

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

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

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 草野 研吾

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療機器開発推進研究事業）による委託業務として、独立行政法人国立循環器病研究センターが実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

・ 委託業務成果報告(総括)

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

草野 研吾 1
(参考資料)エプソン腕時計型脈波モニタリング機器と解析ソフト概要の説明

・ 委託業務成果報告(業務項目)

1 . 心房細動に直結する心房期外収縮ショートの連発数に関する研究
鎌倉 史郎 29

2 . 塞栓源不明脳梗塞患者における168時間連続心電図記録器を用いた発作性心房細動検出の有用性に関する研究
豊田 一則 32

3 . 心房細動時の脈波検出の信頼性向上に関する研究
杉町 勝 34

4 . 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
稲垣 正司 40

5 . 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～
相庭 武司 46

6 . 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
野田 崇 48

7 . 遠隔モニタリングに関する研究
岡村 英夫 50

8 . 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
宮本 康二 51

9 . 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 宮本 康二、草野 研吾	5 4
1 0 . 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～ 中島 育太郎	5 8
1 1 . 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 石橋 耕平	6 0
1 2 . 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 和田 暢	6 2
1 3 . 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) 長谷川 周平	6 3
1 4 . 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 (資料) H203 (臨床研究用機器) 仕様概要書他 轟 晃成	7 1
. 学会等発表実績	9 7
. 研究成果の刊行物・別刷り	1 0 5

・委託業務成果報告
(総括)

委託業務成果報告
(業務項目)

.学会等発表実績

.研究成果の刊行物・別刷り

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

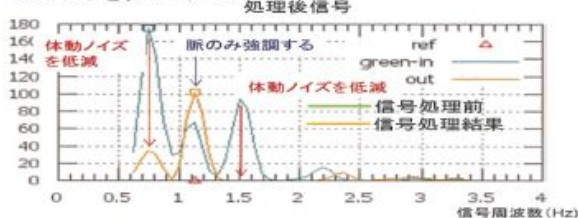
長谷川 周平 国立循環器病研究センター（研究開発基盤センター所属）・事業化（国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター）

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。

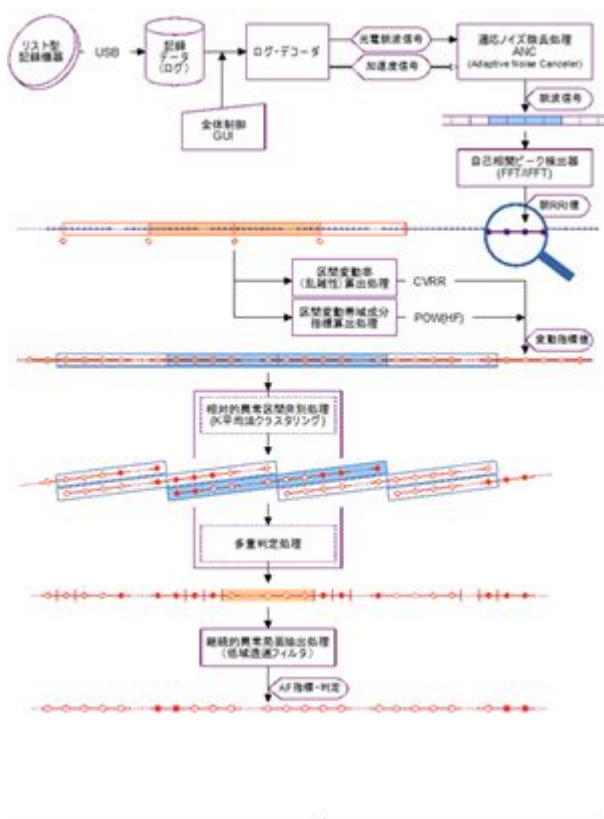
B. 研究方法

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。

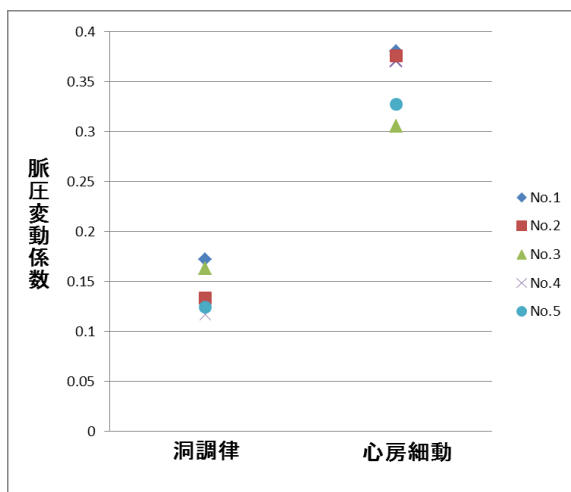
長谷川は現在発売されているウェアラブルデバイスの市場動向、既製品調査を行い、問題点を提起した。

（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。



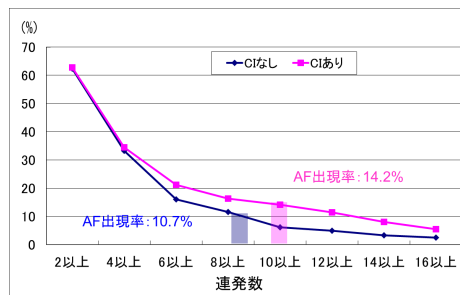
またヒトを用いた検討では、心房細動時の脈波特性の検討を行い、長期の平均血圧よりも前拍の平均血圧を用いることが精度上昇への重要な因子であることを見出した。

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。

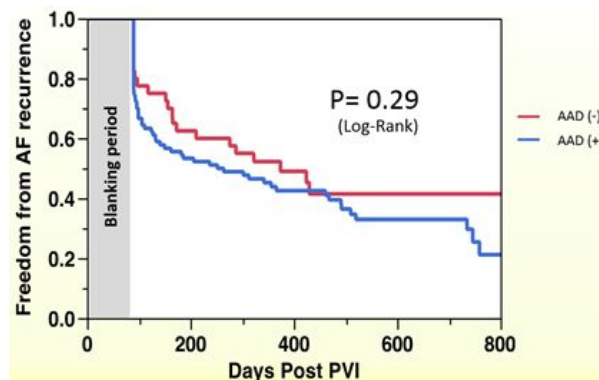
心房細動発生を検知することが重要な患者背景を特定する研究

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）。



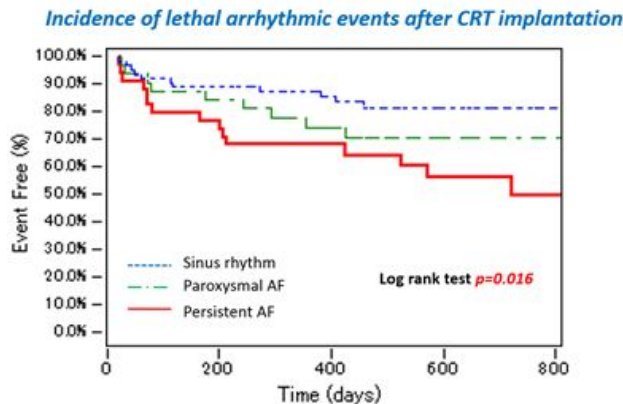
肥大型心筋症での検討では血栓塞栓症を高率に合併することが知られているが、心房細動の有無に拘らず、血栓塞栓症発生の危険因子となることを報告した（American College of Cardiology (ACC) 2015, Chicago、日本循環器学会学術集会 2014東京にて発表）。

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）。

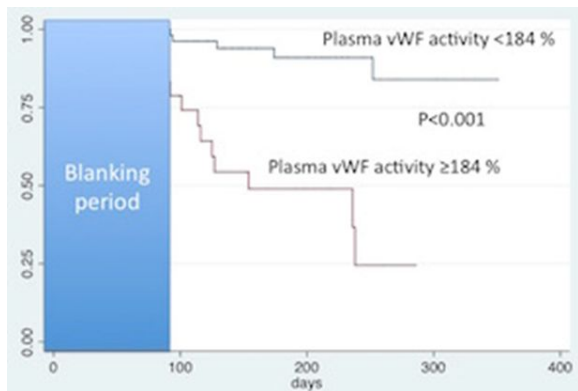
心不全症例において施行される心臓再同期療法では心房細動の有無が重要であり、心房細動例ではその重症度に応じて、心臓再同期療法の効果が大きく

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）。

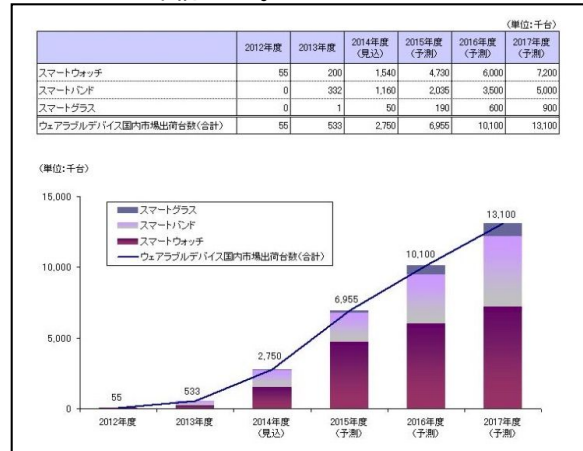


その他

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、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、長期の平均血压よりも前拍の平均血压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、血压を同時に記録し、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な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, Asami 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, Asami 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
- Asami 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, Asami 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バ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. 9th 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 study. 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)

1 システムの構成

本システムは、手首に脈波記録器を長時間装着して脈波を記録する、腕時計型脈波モニタリング機器と、記録された脈波データを解析して心房細動を検出する、解析ソフトから構成される。

2 システムの想定用途

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として用いることを想定している。

< 使用例 >

病院にて患者に腕時計型脈波モニタリング機器を装着して、例えば5日間連続で脈波を記録し、5日間経過後に病院へ返却する、病院では脈波データを解析センターにネットワーク経由で送る。解析センターで脈波データを解析して心房細動検出結果を作成し、医師がネットワーク経由で、心房細動検出結果を閲覧し、医師は診断・治療の指針とする。

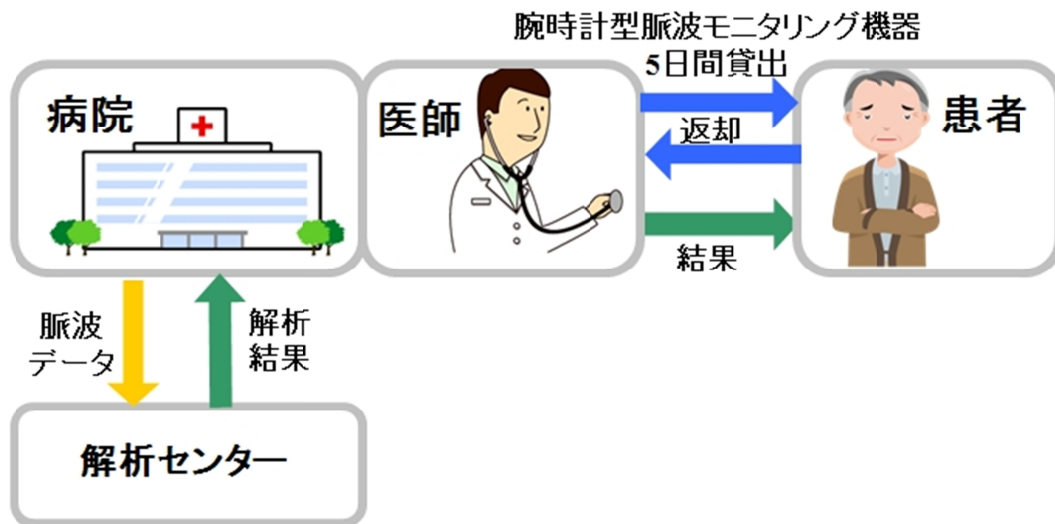


図 1 病院での使用例

3 臨床研究で使用する機器と解析ソフトの概要

臨床研究で使用する脈波モニタリング機器は、簡便に患者の手首に装着できるように腕時計型脈波モニタリング機器として作製した。

解析ソフトは、腕時計型脈波モニタリング機器に記録された、脈波データを解析して心房細動を検出するように作製されており、Linux OS 上で動作する。

4 腕時計型脈波モニタリング機器

手首に腕時計型脈波モニタリング機器を装着して、手首の皮下脈波を検出して記録を行う。

脈波記録時間は、最大で3日間(72時間)記録することが可能。

脈波検出は指尖脈を検出することが一般的であるが、指にセンサーを装着する場合、患者の日常生活を鑑みると不都合が多い。そこで簡便に腕時計のような型で手首の脈波検出ができるものが要望されており、腕時計型脈波モニタリング機器を作製した。



図 2 腕時計型脈波モニタリング機器

4.1 脈波検出原理

4.1.1 基本原理

脈波の検出は心臓の拍動が血管を伝播して、細血管や細動脈内血液の容積を変化させている、脈波は、その容積変化を光で検出していることから光電容積脈波と言われている。

(皮下の毛細血管の血流を検出していない)

また、毛細血管への血流や拍動は人体の動きに影響されるため、人体が動いている場合は細静脈の血液などが移動することが考えられ、それが体動によるアーチファクトとなり、脈波の基線がゆらいでしまい脈波そのものの検出がし困難となる。

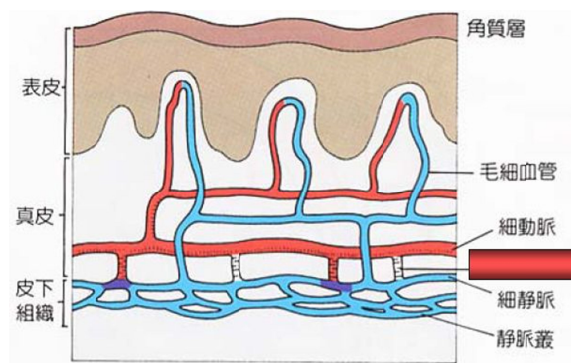


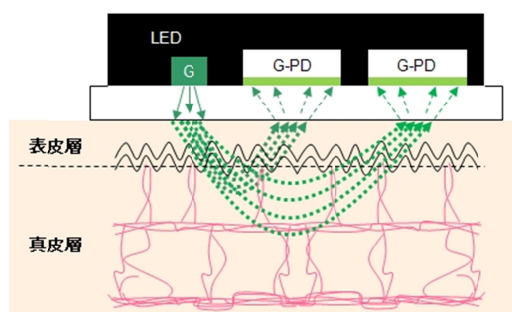
図 3 皮膚下構造模式図

4.1.2 ダブルセンサーでの脈波検出

2個の脈波検出器(フォトダイオード)を用いることで、皮膚下深度の異なる2個所で脈波を検出することで、体動によるアーチファクトの影響を受けた脈波と、それより振幅の大きい脈波を検出して、アルゴリズムを通すことで、脈波成分を強調する。

