

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5860470号
(P5860470)

(45) 発行日 平成28年2月16日 (2016. 2. 16)

(24) 登録日 平成27年12月25日 (2015. 12. 25)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 B 8/08 (2006.01) A 6 1 B 8/08

請求項の数 13 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2013-535297 (P2013-535297)	(73) 特許権者	509344777
(86) (22) 出願日	平成23年10月17日 (2011. 10. 17)		オスロ ユニヴェルジテットサイケフス
(65) 公表番号	特表2013-541385 (P2013-541385A)		エイチエフ
(43) 公表日	平成25年11月14日 (2013. 11. 14)		OSLO UNIVERSITETSSY
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/005198		KEHUS HF
(87) 国際公開番号	W02012/055498		ノルウェー国 エヌー0450 オスロ
(87) 国際公開日	平成24年5月3日 (2012. 5. 3)		ヒルケンヴァイエン 166
審査請求日	平成26年9月19日 (2014. 9. 19)	(74) 代理人	100166006
(31) 優先権主張番号	61/407, 760		弁理士 泉 通博
(32) 優先日	平成22年10月28日 (2010. 10. 28)	(72) 発明者	ラッセル, クリストファー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ノルウェー国 エヌー0456 オスロ
(31) 優先権主張番号	10188827. 9		セレス ゲート 12
(32) 優先日	平成22年10月26日 (2010. 10. 26)	(72) 発明者	スミセス, オットー, エー
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ノルウェー国 エヌー0673 オスロ
			キャストベルグスヴェイ 9
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心筋セグメントの仕事量分析方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織ストレイン画像データから、個々の心筋セグメントの仕事量に関連するデータを作成し、表示させる医療用監視装置であって、

非侵襲的に、2以上の心筋セグメントに対する組織ストレイン画像データを記録する医療用画像処理デバイスと、

電子プロセッサであって、

前記2以上の心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、心室圧と比例し、前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期した状態における、非侵襲的に測定された圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての前記2以上の個々の心筋セグメントの機械の仕事率 $P(t)$ トレース及び機械の仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも1つを算出する工程を実行することができ、且つ、

算出された機械の仕事率 $P(t)$ トレース及び機械の仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも1つから、

(a) 前記時間間隔における、複数の心筋セグメントの間の機械の仕事率の変化の遅延、

(b) 前記時間間隔における、個々の心筋セグメントに対する負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）、

(c) すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計に対する割

10

20

合又はパーセンテージとしてのすべてのセグメントにおける負の仕事量の合計、
 (d) 標準又は平均曲線からの偏差、
 (e) 大動脈弁が閉鎖しているときに発生する正の仕事量として定義づけられた無駄な仕事量、
 のうち少なくとも1つの、セグメントの仕事量に関する指標を特定する工程を実行することができる、電子プロセッサと、
 を備える医療用監視装置。

【請求項2】

組織ストレイン画像データから、個々の心筋セグメントの仕事量に関連するデータを作成し、表示させる医療用監視装置であって、

10

非侵襲的に、2以上の心筋セグメントに対する組織ストレイン画像データを記録する医療用画像処理デバイスと、

前記2以上の心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、心室圧と比例し、前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期した状態における、非侵襲的に測定された圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての前記2以上の個々の心筋セグメントの機械的工作率 $P(t)$ トレース及び機械的工作量 $W(t)$ トレースの少なくとも1つを算出する工程を実行することができる電子プロセッサと、

を備え、

セグメント n における機械的工作率 $P_n(t)$ は、ストレイントレース $s_n(t)$ 及び圧力トレース $p(t)$ から

20

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt}$$

又は

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt} \cdot \sum_{n=1}^N \left[1 + \frac{s_n(t)}{100} \right]$$

30

によって算出され、 C_1 は定数であり、 N は、心室の分割で使用するセグメントの数である、医療用監視装置。

【請求項3】

セグメント n における機械的工作量 $W_n(t)$ は、

$$W_n(t) = \int_0^t P_n(t') dt' + C_{2n}$$

40

によって算出され、 t' は積分変数であり、 C_{2n} はセグメント n に対する定数である請求項2に記載の医療用監視装置。

【請求項4】

前記電子プロセッサは、

心臓周期における全身動脈圧及び圧力関連の時間マーカーを表すデータから前記圧力トレースを特定する工程をさらに実行することができる、請求項1から3のいずれか1項に記載の医療用監視装置。

【請求項5】

前記電子プロセッサは、心臓周期における、非侵襲的に観察された、圧力関連の時間マーカーを表すデータの使用によって、標準的な左心室圧波形を前記心室組織ストレイント

50

レースと同期化することによって前記圧力トレースを特定する工程を、さらに実行することができる、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の医療用監視装置。

【請求項 6】

個々の心筋セグメントの仕事量に関連して指標を作成し、表示させる方法であって、
2 以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレースを示し、非侵襲的画像法によって得られたデータ値にアクセスする工程と、

前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期し、非侵襲的方法において得られた、心室圧力に比例する圧力トレースを示すデータ値にアクセスする工程と、

前記 2 以上の心筋セグメントのそれぞれに対する前記心室組織ストレイントレース、及び前記圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての個々の心筋セグメントの機械的仕事率 $P(t)$ トレース及び機械的仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも 1 つを算出するように電子プロセッサを操作する工程と、

算出された機械的仕事率 $P(t)$ トレース及び機械的仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも 1 つから、

(a) 前記時間間隔における、複数の心筋セグメントの間の機械的仕事率の変化の遅延、

(b) 前記時間間隔における、個々の心筋セグメントに対する負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）、

(c) すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計に対する割合又はパーセンテージとしてのすべてのセグメントにおける負の仕事量の合計、

(d) 標準又は平均曲線からの偏差、

(e) 大動脈弁が閉鎖しているときに発生する正の仕事量として定義づけられた無駄な仕事量、

のうち少なくとも 1 つの、セグメントの仕事量に関する指標を特定する工程と、
を備える方法。

【請求項 7】

個々の心筋セグメントの仕事量に関連して指標を作成し、表示させる方法であって、
2 以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレースを示し、非侵襲的画像法によって得られたデータ値にアクセスする工程と、

前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期し、非侵襲的方法において得られた、心室圧力に比例する圧力トレースを示すデータ値にアクセスする工程と、

前記 2 以上の心筋セグメントのそれぞれに対する前記心室組織ストレイントレース、及び前記圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての個々の心筋セグメントの機械的仕事率 $P(t)$ トレース及び機械的仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも 1 つを算出するように電子プロセッサを操作する工程と、

を備え、

セグメント n における機械的仕事率 $P_n(t)$ は、ストレイントレース $s_n(t)$ 及び圧力トレース $p(t)$ から

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt}$$

又は

10

20

30

40

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt} \cdot \sum_{n=1}^N \left[1 + \frac{s_n(t)}{100} \right]$$

によって算出され、 C_1 は定数であり、 N は、心室の分割で使用されるセグメントの数である、方法。

【請求項 8】

前記圧力トレースは、全身動脈圧、心臓弁の開放及び閉鎖といった心臓周期における圧力関連の時間マーカー、被験者に対して観察される心尖拍動図又は心音図から非侵襲的に推定される、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記圧力トレースは、心臓弁の開放及び閉鎖といった心臓周期において非侵襲的に観察され、圧力に関連する時間マーカーによって前記心室組織ストレイントレースと同期化された標準的な左心室圧波形である、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記心室組織ストレイントレースは、スペックル・トラッキング超音波画像法によって得られたストレイントレースである、請求項 6 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

20

前記心筋セグメントの仕事量は、僧帽弁閉鎖から僧帽弁開放までの時間間隔において特定される、請求項 6 から 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

標準又は平均の仕事量曲線に関連するデータを保持するストレージを含むコンピュータ装置に、個々の心筋セグメントの仕事量に関連する指標を作成させ、表示させるためのプログラムであって、当該プログラムは、前記コンピュータ装置に、

(a) 2 以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレースを示すデータ値を撮像によって非侵襲的に取得して、前記データ値を記憶する工程と、

(b) 前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期し、非侵襲的方法において得られた、心室圧力に比例する圧力トレースを示すデータ値にアクセスする工程と、

30

(c) 2 以上の心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての個々の機械の仕事率 $P(t)$ トレース及び機械の仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも 1 つを、電子プロセッサを使用して算出する工程と、

(d) 算出された機械の仕事率 $P(t)$ トレース及び機械の仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも 1 つから、

(1) 前記時間間隔における、複数の心筋セグメントの間の機械の仕事率の変化の遅延、

(2) 前記時間間隔における、個々の心筋セグメントに対する負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）、

40

(3) すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計に対する割合又はパーセンテージとしてのすべてのセグメントにおける負の仕事量の合計、

(4) 標準又は平均曲線からの偏差、

(5) 大動脈弁が閉鎖しているときに発生する正の仕事量として定義づけられた無駄な仕事量、

のうち少なくとも 1 つの、セグメントの仕事量に関する指標を特定する工程と、

を実行させるためのプログラム。

【請求項 13】

標準又は平均の仕事量曲線に関連するデータを保持するストレージを含むコンピュータ装置に、個々の心筋セグメントの仕事量に関連する指標を作成させ、表示させるためのプ

50

プログラムであって、当該プログラムは、前記コンピュータ装置に、

(a) 2以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレースを示すデータ値を撮像によって非侵襲的に取得して、前記データ値を記憶する工程と、

(b) 前記心室組織ストレイントレースと時間的に同期し、非侵襲的方法において得られた、心室圧力に比例する圧力トレースを示すデータ値にアクセスする工程と、

(c) 2以上の心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての個々の機械的仕事率 $P(t)$ トレース及び機械的仕事量 $W(t)$ トレースの少なくとも1つを、電子プロセッサを使用して算出する工程と、

を実行させ、

セグメント n における機械的仕事率 $P_n(t)$ は、ストレイントレース $s_n(t)$ 及び圧力トレース $p(t)$ から

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt}$$

又は

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt} \cdot \sum_{n=1}^N \left[1 + \frac{s_n(t)}{100} \right]$$

によって算出され、 C_1 は定数であり、 N は、心室の分割で使用するセグメントの数である、プログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心臓の心室の個々の部位又はセグメントに対する時間分解された局所的な機械的仕事率又は仕事量の特定に関する。

【背景技術】

【0002】

心臓再同期療法 (CRT) が効き目を現すような患者を同定することは、現在のガイドラインを使用して選ばれた患者の 30～40% が効き目を現さなかったり、CRT での治療後に病状が悪化したりするという事実のために大きく注目されている。この選定を改善するために、同期不全の根本的な原因の区別ができる臨床的手段が必要とされる。

【0003】

組織ドップラー・イメージング (TDI) 及び二次元イメージングを使用した多くの心エコー検査 (ECG) の指標は、CRT を行う患者候補の選択を改善するために考案されたが、初期の研究では見込みがあるとされたものの、現時点では心エコー検査が患者選択を改善したことを示していない。

【0004】

臨床診療における別の重要なツールは、左心室 (LV) の局所機能を評価する能力である。TDI 及びスペックル・トラッキングのいずれかによるストレインといった新しいイメージングツールは、この目的のために導入された。しかしながら、これらのモダリティ (撮画手段) は、局所的な歪みを評価するだけであり、例えば局所的仕事量を定量化することによって評価を拡大する能力があれば、その臨床的可能性を大いに増大させる。

【0005】

非特許文献 1 (デルガド他「心臓再同期療法イメージングにおけるストレイン：スペッ

10

20

30

40

50

クル・トラッキング・ストレインによる左心室同期不全の縦方向、円周方向及び径方向の評価における比較」、ジャーナルオブ アメリカン カレッジオブ カーディオロジー 第51号、2008年発行、1944 - 1952ページ）は、径方向ストレイン（RS）、円周方向ストレイン（CS）、及び縦方向ストレイン（LS）のCRT後のポジティブな反応の予測値が評価されるという研究を記述する。2つのセグメントの収縮期最大ストレイン間の最大時間遅延及び時間対収縮期最大ストレインの標準偏差といった指標が特定され、評価された。

【0006】

非特許文献2（チウ他「セグメント収縮の局所的非同時性によって気絶心筋における『酸素消費のパラドックス』を説明し得る」、ベーシックリサーチ カーディオロジー 第89号、1994年発行、149 - 62ページ）は、心臓の二つの局部における心筋仕事量への正の寄与が、力と瞬間的な収縮速度との積の積分として特定されたという研究を記述する。力と変位は、力計測器、及び超音波結晶をそれぞれ使い、心筋に接合して特定された。僧帽弁閉鎖から大動脈弁閉鎖までの正の仕事量は、循環全体におけるトータルの正の仕事量と比較される。

10

【0007】

特許文献1（国際公開第2004/066817号公報）は、心臓の左心室の圧力及び体積を測定し、他のパラメータのなかで、心筋仕事量を、心臓の収縮期及び拡張期のそれぞれにおける圧力と体積との積の積分の間の差異として計算する装置について記述している。心筋仕事量の値は、1つの心臓周期全体において、また心腔全体（心室全体の運動）

