される。診断モデルは、少なくとも1つの計算されたメトリックおよび関連する結果データに基づいてコンパイルされる。本開示はまた、診断モデルを生成する方法、および非一時的なコンピュータ可読媒体に関する。

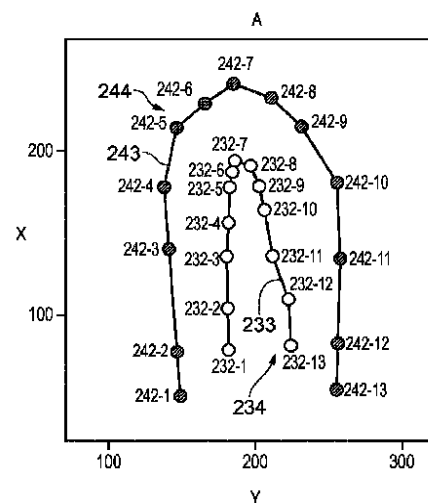


FIG. 5A

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

診断モデルを生成するためのシステムであって、  
プロセッサであって：

複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも 1 つの画像を含み、前記分析は各画像の少なくとも 1 つの特徴を識別することを含み、  
前記少なくとも 1 つの識別された特徴に応じて少なくとも 1 つのメトリックを計算し、  
前記参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得し、  
前記少なくとも 1 つの計算されたメトリック及び前記関連する結果データに基づいて診断モデルをコンパイルする  
ように構成された前記プロセッサと  
を含むシステム。

10

**【請求項 2】**

各参照データセットが第 1 および第 2 の画像を含み、前記プロセッサは、各参照データセットを分析して：

前記第 1 の画像の少なくとも 1 つの第 1 の特徴を識別し、前記第 2 の画像の少なくとも 1 つの第 2 の特徴を識別し、各少なくとも 1 つの第 1 の特徴は、少なくとも 1 つの第 2 の特徴のうちの対応する 1 つと対になり、

対応する第 1 および第 2 の特徴の各ペアを比較して、それらの間の 1 つまたは複数の差異を識別する

20

ように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記プロセッサは、対応する第 1 および第 2 の特徴の各対の間で識別された前記 1 つまたは複数の差に応じて、前記少なくとも 1 つのメトリックを計算するように構成される、請求項 2 に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記第 1 の画像が第 1 の収縮末期画像を含み、前記第 2 の画像が第 2 の拡張末期画像を含み、対応する第 1 および第 2 の特徴の各対の間で識別される前記 1 つまたは複数の差異は、心臓の周期的変化を表す、請求項 2 または 3 に記載のシステム。

30

**【請求項 5】**

前記プロセッサは、前記結果データに応じて前記画像にラベルを付けるように構成される、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記ラベルが異なる分類を区別する、請求項 5 に記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記結果データが診断情報を含む、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記診断情報は、心筋梗塞などの心臓事象の記録を含む、請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記結果データは、閾値より大きい狭窄の記録を含む、請求項 7 または請求項 8 に記載のシステム。

40

**【請求項 10】**

前記プロセッサは、前記結果データが有効になったとき、または前記結果データが更新されたときに、前記診断モデルを更新するように構成される、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載のシステム。

**【請求項 11】**

前記プロセッサは、前記計算されたメトリックの少なくともいくつかの重み付けを決定するように構成され、各重み付けは、前記参照データセットの特定の 1 つに関連付けられた前記結果データに応じて決定される、請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載のシステ

50

ム。

【請求項 1 2】

前記診断モデルが、前記計算されたメトリックおよび前記関連する重み付けに応じてコンパイルされる、請求項 1 1 に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記プロセッサは、前記診断モデルを生成するための機械学習アルゴリズムを実装するように構成される、請求項 1 乃至 1 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記プロセッサは、さらなる参照データセットを分析し、前記さらなる参照データセットの前記分析に応じて前記診断モデルを更新するように構成される、請求項 1 乃至 1 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 5】

診断モデルを生成する方法であって、

複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも 1 つの画像を含み、前記分析は各画像の少なくとも 1 つの特徴を識別するステップと、

前記少なくとも 1 つの識別された特徴に応じて少なくとも 1 つのメトリックを計算するステップと、

前記参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得するステップと、

前記計算されたメトリックおよび前記関連する結果データに応じて前記診断モデルをコンパイルするステップと

を含む方法。

【請求項 1 6】

各参照データセットが第 1 および第 2 の画像を含み、前記方法は、各参照データセットを分析して、

前記第 1 の画像の少なくとも 1 つの第 1 の特徴を識別し、前記第 2 の画像の少なくとも 1 つの第 2 の特徴を識別し、各少なくとも 1 つの第 1 の特徴は、少なくとも 1 つの第 2 の特徴のうちの対応する 1 つと対になり、

対応する第 1 および第 2 の特徴の各ペアを比較して、それらの間の 1 つまたは複数の差異を識別する

ステップを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

対応する第 1 および第 2 の特徴の各対の間で識別された前記 1 つまたは複数の差に応じて、前記少なくとも 1 つのメトリックを計算するステップを含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第 1 の画像が第 1 の収縮末期画像を含み、前記第 2 の画像が第 2 の拡張末期画像を含み、対応する第 1 および第 2 の特徴の各対の間で識別される前記 1 つまたは複数の差異は、心臓の周期的変化を表す、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記結果データは、前記対応する参照データセットにラベルを付けるために使用される、請求項 1 5 乃至 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記ラベルが異なる分類を区別する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記結果データが診断情報を含む、請求項 1 5 乃至 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記診断情報は、心筋梗塞などの心臓事象の記録を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記結果データは、閾値よりも大きい狭窄の記録を含む、請求項 2 1 または請求項 2 2

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 24】

前記結果データが更新されたとき、および／または新しい結果データが有効になったときに、前記診断モデルを更新するステップを含む、請求項 15 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記計算されたメトリックの少なくともいくつかの重み付けを決定するステップを含み、各重み付けは、前記参照データセットの特定の 1 つに関連付けられた前記結果データに応じて決定される、請求項 15 乃至 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記診断モデルが、前記計算されたメトリックおよび前記関連する重み付けに応じてコンパイルされる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記診断モデルを生成するための機械学習アルゴリズムが実装される、請求項 15 乃至 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

さらなる参照データセットを増分的に追加するステップと、前記さらなる参照データセットを分析するステップと、前記さらなる参照データセットの前記分析に応じて前記診断モデルを更新するステップとを含む、請求項 15 乃至 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

実行時にプロセッサに請求項 15 乃至 28 のいずれか一項に記載の方法を実行させる一連の命令が格納された非一時的なコンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、診断モデリングの方法および装置に関する。より具体的には、限定ではないが、本開示は、診断モデルを生成するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2 次元 (2D) 心臓超音波検査は、心臓の運動を様々な条件下、例えば、安静時やストレス時において評価できる画像処理技術である。分析は、例えば、中間ストレス段階及び／又は回復段階を含む他の条件下で実行されてもよい。これは、機能低下または機能不全の心臓の領域を強調することができ、従って、医療介入が必要となる可能性のある患者を識別することができる。左心室の典型的なモデルは、心臓の異なる 2D 画像を使用して表示できる 16 個のセグメントを含む。左心室の他のモデルは、例えば、17 個のセグメントを含んでもよい。心尖部下壁セグメント、中部下壁セグメント、基部下壁セグメント、心尖部前壁セグメント、中部前壁セグメント、及び基部前壁セグメントは、心尖部二腔画像で見ることができる。心尖部中隔セグメント、中部中隔セグメント、基部中隔セグメント、心尖部側壁セグメント、中部側壁セグメント、及び基部側壁セグメントは、心尖部四腔画像で見ることができる。前壁中隔セグメント、下壁中隔セグメント、中部下壁セグメント、中部前壁セグメント、前側側壁セグメント、及び下側側壁セグメントは、傍胸骨短軸画像で見ることができる。心尖部側壁セグメント、中部下側壁セグメント、基部下側壁セグメント、心尖部側壁セグメント、中部中隔セグメント、及び基部中隔セグメントは、心尖部三腔画像 (または傍胸骨長軸像) で見ることができる。各セグメントの動作は、左心室のさまざまなセクションで見ることができる。(安静時やストレス時など) さまざまな条件下での心筋の各セグメントの運動は、現在、熟練の心臓専門医による 2D 心臓超音波検査データの判読によって決定される。これは、カテゴリ化するという方法に基づいて実行される。例えば、心筋壁の各セクションは、以下の基準壁運動スコアのうちの 1 つを有するものとして分類され得る: 正常 (「1」)、運動低下 (「2」)、無動 (「3」)、運動異常 (「4」)、及びスコアリング不能 (「X」)。例えば、各セグメントに 5 つまた

10

20

30

40

50

は7つの離散スコアを定義するといった他の分類を使用してもよい。既知の手法は主観的な分類に依存しており、多大な時間を要する作業となり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

画像定量化ツールは、以下を可能にする必要があることが認識されている：(i)基礎疾患の病態生理学の経時的な変化、(ii)地理的位置および患者集団の性質の変化に伴う疾患病理の変動、(iii)何が病気と定義されているか、何が病気を引き起こしているのかについての理解の変化。

【0004】

少なくとも特定の実施形態では、本発明は、診断モデルを生成するための改善された方法および装置を提供しようと試みるものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の態様は、添付の特許請求の範囲に記載の、診断モデルを生成するためのシステム、診断モデルを生成する方法、および非一時的なコンピュータ可読媒体に関する。

【0006】

本発明のさらなる態様によれば、診断モデルを生成するためのシステムが提供され、このシステムは、複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも1つの画像を含み、分析は各画像の少なくとも1つの特徴を識別することを含み；少なくとも1つの識別された特徴に応じて少なくとも1つのメトリックを計算し；参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得し；少なくとも1つの計算されたメトリックと関連する結果データとに基づいて診断モデルをコンパイルするように構成されたプロセッサを備える。結果データを使用すると、さまざまな結果シナリオに反映するように診断モデルを改良および開発するために使用できるフィードバックループが確立される。結果データを機械学習アルゴリズムで使用して、しきい値や重み付けを調整してもよい。結果データは、診断用の新しいバイオマーカーの特定を容易にする可能性があります。結果データは、診断モデルを生成するために使用されるアルゴリズムを変更または適合させるために使用されてもよい。

【0007】

少なくとも特定の実施形態では、参照データセットはそれぞれ複数の画像を含んでもよい。各参照データセットは、第1の画像および第2の画像を含んでもよい。プロセッサは、各参照データセットを分析して、第1の画像の少なくとも1つの第1の特徴を識別し、第2の画像の少なくとも1つの第2の特徴を識別し、各少なくとも1つの第1の特徴は、少なくとも1つの第2の特徴のうちの対応する1つと対になるように構成されてもよい。プロセッサは、各参照データセットを分析して、対応する第1および第2の特徴の各ペアを比較して、それらの間の1つまたは複数の差異を識別するように構成されてもよい。対応する第1と第2の特徴の各対は、第1と第2の画像の両方の中の同じ特徴に関連している。第1および第2の画像は、同じ領域に関連し得るが、異なる時に取得され得る。

【0008】

第1の特徴と第2の特徴との間で識別される1つ以上の差異は、例えば、以下の1つ以上を含み得る：不透明度、輝度、コントラスト、断面積、サイズ(1次元、2次元または3次元)、位置(1次元、2次元または3次元)および方向(1軸、2軸、または3軸について)。

【0009】

プロセッサは、対応する第1および第2の特徴の各対の間で識別された1つまたは複数の差に応じて、少なくとも1つのメトリックを計算するように構成されてもよい。

【0010】

このシステムは、心臓の状態を診断するための診断モデルを生成するのに適していてもよい。第1の画像は第1の収縮末期画像を含んでもよく、第2の画像は第2の拡張末期画

10

20

30

40

50

像を含んでもよい。対応する第 1 および第 2 の特徴の各対の間で識別される 1 つまたは複数の差異は、心臓の周期的変化を表してもよい。少なくとも 1 つのメトリックは、各参照データセットに関して識別された心臓の周期的変化に応じて計算されてもよい。

【0011】

プロセッサは、結果データに応じて画像にラベルを付けるように構成されてもよい。ラベルは、異なる分類を区別してもよい。各ラベルは、例えば、状態または疾患の有無を示す分類を含んでもよい。各ラベルは、例えば狭窄の重症度の指標を含む、状態の重症度を示す等級を含んでもよい。

【0012】

結果データは診断情報を含んでもよい。診断情報は、心筋梗塞などの心臓事象の記録を含んでもよい。

10

【0013】

結果データは、閾値より大きい狭窄の記録を含んでもよい。閾値は、狭窄のパーセンテージとして定義されてもよい。閾値は、例えば、60%、70%、80%または90%として定義されてもよい。

【0014】

結果データは、心臓超音波画像の取得後に生成されてもよい。例えば、結果データは、心臓超音波画像の取得から、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月またはそれ以上後に生成されてもよい。

【0015】

プロセッサは、結果データが有効になったとき、または結果データが更新されたときに診断モデルを更新するように構成されてもよい。

20

【0016】

プロセッサは、計算されたメトリックの少なくともいくつかの重み付けを決定するように構成されてもよい。各重み付けは、参照データセットの特定の1つに関連付けられた結果データに応じて決定されてもよい。

【0017】

診断モデルは、計算されたメトリックおよび関連する重み付けに応じてコンパイルされてもよい。

【0018】

プロセッサは、さらなる参照データセットを分析するように構成されてもよい。さらなる参照データセットはそれぞれ、少なくとも1つの画像を含んでもよい。プロセッサは、さらなる参照データセットの分析に応じて診断モデルを更新するように構成されてもよい。

30

【0019】

少なくとも1つの画像は、超音波画像を含んでもよい。少なくとも1つの画像は心臓超音波検査画像を含んでもよい。あるいは、またはさらに、少なくとも1つの画像は、磁気共鳴画像(MRI)または計算された軸方向断層撮影(CAT)画像を含んでもよい。

【0020】

本発明のさらなる態様によれば、診断モデルを生成する方法が提供され、この方法は、以下を含む：複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも1つの画像を含み、分析は各画像の少なくとも1つの特徴を識別することを含む、ステップと、；少なくとも1つの識別された特徴に応じて少なくとも1つのメトリックを計算するステップと；参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得するステップと、；計算されたメトリックおよび関連する結果データに応じて診断モデルをコンパイルするステップ。

