

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）

心房細動中の血压波形・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压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压を同時計測した。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。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、血压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

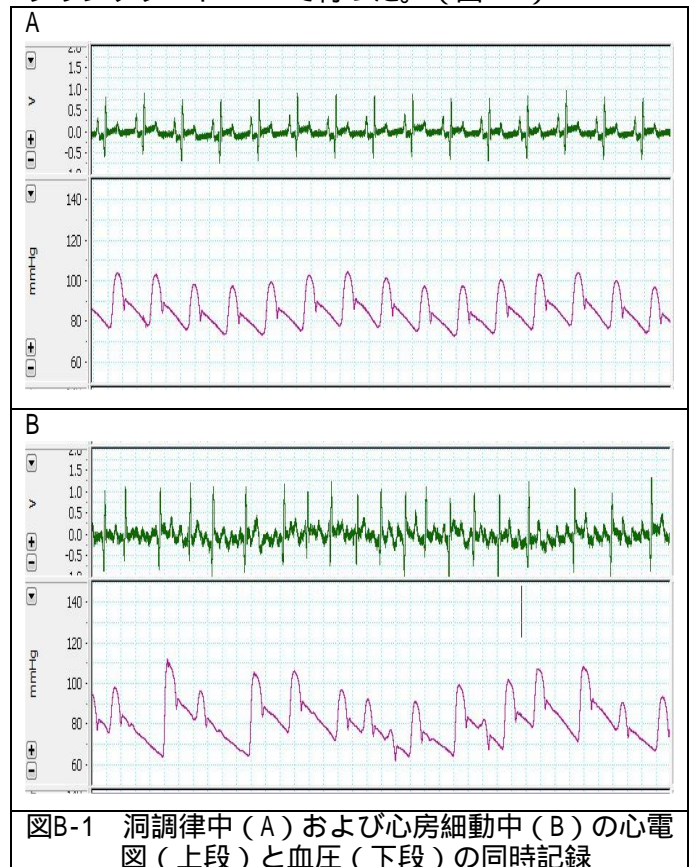
心房細動は臨床でよく遭遇する不整脈だが、2次的に生じる心原性脳塞栓症は大きな梗塞となることが多く、重篤な機能障害につながる。脳梗塞を予防するには、早期に心房細動を診断し、適切な抗凝固療法を行うことが重要である。慢性心房細動は検診で見見可能であるが、発作性心房細動は自覚症状を感じないことも多く、診断が困難なことも多い。安価で簡便な方法により、在宅で発作性心房細動を見つけ出すことができれば、医療に大きく貢献する。

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压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压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。血压は右大腿動脈より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。洞調律中に血压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、心房細動中の血压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)



図B-1 洞調律中(A)および心房細動中(B)の心電図(上段)と血压(下段)の同時記録

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。

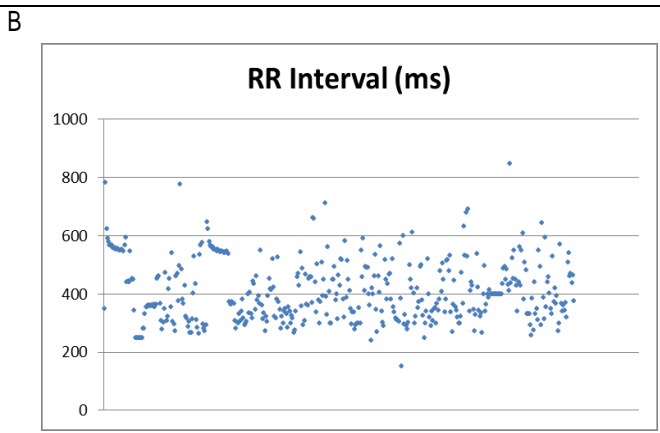
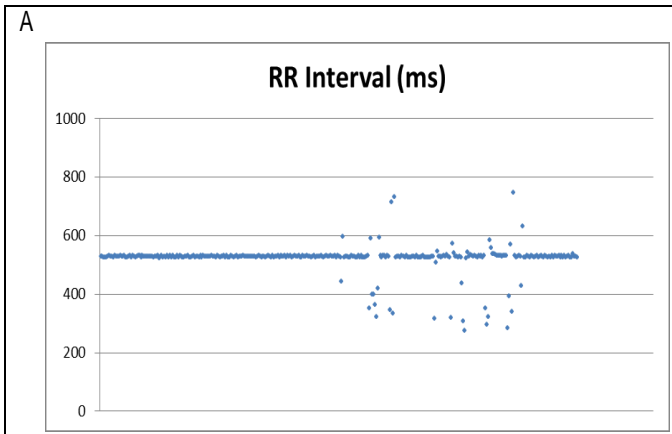
（倫理面への配慮）

