

4.4 脈波データの読出し

腕時計型脈波モニタリング機器専用の充電・データ読出し機器(クレードル)をパソコンのUSBに接続し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、脈波データをデータ読出し専用アプリケーションソフトで読出しを行う。

4.4.1 クレードル

クレードルは既存商品である SF-310G を使用して腕時計型脈波モニタリング機器がセットできる構造となっており、パソコンとはUSBで接続される。



図 6 クレードル

(1). 腕時計型脈波モニタリング機器への充電

クレードルをパソコンのUSBポートに接続した状態で、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットすることで、機器への充電が行われる。(充電時間は約3時間)

(2). 腕時計型脈波モニタリング機器の時刻合わせ

上記(1)の状態、専用アプリケーションソフトを使用してパソコン時刻に合わせることができる。

(3). 腕時計型脈波モニタリング機器からの脈波データの読出し

上記(1)の状態、専用アプリケーションソフトを使用して脈波と3軸加速度のデータを読み出すことができる。

4.4.2 脈波と3軸加速度データの読出し方法

- (1)、クレードルをパソコンのUSBに接続する。
- (2)、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットする。
- (3)、専用の読出しアプリケーションソフトを起動する。
- (4)、専用の読出しアプリケーションソフトの「オープン」をクリックして、パソコンと機器を接続状態にする。
- (5)、脈波と3軸加速度データを保存する、ディレクトリとファイル名を指定する。
- (6)、「保存」をクリックしてデータを保存する。

3日間(72時間)のデータの読出し時間は、約55分を要します。

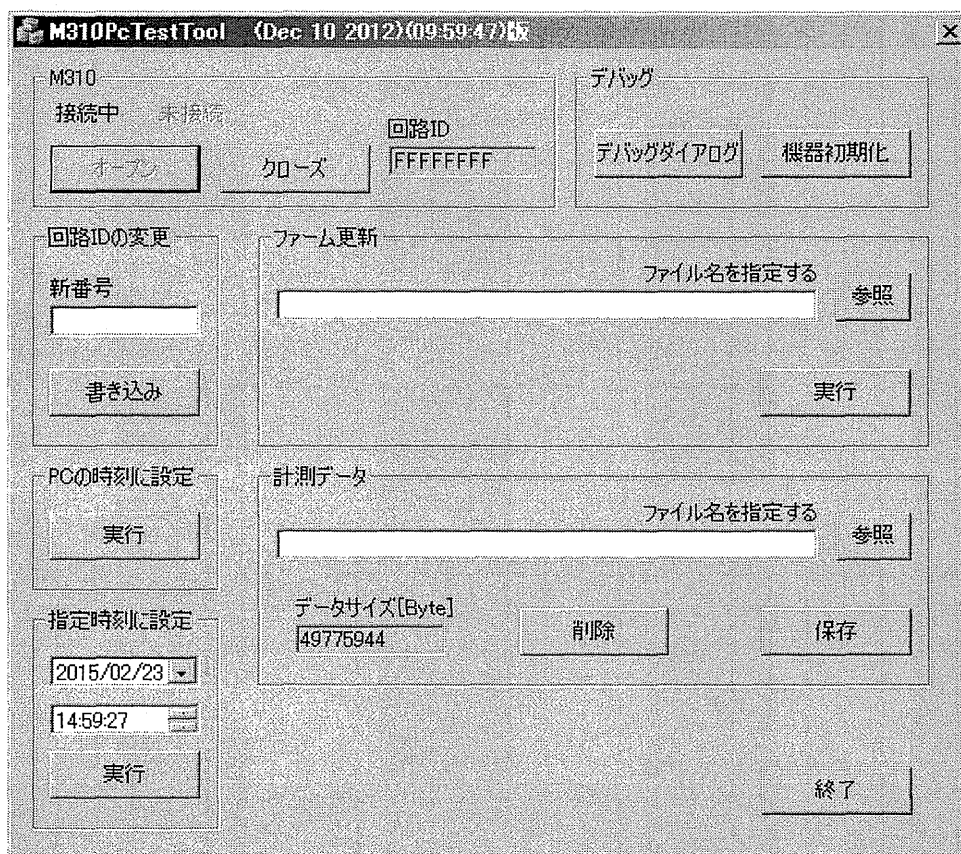


図 7 パソコン用専用アプリケーションソフト

4.4.3 腕時計型脈波モニタリング機器への充電

- (1)、クレードルをパソコンのUSBに接続する。
- (2)、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットすることで充電が行われる。
(充電時間は、二次電池が空の状態です約3時間)

4.5 注意事項

腕時計型脈波モニタリング機器を安全に使用して頂くための注意事項をよくお読みください。

4.5.1 機器によるかぶれ

本機器を3日間連続装着する使用を前提としていますが、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に、1日毎に左右の手首交互に装着して頂くようお願い致します。