40

【0021】

少なくとも特定の実施形態では、参照データセットはそれぞれ複数の画像を含んでもよい。各参照データセットは、第1の画像および第2の画像を含んでもよい。この方法は、各参照データセットを分析して、第1の画像の少なくとも1つの第1の特徴を識別し、第

50

2の画像の少なくとも1つの第2の特徴を識別し、各少なくとも1つの第1の特徴は少なくとも1つの第2の特徴のうちの対応する1つと対になるステップを含んでもよい。この方法は、対応する第1および第2の特徴の各対を比較して、それらの間の1つまたは複数の差異を識別するステップを含んでもよい。対応する第1と第2の特徴の各対は、第1と第2の画像の両方の中の同じ特徴に関連している。第1および第2の画像は、同じ領域に関連し得るが、異なる時に取得され得る。第1の特徴と第2の特徴との間で識別される1つ以上の差異は、例えば、以下の1つ以上を含み得る：不透明度、輝度、コントラスト、断面積、サイズ（1次元、2次元または3次元）、位置（1次元、2次元または3次元）および方向（1軸、2軸、または3軸について）。

【0022】

10

この方法は、対応する第1および第2の特徴の各対の間で識別された1つまたは複数の差に応じて少なくとも1つのメトリックを計算するステップを含んでもよい。

【0023】

このシステムは、心臓の状態を診断するための診断モデルを生成するのに適していてもよい。第1の画像は第1の収縮末期画像を含んでもよく、第2の画像は第2の拡張末期画像を含んでもよい。対応する第1および第2の特徴の各対の間で識別される1つまたは複数の差異は、心臓の周期的変化を表してもよい。

【0024】

結果データを使用して、対応する参照データセットにラベルを付けしてもよい。ラベルは、異なる分類を区別してもよい。各ラベルは、例えば、状態または疾患の有無を示す分類を含んでもよい。各ラベルは、例えば狭窄の重症度の指標を含む、状態の重症度を示す等級を含んでもよい。

20

【0025】

結果データは診断情報を含んでもよい。診断情報は、心筋梗塞などの心臓事象の記録を含んでもよい。

【0026】

結果データは、閾値より大きい狭窄の記録を含んでもよい。

【0027】

結果データは、心臓超音波画像の取得後に生成されてもよい。例えば、結果データは、心臓超音波画像の取得から、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月またはそれ以上後に生成されてもよい。

30

【0028】

この方法は、結果データが更新されたとき、および/または新しい結果データが有効になったときに、診断モデルを更新するステップを含んでもよい。

【0029】

この方法は、計算されたメトリックの少なくともいくつかの重みを決定するステップを含んでもよい。各重み付けは、参照データセットの特定の1つに関連付けられた結果データに応じて決定されてもよい。診断モデルは、計算されたメトリックおよび関連する重み付けに応じてコンパイルされてもよい。

【0030】

40

この方法は、増分のさらなる参照データセットを追加するステップを含んでもよい。この方法は、さらなる参照データセットを分析するステップを含んでもよい。この方法は、さらなる参照データセットの分析に応じて診断モデルを更新するステップを含んでもよい。

【0031】

少なくとも1つの画像は、超音波画像を含んでもよい。少なくとも1つの画像は心臓超音波検査画像を含んでもよい。あるいは、またはさらに、少なくとも1つの画像は、磁気共鳴画像（MRI）または計算された軸方向断層撮影（CAT）画像を含んでもよい。

【0032】

本発明のさらなる態様によれば、心臓の状態を診断するための診断モデルを生成するた

50

めのシステムが提供され、このシステムは、以下のように構成されたプロセッサを備える：複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも第1および第2の心臓超音波画像を含み、分析は、各参照データセット内の収縮末期画像および拡張末期画像を識別することを含み；各参照データセットの収縮末期画像と拡張末期画像を比較して、心臓の周期的変化を特定し；各参照データセットに関して、識別された心周期変化に応じて少なくとも1つのメトリックを計算し；参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得し；計算されたメトリックと関連する結果データに基づいて診断モデルをコンパイルする。

【0033】

結果データは、少なくとも1つの画像の後に期間をおいて取得されてもよい。例えば、結果データは、心臓超音波画像の取得から、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月またはそれ以上後に生成されてもよい。

10

【0034】

本発明の一態様によれば、心臓の状態を診断するための診断モデルを生成する方法が提供され、この方法は以下を含む：複数の参照データセットを分析し、各参照データセットは少なくとも第1および第2の心臓超音波画像を含み、分析は、各参照データセット内の収縮末期画像および拡張末期画像を識別することを含む、ステップと；各参照データセットの収縮末期画像と拡張末期画像を比較して、心臓の周期的変化を特定する、ステップと；各参照データセットに関して、識別された心周期変化に応じて少なくとも1つのメトリックを計算するステップと；参照データセットの少なくとも一部に関連付けられた結果データを取得するステップと；計算されたメトリックと関連する結果データに基づいて診断モデルをコンパイルするステップ。

20

【0035】

本発明のさらなる態様によれば、実行時にプロセッサに本明細書に記載された方法を実行させる一連の命令が格納された非一時的なコンピュータ可読媒体が提供される。

【0036】

本明細書で説明される任意の制御ユニットまたはコントローラは、1つまたは複数の電子プロセッサを有する計算デバイスを適切に含んでもよい。システムは、単一の制御ユニットまたは電子コントローラを備えることができ、あるいは、コントローラの異なる機能を、異なる制御ユニットまたはコントローラに具体化またはホストすることができる。本明細書で使用する場合、「コントローラ」または「制御ユニット」という用語は、単一の制御ユニットまたはコントローラと、述べられた制御機能を提供するために集散的に動作する複数の制御ユニットまたはコントローラの両方を含むと理解される。コントローラまたは制御ユニットを構成するために、実行されると、制御ユニットまたは計算デバイスに本明細書で指定された制御技術を実施させる適切な命令のセットが提供されてもよい。命令のセットは1つまたは複数の電子プロセッサに適切に埋め込まれてもよい。あるいは、命令のセットは、計算装置で実行される前記コントローラに関連する1つまたは複数のメモリに保存されたソフトウェアとして提供されてもよい。制御ユニットまたはコントローラは、1つまたは複数のプロセッサ上で実行されるソフトウェアで実装され得る。1つまたは複数の他の制御ユニットまたはコントローラは、1つまたは複数のプロセッサ、任意選択で第1のコントローラと同じ1つまたは複数のプロセッサ上で実行されるソフトウェアで実装することができる。他の適切な配置も使用できる

30

40

【0037】

本出願の範囲内で、前の段落、特許請求の範囲および/または以下の説明および図面、ならびに特にそれらの個々の特徴に記載されたさまざまな態様、実施形態、例および代替案が、単独で、または任意の組み合わせで撮影され得る。すなわち、すべての実施形態および/または任意の実施形態の特徴は、そのような特徴に互換性がない限り、任意の方法および/または組み合わせで組み合わせることができる。申請者は、最初に提出された特許請求の範囲を変更するか、または新しい特許請求の範囲を提出する権利を留保する。

【図面の簡単な説明】

50



## 【 0 0 3 8 】

次に、本発明の１つまたは複数の実施形態を、例としてのみ、添付の図面を参照して説明する。

【図 1】図 1 は、本発明の実施形態による心臓超音波検査システムの概略図である。

【図 2】図 2 は、心臓の四腔断層像を概略的に示す図である。

【図 3】図 3 は、図 1 のシステムによって実行される診断方法の主なステップを示すフロー図である。

【図 4】図 4 A は、図 1 に示されている心臓超音波検査システムによって取得された収縮末期の画像を示し、図 4 B は、図 1 に示す心臓超音波検査システムによって取得された拡張末期の画像を示す。

10

【図 5】図 5 A は、収縮末期の輪郭点と拡張末期の輪郭点で構成される輪郭データセットを示し、図 5 B は、図 5 A に示される等高線データセットから生成された複数の要素を示す。

【図 6】図 6 A は、図 5 B に示されている各要素の面積メトリックの生成を示し、図 6 B は、図 5 B に示されている各要素の平均距離メトリックの生成を示し、図 6 C は、図 5 B に示されている各要素の矩形度メトリックの生成を示し、図 6 D は、図 5 B に示されている各要素の硬度メトリックの生成を示しています。

【図 7】図 7 A は、安静状態の面積メトリックの分析を示し、図 7 B は、安静状態の平均距離メトリックの分析を示し、図 7 C は、安静状態の矩形度メトリックの分析を示し、図 7 D は、安静状態の硬度メトリックの分析を示す。

20

【図 8】図 8 A は、ストレス状態の面積メトリックの分析を示し、図 8 B は、ストレス状態の距離メトリックの分析を示し、図 8 C は、ストレス状態の矩形度メトリックの分析を示し、図 8 D は、ストレス条件の硬度メトリックの分析を示す。

【図 9】図 9 A は、正規化された面積および平均距離メトリックの二変量解析に基づく参照データモデルを示し、図 9 B は、図 9 A に示されている参照データモデルに適用された正規分布データセットを示す。

【図 10】図 10 A は、二腔心尖部画像における第 1 の安静状態の各メトリックの多変量解析を示し、図 10 B は、四腔心尖部画像における第 2 の安静状態の各メトリックの多変量解析を示す。

【図 11】図 11 A は、二腔心尖部画像における第 1 のストレス状態の各メトリックの多変量解析を示し、図 11 B は、四腔心尖部画像における第 2 のストレス状態の各メトリックの多変量解析を示す。

30

【図 12】図 12 A は、安静状態の要素に適用された記録を示し、図 12 B は、ストレス状態の要素に適用された記録を示す。

【図 13】図 13 は、しきい値を定義する一連の決定点で構成される決定木を示す。

【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 3 9 】

次に、本発明の実施形態による心臓超音波検査システム 100 を、添付の図面を参照して説明する。心臓超音波検査システム 100 は、心臓 200 の画像を分析し、心臓の周期運動をスコアリングするように動作可能である。

40

## 【 0 0 4 0 】

図 1 に示されるように、心臓超音波検査システム 100 は、患者 104 の身体の近くに、典型的には可能な限り心臓の近くとなるように配置されたトランスデューサアレイ 102、デジタル電子プロセッサであり得るプロセッサ 108 とハードディスクなどのメモリ 110 とを含む処理ユニット 106、およびフラットスクリーンモニタまたは LED ディスプレイなどのディスプレイ 112 を備える。システムはさらに、ユーザ入力装置、例えば、ディスプレイ 112 に統合されたタッチスクリーン 114 を含んでもよく、これは、ユーザが心臓超音波検査システム 100 に入力を提供することを可能にするユーザ入力を提供する。マウス、タッチパッドまたはキーボードなどの他のユーザ入力は、言うまでもなく使用可能である。処理ユニット 106 は、トランスデューサアレイ 102 に接続され

50

、トランスデューサアレイがフェーズドアレイとして一連のパルスが患者を透過してスキャンする超音波ビームを放射し、各パルスによって心臓からの反射超音波を検出するようにトランスデューサアレイを制御するように構成される。心臓の1回のスキャンで単一の画像が作成され、スキャンは通常1秒あたり25～50枚の画像で繰り返され、心臓周期中の運動を示す心臓のリアルタイムビデオ画像が作成される。各画像は、例えば、画像を構成する各ピクセルの輝度値を含み得る画像データセットとしてメモリ110に記憶されてもよい。本明細書ではシステムを一般的な用語で説明しているが、適切な心臓超音波検査システムには、例えば、フィリップスエピック i E 3 3、GE ビビッド e 9、またはフィリップス CX 5 0 などのポータブルシステム、またはハンドヘルドシステムが含まれる。

10

#### 【0041】

心臓超音波検査のプロセスはよく知られており、本明細書では詳細に説明しない。いくつかの異なる撮像方法があるが、本実施形態による心臓超音波検査システム100は、2次元撮像を使用する。心臓から複数の異なる平面に画像が提供されることが知られており、この画像は、心臓の4つの主な心室である、左心室(LV)、右心室(RV)、左心房(LA)および右心房(RA)のさまざまな側面を示す。そのような画像には、例えば、心尖部四腔画像、心尖部二腔画像、心尖部三腔画像、および胸骨傍の長軸および短軸画像が含まれる。いずれの場合も、単一の静止画像を取得できるが、通常、心臓の周期にわたって一連の画像が取得されるため、その動作を記録して分析することができる。心臓超音波検査システム100は、前述の画像の1つまたは複数を利用して、心臓200の心臓周期運動を記録することができる。

20

#### 【0042】

例として、心臓200の四腔心尖部画像が図2に示されている。画像は、心臓200の2D平面を含む。画像は、左心室(LV)202、右心室(RV)204、左心房206、右心房208、および中隔210を示す。心尖部212、側方左心室202の側壁214、基部216、および内壁218もまた、四腔心尖部画像で見ることができる。左心室202の長手方向軸220は、心尖部212を通して延びる。左心室202は、長手方向軸220の対向する側に配置された第1および第2の側面222、224を有する。

#### 【0043】

処理ユニット106は、本明細書に記載されているスコアリング技術を実施するために四腔心尖部画像を分析する。あるいは、またはさらに、処理ユニット106は、以下の1つ以上を利用してよい：二腔心尖部画像、胸骨傍短軸画像および三腔心尖部画像。本明細書に記載されたスコアリング技術を実施するために、他の心臓超音波検査画像が処理ユニット106によって使用されてもよい。処理ユニット106は、心臓超音波検査画像の様々な組み合わせを使用して、左心室の16のセグメントに対する記録を提供することができる。処理ユニット106は、複数の画像を分析し、複数の画像の測定基準に応じて心臓周期運動にスコア付けすることができる。処理ユニット106は、有効な画像を定性的に評価し、心臓壁の特定のセクションの心臓周期運動のより明確な表現を提供すると決定された画像に優先順位を付けることができる。直交座標系は、左心室202の心尖部212を通して伸び、その縦軸に沿って伸びる垂直軸(ここではy軸と呼ばれる)と、心尖部212と基部216の中間の左心室202の中点を通る水平軸(ここではx軸と呼ばれる)を含むと定義される。