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。

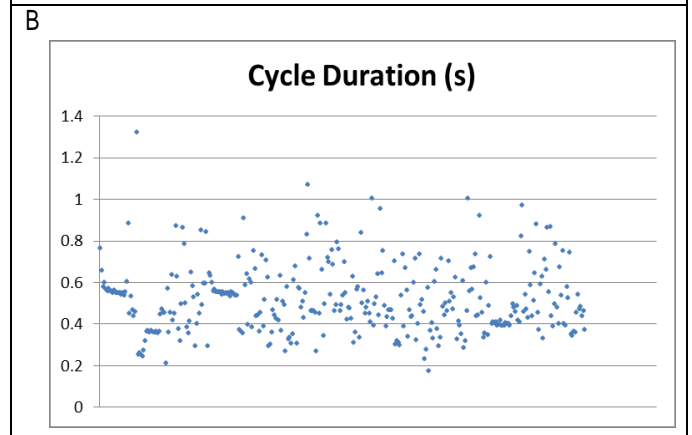
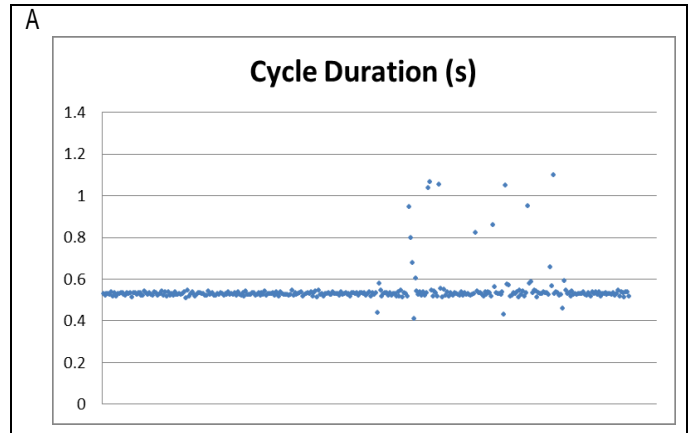
C. 研究結果

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。

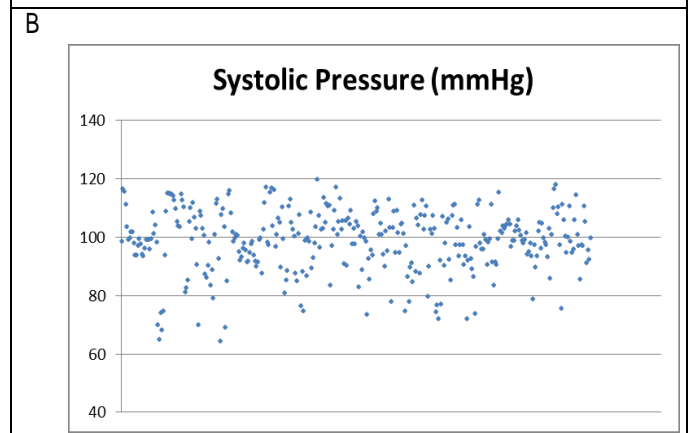
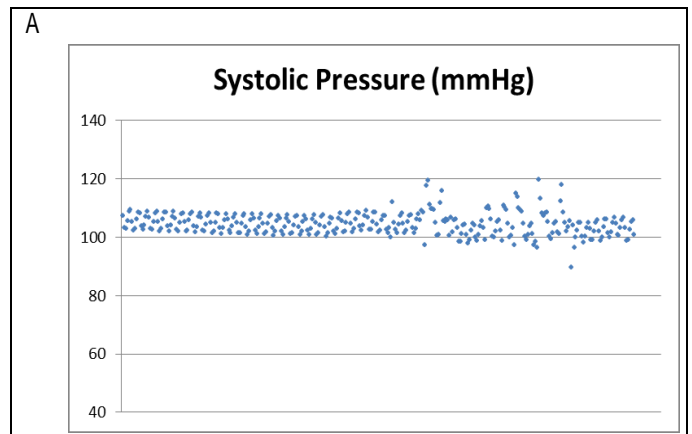
各計測値の変動は、洞調律中に比べ心房細動中に大きかった。変動の大きさを比較するために、各計測値のヒストグラムを、電図心周期長（図C-6）、血圧波周期長（図C-7）、収縮期血圧（図C-8）、拡張期血圧（図C-9）、脈圧（図C-10）に示す。



