

図2：2症例における前拍平均圧を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法2

図3は前拍の平均血圧（簡易法）を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅンを示したものである。閾値から収縮期圧、拡張期圧までの最小マーヅンは-22.2 mmHg、-17.0 mmHgおよび24.6 mmHg、12.8 mmHgであった。最小マーヅンが負となっており検出に失敗することを示している。

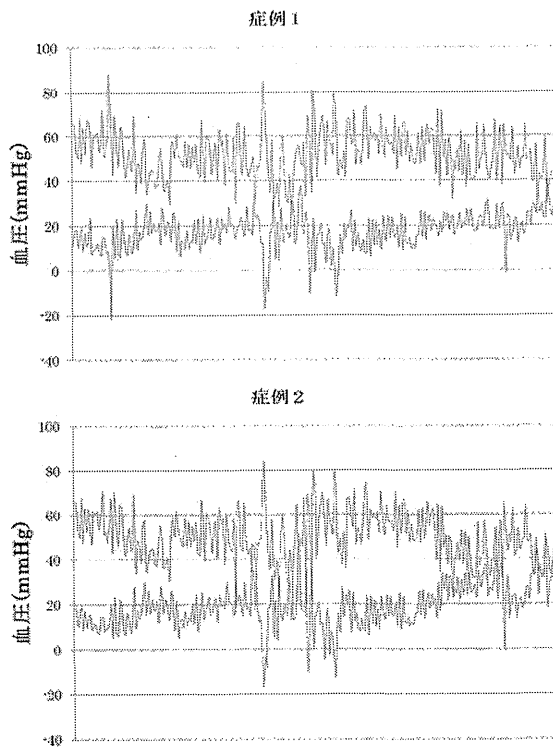


図3：2症例における前拍平均圧（簡易法）を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

D. 考察

・長時間の平均血圧を閾値とする検出法

本機器では実時間での検出を想定しているため、全データの平均血圧はその前の時間のものを用いざるを得ないが、洞調律から心房細動に変化した場合には確実に平均血圧は低下するので、検出精度を低下させる可能性がある。

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法1

長期の平均血圧ではなく、直前の脈拍での平均血圧を用いることにより極端に小さい最小マーヅンが改善して、より信頼性のある脈拍検出が可能であると考えられた。

・一拍前の平均血圧を閾値とする検出法2

一方で平均血圧として拡張期圧+脈圧の1/3を用いた場合、大きくマーヅンが減少して一部で負になった。マーヅンが負となる脈拍は検出に失敗することになるため、この方法では信頼性を損なう結果となった。

このようになった理由として、心房細動では脈拍ごとの血圧変動が大きく収縮期圧に伴う拡張期圧は直前のものと直後のものの2つが対象となりうる。今回は拡張期圧は直前のものを用いたが、直後のものまたは両者を用いることで信頼性を向上できる可能性がある。

また一拍前の平均血圧を閾値として用いる方法は前拍が確実に検出されていることが前提であり、一度検出に失敗すると続けて失敗となる可能性が大きい。長期の平均血圧による検出法との組み合わせなどで信頼性を向上させる方法が必要と思われる。

## E. 結論

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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Turner MJ, Shishido T, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci*. 2015; **187**: 84-87.
2. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Sata Y, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Acute effects of arterial baroreflex on sympathetic nerve activity and plasma norepinephrine concentration. *Auton Neurosci*. 2014; **186**: 62-68.
3. Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. *Heart Vessels*. 2014 (in press).
4. Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Yamazaki T, Sugimachi M, Sano S. Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits. *Life Sci*. 2014; **114(2)**: 102-106.
5. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014; **16(10)**: 1056-1065.
6. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S, Sugiura S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog Biophys Mol Biol*. 2014; **115(2-3)**: 129-139.
7. Turner MJ, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Sustained reduction in blood pressure from electrical activation of the baroreflex is mediated via the central pathway of unmyelinated baroreceptors. *Life Sci*. 2014; **106(1-2)**: 40-49.
8. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels*. 2014 (in press).
9. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. *J Appl Physiol*. 2014; **116(10)**: 1308-1314.
10. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, Arakawa T, Noguchi T, Sugimachi M, Goto Y. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J*. 2014; **78(9)**: 2268-2275.
11. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve. *Circ J*. 2014; **78(6)**: 1405-1413.
12. Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. Systems

physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol.* 2014; 5: 256.

## 2. 学会発表

1. 杉町 勝 How to submit your works - Various precaution you should have in mind before submission - 第 53 回日本生体医工学会大会
2. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用 第 53 回日本生体医工学会大会
3. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける動脈圧受容器反射中枢弓の高域遮断特性 第 53 回日本生体医工学会大会
4. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝 ラットにおける迷走神経慢性電気刺激方法 第 53 回日本生体医工学会大会
5. 上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝 肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 第 53 回日本生体医工学会大会
6. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 交感神経活動と血中ノルアドレナリンの関係は直線的か? 第 35 回日本循環制御医学会総会
7. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 ドネペジル中枢投与の心保護における末梢性  $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体の影響 第 35 回日本循環制御医学会総会
8. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経刺激による心不全ラットの渴き抑制作用 第 35 回日本循環制御医学会総会
9. 清水 秀二、川田 徹、杉町 勝 下大静脈からの部分肺循環補助は、Fontan循環の血行動態を改善する 第 35 回日本循環制御医学会総会
10. Kawada T, Li M, Shimizu S, Sugimachi M. Treatment effects of chronic vagal nerve stimulation on Dynamic and static characteristics of the arterial baroreflex. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
11. Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Recent topics of pharmacological vagal activation therapy. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
12. Moslehpour M, Kawada T, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
13. Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device. *ESC Congress 2014*
14. Nakashima T, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Ogawa H, Yasuda S, Kusano K, Sugimachi M. Homogeneous LV conduction sequence on MCG predicts an excellent long-term prognosis in narrow QRS patients after cardiac resynchronization therapy. *ESC Congress 2014*
15. Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Partial pulmonary circulatory assist from inferior vena cava to pulmonary artery improves haemodynamics in the failed Fontan circulation due to high pulmonary vascular resistance. *ESC Congress 2014*
16. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Heterogeneous repolarization on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Congress 2014*
17. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Magnetocardiographic analysis of ventricular repolarization in hypertrophic

cardiomyopathy: the role of heterogeneous repolarization on the occurrence of lethal ventricular tachyarrhythmias. *ESC Congress 2014*

18. Turner MJ, Kawada T, Sugimachi M. Static characteristics of the aortic baroreflex following blockade of unmyelinated baroreceptor activity with resiniferatoxin. *ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014*
19. Kawada T, Sugimachi M. Application of acupuncture to circulatory regulation using engineering approach. *ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014*
20. 清水 秀二、川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、宍戸 稔聡、杉町 勝 左心低形成症候群に対するハイブリッド手術の血行動態シミュレーション 第107回近畿生理学談話会
21. Turner MJ, Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Dynamic carotid baroreflex characteristics are unaffected by the electrical stimulation of aortic baroreceptors. 第107回近畿生理学談話会
22. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Peripheral  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
23. Kawakami S, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmentation assessed by magnetocardiography but not electrocardiogram can predict future cardiac events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
24. Oguchi Y, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmented QRS activity representing

inhomogeneous left ventricular conduction on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with LBBB and left ventricular dysfunction. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*

13. 川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 高血圧自然発症ラットにおける動脈圧反射中枢弓の動特性 第50回高血圧関連疾患モデル学会学術総会

#### 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

心房細動中の血圧波形・脈波による心房細動の検出に関する研究

担当責任者 稲垣 正司 国立循環器病研究センター 研究所 室長

**研究要旨：**

発作性心房細動は自覚症状を感じないことも多く、診断が困難なことも多い。本研究では、在宅での日常生活上で3日間程度簡装着し脈波を記録・解析することで心房細動の検出が可能な腕時計型脈波モニタリング機器の開発に資するため、実験動物を用いて、度と問題点を明らかにするために、動物を用いて、洞調律中と心房細動中の血圧波形について検討した。麻酔下のイヌにおいて、高頻度ペーシングにより心房細動を誘発し、洞調律中と心房細動中に心電図と血圧を同時計測した。洞調律中および心房細動中に、心電図から1拍毎の心周期長を計測し、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。各指標の標準偏差および変動係数は、洞調律中に比し心房細動中に大きく、かつ、洞調律中と心房細動中にオーバーラップは認めなかった。特に、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で顕著な違いが認められた。脈波の連続記録により、脈波周期長の変動係数および脈圧の変動係数を得ることによって、心房細動の検出が可能と考えられた。