30

40

#### 【0044】

心臓超音波検査システム100の動作を表すブロック図を図3に示す。心臓超音波検査システム100は、一連の2D画像を取得し、それらをメモリ110(ブロック300)に記憶するように構成される。画像は、単一の心臓周期にわたって取得されてもよく、例えば、1つの周期をカバーする10から50の画像を含んでもよい。心臓超音波検査システム100は、単一のスキャンまたは複数のスキャンを実行することができる。例えば、心臓超音波検査システム100は、第1および第2のスキャンを実行することができる。第1のスキャンは、患者が安静状態にあるときに実行されてもよく、第2のスキャンは、

50

患者がストレス状態にあるときに実行されてもよい。心臓超音波検査システム 100 は、例えば、心拍数がストレスを受けた後、心拍数が正常に戻る時の回復段階の間に、休止状態とストレス状態との間で 1 つ以上の中間スキャンを任意に実行してもよい。画像の取得は、従来の心臓超音波検査システムで実行できる。画像のその後の分析は、図 1 に示すように心臓超音波検査システムの一部を形成する同じ処理ユニット 106 を使用して実行することができる。ここで、画像は、プロセッサ、メモリ、ユーザ入力、およびディスプレイを有し、この目的のために処理ユニット 106 と同様に動作するラップトップまたは PC などのコンピュータにダウンロードすることができ、画像のさらなる分析は、専用ソフトウェアの制御下でそのコンピュータ上で実行することができる。画像は P A C S (画像アーカイブおよび通信システム) から検索されてもよいことが理解されよう。あるいは、またはさらに、画像は、処理のために外部サーバーに送信されてもよい。画像は送信前に匿名化されてもよい。

#### 【0045】

左心室 202 について、収縮末期に最も近い画像、すなわち心臓周期中の最大収縮、および拡張末期に最も近い画像、すなわち心臓周期中の最大容積が識別される (ブロック 302)。これは、ユーザがディスプレイ 112 上の画像を見て、収縮末期に最も近いものとして第 1 の画像 230 (ここでは収縮末期画像 230 と呼ぶ)、および拡張末期に最も近いものとして第 2 の画像 240 (ここでは拡張末期画像 240 と呼ぶ) を選択することによって実施される。収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 は、それぞれ心臓周期の最初および 2 回目取得される。例示的な収縮末期画像 230 が図 4 A に示され、例示的な拡張末期画像 240 が図 4 B に示されている。収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 の選択は、目視により判断した各画像における左心室 202 の容積の評価および比較に基づいて、または僧帽弁の開閉点に注意することにより、又は ECG プロット上の QRS 複合体の使用により、又はこれらの任意の組み合わせによりユーザが行うことができる。あるいは、プロセッサ 108 は、収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 を識別するために画像処理技術を使用するように構成されてもよい。画像処理技術は、例えば、画像のそれぞれにおける左心室 202 の容積を決定してもよい。プロセッサは、左心室容積が最小の画像を収縮末期画像 230 として、及び左心室容積が最大の画像を拡張末期画像 240 として識別してもよい。あるいは、画像処理技術は、複数の画像にわたって持続する画像要素の動きを識別および追跡して、収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 を識別してもよい。例えば、持続性画像要素の移動方向の反転を使用して収縮末期および拡張末期を識別することができる。収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 は、例えば、適切なフラグでマークされてメモリ 110 内で識別され、それにより、ユーザによって選択および閲覧されてもよい。

#### 【0046】

左心室 202 の内壁 218 は、収縮末期画像 230 では収縮末期で、拡張末期画像 240 では拡張末期で識別される (ブロック 304)。左心室 202 は、収縮末期画像 230 の拡張末期および拡張末期画像 240 の収縮末期で輪郭が描かれる (またはマッピングされる) (ブロック 306)。左心室 202 の輪郭を描くことは、収縮末期画像 230 の内壁 218 の周りの複数の収縮末期輪郭点 232  $n$ 、及び拡張末期画像 240 の内壁 218 の周囲の複数の拡張末期輪郭点 242  $n$  を識別することを含む。第 1 の連続曲線が収縮末期輪郭点 232  $n$  の点の間に描かれて収縮末期輪郭線 233 が形成され、第 2 の連続曲線が拡張末期輪郭点 242  $n$  の点の間に描かれて拡張末期輪郭線 243 が形成される。収縮末期輪郭線 233 および拡張末期輪郭線 243 は、直線および / または曲線を含んでもよい。収縮末期輪郭線 233 および拡張末期輪郭線 243 は、例えば、収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 でそれぞれ識別された境界と一致するように描かれてもよい。

#### 【0047】

収縮末期輪郭点 232  $n$  および収縮末期輪郭線 233 は、収縮末期輪郭データセット 234 を形成し、拡張末期輪郭点 242  $n$  および拡張末期輪郭線 243 は、拡張末期輪

郭データセット 2 4 4 を形成する。収縮末期輪郭データセット 2 3 4 における各収縮末期輪郭点 2 3 2  $n$  は、拡張末期輪郭データセット 2 4 4 における拡張末期輪郭点 2 4 2  $n$  のうちの対応する点と対になっている。結果として生じる収縮末期および拡張末期輪郭点 2 3 2  $n$ 、2 4 2  $n$  の対は、心臓周期中の心臓 2 0 0 の壁の運動の変化を表す。収縮末期および拡張末期の輪郭点 2 3 2  $n$ 、2 4 2  $n$  の対は、心臓周期中の壁運動により収縮末期画像 2 3 0 および拡張末期画像 2 4 0 の異なる位置ではあるが、左心室 2 0 2 の同じ特徴に対応してもよい。本実施形態では、13 個の収縮末期および拡張末期の輪郭点が、収縮末期画像 2 3 0 および拡張末期画像 2 4 0 において識別される。拡張末期輪郭点および収縮末期輪郭点は、心臓内膜に沿った位置（すなわち、 $n = 1, 2, 3 \dots 13$ ）。に応じて 1 ~ 13 とラベル付けされる。図 5 A に示すように、収縮末期および拡張末期の等高線データセット 2 3 4、2 4 4 が組み合わせられる。

10

#### 【0048】

図 5 B に示されるように、収縮末期輪郭点 2 3 2  $n$  および拡張末期輪郭点 2 4 2  $n$  は、内壁の心臓周期運動を表す複数の要素  $E_i$  ( $i$  は整数) を形成する (ブロック 3 0 8)。本明細書で説明されるように、要素  $E_i$  は、左心室 2 0 2 の内壁 2 1 8 の対応するセクションの心臓周期運動を等級付けするために分析およびスコアリングされる。図示の構成では、収縮末期輪郭点 2 3 2  $n$  と拡張末期輪郭点 2 4 2  $n$  との 3 個の対（すなわち、収縮末期および拡張末期輪郭データセット 2 3 4、2 4 4 のそれぞれからの 3 つの収縮末期輪郭点 2 3 2  $n$  および 3 つの拡張末期輪郭点 2 4 2  $n$ ）がそれぞれの要素  $E_i$  を定義する。図示の例では、収縮末期画像 2 3 0 および拡張末期画像 2 4 0 は、二腔心尖部画像である。内壁の心臓周期運動の変化は、6 個の要素  $E_1 \dots E_6$  で表される。要素  $E_1 \dots E_6$  のそれぞれは、平面 (2 次元) 多角形の形状をなす。要素  $E_1 \dots E_6$  は、左心室のモデルのそれぞれのセグメントに対応する。具体的には、最初の要素  $E_1$  は、基底の下位セグメントに対応し、第 2 の要素  $E_2$  は、中間下位セグメントに対応し、第 3 の要素  $E_3$  は、頂端下部セグメントに対応し、第 4 の要素  $E_4$  は、頂端前部に対応し、第 5 の要素  $E_5$  は、中間前部に対応し、第 6 の要素  $E_6$  は、前部基部に対応する。心周期変化は、例えば 6 つ未満の要素または 6 つを超える要素など、異なる数の要素  $E_i$  によって表すことができることが理解されよう。

20

#### 【0049】

要素  $E_i$  を分析して、心臓 2 0 0 の対応するセクションの心臓周期運動をスコアリング（すなわち、分類または格付け）するための少なくとも 1 つの壁運動メトリックを生成する (ブロック 3 1 0)。要素  $E_i$  の分析は、本明細書でより詳細に説明される。生成されたメトリックは、事前定義された参照データモデルと比較され、壁の運動をスコアリングする (ブロック 3 1 2)。次に、スコアリングの結果が、例えば画面またはディスプレイに出力される (ブロック 3 1 4)。スコアリングは臨床医によって見直されてもよい。

30

#### 【0050】

次に、左心室 2 0 2 の輪郭をより詳細に説明する。輪郭付けは心臓超音波検査技師によって実行されてもよく、または適切な画像処理技術を使用して実行されてもよい。造影剤で取得された左心室 2 0 2 の超音波画像が図 4 A および図 4 B に示されている。収縮末期画像 2 3 0 が図 4 A に示されており、拡張末期画像 2 4 0 が図 4 B に示されている。左心室 2 0 2 の心尖部 2 1 2 は、左心室 2 0 2 の上部として配置することができ、各側面 2 2 2、2 2 4 の基部 2 1 6 は、内壁 2 1 8 の形状から配置することができる。縦 (Y) 軸は、心尖部 2 1 2 と 2 つの側面 2 2 2、2 2 4 の基部の間の中点を通る参照線として定義される。x 軸は、心尖部と基部 2 1 6 の 2 つの辺の間の中点の間の y 軸に垂直な線として定義できる。各側面 2 2 2、2 2 4 の中点は、x 軸がその側面 2 2 2、2 2 4 の側壁と交差する点として識別できる。中間の収縮末期輪郭点 2 3 2  $n$  および拡張末期輪郭点 2 4 2  $n$  は、心尖部 2 1 2 と各側面 2 2 2、2 2 4 の中間点との間の領域を細分することによって識別されてもよく、各側面 2 2 2、2 2 4 の中間点と基部との間の領域を細分することによって識別されてもよい。

40

#### 【0051】

50

上述したように、これらの収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n のそれぞれは、ユーザによって識別されてもよい。あるいは、画像処理を使用して、収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n を識別してもよい。画像処理が使用される場合、左心室 2 0 2 の輪郭は、最初に左心室 2 0 2 内の明るい領域とその周囲の壁を形成する心筋の暗い領域との間の境界として識別される（または、造影剤を使用せずに取得した画像においては逆となる）。そのような境界を識別するための適切なアルゴリズムはよく知られている。境界が識別されると、アルゴリズムは、次に、境界の最高点（最大 y 値）を心尖部 2 1 2 として識別し、境界が下端で方向を変える点を基部 2 1 6 として識別するように構成されてもよい。曲率の半径と方向、およびそれが境界の周りでどのように変化するかを分析するためのアルゴリズムを使用して、これらの点、および心尖部 2 1 2 の下端の点を識別できる。収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n のそれぞれの座標は、座標系を参照して決定される。心臓超音波検査システム 1 0 0 によって取得された画像のスケールは既知である。したがって、収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n のそれぞれの座標は、対応する画像の平面内の点の位置を定義する。各対の輪郭点間の距離は、収縮末期と拡張末期の間の心臓 2 0 0 の対応するセクションによって移動された距離を示す。

10

【0052】

次に、図 6 A から図 6 D を参照して、壁運動メトリックを生成するための要素 E i の分析について説明する。図 6 A に示すように、各要素 E i は、n 個の辺を有する多角形の形状をなす。図 6 A に示すように、各要素 E i の要素面積 A は、座標法を用いて、輪郭データ 2 3 4、2 4 4 の第 1 および第 2 のセットから計算される。

20

【0053】

【数 1】

$$A = \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^{n-1} x_i y_{i+1} + x_n y_1 - \sum_{i=1}^{n-1} x_{i+1} y_i + x_1 y_n \right|$$

（式 1）

ここで、n は多角形の辺の数であり、(x<sub>i</sub>, y<sub>i</sub>) は多角形の頂点である (i = 1, 2, . . . , 6)。

【0054】

次に、各要素 E i の計算された面積 A は、拡張末期の輪郭点の総面積によって表される総面積の割合として正規化される。

30

【0055】

図 6 B に示すように、拡張末期および収縮末期の収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n の各対間のユークリッド距離 (d) は、次の式を使用して計算される：

【0056】

【数 2】

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^n (q_i - p_i)^2}$$

40

（式 2）

ここで、n は次元の数であり、p は拡張末期輪郭点の座標であり、q は収縮末期輪郭点の座標である。

【0057】

次に、各要素 E i の平均距離 (d) (すなわち、最初の要素 E 1 では

【0058】

【数 3】

$$\bar{x}(d_1, d_2, d_3)$$

2 番目の要素 E 2 では

【0 0 5 9】

【数 4】

$$\bar{x}(d_3, d_4, d_5)$$

など)が計算される。その後、平均距離は、拡張末期輪郭点の全周囲距離の割合として正規化される。

【0 0 6 0】

図 6 C に示すように、各要素 E i の矩形度は、各要素の面積 (A i) とその最小外接矩形の面積 (R i) の間の比率として計算され：

【0 0 6 1】

【数 5】

$$Rectangularity_i = \frac{A_i}{R_i}$$

(式 3)

ここで、A i は各要素 E i の面積であり、R i は最小外接矩形の面積である。

【0 0 6 2】

図 6 D に示すように、各要素 E i の硬度 S i は、要素の面積 (A i) とその凸包の面積 (H i) の間の比率として計算され：

【0 0 6 3】

【数 6】

$$S_i = \frac{A_i}{H_i}$$

(式 4)

ここで、A i は各要素 E i の面積であり、H i は対応する凸包の面積である。

【0 0 6 4】

計算されたメトリクスと参照壁運動スコアの間の相関を評価するために、生の(すなわち、未処理の)二次元心臓超音波検査データを含む参照データセットが分析された。参照データセットは、患者グループの拡張末期画像と収縮末期画像を含む履歴データで構成された。拡張末期画像および収縮末期画像は、本明細書に記載の技法に従って分析され、収縮末期輪郭点 2 3 2 n および拡張末期輪郭点 2 4 2 n が識別された。これにより、左心室 2 0 2 の標準モデルの各セグメントに対応する要素 E i が特定された。要素 E i は、以下に示すメトリックを計算するために、本明細書に記載されている手法を使用して分析された：正規化された面積 A、正規化された平均距離 d、矩形度、および硬度 S i である。メトリックは、各要素 E i の休息およびストレス状態について生成された。要素 E i は、参照壁運動スコアからなる標準スコアリングシステムを使用して、2 人の心臓専門医によって互いに干渉することなくスコアリングされた：正常(「1」)、運動低下(「2」)、無動(「3」)、運動異常(「4」)、及びスコアリング不能(「X」)。2 つの参照データセット間で不一致だったスコアは再調査され、一致するに至った。壁運動スコアが「X」の要素は、参照データセット(n = 2)から削除された。壁運動スコアが「4」(n = 2)である有効な参照データセット内の要素の数が少ないため、これらも分析から削除された。したがって、本実施形態では、参照データセットからの各要素 E i は、正常(「1」)、運動低下(「2」)、無動(「3」)としてスコアリングされた。各患者の安静状態とストレス状態について分析が繰り返された。本明細書で説明されるように、生の参照データセットの分析を通じて計算されたメトリックは、計算されたメトリックが比