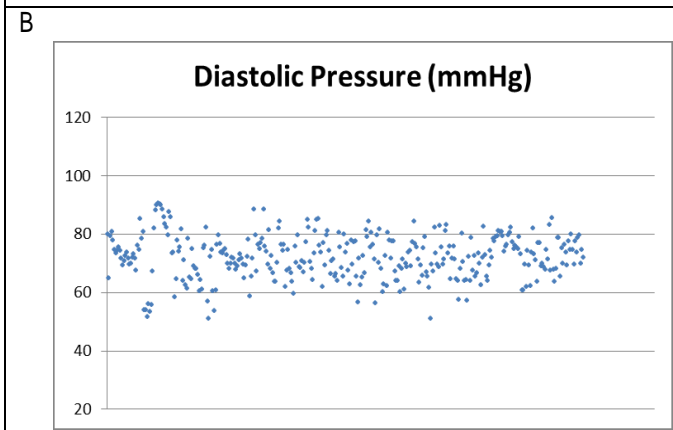
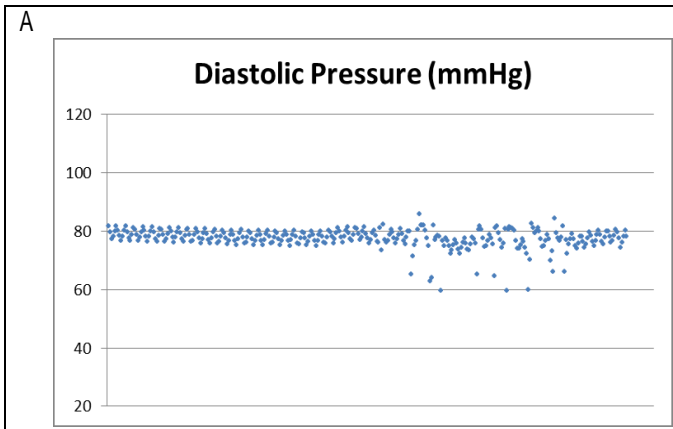
図C-1 洞調律中（A）および心房細動中（B）の心電図心周期長



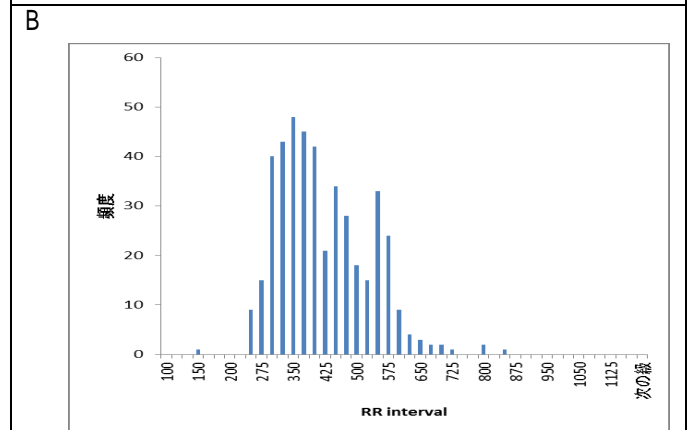
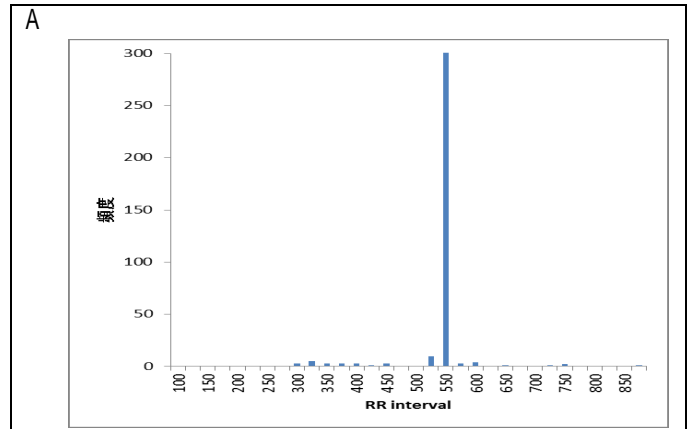
図C-2 洞調律中（A）および心房細動中（B）の血圧波周期長



