

Background

Pulmonary vein isolation (PVI) is an effective treatment for patients with atrial fibrillation (AF). Several studies, however, reported that patient with early recurrence during blanking period (3-months after PVI) had a higher rate of late recurrence than those without early recurrence.

The efficacy of antiarrhythmic drug (AAD) during blanking period for prevention of AF recurrence is unknown in patients undergoing PVI.

J Am Coll Cardiol, 2002;40: 100-104.
Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011; 4:11-14

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Purpose

To investigate the efficacy of AAD during blanking period for prevention of AF recurrence.

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Study population

- 266 patients underwent their first PVI of AF in our institute between November 2011 and November 2013.
 - Age: 62 ± 11
 - Male/ female: 197 (74%)/ 69 (26%)
 - Paroxysmal AF/ Persistent AF: 186 (70%)/ 80 (30%)
 - Left ventricular dimension: 47 ± 6 mm
 - Left ventricular ejection fraction: 57 ± 9 %
 - follow up duration: 470 ± 262 days
- The primary physician determined usage and type of AAD. We retrospectively investigated the efficacy of AAD during blanking periods for prevention of late AF recurrence.

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Definition

- Blanking period: 90 days after PVI
- Early recurrence: AF recurrence during blanking period
- AF recurrence:
 - AF documented in 12 leads ECG and/or Holter ECG
 - Typical Symptom reported by the patients

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Ablation procedure

- Pulmonary vein isolation
- Ablation of CFAE and/or non-PV foci was performed when AF sustained after PVI
- CTI ablation when AFL was clinically documented

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Results

```

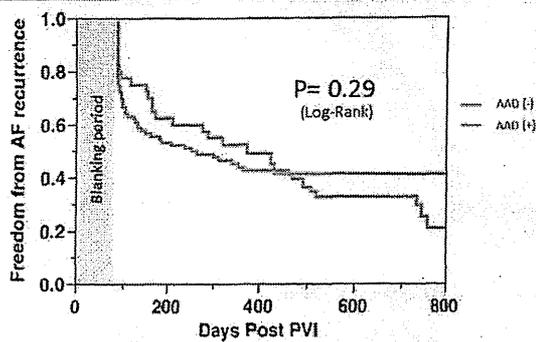
    graph TD
      A[266 patients with first PVI] --> B[136 patients without early AF recurrence]
      A --> C[130 patients with early AF recurrence]
      B --> D[70 patients with AAD]
      B --> E[66 patients without AAD]
      C --> F[88 patients with AAD]
      C --> G[42 patients without AAD]
      F --> H[Bepridil: 49]
      F --> I[Class I AAD: 35]
      F --> J[Amlodarone: 4]
      
```

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

**Baseline Characteristics
in patients with Early AF Recurrence**

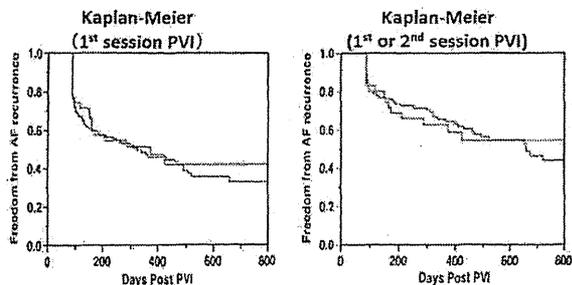
| | AAD (-) | AAD (+) | P-value |
|---|---------|---------|---------|
| Patients number, n | 88 | 42 | |
| Gender: male, n (%) | 60 (67) | 30 (75) | 0.34 |
| Age, years old | 62±10 | 61±11 | 0.42 |
| Hypertension, n (%) | 44 (49) | 19 (48) | 0.88 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 8 (8.9) | 5 (15) | 0.31 |
| CHADS ₂ score | 1.0±0.9 | 1.2±1.1 | 0.42 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc score | 1.2±1.2 | 1.9±1.5 | 0.98 |
| Persistent AF, n (%) | 31 (34) | 8 (20) | 0.09 |
| Cr (mg/dl) | 0.9±0.6 | 0.8±0.2 | 0.39 |
| BNP (pg/ml) | 134±153 | 90±68 | 0.13 |
| Left atrial dimension (mm) | 42±6 | 41±7 | 0.20 |
| Left atrial volume index (mL/m ²) | 52±19 | 43±15 | 0.03 |
| Left ventricular ejection fraction (%) | 56±10 | 57±8 | 0.38 |

**Freedom from AF recurrence in patients
with early AF recurrence**



AAD: antiarrhythmic drug; PVI: pulmonary vein isolation; AF: atrial fibrillation

**Freedom from AF recurrence in patients
with early AF recurrence**



Conclusion

AAD use during blanking period may have little effect on clinical outcome after PVI.

88 Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Central and Cardiovascular Center

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）

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～

担当責任者 中島 育太郎 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医師

心房細動（AF）を伴う慢性心不全患者における心臓再同期療法（CRT）の効果に関しては未だ不明な点が多い。本試験は本邦での心筋症患者における CRT の効果を、その調律により分類・解析し、効果の相違とその原因を解明することを目的とし、当施設での CRT を施行した連続 400 例（平均年齢 60 歳，男性 261 例）を対象に検討した。心房細動（AF 群）105 例を抽出し、洞調律（SR）群 295 例と比較検討した。両群とも有意な左室収縮能の改善をみたが、AF 群における死亡率は SR 群に比して有意に高く、心不全入院発生および致死性不整脈の発生も AF 群で有意に高かった。また発作性心房細動患者においては、CRT の responder であっても、約 30-40% の症例で心房細動の発作自体が関連して非代償性心不全または致死性心室性不整脈を発症していた。結論として、CRT は AF 患者においても有効であるが、致死性心室性不整脈の発生が SR 患者に比して高く、その効果は限局的なものである。また発作性心房細動患者においては、CRT responder を含めて、AF 発作自体が心不全発症および致死性心室性不整脈の原因と成り得る。

A. 研究目的

心房細動（AF）を伴う慢性心不全患者における心臓再同期療法（CRT）の効果に関しては未だ不明な点が多い。一部の大規模臨床研究では、心房細動患者において、洞調律患者に比して、CRT の効果が限局的であるとの報告があるが、病態生理に関しては推測の域を出ない。本試験は本邦での心筋症患者における CRT の効果を、その調律により分類・解析し、効果の相違とその原因を解明することを目的とする。