**A. 研究目的**

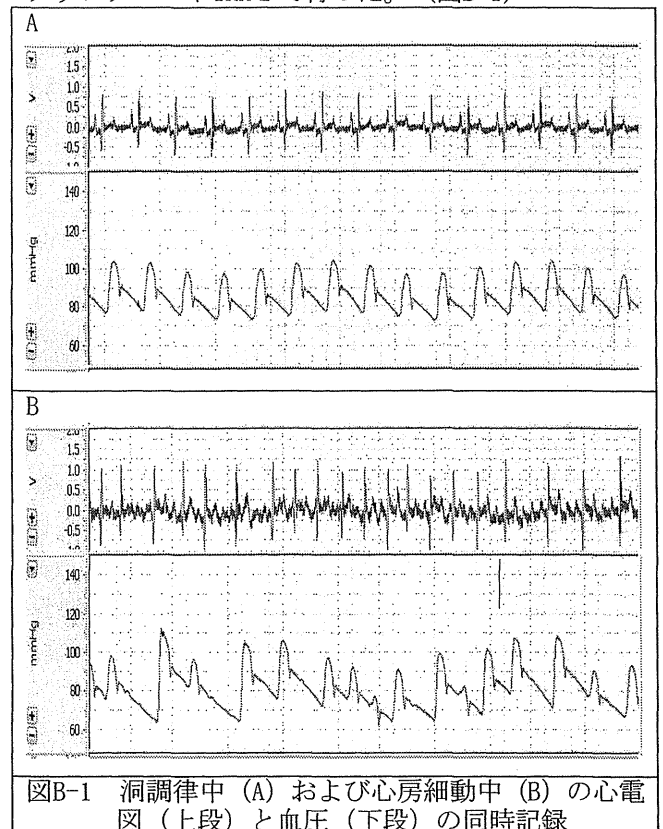
心房細動は臨床でよく遭遇する不整脈だが、2次的に生じる心原性脳塞栓症は大きな梗塞となることが多く、重篤な機能障害につながる。脳梗塞を予防するには、早期に心房細動を診断し、適切な抗凝固療法を行うことが重要である。慢性心房細動は検診で発見可能であるが、発作性心房細動は自覚症状を感じないことも多く、診断が困難なことも多い。安価で簡便な方法により、在宅で発作性心房細動を見つけ出すことができれば、医療に大きく貢献する。

本研究事業では、心房細動の診断の補助医療機器として、在宅での日常生活上で3日間程度簡装着し脈波を記録・解析することで心房細動の検出が可能な腕時計型脈波モニタリング機器を開発している。本研究では、脈波による心房細動の診断の可否を明らかにするために、動物を用いて、洞調律中と心房細動中の血圧波形について検討した。

**B. 研究方法**

体重20kg～25kgのHBイヌ(n=5)を用い、2.5%イソフルレン吸入麻酔下に体表面心電図と血圧の同時記録を行った。体表面心電図は右前肢と左後肢の間でヒト12誘導心電図におけるII誘導に相当する心電図を記録した。血圧は右大腿動脈より7Frシースを挿入し、サイドポートを圧トランスデューサに接続して記録した。右大腿静脈から電極リードを挿入し、右心耳に留置した。洞調律中に血圧と心電図の同時記録を行った後、右心耳より高頻度ペーシング(20Hz)を繰り返し行って5分以上持続する心房細動を誘発し、心房細動中の血圧と心電図の同時記録を行っ

た。記録はADInstruments社のPowerLabを用い、サンプリングレート1kHzで行った。(図B-1)



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た。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。計測はADInstruments社のLabChartを用いて自動計測を行い、目視で全データの妥当性を確認した。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。

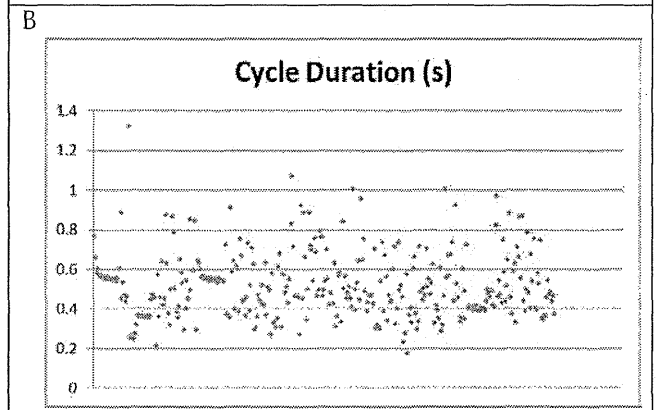
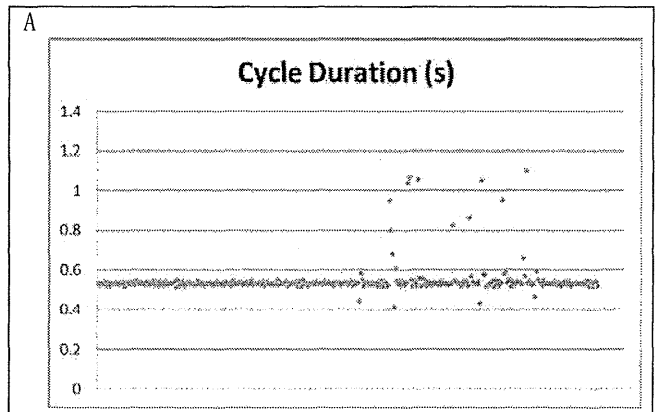
（倫理面への配慮）

動物実験は、国立循環器病研究センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）を遵守し、国立循環器病研究センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

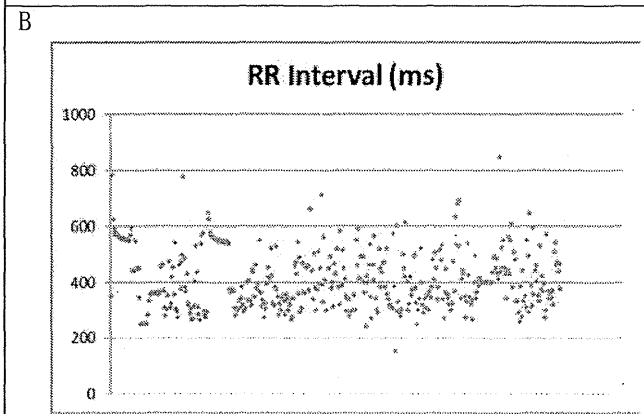
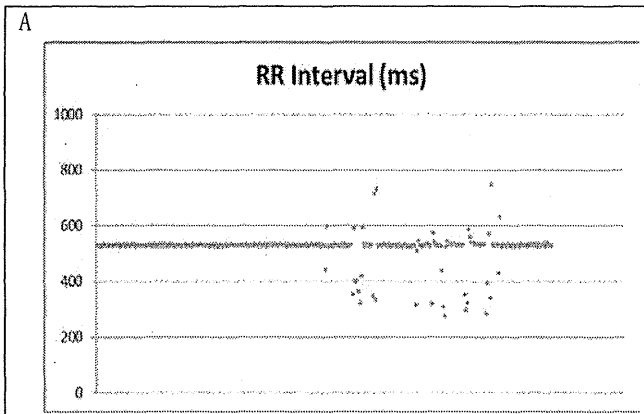
### C. 研究結果

以下に、典型例における、洞調律中（上室性期外収縮散発）及び心房細動中の心電図および血圧の3分間同時記録から計測した心電図心周期長（図C-1）、血圧波周期長（図C-2）、収縮期血圧（図C-3）、拡張期血圧（図C-4）、脈圧（図C-5）の経時変化を示す。