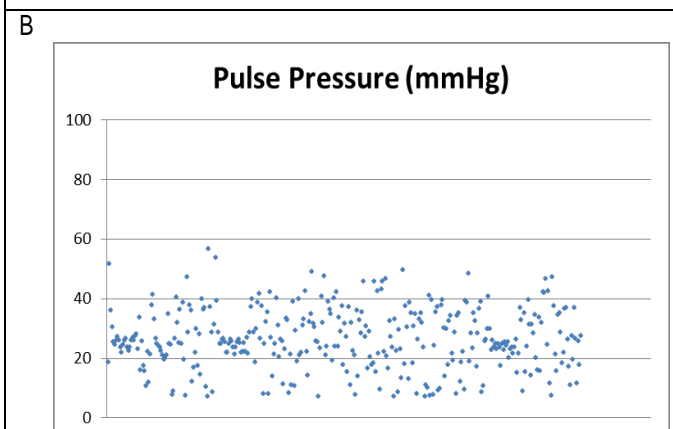
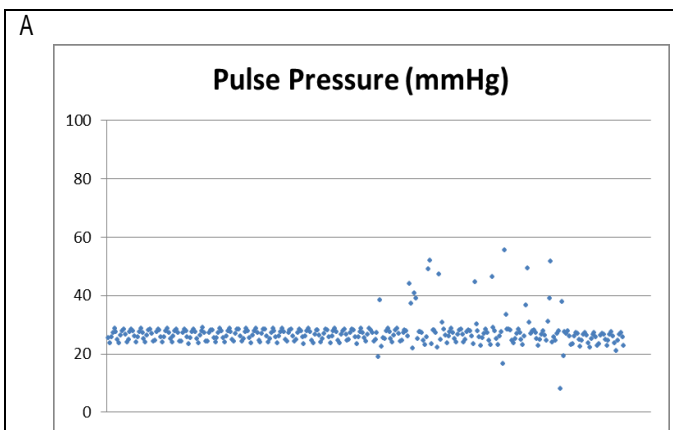
図C-3 洞調律中（A）および心房細動中（B）の収縮期血圧



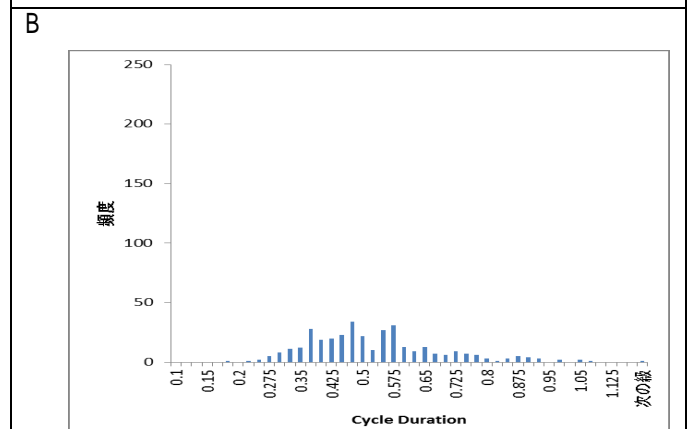
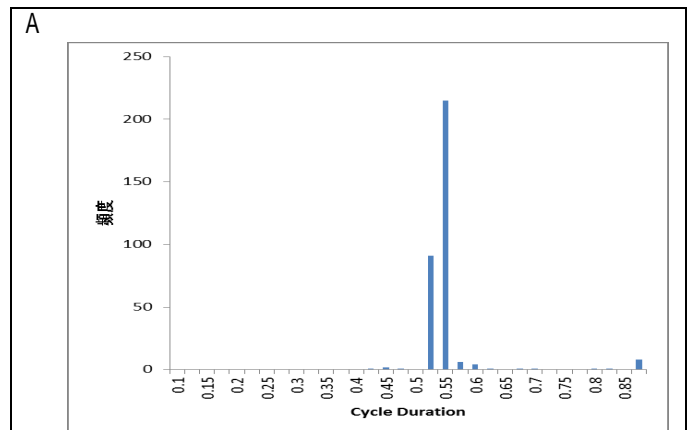
図C-4 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の拡張期血圧