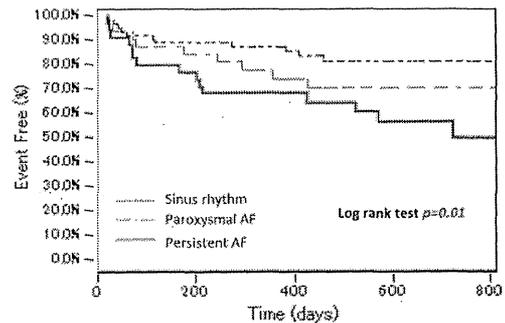
B. 研究方法

当施設で CRT を施行した連続 400 例（平均年齢 60 歳，男性 261 例）を検討。心房細動（AF 群）105 例を抽出し、洞調律（SR）群 295 例と比較検討した。また、心房細動をその発作の頻度によって発作性、長期持続性に分類し、それぞれの臨床的指標及び予後を比較検討した。加えて、植込み時に発作性心房細動を合併する患者を抽出し、心房細動の発作自体がどのような影響を及ぼすか検討した。

C. 研究結果

1) 患者背景に関しては AF 群および SR 群で同等であった。CRT 導入後、両群とも有意な左室収縮能の改善をみたが、AF 群における死亡率は SR 群に比して有意に高く（Log rank $p=0.01$ ）、心不全入院発生（Log rank $p=0.01$ ）および致死性不整脈の発生も AF 群で有意に高かった（Log rank $p=0.01$ ）。この結果は発作性心房細動患者でも同様であった。

心臓再同期療法後の致死性心室性不整脈イベント



2) 発作性心房細動患者で慢性期に 61% の患者が心臓再同期療法に対して有意な反応を示したが、経過中に 42% の症例で心不全入院を認めた。心不全入院を生じた 48% の症例で心房細動の発作自体に関連して非代償性心不全を発症していた。その内 41% が CRT responder であった。また同観察期間中 27% の症例で致死性心室性不整脈が出現しており、33% が心房細動発作に関連する致死性心室性不整脈であった。

D. 考察

本研究では、洞調律患者に比して、心房細動患者では、CRT の効果が限局的であり、予後も不良であるこ

とが示された。

これまでの報告では、心筋症患者における心房細動の出現は、背景心筋症自体や合併する機能的僧帽弁閉鎖不全等の影響を強く受けるため、その患者の心不全の重症度と比例して出現するとの論調が強い。つまり、心房細動はその患者の心筋症の程度を示唆するものであり、心筋症自体が不良であれば、CRTの効果が限局的だとされる一つの根拠となっている。本研究では、上記に矛盾しない結果を得たが、一方で心房細動の発作自体が循環動態または電氣的不安定さに影響を与えて、非代償性心不全または致死性心室性不整脈を発生させている経過が確認された。心房細動が心不全または心室性不整脈の契機となり、心不全または除細動器からのショック治療自体が心筋症の状況を悪化させ、それにより心房細動が更に出現しやすくなるという悪循環が生じて、急速に予後を悪化させる可能性が示唆される。従って特に心臓再同期療法（または植込み型除細動器）を必要とする慢性心不全患者においては、潜在性心房細動をできるだけ早期に診断し、早期に心房細動に対して治療介入を開始することが、その後の予後改善にとって非常に大切である。心筋症患者において、発症早期の軽症な段階から何らかの形で潜在性の心房細動を同定できれば、早期に治療介入を行う事が可能で、その後の予後を改善するという意味で、非常に恩恵が大きいと思われる。腕時計型の脈波計測機器は上記の様な患者において非常に強い臨床的意義を持つと考えられる。

E. 結論

CRTはAF患者においても有効であるが、致死性心室性不整脈の発生がSR患者に比して高く、その効果は限局的なものである。また発作性心房細動患者においては、CRT responderを含めて、AF発作自体が心不全発症および致死性心室性不整脈の原因と成り得る。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takashi Kurita, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Ikutaro Nakajima, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura: Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Journal of Electrocardiology* 2011; 44: 736-741

2) Ikutaro Nakajima, Takashi Noda, Hideaki

Kanzaki, Kohei Ishibashi, Koji Miyamoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Kazuhiro Satomi, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Wataru Shimizu: Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with inotrope-dependent class IV end-stage heart failure. *Journal of Arrhythmia* 2013; 29: 342-346

2. 学会発表

1) Nakajima I, Noda T, Shimizu W, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Proarrhythmic Effects of Cardiac resynchronization Therapy: *Cardiorhythm* 2011

2) Nakajima I, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Clinical Impact of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: What is the Limitation Compared to Patients with Sinus Rhythm? *Heart Rhythm Society Annual Scientific Session* 2010

3) Nakajima I, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Clinical Impact of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: What is the Limitation Compared to Patients with Sinus Rhythm? *Japanese Circulation Society* 2010

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

担当責任者 石橋 耕平 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医師

心臓植込みデバイス周術期において、単剤抗血栓療法継続は安全であることが報告されている。しかしながら、多剤継続に関しては明らかではない。そこで今回我々は、当院でデバイス手術を施行した300例（非抗血栓療法群129例、単剤抗血栓療法群139例、多剤抗血栓療法群32例）を対象として、多剤継続の安全性および有効性の検討を行った。抗血栓療法群は非抗血栓療法群と比して、心房細動合併率が有意に多く、血栓塞栓症および出血のリスクスコアも有意に高かった。しかし、周術期の血栓塞栓症および出血の発症率に関して、全ての群で有意差を認めなかった。心房細動患者の周術期の抗血栓塞栓療法継続は、単剤多剤にかかわらず安全であり、血栓塞栓症の予防に有効である。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。

A. 研究目的

本研究では、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および有効性を解明することを目的とする。

B. 研究方法

当院でデバイス手術を施行した患者300例を非抗血栓療法群、単剤抗血栓療法群、多剤抗血栓療法群の3群に分けて、心房細動の合併率、血栓塞栓症および出血のリスクスコア（CHA₂DS₂-VASc score、HAS-BLED score）、周術期の血栓塞栓症イベント、周術期の出血イベントに関して検討を行った。

C. 研究結果

非抗血栓療法群は129例、単剤抗血栓療法群は139例、多剤抗血栓療法群は32例であった。心房細動の合併率は非抗血栓療法群と比して抗血栓療法群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、非抗血栓療法群と比して単剤・多剤抗血栓療法群ともに有意に高い血栓塞栓症リスクスコア（ $p < 0.001$ ）および出血リスクスコア（ $p < 0.001$ ）を示したが、単剤・多剤抗血栓療法群間に有意差は認めなかった。周術期の血栓塞栓症の発症率は、3群間で有意差を認めなかった。また、出血の発症率に関しては、臨床的問題とならない小出血に関しては非抗血栓療法群と比して多剤抗血栓療法群で有意に高い発生率を示したが（ $p = 0.023$ 、単剤・多剤抗血栓療法群間では有意差なし）、臨床で問題とな