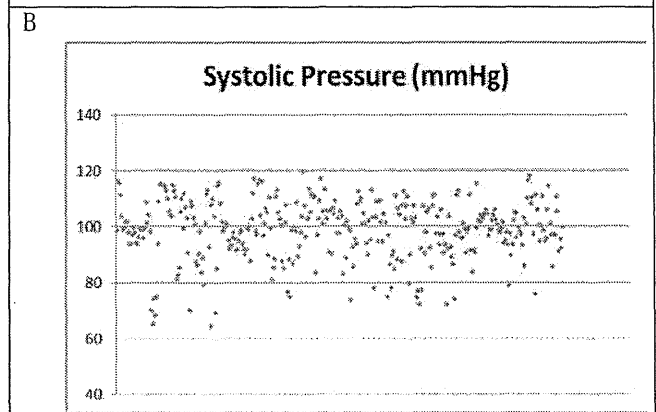
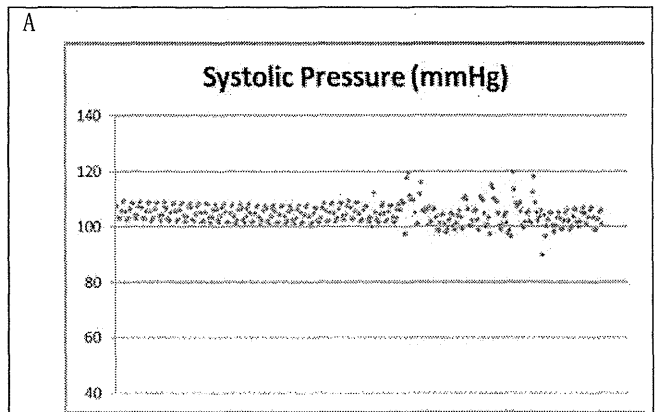
各計測値の変動は、洞調律中に比べ心房細動中に大きかった。変動の大きさを比較するために、各計測値のヒストグラムを、電図心周期長（図C-6）、血圧波周期長（図C-7）、収縮期血圧（図C-8）、拡張期血圧（図C-9）、脈圧（図C-10）に示す。



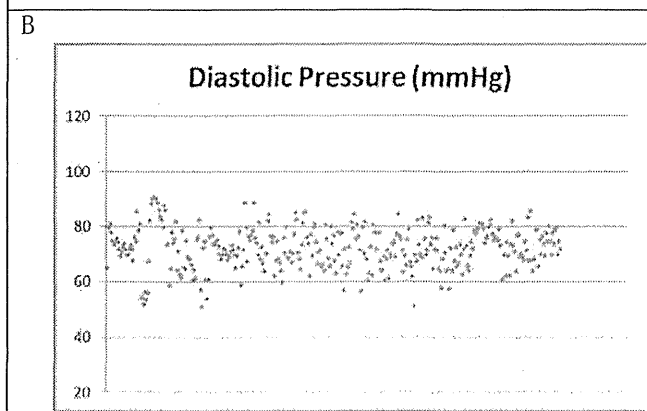
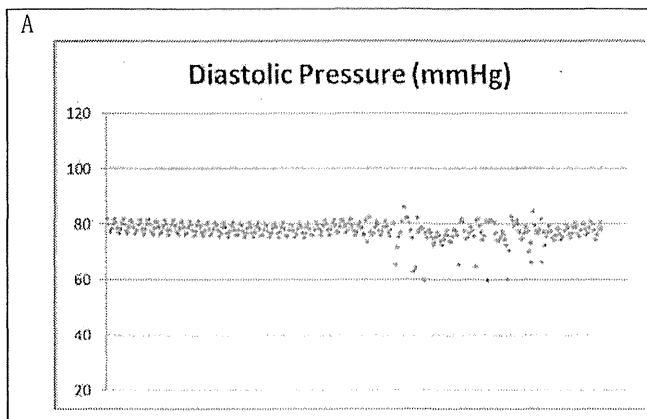
図C-2 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の血圧波周期長



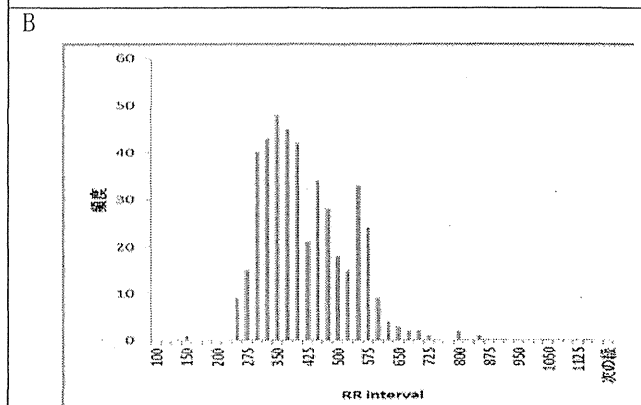
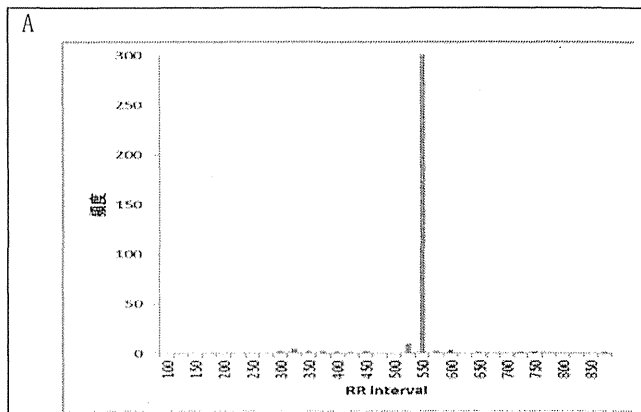
図C-1 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の心電図心周期長



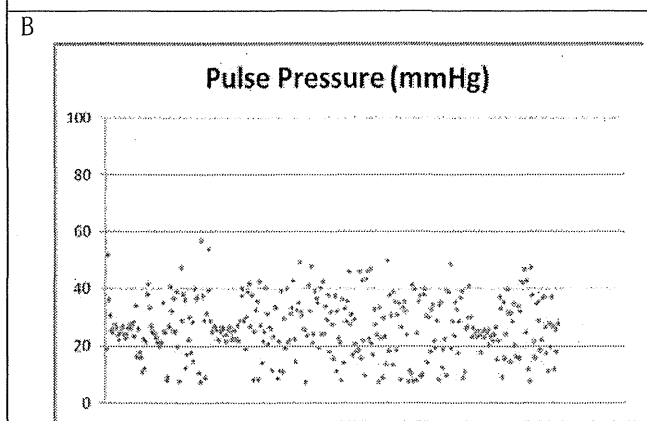
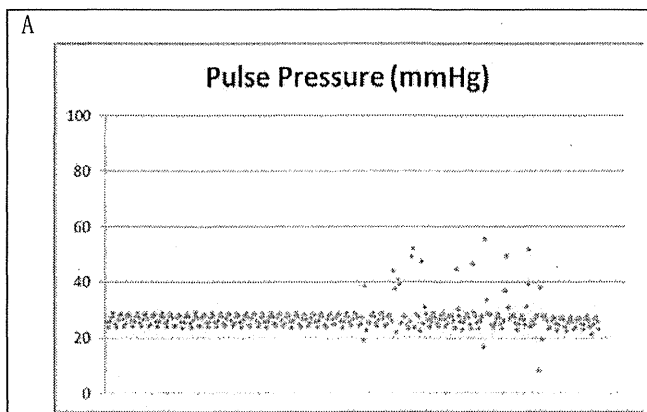
図C-3 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の収縮期血圧



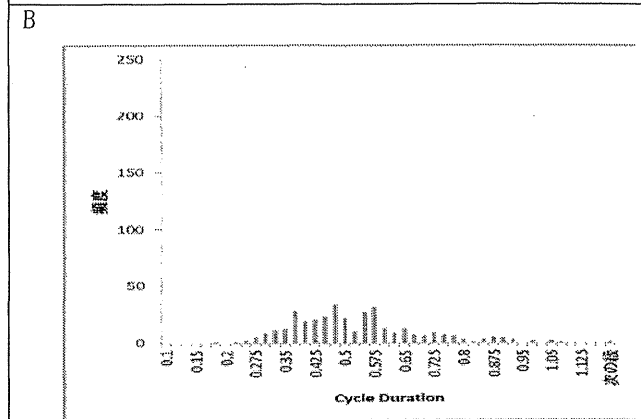
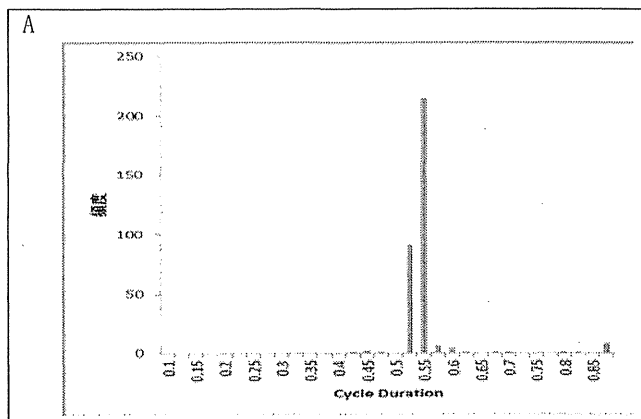
図C-4 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の拡張期血圧