20

【0008】

非特許文献3（ダイヤモンド他「心臓キモグラフ：局所的虚血性左心室機能不全の定量的分析」、ジャーナルオブ アメリカン カレッジオブ カーディオロジー 第41号、1978年発行、1249 - 1257ページ）では、左心室圧（P）の領域、つまり関連する心臓キモグラフのループ振幅（K）を見積もり、そしてこれを拍動ごとの仕事量に類似しているセグメント機能の指標であるとして報告している。この指標はしたがって、1つの心臓周期全体において特定される。

【0009】

したがって、左心室の機能における同期不全の効果を特定して定量化する、改善された方法が有利である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2004/066817号公報

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】デルガド他「心臓再同期療法イメージングにおけるストレイン：スペクトル・トラッキング・ストレインによる左心室同期不全の縦方向、円周方向及び径方向の評価における比較」、ジャーナルオブ アメリカン カレッジオブ カーディオロジー 第51号、2008年発行、1944 - 1952ページ

40

【非特許文献2】チウ他「セグメント収縮の局所的非同時性によって気絶心筋における『酸素消費のパラドックス』を説明し得る」、ベーシックリサーチ カーディオロジー 第89号、1994年発行、149 - 62ページ

【非特許文献3】ダイヤモンド他「心臓キモグラフ：局所的虚血性左心室機能不全の定量的分析」、ジャーナルオブ アメリカン カレッジオブ カーディオロジー 第41号、1978年発行、1249 - 1257ページ

【非特許文献4】セルケイラ他、「心臓のX線断層画像法における標準化された心筋分割及び用語法」、アメリカン・ハート・アソシエーション・サーキュレーション105号、2002年発行、539ページ

50

【発明の概要】

【0012】

したがって、（１）左心室全体の機能の改善された評価、（２）局所的な電気機械学的活性化及び機能のマーカー、（３）心不全から回復する患者における心筋セグメントの分類を含む心室同期性の評価、（４）電気的活性化の遅延に起因する運動不能症及び運動障害のセグメント、及び（５）心筋梗塞における生存率の評価が臨床の現場において有利である。さらにその上、これは、QRS基準に基づいてCRTのために選ばれた約30～40%の非反応者における不要なペースメーカーの埋め込みを避けることを目的とした患者の選択を直接的に手助けすることができる。

【0013】

10

そこで、本件発明の目的は、心臓再同期療法（CRT）の可能性のある候補である被験者における心室同期不全の評価に関連する。

【0014】

ストレイン画像データ（超音波画像データなど）に基づく、時間の関数であるセグメント仕事量の計算及び説明は今まで行われていなかった。この計算は、ストレインと圧力とを合わせたトレースの解釈を大いに改善し、収縮の非同時性によって生じるエネルギー損失の概算を可能にする。これにより、臨床の現場において、観察された同期不全がペーシングに反応を示すか否かを、臨床医が評価できるようになるはずである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

20

そのため、上記の目的と他の目的は、以下に記す本発明の複数の態様において達成することができる。

【0016】

第1の態様においては、本実施形態は、データ作成およびデータ表示の方法を提供し、その方法は、患者から医療的撮像によって取得した2以上の心筋セグメントに対する個々のストレイントレースと、心室圧と比例し、ストレイントレースと時間的に同期した状態における、圧力トレースにアクセスする工程を含み、そのストレイン及び圧力トレースは、好ましくは非侵襲的方法によって取得され、その方法は、電子プロセッサによって実行される以下の工程、すなわち、ストレイントレース及び圧力トレースから、2以上の個々の心筋セグメントに対する機械の仕事率 $P(t)$ 及び／又は機械の仕事量 $W(t)$ トレースを算出する工程がさらに含まれる。

30

【0017】

別の定式化においては、第1の態様に記載の方法は、電子プロセッサによって、心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、心室圧と比例し、前記ストレイントレースと時間的に同期した状態における圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての個々の心筋セグメントに対する機械の仕事率 $P(t)$ 及び／又は機械の仕事量 $W(t)$ トレースを算出する工程を含み、そのストレインと圧力トレースは好ましくは非侵襲的方法によって取得される。

【0018】

40

チウ他において表された、心臓に縫合された力センサーを使用して、個々のセグメントに対する機械の仕事量を測定する先行技術と比較して、本発明は、好ましくはスペックル・トラッキング超音波画像法といった心エコー検査法によって、圧力推定及びストレインの測定からもっぱらそうした特定を提供するという点において、効果を奏する。本発明により、早く、簡単に、時間的及び空間的に高い分解能の非侵襲的測定を実現することができる。

【0019】

圧力－体積ループ、圧力－長さループ又は類似する領域から導き出された仕事の指標と比較して、本発明は、ただ単に心臓周期における蓄積された仕事量ではなく、時間の関数としての個々の心筋セグメントに対する仕事率及び／又は仕事量の特定を提供するという

50

点において、効果を奏する。本発明により、心臓周期の異なる期間における、正及び負の仕事量寄与率の詳細な分析を実現することができ、その結果より詳細な指標の特定を実現することができる。

【0020】

好ましい実施形態において、上記の方法はさらに、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における、2以上の心筋セグメントの、算出されたP(t)及び／又はW(t)トレースを同時に表示する工程を含む。

【0021】

好ましい実施形態において、第1の態様に記載の上記方法は、個々の心筋セグメント仕事量に関連する指標を作成し、表示する方法であって、さらに、電子プロセッサによって、下記の工程を実行させることを含む。すなわち、算出したP(t)及び／又はW(t)トレースから、

- (a) 前記時間間隔における、複数の心筋セグメント間の機械的仕事率の変化の遅延、
 - (b) 前記時間間隔における、個々の心筋セグメントに対する負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）、
 - (c) すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計に対する割合又はパーセンテージとしてのすべてのセグメントにおける負の仕事量の合計、
 - (d) 標準又は平均曲線からの偏差、
 - (e) 駆出期の前後における正の仕事量（無駄な仕事量）、
 - (f) 大動脈弁が閉鎖しているときに発生する正の仕事量として定義づけられた無駄な仕事量、
 - (g) 心収縮初期又は等容性収縮期（IVC）における負の仕事量、
 - (h) 心収縮後期又は等容性弛緩期（IVC）における負の仕事量、
- のうち、のうち少なくとも1つの、セグメントの仕事量の指標を特定する工程である。

【0022】

チウ他において述べられた、僧帽弁閉鎖から大動脈弁閉鎖までの正の仕事量と、全体の正の仕事量との比較と比較して、この実施形態は、これらの指標が他のセグメントにおける個々の心筋セグメントの収縮の効果を指示しており、そしてそれらは、そうした副作用がCRTによって削減しうるか、ということを示す点において効果を奏する。

【0023】

本明細書を通して、機械的仕事率の変化という用語が使用される。この用語は、エネルギーの変化、例えば機械的エネルギーとして測定された変化を定義することを意味する。筋肉が収縮して、ある一定量の機械的仕事が行われる場合に、これを「機械的仕事量の変化」と呼んでもよい。一般的に、仕事率は、仕事が行われる、又はエネルギーが変換される割合（率）である。仕事率は、また、作用点における力と速度との積として定義される。そしてこの場合、仕事量は時間の関数としての仕事率の積分である。本明細書の文脈における、機械的仕事率の変化は、心室内部の圧力によって生じる力に対する心筋組織の収縮によるエネルギーの生産率である。

【0024】

前述した標準又は平均曲線は、好ましくは、ある値の統計的基礎を提供するための、患者集団からのデータに基づく曲線である。これらの値は、データベース、又は他の好ましいストレージデータ構造、例えば、DVD/CD-ROM記憶装置、ハードディスク又はそれに近いものに記憶される。

【0025】

第1の態様に記載された方法は、さらに、(1) 医療的撮像によって2以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレースにアクセスするステップ、(2) 心室圧に比例し、ストレイントレースと時間的に同期する圧力トレースにアクセスするステップ、という初期段階を有してもよい。

【0026】

第2の態様において、本発明は個々の心筋セグメント機能に関連するデータを作成する

コンピュータプログラム製品を提供する。その製品は、第1の態様に記載の方法のステップを提供するように構成され、そしてそれは電子プロセッサによって実行される。同様に、第3の態様において、本発明は個々の心筋セグメントの機能に関連するデータを作成するために医療監視装置をアップデートするための、コンピュータプログラム製品を提供する。その製品は、医療監視装置に実装された場合に、第2の態様のコンピュータプログラム製品をインストールする手段を含む。

【0027】

こうした、アップデート用のコンピュータプログラム製品は、コンピュータを起動させるオペレーティングシステムのインストール一式、又は、ネットワーク接続を介するような、リモートコンピュータによるインストール実行用のネットワークアプリケーションによって実施されうる。第2及び第3の態様におけるコンピュータプログラム製品は、CD-ROM又はメモリースティックといった最適な記憶媒体に記憶され、配布されてもよい。あるいは、それらはサーバ上に記憶されていてもよく、インターネットを介してコンピュータソフトウェア製品のダウンロードを許諾することで配布したり、ウェブインターフェイスにおいて製品を動作させることで配布したりしてもよい。

【0028】

第4の態様において、本発明は、組織ストレイン画像データから個々の心筋セグメントの仕事量に関連するデータを作成し、表示する装置を提供する。上記の装置は、例えば、医療用監視装置、医療用画像処理装置、又は医療上判断サポートシステムとして、又はその一部として形成されてもよい。上記の装置は、2以上の心筋セグメントのそれぞれに対する心室組織ストレイントレース、及び、心室圧と比例し、ストレイントレースと時間的に同期した状態における、好ましくは非侵襲的に測定された圧力トレースから、等容性収縮期の開始から等容性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間における時間の関数としての2以上の心筋セグメントの個々の機械の仕事率 $P(t)$ 及び／又は機械の仕事量 $W(t)$ トレースを算出することのできる電子プロセッサを含む。

【0029】

上記の装置は、好ましくは、2以上の心筋セグメントに対する組織ストレイン画像データを記録する、医療用画像処理デバイスをさらに備える。また、上記の装置は、電子プロセッサによって実行されるコンピュータプログラム製品を保持するための、電子プロセッサに関連するメモリを含んでもよい。好ましい実施形態において、上記の装置は、組織ストレイン画像データ及び圧力推定データにアクセスするよう接続されたコンピュータによって、実施される。

【0030】

好ましい実施形態において、電子プロセッサはさらに、2以上の心筋セグメントにおける、少なくとも前記時間間隔において算出された全体の $P(t)$ 及び／又は $W(t)$ トレースを、ディスプレイ等で同時に表示することができる。

【0031】

第4の態様の好ましい実施形態において、電子プロセッサはさらに、算出した $P(t)$ 及び／又は $W(t)$ トレースから、

- (a) 前記時間間隔における、複数の心筋セグメント間の機械の仕事率の変化の遅延、
 - (b) 前記時間間隔における、個々の心筋セグメントに対する負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）、
 - (c) すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計に対する割合又はパーセンテージとしてのすべてのセグメントにおける負の仕事量の合計、
 - (d) 標準又は平均曲線からの偏差、
 - (e) 大動脈弁が閉鎖しているときに発生する正の仕事量として定義づけられた無駄な仕事量、
 - (f) 心収縮初期又は等容性収縮期（IVC）における負の仕事量、
 - (g) 心収縮後期又は等容性弛緩期（IVC）における負の仕事量、
- のうちの少なくとも1つの、セグメントの仕事量の指標を特定する工程と、好ましくは、

特定した指標を表示する工程と、を実行することができる。

【0032】

本発明の基本原理は、CRT治療にふさわしい被験者を選ぶことに適用されてもよい。第5の態様において、本発明は、(1)上記同様の患者の2以上の個々のセグメントにおける機械的仕事率 $P(t)$ 及び／又は仕事量 $W(t)$ を算出する工程と、(2)セグメントに対する仕事率又は／及び仕事量のトレースの比較、あるいはそれらから特定した指標に基づいて、CRT患者を選択する工程と、を含む方法を提供する。

【0033】

第6の態様において、本発明は、左心室における心筋セグメントの長期的な変化を評価する方法を提供する。上記方法は、(1)2以上の心筋セグメントに対する心室組織ストレイントレース及び患者からの圧力トレースを特定する工程であって、ストレイントレース及び圧力トレースの両方は、少なくとも2つの異なる時点、最初の時点 T_1 及び2番目の時点 T_2 での被験者から測定する工程、(2) T_1 及び T_2 のそれぞれの時点における2以上の個々のセグメントのそれぞれに対する機械的仕事率 $P(t)$ 及び／又は仕事量 $W(t)$ トレースを算出する工程、(3)第1の時点、及び第2の時点から抽出された仕事率及び／又は仕事量トレース、あるいは指標を比較する工程と、を含む。