これにより、体動の影響を受け難くし脈波を検出することが可能となり、一般的な日常生活における動作でも脈波の検出がしやすくなる。

◎Wセンサーと皮膚内血管の関係に注目



◎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のずれから脈信号を抽出する

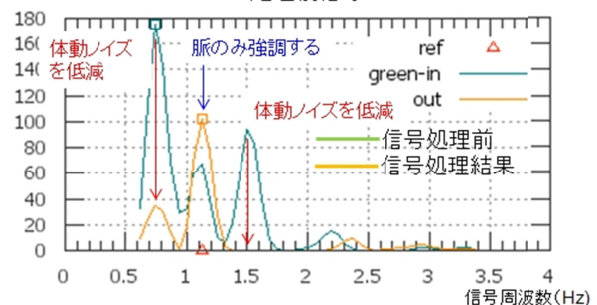


図 4 ダブルセンサーでの脈波検出図

4.2 腕時計型脈波モニタリング機器の仕様

4.2.1 臨床研究用機器の概要

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 SF-310G(GPS 内蔵心拍計の外装・二次電池)、及び 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製した。

4.2.2 臨床研究用機器の仕様

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) SF-310G の脈波センサーモジュールを使用
充電	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	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	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	SF-310G の外装を使用。 裏蓋は SF-810V と同形状

注意事項

本機器を 3 日間連続装着する場合、肌が敏感な方もいらっしゃいますので、機器によるかぶれを防ぐため 1 日毎左右の手首交互に装着して頂くようお願い致します。

4.2.3 将来の医療機器とした場合の機器の概要

手首に装着し、連続 5 日間の脈波と 3 軸加速度のデータを記録する。

脈波データの解析は、解析センターで実施し解析結果を医師が確認する。

4.2.4 将来の医療機器とした場合の想定仕様

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	5 気圧防水 IPX5:シャワーレベルの防水 IPX8:入浴レベルの防水
動作時間	連続 5 日間(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)
充電	・専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	・専用のクレードルを使用して、パソコンの USB ポートに接続。 ・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 1 分(5 日間分のデータ)
ベルト・尾錠	材質:ベルトは樹脂 尾錠はステンレス

4.3 腕時計型脈波モニタリング機器の機能と操作

4.3.1 腕時計型脈波モニタリング機器の機能

腕時計型脈波モニタリング機器には、基本的に 5 日間連続脈波の計測モード、省電力モード、時計モード、データ消去、通信モード、の 5 種類のモードがある。

(1) 計測モード

脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを、最大 3 日間連続で記録するモード。

(2) 省電力モード

腕時計型脈波モニタリング機器内部の時計機能の動作しており、LCD 表示は消灯しなにも表示をしていないモードで、消費電力が最少になる。

(3) 時計モード

LCD 表示に、現在の時刻分秒を表示しているモード。

(4) データ消去

腕時計型脈波モニタリング機器内部に記録された、脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを、最大 3 日間連続のデータ全てを消去するモード。

(5) 通信モード

腕時計型脈波モニタリング機器専用の充電・データ読出し機器(クレードル)をパソコンの USB ポートに接続して、専用のアプリケーションソフトを対上げ、腕時計型脈波モニタリング機器をクレードルにセットして、脈波センサー(ダブルセンサー)の 2 種類の脈波データと、3 軸加速度センサーの 3 種類のデータを最大 3 日間連続データの全てをパソコンに保存する。

また、腕時計型脈波モニタリング機器をパソコンの時刻にセットすることができる。

4.3.2 腕時計型脈波モニタリング機器の操作

腕時計型脈波モニタリング機器の A ボタン、B ボタン、C ボタン、D ボタン を押すことで、省電力モード、時計モード、計測開始(計測モード)、計測終了、データ消去 を行うことができる。

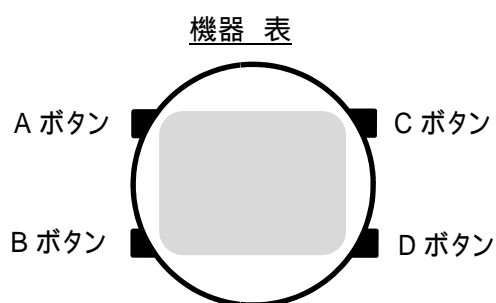


図 5 機器のボタン配置図

(1) 省電力モードと時計モードの切替え

時計モード A ボタン長押し 省電力モード
省電力モード A または B または C または D ボタン 時計モード

(2) 計測モード(計測開始)

A ボタン 時計モード B ボタン長押し 測定時間選択
D ボタンで、24 時間か 72 時間を選択 B ボタン 2 回長押し 脈波確認画面
D ボタン長押し 計測開始(計測モード)

(3) 計測終了

計測モード A ボタン、B ボタン、C ボタン、D ボタン を全て長押し 時計モード

(4) データ消去 (消去時間: 約 7 分間)

C ボタン長押し メニュー画面 D ボタンを押し「データ消去」を選択
B ボタン長押し

4.4 脈波データの読出し

腕時計型脈波モニタリング機器専用の充電・データ読出し機器(クレードル)をパソコンの USB に接続し腕時計型脈波モニタリング機器をクレードルにセットして、脈波データをデータ読出し専用アプリケーションソフトで読出しを行う。

4.4.1 クレードル

クレードルは既存商品である SF-310G を使用して腕時計型脈波モニタリング機器がセットできる構造となっており、パソコンとは USB で接続される。



図 6 クレードル

(1). 腕時計型脈波モニタリング機器への充電

クレードルをパソコンの USB ポートに接続した状態で、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットすることで、機器への充電が行われる。(充電時間は約 3 時間)

(2). 腕時計型脈波モニタリング機器の時刻合わせ

上記(1)の状態、専用アプリケーションソフトを使用してパソコン時刻に合わせることができる。

(3). 腕時計型脈波モニタリング機器からの脈波データの読出し

上記(1)の状態、専用アプリケーションソフトを使用して脈波と3軸加速度のデータを読み出すことができる。

4.4.2 脈波と3軸加速度データの読出し方法

- (1)、クレードルをパソコンのUSBに接続する。
- (2)、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットする。
- (3)、専用の読出しアプリケーションソフトを起動する。
- (4)、専用の読出しアプリケーションソフトの「オープン」をクリックして、パソコンと機器を接続状態にする。
- (5)、脈波と3軸加速度データを保存する、ディレクトリとファイル名を指定する。
- (6)、「保存」をクリックしてデータを保存する。

3日間(72時間)のデータの読出し時間は、約55分を要します。

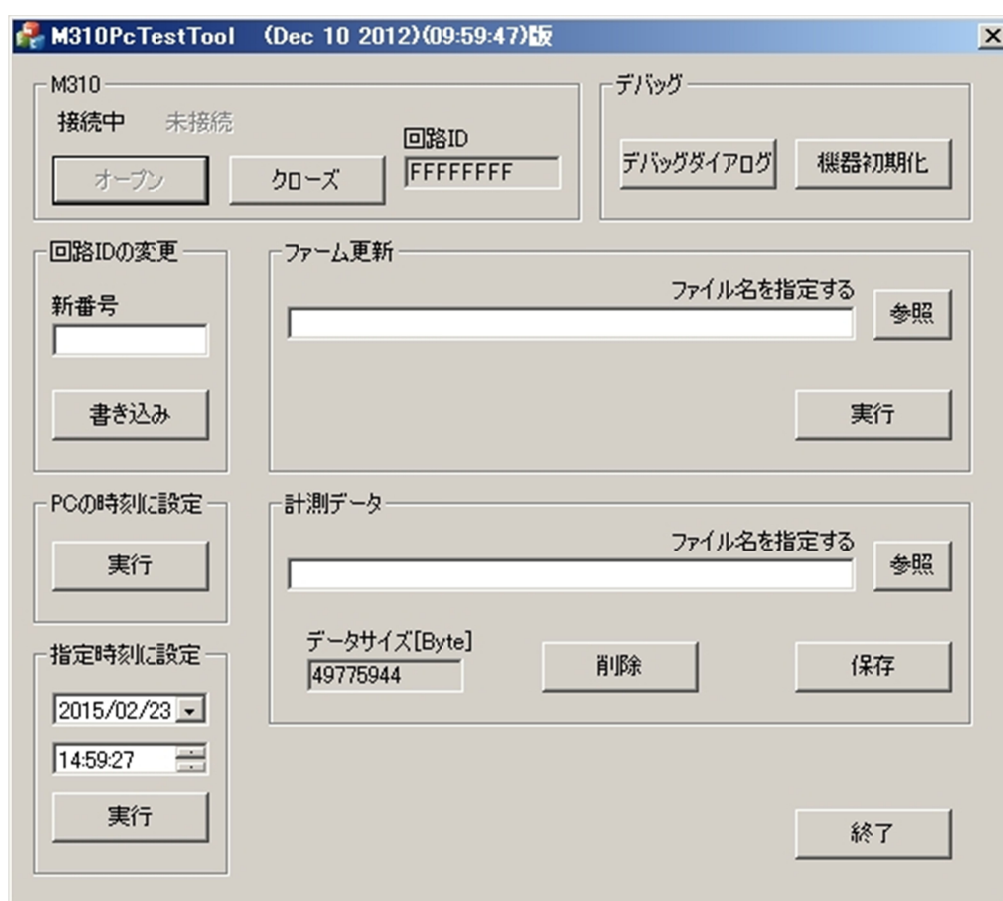


図 7 パソコン用専用アプリケーションソフト

4.4.3 腕時計型脈波モニタリング機器への充電

- (1)、クレードルをパソコンのUSBに接続する。
- (2)、クレードルに腕時計型脈波モニタリング機器をセットすることで充電が行われる。
(充電時間は、二次電池が空の状態です約3時間)

4.5 注意事項

腕時計型脈波モニタリング機器を安全に使用して頂くための注意事項をよくお読みください。

4.5.1 機器によるかぶれ

本機器を3日間連続装着する使用を前提としていますが、肌が敏感な方もいらっしゃいますので、機器によるかぶれを防ぐために、1日毎に左右の手首交互に装着して頂くようお願い致します。

4.5.2 防滴性

本機器は、2気圧の防滴性を有していますが、手洗いや食器洗いなどの場合は、機器を外して下さい。またシャワーや入浴などに対応した防水性能は有しておりません。

4.5.3 清掃

清掃については、通常の家計用クリーニング液を水で薄めたものを布に染み込ませて、本体を拭いて下さい。

4.5.4 シンナーやベンジンなどの耐薬品性

本機器をシンナーやベンジンなどの揮発性の製品がかからないようにして下さい。

4.6 安全性試験結果

4.6.1 安全規格に対する判定結果

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レフトは以下が限度 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	機器使用後、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

4.6.2 通常動作時温度試験

腕時計型脈波モニタリング機器を複数台用意し、通常動作時(脈波計測時)の、機器の動作温度を測定し、基準値以下であることを評価する。

目的 通常動作時で腕装着時の最高温度が規格値(41℃)を超えて不安全にならないか確認する。

試験方法 機器を通常動作(脈波記録動作)にして、試験箇所の温度が平衡になるまで放射温度計で測定し、その温度を記録する。

雰囲気温度と測定結果温度について

(T:測定結果温度、Tmax:EQS限度値、Tamb:試験時周囲温度、Tma:仕様最大周囲温度(例:38℃))

$$T \leq T_{max} + T_{amb} - T_{ma}$$

(例: $T \leq 41^{\circ}\text{C} + 25^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C} = 28^{\circ}\text{C}$)

結果 周囲温度が38℃の場合でも、上限温度の41℃未満であることを確認した。 合格

周囲温度:21℃ 温度上昇し平衡になった温度を記録

ブロック	サンプル	判定	温度	備考
外装上部	12	○	21℃	
	18	○	21℃	
	20	○	21℃	
外装周囲	12	○	21℃	
	18	○	21℃	
	20	○	21℃	
外装裏蓋	12	○	21℃	
	18	○	21℃	
	20	○	21℃	

4.6.3 感電試験 (露出コネクタ部の電圧・電流試験)

腕時計型脈波モニタリング機器の USB 端子 (外部露出端子) の電圧と電流を測定し、基準値以下であることを評価する。

目的 端子が皮膚に接触しても感電による不安全にならないか確認する。

試験方法 機器を通常動作 (脈波記録動作) にして、以下の表の各端子間の電圧と電流を測定し記録する。
(脈波記録動作時では、USB各端子はGNDレベルが望ましい)

結果 オープン・ショートともに、電圧は測定限界以下 (0.000V)、電流も測定限界以下 (0.000A) であり、端子が皮膚に接触しても感電による不安全状態にならないことを確認した。

ブロック	サンプル	PIN	オープン	ショート	判定
コネクタ	12	CN1-CN2	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN1-CN3	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN1-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN2-CN3	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN2-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN3-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
コネクタ	18	CN1-CN2	E=0V I=0A		○
		CN1-CN3	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN1-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN2-CN3	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN2-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○
		CN3-CN4	E=0V I=0A	E=0V I=0A	○

4.6.4 機械的傷害試験

目的 指や毛が挟み込まれて不安全にならないか確認する。

試験方法

1. 手指の挟み込みを想定した試験
 - ・試験対象部に割箸を挿入する。
 - ・この時 割箸が一番きつく挟み込まれるよう本数を調節する。
2. 毛髪の巻き込みを想定した試験
 - ・試験対象部に糸の束を垂らす。
 - ・糸の束は、市販されている木綿糸一かせの先端を切り落としたものを使用する。

結果:

項目	箇所	試験結果	判定
手挟み込み	バンド	挟んでもすぐ抜ける	○
	尾錠	//	○
毛挟み込み	バンド	挟んでもすぐ抜ける	○
	尾錠	//	○

4.6.5 視力障害試験

腕時計型脈波モニタリング機器の脈波センサーで使用する LED の照射強度を計算し、LED の安全規格 (EN62471) の範囲内であるか評価する。

LED の安全規格: EN62471

参考値: Blue light small source 0.01[W·m⁻²]未満 10[mW·m⁻²]未満

Green は 1/2 の 5[mW·m⁻²]未満 ?