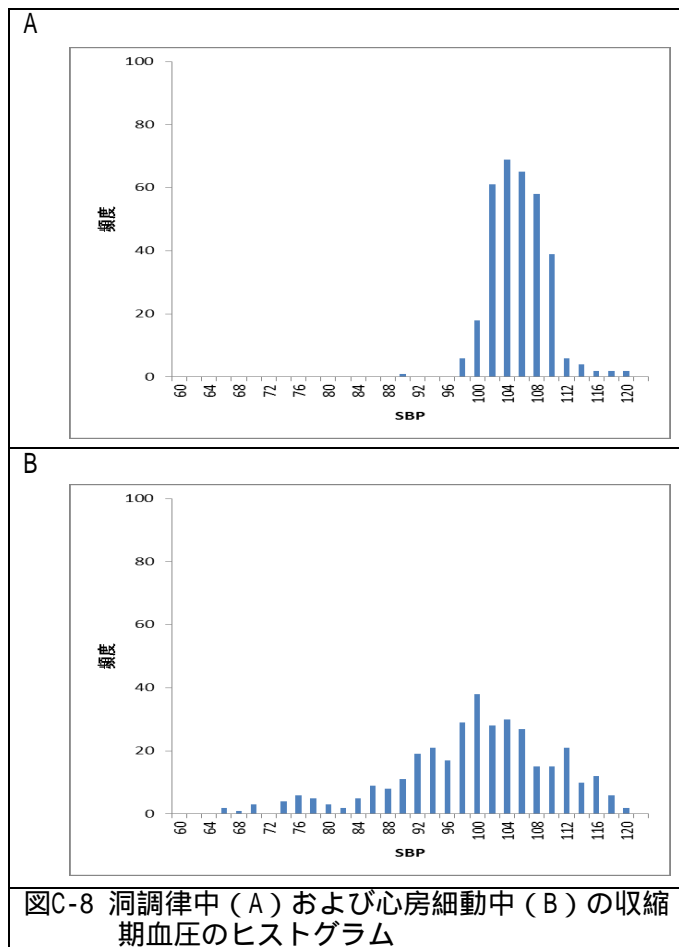
図C-6 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の心電図心周期長のヒストグラム



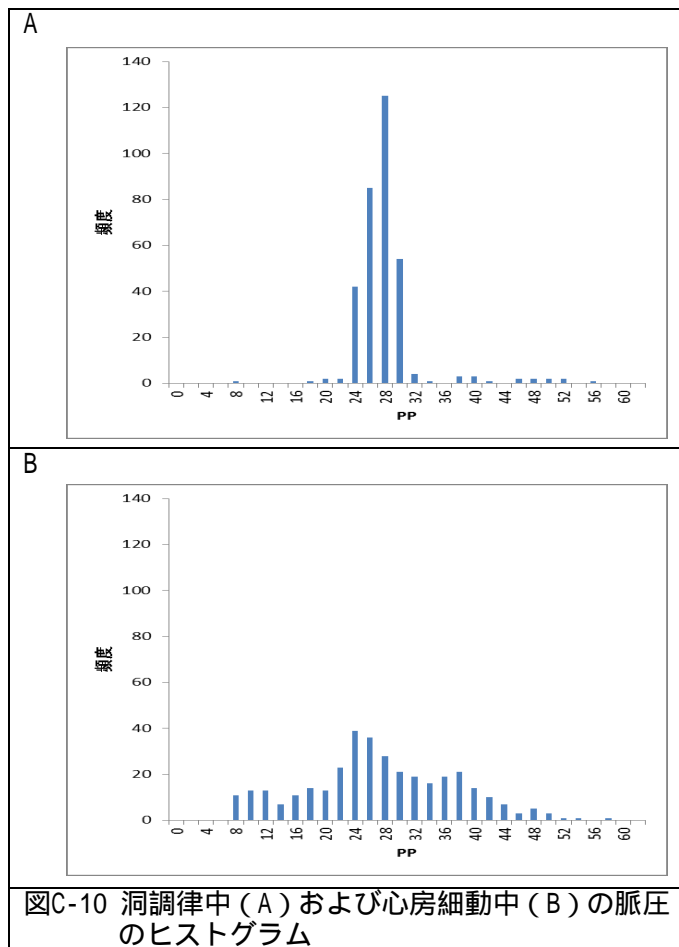
図C-5 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の脈圧