る大出血（入院延長、血腫除去術要、輸血要、抗血栓療法中止）に関しては3群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

本研究により、単剤抗血栓療法継続と同様、心臓植込み型デバイス周術期の多剤抗血栓療法継続が安全かつ有効であることが明確になった。また、心房細動患者は多剤抗血栓療法群に多く含まれ、血栓塞栓症および出血のリスクが高いものの、抗血栓療法を継続することにより、周術期の血栓塞栓症の発症率を抑え、出血の発症率が上昇しないことがわかった。本研究により、もし心房細動であることがデバイス手術前に判明した場合、その手術の時期に関係なく、出血の危険を恐れることなく、心原性脳塞栓症の発症を抑えるために抗凝固療法を始めることができる。

E. 結論

心房細動患者の周術期の抗血栓塞栓療法継続は、単剤多剤にかかわらず安全であり、血栓塞栓症の予防に有効である。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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 石橋耕平、草野研吾。手術前後の抗凝固薬の使い方 心房細動のトータルマネジメント・治療の常識が変わる!- (文光堂) 2014
 - 2) 石橋耕平、草野研吾。Q&A ワルファリンからNOAC、NOACからワルファリン、またNOACから他のNOACへ変更する際の注意点について教えてください ファーマナビゲーター 抗凝固療法編 (メジカルレビュー) 2015 in press
 - 3) 石橋耕平。Q&A 抗血小板薬を中止できない患者さんがいます。注意点はありますか? 今さら聞けない心臓ペースメーカー (メジカルレビュー) 2015 in press
2. 学会発表
 - 1) Ishibashi K, Miyamoto K, Kusano K, et al. Safety and Efficacy of Continuous Anticoagulant and Antiplatelet Combination Therapy during Implantation of Cardiac Rhythm Devices. American Heart Association (AHA) 2014 Chicago, USA

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）

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

担当責任者 和田 揚 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医師

心房細動に対するアブレーションの有効性は確立しているが、20-30%と高い再発率が問題である。アブレーション後の再発予測因子として、左心房拡大や、長期間持続した心房細動が知られているが、生化学マーカーで再発を予測できるものは確立されていない。

本研究では、心房細動アブレーションの術前に各種生化学マーカーを採取し、術後の再発との関連性を検討した結果、血清フォン・ヴィレブランド因子活性が再発と関連していた。

血清フォン・ヴィレブランド因子は心房細動再発と関連することは、心原性脳塞栓症の重症化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知できる有用である可能性が考えられた。

A. 研究目的

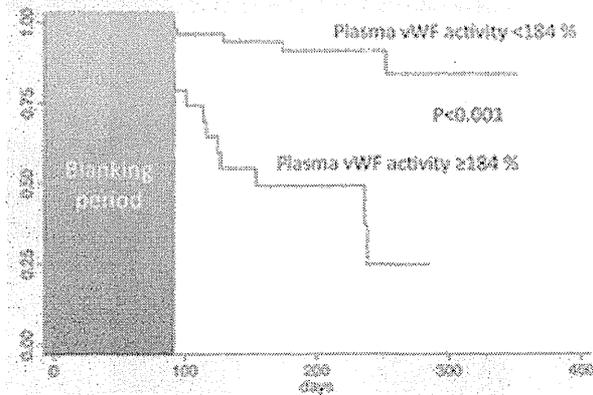
心房細動アブレーション後の新規再発予測因子の探索。

B. 研究方法

国立循環器病研究センターで心房細動に対してアブレーションを施行した76症例を対象に、術後再発と関連する生化学マーカーを同定する。

C. 研究結果

ROC解析の結果、血清フォン・ヴィレブランド因子活性 (%) が、平均観察期間182日における術後再発の有意な予測因子であった (AUC 0.81)。カットオフ値は184%であった (感度72%、特異度81%)。



D. 考察

フォン・ヴィレブランド因子は血管内皮障害のマーカーであり、虚血性脳卒中の予測因子として注目されている。血清フォン・ヴィレブランド因子活性は心房細動アブレーション後の脳卒中発症リスクの指標となる可能性がある。

E. 結論

血清フォン・ヴィレブランド因子活性は心房細動アブレーション後の再発と関連した。血清フォン・ヴィレブランド因子は心房細動再発と関連することは、心原性脳塞栓症の重症化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知できる有用である可能性が考えられた。

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

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）

担当責任者 長谷川 周平 国立循環器病研究センター知的資産部 産学官連携室長

近年、ウェアラブルデバイスの活況は凄まじい。年々、市場は拡大傾向にあり、それとともに多くの機器が提案されている。また、機器と連携するためのアプリ開発、サービス開発も進められているが、こちらについては、ブレークスルーというべきアプリやサービスは、まだ存在していない状況である。一般の健常者が我々の提案機器を活用するためのキッカケ作りをどのように進めるかがポイントであり、既存のアプリとの連携、もしくは新たにサービスを開発するなどといった検討を今後も進めていく必要がある。
心房細動検知センサの実用化に関して、ウェアラブルデバイスの市場を見据えながらどう進めていくかが今後の課題となる。

A. 研究目的

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梗塞は極めて重症な疾患であり、大きな脳梗塞を発症し（図 1）、死亡／寝たきりが 59%に達することが知られている。また心房細動は認知症のリスクとなることが知られている。このように心房細動に関連した重病発生は、我が国の国民健康寿命を大きく損なっているだけでなく、医療費の高騰につながる大変重要な health problem である。しかし高齢化社会を迎えて心房細動は激増しており健診で見つかる心房細動は 70-100 万人（図 2）、発作性も含めると 100-200 万人いると推定されているが、その 25-30%は従来の検査法（各種心電図検査）では見つけ出すことが難しく、医療現場においては、いかに簡便で確実に心房細動発生を見つけ出すことができるかが重要な課題となっている。

図 1:心原性脳塞栓

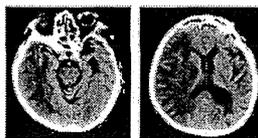
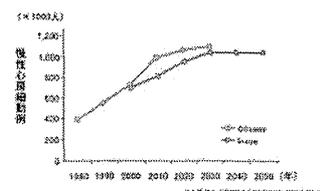


