

201434019A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

心原性脳梗塞/認知症発症を予防するための
無症候性発作性心房細動を検知する
長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 草野 研吾

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療機器開発推進研究事業）による委託業務として、独立行政法人国立循環器病研究センターが実施した平成26年度「心原性脳梗塞/認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発」の成果を取りまとめたものです。

9. 心房細動に対するカテーテルアブレーション後の早期再発と抗不整脈薬使用が臨床効果に及ぼす影響 宮本 康二、草野 研吾	54
10. 慢性心不全心臓再同期療法における心房細動が及ぼす影響 ～心房細動患者の心臓再同期療法効果の意義に関する後ろ向き研究～ 中島 育太郎	58
11. 心房細動を有する患者の心臓植込みデバイス周術期における多剤抗血栓療法継続の安全性と有効性に関する研究 石橋 耕平	60
12. 血清フォン・ヴィレブランド因子活性と心房細動重症化に関する研究 和田 暢	62
13. 心房細動検知センサの実用化に関する検討 (既製品調査・市場動向や実用化における問題点検討など) 長谷川 周平	63
14. 心原性脳梗塞/認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発に関する研究 (資料) H203 (臨床研究用機器) 仕様概要書他 轟 晃成	71
III. 学会等発表実績	97
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	105

I. 委託業務成果報告
(総括)

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（総括研究報告書）

心原性脳梗塞/認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する
長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発に関する研究

研究代表者 草野 研吾 国立循環器病研究センター心臓血管内科 部長

研究要旨

心房細動はありふれた不整脈だが2次的に生じる心原性脳塞栓症や認知症の発生に大きく関与しており、高齢化社会を迎えた現在、国民健康寿命を大きく損なっているだけでなく、要介護の原因としても重要で、医療費高騰につながる大変重要な health problem である。とくに無症候性の発作性心房細動は従来の検査法で見つけ出すことが難しく、医療現場においていかに簡便で確実に心房細動発生を見つけて出すことができるかが重要な課題となっている。我々は脈波に注目し、同時に記録した2つの脈波形から体動ノイズを排除できる画期的な腕時計型脈波モニタリング機器の開発に成功した。心電波形を用いるよりもデータ量が少なく、長時間連続記録が可能であり、ウェアラブルデバイスとしての価値が大きいことが期待され、無症候性の発作性心房細動の診断率が上がることを期待される。

本研究の目的は、脈波検出そのものに関する機器開発や検出アルゴリズムに関する研究と、機器が必要となる臨床的に重要な（つまり心房細動発生が予後に与える影響が大きな）患者群の同定を検討することにある。

検出アルゴリズムに関する研究では、血圧波形周期長および脈圧の変動係数は洞調律中と心房細動中に顕著な違いが認められ、この変動係数を用いることにより心房細動検出が可能であること動物実験で証明した。またヒトを用いた検討では、心房細動時の脈波特性の検討を行い、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を用いることが精度上昇への重要な因子であることを見出した。

臨床的に重要な患者群の同定に関しては、頻発する心房期外収縮例、塞栓源不明脳梗塞例、心房細動カテーテルアブレーション後の早期再発例（90日以内）、肥大型心筋症例、心房中隔欠損例、デバイス留置例、腎機能低下例、心臓再同期療法検討例、フォンヴィレブランド因子高値例などで特に有用性が高い可能性があることが判明した。遠隔モニタリングにより頻回に心房細動を繰り返す症例があることも判明し遠隔による長時間記録の妥当性も明らかとなった。

またウェアラブルデバイスの市場動向について行った既製品調査では国内・グローバルの市場規模は急速に伸びており、心房細動をターゲットとした腕時計型脈波モニタリング機器の製品としての価値は十分あると考えられる。

研究分担者

鎌倉史郎	国立循環器病研究センター臨床検査部	野田 崇	国立循環器病研究センター心臓血管内科・循環器内科学
豊田一則	国立循環器病研究センター脳血管内科 (脳血管部門長)	岡村英夫	国立循環器病研究センター心臓血管内科・循環器内科学
杉町 勝	国立循環器病研究センター循環動態制御部・生体医工学・循環器内科学	宮本康二	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門・循環器内科学
稲垣正司	国立循環器病研究センター循環動態制御部・生体医工学・心臓電気生理学	中島育太郎	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門・循環器内科学
相庭武司	国立循環器病研究センター心臓血管内科・循環器内科学	石橋耕平	国立循環器病研究センター心臓血管内科

科部門・循環器内科学

和田 暢 国立循環器病研究センター心臓血管内
科部門不整脈科・循環器内科学

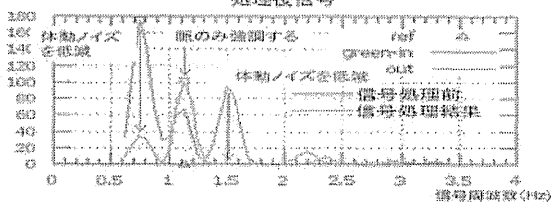
長谷川 周平 国立循環器病研究センター（研究開発
基盤センター所属）・事業化（国立循
環器病研究センター・研究開発基盤セ
ンター）

轟 晃成 セイコーエプソン株式会社 センシ
ングシステム事業部S要素開発部・電子
工学（セイコーエプソン株式会社 セ
ンシングシステム事業部）

A. 研究目的

発作性心房細動は、無症候性であることが多く、
また発作の頻度も概して少ないため、その診断が
難しいことが言われている。また心房細動は大きな
脳梗塞発症の原因でもあり、死亡や寝たきり、認知
症の状態となることも多い。したがって、在宅で簡
便に長時間装着できる診断装置の必要性が増して
いた。今回我々は脈波に注目し、同時に記録した2
つの脈波形から体動ノイズを排除できる画期的な
腕時計型脈波モニタリング機器の開発に成功した。

◎アルゴリズム:ノイズ除去を行うために、2
つの信号で脈とノイズのパワー比がずれから
脈信号を抽出する



この方法を用いれば心電波形を用いるよりもデ
ータ量が少なく、長時間連続記録が可能であり、ウ
ェアラブルデバイスとしての価値が大きいことが期
待され、無症候性の発作性心房細動の診断率が上が
ることが期待される。

今回の研究目的は、腕時計型脈波モニタリング

機器を開発して、脈波を記録・解析することで心房
細動の検出・評価を実施して有効性を明らかにし医
療機器とすることである。第一に脈波検出そのもの
に関する機器開発や検出アルゴリズムに関する研
究を行い、第二に様々な心疾患患者から心房細動発
生を検知することが重要な患者背景を同定するこ
とを研究目的とした。