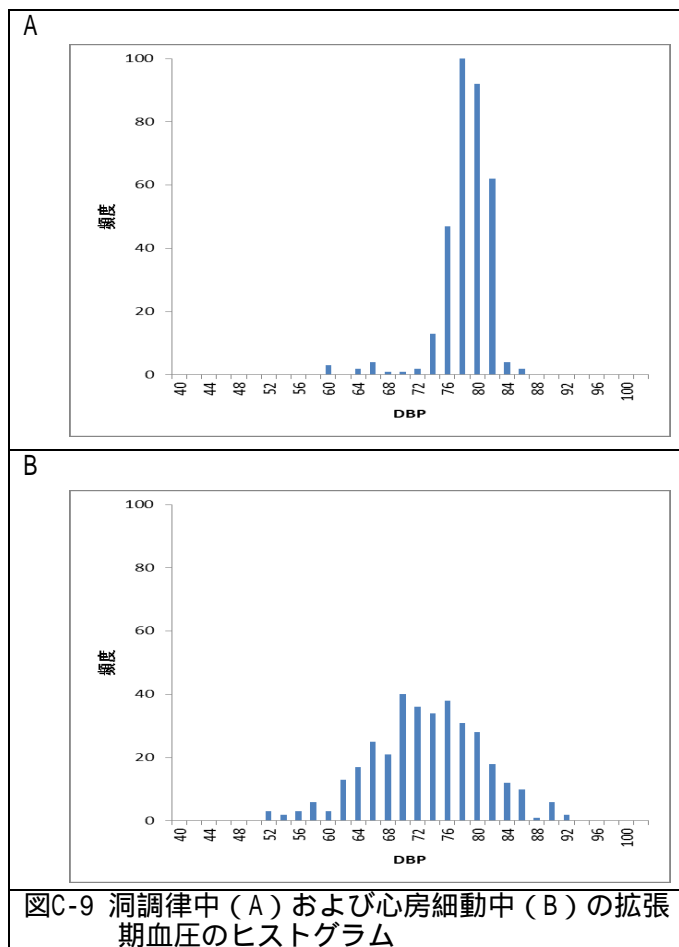
図C-7 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の血圧波周期長のヒストグラム



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 ± 121 ms、心房細動中： 600 ± 136 msであった。心電図心周期長の標準偏差は、洞調律中： 45 ± 24 ms、心房細動中： 182 ± 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 ± 0.039 、心房細動中： 0.297 ± 0.036 であった。心電図心周期長の尖度は、洞調律中： 17.17 ± 13.85 、心房細動中： 1.31 ± 1.36 であった。心電図心周期長の歪度は、洞調律中： 0.877 ± 0.980 、心房細動中： 0.944 ± 0.543 であった。

血圧波周期長の平均値は、洞調律中： 0.7 ± 0.124 s、心房細動中： 0.729 ± 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 ± 0.032 s、心房細動中： 0.24 ± 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 ± 0.05 、心房細動中： 0.326 ± 0.034 であった。血圧波周期長の尖度は、洞調律中： 15.88 ± 14.14 、心房細動中： 1.07 ± 1.07 であった。血圧波周期長の歪度は、洞調律中： 2.601 ± 2.252 、心房細動中： 0.326 ± 0.034 であった。