10

20

30

40

50

較され得る参照データモデルを生成するために使用される。参照データモデルは、要素  $E_i$  ごとに生成される。参照データモデルは、単変量モデルまたは多変量モデルである。参照データモデルは、心臓超音波検査システム 100 のメモリ 110 に格納され得る。あるいは、参照データセットは、メモリ 110 に格納され得、参照データモデルは処理ユニット 106 によって生成される。このアプローチは、例えば、特定のメトリックまたはメトリックの組み合わせに関して、動的比較を可能にし得る。

#### 【0065】

各要素  $E_i$  の計算されたメトリックと、安静状態に対して心臓専門医によって割り当てられた壁運動スコア（つまり、正常（「1」）、運動低下（「2」）、無動（「3」））のプロットを図 7A から 7D に示す。メトリックの第 2 四分位数は、各参照壁運動スコアについて、そのメトリックのセットの中央線を含む箱ひげ図によって表される。各参照壁運動スコアの正規化された要素面積  $A$  を図 7A に示す。各参照壁運動スコアの正規化された平均距離  $d$  を図 7B に示す。各参照壁運動スコアの計算された硬度を図 7C に示す。各参照壁運動スコアの計算された矩形度を図 7D に示す。  $P < 0.05$  の Wilks - Lambda ノンパラメトリック多変量テスト統計が、各壁運動スコアグループで決定される。計算されたメトリックと割り当てられた壁運動スコアとの間に統計的に有意な相関関係が特定される。

10

#### 【0066】

各要素  $E_i$  の計算されたメトリックと、ストレス状態に対して心臓専門医によって割り当てられた壁運動スコア（つまり、正常（「1」）、運動低下（「2」）、無動（「3」））のプロットを図 8A から 8D に示す。メトリックの第 2 四分位数は、各参照壁運動スコアについて、そのメトリックのセットの中央線を含む箱ひげ図によって表される。各参照壁運動スコアの正規化された要素面積  $A$  を図 8A に示す。各参照壁運動スコアの正規化された平均距離  $d$  を図 8B に示す。各参照壁運動スコアの計算された硬度を図 8C に示す。各参照壁運動スコアの計算された矩形度を図 8D に示す。  $P < 0.05$  の Wilks - Lambda ノンパラメトリック多変量テスト統計が、各壁運動スコアグループで決定される。計算されたメトリックと割り当てられた壁運動スコアとの間に統計的に有意な相関関係が特定される。

20

#### 【0067】

各要素  $E_i$  のスコアリングは、計算されたメトリックの 1 つに基づいて計算できる。処理ユニット 106 は、一変量分布、例えば、一変量正規分布を定義するように構成されてもよい。例として、スコアリングは、計算されたメトリックのうちの 1 つに対する Z スコア（標準スコア）に対応できる。Z スコアは、計算されたメトリックの母平均からの標準偏差の数を標準偏差の単位で示す。処理ユニット 106 は、決定された Z スコアに対応する各要素  $E_i$  にスコアを割り当てるように構成されてもよい。ただし、各要素  $E_i$  に対して計算されたスコアの精度は、計算されたメトリックの 2 つ以上を参照することで改善される場合がある。処理ユニット 106 は、多変量分布、例えば、多変量正規分布を定義するように構成されてもよい。処理ユニット 106 は、二変量分布またはより高次元の分布を定義するように構成されてもよい。処理ユニット 106 は、参照母集団から計算されたメトリックの「距離」を計算するように構成されてもよい。この手法により、より高い次元で分析を実行できる。1 つのアプローチは、データ PC 1 の最初の主成分からの距離を使用することである。あるいは、またはさらに、Mahalanobis 距離は、処理ユニット 106 によって計算されてもよい。他の統計分析技法も適切である。

30

40

#### 【0068】

平均距離と各要素  $E_i$  の面積の間の相関を決定することにより、各要素  $E_i$  に対応する壁セクションのスコアを決定できる。本実施形態では、スコアリングは、離散値に依存する従来のスコアリングシステムではなく、連続スケールを含む。図 9A に、Z でスケールされた要素の面積と平均距離の間の相関の模式的な表現を示す。左下象限 Q3 は、潜在的に異常な壁運動があると特定された要素  $E_i$  を表す。3 つの楕円 E1 から E3 は、データポイントの分布の信頼区間 (CI) を表す：内側の楕円 E1 は  $CI = 68\%$  を表し、

50

中央の楕円 E 2 は  $CI = 95\%$  を表し、外側の楕円 E 3 は  $CI = 99\%$  を表す。データの重心 O が表示され、線 PC 1 は、データ（すなわち、データ PC 1 の第 1 主成分）を通る直交回帰線を表す。マーカー M 1 ~ M 3 は、スコアリングされているデータポイントを表す。ランダムに生成された、 $0.56$  ( $n = 1, 000$ ) の共分散を有する正規分布データを図 9 B に示す。各データポイントは、ここで説明する分析手法に従って決定された連続スコアリングに従って色分けされる。

#### 【0069】

本実施形態による処理ユニット 106 は、各要素 E i をスコアリングするための連続的アプローチを実施する。本明細書で説明するように、主成分モデルは、各要素 E i の Z でスケールされたメトリックに応じて構築される。これは、収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 から導出される各要素 E i に対して実行される。ここでの説明は、二腔心尖部画像の標準モデルで見えるセグメントに対応する 6 つの要素 E i に焦点を合わせる。左心室 202 の他のセグメントに対応する追加の要素 E i に関して、例えば三腔心尖部画像および / または四腔心尖部画像の分析によって、同じ技法を実施できることが理解されよう。分析は、安静状態およびストレス状態について取得された収縮末期および拡張末期の画像 230、240 に関して独立して行われる。処理ユニット 106 は、安静状態およびストレス状態に関して分析の結果を比較することができる。

#### 【0070】

2 つの計算されたメトリックに基づく二変量分析に基づく要素 E i のスコアリングは、図 9 A および 9 B に視覚化されている。この場合のメトリックは、各要素 E i の正規化された面積と平均距離である。参照データモデルは、参照データセットの分析を通じて特定された要素 E i の正規化された領域と平均距離に応じて生成される。この場合、割り当てられた壁運動スコアが「1」である要素のみが、参照データモデルの生成に含まれていた。所与の要素 E i のスコアを生成するために、処理ユニット 106 は、その要素 E i の対応するメトリックを計算する。処理ユニット 106 は、患者の収縮末期画像 230 および拡張末期画像 240 の分析を通じて識別された要素 E i の正規化された面積および平均距離を計算する。図 9 A および 9 B を参照して本明細書で説明されている実装は、各要素 E i の正規化された面積および平均距離に基づく二変量分析を利用する。メトリックの他の組み合わせを使用して、各要素 E i をスコアリングすることができることが理解されよう。たとえば、二変量分析では、平均距離と硬度メトリック、または、正規化された面積と矩形度のメトリックを組み合わせることができる。

#### 【0071】

処理ユニット 106 は、多変量分析を実行するように構成されてもよい。処理ユニット 106 は、本明細書に記載される各メトリック、すなわち、正規化された面積 A、正規化された平均距離 d、矩形度、および硬度 S i を組み合わせるように構成されてもよい。各要素 E i のスコアは、4 つの計算されたメトリックの多変量解析に基づいて計算されてもよい。第 1 主成分 PC 1 および割り当てられた壁運動スコア（すなわち、正常な「1」、運動低下「2」、無動「3」）に応じて計算されたスコアのプロットを図 10、10 B、11 A および 11 B に示す。二腔心尖部画像における安静状態の多変量解析の第 1 主成分 PC 1 に応じて計算されたスコアのプロットを図 10 A に示す。四腔心尖部画像における安静状態の多変量解析の第 1 主成分 PC 1 に応じて計算されたスコアのプロットを図 10 B に示す。二腔心尖部画像におけるストレス状態の多変量解析の第 1 主成分 PC 1 に応じて計算されたスコアのプロットを図 11 A に示す。四腔心尖部画像におけるストレス状態の多変量解析の第 1 主成分 PC 1 に応じて計算されたスコアのプロットを図 11 B に示す。

#### 【0072】

各要素 E i の計算されたメトリックは、対応する要素 E i の参照データモデルと比較される。各要素 E i のスコアは、この比較に基づいて計算される。スコアは、新しいデータの最初の主成分の値、すなわち、計算されたメトリックがデータの重心からどれだけ離れているか、したがって、それらが参照データとどれほど異なっているかを表す。スコアは



連続的なスケールで計算できる。この例は、図 1 2 A と 1 2 B に示されており、各要素には、ここで説明する連続スコアリングスケールに従って陰影が付けられている。図 1 2 A に示すスコア付けされた画像は、安静状態の二腔データを表しており、図 1 2 B に示すスコア付けされた画像は、ストレス状態の二腔データを表している。

#### 【 0 0 7 3 】

処理ユニット 1 0 6 は、各要素  $E_i$  をスコアリングするための異なるメトリックを計算するように構成されてもよい。これらのメトリックは、単変量および多変量解析のために本明細書に記載されているメトリックに加えて、またはその代わりに使用されてもよい。処理ユニット 1 0 6 は、例えば、以下のメトリックのうちの 1 つ以上を計算してもよい：剪断；ひずみ；要素内の距離の変動係数；アスペクト比。処理ユニット 1 0 6 はまた、本明細書で説明される点の対間の距離以外の距離メトリックを計算してもよい。例えば、処理ユニット 1 0 6 は、同じ要素内の正反対の点の間の距離、または、異なる要素の対応する点間の距離（すなわち、 $E_i$  と  $E_{i+j}$  の間）を計算してもよい。

#### 【 0 0 7 4 】

処理ユニット 1 0 6 は、メトリックを計算するための 1 つの画像における要素  $E_i$  の分析に特に重点を置いて説明されてきた。処理ユニット 1 0 6 は複数の画像を分析し得ることが理解されるであろう。異なる画像に同じ要素  $E_i$  が含まれてもよい。処理ユニット 1 0 6 は、異なる画像の分析に応じて、特定の要素  $E_i$  に対して生成されたスコアを比較するように構成されてもよい。スコア間に不一致が検出された場合、これは画質などの潜在的な問題として報告されることが出来る。これにより、さまざまな画像の品質をチェックできる。同様に、特にきめの細かい要素  $E_i$  では、互いに近接して配置された要素  $E_i$  について計算されたスコアは通常、関連している。予想される関係が特定された場合、これは潜在的な画質の問題としてフラグを立てることができる。これらの技法は、より正確である可能性が高い要素  $E_i$  の 1 つまたは複数の画像の識別を可能にし得る。

#### 【 0 0 7 5 】

処理ユニット 1 0 6 は、1 つまたは複数の画像内に見ることが出来る要素  $E_i$  を分析して、見ることが出来ない要素  $E_i$  の挙動を推測することができる。例えば、スコアは、見えない要素  $E_i$  に隣接してまたは近位に配置された少なくとも 1 つの要素  $E_i$  についての計算されたスコアに応じて、見えない要素  $E_i$  について推定されてもよい。有効な表示に基づいて左心室 2 0 2 の完全なモデルを構築するために、さらなる分析が実行されてもよい。結果として得られるモデルにより、1 つまたは複数の近くの要素  $E_i$  からスコアリングを推測することができる。

#### 【 0 0 7 6 】

ここで説明する統計分析は、`ggplot2`、`dplyr`、`ggbeeswarm`、`Momocs`、`pathmapping`、および `ggpubr` パッケージを使用して、R 統計的計算環境（v 3 . 4 . 1）内で実行された。各比較におけるグループ間の観測数の不均衡のため、多変量ノンパラメトリック仮説検定を採用し、`npmv` パッケージを使用してグループ平均を比較した。タイプ I のエラー率（ ）0 . 0 5 がすべての比較に使用された。

#### 【 0 0 7 7 】

処理ユニット 1 0 6 は、左心室 1 0 2 の標準モデルのセグメントに対応する要素  $E_i$  のメトリックを計算するものとして本明細書で説明されている。本明細書で説明される技法は、要素  $E_i$  がセグメントに対応することを必要としないことが理解されよう。たとえば、要素  $E_i$  は標準モデルのセグメントよりも小さい場合がある。要素  $E_i$  は、標準モデルのサブセグメントに対応し得る。要素  $E_i$  のサイズを小さくすることにより、スコアリングは、心臓の周期運動の異常の位置をより正確に示すことができる。例えば、スコアリングは、例えば、セグメントの境界の近くの位置または中央の場所を強調して、標準モデルのセグメントの 1 つ内の異常な機能の場所を示すことが想定される。

#### 【 0 0 7 8 】

本明細書で説明されるように、参照データモデルは、生の 2 次元心臓超音波検査データ

10

20

30

40

50

を含む参照データセットを分析することによって生成される。上記の実施形態では、参照データセットは、患者のグループの拡張末期画像および収縮末期画像を含む履歴データを含む。さらなる発展において、参照データモデルを生成するために使用される参照データセットは、繰り返し更新されてもよい。たとえば、新しい心臓超音波検査の分析を参照データセットに組み込んで、有効なデータ母集団を増やすことができる。したがって、追加のデータが有効になると、参照データモデルは引き続き改良される。参照データモデルの反復的な発展が、病理学的変化と患者の進展を可能にし得る。

#### 【0079】

ここで説明する分析は、要素E iごとに独立して実行される。ここで、分析は、複数の要素E i間の関係を考慮するように修正されてもよいことが理解されるであろう。例えば、分析は、例えば、左心室202の反対側に、互いに隣接して、または互いに反対に配置された第1および第2の要素E iの運動を同時にスコア付けすることができる。

