

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7262452号
(P7262452)

(45)発行日 令和5年4月21日(2023.4.21)

(24)登録日 令和5年4月13日(2023.4.13)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B 5/346(2021.01)

A 6 1 B 5/346

請求項の数 28 (全32頁)

(21)出願番号	特願2020-519717(P2020-519717)	(73)特許権者	501083115
(86)(22)出願日	平成30年10月4日(2018.10.4)		メイヨ・ファウンデーション・フォー・
(65)公表番号	特表2020-536629(P2020-536629 A)		メディカル・エデュケーション・アンド ・リサーチ
(43)公表日	令和2年12月17日(2020.12.17)		アメリカ合衆国、ミネソタ州 5 5 9 0
(86)国際出願番号	PCT/US2018/054371		5、ロチェスター、ファースト・ストリ
(87)国際公開番号	WO2019/070978		ート・サウスウエスト 2 0 0
(87)国際公開日	平成31年4月11日(2019.4.11)	(74)代理人	110002572
審査請求日	令和3年10月4日(2021.10.4)		弁理士法人平木国際特許事務所
(31)優先権主張番号	62/569,268	(72)発明者	アッティア, イツァーク ザチ
(32)優先日	平成29年10月6日(2017.10.6)		アメリカ合衆国 5 5 9 0 1 ミネソタ州
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		, ロチェスター, キャッスルビュー ド
(31)優先権主張番号	62/599,163	(72)発明者	ライブ エヌダブリュ 6 1 5 3
(32)優先日	平成29年12月15日(2017.12.15)		フリードマン, ボール エー .
最終頁に続く			アメリカ合衆国 5 5 9 0 2 - 1 0 4 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 E C G ベースの心駆出率のスクリーニング

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一つ以上のコンピュータからなるシステムによって、期間中の哺乳動物の心電図（E C G）を記述する E C G データを受け取ることと、

前記システムによって、前記 E C G データから導出された予測入力を駆出率予測モデルへ提供することと、

前記駆出率予測モデルによって前記予測入力を処理して、前記哺乳動物の推定駆出率特性を生成することと、

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性を出力として提供することと

を含み、

前記予測入力は、各時点での一つ以上の誘導に対する E C G の振幅を示す値の時系列を含み、

前記駆出率予測モデルは畳み込みニューラルネットワークを備え、前記畳み込みニューラルネットワークは、複数の単誘導畳み込み層と、E C G のすべての誘導へのアクセスを有する畳み込み層とを含む、

コンピュータ実施方法。

【請求項 2】

システムの一つ以上のプロセッサによって実行されると前記一つ以上のプロセッサに動作を実施させる命令によって符号化された、一つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体であって、前記動作が、

前記システムによって、期間中の哺乳動物の心電図（ＥＣＧ）を記述するＥＣＧデータを受け取ることと、

前記システムによって、前記ＥＣＧデータから導出された予測入力を駆出率予測モデルへ提供することと、

前記駆出率予測モデルによって前記予測入力を処理して、前記哺乳動物の推定駆出率特性を生成することと、

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性を出力として提供することとを含み、

前記予測入力は、各時点での一つ以上の誘導に対するＥＣＧの振幅を示す値の時系列を含み、

前記駆出率予測モデルは畳み込みニューラルネットワークを備え、前記畳み込みニューラルネットワークは、複数の単誘導畳み込み層と、ＥＣＧのすべての誘導へのアクセスを有する畳み込み層とを含む、

一つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 3】

前記ＥＣＧデータが、一つ以上のチャンネルを含み、各チャンネルが、前記期間中の前記哺乳動物の前記ＥＣＧのそれぞれの誘導を記述する前記ＥＣＧデータのサブセットを含み、前記予測入力が、前記ＥＣＧデータの前記一つ以上のチャンネルの各々に対して、前記ＥＣＧの前記それぞれの誘導を特性化する、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 4】

前記ＥＣＧデータが、複数のチャンネルを含み、各チャンネルが、前記期間中の前記哺乳動物の前記ＥＣＧの複数の誘導のうちのそれぞれの誘導を記述する前記ＥＣＧデータのサブセットを含み、

前記予測入力が、前記ＥＣＧデータの前記複数のチャンネルの各々に対して、前記ＥＣＧの前記複数の誘導を特性化する、請求項 3 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 5】

前記ＥＣＧデータが前記哺乳動物の前記ＥＣＧを記述する前記期間が、前記哺乳動物の複数の心臓周期に及ぶ、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 6】

前記哺乳動物が人間である、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 7】

前記駆出率予測モデルが回帰モデルである、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 8】

前記駆出率予測モデルが機械学習モデルである、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 9】

前記駆出率予測モデルがニューラルネットワークである、請求項 8 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 10】

前記ニューラルネットワークが、フィードフォワードニューラルネットワーク、畳み込みニューラルネットワーク、又は再帰型ニューラルネットワークである、請求項 9 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 11】

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性が、前記哺乳動物の前記駆出率の絶対推定値を表す値である、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 12】

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性が、前記哺乳動物の前記駆出率の推定範囲を示す、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 13】

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性を出力として提供することは、前記哺乳動物への、

10

20

30

40

50

又は前記哺乳動物に関連する医療提供者への提示のために前記推定駆出率特性を提供することを含む、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 1 4】

前記哺乳動物の前記 E C G の形態学的特徴が、T 波振幅、P 波振幅、P 波面積、T 波面積、T 波左傾、T 波右傾、P 波左傾、P 波右傾、T 波持続時間、P 波持続時間、P R 区間、Q R S 持続時間、Q R S 振幅、Q R S 面積、Q R S エネルギー、Q R S ピーク対ピーク比、又は Q T セグメント長のうちの少なくとも一つを含む、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

【請求項 1 5】

前記駆出率予測モデルが、前記哺乳動物に合わせて個人化される、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

10

【請求項 1 6】

一つ以上のプロセッサと、

前記一つ以上のプロセッサによって実行されると、前記一つ以上のプロセッサに請求項 1 または 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の方法を実施させる命令によって符号化された、一つ以上のコンピュータ可読媒体と

を備えるコンピューティングシステム。

【請求項 1 7】

前記 E C G データが、一つ以上のチャンネルを含み、各チャンネルが、前記期間中の前記哺乳動物の前記 E C G のそれぞれの誘導を記述する前記 E C G データのサブセットを含み、
前記予測入力が、前記 E C G データの前記一つ以上のチャンネルの各々に対して、前記 E C G の前記それぞれの誘導を特性化する、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

20

【請求項 1 8】

前記 E C G データが、複数のチャンネルを含み、各チャンネルが、前記期間中の前記哺乳動物の前記 E C G の複数の誘導のうちのそれぞれの誘導を記述する前記 E C G データのサブセットを含み、

前記予測入力が、前記 E C G データの前記複数のチャンネルの各々に対して、前記 E C G の前記複数の誘導を特性化する、請求項 1 7 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 1 9】

前記 E C G データが前記哺乳動物の前記 E C G を記述する前記期間が、前記哺乳動物の複数の心臓周期に及び、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

30

【請求項 2 0】

前記哺乳動物が人間である、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 1】

前記駆出率予測モデルが回帰モデルである、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 2】

前記駆出率予測モデルが機械学習モデルである、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 3】

前記駆出率予測モデルがニューラルネットワークである、請求項 2 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

40

【請求項 2 4】

前記ニューラルネットワークが、フィードフォワードニューラルネットワーク、畳み込みニューラルネットワーク、又は再帰型ニューラルネットワークである、請求項 2 3 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 5】

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性が、前記哺乳動物の前記駆出率の絶対推定値を表す値である、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 6】

50

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性が、前記哺乳動物の前記駆出率の推定範囲を示す、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 27】

前記哺乳動物の前記推定駆出率特性を出力として提供することは、前記哺乳動物への、又は前記哺乳動物に関連する医療提供者への提示のために前記推定駆出率特性を提供することを含む、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 28】

前記駆出率予測モデルが、前記哺乳動物に合わせて個人化される、請求項 2 に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、患者の駆出率特性の推定などのために、生理電気データ（たとえば、心電図データ）を分析するコンピュータベースの技術を記載する。

【0002】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、2017年12月15日出願の米国特許出願第62/599,163号、及び2017年10月6日出願の米国特許出願第62/569,268号に対する優先権を主張する。これらの先行出願の開示は、本出願の開示の一部であると見なされ、その全体が本出願に組み込まれている。

【0003】

〔背景〕

駆出率は、人間及び他の哺乳動物の心臓の健康の主要な尺度である。駆出率は通常、ポンピングごとに心臓から駆出される血液の量を示す。ポンピング周期（すなわち、「心拍」又は「心臓周期」）ごとに、心筋が収縮及び弛緩して、対象の動脈系に血液が押し出される。心臓が弛緩すると、心室は血液で充填される。次いで、ポンピング周期の収縮中に、血液の一部分が心室から大動脈を通過して動脈系へ送られる。しかし、弛緩中に心室を充填したすべての血液を、収縮中に送り出すことができるわけではない。ポンピング周期中に心室から実際に駆出される血液の割合が、駆出率と呼ばれる。駆出率は多くの場合、血液のうち左心室から駆出される部分の測定のみに関係するが、本明細書の目的では、駆出率は代替的に、血液のうち左心室のみから駆出される部分、右心室のみから駆出される部分、又は両方の心室から駆出される部分を指すことができ、心筋の強度又は健康を示すことができる。

【0004】

概して、約50～55パーセントより大きい駆出率が、人間にとって正常であると見なされている。しかし中には（多くの場合は気づかずに）、たとえば50～55パーセントの範囲以下の低駆出率、又はたとえば35パーセント以下の超低駆出率を有している人もいる。これは無症候性心室機能障害（ASVD）と呼ばれる。低駆出率又は超低駆出率は、多くの場合、心停止、突然死、及び様々な段階の心不全などの深刻な心臓合併症のマーカとなる。ASVDと診断されたとき、ASVDの治療又はこれらの合併症の防止のための有効な治療法が存在する。

【0005】

駆出率は従来、超音波心臓検査を使用して測定されてきた。超音波心臓検査中、音波検査士は、音波トランスデューサを使用し、特殊な技法を使用して心臓の画像を生成する。超音波心臓検査は非侵襲的であるが、多くの場合、専門医が処置を実施して解釈する必要があり、典型的には患者の医療提供者の研究所内に高価な機器及び基盤施設を必要とする。駆出率はまた、磁気共鳴撮像（MRI）技法、コンピュータ断層撮影（CT）技法、及び核医学スキャンを使用して測定されてきた。これらはすべて、特別な訓練を受けた人員及び高価な機器を必要とする。

【0006】

10

20

30

40

50

〔サマリー〕

本明細書は、心電図（ＥＣＧ）から哺乳動物の心駆出率を推定するシステム、方法、デバイス、及び他の技法を開示する。心電図とは、哺乳動物の心臓の電氣的活動の測定である。心臓のポンピング作用は、心筋の電氣的分極及び脱分極の連続周期によって駆動される。この電氣的活動を心電図によって捕捉することができ、それによって対象の体表面（たとえば、対象の胸部及び四肢）に電極が配置され、期間中の各電極ペア間の電位が測定される。このプロセスによって捕捉された電氣信号が、心電図を形成する。心電図がグラフ化されて経時的な電極間の電位の変化を示すとき、一つ以上の心臓周期のそれぞれにおける心臓の分極及び脱分極を示す波形又はＥＣＧトレーシングを見ることができる。本明細書の目的で、心電図は、従来の１２誘導、追加の誘導、又は、最少では単誘導まで、任意の数の誘導を含むことができる。加えて、ＥＣＧは、粘着電極、伝導電極、容量電極、手持ち式電極、着用式／衣類型電極、皮下電極、埋め込みデバイスに取り付けられた電極、又はこれらの任意の組合せから獲得することができる。

10

【０００７】

ＥＣＧ波形の形状は、複数の要因により影響を受ける。本明細書に開示する技法は、一部には、対象のＥＣＧが心駆出率による影響を受ける可能性があるという認識を前提とする。たとえば、正常駆出率を有する別の対象と比較すると低駆出率又は超低駆出率を有する対象の場合、ＥＣＧ波形の一つ以上の部分に微小な変形が与えられる可能性がある。いかなる原因からのアテローム性動脈硬化症、筋障害、炎症、弁障害によるかにかかわらず、心臓に影響を及ぼす基礎疾患は、心筋のポンピング能力を損なう可能性がある。基礎疾患は同様に、個々の筋細胞又はそれらの相互接続の代謝に影響を及ぼし、線維症沈着又は炎症細胞の浸潤を招く可能性があり、これらはすべて、微小な電氣的変化をもたらす。これらの局所的な心臓の電氣的変化は、体表面ＥＣＧに記録される変形に寄与する。そのような変形は、裸眼では見えない可能性があるが、それにもかかわらず、本明細書に開示する技法によるコンピュータベースモデルを使用すると検出可能な場合がある。したがって、本明細書は、対象のＥＣＧをスクリーニングツールとしてどのように使用すると、対象の駆出率特性を予測することができるかを記載する。多くのシナリオでは、ＥＣＧベースのスクリーニングは、超音波心臓検査又は他の手段による駆出率の測定より好ましい。ＥＣＧ機器は、多くの場合、超音波心臓検査機器より広く利用可能であり、訓練を受けた音波検査士がいなくてもより迅速に実施することができる。さらに、消費者及び家庭用ＥＣＧ機器（たとえば、単誘導ＥＣＧパッチ）が、ますます普及しつつある。本明細書に開示する技法を使用すると、臨床用又は家庭用にかかわらず、様々な設定におけるＥＣＧ機器を使用して、低駆出率として選別される人数及びスクリーニングの回数を増大させることができる。いくつかの場合、対象のＥＣＧ選別により、低駆出率又は超低駆出率の可能性が高いことが示された場合、たとえば超音波心臓検査、ＭＲＩ、又はＣＴスキャンなどの他の測定手段を使用することによって、症状のさらなる評価を実施して、症状を検証することができる。

20

30

【０００８】

本明細書に開示する主題は、コンピュータ実施方法を含む。この方法は、一つ以上の位置にある一つ以上のコンピュータからなるシステムによって実施することができる。いくつかの態様では、システムは、一つ以上のプロセッサと、一つ以上のプロセッサによって実行されるとプロセッサに方法を実施させる命令によって符号化された一つ以上のコンピュータ可読媒体とを有する。いくつかの態様は、実行されると方法を実施させる命令によって符号化されたコンピュータ可読媒体のみを含む。

