

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が期待される。

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

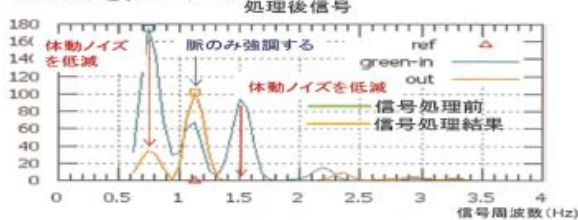
長谷川 周平 国立循環器病研究センター（研究開発基盤センター所属）・事業化（国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター）

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、在宅で簡単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。

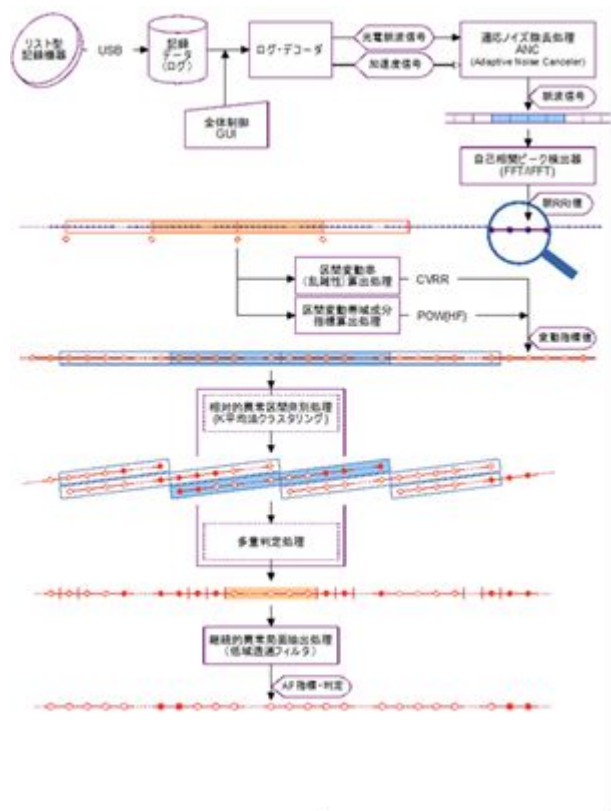
### B. 研究方法

#### 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压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分間の血压波形から、各拍の周期長、収縮期血压、拡張期血压、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。カテ先微小血压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生例と非発生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。

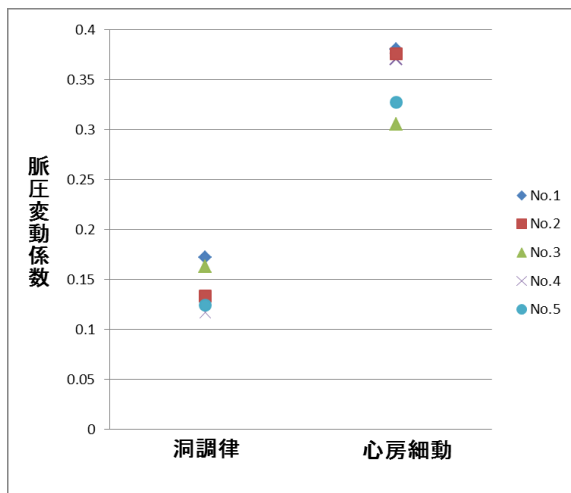
長谷川は現在発売されているウェアラブルデバイスの市場動向、既製品調査を行い、問題点を提起した。

（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。



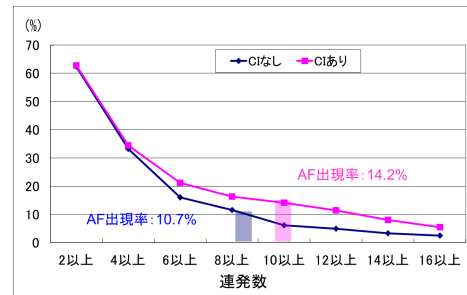
またヒトを用いた検討では、心房細動時の脈波特性の検討を行い、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を用いることが精度上昇への重要な因子であることを見出した。

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。

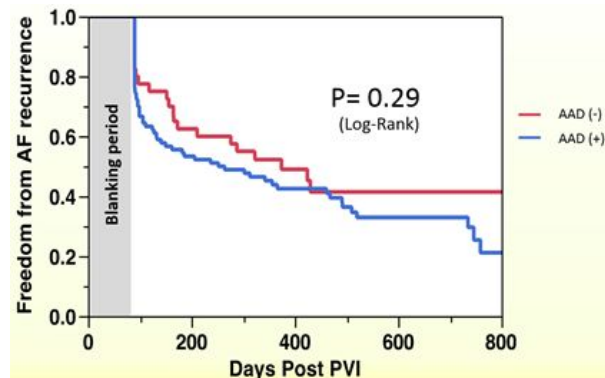
### 心房細動発生を検知することが重要な患者背景を特定する研究

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）。



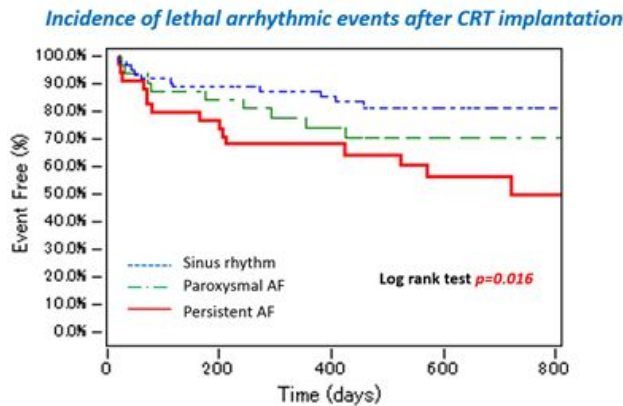
肥大型心筋症での検討では血栓塞栓症を高率に合併することが知られているが、心房細動の有無に拘らず、血栓塞栓症発生の危険因子となることを報告した（American College of Cardiology (ACC) 2015, Chicago、日本循環器学会学術集会 2014東京にて発表）。

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）。

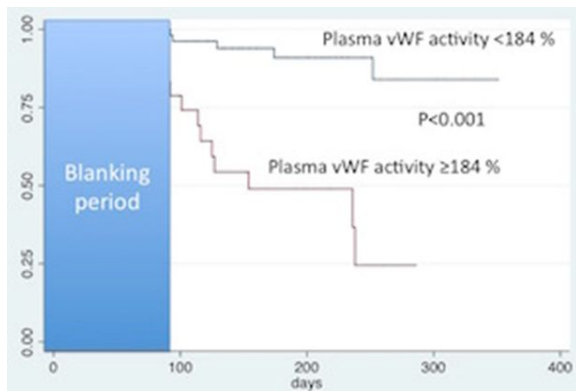
心不全症例において施行される心臓再同期療法では心房細動の有無が重要であり、心房細動例ではその重症度に応じて、心臓再同期療法の効果が大きく

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知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ではないが、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生リスクが2.7倍となること、抗凝固療法によって認知症の発生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り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きた。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で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. *JAHA* 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 Club 37; 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？ 発売からのアピキサパ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。Medicina 51; 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ー 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. 9<sup>th</sup> 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、安斉俊久。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、安斉俊久、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 cardia sarcoidosis: A multi-Institutional sudy. 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 )