10

#### 【0080】

本明細書で説明される参照データモデルは、参照データセットの一部またはすべてに関して有効な結果データに応じて変更することもできる。本明細書では、「結果データ」という用語は、診断情報を指すために使用される。結果データは、参照データセット内の対応する記録またはデータセットに関連付けられる。診断情報は、例えば、患者の血管造影データおよび/または心臓事象に関連してもよい。結果データは、経過時間中に、患者が心臓状態、例えば冠動脈疾患の有無の陽性または陰性の診断を下したかどうかを示してもよい。結果データは、例えば、心臓超音波検査データの取得の1年後、2年後、または3年後に生成されてもよい。参照データセット内のデータの重み付けは、結果データに応じて調整されてもよい。例えば、結果データが有効である参照データセット内のデータに適用される重み付けは、その統計的有意性を変更するために増加または減少されてもよい。重み付けは、心臓超音波画像の取得とその後の診断イベントとの間の経過時間に応じて調整することができる。変形例では、参照データモデルは、結果データが有効なデータにのみ依存して生成されてもよい。参照データモデルは、結果データが冠動脈疾患などの特定の状態の有無を示すデータにのみ依存して生成されてもよい。結果データを使用して、参照データセットをフィルター処理し、異なる参照データモデルを生成してもよい。

20

#### 【0081】

処理ユニット106はまた、診断出力を生成する診断機能を提供するように構成されてもよい。診断システムは、出願人の国際特許出願PCT/GB2017/051720に開示されており、その内容は参照により全体として本明細書に組み込まれる。診断機能は、本明細書に記載されている結果データを利用できることが認識されている。診断機能は、壁運動スコアに対して生成された1つ以上のメトリックに依存する場合もある。例として、各要素E iの矩形度は、診断モデルにおける特徴として使用されてもよい。診断モデルを生成する際の結果データの使用は、さまざまな疾患の割合と特性を経時的に、および/またはさまざまな医療現場で考慮するのに役立つことがある。たとえば、異なる現場では、ポジティブ(「疾患」)とネガティブ(「正常」)の結果の比率が異なる場合がある。診断モデルを生成する際に結果データを利用することにより、これらのタイプのバリエーションを考慮に入れることができる。ストレスエコーテストの結果(テスト中/直後に心臓専門医が決定)は、常に正確であるとは限らない。出願人が行った1年の結果の正確さの分析は、複数のデータセットにわたるストレスエコー結果の平均7.2%の不正確さを示している。一定期間にわたる結果データを参照することにより、診断モデルの精度が向上し、個人が冠動脈疾患などの疾患を発症するかどうかをモードで正確に予測できるようになる。結果データの使用は、単独で特許を受けることができると考えられる。この強化された診断機能は、前の実施形態の発展として説明される。同様の参照番号は、同様のコンポーネントに使用される。

30

40

#### 【0082】

本明細書で説明するように、各収縮末期輪郭点232 nは、拡張末期輪郭データセット244の拡張末期輪郭点242 nの対応する1つと対になっている。収縮末期と拡張

50

末期輪郭点 2 3 2 n と 2 4 2 n の結果の対は、心臓周期中の心臓 2 0 0 の壁の運動の変化を表す。収縮末期および拡張末期の輪郭点 2 3 2 n、2 4 2 n が識別されると、デカルト座標系におけるそれらの x および y 座標は、例えば、収縮末期画像上の点の座標を含む収縮末期座標セットと拡張末期画像上の点の座標を含む拡張末期座標セットとしてメモリ 1 1 0 に格納されてもよい。プロセッサは、2 つの座標セットから、収縮末期と拡張末期との間の左心室 2 0 2 の形状の変形を計算するように構成されてもよい。

#### 【0083】

処理ユニット 1 0 6 は、収縮末期と拡張末期の間の左心室 2 0 2 の動きを定量化する様々なパラメータの値を計算するように構成されている。計算には、x 軸と y 軸の両方に沿った位置の変化（拡張末期 収縮末期）を計算することにより、各点が x 方向と y 方向のそれぞれにどれだけ移動したかを計算することが含まれてもよい。これにより、収縮末期と拡張末期の輪郭点 2 3 2 n、2 4 2 n の対応する対のそれぞれについて、x 軸の移動 x のセットと y 軸の移動 y のセットが得られる。これらの各値は、方向を示さない単純な距離であってよい。次に、x 軸（X）と y 軸（Y）の両方のすべての点の変化量の平均値を別々に計算して、左心室 2 0 2 全体に対して、平均の x 値または x 方向の移動 X、および平均の y 値または y 方向の移動 Y を提供してもよい。個々の移動値のそれぞれが純粋な距離であり、正または負の x または y 方向にあるかどうかの表示がない場合、これらの平均値は総移動量を示すが、L V 壁の異なる部分が同じ方向に移動しているか、反対の方向に移動しているかは示されていない。

#### 【0084】

収縮末期と拡張末期の輪郭点 2 3 2 n、2 4 2 n の各対に対して計算できる別のパラメータは、x および y 方向の移動 x および y の平均であって、各点の平均値  $x y = (x + y) / 2$  である。次に、すべての点についての x y のすべての値の平均を計算して、心室全体の値 X Y を計算できる。この計算は、せん断ひずみの計算に似ているため、ここではせん断変形と呼ぶ。所与の移動距離の場合、このパラメータは、x 軸と y 軸の両方に対して 45 度の移動で最大になり、軸の 1 つに沿った移動で最小になることが理解されよう。

#### 【0085】

計算できる別のパラメータは、x と y のひずみ成分から計算できる主変形に似ているため、ここでは主変形と呼び、  
主変形 =  $C 1 (X + Y - (X + Y)^2 + C 2 X Y^2)$   
で与えられる。ここで、C 1 と C 2 は定数である。定数 C 1 は、例えば、1 / 2 であってよく、定数 C 2 は、4 であってよい。これらの値は、以下に記載される例において使用される。

#### 【0086】

この変換は、せん断変形と密接に関連しているため、そのパラメータと同様に变化する傾向があるが、心臓の収縮を示す負の値を有する。ただし、以下のテスト結果で示されているように、主な変形値は、一部のケース、特に冠動脈疾患（CAD）で、より信頼できる診断を提供できる。

#### 【0087】

これらのパラメータのそれぞれは、単一の冠状動脈周期における収縮末期と拡張末期の間の変化に関連していることが理解されよう。ただし、ストレス心臓超音波検査（または他のイメージング方法で実行される対応するテスト）では、安静時の心臓に対し各パラメータに 1 つの値とストレス時の心臓に対し 1 つの値がある。それらの値を比較すること、たとえば、それらの値の違いを判断することで、診断に使用できる心臓機能についてのさらなる情報を得ることができる。

#### 【0088】

x と y の移動、せん断と主変形の値が計算されると、プロセッサは、これらをメモリ 1 1 0 に格納されている参照値と比較して、1 つまたは複数の特定の心臓の状態の診断を行い、診断の出力を生成するように構成される。出力は、陽性または陰性の診断を示す単純な

バイナリ出力であってもよい。処理ユニット 106 は、ディスプレイ 112 上に出力を表示するように構成されてもよい。あるいは、またはそれに加えて、例えば出力データを追加することにより、出力が基づいた画像に関連するデータとして、診断を示す出力を画像が保存されているファイルへ格納するように構成されてもよい。

【0089】

基準値は、例えば、処理ユニット 106 上で実行することができ、従来の方法によって決定された関連診断を伴うストレスエコー画像のデータベースを使用する学習アルゴリズムによって決定することができ、これは、メモリ 110 に格納されてもよい。具体的には、データベースは、多数の画像のセットを含んでもよく、各セットは、安静状態およびストレス状態の両方についての収縮末期画像および拡張末期画像を、各画像セットについて、冠動脈疾患 (CAD) の陽性または陰性の診断などといった関連する診断とともに含む。学習アルゴリズムは、画像を分析して上記の様々なパラメータの値を計算し、次いで診断と様々なパラメータのそれぞれの値との間の相関を決定するように構成されてもよい。

10

【0090】

分析は 70 人の被験者からのサンプル画像で行われた。生成されたすべての結果は、心尖部四腔画像によるものである。最初に、DSE の結果から決定された正と負の結果について値を比較した。次に、DSE 結果で確認された偽陽性を修正するために DSE 結果を修正して、比較を繰り返した。

【0091】

表 1 に、心尖部四腔画像での DSE の結果 (1 = Pos、2 = Neg) の安静状態およびストレス状態の主変形 (mm)、せん断変形値 (mm)、平均 X (mm) の値を示す。

20

【0092】

【表 1】

## 群統計量

D S E_結果	N	平均	標準偏差	標準誤差
ストレス状態 1.00	9	-6.8214	4.08788	1.36263
__主変形 2.00	61	-8.9260	2.20018	.28170
安静状態__ 1.00	9	-7.7332	3.86497	1.28832
主変形 2.00	61	-9.3163	2.41589	.30932
安静状態__ 1.00	9	17.7267	9.16943	3.05648
剪断変形 2.00	61	21.5356	5.50610	.70498
ストレス状態 1.00	9	17.0074	8.06969	2.68990
__剪断変形 2.00	61	22.2608	4.56871	.58496
安静状態__X 1.00	9	18.8694	11.02116	3.67372
2.00	61	21.8492	6.65078	.85155
ストレス状態 1.00	9	19.9334	9.80639	3.26880
__X 2.00	61	25.8710	7.43965	.95255

10

20

30

【 0 0 9 3 】

表 2 に、調整後の D S E の結果（ 1 = P o s 、 2 = N e g ）の安静状態およびストレス状態の主変形値（ m m ）、せん断変形（ m m ）および X 変形（ m m ）の平均を示す。

【 0 0 9 4 】

【表 2】

## 群統計量

調整後D S E		N	平均	標準偏差	標準誤差
ストレス状態	1.00	7	-4.4716	1.29120	.48803
__主変形	2.00	63	-9.1203	2.24588	.28295
安静状態__	1.00	7	-5.3352	1.21275	.45838
主変形	2.00	63	-9.5325	2.44136	.30758
安静状態__	1.00	7	12.0645	2.74525	1.03761
剪断変形	2.00	63	22.0438	5.58342	.70344
ストレス状態	1.00	7	12.2348	3.81629	1.44242
__剪断変形	2.00	63	22.6243	4.44025	.55942
安静状態__X	1.00	7	11.6937	2.73459	1.03358
	2.00	63	22.5519	6.84823	.86280
ストレス状態	1.00	7	14.1727	4.81157	1.81860
__X	2.00	63	26.3226	7.29318	.91885

10

20

30

【 0 0 9 5 】

表 3 に、変数対調整後の D S E の独立標本 T 検定を示す。

【 0 0 9 6 】

【表 3】

独立標本検定						
		等分散性のルビーン検定				
		F	有意確率	t	自由度	有意確率（両側）
ストレス状態 __主変形	等分散性を想定	1.705	.196	5.356	68	.000
	等分散性を想定しない			8.240	10.596	.000
安静状態 __主変形	等分散性を想定	2.355	.130	4.466	68	.000
	等分散性を想定しない			7.604	12.377	.000
安静状態 __剪断変形	等分散性を想定	2.106	.151	-4.644	68	.000
	等分散性を想定しない			-7.961	12.527	.000
ストレス状態 __剪断変形	等分散性を想定	.194	.661	-5.942	68	.000
	等分散性を想定しない			-6.715	7.923	.000
安静状態__X	等分散性を想定	5.696	.020	-4.136	68	.000
	等分散性を想定しない			-8.065	16.500	.000
ストレス状態 __X	等分散性を想定	.927	.339	-4.290	68	.000
	等分散性を想定しない			-5.963	9.395	.000

10

20

## 【0097】

サンプルデータから取得したさまざまなパラメータの値から、機械学習を使用して、調整されたドプタミン負荷心エコー (DSE) の結果の指標として各パラメータの精度を決定してもよい。上記のデータを用い、10分割交差検証法を備えたJ48剪定決定木を使用してデータが分類された。診断結果の指標としての各パラメータの精度は、以下の表に要約されており、ここでは、次の略語が使用されている：TP = 真陽性、FP = 偽陽性、FN = 偽陰性、TN = 真陰性、PPV = 陽性的中率、およびNPV = 陰性的中率。

30

## 【0098】

表4、コンサルタントの解釈の精度。

## 【0099】

【表4】

J48	TP = 6	FN = 1
精度 = 94.3%	FP = 3	TN = 60
感度 = 85.7%	PPV = 66.7%	
特異性 = 95%	NPV = 98.4%	

40

## 【0100】

表5、調整されたDSEの結果に対するストレス状態の主変形の精度。

## 【0101】

【表 5】

J48 値 = -5.95	TP = 7	FN = 0
精度 = 95.7%	FP = 3	TN = 60
感度 = 100%	PPV = 70%	
特異性 = 95.2%	NPV = 100%	

【 0 1 0 2 】

表 6、調整された D S E の結果に対する安静状態の主変形の精度。

【 0 1 0 3 】

【表 6】

J48 値 = -6.92	TP = 5	FN = 2
精度 = 88.6%	FP = 6	TN = 57
感度 = 71.4	PPV = 45.5 %	
特異性 = 90.5%	NPV = 96.6%	

【 0 1 0 4 】

表 7、調整された D S E の結果に対するストレス状態のせん断変形の精度。

【 0 1 0 5 】

【表 7】

J48 値 = 15.85	TP = 6	FN = 1
精度 = 95.7%	FP = 2	TN = 61
感度 = 85.7%	PPV = 85.7	
特異性 = 96.8 %	NPV = 98.4	

【 0 1 0 6 】

表 8、調整された D S E の結果に対する安静状態のせん断変形の精度。

【 0 1 0 7 】

【表 8】

J48 値 = 15.35	TP = 5	FN = 2
精度 = 91.4%	FP = 4	TN = 59
感度 = 71.4	PPV = 55.6%	
特異性 = 93.7 %	NPV = 96.7%	

【 0 1 0 8 】

次に、すべての変数から、機械学習を使用して、データから正確な診断を提供するために、図 1 3 に示す決定木が導き出された。決定木は一連の決定点を定義し、各決定点はパラメータの参照値またはしきい値を定義する。決定木は、次のように動作する単純なアルゴリズムの概要を示す。最初に、上記のような左心室 2 0 2 の主変形が心臓のストレス状態について決定される。変形が - 5 . 9 5 mm 未満（つまり、大きさが 5 . 9 5 mm より大きい負の値）の場合、診断は陰性である。値が - 5 . 9 5 mm より大きい場合（つまり、大きさが 5 . 9 5 mm より大きい負の値）、安静状態とストレス状態の間の主変形の差は 1 2 . 2 7 8 0 5 3 mm より大きい場合、診断は負になるが、その距離より短い場合、診断は陽性となる。決定木の構造、および決定木内の各決定点における参照またはしきい値は、行われる診断に依存することが理解されよう。