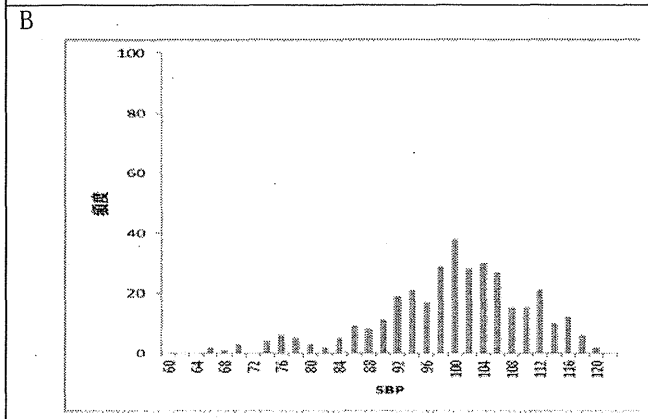
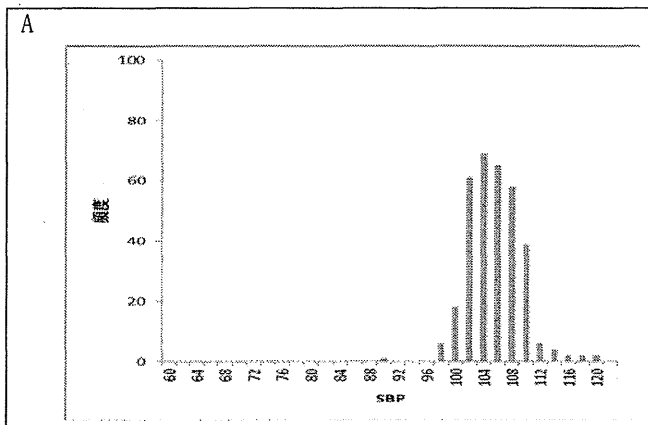
図C-6 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の心電図心周期長のヒストグラム



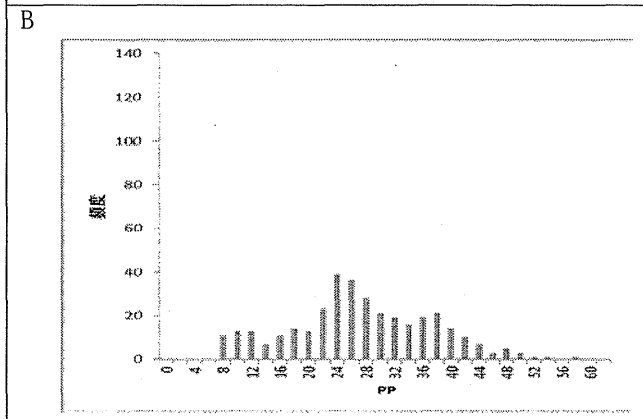
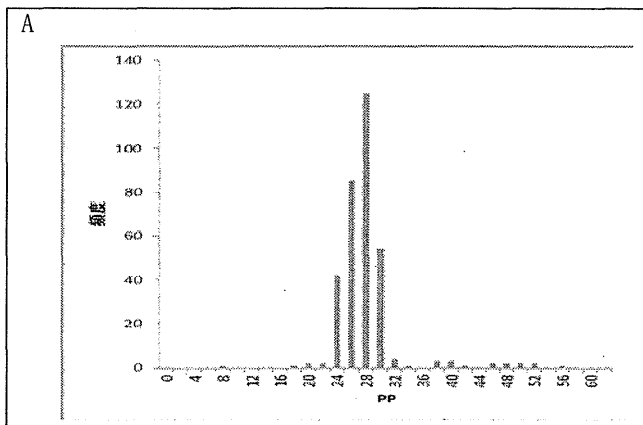
図C-5 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の脈圧



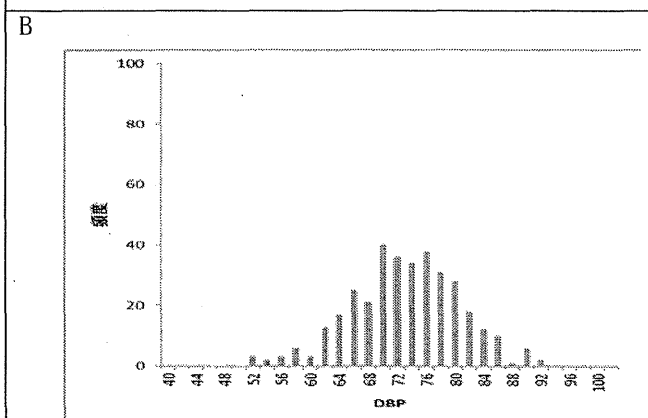
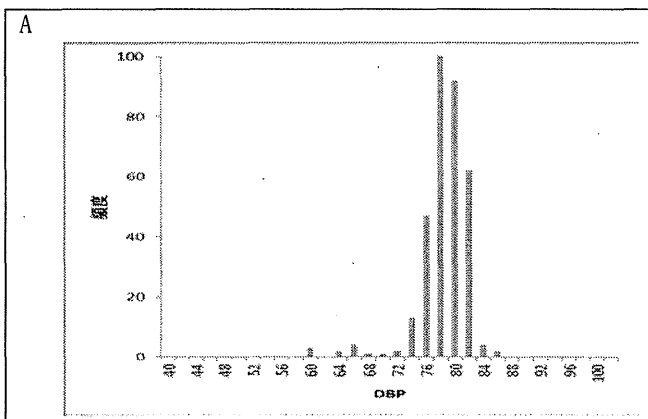
図C-7 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の血圧波周期長のヒストグラム



図C-8 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の収縮期血圧のヒストグラム



図C-10 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の脈圧のヒストグラム



図C-9 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の拡張期血圧のヒストグラム

心電図心周期長の平均値は、洞調律中： $687 \pm 121$  ms、心房細動中： $600 \pm 136$  msであった。心電図心周期長の標準偏差は、洞調律中： $45 \pm 24$  ms、心房細動中： $182 \pm 60$  msであった。心電図心周期長の変動係数は、洞調律中： $0.067 \pm 0.039$ 、心房細動中： $0.297 \pm 0.036$ であった。心電図心周期長の尖度は、洞調律中： $17.17 \pm 13.85$ 、心房細動中： $1.31 \pm 1.36$ であった。心電図心周期長の歪度は、洞調律中： $0.877 \pm 0.980$ 、心房細動中： $0.944 \pm 0.543$ であった。

血圧波周期長の平均値は、洞調律中： $0.7 \pm 0.124$  s、心房細動中： $0.729 \pm 0.162$  sであった。血圧波周期長の標準偏差は、洞調律中： $0.062 \pm 0.032$  s、心房細動中： $0.24 \pm 0.07$  sであった。血圧波周期長の変動係数は、洞調律中： $0.091 \pm 0.05$ 、心房細動中： $0.326 \pm 0.034$ であった。血圧波周期長の尖度は、洞調律中： $15.88 \pm 14.14$ 、心房細動中： $1.07 \pm 1.07$ であった。血圧波周期長の歪度は、洞調律中： $2.601 \pm 2.252$ 、心房細動中： $0.326 \pm 0.034$ であった。

収縮期血圧の平均値は、洞調律中： $122.3 \pm 19.2$  mmHg、心房細動中： $118.5 \pm 21.7$  mmHgであった。収縮期血圧の標準偏差は、洞調律中： $3.71 \pm 0.38$  mmHg、心房細動中： $10.32 \pm 1.32$  mmHgであった。収縮期血圧の変動係数は、洞調律中： $0.027 \pm 0.015$ 、心房細動中： $0.089 \pm 0.018$ であった。収縮期血圧の尖度は、洞調律中： $1.71 \pm 1.54$ 、心房細動中： $0.35 \pm 0.50$ であった。収縮期血圧の歪度は、洞調律中： $0.404 \pm 0.435$ 、心房細動中： $0.065 \pm 0.599$ であった。