腕時計型脈波モニタリング機器で使用する LED : KPTD-1608-ZGC-G

Green max 1300(mcd) at IF = 20mA

(光度)[cd] = (光束)[lm] ÷ 2 [sr] …… 平面放射 から
1.3 × 180 = 234[lm] となり

また Green の 1[W] = 683 [lm] であり、1 [lx] = 1 [lm·m⁻²] なので、
1 [lx] = 1.464 [mW·m⁻²]

ゆえに 1300[mcd](234[lm]) の放射発散度[mW·m⁻²]は
234 [lm] / 683 [lm] × 1.464 [mW·m⁻²] = 0.54[mW·m⁻²] となり

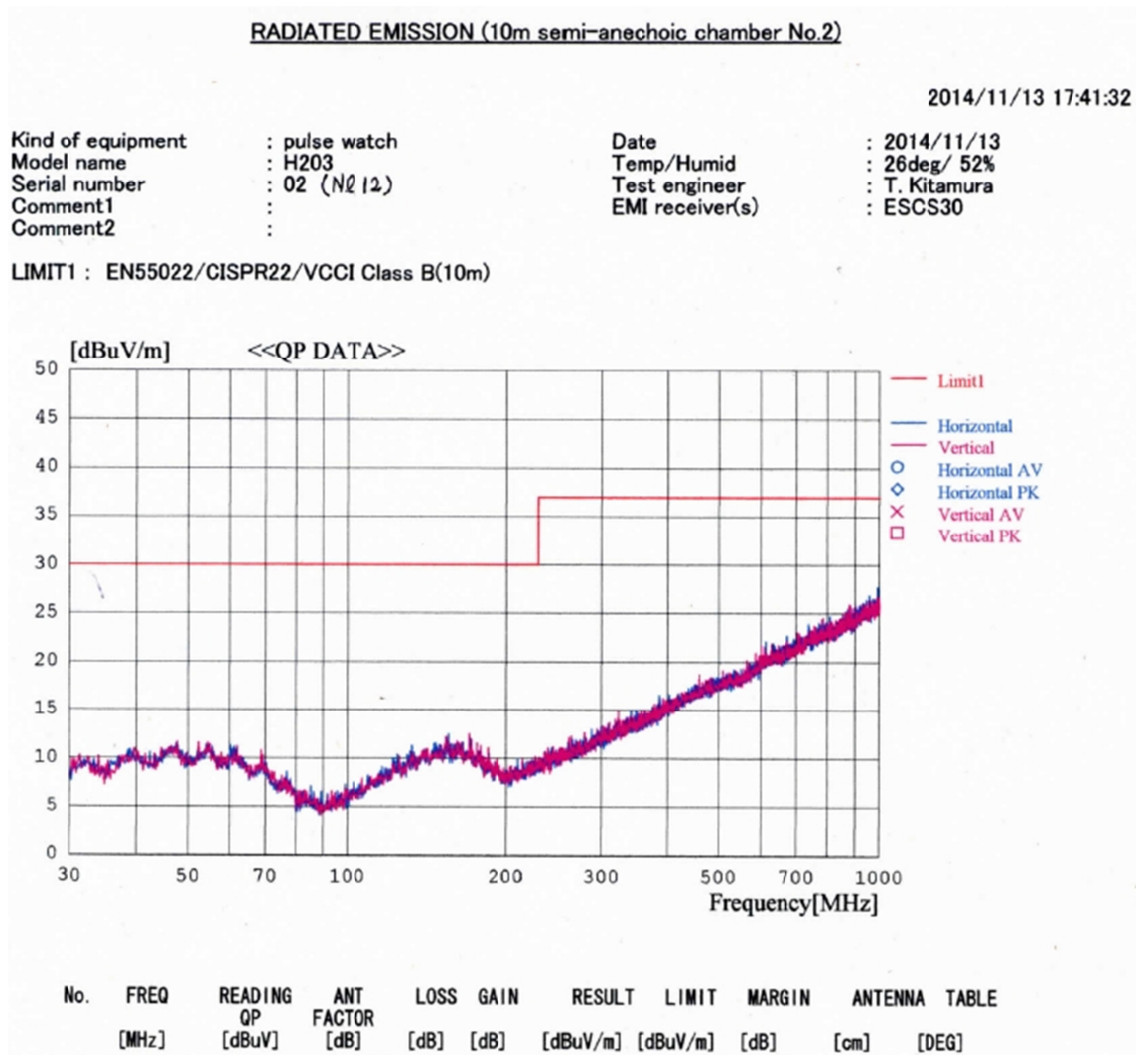
安全規格 0.01[W·m⁻²] > 0.0054[W·m⁻²] であるため 充分安全である。

4.6.6 放射電磁界試験

腕時計型脈波モニタリング機器から放射される電磁波強度を測定し、医療機器電磁界放射強度規格(CISPR22:VCCI)の範囲内であるか評価する。

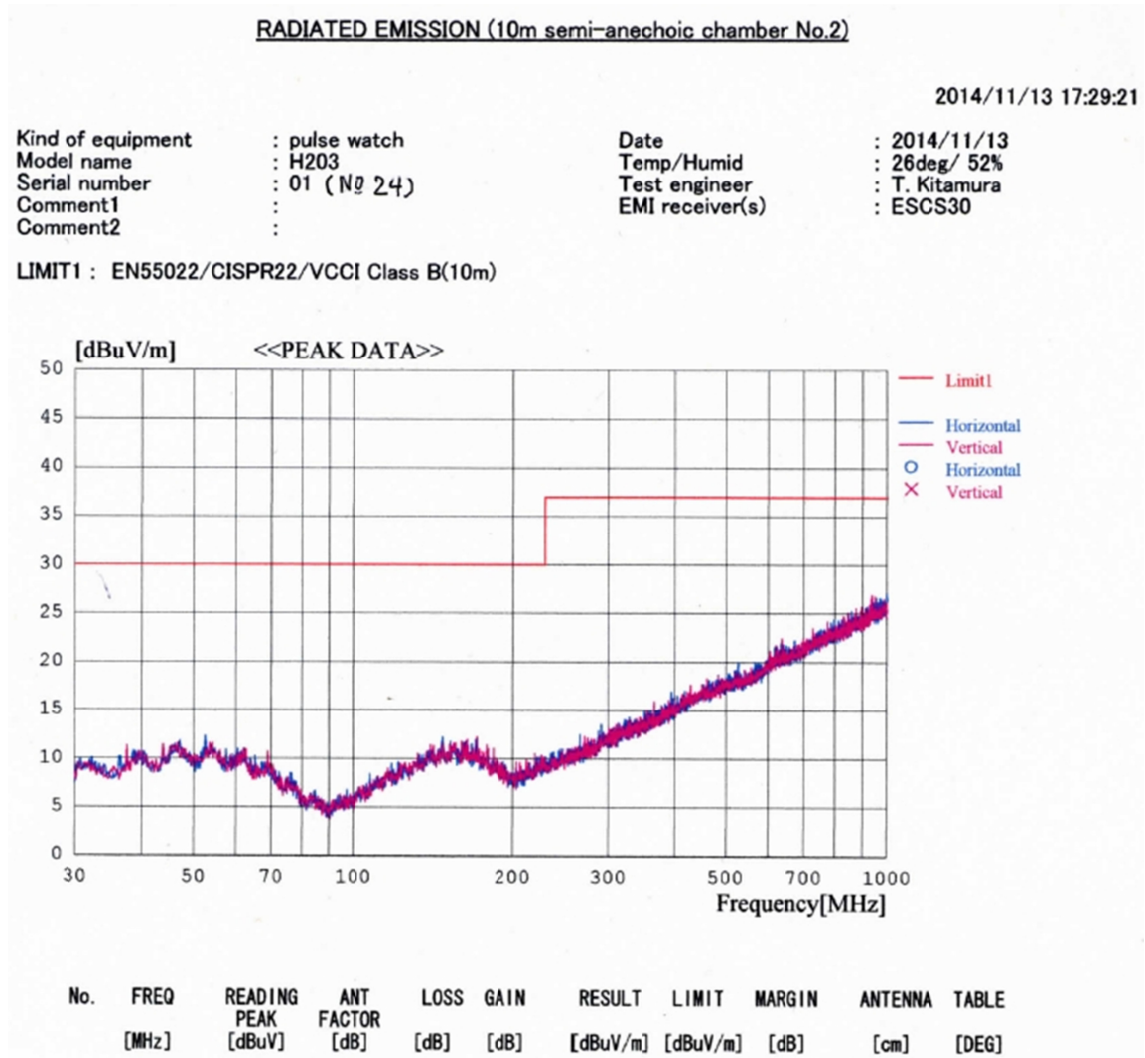
機器 : 12

結果: 赤線の Limit 範囲内であり 合格



機器 :24

結果:赤線の Limt 範囲内であり 合格



心房細動に直結する心房期外収縮ショートランの連発数に関する研究

担当責任者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

研究要旨 心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。その結果、ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められた。そこで、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した（既往例：10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例：8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%）。また、これらの例では2年間で60-70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。8-10連発以上のPACショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

A. 研究目的

心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。AFの有病率は80才以上で8%と報告されているが、それらの多くは12誘導心電図で捉えられる慢性AFであり、発作性心房細動(PAF)やその前段階のショートランの有病率に関する詳細な報告はない。一方で、AFは脳梗塞を発症することが知られている。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。

B. 研究方法

1. PACショートランの頻度とAFとの対比

まず一般人の不整脈分布を検討するために、中高年齢での入院症例の24時間ホルター心電図を解析した。ただ当院は循環器疾患を主として扱う施設であるため、心疾患例、心不全例が入院しやすい。そこで、心疾患の合併が比較的少なく、ほぼ全例にホルター心電図検査を施行している診療科として、脳血管内科または代謝・高血圧内科を選び、そこに2004年1月から12月までに入院して検査を施行した、50才以上の連続569例（男：386例、女：183例、平均年齢 69.3 ± 9.1 才）を検討対象とした。このうち、一過性脳虚血発作(TIA)を含む脳梗塞の既往例は325例、非既往例は244例であった。年代別の不整脈出現状況を調べた後、脳梗塞既往別の不整脈の出現状況を検討した。さらにPAF/AFとPACショートランの出現数・出現率を比較し、PAF/AFの出現率に一致するPAC連発数を算出した。

なお洞不全症候群、度以上の房室ブロック、発作性上室性頻拍、心房頻拍、持続性心室頻拍等の不整脈、弁膜症、心筋症、心筋梗塞等の心疾患を含む例はあらかじめ対象から除外した。

2. PACショートラン例の予後

次に抗凝固薬の使用が徹底されていなかった2002年4月から2003年3月までに当センターでホルター心電図検査を施行した3915例中、50才以上で8連発以上のPACショートランの見つかった159例を対象として、その後約2年間のPAF/AFまたは脳梗塞の発症状況を検討した。

ホルター心電図はフクダ電子社製FM-300を用いて記録し、同社製SCM-6000を用いて解析した上で、全波形を目視で確認してアーチファクトを除外して心室期外収縮(PVC)数、PAC数、連発数を計測した。またQRS幅の広い心拍に関しては、それに先行するP波の有無、先行RR間隔、先行心拍との連結期と検討した上で、PVCであることが明白な心拍との波形比較等に基づいて、変行伝導とPVCとを鑑別した。1分未満で停止する上室性頻拍をPACショートラン、1分以上持続する頻拍をAFと定義した。

統計処理にはt検定、2検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1. 不整脈の出現状況

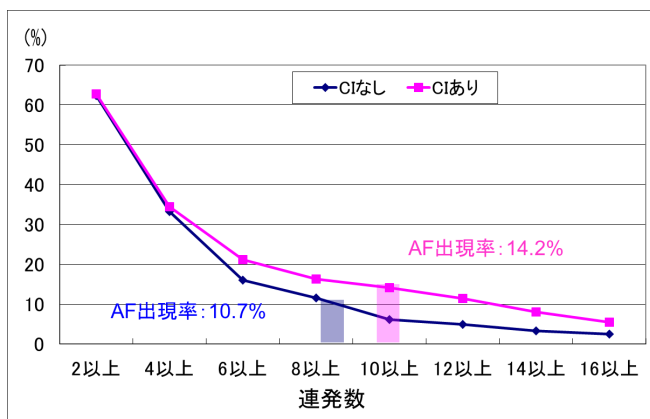
50才以上ではPACは全症例の99.5%に、PVCは88.2%に、PAF/AFは12.7%に認められた。PAC、PVCとも加齢に伴ってその数が増加する傾向が認められたが(PAC:50台81個,60台499個,70台894個,80台913個、PVC:50台626個,60台827個,70台638個,80台1257個)、有意差はなかった。

脳梗塞既往例と非既往例における不整脈出現数の対比では、両群間で総心拍数、PVC数、PAC数、PAC2連発数、PAC3連発数、PAF/AF出現率には差が認められなかったが、PAC4連発以上の数と最大連発数に有意差が認められた(4連発以上の数:既往群3.0個,非既往群1.8個、最大連発数:既往群7.9個,非既往群4.3

個)。

ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められたため、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した(既往例:10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例:8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%)(図1)。

図1 PACショートラン数とAF出現率との関係



注: CI=脳梗塞

また年代別のPAF/AF出現率とPACショートラン出現率との比較においても、8連発または10連発がPAF/AFの出現傾向に一致することが判明した。

2. PACショートラン例の予後

8連発以上のPACショートランがホルター心電図で認められた159例の平均観察期間は 430 ± 415 日であった。その多くはホルター心電図の記録以前に脳梗塞、またはAFを指摘されていたが、2年間の経過観察中に8連発以上のショートランを有していた159例中約60%が、また10連発以上のショートランを有していた112例中、約70%が脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

D. 考察

AFの有病率はフラミンガム研究で70才代で6%、80才代で8%と報告されている。しかしながらこの頻度は検診における12誘導心電図検査結果に基づいており、そのほとんどが慢性AFと思われる。これまでPAFの有病率やPACのショートランがどの程度の頻度で出現しているかは十分検討されていない。本研究ではホルター心電図を用いて、高齢者の種々の不整脈頻度と、PACショートラン例の予後を後ろ向きに検討した。

その結果、50才以上ではほぼ全例にPACが、約9割にPVCが認められ、年齢と共に増加する傾向が認められた。またAFの有病率も年齢と共に増加する傾向が認められた。一方、脳梗塞既往例では非既往例に比べて、4連発以上のPACショートラン出現数が有意に多く、かつ連発の持続数が多かった。

年代別のAFの有病率は10~15%であったが、この頻度は8~10連発のPACショートランの有病率とほぼ一致していた。そこでホルター心電図で8~10連発のPACショートランを有していた症例の予後を

前向きに検討したところ、その60~70%が2年以内に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

これは8~10連発以上のPACのショートランがAF発生または脳梗塞発症に関してAFとほぼ同等のリスクを有することを意味する。PAFは時間の経過と共に慢性AFに移行することが報告されている。加藤らの後ろ向き研究によると、PAFは年率5.5%で慢性AFに移行し、発症20年後にはわずか10.6%だけが洞調律を維持していた。また基礎心疾患のないものに比べ、心筋梗塞例や心筋症例は有意に慢性に移行していた。PACショートランにおいても同様に、より高度の不整脈であるPAF~AFへと移行することが考えられるが、PACショートランでは症状が出現しにくいために、PAF/AFの未病状態であるとも言える。

一方、脳梗塞はPAFとAF間でその発症頻度が変わらない(年間5~8%)ことがAFI試験やSPAF試験で報告されている。日本循環器学会のAF治療ガイドラインにおいても、非弁膜症性AFで高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心不全、脳梗塞の既往のあるhigh risk例では、PAFまたはAFの如何に関わらず、抗凝固薬が必要とされている。本研究は後ろ向き研究であることが限界ともいえるが、今後前向き研究で同様の結果が示されるならば、ホルター心電図で10(8)連発以上のPACのショートランが認められる場合は、PAF/AFと同等のリスクとみなされて、抗血栓療法が開始されるようになるかもしれない。

E. 結論

ホルター心電図上、8連発または10連発以上のPACショートランの有病率はPAF/AFの有病率と一致していた。これらの例では2年間で60-70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。10連発以上のショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsushashi 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 Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Dec;7(6):112-8
2. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Kamakura S**, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014 ;104:183-93.
3. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts a

diverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart. 2014 ;100:1165-72.

4. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiol. 2014;172:519-22.
5. Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, **Kamakura S**, Shimizu W. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. Circ J. 2014;78(1):71-7.

2. 学会発表

1. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Electrocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome. HRS2014; San Francisco, USA 2014.
2. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.
3. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada syndrome: should we implant an ICD for elderly patients? 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）

塞栓源不明脳梗塞患者における168時間連続心電図記録器を用いた
発作性心房細動検出の有用性に関する研究

担当責任者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管部門長
宮崎 雄一 国立循環器病研究センター 脳血管内科医師

塞栓源不明の脳梗塞(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)に対する塞栓源検索の一つとして、発作性心房細動の有無を確認する事は非常に重要である。しかし、通常の24時間ホルター心電図では発作性心房細動の検出率が十分に高いとはいえない。本研究は、新規に開発した168時間の連続記録ができる非侵襲的心電図記録器を用いたESUS患者に対する発作性心房細動検出の有用性について評価することを目的とする。現在研究を開始し、症例の登録を進めているところである。

A. 研究目的

原因不明の脳梗塞は全脳梗塞の約4分の1を占めるとされ、その多くは塞栓性機序が示唆されるが塞栓源が不明の脳梗塞(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)と考えられている。主要な塞栓リスク因子の一つとして心房細動が挙げられるが、発作性心房細動は検出が必ずしも容易ではなく、ESUS患者に対して一般的に施行される24時間ホルター心電図では、発作性心房細動を過小検出している可能性がある。

既出研究によると、虚血性脳卒中発作後の心電図モニタリング時間が長いほど心房細動の検出率が高くなる事が示されている。我々は国内企業(パラマ・テック社)と共同で、168時間の連続記録が可能な非侵襲的心電図記録器(EV-201、胸部ベルト式、下図<http://www.parama-tech.com/products/products_12.html>)を開発した。本研究の目的はこの機器をESUS患者に用いて、発作性心房細動検出の頻度や有用性を従来機器と比較検討する事である。



B. 研究方法

脳梗塞の診断で入院し最終的にESUSと診断された患者を対象とし、168時間連続心電図記録器(EV-201)を装着する。発作性心房細動の検出率を評価し、既報告と比較する。また、本記録器にて初めて心房細動が同定された患者の基礎情報について調査し、特徴を明らかにする。平成27年度は当施設単施設で前向き観察研究を開始し、平成28年度には多施設共同前向き観察研究を企図する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年度厚生労働省告示第255号、平成20年7月31日全部改正)、およびヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して実施される。被験者の人権擁護のため、得られたいかなる個人情報についても秘密が遵守されることを保証する。登録データは厳重に保護される。臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにしない。

C. 研究結果

現在までに7例が登録され、平均年齢は72.9±10.8歳、女性5例、CHADS2スコアの平均値は3.29±0.95だった。168時間連続心電図検査前の抗血栓療法として、4例が抗血小板薬、2例がワルファリンを選択されていた。本記録器装着時間の中央値は168時間ちょうどで、ノイズ率は中央値15%であった。発作性心房細動細動が検出されたのは1例14.3%であり、最初の発作が確認されたのは検査開始から149時間経過後であった。有害事象は接触皮膚炎が1例であった。発作性心房細動が確認された1例は、抗血栓療法が抗血小板薬から非ビタミンK拮抗型経口抗凝固薬に変更された。

D. 考察

現時点においては少数例での検討ではあるが、ESUS患者に168時間連続心電図記録検査を施行する事により、発作性心房細動が検出された。検出率は14%で、これはESUS患者における7日以上的心電図モニタリングでは15%で心房細動が検出されたとするメタ解析の結果(Dussault C et al.; Circ Arrhythm Electrophysiol.2015 Epub.)とほぼ一致した。また、発作性心房細動を検出する事により、より適切な抗血栓療法が選択される可能性が示された。

E. 結論

長時間心電図記録器により、ESUS患者において通常の24時間ホルター心電図では検出できなかった発作性心房細動を検出できる可能性がある。それにより、より適切な抗血栓療法を選択できる可能性が示された。今後も100例の目標症例数を目指して症例登録を進める。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

- 論文発表
- 宮崎雄一:【血栓症治療ガイドラインup-to-date】脳 欧州血管外科学会ガイドライン 頸動脈狭窄に対する外科的治療 適応と技法。血栓と循環 2014;22:46-51
- 宮崎雄一、豊田一則:ワルファリンとNOACs内服中の緊急中和手段。Mebio 2015;32:61-65
- Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. Lancet Neurol 2014;13: 823-833
- Okata T, Toyoda K, Okamoto A, Miyata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. PLoS One. 2014;9:e113641.
- Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:799-804
- Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke 2014;9:1045-1051
- Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Hypertens Res 2014;37:463-466

- Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al: Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF Study. Int J Stroke 2015 Jan 12 [Epub ahead of print]
- Toyoda K: Is anticoagulant therapy unnecessary for lower-risk Japanese patients with atrial fibrillation? : Lessons from the SAMURAI-NVAF and BAT Studies. Circ J 2015;79:307-309
- (書籍)豊田一則、編:脳梗塞診療読本。中外医学社 2014

2. 学会発表

- Toyoda K. Ethnic difference in the risk and benefit of anticoagulants between Caucasian and Asian patients. 23th European Stroke Conference 2014/5月 Niece, France
- Toyoda K. Bleedings are different in Asia: what are the consequences? 12th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy 2014/10月 Mannheim, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
特になし
- 実用新案登録
特になし
- その他
特になし

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

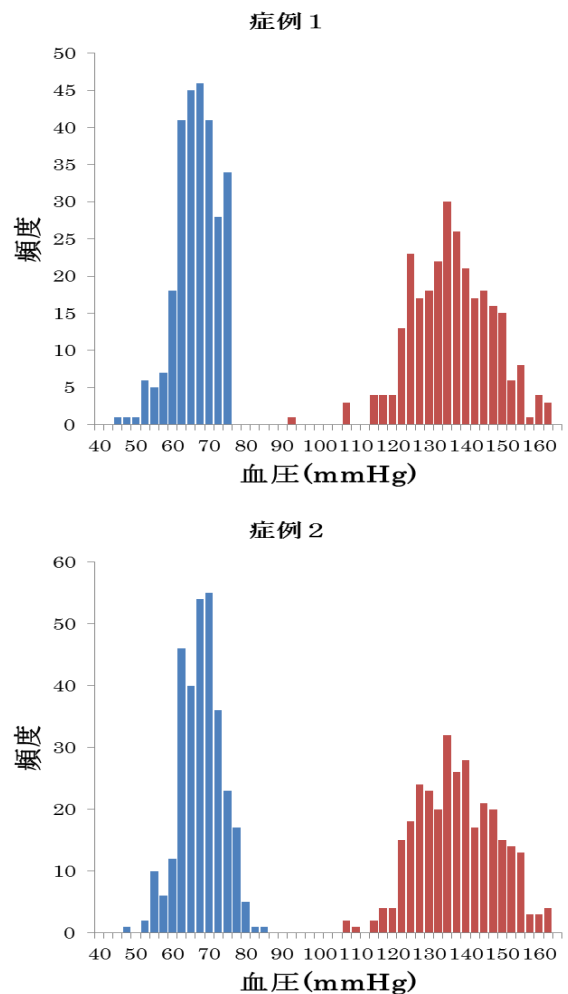
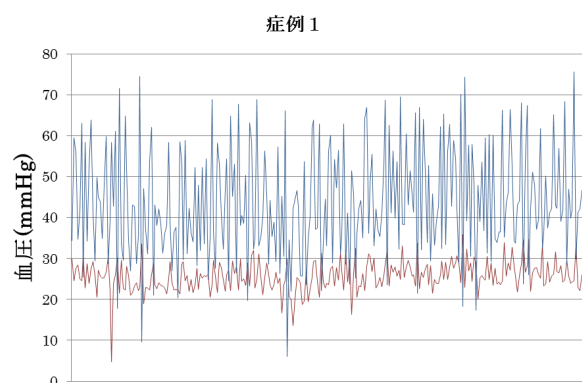


図 1 : 2 症例における収縮期血圧と拡張期血圧のヒストグラム

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。



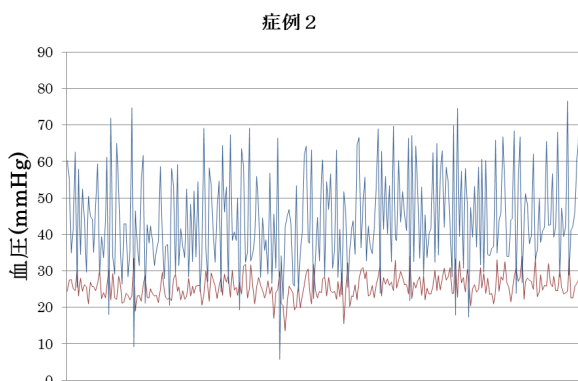


図2：2症例における前拍平均圧を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

・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。

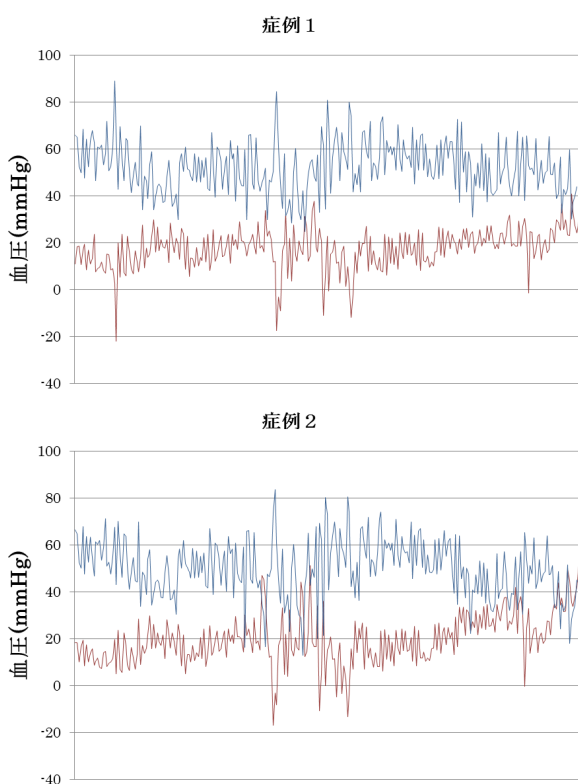


図3：2症例における前拍平均圧（簡易法）を閾値とした際の収縮期圧（赤）と拡張期圧（青）のマーヅン

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

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

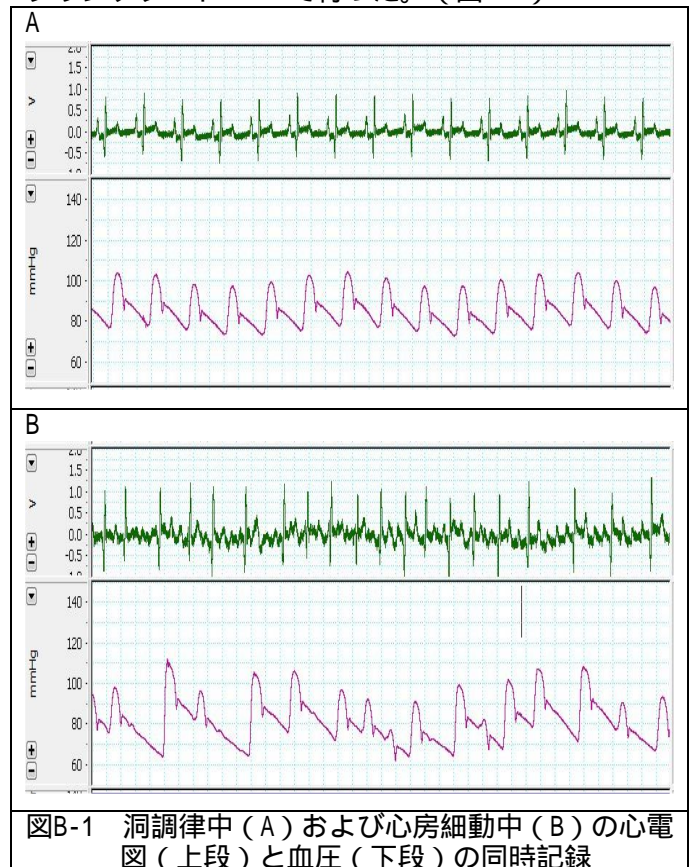
心房細動は臨床でよく遭遇する不整脈だが、2次的に生じる心原性脳塞栓症は大きな梗塞となることが多く、重篤な機能障害につながる。脳梗塞を予防するには、早期に心房細動を診断し、適切な抗凝固療法を行うことが重要である。慢性心房細動は検診で見見可能であるが、発作性心房細動は自覚症状を感じないことも多く、診断が困難なことも多い。安価で簡便な方法により、在宅で発作性心房細動を見つけ出すことができれば、医療に大きく貢献する。