40

【０００９】

この方法は、システムによって、期間中の哺乳動物のＥＣＧを記述する心電図（ＥＣＧ）データを受け取ることを含むことができる。システムは、ＥＣＧデータから導出された予測入力を駆出率予測モデルへ提供する。駆出率予測モデルを使用して予測入力を処理して、哺乳動物の推定駆出率特性を生成することができる。システムは次いで、哺乳動物の推定駆出率特性を出力として提供する。

50

【 0 0 1 0 】

これら及びその他の実装形態は、任意選択で、以下の特徴のうちの一つ以上をさらに含むことができる。

【 0 0 1 1 】

E C G データは、一つ以上のチャンネルを含むことができ、各チャンネルは、期間中の哺乳動物の E C G のそれぞれの誘導を記述する E C G データのサブセットを含む。予測入力は、E C G データの一つ以上のチャンネルの各々に対して、E C G のそれぞれの誘導を特性化することができる。

【 0 0 1 2 】

E C G データは、複数のチャンネルを含むことができ、各チャンネルは、期間中の哺乳動物の E C G の複数の誘導のうちそれぞれの誘導を記述する E C G データのサブセットを含む。予測入力は、E C G データの複数のチャンネルの各々に対して、E C G の複数の誘導を特性化することができる。

10

【 0 0 1 3 】

E C G データが哺乳動物の E C G を記述する期間は、哺乳動物の複数の心臓周期に及ぶことができる。

【 0 0 1 4 】

哺乳動物は、人間とすることができる。

【 0 0 1 5 】

駆出率予測モデルは、回帰モデル、たとえばロジスティック回帰モデルとすることができる。

20

【 0 0 1 6 】

駆出率予測モデルは、ニューラルネットワーク（たとえば、フィードフォワードニューラルネットワーク、畳み込みニューラルネットワーク、又は再帰型ニューラルネットワーク）などの機械学習モデルとすることができる。

【 0 0 1 7 】

駆出率モデルは、臨床特性（年齢、性別、体重、並びに / 又は高血圧及び糖尿病などの測定可能な病状の有無を含む）を入力として使用して、その出力をさらに精緻化することができる。

【 0 0 1 8 】

駆出率モデルはまた、所定の期間中の死亡リスク（たとえば、今後 1 年間の死亡リスク）などの追加の出力を生成することができる。

30

【 0 0 1 9 】

哺乳動物の推定駆出率特性は、哺乳動物の駆出率の絶対（たとえば、固有）推定を表す値とすることができる。

【 0 0 2 0 】

哺乳動物の推定駆出率特性は、哺乳動物の駆出率の推定範囲を示すことができる。

【 0 0 2 1 】

哺乳動物の推定駆出率特性を出力として提供することは、その哺乳動物への、又は、その哺乳動物に関連する医療提供者への、提示のために推定駆出率特性を提供することを含むことができる。

40

【 0 0 2 2 】

この方法は、哺乳動物の E C G の一つ以上の形態学的特徴についての値を判定することによって、予測入力を生成することをさらに含むことができる。予測入力は、哺乳動物の E C G の一つ以上の形態学的特徴についての値を示すことができる。

【 0 0 2 3 】

哺乳動物の E C G の形態学的特徴は、T 波振幅、P 波振幅、P 波面積、T 波面積、T 波左傾、T 波右傾、P 波左傾、P 波右傾、T 波持続時間、P 波持続時間、P R 区間、Q R S 持続時間、Q R S 振幅、Q R S 面積、Q R S エネルギー、Q R S ピーク対ピーク比、又は Q T セグメント長のうちの少なくとも一つを含むことができる。

50

【 0 0 2 4 】

駆出率予測モデルは、哺乳動物に合わせて個人化され得る。

【 0 0 2 5 】

別途定義しない限り、本明細書に使用するすべての技術的及び科学的な用語は、本発明が関係する技術分野の当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載するものに類似又は同等の方法及び材料を使用して本発明を実施することができるが、好適な方法及び材料について以下に説明する。本明細書に記載するすべての公開、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれている。矛盾する場合、定義を含めて本明細書が優先する。加えて、材料、方法、及び例は説明のみを目的とし、限定することを意図したものではない。

10

【 0 0 2 6 】

本発明の一つ以上の実施形態の詳細は、添付の図面及び以下の説明に記載する。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 7 】

【図 1】 E C G データを記録及び処理し、 E C G データを使用して対象の駆出率特性を推定する例示的なシステムの概念図である。

【図 2】 E C G データを使用して対象の駆出率特性を推定する例示的なプロセスの流れ図である。

【図 3】 患者の 1 回の心拍に対する例示的な E C G トレーシングの図である。 E C G トレーシングは、心拍の構成セグメント及び様々な形態学的波形特徴を示す。

20

【図 4】 対象の指定の特性に対応する適当な駆出率予測モデルを選択及び使用する例示的なプロセスの流れ図である。

【図 5】 E C G ベースの駆出率推定をスクリーニングツールとして使用して、さらなる評価が正当化されるかどうかを判定する例示的なプロセスの流れ図である。

【図 6】 ニューラルネットワークベースモデルなどの駆出率予測モデルを訓練する例示的なプロセスの流れ図である。

【図 7】 対象に対する E C G データから、低駆出率又は超低駆出率などの心臓の状態から対象の生存率を予測する例示的なプロセスの流れ図である。

【図 8】 E C G データから対象の駆出率特性を推定する例示的なニューラルネットワークモデルの図である。

30

【図 9】 患者の駆出率が 5 0 パーセントを上回ることが予測されるか、それとも下回ることが予測されるかに従って、患者をグループに分類する駆出率予測モデルの第 1 のニューラルネットワーク実装形態の結果を示す図である。

【図 1 0】 患者の駆出率が 3 5 パーセントを上回ることが予測されるか、それとも下回ることが予測されるかに従って、患者をグループに分類する駆出率予測モデルの第 2 のニューラルネットワーク実装形態の結果を示す図である。

【図 1 1】 研究におけるモデル出力と真の駆出率数値との間の相関関係を示すグラフである。

【図 1 2】 本明細書に記載するシステム、方法、デバイス、及び他の技法を実施するために使用することができる例示的なコンピューティングデバイスのブロック図である。

40

【図 1 3】 畳み込みニューラルネットワーク駆出率予測モデルの訓練、検証、及び試験のためのデータマイニングスキーマを表すチャートである。データセット間の交差汚染、及び特定の患者の E C G に基づいたネットワーク訓練を回避するために、各患者に対する E C G を一度だけ（グループの一つのみで）使用した。追跡調査分析には、二つ以上のデータ点を有する患者を使用した。

【図 1 4】 畳み込みニューラルネットワークを使用して E F 3 5 % を有する患者を識別する受信者動作特性曲線を示す図である。 R O C 及び曲線下面積（ A U C ）は、検証及び試験（ホールドアウト）データセットを使用して計算した。同一の A U C は、異なるデータセットに対するアルゴリズムの頑強性を実証する。

50

【図 1 5】ネットワーク分類に基づく駆出率の分布を示す円グラフである。低駆出率を有すると分類された患者のうち、63.5%の駆出率が50%を下回った。正常であると分類された場合、1.3%が駆出率35%を有し、90.1%がEF50%を有した。

【図 1 6】駆出率予測モデルの例示的な研究及び評価に含まれる患者に対する様々な患者特性及び同時罹患性を示す表である。

【図 1 7】初期分類の時点でEF50%を有する患者の長期的な結果を示すグラフである。最初は正常EFを有したがネットワークによって低EFに分類された患者は、正常EFを有し、正常であると分類された患者と比較すると、将来のLV機能障害のリスクが大幅に増加していた。

【発明を実施するための形態】

【0028】

図中の同様の参照及び標識は、同様の要素を示す。

【0029】

本明細書は、哺乳動物の心電図(ECG)に基づいて哺乳動物の心駆出率を推定するシステム、方法、デバイス、及び他の技法を開示する。いくつかの実装形態では、ニューラルネットワークなどの機械学習モデルが、ECGデータを特性化する予測入力を処理し、哺乳動物の推定駆出率の表示を出力するように構成される。このモデルは、普通なら人間には認識できないが特定の駆出率特性に相関すると判定(たとえば、反復訓練プロセスによって)された特徴の複雑な組合せを説明するように訓練することができる。これら及びその他の技法に関する追加の詳細は、図1~12の以下の説明において提供される。

【0030】

図1は、ECGデータを記録及び処理し、ECGデータを使用して対象102の駆出率特性を推定する例示的なシステム100の概念図である。この例の目的で、対象102は、人間、より具体的には医療提供者の患者であると見なす。しかし、説明はこの例に限定されるものではないことを理解されたい。他の実装形態では、対象102は、医療提供者に特に関連しない人間とすることができ、又は任意の他の哺乳動物とすることができ、ECGデータをマッピングしてその哺乳動物に対する駆出率を推定するように、適当なモデルが構築される。

【0031】

1組の電極104が、患者102の体表面上に配置され、ECG処置中の患者102の心臓の電氣的活動を示す信号の記録を可能にする。いくつかの実装形態では、10本の誘導を患者に取り付けて、標準的な12誘導ECG記録を実施することができる(たとえば、いくつかの電極を胸部の心臓の領域付近に配置し、他の電極を患者の四肢に配置する)。12誘導ECGは、ECGデータの複数のチャネルを取得するのに有益であり、各チャネルに対するデータが、それぞれの誘導を表す。各誘導は、1対の電極間の電位によって形成される。電極の位置決めの変化により、異なる誘導に対する異なる対の電極によって異なる角度が形成される結果として、各誘導は、患者の心臓の電氣的活動の異なる図を提供する。たとえば、各誘導からの信号を期間(たとえば、5、10、又は15秒)中に同時に記録して、異なる径方向に沿って電氣的活動のタイミング及び位置に関する情報を捕捉することができる。

【0032】

いくつかの実装形態では、ECGデータは、12誘導ECG構成以外の又は12誘導ECG構成に加えたセンサプラットフォーム又は電極構成を使用して記録することができる。たとえば、取り外し可能なECGパッチを患者の体表面に取り付けることができ、パッチは、ECGを記録することができる一つ、二つ、又はそれ以上の誘導を形成する二つ以上の電極を含む。いくつかの実装形態では、患者102は、自身の指によって固定の1対の外部電極に手で接触することができ、又は患者102は、患者の心臓の電氣的活動を感知するために、二つ以上の電極を患者102の定位置に固定する時計、リストバンド、胸部バンド、若しくは他のデバイスを着用することができる。患者102又は医療提供者は、モバイルコンピューティングデバイス(たとえば、スマートフォン106)を使用して、

10

20

30

40

50

臨床又は非臨床の設定における E C G 処置の態様を構成することができる。

【 0 0 3 3 】

システム 1 0 0 は、データレコーダ及び制御ユニット 1 0 8 と、E C G 処理システム 1 1 0 と、一つ以上の入出力デバイス 1 1 2 a ~ b とをさらに含む。いくつかの実装形態では、電極 1 0 4 のそれぞれから延びるワイアが、データレコーダ及び制御ユニット 1 0 8 に結合され、電極によって感知された電気信号の記録を可能にする。ユニット 1 0 8 は、たとえば、アナログ - デジタル (A / D) 変換器、及び増幅器、フィルタなどの他のアナログ又はデジタル信号調節回路を含むことができる。

【 0 0 3 4 】

データレコーダ及びコントローラユニット 1 0 8 は、E C G 処理システム 1 1 0 に通信可能に結合される。E C G 処理システム 1 1 0 は、一つ以上のコンピュータからなるシステムであり、これらのコンピュータは、一つ以上の物理的な位置に分散させることができる。システム 1 1 0 は、患者 1 0 2 並びにデータレコーダ及び制御ユニット 1 0 8 と同じ物理的な位置にあってもなくてもよい。システム 1 1 0 は、ユーザに情報を提示するためのディスプレイ画面 1 1 2 a、並びにユーザ入力を受け取るマウス及びキーボード 1 1 2 などの周辺デバイスに結合することができる。さらに、システム 1 1 0 は、推定駆出率特性、推定生存率を判定し、そのような推定に関する情報を提示するための E C G データの処理を容易にする様々な構成要素 1 1 4 ~ 1 2 6 を含むことができる。

【 0 0 3 5 】

たとえば、システム 1 1 0 は、データレコーダ及び制御ユニット 1 0 8 から受け取った E C G 信号をデジタルで調節するプリプロセッサ 1 1 4 を含むことができる。プリプロセッサ 1 1 4 は、ノイズ低減、アンチエイリアシング、又は他のデジタル技法を実施して、さらなる処理のために患者 1 0 2 の E C G を記述する E C G データを準備することができる。

【 0 0 3 6 】

システム 1 1 0 は、一つ以上の駆出率予測モデル 1 1 8 をさらに含む。これらのモデル 1 1 8 は、概して、患者の E C G データを特性化する一つ以上の予測入力を処理して、予測入力に基づいて、患者 1 0 2 に対する推定駆出率特性を生成するように構成される。駆出率特性は、たとえば、患者の駆出率の絶対推定値（たとえば、5 0 パーセント、4 5 パーセント、4 0 パーセント、3 5 パーセント、3 0 パーセント、又は別の値などの特定の値）、又は患者の推定駆出率の分類（たとえば、5 0 パーセントより大きい正常駆出率、3 5 ~ 5 0 パーセントの低駆出率、又は 3 5 パーセントを下回る超低駆出率）を示すことができる。