【0034】

本発明は仕事量又は仕事率トレース、もしくはセグメントの仕事量に対する指標の一部としての診断結果を提供しないことを理解されるべきである。むしろ、本発明は、診断結果を下す、又は適切な治療を決定する医師、臨床医、及び／又は技師を手助けすることのできる情報を提供する。したがって、本発明の実施形態の使用は、続いて病名の診断又は治療の決定に使用されるような情報を提供することを含んでもよい。

【0035】

第8の態様において、本発明は個々の心筋セグメントの仕事量に関連する指標を作成し、表示する方法を提供する。上記方法は、心臓のセグメントの医療用画像を非侵襲的に取得する工程と、医療用画像に基づいて心臓のセグメントのストレイン率を特定する工程と、瞬間的な左心室圧を特定する工程と、心臓セグメントのストレイン率及び瞬間的な左心室圧に基づいて、セグメントの仕事率を算出する工程とを含む。

【0036】

好ましくは、この方法は、コンピュータのプロセッサが心臓のセグメントのストレイン率を特定するのに使用されるように、コンピュータによって実装される。コンピュータのプロセッサは、好ましくは、心臓のセグメントの瞬間的な左心室圧を特定するのに使用される。コンピュータのプロセッサは、好ましくは、心臓のセグメントのストレイン率及び心臓のセグメントの瞬間的な左心室圧に基づいて、セグメントの仕事率を算出するのに使用される。

【0037】

この方法は、画質の低い画像を扱い、全てのセグメントにおいてスペックル・トラッキングをうまくできない場合において、とりわけ効果を奏する。上記方法は、ストレイン及び圧力を唯一で主要なデータとして用いることで、算出を可能にする。上記方法は、心臓の円形断面の全体をカバーするセグメントストレイン測定を使用する必要なしに、仕事量の指標の算出をすることができる。こうした簡易化が、任意の個数のセグメントから仕事量の算出をすることを可能にするだろう。ストレイン率は s^{-1} で、左心室圧は $mmHg$ で、仕事率は $\%mmHg$ で表される。

【0038】

以下では、多くの好ましい、及び／又は選択的な特徴、要素、実施例、実装及び効果が要約される。ある実施形態又は態様に関連して記された特徴又は要素は、適用可能な他の実施形態又は態様と組み合わせて、又は適用されてもよい。例えば、方法又はソフトウェア実装に関して適用された構造的及び機能的特徴は、装置に関連する特徴として使用されてもよく、またその逆の場合で使用されてもよい。また、発明者によって実現化されるような本発明の基本的なメカニズムの説明は、例示的な目的で表示されており、本発明を推

論するための、事後分析に使用されるべきではない。

【0039】

本発明のすべての態様において、検査される被験者又は患者の実際の身体に関連する身体データを、例えばプロセッサに提供することは、算出の結果を改善することになるようだ。上記のデータは、個体を超えて比較される、より標準化された値を付与するために、患者の体重、性別、年齢、表面積のうちの1つ以上を含んでもよい。

修正の方法は、健常人又はその両方を表示するデータからの次元解析、重回帰、又は両方によって特定されるかもしれない。そうした修正が仕事量の値の、定量的説明をより簡単にするだろう。

【0040】

医療用監視装置は、患者から心筋セグメントストレインを測定し、分析することのできる装置であってもよく、他の装置によって測定された患者の心筋ストレインを受信し、分析することのできる装置であってもよい。典型的な装置は、MRI装置、CTスキャナー、心エコー装置のほかに、そうした装置と連結してもしなくてもよい、画像表示ワークステーションであってもよい。医療用監視装置は、好ましくは、表示されたデータをユーザに説明することができる、又は評価することができるディスプレイを含む。

【0041】

本明細書においては、ストレイントレースは時間の関数として測定されたストレインの値を含み、仕事量トレースは、時間の関数として算出された仕事量の値を含むように、量に対してトレースという接辞を伴うことで、時間の関数としての、量の一連の値を意味する。

【0042】

時間的な同期は、トレースが心臓周期の時間マーカーに関連して同期されることを意味する。しかしながら、ストレイン及び圧力トレースは、同時に記録される必要はなく、同時に記録されたECG、心音図、末梢動脈血圧波形、容積脈波又は時間的に心臓周期に関連するものとして知られている他の生理的変数から時間マーカーを使用して同期されうる。

【0043】

本発明の態様において、時間の関数としての心室圧に比例するパラメータ $p(t)$ は、これ以後圧力として言及されるが、直接的に測定された圧力であってもよく、二次的データから推定されてもよく、あるいは左心室圧(LVP)に比例する、それらに類似する物であってもよい。 $p(t)$ を特定する、異なる方法は以下で述べる。好ましい実施形態において、 $p(t)$ は、非侵襲的に測定される。そして、 $p(t)$ のそうした非侵襲的特定のいくつかの例が示される。

【0044】

ストレイン及びストレイン率は、リアルタイムに取得可能な心臓(病)の画像モダリティである。ストレイン率は、 s^{-1} において測定された組織セグメントの歪み率を測定し、視野方向に沿って整列する心筋内の、近隣のサンプルとの間の組織速度における空間的差異を算出するアルゴリズムによって特定される。ストレインは、長い時間をかけてストレイン率を積分することで取得され、経時的な組織セグメントの歪みを表す。ストレインは、最初の寸法からの増減率(パーセント)で表示される。本文脈において、ストレイン $s_n(t)$ は、(N個のセグメントのうち)時間の関数として測定されたセグメントnのストレイン関数である。上述するように、ストレイン値は一般的には測定されたストレイン増減率であるが、画像処理デバイス、又は、例えば心エコー検査、MRI、CTI、その他といった関連した後処理ソフトウェアの、出力データインターフェイスによって決まるかもしれない。 $s_n(t)$ を特定する、異なる方法については、以下で述べる。好ましい実施形態において、 $s_n(t)$ はスペckル・トラッキング超音波画像法によって非侵襲的に測定される。

【0045】

仕事率及び／又は仕事量は、例えば心収縮期全体を含む、等容性収縮期の開始から等容

10

20

30

40

50

性弛緩期の終了までの時間間隔を含む期間に対して算出される。言い換えれば、上記期間は、好ましくは、同時に記録された ECG における、QRS 群の開始から、大動脈弁閉鎖に続く、僧帽弁開放の時点までの時間間隔を含む。QRS は、心室の脱分極に対応する心電図 (ECG) 上の構造を示す QRS 群を参照する。あるいは、上記期間は、好ましくは僧帽弁閉鎖 (MVO) から僧帽弁開放 (MVO) までの時間間隔を含む。本明細書では、時間間隔に言及する場合、特別の定めがない限りは、上記で定義された時間間隔を意味する。

【0046】

上述したすべての態様における、好ましい実施形態において、仕事率及び／又は仕事量生成の指標のそれぞれ独立した値は、前記時間間隔、すなわち、等容性収縮の開始 (QRS 群の始点) と等容性弛緩の終了 (僧帽弁開放の時点) との間の時間間隔のみに対して算出されて、実質的にこの時間間隔以外からの仕事率及び仕事量の値は使用せずに、算出される。これは、この期間における局所的な仕事率及び仕事量が、CRT からの改善の可能性、又は便益と同様に、それぞれの心筋セグメントの機能を推定する、生理学的マーカーとして使用できるように、重要な情報を明らかにする点において、好都合である。

10

【0047】

いくつかの実施形態において、理解や解釈が直感的に容易であるという点で、機械的仕事率及び／又は仕事量トレースから指標を取得することは有利である。このことは、臨床の現場での適用性を大きく改善する。比較して、デルガド他に記載されるような、ストレイントレースといったモダリティから取得した指標は、異なる配置と生体構造が原因で、異なるセグメントからのストレイントレースが異なって発展するのが当然であると解釈するのは、難しい。

20

【0048】

その結果として、 $s(t)$ 及び $p(t)$ の値は、少なくとも同一の時間間隔において測定されるべきということになる。しかしながら、一般的に $s_n(t)$ 及び $p(t)$ の値は、複数の心拍 (回数) にわたって連続して測定される。好ましくは、 $s_n(t)$ 及び $p(t)$ は測定され、測定された値は、適当な電子メモリ又は電子記憶装置に記憶される。本発明の様々な態様を実行するにあたって、 $s_n(t)$ 及び $p(t)$ のデータはコンピュータによってこの記憶装置から読み出されうる。別の実施形態においては、上記方法は、 $s_n(t)$ 及び／又は $p(t)$ の測定中にリアルタイム処理によって実行される。ここで、これらのデータは、外科的ステップを含まないように、好ましくは非侵襲的に測定される。

30

【0049】

上記時間間隔に対する仕事量トレースは、一般的に平坦な部分で開始及び終了し、その間にいくつかの増加する部分や減少する部分がある。健常者の心臓では、時間間隔のあいだに、減少する部分はなく、単調な増加のセグメント仕事量トレースを記録するだろう。本明細書においては、下記の専門用語による。

【0050】

負の仕事量は、動いている心筋セグメントによる機械的エネルギーの累積した吸収として定義される。すなわち、時間間隔の期間に伸長が起こった場合を考慮しない、セグメントの伸長期における当該セグメントと周辺組織との間のエネルギー交換、として定義される。それぞれのセグメントに対する負の仕事量は、瞬間的仕事率が負の値を示す、時間間隔におけるセグメントの仕事率トレースの積分によって算出されてもよい。便宜上、負の仕事量が正数で示されてもよい。同等に、仕事率と仕事量との関係が原因で、負の仕事量の値は、時間間隔内の仕事量トレースのうちのすべての減少部分の仕事量の値における累積した変化としての仕事量トレースから特定されうる。

40

【0051】

正の仕事量は、セグメントの収縮のあいだに動いている心筋セグメントによる機械的エネルギーの蓄積された生産として定義される。負の仕事量に関しては、正の仕事量は瞬間的仕事率が正の値を示す時間間隔におけるセグメントの仕事率トレースの積分によって算

50

出されてもよい。正味の仕事量は、時間間隔における仕事量トレースの開始点及び終了点の間の仕事量の値における正味の変化として定義される。上記の正の仕事量、負の仕事量の定義と一緒に、これは、上記の2つの間の差異であるだろう。心筋全体、すなわち全てのセグメントに対して蓄積されたものにとって、これは、血液を大動脈基部へ排出するのに必要なエネルギーとほとんど同一である。

【0052】

無駄な仕事量は、血液のポンピングに寄与しない正の仕事量、すなわち大動脈弁が閉鎖しているときに生じる正の仕事量、として定義される。活性化の早かったセグメントによる仕事量のいくつかは、圧力上昇に貢献するものの、大動脈弁の閉鎖前と閉鎖後両方において、心室周辺で血液を「押し出し」、弱く伸長し、収縮していない（例えば、既に接触した、遅く活性化した、又は虚血の）間に失われるので、これは、I V C（大動脈弁解放前）における無駄な仕事量を含む。

10

【0053】

本発明の原理は、局所ストレインの記録及び心室内圧力推定に基づく、個々の心筋セグメントにおける一時的な機械の仕事量（仕事率の時間との積分）曲線の計算である。仕事量曲線は明白に心不全から回復する患者における心筋セグメント、電気的活性化の遅延に起因する運動不能症及び運動障害のセグメントを識別する。

【0054】

僧帽弁閉鎖から僧帽弁開放までの時間間隔における心筋セグメントの仕事量を特定することは、有利な点かもしれない。僧帽弁の動きはすでに知られているので、弁の事象タイミングから特定された左心室圧の「総合的な」波形を使用する場合に簡単に実施できるだろう。実験では、この期間の利用が、拡張期充満の間に負の仕事量を含むことに対して、この方法をより頑強にする。それは左心室における拡張期血圧上昇の患者にとって重要度を増すということを示している。

20

【0055】

心臓の特定のセグメントが算出から排除されるべきかどうかを特定することが有利な点かもしれない。これは、例えば筋肉の一部が壊死した組織又は瘢痕組織を含んでおり、そのためこれらの領域では収縮せず、したがって、仕事量に貢献しない領域かもしれない。心収縮期における虚血セグメントの不活性の膨張によって生じるエネルギー損失は、おそらくC R T治療によっては減少しないだろう。したがって、エネルギー損失を除けば、これらのセグメントはすべての心筋パフォーマンスにおけるC R T効果の予測の正確さを改善するだろう。

30

【0056】

周辺の測定に基づいた、より正確な中心（大動脈基部及び左心室）圧力の算出には、多くの技術があり、これらは現在の方法と組み合わせて適用されてもよい。例えば、等容性収縮期における左心室圧上昇の経時変化、及び等容性弛緩期における左心室圧下降の経時変化を推定するための、異なる数学的方法、又は上腕動脈圧力測定法の使用、あるいは左心室圧駆出期におけるピーク圧力及び圧力プロフィールを定義するための類似の方法の使用を含む、左心室圧推定の異なったアプローチを用いることができる。