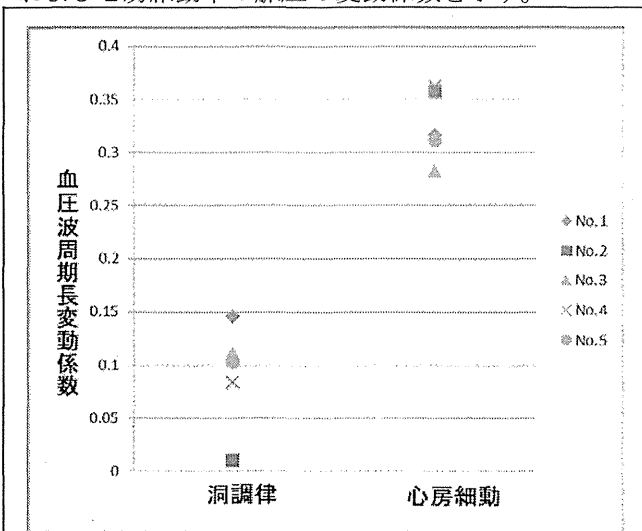
拡張期血圧の平均値は、洞調律中： $93.0 \pm 27.4$  mmHg、心房細動中： $88.4 \pm 24.6$  mmHgであった。拡張期血圧の標準偏差は、洞調律中： $3.28 \pm 0.58$  mmHg、心房細動中： $8.84 \pm 0.96$  mmHgであった。拡張期血圧



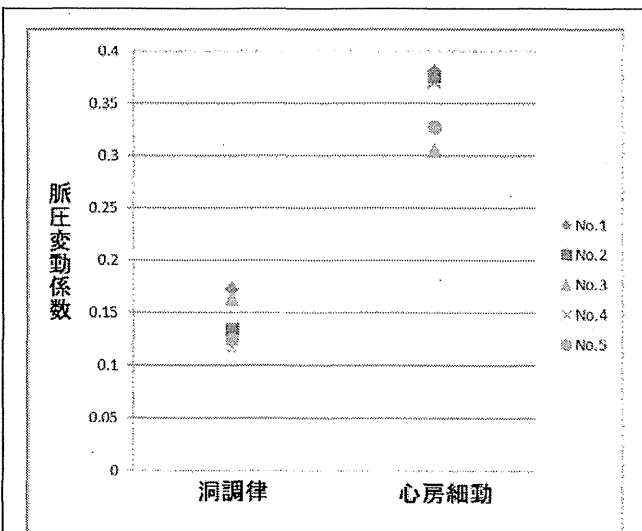
の変動係数は、洞調律中：0.038±0.012、心房細動中：0.104±0.017であった。拡張期血圧の尖度は、洞調律中：4.90±3.63、心房細動中：-0.11±0.13であった。拡張期血圧の歪度は、洞調律中：-0.184±1.317、心房細動中：0.102±0.248であった。

脈圧の平均値は、洞調律中：29.3±11.1 mmHg、心房細動中：30.2±7.8 mmHgであった。脈圧の標準偏差は、洞調律中：4.16±1.65 mmHg、心房細動中：10.48±2.16 mmHgであった。脈圧の変動係数は、洞調律中：0.142±0.024、心房細動中：0.352±0.033であった。脈圧の尖度は、洞調律中：9.58±6.47、心房細動中：-0.19±0.10であった。脈圧の歪度は、洞調律中：1.637±1.360、心房細動中：0.378±0.286であった。

心電図心周期長、血圧波周期長、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧の平均値、尖度、歪度には洞調律中と心房細動中にオーバーラップがあったが、標準偏差、変動係数にはオーバーラップは認められなかった。図C-11に、洞調律中および心房細動中の血圧波周期長の変動係数を示す。図C-12に、洞調律中および心房細動中の脈圧の変動係数を示す。



図C-11 洞調律中および心房細動中の血圧波周期長の変動係数



図C-12 洞調律中および心房細動中の脈圧の変動係数

## D. 考察

心電図上の心周期の変動と同様に、血圧波形から計測される脈拍周期、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧の変動は、洞調律中に比べ心房細動中で大きかった。各計測値の標準偏差および変動係数には、洞調律中と心房細動中にオーバーラップはなかった。特に、血圧波形から計測した周期長の変動係数と脈圧の変動係数は、洞調律中と心房細動中に顕著な差を認めた。これらの指標を用いることによって心房細動を血圧波形から診断することが可能と考えられた。脈波からも血圧波形と同様の情報を抽出することが可能であり、S/N比のよい脈波を記録することができれば、十分に心房細動の検出は可能と思われる。

本実験は、麻酔下の実験のため、洞調律中の各指標の変動が、覚醒下と比較して、小さい可能性がある。今後、覚醒下の動物において、洞調律中および心房細動中の血圧や脈波の連続記録を行い、比較検討する必要がある。

## E. 結論

血圧波形より得られる、周期長、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧の変動は、洞調律中に比べ心房細動中に大きかった。脈波の連続記録により、これらの計測値の標準偏差や変動係数を用いることによって、心房細動の検出は可能と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(10): 1056-1065.
- Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S, Sugimachi S. Relevance of cardiomyocyte mechanical coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog Biophys Mol Biol.* 2014; 115(2-3): 129-139.
- Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels.* 2014 (in press)

### 2. 学会発表

- 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝. 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用 第53回日本生体医工学会大会 (2014年6月24-26日、仙台)
- 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝. ラットにおける迷走神経

慢性電気刺激方法 第53回日本生体医工学会大会 (2014年6月24-26日、仙台)

3. 上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝. 肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 第53回日本生体医工学会大会 (2014年6月24-26日、仙台)
4. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝. ドネペジル中枢投与の心保護における末梢性 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体の影響 第35回日本循環制御医学学会総会 (2014年7月4-5日、福岡)
5. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝. 迷走神経刺激による心不全ラットの渴き抑制作用 第35回日本循環制御医学学会総会 (2014年7月4-5日、福岡)
6. Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device. ESC Congress 2014 (2014年8月30日-9月3日、バルセロナ)
7. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Peripheral  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. American Heart Association Scientific Sessions 2014 (2014年11月7-11日、オランダ)

#### 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

肥大型心筋症患者における心房細動と脳・全身性塞栓症の関係  
～予防的抗凝固療法の意義に関する後ろ向き研究～

担当責任者 相庭 武司 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

肥大型心筋症 (HCM) は心原性塞栓症のハイリスク因子であることが知られており、心房細動を合併する場合には疾患自体に CHADS2 スコア 1 点を付すことが推奨されている。HCM 患者に心房細動が合併しやすいことは過去の研究から明らかであるが、必ずしも心房細動が確実に診断されるとは限らない。むしろ心原性塞栓症を発症してから心房細動と診断されるいわゆる「未診断心房細動」や、心房細動と診断されながらもビタミン K 拮抗薬（ワルファリン）による抗凝固療法が不十分なために心原性塞栓症を発症する例がどの程度存在するかは不明である。そこで本研究では HCM 患者における心房細動合併の実態と血栓塞栓症の発症の関係を明らかにする。HCM 患者で心房細動発症のリスクを評価できるようになれば、心房細動発症前に予防的抗凝固療法を開始することで脳塞栓症を未然に防ぐことができ、HCM 患者に対する塞栓症予防の新たなパラダイムを提唱するという点で、大きな意義があると考えられる。

A. 研究目的

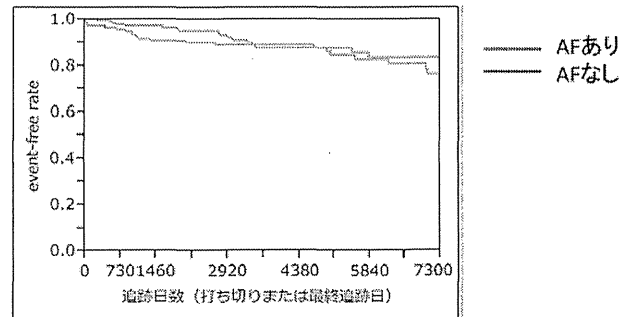
本研究では HCM 患者における心房細動合併の実態と血栓塞栓症の発症の関係を解明することを目的とする。

B. 研究方法

当施設に通院中の 400 名の HCM 患者（平均年齢 51 歳）において、①心房細動の発症予測因子、②脳塞栓症発症患者における未診断心房細動の割合、③ワルファリン治療中の TTR (time in therapeutic range) と血栓塞栓症発症頻度、を後ろ向きに検証した。

