

(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2007-523324
(P2007-523324A)

(43) 公表日 平成19年8月16日(2007.8.16)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N 33/53	D	2 GO 4 1
GO 1 N 37/00	(2006.01)	GO 1 N 37/00	1 O 2	
GO 1 N 27/62	(2006.01)	GO 1 N 27/62	V	
GO 6 Q 50/00	(2006.01)	GO 6 F 17/60	1 2 6 M	
		GO 6 F 17/60	1 2 6 G	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)				

(21) 出願番号 特願2006-552185 (P2006-552185)
 (86) (22) 出願日 平成17年2月2日(2005.2.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月10日(2006.10.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/002932
 (87) 国際公開番号 W02005/078452
 (87) 国際公開日 平成17年8月25日(2005.8.25)
 (31) 優先権主張番号 60/542,004
 (32) 優先日 平成16年2月5日(2004.2.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

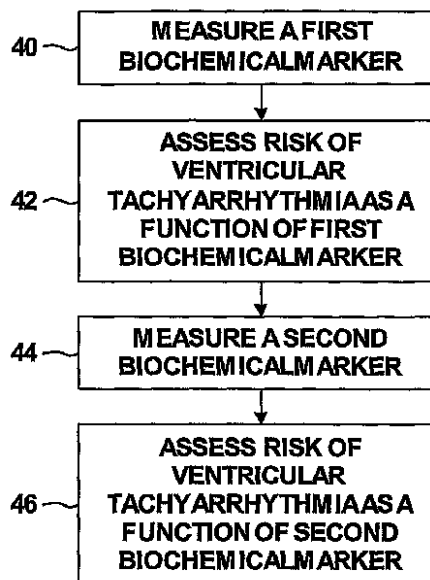
(71) 出願人 591007804
 メドトロニック・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ミネソタ州55432, ミ
 ネアポリス, メドトロニック・パークウェ
 イ 710
 710Medtronic Parkwa
 y, Minneapolis, Minne
 sota 55432, U. S. A
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 命にかかわる不整脈のリスク状態にある患者を識別する方法及び装置

(57) 【要約】

包括的に、本発明は、患者の健康状態を反映する1つ又は複数の生化学マーカーを測定することによって、患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム及び技法を対象とする。通常、患者は、1つ又は複数のバイオマーカーについて試験される血液サンプル等のサンプルを提出する。試験結果に基づいて、患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することができる。患者は、リスク状態にあるとわかると、そのリスクに対処するために、植え込み可能医療デバイス又は薬剤治療を受けることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者内の生化学マーカを測定すること、及び

前記測定に応じた(as a function of)前記患者の心室頻脈性不整脈のリスク、前記測定に応じて前記患者に医療デバイスを植え込む利益、及び前記測定に応じて前記患者に対して薬剤を投与する利益のうちの1つを評価することを含む方法。

【請求項 2】

前記生化学マーカは第1生化学マーカを含み、前記方法は、

前記患者内の第2生化学マーカを測定すること、及び

前記第2生化学マーカの前記測定に応じて、前記患者の前記心室頻脈性不整脈のリスクを評価することをさらに含む、請求項1に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記心室頻脈性不整脈のリスクを評価することは、分類木を生成すること、論理試験を生成すること、人工ニューラルネットワークを生成すること、並びに、心室頻脈、心室細動、及び突然心臓死の少なくとも1つの前記リスクを評価することのうちの1つを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記生化学マーカを測定することは、該生化学マーカの質量を測定すること、質量分析計によって、該生化学マーカの質量電荷比を測定すること、及び、該前記生化学マーカの等電pHを測定することのうちの1つを含む、請求項1に記載の方法。 20

【請求項 5】

前記生化学マーカは、蛋白質、脂質、及び遺伝子のうちの1つを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者の生理的因子を測定すること、及び

前記生理的因子の前記測定に応じて前記患者の前記心室頻脈性不整脈のリスクを評価することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記生理的因子は、電気生理的因子及び血行力学的因子の少なくとも一方を含む、請求項6に記載の方法。 30

【請求項 8】

前記測定に応じて前記患者に医療デバイスを植え込む利益を評価すること、及び前記測定に応じて前記患者に対して抗不整脈薬剤を投与する利益を評価することの一方をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記医療デバイスは、電子心臓刺激デバイス及び薬剤送与デバイスの少なくとも一方を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

複数の検知素子を備えるバイオチップを、患者からの生物学的サンプルに暴露すること、及び 40

前記サンプルと前記検知素子の間の反応に応じて、前記患者の前記心室頻脈性不整脈のリスクを評価することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

前記サンプルと前記検知素子の間の反応に応じて、前記患者の前記心室頻脈性不整脈のリスクを評価することは、前記バイオチップ上で質量分析(mass spectrometry)を実施することを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記質量分析(mass spectroscopy)を実施することは、表面増強レーザー脱着イオン化プロセス(Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization process)を実施することを含む、請求項11に記載の方法。 50

【請求項 13】

前記生化学マーカーを測定することは、前記生化学マーカーの有無の一方を判定すること、及び、前記生化学マーカーの濃度の変化を判定することの一方を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記評価に応じて治療を施すことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

治療を施すことは、前記患者に電子心臓刺激デバイスを植え込むこと、前記患者に抗不整脈薬剤を投与すること、並びに蛋白質及び遺伝子の少なくとも一方が前記患者に送出されることを決定することのうちの 1 つを含む、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 16】

コンピュータ読み取り可能媒体であって、プログラム可能プロセッサに、患者内の生化学マーカーを測定し、

前記測定に応じた前記患者の心室頻脈性不整脈のリスク、前記測定に応じて前記患者に医療デバイスを植え込む利益、及び前記測定に応じて前記患者に対して薬剤を投与する利益のうちの 1 つを評価するようにさせる命令を含む、コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 17】