4.5.2 防滴性

本機器は、2気圧の防滴性を有していますが、手洗いや食器洗いなどの場合は、機器を外して下さい。またシャワーや入浴などに対応した防水性能は有しておりません。

4.5.3 清掃

清掃については、通常の家産用クリーニング液を水で薄めたものを布に染み込ませて、本体を拭いて下さい。

4.5.4 シンナーやベンジンなどの耐薬品性

本機器をシンナーやベンジンなどの揮発性の製品がかからないようにして下さい。

4.6 安全性試験結果

4.6.1 安全規格に対する判定結果

H203 EQS※1における安全規格に対応する試験およびその判定結果

製品安全性に関する試験項目

分類	項目	試験名	判定条件/基準	判定
EQS 基本 規格	熱傷	通常動作試験	医療機器規格(通常動作時) プラスチック/ゴム(10分以上の装着):43℃以下 ※41℃以上の場合、取説に最高温度を明記する。	○
	感電	コネクタ電圧 試験	対象外だがコネクタ露出のため評価する ユーザで触れられる部分のタッチレベルは以下が限度 商用電源を用いる全ての機器:0.25mA	○
	火災	オープン・ショ ート試験	電池の保護回路出力を短絡させても不安全状態にならないこ と。(熱傷試験での異常時限度温度)	○
	機械的傷害	シャープエッジ 試験	切る・突く・挟む・叩く・巻き込む・引っ張る・破裂・爆発がないこ と。	○
		落下試験	落下試験:機械的損傷がない。振ってみて音がしない。 画面や部品のずれがないこと。	○
	視力障害	LED輝度評価	光線などによる視力障害の恐れがないこと。 規格値:0.01W・m ⁻² 未満であること。(EN62471)	○
公的 規格	放射電磁界	EMI試験	CISPR22(VCCI)筐体からの放射妨害(SE10m法)クラスB EUTクロック周波数は108MHz以下(max48MHz) 30MHz-320MHz:40dB(QP) 230MHz-1GHz:47dB(QP) (他医療機器への放射電磁界放射強度に対する医療機器規格)	○
生物 学的 安全性	アレルギー	アレルギー反 応試験	被験者5人に72時間装着して、紅斑を評価する。 (既に製品で使用実績のあるベルトや外装を使用)。	○
	滅菌	滅菌対策	機器使用后、外装全体を消毒すること。(体表面接触機器)	○

※1:EPSON QUALITY STANDARD:エプソン品質標準

4.6.2 通常動作時温度試験

腕時計型脈波モニタリング機器を複数台用意し、通常動作時(脈波計測時)の、機器の動作温度を測定し、基準値以下であることを評価する。

目的 通常動作時で腕装着時の最高温度が規格値(41°C)を超えて不安全にならないか確認する。

試験方法 機器を通常動作(脈波記録動作)にして、試験箇所の温度が平衡になるまで放射温度計で測定し、その温度を記録する。

雰囲気温度と測定結果温度について

(T:測定結果温度、Tmax:EQS限度値、Tamb:試験時周囲温度、Tma:仕様最大周囲温度(例:38°C))

$$T \leq T_{max} + T_{amb} - T_{ma}$$

$$(例: T \leq 41^{\circ}\text{C} + 25^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C} = 28^{\circ}\text{C})$$

結果 周囲温度が38°Cの場合でも、上限温度の41°C未満であることを確認した。合格

周囲温度:21°C 温度上昇し平衡になった温度を記録

ブロック	サンプル	判定	温度	備考
外装上部	12	○	21°C	
	18	○	21°C	
	20	○	21°C	
外装周囲	12	○	21°C	
	18	○	21°C	
	20	○	21°C	
外装裏蓋	12	○	21°C	
	18	○	21°C	
	20	○	21°C	

4.6.3 感電試験(露出コネクタ部の電圧・電流試験)

腕時計型脈波モニタリング機器の USB 端子(外部露出端子)の電圧と電流を測定し、基準値以下であることを評価する。

目的 端子が皮膚に接触しても感電による不安全にならないか確認する。

試験方法 機器を通常動作(脈波記録動作)にして、以下の表の各端子間の電圧と電流を測定し記録する。
(脈波記録動作時では、USB各端子はGNDレベルが望ましい)

結果 オープン・ショートともに、電圧は測定限界以下(0.000V)、電流も測定限界以下(0.000A)であり、端子が皮膚に接触しても感電による不安全状態にならないことを確認した。

ブロック	サンプル	PIN	オープン		ショート		判定
コネクタ	12	CN1-CN2	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN1-CN3	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN1-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN2-CN3	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN2-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN3-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
コネクタ	18	CN1-CN2	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN1-CN3	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN1-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN2-CN3	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN2-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○
		CN3-CN4	E=0V	I=0A	E=0V	I=0A	○