C. 研究結果

平均追跡期間 12 年間に於いて 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り、登録時の CHADS2 スコアが高い患者は心房細動の有無に関わらず血栓塞栓症発症のリスクが高い（1.48 倍/点）ことが示唆された。またイベント発生がない患者でも 170 名（45%）において心房細動の合併を認めた。従って一般的な心房細動の既往の有無だけでは、HCM 患者では脳梗塞・全身性血栓塞栓症のイベントの発生率に差は認めなかった（図右）。抗凝固療法（ワルファリン）は登録時で 23 名（6%）しか施行されておらず、イベント発生患者中でも 17 名（32%）しか投薬されておらず、しかもその TTR は平均 47% と必ずしも良好ではなかった。



D. 考察

本研究から HCM 患者における脳梗塞・全身性塞栓症のリスク管理の課題が明確になったと考えられる。従来の研究結果などから示されている以上に、HCM 患者では心房細動の合併が多く、それに起因するであろう脳梗塞の発症も多い。しかしながら心房細動を正しく診断することは決して簡単ではない。理由の一つは発作性・持続性に関係なく心房細動症状はないか軽度であり、病院で心電図記録などによる診断に至らない場合があること、さらにもう一つは潜在的には心房細動があるにも関わらず、一度も心電図などで心房細動が捕まらない例、いわゆる不顕性の心房細動である。この場合、前述の「心房細動の存在が疑われる指標」が複数項目該当しても、現実には心房細動を捉えなければ抗凝固療法の対象とはなりにくい。従って特に HCM 患者においては無症候性（潜在性）心房細動をできるだけ早期に診断し抗凝固療法を開始することが、脳梗塞・全身性塞栓症予防にとって非常に大切である。現在、複数の健康機器メーカーから、家庭向け・クリニック向けに携帯型心電

計が販売されているが、自覚症状の有無に関わらずこのような機器を用いて、自宅あるいは職場などで血圧測定と同じように毎日心電図を測定することも効果的かもしれない。さらに腕時計型の脈波計測機器から日常的に心房細動の有無をキャッチできれば、HCMのようなハイリスク患者には非常に恩恵が大きいと思われる。

### 3. その他

なし

## E. 結論

HCM患者では脳塞栓症・全身性塞栓症のリスクが高いにも関わらず抗凝固療法は一部の患者にしか実施されておらず、さらにそのワルファリンコントロールも良好とは言えなかった。

HCM患者において心房細動が未診断であっても、CHAD S2スコアでハイリスク患者においては、積極的に心房細動を記録できるように携帯型心電計などで頻回に記録を心がけるようにする、あるいは早めに抗凝固療法を開始するなどの対策が今後必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 和田悠子、相庭武司。無症候性心房細動をいかに診断し治療するかー血栓塞栓症の一次予防を目指してー Medical Practice31 巻10号 2014

2) 和田悠子、相庭武司。高齢者の心房細動診断 ー見つけるコツー 「治療」2015年97巻4月号 2015 in press

### 2. 学会発表

1) Wada Y, Aiba T, Matsuyama T, et al. Prevention of ischemic embolism in HCM patients without pre-documented atrial fibrillation. American College of Cardiology (ACC) 2015.

2) 和田悠子、相庭武司、神崎秀明 他。心不全を伴う頻脈性不整脈に対するLandiololの使用経験。第62回心臓病学会学術集会 2014

3) Wada Y, Aiba T, Matsuyama T et al. Atrial Fibrillation Increases Adverse Cardiac Events in Hypertrophic Cardiomyopathy with Moderate Tissue Fibrosis. 日本循環器学会学術集会 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

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）

成人心房中隔欠損症での心房細動発生リスクに関する研究

担当責任者 野田 崇 国立循環器病研究センター 不整脈科医長

先天性心疾患の予後は改善し、成人例も多くなり、2007年の本邦の報告では約41万人となっている。成人先天性心疾患では、血行動態に加えて不整脈の存在が症状、入院、血栓症等の原因となることが多く、中でも心房細動の有無は重要である。そこで本研究では、先天性心疾患の中でも心房中隔欠損症の患者で心房細動発生リスクについて明らかにする。心房細動発生の高リスク群を抽出できれば、心不全や血栓塞栓症予防のための早期の治療介入が可能となる。

A. 研究目的

本研究では、成人心房中隔欠損症患者での心房細動の有無と臨床背景の関連を調べることで、リスク因子を解明することを目的とする。

B. 研究方法

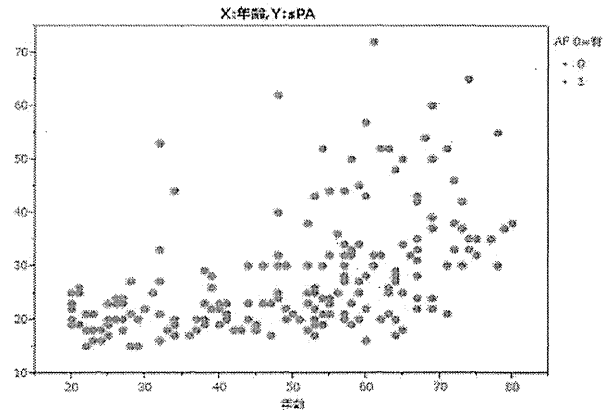
2001年から2011年の10年間に成人心房中隔欠損症にてカテーテル検査を行った206例について①心房細動の有無、②臨床背景、③心臓超音波の指標、④カテーテル検査の指標を調査し、心房細動の有無と各パラメーターの関連について検討した。

C. 研究結果

心房細動は32例(16%)に認められた。全体の年齢の中央値52歳で平均のQp/Qsは2.7であった。心房細動の有無での群間比較では、心房細動を合併している患者のほうが、高齢で、糖尿病の割合や血圧および収縮期の肺動脈圧が高く、三尖弁輪逆流も重度であった。多変量解析では、年齢1.07(1.02-1.15, p=0.01)および収縮期の肺動脈1.08(1.001-1.17, P=0.04)が心房細動のリスク因子と考えられた。

D. 考察

年齢に加えて肺動脈圧の上昇が心房細動合併のリスクと考えられた。このことから、Qp/Qsおよび肺動脈圧が高い症例では早期介入が必要と考えられた。一方、本研究では、心電図で心房細動が捕まっている症例での検討であり、今後、短時間発作性心房細動を高い精度で検出できるデバイス機器の開発が望まれる。



年齢および収縮期肺動脈圧 (sPA)	心房細動割合
55歳未満 かつ sPA<33mmHg	2/111(1.8%)
55歳未満 かつ sPA≥33mmHg	0/7(0%)
55歳以上 かつ sPA<33mmHg	6/48(12.5%)
55歳以上 かつ sPA≥33mmHg	24/40(60%)

E. 結論

成人心房中隔欠損症での心房細動リスクには、年齢に加えて肺動脈圧の上昇が考えられた。今後、成人先天性心疾患での不整脈の評価および早期の治療介入のため、短時間発作性心房細動を高い精度で検出できるデバイス機器の開発が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takaya Y, **Noda T**, Nakajima I, et al. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circ J.* 2014;78(8):1989-91.
2. Katsuomi G, Shimizu W, Watanabe H, **Noda T**, et al. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 15;172(2):519-22.
3. **Noda T**, Kurita T, Nitta T, et al. Appropriate duration of driving restrictions after inappropriate therapy from implantable cardiac shock devices-interim analysis of the Nippon Storm Study. *Circ J.* 2014;78(8):1989-91.
4. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, **Noda T**, et al. Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1122-8.