患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステムであって、

患者内の生化学マーカーを測定するように構成される測定システムと、

前記測定に応じて前記患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するように構成されるプロセッサとを備える、患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム。

20

【請求項 18】

前記測定システムは質量分析計を備える、請求項 17 に記載の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム。

【請求項 19】

前記質量分析計は、表面増強レーザー脱着イオン化プロセスを適用するように構成される、請求項 18 に記載の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム。

【請求項 20】

前記測定システムは E L I S A 試験を含む、請求項 17 に記載の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム。

30

【請求項 21】

前記プロセッサは、前記測定の線形解析に応じた心室頻脈性不整脈のリスク、前記測定の非線形解析に応じた心室頻脈性不整脈のリスク、及び前記測定の論理解析に応じた心室頻脈性不整脈のリスクのうちの 1 つを評価するようにさらに構成される、請求項 17 に記載の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、不整脈についての傾向に関連する生化学マーカーに基づいて心臓治療を受ける候補者を識別するシステム及び方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

突然心臓死 (S C D) 又は心臓停止は、心臓病と診断されたか、又は、されていない人の心機能の突然の急激な喪失である。突然心臓死は、ほとんど全ての知られている心臓病によって引き起こされる可能性がある。ほとんどの心臓停止は、病んだ心臓が、急速な、且つ/又は、無秩序の活動 - 心室頻脈又は細動を示し始める時に起こる。これらの中には心臓の急激な減速によるものもある。これらの事象は全て、命にかかわる不整脈と呼ばれる。植え込み可能型除細動器 (I C D) 等の植え込み可能医療デバイスを植え込まれた患者は、持続性心室不整脈によって引き起こされる突然心臓死を防止する可能性が著しく増加する。しかしながら、過去に心臓エピソードを経験したことがなく、且つ、それを生き

50

延びた、したがって、植え込み可能医療デバイスをまだ植え込まれていない、突然心臓死を受ける傾向が高いかなりの数の患者が存在する。その結果、識別可能な症状が始まる前に、突然心臓死のリスク状態にある個人を識別して、薬剤治療、及び/又は電気刺激治療を提供するIMD等の、適切な予防治療をこうした患者に提供することができる技法及び装置についての必要性が存在する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

一般に、本発明は、患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するシステム及び技法を対象とする。限定はしないが、心室頻脈性不整脈を含むいくつかの病状では、患者の体内の一定の生化学因子は、患者の健康状態を反映する。たとえば、心室頻脈性不整脈を病む患者は、たとえ症状が無い状態であっても、血液中において識別可能な蛋白質濃度の増加を経験する。患者内の、これらの生化学マーカ又は「バイオマーカ」の濃度の測定によって、患者についての心室頻脈性不整脈のリスクの評価を、測定に基づいて行うことができる。

10

【課題を解決するための手段】

【0004】

一般的な実施の形態では、患者は、血液サンプル等のサンプルを提出する。サンプルは、1つ又は複数のバイオマーカについて試験される。試験結果に基づいて、患者の心室頻脈性不整脈のリスクが評価されてもよい。

20

【0005】

患者は、心室頻脈性不整脈のリスクがあると識別されると、リスクに対処するために治療を受ける場合がある。患者は、たとえば、薬剤治療を受けてもよく、又は、電気刺激治療を提供するIMDを受けてもよい。一般に、薬剤治療は、VTエピソード又はVFエピソードの自発性誘発を防止する。対照的に、電気刺激治療を提供するIMDは、VTエピソード又はVFエピソードを終了させる。治療を受ける患者は、一般に、生存率を改善してきた。

【0006】

一実施の形態では、本発明は、患者内の生化学マーカを測定すること、及び、測定に応じた患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することを含む方法を対象とする。この方法は、任意の数の生化学マーカ及び生化学マーカの組み合わせの測定をサポートし、さらに、種々の測定技法をサポートする。

30

【0007】

別の実施の形態では、本発明は、患者内の生化学マーカを測定すること、及び、測定に応じて患者に電子心臓刺激デバイスを植え込む利益を評価することを含む方法を対象とする。さらなる実施の形態では、本発明は、患者内の1つ又は複数の生化学マーカを測定すること、及び、測定に応じて患者に対して抗不整脈薬剤を投与する利益を評価することを含む方法を対象とする。

【0008】

本発明はまた、コンピュータ読み取り可能媒体が、プログラム可能なプロセッサに、本発明の方法の任意の方法を実行するようにさせる命令を含む実施の形態を含む。

40

付加的な実施の形態では、本発明は、患者内の生化学マーカを測定するように構成される測定システムと、測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価するように構成されるプロセッサとを含むシステムを提示する。測定システムは、たとえば、質量分析計、ELISA試験、又は任意の他の生化学アッセイを含んでもよい。

【0009】

本発明の1つ又は複数の実施の形態の詳細は、添付図面及び以下の説明において述べられる。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、説明と図面から、また、実施例から明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0010】

図1は、本発明の一実施形態を示す概念論理図である。患者群10において1つ又は複数の生化学マーカを測定することに基づいて、本発明は、当該測定に応じて、各患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することが可能である。

【0011】

図1に示す図では、「木解析」は、3つの生化学マーカの測定に従って患者を群に分類する。生化学マーカは、文字「A」、「B」、「C」、及び「D」で識別される。一般的な生化学マーカは、蛋白質、脂質、遺伝子、及びペプチド、又は、それらの任意の組み合わせを含むが、図1に示す図は、任意の特定の生化学マーカ又は生化学マーカのセットに限定されない。生化学マーカ的具体例は以下で説明される。