図 2: 我が国の心房細動患者数とその将来予測



また、心臓の疾患が原因で脳梗塞を起こす患者が増加している。心臓が原因の脳梗塞を心原性脳梗塞と呼ぶが、心原性脳梗塞には心房細動という不整脈が深く関与している。心臓は、心房の収縮と心室の収縮を交互に繰り返すことで、全身に血液を循環している。ただ、心房細動が発生すると、心房の電気的興奮による脈波が連続して出現し、その間、不規則に心室の収縮を繰り返しながら、心臓の働きが低下していき、部分的に心臓内部の血流が悪化することで血栓ができ、その血栓が血流とともに流れて脳血管を閉塞して、結果的に脳梗塞を起こす。

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長時間記録腕時計型脈波モニタリング機

器開発に成功した。すでにこの脈波形を用いたプレリミナリーなデータから高い不整脈検出精度である結果を得ており、小型化・軽量化されたこの機器を用いれば、在宅での心房細動発生を安価で非侵襲的に確実に見つけ出すことができると考えられる。そこで、本研究では、既存のデバイスの状況を確認し、さらにはウェアラブルデバイス市場についても調査を実施する。

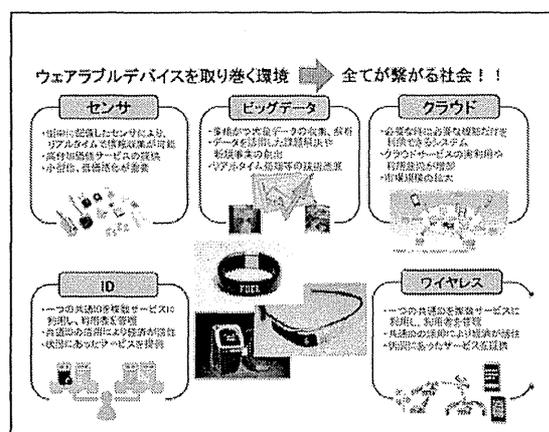
B. 研究方法

医療機器市場における心臓周りのデバイスについては、多くのモニタリング機器が登場しており、本開発品との比較検討を進めていく必要がある。本研究において、本開発品の優位性を検討していく必要があることから、まずは Web の情報および企業へのヒアリング、さらには展示会等での情報を複合的にまとめて、本開発品のニーズや開発の方向性、ウェアラブルデバイスの今後の展開について検討を行った。

C. 研究結果

○ウェアラブルデバイスとは何か

ウェアラブルデバイスを取り巻く環境として、センシング技術、ID、ビッグデータ、クラウド、ワイヤレスなどがインターネットを介して繋がることで、これまでできなかったことができるようになる。それを IoT (Internet of Things) と呼んでいる。



現在、多くのウェアラブルデバイスが登場しているが、そもそもウェアラブルデバイスは、身体に装着して使用する IT 機器の総称でスマートフォンと連携させて使用するデバイスとなっている。スマートフォンなどの機能を補完する役割を有し、ウェアラブルデバイスに

搭載されたセンサを通じて、生体情報、ライフログ等について、IoT を介することでデータを蓄積することができる。

主なウェアラブルデバイスとして挙げるとすれば、メガネ型デバイス、時計型デバイス、さらには生体情報の収集に特化したスマートバンドが存在する。他にも、指輪型デバイスやコンタクトレンズ型デバイスも開発されており、現在は、ヘッドフォンやイヤホン型のデバイスも登場する可能性が高い。

○ウェアラブルデバイス世界市場

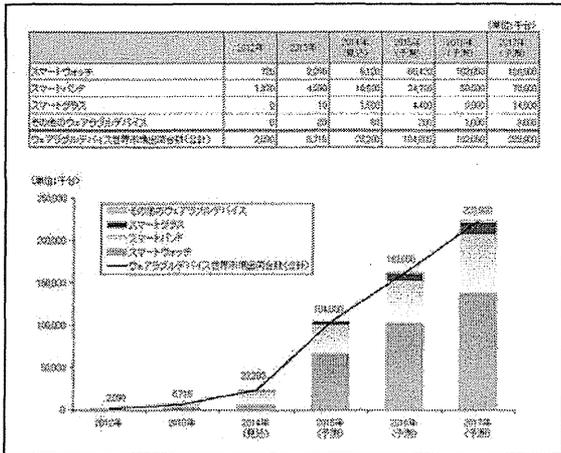
ウェアラブルデバイスの世界市場の概況としては、2013 年のウェアラブルデバイスのグローバル市場規模は、メーカー出荷台数ベースで 671 万 5000 台、分野別ではスマートバンド 439 万台、時計型デバイス 229 万 5000 台であり、スマートバンドがグローバル市場を牽引している。また、2014 年のグローバル市場において時計型デバイスは 512 万台、スマートバンド 165 万台、メガネ型デバイスで 150 万台を見込んでいる。そして、2015 年にはアップルウォッチが登場すると言われているため、スマートウォッチの市場が急拡大すると予測されている。しかし、アップルウォッチが価格も含めて想定以上に評価が高ければ、さらなる普及拡大が見込まれている。

スマートバンドについては、200 ドル以内の製品展開が多く、かつ、一般健康者における健康志向の高まりにより、ヘルスケア領域のデバイスとして、グローバルでの事業展開が予想されている。

メガネ型デバイスについては、グーグルグラスの評価があまり芳しくなく、実用化までは程遠いと考えられている。しかし、教育用ツールとしての価値は非常に高いという評価を得ており、その方面での展開が見込まれる。

2015 年から 3 年間は、様々なウェアラブルデバイスが登場し、市場が一気に拡大していくと予測される。特に PC メーカー、携帯電話メーカー、スポーツ用品メーカー、ベンチャー企業等、様々な企業の参入が想定されており、現に、これまでヘルスケアとは無縁だった企業がこの業界に参入してきていることは、特筆すべきことである。しかし、当該市場は立ち上がったばかりでもあることから、ウェア

ラブルデバイスだけではなく、機器との連携を踏まえたサービス開発も急務であると言える。



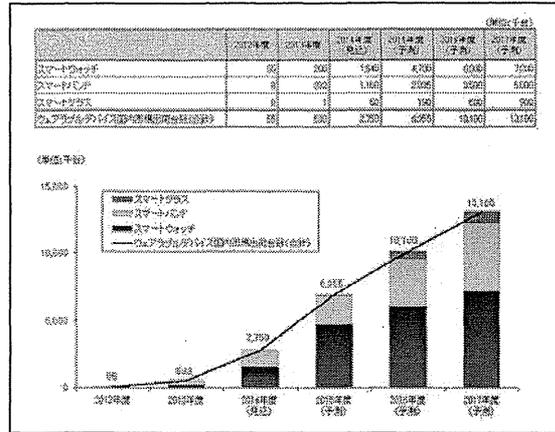
ウェアラブルデバイスのグローバル市場規模の推移と予測 (ウェアラブルデバイス市場に関する調査結果 2014 : 矢野経済研究所)