2. 学会発表

1. J. Kaneyama<sup>1</sup>, T. Noda<sup>1</sup>, I. Nakajima<sup>1</sup>, et al. Safety and efficacy of radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients with pulmonary hypertension. 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）

遠隔モニタリングに関する研究

担当責任者 岡村 英夫 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

研究要旨

ペースメーカーや植込み型除細動器(ICD)といった不整脈治療植込み型デバイスにおいては、電話回線を用いた遠隔モニタリングが既に実用化されている。発作性心房細動が確認された際には、より早期に抗凝固療法を導入することで脳梗塞の予防につながることを期待されるが、実際に遠隔モニタリングを運用する中で発作性心房細動がどの程度発見され、治療につながっているかを把握しておくことは重要である。当院で遠隔モニタリングを導入している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、よ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ーにおいても有用であると考えられた。

A. 研究目的

ペースメーカーや植込み型除細動器(ICD)といった不整脈治療植込み型デバイスにおいては、電話回線を用いた遠隔モニタリングが既に実用化されている。脈波モニタリングにおいても、遠隔データを活用することで必要な患者に早期に抗凝固療法を導入できる可能性があり、脳梗塞の発症を減らせる可能性がある。実際に患者が発作性心房細動を発症する頻度や発症様式を把握することを目的とした。

B. 研究方法

実際に当院で運用している遠隔モニタリングの通信データから発作性心房細動により通信されたデータの頻度を検証した。患者は510名のICD又は心臓再同期療法つきICD(CRT-D)植込み患者。2014年12月の一か月間の通信データから発作性心房細動による通信データを抽出した。

C. 研究結果

510名の中で25名から33の発作性心房細動イベントによるアラートが検出されていた。この中には1ヶ月間の間で最大7回の発作性心房細動を記録した患者が含まれていた。この間に発作性心房細動が原因と考えられる脳梗塞の発症は認めなかった。

D. 考察

今回の検討はICDまたはCRT-D植込み患者を対象としているため、発作性心房細動を発症する頻度は人間ドックでの利用や心房細動カテーテルアブレーション術後の利用を考えた場合の対象とは異なる。しかし、心房細動が持続した場合、数日でも脳梗塞を発症する可能性があることを鑑みると、発作性心房細動が遠隔モニタリングにより確認されるメリットは、頻回に発作を繰り返す可能性のある患者においては言うまでもなく、頻度が少ないと考えられる対象群

にとっても脳梗塞を未然に防げる可能性が高まると考えられた。

E. 結論

遠隔モニタリングでデータを早期に把握することは、脈波計においても抗凝固療法未導入の症例において脳梗塞の発症を減らすことにつながる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

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

## 抗凝固療法施行中の腎機能の推移とその臨床経過に与える影響に関する研究

担当責任者 宮本 康二 国立循環器病研究センター 心臓血管内科医師

非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬(NOAC)投与中の心房細動患者における腎機能低下の頻度および臨床経過に及ぼす影響について検討を行った。本研究対象症例である 962 例の平均年齢は  $70 \pm 11$  歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は  $63 \pm 12$  kg であった。962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr  $\geq 50$  ml/min)が 783 例、B group (NOAC 開始時 eCCr  $< 50$  ml/min)が 179 例であった。平均観察期間  $306 \pm 256$  日で、A group では 5.9%の症例で腎機能の低下(eCCr  $< 50$  ml/min)を認めた。A group を eCCr 維持群( $\geq 50$  ml/min: A-1 group)と eCCr 低下群( $< 50$  ml/min: A-2 group)に分けて検討した。A-2 group では A-1 group に比べ有意に高齢で( $77 \pm 8$  vs.  $67 \pm 11$  歳:  $p < 0.0001$ )、体重が軽く( $57 \pm 8$  vs.  $65 \pm 11$  kg:  $p < 0.0001$ )、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(43 vs. 28%:  $p < 0.05$ )、およびうっ血性心不全(33 vs. 18%:  $P < 0.05$ )を持つ症例が多かった。A-2 group では A-1 group に比べ、NOAC 投与中の有害事象の発生が有意に多かった(39 vs. 21%:  $p = 0.005$ )。出血性合併症の発現率は、A-2 group 22%、A-1 group 6%と、いずれも両群間で有意差が認められた( $P < 0.0001$ )。抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する心房細動症例は少なくない。またその腎機能低下は出血性合併症の発現につながる可能性がある。NOAC 投与前は当然であるが、投与中も腎機能を含めた定期的な検査が重要である。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させる。

### A. 研究目的

非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬(NOAC)投与中の心房細動患者における腎機能低下の頻度および臨床経過に及ぼす影響について検討すること。

### B. 研究方法

当院にて2011年4月から2013年12月までの間にNOACを投与された1072例を対象として、NOAC投与中の腎機能の推移及び有効性・安全性に関する検討を行った。

腎機能の指標として Cockcroft-Gault 計算式による推算クレアチニンクリアランス(estimated creatinine clearance: eCCr)を用いた。1072例の中でNOAC投与開始時に腎機能が保たれていた症例(eCCr  $\geq 50$  ml/min)は893例(83%、A group)、腎機能低下を認めていた症例(eCCr  $< 50$  ml/min)は、179例(17%、B group)であった。A groupの中で、経過観察期間中に腎機能が保たれていた症例(eCCr  $\geq 50$  ml/min)をA-1 group、腎機能が低下した症例(eCCr  $< 50$  ml/min)をA-2 groupとした。なおA groupのうち、NOAC投与中の検査データが得られなかった110例は今回の研究から除外した。

### C. 研究結果

本研究対象症例である962例の平均年齢は  $70 \pm 11$  歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は  $63 \pm 12$  kg、心房細動のタイプの内訳は発作性 59%、持続性 41%であった。血清 Cr 値は  $0.87 \pm 0.22$  mg/dl、eCCr は  $71 \pm 25$  ml/min であった。脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作を 31%、うっ血性心不全を 21%、高血圧症を 62%、

糖尿病を 17%に認めた。

962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr  $\geq 50$  ml/min)が 783 例、B group (NOAC 開始時 eCCr  $< 50$  ml/min)が 179 例であった。B group は A group に比べ高齢で( $79 \pm 6$  vs.  $67 \pm 11$  歳:  $p < 0.0001$ )、女性が多く( $55$  vs.  $26\%$ :  $p < 0.0001$ )、低体重( $53 \pm 10$  vs.  $65 \pm 11$  kg:  $p < 0.0001$ )であった。また B group は A group に比べ、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の既往の頻度が高く( $43$  vs.  $29\%$ :  $p < 0.05$ )、うっ血性心不全および高血圧の頻度も高かった( $30$  vs.  $19\%$ :  $p < 0.05$ ,  $69$  vs.  $60\%$ :  $p < 0.05$ )。

NOAC 開始時に腎機能が保たれていた 783 例のうち(eCCr  $\geq 50$  ml/min、A group)、平均観察期間  $306 \pm 256$  日で 46 例(5.9%)の症例で腎機能の低下(eCCr  $< 50$  ml/min)を認めた。A group を eCCr 維持群( $\geq 50$  ml/min: A-1 group)と eCCr 低下群( $< 50$  ml/min: A-2 group)に分けて患者背景を検討した。eCCr 低下群(A-2 group)は維持群に比べ有意に高齢で( $77 \pm 8$  vs.  $67 \pm 11$  歳:  $p < 0.0001$ )、体重が軽く( $57 \pm 8$  vs.  $65 \pm 11$  kg:  $p < 0.0001$ )、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(43 vs. 28%:  $p < 0.05$ )、およびうっ血性心不全(33 vs. 18%:  $P < 0.05$ )を持つ症例が多かった。なお、eCCr は A-2 group で A-1 group に比べ低値であったが( $56 \pm 5$  vs.  $80 \pm 23$  ml/min:  $p < 0.0001$ )、血清 Cr 値には両群間に有意差を認めなかった( $0.86 \pm 0.18$  vs.  $0.83 \pm 0.17$ )。

A groupの腎機能悪化(eCCr  $< 50$  ml/min)に関わる単変量解析では、年齢、性別、体重、eCCr、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の既往、うっ血性心不全、CHADS<sub>2</sub> スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアおよび HAS-BLED スコアが腎機能低下に関与していた。さ



らに、多変量解析を行った結果、腎機能低下に関わる危険因子として、高齢(オッズ比1.15、95%信頼区間 1.09-1.21、 $p < 0.0001$ )、低体重(オッズ比0.91、95%信頼区間 0.87-0.95、 $p = 0.0004$ )、うっ血性心不全(オッズ比2.39、95%信頼区間 1.16-4.79、 $p = 0.02$ )が同定された(表4)。年齢と体重に関して腎機能悪化に関わるカットオフ値を検討するためにROC(Receiver operating characteristic curve)曲線を作成したところ、年齢に関しては72歳、体重は58kgがカットオフ値とし最も適していることが分かった。