【0057】

本発明の個々の態様は、他の態様のいずれかとそれぞれ組み合わせられてもよい。本発明のこれらの態様及び他の態様は、記載された実施形態に関する下記の記述から明らかであるだろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0058】

添付の図面について、本発明の様々な実施形態が詳細にわたって説明される予定である。図面は、本発明の実施する1つの方法を示したものであり、添付したクレームの内容に含まれる他の実施可能な形態に限定して解釈されるものではない。

【図1】本発明の実施形態に係る方法又はコンピュータプログラムの概要を示す略システム図である。

50

【図 2 A】C R T ペースメーカー処置前の左脚ブロック患者の心筋セグメントにおける正の仕事量、及び収縮初期／収縮後期における負の仕事量のブルズアイ表示図を示す。

【図 2 B】C R T ペースメーカー処置後の左脚ブロック患者の心筋セグメントにおける正の仕事量、及び収縮初期／収縮後期における負の仕事量のグラフを示す。

【図 3 A】C R T 処置前の左脚ブロック患者における、個々のセグメントの仕事量のトレース及び平均仕事量のトレースのグラフである。

【図 3 B】C R T 処置後の左脚ブロック患者における、個々のセグメントの仕事量のトレース及び平均仕事量のトレースのグラフである。

【図 4 A】図 3 A 及び図 3 B と同じ対象における、C R T 処置前の個々のセグメントのトレース仕事率のトレース及び平均仕事率のトレースのグラフである。

10

【図 4 B】図 3 A 及び図 3 B と同じ対象における、C R T 処置後の個々のセグメントのトレース仕事率のトレース及び平均仕事率のトレースのグラフである。

【図 5】被験者の正常のセグメントにおける仕事量のトレース及び心筋虚血のセグメントにおける仕事量のトレースを示す。

【図 6】犬を対象にした、通常機能のセグメントにおける仕事量のトレース及び心筋虚血のセグメントにおける仕事量のトレースを示す。

【図 7】本発明の実施形態にかかる医療モニタリング装置を含む配置図である。

【図 8】本発明の実施形態にかかる医療モニタリング装置を表す。

【図 9】側壁によって分けられた中隔運動を表示するグラフを概略的に示す。

【図 1 0】略散布図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 9】

以下では、本発明の様々な態様や実施形態を詳細に示す。

【0 0 6 0】

[仕事率及び仕事量の計算]

本発明は、好ましくは個々の心筋セグメントの仕事率及び仕事量を計算する、新しいアルゴリズムを適用する。アルゴリズムは、個々のセグメントからのストレインデータ及び心室におけるすべてのセグメントに共通の圧力データに基づいており、直接のエネルギー測定を必要としない。

【0 0 6 1】

30

心筋セグメントの機械的仕事率及び仕事量の計算は、いくつかのステップで行われ、好ましくは適切なコンピュータプログラムを実行するコンピュータによって計算される。計算用のアルゴリズム又は指示は、図 1 において示され、以下で詳細を説明する。

【0 0 6 2】

第一に、左心室の直径の全体的な変化が計算されなければならない。これは、短軸のセグメントのストレイントレースから計算されるが、セグメントが左心室の全外周をカバーすると仮定し、そしてそれらのセグメントは外周の等しい角度部分を表すと仮定した上で、計算される。

【0 0 6 3】

時間 (t) の関数としての左心室の直径は、セグメントのストレイン測定から計算される。

40

【数 1】

$$D(t) = \frac{D_0}{N} \sum_n \left[1 + \frac{s_n(t)}{100} \right]$$

50

数 1 において、 D_0 は左心室の拡張終期における中隔から中隔までの直径であり、 N は同じ大きさの心筋セグメントの数（通常は 6）であり、 $s_n(t)$ は時間の関数としての特定のセグメントの測定されたパーセント・ストレイン（伸び）、つまり心室組織のストレインのトレースである。

【0064】

筋肉セグメントによる機械的仕事量は、時間的工作率に収縮速度積分を乗算して計算されることが理想的である。しかし、問題の特質上、仕事量の計算は力の代わりに心筋壁の張力（単位長さあたりの力）に基づいて行われなければならない。それゆえ、計算された仕事量は、単位長さあたりの仕事量、つまりジュール／メートルにて表示される。単位長さあたりの仕事率を表す物理的な用語は、「張力」であり、張力は円筒体に対するラプラス方程式を用いておおよそ計算される。

10

【数 2】

$$\gamma(t) = \frac{D(t)\Delta p(t)}{2}$$

数 2 において、 $\Delta p(t)$ は、左心室空洞の内側と外側との圧力差である。すべての実用的な目的のために、空洞の外側の圧力は、ゼロと仮定することができ（なぜなら血圧は常に、大気圧と相対的に測定されるからである）、左心室内部の圧力又は心室圧力に比例するパラメータが、 $\Delta p(t)$ 、圧力トレース $p(t)$ の代わりに使用されうる。

20

【0065】

それぞれのセグメントから出力された機械的工作率を計算するために、時間の関数としてのセグメントの長さ（ L ）を知る必要がある。長さ（ L ）は、ストレイン測定値（ s ）が 0 % の場合の、それぞれのセグメントの長さを心室の全外周の $1/N$ と仮定して計算される。

【数 3】

$$L_n(t) = \frac{\pi D_0}{N} \left(1 + \frac{s_n(t)}{100} \right)$$

30

【0066】

心筋セグメントからの機械的工作率の出力は、セグメントの張力が乗算されたセグメントの長さの変化率として計算される。

【数 4】

40

$$P_n(t) = -\gamma(t) \frac{dL_n(t)}{dt}$$

数 4 においては、セグメントの収縮が正の仕事率の出力と関連するため、マイナス記号が使われる。

【0067】

数 1、数 2、及び数 3 を数 4 に代入することで、以下に示す仕事率のストレイン及び圧

50

カトレースへの依存性が得られる。

【数 5】

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt} \cdot \sum_{n=1}^N \left[1 + \frac{s_n(t)}{100} \right]$$

数 5 において、 C_1 は定数であり、 N は、心室の分割で使用されるセグメントの数である。時間の関数としての左心室の直径は、収縮期においては約 15 % 程度しか変化せず、より簡素化された概略的な表現では省略されてもよい。

10

【数 6】

$$P_n(t) = C_1 \cdot p(t) \cdot \frac{ds_n(t)}{dt}$$

【0068】

最後に、それぞれのセグメントで行われた仕事量は、時間の関数として、それぞれのセグメントからの機械的仕事率を積分することで算出することができる。

20

【数 7】

$$W_n(t) = \int_0^t P_n(t') dt' + C_{2n}$$

数 7 において、 t' は積分変数であり、 C_{2n} は収縮期のスタートの時点ではすべての積分がゼロになるように選択されたセグメントに特定の定数である。

【0069】

30

仕事量トレースの解釈及び評価は、主に仕事量に関連する大きさとタイミングに基づいており、絶対値を下回っている。そこで、比例定数 C_1 は簡単にするために 1 に設定してもよい。

【0070】

上記の導出が示しているように、局所的な機械の仕事率及び仕事量は、個々の心筋セグメントから測定しただけのストレイントレース、及びそのストレイントレースと時間的に同期した状態における左心室圧の推定値を使って計算することができる。そして、その両方は、非侵襲的手法によって決定される。一般的に、同時に記録した ECG は、データトレースを同期するためのタイム・マーカーとして使用される。以下では、ストレイントレース及び圧力トレースを測定するための異なる技術を説明する。

40

【0071】

[心室組織ストレイントレース]

組織ストレインイメージングトレース $s_n(t)$ は、いくつかの異なる技法を使用して個々の心筋セグメントにおいて非侵襲的に取得することができる。

【0072】

組織ストレイン画像法は、（組織が体積を圧縮できないと仮定して）超音波イメージング、とりわけ超音波組織ドップラー法、スペckル・トラッキング法、あるいは超音波画像又は M モード記録から心筋の局所的な厚さを記録することで実行することができる。

【0073】

好ましい実施形態においては、超音波スペckル・トラッキング画像法が用いられる。

50

超音波スペckル・トレーシング画像法は、組織の局所的動きのベクトルを推定するための相関技法を用いた心筋の逐次グレースケール超音波画像に基づいている。心筋セグメント内の動きでの空間的勾配は、ストレインの計算に使用される。

【0074】

組織ストレイン画像法は、超音波スペckル・トラッキング法と同様の方法における「組織タグ付け」を使用して、MRIでも実行することができる。組織は、MRIの間に、所定の周波数特性を有する無線周波数パルスを空間的磁場勾配と組み合わせて用いることで、一般的には直線又はグリッドパターンで、空間的に配置された組織のプリサチュレーションによって「タグ付け」され得る。そして、組織の動きと歪み（ストレイン）が超音波スペckル・トラッキング画像法と同様の方法で画像シーケンスにおいて追跡されうる。

10

【0075】

好ましくは、すべての心筋セグメントが同時に左心室の筋肉全体を表す。共通の、又は標準化された心筋セグメントや命名法はなく、むしろセグメントの分割及びセグメントの数は、適用される画像技術や、実施したいと考えている分析によって決まる慣習となっている。いくつかの実施例においては、冠状動脈領域に基づいた分割が用いられている。本発明において適用できる分割と同様の詳細については、非特許文献4（セルケイラ他、「心臓のX線断層画像法における標準化された心筋分割及び用語法」、アメリカン・ハート・アソシエーション・サーキュレーション105号、2002年発行、539ページ）及びこの論文に引用された文献に見受けられる。

20

【0076】

分割について論じるのに、少なくとも二つのセグメントが必要であると理解される。本発明の好ましい実施形態においては、左心室の筋肉は（i）少なくとも6個のセグメント、又は（i i）4個から12個の間のセグメントといったように、少なくとも4つのセグメントに分割される。これは、概要の把握及びこれらの区別をできなくなってしまうよう、非常に多くの仕事量トレースを供給することなく、左心室の異なる部分を評価するためのより詳細な基準を提供するという大きな利点を持つ。あるいは、1つのセグメントによって行われた局所的仕事量は、治療に対する局所的反応を評価するためにモニタリングすることができ、疾患の進行の評価としてモニタリングすることもできる。一例として、右室自由壁における1つのセグメントを検査し、例えば負荷変化又は薬物療法の前後でなされた仕事量を評価することができる。

30

【0077】

[心室圧力に比例する圧力トレース]

左心室圧に比例するパラメータである $p(t)$ は、いくつかの異なる技法を用いて非侵襲的に得ることができる。（数7のような）積分に基づいた計算方法の固有の構造安定性のおかげで、圧力推定は正確である必要はない。しかしながら、圧力及びストレインを互に関連付けて記録する正確なタイミングは、重要である。

【0078】

好ましい実施形態においては、圧力トレースは、全身動脈圧、心臓弁の間隙及び閉鎖といった心臓周期における圧力関連の時間マーカー、被験者に観察される心尖拍動図又は心音図から非侵襲的に予測されうる。あるいは、圧力トレースは、非侵襲的に観察された心臓弁の間隙及び閉鎖といった圧力に関連する心臓周期の時間マーカーによってストレイントレースと同期化された、標準圧力波形であってもよい。これらの実施形態は、圧力トレースを特定する、さらなる代替手段とともに、以下でさらに詳述される。

40

【0079】

侵襲的な圧力トレースの代理として、心臓周期の時間マーカーに基づく方法は、特定の圧力関連事象に関連している。上述したマーカー事象は、以下の4つである。

- (a) 僧帽弁の閉鎖：心収縮期における圧力上昇の開始、約20 mmHgの左心室圧
- (b) 大動脈弁の開放：拡張期全身動脈圧に等しい左心室圧
- (c) 大動脈弁の閉鎖：全身動脈圧をわずかに下回る左心室圧

50

(d) 僧帽弁の開放：約 20 mmHg の左心室圧

【0080】

上述の事象は、心臓の超音波画像から、又は心音図から特定することができる。合理的で有益な左心室圧の推定は、(測定して得られた)これらのポイントに、全身動脈圧測定から得たカーブのように標準的な「平均」カーブをフィッティングさせることで、特定することができる。代わりに又はさらに加えて、心収縮期初期における圧力波形を推定する場合、及び左心室内部の心収縮期血圧上昇の開始と終了を決定する場合の補助に、心尖拍動図を使用することができる。

【0081】

他の例において、左心室圧は、マイクロバブル(微小気泡)超音波造影剤を使用して非侵襲的に推定することができる。超音波造影剤の第1振幅、第2振幅及び分数調波振幅における圧力依存変化は、適切な動的圧力推定を生み出すかもしれない。

【0082】

あるいは、僧帽弁閉鎖不全症の被験者において推定された $p(t)$ は、僧帽弁閉鎖不全の噴出における速度プロファイルの推定、及び簡略化されたベルヌーイ方程式によって決定することができる。これは、逆流速度又はそれに類似するものの推定ができる画像モダリティにおいて行われてもよい。この方法の詳細については、例えば、アームストロング WF、リャン T、「フェイゲンバウム的心エコー検査法」第7版、リップニコット ウィリアムズ&ウィルキンス、2009年発行、228~229ページを参照のこと。