○ウェアラブルデバイス国内市場

2013年度のウェアラブルデバイスの国内市場規模は、メーカー出荷台数ベースで53万台、分野別ではスマートバンド33万台、腕時計型デバイスで20万台であった。2014年度は全体で275万台、このうち、腕時計型デバイス154万台、スマートバンド116万台、メガネ型デバイス5万台を見込んでいる。そして2017年度には全体で1310万台、腕時計型デバイス720万台、スマートバンド500万台、メガネ型デバイス90万台を予測している。

しかし国内市場においては、ウェアラブルデバイスへの関心や認知は高まりつつあるも、ビジネスモデルの構築やサービス等の開発に課題が多く、未だ本格的な普及には至っていない。とはいえ、腕時計型デバイスについては、携帯機器メーカーを中心に製品が出つつあり、まずは消費者の様子をうかがっている段階ではあるが、アップルウォッチがどこまで普及するかにより、大きく拡大すると予測されている。

今後は、ウェアラブルデバイス等の端末の開発、サービス展開を拡大していき、その認知が広まっていくことで、国内市場は拡大していくものと考えている。

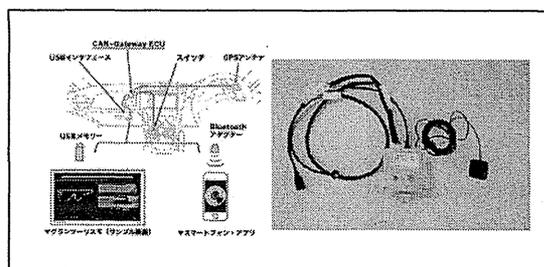


ウェアラブルデバイスの国内市場規模の推移と予測 (ウェアラブルデバイス市場に関する調査結果 2014 : 矢野経済研究所)

○ヘルスケア関連機器の詳細

2015年、東京ビッグサイトにおいて、「ウェアラブル EXPO」が開催された(会期:1/14~1/16)。いわゆるスマートウォッチと呼ばれる腕時計型のアンドロイド端末が増加傾向にあり、スマートフォンと一緒に使用するという機器が主流であった。

例えば、BIGLOBEが発売を予定しているウェアラブルデバイスは、バンドやキーホルダーとしての利用が可能で一方、当該機器単独でもネットワークに繋がる機器となっている。しかし、現状では耐水性に問題があるため、その部分の課題解決が必要と感じている。また、トヨタとデンソーの共同開発によって、車の位置情報をBluetoothで転送する「CAN-Gateway ECU」というシステムを開発している。



「CAN-Gateway ECU」システム



「CAN-GatewayECU」を搭載したドライブシミュレーター

また、ソニーモバイルは「SmartWatch3」の腕時計型デバイスも展示していた。例えば、ゴルフ場を予約するサイト「楽天 GORA」との連携、動作によってロック解除可能なシステムなど、様々なアプリとの連携が考えられている。



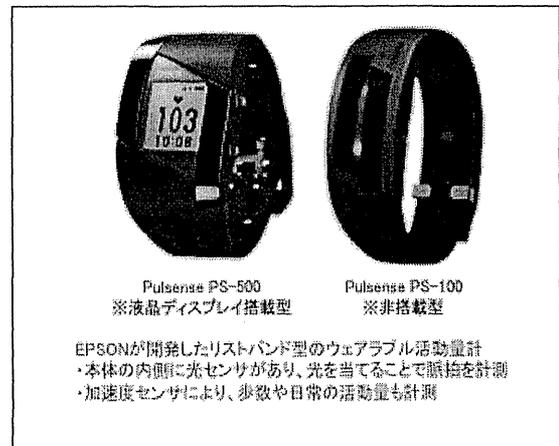
以上はヘルスケア領域以外での展開ではあるが、ウェアラブルデバイスと一口で言っても、多くの領域に渡って幅広いビジネスを各企業は考えている。

また、これとは別に目立っていたのが、これらウェアラブルデバイスを支える新素材である。例えば、AiQ Smart Clothing社は着用しているだけでバイタルデータ（心電図、脈拍、体温など）を測定し、そのデータを、Bluetoothを通じて他のデバイスに伝送できるスポーツウェアを発表していた。他にも、無線ICタグを内蔵した衣料生地などを開発している。同様に、東レもウェアラブル生地として、繊維にセンサを織り込んだウェアを発表している。

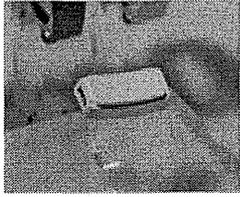
心電図や脈拍、体温などを測定でき、同じようにスマートフォンなどのデバイスにデータを伝送することが可能であるが、グンゼもアパレル事業等のノウハウをベースに、導電性ニットの開発を進めている。ニットに伸縮性を持つ配線を織り込むことで、電気による発熱、装着感をコントロールすることが可能と考えている。

そして、今後のIoT（Internet of Things）の発展を大いに感じられたのが、やはり、ヘルスケア領域であると言える。

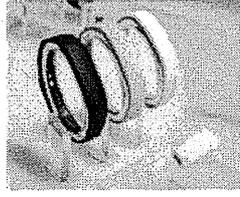
医療機器の認証は取得していないが、EPSONのPULSENSEは脈拍をセンシングする機器として、腕時計型のヘルスケア製品として市場に投入されており、大きな反響を呼んでいる。価格帯も1万5千円前後とリーズナブルであり、脈拍をモニタリングしながら健康維持を考えている一般層に好評を得ている。



また、ソニーは指先大の加速度センサ「コア」を開発し、その「コア」を組み込んだリストバンドも開発している。しかも、「コア」単独でセンサデバイスとしての使用も可能であり、さらには身体に貼り付けて、活動量計として使用することも可能である。ライフログアプリや様々な形のデバイスとして使用が想定される。