10

【0012】

各患者について、第1生化学マーカの測度 (M_A で示す) が求められる。特定の患者について生化学マーカ「A」の測度を求めることは、たとえば、その患者から採取された体液の標準的なサンプルにおいて、生化学マーカ「A」の濃度又は質量を求めることを含んでもよい。各患者について、第1生化学マーカの測度は、閾値 (T_A で示す) と比較される。 M_A が T_A 以上である患者は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にない群12であると考えられ、群12の構成員については、さらなる試験を行う必要はない。 M_A が T_A より小さい患者は、心室頻脈性不整脈のリスク状態にある可能性があるか、又は、可能性がない群14であると考えられる。図1において、群14の構成員は、個々の構成員の心室頻脈性不整脈のリスクを求めるために、さらなる試験を受ける。

20

【0013】

群14の各患者について、第2生化学マーカ「B」の測度 (M_B で示す) が求められる。群14の各患者について、第2生化学マーカの測度は、第2閾値 (T_B で示す) と比較される。 M_B が T_B より小さい患者は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にない群16であると考えられ、群16の構成員については、さらなる試験を行う必要はない。 M_B が T_B 以上である患者は、心室頻脈性不整脈のリスク状態にある可能性があるか、又は、可能性がない群18であると考えられる。

【0014】

群18の構成員は、第3生化学マーカ「C」の測度 (M_C で示す) に関するさらなる試験を受ける。群18の各患者について、第3生化学マーカの測度は、第3閾値 (T_C で示す) と比較される。この比較に基づいて、患者は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にない群20と、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にある群22に分割される。

30

【0015】

換言すれば、図1は、3つの生化学マーカの測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することを示す。患者は、3つの生化学マーカ全てについて閾値基準を満たさなければ、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にあるとは考えられない。

【0016】

閾値 T_A 、 T_B 、及び T_C は経験的に求められる。臨床調査及び経験が、各生化学マーカについて閾値を求めるのに使用されてもよい。閾値は、マーカごとに異なってもよい。生化学マーカによっては、生化学マーカの測度が閾値を超える時に、患者は高いリスク状態にある場合があり、他の生化学マーカでは、生化学マーカの測度が閾値より小さい時に、患者は高いリスク状態にある場合がある。

40

【0017】

図2は、図1に示す技法の変形である本発明の一実施形態を示す概念論理図である。図1と違って、群12に分類された患者は、さらなる試験を受ける。群12の各患者について、第4生化学マーカ「D」の測度 (M_D で示す) が求められ、測度は、第4閾値 (T_D で示す) と比較される。この比較に基づいて、群12の患者は、群24及び26に分類される。群24の患者は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にないと考えられ、群24の構成員については、さらなる試験が行われる必要はない。

【0018】

50

しかしながら、群 26 の患者は、さらなる試験を受ける。群 26 の構成員は、群 18 の構成員とちょうど同じように、第 3 生化学マーカ「C」に関してさらなる試験を受ける。第 3 生化学マーカの測度と第 3 閾値の比較に基づいて、群 26 の患者は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にない群 28 と、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にある群 30 に分割される。

【0019】

換言すれば、図 2 は、4 つの生化学マーカの測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することを示す。患者は、2 つ以上の試験経路に従って、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にあると考えられ得る。

【0020】

図 3 は、図 1 及び図 2 に示すような論理分類の実施形態を示すフロー図である。図 5 及び図 6 に示す装置等の装置又は技術者は、第 1 生化学マーカを測定し(40)、測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する(42)。装置又は技術者は、第 2 生化学マーカを測定し(44)、その測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する(46)。

【0021】

図 4 で概説した手順において、装置又は技術者は、第 1 生物学的マーカを測定し(50)、第 2 生物学的マーカを測定し(52)、両方の測定に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する(54)。図 3 及び図 4 に示す技法は、同じ結果を達成してもよい。すなわち、心室頻脈性不整脈のリスクに応じて、いずれの技法を使用して患者が分類されてもよい。患者が、リスク状態にあると考えられると、適切な治療が施されてもよい。患者のための治療は、たとえば、心室頻脈性不整脈エピソードを終了させる電子心臓刺激デバイスに患者に植え込むこと、又は、こうしたエピソードの誘発を防止する抗不整脈薬剤を投与することを含んでもよい。

【0022】

図 5 は、複数の生物学的マーカを測定する技法を示す概念図である。バイオチップ 60 は、支持体 62 及び 1 つ又は複数の検知素子 64 A を備える。図 5 では、4 つの別個の検知素子が支持体 62 に結合するが、本発明は、あらゆる数の検知素子の使用を包含する。

【0023】

バイオチップ 60 は、シリコン又はガラス等の材料から作られた固体支持体 62 上に配列された小型試験サイト又はマイクロアレイのセットである。各試験サイトは、検知素子 64 A のセットを含む。一般に、検知素子は、対象となる分析物の存在下で、立体配座を変える 1 つ又は複数の成分を含む。一般的な検知素子は、特定のバイオマーカの存在下で立体配座を変えるが、任意の他のバイオマーカの存在下では立体配座を変えない抗体分子を含む。本発明はしかし、あらゆる検知素子を包含し、抗体に制限されない。バイオチップ 60 の検知素子は、たとえば、親水性分子又は疎水性分子或いは陰イオン蛋白又は陽イオン蛋白に対する高い親和性等の一般的な特性を有してもよい。

【0024】

支持体 62 は、約 1 平方センチメートルの表面積を有してもよいが、本発明は、これよりも大きいか、又は、小さいバイオチップを包含する。支持体 62 は、いかなる形状で形成されてもよく、いかなる数の試験サイトを含んでもよく、検知素子のいかなる組み合わせを含んでもよい。本発明は、任意の特定のバイオチップに限定されない。

