

(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2013-521966
(P2013-521966A)

(43) 公表日 平成25年6月13日(2013.6.13)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 B 5/04 3 1 2 A 4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/0452 (2006.01)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2013-500582 (P2013-500582)
(86) (22) 出願日 平成23年3月17日 (2011. 3. 17)
(85) 翻訳文提出日 平成24年10月18日 (2012.10.18)
(86) 国際出願番号 PCT/GB2011/050533
(87) 国際公開番号 W02011/117608
(87) 国際公開日 平成23年9月29日 (2011. 9. 29)
(31) 優先権主張番号 1004743.9
(32) 優先日 平成22年3月22日 (2010. 3. 22)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

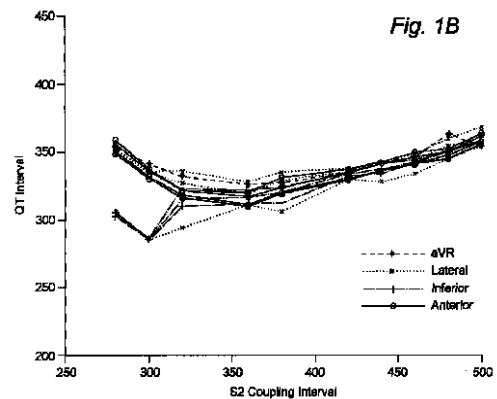
(71) 出願人 512237475
ユニバーシティ オブ レスター
UNIVERSITY OF LEICE
STER
イギリス国 レスターシャー エルイー1
7アールエイチ レスター ユニバーシ
ティ ロード
(74) 代理人 100147485
弁理士 杉村 憲司
(74) 代理人 100156867
弁理士 上村 欣浩
(74) 代理人 100174023
弁理士 伊藤 怜愛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心機能を評価するための方法及び装置

(57) 【要約】

本発明は、心臓の電氣的機能を評価する方法であって、
(1) ECGの複数のリード毎に、各リードの出力から導き出され、活動電位期間に対応する値を決定するステップと、
(2) ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出され、拡張期間隔に対応する値を決定するステップと、
(3) ECGの複数のリード毎に、活動電位期間に関する決定した値と、拡張期間隔に関する決定した値との間における関係性を決定するステップと、
(4) 複数のリード毎に、決定した関係性相互間の差を評価するステップと
を有する、方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓の電氣的機能を評価する方法であって、

- a. ECGの複数のリード毎に、各リードの出力から導き出され、活動電位期間に対応する値を決定するステップと、
 - b. ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出され、拡張期間隔に対応する値を決定するステップと、
 - c. ECGの複数のリード毎に、活動電位期間に関する決定した値と、拡張期間隔に関する決定した値との間における関係性を決定するステップと、
 - d. 複数のリード毎に、決定した関係性相互間の差を評価するステップと
- を有する、方法。

10

【請求項 2】

被験者に関する移植可能な心臓除細動器の移植の必要性又は抗不整脈薬投与の必要性を決定する方法において、

- a. 被験者に導いた ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定するステップと、
 - b. 被験者に導いた ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定するステップと、
 - c. 被験者に導いた ECG の複数のリード毎に、決定した活動電位期間の値と拡張期間隔の値との関係性を決定するステップと、
 - d. 前記被験者に関する移植可能な心臓除細動器の移植必要性又は抗不整脈薬投与の必要性を、前記複数のリード毎の決定した関係相互間の差を評価することに基づいて評価するステップと
- を有する、方法。

20

【請求項 3】

心臓機能を評価する装置であって、 ECG の複数のリードそれぞれから入力を受信するよう構成したコンピュータを備える、該装置において、

- a. ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定し、
 - b. ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定し、
 - c. ECG の複数のリード毎に、決定した活動電位期間に関する値と、拡張期間隔に関する値と間における関係性を決定し、
 - d. 複数のリード毎に、決定した関係性の差を評価する
- よう構成した前記コンピュータを備える、装置。

30

【請求項 4】

コンピュータプログラム製品であって、コンピュータ上の実行が ECG の複数のリードそれぞれから入力を受信するよう構成したコンピュータ上で実行させるとき、コンピュータに対して、以下のような動作、すなわち、

- a. ECG の複数のリード毎にそのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定し、
 - b. ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定し、
 - c. ECG の複数のリード毎に、決定した活動電位期間に関する値と、拡張期間隔に関する値と間における関係性を決定し、
 - d. 複数のリード毎に決定した関係相互間の差を評価する
- という動作をさせるコンピュータプログラム。

40

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の方法、請求項 3 に記載の装置又は請求項 4 に記載のコンピュータプログラムにおいて、前記リードは、四肢リード、胸部リード、後壁リード

50

、前壁リード、横壁リード、下部壁リード又はそれらのうち任意の組み合わせを有する構成とした、方法、装置又はコンピュータプログラム。

【請求項 6】

請求項 1, 2 若しくは 5 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 に記載の装置、又は請求項 4 又は 5 に記載のコンピュータプログラムにおいて、前記リードは、2 個以上のリード、5 個以上のリード又は 12 個以上のリードを設ける、方法、装置又はコンピュータプログラム。

【請求項 7】

請求項 1, 2, 5 若しくは 6 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3, 5 若しくは 6 に記載の装置、又は請求項 4, 5 又は 6 に記載のコンピュータプログラムにおいて、活動電位期間を、QT 又は JT 間隔として測定する、方法、装置、又はコンピュータプログラム。

10

【請求項 8】

請求項 1, 2 若しくは 5 ~ 7 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の装置、又は請求項 4 若しくは 5 ~ 7 のうちいずれか一項に記載のコンピュータプログラムにおいて、拡張期間隔を、TQ 間隔として測定する、方法、装置、又はコンピュータプログラム。

【請求項 9】

請求項 1, 2 若しくは 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の装置、又は請求項 4 若しくは 5 ~ 8 のうちいずれか一項に記載のコンピュータプログラムにおいて、活動電位期間及び拡張期間隔は、それぞれ一貫した様式で測定する、方法、装置、又はコンピュータプログラム。

20

【請求項 10】

請求項 1, 2 若しくは 5 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の装置、又は請求項 4 若しくは 5 ~ 9 のうちいずれか一項に記載のコンピュータプログラムにおいて、ステップ a. 及び b. を複数回繰り返す、方法、装置、又はコンピュータプログラム。

【請求項 11】

請求項 10 記載の方法、装置又はコンピュータプログラムにおいて、前記ステップ c. の関係性を決定するステップは、ステップ a. 及び b の繰り返し毎に、活動電位に関する決定した値と、複数のリード毎の拡張期間隔に関する決定した値との間の関係性を確立する、方法、装置又はコンピュータプログラム。

30

【請求項 12】

請求項 10 又は 11 に記載の方法、装置又はコンピュータプログラムにおいて、ステップ d. における差を評価するステップは、ステップ a. 及び b の繰り返し毎に、

(i) 複数のリード毎の、ステップ c. において決定した関係性相互間の平均ポイントを確立するステップと、

(ii) リード毎に、平均ポイントからそのリードに関して決定した関係性までの残余の二乗を計算するステップと、

(iii) リード毎に、ステップ a. 及び b. の繰り返し毎のステップ(ii)で計算した残余二乗の平均値を計算するステップと、

40

(iv) ステップ(iii)で計算した平均値を、心臓不整脈を発現する通常リスクにある被験者に対する評価から計算するときの同一平均値で割り算する、又は前記複数のリード毎のステップ(iii)における値の平均により割り算することによって、正規化平均値を計算するステップと。

を有する、方法、装置又はコンピュータプログラム

【請求項 13】

請求項 1, 2 若しくは 5 ~ 12 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 ~ 12 のうちいずれか一項に記載の装置、請求項 4 若しくは 5 ~ 12 のいずれか一項に記載のコンピュータプログラムにおいて、

50

I. ステップ a . ~ d . を、心臓不整脈を発現するリスクを検査すべき被験者に適用する、ECG から導き出される出力に対して行い、

II. ステップ a . ~ d . を、心臓不整脈を発現する通常リスクがあると決定された被験者に適用する、ECG から導き出される出力に対して行い、また

III. 前記検査すべき被験者からの出力に関して評価したステップ d . における差を、心臓不整脈を発現する通常リスクにあると決定された被験者からの出力に関して評価したステップ d . における差と比較する

方法、装置又はコンピュータプログラム。

【請求項 1 4】

請求項 1 , 2 若しくは 5 ~ 1 2 のうちいずれか一項に記載の方法、請求項 3 若しくは 5 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の装置、又は、請求項 4 若しくは 5 ~ 1 2 のうちいずれか一項に記載のコンピュータプログラムにおいて、

I. ステップ a . ~ d . を、第 1 時点で、心臓不整脈を発現するリスクを検査すべき被験者に適用する、ECG から導き出される出力に対して行い、

II. ステップ a . ~ d . を、前記第 1 時点以降における 1 回又はそれ以上の時点で、同一被験者に適用する ECG から導き出される出力に対して行い、

III. 検査すべき被験者からの出力に対して、第 1 時点で評価したステップ d . における差を、前記被験者からの出力に対して、前記前記第 1 時点以降における 1 回又はそれ以上の時点で評価したステップ d . における差と比較する

方法、装置又はコンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心機能を評価する方法、特に心電図記録法によって得られる情報を利用する方法に関する。本発明は、さらに、上述した方法を実施することができる装置にも関し、コンピュータプログラムを含んでいる。