【 0 0 3 7 】

以下にさらに詳細に説明するように、駆出率予測モデル 1 1 8 は、回帰モデル、機械学習モデル、又は両方とすることができる。いくつかの実装形態では、モデル 1 1 8 は、フィードフォワード、再帰型、若しくは畳み込みニューラルネットワーク、又はカプセルネットワークである。ニューラルネットワークモデルは、全結合層を有することができ、オートエンコーダネットワークを用いることができる。いくつかの実装形態では、システム 1 1 0 は、複数の駆出率予測モデル 1 1 8 を記憶及び維持する。各モデル 1 1 8 は、異なる患者特性セット（たとえば、年齢、体重、性別、又は他の特性）に対応することができる。新しい患者 1 0 2 に対する駆出率を評価するとき、システム 1 1 0 は、モデル 1 1 8 のうち患者 1 0 2 の特性に整合する特性に対応する適当なモデルを選択することができる。各モデル 1 1 8 は、たとえば、具体的にはモデル 1 1 8 に対する対応する特性を有する患者からのデータ点に関して訓練することができる。サポートベクターマシン (S V M)、隠れマルコフモデル (H M M)、並びに他の線形及び非線形システムなど、他のタイプの機械学習又は回帰モデルを適用することもできる。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実装形態では、システム 1 1 0 は、一つ以上の生存推定モデル 1 2 0 を維持する。生存推定モデル 1 2 0 は、E C G データ、推定駆出率特性、又は両方を処理し、患

10

20

30

40

50

者の駆出率特性に基づいて、心臓の状態を乗り越えて生存する可能性を示す患者の推定将来生存率（たとえば、1、2、5、及び/又は10年生存率）の予知を生成するように構成される。たとえば、駆出率特性モデル118を使用して、患者に対する推定駆出率特性を生成することができる。次いで生存推定モデル120は、経験的データから判定されるように、推定駆出率特性を。患者に対する将来生存率にマッピングすることができる。たとえば、超低駆出率を有する患者の推定5年生存率は、正常駆出率を有する患者より低い可能性がある。他の実装形態では、生存推定モデル120は、まず患者の推定駆出率から開始することなく、患者のECGを特性化する予測入力を処理し、予測入力から直接、患者102に対する推定生存率を導出することができる。このようにして、患者102に対する推定生存率を判定する際、駆出率以外の又は駆出率に加えた患者のECGの特性を考慮することができる。生存推定モデル120は、回帰モデル、機械学習モデル、又は両方とすることができる。いくつかの実装形態では、モデル120は、フィードフォワード、再帰型、若しくは畳み込みニューラルネットワーク、又はカプセルネットワークである。ニューラルネットワークモデルは、全結合層を有することができ、オートエンコーダネットワークを用いることができる。いくつかの実装形態では、システム110は、複数の生存推定モデル120を記憶及び維持する。各モデル120は、異なる患者特性セット（たとえば、年齢、体重、性別、又は他の特性）に対応することができる。新しい患者102に対する駆出率を評価するとき、システム110は、モデル120のうち患者102の特性に整合する特性に対応する適当なモデルを選択することができる。各モデル120は、たとえば、具体的にはモデル120に対する対応する特性を有する患者からのデータ点に関して訓練することができる。

10

20

【0039】

予測入力生成器116が、データレコーダ及び制御ユニット108又はECG信号プリプロセッサ114からのECGデータを処理して、駆出率予測モデル118又は生存推定モデル120による処理に好適な予測入力を生成する。たとえば、予測入力生成器116は、一つ以上のチャンネル（一つ以上の誘導に対応する）からのECGデータを、駆出率予測モデル118が期待する形式に正規化及びベクトル化することができる。いくつかの実装形態では、予測入力は、一つ以上の心臓周期に及ぶ期間（たとえば、1、2、5、又は10秒）中の指定のサンプリング周波数における各時点での一つ以上の誘導に対するECGの振幅を示す値の時系列を含む。いくつかの例では、予測入力は、比較的短い時間量（たとえば、1、2、5、又は10秒）に及ぶECG信号を表すことができるが、他の例では、予測入力は、比較的より長い時間（たとえば、30秒、1分、2分、5分、10分、又はそれ以上）に対するECG信号を表すことができる。いくつかの実装形態では、予測入力生成器116は、二つ以上の心臓周期からのECGを平均して、患者102の平均心臓周期を表す平均ECGを生成する。いくつかの実装形態では、予測入力生成器116は、ECGのうち単一の心臓周期に対応する部分を選択し、ECGの選択された部分のみを予測入力で特性化する。したがって、選択された部分は、患者102の代表的な心臓周期である。

30

【0040】

いくつかの実装形態では、経時的なECG波形の振幅を表す実際の時系列データを処理するのではなく、駆出率予測モデル118及び生存推定モデル120は代わりに、患者のECGの一つ以上の形態学的特徴の値を示す予測入力を処理することができる。形態学的特徴は、P波、QRS複合、又はT波など、ECG波形又はECG波形の一部分の形状を特性化するパラメータである。予測入力において識別することができる例示的な形態学的特徴には、T波振幅、P波振幅、P波面積、T波面積、T波左傾、T波右傾、P波左傾、P波右傾、T波持続時間、P波持続時間、PR区間、QRS持続時間、QRS振幅、QRS面積、QRSエネルギー、QRSピーク対ピーク比、QTセグメント長、又はこれらの二つ以上の組合せが含まれる。これらの複数の特徴が、図3の例示的なECG波形300にグラフで示されている。いくつかの実装形態では、システム110は特徴抽出器126を含み、特徴抽出器126は、ECGデータを分析し、駆出率予測モデル118によって

40

50

処理される予測入力を含むように、あらゆる該当する形態学的特徴の値を判定する。

【0041】

システム110は、訓練サブシステム122及び通知マネージャ124をさらに含む。訓練サブシステム122は、駆出率予測モデル118、生存推定モデル120、又は両方を訓練するように構成される。駆出率予測モデル118を訓練するために訓練サブシステム122によって実施される例示的なプロセス600について、図6に関して説明する。通知マネージャ124は、1人以上のユーザへの出力として、推定駆出率特性、推定生存率、又は両方を提供するように構成される。いくつかの実装形態では、通知マネージャ124は、画面112a上に表示するための推定駆出率特性を提供する。加えて、一つ以上の通知サービスが、コンピューティングシステム110に登録することができ、したがって通知マネージャ124は、一つ以上の手段による提示（たとえば、視覚、可聴、及び/又は触覚提示のために、医療提供者の診療所でスマートフォンに）のために、推定駆出率特性、生存率推定、又は両方の結果を、登録されたサービスのそれぞれに入れる。

10

【0042】

図2は、ECGデータを使用して対象の駆出率特性を推定する例示的なプロセス200の流れ図である。プロセス200は、コンピューティングシステム、たとえば図1のシステム110によって実施することができる。段階202で、システムは、患者に対するECGデータを取得する。ECGデータは、一つ以上のチャンネルを含むことができ、各チャンネルは、ECG処置のそれぞれの誘導に対するECG信号を表し、各チャンネルからのデータを時間的に位置合わせすることができる。ECGデータは、患者の単一の心臓周期、心臓周期の一部、又は複数の心臓周期に及ぶことができる。段階204で、システムの予測入力生成器が、ECGデータから一つ以上の予測入力を生成し、駆出率予測モデル、たとえば駆出率予測モデル118へ送り込む。いくつかの実装形態では、予測入力は、ECG波形に対する値の時系列を表す。他の実装形態では、予測入力は、ECG波形の形態学的特徴の値を表す（段階206）。段階208で、システムは、処理のために予測入力を駆出率予測モデルへ提供する。段階210で、駆出率予測モデルは、患者のECG結果を表す予測入力を処理して、推定（予測）駆出率特性を生成する。いくつかの実装形態（212）では、駆出率特性は、駆出率に対する特有の値を識別する患者の駆出率の絶対推定値である。他の実装形態（214）では、駆出率特性は、駆出率値（たとえば、超低駆出率、低駆出率、又は正常駆出率）のカテゴリ又は範囲である。たとえば、駆出率モデルは、指定の閾値駆出率値によって定義された二つ、三つ、又はそれ以上の可能な駆出率カテゴリのうちの一つに患者の駆出率を分類するように訓練することができる。二項分類モデルは、患者の駆出率を二つの可能なカテゴリに分類することができる。次いでシステムは、段階216で、たとえば患者への、又は患者の医療提供者への提示のために、推定駆出率特性を記憶及び/又は出力する。

20

30

【0043】

いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、患者の現在の駆出率特性を推定する（他の実装形態の記載と同様）のではなく、その代わりに、疾患の早期発現を示す患者のECGの微小な特徴又は変化を検出することによって、将来のある時点（たとえば、今後1か月、6か月、1年、2年、5年、又はそれ以上）で低駆出率又は超低駆出率を発現する患者のリスクを予測するように訓練及び構成することができる。

40

【0044】

図3は、患者の1回の心拍に対する例示的なECGトレーシング300の図である。ECGトレーシングは、心拍の構成セグメント及び様々な形態学的波形特徴を示す。

【0045】

図4は、患者の特性に対応する適当な駆出率予測モデルを選択及び使用する例示的なプロセス400の流れ図である。プロセス400は、図1のシステム110などのコンピューティングシステムによって実施することができる。いくつかの例では、グローバルな駆出率予測モデルを広範囲の患者に対して訓練及び使用することができる。しかし、他の例では、患者に固有の個人化モデルを使用して、又は駆出率推定が所望される新しい患者と

50

同一若しくは類似の特性を有する患者の母集団からの E C G データ及び測定駆出率特性に関して訓練された半個人化モデルを使用して、患者の駆出率のより正確又は確実な推定を判定することができる。たとえば、年齢、身長、体重、体容積指数 (B M I)、性別、家族歴、糖尿病、高血圧、高脂血症、高感度 C 反応性蛋白 (C R P)、喫煙、冠動脈疾患歴、炎症性疾患歴、又はこれらの組合せなどの他の同時罹患性の任意の指標などの、異なる患者特性セットにそれぞれ対応する複数の駆出率予測モデルを生成することができる。段階 4 0 2 で、システムは、推定駆出率特性を判定すべき患者に対する特性セットを識別する。段階 4 0 4 で、システムは、駆出率予測モデルのうち、患者に対する識別された特性セットに対応するモデル 1 つを選択する。たとえば、年齢 5 0 を上回る男性患者の場合、他の特性を有する対象からのデータに関して訓練された他のモデルではなく、患者と類似の特性を有する対象からのデータに関して訓練されたモデルを選択することができる。段階 4 0 6 で、システムは、患者の特性に対応する選択された駆出率予測モデルを使用して、駆出率予測を生成する。たとえば、システムは、図 2 に関して説明したプロセス 2 0 0 に従って、選択されたモデルによって、推定駆出率特性を生成することができる。

【 0 0 4 6 】

患者の駆出率の E C G ベースの推定は、有用なスクリーニング処置であり得るが、E C G ベースのスクリーニング処置の結果に基づいて、患者のさらなる評価を正当化することができる。図 5 は、E C G ベースの手法を使用して、潜在的に問題となる駆出率レベルを選別する例示的なプロセス 5 0 0 の流れ図である。プロセス 5 0 0 は自動化することができ、たとえばコンピューティングシステム 1 1 0 によって実施することができ、又は医療提供者若しくは他の適当な個人によって実施することができる。段階 5 0 2 で、たとえば図 2 に関して説明したプロセス 2 0 0 に基づいて、患者の推定駆出率特性が取得される。段階 5 0 4 で、システムは、推定駆出率特性、及び任意選択で追加の要因が、患者の症状のさらなる評価が正当化されるかどうかに関する決定を導くための一つ以上のスクリーニング基準を満たすかどうかを判定する。たとえば、推定駆出率特性は、患者の予測駆出率を示す絶対値とすることができ、スクリーニング基準は、閾値駆出率（たとえば、3 5 パーセント又は 5 0 パーセント）を含むことができる。患者の推定駆出率が閾値を下回る場合、さらなる評価に対する後続処置を患者に対して実施することができる。後続処置は、たとえば、超音波心臓検査、M R I、C T スキャン、核医学診断、又はこれらの組合せとすることができる。いくつかの実装形態では、患者の駆出率特性が、危険である又は安全でないと思なされる E C G 値の範囲への分類である場合、患者に対してさらなる医療評価を実施することができる。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実装形態では、患者の駆出率が閾値（たとえば、3 5 パーセント又は 5 0 パーセント）を下回る場合、又は患者の駆出率特性が、危険である若しくは安全でないと思なされる E C G 値の範囲への分類である場合、患者に治療薬を投与することができ、又は患者に治療を実施することができる。そのような薬又は治療には、遮断薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、スタチン（冠動脈疾患）、埋め込み式除細動器、心臓再同期デバイス、及び他の明確に定義された治療を含むことができる (2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, Circulation. 2013;128:e240-e327、及び 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure, Circulation. 2016;134:e282-e293 参照)。いくつかの実装形態では、患者の駆出率が閾値（たとえば、3 5 パーセント又は 5 0 パーセント）を下回る場合、又は患者の駆出率特性が、危険である若しくは安全でないと思なされる E C G 値の範囲への分類である場合、治療的介入による追加の診断試験には、炎症性及び他の全身状態に対するスクリーニングが含まれ、また治療的介入には、冠動脈疾患を見つけるための特有の治療又は冠動脈血管造影若しくは他の撮像があり、そのような疾患には明確に定義された治療がある。

【 0 0 4 8 】

図 6 は、ニューラルネットワークベースモデルなどの駆出率予測モデルを訓練する例示

10

20

30

40

50

的なプロセス600の流れ図である。いくつかの実装形態では、勾配降下法（バッチ勾配降下法又は確率的勾配降下法を含む）などの機械学習技法を使用して、駆出率モデルを訓練することができる。プロセス600は、図1に関して説明した訓練サブシステム122などのコンピューティングシステムによって実施することができる。段階602で、システムは、複数の訓練データ対セットを取得する。各対は、特定の患者のECGを特性化するECG予測入力と、その患者に対する標的駆出率特性とを含む。標的駆出率特性は、超音波心臓検査又は他の利用可能な処置によって判定された「真の」又は測定された駆出率特性とすることができる。いくつかの場合、モデルは、多くの異なる患者からのデータに関して訓練される。モデルが半個人化されている場合、訓練セットに表される患者は、共通の特性セットを互いに共有する場合がある。段階604で、訓練システムは、第1の訓練データ対を処理のために選択する。段階606で、訓練データ対からの予測入力が、駆出率予測モデルへ提供される。駆出率予測モデルは、たとえば、各パーセプトロンに関連する活性化関数に対する関連する重み/パラメータを有するパーセプトロンの一つ以上の層を有するニューラルネットワーク機械学習モデルとすることができる。これらの重みは、訓練が開始するときにランダムに初期化することができ、追加の訓練反復が実施されるにつれて時間とともに徐々に精緻化することができる。段階608で、システムは、モデルの現在の重み/パラメータに従って予測入力を処理して、推定駆出率特性を生成する。段階610で、推定駆出率特性と標的駆出率特性を比較して、出力誤差を判定する。次いでこの出力誤差は、勾配降下法を使用してネットワークを通して逆伝播され、ニューラルネットワークの現在の重み/パラメータを更新する。次いでプロセスは段階604へ戻り、別の訓練データ対が選択され、訓練終了条件が発生するまで動作604～612が繰り返される。