【0083】

別の方法においては、 $p(t)$ は線形関数又は非線形関数(べき関数、指数関数、経験的関数)を使って推定することができる。エコー測定(E/e')によって、臨床症状(心不全でない場合は10 mmHg、心不全の場合は20 mmHg)に応じて左心室拡張末期圧であると推定されるか、無視される(0 mmHg)。測定された心収縮期のカフ圧(又は表面の(放射状の)動脈拍動の波形)は、等容性収縮末期の左心室圧(低拡張期の推定された動脈圧)を心収縮期のカフ圧の所定のパーセンテージとして推定するのに使用することができる。等容性収縮期の時間は、ドップラー法によって大動脈流を測定することで特定される。等容性収縮期における左心室圧の経時変化の関数に応じて、開始地点の座標である左心室拡張末期圧 t_{onsetQRS} 、そして終了地点の座標である左心室等容性収縮期 t_{EIVC} の推定値が、左心室圧の経時変化を決定するのに使用することができ、そしてその推定値によって圧力トレースが決定する。大動脈圧の測定は、血圧測定装置によって行うことができ、大動脈弁開放圧を推定することができる。その後、心収縮の発生はドップラー法による大動脈裂孔と一致するように時間的にシフトされる。

【0084】

上述したストレイントレース及び圧力トレースから計算された個々の心筋セグメントの仕事量及び仕事率トレースについての2つの実施例を以下で説明する。そして、仕事量トレースの生理学的説明が示される。これらの実施例において、心室の中にカテーテルを設置することで、左心室圧は非侵襲的に記録されている。

【0085】

[セグメント仕事量の指標]

本発明の好ましい実施形態においては、セグメントの仕事量の指標は、 $P(t)$ 及び/又は $W(t)$ のトレースから決定されるのが望ましい。以下では、個々の心筋セグメント仕事量におけるいくつかの実行に好ましい指標についての、より詳細な説明がなされる。

【0086】

<心筋セグメントの機械的仕事率変化における遅延>

この遅延は、個々のセグメントの仕事率トレース又は仕事量トレースにおけるタイム・マーカーを比較することで測定されてもよい。一例として、あるセグメントからのすべての正の仕事量のうちの50%が行われたタイム・マーカー t_D 、すなわち $W_n(t_D) = 0.5 W_{n \text{ pos}}$ となる t_D がそれぞれのセグメントにおいて特定されてもよい。別のマーカーは、仕事率トレースにおける仕事率のピーク時の時間であってもよい。さらに、別の

10

20

30

40

50

マーカーは、それぞれのセグメントの時間軸に沿った仕事率曲線の重心であってもよい。

【0087】

好ましい実施形態において、これらの計算は、正の仕事率変化を持つ曲線の一部で行われるものに限定されるかもしれない。他のマーカーを定めることもできる。その後、仕事率及び仕事量のそれぞれのトレースにおいて上記のマーカーを特定すると、(1) 平均時間に対するセグメント間の遅延、(2) 一对の相対的な遅延、(3) タイム・マーカー t_D における標準偏差又は同様のパラメータを決定することができる。標準偏差の高い値は、十分な仕事率の変化と相まって、セグメントの活性化が同期不全に影響するということを意味している。(CRTによる)治療後の、標準偏差の減少は、その治療が成功したことを示す。

10

【0088】

＜すべてのセグメントでの負の仕事量の和＞

負の心筋仕事量は、心臓の全般的なエネルギーの有効性を示す指標であり、例えばすべてのセグメントにおける負の仕事量の和として推定されてもよい。

すべてのセグメントにおける正の仕事量の和の割合又はパーセンテージとして以下の2つの式のいずれかのような形で表してもよい。

【数8】

$$F = \frac{W_{neg}}{W_{pos}}$$

20

【数9】

$$F = 100 \cdot \frac{W_{neg}}{W_{pos}}$$

30

【0089】

また、負の仕事量は、以下の2つの式のいずれかのような、ともに正の仕事量に依存する、すべてのセグメントの総仕事量又は正味の仕事量に対する割合として表してもよい。

【数10】

$$F = \frac{W_{neg}}{W_{pos} - W_{neg}}$$

40

【数11】

$$F = \frac{W_{neg}}{W_{net}}$$

【0090】

50

上記の計算は、心臓拍動の 1 サイクルの部分に対して行われてもよいが、好ましくは時間間隔のみで行われたり、心収縮期のみで行われたり、収縮後の等容性弛緩期のみを含む心収縮期に行われることがよい。高い F 値は、エネルギーの有効性が低いことを示し、負の仕事量の一因となる心筋セグメントが、心収縮期及び収縮後の弛緩期の間に正味の仕事量（正の仕事量から負の仕事量を引いたもの）を供給すると仮定して、C R T 治療での改善の可能性を示している。

【0091】

心収縮及び等容性弛緩期におけるセグメントの正味の仕事量（正の仕事量から負の仕事量を引いたもの）は、全時間間隔の開始点及び終了点での仕事量曲線の差分である。最小値が最大値の前に出現すると仮定して、正の仕事量のロバスト推定は、同じ時間間隔における仕事量曲線の最大値及び最小値の差分である。それゆえ、負の仕事量は、正の仕事量と正味の仕事量との差分として算出されてもよい。

10

【0092】

＜個々の心筋セグメントにおける負の仕事量（機械的エネルギーの吸収）＞

個々の心筋セグメントの負の仕事量は、仕事量の値として、又は代わりに上記の負の心筋仕事量に対する、正の仕事量、正味の仕事量又は全仕事量の割合又はパーセンテージとして表してもよい。セグメントの負の仕事量の大きな値は、別のセグメントの収縮によって伸びるということを示す。

【0093】

活性化が弱いセグメント及び活性化の遅いセグメントの両方は、心収縮初期において負の仕事量を示すかもしれない。しかし、活性化の遅いセグメントは、図 3 A の大動脈弁閉鎖後に続く仕事量を生み出すことで反応するだろう。

20

【0094】

心収縮又は等容性弛緩における遅いセグメントに生じる負の仕事量は、現在のセグメントが収縮を止めた後に、他のセグメントが収縮し続けるように、この他のセグメントが遅く活性化するというを示す。

【0095】

＜特定の期間における負の仕事量＞

負の仕事量は、心収縮初期、心収縮末期、あるいは同様に等容性収縮期（I V C）及び等容性弛緩期（I V R）といった心収縮の特定の期間に蓄積されてもよい。異なるセグメントにおけるこれらの期間の負の仕事量の比較又は分配は、遅く活性化されるセグメントや虚血性セグメントであることを識別するのに結果的に用いることのできる、価値のある情報を提供することができる。

30

【0096】

ある実施形態においては、図 2 A 及び図 2 B に示されるように、I V C 及び I V R に蓄積された負の仕事量が、6 個の左心室セグメントにおける時間間隔からの正味の正の仕事量と比較される。これらをセグメントの位置に分けられた「ブルズアイ表示図」に表示し、異なる指標に異なるカラーや隠れたコードを使用することで、非常に直感的な見解が提供される。

【0097】

図 2 A は、左脚ブロック患者の心筋セグメントにおける、正の仕事量及び収縮初期／収縮後期の負の仕事量のブルズアイ表示図を示す。それぞれのセグメントからの無駄な仕事量の割合が同心性の線から直接読み取れるように、複数の扇形の半径方向寸法が定められている。それぞれの扇形の角度の幅は、それぞれのセグメントにおける正の仕事量の総量に基づいて定められている。この場合に、心収縮初期は左心室最大圧に到達する前の時間間隔が定義され、収縮末期は最大圧の後の時間間隔と定義される。

40

【0098】

これらの表示（図）の生理学的解釈は、いまだに調査中であるが、以下の一般的な「法則」を指摘する。

- ・負の仕事量がわずか又は皆無のセグメントは、正常である。

50

- ・心収縮後期に大量の負の仕事量となっているセグメントは、一般的には、心収縮後期において伸びている、活性化の早いセグメントである。
- ・心収縮初期において負の仕事量となっているセグメント、及び正味の仕事量となっているセグメントは、主として活性化が遅い。
- ・心収縮初期において負の仕事量が大量であることは、虚血マーカーとなりうる。

【0099】

図2Bは、図2Aの左脚ブロック患者におけるCRTペースメーカー埋込の治療後に対応するブルズアイ表示図を示す。中隔セグメントの有効性に改善が認められる。

【0100】

＜個々のセグメント及び／又は全てのセグメントにおける無駄な仕事量＞

10

時間間隔内に発生する、あるいは大動脈弁の閉鎖時間後に発生する、等容性弛緩期におけるような、セグメントからの正の仕事量は、血液のポンピングに活かされておらず無駄になっている。1つのセグメント又は全てのセグメントにおける無駄な仕事量は、上述の負の心筋仕事量に関する正の仕事量、正味の仕事量、又は全仕事量の仕事量、又はそれらに対する割合もしくはパーセンテージとして表されてもよい。

【0101】

1つのセグメントにおける無駄な仕事量は、主として活性化が遅いことによるセグメントの遅延又は拡張収縮に関するマーカーであり、心臓の他の部分における活性化が遅延したセグメントのマーカーである。無駄な仕事量がIVC（実際のセグメントの活性化が遅い）におけるものか、又はIVR（他のセグメントの活性化が遅い）におけるものかといったものに応じて、すべてのセグメントに蓄積された無駄な仕事量は、寄与するセグメントが同期化された場合にポンピング機能が改善されるという可能性を示す。エネルギーは、活性化の遅いセグメント又は非収縮セグメントによって吸収されるかもしれないので、無駄な仕事量は大動脈弁開放の前に初期に活性化したセグメントにおいても起こるかもしれない。

20

【0102】

＜標準又は平均曲線からの偏差＞

また、セグメントの仕事量の時間的変化における違いは、単にセグメントの仕事量曲線の形を比較することで示されてもよい。実施方法の1つとしては、すべてのセグメントの平均曲線を計算し、その後全てのセグメントの曲線からのサンプルポイント偏差の二乗平均平方根値を計算する。正常な心臓のセグメントは、（例えば、セグメントの長さ等の）幾何学的要因によって仕事率変化において差異があるかもしれないため、この差異を補うために、上述の計算はまた、個々のセグメント仕事量曲線の拡大縮小を含んでもよい。

30

【0103】

個々のセグメント及びすべてのセグメントのいずれか一方において計算された標準偏差の高い値は、心臓が心収縮期の収縮における心不全又はセグメントのいくつかが十分に収縮力を生み出すことができない状態のいずれか一方を起こすことを示す。後者は、血液供給不足に起因するかもしれず、先天的な心筋疾患又は瘢痕に起因するかもしれない。

【0104】

40

正常な心臓の複数のセグメントは、（例えば、セグメントの異なる長さといった）幾何学的要因によって仕事率変化に差異があるかもしれないため、この差異を補うために、上述の計算はまた、個々のセグメント仕事量曲線の拡大縮小を含んでもよい。もう一つの方法として、セグメントの長さの代わりに組織の特性を特徴づけるために、標準の公称長さを仮定することができる。別の代替方法においては、仕事量又は仕事率は、長さの二乗単位で表現される。

【0105】

それぞれのセグメントの任意に拡大縮小した仕事曲線と平均曲線との類似点を示す無次元の指標を生成する方法は、選択された時間間隔における曲線間の相関係数を計算することである。1に近い値は、時間的変化において曲線は非常に類似することを示し、一方低

50

い値は、収縮が多かれ少なかれ非同期であることを示している。

【0106】

[実験用プロトコル、指標の選択]

これらの指標は、すべてC R T治療後の正の反応と相関すると予測される。電氣的活性化、左心室圧及びストレイン、虚血誘導及び伝導障害、又は上記の組み合わせを測定するための外科的計装を施した動物の研究は、見込みのある指標の特定に用いられるだろう。ペースメーカーの埋め込みより前に記録されたストレイン・トレースデータに対してこれらの指標が特定され、観察されたC R Tへの反応に関連付けられるという研究が計画されている。さらにその上、C R T装置がオン状態である場合に無駄な仕事量が減るかどうかを確認するために、装置のスイッチのオン／オフをさせてもよい。

10

【0107】

この研究は、異なる指標の適格性及び比較を提供するだろう。臨床の現場でのユーザが、異なるパラメータにおける指標を評価するように求められる、さらなる有効性を持つ研究が計画されている。この研究はまた、異なる指標の適用性に対するユーザの反応を提供するだろう。同時に、これら研究結果は、臨床の現場での使用において、もっとも見込みがある指標の特定を可能にするだろう。さらに、もっとも見込みがある指数とそれらのカットオフ値を特定するために、一般的にはそれぞれの指標におけるR O C分析を使用して、複数の指標を評価するという見込みがある研究が行われるかもしれない。

【0108】

[実施例1：左脚ブロックの被験者]