【0025】

バイオチップ 60 は、サンプル 66 に暴露される。サンプル 66 は、血液サンプル等の、患者からの任意の生物学的サンプルを含んでもよい。サンプル 66 内に存在するバイオマーカは、バイオチップ 60 上の検知素子と反応する。暴露された検知素子 64 B は、通常、立体配座の変化を受けることによって、或いは、イオン結合、共有結合、又は水素結合を形成することによって、サンプル 66 内のバイオマーカと反応する。サンプルの未反応部分又は未結合部分 68 は洗い流される。

【0026】

10

20

30

40

50

サンプル 66 内のバイオマーカの濃度は、暴露された検知素子 64 とサンプル 66 との間の反応の程度に応じる。反応の程度は、たとえば、質量分析によって確定できる。表面増強レーザー脱着イオン化 (SELDI) プロセスは、バイオマーカの濃度を求める質量分析技法の一例である。

【0027】

一般に、SELDI プロセスは、1つ又は複数の光源 70 によって生成された光をバイオチップ 60 に送る。質量分析器 72 は、バイオマーカの分子量を測定する。特に、バイオチップ 60 上のバイオマーカは、イオン化されて分離され、分子イオンは、質量電荷比 (m/z) に従って測定される。イオンは、電荷の喪失又は獲得 (たとえば、電子注入、陽子付加 (protonation)、又は陽子除去 (deprotonation)) のいずれかを誘発することによって、イオン化源において生成される。イオンは、一旦気相で形成されると、質量分析器 72 内に静電的に送られ、その質量に従って分離され、最終的に検出されることができ

10

【0028】

たとえば、検知素子 64 B に結合した蛋白質は、イオン化され、親水性であるか疎水性であるか等の分子特性に基づいて分離されることができ。検知素子 64 B によって捕捉された蛋白質は、弱いレーザーパルスによって供給されるエネルギーによって遊離し、第 2 レーザパルスによる照明の結果として、第 2 電子の除去によって正に帯電する。電界中の加速に従う真空管を通る飛行時間によって、質量電荷比の測定が可能になる。

【0029】

本発明は、バイオマーカの濃度を求める他の技法をサポートし、SELDI プロセスに限定されない。一実施形態では、たとえば、本発明の技法は、酵素免疫測定法 (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) (ELISA 試験) 等の、個々のバイオマーカ用の従来のアッセイを使用することによって実行されることもできる。バイオチップを使用する利点は、複数のマーカを測定する場合に、個々のアッセイと比較して、バイオチップは、時間と努力を節約することである。

20

【0030】

多くの蛋白質マーカが、心臓症状 (conditions) を示すものとして一般に認められている。C-反応性蛋白 (CRP) は突然心臓死に関連し、脂肪酸結合蛋白は急性心筋梗塞に関連する血漿マーカであり、心臓トロポニン は心筋梗塞に関連し、ミオシン重鎖及びミオシン軽鎖は心不全に関連し、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は左心室心不全に関連する等である。

30

【0031】

他のマーカは、対象となる他の心臓症状に関連してもよい。マーカは、それらの名前によって、又は、分子量等の他の特徴によって識別されてもよい。

一例の臨床調査において、冠状動脈疾患を有する患者は、2つの群に分割された。すなわち、冠状動脈疾患及び植え込み可能医療デバイスを有する (400ms 以下のサイクル長を有する1つの持続性VT/VFエピソードを有する) 試験群と、冠状動脈疾患を有するが、植え込み可能医療デバイスは持たず、VT/VFの病歴が知られていない対照群である。調査において、16人の患者がIMDを有し、32人が、対照群にいた。45~80の年齢制限外の白人でない女性患者及び特定の健康問題又は心臓症状を有する患者を含む特定の患者は調査から除外された。包含基準を満たす患者は、調査に登録された。登録時に、病歴を含む詳しい質問票が記入された。

40

【0032】

3つの血液サンプルが各患者から抜き取られた。少なくとも1つのサンプルは、血清分離のために、患者から抜き取られた8.5mL血液を含んだ。血清は、蛋白質及び脂質を含有する血液の無細胞部分である。付加的な12mL血液の少なくとも1つの他のサンプルは、最終的な遺伝子解析のために、全血液として抜き取られ、保持された。サンプルは、プロテオミック (proteomic) 技法及びリピドミック (lipidomic) 技法を使用して解析された。

50

【0033】

処理中、血清中の蛋白質は、蛋白質のpH（酸性度）に基づいて4つの別個の群に断片化された。引き続いて、これらの蛋白質は、1つ又は複数のバイオチップの3つの表面上に点在させられた。それらの表面は異なる化学親和性を有した。「CM10」で示す表面は、弱い陽イオン交換表面に反応した。「H50」で示す表面は、疎水性表面であった。「IMAC」で示す表面は、固定化金属親和性(immobilized metal affinity)表面であった。SELDI飛行時間技法は、各表面上の蛋白質の分子量を測定するのに使用された。

【0034】

図6は、1人がIMD(80)を有し、1人が対照(82)である、2人の患者のサンプルのプロテオミックスペクトルの結果を示す。これらの結果は、血液中の蛋白質マーカの一部は、2つの群において異なって表現されたことを示す。患者全ての処理によって生成されたデータは同じパターンに従った。すなわち、データは、患者から得られた血液中の蛋白質マーカの一部が、2つの群で異なって表現されることを示した。マーカの差は、IMDから利益を得られる患者と利益を得られない患者とを区別する根拠を形成してもよい。

10

【0035】

図7は、致命的な心室不整脈の高い傾向を有する患者と他の患者とを区別する、可能性のあるバイオマーカを識別するために、これらの結果に適用される木解析を示す。木解析の結果として、4つの蛋白質マーカが、48人の患者を正確に分類するのに使用されるであろう。これらの蛋白質マーカの細目は以下の表に示される。