【0049】

駆出率予測モデルは、大きいデータセットに関して訓練することができるが、モデル自体は比較的小さくすることができる。訓練後、モデルは比較的小さくことができ、訓練中に必要とされた可能性のあるものより少ない演算要求で駆出率特性を予測することができる。

【0050】

プロセス600は概して、教師あり学習プロセスに属するが、いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、教師なし学習技法を使用して訓練することもできる。

【0051】

図7は、対象に対するECGデータからの低駆出率又は超低駆出率などの心臓の状態から対象の生存率を予測する例示的なプロセス700の流れ図である。いくつかの実装形態では、プロセス700は、ECG処理システム110のモデル120（図1）などの生存推定モデルを含むコンピューティングシステムによって実施される。段階702で、システムは、患者に対するECGデータを取得する。ECGデータは、一つ以上のチャネルを含むことができ、各チャネルは、ECG処置のそれぞれの誘導に対するECG信号を表し、各チャネルからのデータを時間的に位置合わせすることができる。ECGデータは、患者の単一の心臓周期、心臓周期の一部、又は複数の心臓周期に及ぶことができる。段階704で、システムの予測入力生成器が、ECGデータから一つ以上の予測入力を生成し、生存推定モデルへ送り込む。いくつかの実装形態では、予測入力は、ECG波形に対する値の時系列を表す。他の実装形態では、予測入力は、ECG波形の形態学的特徴の値を表す（706）。段階708で、予測入力は生存推定モデルへ提供され、段階710で、モデルは、予測入力を処理して、患者のECGに基づいて患者の推定生存率を判定する。推定生存率は、たとえば、1か月、1年、2年、3年、4年、5年、又は10年の予知とすることができる。次いでシステムは、患者、患者の医療提供者、又は両方への提示のために、生存率の推定を出力として提供することができる（段階712）。

【0052】

図8は、ECGデータから対象の駆出率特性を推定する例示的なニューラルネットワークモデル800の図である。モデル800は、患者のECGの一つ以上のチャネルを特性

10

20

30

40

50

化する ECG 予測入力を処理する。図 8 に見ることができるように、モデル 800 は、パーセプトロン及びノ又はシグモイドニューロンの入力層と、出力層と、入力層と出力層との間の一つ以上の隠れ層とを含むことができる。たとえば、複数のチャネルからのデータを処理し、データがネットワークの全結合層に提供されるまでプールすることができる。モデル 800 は、患者に対する駆出率特性の推定値又は分類を出力することができる。

【0053】

いくつかの実装形態では、ニューラルネットワークモデル 800 は、特徴抽出のための複数の畳み込み層を含む。各畳み込み層は、ECG の現在の誘導又は同時に複数の誘導（たとえば、 $k \times 1$ 又は $k \times m$ の誘導）に焦点を絞る一定又は可変長フィルタを含むことができる。畳み込み層に続いて、ネットワークは、同じ又は異なる数のニューロンをそれぞれ有する一つ以上の全結合層を含むことができる。畳み込み層の前、畳み込み層の後、又は畳み込み層に並行して、時間的特徴抽出のために、0、一つ、又はそれ以上の再帰型ニューラルネットワーク層を追加することができる。スキップ層及びニューロンは含んでも含まなくてもよい。

【0054】

図 9 は、患者の駆出率が 50 パーセントを上回ることが予測されるか、それとも下回ることが予測されるかに従って、患者をグループに分類する駆出率予測モデルの第 1 のニューラルネットワーク実装形態の結果 900 を示す。

【0055】

図 10 は、患者の駆出率が 35 パーセントを上回ることが予測されるか、それとも下回ることが予測されるかに従って、患者をグループに分類する駆出率予測モデルの第 2 のニューラルネットワーク実装形態の結果 1000 を示す。

【0056】

図 11 は、研究におけるモデル出力と真の駆出率数値との間の相関関係を示すグラフ 1100 である。

【0057】

標準的な 12 誘導 ECG からのデータを使用して患者の機能障害の（低）駆出率を検出する複数の例について、本明細書に記載するが、他の実装形態では、単誘導 ECG も含むより少ない誘導を使用して、低駆出率の例を有効に検出することができ、又は将来のある期間（たとえば、5 年）内に低駆出率を発現するリスクが高くなりやすい個人を識別することができる。駆出率予測モデルは、単誘導、任意の多誘導構成、及び標準的な 12 誘導 ECG を含む任意の数の ECG 誘導からのデータに基づいて、訓練及び実施することができる。たとえば、誘導 1 に基づく単誘導 ECG は、駆出率予測モデルが駆出率予測を生成することができる確実なデータを提供するのに特に有効であることを示した。有利には、単誘導 ECG 又は他の従来とは異なる電極（たとえば、標準的な 12 誘導 ECG より少ない）に基づく駆出率予測は、本明細書に記載する駆出率予測モデルを実施するスクリーニングデバイスへのアクセスを拡大することができる。たとえば、1 対の電極をスマートフォン又は他の携帯型電子デバイスに一体化し又は通信可能に結合することができ、個人がたとえば自身の指先で電極に接触することによって、自身の ECG を好都合に捕捉し、予測結果を迅速に取得することを可能にすることができる。他の実装形態では、期間中の連続監視のために、着用式パッチ内に電極を設けることもできる。

【0058】

特定の例では、本明細書に記載する実装形態の少なくともいくつかによって達成することができるさらに別の利点は、患者に対する ECG データ（たとえば、単一の誘導又は複数の誘導から）の短い単一の時間プロファイルに基づいて低駆出率を検出する能力である。たとえば、システムは、患者が低 EF を有するかどうかなどの患者の駆出率状態の高信頼度予測を生成するために、ECG データの比較的短いサンプルを処理するだけでよい。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、60 秒以下の ECG サンプルに基づいて、患者が低 EF（たとえば、35、40、又は 50 パーセント未満の EF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、30

10

20

30

40

50

秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、20秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、15秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、10秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、5秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。いくつかの実装形態では、駆出率予測モデルは、2秒以下のECGサンプルに基づいて、患者が低EF（たとえば、35、40、又は50パーセント未満のEF）を有するかどうかを予測するように構成される。したがって、ECGに対する取得時間は比較的短くすることができ、患者にとって好都合である。加えて、大きいデータセットに関して訓練された畳み込みニューラルネットワークなどの機械学習モデルを使用することで、高速処理を可能にすることができ、このモデルを実行するコンピューティングシステムは、比較的短い時間量でECG入力に基づく駆出率予測結果を返すことが可能になる。

10

【0059】

20

特定の実装形態について、個人の駆出率を推定又は予測するモデルに関して説明した。しかし、これらの技法は、より一般的に、駆出率異常、左室心筋重量異常（たとえば、左室心筋重量の上昇、低い左室心筋重量）、心臓弁膜症、虚血性心疾患、心耳異常、短絡の存在、若しくは卵円孔開存（PFO）、心腔の拡張（たとえば、左心房、右心房、左心室、右心室）、又はこれらの組合せ及び／若しくは他の構造的な心疾患を含む、様々な現在の又は差し迫った構造的な心疾患の検出を容易にするモデルに広げることができることを理解すべきである。

【0060】

図12は、本明細書に記載するシステム及び方法を実施するためにクライアント又は一つ以上のサーバとして使用することができるコンピューティングデバイス1200、1250のブロック図である。コンピューティングデバイス1200は、ラップトップ、デスクトップ、ワークステーション、パーソナルデジタルアシスタント、サーバ、ブレードサーバ、メインフレーム、及び他の適当なコンピュータなどの様々な形態のデジタルコンピュータを表すことを意図したものである。コンピューティングデバイス1250は、パーソナルデジタルアシスタント、携帯電話、スマートフォン、及び他の類似のコンピューティングデバイスなどの様々な形態のモバイルデバイスを表すことを意図したものである。加えて、コンピューティングデバイス1200又は1250は、ユニバーサルシリアルバス（USB）フラッシュドライブを含むことができる。USBフラッシュドライブは、オペレーティングシステム及び他のアプリケーションを記憶することができる。USBフラッシュドライブは、別のコンピューティングデバイスのUSBポートに挿入することができる無線送信器又はUSBコネクタなどの入出力構成要素を含むことができる。ここに示す構成要素、これらの接続及び関係、並びに機能は、例示のみを意味しており、本明細書に記載及び／又は主張する実装形態を限定することを意味するものではない。

30

40

【0061】

コンピューティングデバイス1200は、プロセッサ1202、メモリ1204、記憶デバイス1206、メモリ1204及び高速拡張ポート1210に接続する高速インターフェース1208、並びに低速バス1214及び記憶デバイス1206に接続する低速インターフェース1212を含む。構成要素1202、1204、1206、1208、1210、及び1212はそれぞれ、様々なバスを使用して相互接続されており、共通のマザーボード上に取り付けることができ、又は適当な他の方法で取り付けすることができる。

50

プロセッサ 1202 は、高速インターフェース 1208 に結合されたディスプレイ 1216 などの外部入出力デバイス上に GUI としてグラフィカル情報を表示するために、メモリ 1204 内又は記憶デバイス 1206 上に記憶されている命令を含む、コンピューティングデバイス 1200 内で実行のための命令を処理することができる。他の実装形態では、複数のメモリ及び複数のタイプのメモリとともに、複数のプロセッサ及び / 又は複数のバスを適宜使用することができる。また、複数のコンピューティングデバイス 1200 を接続することができ、各デバイスが、必要な動作のいくつかの部分を提供する（たとえば、サーババンク、1 群のブレードサーバ、又はマルチプロセッサシステムとして）。

【0062】

メモリ 1204 は、コンピューティングデバイス 1200 内に情報を記憶する。一実装形態では、メモリ 1204 は、一つ以上の揮発性メモリユニットである。別の実装形態では、メモリ 1204 は、一つ以上の不揮発性メモリユニットである。メモリ 1204 はまた、磁気又は光ディスクなどの別の形態のコンピュータ可読媒体とすることができる。

【0063】

記憶デバイス 1206 は、コンピューティングデバイス 1200 に対して大容量記憶装置を提供することが可能である。一実装形態では、記憶デバイス 1206 は、フロッピーディスクデバイス、ハードディスクデバイス、光ディスクデバイス若しくはテープデバイス、フラッシュメモリ、若しくは他の類似の固体記憶デバイスなどのコンピュータ可読媒体、又はストレージエリアネットワーク若しくは他の構成内のデバイスを含むデバイスのアレイとすることができ、又はこれらを含むことができる。情報キャリア内にコンピュータプログラム製品を有形に実施することができる。コンピュータプログラム製品はまた、実行されると上述したような一つ以上の方法を実施する命令を含むことができる。情報キャリアは、メモリ 1204、記憶デバイス 1206、又はメモリオンプロセッサ 1202 などのコンピュータ又は機械可読媒体である。

【0064】

高速コントローラ 1208 は、コンピューティングデバイス 1200 に対する帯域幅集約的動作を管理し、低速コントローラ 1212 は、より低帯域幅集約的動作を管理する。そのような機能の割当ては単なる例示である。一実装形態では、高速コントローラ 1208 は、メモリ 1204、ディスプレイ 1216（たとえば、グラフィックスプロセッサ又はアクセラレータを経由）、及び高速拡張ポート 1210 に結合され、高速拡張ポート 1210 は、様々な拡張カード（図示せず）を受け入れることができる。この実装形態では、低速コントローラ 1212 が、記憶デバイス 1206 及び低速拡張ポート 1214 に結合される。低速拡張ポートは、様々な通信ポート（たとえば、USB、Bluetooth（登録商標）、イーサネット（登録商標）、無線イーサネット）を含むことができ、キーボード、ポインティングデバイス、スキャナなどの一つ以上の入出力デバイス、又はスイッチ若しくはルータなどのネットワーキングデバイスに、たとえばネットワークアダプタを介して結合することができる。

【0065】

コンピューティングデバイス 1200 は、図に示すように、複数の異なる形態で実施することができる。たとえば、コンピューティングデバイス 1200 は、一つの標準サーバ 1220 として実施することができ、又は 1 群のそのようなサーバ内で複数回実施することができる。コンピューティングデバイス 1200 はまた、ラックサーバシステム 1224 の一部として実施することができる。加えて、コンピューティングデバイス 1200 は、ラップトップコンピュータ 1222 などのパーソナルコンピュータ内で実施することができる。別法として、コンピューティングデバイス 1200 からの構成要素は、デバイス 1250 などのモバイルデバイス（図示せず）内の他の構成要素と組み合わせることができる。そのようなデバイスはそれぞれ、コンピューティングデバイス 1200、1250 の一つ以上を含むことができ、システム全体を、互いに通信する複数のコンピューティングデバイス 1200、1250 から構成することができる。

【0066】

10

20

30

40

50

コンピューティングデバイス 1250 は、他の構成要素の中でも、プロセッサ 1252、メモリ 1264、ディスプレイ 1254 などの入出力デバイス、通信インターフェース 1266、及び送受信機 1268 を含む。デバイス 1250 はまた、追加の記憶装置を提供するために、マイクロドライブ又は他のデバイスなどの記憶デバイスを備えることができる。構成要素 1250、1252、1264、1254、1266、及び 1268 はそれぞれ、様々なバスを使用して相互接続されており、これらの構成要素のいくつかは、共通のマザーボード上に取り付けることができ、又は適当な他の方法で取り付けることができる。