【 0 1 0 9 】

上述の処理ユニット 1 0 6 は、冠状動脈疾患を診断するための固定（静的）診断モデル

10

20

30

40

50



を実装する。図 13 に示すように、決定木は一連の決定点を定義し、各決定点はパラメータの参照値またはしきい値を定義する。処理ユニット 106 は、動的診断モデルを実装してもよい。決定木の各決定点における参照値または閾値は、例えば、新しい心臓超音波検査データおよび / または結果データを反映するように動的に修正されてもよい。少なくとも特定の実施形態では、これは、改善された診断機能を提供することができる。

#### 【0110】

新しい心臓超音波検査データは、既存の参照データのセットに段階的に追加されてもよい。新しいデータはデータ母集団を拡大するために使用され、診断モデルを徐々に変更する可能性がある。決定木で使用する参照値またはしきい値は、有効な心臓超音波検査データを反映するように更新されてもよい。参照データの反復的な発展により、診断モデルを時間の経過とともに変化させることができる。本明細書で説明される決定木は、監視された機械学習モデルなどの他の分析ツールで置き換えられてもよいことが理解されよう。

#### 【0111】

結果データは、例えば血管造影データおよび / または心臓事象に関する、各患者の診断情報を含む。本実施形態における結果データは、参照データセットで使用する収縮末期画像および拡張末期画像の取得後の経過時間中に冠動脈疾患の有無が検出されたかどうかを示す。結果データは、例えば、心臓超音波検査データの取得の 1 年、2 年、3 年、またはそれより長期間後に生成されてもよい。本実施形態における結果データは、心エコー検査データを取得してから 1 年後に生成される。結果データは、経過時間中に発生した血管造影データおよび心臓事象を考慮することによって編集される。結果データは時間とともに進化し続けることが理解されよう。したがって、結果データは継続的に、たとえば年次ベースで、または分類が変更されたときに更新され得る。結果データを更新することにより、参照データに基づいて生成された診断ツールと診断モデルを動的に調整して、病理学的変化と患者の進展を表すことができる。

#### 【0112】

動的診断モデルを実装するために、教師付き機械学習アルゴリズムを使用して分類モデルが構築される。結果データは、機械学習アルゴリズムによってアクセスされる参照データにラベルを付けるために使用される。機械学習アルゴリズムは、ラベルを使用して異なる分類を区別する。本実施形態では、分類は、冠動脈疾患の有無に対応する。あるいは、またはさらに、分類は、例えば、特定された狭窄レベルまたは割合に依存して、特定の状態を等級付けし得る。分類は他の条件を区別し得ることが理解されよう。診断モデルを生成するとき、機械学習アルゴリズムは、結果データから導出されたラベルに応じて参照データの相対的重み付けを調整することができる。少なくとも特定の実施形態では、結果データに応じて参照データを更新することにより、ストレスエコー図に基づいて診断精度を向上させることができる。

#### 【0113】

診断モデルを構築するために、輪郭データから一連の特徴が計算される。特徴は、セグメントごとに（たとえば、本明細書で説明する要素 E i の 1 つまたは複数进行分析することによって）、任意選択で左心室 202 全体に関して計算される。有効な特徴セットを分析して、最も関連性のある特徴を識別する。これにより、最も適切な特徴を識別して、診断モデルを構築できる。（複数の決定木で構成される）ランダムフォレストの場合、識別された特徴が決定ノードを形成する。最も関連性の高い特徴は、地域によって異なる場合や、疾患の進展に伴って変化する場合があり、モデルで使用するために識別された特徴は変更される場合がある。特徴が同じであっても、しきい値と重み付けは変更される場合がある。本明細書の表 1 および 2 に示されるように、ピークストレスでの駆出率として、最も重要な特徴は変化しない。ただし、次に重要な特徴は、さまざまな条件によって異なる。最初のデータセット（表 1）では、収縮末期と拡張末期の間の体積変化が次に最も関連している。ただし、結合されたデータセットでは、二腔画像で安静時の特定のセグメントの領域が次に最も関連している。モデルをトレーニングするには、参照データにラベルを付ける必要がある。潜在的な不正確さを考慮して、ラベルとして（心臓専門医によって決定さ

れた) ストレスエコーの結果を使用しても、必ずしも正確なモデルが導出されとは限らない。参照データの取得後一定期間(たとえば、心臓超音波画像の取得後1年)に収集された結果データを使用すると、これらの欠陥の少なくとも一部を克服または改善できる。

#### 【0114】

結果データは、さまざまな期間にわたって収集できる。結果データは、少なくとも特定の実施形態では、冠状動脈疾患の影響をどれだけ前もって特定できるかを示す指標を提供することができる。さらに、複数のクラスのラベルを使用して、さまざまな疾患の重症度を予測できる。疾患が進展したり人口が変化する可能性があるため、より多くの結果データが蓄積されると、診断モデルが更新され、分類が可能な限り正確に保たれるようになる。これは、新しい結果データが受信されるたびにモデル全体を再トレーニングすることで実行できる。実際には、これには時間がかかる場合がある。別の方法として、診断モデルを継続的に更新するために、プロセッサによって増分機械学習技術を実装することができる。

10

#### 【0115】

次に、分類モデルの実装について、第1の参照データセットおよび第2の参照データセットを参照して説明する。最初のデータセットは、124のストレス心エコー図の最初のセット(2011年5月から2013年8月の間にオックスフォードで収集)で構成される。2番目のデータセットは、個別の研究(2015年3月から2016年8月の間にテムズバレー全体の6つの異なる病院で収集)から得られた339のストレス心エコー図のセットで構成されている。結果データは、ストレス心エコー図を取得してから1年後に編集される。結果データは、バイナリの結果値を生成する。特に、経過した1年の間に次のイベントのいずれかが識別された場合、結果は肯定的であると見なされる：

20

(i) 心臓事象(例、心筋梗塞)；

(ii) 70%を超える狭窄を示した血管造影。

経過した1年の間に前述の事象(i)または(ii)のいずれも発生しなかった場合、結果は否定的と見なされる。最初のデータセットでは、10の肯定的な結果が識別され、2番目のデータセットでは、13の肯定的な結果が識別された。

#### 【0116】

結果を予測するための最も関連性の高い特徴を評価するR統計的計算環境のBorutaパッケージ。Borutaパッケージは、属性の重要性を可能なものとランダムに比較することにより、特徴の選択を実行する。500本の木を持つランダムフォレストを含む標準実装が実装された。表9は、最初のデータセットの最も重要な特徴とその平均重要度スコアを示す。2番目のデータセットが最初のデータセットに追加された。表10は、1番目と2番目のデータセットを組み合わせた場合の最も重要な特徴とその平均重要度スコアを示す。処理に使用できるデータが増えると、最も関連する特徴が変化する。これは、参照データが追加されると分類モデルが変わる可能性があることを示している。これらの変更は、追加の参照データが後日取得された場合、および/またはより広範囲の地理的領域にわたって取得された場合に、より顕著になると考えられる。本明細書ではランダムフォレストモデルの使用について説明したが、別のモデル、または実際にはモデルの組み合わせを使用できることは理解されよう。

30

40

#### 【0117】

表9、最初のデータセットを使用する最も関連性の高い特徴。

#### 【0118】

【表 9】

特徴	平均重要度
EF_P ピークストレスでの駆出率	6.23
ES_P_to_ED_P 収縮末期と拡張末期のピーク体積の比率	6.20
rect_segment_4_R_2C 安静時の心尖部前壁セグメントの矩形度	5.42
solid_segment_4_R_2C 安静時の心尖部前壁セグメントの硬度	5.41
norm_area_segment_4_R_2C 安静時の心尖部前壁セグメントの正規化領域	5.35
ES_P_to_ED_P_2C ピークストレスにおける収縮末期と拡張末期の二腔の面積の比	5.00
ES_P_to_ED_P_4C ピークストレスにおける収縮末期と拡張末期の四腔の面積の比	4.70
P_ES ピークストレスにおける収縮末期の体積	4.53
total_ES_area_P_2C ピークストレスにおける二腔収縮末期の面積	3.86
dy_8_P_4C ピークストレスにおける四腔の 8 番目の点のユークリッド距離	3.75

10

20

【 0 1 1 9 】

表 1 0、1 番目と 2 番目のデータセットの結合データを使用した最も関連性の高い特徴。

30

【 0 1 2 0 】

【表 10】

特徴	平均重要度
EF_P ピークストレスでの駆出率	6.59
norm_area_segment_4_R_2C 安静時の心尖部前壁セグメントの正規化領域	6.53
ES_P_to_ED_P_4C ピークストレスにおける収縮末期と拡張末期の四腔の面積の比	6.38
norm_area_segment_4_P_4C 安静時の心尖部前壁セグメントの正規化領域	5.05
total_ES_area_P_4C ピークストレスにおける四腔収縮末期の面積	4.30
ES_P_to_ED_P ピークストレスにおける収縮末期と拡張末期の面積の比	4.10
prin_trans_P_4C ピークストレスにおける四腔画像の主変形	3.96
solid_segment_4_R_2C 安静時の心尖部前壁セグメントの硬度	3.96
norm_d_segment_6_P_4C 基部側壁セグメントの正規化平均距離	3.94
ES_P_to_ED_R_4C ピークストレスにおける収縮末期と拡張末期の四腔の面積の比	3.91

10

20

30

## 【0121】

新しい参照データを組み込むことができる継続的な学習戦略の実装により、より堅牢で正確な診断モデルを実現できる。新しい参照データを段階的に組み込むことにより、新しいデータが有効になるたびに、（特に参照データセットのサイズが大きくなるにつれて時間のかかるプロセスであることを示す）モデル全体を再トレーニングする必要性を減らすか回避することができる。さらに、診断モデルは、時間とともに変化する疾患の特徴に適応できる。人々の環境やライフスタイルの変化により、最も関連性の高いバイオマーカーが時間とともに変化する可能性があり、モデルはこれらに対応する必要があるため、これは特に重要である。動的診断モデルは、心血管疾患の様相と特性の変化に適応できるため、堅牢で正確な予測モデルを提供できる。

40

## 【0122】

ここで説明する動的診断モデルは、1年間にわたって取得された結果データを利用する。結果データは、異なる期間にわたって蓄積されてもよいことが理解されよう。より長い期間にわたる結果データを組み合わせることにより、より長い期間にわたる動的診断モデルの予測力を評価することができる。

## 【0123】

本出願は、心血管疾患を参照して説明されてきた。しかしながら、本明細書に記載される方法および装置は他の用途を有し得ることが理解されるであろう。例えば、環境が変化して腫瘍のサイズ、外観、または石灰化が変化した場合に、変化する腫瘍のイメージング

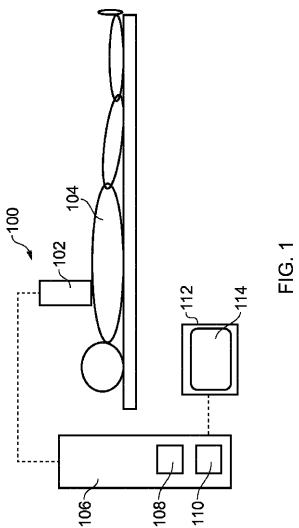
50

バイオマーカーに適応する診断ツールを開発できる。さらに、この技法は心臓超音波検査以外の画像システムにも適用し得る。

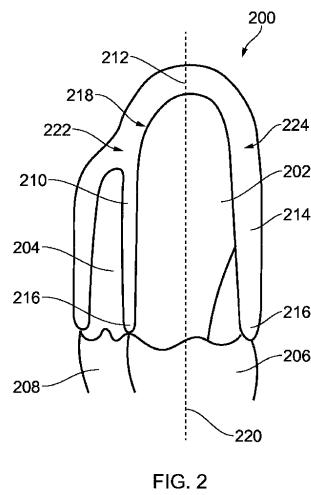
【 0 1 2 4 】

添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、本明細書に記載された実施形態に様々な変更を加えることができることが理解されよう。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