20

【0036】

【表1】

蛋白質番号	分子量(Da)	等電pH(pI)	捕捉表面
P1	10,146.5	9+	CM10 弱い陽イオン交換)
P2	15,006	9+	CM10 弱い陽イオン交換)
P3	166,582	5-7	CM10 弱い陽イオン交換)
P4	10,948	9+	IMAC(固定化イオン親和性表面)
P5	11,991	5-7	固定化金属親和性表面
P6	10,552.4	9	弱い陽イオン交換表面
P7	43,529.4	9	弱い陽イオン交換表面
P8	13,806.8	9	疎水性表面

30

【0037】

上記表において、蛋白質は、番号で識別され、分子量(ダルトン)及び等電pH(pI)で特徴付けられる。分子量(ダルトン)は、必ずしも、任意の特定の蛋白質に固有ではないが、蛋白質は、分子量によって区別できることが多い。その分子量及び/又はpIを有する蛋白質が、名前又はアミノ酸配列によって特に識別されることは、本発明にとって必要ではない。

【0038】

図7に示すように、血清中の蛋白質P1の量は、全ての患者90について試験された。1.0422237(任意の単位で測定された)以上のP1の存在度を有する患者92は、心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態になく、したがって、IMDについての候補者ではなかった。しかしながら、1.0422237より小さいP1の存在度を有する患者94は、P1の存在度だけによって分類されないであろう。

40

【0039】

患者94について、血清中の蛋白質P2の量が試験された。0.2306074より小さいP2の存在度を有する患者96は、IMDについての候補者ではなかった。0.2306074以上のP2の存在度を有する患者98は、蛋白質P3について試験された。0.0491938以上のP3の存在度を有する患者100は、IMDについての候補者で

50

はなく、一方、0.0491938より小さいP3の存在度を有する患者102は、蛋白質P4について試験された。0.027011より大きいP4の存在度を有する患者104は、IMDについての候補者であると考えられ、一方、残りの患者106は、IMDについての候補者であると考えられなかった。

【0040】

任意の単位は、患者群の中で相対的な存在度が全体に一貫しているアルブミン等の豊富な蛋白質に対して正規化されてもよい。本発明は、蛋白質の存在度を測定するのに使用される質量分析計における総イオン電流等の、他のベンチマークの使用もサポートする。

【0041】

さらに、本発明は、或る範囲の測定基準(standard)をサポートする。場合によっては、100%の感度及び特異性を有する測定を実施することが可能でないため、患者が心室頻脈性不整脈の有意のリスク状態にあるか否かを判定するために、いくつかの基準が適用されてもよい。たとえば、図7に示す木解析は、たとえ一部の偽陽性と偽陰性をもたらしても、従来患者分類技法(信号平均化心電図等)に比べて、一般に、敏感で且つ特異性がある。

10

【0042】

図7に示す木は、分類と回帰木(CART)解析を使用して生成されてもよい。図7に示す木解析は、1つ又は複数の生化学マーカーの測定に応じて1人又は複数人の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する手法の一例である。評価は、他の方法で実施されてもよい。試験は、IF-THEN試験等の論理試験として表現されてもよく、IF-THEN試験は、ソフトウェア、すなわち、

20

IF
 $((P1 < 1.0422237) \text{ AND } (P2 > 0.2306074)) \text{ AND } (P3 < 0.0491928) \text{ AND } (P4 > 0.027011)$

THEN

患者はIMDの候補者である。

で実施することができる。

【0043】

このIF-THEN試験を、各患者からの2つのサンプルが処理された臨床データに適用したところ、以下の結果を与えた。

30

【0044】

【表2】

	VT/VF	正常
試験(+)	27	1
試験(-)	5	63

【0045】

感度： $27 / (27 + 5) = 84\%$

特異性： $63 / (63 + 1) = 98\%$

偽陽性： $1 / (1 + 27) = 4\%$

偽陰性： $5 / (5 + 63) = 7\%$

40

従来分類技法を使用すると、感度及び特異性は、約55~75%になる傾向がある。この臨床データは、従来技法に比較して、感度及び特異性における改善を示す。

【0046】

1つ又は複数の生化学マーカーの測定に応じて1人又は複数人の患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する別の技法は、人工ニューラルネットワークを使用することである。例示的な用途において、臨床データは、蛋白質P1、P2、P3、及びP4に相当する4つの入力ノードを有する人工ニューラルネットワークを使用して解析された。ネットワークは、4つの隠れノード及び1つの出力を含んだ。この人工ニューラルネットワークは、各

50

患者からの2つのサンプルが処理された臨床データに適用される時、以下の結果を与えた。

【0047】

【表3】

	VT/VF	正常
試験 (+)	24	1
試験 (-)	8	63

【0048】

感度： $24 / (24 + 8) = 75\%$

特異性： $63 / (63 + 1) = 98\%$

偽陽性： $1 / (1 + 25) = 4\%$

偽陰性： $8 / (8 + 63) = 11\%$

上述した試験手順は、固有のものでもなく、必ずしも、IMDについての候補者である患者を候補者でない患者から分類する最も効率的な方法でもない。それでも、これらの手順は、心室頻脈性不整脈の傾向を有し、したがって、突然心臓死のリスクが増加した状態にある可能性のある患者を発見するために患者をスクリーニングするのに使用することができる試験の例示である。

【0049】

対象となる生化学マーカに依存して、質量、濃度、又は存在度の測定は、マーカの有無についての判定ほど重要でない場合がある。本発明は、患者内の生化学マーカの測定が、マーカが存在するか否かを判定することを含む実施形態を包含する。たとえば、突然心臓死に遭遇する動物が、特定の分子量を有する蛋白質及びペプチドのセットの欠如を示すことを、動物実験が立証する場合がある。同様に、突然心臓死に遭遇する動物が、普通なら存在しない蛋白質又はペプチドを示すことを、動物実験が立証する場合がある。人のサンプルにおける、こうした蛋白質又はペプチドの有無の検出は、蛋白質又はペプチドの有無が、突然心臓死のリスクを示す場合があるため、臨床的な有意性を有する場合がある。

