

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

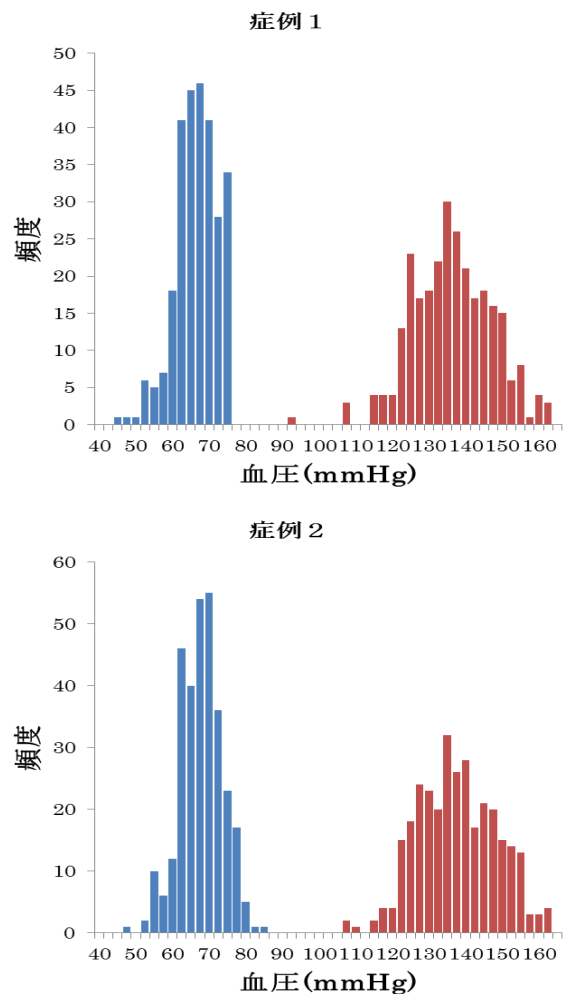
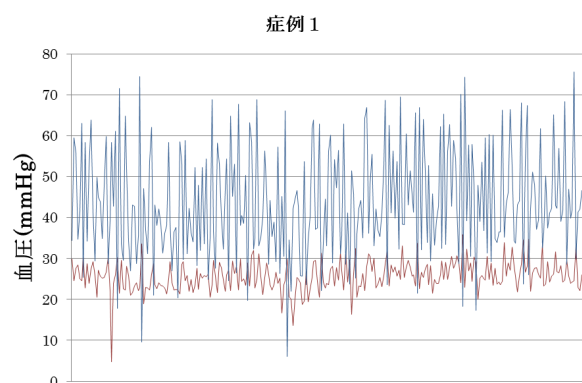


図 1 : 2 症例における収縮期血圧と拡張期血圧のヒストグラム

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。



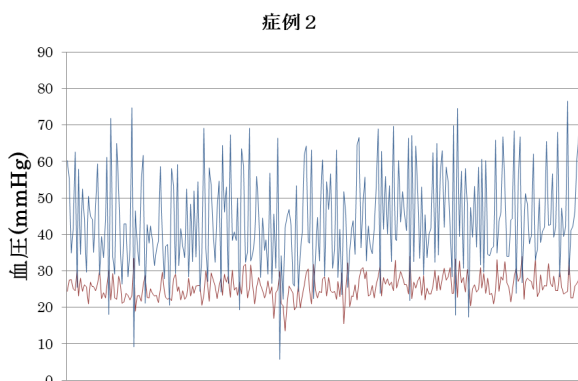


図2：2症例における前拍平均圧を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

・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。

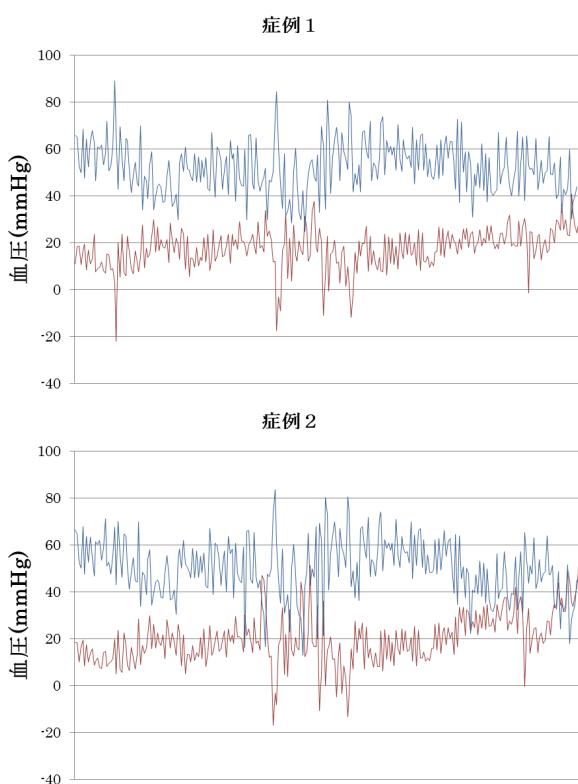


図3：2症例における前拍平均圧（簡易法）を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

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で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

- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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, 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 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 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