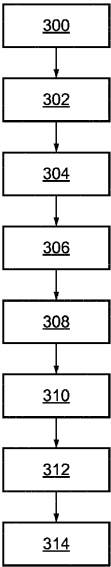


FIG. 3

【 図 4 A 】

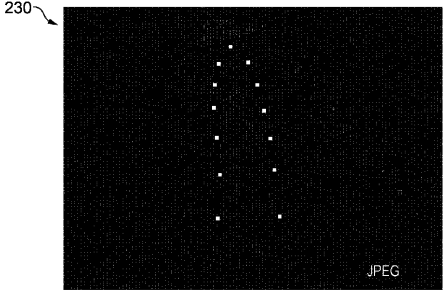


FIG. 4A

【 図 4 B 】

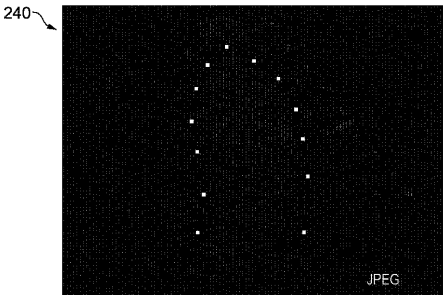


FIG. 4B

【 図 5 A 】

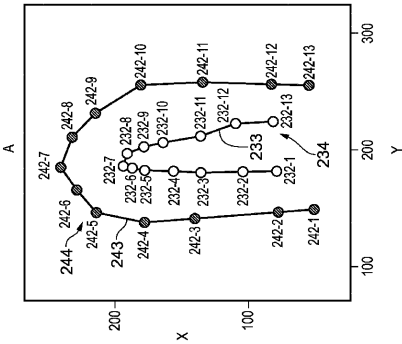


FIG. 5A

【 図 5 B 】

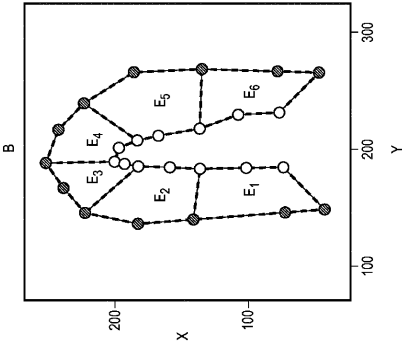


FIG. 5B

【 図 6 A 】

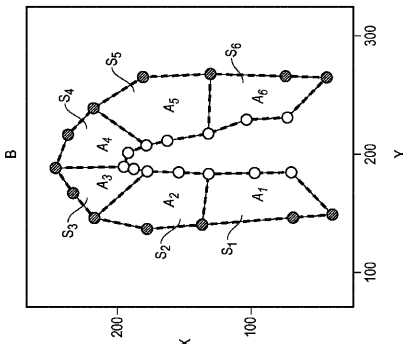


FIG. 6A

【 図 6 B 】

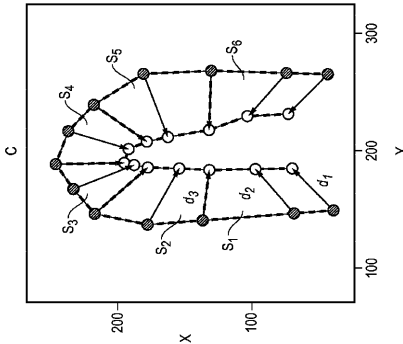


FIG. 6B

【図 6 C】

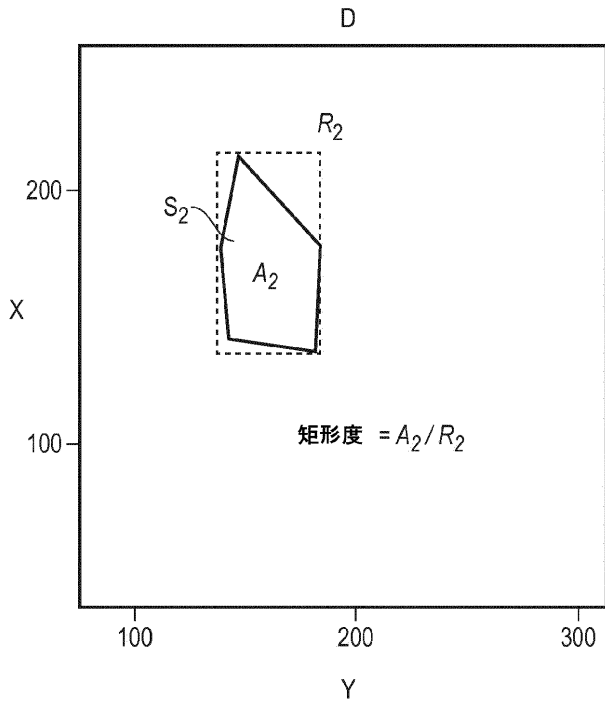


FIG. 6C

【図 6 D】

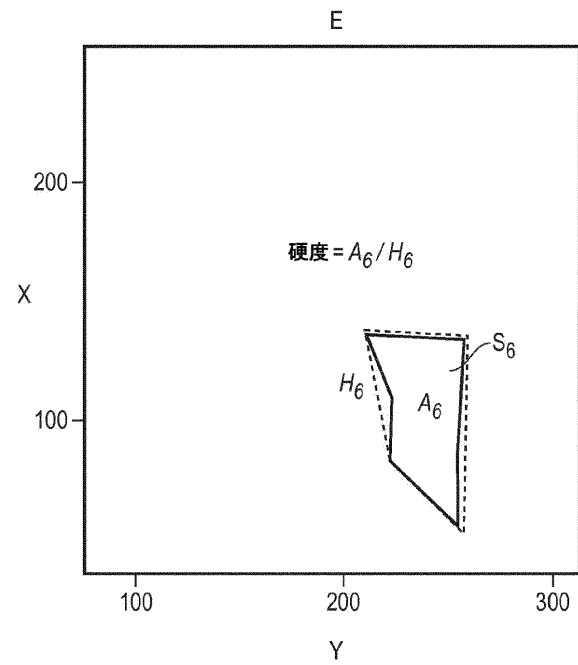


FIG. 6D

【図 7 A】

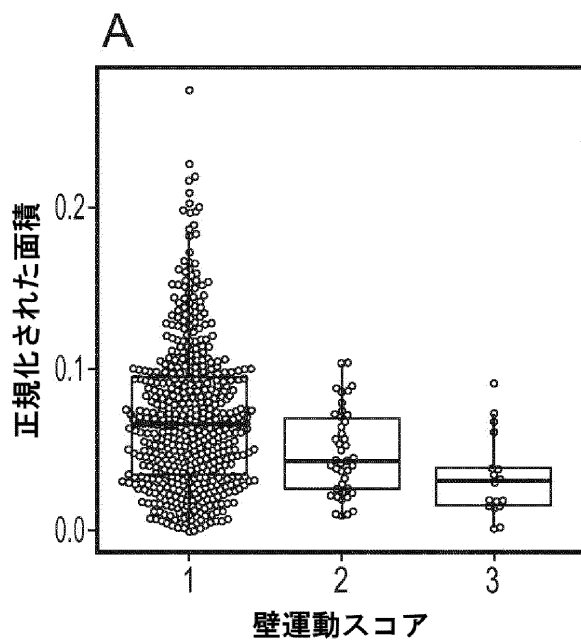


FIG. 7A

【図 7 B】

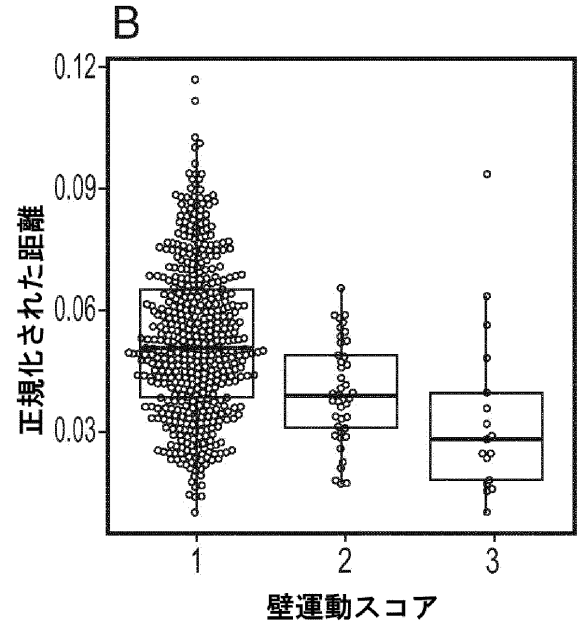


FIG. 7B

【図 7 C】

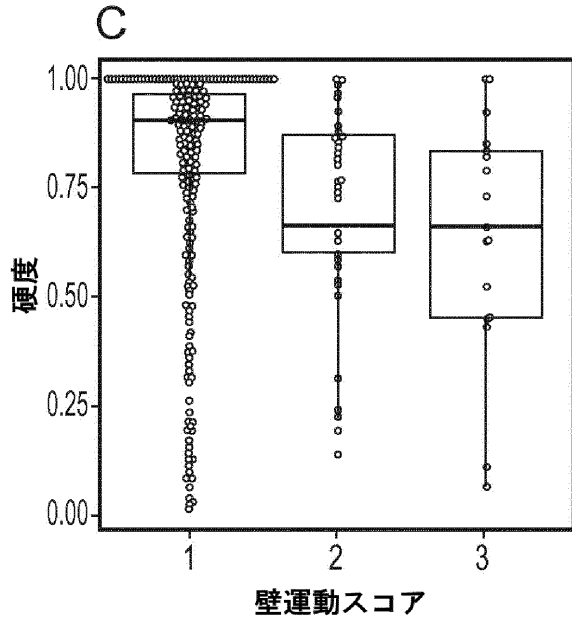


FIG. 7C

【図 7 D】

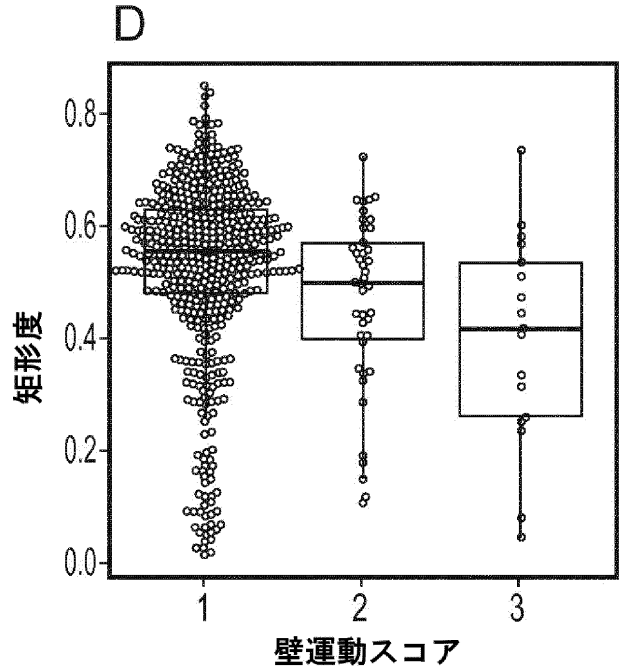


FIG. 7D

【図 8 A】

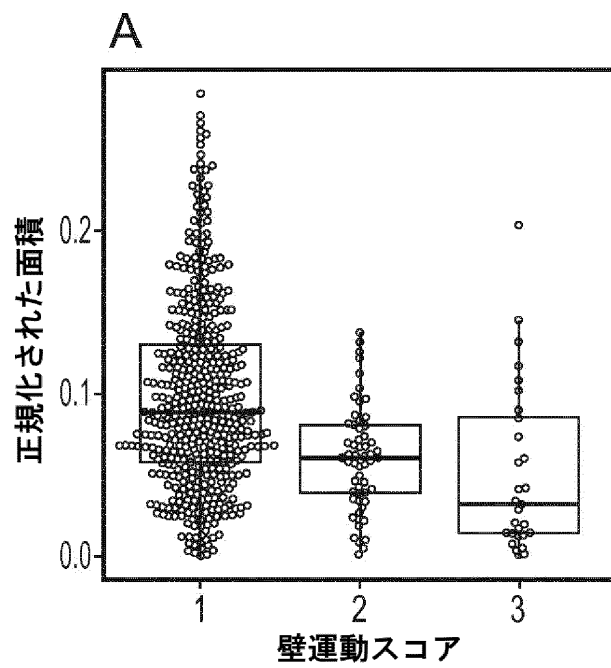


FIG. 8A

【図 8 B】

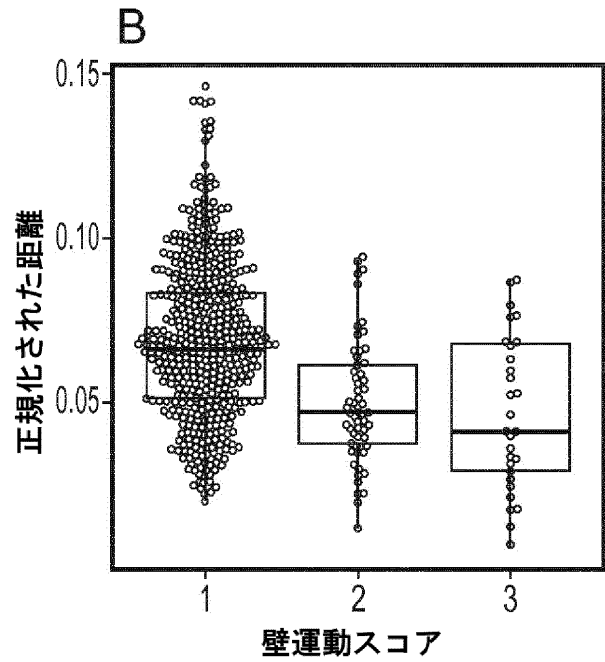


FIG. 8B



【図 8 C】

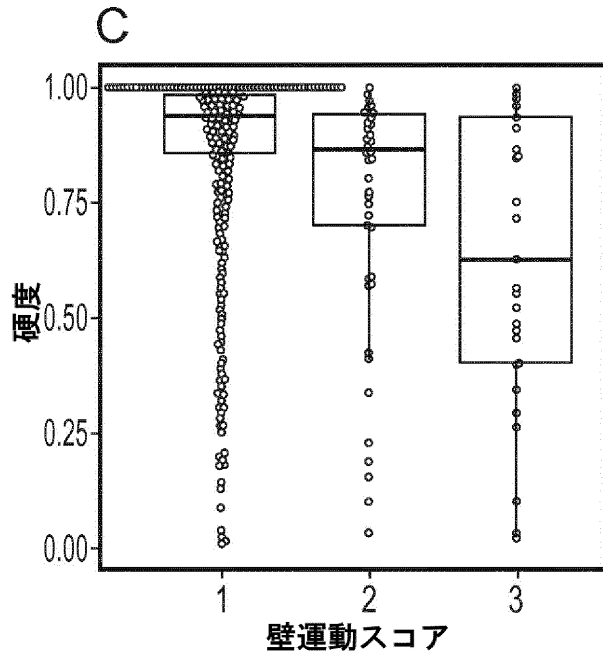


FIG. 8C

【図 8 D】

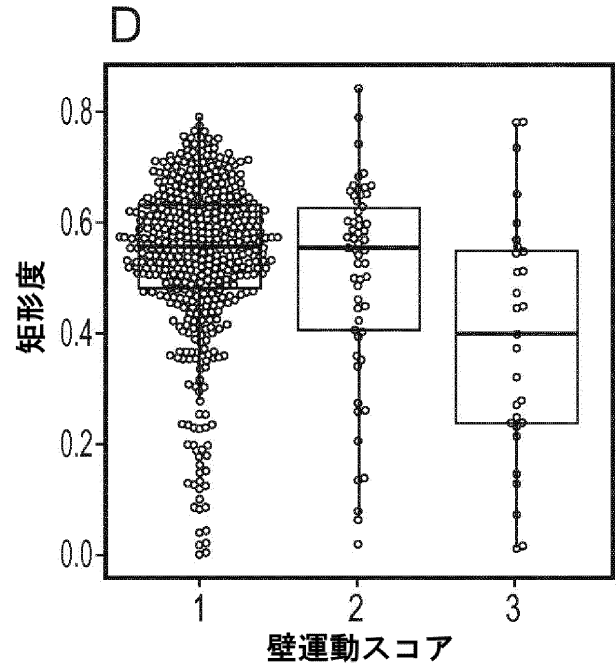


FIG. 8D

【図 9 A】

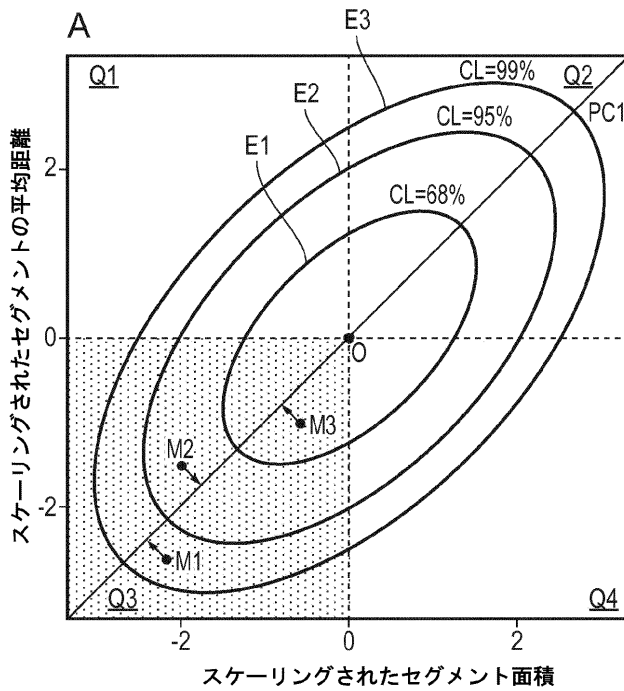


FIG. 9A

【図 9 B】

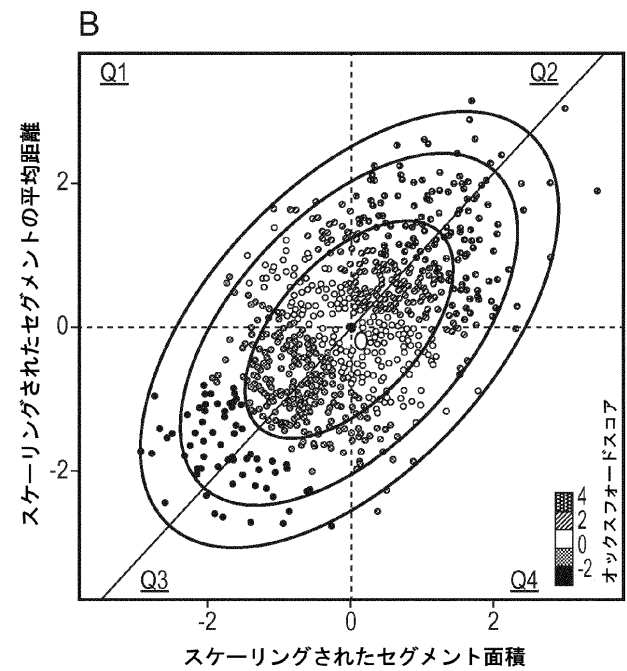


FIG. 9B

【図 10 A】

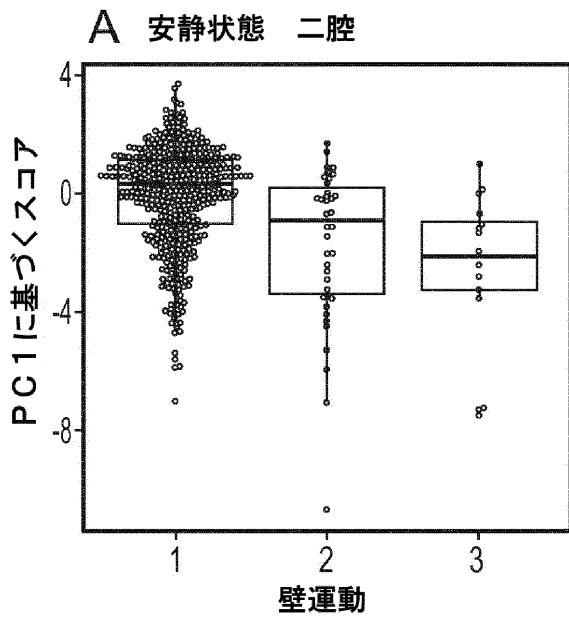


FIG. 10A

【図 10 B】

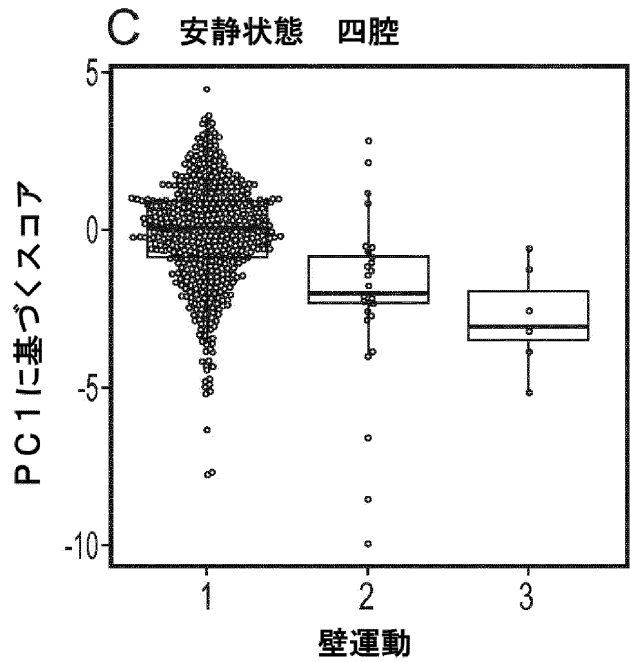


FIG. 10B

【図 11 A】

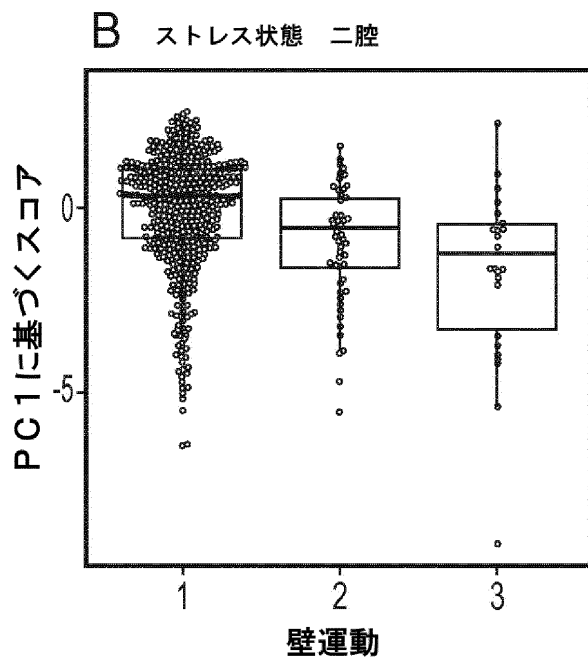


FIG. 11A

【図 11 B】

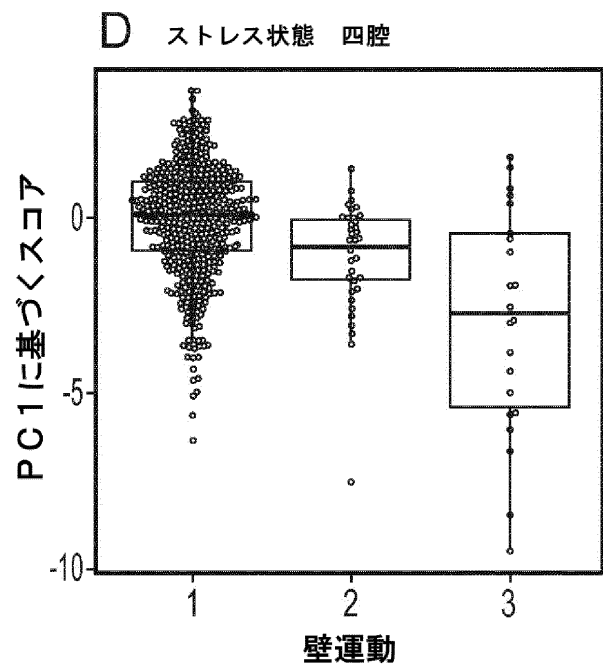
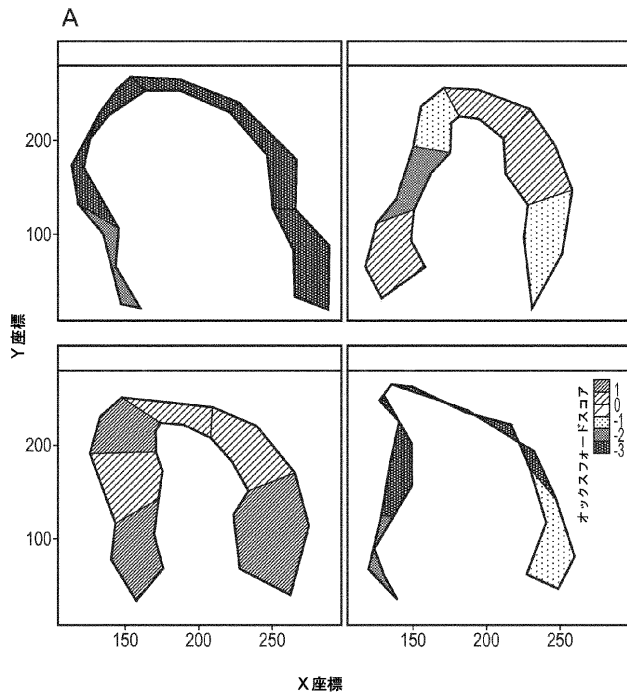
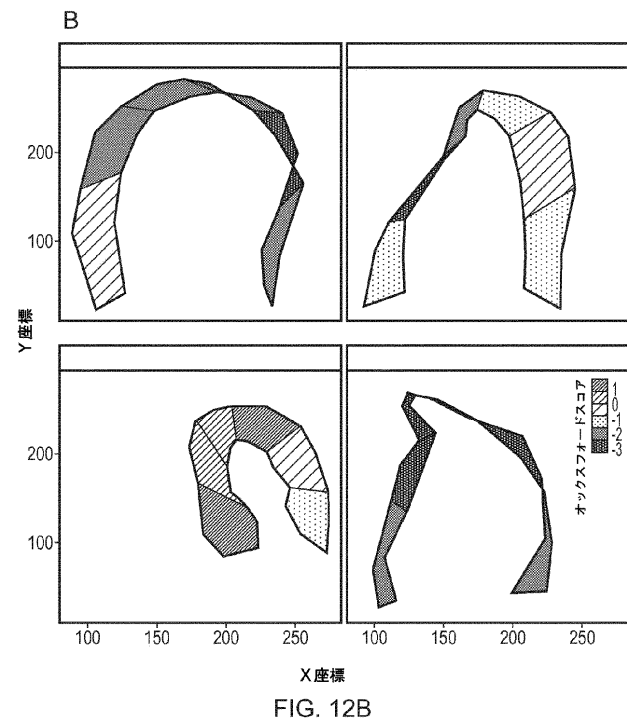


FIG. 11B

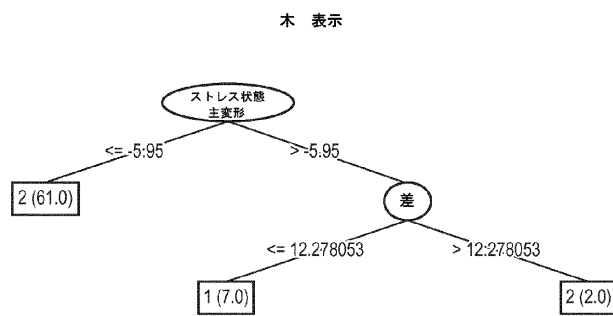
【図 12 A】



【図 12 B】



【図 13】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/084642

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. G16H50/20 A61B8/08 G06T7/00 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) G16H G06T 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) EP0-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.
X	US 2006/074315 A1 (LIANG JIANMING [US] ET AL) 6 April 2006 (2006-04-06)	1-8,13, 15-22, 27,29
Y	paragraphs [0018] - [0065]	9-12,14, 23-26,28
	-----	