【背景技術】

【0002】

固有の心臓刺激伝導系は、制御の下で、洞房結節から発生する電氣的インパルスが心臓組織を通して流れることを可能にする。この電氣的インパルスの心臓組織における導通は、心臓組織に収縮の波をもたらす。収縮の波の後、心臓組織には電氣的に見て比較的穏やかな期間が続き、それは心臓組織の弛緩に対応する。心臓のこの正常な統制された電氣的活動が混乱するとき、不整脈 (arrhythmia) を生ずる。世界的に見ると、年間 300 万人が突然の心臓死で死亡する。ほとんどの場合兆候はなく、また心臓は突然の不整脈によって停止する。若干の人々は、心臓突然死の高いリスクを負っているが、これは移植可能な心臓除細動器によって予防されることができ、この心臓除細動器は簡単な手術で移植される。

【0003】

英国において、被験者は、国立健康及び臨床エクセレンス (NICE) 学会のガイドラインに基づいて、心臓突然死リスクに関して被験者をスクリーニングした (生理的及び電気 - 生理的な測定と、被験者の病歴に対する知見とを総合して行ったスクリーニング)。しかし、心臓突然死で死亡する大部分の人々は、これらガイドラインによって識別されない。

【0004】

心臓の電氣的活動を測定することによる心臓の健康評価は、既知である。例えば、心臓組織に直接適用した心臓内電極を用いて、心臓の電氣的活動を測定することができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】Malik et al.; JACC; 2000; 36: 1749-66

10

20

30

40

50

【非特許文献2】"The ECG made easy", 4th edition, John R. Hampton, Churchill Livingstone, 1997

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、これは特別に侵襲性のある技術であり、被験者の日常的な評価にとっては好ましくなく、また、心機能、例えば不整脈のリスクを評価する上で何らかの臨床的関連性の立証を明らかに示すものではなかった。心電図記録法(ECG)は、心臓の電氣的活動を観察する上で非侵襲性手順として開発された。 ECG では、被験者の皮膚表面に複数の電極を配置する。心臓の電氣的活動に対する知見は、複数の電極の組み合わせ間における電位差(すなわちリード又は誘導)から識別し得る。従来は、 ECG リードの集合的評価が、 P 波、 QRS 複合波及び T 波から成る古典的な ECG トレース波形を提供し、またこのトレース波形は、等電位ラインから変動する電氣的活動の期間を示す ECG。 ECG は、 ECG トレース波形における QT 期間の分散を測定することによって心臓の不整脈を識別するのに有用であることが示唆された。しかし、心臓不整脈のインジケータとしてこの QT 期間の変化を判断することは、それ以後も信用されてなく、心臓学コミュニティは、不整脈リスクを確証する臨床的関連方法として QT 分散評価を見なすことは一向になかった(例えば、マリク氏らの論文; JACC; 2000; 36: 1749-66 (非特許文献1) 参照)。

10

【0007】

従って、不整脈による心臓突然死のリスクを識別することができる更なる方法及び装置の必要は、依然として存在する。このような方法及び装置は、とくに、移植可能な心臓除細動器の移植又は抗不整脈性治療薬による処置から恩恵を最も受けそうな人を識別するのに役立つ。

20

【0008】

驚くべきことに、 ECG のリードで測定するとき、活動電位期間と心臓の拡張期との間の関係は、不整脈のない患者における同一の結果と比べると、不整脈を発現し続ける人において相当なリード間変動を示すことが分かった。

【課題を解決する手段】

【0009】

したがって、本発明の第1態様においては、心臓の電氣的機能の評価する方法を提供し、本発明方法は、次のステップ、すなわち、

30

- a. ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出され、活動電位期間に対応する値を決定するステップと、
 - b. ECG の複数のリード毎に、そのリードの出力から導かれ、拡張期間隔に対応する値を決定するステップと、
 - c. ECG の複数のリード毎に、活動電位期間に関する決定した値と拡張期間隔に関する決定した値との間における関係性を決定するステップと、
 - d. 複数のリード毎に、決定した関係性相互間の差を評価するステップと
- を有する。

【0010】

40

ECG は、心臓の電氣的機能における皮膚心電図的な測定を提供する。当業者にとって既知のように、 ECG は身体の特定期間位置に配置される複数の電極を有する。 ECG のリード(又は誘導)は、これら電極のうち2本又はそれ以上の電極間における電位差である。従って、リードは、そのリードを形成する電極相互間の変動する電位差に対応する電気出力を生ずる。

【0011】

ECG において利用可能な複数のリードは、当業者には既知であろう(例えば、「 ECG は、簡単になった(The ECG made easy)」、第4版、ジョン・R・ハンプトン、チャール・リビングストン、1997年(非特許文献2)参照)。例えば、リードとしては、四肢リード、胸部リード、後壁リード、前壁リード、側壁リード、下部壁リード又はそ

50

これらの任意の組み合わせがある。例えば、四肢リードとしては、右腕（赤色）、左腕（黄色）、左脚（緑色）、右脚（黒色）リードを含む又はこれらの任意の組み合わせから構成する。例えば、胸部リードは、V1（右胸骨端縁、第4番目肋間スペース）、V2（左胸骨端縁、第4肋間腔）、V3（V2とV4と間の中間）、V4（心尖拍動の位置 - 例えば、第5の肋間腔と鎖骨中央線との交差位置）、V5（前腋窩線）、V6（中間腋窩線）を含む又はそれらの任意な組み合わせから構成する。例えば、後壁リードは、V7（左の後腋窩線、すなわちV6から延びる直線ライン）、V8（左の中間肩甲骨線、V7から延びる直線ライン）及びV9（左傍脊椎線、すなわちV8から延びる直線ライン）を含む又はこれらのうち任意な組み合わせから構成する。例えば、前壁リードは、V1, V2, V3, V4を含む又これらのうち任意のものから構成する。例えば、側壁リードは、V5, V6, I, aVL又はこれらのうち任意な組み合わせを含む。例えば、下部壁リードは、II, III, aVF、又はこれらのうち任意な組み合わせを含む又はこれらから構成する。

10

【0012】

本発明による方法で使用するリードの個数は、2を上回るものでなければならず、5以上、10以上又は12以上とすることができる。随意に、リードの個数は、4096を上回らないものとする。本発明方法の複数のリードは、5, 12又は256個のリード構成とすることができる。

【0013】

活動電位期間は筋細胞の電気的活動の持続期間であり、それは、最初の減極フェーズ、プラトフェーズ及び最終再分極フェーズから成ると。拡張期間隔は活動電位相互間における間隔であり、ただし、これは筋細胞が電気的に静止しているときである。ECGの各々のリードからの出力は、当業者にとっては心臓の電気的活動に関して、活動電位期間及び心臓のための値を引き出すのに十分な情報を与える。例えば、ECGリードの出力は、ECGトレース波形に変換することができ、この波形は、例えばP波、QRS複合波及びT波から成る。当業者は、活動電位期間及び拡張期間隔に対応するECGトレース波形の関連部分をあらかじめ選択することが困難でない。これら予め選択した部分の期間の測定によってリード出力から値を決定することができ、また、それは、活動電位期間及び拡張期間隔に対応する。

20

【0014】

活動電位期間に対応する予め選択した部分は、例えば、QT間隔又はJT間隔とすることができる。拡張期間隔に対応する予め選択した部分は、例えば、TQ間隔とすることができる。ステップa.における各リードの値を決定するプロセスは、一貫していなければならない。ステップb.における各リードの値を決定するプロセスは、一貫していなければならない。

30

【0015】

どのようにしてこれら間隔（それらの持続期間を識別するため）の開始及び終了を正確に計算するかは、JT間隔、QT間隔及びTQ間隔の値が一貫して、本発明方法において、それぞれの間隔のために測定されるということよりも重要ではないと理解されたい。例えば、QT間隔は、QRS複合波の開始からT波の終了まで、R波の始まり（オンセット）からT波の終了まで、QRS複合波の開始からT波のピークまで、又はR波の始まり（オンセット）からT波のピークまで測定することができる。例えば、JT間隔は、QRS複合波とT波の終了との間の分離ポイントから、又はQRS複合波とT波のピークとの間の分離ポイントから測定することができる。例えば、TQ間隔は、T波の終了からQRS複合波の開始まで、T波の終了からR波の始まりまで、又はT波のピークからQRS複合波の開始まで、又はT波のピークからR波の始まりまで、測定することができる（マリク氏らの論文；JACC；2000；36：1749-66（非特許文献1）参照）。

40

【0016】

ステップa.及びステップb.は、複数回、例えば、2~2000回、2~1000回、2~100回、5~50回、10~40回、10~20回繰り返し、多数の活動電位期間及び多数の拡張期間隔の持続期間に関する値を、リード毎に決定することができる。ス

50

ステップc.で決定した関係は、したがって、動的な関係（すなわち拡張期間隔の持続期間に対する活動電位期間のグラフとしてプロットされたカーブによって記すことができる関係）とすることができる。

【0017】

活動電位期間と拡張期間隔との関係は、当業者にとって明らかな多くの方法で決定することができる。例えば、単一の活動電位期間と単一の拡張期間隔との関係は、両者2つの比として決定することができる。多数の活動電位期間及び拡張期間隔がリード毎に決定されるとき、この関係は数値的に（すなわち公式によって）、又はグラフ図形的に（すなわち、拡張期間隔に対する活動電位期間のグラフ若しくはその逆の関係のグラフ）決定することができる。ステップc.における関係決定は、一貫していなければならない。