【0067】

プロセッサ 1252 は、メモリ 1264 内に記憶されている命令を含むコンピューティングデバイス 1250 内の命令を実行することができる。プロセッサは、別個の複数のアナログ及びデジタルプロセッサを含むチップからなるチップセットとして実施することができる。加えて、プロセッサは、複数のアーキテクチャのいずれかを使用して実施することができる。たとえば、プロセッサ 1252 は、CISC（複雑命令セットコンピュータ）プロセッサ、RISC（縮小命令セットコンピュータ）プロセッサ、又はMISC（最小命令セットコンピュータ）プロセッサとすることができる。プロセッサは、たとえば、ユーザインターフェースの制御、デバイス 1250 によって実行されるアプリケーション、及びデバイス 1250 による無線通信など、デバイス 1250 の他の構成要素の協調を提供することができる。

【0068】

プロセッサ 1252 は、ディスプレイ 1254 に結合された制御インターフェース 1258 及びディスプレイインターフェース 1256 を介して、ユーザと通信することができる。ディスプレイ 1254 は、たとえば、TFT（薄膜トランジスタ液晶ディスプレイ）ディスプレイ若しくはOLED（有機発光ダイオード）ディスプレイ、又は他の適当なディスプレイ技術とすることができる。ディスプレイインターフェース 1256 は、グラフィカル及び他の情報をユーザに提示するようにディスプレイ 1254 を駆動するための適当な回路を備えることができる。制御インターフェース 1258 は、ユーザからコマンドを受け取り、プロセッサ 1252 への送信のためにそれらを変換することができる。加えて、外部インターフェース 1262 は、デバイス 1250 と他のデバイスとの近接エリア通信を可能にするために、プロセッサ 1252 と通信するように設けることができる。外部インターフェース 1262 は、たとえば、いくつかの実装形態では有線通信、又は他の実装形態では無線通信を提供することができ、複数のインターフェースを使用することもできる。

【0069】

メモリ 1264 は、コンピューティングデバイス 1250 内の情報を記憶する。メモリ 1264 は、一つ以上のコンピュータ可読媒体、一つ以上の揮発性メモリユニット、又は一つ以上の不揮発性メモリユニットのうちの一つ以上として実施することができる。また、拡張インターフェース 1272 を介してデバイス 1250 に拡張メモリ 1274 を提供及び接続することができ、拡張インターフェース 1272 は、たとえば、SIMM（シングルインラインメモリモジュール）カードインターフェースを含むことができる。そのような拡張メモリ 1274 は、デバイス 1250 に対する余分の記憶空間を提供することができ、又はデバイス 1250 に対するアプリケーション若しくは他の情報を記憶することもできる。具体的には、拡張メモリ 1274 は、上述したプロセスを実施又は補足する命令を含むことができ、安全な情報を含むこともできる。したがって、たとえば拡張メモリ 1274 は、デバイス 1250 に対するセキュリティモジュールとして提供することができ、デバイス 1250 の安全な使用を可能にする命令によってプログラムすることができる。加えて、ハッキングできないようにSIMMカード上に識別情報を配置するなど、SIMMカードを介して追加の情報とともに安全なアプリケーションを提供することができる。

【0070】

10

20

30

40

50

メモリは、以下に論じるように、たとえばフラッシュメモリ及び／又はNVRAMメモリを含むことができる。一実装形態では、情報キャリア内にコンピュータプログラム製品が有形に実施される。コンピュータプログラム製品は、実行されると上述したような一つ以上の方法を実施する命令を含む。情報キャリアは、たとえば送受信機1268又は外部インターフェース1262を介して受け取ることができるメモリ1264、拡張メモリ1274、又はメモリオンプロセッサ1252などのコンピュータ又は機械可読媒体である。
【0071】

デバイス1250は、通信インターフェース1266を介して無線で通信することができる。通信インターフェース1266は、必要な場合、デジタル信号処理回路を含むことができる。通信インターフェース1266は、とりわけGSMボイスコール、SMS、EMS、若しくはMMSメッセージング、CDMA、TDMA、PDC、WCDMA（登録商標）、CDMA2000、又はGPRSなどの様々なモード又はプロトコルで通信を提供することができる。そのような通信は、たとえば無線周波送受信機1268を介して行うことができる。加えて、ブルートゥース（登録商標）、Wi-Fi、又は他のそのような送受信機（図示せず）などを使用して、短距離通信を行うことができる。加えて、GPS（グローバルポジショニングシステム）レシーバモジュール1270が、追加のナビゲーション及び位置関連無線データをデバイス1250へ提供することができ、このデータは、デバイス1250上で実行するアプリケーションによって適宜使用することができる。

【0072】

デバイス1250はまた、音声コーデック1260を使用して可聴式に通信することができる。音声コーデック1260は、ユーザから発声情報を受け取り、これを使用可能なデジタル情報に変換することができる。音声コーデック1260は同様に、たとえばデバイス1250のハンドセット内で、スピーカを介するなどして、ユーザに対する可聴音を生成することができる。そのような音は、音声通話からの音を含むことができ、記録された音（たとえば、ボイスメッセージ、音楽ファイルなど）を含むことができ、デバイス1250上で動作するアプリケーションによって生成された音を含むこともできる。

【0073】

コンピューティングデバイス1250は、図に示すように、複数の異なる形態で実施することができる。たとえば、コンピューティングデバイス1250は、携帯電話1280として実施することができる。コンピューティングデバイス1250はまた、スマートフォン1282、パーソナルデジタルアシスタント、又は他の類似のモバイルデバイスの一部として実施することができる。

【0074】

本明細書に記載するシステム及び技法の様々な実装形態は、デジタル電子回路、集積回路、特別に設計されたASIC（特定用途向け集積回路）、コンピュータハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、及び／又はこれらの組合せで実現することができる。これらの様々な実装形態は、プログラマブルシステム上で実行可能及び／又は解釈可能な一つ以上のコンピュータプログラムにおける実装形態を含むことができ、プログラマブルシステムは、記憶システムからデータ及び命令を受け取り、記憶システムへデータ及び命令を伝送するように結合された特殊目的又は汎用とすることができる少なくとも一つのプログラマブルプロセッサと、少なくとも一つの入力デバイスと、少なくとも一つの出力デバイスとを含む。

【0075】

これらのコンピュータプログラム（プログラム、ソフトウェア、ソフトウェアアプリケーション、又はコードとしても知られている）は、プログラマブルプロセッサに対する機械命令を含み、高レベルの手続き型及び／若しくはオブジェクト指向のプログラミング言語、並びに／又はアセンブリ／機械言語で実施することができる。本明細書では、「機械可読媒体」「コンピュータ可読媒体」という用語は、機械命令を機械可読信号として受け取る機械可読媒体を含むプログラマブルプロセッサへ機械命令及び／又はデータを提供するために使用される任意のコンピュータプログラム製品、装置、及び／又はデバイス（た

10

20

30

40

50

例えば、磁気ディスク、光ディスク、メモリ、プログラマブル論理デバイス（PLD）を指す。「機械可読信号」という用語は、プログラマブルプロセッサへ機械命令及び／又はデータを提供するために使用される任意の信号を指す。

【0076】

ユーザとの対話を提供するために、本明細書に記載するシステム及び技法は、ユーザに情報を表示するためのディスプレイデバイス（たとえば、CRT（陰極線管）又はLCD（液晶ディスプレイ）モニタ）と、ユーザがコンピュータに入力を提供することができるキーボード及びポインティングデバイス（たとえば、マウス又はトラックボール）とを有するコンピュータ上で実施することができる。ユーザとの対話を提供するために、他の種類のデバイスも同様に使用することができ、たとえば、ユーザへ提供されるフィードバックは、任意の形態の感覚フィードバック（たとえば、視覚フィードバック、聴覚フィードバック、又は触覚フィードバック）とすることができ、ユーザからの入力は、音響、発話、又は触覚入力を含む任意の形態で受け取ることができる。

10

【0077】

本明細書に記載するシステム及び技法は、コンピューティングシステム内で実施することができ、コンピューティングシステムは、バックエンド構成要素（たとえば、データサーバとして）を含み、又はミドルウェア構成要素（たとえば、アプリケーションサーバ）を含み、又はフロントエンド構成要素（たとえば、ユーザが本明細書に記載するシステム及び技法の実装形態と対話することができるグラフィカルユーザインターフェース若しくはウェブブラウザを有するクライアントコンピュータ）を含み、又はそのようなバックエンド、ミドルウェア、若しくはフロントエンド構成要素の任意の組合せを含む。システムの構成要素は、任意の形態又は媒体のデジタルデータ通信（たとえば、通信ネットワーク）によって相互接続することができる。通信ネットワークの例には、ローカルエリアネットワーク（「LAN」）、ワイドエリアネットワーク（「WAN」）、ピアツーピアネットワーク（臨時的又は静的なメンバを有する）、グリッドコンピューティング基盤、及びインターネットが含まれる。

20

【0078】

コンピューティングシステムは、クライアント及びサーバを含むことができる。クライアント及びサーバは、概して互いから遠隔にあり、典型的には通信ネットワークを介して相互作用する。クライアントとサーバとの関係は、それぞれのコンピュータ上でコンピュータプログラムが実行され、互いにクライアント・サーバ関係を有することによって生じる。

30

【0079】

[例示的な実装形態]

<概略>

この例は、非侵襲的な10秒のデジタルECGを使用して無症候性低左室機能障害（ALLVD）を患っている患者を高い忠実度で検出するために、本明細書に記載する技法によって開発された人工知能（「AI」）に基づく研究に属する。

【0080】

背景

40

ALLVDは、母集団の2～9％に存在し、生活の質及び寿命の低下に関連し、概して検出されると治療可能である。BNPスクリーニング血液試験に対する曲線下面積（AUC）は、0.79～0.89である。この研究では、人工知能（AI）の使用により、ユビキタスで安価な試験であるECGで左室収縮機能障害を識別することが可能になるであろうという仮説を立てた。

【0081】

方法

この研究は、メイヨークリニック（MAYO CLINIC）データポルトの44,959人の患者からのデジタルで記憶された12誘導ECG及び超音波心臓検査の対を使用して、駆出率（EF）35％として定義される心室機能障害を患っている患者を識別す

50

るように、畳み込みニューラルネットワークを訓練することを伴った。次いでこのネットワークを、外部検証のために確保した52,870人の患者に関して試験した。

【0082】

結果

試験した52,870人の患者のうち、4,131人(7.8%)がEF 35%を有した。ROCのAUCは0.93であった。感度、特異度、及び精度は、それぞれ86.3%、85.7%、及び85.7%であった。異常なAI選別であるが正常EF(偽陽性)を有する1335人の患者のうち、147人(11%)が、将来に少なくとも一つの異常EFを有した(5年発生率9.5%)。将来低LVEFを発現するリスクがこうして4倍高まることは、ネットワークが、ECGで現れる初期、無症状、代謝又は構造的異常を検出している可能性があることを示唆する。

10

【0083】

結論

ユビキタスで、典型的には低コストの試験であるECGに人工知能を適用することで、ECGは、左室機能障害を選別し、将来におけるその発現のリスクが高い個人をさらに識別するための強力なツールとして役立つことが可能になる。

【0084】

<方法>

データソース及び研究対象母集団

施設内審査委員会の承認後、研究ではメイヨークリニック(MAYO CLINIC)デジタルデータボルトからのデータを取得した。163,892人の成人患者(18歳以上)を、1994年1月~2017年2月に仰臥位で獲得した少なくとも一つのデジタルの標準的な10秒12誘導ECG、及び指標ECGから14日以内に取得した少なくとも一つの経胸壁超音波心臓検査(TTE)によって識別した(図13)。これらの基準を満たす複数のECG及びTTEデータセットを有する患者の場合、最も早い対をネットワーク作成、検証、又は試験に使用し、後のTTEデータを追跡分析に使用した。事前の概念実証アセスメントを実施して、本分析から除外された2200のECG-TTEデータ対を使用して内部調査を取得し、97,829人の患者のコホートを残し、これらの患者の第1のECG-TTE対データセットを1次分析に使用した。

20

【0085】

ゼネラルエレクトリック・マーケットのECG機械(ウィスコンシン州マーケット)を使用して、500Hzのサンプリング速度でECGを獲得し、後の検索のためにミューズ(MUSE)データ管理システムを使用して記憶した。包括的な2次元又は3次元のドップラー超音波心臓検査が、すべての患者に利用可能であった。メイヨークリニック(MAYO CLINIC)開発のカスタムデータベース(エコー画像管理システム、EIMS)内に、獲得時の定量データを記録した。標準化された方法を使用して左室駆出率(EF)をルーチンの測定又は推定し、大部分の報告では二つ以上の値を記録することができる。この研究の目的で、モデルで使用される駆出率値は、標準的な階層シーケンスから利用可能な第1の値とし、3次元超音波心臓検査(ヤマニ(Yamani) H、ツァイ(Cai) Q、アフマド(Ahmad) M、Three-dimensional echocardiography in evaluation of left ventricular indices. Echocardiography 2012;29:66-75)、シンプソン(Simpson)法を使用する2面手法、2次元方法(キノネス(Quinones) MA、ワゴナー(Waggoner) AD、レドウト(Reduto) LAら、A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. Circulation 1981;64:744-53)、Mモード、上記がいずれもない場合、視覚的に推定されたEFの報告を使用して、EFを判定した。推定が範囲である場合、中間点を単一のEF値として使用した。左室EFを低(35%)、軽い低下(35-49%)、又は正常(50%)と分類した。

30

40

【0086】

1次及び2次結果

50

1 次結果は、A I ネットワークが、E C G 信号のみを使用して、3 5 % 以下の L V E F を有する患者を識別する能力であった。この値は、その明らかな臨床的及び治療的重要性によって選択した(ルッソ(Russo) AM、スタインバック(Stainback) RF、ベイリー(Bailey) SRら、ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force、Heart Rhythm Society、American Heart Association、American Society of Echocardiography、Heart Failure Society of America、Society for Cardiovascular Angiography and Interventions、Society of Cardiovascular Computed Tomography、and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol 2013;61:1318-68))。2 次結果は、スクリーニングの時点で正常 E F を有したが、追跡中に後の低 E F のリスクが高まった個人を、A I ネットワークが識別する能力であった。