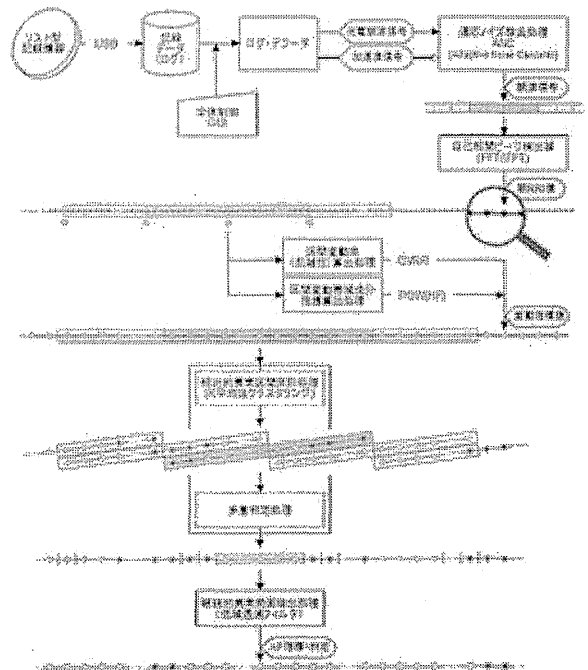
B. 研究方法

脈波検出そのものに関する機器開発や検出アルゴ リズムに関する研究

稲垣らはイヌを用い洞調律中と心房細動中の血圧
波形について検討した。記録した3分間の心電図から、
洞調律中および心房細動中の1拍毎の心周期長を計
測し、また同時に記録した3分間の血圧波形から、各
拍の周期長、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧を計測
した。各計測値について基本統計量（平均値、標準
偏差、変動係数、尖度、歪度）を求め、洞調律と心
房細動で比較した。

杉町らは、脈波検出の信頼性向上に関する研究を
ヒト心房細動例にて行った。カテ先微小血圧計によ
り測定した中心動脈圧を200 Hzのサンプリング周波
数・12ビットの分解能でアナログデジタル変換を
行って解析した。

轟らは試験的な下記アルゴリズムを持った「腕時
計型脈波モニタリング機器」を試作し、その動作評
価と安全性確認を行った。



心房細動発生を検知することが重要な患者背景を同 定する研究

鎌倉は、ホルター心電図を用い脳梗塞発症例と非
発症例における心房細動発生前段階の心房期外収縮
連発（ショートラン）を検討した。

豊田は塞栓源不明脳梗塞患者への長時間心電図記
録による心房細動の新規検出を検討した。

宮本・草野はカテーテルアブレーション術後早期(90日以内)の再発と抗不整脈薬投与の有無が、遠隔期の再発率へ影響するかを検討し術後早期の心房細動再発検知の重要性を調査した。

相庭は肥大型心筋症患者の血栓塞栓症頻度を心房細動の有無で検討した。

野田は心房中隔欠損患者における心房細動リスクの検討を行った。

宮本は腎機能低下あるいは経過中に進行性に腎機能が低下する心房細動例の臨床転帰を検討した。

中島は、心不全症例において施行される心臓再同期療法への心房細動の有無が臨床転帰に及ぼす影響を検討した。

石橋は、デバイス手術周術期の心房細動合併に対する抗血栓療法の影響を検討した。

和田は、フォンウィレブランド因子(vWF)高値例の心房細動が臨床転帰に及ぼす影響を検討した。

その他

岡村は、遠隔モニタリング機能で得られる心房細動の頻度を検討し、将来的に付加される遠隔モニタリング機能の有用性の可能性を報告した。

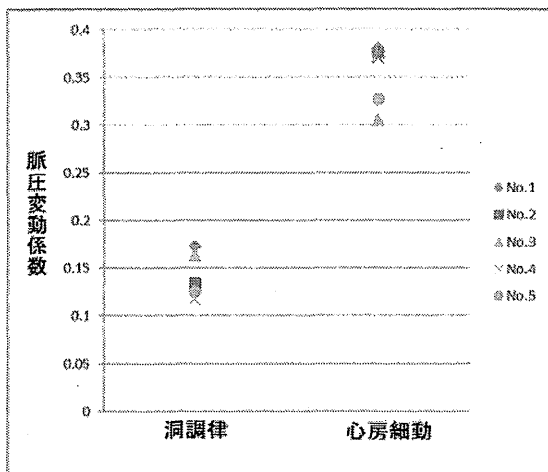
長谷川は現在発売されているウェアラブルデバイスの市場動向、既製品調査を行い、問題点を提起した。

(倫理面への配慮)

本研究では「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われた。

C. 研究結果

検出アルゴリズムに関する研究では、血圧波形周期長および脈圧の変動係数は洞調律中と心房細動中に顕著な違いが認められ、この変動係数を用いることにより心房細動検出が可能であること動物実験で証明した。



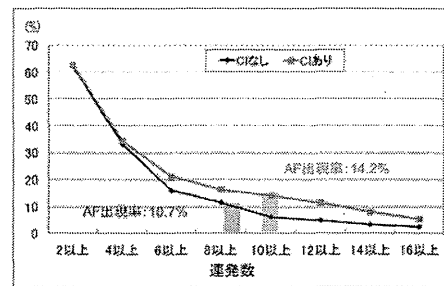
またヒトを用いた検討では、心房細動時の脈波特性の検討を行い、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を用いることが精度上昇への重要な因子であることを見出した。

機器動作確認ならびに安全性確認については実機動作試験において脈波記録と安全性について合格判

定となった。試作したアルゴリズム評価を少数例で確認したところ感度 96.2%、偽陽性率 8.4%が存在することが判明した。

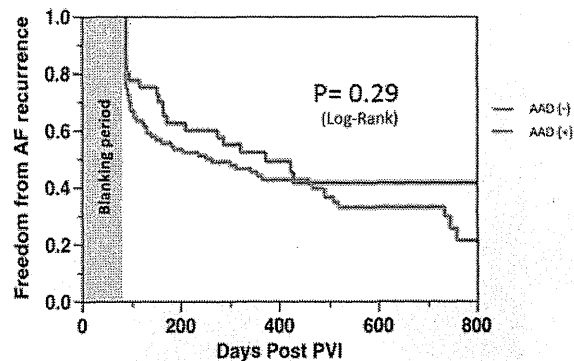
心房細動発生を検知することが重要な患者背景を特定する研究

心房期外収縮に関する検討では、脳梗塞既往と有する症例で8-10連発のショートランが多く認められ、心房細動出現率も高く、ワーニング不整脈としてショートランの検出が重要である可能性が考えられた。