4.6.4 機械的傷害試験

目的 指や毛が挟み込まれて不安全にならないか確認する。

試験方法

1. 手指の挟み込みを想定した試験
 - ・試験対象部に割箸を挿入する。
 - ・この時 割箸が一番きつく挟み込まれるよう本数を調節する。
2. 毛髪の巻き込みを想定した試験
 - ・試験対象部に糸の束を垂らす。
 - ・糸の束は、市販されている木綿糸一かせの先端を切り落としたものを使用する。

結果:

項目	箇所	試験結果	判定
手挟み込み	バンド	挟んでもすぐ抜ける	○
	尾錠	//	○
毛挟み込み	バンド	挟んでもすぐ抜ける	○
	尾錠	//	○

4.6.5 視力障害試験

腕時計型脈波モニタリング機器の脈波センサーで使用する LED の照射強度を計算し、LED の安全規格 (EN62471) の範囲内であるか評価する。

LED の安全規格: EN62471

参考値: Blue light small source 0.01[W·m⁻²]未満 10[mW·m⁻²]未満
Greenは 1/2 の 5[mW·m⁻²]未満 ?

腕時計型脈波モニタリング機器で使用する LED : KPTD-1608-ZGC-G

Green max 1300(mcd) at IF=20mA

(光度)[cd] = (光束)[lm] ÷ 2π [sr] …… 平面放射 から
1.3 × 180 = 234 [lm] となり

また Greenの 1[W] = 683 [lm] であり、1 [lx] = 1 [lm·m⁻²] なので、
1 [lx] = 1.464 [mW·m⁻²]

ゆえに 1300[mcd] (234[lm]) の放射発散度[mW·m⁻²]は
234[lm] / 683[lm] × 1.464 [mW·m⁻²] = 0.54[mW·m⁻²] となり

安全規格 0.01[W·m⁻²] > 0.0054[W·m⁻²] であるため 充分安全である。

4.6.6 放射電磁界試験

腕時計型脈波モニタリング機器から放射される電磁波強度を測定し、医療機器電磁界放射強度規格(CISPR22:VCCI)の範囲内であるか評価する。

機器 No.:12

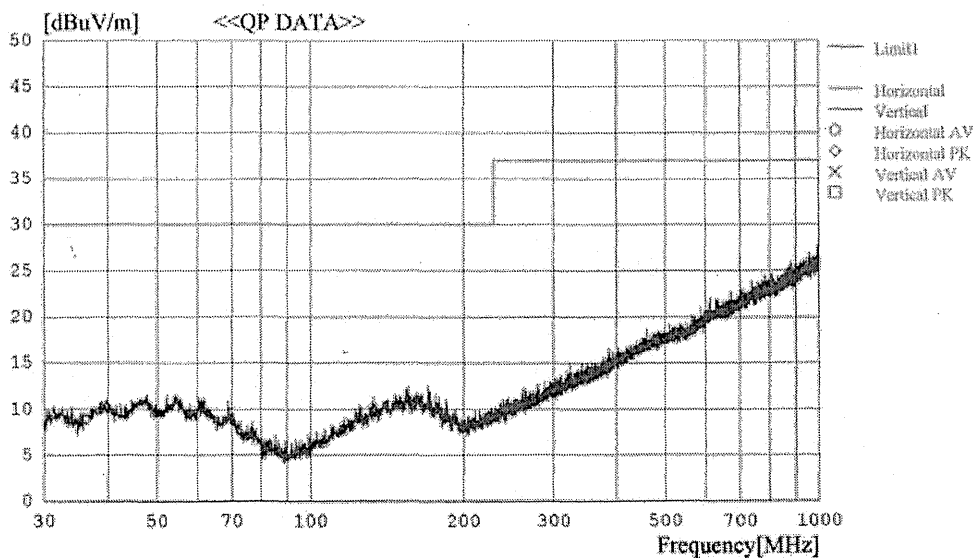
結果:赤線の Limit 範囲内であり 合格

RADIATED EMISSION (10m semi-anechoic chamber No.2)

2014/11/13 17:41:32

Kind of equipment	: pulse watch	Date	: 2014/11/13
Model name	: H203	Temp/Humid	: 26deg/ 52%
Serial number	: 02 (N012)	Test engineer	: T. Kitamura
Comment1	:	EMI receiver(s)	: ESCS30
Comment2	:		

LIMIT1 : EN55022/CISPR22/VCCI Class B(10m)



No.	FREQ [MHz]	READING QP [dBuV]	ANT FACTOR [dB]	LOSS [dB]	GAIN [dB]	RESULT [dBuV/m]	LIMIT [dBuV/m]	MARGIN [dB]	ANTENNA [cm]	TABLE [DEG]
-----	---------------	-------------------------	-----------------------	--------------	--------------	--------------------	-------------------	----------------	-----------------	----------------