10

【0018】

本発明の一実施形態では、ステップc.における関係決定は、ステップa.及びb.の繰り返し毎に、複数個のリード毎の、活動電位期間に関する決定した値と拡張期間隔に関する決定した値との間関係を確立するステップを有する。このような関係は、拡張期間隔の持続期間に対する活動電位期間のグラフとしてプロットすることができる。

【0019】

ステップc.において識別された関係の差をステップd.において評価するには多くの手法がある。例えば、単一の活動電位期間と単一拡張期間隔との関係を、リード毎の両者2つの比として決定し、リード毎にこれら比間における差を、数値的に評価することができる。例えば、多数の活動電位期間及び拡張期間隔をリード毎に決定するとき、決定した関係相互間の差は、拡張期間隔に対する活動電位期間の値（又はその逆の関係の値）をプロットすることによって確定した曲線の勾配相互間の差を同定又は定量化することによって評価することができる。この差は、曲線の長さにもわたるリード毎の曲線の離れ具合、又は曲線の長さにもわたるリード毎の曲線の離れ具合に関する変動によって視覚的に明らかになる。

20

【0020】

曲線の数値解析を使用して、差を定量化することもできる。例えば、以下のプロセスを適用することができる。すなわち、（1）データセットにロジスティック回帰を適用して、多項式の方程式を導き出す、（2）線形定数が最高の適合を達成するように調整して、各々に対するこの多項式の方程式を適用して各リードに対してベストフィットする線形的（リニアな）定数を調整し、（3）ロジスティック回帰を使用して、リード毎にこの技術が生成した残余を算出する、（4）残余を合計して、関係相互間の差の測定値を生成する。（1）のステップでは、多項式の方程式の代わりにスプラインを使用することができる。（1）のステップでは、また、直線回帰を各心臓領域からのリードグループに対して個別に使用して、結果として得られた方程式をステップ（2）、（3）及び（4）で説明したように、対応する領域からの各リードに適用する。他の実施形態において、以下のプロセスを適用する、すなわち、（1）全てのリードからの活動電位差の標準偏差を、各決定した拡張期間隔長のために計算する、（2）この値の平均をデータの不均一度マーカーとして取得する。

30

【0021】

本発明の一実施形態では、ステップd.における差の評価は、ステップa.及びb.の繰り返し毎に、

40

(i) 複数個のリード毎に、ステップc.で決定した関係相互間の平均ポイントを確立するステップと、

(ii) リード毎に、そのリードで決定した関係に対する平均ポイントからの残余の平方（二乗）を計算するステップと

を有することができる。

【0022】

ステップd.における佐野評価は、さらに以下のステップ、すなわち、

(iii) 各リードに関して、ステップa.及びb.の繰り返し毎にステップ(ii)におい

50

て計算した残余の平方の平均値を算出するステップを有することができる。

【0023】

ステップ d . における差の評価は、さらに以下のステップ、すなわち、
(iv) ステップ(iii)で計算した平均値を、心臓不整脈を発現する通常リスクがある被験者の評価から計算したときの同様の平均値で割り算することによって、又は複数個のリード全てに関してステップ(iii)における平均値で割り算することによって、正規化した平均値を計算するステップを有することができる。

【0024】

ステップ d . における差の評価は、さらに以下のステップ、すなわち、
(v) 複数個のリードそれぞれに関して計算した正規化平均値から、ステップ(iv)で計算した最大の正規化平均値を識別するステップを有することができる。

【0025】

ステップ(v)で計算した値は、局部的再分極不安定度インデックス(指標)と称されてきた。この方法は、個別に、前壁リード、下部壁リード及び/又は、側壁リードに適用することができる。aVRは省略することができる。

【0026】

リード毎に識別した関係相互間の差が大きければ大きいほど(比較的大きいR212によって立証できる)、評価している心臓が心臓不整脈を発現するリスクが増大する。このように、被験者に適用されるECGで導かれる出力に適用するとき、本発明方法は、不整脈を発現している被験者のリスクを評価する予後診断方法として使用することができる。したがって、基本的に、リード毎に決定した関係(比較的大きいR212によって立証できる)相互間における不均一度の増加したレベルが、心臓不整脈の増大したリスクを示す結果となる。

【0027】

心臓磁気共鳴スキャンのような解剖学的画像診断モダリティから導き出した心臓不整脈発現リスクの評価は、本発明方法と組み合わせることができる。

【0028】

従って、本発明の一実施形態(ステップa.~d.)において、心臓不整脈を発現するリスクを検査すべき被験者に適用するECGから導き出した出力に対して実行することができる。本発明方法は、さらに、心臓不整脈を発現する通常リスクがあると決定された被験者に適用したECGからの出力に対して、ステップa.~d.を行い、また検査すべき被験者からの出力に対して、ステップd.での差を、心臓不整脈を発現する通常リスクがあると決定された被験者からの出力に対して評価したステップd.における差(又は不整脈を発現する通常リスクがあると決定した被験者からの出力に対して評価した差に他の所定値)と比較する。検査すべき被験者に関して、差が、通常リスクがあると決定された被験者の差(又は所定値)よりも大きいとき、検査すべき被験者は、不整脈を発現するリスクが高い(増大している、通常リスクよりも高く、又はその逆になっている)と判断される。

【0029】

所定値は、心臓不整脈を発現する通常リスク(すなわち一群の健常被験者グループの平均値)があると決定すべき被験者の評価から導き出す。健常被験者は、したがって、対照(コントロール)グループを表す。個々の被験者が心臓不整脈リスクに関して正常か否かを決定することは、十分当業者の能力範囲内にある臨床的課題である。しかし、説明を分かり易くするため、ただしそれ以上限定することを望まないが、このようなグループにおける個人は、心エコー検査法によって決定され、また動悸、失神又は他の心疾患の病歴がないとき、構造的に正常な心臓によって特徴付けされる。随意に、健常者は、心臓死の家族歴を有しないものとする。

10

20

30

40

50

【0030】

本発明の他の実施形態において、心臓不整脈を発現する通常リスク（又は関連した所定値）があると決定された被験者から導きだされた出力に対してステップ a . ~ d . を実行する更なるステップの代わりに、心臓不整脈を発現する増大したリスク（又は関連した所定値、例えば、心臓不整脈を有したことが既知である被験者から得た値）にあると決定された被験者から導き出された出力に対して、ステップ a . ~ d . を実行するという更なるステップを行う。増大したリスク（又は関連した所定値）があると決定された被験者に対して、検査すべき被験者の差が等しい又はそれよりきいと決定されたとき、調べられる被験者は心臓不整脈を発現する増大したリスクがあるものとする。

【0031】

本発明のさらに他の実施形態において、ステップ a . ~ d . は、進む。第1時点で心臓不整脈を発現するリスクに関して被験者に適用した ECG から導きだされた出力に対して実行することができる。本発明方法は、第1時点以降の1つ又はそれ以上の時点で同一被験者に適用した ECG から導き出された出力に対して、ステップ a . ~ d . を実行するステップと、第1時点で被験者からの出力に対して評価したステップ d . における差を、第1時点以降の1つ又はそれ以上の時点で被験者からの出力に対して評価したステップ d . における差を比較するステップと、をやる。このような方法は、心臓不整脈を有する心疾患患者の進行をモニタリング（監視）するのに用いることができる。第1時点後であり、第1時点以降の一回又はそれ以上の時点の前に、治療薬を被験者に投与することができる。このような方法は、治療薬が心臓不整脈を処置する効能を有するか否かについて決定することができる。治療薬は、任意の抗不整脈薬とする、又は抗不整脈薬（ieアミオダロン）を提案し得るものとする。

【0032】

本発明の一実施形態では、本発明方法は、方向性を持って、心臓の鼓動の電氣的活動から導き出される出力に対して行う。随意に、心臓のペースは、訓練によって本発明方法の実施中若しくは実施前に、エクササイズ（運動）によって、又は心拍数を制御できる治療薬の投与によって制御することができる。

【0033】

代替的な実施形態では、出力は、外部電氣的刺激によって誘発された心臓の電氣的活動から導き出される。このような実施形態においてペーシング・スパイク（例えば心室ペーシング・スパイク）が外部電氣的刺激に対応する ECG トレース波形上で識別することができる。このような複数個のペーシング・スパイク（集合的に、駆動列と称される）は、出力から活動電位期間及び拡張期間隔の値を決定する前に繰り返すことができる。駆動列は、1 ~ 100 , 1 ~ 20 , 1 ~ 15 , 1 ~ 10 , 1 ~ 8 , 8 ~ 10 又は 8 ~ 10 個のペーシング・スパイクとすることができる。ステップ a . 及び b . を繰り返す実施形態において、駆動列は、各繰り返しの前に含ませることができる。

【0034】

ペーシング・スパイクを用いる本発明方法において、QT 間隔は、ペーシング・スパイクから T 波の終了まで、又はペーシング・スパイクから T のピークまでとして、測定することができる。TQ 間隔は、T 波の終了からペーシング・スパイクのまで、又は T 波のピークからペーシング・スパイクの開始までとして、測定することができる。ペーシング・スパイクは、繰り返し加えることができる。刺激誘発の繰り返されるサイクルから得られる結果は、必要な間隔長の分析のために複合することができる。例えば、T 波の複合イメージは生成され、また、この複合イメージから識別された T 波軸を識別できる。つぎに、この T 波軸を使用して、T 波のピークを決定する。このことから、T 波の終了時は、2本のラインの切片として決定され、第1のラインは T 波ピークと最も急峻な T 波勾配に基づき、第2のラインはベースラインに基づく。