塞栓源不明脳梗塞患者では168時間連続の長時間記録により14%の心房細動を検出できたことを報告し長時間記録の有用性を報告した。

心房細動カテーテルアブレーション後の早期再発に関しては、急性期の抗不整脈薬(AAD)の投与は遠隔期の心房細動再発の有無に影響を及ぼさなかったことからアブレーション術後の早期再発を積極的に見つけ出す脈波モニタリングの有用性を示唆した(日本循環器学会学術集会 2014東京にて発表)。



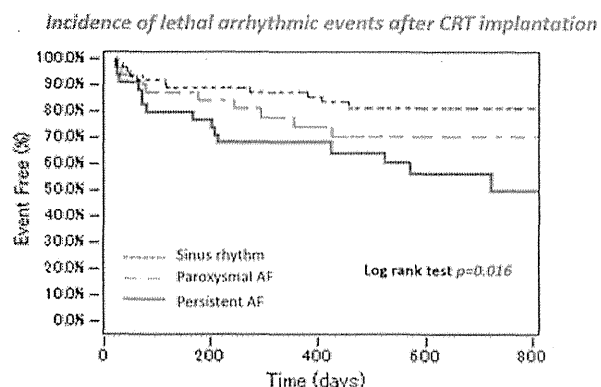
肥大型心筋症での検討では血栓塞栓症を高率に合併することが知られているが、心房細動の有無に拘らず、血栓塞栓症発生の危険因子となることを報告した(American College of Cardiology (ACC) 2015, Chicago、日本循環器学会学術集会 2014東京にて発表)。

心房中隔欠損患者では55歳以上の年齢、肺動脈圧上昇が心房細動発生に関与していた(European Society of Cardiology 2014, Barcelonaにて発表)。

腎機能低下あるいは経過中に進行性に腎機能が低下する心房細動例の臨床転帰は、腎機能が保たれた症例よりも、血栓塞栓症、出血事象が多く発生し、腎機能低下ハイリスク例では心房細動発生の検出が重要であることを示唆した(日本循環器学会学術集会 2014東京にて発表)。

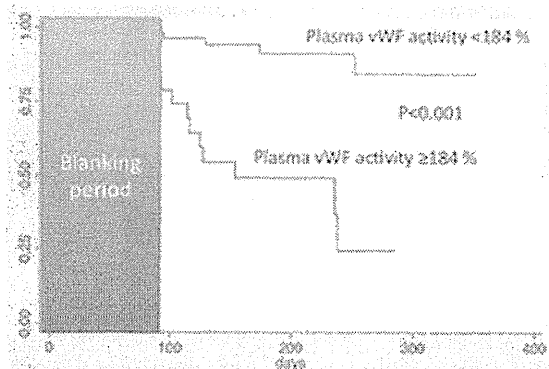
心不全症例において施行される心臓再同期療法では心房細動の有無が重要であり、心房細動例ではその重症度に応じて、心臓再同期療法の効果が大きく

減弱することを報告した。術前に心房細動の有無を調査する必要性を報告した（日本心不全学会学術集会 2014大阪にて発表）



デバイス周術期の心房細動例に対する抗血栓薬の影響については、1剤と多剤で出血性合併症の発現に差がなく、安全に行えることを報告し長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器により心房細動をとらえることができれば、抗血栓療法によりデバイス周術期の心原性脳塞栓を安全かつ未然に防ぐことができる可能性を報告した（日本循環器学会学術集会 2015大阪にて発表予定）。

血清フォン・ヴィレブランド因子活性に関する検討では、アブレーション後の心房細動再発と関連していた。この結果は血清フォン・ヴィレブランド因子が心原性脳塞栓症の発生を予測できる可能性があり、長時間腕時計型モニタリング機器による心房細動発生と組み合わせることにより、より重症化しやすい心房細動例を検出できる有用である可能性が考えられる（日本循環器学会学術集会 2015大阪にて発表予定）。

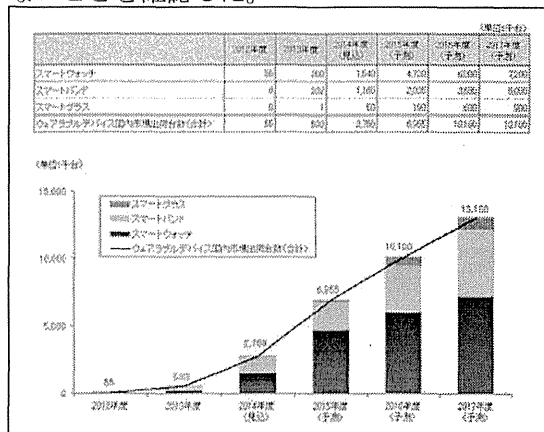


その他

遠隔モニタリングを用いた検討では、510名のICD等植込み後の患者の発作性心房細動の発症を1ヶ月間モニタリングし、その頻度と発症様式を検討した。結果、イベント総数は33にとどまったが、1ヶ月間に最大7回のイベントを認めた患者が含まれており、遠隔モニタリングでより早期に心房細動を把握する機能は脈波モニタリングにおいても有用である可能性を報告した。

また、市場調査の結果は、国内・グローバルの市場規模は急速に伸びていること、心房細動をターゲ

ットとした長時間記録が可能な同等の製品は存在しないことを確認した。



ウェアラブルデバイスの国内市場規模の推移と予測（ウェアラブルデバイス市場に関する調査結果2014：矢野経済研究所）

D. 考察

近年、高齢化社会を迎えた我が国では、心房細動患者は激増しており、罹患者は100-200万人いると推定されている。心房細動はそれ自体致死的不是だが、以前より脳塞栓発生との関連は指摘されており、リスクの高い症例（高血圧、糖尿病、心不全、高齢者、脳梗塞既往例）では抗凝固薬による脳梗塞予防治療の重要性が叫ばれて続けている。また心房細動による脳塞栓症は重症化することも報告されており、脳卒中データバンク2014からも心房細動に伴う心原性脳塞栓症は、その後の転帰は死亡あるいは機能障害残存が61%と極めて高く、極めて重症であることが報告されている。さらに最近のメタ解析をした研究では、心房細動による認知症の発症リスクが2.7倍となること、抗凝固療法によって認知症の発症予防が認められることが報告されている。これら脳塞栓・認知症は健康寿命を損ねる大きな要因であるだけでなく、医療費の高騰を招いており、我が国にとって解決せねばならない、大きなhealth problemとなっている。したがって心房細動の発見が大変重要であるが、半数近い症例が軽度もしくは無症状（過去のペースメーカを用いた報告では27%が無症状）であり、また発作性心房細動では非発作時には検出できないというジレンマがあり、医療現場では、いかに簡便で確実にしかも早期に心房細動を見つけ出すかが、大変重要になっている。