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)



図B-1 洞調律中(A)および心房細動中(B)の心電図(上段)と血圧(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。

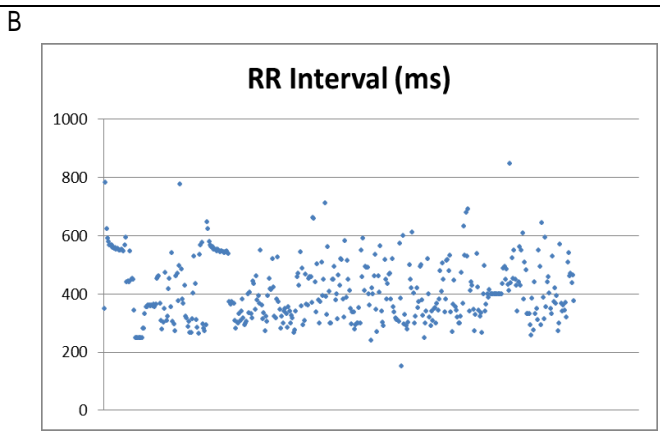
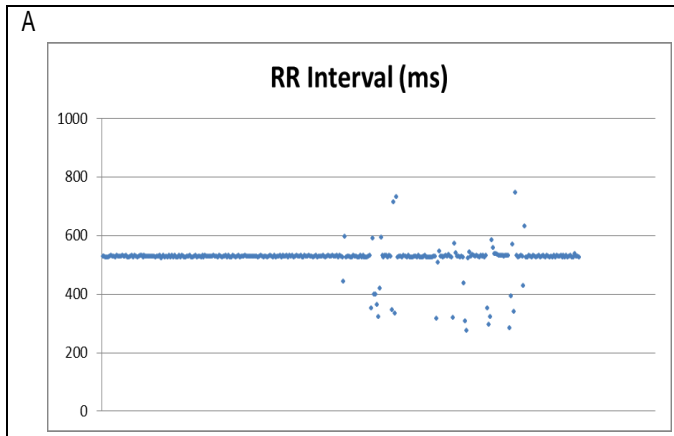
（倫理面への配慮）

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。

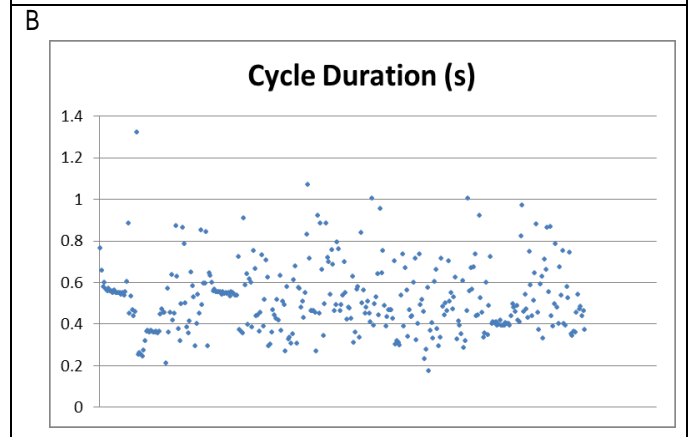
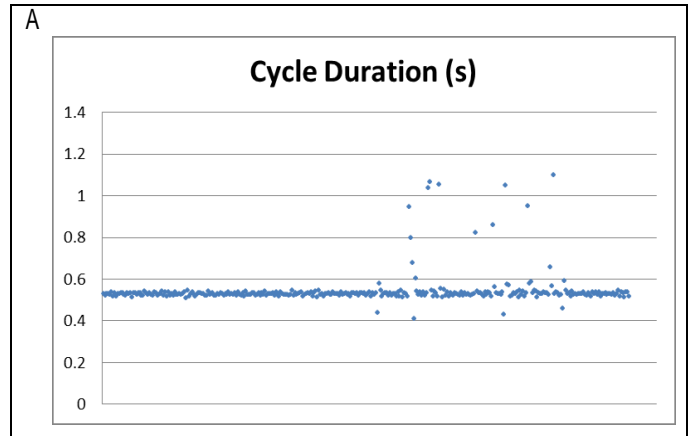
C. 研究結果

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。

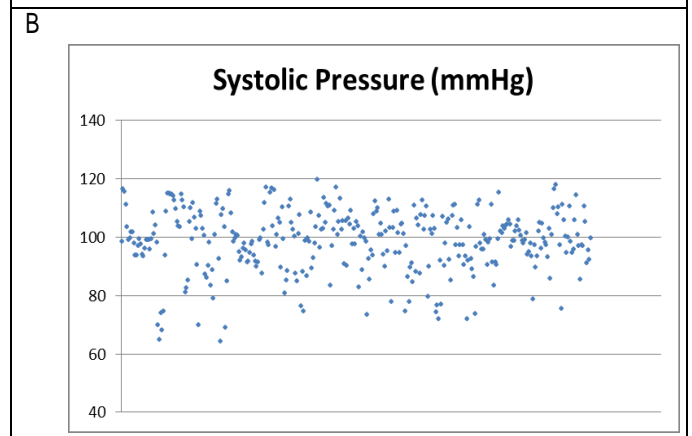
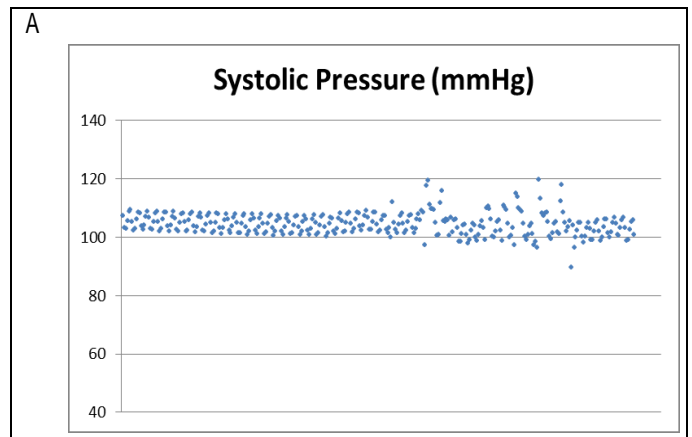
各計測値の変動は、洞調律中に比べ心房細動中に大きかった。変動の大きさを比較するために、各計測値のヒストグラムを、電図心周期長（図C-6）、血圧波周期長（図C-7）、収縮期血圧（図C-8）、拡張期血圧（図C-9）、脈圧（図C-10）に示す。



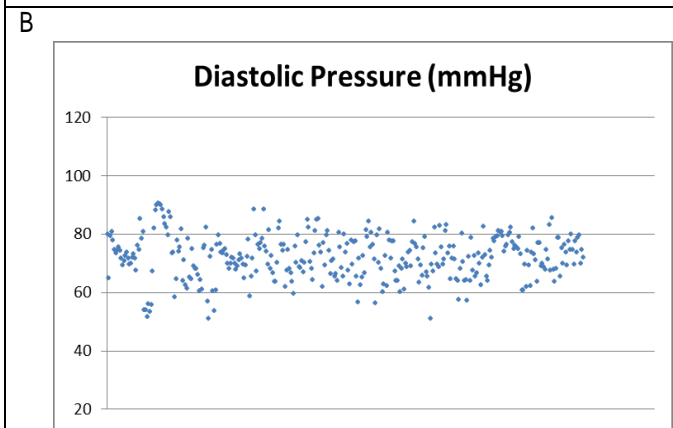
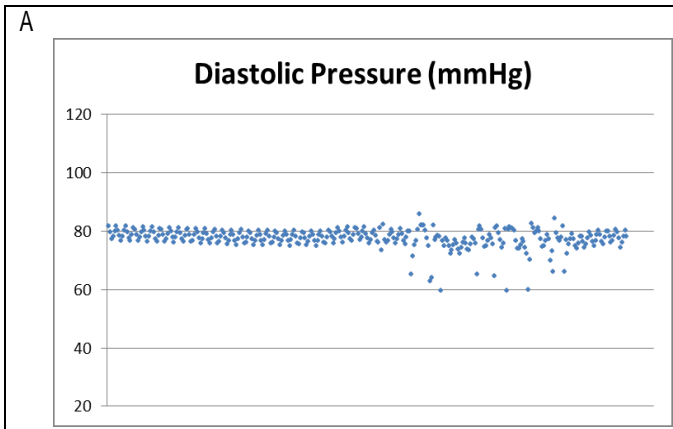
図C-1 洞調律中（A）および心房細動中（B）の心電図心周期長



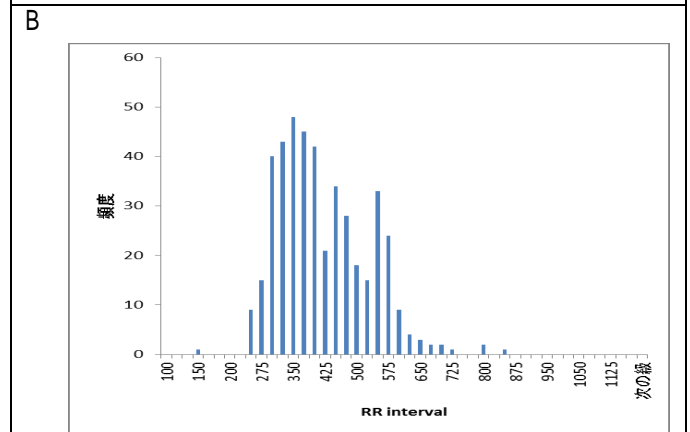
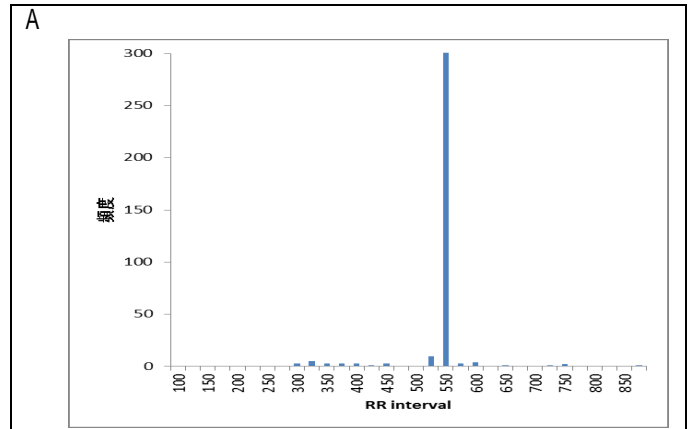
図C-2 洞調律中（A）および心房細動中（B）の血圧波周期長



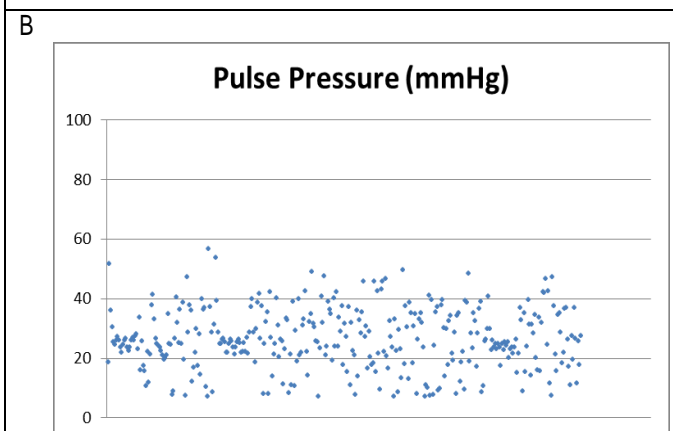
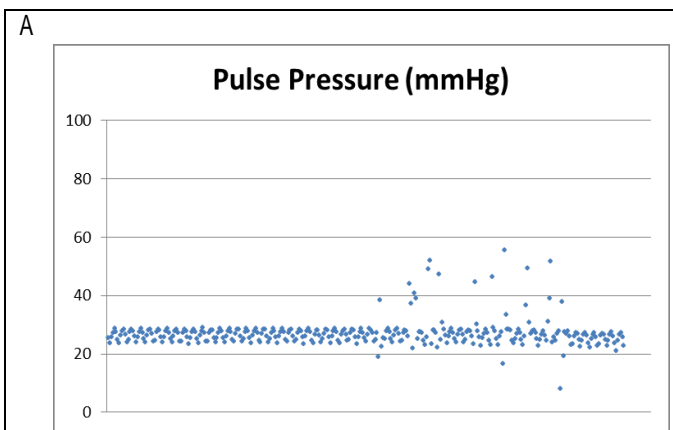
図C-3 洞調律中（A）および心房細動中（B）の収縮期血圧



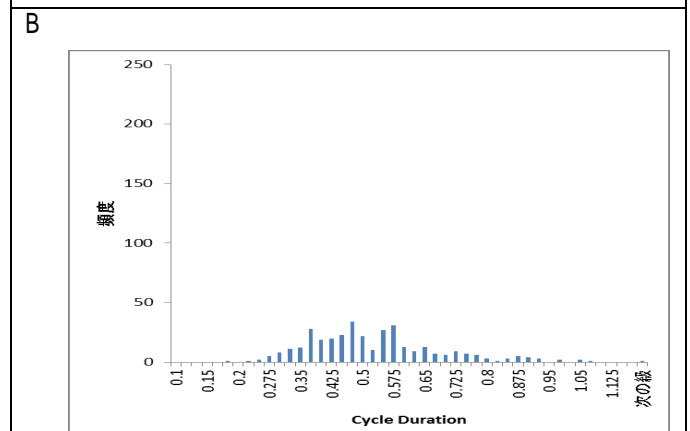
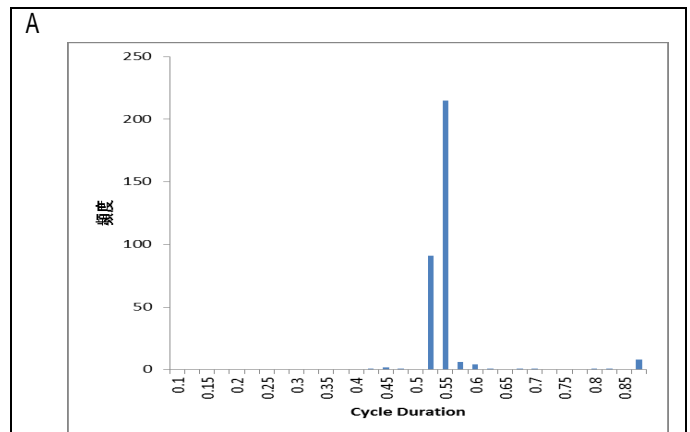
図C-4 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の拡張期血圧