【0050】

場合によっては、対象となるものは、生化学マーカの有無、又は、単一の場合に関する生化学マーカの濃度ではなく、2週間又は1ヶ月等の時間間隔だけ離れた2回以上の測定によって示される、濃度の増減又は変化レートである。本発明は、心室頻脈不整脈のリスクを評価する根拠として変化を考慮することをサポートする。上述した例示的な手順等の試験手順は、全体が、又は、部分的に自動化されることができる。図8は、生化学マーカの自動解析を実施することができ、解析に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価することができるシステム110の一例である。システム110は、解析のためにサンプルを受け取るサンプル入力モジュール112、及び測定システム114を含む。本発明の一実施形態では、入力モジュール112は、図5に示したバイオチップのような1つ又は複数のバイオチップを含んでもよく、測定システム114は、SELDIベースの質量分析器を備えてもよい。しかしながら、本発明は、こうした部品に限定されない。

【0051】

プロセッサ116は、測定システム114からの測定値を受け取り、測定値の解析に応じて患者の心室頻脈性不整脈のリスクを評価する。プロセッサ116は、患者が心室頻脈性不整脈のリスク状態にあるか否かを判定するために、図1、図2、及び図7に示す解析等の本解析を適用してもよい。プロセッサ116は、さらに、測定に応じて患者に医療デバイスを植え込むか、又は、患者に抗不整脈薬剤を投与する利益を評価してもよい。出力モジュール118は、解析結果を報告する。出力モジュール118は、ディスプレイスクリーン、プリンタ、又は解析結果を報告する任意の他のデバイスを備えてもよい。測定に応じて患者に医療デバイスを植え込む利益が評価される。

【0052】

10

20

30

40

50

本発明は、1つ又は複数の利点を提供してもよい。臨床データは、かなりの数の事例において、突然心臓死はV T又はV Fの結果であることを示唆する。V T又はV Fのエピソードは、I M D又は投薬によって処置可能である。本発明は、心室頻脈性不整脈を受けるリスク状態にある患者を識別する技法を提示する。結果として、これらの患者が、救命治療を受けることになる機会が改善され、それによって、突然心臓死のリスクが減少する。

【0053】

I M D又は投薬を含む治療は、互いに排他的である必要はない。さらに、本発明は、I M Dの植え込み又は投薬療法(regimen)の調節に加えて治療をサポートする。状況によっては、バイオマーカーは、V T又はV Fの徴候であるか、又は、そのリスクを示す以上のものであってよく、V T又はV Fのリスクに実質的に因果的に関連してもよい。こうした状況では、治療はバイオマーカーを対象としてもよい。

10

【0054】

たとえば、バイオマーカーの濃度を調整することによって、患者を処置することが可能であってよい。一定の蛋白質バイオマーカーの濃度が、V T又はV Fを有する患者において低いとわかると、おそらく、その患者は、これらの蛋白質を血液中に注入することによって処置されることができ、それによって、バイオマーカーのより健全な濃度が回復される。逆に、一定の蛋白質バイオマーカーの濃度が、高いとわかると、おそらく、その患者は、蛋白質バイオマーカーの濃度を下げることによって処置されることができ、高い濃度は、たとえば、1つ又は複数の蛋白質バイオマーカーの活動をそぐか、又は、抑制する酵素を注入することによって、減らすことができる。同様に、蛋白質及び遺伝子の発現レベルを変えるために、遺伝子治療が使用されてもよい。その結果、治療の適用は、患者に送出される、1つ若しくは複数の蛋白質又は1つ若しくは複数の遺伝子或いはその組み合わせを求めることを含んでもよい。

20

【0055】

本発明の技法は、患者からのサンプルを要求してもよい。多くの実施形態では、サンプルは、もちろんのこと、血液サンプル等の、医療検査において採取されるサンプルである。

【0056】

さらに、本発明は、偽陽性及び偽陰性の発生率を減らすべきである。結果として、I M Dから利益を得ることができる患者は、I M Dを受ける機会を有することになるという、よりよい可能性が存在する。さらに、本発明は、自己改善する能力を含む。より多くの臨床データが集められるにつれて、異なる、若しくは、より詳細な木解析、又は、他の分類技法が開発されてもよい。実験に基づいた経験は、試験を、より敏感で且つ特異性があるようにさせる場合がある。

30

【0057】

本発明の種々の実施形態が述べられた。本発明の範囲から逸脱することなく、述べた実施形態に対して、種々の変更を行うことができる。たとえば、本発明は、生化学マーカーを考慮することだけに限定されない。患者の心室頻脈性不整脈のリスクの評価はまた、他の測定可能な生理的因子に応じてよい。心電図等の電気生理的測定値、及び駆出率の測定値等の血行力学的因子が、考慮されてもよい。図8のシステム110は、さらに、生理的因子を測定するセンサを含んでもよく、プロセッサ116は、生理的因子の測定に応じて心室頻脈性不整脈のリスクを評価してもよい。

40

【0058】

本発明は、生化学マーカーとしての蛋白質に関して述べられたが、本発明は、蛋白質に限定されない。本発明はまた、遺伝子マーカー、脂質マーカー、リポ蛋白質マーカー等の他のマーカーを考慮することをサポートする。これらのマーカーは、単独で、又は、組み合わせて考えられてもよい。たとえば、本発明は、遺伝子マーカーと蛋白質マーカーの組み合わせに応じたリスク評価をサポートする。核磁気共鳴、遺伝子シーケンシング、又は単一ヌクレオチド多形(SNP)等の技法は、これらのマーカーを識別するのに使用されてもよい。これらのようなマーカーを考慮することは、感度及び特異性の強化をもたらし得る。