【 0 0 8 7 】

A I モデル開発の概要

この研究は、テンソルフロー (TENSORFLOW) (グーグル (GOOGLE) 、カリフォルニア州マウンテンビュー) のバックエンド及びパイソン (PYTHON) (ヴァンロッサム (van Rossum) G. Python tutorial, Technical Report CS-R9526. Amsterdam 1995 May) とともにケラスフレームワーク (KERAS Framework) を使用して、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を開発することを伴った。画像 (又はビデオ) に適用した CNN は、畳み込みを使用してデータセット内の非常に微小なパターンを抽出することができるように動作する。各 1 2 誘導 E C G を、 12×5000 (すなわち、1 2 誘導を 1 0 秒の持続時間によって 5 0 0 H z でサンプリング) の「画像」と見なした (ヴァンロッサム (van Rossum) G. Python tutorial, Technical Report CS-R9526. Amsterdam 1995 May) 。ネットワークは、N 個の単誘導畳み込み層から構成され、各畳み込み層に、非線形「 R e l u 」活性化関数、バッチ正規化層 (ヨッフエ (Ioffe) S 、セゲディ (Szegedy) C 、Batch normalization: accelerating deep network training by reducing internal covariate shift International Conference on Machine Learning 2015) 、及び最大プーリング層 (ナギ (Nagi) J 、デュカテレ (Ducatelle) F 、ディカーロ (Di Caro) G ら、Max-pooling convolutional neural networks for vision-based hand gesture recognition. 2011 IEEE International Conference 2011:342-7) が続いた。各生デジタル信号 E C G 誘導から抽出された特徴を、すべての誘導へのアクセスを同時に有する別の畳み込み層内に融合させた。最後の畳み込み層に続いて、過剰適合を回避するためのドロップアウト層及び「 S o f t m a x 」関数を使用して活性化された出力層を含む二つの隠れ層を有する全結合ネットワークへ、このデータを送り込んだ (クリスティアニーニ (Cristianini) N 、ショーテイラー (Shawe-Taylor) J 、ニューヨーク州ニューヨーク: Cambridge University Press; 1999) 。

【 0 0 8 8 】

A I モデル訓練

本発明者らのデータセットのサイズが大きいため、データセットの約 5 0 % をネットワークの訓練に使用した。これにより本発明者らは、ネットワークを試験してその頑強性をより良好に評価するための非常に大きいデータセットを得た (図 1 3) 。開発及び試験 (ホールドアウト) データセットへの最初の分割後、開発データセットを訓練データ (開発セットの 8 0 %) 及び内部検証データ (2 0 %) にさらに分割した。

【 0 0 8 9 】

訓練の場合、ネットワークへ E C G を送り込み、アダム (A d a m) オプティマイザ (キンガ (Kingma) DP 、バー (Ba) J. Adam: A Method for Stochastic Optimization 2014) を使用し、2 値交差エントロピを損失関数としてネットワーク重みを更新した。各エポック後、内部検証データセットを使用してネットワークを試験し、最適化された後に訓練を停止した。このプロセス中にネットワークハイパーパラメータも調整し、最も低い

10

20

30

40

50

損失値を有するネットワークを選択した。すべてのECGをローパスフィルタ(100Hz)にかけ、高周波ノイズ及び量子化誤差を除去した。

【0090】

1次結果 - AIがECGを拡張して低EFを識別した

検証データを使用して最適のネットワークを選択した後、同じ検証セットを使用して受信者動作曲線(ROC)を作成し、ネットワーク強度の1次評価としてその曲線下面積(AUC)を測定した。検証データセットのROCを使用して、低LVEFを有する確率に対する二つの閾値を選択した。第1の閾値は、感度及び特異度に等しい重みを与えることによって選択し、第2の閾値は、検証データセットで90%の感度を与えるように選択した。次いで試験データでCNNモデルを使用して、低LVEFを予測するその能力を試験した。二つの閾値を使用して、モデル訓練又は閾値選択に使用されていない試験データにおける感度、特異度、及び精度を計算した。年齢及び性別がネットワーク予測機能に与える影響も、それらの変数を入力として別個のネットワークを作成し、またECGのみから年齢及び性別を判定することができるかどうかを判定するようにネットワークを訓練することによって評価した。

10

【0091】

2次結果 - AIがECGを拡張して将来の低EFを予測した

EFに影響するあらゆる疾患の経過の初期に、ECG信号は、EFの低下を引き起こすのに十分な量の心筋層に影響しなかった代謝及び構造的な乱れによる微小な異常パターンを示すであろうという仮説を立てた。さらに、CNNは、これらの事例のうち、最初は偽陽性試験に見えるが時間とともに真陽性試験になる可能性のあるいくつかを、異常と分類するであろうという仮説を立てた。この仮説を試験するために、下位研究を設計して、1)ネットワークが、患者が低EFを有すると予測したこと、2)患者に対して14日以内に超音波心臓検査を実施し、アルゴリズムによる偽陽性の発見を示す正常EF(50%)を実証したこと、及び3)患者に対して後日、少なくとも一つの追加の超音波心臓検査(訓練又は試験に使用されない)が利用可能であること、という条件を満たす患者を識別した。真陰性の事例(アルゴリズム及び臨床判定がどちらも、低EFを有していないことに一致した)を使用して、対照群を作成した。対照群に対して、LVEF 50%を有するように対象を選択した。カプランマイヤー(Kaplan-Meier)分析を使用して、経時的な真陰性対偽陽性に関して低EFの発生率を示した。次に、コックス(Cox)比例ハザード回帰を使用して、年齢及び性別に対する調整後に低EFに対するハザードを推定した。加えて、将来の低EFの発現に対する予測確率の単調なパターンが存在するかどうかを判定するために、低EFに対する予測確率を分類することによって、感度分析を行った。

20

30

【0092】

統計的考慮

診断性能(AUC ROC、感度)の測定のために、サンプルサイズは十分に大きく、したがって正常信頼区間(CI)が0.5%未満の幅を有することが予期される。したがってこれらのCIは、精度が高いため、推定値とともに報告されない。連続データが平均 \pm SDとして提示される。コックス(Cox)モデルには両側p値が提示される。SAS version 9.4を使用して、生存分析を行った。ケラス(KERAS)(version 2.0.3)及びテンソルフロー(TENSORFLOW)(version 1.0.1)を使用して、CNNを訓練した。

40

【0093】

研究支援

研究は、完全にメイヨークリニック(MAYO CLINIC)によって構想、資金提供、及び実行されたものである。いかなる種類の産業支援もなかった。

【0094】

<結果>

研究対象母集団

50

E C G - T T E 対を受けた合計 6 2 5 , 3 2 6 人の患者を選別し、分析に選択された研究コホートを識別した (図 1 3)。2 週間以内の間隔で E C G 及び超音波心臓検査が実施された患者からの第 1 の E C G - T T E データ対が、9 7 , 8 2 9 人の患者からなる分析データセットを構成し、訓練セットに 3 5 , 9 7 0 人、検証セットに 8 , 9 8 9 人、及びホールドアウト試験セットに 5 2 , 8 7 0 人を含んだ。二つ以上のグループに入る患者はいなかった (図 1 3)。全体的な患者母集団の平均年齢は 61.8 ± 16.5 歳であり、母集団の 7.8 % が E F 3 5 % を有した。表 1 は、訓練、検証、及び試験セットに対する患者特性を示す。試験データセットにおいて、4 , 1 3 1 人 (7.8 %) の患者が 3 5 % 以下の E F を有し、6 , 7 4 0 人の患者 (1 2.7 %) が 3 5 % より高く 5 0 % より低い L V E F を有し、4 1 , 9 9 9 人の患者 (7 9.5 %) が 5 0 % 以上の L V E F を有した。T T E の 8 9 % 超を、指標 E C G から 1 日以内に実施した。

10

【 0 0 9 5 】

1 次結果

図 1 4 で、ホールドアウト試験データセットの A U C は 0.93 であり、内部検証データセットの A U C (0.93) と同一であった。感度への優先なく閾値を選択するとき、全体的な精度は 8 5.7 %、特異度は 8 5.7 %、感度は 8 6.3 %、陰性予測値は 9 8.7 % であった。検証セットで 9 0 % の感度を与えるための閾値を使用し、アルゴリズムを試験データセットに適用すると、感度は 8 9.1 %、特異度は 8 3 %、全体的な精度は 8 3.5 %、陰性予測値は 9 8.9 % であった。知られている同時罹患性のない患者 (図 1 6 参照) がネットワークによって別個に分析されたとき、A U C は 0.98 に増大し、感度は 9 5.6 %、特異度は 9 2.4 %、陰性予測値は 9 9.8 %、精度は 9 2.5 % であった。

20

【 0 0 9 6 】

ネットワーク性能は、年齢及び性別の追加の入力によって改善されなかった。ネットワークが E C G のみに基づいて年齢及び性別を「判定している」かどうかを理解するために、E C G から年齢及び性別を予測するようにネットワークを再訓練した。年齢は 8.7 ± 6 歳であると予測し、性別は E C G から、A U C が 0.94 のときに 8 7 % パーセントで正確に判定した。これは、ネットワークが E C G のみから年齢及び性別を高信頼度で判定することができたことを示しており、ネットワークはこれらの変数を説明することができたはずであるから、その性能が年齢又は性別によって影響されなかった理由を説明している。

30

【 0 0 9 7 】

A I アルゴリズム分類による E F 値の分布

感度への優先なく閾値を選択するとき (すなわち、検証データを使用して等しい感度及び特異度を与える閾値)、試験セット内の患者の 1 0 , 5 4 4 人 (1 9.9 %) が、ネットワークによって低 E F を有すると識別された。これらの 1 0 , 5 4 4 人の患者のうち、3 3.8 % が 3 5 % 以下の E F を有し、2 9.5 % が 3 6 ~ 5 0 % の E F を有し、3 6.6 % が正常 E F を有した。ネットワークが正常であると識別したグループ内で、1.3 % が 3 5 % 以下の E F を有し、8.6 % が 3 6 ~ 5 0 % の L V E F を有し、残り (9 0.1 %) が正常 L V E F を有した (図 1 7)。

40

【 0 0 9 8 】

2 次結果 - A I が E C G を拡張して将来の低 E F を予測した

ネットワークによって正常 E F を有すると識別され、超音波心臓検査による確証的な同時の正常 E F (「真陰性」) も有した患者のうち、1 1 , 5 1 5 人が追跡超音波心臓検査を受けた。これらの真陰性患者のうち、3 0 2 人が、3.8 (1.4 ~ 7.5) 年の中央値 (I Q R) 追跡で低 E F を発現した (図 4 : 4.4 % の 1 0 年発生率)。対照的に、1 , 3 3 5 人の患者が、ネットワークによって低 E F を有すると示されたが、同時超音波心臓検査は正常 E F を実証した (「偽陽性」)。初期「偽陽性」結果を有したこれらの 1 , 3 3 5 人の患者のうち、1 4 7 人 (図 4 : 2 0.8 % の 1 0 年発生率) が、中央値 3.4 (I Q R 1.2 ~ 6.8) 年の追跡中に左室機能障害を発現した。これは、A I アルゴリ

50

ズムがECGを異常と定義したとき、将来の低EFのリスクが4倍であることを表し(年齢及び性別は調整され、 $HR = 4.1 [3.3 \sim 5.0]$ 、 $p < 0.001$)、これは明白な心室機能障害が現れる前にネットワークがECG異常を識別したことを示唆している。
【0099】

< 議論 >

左室収縮機能障害は、生活の質の低下、罹患率の増大、及び死亡率の増大に関連する(マクドナー(McDonagh) TA、マクドナルド(McDonald) K、メイセル(Maisel) AS、Screening for asymptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic Peptide. Congest Heart Fail 2008;14:5-8)。主な心臓血管専門医団体は、症状及び生存率が検出されるとそれらを改善する根拠に基づく治療法を是認している(アルハティブ(AI-Khatib) SM、スティーヴンソン(Stevenson) WG、アッカーマン(Ackerman) MJら、2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2017、ヤンシー(Yancy) CW、ジェサップ(Jessup) M、ボズクルト(Bozkurt) Bら、2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239)。しかし、心室機能障害に対する有効なスクリーニングは不足している(マクドナー(McDonagh) TA、マクドナルド(McDonald) K、メイセル(Maisel) AS、Screening for asymptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic Peptide. Congest Heart Fail 2008;14:5-8、レッドフィールド(Redfield) MM、ロデヘファー(Rodeheffer) RJ、ヤコブセン(Jacobsen) SJ、マホニー(Mahoney) DW、ベイリー(Bailey) KR、バーネット(Burnett) JC、Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. Circulation 2004;109:3176-81)。この研究では、安価で広く利用可能な一般的臨床試験である標準的な12誘導ECGに、畳み込みニューラルネットワークを使用する人工知能を適用することで、0.93のAUCで左室機能障害の検出が可能になることが分かった。この試験の性能は、前立腺がんに対する前立腺特異抗原(0.92)、乳がんに対するマンモグラフィ(0.85)、及び子宮頸がんに対する子宮頸部細胞診(0.70)などの他の一般的なスクリーニング試験と比べて遜色がない。BNPとは対照的に、精度は年齢又は性別による影響を受けなかった。心室収縮機能障害を患っている個人を有効に識別することに加えて、ネットワークはまた、最初は正常なLV機能を有したが後に低EFを発現する人を予測したことが重要である。正常EFであるが異常なネットワーク選別(「偽陽性」)を有した患者は、今後5年間に心室機能障害を発現するリスクが4倍高まった(5年で10%のリスク)。これは、ネットワークが、ECGで現れる初期、無症状、代謝、又は構造的異常を検出したことを示唆する。