20

心不全で左脚ブロック(L B B B)の被験者が、短軸像からの超音波ストレインイメージング法で、E C Gの同時記録とともに撮像された。ストレイントレース(パーセント伸び率値として)は、E C Gトレースと共にコンピュータ・ファイルとしてエクスポートされた。左心室圧とE C Gは、別個の期間において記録され、コンピュータ・ファイルとして記憶された。オフライン分析は、E C GのR波をマーカーとして使用することで、二つのファイルからデータを同期させることで行われた。そしてセグメント仕事量曲線が、上述したように数値計算された。

【0109】

図3 Aは、左脚ブロック被験者における心筋セグメントの仕事量を示す。図4 Aは、対応する仕事率トレースを示す。心収縮期は、 $t = 0$ 秒の時点で開始され、 $t = 0.4$ 秒の時点で終了し、等容性弛緩期(I V R)は、約0.5秒の時点の僧帽弁開放時に終了する。図3 Aの仕事量トレースに基づいて、後壁基部B a s P o s tセグメント及び後壁中央部M i d P o s tセグメントは、心収縮初期において(伸びている)負の仕事量の遅延活性化を示し、それらの心収縮仕事量曲線においても付随的な遅延を示す。それらの収縮仕事量は、収縮後期、そして等容性弛緩期へと続き、他のセグメント(中隔前壁心尖部A p A n t S e p t、中隔前壁中央部M i d A n t S e p t及び中隔前壁基部B a s A n t S e p t)を伸長させ、心収縮後期及び等容性弛緩期における負の仕事量部分のエネルギーを吸収させた。こうした負の仕事量は、この心臓における総仕事量の約31%を占める。重心法によって計算された個々のセグメントの仕事率変化の遅延の標準偏差は、62ミリ秒であり、個々の曲線と6つの曲線の平均曲線との間の相関係数の平均は、0.83であった。

30

40

【0110】

上で述べたように、後壁基部B a s P o s tセグメント及び後壁中央部M i d P o s tセグメントは、有益なポンピング活動をせずに心筋の酸素消費を増大させ、不要なエネルギー損失を示す無駄な仕事を行った。こうした事情にもかかわらず、これらのセグメントから出力された機械的仕事率は注目に値するものであり、もし機械的仕事率がペースメーカー治療によって適切に同期することができた場合に、それらは心臓のポンピング機能の重要な改善という結果を生むポンピング活動に貢献するだろうということを強く示唆している。

【0111】

50

[実施例 2：左脚ブロックであり、C R T ペースメーカーを装着した被験者]

実施例 1 における左脚ブロックの被験者には、心臓再同期療法（C R T）のペースメーカーが埋め込まれ、実施例 1 における測定及び計算が繰り返し行われた。

【0112】

結果の仕事量トレースは、図 3 B に示され、対応する仕事率トレースは、図 4 B に示される。心収縮期は、 $t = 0$ 秒の時点で開始され、 $t = 0.45$ 秒の時点で終了し、等容性弛緩期は、約 0.5 秒の時点で終了する。セグメント仕事量曲線の時間的分散は、大幅に減少しており、負の仕事量の総量は、 31% から 11% へと減少している。さらに加えて、セグメントの正味の仕事量の平均値は、約 0.02 ジュール/cm（図 3 A を参照）から 0.03 ジュール/cm へと増加している。重心法によって計算された個々のセグメントの仕事率変化の遅延の標準偏差は、 62 ミリ秒から 14 ミリ秒へと減少し、個々の曲線と 6 つの曲線の平均曲線との間の相関係数の平均は、 0.83 から 0.99 へと改善した。

10

【0113】

[実施例 3：心筋虚血の被験者]

心筋虚血の患者は、超音波で撮像され、左心室圧が実施例 1 と同様に記録された。仕事量トレースは、心筋セグメントにおいて計算された。図 5 は、正常のセグメントと、虚血のセグメントにおける仕事量トレースを示す。等容性弛緩期を含む心収縮期は、時間軸における 0.05 から 0.45 秒までである。虚血セグメントは、心収縮初期における圧力上昇の間に機械的エネルギーを吸収し、このエネルギーのほんの一部分が心収縮後期における左心室圧低下時の弾性収縮力によって再び供給される。この作用は、虚血セグメントと遅い電氣的活性化のセグメントとを明白に区別している。

20

【0114】

[実施例 4：心筋虚血の犬]

15 分間の左冠動脈前下行枝の結紮による心筋虚血の誘発後に、外科的に処置された犬が観察された。左心室圧測定及び短軸方向からの超音波ストレインイメージング法による撮像が、同時に施された。正常のセグメント及び心筋虚血のセグメントにおけるセグメント仕事量トレースが計算され、図 6 に示されている。等容性弛緩期を含む心収縮期は、時間軸において約 0.03 秒から 0.27 秒の間持続した。虚血セグメントは、心収縮初期において機械的エネルギーを吸収し、心収縮後期においては、おそらく弾性収縮力と活発な収縮力との組み合わせによって、エネルギーを運ぶ。

30

心収縮期における正の仕事量の貢献は、そのセグメントがおそらく側副動脈を介して血液供給を受けているということを強く示唆する。虚血セグメントの心収縮期における仕事量総量は、正常のセグメントから供給された仕事量の 30% にあたり、虚血セグメントのエネルギー損失（負の仕事量）は、正の仕事量貢献の 60% にあたる。

【0115】

[実施例 5：左脚ブロックの犬]

左脚ブロックは、外科的に処置された犬において、高周波カテーテル・アブレーションによって誘発された。測定及び撮像は、実施例 4 で記載されたような処置の前後に行われた。

40

【0116】

重心法によって計算された個々のセグメントの仕事率変化の遅延の標準偏差は、 23 ミリ秒から 78 ミリ秒へと増加し、個々の曲線と 6 つの曲線の平均曲線との間の相関係数の平均は、 0.98 から 0.95 へと減少した。負の仕事量の総量は、 17% から 29% へと増大した。

【0117】

[方法及びソフトウェアでの実施形態]

前述したように、本発明は、方法として、またコンピュータプログラム（ソフトウェア）として、医療用監視装置のデータ分析ユニットにおけるソフトウェアとして、あるいは医療用監視装置をアップデートするためのソフトウェアとして実施することが可能である

50

。以下では、異なる実施形態又は態様について説明し、本発明の臨床的实施形態の詳細な実施例について詳述する。

【0118】

本発明の1つの態様の文脈で説明した実施形態や特徴はまた、本発明の他の態様に適用することに注意しなければならない。

【0119】

図1は、左心室筋セグメントの活発な力の発現に関連するデータを用意するコンピュータプログラムといった本発明の様々な態様に従って、ソフトウェアの実施形態のアーキテクチャを図示するフローチャート1を表す。さらに、フローチャート1は、左心室筋セグメントにおける個々の心筋セグメント仕事率又は仕事量に関連するデータを用意する方法 10
についての別の実施形態を図示する。ステップのいくつかは任意的であり、あるいはデータフローを図示するためのものであり、したがってクレームによって定義づけられた本発明の一番広い態様の一部ではない。

【0120】

パートIにおいて、組織ストレイン $s_n(t)$ 及び圧力トレース $p(t)$ が特定される。パートIIにおいては、機械的仕事率 $P(t)$ 及び／又は機械的仕事量 $W(t)$ のトレースが個々の心筋セグメントそれぞれにおいて計算される。好ましい実施形態においては、 $P(t)$ 及び／又は $W(t)$ の計算されたトレースからセグメントの仕事量の指標もまた特定される。パートIIIにおいては、時間間隔における $P(t)$ 及び／又は $W(t)$ の計算されたトレースが心筋セグメントごとに同時に示される。好ましい実施形態において 20
は、特定された指標もまた示される。

【0121】

[適用例]

[CRT治療の患者選択及びCRT装置の設定]

被験者は、心電図からの長期のQRS群観察に基づいて、CRT治療のためにあらかじめ選択されている。前述したように、本発明の基本原則は、本発明によるセグメントにおいて計算された仕事率又は／及び仕事量のトレースの比較、あるいはそれらから特定した指標に基づいて、CRT治療にふさわしい被験者を選ぶことに適用されてもよい。

【0122】

CRTから恩恵を受けるのは、正常のQRS群（120ミリ秒以下）の患者かもしれない。このことは、電氣的活性化から収縮までの遅延における局所的差異、力発生における差異、又は力の発生の継続時間における差異に関連するかもしれない。これらはまた、本発明によるセグメントにおいて計算された仕事率又は／及び仕事量のトレースの比較、あるいはそれらから特定した指標に基づいて特定することができる。 30

【0123】

患者選択における、より具体的な比較基準は、以下の1つ又はそれ以上を構成することができる。

- ・少なくとも1つのセグメントの仕事量トレースが他のセグメントの他の仕事量トレースより、例えば30ミリ秒、50ミリ秒、又は70ミリ秒といったように、少なくとも20ミリ秒少ない場合、好ましくは、少なくとも1つのセグメントがすべてのセグメントの正味の仕事量の平均値の50%以上、例えば75%又は100%の正の仕事量を記録する、という基準と組み合わせられて、CRT治療の患者として選択される。 40

- ・すべてのセグメントにおける正の仕事量又は正味の仕事量の合計の割合又はパーセンテージ表示としての、すべてのセグメントにおける負の仕事量の合計が、所定の閾値を超えている場合に、CRT治療の患者として選択される。ここで所定の閾値とは、12%や15%といったように10%以上、好ましくは20%か25%といったように17%以上である。

【0124】

被験者がCRT治療のために選択されると、それぞれの左心室セグメントにおいて計算された仕事率又は仕事量トレースは、CRT装置の遅延設定値や電極配置を改善し、最適 50

化するために適用されてもよい。今日の方法は、例えば心エコーからの左心室流出路フロー（心室間遅延）や僧帽弁血流におけるE波及びA波（房室遅延）といった広範囲の測定によるものである。これらの測定は、局所的な心室の機能に関する情報を与えない。

【0125】

さらに、ペースメーカーの電極配置にとって、これらの測定は、どの心室セグメントが最も遅く活性化しているか（これは、一般的に側電極が設けられるべき場所である）という示唆を与えない。さらに、CRT装置を使用することでの効果を最適化し、増大させるために、電極はセグメントに対して右側に設置する必要がある。電極配置の選択肢は、概して制限されている。これまでは、2つの電極が使用され、一つは中隔に、もう一つは側壁に設置される（心静脈を介して挿入される）。電極の数が増加する場合に、活性化において長い遅延が発生するような、異なる（複数の）セグメントに電極を配置することが好ましい。

10

【0126】

[長期的な監視例]

本発明の別の実施形態においては、個々のセグメントにおける仕事率及び／又は仕事量トレースは、検査時の少なくとも2つの異なる時点 T_1 及び T_2 での被験者から特定したストレイントレース及び圧力トレースに基づいて計算されている。これらの時点から抽出された仕事率及び／又は仕事量トレース、あるいは指標が比較されてもよく、その比較結果は左心室の心筋セグメントの行動における長期的な変化を評価するのに使用されてもよい。

20

【0127】

目的の用途に応じて、二つの検査は、例えば数分間隔で交互に行われてもよく、又は数週間や数カ月といった、より長い間隔で行われてもよい。いくつかの目的においては、被験者への治療、又は存在する治療の調整は、比較が、効果を観察し、評価するのに使用されるために、検査の間に行われてもよい。これを繰り返すことで、観察された効果は、その後の調整にフィードバックとして利用することができ、治療を再帰的に最適化することができる。いくつかの目的においては、被験者の状態は、比較を被験者の状況変化の監視に使用することができるように、検査時間中に展開させる時間が許される。

【0128】

長期的なモニタリングの用途は、以下のように提案される。

30

- ・セグメント仕事量の同期性に関する指標を比較し、ペースメーカー埋め込み前と埋め込み後での「無駄な仕事量」に係る指標を比較することで、CRTペースメーカー治療の効果を監視する。改善された同期性及び減少した無駄な仕事量は、効果的な治療であることを示す。

- ・ペースメーカーの遅延設定値及び電極配置の調整期間中に、セグメント仕事量の同期性を観察することで、CRTペースメーカー治療における遅延設定値及び電極配置を最適化する。

- ・病気の経過中、そして治療中に心収縮が変化する間に、それぞれのセグメントにおいてどのように全ての仕事が行われるかを測定することで、虚血性冠動脈疾患の進展及び治療をモニタリングする。

40

- ・病気の経過中、そして治療中に心収縮が変化する間に、それぞれのセグメントにおいてどのように全ての仕事が行われるかを測定することで、心筋疾患の病状変化及び治療をモニタリングする。

- ・左心室における無駄な仕事（放出に寄与しなかった仕事又は仕事率）を避ける又は減少させるよう投薬を調整することで、血圧療法を最適化する。血圧投薬は、利尿薬、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、硝酸塩、及び／又は上記の薬の組み合わせといったすべてのタイプの血液投薬を含む。