【0035】

本発明の一実施形態において、T 波の予め選択された個数は、本発明方法の一部として測定することができ、例えば、T 波の測定を行う前に電氣的刺激を 8 ~ 10 回繰り返す

10

20

30

40

50

。T波の終了までの測定は、同じようにして行うことができる。

【0036】

複数回の外部電氣的刺激によって刺激された心臓の電氣的活動から出力が導き出されたとき、外部電氣的刺激の回数に対応する複数回数だけ、ステップ a . 及び b . を繰り返し、各外部電氣的刺激に続いて、各リードにおける多数の活動電位持続期間の値及び多数の拡張期間隔持続期間の値を決定する。若干の実施形態において、活動電位期間及び拡張期間隔を測定するのは、所定回数の誘発刺激（例えば、8～10回の刺激）後に行う。いくつかの実施形態では、外部電氣的刺激相互間の期間は、一定に維持する又は時間とともに減少させる。誘発刺激を一定に維持する場合、QT間隔及び他の間隔は次第に変化することを観察することができる。この概念はQT適合と称され、不整脈リスクを考慮するとき

10

【0037】

外部電氣的刺激は、心臓組織に対する電氣的刺激の直接印加によって（例えば、電気生理的カテーテルによる印加）、又は被験者の皮膚に電氣的刺激を加えることによって行うことができる。

【0038】

他の実施形態では、QT間隔の分散についての誤った印象が、リードの不適切な測定、例えば、活動電位期間が短くて充分区別できないT波を有する又はT波におけるディスプレイ表示変化が不十分なリードの測定によって与えられ得ることが見られる。このようなT波を検閲する基準（すなわち、このようなT波を分析から除外すること）は、本発明の一部と見なされる。

20

【0039】

本発明の第2の態様においては、被験者に関する移植可能な心臓除細動器の移植必要性又は抗不整脈薬投与の必要性を決定する方法を提供し、この方法は、以下のステップ、すなわち、

- a. 被験者に導いたECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定するステップと、
 - b. 前記被験者に導いたECGの複数のリード毎に、リードの出力から導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定するステップと、
 - c. 前記被験者に導いたECGの複数のリード毎に、決定した活動電位期間の値と拡張期間隔の値との関係性を決定するステップと、
 - d. 前記被験者に関する移植可能な心臓除細動器の移植必要性又は抗不整脈薬投与の必要性を、前記複数のリード毎の決定した関係性相互間の差を評価することに基づいて評価するステップと
- を有する。

30

【0040】

このような方法は、心臓不整脈を有する被験者を処置する方法に用いることができ、さらに、被験者をステップ d . によってこのような処置が必要であると評価した場合、1種又はそれ以上の抗不整脈薬の有効量を被験者に投与するステップを有する。

40

【0041】

臨床的に関連する任意の抗不整脈薬、例えば、アミオダロンを使用することができる。

【0042】

本発明の第1態様における全ての随意的特徴を本発明の第2態様に盛り込むことができる。懸念払拭のため、本発明方法が、被験者は心臓不整脈を発現することの、より増大したリスクにあると識別するとき、被験者に移植可能な心臓除細動器を移植する増大した必要性又は抗不整脈薬を被験者に投与するより増大した必要性があると理解すべきである（例えば、心臓不整脈を発現する通常リスクを有する個人と比較して）。

【0043】

本発明の第3態様において、心臓機能を評価する装置であって、ECGの複数のリード

50

それぞれから入力を受信するよう構成したコンピュータを備える、該装置において、

- a. ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定し、
 - b. ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定し、
 - c. ECGの複数のリード毎に、活動電位期間に関する決定した値と、拡張期間隔に関する決定した値との間における関係性を決定し、
 - d. 複数のリード毎に、決定した関係性相互間の差を評価する
- よう構成したコンピュータを備える。

【0044】

本発明の第3態様による装置は、本発明の上述した態様による方法を実施するよう構成する。したがって、本発明の第1及び第2の態様における全て特徴を、本発明の第3態様に含むことができる。例えば、以下のように構成することができる。

【0045】

本発明装置は、ECG装置を有することができる。ECG装置は、本発明の第1態様で説明したリードの任意な組み合わせを得るよう構成した複数の電極を有することができる。

【0046】

ECGの各リードからの出力は、コンピュータに対して心臓の電気的活動に関する、十分な情報を提供し、この情報から活動電位期間及び拡張期間隔双方に関する値を導き出すことができる。例えば、コンピュータは、ECGリードの出力をECGトレース波形に変換するよう構成することができ、このECGトレース波形は、例えばP波、QRS複合波及びT波を有する。コンピュータは、活動電位期間、及び拡張期間隔に対応するECGトレース波形の関連部分を予め選択するよう構成することができる。適切な予選択基準は、本発明の第1態様につき上述した通りである。

【0047】

ステップa.及びb.は複数回繰り返し、リード毎に、多数の活動電位期間の値、及び多数の拡張期間隔の値を決定することができる。

【0048】

コンピュータは、多数のやり方で、活動電位期間と拡張期間隔との関係を決定することができるよう構成し、例えば、本発明の第1態様につき説明した決定を行うようにする。

【0049】

コンピュータは、ステップc.で識別した関係相互間の差を評価するよう構成でき、例えば、本発明の第1態様で説明したように評価する。

【0050】

本発明装置は、被験者に適用したECGから導き出される出力に適用されるとき、心臓不整脈を発現している被験者のリスクの予後診断方法に用いることができる。

【0051】

本発明装置は、さらに、心臓組織に電気的刺激を与えることができる電気生理的カテーテルを備えることができる。

【0052】

本発明装置は、さらに、コンピュータ上で実行させるとき、コンピュータに上述したように動作させるよう構成した、コンピュータプログラム製品を備える。

【0053】

本発明の第4態様において、コンピュータプログラム製品を提供し、この製品は、ECGの複数のリードそれぞれから入力を受信するよう構成したコンピュータ上で実行させるとき、コンピュータに対して、以下のような動作、すなわち、

- a. ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力から導き出される値であって、活動電位期間に対応する、該値を決定し、
- b. ECGの複数のリード毎に、そのリードの出力導き出される値であって、拡張期間隔に対応する、該値を決定し、

10

20

30

40

50

c. ECGの複数のリード毎に、活動電位期間に関する決定した値と、拡張期間隔に関する決定した値との間における関係性を決定し、

d. 複数のリード毎に決定した関係性相互間の差を評価するという動作をさせる。

【0054】

本発明の第4態様によるコンピュータプログラムは、本発明の第3態様の装置に含ませることができる。したがって、本発明の上述した態様におけるすべての特徴を、本発明の第4態様に含ませることができる。

【0055】

本発明のさらに他の態様において、上述した、また以下に図面につき説明する方法を提供する。

【0056】

本発明のさらに他の態様において、上述した、また以下に図面につき説明する装置を提供する。

【0057】

本発明のさらに他の態様において、上述した、また以下に図面につき説明するコンピュータプログラムを提供する。

【0058】

本発明を、例示として、添付図面につき説明する。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1A】不整脈を患っている被験者からの、皮膚に関するAPD復元グラフを示す。

【図1B】不整脈を患っていない被験者からの、皮膚に関するAPD復元グラフを示す。

【図2A】不整脈を患っている被験者からの、連続的な皮膚に関するAPD復元グラフを示す。

【図2B】不整脈を患っていない被験者からの、皮膚に関するAPD復元グラフを示す。

【図3】ECGからのアナログデータをから12ビット分解能、1000Hzでデジタル化して記録した出力図を示す(図4に示された部分から拡大してある)。

【図4】デジタル化されて、ECGからのアナログデータを12ビット分解能、1000Hzでデジタル化して記録した出力図を示す。

【図5】TpQ及びQTp測定を行う技術を示す。S2がT波ピークに後に達するとき、TpQ及びQTpは、グラフの左側に示されるように測定される。しかし、S2がT波ピーク手前で生ずる場合、TpQは事実上負である。この場合、QTp1間隔(駆動サイクルビートに対するQTp)をQTp2から減算することで測定され、この実施例では、これは、TpQをゼロに近づける。

【図6】12個のリードに関するQTp間隔とTpQ間隔との動的関係を示すグラフであり、4個の側壁リード、3個の下部壁リード、4個の前壁リード及び1個のaVRリードを示すマーク付けした。全ての被験者の母平均値に関する結果をグラフに示す。

【図7】12個リードに対して単独患者のR212の評価用に準備した、QTp間隔とTpQ間隔との間の動的関係性を示すグラフである。

【図8】R2I2の評価用に準備した、図7のグラフの前壁リードだけを選択した図である。

【図9】図8のグラフに示されるボックス部分を拡大した図である。この図面は、さらに、各前壁リードに関してこの繰り返しで決定した関係相互間の平均ポイントをどのようにして確立するか、したがって、平均ポイントからリード毎に決定した関係までの残余の二乗(例えば平均からの変分の二乗)をどのようにして計算するかを示す。

【図10】下側に示した図とともに、グラフで示す繰り返し毎の平均ポイントを有する図8のグラフを示す。

【図11】R2I2計算を説明するものであり、Aは、心室性不整脈(ventricular arrhythmia:VA)の終点/死に達した患者前壁リード、下部壁リード、側壁リードのグラフ