機器 No.:24

結果:赤線の Limit 範囲内であり 合格

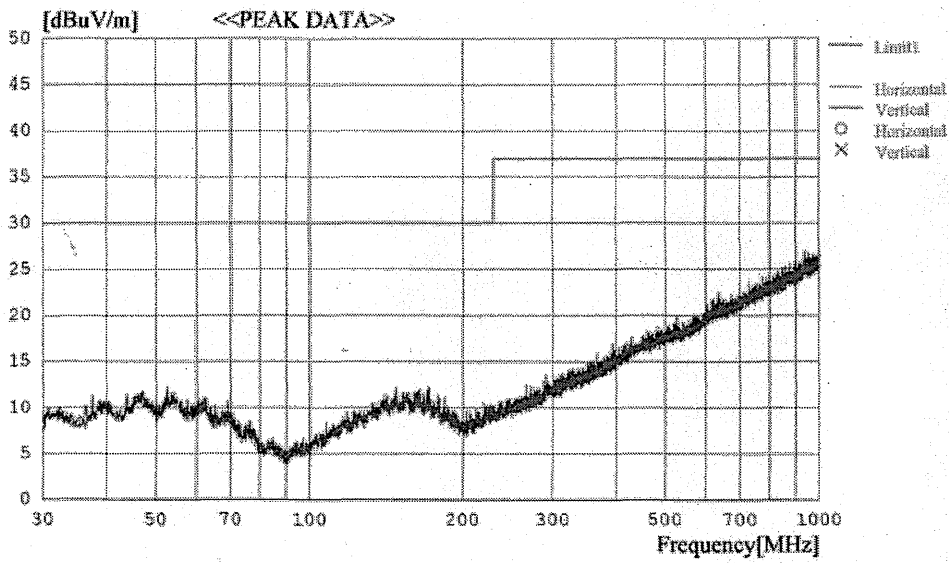
RADIATED EMISSION (10m semi-anechoic chamber No.2)

2014/11/13 17:29:21

Kind of equipment : pulse watch
 Model name : H203
 Serial number : 01 (No 24)
 Comment1 :
 Comment2 :

Date : 2014/11/13
 Temp/Humid : 26deg/ 52%
 Test engineer : T. Kitamura
 EMI receiver(s) : ESCS30

LIMIT1 : EN55022/OISPR22/VCCI Class B(10m)



No.	FREQ [MHz]	READING PEAK [dBuV]	ANT FACTOR [dB]	LOSS [dB]	GAIN [dB]	RESULT [dBuV/m]	LIMIT [dBuV/m]	MARGIN [dB]	ANTENNA [cm]	TABLE [DEG]
-----	---------------	---------------------------	-----------------------	--------------	--------------	--------------------	-------------------	----------------	-----------------	----------------

心房細動と脳塞栓・認知症は大きく関連

- 心房細動と脳塞栓(脳卒中データバンク2014)
心房細動に伴う心原性脳塞栓症
—死亡あるいは機能障害残存は61%—
- 心房細動と認知症

抗凝固療法の程度と認知症発症(CTRSI)

抗凝固療法	CTRSI
なし	1.0
低	1.5
中	2.0
高	2.5

心房細動による認知症リスクは2.7倍

抗凝固療法による認知症発症の予防

心房細動に関連した脳塞栓/認知症発症は重要なhealth problem

心房細動による脳塞栓・認知症は健康寿命や医療費に対しても大きなマイナスとなっている

- 要介護4,5に占める原因に脳梗塞と認知症が重要

健康寿命と平均寿命のギャップ・医療費の高騰

我が国の心房細動 (AF)患者

- 発作性を含むと100-200万人と推定

- 約4分の1の心房細動は無症候性である

タイプ	割合
発作性	25%
持続性	40%
無症候性	35%

カルバ、アズナ、バースメカ

腕時計型脈波モニタリング機器の開発

- これまでの実績

- 脈波検出精度の向上
- ダブルセンサーによるノイズ除去

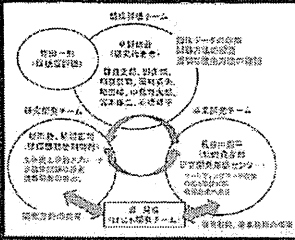
既存のイベント記録計との違い

- イベント記録計は、発作を自覚しないと心電図を記録しない、無症候性発作性心房細動の検出はできない

事業化イメージ

- 医療機関が購入して外来患者・訪問診療・人間ドックで使用
- 心房細動のスクリーニング検査
- 投薬治療やアブレーション後の再発の確認

研究体制



- 将来性が多大に見込める
 - 在宅診療、電子カルテへの取り込み
 - 防水機能、より長時間の記録

Ⅱ. 委託業務成果報告 (業務項目)

心房細動に直結する心房期外収縮（PAC）の連発数に関する研究

担当責任者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

研究要旨 心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。その結果、ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められた。そこで、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した（既往例：10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例：8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%）。また、これらの例では2年間で60-70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。8-10連発以上のPACショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