【0100】

うっ血性心不全は、米国のみで5百万人を超える人々を苦しめ、年間300億ドルを超える医療費を消費している(ハイデンライヒ(Heidenreich) PA、アルベルト(Albert) NM、アレン(Allen) LAら、Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013;6:606-19、モツァファリアン(Mozaffarian) D、ベンジャミン(Benjamin) EJ、ゴー(Go) ASら、Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:e29-322)。早期検出及び防止は、健康管理の至上命題である。無症候性左室機能障害は、7百万人を超える米国人、世界的にはさらに多くの人々に影響を及ぼしている。本発明者らの母集団における患者の6%が低EFを有し、これは従来の研究に一致することが分かった(マクドナー(McDonagh) TA、マクドナルド(McDonald) K、メイセル(Maisel) AS、Screening for asy

mptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic Peptide. Congest Heart Fail 2008;14:5-8)。BNP及びNT-BNPが、左室収縮機能障害の検出に提案されている。バラ(Bhalla)及び協力者らは、BNPを評価して収縮期及び拡張期機能障害を選別し、AUCがBNPに対して0.60、NTproBNPに対して0.70であり、結果はインピーダンスカルジオグラフィの追加により0.70及び0.73に改善されたことが分かった(バラ(Bhalla) V、イサクソン(Isakson) S、バラ(Bhalla) MAら、Diagnostic ability of B-type natriuretic peptide and impedance cardiography: testing to identify left ventricular dysfunction in hypertensive patients. Am J Hypertens 2005;18:73S-81S)。年齢45以上の個人を評価したオルムステッド郡からのメイヨークリニック(MAYO CLINIC)の研究では、AUCが、他の収縮機能障害(0.51~0.74)より、より重度の個人(0.82~0.92)の場合により高いことが分かった。さらに、BNPに対する最適識別レベルは、年齢及び性別によって変動した。対照的に、この研究では、優れたAIネットワーク性能が年齢及び性別に対して不変であることが分かった。これは、ECGのみに基づいて8±6.3歳の範囲内の患者の年齢及び性別を87%の精度で判定することが可能なネットワークを作成することによって検証された。従来の文献は、年齢及び性別によりECGに変化が伴うことを記載している(ダリ(Daly) C、クレメンス(Clemens) F、ロペスセンドン(Lopez Sendon) JLら、Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. Circulation 2006;113:490-8、ハネ(Khane) RS、サーディ(Surdi) AD、バトカル(Bhatkar) RS、Changes in ECG pattern with advancing age. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2011;22:97-101、クオ(Kuo) TB、リン(Lin) T、ヤン(Yang) CC、リー(Li) CL、チェン(Chen) CF、チョウ(Chou) P、Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. Am J Physiol 1999;277:H2233-9、ストランバパディエール(Stramba-Badiale) M、ロカティ(Locati) EH、マルティネリ(Martinelli) A、クールヴィル(Courville) J、シュヴァルツ(Schwartz) PJ、Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. Eur Heart J 1997;18:1000-6)。訓練プロセス中、ネットワークは、心室機能障害を識別するその識別的能力に影響を及ぼさないように、年齢及び性別の特性を統合してこれらを説明した。この能力は、ニューラルネットワーク選別に固有であると考えられる。

【0101】

個人が低EFを有するか、それとも低EFを有しないかを分類するために教師なし畳み込みニューラルネットワークによって使用される特有のECG特性は、ニューラルネットワークの性質のために知られてない。しかし、52,870人の個人の母集団で試験されたときに0.93のAUCによって実証されたように、約45,000のECG及びEFデータ対の大コホートでネットワークを訓練することによって、ネットワークは、低駆出率を有する個人を確実に分類するために十分な数の心電図変種に晒された。マンモグラフィ病変の識別など、人間の技能を模倣するための医学におけるニューラルネットワークの従来の適用(サラサルリセア(Salazar-Licea) LA、ペドラサオテルガ(Pedraza-Ortega) JC、パストラナパルマ(Pastrana-Palma) A、アセベスフェルナンデス(Aceves-Fernandez) MA、Location of mammograms ROI's and reduction of false-positive. Comput Methods Programs Biomed 2017;143:97-111)とは対照的に、この研究はAIの使用を拡大し、人間の技能を超えて能力を広げている。

【0102】

本発明者らのネットワークの重要な特性は、安価で標準的なユビキタス試験である12誘導ECGを、その入力として使用することである。米国の多くの地方(グルカ(Gruca) TS、ピョー(Pyo) TH、ネルソン(Nelson) GC、Providing Cardiology Care in Rural Areas Through Visiting Consultant Clinics. J Am Heart Assoc 2016;5)及び発展途上国では、心臓医療及び撮像へのアクセスが制限されている。心室収縮機能障害に対する携帯型の安価な試験の利用可能性により、制限された撮像資源の最適の利用が可能になり

、 アドレナリン遮断薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、及び利用可能な場合、埋め込み式デバイス(除細動器及び心臓再同期システム)などの実績のある治療法から個人が利益を得ることが可能になる(ヤンシー(Yancy) CW、ジェサップ(Jessup) M、ボズクルト(Bozkurt) Bら、2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239、ヤンシー(Yancy) CW、ジェサップ(Jessup) M、ボズクルト(Bozkurt) Bら、2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:776-803)。スマートフォン対応電極(ヤシン(Yasin) OZ、アッテア(Attia) Z、ディロン(Dillon) JJら、Noninvasive blood potassium measurement using signal-processed, single-lead ecg acquired from a handheld smartphone. J Electrocardiol 2017;50:620-5)の出現に伴い、モバイルアプリケーションにより、資源が限られた地域での使用を可能にすることができる。また、この研究で実施されたネットワークに対する試験「サンプル」のソフトウェアベースの性質により、連続したフィードバック及び改良が可能になり、システム改良が迅速に分布される。

10

【0103】

この研究では、この値の十分に確立された結果及び治療上の影響から、検出閾値として35%以下のEFを選択した(ヤンシー(Yancy) CW、ジェサップ(Jessup) M、ボズクルト(Bozkurt) Bら、2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:776-803)。しかし、50%を下回るEFの識別も臨床的に有意である。したがって、「偽陽性」値の45%は、実際に臨床的に意味がある(図15)。加えて、ネットワークは、代わりに異なる検出閾値、たとえば $EF < 40\%$ の識別を使用するように容易に構成することができる。ECG-TTE対は同時に獲得されなかった。しかし、この研究は100,000を超えるECG-TTE対データセットを含み、TTEの89%超がECGから24時間以内に実施されているため、時間遅延に関する誤りの可能性は小さい。この研究における畳み込みニューラルネットワークは、具体的には、低EF、すなわち拡張機能障害を検出するように訓練されたものであり、心不全は検出しない。しかし、場合により無症候性であり、したがってその検出が最優先される低EFの治療のために、罹患率及び死亡率を低減させる根拠に基づく治療法が確立されている。

20

30

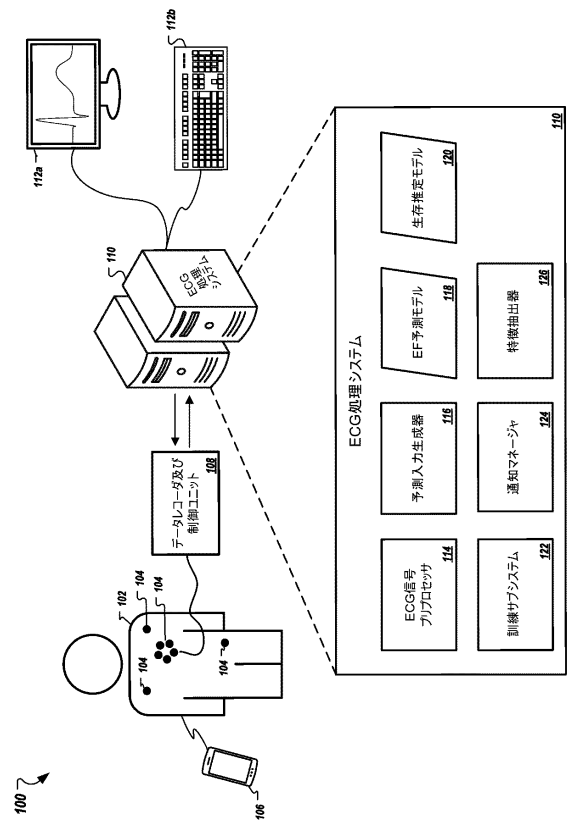
【0104】

複数の実装形態について上記で詳細に説明したが、他の修正形態も可能である。加えて、図に示す論理フローは、望ましい結果を達成するために、示されている特定の順序又は順番を必要とするものではない。他のステップを提供することができ、又は記載のフローからステップを省くことができ、他の構成要素を記載のシステムに追加することができ、又は記載のシステムから除去することができる。したがって、他の実装形態も以下の特許請求の範囲の範囲内である。

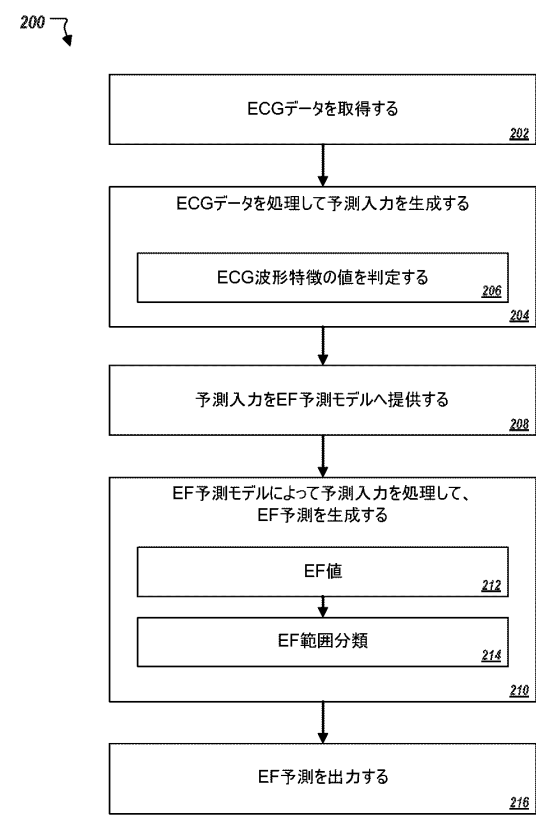
40

【図面】

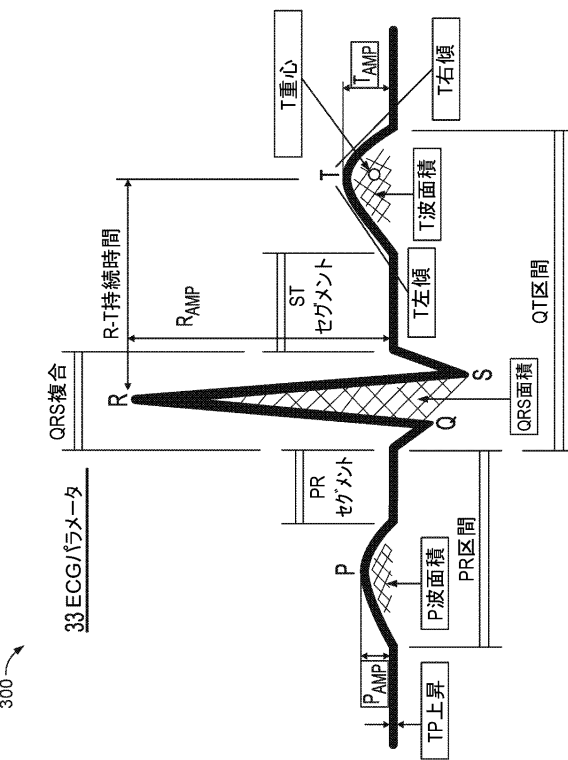
【図 1】



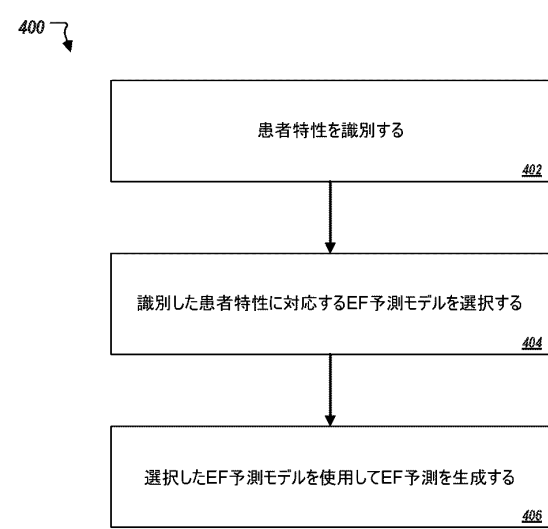
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

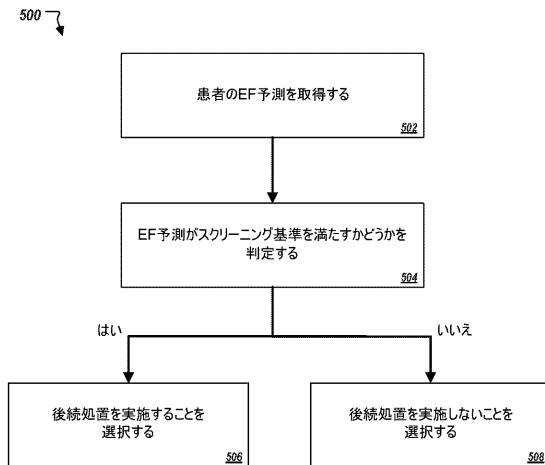
20

30

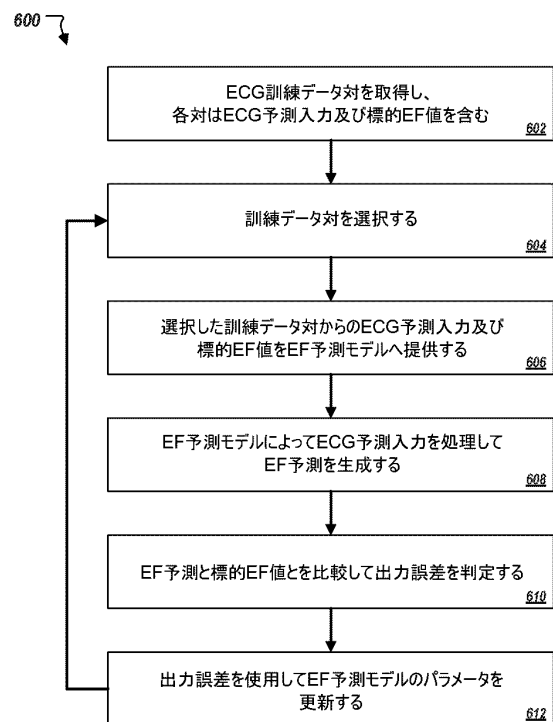
40

50

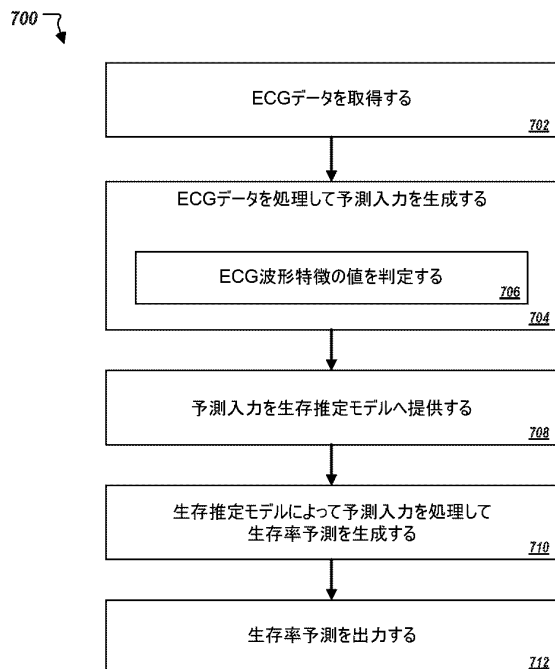
【図 5】



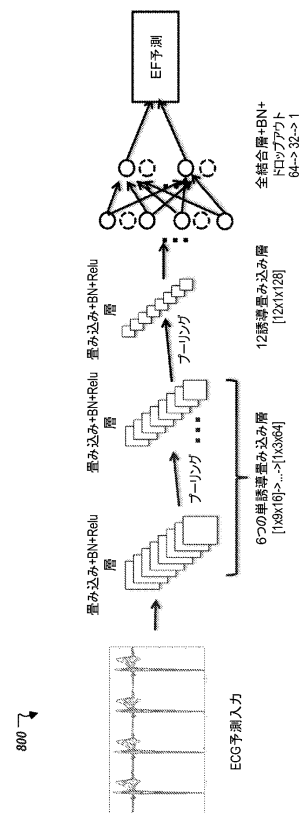
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