10

20

30

40

50

。Bは、前壁リードで見た各領域を個別に分析し、ポイントS1, S2を生じてS1S2連結間隔によってグループ分けしたもので、また、リード毎にS1S2連結間隔で最良適合ポイント(黒点)からの残余の平方(細い黒線)を計算する。リード毎にこれら残余の平均をとる。リードの隔たりにおける差、特に、側壁リードは前壁リード及び下部壁リードよりも広く離れて位置する傾向があった。したがって、比率をとった。各リード値を、そのリードの母平均値で割り算した。このとき、R2I2は、最大の前壁リード値、下部壁リード値、側壁リード値の平均としてとる。Cは、この患者のLGE CMRスキャン画像であり、広範囲の前壁中隔及び根尖状心筋梗塞であって、前壁に関して16%の周辺梗塞ゾーン(PIZ)下部壁に関して13%の周辺梗塞ゾーン及び側壁に関して4%の周辺梗塞ゾーンがある状態を示し、これは、R2I2構成要素としては、前壁3.6、下部壁1.3、及び側壁0.25の割合である。

10

【図12】心臓磁気共鳴(CMR)スキャン画像であり、A)には心内膜境界線及び心外膜境界線を描いており、この場合「正常心筋」の大きい代表的な領域及び「尖状癒痕」の小さい領域を選択している。B)は、ソフトウェア分析により、「正常心筋」の平均強度よりも2大きい(>2)標準偏差(SD)の信号強度を有する全てのボクセルを識別し、また、「尖状癒痕」の50%よりも大きい(>50%)の信号強度を有するボクセルを「正常心筋」の平均強度から引き算してPIZを得ている。梗塞領域にないと識別されたボクセルを廃棄している。Bにおける例は、図11Cの例と比較して、比較的小さいPIZを有する梗塞を示す。

【図13】R2I2 > 中央値(メジアン)にある「高リスク」グループ及びR2I2 < 中央値(メジアン)にある「低リスク」グループが心室性不整脈(VA) / 死から免れる生存確率のカプラン・マイヤー曲線を示す。VA / 死の差は有意であった(ログランク検定で、有意確立 $p = 0.017$)。

20

【図14】対データが利用できた22人の患者それぞれにおける、PIZに対するR2I2のプロットを示す。直線は、両パラメータのための中央値(メジアン)で描いた。最小二乗法回帰直線は、ある程度の相関関係($r = 0.41$, $p = 0.057$)を示す。

【図15】リードV2及びIIIに対する400, 380, 360及び340msにおける、駆動列及びS1S2連結間隔の最終鼓動のグラフを示す。再分極の局部的異質性の実証: V2にはほとんど変化は見られず、またQTpは安定しているとともに、リードIIIは2つのピーク及び可変QTpを有するセグメントが見られる。この大きな変化は、追跡調査中に、VAを発現した患者の2/4に見られた。

30

【図16】R2I2 max R > 中央値を持つ「高リスク」グループ、及びR2I2 max R < 中央値を持つ「低リスク」グループのVA / 死から免れる生存確率のカプラン・マイヤー曲線を示す。VA / 死の差は、有意であった(ログランクで、 $p = 0.051$)。ここで、R2I2 max Rは、TpQの代わりにTpSを、またQTpの代わりにJTeを使用して計算した。さらに、局部的正規化平均最大値よりも最大正規化平均値をとった。

【発明を実施するための形態】

【0060】

1. 実施例1: 試験対象患者

・心不全及び確認された左室機能不全のNYHAクラスII~III症状を有する、新規ICD移植を考慮中の患者。

40

【0061】

2. 実施例2: 試験除外基準

・経皮的又は外科的介入を必要としそうな、不安定な冠動脈性心疾患の場合
 ・一定の心臓ペースング(高悪性度AVブロックのような又は心臓再同期のための)が必要とされる場合
 ・直近に(3カ月以内に)冠動脈バイパス移植手術を行った場合
 ・直近に(3カ月以内に)心臓弁手術を行った場合
 ・直近に(3カ月以内に)心筋梗塞(適正なECG及び生化学的分析で確認されたような)があった場合

50

2.1 一次成果測定：心室性不整脈のICD治療又は2年の経過観察期間内における死亡

【0062】

3. 実施例3：実施例1及び2からの分析後、試験対象に含まれた患者に対して行った調査

A) 術後吸収熱状態にある被験者を、2つのグループ(第1グループは、心臓不整脈のリスクが高いと決定された患者グループ;第2グループは、心臓不整脈のリスクが低いと決定されたグループ)に分けた。

B) 全体的に使用した適切な無菌技術。

C) 皮膚ECGリードを、標準位置に適用し、また適切な電気生理的レコーダに接続した。(標準的な12リードECGポジション調査のためバードシステム(Bard system)を使用した。)

D) 適切な経静脈法によるルートを選択し、またセルディング技術を用いて、6F静脈シースを挿入した。

E) 適切な電気生理的カテーテル(例えば6Fジョセフソン四極子カテーテルをシースにした)。

F) 蛍光透視像による案内を使用し、カテーテルを右室心尖部に操作進入させ、ここで、安定したポジションが得られた。

G) 心室刺激閾値を、好適には、拡張期アプローチで取得した。

H) 適切なペーシング・プロトコルを、拡張期閾値の3倍好適な値で信頼性が高い刺激を達成するため、心室刺激閾値よりも十分大きい、2ms持続期間セットの矩形パルスで送給した。使用したペーシング・プロトコルは、調査下の各患者に対して同一とした。

I) アナログデータを、図3及び図4で示すように、12ビット分解能、1000Hzでデジタル化して、記録した。ローパスフィルタを50Hzに、またハイパスフィルタを0.01Hzにセットした。

J) データ分析は、MATLAB 2009a言語のカスタム記述された分析プログラムによって行った。

K) 一貫性を得るため、QT測定はペーシング・スパイクの開始からT波のピークまで、またTQ測定はT波のピークからペーシング・スパイクの開始まで測定した。

L) QT/TQ復元グラフは、先行するTQの関数としてQTをプロットし、また、S2連結間隔の関数としてQTをプロットすることによって決定した。(図1A、1B、2A、2B参照。)

【0063】

4. 実施例4：心筋不均一性並びに心室性不整脈及び死亡予測に関連する局所的再分極不安定インデックス(指標)を探求するパイロット調査

4.1 方法

4.1.1.

被験者は、IHD(虚血性心疾患)病歴のある患者であって、2005年1月1日~2009年7月31日の期間にICD(埋め込み型除細動器)のための臨床リスク層別化の一部としてのプログラム制御電気刺激(programmed electrical stimulation: PES)を受けた、また、PESを6カ月続けた中で、CMRスキャンを受けた、患者を部門審査データベースからスクリーニングすることによって識別した。このことにより、43人の患者を識別した。PESの記録は、9人の患者に対しては利用できず、また、更に4人の患者が除外された。この理由は、単に6リードのECGで記録したためであった。PESデータが利用できた30人の患者のうち1名は、駆動サイクル長さ(drive cycle length: DCL)がプロトコルにわたり、半分変化したため、分析できなかった。これら30人の患者に対して、CMRデータをソートした。LGE画像は、(1)ゲーティング及び(2)息こらえ(ブレス・ホールディング)に困難があったため、3人の患者に関して取得せず、ま

10

20

30

40

50

た4人の患者に関して、取得ソフトウェアと周辺梗塞ゾーン分析ソフトウェアとの不適合性に起因して分析しなかった。LGE CMR画像は、23/30の患者に関して利用可能であった。

【0064】

4.2 電気生理的調査

4.2.1.

調査は、調査期間中に、変化しなかった標準部門プロトコルに従って行った。絶食被験者に対して、最小鎮静剤投与、及び手順実行前の半減期4～5にわたる抗不整脈薬中断で調査した。6Fジョセフソン四極子カテーテルを、まず経静脈的に右室心尖部(RVA)に、そして右室流出路(RVOT)に前進させた。心電図は、50Hzにセットしたローパスフィルタ及び0.01Hzにセットしたハイパスフィルタを有するLabSystem Pro (BARD, Lowell社)を使用し、1kHzのサンプリングレートで記録した。心室刺激試験は変更したウェレンス(Wellens)プロトコルに基づいて、RVAに対してドライブ・サイクル長さ(DCL)600ms及び400msの2種類の8拍動(ビート)駆動列を加え、また、RVOTに対してDCL400msの1種類の駆動列を加えて刺激した。ブレークスルーな拍動が駆動列に見られた場合、DCLを減少した。最高3つまでの追加刺激を各駆動列に用いた。追加刺激は、典型的には500/360msでスタートさせ、20msのステップで減少させた。陽性の様に、30秒より長い又は血行動態低下と関連する単源性心室頻拍は陽性として記録した。そうでない場合、試験は陰性と記録した。S1S2連結間隔は、駆動列における最後の拍動と最初の追加刺激との間における期間であり、PESのこの部分を使用して、R2I2を導き出した。

10

20

【0065】

4.3 R2I2の分析

4.3.1.

心電図は、分析のため、16ビット・デジタル分解能でMatLab (Mathworks社、ナティック言語)で記述された特注ソフトウェアにエクスポートした。QRS開始(QRS_o)及びT波ピーク(T_p)のタイミングは自動的に分析し、また、全てのデータポイントは手動で検証した。そして、上級電気生理学研究者は、CMRデータ、PES結果及び終点データに対して目をつぶった。T_pは、T波の終了(T_e)を優先して選択したが、これはT_e測定における困難性が既知であるからである。

30

【0066】

オペレータ自身内(イントラ・オペレータ)及びオペレータ相互間(インター・オペレータ)での再現性(8人の心臓学専門家は、平均10.1年の心臓学訓練を積んでいる)は、データセットからペース調整したECGにおける48個のポイントを代表的試料として評価した。QRS_o及びT_pの測定に関して平均イントラ・オペレータ変動性が6.3ms(SD16.3ms)であり、これに対してインター・オペレータは6.4ms(SD16.7ms)であった。

【0067】

4.3.2.