A. 研究目的

心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。AFの有病率は80才以上で8%と報告されているが、それらの多くは12誘導心電図で捉えられる慢性AFであり、発作性心房細動(PAF)やその前段階のショートランの有病率に関する詳細な報告はない。一方で、AFは脳梗塞を発症することが知られている。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。

B. 研究方法

1. PACショートランの頻度とAFとの対比

まず一般人の不整脈分布を検討するために、中高年齢での入院症例の24時間ホルター心電図を解析した。ただ当院は循環器疾患を主として扱う施設であるため、心疾患例、心不全例が入院しやすい。そこで、心疾患の合併が比較的少なく、ほぼ全例にホルター心電図検査を施行している診療科として、脳血管内科または代謝・高血圧内科を選び、そこに2004年1月から12月までに入院して検査を施行した、50才以上の連続569例（男：386例、女：183例、平均年齢69.3±9.1才）を検討対象とした。このうち、一過性脳虚血発作(TIA)を含む脳梗塞の既往例は325例、非既往例は244例であった。年代別の不整脈出現状況を調べた後、脳梗塞既往別の不整脈の出現状況を検討した。さらにPAF/AFとPACショートランの出現数・出現率を比較し、PAF/AFの出現率に一致するPAC連発数を算出した。

なお洞不全症候群、Ⅱ度以上の房室ブロック、発作性上室性頻拍、心房頻拍、持続性心室頻拍等の不整脈、弁膜症、心筋症、心筋梗塞等の心疾患を含む例はあらかじめ対象から除外した。

2. PACショートラン例の予後

次に抗凝固薬の使用が徹底されていなかった2002年4月から2003年3月までに当センターでホルター心電図検査を施行した3915例中、50才以上で8連発以上のPACショートランの見つかった159例を対象として、その後約2年間のPAF/AFまたは脳梗塞の発症状況を検討した。

ホルター心電図はフクダ電子社製FM-300を用いて記録し、同社製SCM-6000を用いて解析した上で、全波形を目視で確認してアーチファクトを除外して心室期外収縮(PVC)数、PAC数、連発数を計測した。またQRS幅の広い心拍に関しては、それに先行するP波の有無、先行RR間隔、先行心拍との連結期と検討した上で、PVCであることが明白な心拍との波形比較等に基づいて、変行伝導とPVCとを鑑別した。1分未満で停止する上室性頻拍をPACショートラン、1分以上持続する頻拍をAFと定義した。

統計処理にはt検定、 χ^2 検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1. 不整脈の出現状況

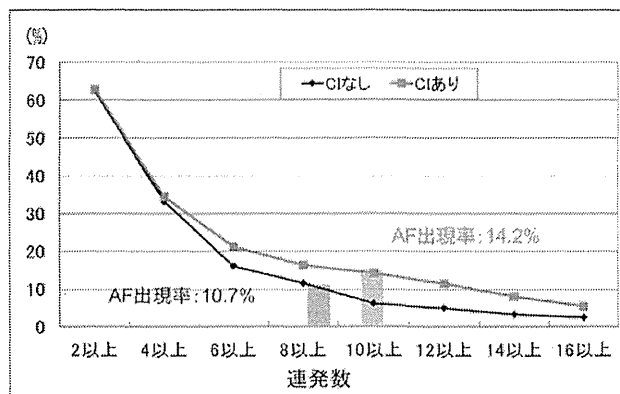
50才以上ではPACは全症例の99.5%に、PVCは88.2%に、PAF/AFは12.7%に認められた。PAC、PVCとも加齢に伴ってその数が増加する傾向が認められたが(PAC:50台81個、60台499個、70台894個、80台913個、PVC:50台626個、60台827個、70台638個、80台1257個)、有意差はなかった。

脳梗塞既往例と非既往例における不整脈出現数の対比では、両群間で総心拍数、PVC数、PAC数、PAC2連発数、PAC3連発数、PAF/AF出現率には差が認められなかったが、PAC4連発以上の数と最大連発数に有意差が認められた(4連発以上の数:既往群3.0個、非既往群1.8個、最大連発数:既往群7.9個、非既往群4.3

個)。

ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められたため、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した(既往例:10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例:8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%) (図1)。

図1 PACショートラン数とAF出現率との関係



注: CI=脳梗塞

また年代別のPAF/AF出現率とPACショートラン出現率との比較においても、8連発または10連発がPAF/AFの出現傾向に一致することが判明した。

2. PACショートラン例の予後

8連発以上のPACショートランがホルター心電図で認められた159例の平均観察期間は430±415日であった。その多くはホルター心電図の記録以前に脳梗塞、またはAFを指摘されていたが、2年間の経過観察中に8連発以上のショートランを有していた159例中約60%が、また10連発以上のショートランを有していた112例中、約70%が脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