- ・荷重条件の変化のあいだに、被験者における、又は被験者による血圧変換操作と併用して、左心室機能を評価する。操作には、（1）握力テスト、（2）（手・足の）表面の冷

50

え、(3) バルサルバ法、(4) 陰圧箱(陰圧におかれた下肢)、(5) 頭を上下方向に傾けることが含まれる。そしてそれらは、回りまわって上述したような薬剤における血圧療法に導くだろう。

【0129】

本発明は、特定の実施形態に関連づけて記載されているが、表された例に限定されるように解釈されるべきではない。本発明の範囲は、添付するクレームの観点から説明されるべきである。クレームの文脈において、「構成する」や「含む」といった文言は、他の実現可能な要素やステップを排除するものではない。また、単数形で表された参照に言及することは、複数存在することを排除すると解釈されるべきではない。図面で言及された要素のクレーム内での引用符号の使用もまた、本発明の観点を限定すると解釈されるべきではない。さらに、異なるクレームで言及された個々の特徴はおそらく有利に組み合わせられてもよく、異なるクレームにおけるこれらの特徴への言及は、特徴の組み合わせが可能ではなく有利なものであることを排除するものではない。

10

【0130】

[他の臨床応用例]

右心室における単一のペースング(monopacing)によって処置された伝導ブロックがある患者は、不均質な仕事量配分に起因する左心室の非生理的な活性化の結果、徐々に変形(リモデリング)と心不全が進むだろう。本発明は、ペースメーカー埋め込み後の仕事量配分を評価することに適用されてもよく、この患者グループにおける不均質な仕事量配分を特定することができるかもしれない。不均質な仕事量配分の場合、心不全の進行を避けるために、さらなるリード又はリードの交換を行なうことができる。

20

【0131】

[装置及びシステムの実施形態]

ある実施形態において、本発明は、医療用監視装置、又は超音波画像システムあるいはMR画像システムを提供する。そしてそれらは両方とも図7に図示されている。

【0132】

図7は、本発明に関連して適用された構成要素を図示しており、図1と組み合わせて考察されるべきである。超音波画像装置又はMR画像装置といった医療用監視装置5は、心筋ストレインデータを記録するために、患者4の連続撮像を行う。異なる画像モダリティ及び技術は、上述されている。上記の装置は、個々の心筋セグメントの組織ストレイントレースである $s_n(t)$ を特定する。

30

【0133】

別の装置6は、左心室圧の比例パラメータの圧力トレース $p(t)$ を作成する。この圧力トレースを取得するための異なった技法やモダリティについては、上述しており、適用する技法に応じて、装置6は例えば全身性血圧測定装置、非侵襲的に左心室圧を測定するためのカテーテル、圧力センサー、タイミング事象を測定する超音波プローブ又は心音計、それと同様に測定されたデータに基づいて圧力トレースを測定するコンピュータを構成してもよい。装置5及び装置6の間に重複が存在するかもしれない。

【0134】

したがって、装置5及び装置6は、図1で示すパートIの機能を行う。すなわち、ストレイントレース及び圧力トレースを提供する。

40

【0135】

好ましくは、心電図(ECG)はまた、患者の心臓拍動のサイクルの時間的関連性を提供するために記録される。

【0136】

データを作成して表示する医療用監視装置7は、装置5及び装置6と接続してストレイントレース及び圧力トレースを受信し、本発明に従った仕事率トレース及び仕事量トレースを算出する。医療用監視装置7は、コンピュータプログラムを実行するための電子プロセッサ、及び電子プロセッサによって実行されるべきコンピュータプログラムを保持するメモリ、そして好ましくは少なくとも測定されたストレインデータを受信する通信手段、

50

及び算出された仕事率トレース及び仕事量トレース、そして予想される指標を表示する手段を含む。医療用監視装置 7 の好ましい実装は、図 8 において図示される。ここでは、医療用監視装置 7 の実施形態が、データを作成し表示するコンピュータ 21 とともに示されている。図 1 に記載された、データ作成を行うコンピュータプログラムは、メモリ 27 に記憶され、コンピュータ 21 のプロセッサ 28 によって実行することができる。一般的に、装置は GUI においてユーザにデータを表示させるディスプレイ 22、及びユーザの入力を受け付けるマウスやキーボードといった UI 23 を持つ。

【0137】

例示した装置は、心エコー検査装置又は MRI 装置、あるいは上記の画像装置から得たデータの分析を行う、（コンピュータような）ワークステーションといった、医療用画像装置となりうる。それゆえ、医療用監視装置 7 は、 $s_n(t)$ 及び $p(t)$ をそれぞれ測定する装置 5 及び装置 6 を含むことができる。別の方法では、医療用監視装置 7 は、そこから離れたところ、つまり外付けの画像装置 5 又は 6、あるいはサーバ又はデータネットワーク 26 のどちらかで記憶された $s_n(t)$ 及び $p(t)$ データを評価してもよい。

【0138】

両方のケースにおいて、医療用監視装置 7 は、本発明に基づくデータ作成に使用される、ストレインデータ及び圧力関連データを受信するための接続手段を含む。上述したように、これらの接続手段は医療用監視装置の内部又は外部のユニットであってもよく、データバス及び／又は有線接続及び／又は無線接続を含んでもよい。

【0139】

本発明はまた、左心室筋セグメントにおける仕事機能に関するデータを作成する、医療用監視装置を更新するためのコンピュータプログラム製品によって実施することができる。

こうした製品は、図 1 に関連して説明したソフトウェアを、例えばネットワーク接続 26 を通じて図 7 及び図 8 に記載された医療用監視装置 7 にダウンロード及びインストールする、パッケージ管理システム又はインストール・プログラムとして実施することができる。このようなプログラムは、メモリ 27 に記憶され、プロセッサ 28 において実行することができ、又は、ネットワーク接続 26 を通じてサーバ（図示せず）に記憶され、サーバによって実行することもできる。

【0140】

医療用監視装置 7 が非侵襲的方法で $s_n(t)$ を測定する医療用画像装置 5 を含む実施形態において、本発明は超音波画像システム又は MR 画像システムの操作を提供する。このシステムは上述したコンピュータ 21 に対応するデータプロセッサを持つことができ、また超音波データ又は MR データを記録し、接続手段を通じて、記録したデータをデータプロセッサに伝送するように設定された超音波画像装置又は MR 画像装置を含む。

【0141】

本発明の実施形態のそれぞれの要素は、物理的、機能的、理論的に、例えば単一のユニットで、又は複数のユニットの組み合わせや機能的な複数の独立したユニットの一部としてといったように、適切な方法で実施されてよい。本発明は、単一のユニットで実施されてもよく、又は異なるユニットとプロセッサとの間で、物理的及び機能的両方に配分されてもよい。

【0142】

[短軸ストレイン及び圧力から算出した仕事量と面状ストレイン及び圧力から算出した仕事量の比較]

理想的には、局所的な心筋の仕事量計算は、線状ストレインの代わりに面状ストレインを用いて計算されるべきである。

【0143】

上記で議論された方法を検証するために、多くの研究が行われてきた。結果は、下のセクションで議論される。

【0144】

短軸方向からのデータ及び四腔像からのデータは、中央中隔セグメント及び中央側壁セグメントの2つの平面が交差する地点に位置するこれらのセグメントにおける仕事量の計算に用いられた。接線セグメントストレインの計算に使用される、中央心筋トラックポイントの座標は、GE・ビングメッド・エコーパック・ソフトウェアからエクスポートされた。これらのデータは、左心室の中部の心筋線に沿って配置された約70のポイントの位置を表している。つまり、それらの座標（x，y）の単位はミリメートルであり、画像フレームごとに更新される。時間の関数としての局所的な曲率は、関連する心筋セグメントにおいて位置するポイントに円形のセグメントを自動的にフィッティングさせることで見つけられた。そして（1/m）の単位で表される2つの平面の平均曲率（κ）が、短軸方向及び四腔像から得られたセグメント半径から計算された。

10

【数12】

$$\kappa(t) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_{SAX}(t)} + \frac{1}{R_{4CH}(t)} \right)$$

【0145】

20

心筋は、心筋の中間レベルにおける薄い膜組織であると近似した。（N/m）で表される、対応する表面張力は、曲率、及びPaの単位で表される左心室圧（LVP）から、ヤング-ラプラス式を使用して計算された。

【数13】

$$\gamma(t) = \frac{LVP(t)}{2\kappa(t)}$$

30

【0146】

面状ストレイン（ε_A）は、2つの交差する画像平面より得られた線状ストレイン（ε）から計算された。

【数14】

$$\varepsilon_A(t) = (1 + \varepsilon_{SAX}(t))(1 + \varepsilon_{4CH}(t)) - 1$$

40

【0147】

心筋の表面領域の1単位あたりの瞬間的な機械の仕事率（W/m²）は、表面張力及びストレイン率から計算された。

【数15】

$$P(t) = -\gamma(t) \frac{d\varepsilon_A(t)}{dt}$$

50

【0148】

最後に、表面張力の領域である面状ストレインループと同等の、 t_0 から t_1 までの心臓の拍動サイクルの間に生成された心筋領域の、1 単位あたりの仕事量 (J/m^2)、が、仕事率の積分によって計算された。

【数16】

$$W = \int_{t_0}^t P(t) dt$$

10

【0149】

上述したように計算された仕事量は、ストレインループ及び圧力ループから計算された仕事量とは異なる物理単位を持つ。2つの方法からのデータを比較するために、中隔セグメントによって生成された仕事量と側壁セグメントによって生成された仕事量との比率が計算された。麻酔を受けた5匹の犬が、基準となる状態の間、及び左脚ブロック処置後における超音波画像及び左心室圧測定によって研究された。中隔及び側壁からの仕事量は、上述したように算出され、短軸画像から得たストレイン値に由来する圧力ストレインループ領域として算出された。二つの方法からの中隔／側壁比率の散布図が図9に示される。相関係数は、0.92であった。

20

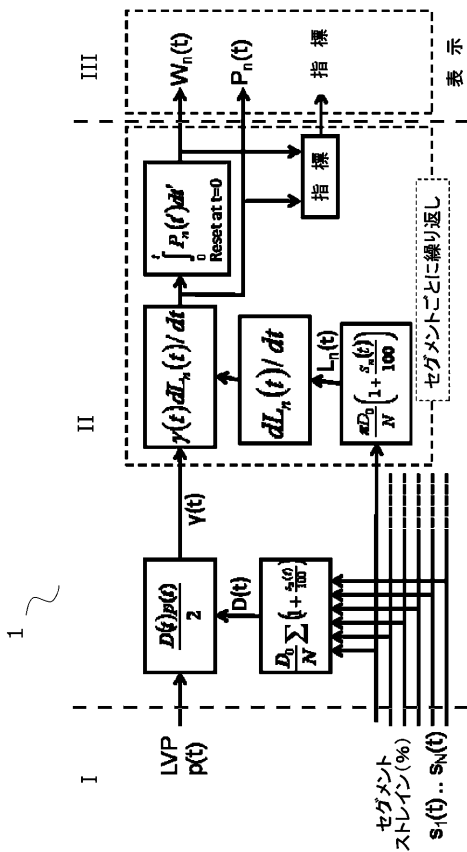
【0150】

[超音波画像から算出した仕事量を心筋のグルコース代謝と比較する]

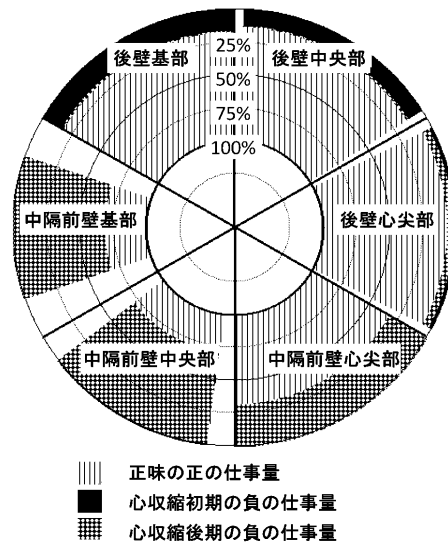
左脚ブロックがあり、虚血性心疾患でない患者は、ストレインと、心臓弁膜のタイミング及び心収縮期圧の腕カフ測定に基づく非侵襲的な左心室圧の推定とからの心筋セグメント仕事量の算出とともに、超音波画像検査を受けた。仕事量の値は、標準的な17のセグメントに分けられた「ブルズアイ」表示図にマッピングされ、最も高い値を持つセグメントに対するパーセント値として正規化された。これらの値は、心筋のグルコース代謝の標準的な臨床のPET画像法に従った、心筋のFDG-PET画像法から得られた対応する値と比較された。複数のセグメント値の間の相関係数は、0.87であって、超音波画像から計算された仕事量は、組織グルコース消費と一致することが示されている。データ散布図は、図10に示されている。