データポイントを、以下の所定ルールに従って検閲した。すなわち、

1. 駆動列の6番目の拍動(ビート6)後に生ずるブレークスルー拍動(316個の駆動列のうち51ポイントを検閲した)。
2. 人為的影響、ベースライン変動又は不明な形態に起因する不確定ポイント(3089個のポイントのうち256ポイントを検閲した)。S1S2間隔毎に、DIを、DCLのうち最終ビートにおけるT_pからS2QRS_oまでの、図に詳細に示すような、T_pQ間隔と称される期間として取得したが、このように測定したT_pQは負の可能性がある。APDに対する皮膚代用を、S2QRS_oからS2T_pまでの期間(QT_p)として取得した。T_pQ間隔及びQT_pは、RVAで実行した各S2で測定した。この場合、DCLが600msの駆動列を使用した。ブレークスルー拍動に起因して、存在しない又は使用に適さない場合には、他のDCLを選択することができる。

40

50

【 0 0 6 8 】

4.3.3.

図 6 は、多数のリードタイプに対する T Q 間隔と Q T 間隔との動的関係をプロットした代表的なグラフを示す。調査の焦点は、局所的な電氣的異質性にあり、また、このように、E C G リードを前壁リード (V 1 ~ 4)、下部壁リード (II, III, a V F)、側壁リード (I, a V L, V 5, V 6 に基づく領域に分割した。リード毎に、Q T p を T p Q の関数としてプロットし、つぎに、各ポイントを E C G 領域及び S 1 S 2 連結間隔によってグループ分けし、また、リード毎に、最も適合するポイントからの二乗残余の平均を記録した (図 1 1 参照)。つぎに、この数値は、リード分布の差を考慮するよう、全ての患者にわたるリード毎の平均値比率として表した。最大局部値の平均を、R 2 I 2 として取得し、また V A 又は死亡のマーカとして吟味した。図 7 ~ 1 0 は、さらに、どのようにしてこの分析を計算したかを示し、表 3 は、図 7 ~ 1 0 に示す調査の最終分析を提供し、この場合、結果を正規化した値が計算されている。

10

【 0 0 6 9 】

4.4. 遅延造影心臓磁気共鳴撮像プロトコル (Gadolinium Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Protocol)

4.4.1.

患者は、患者を選択するのに使用した遡及的な基準に従って、患者の P E S 調査における 6 3 ± 6 3 日の日数以内の部門プロトコルに従って L G E C M R を受けた (P E S 調査の前に、1 人以外の全ての患者に対して、C M R を行った)。総合的な C M R 撮像 (イメージング) は、E C G トリガリング及び 6 チャンネルを位相配列した心臓用コイルを有する、1 . 5 T (テスラ) 型スキャナ (シーメンス社製 MAGNETOM / Avanto) を使用して行った。偵察結像後、安定状態でのフリー歳差運動 (TrueFISP) の映写用 (シネ) 画像を、4 , 3 , 2 個のチャンピューとして取得し、また、一連の短軸スライス、心底部から心尖部に至るまで 1 0 m m 毎のスライスで L V をカバーする S S F P (シネ) 撮像を使用して取得した。多量の遅延造影 (L G E) 画像が、反転回復法 (セグメント化した勾配エコー・シーケンス) を用いてほぼ 1 0 分後に得られたとき、ガドリニウムを主成分とする造影剤 (0 . 1 ~ 0 . 2 m m o l / k g) を静脈内に投与した。

20

【 0 0 7 0 】

4.5. C M R 分析

4.5.1.

全ての分析は、市販のソフトウェアを使用して、患者の詳細は無視してオフラインで行った。容量分析は、心内膜輪郭及び心外膜輪郭の手動追跡 (トレーシング) によって行い、L V 拡張末期体積 (LV end-diastolic volume: L V E D V)、収縮末期体積 (LV end-systolic volume: L V E S V)、ストローク容積 (stroke volume: S V)、L V 駆出分量 (LV ejection fraction: L V E F) 及び L V 拡張末期質量 (LV end-diastolic mass: L V M) を、計算した。L G E 画像は、シュミット氏らの技術を変更したものを利用して、癒痕及び P I Z 質量を分析した。尖状梗塞核の 5 0 % より大きい強さの信号を有する全てのピクセルを、癒痕として記録した。P I Z は、M I における、信号の強さを有する正常な心筋領域の平均強度以上、及びピーク強度 (図 1 2 参照) の 5 0 % 以下にある、2 より大きい (> 2) 標準偏差 (S D) の信号強度を有する領域における全てのピクセルとして定義した。C M R の体積及び質量は、度合いに応じて指標 (インデックス) 付けした。癒痕サイズは、グラム単位の質量としての L V 質量のパーセント (%)、また P I Z は、グラム単位の質量としての L V 質量のパーセント (%) 及び梗塞サイズのパーセント (%) として示す。

40

【 0 0 7 1 】

4.6. 統計解析

4.6.1.

一次終点 (エンドポイント) は、V A 又は死亡の時間であった。パラメータのデータは、平均 ± 標準偏差 (S D) として表し、またスチューデント t 検定を使用して分析する。

50

非パラメータのデータは、中央値[四分位間領域](IQR)としてマン-ホイットニーU検定を用いて分析し、割合は、片側フィッシャー確度検定を使用して分析した。母集団R2I2の中央値を使用して、R2I2における「高リスク」結果及び「低リスク」結果を分類し、また、カプラン・マイア-生存曲線を、(R2I2 > 中央値) vs (R2I2 ≤ 中央値)として生成し、この場合、対数変換に基づいて累積的なVA/死亡と比較して生成した。ピアソン順位相関を使用して、R2I2とPIZとの間の相互関係を探し出した。単一のコックス比例危険モデルを使用して、(R2I2 > 中央値)とは無関係に、PES結果、LVEF及びQRS期間(QRSD)を探し出した。0.05より小さいp値(< 0.05)は、統計学的に有意であるとみなした。全ての分析は、STATA (StatCorp LP, College Station) を使用して行った。

10

【0072】

4.7. 結果

4.7.1.

30人の患者における臨床的特徴、R2I2及びPIZデータは、表1に要約する。R2I2データ及びCMR容量分析は、患者のうち29人に利用でき、また、LGE CMRデータは23人に利用でき、双方に関する分析及びデータは、22人の患者に利用できた。患者毎のR2I2max3データ及びR2I2maxRデータは、表2で見ることができる。R2I2max3は、TpQ及びQTpの分析に基づく測定値であり、局所的な最大正規化平均値の平均として計算した。R2I2maxRは、TpS及びJTeの分析に基づく測定値であり、最大正規化平均値として計算した。14人の患者は、そのうち13人がICDを移植した陽性PESであり、事後経過観察期間中に負のPESでIDC移植を行った患者はいなかった。事後経過観察期間の中央値(メジアン)は、725日(IQR553日)であった。7人の患者は、事後経過観察期間中にVA/死亡の一次エンドポイントに達し、4人のVA症例、及び4人の死亡例があった(1人の患者には、VAに対してICD治療が成功したが、その後死亡した)。生存は、一次エンドポイント/事後経過観察期間の終了まで記録した。

20

【0073】

4.7.2.

データは、母集団のR2I2max3中央値を使用して分析したとき、(R2I2 > 中央値)の患者は、(R2I2 ≤ 中央値)の患者よりも有意に高いVA/死亡率を示す(6/14対1/15でp = 0.031)。2グループに関するカプラン・マイア-生存曲線を、図13に示し、この場合、有意に拡散する母集団である(ログランク検定でp = 0.017)。予想された通り、年齢及びPES結果は、成果に対して有意に近似相関したが、R2I2には相関していなかった。PIZの範囲は、図14に示すように、VA/死亡との関連性を示す傾向を示し(13.59, IQR8.51対7.51, IQR8.35であり、p = 0.093)、またR2I2に対して適度な相関関係を示した(r = 0.41, p = 0.057)。R2I2中央値、PES結果、LVEF及びQRSDのコックス多変量解析は、R2I2中央値がVA/死亡の独立予測因子であることを示した(p = 0.032)。R2I2maxRとして分析された同一グループに関するカプラン・マイア-生存曲線を、図16に示す。

30

40

【0074】

【表 1】

変数	全グループ (n=30)	No VA / 死亡 (n=23)	VA / 死亡 (n=7)	P
年齢(年)	67±9	65±9	72±8	0.055
性(男性%)	97	96	100	...
DCL (ms)	23x600, 1x550, 5x400	16x 600, 1x550, 5x400	All 600	...
QRSD (ms)	107±20	107±21	106±15	0.95
LVEF (%)	31±14	32.4±15	27±7.5	0.34
PES 結果 (陽性/全体)	12/30	7/23	5/7	0.068
R2I2	1.38 [0.88]	1.22 [0.90]	1.76 [0.58]	0.075
R2I2 > 中央値 (陽性/全体)	14/29	8/22	6/7	0.031
EDV 指標 (ml/cm)	1.48±0.41	1.49±0.41	1.45±0.45	0.84
SV 指標 (ml/cm)	0.42±0.14	0.43±0.14	0.39±0.15	0.47
Mass 指標(gm/cm)	0.78±0.17	0.75±0.23	0.77±0.15	0.81
身長 (cm)	170±7	169±8	173±5	0.24
経過観察(月)	24 [18]	24 [16]	16 [16]	0.088
PIZ %	7.8 [10.7]	7.5 [8.4]	13.6 [8.5]	0.093
PIZ 質量 (gm)	10.3 [15.8]	7.8 [9.7]	16.7 [12.8]	0.161
PIZ 質量/癒痕質量	0.67 [0.66]	0.67 [0.64]	0.67 [0.53]	0.78
癒痕 %	10.9 [16.5]	9.67 [13.5]	21.9 [17.8]	0.16