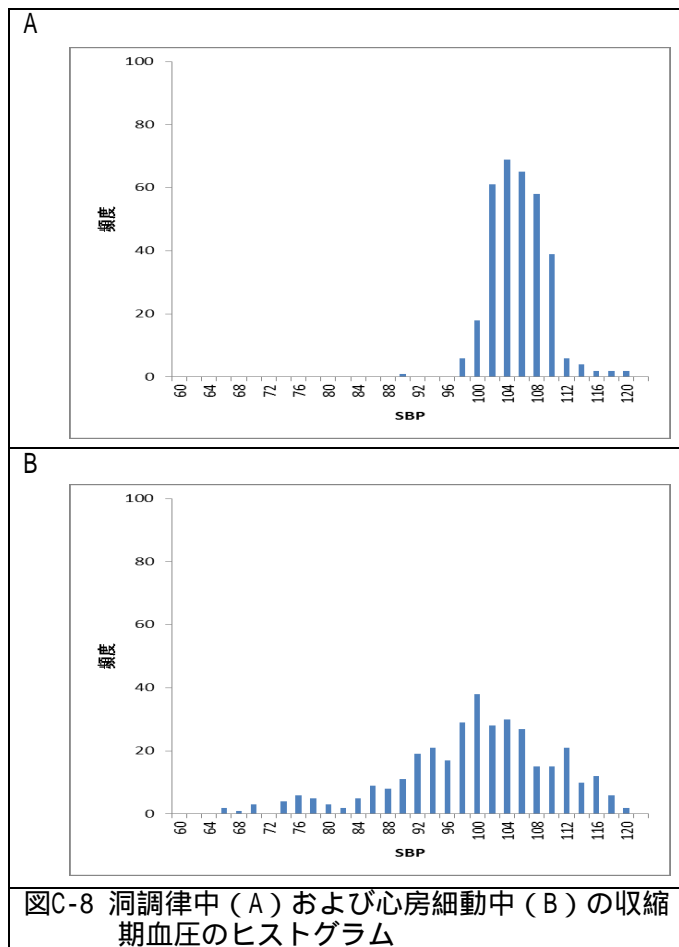
図C-6 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の心電図心周期長のヒストグラム



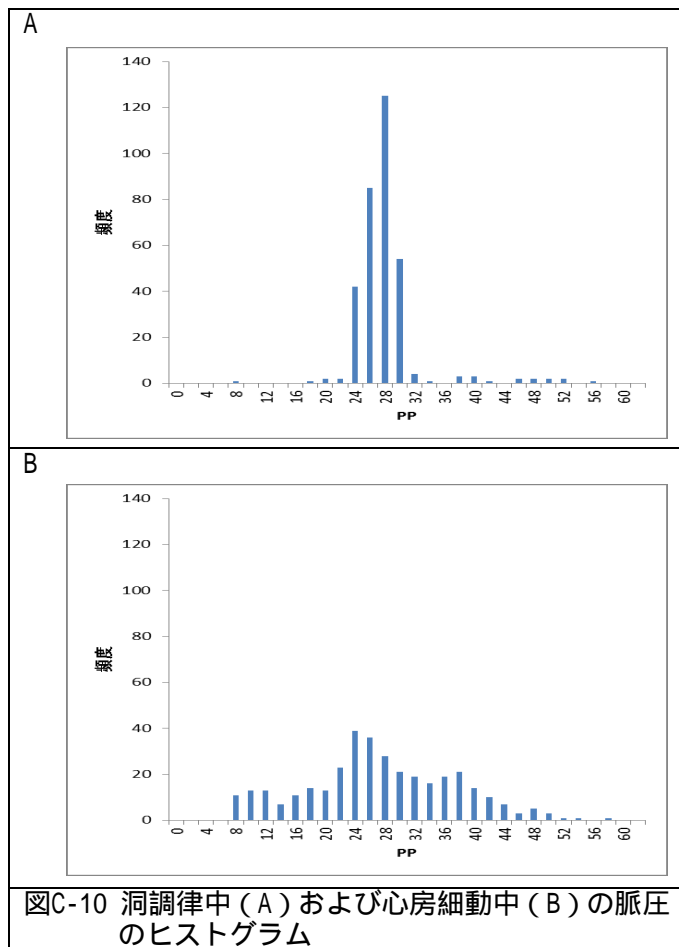
図C-5 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の脈圧



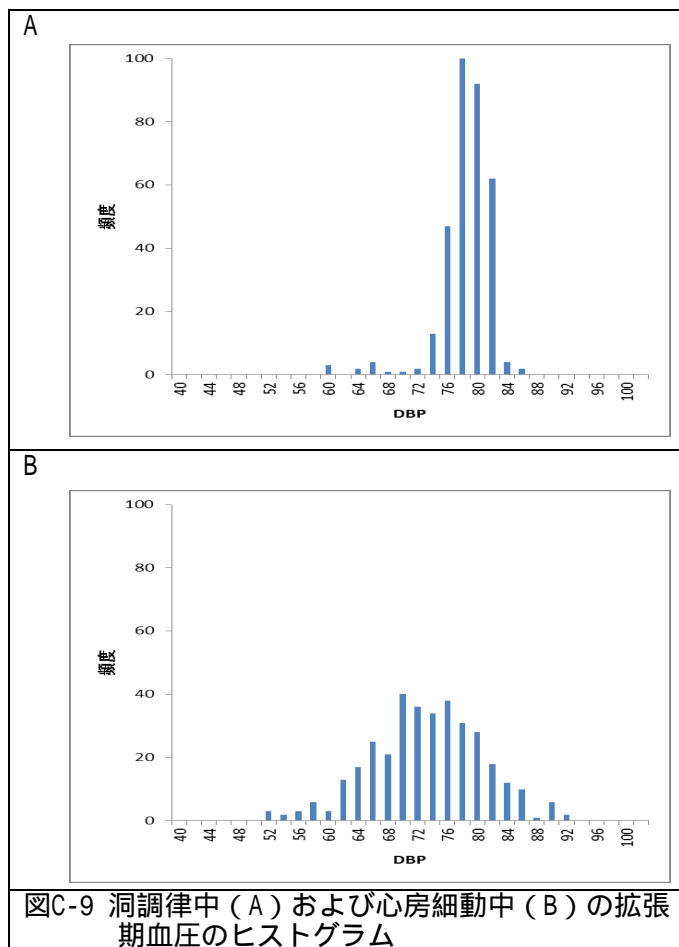
図C-7 洞調律中 (A) および心房細動中 (B) の血圧波周期長のヒストグラム



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。

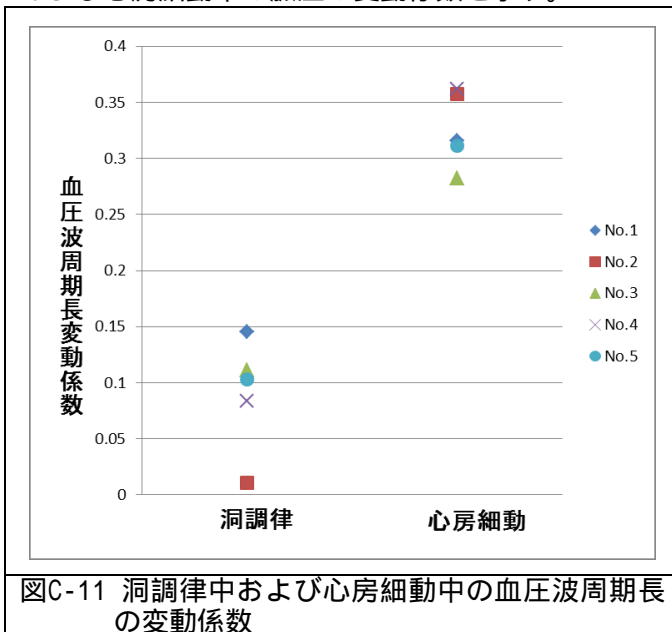
収縮期血圧の平均値は、洞調律中： 122.3 ± 19.2 mmHg、心房細動中： 118.5 ± 21.7 mmHgであった。収縮期血圧の標準偏差は、洞調律中： 3.71 ± 0.38 mmHg、心房細動中： 10.32 ± 1.32 mmHgであった。収縮期血圧の変動係数は、洞調律中： 0.027 ± 0.015 、心房細動中： 0.089 ± 0.018 であった。収縮期血圧の尖度は、洞調律中： 1.71 ± 1.54 、心房細動中： 0.35 ± 0.50 であった。収縮期血圧の歪度は、洞調律中： 0.404 ± 0.435 、心房細動中： 0.065 ± 0.599 であった。

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

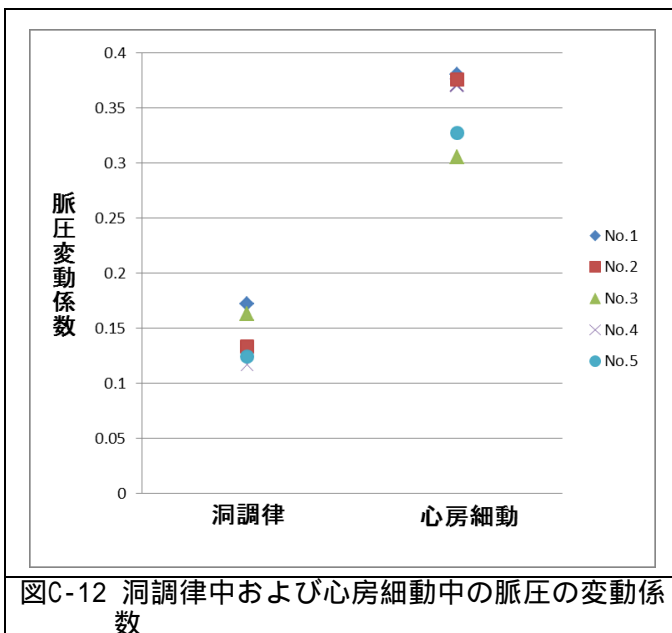
の変動係数は、洞調律中： 0.038 ± 0.012 、心房細動中： 0.104 ± 0.017 であった。拡張期血圧の尖度は、洞調律中： 4.90 ± 3.63 、心房細動中： -0.11 ± 0.13 であった。拡張期血圧の歪度は、洞調律中： -0.184 ± 1.317 、心房細動中： 0.102 ± 0.248 であった。

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

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

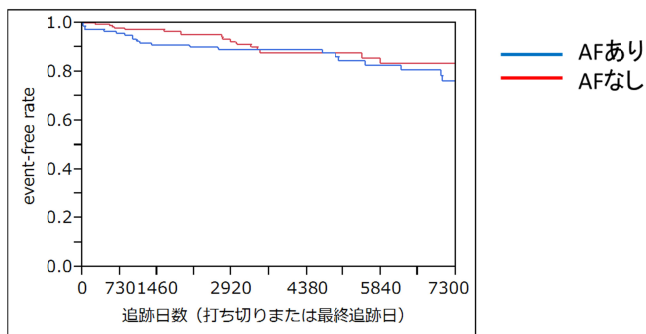
本研究ではHCM患者における心房細動合併の実態と血栓塞栓症の発症の関係を解明することを目的とする。

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、心房細動の発症予測因子、脳塞栓症発症患者における未診断心房細動の割合、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係なく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、CHADS₂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 - 血栓塞栓症の一次予防を目指して - 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 見つけるコツ 「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。心房細動発生のハイ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

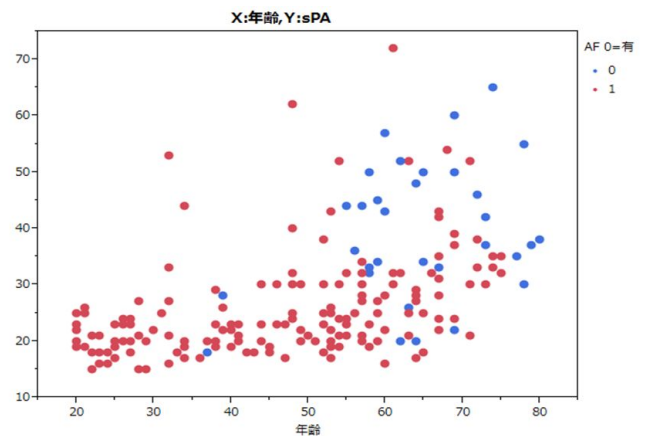
2001年から2011年の10年間に成人心房中隔欠損症にてカテーテル検査を行った206例について、心房細動の有無、臨床背景、心臓超音波の指標、カテーテル検査の指標を調査し、心房細動の有無と各パラメーターの関連について検討した。

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. Kaneyama¹, T. Noda¹, I. Nakajima¹, 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ヶ月間の中で最大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

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）

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 ± 11 歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は 63 ± 12 kg であった。962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr ≥ 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 ± 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(≥ 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 ± 8 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、体重が軽く(57 ± 8 vs. 65 ± 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 ≥ 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 ≥ 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 ± 11 歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は 63 ± 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 ± 0.22 mg/dl、eCCr は 71 ± 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 ≥ 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 ± 6 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、女性が多く(55 vs. 26%: $p < 0.0001$)、低体重(53 ± 10 vs. 65 ± 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 ≥ 50 ml/min、A group)、平均観察期間 306 ± 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(≥ 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 ± 8 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、体重が軽く(57 ± 8 vs. 65 ± 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 ± 5 vs. 80 ± 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 ± 0.18 vs. 0.83 ± 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、CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-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CHADS₂スコアやCHA₂DS₂-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 Kikyo-tani, 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

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(blanking 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-Meier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(blanking 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。

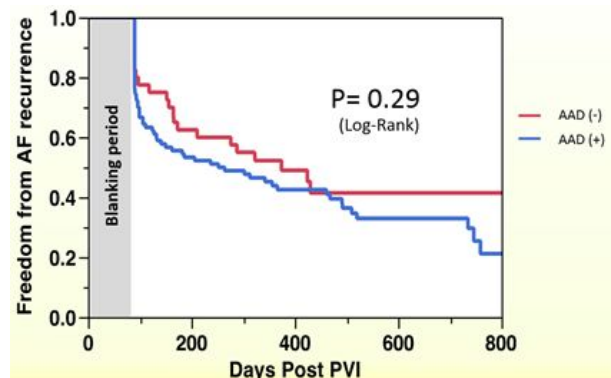
C. 研究結果

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/m², P=0.03)。Kaplan-Meier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