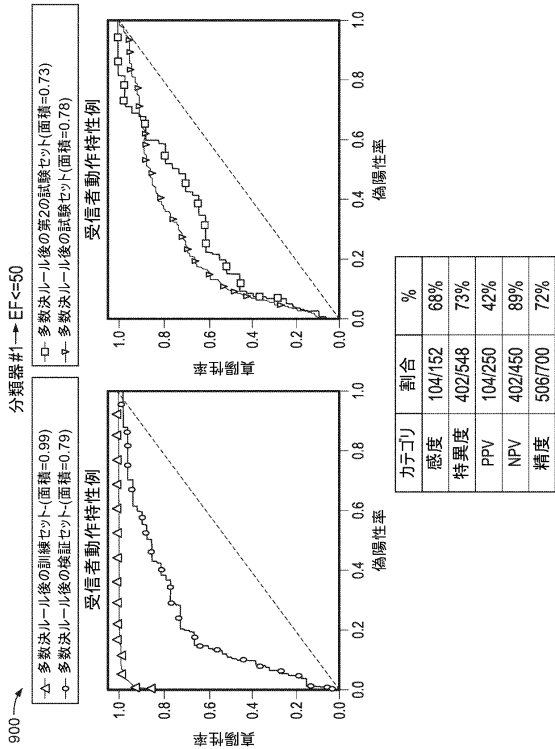
20

30

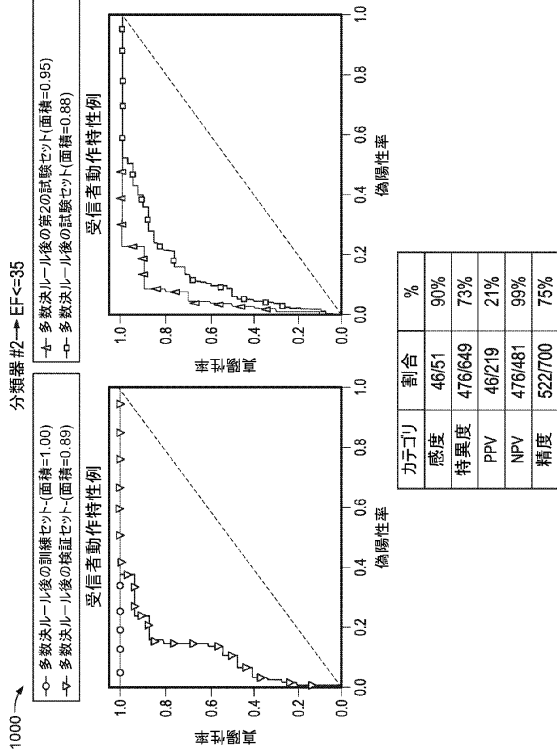
40

50

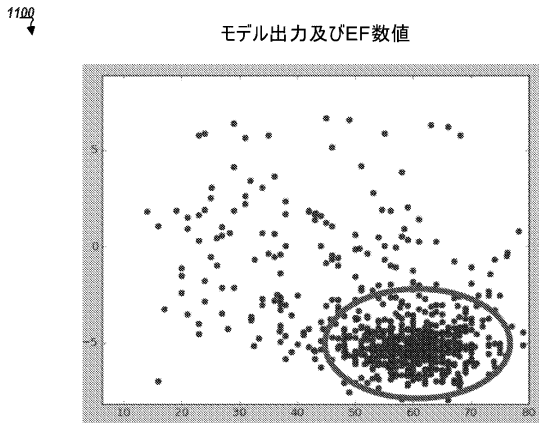
【図 9】



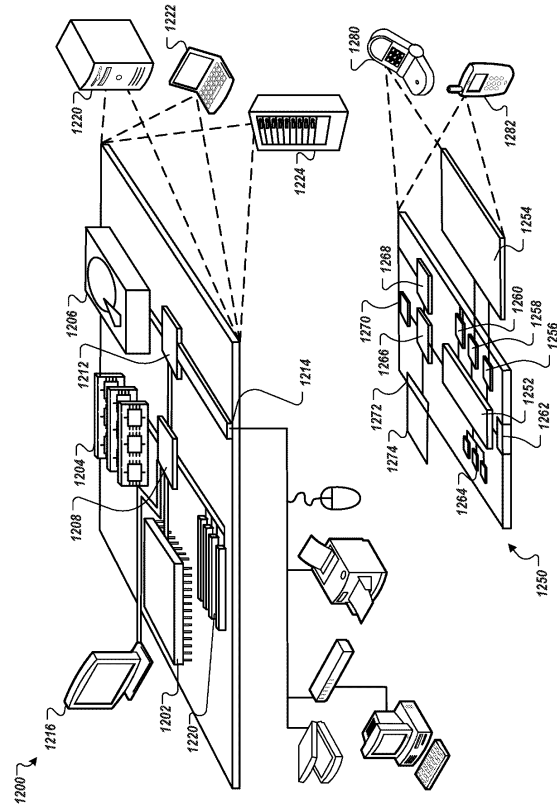
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

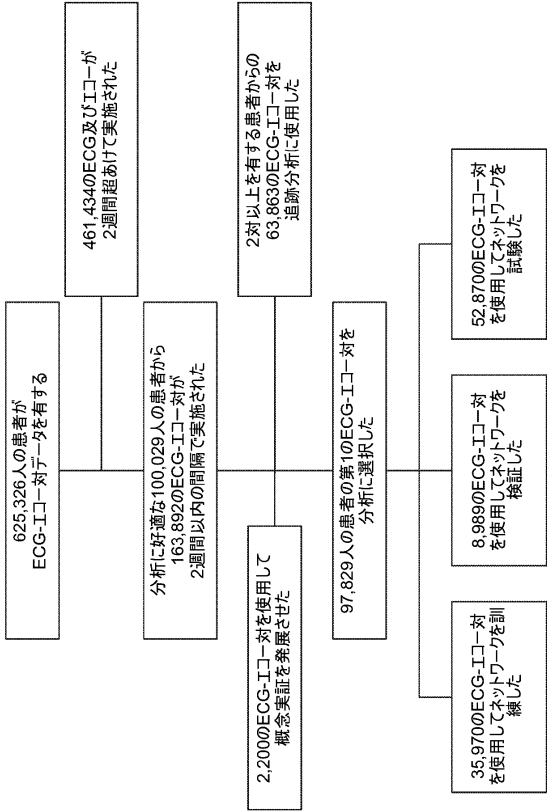
20

30

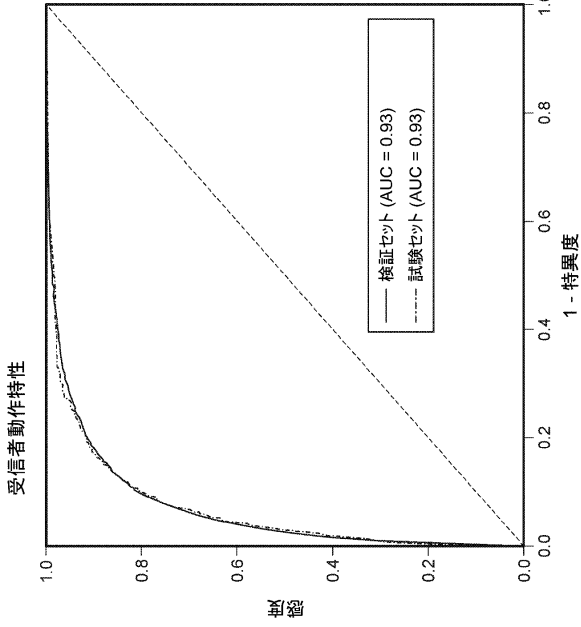
40

50

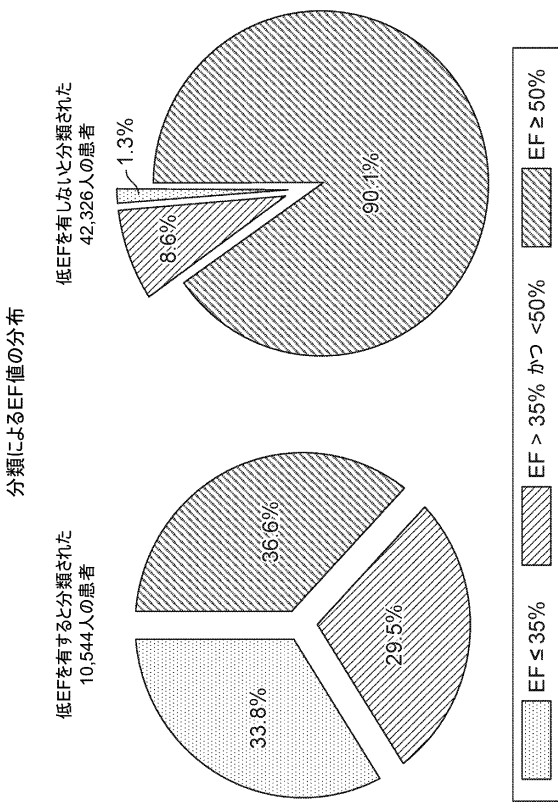
【図 1 3】



【図 1 4】



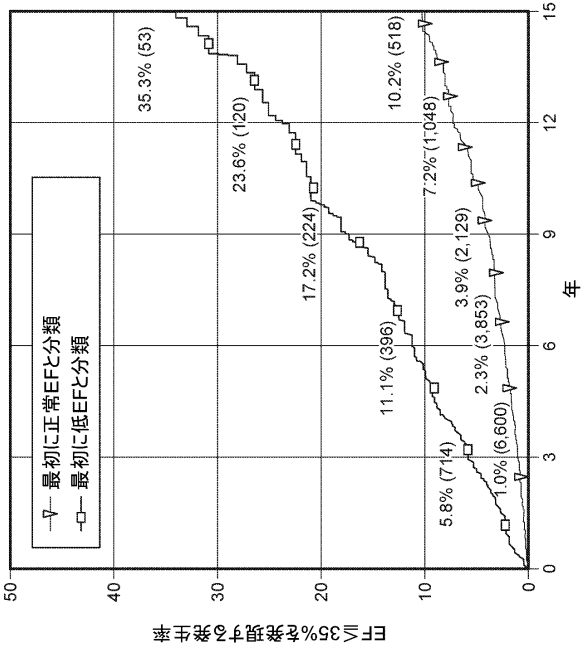
【図 1 5】



【図 1 6】

第1のEQ-ECGの特性				
変数	訓練セット (N=35970)	検証セット (N=8989)	試験セット (N=52870)	P値
年齢	61.6 (16.5)	61.8 (16.5)	61.8 (16.5)	0.44
年齢グループ、n(%)				0.86
<40	4,046 (11%)	1,008 (11%)	5,861 (11%)	
40-49	3,875 (11%)	942 (10%)	5,599 (11%)	
50-59	6,376 (18%)	1,587 (18%)	9,341 (18%)	
60-69	8,559 (24%)	2,110 (23%)	12,649 (24%)	
70-79	8,573 (24%)	2,158 (24%)	12,550 (24%)	
80+	4,541 (13%)	1,184 (13%)	6,870 (13%)	
性別、n(%)				0.64
女性	15,358 (43%)	3,821 (43%)	22,704 (43%)	
男性	20,612 (57%)	5,168 (57%)	30,166 (57%)	
平均駆出率	56.3 (11.9)	56.1 (12.1)	56.2 (12.0)	0.45
心不全	10,365 (20%)	7,003 (19%)	18,033 (20%)	0.45
真性糖尿病、n(%)	8,458 (24%)	2,079 (23%)	12,433 (24%)	0.71
高コレステロール、n(%)	15,593 (43%)	3,851 (43%)	23,059 (44%)	0.35
腎臓疾患、n(%)	6,929 (19%)	1,685 (19%)	10,219 (19%)	0.43
高血圧、n(%)	16,831 (47%)	4,163 (46%)	24,643 (47%)	0.69
冠動脈疾患、n(%)	13,563 (38%)	3,380 (38%)	20,040 (38%)	0.77
心筋梗塞、n(%)	4,556 (13%)	1,111 (12%)	6,770 (13%)	0.48

【図 17】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ミネソタ州, ロチェスター, ウッドランド ドライブ エス. ダブリュ. 1408

(72)発明者 ロペス - ジメネッツ, フランシスコ

アメリカ合衆国 55901 ミネソタ州, ロチェスター, クノール レーン エヌダブリュ 3132

(72)発明者 カパ, スラージュ

アメリカ合衆国 55902 - 3629 ミネソタ州, ロチェスター, ファースト アベニュー エ
スダブリュ 515, アpartment 219

審査官 磯野 光司

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0021933(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61B 5/24 - 5/398

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

医中誌WEB