10

20

30

40

【表 2】

死亡 / AT	死亡/ATまでの時間	R2I2max3	R2I2maxR
1	492	1.5713	1.3815
1	1046	2.0153	1.4117
1	122	1.1857	1.0557
1	384	1.436	2.3839
1	865	1.8388	2.4571
1	631	1.7603	1.208
1	502	4.3956	2.5317
0	361	1.144	0.9638
0	601	1.0352	0.5599
0	1456	1.0228	1.0991
0	795	0.7533	0.5867
0	1376	1.0829	1.2713
0	655	2.3692	0.9575
0	1247	1.0118	1.0043
0	578	2.2275	2.6992
0	874	0.379	0.6112
0	473	3.842	4.3457
0	1069	0.9167	0.8627
0	742	1.3929	2.6172
0	522	1.0024	0.324
0	1054	1.3069	1.1769
0	1306	1.3781	0.7677
0	732	1.6938	2.502
0	942	0.8577	2.4208
0	718	1.9053	1.9395
0	1350	2.9189	1.2323
0	354	0.5353	12.0136
0	391	3.3542	0.5685
0	624	1.2884	0.9892

10

20

30

【 0 0 7 6 】

【表 3】

	前壁				側壁				下部壁		
	V1	V2	V3	V4	I	avL	V5	V6	II	III	avF
患者 _x 平均	749	181	98	111	3330	1603	600	1912	44	58	67
母集団 平均	596	279	357	848	1440	875	1383	1846	180	132	72
患者 _x に 対して正規化 した値	1.3	0.6	0.3	0.1	2.3	1.8	0.4	1.0	0.2	0.4	0.9

10

【0077】

4.8. 考察

4.8.1.

20

このパイロット調査によれば、R2I2がSCDのリスクがあるIHD患者に対する有用な予後マーカー階層子となり得ることを示唆する。VA又は死亡に至る虚血性心筋症患者は、症状のない患者より高いR2I2を示した。リスクに関するR2I2の電気的測定は、不整脈基質（PIZの範囲）の解剖的測定に対して適度に強い相互関係を示す。

【0078】

概念的には、R2I2はQTp分散に対して表面的な類似点があるが、両方ともQTp間隔の持続期間におけるリード相互間の差を測定する。R2I2は、QTp分散の脆弱さによって開発された。第1に、それは動的測定である。S1S2連結間隔が短くなると、復元及び解剖学的要因の複雑な相互作用がQRS及びTループに影響し、これから生ずるECGは、変動するQRS及びTループの突起部に部分的に反映するが、この効果は再分極異質性に起因する変化とは区別されようである。図15は、S1S2連結間隔が、VAを発現することになった患者において短くなるものとして、発現する再分極の12個の局所的な差の例を示す。第2に、R2I2は、局所的なQTp変動に基づくものであり、基線（ベースライン）QTp分散による影響が最小になるよう設計する。第3に、R2I2測定は、ペース設定されたECGから行い、また、T波ピークは最適な再現性を得るために使用した。

30

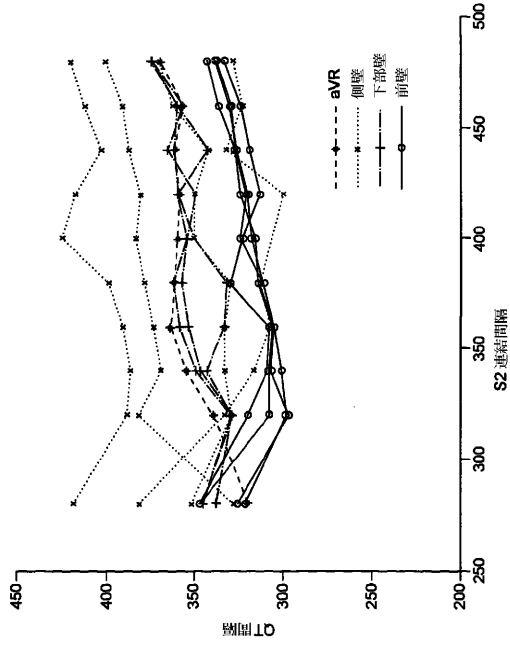
【0079】

略語の説明

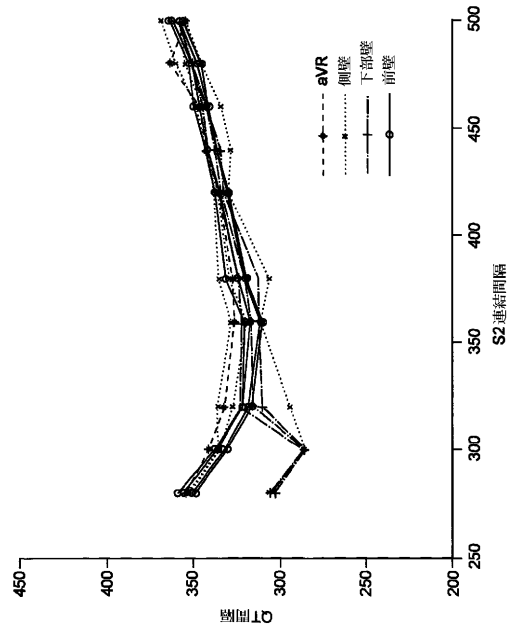
【表 4】

CMR	心臓磁気共鳴	
CV	伝導速度	
DCL	駆動サイクル長	
DI	心臓拡張期間隔	
ECG	心電図	10
EP	電気生理学的	
ICD	移植可能な心臓除細動器	
IHD	虚血性心疾患	
IQR	四分位間領域	
JTe	T波のJポイントから終了まで	
LGE	遅延造影	
LVEDV	左室拡張末期体積	20
LVEF	左室駆出分量	
LVESV	左室収縮末期体積	
LVM	左室拡張末期質量	
MI	心筋梗塞	
PES	プログラム制御電気刺激	
PIZ	周辺梗塞ゾーン	
QRS _o	QRS オンセット(発現)	30
R2I2	局所的再分極不安定度指標	
RVA	右室心尖部	
RVOT	右室流出路	
SCD	心臓突然死	
SD	標準偏差	
SI	信号強度	40
SV	ストローク容積	
Te	T波の終了	
Tp	T波ピーク	
TpS	T波ピークからペーシング・スパイク	
VA	心室性不整脈	