指先大の加速度センサ
『コア』



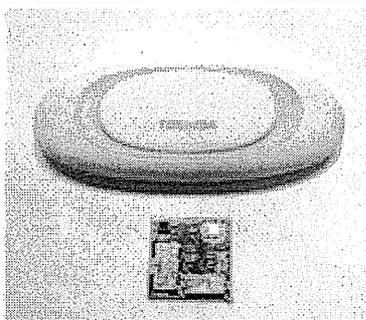
『コア』を組み込んだ
リストバンド

SONYが開発した指先大の加速度センサ

- ・センサ単独でも使用可能
- ・身体に貼り付けて活動量計として使うことも可能
- ・ライフログのアプリとして使用、様々な形のデバイスとして使用

家電の雄でもある東芝も、ヘルスケア領域での事業展開を本格的に検討している。もともと、医療機器を製造販売しているグループ会社も保有していることから、EPSON やソニーと比較しても、薬事的な点やヘルスケア領域での事業展開について、非常に慣れている印象がある。

今回、東芝から提案されているデバイスは、「Silmee」と呼ばれるデバイスである。

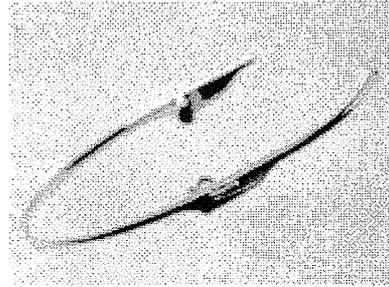


インテリジェントセンサモジュール『Silmee』

東芝が開発したセンサモジュール

- ・脈波、心電、体温、体動などの複数の生体情報を同時にセンシング
- ・コンパクトなウェアラブルセンサを実現
- ・無線を使ってスマホやタブレット端末に送出可能

非常に小さいセンサを搭載しており、そのセンサーは、「脈波」「心電」「体温」「体動」の4つの生体情報を測定することができる。しかし、このセンサをどのように事業として結びつけるかの戦略が乏しい。薬事的な観点からの事業戦略については比較的明るいですが、自社のセンシング技術をどのように事業戦略に落としこむかの戦略は、今後も要検討と思われる。ヘルスケア関連商品について、大手企業を中心に述べてきたが、実はベンチャー企業も事業展開している。

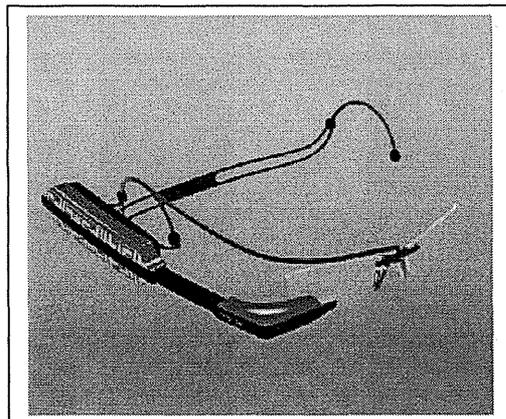


メガネ型ウェアラブル『テレパシー・ワン』

- ・ベンチャー企業テレパシーが開発したデバイス
- ・価格はグーグル・グラスよりも下回る
- ・Bluetoothで他デバイスと接続、メール送受信やSNSの更新確認、目の前の物が録画できる
- ・グーグルグラスの対抗馬として注目

メガネ型ウェアラブルデバイスは、グーグルグラスに代表されるが、テレパシーというベンチャー企業においても、事業展開を行っている。しかもグーグルグラスよりもコスト的に安価であり、しかも Bluetooth による他のデバイスとの接続、メール等の送受信や SNS の更新など、スマートフォンに近い機能を有している。しかも、グーグルグラスと同様に、目の前の物が録画できるといった機能も有している。

ウエストユニシスも同様の提案をしている。こちらと同じような機能を有しているが、事業展開としては、ヘルスケア領域だけではなく、自動車会社等のメーカーの工場内作業員に装着させて、業務効率化の改善に役立てている。具体的には、工場内作業おけるマニュアルを確認する際、従来は作業を中断しながらマニュアルに立ち返り、各工程の確認しながら進めていたが、このメガネ型デバイス導入後、メガネに投影されるマニュアルを確認しながら作業を進めるが可能となり、作業員の業務効率化の改善に大いに貢献した。



大阪ウエストユニシス/ヘッドマウントディスプレイ「inforod」

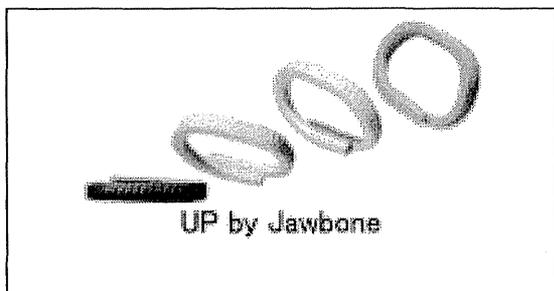
これはヘルスケア領域に限ってはないが、業務効率化することで間接的にはあるが、従業員の健康管理にも役立てることが可能と考える。

ヘルスケア領域のデバイスは、生体情報を収集するだけではなく、上述のような展開もウェアラブルデバイスの大きな可能性と考えられる。

これまでは、国内のヘルスケア関連商品であったが、海外のヘルスケア関連商品についてもいくつか調査してみた。

○UP by Jawbone

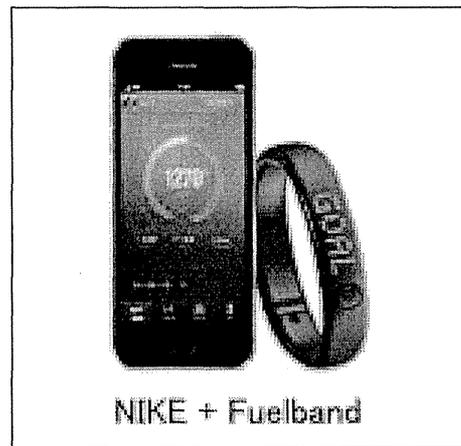
無料ダウンロードアプリとリストバンドで、自身の状態を一括で管理し、睡眠、運動、食事の情報を記録する。そのデータを無制限に保存ができ、さらに自身の動きを3Dで感知する三軸加速度センサー(モーションセンサー)を搭載している。また、バイブレーションを内蔵し、目覚ましやストップウォッチとして通知機能が付いている。フル充電で約10日間の連続使用が可能で、スマートフォンにUPの3.5mmプラグを接続するだけで簡単に同期ができる。生活防水仕様でもあり、医療用に用いられる低アレルギー性TPUラバーを使用している。