既存のイベント心電記録計は、発作を自覚しないと心電図を記録できず、また睡眠中の検出は不可能であり、無症候性発作性心房細動の検出はできない。また心電図はデータ量が多く、長時間記録には不向きである。今回開発した長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器は、無症候性の発作性心房細動の検出が可能、データ量が少ないため長時間の装着が可能、小型軽量でウェアラブルが可能、データ転送・保存が容易、在宅での心房細動発生を非侵襲的に見つけ出すことが可能、などの大きな魅力を有するが、脈波は心電計と異なるため、脈波検出精度の問題や心房細動検出アルゴリズムに工夫を凝らす必要がある。

セイコーエプソン社は、これまでリスト型脈波計に関して先駆的な取り組みを以前から行っている。今回脈波検出精度を上昇させるため、脈波を2種類

(浅いところと深いところ)記録して、ベクトル減算を用いて、脈波を正確に抽出することを試みたところ、体動ノイズを激減させることに成功し、脈波のみを選択的に抽出することに成功した。今回、轟らによって試作機が作られ、安全性と動作確認が行われた。さらに心房細動検出アルゴリズムのに対する妥当性を少数の心房細動患者で評価したところ、感度 96.2%、特異度 91.6%、偽陽性率 8.4%、偽陰性率 3.8%と高い確率で心房細動検出が可能であることを確認した。さらに精度を上げるため、稲垣らは洞調律中および心房細動中の1拍毎の心周期長を計測し、また同時に記録した3分間の血圧波形から、各拍の周期長、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧を計測し、各計測値について基本統計量(平均値、標準偏差、変動係数、尖度、歪度)を求め、洞調律と心房細動で比較した。すると血圧波形周期長および脈圧の変動係数は洞調律中と心房細動中に顕著な違いが認められ、この変動係数を用いることにより心房細動検出が可能であること動物実験で証明した。さらに杉町らはヒトの心房細動時の脈波特性の検討を行い、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を用いることが精度上昇への重要な因子であることを見出した。こうした情報をアルゴリズムに加えることにより精度の上昇が得られることが期待できる。今後は、電気生理学的検査時に心電図と脈波、血圧を同時に記録し、人工的に作り出した不整脈での検出精度を調査する予定である。この方法は同一人で測定できるためデータのばらつきが少なくより正確な不整脈時の脈波変化を計測でき精度をさらに上昇できると考えられる。

脈波計を優先的に記録する症例の抽出も重要な問題である。その問題を解決するため、種々の心疾患患者における心房細動の意義を検討した。鎌倉らは、脳梗塞既往例を対象に心房細動の前段階である心房期外収縮連発(ショートラン)について検討をしたところ、ショートラン8-10連発が脳梗塞例では多いこと、発作性心房細動が多いことがわかった。脈波記録機器の最終的な目標は、脳梗塞イベントの抑制であり、こうした新たなデータは、潜在的な心房細動患者を抽出する大きな指標となる可能性がある。心房細動が捕らえられていない塞栓源不明脳梗塞患者について豊田・宮崎らは、168時間連続の長時間記録により14%の心房細動を検出できたことを報告し長時間記録の有用性を報告した。

カテーテルアブレーションは心房細動根治に有力な治療法として確立しているが、その高い再発が問題となっている。術後早期(90日以内)は、blanking periodと呼ばれ再発の有無にカウントしないことが一般的となっており、その間は抗不整脈薬などの使用で患者の症状を軽減させる方法が取られる。今回、宮本・草野の報告により術後90日以内の抗不整脈薬の投与により、その後の転帰に影響を認めなかったことは、術後早期の長時間記録が重要であることを現しており従来のものよりもより長時間記録できる脈波計に大きな期待がもたれる。

肥大型心筋症は、脳塞栓症のリスクとなることが以前から指摘されている。実際相庭らの報告では、平均追跡期間12年間において54名(14%)の患者で脳塞栓あるいは全身性血栓塞栓症のイベント発生を認めた。イベント発生群では非発生群に比べて心房細動の既往(2.23倍)と年齢、高血圧、左室収縮末期径、左房径などが有意なリスク因子であることがわかった。さらに年齢、高血圧、今回、検出された

心房細動の有無が脳梗塞頻度に関連するかどうかを後ろ向きに調査したが、有意な差は認められなかった。抗凝固療法が十分に行われていなかったことなどの反省はあるが、心電図検査が十分に行われていなかった可能性もあり、肥大型心筋症では積極的に心房細動を見つけ出し必要があると考えられ、脈波計の意義は大きいと考えられる。

心房中隔欠損症は、成人例が多くなり高齢者の割合も増えている。したがって心房細動の重要性は増すと考えられる。今回の検討では、従来の報告どおり年齢が重要な因子であったが、心疾患のない例よりもやや若年(平均年齢 52歳)であること、肺動脈圧の上昇が独立した因子として浮かび上がった。シャント量の増加を反映していると考えられるので、こうした症例では、早めに長時間脈波計を使用し心房細動の早期発見に努めるべきと考えられる。

脳塞栓予防には抗凝固薬が用いられる。今回、抗凝固療法中のイベント発生について新規抗凝固薬を使用している962例の当院のデータを解析したところ腎機能低下が大きな出血性イベントと結びついていた。こうした結果は腎機能低下では、抗凝固療法に結びつく心房細動発生の検出が重要であることを示唆すると考えられる。

ペースメーカ、植込み型除細動器、心臓再同期療法といったデバイス治療や遠隔モニタリングが近年充実し、年々症例数が増加している。今回の中島の検討では、心臓最同期療法患者では心房細動の存在がその効果を打ち消す可能性があることがわかった。また心房細動が見つかった場合のデバイス治療では、周術期の抗血栓薬による出血事象が大きな合併症として知られているが、抗血栓薬の数によって出血事象に大きな差が認められなかったとする石橋の報告は、躊躇うことなく抗凝固療法を行ってもよいということを示唆させ長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器により心房細動をとらえることができれば、抗血栓療法によりデバイス周術期の心原性脳塞栓を安全かつ未然に防ぐことができると思われる。このようにデバイス患者においても、術前に見つけ出すことが臨床的に重要であることが考えられる。

遠隔モニタリングは、患者の情報を100%記録することができるため、長時間モニタリングの有用性を評価できる。今回510名の遠隔モニタリングでのデータ集積を行った岡村の報告は、長時間記録の有用性を明らかにした点で評価できると考えられる。