D. 考察

AFの有病率はフラミンガム研究で70才代で6%、80才代で8%と報告されている。しかしながらこの頻度は検診における12誘導心電図検査結果に基づいており、そのほとんどが慢性AFと思われる。これまでPAFの有病率やPACのショートランがどの程度の頻度で出現しているかは十分検討されていない。本研究ではホルター心電図を用いて、高齢者の種々の不整脈頻度と、PACショートラン例の予後を後ろ向きに検討した。

その結果、50才以上ではほぼ全例にPACが、約9割にPVCが認められ、年齢と共に増加する傾向が認められた。またAFの有病率も年齢と共に増加する傾向が認められた。一方、脳梗塞既往例では非既往例に比べて、4連発以上のPACショートラン出現数が有意に多く、かつ連発の持続数が多かった。

年代別のAFの有病率は10~15%であったが、この頻度は8~10連発のPACショートランの有病率とほぼ一致していた。そこでホルター心電図で8~10連発のPACショートランを有していた症例の予後

前向きに検討したところ、その60~70%が2年以内に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

これは8~10連発以上のPACのショートランがAF発生または脳梗塞発症に関してAFとほぼ同等のリスクを有することを意味する。PAFは時間の経過と共に、慢性AFに移行することが報告されている。加藤らの後ろ向き研究によると、PAFは年率5.5%で慢性AFに移行し、発症20年後にはわずか10.6%だけが洞調律を維持していた。また基礎疾患のないものに比べ、心筋梗塞例や心筋症例は有意に慢性に移行していた。PACショートランにおいても同様に、より高度の不整脈であるPAF~AFへと移行することが考えられるが、PACショートランでは症状が出現しにくいために、PAF/AFの未病状態であるとも言える。

一方、脳梗塞はPAFとAF間でその発症頻度が変わらない(年間5~8%)ことがAFI試験やSPAF試験で報告されている。日本循環器学会のAF治療ガイドラインにおいても、非弁膜症性AFで高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心不全、脳梗塞の既往のあるhigh risk例では、PAFまたはAFの如何に関わらず、抗凝固薬が必要とされている。本研究は後ろ向き研究であることが限界ともいえるが、今後前向き研究で同様の結果が示されるならば、ホルター心電図で10(8)連発以上のPACのショートランが認められる場合は、PAF/AFと同等のリスクとみなされて、抗血栓療法が開始されるようになるかもしれない。

E. 結論

ホルター心電図上、8連発または10連発以上のPACショートランの有病率はPAF/AFの有病率と一致していた。これらの例では2年間で60~70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。10連発以上のショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, 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 Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):112-8
2. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Kamakura S**, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovasc Res.* 2014 ;104:183-93.
3. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts a

diverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart. 2014 ;100:1165-72.

4. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiol. 2014;172:519-22.
5. Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, **Kamakura S**, Shimizu W. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. Circ J. 2014;78(1):71-7.

2. 学会発表

1. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Electrocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome. HRS2014; San Francisco, USA 2014.
2. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.
3. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada syndrome: should we implant an ICD for elderly patients? ESC 2014; Barcelona, Spain 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
なし

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（業務項目）

塞栓源不明脳梗塞患者における168時間連続心電図記録器を用いた
発作性心房細動検出の有用性に関する研究

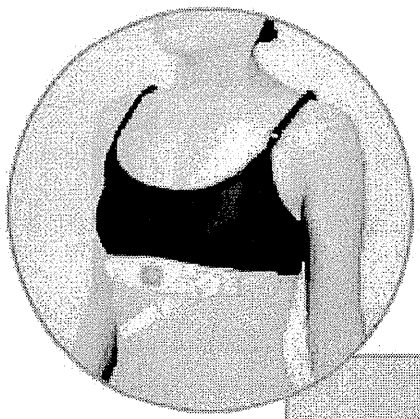
担当責任者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管部門長
宮崎 雄一 国立循環器病研究センター 脳血管内科医師

塞栓源不明の脳梗塞(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)に対する塞栓源検索の一つとして、発作性心房細動の有無を確認する事は非常に重要である。しかし、通常の24時間ホルター心電図では発作性心房細動の検出率が十分に高いとは言いがたい。本研究は、新規に開発した168時間の連続記録ができる非侵襲的心電図記録器を用いたESUS患者に対する発作性心房細動検出の有用性について評価することを目的とする。現在研究を開始し、症例の登録を進めているところである。

A. 研究目的

原因不明の脳梗塞は全脳梗塞の約4分の1を占めるとされ、その多くは塞栓性機序が示唆されるが塞栓源が不明の脳梗塞(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)と考えられている。主要な塞栓リスク因子の一つとして心房細動が挙げられるが、発作性心房細動は検出が必ずしも容易ではなく、ESUS患者に対して一般的に施行される24時間ホルター心電図では、発作性心房細動を過小検出している可能性がある。