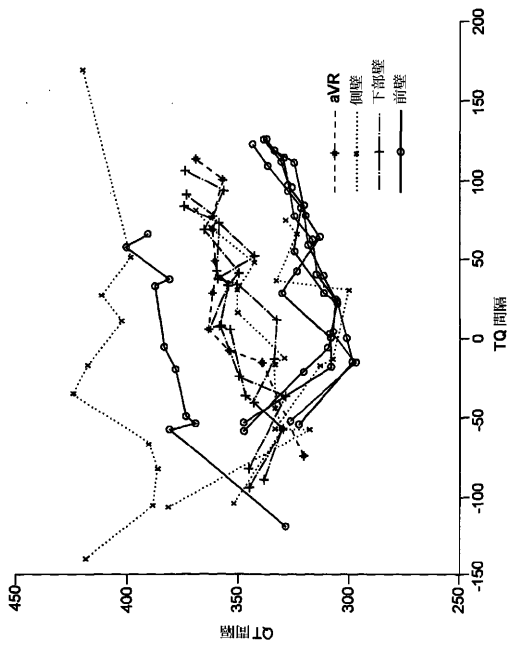
【 図 1 A 】



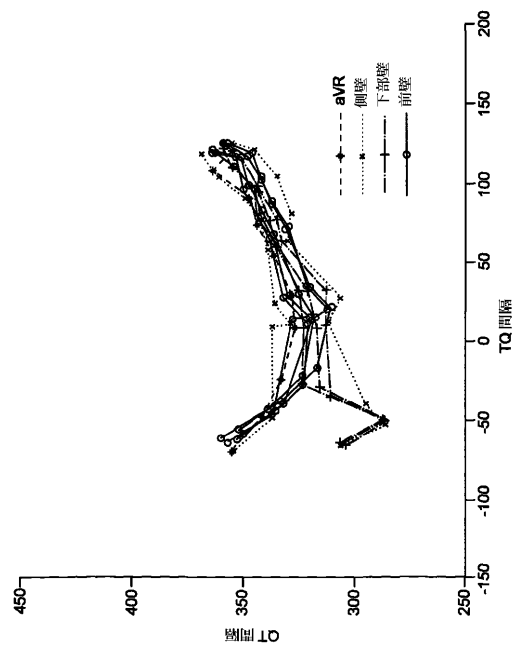
【 図 1 B 】



【 図 2 A 】



【 図 2 B 】



【 図 3 】

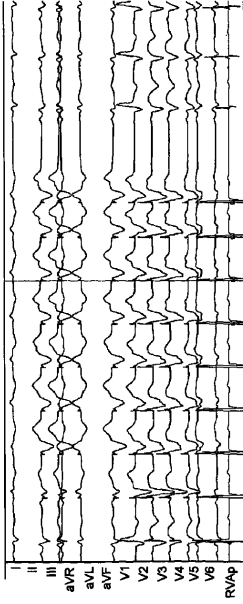


Fig. 3

【 図 4 】

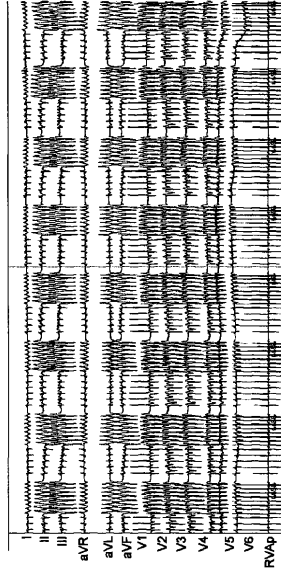
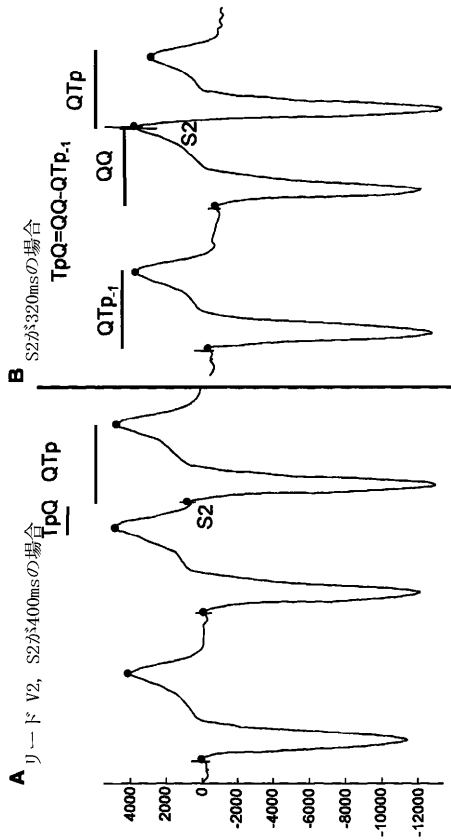
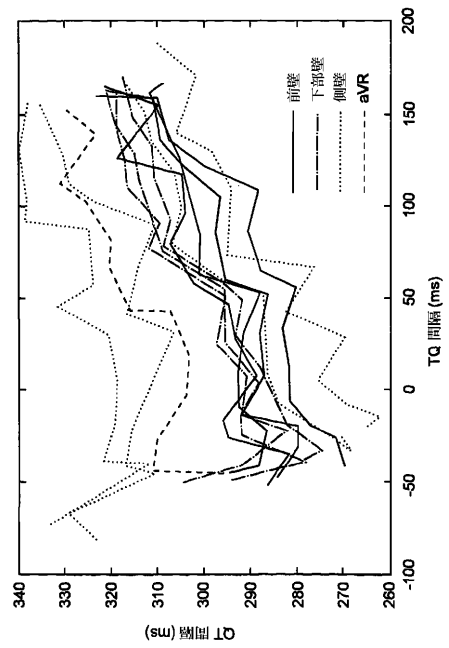


Fig. 4

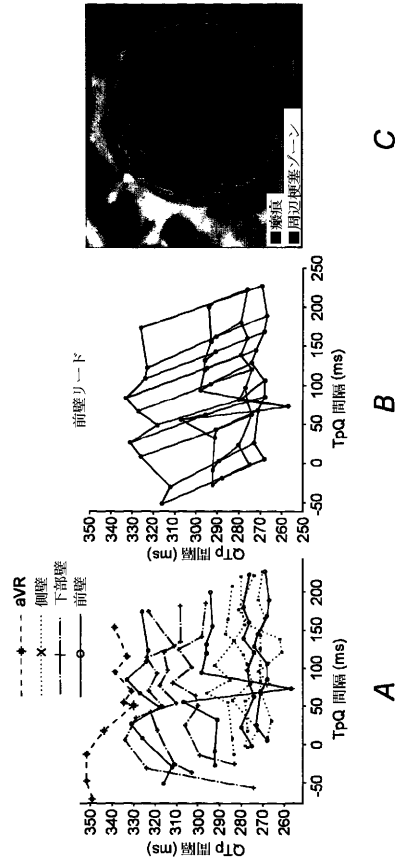
【 図 5 】



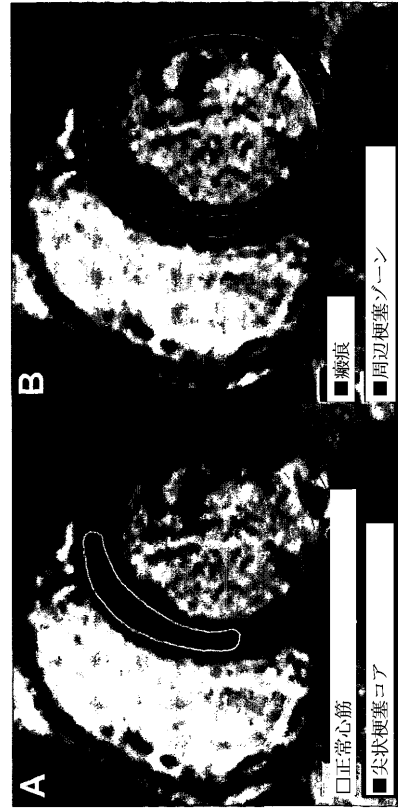
【 図 6 】



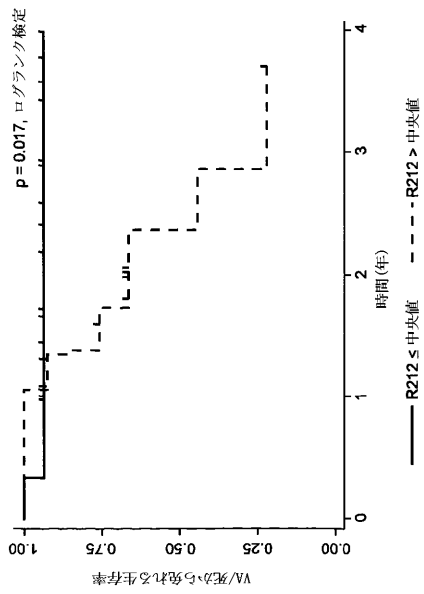
【 図 1 1 】



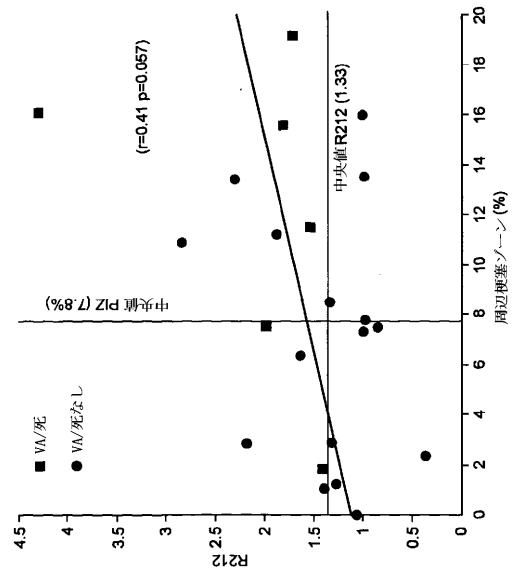
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 15 】

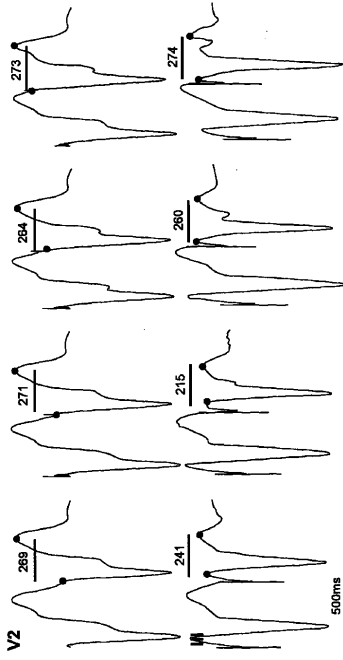
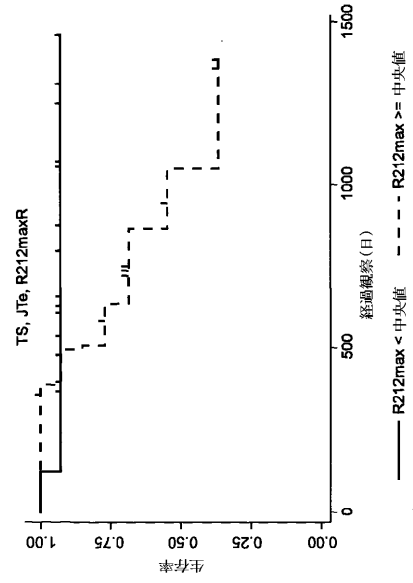


Fig. 15

【 16 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/050533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/0464 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/015088 A1 (GRAY ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) paragraphs [0022] - [0032] -----	1-14
<input 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 document 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 27 July 2011		Date of mailing of the international search report 09/08/2011
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 Martelli, Luca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/050533

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004015088	A1	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ウィリアム ニコルソン

イギリス国 レスターシャー エルイー3 9キューピー レスター グロービー ロード グレンフィールド ホスピタル デパートメント オブ カーディオヴァスキュラー サイエンシズ

(72)発明者 アンドレ ジー エヌジー

イギリス国 レスターシャー エルイー3 9キューピー レスター グロービー ロード グレンフィールド ホスピタル デパートメント オブ カーディオヴァスキュラー サイエンシズ

Fターム(参考) 4C027 AA02 BB05 EE01 EE03 GG01 GG05 GG10 GG13 KK03