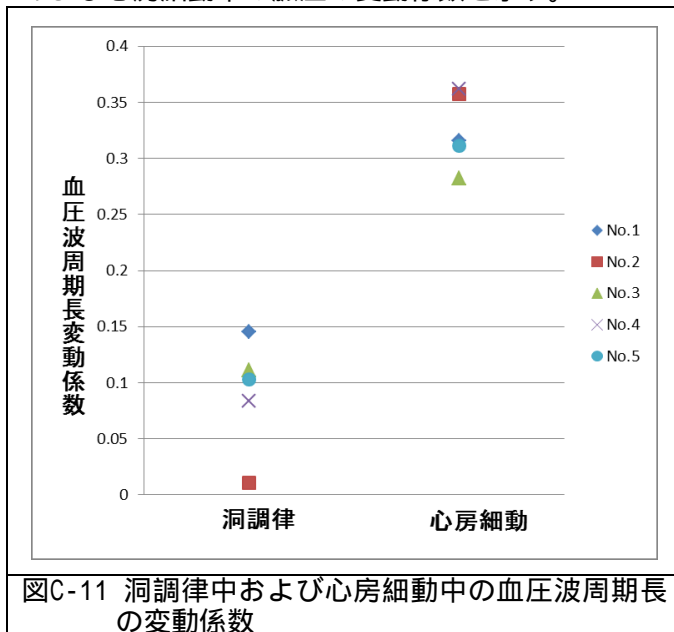
収縮期血圧の平均値は、洞調律中： 122.3 ± 19.2 mmHg、心房細動中： 118.5 ± 21.7 mmHgであった。収縮期血圧の標準偏差は、洞調律中： 3.71 ± 0.38 mmHg、心房細動中： 10.32 ± 1.32 mmHgであった。収縮期血圧の変動係数は、洞調律中： 0.027 ± 0.015 、心房細動中： 0.089 ± 0.018 であった。収縮期血圧の尖度は、洞調律中： 1.71 ± 1.54 、心房細動中： 0.35 ± 0.50 であった。収縮期血圧の歪度は、洞調律中： 0.404 ± 0.435 、心房細動中： 0.065 ± 0.599 であった。

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

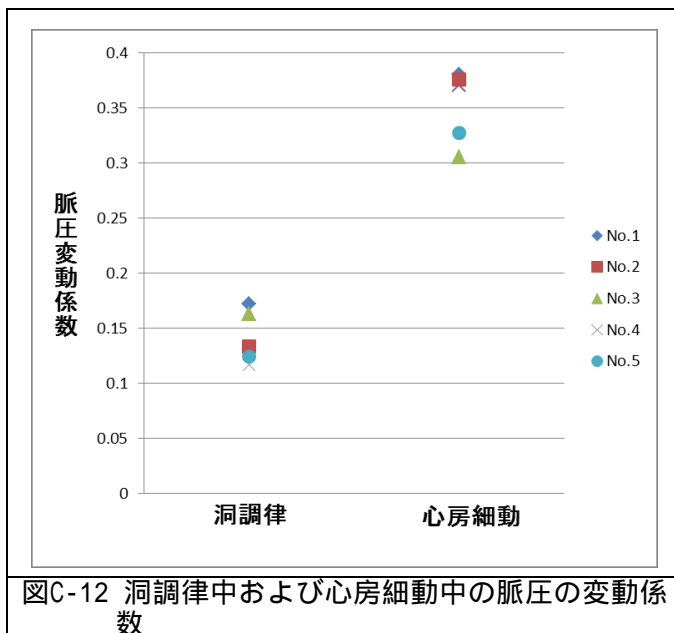
の変動係数は、洞調律中： 0.038 ± 0.012 、心房細動中： 0.104 ± 0.017 であった。拡張期血圧の尖度は、洞調律中： 4.90 ± 3.63 、心房細動中： -0.11 ± 0.13 であった。拡張期血圧の歪度は、洞調律中： -0.184 ± 1.317 、心房細動中： 0.102 ± 0.248 であった。

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で大きかった。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, Sugimura S. Relevance of cardiomyocyte mechanical-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.
- 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 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(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 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