既出研究によると、虚血性脳卒中発作後の心電図モニタリング時間が長いほど心房細動の検出率が高くなる事が示されている。我々は国内企業(パラマ・テック社)と共同で、168時間の連続記録が可能な非侵襲的心電図記録器(EV-201、胸部ベルト式、下図<http://www.parama-tech.com/products/products_12.html>)を開発した。本研究の目的はこの機器をESUS患者に用いて、発作性心房細動検出の頻度や有用性を従来機器と比較検討する事である。



B. 研究方法

脳梗塞の診断で入院し最終的にESUSと診断された患者を対象とし、168時間連続心電図記録器(EV-201)を装着する。発作性心房細動の検出率を評価し、既報告と比較する。また、本記録器にて初めて心房細動が同定された患者の基礎情報について調査し、特徴を明らかにする。平成27年度は当施設単施設で前向き観察研究を開始し、平成28年度には多施設共同前向き観察研究を企図する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年度厚生労働省告示第255号、平成20年7月31日全部改正)、およびヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して実施される。被験者の人権擁護のため、得られたいかなる個人情報についても秘密が遵守されることを保証する。登録データは厳重に保護される。臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにしない。

C. 研究結果

現在までに7例が登録され、平均年齢は72.9±10.8歳、女性5例、CHADS2スコアの平均値は3.29±0.95だった。168時間連続心電図検査前の抗血栓療法として、4例が抗血小板薬、2例がワルファリンを選択されていた。本記録器装着時間の中央値は168時間ちょうどで、ノイズ率は中央値15%であった。発作性心房細動検出されたのは1例14.3%であり、最初の発作が確認されたのは検査開始から149時間経過後であった。有害事象は接触皮膚炎が1例であった。発作性心房細動が確認された1例は、抗血栓療法が抗血小板薬から非ビタミンK拮抗型経口抗凝固薬に変更された。

D. 考察

現時点においては少数例での検討ではあるが、ESUS患者に168時間連続心電図記録検査を施行する事により、発作性心房細動が検出された。検出率は14%で、これはESUS患者における7日以上の心電図モニタリングでは15%で心房細動が検出されたとするメタ解析の結果(Dussault C et al.; Circ Arrhythm Electrophysiol.2015 Epub.)とほぼ一致した。また、発作性心房細動を検出する事により、より適切な抗血栓療法が選択される可能性が示された。

E. 結論

長時間心電図記録器により、ESUS患者において通常の24時間ホルター心電図では検出できなかった発作性心房細動を検出できる可能性がある。それにより、より適切な抗血栓療法を選択できる可能性が示された。今後も100例の目標症例数を目指して症例登録を進める。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮崎雄一:【血栓症治療ガイドラインup-to-date】脳 欧州血管外科学会ガイドライン 頸動脈狭窄に対する外科的治療 適応と技法。血栓と循環 2014;22:46-51
2. 宮崎雄一、豊田一則:ワルファリンとNOACs内服中の緊急中和手段。Mebio 2015;32:61-65
3. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. Lancet Neurol 2014;13: 823-833
4. Okata T, Toyoda K, Okamoto A, Miyata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. PLoS One. 2014;9:e113641.
5. Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:799-804
6. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke 2014;9:1045-1051
7. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Hypertens Res 2014;37:463-466

8. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al: Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF Study. Int J Stroke 2015 Jan 12 [Epub ahead of print]
9. Toyoda K: Is anticoagulant therapy unnecessary for lower-risk Japanese patients with atrial fibrillation? : Lessons from the SAMURAI-NVAF and BAT Studies. Circ J 2015;79:307-309
10. (書籍)豊田一則、編：脳梗塞診療読本。中外医学社 2014

2. 学会発表

1. Toyoda K. Ethnic difference in the risk and benefit of anticoagulants between Caucasian and Asian patients. 23th European Stroke Conference 2014/5月 Nice, France
2. Toyoda K. Bleedings are different in Asia: what are the consequences? 12th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy 2014/10月 Mannheim, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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（業務項目）

心房細動時の脈波検出の信頼性向上に関する研究

担当責任者 杉町 勝 国立循環器病研究センター循環動態制御部長

腕時計型機器を用いた脈波の常時計測で無症状の心房細動を効率よく検出し脳梗塞後遺症による介護を要する患者を減少させることを目指して、心房細動における脈波の特性を把握し心房細動時にも対応できる脈波の正確な検出法について検討した。心房細動患者の中心動脈圧記録をもとにして検討したところ、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を閾値とする方法がより信頼性が高いことがわかった。しかし平均血圧の計算を簡易法にすると信頼性が大きく低下した。

A. 研究目的

本研究では腕時計型機器を用いた脈波の常時計測を行い、長時間の脈波情報をもとにした在宅での循環器疾患の管理を行うことを目的としている。特に無症状の心房細動を効率よく検出し、抗凝固療法を適時に行うことで心原性血栓による脳梗塞を劇的に減少させ、脳梗塞後遺症による介護を要する患者を減少させる。