50

【0059】

解析を、複数の技法を使用して行うことができる。分類木を生成すること、I F - T H E N記述等の論理解析及び人工ニューラルネットワークを適用することに加えて、線形クラスタリング技法（たとえば、近接分析、類似分析、非類似分析、重み付き近接分析、及び主成分分析）、非線形クラスタリング技法（たとえば、人工ニューラルネットワーク、Kohonenネットワーク、パターン認識装置、及び経験的曲線当てはめ）、並びに、論理手順（たとえば、CART、分割及び階層的クラスタリングアルゴリズム）を使用して、心室頻脈性不整脈のリスクを評価することができる。しかしながら、本発明は、これらの技法に限定されず、他の線形解析、非線形解析、論理解析、及び条件付き技法を包含する。

10

【0060】

上述した技法の一部は、図8のプロセッサ116等のプログラム可能プロセッサ用の命令を含むコンピュータ読み取り可能媒体として具体化されてもよい。プログラム可能プロセッサは、独立に、又は、協調して動作することができる1つ又は複数の個々のプロセッサを含んでもよい。「コンピュータ読み取り可能媒体」は、読み出し専用メモリ、フラッシュメモリ、及び磁気又は光記憶媒体を含むが、それらに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】本発明の一実施形態を示す概念論理図である。

【図2】図1に示す本発明の実施形態の変形を示す概念論理図である。

20

【図3】心室頻脈性不整脈のリスクを評価するための技法を示すフロー図である。

【図4】心室頻脈性不整脈のリスクを評価するための技法を示すフロー図である。

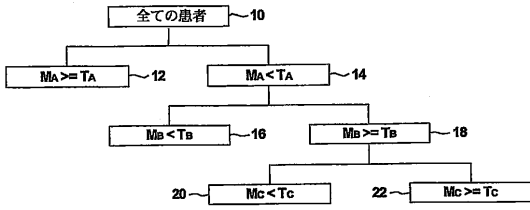
【図5】生化学マーカのサンプルの質量分析技法を示す概念図である。

【図6】対照群の患者と比較した、心室頻脈性不整脈のリスク状態にある患者についての生化学マーカの存在度の差を示すグラフである。

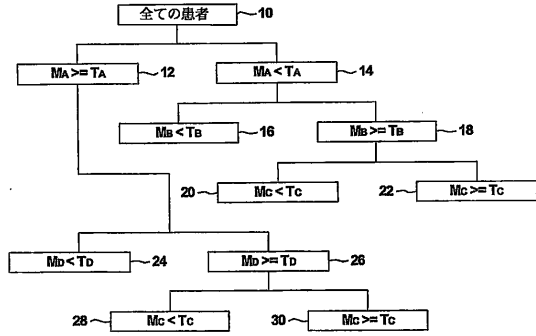
【図7】心室頻脈性不整脈のリスク状態にある患者を対照群から分類する技法を示す論理図である。