- 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

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。

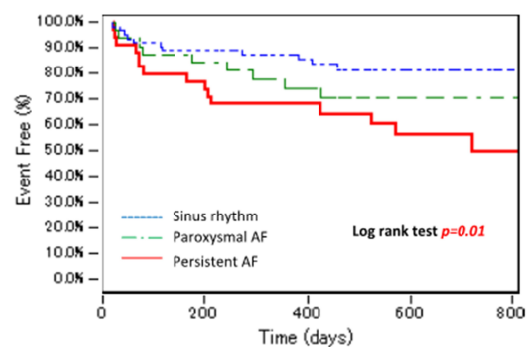
B．研究方法

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気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

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、臨床上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

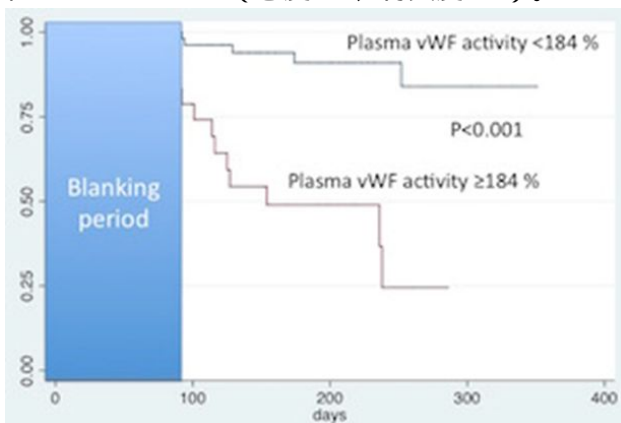
心房細動アブレーション後の新規再発予測因子の探索。

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

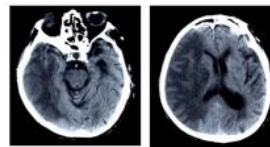
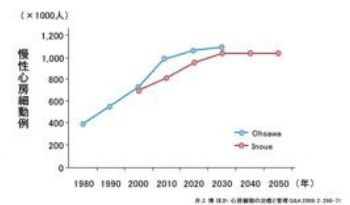


図 2: 我が国の心房細動患者数とその将来予測



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、心房の電氣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。

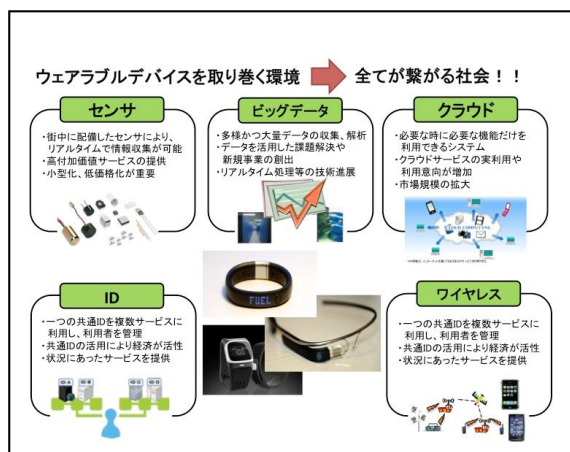
B. 研究方法

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

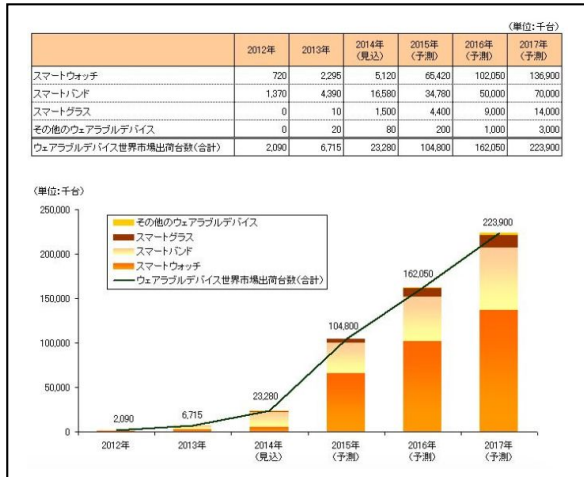
ウェアラブルデバイスの世界市場の概況としては、2013 年のウェアラブルデバイスのグローバル市場規模は、メーカー出荷台数ベースで 671 万 5000 台、分野別ではスマートバンド 439 万台、時計型デバイス 229 万 5000 台であり、スマートバンドがグローバル市場を牽引している。また、2014 年のグローバル市場において時計型デバイスは 512 万台、スマートバンド 165 万台、メガネ型デバイスで 150 万台を見込んでいる。そして、2015 年にはアップルウォッチが登場すると言われているため、スマートウォッチの市場が急拡大すると予測されている。しかし、アップルウォッチが価格も含め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、一般健常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。



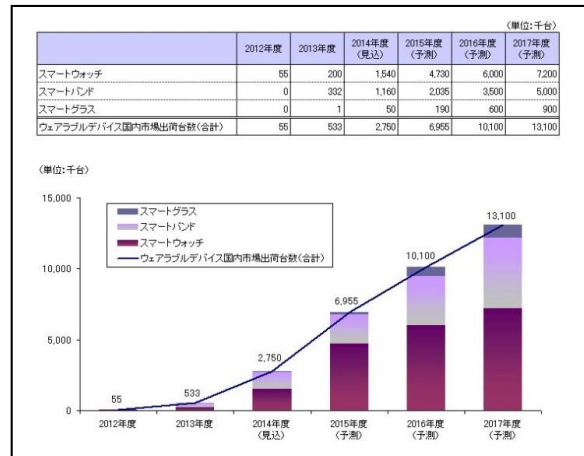
ウェアラブルデバイスのグローバル市場規模の推移と予測 (ウェアラブルデバイス市場に関する調査結果 2014 : 矢野経済研究所)

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。

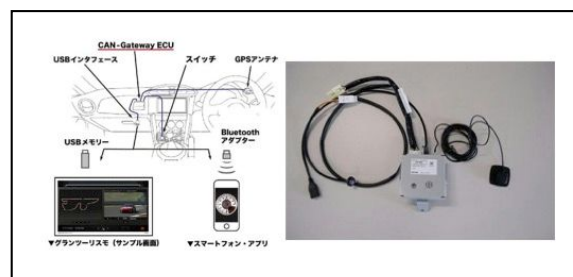


ウェアラブルデバイスの国内市場規模の推移と予測 (ウェアラブルデバイス市場に関する調査結果 2014 : 矢野経済研究所)

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Android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な一方、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-GatewayECU」というシステムを開発している。



「CAN-GatewayECU」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PULSESENSE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。



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。



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。こちらも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、工場内作業に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。

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。



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）

機能	Nike+Fuelband	UP by Jawbone	Fitbit one	Fitbit zip
価格（税込み）	日本未発表（US\$149）	13,800円	9,980円	5,480円
活動量計	○	○	○	○
歩数計	○	○	○	○
睡眠時間計測	×	×	○	×
睡眠管理	×	○	○	×
食事管理	×	○	○	○
時計	○	×	○	○
iOS対応	○	○	○	○
Android対応	×	○	△今後対応	△今後対応
データリンク方式	USB/Bluetooth 都度同期	3.5mmイヤホンジャック	Bluetooth4.0 自動同期	Bluetooth4.0 自動同期
バッテリー	充電式（4日程度）	充電式（10日程度）	充電式（5～7日程度）	ボタン電池（4～6ヶ月）
防水	生活防水	防水設計（シャワー程度）	生活防水	防水
重量	27.5g（5M/L）	19.23g（5M/L）	8g（本体のみ）	8g（本体のみ）
色	1色（固定カラー有り）	4色	2色	4色
本体ディスプレイ	○ Alpha numeric	×	○ LED	○ LED
タイプ	ブレスレット型	ブレスレット型	クリップ型（睡眠モニター用 リストバンド付属）	クリップ型
他社アプリ連携	Facebook, Twitter	Facebook, Twitter	Facebook, Twitter	Facebook, Twitter

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浸襲で安全であり、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

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 国立循環器病研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した 時期	国内・ 外の別
Ventricular tachyarrhythmia in cardiac sarcoidosis.	Kengo Kusano, Kazuhiro Satomi, Hidekazu Okamatsu, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Koji Miyamoto, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shinichiro Morimoto, Shiro Kamakura	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
Treatment Target for Diabetes Mellitus in Patients with Acute Myocardial Infarction.	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	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会 Plenary session	2014	国内
The Long-term Prognostic Impact and Safety of Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Patients with Non-ischemic/Ischemic Cardiomyopathy	Tsuyoshi Yagyu, Yasuhide Asaumi, Hiroyuki Takahama, Teruo Noguchi, Noritoshi Nagaya, Toshihisa Anzai, Kengo Kusano, Masaharu Ishihara, Masafumi Kitakaza, Hisao Ogawa, Kenji Kangawa Satoshi Yasuda	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会 Plenary session	2014	国内
Mechanism and Significance of Early Repolarization in Early Repolarization Syndrome and Brugada Syndrome.	Hiro Kawata, Hiroshi Morita Tsukasa Kamakura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Satoshi Nagase, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Ito, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム,	2014	国内

High resolution magnetocardiography as a novel noninvasive tool to distinguish between benign and malignant early repolarization pattern.	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.	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
Regulatory mechanisms of post-infarction inflammation and left ventricular remodeling.	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.	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
Impact of Deteriorating Renal Function on Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients Using Novel Oral Anticoagulants , Comparing with General Population.	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	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
Working Conditions for Female Cardiologists: Radiation Exposure and Support during Pregnancy ~Current Status in the US and Problems in Japan	Yuko Inoue, Takeshi Aiba, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Hisao Ogawa, Satoshi Yasuda	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
The Strategy to Treat Functional Mitral Regurgitation Accompanying Acute Decompensated Heart Failure.	Takahiro Ohara, Yuko Wada, Akira Funada, Yasuo Sugano, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Kengo Kusano, Masaharu Ishihara, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Toshihisa Anzai	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム	2014	国内
Long-term variations of response to cardiac resynchronization therapy and lethal ventricular arrhythmia.	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.	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	2014	国内

Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation Patients at Low Risk for Stroke	Kengo Kusano, Koji Miyamoto, Kohei Ishibashi, Ikutaro Nakajima, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会 コントロールバシー	2014	国内
Efficacy and Safety of Two Doses of Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Preserved Renal Function	宮本康二、相庭武司、有廣昇司、小久保喜弘、廣瀬紗也子、中島育太郎、石橋耕平、岡村英夫、野田崇、豊田一則、長束一行、宮本恵宏、石原正治、安斉俊久、安田聡、小川久雄、鎌倉史郎、清水渉、草野研吾	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会	2014 年	国内
Impact of Deteriorating Renal Function on Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients using Novel Oral Anticoagulants, Comparing with General Population	宮本康二、相庭武司、有廣昇司、小久保喜弘、廣瀬紗也子、中島育太郎、石橋耕平、岡村英夫、野田崇、豊田一則、長束一行、宮本恵宏、石原正治、安斉俊久、安田聡、小川久雄、鎌倉史郎、清水渉、草野研吾	第 78 回日本循環器学会総会・学術大会	2014 年	国内
Histological distribution of the autonomic nerve fibers around the ostia of the pulmonary veins in humans.	Taka-aki Matsuyama, Shin Inoue, Shiro Kamakura, Kengo Kusano, Hatsue Ishibashi-Ueda	9th Tawara-Ashoff Symposium,	2014	国内
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	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	第 62 回日本心臓病学会学術集会	2014	国内
末期心不全における他主食協働緩和ケアチームの役割。	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	第 62 回日本心臓病学会学術集会	2014	国内
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	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	第 62 回日本心臓病学会学術集会	2014	国内
再血行再建例における臨床経過の検討	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	第 62 回日本心臓病学会学術集会	2014	国内
Clinical impact of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation.	Takahi Noda, Kengo Kusano, Ikutaro Nakajima, Toshihisa Anzai, Masaharu Ishihara, Saoshi Yasuda, Masafumi Kitakaze, Hisao Ogawa	第 18 回日本心不全学会学術集会	2014	国内
Clinical picture of 134 cases of cardia sarcoidosis: A multi-Institutional study.	Shinichiro Morimoto, Hiroyuki Tsutsui, Masafumi Kitakaze, Kengo Kusano, Yoshikazu Yazaki, Akihiko Tsuchida, Fumio Terasaki, Yoshio Ishida, Takatomo Nakajima, Mitsuki Isobe.	第 18 回日本心不全学会学術集会	2014	国内

Nationwide registry of heart failure with preserved ejection fraction- J ASPER study.	Toshihisa Anzai, Toshiyuki Nagai, Yasuo Sugano, Takahiro Ohara, Hideaki Kanzaki, Yasuhide Asaumi, Teruo Noguchi, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa.	第 18 回日本心不全学会学術集会	2014	国内
Usefulness of Antiarrhythmic Drugs during Blanking Period in Patients with Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation.	Hirose S, Kusano K, et al.	JCS 2014	2014	国内
Diagnostic issues in cardiac sarcoidosis: Role of echocardiography and clinical relevance of guidelines.	Kengo Kusano	Echo Seoul and Cardiac Imaging 2014	2014	海外
Treatment issues in cardiac sarcoidosis: Steroid of ICD - Are they really helpful?=.	Kengo Kusano	Echo Seoul and Cardiac Imaging 2014	2014	海外
Electrocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome.	KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, Kamakura S, et al.	HRS2014	2014/5/7-5/10	国外
Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome.	KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, Kamakura S, et al.	ESC2014	2014/8/30-9/2	国外
Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada syndrome: should we implant an ICD for elderly patients?	KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, Kamakura S, et al.	ESC2014	2014/8/30-9/2	国外
How to submit your works - Various precaution you should have in mind before submission - 口頭	杉町 勝	第 53 回日本生体医工学会大会	2014 Jun	国内
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モデリングの予防改善作用 口頭	李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝	第 53 回日本生体医工学会大会	2014 Jun	国内
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 口頭	川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝	第 53 回日本生体医工学会大会	2014 Jun	国内
ラットにおける迷走神経慢性電気刺激方法 口頭	鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝	第 53 回日本生体医工学会大会	2014 Jun	国内

肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 口頭	上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李梅花、川田 徹、杉町 勝	第 53 回日本生体医工学会大会	2014 Jun	国内
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？ 口頭	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	第 35 回日本循環制御医学会総会	2014 Jul	国内
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 口頭	李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝	第 35 回日本循環制御医学会総会	2014 Jul	国内
迷走神経刺激による心不全ラットの渴き抑制作用 口頭	鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝	第 35 回日本循環制御医学会総会	2014 Jul	国内
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 口頭	清水 秀二、川田 徹、杉町 勝	第 35 回日本循環制御医学会総会	2014 Jul	国内
Treatment effects of chronic vagal nerve stimulation on Dynamic and static characteristics of the arterial baroreflex. 口頭	Kawada T, Li M, Shimizu S, Sugimachi M.	36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	2014 Aug	国外
Recent topics of pharmacological vagal activation therapy. 口頭	Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M.	36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	2014 Aug	国外
Nonlinear identification of the total baroreflex arc. ポスター	Moslehpour M, Kawada T, Sugimachi M, Mukkamala R.	36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	2014 Aug	国外
Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device.	Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M.	ESC Congress 2014	2014 Aug-Sep	国外
Homogeneous LV conduction sequence on MCG predicts an excellent long-term prognosis in narrow QRS patients after cardiac resynchronization therapy. ポスター	Nakashima T, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Ogawa H, Yasuda S, Kusano K, Sugimachi M.	ESC Congress 2014	2014 Aug	国外

Partial pulmonary circulatory assist from inferior vena cava to pulmonary artery improves haemodynamics in the failed Fontan circulation due to high pulmonary vascular resistance. ポスター	Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M.	ESC Congress 2014	2014 Sep	国外
Heterogeneous repolarization on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. ポスター	Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M.	ESC Congress 2014	2014 Sep	国外
Magnetocardiographic analysis of ventricular repolarization in hypertrophic cardiomyopathy: the role of heterogeneous repolarization on the occurrence of lethal ventricular tachyarrhythmias. ポスター	Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M.	ESC Congress 2014	2014 Sep	国外
Relationship between Deteriorating Renal Function and Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients using Novel Oral Anticoagulants	宮本康二、相庭武司、石橋耕平、岡村英夫、野田崇、鎌倉史郎、草野研吾	European Society of Cardiology 2014	2014 Sep	国外
Static characteristics of the aortic baroreflex following blockade of unmyelinated baroreceptor activity with resiniferatoxin. 口頭	Turner MJ, Kawada T, Sugimachi M.	ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014	2014 Sep	国内
Application of acupuncture to circulatory regulation using engineering approach. 口頭	Kawada T, Sugimachi M.	ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014	2014 Sep	国内
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 口頭	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	第 107 回近畿生理学 談話会	2014 Oct	国内
Dynamic carotid baroreflex characteristics are unaffected by the electrical stimulation of aortic baroreceptors. 口頭	Turner MJ, Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M.	第 107 回近畿生理学 談話会	2014 Oct	国内
Peripheral 7-nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. ポスター	Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M.	American Heart Association Scientific Sessions 2014	2014 Nov	国外

Fragmentation assessed by magnetocardiography but not electrocardiogram can predict future cardiac events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. ポスター	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.	American Heart Association Scientific Sessions 2014	2014 Nov	国外
Fragmented QRS activity representing inhomogeneous left ventricular conduction on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with LBBB and left ventricular dysfunction. ポスター	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.	American Heart Association Scientific Sessions 2014	2014 Nov	国外
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 口頭	川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝	第 50 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会	2014 Dec	国内
Clinical Significance of Whole Exome Analysis using Next Generation Sequencing in the Genotype-negative Long-QT Syndrome (ポスター)	Aiba T , Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Shigemizu D, Satake W, Toda T, Kusano KF, Kamakura S, Yasuda S, Sekine A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ogawa H, Shimizu W	AHA 2014 米国シカゴ	2014 年 11 月	国外
高齢化社会における抗凝固療法の役割～実臨床から見た安全な NOAC の使い方～ (口頭)	相庭武司	日本循環器学会 東海北陸地方会 ランチョンセミナー 名古屋	2014 年 10 月	国内
実臨床からみた新規経口抗凝固薬 (NOAC) の安全な使い方とは？ - 国循デ - タベ - スからの検討 - (口頭)	相庭武司	第 44 回日本心臓間作動物質学会 シンポジウム 1 高松	2015 年 2 月	国内
心房細動の最近の話題 ～ 遺伝子診断から NOAC まで～ (口頭)	相庭武司	日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) 第 32 回 東海北陸地方会 ランチョンセミナー 福井	2014 年 10 月	国内
VT ストームに対する静注抗不整脈薬 (口頭)	相庭武司	日本蘇生学会第 33 回大会 シンポジウム 4 浜松	2014 年 12 月	国内
Arrhythmogenic Substrates in Heart Failure with Dyssynchronous Contraction and its Restoration by CRT	Aiba T	7th Asia Pacific Heart Rhythm Society インド・ニューデリー	2014 年 10 月	国外

Atrial fibrillation originating from the high atrial septum (口頭発表)	和田 暢、平田明生、岡田真人、檜垣彰典、柏瀬一路、上田恭敬	第 29 回日本不整脈学会学術大会	2014 年 7 月 1 日	国内
国立循環器病研究センターにおける食事業の取組について(口頭発表)	長谷川周平	第 21 回日本未病システム学会	2014 年 11 月	国内

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Okamatsu H, Ohara T, Kanzaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Kamakura S, Shimizu W, Satomi K.	Circ J.2014.Epub	2014	国外
Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction.	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.	Circ J.2014.78:1475-1480	2014	国外
Catheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular accidents: Initial experiences in Japan.	Kijima Y, Akagi T, Nakagawa K, Taniguchi M, Ueoka A, Deguchi K, Toh N, Oe H, Kusano K, Sano S, Ito H. 2014	Cardiovascular intervention and therapeutics.2014 ;29:11-17	2014	国外
Catecholamine support at the initiation of epoprostenol therapy in pulmonary arterial hypertension.	Akagi S, Ogawa A, Miyaji K, Kusano K, Ito H, Matsubara H.	Annals of the American Thoracic Society. 2014;11:719-727	2014	国外
Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: Combination of depolarization and repolarization abnormalities.	Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T	J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2131-2138	2014	国外
Reduction of myocardial inflammation with steroid is not necessarily associated with improvement in left ventricular function in patients with cardiac sarcoidosis.	Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Kaji M, Shinya T, Kanazawa S, Ito H.	Int J Cardiol 2014; 176: 522-525	2014	国外

Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization.	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.	Circ AE 2014 online	2014	国外
Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction.	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.	Am J Cardiol 2014;114:1789-1793	2014	国外
Non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 tesla in a patient undergoing elective percutaneous coronary intervention.	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.	Circ J 2014 in press	2014	国外
Decreased myocardial dendritic cells is associated with impaired reparative fibrosis and development of cardiac rupture after myocardial infarction in humans.	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.	JAHA 2014;3:e000839	2014	国外
Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest.	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.	Circ J. 2014	2014	国外
Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation.	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.	Heart Rhythm 2014 Epub	2014	国外
Outcomes in Patients With High-Degree Atrioventricular Block as the Initial Manifestation of Cardiac Sarcoidosis.	Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Ito H.	Am J Cardiol 2014 Epub	2014	国外

手術前後の抗凝固薬の使い方	石橋耕平、草野研吾	「心房細動トータル マネージメント」 73-74 頁, 文光堂,	2014	国内
なぜ新規抗凝固薬では出血性合併症 が少ないか	廣瀬紗也子、草野研吾	「心房細動トータル マネージメント」 47-48 頁, 文光堂,	2014	国内
高齢者・腎不全患者における抗凝固を どうする。	草野研吾	「心房細動トータル マネージメント」 65-70 頁, 文光堂	2014	国内
上室性頻拍・心房粗動。	草野研吾	今日の治療指針 2015 版。386-388 頁, 医学書院	2014	国内
5.Question and Answer (2)新規抗凝 固薬の注意点や用量設定について。	宮本康二、草野研吾	ファーマナビゲータ ー, 頁, メディカルレ ビュー社	2014	国内
心室頻拍を合併しやすい肥大型心筋 症の特徴と対策	草野研吾	心臓 46; 2-3	2014	国内
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	草野研吾	心電図 33 (3); 449-457	2014	国内
QT 延長症候群、QT 短縮症候群と Torsade de pointes	金山純二、草野研吾	月刊レジデント 3: 91-100	2014	国内
心拍コントロールのトレンド	草野研吾	Osaka Heart Club 37; 12-13	2014	国内
NOAC 適正使用をいかに実践すべき か? 発売からのアピキサバンの使用 経験から考える	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	日経メディカル 555; 79-82	2014	国内
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-	奥村謙、Cappato R、清水渉、高 月誠司、草野研吾	メディカルトリビュ ーン 3 月号, 42-44	2014	国内
心房細動の抗凝固療法	上島彩子、草野研吾	Medicina 51; 1723-1727	2014	国内
NOAC (Novel Oral Anticoagulant) 時代の脳卒中の予防・治療	松浦秀夫、棚橋紀夫、草野研吾	臨床高血圧	2014	国内
Short-coupled variant of torsade de pointes の 1 例	草野研吾	心臓	2014	国内
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	岡村英夫、草野研吾	日本内科学雑誌 10; 387-392	2014	国内
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」	草野研吾	Thrombosis Scope 8; 7-8,	2014	国内
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	草野研吾、峰隆直、井上啓司、高 木雅彦、宮本康二	Pharma Medica 32; 53-59	2014	国内

抗凝固療法に伴う頭蓋内出血	矢坂正弘、草野研吾、北島勲、平野照之、詠田眞治	Cardio-coagulation 1 (3), 6-14	2014	国内
妊娠と不整脈	草野研吾 心臓 46; 1431-1435, 2014		2014	国内
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	和田揚、草野研吾	医学と薬学 71, 2057-2063	2014	国内
Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization.	Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsunashi 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.	Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:1122-9	2014年12月	国外
Inhibition of N-type Ca ²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure.	Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Kamakura S, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K.	Cardiovasc Res. 2014;104:183-93.	2014年10月	国外
Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis.	Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, Kamakura S, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M.	Heart. 2014 ;100:1165-72.	2014年8月	国外
Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome.	Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T.	Int J Cardiol. 2014;172:519-22.	2014年3月	国外
Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay.	Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W.	Circ J. 2014;78(1):71-7.	2014年1月	国外
Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits.	Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Turner MJ, Shishido T, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M.	Auton Neurosci.	2015年1月	国外

Acute effects of arterial baroreflex on sympathetic nerve activity and plasma norepinephrine concentration.	Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Sata Y, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M.	Auton Neurosci.	2014 年 12 月	国外
Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis.	Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M.	Heart Vessels.	in press	国内
Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits.	Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Yamazaki T, Sugimachi M, Sano S.	Life Sci.	2014 年 10 月	国外
Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure.	Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M.	Eur J Heart Fail.	2014 年 10 月	国外
Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs.	Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S, Sugiura S.	Prog Biophys Mol Biol.	2014 Jul	国外
Sustained reduction in blood pressure from electrical activation of the baroreflex is mediated via the central pathway of unmyelinated baroreceptors.	Turner MJ, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M.	Life Sci.	2014 Jun	国外
A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities.	Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M.	Heart Vessels	in press	国内
Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats.	Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M.	J Appl Physiol.	2014 May	国外
Targeting of High Peak Respiratory Exchange Ratio Is Safe and Enhances the Prognostic Power of Peak Oxygen Uptake for Heart Failure Patients.	Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, Arakawa T, Noguchi T, Sugimachi M, Goto Y.	Circ J.	2014 年 9 月	国内
Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve.	Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M.	Circ J.	2014 年 7 月	国内
Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans.	Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M.	Front Physiol.	2014 年 7 月	国外

Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. .	Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M; J-Land Investigators.	<i>Adv Ther.</i> 2014 Apr;31(4):426-39	2014年 4月	国内
Remodeling of the sarcomeric cytoskeleton in cardiac ventricular myocytes during heart failure and after cardiac resynchronization therapy.	Lichter JG, Carruth E, Mitchell C, Barth AS, Aiba T, Kass DA, Tomaselli GF, Bridge JH, Sachse FB.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2014 Jul;72:186-95.	2014年 7月	国外
A mutation causing brugada syndrome identifies a mechanism for altered autonomic and oxidant regulation of cardiac sodium currents.	Aiba T, Farinelli F, Kosteki G, Hesketh GG, Edwards D, Biswas S, Tung L, Tomaselli GF.	<i>Circulation Cardiovasc Genet.</i> 2014 Jun;7(3):249-56.	2014年 6月	国外
Novel Calmodulin (CALM2) Mutations Associated with Congenital Arrhythmia Susceptibility.	Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käab S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, George AL.	<i>Circulation Cardiovasc Genet.</i> 2014 Jun 10	2014年 6月	国外
A novel cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) mutation in an athlete with aborted sudden cardiac death: a case of adult-onset catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Arakawa J, Hamabe A, Aiba T, Nagai T, Yoshida M, Touya T, Ishigami N, Hisadome H, Katsushika S, Tabata H, Miyamoto Y, Shimizu W.	<i>Heart and Vessels.</i> 2014 Aug 5.	2014年 8月	国外
Risk Stratification in Patients With Brugada Syndrome Without Previous Cardiac Arrest	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.	<i>Circ J.</i> 2014 Nov 26.	2014年 11月	国外
Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.	Okamatsu H, Ohara T, Kanzaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Kamakura S, Shimizu W, Satomi K.	<i>Circ J.</i> 2014 Nov 28	2014年 11月	国外

Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	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	<i>Heart Rhythm.</i> 2014 Dec 10	2014 年 12 月	国外
Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation.	Feng N, Huke S, Zhu G, Tocchetti CG, Shi S, Aiba T, Kaludercic N, Hoover DB, Beck SE, Mankowski JL, Tomaselli GF, Bers DM, Kass DA, Paolocci N.	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2015 Feb 10	2015 年 2 月	国外
Clinical Impact of Mapping Strategies for Treatment of Ventricular Tachycardias in Patients with Structural Heart Disease.	Makimoto H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Kusano K, Shimizu W, Satomi K.	<i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2015 Jan 31.	2015 年 1 月	国外
Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene.	Bando S, Soeki T, Matsuura T, Niki T, Ise T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Aiba T, Shimizu W, Sata M.	<i>Heart and Vessels.</i> 2014 Jul;29(4):554-9	2014 年 7 月	国外
Efficacy and Safety of Novel Anticoagulant Dabigatran in Clinical Practice for Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation.	宮本康二、相庭武司、中島育太郎、山田優子、岡村英夫、野田崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田聡、小川久雄、鎌倉史郎、清水渉	<i>Journal of arrhythmia.</i> 2014; 30:58-64	2014 年	国外
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	和田 暢、草野研吾	医学と薬学 Vol.71 No.11	2014 年 11 月	国内
均てん化と事業創出を展望した国循の食事業の現況	赤川 英毅、巽 英介、長谷川 周平、妙中 義之	循環器病研究の進歩. 34 ,16-20,2013.	2013 年	国内