さらに実用化に向けた調査ではウェアラブル機器の市場調査を行ったが国内・グローバルの市場規模は急速に伸びていること、心房細動をターゲットとした長時間記録が可能な同等の製品は存在しないことを確認した。従って心房細動をターゲットとした長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器は、製品としての価値は十分あると考えられた。

E. 結論

心房細動の関与が転帰に大きく関連する患者背景が明らかとなり、臨床的にも無症候性心房細動の検出の重要性が明らかとなった。

この新しいコンセプトに基づいた長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器は、従来の心電図検査に匹敵する高い診断能力を有し、無症候性心房細動のスクリーニングツールとして大きな期待ができる。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okamoto H, Ohara T, Kanzaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Kamakura S, Shimizu W, Satomi K. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2014 Epub
- Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, Nakanishi M, Arakawa T, Asaumi Y, Kumasaka L, Kanaya T, Miyagi T, Nagai T, Yamane T, Fujino M, Honda S, Fujiwara R, Anzai T, Kusano K, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2014;78:1475-1480
- Kijima Y, Akagi T, Nakagawa K, Taniguchi M, Ueoka A, Deguchi K, Toh N, Oe H, Kusano K, Sano S, Ito H. Catheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular accidents: Initial experiences in Japan. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. 2014;29:11-17
- Akagi S, Ogawa A, Miyaji K, Kusano K, Ito H, Matsubara H. Catecholamine support at the initiation of epoprostenol therapy in pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:719-727
- Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: Combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2131-2138
- Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Kaji M, Shinya T, Kanazawa S, Ito H. Reduction of myocardial inflammation with steroid is not necessarily associated with improvement in left ventricular function in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2014; 176: 522-525
- Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano K, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, Kamakura S, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ AE* 2014 online
- Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, Nakao K, Kanaya T, Kumasaka L, Asaumi Y, Arakawa T, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H. Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114:1789-1793
- Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Matsuyama TA, Otsuka F, Fujiwara R, Kanaya T, Nagai T, Higashi M, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Ogawa H, Yasuda S. Non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 tesla in a patient undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014 in press
- Nagai T, Honda S, Sugano Y, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Asaumi Y, Ikeda Y, Kusano K, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Ishibashi-Ueda H, Anzai T. Decreased myocardial dendritic cells is associated with impaired reparative fibrosis and development of cardiac rupture after myocardial infarction in humans. *JAMA* 2014;3:e000839
- Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishii N, Nagase S, Shimizu W, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest. *Circ J*. 2014
- Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation. *Heart Rhythm* 2014 Epub
- Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Ito H. Outcomes in Patients With High-Degree Atrioventricular Block as the Initial Manifestation of Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2014 Epub
- 石橋耕平、草野研吾：手術前後の抗凝固薬の使い方。「心房細動トータルマネージメント」73-74頁，文光堂，東京，2014（分担）
- 廣瀬紗也子、草野研吾：なぜ新規抗凝固薬では出血性合併症が少ないか。「心房細動トータルマネージメント」47-48頁，文光堂，東京，2014（分担）
- 草野研吾：高齢者・腎不全患者における抗凝固薬をどうする。「心房細動トータルマネージメント」65-70頁，文光堂，東京，2014（分担）
- 草野研吾：上室性頻拍・心房粗動。今日の治療指針2015版。386-388頁，医学書院，東京，2014（分担）
- 宮本康二、草野研吾：5. Question and Answer (2) 新規抗凝固薬の注意点や用量設定について。ファーマナビゲーター，頁，メディカルレビュー社，東京，2014（分担）
- 草野研吾：心室頻拍を合併しやすい肥大型心筋症の特徴と対策。心臓46；2-3，2014
- 草野研吾：心房細動に対する低心機能例での抗不整脈薬を用いた洞調律維持療法の現状と再考。心電図33(3)；449-457，2014
- 金山純二、草野研吾：QT延長症候群、QT短縮症候群とTorsade de pointes。月刊レジデント3：91-100，2014
- 草野研吾：心拍コントロールのトレンド。Osaka Heart Club37；12-13，2014
- 山下武志、清水渉、池田隆徳、高橋尚彦、庭野慎一、奥山裕司、草野研吾：NOAC適正使用をいかに実践すべきか？一発売からのアピキサバンの使用経験から考える。日経メディカル555；79-82，2014
- 奥村謙、Cappato R、清水渉、高月誠司、草野研吾：心房細動患者の抗凝固療法における新しい展開・除細動およびカテーテルアブレーション周術期における第Xa因子阻害薬の位置付け。メディカルトリビューン3月号，42-44，2014
- 上島彩子、草野研吾：心房細動の抗凝固療法。Medicina51；1723-1727，2014
- 松浦秀夫、棚橋紀夫、草野研吾：NOAC (Novel Oral Anticoagulant)時代の脳卒中の予防・治療。臨床高血圧2014