そこで、本年度の分担研究では心房細動における脈波の特性を把握し、心房細動時にも対応できる脈波の正確な検出法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

安定した心房細動をもつ臨床的な理由により心臓カテーテル検査を必要とした6症例より中心動脈圧を連続的に記録した。中心動脈圧は大腿動脈より挿入したカテ先微小血圧計により測定し、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研究用のコンピュータに取り込んだ。

後日これを解析した。なお本データは1992年に心臓カテーテル検査のために採取したものを連結不可能匿名化して保存したものの再利用であり、臨床研究に関する倫理指針の適応外である。

・長時間の平均血圧を閾値とする検出法

洞調律の際のように、ほぼ一定の脈波（収縮期圧、拡張期圧）が毎拍得られる場合には平均圧を閾値として用いることで、各脈波を検出することができる。心房細動では各脈波が不規則に変化するため、一定の平均圧（心房細動の場合は長時間の平均圧）を用いて正確な脈波の検出が可能かどうかは明らかではない。そこで実際の心房細動例において収縮期圧、拡張期圧のヒストグラムを作製して検討した。収縮期圧は心電図R波の頂点から次の頂点までの血圧の最大値とした。拡張期圧は心電図R波の頂点から収縮期圧の時点までの血圧の最小値とした（収縮期圧の直前値を用いた）。

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法 1

より実時間での検出に向けた方法として、一拍前の平均血圧を閾値として用いる方法を検討した。平均血圧は心電図R波の頂点から次の頂点までの血圧の算術平均とした。一拍ごとに収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧を求め収縮期血圧、拡張期血圧と前拍の平均血圧との差について検討した。

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法 2

閾値として用いる、一拍前の平均血圧を拡張期血圧+脈圧の1/3として計算する方法も検討した。一拍ごとに収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧を求め収縮期血圧、拡張期血圧と前拍の平均血圧との差について検討した。

C. 研究結果

・長時間の平均血圧を閾値とする検出法

図1は2例における収縮期血圧（赤）、拡張期血圧（青）のヒストグラムである。これらの例では収縮期血圧と拡張期血圧のヒストグラムは重なってはいないため、単一の閾値によってすべての脈拍が検出できることになる。しかしこの閾値を測定データから予めどのように合理的に決めるかは明らかでない。これらの例の全データの平均血圧はそれぞれ90.5 mmHg、91.5 mmHgであり、閾値から収縮期血圧、拡張期血圧までの最小マージンは0.1 mmHg、14.8 mmHg および16.1 mmHg、8.6 mmHgでありマージンが大きいとはいえなかった。

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法 1

図2は前拍の平均血圧を閾値とした際の収縮期血圧（赤）と拡張期血圧（青）のマージンを示したものである。閾値から収縮期血圧、拡張期血圧までの最小マージンは4.7 mmHg、13.5

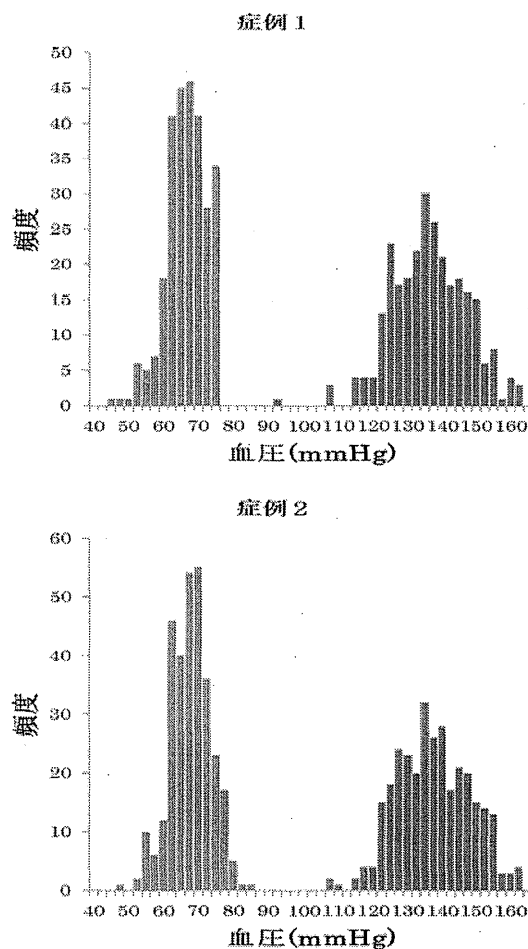


図1：2症例における収縮期血圧と拡張期血圧のヒストグラム

mmHgおよび6.1 mmHg、5.7 mmHgであり、極端に小さいマージンがなくなり、全般的には前記の方法から改善した。