X	US 2005/020903 A1 (KRISHNAN SRIRAM [US] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27)	1-8,10, 13-22, 24,27-29
Y	paragraphs [0011] - [0069]	9-12,14, 23-26,28
	-----	
X	US 2005/059876 A1 (KRISHNAN SRIRAM [US] ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17)	1-8,13, 15-22, 27,29
	paragraphs [0012] - [0078]	
	-----	
	-/--	
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 March 2019		03/04/2019
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
		Rivera Pons, Carlos

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/084642

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PIOTR J SLOMKA ET AL: "Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis & interpretation", EXPERT REVIEW OF MEDICAL DEVICES, vol. 14, no. 3, 4 March 2017 (2017-03-04), pages 197-212, XP055497458, GB ISSN: 1743-4440, DOI: 10.1080/17434440.2017.1300057	1,15,29
Y	paragraph [0205]; figure 2 pages 201-205	9
X	----- NARULA SUKRIT ET AL: "Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 21, 21 November 2016 (2016-11-21), pages 2287-2295, XP029818937, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/J.JACC.2016.08.062 pages 2289-*93 -----	1,15,29

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/084642

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006074315 A1	06-04-2006	US 2006074315 A1 WO 2006041549 A1	06-04-2006 20-04-2006
US 2005020903 A1	27-01-2005	AU 2004316027 A1 CA 2555080 A1 CN 1914617 A EP 1711908 A2 JP 2007527743 A US 2005020903 A1 WO 2005081168 A2	01-09-2005 01-09-2005 14-02-2007 18-10-2006 04-10-2007 27-01-2005 01-09-2005
US 2005059876 A1	17-03-2005	AU 2004251360 A1 CA 2530595 A1 CN 1839392 A EP 1636757 A2 JP 2007526016 A US 2005059876 A1 WO 2005001769 A2	06-01-2005 06-01-2005 27-09-2006 22-03-2006 13-09-2007 17-03-2005 06-01-2005

## 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

(72)発明者 リーソン, ポール

イギリス国 オックスフォード オックスフォードシャー ヘッディントン, ヘッドレイ ウェイ  
 , ジョン ラドクリフ ホスピタル, エベル 1 オックスフォード ハート センター, カーデ  
ィオバスキュラー クリニカル リサーチ ファシリティ内

Fターム(参考) 4C601 DD15 EE09 JC08 JC09 JC11 JC15 JC16 KK35