30

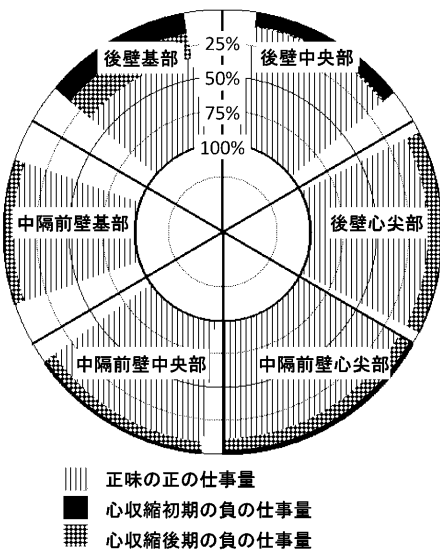
【図 1】



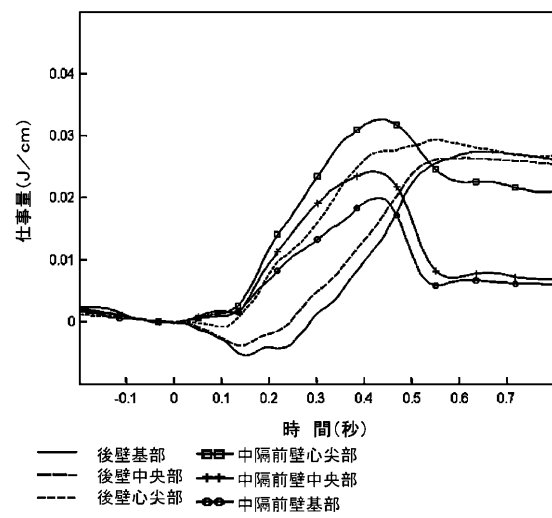
【図 2 A】



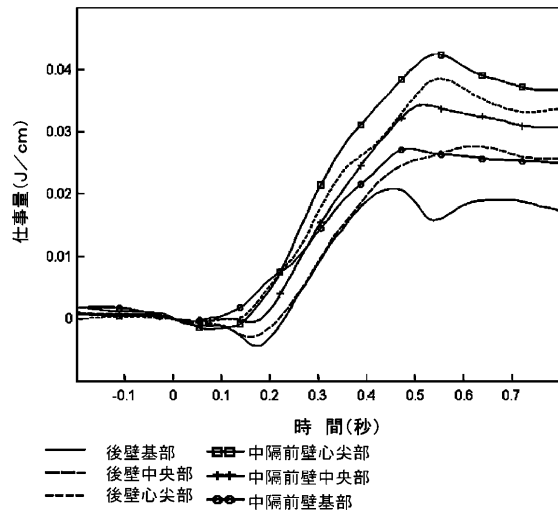
【図 2 B】



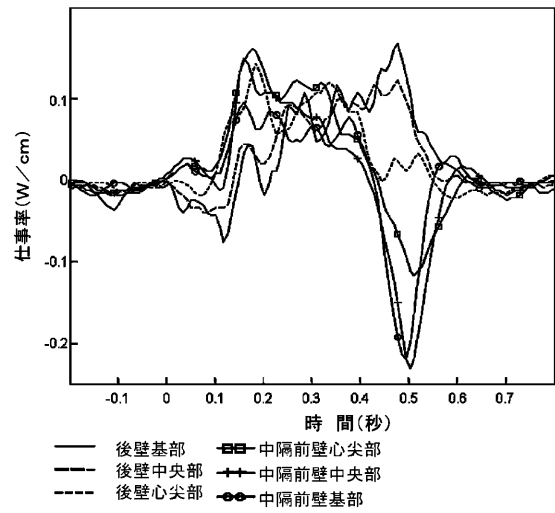
【図 3 A】



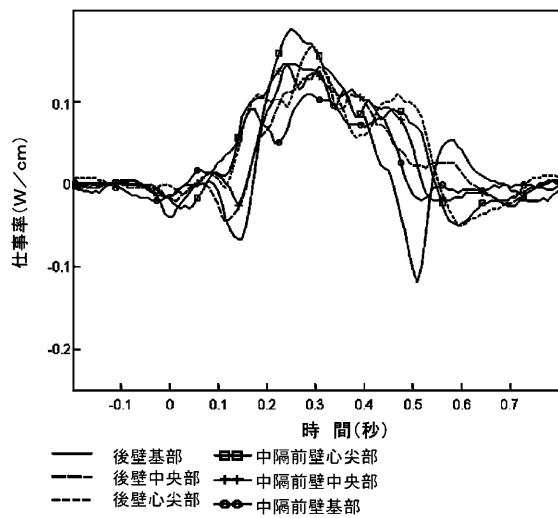
【図 3 B】



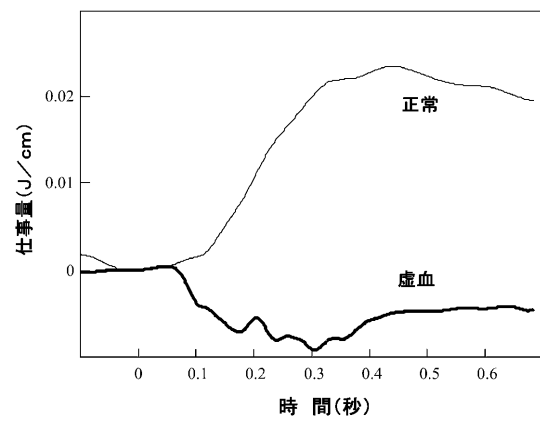
【図 4 A】



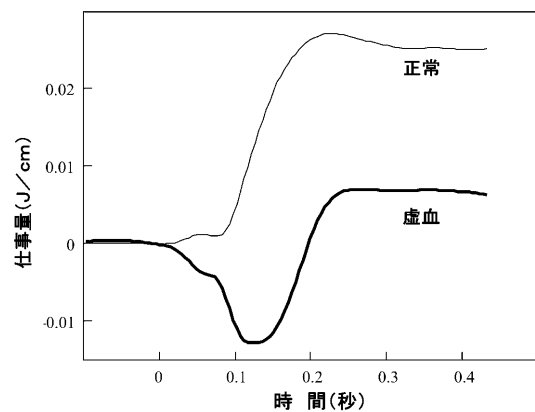
【図 4 B】



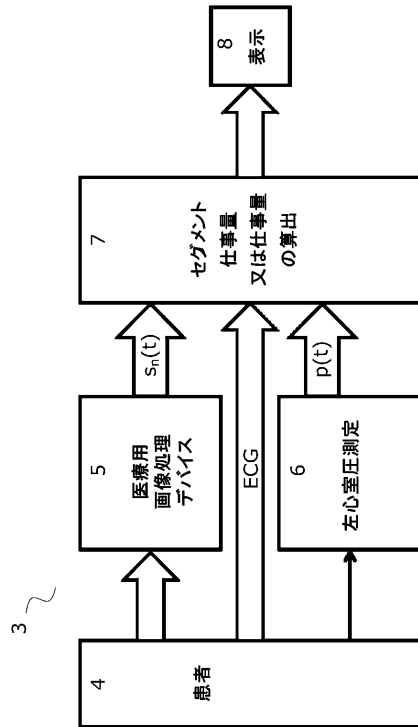
【図 5】



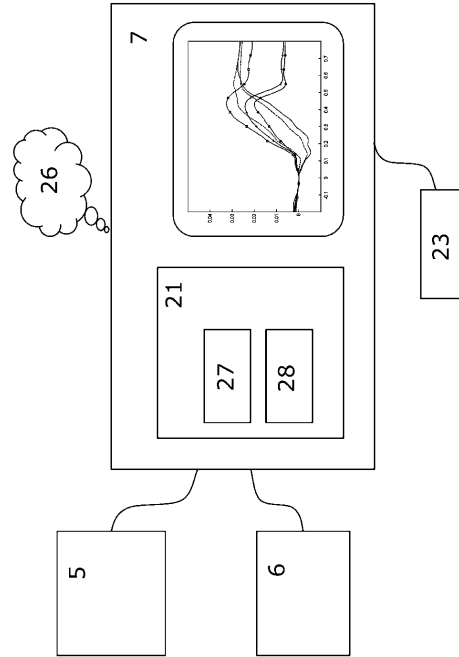
【図 6】



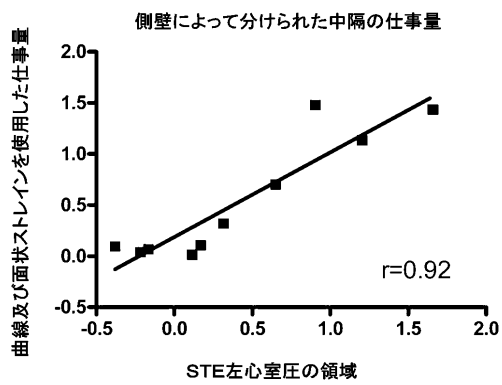
【図 7】



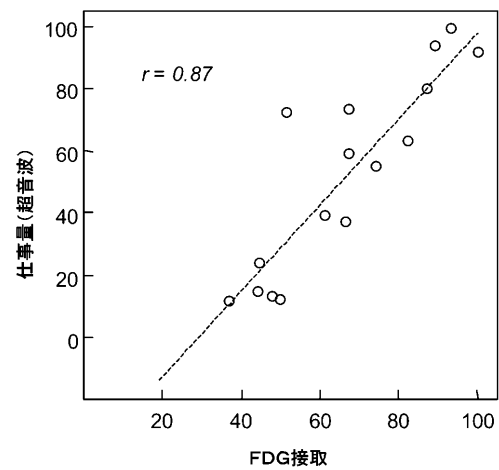
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(72)発明者 エリクセン, モルテン

ノルウェー国 エヌー0584 オスロ クロクリヴェイエ ン 34ディー

審査官 伊藤 幸仙

(56)参考文献 特開2012-005708 (JP, A)

米国特許出願公開第2009/0048513 (US, A1)

特開平09-313486 (JP, A)

特開2009-078136 (JP, A)

特開2010-194299 (JP, A)

米国特許出願公開第2013/211256 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 8/00 - 8/15

专利名称(译)	如何分析心肌节段的工作量		
公开(公告)号	JP5860470B2	公开(公告)日	2016-02-16
申请号	JP2013535297	申请日	2011-10-17
[标]申请(专利权)人(译)	奥斯陆大学医院HF		
申请(专利权)人(译)	奥斯陆统一韦利济太特迷幻胡斯Eichiefu		
当前申请(专利权)人(译)	奥斯陆统一韦利济太特迷幻胡斯Eichiefu		
[标]发明人	ラッセルクリストファー スミセスオットーエー エリクセンモルテン		
发明人	ラッセル,クリストファー スミセス,オットー,エー エリクセン,モルテン		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B5/02028 A61B5/0215 A61B5/0402 A61B5/7289 A61B8/04 A61B8/065 A61B8/481 A61B8/485 A61B8/5223 G16H50/20 G16H50/30 A61B5/0044 A61B5/021 A61B5/0472 A61B5/7225 A61B5/7278 A61B6/032 A61B7/00 A61B8/02		
FI分类号	A61B8/08		
代理人(译)	泉 通博		
优先权	61/407760 2010-10-28 US 2010188827 2010-10-26 EP		
其他公开文献	JP2013541385A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于基于应变和压力测量来确定作为各个心肌节段的时间的函数的功率或功的医学监测设备，方法和计算机程序。与现有技术确定机械功率或单个节段工作的确定相比，本发明是有利的，因为它仅通过压力测量或估计和应变测量提供这种确定，优选地通过超声心动图，例如散斑跟踪超声成像。这允许以高时间和空间分辨率进行快速，简单和非侵入性的确定。可以计算许多用于分段工作的指数，其可以用作单个分段功能的标记以及用于CRT的患者的选择。

(21) 出願番号	特願2013-535297 (P2013-535297)	(73) 特許権者	509344777
(86) (22) 出願日	平成23年10月17日 (2011.10.17)		オスロ ユニヴェルジテットサイケフス
(65) 公表番号	特表2013-541385 (P2013-541385A)		エイチエフ
(43) 公表日	平成25年11月14日 (2013.11.14)		OSLO UNIVERSITETSSY
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/005198		KEHUS HF
(87) 国際公開番号	W02012/055498		ノルウェー国 エヌ-0450 オスロ
(87) 国際公開日	平成24年5月3日 (2012.5.3)		ヒルケンヴァイエ 166
審査請求日	平成26年9月19日 (2014.9.19)	(74) 代理人	100160006
(31) 優先権主張番号	61/407,760		弁理士 泉 通博
(32) 優先日	平成22年10月28日 (2010.10.28)	(72) 発明者	ラッセル, クリストファー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ノルウェー国 エヌ-0456 オスロ
(31) 優先権主張番号	10188827.9		セレス ゲート 12
(32) 優先日	平成22年10月26日 (2010.10.26)	(72) 発明者	スミセス, オットー, エー
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ノルウェー国 エヌ-0673 オスロ
			キャストベルグスグエイ 9