【図8】本発明の一実施形態を実行するように構成されるシステムのブロック図である。

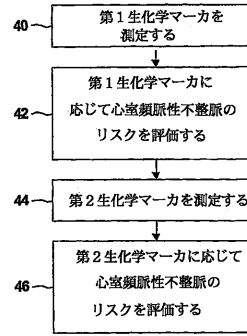
【 図 1 】



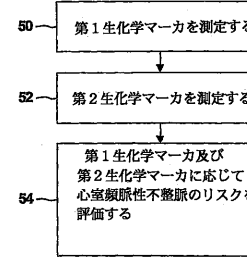
【 図 2 】



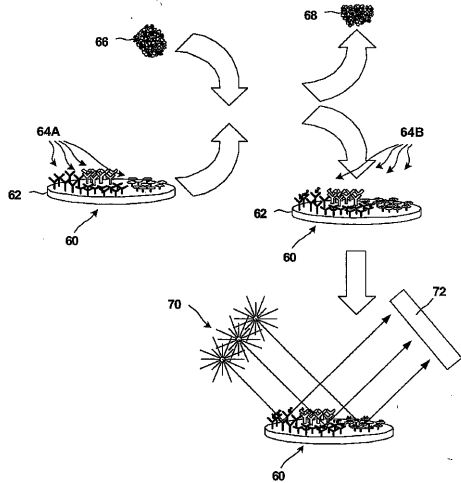
【 図 3 】



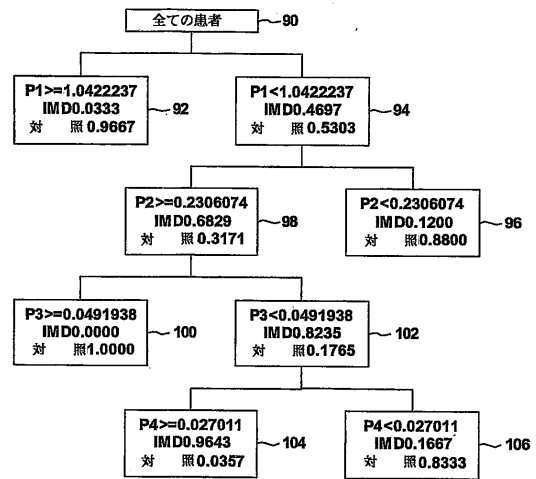
【 図 4 】



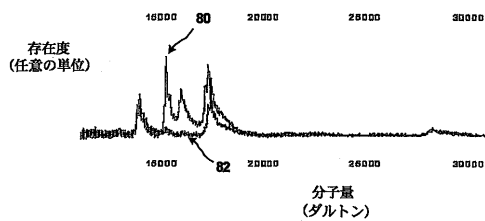
【 図 5 】



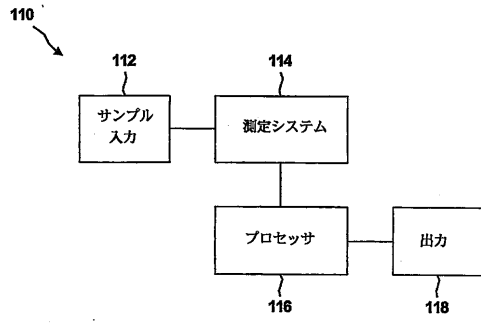
【 図 7 】



【 図 6 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PC 1, JJ2005/002932
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/68 G06F19/00 A61B5/00		
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) IPC 7 G01N G06F 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.
P, X	EP 1 480 251 A (PREDICANT BIOSCIENCES, INC) 24 November 2004 (2004-11-24) abstract; figures 1,2 column 9, lines 35-49 column 11, lines 9-22	17-21
X	DANNE OLIVER ET AL: "Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes." THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY. 1 MAY 2003, vol. 91, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 1060-1067, XP002332893 ISSN: 0002-9149	17, 18, 20, 21
A	the whole document	19
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 21 June 2005		Date of mailing of the international search report 01/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fischer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/JP2005/002932

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 368 823 B1 (BRIL ANTOINE MICHEL ALAIN ET AL) 9 April 2002 (2002-04-09) column 11, line 65 - column 12, line 67	17,20,21
X	WO 02/052033 A (JOSLIN DIABETES CENTER, INC; KING, GEORGE, LIANG) 4 July 2002 (2002-07-04)	17
A	abstract page 1, line 26 - page 2, line 13 page 3, lines 1-11 page 9, lines 19-31	20,21
A	ISSAQ H J ET AL: "The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 292, no. 3, 5 April 2002 (2002-04-05), pages 587-592, XP002279299 ISSN: 0006-291X the whole document	17-21
A	US 6 099 469 A (ARMSTRONG ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) column 2, line 40 - column 4, line 12; figures 2,3	17-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 International application No.
 PCT/US2005/002932
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-15, 16
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /002932

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-15, 16

- Claims 1-15: Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body and method for treatment of the human or animal body by therapy. The step of assessing the risk of ventricular tachyarrhythmia in claim 1 clearly pertains to a diagnostic method. Further, claims 14 and 15 comprise the step of applying THERAPY to the patient in the form of cardiac stimulation (which also implies the surgical step of implanting a cardiac stimulation device) or drug administration.

- Claim 16: Rule 39.1(vi) PCT - Program for computers

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PC 2005/002932

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1480251 A	24-11-2004	US 2004236603 A1	25-11-2004
		US 2004235052 A1	25-11-2004
		AU 2004201966 A1	09-12-2004
		CA 2467144 A1	22-11-2004
		EP 1480251 A2	24-11-2004
		JP 2004347604 A	09-12-2004
US 6368823 B1	09-04-2002	CA 2247800 A1	01-10-1998
		EP 0914433 A2	12-05-1999
		JP 2000506745 T	06-06-2000
		WO 9842833 A2	01-10-1998
WO 02052033 A	04-07-2002	WO 02052033 A1	04-07-2002
		US 2002098533 A1	25-07-2002
US 6099469 A	08-08-2000	AT 232620 T	15-02-2003
		AU 2401399 A	09-12-1999
		BR 9905594 A	17-10-2000
		CA 2270294 A1	02-12-1999
		DE 69905310 D1	20-03-2003
		DE 69905310 T2	16-10-2003
		EP 0962878 A2	08-12-1999
		ES 2192814 T3	16-10-2003
		JP 2000097936 A	07-04-2000
		NO 992624 A	03-12-1999
		PL 333491 A1	06-12-1999

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(72) 発明者 ソイカン, オーハン

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 1 2 6, ショアビュー, オックスフォード・ストリート・ノース
5 2 5 5

(72) 発明者 ロビンソン, ティモシー・エイチ

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 3 7 8, サベージ, ウェスト・サーティース・ストリート 4 0 3
3

(72) 発明者 オルソン, ウォルター・エイチ

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 1 2 7, ノース・オークス, ヘイ・キャンプ・ロード 1 6

(72) 発明者 シャーマ, ヴィノード

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 4 4 9, ブレイン, ディー・チシュロム・ノースイースト 1 1 3
2 3

(72) 発明者 ダーキング, エイミー・シー

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 9 0 1, ロチェスター, フォーティーセブンス・アベニュー・ノース
スウェスト 5 7 1 9

Fターム(参考) 2G041 CA01 DA03 FA10 FA11 FA12 GA06 JA08 JA16

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2007523324A5	公开(公告)日	2008-05-15
申请号	JP2006552185	申请日	2005-02-02
[标]申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
[标]发明人	ソイカンオーハン ロビンソンティモシーエイチ オルソンウォルターエイチ シャーマヴィノード ダーキングエイミーシー		
发明人	ソイカン,オーハン ロビンソン,ティモシー・エイチ オルソン,ウォルター・エイチ シャーマ,ヴィノード ダーキング,エイミー・シー		
IPC分类号	G01N33/53 G01N37/00 G01N27/62 G06Q50/00		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/326 Y10T436/13		
FI分类号	G01N33/53.D G01N37/00.102 G01N27/62.V G06F17/60.126.M G06F17/60.126.G		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/DA03 2G041/FA10 2G041/FA11 2G041/FA12 2G041/GA06 2G041/JA08 2G041/JA16		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	60/542004 2004-02-05 US		
其他公开文献	JP2007523324A		

摘要(译)

通常，本发明涉及通过测量反映患者健康状况的一种或多种生化标志物来评估患者室性快速性心律失常风险的系统和技術。通常，患者提交样品，例如血样，以测试一种或多种生物标志物。根据测试结果，可以评估患者室性快速性心律失常的风险。一旦发现患者处于危险之中，它可以接收植入式医疗设备或药物以解决风险。