27. 草野研吾: Short-coupled variant of torsade de pointes の1例 心臓, 2014
 28. 岡村英夫, 草野研吾: 心筋症: 診断と治療の進歩 IV. 予後・QOLの改善を目指す治療法の選択 2. 心臓再同期療法. 日本内科学雑誌 10; 387-392, 2014
 29. 草野研吾: RE-LY 試験サブグループ解析。「心房細動患者における腎機能別のワルファリンに対するダビガトランの有効性および安全性」 Thrombosis Scope 8; 7-8, 2014
 30. 草野研吾, 峰隆直, 井上啓司, 高木雅彦, 宮本康二: 使用経験からみる抗凝固療法の新展開—Real World におけるアピキサバンの位置づけ— Pharma Medica 32; 53-59, 2014
 31. 矢坂正弘, 草野研吾, 北島勲, 平野照之, 詠田眞治: 抗凝固療法に伴う頭蓋内出血. Cardio-coagulation 1 (3), 6-14, 2014
 32. 草野研吾: 妊娠と不整脈. 心臓 46; 1431-1435, 2014
 33. 和田揚, 草野研吾: 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン: 薬物治療の役割. 医学と薬学 71, 2057-2063, 2014
2. 学会発表 (シンポジウム以上)
 1. Kengo Kusano, Kazuhiro Satomi, Hidekazu Okamoto, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Koji Miyamoto, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shinichiro Morimoto, Shiro Kamakura: Ventricular tachyarrhythmia in cardiac sarcoidosis: clinical and electrophysiological characteristics. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 2. Masaharu Ishihara, Teruo Noguchi, Hiorki Sakamoto, Michio Nakanishi, Tetsuo Arakawa, Reon Kumasaka, Masashi Fujino, Yasuhide Asaumi, Tadayoshi Miyagi, Toshiyuki Nagai, Takafumi Yamane, Satoshi Honda, Reiko Fujiwara, Yoichi Gotoh, Kengo Kusano, Toshihisa Anzai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa: Treatment Target for Diabetes Mellitus in Patients with Acute Myocardial Infarction. 第78回日本循環器学会総会・学術大会 Plenary session, 東京, 2014
 3. Tsuyoshi Yagyu, Yasuhide Asaumi, Hiroyuki Takahama, Teruo Noguchi, Noritoshi Nagaya, Toshihisa Anzai, Kengo Kusano, Masaharu Ishihara, Masafumi Kitakaza, Hisao Ogawa, Kenji Kangawa Satoshi Yasuda: The Long-term Prognostic Impact and Safety of Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Patients with Non-ischemic/Ischemic Cardiomyopathy. 第78回日本循環器学会総会・学術大会 Plenary session, 東京, 2014
 4. Hiro Kawata, Hiroshi Morita Tsukasa Kamakura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Satoshi Nagase, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Ito, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu: Mechanism and Significance of Early Repolarization in Early Repolarization Syndrome and Brugada Syndrome. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 5. Takeshi Aiba, Naotsugu Iwakami, Hiroshi Takaki, Kohei Ishibashi, Ikutaro Nakajima, Koji Miyamoto, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Masaru Sugimachi, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura, Hisao Ogawa: High resolution magnetocardiography as a novel noninvasive tool to distinguish between benign and malignant early repolarization pattern. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 6. Toshihisa Anzai, Atsushi Anzai, Toshiyuki Nagai, Kotaro Naitoh, Yuichiro Maekawa, Akira Funada, Yasuo Sugano, Takahiro Ohhara, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Hatsue Ishibashi-ueda, Kengo Kusano, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa: Regulatory mechanisms of post-infarction inflammation and left ventricular remodeling. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 7. Koji Miyamoto, Takeshi Aiba, Shoji Arihiro, Yoshihiro Kokubo, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka, Yoshihiro Miyamoto, Masaharu Ishihara, Toshihisa Anzai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Kengo Kusano: Impact of Deteriorating Renal Function on Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients Using Novel Oral Anticoagulants, Comparing with General Population. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 8. Yuko Inoue, Takeshi Aiba, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Hisao Ogawa, Satoshi Yasuda: Working Conditions for Female Cardiologists: Radiation Exposure and Support during Pregnancy ~Current Status in the US and Problems in Japan~第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 9. Takahiro Ohara, Yuko Wada, Akira Funada, Yasuo Sugano, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Kengo Kusano, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Toshihisa Anzai. The Strategy to Treat Functional Mitral Regurgitation Accompanying Acute Decompensated Heart Failure. 第78回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 東京, 2014
 10. Takashi Noda, Ikutaro Nakajima, Hideaki Kanzaki, Kohei Ishibashi, Koji Miyamoto, Hideo Okamura, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura, Kengo Kusano, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa. Long-term variations of response to cardiac resynchronization therapy and lethal ventricular arrhythmia. 第78回日本循環器学会総会・学術大会ラウンドテーブルディスカッション, 東京, 2014
 11. Kengo Kusano, Koji Miyamoto, Kohei Ishibashi, Ikutaro Nakajima, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura: Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation Patients at Low Risk for Stroke 第78回日本循環器学会総会・学術大会コントロールバシー, 東京, 2014
 12. Taka-aki Matsuyama, Shin Inoue, Shiro Kamakura, Kengo Kusano, Hatsue Ishibashi-Ueda: Histological distribution of the autonomic nerve fibers around the ostia of the pulmonary veins in humans. 9th Tawara-Ashoff Symposium, Tokyo, 2014
 13. 草野研吾, 里見和浩, 野田崇, 中島育太郎, 岡村英夫, 石橋耕平, 宮本康二, 相庭武司, 安斉俊久, 石原正治, 安田聡, 鎌倉史郎, 小川久雄: 心サルコイドーシスに対する心室頻拍での内科的アプローチ. 第62回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014
 14. 菅野康夫, 柴田龍宏, 久松恵理子, 三宅絵里, 高田弥寿子, 河野由枝, 舟田晃, 大原貴裕, 長谷川拓也, 神崎秀明, 草野研吾, 石原正治, 小川久雄, 安田聡, 安斉俊久: 末期心不全における他主食協働緩和ケアチームの役割. 第62回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014
 15. 永井利幸, 菅野康夫, 山根崇史, 柴田龍宏, 岡田厚, 知念大悟, 岩上直嗣, 本田怜史, 中村憲史, 草野研吾, 石

- 原正治、小川久雄、安田聡、安齊俊久。長期予後を見据えた急性非代償性心不全症例に対する早期栄養介入の必要性。第62回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014
16. 金谷智明、浅海泰栄、草野研吾、安齊俊久、後藤葉一、石原正治、小川久雄、安田聡: 再血行再建例における臨床経過の検討。第62回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014
 17. Takahi Noda, Kengo Kusano, Ikutaro Nakajima, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Saoshi Yasuda, Masafumi Kitakaze, Hisao Ogawa.: Clinical impact of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. 第18回日本心不全学会学術集会, 大阪, 2014
 18. Shinichiro Morimoto, Hiroyuki Tsutsui, Masafumi Kitakaze, Kengo Kusano, Yoshikazu Yazaki, Akihiko Tsuchida, Fumio Terasaki, Yoshio Ishida, Takatomo Nakajima, Mitsuaki Isobe. Clinical picture of 134 cases of cardiac sarcoidosis: A multi-Institutional study. 第18回日本心不全学会学術集会, 大阪, 2014
 19. Toshihisa Anzai, Toshiyuki Nagai, Yasuo Sugano, Takahiro Ohara, Hideaki Kanzaki, Yasuhide Asaumi, Teruo Noguchi, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa. Nationwide registry of heart failure with preserved ejection fraction- J ASPER study. 第18回日本心不全学会学術集会, 大阪, 2014
 20. Hirose S, Kusano K, et al. Usefulness of Antiarrhythmic Drugs during Blanking Period in Patients with Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. JCS 2014, Tokyo
 21. Kengo Kusano: Diagnostic issues in cardiac sarcoidosis: Role of echocardiography and clinical relevance of guidelines. Echo Seoul and Cardiac Imaging 2014, Korea, 2014
 22. Kengo Kusano: Treatment issues in cardiac sarcoidosis: Steroid of ICD –Are they really helpful?=. Echo Seoul and Cardiac Imaging 2014, Korea, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
(研究協力者)