血栓塞栓症の頻度はA-1 group (eCCr 維持群) 1%、とA-2 group (eCCr 低下群) 4%で、有意差を認めなかった。A-2 group (eCCr 低下群)ではA-1 group (eCCr 維持群)に比べ、NOAC投与中の有害事象の発生が有意に多かった(39 vs. 21%:  $p = 0.005$ )。大出血の発現率はeCCr 低下群 9%、eCCr 維持群 0.1%であり( $p < 0.0001$ )、小出血を含めた出血性合併症の発現率は、eCCr 低下群 22%、eCCr 維持群 6%と、いずれも両群間で有意差が認められた( $P < 0.0001$ )。なおNOAC開始時に腎機能低下(eCCr  $< 50$ ml/min)を認めている症例(B group)では、有害事象の発生を29%に認め、出血性合併症を12%、大出血を2%に認めた。

#### D. 考察

本研究ではNOAC投与中の心房細動患者における腎機能悪化の危険因子として、高齢、低体重、心不全が同定された。

心房細動患者の多くは高齢であり、また年齢は腎機能悪化のリスク因子として知られている。Poggioらは腎移植のドナーを対象に年齢と腎機能の関連を検討し、高齢になるほど腎機能低下の程度が大きくなることを報告した。また高齢になると糖尿病など別の腎機能悪化のリスク因子となる疾患を併存することも少なくない。

心不全が腎機能悪化のリスク因子であることは以前から報告されている。心不全患者における腎機能障害の頻度は25%程度と報告されている。心腎連関と呼ばれる病態は心臓と腎臓、それぞれの臓器障害がもう一つの臓器に対する障害を引き起こすことを意味している。心不全患者における腎機能障害の原因として、腎血流の低下、血管内皮障害、炎症、利尿剤に起因する循環血液量の減少、薬剤に起因する低血圧などが挙げられる。

慢性腎臓病のガイドラインでは腎機能悪化のリスク因子が挙げられている。Yamagataらは日本の一般住民における腎機能悪化のリスク因子として、高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、蛋白尿、血尿を報告している。一方で、心房細動患者に対して抗凝固療法を行う基準となっているCHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアの中には、高齢、高血圧、糖尿病など腎機能悪化のリスク因子ともなる因子が含まれている。すなわち、抗凝固療法が必要な心房細動患者の多くは、腎機能悪化のリスク因子を持って

いる。実際本研究では、抗凝固療法を行っている患者において、経過中の腎機能が低下する症例は少ないものではなく、その頻度は一般住民に比べて高いことが示された。また本研究では抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する症例では、出血性合併症の頻度が高いことも示された。NOACはワルファリンと異なり定期的な血液検査によるモニタリングが不要であるといわれている。しかしながら、用量を固定した血液モニタリングのないNOACの投与は、臨床医が気づかないうちに腎機能悪化からの薬物血中濃度をきたす恐れがあり、またそれは出血性合併症の発生に結びつく可能性があることが本研究で示された。したがって、NOAC投与前は当然であるが、NOAC投与後においても、特に、高齢、低体重、うっ血性心不全のある症例などでは腎機能などの血液検査の定期的なフォローアップが必須である。そのような症例に対する定期的な血液モニタリングは、腎機能悪化の早期発見につながり、それによりNOACによる出血性合併症を回避できる可能性がある。なお本研究では腎機能維持群と低下群でNOAC開始時のeCCrには差を認めたが、血清Cr値は両群間で有意差を認めなかった。したがって腎機能の評価は、血清Cr値のみで行うのではなく、eCCrを算出して行うべきである。また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ていたことは、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すると考えられる。

#### E. 結論

抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する心房細動症例は少なくない。特に、高齢、低体重、うっ血性心不全などの症例では注意が必要である。またその腎機能低下は出血性合併症の発現につながる可能性がある。NOAC投与前は当然であるが、投与中も腎機能や心房細動検出を含めた定期的な検査が重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. **Miyamoto K**, Aiba T, Nakajima I, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W: Efficacy and Safety of Novel Anticoagulant Dabigatran in Clinical Practice for Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2014; 30: 58-64

##### 2. 学会発表

1. **Koji Miyamoto**, Takeshi Aiba, Ikutaro Nakajima,

Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Shiro Kamakura, Kengo Kusano: ESC 2014 Relationship between Deteriorating Renal Function and Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients using Novel Oral Anticoagulants ESC 2014 Barcelona, Spain

2. **Koji Miyamoto**, Takeshi Aiba, Shoji Arihiro, Sayako Kotsugi, Manabu Kikyotani, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka, Masaharu Ishihara, Toshihisa Anzai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Kengo Kusano  
Efficacy and Safety of Two Doses of Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Preserved Renal Function 日本循環器学会総会 2014 東京

1. Koji Miyamoto, Takeshi Aiba, Shoji Arihiro, Yoshihiro Kokubo, Sayako Kotsugi, 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 日本循環器学会総会 2014 シンポジウム 東京

#### 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

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

担当責任者

宮本 康二 国立循環器病研究センター心臓血管内科 医師  
草野 研吾 国立循環器病研究センター心臓血管内科 部長

心房細動 (AF) に対するカテーテルアブレーションは確立された治療法であるが、90 日以内 (blinking period) の早期再発は隔離術そのものの影響があると考えられ、再発例には抗不整脈薬の使用が行われている。今回、術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を後ろ向きに検討した。266 名のアブレーション施行患者 (発作性 AF186、持続性 AF80) を平均 470 日 follow した。早期再発の有無にかかわらず 158 名 (59%) の患者で急性期 (90 日以内) に抗不整脈薬の投与が行われていた。130 名 (49%) の患者で 90 日以内に再発が確認され、そのうち 88 名 (68%) に急性期の抗不整脈薬投与 (ベプリジル 49, I 群薬 35, アミオダロン 4) が行われていた。Kaplan-Meiyer 解析では、急性期の抗不整脈薬の投与は遠隔期の AF 再発の有無に影響を及ぼさなかった。以上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が示唆される。

A. 研究目的

心房細動 (AF) に対する、肺静脈隔離術 (PVI) は確立された治療法であるが、90 日以内 (blinking period) の早期再発は隔離術そのものの影響があると考えられ、再発例には抗不整脈薬の使用が行われている。今回、術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を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

266 名の心房細動に対するカテーテルアブレーション患者を術後 90 日以内の早期再発の有無、術後 90 日以内の抗不整脈薬投与の有無に分け、早期再発と抗不整脈薬投与が遠隔期の AF の有無に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。

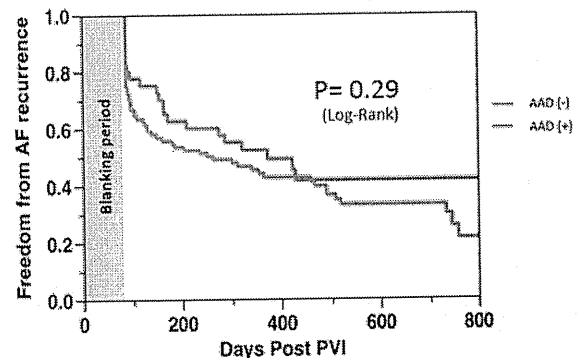
C. 研究結果

早期再発の有無にかかわらず 158 名 (59%) の患者で急性期 (90 日以内) に抗不整脈薬の投与が行われていた。130 名 (49%) の患者で 90 日以内に再発が確認され、そのうち 88 名 (68%) に急性期の抗不整脈薬投与 (ベプリジル 49, I 群抗不整脈薬 35, アミオダロン 4) が行われており、左房が大きな症例で投与が行われていた (LAVI 52 vs. 43 mL/m<sup>2</sup>, P=0.03)。Kaplan-Meiyer 解析では、急性期の抗不整脈薬の投与は遠隔期の AF 再発の有無に影響を及ぼさなかった (Log-Rank P=0.20)。

D. 考察

アブレーション術後 90 日以内は、アブレーションそのものの影響があると考えられ、一般的には blanking period として再発の有無は考慮しないが、今回の

研究から早期再発例では、抗不整脈薬の投与の有無に拘らず長期的な洞調律維持効果が少ないことが明らかとなり、術後早期に再発をいかに見つけ出すことができるかが極めて重要であることがわかった。



E. 結論

術後急性期の抗不整脈薬投与は臨床的に意義をもたない。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が示唆される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamatsu 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

2. 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
3. 草野研吾：薬物によるリズムコントロール療法の適応と実際。Cardiac Practice 26; 39-44, 2015
4. 上島彩子、草野研吾：心房細動の抗凝固療法。Medicina 51; 1723-1727, 2014
5. 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

## 2. 学会発表

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

Noda T, Kengo Kusano, et al. 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

Kusano K, et al: Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation Patients at Low Risk for Stroke. JCS 2014, Tokyo

## 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