○nike+fuelband

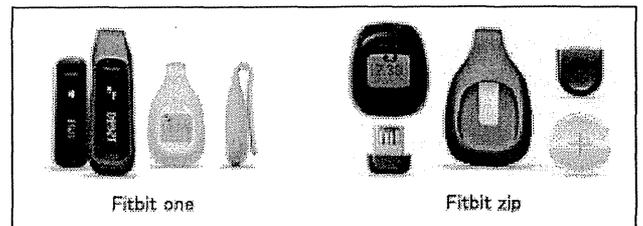
人が一日中装着することを想定して、人間工学に基づいている。使用者が使いやすく設計されたNIKE+FuelBandには、加速度計が装着されている。また、時間、カロリー、歩数等の情報が記録される。性別や体型に基づいて測定されるカロリーとは異なり、NikeFuelは

その人の体型などにかかわらず同じ活動を同じポイントとして一定に加算することが特徴である。



○Fitbit one/Fitbit zip

Bluetooth ver. 4.0に対応しており、iPhoneとワイヤレス連携できる活動量計である。歩数、距離、昇った階数、カロリー消費、睡眠時間が記録でき、スマートフォンやウェブサイトで自身のデータを管理することができる。睡眠は起きた回数や充実度もグラフで表示でき、友達などとのグループ設定が可能で、周囲の仲間と楽しく競い合いながら、より健康的な生活を目指すことができる。



以上、海外製のウェアラブルデバイスについて述べてきたが、下記の通り、これらの機器について、一覧にてまとめたものが下表となる。

ウェアラブルデバイス製品の代表例比較 (海外)

| 項目 | Fitbit Flex | Fitbit One | Fitbit Zip | Fitbit Zip 2 |
|------|--------------|------------------|------------------|------------------|
| 価格 | 12,800円 | 19,800円 | 12,800円 | 12,800円 |
| 機能 | 歩数計、心拍数計、睡眠計 | 歩数計、心拍数計、睡眠計、体重計 | 歩数計、心拍数計、睡眠計、血圧計 | 歩数計、心拍数計、睡眠計、血圧計 |
| 装着性 | クリップ型 | クリップ型 | クリップ型 | クリップ型 |
| 防水性 | 防水 | 防水 | 防水 | 防水 |
| 接続 | Bluetooth | Bluetooth | Bluetooth | Bluetooth |
| 対応OS | iOS, Android | iOS, Android | iOS, Android | iOS, Android |
| メーカー | Fitbit | Fitbit | Fitbit | Fitbit |

特に赤字部分について、各デバイスの特徴を顕著に表しているが、Fitbit one が全ての機能を有しており、かつ、価格としても1万円以内というリーズナブルな価格を設定している。国内製はほぼ全てが1万円以上することから、比較した場合、海外製の方に分があるように思われる。また、全てのデバイスはiOSに対応しており、iphoneとの接続も可能となっているが、現時点でのAndroidとの連携が不可となっている。しかも、デザイン性にも優れており、あくまでも健常者をターゲットとしていることから、事業戦略が非常に明快と思われる。装着性についても「ブレスレット型」、もしくは「クリップ型」のそれぞれとなっており、ユーザビリティが非常に高くなっている。

D. 考察

今年度は、多くのヘルスケア関連機器が市場に投入された。ウェアラブルデバイスは海外製が多い中、EPSONをはじめとした日本の精密機器メーカーの健闘もおおいに目立ち、ウェアラブルデバイスの市場としてのボリュームが一層増したと言える。

我々は、不整脈が検知できる機器の開発を目指しており、このようなウェアラブルデバイス市場の増大は、おおいに期待しているところである。現状は有象無象のウェアラブルデバイスが登場しているが、各製品ともに、非常に重要な視点を見逃している。それは医学的なエビデンスと、デバイスの先にあるサービス開発である。

医療機関である国立循環器病研究センターが中心に進めることで、ここで得られたデータ

というのは、全てが開発中デバイスにとって有益なものとなり、かつ、薬事を踏まえた機器開発も可能となる。しかも我々が開発している機器は薬事承認を目指していることから、現在、上市されているデバイスよりも薬事的な信頼度が非常に高いデバイスとなる。このエビデンスを持った機器を一般の方に使ってもらうような取り組みも合わせて進めており、実際には、医療機関が購入をして外来患者や訪問診療または人間ドックなどで使用することを想定している。さらには、当該モニタリング機器を用いることで、在宅での日常生活上でも簡便に、煩わしくなく連続装着が可能であり、日常生活での記録が可能となることから、「施策目標 1-1 日常生活圏の中で良質かつ適切な医療が効率的に提供できる体制を整備すること」と「施策目標 6-1 有効性・安全性の高い新医薬品・医療機器を迅速に提供できるようにすること」への活用の可能性がある。

具体的には、不整脈をモニタリングすることによって、普段は見つけづらい無症候性の不整脈を早期に発見し治療を開始することで、不整脈から派生する多くの疾患を予防することが可能と考えている。

また、我々が開発中の機器は、光学的に脈波を検出することから非侵襲で安全であり、更に腕時計として装着するだけなので患者への負担が少なく、且つ診療所や在宅でのモニタリングの活用が期待できると同時に、一般の健常者も気軽に、そして手軽に自身の心臓の状態を測定することで、自分自身の健康意識を高めていけるのではという期待を持っている。

E. 結論

医学的なエビデンスが得られることから、我々の開発中デバイスの事業性は非常に高いと言える。また、脈波を計測することによる我々の開発中のデバイスでは、カフ無しを提案していることから、その課題はクリアすることができ、なおかつ、既存のデバイスとの同等の精度を達成することも可能と考えている。

そして、昨今のウェアラブルデバイスの市場の拡大や活況を見据えながら、適切なサービ

スを開発するために、様々な企業との連携を深めていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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

担当責任者 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要素開発部長

2014年度は臨床研究準備を行い、脈波を簡便にモニタリングするための「腕時計型脈波モニタリング機器」を試作(試作は自己資金で作製)し、その安全性確認と動作評価を行った。脈波解析アルゴリズムでは、心房細動を検出するためのアルゴリズムを作製して、以前、取得した脈波データによる解析評価を実施した。試作機の動作を確認し、製品安全性に関しては、H203 EQS（エプソン品質標準）における安全規格に対応する試験で、基本規格、公的規格、生物学的安全性が証明された。また試作したアルゴリズムの少数例での評価では、心電図データ解析の比較で感度 96.2%、偽陽性率 8.4%が存在することが明らかとなり脈波精度上昇のための工夫が必要と考えられた。