宮崎雄一

(国立循環器病研究センター脳血管内科)

鎌倉令、金山純二、上島彩子、廣瀬紗也子、三嶋剛、

丸山将広、木村義隆

(国立循環器病研究センター心臓血管内科)

1 システムの構成

本システムは、手首に脈波記録器を長時間装着して脈波を記録する、腕時計型脈波モニタリング機器と、記録された脈波データを解析して心房細動を検出する、解析ソフトから構成される。

2 システムの想定用途

心原性脳梗塞/認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器として用いることを想定している。

<使用例>

病院にて患者に腕時計型脈波モニタリング機器を装着して、例えば5日間連続で脈波を記録し、5日間経過後に病院へ返却する、病院では脈波データを解析センターにネットワーク経由で送る。解析センターで脈波データを解析して心房細動検出結果を作成し、医師がネットワーク経由で、心房細動検出結果を閲覧し、医師は診断・治療の指針とする。

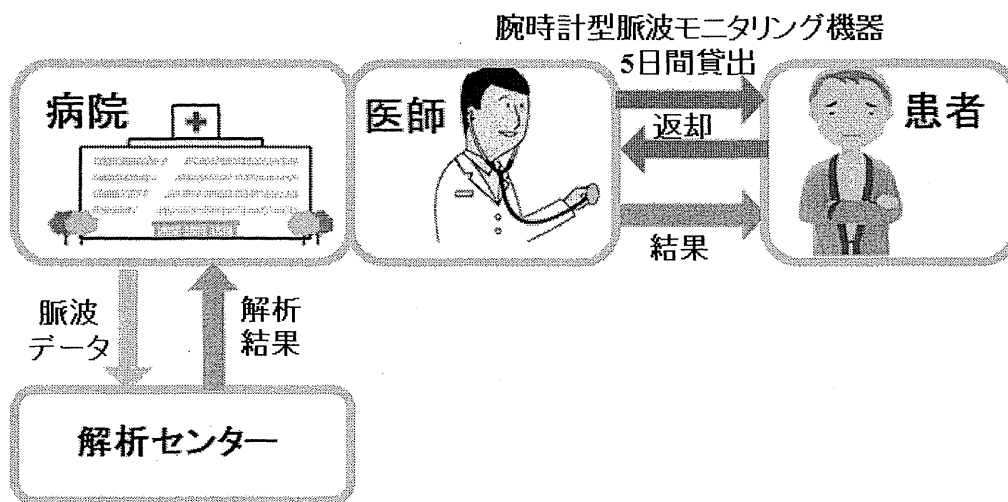


図 1 病院での使用例

3 臨床研究で使用する機器と解析ソフトの概要

臨床研究で使用する脈波モニタリング機器は、簡便に患者の手首に装着できるように腕時計型脈波モニタリング機器として作製した。

解析ソフトは、腕時計型脈波モニタリング機器に記録された、脈波データを解析して心房細動を検出するように作製されており、Linux OS 上で動作する。

4 腕時計型脈波モニタリング機器

手首に腕時計型脈波モニタリング機器を装着して、手首の皮下脈波を検出して記録を行う。

脈波記録時間は、最大で3日間(72時間)記録することが可能。

脈波検出は指尖脈を検出することが一般的であるが、指にセンサーを装着する場合、患者の日常生活を鑑みると不都合が多い。そこで簡便に腕時計のような型で手首の脈波検出ができるものが要望されており、腕時計型脈波モニタリング機器を作製した。



図 2 腕時計型脈波モニタリング機器

4.1 脈波検出原理

4.1.1 基本原理

脈波の検出は心臓の拍動が血管を伝播して、細血管や細動脈内血液の容積を変化させている、脈波は、その容積変化を光で検出していることから光電容積脈波と言われている。

(皮下の毛細血管の血流を検出していない)

また、毛細血管への血流や拍動は人体の動きに影響されるため、人体が動いている場合は細静脈の血液などが移動することが考えられ、それが体動によるアーチファクトとなり、脈波の基線がゆらいでしまい脈波そのものの検出がし困難となる。

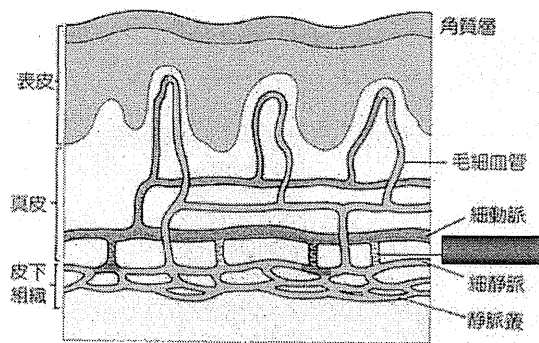


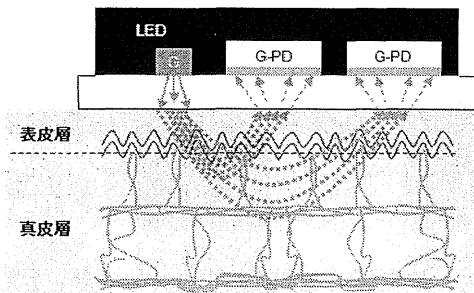
図 3 皮膚下構造模式図

4.1.2 ダブルセンサーでの脈波検出

2 個の脈波検出器(フォトダイオード)を用いることで、皮膚下深度の異なる 2 個所で脈波を検出することで、体動によるアーチファクトの影響を受けた脈波と、それより振幅の大きい脈波を検出して、アルゴリズムを通すことで、脈波成分を強調する。

これにより、体動の影響を受け難くし脈波を検出することが可能となり、一般的な日常生活における動作でも脈波の検出がしやすくなる。

◎Wセンサーと皮膚内血管の関係に注目



◎アルゴリズム: ノイズ除去を行うために、2 つの信号で脈とノイズのパワー比のずれから脈信号を抽出する

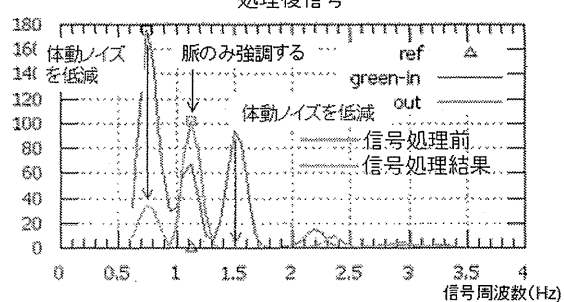


図 4 ダブルセンサーでの脈波検出図

4.2 腕時計型脈波モニタリング機器の仕様

4.2.1 臨床研究用機器の概要

本機器は、腕時計型の脈波記録機器であり、臨床研究で使用するものである。

手首に装着し、連続 3 日間の脈波と 3 軸加速度のデータを記録する。

また、既存製品 SF-310G(GPS 内蔵心拍計の外装・二次電池)、及び SF-810V(GPS 内蔵脈拍数計)の脈波センサーとベルトを流用して作製した。

4.2.2 臨床研究用機器の仕様

項目	内容
サイズ(厚み)	15mm(ベルト接続部) 12.5mm(機器本体中心)
重量	約 50g
防水機能	2 気圧(防滴)
動作時間	連続 72 時間(脈波と 3 軸加速度データを記録)
LCD 表示	脈波記録時は時刻を表示
脈波センサー	W センサー(皮膚下深度の異なる 2 個所で脈波を検出する) SF-310G の脈波センサーモジュールを使用
充電	SF-310G 用のクレードルを使用して充電する 充電時間:3 時間
データ伝送	SF-310G 用のクレードルを使用して、パソコンの USB ポートで 専用のアプリケーションソフトを使用してデータを伝送する。 データ伝送時間:約 50 分(72 時間分のデータ)
ベルト・尾錠	SF-810V のベルトと尾錠を使用する。 材質:ベルトは樹脂 尾錠はステンレス
外装	SF-310G の外装を使用。 裏蓋は SF-810V と同形状

※注意事項

本機器を 3 日間連続装着する場合、肌が敏感な方もいらっしゃいますので、機器によるかぶれを防ぐため 1 日毎左右の手首交互に装着して頂くようお願い致します。

4.2.3 将来の医療機器とした場合の機器の概要

手首に装着し、連続 5 日間の脈波と 3 軸加速度のデータを記録する。

脈波データの解析は、解析センターで実施し解析結果を医師が確認する。

4.2.4 将来の医療機器とした場合の想定仕様

項目	内容
サイズ(厚み)	15mm(ベルト接続部) 12.5mm(機器本体中心)
重量	約 50g
防水機能	5 気圧防水 IPX5:シャワーレベルの防水 IPX8:入浴レベルの防水
動作時間	連続 5 日間(脈波と 3 軸加速度データを記録)
LCD 表示	脈波記録時は時刻を表示
脈波センサー	W センサー(皮膚下深度の異なる 2 個所で脈波を検出する)
充電	・専用のクレードルを使用して充電する ・充電時間:3 時間
データ伝送	・専用のクレードルを使用して、パソコンの USB ポートに接続。 ・専用のアプリケーションソフトを使用してデータを伝送する。 ・データ伝送時間:約 1 分(5 日間分のデータ)
ベルト・尾錠	材質:ベルトは樹脂 尾錠はステンレス

4.3 腕時計型脈波モニタリング機器の機能と操作

4.3.1 腕時計型脈波モニタリング機器の機能

腕時計型脈波モニタリング機器には、基本的に 5 日間連続脈波の計測モード、省電力モード、時計モード、データ消去、通信モード、の 5 種類のモードがある。

(1) 計測モード

脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを、最大 3 日間連続で記録するモード。

(2) 省電力モード

腕時計型脈波モニタリング機器内部の時計機能の動作しており、LCD 表示は消灯しなにも表示をしていないモードで、消費電力が最少になる。

(3) 時計モード

LCD 表示に、現在の時刻分秒を表示しているモード。

(4) データ消去

腕時計型脈波モニタリング機器内部に記録された、脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを、最大 3 日間連続のデータ全てを消去するモード。

(5) 通信モード

腕時計型脈波モニタリング機器専用の充電・データ読み出し機器(クレードル)をパソコンの USB ポートに接続して、専用のアプリケーションソフトを対上げ、腕時計型脈波モニタリング機器をクレードルにセットして、脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを最大 3 日間連続データの全てをパソコンに保存する。

また、腕時計型脈波モニタリング機器をパソコンの時刻にセットすることができる。

4.3.2 腕時計型脈波モニタリング機器の操作

腕時計型脈波モニタリング機器の A ボタン、B ボタン、C ボタン、D ボタン を押すことで、省電力モード、時計モード、計測開始(計測モード)、計測終了、データ消去 を行うことができる。

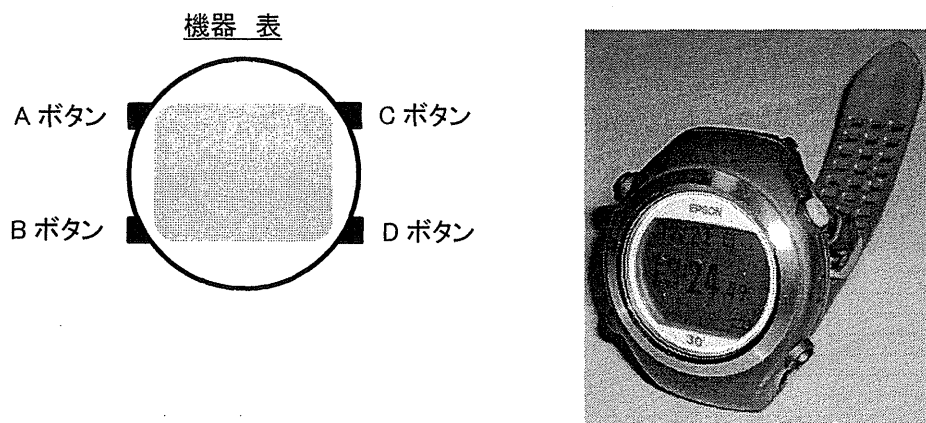


図 5 機器のボタン配置図

(1) 省電力モードと時計モードの切替え

- ① 時計モード ⇒ A ボタン長押し ⇒ 省電力モード
- ② 省電力モード ⇒ A または B または C または D ボタン ⇒ 時計モード

(2) 計測モード(計測開始)

- A ボタン ⇒ 時計モード ⇒ B ボタン長押し ⇒ 測定時間選択
- ⇒ D ボタンで、24 時間か 72 時間を選択 ⇒ B ボタン 2 回長押し ⇒ 脈波確認画面
- ⇒ D ボタン長押し ⇒ 計測開始(計測モード)

(3) 計測終了

- 計測モード ⇒ A ボタン、B ボタン、C ボタン、D ボタン を全て長押し ⇒ 時計モード

(4) データ消去 (消去時間: 約 7 分間)

- C ボタン長押し ⇒ メニュー画面 ⇒ D ボタンを押し「データ消去」を選択
- ⇒ B ボタン長押し ⇒