A. 研究目的

心房細動を検知する臨床研究のため「腕時計型脈波モニタリング機器」と「脈波解析アルゴリズム」を試作し、動作評価、安全性評価を行う。

B. 研究方法

腕時計型脈波モニタリング機器が設計通りの動作を行うか実際に動作させて、脈波記録と安全性について評価を行う。
解析アルゴリズムは、理論通りの設計実装を行い、以前取得した脈波データで評価を行う。

C. 研究結果

腕時計型脈波モニタリング機器
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（H203 EQS エプソン品質標準、EMI試験を含む）。
解析アルゴリズム
以前取得した脈波データにて理論通りの解析を行うことを確認した。少数例の心電図データ解析の比較で感度 96.2%、特異度 91.6%、偽陽性率 8.4%、偽陰性率 3.8%が存在することが判明した。

D. 考察

今後の臨床研究において、患者に機器を装着して、

不整脈を記録し解析して、精度評価を行う必要がある。

E. 結論

腕時計型脈波モニタリング機器により、脈波を簡便に記録するための機器を実現できた。
脈波解析アルゴリズムは、以前取得脈波データによる解析評価により検出できることが分かったが、さらなる脈波精度上昇のための工夫が必要と考えられた。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：無し
2. 学会発表：無し

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他

H203(臨床研究用機器) 仕様概要書

<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 VEGA(SF-310G):GPS 内蔵心拍計の外装・二次電池、及び Maia(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成する。

<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) Maia(SF-310G)の脈波センサーモジュールを使用 |
| 充電 | VEGA(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 | VEGA(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 | 市販品である Maia(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 | 市販品である VEGA(SF-310G)の外装を使用する 裏蓋は Maia(SF-810V)と同形状 |

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カレントは以下が限度 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) | ○ |

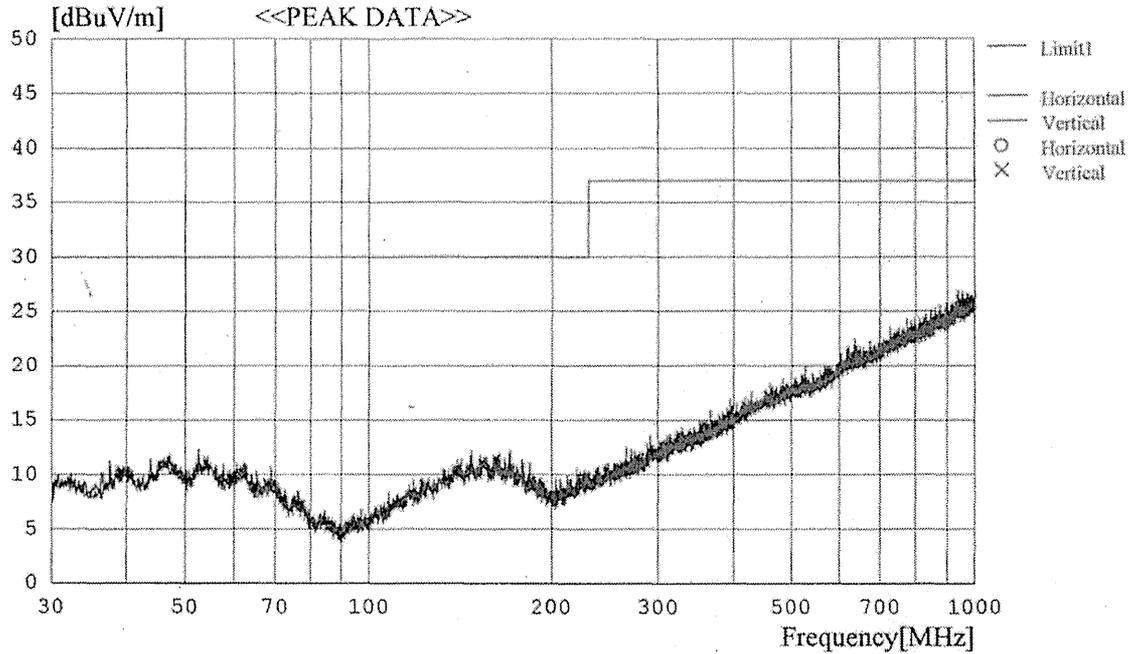
※1:EPSON QUALITY STANDARD:エプソン品質標準

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

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/CISPR22/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] |
|-----|---------------|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|
|-----|---------------|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|

Level = Meter Reading + Antenna Factor + Total Loss(Cable Loss + Attenuator Loss - Amplifier Gain)

心房細動検出のための脈波解析アルゴリズム

1. 解析アルゴリズム設計の概要

1.1 脈による RRI 値の取得

・光電式脈波モニタによって計測される光電脈波信号は、光電観測部位の血圧変動を反映した強弱波形となる。正常洞調律による光電脈波信号は、心電 RRI とよく一致する間隔のピークを持った波形を呈する。

・従って、基本的には、正常洞調律時の光電脈波信号から、RRI に対応する指標値を求めることが可能であり、その方法としては

- (1) 光電脈波信号に適応的な閾値を適用して、ピーク時刻を求め、連続する脈拍ピーク時刻の差を求める(拍毎解析)方法
- (2) 光電脈波信号の所定期間(例えば4秒間)を所定時間おき(例えば1秒毎)に切出し、この期間の脈波の周波数解析を行って、波形の基本周期を求める(時間毎解析)方法

がある。

・一般に、手首装着型の光電式脈波モニタでは、装着部の体動が比較的頻繁であり、装着状態も容易に変化し得るため、装着部からの反射光強度の変動が大きい。このため、適応的閾値を適用する上記(1)の方法は技術的困難度が高く、(2)の方法のほうが信頼性が良好である。

・いっぽう、本研究で対象とする不整脈時の光電脈波信号の特徴は、未だ十分な知見がなく、信頼性の高い RRI 評価方法の定説はないが、心房細動時のように、心拍出(心電 R)に正確に呼応する脈信号ピークが現れないような状況では、(1)の方法の困難度は更に高くなる。

・以上から本研究初年度では、まずは(2)の時毎解析による代用 RRI 値を用いて、心房細動の解析・検出を行うことを試みることにし、次年度以降、分析が進み不整脈時の脈波がさらに明らかになれば、その方法をも改良していくこととする。

・なお、上記から明らかなおり、(2)の方法で取得される代用 RRI 値(以下、脈 RRI 値と記す)は、所定期間の代表値であって、必ずしも拍毎の RRI と正確には一致しないことに留意すべきである。